

·基础研究·

不同压力高压氧对脑出血大鼠 Bcl-2/Bax 比值的影响

陈玉燕¹ 李红玲^{1,2} 赵 龙¹

摘要

目的:观察不同压力高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)对脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)大鼠出血灶周围组织 Bcl-2/Bax 比值的影响。

方法:应用胶原酶诱导法建立大鼠脑出血模型,将 90 只雄性脑出血 SD 大鼠随机分为对照组、高压氧治疗组:1.0ATA 组、1.8ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组,每组 18 只,按不同治疗压力于造模后 24h 进行治疗,1 次/d,各组分别于造模成功后第 1、3、5 天断头取脑,每个时间点各 6 只。免疫组织化学染色法测定 Bcl-2 与 Bax 的表达,对 Bcl-2/Bax 比值进行统计分析。

结果:Bcl-2/Bax 比值:第 1 天时,高压氧治疗组较对照组升高,差异有显著性意义($P<0.05$),1.8ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组较 1.0ATA 组升高,差异有显著性意义($P<0.05$),2.2ATA 组、2.0ATA 组、1.8ATA 组依次升高,1.8ATA 组、2.0ATA 组与 2.2ATA 组比较差异有显著性意义($P<0.05$),1.8ATA 组与 2.0ATA 组比较差异无显著性意义($P>0.05$);第 3 天时,高压氧治疗组较对照组升高,1.0ATA 组与对照组比较差异无显著性意义($P>0.05$),1.8ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组与对照组比较差异有显著性意义($P<0.05$),2.2ATA 组、2.0ATA 组、1.8ATA 组依次升高,各组之间比较差异均有显著性意义($P<0.05$);第 5 天时,高压氧治疗组较对照组升高,差异均有显著性意义($P<0.05$),2.0ATA 组、2.2ATA 组低于 1.0ATA 组,差异无显著性意义($P>0.05$),1.8ATA 组高于 1.0ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组,差异有显著性意义($P<0.05$)。

结论:HBO 治疗可提高出血灶周围脑组织 Bcl-2/Bax 的比值,抑制出血灶周围组织细胞凋亡,且 1.8ATA 在提高 Bcl-2/Bax 的比值上较优。

关键词 高压氧;脑出血;Bcl-2/Bax

中图分类号:R459.6;R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2019)-01-0016-06

Effects of different atmosphere absolute hyperbaric oxygen on the ratio of Bcl-2/Bax in rats with intracerebral hemorrhage/CHEN Yuyan, LI Hongling, ZHAO Long//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(1): 16—21

Abstract

Objective:To study the effect of different atmosphere absolute(ATA) hyperbaric oxygen(HBO) on the ratio of Bcl-2/Bax in rats with intracerebral hemorrhage(ICH).

Method:The collagenase-induced method was used to set up the rat models of ACH.A total of 90 male SD rats with experimental intracerebral hemorrhage were randomly divided as ICH control group, CH with HBO therapy group, 1.0ATA group, 1.8ATA group, 2.0ATA group, 2.2ATA group,with 18 rats in each group.The oxygen treatment was administered by using 90% oxygen at different ATA, 24 hours after ICH, once daily. Rats were sacrificed by decollation at the time points of 1d, 3d, 5d. Each time point had 6 rats.The expressions of Bcl-2 and Bax were detected by immunohistochemical staining. Statistical analysis for the ratio of Bcl-2/Bax was performed.

Result: The ratio of Bcl-2/Bax increased from 1d to 5d gradually for the control ICH group. The ATA groups

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.01.005

1 河北医科大学第二医院康复医学二科,石家庄市,050000; 2 通讯作者

作者简介:陈玉燕,女,硕士研究生,主治医师; 收稿日期:2016-02-08

increased gradually also but significantly more than the control group at any time point. The most increase happened in 1.8 ATA group. The 2.0 and 2.2 ATA groups increased less and less gradually. The least is the 1.0 ATA group.

