

# 高血压脑出血手术治疗的研究进展

张帆 游潮

关键词: 高血压;脑出血;手术治疗

doi:10.3969/j.issn.1672-5921.2010.04.011

在中国及日本,脑出血占卒中患者的 20% ~ 30%;而在欧美脑出血占卒中患者的 5% ~ 15%<sup>[1-2]</sup>。其中高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)占出血患者的 70% ~ 80%<sup>[3]</sup>,是卒中中预后最差的疾病,其病死率和致残率居各类卒中的首位<sup>[4]</sup>,发病后早期病死率为 35% ~ 52%<sup>[2,5]</sup>,具有发病急、病情重、病死率(40% ~ 60%)和病残率高(占生存者的 50% ~ 85%)等特点<sup>[6]</sup>。如何降低其病死率及致残率,提高其生活质量是目前此方面的研究重点。我们对高血压脑出血的手术治疗作如下综述。

## 1 手术治疗

理论上早期手术既可直接解决血肿占位效应,又可清除血肿及因血肿代谢、介导等作用释放的各种化学损害因子,是合理的治疗手段。可是迄今为止,已有的随机对照试验均没有提供手术治疗显著优于内科治疗的证据<sup>[7]</sup>。令人欣喜的是,目前很多试验已有外科治疗优于内科治疗的趋势<sup>[8-9]</sup>,特别是“早期微创手术”用于治疗的研究。

早在 1961 年,McKissock 等<sup>[10]</sup>就对纳入试验的 303 例患者中的 180 例进行了随机对照研究,91 例内科治疗,89 例外科手术结合内科治疗。结果显示,手术后的病死率和致残率都高于内科治疗组。随后他们又进行了一系列的研究,但这些研究结果都显示 HICH 手术治疗效果并不优于内科治疗。不得不提的是,他们的某些研究受技术条件限制,带有明显的缺点,如仅凭非影像学检查判断出血量和部位、发病到手术的时间过长等。1989 年,Juvela 等<sup>[11]</sup>报道治疗幕上脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的随机对照研究,他们将 52 例患者随机平分为开颅手术组和内科治疗组,但作者还是未发现两种治疗的结果有显著差异(手术组的病死率、重

残率分别为 46% 和 50%,而内科治疗组分别为 38% 和 42%)。该组研究与 McKissock 等的报道相比有一些进步:①CT 证实脑出血。②统一纳入标准只包括有严重神经功能缺失或意识水平下降的患者。此试验也存在缺点:虽然是随机分组,但通过统计学计算仍然可以证明两组患者在入院时的格拉斯哥昏迷评分、血肿大小、脑室内出血量等方面的基础水平存在很大差异,而这些因素均对结果造成直接影响。同年 Morgenstern 等<sup>[12]</sup>在一组幕上 ICH 随机对照研究中,对开颅手术和内科治疗进行比较,他们将 34 例患者通过统一 CT 影像学标准纳入试验,并将手术时机限定在发病后的 12 h 内。该研究 6 个月时的病死率,手术组和内科治疗组均为 24%。但如果用统计学方法进行分析,仍然可以发现手术组的存活率有不太显著的改善趋势,在致残率方面两组间无差异。作者认为,无差异可能是样本量太小,另外此试验缺点也在于两组患者的基础条件,比如血肿的部位、血肿量等存在差异较多,使得研究结果存在一定偏倚。1992 年, Kanaya 和 Kuroda<sup>[13]</sup>回顾了 7010 例纹状体区 HICH 的患者,其中对 3375 例行手术治疗,3635 例行内科治疗。发现意识清醒、定向完整、血肿局限于内囊附近,并且出血量 < 10 ml 的患者,内科治疗很少死亡,其功能恢复明显改善( $P < 0.001$ );但意识模糊或者昏迷、内囊前后肢都有血肿累及或血肿扩展至丘脑或下丘脑、血肿量 > 30 ml 的患者,手术治疗可明显降低其病死率( $P < 0.001$ ),但功能恢复没有明显改善。这项研究提示,针对出血量大的患者,开颅手术仍有可能达到较好的结果。需要注意的是,回顾性分析存在诸多偏倚,其价值远不如前瞻性随机对照研究<sup>[14]</sup>。2001 年, Tan 等<sup>[15]</sup>对基底核区 HICH 的治疗进行前瞻性研究,这组试验的优点在于将患者的治疗前血肿量和格拉斯哥昏迷评分等基本条件配对进行分组,使之尽可能接近,并对结果进行双盲评估,但作者依旧

