

## • 实验研究 Experimental research •

人体白蛋白早期干预降低延迟溶栓后  
血脑屏障通透性的实验研究

鲁海涛, 赵俊功, 李明华, 李永东, 张培蕾

【摘要】目的 探讨人体白蛋白早期干预对延迟溶栓所致的血脑屏障通透性的影响,为降低延迟溶栓后血管源性脑水肿的防治提供依据。方法 采用颈内动脉线栓法建立脑缺血模型,然后分别在脑缺血 2、3、4 h 后拔出线栓形成脑缺血再灌注模型。138 只体重 320 ~ 380 g 的清洁级雄性 SD 大鼠被随机分为假手术组、对照组、白蛋白组和联合治疗组(白蛋白+rt-PA),其中假手术组 3 只,其余每组再分为脑缺血 2、3、4 h 再灌注亚组,每亚组 15 只。在白蛋白组、联合治疗组中,20% 人体白蛋白于大脑中动脉阻塞(MCAO) 2 h 时间点经大鼠股静脉给药,剂量 2.5 g/kg 体重。联合治疗组于各再灌注时间点拔栓后立即自大鼠股静脉注入 rt-PA,剂量 10 mg/kg。各组大鼠于 MCAO 后 24 h 处死,分别行 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色测量梗死体积、埃文斯蓝(EB)定量检测血脑屏障(BBB)渗漏情况以及免疫组化法检测基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达。结果 大剂量人体白蛋白早期干预显著改善了 24 h 后大鼠的神经功能评分, MCAO 3 h、MCAO 4 h 白蛋白组及 MCAO 3 h 联合治疗组大鼠神经功能明显好于对照组 ( $P < 0.05$ ); MCAO 4 h 联合治疗组较对照组神经功能评分有所改善,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。白蛋白组、联合治疗组各缺血再灌注时间点与对照组相应时间点比较梗死体积有明显缩小,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),尤其是在 MCAO 4 h 白蛋白组、联合治疗组分别较对照组下降 23% 和 17.3%。脑出血转化在对照组 4 h 出现 2 例、白蛋白组 4 h、联合治疗组 4 h 各 1 例。白蛋白组、联合治疗组各缺血再灌注时间点与对照组相应时间点比较 EB 含量有明显降低( $P < 0.05$ )。与对照组相比,白蛋白组、联合治疗组的 MMP-9 在梗死灶边缘表达阳性细胞数显著减少。结论 大剂量人体白蛋白早期干预,可降低实验动物延迟溶栓后的 BBB 的通透性,减小梗死体积。

【关键词】急性脑缺血; 大脑中动脉阻塞; 溶栓; 人体白蛋白; 血脑屏障; 时间窗

中图分类号: R743 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2011)-10-0803-07

Early intervention with human albumin to reduce the tissue plasminogen activator-mediated blood-brain barrier permeability damaged by delayed reperfusion: an experimental study in rats LU Haitao, ZHAO Jun-gong, LI Ming-hua, LI Yong-dong, ZHANG Pei-lei. Institute of Interventional and Diagnostic Radiology, the Affiliated Sixth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: ZHAO Jun-gong

【Abstract】Objective To clarify whether early use of high-dose human albumin can reduce the permeability of blood-brain barrier(BBB) damaged by delayed thrombolysis or not, and, in turn, reduce the vasogenic brain edema. Methods A total of 138 male SD rats weighing 320 - 380 grams were randomly divided into 4 groups: sham operation group ( $n = 3$ ), control group ( $n = 45$ ), albumin group ( $n = 45$ ) and albumin+rt-PA group ( $n = 45$ ). According to the reperfusion time after the onset of middle cerebral artery occlusion(MCAO), each group, except sham operation group, was divided into three subgroups of 2 h, 3 h and 4 h with 15 rats in each subgroup. Rats in albumin group and albumin+rt-PA group received an intravenous infusion of 20% human albumin(2.5 g/kg) 2 hours after the onset of MCAO, and rats in albumin+

rt-PA group received an intravenous infusion of rt-PA (10 mg/kg) at all points of reperfusion time via the rat's femoral vein immediately after the reperfusion. All rats were sacrificed 24 hours after MCAO, the infarct volume of the brain was

基金项目:上海市自然科学基金(09ZR1424400)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院  
介入和放射诊断研究所

