

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.06.008

文章编号: 1005-8982(2016)06-0032-05

临床论著

超早期强化降压对脑出血血肿扩大、血浆基质金属蛋白酶-9 及神经功能的影响

巩法桃¹, 于立萍¹, 李姗姗¹, 焉传祝²

(1. 山东省滨州市人民医院 神经内科, 山东 滨州 256610;

2. 山东大学齐鲁医院 神经内科, 山东 济南 250012)

摘要:目的 探讨超早期强化降压治疗对基底节区脑出血血肿扩大、血浆基质金属蛋白酶(MMP)-9、脑水肿和神经功能的影响。**方法** 前瞻性纳入发病 4 h 内的脑出血患者 134 例,随机分为两组,强化降压组(67 例)完成 3 次颅脑 CT 检查的患者为 60 例,普通降压组(67 例)完成 3 次颅脑 CT 检查的患者为 62 例。分别在开始治疗后的 1 h 内采用静脉点滴降压药物使收缩压控制在 130~140 mmHg、160~180 mmHg,并维持 24 h。于治疗前、后进行美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分、血浆 MMP-9 水平测定、颅脑 CT 检查,计算血肿量、血肿扩大例数和水肿量,进行组间比较。**结果** 治疗后 14 d 强化降压组 NIHSS 评分明显低于普通降压组($P < 0.05$),治疗后 90 d 强化降压组评分为中重度残疾或死亡患者的比例明显低于普通降压组($P < 0.05$)。强化降压组治疗后 24 h 血肿量、血肿扩大患者比例明显小于普通降压组(均 $P < 0.05$)。强化降压组治疗后 5 d 水肿量、血浆 MMP-9 水平明显低于普通降压组(均 $P < 0.05$)。**结论** 基底节区脑出血患者超早期强化降压治疗能够减少血肿扩大、降低血浆 MMP-9 水平、减轻脑水肿,进而改善患者的神经功能。

关键词: 脑出血;强化降压;血肿扩大;MMP-9;神经功能

中图分类号: R742

文献标识码: A

Effects of super-early intensive antihypertensive therapy on intracerebral hematoma expansion, plasma MMP-9 and neurological function

Fa-tao Gong¹, Li-ping Yu¹, Shan-shan Li¹, Chuan-zhu Yan²

(1. Department of Neurology, Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong 256610, China; 2.

Department of Neurology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of super-early intensive antihypertensive treatment on the enlargement of hematoma, plasma matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), brain edema and neurological function in patients with acute basal ganglia hemorrhage. **Methods** Totally 134 patients who had spontaneous super-early basal ganglia hemorrhage within the previous 4 hours were prospectively studied and randomly divided into strengthening antihypertensive group (67 cases) and normal antihypertensive group (67 cases). In the strengthening antihypertensive group 60 patients had completed three brain CT scans, while in the normal antihypertensive group 62 patients had completed three brain CT scans. The antihypertensive agents were used intravenously to reduce systolic blood pressure (SBP) to the level of 130-140 mmHg or 160-180 mmHg within 1 h after treatment, then SBP was maintained for 24 h. Before and after treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and modified Rankin Scale (mRS) score were assessed, plasma MMP-9 was detected and cranial CT was performed. The hematoma volume, number of cases of hematoma enlargement and edema volume were measured and compared between both groups. **Results** The NIHSS score in the strengthening antihypertensive group was significantly lower than that in the normal antihypertensive group on the 14th day after treatment ($P < 0.05$). On the 90th day after treatment,

收稿日期: 2015-11-09

the proportion of moderately and severely disabled patients or death cases in the strengthening antihypertensive group was significantly lower than that in the normal antihypertensive group ($P < 0.05$). The hematoma volume and number of cases of hematoma enlargement in the strengthening antihypertensive group were significantly smaller than those in the normal group at 24 h after treatment ($P < 0.05$). The edema volume was significantly smaller in both groups and plasma MMP-9 level was significantly lower in the strengthening antihypertensive group than in the normal group on the 5th d after treatment (all $P < 0.05$). **Conclusions** Super-early strengthening antihypertensive treatment could prevent expansion of intracerebral hematoma, relieve perihematomal edema, reduce plasma MMP-9 level, and improve neurologic function of patients with basal ganglia hemorrhage.

