

血管介入与动脉瘤夹闭治疗颅内动脉瘤的临床效果及对患者 NF- κ B、MMP-9 水平的影响

刘桂林 薛山 李双彦

【摘要】 目的 探讨血管介入手术和动脉瘤夹闭术治疗颅内动脉瘤的临床效果以及对患者体内核因子 κ B(Nuclear Factor κ B, NF- κ B)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinases-9, MMP-9)水平的影响。**方法** 选取2010年1月-2018年3月在本院收治的颅内动脉瘤患者120例,采用数字随机法分为介入组和夹闭组,每组各60例;对夹闭组患者采用动脉瘤夹闭术进行治疗,对介入组患者采用血管介入术进行治疗,记录2组患者治疗期间的手术时间、术中出血量和住院时间,对2组患者手术后的神经功能情况作出评价,同时对2组患者的手术治疗效果进行评定,检测2组患者手术前后的NF- κ B、MMP-9水平,最后观察2组患者治疗期间的并发症发生情况。**结果** 介入组患者手术时间、术中出血量和住院时间三项手术相关指标均优于夹闭组患者($P<0.05$);介入组患者手术后的神经功能显著优于夹闭组患者术后的神经功能($P<0.05$);介入组患者手术后的疗效分级显著优于夹闭组患者术后的疗效分级($P<0.05$),且介入组患者手术后的NF- κ B、MMP-9水平明显低于夹闭组患者手术后($P<0.05$);介入组患者手术后的并发症发生率低于夹闭组患者($P<0.05$)。**结论** 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的水平,总体效果显著且安全性较高。

【关键词】 血管内介入手术 动脉瘤夹闭术 颅内动脉瘤 基质金属蛋白酶-9

【中图分类号】 R543.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0298-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.010

Clinical effect of vascular intervention and aneurysm clipping on intracranial aneurysms and its influence on patients' NF- κ B and MMP-9 levels Liu Guilin, Xue Shan, Li Shuangyan. Department of Neurosurgery, Beijing Renhe Hospital, Beijing 102600

【Abstract】 Objective To study the clinical effect of interventional angioplasty and clipping of aneurysms on intracranial aneurysms and the expression level influences of nuclear factor κ B (NF- κ B) and matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) on patients with intracranial aneurysms. **Methods** 120 patients with intracranial aneurysms admitted to our hospital from January 2010 to March 2018 were selected and randomly divided into interventional group and clipping group with 60 cases in each group. The patients in clipping group were treated with aneurysm clipping and the patients in interventional group were treated with vascular intervention. The operation time, intraoperative bleeding volume and hospitalization time of the two groups were counted. The neurological function of the two groups after operation was evaluated. At the same time, the surgical treatment of the two groups was also evaluated. The curative effect was evaluated, and the levels of NF- κ B and MMP-9 before and after operation were detected and compared between the two groups. Finally, the incidence of complications during the treatment of the two groups was counted. **Results** The operation time, intraoperative bleeding volume and hospitalization time of the interventional group were better than those of the clipping group ($P<0.05$), the neurological function of the interventional group was significantly better than that of the clipping group ($P<0.05$), the curative effect of the interventional group was graded after the operation, it was significantly better than the clipping group ($P<0.05$), and the levels of NF- κ B and MMP-9 in the interventional group were significantly lower than those in the clipping group ($P<0.05$), and the incidence of complications in the interventional group was lower than that in the clipping operation group ($P<0.05$). **Conclusion** Vascular interventional surgery for intracranial aneurysms could improve the neurological function and

the expression level of NF- κ B and MMP-9. The overall effect was remarkable and the safety was high.

