

颅内血肿患者血清 MMP-9 水平变化及临床疗效观察

殷炳翠(山东省沾化县富源街道卫生院,山东滨州 256800)

【摘要】 目的 观察高血压脑出血颅内血肿患者行颅内血肿微创清除术前后血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平变化及临床疗效,探讨血清 MMP-9 水平变化与病情及预后的关系。**方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测高血压脑出血患者(手术组 74 例和保守组 45 例)血清 MMP-9 水平,并进行临床疗效对比分析。**结果** (1)高血压脑出血患者血清 MMP-9 水平明显高于健康对照组($P<0.01$);出血量小于 60 mL 组和生存组患者血清 MMP-9 水平均分别明显低于大于 60 mL 和死亡组($P<0.01$)。(2)高血压脑出血手术死亡组术后 1~7 d 血清 MMP-9 水平均明显高于健康对照组($P<0.01$);高血压脑出血生存组术后第 5 天内血清 MMP-9 水平均达正常。(3)手术组无效和死亡率明显降低($P<0.01$),有效率明显提高($P<0.01$);出血量小于 60 mL 组有效率明显高于出血量大于 60 mL 组($P<0.01$)。**结论** 颅内血肿微创清除术治疗高血压脑出血临床疗效明显优于内科保守治疗,检测高血压脑出血患者微创术前后血清 MMP-9 水平变化,可作为判断疾病严重程度、评价手术疗效和估计预后的重要参数。

【关键词】 高血压脑出血; 基质金属蛋白酶-9; 颅内血肿微创清除术

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.19.034 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)19-2464-02

高血压性脑出血是临床上的常见病,具有致死及致残率高的临床特征,死亡率高的原因之一是急剧形成的颅内血肿直接压迫周围的脑组织导致脑水肿甚至脑疝,是医学上亟待解决的难题^[1]。颅内血肿微创清除术是治疗高血压性脑出血颅内血肿的一种有效的方法,采用内科保守治疗高血压脑出血患者的死亡率可达 70%~80%,传统开颅手术死亡率、致残率极高^[2]。基质金属蛋白酶(MMPs)是一组同源的以无活性酶原形式分泌的锌依赖性蛋白酶,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是 MMPs 家族成员之一,主要由中性粒细胞、T 淋巴细胞、血管内皮细胞及胶质细胞等细胞分泌,其降解的底物主要包括明胶、弹性蛋白、IV~V 型胶原蛋白及连接蛋白等^[3]。MMP-9 经酶切断 N 末端而被激活,主要参与细胞外基质的降解,参与多种病理生理过程(如动脉粥样硬化、脑血管病、炎症反应及恶性肿瘤浸润等)。MMP-9 参与高血压性脑出血的病理生理发展过程^[4],高血压性脑出血可诱导内源性的 MMP-9 在脑组织中表达,促进血管源性脑水肿的形成,在血脑屏障破坏中有 MMP-9 的形成和参与^[5-6]。为了观察高血压脑出血患者行颅内血肿微创清除术前后血清 MMP-9 水平变化及临床疗效,探讨血清 MMP-9 水平与病情及预后的关系,作者采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测了高血压脑出血患者(手术组 74 例和保守组 45 例)血清 MMP-9 水平,并进行临床疗效对比分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2009 年 1 月至 2012 年 2 月在沾化县富源街道卫生院和沾化县人民医院住院治疗的高血压脑出血患者 119 例,按治疗方法的不同分为颅内血肿微创清除术组(手术组)74 例和内科保守治疗组(保守组)45 例。所有患者均有高血压史,均符合 1995 年全国第 4 届脑血管病会议脑出血的诊断标准^[7],并经头部 CT 扫描确诊。两组患者年龄、性别、入院时血压、出血量(多田公式: $\pi/6 \times \text{长轴} \times \text{短轴} \times \text{层面}$)、出血部位及意识障碍程度相比差异无统计学意义($P>0.05$),两组具有可比性。手术组据出血量分为: >60 mL 组(30 例)、 <60 mL 组(44 例);据预后情况分为生存组(58 例)和死亡组(16 例)。健康对照组 30 例,其中男 19 例、女 11 例,年龄(60.5 士

