

# 急性脑梗死患者静脉溶栓后血清 EPO, MMP-9 水平与短期预后的相关性研究

易震 莫云 葛北海 徐国龙

**【摘要】 目的** 分析急性脑梗死(Acute cerebral infarct, ACI)患者静脉溶栓后血清促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平与短期预后的相关性。**方法** 选取本院2018年10月-2020年3月收治93例ACI患者,入院后均予以静脉溶栓治疗;于治疗结束后进行30 d的随访,应用改良Rankin量表(Modified Rankin scale, mRS)评估预后并分组,且检测血清EPO, MMP-9水平;分析血清EPO, MMP-9水平与ACI患者静脉溶栓后短期预后的相关性。**结果** 93例ACI患者随访30 d后血清EPO, MMP-9水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ );随访结束93例患者不良预后有32例,经单因素、多因素分析显示血清白蛋白低表达、EPO与MMP-9过度表达可能是ACI患者静脉溶栓后短期预后不良的影响因素( $OR > 1, P < 0.05$ ),其中EPO, MMP-9低表达带来的影响较显著,可能作为独立危险因素( $OR = 1.096 \sim 2.129$ );经相关性检验显示ACI患者血清EPO与MMP-9水平呈正相关( $r = 0.370, P < 0.05$ );绘制ROC曲线发现,静脉溶栓治疗前血清EPO, MMP-9水平预测ACI患者短期预后不良风险的曲线下面积(AUC)均 $> 0.85$ ,有一定预测价值。**结论** 血清EPO, MMP-9过度表达可能提示ACI患者静脉溶栓后短期预后不良,监测二者水平变化可为ACI患者静脉溶栓后预后不良的早期预测、干预提供依据。

**【关键词】** 急性脑梗死 静脉溶栓 促红细胞生成素 基质金属蛋白酶-9 短期预后 相关性

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0158-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.005

**The correlation between serum EPO and MMP-9 levels and short-term prognosis after intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction** Yi Zhen, Mo Yun, Ge Beihai, et al. Department of Neurology, Brain Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou Guangxi 545005

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between serum erythropoietin (EPO) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and short-term prognosis after intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 93 patients with ACI treated in our hospital from October 2018 to March 2020 with intravenous thrombolytic therapy after admission, 30 d follow-up was performed after treatment, and the modified Rankin scale (mRS) was used to assess the prognosis and grouped. Serum EPO and MMP-9 levels were detected, the correlation between serum EPO and MMP-9 levels and short-term prognosis after intravenous thrombolytic therapy in ACI patients was analyzed. **Results** The serum EPO and MMP-9 levels of 93 ACI patients were decreased after 30 days of follow-up ( $P < 0.05$ ), after the follow-up, there were 32 patients with poor prognosis among 93 cases, the single factor and multifactor analysis showed that low expression of serum albumin, overexpression of EPO and MMP-9 might be the influencing factors of poor short-term prognosis after intravenous thrombolytic therapy in ACI patients ( $OR > 1, P < 0.05$ ), among them the effects of low EPO and MMP-9 levels were more significant and might be used as independent risk factors ( $OR = 2.129, 1.096$ ). The correlation test showed that the serum EPO and MMP-9 levels in ACI patients were positively correlated ( $r = 0.370, P < 0.05$ ). The ROC curve found that the serum EPO and MMP-9 levels before intravenous thrombolytic therapy predicted that the area under the short-term prognostic adverse risk (AUC) of ACI patients was all  $> 0.85$ , which had certain predictive value. **Conclusion** The overexpression of serum EPO and MMP-9 might indicate the short-term prognostic risk of ACI patients after intravenous thrombolytic therapy. Monitoring the changes of the two parameter levels could provide the basis for early prediction and intervention of poor prognosis after intravenous thrombolytic therapy in ACI patients.

