

高迁移率蛋白 B1 基因单核苷酸多态性对 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性 脑缺血的影响

薛瑶 乔子梅

【摘要】 目的 探讨高迁移率蛋白 B1 (high-mobility group box-1 protein, HMGB1) 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 在预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 后迟发性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 发生的价值。**方法** 纳入 2012 年 1 月 - 2015 年 12 月本院收治的 149 例 aSAH 患者, 并以 50 例体检健康人群为对照组, 通过外周血检测 HMGB1 的 rs2249825 (3814C/G) 的基因型, 并通过多因素 logistics 回归分析确定 HMGB1 的 rs2249825 基因型与 DCI 发生的关系。**结果** 149 例 aSAH 患者和 50 例健康对照组人群的 HMGB1 SNP rs2249825 基因型均处于哈迪温伯格平衡状态, 但 2 组的 HMGB1 的 rs2249825 基因型频率无统计学差异 ($\chi^2 = 4.091, P = 0.129$)。149 例 aSAH 患者中有 31 例 (20.8%) 发生 DCI, 与无 DCI 发生的 aSAH 患者比较, 发生 DCI 患者的 Hunt-Hess 分级 ≥ 3 级 (45.2% vs 16.0%, $P = 0.001$)、脑水肿 (32.3% vs 10.2%, $P = 0.002$)、脑血管痉挛 (61.3% vs 12.7%, $P < 0.001$)、出院时 mRS 评分 ≥ 3 分 (74.2% vs 46.6%, $P = 0.006$)、出院后 90 d mRS 评分 ≥ 3 分 (61.3% vs 32.2%, $P = 0.003$) 和 HMGB1 的 rs2249825 基因型 CG 或 GG 患者 (54.8% vs 19.5%, $P < 0.001$) 比例更高。多因素 logistics 回归分析确定 HMGB1 的 rs2249825 基因型为 CG 或 GG ($OR = 5.695, 95\% CI = 1.804 \sim 17.975, P = 0.003$)、Hunt-Hess 分级 ≥ 3 级 ($OR = 1.805, 95\% CI = 1.132 \sim 2.880, P = 0.013$) 和脑水肿 ($OR = 2.195, 95\% CI = 1.321 \sim 3.915, P = 0.005$) 是影响 aSAH 患者发生 DCI 的独立危险因素。**结论** HMGB1 的 rs2249825 的次要等位基因 G 与 aSAH 患者 DCI 发生风险增加有关。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血 迟发性脑缺血 高迁移率蛋白 B1 单核苷酸多态性

【中图分类号】 R743.35 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0294-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.009

The effects of single nucleotide polymorphism of high-mobility group box-1 protein on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage Xue Yao, Qiao Zimei. Department of Neurology, Yulin First Hospital, Yulin Shanxi 719000

【Abstract】 Objective To investigate the value of single nucleotide polymorphism (SNP) of high-mobility group box-1 protein (HMGB1) in predicting the delayed cerebral ischemia (DCI) occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** 149 patients with aSAH admitted to our hospital were enrolled from January 2012 to December 2015, and 50 healthy subjects were selected as the control group. The genotype of HMGB1 rs2249825 (3814C/G) was detected in peripheral blood sample. Multivariate logistic regression analysis was used to determine the association of HMGB1 rs2249825 genotype with DCI. **Results** The HMGB1 rs2249825 genotypes in 149 patients with aSAH and 50 healthy controls were in Hardy-Weinberg equilibrium, but there was no significant difference in the frequency of HMGB1 rs2249825 genotypes between the two groups ($\chi^2 = 4.091, P = 0.129$). DCI occurred in 31 of 149 patients with aSAH (20.8%). Compared with aSAH patients without DCI, the Hunt-Hess grade ≥ 3 (45.2% vs 16.0%, $P = 0.001$), cerebral edema (32.3% vs 10.2%, $P = 0.002$), cerebral vasospasm (61.3% vs 12.7%, $P < 0.001$), mRS score ≥ 3 at discharge (74.2% vs 46.6%, $P = 0.006$), mRS score ≥ 3 at 90-day post-discharge (61.3% vs 32.2%, $P = 0.003$) and the HMGB1 rs2249825 genotypes of CG or GG (54.8% vs 19.5%, $P < 0.001$) were significantly higher in aSAH patients with DCI. Multivariate logistic regression analysis confirmed that HMGB1 rs2249825

genotype with CG or GG ($OR = 5.695$, $95\% CI = 1.804 \sim 17.975$, $P = 0.003$), Hunt-Hess grade ≥ 3 ($OR = 1.805$, $95\% CI = 1.132 \sim 2.880$, $P = 0.013$) and cerebral edema ($OR = 2.195$, $95\% CI = 1.321 \sim 3.915$, $P = 0.005$) were independent risk factors for DCI occurrence in aSAH patients. **Conclusion** The secondary allele G of HMGB1rs2249825 was associated with an increased risk of DCI in patients with aSAH.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage Delayed cerebral ischemia High-mobility group box-1 Single nucleotide polymorphism

