

- 管病学进展 2011 32(2) 212–216.
- 14 唐晓芳 何晨 袁晋青.冠心病合并糖尿病患者抗血小板药物治疗 J .心血管病学进展 2013 34(5) 613–616.
- 15 ISIS-4 Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group.ISIS-4:A randomised factorial trial assessing early oral captopril oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction J .Lancet 1995 345(891) :669–685.
- 16 ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction:Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials J .Circulation 1998 97:2202–2212.
- 17 Dagenais GR Pogue J Fox K et al .Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: A combined analysis of three trials J .Lancet 2006 368(9535) :581–588.
- 18 中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会.血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识 J .中华心血管病杂志 2007 35(2) :97–106.
- 19 Yusuf S Pfeffer MA Swedberg K et al .Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction:The CHARM – Preserved Trial J .Lancet 2003 362(9386) :777–781.
- 20 Pfeffer MA McMurray JJV Velazquez EJ et al .Valsartan captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure left ventricular dysfunction or both J .N Engl J Med 2003 349(20) :1893–1906.
- 21 许文君 张文申 张建玲.受体阻滞剂在心血管疾病中的治疗进展 J .医药产业资讯 2006 3(7) :34–35.
- 22 胡大一.有充分证据的冠心病二级预防药物临床应用不足 J .中华心血管病杂志 2011 39(12) :1150.

收稿日期 2014-08-08

本文编辑 郭怀印

基质金属蛋白酶-9与进展性脑卒中相关性研究进展

兰希福¹,吴红玉¹,张法伟²,赵曼丽¹,王泽颖¹

摘要:近年来,研究发现基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与进展性脑卒中(SIP)有密切的联系,对MMP-9进行研究有可能为防治SIP找到一条切实可行的临床新方法。

关键词:进展性脑卒中;基质金属蛋白酶-9;作用机制

中图分类号:

文献标识码: doi: /

- 文章编号: - () - -

进展性脑卒中 stroke in progression SIP 是脑血栓形成中的一个亚型 发病率为 25%~37% 发病后神经功能缺损症状 48 h 内逐渐进展 并呈阶梯式加重 发病机制十分复杂 疗效欠佳 是目前临床研究的热点 基质金属蛋白酶-9 matrix metalloproteinase-9 MMP-9 属于基质金属蛋白酶中明胶酶的一种 研究发现 MMP-9 已被认为是缺血性脑卒中急性期的标志物之一¹ 现就 MMP-9 结构以及与 SIP 关系的研究进展综述如下

1 MMP-9 的结构及生理功能

1.1 基质金属蛋白酶家族 基质金属蛋白酶 MMPs 是一组含 Zn²⁺ 的 Ca²⁺ 依赖的蛋白质水解内肽酶家族 能够降解细胞外基质 extracellular matrix ECM 的绝大部分 完成其他 MMPs 前体 pro-MMPs 和许多生物活性分子的处理² MMPs 能够维持组织结构 并且在 ECM 降解和更新 修复损伤 血管再生 肿

瘤生长发生 炎症等一系列过程中发挥非常重要的作用

在生理条件下的 MMPs 在体内呈低表达或不表达⁴ 脑损伤及灌注不足有时可以诱导 MMPs 表达 SIP 病人 MMPs 水平可以明显提高 通过细胞外基质的降解 增加血管的通透性 促使血管源性水肿 同时血脑屏障的破坏 诱发并且释放更多的细胞因子 脑组织的缺氧性不断加重⁵

1.2 基质金属蛋白酶-9 的结构与活性调节 血管内皮细胞 星形胶质细胞 海马神经元和小胶质细胞等分泌 MMP-9 MMP-9 活性调节的重要基团是半胱氨酸 MMP-9 的激活 主要是通过半胱氨酸与锌结合 防止锌与活性中心的结合 酶原状态的维护 此外 MMP-9 体内拥有很多内源性的抑制物 tissue inhibitors to the metalloproteinases TIMPs 通过 MMP-9 与 TIMP 形成复合物 抑制 MMP-9 功能⁶

