

基质金属蛋白酶 9 血清水平及基因 -1562C > T 多态性与维吾尔族急性缺血性脑卒中临床分型的关系

岳蕴华^{1,2}, 白旭东³, 张小宁¹, 刘 毓², 毛洁萍², 地拉娜木², 杨小英², 米合热依², 曾海波²

(1. 新疆医科大学第一附属医院神经内科, 新疆乌鲁木齐市 830054; 2. 乌鲁木齐市友谊医院神经内科, 新疆乌鲁木齐市 830049; 3. 乌鲁木齐市友谊医院心内科, 新疆乌鲁木齐市 830049)

[关键词] 基质金属蛋白酶 9; 缺血性脑卒中; 维吾尔族; 基因多态性

[摘要] **目的** 探讨血清基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 水平及基因 -1562C > T 多态性与维吾尔族缺血性脑卒中 (IS) 及其各亚组的关系。**方法** 采用病例对照研究, 选择维吾尔族急性 IS 患者 284 例。按新的急性脑卒中治疗 (TOAST) 分型分为动脉粥样硬化血栓形成 (AT) 组 91 例、小动脉病变 (SAD) 组 150 例和心源性脑栓塞 (CE) 组 43 例; 选择同期健康体检者 226 例为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 MMP-9 水平, 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术检测 MMP-9 基因 -1562C > T 的基因型。**结果** IS 组血清 MMP-9 水平显著高于对照组 (0.308 ± 0.033 mg/L 比 0.087 ± 0.011 mg/L, $t = 7.813, P = 0.000$), 且 AT 组、CE 组显著高于 SAD 组 (0.350 ± 0.030 mg/L 比 0.261 ± 0.029 mg/L, $t = 4.156, P = 0.001$; 0.317 ± 0.043 mg/L 比 0.261 ± 0.029 mg/L, $t = 2.877, P = 0.031$)。多变量 Logistic 回归分析显示, 血清 MMP-9 水平增高是 IS 的独立危险因素 (OR: 1.012, 95% CI: 1.007 ~ 1.016, $P < 0.01$)。IS 组基因型 ($\chi^2 = 3.558, P = 0.058$) 和等位基因 ($\chi^2 = 3.567, P = 0.059$) 频率与对照组无显著性差异。AT 组和对照组之间基因型 ($\chi^2 = 5.097, P = 0.024$) 和等位基因 ($\chi^2 = 5.439, P = 0.02$) 频率存在显著差异, 其中 AT 组 CT + TT 基因型频率显著高于对照组 (24.2% 比 13.7%)。多变量 Logistic 回归分析显示, MMP-9 基因 -1562C > T 多态性并非是缺血性脑卒中的独立危险因素 (OR: 0.821, 95% CI: 0.622 ~ 1.059, $P = 0.124$), 但却是 AT 的独立危险因素 (OR: 1.768, 95% CI: 1.178 ~ 2.677, $P = 0.007$)。**结论** 维吾尔族 IS 患者血浆 MMP-9 水平增高, 以 AT 亚组增高最为显著; MMP-9 基因 -1562C > T 多态性与维吾尔族人群 IS 的发生无明显相关性, 但可能与 AT 型脑卒中相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Serum Matrix Metalloproteinase-9 Levels and Its Gene -1562C > T Polymorphism to Ischemic Stroke Subtypes in Uyghur Nationality

YUE Yun-Hua^{1,2}, BAI Xu-Dong³, ZHANG Xiao-Ning¹, LIU Yu², MAO Jie-Ping², DILA Na-Mu², YANG Xiao-Ying², MIHE Re-Yi², and ZENG Hai-Bo²

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Neurology, Urumqi Friendship Hospital, Urumqi, Xinjiang 830049, China; 3. Department of Cardiology, Urumqi Friendship Hospital, Urumqi, Xinjiang 830049, China)

[KEY WORDS] Matrix Metalloproteinase-9; Ischemic Stroke; Uyghur Population; Gene Polymorphism

