

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.21.006

Ghrelin 治疗脑出血大鼠脑水肿及 MMP-9 表达的影响

陈 彧¹ 张存海¹ 滕 瑶¹ 范茂丹² 周 磊^{2Δ}

(1 解放军第 117 医院重症医学科 浙江 杭州 310013; 2 空军杭州特勤疗养中心干部疗养科 浙江 杭州 310002)

摘要 目的:研究 Ghrelin 对大鼠脑出血后脑水肿及脑组织中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达的影响。**方法:**选取雄性 SD 大鼠 80 只,随机分为对照组(NC 组)20 只、假手术组(SHAM 组)20 只、脑出血组(ICH 组)20 只、Ghrelin 治疗组(Ghrelin 组)20 只。利用自体动脉血注入法建立大鼠脑出血模型;Ghrelin 组于建立脑出血模型后经股静脉注射 Ghrelin 10 nmol/Kg·d。分别于 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d 时间点根据 Berderson 评分法评估各组大鼠神经系统功能;利用干湿重法测定各组大鼠脑组织含水量;利用蛋白质免疫印迹法(WB)检测脑组织中 MMP-9 表达情况。**结果:**在 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d,ICH 组、Ghrelin 组大鼠 Berderson 评分及脑组织含水量高于 NC 组、SHAM 组($P<0.05$);在 5 d、7 d,ICH 组大鼠 Berderson 评分及脑组织含水量高于 Ghrelin 组($P<0.05$)。WB 结果表明在 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d,ICH 组大鼠脑组织中 MMP-9 的表达均高于 NC 组、SHAM 组($P<0.05$);Ghrelin 组 MMP-9 的表达在 12 h、24 h、3 d 高于 NC 组、SHAM 组($P<0.05$),在 5 d、7 d,与 NC 组、SHAM 组无明显差异($P>0.05$);在 5 d、7 d,ICH 组 MMP-9 表达高于 Ghrelin 组($P<0.05$)。**结论:**在本研究中,Ghrelin 可以在 5 d 后降低脑出血大鼠脑组织中 MMP-9 的表达程度,从而减轻脑水肿,改善脑出血大鼠神经功能。

关键词:Ghrelin;脑出血;脑水肿;MMP-9

中图分类号:R-33; R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)21-4026-04

Effect of Ghrelin on Expression of MMP-9 and Brain Edema in a Rat Model of Intracerebral Hemorrhage

CHEN Yu¹, ZHANG Cun-hai¹, TENG Yao¹, FAN Mao-dan², ZHOU Le^{2Δ}

(1 Department of Intensive Care Unit, 117 Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang, 310013, China;

2 Hangzhou Sanatorium Centre of Air Force, Hangzhou, Zhejiang, 310002, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of Ghrelin on brain edema and expression of MMP-9 in a rat model of intracerebral hemorrhage. **Methods:** Eighty male SD rats were randomly divided into NC group (n=20), SHAM group (n=20), ICH group (n=20) and Ghrelin group (n=20). Experimental intracerebral hemorrhage model was made by injecting autologous caudate artery blood of the rats. Ghrelin group model was made by injecting Ghrelin at a dose of 10 nmol/Kg·d. At 5 observation time (12 h, 24 h, 3 d, 5 d, 7 d), brain functional deficit was evaluated according to Berderson scores. The water content of brain was analyzed by dry/weight measurement. The expression of MMP-9 in brain was detected by Western blotting. **Results:** Compared with NC group and SHAM group, Berderson scores and water content of brain in ICH group and Ghrelin group were higher at 12 h, 24 h, 3 d, 5 d, 7 d ($P<0.05$). Compared with ICH group, Berderson scores and water content of brain in Ghrelin group decreased at 5 d, 7 d ($P<0.05$). The expression of MMP-9 in ICH group was significantly higher than that in NC group and SHAM group ($P<0.05$) at 12 h, 24 h, 3 d, 5 d, 7 d. Compared with NC group and SHAM group, the expression of MMP-9 in Ghrelin group was higher at 12 h, 24 h, 3 d($P<0.05$). The expression of MMP-9 in Ghrelin group was no significant difference with that in NC group and SHAM group at 5 d, 7 d($P>0.05$). The expression of MMP-9 in ICH group was higher than that in Ghrelin group ($P<0.05$) at 5 d, 7 d. **Conclusions:** In this research, Ghrelin could decrease the expression of MMP-9 in brains of intracerebral hemorrhage rats after 5 d, which contributed to alleviate brain edema and improve the function of nervous system.

