

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.005

高血压脑出血大鼠脑组织 TLR4、AQP-4、NO 表达的变化 及与脑水肿的关系分析*

李 威 李曾仕 李 曦 黄俊强 焦 佳 杨立坚[△]

(长沙市第一医院神经外科 湖南 长沙 410005)

摘要 目的:探讨高血压脑出血(HICH)大鼠脑组织中 Toll 样受体 4(TLR4)、水通道蛋白-4(AQP-4)、一氧化氮(NO)表达变化情况及其与脑水肿的关系。**方法:**选取 48 只 SHR 大鼠,随机分为假手术组、HICH 12 h 组、HICH 24 h 组、HICH 48 h 组、HICH 72 h 组、HICH 7 d 组,采用细菌胶原酶 0.4 U 配成 2 μ L,立体定向下注射至大鼠脑右侧尾状核建立 HICH 大鼠模型,假手术组注入等量生理盐水。观察相应时间点大鼠脑组织 TLR4、AQP-4、NO 表达变化情况及脑组织含水量变化情况,Pearson 检验分析 HICH 大鼠脑组织含水量与脑组织中 TLR4、AQP-4、NO 表达情况的相关性。**结果:**各时间点 HICH 大鼠 TLR4 表达水平较假手术组均明显升高,其他时间点 HICH 大鼠 TLR4 表达水平较 HICH 12 h 组均明显升高($P<0.05$);各时间点 HICH 大鼠 AQP-4 表达水平均较假手术组明显升高($P<0.05$);各时间点 HICH 大鼠 NO 表达水平较假手术组均明显降低($P<0.05$)。各时间点 HICH 大鼠脑组织含水量均较假手术组明显升高($P<0.05$),且各组大鼠脑组织含水量呈升高后降低趋势($P<0.05$)。Pearson 检验结果显示 HICH 大鼠脑组织含水量与 TLR4、AQP-4 表达水平均呈正相关,与 NO 表达水平呈负相关($P<0.05$)。**结论:**HICH 大鼠脑组织 TLR4、AQP-4、NO 的动态变化与脑组织含水量具有相关性,提示三者参与了脑水肿的形成与消退,为后续临床针对 HICH 的诊疗方案制定提供新思路 and 方向,具备一定参考价值。

关键词:高血压脑出血;脑水肿;Toll 样受体 4;水通道蛋白-4;一氧化氮;相关性

中图分类号:R-33;R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)09-1625-05

Changes of TLR4, AQP-4 and NO Expression in Brain Tissue of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Rats and Their Relationship with Brain Edema*

LI Wei, LI Zeng-shi, LI Xi, HUANG Jun-qiang, JIAO Jia, YANG Li-jian[△]

(Department of Neurosurgery, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, 410005, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of Toll like receptor 4 (TLR4), aquaporin-4 (AQP-4) and nitric oxide (NO) in the brain of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) rats and their relationship with brain edema. **Methods:** 48 SHR rats were randomly divided into sham operation group, hich 12 h group, hich 24 h group, hich 48 h group, hich 72 h group and hich 7 d group. Bacterial collagenase 0.4u was used to prepare 2 μ L. The rat model of intracerebral hemorrhage was established by stereotactic injection into the right caudate nucleus of the rat brain. The sham operation group was injected with the same amount of normal saline. The expression of TLR4, AQP-4 and NO and the change of brain water content were observed at the corresponding time points. Pearson test was used to analyze the correlation between brain water content and the expression of TLR4, AQP-4 and NO in hich rats. **Results:** The expression level of TLR4 in hich rats at each time point was significantly higher than that in sham operation group, and the expression level of TLR4 in hich rats at other time points was significantly higher than that in hich 12 h group ($P<0.05$). The expression level of AQP-4 in hich rats was significantly higher than that in sham operation group at each time point ($P<0.05$). The level of NO in hich rats was significantly lower than that in sham operation group at each time point ($P<0.05$). At each time point, the brain water content of hich rats was significantly higher than that of sham operation group ($P<0.05$), and the brain water content of rats in each group increased and then decreased ($P<0.05$). Pearson test showed that the brain water content of hich rats was positively correlated with the expression levels of TLR4 and AQP-4, and negatively correlated with the level of NO ($P<0.05$). **Conclusion:** The dynamic changes of TLR4, AQP-4 and NO in brain tissue of hich rats are correlated with brain water content, suggesting that they are involved in the formation and regression of brain edema, which provides new ideas and directions for the subsequent clinical diagnosis and treatment of hich.

