

· 论著 ·

脑出血患者血肿周围组织水通道蛋白-4 表达与脑水肿及病理超微结构变化的关系

郭富强 徐玉川 陈隆益 杨友松 董凌琳 代红源 黄雨兰 韦永胜
李晓佳 吴文斌 曾宪容 唐建 赵冬冬 YANG Zheng-lin 杨果

【摘要】 目的 观察脑出血患者血肿周围组织水通道蛋白-4(AQP-4)mRNA 表达,探讨其与脑水肿、病理及超微结构变化的关系。方法 对 30 例脑出血患者采取非功能区小窗漏斗式入颅,从入颅路径过程中必须切除的脑组织里靠近血肿旁 1 cm 脑组织作为观察组,把远离血肿的脑组织作为对照组(发病 12 h 以内,7 例),按发病到手术时间将观察组分为 <6 h、6~12 h、12~24 h、24~72 h、>72 h 组。采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测血肿周围脑组织 AQP-4 mRNA 表达;光镜和电镜下观察脑水肿、血肿组织病理及超微结构的动态变化。结果 对照组脑组织未见明显 AQP-4 mRNA 表达,形态和结构基本正常。观察组 <6 h 脑组织 AQP-4 mRNA 表达微弱(1.17 ± 0.41),仅胶质细胞轻微水肿;6 h 后 AQP-4 mRNA 表达逐渐明显,除胶质细胞水肿外,毛细血管内皮细胞和神经细胞开始水肿,紧密连接逐渐开放,12~72 h 组 AQP-4 mRNA 表达至高峰(3.50 ± 0.55 , 3.60 ± 0.55 , P 均 < 0.01),光镜下观察脑细胞水肿损伤最明显,电镜下观察神经细胞、胶质细胞和毛细血管内皮细胞变性明显;72 h 后 AQP-4 mRNA 表达和损伤逐渐好转;5 d 时损伤开始恢复,8 d 时基本好转。相关分析显示, AQP-4 mRNA 表达与脑水肿程度、血肿大小呈显著正相关($r_1 = 0.67$, $P < 0.01$; $r_2 = 0.44$, $P < 0.05$)。结论 脑出血后血肿周围组织继发性水肿和损伤可能与 AQP-4 mRNA 的表达有关,及早清除血肿也许有助于降低 AQP-4 mRNA 的表达和减轻脑水肿损伤。

【关键词】 脑出血; 脑水肿; 水孔蛋白类; 病理学; 超微结构

The relationship between the aquaporin-4 and brain edema, pathologic change, ultrastructure in perihematoma tissue in patients with intracerebral hemorrhage GUO Fu-qiang*, XU Yu-chuan, CHEN Long-yi, YANG You-song, DONG Ling-lin, DAI Hong-yuan, HUANG Yu-lan, WEI Yong-sheng, LI Xiao-jia, WU Wen-bin, ZENG Xian-rong, TANG Jian, ZHAO Dong-dong, YANG Zheng-lin, YANG Guo. * Department of Neurology, Sichuan Province People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To observe the expression of aquaporin-4 (AQP-4) mRNA and study the relationship between AQP-4, brain edema, pathological changes and ultrastructure of perihematoma tissue in intracerebral hemorrhage (ICH) patients. **Methods** Intracranial operation was performed via nonfunctional area with a funnel-like approach on 30 ICH patients. The brain tissue which must be removed 1 cm away the hematoma was removed within 12 hours for observation as normal brain tissue and taken as the control group (7 patients), and which of the brain tissue within 1 cm around hematoma was taken as the study specimens. The experimental group was subdivided into five groups according to the time interval after ICH: <6 hours (6 cases), 6-12 hours (7 cases), 12-24 hours (5 cases), 24-72 hours (6 cases), and >72 hours (6 cases). Expression of the AQP-4 mRNA, brain edema, pathological and ultrastructural changes were observed with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), light microscope and electron microscope. **Results** The expression of the AQP-4 mRNA was not remarkable, the morphology and construction were basically normal in control group. The expression of AQP-4 mRNA was mild (1.17 ± 0.41) and there was edema of neuroglia in the <6 hours group. After 6 hours, besides neuroglial edema, the expression of the AQP-4 mRNA was gradually obvious, capillary endothelial cells began to swell too, and tight junctions gradually began to loosen. In the 12-72 hours group the expression of the AQP-4 mRNA reached its peak (3.50 ± 0.55 , 3.60 ± 0.55 , both $P < 0.01$), and brain edema was most prominent, and electron microscopy showed that neurons, neuroglia, and capillary endothelial cells were markedly deformed. After 72 hours, the expression of AQP-4 mRNA gradually recovered, and brain cells showed less damage. On the 5th day the damage began to repair, and on the 8th day, the damage was basically repaired. The correlation analysis showed that there was a remarkable positive correlation between the expression of the AQP-4 mRNA and the degree of brain edema and the size of hematoma ($r_1 = 0.67$, $P < 0.01$; $r_2 = 0.44$, $P < 0.05$). **Conclusion** Secondary edema and brain damage may correlate with the expression of the AQP-4 mRNA in the perihematoma brain edema area. Removal of hematoma will help decrease the AQP-4 mRNA expression and brain edema damage in the early stage.

【Key words】 intracerebral hemorrhage; brain edema; aquaporin; pathology; ultrastructure

脑水肿是脑出血后血肿周围组织继发性损伤在临床和影像学的主要表现形式,其与血肿占位、继发性缺血^[1-3]、自由基连锁反应^[3]、炎症反应^[2]、凋亡^[4-6]等病理生理变化可能有关,但迄今发生机制仍不明确。有研究显示大鼠脑出血后水通道蛋白-4(AQP-4)与脑水肿的发生有关^[7-8]。本研究中拟观察脑出血患者血肿周围组织 AQP-4 与脑水肿、病理及超微结构变化,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2003 年 1 月—2005 年 1 月行直视开颅手术的 30 例脑出血患者,其中男 21 例,女 9 例;年龄 23~76 岁,平均(55.3±15.6)岁;高血压脑出血 26 例,非高血压脑出血 4 例;血肿量为 40~70 ml(小脑出血者>10 ml)。伴高血压病 26 例,糖尿病 7 例,高脂血症 15 例。30 例患者均有不同程度的意识障碍,其中嗜睡-昏睡 11 例,浅昏迷 12 例,中度昏迷 5 例,重度昏迷 2 例。

1.2 治疗方法与分组:手术均采用非功能区小窗漏斗式入颅,把从入颅路径过程中必须切除的脑组织里(不违反伦理)靠近血肿旁 1 cm 左右脑组织作为观察组,将发病 12 h 以内远离血肿处的脑组织作为对照组。观察组 30 例,按发病到手术取标本的时间分为<6 h、6~12 h、12~24 h、24~72 h 和>72 h 组;对照组 7 例。各组患者年龄、性别、血肿大小及出血部位比较差异无统计学意义,有可比性。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血肿和脑水肿体积计算:根据术前 CT 检查,按多田公式计算血肿和水肿的体积。

脑水肿的实际体积=脑水肿外周总体积-脑血肿体积

1.3.2 病理切片制备:将标本置于体积分数为 4% 多聚甲醛磷酸盐缓冲液中固定,石蜡包埋,切片,行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察。对每组病理损伤作总体评估,并从中选 1~2 个最能代表其平均损伤水平的脑组织标本在电镜下观察。

