

溃疡性结肠炎患者血浆MMP-1与TIMP-1测定的意义

王英德, 谭晓燕, 张可

王英德, 谭晓燕, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

张可, 大连大学附属新华医院消化内科 辽宁省大连市 116021

通讯作者: 王英德, 116011 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科. albertwyd@yahoo.com.cn

电话: 0411-83635963-3162

收稿日期: 2008-08-20 修回日期: 2008-09-16

接受日期: 2008-09-22 在线出版日期: 2008-10-18

Clinical significance of plasma MMP-1 and TIMP-1 measurement in patients with ulcerative colitis

Ying-De Wang, Xiao-Yan Tan, Ke Zhang

Ying-De Wang, Xiao-Yan Tan, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Zhang Ke, Department of Gastroenterology, the Affiliated Xinhua Hospital of Dalian University, Dalian 116021, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ying-De Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. albertwyd@yahoo.com.cn

Received: 2008-08-20 Revised: 2008-09-16

Accepted: 2008-09-22 Published online: 2008-10-18

Abstract

AIM: To determine the plasma level of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and its tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with ulcerative colitis (UC) and to investigate their clinical significance.

METHODS: ELISA assay was used to determine the plasma MMP-1 and TIMP-1 level in the peripheral venous blood samples from 30 pathologically confirmed UC patients and 15 normal healthy controls.

RESULTS: Plasma levels of MMP-1 and TIMP-1 were significantly higher in patients with UC than in normal controls (2.4421 ± 0.5394 vs 1.8967 ± 0.3737 , 6.3728 ± 0.4940 vs 5.5917 ± 0.2968 , both $P < 0.05$); Plasma level of TIMP-1 was positively correlated with the severity of the disease ($t = 4.097$, $P < 0.05$), but that of MMP-1 wasn't; Plasma level of MMP-1 in moderate to severe

patients was significantly higher than that in controls, but no significant difference was found between mild patients and control groups.

CONCLUSION: Plasma level of MMP-1 and TIMP-1 are significantly elevated in patients with UC; Plasma MMP-1, particularly plasma TIMP-1 could be considered as simple biological parameters for the severity and clinical diagnosis of UC.

Key Words: Ulcerative colitis; Matrix metalloproteinase-1; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1; ELISA assay

Wang YD, Tan XY, Zhang K. Clinical significance of plasma MMP-1 and TIMP-1 measurement in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3351-3353

摘要

目的: 检测溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者血浆基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 及其组织抑制因子-1 (TIMP-1) 水平。

方法: 采集经临床表现、肠镜及病理诊断的 UC 患者 30 例以及正常人 15 例的外周静脉血, ELISA 法测定血浆 MMP-1 和 TIMP-1 水平。

结果: UC 患者血浆 MMP-1、TIMP-1 水平明显高于对照组 (2.4421 ± 0.5394 vs 1.8967 ± 0.3737 , 6.3728 ± 0.4940 vs 5.5917 ± 0.2968 , 均 $P < 0.05$); UC 患者血浆 TIMP-1 水平与病情严重程度呈正相关 ($t = 4.097$, $P < 0.05$), 而血浆 MMP-1 水平与病情严重程度无相关性; 中-重型患者血浆 MMP-1 水平明显升高, 而轻型患者血浆 MMP-1 的水平较对照组无明显的差别。

结论: UC 患者血浆中 MMP-1 与 TIMP-1 呈现高表达; 血浆 MMP-1, 特别是 TIMP-1 可能成为判断 UC 严重程度以及临床诊断简单易行的外周血生物学指标。

关键词: 溃疡性结肠炎; 基质金属蛋白酶-1; 基质金属蛋白酶组织抑制因子-1; ELISA

王英德, 谭晓燕, 张可. 溃疡性结肠炎患者血浆 MMP-1 与

■背景资料

研究表明, 基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 和基质金属蛋白酶-1 组织抑制剂 (TIMP-1) 在溃疡性结肠炎 (UC) 患者结肠组织中表达明显增加, 因而认为二者在 UC 的发病过程中其重要的作用。结肠组织中 MMP-1 和 TIMP-1 的高表达应该在外周血中反映出来。因此, 本研究测定并探讨 UC 患者血浆 MMP-1 和 TIMP-1 水平的变化及其意义。

■同行评议者

高峰, 副教授, 新疆维吾尔自治区人民医院消化科

■研究前沿

有关基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制剂(TIMPs),特别是MMP-1和TIMP-1,与UC的发病关系的研究成为近年来国内外研究的热点。