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and MMP-9 -1562C > T polymorphism with acute ischemic stroke (IS) and its "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) subtypes in Uyghur nationality. **Methods** A total of 284 patients with acute IS were enrolled using the method of case-control study, based on the standard of new TOAST classification, 91 patients were atherothrombosis (AT), 150

[收稿日期] 2013-06-20

[基金项目] 新疆维吾尔自治区卫生厅青年科技人才专项科研项目 (2009Y05); 乌鲁木齐市科学技术计划项目 (Y101310009)

[作者简介] 岳蕴华, 博士研究生, 副教授, 主任医师, 研究方向为缺血性脑血管病的基础与临床, E-mail 为 yyh1229786.good@163.com。白旭东, 副主任医师, 研究方向为心脑血管病的临床与治疗, E-mail 为 bxd828@163.com。通讯作者张小宁, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为脑血管病的基础与临床, E-mail 为 zxn-1960@163.com。

patients were small artery disease (SAD) and 43 patients were cardioembolism (CE). Meanwhile, 226 age-and sex-matched physically healthy subjects were used as control group. The levels of serum MMP-9 and -1562C > T gene polymorphism in each group were measured and analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay and restriction fragment length polymorphism. **Results** The serum MMP-9 level in the IS group was significantly higher than that in the control group (0.308 ± 0.033 mg/L vs 0.087 ± 0.011 mg/L, $t = 7.813$, $P = 0.000$). The serum MMP-9 level in the AT group and CE group were significantly higher than those in the groups of SAD (0.350 ± 0.030 mg/L vs 0.261 ± 0.029 mg/L, $t = 4.156$, $P = 0.001$; 0.317 ± 0.043 mg/L vs 0.261 ± 0.029 mg/L, $t = 2.877$, $P = 0.031$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increased serum MMP-9 level was an independent risk factor for ischemic stroke (OR: 1.012, 95% CI: 1.007 ~ 1.016, $P < 0.001$). There was no significant difference in the frequencies of genotype ($\chi^2 = 3.558$, $P = 0.058$) and allele ($\chi^2 = 3.567$, $P = 0.059$) of MMP-9 - 1562C > T between the IS group and the control group. However, there were significant difference in the frequencies of genotype ($\chi^2 = 5.097$, $P = 0.024$) and allele ($\chi^2 = 5.439$, $P = 0.02$) of MMP-9 - 1562C > T between the AT group and the control group. The CT + TT genotype frequency in the AT group was significantly higher than the control group (24.2% vs 13.7%). Multivariate Logistic regression analysis showed that MMP-9 - 1562C > T polymorphism was not an independent risk factor for the IS group (OR: 0.821, 95% CI: 0.622 ~ 1.059, $P = 0.124$), but it was an independent risk factor for the AT group (OR: 1.768, 95% CI: 1.178 ~ 2.677, $P = 0.007$). **Conclusions** The serum MMP-9 level increased in Uygur patients with IS, especially in the patients with AT. The -1562C > T polymorphism of MMP-9 gene might be associated with AT in this studied population.

众所周知,脑卒中是全球人口死亡和致残的首要原因,其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)占87%;IS是一种复杂的多病因性疾病,其发病是由遗传、环境等因素相互作用的结果。国外作者研究发现,基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是缺血性脑血管病的独立危险因素,其基因多态性与动脉粥样硬化、心血管病密切相关^[1-4],但国内有关MMP-9基因多态性与急性脑梗死相互关系的研究尚不多,迄今更未见有维吾尔族人群MMP-9水平及基因多态性与急性IS相关联的文献报道。本研究旨在探讨MMP-9水平及MMP-9基因启动子-1562C > T的多态性与新疆维吾尔族人群缺血性脑卒中的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集2010年7月至2011年7月在新疆医科大学第一附属医院神经内科和乌鲁木齐市友谊医院神经内科住院的维吾尔族IS患者(IS组),共284例,其中男性163例,女性121例,年龄44~85岁,平均 67.52 ± 13.28 岁。纳入标准:(1)符合2010年《中国急性缺血性卒中诊治指南》的诊断标准^[5],并经头颅CT和(或)MRI证实;(2)首次发病,并在发病72h内入院。根据急性脑卒中治疗(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型标准^[6],将IS组分为3个亚组:动脉粥样硬化血栓形成(atherothrombosis, AT)组(AT组)91例;小动脉病

