

- 监护的临床意义[J].中国医师杂志,2006,8(7):897—899.
- [9] Wu CF,Tsung HC,Zhang WJ,et al.Improved cryopreservation of human embryonic stem cells with trehalose [J]. Reprod Biomed Online,2005,11(6):733—739.
- [10] 侯勇,聂林,汤继文.脊髓损伤后早期减压对诱发电位影响的实验研究[J].中国矫形外科杂志,2006,14(6):439—442.
- [11] Thomas SL, Gorassini MA. Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury[J]. Journal of Neurophysiology, 2005, 94(4): 2844—2855.
- [12] Lee BH, Lee KH, Yoon DH, et al. Effects of methylprednisolone on the neural conduction of the motor evoked potentials in spinal cord injured rats [J]. J Korean Med Sci, 2005, 20(1): 132—138.
- [13] Nashmi R, Imamura H, Tator CH. Serial recording of somatosensory and myoelectric motor evoked potentials; role in assessing functional recovery after graded spinal cord injury in the rat[J]. Neurotrauma, 1997, 14(3): 151—159.
- [14] 施婵宏,万明辉,朱奇,等.CBS与SEP在脊髓半切损伤后功能评定中的应用[J].苏州大学学报(医学版),2004,24(3):305—307.
- [15] Arunkumar MJ, Babu KS, Chardy MJ. Motor and somatosensory evoked potentials in a primate model of experimental spinal cord[J]. Neurol India, 2001, 49(8): 219—224.14.
- [16] 孟晓梅,游思维,林英华,等.脊髓半切后胫后神经体感诱发电位与后肢运动功能的相关性研究 [J]. 中华创伤杂志,2002,18(3):144—147.
- [17] Andrew Toft, Dugald T. Scott, Susan C. Barnett, et al. Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury [J]. Brain, 2007 130(4): 970—984.
- [18] 郭家松,曾圆山,李海标,等.神经干细胞与 NT-3 基因修饰雪旺细胞联合移植促进全横断脊髓损伤大鼠功能修复的实验研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(5): 323—326.
- [19] 田伟,何达,赵兰峰.运动诱发电位与体感诱发电位的脊髓等电位图的实验研究[J].中华医学杂志,2003,83(17):1525.
- [20] 胥少汀,郭世绂.脊髓损伤基础与临床[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2002.548.
- [21] 胡俊勇,刘世敬,扬远良,等.内皮素受体拮抗剂对大鼠脊髓损伤脊髓诱发电位和运动功能的影响 [J]. 基础医学与临床, 2003,23(2):222—223.
- [22] 陈扬,肖建德,李振宇,等.血管内皮生长因子缓释微粒对大鼠脊髓缺血的实验研究[J]. 广州医药,2006,37(4):3—5.
- [23] Zileli M, Schramm J. Motor versus somatosensory evoked potential changes after acute experimental spinal cord injury in rats[J]. Acta Neurochir(Wien), 1991, 108(3—4): 140.

· 综述 ·

脑出血后继发性脑损伤的细胞凋亡机制研究进展

张 云¹ 刘 斌¹

近年来研究表明,脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)后脑损伤不仅是由于血肿的占位效应及血肿对周围脑组织的直接破坏,继发性脑损伤也是出血后脑损伤的主要原因。细胞凋亡在脑出血后继发性脑损伤中起着重要作用。本文主要就脑出血后继发性脑损伤细胞凋亡机制的研究进展作一综述。

1 细胞凋亡参与脑出血后继发性脑损伤

细胞凋亡(apoptosis)是不同于细胞坏死的一种细胞死亡形式,是机体在生长、发育和受到外来刺激时,清除衰老和受损伤的细胞以保持机体内环境平衡的一种自我调节机制。Matsushita等^[1]利用胶原酶诱导大鼠脑出血模型发现,出血中心及其周围可检测到大量凋亡细胞。张尉华等^[2]分别用TUNEL(脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法)、流式细胞仪检测及DNA电泳对大鼠ICH后6、12、24h及2、3、5、7d时细胞凋亡进行了分析,发现血肿周围TUNEL阳性细胞数逐渐上升,并在3—5d时达到高峰;DNA电泳2—7d均可见断裂DNA片断形成的梯形条带;流式细胞仪检测可见凋亡峰形成,其所占比例在5d达高峰。张新庆等^[3]对19例行开颅经颞叶入路血肿清除手术治疗的患者的研究,发现3