作者单位:610000 成都,四川大学华西医院神经外科

没有发现手术组和内科治疗组在 3、6 和 12 个月时的治疗结果差异有统计学意义。此试验的缺点是对手术时机没有做任何限制,手术组患者从发病到手术的时间各异,有的甚至超过 48 h。不过这项研究至少表明,在没有严格控制手术时机的情况下开颅清除大块血肿与内科治疗相比并没有显著的优越性。2005 年, Mendelow 等<sup>[16]</sup>对 1033 例脑出血患者进行了临床随机对照研究。试验病例均为自发性幕上 ICH,结果仍未发现手术疗效优于非手术治疗。值得注意的是,由于伦理限制等问题,试验并未纳入研究者认为手术疗效确切的患者,另外还有部分于发病 72 h 接受手术治疗的患者。近年来,随着显微外科、立体定向、神经内镜、神经导航等技术的发展,手术准确性逐渐提高,创伤程度逐渐降低,相关的微创手术研究已显示出手术治疗较优的趋势。2003 年, Teernstra 等<sup>[17]</sup>报道了一项随机对照研究。该研究纳入的 71 例患者均为血肿量 > 10 ml 的自发性幕上 ICH,年龄均 > 45 岁,其中 36 例在发病 72 h 内接受立体定向吸除血肿结合纤溶酶原激活物(或尿激酶)溶解血块治疗,35 例接受内科治疗。结果显示,外科手术组血肿量明显减少,但在 6 个月时的病死率,外科手术组为 56%,内科组为 59%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。一般认为,血肿减少就意味着预后的改善,但研究结果却没有支持这一点。作者将其归咎于手术组 22% 的再出血率,认为这与给部分患者使用尿激酶有关,即微创手术的益处可能被尿激酶的不良反应抵消了。其后的研究也指出,再出血为该手术最常见的并发症,发生率为 3% ~ 10%,其优点及安全性仍需进一步研究。1989 年, Auer 等<sup>[18]</sup>进行神经内镜手术与内科治疗的对比研究。其只纳入血肿位于幕上、血肿量 > 10 ml 的患者。手术时颅骨钻孔后在 B 超引导下置入硬质内镜导引清除血肿,6 个月时外科组的病死率为 42%,明显低于内科组的 70% ( $P < 0.001$ )。其中血肿量 > 50 ml 的患者,生存质量没有明显改善,但外科手术组的病死率较低;血肿量 < 50 ml 的患者,外科手术组的生存质量得到改善,但病死率未变。值得注意的是,通过手术改善生存质量的主要是那些血肿位于脑叶内,年龄 < 60 岁的患者。此结果仍然存在一些干扰因素,如样本量偏小,内科治疗方法也尚不成熟等。随后的试验由于伦理及公认的 ICH 绝对手术适应证等原因,均未能达到将所有患者按随机对照的方法进行研究,但其均显示了神经内镜的一些

优势<sup>[19]</sup>。

综上所述,目前所有随机对照研究都无法证明手术疗效明显优于内科治疗。这可能是受以下几个因素的影响:①手术时机及手术适应证的选择不当。②手术本身的损伤超过理论上清除血肿带来的好处(损伤的一部分因素也可以归结于手术人员的技术水平)。③血肿在脑实质内扩大,清除血肿只能预防或缓解脑疝,很难逆转已损害的神经功能。④或许存在其他未发现的、现今手术无法解决的病理生理学损害机制。⑤在非随机对照试验中接受手术治疗的患者,病情往往明显重于内科治疗的患者。⑥伦理等多方面限制,不可能将有绝对手术指征的患者分至内科治疗组,这也是目前的试验可能低估了手术疗效的客观原因。但我们必须承认的是,即使缺乏随机对照试验,传统开颅手术在某些情况下拯救患者生命方面的作用是显而易见的。

