

MMP-2 基因-735 C/T 多态性与脑梗死患者出血转化风险的相关性研究

王凤¹, 金笑平¹, 朱敏², 胡晓飞¹, 王皖芬¹, 郑周¹

1. 温州医科大学附属台州医院神经内科, 浙江 台州 317000; 2. 温州医科大学附属台州医院科教部

摘要: **目的** 探讨基质金属蛋白酶-2 血清水平及 MMP-2 基因启动子区-735C/T 多态与动脉粥样硬化性脑梗死患者出血转化风险的相关性。 **方法** 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法对 581 例动脉粥样硬化性脑梗死患者进行 MMP-2 基因启动子-735C/T 位点的多态性检测, 并用 ELISA 法检测其血清 MMP-2 水平, 根据脑梗死患者基因型分为 CC 组和 CT+TT 两组, 并对 2 组患者的一般情况及出血转化情况进行比较。 **结果** CC 组和 CT+TT 组之间的年龄、性别、入院时收缩压及舒张压、烟酒嗜好、空腹血糖、血甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇浓度、NIHSS 评分和抗血小板治疗方案等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。CC 组出现出血转化共 52 例 (16.35%), 而 CT+TT 组出现出血转化共 26 例 (9.89%), 2 组比较差异有统计学意义 ($P = 0.023$)。其中 CC 组的出血转化率明显高于 CT+TT 组。对血清 MMP-2 水平进行比较, 发现 CC 组的 MMP-2 血清水平明显较 CT+TT 组高, 2 组差异同样有统计学意义 ($P = 0.017$)。 **结论** MMP-2 启动子基因-735 C/T 多态性可能与急性脑梗死患者继发出血转化的风险有关。其中 CC 基因型是急性脑梗死患者继发出血转化的易感基因型, 而 CT 及 TT 基因型可能为保护基因型; C 等位基因可能是易感基因, T 等位基因则可能为保护基因。

关键词: 基质金属蛋白酶-2; 基因多态性; 脑梗死; 出血转化

中图分类号: R743.33 R446.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)03-0352-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.00098

Association between MMP-2(-735 C/T) polymorphism and the risk of hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarction

WANG Feng, JIN Xiao-ping, ZHU Min, et al

Department of Neurology, Taizhou Hospital, Taizhou, Zhejiang 317000, China

Abstract: **Objective** To study the association between Matrix Metalloproteinase-2 serum level, promoter region polymorphism(-735C/T), and the risk of hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction patients. **Methods** The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was used to detect MMP-2 gene promoter region -735C/T site polymorphism in 581 cases of acute cerebral infarction patients. According to the genotypes, all specimens were divided into CC group and CT+TT group, and then the general and acute cerebral infarction hemorrhagic transformation was compared. **Results** There were no statistically significant difference in the age, sex, Systolic and diastolic blood pressure at admission, smoking and drinking history, blood glucose, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, NIHSS scores, anti-platelet therapy between the two groups ($P > 0.05$). There were 52 cases of hemorrhagic transformation in CC group, accounting for 16.35%, while 26 cases of hemorrhagic transformation in CT+TT group, accounting for 9.89%, the difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.023$), and it showed that the hemorrhagic transformation rate of CC group was significantly higher than that in CT+TT group. In the CC group serum level of MMP-2 was also significantly higher than that in the CT+TT group ($P = 0.017$). **Conclusion** The locus of MMP-2(-735C/T) polymorphism may be associated with the risk of hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarction. CC genotype may be the susceptible genotype of hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction patients, while the CT+TT genotype may be protective genotypes; the C allele may be a susceptible allelic gene, and the T allele may be a protective allelic gene.