个不同手术时段(超早期:<8h;早期:8—12h;延迟期:>24h)的凋亡阳性细胞数均高于对照组,超早期可见大量TUNEL阳性细胞表达;早期组血肿周边脑组织TUNEL阳性细胞数明显增多,达到高峰;延迟组则有所下降,但仍高于超早期组。Qureshi等^[4]发现脑出血患者血肿周围组织标本中可观察到细胞凋亡,并且细胞凋亡是血肿周围组织细胞死亡的主要形式。总之,研究表明,细胞凋亡参与脑出血后继发性脑损伤。

2 脑出血后继发性脑损伤的细胞凋亡机制

2.1 局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)下降

贺丹等^[5]采用立体定向自体血额叶皮质注射法建立家犬ICH模型,应用磁共振灌注加权成像(perfusion weighted magnetic imaging, PWI)和流式细胞术(flow cytometry, FCM),动态检测不同时间点血肿灶周rCBF与凋亡峰/凋亡率的变化;ICH组PWI显示,0.5—6h血肿灶周低灌注,12—24h rCBF回升,出现血流再灌注现象,48—72h血肿周边区稍低灌注,7—15d血肿周边仍为普遍性稍低灌注;同时,ICH组血

1 华北煤炭医学院附属医院神经内科,河北省唐山市,063000

作者简介:张云,女,硕士研究生

收稿日期:2007-02-12

肿灶周凋亡峰 6h 明显出现, 72h 达高峰, 7d 开始下降; 凋亡率 6h 开始升高, 72h 达高峰, 7d 开始下降。脑出血后血肿灶周组织相对于严重缺血性卒中而言是轻、中度低灌注, 因此, 在轻、中度缺血状态下, 细胞凋亡就成为血肿灶周细胞死亡的主要形式, 同时在缺血再灌注时可产生较多的自由基, 对 DNA 损伤和细胞凋亡起促进作用。

2.2 凝血酶

凝血酶是一种多功能血清丝氨酸蛋白酶, 由无活性的凝血酶原产生, 催化纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 因而在凝血级联反应中起关键作用。正常脑组织中凝血酶的浓度极低, 脑出血后血液进入脑组织, 随着血液的凝固在脑组织内产生大量的凝血酶, 当凝血酶产生的量超过体内固定的凝血酶抑制剂的量, 可引起脑组织水肿、神经细胞凋亡、癫痫发作、炎症反应等^[9]。脑出血后凝血酶的产生主要来自 3 个方面: ①出血后血肿凝固过程中产生大量凝血酶; ②由于血脑屏障破坏血液中部分凝血酶进入血肿组织; ③局部脑组织损伤后新生成的凝血酶。周中和等^[7]通过向大鼠尾状核区注入凝血酶和凝血酶特异抑制剂—水蛭素发现, 凝血酶组尾状核区可见大量 TUNEL 阳性细胞, 越临近注入点 TUNEL 阳性细胞越多, 而水蛭素干预组 TUNEL 阳性细胞数明显减少, 这表明凝血酶与脑出血后神经细胞凋亡有关。凝血酶引起出血后继发性脑损伤的细胞凋亡机制, 目前认识不一。有的研究认为, 凝血酶是通过蛋白酶信号系统和受体起作用的^[8]; 也有人则认为, 丝氨酸/苏氨酸激酶和一种称为 RhoA 的鸟嘌呤-5'-三磷酸结合蛋白参与了凝血酶介导的神经细胞凋亡, 用 RhoA 抑制剂胞外酶 C3 可减轻凝血酶对培养神经元的凋亡作用^[9]; 还有研究认为与细胞内钙超载有关。

