[9] 原娟,张利霞.医院-社区-家庭三位一体康复护理模式在缺血性脑卒中恢复期患者中的应用观察[J].黑龙江医学,2021,45(6):600-601.
[10] 甘洁琼. 早期康复训练及心理干预在社区脑卒中患者中的应用观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(3):163-164.
[11] 宋西珠,栾立敏,陈思远,等.脑卒中患者出院后的医养需求现状与展望—基于镇江市黎明社区康复联合病房的调查[J].基层医学论坛,2020,24(20):2925-2926.
[12] 陆建霞,陈进,智娟,等.盐城市脑卒中患者社区康复现况调查[J].按摩与康复医学,2021,12(18):20-23.
[13] 郁彬,刘利,李磊,等."全-专结合" 社区康复模式对脑卒中运动功能预后影响研究[J].中国康复,2024,39(7):444-448.
[14] 张紫馨,武俊青,杨强玲,等.神经调控社区康复人才培养制约因素及对策研究[J].神经病学与神经康复学杂志,2025,21(5):414-422.
[15] Kruse A M, Worm M S, Olsen K R. Social inequality in rehabilitation after stroke: A health care gap approach[J]. Public Health, 2025, 246: 105835.

收稿日期:2025-12-25
(本文编辑:孙海儿)

金属基质蛋白酶在不同类型浆膜腔积液中的水平差异分析

陈颖聪,屠金晶,屠艳烨,陈士勇

【关键词】 金属基质蛋白酶 9;恶性浆膜腔积液,脓性积液
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.02.016
【中图分类号】 R73-37 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2026)02-0175-04

金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)是一类高度同源的锌离子依赖性的肽链内切酶,参与细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的降解。MMPs 可以破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,是肿瘤侵袭浸润过程中主要的蛋白水解酶[1]。转移性肿瘤伴发浆膜腔积液临床常见,突破ECM是肿瘤侵袭和转移的前提,是造成癌症患者病情加剧、不良预后的重要原因。因此特别是对于伴发浆膜腔积液的转移性肿瘤来说,积液性质和细胞优势成分的早期鉴别关系到原发疾病的诊断以及个体化治疗方案的选择。虽然目前已有研究认为MMPs在良恶性积液中的存在表达差异,检测肿瘤周围组织MMPs的表达水平可在一定程度上判断其侵袭性,但关于MMP-2和MMP-9在转移性伴发浆膜腔积液中的相关研究数据较少[2];此外,不同原发疾病所致的浆膜腔积液的性质和细胞类型有所不同。本研究结合浆膜腔积液病理性质及镜检分类,探讨MMPs(MMP-2、MMP-3、MMP-9)在不同类型浆膜腔积液中的表达水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取宁波市医疗中心李惠利医院2022年6月至2024年7月首次收治入院的伴有浆膜腔积液的患者。纳入患者影像学检查显示存在浆膜腔积液,并结合临床表现明确存在浆膜腔积液。排除标准:接受过侵入性浆膜腔积液检查、化疗和放射治疗以及因外伤、透析等原因引起的浆膜腔积液。共纳入浆膜腔积液患者155例,其中胸腔积液92例,腹腔积液63例;男98例,女57例;年龄(62.4±14.7)岁。根据积液性质分为肿瘤性积液组69例,包括转移性肺癌44例(腺癌37例、鳞癌3例、小细胞癌4例)、淋巴瘤6例、卵巢癌5例、乳腺癌3例、胃癌3例、胰腺癌3例、间皮瘤2例,肝癌1例、食管癌1例、消化道来源转移性肿瘤1例;非肿瘤性积液组86例,包括非特异性积液59例,结核性积液10例、脓性积液17例。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准,免除/豁免知情同意。

基金项目: 宁波市卫生健康青年技术骨干人才培养专项
作者单位: 315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者: 陈士勇,Email:1051626396@qq.com

