

· 临床研究 ·

MMP-9、MCP-1、CD62P 在慢性肾脏病患者血清中的表达

刘静¹, 平立英²

1. 邢台市人民医院肾内科, 河北 邢台 054000; 2. 邢台市第三医院肾内科, 河北 邢台 054000

摘要: **目的** 探究基质金属蛋白酶(MMP)-9、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、P-选择素(CD62P)在慢性肾脏病(CKD)患者血清中的表达及意义。**方法** 选取2017年2月至2019年9月收治的CKD患者71例,根据患者CKD严重程度分为CKD3组16例,CKD4组18例,CKD5组37例,随机选取同期进行健康体检者20例作为对照组。使用酶联免疫吸附试验法检测MMP-9、MCP-1水平,使用流式细胞仪检测CD62P水平。MMP-9、MCP-1、CD62P在CKD的相关性,MMP-9、MCP-1、CD62P水平与CKD相关性。**结果** CKD3组、CKD4组、CKD5组MMP-9、MCP-1、CD62P水平高于对照组,CKD4组、CKD5组高于CKD3组,CKD5组高于CKD4组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MMP-9、MCP-1之间,MMP-9、CD62P之间,MCP-1、CD62P之间均呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。MMP-9、MCP-1、CD62P水平与CKD严重程度具有一定相关性。**结论** MMP-9、MCP-1、CD62P在CKD中表达异常,并且三者之间具有一定相关性,对MMP-9、MCP-1、CD62P表达水平进行检测,能够为CKD患者疾病严重程度的临床诊断提供一定的帮助。

关键词: 慢性肾脏病; 基质金属蛋白酶-9; 单核细胞趋化蛋白-1; P-选择素

中图分类号: R 692 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1217-04

Expression of MMP-9, MCP-1 and CD62P in serum of patients with chronic kidney disease

LIU Jing*, PING Li-ying

* Department of Nephrology, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and P-selectin (CD62P) in serum of patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 71 patients with CKD from February 2017 to September 2019 were selected and divided into CKD3 group (16 cases), CKD4 group (18 cases) and CKD5 group (37 cases) according to the severity of CKD, and 20 cases of healthy people were selected as the control group at the same period. The levels of MMP-9 and MCP-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the levels of CD62P were detected by flow cytometry. The levels of MMP-9, MCP-1 and CD62P were correlated with CKD. **Results** The levels of MMP-9, MCP-1 and CD62P in CKD3 group, CKD4 group and CKD5 group were higher than those in control group, CKD4 group and CKD5 group were higher than CKD3 group, CKD5 group was higher than CKD4 group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). MMP-9 and MCP-1, MMP-9 and CD62P, MCP-1 and CD62P were positively correlated ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The levels of MMP-9, MCP-1 and CD62P were correlated with the severity of CKD. **Conclusion** The expressions of MMP-9, MCP-1 and CD62P were abnormal in CKD, and there was a certain correlation among them. The detection of MMP-9, MCP-1 and CD62P expression levels can provide some help for the clinical diagnosis of CKD patients.

Key words: Chronic kidney disease; Matrix metalloproteinase-9; Monocyte chemoattractant protein-1; P-selectin

Fund program: Research Fund Project of Hebei Health and Family Planning Commission (20191701)

慢性肾脏病(CKD)是由于各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,引起CKD的原因主要包括继发性、原发性的肾小球肾炎、肾血管的病变、肾小管损