【Key words】 Endovascular interventional procedures Aneurysm clipping Intracranial aneurysms Matrix metalloproteinase-9

颅内动脉瘤主要是由于人体局部脑动脉血管壁发生了不同程度的缺陷,使颅内压持续升高,同时颅内动脉瘤也是蛛网膜下腔出血主要致病因素^[1]。颅内动脉瘤破裂出血的患者在临床中一般表现为意识模糊、头痛伴昏迷、颈强直等,具有较高病死率、致残率的特点^[2]。有研究指出,NF- κ B、MMP-9 参与了颅内动脉瘤的发生和发展,对其水平检测在颅内动脉瘤治疗和进展观察中具有重要的判断意义^[3-4]。在颅内动脉瘤的治疗中血管介入手术和动脉瘤夹闭术是两种常用手术方案,均可以有效缓解患者的疾病进展,改善患者的临床病症。动脉瘤夹闭术能够将患者脑内血肿和蛛网膜下腔出血情况进行彻底清除,从而减轻血管痉挛,但是由于该手术需要开颅操作,操作复杂,可能会对治疗效果造成影响。血管介入手术是一种微创手术,具有创伤小、成功率高的特点,而且操作步骤相对于动脉瘤夹闭术来说较为简便^[5]。本研究对颅内动脉瘤患者分别采用血管介入手术和动脉瘤夹闭术进行治疗,探讨这两种手术方案对颅内动脉瘤患者的治疗效果及对体内 NF- κ B、MMP-9 水平的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2010 年 1 月—2018 年 3 月在本院收治的颅内动脉瘤患者 120 例,采用数字随机法分为介入组和夹闭组,每组各 60 例;介入组中男 32 例,女 28 例,年龄 50~83 岁,平均年龄 (66.7 ± 3.2) 岁;动脉瘤位置分布:后交通动脉瘤 20 例,前交通动脉瘤 21 例,大脑中动脉瘤 19 例;夹闭组中男 30 例,女 30 例,年龄 52~85 岁,平均年龄 (67.3 ± 4.0) 岁;动脉瘤位置分布:后交通动脉瘤 18 例,前交通动脉瘤 20 例,大脑中动脉瘤 22 例。2 组患者在性别、年龄、动脉瘤位置分布等一般资料比较没有统计学差异($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:所有患者均符合 WHO 颅内动脉瘤的诊断标准,且经血管造影检查确诊;从发病到手术时间间隔不超过 72 h。排除标准:肝、肾功能严重衰竭患者;合并其它恶性肿瘤的患者;伴有凝血功能障碍的患者;存在精神疾病的患者。所有患者及家属对本研究过程均已知情,并签署知情通知书。

1.2 方法

1.2.1 手术 对夹闭组患者采用动脉瘤夹闭术进行治疗,对介入组患者采用血管内介入手术进行治疗,具体手术过程如下:(1)动脉瘤夹闭术。首先对患者进行气管插管全麻,采取仰卧体位,使用头架将患者头部固定,并适度将其同侧肩膀抬高;计划手术区域用 PVP 碘伏进行常规消毒,铺上不少于 4 层的无菌巾单;术前工作准备妥当后开始进行手术,选择翼点入路,将颞骨上耳屏前 1 cm 发际内做一弧形切口,切口长度大约为 7.5 cm,将皮瓣分离,在颞上线和冠状缝交界处上方钻孔;将蝶骨嵴 2/3 处磨平显露至颅底的视线,固定脑膜后剪开硬膜,将侧裂池打开,并分离外侧裂池、颈动脉池和交叉池,通过释放脑脊液将颅内压下降到满意程度,找到前交通动脉后分离瘤颈,选择合适的动脉瘤瘤夹进行夹闭,并调整瘤夹的位置,确保动脉瘤被完全夹闭;在止血处理后将脑膜缝合,术后对患者进行抗感染治疗,并密切监测患者的神经功能和生命体征;(2)血管内介入手术。患者在术前均采用血管造影充分进行评估,确定瘤体的大小、位置以及瘤颈等情况;所有患者均进行气管插管全身麻醉,并全身肝素化 2 h;在患者动脉瘤同侧的股动脉中置入导管,根据血管造影选择最佳的置管角度,医生通过路径图的指导在患者动脉瘤内、中、外 1/3 处置入塑形微导管,然后根据患者动脉瘤的形状及大小选择合适的弹簧圈进行填塞,在每填塞 1 个弹簧圈后便松弛导管导丝,填塞完毕后检查弹簧圈的稳定程度,然后用血管造影观察填塞是否紧密以及载瘤动脉是否通畅,如果填塞不紧密需继续填塞,直到栓塞紧密为止;介入组患者在术中均采用尼莫地平抗血管痉挛,术后使用沙袋对穿刺部位进行压迫,在 1 d 内控制患者卧床制动。