Key words: MMP-2; Gene polymorphism; Cerebral infarction; Hemorrhagic transformation

急性脑梗死是最常见的脑血管病, 约占全部脑卒中中的 60% ~ 80%^[1]。急性脑梗死后的出血转化 (hemorrhagic transformation, HT) 是脑梗死最常见的并发症

之一, 定义为急性脑梗死后复查头颅 CT 或头颅 MRI 发现梗死区附近有出血灶者。国内文献报道发生率为 8.5% ~ 30.0%^[1], 可使脑梗死患者病情复杂化, 增加治疗难度, 产生用药矛盾, 继而使患者预后恶化。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类重要的锌离子水解酶, 与血管壁细胞外基质破坏和重建有密切关系, 研究证明与类风湿性关节炎^[2]、动脉粥样

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LY13H290003); 浙江省医药卫生计划 (2016KYA186); 浙江省台州市科技计划项目 (1201KY01)

通信作者: 金笑平, E-mail: jinxp@enzemed.com

硬化^[3]、肿瘤^[4]、痴呆^[5]、脑梗死^[6]、脑出血^[7]等相关。Rempe RG等^[8]发现MMPs的表达与脑梗死后血脑屏障的通透性相关。血浆基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)是发生HT的独立预测因素^[9],t-PA介导的MMP-9的激活引起血脑屏障破坏会导致HT发生,通过MMP-9抑制剂的使用可减少t-PA相关的出血转化^[10],这些研究将MMPs对HT发生机制的解释拓展到一个新的空间。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2, MMP-2)与MMP-9同属胶原酶,是MMPs相互作用或和其他蛋白酶作用发生激活级联反应的关键酶,与脑梗死及梗死后的神经功能康复相关^[11]。MMP-2基因的启动子存在-735C/T位点(rs2285053),-735C→T会导致基因的转录活性降低^[12]。该基因多态性已被发现与颈动脉硬化、脑梗死、脑出血等相关^[3,6,13]。但是目前尚未见MMP-2基因多态性与脑梗死出血转化之间的相关报道。为了探讨MMP-2基因多态性与脑梗死出血转化的相关性,本研究评估了2010年1月—2015年12月在我科住院的急性脑梗死患者的MMP-2基因启动子区-735C/T位点的基因多态性和MMP-2血清水平,以及各基因型脑梗死患者继发出血转化的发生率,以明确该多态性与急性脑梗死患者继发出血转化风险的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究为回顾性研究。所有研究对象均为浙江省台州医院神经内科2010年1月—2015年12月期间住院的彼此之间无血缘关系的首次脑梗死汉族患者。观察所有患者脑梗死后出血转化继发于本次的急性脑梗死,且均发生在住院治疗期间,评判标准为入院2周内复查头颅CT或头颅MRI,由放射科及神经内科主治医师判断梗死后有无出血转化。纳入标准:首次脑梗死,发病至入院时间均在24h内,均进行了头颅磁共振平扫及弥散加权成像检查,并符合缺血性脑卒中诊治指南中急性脑缺血性卒中的诊断标准^[1]。同时进行头颅磁共振血管成像、颈动脉超声、头颅CT血管成像(CTA)或主动脉弓上血CTA,病因分型不同的脑梗死患者其出血转化的发生率存在差异,且本课题组前期研究发现大动脉粥样硬化脑梗死与MMPs相关^[6],因此本研究参照中国缺血性卒中亚型(Chinese ischemic stroke sub-classification, CISS)标准^[14],选择病因分型为大动脉粥样硬化性。排除标准:合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病;合并血液病或心肝肾疾病;合并妊娠或甲状腺疾病;合并严重外伤史或感染性疾病;入院前1个月阿司匹林或氯吡格雷服用者;病情危重不能耐受MR、CT检查者;完善病史及检查后发现由于外伤、颅内肿瘤和各种因凝血功能异常等导致的脑内出血转化;入院后经CTA或MRA证实

的脑血管畸形、颅内动脉瘤患者;3个月内及入院后曾接受溶栓或其他手术。本次研究通过浙江省台州医院伦理委员会审查,所有参与者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均在入院后给予阿司匹林片或阿司匹林片联合波立维片抗血小板聚集、调脂稳定斑块、改善循环、控制血压及血糖,维持水电解质和酸碱平衡等对症处理。

