

300 例基质金属蛋白酶-91562 基因多态性与急性脑梗死的关系探讨*

李艾帆¹, 张玉超², 李永芳¹, 马西文³, 曹心慧¹, 贺颖^{4△}, 郑红⁴, 许予明⁵

(1. 河南大学附属郑州市第一人民医院神经内科, 郑州 450000; 2. 河南大学附属郑州市第一人民医院优生遗传科, 郑州 450000; 3. 郑州大学附属郑州市中心医院老年病科, 郑州 450001; 4. 郑州大学基础医学院医学遗传与细胞生物学系, 郑州 450052; 5. 郑州大学第一附属医院神经内科, 郑州 450001)

[摘要] **目的** 探讨基质金属蛋白酶-9(MMP-9)启动子区 C-1562T 的基因多态性与急性脑梗死的关系。**方法** 运用多聚酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测 300 例急性脑梗死患者(病例组)和 300 例同期健康体检者(对照组)MMP-9 启动子区的 1562C/T 的基因多态性,并进行基因测序,检测 MMP-9 C-1562T 的基因型,并将病例组分为大动脉粥样硬化型(LAA)、小动脉闭塞型(SAO)和其他原因型(SOE)。**结果** MMP-9 启动子区的 1562C/T 各种基因型频率及等位基因频率在病例组和对照组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步对脑梗死进行亚型分组发现,MMP-9 启动子区的 1562C/T 各种基因型频率及等位基因频率在脑梗死亚型间差异亦无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,在调整传统危险因素后,MMP-9 启动子区的 1562C/T 基因多态性并不增加脑梗死的发病风险。**结论** MMP-9 启动子 C-1562T 的基因多态性与急性脑梗死无明显相关性。

[关键词] 基质金属蛋白酶 9;多态性,单核苷酸;急性脑梗死

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)26-3410-04

Study on relationship between matrix metalloproteinase-91562 gene polymorphism and acute cerebral infarction in 300 cases*

LI Aifan¹, ZHANG Yuchao², LI Yongfang¹, MA Xiwen³, CAO Xinhui¹, HE Ying^{4△}, ZHENG Hong⁴, XU Yuming⁵

(1. Department of Neurology; 2. Eugenics and Genetics, Affiliated Zhengzhou Municipal First People's Hospital, Henan University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 3. Department of Gerontology, Affiliated Zhengzhou Municipal Central Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China; 4. Department of Cell Biology and Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 5. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between promoter region 1562C/T polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and acute cerebral infarction in Henan Han population. **Methods** The MMP-9 promoter region 1562C/T polymorphisms was detected in 300 cases of acute cerebral infarction (case group) and contemporaneous 300 persons undergoing healthy physical examination (control group) by using PCR-RELP. The gene sequencing was performed. The genotypes of MMP-9 C-1562T were detected. The case group was re-divided into the large-artery atherosclerosis (LAA) type, small-artery occlusion (SAO) type and stroke of other etiology (SOE). **Results** The frequencies of various genotypes and alleles in MMP-9 promoter region 1562C/T showed no statistically significant difference between the control group and case group ($P>0.05$). The further subtype analysis on cerebral infarction found that the frequencies of various genotypes and alleles in MMP-9 promoter region 1562C/T had no statistically significant difference among different cerebral infarction subtypes ($P>0.05$). The multivariate Logistic regression results showed that after adjusting the conventional risk factors, the polymorphism of MMP-9 promoter region 1562C/T gene did not increase the onset risk of cerebral infarction. **Conclusion** The MMP-9 promoter C-1562T gene polymorphism has no obvious correlation with acute cerebral infarction.

[Key words] matrix metalloproteinase-9; polymorphism, single nucleotide; acute cerebral infarction

