

良^[8]。本研究结果表明高实验浓度钒化钠对人胃癌细胞系 SGC7901 细胞有明显的生长抑制作用,随药物作用时间的延长,药物浓度越高,其抑制作用越强。进一步观察了钒化钠对人胃癌细胞系 SGC7901 细胞 cyclinD1 表达的影响。研究发现在一定的作用时间范围内,低浓度钒化钠组对 cyclinD1 蛋白表达无影响,而高浓度钒化钠可下调人胃癌细胞系 SGC7901 细胞中 cyclinD1 蛋白的表达,这一变化趋势与 MTT 的结果基本一致。提示钒化钠可能通过抑制 cyclinD1 蛋白的表达进而发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用,这一结果为钒化钠防治胃癌的临床应用奠定理论基础。但其具体机制仍需进一步研究。作为一种分布广、造价低廉的微量元素,钒在胃癌防治领域有良好的临床应用前景。

参考文献

1 秦 葵,任雷鸣.三磷酸腺苷对国人食管癌 Eca-109 和肝癌 SMM C-7721 细胞增殖的影响[J].中国药理学通报,2006,22(1):31-34.
2 Stern A, Yin X, Tsang SS, et al. Vanadium as a modulator of cellular

regulatory cascades and oncogene expression[J]. Biochem Cell Biol, 1993, 71(3-4): 103-112.
3 Ray RS, Rana B, Swami B, et al. Vanadium mediated apoptosis and cell cycle arrest in MCF-7 cell line[J]. Chem Biological Interact 2006, 163(3):239-247.
4 Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, et al. In vivo and in vitro studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus[J]. Mol Cell biochem, 1995, 153(1-2):217-231.
5 Bishayee A, Chatterjee M. Inhibitory effect of vanadium on rat liver carcinogenesis initiated with diethylnitrosamine and promoted by Phenobarbital[J]. Br Cancer, 1995, 71(6):1214-1220.
6 Cruz TF, Morgan A, Min W. In vitro and in vivo antineoplastic effects of orthovanadate[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 1995, 153(1-2):161-166.
7 Dragnev KH, Freemantle SJ, Spiella MJ, et al. Cyclin proteolysis as a retinoid cancer prevention mechanism[J]. Ann NY Acad Sci, 2001, 952:13-22.
8 姜可伟,王 杉,叶颖江,等.胃癌组织中细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白质依赖激酶 6 的表达与预后的关系[J].中华普通外科杂志,2005,20(12):800-802.

[收稿日期 2009-11-09][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

论 著

老年人慢性缺血性肾病患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 的检测及意义

赵海霞, 吴玉梅, 孙 辉, 周清华

作者单位: 250062 济南,山东省医学科学院(赵海霞); 272111 济宁,山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院(吴玉梅,孙 辉,周清华)

作者简介: 赵海霞(1980-),女,在读研究生,研究方向:慢性缺血性肾病。E-mail:nephrae@163.com

通讯作者: 吴玉梅(1967-),女,硕士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:急慢性肾功能不全的防治及血液净化技术。E-mail:wumeimei2003@163.com

[摘要] 目的 通过观察老年人慢性缺血性肾病患者血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及其抑制物金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)水平的变化,探讨其在慢性缺血性肾病发病机理中的可能作用及意义。方法 用双抗体夹心 ELISA 法检测 30 例老年慢性缺血性肾病患者及 22 例对照组血清中 MMP-9 及 TIMP-1 的水平,并分析两者与血清总胆固醇及肌酐的相关性。结果 慢性缺血性肾病患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 的水平分别为 (346.9 ± 14.3) ng/ml、(112.9 ± 10.5) ng/ml,显著高于对照组血清两者的水平(91.6 ± 7.5) ng/ml、(57.4 ± 3.9) ng/ml,结果差异有统计学意义(P < 0.01);MMP-9、TIMP-1 水平与总胆固醇水平呈明显正相关(r = 0.7231, r = 0.6415, P 均 < 0.05),与血清肌酐无相关性。结论 MMP-9 和 TIMP-1 参与了慢性缺血性肾病的发病机理,可能是肾缺血损伤的一个独立危险因素。

[关键词] 基质金属蛋白酶-9; 金属蛋白酶组织抑制因子-1; 慢性缺血性肾病

[中图分类号] R 692.3 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2010)04-0318-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.04.07

The significance of determination of serum MMP-9 and TIMP-1 levels in elderly patients with chronic ischemic nephropathy ZHAO Hai-xia, WU Yu-mei, SUN Hui, et al. *Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China*