Key words: Ghrelin; Intracerebral hemorrhage; Brain edema; MMP-9

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)21-4026-04

前言

作者简介:陈彧(1984-),硕士研究生,主治医师,

E-mail:768756969@qq.com

Δ 通讯作者:周磊,副主任医师,研究方向:老年病学、脑损伤,

电话:13989468335, E-mail:zhoulei_venus@hotmail.com

(收稿日期:2019-03-07 接受日期:2019-03-31)

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是指原发性非外伤性脑实质内出血,是临床常见的脑血管性疾病^[1,2]。脑水肿是脑出血后重要的病理变化之一,影响患者的临床转归,威胁脑出血患者的预期寿命及远期生活质量。有研究发现^[3-6],Ghrelin 在多种脑损伤模型中具有改善血脑屏障通透性,减少神经元凋亡,提高认知功能的作用。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白是基质蛋白酶家族重要成员,能够破坏细胞外基质合成与降解的

平衡,影响血脑屏障通透性,参与脑水肿发生、发展的病理过程^[7]。然而 Ghrelin 是否可以通过影响 MMP-9 蛋白在脑组织中的表达水平,降低血脑屏障通透性,减轻脑水肿,起到保护神经系统功能的作用,目前尚不明确。因此,本研究建立大鼠自体动脉血脑出血动物模型,设定不同时间点,评估各组大鼠神经系统功能,测定各组大鼠脑组织含水量,检测脑组织中 MMP-9 表达情况。旨在明确 Ghrelin 对大鼠脑出血后脑水肿及脑组织中 MMP-9 表达的影响,探索 Ghrelin 保护脑出血后神经功能的作用机制,为脑出血后脑水肿的临床治疗提供线索及依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

清洁级雄性 SD 大鼠 80 只,体质量(320±20)g(购于海军军医大学动物实验中心),以标准饲料喂养,动物房恒温 22-24℃,相对湿度 50-60%。脑立体定向仪(江湾 I 型 C)、Eppendorf centrifuge 5415D 型高速离心机(德国 Eppendorf 公司)、透视电子显微镜(H600,日本 Hitachi 公司)、兔抗大鼠 MMP-9 多克隆抗体(购于 Santa Cruz 公司)、兔抗大鼠单克隆抗体 β-actin(购于 Abcam 公司)、Ghrelin(美国 Sigma 公司)、Ultra Sensitive SP 超敏试剂盒(北京金桥生物技术公司)。

1.2 动物模型制作

1.2.1 分组 按随机数字法将 80 只 SD 大鼠分为 4 组。其中,对照组(NC 组)20 只、假手术组(SHAM 组)20 只、脑出血组(ICH 组)20 只、Ghrelin 治疗组(Ghrelin 组)20 只。

1.2.2 ICH 组模型的建立 10%水合氯醛溶液腹腔注射(麻醉剂量 0.5 mL/100 g)麻醉大鼠。脑立体定向仪将大鼠俯卧位固定,保持前囟高于后囟 1 mm。酒精消毒皮肤后,作一长约 2 cm 纵行切口,暴露颅骨。根据 Hua 等^[8-10]方法进行定位,找到 Bregma 点,在 Bregma 点右侧中线旁开约 3 mm 钻一直径约 1 mm 圆孔,深达硬脑膜。消毒大鼠尾巴上的皮肤,取微量注射器穿刺大鼠尾动脉,抽取尾动脉血 100 μL。将抽取动脉血的微量注射器垂直固定于脑立体定向仪上,使针尖与圆孔方向一致,缓慢进针约 6 mm,使针尖到达大鼠尾状核位置。确认针尖进入尾状核后以 20 μL/min 速度缓慢将大鼠尾动脉血 75 μL 注入脑内,留针约 10 min 后缓慢拔出针头,医用骨蜡封闭圆孔,缝合切口皮肤,消毒。