通信作者:赵俊功

determined with TTC dye method, the leakage extent of BBB was quantitatively estimated by using Evans blue method, and the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression was assessed with immunohistochemistry technique. **Results** Early intervention with the use of high-dose human albumin could significantly improve the neurological score at 24 h. In MCAO 3 h albumin group, MCAO 4 h albumin group and MCAO 3 h albumin+rt-PA group, neurological score was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The neurological score was improved more remarkably in albumin+rt-PA group of MCAO 4 h than in the control group, although the difference was of no statistical significance ( $P > 0.05$ ). The volume of the infarct tissue was also significantly smaller in all the treated groups with high-dose human albumin groups ( $P < 0.05$ ) when compared with the control group. The infarct volume of the MCAO 4 h in albumin group and albumin+rt-PA group was reduced by 23% and by 17.3%, respectively. Cerebral hemorrhage transformation occurred in two rats of MCAO 4 h control group, in one rat of MCAO 4 h albumin group and in one rat of MCAO 4 h albumin+rt-PA group. Evans blue leakage at the corresponding reperfusion time points in albumin group and albumin+rt-PA group was significantly decreased when compared with that in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the expression of MMP-9 at the infarct margin was significantly decreased in the albumin group and albumin+rt-PA group. **Conclusion** The results of this study indicate that early use of high-dose human albumin can reduce the permeability of the blood-brain barrier damaged by delayed thrombolysis and can reduce the infarct volume as well in the experimental rats. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 803-809)

【**Key words**】 acute cerebral ischemia; middle cerebral artery occlusion; thrombolysis; human albumin; blood-brain barrier; time window

缺血性脑卒中占脑卒中的 60% ~ 80%, 具有高患病率、高复发率、高致残率、高病死率的特点<sup>[1]</sup>。目前, 对脑梗死的治疗共识是在有效治疗时间窗内, 尽可能的恢复脑血流。发病 3 h 内静脉给予 rt-PA 溶栓治疗是目前唯一被美国 FDA 批准用于治疗急性脑缺血的有效方法<sup>[2]</sup>。但是, 由于溶栓时间窗短, 仅有 3% 的缺血性脑卒中患者能在发病 3 h 内接受溶栓治疗, 随着时间延长, rt-PA 静脉溶栓后颅内出血的发生率明显增加<sup>[3]</sup>。尽管 PROACT II 期临床试验证实了动脉内溶栓治疗可以延长至 6 h<sup>[4]</sup>, 但到目前, rt-PA 静脉内溶栓治疗的时间窗仍限制在 3 h 以内, 以避免延迟溶栓而带来脑出血的危险性。积极探讨延长溶栓时间窗的方法, 让更多的缺血性脑梗死患者从溶栓中受益, 是国内外学者共同追求的目标。

以前的实验研究表明, 经静脉注射人体白蛋白治疗后能够减少脑梗死体积、减轻脑水肿, 具有良好神经恢复功能和促进修复的作用<sup>[5-7]</sup>。白蛋白在缺血的早期(缺血 2 h 后)干预, 还可以降低 t-PA 溶栓(缺血 2 h 后)介导的血脑屏障(BBB)的通透性的改变和缺血脑组织的损伤<sup>[8]</sup>, 但是白蛋白在缺血的早期(缺血 2 h 后)干预, 能否降低 rt-PA 延迟溶栓(> 3 h)介导的 BBB 的通透性的改变, 仍应探索。本研究尝试在缺血的早期(缺血 2 h 后)行白蛋白干预, 探讨其降低 rt-PA 延迟溶栓(> 3 h)所介导的 BBB 的

通透性的改变, 减少 rt-PA 在延迟溶栓中的不良反应, 为白蛋白与 rt-PA 联合应用延长溶栓时间窗提高供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物准备和模型制作

体重 320 ~ 380 g 的清洁级雄性 SD 大鼠由中科院上海分院实验动物中心提供。大鼠大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)再灌注模型制作采用线栓法建立<sup>[6]</sup>。大鼠术前 6 h 禁食, 自由饮水。选用直径 0.205 mm 的钓鱼线, 采用平切口将其制备成长约 4 cm 的小段, 头端包被多聚赖氨酸, 头端直径 0.32 ~ 0.36 mm, 将钓鱼线前端 1.8 cm 用标记笔涂黑, 紫外线消毒后置于 1% 肝素钠溶液中备用。用 10% 氯胺酮 1 ml/100 g 体重腹腔注射麻醉。大鼠仰卧位固定于手术台上, 常规消毒和铺巾。采用颈部正中切口, 分离左侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)和颈外动脉(external carotid artery, ECA), 由 CCA 分叉向头端游离 ECA, 电凝甲状腺上动脉、枕动脉, 在甲状腺上动脉远端结扎 ECA, 使其主干游离备用, 以丝线在 ECA 根部打一松结以备固定栓线, 用动脉夹暂时夹闭 CCA 和 ICA。在 ECA 的 2 条结扎线之间用显微剪在 ECA 主干上剪一小口, 然后将预先准

