

## • 临床研究 •

## 急性脑梗死溶栓患者血清基质金属蛋白酶-9的动态变化及临床意义

周慧 谷德祥 邓时慧

编者按: MMP-9在心血管事件和肿瘤监测中报道较多,而在急性脑梗死患者中的动态变化较少报道。本文选题新颖,尤其是MMP-9的动态变化规律,很有探讨价值。

**【摘要】** 目的 观察基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在急性脑梗死溶栓治疗患者血清中的动态变化并探讨其临床意义。方法 采取30例急性脑梗死溶栓患者(溶栓前、溶栓后6h、24h、7d、14d)的肘静脉血,检测其不同时期血清MMP-9水平,以同期收住院30例脑供血不足患者的血清MMP-9水平作为基线参考。同时对脑梗死患者溶栓前及溶栓后14d行NIHSS评分,溶栓前及溶栓后90d行日常生活能力评分(mRS)以作为近中期疗效判断指标,并按评分改善程度分组比较其MMP-9水平的差异。结果 急性脑梗死患者溶栓前及溶栓后6h、24h、7d、14d血清MMP-9水平均较基线水平有显著提高,且呈动态变化,在溶栓后7d达高峰。溶栓后14d NIHSS评分改善程度与MMP-9峰值水平存在负相关( $r=-0.65$ ),90d mRS评分不同改善程度组其血清MMP-9峰值水平存在差异。结论 急性脑梗死溶栓患者血清MMP-9水平呈动态变化,7d达高峰。血清MMP-9峰值水平可以初步预测脑梗死患者溶栓近中期疗效。

**【关键词】** 基质金属蛋白酶类;脑梗死;再灌注损伤

## The clinical significance of dynamic change of serum matrix metalloproteinase-9 after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction

ZHON Hui, GU Dexiang, DENG Shihui

Department of Neurology, Shanghai Shidong Hospital, Shanghai 200438, China

**【Abstract】** Objective To investigate the dynamic change of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with acute cerebral infarction at different periods after thrombolysis and explore its clinical significance. Methods Blood samples were collected from 30 patients suffering from acute cerebral infarction before thrombolysis and 6 h, 24h, 7d and 14d after the thrombolysis. The serum MMP-9 levels of 30 patients with cerebral blood supply insufficiency served as basal line reference. MMP-9 expression was measured by ELISA. At the same time, NIHSS was rated before and 14d after thrombolysis, and modified ranking score (mRS) was rated before and 90d after thrombolysis. Results The expression of serum MMP-9 at different periods after thrombolysis in acute cerebral infarction patients was higher than the base line, and the highest level was on d 7 after thrombolysis. The degree of NIHSS improvement on d14 after thrombolysis was negatively correlated with the peak level of MMP-9. Different 90d mRS change groups had different peak MMP-9 levels. Conclusion The expression of serum MMP-9 after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction shows dynamic change and reaches a peak on d 7. The peak level of the MMP-9 can predict preliminarily the efficacy of thrombolysis therapy in patients with acute cerebral infarction.

**【Key words】** matrix metalloproteinase; cerebral infarction; reperfusion injury

收稿日期:2007-07-18

基金项目:杨浦区卫生局2005年度青年组课题项目(编号:2005AA002)

作者单位:200438上海市,上海市杨浦区市东医院神经内科

作者简介:周慧,女,1976年9月生,江苏张家港人,医学硕士,主治医师。Tel:021-65586928, E-mail:zhouhui\_sd@yao.com.cn

