

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.052

脑出血后脑积水形成机制研究进展*

张建波 陈 志 张 渊 朱 刚[△]

(第三军医大学西南医院神经外科 全军神经外科研究所 全军神经创伤防治重点实验室 重庆 400038)

摘要:脑积水是由于颅脑疾患使得脑脊液分泌过多或(和)循环、吸收障碍而致颅内脑脊液量增加,脑室系统扩大或(和)蛛网膜下腔扩大的一种病症。目前多项临床多因素回归分析及前瞻性随机对照研究已证实脑积水是脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)预后不良的独立危险因素。脑积水以脑萎缩及神经功能障碍为主要特征,严重影响人的认知功能和生活质量,给患者家庭及社会带来巨大的经济负担。本人就 ICH 后脑积水形成机制研究进展做一综述。

关键词:脑积水;脑出血;机制

中图分类号:R651.15 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)23-4589-03

A Review of Developments in Hydrocephalus after Cerebral Hemorrhage*

ZHANG Jian-bo, CHEN Zhi, ZHANG Yuan, ZHU Gang[△]

(Department of Neurosurgery, Institute of Neurosurgery, Key Laboratory of Neurotrauma Prevention and Treatment, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT: Hydrocephalus is an active distension of the ventricular system of the brain resulted from inadequate passage of CSF from its point of production within the cerebral ventricles to its point of absorption into the systemic circulation. Hydrocephalus is an independent predictor of a worse outcome in intracerebral hemorrhage (ICH) by multi-factorial logistic regression analysis and randomized controlled trial confirmed. Brain atrophy and nerve dysfunction is a prominent feature of hydrocephalus. It brings serious damage on people's cognitive function and quality of life and huge economic burden to patients' family and society. Here we review recent progress and mechanism of hydrocephalus.

Key words: Hydrocephalus; Cerebral hemorrhage; Mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R651.15 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4589-03

前言

脑积水是 ICH 后的常见并发症,发生率很高。国外统计高达 50% 的自发性脑出血合并有脑室出血(Intraventricular hemorrhage, IVH),其中 35% 会发展成为 IVH 后脑积水。脑积水严重影响人的认知功能和生活质量,给社会及家庭带来经济等诸多负担。迄今为止,由于对 ICH 后慢性脑积水的发生机制尚不完全清楚,因而难以在出血后做好早期防治。众多的研究者对脑积水的形成原因及机制从基因水平、分子水平等方面进行了深入的研究,取得了较大进展。本文对 ICH 后脑积水形成原因及机制的新进展做一综述。

1 脑积水与血液

Pang 等^[1-3]采用自体静脉血 11 mL 注入成年狗的侧脑室,术后 5 小时行 CT 检查发现狗侧脑室体积较基础侧脑室体积增大了 10-15%,但在侧脑室内未发现凝固的血液。其后注射体外准备好的血凝块 12 mL、11 mL、10 mL、9 mL 研究发现,大于

等于 10 mL 组动物死亡率极高;而 9 mL 组动物在 48 小时动物神经功能得到了恢复,CT 扫描显示不同程度的脑室扩张,且注入量大者脑室扩张更明显。Mayfrank, L 等^[4]于 1997 年对猪采取立体定位注射技术使用自体动脉血 10 mL 注入猪侧脑室制作 IVH 后脑积水模型并进行了研究,指出脑室内血块体积是 IVH 脑室扩张形成的主要机制,且作者使用 TPA 可使扩张的脑室恢复原大小,避免脑积水的发生。Yoshimoto 等^[5]指出 ICH 因大量血液急性破入脑室形成血块可导致导水管急性阻塞,是急性脑积水形成的主要原因。因此脑室内出血量的多少与脑室扩张和脑室组织急性期损伤有密切关系。脑出血量大或者伴血凝块形成时,可直接扩张脑室,对脑室壁纤毛及室周围组织产生急性压迫作用,甚至导致脑室壁组织的断裂;大量脑室内出血时可因血液凝固导致导水管阻塞,阻断脑脊液正常的循环通路而产生急性脑积水,加重 IVH 患者的病情,严重影响患者预后。

