



· 论著 ·

成年烟雾病患者血清血管细胞黏附分子 1、基质金属蛋白酶 9、转化生长因子 β 、血管内皮生长因子水平变化及其临床意义研究

陈捷¹, 程亚玲², 陈海燕¹, 官念¹

【摘要】 背景 目前, 烟雾病(MMD)的病因及发病机制尚不完全明确, 此类患者通常在发生脑血管事件后才被确诊, 因此探讨MMD的预测因子及评估其严重程度的指标具有重要的临床意义。目的 探讨成年MMD患者血清血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、转化生长因子 β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)水平及其临床意义。方法 选取2016年3月—2019年1月四川大学华西广安医院收治的成年MMD患者114例作为病例组, 其中缺血型68例, 出血型46例; 另选取同期在本院门诊健康体检中心体检健康者30例作为对照组。比较对照组受试者体检当日与病例组患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平, 比较出血型与缺血型患者入院第1、7、14天血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平, 并比较不同Suzuki分级成年MMD患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平; 成年MMD患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9水平与血清TGF- β 、VEGF水平的相关性分析采用Pearson相关分析。结果 病例组患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平高于对照组(体检当日)($P<0.05$)。时间与方法在血清VCAM-1、MMP-9水平上不存在交互作用($P>0.05$), 在血清TGF- β 、VEGF水平上存在交互作用($P<0.05$); 时间在血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平上主效应显著($P<0.05$); 方法在血清VCAM-1、MMP-9水平上主效应不显著($P>0.05$), 在血清TGF- β 、VEGF水平上主效应显著($P<0.05$); 出血型患者入院第1、7、14天血清TGF- β 、VEGF水平高于缺血型患者($P<0.05$)。Suzuki分级3级缺血型患者血清入院第1天MMP-9、VEGF水平高于Suzuki分级2级患者, Suzuki分级3级出血型患者入院第1天血清VEGF水平高于Suzuki分级2级患者($P<0.05$); Suzuki分级4级缺血型、出血型患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平分别高于Suzuki分级2、3级缺血型、出血型患者($P<0.05$); Suzuki分级5、6级缺血型、出血型患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平分别高于Suzuki分级2、3、4级缺血型、出血型患者($P<0.05$); Suzuki分级6级缺血型、出血型患者入院第1天血清VEGF水平分别高于Suzuki分级5级缺血型、出血型患者($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示, 缺血型、出血型MMD患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9水平分别与血清TGF- β 、VEGF水平呈正相关($P<0.05$)。结论 缺血型和出血型成年MMD患者血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平均异常升高, 且均与患者病情严重程度相关; 血清VCAM-1、MMP-9水平分别与缺血型、出血型MMD患者血清TGF- β 、VEGF水平呈正相关, VCAM-1、MMP-9可能参与了成年MMD患者颅内出血过程。

【关键词】 烟雾病; 血管细胞黏附分子1; 基质金属蛋白酶9; 转化生长因子 β ; 血管内皮生长因子; 血管增生相关因子

【中图分类号】 R 743.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.006

陈捷, 程亚玲, 陈海燕, 等. 成年烟雾病患者血清血管细胞黏附分子1、基质金属蛋白酶9、转化生长因子 β 、血管内皮生长因子水平变化及其临床意义研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(5): 27-33. [www.syxnf.net]

CHEN J, CHENG Y L, CHEN H Y, et al. Changes and clinical significance of serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF in adult patients with moyamoya disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(5): 27-33.

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ090)

1.638000 四川省广安市, 四川大学华西广安医院神经内科 2.638000 四川省广安市, 四川大学华西广安医院内科

通信作者: 程亚玲, E-mail: 14292399@qq.com

Changes and Clinical Significance of Serum Levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF in Adult Patients with Moyamoya Disease

CHEN Jie¹, CHENG Yaling², CHEN Haiyan¹, GUAN Nian¹

1.Department of Neurology, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, China

2.Department of Cardiology, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, China