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 发病率占急性脑卒中发病率的 5%^[1], 往往影响患者的神经功能恢复, 尤其是 aSAH 后并发迟发性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 患者的神经功能预后和生活质量明显降低。因此, 如何早期预测 aSAH 患者 DCI 发生风险对预防 DCI 发生及改善临床预后具有重要的临床价值。有研究发现 aSAH 患者的脑脊液和血浆中的高迁移率蛋白 B1 (high-mobility group box-1 protein, HMGB1) 水平显著升高, 并且与 DCI 发生密切相关^[2-4]。但目前针对 HMGB1 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs2249825 (3814C/G) 对预测 aSAH 患者发生 DCI 的临床相关性目前尚未见报道。因此, 本研究主要探讨 HMGB1 的 SNP 位点 rs2249825 (3814C/G) 基因型对 aSAH 患者发生 DCI 的风险预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2012 年 1 月 - 2015 年 12 月本院收治的 aSAH 患者。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 符合 aSAH 诊断标准^[5]; (3) 发病 72 h 内就诊; (4) 入院后根据患者情况采取血管内介入治疗。排除标准: (1) 非动脉瘤破裂导致 SAH; (2) 合并严重心律失常及血液系统疾病; (3) 行颅内动脉瘤夹闭术; (4) 合并颅内感染或全身感染、肝肾功能不全; (5) 入院 9 d 内死亡; (6) 发生脑疝。共纳入 149 例 aSAH 患者, 其中男 35 例, 女 114 例; 年龄 19~76 岁, 平均年龄 (54.9 ± 12.5) 岁; 发病至入院时间 2~62 h, 平均 (8 ± 4) h; Hunt-Hess 分级 ≥ 3 级 34 例, 1~2 级 115 例; Fisher 分级 ≥ 3 级 126 例, 1~2 级 23 例; 动脉瘤位于前循环 120 例, 后循环 29 例; 93 例动脉瘤直径 < 7 mm, $7 \text{ mm} \leq 49$ 例 < 12 mm, $12 \text{ mm} \leq 6$ 例 < 25 mm, 1 例 ≥ 25 mm。

此外, 选取同期年龄性别匹配的 50 例体检健康人群作为对照组。本研究经本院伦理委员会审核通过, 并经患者及其家属和体检健康人群签署知情同意书。

1.2 HMGB1 的 SNP 位点检测

抽取所有入组的 aSAH 患者和健康对照组患者的空腹静脉血, 通过人全血小量 DNA 快速提取试剂盒 (天根生物) 进行血液 DNA 提取, 并通过 NanoDrop 2000 进行 DNA 定量, 将 DNA 样本保存于 -80°C 中。本研究选取的 HMGB1 基因序列 SNP 位点 rs2249825 (3814C/G) 满足以下条件: (1) 在以往关联分析报道中的阳性易感位点; (2) 在中国汉族人群中最小等位基因频率较高; (3) 优先考虑启动子所在连锁不平衡区域的 SNP。通过 PCR 反应鉴定 SNP 基因型, 上游引物为 5'-TGTCTGATTT-TACGGAGGTTGAT -3', 下游引物为 5'-GTTTG-CACAAAAATGCATATGAT -3', 其中上游引物的 5' 段标记荧光素 6-FAM。PCR 反应体系为 20 μL ; 100 ng (2 μL) DNA, 上下游引物各 1 μL 、10 μL 缓冲液, H_2O 6 μL 。热循环参数为预变性 95°C 5 min; 95°C 变性 30 s, 56°C 退火 30 s, 72°C 延伸 20 s, 扩增 30 个循环; 72°C 延伸 10 min。PCR 反应结束后取 PCR 产物 1 μL 和 95% 甲酰胺 10 μL 置于 95°C 变性 3 min, 立即置于冰面上。采用 ABI-3730 仪器进行检测, 根据所出现的峰图判断基因型。

