

IL-1 MMP-9

颜银花^{1,2}, 张 博^{1,2}, 杨镇宇^{1,2}, 谢嘉惠^{1,2}, 唐 森^{1,2}, 龙 琼^{1,2}, 涂鄂文²

(1.湖南中医药大学临床医学院, 湖南 长沙 410208;

2.湖南省脑科医院/湖南省第二人民医院神经内科, 湖南 长沙 410007)

摘要:目的 探讨白介素-1 β (IL-1 β)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在急性缺血性脑卒中(AIS)血管再通后出血转化(HT)的表达水平及意义。方法 选择2022年10月-2023年7月长沙市中心医院神经内科收治的45例AIS并接受血管再通治疗患者,根据影像学证据将其分为HT组(20例)和NHT组(25例)。比较两组患者临床基线资料、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分和改良Rankin量表(mRS)评分,分别在治疗前、血管再通治疗后24h和第7天检测血清IL-1 β 、MMP-9水平。使用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清IL-1 β 和MMP-9对AIS患者血管再通治疗后出血转化的预测价值。结果 两组基线资料及治疗方式比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HT组第7天的NIHSS评分及第90天的mRS评分高于NHT组($P<0.05$)。NHT组血清IL-1 β 水平在接受血管再通治疗后24h达峰,随后下降,而HT组血清IL-1 β 水平呈持续升高趋势,并在第7天高于NHT组($P<0.05$)。HT组和NHT组血清MMP-9水平均在接受血管再通治疗后24h达峰,随后下降,均高于治疗前水平;在接受血管再通治疗后24h和第7天,HT组血清MMP-9水平高于NHT组($P<0.05$)。IL-1 β 水平对AIS血管再通后出血转化无预测价值;ROC曲线显示,血管再通治疗后24h的血清MMP-9水平预测出血转化的曲线下面积(AUC)为0.728,最佳截断值是2241.59 $\mu\text{g/ml}$ 。结论 IL-1 β 和MMP-9在AIS血管再通后出血转化患者中显著升高;血清MMP-9水平对AIS血管再通后出血转化有一定的预测价值,可能成为出血转化诊断的潜在生物标志物。

关键词: IL-1 β ; MMP-9; 急性缺血性脑卒中; 血管再通; 出血转化

中图分类号: R743.32

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2025.01.016

文章编号: 1006-1959(2025)01-0091-06

Expression and Significance of IL-1 β and MMP-9 in Hemorrhagic Transformation After Recanalization in Acute Ischemic Stroke

YAN Yinhua^{1,2}, ZHANG Bo^{1,2}, YANG Zhenyu^{1,2}, XIE Jiahui^{1,2}, TANG Miao^{1,2}, LONG Qiong^{1,2}, TU Ewen²

(1.College of Clinical Medical, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2.Department of Neurology, Brain Hospital of Hunan Province/the Second Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of interleukin-1 β (IL-1 β) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in hemorrhagic transformation (HT) after vascular recanalization in acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Forty-five patients with AIS admitted to the Department of Neurology, Changsha Central Hospital from October 2022 to July 2023 and treated with vascular recanalization were selected and divided into HT group (20 patients) and NHT group (25 patients) according to imaging evidence. The clinical baseline data, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and modified Rankin Scale (mRS) score were compared between the two groups. The levels of serum IL-1 β and MMP-9 were detected before treatment, 24 hours and 7 days after recanalization. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive value of serum IL-1 β and MMP-9 for HT after vascular recanalization in AIS patients. **Results** There was no significant difference in baseline data and treatment methods between the two groups ($P>0.05$). The NIHSS score on the 7th day and the mRS score on the 90th day in the HT group were higher than those in the NHT group ($P<0.05$). The serum IL-1 β level in the NHT group reached the peak at 24 h after vascular recanalization, and then decreased, while the serum IL-1 β level in the HT group continued to increase, and was higher than that in the NHT group on the 7th day ($P<0.05$). The levels of serum MMP-9 in HT group and NHT group reached the peak at 24 h after vascular recanalization, and then decreased, which were higher than those before treatment. At 24 h and 7 days after recanalization, the serum MMP-9 level in HT group was higher than that in NHT group ($P<0.05$). The level of IL-1 β had no predictive value for HT after AIS vascular recanalization. ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum MMP-9 level at 24 h after recanalization for predicting HT was 0.728, and the optimal cut-off value was

