

脑出血药物治疗的研究进展:现状与展望

龙春男 贺权威 胡波 毛玲

【中图分类号】 R743.24 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2021)04-0459-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.018

脑出血(Intacerebral hemorrhage, ICH)是最常见的脑卒中亚型,有着较高的致残率和致死率,对社会造成了巨大的负担。既往针对脑出血尚无有效的治疗手段,近年来随着对脑出血病理生理过程的不断了解,针对脑出血损伤机制的各种靶向药物正在不断研发并临床试验。本研究主要对目前有关脑出血药物治疗的临床研究进行综述。

脑出血是 1 个重大的公共卫生问题,发达国家的脑出血发生率一般低于脑梗死的发生率,但在许多亚洲和低收入国家中脑出血占有所有脑卒中的比例远超发达国家^[1]。与世界上其他国家比较,中国面临着更大的脑卒中负担。2018 年脑血管疾病的病死率为 149.49/10 万,占我国居民总死亡率的 22%。脑出血患者占有所有脑卒中患者的比例为 14.9%,脑出血患者院内死亡/非医隔离院的比例为 19.5%^[2],一半的脑出血患者在发病后 30 d 内死亡,只有 12%~39% 的患者可以长期独立存活^[3-4]。随着对脑出血的不断研究,人们对脑出血的致病机制有了更多的了解,其对机体的损伤主要包括原发性损伤和继发性损伤,前者主要指血凝块的占位效应、血肿增加颅内压,压迫脑组织,引起脑缺血甚至脑疝;后者主要指机体对血肿的反应如大量释放的凝血酶、炎症反应、补体反应、血块的释放成分(血红蛋白、铁)、自由基等引起的瀑布式反应。针对这 2 个机制,在过去的几十年中人们进行了大量的动物和临床试验^[5-6]。

1 减轻原发性脑损伤

血肿的体积是脑出血患者预后的关键性决定因素,血肿体积每增加 10%,死亡风险就会增加 5%,16% 患者的 mRS (Modified Rankin scale) 会增加 1 个残疾评分水平,或者从独立变为依赖或从依赖变为不良结局的可能性增加 18%^[7-8],而超过 1/3 的患者在发病 3 h 内发生血肿扩大(血肿体积增长超过 33%),70% 血肿扩大发生在 6 h 以内^[9-10],减轻原发性损伤关键在于如何限制早期血肿扩大^[11]。

1.1 降压治疗

既往降压治疗的临床研究如 INTERACT 研究和 AT-ACH 研究表明在脑出血发作后早期降压治疗(目标收缩压 <140 mm Hg)是安全的,似乎可以减轻早期血肿扩大^[12-13]。随后进行的 INTERACT2 是一项大型的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT),旨在评估早期强化降

压(目标收缩压在发病 1 h 内 <140 mm Hg)与指南推荐的治疗方法(目标收缩压 <180 mm Hg)在发病 90 d 内病死率与严重不良预后的差异,在 2794 例参与者中接受强化降压治疗的患者 1382 例,接受标准治疗的患者 1412 例,2 组之间的血肿增长(33.1 vs 35.1%)、严重不良预后(23.3% vs 23.6%)和病死率(11.9 vs 12%)均无显著差异,但随着血压的大幅降低,发病后 90 d 内病死率、严重残疾比例降低趋势明显^[14]。INTERACT-2 研究结果使人们不禁考虑到更早、更长时间地持续降低血压是否会更有益?随后的 ATACH2 研究则将符合条件的脑出血患者($n=1000$)随机分为收缩期目标血压为 110~139 mm Hg(强化治疗组, $n=500$)与目标血压为 140~179 mm Hg(标准治疗组, $n=500$),以测试强化降压对比标准降压的优越性,结果同样显示强化治疗组并没有导致病死率或残疾率明显低于标准治疗组^[15]。

1.2 止血治疗

1.2.1 重组促凝血因子 VIIa (Recombinant activated factor VIIa, rFVIIa)