伤等^[1-2]。CKD发展的最终结果是肾间质纤维化,与慢性肾衰竭进展密切相关,与细胞外基质的降解失衡和合成、大量积聚有关。CKD主要易患因素有糖

尿病、CKD 家族史、高蛋白饮食、自身免疫性疾病等^[3]。目前,临床上治疗慢性肾功能不全进展的治疗^[4]。本研究中对基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、P-选择素(CD62P)水平进行检测,旨在探究三者 CKD 患者血清中的表达及其意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2019 年 9 月邢台市人民医院收治的 CKD 患者 71 例,并根据 CKD 分期分为 CKD3 组 16 例,CKD4 组 18 例,CKD5 组 37 例。CKD3 组男性 9 例,女性 7 例,年龄(52.4 ± 7.8)岁;CKD4 组男性 9 例,女性 9 例,年龄(52.8 ± 7.5)岁;CKD5 组男性 18 例,女性 19 例,年龄(53.2 ± 7.6)岁。另随机选取同期于医院进行体检的健康人 20 例作为对照组,男性 8 例,女性 12 例,年龄(50.8 ± 8.7)岁。四组研究对象一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。排除标准:(1)妊娠或哺乳期女性;(2)合并心、肝、脑等系统严重疾病者;(3)合并有精神疾病者;(4)对药物过敏或过敏体质者。所有研究对象及家属对本研究均知情,并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

早晨 7:50 抽取四组研究对象空腹静脉血 6 ml,放置于抗凝管之中保存,使用转速为 3 000 r/min 的离心机离心处理 20 min,分离上层血清,在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中保存,待用。

1.2.2 MMP-9 水平检测

取标本在常温中使用 1 500 r/min 离心 10 min。选用 7 个标准孔,加质控和空白对照,分别在 450 nm 波长用空白对照管校零、读取,绘制标准曲线进行计算 MMP-9 的浓度。用酶联免疫吸附(ELISA)法检测患者 MMP-9 水平,过程严格按照试剂盒使用说明书进行检测,计算 MMP-9 数值并进行组间比较。

1.2.3 CD62P、MCP-1 水平检测

采用流式细胞仪检测 CD62P 水平。全样本取 $5\text{ }\mu\text{l}$,将 CD62P、MCP-1

加入 $10\text{ }\mu\text{l}$,对照管中加入样本 $5\text{ }\mu\text{l}$,再加入 Mouse g1-PE、RGDS 各 $10\text{ }\mu\text{l}$,混合均匀,放置于室温环境下,避光孵育 15 min,加入磷酸盐缓冲液 0.5 ml 稀释,加入后上机检验。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件分析数据。计量资料比较进行重复测量数据方差分析,多组间比较进行 F 检验,组间两两比较采用独立 t 检验。相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者 MMP-9 水平比较

CKD3 组、CKD4 组、CKD5 组 MMP-9 水平高于对照组,CKD4 组、CKD5 组高于 CKD3 组,CKD5 组高于 CKD4 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 四组患者 MCP-1 水平比较

CKD3 组、CKD4 组、CKD5 组 MCP-1 水平高于对照组,CKD4 组、CKD5 组高于 CKD3 组,CKD5 组高于 CKD4 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 四组患者 CD62P 水平比较

CKD3 组、CKD4 组、CKD5 组 CD62P 水平高于对照组,CKD4 组、CKD5 组高于 CKD3 组,CKD5 组高于 CKD4 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 MMP-9、MCP-1、CD62P 在 CKD 的相关性

对 MMP-9、MCP-1、CD62P 在 CKD 中的相关性进行分析。MMP-9、MCP-1 之间呈正相关($r = 0.368$, $P = 0.025$)。MMP-9、CD62P 之间呈正相关($r = 0.511$, $P = 0.001$)。MCP-1、CD62P 之间呈正相关($r = 0.377$, $P = 0.022$)。见图 1。

表 1 四组患者 MMP-9、MCP-1、CD62P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9(ng/ml)	MCP-1(ng/ml)	CD62P(ng/ml)
对照组	20	27.36 ± 11.35	333.81 ± 130.25	5.15 ± 1.25
CKD3 组	16	65.86 ± 16.23 ^a	458.32 ± 208.46 ^a	8.36 ± 1.54 ^a
CKD4 组	18	76.44 ± 21.58 ^{ab}	512.35 ± 209.55 ^{ab}	11.55 ± 1.78 ^{ab}
CKD5 组	37	84.63 ± 22.47 ^{abc}	584.44 ± 223.62 ^{abc}	15.35 ± 2.25 ^{abc}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 CKD3 组比较,^b $P < 0.05$;与 CKD4 组比较,^c $P < 0.05$ 。