Key words: Hypertensive intracerebral hemorrhage; Brain edema; Toll like receptor 4; Aquaporin-4; Nitric oxide; Relevance

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

Article ID: 1673-6273(2022)09-1625-05

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2018JJ6086)

作者简介:李威(1983-),男,硕士,主治医师,研究方向:脑血管疾病及神经再生,E-mail: leo13456@163.com

[△] 通讯作者:杨立坚(1966-),男,硕士,主任医师,研究方向:颅脑损伤及保护治疗,E-mail: ylj7599@163.com

(收稿日期:2021-09-18 接受日期:2021-10-13)

前言

高血压性脑出血 (Hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH) 是最具破坏性的一种急性脑血管疾病, 具有高发病率、高致残率及致死率的特点, 已成为临床救治的难点之一^[1]。临床相关数据表明脑水肿是患者发生 HICH 后的重要并发症之一, 也是加重患者病情并诱发死亡事件的重要原因, 但现阶段针对 HICH 发病后形成脑水肿的病理机制尚未完全阐明^[2]。Toll 样受体 4 (Toll-like receptors, TLR4)、水通道蛋白-4 (Aquaporin-4, AQP-4) 对 HICH 病症的发生发展产生重要作用, 一氧化氮 (Nitric Oxide, NO) 是近年来发现的血管活性物质, NO 与 HICH 病症的发生发展密切相关, 但临床针对上述三项指标对 HICH 发病后脑水肿形成机制相关研究较少, 仍待进一步探讨^[3-5]。基于此, 本研究通过建立 HICH 大鼠模型, 检测多个时间点其脑组织 TLR4、AQP-4、NO 的表达情况, 并关注不同时间点其脑组织含水量变化, 探讨 TLR4、AQP-4、NO 的表达情况与脑水肿的相关性, 以期临床 HICH 治疗提供新的理论依据, 现将研究结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择 SHR 大鼠 48 只, 随机分为假手术组、HICH 12 h 组、HICH 24 h 组、HICH 48 h 组、HICH 72 h 组、HICH 7 d 组, 每组 8 只。本研究中所用到的 SHR 大鼠均购自济南朋悦实验动物繁育有限公司, 合格证号: SCXK (鲁) 2020-0003。大鼠体重 240~260 g, 平均 (244.58±3.62) g, 周龄 9~12 周, 平均 (10.92±0.51) 周, 均为雄性。采用标准颗粒饲料和自来水饲养大鼠, 饲养期间保持环境安静且湿度恒定, 环境温度维持 25℃。每 1 鼠笼安置 4 只大鼠, 饲养 2 周后进行试验。

1.2 主要仪器和试剂信息

BP-2010E 大鼠无创性血压计由北京软隆生物技术有限公司提供; DB053 脑立体定位仪由北京智鼠多宝生物科技有限责任公司提供; DHP-9272 电热恒温培养箱购自上海捷呈实验仪器有限公司; OLYMPUS CKX53 光学显微镜购自日本奥林巴斯株式会社; Hamilton 7000 微量注射器由北京英伟达科技有限公司提供; Sorvall ST 16 离心机购自济南欧莱博电子商务有限公司; 测量干湿重所用的分析天平 (JJ124BC) 由深圳市朗普科技有限公司提供; 紫外可见光光度计 L6S 产自上海仪电分析仪器有限公司; VII 型细菌胶原酶购自美国 Sigma 公司; 硝酸还原酶法所用试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.3 方法

