

同型半胱氨酸对基质金属蛋白酶的影响

陈 妍 马静萍

摘 要 **目的** 观察高同型半胱氨酸血症(HHcy)大鼠基质金属蛋白酶-2,基质金属蛋白酶-9(MMP-2、MMP-9)的变化,探讨HHcy致动脉粥样硬化(As)的机制。**方法** 30只Wistar雄性大鼠随机分为对照组,蛋氨酸组及干预组。对照组给予普通饲料,蛋氨酸组普通饲料中添加2%蛋氨酸喂养,干预组普通饲料中添加2%蛋氨酸喂养同时每日给予叶酸0.5mg,维生素B₁₂(VitB₁₂)25μg灌胃,实验期为8周。检测血清Hcy、MMP-2和MMP-9。用HE染色法对颈总动脉进行病理学检查。**结果** 干预组和蛋氨酸组血清Hcy、MMP-2、MMP-9浓度均高于对照组($P < 0.05$),干预组血清Hcy、MMP-2、MMP-9浓度均低于蛋氨酸组($P < 0.05$);蛋氨酸组MMP-2和MMP-9与Hcy呈正相关。镜下观蛋氨酸组颈总动脉内膜平滑肌细胞增生排列紊乱,弹力纤维融合。**结论** HHcy诱导MMP-2和MMP-9表达增加,可能是HHcy致As的机制。可以通过补充维生素B₁₂和叶酸来预防HHcy,从而防止As的发生。

关键词 高同型半胱氨酸血症 动脉粥样硬化 MMP-2 MMP-9 叶酸 维生素B₁₂

Effects of Homocysteine on Matrix Metalloproteinase. Chen Yan, Ma Jingping. Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract **Objective** To observe the expression of matrix metalloproteinases-2, metalloproteinases-9, (MMP-2, MMP-9) in hyperhomocysteinemia (HHcy) rats, and to investigate the mechanism of atherosclerosis (AS) induced by HHcy. **Methods** Thirty male Wistar rats were randomly divided into 3 groups: control group, in which rats was fed with normal diet; methionine group, in which rats was fed with normal diet plus 2% methionine; and intervention group, in which rats was fed with normal diet plus 2% methionine and 0.5mg folate, 25μg vitamin-B₁₂ (VitB₁₂) as daily supplementation for 8 weeks. Serum levels of homocysteine (Hcy), MMP-2, MMP-9 were assessed. The pathological change of carotid artery was observed. **Results** Compared with control group, the levels of Hcy, MMP-2, MMP-9 were significantly higher in methionine group and intervention group ($P < 0.05$). Compared with methionine group, the levels of Hcy, MMP-2, MMP-9 were significantly lower in intervention group ($P < 0.05$). There were hyperplasia and derangement of smooth muscle, syzygium of elastic fibers. **Conclusion** Increasing expression of MMP-2 and MMP-9 induced by HHcy may be one of the pathogenesises of atherosclerosis. VitB₁₂ and folate supplementation can prevent HHcy, and the occurrence of AS.

Key words Hyperhomocysteinemia; Atherosclerosis; Matrix metalloproteinases-2; Matrix metalloproteinases-9; Folate; VitaminB₁₂

正常血管壁内皮细胞与基膜紧密结合构成血管壁的高度选择性屏障,基质金属蛋白酶-2,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-2, matrix metalloproteinases-9, MMP-2、-9)降解基膜,使内皮通透性增加,白细胞、脂质成分、细胞因子等侵入内膜下,促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生和发展。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)被认为是As的独立危险因素^[1],并与脑卒中关系密切。对其致病机制的研究和干预有重要的临床意义。目前关于同型半胱氨酸(homocysteine,

Hcy)与MMP-2、MMP-9研究大多数是通过细胞培养完成的,细胞培养环境与体内状况有很大的差别,因此本实验建立大鼠HHcy模型,研究HHcy与MMP-2、-9的关系,探讨HHcy的致病机制。