2 脑积水与蛛网膜下腔纤维化

* 基金项目:国家自然科学基金项目(810709292;81271281)

作者简介:张建波(1982-),男,硕士研究生,主要研究方向:脑出血和脑血管病研究, E-mail: ppbo2004@163.com

[△]通讯作者:朱刚,男,博士,教授,主任医师,博士、硕士生导师,主要研究方向:脑出血和脑血管病研究,

电话:023-71992507, E-mail: zhugang666@gmail.com

(收稿日期:2013-07-15 接受日期:2013-08-12)

Cherian S 等^[6]在 2004 阐述了脑出血后蛛网膜颗粒慢性纤维化是导致脑脊液的循环吸收障碍并慢性脑积水的主要机制,这一理论成为普遍接受和认同的脑积水形成机制。然而蛛网膜下腔及蛛网膜颗粒慢性纤维化的提出主要依据尸检及病理发现,在部分实验研究中存在诸多矛盾之处。在猪 IVH 模型中,通过脑室内注水观察脑室内压变化曲线来测定脑脊液循环吸收阻力,结果发现出血后 7 天脑室内积血已经吸收,CSF 循环动力学指标基本恢复正常,而脑积水仍十分显著^[4],在大鼠 IVH 模型中亦同样存在脑积水程度与 CSF 循环阻力不相一致的现象,难以用 CSF 吸收障碍来解释脑积水的发生^[7]。这些学者对于脑积水与蛛网膜下腔纤维化的关系产生质疑,蛛网膜下腔纤维化不能完全阐释脑积水形成的机制及原因。

3 脑积水与炎症

炎症被认为是早产新生儿脑性瘫痪的主要病因^[8]。在新生儿胚芽性 IVH 后脑积水患儿的尸检中发现炎症导致的疤痕组织导致了脑积水循环通路及脑脊液吸收部位蛛网膜颗粒的吸收障碍,是形成脑积水的一个可能的重要机制^[3,9]。

转化生长因子- β ^[9] [Transforming growth factor beta; TGF- β]是一多功能蛋白质,可以影响多种细胞的生长,分化、细胞凋亡及免疫调节等功能。Tsuyoshi Tada 等^[10]通过向小鼠蛛网膜下腔注射转录生长因子 TGF- β 1,发现在注射 TGF- β 1 后侧脑室扩张,且有脑积水形成。Andrew Whitelaw 等^[11]在新生儿脑出血后对其脑脊液研究发现在脑脊液中 TGF- β 1 是 TGF- β 2 含量的 10-30 倍。冯文忠等^[12]通过对向 Wister 枕大池注射注射股动脉血 0.2 mL,通过检测 TGF- β 1 水平发现其水平有 2 个高峰,其在 SAH 后第 10 天升高可能是激活了血管内皮细胞、巨噬细胞、星形胶质细胞、室管膜细胞而释放的。动物实验表明,TGF- β 1 生成的抑制与严重的系统性炎症反应有关。转化因子在 SAH 后期明显升高,提示了炎症因素存在参与了脑积水的形成。崔洁等^[13]对大鼠脑出血模型研究发现,脑出血后脑组织内 TNF- α 含量升高,在使用抗氧化剂依达拉奉后发现 TNF- α 含量降低,推测脑出血后自由基活化了 NF- κ B,从而上调了 TNF- α 进而启动炎症反应,炎症反应导致了脑出血后并发症的形成。Philippe F. Simard 等^[14]在 SD 大鼠中使用 160 μ L 自体尾动脉血注入脑室后,48 小时大鼠脑组织灌注固定切片观察到脑室注血后行免疫组化发现核转录因子 NF- κ B 的一个亚型 p65 在室管膜及脉络丛显著上调,同时在脉络丛发现免疫球蛋白 IgG 的表达显著增加,从而提出脑出血后脑室后激发了脑组织的炎症反应而导致脑脊液循环功能障碍,参与了脑室扩张及脑积水的形成过程。不管是对 TGF- β 1 还是 NF- κ B(P65)因子的研究,均显示脑出血后炎症可能参与了脑积水的形成过程。

