

【文章编号】1006-6233(2020)11-1911-04

脑卒中患者血浆 Hcy MMP-9 和 ApoE 水平与头颅 SWI 影像学特征的相关性

杜宇平, 陈 阳

(联勤保障部队第 904 医院神经内科, 江苏 无锡 214000)

【摘要】目的:探讨脑卒中患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和载脂蛋白(ApoE)水平与头颅磁敏感加权成像(SWI)影像学特征的相关性。**方法:**选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月份本院收治的脑卒中患者 96 例为观察组,另选取同期健康人员 44 例作为对照组,行头颅 SWI 影像检测与血清 Hcy、MMP-9 和 ApoE 的表达水平检测,比较两组梗死灶数量与 Hcy、MMP-9 和 ApoE 水平等相关情况。**结果:**SWI-MRI 检查结果,SWI 序列敏感度显著高于 DWI、T1WI、T2WI 序列($P < 0.05$);观察组患者血清 Hcy、ApoE 与 MMP-9 表达水平均显著高于对照组($P < 0.05$);大梗死灶患者血清 Hcy、ApoE 与 MMP-9 表达水平均显著高于中梗死灶与小梗死灶患者($P < 0.05$);观察组患者血清 Hcy、MMP-9、ApoE 表达水平与脑卒中病灶数量、病灶体积、脑皮质病灶数量呈正相关性($P < 0.05$),ApoE 表达水平与深部白质病灶数量呈正相关性($P < 0.05$);logistics 回归分析显示,血浆 Hcy、MMP-9、ApoE 水平与 SWI 影像学诊断结果具有显著相关性($P < 0.05$)。**结论:**Hcy、MMP-9、ApoE 表达水平与 SWI 影像学结果中脑卒中病灶数量、病灶体积、皮质层病灶呈正相关性,ApoE 表达水平与白质层病灶呈正相关性,Hcy、MMP-9、ApoE 表达水平对脑卒中病情发展的独立危险因素。

【关键词】 脑卒中; 同型半胱氨酸; 血清基质金属蛋白酶-9; 载脂蛋白; 头颅磁敏感加权成像

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.11.034

Correlation of Plasma Hcy, MMP-9 and ApoE Levels with Brain SWI Imaging Features in Patients with Stroke

DU Yuping, CHEN Yang

(904 Hospital of Joint Logistics Support Force, Jiangsu Wuxi 214000, China)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between plasma homocysteine (Hcy), serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and apolipoprotein (ApoE) levels and head susceptibility-weighted imaging (SWI) features in stroke patients. **Methods:** 96 stroke patients admitted to the hospital between January 2017 and January 2019 were selected as the observation group. Meanwhile, 44 healthy people were selected as the control group. Head SWI examination and plasma Hcy, MMP-9 and ApoE detection were performed. The number and location of bleeding displayed by head SWI images, Hcy, MMP-9 and ApoE levels were compared between the two groups. **Results:** The SWI-MRI examination results showed that the sensitivity of SWI sequence was significantly higher than that of DWI, T1WI and T2WI ($P < 0.05$). Plasma Hcy, ApoE and MMP-9 levels were significantly higher in observation group than control group ($P < 0.05$), and significantly higher in patients with large infarction than those with middle and small infarction ($P < 0.05$). In the observation group, plasma Hcy, MMP-9 and ApoE levels were positively correlated with the number and volume of stroke lesions and the number of cerebral cortical lesions ($P < 0.05$). The expression level of ApoE was positively correlated with the number of deep white matter lesions ($P < 0.05$). Logistics regression analysis showed that plasma Hcy, MMP-9 and ApoE levels were significantly correlated with the diagnostic results of SWI ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression levels of Hcy, MMP-9 and ApoE are positively correlated with the num-

ber and volume of stroke lesions and cortical lesions displayed by SWI. The expression level of ApoE is positively correlated with white matter lesions. Hcy, MMP-9 and ApoE levels are independent risk factors of stroke development.