材料与方法

1. 动物及分组:健康雄性Wistar大鼠(山西医科大学实验动物中心提供)30只,体重在110~150g,随机分为对照组,蛋氨酸组及干预组,每组10只。对照组给予普通饲料(山西医科大学实验动物中心加工),蛋氨酸组普通饲料中添加2%蛋氨酸^[2,3](BBI公司生产)喂养,干预组普通饲料中添加2%蛋氨酸喂养同时每日给予叶酸片(天津飞鹰制药有限公司)0.5mg,维生素B₁₂片(山西利丰华瑞制药有限公司)25μg灌胃,实验期为8周。

2. 动物处理和指标测定:第8周末,禁食12h,25%乌拉坦腹腔注射麻醉,腹主动脉取血5ml,3000r/min,离心10min,分

作者单位:030001 太原,山西医科大学(陈妍);山西医科大学第一医院(马静萍)

通讯作者:马静萍,电子信箱:mjp6358@163.com

离血清, -20℃ 冻存, 采用 ELISA 法批量测定指标, 按照试剂盒说明书操作。血清 Hcy, MMP-9 试剂盒为美国 RapidBio 公司产品, MMP-2 购自武汉博士德生物公司。

3. 病理学检查: 处死大鼠, 取颈总动脉 4% 多聚甲醛固定 24h, 石蜡包埋标本, 连续切片, 行 HE 染色, 镜下观察。

4. 数据处理: 数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 11.0 统计软件进行单因素方差分析, 组间比较应用最小显著差 (LSD) 法; 蛋氨酸组血清 Hcy 与 MMP-2、MMP-9 行 Pearson 相关分析, 相关系数用 r 表示。检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 血清 Hcy、MMP-2、MMP-9 的变化: 如下表所示干预组和蛋氨酸组血清 Hcy、MMP-2、MMP-9 浓度均高于对照组, 干预组血清 Hcy、MMP-2、MMP-9 浓度均低于蛋氨酸组。

2. 蛋氨酸组血清 Hcy 与 MMP-2、MMP-9 的相关性: 血清 Hcy 与 MMP-2 呈正相关 ($r = 0.972, P < 0.05$), 血清 Hcy 与 MMP-9 也呈正相关 ($r = 0.860,$

$P < 0.05$)。说明 MMP-2、MMP-9 均随 Hcy 的升高而升高。

表 1 各组血清 Hcy、MMP-2、MMP-9 浓度 ($\bar{x} \pm s$)			
分组	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	MMP-2 (pg/ml)	MMP-9 (ng/ml)
对照组	11.63 ± 4.36	3227.87 ± 746.66	4.63 ± 0.82
干预组	16.21 ± 4.41 [▲]	4030.96 ± 848.33 [▲]	5.72 ± 0.68 [▲]
蛋氨酸组	20.57 ± 4.34 ^{△*}	5470.77 ± 1023.12 ^{△*}	6.59 ± 1.04 ^{△*}

▲ $P < 0.05$, 干预组与对照组比; △ 蛋氨酸组与对照组比, $P < 0.001$; * 蛋氨酸组与干预组比, $P < 0.05$; Hcy: 同型半胱氨酸; MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9

3. 病理形态学改变: 肉眼观: 对照组主动脉管壁光滑, 有弹性; 蛋氨酸组走行僵硬; 干预组与对照组无明显差异。镜下观: 对照组动脉血管内膜内皮细胞及内弹力板连续规整, 中膜平滑肌细胞排列整齐; 蛋氨酸组动脉中膜平滑肌细胞增生排列紊乱, 弹力纤维融合, 说明 As 造模成功; 干预组未见明显异常 (图 1)。