* 基金项目:郑州市普通科技攻关项目(20150001)。 作者简介:李艾帆(1967—),主任医师,博士,主要从事脑血管病的基础与临床研究。

△ 通信作者, E-mail: heyings39@zzu.edu.cn。

脑卒中是世界范围内导致残疾和死亡的重要原因,以其高发病率、高致残率和高病死率受到普遍关注。随着人类平均寿命的逐渐延长,其发病率还在逐年上升。流行病学研究资料表明,我国脑卒中发病率为 170.3/10 万,其中 80% 为缺血性脑卒中。一些研究显示脑梗死有明显的家族聚集倾向,一级亲属发病率增高和双生子女发病一致性的研究结果也提示遗传因素与脑梗死发病密切相关。目前从分子遗传学水平解释脑梗死的发病本质和遗传规律是国内外脑血管病研究的热门课题^[1-4]。本课题通过检测中国河南汉族人基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase, MMP-9)-1562C/T 位点的基因多态性,探索 MMP-9 基因多态性与急性缺血性脑卒中的关系,为精准预防和个体化干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月到 2016 年 7 月在郑州市第一人民医院神经内科住院的急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者 300 例,男 163 例,女 137 例,平均年龄(59.69±12.55)岁;对照组为同期门诊体检的健康者 300 例,男 145 例,女 155 例,平均年龄(58.69±11.71)岁,其性别、年龄与病例组相比差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。病例组的纳入标准:(1)发病 2 周内的急性脑梗死患者,ACI 的诊断符合《2014 年中国急性缺血性脑卒中诊断标准》,经临床检查(体征、病史、CT/MRI)确诊。(2)mRS 评分 0~1 分患者;(3)患者签署知情同意书。本研究获得医院伦理委员会的批准。ACI 根据 TOAST 分型,分为如下 3 个亚组:大动脉粥样硬化型(LAA)、小动脉闭塞型(SAO)及其他原因型(SUE,包括心源性栓塞、烟雾病及无明确原因型)。其中大动脉粥样硬化型脑梗死 117 例,小动脉闭塞性脑梗死 168 例,其他原因型 15 例,包括心源性栓塞 8 例,烟雾病 2 例,不明原因型 5 例;均为无血缘关系的河南地区汉族人群,无脑卒中家族史。排除标准:(1)出血性脑梗死、陈旧性或无症状性脑梗死患者;(2)合并其他精神疾病无法合作或不能合作者;(3)以上两组均排除严重感染、癫痫、恶性肿瘤、血液或其他系统严重或进行性疾病及肝肾功能不全者。

1.2 方法

1.2.1 引物 引物设计参照文献[5],上游引物:5'-GCC TGG CAC ATA GTA GGC CC-3';下游引物:5'-CTT CCT AGC CAG CCG GCA TC-3'。

1.2.2 基因组 DNA 提取 采集所有患者外周静脉血 2 mL,采用 EDTA 抗凝及酚、氯仿法提取人基因组 DNA,无水乙醇沉淀后,加 60 mL ddH₂O 溶解。

1.2.3 基因型分析 以多聚酶链反应限制性内切酶长度多态性(PCR-RFLP)分析 MMP-9 1562 基因型

1.2.3.1 MMP-9 1562 基因特定片段 PCR 扩增 PCR 反应体系为 50 μ L: STR Buffer (包含 Mg²⁺,

dNTP,10 $\times$ Buffer)2.5 μ L,上、下游引物各 1.0 μ L, Taq 酶 0.3 μ L,模板 DNA 2 μ L,ddH₂O 37.7 μ L。PCR 扩增条件:(1)95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;(2)30 个循环扩增 94 $^{\circ}$ C 1 min,63 $^{\circ}$ C 1 min,72 $^{\circ}$ C 1 min;(3)72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳,溴乙锭(EB)染色检验扩增结果。

1.2.3.2 限制性内切酶酶切 PCR 扩增产物 酶切反应体系为 20 μ L,包括 PCR 扩增产物 6 μ L,Sph I 1 μ L,10 $\times$ Buffer R 2.0 μ L,ddH₂O 11 μ L。酶切产物在 37 $^{\circ}$ C 水浴锅中温浴 4 h。

1.2.3.3 电泳检测 酶切产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分析,取 6 μ L 扩增产物加入 2% 琼脂糖凝胶胶极端的加样孔,以溴酚蓝为指示剂,EB 为染色剂,在 100 V 电压下电泳 30 min,在凝胶成像仪下观察带型并照相。