备好的尼龙线经切口向 CCA 分叉处插入,将 ECA 根部的丝线适度扎紧,以防其中的尼龙线滑出和出血,将 ECA 在其切口和甲状腺上动脉远端结扎线之间剪断 ECA,然后移去 ICA 动脉夹,牵拉 ECA 残端,使其与 ICA 成一直线,向前推进线栓,自 CCA 起栓线插入( $18.0 \pm 0.5$ )mm 时,遇阻力即刻停止,随后松开 CCA 动脉夹。根据实验需要脑缺血再灌注时间,分别于脑缺血 2、3 和 4 h 后拔除线栓,电凝 ECA 近端盲端,然后逐层缝合切口。术中及术后用肛门探针连续监测体温,用照射灯和加热垫维持大鼠体温在  $37^{\circ}\text{C}$  左右。动物苏醒后自由饮水和进食。以出现右前肢偏瘫为主的神经功能缺损为模型成功的标志,实验中死亡动物均予以剔除并补充。假手术组仅手术暴露和分离 CCA、ICA 和 ECA,不予血管内阻塞。

## 1.2 方法

**1.2.1 神经功能评分** 各组大鼠在 MCAO 后 24 h 取脑标本前,采用 5 分制评分法进行神经功能评分:0 分,无神经功能损伤症状;1 分,不能伸展右侧前爪;2 分,右侧前爪屈曲;3 分,向右侧轻度转圈;4 分,向右侧严重转圈;5,向右侧跌倒。

**1.2.2 模型分组** 138 只大鼠被随机分为假手术组、对照组(脑缺血再灌注后注射 2 ml 生理盐水)、白蛋白组(脑缺血再灌注后注射人体白蛋白)和联合治疗组(脑缺血再灌注后注射人体白蛋白和 rt-PA),其中假手术组 3 只,其余每组再分为脑缺血 2、3 和 4 h 3 个亚组,每亚组 15 只。在白蛋白组、联合治疗组中,20% 人体白蛋白(德国杰特贝林制药有限公司)于脑缺血后 2 h 经大鼠股静脉给药,剂量  $2.5 \text{ mg/kg}$ ,首次团注 10%,余下在 30 min 内缓慢注射完。在联合治疗的 2、3 和 4 h 亚组中,额外的 rt-PA 分别于白蛋白注射后 1 h 和 2 h 自大鼠股静脉注入 rt-PA (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG),剂量  $10 \text{ mg/kg}$ ,注射时间超过 10 min。各组大鼠于 MCAO 后 24 h 处死,分别行 2,3,5-氯化三苯基四氮唑染色(TTC, Sigma)测量梗死体积,埃文斯蓝(EB, Sigma)定量测量检测 BBB 渗漏情况,免疫组化法检测基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的表达。

**1.2.3 TTC 法测量梗死体积** MCAO 24 h 后,深麻醉大鼠,开胸暴露心脏,将注射器针头管经左心室插入升主动脉内,在右心耳处切一小口,注入  $4^{\circ}\text{C}$  生理盐水致右心耳流出液澄清后断头取脑,冠状面切成约 2 mm 厚度薄层 5~6 片,放置于  $37^{\circ}\text{C}$  2% TTC,

中避光温育 30 min,染色后将脑片浸入 4% 中性多聚甲醛液中固定保存,数码相机拍照后使用图像分析系统[Imaging-Pro-Plus(OLYMPUS)]测量梗死体积。计算方法为每只大鼠脑梗死体积 = 各层梗死面积之和  $\times$  层间隔。

**1.2.4 MMP-9 免疫组化测定和 HE 染色** MCAO 24 h 后,处死大鼠取脑,方法同上。经脱水后石蜡包埋制成切片,用抗大鼠 MMP-9 抗体(武汉博士德公司产品)DAB 法行 MMP-9 免疫组化以及 HE 染色。MMP-9 免疫组化表达采用半定量分析方法,根据光镜下染色部位(阳性呈棕黄色颗粒)及强度分为 0~3 分,即 0 分,无染色;1 分,偶有染色;2 分,局灶染色;3 分,弥漫染色。