10.3)岁,均为本院门诊同期体检正常者。手术组应血压控制在 180/100 mm Hg 以下,无严重糖尿病及心、肺、肾等脏器疾病。

1.2 治疗和临床疗效评价方法 手术组和保守组均给予降颅内压、控制血压、防治各种并发症等常规内科治疗。手术组均在住院 6~24 h 行颅内血肿微创清除术治疗,采用头颅 CT 下定位法,应用北京万特福医疗器械有限责任公司生产的 YL-1 型一次性颅内血肿穿刺针。采用 ADL 分级法评定临床疗效^[7],临床有效包括 I 级、II 级及 III 级,IV 级为无效,治疗 3 个月后进行临床疗效评价。

1.3 检测方法 高血压脑出血患者采血时间:治疗前(0 d,保守组住院 24 h 内、手术组住院 6~24 h 内),手术组术后 1、3、5 d 及 7 d,每次采静脉血 3 mL,室温放置 30~60 min 后 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清放入 2 mL Eppendor 管中,置 -20 ℃低温冷冻备用。采用 ELISA 法定量检测血清 MMP-9。试剂盒由美国 ADL 公司提供。操作方法严格按说明书进行,经孵育、洗板、酶标、再洗板、显色、酶标仪测定等步骤得出结果。酶标仪为芬兰产 Multiskan MK3 酶标仪、Wellwash 4 MK2 洗板机。

1.4 统计学分析 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间或组内显著性比较采用均数资料 t 检验或方差分析,率的显著性比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 作为检测标准,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压脑出血患者血清 MMP-9 水平变化

2.1.1 高血压脑出血患者治疗前血清 MMP-9 水平比较 见表 1。表 1 显示:高血压脑出血患者血清 MMP-9 水平明显高于健康对照组($P<0.01$)。手术组与保守组比较,血清 MMP-9 水平差异无统计学意义($P>0.05$),手术组和保守组分别与健康对照组比较,血清 MMP-9 水平分别有明显性差异($P<0.01$)。 <60 mL 和生存组患者血清 MMP-9 水平分别明显低于大于 60 mL 和死亡组($P<0.01$)。提示:血清 MMP-9 升高水平与高血压脑出血患者脑损伤严重程度有关。

2.1.2 手术组患者血清 MMP-9 水平动态变化 见表 2。表

2 显示:高血压脑出血手术死亡组术后 1~7 d 血清 MMP-9 水平均明显高于健康对照组($P<0.01$);高血压脑出血生存组术后第 5 天后血清 MMP-9 水平达正常。

表 1 高血压脑出血患者治疗前血清 MMP-9 检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-9(ng/mL)
手术组	74	58.62±17.81 ^{△▲}
<60 mL	44	50.47±16.83
>60 mL	30	70.58±20.06 [△]
生存组	58	52.95±18.26
死亡组	16	79.19±17.11 [△]
保守组	45	57.92±18.43 [△]
健康对照组	30	19.52±6.71

注:与健康对照组、<60 mL 组、生存组比较,△ $P<0.01$;与保守组比较,▲ $P>0.05$ 。

2.2 高血压脑出血患者行颅内血肿微创清除术的临床观察
见表 3。表 3 显示:手术组无效和死亡率明显降低($P<0.01$),有效率明显提高($P<0.01$);出血量小于 60 mL 组有效率明显高于出血量大于 60 mL 组($P<0.01$)。

表 2 手术组患者血清 MMP-9 检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-9(ng/mL)
手术死亡组		
手术前	16	79.19±17.11 [△]
术后 1 d	14	82.63±24.75 [△]
术后 3 d	10	77.92±16.84 [△]
术后 5 d	8	78.49±19.52 [△]
术后 7 d	5	75.38±12.78 [△]
手术生存组		
手术前	58	52.95±18.26 [△]
术后 1 d	58	41.83±12.37 [△]
术后 5 d	58	23.07±7.92 [*]
术后 7 d	58	21.68±9.07 [*]
健康对照组	30	19.52±6.71

