

## ·短篇论著·

## 奥扎格雷钠注射液对急性脑梗死患者 MMP-9 水平的影响

李瀛,周治平,侯丹

**摘要** :目的 观察奥扎格雷钠注射液对急性脑梗死患者的临床疗效及对血清 MMP-9 水平的影响。方法 65 例急性脑梗死患者随机分成奥扎格雷钠组(31 例)和常规治疗组(34 例),两组均给予常规治疗,奥扎格雷钠组加用奥扎格雷钠注射液 80mg,每日 2 次静滴,疗程 14d。采用 ELISA 法测定两组患者血清 MMP-9 的水平。结果 奥扎格雷钠组的总有效率明显高于常规治疗组( $P<0.05$ )。两组患者治疗后 MMP-9 水平均明显下降,奥扎格雷钠组降低更明显( $P<0.05$ )。结论 奥扎格雷钠注射液可能通过下调血清 MMP-9 的表达发挥脑保护的作用从而提高对急性脑梗死患者治疗的疗效。

**关键词** 脑梗死;基质金属蛋白酶-9;奥扎格雷钠注射液

**中图分类号** R743.3 **文献标识码** A **文章编号** :1009-9727(2012)8-989-03

Effect of ozagrel injection on MMP-9 in patients with acute cerebral infarction. LI Ying ZHOU Zhi-ping ,HOU Dan.(Department of Neurology Haikou Municipal People's Hospital Haikou 570208 Hainan P. R. China)

**Abstract** :Objective To observe the clinical effects of ozagrel on acute cerebral infarction patients and the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)level. Methods The 65 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into sodium ozagrel group and conventional treatment group consisting 31 and 34 cases, respectively. Both of two groups accepted conventional treatment and sodium ozagrel group was added to those in sodium ozagrel group at dose of 80mg in 250ml physiological saline by static drop 2 times daily for 14 days as a course. Enzymelinked immunosorbent Assay was used to detect the levels of serum MMP-9 in both group. Results The total effective rate of sodium ozagrel group was significantly higher than conventional treatment group( $P<0.05$ ). The MMP-9 levels in two groups decreased, while the sodium ozagrel group was significantly decreased ( $P<0.05$ ). Conclusions Sodium ozagrel might have the neuroprotective and therapeutic effect by downregulating the expression of serum MMP-9 level.

**Key words** :Cerebral infarction; Matrix metalloproteinase-9; Ozagrel injection

基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)是分解细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)最重要的蛋白酶。基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)又称明胶酶 B,与血管源性脑水肿关系密切。本研究通过探讨急性脑梗死后 MMP-9 的变化及应用奥扎格雷钠注射液治疗急性脑梗死的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2008 年 7 月至 2011 年 10 月在海口市人民医院住院的急性脑梗死患者 64 名,均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的诊断标准<sup>[1]</sup>,并经头颅 CT 或 MRI 证实。入选患者随机分成奥扎格雷钠组和常规治疗组。奥扎格雷钠组 31 例,其中男性 18 例,女性 13 例,平均年龄( $61.5 \pm 12.1$ )岁;常规治疗组 34 例,其中男性 20 例,女性 14 例,平均年龄( $58.6 \pm 13.7$ )岁。两组在年龄、性别、神经功能缺损评分方面无显著差异性。

**1.2 治疗方法** 常规治疗组按急性脑梗死常规治疗,给予阿斯匹林、胞二磷胆碱治疗,奥扎格雷钠组在对照组基础上加用奥扎格雷钠注射液(海南碧凯药业

有限公司生产)80mg,加入生理盐水 100ml,每日 2 次静滴,疗程 14d。两组患者根据病情予脱水降颅内压、控制血压、血糖及预防感染等处理。

**1.3 MMP-9 检测** 急性脑梗死患者于治疗前及治疗后 24h、7d、14d 取空腹静脉血 3ml,以 3 000r/min 离心取上清液,置  $-30^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。用 ELISA 法测定血清 MMP-9 的含量,试剂由武汉博士德公司提供。