变(small artery disease, SAD)组(SAD组)150例;心源性脑栓塞(cardioembolism, CE)组(CE组)43例。排除标准:(1)其他已知病因及原因不明性卒中;(2)伴有严重心脏疾病和近期发生过急性心肌梗死或心绞痛;(3)存在严重肝、肾功能不全以及严重感染、肿瘤、血栓性疾病;(4)近期输血或接受抗凝或抗血小板药物治疗;(5)各种出凝血功能异常性疾病,动脉炎及其他原因引起的脑梗死、出血性脑梗死及无症状性脑梗死。

对照组选择同期在上述两家医院门诊的健康体检者,与缺血性脑卒中组在性别、年龄相匹配,无脑梗死或明显脑缺血,经血管检查无明显颅内外动脉狭窄。对照组226例,其中男性124例,女性102例,年龄40~83岁,平均 67.86 ± 11.74 岁。

两组均为长期生活在新疆乌鲁木齐地区的维吾尔族人,无血缘关系,并签署知情同意书。本研究经新疆医科大学伦理委员会审查批准。

1.2 危险因素的确定

高血压采用《中国高血压防治指南2010》诊断标准^[7];糖尿病采用2007年《中国2型糖尿病防治指南》诊断标准^[8];高脂血症采用2007年《中国成人血脂异常防治指南》诊断标准^[9]。吸烟指几乎每日吸烟,平均每日吸烟1支以上,时间>1年;饮酒指 ≥ 2 次/周,且每次饮酒量>100 mL(相当于60 g乙醇)。记录身高、体重、腰围、血压。计算体质指数(body mass index, BMI), $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。

1.3 血清MMP-9、血糖及血脂水平检测

受试者过夜禁食12 h,次晨空腹采肘正中静脉血。

检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC);所有指标均使用日本 Olympus 公司的全自动生物化学分析仪检测。血清 MMP-9 水平采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定,试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.4 MMP-9 基因 -1562C > T 多态性检测

清晨空腹抽取静脉血 2 mL,置于含二乙胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝管中, -70℃ 冻存。采用全血基因组提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)抽提基因组 DNA。引物的设计及合成:运用 Primer 5.0 软件(加拿大 Premier 公司)进行引物设计,由上海生物工程有限公司合成。上游引物序列:5'-GCCTGGCACATAG-TAGGCC-3',下游引物序列:5'-CTTCCTAGCCAGC-CGGCATC-3'。用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism, PCR-RFLP)技术测定 MMP-9 基因启动子区 -1562C > T 多态性。反应体系:总体积 26 μ L,含模板 DNA 2 μ L,上、下游引物各 1 μ L, 10 \times 缓冲液 2.5 μ L, dNTPs 0.5 μ L, Taq 聚合酶 0.5 U,最后加去离子水补足至 26 μ L。扩增条件:95℃ 变性 5 min,进入循环,95℃ 30 s,65.5℃ 30 s,72℃ 45 s,35 个循环,最后 72℃ 延伸 7 min。PCR 产物纯

化;使用 PCR 产物纯化试剂盒(Qiagen 公司,德国)进行纯化。采用 Fermentas Life Sciences 公司限制性内切酶 Pae I 对扩增的 MMP-9 基因启动子 435 bp 片段进行酶切分析。酶切反应体系 20 μ L, 10 \times 缓冲液 2 μ L, PCR 产物 10 μ L, Pae I 5 U, 双蒸水 7.5 μ L, 37℃ 酶切 4 h。采用 2% 琼脂糖凝胶电泳分析, 100 V 电泳 35 min, 紫外线分析仪下观察结果。