2.3 炎症反应

脑出血后血肿周围组织出现炎症反应, 且与神经细胞凋亡存在时间上的相关性。Xue 等^[10-11]研究发现, 大鼠脑出血后 48—72h 血肿周围组织炎症反应最明显, 中性粒细胞浸润于 48h 达高峰; 淋巴细胞于 48h 开始浸润, 持续 1 周; 巨噬细胞反应在 48—72h 达高峰, 持续时间更长; 小胶质细胞、星形胶质细胞 6h 内即有增生, 48—72h 最明显, 在炎症反应最明显的 48—72h 伴有明显的神经细胞凋亡; 巨噬细胞的反应与细胞凋亡存在时间上的一致性。Mayne 等^[12]研究发现, 浸润的中性粒细胞能释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ) 等细胞因子, 加重脑损伤。此外, 淋巴细胞还可释放 INF- γ ; 巨噬细胞还可分泌 TNF- α , 并可发挥吞噬作用, 造成神经细胞损伤; 小胶质细胞、星形胶质细胞可分泌 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子, 造成细胞损伤; 小胶质细胞和巨噬细胞还有吞噬细胞的功能, 造成神经细胞的直接损伤^[13]。免疫组化研究也表明, 脑出血后中性粒细胞、巨噬细胞和小胶质细胞的 TNF- α 表达增加, 使用特异性 TNF- α 拮抗剂后, TUNEL 阳性细胞数减少。有研究表明, 脑出血后凝血酶的释放可诱导单核细胞表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-12, 而特异性抗 MMP-12 抗体—二甲胺四环素可使脑出血后激活的小胶质细胞和凋亡细胞减少。

2.4 自由基

脂质过氧化所引起的自由基反应是许多病理生理过程的基础, 脑组织中含有大量的磷脂, 侧链多为不饱和脂肪酸, 同时脑组织有氧代谢活跃, 而且抗氧化酶活力比其他组织相对低而易受到过氧化作用的损伤, 因此, 神经系统是其主要靶器官^[14]。研究表明, 脑出血后血肿机械性损伤、血肿压迫造成局部脑组织缺血缺氧、多形核白细胞激活导致的吞噬作用和呼吸爆发等可产生大量的自由基, 而且, 脑出血后释放的铁、铜等金属离子及复合物及二氧化氮自由基等可进一步催化自由基反应和脂质过氧化反应, 造成自由基浓度增加。刘欣等^[15]研究表明, 大鼠脑出血周边组织一氧化氮(NO)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)4h 开始升高, 3d NO、iNOS 达峰值; 大鼠脑出血周边组织 6h 出现细胞凋亡, 3d 达高峰, 与 NO、iNOS 峰值相对应, 7d 时仍存在较多凋亡细胞; 用氮硝基左旋精氨酸干预后, NO 含量、iNOS 活性及凋亡细胞数量与脑出血组对应时间点比较显著下降。可见 NO、iNOS 可促进大鼠脑出血周围组织细胞凋亡, NOS 抑制剂可减少细胞凋亡。

2.5 血红蛋白

颅内血肿溶解吸收时产生的铁离子和血红素可能是脑出血后细胞凋亡的另一重要触发因素。在含血红蛋白的培养液中进行神经元培养, 1—2h 内未见明显毒性损伤, 但超过 24h 则会发生血红蛋白剂量依赖性神经元死亡。大鼠脑内注入全血或血红蛋白均能引起神经毒性损伤, 由此认为血红蛋白在出血性脑损伤中起重要作用^[16]。血红蛋白的神经毒性可能是其分解产物铁离子和血红素所致。铁离子和血红素可过度激活加氧反应和脂质过氧化, 产生大量自由基参与细胞凋亡的信号传导, 进而促发细胞凋亡。