**1.4 疗效观察** 疗效判断标准:基本痊愈:神经功能缺损评分减少 91%~100%,病残程度 0 级;显著进步:神经功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度 1~3 级;进步:神经功能缺损评分减少 18%~45%;无变化:神经功能缺损评分减少或增加 17%以内<sup>[2]</sup>。总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 11.5 统计学软件进行统计学分析。数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。率的比较采用  $\chi^2$  检验,两组间比较采用  $t$  检验,多样本均数比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

**2.1 临床疗效比较** 奥扎格雷钠组总有效率为

作者单位 海口市人民医院神经内科 海南 海口 570208

作者简介 李瀛(1971~)女,本科,副主任医师,研究方向 脑血管病。

90.3% ,明显高于常规治疗组的 70.6% ,两组患者临床疗效比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ) ,两组患者治疗 14d 后临床疗效比较见表 1。

2.2 血清 MMP-9 水平的比较 治疗前奥扎格雷钠组与常规治疗组的血清 MMP-9 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者血清 MMP-9 水

平逐渐下降 ,与常规治疗组比较 ,奥扎格雷钠组治疗后第 24h、7d 血清 MMP-9 水平下降更为明显( $P<0.05$ )。奥扎格雷钠组 MMP-9 水平在治疗后 7d 与 14d 比较已无明显差别 ( $P>0.05$ )。两组患者治疗前后 MMP-9 的水平见表 2。

表 1 两组患者治疗 14d 后临床疗效比较(例)

Table 1 Clinical efficacy comparison of two groups after 14 days(n)

组别 Group	例数 No.case	基本痊愈 No.cured	显效 No.effective	进步 No.improved	无效 No.invalid	总有效率(%) Total effective rate
常规治疗组 Conventional treatment group	34	5	8	11	10	70.6
奥扎格雷钠组 Sodium ozagrel group	31	8	9	11	3	90.3

3 讨论

基质金属蛋白酶是分解细胞外基质的蛋白酶类中最重要的一类。它们存在于正常人体 ,参与伤口愈合、乳腺复旧、妊娠分娩、骨吸收等过程。它们参与着

多种病理过程 ,主要有血管再生、炎症反应、肿瘤浸润及转移等。MMP-9 是 MMPs 家族的一员 ,属锌、钙依赖的中性蛋白酶 ,其主要功能是降解和重塑 ECM。MMP-9 主要是由巨噬细胞和中性粒细胞合成及分泌

表 2 两组患者治疗前后 MMP-9 水平( $\mu\text{g/L}$ )的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 The comparison of MMP-9( $\bar{x}\pm s$ )

组别 Group	例数 No.case	治疗前 Before	治疗后 24h 24h after	治疗后 7d 7days after	治疗后 14d 14days after
常规治疗组 Conventional treatment group	34	228.4 $\pm$ 77.5	227.5 $\pm$ 62.7	195.3 $\pm$ 55.4	155.7 $\pm$ 51.4
奥扎格雷钠组 Sodium ozagrel group	31	241.6 $\pm$ 69.7	191.6 $\pm$ 59.7*	158.7 $\pm$ 52.3*	150.3 $\pm$ 43.1

注 :与常规治疗组比较 \* $P<0.05$ 。  $P<0.05$  Compared to conventional treatment group

的 ,以前酶原(78-82KD)的形式合成 ,它的 ECM 底物包括粘连蛋白、明胶、弹性蛋白、层 V 型胶原。近年来陆续出现急性脑梗死后有关 MMP-9 的报道。国内外学者均认为急性脑梗死后 MMP-9 可大量表达并降解血脑屏障(blood brain barrier ,BBB)的 ECM 而破坏 BBB ,从而导致血管源性脑水肿。Romanic 等<sup>[3]</sup>通过动物实验发现缺血性卒中发生后 6h MMP-9 开始表达 ,24h 达到高峰 ,15d 时恢复到基础水平。国内学者<sup>[4]</sup>通过血管开通时间不同的大鼠缺血再灌注模型观察了 MMP-9、层粘连蛋白(LN)表达及其相关性 ,研究发现大鼠缺血区大脑组织的 MMP-9 较假手术组显著增高 ( $P<0.01$ ) ,LN 显著低于假手术组 ( $P<0.01$ ) ;MMP-9 和 LN 呈明显负相关( $P<0.01$ )。该学者认为再灌注过程中 MMP-9 迅速活化 ,攻击血脑屏障 ,出现毛细血管基底膜一些基质蛋白(如层粘连蛋白)降解 ,破坏血管的完整性 ,导致血脑屏障功能损害 ,最终形成血管源性的脑水肿。

