

依达拉奉治疗急性脑出血的临床疗效及对血浆 MMP-9 水平的影响

莫创骑 徐立 卢明

(南京市浦口区中心医院脑外科 江苏 南京 211800)

摘要 目的:观察依达拉奉治疗急性脑出血的临床疗效和对血浆基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。方法:60例急性脑出血患者随机分为治疗组 and 对照组各30例。对照组给予常规治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用依达拉奉,并在治疗后24h内和14d进行神经功能缺损评分及血浆MMP-9水平测定。结果:治疗组神经功能缺损评分、血浆MMP-9水平较对照组降低($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。结论:依达拉奉可改善急性脑出血患者神经功能,可能与降低MMP-9水平有关。

关键词:依达拉奉;脑出血;MMP-9

中图分类号:R743.34 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)02-297-03

MMP-9 changes after acute intracerebral hemorrhage and intervention study with edaravone injection

MO Chuang-qi, XU Li, LU Ming

(Nanjing Pukou Central Hospital, Jiangsu, Nanjing, 211800, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy of edaravone for acute intracerebral hemorrhage and its impact on serum content of MMP-9. **Methods:** A total of 60 patients were enrolled: 30 (control group) were randomly assigned to receive routine therapy alone, and 30 (trial group) to receive routine therapy plus edaravone. The nerve function deficiency scores, serum content of MMP-9 were compared 14d before and after treatment. **Results:** In the trial group as compared with the control group, the nerve function deficiency scores were obviously lower ($P < 0.05$), and serum content of MDA was significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusions:** Edaravone can obviously improve the nerve function of patients with acute Intracerebral Hemorrhage, this may be attributed to the low content of MMP-9.

Key words: edaravone; acute intracerebral hemorrhage; MMP-9

Chinese Library Classification(CLC): R743.34 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)02-297-03

脑出血(ICH)是最具破坏性的一种急性脑血管意外,其病死率及致残率均较高^[1]。除了与出血灶对脑组织的压迫致使颅内压增高有关,更为重要的是出血后脑细胞的继发性损害,引起周围脑组织的缺血和水肿,进而导致该部位组织细胞生物化学的变化^[2]。目前,有研究表明基质金属蛋白酶-9(MMP-9)为基质金属蛋白酶的一类,可降解细胞外基质中的IV型胶原,参与脑基底膜降解,从而增加血管通透性,破坏血脑屏障,促进脑水肿形成,血浆MMP-9的浓度变化与脑出血后脑水肿呈正相关,一定意义上可反映脑出血后脑水肿的严重程度^[3]。依达拉奉作为一种新型活性抗氧化剂已广泛用于治疗急性脑梗死患者,但对治疗脑出血的疗效及机制研究较少。本研究的目的在于观察依达拉奉治疗急性脑出血的临床疗效以及与MMP-9之间的关系,并对其脑保护作用机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 临床资料

于2004年5月-2009年7月在我科收治的脑出血患者中

选择60例。所有患者均符合1995年第四届全国脑血管病学术会议制定的脑出血诊断标准^[4],且均经头颅CT扫描证实为脑出血。病例入选标准:(1)发病24h内;(2)单侧幕上出血;(3)出血量10~30ml(其中10-20ml 24例;20-30ml 36例);(4)意识清;(5)无感觉性失语;(6)无严重的心、肺、肝、肾功能不全。同时排除由于脑外伤、肿瘤、脑血管畸形、抗凝药物等原因继发脑出血者,同时有2个以上血肿者。60例患者随机分为2组:对照组30例,男16例,女14例,平均(65 ± 8)岁;依达拉奉治疗组(治疗组)12例,男10例,女2例,平均(64 ± 7)岁。2组在年龄、性别分布、用药前神经功能评分方面无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

确诊后,2组患者即停用抗凝、溶栓、抗血小板聚集、扩血管、活血化瘀等药物。对照组给予神经营养剂,适当脱水降颅压,维持水电解质平衡。依达拉奉组同时给予依达拉奉30mg加入生理盐水250ml中静脉滴注,每日2次,共14d。

1.3 观测指标

所有入选患者均在入组时、发病14d进行中国卒中评分^[5]。患者均于发病后的1、14d采集静脉血5ml,肝素抗凝,室温下离心(3000 r/min) 10 min,吸取血浆后立即置于-70℃冰箱保存待测,采用ELISA法,试剂盒购于上海碧云天生物工程有限公司,具体操作严格按说明书进行。

作者简介:莫创骑,(1975-),男,本科,主治医师,主要研究方向:创伤性或自发性脑出血。手机:13805194289,

E-mail:1048051709@qq.com

(收稿日期:2010-09-10 接受日期:2010-10-03)