1.3 观察指标 血清MMP-2水平及其基因分型,分析一般资料与出血转化情况。

1.4 主要试剂 人血液基因组DNA提取试剂盒、dNTP、DNA聚合酶等购自上海捷瑞生物工程公司;内切酶Hinf I购自MBI Ferments公司;上下游特异性引物由上海捷瑞生物工程公司合成;DNA基因测序由上海生工生物工程公司完成。

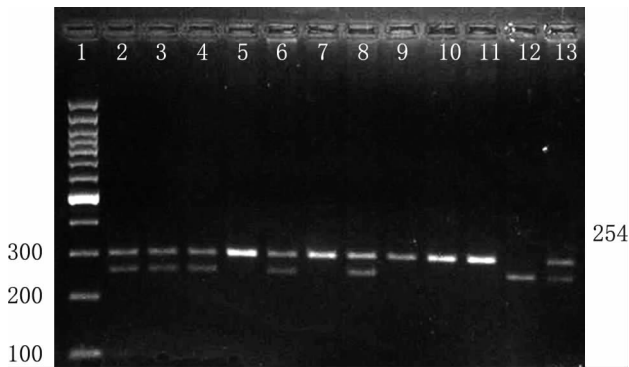
1.5 标本采集 所有患者均于入院后第2天的清晨空腹采肘静脉血两管,一管以EDTA-Na₂抗凝用于人血液基因组DNA抽提;另一管加促凝剂待血清分离后转移至无菌1.5 ml EP管内用于血清MMP-2水平检测。两者均于我科脑梗死标本库-80℃冰箱中冻存备用。

1.6 检测方法 ①参照说明书使用ELISA法进行血清MMP-2水平测定。②DNA的抽提:严格按照血液基因组DNA提取试剂盒说明书提取实验对象的基因组DNA。用核酸定量分析仪测定DNA浓度,并将A260/A280比值位于1.7~2.0间的DNA作为PCR扩增模板。③PCR法扩增MMP-2基因-735位点及其侧翼。上游引物F:5'-ATAGGGTAAACCTCCCCACATT-3',下游引物R:5'-GGTAAAATGAGGCTGAGACCTG-3'。PCR反应体系为:DNA模板0.1 μg,10×缓冲液2.5 μl,dNTPs 0.5 μl,25 mM/L的MgCl₂ 1 μl,上游引物0.5 μl,下游引物0.5 μl,Taq DNA聚合酶2 U,最后加双蒸水至总体积25 μl。PCR反应条件:首先预变性95℃,5 min;变性94℃,45 s;退火62℃,45 s;延伸72℃,1 min,35个循环后72℃延伸10 min。反应结束后短暂离心,吸取扩增产物5 μl行1.5%琼脂糖凝胶电泳并分析PCR产物特异性。④酶切反应为:用纯化后的PCR产物进行酶切,反应体系:Buffer R 2 μl,PCR产物2 μg,Hinf I 2 μl,最后加双蒸水至总体积20 μl,于37℃水浴箱酶切16 h,终止酶切反应后以2%琼脂糖凝胶电泳,最后凝胶成像系统判定结果。

1.7 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件对临床及实验数据进行统计分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组之间比较用独立样本t检验。研究对象基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡用 χ^2 检验来证实。临床及实验的计数资料比较应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