**1.2.5 EB 定量评价 BBB 的完整性** 每组取 5 只大鼠于 MCAO 后 24 h 经股静脉注入 4%EB ( $2.5 \text{ ml/kg}$ ),注入时间 3 min,待其循环 60 min 后,处死大鼠取脑,方法同上。迅速放置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。脑组织切成 2 mm 厚的脑片,经 50% 三氯醋酸提取,匀浆、离心,提取液用乙醇稀释后,通过紫外分光光度计在 620 nm 波长检测 EB 含量。

## 1.3 统计方法

所有结果都采用均数  $\pm$  标准差表示,使用 Graphpad 5.0 软件 ANOVA 分析方法对数据进行统计学处理,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 神经功能缺损评分

假手术组大鼠没有出现神经可能缺损;其余大鼠 MCAO 后 24 h 均出现神经功能缺损(见表 1)。各组内比较,大鼠神经功能随着缺血再灌注时间延长,神经功能缺损评分增加,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在白蛋白及联合治疗的 3 h 和 4 h 亚组中,大鼠神经功能明显好于对照组( $P < 0.05$ ),白蛋白组和联合治疗组各缺血再灌注时间点比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 神经功能评分(MCAO 后 24 h) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别(n)	神经功能评分		
	脑缺血 2 h	脑缺血 3 h	脑缺血 4 h
对照组(5)	$2.2 \pm 0.45$	$2.6 \pm 0.55$	$2.8 \pm 0.45$
白蛋白组(5)	$1.4 \pm 0.55$	$1.4 \pm 0.55^a$	$1.8 \pm 0.45^a$
联合治疗组(5)	$1.4 \pm 0.55$	$1.4 \pm 0.55^a$	$1.8 \pm 0.45^a$

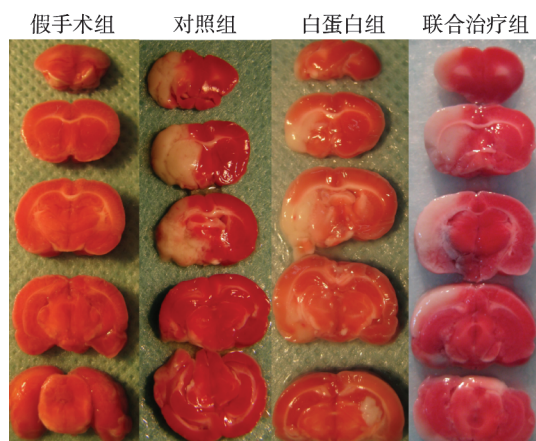
<sup>a</sup> 与对照组比较  $P < 0.05$

### 2.2 脑梗死体积改变、脑出血转化

脑梗死体积观察经 TTC 染色(图 1、2)可见,假手术组脑组织切片全部红染,提示无梗死灶;对照



组和治疗组大鼠在顶叶皮质和基底节区可见非红染区域,为梗死灶。随着缺血再灌注时间的延长,各组内梗死体积相应明显增大(表 2,  $P < 0.05$ );白蛋白组、联合治疗组各缺血再灌注时间点与对照组相应时间点比较梗死体积有明显缩小,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),尤其是在 MCAO 4 h 后,白蛋白组、联合治疗组分别较对照组下降 23% 和



白蛋白组、联合治疗组梗死体积分别较对照组有显著减小( $P < 0.05$ )