1.2　试剂与仪器　使用 Sysmex XN-9000 型血细胞分析仪体液模式细胞计数，所有配套试剂、质控及校准试剂耗材均购买自日本 Sysmex 公司；细胞分类制片采用 Giemsa 染色剂染色，奥林巴斯 CX21 型双目显色镜分类计数；MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 酶联免疫试剂盒均购置于碧云天有限公司。入组患者的血液学以及浆膜腔积液的生化指标检测均使用西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪及其配套试剂；肿瘤标志物甲胎蛋白（AFP）检测采用西门子 CENTAUR XP 全自动化学发光免疫分析仪及原装配套试剂盒检测。所有操作均严格遵照仪器及试剂盒说明书进行。

1.3　方法

1.3.1　细胞计数　无菌操作抽取浆膜腔积液 5 ～ 10 ml 于专用乙二胺四乙酸二钾抗凝管中，立即送检。依照 Sysmex XN-9000 型标准操作手册的体液模式进行操作，每份标本混匀颠倒 8 次后上机检测，记录总有核细胞（TC）计数、高荧光强度有核细胞绝对值（HF-BF#）计数。在设备研究模式中，高荧光细胞被识别为位于单个有核细胞（MN）簇的上方，并以 HF-BF# 的形式给出研究参数，HF-BF# 报告为 /μl。

1.3.2　镜检细胞分类　将上述步骤中剩余的新鲜浆膜腔积液标本经 2 000 r/min（离心力 450×g）5 min 分离上清液，置于 −80℃冰箱冻存待测。同时留取 5 ～ 10 μl 沉淀物推片，待自然干燥后用 Giemsa 染色剂染色，制成细胞涂片后显微镜人工镜检分类。镜检时先用低倍镜浏览全片，然后用油镜鉴定细胞并分类有核细胞 200 个，报告中性粒细胞（N）、单核巨噬细胞（M）、淋巴细胞（L）及异常细胞百分比。

1.3.3　病理液基细胞学检查　收集浆膜腔积液标本 20 ～ 50 ml，送病理科经薄层液基脱落细胞学及肿瘤免疫标志检查以确诊浆膜腔积液的性质。

1.3.4　MMP 水平的检测　应用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测浆膜腔积液上清中 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 的表达水平，酶标仪 450 nm 读取各孔的 OD 值，绘制标准曲线并计算 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 含量，重复测定 3 次，取 3 次平均值。

1.4　统计方法　采用 SPSS 21.0 统计软件，计量资料经正态性检验，正态分布资料以均数±标准差表示，采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数）表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；非参数相关性分析采用 Spearman 检验，组间率的比较采用 chi-square 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组临床资料比较　肿瘤性积液组外周血癌胚抗原（CEA）、糖蛋白抗原 125（CA125）、糖蛋白抗原 19-9（CA199）、铁蛋白及其浆膜腔积液 CEA 水平高于非肿瘤性积液组（均 $P < 0.05$）；两组积液中 MMP-2、MMP-3 及 MMP-9 表达水平差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。

2.2　浆膜腔积液不同 MMP-9 水平的细胞类型差异　根据镜检分类分为异常细胞为主型、单核细胞为主型、中性粒细胞为主型及淋巴细胞为主型，见图 1。以 MMP-9 的中位水平 31.7 ng/ml 为界值为分为高水平组、低水平组，两组细胞类型的分布差异有统计学意义（χ^2=10.40，$P < 0.05$）。其中单核细胞为主型在 MMP-9 在低水平组中占比最高（40.3%），而中性粒细胞为主型在 MMP-9 高水平组中占比最高（41.3%），见表 2。

2.3　浆膜腔积液不同 MMP-9 水平的细胞计数差异　MMP-9 高水平组浆膜腔积液的 TC、白细胞（WBC）、N、M 及 L 均高于低水平组（均 $P < 0.05$），见表 3。