4 脑积水与纤毛运动

随着 CT 和 MRI 等影响辅助诊断治疗技术的应用,脑出血可以早期发现及给予手术清除,尽管如此,脑积水的发生率仍十分高,这促使人们对脑积水的形成原因和机制提出了新的观点。纤毛是一种以细胞微管为主形成的突出于细胞表面的结构^[15],在人体内广泛分布,几乎存在所有类型的细胞表面^[16,17]。基

于目前基因信息学的研究,多于 1000 种蛋白存在于基体和纤毛中。由于纤毛复杂性和在身体存在的普遍性,其在人体中扮演着非常重要的作用。纤毛的缺失和缺陷可以导致早期发育异常^[17],脑室系统也布满了长短不一纤毛,纤毛运动对于脑脊液的运动起着非常重要的作用,纤毛异常与脑水肿、脑积水、脑发育异常密切相关^[18,20],但由于其位置深在,对其研究较少。Ban-izs 等^[21]通过研究发现纤毛功能障碍导致室管膜和脉络丛功能障碍,是脑积水形成的重要原因。Robert 等^[22]使用 3%双氧水滴加在脑室壁上,发现脑室纤毛摆动频率从 30-40HZ 急剧下降到 0HZ,并在电子显微镜下看到了脑室纤毛大面积的缺失及损伤。我们据此推测,脑出血后血细胞代谢产生的各种高氧化物也可能对脑室壁纤毛产生类似影响。

5 脑积水与氧化损伤

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基[reactive oxygen species, ROS]和活性氮自由基[reactive nitrogen species, RNS]产生过多,氧化程度超出机体氧化物的清除能力,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤病理过程的形成。血液中含有丰富的各种成分,当脑出血后血液破入脑室,使得脑组织暴露在血液中,血液中的各种成分对其产生了各种影响,其中血红蛋白代谢产物铁离子在脑室中大量增加,加速了羟自由基的形成($\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$; $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^\cdot$),这便是著名的 Fenton 型 Haber-Weiss 反应^[23,24]。铁离子的氧化损伤效应在离体及在体实验中均已获证实,ICH 及蛛网膜下腔出血动物模型研究结果显示在出血后铁超载参与了脑氧化损伤。抗氧化措施如羟自由基清除剂 nicaraven 可减轻实验性蛛网膜下腔出血后氧化损伤及脑血管痉挛^[25]。新近研究发现^[26],新生兔室管膜下-脑室内出血后脑组织内活性氧(reactive oxygen species, ROA)包括超氧阴离子和过氧化氢水平显著增高,并导致脑室壁及临近皮层氧化损伤。此外,在某些脑积水动物中已观察到脑积水发生与氧化应激之间的相关性,如 Socci 等^[26]通过 H-tX 大鼠研究发现合并脑积水者脑组织 ROA 水平及过氧化损伤标准物丙二醛[MDA]水平均远高于不合并脑积水者。Robert 等^[22]在研究细菌时发现 3%浓度的双氧水可以导致脑室壁纤毛重度损伤,纤毛暴露在 3%双氧水中 1 分钟后发现其摆动频率急剧下降直至停止,在电子显微镜下无法观察到完整的纤毛结构,脑室表面可以看到损伤的深沟(gaps in the ependyma)。

6 脑积水与铁离子

铁离子长期以来被研究者认为是导致中枢神经系统退性疾病的重要病因,例如帕金森病、阿尔兹海默病、表面沉积症等。血液代谢产物是其血细胞及其血浆中各种因子降解的产物,在外周系统被巨噬细胞清除,但在神经系统缺乏巨噬细胞,ICH 后血液的降解产物铁离子目前研究认为是在 ICH、SAH 和 IVH 后造成脑损伤的重要机制。宫国旗等^[28]通过立体定位技术向侧脑室注射自体不凝血成功构建了 IVH 模型,发现 SD 大鼠侧脑室注血后,大鼠 24 及 72 小时脑室周围出现白质水肿,脑组织细胞增生,胼胝体出现扭曲和肿胀;7 天时侧脑室积血已经消散,出现含铁血黄素侧脑室壁沉积,28 天时室管膜细胞有纤毛