1.4 统计学方法

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 血浆 MMP-9 水平

发病第 1 天 2 组患者的血浆 MMP-9 水平无显著差异($P > 0.05$); 于发病 14d 时血浆 MMP-9 水平均有所下降, 与第 1 天

相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后 CSS 评分的变化

发病 24 h, 治疗组与对照组相比, CSS 评分无显著差异($P > 0.05$)。发病第 14 天, 两组患者 CSS 评分均有所下降, 治疗组与用药前相比差异显著($P < 0.05$), 对照组与用药前相比无显著差异($p > 0.05$)。治疗组与对照组相比, 神经功能恢复更为明显($P < 0.05$), 见表 1

表 1 治疗前后血浆 MMP-9 水平以及治疗前后 CSS 评分的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 MMP-9 level and CSS score evaluation

组别(groups)	MMP-9(μ g/L)	CSS 评分(CSS score)
对照组(vehicle group) 1d	419 $\pm$ 52	15 $\pm$ 5
(n=30) 14d	117 $\pm$ 20*#	11 $\pm$ 3*#
治疗组(edaravone group) 1d	435 $\pm$ 49	17 $\pm$ 5
(n=30) 14d	180 $\pm$ 25*	15 $\pm$ 5#

注: 与 1d 比较, * $p < 0.05$; 与对照组比较, # $p < 0.05$

Compared with 1d: * $p < 0.05$; compared with vehicle group: # $p < 0.05$

3 讨论

脑水肿在脑出血的过程中, 机体产生了一系列结构、代谢和功能的改变, 最重要的病理改变是血肿本身及其周围继发性损害 --- 脑缺血、脑水肿^[4]。许多研究均证实脑出血后血肿周围存在水肿带, 如何利用药物减轻脑水肿是临床工作的重点之一^[5]。本研究脑出血患者治疗后两组水肿程度均有升高, 但依达拉奉治疗组升高明显低于对照组, 充分说明依达拉奉是一种具有细胞保护作用的抗水肿药物, 这与 Suda 等^[6]研究结果相一致。

基质金属蛋白酶(MMP)是一组 Zn^{2+} 依赖性蛋白水解酶, 其主要功能是降解和重塑细胞外基质。MMP-9 又称明胶酶 B, 在脑基底膜的降解中起主要作用, 而基底膜是维持脑微血管完整性的重要因素^[7]。目前认为, MMP-9 异常表达与血脑屏障被破坏直接相关, 能够导致血管源性脑水肿和继发性脑组织损伤^[8,9]。有文献报道, ICH 患者出现神经症状后 24 h 内 MMP-9 浓度显著升高。深部 ICH 患者的 MMP-9 浓度与出血周围水肿区的大小、意识障碍的加重显著相关^[10]。动物实验也显示局部脑缺血后 MMP-9 在早期就被激活, 并参与脑缺血引发的一系列病理生理改变如脑微血管通透性增加、无菌性炎症反应、血脑屏障(BBB)破坏、脑水肿形成等, 抑制 MMP-9 的活性在一定程度上可以抑制上述改变的发生^[10,11]。通过给予外源性 MMP-9 抑制剂或其它负性调节剂, 可减轻缺血性脑损伤, 减轻脑出血后的血管源性脑水肿, 促进神经功能改善。寻找和开发新的 MMP-9 抑制剂对临床治疗缺血性脑血管疾病具有重要的意义。因此, 血浆 MMP-9 的变化, 能够间接反映出血周围水肿的变化。

依达拉奉作为一种新的自由基清除剂, 化学结构为 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-2 酮(MCI-186), 其血脑屏障穿透率据估算约为 60%, 静脉给药之后可以清除大脑内的具有高度细胞毒性的羟自由基, 具有自由基清除和抑制脂质过氧化的作用, 抑制脑细胞的过氧化作用和延迟性神经细胞死亡^[12,13]。在大鼠脑缺

血模型中, 依达拉奉能够减轻脑水肿和脑组织损伤, 延缓神经元死亡, 减轻神经功能障碍。这可能与通过清除自由基, 降低 MMP-9 表达相关^[14]。在急性脑出血过程中, MMP-9 与水腫同样发挥着重要作用。有研究^[11]显示: 脑出血患者血清中含有大量的 MMP-9, 后者既是使脑细胞基质降解的来源, 又是引起脑出血水肿的重要原因。