基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)参与急性脑梗死后炎症反应以及继发性脑损伤的病理过程,并发挥重要作用。笔者旨在通过观测急性脑梗死溶栓患者血清 MMP-9 的动态变化,探讨其在急性脑梗死患者溶栓治疗中的意义。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2005年4月至2007年4月上海市杨浦区市东医院神经内科诊断急性脑梗死患者30例,均符合第四届全国脑血管病学术会议制订的标准。男14例,女16例;平均年龄(64±1.2)岁;伴高血压者26例,糖尿病者23例。溶栓时间为病后1.5~6h,平均(4.0±0.4)h。入选标准:(1)发病6h以内;(2)有神经功能缺损表现,且卒中症状持续0.5h以上,治疗前未见明显改善;(3)头颅CT排除出血、颅内肿瘤、动静脉畸形、低密度责任病灶、明显的占位效应伴中线移位(梗死范围大)、或脑沟消失超过MCA供血范围的1/3;(4)心电图排除房颤或明显心律失常者;(5)神志清楚,无明显意识障碍;(6)出凝血功能正常,血常规提示无明显炎症,血小板计数正常;(7)血压控制在180.0/99.8 mmHg以下,2.7 mmol/L<血糖<22.2 mmol/L;(8)患者及家属签署溶栓告知书以及纳入本课题知情同意书。排除标准:(1)发病时伴有癫痫发作;(2)近6个月内有颅内出血史;(3)近3个月内有脑梗死或心肌梗死史;(4)有出血倾向的疾病史;(5)严重心肝肾功能不全及严重糖尿病;(6)有恶性肿瘤病史;(7)血小板计数<10万/mm<sup>3</sup>;(8)患者不合作;(9)入院时无细菌性心内膜炎、心包炎、胰腺炎、严重的胃肠道溃疡病;(10)妊娠或哺乳期。溶栓组患者随机接受尿激酶(12.5~15)×10<sup>5</sup>U或rt-PA 0.9mg/kg治疗。分别于溶栓前、溶栓后6h、24h、7d、14d时各抽取静脉血约5ml,室温下静置0.5h,离心10min,吸取上清液,立即置于-70℃冰箱保存待测。

另外,检测同期收住院的脑供血不足患者30例血清MMP-9水平作为基线参考。入选标准:入院时主要表现为头昏,查体未见明显新发神经系统阳性体征,入院以及出院前复查头颅CT均未见异常,排除发热、肿瘤等恶性疾病。对照组患者于头昏症状完全缓解、出院前1d采集血清。MMP-9采用ELISA法测定。

**1.2 评定指标** (1)对照组及溶栓组患者不同时期血清MMP-9水平;(2)溶栓组患者入院前及溶栓后14dNIHSS评分,其评分差值提示近期疗效的好

坏,依据其差值分为好转组(减少4分以上)、无改善组(变化在4分内)、恶化组(增加4分以上);(3)溶栓前及溶栓后90d改良的Rankin评分,即日常生活能力评分(mRS)。根据评分分为改善组(mRS评分减少≥2分)和无改善组(mRS评分减少<2分)。

**1.3 统计学方法** 符合正态分布的资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两独立样本的比较用 $t$ 检验,多个独立样本的比较用单因素方差分析;不符合正态分布的资料用多样本的Kruskal-Wallis  $H$ 秩和检验或非配对资料的两样本秩和检验。多因素分析采用Logistic回归分析。所有统计学处理用SPSS 10.0软件完成。

## 2 结果

溶栓组与参考组在年龄、性别、体重指数、高血压、糖尿病、高血脂、吸烟、入院后常规治疗(除溶栓治疗以外)等方面均无显著差异。

溶栓组患者溶栓前、溶栓后6h、24h、7d、14d血清MMP-9水平均高于基线值( $P<0.05$ ),且呈动态变化,溶栓后7d左右达高峰(表1)。

表1 对照组及溶栓组患者不同时期血清MMP-9水平

组别	MMP-9(mg/L)
对照组	100.6±40.2
溶栓组	
溶栓前	105.7±45.2
溶栓后6h	189.7±89.1*
溶栓后24h	265.7±102.4*
溶栓后7d	308.9±109.5*
溶栓后14d	250.2±98.3*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

急性脑梗死溶栓治疗患者以入院前及溶栓后14dNIHSS评分差值划分不同疗效组,好转组14例、无改善组12例、恶化组4例。各组间不同时期血清MMP-9水平分别为(200.6±40.2)、(312.7±32.5)、(408.4±48.8)mg/L,均存在统计学差异( $P<0.05$ ),溶栓后7d存在显著差异( $P<0.01$ ),改善程度与MMP-9峰值水平呈负相关( $r=-0.65$ )。

溶栓患者90d mRS评分分为改善组24例和无改善组6例。改善组和无改善组患者血清MMP-9峰值水平为(269±40.2)和(376.7±32.5)mg/L,存在统计学差异( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

