

引用本文:侯文哲,刘时华,钟平.缺血性脑白质病变与基质金属蛋白酶-3、基质金属蛋白酶-9的临床关系研究[J].安徽医药,2022,26(3):505-509.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.019.

◇临床医学◇



缺血性脑白质病变与基质金属蛋白酶-3、基质金属蛋白酶-9的临床关系研究

侯文哲,刘时华,钟平

作者单位:安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院)神经内科,安徽 宿州 234000

通信作者:钟平,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为脑血管病,Email:drzhongping@163.com

基金项目:安徽省2018年度重点研究与开发计划项目(1804h08020258)

摘要: **目的** 探讨缺血性脑白质病变(WMIL)病人血清中基质金属蛋白酶-3(MMP3)、基质金属蛋白酶-9(MMP9)水平与WMIL严重程度的相关性。**方法** 连续选取2019年5月至2020年5月安徽医科大学附属宿州医院神经内科收住的WMIL病人117例及同时期该院的健康体检者98例,根据Fazekas分级量表将WMIL病人分为轻度组(1~4分)、中度组(5~8分)、重度组(9~12分)。收集受检者的一般临床资料。采用酶联免疫吸附测定检测受检者血清中MMP3、MMP9水平。比较指标差异性。**结果** WMIL组糖尿病患病率64.10%、总胆固醇(5.15 ± 0.98)mmol/L、同型半胱氨酸(HCY)(17.16 ± 4.96)mmol/L、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(以下简称“胱抑素C”)(1.41 ± 0.33)mg/L、MMP3(201.95 ± 36.19) μ g/L、MMP9(60.41 ± 19.21) μ g/L水平均高于健康对照组糖尿病患病率31.63%、总胆固醇(4.90 ± 0.73)mmol/L、HCY(12.25 ± 2.06)mmol/L、胱抑素C(0.90 ± 0.25)mg/L、MMP3(119.34 ± 21.29) μ g/L、MMP9(25.47 ± 5.81) μ g/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同严重程度WMIL各组血清中MMP3[(155.22 ± 20.27) μ g/L、(218.73 ± 14.55) μ g/L、(221.63 ± 21.01) μ g/L]和MMP9[(35.25 ± 6.65) μ g/L、(76.99 ± 9.58) μ g/L、(110.07 ± 14.72) μ g/L]水平差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素logistic回归分析显示HCY($OR=0.119$, 95%CI: 0.024~0.597, $P=0.008$)、MMP3($OR=1.099$, 95%CI: 1.057~1.143, $P<0.001$)、MMP9($OR=1.311$, 95%CI: 1.138~1.509, $P<0.001$)是WMIL病人的独立危险因素($P<0.05$);根据Spearman相关性分析得出MMP3、MMP9水平与WMIL严重程度呈正相关($r=0.786$, 0.866 , $P<0.05$)。**结论** WMIL病人血清中MMP3、MMP9水平与疾病严重程度呈正相关,HCY、MMP3、MMP9是WMIL的独立危险因素。

关键词: 脑白质病; 缺血性脑白质病变; 血脑屏障; 基质金属蛋白酶3; 基质金属蛋白酶9; 同型半胱氨酸; 危险因素

Clinical study on the relationship between white matter ischemic lesions and MMP3 and MMP9