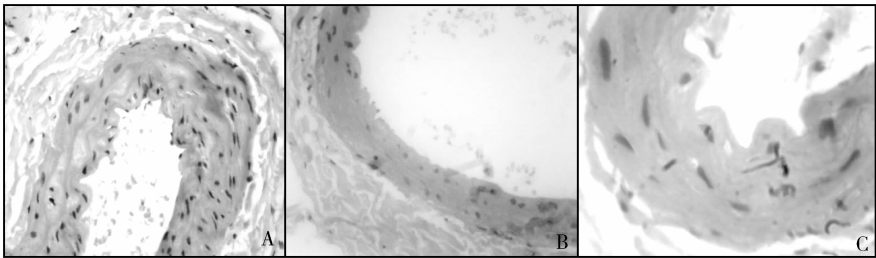


图 1 各组大鼠颈总动脉 HE 染色 (×400)
A. 蛋氨酸组; B. 对照组; C. 干预组

讨 论

Hcy 是高活性的含硫氨基酸, 是蛋氨酸甲基化生成 S-腺苷蛋氨酸后酶水解反应的产物。叶酸和维生素 B₁₂ 是 Hcy 代谢过程中重要的因子。人空腹血 Hcy 正常值范围在 5 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 当叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏 Hcy 代谢发生障碍时, 造成 Hcy 蓄积而形成 HHcy。补充维生素 B₁₂ 和叶酸制剂是治疗 HHcy 减少脑血管病发病率的一个有效的方法^[4]。本实验同样表明蛋氨酸组 Hcy 高于对照组, 干预组 Hcy 明显低于蛋氨酸组但是高于对照组, 叶酸和维生素 B₁₂ 可有效降低 Hcy, 预防 As 的发生。

细胞外基质 (xetacrellarmatrix, ECM) 组成血管壁的骨架, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是降解 ECM 和内弹力膜的重要酶类, 分为胶原酶、明胶酶、基质酶、膜型 MMPs 和其他型^[5]。MMP-2 和 MMP-9 属明胶酶, 水解弹性蛋白、多种类型的胶原蛋白、明胶、纤维蛋白等, 与 As 和腹主动

脉瘤有关^[6]。As 的发生发展与动脉壁中胶原增加, 平滑肌增生, MMP-9 水平升高有关^[7]。H Guo 等研究^[6]发现 Hcy (50 ~ 1000 $\mu\text{mol/L}$) 以剂量依赖方式诱导大鼠平滑肌细胞 MMP-2 的表达。人脐静脉内皮细胞在 Hcy 高浓度 (50 ~ 250 $\mu\text{mol/L}$) 条件下, MMP-2 和 MMP-9 表达明显升高^[8]。本研究表明: ①蛋氨酸组 MMP-2、MMP-9 明显高于对照组, 且 MMP-2 和 MMP-9 与 Hcy 呈正相关; ②干预组 MMP-2、MMP-9 低于蛋氨酸组, 而高于对照组; ③蛋氨酸组颈总动脉中膜平滑肌细胞增生排列紊乱, 弹力纤维融合, 对照组与干预组未见明显异常, 与相关动物实验相一致^[9]。说明 HHcy 诱导 MMP-2 和 MMP-9 表达增加, 可能是 HHcy 致 As 的机制。可以通过补充维生素 B₁₂ 和叶酸来预防 HHcy, 从而防止 As 的发生。

参考文献

1 Boushey CJ. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease; probable benefits of increasing folic acid intakes. [J]. JAMA. 1996, 275 (9): 681 - 683

- 2 黎明,陈健,李裕舒,等. 叶酸降低高同型半胱氨酸血症大鼠主动脉单核细胞趋化蛋白-1 的表达[J]. 中国病理生理杂志,2007,23(4):678-681
 - 3 刘晓军,蔡东联,曲丹,等. 番茄红素对高同型半胱氨酸血症大鼠血管内皮功能和抗氧化能力的影响[J]. 药学服务与研究,2007,7(5):350-355
 - 4 苏化庆,杨期明,杨期东. 高同型半胱氨酸血症与脑血管病发病机制研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志,2005,13(5):397
 - 5 Kuzuya M, Lguchi A. Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling[J]. Atheroscler Thromb,2003,10:275-282
 - 6 H Guo, J-D Lee, H Uzui, et al. Effects of heparin on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells[J]. Can J Cardiol,2007,23(4):275-280
 - 7 Papazairopoulou A, Tentolouris N. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases[J]. Hippokratia,2009,13(2):76-82
 - 8 Marielle Chausselet, Edouard Lamy, Alexandrine Foucault-Bertaud, et al. Homocysteine modulates the proteolytic potential of human vascular endothelial cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2004,316:170-176
 - 9 黎明,陈健,李裕舒,等. 叶酸降低高同型半胱氨酸血症大鼠主动脉单核细胞趋化蛋白-1 的表达[J]. 中国病理生理杂志,2007,23(4):678-681
- (收稿:2010-01-15)
(修回:2010-04-05)