之前的研究证实促凝血因子 VIIa (factor VIIa, FVIIa)通过与损伤组织和血管壁破坏部位的组织因子结合,而产生少量足以激活血小板的凝血酶,发挥止血作用,而不会引起全身性的凝血激活^[16],目前重组 FVIIa (rFVIIa)已被批准用于血小板异常患者和部分血友病患者的治疗^[17]。一项多中心随机双盲对照临床试验(FAST II b)将 399 例症状出现 3 h 内的脑出血患者随机分为安慰剂组($n=96$)、rFVIIa 40 $\mu\text{g/kg}$ 组($n=108$)、rFVIIa 80 $\mu\text{g/kg}$ 组($n=92$)和 rFVIIa 160 $\mu\text{g/kg}$ 组($n=103$),在 1~2 min 内通过静脉注射给药,结果表明 rFVIIa 虽然导致血栓栓塞不良事件的发生率稍有增加,但可以限制血肿体积、降低发病 90 d 内病死率,并改善神经功能预后^[18]。随后进行的 FAST III 期临床试验却发现 rFVIIa 并不能降低脑出血患者的死亡和严重残疾的比例,这似乎是与之前试验结果相矛盾,作者认为是 2 次试验之间存在严重的随机化不平衡才导致了这一结果的产生^[19]。另两项随机对照试验(SPOTLIGHT 研究和 STOP-IT 研究)则表明在发病 6.5 h 内通过静脉给予点征(Spot sign)阳性患者 80 $\mu\text{g/kg}$ (Spot sign) rFVIIa 不能显著降低脑出血患者血肿扩大的风险,不能显著改善患者发病后第 90 d 的神经功能预后^[20]。目前的临床试验表明 rFVIIa 是否可以在具有活动性出血高风险的亚组患者中具有临床获益仍需进一步研究。

1.2.2 氨甲环酸

氨甲环酸是氨基酸赖氨酸的衍生物,它通过可逆地阻断纤溶酶原分子上的赖氨酸结合位点而发挥其抗纤维蛋白溶

解作用^[21]。过去的临床试验已经表明其可以降低动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的再出血风险^[22]。为了探讨其是否有益于脑出血患者的治疗,2013年3月1日-2017年9月30日在12个国家和地区的124家医院进行了一项多中心、随机、对照、双盲、Ⅲ期临床试验(TICH-2研究),试验共纳入2325例急性脑出血患者,1161例患者接受氨甲环酸治疗,1164例患者则接受安慰剂的治疗,结果显示氨甲环酸可以减少早期(发病后7 d内)血肿扩大、死亡和严重不良事件,但不能改善发病后第90 d的神经功能预后^[23]。荟萃分析表明早期氨甲环酸治疗在不增加缺血性脑卒中发生的风险下可以减少再出血和血肿扩大,但不能降低发病后90 d内的病死率和改善发病后第90 d的神经功能结局^[24]。目前的研究表明氨甲环酸治疗可以限制脑出血患者的再出血和血肿扩大,但也增加了其合并缺血性不良事件的风险。由于氨甲环酸对脑出血的神经功能预后和病死率的影响尚不确定,在使用其治疗脑出血时要权衡风险与收益。

1.2.3 血小板输注

抗血小板聚集治疗会增加脑出血的风险,有研究表明所有的脑出血患者中有1/4的患者正在接受抗血小板聚集治疗^[25-26]。与没有接受过抗血小板聚集治疗的脑出血患者比较,接受过抗血小板聚集治疗的脑出血患者往往预后更差,因其增加了早期血肿扩大的风险^[8,27-28]。早期通过血小板输注来规避这种风险似乎是可行的,PATCH试验是一项多中心、随机、开放标签、盲法终点、Ⅲ期临床试验,旨在评估与标准治疗比较,早期通过血小板输注是否可以通过减少血肿扩大来降低患者的病死率和改善神经功能预后。试验共纳入了190例抗血小板聚集治疗至少7 d的脑出血患者,分为标准治疗组($n=93$)、血小板输注组($n=97$),分别接受了标准治疗和输注5或10个单位的小血小板,结果表明血小板输注恶化了患者发病后第90 d的功能预后。由于血小板输注使结局恶化,因此不建议将血小板输注用于接受抗血小板聚集治疗的急性脑出血患者^[29]。

