

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.010

脑出血大鼠血肿周围脑组织含水量与 MMP-9、IL-6 及 TIMP-1 表达水平的相关性研究*

刘付锋¹ 孙远远¹ 陈景景¹ 张 威¹ 张泰然¹ 赵士弟^{1Δ} 金功圣²

(1 蚌埠医学院基础医学院 安徽 蚌埠 233000 ; 2 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科 安徽 蚌埠 233004)

摘要 目的:研究脑出血(ICH)大鼠血肿周围脑组织含水量与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞介素-6(IL-6)及组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)表达水平的相关性。**方法:**84只健康成年雄性Wistar大鼠按随机数字表法分成观察组、假手术组以及对照组,每组28只。另将观察组分成ICH后1d亚组9只,3d亚组9只,7d亚组10只。观察组大鼠实施ICH模型的制备,假手术组的大鼠仅给予空针穿刺,对照组不进行模型制备。检测并对比各组血肿周围的脑组织含水量与MMP-9、IL-6、TIMP-1水平,对比观察组内不同亚组(ICH后1d、3d、7d)血肿周围的脑组织含水量、MMP-9、IL-6和TIMP-1水平,并分析ICH大鼠血肿周围的脑组织含水量与MMP-9、IL-6、TIMP-1表达水平的相关性。**结果:**观察组血肿周围的脑组织含水量与MMP-9、IL-6、TIMP-1水平均分别高于假手术组及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组内3d和7d亚组血肿周围的脑组织含水量与MMP-9、IL-6、TIMP-1水平均分别高于1d亚组,但7d亚组低于3d亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。根据Spearman相关性分析结果显示,ICH大鼠血肿周围的脑组织含水量与MMP-9、IL-6、TIMP-1表达水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论:**ICH大鼠的血肿周围脑组织含水量与MMP-9、IL-6及TIMP-1表达水平均呈正相关,MMP-9、IL-6、TIMP-1在ICH后周围组织水肿的发生、发展中具有重要作用。

关键词:脑出血;大鼠;脑组织;含水量;基质金属蛋白酶-9;白细胞介素-6;基质金属蛋白酶抑制剂-1

中图分类号:R-33;R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)09-1652-04

Correlations between the Water Content of Brain Tissue Around Hematoma and the Expression Levels of MMP-9, IL-6 and TIMP-1 in Rats with Intracerebral Hemorrhage*

LIU Fu-feng¹, SUN Yuan-yuan¹, CHEN Jing-jing¹, ZHANG Wei¹, ZHANG Tai-ran¹, ZHAO Shi-di^{1Δ}, JIN Gong-sheng²

(1 School of Basic Medical Sciences, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China;

2 Department of Oncology Surgery, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlations between the water content of brain tissue around hematoma and the expression levels of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in rats with intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods:** 84 healthy adult male Wistar rats were randomly divided into observation group, sham-operated group and control group, with 28 rats in each group. In addition, the observation group was divided into 9 subgroups on the 1d after ICH, 9 subgroups on the 3d and 10 subgroups on the 7d. The ICH model was prepared in observation group, sham-operated group was only given empty needle puncture, while no model preparation for control group. The brain water content and MMP-9, IL-6 and TIMP-1 levels around hematoma in each group were detected and compared. The brain water content, MMP-9, IL-6 and TIMP-1 levels around hematoma in different subgroups of the observation group (1, 3 and 7 days after ICH) were compared. The relationships between brain water content around hematoma and the expression levels of MMP-9, IL-6 and TIMP-1 in ICH rats were analyzed. **Results:** The water content of brain tissue around hematoma and the levels of MMP-9, IL-6 and TIMP-1 in the observation group were higher than sham operation group and the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The water content of brain tissue around hematoma and the levels of MMP-9, IL-6 and TIMP-1 in the 3d and 7d subgroups in the observation group were higher than those in the 1d subgroup, but the 7d subgroup were lower than that in the 3d subgroup, the differences were statistically significant ($P<0.05$). According to Spearman correlation analysis, the brain water content around the hematoma of ICH rats was positively correlated with the expression levels of MMP-9, IL-6 and TIMP-1 ($P<0.05$). **Conclusion:** The water content of brain tissue around ICH rats are positively correlated with the expression levels of MMP-9, IL-6 and TIMP-1. MMP-9, IL-6 and TIMP-1 play an important role in the occurrence and development of peripheral tissue edema after ICH.