Corresponding author: CHENG Yaling, E-mail: 14292399@qq.com

【Abstract】 Background Etiology and pathogenesis of moyamoya disease (MMD) are not completely clear so far, such patients usually confirmed after occurrence of cerebrovascular events, therefore, it is of great clinical significance to explore the predictive factors of MMD and evaluation indicators of its severity. **Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF in adult patients with MMD. **Methods** From March 2016 to January 2019, a total of 114 adult patients with MMD from West China Guang'an Hospital, Sichuan University were selected as case group, including 68 cases with ischemic type and 46 cases with hemorrhagic type; meanwhile a total of 30 healthy people underwent physical examination in the Healthy Physical Examination Center were selected as control group. Serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF were compared between control group (detected on the day for physical examination) and case group (detected on the first day after admission), between patients with ischemic type and hemorrhagic type (detected on the first, seventh and fourteenth day after admission), as well as in patients with different Suzuki grades (detected on the first day after admission); Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum levels of VCAM-1 and MMP-9 with serum levels of TGF- β and VEGF in adult patients with MMD. **Results** Serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF in case group (detected on the first day after admission) were statistically significantly higher than those in control group (detected on the day for physical examination) ($P < 0.05$). There was no statistically significant interaction on serum level of VCAM-1 or MMP-9 levels between time and method ($P > 0.05$), while there was statistically significant interaction on serum levels of TGF- β and VEGF between time and method ($P < 0.05$); main effects of time were statistically significant on serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF ($P < 0.05$); main effect of method was not statistically significant on serum level of VCAM-1 or MMP-9 ($P > 0.05$), while main effects of method were statistically significant on serum levels of TGF- β and VEGF ($P > 0.05$); serum levels of TGF- β and VEGF in patients with hemorrhagic type were statistically significantly higher than those in patients with ischemic type detected on the first, seventh and fourteenth day after admission ($P < 0.05$). Serum levels of MMP-9 and VEGF in ischemic type patients classifying as Suzuki grade-3 were statistically significantly higher than those in ischemic type patients classifying as Suzuki grade-2 detected on the first after admission ($P < 0.05$), meanwhile serum VEGF level in hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-3 was statistically significantly higher than that in hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-2 ($P < 0.05$); serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF both in ischemic and hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-4 were statistically significantly higher than those both in ischemic and hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-2 and -3 detected on the first after admission ($P < 0.05$); serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF both in ischemic and hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-5 and -6 were statistically significantly higher than those both in ischemic and hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-2, -3 and -4 detected on the first after admission ($P < 0.05$); serum VEGF level in ischemic and hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-6 was statistically significantly higher than that in ischemic and hemorrhagic type patients classifying as Suzuki grade-5 detected on the first after admission, respectively ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that, serum level of VCAM-1, MMP-9 was positively correlated with serum level of TGF- β , VEGF both in ischemic and hemorrhagic type patients with MMD detected on the first after admission, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF abnormally increase both in ischemic and hemorrhagic type adult patients with MMD, and the above four are related to the severity of illness; serum level of VCAM-1, MMP-9 is positively correlated with serum level of TGF- β , VEGF both in ischemic and hemorrhagic type patients with MMD, respectively, VCAM-1 and MMP-9 may be involved in the process of intracranial hemorrhage in patients with MMD.

【Key words】 Moyamoya disease; Vascular cell adhesion molecule-1; Matrix metalloproteinase-9; Transforming growth factor beta; Vascular endothelial growth factor; Vascular proliferation-related factor

烟雾病 (moyamoya disease, MMD) 是导致脑卒中反复发作的主要原因之一, 病理学上可分为出血和缺血

两种分型。目前 MMD 的病因及发病机制尚不完全明确, 且此类患者通常在发生脑血管事件后才被确诊, 此时,

部分患者可能已发生不可逆的脑损伤^[1]。血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion factor-1, VCAM-1)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)在体内多种生物学改变中扮演重要角色,尤其在受损的心血管及炎性细胞中较高^[2]。研究表明,血管增生相关因子中较为常见的转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可促进VCAM、MMP水平升高及新生血管形成,还具有保护、营养神经的作用^[3-4]。目前关于上述指标的作用机制研究主要集中于脑出血、脑梗死等,而在MMD中的作用及与病理类型、病情程度、预后的关系少有报道。本研究旨在探讨成年MMD患者血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月—2019年1月四川大学华西广安医院收治的成年MMD患者114例作为病例组,均符合MMD的诊断标准^[5],并经数字减影血管造影检查确诊,其中缺血型68例和出血型46例;另选取同期在本院体检中心体检健康者30例作为对照组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)积极配合相关检查与随访,临床资料完整。排除标准:(1)明确诊断由动脉粥样硬化、脑膜炎、脑肿瘤、颅脑创伤、颅脑放射性损伤及自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、结节性周围动脉炎、干燥综合征等)引起的类似“烟雾血管”变化者;(2)合并高血压及心、肺、肝、肾功能不全者。对照组受试者中男19例,女11例;年龄18~70岁,平均年龄(42.9 ± 10.2)岁。病例组患者中男69例,女45例;年龄29~70岁,平均年龄(43.9 ± 9.7)岁。对照组与病例组受试者性别($\chi^2=0.079$)、年龄($t=0.497$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。缺血型患者中男39例,女29例;年龄29~68岁,平均年龄(44.1 ± 10.7)岁;Suzuki分级^[6]:2级(大脑前、中动脉扩张,颈内动脉少量新生血管)9例,3级(大脑前、中动脉受累,颈内动脉大量新生血管)20例,4级(颈内动脉狭窄或闭塞性病加重)20例,5级(大脑前、中动脉完全未见显影)11例,6级(前循环血液完全由额外动脉供应)8例;合并症:高血压14例,糖尿病7例;有吸烟史23例;治疗方式:保守治疗31例,手术治疗37例。出血型患者中男30例,女16例;年龄31~70岁,平均年龄(43.6 ± 9.4)岁;Suzuki分级:2级8例,3级11例,4级14例,5级7例,6级6例;合并症:高血压14例,糖尿病7例;有吸烟史19例;治疗方式:保守治疗19例,手术治疗27例。缺血型与出血型患者性别($\chi^2=0.710$)、年龄($t=0.257$)、Suzuki分级($u=0.002$)、高血压发生率($\chi^2=1.436$)、糖尿病发生率($\chi^2=0.617$)、