肺炎性假瘤与周围型肺癌的 CT 对比研究

张世科 关天明 成官迅

摘要 目的 探讨肺炎性假瘤的 CT 征象及与周围型肺癌的鉴别。方法 回顾分析 19 例经手术和病理证实的肺炎性假瘤的 CT 征象,并与 52 例经手术和病理证实的周围型肺癌 CT 征象对照。结果 肺炎性假瘤多呈圆形,位于肺外围或胸膜下,主要表现有散在结节征(31.58%)、桃尖征(31.58%)和平直征(21.05%),纵隔淋巴结肿大少见(5.26%);周围型肺癌多呈结节状,主要表现分叶征(55.77%)、毛刺征(40.38%)、血管集束征(50%)和胸膜凹陷征(48.08%),纵隔淋巴结肿大多见(53.85%)。结论 多种 CT 征象综合有助于肺炎性假瘤与周围型肺癌的鉴别和提高肺炎性假瘤术前 CT 诊断准确性。

关键词 肺炎性假瘤 X 线/计算机体层摄影 周围型肺癌 诊断

CT Appearances of Pulmonary Inflammatory Pseudotumor and Pripheral Lung Cancer. Zhang Shike, Guan Tianming, Cheng Guanxun. The Department of Radiology, Huiyang District People's Hospital, Guangdong 516200, China

Abstract Objective To study the CT findings of pulmonary inflammatory pseudotumor, and make differential diagnosis from peripheral lung cancer. **Methods** CT data of 19 patients with pulmonary inflammatory pseudotumor and 52 patients with peripheral lung cancer were analyzed retrospectively. **Results** Most pulmonary inflammatory pseudotumor were round and located in surrounding lung or under pleural. Powder nodule sign, peach tapering sharp sign and ping recti evenness sign could be seen in pulmonary inflammatory pseudotumor. Mediastinal lymph node metastasis was seldom seen in pulmonary inflammatory pseudotumor. Sentus sign, pleural indentation sign, bronchi and vessel cluster sign, and mediastinal lymph node metastasis were often found in peripheral lung cancer. **Conclusion** According to the CT appearances of pulmonary inflammatory pseudotumor and peripheral lung cancer, we can make differential diagnosis and improve diagnostic accuracy for pulmonary inflammatory pseudotumor.

Key words Pulmonary inflammatory pseudotumor; X-ray, Computed tomography; Peripheral lung cancer; Diagnosis

肺炎性假瘤(pulmonary inflammatory pseudotumor, PIL)是肺实质内的一种炎性增生性瘤样病变,瘤体是成纤维细胞、浆细胞、巨噬细胞、组织细胞和泡沫状细胞组成的肉芽肿,病因不完全明确,占肺良性

肿块的第 2 位,仅次于结核瘤,近年来发病率有上升趋势,而且与周围型肺癌鉴别困难^[1-3]。笔者回顾分析 19 例经手术病理证实的肺炎性假瘤 CT 征象,与周围型肺癌 CT 征象进行对照分析,探讨 CT 检查对肺炎性假瘤的诊断及与周围型肺癌鉴别价值。

材料与方法

1. 回顾性分析惠州市惠阳区医院与南方医科大学南方医院 2004 年 9 月~2008 年 7 月间经手术病理证实的 19 例 PIL

作者单位:516200 广东省惠州市惠阳区人民医院放射科(张世科、关天明);510515 广州,南方医科大学南方医院影像中心(成官迅)

通讯作者:成官迅,电子信箱:chengguanxun@hotmail.com