1.3 DCI 和脑血管痉挛诊断标准

DCI 的诊断标准为 (1) 发病 4d 后出现神经功能缺损如偏瘫、失语、失用、偏盲、意识下降等; (2) 经 CT 排除颅内再出血、脑积水、脑水肿等; (3) 经复查 CT 可见新的颅内梗死灶; (4) 上述症状持续时间至少 $> 1 \text{ h}$ ^[6]。脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 的诊断根据 2015 年版中国蛛网膜下腔出血诊治指南^[7], 经数字减影血管造影 (DSA) 提示大脑中动脉主干或大脑前动脉 A1 段直径 $< 1 \text{ mm}$, 或大脑中动脉和大脑前动脉的远端支直径 $< 0.5 \text{ mm}$; 或经颅多普勒超声提示血流平均速度超过 120 cm/s 或 2 次检查增加 20 cm/s。

1.4 预后评估

采用改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评估患者出院时和出院后 90 d 的神经功能恢复情况, 其中 mRS 为 3~6 分者定义为神经功能恢复不良。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示、组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和%表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验。采用卡方检验进行哈迪温伯格平衡检验(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。通过多因素 logistic 回归分析确定影响 aSAH 患者发生 DCI 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 aSAH 患者与健康对照组的 HMGB1 rs2249825 基因型比较

通过哈迪温伯格平衡检验所得 aSAH 组 HMGB1 的 rs2249825 基因型的 $P = 0.306$,对照组的 $P = 0.926$,提示 aSAH 患者和健康对照组人群的 HMGB1 的 rs2249825 处于哈迪温伯格平衡状态,并且 HMGB1 的 rs2249825 基因型频率 CC、CG 和 GG 在 aSAH 患者和健康对照组人群之间无统计学差异($\chi^2 = 4.091, P = 0.129$)(表 1)。

表 1 aSAH 患者与健康对照组的 HMGB1 的 rs2249825 基因型比较 [例(%)]

基因型	aSAH 组($n = 149$)	对照组($n = 50$)
CC	109(73.2)	29(58.0)
CG	35(23.5)	18(36.0)
GG	5(3.4)	3(6.0)

2.2 影响 DCI 发生的单因素分析

149 例 aSAH 患者中共有 31 例(20.8%)患者在发病 4 d 后出现 DCI,DCI 患者中 Hunt-Hess 分级 ≥ 3 级、脑水肿、CVS、出院时 mRS 评分 ≥ 3 分、出院后 90 d mRS 评分 ≥ 3 分和 HMGB1 rs2249825 基因型为 CG 或 GG 患者比例显著高于无 DCI 发生患者($P < 0.05$),但年龄、性别、发病至入院时间、Fisher 分级、动脉瘤位置和直径等无统计学差异($P > 0.05$)(表 2)。

2.3 影响 DCI 发生的独立危险因素分析

多因素 logistics 回归分析确定 HMGB1 的 rs2249825 基因型为 CG 或 GG($OR = 5.695, 95\% CI = 1.804 \sim 17.975, P = 0.003$)、Hunt-Hess 分级

表 2 影响 DCI 发生的单因素分析

指标	DCI 组($n = 31$)	无 DCI 组($n = 118$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.3 \pm 10.6	54.5 \pm 12.9	0.318	0.751
性别[例(%)]			0.372	0.542
男	6(19.4)	29(24.6)		
女	25(80.6)	89(75.4)		
发病至入院时间($\bar{x} \pm s$, h)	14 \pm 5	14 \pm 6	0.085	0.932
Hunt-Hess 分级[例(%)]			11.095	0.001
1~2 级	17(54.8)	98(83.1)		
≥ 3 级	14(45.2)	20(16.9)		
Fisher 分级[例(%)]			0.460	0.497
1-2 级	6(19.4)	17(14.4)		
≥ 3 级	25(80.6)	101(85.6)		
动脉瘤位置[例(%)]			2.287	0.130
前循环	22(71.0)	98(83.1)		
后循环	9(29.0)	20(16.9)		
动脉瘤直径[例(%)]			5.576	0.134
<7 mm	16(51.6)	77(65.3)		
7~12 mm	13(41.9)	36(30.5)		
12~25 mm	1(3.2)	5(4.2)		
≥ 25 mm	1(3.2)	0(0.0)		
脑水肿[例(%)]	10(32.3)	12(10.2)	9.518	0.002
CVS[例(%)]	19(61.3)	15(12.7)	32.896	<0.001
mRS 评分 ≥ 3 分[例(%)]				
出院时	23(74.2)	55(46.6)	7.488	0.006
出院后 90 d	19(61.3)	38(32.2)	8.794	0.003
HMGB1 基因型[例(%)]			16.681	<0.001
CC	14(45.2)	95(80.5)		
CG	14(45.2)	21(17.8)		
GG	3(9.6)	2(1.7)		