1.2.3 SHAM 组模型的建立 消毒、定位方法同 ICH 组模型建立方法,暴露颅骨后找到 Bregma 点,在 Bregma 点右侧中线旁开约 3 mm 钻一直径约 1 mm 圆孔,深达骨膜,不注入自体动

脉血,直接医用骨蜡封闭圆孔,缝合切口皮肤,消毒。

1.2.4 Ghrelin 组模型的建立 在 ICH 建模成功后经股静脉注射 Ghrelin (10 nmol/Kg·d),注射时间避开正常 Ghrelin 分泌节律,选择在每日 14:00 注射。

1.3 Berderson 评分法评估各组大鼠神经系统功能

分别于 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d 时间点根据 Berderson 评分法评估各组大鼠神经系统功能。

1.4 干湿重法测定各组大鼠脑组织含水量

分别于 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d 时间点随机处死每组各 4 只大鼠,取大鼠脑组织,动物天平称脑组织湿重。后将脑组织置于干燥烤箱中,80℃烘烤 24 h 后,称脑组织干重。根据公式,脑组织含水量(%)=(湿重-干重)/湿重×100%。重复测量至恒重。

1.5 Western blot 检测 MMP-9 蛋白

分别于 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d 时间点,腹腔注射 10%水合氯醛处死大鼠,断头分离脑组织。组织裂解液充分裂解脑组织,15000 rpm 离心后去沉淀,取总蛋白提取液。Bradford 法测定 MMP-9 蛋白浓度,经 10%SDS-PAGE 衡压电泳后依次转膜、封闭、浸泡、摇床 2 h,加入兔源抗鼠 MMP-9 多克隆抗体(兔抗大鼠单克隆 β-actin 抗体,用 5%BSA 抗体稀释液按照 1:1000 稀释;兔抗大鼠 MMP-9 多克隆抗体,用 5%BSA 抗体稀释液按照 1:2000 稀释)4℃过夜,二抗(均用 5%BSA 抗体稀释液按照 1:2000 稀释),室温结合 1 h。TBSB 洗膜 3 次,ECL 避光显色 5 min 后终止反应。利用 Image-Pro 5.0 软件分析 MMP-9 蛋白条带灰度值,以 MMP-9/β-actin 灰度值的比值代表各组大鼠脑组织 MMP-9 蛋白相对表达量。

1.6 统计学分析

使用 SPSS16.0 软件系统进行统计分析;计量资料以均数±标准差表示,多个均值间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-t 法, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Berderson 评分法评估各组大鼠神经系统功能

在 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d,ICH 组、Ghrelin 组大鼠 Berderson 评分高于 NC 组、SHAM 组($P<0.05$);在 5 d、7 d,ICH 组大鼠 Berderson 评分高于 Ghrelin 组($P<0.05$)。以上结果提示在本研究中,脑出血后 7 d 内,大鼠神经系统功能受损程度逐渐加重,Berderson 评分逐步升高;经 Ghrelin 治疗 5 d 后,Ghrelin 组大鼠的神经功能较 ICH 组大鼠改善,Berderson 评分下降,见表 1。

表 1 各组大鼠不同时间点 Berderson 评分($\bar{x}\pm s$,n=4)

Table 1 Berderson Score of each group at various time point($\bar{x}\pm s$,n=4)

	Ghrelin	ICH	SHAM	NC
12 h	1.53±0.07 ^a	2.11±0.12 ^a	0.52±0.04	0.00±0.00
24 h	1.81±0.08 ^a	2.42±0.14 ^a	0.41±0.05	0.00±0.00
3 d	1.37±0.07 ^a	2.76±0.17 ^a	0.00±0.00	0.00±0.00
5 d	1.03±0.04 ^a	2.86±0.12 ^a #	0.00±0.00	0.00±0.00
7 d	0.81±0.06 ^a	2.92±0.14 ^a #	0.00±0.00	0.00±0.00

Note: ^a $P<0.05$, compared with NC group, SHAM group; # $P<0.05$, compared with Ghrelin group.

2.2 干湿重法测定各组大鼠脑组织含水量

在 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d, ICH 组、Ghrelin 组大鼠脑组织含水量高于 NC 组、SHAM 组 ($P<0.05$); 在 5 d、7 d, ICH 组大鼠脑组织含水量高于 Ghrelin 组 ($P<0.05$)。以上结果提示在本研

究中, 脑出血后 3-5 d 大鼠脑组织含水量逐渐增大, 脑水达到高峰, 5 d-7 d 脑水肿有所减轻; 经 Ghrelin 治疗 5 天后, Ghrelin 组大鼠的脑水肿程度较 ICH 组减轻, 见表 2。