如何减轻缺血再灌注后血管源性脑水肿是目前国内外的研究热点之一。目前唯一被美国 FDA 推荐认为有效地治疗方法为 rt-PA 溶栓治疗 ,但溶栓治疗过程中也存在着再灌注损伤问题 ,因此寻求一种有效减轻再灌注损伤后脑水肿的治疗方法 ,成为目前一个迫切需要解决的问题。

奥扎格雷钠注射液目前广泛应用于急性脑梗死的治疗 ,其作用机制是抑制血栓素  $A_2(TXA_2)$ 的合成舒张血管平滑肌 ,并促进血液中前列环素( $PGI_2$ )的合成而抗血小板聚集 ,从而减轻缺血半暗带的水肿发挥脑保护的作用。而本研究发现 ,奥扎格雷钠注射液治疗急性脑梗死临床疗效明显 ,奥扎格雷钠组治疗急性脑梗死的总有效率为 90.3% ,明显高于常规治疗组的 70.6% ,两组患者临床疗效比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ) ,而且与常规治疗组相比 ,奥扎格雷钠注射液能更显著降低患者血清 MMP-9 的水平( $P<0.05$ ) ,提示奥扎格雷钠注射液可能通过抑制血清 MMP-9 的表达发挥脑保护的作用从而提高对急性脑梗死患者治疗的疗效。

参考文献 :

[1] The Fourth national Cerebrovascular Disease Conference. Diagnostic Criteria of Various types of cerebrovascular disease [J] . Chinese Journal of Neurology ,1996 ,29(6) :379-380.(In Chinese)  
(全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志 ,1996 ,29(6) :379-380.)  
[2] Clinical Neurologic Impairment Score of stroke [J] . Chinese Journal of Neurology ,1996 ,29(6) :381-383.(In Chinese)  
(脑卒中病临床神经功能缺损程度评分标准 [J]. 中华神经科杂志 ,1996 ,29(6) :381-383. )  
(下转第 996 页)

血红蛋白(HbA1c)。

1.3 统计学处理 试验的计量结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $t$  检验作两组间差异显著性比较,用方差分析作两组以上组间差异性比较,参数间的相互关系采用直线相关分析。所有数据均采用 SPSS12.0 软件进行数据分析。

2 结果

与正常对照组比较,T2DM 对照组和 DN 组的 FPG、HbA1c、MCP-1 与 hs-CRP 均显著增加( $P<0.05$ )。

表 1 三组实验室指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of laboratory parameters among three groups

组别 Group	例数 No.case	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	24h UA (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	MCP-1 (ng/ml)
正常对照组 Control group	30	5.22±1.08	5.04±1.12	16.02±2.92	13.39±3.37	38.82±6.75
糖尿病对照组 T2DM group	35	8.51±1.46*	7.28±1.51*	18.40±3.08	26.55±4.22*	82.11±21.38*
糖尿病肾病组 DN group	26	8.73±1.64*	7.85±1.86*	198.55±71.08#	32.53±5.04#&	125.09±37.41#&

注:与正常对照组比较,\* $P<0.05$  # $P<0.01$  ;与糖尿病对照组比较,&  $P<0.05$

期肾功能衰竭。因此,糖尿病肾病危害较大,如何有效防治已是当前糖尿病治疗的重要问题,但是糖尿病肾病的发生机理并不完全清楚。以往的研究认为,糖尿病肾病的发病机制是多因素的,与血流动力学改变、遗传、氧化应激等有关<sup>[4]</sup>。

