

系统性红斑狼疮患者血清基质金属蛋白酶-9 浓度变化的 Meta 分析

侯传云^{1△}, 赵 萍¹, 张源潮² (1. 蚌埠医学院第一附属医院风湿免疫科, 安徽蚌埠 233004; 2. 山东省立医院风湿免疫科, 济南 250012)

【摘要】 目的 对系统性红斑狼疮(SLE)患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的浓度变化进行系统评价。**方法** 使用循证医学文献分析方法, 从 CBM、CNKI、维普科技期刊数据库及 Pubmed 文献数据库中检索有关 SLE 患者血清 MMP-9 浓度的文献, 使用 Rev Man5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共有 7 篇文献入选, Meta 分析结果显示 SLE 患者血清 MMP-9 浓度与健康对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 MMP-9 浓度不足以用作 SLE 协助诊断及疗效判断的指标。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 基质金属蛋白酶-9; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.017 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)05-0618-03

Meta-analysis on serum concentration of MMP-9 in systemic lupus erythematosus patients HOU Chuan-yun^{1△}, ZHAO Ping¹, ZHANG Yuan-chao² (1. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital, Jinan, Shandong 250012, China)

【Abstract】 Objective To evaluate systemically the change of serum MMP-9 concentration in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** By literature analysis based on evidence-based medicine, articles about serum concentration of MMP-9 in SLE patients were obtained from data bases of Pubmed, CBM, CNKI and VIP. **Results** A total of seven literatures were selected and no difference was found between serum concentration of MMP-9 in SLE patients and that of healthy controls. **Conclusion** Serum concentration of MMP-9 should not be used as index for diagnosis and therapy in SLE.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; matrix metalloproteinase 9; Meta analysis

系统性红斑狼疮(SLE)是一种可累及多系统、多脏器的自身免疫性疾病,其发病机制至今尚未完全明确,临床表现复杂多变,病情迁延反复,晚期患者多因累及肺、肾等重要脏器的严重并发症而死亡。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可通过降解血管基底膜的主要成分,使内皮细胞通透性增加,有利于炎性细胞侵入血管壁引起炎症反应,并可与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素(IL)-1 β 等细胞因子相互作用放大炎症反应^[1]。但目前关于 SLE 患者血清 MMP-9 浓度变化及与病情活动性的关系文献报道结论并不一致,血清 MMP-9 浓度能否作为 SLE 协助诊断及病情活动判断的指标尚存在争议。

Meta 分析通过将同类研究结果进行定量综合,能达到增大标本量、改进和提高统计学检验功效的目的。它不仅可以定量估计研究效应的平均水平,对有争议甚至互相矛盾的研究结果得出较为明确的结论;而且还能发现以往研究的不足之处、揭示单个研究中存在的不确定性并提出新的课题和研究方向。

因此,对 SLE 患者血清 MMP-9 浓度变化进行 Meta 分析,以期能够进一步明确 SLE 患者血清 MMP-9 浓度的变化情况及其临床意义。

1 材料与方法

1.1 文献的获取 使用计算机检索,采用主题词和自由词相结合的方法在 Pubmed 文献数据库、中国生物医学(CBM)文献数据库、中国知网(CNKI)文献数据库及维普(VIP)科技期刊数据库中分别检索“lupus erythematosus, systemic”和“matrix metalloproteinase 9”及“基质金属蛋白酶 9”和“红斑狼疮, 系统性”,对检索结果进行手工甄别并同时进行了文献追溯,收集国内

外公开发表的有关血清 MMP-9 浓度与 SLE 的研究文献,并严格进行筛选。

1.1.1 文献纳入标准 (1)以人类为研究对象;(2)使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MMP-9 浓度;(3)有原始数据的文献;(4)独立的病例对照研究;(5)论著性文献。

1.1.2 文献剔除标准 (1)动物模型中的研究;(2)未检测或未用 ELISA 检测血清 MMP-9 浓度;(3)自身对照研究;(4)综述性文献或病例报道;(5)重复报告、报道信息太少而无法使用的文献。