1.3.1 HICH 大鼠模型制作 均经无创性血压计测量显示血压达到 200 mmHg 及其以上, 假手术组大鼠于其脑右侧尾状核注入 2 μL 生理盐水, 退出针头, 封闭骨孔, 然后缝合头皮; 其余大鼠在脑右侧尾状核注射溶有 VII 型细菌胶原酶 (0.4 U/2 μL) 的生理盐水 2 μL, 2 min 内注射完毕, 留针 5 min, 完后退针头, 封闭骨孔, 缝合头皮。大鼠神经功能评分采用 Zea-Longa 神经功能评分标准^[6]完成, 该评分标准共 0~4 分, 评分分值越高意味着神经功能损害越严重, 0 分表示无神经功能缺失表现; 1 分: 大鼠侧前肢难以顺利完成伸展动作; 2 分: 大鼠行走轨迹呈圆

形状, 且行走过程具备转圈表现; 3 分: 向对侧倾倒; 4 分: 不能自发行走, 意识丧失; 评分在 1~3 分的大鼠为造模成功。

1.3.2 大鼠脑组织 TLR4、AQP-4、NO 检测 各组别均选取 4 只大鼠, 行局部麻醉成功后完成断头取脑操作, 之后加入 4% 多聚甲醛溶液, 并保持外固定, 针对冠状面进行制作石蜡切片, 具体操作为脱水完成后行石蜡包埋, 保证石蜡切片厚度为 4 μm; 石蜡切片制作完成后采用苏木精-伊红染色法及免疫组化染色法实现染色。① TLR4 指标水平的测定通过免疫组化二步法完成, 针对每张切片血肿区域选择 5 个不重叠高倍视野, 以显微镜辅助观察各切片对应血肿周围脑组织 TLR4 表达情况, 具备阳性表现的染色细胞数目采用平均光密度值 (Optical density value, OD) 体现。② AQP-4 指标水平测定主要采用光学显微镜辅助以完成对切片图像的随机选取, 胞膜、胞浆呈棕黄色则认定为细胞阳性表现, 每张切片选择 5 个不重叠高倍视野, 相应图像的分析以 Image-proPlus6.0 图像分析软件完成, 测定其 OD 值。③ NO 检测方式: 将切片血侧皮质及基底节进行分离, 4℃ 下用预冷的匀浆介质制备成 10% 的脑匀浆, 之后行离心操作, 参数设置为 3000 r/min 离心半径 10 cm, 时间 15 min, 离心操作结束后取其上清液, 采用硝酸还原酶法检测 NO。

1.3.3 大鼠脑组织含水量测定方法 将脑组织含水量作为评估脑水肿程度的指标。将不同组别剩余的 4 只大鼠断头处死后立即取其右侧尾状核区出血周围脑组织并观察其脑内部水肿情况, 之后置于分析天平以称取湿重, 重量精度精确到 0.1 mg。完成湿重称量后置于电热恒温烤箱内于 100℃ 下烘烤 24 h 至恒重后取出称取干重。脑组织含水量的计算方式根据 Elliott 公式完成计算, 具体内容为: 脑组织含水量 (%) = (湿重 - 干重) / 湿重 × 100%^[7]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 对数据进行统计学分析。计量资料经验证并确认符合正态分布后均以均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 相应数据差异行单因素方差分析及 LSD-t 检验完成分析。Pearson 检验分析 HICH 大鼠脑组织含水量与脑组织中 TLR4、AQP-4、NO 表达情况的相关性。P<0.05 为具备统计学差异。