图 1 MCAO 4 h 不同治疗组及假手术组的 TTC 染色结果

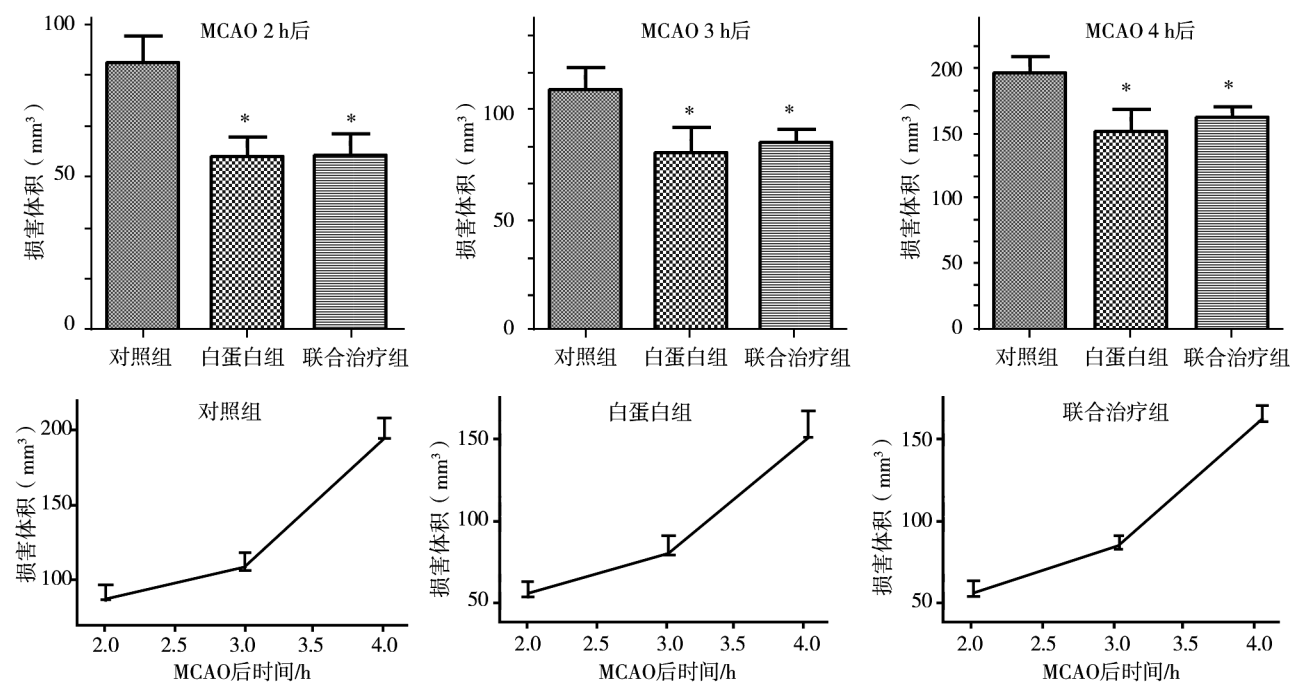


图 2 梗死体积各组间、组内比较(直方图、线图、动态图)

## 2.4 免疫组化染色结果

MMP-9 主要表达于神经胶质细胞胞质,呈棕黄色颗粒,各组均可见梗死灶边缘区 MMP-9 的表达增多;与对照组相比,治疗组在各相同时间点 MMP-9 阳性细胞显著减少(图 5),白蛋白组与联合治疗组在各相同时间点 MMP-9 阳性细胞表达无明显差异。

表 2 三组梗死体积比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别(n)	梗死体积(mm <sup>3</sup> )		
	缺血2 h	缺血3 h	缺血4 h
对照组(5)	87.57 ± 8.56	108.8 ± 9.73	195 ± 13.30
白蛋白组(5)	56.60 ± 6.62 <sup>a</sup>	80.65 ± 10.94 <sup>a</sup>	150.34 ± 17.06 <sup>a</sup>
联合治疗组(5)	56.98 ± 7.05 <sup>a</sup>	85.24 ± 5.70 <sup>a</sup>	161.35 ± 8.31 <sup>a</sup>

a 与对照组比较  $P < 0.05$

17.3%;脑出血转化在对照组 4 h 出现 2 例、白蛋白 4 h 组、联合治疗 4 h 组各 1 例。

2.3 BBB 的渗透性改变 各组大鼠脑组织中 EB 含量(表 3、图 3、4),随着再灌注时间延长各组 EB 含量而增加。白蛋白组、联合治疗组各缺血再灌注时间点与对照组相应时间点比较有明显降低( $P < 0.05$ ),而白蛋白组与联合治疗组各相同缺血再灌注时间点之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 三组脑组织 EB 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别(n)	EB值(ng/mg)		
	缺血2 h	缺血3 h	缺血4 h
对照组(5)	2.657 ± 0.265	3.922 ± 1.058	3.975 ± 0.438
白蛋白组(5)	1.566 ± 0.232 <sup>a</sup>	2.596 ± 0.634 <sup>a</sup>	2.533 ± 0.376 <sup>a</sup>
联合治疗组(5)	1.480 ± 0.176 <sup>a</sup>	2.540 ± 0.385 <sup>a</sup>	2.601 ± 0.340 <sup>a</sup>

a 与对照组比较差异有统计学意义  $P < 0.05$

## 3 讨论

人体白蛋白作为神经保护药物,通过舒张缺血区毛细血管,增加血流速度,减少中性白细胞和巨噬细胞的聚集,降低脑梗死体积和减轻脑水肿的作用,减轻脑功能损害<sup>[6-7]</sup>。我们以前的研究表明,