吸烟史($\chi^2=0.660$)及治疗方式($\chi^2=0.205$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经四川大学华西广安医院医学伦理委员会审核批准,所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有MMD患者入院确诊后建议手术治疗,并告知不同治疗方式可能出现的短、长期风险,根据患者意愿选择治疗方式。保守治疗包括阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产,生产批号:150603、171006、180702)0.1 g/d、阿托伐他汀片(广东百利制药有限公司生产,生产批号:160122、171211)20 mg/d、尼莫地平(四川豪运药业股份有限公司生产,生产批号:151223、180315)60 mg/d,若出现药物相关不良反应则改换同种类其他药物或停止服用。手术治疗分为单侧手术及双侧序贯手术,均由有丰富经验的医护团队进行。

1.3 观察指标 病例组患者分别于入院第1天、第7天和第14天抽取空腹肘正中静脉血5 ml,静置30 min,于4℃3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm)后取上层血清并置于-80℃冰箱待测,采用酶联免疫吸附试验检测血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平,试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。对照组受试者于体检当日抽取空腹肘正中静脉血,具体操作步骤同病例组。

1.4 统计学方法 以SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;重复测量资料比较采用双因素重复测量方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验;血清VCAM-1、MMP-9水平与血清TGF- β 、VEGF水平的相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与病例组受试者血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平比较 病例组患者入院第1天血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平高于对照组(体检当日),差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

表1 对照组与病例组受试者血清VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF between control group and case group

组别	例数	VCAM-1 (ng/L)	MMP-9 (μ g/L)	TGF- β (ng/L)	VEGF (ng/L)
对照组	30	25.5 $\pm$ 5.8	59.2 $\pm$ 13.0	38.4 $\pm$ 6.2	51.9 $\pm$ 11.6
病例组	114	187.2 $\pm$ 27.1	299.7 $\pm$ 58.7	64.9 $\pm$ 16.3	176.6 $\pm$ 33.7
t 值		32.430	22.224	8.738	19.892
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:VCAM-1=血管细胞黏附分子1, MMP-9=基质金属蛋白酶9, TGF- β =转化生长因子 β , VEGF=血管内皮生长因子

2.2 缺血型与出血型患者不同时间点血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平比较 时间与方法在血清 VCAM-1、MMP-9 水平上不存在交互作用 ($P>0.05$), 在血清 TGF- β 、VEGF 水平上存在交互作用 ($P<0.05$); 时间在血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平上主效应显著 ($P<0.05$); 方法在血清 VCAM-1、MMP-9 水平上主效应不显著 ($P>0.05$), 在血清 TGF- β 、VEGF 水平上主效应显著 ($P<0.05$)。出血型患者入院第 1 天、第 7 天、第 14 天血清 TGF- β 、VEGF 水平高于缺血型患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 2)。

2.3 不同 Suzuki 分级患者入院第 1 天血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平比较 不同 Suzuki 分级缺血型和出血型患者入院第 1 天血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Suzuki 分级 3 级缺血型患者血清 MMP-9、VEGF 水平高于 Suzuki 分级 2 级患者, Suzuki 分级 3 级出血型患者血清 VEGF 水平高于 Suzuki 分级 2 级患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); Suzuki 分级 4 级缺血型、出血型患者血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平分别高于 Suzuki 分级 2、3 级缺血型、出血型患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); Suzuki 分级 5、6 级缺血型、出血型患者血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平分别高于 Suzuki 分级 2、3、4 级缺血型、出血型患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); Suzuki 分级 6 级缺血型、出血型患者血清 VEGF 水平分别高于 Suzuki 分级 5 级缺血型、出血型患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 3~4)。