2 结果

2.1 各组大鼠 TLR4、AQP-4、NO 表达变化情况

各时间点 HICH 大鼠 TLR4 表达水平明显高于假手术组 (P<0.05), HICH 72 h 组 TLR4 表达水平达到峰值; 各时间点 HICH 大鼠 AQP-4 表达水平均显著高于假手术组 (P<0.05), HICH 48 h 组 AQP-4 表达水平达到峰值; 各时间点 HICH 大鼠 NO 表达水平均明显低于假手术组 (P<0.05)。详见表 1。

2.2 各组大鼠脑组织含水量变化情况

各时间点 HICH 大鼠脑组织含水量均明显高于假手术组 (P<0.05), 各组大鼠脑组织含水量呈升高后降低趋势 (P<0.05), 详见表 2。

2.3 HICH 大鼠脑组织含水量与脑组织中 TLR4、AQP-4、NO 表达情况的相关性

Pearson 检验结果显示 HICH 大鼠脑组织含水量与 TLR4、AQP-4 表达水平均呈正相关, 与 NO 表达水平呈负相关 (P<0.05), 见图 1-3。

表 1 各组大鼠 TLR4、AQP-4、NO 表达变化情况($\bar{x} \pm s$)Table 1 Expression changes of TLR4, AQP-4 and NO in rats of each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	TLR4	AQP-4	NO($\mu\text{mol/L}$)
Sham operation group(n=4)	11.56 $\pm$ 0.50	0.08 $\pm$ 0.01	45.79 $\pm$ 2.21
HICH 12 h group(n=4)	16.28 $\pm$ 1.42*	0.26 $\pm$ 0.02*	41.96 $\pm$ 2.04*
HICH 24 h group(n=4)	22.94 $\pm$ 1.45* [#]	0.29 $\pm$ 0.02* [#]	40.44 $\pm$ 2.12*
HICH 48 h group(n=4)	26.07 $\pm$ 1.52* ^{#a}	0.31 $\pm$ 0.02* ^{#a}	40.32 $\pm$ 2.26*
HICH 72 h group(n=4)	30.96 $\pm$ 1.58* ^{#ab}	0.29 $\pm$ 0.03* ^{#ab}	40.29 $\pm$ 2.31*
HICH 7 d group(n=4)	21.05 $\pm$ 1.82* ^{#abc}	0.26 $\pm$ 0.02* ^{#abc}	40.21 $\pm$ 2.29*
F	5.612	5.348	4.625
P	<0.001	<0.001	<0.001

Notes: * indicates that compared with the sham operation group, $P<0.05$. [#] indicates that compared with hich 12 h group, $P<0.05$. ^a indicates that compared with hich 24 h group, $P<0.05$. ^b indicates that compared with hich 48 h group, $P<0.05$. ^c indicates that compared with hich 72 group, $P<0.05$.

表 2 各组大鼠脑组织含水量变化情况($\bar{x} \pm s, \%$)Table 2 Changes of water content in brain tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups	Brain water content
Sham operation group(n=4)	76.08 $\pm$ 1.62
HICH 12 h group(n=4)	81.16 $\pm$ 1.39*
HICH 24 h group(n=4)	83.25 $\pm$ 1.57* [#]
HICH 48 h group(n=4)	84.68 $\pm$ 1.62* [#]
HICH 72 h group(n=4)	81.01 $\pm$ 1.41* ^{ab}
HICH 7 d group(n=4)	79.94 $\pm$ 1.24* ^{ab}
F	5.633
P	<0.001

Notes: * indicates that compared with the sham operation group, $P<0.05$. [#] indicates that compared with hich 12 h group, $P<0.05$. ^a indicates that compared with hich 24 h group, $P<0.05$. ^b indicates that compared with hich 48 h group, $P<0.05$.