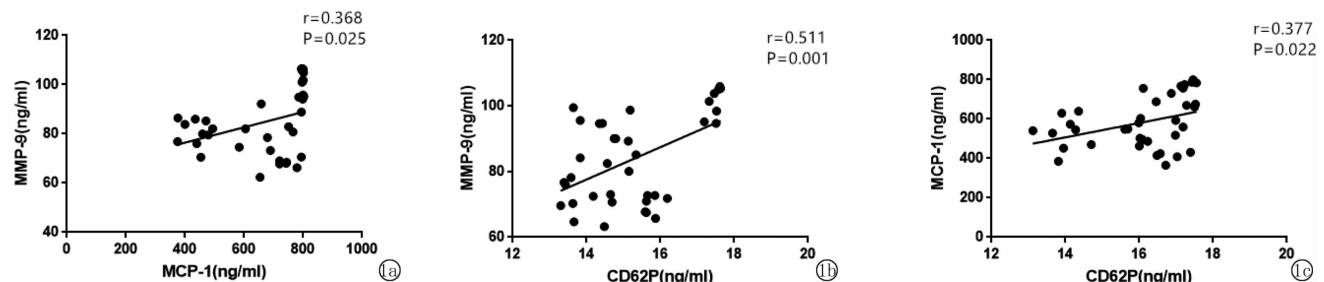


图 1 MMP-9、MCP-1、CD62P 在 CKD 的相关性

2.5 MMP-9、MCP-1、CD62P 水平与 CKD 相关性

对单个指标分析中具有统计学意义的指标进行多指标 Logistic 回归分析,结果显示 MMP-9、MCP-1、CD62P 水平与 CKD 严重程度具有一定相关性。见表 2。

表 2 MMP-9、MCP-1、CD62P 水平与 CKD 严重程度的相关性

指标	Beta	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI
MMP-9	1.23	0.47	7.52	0.01	4.11	0.65 ~ 4.13
MCP-1	1.24	0.42	7.49	0.01	3.96	0.67 ~ 4.25
CD62P	1.36	0.55	7.86	0.01	4.25	0.78 ~ 4.58

3 讨论

根据不完全统计,CKD 在 20 岁以上的成年人中患病率高达 10.00%,并仍在呈上升趋势,当 CKD 发展到最终结果时,就会演变成肾间质纤维化,严重时会导致慢性肾衰竭^[5-6]。CKD 已经严重危害着人体的健康,CKD 具有发病率高、病因复杂、起病隐匿、后期危及生命等特点^[7],另外,社会上对 CKD 的知晓率低,导致许多患者直到病情严重以后,才发觉,此时治疗已非常困难,甚至无力治疗^[8]。若 CKD 未得到及时治疗,便会导致病情恶化,发展成肾衰竭最终成为尿毒症^[9]。因此,寻找一个能够早期且有效诊断慢性肾脏病的方法具有十分重要的意义。本文研究中对 MMP-9、MCP-1、CD62P 水平进行检测,旨在探究三者与 CKD 血清中的表达的意义。

MMP-9 能够分解肺部和呼吸道的结构复合物,能够降解蛋白酶,还能够参与呼吸道和肺部的重建,保护中性粒细胞弹性蛋白酶活性,加强溶胶原活动,还可以抑制趋化因子,参与血管生成,通过抑制 MMP-9 能够有助于减轻神经功能损伤^[10-11]。一般情况下,MMP-9 只会以旁分泌或自分泌的形式从肾上皮细胞分泌进入肾组织中,维持细胞外基质的降解平衡,进入血液中的含量很少,但在各种慢性肾脏疾病中,会存在诱导肾小管上皮细胞合成 MMP-9 的情况。有研究表明,MMP-9 能够反馈肾功能的损伤,能够间接性反映 ECM 在肾内的聚集情况^[12-13]。本文研究结果显示,MMP-9 在 CKD 患者中有较高的水平,并且病情越严重,水平越高,调控 MMP-9 水平,能够有效的减少细胞外基质蛋白的沉积,减轻肾间质纤维化。