Conclusion: HBO therapy can increase the ratio of Bcl-2/Bax and play a role of inhibition of nerve cell apoptosis and neuroprotection. 1.8ATA was superior to others.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000

Key word hyperbaric oxygen; intracerebral hemorrhage; Bcl-2/Bax

脑卒中是我国城镇居民死亡和残疾的主要原因,包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中,脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)发病率、病死率、致残率均高,给社会和家庭带来沉重负担。脑出血后的继发性损伤机制较复杂,在脑损伤的发展中细胞凋亡具有重要作用^[1]。研究表明^[2-3],高压氧在对脑缺血和脑外伤的治疗中,可通过提高Bcl-2的表达、抑制Bax的表达,从而抑制细胞凋亡。有利于脑损伤患者神经功能的恢复,提高患者的治疗疗效和生存质量。近年来国内外学者对HBO治疗脑出血进行了较为广泛的研究,并且证实HBO有明确的疗效,但对其作用机制尚不清楚^[4]。许多研究均证实^[5],细胞凋亡机制参与了脑出血的继发性损伤,脑出血后血肿周围区细胞死亡的主要方式是细胞凋亡,Bcl-2基因家族在调节细胞凋亡中发挥重要作用,Bcl-2是重要的凋亡调控蛋白,Bax可通过其自身形成的Bax同二聚体和或与Bcl-2形成Bax-Bcl-2异二聚体而发挥作用。Bax同二聚体促进细胞凋亡,Bax-Bcl-2异二聚体则抑制细胞凋亡。本文探讨不同压力高压氧治疗对脑出血血肿周围组织细胞凋亡的影响及其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 主要器材及试剂

大鼠脑立体定向仪(美国STOELTING公司)、高压氧舱(烟台冰轮高压氧舱有限公司YC3200/22VII)、尖头改锥(自制)、VII型胶原酶(美国Sigma公司)、兔抗大鼠多克隆Bax抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司)、兔抗大鼠多克隆Bcl-2抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司)、免疫组化试剂盒及DAB显色试剂盒(河北世纪康为生物工程有限公司)、医用光学显微镜及BX41显微照相机(日本

OLYMPUS公司)。

1.2 实验动物与分组

成年健康雄性SD大鼠90只(模型未成功者已除外),体重300—350g,清洁级,由河北医科大学动物实验中心提供,分笼饲养于河北医科大学第二医院神经病学实验室动物房内,以标准饲料喂养并饮用自来水。90只脑出血大鼠随机分为对照组(仅为脑出血模型,不作任何处理)18只;高压氧治疗组(72只),高压氧治疗组再按不同的高压氧治疗压力分为1.0ATA组、1.8ATA组、2.0ATA组、2.2ATA组4个亚组,每组18只,制模成功24h后按不同治疗压力1次/d,1.0ATA组与其余高压氧治疗组除治疗压力不同外,其余均在同一实验条件下吸浓度约为90%的氧气,对照组不进行HBO治疗,各组分别于造模成功后第1、3、5天(分别进行了1次、3次、5次的相应治疗)断头取脑,每个时间点各6只。

1.3 大鼠脑出血模型的制备^[6-7]

采用胶原酶VII定位注射诱发大鼠尾壳核脑出血模型。大鼠称重后,10%水合氯醛(0.4ml/100g)腹腔内注射麻醉,保证手术操作期间大鼠有自主呼吸,俯卧固定于立体定位仪上,使前后囟位于同一水平。头顶常规备皮消毒,于颅正中矢状切开约1.5cm,盐水棉球擦拭使前囟清晰暴露。依照立体定位图谱进行定位,于前囟后1mm、矢状线右侧3mm处(尾壳核定位处)以尖头改锥于颅骨上钻一直径约1mm的小孔,深达骨膜。将含有0.6U胶原酶VII/3μl生理盐水微量注射器垂直固定于立体定位仪上,使针头与小孔在同一直线上,进针约6mm(尾壳核位置),然后缓慢匀速推注5min,留针10min,缓慢出针5min,共20min。骨蜡封住颅孔,缝合皮肤切口,再次消毒创处,置于空笼内待大鼠苏醒。

在动物模型制备24h后观察大鼠行为学变化,

按 LongaFZ 评分法^[8]评分:0分,无体征;1分,不能完全伸展对侧肢体(左侧);2分,对侧肢体瘫痪,向对侧转圈,有追尾现象;3分,不能站立倒向对侧;4分,意识障碍。2分以上认为造模成功。

1.4 高压氧治疗^[9]