1.1.3 文献筛选及资料提取 2 名文献评价员独立检索并提取资料,意见不一致时经讨论决定。查找纳入文献全文并填写文献信息登记表。

1.2 数据分析

1.2.1 数据提取 根据此次 Meta 分析的研究目的,设计信息提取表,显示研究者、发表时间、例数、均数和标准差等信息。**1.2.2 统计学处理** 使用 Rev Man 5.0 软件进行 Meta 分析。首先判断各组间是否存在异质性(检验水准为 $\alpha=0.1$)。如组内各研究间存在异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$),则采用随机效应模型;如组内各研究间无异质性($P\geq 0.1$, $I^2\leq 50\%$)则采取固定效应模型。以森林图形式展示所得结果,使用倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结 果

2.1 入选文献 初步检索得到相关外文文献 50 篇,中文文献 41 篇。严格按照纳入标准和剔除标准筛选,最终有 7 篇文献入选。入选文献基本特征见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 SLE 患者与健康对照组血清 MMP-9 浓度的比较 所选 7 篇文献均对 SLE 患者血清 MMP-9 浓度与健康对照组进行了比较,各研究间存在异质性($P<0.01$, $I^2=96\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,SLE 患者血清 MMP-9 浓度与健康对照组相比差异无统计学意义[MD=17.87,95%CI -23.40~59.15, $P=0.40$]。详见图 1。

2.2.2 活动期 SLE 患者与非活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度的比较 所选 7 篇文献中有 2 篇对活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度与非活动期 SLE 患者进行了比较,研究间不存在异质性($P=0.50$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度较非活动期 SLE 患者降低,其差异有统计学意义[MD=-109.86,95%CI -183.29~36.43, $P=0.003$]。详见图 2。

2.2.3 发表偏倚评估 对所有入选的文献结果进行倒漏斗图分析,结果显示不对称,提示存在发表偏倚,可能存在阴性结果未能发表,如图 3 所示。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表时间	国家	SLE 患者例数	健康对照组例数
洪华等 ^[1]	2009	中国	40	30
Chang 等 ^[2]	2008	中国	22	189
Hou 等 ^[3]	2008	中国	69	23
Robak 等 ^[4]	2006	波兰	41	20
Ainiala 等 ^[5]	2004	芬兰	44	43
Liu 等 ^[6]	2004	中国	36	30
Fujimoto 等 ^[7]	1994	日本	10	15