## 2 手术适应证及手术时机

目前, HICH 仍然缺乏统一全面的手术适应证和手术时机指南。纵观国内外研究中报道的手术治疗 HICH 的病死率差异很大,除了医师的手术水平外,可能与术前病例的手术适应证(包括出血部位、出血量、术前意识状况、血压等是否适合手术)、手术时机及手术方法等不同密切相关。

### 2.1 手术适应证

在高血压脑出血的手术疗效尚未明朗的背景下,目前世界上各国医疗组织没有足够证据可以提出一个全面详尽的高血压脑出血手术适应证指南,手术与否被迫逐案决定<sup>[20]</sup>。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)的 ICH 治疗指南也只对极少数的情况作了指导:对于 > 3 cm 的小脑出血,并且神经功能进行性加重或存在脑干受压和(或)脑室梗阻引起脑积水的患者,应尽早进行外科手术清除血肿, I 级推荐, B 级证据<sup>[2]</sup>。除此之外,目前最为公认临床经验是,出血量小、意识清醒、神经功能障碍轻者不需手术;深昏迷、双瞳孔散大、呼吸不规则的病例手术亦无太大帮助<sup>[21]</sup>。各国医师还从临床上总结了很多被广泛承认的手术适应证要点。有一些学者提出相似的开颅外科手术适应证<sup>[22-23]</sup>: ①出血较为表浅,血肿量介于 20 ~ 80 ml。②神经系统症状持续加重。③患者年龄相对较轻( $\leq 75$  岁)。④出血导致中心结构移位和颅内压明显升高。⑤幕下血肿 > 10 ml,直径 > 3 cm 或引起脑积水的患者。我国王忠诚<sup>[24]</sup>总结手术经验的要点:①出

血量:通常幕上出血量 > 30 ml,小脑出血量 > 10 ml,即为有手术指征。②出血部位:浅部出血要优先考虑手术,如皮质下、壳核及小脑出血,急性脑干出血者其手术疗效多不理想。③病情的演变:出血后病情进展迅猛,短时间内即陷入深昏迷或脑疝者多不考虑手术。④意识障碍:一般情况下,对意识状况 I 级患者多不需手术,Ⅲ级患者最适合手术,Ⅱ、Ⅳ级患者绝大多数适合手术,Ⅴ级患者不适合手术。当然还要参考出血部位、出血时间、出血量等综合因素,但对 I ~ Ⅱ级患者一定要密切观察病情变化,如果意识障碍逐渐加深,应及时行头颅 CT 检查,必要时则积极行手术治疗。⑤其他:年龄不应作为考虑因素。发病后血压过高,  $\geq 200/120$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),眼底出血,病前有心、肺、肾等严重疾患者,手术风险大,需慎重考虑手术。⑥手术前需征得家属同意,理解手术效果。近年来,随着微创手术的发展,手术适应证已不断扩展,手术患者的年龄范围也逐渐放宽<sup>[25]</sup>。国内学者总结微创手术适应证:①脑叶出血  $\geq 30$  ml。②基底核出血  $\geq 30$  ml。③丘脑出血  $\geq 10$  ml。④小脑出血  $\geq 10$  ml。⑤脑室脑出血,引起阻塞性脑积水、铸型性脑室积血者。⑥颅内出血量虽未达到手术指征的容量,但出现严重神经功能障碍者。禁忌证为:①脑干功能衰竭。②凝血功能障碍、有严重出血倾向者。③明确的颅内动脉瘤及动静畸形引起的血肿<sup>[26]</sup>。此外,国外学者还提出全新手术适应证方向:以生理学而不是形态学改变为依据,但因安全性及适应证只适合评估部分患者,其方法还未得到广泛认同,故研究评估患者生理学的安全方法及其有效性是一个未来研究的方向。