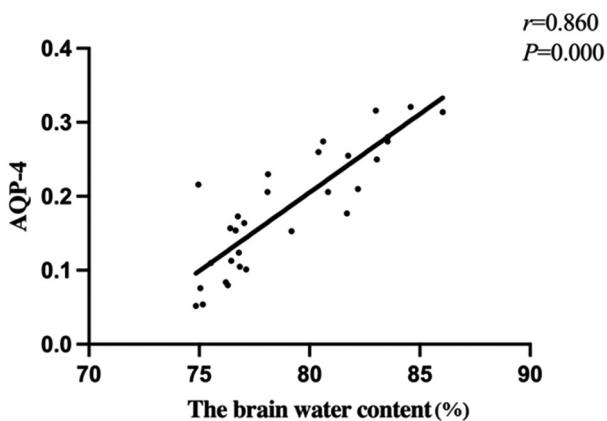


图 1 脑组织含水量与 TLR4 的相关性

Fig. 1 Correlation between brain water content and TLR4

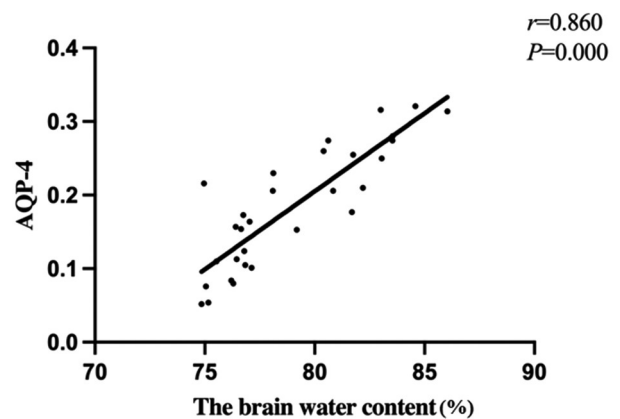


图 2 脑组织含水量与 AQP-4 的相关性

Fig.2 Correlation between brain water content and AQP-4

3 讨论

HICH 是神经外科临床诊治中的常见疾病,死亡率和致残率一直居高不下,严重威胁着广大人民群众的健康,给患者自身及家庭带来严重负担^[8]。现阶段针对 HICH 患者所采取的各种诊疗手段多因患者血肿量高且并发各类炎症反应等诸多因

素,导致临床治疗效果不佳,进一步造成患者预后不良^[9]。目前临床对于 HICH 常采取亚低温疗法、钙通道阻滞药物与镁制剂及神经营养药物治疗、高压氧治疗等,但临床效果均不显著,迫切需要找到新的治疗手段^[10]。国外有学者针对脑出血病症展开外科治疗研究,结果显示发病 72 h 后采用血肿清除术式较既往保守治疗方式相比,患者预后并无明显改善和提升^[11]。分析