2.4 缺血型和出血型患者入院第 1 天血清 VCAM-1、MMP-9 水平与血清 TGF- β 、VEGF 水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 缺血型、出血型患者

表 3 不同 Suzuki 分级缺血型患者入院第 1 天血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF in ischemic type patients with different Suzuki grades

Suzuki 分级	例数	VCAM-1 (ng/L)	MMP-9 (μ g/L)	TGF- β (ng/L)	VEGF (ng/L)
2 级	9	142.1 $\pm$ 21.0	207.1 $\pm$ 30.9	42.5 $\pm$ 9.9	78.4 $\pm$ 13.1
3 级	20	159.0 $\pm$ 24.3	251.3 $\pm$ 30.4 ^a	49.9 $\pm$ 10.7	115.3 $\pm$ 20.8 ^a
4 级	20	183.5 $\pm$ 29.8 ^{ab}	297.6 $\pm$ 32.3 ^{ab}	60.0 $\pm$ 14.8 ^{ab}	163.7 $\pm$ 30.7 ^{ab}
5 级	11	215.5 $\pm$ 37.9 ^{abc}	339.3 $\pm$ 40.2 ^{abc}	71.4 $\pm$ 16.4 ^{abc}	188.6 $\pm$ 27.2 ^{abc}
6 级	8	247.7 $\pm$ 44.3 ^{abc}	358.0 $\pm$ 46.2 ^{abc}	84.8 $\pm$ 18.3 ^{abc}	229.4 $\pm$ 36.9 ^{abcd}
F 值		18.856	32.174	14.236	49.831
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 Suzuki 分级 2 级比较, ^a $P<0.05$; 与 Suzuki 分级 3 级比较, ^b $P<0.05$; 与 Suzuki 分级 4 级比较, ^c $P<0.05$; 与 Suzuki 分级 5 级比较, ^d $P<0.05$

表 4 不同 Suzuki 分级出血型患者入院第 1 天血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF in hemorrhagic type patients with different Suzuki grades

Suzuki 分级	例数	VCAM-1 (ng/L)	MMP-9 (μ g/L)	TGF- β (ng/L)	VEGF (ng/L)
2 级	8	149.4 $\pm$ 21.9	217.4 $\pm$ 36.3	42.7 $\pm$ 8.9	84.3 $\pm$ 14.9
3 级	11	160.2 $\pm$ 24.7	253.3 $\pm$ 35.6	50.3 $\pm$ 10.7	121.3 $\pm$ 24.6 ^a
4 级	14	190.9 $\pm$ 30.0 ^{ab}	310.4 $\pm$ 35.1 ^{ab}	62.6 $\pm$ 15.0 ^{ab}	171.1 $\pm$ 34.3 ^{ab}
5 级	7	224.1 $\pm$ 38.8 ^{abc}	345.3 $\pm$ 37.4 ^{abc}	74.4 $\pm$ 17.0 ^{ab}	197.4 $\pm$ 32.8 ^{ab}
6 级	6	252.2 $\pm$ 49.2 ^{abc}	367.3 $\pm$ 48.3 ^{abc}	89.3 $\pm$ 18.5 ^{abc}	242.4 $\pm$ 46.7 ^{abcd}
F 值		13.151	21.153	12.715	28.023
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 Suzuki 分级 2 级比较, ^a $P<0.05$; 与 Suzuki 分级 3 级比较, ^b $P<0.05$; 与 Suzuki 分级 4 级比较, ^c $P<0.05$; 与 Suzuki 分级 5 级比较, ^d $P<0.05$

入院第 1 天血清 VCAM-1、MMP-9 水平分别与血清 TGF- β 、VEGF 水平呈正相关 ($P<0.05$, 见表 5~6)。

表 2 缺血型与出血型患者不同时间点血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of VCAM-1, MMP-9, TGF- β and VEGF between patients with ischemic type and hemorrhagic type at different time points

MMD 类型	例数	VCAM-1 (ng/L)			MMP-9 (μ g/L)		
		入院第 1 天	入院第 7 天	入院第 14 天	入院第 1 天	入院第 7 天	入院第 14 天
缺血型	68	184.6 $\pm$ 26.6	136.1 $\pm$ 27.7	78.4 $\pm$ 14.4	295.1 $\pm$ 53.5	233.1 $\pm$ 52.8	169.2 $\pm$ 23.6
出血型	46	190.6 $\pm$ 26.9	138.8 $\pm$ 25.4	81.5 $\pm$ 14.2	305.4 $\pm$ 60.7	245.6 $\pm$ 53.4	176.6 $\pm$ 27.8
F 值		$F_{\text{时间}}=32.116$, $F_{\text{组间}}=0.658$, $F_{\text{交互}}=0.757$			$F_{\text{时间}}=29.745$, $F_{\text{组间}}=1.386$, $F_{\text{交互}}=0.942$		
P 值		$P_{\text{时间}}<0.001$, $P_{\text{组间}}=0.631$, $P_{\text{交互}}=0.536$			$P_{\text{时间}}<0.001$, $P_{\text{组间}}=0.137$, $P_{\text{交互}}=0.350$		