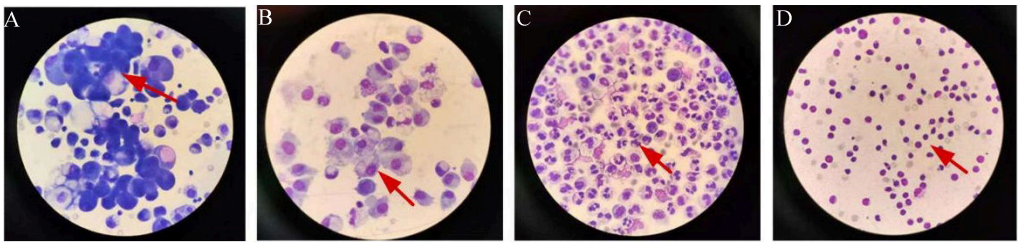
3　讨论

临床实践中，针对不同原发性疾病引起的浆膜腔积液，首先需要鉴别良恶性，其次关注积液中显著升高的细胞类型，对于寻找病因同样具有重要意义[3]。肿瘤性来源的浆膜腔积液中可发现异常肿瘤细胞[4]，结核性积液中常见高比例的 L[5]，脓性积液中可见大量 N 并伴有脓细胞团[6]，而嗜酸性粒细胞的增高往往提示变态反应或气胸等临床症状。在肿瘤性积液的鉴别上，本研究结果与既往研究结论较为一致，肿瘤性积液患者的血清 CEA、CA125、CA19-9、铁蛋白以及浆膜腔积液 CEA 水平显著高于非肿瘤性积液组[7-8]。CEA 作为鉴别良恶性积液中最具代表性的生物标志物，已有众多研究显示联合 CEA、CA125、CA19-9 及其他肿瘤标志物在鉴别肿瘤性积液中具有高敏感性和特异性。

表 1　两组临床资料比较

指标		非肿瘤性积液组（n=86）	肿瘤性积液组（n=86）	Z（χ^2）值	P 值
年龄（岁）		64.0（46.8，74.3）	66.0（55.5，72.5）	0.66	＞0.05
性别（男/女，例）		60/26	38/31	（3.56）	＞0.05
外周血指标	AFP（μg/L）	2.1（1.3，4.0）	2.2（1.3，3.2）	0.14	＞0.05
	CEA（μg/L）	1.9（0.9，4.4）	3.9（1.3，10.9）	2.78	＜0.05
	CA125（IU/L）	72.3（24.5，156.4）	124.5（53.5，226.2）	2.64	＜0.05
	CA199（IU/L）	13.4（7.5，26.6）	21.2（11.4，58.2）	3.40	＜0.05
	FER（μg/L）	253.2（129.6，415.2）	394.1（247.4，600.5）	3.37	＜0.05
	ADA（U/L）	13.0（9.0，20.5）	16.0（7.0，18.5）	0.45	＞0.05
浆膜腔积液指标	MMP-2（ng/ml）	480.2（355.7，591.1）	467.7（329.4，578.7）	0.58	＞0.05
	MMP-3（ng/ml）	21.6（14.7，35.9）	23.6（14.7.5，35.8）	0.19	＞0.05
	MMP-9（ng/ml）	33.4（24.2，79.0）	32.4（22.6，73.1）	1.17	＞0.05
	CEA（μg/L）	1.5（0.6，4.4）	32.0（4.3，163.1）	5.71	＜0.05
	LDH（U/L）	294.0（129.0，782.5）	241.7（138.0，379.1）	1.06	＞0.05
	ADA（U/L）	12.0（6.8，22.3）	10.2（5.9，19.5）	1.00	＞0.05
	MTP（mg/dL）	39.6（20.8，48.1）	35.7（22.3，43.7）	0.85	＞0.05

注：AFP 为甲胎蛋白，CEA 为癌胚抗原、CA125 为糖蛋白抗原 125、CA199 为糖蛋白抗原 19-9，FER 为血清铁蛋白，ADA 腺苷脱氨酶，LDH 为乳酸脱氢酶，MTP 为积液总蛋白



