

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.013

◇临床医学◇

血管紧张素Ⅱ调控基质金属蛋白酶9的表达 在蛛网膜下腔出血发病中的机制研究

左右^a, 赵庆锁^a, 罗史科^a, 杜娟^b作者单位: 深圳市盐田区人民医院,^a神经外科,^b重症医学科, 广东 深圳 518081

通信作者: 杜娟, 女, 主任医师, 研究方向为呼吸重症医学, E-mail: 965662785@qq.com

基金项目: 深圳市盐田区科技计划项目(20170315)

摘要:目的 探讨血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)调控基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达在蛛网膜下腔出血(SAH)发病中的机制。方法 人脑微血管内皮细胞(HBMEC)株分为AngⅡ组、AngⅡ+SB203580组和对照组。其中AngⅡ组以100 μg/L浓度AngⅡ处理90 min、2 h、4 h、6 h、12 h后取细胞上清液进行相关指标检测; AngⅡ+SB203580组以5 μM的SB203580处理20 min后以100 μg/L浓度AngⅡ处理90 min、2 h、4 h、6 h、12 h后取细胞上清液进行相关指标检测; 对照组加入RPMI-1640培养液培养90 min、2 h、4 h、6 h、12 h后取细胞上清液进行相关指标检测。以酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组细胞上清液MMP-9水平, 并以实时荧光定量PCR和蛋白质印迹法检测各组细胞p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)的mRNA和蛋白表达水平。结果 与对照组比较, AngⅡ组细胞上清液MMP-9[处理12 h: (4.21±1.36) μg/L比(5.81±1.72) μg/L, $P<0.01$]水平升高, AngⅡ+SB203580组细胞上清液MMP-9[处理12 h: (4.21±1.36) μg/L比(3.64±1.45) μg/L, $P<0.01$]水平降低($P<0.05$)。与AngⅡ组比较, AngⅡ+SB203580组细胞上清液MMP-9水平降低($P<0.001$)。与对照组比较, AngⅡ组细胞p38 MAPK的mRNA[处理12 h: (0.422±0.057)比(0.538±0.071), $P<0.05$]和蛋白表达水平[(0.452±0.105)比(0.635±0.133), $P<0.001$]升高, AngⅡ+SB203580组细胞p38 MAPK的mRNA[处理12 h: (0.422±0.057)比(0.375±0.066), $P<0.05$]和蛋白表达水平[(0.452±0.105)比(0.276±0.081), $P<0.001$]降低($P<0.05$)。与AngⅡ组比较, AngⅡ+SB203580组细胞p38 MAPK的mRNA和蛋白表达水平降低($P<0.001$)。结论 AngⅡ可能通过激活p38 MAPK信号通路上调MMP-9表达从而促进SAH发生发展。