和微绒毛的缺失;从而提出铁离子参与了脑积水的形成过程。Chen^[29]等向 SD 大鼠侧脑室注入 200 μ L 三氯化铁溶液成功制作了脑积水模型,通过对模型研究发现,铁离子 24 小时内可以导致急性脑室扩张并脑积水发生和脑损害;注射去铁敏可显著改善脑积水情况,且注射去铁敏组与未注射去铁敏组大鼠相比,铁离子在脑组织的沉积明显减少,动物神经功能评分及影像学检查发现动物情况明显改善,进而提出了铁离子过载氧化损伤在 IVH 形成脑积水机制中起着重要作用。Wan S 等^[30]研究发现大鼠脑出血后脑脊液中铁离子含量在出血后高于正常 14 倍之多,28 天时仍然高于正常 6 倍。在合并出血后脑积水的早产患儿中也常发现其脑脊液非蛋白结合铁水平显著增高。我们近期研究中发现,通过向大鼠侧脑室注射自体动脉血或铁离子溶液,在造模后第 7 天通过剥离脑室,我们第一次直视下在大鼠脑室表面观察到了含铁血黄素的黄色沉积物(如图 1)。我们推测脑出血后,血液破入脑室,血细胞代谢产物铁离子的高氧化性性质,对脑室壁纤毛造成继发损害。脑室壁纤毛功能损害后,其纤毛摆动的动力学显著改变,导致脑脊液进入导水管时失去正常的层流效应,无法顺利流入导水管至第四脑室,从而导致脑脊液循环障碍,导致脑积水的形成。临床上,原发性纤毛不动综合征,也常有脑积水的形成,也从侧面揭示纤毛功能在保持脑脊液循环中的重要作用。

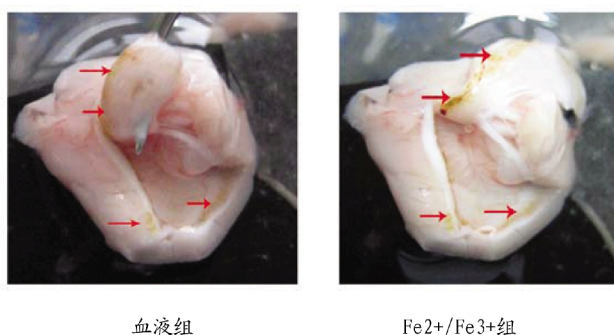


图 1 侧脑室注射后含铁血黄素沉积在脑室组织表面

Fig. 1 Hemosiderin deposit on the lateral ventricle surface after intraventricular injection

7 结语和展望

脑积水发生率和致残、死亡率较高,严重影响人的认知功能和生活质量,其形成原因形成机制是复杂的、多方面的。ICH 血后,破入脑室的血液可导致室管膜细胞急性损伤和脑室扩张,此后血液降解产物铁离子等高氧化物被释放出来,对脑室壁纤毛等组织造成化学性损伤,导致脑室壁纤毛损伤、脱落及运动障碍,产生脑脊液循环障碍,导致脑积水的形成,目前被认为是 ICH 后脑积水形成的又一个重要机制。纵观脑积水形成机制研究的历史,人类对脑积水的研究正在从各个方面进行不断深入,尽管很多干预及治疗措施效果不佳,但随着对脑积水形成机制研究的不断深入,对其新机制研究产生的治疗脑积水的新方法、新思路,可能开辟脑积水新的治疗方案和策略,使广大患者受益。

参考文献(References)