高压氧治疗组大鼠于术后24h评分造模成功后进舱治疗。将动物置入特制木箱(为便于观察动物,上盖为玻璃)中,箱底设供氧管入口,对角箱底设出气口,采用直排式给氧,流量为10L/min,实验前给氧5min后在出气口测得氧浓度为90%左右。将木箱置于舱内,压力根据分组而定,加压30min,于压力稳定前5min(即加压25min时)开始供氧,稳压吸氧60min,吸氧减压30min,匀速加减压,速率约为0.01Mpa/min,1次/d。通过观察窗观察舱内动物行为。1.0ATA组不予加压,余与其余高压氧治疗组实验条件相同。对照组不进行HBO治疗。

1.5 Bcl-2和Bax的测定

各组大鼠于脑出血后相应时间点采用摘眼球处死动物法断头取脑,经脑表面穿刺点冠状切开标本,取穿刺点后3mm厚脑组织制备石蜡切片,采用免疫组化法观察Bcl-2和Bax的表达,阳性细胞为胞质呈棕黄色或黄色着染。采用Image Pro Plus 6.0全自动图像分析系统,测每高倍镜(10×40倍)视野内Bcl-2和Bax的吸光度,每只大鼠选择3张脑组织切片,每张切片选3—5个视野,计算各组的平均光密度值OD,并计算出Bcl-2/Bax的比值。

1.6 统计学分析

应用SPSS13.0统计软件进行分析处理。计量资料所有数据以均数±标准差表示, $P<0.05$ 即认为有显著性意义。对各组数据进行正态性、方差齐性检验,当数据符合正态分布且方差齐时进行方差分析,组间采用SNK-q法进行两两比较;当数据方差不齐时采用K-W-H法分析,若有显著性意义进一步应用Nemenyi法进行组间两两比较。本实验数据符合正态分布且方差齐,故应用ANOVA中的SNK-q法对不同治疗压力进行两两之间的全面比较。

2 结果

2.1 大鼠脑组织Bcl-2表达

正常脑组织Bcl-2表达极少,未做统计学分析,

见表1。见图1。

2.2 大鼠脑组织Bax表达

正常脑组织Bax表达极少,未做统计学分析,见表2。见图1。

表1 各组大鼠脑组织Bcl-2表达 (n=16)

组别	第1天	第3天	第5天
ICH	0.066±0.001 ^①	0.072±0.003 ^①	0.070±0.003 ^①
ICH+1.0ATA	0.113±0.008 ^②	0.098±0.014 ^②	0.230±0.008 ^②
ICH+1.8ATA	0.206±0.017 ^③	0.193±0.013 ^③	0.192±0.030 ^③
ICH+2.0ATA	0.227±0.034 ^④	0.186±0.017 ^④	0.238±0.016 ^④
ICH+2.2ATA	0.244±0.026 ^⑤	0.148±0.034 ^⑤	0.189±0.069 ^⑤

表2 各组大鼠脑组织Bax表达 (n=16)

组别	第1天	第3天	第5天
ICH	0.076±0.009 ^①	0.069±0.004 ^①	0.063±0.003 ^①
ICH+1.0ATA	0.070±0.004 ^②	0.068±0.002 ^②	0.069±0.005 ^②
ICH+1.8ATA	0.044±0.009 ^③	0.042±0.004 ^③	0.035±0.008 ^③
ICH+2.0ATA	0.051±0.011 ^④	0.054±0.025 ^④	0.080±0.011 ^④
ICH+2.2ATA	0.062±0.009 ^⑤	0.064±0.004 ^⑤	0.067±0.006 ^⑤

2.3 大鼠脑组织Bcl-2/Bax比值的变化

Bcl-2/Bax比值于第1、3、5天时,在脑出血对照组、1.0ATA组、1.8ATA组呈上升趋势,2.0ATA组、2.2ATA组呈下降趋势,本实验的目的主要是对不同压力进行比较,故未做详细比较。第1天时,高压氧治疗组较对照组升高,差异均有显著性意义($P<0.05$),1.8ATA组、2.0ATA组、2.2ATA组较1.0ATA组升高,差异有显著性意义($P<0.05$),2.2ATA组、2.0ATA组、1.8ATA组依次升高,1.8ATA组、2.0ATA组与2.2ATA组比较差异有显著性意义($P<0.05$),1.8ATA组与2.0ATA组比较差异无显著性意义($P>0.05$);第3天时,高压氧治疗组较对照组升高,1.0ATA组与对照组比较差异无显著性意义($P>0.05$),1.8ATA组、2.0ATA组、2.2ATA组与对照组比较差异有显著性意义($P<0.05$),2.2ATA组、2.0ATA组、1.8ATA组依次升高,各组之间比较差异均有显著性意义($P<0.05$)。第5天时,高压氧治疗组较对照组升高,差异均有显著性意义($P<0.05$),2.0ATA组、2.2ATA组低于1.0ATA组,差异无显著性意义($P>0.05$),1.8ATA组高于1.0ATA组、2.0ATA组、2.2ATA组,差异有显著性意义($P<0.05$)。见表3。