[Abstract] **Objective** To investigate the serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its specific inhibitor matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in elderly patients with chronic ischemic nephropathy and their potential significance in pathogenesis. **Methods** Serum MMP-9 and TIMP-1 levels were measured with ELISA in 30 patients with chronic ischemic nephropathy and 22 subjects in control group and the correlation with serum lipids and creatinine to be analyzed. **Results** The serum MMP-9 and TIMP-1 level (346.9 ± 14.3 ; 112.9 ± 10.5) ng/ml in the nephropathy group were significantly higher than those in controls (91.6 ± 7.5 ; 57.4 ± 3.9) ng/ml ($P < 0.01$); the serum MMP-9 and TIMP-1 content were positively correlated with serum total cholesterol ($r = 0.7231$, $r = 0.6415$, $P < 0.01$), but uncorrelated with creatinine. **Conclusion** MMP-9 and TIMP-1 may be involved in the pathogenesis of chronic ischemic nephropathy and may be the independent risk factor in the progression of ischemic nephropathy.

[Key words] Matrix metalloproteinase-9; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; Chronic ischemic nephropathy

随着现代化生活方式的影响及人口老龄化,致使血管病变引起的慢性缺血性肾脏病 (chronic ischemic renal disease, CIRd) 中的一组“动脉粥样硬化性肾病” (atheromatous renal diseases, ARD) 的发病率逐渐上升^[1]。慢性缺血性肾脏疾病可迅速进展而导致终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD), 是老年人慢性肾功能衰竭的重要因素之一。慢性缺血性肾病时,肾脏呈全面的病理改变,但是肾小管的病变则为主导的病理变化^[2]。肾反复缺血引起纤维化,而纤维化又加重了肾缺血。因此,从肾脏慢性缺血的角度研究肾纤维化的发生发展及其防治将是一个重要的切入点。而近年研究发现细胞外基质降解系统尤其是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 及其抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 失衡在诸多纤维化疾病中愈来愈受到重视,而有关 MMPs 在慢性缺血肾病中的研究目前国内外尚未见报道。MMP-9 是迄今为止发现的肾脏中水解活性最强的基质金属蛋白酶之一,其在肾脏中的作用正在广泛的研究,为此我们检测了慢性缺血性肾病患者血清中 MMP-9 及 TIMP-1 的水平,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选 52 例年龄 ≥ 60 岁,合并有血管粥样硬化表现疾病如冠心病、脑血管病或下肢血管血栓栓塞性疾病,并伴高血压及血脂代谢紊乱的患者。剔除各种原发性、继发性肾脏疾病及恶性高血压。根据肾脏病变情况,将观察对象分为慢性缺血性肾病患者和对照组。(1)肾病组:30 例,男 19 例,女

11 例,年龄 (66.4 ± 2.9) 岁,入选标准^[3]:①有其他器官动脉粥样硬化的表现 (冠心病、脑血管病及下肢血管血栓栓塞性疾病);②伴或不伴高血压;③无法解释的肾功能不全 ($BUN > 7.0$ mmol/L, $Crea > 105$ μ mol/L,剔除终末期肾病患者);④双肾超声示单侧或双侧肾动脉狭窄或者肾脏缩小;⑤排除原发性及继发性肾炎或肾病引起的肾功能不全。(2)对照组:22 例,男 12 例,女 10 例,年龄 (65.5 ± 3.5) 岁。经检测血肌酐、尿素氮正常及肾脏大小正常及血管无明显狭窄。

1.2 检测方法

1.2.1 标本采集 所有受试者均采用真空采血管采集空腹肘静血 4 ml,1 h 内 2 500 r/min 离心后分装于 -70 $^{\circ}\text{C}$ 冻存备用。并同时送中心实验室用 LX20 型全自动生化分析仪 (美国贝克曼公司) 检测肾功能 (BUN、Crea),血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)。

1.2.2 血清 MMP-9 与 TIMP-1 测定 采用夹心酶联免疫吸附测定法 (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay, ELISA),试剂购自 Santa Cruz 公司, MMP-9 及 TIMP-1 的浓度单位是 ng/ml,灵敏度分别为 0.10 ng/ml、0.35 ng/ml,操作按照说明书。

1.2.3 肾脏及肾动脉检测 用彩色多普勒超声显示肾脏大小,双肾长径缩小 1 cm 或者双肾长径相差 1.5 cm 为肾脏缩小;超声示血管内有粥样斑块、内径缩小或阻力指数升高示肾动脉内径有狭窄。