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(1408085MH185)

作者简介:刘付锋(1991-),男,硕士研究生,研究方向:脑血管疾病,E-mail: feng8699@126.com

Δ 通讯作者:赵士弟(1976-),男,硕士,教授,研究方向:脑血管疾病,E-mail: zhsdi@126.com

(收稿日期:2019-09-28 接受日期:2019-10-23)

Key words: Intracerebral hemorrhage; Rats; Brain tissue; Water content; Matrix metalloproteinases-9; Interleukin-6; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

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

Article ID: 1673-6273(2020)09-1652-04

前言

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 在临床上十分常见, 且其发病率近年来在我国已呈现出明显的上升趋势, 严重危害患者的身体及心理健康, 如不给予科学和及时的诊治, 将导致患者的身体残疾, 甚至死亡^[1,2]。有报道指出, ICH 发生之后在颅内血肿四周通常存在组织损伤及水肿化进行性加重的区域, 而患者的神经功能迅速恶化与此区域内的激发性损伤联系紧密^[3]。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 属于一种中心蛋白酶, 其可降解细胞外的基质, 颅内血脑屏障基底膜一旦被降解破坏, 将引起血管源性的脑水肿^[4,5]。组织基质金属蛋白酶的抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 是抑制 MMP-9 异常表达的调节性酶类物质, 其与脑水肿的发生也具有一定关系^[6]。另有报道指出, 当 ICH 发生时激活了颅内的微炎症状态, 并伴有脑组织的损伤, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 作为炎症细胞因子, 其可能参与了 ICH 后的脑水肿形成过程^[7]。脑组织含水量较好地反映了颅内水肿的状况, 本研究对 ICH 大鼠血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 表达水平的相关性进行分析, 旨在三指标在 ICH 后周围组织水肿的发生发展中的作用, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 实验大鼠与分组

选择 84 只健康成年雄性 Wistar 大鼠 (购自安徽医科大学实验动物中心) 进行研究, 许可证: scxk(皖)2017-001, 大鼠体重 260~320g, 平均 (294.12±11.39)g。将 84 只大鼠以随机数字法分成观察组、假手术组以及对照组, 每组 28 只。蚌埠医学院实验动物伦理委员会授权通过了此项研究。

1.2 研究方法

1.2.1 模型制作 观察组大鼠通过自体血经尾状核注射法^[8]制备 ICH 模型。于 22℃ 的室温和恒定湿度环境下大鼠在术前分别禁食约 12h, 禁水约 4h。而后在大鼠腹腔中注入 10% 的 4 mL/kg 的水合氯醛用于麻醉, 再给予常规消毒, 使其右后肢的股动脉暴露, 用 1 个三通导管针插进其股动脉中, 之后将其固定备用。随后将大鼠以俯卧位的体位固定在头颅立体定向仪 (淮北正华生物仪器设备有限公司, 江湾 1 型 C) 中, 确保其门齿沟的平面低于耳间线的平面约 2.4 mm, 顺着矢状缝将头皮切开, 并使前囟和冠状缝暴露。在其前囟前面 0.2 mm 及中线右侧位置旁开 3 mm, 以牙科钻钻取 3 mm 直径孔, 使深度至硬脑膜的表层。通过 1 mL 的注射器顺着股动脉抽取大鼠的自体血约 100 μL, 经微量泵将其中 40 μL 注入大鼠的尾状核中, 并保持原位留针 0.5 h, 最后拔针并将皮肤缝合, 待其自然苏醒后给予自由饮水。假手术组的大鼠仅给予空针穿刺, 其余步骤均和观察组一致。对照组不进行模型制作。

1.2.2 脑组织含水量的测定 观察组大鼠分别在 ICH 造模完成后 1d 取 9 只、3d 取 9 只及 7d 取 10 只 (分别作为 1d 亚组、3d 亚组和 7d 亚组), 假手术组大鼠在造模完成后 1d、对照组大鼠在入组后 1d 分别给予麻醉, 再断头取脑, 取操作区 2 mm 厚血肿四周的脑组织或对照组的正常脑组织约 200 mg 湿重, 全程需控制在 5 min 内结束。而后使标本在 100℃ 下烘干 24h 直至恒重, 测量此时的干重。其中脑组织的含水量 = 干湿差 / 湿重 × 100%。