1.2.2 手术相关指标记录 对 2 组患者的手术时间、术中出血量和住院时间进行记录。

1.2.3 神经功能评分 手术前和手术后 90 d 采用 NIHSS 评分对患者的神经功能缺损程度进行评价^[6],主要包括上肢肌力、下肢肌力、手肌力、步行能力、水平凝视功能、面肌、语言、意识 8 个方面,分数越高则表示神经功能受损越严重。比较 3 组患者治疗前后的神经功能 NIHSS 评分变化情况。

1.2.4 治疗效果判断 采用 Hunt-Hess 分级评价标准对 2 组患者术后 3 个月的临床效果进行评价^[7]。Ⅰ级:患者术后没有明显临床症状发生或者伴有轻度的颈项强直;Ⅱ级:患者伴有中重度的颈项强直和头痛,为颅神经麻痹;Ⅲ级:患者神经功能轻度缺损,且意识模糊、嗜睡;Ⅳ级:患者表现为神经功能障碍和中重度的偏侧不全麻痹;Ⅴ级:患者处于深度昏迷,大脑强直。

1.2.5 酶联免疫吸附试验法检测 NF-κB、MMP-9 表达水平 采集 2 组患者手术前 1 天和术后 3 个月的清晨空腹静脉血 5 mL,用离心机以 2500 r/min 的转速进行血清分离,离心 10 min 后提取 2 组患者样本的上清液,然后放入 -20℃ 的冰箱冷藏待测;采用酶联免疫吸附试验法对 2 组患者血清中的 NF-κB、MMP-9 水平进行检测;采用 50mM 碳酸盐包被缓冲液将抗原进行溶解,浓度为 10~20 μg/mL,在 96 孔酶标板中加入 100 μL/孔,4℃ 过夜保存;第 2 d 天舍弃包被液,采用 PBST 洗涤 3 次,每孔中加入 1% 的 150 μL BSA,在 37℃ 环境中封闭 1 h。之后采用 PBST 洗涤 3 次,在每孔中加入 100 μL 不同倍比稀释度的样本,加入对照样品,37℃ 孵育 2 h;采用 PBST 洗涤 5 次,加入 100 μL,稀释后的 HRP 标记的二抗,37℃ 孵育 1 h;PBST 洗涤 5 次,之后使用显色剂显色 20 min,在酶标仪上读取 A405 吸收值,从而测定 NF-κB、MMP-9 的表达水平。

1.2.6 并发症情况 对 2 组患者术后并发症情况进行观察,主要包括脑水肿、血管痉挛、颅内感染、脑积水和动脉瘤破裂。计算每组的并发症发生率。

1.2.7 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件包;计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述,2 组比较采用 *t* 检验,治疗前后比较采用重复测量资料,做重复测量方差分析;计数资料采用例数和百分比进行描述;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者手术相关指标比较

如表 1 所示,介入组患者手术时间、术中出血量

和住院时间三项手术相关指标均优于夹闭组患者 (*P* < 0.05)。

表 1 2 组患者手术时间、术中出血量和住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	住院时间 (d)
夹闭组	60	238.46 ± 22.25	286.74 ± 28.83	21.48 ± 3.75
介入组	60	146.36 ± 13.05 [△]	45.36 ± 14.54 [△]	14.58 ± 3.62 [△]