MCP-1 是一种对巨噬细胞和单核细胞有强烈趋化作用的细胞因子,其主要的功能就是激活和趋化单核细胞到炎症部位^[14-15]。MCP-1 主要由非免疫细胞及免疫细胞产生,包括小角质细胞、内皮细胞、单核细胞及某些肿瘤细胞。当平滑肌细胞和血管内皮细胞,

导尿管受到刺激因素时,MCP-1 的水平会急剧升高,当 MCP-1 过度表达的时候会导致大量的巨噬细胞趋化和激活,促使多种活性物生成^[16-17]。MCP-1 能引起超氧化物阴离子和溶酶体酶的释放,直接刺激肾脏细胞的表达,参与内皮细胞的沉积和损伤,加重基质纤维化和肾血管损伤,直接参与肾脏的损伤,最终引起终末期肾衰竭。本研究结果显示,MCP-1 在 CKD 患者中有较高的水平,且病情越严重 MCP-1 水平越高,调控 MCP-1 水平,能够减轻基质纤维化和肾血管损伤,有效的控制病情。

CD62P 作为血小板膜表面受体,在静息情况下检测,其表达量较少,当血小板被激活之后,其水平会显著提高,导致血栓形成、血小板聚集和组织损伤,CD62P 的水平高低能够反映出血小板激活的程度^[18-19]。CD62P 不仅是血小板活化的标志物,而且与炎症反应密切相关,参与血栓形成、早期炎症及组织损伤等病理过程。CD62P 作为选择素中黏附分子的重要一员,能够大量、快速、稳定的在血小板膜表面进行表达,同个细胞表面糖的相互作用,可以使细胞黏附着力增强,参与炎症反应^[20]。本研究结果显示,CD62P 在 CKD 患者中有较高的水平,并且病情越严重,水平越高,调控 CD62P 水平,能够增强血管内皮抗血栓功能,减轻炎症反应,增强肾功能,抑制血小板活化。

综上所述,MMP-9、MCP-1、CD62P 在 CKD 中表达水平相对于正常人高,并且三者之间具有一定相关性,对 MMP-9、MCP-1、CD62P 表达水平进行检测能够为 CKD 患者疾病严重程度的临床诊断提供一定的帮助。

参考文献

- [1] 袁丹,陈海平.老年慢性肾脏病与非慢性肾脏病患者肾小球滤过率随增龄变化的差异[J].中国老年学杂志,2019,39(9):2183-2186.
- [2] 夏平,张露,刘琼,等.基于“肾虚湿瘀”理论治疗慢性肾脏病的核心方药分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(6):1075-1084.
- [3] Mantovani A, Turino T, Lando MG, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease using liver stiffness measurement and its association with chronic kidney disease and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2020, 46(4): 296-303.
- [4] 许洪涛,郭正勇,张慧泽,等.慢性肾脏病患病及进展危险因素分析[J].安徽医药,2017,21(5):866-869.
- [5] 张靖琦,富路.慢性肾脏病患者心血管系统钙化的病理生理机制[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(9):997-999.
- [6] 徐冷楠,赵班,王海涛,等.8-氧化鸟苷对慢性肾脏病患者肾功能