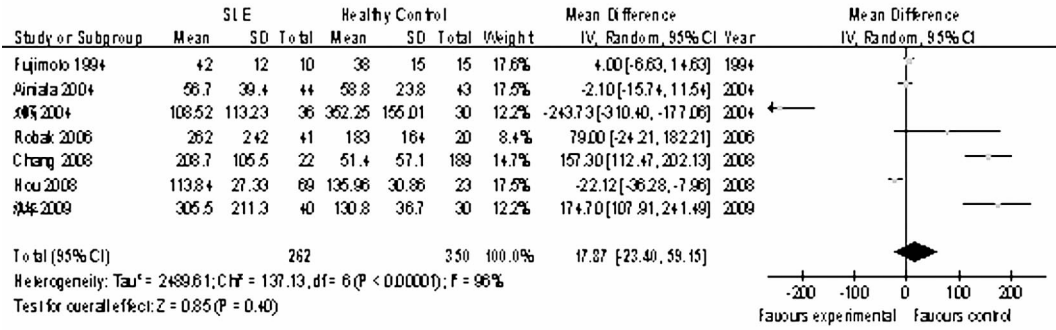


图 1 SLE 患者与健康对照组血清 MMP-9 浓度比较

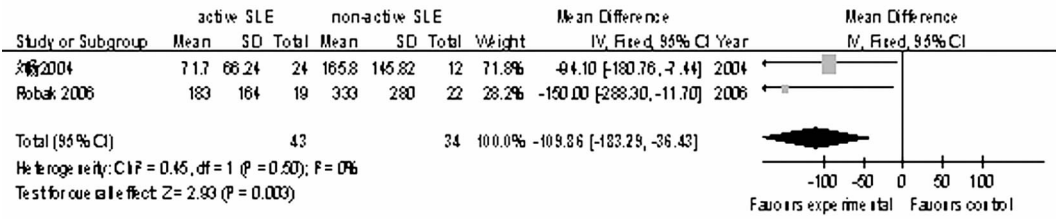


图 2 活动期 SLE 患者与非活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度比较

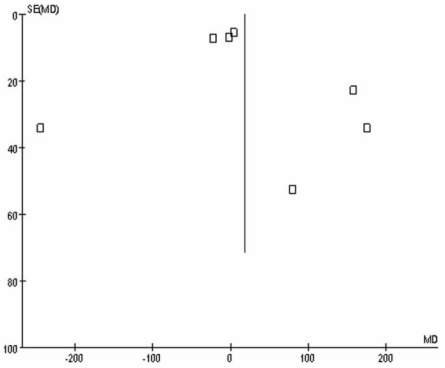


图 3 SLE 患者血清 MMP-9 浓度 Meta 分析倒漏斗图

3 讨 论

MMP-9 是一种糖基化蛋白酶,是基质金属蛋白酶家族成员之一,属明胶酶,主要降解细胞外基质的各型胶原、明胶、蛋白聚糖及弹性蛋白等。MMP-9 在 SLE 发生、发展中的作用越来越为人们所关注,不断有研究提示 MMP-9 参与 SLE 发病的多个环节,在 SLE 发生、发展中起到重要作用。关于 SLE 患者血清 MMP-9 浓度的变化,已有文献报道,但结论并不一致。

因此本文对 SLE 患者血清 MMP-9 浓度与健康对照比较的研究进行 Meta 分析,结果显示 SLE 患者血清 MMP-9 浓度与健康对照相比并无差异。既往研究普遍认为 SLE 患者 PB-MCs 分泌 MMP-9 的能力增高,SLE 患者血清 MMP-9 水平及活动期 SLE 患者血清 MMP-9 水平没有随之相应增高的原因考虑与 MMP-9 在靶器官的局部沉积有关。Sekiuchi 等^[8]使用免疫荧光、原位杂交及免疫电镜等方法发现 MMP-9 在狼疮性肾炎(LN)患者肾组织弥漫性表达,而有关 LN 患者血清 MMP-9 浓度的研究多提示 LN 患者血清 MMP-9 浓度降低,提示 SLE 患者受损脏器局部有 MMP-9 的大量沉积。

既往对 SLE 患者血清 MMP-9 浓度变化研究结论不一致甚至相互矛盾的结果考虑为以下原因所致:(1)大多研究并未对所纳入的 SLE 患者中活动期患者所占比例进行描述,可能存在活动期患者比例不同,活动期患者比例高者患者组 MMP-9 浓度偏低,而活动期患者比例偏低者患者组 MMP-9 浓度偏高;(2)血清 MMP-9 浓度受白细胞、血小板数目影响较大,各研究中血液系统受损情况不明,并发低白细胞血症及低血小板血症者所占比例高的患者组 MMP-9 浓度偏低,而此类患者比例偏低的患者组 MMP-9 浓度偏高;(3)Jung^[9]研究表明,对同样一批标本,使用空白试管、加入促凝剂的试管和不同抗凝剂

的试管收集全血并分离血清,所得 MMP-9 浓度各不相同,可能亦为研究结果不一致的原因之一。以上分析提示临床做类似研究时对血标本的处理应采用统一规范的方法进一步避免误差的产生。

虽然既有文献对 SLE 患者血清 MMP-9 浓度变化结果并不一致,但关于活动期 SLE 患者与非活动期相比的研究均认为活动期患者血清 MMP-9 浓度降低。SLE 患者 PBMCs 分泌 MMP-9 增加,而血小板是 SLE 患者 MMPs 的来源之一,但 SLE 患者多存在血液系统损害,白细胞及血小板常有不同程度的减少,为病情活动的表现之一,可能为活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度减低的原因之一;其次,病情活动时多出现不同程度的脏器受累,而多项研究表明,SLE 受累脏器局部出现 MMP-9 的沉积,亦可使得活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度减低。