基金项目:湖南省科学技术厅重大专项研发计划(编号:2020SK1012)

作者简介:颜银花(1999.2-),女,湖南衡阳人,硕士,住院医师,主要从事脑血管病领域研究

通讯作者:涂鄂文(1973.6-),女,湖南衡阳人,硕士,主任医师,主要从事神经系统相关疾病的诊治研究

2241.59 $\mu\text{g/ml}$ 。Conclusion IL-1 β and MMP-9 are significantly increased in patients with hemorrhagic transformation after AIS vascular recanalization; the serum MMP-9 level has a certain predictive value for HT after AIS vascular recanalization, and may be a potential biomarker for HT diagnosis.

Key words: IL-1 β ; MMP-9; Acute ischemic stroke; Recanalization; Hemorrhagic transformation

缺血性脑卒中(ischemic stroke)是世界上死亡和残疾的主要原因^[1]。根据调查研究显示^[2],2018年我国有157万人因脑卒中死亡,其中最常见脑卒中类型是缺血性脑卒中,约占81.9%。目前急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)最主要的治疗方法仍然为血管再通,包括静脉溶栓和血管内介入治疗,然而血管再通治疗后因再灌注损害可增加颅内出血转化(hemorrhagic transformation, HT)的风险,致使死亡率和残疾率升高。出血转化是缺血性脑卒中血管再通后常见的并发症,会造成神经功能恶化并影响功能恢复^[3,4]。血清中生物标志物的变化通常比临床症状出现的早,因此鉴别出血转化的早期生物标志物具有重要作用,寻找新的治疗方法并预测患者的临床结果,并在一定程度上降低出血转化的发生率和严重程度。MMP-9是一种金属依赖性蛋白酶,研究表明MMP-9表达水平在AIS发生后迅速增加,并且其增加与梗死范围、神经功能缺损、出血转化发生密切相关^[5]。已有大量研究提示^[6,7]神经炎症是血脑屏障损伤的重要因素,而促炎因子IL-1 β 被证实是其中的关键介质之一。本研究拟通过检测AIS患者血管再通治疗前后血清IL-1 β 和MMP-9水平,探讨IL-1 β 和MMP-9在AIS血管再通后出血转化的表达水平及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年10月–2023年7月长沙市中心医院神经内科收治的45例AIS并接受血管再通治疗患者,根据血管再通后是否发生出血转化将患者分为HT组(20例)和NHT组(25例)。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的相关标准^[8];②发病后接受静脉溶栓或(和)血管内介入治疗;③在血管再通治疗后均再次复查头部CT或MRI。排除标准:①入院时颅脑CT或CTA发现出血性病灶;②既往有脑出血病史或有颅内肿瘤疾病等;③入院时合并持续感染、严重心肝肾疾病、恶性肿瘤及免疫系统疾病。出血转化诊断标准^[9]:脑梗死后首次头颅CT/MRI未发现出血,再次头颅CT/MRI检查发现颅内出血,或根据首次头颅CT/MRI可以确定的出血性梗死。本研究方案已

获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集患者的年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、冠心病等病史资料,收集治疗前和第7天的NIHSS评分、发病前和第90天的mRS评分。

1.2.2 血清IL-1 β 、MMP-9水平检测 在治疗前、血管再通治疗后24h和第7天收集HT组和NHT组患者3ml肘静脉血,放置在低速离心机中(3000 r/min),离心时间为10 min,将收集的血清放置于-80℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测HT组和NHT组血清IL-1 β 和MMP-9水平,试剂盒为武汉华美生物工程有限公司提供,所有样本室温复溶后,严格按照试剂说明书操作,计算血清IL-1 β 、MMP-9浓度。