1.2.4 去氨加压素

既然血小板输注使患者的结局恶化,是否可以通过增加血小板的活性来使患者收益呢?已有的试验表明去氨加压素可以增加血小板的活性,并通过Von Willebrand因子(Von Willebrand factor, vWF)释放增加而减少临床出血^[30-31]。一项随机对照试验纳入14例患者,在30 min内给予患者去氨加压素 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,并监测患者之后1 h内的血小板活性与患者3个月的神经功能预后,结果显示急性脑出血后去氨加压素的输注耐受性良好,其可以改善血小板活性、增加vWF因子,从而降低患者的血肿扩大速度。鉴于其安全性、低成本和减少临床出血的作用,去氨加压素似乎是急性脑出血有吸引力的药物治疗方法^[32]。另一项纳入50例患者的单中心、随机、对照、三盲、Ⅱ期临床试验(Desmopressin for reversal of antiplatelet drugs in stroke due to haemorrhage, DASH)(NCT03696121)正在英国进行,待其结果发布后会得到更多关于去氨加压素治疗脑出血的证据。

2 减轻继发性脑损伤

随着对脑出血病理生理学的深入了解,人们越来越意识到脑出血继发性损伤的严重性与复杂性如凝血酶的激活可以限制出血,在止血过程中起着关键的作用,但是大量激活的凝血酶却是有害的,会导致炎症细胞浸润、间充质细胞增殖、疤痕形成、脑水肿形成和癫痫发作^[5];脑出血后炎症的激活在继发性损伤中起着关键的作用,包括常驻小胶质细胞的活化、外周炎症细胞的大量流入、各种炎症介质的上调等^[33-36];补体系统同样参与了脑出血后继发性损伤进程如可以对外周的炎症细胞起着趋化作用以及激活常驻小胶质细胞、参与膜攻击复合物(Membrane attack complex, MAC)的形成,进而促进红细胞的裂解、血红蛋白和铁的释放^[37-39];许多研究已经表明血肿中的血红蛋白和铁释放是脑出血引起的脑损伤的主要因素之一,向动物脑组织输注血红蛋白和铁可以导致组织的水肿与损伤,而铁导致组织损伤的一种机制便是通过产生大量的自由基^[40-42]。针对上述继发性损伤机制,人们进行了大量的临床试验。

2.1 去铁胺

脑出血后铁通过血红蛋白代谢途径释放入脑组织中,有研究表明过多的铁介导了继发性脑组织损伤,主要导致脑出血后脑组织的水肿与神经细胞的死亡^[33,41,43]。去铁胺(Deferoxamine, DFO)是一种铁螯合剂,除了螯合铁外,还具有抗细胞凋亡、抗氧化应激、抗吞噬作用、抗炎作用,并阻止血红蛋白介导的谷氨酸兴奋性毒性增强^[43-45]。已在脑出血动物模型中证实了其可以减轻继发性脑损伤,如去铁胺可以减轻大鼠、猪脑出血模型的血肿周围水肿、脑室扩大及神经功能损伤^[46-47]。鉴于动物试验的成功, Selim等人进行了一项Ⅰ期临床试验,旨在评估脑出血患者不同剂量去铁胺的可行性、安全性和耐受性,试验将20例脑出血患者分为5个剂量等级,从 $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,到 $62 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为最大耐受剂量,连续3 d静脉注射去铁胺,结果表明连续使用去铁胺是安全的,不增加严重不良反应和病死率^[48];随后的多中心、随机、双盲、对照、Ⅱ期临床试验证实连续3 d静脉注射 $32 \text{ mg}/\text{kg}$ 的甲磺酸去铁胺是安全的,它预期在发病后第90 d会显著提高获得良好结局[改良Rankin评分量表(Mdified Rankin Scale, mRS)0~2分]的机率^[49]。

2.2 塞来昔布

环氧化酶(Cyclooxygenases, COXs)可以将花生四烯酸代谢为前列环素和血栓烷,在炎症反应中起着重要作用,已经鉴定出三种同工酶:COX-1、COX-2和COX-3^[50-51]。存在于神经元、星形胶质细胞、巨噬细胞和小胶质细胞中的COX-2在调节突触活动中具有特殊作用,并在多种疾病状态下导致神经元死亡^[52],在脑出血后1或3 d内表达水平最高^[53];塞来昔布是COX-2的选择性抑制剂,先前的试验已表明其可以减轻大鼠脑出血模型中血肿周围细胞死亡引起的炎症和脑水肿^[54];Lee等人进行的一项多中心、开放标签、随机、平行对照试验中将44例患者随机分为2组,对照组($n=24$)接受脑出血的标准治疗,实验组($n=20$)给予400 mg塞来昔布口服治疗,2次/d,连用14 d,结果表明头14 d服用

