

局部亚低温对脑出血后血清 MMP-9 和 c-Fn 的影响

甄云, 陈天宝, 陈麒声, 胡少杰, 黄振林

摘要:目的 研究局部亚低温治疗对急性脑出血患者血清基质金属蛋白酶(MMP-9)和细胞纤维连接蛋白(cel-lular fibronectin, c-Fn)的影响。方法 随机将 80 例脑出血患者分为局部亚低温组(40 例)和常规治疗组(40 例),同时设健康对照组 23 例,常规治疗组应用药物治疗,局部亚低温组在药物治疗基础上加用局部亚低温治疗,观察两组患者发病第 1、3、7d 血清 MMP-9 和 c-Fn 水平的变化。结果 两组患者发病第 1d 血清 MMP-9 和 c-Fn 水平均高于健康对照组($P<0.01$),第 3d 常规治疗组 MMP-9 和 c-Fn 水平达高峰,局部亚低温组下降,明显低于常规治疗组($P<0.05$);在发病第 7d,局部亚低温组血清 MMP-9 和 c-Fn 仍明显低于常规治疗组($P<0.05$)。结论 颅脑局部亚低温治疗可显著降低脑出血后患者血清 MMP-9 和 c-Fn 的浓度,减轻脑出血后的炎症反应,发挥其脑保护作用。

关键词: 局部亚低温, 脑出血, 血清基质金属蛋白酶(MMP-9), 细胞纤维连接蛋白(c-Fn)

中图分类号: R743.34 **文献标识码:** B **文章编号:** 1009-9727(2011)11-1402-02

The impact of local mild hypothermia on serum levels of serum matrix metalloproteinase (MMP-9) and cell fibronectin (c-Fn) in patients with intracerebral hemorrhage. ZHEN Yun, CHEN Tian-bao, CHEN Qi-sheng, et al. (Xixiang People's Hospital Affiliated to Guangdong Medical College Shenzhen 518102, Guangdong P. R. China)

Abstract Objective To study the impact of local mild hypothermia on serum matrix metalloproteinase (MMP-9) and cell fibronectin (c-Fn) in patients with acute intracerebral hemorrhage. **Methods** Eighty patients with acute cerebral hemorrhage were randomly divided into local mild hypothermia group (40 cases) and routine therapy group (40 cases). Meanwhile, there was a control group of twenty-three healthy cases. Conventional drugs were given to routine therapy group while the mild hypothermia group was given local mild hypothermia treatment but for conventional therapy. Serum levels of MMP-9 and c-Fn in patients were determined dynamically on the 1st, 3rd and 7th day after paroxysm. **Results** On the 1st day after paroxysm, the serum levels of MMP-9 and c-Fn in patients with intracerebral hemorrhage were apparently higher than the normal controls ($P<0.01$). On the 3rd day, the levels of MMP-9 and c-Fn were significantly decreased in local mild hypothermia group in comparison with routine therapy group ($P<0.05$). On the 7th day after paroxysm, the levels of MMP-9 and c-Fn in local mild hypothermia group were still significantly lower than that of routine therapy group ($P<0.05$). **Conclusion** The local mild hypothermia therapy can not only dramatically reduce the serum levels of MMP-9 and c-Fn but also inhibit inflammatory reaction so as to protect neurological function in patients with cerebral hemorrhage.

Key words: Local mild hypothermia; Intracerebral hemorrhage; Serum matrix metalloproteinase (MMP-9); Cell fibronectin (c-Fn)

脑出血是一种严重危害人类健康和生命的疾病,因其起病急、进展快、病死率高而备受临床医生的关注。研究发现,脑出血不但会引起严重的神经功能缺损,而且还引起一些炎症因子的高表达,这些炎症因子参与脑出血后脑水肿及脑损伤的病理生理过程,使脑出血症状变得更加复杂,影响其预后和转归^[1]。我们采用颅脑局部亚低温治疗脑出血患者,观察其对患者血清基质金属蛋白酶(MMP-9)和细胞纤维连接蛋白(cel-lular fibronectin, c-Fn)的影响。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以急诊入院的脑出血患者 80 例,男 52 例,女 28 例,年龄 48~82 岁,平均(64.37±12.98)岁,所有病例均为高血压性脑出血,诊断均符合第四届全国脑血管病会议制定的标准^[2],并且均经头颅 CT 证实。除外恶性肿瘤、感染性疾病、免疫