2.6 其他因素

脑出血后脑实质细胞外兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAA)积聚及细胞内钙超载也可能导致细胞凋亡。补体途径也参与了出血后脑损伤^[17]。补体活化后形成膜攻击复合物, 一方面促进红细胞溶解, 血红蛋白释放, 间接损伤神经细胞; 另一方面, 可能直接攻击神经组织, 引起损伤。线粒体的功能与细胞凋亡的产生亦密切相关, 脑出血后血肿周围缺血缺氧致线粒体能量代谢障碍, 从而导致细胞色素 C 释放, 而线粒体细胞色素 C 是 Fas、TNF 之外激活 caspase 的另一途径。此外, 脑出血后有多种细胞因子表达, 这些细胞因子的激活与细胞凋亡存在相关性; Fas 和 TNF- α 是经典的细胞凋亡信号分子, 他们与细胞膜上的死亡受体结合, 激活 caspase 级联系统, 启动程序性细胞死亡。有研究表明, 脑出血后 Fas 抗原和 TNF- α 表达增高, 并与细胞凋亡呈同步变化。脑出血后 2h 核转录因子 NF- κ B 活性明显升高, 并持续数天之久, 同时在血肿周围及同侧大脑皮质检测到大量 TUNEL 阳性细胞。总之, 血肿周围组织血流量下降、凝血酶、炎症反应、自由基、血红蛋白及兴奋性氨基酸等多种因素参与了脑出血后继发性脑损伤的细胞凋亡, 它们相互作用, 促进了出血后继发性脑损伤。

3 脑出血后继发性脑损伤的细胞凋亡调控

脑出血后继发性脑损伤的细胞凋亡机制非常复杂, 其过

程受多种相关基因及蛋白的调控。其中研究较多的有 caspase-蛋白酶家族、bcl-2 基因家族和 p53 等。

3.1 caspase-蛋白酶家族

caspase-蛋白酶即半胱氨酸-天冬氨酸特异性的蛋白酶,它导致的蛋白酶解级联反应为选择性裂解底物天冬氨酸后残基,通过对蛋白激酶、核酸酶及细胞骨架的裂解,caspase 可激活特定的信号系统,产生核皱缩、DNA 片段形成等凋亡现象,最终控制着凋亡的发生和发展。其中,caspase-3 被认为是凋亡级联反应中的关键酶。Gong 等^[18]动物实验研究表明:在自体血注入大鼠脑实质后 6h 检测到凋亡细胞,而 caspase-3 的基因表达要早于凋亡细胞的出现,并且发现凋亡细胞的变化与 caspase-3 的基因表达变化趋势一致。张新庆等^[19]的临床研究也得到了相似的结果。caspase 是凋亡的核心所在,各种引起细胞凋亡的因素,如 Fas、P⁵³ 等均须激活 caspase 才能导致细胞凋亡。

