

急性脑梗死患者溶栓治疗前后血浆基质金属蛋白酶-9 含量的变化及意义

王鹏军 宋荣蓉 张卓伯 申东方

【摘要】 目的 探讨血浆基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在急性脑梗死患者溶栓治疗后的变化及临床意义。方法 测定 34 例急性脑梗死患者溶栓前后血浆 MMP-9 水平,并与健康对照组(34 例)比较。结果 急性脑梗死患者溶栓前 MMP-9 水平较健康对照组无明显升高[(13.47±3.09) ng/L 比 (12.89±10.22) ng/L, $P>0.05$],溶栓后 MMP-9 水平[(22.06±12.53) ng/L]较健康对照组和溶栓前均显著升高(均 $P<0.05$)。溶栓后发生出血患者(发生率 26.5%, 9/34)MMP-9 水平较溶栓前显著增加[(24.02±15.41) ng/L 比 (14.28±2.33) ng/L, $P<0.05$];与无出血患者[(20.42±9.57) ng/L]相比有增高趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。溶栓后完全再通患者(再通率 58.8%, 20/34)MMP-9 水平较溶栓前明显升高[(19.26±7.94) ng/L 比 (13.63±3.02) ng/L, $P<0.05$];与不完全再通患者[(18.97±4.23) ng/L]相比有增高趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 溶栓后激活了 MMP-9, MMP-9 增加溶栓后出血的风险并参与了溶栓后出血的机制。

【关键词】 基质金属蛋白酶-9; 脑梗死,急性; 溶栓

Changes in plasma content of matrix metallo proteinase-9 in acute cerebral infarction patients before and after thrombolytic therapy and its significance WANG Peng-jun, SONG Rong-rong, ZHANG Zhuo-bo, SHEN Dong-fang. Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes in the content of plasma matrix metallo proteinase-9 (MMP-9) in patients with acute cerebral infarction before and after thrombolytic therapy and its clinical significance. Methods The levels of MMP-9 were determined in 34 patients with acute cerebral infarction before and after thrombolytic therapy, and 34 healthy individuals served as healthy control. Results Compared with the healthy controls, the levels of plasma MMP-9 before thrombolytic therapy were not significantly increased [(13.47±3.09) ng/L vs. (12.89±10.22) ng/L, $P>0.05$]. In contrast, MMP-9 values were significantly increased after thrombolytic therapy [(22.06±12.53) ng/L] compared with that in either before or healthy control group (both $P<0.05$). MMP-9 values were significantly higher in patients with hemorrhage after thrombolytic therapy (incidence rate was 26.5%, 9/34) compared with before treatment [(24.02±15.41) ng/L vs. (14.28±2.33) ng/L, $P<0.05$], and the values of MMP-9 were higher than those of patients without hemorrhage [(20.42±9.57) ng/L], but there was no statistically significant difference ($P>0.05$). In patients with complete revascularization (revascularization rate was 58.8%, 20/34), MMP-9 level was markedly higher than before thrombolytic therapy [(19.26±7.94) ng/L vs. (13.63±3.02) ng/L, $P<0.05$], and the values of MMP-9 were higher than the no-revascularization patients [(18.97±4.23) ng/L], but there was no statistically significant difference ($P>0.05$). Conclusion Thrombolytic therapy activated MMP-9, and MMP-9 increased the risk of hemorrhage after thrombolytic therapy, and it participated in the mechanisms of hemorrhagic tendency after thrombolysis.