1.5 统计学方法

本研究为病例-对照研究。数据分析采用 SPSS 17.0 软件包进行处理。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。基因型分布经 Hardy-Weinberg 平衡定律检验群体代表性。以优势比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(95% CI)表示相对的风险度。综合评价各因素与缺血性脑卒中相关性采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IS 组和对照组临床资料比较

IS 组与对照组年龄、性别、体质指数、糖尿病病史、饮酒、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均无显著性差异($P > 0.05$)。IS 组的高血压病史、吸烟史、高密度脂蛋白胆固醇均高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$;表 1)。

表 1. 研究对象的一般临床资料比较

Table 1. General clinical data comparison of study objects

项目	IS 组 (<i>n</i> = 284)	IS 组亚组			对照组 (<i>n</i> = 226)
		AT 组(<i>n</i> = 91)	SAD 组(<i>n</i> = 150)	CE 组(<i>n</i> = 43)	
年龄(岁)	67.52 \pm 13.28	66.36 \pm 10.28	68.42 \pm 10.21	69.62 \pm 9.71	67.86 \pm 11.74
男性(例)	163(57.4%)	51(56.1%)	87(58.2%)	25(58.1%)	124(54.9%)
IBM(kg/m ²)	24.20 \pm 3.34	24.57 \pm 4.60	23.19 \pm 3.40	24.86 \pm 2.90	23.90 \pm 4.17
高血压病(例)	179(63.0%) ^b	61(67.2%) ^b	94(62.7%) ^b	24(55.8%) ^b	88(38.8%)
糖尿病(例)	66(23.2%)	22(24.3%)	36(23.7%)	8(18.6%)	38(16.6%)
吸烟(例)	102(35.9%) ^a	36(39.6%) ^a	51(33.7%) ^a	15(34.9%) ^a	58(25.6%)
饮酒(例)	56(19.6%)	19(21.4%)	26(17.2%)	11(25.6%)	42(18.7%)
TC(mmol/L)	4.65 \pm 1.08	4.71 \pm 1.13	4.46 \pm 1.12	4.33 \pm 1.04	4.37 \pm 1.01
TG(mmol/L)	1.63 \pm 0.65	1.67 \pm 0.72	1.62 \pm 0.68	1.59 \pm 0.46	1.37 \pm 0.66
LDLC(mmol/L)	3.20 \pm 0.61 ^a	3.73 \pm 0.84 ^a	3.19 \pm 0.78 ^a	3.24 \pm 0.55 ^a	2.46 \pm 0.63
HDLC(mmol/L)	1.12 \pm 0.25	1.21 \pm 0.31	1.22 \pm 0.35	1.29 \pm 0.36	1.07 \pm 0.36
收缩压(mmHg)	145.57 \pm 22.22	149.55 \pm 20.16	143.08 \pm 20.18	140.15 \pm 23.09	129.61 \pm 17.40
舒张压(mmHg)	83.52 \pm 17.12	88.19 \pm 13.94	85.32 \pm 16.22	79.22 \pm 16.38	75.22 \pm 21.69
血糖(mmol/L)	5.31 \pm 1.62	5.57 \pm 1.42	5.98 \pm 2.11	5.38 \pm 1.02	4.61 \pm 1.82
MMP-9(mg/L)	0.308 \pm 0.033 ^b	0.350 \pm 0.030 ^b	0.261 \pm 0.029 ^b	0.317 \pm 0.043 ^b	0.087 \pm 0.011

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 MMP-9 基因 -1562C > T 基因型

两组研究对象的基因型分布,经卡方检验均符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2 = 3.249, P = 0.071; \chi^2 = 1.858, P = 0.172$),表明均来自同一群体。PCR 扩增产物经 Pae I 内切酶酶切后,分为 3 种基因型:纯合子 CC(仅有 435 bp 1 条带);杂合子 CT(可见 435、247、188 bp 3 条带);纯合突变子 TT(可见 247、188 bp 2 条带;图 1)。