表3 各组大鼠脑组织 Bcl-2/Bax 比值的变化 (n=18)

组别	第1天	第3天	第5天
ICH	0.885±0.093 ^①	1.055±0.070 ^①	1.102±0.081 ^①
ICH+1.0ATA	1.610±0.109 ^②	1.430±0.198 ^②	3.368±0.289 ^②
ICH+1.8ATA	4.836±1.064 ^③	4.659±0.567 ^③	5.740±1.621 ^③
ICH+2.0ATA	4.581±1.078 ^④	3.477±0.567 ^④	3.019±0.460 ^④
ICH+2.2ATA	4.025±0.691 ^⑤	2.295±0.530 ^⑤	2.876±1.170 ^⑤

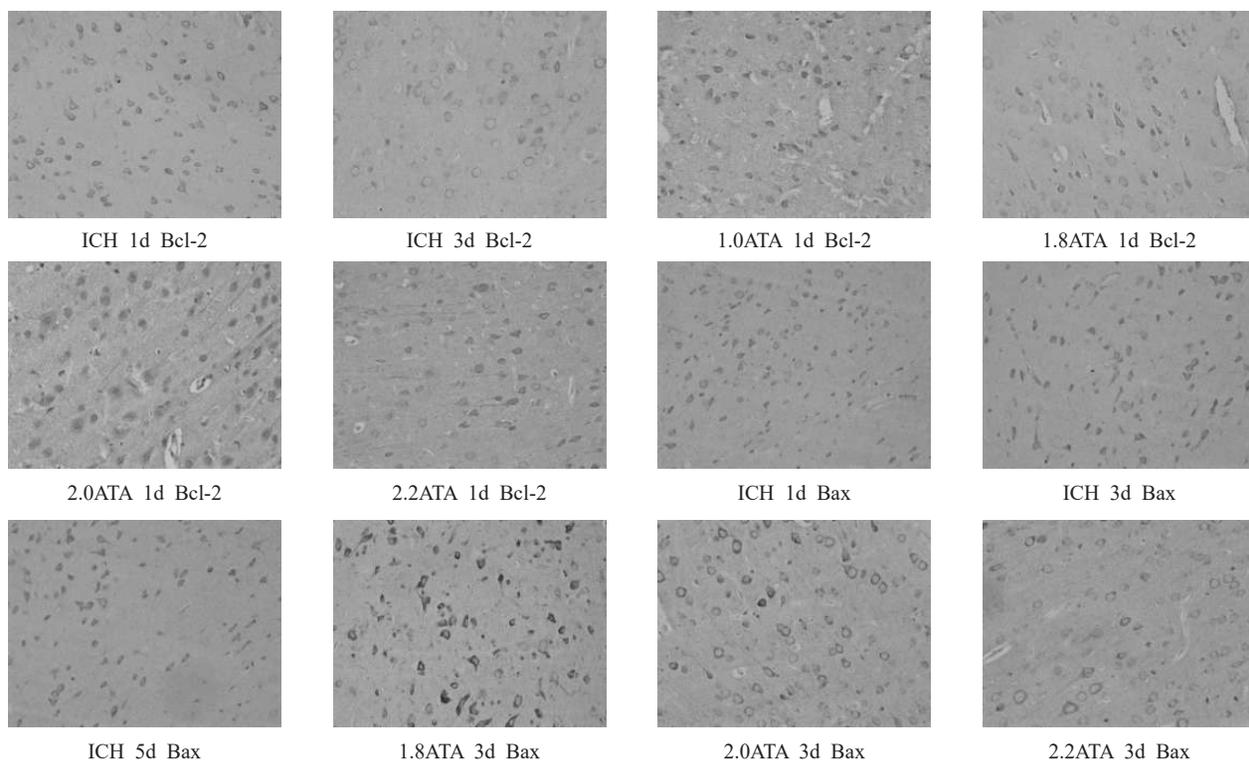
注:②与①比较 $P<0.05$, ③④⑤与①②比较 $P<0.05$, ③④与⑤比较 $P<0.05$, ③与④比较 $P>0.05$ (第1天: $F=58.875$); ③④⑤与①②比较 $P<0.05$, ②与①比较 $P>0.05$, ⑤④③呈上升趋势, 两两比较 $P<0.05$ (第3天: $F=114.398$); ②③④⑤与①比较 $P<0.05$, ④⑤与②比较 $P>0.05$, ③与②④⑤比较 $P<0.05$ (第5天: $F=32.042$)