1.3 统计学方法 采用 SPSS10.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用配

对 t 检验,指标间的相关性分析采用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及肾功能检测指标比较 在两组

表1 两组一般情况和检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	年龄(岁)	SBp(mmHg)	DBp(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	BUN(mmol/L)	Crea(μ mol/L)
肾病组	30	66.4 \pm 2.9	157.6 \pm 7.6	101.6 \pm 10.4	6.57 \pm 1.38	3.78 \pm 0.95	12.8 \pm 1.3	195.6 \pm 20.5
对照组	22	65.5 \pm 3.5	154.5 \pm 9.4	99.5 \pm 9.2	5.35 \pm 1.24	3.14 \pm 0.73	4.3 \pm 0.8	76.7 \pm 9.4
t	-	-1.874	1.552	1.418	0.965	0.675	15.676	16.567
P	-	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

2.2 两组血清 MMP-9 和 TIMP-1 变化比较 慢性缺血性肾病组血清 MMP-9 的水平为(346.9 \pm 14.3) ng/ml 显著高于对照组的(91.6 \pm 7.5) ng/ml ($P < 0.01$);肾病组 TIMP-1 的水平为(112.9 \pm 10.5) ng/ml,对照组为(57.4 \pm 3.9) ng/ml,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组血清 MMP-9 和 TIMP-1 变化比较

组 别	例数	MMP-9(ng/ml)	TIMP-1(ng/ml)
肾病组	30	346.9 \pm 14.3	112.9 \pm 10.5
对照组	22	91.6 \pm 7.5	57.4 \pm 3.9
t	-	65.289	35.868
P	-	<0.01	<0.01

2.3 MMP-9 和 TIMP-1 水平与血清总胆固醇、肌酐相关性分析(r) MMP-9、TIMP-1 水平与胆固醇水平呈明显正相关($r = 0.7231, r = 0.6415, P$ 均 < 0.05);与血清肌酐无相关性。

3 讨论

3.1 国外报道,在 >65 岁的普通人群中,由动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(atherosclerotic renal artery stenosis, ARAS)引起的慢性缺血性肾病的患病率达 7%,而 >50 岁的冠心病人群中 ARAS 可高达 20%~45%^[4]。我国人口基数大,患 ARAS 的总人数非常庞大,所以研究动脉粥样硬化性肾损伤的发病机理及治疗途径意义非常重大。

3.2 本实验选择了慢性缺血性肾病早期患者,从缺血及炎症角度对肾损害进行了初步探讨。MMP-9 是 MMPs 的重要成员,又称明胶酶 B,降解细胞外基质中的 IV、V 型胶原、明胶等,并参与各种炎症反应。正常生理状况下,肾脏固有细胞可表达微量 MMP-9,对维持基膜及基质的正常新陈代谢有重要作用^[5]。TIMP-1 能与 MMP-9 的活性中心结合,抑制或削弱其活性,从而促进纤维化,并且还具有类细胞生长因子样作用。Ebihara^[6] 发现糖尿病肾病患者

组研究对象中一般资料比较差异无统计学意义,两组间肾功能比较差异有统计学意义($P < 0.01$),余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

血浆中 MMP-9 的升高早于尿微量白蛋白的出现;国外学者在动物肾病模型组织学中观察到, MMP-9 在早期上升,与炎症反应、系膜增生及蛋白尿的产生有关,而 TIMP-1 基本没变化^[7,8]。这些与我们的研究结果基本一致。

3.3 结果示 MMP-9 和 TIMP-1 与血脂水平明显相关,这也证实了血脂及炎症对肾损害的影响;而两者与血清肌酐没有相关性,估计也与我们选择的病例处于肾损害的早期有关。我们初步推测 MMP-9、TIMP-1 导致慢性缺血性肾病进展的可能机制是:(1)慢性缺血后,血管内皮功能紊乱或损伤,氧自由基生成增多,基质金属蛋白酶活性增加, MMP-9 通过降解基底膜的成分为炎性细胞开辟道路,炎症反应又加重了 MMP-9 的释放及活性增强,形成恶性循环, MMP-9 反馈性的引起 TIMP-1 升高,释放的许多细胞因子及炎性介质造成缺血肾组织的损伤;(2) MMP-9/TIMP-1 水平变化及比例失衡可直接降解基底膜,致肾小球及小管正常结构破坏,细胞外基质重塑障碍,推测 TIMP-1 在后期会升高更明显,与肾纤维化有关。因此, MMP-9、TIMP-1 作为慢性缺血性肾病早期损害的危险因素,应引起人们的足够重视。目前,国内外有关两者与慢性缺血性肾病的临床研究尚少,有待进一步深入。我们的研究局限在临床血清水平,期待动物模型有关这方面的蛋白及基因水平的研究。