2 MMP-9 与 SIP 关系

2.1 MMP-9 参与 SIP 机制 SIP 发生神经细胞凋亡 活化的 MMP-3 被释放 缺血 24 h~48 h 内 自由基的产生 血纤维蛋白溶酶 蛋白酶 细胞因子的激活 MMP-9 被激活 不断使基底膜的基质蛋白降解 破坏血管完整性 造成蛋白质 电解质外流 血脑屏障被损

基金项目 山东省中医药科技发展计划重点项目 No.2009-208

作者单位 1.山东省潍坊市中医院 山东潍坊 261000 2.潍坊医学院 山东潍坊 261000

通讯作者 王泽颖 E-mail doctorlanxifu@163.com

伤后，并增多细胞间隙内水分，最终形成血管源性脑水肿，并造成缺血再灌注损伤⁷

MMP-9作为非常重要的炎性因子生物标记物与SIP密切相关，在动脉粥样硬化斑块发生、发展过程中起到重要作用。Loftus等⁸研究发现MMP-9表达水平与动脉粥样硬化的微栓子检出阳性率存在明显相关性。MMP-9水平增高，斑块不稳定脱落形成栓子的几率增多，是SIP危险因素之一，提示在通过炎性反应机制参与动脉粥样硬化斑块形成的MMP-9可能与斑块的不稳定性密切关联。

2.2 MMP-9对SIP的影响 MMP-9的产生与SIP关系密切，参与细胞外基质的重塑，细胞外信号传递的调节，并且参与局部的炎症反应。动脉粥样硬化的形成及斑块的破裂等病理过程，在动物实验研究中Lu等⁹研究发现成年恒河猴的MMP-9表达在缺血后7d~15d明显增加，特别是在海马齿状回及内皮细胞中表达增高，表明MMP-9参与在脑缺血后神经发生缺血后血管壁MMP-9表达增加，中性粒细胞浸润增加，严重破坏脑部血管屏障，梗死面积不断扩大^{10~12}。

在临床研究方面也有类似发现。Horstmann等¹³对30例大面积脑梗死进行研究发现MMP-9与MMP-2与脑水肿中线结构移位存在明显相关性。一项大规模研究¹包括大样本3289例SIP病人和808例作为对照的结果表明MMP-9是SIP敏感的指标。MMP-9水平明显升高，通过研究发现MMP-9及卒中严重性、梗死体积和神经功能缺损严重性密切相关。Grahama等¹⁴在纳入126例SIP病人的分析中证实MMP-9 mRNA是SIP不良预后以及死亡的重要指标。MMP-9 mRNA调控释放中性粒细胞，破坏血管屏障，并水解微血管基膜蛋白，因此与神经功能损伤密切相关。临幊上通过对SIP病人MMP-9的检测，及时发现病情可能的进展倾向，以便及早预防和治疗。

病变早期MMP-9升高与SIP超早期使用组织型纤溶酶原激活剂治疗有关。MMP-9的水平可以被组织型纤溶酶原激活剂tPA激活，并且与神经功能缺程度正相关，可以预测溶栓治疗后的风险¹⁵。MMP-9可能是溶栓后出血转化的调节剂。MMP-9抑制剂能够增加卒中早期溶栓治疗的安全性。

Kurzepa等¹⁶研究发现tau蛋白只存在于大约40%卒中病人中，而MMP-9是tau蛋白升高潜在的诱因。tau蛋白的升高出现在MMP-9引起血脑屏障破坏之后，但是MMP-9并不是tau蛋白升高的唯一原因，考虑与MMP-9介导的免疫炎症反应有关。在SIP影像学方面Ulrich等¹⁷观察21例SIP病人磁共振灌注成像梗死面积与MMP-9水平的关系。MMP-9 RNA水平与脑缺损程度呈正相关，因此推断MMP-9抑制剂在SIP治疗可能起到一个非常好的补充作用。

2.3 MMP-9抑制剂 MMPI MMP-9抑制剂国外

文献主要是关于四环素的报道。四环素是广谱性MMPs抑制剂的代表，它可以改善SIP病人神经缺损程度¹⁸。研究表明二甲胺四环素治疗SIP MMP-9水平持续下降，尤其在24 h之后，与没有四环素治疗的病人比较MMP-9水平显著降低。四环素可能对减少溶栓后出血风险以及临床预后的提高有积极的意义¹⁹。然而四环素衍生物存在严重的不良反应，且四环素衍生物还具有低特异性和高毒性²⁰，限制了在临床的使用。