性疾病及血液系统疾病。患者既往无大面积脑梗死、脑出血、严重心力衰竭和其它严重晚期疾病史。将患者随机分为两组:局部亚低温组 40 例,男 27 例,女 13 例;年龄 48~79 岁,平均(63.33±11.79)岁;脑出血量平均为(22.74±12.07)ml;从发病到治疗的时间平均为(10.35±6.26)h;常规治疗组 40 例,男 27 例,女 13 例,年龄 48~82 岁,平均(65.31±14.26)岁;脑出血量平均为(23.69±10.98)ml;从发病至治疗的时间平均为(12.51±7.42)h。两组病例年龄、性别比、脑出血量、病情严重程度以及开始治疗时间经统计学处理差异无显著性($P>0.05$)。同时设健康对照组 23 例,选自本院体检中心的健康人,男 13 例,女 10 例;年龄 47~75 岁,平均(62.01±11.59)岁。

1.2.1 治疗方法 两组患者明确诊断后立即给予脱水降颅压、促进脑细胞代谢等药物(甘露醇 250ml 静脉滴注,根据病情每

日 1~3 次,共 5~7d,胞磷胆碱 0.5 加入 5%葡萄糖溶液 250ml 中静脉滴注,每日 1 次,共 15~30d)治疗。局部亚低温组在上述治疗基础上实施颅脑局部亚低温:头部置 21066 型医用低温治疗仪,颈部大动脉部位外敷冰袋,保持鼓膜温度在 33.0~35.5℃,采用红外线耳式温度计测量鼓膜温度;局部亚低温治疗持续时间 48~72h,复温逐步进行,先撤去冰袋,再撤去颅脑降温仪,在室温下自然复温,升温速度不超过 1℃/4h,一般在 24h 达正常体温;局部亚低温实施的同时进行心电监护和血压、呼吸、脉搏及瞳孔等项目监测。

1.2.2 标本采集及检测方法 均于发病第 1、3、7d 抽静脉血,按不同试剂盒检测要求留取血液,离心后分离血清,置 -70℃ 冰箱待测。MMP-9 测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法(ELISA),试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。c-Fn 测定采用散射比浊法(TIA)在日立 7170 全自动生化分析仪上测定(试剂盒由上海提供)。

1.3 统计学分析 数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间资料比较采用 *t* 检验,将实验数据输入 SPSS9.0 统计软件进行分析。

2 结果

局部亚低温组与常规治疗组治疗前后 MMP-9 和 c-Fn 水平比较结果见表 1。

表 1 局部亚低温治疗脑出血患者血清 MMP-9 和 c-Fn 变化及与常规治疗组、健康对照组的比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

分组	例数	MMP-9	c-Fn
局部亚低温组	40		
发病第 1d		3.47±0.72 ^{△△}	285.10±55.81 ^{△△}
发病第 3d		2.84±0.61 ^{**△#}	254.37±50.25 ^{**△#}
发病第 7d		2.51±0.58 ^{**}	202.83±47.12 ^{**}
常规治疗组	40		
发病第 1d		3.59±0.87 ^{△△}	285.84±48.67 ^{△△}
发病第 3d		4.12±0.75 ^{△△#}	317.66±55.98 ^{△△#}
发病第 7d		3.84±0.58 ^{△△}	248.19±48.21 [△]
健康对照组	23	2.37±0.53	184.45±41.15

注:与常规治疗组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与健康对照组比较[△]*P*<0.05,^{△△}*P*<0.01,同组内与第 1d 比较[#]*P*<0.05