3.2 Bcl-2 基因家族

Bcl-2 基因家族是目前研究较多的凋亡相关基因家族,现已知的 Bcl-2 基因家族成员多达 20 余种,且每个成员都含有 1—4 个 Bcl-2 同源结构域(BH1-4),并且通常有一个羧端跨膜结构域(transmembrane region, TM)。其中 BH4 是抗凋亡蛋白所特有的结构域,BH3 是与促进凋亡有关的结构域。根据功能和结构可将 Bcl-2 基因家族分为两类,一类是抗凋亡的(anti-apoptotic),如:Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w、Mcl-1;一类是促进凋亡的(pro-apoptotic),如:Bax、Bak、Bad、Bid、Bim。Bax 是重要的凋亡促进基因,通过增加线粒体膜通透性使其从胞浆迁移至线粒体,导致促凋亡因子的释放(包括细胞色素 C),启动 caspase 的活化,诱导细胞凋亡^[19]。Bcl-2 是重要的凋亡抑制基因,主要通过阻止细胞凋亡的早期环节而发挥作用,其作用可能通过多种途径而实现,其中研究较多的包括 Bcl-2 蛋白与凋亡蛋白 Bax 形成的异源二聚体,抑制凋亡关键性蛋白 caspase-3 的活化,从而抑制细胞凋亡。在正常细胞中,存在着 Bax 与 Bcl-2 的微量表达,细胞胞浆中 Bax-Bax 同源二聚体促进细胞凋亡,Bcl-2-Bax 异源二聚体则抑制细胞死亡,细胞是否发生凋亡,依赖于这些分子的相对浓度。基础研究表明:Bcl-2 和 Bax 的比例决定细胞最终是凋亡还是生存。石义亭等^[20]研究显示,犬 ICH 后 Bax、Bcl-2 及神经元凋亡的表达呈规律性变化,而且关系非常密切。Bax 表达上升速度及达高峰时间均明显快于或早于 Bcl-2,出血后 48h 前两者呈正相关,48h 后呈负相关倾向;凋亡神经元随着 Bax 表达的增加而迅速增加,至 48h 两者均达峰值,而后均逐渐减少,至 96h 皆显著下降,两者始终呈正相关;凋亡神经元与 Bcl-2 的表达则表现为出血后 48h 前呈正相关,48h 后呈负相关倾向。由此可见,Bax 和 Bcl-2 的表达参与了神经元凋亡的过程,Bax 的表达促进神经元凋亡,而 Bcl-2 的表达对神经元凋亡却有抑制作用,但后者达高峰时间滞后和表达程度不足,从而不能有效而迅速的抑制凋亡过程。

3.3 p53

p53 是一种重要的抗癌基因,近年来人们发现 p53 基因与细胞凋亡有密切关系。正常的 p53 基因,即野生型 p53 基因(wt-p53)与突变型 p53 基因(mt-p53)均参与细胞凋亡的

调节,两者作用不同,wt-p53 对细胞凋亡起促进作用,而 mt-p53 对细胞凋亡起抑制作用。wt-p53 是抑癌基因,它的激活可能导致肿瘤细胞的生长抑制,亦可导致分化甚至细胞死亡。缺血、缺氧、DNA 损伤均能刺激 p53mRNA 明显增加,导致 wt-p53 聚集,此时细胞出现 3 种表型:a、无变化;b、生长停滞在 G1 期;c、细胞凋亡。wt-p53 基因是细胞周期中由 G1→S 的关卡,可以使 G1 延长,并促进细胞的凋亡^[21];同时,它还可以通过调节 Bcl-2 家族和 Bax 基因的表达来影响细胞凋亡,其机制可能是:①P53 通过与 Bcl-2 基因结合,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达;②p53 蛋白诱导产生 ROS 的线粒体酶的表达;③p53 诱导 p53AIP1 的表达,甚至死亡受体 Fas、PIDD 和胞质凋亡蛋白活性因子-1(apoptosis protease-activating factor 1, Apaf-1)的表达。其中,p53AIP1 为线粒体基质蛋白,它的表达触发线粒体膜电位改变和凋亡。而 mt-p53 只在肿瘤细胞中发现,与细胞的异常增殖有关。在无细胞核的细胞实验中证实,p53 蛋白能直接从胞质参与凋亡程序,通过促进线粒体 MMP 的开放,释放细胞色素 C,导致 caspase 活化来诱导细胞凋亡。细胞色素 C 与 Apaf-1 结合,使 Apaf-1 构象发生变化,暴露 N 端 caspase 结合结构域(CARD)。caspase-9 前体也具有 CARD 域,并通过 CARD-CARD 相互作用,激活 caspase-9,启动细胞凋亡程序。

3.4 Fas

Fas 又称作 APO-1/CD95,属 TNF 受体家族。Fas 基因编码产物为分子量 45KD 的跨膜蛋白,分布于胸腺细胞,激活的 T 和 B 淋巴细胞,巨噬细胞,肝、脾、肺、心、脑、肠、睾丸和卵巢细胞等。Fas 具有三个富含半胱氨酸的胞外区和一个称为死亡结构域(death domain, DD)的胞内区。Fas 的配体 FasL 与 Fas 结合后,Fas 三聚化使胞内的 DD 区构象改变,然后与接头蛋白 Fas 相关死亡域蛋白(Fas-associated with death domain protein, FADD)的 DD 区结合,后者与 Caspase-8(或-10)前体蛋白结合形成死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC),启动 caspase 的级联反应,最终导致细胞凋亡。