HOU Wenzhe, LIU Shihua, ZHONG Ping

Author Affiliation: Department of Neurology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP3) and matrix metalloproteinase-9 (MMP9) in patients with white matter ischemic lesions (WMIL) and the severity of WMIL. **Methods** A total of 117 WMIL patients diagnosed and 98 healthy people in the Department of Neurology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University from May 2019 to May 2020 were selected. WMIL patients were divided into a mild group (1-4 points), moderate group (5-8 points), and severe group (9-12 points) according to the Fazekas scale. The general clinical data of the subjects were collected. The serum levels of MMP3 and MMP9 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the differences in the indicators were compared. **Results** The prevalence of diabetes (64.10%) and the levels of total cholesterol (5.15 ± 0.98) mmol/L, homocysteine (HCY, 17.16 ± 4.96) mmol/L, cystatin C (1.41 ± 0.33) mg/L, MMP3 (201.95 ± 36.19) μ g/L and MMP9 (60.41 ± 19.21) μ g/L in the WMIL group were higher than those in the healthy control group [prevalence of diabetes (31.63%), total cholesterol (4.90 ± 0.73) mmol/L, HCY (12.25 ± 2.06) mmol/L, cystatin C (0.90 ± 0.25) mg/L, MMP3 (119.34 ± 21.19) μ g/L, MMP9 (25.47 ± 5.81) μ g/L, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum levels of MMP3 [(155.22 ± 20.27) μ g/L, (218.73 ± 14.55) μ g/L, (221.63 ± 21.01) μ g/L] and MMP9 [(35.25 ± 6.65) μ g/L, (76.99 ± 9.58) μ g/L, (110.07 ± 14.72) μ g/L] were significantly different among the WMIL groups ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that HCY ($OR=0.119$, 95%CI: 0.024-0.597, $P=0.008$), MMP3 ($OR=1.099$, 95%CI: 1.057-1.143, $P<0.001$), and MMP9 ($OR=1.311$, 95%CI: 1.138-1.509, $P<0.001$) were independent risk factors for WMIL patients ($P < 0.05$). According to Spearman correlation analysis, the levels of MMP3 and MMP9 were positively correlated with the severity of WMIL ($r=0.786$ and

0.866; $P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of MMP3 and MMP9 in WMIL patients were positively correlated with the severity of the disease. HCY, MMP3 and MMP9 were independent risk factors for WMIL.

Key words: Leukoencephalopathies; White matter ischemic lesions; Blood brain barrier; Matrix metalloproteinase-3; Matrix metalloproteinase-9; Homocysteine; Risk factor

缺血性脑白质病变(WMIL)最早是由Hachiski于1987年提出的影像学概念,系指脑室旁或皮质下白质区域呈现点状或斑块状改变,在磁共振成像(MRI)T1加权成像(T1WI)上表现为低信号T2加权成像(T2WI)上表现为高信号。WMIL是脑白质病变中最常见的一种类型,其发病原因主要是深部脑白质慢性低灌注损伤所致,其基本病理改变为脑室旁、双侧半卵圆区髓鞘脱失、轴索变性等^[1]。WMIL病人早期无明显临床表现,随着病情加重可出现认知功能障碍、步态异常、大小便失禁等。早期诊断及严重程度评估对WMIL病人的预后具有重要临床价值^[2]。既往研究表明MMP3、MMP9与卒中后脑组织损伤具有相关性,可能的机制是破坏血-脑屏障完整性加重缺血后脑组织损伤^[3]。关于MMP3、MMP9与WMIL严重程度的研究鲜为报道。本研究主要是观察不同严重程度的WMIL病人血清中MMP3、MMP9的水平,探索两者是否具有相关性,以期对WMIL诊断及病情评估提供新的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续纳入2019年5月至2020年5月安徽医科大学附属宿州医院神经内科收住的WMIL病人117例,男性61例,女性56例。入组标准:(1)年龄>50岁;(2)3.0T头颅MRI提示脑室旁或皮质下白质区域存在不同程度的病变,在T2液体衰减反转序列(FLAIR)、T2WI表现为高信号,T1WI上表现为低信号或等信号(由影像科医生及神经内科医生共同判断);(3)签署知情同意书。排除标准:(1)头颅CT/MRI排除患脑出血急性期或急性脑梗死;(2)其他原因导致的脑白质病变:中毒、脱髓鞘、药物、感染、变性病等;(3)合并自身免疫性疾病;(4)合并严重的心、肺、肝、肾功能障碍。另选择同期该院的健康体检者98例作为健康对照组,男性56例,女性42例,年龄>50岁,头颅MRI检查未见明显异常,签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 收集方法 制定统一的Excel表格,收集病人的一般临床资料:性别、年龄、糖尿病史、高血压史以及总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(以下简称“胱抑素C”)、同型半胱氨酸(HCY)水平。

受试者均空腹12 h以上于次日清晨抽取静脉血5 mL,在3 000 r/min离心15 min,提取分离出的血清,放置-80℃冷冻保存。

1.2.2 血清MMP3、MMP9的检查方法 将冷冻的血清放在2~8℃融化,采用酶联免疫吸附测定在450 nm波长的酶标仪器测定血清中MMP3、MMP9的吸光度,再通过标准曲线计算出各因子的浓度。

