

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.021

HICH 患者血清凝血酶、MMP-9 水平与脑水肿及神经功能缺损的关系

郑 岩

郑州市骨科医院,河南郑州 450001

摘 要:目的 探讨高血压脑出血(HICH)患者血清凝血酶、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平与患者脑水肿程度、神经功能缺损程度的关系。方法 选取该院收治的 90 例 HICH 患者作为 HICH 组,45 例体检志愿者作为对照组,所有 HICH 患者均接受血肿清除术,术后接受血肿腔引流及相关支持治疗措施;检测 HICH 患者起病后第 1、3、7 天血清凝血酶、MMP-9 水平并与对照组进行对比;检测 HICH 组患者第 1、3、7 天脑水肿比值及评估患者的神经功能缺损评分(NIHSS)。结果 HICH 组患者血清凝血酶、MMP-9 在起病后第 1、3、7 天均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HICH 组患者脑水肿比值、NIHSS 评分在起病后第 3 天达到峰值后呈逐渐降低的趋势($P<0.05$);多元线性回归模型结果显示 NIHSS 评分与 HICH 患者的年龄、收缩压、脑出血量、凝血酶及 MMP-9 水平呈正相关($b=0.381, 0.411, 0.550, 0.641, 0.495, P<0.05$);脑水肿比值与 HICH 患者的脑出血量、凝血酶及 MMP-9 水平呈正相关($b=0.801, 0.772, 0.581, P<0.05$)。结论 HICH 患者血清凝血酶、MMP-9 水平升高,并且与脑水肿及神经功能缺损关系密切。

关键词:高血压脑出血; 凝血酶; 基质金属蛋白酶 9; 脑水肿程度; 神经功能缺损程度

中图法分类号:R544.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)01-0080-04

Relationship between serum thrombin, MMP-9 levels and brain edema and neurological deficit in patients with HICH

ZHENG Yan

Zhengzhou Orthopedic Hospital, Zhengzhou, Henan 450001, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum thrombin, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) levels and brain edema and neurological deficit. **Methods** A total of 90 HICH patients admitted to the hospital were selected as the HICH group and 45 physical examination volunteers as the control group. All patients with HICH underwent hematoma evacuation, hematoma drainage and related supportive treatments were performed after surgery; The levels of serum thrombin and MMP-9 on the 1st, 3rd and 7th day of the HICH group were detected and compared with the control group. The 1st, 3rd and 7th day brain edema ratios of the HICH group and the neurological deficit score (NIHSS) were evaluated. **Results** Serum thrombin and MMP-9 levels in the HICH group were higher than that in the control group on the 1st, 3rd, and 7th day after onset, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The cerebral edema ratio and NIHSS score in the HICH group peaked on the 3rd day after onset, and then gradually decreased ($P<0.05$). The results of the multiple linear regression model showed that the NIHSS score was positively correlated with the age, systolic blood pressure, cerebral hemorrhage, thrombin and MMP-9 levels in HICH patients ($b=0.381, 0.411, 0.550, 0.641, 0.495, P<0.05$). The brain edema ratio was correlated with cerebral hemorrhage, thrombin and MMP-9 levels ($b=0.801, 0.772, 0.581, P<0.05$). **Conclusion** Serum thrombin and MMP-9 levels increase in HICH patients, and are closely related to brain edema and neurological deficits.

Key words: hypertensive cerebral hemorrhage; thrombin; matrix metalloproteinase-9; degree of brain edema; degree of neurological deficit