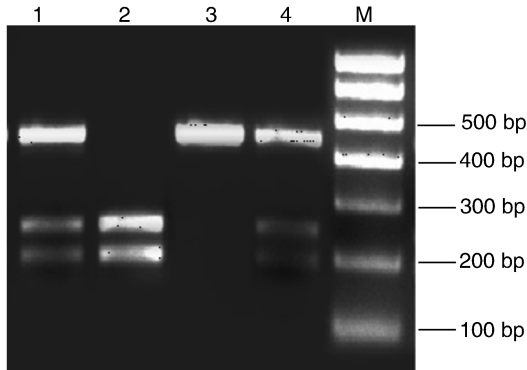


图 1. 限制性内切酶酶切电泳图 1,4 为 CT 型,2 为 TT 型,3 为 CC 型,M 为 DNA Marker。

Figure 1. Enzyme result of restriction enzymes

2.3 IS 组及其亚组患者的血浆 MMP-9 水平

IS 组血浆 MMP-9 水平显著高于对照组(0.308 ± 0.033 mg/L 比 0.087 ± 0.011 mg/L, $t = 7.813, P = 0.000$)。3 个亚组间存在显著差异($F = 32.227,$

$P = 0.000$),且 AT 组、CE 组显著高于 SAD 组(0.350 ± 0.030 mg/L 比 0.261 ± 0.029 mg/L, $t = 4.156, P = 0.001$; 0.317 ± 0.043 mg/L 比 0.261 ± 0.029 mg/L, $t = 2.877, P = 0.031$)。以表 1 中所有变量作为自变量,是否发生 IS 为因变量进行多变量 Logistic 回归分析,结果显示血浆 MMP-9 水平增高是 IS 的独立危险因素(OR:1.012, 95% CI:1.007 ~ 1.016, $P < 0.001$)。

2.4 基因型和等位基因频率

IS 组和对照组基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡,表明本研究中 MMP-9 基因 -1562C > T 基因型频率具有群体代表性。表 2 显示 IS 组及其各亚组与对照组中 MMP-9 基因 -1562C > T 基因型及等位基因频率分布。IS 组基因型($\chi^2 = 3.558, P = 0.058$)和等位基因($\chi^2 = 3.567, P = 0.059$)频率均与对照组无显著性差异。TOAST 分型后,AT 组和对照组之间基因型($\chi^2 = 5.097, P = 0.024$)和等位基因($\chi^2 = 5.439, P = 0.02$)频率存在显著差异,其中 AT 组 CT + TT 基因型频率显著高于对照组(24.2% 比 13.7%);3 组间基因型($\chi^2 = 1.526, P = 0.466$)和等位基因($\chi^2 = 1.704, P = 0.427$)频率无显著性差异。多变量 Logistic 回归分析显示,MMP-9 基因 -1562C > T 多态性并非是 IS 的独立危险因素(OR:0.821, 95% CI:0.622 ~ 1.059, $P = 0.124$),但却是 AT 的独立危险因素(OR:1.768, 95% CI:1.178 ~ 2.677, $P = 0.007$)。

表 2. IS 组及其亚组与对照组中 MMP-9 基因 -1562C > T 基因型及等位基因频率分布(例)

Table 2. MMP-9 -1562C > T genotype and allele frequencies distribution in IS, IS subtypes and control group(cases)

分 组	n	基因型		χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
		CC	CT + TT			C	T		
IS 组	284	227(80.0%)	50+7(20.0%)	3.558	0.058	504(88.7%)	64(11.3%)	3.567	0.059
AT 组	91	69(75.8%)	19+3(24.2%)	5.097	0.024	157(83.3%)	25(26.7%)	5.439	0.020
SAD 组	150	122(81.3%)	25+3(18.7%)	1.670	0.196	269(89.7%)	31(10.3%)	1.511	0.219
CE 组	43	36(83.7%)	6+1(16.3%)	0.196	0.658	78(90.7%)	8(9.3%)	0.239	0.625
对照组	226	195(86.3%)	28+3(13.7%)			417(92.3%)	35(7.7%)		