注:与夹闭组比较,△*P* < 0.05

2.2 2 组患者手术前后神经功能评分比较

如表 2 所示,两组患者手术后 90 d 的神经功能情况优于手术前 (*P* < 0.05),介入组患者手术后 90 d 的神经功能显著优于夹闭组患者术后的神经功能 (*P* < 0.05)。

表 2 2 组患者手术前、手术后 90 d 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	NIHSS 评分	
		手术前	手术后 90 d
夹闭组	60	20.89 ± 7.44	14.01 ± 5.28 [*]
介入组	60	21.12 ± 7.56	9.76 ± 3.85 ^{*△}

注:与同组手术前比较,**P* < 0.05;与夹闭组比较,△*P* < 0.05

2.3 2 组患者手术后 3 个月的疗效分级情况

如表 3 所示,介入组患者手术后 3 个月的疗效分级显著优于夹闭组患者手术后的疗效分级 (*P* < 0.05)。

表 3 2 组患者手术后 3 个月的疗效分级情况 [*n*(%)]

组别	例数	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅴ级
夹闭组	60	12(20.00)	15(25.00)	23(38.33)	11(18.33)	9(15.00)
介入组	60	22(35.00) [*]	23(38.33)	9(16.67) [*]	4(6.67)	2(3.33) [*]

注:与夹闭组比较,**P* < 0.05

2.4 2 组患者手术前、手术后 3 个月的 NF-κB、MMP-9 表达水平

如表 4 所示,2 组患者手术后 3 个月的 NF-κB、MMP-9 水平均显著低于手术前 (*P* < 0.05),且介入组患者手术后 3 个月的 NF-κB、MMP-9 水平明显低于夹闭组患者手术后 3 个月 (*P* < 0.05)。

2.5 2 组患者手术后并发症比较

如表 5 所示,介入组患者手术后的并发症发生率低于夹闭组患者 (*P* < 0.05)。

表 4 2 组患者手术前、手术后 3 个月的 NF-κB、MMP-9 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NF-κB(ng/L)		MMP-9(umol/L)	
		手术前	手术后 3 个月	手术前	手术后 3 个月
夹闭组	60	2.79 ± 0.54	1.43 ± 0.33 [*]	23.35 ± 4.32	18.87 ± 3.36 [*]
介入组	60	2.68 ± 0.52	1.02 ± 0.30 ^{*△}	24.10 ± 4.13	12.28 ± 3.08 ^{*△}

注:与同组手术前比较,**P* < 0.05;与夹闭组手术后 3 个月比较,△*P* < 0.05

表 5 2 组患者手术后并发症比较

组别	例数	脑水肿(例)	血管痉挛(例)	颅内感染(例)	脑积水(例)	动脉瘤破裂(例)	并发症发生率[例(%)]
夹闭组	60	1	1	3	2	1	8(13.33)
介入组	60	1	0	1	0	0	2(3.33) [△]

注：与夹闭组比较，[△]*P*＜0.05

3 讨 论

颅内动脉瘤患者常表现为动眼神经麻痹、脑血管痉挛、自发性脑出血、蛛网膜下腔出血等临床表现，动脉瘤被称为大脑的“不定时炸弹”，瘤体一旦发生破裂，那么患者患处的血管便会出血，患者会在短时间内头痛、呕吐、昏迷，症状严重的患者还可能发生继发性脑干损伤而死亡^[8-9]。目前对于颅内动脉瘤的治疗以手术方案为主，且随着医疗技术的不断发展，手术治疗在颅内动脉瘤的治疗也取得了较大的进展^[10]。血管介入手术和动脉瘤夹闭术是临床中治疗颅内动脉瘤的常见手术，本研究选取了 120 例颅内动脉瘤患者，对其进行血管介入手术和动脉瘤夹闭术，并观察治疗效果。