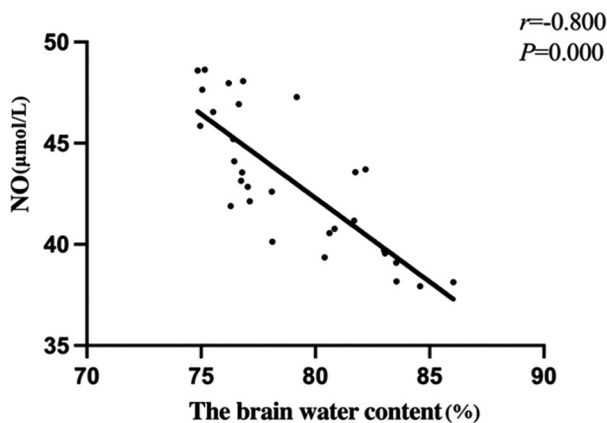


图3 脑组织含水量与 NO 的相关性

Fig.3 Correlation between brain water content and NO

其原因可能是因为脑出血发病后对脑内组织产生压迫感,直接影响颅内压,颅内压的升高又是引发脑疝并促使病死率上升的重要因素;同时,发生脑出血的最主要表现为脑水肿,直接影响到脑内血液循环,导致脑血管血液流动出现障碍表现,血脑屏障也受此影响,导致对脑水肿分解产物释放出的高活性及高有害表现物质的阻挡功能降低,进而使水肿部位周边出现水肿表现^[12]。另外,脑出血后有很大几率会对中枢神经带来不良影响,神经损害是激活机体内各种炎症因子的重要机制,进一步加剧患者机体炎症反应^[13]。有研究显示,脑出血后继发脑损伤及脑水肿等不良症状与机体炎症反应的发生息息相关,炎症反应在一定程度上体现了机体血管系统对各类高活性、高有害表现因子展开的防御及应激反应,进一步说明了脑出血后发生脑水肿和炎症反应对患者预后情况具备显著影响,也是决定患者转归的重要影响因素^[14,15]。

本研究针对 SHR 大鼠进行造模并观察不同时间点大鼠脑组织各指标水平变化情况,各时间点 HICH 组 TLR4 表达水平较假手术组均升高,HICH 72 h 组大鼠 TLR4 表达水平达到峰值,与 Li P 等^[16]研究结果相似,提示 HICH 大鼠 TLR4 具备更高活性表现;HICH 大鼠各时间点 AQP-4 表达水平均显著高于假手术组,HICH 48 h 组达到峰值,之后 AQP-4 水平呈下降趋势,本研究显示的这一结果体现出 HICH 发病后脑水肿出现时间及脑水肿高峰期规律,范鲁鼎等^[17]的研究结果亦证实了这一规律;HICH 大鼠不同时间点 NO 表达水平均明显低于假手术组,且随着时间推移,HICH 大鼠 NO 表达水平呈下降趋势,蒋令修等^[18]的研究亦有此结论。

本研究发现 HICH 大鼠各时间点脑组织含水量均明显高于假手术组,且 HICH 12 h 组、HICH 24 h 组、HICH 48 h 组脑组织含水量呈上升趋势,HICH 72 h 组、HICH 7 d 组脑组织含水量下降。此外,本研究还显示 HICH 大鼠脑组织含水量与 TLR4、AQP-4 表达水平呈正相关,与 NO 表达水平呈负相关。针对 TLR4 展开研究发现该物质是介导脂多糖表达的主要受体,主要在髓源性细胞上表达^[19,20]。另有学者发现,TLR4 的激活可通过机体对类肝素硫酸盐和透明质酸盐的有效降解来完成,其主要机制来源于降解过程中形成的多糖对 TLR4 活性提升具备促进作用;研究中也发现局部内源性酶形成的酶促反应对 TLR4 的激活具备促进作用,患者病情程度加重进而对生命安

全带来威胁的主要机制也源自于此^[21]。TLR4 具备较为广泛的影响力,亦可对脑内免疫系统应激反应产生的炎症表现起到一定作用,而 HICH 发病前期的炎症表现又是促使血脑屏障受损的重要影响机制,血脑屏障防护作用缺失导致脑组织内流入大量水溶性物质,进一步加剧脑水肿发生风险,促进颅内压升高,进而引发脑疝等不良并发症^[22]。王一超等^[23]在研究中建立 SAH+TLR4 抑制剂组并观察大鼠情况,发现大鼠脑水肿程度明显减轻,提示大鼠脑水肿程度表现与 TLR4 具备相关性。AQP-4 隶属水特异性通道蛋白,为机体内水流动提供重要通道,对 HICH 的作用机制主要表现为参与水盐代谢、分布并调节渗透压,且 AQP-4 在大脑中含量最为丰富,是脑脊液与血管之间维持水正常运转并行有效调节的重要分子之一,当脑组织 AQP-4 水平发生异常,提示血脑屏障受到严重破坏,细胞内外渗透压变化使 AQP-4 表达水平明显上升,是诱发脑水肿的重要机制^[24]。Lee YC 等^[25]研究表明采用有效的药物治疗可以减轻局灶性脑缺血大鼠脑水肿状态,AQP-4 表达水平也随之下降。文萌萌等^[26]的大鼠实验发现下调 AQP-4 表达可有效降低大鼠脑组织含水量,提示脑水肿程度与 AQP-4 表达水平具备相关性,与本研究结果相似。临床研究显示 NO 经血管内皮细胞分泌而来,对血管舒张具备重要作用,亦可通过激活鸟苷酸环化酶以降低细胞内游离钙离子水平^[27]。脑内血管流变学表现主要由血管内皮细胞衍生而来的 NO 进行调节^[28]。NO 可通过抑制白细胞-内皮细胞粘附、阻止血小板凝集和疏通组织灌注等限制缺血性脑损伤,而 HICH 发作会造成血管内皮细胞出现功能性障碍,此时脑组织处于缺氧缺血状态,一定程度上会诱发炎症反应,导致血管内皮结构及功能受损,NO 合成减少,该现象是导致脑血管发生收缩痉挛表现的重要机制,也是成为脑水肿症状加重及神经功能衰退的主要原因,导致患者康复时间延长^[29]。韦向亮等^[30]针对急性脑出血患者并发脑水肿的临床研究中发现脑水肿程度与 NO 表达水平相关,患者 NO 表达水平降低,脑水肿程度加剧。