注：A 为异常细胞为主型，B 为单核细胞为主型，C 为中性粒细胞为主型，D 为淋巴细胞为主型

图 1　4 类常见细胞优势型的典型示意图（瑞吉染色，×1 000）

表 2　浆膜腔积液不同 MMP-9 水平的细胞类型　例（%）

分组	例数	异常细胞为主型	单核细胞为主型	中性粒细胞为主型	淋巴细胞为主型
低水平组	77	10（13.0）	31（40.3）	16（20.7）	20（26.0）
高水平组	78	12（15.4）	16（20.5）	32（41.0）	18（23.1）

表 3　浆膜腔积液不同 MMP-9 水平的细胞计数　/μl

项目	低水平组（n=77）	高水平组（n=78）	Z 值	P 值
TC	769（265，1943）	1 883（726，5072）	3.44	＜0.05
WBC	650（200，1530）	1 500（615，4934）	3.64	＜0.05
HF-BF#	41（11.3，184）	59（12，200）	0.64	＞0.05
N	56（15，202）	282（59，2277）	3.49	＜0.05
L	103（27，280）	300（78，825）	2.63	＜0.05
M	118（41，317）	249（88，581）	2.19	＜0.05

注：TC 为总有核细胞计数，WBC 为白细胞、HF-BF#为高荧光强度有核细胞绝对值，N 为中性粒细胞、M 为单核巨噬细胞、L 为淋巴细胞

然而，在本研究中，MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 在肿瘤性浆膜腔积液中未见显著差异性高表达。既往文献认为，多种癌症的 MMPs 与肿瘤的转移和侵袭存在显著相关性[1]：MMP-2 因独特的酶结构，被认为能够促进肿瘤细胞突破基底膜向周围组织浸润、转移与侵袭[9]；MMP-9 在肿瘤的发病和进展的每个阶段均存在显著相关性[10-11]，包括甲状腺癌、卵巢癌、血液恶性疾病等肿瘤性疾病[12-13]；此外，在其他病理条件如癫痫等[14]涉及血脑屏障功能和突触重塑的非肿瘤性疾病中也存在高表达；基于胸腔积液和血清学的研究认为，恶性肿瘤会破坏细胞基底膜的完整性，MMP-3 酶活性显著增加[15-16]，外周血及体液中 MMP-2 和 MMP-9 水平亦呈显著升高[17-18]，而且，应用 MMP-9 联合 SMRP、CA125、MMP-7 等指标可提高良恶性胸腔积液的鉴别性能[19]。

分析本研究结果差异，首先与纳入研究的肿瘤类型范围有关，不同于其他研究单一的肿瘤类型，本研究中涉及的肿瘤性积液，其来源包含了呼吸系统、消化系统及生殖系统等常见转移性肿瘤类型；其次，

在浆膜腔积液中，MMP 水平未见明确的参考基线，在此条件下，水平高低的划分界值，在不同的研究中同样存在差异；另外，在检测方法学上，通过酶联免疫法测定蛋白表达水平与直接测定蛋白酶的活性，两者在结果分析上也存在一定的差异。本研究以浆膜腔积液的中位蛋白表达水平进行分组，发现 MMP-9 在有核细胞计数（TB、WBC）高的积液中，其蛋白表达水平同样呈现高水平，尤其是以 N 为主的积液中，这一发现对于及早提示脓性积液具有重要临床价值。需要注意的是，浆膜腔积液的细胞分布不同于外周血，对于分布不均甚至成团的样本，借助体液模式结合人工镜检复核，可最大程度减少在计数和分类上的误差。

综上所述，对于临床合并浆膜腔积液的患者，外周血 CEA、CA125、CA199、铁蛋白及浆膜腔积液 CEA 水平在肿瘤性积液中显著升高。MMP-9 在细胞计数增高的浆膜腔积液中亦呈高表达，该特征在以 N 为主要细胞成分的积液中尤为明显。上述指标的联合检测，对不同类型浆膜腔积液的鉴别诊断具有一定的临床应用价值。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Shoucair S, Chen J N, Martinson J R, et al. Association of matrix metalloproteinase 7 expression with pathologic response after neoadjuvant treatment in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. JAMA Surg, 2022, 157(7): e221362.