高血压脑出血(HICH)是神经内科的常见病,其发病凶猛,临床上具有较高病死率^[1]。高血压介导的大脑出血可导致占据空间效应和血肿,也是 HICH 导致脑损伤的原因之一^[2]。继发性脑损伤的病理过程包括血肿周围脑水肿和神经元死亡。作为脑血肿液的成分,凝血酶因其作用而备受关注,有研究表明凝血酶可导致神经毒性,这也是脑出血后产生继发性脑损伤的重要因素^[3]。低水平的凝血酶可保护脑组织免受炎症细胞的侵害,减少神经细胞的死亡。有研究表明,脑血肿液中凝血酶可作为衡量脑出血严重程度的标志物^[4],但是,关于血清凝血酶水平和 HICH 并发脑出血和神经损伤的发生之间的关系的研究较少。神经元的快速丧失也是脑出血的主要病理结果,基质金属蛋白酶 9(MMP-9)与脑出血后出现的脑水肿及神经元损伤密切相关,并参与脑损伤的过程^[5-6]。但血清 MMP-9 是否也参与 HICH 患者脑水肿、神经损伤过程,目前研究较少。本研究将本院收治的 HICH 患者作为观察对象,对其实施血肿清除术,术后给予血肿腔引流及相关治疗,检测 HICH 患者起病后第 1、3、7 天的血清凝血酶、MMP-9 水平、脑水肿比值及对其作神经功能缺损评分(NIHSS),旨在揭示 HICH 患者血清凝血酶、MMP-9 水平与其脑水肿、神经功能缺损发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月至 2018 年 6 月本院收治的 90 例 HICH 患者作为 HICH 组、45 例体检志愿者作为对照组。HICH 组年龄 49~75 岁,平均(64.3±8.0)岁,男 49 例、女 41 例,体质量指数(BMI)为(23.6±1.8) kg/m²;HICH 组入院时收缩压为(158.3±7.0) mm Hg、舒张压(94.1±5.2) mm Hg;采用多田公式得出入院时脑出血量(35.9±7.2) mL;吸烟 28 例,合并糖尿病 22 例,血脂异常 40 例。对照组年龄 50~75 岁,平均(65.0±7.5)岁,男 22 例、女 23 例,对照组收缩压(157.0±7.5) mm Hg、舒张压(93.0±4.6) mm Hg;BMI 为(23.4±2.0) kg/m²;吸烟 15 例,合并糖尿病 10 例,血脂异常 20 例。HICH 组和对照组上述资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。诊断及入选标准:(1)HICH 患者的诊断标准参考 1996 年全国第四届脑血管病学术会议的诊断标准;(2)出现脑出血病情后患者在 24 h 内入院;(3)幕上脑实质出血未破入脑室;(4)无抗凝药物应用史;(5)所有患者均采取保守治疗措施;(6)本研究获得患者家属知情同意。排除标准:(1)具有脑外伤病史;(2)脑部肿瘤、恶性肿瘤;(3)甲状腺功能障碍;(4)肝肾功能障碍、凝血系统疾病;(5)合并其他重大疾病。

1.2 指标检测方法 血肿清除术:对患者头颅进行

CT 扫描,根据血肿的大小和位置,在全身麻醉下以血肿为中心,并在距颅骨最近的位置钻出颅骨,在针芯的引导下,将硅胶引流管缓慢放入血肿腔中,建立引流软通道,除去血肿量的 40%~60%,设置外部引流,将切口缝合,注射尿激酶(30 000~50 000 U),每 12 小时 1 次,并关闭引流管 2~3 h 以排出残留血。

分别在起病后第 1、3、7 天抽取空腹静脉血 4 mL 注入抗凝管内,在 4 ℃下离心(3 000 r/min)15 min,分离留取上清液即得血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MMP-9 水平,试剂盒均购自武汉博士德公司,严格按试剂盒说明书操作。同样采集受试者空腹静脉血液,采用凝血酶测定试剂盒(中美科技),测定患者血液凝血酶水平。

1.3 NIHSS 评分标准 使用美国国立卫生研究院 NIHSS 测量神经功能缺损评分^[7]。NIHSS 包含 6 个方面,总分越高,神经功能越差。

1.4 脑水肿比值测量 选择 CT 成像中最大的血肿切片区域的图像,然后观察血肿切片的数量。血肿体积值=最大切片长度(cm)×宽度(cm)×切片数(cm)/2。水肿体积值=面积最大切片长度(cm)×宽度(cm)×切片数(cm)/2;脑水肿比值=水肿体积值/血肿体积值^[8]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,年龄、脑水肿比值、NIHSS 评分、血清凝血酶、MMP-9 水平等计量指标以 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述,行 t 检验或重复测量的方差分析法;性别构成采用 χ^2 检验;脑水肿比值、NIHSS 评分与血清凝血酶、MMP-9 水平的相关性采用多元线性回归分析法, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HICH 组和对照组血清凝血酶水平比较 HICH 组患者血清凝血酶在起病后第 1、3、7 天均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HICH 组和对照组血清凝血酶水平比较
($\bar{x}\pm s$, IU/mL)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
HICH 组	90	4.08±1.07	5.26±1.24	4.39±0.82
对照组	45	3.30±0.68	3.30±0.68	3.30±0.68

2.2 HICH 组和对照组 MMP-9 水平比较 HICH 组患者血清 MMP-9 水平在起病后第 1、3、7 天均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 HICH 组患者脑水肿比值、NIHSS 评分变化 HICH 组患者的脑水肿比值、NIHSS 评分在起病后第 3 天达到峰值后呈逐渐降低趋势($P<0.05$)。见表 3。

2.4 影响 NIHSS 评分的多因素分析 以起病后第 3

天的 NIHSS 评分作为因变量,以患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、脑出血量、吸烟、合并糖尿病、血脂异常、血清凝血酶、MMP-9 水平作为自变量建立多元线性回归模型,结果显示:NIHSS 评分与 HICH 患者的年龄、收缩压、脑出血量、凝血酶及 MMP-9 水平呈正相关($b = 0.381、0.411、0.550、0.641、0.495, P < 0.05$),见表 4。