## 2.2 手术时机

诸多研究证明,HICH 手术时机是影响预后的独立危险因素。目前,相关研究也正处于探索阶段。初步试验显示,超早期和早期手术表现出明显的优势。AHA 指南:I 级推荐,A 级证据<sup>[2]</sup>。ICH 首选 CT、MRI 等影像学检查,应尽早迅速诊断并给予治疗。基础研究表明,脑出血一般在 30 min 形成血肿,6 ~ 7 h 血肿周围脑组织由于凝血酶、血清蛋白的毒性作用等出现水肿<sup>[27]</sup>。脑组织坏死随时间的增长而加重,很多学者将发病 7 h 内定义为超早期手术,主张对高血压脑出血行超早期手术治疗<sup>[28-29]</sup>。总结其优点为:①手术治疗解除血肿占位效应,减轻血肿本身毒性作用等引起脑水肿和脑缺氧,阻断

恶性循环,使脑组织继发性损害降至最小程度。②避免或尽快解除因血肿和继发损害导致的神经功能不可逆损害。③尽早减少血液分解物对脑组织的损害。④可以预防脑水肿及脑疝,对血肿量大的患者,清除血肿可以阻止脑疝的发生。但国内一组非随机试验表明,  $\leq 7$  h、7 ~ 24 h 及 > 24 h 手术组的近、远期疗效,死亡率及生活质量均无显著差异,但  $\leq 7$  h 手术组颅内再出血风险率高于另外两组<sup>[30]</sup>。认为发病后 7 ~ 24 h 进行手术其疗效好,术后再出血发生率低,是最佳手术治疗窗。多位国外学者通过影像学分析或试验发现,发病后 6 h 继续出血的较少,故支持起病 6 ~ 14 h 的手术时机<sup>[31-33]</sup>。国外小样本试验也证实,超早期手术对再出血有加速作用<sup>[34]</sup>,建议使用重组活化凝血因子 VII (rFVIIa) 解决再出血的问题<sup>[35]</sup>。国内四川大学华西医院游潮教授领导的课题组,进行了多次大样本非随机临床试验后指出,超早期手术治疗 HICH 可有效降低近期病死率,提高远期恢复良好率<sup>[36-39]</sup>。并总结了降低和应对 HICH 再出血的临床经验:①适当使用镇静药物。②合理控制血压。③避免超早期使用甘露醇。④对有慢性肝病、长期饮酒、凝血功能障碍及服用抗凝剂的患者,要注意保肝及改善凝血功能。⑤适量应用止血药。⑥对血肿形态不规则的及有卒中病史的患者更应密切观察其病情变化,复查颅脑 CT,必要时行手术治疗。对此,部分学者仍持反对意见。Cheung<sup>[40]</sup>通过试验指出,早期手术治疗与内科治疗相比并无益处。因此,美国 AHA 指南Ⅱb 级推荐,B 级证据:超早期开颅手术可能会增加再出血风险;12 h 内(亚超早期)清除血肿,特别是微创手术已得到较多证据支持。Ⅲ级推荐,A 级证据:延期开颅手术清除血肿几乎无益。

## 3 手术方式

血肿清除手术的方式,主要有大骨瓣开颅术、微骨窗开颅术、小骨窗显微手术(如锁孔入路显微手术)、CT 或 B 超引导血肿抽吸术、立体定向(CT、MRI)颅内血肿清除术、神经内镜下脑内血肿清除术、神经导航辅助微创手术、侧脑室引流术等。其中大骨瓣开颅术、微骨窗开颅术是非微创手术。总的原则是:手术术式的选择必须适合病情的发展,既要考虑出血部位、出血量、病情演变及意识障碍程度,也要考虑其能有效清除血肿、止血彻底、降低颅内压,在满足以上要求下,尽量减少损伤,达到微创治疗的目的。

在临床上,我们必须承认手术治疗 HICH 在挽救患者生命方面起着至关重要的作用。近年,微创

手术也在神经功能方面显示出独特的优势。但其手术方面的研究仅局限于总结临床经验,缺乏足够的实验证据。因而无法汇总一个全面而详尽的外科治疗指南。HICH 手术时机、手术适应证、新术式及手术疗效的研究,仍然是未来急需解决的临床研究课题。