表 3 影响 DCI 发生的多因素 logistics 回归分析

相关因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Hunt-Hess 分级 ≥ 3 级	0.591	0.310	6.133	0.013	1.805	1.132~2.880
脑水肿	0.786	0.313	8.021	0.005	2.195	1.321~3.915
CVS	0.255	0.412	1.508	0.219	1.291	0.878~1.982
出院时 mRS 评分 ≥ 3 分	0.420	0.515	1.585	0.208	1.522	0.672~2.482
出院后 90d mRS 评分 ≥ 3 分	0.031	0.676	0.069	0.793	1.032	0.904~1.448
HMGB1 基因型 CG 或 GG	1.740	0.439	9.022	0.003	5.695	1.804~17.975

≥ 3 级($OR = 1.805, 95\% CI = 1.132 \sim 2.880, P = 0.013$)和脑水肿($OR = 2.195, 95\% CI = 1.321 \sim 3.915, P = 0.005$)是影响 aSAH 患者发生 DCI 的独立危险因素(表 3)。

3 讨 论

HMGB1 主要在真核细胞中表达,并与 DNA 相互作用的非组蛋白类的蛋白质,主要参与核小体形成和促进基因表达调控^[8]。细胞应激状态或细胞死亡将释放 HMGB1,而在细胞凋亡期间 HMGB1 发生蛋白质修饰而防止其蛋白质前体释放到细胞外^[9-10]。单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等促炎细胞能够主动向细胞外间质分泌 HMGB1,随后 HMGB1 招募炎症细胞到损伤组织,并促进炎症细胞分泌细胞因子和趋化因子^[11]。在中枢神经系统 HMGB1 诱导星形胶质细胞活化至促炎状态,并分泌趋化因子而募集单核细胞浸润^[12]。目前有研究证实了 aSAH 急性期 HMGB1 的释放与 sSAH 患者临床并发症发生有关。外周血或脑脊液中 HMGB1 的水平升高与 aSAH 患者的神经功能恢复不良、院内病死率和 1 年死亡率降低、CVS 发生增多等显著正相关^[13]。Nakahara 等^[14]发现 aSAH 患者的脑脊液中 HMGB1 水平显著升高,并且与 aSAH 患者的临床不良预后显著相关。King 等^[15]的研究也证实了 aSAH 患者脑脊液中 HMGB1 水平的升高与患者的神经功能预后有关,但 HMGB1 水平的升高与蛛网膜下腔出血范围的严重程度无关。因此,提示 HMGB1 在 aSAH 的疾病进展和疾病恢复过程中起到重要的作用。

DCI 发生的病理生理机制目前知之甚少。炎症反应、微血管栓塞、大脑皮质扩散抑制、微血管痉挛和颅内大血管痉挛等与 DCI 发生有关。此外,aSAH 后血-脑屏障破坏、颅内压增高、脑灌注压降低、血管通透性增加等也可导致 DCI 的发生^[16]。aSAH 急性期往往伴随着不同程度的炎症反应,而后者主要由 HMGB1 介导,并且炎症反应的严重程度与 DCI 发生密切相关^[17]。目前已有大量研究表明了 HMGB1

水平的升高与 DCI 发生风险增加有关,但 HMGB1 的基因多态性与 aSAH 患者的 DCI 发生风险的关系尚未见报道。本研究发现 HMGB1 rs2249825 的 G 等位基因患者的 DCI 发生风险是 CC 等位基因患者的 5.695 倍,提示通过检测 aSAH 患者外周血样品中的 HMGB1 基因型,即可有效预测 aSAH 患者 DCI 发生风险。目前的研究认为, HMGB1 rs2249825 的 G 等位基因的存在提供了癌基因 v-myb 的结合位点,并促进 v-myb 与 min-1 启动子相互作用而激活 min-1 的增强子,进而增强 HMGB1 的表达^[18],从基因水平揭示了 HMGB1 rs2249825 等位基因向 G 改变增加 DCI 发生风险的机制。由于血液或脑脊液中的 HMGB1 水平检测在不同研究机构间的测量方法和范围差异较大,不同研究机构间的误差也较大,难以达到均一化的操作要求,但 HMGB1 的 rs2249825 基因型检测相对更加可靠,可有效避免不同中心之间的测量差异,因此 HMGB1 的基因型检测更适用于临床推广及应用。