关键词:蛛网膜下腔出血/病因学; 基因表达调控, 酶学; 血管紧张素Ⅱ; 基质金属蛋白酶9; p38丝裂原活化蛋白激酶类; 酶联免疫吸附测定; 印迹法, 蛋白质

Mechanism of AngⅡ regulating MMP-9 expression in pathogenesis of SAH

ZUO You^a, ZHAO Qingsuo^a, LUO Shike^a, DU Juan^b

Author Affiliation: ^aNeurosurgery Department, ^bIntensive Care Unit, The People's Hospital of Yantian District, Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong 518081, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of angiotensinⅡ(AngⅡ) regulating the expression of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) in the pathogenesis of subarachnoid hemorrhage(SAH). **Methods** Human brain microvascular endothelial cell(HBMEC) lines were divided into the AngⅡ group, the AngⅡ+SB203580 group and the control group. The AngⅡ group was treated with 100 μg/L AngⅡ for 90 minutes, 2 hours, 4 hours, 6 hours, 12 hours, then the cells supernatant was taken for the relevant indicators detection. The AngⅡ+SB203580 group was treated with 5 μM SB203580 for 20 minutes and then treated with 100 μg/L AngⅡ for 90 minutes, 2 hours, 4 hours, 6 hours, 12 hours, then the cells supernatant was taken for the relevant indicators detection. The control group was added with RPMI-1640 medium for 90 min, 2 h, 4 h, 6 h and 12 h, and then cell supernatant was taken for detection of related indexes. The levels of MMP-9 in cell supernatant were detected by ELISA method, and the expression of p38 mitogen activated protein kinase(p38 MAPK) messenger ribonucleic acid(mRNA) and protein were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction and Western Blot. **Results** Compared with the control group, the level of MMP-9 [intervention 12 h: (4.21±1.36) μg/L vs. (5.81±1.72) μg/L, $P<0.001$] in the supernatant of AngⅡ group increased, and MMP-9 [intervention 12 h: (4.21±1.36) μg/L vs. (3.64±1.45) μg/L, $P<0.01$] in the supernatant of AngⅡ+SB203580 group decreased ($P<0.001$). Compared with the AngⅡ group, the level of MMP-9 in supernatant of AngⅡ+SB203580 group decreased ($P<0.05$). Compared with the control group, the mRNA [intervention 12 h: (0.422±0.057) vs. (0.538±0.071), $P<0.05$] and protein expression [(0.452±0.105) vs. (0.635±0.133), $P<0.001$] of p38 MAPK increased in AngⅡ group cells, and the mRNA [intervention 12 h: (0.422±0.057) vs.

(0.375 ± 0.066), $P < 0.05$] and protein expression [(0.452 ± 0.105) vs. (0.276 ± 0.081), $P < 0.001$] of p38 MAPK decreased in Ang II + SB203580 group cells ($P < 0.05$). Compared with the Ang II group, the mRNA and protein expression of p38 MAPK in Ang II + SB203580 group decreased ($P < 0.001$). **Conclusion** Ang II may promote the development of SAH by activating the p38 MAPK signaling pathway and upregulating the MMP-9 expression.

Key words: Subarachnoid hemorrhage/etiology; Gene expression regulation, enzymologic; Angiotensin II; Matrix metalloproteinase-9; p38 Mitogen-activated protein kinases; Enzyme-linked immunosorbent assay; Blotting, western

蛛网膜下腔出血(SAH)指的是多种原因引发的血液进入蛛网膜下腔导致的综合征,其发病率较高,病情进展快,致残率和致死率均较高^[1-2]。了解SAH发病机制,从而对SAH进行有效的防治十分重要。血脑屏障损伤是SAH脑损伤的重要环节^[3]。已有实验证明,p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路在SAH后脑损伤中具有重要作用^[4]。而基质金属蛋白酶9(MMP-9)与脑血管内皮细胞死亡和脑损伤密切相关^[5]。已有研究表明通过p38 MAPK信号转导通路作用可调节MMP-9表达^[6]。且有关于冠状动脉粥样硬化的研究发现血管紧张素II(Ang II)可通过激活巨噬细胞和促进炎症反应导致MMP-9表达的升高^[7]。但是,关于SAH时是否存在Ang II通过激活p38 MAPK信号转导通路进一步介导MMP-9的表达调控在国内外尚未见报道。因此,本研究于2017年8月至2018年6月从信号转导途径探讨SAH时MMP-9的表达及作用机制,旨在确定Ang II、MMP-9在SAH发病中的作用以及机制,从而为自Ang II、MMP-9干预途径防治SAH提供依据,提高SAH治疗水平,结果如下。

1 材料与方法

1.1 材料 人脑微血管内皮细胞(HBMEC)株(批号1000)均购于上海中乔新舟生物科技有限公司,常规培养于含10%的新生牛血清的RPMI-1640培养液中,培养液中含100 U/mL的青霉素和链霉素,细胞培养条件为37℃、5%二氧化碳,每天以0.25%胰蛋白酶消化细胞,进行细胞株的传代培养。