- [1] Pang D, Scialabassi R J, Horton J A. Lysis of Intraventricular Blood Clot with Urokinase in a Canine Model: Part 1 Canine Intraventricular Blood Cast Model[J]. Neurosurgery, 1986, 19(4): 540-546
- [2] Pang D, Scialabassi R J, Horton J A. Lysis of Intraventricular Blood Clot with Urokinase in a Canine Model: Part 2 In Vivo Safety Study of Intraventricular Urokinase[J]. Neurosurgery, 1986, 19(4): 547-552
- [3] Pang D, Scialabassi R J, Horton J A. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 3. Effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus [J]. Neurosurgery, 1986, 19(4): 553-572
- [4] Mayfrank L, Kissler J, Raoofi R, et al. Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs. Characterization of cerebrospinal fluid dynamics and the effects of fibrinolytic treatment [J]. Stroke, 1997, 28(1): 141-148
- [5] Yoshimoto Y, Ochiai C, Kawamata K, et al. Aqueductal blood clot as a cause of acute hydrocephalus in subarachnoid hemorrhage[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1996, 17(6): 1183-1186
- [6] Cherian S, Whitelaw A, Thoresen M, Love S. The pathogenesis of neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus [J]. Brain Pathol, 2004, 14 [3]: 305-311
- [7] Lodhia KR, Shakui P, Keep RF. Hydrocephalus in a rat model of intraventricular hemorrhage [J]. Acta neurochirurgica Supplement, 2006, 96: 207-211
- [8] Carlo W A, McDonald S A, Tyson J E, et al. Cytokines and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants [J]. J Pediatr, 2011, 159(6): 919-925
- [9] 王岩,张琼,潘杰. 转化生长因子 β 1 在脑积水发生中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(19): 3774-3775, 3787
- Wang Yan, Zhang Liang, Pan Jie. Effects of Transforming Growth Factor 13 1 on Hydrocephalus [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(19): 3774-3775, 3787
- [9] Tada T, Kanaji M, Kobayashi S. Induction of communicating hydrocephalus in mice by intrathecal injection of human recombinant transforming growth factor-beta 1 [J]. Journal of neuroimmunology, 1994, 50(2): 153-158
- [10] Whitelaw A, Christie S, Pople I. Transforming growth factor-beta1: a possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus [J]. Pediatr Res, 1999, 46(5): 576-580
- [11] 冯文忠,王万铭,王光海,等. 实验性 SAH 脑脊液 TGF- β 1 检测与慢性脑积水形成机制的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2003, 11(3):13 9-141
- Feng Wen-zhong, Wang Wan-ming, Wang Guang-hai, et al. On cerebrospinal fluid (CSF)transforming factor-betal (TGF- β 1)detection in rats with acute subarachnoid hemorrhage (SAH) and stjdudy chronic communicating hydrocephalus forming mechanism [J]. Brain and nervous diseases, 2003, 11(3): 139-141
- [12] 崔洁,曹参祥,郑静,等. 脑出血大鼠脑组织 MDA、TNF- α 含量变化及其依达拉奉干预效应的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2007, 29 (11): 1032-1035
- Cui Jie, Cao Can-xiang, Zheng Jing, et al. Changes of TNF-alpha and malondialdehyde content in brain tissue and therapeutic effect of edaravone on rats after intracerebral hemorrhage [J]. J Third Mil Med Univ, 2007, 29(11): 1032-1035

(下转第 4600 页)

- [23] Zhu JM, Zhao YY, Chen SD, et al. Functional recovery after transplantation of neural stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischaemia [J]. J Int Med Res, 2011, 39(2): 488-498
- [24] Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Mesenchymal stem cells prevent hydrocephalus after severe intraventricular hemorrhage [J]. Stroke, 2013, 44(2): 497-504
- [25] Yamagata M, Yamamoto A, Kako E, et al. Human dental pulp-derived stem cells protect against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice[J]. Stroke, 2013, 44(2): 551-554
- [26] De Miguel MP, Fuentes-Juliá n S, Blázquez-Martí nez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications[J]. Curr Mol Med, 2012, 12(5): 574-591
- [27] Daikeler T, Tyndall A. Stem cell treatment of autoimmune disease[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2011, 136(33): 1684-1686
- [28] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years experience[J]. Cell Transplant, 2012, 10(31): 251-256
- [29] Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(8): 2467-2475
- [30] Shi D, Wang D, Li X, et al. Allogeneic transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(5):841-846
- [31] Liang J, Li X, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA [J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(1): 157-161
- [32] Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(Suppl 2):112-120
- [33] Jung KH, Uhm YK, Lim YJ, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis[J]. Int J Oncol, 2011, 39(1): 137-143
- [34] Shi M, Zhang Z, Xu R, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients[J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(10): 725-731
- [35] Jung KH, Shin HP, Lee S, et al. Effect of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a cirrhotic rat model [J]. Liver Int, 2009, 29(6): 898-909
- [36] Tsai PC, Fu TW, Chen YM, et al. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis[J]. Liver Transpl, 2009, 15(5): 484-495