TIMP-1测定的意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(29): 3351-3353

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3351.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病,病变主要限于大肠黏膜与黏膜下层,临床主要表现为腹泻、黏液脓血便及腹痛,病情轻重不等,多呈反复发作的慢性病程. 迄今为止,动物实验及临床研究表明,在UC结肠病变黏膜组织中,多种MMPs及TIMPs的表达均增加,并以MMPs的增加更为明显;而在非病变区MMPs及TIMPs的表达相对较低, MMPs/TIMPs的比例失衡已被认为可能是UC发生发展的重要机制之一^[1-4]. 国外学者研究结果显示UC患者外周血MMP-1及TIMP-1水平增高^[5-6]. 目前,国内有关UC患者外周血MMP-1及TIMP-1水平测定的研究尚少. 本文采用ELISA法测定UC患者血浆MMP-1、TIMP-1水平,探讨二者在UC中的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择根据临床表现、肠镜及病理学检查诊断为UC的患者30例,男14例,女16例,平均年龄 49.37 ± 15.56 岁,全结肠病变4例,右半结肠病变2例,直乙状结肠病变17例,直肠病变7例. 全部病例符合2000年成都《对溃疡性结肠炎诊断治疗规范的建议》,并根据诊断标准将30例UC患者分为轻型(12例)及中-重型(18例)两组. 选择肠镜及病理学检查均阴性的正常人15例作为对照组,男性6例,女性9例,平均年龄 46.52 ± 17.56 岁.

1.2 方法 采集被检者外周静脉血,ELISA法测定血浆MMP-1、TIMP-1水平. 试剂盒购自美国R&D公司,操作步骤按照试剂盒说明书进行.

统计学处理 采用单因素方差分析及Spearman相关性分析,均以 $P < 0.05$ 具有统计学意义.

2 结果

2.1 UC患者与对照组血浆MMP-1与TIMP-1水平的测定 UC患者血浆MMP-1与TIMP-1水平均明显地高于正常对照组($P < 0.05$,表1).

2.2 血浆MMP-1与TIMP-1水平在不同病情患者中的测定 中-重型患者血浆MMP-1水平显著高于正常对照组与轻型($P < 0.05$),轻型患者血浆MMP-1水平较对照组无统计学差异($P > 0.05$). 轻型与中-重型患者血浆TIMP-1水平显著高于正

表 1 UC患者与正常对照组血浆MMP-1与TIMP-1水平

分组	血浆MMP-1	血浆TIMP-1
UC	2.4421 ± 0.5394^a	6.3728 ± 0.4940^a
对照组	1.8967 ± 0.3737	5.5917 ± 0.2968

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 不同病情UC患者血浆MMP-1与TIMP-1水平

血浆	MMP-1	TIMP-1
轻型	2.2063 ± 0.3952^{ac}	6.1411 ± 0.4839^{ac}
中重型	2.6778 ± 0.6835^c	6.6044 ± 0.5041^c
对照组	1.8967 ± 0.3737	5.5917 ± 0.2968

^a $P < 0.05$ vs 中重型; ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

常对照组($P < 0.05$),中-重型患者血浆TIMP-1水平明显高于轻型患者($P < 0.05$,表2).

2.3 血浆MMP-1、TIMP-1及与病情严重程度相关性分析 血浆TIMP-1水平与UC患者病情严重程度呈显著正相关($t = 4.097$, $P = 0.000 < 0.05$),相关系数为0.658,即病情越重血浆TIMP-1水平越高;而血浆MMP-1水平与UC患者病情严重程度无相关性($P > 0.05$).

3 讨论

UC是一种慢性非特异性炎症性肠病,病理下可见有炎症细胞浸润,上皮细胞增生,伴有上皮结缔组织的重构,以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的降解. 其中,ECM的降解主要由MMPs来完成,当ECM的降解程度大于合成时,将导致组织的破坏如溃疡的形成. MMPs是一组由结缔组织细胞分泌,参与细胞外基质成分降解的一族锌依赖性内肽酶,主要由成纤维细胞、软骨细胞、内皮细胞、巨噬细胞和粒细胞等合成和分泌. 其中MMP-1又称间质胶原酶,主要降解胶原I、II、III和X,使他们对明胶酶(MMP-2、MMP-9)敏感. TIMPs是阻断ECM降解,抑制MMPs活性的一组分泌型糖蛋白,他们参与组织结构的建立和维持,可以间接影响依赖ECM的细胞信号的传递. 目前在哺乳动物细胞中发现了四种,分别为:TIMP-1、-2、-3和-4. 其中,TIMP-1是一种分子质量为29 kDa的可溶性糖蛋白,主要抑制MMP-1、-3、-9的活性.