1.3.3 电镜切片制备:脑组织经戊二醛固定液预固定、四氧化锇再固定,丙酮逐级脱水,包埋,切片,铀-铅双染,电镜下观察。

基金项目:四川省医药卫生科研基金资助项目(020019)

作者单位:610072 成都,四川省人民医院神经内科(郭富强,杨友松,董凌琳,代红源,黄雨兰,韦永胜,李晓佳,吴文斌,曾宪容),病理科(徐玉川),神经外科(陈隆益,唐建,赵冬冬),人类遗传疾病与基因研究中心(YANG Zheng-lin,现在美国犹他大学分子生物学与遗传研究中心);四川大学华西基础医学与法医学院电镜室(杨果)

作者简介:郭富强(1960-),男(汉族),四川省人,硕士生导师,主任医师,Email:guofugiang2005@126.com。

1.3.4 AQP-4 mRNA 测定:采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)。**①RT-PCR 引物合成:**采用 Primer 5.0 软件设计引物(由日本 TakaRa 公司合成)。以 β -肌动蛋白(β -actin)为内参照行半定量 RT-PCR。各引物序列及 PCR 扩增产物大小: β -actin(184 bp):上游 5'-caactccatcatgaagtgtgac-3',下游 5'-ccacacggagtacttgcgctc-3';AQP-4(260 bp):上游 5'-gggtggcc ttatgagtatgtc-3',下游 5'-ctttcagtgcgatcttctagtc-3'。**②组织中总 RNA 提取:**按 TRIzol RNA 提取试剂盒的说明书进行操作。**③mRNA 表达检测用二步法 RT-PCR:**将总 RNA 逆转录为 cDNA、扩增、琼脂糖凝胶电泳、溴化乙锭染色,将凝胶置于成像分析系统扫描 PCR 产物量,以相对吸光度(A)值×面积表示,分析结果以 β -actin 作为对照。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 10.2 软件,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用单因素方差分析、组间分析及直线相关分析对相应数据进行统计学处理,相关系数用 Pearson 相关系数表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

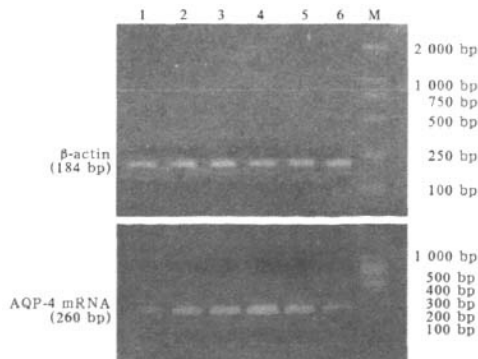
2 结果

2.1 脑出血患者血肿周围组织 AQP-4 mRNA 表达的动态变化(表 1;图 1):脑出血患者血肿周围组织 AQP-4 mRNA 表达在出血 6 h 后开始明显增加($P<0.05$),12~72 h 达高峰(P 均 <0.01),72 h 后逐渐下降($P<0.05$)。

表 1 各组脑出血患者 AQP-4 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AQP-4 mRNA	组别	例数	AQP-4 mRNA
对照组	7	1.10±0.55	12~24 h 组	5	3.60±0.55 ^b
<6 h 组	6	1.17±0.41	24~72 h 组	6	3.50±0.55 ^b
6~12 h 组	7	1.72±0.76 ^a	>72 h 组	6	2.00±0.82 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$



1~6 依次为:对照组、<6 h 组、6~12 h 组、12~24 h 组、24~72 h 组、>72 h 组;M:Marker

图 1 RT-PCR 检测脑出血患者血肿周围组织 AQP-4 mRNA 表达

2.2 脑组织病理学改变:对照组脑细胞染色正常,结构完整,未见明显水肿。脑出血<6 h 组血肿周围脑组织偶见水肿,6~12 h 组脑组织轻度水肿,12~24 h 组水肿有所加重,24~72 h 组血肿周围脑组织水肿明显加重(彩色插页图 2);>72 h 组脑组织水肿开始减轻,至 8 d 时病理损伤已明显好转。

2.3 脑组织超微结构变化(彩色插页图 3~4):对照组神经细胞和胶质细胞均正常。<6 h 组损伤较轻;胶质细胞胞质内线粒体出现轻度肿胀。6 h 后各组的损伤较严重,神经细胞、胶质细胞胞质及毛细血管内皮细胞均出现损伤,且随时间延长损伤越发严重,其中 24~48 h 损伤最严重。>72 h 组损伤开始减轻,5 d 时神经元结构接近正常,胶质细胞及毛细血管仍有轻度损伤;8 d 时已与对照组无明显差异。

2.4 脑出血血肿周围组织 AQP-4 mRNA 表达与脑水肿体积、血肿大小的相关性分析:相关分析显示,AQP-4 mRNA 与脑水肿体积呈显著正相关($r=0.67, P<0.01$);与血肿的大小呈显著正相关($r=0.44, P<0.05$)。

3 讨论

脑出血后血肿占位和血肿周围组织继发性脑水肿与神经功能损害及预后有密切关系,脑水肿发生原因和机制目前尚不十分清楚,近来有报道在缺血性脑血管病和脑出血的实验研究中发现,脑水肿的产生与 AQP 表达有关。Ribeiro 等^[8]和 Lo 等^[10]发现 AQP-4 mRNA 在大鼠缺血性脑水肿组织中表达明显;Hu 等^[11]在脑肿瘤水肿组织中也发现 AQP-4 mRNA 表达增加;李燕华等^[7]和唐宇平等^[8]则在大鼠脑出血血肿周围组织中发现 AQP-4 mRNA 的表达显著增加。Lehmann 等^[12]在研究大鼠创伤性脑水肿中发现,AQP-4 在脑组织中的表达主要分布在胶质细胞、室管膜细胞;Sobue 等^[13]观察到大鼠创伤性脑水肿时 AQP-4 在毛细血管周围的胶质细胞终足表达特异且丰富;Suzuki 等^[14]甚至认为 AQP-4 参与了调节血浆渗透压和垂体加压素的分泌功能;Verkman^[15]则认为 AQP-4 与血脑屏障功能有关。推测 AQP-4 表达可能参与了脑水肿的发生发展。

本研究发现,脑出血 6 h 后开始出现血肿周围组织 AQP-4 mRNA 表达明显增加,12~72 h 达高峰,72 h 后逐渐下降。镜下观察显示,脑出血 6 h 内血肿周围脑组织偶见水肿;6 h 后水肿逐渐加重,24~48 h 最为明显,3 d 后有所减轻,5 d 时已明显好转,8 d 时与<6 h 组相近。提示脑水肿动态变化的峰值与 AQP-4 mRNA 表达高峰一致,说明脑出血

后血肿周围继发性脑水肿的发生发展可能与 AQP-4 mRNA 表达密切相关。相关分析显示 AQP-4 mRNA 表达与脑水肿的体积和血肿的大小呈显著正相关。说明 AQP-4 mRNA 表达高峰与脑水肿和脑组织超微结构变化相吻合;提示脑出血后血肿周围组织水肿始于胶质细胞,并与毛细血管水肿和细胞间紧密连接的开放有关。但不同的是,我们发现人脑出血后脑水肿和 AQP-4 mRNA 表达的起始和高峰期似乎延迟于大鼠脑出血后,其原因可能为:本研究中多为中老年患者,由于年龄的差异,老年人对脑组织 AQP-4 mRNA 继发性表达和脑水肿的形成反应也许相对要迟钝些,加之老龄多伴有不同程度的脑萎缩,对脑水肿所致颅内高压有一定缓冲,这样又减轻了由颅内高压继发的脑水肿之故。对于较大血肿,如能及早手术清除,对抑制 AQP-4 mRNA 表达,减轻脑水肿、降低血肿周围组织的继发性损伤可能有益。