1.2.3 影像学评估 纳入病人均采用3.0T的MRI进行扫描,参照Fazekas分级量表对T1WI、T2WI以及FLAIR相的脑室周围和皮质下白质区域的病变进行评估,两个区域评估分数相加计算出总分,满分12分,分为轻度组51例(1~4分)、中度组35例(5~8分)、重度组31例(9~12分)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间的两两比较采用SNK法。计数资料以百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验。确定WMIL的独立危险因素采用多因素logistic回归分析。WMIL严重程度与血清中MMP3、MMP9水平相关性分析采用Spearman相关性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料及血清中MMP3、MMP9水平的比较 两组的糖尿病患病率、总胆固醇、胱抑素C、HCY、MMP3、MMP9水平差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间性别构成比、年龄、高血压患病率、三酰甘油、LDL-C水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 不同严重程度的WMIL血清中MMP3、MMP9水平的比较 不同严重程度的WMIL各组之间血清中MMP3、MMP9水平差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 WMIL病人危险因素的logistic回归分析结果 将表1,2中差异有统计学意义的指标作为自变量,将是否患有WMIL作为因变量进行多因素logistic回归分析,结果提示HCY、MMP3、MMP9均是WMIL病人的独立危险因素($P < 0.05$),见表3,4。

2.4 WMIL组Fazekas评分与血清中MMP3、MMP9浓度的相关性分析结果 根据Spearman相关性分析得出:WMIL组Fazekas评分与血清中

表1 健康对照组和WMIL组一般临床资料及血清中MMP3、MMP9水平对比

一般资料	健康对照组(<i>n</i> =98)	WMIL组(<i>n</i> =117)	<i>t</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
男性/例(%)	56(57.14)	61(52.14)	(0.54)	0.643
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.72 $\pm$ 5.16	69.09 $\pm$ 5.97	1.77	0.078
糖尿病/例(%)	31(31.63)	75(64.10)	(22.50)	<0.001
高血压/例(%)	52(53.06)	75(64.10)	(2.69)	0.101
三酰甘油/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.83 $\pm$ 0.47	1.78 $\pm$ 0.57	0.77	0.440
总胆固醇/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.90 $\pm$ 0.73	5.15 $\pm$ 0.98	2.08	0.039
LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.65 $\pm$ 0.69	2.72 $\pm$ 0.88	6.01	0.549
HCY/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.25 $\pm$ 2.06	17.16 $\pm$ 4.96	9.15	<0.001
胱抑素C/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.90 $\pm$ 0.25	1.41 $\pm$ 0.33	10.60	<0.001
MMP3/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	119.34 $\pm$ 21.29	201.95 $\pm$ 36.19	20.78	<0.001
MMP9/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	25.47 $\pm$ 5.81	60.41 $\pm$ 19.21	12.16	<0.001

注:WMIL为缺血性脑白质病变,MMP3为基质金属蛋白酶-3,MMP9为基质金属蛋白酶-9,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HCY为同型半胱氨酸。

表2 不同严重程度WMIL血清中MMP3、MMP9水平比较/
(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP3	MMP9
WMIL轻度组	51	155.22 $\pm$ 20.27	35.25 $\pm$ 6.65
WMIL中度组	35	218.73 $\pm$ 14.55	76.99 $\pm$ 9.58
WMIL重度组	31	221.63 $\pm$ 21.01	110.07 $\pm$ 14.72
<i>F</i> 值		128.58	443.65
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:WMIL为缺血性脑白质病变,MMP3为基质金属蛋白酶-3,MMP9为基质金属蛋白酶-9。

表3 WMIL病人117例危险因素的多因素logistic回归分析
变量赋值情况

变量	赋值
糖尿病病史	无=0,有=1
总胆固醇	≤ 5.20 mmol/L=0, > 5.20 mmol/L=1
HCY	≤ 15 mmol/L=0, > 15 mmol/L=1
胱抑素C	≤ 1.09 mg/L=0, > 1.09 mg/L=1
MMP3	实测值
MMP9	实测值

注:WMIL为缺血性脑白质病变,HCY为同型半胱氨酸,MMP3为基质金属蛋白酶-3,MMP9为基质金属蛋白酶-9。

表4 WMIL病人117例危险因素的多因素logistic回归分析
结果

变量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> χ^2 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
HCY	2.129	0.808	6.947	0.119(0.024~0.597)	0.008
MMP3	0.094	0.020	16.016	1.099(1.057~1.143)	<0.001
MMP9	0.270	0.072	14.126	1.311(1.138~1.509)	<0.001