表 2 HICH 组和对照组的血清 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)				
组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
HICH 组	90	175.10±55.04	244.16±72.94	221.54±58.03
对照组	45	65.94±18.20	65.94±18.20	65.94±18.20

表 3 HICH 组患者脑水肿比值、NIHSS 评分变化($\bar{x} \pm s$)			
指标	第 1 天	第 3 天	第 7 天
脑水肿比值	0.42±0.08	0.68±0.15	0.55±0.10
NIHSS 评分(分)	15.20±3.20	17.80±4.10	11.70±3.00

表 4 NIHSS 评分与各自变量的多元回归模型				
因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄	0.381	0.244	2.438	0.030
收缩压	0.411	0.271	2.300	0.034
脑出血量	0.550	0.329	2.795	0.018
凝血酶	0.641	0.401	2.555	0.026
MMP-9	0.495	0.342	2.095	0.046
常数项	1.019	0.617	2.728	0.021

2.5 影响脑水肿程度的多因素分析 以起病后第 3 天的脑水肿比值作为因变量,以患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、脑出血量、吸烟、合并糖尿病、血脂异常、血清凝血酶、MMP-9 水平作为自变量建立多元线性回归模型,结果显示:脑水肿比值与 HICH 患者的脑出血量、凝血酶及 MMP-9 水平呈正相关($b = 0.801、0.772、0.581, P < 0.05$)。见表 5。

表 5 脑水肿比值与各自变量的多元回归模型				
因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
脑出血量	0.801	0.533	2.258	0.038
凝血酶	0.772	0.381	4.106	0.000
MMP-9	0.581	0.397	2.142	0.042
常数项	1.328	0.772	2.959	0.007

3 讨 论

有关 HICH 后发生神经功能受损的原因尚未完全明确,然而,很多报道指出,凝血酶水平升高是其中的一大原因,并且已被大多数医学专家所认可^[9]。最

近,大量研究表明^[10-11],MMP-9 在脑出血后对神经的损伤作用也很显著,MMP-9 主要发挥炎症介质作用,不管是在持续性或是短暂性脑出血中,还是在局部脑出血或全脑出血中,释放到细胞外液中的 MMP-9 水平显著增加。且脑出血的维持时间越长或病情越严重, MMP-9 的峰值水平越高,神经损伤越严重。

本研究结果表明,HICH 组患者起病后第 1、3、7 天的血清凝血酶水平、MMP-9 水平均显著高于对照组。HICH 组脑出血后第 3 天血清凝血酶和 MMP-9 水平最高,脑水肿比值和 NIHSS 评分也达到最大值。脑水肿比值与 HICH 患者的脑出血量、凝血酶及 MMP-9 水平呈正相关($P < 0.05$)。提示血清凝血酶和 MMP-9 参与了脑水肿和神经损伤的发生发展,此外还可能通过一系列反应引发脑出血。有研究报道,脑出血后凝血酶水平增高,由于它具有神经毒性,将加速脑出血后脑水肿的形成,对神经功能也起到损伤作用^[12]。MMP-9 缺乏也可能影响血液凝固和血压促进出血和大脑伤害,据研究报道^[13],激活多种基质金属蛋白酶组织因子途径抑制剂,可改变机体正常凝血过程。在脑血肿的患者中,大部分脑血肿周围会发生脑水肿,促成恶性循环,其机制可能是脑血肿占据正常组织位置,一些毒性成分的离子、自由基的大量释放,影响机体正常生理过程,可能会导致脑血管痉挛、堵塞,脑供血障碍等。

MMP-9 可参与白细胞渗入的过程,减少中性粒细胞渗透进脑出血损伤部位,MMP-9 水平降低可使中性粒细胞产生的毒素增多,间接产生神经毒性作用,除了神经元死亡、炎症及沉积血液的毒性,还可以改变血流动力学和生理血凝过程。在脑出血中凝血酶作为急性神经毒性介质,是凝血级联反应过程中的关键酶^[14]。脑出血血液凝固过程中会产生大量的凝血酶,“富余”的凝血酶会渗透到血肿周围脑组织中,导致神经毒性,对正常神经功能产生影响。在 3 d 后 MMP-9、凝血酶水平逐渐下降,减轻血肿的占位效应及对神经功能的损伤,因此,HICH 组患者脑水肿程度和神经功能缺损程度在 3 d 后有所减轻。凝血酶和 MMP-9 可能会相互作用,HICH 患者血肿处存在凝血酶的表达,并通过其神经毒性等作用影响脑水肿的形成,为临床上凝血酶抑制剂的试验和使用提供理论依据。