显示各组蓝染为 EB 量

图 3 MCAO 4 h 各组大体切片图

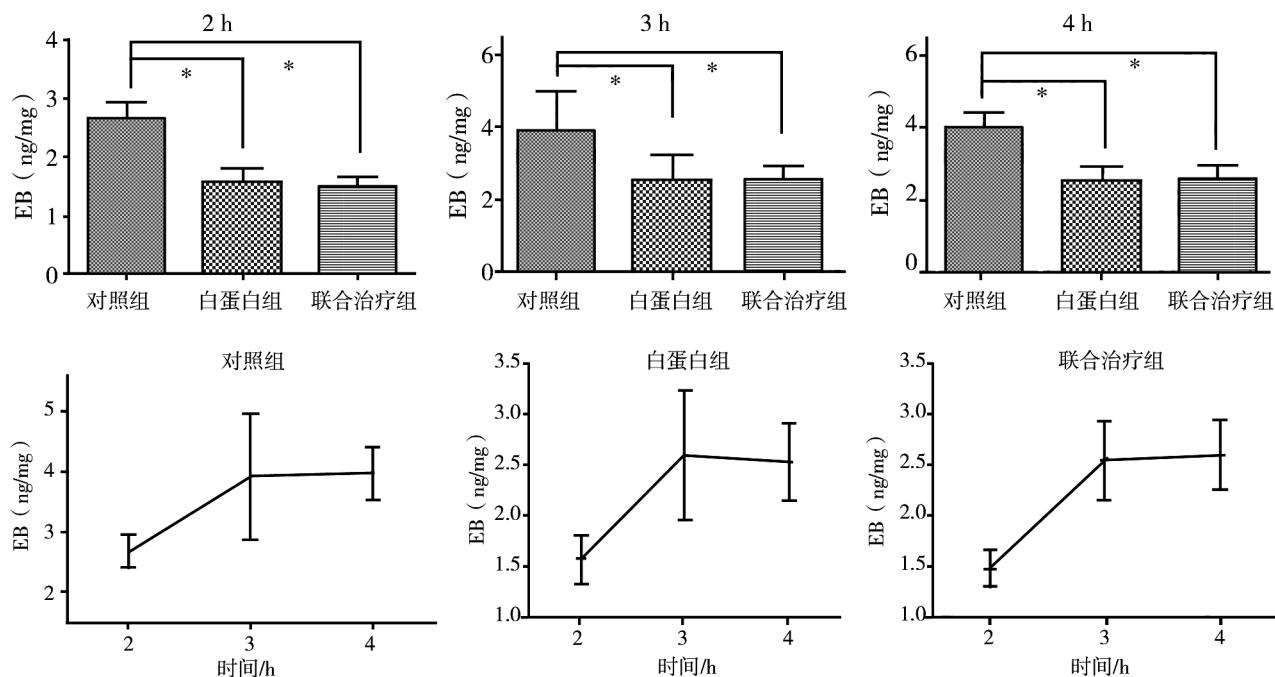


图 4 脑组织 EB 含量各组间、组内比较(直方图、线图)

缺血、再灌注发生后,会引起 BBB 的损伤,导致功能性屏障、结构性屏障的破坏,进而引起血管源性水肿和脑出血转化,损伤程度与脑缺血时间、再灌注时间密切相关。动物实验研究表明,脑缺血再灌注后会引起 BBB 的持续开放数个星期<sup>[9]</sup>。此外溶栓药物 rt-PA 是纤溶酶原激活物,在血管内 rt-PA 是一种主要的溶栓酶,但是,在延迟溶栓后,它对缺血脑组织和 BBB 有损害作用<sup>[10]</sup>。体外实验表明,rt-PA 能够促进 N-甲基天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDP)介导的细胞死亡<sup>[11-12]</sup>,增加血红蛋白和有氧葡萄糖丧失引起的神经毒性损伤<sup>[13]</sup>。近来

大剂量人体白蛋白在脑梗死 3 h 后静脉注射,虽然降低脑梗死的体积不显著,但可以显著降低延迟溶栓后(> 3 h)的脑水肿所引起的占位效应,降低 BBB 对分子(磁共振对比剂, Gd-DTPA)和大分子(FITC-dextran)的通透性。本课题旨在探讨大剂量人体白蛋白早期干预(缺血后 2 h)对延迟溶栓的影响。本研究表明,人体白蛋白在缺血后 2 h 早期干预,不仅可以显著降低 BBB 对大分子物质(EB)的通透性,还显著缩小延迟溶栓后脑梗死的体积,显著改善延迟溶栓后的神经损害。

BBB 主要包括 3 层结构:脑毛细血管内皮细胞、基底膜及其间质(主要是 IV 胶原、层连蛋白和纤连蛋白)和星形细胞足板,内皮细胞间的紧密连接是功能性屏障,允许物质的选择性转运,而基底层是结构性屏障,阻止毛细血管内的物质渗漏至血管外间隙。脑