国外研究显示褪黑素是超氧化物歧化酶的一种，清除氧自由基，降低缺血引起的血脑屏障损伤，血管性水肿。褪黑素抑制SIP病人MMP-9活性，减轻脑损伤²¹。另外在传统中医中药中，研究发现芳香开窍类药物黄芩提取物抑制缺血侧脑组织MMP-9的活性，保护受损的神经元^{22~23}。国内学者²⁴研究证明白藜芦醇可以使小鼠局灶性脑缺血MMP-9的活性明显升高，可以抑制MMP-9的活性，同时缺血灶明显减小。

4 小结

MMP-9作为SIP的一个独立危险因素，发病过程十分复杂，越来越引起人们的重视，因此有必要对其发病机制及其防治进行更深一步的研究，继续对MMP-9进行研究有可能为防治SIP找到一条切实可行的临床治疗方法。

参考文献：

- Ramos - Fernandez M Bellolio MF Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *J. J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20(1): 47-54.
- Adibhatla RM Hatcher JF. Tissue plasminogen activator tPA and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke. Therapeutic strategies. *J. CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7(3): 243-253.
- Visse R Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *J. Circ Res* 2003; 92: 827-839.
- Wagner S Nagel S Kluge B et al. Topographically graded postischemic presence of metalloproteinases is inhibited by hypothermia. *J. Brain Res* 2003; 984: 63-75.
- Brouns R Wauters A De Surgeloos D et al. Biochemical markers for blood-brain barrier dysfunction in acute ischemic stroke correlate with evolution and outcome. *J. Eur Neurol* 2011; 65(1): 23-31.
- Barr TL Latour LL Lee KY et al. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9. *J. Stroke* 2010; 41(e123-e128).
- Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *J. Neuron* 2008; 57: 178-201.
- Loftus IM Naylor AR Goodall S et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: A potential role in acute plaque disruption. *J. Stroke* 2010; 31(1): 40-47.
- Lu L Tonchev AB Kaplamadzhiev DB et al. Expression of matrix metalloproteinases in the neurogenic niche of the adult monkey hippocampus after ischemia. *J. Hippocampus* 2008; 18(10): 1074-1084.
- Kumari R Willing LB Patel SD et al. Increased cerebral matrix metalloproteinase-9 activity is associated with compromised re-