3 讨 论

IS 的发生和发展与动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关^[10]。研究表明,MMP 在早期动脉粥样硬化形成过程中起到了重要作用,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解是动脉粥样斑块不稳定的重要因素^[11]。MMP 家族可能参与神经系统疾

病如脑血管病、多发性硬化、脑外伤、脑炎、脑膜炎等多种疾病的病理过程。在脑缺血神经炎症时可因细胞因子等的刺激,MMP-9 大量释放,进而在缺血局部浸润形成炎症反应,使血脑屏障通透性增高,并可能参与脑缺血后的继发性损伤^[12-14]。

多项研究表明,血浆 MMP-9 水平与斑块的稳定性相关,从而参与了 IS 的发生和复发甚至向出血转

化^[15,16]。本研究显示,IS 组血浆 MMP-9 水平较对照组显著增高,提示 IS 的发生伴有 MMP-9 过度释放,ECM 被降解,不稳定斑块破裂,血栓形成,管腔狭窄,进而发生缺血性卒中。多变量 Logistic 回归分析显示,血浆 MMP-9 水平可能是缺血性卒中的独立危险因素,这与之前的大部分研究结论一致。TOAST 分型后,AT 组和 CE 组血浆 MMP-9 水平较 SAD 组和对照组显著增高,可能 AT 组、CE 组梗死面积较大,血脑屏障受损较严重,溢入外周血液的 MMP-9 多,且引起的全身炎症反应较重,产生更多的 MMP-9,故血清中 MMP-9 含量较高^[17,18]。而 SAD 主要累及小血管,不只是动脉粥样硬化(atherosclerosis,As),还存在小动脉硬化、纤维玻璃样变等病理学基础,小血管病变程度相对较轻。因此,本研究证实血浆 MMP-9 水平可能与大动脉 As 的严重程度相关。

人类 MMP-9 基因位于 20q 11.2 ~ 13.1,全长 7.7 kb,含 13 个外显子。已发现在 MMP-9 基因中存在多个序列变异,其中关于 -1562C > T 多态位点的研究报道较多。MMP-9 -1562C > T 多态性是 MMP-9 基因转录启动子上游的 1562 处存在的 C 被 T 取代。因启动子是与基因转录调控密切相关的调节序列,因此,这些多态性的发生可能直接影响到 MMP-9 基因的转录能力。目前已有研究证实该位点 C 向 T 转换参与了动脉粥样硬化的 ECM 降解、中膜平滑肌细胞的增殖、炎症细胞的浸润、斑块的破裂等病理过程,促进了冠心病、脑卒中以及一些急性血管事件的发生。关于 MMP-9 基因 -1562C > T 多态性与脑梗死的报道不是很多,但结论却不尽一样。国外 Szczudlik 等^[19]在波兰人群、Montaner 等^[20]在西班牙人群没有发现 MMP-9 基因启动子 -1562 位点的多态性和脑梗死的关系。国内的一些学者^[21,22]在中国汉族人群研究中也认为该位点与脑梗死没有相关性。而国内刘丹等^[23]的报道认为 MMP-9 基因 -1562C > T 的 CT + TT 基因型频率和 T 等位基因频率在动脉粥样硬化性血栓性脑梗死组中明显高于对照组,差异有统计学意义。

本研究选取新疆维吾尔族人群为研究对象,在一般临床资料如性别、年龄、血压、空腹血糖、糖尿病病史等匹配情况下,IS 组 MMP-9 基因 -1562C > T 多态性 CT + TT 基因型及 T 等位基因频率与对照组比较差异无统计学意义。MMP-9 基因 -1562C > T 多态性并非是 IS 的独立危险因素(OR:0.821,95% CI:0.622 ~ 1.059, $P = 0.124$),但却是 AT 的独立危险因素(OR:1.768,95% CI:1.178 ~ 2.677, $P =$