塞来昔布可以减少血肿周围水肿。然而并未显著改善发病后第 90 d 的神经功能结局^[55]。塞来昔布是否可以改善脑出血的预后,未来需要在更大的临床试验中进行确认。

2.3 格列本脲

格列本脲是磺酰脲类药物的一员,临床上作为一种口服降糖药。既往研究发现格列本脲可以保护血脑屏障,减少脑水肿^[56-58]。大鼠脑出血模型研究发现格列本脲可以减轻水肿周围细胞凋亡,并具有抗氧化作用^[59]。一项关于格列本脲治疗脑出血的多中心、随机对照、开放标签试验正在进行中,预计入组 220 例患者,旨在评估标准治疗 + 格列本脲片 1.25 mg 口服或胃管注入,3 次/d,连续 7 d,是否优于单纯标准治疗。

2.4 吡格列酮

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR γ) 是核激素受体超家族的成员,在炎症反应中起着下调炎症介质的表达、上调抗氧化酶的重要作用,并通过转录调节分化抗原 (Cluster differentiation 36, CD36) 在小胶/巨噬细胞表面的表达,进而调节小胶/巨噬细胞对血肿的吞噬作用^[60], 先前的试验表明 PPAR γ 的激动剂可促进小鼠脑出血模型的血肿消退,减少神经元损伤,并改善小鼠的功能恢复^[61]。吡格列酮作为 PPAR γ 的激动剂之一,在治疗脑出血方面展示了巨大的潜力;一项前瞻性、随机、盲法、安慰剂对照、剂量递增安全性试验旨在评估吡格列酮治疗脑出血的安全性与最大耐受剂量,目前试验已完成,但无结果发布。

2.5 米诺环素

基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 在脑出血后大量表达,大大加剧了 ICH 后的炎症反应^[62]; 四环素衍生物米诺环素作为 MMPs 抑制剂,已被证实可以减轻大鼠脑出血模型的细胞死亡与改善行为预后^[63]; 米诺环素治疗脑出血 (Minocycline in acute cerebral hemorrhage, MACH) 试验是一项单中心的随机对照试验 (Randomized controlled trial, RCT), 共纳入 16 例脑出血患者,通过发病后 24 h 内 400 mg 米诺环素静脉滴注 + 400 mg/d 米诺环素口服,连用 4 d 与标准治疗组进行比较,结果表明 400 mg 剂量的米诺环素是安全的,可以达到神经保护作用的血药浓度,但米诺环素组与标准治疗组的血肿体积、血肿周围水肿、90 d mRS 评分则无统计学差异^[64]。

2.6 芬戈莫德

芬戈莫德是一种已知的 1-磷酸鞘氨醇受体激动剂,具有强大的抗炎作用,已被证实有多发性硬化、蛛网膜下腔出血、缺血性脑卒中等疾病的治疗中发挥有益作用^[65]; 一项非随机、平行对照、开放标签、II 期临床试验共纳入 23 例脑出血患者,通过在症状发作后的 72 h 内口服 0.5 mg 芬戈莫德进行治疗,结果显示与标准治疗组比较,芬戈莫德治疗可以减轻脑出血周围水肿、减轻神经损伤、改善神经功能预后^[66]。另有试验表明芬戈莫德治疗有潜在的心血管副作用与致畸作用^[67-68], 在使用芬戈莫德时要尤其注意孕妇与心衰患者。

3 其他相关研究

另外一些关于脑出血治疗的临床研究正在进行中如白

介素 1 受体拮抗剂、神经保护剂等。另外,干细胞治疗相关临床研究也正在进行中,使用的细胞包括间充质干细胞 (NCT03371329)、神经干细胞 (NCT02795052) 等。另外,白蛋白、辛伐他汀、N-叔丁基- α , 2, 4-二磺酸基苯基硝酮二钠盐 (Disodium 2, 4-disulfophenyl-N-tert-butyl nitron, NXY-059) 等临床研究均因安全性等其他原因终止或仅在动物试验有效。

4 总结与展望

目前脑出血药物治疗的临床研究要么注重早期止血以达到减少血肿扩大的目的,要么是针对脑出血继发性损伤机制而研发新型药物,单用这些疗法的效果差强人意。未来人们可以将以上两种策略进行结合,加上脑出血的院前急救、外科治疗以及康复治疗的发展,一定可以在脑出血的治疗上取得新的进展。