3 讨论

非外伤性脑出血是一种常见的脑卒中,占8%—18%^[10-11]。脑出血是一种很严重的疾病,6个月独立生存率只有20%,1年死亡率超过50%^[12]。脑出血的病理基础是脑出血直接造成脑组织损害坏死,神经组织和纤维联系中断,后期主要是占位效应,血肿压迫周围的脑组织水肿,脑灌注降低以及伴随的脑缺血、缺氧、坏死^[13]。有研究表明,脑出血灶周围存在大量神经细胞凋亡^[14]。细胞凋亡是指为维持内环境

图1 各组不同时间点 Bcl-2/Bax 的表达

(免疫组化染色,×400)



稳定机体在内外环境刺激下启动的由基因控制的细胞自主有序死亡的过程^[15]。神经元的死亡主要表现为坏死和凋亡两种形式,Bcl-2基因和Bax基因表达的变化被认为是细胞凋亡的主要分子机制,Bcl-2是凋亡抑制基因,Bax则是与Bcl-2作用对抗的促凋亡基因,Bcl-2B蛋白分别是上述两种基因的蛋白质表达产物在细胞内动态共存,体现两种基因表达的动态关系,当Bcl-2蛋白表达超过Bax时抑制凋亡,而Bax表达超过Bcl-2时就会促进凋亡^[16]。

高压氧在缺血性脑卒中治疗方面的研究较为广

泛,而在脑出血方面的基础研究较少,王爱岳等^[17]研究发现高压氧可抑制HIF-1 α 蛋白的表达并减轻脑水肿。脑出血后多数于20—30min形成血肿,6—7h出现水肿,8—72h水肿逐渐加重,并达高峰,2天后,出血灶周围可见多核白细胞,因脑出血引起的血肿一般较大,对周围组织挤压,导致血肿周围组织形成“半暗区”,这里的毛细血管阻力增加,小静脉微血栓形成,从而直接导致脑组织缺血、缺氧、坏死^[18]。McCourt等^[19]研究也发现,脑出血血肿周围存在血流灌注不足的缺血现象,血肿周围脑血流量降低。脑出

血后细胞凋亡现象是逐渐出现的,且在继发性脑损伤中发挥了主要作用,但启动细胞凋亡的确切机制尚未研究清楚^[20]。动物实验结果显示,高压氧治疗可通过提高缺血灶 Bcl-2/Bax 的比例,减少低氧诱导因子(HIF-1 α)的表达从而起到神经保护作用^[21]。凋亡是一种通过基因调节的细胞死亡方式,Bcl-2 基因家族组成了一个复杂相互作用的调节网,在细胞凋亡过程中发挥着重要作用,细胞凋亡激活后 Bcl-2 与 Bax 的比例决定了细胞的存活或死亡,Bax 表达占优势时细胞死亡,Bcl-2 表达占优势时细胞存活^[22]。高压氧下人体内血氧显著增加,比常压氧下增加了 13—18 倍,同时还提高血氧弥散速率,增加了有效弥散范围,改善脑组织的缺氧状态,尤其是常压下氧气不能到达的“半暗区”脑组织;有氧代谢旺盛生成三磷酸腺苷(ATP)增多,使濒死的脑细胞得以存活,从而改善脑功能^[23],尤其是改善缺血“半暗区”的脑组织功能。高压氧治疗能减轻再灌注损伤,虽然高压氧下自由基产生增多,但自由基清除剂,如超氧化物歧化酶活性增加更多,并且能够促进脑新陈代谢、缓解炎症反应、防止脑细胞凋亡^[24]。神经细胞对氧有特殊的敏感性和依赖性,而高压氧能明显提高血氧浓度,增加氧弥散距离,提高红细胞变形能力,降低毛细血管通透性,促进血流速度,减少血小板聚集,降低血液黏滞度,纠正酸中毒,改善损伤部位的微循环及血流灌注,维持神经细胞能量代谢,恢复可逆性损伤的神经元功能^[25]。高压氧可明显改善血肿周围的缺血缺氧,通过增加大鼠出血灶周围脑组织抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,减少促凋亡蛋白 Bax 的表达,增加 Bcl-2/Bax 比例,从而抑制神经细胞凋亡,发挥对出血灶周围脑组织的保护作用。