注:WMIL为缺血性脑白质病变,HCY为同型半胱氨酸,MMP3为基质金属蛋白酶-3,MMP9为基质金属蛋白酶-9。

MMP3的水平呈正相关($r=0.786, P=0.035$),与血清中MMP9的水平呈正相关($r=0.866, P=0.009$)。

3 讨论

随着人口老龄化的日益加剧及生活水平的提

高,WMIL在人群中的患病率在逐年攀升。WMIL早期临床表现往往不典型,当出现认知功能障碍、肢体无力及大小便失禁等临床症状时多数已存在一定程度的脑白质病变,严重影响了病人生活质量^[4]。因此,早诊断、早治疗对WMIL病人尤为重要。目前WMIL的诊断主要依赖于影像学检查,但因为价格昂贵等因素,部分病人错过了早期诊断的时机。若能够研究出一种早期诊断及病情评估的生物学指标物,将对病人的治疗及预后具有重要的临床价值^[5]。

WMIL的发病机制尚不明确,既往研究表明存在几种可能:(1)慢性低灌注颅脑损伤;(2)血-脑屏障损伤;(3)炎症与氧化应激;(4)内皮细胞的功能障碍;(5) β 淀粉样物质沉积;(6)遗传多态性。其中血-脑屏障损伤是WMIL发生和发展的重要过程^[6]。血-脑屏障是位于中枢神经系统和外周血液之间的生理屏障,具有维持脑内微环境稳态的生理功能。血-脑屏障结构和功能完整是维持其通透性的前提,任何破坏血-脑屏障完整性的物质都会增高其通透性,致使血液中的有害物质及生物大分子进入脑组织间隙,加重脑组织损伤及水肿。MMP3、MMP9均属于基质金属蛋白酶家族(MMPs)。MMPs是一种锌离子依赖性的内肽酶,能够降解层粘连蛋白、胶原和纤连蛋白在内的多种细胞外基质,被证明参与多种神经系统疾病的调控,其中包括有多发性硬化症、阿尔茨海默病和恶性胶质瘤,近年来有研究表明MMPs与卒中后脑组织损伤有关^[7]。MMP3又称为基质溶解酶-1,具有降解IV、V型胶原、软骨蛋白多糖、纤维连接蛋白的能力。脑组织缺血会诱导内皮细胞、星形胶质细胞MMP3的表达,通过破坏血-脑屏障的基底膜和连接蛋白,致使脑组织水肿及损伤的加重^[8]。国外学者研究发现,脑缺血的大鼠会

随着血液中 MMP3 含量的升高而进一步加重,并且这种因子可能参与血-脑屏障的破坏^[9-10]。相反, Asahi 等人研究发现通过给予缺血性脑白质病变病人 MMP3 的抑制剂,发生缺血坏死的脑白质得到了修复^[11]。MMP9 又称为明胶酶 B,被认为是脑组织缺血的重要因子,是急性脑血管病重要病理基础。在缺血受损的脑组织中, MMP9 在神经元、内皮细胞中高表达,通过降解细胞外基质,导致血-脑屏障通透性的增加。有学者研究发现,急性脑卒中病人血清中 MMP9 水平与梗死面积成正比^[12-14]。国外学者研究表示 MMP9 的基因多态性会增高脑血管疾病的发生率,存在有 MMP9-1562C/T(rs3918242)基因的人群要比普通人群发生脑血管疾病的风险要大^[15-16]。目前关于血清中 MMP3、MMP9 水平与 WMIL 严重程度的研究鲜为报道。

本研究通过对 117 例 WMIL 病人和 98 例健康人群外周血中的 MMP3、MMP9 水平进行比较,结果发现血清中 MMP3、MMP9 水平与 WMIL 严重程度具有正相关并且是 WMIL 发生的独立危险因素。提示 MMP3、MMP9 参与 WMIL 的发病过程。其原因可能是通过破坏血-脑屏障的完整性,致使血液中更多的炎症因子进入脑组织当中,进一步加重脑组织的损伤。两者的相关性提示 MMP3、MMP9 可用于诊断 WMIL,并且可用于疾病严重程度的评估。对 WMIL 病人早期诊断及针对性治疗提供方便。