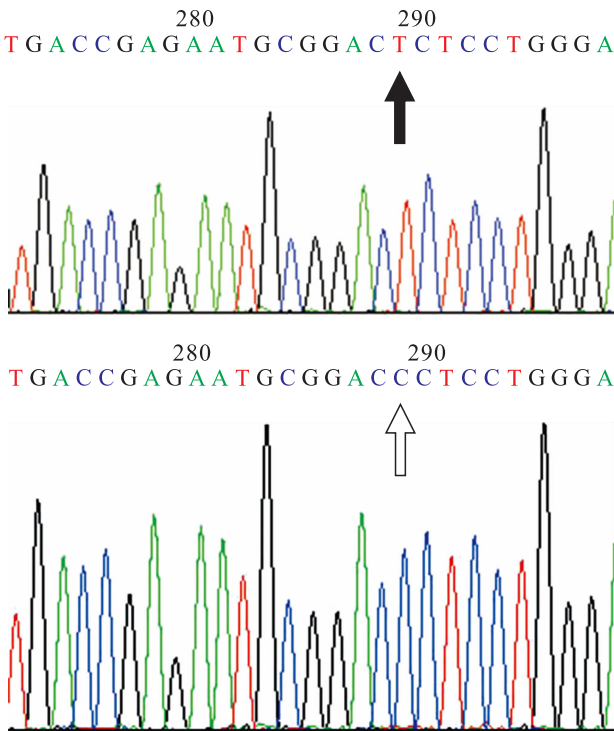
2.1 基因型分组 按电泳结果分为3种基因型,分别是CC基因型(300 bp)、CT基因型(300 bp、254 bp、46 bp)和TT基因型(254 bp、46 bp),详见图1。图中46 bp的片段由于分子量小,泳动速度快,已跑出胶外。其中CC基因型318例,CT基因型227例、TT基因型36例。经过 χ^2 检验, $\chi^2 = 0.287, P = 0.592$,说明本组数据符合Hardy-Weinberg平衡。



注:泳道1为100 bp的DNA marker;泳道5、7、9、10和11为CC基因型;泳道2、3、4、6、8和13为CT基因型;泳道12为TT基因型。

图1 MMP-2酶切产物电泳图

2.2 入组者的MMP-2启动子区域-735C/T基因型检测 测序验证:部分患者的PCR产物纯化后送上海联合基因有限公司测序验证,测序结果见图2。



注:箭头所标位置即为SNP位点,黑色箭头所示为T等位基因,白色箭头所示为C等位基因。

图2 PCR产物的测序图

2.3 2组间临床资料比较 根据基因型检测结果将所有的患者分为2组,CC组共318例,CT+TT组有263例。比较2组间性别、年龄、入院时收缩压及舒张

压、烟酒嗜好、空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、NIHSS评分、抗血小板治疗方案等,2组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),详见表1。对2组间的血清MMP-2水平进行比较,发现CC组的MMP-2血清水平明显较CT+TT组高,2组比较差异具有统计学意义($P = 0.017$),详见表1。

2.4 出血转化情况 在581例脑梗死患者中共有78例出现了出血转化,占有所有患者的13.4%。其中CC组出现出血转化共52例,占16.35%,而CT+TT组出现出血转化共26例,占9.89%。2组比较, $\chi^2 = 5.195, P = 0.023$,差异有统计学意义,且CC组的出血转化率明显高于CT+TT组。

3 讨论

脑梗死是最常见的卒中类型,脑梗死溶栓治疗出现后,为区别CT首次发现的梗死伴出血,将溶栓、抗血小板、抗凝等干预措施后出现的脑出血称为出血性转化^[15]。梗死后出血的病理学机制包括血管壁缺血性损伤、闭塞血管再通和侧支循环建立。进一步研究认为与血脑屏障的完整性紧密相关,血管基底膜与内皮细胞结构和功能的破坏,炎症反应的发生与炎症介质的激活,最终导致血管损伤、血脑屏障通透性升高和血细胞渗出血管壁^[16]。炎症因子MMPs是血脑屏障的重要组成部分细胞外基质的主要降解酶,还可降解脑毛细血管内皮细胞紧密连接(tight junction, TJ)^[8,17],因此被认为参与了梗死后出血的发生发展。梗死后出血性转化将会增加治疗难度,使部分患者症状加重,预后变差,病情严重者甚至会引起患者病情急剧恶化甚至死亡,威胁病人的生活质量和生命安全^[18]。