1.2.3 MMP-9、TIMP-1 及 IL-6 的检测 从各组大鼠手术针眼的中心区域提取 2 mm 厚度的 200 mg 脑组织, 置入 4℃ 的多聚甲醛内固定约 4h, 再转入 10%、20% 及 30% 的蔗糖 PBS 液内浸泡防止冰晶形成, 再通过 0.01 mol/L 的 PBS 液冲洗, 而后行 -20℃ 下的 10 μm 连续切片, 以甲苯胺蓝液实施显色定位, 再用 PBS 贴片, 并贴在铬明矾胶玻片上, 通过免疫组化法及购自北京中山金桥公司的 MMP-9、TIMP-1 及 IL-6 单克隆抗体有关试剂盒测定三者的表达, 操作时严格遵循说明书的步骤进行。通过阳性细胞计数法统计细胞数, 每张切片于 400 倍的物镜下随机选择血肿四周不重复的单独 5 个高倍视野 (HP), 以细胞染色为淡棕色或更深的颜色记为阳性细胞, 统计 MMP-9 阳性细胞及 TIMP 和 IL-6 阳性细胞数, 计算平均值。

1.3 观察指标

对比各组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平, 观察组内不同亚组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平, 分析 ICH 大鼠血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 表达水平的相关性。

1.4 统计学方法

运用 SPSS21.0 软件对数据统一处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用 F 检验。采用 Spearman 相关性分析 ICH 大鼠血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 表达水平的相关性。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平的对比

各组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平整体比较差异均有统计学意义 (P<0.05)。观察组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平均分别明显高于假手术组及对照组, 差异均有统计学意义 (P<0.05)。假手术组的上述指标与对照组相比, 差异均无统计学意义 (P>0.05), 见表 1。

2.2 观察组内不同亚组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平的对比

观察组内各亚组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平整体比较差异均有统计学意义 (P<0.05)。观

察组内 3d 和 7d 亚组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平均分别明显高于 1d 亚组, 但 7d 亚组又明显

表 1 各组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of water content of brain tissue around hematoma with the MMP-9, IL-6 and TIMP-1 levels in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Water content of brain tissue (%)	MMP-9 (n/HP)	IL-6 (n/HP)	TIMP-1 (n/HP)
Observation group	28	78.19±1.23* ^Δ	35.34±2.29* ^Δ	32.69±6.73* ^Δ	21.65±2.64* ^Δ
Sham-operated group	28	72.51±1.33	2.03±0.77	21.27±8.34	1.72±0.38
Control group	28	71.39±1.20	1.94±0.62	21.21±7.35	1.69±0.58
F	-	5.361	12.364	9.327	10.369
P	-	0.002	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with sham-operated group, * $P < 0.05$; Compared with control group, ^Δ $P < 0.05$.

表 2 观察组内不同亚组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of brain water content around hematoma with the MMP-9, IL-6 and TIMP-1 levels in different subgroups in the observation group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Water content of brain tissue(%)	MMP-9(n/HP)	IL-6(n/HP)	TIMP-1(n/HP)
1d subgroup	9	75.71±0.98	27.16±1.32	28.78±2.17	16.77±1.64
3d subgroup	9	79.84±1.33*	43.47±0.82*	39.99±4.81*	26.39±1.36*
7d subgroup	10	77.29±0.73* ^Δ	-34.20±0.95* ^Δ	33.21±3.38* ^Δ	18.79±0.91* ^Δ
F	-	8.289	10.841	6.610	12.314
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 ICH 大鼠血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 表达水平的相关性分析

采用 Spearman 相关性分析后发现, ICH 大鼠血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 表达水平均呈正相关($r=0.548, 0.639, 0.710$; $P=0.000, 0.000, 0.000$)。

3 讨论

ICH 主要是指原发的非外伤型脑实质中出血, 此病致残及致死率均较高^[9]。有报道指出, 炎症性损伤是导致 ICH 后继发性脑水肿的主要因素, 而脑水肿又可导致患者的病情进一步加重^[10]。因此, 在临床治疗过程中缓解脑水肿通常是治疗 ICH 患者的关键步骤。血肿周围脑组织的含水量是一个反映脑水肿症状的重要指标, 积极对其进行监测具有重要的意义。近年来, MMP-9 和 TIMP-1 在 ICH 之后的血肿周围组织中的水平变化已被临床较多的关注^[11, 12]。而 IL-6 作为一类与机体炎症反应密切相关的炎性因子, 其与脑血肿的形成及进展可能具有一定关联^[13]。探讨脑出血血肿周围脑组织的水肿情况与 MMP-9、IL-6 及 TIMP-1 表达水平的相关性具有重要的临床意义。

本研究结果显示, 观察组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平均分别明显高于假手术组及对照组($P < 0.05$), 而假手术组的上述指标与对照组相比, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 这提示了 ICH 大鼠血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平均明显升高。分析原因, 可能与上述指标的具体作用机制有关。具体而言, 脑组织的含水量是观察脑水肿程度的有效指标, 这是由于发生脑血肿后容易导