1.2 实验方法

1.2.1 试剂和仪器 培养基(批号LM-R1639)均购于上海博升生物科技有限公司,胰蛋白酶(批号T106942)、青霉素(批号106339)、链霉素(批号180615-2)购于东恒华道生物科技有限责任公司,96孔板(型号TCP011096)购于广州洁特生物过滤股份有限公司,微量移液器(型号3120000240)购于德国艾本德股份公司,离心机(型号BJ005267)购于德国艾本德股份公司,医用恒温恒湿培养箱(型号BB15)购于德国 Heraeus 公司,Ang II来源于中国药品生物制剂检所,SB203580 p38 MAPK抑制剂(批号

PF-2341066)购于Adooq Bioscience公司,酶联免疫分析仪(型号ELISA STARlet)购于默飞世尔科技(中国)有限公司,MMP-9 Elisa试剂盒(型号JPinChem48T/96T)购于今品化学技术(上海)有限公司,T100 PCR仪(型号1861096)购于美国伯乐公司,RNA提取试剂盒(型号R0028)购于碧云天公司,PCR引物购于大连宝生物工程有限公司,逆转录试剂盒(型号A3500)购于美国Promega公司,实时定量PCR试剂盒(型号DRR096A)和SYBR Premix EX Ta(型号DRR041A)购于日本Takara公司,电泳仪(型号DYCZ-28)购于北京市六一仪器厂,磷酸缓冲盐溶液(PBS)为自配,显微镜(型号13TS100)购于日本Nikon公司。

1.2.2 实验分组 HBMEC细胞株分为Ang II组、Ang II + SB203580组和对照组。各组细胞接种于96孔板,细胞悬液浓度为 4×10^3 个/孔,细胞培养条件为37℃、5%二氧化碳,待细胞生长至60%~70%密度时进行处理。

1.2.3 实验处理 其中Ang II组以Ang II处理,使其最终浓度为100 μg/L,90 min、2 h、4 h、6 h、12 h后取细胞上清液进行相关指标检测;Ang II + SB203580组以5 μM的SB203580处理20 min后,以Ang II处理,使其最终浓度为100 μg/L,90 min、2 h、4 h、6 h、12 h后取细胞上清液进行相关指标检测;对照组加入与Ang II组等体积的RPMI-1640培养液培养90 min、2 h、4 h、6 h、12 h后取细胞上清液进行相关指标检测。各组均重复3次。

1.3 观察指标和检测方法

1.3.1 酶联免疫吸附法(ELISA)检测 各组细胞上清液MMP-9水平 检测时间为处理90 min、2 h、4 h、6 h、12 h,将获取的细胞液以3 500 r/min转速、3 cm离心半径进行离心5 min,待分层后取细胞上清液进行相关指标的检测,具体检测操作严格按照酶标仪以及相关试剂盒的说明书进行,由同意ELISA相关检测经验丰富者进行检测操作。

1.3.2 实时荧光定量PCR检测 各组细胞p38 MAPK的mRNA表达水平 检测时间为处理90 min、2 h、4 h、6 h、12 h,常规获取细胞,提取总RNA,以cDNA试剂盒逆转录合成cDNA,以人β-肌动蛋白(β-actin)基因为内参,各引物序列为β-actin: 正向: 5'-

GGCACCCAGCACAATGAAGATCAA-3';反向:5'-ACTCGTCATACTCCTGCTTGCTGA-3'。p38 MAPK:正向:5'-TCCAAGGGCTACACCAAATC-3';反向:5'-TGTTCCAGGTAAGGGTGAGC-3'。PCR反应条件为:95℃预变性15s、95℃变性15s、60℃退火30s,共进行45个循环,72℃延伸10min,根据公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算p38 MAPK的mRNA相对表达量。