大量实验研究提示 rt-PA 能够活化和上调 MMP-9 的表达<sup>[14]</sup>。脑梗死后早期脑组织内或血 MMP-9 含量都迅速被诱导上升,呈现出上升至最高峰然后下降的动态过程,造成 BBB 的破坏、通透性增加,继而引起脑水肿、脑出血转化<sup>[15-16]</sup>。虽然脑梗死溶栓后脑出血转化的机制涉及到其他因素,如高血压、老龄、糖尿病、血管畸形以及溶栓治疗时所使用药物的剂量等,但其病理基础是血管内皮细胞基膜完整性的丧失。而 MMP-9 在其中发挥重要作用,它通过降解 IV 胶原、层连蛋白和纤连蛋白,从而破坏内皮细胞基膜、破坏 BBB。

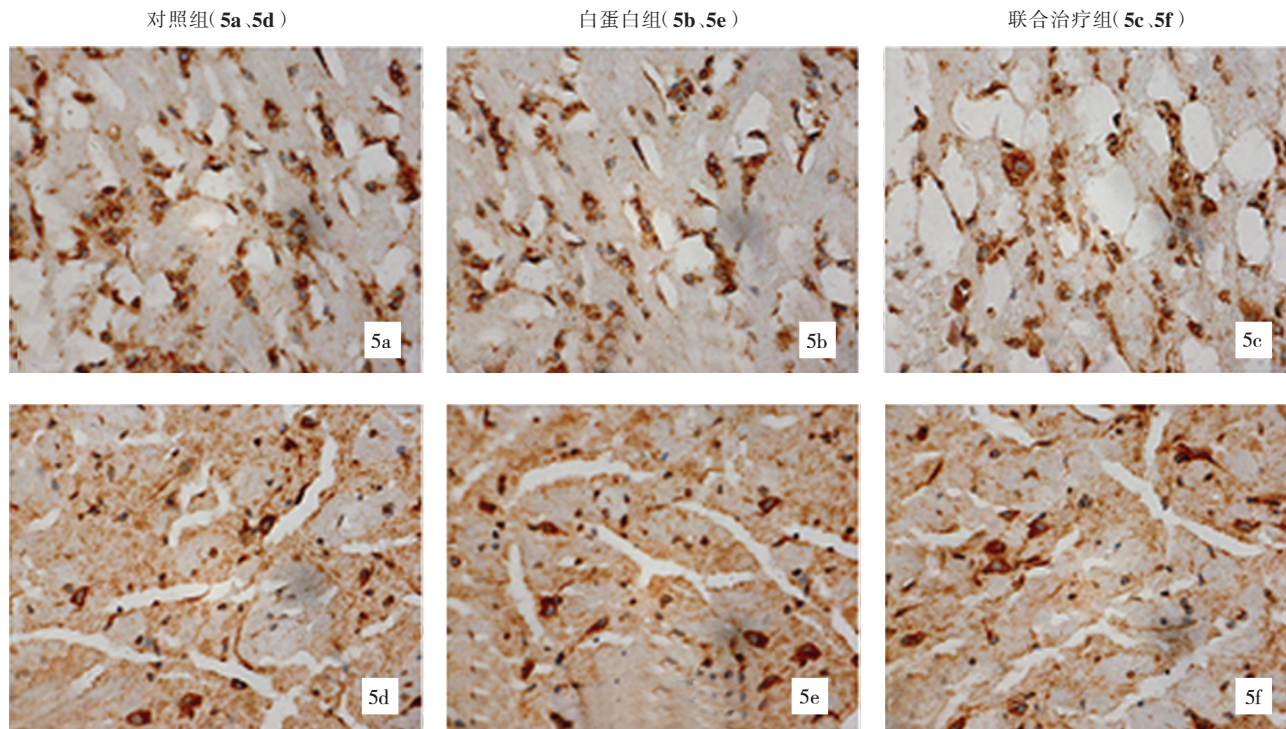


图5 MCAO 后 4 h 各组间 MMP-9 表达[3a~3c×400,3d~3f×200]