致周围组织及血管损伤, 致使血管的通透性改变, 进而易引起脑水肿, 而脑组织的含水量越高, 则预示着水肿情况也越严重, 治疗难度也越大^[14-16]。MMP-9 是一种蛋白酶, 其与脑组织的损伤具有紧密联系, 其主要底物包含明胶和胶原 IV、V 以及弹性蛋白, MMP-9 能够破坏颅内脑基底膜的完整性, 致使血脑屏障被破坏^[17, 18]。当 ICH 发生时, MMP-9 水平也将因血脑屏障的破坏而升高^[19]。TIMPs 作为 MMPs 的重要特异型抑制剂, 二者在正常状态下可保持较好的动态平衡, 即 TIMP-1 和 MMP-9 前体可通过酶原 - 抑制剂复合物这一形式分泌, 进而阻止了酶原激活, 二者相互牵制, 可较好地保持基底膜的自身完整性, 并可重塑细胞外的有关基质^[20, 21]。当机体发生 ICH 时, TIMP-1 水平和 MMP-9 水平均明显升高, 从而达到新的动态平衡, 有助于控制机体症状的进一步进展^[22]。IL-6 是存在广泛生物活性的细胞因子, 其能够参与到机体的免疫应答以及炎症反应中^[23, 24]。在发生 ICH 后, IL-6 能够强化中性粒细胞自身的毒性, 促使内皮细胞不断形成细胞间黏附分子, 并使趋化因子水平上升, 最终导致更多的炎症细胞被募集至病灶区域而增大了炎症反应, 因此其在 ICH 大鼠机体中的水平明显上升^[25-27]。同时, 本研究还发现, 观察组内 3d 和 7d 亚组血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 水平均分别明显高于 1d 亚组, 但 7d 亚组又分别明显低于 3d 亚组(均 $P < 0.05$), 这表明了上述指标在发生 ICH 后逐渐上升, 3d 时达到峰值, 而后开始回落, 在 7d 时虽然有所降低, 但仍高于 1d 时。分析原因主要可能是由于 ICH 早期脑组织损伤较为严重, 颅内的正常生理平衡被打破, 各种生物标记物水平也呈现出明显的异常, 随着时间的进展, 部分脑组织区域的损伤已经开始进入了自我修复过程, 因此上述各

项指标水平随之下降,最终各指标均表现出了先升高后降低的变化趋势^[28-30]。此外,本研究结果还显示,采用 Spearman 相关性分析后发现,ICH 大鼠血肿周围的脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 表达水平均呈正相关($P<0.05$),这也再次证实了 ICH 大鼠的血肿周围组织中脑组织的含水量与其 MMP-9、IL-6 以及 TIMP-1 等指标联系紧密。

综上所述,ICH 大鼠的血肿周围脑组织含水量与 MMP-9、IL-6、TIMP-1 表达水平明显上升,且含水量与 MMP-9、IL-6 及 TIMP-1 表达水平均呈正相关。MMP-9、IL-6、TIMP-1 在 ICH 后周围组织水肿的发生、发展中具有重要作用。

参考文献(References)