多元线性回归模型结果显示,NIHSS 评分与 HICH 患者的年龄、收缩压、脑出血量、凝血酶及 MMP-9 水平呈正相关($P < 0.05$)。脑出血后凝血酶水平增高,凝血酶具有一定的神经毒性。有研究证明了凝血酶与 HICH 后脑水肿的形成过程存在密切关联,患者年龄、收缩压较高在一定程度上加剧了脑出

血的程度^[15]。本研究不仅分析了凝血酶与脑血肿的关系,还对其与神经功能损伤的关系进行了探究。并将 HICH 与 MMP-9 的关系纳入了研究范围内,更加深入地探讨了 HICH 患者发病后脑水肿及神经功能损伤发生的机制,为指导临床治疗,为临床应用凝血酶和基质金属蛋白酶抑制剂降低 HICH 患者脑水肿及神经功能损伤及病死率提供新的治疗途径。虽然本研究取得了理想的结果,但也存在不足之处,本研究收集的样本量较少,随访时间较短,在接下来的研究中应增大样本量并对患者的长期预后进行分析,使研究结果更加权威。

综上所述,HICH 患者血清凝血酶、MMP-9 水平升高,这两种指标与脑水肿发生及神经功能缺损程度存在关联。

参考文献

- [1] 黄志刚,魏剑波,李密. 高血压脑出血手术治疗中血肿清除加去骨瓣减压术的效果[J]. 中国地方病防治杂志, 2017,32(8):858-859.
- [2] GATHIER C S,BERGH W M,JAGT M,et al. Induced hypertension for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage:a randomized clinical trial [J]. Stroke,2018,49(1):76-83.
- [3] CHOI H J,KIM N E,KIM J,et al. Dabigatran reduces endothelial permeability through inhibition of thrombin-induced cytoskeleton reorganization [J]. Thromb Res, 2018,4(18):324-329.
- [4] 孟宪军. 颅内血肿微创清除术治疗老年脑出血的疗效观察及血肿液中凝血酶含量对其预后的影响[J]. 血栓与止血学,2018,24(5):833-835.
- [5] SINGH S,HOUNG A K,REED G L. Matrix metalloproteinase-9 mediates the deleterious effects of α 2-antiplasmin on blood brain barrier breakdown and ischemic brain injury in experimental stroke. [J]. Neuroscience, 2018, 376(1):40-47.
- [6] 朱辉,周树生. 急性重症颅脑损伤患者血清 NSE、MMP-9 水平及与脑部神经功能恢复的关系[J]. 中国老年学杂志,2017,37(13):3226-3227.

- [7] MACKEY J,BLATSIORIS A D,MOSER E A S,et al. Prophylactic anticonvulsants in intracerebral hemorrhage [J]. Neurocrit Care,2017,27(2):220-228.
- [8] LUCIA R,SANTOSH B M,SAMAN N,et al. Influence of bleeding pattern on ischemic lesions after spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage[J]. Neurocrit Care,2018,29(2):180-188.
- [9] BURCHELL S R,TANG J,ZHANG J H. Hematoma expansion following intracerebral hemorrhage: mechanisms targeting the coagulation cascade and platelet activation [J]. Curr Drug Targets,2017,18(12):1329-1344.
- [10] SAEKHU M,SASTROASMORO S,MAHYUDDIN H, et al. MMP-9,brain edema,and length of hospital stay of patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage after hematoma evacuation along with the administration of tigecycline[J]. Med J Indonesia, 2017, 25(4):221-227.
- [11] RITZEL R M,LAI Y J,CRAPSER J D,et al. Aging alters the immunological response to ischemic stroke[J]. Acta Neuropathologica,2018,136(1):89-110.
- [12] INAMASU J,NAKAE S,ADACHI K,et al. Angiotensin II receptor blockers following intravenous nicardipine administration to lower blood pressure in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage: a prospective randomized study[J]. Blood Press Monit, 2017, 22(1): 34-39.
- [13] YANG Z Y,FAN R,SUN P,et al. Rhubarb attenuates cerebral edema via inhibition of the extracellular signal-regulated kinase pathway following traumatic brain injury in rats[J]. Pharmacogn Mag,2018,14(53):134-139.
- [14] LUO M L,WEI A Q,XIANG L Q,et al. Abnormal fibrinogen with an A α 16Arg $\rightarrow$ Cys substitution is associated with multiple cerebral infarctions [J]. J Thromb Thrombolysis,2018,46(3):409-419.
- [15] HERSH E H,GOLOGORSKY Y,CHARTRAIN A G,et al. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2018,18(6):34-36.

(收稿日期:2021-05-21 修回日期:2021-11-02)