**【Key words】** Acute cerebral infarction Intravenous thrombolysis Erythropoietin Matrix metalloproteinase-9 Short-term prognosis Correlation

静脉溶栓是现阶段治疗急性脑梗死(Acute cerebral infarct, ACI)的常用手段,治疗本身有着较好的效果,但因多因素可影响患者的预后如年龄、基础疾病、治疗时间等,可能会影响干预效果<sup>[1]</sup>。但研究发现,年龄、基础疾病等因素对 ACI 患者治疗后预后影响较小<sup>[2]</sup>,故仍需探寻其他指标在确保不受其他可能因素影响准确性的前提下评估 ACI 患者静脉溶栓后的短期预后,指导 ACI 静脉溶栓后的相关干预。促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)是重要糖蛋白激素,具有促红细胞生成、骨髓红系祖细胞成熟等作用。有研究显示,EPO 可参与神经系统生长,保护脑神经,但 EPO 过度表达可能会提高血栓栓塞风险,推进疾病发展,故推测 EPO 可能参与了脑血管疾病不良预后的进程<sup>[3-4]</sup>。基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)属于蛋白性水解酶,可降解基底细胞层,在脑水肿、脑出血等发生过程中的作用已被证实,故推测 MMP-9 可能参与了脑血管疾病不良预后的进程<sup>[5]</sup>。本研究主要观察 ACI 患者静脉溶栓治疗前血清 EPO, MMP-9 水平及静脉溶栓治疗结束随访 30 d 后的预后情况,通过分析各指标水平与预后的关系,旨在为 ACI 患者静脉溶栓治疗后的预后评估及早期干预提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 10 月 - 2020 年 3 月收治的 93 例 ACI 患者,入院后均予以患者静脉溶栓治疗。93 例患者中男 53 例,女 40 例;年龄 51 ~ 73 岁,平均年龄( $62.74 \pm 5.71$ )岁;身体质量指数(Body mass index, BMI)  $17.3 \sim 24.4 \text{ kg/m}^2$ , 平均 BMI( $20.41 \pm 2.11$ )  $\text{kg/m}^2$ ;脑梗死面积  $3 \sim 15 \text{ cm}^2$ , 平均面积( $9.39 \pm 2.63$ )  $\text{cm}^2$ ;其中合并糖尿病 24 例,高脂血症 29 例,高血压病 40 例。本研究经本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 入选标准

1.2.1 纳入条件 ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[6]</sup>中 ACI 诊断标准,且经 CT 或 MRI 等影像学检查确诊;②初次发病;③符合溶栓治疗适应症;④依从性较好,可配合完成本研究;⑤患者及家属对本研究知情,且签署同意书。

1.2.2 排除条件 ①合并心、肝、肾等重要脏器病变;②入院时存在凝血、肌酶等指标水平异常;③入院时存在感染;④合并恶性肿瘤;⑤合并精神疾病或认知功能障碍;⑥合并血液疾病。

### 1.3 方法

1.3.1 静脉溶栓 所有符合纳入条件的患者入院后均完善头颅 CT 平扫、心电图、血常规、凝血功能、血清白蛋白、肌酐水平等检查,排除溶栓禁忌症后予以阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 批准文号为 S20160055,规格为 50 mg/支)静脉溶栓治疗,用药剂量根据患者体重予以  $0.9 \text{ mg/kg}$ ,总剂量  $\leq 90 \text{ mg}$ ,先抽出溶栓总剂量 10% 的阿替普酶在 1 min 内静推,其余药量在 1 h 内静脉泵入完毕;同时给予脑保护、清除氧自由基、调控血压等对症治疗。

1.3.2 ACI 患者静脉溶栓后短期预后的判定及分组 所有 ACI 患者静脉溶栓后均接受 30 d 的随访,随访 30 d 后应用改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale, mRS)<sup>[7]</sup>评估患者的短期预后,量表得分 0 ~ 5 分,0 分表示完全无症状;1 分表示有症状,但无明显功能障碍,患者可独立完成日常生活与工作;2 分表示存在轻度残疾,患者无法完成病前活动,但日常事物无需他人帮助;3 分表示中度残疾,部分日常生活需要帮助,但患者可独立行走;4 分表示中重度残疾,患者无法独立行走,日常生活需他人照顾;5 分表示重度残疾,患者需卧床生活,大小便失禁,日常生活完全需他人照顾。将 mRS 评分  $\leq 2$  分的 ACI 患者纳入预后良好组,将 mRS 评分  $> 2$  分的 ACI 患者纳入预后不良组。

1.3.3 血清 EPO, MMP-9 水平检测 于静脉溶栓治疗前、随访 30 d 后分别取患者空腹状态下肘部静脉血 3 mL,以 3000 r/min 转速离心 10 min 后取血清置入  $-20^\circ\text{C}$  冰箱内贮存、待检;应用酶联免疫吸附试验法测定血清 EPO, MMP-9 水平;检测试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司,检验流程均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件;计量资料经 Shapiro-Wilk 正态分布检验,符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内 2 个时点的比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料以例数( $n$ )或百分比(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;ACI 患者静脉溶栓后短期预后不良的多因素分析采用多项 Logistics 回归检验;血清 EPO, MMP-9 水平的相关性分析采用一般线性双变量 Pearson 直线相关检验;绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线检验各指标水平预测 ACI 患者静脉溶栓后预后不良风险的价值,以曲线下面积(Area under curve, AUC)评价,当  $\text{AUC} > 0.9$  表示预测效能较高,  $0.71 \sim 0.90$