参 考 文 献

- [1] Tirschwell DL. Intracerebral haemorrhage is hard to stop, and must be attacked before, during and after[J]. BMJ Evid Based Med, 2019, 24(5): e4.
- [2] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics 2019: areport from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, china national clinical research center for neurological diseases, the chinesestroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, chinesecenter for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. Stroke and Vascular Neurology, 2020, 5(3): 211-239.
- [3] Sacco S, Marini C, Toni D, et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry [J]. Stroke, 2009, 40(2): 394-399.
- [4] Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(2): 167-176.
- [5] Keep RF, Hua Y, Xi GH. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8): 720-731.
- [6] Veltkamp R, Purrucker J. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(10): 80.
- [7] Broderick JP, Broderick TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality[J]. Stroke, 1993, 24(7): 987-993.
- [8] Chang GY. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2007, 68(6): 471-472; author reply 472.
- [9] Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2003, 34(1): 224-229.
- [10] Broderick T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1997, 28(1): 1-5.

- [11] Mayer SA, Rincon F. Ultra-early hemostatic therapy for acute intracerebral hemorrhage[J]. *Semin Hematol*, 2006, 43(1): S70-S76.
- [12] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5): 391-399.
- [13] Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-Month outcome among patients with intracerebral hemorrhage results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(5): 570-576.
- [14] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2355-2365.
- [15] Alrahbi S, Alaraimi R, Alzaabi A, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *CJEM*, 2018, 20(2): 256-259.
- [16] Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, et al. Platelet activity of high-dose factor VIIa is Independent of tissue factor[J]. *Br J Haematol*, 1997, 99(3): 542-547.
- [17] Hedner U. NovoSeven as a Universal haemostatic agent[Z], 2000;S107-S111.
- [18] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 777-785.
- [19] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20): 2127-2137.
- [20] Gladstone DJ, Aviv RI, Demchuk AM, et al. Effect of recombinant activated coagulation factor VII on hemorrhage expansion among patients with spot Sign-Positive acute intracerebral hemorrhage: the SPOTLIGHT and STOP-IT randomized clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(12): 1493-1501.
- [21] Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications[J]. *Drugs*, 1999, 57(6): 1005-1032.
- [22] Baharoglu MI, Germans MR, Gj R, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (8): CD001245.
- [23] Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntracerebralHaemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(1135): 2107-2115.
- [24] Hu W, Xin Y, Chen X, et al. Tranexamic acid in cerebral hemorrhage: a Meta-Analysis and systematic review[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(4): 327-336.
- [25] Collins R, Peto R, Hennekens C, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860.
- [26] Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, et al. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(6): 487-493.
- [27] Thompson BB, Béjot Y, Caso V, et al. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review[J]. *Neurology*, 2010, 75(15): 1333-1342.
- [28] Naidech AM, Jovanovic B, Lieblich S, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2398-2401.
- [29] Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(138): 2605-2613.
- [30] Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 263-272.
- [31] Leissinger C, Carcao M, Gill JC, et al. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(2): 158-167.
- [32] Naidech AM, Maas MB, Levasseur-Franklin K, et al. Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2451-2453.
- [33] Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42(6): 1781-1786.
- [34] Wang J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 92(4): 463-477.
- [35] Lu A, Tang Y, Ran R, et al. Brain genomics of intracerebral hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(2): 230-252.
- [36] Rosell A, Vilalta A, Garcia-Berrocso TA, et al. Brain perihematoma genomic profile following spontaneous human intracerebral hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16750.
- [37] Hua Y, Xi GH, Keep RF, et al. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(6): 1016-1022.
- [38] Xi G, Hua Y, Keep RF, et al. Systemic complement depletion diminishes perihematomal brain edema in rats[J]. *Stroke*, 2001, 32(1): 162-167.
- [39] Ducruet AF, Zacharia BE, Hickman ZL, et al. The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage[J]. *Exp Neurol*, 2009, 219(2): 398-403.
- [40] Huang FP, Xi G, Keep RF, et al. Nemoianua, Hoff JT[J]. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg*, 2002, 96(2): 287-293.
- [41] Wu J, Hua Y, Keep RF, et al. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2003, 34(12): 2964-2969.
- [42] Han N, Ding SJ, Wu T, et al. Correlation of free radical level and apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Neurosci Bull*, 2008, 24(6): 351-358.
- [43] Nakamura T, Keep RF, Hua Y, et al. Oxidative DNA injury after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Brain Res*,