[2] Das S, Amin S A, Jha T. Inhibitors of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) for the management of hematological malignancies[J]. Eur J Med Chem, 2021, 223: 113623.

[3] Nyanti L E, Huan N C, Ramarmurty H Y, et al. Pleural fluid residue as a diagnostic tool for cytology-negative malignant pleural effusion: A proof-of-concept study[J]. Afr J Thorac Crit Care Med, 2023, 29(4): e1149.

[4] Mohamed Jiffry M Z, Ahmed-Khan M, Rangsipat N, et al. A case of plasmablastic multiple myeloma with extramedullary disease manifesting as a myelomatous pleural effusion[J]. Cureus, 2022, 14(12): e32600.

[5] Ruan S Y, Chuang Y C, Wang J Y, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: Pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area[J]. Thorax, 2012, 67(9): 822-827.

[6] Kelbich P, Vachata P, Maly V, et al. Neutrophils in extravascular body fluids: Cytological-energy analysis enables rapid, reliable and inexpensive detection of purulent inflammation and tissue damage[J]. Life (Basel), 2022, 12(2): 160.

[7] Fazli Khalaf F, Asadi Gharabaghi M, Balibegloo M, et al. Pleural CEA, CA-15-3, CYFRA 21-1, CA-19-9, CA-125 discriminating malignant from benign pleural effusions: Diagnostic cancer biomarkers[J]. Int J Biol Markers, 2023, 38(2): 81-88.

[8] Tozzoli R, Basso S M, D'Aurizio F, et al. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: A prospective study and literature review[J]. Clin Biochem, 2016, 49(16/17): 1227-1231.

[9] Nikolov A, Popovski N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(3): 480.

[10] Rashid Z A, Bardaweel S K. Novel matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors in cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12133.

[11] Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: Recent advances[J]. Sensors (Basel), 2018, 18(10): 3249.

[12] Li Z, Wei J, Chen B W, et al. The role of MMP-9 and MMP-9 inhibition in different types of thyroid carcinoma[J]. Molecules, 2023, 28(9): 3705.

[13] Liu C Y, Shen Y, Tan Q Y. Diagnostic and prognostic values of MMP-9 expression in ovarian cancer: A study based on bioinformatics analysis and meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2023, 38(1): 15-24.

[14] Wang Q, Lin Z H, Yao C Y, et al. Meta-analysis of MMP-9 levels in the serum of patients with epilepsy[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1296876.

[15] Murakami A, Tabata C, Tabata R, et al. Clinical role of pleural effusion MMP-3 levels in malignant pleural mesothelioma[J]. Oncol Lett, 2012, 3(3): 581-585.

[16] Xu Z Y, Guan J, Xu J X, et al. Clinical value of pleural effusion and serum MMP-3 and CYFRA21-1 combined with ADA in differential diagnosis of pleural exudative effusion[J]. Emerg Med Int, 2022, 2022: 1615058.

[17] Zhao S H, Wang W H, Liang Y C, et al. Research progress of Baihe Gujin decoction in the treatment of lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2024, 16: 347-359.

[18] Kicman A, Niczyporuk M, Kulesza M, et al. Utility of matrix metalloproteinases in the diagnosis, monitoring and prognosis of ovarian cancer patients[J]. Cancer Manag Res, 2022, 14: 3359-3382.

[19] Han G H, Li J, Liu X B, et al. Diagnostic value of pleural fluid SMRP, CA125, MMP-7, and MMP-9 in malignant pleural effusion[J]. Medicine, 2023, 102(4): e32759.

收稿日期：2025-12-03

（本文编辑：吴迪汉）