

· 短篇论著 ·

高压氧对急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 含量的影响

杜鹏 杨苗 黄友敏 彭寿兰

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,增加血管损伤导致血脑屏障的破坏,引起脑水肿,目前得到广泛关注。本研究旨在探讨高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)对急性脑梗死患者血清 MMP-9 含量的影响,现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:选取 2007 年 5 月至 2008 年 10 月住院的急性脑梗死患者 85 例。纳入标准:①符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议制定的诊断标准^[1],并经颅脑 CT 或 MRI 检查证实为脑梗死;②发病后 24 h 内入院;③无慢性肝、肾疾病,无风湿性疾病;④病程中未出现严重感染。将 85 例患者分成常规治疗组和 HBO 组,常规治疗组 43 例中,男 21 例,女 22 例;年龄为 45~70 岁,平均为(57.0±6.5)岁;HBO 组 42 例中,男 22 例,女 20 例;年龄为 44~69 岁,平均为(55.0±5.4)岁。2 组患者基本情况差异无统计学意义($P>0.05$)。另选取同期在我院正常健康体检者 35 例作为正常对照组。所有入选者均知情同意。

2. 治疗方法:常规治疗组采用抗凝、改善微循环、营养神经治疗及其他对症处理。HBO 组在上述治疗的基础上,于入院第 3 天开始进行 HBO 治疗,采用大型空气加压舱,升压 20 min,稳压吸氧 20 min 3 次,次间吸舱内空气 5 min,减压 20 min,每天 1 次,10 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

3. 检测方法:2 组患者于入院第 3、10 和 20 天抽血检查 MMP-9 水平,HBO 组在第 3 天开始进行 HBO 治疗前抽血。正常对照组健康体检时抽血检查 MMP-9 水平。空腹抽取静脉血 4 ml 室温放置,离心后,留取上清液,置于低温冰箱 -80℃ 保存。采用双抗夹心酶联免疫吸附法测定血清 MMP-9 浓度。试剂盒由美国 R&A 公司提供。

4. 统计学分析:应用 SPSS 13.0 版统计软件包进行统计分析,主要统计指标均进行正态性检验,正态分布的各统计指标均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。

二、结果

入院第 3 天,HBO 组和常规治疗组的血清 MMP-9 水平差异无统计学意义($P>0.05$),2 组均明显高于正常对照组($P<0.01$)。入院第 10 天,HBO 组和常规治疗组的血清 MMP-9 水平较前均下降,HBO 组明显低于常规治疗组($P<0.01$),2 组仍明显高于正常对照组($P<0.01$)。入院第 20 天,HBO 组和常规治疗组的血清 MMP-9 水平均继续下降,HBO 组明显低于常规治疗组($P<0.01$),HBO 组与正常对照组差异无统计学意义($P>0.05$),常规治疗组仍明显高于正常对照组($P<0.01$)。见表 1。

三、讨论

急性脑梗死能引起局部脑组织血流量降低,组织细胞缺血缺氧,细胞功能改变。缺血缺氧作为一种信号,刺激炎性细胞、

表 1 3 组血清 MMP-9 水平比较(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	血清 MMP-9 水平
正常对照组	30	57.47 ± 14.87
常规治疗组	43	
入院第 3 天		185.58 ± 22.73 ^a
入院第 10 天		164.47 ± 12.87 ^a
入院第 20 天		97.49 ± 20.96 ^a
HBO 组	42	
入院第 3 天		189.66 ± 26.85 ^a
入院第 10 天		121.47 ± 12.87 ^{ab}
入院第 20 天		59.27 ± 18.23 ^b

注:与正常对照组比较,^a $P<0.01$,与常规治疗组同期比较,^b $P<0.01$

神经元、内皮细胞和胶质细胞,从而激活了 MMP 系统,导致 MMP-9 的表达上调。在脑内毛细血管内皮细胞及其间的紧密连接是血脑屏障的主要部分,细胞外基质分子构成的基膜为它提供结构支持,所以基膜在保持血脑屏障的完整性方面起重要作用。活化的 MMP-9 通过对富含基膜的毛细血管床过度降解而使血脑屏障开放、渗透性增加,促进血管源性脑水肿形成。MMP-9 表达增加,在脑水肿形成早期通过破坏血脑屏障,导致了血管源性脑水肿。在脑水肿形成后期,进一步损伤脑组织,导致了细胞毒性脑水肿。可见,MMP-9 表达增强是脑水肿形成、并逐渐加重的重要因素。Rosenberg 和 Estrad^[2]在动物模型中发现,大脑中动脉闭塞后 4 h, MMP-9 水平上升,12 h 和 24 h 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^[3]的临床研究表明,MMP-9 在患者发病早期即有明显升高。说明阻断 MMP-9 的激活是防治脑水肿形成的一个潜在途径。

本研究表明,HBO 可使脑梗死患者血清 MMP-9 水平显著下降,减轻脑水肿,改善神经功能缺损症状。HBO 可提高患者的血氧含量,增加氧张力,提高血氧的弥散量,改善血管平滑肌和内皮细胞的缺氧状况,减轻细胞损伤,使血管内皮细胞功能得到恢复;同时 HBO 恢复了血管的生理反馈功能,使血管扩张,血流增加,细胞 ATP 酶的活性增强,改善了组织缺氧。因此 HBO 可能通过上述机制降低血清 MMP-9 水平,有效治疗急性脑梗死。

参 考 文 献

- [1] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志,1996,29:379.
- [2] 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.
- [3] Serena J, Blaneo M, Castellanos M, et al. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. Stroke,2006,37:762-763.

(修回日期:2009-07-20)

(本文编辑:松 明)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.02.027

作者单位:277500 滕州,济宁医学院附属滕州中心医院神经内科(杜鹏、杨苗),检验科(黄友敏),高压氧科(彭寿兰)