表示有一定预测效能,0.5~0.7表示预测效能较差; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 93 例 ACI 患者溶栓治疗前、随访 30 d 后血清 EPO,MMP-9 水平比较

93 例 ACI 患者随访 30 d 后血清 EPO,MMP-9 水平均较治疗前降低( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 93 例 ACI 患者静脉溶栓治疗前、随访 30 d 后血清 EPO,MMP-9 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	EPO(mIU/mL)	MMP-9( $\mu$ g/L)
静脉溶栓治疗前	32.47 $\pm$ 5.25	320.74 $\pm$ 13.45
随访 30 d 后	10.57 $\pm$ 3.24*	221.26 $\pm$ 9.57*

注:与静脉溶栓治疗前比较,\* $P<0.05$

2.2 93 例 ACI 患者静脉溶栓治疗结束随访 30 d 后的预后情况 93 例 ACI 患者经静脉溶栓治疗结束随访 30d 后 32 例 mRS 评分 $>2$  分,均被纳入预后不良组,预后不良发生率为 34.41%。

2.3 ACI 患者静脉溶栓治疗预后不良的影响因素的单因素分析 经单因素分析显示,年龄、性别、BMI、脑梗死面积、合并症与 ACI 患者静脉溶栓后的预后不良无关( $P>0.05$ );血清白蛋白、EPO,MMP-9 水平可能会对 ACI 患者静脉溶栓后的预后不良产生影响( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 ACI 患者静脉溶栓治疗结束随访 30 d 后预后不良的影响因素的单因素分析

因素	预后不良组 (n=32)	预后良好组 (n=61)	$\chi^2/t$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	63.24 $\pm$ 5.86	62.48 $\pm$ 5.66	$t=0.608$	0.545
性别[n(%)]				
男	17(53.12)	36(59.02)	$\chi^2=0.297$	0.586
女	15(46.88)	25(40.98)		
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	20.33 $\pm$ 2.06	20.45 $\pm$ 2.36	$t=0.243$	0.809
糖尿病	9(28.13)	15(24.59)	$\chi^2=0.166$	0.920
合并症[n(%)] 高脂血症	10(31.24)	19(31.15)		
高血压病	13(40.63)	27(44.26)		
梗死面积( $\bar{x} \pm s$ ,cm <sup>2</sup> )	9.58 $\pm$ 2.57	9.30 $\pm$ 2.34	$t=0.530$	0.598
血清白蛋白( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)	38.49 $\pm$ 5.21	43.25 $\pm$ 5.58	$t=3.996$	$<0.001$
EPO( $\bar{x} \pm s$ ,mIU/mL)	47.54 $\pm$ 5.62	24.57 $\pm$ 4.32	$t=21.912$	$<0.001$
MMP-9( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)	462.13 $\pm$ 10.23	246.57 $\pm$ 9.34	$t=102.213$	$<0.001$

2.4 ACI 静脉溶栓后预后不良的影响因素的多因素分析 将 2.3 中初次经单因素分析证实为可能的影响因素作为协变量(均为连续变量),将 ACI 静脉溶栓后的预后情况作为因变量(1=预后不良,2=预后良好),经 Logistic 回归分析显示血清白蛋白低表达、EPO 与 MMP-9 过度表达可能是 ACI 患者静脉

溶栓后短期预后不良的影响因素( $OR>1,P<0.05$ ),其中 EPO,MMP-9 低表达带来的影响较显著( $OR=1.096\sim2.129$ )(表 3)。

表 3 ACI 静脉溶栓后预后不良的影响因素多因素分析

指标	B	S.E.	Walds	P	OR	95%CI
血清白蛋白	0.124	0.036	12.092	0.001	1.055	1.055~1.213
EPO	0.785	0.205	14.679	$<0.001$	2.129	1.467~3.275
MMP-9	0.092	0.033	7.556	0.006	1.096	1.027~1.170