- covery in the diabetic db/db mouse following a stroke J Neuropathol Exp Neurol 2011; 70(5): 1029–1040.
- 11 Wang G, Guo Q, Hossain M, et al. Bone marrow-derived cells are the major source of MMP-9 contributing to blood-brain barrier dysfunction and infarct formation after ischemic stroke in mice. J Brain Res 2009; 1294: 183–192.
- 12 Vikman P, Ansar S, Henriksson M, et al. Cerebral ischemia induces transcription of inflammatory and extracellular-matrix-related genes in rat cerebral arteries. J Exp Brain Res 2007; 183(4): 499–510.
- 13 Horstmann S, Koziol JA, Martinez Torres F, et al. Sonographic monitoring of mass effect in stroke patients treated with hypothermia. Correlation with intracranial pressure and matrix metalloproteinase 2 and 9 expression. J Neurol Sci 2009; 276(1–2): 75–78.
- 14 Grahama CA, Chan RW, Chan DY, et al. Matrix metalloproteinase 9 mRNA: An early prognostic marker for patients with acute stroke. J Clinical Biochemistry 2012; 45(4): 352–355.
- 15 Murata Y, Rosell A, Scannevin RH, et al. Extension of the thrombolytic time window with minocycline in experimental stroke. J Stroke 2008; 39(3): 3372–3377.
- 16 Kurzepa J, Bielewicz J, Grabarska A, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to the increase of tau protein in serum during acute ischemic stroke. J Clin Neurosci 2010; 17(12): 997–999.
- 17 Ulrich NH, Dehmel T, Wittsack HJ, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-9 predict lesion volume in acute
- stroke. J Neurol Sci 2012; 34(3): 379–382.
- 18 Fagan SC, Waller JL, Nichols FT, et al. Minocycline to improve neurologic outcome in stroke: MINOS – A dose-finding study. J Stroke 2010; 41(2): 2283–2287.
- 19 Switzer JA, Hess DC, Ergul A, et al. Matrix metalloproteinase-9 in an exploratory trial of intravenous minocycline for acute ischemic stroke. J Stroke 2011; 42(2): 2633–2635.
- 20 Coussens L, Fingleton B, Matrisian L. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: Trials and tribulations. J Science 2002; 295(5564): 2387–2392.
- 21 Jang JW, Lee JK, Lee MC, et al. Melatonin reduced the elevated matrix metalloproteinase-9 level in a rat photothrombotic stroke model. J Neurol Sci 2012; 323(1–2): 221–227.
- 22 Lee JH, Lee SR. The effect of baicalein on hippocampal neuronal damage and metalloproteinase activity following transient global cerebral ischemia. J Phytother Res 2012; 26(11): 1614–1619.
- 23 Ni C, Zeng N, Xu F, et al. Effects of aromatic resuscitation drugs on blood-brain barrier in cerebral ischemia-reperfusion injury model rats. J Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2011; 36(18): 2562–2566.
- 24 Gao D, Zhang X, Jiang X, et al. Resveratrol reduces the elevated level of MMP-9 induced by cerebral ischemia-reperfusion in mice. J Life Sci 2006; 78(22): 2564–2570.

收稿日期 2014-04-24

本文编辑 郭怀印

慢性心力衰竭的辨证辨病论治研究进展

黄飞翔

关键词：慢性心力衰竭；辨证论治；辨病论治

中图分类号：

文献标识码：doi: /

文章编号： - () - -

慢性心力衰竭 CHF 是任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征。其主要表现为呼吸困难、乏力、活动耐量受限以及液体潴留、肺淤血和外周水肿。随着现代医学治疗手段和技术的不断发展，其病死率呈现下降趋势，但 CHF 病人死亡总数仍在不断增加，再住院率仍然较高。CHF 成为当今最重要的心血管病之一，具有中国特色的中西医结合在防治 CHF 方面取得显著成效。

1 慢性心力衰竭的中医辨证论治

中医药防治 CHF 具有丰富经验和独到优势，常常根据临床症候进行中医辨证论治。但长期以来 CHF 的中医辨证无统一标准，证型多而杂，临床可操作性差。综合目前研究认为，CHF 的基本中医证候特征为本虚

标实、虚实夹杂。本虚以气虚为主，常兼阴虚、阳虚；标实以血瘀为主，常兼痰饮等。因此，CHF 中医基本证候以气虚血瘀为主，在此基础上可有阴虚、阳虚的转化，或可兼见痰饮。CHF 中医证型概括为气虚血瘀、气阴两虚血瘀、阳气亏虚血瘀三种基本证型，均可兼见痰饮。据此，气虚血瘀或兼痰饮治以益气活血，或兼以化痰利水。代表方剂为保元汤合血府逐瘀汤加减。气阴两虚血瘀或兼痰饮治以益气养阴活血，或兼以化痰利水。代表方剂为生脉散合血府逐瘀汤加减。阳气亏虚血瘀或兼痰饮治以益气温阳活血，或兼以化痰利水。代表方剂为真武汤合血府逐瘀汤加减。由此可见，血瘀贯穿整个 CHF 的病理生理过程，活血化瘀是 CHF 治疗的永恒主题。

2 慢性心力衰竭的辨病论治

在临幊上治疗 CHF 时，除了中医的辨证施治外，首先应明确 CHF 的西医诊断，将西医的“病”与中医的“证”相结合，运用病证结合的方法，进行辨病论治。根据西医诊断类型，原发病等不同，在益气温阳、活血利

基金项目 福建省卫生厅资助 No.Zlcxn 02

作者单位 福建中医药大学附属第二人民医院 福州 350003 E-mail huangfeixiang2704@sina.com