Keywords: intracerebral hemorrhage; strengthening antihypertensive therapy; hematoma expansion; matrix metalloproteinase 9; neurological function

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是神经内科的常见急症,其病死率及致残率居所有脑梗死类型的首位。本研究通过观察超早期强化降压治疗 24 h 后血肿扩大、血浆基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平、脑水肿及神经功能等指标的变化,探讨超早期强化降压治疗对基底节区脑出血患者的影响及临床预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性研究,由医院医学伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。选取 2012 年 1 月-2014 年 2 月在山东省滨州市人民医院神经内科收治的脑出血患者 134 例。按随机数字表法随机分为两组:①强化降压组 67 例,完成 3 次颅脑 CT 检查和治疗的患者共 60 例;②普通降压组 67 例,完成 3 次颅脑 CT 检查和治疗的患者共 62 例。122 例患者入院时年龄、性别、血压、既往病史等基线资料见表 1,差异无统计学意义。

纳入标准:年龄 >18 岁;所有患者均符合中国

第 4 届脑血管病学术会议修订的标准,且经头颅 CT 证实为急性自发性基底节、丘脑出血;入院后间隔至少 5 min 测收缩压,2 次收缩压 ≥ 160 mmHg 且 ≤ 220 mmHg;发病至开始强化降压治疗时间 <4 h;出血量 <30 ml 或出血量 >30 ml 不同意手术者且 <60 ml。排除标准:有明确证据提示脑出血继发于脑内异常结构如肿瘤、脑动静脉血管畸形或继发于外伤、梗死后出血、溶栓后出血;严重的颅内动脉狭窄;此前 30 d 内有缺血性梗死;继发脑室出血,一侧侧脑室全部积血或两侧侧脑室积血 1/2 以上者;凝血功能障碍者;计划行外科手术者;病情较重,入院后 24 h 很可能死亡,或者深昏迷;患者或家属不同意入组者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入院后要求在 60 min 内完成血常规、血凝分析及首次颅脑 CT 检查,完成患者随机分组。两组患者的基础治疗相同,包括卧床、降低颅内压、维持水电解质平衡等。

强化降压组采用可调式输液器静脉点滴硝酸甘油,开始剂量为 $5 \mu\text{g}/\text{min}$,每 3 ~ 5 min 增加 $5 \mu\text{g}/\text{min}$,在 $20 \mu\text{g}/\text{min}$ 时以 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 的速度递增,至

表 1 两组患者的基线资料比较

组别	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/ 例	血肿形态 不规则/例	出血部位(丘脑/ 基底节)/例	破入脑室/ 例	收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
强化降压组($n=60$)	57.85 \pm 11.69	38/22	11	10/50	7	181.43 \pm 12.47
普通降压组($n=62$)	59.63 \pm 13.07	42/20	15	14/48	10	183.00 \pm 13.36
t 值	-0.792					-0.669
χ^2 值		0.263	0.624	0.675	0.506	
P 值	0.430	0.608	0.429	0.411	0.477	0.505

组别	舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	高血压 病史/例	入院前口服降血压 药物/例	糖尿病 病史/例	口服阿司匹林等抗 血小板药物/例	凝血酶原 时间/s
强化降压组($n=60$)	104.15 \pm 10.56	50	29	4	12	12.37 \pm 1.01
普通降压组($n=62$)	106.98 \pm 9.91	48	25	6	9	12.11 \pm 0.98
t 值	-1.530					1.412
χ^2 值		0.675	0.793	0.367	0.643	
P 值	0.129	0.411	0.373	0.544	0.422	0.160