2.5 ACI 患者血清 EPO,MMP-9 水平相关性分析 经双变量 Pearson 直线相关性分析显示,ACI 患者血清 EPO 与 MMP-9 水平呈正相关( $r^2=0.370,P<0.05$ )(图 1)。

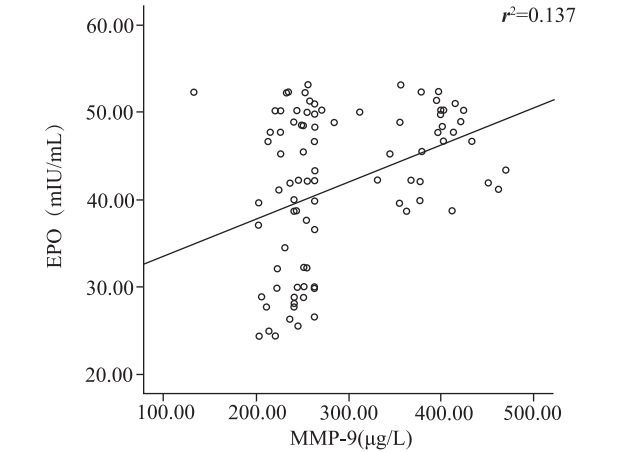


图 1 ACI 患者血清 EPO 与 MMP-9 水平的相关性分析

2.6 ROC 评估治疗前血清 EPO,MMP-9 水平对 ACI 静脉溶栓后短期预后不良风险的预测价值

绘制 ROC 曲线显示,静脉溶栓治疗前血清 EPO,MMP-9 水平预测 ACI 静脉溶栓后短期预后不良风险的 AUC 分别为 0.862、0.934,均 $>0.85$ (图 2),均有理想的预测价值。相关预测参数见表 4。

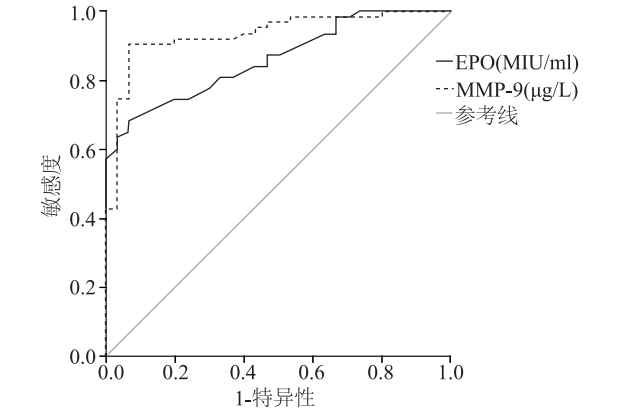


图 2 ROC 曲线评估治疗前血清 EPO,MMP-9 水平预测 ACI 溶栓后短期预后不良的风险价值

表 4 治疗前血清 EPO, MMP-9 水平  
对 ACI 患者静脉溶栓后短期预后不良的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	特异度	灵敏度	约登指数
血清 EPO	0.862	0.791-0.933	<0.001	51.234 mIU/ml	0.612	0.903	0.515
血清 MMP-9	0.934	0.881-0.987	<0.001	313.321 $\mu$ g/L	0.634	0.910	0.544

### 3 讨 论

溶栓治疗是 ACI 常用方案,可有效溶解动脉内血栓,促动脉再通,进而恢复脑组织再灌注,缩小梗死面积,降低病死率<sup>[8]</sup>。但经临床实践发现,溶栓后 ACI 患者仍伴并发症风险如出血性转化、颅内出血、脑出血等,影响预后<sup>[9]</sup>。有研究显示,多种细胞因子在 ACI 患者溶栓后并发症的发生及发展过程中均有重要作用,而明确并监测相关细胞因子水平变化,对早期预防、干预及改善患者预后意义重大<sup>[10]</sup>。

EPO 是由肾脏产生的内源性糖蛋白激素,具有刺激红细胞生成作用,在正常情况下 EPO 及其受体在脑组织中呈低表达,但当脑组织缺血、缺氧时将刺激 EPO 生成,增加血内 EPO<sup>[11]</sup>。陈婉莹等<sup>[12]</sup>研究显示,内源性血 EPO 水平与 ACI 患者血红蛋白水平、红细胞压积、全血黏度等呈负相关,与红细胞沉降率、血浆黏度等呈正相关,提示血 EPO 表达水平增高易增加血液黏度。有研究发现,血液黏度增加、血液流速降低易导致血液高凝状态,加速血栓、动脉粥样硬化斑块的形成,进而影响脑组织血供,推进疾病发展<sup>[13]</sup>,故推测 EPO 可能与 ACI 的发生、发展存在一定联系。本研究结果显示,ACI 患者溶栓结束随访 30 d 后血清 EPO 水平较溶栓前降低,且经单因素、多因素分析显示,血清 EPO 过度表达可能是 ACI 患者溶栓后短期预后不良的危险因素,提示血清 EPO 过表达可能参与了 ACI 患者短期预后不良的发生,推测 EPO 可能对预测患者短期预后不良有一定实际价值;通过绘制 ROC 曲线发现,治疗前血清 EPO 水平对 ACI 患者溶栓后短期预后不良风险预测的 AUC 为 0.862,预测价值较理想。

MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的一员,具有水解胶原蛋白、纤维蛋白、降解细胞外基质内肽酶等作用,可参与人体正常发育<sup>[14-15]</sup>。有研究发现 ACI 发生后促炎因子易刺激 MMP-9 生成,而 MMP-9 过表达易过度降解脑血管四周基膜中 IV 型明胶蛋白,提高血脑屏障通透性,破坏血脑屏障,诱发脑水肿、脑出血等不良情况,且细胞外基质被过度降解易导致动脉粥样硬化斑块纤维帽结构受损,造成粥样斑块稳定性失衡,促使血栓生成,导致动脉闭塞或狭窄<sup>[16-17]</sup>。同时, MMP-9 活性增加将加速神经元凋亡,造成脑损伤,继而对患者的神经功能产生影响,增加不良预后

风险<sup>[18]</sup>。故推测 MMP-9 也可能是 ACI 溶栓后预后不良的又一标志物。本研究结果显示,ACI 溶栓结束随访 30 d 后的血清 MMP-9 水平较治疗前降低,但预后不良组仍显著高于预后良好组,且经单因素、多因素分析显示血清 MMP-9 过度表达可能参与了 ACI 溶栓后短期预后不良的发生,提示血清 MMP-9 水平影响了 ACI 溶栓后的短期预后,可能对早期预测患者预后不良风险有重要价值;进一步绘制 ROC 曲线发现,治疗前血清 MMP-9 水平对 ACI 溶栓后短期预后不良风险预测的 AUC 为 0.934,预测价值高,该结果进一步证实了血清 MMP-9 水平与 ACI 溶栓后预后不良的内在联系密切。

除 EPO, MMP-9 指标水平外,本研究还发现血清白蛋白水平降低也可能是 ACI 溶栓后短期预后不良的危险因素。分析可能的原因为白蛋白是血浆内胶体液,可协同羟乙基淀粉降低血清内钙离子和血清凝血因子水平,平衡机体凝血功能,抑制白细胞黏附及血栓形成<sup>[19-20]</sup>。但因与 EPO, MMP-9 水平比较,血清白蛋白带来的影响较弱,故本研究并未深入分析该指标水平与患者预后的相关性,研究结果仍有局限。此外,本研究还发现 ACI 患者治疗前血清 EPO 与 MMP-9 水平呈正相关,提示血清 EPO 与 MMP-9 水平之间可能存在相互影响、相互作用的关系,共同参与了 ACI 患者静脉溶栓后短期预后不良的发生,但具体的机制尚不清楚,也无较多的循证医学依据可作为理论支持,故还需在未来进一步做深入的研究加以明确。

综上所述,血清 EPO, MMP-9 过度表达可能预示 ACI 患者溶栓后短期预后不良,监测二者水平变化可为 ACI 患者溶栓后预后不良的早期预测、干预提供依据。

### 参 考 文 献

- [1] 李亮杰,刘志飞,贾啓龙,等. 不同时间窗 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效和预后观察[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(1): 75-79.
- [2] 李娜娜, 丰宏林. 急性脑梗死患者静脉溶栓治疗及预后的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(16): 3221-3225.
- [3] 于秀燕, 马宝新, 李跃荣. 促红细胞生成素对重要系统保护作用的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(19): 1516-1520.
- [4] Pessoa FG, Mady C, Barbosa Keila Cardoso Fonseca, et al. Erythropoietin reduces collagen deposition after myocardial infarction but does not improve cardiac function[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(6): 541-549.
- [5] Choi J, Ha SK, Lim DJ, et al. S100 $\beta$ , matrix metalloproteinase-9, d-dimer, and heat shock protein 70 are serologic biomarkers of acute cerebral infarction in a mouse model of transient MCA occlusion[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2018, 61(5): 548-558.