【Key words】 Stroke; Homocysteine; Serum matrix metalloproteinase-9; Apolipoprotein; Head magnetic susceptibility weighted imaging

脑卒中可分为缺血性脑梗死与出血性脑卒中,是一种由多种诱因引起的患者脑组织局部血液供应不足或血管受损出血,造成脑组织坏死或软化的疾病^[1]。脑卒中的发病涉及多种细胞因子及化合物,包括同型半胱氨酸(Hcy)、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和载脂蛋白(ApoE)等,是一个复杂的生理过程^[2]。本研究旨在探讨脑卒中患者血浆Hcy、MMP-9和ApoE的表达水平,探讨三种血清标志物与头颅SWI影像学特征的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2017年1月至2019年1月份本院收治的脑卒中患者96例为观察组,选取同期需要行头颅SWI影像检测与血清Hcy、MMP-9和ApoE的表达水平检测的无心脑血管疾病的患者44例为对照组。观察组中男性64例,女性32例,年龄36~72岁,平均(59.31±9.38)岁,对照组中男性28例,女性16例,年龄38~73岁,平均(59.89±8.95)岁,两组一般资料无显著差异($P>0.05$)。观察组纳入标准:①符合脑卒中诊断标准^[3];②均为首次脑卒中患者;③发病时间明确且小于24h;④自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①有其他恶性肿瘤或未控制的感染病灶;②孕期或哺乳期妇女;③合并严重的肝肾功能疾病、血液系统疾病及自身免疫性疾病。对照组纳入标准:①身体健康,既往无心脑血管疾病病史;②年龄36~75岁;③对研究内容知情且自愿参与试验。排除标准:①孕期或哺乳期妇女;②精神异常或智力低下者。

1.2 方法

1.2.1 采血检测方法:两组研究对象于采血前空腹8~12h,采集外周血5mL,经2500rpm/min的速度低温离心10min,取上层血清,置于-80℃冰箱冷藏备用。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测脑卒中患者血清中Hcy、MMP-9表达水平,采用乳胶增强免疫比浊法检测脑卒中患者血清中ApoE的表达水平,所有试剂盒购自ThermoFisher公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 SWI检查方法:采用SWI-MRI扫描影像结果对两组研究对象进行诊断,选取美国GE公司的1.5T MRI仪进行检测,两组研究对象采用仰卧体位,头前脚

后进入;检测范围为:头部位于线圈中央;行三平面定位扫描,获得T1WI、T2WI、DWI和SWI图像检测参数为:轴位快速自旋回波T1重复时间TR/TE=195ms/4.7ms,快速恢复自旋回波T2重复时间TR/TE=6679ms/94ms,横轴位DWI重复时间TR/TE=5000ms/50ms, NEX=2次,矩阵为384×256,FOV为38cm×38cm~40cm×40cm,层间距为1.5mm,层厚为5mm, B值为600s/mm²。SWI序列参数3DT1-FFE, TR/TE=24ms/34ms,层厚为1.5mm,反转角10度,矩阵为168×137, NEX=1次

1.2.3 SWI-MRI图像诊断方法^[4]:SWI-MRI原始图像经EWS2.7工作站处理,以3D MIP软件分析形成最小强度投影,得到SWI的最终图像,根据T1WI、T2WI、DWI和SWI高低信号的变化,由1名资深主任医师与2名副主任医师,以双盲法评估梗死区域的病灶的数量及程度,先经由2名副主任医师进行评判,意见不一致时交由主任医师进行评判。

1.3 统计学处理:采用SPSS18.0统计学软件进行数据分析,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验,多组间行单因素方差分析,进一步两两分析行LSD-t检验,Hcy、MMP-9和ApoE表达水平与头颅SWI影像学特征的相关性采用Spearman秩相关分析,采用logistics回归分析,以头颅SWI诊断结果为因变量,分析Hcy、MMP-9和ApoE表达水平与脑卒中的相关性, $P<0.05$ 提示有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组患者SWI-MRI检查结果:SWI-MRI检查结果,SWI序列敏感度显著高于DWI、T1WI、T2WI序列($P<0.05$),见表1。以SWI检查结果可根据病灶的部位可分为脑皮质卒中与深部白质卒中,见图1。结果显示,96例脑卒中患者中脑卒中病灶数量346个,脑皮质病灶数量198个,深部白质病灶数量158个;小梗死灶(<5cm³)37例,中梗死灶(5~15cm³)30例,大梗死灶(>15cm³)29例。