综上所述,脑出血后血肿周围组织继发性水肿和损伤可能与 AQP-4 mRNA 表达有关,而其表达主要在胶质细胞和毛细血管,高峰期在 12~72 h,早期如采取有效方法抑制 AQP-4 mRNA 表达,对减轻血肿周围组织继发性水肿和损伤有重要作用。

参考文献

- [1] Carhuapoma JR, Wang PY, Beauchamp NJ, et al. Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2000, 31(3):726-732.
- [2] 郭富强,李晓佳,陈隆益,等.脑出血患者血肿周围组织炎症反应与细胞凋亡的相关性研究[J].中国危重病急救医学,2006, 18(5):290-293.
- [3] Tayal AH, Gupta R, Yonas H, et al. Quantative perihematoma blood flow in spontaneous intracerebral hemorrhage predicts in-hospital functional outcome[J]. Stroke, 2007, 38(2):319-324.
- [4] 马延斌,朱志安,张红,等.颅脑外伤后细胞凋亡与 Fas 抗原的表达[J].中国危重病急救医学,2005, 17(5):286-288.
- [5] 梁敏,王宇田.调节神经元凋亡信号转导途径的关键酶:死亡相关蛋白激酶[J].中国危重病急救医学,2005, 17(5):318-319.
- [6] 吴成翰,丁喜艳,王海燕,等.脑出血患者血肿周围神经元凋亡及相关调控基因的观察[J].中华医学杂志,2006, 86(43):3073-3076.
- [7] 李燕华,孙善全.实验性脑出血后水通道蛋白-4 的表达变化[J].中华神经科杂志,2004, 37(2):144-148.
- [8] 唐宇平,蔡定芳,刘军,等.急性脑出血血肿周围组织水通道蛋白-4 表达与血脑屏障损伤的关系[J].中华神经科杂志,2005, 38(11):704-708.
- [9] Ribeiro MC, Hirt L, Bogousslavsky J, et al. Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice[J]. J Neurosci Res, 2006, 83(3):1231-1240.
- [10] Lo AC, Chen AY, Hung VK, et al. Endothelin-1 overexpression leads to further water accumulation and brain edema after

- middle cerebral artery occlusion via aquaporin 4 expression in astrocytic end-feet[J]. J Cereb Blood Flow Metab. 2005, 25(8):998-1011.
- [11] Hu H, Yao HT, Zhang WP, et al. Increased expression of aquaporin-4 in human traumatic brain injury and brain tumors[J]. J Zhejiang Univ Sci B. 2005, 6(1):33-37.
- [12] Lehmann GL, Gradilone SA, Marinelli RA. Aquaporin water channels in central nervous system[J]. Curr Neurovasc Res. 2004, 1(4):293-303.
- [13] Sobue K, Asai K, Katsuye H. Aquaporin water channels in the brain and molecular mechanisms of brain edema[J]. Nippon Rinsho. 2006, 64(6):1181-1189.
- [14] Suzuki R, Okuda M, Asai J, et al. Astrocytes co-express aquaporin-1, -4, and vascular endothelial growth factor in brain edema tissue associated with brain contusion[J]. Acta Neurochir Suppl. 2006, 96:398-401.
- [15] Verkman AS. Physiological importance of aquaporin water channels[J]. Ann Med. 2002, 34(3):192-200.
- (收稿日期:2008-04-23 修回日期:2008-10-20)
(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

重症胸部创伤的治疗分析

马海涛 倪斌 黄海涛 李畅 宋心雨

【关键词】胸部损伤; 挫伤, 肺; 机械通气

重症胸部创伤是临床常见的外科急症, 并发症多、病死率高。本科于 2000 年 1 月—2006 年 6 月收治重症胸部创伤患者 107 例, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:男 75 例,女 32 例;年龄 19~76 岁。交通伤 81 例,坠落伤 19 例,挤压伤 7 例。患者均有严重的胸外伤,其中合并血气胸 52 例,主支气管破裂 3 例,心脏挫裂伤 2 例,创伤性膈疝 4 例,创伤性窒息 6 例,胸骨骨折 3 例,颈椎脱位或骨折 4 例,胸或腰椎骨折 22 例,肩胛骨、锁骨骨折 33 例,四肢骨折 21 例,骨盆骨折 9 例,颅脑外伤 15 例,脾破裂 11 例,肝破裂 3 例,创伤性休克 25 例。98 例患者于入院后即行胸部 CT 检查,发现单肺挫伤 74 例,双肺挫伤 24 例。并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)24 例,并发肺部感染 14 例。

1.2 治疗方法:先治疗危及生命的合并伤,防治休克、维持循环稳定。43 例合并血胸和(或)气胸的患者行胸腔闭式引流。行开胸止血术 14 例,心脏修补 2 例,主支气管破裂修补 3 例,开颅减压 10 例,脾破裂切除 11 例,肝破裂修补 3 例,脊柱、四肢手术 41 例。早期使用激素、抗生素、有效镇痛、抑酸剂等治疗。鼓励和协助患者排痰,保持呼吸道通畅,抗生素预

防控制感染。肺挫伤患者限制液体输入量,适当补充血浆、白蛋白等胶体,早期短程大剂量使用激素。胸壁软化、合并连枷胸者用纱布垫压迫加低张力胸带固定稳定胸壁。37 例因严重低氧血症进行机械通气治疗,早期采用定容或定压控制通气,待病情好转改为同步间歇指令通气(SIMV)+呼气末正压(PEEP)通气;因呼吸机使用超过 3 d,咳嗽排痰无力或合并颅脑外伤而行气管切开 44 例。使用呼吸机患者注意加强静脉营养,无消化道损伤患者早期给予鼻饲营养。

1.3 结果:107 例患者痊愈 102 例,死亡 5 例,病死率为 4.67%。死亡原因为早期严重多发伤合并失血性休克 2 例,晚期 ARDS 并发多器官功能衰竭 2 例,胸腔、肺部感染并发脓毒症 1 例。

2 讨论

2.1 对症处理,解除病因,加强综合治疗措施:要保持患者稳定的循环,充足的供氧,维持有效循环血量及水、电解质、酸碱平衡,提供足够热量与营养,保护胃肠黏膜屏障,纠正低蛋白血症,有效抗菌治疗并预防霉菌感染,调控血糖,尽早开始肠内营养^[1]等。注意维护机体各主要脏器功能,对已发生功能减退的脏器应做到早发现、早诊断、早治疗,避免脏器功能间的相互影响。充分止痛是改善通气、减少并发症的有效措施^[2]。

2.2 早期诊治肺挫伤,加强呼吸道管理:一般的肺挫伤无需特殊处理,只要调高吸氧浓度并行相关对症处理即可。但严重的肺挫伤伴有呼吸窘迫、低氧血症

时,需及时用呼吸机辅助通气,采用高 PEEP 通气、低潮气量(5~8 ml/kg)、低平台压和提高呼吸频率的“保护性肺通气”措施,在满足机体需求的同时避免肺过度膨胀和肺损伤的加重^[3]。

2.3 加强液体管理:在积极抗休克的同时,注意减少晶体的摄入量,液体管理中注意执行“三多、三少”原则^[4],即:多输胶体,少输晶体;多输高渗,少输低渗;多输糖水,少输盐水。在选择胶体液时,除因创伤出血过多必须输血外,一般尽量不输红细胞悬液,尤其避免输库存血。可使用多巴胺维持血压稳定于正常低水平,减慢容量的扩充速度,在血压稳定的前提下,使用呋塞米使出入液量呈轻度负平衡状态,有利于肺水肿的防治。

参考文献

- [1] 向迅捷. 肠内外营养对危重患者脏器功能影响的对比研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10):613-615.
- [2] Bulger EM, Edwards T, Klotz P, et al. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures[J]. Surgery, 2004, 136(2):426-430.
- [3] Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5):1311-1318.
- [4] 张玲, 陈德昌, 景炳文. 48 例严重肺挫伤的诊治分析[J]. 中国急救医学, 2001, 21(1):22-23.