1.2.3.4 准确性 为检验基因分型结果的准确性,本试验随机抽取已分型的 3 种基因型的部分样本进行基因测序。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行处理。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,进行 χ^2 检验。采用 SHEsis 软件进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。疾病发生的相对危险度研究采用非条件 Logistic 回归分析所得的相对风险度(OR)及 95%CI 表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组和对照组的一般临床资料 传统的危险因素如糖尿病、高血压等在病例组的比例均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 病例组和对照组临床特征的比较				
项目	病例组 ($n=300$)	对照组 ($n=300$)	χ^2/t	P
性别(男/女, n/n)	163/137	145/155	2.162	0.142
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	59.69±12.55	58.69±11.71	1.002	0.317
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.47±1.15	4.42±0.84	0.638	0.524
三酰甘油(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.70±1.32	1.76±1.61	0.527	0.590
血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.37±2.65	5.51±1.72	4.690	<0.01
高密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.05±0.43	1.19±0.35	4.402	<0.01
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.62±1.06	2.67±0.91	0.546	0.586
同型半胱氨酸(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	17.95±9.09	15.52±6.29	3.806	<0.01
高血压[$n(\%)$]	97(32.3)	21(7.0)	59.34	<0.01

2.2 MMP-9-1562 位点的凝胶电泳图 PCR 扩增产物大小为 435 bp 的片段,1562C/T 突变后被 Sph I 识别,野生型 CC 基因型只有 435 bp 一个片段。杂合子产生 3 个片段:435、247、188 bp,纯合子突变 TT 基因型产生 247 bp 和 188 bp 两个片段,电泳图见图 1。

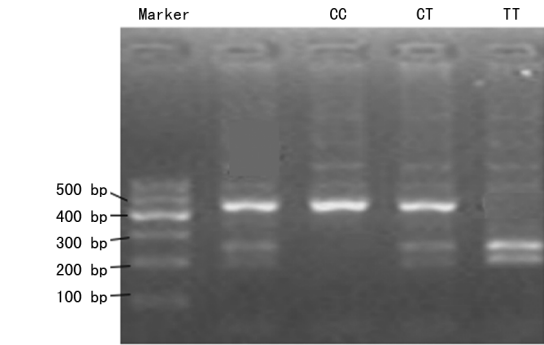


图 1 MMP-9 -1562 C/T 突变电泳图谱

2.3 MMP-9-1562 位点测序结果 实验结果显示, 基因分型结果与测序结果完全一致,图 2 为该位点的 3 种基因型测序图。

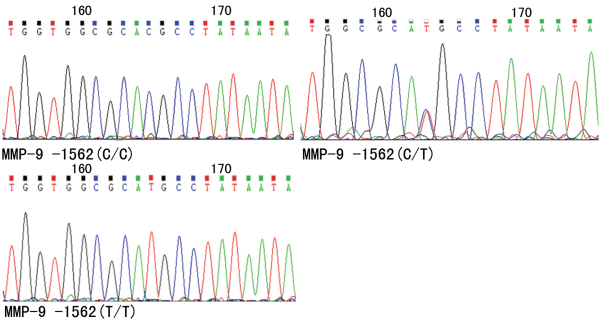


图 2 3 种基因型测序图

2.4 MMP-9-1562 位点多态性分型结果 运用 SHEsis 软件检测发现,MMP-9 基因位点-1562 多态

性基因型分布在病例组和对照组中处于 Hardy-Weinberg 平衡,具有群体代表性。病例组 MMP-9-1562 的基因型和等位基因频率分布结果见表 2,结果显示病例组中的 CT、TT 基因型频率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),病例组 T 等位基因分布与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在显性和隐性模式中,病例组中的 CT+TT 基因型和 TT 基因型频率与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 基因型频率与等位基因频率在两组间的比较[n(%)]

项目	病例组	对照组	P	OR(95%CI)
基因型				
CC	201(67.0)	221(73.6)		
CT	95(31.7)	76(25.3)	0.080	1.374(0.962~1.964)
TT	4(1.3)	3(1.0)	0.617	1.466(0.324~6.630)
等位基因				
C	497(82.8)	518(86.3)		
T	103(17.2)	82(13.7)	0.093	1.309(0.955~1.794)
显性模式				
CC	201(67.0)	221(73.6)		
CT+TT	99(33.0)	79(26.3)	0.074	1.378(0.969~1.959)
隐形模式				
CC+CT	296(98.7)	297(99.0)		
TT	4(1.3)	3(1.0)	0.704	1.338(0.297~6.029)

2.5 MMP-9-1562 位点多态性与 ACI 亚型的相关性 ACI 亚型中 MMP-9-1562 基因型频率及 T 等位基因频率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 病例组各亚型基因型频率与等位基因频率比较