表 2 各组大鼠不同时间点脑组织含水量 ($\bar{x} \pm s, \%, n=4$)

Table 2 The content of water in brain of each group at various time point ($\bar{x} \pm s, \%, n=4$)

	Ghrelin	ICH	SHAM	NC
12 h	83.12 $\pm$ 0.28 ^a	83.28 $\pm$ 0.32 ^a	79.22 $\pm$ 0.35	78.13 $\pm$ 0.42
24 h	83.27 $\pm$ 0.31 ^a	84.29 $\pm$ 0.29 ^a	79.01 $\pm$ 0.32	78.14 $\pm$ 0.31
3 d	83.01 $\pm$ 0.21 ^a	84.88 $\pm$ 0.19 ^a	78.28 $\pm$ 0.22	78.34 $\pm$ 0.28
5 d	81.27 $\pm$ 0.31 ^a	84.91 $\pm$ 0.35 ^{a #}	78.56 $\pm$ 0.27	78.27 $\pm$ 0.29
7 d	70.79 $\pm$ 0.27 ^a	83.52 $\pm$ 0.28 ^{a #}	78.32 $\pm$ 0.24	78.31 $\pm$ 0.32

Note: ^a $P<0.05$, compared with NC group, SHAM group; [#] $P<0.05$, compared with Ghrelin group.

2.3 Western Blot 检测 MMP-9 蛋白

Western Blot 检测结果提示表明在脑出血后大鼠脑组织中 MMP-9 的表达增加, 从 12 h 表达开始逐步上调, 在各个时间点均高于 NC 组、SHAM 组 ($P<0.05$); Ghrelin 组 MMP-9 的表达在 12 h 开始上调, 在 24 h 达到高峰, 在 3 d、5 d、7 d 表达逐步下降。在 5 d、7 d, Ghrelin 组 MMP-9 的表达与 NC 组、SHAM 组无明显差异 ($P>0.05$); 在 5 d、7 d, ICH 组 MMP-9 的表达高于 Ghrelin 组 ($P<0.05$)。见图 1。

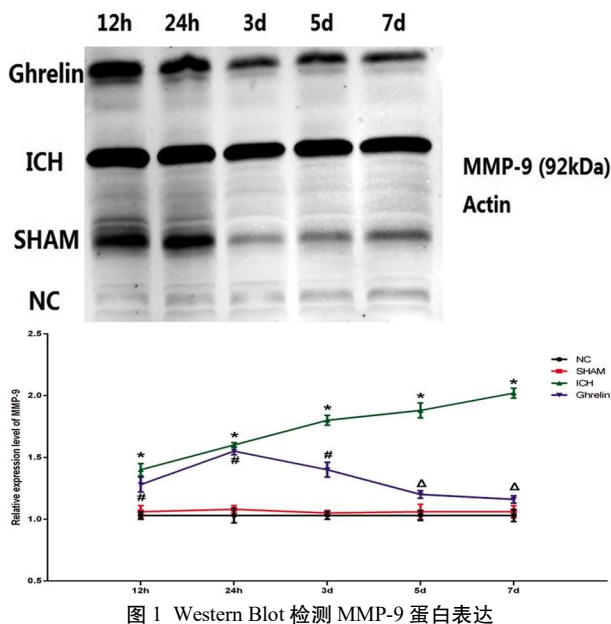


图 1 Western Blot 检测 MMP-9 蛋白表达

Fig.1 The results of expression of MMP-9 protein by Western Blot

Note: * $P<0.05$, compared with NC group, SHAM group; [#] $P<0.05$, compared with NC group, SHAM group; ^a $P<0.05$, compared with Ghrelin group.

3 讨论

在我国, 脑出血的发病率在脑卒中各亚型中仅次于缺血性脑卒中, 约为 18.8%-47.6%^[11], 急性期的死亡率约为 20%-30%^[12]。脑出血后血肿自身和继发性脑水肿引起的一系列病理改变是

脑出血后重要的病理变化。脑水肿的形成可以导致颅内压升高, 继而压迫正常脑组织, 严重者会导致脑疝形成, 压迫呼吸、循环等生命中枢, 危及生命。积极、合理的控制脑出血后脑水肿, 能够降低脑出血后的死亡率, 降低脑出血后的致残率。因此, 建立可靠的脑出血模型, 探索有效预防脑出血后脑水肿的发生及减轻脑水肿的程度的方法是一个亟待解决的问题。