(收稿日期:2008-06-25)

(本文编辑:李银平)

作者单位:215006 江苏, 苏州大学附属第一医院心胸外科

作者简介:马海涛(1961-),男(汉族),上海市人,医学硕士,主任医师,Email:mht7403@163.com.

WCX-2 蛋白质芯片对脑损伤大鼠皮质差异蛋白的检测

(正文见652页)

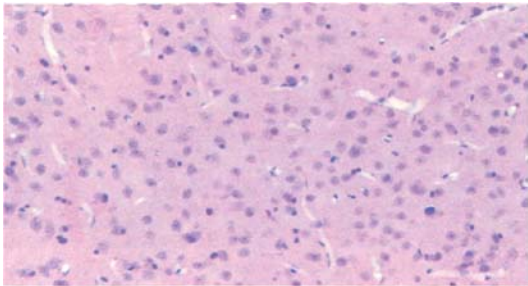


图4 光镜下观察假手术组大鼠大脑皮质病理学改变(HE, ×200)

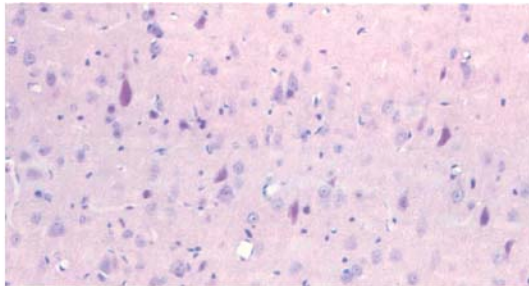


图5 光镜下观察损伤后8 h组大鼠大脑皮质病理学改变(HE, ×200)

脑出血患者血肿周围组织水通道蛋白-4表达与脑水肿
及病理超微结构变化的关系

(正文见674页)

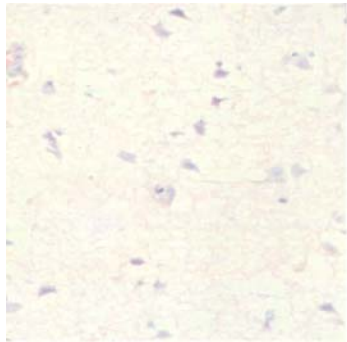


图2 光镜下观察患者脑出血后24~48 h血肿周围脑组织水肿明显(HE, ×200)

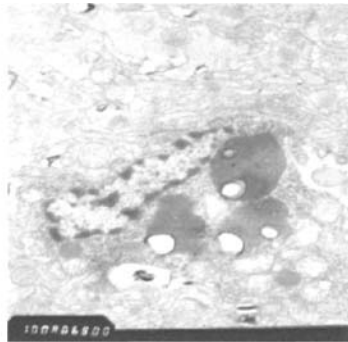


图3 电镜下观察患者脑出血后24~48 h血肿周围脑组织胶质细胞胞质及线粒体肿胀明显, 次级溶酶体增加(铀-铅双染, ×10 000)

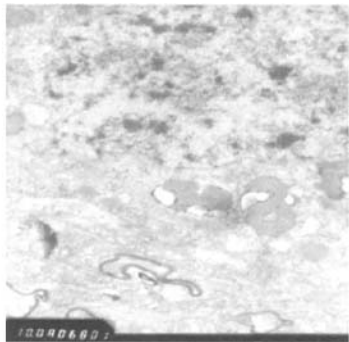
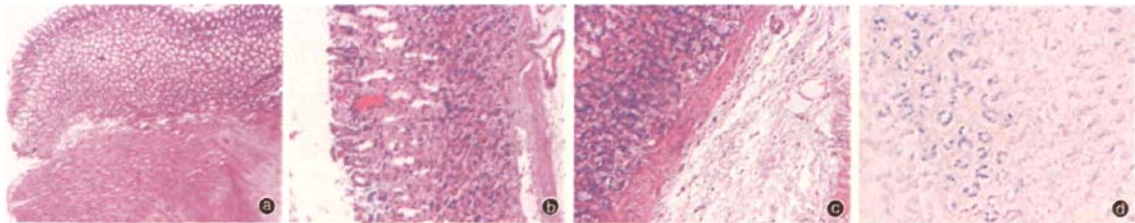


图4 电镜下观察患者脑出血后24~48 h血肿周围脑组织神经细胞损伤严重, 核染色质聚集, 核膜不完整, 胞质及线粒体肿胀明显, 次级溶酶体增加(铀-铅双染, ×8 000)

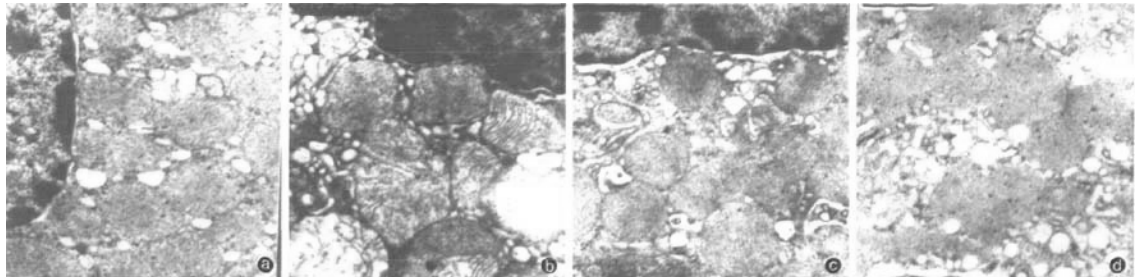
两种内源性内皮素对脑出血应激性溃疡干预作用的对比研究

(正文见678页)



①:对照组(A组), ②:模型组(B组), ③:内皮素抗体组(C组), ④:内皮素拮抗剂组(D组)

图1 光镜下观察各组大鼠胃黏膜病理学改变(HE, ×100)



①:对照组(A组), ②:模型组(B组), ③:内皮素抗体组(C组), ④:内皮素拮抗剂组(D组)

图2 电镜下观察各组大鼠胃黏膜细胞超微结构改变(铀-铅双染, ×8 000)

脑出血患者血肿周围组织水通道蛋白-4表达与脑水肿及病理超微结构变化的关系

作者：[郭富强](#)，[徐玉川](#)，[陈隆益](#)，[杨友松](#)，[董凌琳](#)，[代红源](#)，[黄雨兰](#)，[韦永胜](#)，[李晓佳](#)，[吴文斌](#)，[曾宪容](#)，[唐建](#)，[赵冬冬](#)，[YANG Zheng-lin](#)，[杨果](#)，[GUO Fu-qiang](#)，[XU Yu-chuan](#)，[CHEN Long-yi](#)，[YANG You-song](#)，[DONG Ling-lin](#)，[DAI Hong-yuan](#)，[HUANG Yu-lan](#)，[WEI Yong-sheng](#)，[LI Xiao-jia](#)，[WU Wen-bin](#)，[ZENG Xian-rong](#)，[TANG dian](#)，[ZHAO Dong-dong](#)，[YANG Zheng-lin](#)，[YANG Guo](#)