100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 时输液 20 min, 如果收缩压仍 >140 mmHg, 则同时加用乌拉地尔静脉点滴 (100 ~ 400 $\mu\text{g}/\text{min}$), 在 1 h 内使收缩压控制在 130 ~ 140 mmHg 水平。收缩压 <130 mmHg 时, 调整滴速或停止静脉点滴降压药物, 观察血压变化, 如果血压继续下降至 110 mmHg 以下且病情加重时, 则静脉滴注多巴胺升高血压, 并及时复查颅脑 CT。普通降压组如果收缩压 <180 mmHg 则不予降压药物, 否则通过静脉点滴硝酸甘油, 在 1 h 内使收缩压 <180 mmHg, 收缩压 <160 mmHg 时停止滴注硝酸甘油或调整滴速使收缩压控制在 160 ~ 180 mmHg 水平。

患者入院后即刻行心电监测, 连续监测血压, 血压达标前每 5 min 监测 1 次, 血压达标后每 15 min 监测 1 次。治疗 24 h 后, 调整滴速维持静脉点滴硝酸甘油, 或改用口服或鼻饲管注入依那普利等药物, 血压水平参照 2011 年中国急性脑出血治疗指南标准, 收缩压维持在 160/90 mmHg 或略高于发病前水平。

1.2.2 神经功能评分 分别在降压治疗前、治疗后 24 h、14 d 行美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分, 住院不满 14 d 时, 随访患者评分。治疗后第 90 d 门诊或上门随访, 行改良 Rankin 量表 (mRS) 评分, mRS 评分为 0 ~ 2 分为轻中度以下残疾, mRS 评分为 3 ~ 5 分为中重度残疾, 死亡评分为 6 分。

1.2.3 头颅 CT 检查 患者入院时、病情加重或入院后 24 h、5 d 行头颅 CT 检查, 由两名以上神经内科或影像科医师完成阅片, 计算脑出血血肿量和水肿量。两组患者入院时、病情加重或入院 24 h 后均能完成 2 次颅脑 CT 检查。两组分别有 1 例患者在入院时间 <24 h、病情加重行第 2 次颅脑 CT 检查后 (未见血肿扩大) 予外科手术治疗。入院后 5 d 两组分别有 6 例、4 例患者 (病情稳定) 家属拒绝行第 3 次颅脑 CT 检查。强化降压组完成 3 次颅脑 CT 检查的患者为 60 例, 普通降压组为 62 例。血肿量、病灶

量计算采用多田氏公式。病灶量为整个病灶体积, 即血肿周围水肿外缘波及到的范围。水肿量代表血肿周围组织的水肿体积, 近似为病灶量减去血肿量。血肿扩大标准: 参照 Kazui 标准^[1], 先后两次颅脑 CT 扫描计算的脑血肿量分别为 V1 和 V2, 如果 $V2/V1 \geq 1.4$ 或 $V2-V1 \geq 12.5$ ml 为血肿扩大。

1.2.4 血浆 MMP-9 水平的测定 采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)。操作按 ELISA 试剂盒 (美国 R&D Systems 公司) 说明书进行。患者血液标本在治疗前、治疗后第 5 天采集 2 次。抽取静脉血 2 ~ 3 ml, 肝素抗凝, 标本采集后于 30 min 内, 3 000 r/min 离心 15 min, 提取上清液 (血浆) 置于 -70°C 冰箱保存, 成批检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析, 计量资料如果为正态分布, 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 若为偏态分布, 用中位数 (M) 及四分位数 (P25, P75) 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后血压变化及不良反应