1.3 观察指标 比较HT组和NHT组患者治疗前及第7天的NIHSS评分,NIHSS量表总分0~42分,分数越高表示神经功能缺损越严重。对HT组和NHT组患者门诊随访复查3个月,比较HT组和NHT组患者发病前及第90天的mRS评分,mRS量表总分0~6分,分值越高表示神经功能恢复越差。比较HT组和NHT组患者治疗前、血管再通治疗后24h和第7天血清IL-1 β 、MMP-9表达水平,并分析血管再通治疗后24h的血清MMP-9水平对AIS血管再通后出血转化的预测价值。

1.4 统计学方法 应用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计数资料用[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验,不符合正态分布的计量资料用[M(Q₁, Q₃)]表示,采用Mann-Whitney U秩和检验;使用ROC曲线计算AUC和截断值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 HT组和NHT组性别、年龄及伴发疾病等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组治疗方式比较 HT组和NHT组的治疗方式比较 差异无统计学意义($\chi^2 = 5.272, P = 0.072$),见表2。

2.3 两组治疗前后 NIHSS 和 mRS 评分比较 治疗前 HT 组和 NHT 组 NIHSS 评分、mRS 评分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);HT 组和 NHT 组第 7 天 NIHSS 评分均较治疗前降低,且 HT 组高于 NHT 组 ($P<0.05$);HT 组和 NHT 组第 90 天的 mRS 评分均较治疗前升高,且 HT 组高于 NHT 组 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组治疗前、血管再通治疗后 24 h 和第 7 天血清 IL-1 β 水平比较 治疗前 HT 组和 NHT 组血清 IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);血管再通治疗后 24 h,HT 组和 NHT 组血清 IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);在第 7 天,HT 组

血清 IL-1 β 水平高于 NHT 组 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组治疗前、血管再通治疗后 24 h 和第 7 天血清 MMP-9 水平比较 治疗前 HT 组和 NHT 组血清 MMP-9 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);血管再通治疗后 24 h 和第 7 天,HT 组血清 MMP-9 水平高于 NHT 组 ($P<0.05$),见表 5。

2.6 血清 MMP-9 水平预测 AIS 血管再通后出血转化的 ROC 曲线 ROC 曲线显示,血管再通治疗后 24 h 血清 MMP-9 水平预测出血转化的 AUC 为 0.728 (95% CI:0.578~0.878, $P<0.05$),最佳截断值为 2241.59 $\mu\text{g/ml}$,见图 1。

表 1 两组基线资料比较[n(%), M(Q_1 , Q_3)]

指标	HT 组($n=20$)	NHT 组($n=25$)	统计值	P
男	10(50.00)	18(72.00)	$\chi^2=1.448$	0.229
年龄(岁)	74.50(61.25, 79.75)	72.00(64.00, 79.50)	$Z=-0.309$	0.757
高血压	14(70.00)	21(84.00)	$\chi^2=0.580$	0.446
糖尿病	4(20.00)	10(40.00)	$\chi^2=1.246$	0.264
高脂血症	3(15.00)	10(40.00)	$\chi^2=2.273$	0.132
心房颤动	9(45.00)	5(20.00)	$\chi^2=2.179$	0.140
冠心病	8(40.00)	8(32.00)	$\chi^2=0.059$	0.807

表 2 两组治疗方式比较[n(%)]

治疗方式	HT 组($n=20$)	NHT 组($n=25$)
静脉溶栓	2(10.00)	10(40.00)
血管内介入	6(30.00)	6(24.00)
静脉溶栓后血管内介入	12(60.00)	9(36.00)

表 3 两组治疗前后 NIHSS、mRS 评分比较[M(Q_1 , Q_3),分]

组别	n	NIHSS 评分		mRS 评分	
		治疗前	第 7 天	治疗前	第 90 天
HT 组	20	21.00(12.50, 23.00)	14.00(8.50, 22.50)	0.00(0.00, 1.00)	3.00(2.00, 5.00)
NHT 组	25	11.00(5.00, 21.50)	5.00(2.00, 13.50)	0.00(0.00, 0.00)	1.00(1.00, 4.00)
Z		-1.396	-2.885	-1.539	-2.693
P		0.163	0.004	0.124	0.007

表 4 两组不同时间点血清 IL-1 β 水平比较[M(Q_1 , Q_3),pg/ml]