综上所述,本研究首次证实了 HMGB1 的 SNP 位点 rs2249825 的 G 等位基因与 aSAH 患者 DCI 进展有关。临床上通过检测外周血中的 HMGB1 基因型即可有效预测 aSAH 患者 DCI 发生风险,并对临床决策提供指导。

参 考 文 献

[1] Sehba FA, Hou J, Pluta RM, et al. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Progress in Neurobiology, 2012, 97(1):14-37.

[2] Hendrix P, Foreman PM, Harrigan MR, et al. Impact of high-mobility group box-1 polymorphism on delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. World Neurosurg, 2017, 101:325-330.

[3] 江澈,张磊,黄清海,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者急性期外周血中高迁移率族蛋白 1 水平的变化[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(2):89-91.

[4] 孙丰兵,李世亨,万亮. 高迁移率族蛋白 B1 与自发性蛛网膜下腔出血相关性的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(1):59-62.

[5] 国家卫生计生委脑卒中防治工程编写委员. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(7):384-392.

降低幅度更加明显,说明血管内介入手术能够改善患者体内的 NF- κ B 和 MMP-9 水平,阻止动脉瘤的破裂和继续发展,而且由于该手术创伤小的特点,使介入组患者 NF- κ B 和 MMP-9 水平恢复更快,有利于患者开展进一步的治疗。

综上所述,血管介入手术治疗颅内动脉瘤的用时短、创少小,能够提高患者的神经功能,改善 NF- κ B、MMP-9 的表达水平,总体效果显著且安全性较高。

参 考 文 献

- [1] 翟晓东,于嘉兴,马永杰,等.他汀类药物治未破裂颅内动脉瘤的研究进展[J].中国脑血管病杂志,2018,15(5):256-258.
- [2] Wang Y, Emeto TI, Lee J, et al. Mouse models of intracranial aneurysm J[J]. Brain Pathology, 2015, 25(3):237-247.
- [3] 鲁晓花,王洪生.血清 MMP-9 水平与颅内动脉瘤的相关性研究[J].河北医学,2015,21(7):1161-1162.
- [4] Pawlowska E, Szczepanska J, Wisniewski K, et al. NF- κ B-Mediated Inflammation in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Hemorrhage. Does Autophagy Play a Role[J]. Int J Mol Sci, 2018,19(4):E1245.
- [5] 呼铁民,田甜,王昆鹏,等.开颅夹闭术与血管内介入动脉瘤栓塞术治疗中青年高危颅内动脉瘤破裂效果的比较研究[J].实用心脑血管病杂志,2015(7):81-84.
- [6] 郑津,胡学斌,赵洪洋,等.血管介入栓塞治疗时机对颅内动脉瘤患者并发症及神经功能的影响[J].中国医药,2018,13(2):219-223.
- [7] 江峰,吴森经,邓军,等. Hunt-Hess III-V 级前循环动脉瘤超早期显微外科手术治疗效果分析[J].中华神经医学杂志,2015,

14(10):1062-1064.