本实验研究发现:高压氧治疗可通过提高出血灶周围 Bcl-2/Bax 比值,抑制出血灶周围细胞凋亡,起到神经保护作用;第 1 天时高压氧治疗组可提高 Bcl-2/Bax 比值,与脑出血对照组比较差异均有显著性意义($P<0.05$);1.8ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组提高 Bcl-2/Bax 比值与 1.0ATA 组比较差异有显著性意义($P<0.05$);2.2ATA 组、2.0ATA 组、1.8ATA 组 Bcl-2/Bax 比值依次升高,1.8ATA 组、2.0ATA 组与 2.2ATA 组比较差异有显著性意义($P<0.05$),1.8ATA 组与 2.0ATA 组比较差异无显著性意义($P>0.05$);综

合以上,说明第 1 天时高压氧治疗有效,1.8ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组优于 1.0ATA 组,且 1.8ATA 组、2.0ATA 组优于 2.2ATA 组。第 3 天时高压氧治疗组 Bcl-2/Bax 比值较对照组升高,1.0ATA 组与对照组比较差异无显著性意义($P>0.05$),1.8ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组与对照组比较差异有显著性意义($P<0.05$);2.2ATA 组、2.0ATA 组、1.8ATA 组依次升高,各组之间比较差异均有显著性意义($P<0.05$);综合以上说明第 3 天时 1.0ATA 组无明显效果,其余高压氧治疗组有效,且 1.8ATA 组优于 2.0ATA 组、2.2ATA 组。第 5 天时高压氧治疗组 Bcl-2/Bax 比值较对照组升高,差异均有显著性意义($P<0.05$);2.0ATA 组、2.2ATA 组低于 1.0ATA 组,差异无显著性意义($P>0.05$);1.8ATA 组高于 1.0ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组,差异有显著性意义($P<0.05$);综合以上说明第 5 天时高压氧治疗有效,1.8ATA 组优于 1.0ATA 组、2.0ATA 组、2.2ATA 组。综上所述,高压氧治疗可通过提高出血灶周围 Bcl-2/Bax 比值抑制出血灶周围细胞凋亡,高压氧治疗中在各个时间点 1.8ATA 的治疗压力优于 1.0ATA 组、2.0ATA、2.2ATA。本实验证实了高压氧治疗可通过提高出血灶周围 Bcl-2/Bax 比值对脑出血起到治疗作用,且 1.8ATA 优于其他治疗压力。

已有研究显示^[26],高压氧治疗可通过降低出血灶周围脑组织 AQP4 的表达从而减轻出血灶周围脑水肿,对脑出血起到一定的治疗作用,且 2.0ATA 的治疗压力优于 1.8ATA 和 2.2ATA。本实验研究结果显示,高压氧治疗可通过抑制脑出血后的细胞凋亡发挥神经保护作用,为临床高压氧对脑出血的治疗再次提供了一定的基础理论依据,且在不同治疗压力中 1.8ATA 较优。但由于本实验存在以下不足:①对标本处理方法单一,仅采用的免疫组化方法。②受客观实验条件影响,观察时间短。③选取的治疗压力为我科目前常用压力,各压力之间差别相对较小。故关于高压氧治疗在脑出血的临床治疗中的作用机制及何种压力更适用于脑出血的治疗还有待于进一步探讨和研究。