基质金属蛋白酶-2,又称明胶酶-A(gelatinase-A),是MMPs相互作用或与其他蛋白酶作用发生激活级联反应的关键酶,主要分解I、IV、V、VII、X型胶原和弹性纤维等^[7,8]。MMP-2在正常脑组织内低水平表达,一旦出现缺血缺氧,血管内皮细胞、小胶质细胞、神经细胞等均可合成MMP-2,激活的MMP-2攻击血脑屏障毛细血管内皮下基底膜并降解细胞外基质成分中胶原成分、弹性蛋白等,破坏其结构完整性,造成血脑屏障通透性增加,促发脑水肿形成以及继发性脑出血和神经细胞损伤^[8]。核心蛋白聚糖是细胞外基质中公认分子,在急性脑梗死患者中,核心蛋白聚糖水平与MMP-2水平呈正相关,认为MMP-2是核心蛋白聚糖浓度的独立预测因子^[19]。Amantea D对大鼠进行发现后,发现在早期梗死脑组织中MMP-2、MMP-9和炎症细胞因子白介素 1β 同步升高^[20]。Turner RJ等^[9]研究也发现血浆MMP-9是HT的独立预测因素。t-PA介导的MMP-9的激活引起血脑屏障

破坏会导致 HT 发生,而通过 MMP-9 抑制剂的使用可减少 t-PA 相关的出血转化的发生^[10]。最新研究还发现 MMP-3 升高也与高血糖患者的脑梗死出血转化相关^[21]。氧葡萄糖剥夺所触发的 S-亚硝基化 Caveolin-1 与 tPA 诱导的细胞外调节蛋白激酶活化相互作用增强了 MMP-2 和 MMP-9 分泌和随后的细胞外基质降解,这可以解释在缺血性卒中的 tPA 溶栓后血脑屏障损伤的加重^[22]。MMP-2 基因位于 16q13-q21,长 27 049 bp,共含 13 个外显子和 12 个内含子。人类 MMP-2 的表达主要通过启动子区域的顺式作用元件调节,启动子区域-735C→T 会导致 MMP-2 基因的转录活性降

低^[12]。MMP-2 -736C/T 的 C 等位基因相较于 T 等位基因具有更高的转录活性和 mRNA 表达率。T 等位基因可能通过影响 Sp1(CCACC 盒)结合位点,影响转录因子与该区域的结合,进而影响转录效率,从而使 MMP-2 基因转录活性降低^[12]。MMP-2 基因多态性-735C/T 基因多态性与台湾人群的自发性脑出血以及出血的面积大小相关^[7]。对 MMP-2 的-1306C/T 与-735C/T 多态性研究发现,MMP-2 的-735C 等位基因与脑梗死的发病率增加亦相关,同时-1306C/T 多态性与脑梗死的风险增加无关^[23]。

表 1 2 组脑梗死患者的临床资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	HDL (mmol/L)
CC 组	318	187/131	67.32 ± 10.75	150.59 ± 24.71	86.12 ± 12.80	1.91 ± 0.25	7.87 ± 2.14	1.61 ± 0.31
CT + TT 组	263	152/111	68.21 ± 10.04	150.05 ± 23.70	86.16 ± 12.20	1.70 ± 0.08	8.45 ± 2.31	1.24 ± 0.02
统计量		0.060 ^a	1.021 ^b	0.265 ^b	0.037 ^b	0.812 ^b	0.182 ^b	1.056 ^b
P 值		0.806	0.308	0.791	0.971	0.417	0.856	0.291

组别	例数	LDL (mmol/L)	FBG (mmol/L)	NIHSS	烟 (否/是)	饮酒 (否/是)	双联抗血小板 (否/是)	MMP-2 (ng/ml)
CC 组	318	2.82 ± 0.89	6.09 ± 0.19	8.66 ± 0.29	227/91	239/79	251/67	351.24 ± 13.92
CT + TT 组	263	2.89 ± 0.98	6.10 ± 0.15	8.90 ± 0.35	196/67	206/57	214/49	305.92 ± 12.92
统计量		0.815 ^b	0.038 ^b	0.561 ^b	0.717 ^a	0.807 ^a	0.535 ^a	2.386 ^b
P 值		0.415	0.971	0.575	0.397	0.369	0.464	0.017