动脉瘤夹闭术属于传统的颅内动脉瘤治疗方案，能够有效清除患者蛛网膜下腔出血和脑内血肿，减轻患者血管痉挛情况，而且该手术还能够防止动脉瘤的再次破裂，具有较好的治疗效果^[11]。但是有相关研究指出，动脉瘤夹闭术因为需要开颅操作，可能会使患者蛛网膜下腔反复出血，而且对于位置比较深的动脉瘤，动脉瘤夹闭术因为手术空间的限制，使手术步骤增加，最终导致操作复杂甚至难以操作，对治疗效果造成较大的影响^[12-13]。血管内介入手术是一种微创手术，目前在临床中的应用也非常广泛，血管内介入手术具有创伤小、成功率高、恢复快、安全率高的特点，同时相比动脉瘤夹闭术，血管内介入手术对患者脑组织的损伤也会更小^[14-15]。本研究对颅内动脉瘤患者进行动脉瘤夹闭术和血管内介入手术后发现，在手术过程中采用血管内介入手术治疗的患者手术时间更短，术中出血量更少，说明血管内介入手术在操作过程中对患者的创伤较小，且操作步骤较为简便，节省了大量的时间，同时患者的住院时间也会更短，为患者的术后康复提供了更有利的条件。在对 2 组患者神经功能缺损程度的评定比较中采用血管内介入手术治疗的患者神经功能恢复状况要显著优于使用动脉瘤夹闭术治疗的患者，因为血管内介入手术属于微创手术，并不会对脑部组织造成较大的损伤，而且创伤较小有利于患者的快速

恢复，所以血管内介入手术治疗的患者的神经功能改善速度要超过动脉瘤夹闭术治疗的患者，用时也会更短。在总体疗效判定中介入组患者的疗效分级情况也优于夹闭组，并发症发生情况也较少，说明血管内介入手术治疗效果也十分显著，且因为手术操作的简便，使其具有更高的安全性，减少了患者术后并发症情况的发生。刘小雷等^[16]在其研究中指出，动脉瘤夹闭术和血管内介入手术治疗颅内动脉瘤的效果没有显著差异，与本研究结果不一致，其是因为可能是研究病例样本较少，随访观察时间较短而导致。

颅内动脉瘤的形成和发展与动脉壁血切应力有非常密切的关系，而动脉壁慢性炎症的产生又是各种动脉性疾病的发病机制和共同的病理学特征。异常血流切应力作用于动脉壁，导致慢性炎症的产生，导致了颅内动脉瘤的发生和发展，而 NF-κB 便是颅内动脉瘤形成过程中的关键分子之一。NF-κB 是一种在炎症、免疫和细胞凋亡过程中起到调控作用的细胞因子，能够对淋巴细胞、巨噬细胞产生诱导作用，使其产生黏附分子、细胞因子、趋化因子等炎性相关酶类的表达，参与并调控炎症反应的发生^[17]。在颅内动脉瘤初期 NF-κB 被激活，上调下游基因的表达，大量炎性细胞附在动脉瘤的血管壁中，诱导平滑肌细胞和血管壁内皮细胞的分泌发生改变，从而对动脉血管壁造成破坏^[18]。基质金属蛋白酶能够破坏钙依赖性蛋白溶解酶和细胞外基质的锌，通过降解细胞外基质的弹性蛋白、胶原蛋白和非胶原糖蛋白来参与细胞外基质的重构过程。有相关学者指出，基质金属蛋白酶参与的细胞外基质降解过程，与颅内动脉瘤的形成有关^[19]。基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 是基质金属蛋白酶的家族成员之一，主要由上皮细胞和巨噬细胞产生，在许多动脉瘤疾病中均呈不同程度的升高状态。同样 MMP-9 在颅内动脉瘤形成过程中也发挥着重要的作用，细胞外基质是构成血管壁的重要成分，MMP-9 大量的表达能够使细胞外基质被破坏，同时削弱动脉管壁的完整性，参与颅内动脉瘤的发生和发展过程^[20]。本研究在手术 3 个月后将 2 组患者 NF-κB 和 MMP-9 水平进行检测发现，介入组患者的 NF-κB 和 MMP-9 水平

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)