此次研究对 WMIL 危险因素进行多因素 logistic 分析,结果显示 HCY 是 WMIL 病人独立的危险因素。HCY 是脑血管病和动脉硬化的危险因素,究其原因可能是:(1)高水平的 HCY 导致脑血管损伤和神经毒性损伤。(2)较高的 HCY 能够抑制人体内 CO 合成酶活性,导致内皮细胞功能障碍,诱导凝血酶的激活及血小板聚集促进血栓形成^[17]。(3)高水平的 HCY 能够促进动脉内膜增厚导致动脉斑块形成^[18-21]。故 HCY 较高的中老年人群,是排查患有 WMIL 的重点人群。

综上所述,WMIL 病人血清中 MMP3、MMP9 水平与疾病严重程度具有正相关,对疾病的早期诊断与病情严重评估具有重要临床价值。Hcy、MMP3、MMP9 均是 WMIL 的独立危险因素,控制危险因素、排查是否患有 WMIL,预防疾病的发生和发展。此次研究样本量不足,今后研究还需进一步扩大队列样本,并对入组病人进行随访,对于临床早发现、早干预 WMIL 提供客观依据。

参考文献

- [1] GLADMAN JT, CORRIVEAU RA, DEBETTE S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: research contributions that focus on etiology and treatable targets to lessen the burden of dementia worldwide[J]. *Alzheimers Dement* (NY), 2019, 5: 789-796.
- [2] WANG SK, YUAN JL, GUO XJ, et al. Correlation between pre-frontal-striatal pathway impairment and cognitive impairment in patients with leukoaraiosis[J/OL]. *Medicine* (Baltimore), 2017, 96(17): e6703. DOI:10.1097/MD. 0000000000006703.
- [3] BANKS WA. The blood-brain barrier as an endocrine tissue[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(8):444-455.
- [4] KAFFASHIAN S, TZOURIO C, ZHU YC, et al. Differential effect of white-matter lesions and covert brain infarcts on the risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47(7): 1923-1925.
- [5] BRUTTO VJDEL, ORTIZ JG, BRUTTO OHDEL, et al. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(2):325-331.
- [6] LI XF, ZHANG XJ, ZHANG C, et al. Ulinastatin protects brain against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting MMP-9 and alleviating loss of ZO-1 and occludin proteins in mice[J]. *Exp Neurol*, 2018, 302: 68-74.
- [7] ROSENBERG GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(6): 425-437.
- [8] HANNOCKS MJ, ZHANG X, GERWIEN H, et al. The gelatinases, MMP-2 and MMP-9, as fine tuners of neuroinflammatory processes[J]. *Matrix Biol*, 2019, 75-76:102-113.
- [9] ABDULLAHI W, TRIPATHI D, RONALDSON PT. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C343-C356.
- [10] TAKAHASHI Y, TAKEUCHI H, SAKAI M, et al. A single nucleotide polymorphism (-250 A/C) of the GFAP gene is associated with brain structures and cerebral blood flow[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 74(1): 49-55.
- [11] SARFO FS, OWUSU D, ADAMU S, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein, copeptin, and matrix metalloproteinase-9 concentrations among west african stroke subjects compared with stroke-free controls[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(3): 633-644.
- [12] 刘鹏程,史晓艳.急性脑梗死介入治疗前后血清 MMP-9、VEGF、D-D 的变化及与凝血功能的关系[J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(6):961-962.
- [13] WANG L, WEI CC, DENG LH, et al. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for predicting hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): 1653-1665.
- [14] L YC, ZHONG W, JIANG Z, et al. New progress in the approaches for blood-brain barrier protection in acute ischemic stroke[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 144: 46-57.
- [15] CASTELLANOS M, SOBRINO T, MILLÁN M, et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study[J]. *Stroke*, 2007, 38(6):1855-1859.
- [16] ZHAO JH, XU YM, XING HX, et al. Associations between ma-