0.007)。在 AT 组 T 等位基因增高,即 C 突变为 T 增多,导致基因转录增强,MMP-9 表达明显增加,促进动脉粥样硬化斑块的形成,破坏斑块稳定性,从而与动脉粥样硬化型卒中密切相关。因此推测 T 等位基因可能是此型卒中遗传易感性的基因标记之一。

本研究首次报道了在维吾尔族人群中 MMP-9 基因 -1562C > T 多态性与 IS 的相关关系,结果发现该位点与 IS 的发生无明显相关性,但可能与动脉粥样硬化血栓形成型卒中相关。然而,由于本研究样本含量不够大,分亚组后样本例数偏少,且存在人群地区差异等局限性,因此未来鉴定与 IS 相关的基因尚需多中心、大样本、前瞻性的深入研究。

[参考文献]

- [1] Wang J, Xu D, Wu X, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis [J]. Heart, 2011, 97(19): 1542-546.
- [2] 刘江波,王显. 基质金属蛋白酶 9 与急性冠脉综合征 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(6): 578-579.
- [3] 张步春,周志文,徐亚伟. 中国汉族人群基质金属蛋白酶 9 基因 -1562C > T 多态性与冠心病易感性的 Meta 分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(12): 1037-042.
- [4] 潘勇翔,梁丽萍,刘健翔. 基质金属蛋白酶 9 基因多态性与 2 型糖尿病颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(9): 732-734.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism [J]. Eur Neurol, 2007, 57(2): 96-102.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2007 年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-245.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [10] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture [J]. Physiol Rev, 2005, 85(1): 1-31.
- [11] 王磊,马依彤. 基质金属蛋白酶 9 与动脉粥样硬化及斑块稳定性的研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2010, 2(2): 108-111.

- [12] Zhou J, Li J, Rosenbaum DM, et al. Thrombopoietin protects the brain and improves sensorimotor functions: reduction of stroke-induced MMP-9 upregulation and blood-brain barrier injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(3): 924-933.
- [13] Barr TL, Latour LL, Lee KY, et al. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): e123-e128.
- [14] Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabín J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1399-406.
- [15] Zhao BQ, Wang S, Kim HY, et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke[J]. *Nat Med*, 2006, 12(4): 441-445.
- [16] Ulrich NH, Dehmel T, Wittsack HJ, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-9 predict lesion volume in acute stroke[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(3): 379-382.
- [17] Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(1): 47-54.
- [18] Cojocarui IM, Cojocarui M, Sapira V, et al. Changes in plasma matrix metalloproteinase-9 levels in patients with acute ischemic stroke[J]. *Rom J Intern Med*, 2012, 50(2): 155-158.
- [19] Szczudlik P, Boratyńska A. Association between the -1562C/T MMP-9 polymorphism and cerebrovascular disease in a Polish population[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2010, 44(4): 350-357.
- [20] Montaner J, Fernández-Cadenas I, Molina CA, et al. Safety profile of tissue plasminogen activator treatment among stroke patients carrying a common polymorphism (C-1562T) in the promoter region of the matrix metalloproteinase-9 gene[J]. *Stroke*, 2003, 34(12): 2851-855.
- [21] 周元林, 金笑平, 朱敏, 等. 基质金属蛋白酶9基因多态性与急性脑梗死[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(2): 97-101.
- [22] 石娜, 王荔, 宋丽云, 等. 基质金属蛋白酶9基因多态性与急性脑梗死的关系研究[J]. *中国临床神经科学*, 2011, 19(5): 476-480.
- [23] 刘丹, 王亚春, 孙洪英, 等. MMP-2、MMP-9基因多态性与缺血性脑卒中临床分型及预后[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(7): 3-5.

(此文编辑 曾学清)