MMD 类型	TGF- β (ng/L)			VEGF (ng/L)		
	入院第 1 天	入院第 7 天	入院第 14 天	入院第 1 天	入院第 7 天	入院第 14 天
缺血型	58.4 $\pm$ 15.1	42.1 $\pm$ 11.0	35.0 $\pm$ 7.3	162.5 $\pm$ 28.2	136.4 $\pm$ 23.3	107.9 $\pm$ 23.2
出血型	72.7 $\pm$ 15.7 ^a	58.6 $\pm$ 12.3 ^a	49.3 $\pm$ 8.2 ^a	190.7 $\pm$ 35.4 ^a	172.3 $\pm$ 33.2 ^a	155.1 $\pm$ 24.2 ^a
F 值	$F_{\text{时间}}=17.609$, $F_{\text{组间}}=19.557$, $F_{\text{交互}}=3.564$			$F_{\text{时间}}=14.341$, $F_{\text{组间}}=16.724$, $F_{\text{交互}}=3.277$		
P 值	$P_{\text{时间}}<0.001$, $P_{\text{组间}}<0.001$, $P_{\text{交互}}=0.001$			$P_{\text{时间}}<0.001$, $P_{\text{组间}}<0.001$, $P_{\text{交互}}=0.002$		

注: MMD= 烟雾病; 与缺血型比较, ^a $P<0.05$

表 5 缺血型患者入院第1天血清 VCAM-1、MMP-9 水平与血清 TGF- β 、VEGF 水平的相关性**Table 5** Correlations of serum level of VCAM-1, MMP-9 with serum level of TGF- β , VEGF in patients with hemorrhagic type

血管增生相关因子	VCAM-1		MMP-9	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TGF- β	0.491	0.001	0.600	<0.001
VEGF	0.394	0.015	0.417	0.004

表 6 出血型患者入院第1天血清 VCAM-1、MMP-9 水平与血清 TGF- β 、VEGF 水平的相关性**Table 6** Correlations of serum level of VCAM-1, MMP-9 with serum level of TGF- β , VEGF in patients with ischemic type

血管增生相关因子	VCAM-1		MMP-9	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TGF- β	0.426	0.002	0.540	<0.001
VEGF	0.404	0.012	0.388	0.019

3 讨论

MMD 是一类少见的脑血管疾病, 又称为“脑底异常血管网病”, 其主要表现为双侧颈内动脉及其主要侧支内膜缓慢增厚、动脉管腔逐渐狭窄甚至闭塞, 狭窄部位伴有异常增生的血管网形成等, 由于异常增生的血管网在脑血管造影时呈现烟雾状, 故命名为 MMD^[7]。临床上将 MMD 分为两种类型, 即管腔扩张、管壁相对薄的出血型 MMD 和管壁增厚伴管腔狭窄的缺血型 MMD。据统计, 约 50% 的成年 MMD 表现为颅内出血, 且出血型 MMD 患者再出血风险、致残率、病死率均高于缺血型 MMD 患者^[8]。目前, MMD 患者颅内出血原因分析主要基于其临床特点及影像学特点, 其可能与合并颅内动脉瘤破裂、异常增生的烟雾状血管破裂、脉络膜前动脉破裂及合并动静脉畸形破裂有关^[9]。

研究表明, VCAM-1 常被用于动脉粥样硬化的辅助诊断及评估, 并与斑块体积、斑块炎症反应、纤维帽变薄及管腔狭窄程度等均有密切关系^[10-11]。VCAM-1 属于免疫球蛋白超家族成员, 且已有学者发现 MMD 患者脑脊液中 VCAM-1 和内皮细胞选择素水平异常升高^[12]。MMP-9 属于基质金属蛋白酶 (MMP) 家族的重要成员, 具有调节细胞外基质降解、重塑的生理作用, 被激活后可降解细胞外基质的多种有效成分, 破坏其正常结构, 并可促使斑块的纤维帽变薄、冠状动脉易损斑块破裂, 最终诱发心脑血管事件发生^[13-14]。近年有研究显示, MMD 患者血清 MMP-9 水平高于健康者^[15]; 张皆德等^[16]研究表明, 血清 MMP-9 水平升高可能使内皮祖细胞活化及迁移, 从而参与异常烟雾血管的发生及形成, 与 SONOBE 等^[17]观点类似。暴向阳等^[18]研究表明, MMD 患者受累动脉内可发现 T 淋巴细胞及巨噬细胞浸润, 且包括 VCAM-1 在内的内皮细胞黏附分子可能也