目前大鼠脑出血的建模方法主要有自体血注入法、胶原酶诱导法、微球囊充盈法以及自发性脑出血^[13-15]。本研究利用穿刺大鼠尾动脉, 将自体血注入尾状核的方法建立大鼠脑出血模型。其优点有以下几点: 1. 尾状核是大鼠脑组织中体积最大的核团^[16], 易于通过脑立体定向仪立体定位; 2. 人类脑出血的好发部位位于基底节, 尾状核属于基底节结构。将自体血注入尾状核的方法能够很好地模拟人脑出血的病理改变和自然发生发展过程, 可用于探索脑出血后脑水肿的病理机制; 3. 选择穿刺尾动脉血作为自体血, 尾动脉血相对纯净, 操作简单易行, 操作过程中不会受毛刺污染, 术后不影响大鼠肢体功能, 不影响后续神经系统功能评分。因此, ICH 组及 Ghrelin 组中的大鼠可以认为是本次研究理想、可靠的脑出血模型。

MMPs 是一类钙、锌依赖性蛋白质家族, 属于中性蛋白酶类, 主要通过分解细胞外基质, 降解血管外基膜, 影响血脑屏障的通透性, 导致脑水肿。研究发现, 在大鼠脑出血模型中, MMP-9 的表达在 24 h 内显著升高, 伴随血脑屏障的通透性升高, 且与脑水肿的程度相关^[17,18]。这与本研究的结果相似, 本研究发现, 在 12 h、24 h、3 d、5 d、7 d, ICH 组大鼠脑组织中 MMP-9 的表达均高于 NC 组、SHAM 组 ($P<0.05$)。说明脑出血后, 脑组织中 MMP-9 表达升高, 且在 7 d 内有逐步升高的趋势, 同时这种升高趋势与脑水肿程度一致, 提示脑组织中 MMP-9 蛋白水平上调可能参与了脑出血后脑水肿的发生发展。

Ghrelin 又名胃饥饿素, 是一种重要的脑肠肽, 由 28 个氨基酸组成, 其序列为 GSSFLSPEHQKAQQTKEKPPAK-LQPR, 其中 N 端第三位丝氨酸酰基化是其发挥生物活性的主要活性部位^[19,20]。有研究发现^[21-25], Ghrelin 具有抗神经元凋亡, 改善学习记忆能力, 抗抑郁、抗帕金森, 改善社交行为, 改善情绪、食欲及睡眠的作用, 还通过调节下丘脑-垂体-肾上腺

轴、下丘脑-垂体-性腺轴活性调节应激反应和生殖功能。还有研究发现^[26],早期应用 Ghrelin 治疗,可以改善血脑屏障通透性,减轻脑水肿。这与本研究结果相似,本研究发现,在使用 Ghrelin 治疗 5d 后,Ghrelin 组大鼠脑水肿程度减轻,Berderson 评分较 ICH 组下降,神经系统功能改善。同时,WB 检测结果表明 Ghrelin 组 MMP-9 的表达在 12 h 开始上调,在 24 h 达到高峰,在 3 d、5 d、7 d 表达逐步下降。在 5 d、7 d,ICH 组 MMP-9 的表达高于 Ghrelin 组($P<0.05$)。提示在应用 Ghrelin 能够下调脑出血大鼠脑组织中的 MMP-9 表达水平,且这种变化与脑水肿减轻、神经系统功能改善的趋势一致。

综上所述,我们发现,大鼠脑出血后脑水肿的形成和神经系统功能的损伤与脑组织中 MMP-9 表达增高相关。Ghrelin 可以在 5 d 后降低脑出血大鼠脑组织中 MMP-9 的表达程度,且与脑水肿的减轻、神经系统功能改善的趋势一致。提示 Ghrelin 可能通过抑制脑组织中 MMP-9 高表达,降低细胞外基质、血管外基膜降解,维持血脑屏障的通透性,从而减轻脑水肿,改善脑出血大鼠神经功能,为进一步研究 Ghrelin 的临床治疗作用机制提供了理论线索。

参考文献(References)