治疗后 1 h、24 h 强化降压组分别有 46.7%、70.0% 患者收缩压维持在 130 ~ 140 mmHg, 普通降压组分别有 74.2%、69.4% 患者收缩压维持在 160 ~ 180 mmHg。两组患者治疗 1 h、24 h 后平均收缩压组间比较, 差异有统计学意义 (均 $P = 0.000$)。两组患者无脑梗死及其他梗死发生, 无严重低血压反应, 强化降压组和普通降压组 24 h 内分别有 4 例 (4/60) 和 3 例 (3/62) 患者发生头痛、头晕、心慌、胸闷等一过性不良反应 ($\chi^2 = 0.188, P = 0.664$), 停止或调整静脉点滴速度后症状消失, 心电图无明显改变。见表 2。

2.2 两组神经功能评分的比较

治疗前、治疗后 24 h 两组 NIHSS 评分差异无统计学意义。治疗后 14 d 强化降压组 NIHSS 评分明显

表 2 两组患者入院后的治疗情况

组别	发病 - 治疗时间 /h(M(P25, P75))	单用硝酸甘油 / 例	硝酸甘油 + 乌拉地尔 / 例	未用降压药物 / 例	1 h 后平均收缩压 / mmHg	24 h 后平均收缩压 / mmHg	入住重症监护病房 / 例	24 h 内应用甘露醇 / 例	平均住院天数 / d (M(P25, P75))
强化降压组 (n=60)	2.0(1.0, 3.0)	49	9	2/58	145.35 \pm 10.54	139.77 \pm 8.40	3	35	13.0(9.8, 14.0)
普通降压组 (n=62)	2.0(1.4, 3.0)	36	3	23/39	163.08 \pm 9.96	160.05 \pm 10.64	3	40	13.0(11.3, 14.0)
t 值					-9.552	-11.668			
χ^2 值		8.039	3.550	21.335			0.002	0.492	
Z 值	-0.572								-1.008
P 值	0.567	0.005	0.060	0.000	0.000	0.000	0.967	0.483	0.313

低于普通降压组($P=0.032$)。治疗后 90 d 两组各有 1 例患者失访,强化降压组评分为中重度残疾或死亡患者(mRS 评分为 3~6 分)的比例明显低于普通降压组($P=0.040$)。见表 3、4。

2.3 两组血肿量、血肿扩大例数和水肿量的比较

治疗后 24 h 强化降压组血肿量、血肿扩大例数明显小于普通降压组($P=0.045, P=0.018$)。治疗后 5 d 强化降压组水肿量明显小于普通降压组($P=0.021$)。见表 5、6。

表 3 两组 NIHSS 评分的比较 M(P25, P75) (分)

组别	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 14 d
强化降压组($n=60$)	10.0(7.0, 13.0)	10.0(8.0, 12.8)	5.5(3.0, 10.0) [†]
普通降压组($n=62$)	10.0(5.0, 14.0)	10.5(8.0, 14.0)	8.0(5.0, 12.0)
Z 值	-0.329	-0.524	-2.140
P 值	0.742	0.600	0.032

注:† 与普通降压组比较, $P<0.05$

表 4 两组治疗后 90 d mRS 评分比较 例(%)

组别	mRS 评分	
	0~2 分	3~6 分
强化降压组($n=59$)	46(77.97)	13(22.03) [†]
普通降压组($n=61$)	37(60.66)	24(39.34)
χ^2 值		4.214
P 值		0.040

注:† 与普通降压组比较, $P<0.05$

表 5 两组血肿量及血肿扩大例数的比较

组别	血肿量 I(ml, $\bar{x} \pm s$)		血肿扩大例数 例(%)
	治疗前	治疗后 24h	
强化降压组($n=60$)	11.85 \pm 6.01	12.23 \pm 7.01 [†]	5(8.33) [†]
普通降压组($n=62$)	11.20 \pm 5.49	14.66 \pm 6.22	15(24.19)
t 值	0.617	-2.022	
χ^2 值			5.596
P 值	0.538	0.045	0.018