参与此病理过程; BLECHARZ-LANG 等^[19]研究表明, MMP 可降解脑血管基底膜和细胞外基质成分, 并通过蛋白水解参与血-脑脊液屏障的破坏、脑水肿和 MMD 等多种病理生理过程。本研究结果显示, 病例组患者入院第1天血清 VCAM-1、MMP-9 水平高于对照组 (体检当日), 表明成年缺血型与出血型 MMD 患者血清 VCAM-1、MMP-9 水平均异常升高, 与上述研究结果一致。

本研究结果显示, 病例组患者入院第1天血清 TGF- β 、VEGF 水平高于对照组, 提示成年缺血型与出血型 MMD 患者血清 TGF- β 、VEGF 水平异常升高。TGF- β 是一种多功能细胞调节因子, 能够参与细胞增殖、分化、迁移、细胞基质蛋白合成、免疫应答、损伤修复及血管生成等多种细胞生理过程^[20]。研究表明, TGF- β 可刺激 MMD 患者颞浅动脉来源的平滑肌细胞的增殖, 故认为其在 MMD 血管形成中扮演了重要角色^[21]。VEGF 是目前作用最强的促进血管增生的生长因子, 其可影响内皮细胞增殖、迁移及血管渗透性, 已被证实参与多种中枢神经系统疾病, 如脑出血、脑梗死、MMD、颅内肿瘤等血管增生的病理过程^[22-24]。本研究结果显示, 出血型患者入院第1天、第7天、第14天血清 TGF- β 、VEGF 水平高于缺血型患者, 提示 TGF- β 、VEGF 可能参与了成年 MMD 患者颅内出血过程, 但此结论还需进一步证实。

此外, 本研究进一步分析成年 MMD 患者不同 Suzuki 分级与入院第1天血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平的关系, 结果显示, Suzuki 分级3级缺血型患者血清 MMP-9、VEGF 水平高于 Suzuki 分级2级患者, Suzuki 分级3级出血型患者血清 VEGF 水平高于 Suzuki 分级2级患者; Suzuki 分级4级缺血型、出血型患者血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平分别高于 Suzuki 分级2、3级缺血型、出血型患者; Suzuki 分级5、6级缺血型、出血型患者血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平分别高于 Suzuki 分级2、3、4级缺血型、出血型患者; Suzuki 分级6级缺血型、出血型患者血清 VEGF 水平分别高于 Suzuki 分级5级缺血型、出血型患者, 提示缺血型、出血型成年 MMD 患者血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平均随着 Suzuki 分级增高而升高, 表明血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平与 MMD 患者病情严重程度有关, 可作为临床诊断及评估的参考指标, 与杨学丽等^[25]部分观点一致, 其与研究不一致的部分为不同类型的 MMD 患者同一 Suzuki 分级的 VEGF 水平有统计学差异, 其产生不同结果的原因可能是样本量、患者的个体差异及病例纳入与排除标准不同。

本研究 Pearson 相关分析结果显示, 缺血型、出血

型患者血清 VCAM-1、MMP-9 水平与血清 TGF- β 、VEGF 水平呈正相关,提示无论何种类型的成年 MMD 患者的血管增生相关因子表达异常与血清 VCAM-1、MMP-9 水平有关,可能是血清 VCAM-1、MMP-9 水平与血管增生相关因子存在协同作用,共同影响 MMD 进程。陈祥^[26]认为,血清 VCAM-1、MMP-9 水平可从血管渗透性、免疫炎症、细胞增殖和凋亡等方面影响 MMD 患者血清 TGF- β 、VEGF 水平,但相关发生机制及血清 VCAM-1、MMP-9 水平是否影响其他血管增生相关因子水平仍待后续深入探究,且本研究样本量有限,研究结果可能还会受患者的具体用药及手术方式等干扰,相关结论还需进一步论证。

综上所述,缺血型和出血型成年 MMD 患者血清 VCAM-1、MMP-9、TGF- β 、VEGF 水平均异常升高,且均与患者病情严重程度相关;缺血型、出血型 MMD 患者血清 VCAM-1、MMP-9 水平分别与血清 TGF- β 、VEGF 水平呈正相关,VCAM-1、MMP-9 可能参与了成人 MMD 患者颅内出血过程。