- [8] 夏熙双,牛光明,张鹏远.显微外科手术在颅内动脉瘤治疗中的应用价值[J].中华老年医学杂志,2015,34(4):362-364.
- [9] 王驰,曹伟,左乔,等.颅内动脉瘤血管内栓塞术后复发的影响因素分析[J].中国脑血管病杂志,2016,13(3):113-117.
- [10] 梁明礼,何海勇,秦峰,等.颅内动脉瘤破裂并颅内血肿形成的早期显微外科手术治疗[J].中华神经医学杂志,2015,14(6):572-575.
- [11] 史明旭,李萌,刘京平.显微外科夹闭和介入栓塞治疗颅内动脉瘤的比较研究[J].医学综述,2015,21(16):3014-3015.
- [12] 程树来,钟朋标,张欣瑜,等.颅内动脉瘤血管内介入栓塞治疗术中破裂出血的处理[J].广东医学,2016,37(z1):99-100.
- [13] 李伦,黄昌仁.动脉瘤介入栓塞术与颅内动脉瘤夹闭术治疗高分级动脉瘤性蛛网膜下腔出血的效果比较[J].中国医学前沿杂志:电子版,2017,9(4):44-47.
- [14] 郭吉卫.血管内介入与传统开颅手术治疗颅内动脉瘤的临床比较[J].神经损伤与功能重建,2015,10(4):350-351.
- [15] 刘秋成,廖华,高峰,等.急诊超早期介入栓塞治疗破裂颅内动脉瘤的临床研究[J].河北医药,2018,40(6):853-856.
- [16] 刘小雷,王海波.显微外科夹闭术与血管内介入术治疗中青年颅内动脉瘤的疗效评价[J].西部医学,2017,29(2):245-248.
- [17] 王俊凯. Toll 样受体 4 和核因子- κ B 在颅内动脉瘤组织中的表达及作用机制[J].中国老年学杂志,2017,37(14):3427-3429.
- [18] 贾禄,吉宏明,任少华,等. Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路在颅内动脉瘤形成和破裂过程中的激活[J].中国药物与临床,2016,16(9):1274-1277.
- [19] 张兴祥,马玉德,姜永利,等.脑室镜辅助颅内动脉瘤夹闭术联合高容量血液稀释对早期脑动脉瘤手术患者血清 S100B 蛋白及 MMP-9 水平的影响[J].临床心身疾病杂志,2018,24(4):5-8.
- [20] 刘明辉. MMP-9 在颅内动脉瘤组织中的表达变化及其对血管平滑肌细胞凋亡的影响[J].山东医药,2017,57(28):88-90.

(2018-12-10 收稿)

(上接第 297 页)

- [6] Vergouwen MD, Vermeulen M, Van Gijn JA, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies proposal of a multidisciplinary research group [J]. Stroke, 2010, 41(10):2391-2395.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015[J].中华神经科杂志,2016,49(3):182-191.
- [8] Zhang Ding-ding, Wu Wei, Yan Hui-ying, et al. Upregulation of HMGB1 in wall of ruptured and unruptured human cerebral aneurysms: preliminary results [J]. Neurological Sciences, 2016, 37(2):219-226.
- [9] Venereau E, De Leo F, Mezzapelle RA, et al. HMGB1 as biomarker and drug target[J]. Pharmacological Research, 2016, 111:534-544.
- [10] Sun Qing, Wu Wei, Hu Yang-chun, et al. Early release of high-mobility group box 1 (HMGB1) from neurons in experimental subarachnoid hemorrhage in vivo and in vitro[J]. Journal of Neuroinflammation, 2014, 11:106.
- [11] Chen Yan, Li Guang-ping, Liu Yan-xia, et al. Translocation of endogenous danger signal HMGB1 from nucleus to membrane microvesicles in macrophages[J]. Journal of Cellular Physiology, 2016, 231(11):2319-2326.

- [12] Pedrazzi M, Patrone M, Passalacqua M, et al. Selective proinflammatory activation of astrocytes by high-mobility group box 1 protein signaling[J]. Journal of Immunology, 2007, 179(12):8525-8532.
- [13] Zhu Xiang-dong, Chen Jing-sen, Zhou Feng, et al. Relationship between plasma high mobility group box-1 protein levels and clinical outcomes of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Journal of Neuroinflammation, 2012, 9(1):194.
- [14] Nakahara T, Tsuruta R, Kaneko T, et al. High-mobility group box 1 protein in CSF of patients with subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocritical Care, 2009, 11(3):362-368.
- [15] King MD, Laird MD, Ramesh SS, et al. Elucidating novel mechanisms of brain injury following subarachnoid hemorrhage: an emerging role for neuroproteomics[J]. Neurosurgical Focus, 2010, 28(1):E10.
- [16] 闫聪,刘耀(综述),高成(审校).蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血研究进展[J].检验医学与临床,2015,12(16):2470-2473.
- [17] Zhao Xu-dong, Mao Hai-yan, Lv Jing, et al. Expression of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2016, 27:161-165.
- [18] Chayka O, Kintscher J, Braas D, et al. v-Myb mediates cooperation of a cell-specific enhancer with the mim-1 promoter[J]. Molecular and Cellular Biology, 2005, 25(1):499-511.

(2018-11-06 收稿)