作者单位：[郭富强](#)，[杨友松](#)，[董凌琳](#)，[代红源](#)，[黄雨兰](#)，[韦永胜](#)，[李晓佳](#)，[吴文斌](#)，[曾宪容](#)，[GUO Fu-qiang](#)，[YANG You-song](#)，[DONG Ling-lin](#)，[DAI Hong-yuan](#)，[HUANG Yu-lan](#)，[WEI Yong-sheng](#)，[LI Xiao-jia](#)，[WU Wen-bin](#)，[ZENG Xian-rong](#)([四川省人民医院神经内科](#)，[成都](#)，[610072](#))，[徐玉川](#)，[XU Yu-chuan](#)([四川省人民医院病理科](#)，[成都](#)，[610072](#))，[陈隆益](#)，[唐建](#)，[赵冬冬](#)，[CHEN Long-yi](#)，[TANG dian](#)，[ZHAO Dong-dong](#)([四川省人民医院神经外科](#)，[成都](#)，[610072](#))，[YANG Zheng-lin](#)，[YANG Zheng-lin](#)([美国犹他大学分子生物学与遗传研究中心](#))，[杨果](#)，[YANG Guo](#)([四川大学华西基础医学与法医院电镜室](#))

刊名：[中国危重病急救医学](#)[ISTIC](#) [PKU](#)

英文刊名：[CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)

年，卷(期)：2008，20(11)

被引用次数：3次

参考文献(15条)

1. [梁敏](#); [王宇田](#) [调节神经元凋亡信号转导途径的关键酶:死亡相关蛋白激酶](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2005(05)

2. [马延斌](#); [朱志安](#); [张红](#) [颅脑外伤后细胞凋亡与Fas抗原的表达](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2005(05)

3. [Tayal AH](#); [Gupta R](#); [Yonas H](#) [Quantative perihematoma blood flow in spontaneous intracerebral hemorrhage predicts in-hospital functional outcome](#) 2007(02)

4. [郭富强](#); [李晓佳](#); [陈隆益](#) [脑出血患者血肿周围组织炎性反应与细胞凋亡的相关性研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2006(05)

5. [Carhuapoma JR](#); [Wang PY](#); [Bcauchamp NJ](#) [Diffusionweighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage](#) 2000(03)

6. [Suzuki R](#); [Okuda M](#); [Asai J](#) [Astrocytes co-express aquaporin-1, -4, and vascular endothelial growth factor in brain edema tissue associated with brain contusion](#) 2006

7. [Sobue K](#); [Asai K](#); [Katsuye H](#) [Aquaporin water channels in the brain and molecular mechanisms of brain edema](#) 2006(06)

8. [Ribeiro MC](#); [Hirt L](#); [Bogousslavsky J](#) [Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice](#) 2006(03)

9. [唐宇平](#); [蔡定芳](#); [刘军](#) [急性脑出血血肿周围组织水通道蛋白-4表达与血脑屏障损伤的关系](#)[期刊论文]-[中华神经科杂志](#) 2005(11)

10. [李燕华](#); [孙善全](#) [实验性脑出血后水通道蛋白-4的表达变化](#)[期刊论文]-[中华神经科杂志](#) 2004(02)

11. [吴成翰](#); [丁喜艳](#); [王海燕](#) [脑出血患者血肿周围神经元凋亡及相关调控基因的观察](#)[期刊论文]-[中华医学杂志](#) 2006(43)

12. [Lehmann GL](#); [Gradilone SA](#); [Marinelli RA](#) [Aquaporin water channels in central nervous system](#) 2004(04)

13. [Hu H](#); [Yao HT](#); [Zhang WP](#) [Increased expression of aquaporin-4 in human traumatic brain injury and brain tumors](#) 2005(01)

14. [Lo AC](#); [Chen AY](#); [Hung VK](#) [Endothelin-1 overexpression leads to further water accumulation and brain](#)

2005 (08)

15. [Verkman AS](#) [Physiological importance of aquaporin water channels](#) 2002 (03)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [张祥建](#), [祝春华](#), [刘春燕](#), [张丽英](#), [李海燕](#), [胡书超](#) [实验性脑出血大鼠脑水肿变化规律及其行为学改变](#) -

[中国全科医学](#)2004, 7 (16)

目的研究大鼠脑出血后脑水肿的变化规律和脑水肿对行为学的影响。方法应用立体定向技术,用大鼠自体尾动脉不抗凝动脉血液50 μ l缓慢注入大鼠尾壳核,制成中等量脑出血,动态观察脑水肿的变化规律和脑水肿对其行为学的影响,脑水肿的测定应用干/湿重法,行为学评分采用Longa评分法、肢体对称试验评分法、Berderson评分法和平衡木评分法。结果脑出血血肿周围组织含水量与对照组间差别有显著性意义,出血侧脑组织含水量与出血对侧脑组织含水量间差别有显著性意义,以出血后48~72 h最明显,至出血后第7 d大致恢复正常。48 h出血侧脑组织含水量为(79.49 $\pm$ 0.25)%,出血对侧为(78.33 $\pm$ 0.03)%;72 h出血侧为(78.47 $\pm$ 0.27)%,出血对侧为(77.97 $\pm$ 0.25)%;假手术组手术侧为(77.69 $\pm$ 0.38)%,手术对侧为(77.11 $\pm$ 1.12)%。大鼠脑出血后其行为学改变以出血后72 h内最明显,至出血后第7 d大致恢复正常,与脑水肿的规律一致。结论大鼠脑出血后脑水肿规律和行为学改变一致,提示脑出血后脑水肿是导致病情加重的主要原因之一。

2. 期刊论文 [刘庆新](#), [王芙蓉](#), [张苏明](#), [王亚平](#) [脑出血患者血小板CD42b, CD62p的表达与脑水肿形成的相关性](#) -[中国临](#)

[床康复](#)2003, 7 (16)

目的分析比较脑出血患者与健康人血小板 CD42b, CD62p的表达差异及急性期脑出血患者血小板 CD42b, CD62p的表达量与脑水肿体积的相关性,探讨急性期脑出血患者血小板表面糖蛋白 CD42b, CD62p的表达及其与血肿周围脑水肿形成的关系。方法选自 2002- 01/08华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科住院治疗的脑出血患者 20例,健康者选自 2002- 01/08华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科住院患者家属,共 15例,利用流式细胞术(FCM)测定 20例脑出血患者和 15例健康人血小板 CD42b和 CD62p的表达,根据头颅 CT测量脑出血患者血肿周围脑水肿带的大小,并对脑出血患者血小板 CD42b和 CD62p的表达与血肿周围脑水肿带的大小进行相关性分析。结果与健康人 [(9.7 $\pm$ 1.1)%, (81.6 $\pm$ 3.1)%]比较,急性期脑出血患者血小板 CD42b的表达 (74.2 $\pm$ 6.4)%减少,CD62p的表达 (4.7 $\pm$ 4.8)%增加 (tCD42b=4.328, P<0.01; tCD62p=4.017, P<0.01);急性期脑出血患者血小板 CD42b和 CD62p表达量与血肿周围脑水肿带的大小有相关性 (rCD42b=-0.489, P<0.05; rCD62p=0.646, P<0.01)。结论脑出血急性期血小板活化,活化的血小板参与了血肿周围脑水肿形成这一病理损伤过程。