1.3.3 蛋白质印迹法检测各组细胞p38 MAPK的蛋白表达水平 检测时间为处理12h。离心收集细胞,PBS洗涤2次,添加封闭液体稀释p38 MAPK一抗(1:1 000)2 mL,室温孵育120 min,PBS洗涤2次。添加封闭液体稀释二抗(1:5 000)3 mL,室温避光孵育30 min,PBS洗涤2次。将膜片进行电化学试剂盒发光,常规进行胶片的曝光、显影以及定影,通过凝胶成像分析系统进行扫描和分析。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行分析。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,两两比较采用SNK- q 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

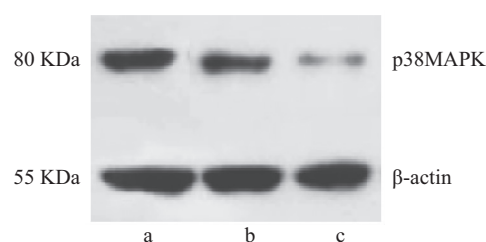
2.1 三组细胞上清液MMP-9水平比较 与对照组比较,Ang II组各时间段的细胞上清液MMP-9水平升高,Ang II+SB203580组各时间段的细胞上清液MMP-9水平降低($P < 0.05$)。与Ang II组比较,Ang II+SB203580组各时间段的细胞上清液MMP-9水平降低($P < 0.05$)。见表1。

2.2 三组细胞p38 MAPK的mRNA表达水平比较 与对照组比较,Ang II组细胞p38 MAPK各时间段的mRNA表达水平升高,Ang II+SB203580组细胞

各时间段的p38 MAPK的mRNA表达水平降低($P < 0.05$)。与Ang II组比较,Ang II+SB203580组各时间段的细胞p38 MAPK的mRNA表达水平降低($P < 0.05$)。见表2。

2.3 三组细胞p38 MAPK的蛋白表达水平比较 以p38 MAPK条带灰度与 β -actin条带灰度的比值为p38 MAPK的蛋白表达水平,对照组、Ang II组、Ang II+SB203580组p38 MAPK的蛋白表达水平分别为(0.635 $\pm$ 0.133)、(0.452 $\pm$ 0.105)和(0.276 $\pm$ 0.081),三组p38 MAPK的蛋白表达水平比较差异有统计学意义($F = 18.762, P < 0.001$)。

与对照组比较,Ang II组细胞处理12h p38 MAPK的蛋白表达水平升高($P < 0.001$),Ang II+SB203580组处理12h细胞p38 MAPK的蛋白表达水平降低($P < 0.001$);与Ang II组比较,Ang II+SB203580组处理12h细胞p38 MAPK的蛋白表达水平降低($P < 0.001$)。见图1。



注:a为对照组,b为Ang II组,c为Ang II+SB203580组(Ang II为血管紧张素II,SB203580示SB203580 p38 MAPK抑制剂)

图1 三组细胞p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)的蛋白表达

3 讨论

SAH是临床常见重病症,其发病急,无明显诱

表1 三组细胞上清液各处理时间段基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平比较($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	90 min	2 h	4 h	6 h	12 h
对照组	4.21 $\pm$ 1.33	4.23 $\pm$ 1.38	4.22 $\pm$ 1.39	4.25 $\pm$ 1.45	4.21 $\pm$ 1.36
Ang II组	5.62 $\pm$ 1.44 ^a	5.68 $\pm$ 1.56 ^a	5.75 $\pm$ 1.29 ^a	5.84 $\pm$ 1.78 ^a	5.81 $\pm$ 1.72 ^a
Ang II+SB203580组	3.87 $\pm$ 1.26 ^{ab}	3.69 $\pm$ 1.25 ^{ab}	3.65 $\pm$ 1.34 ^{ab}	3.62 $\pm$ 1.27 ^{ab}	3.64 $\pm$ 1.45 ^{ab}
F值	14.271	16.153	19.685	17.113	16.483
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:Ang II为血管紧张素II,SB203580示SB203580 p38 MAPK抑制剂。各组均重复3次。与对照组比较,^a $P < 0.01$;与Ang II组比较,^b $P < 0.001$