本文对有关活动期、非活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度研究的 Meta 分析显示活动期 SLE 患者血清 MMP-9 浓度低于非活动期患者。但由于其纳入研究例数仅为 2 例,活动期患者共计 43 例,非活动期患者共计 34 例,标本量偏小,且血清 MMP-9 浓度受患者白细胞数目、血小板数目和脏器受累情况影响较大,可为低白细胞血症、低血小板血症、狼疮肾炎、狼疮脑病的伴发现象。

此外,MMP-9 常以酶原形式存在,特定条件下被激活成活化状态方起生物学作用,既往研究多是使用 ELISA 检测总 MMP-9 的浓度,不足以表明 MMP-9 的功能状态;提示以后的研究可使用明胶酶谱分析法检测 MMP-9 的活性变化。

近年关于 MMP-9 的研究又有新突破,Cauwe 等^[10]研究表明 MMP-9 可通过清除具有免疫原性底物的自身表位来抑制系统性自身抗体介导的自体免疫,在抑制淋巴细胞增殖和系统性自身免疫发展中起到保护作用,推翻了长期以来将 MMP 抑制剂应用于自身免疫性淋巴细胞增殖症及 SLE 中的观念,提示 MMP-9 在 SLE 等自身免疫性疾病中作用复杂,机制未明,以后的研究可侧重于其功能状态、在自身免疫炎症发生发展中的具体作用及调控因素等方面。

综上所述,血清 MMP-9 浓度不能用于协助诊断 SLE,在临床上作为病情活动及疗效判断指标应用价值十分有限。

参考文献

[1] 洪华,张玲英,王智斌,等. 系统性红斑狼疮患者血清 MMP-9、TIMP-1 及 TNF- α 水平测定及意义[J]. 四川医学,2009,30(1):127-129.

[2] Chang YH, Lin IL, Tsay GJ, et al. Elevated circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with

rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. Clin Biochem,2008,41(12):955-959.

[3] Hou C, Zhang Y. Expression of reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus; links to disease activity, damage accrual and matrix metalloproteinase 9 secretion[J]. J Int Med Res, 2008,36(4):704-713.

[4] Robak E, Wierzbowska A, Chmiela M, et al. Circulating total and active metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Mediators Inflamm,2006,(1):17898.

[5] Ainiala H, Hietaharju A, Dastidar P, et al. Increased serum matrix metalloproteinase 9 levels in systemic lupus erythematosus patients with neuropsychiatric manifestations and brain magnetic resonance imaging abnormalities[J]. Arthritis Rheum,2004,50(3):858-865.

[6] Liu Y, Zheng M, Yin WH, et al. Relationship of serum levels of HGF and MMP-9 with disease activity of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,2004,33(4):340-343.

[7] Fujimoto N, Hosokawa N, Iwata K, et al. A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 9 using monoclonal antibodies[J]. Clin Chim Acta, ,1994, 231(1):79-88.

[8] Sekiuchi M, Kudo A, Nakabayashi K, et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 2 and 1 in the glomeruli of human glomerular diseases; the results of studies using immunofluorescence, in situ hybridization, and immunoelectron microscopy[J]. Clin Exp Nephrol,2012,16(6):863-874.

[9] Jung K. Careful attention to blood sampling as a preanalytical determinant of circulating matrix metalloproteinase 9 to avoid misinterpretations; comment on the article by Ainiala et al[J]. Arthritis Rheum,2005,52(2):673-678.

[10] Cauwe B, Martens E, Sagaert X, et al. Deficiency of gelatinase B/MMP-9 aggravates lpr-induced lymphoproliferation and lupus-like systemic autoimmune disease [J]. J Autoimmun,2011,36(3/4):239-252.

(收稿日期:2013-08-17 修回日期:2013-10-20)

(上接第 617 页)

[5] Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum,2007,56(8):2503-2511.

[6] 陈凯,吴丹,张学军. 血清抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 山东医药,2012,52(23):28-30.

[7] Ursum J, Nielen MM, van Schaardenburg D, et al. Anti-

bodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis; a cohort study[J]. Arthritis Res Ther,2008,10(1):R12-R17.

[8] 李宗兴. 透明质酸注射液联合贯通舒胶囊治疗肩峰下滑囊炎的疗效比较[J]. 中国医药指南,2012,10(23):485-486.

(收稿日期:2013-09-02 修回日期:2013-10-30)