脑出血的治疗仍然是临床工作中的重点和难点, 如何利用药物减轻水肿和促进神经功能的恢复是核心问题。本结果显示, 依达拉奉同时也是治疗急性脑出血的有效药物之一, 能够显著改善脑出血患者 CSS 评分。患者血浆 MMP-9 的含量作为反映出血周围水肿区大小的指标, 也能够明显改善。表明依达拉奉, 可能是通过降低 MMP-9 的表达, 维持基底膜的稳定性, 减少水肿的发生发挥保护作用, 但是其具体机制尚待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Joseph B, Sander C, Edward F, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 Update [J]. International Journal of Cardiovascular Disease, 2007, 15 (7): 484-502
- [2] Abilleira S, Montaner J, Molina CA, et al. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. J Neurosurgery, 2003, 99: 65-70
- [3] 常立国. 基质金属蛋白酶(MMP-9)检测在脑水肿中的应用 [J]. 医学检验与临床, 2009, 20(1): 16-19
Chang LG. The Application of Detecting Matrix metalloproteinase (MMP-9) in hydrocephalus [J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2009, 20(1): 16-19
- [4] Zhang X, Li H, Hu S, et al. Brain edema after in rat cerebral hemorrhage in rats: the role of inflammation [J]. Neurol India, 2006, 54(4): 402
- [5] 肖家萍. 依达拉奉对脑出血患者血清白介素-6 和基质金属蛋白酶-9 水平的影响及疗效分析 [J]. 临床研究, 2010, 17(17): 29-31

- Xiao JP. Clinical analysis of serum IL-6, MMP-9 on edaravone on acute cerebral hemorrhage[J]. Clinical Research, 2010, 17(17): 29-31
- [6] Suda S, Igarashi H, Arai Y, et al. Effect of edaravone, a free radical scavenger, on ischemic cerebral edema assessed by magnetic resonance imaging[J]. Neurol Med Chir, 2007, 47(5): 197-201
- [7] Rosenberg GA, Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat [J]. Neurology, 1997, 48: 921-926
- [8] 刘宗超, 饶明俐, 张淑琴. 实验性脑出血后脑水肿的动态变化及其与 MMP-9 的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(4): 416-418
Liu ZC. Dynamic change of brain edema and expression of MMP-9 and the possible relationship between them after experimental ICH in rats [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2007, 24(4): 416-418
- [9] Gasche Y, Cop in JC, Sugawara T, et al. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress associated blood brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21(12): 1393-1400
- [10] Lee JG, Lee SH, Park DW, et al. Phosphatidic acid as a regulator of matrix metalloproteinase-9 expression via the TNF- α signaling pathway[J]. FEBS Letters, 2007, 581(4): 787-793
- [11] Edaravone acute infarction study group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters [J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 15(3): 222-229
- [12] Noor J I, Ikeda T, Ueda Y, et al. A free radical scavenger, edaravone, inhibits lipid peroxidation and the production of nitric oxide in hypoxic ischemic brain damage of neonatal rats [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(5): 1703-1708
- [13] Alvarez-Sabin J, Delgado P, Abilleira S, et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome [J]. Stroke, 2004, 35: 1316-1322
- [14] Tejima E, Zhao BQ, Tsuji K, et al. Astrocytic induction of matrix metalloproteinase-9 and edema in brain hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(3): 460-468.
-
- (上接第 319 页)
- [3] Thapar A, Holmes J, Poulton K, et al. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity[J]. Br J Psychiatry, 1999, 174: 105-111
- [4] Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Biol Psychiatry, 1998, 44(10): 951-958
- [5] Kent L. Recent advances in the genetics of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Curr Psychiatry Rep, 2004, 6(2): 143-148
- [6] Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: a speculative hypothesis [J]. Med Hypotheses, 2003, 60(6): 849-851
- [7] Hyman C, Hofer M, Barde YA, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra [J]. Nature, 1991, 350(6315): 230-232
- [8] Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin [J]. Biol Psychiatry, 1998, 44(3): 151-162
- [9] Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(26): 15239-15244
- [10] Li D, Sham PC, Owen MJ, et al. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(14): 2276-2284
- [11] Lehigh M, Kellaway L, Russell VA. NMDA receptor function in the prefrontal cortex of a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Metab Brain Dis, 2004, 19(1-2): 35-42
- [12] Kent L, Doerry U, Hardy E, et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis [J]. Mol Psychiatry, 2002, 7(8): 908-912
- [13] Quist JF, Barr CL, Schachar R, et al. The serotonin 5-HT_{1B} receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder [J]. Mol Psychiatry, 2003, 8(1): 98-102
- [14] Kent L, Green E, Hawi Z, et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(10): 939-943
- [15] 钱云, 张志珩, 袁勇贵, 等. 脑源性神经营养因子基因单体型与散发性 Alzheimer 病的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2009, 22(1): 4-7
Qian Yun, Zhang Zhi-jun, Yuan Yuan-gui, et al. Relationship between haplotypes of brain-derived neurotrophic factor gene and sporadic Alzheimer's disease[J]. J Clin Neurol, 2009, 22(1): 4-7