注:† 与普通降压组比较, $P<0.05$

表 6 两组水肿量的比较 (ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 5 d
强化降压组($n=60$)	0.96 \pm 0.53	2.45 \pm 1.40	5.01 \pm 4.18 [†]
普通降压组($n=62$)	1.08 \pm 0.56	2.89 \pm 1.45	7.26 \pm 6.23
t 值	-1.249	-1.687	-2.339
P 值	0.214	0.094	0.021

注:† 与普通降压组比较, $P<0.05$

2.4 两组血浆 MMP-9 水平的比较

治疗后 5 d 强化降压组血浆 MMP-9 水平明显低于普通降压组($P=0.031$)。见表 7。

表 7 两组血浆 MMP-9 水平的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 5 d
强化降压组($n=60$)	53.37 \pm 10.79	102.57 \pm 14.26 [†]
普通降压组($n=62$)	54.29 \pm 10.35	110.33 \pm 23.58
t 值	-0.481	-2.179
P 值	0.632	0.031

注:† 与普通降压组比较, $P<0.05$

3 讨论

目前研究发现,脑出血后水肿扩大与早期神经功能恶化密切相关,是导致患者临床症状加重的重要因素^[2-4]。一般认为,水肿扩大与首诊 CT 距发病时间、水肿形态及部位、高血压、凝血机制障碍、甘露醇等渗透性脱水剂使用不当、血管损伤等因素有关^[5]。脑出血后血压升高非常普遍,对早期急剧升高的血压进行调控是临床干预的重点。

2013 年急性脑出血强化降低血压(INTE-
ACT-2)试验^[6]得出结论,脑出血患者发病 6 h 内
强化降压治疗(收缩压 <140 mmHg),90 d 后主要临床
转归评价指标显示无显著差异。目前正在进行的急
性脑出血抗高血压治疗(ATACH-II)试验^[7],纳入发
病 3 h 内的脑出血患者,随机分配至目标收缩压
 <140 mmHg 组或 <180 mmHg 组,主要终点及次要终
点与 INTERACT-2 试验相似,结果预计于 2016 年
公布,将进一步揭示降压治疗与神经功能转归、水肿
扩大的关系。

本研究以硝酸甘油作为主要降压药物,发现强
化降压组治疗 24 h 后水肿扩大患者比例减少,与普
通降压组比较水肿量减少约 2 ml,证实发病 4 h 内
基底节区脑出血患者强化降压治疗可减轻水肿扩
大,可能是强化降压治疗临床获益的机制。本研究
中,两组治疗后 24 h 的 NIHSS 评分中位数及四分位
数虽有差异但无统计学意义,提示超早期强化降
压治疗是安全的。最近,Goold 等^[8]研究发现,20 例
脑出血患者平均动脉压由 (168 ± 21) mmHg 降为
 (141 ± 19) mmHg 时,脑血流量无明显下降,差异无
统计学意义。同时,Butcher^[9]等通过灌注 CT 研究
亦发现,强化降压治疗不会造成脑出血后水肿周
围脑缺血发

生,进一步支持强化降压治疗的安全性。

本研究发现,早期强化降压治疗能够减轻治疗后第 5 天血肿周围水肿,对患者的临床结局可能产生有益影响。MMP-9 作为基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)家族的成员之一,与血管源性脑水肿和脑组织损害直接相关^[10],发病 24 h 内血清 MMP-9 水平与脑出血早期及 3 个月后的神经功能密切相关^[11-12]。Alvarez-Sabin 等^[13]发现,发病 24 h 后深部脑出血患者的血清 MMP-9 水平达到高峰,血肿周围脑水肿程度与入院时 MMP-9 水平呈正相关。本研究发现,治疗后第 5 天强化降压组患者血浆 MMP-9 水平明显低于普通降压组,与两组患者脑水肿的变化趋势一致,提示强化降压治疗减轻脑水肿的机制可能与此有关。对于 MMP-9 水平与脑出血后血肿扩大是否相关,目前研究不多。阳清伟等^[14]研究发现,血浆 MMP-9 水平升高是患者脑出血后血肿扩大的独立危险因素,可能与 MMP-9 分解破坏了基底膜成分纤维黏连蛋白(cellular fibronectin, c-Fn)有关,在血凝块形成过程中,血小板和纤维蛋白的连接需依赖 c-Fn, c-Fn 的降解造成凝血机制异常,从而可能导致血肿扩大^[15-17]。早期强化降压治疗缓解高血压脑出血血肿扩大的机制,除可能降低了血肿扩大的动力之外,是否与血浆 MMP-9 水平下降有关,有待进一步研究。