基因型/等位基因	LAA(n=117)	SAO(n=168)	SUE(n=15)
CC	78(66.7)	111(66.1)	12(80.0)
CT	38(32.5)	54(32.1)	3(20.0)
TT	1(0.8)	3(1.8)	0(0)
CT vs. CC			
OR(95%CI)	1.417(0.888~2.260)	1.415(0.933~2.146)	0.727(0.200~2.645)
P	0.143	0.102	0.627
TT vs. CC			
OR(95%CI)	0.944(0.097~9.214)	1.991(0.395~10.025)	2.531(0.124~51.741)
P	0.961	0.395	0.687
T 等位基因(%)			
OR(95%CI)	1.302(0.862~1.967)	1.373(0.955~1.975)	0.702(0.208~2.366)
P	0.208	0.086	0.788

表 4 脑梗死危险因素的多元逐步 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald χ^2	P	Exp(B)	95%CI
MMP-9-C1562T 多态性	-0.325	0.193	2.820	0.093	0.723	0.494~1.054
总胆固醇	-0.364	0.091	16.127	0.000	0.695	0.581~0.831
血糖	0.239	0.048	25.087	0.000	1.270	1.156~1.395
Hcy	0.059	0.015	16.029	0.000	1.061	1.030~1.092
高血压	1.844	0.269	47.112	0.000	6.325	3.731~10.711

2.6 MMP-9-C1562T 位点多态性基因型与脑梗死的关系 采用 Logistic 回归模型进行多因素分析,脑梗死是否发生作为因变量,将 MMP-9-C1562T 多态性、Hcy 水平、高血压、糖尿病、高脂血症作为自变量,结果显示高脂血症、高血压、糖尿病、Hcy 水平可以增加脑梗死的发病风险,而 MMP-9-C1562T 基因多态性不增加脑梗死的发病风险,见表 4。

3 讨 论

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的病理学基础。动脉粥样硬化是由多因素导致的慢性炎症,动脉粥样斑块破裂可以导致急性心肌梗死或急性脑梗死的发生。易损斑块很薄、炎性且含有高水平的胶原纤维帽,而这些纤维帽的形成与基质金属蛋白酶(MMPs)的浓度有关^[5]。MMPs 通过对细胞外基质的降解和重塑,从而促使单核细胞和平滑肌细胞迁移,最终导致斑块纤维帽的降解和斑块的破裂^[6-8]。研究表明:基质金属蛋白酶的水平和它的活性与心脑血管疾病密切相关,其中 MMP-2 和 MMP-9(分别为明胶酶 A 和明胶酶 B)在缺血时变化更明显^[9],因此,推测遗传基因多态性存在,编码 MMPs 的基因可能会影响其循环水平,使患者更易于罹患心脑血管疾病。

MMP-9 又称明胶酶 B 是 MMP 家族中最重要的成分,参与了血管的再生、炎症反应等病理过程,在动脉粥样硬化、脑缺血及再灌注损伤时 MMPs 表达增加^[9],导致大量细胞外基质降解,削弱了斑块纤维帽,促进了斑块的形成,也加速了动脉粥样硬化的发生与发展^[10-12]。

MMP-9 C1562T 是 MMP9 基因转录启动子上游 1562 位点处存在的一个重要调控元件。国外有研究报道,当此位点 C→T 后,可从转录水平影响基因表达调控酶蛋白合成的数量,最终引起启动子活性相对增强,蛋白质表达数量相对增加。

周军等^[13]研究发现 MMP-9 C1562T CT 基因型频率和 T 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义,并且携带 CT/TT 基因型者血浆 MMP-9 水平较高,显示中国人中 MMP-9 C1562T CT 等位基因与脑梗死发病相关。刘筱洁等^[14]通过对 107 例动脉粥样硬化性脑梗死患者与 98 例健康对照者检测基因型发现,脑梗死组 CT+TT 基因型频率为 28.04%,对照组 CT+TT 基因型频率为 29.27%,T 等位基因频率在两组中分别为 14.00%和 6.63%,两组差异显著,提示 MMP-9 C1562T 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死相关,T 等位基因是动脉粥样硬化性脑梗死的易感基因。然而,有研究表明 MMP-9 C1562T 基因多态性与心肌梗死、缺血性脑卒中不存在相关性^[15]。本研究应用 PCR-RFLP 技术对 300 例急性缺血性脑卒中患者和 300 例对照组分别进行了 MMP-9-1562 位点基因型分析。发现 CT+TT 基因型频率及 T 等位基因频率在两组之间差异无统计学意义($P>$