(上接第 4591 页)

- [13] Simard P F, Tosun C, Melnichenko L, et al. Inflammation of the Choroid Plexus and Ependymal Layer of the Ventricle Following Intraventricular Hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2011, 2(2):227-231
- [14] 曹木青, 潘俊敏. 纤毛及纤毛相关疾病研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(9): 849-856
Cao Mu-qing, Pan Jun-min. Cilia and Ciliopathies[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2012, 34(9): 849-856
- [15] Fliegauf M, Benzing T, Omran H. Mechanisms of disease - When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies [J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2007, 8(11): 880-893
- [16] Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2008, 9(1): 880-893
- [17] Satir P. Cilia biology: Stop overeating now! [J]. Current Biology, 2007, 17(22): R963-R965
- [18] Garg A, Kumaresan A, Ansari MR. Effects of Hydrogen Peroxide [H₂O₂] on Fresh and Cryopreserved Buffalo Sperm Functions During Incubation at 37 degrees C In Vitro [J]. Reprod Domest Anim, 2009, 44(6): 907-912
- [19] Rudnick SN, McDevitt JJ, First MW, et al. Inactivating influenza viruses on surfaces using hydrogen peroxide or triethylene glycol at low vapor concentrations[J]. Am J Infect Control, 2009, 37(10): 813-819
- [20] Banizs B, Pike M M, Millican C L, et al. Dysfunctional cilia lead to altered ependyma and choroid plexus function, and result in the formation of hydrocephalus[J]. Development, 2005, 132(23): 5329-5339
- [21] Hirst RA, Rutman A, O'Callaghan C. Hydrogen peroxide at a concentration used during neurosurgery disrupts ciliary function and causes extensive damage to the ciliated ependyma of the brain [J]. Child Nerv Syst, 2009, 25(5): 559-561
- [22] Sutton H C. Efficiency of chelated iron compounds as catalysts for the Haber-Weiss reaction[J]. J Free Radic Biol Med, 1985, 1(3): 195-202
- [23] Varma S D, Mooney J M. Photodamage to the lens in vitro: implications of the Haber-Weiss reaction [J]. J Free Radic Biol Med, 1986, 2(1): 57-62
- [24] Shimada Y, Tsunoda H, Zang L, et al. Synergistic induction of heme oxygenase-1 by nicaraven after subarachnoid hemorrhage to prevent delayed cerebral vasospasm[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 620: 16-20
- [25] Zia MT, Csiszar A, Labinskyy N, et al. Oxidative-nitrosative stress in a rabbit pup model of germinal matrix hemorrhage: role of NAD(P)H oxidase[J]. Stroke, 2009, 40: 2191-2198
- [26] Succi D, Bjugstad K, Jones H, et al. Evidence that oxidative stress is associated with the pathophysiology of inherited hydrocephalus in the H-Tx rat model[J]. Experimental Neurology, 1999, 155: 109-117
- [27] 宫国旗, 孟辉, 夏永智, 等. 大鼠实验性脑室出血后慢性脑积水动物模型的建立及病理学观察[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(10): 969-972
Gong Guo-qi, Meng Hui, Xia Yong-zhi, et al. Experimental chronic hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in rats: establishment of animal model and pathological observation [J]. J Third Mil Med Univ, 2008, 30(10): 969-972
- [28] Chen Z, Gao C, Hua Y, et al. Role of iron in brain injury after intraventricular hemorrhage[J]. Stroke, 2011, 42(2): 465-470
- [29] Wan S, Hua Y, Keep R F, et al. Deferoxamine reduces CSF free iron levels following intracerebral hemorrhage [J]. Acta Neurochir Suppl, 2006, 96: 199-202