我们的结果显示,与 T2DM 对照组比较,DN 组的 FPG、HbA1c 无明显差异,但是血清 hs-CRP、MCP-1 浓度和 24h-UA 均明显升高。另外,DN 组患者的 MCP-1 浓度与 hs-CRP 定量有明显的正相关性。以上结果提示,除了血糖升高之外,还存在其他的影响糖尿病肾病的因素存在,其中一些炎症相关因子如 CRP 在糖尿病肾病的发病中有重要作用。

MCP-1 是一种前炎症细胞因子,能促进多种细胞因子和炎症介质的分泌,对单核巨噬细胞、T 淋巴细胞、嗜碱性细胞等炎症细胞均有趋化作用,可增加胶原表达和调节基质金属蛋白酶表达而促进成纤维细胞表型和激活<sup>[5,6]</sup>,在慢性炎症、血管结构重建和纤维化等方面发挥重要作用。结合我们的结果可以推测,MCP-1 在糖尿病肾病的发病中也起着重要的作用,它可能通过炎症反应促使肾小球系膜外基质堆积、基底膜增厚、血管内皮细胞增生,从而导致糖尿病

与 T2DM 对照组比较,DN 组的 FPG、HbA1c 无明显差异,但血清 hs-CRP、MCP-1 浓度和 24h-UA 均明显升高( $P<0.05$ )。见表 1。DN 组患者的 MCP-1 浓度与 hs-CRP 定量有明显的正相关性( $r=0.305$ , $P<0.05$ )。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病全身性微血管合并症之一,因糖尿病肾病导致尿毒症死亡者约占糖尿病人的 30%,特别是糖尿病患者一旦发生肾脏损害,出现持续尿蛋白往往病情已经不可逆转,进行性发展直至终末

患者的肾脏损害加重,可以作为临床糖尿病肾病诊断和严重程度的重要实验室参考指标。

参考文献:

[1] Mine S ,Okada Y ,Tanikawa T et al . Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus[J] . Biochem Biophys Res Commun 2006 ,344 : 780-785.

[2] Kim MY ,Byeon CW ,Hong KH et al . Inhibition of the angiogenesis by the MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)binding peptid [J] . FEBS Lett 2005 ,579 :1597-1601.

[3] Mogensen CE ,Keane WF ,Bennett PH et al . Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria[J] . Lancet , 1995 ,346 :1080-1084.

[4] Ha H ,Kim KH . Pathogenesis of diabetic nephropathy the role of oxidative stress and protein kinase C [J] . Diabetes Res Clin Pract , 1999 ,45(2-3) :147-151.

[5] Aukrust P ,Damass JK ,Gullest L et al . Chemokines in myocardial failure-pathogenic importance and potential therapeutic targets [J] . Clin Exp Immunol 2001 ,124 :343-345.

[6] Spinale FG ,Coker ML ,Heung LJ et al . A matrixmetal proteinase induction/activation system exists in the human left ventricular rmyocardium and is upregulated in heart failure [J] . Circulation , 2000 ,102 :1944-1949.6.

收稿日期 2012 - 05 - 02 编辑:吴中菲

(上接第 990 页)

[3] Romanic AM ,White RF ,Arleth AJ et al . Matrix metalloprotenaise expression increases after cerebral focal ischemia in rats:inhibition of matrix metalloprotenaise-9 reduces infarct size[J] . Stroke ,1998 ,29 (5) :1020-1030.

[4] Liang C ,Wang JZ . The relationship between mild hypothermia during reperfusion with the treatment time window of restoration of blood

and it's protection during ischemia [D] . Tianjin (Tianjin Medical University 2009.(In Chinese)

(梁成,王纪佐.亚低温对延长再建血运治疗时间窗及其对脑保护的研究[D].天津,天津医科大学,2009.)

收稿日期 2012-05-25 编辑:吴中菲