【Key words】 Matrix metallo proteinases-9; Acute cerebral infarction; Thrombolysis

溶栓治疗急性脑梗死能尽快使闭塞的血管再通,挽救半缺血状态的神经元,降低患者病死率和致残率,改善预后,提高生活质量。然而,严重的致命性颅内出血并发症限制了溶栓治疗在临床的推广。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种降解细胞外基质分子的锌依赖性酶,脑组织缺血/再灌注(I/R)时

MMP-9 活性增加,能降解细胞外基质,增加血脑屏障(BBB)通透性^[1]。本研究中通过对急性脑梗死患者溶栓前后血浆 MMP-9 的变化进行检测,探讨 MMP-9 在溶栓所致的出血性转化和再灌注损伤中的作用,以期提高急性脑梗死溶栓治疗的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象选择

1.1.1 患者入选标准:①脑梗死发病 6 h 内;②神经系统体征符合急性脑血管病诊断,头颅 CT 显示无出血或轻微低密度影像改变,头颅 MRI 排除短暂

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.016

基金项目:黑龙江省医药卫生科研基金项目(2009-170)

作者单位:150001 黑龙江,哈尔滨医科大学第四医院神经内科

Email:wangpj73@163.com

性脑缺血发作;③瘫痪肢体肌力 ≤ 3 级;④美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分 4~23 分;⑤血压控制在 180/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下;⑥本人或家属签署知情同意书。

1.1.2 患者排除标准:①有颅内出血史;②近 3 个月内有脑梗死或心肌梗死史;③有出血倾向的疾病史;④严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病史;⑤血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;⑥妊娠;⑦不合作。

1.1.3 研究对象分组:选择 2007 年 6 月至 2009 年 12 月本院神经内科收治的 34 例急性脑梗死患者,其中男 21 例,女 13 例;平均年龄 (64.0 ± 11.7) 岁。健康对照组为本院同期 34 例门诊健康体检者,其中男 21 例,女 13 例;平均年龄 (62.4 ± 9.6) 岁。急性脑梗死组与健康对照组年龄、性别构成比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

1.2 动脉溶栓治疗方法:急性脑梗死患者在局麻下行股动脉穿刺,实施接触溶栓;对于远端血管分支的闭塞给予非接触性溶栓。先加压团注重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)5~10 mg 或尿激酶 100 kU,然后将导管插至血块远端,将 rt-PA 20 mg 溶于 250 ml 生理盐水中或将尿激酶 500 kU 溶于 250 ml 生理盐水中,用灌注泵以 1 mg/min 或 10 kU/min 的速度注入。治疗过程中每隔 10~15 min 复查 1 次脑血管造影,了解血管开通情况,即闭塞血管再通、部分再通或已经达到最大用量(rt-PA 35 mg,尿激酶 1 200 kU)后血管无开通,并根据患者病史所提示的出血风险决定用量。术后 24 h 复查头部 CT,术后处理按常规给予扩容、抗凝、抗血小板和抗脑水肿治疗等。本研究符合医院伦理委员会标准。

1.3 血管再通判定标准:根据脑梗死溶栓标准(TICI)评价,0~1 级表示血管未完全再通,2~3 级表示完全再通。出血性转化分型分为出血性梗死(HI-1 和 HI-2)和实质血肿(PH-1 和 PH-2)两类。HI-1 为梗死灶周边点状出血;HI-2 为梗死灶内融合性点状出血,无占位效应;PH-1 为出血较少,占梗死面积不足 30%,有轻度占位效应;PH-2 为出血超过梗死面积 30%,有明显占位效应^[2]。

1.4 标本采集及 MMP-9 检测方法:脑梗死患者分别于入院时(溶栓前)及溶栓结束后 3 h 采集静脉血 2 ml,置于乙二胺四乙酸二钾(EDTAP)抗凝管中,离心 15 min 后分离血浆,并置于 -80°C 冰箱中待测。健康对照组采集空腹静脉血 2 ml,提取和保存方法相同。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 MMP-9 水平,试剂盒购自美国 R&B 公司,严格按试

剂盒说明书操作。

1.5 统计学方法:应用 SPSS 11.5 统计软件进行统计处理,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较用配对 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验,溶栓前后及健康对照组之间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓前后 MMP-9 水平比较(表 1):急性脑梗死患者溶栓前血浆 MMP-9 水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而溶栓后急性脑梗死患者血浆 MMP-9 水平较溶栓前明显升高,且明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$)。