- trix metalloproteinase gene polymorphisms and the development of cerebral infarction[J]. Genet Mol Res, 2016, 14(4): 19418-19424.
- [17] XIN J, HUANG X, PAN X, et al. Risk factors for aphasia in cerebral small vessel diseases[J]. Curr Neurovasc Res, 2019, 16(2): 107-114.
- [18] 刘艳艳, 张敏, 高萍, 等. 伴有中重度脑白质疏松的急性脑梗死患者静脉溶栓疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 998-1002.
- [19] BELOVA LA, MASHIN VV, KOLOTIK-KAMENEVA OY, et al. The influence of Cytoflavin therapy on the cerebral hemodynamics in patients with various stages of hypertensive disease[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(7): 28-35.
- [20] 李春芳, 苗青, 胡林壮等. 尿酸水平与急性脑梗死脑白质病变的相关性研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 42-47.
- [21] HINDENES LB, HÅBERG AK, MATHIESEN EB, et al. An incomplete Circle of Willis is not a risk factor for white matter hyperintensities: the tromsø study[J]. J Neurol Sci, 2021, 420: 117268. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117268.
- (收稿日期: 2020-11-21, 修回日期: 2022-01-22)

引用本文: 李海霞, 李慧朋, 王文文. 卵巢早衰病人血清微小RNA-125b表达及与中医证型的相关性分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(3): 509-513. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.020.

◇临床医学◇



卵巢早衰病人血清微小RNA-125b表达及与中医证型的相关性分析

李海霞^a, 李慧朋^b, 王文文^c

作者单位: 郑州市第七人民医院, ^a妇科, ^b中医科, ^c药学部, 河南 郑州 450016;

基金项目: 2018年度河南省科技攻关项目(182102310237)

摘要: **目的** 探讨卵巢早衰病人血清微小RNA(miR)-125b表达水平及与中医证型的相关性分析。**方法** 选取2017年3月至2019年6月郑州市第七人民医院妇科收治的136例卵巢早衰病人作为研究组, 选取同期120例该院体检健康者作为对照组, 观察两组研究对象及不同中医证型血清miR-125b、抗米勒管激素(AMH)、卵泡刺激素(FSH)/黄体生成素(LH)水平变化, 分析miR-125b表达水平与AMH、FSH/LH、中医证型的关系。**结果** 卵巢早衰病人以肾虚肝郁证(41.18%)、肝肾阴虚证(23.53%)、肾虚血瘀证(16.91%)、脾肾阳虚证(14.70%)较为常见; 研究组病人血清AMH水平[(1.98±0.64)pmol/L比(10.95±2.62)pmol/L]明显低于对照组($P<0.05$), miR-125b[(2.67±0.91)比(1.01±0.29)]、FSH[(47.28±9.15)U/L比(6.05±1.02)U/L]、LH[(30.46±8.24)U/L比(5.32±1.37)U/L]、FSH/LH比值[(1.62±0.52)比(1.05±0.31)]明显高于对照组($P<0.05$); 肝肾阴虚证组病人血清AMH水平低于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证病人($P<0.05$), 脾肾阳虚证组低于肾虚血瘀证组($P<0.05$); 肝肾阴虚证组病人miR-125b、FSH、LH水平高于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证病人($P<0.05$), 脾肾阳虚证组miR-125b、FSH、LH水平高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证组($P<0.05$); 肝肾阴虚证组病人FSH/LH比值低于肾虚肝郁证、肾虚血瘀证病人($P<0.05$), 脾肾阳虚证组低于肾虚肝郁证病人($P<0.05$); 卵巢早衰病人血清miR-125b表达水平与AMH水平呈负相关($P<0.05$), 与FSH/LH比值呈正相关($P<0.05$); 血清AMH与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证呈负相关($P<0.05$), miR-125b、FSH/LH比值与肾虚肝郁证、肝肾阴虚证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证呈正相关($P<0.05$)。**结论** 卵巢早衰病人血清miR-125b高表达, 与AMH水平呈负相关, 与FSH/LH比值呈正相关, 且肝肾阴虚证、脾肾阳虚证病人血清miR-125b水平变化较为明显, 血清AMH与肝肾阴虚证、脾肾阳虚证呈负相关。

关键词: 原发性卵巢功能不全; 微小RNA-125b; 中医证型; 相关性

Analysis of correlations between serum microRNA-125b and TCM syndromes in patients with premature ovarian failure

LI Haixia^a, LI Huipeng^b, WANG Wenwen^c

Author Affiliation: ^aDepartment of Gynecology, ^bDepartment of Traditional Chinese Medicine, ^cDepartment of Pharmacy, The 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450016, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression level of serum microRNA (miR)-125b in patients with premature ovarian failure (POF) and its correlation with traditional Chinese medicine syndromes. **Methods** A total of 136 patients with POF who were admitted to the Department of Gynecology of the 7th People's Hospital of Zhengzhou from March 2017 to June 2019 were selected for the study,