- [1] Van Matre ET, Sherman DS, Kiser TH. Management of intracerebral hemorrhage-use of statins [J]. Vasc Health Risk Manag, 2016, 12: 153-161
- [2] 刘宏丽,孙丽敏,鲍晓娟,等. 普罗布考对大鼠脑出血后 MMP-9 表达及血脑屏障通透性的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2014, 22(1): 50-53
- [3] Ku JM, Taher M, Chin KY, et al. Protective actions of des-acylated ghrelin on brain injury and blood-brain barrier disruption after stroke in mice[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(17): 1545-1558
- [4] Lopez NE, Krzyzaniak MJ, Blow C, et al. Ghrelin prevents disruption of the blood-brain barrier after traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2012, 29(2): 385-393
- [5] Banks WA, Burney BO, Robinson SM. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier[J]. Peptides, 2008, 29(11): 2061-2065
- [6] 沈兆星,肖谦,赵宇星,等. Ghrelin 对糖尿病大鼠海马 DKK-1 表达和学习记忆功能的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(4): 500-505
- [7] Vandooren J, Van Damme J, Opdenakker G. On the structure and functions of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 in neuroinflammation[J]. Prog Brain Res, 2014, 214: 193-206
- [8] Hua Y, Schallert T, Keep RF, et al. Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat[J]. Stroke, 2002, 33(10): 2478-2484
- [9] Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats[J]. J Neurochir, 1996, 138(2): 396-401
- [10] 韩佳炜,王淑华,李桂平,等. 大鼠脑出血动物模型的制作技巧[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(7): 707-711
- [11] Li Z, He Q, Zhai X, et al. Foxo-mediated inflammatory response after cerebral hemorrhage in rats[J]. Neurosci Lett, 2016, 629: 131-136
- [12] 卢忠胜,张利超,杨鹏,等. 乌司他丁联合醒脑静治疗急性脑出血的疗效及患者血清 hs-CRP, D-D, NSE 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4719-4722
- [13] 赵晓勇,张晓丽,江向明. IV 胶原酶结合自体血构建脑出血性脑水肿大鼠实验模型 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(10): 891-895
- [14] 林萧,倪浩棋,黄李洁,等. 常用脑出血动物模型的研究进展 [J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(9): 698-703
- [15] Tual-chalot S, Guibert C, Muller B, et al. Circulating microparticles from pulmonary hypertensive rats induce endothelial dysfunction[J]. AM J Respir Crit Care Med, 2010, 182(2): 261-268
- [16] Kimbler DE, Shields J, Yanasak N, et al. Activation of P2X7 promotes cerebral edema and neurological injury after traumatic brain injury in mice[J]. PLOS One, 2012, 7(7): e41229
- [17] 江汉秋,刘群,陈志,等. 凝血酶致大鼠脑水肿与脑内 MMP-9、MMP-2 蛋白表达关系的实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(9): 1363-1365
- [18] Yan S, Huoying C, Dai JP, et al. HMGB1 expression patterns during the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Neuro Immun, 2015, 280(2): 29-35
- [19] Ye L, Gao L, Cheng H. Inflammatory Profiles of the Interleukin Family and Network in Cerebral Hemorrhage [J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(7): 1321-1333
- [20] 路静,史利根,包爱民. Ghrelin 在脑内的效应研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2012, 41(6): 689-695
- [21] Yang L, Qin W, Hu W. Intracerebral hemorrhage in a patient with tuberous sclerosis complex[J]. Arch Med Sci, 2018, 14(4): 945-949
- [22] Schopf S, von Ahnen T, von Ahnen M, et al. New insights into the pathophysiology of postoperative hemorrhage in thyroid surgery: An experimental study in a porcine model [J]. Surgery, 2018, 164(3): 518-524
- [23] Lee IN, Cheng WC, Chung CY, et al. Dexamethasone reduces brain cell apoptosis and inhibits inflammatory response in rats with intracerebral hemorrhage[J]. J Neurosci Res, 2015, 93(1): 178-188
- [24] Xu J, Qiu GP, Huang J, et al. Internalization of aquaporin-4 after collagenase-induced intracerebral hemorrhage [J]. Anat Rec (Hoboken), 2015, 298(3): 554-561
- [25] AlShardan MM, Mubasher M, Orz Y, et al. Factors that predict hydrocephalus following intraventricular hemorrhage [J]. Br J Neurosurg, 2015, 29(2): 225-228
- [26] Lopez NE, Gaston L, Lopez KR, et al. Early ghrelin treatment attenuates disruption of the blood brain barrier and apoptosis after traumatic brain injury through a UCP-2 mechanism [J]. Brain Res, 2012, 13: 140-148