表 1 健康对照组和急性脑梗死患者溶栓前后血浆 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9(ng/L)
健康对照组	34	12.89 $\pm$ 10.22
脑梗死溶栓前	34	13.47 $\pm$ 3.09
脑梗死溶栓后	34	22.06 $\pm$ 12.53 ^{ab}

注:MMP-9:基质金属蛋白酶-9;与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与脑梗死溶栓前比较,^b $P < 0.05$

2.2 溶栓后血管是否再通与血浆 MMP-9 的关系(表 2):34 例行溶栓患者的血管完全再通率为 58.8%。溶栓后血管完全再通和不完全再通患者的血浆 MMP-9 水平均较溶栓前明显升高(均 $P < 0.05$)。血管完全再通患者溶栓后 MMP-9 水平较不完全再通者有增加趋势,但差异无统计学意义。

表 2 急性脑梗死溶栓后血管是否完全再通患者血浆 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9(ng/L)	
		溶栓前	溶栓后
完全再通组	20	13.63 $\pm$ 3.20	19.26 $\pm$ 7.94 ^a
不完全再通组	14	13.53 $\pm$ 3.12	18.97 $\pm$ 4.23 ^a

注:MMP-9:基质金属蛋白酶-9;与本组溶栓前比较,^a $P < 0.05$

2.3 溶栓后出血与 MMP-9 的关系(表 3):34 例溶栓患者中 9 例出现了不同程度的出血(26.5%),其中 5 例为 PH-1 型,2 例为 PH-2 型,2 例为上消化道出血。是否发生出血两组患者溶栓后血浆 MMP-9 水平均较溶栓前明显升高(均 $P < 0.05$)。发生出血患者溶栓后 MMP-9 水平较无出血患者有增高趋势,但差异无统计学意义。溶栓后出血患者 MMP-9 水平明显高于健康对照组($P < 0.05$),而无出血患者 MMP-9 水平与健康对照组相比差异无统计学意义。

义($P>0.05$)。

表 3 急性脑梗死溶栓后有无出血患者
血浆 MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMP-9 (ng/L)	
		溶栓前	溶栓后
无出血组	25	13.14 $\pm$ 3.50	20.42 $\pm$ 9.57 ^a
有出血组	9	14.28 $\pm$ 2.33	24.02 $\pm$ 15.41 ^a

注: MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; 与本组溶栓前比较, ^a $P<0.05$

3 讨论

急性脑梗死溶栓的目的是在治疗时间窗内使血栓溶解, 使闭塞的血管再通, 恢复缺血半暗带区的血液供应, 抢救处于可逆性损伤状态的神经细胞, 最大限度降低患者的病死率和致残率^[3]。溶栓治疗的主要合并症包括颅内出血、再灌注损伤及血管再闭塞, 其中症状性出血是影响动脉溶栓疗效的最重要因素, 溶栓后颅内出血发生率为 10.9%~32.0%, 发生出血后的病死率高达 86%^[4], 导致患者及家属的依从性较差, 制约着溶栓技术在临床的应用。因此探索溶栓后出血的机制, 降低其危险性具有重要的临床意义。MMP-9 主要由中性粒细胞、单核细胞、血管内皮细胞等分泌。脑 I/R 后产生一系列的缺血级联反应, 激活 MMP-9, 活化的 MMP-9 能降解脑血管基底膜的 IV 型胶原、层黏连蛋白等基质成分, 破坏血管的紧密连接、导致渗漏和破裂。MMP-9 几乎能降解细胞外基质的所有成分, 并参与动脉粥样硬化病变重构的全过程, 导致血管管腔狭窄或扩张。缺血后脑组织 MMP-9 活性增高是 BBB 损伤和加重缺血性脑损伤的重要机制之一, 脑梗死患者 MMP-9 水平明显升高^[5]。本研究中急性脑梗死患者溶栓前 MMP-9 水平较健康对照组有升高趋势, 但差异无统计学意义, 其原因可能与血标本都是在患者急诊入院时采集, MMP-9 在体内激活释放入血尚需要一定时间有关。有报道 MMP-9 在急性脑梗死 6 h 后升高^[6], 与本研究结果相符。