2.2 患者血清Hcy、MMP-9、ApoE表达水平比较:观察组患者血清Hcy、ApoE与MMP-9表达水平均显著高于对照组($P<0.05$),见表2。大梗死灶患者血清

Hcy、ApoE 与 MMP-9 表达水平均显著高于中梗死灶与小梗死灶患者 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 观察组患者 SWI-MRI 检查结果 n (%)

序列	脑卒中 (n=96)		敏感度 (%)
	阳性	阴性	
T1WI	63	33	65.63
T2WI	45	51	46.88
DWI	71	25	73.96
SWI	96	0	100
χ^2			68.913
P			<0.001

表 2 两组患者血清 Hcy MMP-9 ApoE 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	MMP-9 (ng/mL)	ApoE (mg/mL)
观察组	96	18.21 \pm 4.15	238.72 \pm 6.28	52.15 \pm 3.73
对照组	44	12.14 \pm 3.04	95.61 \pm 2.18	36.37 \pm 2.19
t		11.313	34.147	15.763
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 观察组患者血清 Hcy MMP-9 ApoE 的相关性分析

	脑卒中病灶数量		脑卒中病灶体积		脑皮质病灶数量		深部白质病灶数量	
	r_s	P	r_s	P	r	P	r	P
Hcy	0.337	<0.05	0.313	<0.05	0.314	<0.05	0.023	>0.05
MMP-9	0.517	<0.05	0.418	<0.05	0.506	<0.05	0.092	>0.05
ApoE	0.533	<0.05	0.429	<0.05	0.541	<0.05	0.525	<0.05

表 5 血浆 Hcy MMP-9 ApoE 水平与 SWI 脑卒中诊断结果的相关性分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Hcy	0.052	0.023	4.694	1.015~1.107	0.029
MMP-9	0.173	0.054	4.242	0.753~0.993	0.038
ApoE	0.087	0.036	4.956	1.013~1.174	0.024

表 3 观察组患者血清 Hcy MMP-9 ApoE 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	MMP-9 (ng/mL)	ApoE (mg/mL)
小梗死灶	37	14.21 \pm 3.43	147.13 \pm 5.41	39.15 \pm 3.73
中梗死灶	30	16.14 \pm 3.01	201.72 \pm 6.31	46.37 \pm 2.19
大梗死灶	29	23.45 \pm 5.11	253.64 \pm 7.96	67.94 \pm 8.87
F		14.313	23.131	16.714
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 观察组患者血清 Hcy、MMP-9、ApoE 的与 SWI 相关性分析: Spearman 相关系数分析显示, 观察组患者血清 Hcy、MMP-9、ApoE 表达水平与脑卒中病灶数量、病灶体积、脑皮质病灶数量呈正相关性 ($P < 0.05$), ApoE 表达水平与深部白质病灶数量呈正相关性 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 血清 Hcy、MMP-9、ApoE 水平对脑卒中的诊断价值: 以 SWI 脑卒中诊断结果为因变量 (脑卒中 = 1, 非脑卒中 = 2), 以血浆 Hcy、MMP-9、ApoE 水平为自变量进行 logistics 回归分析, 结果显示, 血浆 Hcy、MMP-9、ApoE 水平与 SWI 影像学诊断结果具有显著相关性 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

脑卒中的致病病因繁杂, 涉及多种细胞因子及化

合物, 是一个复杂的生理过程, 患者病情发展迅速, 极大的增加了治疗难度, 影响预后效果, 严重降低患者的

生活质量与生产时间^[5]。李楠^[6]等的研究发现,脑卒中的病情发展受到体内活化因子与炎性因子等免疫学机制的影响。Hcy是一种含硫基的氨基酸,从蛋氨酸中提取出,具有促进血管及血细胞氧化的作用,与缺血性损伤密切相关;ApoE是血浆中脂蛋白的重要成分,由脑组织的星形胶质细胞生成,当神经元受损时也会产生大量ApoE,与炎症反应密切相关;MMP-9作为机制金属蛋白酶家族的重要一员,通过多种途径参与脑卒中的发病过程^[7]。本研究旨在探讨脑卒中患者血清中Hcy、MMP-9、ApoE的变化情况与头颅SWI影像学诊断脑卒中病情的相关性,对寻求脑卒中关键生物标志物具有积极意义。