组别	n	治疗前	血管再通治疗后 24 h	第 7 天
HT 组	20	2.47(2.24, 3.26)	3.35(2.76, 4.85)	4.22(3.11, 5.30)
NHT 组	25	2.49(2.02, 2.67)	2.85(2.52, 4.17)	2.62(2.40, 2.80)
Z		-0.548	-1.199	-3.746
P		0.584	0.230	0.000

表 5 两组不同时间点血清 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	n	治疗前	血管再通治疗后 24 h	第 7 天
HT 组	20	2032.27 \pm 120.00	2987.64 \pm 178.39	2660.44 \pm 144.64
NHT 组	25	1668.08 \pm 140.11	2402.13 \pm 167.36	2168.54 \pm 149.61
Z		1.917	2.381	2.325
P		0.062	0.022	0.025

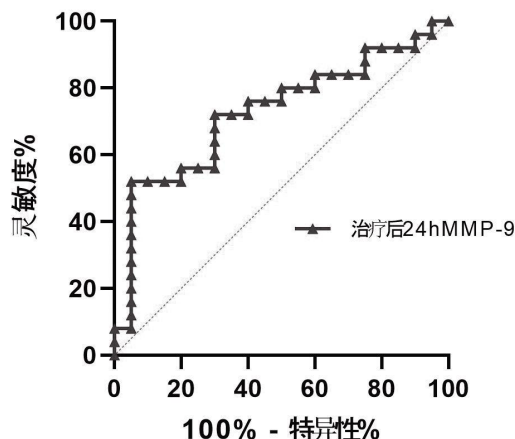


图 1 血清 MMP-9 水平预测 AIS 血管再通后出血转化的 ROC 曲线

3 讨论

AIS 后,脑血流量严重减少,产生缺血缺氧性坏死,造成神经功能障碍^[8]。AIS 治疗的关键是快速进行血管再通、挽救缺血半暗带^[10]。血管再通治疗的主要措施包括静脉溶栓和血管内介入治疗,但这两种治疗方式都会引起出血转化的增加^[11,12]。出血转化是血管再通治疗后常见的并发症,在 AIS 患者自然病程中,出血转化的概率在 7%~29%,其中症状性出血转化占 1%~20%,而静脉溶栓治疗后出血转化率为 10%~48%,血管内治疗高达 46.0%~49.5%^[9]。本研究纳入的 20 例 AIS 血管再通后出血转化患者中,2 例静脉溶栓治疗,6 例血管内介入治疗,12 例静脉溶栓后血管内介入治疗,对其治疗方式进行分析发现,静脉溶栓后血管内介入治疗患者占比更高。本研究发现,HT 组在第 7 天的 NIHSS 评分高于 NHT 组($P<0.05$),第 90 天的 mRS 评分高于 NHT 组($P<0.05$),提示出血转化的确能造成更严重的神经功能缺损和不良预后。

出血转化的发生与血脑屏障损伤、梗死后炎症机制、再灌注损伤、凝血功能紊乱等密切相关^[9],其中血脑屏障的破坏被认为是最重要的因素^[13,14]。在 AIS 发生后,小胶质细胞作为脑内免疫应答的关键调节因子,被激活分化为 M1 和 M2 两种类型的细胞^[15],其中 M1 型细胞通过分泌大量 MMP-9、IL-1 β

和 TNF- α 等多种炎症介质^[16,17],介导 AIS 后脑损伤的炎症反应,增加血脑屏障的通透性^[17,18]。随后,外周炎性细胞迁移并浸润到脑内,促进氧自由基、MMP-9 和相关炎症因子的生成,在这些炎症反应的相互作用和影响下,血脑屏障进一步遭到破坏,出血转化的风险也随之增加^[19,20]。