本研究结果中,强化降压组治疗后 14 d 的 NIHSS 评分中位数、四分位数明显低于普通降压组,说明强化降压组患者早期的神经功能恢复优于普通降压组,提示强化降压治疗可能是通过抑制早期发生的血肿扩大、降低血浆 MMP-9 水平、缓解血肿周围脑水肿程度,进而促进患者早期的神经功能恢复。另外,90 d 后强化降压组评分为中重度残疾或死亡患者的比例低于普通降压组,说明强化降压组患者后期的神经功能恢复、生活自理能力均优于普通降压组。

因此,笔者认为在基底节区脑出血患者超早期,强化降压治疗能够减少血肿扩大的发生、降低血浆 MMP-9 水平、减轻脑水肿,进而改善患者早期的神经功能,提高患者日后的生活自理能力,减轻患者家庭和社会的经济负担。

参 考 文 献:

[1] Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, et al. Predisposing factors

to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma [J]. *Stroke*, 1997, 28(12): 2370-2375.

- [2] Thrift AG. Editorial comment—minor risk factors for intracerebral hemorrhage: the jury is still out[J]. *Stroke*, 2003, 34(8): 2065-2066.
- [3] Skidmore CT, Andrefsky J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2002, 13(3): 281-288.
- [4] 雷进, 贾帆, 杨志秀. 高血压脑出血早期血肿扩大的临床分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2003, 20(5): 468.
- [5] 陈娣, 唐洲平, 张苏明. 自发性脑出血早期血肿增大[J]. *国际脑血管病杂志*, 2007, 15(11): 829-833.
- [6] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(25): 2355-2365.
- [7] Qureshi AI, Palesch YY. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage(ATACH)II: design, methods, and rationale[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(3): 559-576.
- [8] Gould B, Mccourt R, Asdaghi N, et al. Autoregulation of cerebral blood flow is preserved in primary intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2013, 44(6): 1726-1728.
- [9] Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, et al. The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 620-626.
- [10] Kawakita K, Kawai N, Kuroda Y, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 in thrombin-induced brain edema formation in rats[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2006, 15(3): 88-95.
- [11] Abilleira S, Montaner J, Molina CA, et al. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2003: 99(1): 65-70.
- [12] Li N, Liu YF, Ma L, et al. Association of molecular markers with perihematomal edema and clinical outcome in intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 658-663.
- [13] Alvarez-Sabin J, Delgado P, Abilleira S, et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage-Relationship to clinical and radiological outcome[J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1316-1322.
- [14] 阳清伟, 庄晓荣, 彭锋, 等. 血浆基质金属蛋白酶 9 与急性高血压性脑出血患者血肿扩大的相关性研究[J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10(6): 312-316.
- [15] Aoki T, Sumii T, Mori T, et al. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats[J]. *Stroke*, 2002, 33(11): 2711-2717.
- [16] Horstmann S, Kalb P, Koziol J, et al. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2165-2170.
- [17] Makogonenko E, Tsurupa G, Ingham K, et al. Interaction of fibrin (ogen) with fibronectin: further characterization and localization of the fibronectin-binding site[J]. *Biochemistry*, 2002, 41(25): 7907-7913.

(张蕾 编辑)