- 的评估价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3415-3419.
- [7] 王国威, 贡佳慧, 卓琳, 等. 收缩压异常与肾功能下降不同分期的关系[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 385-390.
- [8] 毛东东, 熊飞, 张燕敏, 等. 不同治疗频率的高位结肠透析对慢性肾脏病 3~5 期患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 697-699.
- [9] 马爽, 王松岩, 张世英, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过治疗重症慢性肾脏病临床疗效[J]. 中国社区医师, 2018, 34(26): 64-65, 67.
- [10] 公敏, 李红. 益肾宁汤剂对慢性肾小球肾炎患者血清 TGF- β 1、MMP-9 的影响[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(5): 51-52.
- [11] 孙健, 张磊, 房丹, 等. RECK 及 MMP-2、MMP-9 在神经母细胞瘤组织中的表达与肿瘤侵袭转移研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(2): 167-171.
- [12] 张薇, 刘丹, 张广炜, 等. 血清抗 apoA-1IgG、MMP-9 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(2): 141-144.
- [13] 李丹波, 徐细明. 利肾化浊汤联合重组人干扰素 α 2b 对肾癌根治术后患者 MMP-2、MMP-9 含量及免疫功能和远期复发率的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3679-3682.
- [14] 廖雯君, 黄爱凤, 陈祥胜. 全段成纤维细胞生长因子-23、klotho 蛋白、单核细胞趋化蛋白 1 和白细胞介素-18 在糖尿病肾病中的变化及其意义[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(3): 291-295.
- [15] 叶彬华, 林莉, 阮诗玮, 等. 益肾降糖饮对早期糖尿病肾病气阴两虚证患者尿单核细胞趋化蛋白-1、血 C 反应蛋白的影响[J]. 河北中医, 2017, 39(7): 985-991.
- [16] Siddiqui K, Joy SS, Al-Rubeaan K. Association of urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) with risk factors of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(8): 1379-1386.
- [17] 邝建玉, 瞿志军, 赵蔚, 等. RANTES、MCP-1 和 SDF-1 β 在正常人体和 AIDS 患者体内含量的对比研究[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(9): 841-844.
- [18] 王晓蕾, 孟莉莉, 吴炜, 等. 丹红注射液对糖尿病肾病患者血小板 CD62p、PAC-1 表达及肾功能的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 44-46.
- [19] 李明霞, 赵轶峰, 王俊芳, 等. 丹红注射液治疗糖尿病肾病的临床效果及对血小板 CD62p、PAC-1 表达的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(19): 92-95.
- [20] 武丽芳, 杜剑峰. 醒脑静联用生脉注射液对脑出血患者 CD62P 和炎症因子表达的影响及其临床作用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(3): 215-218.

收稿日期: 2020-02-12 修回日期: 2020-03-04 编辑: 王宇

(上接第 1216 页)

- [5] 张旭飞, 李振彬, 刁玉晓, 等. 类风湿关节炎共病的临床特点及危险因素分析[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(3): 13-17.
- [6] 《临床医学研究与实践》编辑部. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 中华医学会风湿病学分会[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12): 201.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [8] 鲍晓, 何成松. 沉默 TLR4 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和侵袭的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(2): 187-190.
- [9] 冉卡娜, 张云庆, 徐刚, 等. 短期胰岛素强化治疗对 2 型糖尿病患者血糖长期控制的效果[J]. 河北医学, 2017, 23(10): 1699-1702.
- [10] 张敏峰. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者动态血糖变化及其与预后的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(13): 122-125.
- [11] 姜雪莲, 白国欣, 胡晨萍. 延续护理对 2 型糖尿病患者自我认知能力与遵医行为的影响[J]. 医学研究与教育, 2018, 35(1): 76-80.
- [12] 金凯. 糖尿病合并类风湿关节炎 12 例回顾性分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(25): 112-113.
- [13] 陈岩. 类风湿性关节炎(RA)合并糖代谢异常、胰岛素抵抗(IR)状况及其与 RA 活动度的关系分析[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(5): 486-487.
- [14] 张珍. 硫酸羟氯喹对类风湿关节炎合并糖尿病患者血糖及胰岛功能影响的临床研究[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(13): 21-22.
- [15] 刘兴振, 范洁, 赵东宝. 类风湿关节炎合并 2 型糖尿病患者代谢特点分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(2): 88-92.

收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-02-10 编辑: 王宇