- [1] Matsumoto A, Mino S, Nishiyama T. Intracranial Hemorrhage Caused by Bacterial Meningitis: Case Report and Review of the Literature[J]. Asian J Neurosurg, 2019, 14(1): 234-236
- [2] Al-Shahi Salman R, Murray GD, Dennis MS, et al. The REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial (RESTART) after stroke due to intracerebral haemorrhage: statistical analysis plan for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2019, 20(1): 183
- [3] 李丽敏, 于芳菲, 张黎, 等. 盐酸法舒地尔对脑出血大鼠炎症反应及继发性脑损伤的影响研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(11): 1081-1090
- [4] 文雯, 陈艳, 凌天金, 等. 丁苯酚联合尼莫地平对急性脑出血患者神经功能及血清 MMP-9、NF- κ B 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1310-1313
- [5] 张方, 李文杰, 侯听听. 活血散瘀醒脑汤对微创血肿清除后脑出血患者血浆 MMP-9 与神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1254-1256
- [6] 张阿宁, 贾振纲. 增用奥拉西坦对高血压脑出血患者 PCT、TIMP-1 及 MMP-9 水平的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(10): 1353-1355
- [7] Wang L, Gao Z. Expression of MMP-9 and IL-6 in patients with subarachnoid hemorrhage and the clinical significance [J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2018, 15(2): 1510-1514
- [8] 江雷振, 史保中, 葛朋莉, 等. 自发性脑出血中红细胞对血脑屏障通透性的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 21-22
- [9] Zhang F, Zhang S, Tao C, et al. Association between serum glucose level and spot sign in intracerebral hemorrhage [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(11): e14748
- [10] 石磊, 赵焱, 徐治强, 等. 原花青素对脑出血后脑水肿及继发性脑损伤炎症的作用研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(10): 1314-1317
- [11] 王瑞彤, 秦雪颖, 李继来, 等. 急性脑出血患者血浆 MMP-9、TIMP-1 动态变化及与脑出血水肿的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2017, 17(3): 373-375
- [12] Ho WM, Chen CM, Lee YS, et al. Association of MMP-9 Haplotypes and TIMP-1 Polymorphism with Spontaneous Deep Intracerebral Hemorrhage in the Taiwan Population[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125397
- [13] Wostrack M, Reeb T, Martin J, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the role of intrathecal interleukin-6[J]. Neurocrit Care, 2014, 21(1): 78-84
- [14] 宁培云, 赵洪勇, 赵志超, 等. 丹红注射液对实验性脑出血大鼠脑水肿及血浆 MMP-9、TIMP-1、NF- κ B 水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(8): 821-824
- [15] 徐春兰, 王凡, 东红升, 等. 音乐电针对急性脑出血大鼠灶周铁离子、神经元细胞凋亡百分率和脑组织含水量的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(7): 840-845
- [16] 孙帅玲, 谢雁鸣, 张寅, 等. 缺血性中风病患者体质、证候与 MMP-9、IL-6、MTHFR 基因多态性的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3602-3612
- [17] Triglia T, Mezzapesa A, Martin JC, et al. Early matrix metalloproteinase-9 concentration in the first 48 h after aneurysmal subarachnoid haemorrhage predicts delayed cerebral ischaemia: An observational study[J]. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(9): 662-669
- [18] Yang Q, Zhuang X, Peng F, et al. Relationship of plasma matrix metalloproteinase-9 and hematoma expansion in acute hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(3): 213-218
- [19] Vellimana AK, Zhou ML, Singh I, et al. Minocycline protects against delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage via matrix metalloproteinase-9 inhibition[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4(12): 865-876
- [20] 董永军, 田德洲, 宋飞霞, 等. 脑出血患者血清基质金属蛋白酶 9 和金属蛋白酶组织抑制剂 1 水平变化及其与脑水肿的相关性[J]. 中国医药, 2016, 11(10): 1473-1476
- [21] Chang JJ, Kim-Tenser M, Emanuel BA, et al. Minocycline and matrix metalloproteinase inhibition in acute intracerebral hemorrhage: a pilot study[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(11): 1384-1391
- [22] Singh N, Bansal Y, Bhandari R, et al. Naringin Reverses Neurobehavioral and Biochemical Alterations in Intracerebroventricular Collagenase-Induced Intracerebral Hemorrhage in Rats [J]. Pharmacology, 2017, 100(3-4): 172-187
- [23] 杨培中. 鼠神经生长因子联合奥拉西坦对急性脑出血患者疗效和炎症因子影响分析[J]. 贵州医药, 2017, 41(1): 28-30
- [24] 符黄德, 黄海能, 邓元央, 等. 老年高血压急性脑出血患者炎症因子水平与周围脑组织水肿的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2924-2926
- [25] Zhang W, Sun L, Ma L, et al. Clinical significance of changes in IL-6, CRP and S100in serum and NO in cerebrospinal fluid in subarachnoid hemorrhage and prognosis[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 816-820
- [26] 朱辉, 许超, 邢明尧, 等. 脑出血患者脑脊液中 IL-6、TNF- α 含量与脑水肿、神经损害程度的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12): 1316-1319
- [27] Schiefecker AJ, Rass V, Gaasch M, et al. Brain Extracellular Interleukin-6 Levels Decrease Following Antipyretic Therapy with Diclofenac in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage [J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2019, 9(1): 48-55
- [28] 张极星, 张艳国, 赵亮, 等. 急性期脑出血患者血清 ICAM-1、MMP-9、TNF- α 、IL-6 水平和出血灶周围水肿脑组织体积的相关性 [J]. 山东医药, 2017, 57(27): 58-60
- [29] 刘莉, 索金秋. 奥拉西坦对高血压脑出血患者血清 TIMP-1 及 MMP-9 水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(19): 29-31
- [30] 白雪, 王蔚, 杜渊, 等. 蛭龙活通胶囊对脑出血 SD 大鼠 AQP-4、MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(8): 40-44