3.5 TFAR19(PDCD5)

TFAR19(TF-1 cell apoptosis related gene19)是北京大学人类疾病基因研究中心采用 cDNA-RDA(cDNA representational differences analysis)技术从 TF-1 细胞中克隆得到的一个凋亡相关基因,后经国际人类基因命名委员会建议,命名为程序化死亡基因 5(programmed cell death 5, PDCD5)^[22]。PDCD5 是位于染色体 19q12—q13.1,由 6 个外显子和 5 个内含子组成,编码 125 个氨基酸的蛋白质,相对分子量为 14285,等电点为 5.65,与其他已知基因无同源性。PDCD5 的 mRNA 在 50 种人类组织中均有表达,其中胚胎组织表达明显低于成年组织^[23]。研究人员采用反义封闭和抗体封闭实验均表明内源性的 PDCD5 在细胞凋亡过程中发挥重要的正调控效应,它可能作为 caspase-3 的正调控分子参与细胞凋亡。PDCD5 蛋白在凋亡过程中不仅表达增加,而且在凋亡的早期出现明显的核转位现象,其出现的时间早于 AnnexinV 检测的 PS 外翻现象,因而有可能作为一种新的早期凋亡的标志^[24]。体外研究证明^[25],重组 PDCD5 蛋白使分离的小鼠肝

线粒体膜通透性转运孔 (permeability transition pore, PTP) 开放,线粒体跨膜电位下降,以及细胞色素 C 等凋亡因子释放,从而形成正反馈放大环路,促进细胞凋亡的发生、发展。

目前,关于 PDCD5 的研究在肿瘤及自身免疫性疾病方面已逐渐开展,且初步证实 PDCD5 是一种凋亡促进剂,可能作为 caspase-3 正调控分子参与细胞凋亡,但在神经系统疾病方面的研究国内外尚无报道,因此有待进一步深入探讨。

4 抗细胞凋亡治疗脑出血后大鼠运动功能障碍的机制

研究表明^[9],脑出血后大鼠迅速出现运动功能障碍,表现为同侧眼裂缩小、提尾时对侧肢体屈曲内收、抗侧方推力减弱及爬行时向对侧划圈等,经抗细胞凋亡治疗后,大鼠运动功能障碍较脑出血组明显减轻。运动功能的恢复,必然伴随脑内解剖结构的调整。电镜下观察可见,治疗组神经元、神经胶质细胞受损程度轻,仅表现轻度水肿,细胞器基本正常,且治疗组神经元突触数量较脑出血组显著增多。由此我们可知,在细胞水平上,抗细胞凋亡治疗对脑出血继发性脑损伤起正性作用。同时,大量研究表明,抗细胞凋亡治疗可以明显减少脑出血周围组织内 caspase-3、P38、NF- κ B、Fas 等促凋亡基因的表达。从而可知,抗细胞凋亡治疗在分子水平上的正性作用。