#### 参考文献

- [1] Fayad PB, Awad IA. Surgery for intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 1998, 51(3 Suppl 3):69-73.
- [2] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group[J]. *Stroke*, 2007, 38(6):2001-2023.
- [3] Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(19):1450-1460.
- [4] Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, et al. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant[J]. *Stroke*, 2007, 38(10):2681-2685.
- [5] Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association[J]. *Stroke*, 1999, 30(4):905-915.
- [6] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2005:866-867.
- [7] Rabinstein AA, Wijdicks EF. Surgery for intracerebral hematoma: the search for the elusive right candidate[J]. *Rev Neurol Dis*, 2006, 3(4):63-72.
- [8] Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 8(4)CD000200.
- [9] Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13(2):169-174.
- [10] McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage. A controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases[J]. *Lancet*, 1961, 2:221-226.
- [11] Juvela S, Heiskamen O, Poranen A, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment[J]. *J Neurosurg*, 1989, 70(5):755-758.
- [12] Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, et al. Surgical treatment of intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial[J]. *Neurology*, 1998, 51(5):1359-1363.
- [13] Kanaya H, Kuroda K. Development in neurosurgical approaches to hypertensive intracerebral hemorrhage in Japan//Kaufman HH. *Intracerebral hematomas*[M]. New York: Raven Press, 1992:197-210.
- [14] Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1* [DB]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available // www.cochrane-handbook.org.
- [15] Tan SH, Ng PY, Yeo TT, et al. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management[J]. *Surg Neurol*, 2001, 56(5):287-293.
- [16] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9457):387-397.
- [17] Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA) [J]. *Stroke*, 2003, 34(4):968-974.
- [18] Auer L, Deinsberger W, Niederkorn K, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study[J]. *J Neurosurg*, 1989, 70(4):530-535.
- [19] Yamamoto T, Nakao Y, Mori K, et al. Endoscopic hematoma evacuation for hypertensive cerebellar hemorrhage [J]. *Minim Invas Neurosurg*, 2006, 49(3):173-178.
- [20] Marchuk G, Kaufmann AM. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: the role of surgical management [J]. *Can J Neurol Sci*, 2005, 32(Suppl 2):22-30.
- [21] Sterzi R, Vidale S. Treatment of intracerebral hemorrhage: the clinical evidences [J]. *Neurol Sci*, 2004, 25(Suppl 1):12.
- [22] Siddique MS, Mendelow AD. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage[J]. *Br Med Bull*, 2000, 56(2):444-456.
- [23] Maiea G, Anilec C, Colosimo C, et al. Surgical treatment of primary supratentorial intracerebral hemorrhage in stuporous and comatose patients[J]. *Neurol Res*, 2002, 24(1):54-60.
- [24] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2006:866-867.
- [25] Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, et al. Surgery in

intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues [ J ]. Stroke, 2000, 31(31):2511-2516.

[26] 贾保祥,李志超,吕涌涛,等. 颅内血肿微创清除技术规范治疗步骤及临床治疗分析 [ M ]. 胡长林,吕涌涛,李志超. 颅内血肿微创清除技术规范治疗指南. 北京:中国协和医科大学出版社,2003:15.

[27] Thiex R, Tsirka SE. Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications [ J ]. Neurosurg Focus, 2007, 22(5):6.

[28] Kaya RA, Türkmenoglu O, Ziyal IM, et al The effects on prognosis of surgical treatment of hypertensive putaminal hematomas through transsylvia transinsular approach [ J ]. Surg Neurol, 2003, 59(3):176-183.

[29] Creutzfeldt C, Tirschwell D, for ACP Journal Club. Review: early surgery improves outcomes in patients with primary supratentorial intracerebral hemorrhage [ J ]. Ann intern Med, 2009, 150(8):4-10.