表2 三组细胞各处理时间段p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)的mRNA表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	90 min	2 h	4 h	6 h	12 h
对照组	0.423 $\pm$ 0.039	0.426 $\pm$ 0.076	0.425 $\pm$ 0.062	0.423 $\pm$ 0.046	0.422 $\pm$ 0.057
Ang II组	0.536 $\pm$ 0.044 ^a	0.542 $\pm$ 0.072 ^a	0.548 $\pm$ 0.048 ^a	0.544 $\pm$ 0.084 ^a	0.538 $\pm$ 0.071 ^a
Ang II+SB203580组	0.395 $\pm$ 0.085 ^{ab}	0.382 $\pm$ 0.065 ^{ab}	0.378 $\pm$ 0.055 ^{ab}	0.372 $\pm$ 0.039 ^{ab}	0.375 $\pm$ 0.066 ^{ab}
F值	46.949	39.301	75.610	65.687	50.096
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:Ang II为血管紧张素II,SB203580示SB203580 p38 MAPK抑制剂。各组均重复3次。与对照组比较,^a $P < 0.05$;与Ang II组比较,^b $P < 0.001$

因,其病人年龄相对较轻,是严重危害人类健康病症^[8-9]。SAH的发生发展涉及多个病理过程及相关基因,其中炎症反应在SAH中的作用已得到多个研究认可^[10]。多种脑细胞均可合成分泌MMP-9,MMP-9为与炎症反应密切相关因子,已有多个研究证实SAH的MMP-9水平异常升高,MMP-9参与SAH的发生发展中均具有重要作用^[11-12]。

随着关于SAH研究的深入,其血脑屏障损伤、脑损伤的危害关注较多,而脑损伤的发生不但与炎症反应相关,亦涉及血管的病变、细胞死亡等^[13]。血管内皮细胞可通过分泌舒血管物质和缩血管物质以维持脑血管的正常功能状况,SAH发生后,病人的脑血管内皮细胞发生改变,可导致血管内皮损伤的发生,从而导致舒血管物质水平的降低以及缩血管物质分泌的增加^[14]。Ang II为缩血管物质,广泛分布在整个神经系统,有AT1R和AT2R两个亚型,已有研究表明在SAH发生后AT1R和AT2R表达的异常,这说明,Ang II与SAH的发生发展亦可能密切相关^[15]。而腹主动脉瘤中,Ang II可影响炎症反应从而导致MMP-9合成分泌的增加^[16]。然而目前关于在SAH病人中Ang II是否可通过影响MMP-9表达增加而影响病情发展研究甚少。多种应激、前炎症细胞因子与生长因子均可激活p38 MAPK,且有研究表明,SAH后炎症反应及血脑屏障损伤均可伴随p38 MAPK信号通路表达的异常,其在SAH后早期脑损伤中具有重要作用^[17]。是否在SAH时Ang II通过激活p38 MAPK信号转导通路,进一步介导MMP-9的表达调控而影响病情发展研究甚少。

于沛霞等^[18]的研究表明p38 MAPK/MMP-9通路活性变化与新生大鼠脑缺氧缺血损伤密切相关。因此,本研究从p38 MAPK信号转导途径为切入点,探讨SAH时Ang II、p38 MAPK/MMP-9通路对SAH的影响及其可能机制。本研究结果显示,添加Ang II可上调HBMEC细胞株细胞上清液MMP-9水平和细胞p38 MAPK的mRNA和蛋白表达水平,而同时添加Ang II和SB203580 p38 MAPK抑制剂则可导致HBMEC细胞株细胞上清液MMP-9水平和细胞p38 MAPK的mRNA和蛋白表达水平的降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。提示Ang II可能通过激活p38 MAPK信号通路而提高MMP-9表达,影响SAH疾病病程。

综上所述,Ang II调控MMP-9表达的特点为(1)Ang II可上调MMP-9在HBMEC细胞株细胞上清液中的表达水平;(2)Ang II可上调MMP-9在HBMEC细胞株细胞中的转录层面的表达水平;(3)Ang