有研究表明,MMP-1与UC患者结肠黏膜组织急性损伤、新生血管的形成^[1]、黏膜破坏、

■应用要点

UC患者血浆MMP-1和TIMP-1水平明显升高,表明组织中MMP-1和TIMP-1的高表达可以通过外周血表现出来. 血浆TIMP-1的表达水平与UC病情严重程度呈正相关. 因此,临床上血浆MMP-1、特别是TIMP-1对UC的诊断和病情严重程度的判断都有一定的意义,可能成为帮助判断UC严重程度的简易的外周血生物学指标.

以及溃疡形成初始步骤有关^[2]. McKaig *et al*^[4]研究发现在UC的结肠病变组织中MMP-1的表达明显增加, 其表达水平的高低与UC的炎症病理分期相关. UC患者结肠病变的炎症区域TIMP-1 mRNA的表达较正常区域略微增高, 在溃疡区黏膜表达增高9-12倍. 免疫组化的结果也证实了蛋白水平的表达与mRNA水平的表达一致^[1].

MMPs水平不仅在组织、体液中可增加, 在一些癌症、肝硬化、类风湿性关节炎、急性冠脉综合症的外周血中也可升高^[7]. 已有文献报道^[8], MMPs的活性可以在正常人的血清中稳定检测和定量. 本研究采用ELISA法测定UC患者血浆MMP-1、TIMP-1水平. 结果显示, UC患者血浆MMP-1、TIMP-1水平均明显高于正常对照组, 说明在UC患者中, 结肠组织中MMP-1和TIMP-1表达的增加, 可以反映到外周血中. 因此, 血浆MMP-1与TIMP-1水平可以作为UC诊断的一个简单易行的外周血指标. 另外, 血浆TIMP-1水平与病情严重程度呈正相关, 病情越重, 血浆TIMP-1水平越高, 说明在一定程度上, 血浆TIMP-1水平可以反映出UC患者结肠黏膜组织损伤程度以及疾病的严重程度. 因此, 血浆TIMP-1水平可以作为反映UC患者病情严重程度的血清学指标. Baugh *et al*^[9]的研究结果显示UC患者MMP-1在外周血中的表达较正常人增高, 与本研究结果一致. Wiercinska-Drapalo *et al*^[5]应用ELISA法测定结果表明MMP-1、TIMP-1在溃疡性结肠炎患者血清中的水平较正常对照组显著提高, 并揭示出TIMP-1的水平与内镜下黏膜损伤、疾病活动指数、临床活动指数、C反应蛋白浓度正相关. 理论上讲, MMP-1在UC结肠组织损伤过程中起着重要的作用, UC的结肠组织中MMP-1的表达明显增加, 其表达水平的高低与UC的炎症病理分期有相关性^[4]. 但是, 本研究发现血浆MMP-1的水平仅在中-重度UC患者中增高明显, 而在轻度及对照组的表达之间无统计学差异, 其表达水平与病情严重程度无相关性. 这可能与本研究样本较小有关. 另外, 外周血中MMP-1、TIMP-1的活性受诸多因

素的影响, 因而尚需增加病例进一步研究.

总之, 本研究的结果显示, 与结肠病变组织相似, UC患者血浆MMP-1、TIMP-1亦呈现高表达, 血浆中TIMP-1的表达水平与UC病情严重程度呈正相关. 血浆MMP-1、特别是TIMP-1可能成为帮助判断UC严重程度以及临床诊断简单易行的外周血生物学指标.

4 参考文献

- 1 von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 47: 63-73
- 2 Wang YD, Yan PY. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6050-6053
- 3 Medina C, Videla S, Radomski A, Radomski MW, Antolin M, Guarner F, Vilaseca J, Salas A, Malagelada JR. Increased activity and expression of matrix metalloproteinase-9 in a rat model of distal colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G116-G122
- 4 McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, Mahida YR. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 2003; 162: 1355-1360
- 5 Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Plasma matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as biomarkers of ulcerative colitis activity. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2843-2845
- 6 Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH, Sørensen S, Overgaard J, Lilja H, Harris A, Murphy G, Brünner N. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 156-164
- 7 Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, Ueno T, Sugi K, Imaizumi T. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 368-372
- 8 Zucker S, Lysik RM, Zarrabi MH, Moll U. M(r) 92,000 type IV collagenase is increased in plasma of patients with colon cancer and breast cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 140-146
- 9 Baugh MD, Perry MJ, Hollander AP, Davies DR, Cross SS, Lobo AJ, Taylor CJ, Evans GS. Matrix metalloproteinase levels are elevated in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 814-822

■同行评价

本文设计合理, 结论具有一定科学性, 学术价值较好.

编辑 李军亮 电编 何基才