0.05)。根据 TOAST 分型,将 ACI 组分为 LAA 组、SAO 组、SOE 组,分别研究 MMP-9-1562 位点多态性与不同脑梗死亚型的相关性。结果发现在脑梗死亚型中 MMP-9-1562 基因型频率及 T 等位基因频率差异无统计学意义($P>0.05$)。在调整传统危险因素后,Logistic 回归分析显示,高血压、糖尿病、Hcy 水平可以增加脑梗死的发病风险,而 MMP-9-C1562T 基因多态性不增加脑梗死的发病风险。提示 MMP-9-C1562T 位点基因突变与急性缺血性脑卒中无明显相关,MMP-9-C1562T 位点突变可能不足以构成脑梗死发病中的一个独立遗传性危险因素。与既往研究报道相一致^[15]。

脑梗死发病机制复杂,环境因素和遗传因素共同参与脑梗死的发生、发展。仅仅控制传统危险因素还不能很好地减少脑梗死的新发或复发风险,因为一些遗传性危险因素可能会改变其他已知危险因素,从而在脑梗死的发生、发展中发挥重要的作用。因此,需要扩大样本量,同时检测基质金属蛋白酶的水平和进一步探索 MMP9 基因多态性与脑梗死的关系,明确 MMP9 基因多态性在脑梗死发生、发展过程中确切的分子遗传机制。

参考文献

- [1] ARAKI Y,KUMAKURA H,KANAI H,et al. Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease[J]. *Atherosclerosis*, 2012,223(2):473-477.
- [2] PANAYIOTOU A G, GRIFFIN M B, TYLLIS T, et al. Association of genotypes at the matrix metalloproteinase (MMP) loci with carotid IMT and presence of carotid and femoral atherosclerotic plaques[J]. *Vasc Med*, 2013, 18(5):298-306.
- [3] 李艾帆,张华,范玉佳,等. Hcy 及 MTHFR C677T 基因多态性与河南汉族脑梗死的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014,31(6):510-513.
- [4] WU H D, BAI X, CHEN D M, et al. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study[J]. *Gene Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(9): 707-712.
- [5] 宋月平,孙菊平,周金英,等. 基质金属蛋白酶-9 与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. *医学研究与教育*, 2014, 31(2):4-6.
- [6] 王璐,付蓉,李昌,等. 血清基质金属蛋白酶-9 水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. *实用心脑血管杂志*, 2015, 23(1):129-131.
- [7] 石娜,王荔,宋丽云,等. 基质金属蛋白酶-9 基因多态性与脑梗死的关系研究[J]. *中国临床神经科学杂志*, 2011, 19(6):476-480.
- [8] RACHEL R H, FAYE L L, RICHARD F M, et al. Novel association between plasma matrix meta-(下转第 3417 页)

患者 CEA 与 CA15-3 表达水平明显高于乳腺良性肿瘤患者,提示两种血清标志物在临床乳腺癌的筛查中都具有一定的价值,反映了患者的病情;3 种方法联合检测与单一方法对比敏感度、特异度及准确率方面等都明显提高,提示在临床中乳腺癌检测中联合使用 3 种参考数值可以明显提高患者阳性诊断率,分析其原因可能是因为 3 种检测方法各有优势,而联合使用后互补了单一方法的不足,同时也给乳腺癌的早期诊断提供了一定的参考依据。本研究联合使用 3 种检测方法证实明显提高了乳腺癌阳性诊断率,对乳腺癌的早期诊断提供了一定的依据。由于本研究中病例数的限制及研究时间的局限性,研究数据可能会有部分的偏差,本课题组将会进一步在乳腺癌的早期诊断方法深入研究。

综上所述,UE 联合检测 CEA 与 CA15-3 能够提高乳腺癌诊断灵敏度与准确率及阴性预测值,具有重要的临床使用价值。

参考文献

[1] 白韬,杜潇,卜君,等. 乳腺超声光散射成像联合血清 CA15-3、CEA 检测在乳腺肿瘤中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(7):762-765.