II可上调MMP-9在HBMEC细胞株细胞中蛋白层面的表达水平;(4)Ang II可能通过激活p38 MAPK信号通路上调MMP-9表达;(5)Ang II上调MMP-9表达可促进SAH发生发展。因此,Ang II调控MMP-9表达的意义为(1)抑制Ang II可能为SAH防治途径之一;(2)p38 MAPK信号通路干预可能通过抑制Ang II对MMP-9的调控作用控制SAH发生发展;(3)MMP-9转录水平和蛋白表达水平的检测可能有助于了解其病情发展状况。

参考文献

- [1] 程燕,钟平.动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者早期手术与临床转归的相关性研究[J].安徽医药,2015,19(12):2343-2347.
- [2] SONG S, CHEN Y, HAN F, et al. Alopine activates the Nrf2-ARE pathway when ameliorating early brain injury in a subarachnoid hemorrhage model[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4):3847-3855.
- [3] LIU J, LIANG W, WANG J, et al. Moderate hypothermia protects increased neuronal autophagy via activation of extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in a rat model of early brain injury in subarachnoid hemorrhage [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 502(3):338-344.
- [4] 孙新刚,马乾,王改青,等.p38丝裂原活化蛋白激酶在实验性蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的作用[J].国际神经病学神经外科学杂志,2017,44(1):35-38.
- [5] WANG TH, XIONG LL, YANG SF, et al. LPS pretreatment provides neuroprotective roles in rats with subarachnoid hemorrhage by downregulating MMP9 and caspase3 associated with TLR4 signaling activation[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(10):7746-7760.
- [6] 刘代顺.p38 MAPK/MMP-9信号通路调控气道炎症和黏液高分泌的分子机制探讨[D].成都:四川大学,2007.
- [7] GUO YS, WU ZG, YANG JK, et al. Impact of losartan and angiotensin II on the expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in rat vascular smooth muscle cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3):1587-1594.
- [8] 马涛,刘家传,张永明,等.早期持续腰大池引流治疗创伤性蛛网膜下腔出血的临床应用[J].安徽医药,2014,18(10):1939-1940.
- [9] 黄永鹏,伍增龙,庞荣锋,等.血清维生素D与蛛网膜下腔出血及其脑血管痉挛的关系[J].安徽医药,2015,19(6):1189-1191.
- [10] MIYAMOTO T, KUNG DK, KITAZATO KT, et al. Site-specific elevation of interleukin-1 β and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(8):2795-2805.
- [11] LAGO A, TEMBL JI, LÓPEZ-CUEVAS R, et al. Characterisation of DWI-MRI confirmed cerebral infarcts in patients with subarachnoid haemorrhage and their association with MMP-9 levels [J]. Neurol Res, 2015, 37(8):688-692.
- [12] DANG B, SHEN H, LI H, et al. Matrix metalloproteinase 9 may be involved in contraction of vascular smooth muscle cells in an in vitro rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5):4279-4284.
- [13] 吴恒浩,申娟茹,郑光明,等.颅脑损伤后血浆血管紧张素水平

- 与脑血管痉挛发生的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(24): 18-20.
- [14] 王平.蛛网膜下腔出血后患者脑血管痉挛与血浆内皮素 血管紧张素及一氧化氮变化的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(16): 24-25.
- [15] 张健民, 陈鹏, 张凡喜, 等.血管紧张素1-7对蛛网膜下腔出血后血脑屏障通透性的保护作用[J].重庆医学, 2016, 45(17): 2327-2329, 2333.
- [16] HOWATT DA, DAJEE M, XIE X, et al. Relaxin and matrix metalloproteinase-9 in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms[J]. Circ J, 2017, 81(6): 888-890.
- [17] 刘进平, 夏勇, 李进, 等.血浆游离 mtDNA 及脑组织 TLR-9/ MAPK 的表达在蛛网膜下腔出血中的意义[J].四川大学学报(医学版), 2017, 48(2): 225-229.
- [18] 于沛霞, 薄立军, 黄立宁, 等. p38MAPK/MMP-9 信号通路对新生大鼠脑缺氧缺血损伤的影响[J].河北医科大学学报, 2017, 38(9): 1063-1067.
- (收稿日期: 2018-11-05, 修回日期: 2019-01-14)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.014