本研究观察患者头颅SWI-MRI的影像学,结果显示,SWI序列敏感度高达100%,显著高于DWI、T1WI、T2WI序列,分析原因可能是SWI是一种新型的磁共振成像技术,利用三维采集与完全流动补偿构建的薄层梯度重建回波序列,具有高分辨率、高采集强度与高相位数据的特点,在对SWI原始图像进行数据处理分析时利用高通滤波增强数据强度,建立最小强度投影,对脑组织中缺血、钙化、梗死等不均匀的特定磁场敏感度极高。观察患者血浆Hcy、MMP-9、ApoE的变化,结果显示,观察组患者血清Hcy、ApoE与MMP-9表达水平均显著高于对照组,大梗死灶患者血清Hcy、ApoE与MMP-9表达水平均显著高于中梗死灶与小梗死灶患者,提示血清中Hcy、MMP-9、ApoE含量的变化与脑卒中的发病进程密切相关,是进展性脑梗死中重要的生物学标志物,分析原因可能是脑卒中患者神经元损伤诱导机体大量分泌Hcy与ApoE,其中Hcy能诱导脑卒中患者TM产生高甲基化,增强血管内皮相关因子的释放,ApoE具有诱导促炎性细胞因子释放,调节机体炎症反应,梗死区域越大,数量越多,深度越深,血清中ApoE表达水平越高,同时ApoE还能有诱导机体分泌MMP-9,MMP-9也是神经细胞炎性因子的一种,随病情发展MMP-9的表达水平提高^[8]。Spearman相关系数分析显示,观察组患者血清Hcy、MMP-9、ApoE表达水平与脑卒中病灶数量、脑皮质病灶数量呈正相关性,ApoE表达水平与深部白质病灶数量呈正相关

性。以SWI脑卒中诊断结果为因变量,以血浆Hcy、MMP-9、ApoE水平为自变量进行logistics回归分析,结果显示,血浆Hcy、MMP-9、ApoE水平与SWI影像学诊断结果具有显著相关性,与刘慧勤等^[9]的研究结果相一致。

综上所述,Hcy、MMP-9、ApoE表达水平与SWI影像学结果中脑卒中病灶数量、病灶体积、皮质层病灶呈正相关性,ApoE表达水平与白质层病灶呈正相关性,Hcy、MMP-9、ApoE表达水平对脑卒中病情发展严重程度具有一定警示作用,可作为脑卒中发病的独立危险因素。

【参考文献】

- [1] Pasha S A, Ranganthan L N, Setty V K, et al. Acute ischaemic stroke as a manifestation of pituitary apoplexy in a young lady.[J].Clin Diagn Res,2017,11(5):3~5.
- [2] 江滨.现阶段我国脑卒中流行特征及防治现状对全科医疗服务的启示和建议[J].中国全科医学,2019,22(30):3653~3661.
- [3] 邵宇飞,闵连秋.脑卒中后疲劳患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能变化的临床研究[J].西北国防医学杂志,2019,40(12):732~736.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性脑卒中临床研究规范共识2018[J].中华神经科杂志,2018,51(4):247~255.
- [5] Chen D, Xing H, Jiang Q, et al. Role of levetiracetam in the rehabilitation of dysphagia due to stroke[J]. Inter Phar, 2017, 13(6):603~611.
- [6] 李楠.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀分别联合氯吡格雷治疗对缺血性脑卒中患者血清MIF CKLF1 FKN水平及神经功能的影响[J].河北医学,2019,25(12):2001~2004.
- [7] 胡萍,牛建平,宋叶华,等.脉血康软胶囊对缺血性脑卒中病人MMP-9、Hcy表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(8):994~997.
- [8] 王自然,崔言森,赵广健,等.磁敏感加权成像在诊断急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化中的应用[J].中国医药导报,2019,16(22):155~157.
- [9] 刘慧勤,梅文丽,王聪,等.磁敏感血管征对急性前循环缺血性脑卒中患者预后的预测价值[J].中华神经医学杂志,2017,16(12):1218~1224.

欢 迎 投 稿 欢 迎 指 正