MMP-9 是一种具有蛋白水解作用的金属依赖性酶,可以直接降解血脑屏障中细胞外基质和基底层结构等重要成分,使血脑屏障的完整性受到破坏,导致出血转化的发生^[13,21]。在大动脉闭塞的卒中动物实验模型中,降低 MMP-9 水平后,出血转化的发生率也随之降低^[22]。Qin W 等^[23]实验发现降低 MMP-9 水平,能够减弱紧密连接蛋白和胞质附着蛋白-1 的破坏,从而保护血脑屏障的完整性。Yuan R 等^[24]的关于自发性出血转化的队列研究中发现卒中后 24 h 的 MMP-9 浓度可独立预测 AIS 患者自发性出血转化。一项 AIS 患者机械取栓治疗后的队列研究结果也表明,入院后 6 h 的血清 MMP-9 水平可预测出血转化^[25]。本研究发现,血清 MMP-9 水平在接受血管再通治疗后 24 h 达峰,随后下降,均高于治疗前水平。HT 组血清 MMP-9 水平在接受血管再通治疗后 24 h 和第 7 天高于 NHT 组($P<0.05$)。ROC 曲线显示,血管再通治疗后 24 h 的血清 MMP-9 水平预测出血转化的 AUC 为 0.728 (95% CI:0.578~0.878, $P<0.05$),最佳截断值是 2676.60 μ g/ml,提示 MMP-9 可能与 AIS 血管再通后出血转化的发生相关,且血管再通治疗后 24 h 的 MMP-9 水平对 AIS 血管再通后出血转化有一定的预测价值。由于发病至入院时间长短不一,可能导致基线 MMP-9 水平的偏倚,本研究主要关注血管再通后 24 h 的血清 MMP-9 水平。

多项研究发现神经炎症与出血转化的发生发展显著相关,抑制神经炎症和保护血脑屏障是出血转化防治的研究热点。临床前实验和临床试验表明,一些具有抗炎活性的药物可以保护血脑屏障,降低出血转化^[26]。在给予阿替普酶后的大鼠 MCAO 模型中,缺血 8 h IL-1 β 水平明显升高^[27]。Ahmed N 等^[28]

研究发现 IL-1 受体拮抗剂能明显降低动物缺血模型中血脑屏障的破坏。已有研究表明血清 IL-1 β 水平在 AIS 患者中明显升高,且与神经功能损伤程度呈正相关^[29]。但 AIS 血管再通后出血转化中 IL-1 β 表达水平的动态变化未见相关研究和报道。本研究发现,NHT 组血清 IL-1 β 水平在接受血管再通治疗后 24 h 达峰,随后下降,而 HT 组血清 IL-1 β 水平呈持续升高趋势,且在第 7 天高于 NHT 组($P<0.05$),这一研究结果提示血清 IL-1 β 水平在 AIS 血管再通后出血转化患者中升高,可能是 IL-1 β 与血管再通后出血转化的发生相关,具体机制尚不清楚,血清 IL-1 β 对 AIS 血管再通后出血转化的预测价值也有待进一步研究。

本研究的局限性:①样本量少,为单中心研究;②观测的时间点有限;③AIS 发病后至血管再通治疗的时间长短不一,使基线 IL-1 β 和 MMP-9 水平造成偏差;因此,未来需进一步扩大样本量,设定更多合理的时间点,综合考虑以上因素。

综上所述,IL-1 β 和 MMP-9 在 AIS 血管再通后出血转化患者中显著升高;血清 MMP-9 水平对 AIS 血管再通后出血转化有一定的预测价值,可能成为出血转化诊断的潜在生物标志物。目前,具有抗炎作用的脑细胞保护剂已被广泛地应用于临床,再灌注结合脑细胞保护也逐渐成为 AIS 治疗的新趋势,进一步研究 IL-1 β 和 MMP-9 在内的生物学标志物有助于研发更多新药物。

致谢:感谢长沙市中心医院为本次研究提供的数据支持。

参考文献:

- [1]GBD 2019 Stroke Collaborators.Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J].Lancet Neurol,2021,20(10):795–820.
- [2]中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J].中国循环杂志,2021,36(6):521–545.
- [3]Van Kranendonk KR,Treurniet KM,Boers AMM,et al.Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion[J].J Neurointerv Surg,2019,11(5):464–468.
- [4]He J,Fu F,Zhang W,et al.Prognostic significance of the clinical and radiological haemorrhagic transformation subtypes in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J].Eur J Neurol,2022,29(11):3449–3459.
- [5]Saleem S,Wang D,Zhao T,et al.Matrix Metalloproteinase-9 Expression is Enhanced by Ischemia and Tissue Plasminogen

Activator and Induces Hemorrhage, Disability and Mortality in Experimental Stroke[J].Neuroscience,2021,460:120–129.