作者贡献:陈捷进行试验设计与实施、资料收集整理,撰写论文并对文章负责;程亚玲、陈海燕进行试验实施、评估、资料收集;官念进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 赵浩然,徐运.烟雾病发病机制研究进展[J].国际脑血管病杂志,2016,24(2):142-145.DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.02.011.
ZHAO H R, XU Y. Advances in the pathogenesis of moyamoya disease [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2016, 24 (2): 142-145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.02.011.
- [2] 江戈,邓文敏.走过性心绞痛患者血清尿酸、胆红素水平与病情进展、斑块性质改变的关系[J].临床和实验医学杂志,2017,16(4):352-356.DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2017.04.013.
JIANG G, DENG W M. Serum uric acid, bilirubin level in patients with angina pectoris and its correlation with the illness progresses and the change of the plaque [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017, 16 (4): 352-356. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.04.013.
- [3] TROMBETTA B A, CARLYLE B C, KOENIG A M, et al. The technical reliability and biotemporal stability of cerebrospinal fluid biomarkers for profiling multiple pathophysiology in Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2018, 13 (3): e0193707. DOI: 10.1371/journal.pone.0193707.
- [4] 祝爱东,高鹏,杨彬.血栓闭塞性脉管炎患者外周血 NF- κ B 表达量与细胞因子、内皮损伤的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(14):1339-1342.DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20180525.006.
- ZHU A D, GAO P, YANG B. Correlation of peripheral blood NF- κ B expression with cytokines and endothelial injury in patients with thromboangiitis obliterans [J]. Journal of Hainan Medical University, 2018, 24 (14): 1339-1342. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20180525.006.
- [5] 任斌,段炼.2012年烟雾病(Willis环自发性闭塞)诊断治疗指南(日本)的解读[J].中国脑血管病杂志,2014,11(1):6-9. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2014.01.002.
- [6] 刘文华,朱武生,黄显军,等.成年型烟雾病患者血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9血清水平与Suzuki分级的关系[J].中华神经科杂志,2012,45(6):404-408. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.06.012.
LIU W H, ZHU W S, HUANG X J, et al. Relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 and Suzuki's grading in adult moyamoya disease [J]. Chinese Journal of Neurology, 2012, 45 (6): 404-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.06.012.
- [7] 唐斌,徐建平,王志刚,等.江西地区烟雾病的临床特征及外科治疗分析[J].中华神经医学杂志,2017,16(7):719-724. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.07.014.
TANG B, XU J P, WANG Z G, et al. Clinical features and surgical treatment outcomes of Moyamoya disease in Jiangxi, China [J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2017, 16 (7): 719-724. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.07.014.
- [8] 吴建龙,张艳利,乔建勇,等.高血压脑出血血肿周围脑组织中 TNF- α 、VEGF 以及 ET-1 的表达及其意义[J].中华神经外科杂志,2017,33(5):498-501. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.05.015.
WU J L, ZHANG Y L, QIAO J Y, et al. The expression and significance of TNF- α , VEGF and ET-1 in the border zone after hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2017, 33 (5): 498-501. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.05.015.
- [9] 杨卓,王新军.出血型烟雾病特征及出血危险因素分析[J].实用医学杂志,2016,32(15):2522-2525. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2016.15.032.
- [10] SHUKLA S, LANGLEY M A, SINGH J, et al. Progenitor T-cell differentiation from hematopoietic stem cells using Delta-like-4 and VCAM-1 [J]. Nat Methods, 2017, 14 (5): 531-538. DOI: 10.1038/nmeth.4258.
- [11] 罗成,郭轶.VCAM-1 和 E 选择素在血栓闭塞性脉管炎患者血管壁中的表达及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2017,38(10):1347-1348,1351. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.021.
LUO C, GUO Y. Expression and clinical significance of VCAM-1 and E-selectin in thromboangiitis obliterans [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38 (10): 1347-1348, 1351. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.021.