[2] 江涛,周爱云,徐盼. 超声弹性成像对乳腺癌患者腋窝淋巴结良恶性诊断的 Meta 分析[J]. 中国介入影像与治疗学,2016,13(11):697-700.

[3] 杨志,杨贵生,李宁,等. 全身骨显像联合 CA15-3 和 CEA 检测对乳腺癌骨转移的诊断价值[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(18):1229-1233.

[4] 李伟伟,臧海峰,俞静,等. 超声联合 CEA 和 CA15-3 检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 现代生物医学进展,2015,15(17):3322-3324.

[5] 庾有林. 乳腺超声光散射成像联合血清 CA15-3、CEA 检测在乳腺肿瘤中的诊断价值[J]. 中国医药导报,2017,14

(26):90-93.

[6] 徐庆华,舒向芳,胡涛. 血清 CA15-3、CEA 和 PRL 联合检测在乳腺癌早期诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学,2015(4):647-648.

[7] 姚瑶,李新华. 超声联合弹性成像在非哺乳期乳腺癌诊断中的应用价值分析[J]. 癌症进展,2016,14(7):667-670.

[8] YAGCI B,TOSLAK I E,CEKIC B,et al. Differentiation between idiopathic granulomatous mastitis and malignant breast lesions using strain ratio on ultrasonic elastography [J]. Diagn Interv Imaging,2017,98(10):685-691.

[9] 韩龙才,李玉柱,张华,等. 超声,钼靶,MRI 及肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的价值研究[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(11):1314-1316.

[10] 周成香,魏倩,朱小虎. 超声造影联合弹性成像技术在乳腺癌诊断中的价值[J]. 中国医学装备,2016,13(11):64-66.

[11] 纪岩磊,韩真,马恒敏,等. 超声弹性成像对乳腺癌腋窝淋巴结诊断价值的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(16):1081-1084.

[12] 腰利云,施根林. 联合检测 CA153、CA125 和 CEA 对乳腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2015(1):54-61.

[13] 江华,任江,付华伟,等. 超声联合超声弹性成像在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志,2016,31(6):956-958.

[14] 郭凤娟,陈翠京,范雪,等. 常规超声与弹性成像在乳腺癌腋窝淋巴结鉴别诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(14):75-79.

[15] HAOS Y,OU B,LI L J,et al. Could ultrasonic elastography help the diagnosis of breast cancer with the usage of sonographic BI-RADS classification? [J]. Eur J Radiol,2015,84(12):2492-2500.

(收稿日期:2018-03-30 修回日期:2018-05-08)

(上接第 3413 页)

lloproteinase-9 and risk of Incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the atherosclerosis risk in communities study[J]. PloS One,2013,8(3):59052.

[9] 安登坤,梁浩,宋淑亮. MMPs 在动脉粥样硬化中的作用及其抑制剂的进展[J]. 中国生命科学公报,2015,10(27):1274-1276.

[10] MAGENTA D,SANGIOVANNI E,BASILICO N,et al. Inhibition of metalloproteinase-9 secretion and gene expression byartemisinin derivatives[J]. Acta Trop,2014,140:77-83.

[11] 黄文军,刘俊明,高霞,等. 血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 与急性冠状动脉综合征的相关研究[J]. 中国循环杂志,2013,28(2):103-106.

[12] 董翔,常庚,陶定波. 血清基质金属蛋白酶-9 水平与其基因多态性与颈动脉斑块易损性的相关性[J]. 中国老年学杂志,2016,36(3):1344-1346.

[13] 周军,刘军. 脑梗死患者基质金属蛋白酶-9 C1562T 基因多态性[J]. 中国现代医学杂志,2009,19(12):1829-1831.

[14] 刘筱洁. 基质金属蛋白酶 2、3、9 血浆水平及其基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死关系研究[D]. 扬州:扬州大学,2006.

[15] KAPLAN R C,SMITH N L,ZUCKER S,et al. Matrix metalloproteinase-3(MMP-3) and MMP-9 genes and risk of myocardial infarction,ischemic stroke,and hemorrhagic stroke [J]. Atherosclerosis,2008,201(1):130-170.

(收稿日期:2018-03-24 修回日期:2018-05-02)