3 讨论

随着对脑出血发病机制研究的不断深入,人们发现炎症因子与自由基、钙超载、兴奋性氨基酸一样,参与了脑出血后的许多病理生理过程,通过不同的途径加重脑损害^[1]。脑出血后 MMP-9 和 c-Fn 的升高已被国内外学者所证实^[3,4]。本次研究中发现两组脑出血病人血清 MMP-9 和 c-Fn 在发病第 1d、第 3d 均明显高于健康对照组(*P*<0.05、*P*<0.01),常规治疗组的变化更明显,在发病第 3d 达高峰,第 7d 仍高于正常,同国内外的研究一致^[5,6]。大量的研究表明,急性脑出血后继发的炎症反应促进了脑损伤的发展,使脑出血患者的病程变得复杂。脑出血早期产生的 MMP-9 和 c-Fn 构成了脑组织出血性损伤向炎症性损伤转变的基础^[7],正常情况下血液中 MMP-9 和 c-Fn 含量较少,脑出血效应分子,直接损伤神经元和内皮细胞,这些因子共同作用,促进了脑出血后继发脑损伤的病理生理过程^[8]。采用医疗手段使脑温达到轻中度低温状态(32~34℃)称为亚低温治疗。近

年来,大量的动物实验和临床应用研究证实了亚低温对脑卒中和脑外伤患者有显著的脑保护作用^[5]。Deng 等^[9]对实验性脑缺血或脂多糖(LPS)诱发脑部炎症反应的大鼠实施亚低温(33℃)治疗,1d 以后 ICAM-1、单核细胞和小胶质细胞显著低于常规组。由此推论,亚低温可以减轻脑卒中和脑炎后的炎症反应,具有直接的抗炎作用。Kawai 等^[10]发现,亚低温能阻止多形核白细胞水平的升高,使梗死灶范围缩小 50%以上,通过抑制缺血再灌注后白细胞介导的炎性反应而起到脑保护作用。而本次研究则通过 MMP-9 和 c-Fn 水平的变化来分析亚低温的脑保护作用,局部亚低温组与常规治疗组在治疗前血清 MMP-9 和 c-Fn 水平无明显差别(*P*>0.05),在治疗第 3d 局部亚低温组中的血清炎症因子开始下降,未出现常规治疗组的升高现象,第 7d 局部亚低温组中 MMP-9 和 c-Fn 已达正常,常规治疗组中 MMP-9 和 c-Fn 均高于正常(*P*<0.05、*P*<0.01),推测局部亚低温治疗可减轻脑出血急性期的炎症反应,抑制此后的一系列病理生理反应而发挥其脑保护作用,这可能是亚低温治疗的又一脑保护机制。

参考文献:

[1] Spittler A, Razenberger M, Kupper H et al. Relation ship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties and cytokine production [J]. Clin Infect Dis 2000, 31(6):1338-1342.

[2] 第四届全国脑血管病会议. 脑卒中患者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.

[3] Tezono K, Sarker KP, Kikuchi H et al. Bioactivity of the vascular endothelial growth factor trapped in fibrin clots: production of MMP-9 and c-Fn in monocytes by fibrin clots [J]. Haem os tasis 2001, 31(2):71-79.

[4] Wang H, Olivero W, Lanzino G et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet [J]. J Neurosurg, 2004, 100(2):272-277.

[5] Stan in irovic DB, Wong I, Shop iro A et al. Increase in surface expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in human cerebrovascular endothelial cells subjected to ischem ia-like insults [J]. Acta Neuroch ir suppl(wien) 2000, 70:12-16.

[6] 何志义, 欧阳斌, 张强, 等. 老年急性脑血管病患者细胞因子及其受体的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(5):322-325.

[7] 朱刚, 王正国, 朱佩芳, 等. 脑内 IL-1 和 ICAM-1 与继发性脑损伤关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2002, 7(4):230-232.

[8] Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat [J]. Brain Res 2000, 871(1):57-65.

[9] Deng H, Han HS, Cheng D et al. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation [J]. Stroke 2003, 34(10):2495-2501.

[10] Kawai N, Okauchi M, Morisaki K et al. Effects of delayed intracerebral and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats [J]. Stroke 2000, 31(8):1982-1989.

收稿日期:2011-04-12 编辑:吴中菲