◇临床医学◇

全身低剂量 CT 检查在多发性骨髓瘤诊断及分期中的应用价值

章双林¹, 刘冲², 陈阳², 王淑梅²作者单位:¹承德医学院研究生院, 河北 承德 067000; ²保定市第一中心医院 CT/MR 室, 河北 保定 071000

通信作者: 刘冲, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中枢神经系统的 MRI 诊断, E-mail: chongliuabc@163.com

基金项目: 河北省教育厅在读研究生创新能力培养资助项目(CXZZSS2017142)

摘要:目的 探讨全身低剂量 CT 检查在多发性骨髓瘤病人诊断及分期中的应用价值。方法 收集 2016 年 10 月至 2018 年 10 月保定市第一中心医院血液科 58 例经临床病理证实的多发性骨髓瘤病人的全身低剂量 CT 检查的影像学资料, 以此进行 Durie/Salmon plus 分期, 同时进行临床 ISS 分期, 比较两者在溶骨性病灶的差异性和一致性。结果 58 例多发性骨髓瘤病人共发现 558 处溶骨性病灶, 其中 Durie/Salmon plus 分期: I 期 12 例, II 期 32 例, III 期 14 例; 临床 ISS 分期: I 期 18 例, II 期 21 例, III 期 19 例。两种分期相比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.241, P = 0.120$), Kappa 值为 0.423, 具有中等程度的一致性。结论 Durie/Salmon plus 分期和 ISS 分期之间差异无统计学意义, 全身低剂量 CT 检查在多发性骨髓瘤诊断及分期中有良好的应用价值。

关键词: 多发性骨髓瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 辐射剂量; 诊断; 分期

The clinical value of whole-body low-dose CT in the diagnosis and staging of multiple myeloma

ZHANG Shuanglin¹, LIU Chong², CHEN Yang², WANG Shumei²Author Affiliations: ¹Graduate School of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China;²CT/MR Room, The First Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To investigate the value of whole-body low-dose CT in the diagnosis and staging of patients with multiple myeloma. **Methods** The imaging data of 58 patients with multiple myeloma confirmed by clinical pathology in the Department of Hematology of The First Central Hospital of Baoding from October 2016 to October 2018 were collected and separated by the Durie/Salmon plus staging and the clinical ISS staging. The difference and consistency between them in osteolytic lesions were compared. **Results** A total of 558 osteolytic lesions were found in the 58 patients with multiple myeloma, including Durie/Salmon plus stage I ($n = 12$), stage II ($n = 32$) and stage III ($n = 14$), and clinical ISS stage: stage I ($n = 18$), stage II ($n = 21$) and stage III ($n = 19$). There was no significant difference between the two stages ($\chi^2 = 4.241, P = 0.120$), and the Kappa value was 0.423, which was moderately consistent. **Conclusion** There is no significant difference between Durie/Salmon plus staging and ISS staging. The whole-body low-dose computed tomography has good application value in the diagnosis and staging of multiple myeloma.

Key words: Multiple myeloma; Tomography, X-ray computed; Radiation dosage; Diagnosis; Staging

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种恶性浆细胞肿瘤, 其特征是骨髓中浆细胞不受控制的增殖导致骨质破坏。MM 约占所有血液系统恶性

肿瘤的 10%, 发病率在 70 岁时达到高峰。为了明确诊断, 必须结合实验室检查进行骨髓活检或骨髓穿刺^[1]。因此, 在分期、治疗方案和预后评估中, 骨髓