参考文献

- [1] Matsushita K, Meng W, Wang X, et al. Evidence for apoptosis after intercerebral hemorrhage in rat striatum[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(2):396—404.
- [2] 张尉华, 饶明俐, 吴江, 等. 实验性脑出血后的细胞凋亡和凋亡相关基因转录、表达水平[J]. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22(1):10—12.
- [3] 张新庆, 尹晓亮, 郭文新, 等. 高血压脑出血患者血肿周围脑组织细胞凋亡与 Caspase-3 表达规律的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(2):172—174.
- [4] Qureshi AI, Suri MF, Ostrow PT, et al. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2003, 52 (5): 1041—1048.
- [5] 贺丹, 赵林, 李林芳, 等. 实验性脑出血血肿灶周围脑血流量变化与细胞凋亡的相关性研究 [J]. 中国急救医学, 2004, 24(12):891—892.
- [6] Ayala Y, Cantwell AM, Rose T, et al. Molecular mapping of thrombin-receptor interactions [J]. Proteins, 2001, 45(2):107—116.
- [7] 周中和, 王景周, 曲方, 等. 凝血酶对大鼠脑出血血肿周围组织的毒性损伤研究[J]. 中国临床神经科学, 2004, 12(1):16—19.
- [8] De Niese MR, Chinni C, Pike RN, et al. Dissection of protease-activated receptor-1 -dependent and -independent responses to thrombin in skeletal myoblasts [J]. Exp Cell Res, 2002, 274(1): 149—156.
- [9] Nagatsuna T, Nomura S, Suehiro E, et al. Systemic administration of argatroban reduces secondary brain damage in a rat model of intracerebral hemorrhage: histopathological assessment[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19(3):192—200.
- [10] Xue M, Del Bigio MR. Intracerebral Injection of autologous whole blood in rats time course of inflammation and cell death[J]. Neurosci Lett, 2000, 283(3):230—232.
- [11] Xue M, Del Bigio MR. Intracortical hemorrhage injury in rats: Relationship between blood fractions and brain cell death [J]. Stroke, 2000, 31(7):1721—1727.
- [12] Mayne M, Ni W, Yan HJ, et al. Antisense oligodeoxy nucleotide inhibition of tumor necrosis factor- α expression is neuroprotective after intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2001, 32(1): 240—248.
- [13] 林杰, 张军, 张国华. 脑出血血肿周围组织损伤的炎症反应机制 [J]. 国外医学·脑血管疾病分册, 2004, 12(7):517—519.
- [14] Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia[J]. Lancet Neurol, 2002, 1(7):426—436.
- [15] 刘欣, 黄作义, 王夏新, 等. 大鼠脑出血周围组织 NO 含量和 NOS 活性变化对细胞凋亡的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2004, 27 (3):1—3.
- [16] 侯雪湄, 杨金升. 脑出血与细胞凋亡[J]. 国外医学·脑血管疾病分册, 2005, 13(5):374—377.
- [17] Hua Y, Xi G, Keep RF, et al. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurg, 2000, 92(6):1016—1022.
- [18] Gong C, Boulis N, Qian J, et al. Intracerebral hemorrhage induced neuronal death [J]. Neurosurgery, 2001, 48(4):875—883.
- [19] Cao G, Minami M, Pei W, et al. Intracellular Bax translocation after transient cerebral ischemia: implications for a role of the mitochondrial apoptotic signaling pathway in ischemic neuronal death[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21(4):321—333.
- [20] 石义亭, 赵毅, 张新东, 等. 脑出血灶周围组织 Bax、Bcl-2 的表达与神经元凋亡关系的实验研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(2):4—5.
- [21] Bellamy Coc. P53 and apoptosis [J]. British Medical Bulletin, 1997, 53(3):522—538.
- [22] Liu HT, Wang YG, Zhang YM, et al. TFAR19, a novel apoptosis related -gene cloned from human Leukemia cell line TF-1, could enhance apoptosis of some tumor cells induced by growth factor withdrawal [J]. Biochem Biophys Res Comm, 1999, 254(1):203—210.
- [23] 马大龙. 新细胞因子及细胞凋亡基因的发现与功能研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2002, 34(5): 488—492.
- [24] Chen YY, Sun RH, Han WL, et al. Nuclear translocation of PDCD5 (TFAR19): An early signal for apoptosis [J]. FEBS Letters, 2001, 509(27):191—196.
- [25] 田辉凯, 夏天, 蒋春笋, 等. TFAR19 促进小鼠肝线粒体膜通透性转运孔的开放[J]. 生物化学与生物物理学报, 2002, 34(3):279—284.
- [26] 赵晓科, 肖农, 周江堡, 等. 麻黄碱促进脑缺血大鼠运动功能康复的细胞及分子机制 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 27(3): 240—243.