注:^a为 χ^2 值,^b为 *t* 值。1 mm Hg=0.133 kPa。

本次研究共收集脑梗死患者 581 例中,发现出血转化 78 例,约占所有患者的 13.43%,与国内文献得出 HT 的发生率相似^[1]。我们根据不同的基因型分为 CC 组和 CT + TT 组,然后比较 2 组之间的一般情况以及继发出血转化的情况。2 组患者的性别、年龄、入院时收缩压及舒张压、吸烟史、饮酒史、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、NIHSS 评分和抗血小板治疗方案等之间的差异比较均无统计学意义($P > 0.05$),提示 CC 组脑梗死患者和 CT + TT 组脑梗死患者的一般情况基本相似,2 组资料的出血转化发生率有可比性。CC 组中出现出血转化共 52 例,占 16.35%,而 CT + TT 组中出现出血转化共 26 例,占 9.89%,2 组间差异有统计学意义,说明 CT + TT 组的出血转化率低于 CC 组。CC 基因型可能会提高急性脑梗死患者继发出血转化风险,是急性脑梗死患者继发出血转化的易感基因型,而 TT 基因型可能为保护基因型。进一步检测血清 MMP-2 水平发现:相比 CC 组,CT + TT 组的血清 MMP-2 水平更低,差异具有统计学意义($P = 0.017$),提示该 CT + TT 可能通过降低血清 MMP-2 水平降低出血转化的风险。参考既往的研究^[11-12,23]推测其遗传基础可能是-735C→T 影响了转录因子与该区域结合,进而影响转录效率,从而使 MMP-2 表达降低,导致细胞外基质降解减少,血脑屏障破坏减轻,血细胞不易渗出血管壁。反之,则容易出现出血转化。有研究发现早期应

用 MMP 抑制剂对缺血性卒中的治疗有良好疗效^[10],但这些疗效是否与避免脑梗死出血转化等相关仍然需要进一步的研究来证实。

综上所述,在中国浙江地区汉族人中,MMP-2-735C/T 基因多态性可能与动脉粥样硬化性脑梗死继发出血转化的风险有关。其中 CT + TT 基因型是动脉粥样硬化脑梗死患者继发出血转化的保护基因型,CC 基因型可能为易感基因型。T 等位基因的保护作用可能部分通过降低血清 MMP-2 的表达途径来实现。进行 MMP-2 血清水平测定及其-735C/T 多态性检测有可能成为中国人群脑梗死出血转化高危人群筛选的标志和干预靶点。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015,48(4):246-257.
- [2] 郑林,肖涟波. 基质金属蛋白酶家族在类风湿关节炎关节软骨和骨破坏中的作用[J]. 山东医药,2015,55(40):100-102.
- [3] Wang F, Jin XP, Zhu M, et al. Genotype association of C(-735)T polymorphism of the MMP-2 gene with the risk of carotid atherosclerosis-vulnerable plaque in the Han Chinese population [J]. Vasc Med. 2011,16(1): 13-18.
- [4] 刘嗣超,郭晋芳. Survivin、MMP-2 及 P16 蛋白在卵巢上皮癌中的表达及其临床意义[J]. 陕西医学杂志,2015,44(4):497-499.
- [5] Weekman EM, Wilcock DM. Matrix Metalloproteinase in Blood-Brain Barrier Breakdown in Dementia [J]. Alzheimers Dis, 2015, 49(4): 893-903.

(下转第 440 页)