参考文献

[1] 赵性泉,王拥军,王春雪,等.大鼠脑出血模型血肿周围继发损害

- 的分子生物学机制研究[J].首都医科大学学报,2005,26(1):77—80.
- [2] 吴伟,汪洋,邱阳.高压氧对持续局灶性脑缺血细胞凋亡的影响及其作用机制[J].中国物理医学与康复医学杂志,2003,25(8):458—461.
- [3] 陈静,尤春景.高压氧对脑外伤大鼠海马神经元凋亡的影响[J].中国物理医学与康复医学杂志,2006,28(6):361—363.
- [4] Qin Z,Xi G,Keep RF,et al.Hyperbaric oxygen for experimental intra-cerebral hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl,2008,105:13—117.
- [5] 魏秀娥,荣良群.实验性大鼠脑出血脑内Bax、Bcl-2表达的实验研究[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(24):1—3.
- [6] 李红玲.胶原酶诱导的脑出血大鼠模型及其行为学改变[J].中国康复医学杂志,2006,21(11):977—979.
- [7] 张磊.采用Ⅶ型胶原酶构建大鼠脑出血模型[J].江汉大学学报(自然科学版),2009,37(2):82—84.
- [8] Longa EZ,Weinstein PR,Carlson S,et al.Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J].Stroke,1989,20:84—91.
- [9] 徐春江.不同压力高压氧对脑创伤大鼠顶叶皮质神经超微结构的影响[J].中国全科医学,2008,11(8A):1358—1360.
- [10] Gurol ME,Krespi Y,Tugcu B,et al.Istanbul Stroke Registry: analysis of 1260 consecutive patients[J].Eur J Neurol,2001,8(Suppl 2):13—14.
- [11] Massaro AR,Sacco RL,Mohr JP,et al.Clinical discriminators of lobar and deep hemorrhages: the Stroke Data Bank[J].Neurology,1991,41:1881—1885.
- [12] Flaherty ML,Haverbusch M,Sekar P,et al.Long-term mortality after intracerebral hemorrhage[J].Neurology,2006,66:1182—1186.
- [13] 詹传伟,郑仲贤.中少量高血压脑出血微创手术治疗的临床疗效观察[J].当代医学,2012,18(17):80—81.
- [14] 吴岚,齐立,刘开祥,等.大鼠脑出血模型出血灶周围神经细胞凋亡的研究[J].国际医药卫生导报,2007,13(21):9—13.
- [15] 孙晓雪,刘斌.细胞凋亡与缺血性脑血管病[J].中国煤炭工业医学杂志,2008,11(4):593—595.
- [16] 吴岚,刘开祥,俸军林,等.三七总皂苷对脑出血大鼠细胞凋亡及Bcl-2和Bax表达的影响[J].中国中医急症,2012,21(10):1592.
- [17] 王爱岳,李强,周治平,等.高压氧对脑出血大鼠脑内HIF-1 α 表达和脑水肿的影响[J].海南医学,2016,23(12):15—17.
- [18] 张征,马晓莉,田艳娟.高压氧治疗高血压脑出血患者的治疗时机探讨[J].宁夏医学杂志,2016,38(8):717—718.
- [19] McCourt R,Gould B,Gioia L,et al.Cerebral perfusion and blood pressure do not affect perihematoma edema growth in acute intracerebral hemorrhage[J].Stroke,2014,45:1292—1298.
- [20] 李萍,赵树明,胡亚男,等.脑出血发病机制研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(2):214—215.
- [21] Huang ZX,Kang ZM,Gu GJ,et al.Therapeutic effects of hyperbaric oxygen in a rat model of endothelin-1-induced focal cerebral ischemia[J]. Brain Res,1153(2007):204—213.
- [22] 周建光,刘景昌,方以群.高压氧对脑缺血再灌注海马CA₁区神经元凋亡作用的研究[J].中国应用生理学杂志,2001,17(1):82—84.
- [23] 高宇,高春锦,杨晶,等.高压氧综合治疗心肺复苏术后意识障碍患者的疗效观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2014,21(2):109—111.
- [24] Badr AE,Yin W,Mychaskiw G,et al.Effect of hyperbaric oxygen on striatal metabolites:a micro dialysis study in awake freely moving rats after MCA occlusion[J]. Brain Res,2001,916(1/2):85—90.
- [25] 王远传,雷町,冯凌,等.高压氧对鼠脑创伤后基因mdm2、bcl-2、bax表达的影响[J].临床和实验医学杂志,2008,7(8):15—16.
- [26] 陈玉燕,李红玲,牛蕾蕾,等.不同压力高压氧对实验性脑出血大鼠出血灶周围水肿及水通道蛋白4表达的影响[J].中国康复医学杂志,2013,28(5):413—417.