3. 期刊论文 [李永强](#), [郑玉明](#), [刘立华](#), [李荣华](#) [脑出血患者内皮素与血肿周围脑水肿形成关系的研究](#) -[临床医药实践](#)

2006, 15 (9)

目的:研究脑出血患者体内ET的动态变化,以及与脑水肿形成的关系。方法:选取初发脑出血患者39例作为试验组,健康体检23例作为对照组。分别在脑出血患者发病24 h内、3~5 d、15 d、30 d抽取静脉血作为标本,并行脑CT或MRI检查。应用放射免疫分析法(RIA)检测血浆中内皮素(ET-1)的含量。据脑CT结果,应用多田公式计算脑出血患者血肿周围脑水肿的体积,分析ET-1与脑水肿形成的相关性,分析脑出血患者中ET-1对脑出血血肿周围脑水肿的发生发展所起的作用。结果:脑出血患者与正常健康人血浆中ET-1有显著差别(P<0.05),ET-1与血肿周围脑水肿的体积有相关性, rET=0.367(P<0.05),ET-1对脑水肿的形成起到了重要的作用。结论:ET-1参与了脑出血患者机体的病理生理过程;ET-1可能促进脑水肿的形成。

4. 学位论文 [陈杰](#) [安宫清开灵抑制大鼠脑出血后脑水肿的机制研究](#) 2007

本论文由文献综述和实验研究两部分组成。

文献综述概述了脑出血后脑水肿形成的原因和中医药对脑出血的研究状况。

实验研究部分包括三方面的内容,第一部分主要为与脑水肿形成相关的损害因素表达时间过程的研究,利用胶原酶诱导大鼠脑出血模型观察脑出血后24小时、48小时、72小时与7天时iNOS与MMP-2的表达情况,并以此讨论脑出血后iNOS诱导产生细胞毒性脑水肿、MMP-2破坏血脑屏障诱导的血管源性脑水肿,由此来研究脑出血后脑水肿的形成原因。第二部分主要为药效原理研究,通过给予脑出血大鼠中药治疗,研究药物对各种脑水肿引发因素的作用,分析安宫清开灵注射液抗脑出血水肿的作用途径。第三部分主要为以组织病理学为核心的脑水肿药效学研究,通过HE染色比较正常组、模型组、对照组及不同剂量的安宫清开灵组之间的脑组织病理学改变,直观地观察脑出血后脑组织的损伤及安宫清开灵的治疗作用,并通过选用不同剂量的安宫清开灵来确定药物治疗的最佳剂量。此外,还通过免疫组化定位分析了脑水肿致发因素在脑组织中的表达部位。

研究结果如下:

1. iMMP-2、MMP-9参与了脑出血后脑水肿的形成

MMP-2、MMP-9的过度表达,进而破坏血脑屏障的细胞外基质(ECM),诱发脑出血后局部血肿灶的脑水肿被认为是脑出血后产生血管源性脑水肿的重要原因。Abilleira等研究发现,脑出血患者出现神经症状24小时内MMP-9浓度显著升高,并与血肿周围水肿呈正相关。

本实验研究发现大鼠脑出血后48小时MMP-9表达达到峰值,与国内大多实验研究的观点相符,提示在脑出血中期(48小时)形成的血管源性脑水肿主要是MMP-9的过度表达所致。

国外早期有实验研究认为MMP-2的表达与MMP-9不同,从24小时开始表达,5天达到峰值,并且维持的时间较长,可达两周之久,提示可能与巨噬细胞参与的修复作用有关。

本实验通过ELISA检测大鼠血清中MMP-2含量并未发现24小时含量的提高,但是在48小时与72小时出现了明显的上升,并于72小时达到峰值,7天时虽有下降,但仍处于高水平,与国外研究结果相符。

本实验研究显示了安宫清开灵注射液低剂量能够较显著的抑制48小时MMP-9的表达,中剂量能够显著的抑制48小时MMP-9的表达,而高剂量的安宫清开灵注射液与作为阳性药的清开灵注射液却不能够抑制48小时MMP-9的表达,此外在本实验中亦没有观察到安宫清开灵注射液与清开灵注射液抑制7天时MMP-9的表达,清开灵注射液能够较显著的抑制48小时MMP-2的表达,安宫清开灵注射液各个剂量都能够显著的抑制48小时MMP-2的表达,而清开灵注射液与安宫清开灵注射液都不能够抑制7天时MMP-2的表达,通过与阳性药组及模型组的比较,以及组织病理学结果的佐证,发现安宫清开灵注射液能够显著地抑制脑出血急性期的脑水肿。

2. iNOS参与了脑出血后脑水肿的形成

NOS作为NO合成的限速酶,在脑出血后大量表达(尤其是iNOS),可能就是脑出血诱导iNOS过量表达,进而产生具有毒性作用的NO,导致神经元死亡,加重脑水肿的主要原因。Skula A等的实验研究发现,地塞米松减轻脑出血后脑水肿的药理学作用正是其抑制了iNOS的表达。

本实验研究发现在大鼠脑出血后48小时与7天时iNOS表达显著增高,与MMP-2、MMP-9表达的峰值一致,因此可认为脑出血后的脑水肿形成并非由单一因素所引起,而可能是由多种因素共同作用,进而加重了脑出血后的损伤,为临床治疗和缓解脑出血后脑水肿的产生提供了基础研究的理论与实验依据。

本实验发现安宫清开灵注射液各个剂量组能够极显著的抑制脑出血后48小时和7天时iNOS的表达,而清开灵注射液不能够抑制48小时iNOS的表达。可见安宫清开灵注射液对于脑出血由iNOS诱导的脑水肿有明显的治疗效果。

3. 血管内皮细胞生长因子(VEGF)参与了脑出血后脑水肿的形成

一般研究认为VEGF可通过信号传导通路对多种类型的神经细胞具有直接的营养和神经保护作用,增强细胞活性和存活能力,并能促进轴突再生。但是对于其在脑出血后的作用机制仍然存在争议,一些研究认为VEGF在脑出血后的局部血肿区表达,能够作用于脑血管内皮细胞表面的VEGFR-1和VEGFR-

2、从而激活了一系列的损伤信号通路,诱导新生血管的生成,以此产生脑保护作用,而另一些研究结果认为VEGF在脑出血后早期即能够单独作用,破坏血脑屏障,加重脑水肿,在脑出血中期又能与其他因素如MMP-9、Ang-2等共同作用增加血脑屏障通透性,导致脑水肿。

在本实验研究中显示VEGF在脑出血损伤后的48小时出现了显著的提高,在7天时也有较显著的提高,安宫清开灵注射液各个剂量都能够显著地降低48小时VEGF,加重脑水肿的损伤作用,而清开灵注射液并未能够降低VEGF的表达。此外,安宫清开灵注射液除中剂量能够较显著的降低VEGF在7天时的表达外,其余剂量组并未观察到降低VEGF的表达,可能与VEGF在此阶段作为一个正性修复作用的因素有关。