- tes[J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(9):782-787.
- [8] Sirmans SM, Parish RC, Blake S, et al. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population[J]. *J Investig Med*, 2014, 62(6):868-874.
- [9] Li S, Liu D, Li L, et al. Circulating Betatrophin in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 12(6):750-755.
- [10] Yi M, Chen RP, Yang R, et al. Betatrophin Acts as a Diagnostic Biomarker in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Negatively Associated with HDL-Cholesterol[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 20(4):79157-79162.
- [11] Erol O, Ellidag HY, Ayik H, et al. Evaluation of circulating betatrophin levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 12(8):1-5.
- [12] Kugelberg E. Diabetes: Betatrophin--inducing beta-cell expansion to treat diabetes mellitus? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(7):379.
- [13] Zhu JZ, Yu CH, Li YM. Betatrophin provides a new insight into diabetes treatment and lipid metabolism (Review) [J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(4):447-451.
- [14] Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(10):949-954.
- [15] Huang Y, Fang C, Ma Z, et al. Betatrophin Levels were Increased in Pregnant Women with or without Gestational Diabetes Mellitus and Associated with Beta Cell Function [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2016, 38(6):287-292.
- [16] Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1):50-53.
- [17] Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 20(32):3407-3411.
- [18] Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10):E2004-2009.
- [19] Guo K, Yu H, Lu J, et al. Decreased serum betatrophin levels correlate with improved fasting plasma glucose and insulin secretion capacity after Roux-en-Y gastric bypass in obese Chinese patients with type 2 diabetes: a 1-year follow-up [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(7):1343-1348.
- [20] Adamska A, Lebkowska A, Jacewicz M, et al. Serum Concentrations of Betatrophin and Its Association with Indirect Indices of Insulin Resistance and Beta Cell Function in Women with Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 17(23):986-991.
- [21] Erbag G, Eroglu M, Turkon H, et al. Relationship between betatrophin levels and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(5):20-24.
- [22] Qu Q, Zhao D, Zhang F, et al. Serum betatrophin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1):193-202.
- [23] Erol O, Ozel MK, Ellidag HY, et al. Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(5):633-638.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2017-08-30

(上接第355页)

- [6] 胡晓飞, 朱敏, 王凤, 等. MMP-7-181A/G 多态性与大动脉粥样硬化性脑梗死的关联性 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(4):510-512, 650.
- [7] Chen YC, Ho WM, Lee YS, et al. Polymorphisms in the Promoters of the MMP-2 and TIMP-2 Genes Are Associated with Spontaneous Deep Intracerebral Hemorrhage in the Taiwan Population [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0142482.
- [8] Rempe RG, Hartz AM, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(9):1481-1507.
- [9] Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for Blood Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation Following Ischemic Stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:56.
- [10] Muhammad S, Planz O, Schwaninger M. Increased Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Levels Contribute to Intracerebral Hemorrhage during Thrombolysis after Concomitant Stroke and Influenza Infection [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2016, 6(2):50-59.
- [11] Kurzepa J, Kurzepa J, Golab P, et al. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(10):707-716.
- [12] Yu C, Zhou Y, Miao X, et al. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(20):7622-7628.
- [13] Hao Y, Tian S, Sun M, et al. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11647-11652.
- [14] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. *Front Neurol*, 2011, 2:6.
- [15] Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(2):185-199.
- [16] Simpkins AN, Dias C, Leigh R. Identification of Reversible Disruption of the Human Blood-Brain Barrier Following Acute Ischemia [J]. *Stroke*, 2016, 47(9):2405-2408.
- [17] Ren C, Li N, Wang B, et al. Limb Ischemic Preconditioning Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption by Inhibiting Activity of MMP-9 and Occludin Degradation after Focal Cerebral Ischemia [J]. *Aging Dis*, 2015, 6(6):406-417.
- [18] Lei C, Wu B, Liu M, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: is it clinically innocuous [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10):2767-2772.
- [19] Petty MA, Wettstein JG. Elements of cerebral microvascular ischaemia [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2001, 36(1):23-34.
- [20] Amantea D, Russo R, Certo M, et al. Caspase-1-independent Maturation of IL-1 β in Ischemic Brain Injury: is there a Role for Gelatinases? [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(9):729-737.
- [21] Hafez S, Abdelsaid M, El-Shafey S, et al. Matrix Metalloprotease 3 Exacerbates Hemorrhagic Transformation and Worsens Functional Outcomes in Hyperglycemic Stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(3):843-851.
- [22] Song H, Cheng Y, Bi G, et al. Release of Matrix Metalloproteinases-2 and 9 by S-Nitrosylated Caveolin-1 Contributes to Degradation of Extracellular Matrix in tPA-Treated Hypoxic Endothelial Cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0149269.
- [23] Nie SW, Wang XF, Tang ZC. Correlations between MMP-2/MMP-9 promoter polymorphisms and ischemic stroke [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(2):400-404.

(本文编辑:季群)

收稿日期:2017-01-07