注:与健康对照组比较,△ $P<0.01$; * $P>0.05$ 。

表 3 治疗后两组死亡及 ADL 分级结果[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	有效(I 级、II 级、III 级)	无效(IV 级)	死亡
手术组	74	45(63.4) [*]	13(17.6) [*]	16(21.6) [*]
<60 mL 组	44	37(82.2) [*]	2(4.5) [*]	5(11.4) [*]
>60 mL 组	30	10(33.3)	9(30.0)	11(36.7)
保守组	45	8(17.8)	16(35.6)	21(46.7)

注:与保守组、>60 mL 组比较, * $P<0.01$ 。

3 讨 论

高血压性脑出血急性期血肿直接压迫周围脑组织及小血管,导致局部血液流量降低,脑组织细胞缺血缺氧,激活 MMPs 系统,导致 MMP-9 表达上调,MMP-9 浓度升高,高浓度的 MMP-9 可破坏血脑屏障,促进血管源性脑水肿的形成及血肿的扩大^[8-9],导致循环血液中 MMP-9 水平升高。本文发现,急性高血压脑出血患者组血清 MMP-9 水平明显高于健康对照组,证实上述观点。高血压性脑出血急性期患者血清 MMP-9 水平有着不同程度的升高,脑损伤程度越重,MMP-9 水平就越高,血清 MMP-9 水平与患者的病情有关,血清 MMP-9 检测可作为评估脑损伤及其严重程度的血清学标记

物^[9]。大多数患者在伤后 1 d 内血清 MMP-9 达最高水平,可能反映了脑组织的破坏程度。损伤程度不同,血清 MMP-9 连续测定结果也有差异,研究其变化规律有一定的临床价值。在高血压脑出血手术组存活患者中,随着时间的推移,血清 MMP-9 水平逐渐降低,约 5 d 内至正常水平,临床症状好转,与临床恢复快慢基本一致。通过动态观察血清 MMP-9 水平变化有助于了解患者的恢复情况。死亡患者血清 MMP-9 水平持续在高的异常水平。高血压脑出血后血清 MMP-9 维持较高的水平或呈进行性增高,提示患者脑损伤严重,多提示预后不良。出血早期血清 MMP-9 水平越低其神经功能恢复越好,临床预后越好。本研究中颅内血肿微创清除术组死亡率(21.6%)明显低于内科保守治疗组(46.7%),颅内血肿微创清除术组总有效率(63.4%)明显高于内科保守治疗组(17.8%),Ⅳ级患者明显降低,Ⅰ级、Ⅱ级及Ⅲ级患者明显增多。颅内血肿微创清除术治疗高血压脑出血临床疗效明显优于内科保守治疗,是治疗高血压脑出血切实可行的手术方法。

综上所述,颅内血肿微创清除术治疗高血压脑出血临床疗效明显优于内科保守治疗,检测高血压脑出血患者微创术前后血清 MMP-9 水平变化,可作为判断疾病严重程度、评价手术疗效和估计预后的重要参数。

参考文献

[1] Sturgeon JD,Folsom AR. Trends in hospitalization rate, hospital case fatality,and mortality rate of stroke by subtype in Minneapolis-St. Paul,1980-2002[J]. Neuroepidemiology,2007,28(1):39-45.

[2] 齐春生,侯新华,王希水,等. 超早期微创术治疗高血压脑出血 30 例临床分析[J]. 中国医师杂志,2005,7(8):1079-1080.

[3] Grossetete M,Rosenberg GA. Matrix metalloproteinase inhibition facilitates cell death in intracerebral hemorrhage in mouse[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2008,28(4):752-763.

[4] Leira R,DOvalos A,SilvaY,et al. Predictors and associated factors of early neurological deterioration in intracerebral hemorrhage[J]. Neurology,2004,63(3):461-467.

[5] Xue M,Yong VW. Matrix metalloproteinases in intracerebral hemorrhage[J]. Neurol Res,2008,30(8):775-782.

[6] 王维志. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:142-148.

[7] 全国第 5 届脑血管病学术会议纪要. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中国神经科杂志,2000,33(4):252-254.

[8] Hua Y,Wu J,Keep R F,et al. Tumor necrosis factor-alpha increases in the brain after intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation[J]. Neurosurgery,2006,58(3):542-550.

[9] 包福详,沙龙贵,黄焕斌. 高血压性脑出血患者血清 MMP-9 的水平及临床意义[J]. 中华全科医学,2010,8(4):446-447.