Sumii 等<sup>[17]</sup>选用高血压大鼠制备大脑中动脉栓塞模型,研究 MMP-9 与 rt-PA 溶栓后出血的关系,结果显示 rt-PA 溶栓治疗提高了 MMP-9 的水平,溶栓同时使用 MMP-9 抑制剂与单独使用 rt-PA 相比,前者能显著减少出血量及范围,提示 MMP-9 与 rt-PA 溶栓所致的出血有关。Tang 等<sup>[8]</sup>研究表明,对缺血 2 h 的大鼠联合应用人体白蛋白和 tPA 可以显著降低 BBB 对 EB 的通透性。本研究结果表明,人体白蛋白在缺血后 2 h 早期干预,不仅可以显著降低延迟溶栓(>3 h)后 BBB 对大分子物质(EB)的通透性,还显著缩小延迟溶栓后脑梗死的体积,改善延迟溶栓后的神经损害。此外,人体白蛋白在缺血后 2 h 早期干预较缺血后 3 h 干预,其神经保护的效果更加明显,提示人体白蛋白的应用也有最佳时间窗。

以前的研究表明人体白蛋白是通过与内皮细胞的糖萼结合,阻止内皮细胞的凋亡来维持正常的 BBB 的通透性<sup>[8]</sup>。本实验结果显示治疗组 MMP-9 在梗死边缘的表达较对照组明显减少。我们推测可能是由于其早期干预后通过舒张缺血区毛细血管、增加血流速度、减少中性白细胞和巨噬细胞的聚集而减轻脑缺血后再灌注区 MMP-9 的表达,从而减轻 BBB 损伤。

本实验的不足之处主要是受条件限制,没有监测大鼠基本生理指标;各组样本不够大;各组时间点设置偏少。缺少术中、术后脑血流的监测,无法避

免大脑中动脉栓塞程度的差异所造成的脑梗死体积的差异。

本实验结果显示大剂量人体白蛋白早期干预(缺血 2 h 后)急性缺血性脑卒中,能够改善延迟溶栓后大鼠神经功能症状、减少梗死体积、减轻 BBB 的损伤,此结果提示大剂量人体白蛋白早期干预可能延长溶栓时间窗。

#### [参考文献]

- [1] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors. 2001: systematic analysis of population health data[J]. Lancet, 2006, 367: 1747 - 1757.
- [2] Adams HJ, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke [J]. Stroke, 2007, 38: 1655 - 1711.
- [3] Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy[J]. JAMA, 2004, 292: 1831 - 1833.
- [4] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial Prolyse in acute cerebral thromboembolism[J]. JAMA, 1999, 282: 2003 - 2011.
- [5] Belayev L, Liu Y, Zhao W, et al. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window[J]. Stroke, 2001, 32: 553 - 560.

- [ 6 ] Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. The ALIAS pilot trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-II: neurologic outcome and efficacy analysis[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2107 - 2114.
- [ 7 ] 李永东, 赵俊功, 李明华, 等. 大剂量人体白蛋白和硫酸镁对溶栓后脑组织的保护和促进修复作用[J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17: 578 - 585.
- [ 8 ] Tang J, Li YJ, Mu J, et al. Albumin ameliorates tissue plasminogen activator-mediated blood-brain barrier permeability and ischemic brain injury in rats[J]. *Neurol Res*, 2009, 31: 189 - 194.
- [ 9 ] Strbian D, Durukan A, Pitkonen M, et al. The blood-brain barrier is continuously open for several weeks following transient focal cerebral ischemia[J]. *Neuroscience*, 2008, 153: 175 - 181.
- [ 10 ] Dijkhuizen RM, Asahi M, Wu O, et al. Rapid breakdown of microvascular barriers and subsequent hemorrhagic transformation after delayed recombinant tissue plasminogen activator treatment in a rat embolic stroke model[J]. *Stroke*, 2002, 33: 2100 - 2104.
- [ 11 ] Nicole O, Docagne F, Ali C, et al. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling[J]. *Nat Med*, 2001, 7: 59 - 64.
- [ 12 ] Goto H, Fujisawa H, Oka F, et al. Neurotoxic effects of exogenous recombinant tissue-type plasminogen activator on the normal rat brain[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24: 745 - 752.
- [ 13 ] Wang X, Asahi M, Lo EH. Tissue type plasminogen activator amplifies hemoglobin-induced neurotoxicity in rat neuronal cultures[J]. *Neurosci Lett*, 1999, 274: 79 - 82.
- [ 14 ] Cuadrado E, Ortega L, Hernandez-Guillamon M, et al. Tissue plasminogen activator (t-PA) promotes neutrophil degranulation and MMP-9 release[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84: 207 - 214.
- [ 15 ] Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment [J]. *Stroke*, 2001, 32: 1759 - 1766.
- [ 16 ] Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabín J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1399 - 1406.
- [ 17 ] Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2002, 33: 831 - 836.

( 收稿日期:2011-06-12 )