5. 期刊论文 [邹伟. 匡洪宇. 于学平. 孙晓伟. 赵佳辉. 滕伟. 张国威. 王迎新. 郭新年. ZOU Wei. KUANG Hong-yu. YU Xue-ping. SUN Xiao-wei. ZHAO Jia-hui. TENG Wei. ZHANG Guo-wei. WANG Ying-xin. GUO Xin-nian “百会”透“曲鬓”头针](#)
[疗法对急性期脑出血大鼠脑水肿及基质金属蛋白酶9表达的影响 -中医药信息2010, 27 \(5\)](#)

目的:探讨“百会”透“曲鬓”头针疗法对急性期脑出血大鼠脑水肿的作用及其机制。方法:选取220只健康雄性Wistar大鼠,将其中200只大鼠随机分为两组:模型组和针刺组,每组100只,每组再随机分为6h、1d、2d、3d、7d五个亚组,每个亚组20只大鼠;剩余20只大鼠作为空白组。采用自体血注入法制各脑出血模型;针刺组针刺病灶侧的“百会”透“曲鬓”穴,应用干-湿重法测定各组大鼠不同时间点的脑水含量;运用免疫组化法动态检测各组大鼠不同时间点脑组织中基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达。结果:①模型组和针刺组大鼠术后均出现不同程度的脑水肿现象。模型组大鼠术后6h出现轻度脑水肿现象;3d脑水肿达高峰;7d仍有轻度脑水肿现象。针刺组较模型组脑水肿程度减轻,与模型组比较在1d~7d时差异明显($P<0.01$)。②模型组和针刺组大鼠术后均出现同等程度的MMP-9阳性细胞表达增多现象。模型组大鼠术后6h即出现明显的MMP-9表达增加;2d时达高峰;3d时出现缓慢下降;7d时MMP-9表达仍高于空白组。针刺组MMP-9阳性细胞表达低于模型组,与模型组在相同时间点比较均有显著差异($P<0.01$)。③脑出血后脑组织中MMP-9的表达与脑水含量呈正相关($R=0.848, P<0.01$)。结论:“百会”透“曲鬓”头针疗法可能在脑出血急性期通过抑制内源性MMP-9表达,从而降低水肿周围脑组织的脑水肿程度,发挥其对脑水肿的拮抗作用。

6. 期刊论文 [钟高贤. 王伟. 唐洲平. 殷小平. 姜亚平. 潘邓记](#) [脑出血微创血肿清除术中的无创脑水肿动态监护 -卒中与神经疾病2005, 12 \(6\)](#)

目的观察脑出血患者保守治疗或微创血肿清除术治疗前后无创脑水肿动态监护仪综合扰动系数的变化,并探讨微创血肿清除手术对脑出血患者脑水肿的影响以及无创脑水肿动态监护仪监测对脑出血治疗的指导作用。方法将20例高血压性脑出血患者随机分为2组,微创血肿清除手术组(微创组):10例脑出血患者于入院6~24 h内接受简立体定向微创血肿清除术治疗;对照组:10例脑出血患者接受内科保守治疗,所有病例均于入院后1、3、5、7 d采用无创脑水肿动态监护仪动态检测综合扰动系数。结果无论是对照组还是微创组入院后即刻检查均是患侧综合扰动系数低于健侧,随着病程推移对照组出现患侧扰动系数升高并超过健侧,3 d时达到高峰,并持续7 d以上;随着病程推移微创组出现3 d时患侧高于健侧,5 d时两侧接近,7 d时两侧基本正常;病程第3、5、7 d时2组综合扰动系数比较差异有显著性意义($P<0.001$)。结论脑出血患者综合扰动系数呈不对称性改变,且随病程推移呈现动态变化,并反映了水肿形成过程,微创血肿清除术能有效清除血肿,可显著性改善脑出血后的脑水肿形成,无创脑水肿动态监护仪可动态评估患者脑水肿演变过程,对再出血的诊断及治疗有一定的指导意义。

7. 期刊论文 [滕伟禹. 田力. 刘宏丽. 高岩. 葛树松. 张朝东. TENG Wei-yu. TIAN Li. LIU Hong-li. GAO Yan. GE Yu-Song. ZHANG Chao-Dong](#) [水蛭素、尼膜同对大鼠实验性脑出血后AQP4mRNA表达及脑水肿的作用研究 -中国现代医学杂志2006, 16 \(9\)](#)

目的研究脑出血后的脑水肿形成与水孔蛋白4(AQP4)mRNA表达的关系,以及水蛭素、尼膜同的干预作用。方法采用自体动静脉血注入法制作大鼠脑出血模型,RT-PCR法检测AQP4 mRNA表达,并分别观察给予水蛭素、尼膜同后脑水肿(脑含水量)的变化。结果与对照组相比,脑出血组、水蛭素组及尼膜同组从脑出血后6 h开始出现脑水肿($P<0.05$),3 d时达到高峰($P<0.05$),分别上升到(82.13±0.36)、(79.48±0.46)及(81.26±0.42),且水蛭素、尼膜同组脑水肿低于脑出血组($P<0.05$)。AQP4 mRNA表达同样在3 d时达到高峰($P<0.05$),分别为(1.34±0.14)、(1.03±0.05)及(1.27±0.14)。脑水肿程度与AQP4mRNA表达的变化呈显著正相关($r=0.815, P<0.01$)。结论脑出血后AQP4mRNA表达明显增加,提示AQP4参与了脑水肿的发生发展过程,而水蛭素、尼膜同能够抑制脑水肿的形成。

8. 期刊论文 [吴林. 李文姬. 张其瑞. 陈炜. WU Lin. LI Wen-ya. ZHANG Qi-rui. CHEN Wei](#) [逐瘀安脑丸对大鼠实验性脑出血后水通道蛋白4、铁离子表达及脑水肿的作用研究 -时珍国医国药2010, 21 \(2\)](#)

目的 研究脑出血后的脑水肿形成与水通道蛋白4(AQP4)表达及Fe²⁺含量的关系,以及逐瘀安脑丸的干预作用。方法 采用自体不凝血注入法制作大鼠脑出血模型,采用干湿重法、免疫组织化学染色法,测定脑含水量、AQP4蛋白的表达。结果 与对照组相比,脑出血组、尼莫地平组、逐瘀安脑丸组均从脑出血后6h开始出现脑水肿($P<0.05$),3 d时达到高峰($P<0.01$),且逐瘀安脑丸组、尼莫地平组脑水肿低于脑出血组($P<0.05$);AQP4表达同样在3 d时达到高峰($P<0.05$),在各时间点脑水肿程度与AQP4表达的变化呈显著正相关,6 h时($r=0.920, P<0.05$),1 d时($r=0.952, P<0.05$),3 d时($r=0.993, P<0.01$),7 d时($r=0.947, P<0.05$)。对照组铁离子含量从6 h即开始上升,3 d时达到高峰,之后缓慢下降,7 d时仍高于正常($P<0.05$);尼莫地平组各时间点脑铁离子含量均低于对照组($P<0.05$),逐瘀安脑丸大剂量组3 d和7 d时间点上脑铁离子含量均低于尼莫地平组($P<0.05$)。结论 脑出血后AQP4、Fe²⁺表达明显增加,提示AQP4、Fe²⁺参与了脑水肿的发生发展过程,而逐瘀安脑丸可能通过降低Fe²⁺的含量以下调AQP4的表达,减轻脑出血后脑水肿的形成。