MMP-9与脑血管病的关系极为密切。MMP-9及其诱导蛋白以网络样作用模式破坏血管内皮细胞

血管外基质<sup>[1]</sup>,且在脑缺血后神经元的凋亡中扮演重要角色<sup>[2]</sup>。Rosenberg等<sup>[3]</sup>在动物模型中发现,大脑中动脉闭塞后4h,MMP-9水平上升,12h和24h梗死灶内MMP-9的表达明显增加,且与血管源性脑水肿的高峰期一致。Serena等<sup>[4]</sup>的临床研究表明,MMP-9在患者发病早期即有明显升高。本研究结果显示,脑梗死患者发病6h内血清MMP-9水平即有升高,且呈进行性上升趋势,发病1周达高峰,这与临床脑梗死后继发性脑水肿高峰时间(发病后2~6d)基本一致。

国内部分文献报道脑梗死患者(均采取普通活血化淤而未行溶栓治疗)发病24h、7d、14d血清MMP-9水平明显升高,其血清水平均高于本研究中相应时期的血清MMP-9水平,考虑可能与本研究溶栓组患者在急性脑梗死后采取溶栓治疗,减少了脑梗死面积有关。间接说明脑梗死患者MMP-9水平与其脑梗死面积密切相关,与Montaner等<sup>[5]</sup>发现脑梗死早期MMP-9值与脑梗死面积密切相关的结论一致。

目前脑梗死患者溶栓疗效的预测可通过CT或MRA灌注的多模式影像学上显示的半暗带面积来判断,但这项评估花费时间长,对设备以及人员要求较高,国内大部分二甲医院达不到标准。如果能找到一个简单的生化指标对脑梗死溶栓疗效作一个粗略的判断,对于神经内科溶栓治疗的开展将极为有利。那么,急性脑梗死患者血清MMP-9水平可否作为一项预测溶栓疗效的独立性指标呢?本研究中4例患者发病6h内血清MMP-9水平明显升高,其溶栓未见获益,24h后复查头颅CT出现明显低密度责任病灶,面积均较大,溶栓后14dNIHSS评分、90d mRS评分较高,推测可能与患者脑梗死面积大,半暗带面积小有关。笔者进一步发现溶栓后14d NIHSS评分改善程度与其血清MMP-9峰值水平呈负相关,提示MMP-9可以预测溶栓近期疗效。溶栓前、溶栓后6h、24h血清MMP-9水平即已显示存在差异,提示可能早期即可依据MMP-9作出疗效预测。90d mRS评分不同改善程度存在血清

MMP-9峰值水平的差异,提示血清MMP-9峰值水平还是判断脑梗死中期预后的重要指标。Castellanos等<sup>[6]</sup>研究认为,血清MMP-9水平还是脑梗死再灌注损伤后出血性转化的独立危险因素。可见,检测MMP-9具有多重临床应用价值。

ELISA法测定血清MMP-9水平,灵敏度和特异性较高,不需要使用任何抗凝剂和对标本进行预处理,方法简单、方便,反应时间短,适于各类医院门、急诊灵活批量标本的检测,对越早进行效果越好的溶栓治疗来说尤其适用。本研究已初步显示MMP-9在预测溶栓疗效方面具有重要的临床应用价值,但其病例数较少,尚需进一步更大规模的临床研究进行评价。

参 考 文 献

[1] Burggraf D, Liebetrau M, Martens HK, et al. Matrix metalloproteinase induction by EMMPRIN in experimental focal cerebral ischemia. *Eur J Neurosci*, 2005, 22:273-277.

[2] Copin JC, Goodyear MC, Gidday JM, et al. Role of matrix metalloproteinases in apoptosis after transient focal cerebral ischemia in rats and mice. *Eur J Neurosci*, 2005, 22:1597-1608.

[3] Rosenberg GA, Estrad BS. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*, 1998, 29:2189 - 2195.

[4] Serena J, Blanco M, Castellanos M, et al. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke*, 2006, 37: 762-763.

[5] Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke; temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*, 2001, 32:1759-1766.

[6] Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34:40-46.