- [12] 申伟, 李劲松, 李伟, 等. 免疫相关蛋白在烟雾病患者硬脑膜血管壁中的表达 [J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10 (4): 174-177. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.04.002.
- SHEN W, LI J S, LI W, et al. Study of the expression of immune-related proteins in dural blood vessels in patients with moyamoya disease [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2013, 10 (4): 174-177. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.04.002.
- [13] 张极星, 张艳国, 赵亮, 等. 急性期脑出血患者血清 ICAM-1、MMP-9、TNF- α 、IL-6 水平和出血灶周围水肿脑组织体积的相关性 [J]. 山东医药, 2017, 57 (27): 63-65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.27.017.
- [14] WEBB A H, GAO B T, GOLDSMITH Z K, et al. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in in vitro models of retinoblastoma [J]. BMC Cancer, 2017, 17 (1): 434. DOI: 10.1186/s12885-017-3418-y.
- [15] 汤荡, 汪成, 徐蔚, 等. 基质金属蛋白酶-9 基因单核苷酸多态性与中国汉族人群烟雾病的关系 [J]. 广东医学, 2015, 36 (11): 1698-1700. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.2015.11.019.
- [16] 张皆德, 程道宾, 吕芳, 等. 烟雾病患者血清基质金属蛋白酶-9 和组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 的表达以及与颅内出血的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26 (4): 248-250.
- ZHANG J D, CHENG D B, LYU F, et al. Expression of serum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with moyamoya disease and their relationship with intracranial hemorrhage [J]. Journal of Clinical Neurology, 2013, 26 (4): 248-250.
- [17] SONOBE S, FUJIMURA M, NIIZUMA K, et al. Increased vascular MMP-9 in mice lacking RNF213: moyamoya disease susceptibility gene [J]. Neuroreport, 2014, 25 (18): 1442-1446. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000289.
- [18] 暴向阳, 朱兵, 刘毅, 等. 流式微球阵列法检测烟雾病患者血清血管生成因子和炎性细胞因子水平 [J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24 (2): 108-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.02.003.
- BAO X Y, ZHU B, LIU Y, et al. Measurement of serum levels of angiogenic factors and inflammatory cytokines in patients with moyamoya disease by cytometric bead array [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2016, 24 (2): 108-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.02.003.
- [19] BLECHARZ-LANG K G, PRINZ V, BUREK M, et al. Gelatinolytic activity of autocrine matrix metalloproteinase-9 leads to endothelial de-arrangement in Moyamoya disease [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38 (11): 1940-1953. DOI: 10.1177/0271678X18768443.
- [20] 苗军, 刘少云, 崔松, 等. 脑出血患者外周血及脑组织中 IL-17、TGF- β 的表达及意义 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25 (7): 426-428.
- MIAO J, LIU S Y, CUI S, et al. IL-17/TGF- β expression in the peripheral blood and brain tissue of patients with intracerebral hemorrhage and its clinical significance [J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2017, 25 (7): 426-428.
- [21] COBLE D J, FLEMING D, PERSIA M E, et al. RNA-seq analysis of broiler liver transcriptome reveals novel responses to high ambient temperature [J]. BMC Genomics, 2014, 15: 1084. DOI: 10.1186/1471-2164-15-1084.
- [22] 朱莹莹, 汪青松, 刘学春, 等. 112 例烟雾病患者的临床表现和影像学特征分析 [J]. 安徽医药, 2017, 21 (12): 2176-2180. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.010.
- ZHU Y Y, WANG Q S, LIU X C, et al. Clinical and imaging characteristics of 112 patients with moyamoya disease [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2017, 21 (12): 2176-2180. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.010.
- [23] 李丽艳, 周顺科, 周兆德, 等. 成人型缺血性烟雾病综合征的多模式磁共振成像表现 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (36): 4353-4357. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.36.021.
- LI L Y, ZHOU S K, ZHOU Z D, et al. Performance of multi-mode MRI for adult patients with ischemic moyamoya disease [J]. Chinese General Practice, 2014, 17 (36): 4353-4357. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.36.021.
- [24] 吕岩松, 王嵘, 马国峡, 等. 烟雾病的代偿机制和影像学表现分析 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (21): 2539-2540, 2546. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.21.036.
- LYU Y S, WANG R, MA G X, et al. Blood compensatory mechanism and digital subtraction angiography of moyamoya disease [J]. Chinese General Practice, 2013, 16 (21): 2539-2540, 2546. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.21.036.
- [25] 杨学丽, 严兴丽. 缺血型和出血型成年烟雾病患者 MMP 与 VEGF 的表达水平差异及其与病情程度的关系 [J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25 (3): 295-298. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.014.
- YANG X L, YAN X L. The correlation between expression levels of MMP and VEGF in patients with ischemic and hemorrhagic adult moyamoya and disease severity [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2018, 25 (3): 295-298. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.014.
- [26] 陈祥. 烟雾病患者外周血中细胞因子及调节性 T 细胞水平的研究 [D]. 南京: 南京大学, 2015.
- CHEN X. The peripheral blood levels of cytokines and regulatory T cells in patients with moyamoya disease [D]. Nanjing: Nanjing University, 2015.

(收稿日期: 2019-11-06; 修回日期: 2020-03-07)

(本文编辑: 刘新蒙)