参考文献

1 Meyrier A, Hill GS, Simon P. Ischemic renal disease: new insights into old entities[J]. Kidney Int, 1998, 54(1): 2-13.
2 Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease[J]. Am J Kidney Dis, 1997, 29(2): 167-187.
3 王 芳, 王 梅, 王海燕. 动脉粥样硬化患者肾动脉狭窄患病率的调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(3): 139-142.
4 Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis

[J]. HyPertension,2005,45(6):1042-1049.

5 Knowlden J, Martin J, Davies M, et al. Meyalloprteinases generation by human glomerular epithelial cells[J]. Kidney Int, 1995, 47(6): 1682-1689.

6 Ebihara I, Nakamura T, Shimada N, et al. Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of micro = albuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Am J Kidney Dis, 1998,32(4):544-550.

7 Kuroda T, Yoshida Y, Kamiie J, et al. Expression of MMP-9 in mesangial cells and its changes in anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats[J]. Clin Exp Nephrol, 2004, 8(3):206-215.

8 Chen XM, Li F, Cai GY, et al. Temporospatial expression of MMPs/TIMPs in kidney during ageing of rat[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003,18(3):582-583.

[收稿日期 2009-12-21][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

论 著

多发性肌炎/皮肌炎合并间质性肺疾病的临床分析

梁大华, 韦彩周, 龙胜泽, 王 武, 刘 航, 秦志强

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院呼吸内科
作者简介: 梁大华(1962-),男,硕士学位,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病诊治。E-mail:liang86260@sina.com

[摘要] 目的 探讨多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)合并间质性肺疾病(ILD)患者的临床表现、实验室检查、胸部影像学及肺功能的变化及意义。方法 对住院的PM/DM并ILD患者7例(男性5例,女性2例,平均年龄55.7岁;5例为DM,2例为PM)均进行血清酶学和自身抗体测定、高分辨率CT(HRCT)及肺功能检查和皮肤肌肉活检。结果 6例患者出现酶学增高,以肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)增高明显;4例患者抗核抗体(ANA)(+),2例抗Jo-1抗体(+);皮肤肌肉活检病理诊断符合肌炎、皮肌炎改变。HRCT提示4例肺出现网点影及斑片阴影,3例出现双肺磨玻璃样病变和实变阴影。7例患者均出现限制性通气功能障碍,一氧化碳弥散量(DLCO)明显降低。6例患者使用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。5例患者治疗后病情稳定,1例患者死亡。结论 HRCT可以及早发现PM/DM肺部病变。CK明显增高和抗Jo-1抗体阳性是诊断DM/PM并ILD的重要指标。患者可出现严重的弥散功能低下,应用激素合并免疫抑制剂治疗可取得较好疗效。

[关键词] 间质性肺疾病; 多发性肌炎; 皮肌炎
[中图分类号] R 563 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2010)04-0321-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.04.08

Clinical analysis of polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease LIANG Da-hua, WEI Cai-zhou, LONG Sheng-ze, et al. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical situation, laboratory examination, chest radiology, pulmonary function in patients with polymyositis(PM)/dermatomyositis(DM)-associated interstitial lung disease(ILD). Methods Seven patients with PM/DM-associated ILD were observed, 5 male and 2 female of them, mean age was 55.7 years, and 5 patients were DM, 2 patients were PM. Serum enzyme and autoantibody were determined, high resolution CT(HRCT) scanning, pulmonary function testing, skin and muscle biopsy were taken in all patients. Results The levels of creatine kinase(CK) and lactate dehydrogenase(LDH) increased significantly in six patients. Antinuclear antibody(ANA) was positive in four patients, and anti-Jo-1 antibody was positive in two patients. Skin and muscle biopsy indicated that pathology was in accord with PM or DM pathological characteristics in all patients; HRCT scanning showed that reticular and patching abnormalities in four patents, ground glass opacities and consolidation shadow in three patients. Pulmonary function testing showed that restrictive ventilatory functional disturbance, and diffusion capacity of the lung for carbon monoxide(DLCO) decreased significantly in all patients. After glucocor-

万方数据