9. 学位论文 [崔凯歌](#) [局部颅脑亚低温对实验性兔脑出血脑水肿及血脑屏障通透性影响的研究](#) 2004

脑出血是一种临床常见的、病死率和致残率极高的重症疾病。目前内科治疗尚无特异有效的方法。众所周知,脑出血病人急性期死亡的主要原因是出血后脑水肿导致的脑疝形成,所以脑出血后如何抑制脑水肿的产生成为治疗脑出血的焦点问题。临床研究证明,选择性颅脑局部降温安全、方便,可减轻脑出血后的脑水肿,但对于其中的机制研究较少。本实验通过对兔脑出血的颅脑局部亚低温治疗,研究了亚低温对实验脑出血后血肿周围组织水肿及血脑屏障的影响,探讨亚低温脑保护的机制。

采用新西兰白兔,49只,随机分成假手术组15只,常温对照组17只和亚低温组17只。各组根据观察时间点不同分为三个亚组,即:1d组,3d组,和5d组,在不同时间点分别处死。常温1d组和亚低温1d组各取两只作病理分析及电镜观察超微结构变化。常温组和亚低温组取自体动脉血0.2ml注入兔脑基底节区制作兔脑出血动物模型。假手术组完成同样的手术过程,但不注血。亚低温组术后用水循环颅脑制冷仪在病灶处局部低温治疗,将制冷仪冰垫的温度调整维持在10~13℃,将兔固定于兔箱内,然后将冰垫紧紧贴敷于兔脑的脑出血侧并固定,维持低温治疗24小时。常温组行同样手术,但术后不给予任何治疗。各组在处死前2小时从耳缘静脉按3ml/kg注入2%伊文斯蓝(Evans' blue, EB),灌注取脑。取血肿周围的脑组织,用干湿重法测量脑组织水百分含量,甲酸酚法测量脑组织中EB含量。用SAS统计软件对相应的各时间点的结果做单因素方差分析,然后进行两两比较。

实验结果,假手术1d和3d组与相应常温1d和3d组、亚低温1d和3d组脑组织含水量比较,亚低温组低于常温组,但高于假手术组,各组间比较有显著性差异;假手术组5d组、常温组5d组、亚低温组5d组脑组织含水量比较,亚低温组较常温组低,但差异无显著性,两者均高于假手术组,差异有显著性。假手术组1d组、常温组1d组、亚低温组1d组脑组织EB含量比较,亚低温组低于常温组,但高于假手术组,两两比较,各组间差异有显著性;假手术3d和5d组、常温组3d和5d组、亚低温组3d和5d组脑组织EB含量两两比较,亚低温组低于常温组,但差异无显著性,二者均高于假手术组,差异有显著性。亚低温1d组HE染色可见脑损害和脑水肿比常温1d组轻,电镜下可见亚低温1d组超微结构损害较常温组轻

本实验采用自体动脉血注入兔脑基底节区制作兔脑出血动物模型,此方法可成批制作,易于观察,适合研究脑出血的自然过程以及病理形态学的改变。实验结果显示,亚低温组1d组和3d组与对应常温组相比,脑组织的含水量少,差异有显著性,表明选择性颅脑局部亚低温可以抑制实验性脑出血后脑水肿的生成。亚低温组1d组脑组织中EB含量与常温1d组比较,EB含量低,差异有显著性,表明选择性颅脑局部亚低温可以减轻脑血管通透性破坏,对血脑屏障起到保护作用。所以亚低温治疗最好在脑出血后尽早使用,以减轻脑组织血早期的血脑屏障的破坏,从而减轻脑水肿的生成。常温5d组与亚低温5d组脑组织含水量比较差异无显著性,但高于假手术组。脑出血5天时BBB通透性损害导致的血管源性水肿已不占主要地位,而代之以细胞毒性水肿,脑水肿的原因比较复杂,所以单纯颅脑亚低温治疗并不能完全抑制脑水肿的产生。脑组织水含量在3d时亚低温组与常温组仍有差异,而EB含量无差异,表明亚低温对出血后脑水肿的抑制作用,除了对BBB的保护作用外,还有其他机制,应该进一步研究。HE染色及电镜下超微结构中可见亚低温组1d组脑水肿比常

温1d组轻,超微结构的损伤也较轻,从病理上支持了亚低温对脑组织的保护作用。

脑水肿的形成机制复杂,单纯亚低温不可能完全抑制脑水肿。但本实验表明局部亚低温可减轻实验性脑出血后的脑水肿,对实验性脑出血后的血脑屏障的破坏起到保护作用,这在实际应用中为脑出血的进一步治疗争取了时间,具有临床意义。

通过本实验可得到如下结论:(1)局部亚低温可减轻实验性脑出血后脑水肿的生成。(2)局部亚低温能对实验性脑出血后血脑屏障的破坏起到保护作用。(3)局部亚低温对实验性脑出血脑保护作用的机制之一是对血脑屏障的保护作用。

10. 期刊论文 [王苏平. 张立红. 王晓虹. 张健. WANG Su-ping. ZHANG Li-hong. WANG Xiao-hong. ZHANG Jian 脑出血微创抽吸术联用单唾液酸四己糖神经节苷脂对大鼠脑水肿的影响](#) -中国医院药学杂志2008, 28(3)

目的:探讨实验性脑出血微创抽吸术联合腹腔、血肿腔应用单唾液酸四己糖神经节苷脂(monosialoganglioside, GM1)对脑出血急性期脑水肿的影响。方法:将IV型胶原酶注入SD大鼠尾状核诱导形成脑出血10 h后,向血肿腔内注入尿激酶溶解血凝块,实施微创血肿抽吸术排出脑内血肿,通过对抽吸组与抽吸腹腔给药组及抽吸血肿腔给药组之间的脑组织含水量测定,不同时间脑组织水通道蛋白4(Aquaporin-4, AQP4)免疫组化检测,对微创抽吸术联合2种途径应用GM1治疗脑水肿的疗效进行评估。结果:抽吸血肿腔给药组,抽吸腹腔给药组注射胶原酶3 d的脑组织含水量明显少于抽吸组(P<0.05),注射3 d时间点血肿周围AQP4表达细胞数和累积光密度值小于抽吸组(P<0.05),5,7 d AQP4表达细胞数和累积光密度值减少明显(P<0.01)。结论:大鼠脑出血微创抽吸术联合腹腔、血肿腔应用GM1治疗能减轻脑出血急性期脑水肿,AQP4参与脑水肿形成,而且可能是GM1减轻脑水肿的潜在靶点;微创血肿抽吸血肿腔给药用量更少,脑出血治疗更经济。

引证文献(3条)

1. [周保纯. 刘励军. 郭梅凤. 肖盐 亚低温对心搏骤停大鼠大脑皮质水通道蛋白4基因表达的影响](#)[期刊论文]-中国危重病急救医学 2010(2)
2. [班文明. 倪代梅. 谢道俊. 丁超. 王朝亮. 刘磊. 陈伟. 徐兵. 王静. 马峰. 朱伟. 肖杰 中医辨证结合西医分期治疗急性高血压脑出血临床研究](#)[期刊论文]-中国中西医结合急救杂志 2010(4)
3. [刘珍友. 隋庆兰. 刘学军. 金丽英. 刘广义. 郭云良. 徐文坚. 刘洁 兔脑缺血再灌注磁共振弥散加权成像与水通道蛋白-4表达的相关性](#)[期刊论文]-解剖学报 2010(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyxx200811010.aspx
授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: 733c6c78-5707-4483-9727-9ee5011706cc

下载时间: 2011年5月16日