有研究发现, 溶栓治疗急性脑梗死并发出血患者的 MMP-9 水平明显增高, 推测高水平的 MMP-9 是预测症状性脑出血和实质水肿的有力因素^[7]。有动物研究显示, 溶栓治疗后血浆 MMP-9 水平较溶栓前明显升高, MMP-9 可能是颅内出血和其他器官出血的一个重要危险因素^[8]。本研究结果显示, 溶栓治疗后 MMP-9 含量明显升高, 发生出血患者的 MMP-9 水平升高尤为明显。因此认为, 在溶栓所引

起的再灌注损伤和出血中, MMP-9 的表达可能起关键性的作用, 其机制可能主要通过氧化应激反应等细胞内蛋白激酶级联反应上调 MMP-9 的表达, 激活其活性^[9-10]; 还可通过纤溶系统激活 MMP-9, 破坏血管基底膜, 导致溶栓后出血的发生^[11]。脑组织缺血后, 局部缺血级联反应和溶栓作用导致梗死灶局部 MMP-9 表达与活性增高, 增高的 MMP-9 可以导致血管通透性增高, 部分 MMP-9 进入外周循环, 增加了 BBB 的通透性, 容易发生出血。

溶栓后出血可能与溶栓途径、溶栓药物、年龄、剂量、饮酒史等多种因素有关, 高水平的 MMP-9 可能是预测溶栓后出血的指标之一。降低 MMP-9 水平, 可以为减少溶栓后出血及再灌注损伤, 提高溶栓的安全性提供思路。

参考文献

- [1] 柯绍发, 金笑平, 张可浩, 等. 脑出血灶周围脑组织 MMP-2 和 MMP-9 的表达. 中国危重病急救医学, 2007, 19: 336-339.
- [2] Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, et al. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. Stroke, 2007, 38: 75-79.
- [3] Hähnel S, Schellinger PD, Gutschalk A, et al. Local intra-arterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during neuroendovascular procedures with recombinant tissue plasminogen activator. Stroke, 2003, 34: 1723-1728.
- [4] Bourekas EC, Slivka AP, Shah R, et al. Intraarterial thrombolytic therapy within 3 hours of the onset of stroke. Neurosurgery, 2004, 54: 39-44.
- [5] Lucivero V, Prontera M, Mezzapesa DM, et al. Different roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 after human ischaemic stroke. Neurol Sci, 2007, 28: 165-170.
- [6] Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabín J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. Stroke, 2006, 37: 1399-1406.
- [7] 李建生, 刘柯, 刘敬霞, 等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注致脑微血管基底膜损伤的变化及与明胶酶的关系. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 656-659.
- [8] 刘倩, 高利. 脑出血的中西医结合研究进展. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15: 381-383.
- [9] 何志捷, 邹子俊, 陈晓彤. 基质金属蛋白酶-9 抑制剂 SB-3CT 对心肺复苏大鼠血脑屏障作用的研究. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 337-339.
- [10] 李章平, 陈寿权, 王姗姗, 等. 大鼠心肺复苏后脑组织基质金属蛋白酶及其组织抑制剂表达的研究. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 548-551.
- [11] Tsuji K, Aoki T, Tejima E, et al. Tissue plasminogen activator promotes matrix metalloproteinase-9 upregulation after focal cerebral ischemia. Stroke, 2005, 36: 1954-1959.

(收稿日期: 2010-06-09)

(本文编辑: 李银平)