- 2005, 1039(1/2): 30-36.
- [44] Ratan RR, Siddiq A, Aminova L, et al. Small molecule activation of adaptive gene expression; tilorone or its analogs are novel potent activators of hypoxia inducible factor-1 that provide prophylaxis against stroke and spinal cord injury[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1147(1): 383-394.
- [45] Regan RF, Panter SS. Hemoglobin potentiates excitotoxic injury in cortical cell culture[J]. J Neurotrauma, 1996, 13(4): 223-231.
- [46] Okauchi M, Hua Y, Keep RF, et al. Effects of deferoxamine on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in aged rats [J]. Stroke, 2009, 40(5): 1858-1863.
- [47] Gu Y, Hua Y, Keep RF, et al. Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced Iron accumulation and neuronal death in piglets[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2241-2243.
- [48] Selim M, Yeatts S, Goldstein JN, et al. Safety and tolerability of deferoxamine mesylate in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2011, 42(11): 3067-3074.
- [49] Selim M, Foster LD, Moy CS, et al. Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 428-438.
- [50] Fitzgerald G, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2[J]. N Engl J Med, 2001, 345(6): 433-442.
- [51] Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2 [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1998, 38(1): 97-120.
- [52] Graham SH, Hickey RW. Cyclooxygenases in central nervous system diseases; a special role for cyclooxygenase 2 in neuronal cell death[J]. Arch Neurol, 2003, 60(4): 628-630.
- [53] Gong C, Ennis SR, Hoff JT, et al. Inducible cyclooxygenase-2 expression after experimental intracerebral hemorrhage[J]. Brain Res, 2001, 901(1/2): 38-46.
- [54] Chu K, Jeong SW, Jung KH, et al. Celecoxib induces functional recovery after intracerebral hemorrhage with reduction of brain edema and perihematoma cell death[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(8): 926-933.
- [55] Lee SH, Park HK, Ryu WS, et al. Effects of celecoxib on hematoma and edema volumes in primary intracerebral hemorrhage: a multicenter randomized controlled trial[J]. European Journal of Neurology, 2013, 20(8): 1161-1169.
- [56] Simard JM, Tsybalyuk N, Tsybalyuk OA, et al. Glibenclamide is superior to decompressive craniectomy in a rat model of malignant stroke[J]. Stroke, 2010, 41(3): 531-537.
- [57] Simard JM, Geng Z, Woo SK, et al. Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29(2): 317-330.
- [58] Sheth KN. Novel approaches to the primary prevention of edema after ischemia[J]. Stroke, 2013, 44(6 Suppl 1): S136.
- [59] Jiang B, Li L, Chen Q, et al. Role of glibenclamide in brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2017, 8(2): 183-193.
- [60] Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism[J]. J Clin Invest, 2001, 108(6): 785-791.
- [61] Zhao X, Grotta J, Gonzales N, et al. Hematoma resolution as a therapeutic target; the role of microglia/macrophages[J]. Stroke, 2009, 40(3 Suppl): S92-S94.
- [62] Wasserman JK, Zhu X, Schlichter LC. Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment[J]. Brain Res, 2007, 1180(1180): 140-154.
- [63] Wasserman JK, Schlichter LC. Minocycline protects the blood-brain barrier and reduces edema following intracerebral hemorrhage in the rat[J]. Exp Neurol, 2007, 207(2): 227-237.
- [64] Fouda AY, Newsome AS, Spellacy S, et al. Minocycline in acute cerebral hemorrhage; an early phase randomized trial[J]. Stroke, 2017, 48(10): 2885-2887.
- [65] Wang Z, Kawabori M, Houkin K. FTY720 (fingolimod) ameliorates brain injury through multiple mechanisms and is a strong candidate for stroke treatment[Z], 2020: 2979-2993.
- [66] Fu Y, Hao J, Zhang N, et al. Fingolimod for the treatment of intracerebral hemorrhage; a 2-arm proof-of-concept study[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(9): 1092-1101.
- [67] Racca V, Di Rienzo M, Cavarretta R, et al. Fingolimod effects on left ventricular function in multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2016, 22(2): 201-211.
- [68] Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis[J]. Neurology, 2014, 82(8): 674-680.

(2020-12-21 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。
本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”及“中国知网”等。作者如不同意将文章入编投稿时敬请说明。