本研究也存在一定不足,样本量相对较小以及观察时间点较短,一定程度上可能造成研究数据出现偏倚,后续应纳入更多样本量并延长观察时间以完善研究。总之,HICH 大鼠发病后可继发脑水肿,导致 TLR4、AQP-4 表达水平升高,并促使 NO 表达水平降低。TLR4、AQP-4 表达水平与大鼠脑组织含水量呈正相关,NO 表达水平与脑组织含水量呈负相关,三者均参与 HICH 的病理生理过程,并具备一定的动态变化规律,可能为 HICH 的临床诊疗提供一定的参考依据。

参考文献(References)

- [1] Cao D, Liu F, Liu Q, et al. Correlation analysis between TSP2, MMP-9 and perihematoma edema, as well as the short-term prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 10930-10937
- [2] 张宁, 杨华堂, 苏钰清, 等. 高血压性脑出血发生严重迟发性脑水肿的相关因素分析及治疗探讨 [J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24(4): 335-337
- [3] Gang X, Han Q, Zhao X, et al. Dynamic Changes in Toll-Like Receptor 4 in Human Perihematoma Tissue after Intracerebral Hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2018, 118(10): e593-e600

- [4] 邱国平, 孙善全, 卓飞, 等. 脑出血脑组织中水通道蛋白 4 的极性表达缺失[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(5): 5
- [5] 殷坚, 潘波, 廖君, 等. 血浆及脑脊液中 ET-1 和 NO 水平在高血压脑出血患者中的变化及意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(11): 3
- [6] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91
- [7] Schall M, Zimmermann M, Iordanishvili E, et al. A 3D two-point method for whole-brain water content and relaxation time mapping: Comparison with gold standard methods [J]. PLoS One, 2018, 13(8): 13
- [8] 石立科, 王玉海, 董吉荣, 等. 超早期立体定向手术治疗高血压脑出血的疗效及对患者炎症因子和生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(10): 1962-1965, 1893
- [9] 王大永, 徐翔, 郭建文. 高血压性脑出血患者发病 24 h 内血肿扩大的危险因素分析: 一项单中心 256 例回顾性研究[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(2): 151-155
- [10] Wei JH, Tian YN, Zhang YZ, et al. Short-term effect and long-term prognosis of neuroendoscopic minimally invasive surgery for hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. World J Clin Cases, 2021, 9(28): 8358-8365
- [11] Hayashi T, Karibe H, Akamatsu Y, et al. Endoscopic Hematoma Evacuation for Intracerebral Hemorrhage Under Local Anesthesia: Factors That Affect the Hematoma Removal Rate [J]. World Neurosurg, 2019, 89(3): 1330-1336
- [12] Song H, Men H, Song C, et al. Low-molecular-weight heparin reduces the formation of lower limb deep venous thrombosis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10509-10516
- [13] 张友三, 程岗, 范磊, 等. 高血压脑出血血肿清除率对炎症因子表达的影响[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(9): 4
- [14] Randell A, Daneshmand N. Adjuvant-induced mono-arthritis potentiates cerebral hemorrhage in the spontaneously hypertensive rats[J]. Life Sci, 2016, 2(12): 15-22
- [15] Wang Y, Yao W, Wang L, et al. The effect of butylphthalide injection on the cognitive function and the TLRs/NF- κ B pathway in hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 9578-9585
- [16] Li P, Zhang J, Li X, et al. Tristetraprolin attenuates brain edema in a rat model of cerebral hemorrhage[J]. Brain Behav, 2019, 9(3): 1187