[6]Jin R,Yang G,Li G.Molecular insights and therapeutic targets for blood–brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue–type plasminogen activator[J].Neurobiol Dis,2010,38(3):376–385.

[7]Yang C,Hawkins KE,Doré S,et al.Neuroinflammatory mechanisms of blood–brain barrier damage in ischemic stroke[J].Am J Physiol Cell Physiol,2019,316(2):C135–C153.

[8]彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666–682.

[9]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J].中华神经科杂志,2019,52(4):252–265.

[10]热孜亚·阿布都许库尔,吕珊,贺耀德,等.急性缺血性卒中血管再通治疗研究历程[J].协和医学杂志,2020,11(2):162–169.

[11]姜大宇,陈晓旭,汪新宇,等.急诊机械取栓治疗后循环缺血性脑卒中的临床效果及患者预后分析[J].大连医科大学学报,2020,42(5):426–430,435.

[12]Goyal M,Menon BK,Van Zwam WH,et al.Endovascular thrombectomy after large–vessel ischaemic stroke:a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials [J].Lancet,2016,387(10029):1723–1731.

[13]Kassner A,Merali Z.Assessment of Blood–Brain Barrier Disruption in Stroke[J].Stroke,2015,46(11):3310–3315.

[14]Zheng X,Ren B,Gao Y.Tight junction proteins related to blood–brain barrier and their regulatory signaling pathways in ischemic stroke[J].Biomed Pharmacother,2023,165:115272.

[15]Li L,Jiang W,Yu B,et al.Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J].Biomed Pharmacother,2023,168:115653.

[16]Yenari MA,Kauppinen TM,Swanson RA.Microglial activation in stroke: therapeutic targets[J].Neurotherapeutics,2010,7(4):378–391.

[17]Varnum MM,Ikezu T.The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain [J].Arch Immunol Ther Exp (Warsz),2012,60(4):251–266.

[18]Devanney NA,Stewart AN,Gensel JC.Microglia and macrophage metabolism in CNS injury and disease: The role of immunometabolism in neurodegeneration and neurotrauma [J].Exp Neurol,2020,329:113310.

[19]Liu C,Xie J,Sun S,et al.Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment in Acute Ischemic Stroke[J].Cell Mol Neurobiol,2022,42(3):621–646.

(下转第 100 页)

(上接第 95 页)

- [20] Qiu YM, Zhang CL, Chen AQ, et al. Immune Cells in the BBB Disruption After Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678744.
- [21] Ji Y, Gao Q, Ma Y, et al. An MMP-9 exclusive neutralizing antibody attenuates blood-brain barrier breakdown in mice with stroke and reduces stroke patient-derived MMP-9 activity [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 190: 106720.
- [22] Justicia C, Panés J, Solé S, et al. Neutrophil infiltration increases matrix metalloproteinase-9 in the ischemic brain after occlusion/reperfusion of the middle cerebral artery in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(12): 1430-1440.
- [23] Qin W, Li J, Zhu R, et al. Melatonin protects blood-brain barrier integrity and permeability by inhibiting matrix metalloproteinase-9 via the NOTCH3/NF- κ B pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 11391-11415.
- [24] Yuan R, Tan S, Wang D, et al. Predictive value of plasma matrix metalloproteinase-9 concentrations for spontaneous haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke: A cohort study in Chinese patients [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 58: 108-112.
- [25] Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Relationship With Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation in the Era of Thrombectomy [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 473.
- [26] Ma G, Pan Z, Kong L, et al. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator thrombolysis: Potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107216.
- [27] Choi JH, Pile-Spellman J. Reperfusion Changes After Stroke and Practical Approaches for Neuroprotection [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2018, 28(4): 663-682.
- [28] Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke -International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) [J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2442-2449.
- [29] 殷艳玲, 马娟, 韩楠楠, 等. MMP-9、IL-1 β 等炎症因子水平变化与急性脑梗死相关性分析及其意义分析 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2018, 15(5): 344-347.

收稿日期: 2023-11-23; 修回日期: 2024-01-02

编辑/成森