[30] 王建清, 陈衍城, 吴劲松, 等. 高血压脑出血手术时机的规范化研究 [ J ]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2003, 8(1):21-24.

[31] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course [ J ]. Stroke, 1996, 27(10):1783-1787.

[32] Nguyen JP, Decq P, Brugiere SP, et al. A technique for stereotactic of deep intracerebral hematomas under computed tomography control using a new device [ J ]. Neurosurgery, 1992, 32(2):330-334.

[33] Powres WJ, Zazul AR, Videen TO, et al. Auto regulation of cerebral blood flow surround ingacute (6to22 hours) intracerebral hemorrhage [ J ]. Neurology, 2001, 57(1):18-24.

[34] Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage [ J ]. Neurology, 2001, 56(10):1294 -1299.

[35] Brown DL, Morgenstern LB. Stopping the bleeding in intracerebral hemorrhage [ J ]. N Engl J Med, 2005, 352(8):828-830.

[36] 周良学, 游潮, 罗林丽, 等. 超早期小骨窗微侵袭手术治疗高血压脑出血 [ J ]. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(7):385-387.

[37] 丁昊, 游潮, 邓琳, 等. 手术治疗高血压基底核脑出血的预后因素分析(附 65 例分析) [ J ]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2007, 12(12):531-533.

[38] 王斌, 游潮, 张跃康, 等. 超早期小骨窗开颅手术治疗高血压脑出血 [ J ]. 四川医学, 2007, 4(28):414-415.

[39] 金祝华, 游潮, 曾力, 等. 高血压脑出血后继续出血临床分析 [ J ]. 四川医学, 2008, 29(2) 209-210.

[40] Cheung RT. Update on medical and surgical management of intracerebral hemorrhage [ J ]. Rev Recent Cli Trials, 2007, 2(3):174-181.

(收稿日期:2009-11-18)  
(本文编辑:滕淑英)

(上接第 203 页)

[9] Yan J, Chen C, Hu Q, et al. The role of p53 in brain edema after 24h of experimental subarachnoid hemorrhage in a rat model [ J ]. Exp Neurol, 2008, 214(2):37-46.

[10] Wang L, Shi JX, Yin HX, et al. The influence of subarachnoid hemorrhage on neurons; an animal model [ J ]. Ann Clin Lab Sci, 2005, 35(1):79-85.

[11] 冯兴军, 尚爱加, 周定标. 脑红蛋白脑保护作用的研究现状 [ J ]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2008, 35(2):178-181.

[12] 李红岩, 孙善全, 汪克建, 等. 脑红蛋白在脊髓缺血再灌注损伤中的表达及其意义 [ J ]. 解剖学杂志, 2008, 31(3):358-361.

[13] Wang X, Liu J, Zhu H, et al. Effects of neuroglobin overexpression on acute brain injury and long-term outcomes after focal cerebral ischemia [ J ]. Stroke, 2008, 39(6):1869-1874.

[14] 符荣, 赵甲山, 赵洪洋, 等. 内源性一氧化碳对局灶性脑缺血大鼠神经功能、梗死灶体积、脑含水量的影响 [ J ]. 卒中与神经疾病, 2004, 11(3):139-142.

[15] Hangaishi M, Ishizaka N, Aizawa T, et al. Induction of heme oxygenase-1 can act protectively against cardiac ischemia/reperfusion in vivo [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 279(2):582-588.

[16] Attuwaybi BO, Kozar RA, Moore-Olufemi SD, et al. Heme oxygenase-1 induction by hemin protects against gut ischemia/ reperfusion injury [ J ]. J Surg Res, 2004, 118(1):53-57.

[17] Takizawa S, Hirabayashi H, Matsushima K, et al. Induction of heme oxygenase protein protects neurons in cortex and striatum, but not in hippocampus, against transient forebrain ischemia [ J ]. Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(5):559-569.

[18] Zhu Y, Sun Y, Jin K, et al. Hemin induce neuroglobin expression in neural cells [ J ]. Blood, 2002, 100(7):2494-2498.

(收稿日期:2009-11-20)  
(本文编辑:史元)