- [17] 范鲁鼎, 王娜. 血浆及血细胞对脑出血模型大鼠脑水肿及水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(7): 5
- [18] 蒋令修, 梁宇, 陈文武, 等. 急性脑出血患者血清一氧化氮、胰岛素样生长因子、巨噬细胞移动抑制因子水平及临床意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(1): 4
- [19] Zhang XD, Fan QY, Qiu Z, et al. MiR-7 alleviates secondary inflammatory response of microglia caused by cerebral hemorrhage through inhibiting TLR4 expression [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5597-5604
- [20] Huang DJ, Li Y, Yang ZX, et al. Association of the TLR4-MyD88-JNK signaling pathway with inflammatory response in intracranial hemorrhage rats and its effect on neuronal apoptosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4882-4889
- [21] Wang S, Cui Y, Xu J, et al. miR-140-5p Attenuates Neuroinflammation and Brain Injury in Rats Following Intracerebral Hemorrhage by Targeting TLR4 [J]. Inflammation, 2019, 42(5): 1869-1877
- [22] Sun Z, Wu K, Gu L, et al. IGF-1R stimulation alters microglial polarization via TLR4/NF- κ B pathway after cerebral hemorrhage in mice[J]. Brain Res Bull, 2020, 164(1): 221-234
- [23] 王一超, 刘俊杰, 刘海宁, 等. Toll 样受体 4 在蛛网膜下腔出血大鼠早期脑损伤中的作用及对海马区神经元自噬的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(6): 7
- [24] Shang Y, Dai S, Chen X, et al. MicroRNA-93 regulates the neurological function, cerebral edema and neuronal apoptosis of rats with intracerebral hemorrhage through TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2019, 18(3): 1-17
- [25] Lee YC, Kao ST, Cheng CY. Acorus tatarinowii Schott extract reduces cerebral edema caused by ischemia-reperfusion injury in rats: involvement in regulation of astrocytic NKCC1/AQP4 and JNK/iNOS-mediated signaling [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 374
- [26] 文萌萌, 张勇, 程敬亮, 等. siRNA 下调 AQP-4 对减轻脑梗死大鼠脑水肿的 DTI 研究[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(3): 609-615
- [27] Krishnan K, Scutt P, Woodhouse L, et al. Continuing versus Stopping Prestroke Antihypertensive Therapy in Acute Intracerebral Hemorrhage: A Subgroup Analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke Trial[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(5): 1017-1026
- [28] Wardlaw JM. Performance characteristics of methods for quantifying spontaneous intracerebral haemorrhage: data from the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) trial [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(11): 1258-1266
- [29] 马轶杰, 崔薇, 李建华, 等. 热应激预处理对创伤性休克大鼠早期脑组织中一氧化氮、诱导型一氧化氮合酶的表达与脑损伤的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(27): 4
- [30] 韦向亮, 李皿, 庞继彦, 等. 早期高压氧治疗对急性脑出血患者脑水肿和血清氧化应激产物水平的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 21(9): 3