

· 论 著 ·

微创血肿抽吸术治疗大鼠脑出血的研究

穆 峰¹, 李小刚², 冯 健³

(1. 第三军医大学新桥医院神经内科, 重庆 400037; 2. 泸州医学院附属第一医院神经内科, 四川泸州 646000; 3. 第三军医大学西南医院心内科, 重庆 400038)

摘要:目的 观察在不同手术时间行微创血肿抽吸术治疗大鼠脑出血后, 脑含水量、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的变化情况。探讨微创血肿抽吸术治疗脑出血的作用机制及其最佳的手术时机。方法 将 96 只 SD 大鼠随机分为对照组、脑出血组、3 h 手术组、6 h 手术组, 每组 24 只。采用自体血注入大鼠尾状核制备脑出血模型, 随即进行脑出血模型成功的评价, 在脑出血组和手术组(3 h 和 6 h)大鼠脑内血肿中心注入 1 000 u 尿激酶溶解血肿, 手术组(3 h 和 6 h)分别于脑出血后 3、6 h 抽吸出部分血肿(血肿总量的 50%); 对照组注入等量等渗盐水。于造模后 1、3、5、7、10、14 d 分别采用干湿重法检测脑含水量, 放射免疫法测定 TNF- α 、IL-1 β 的含量。结果 与脑出血组比较, 手术组(3 h 和 6 h)脑含水量、TNF- α 、IL-1 β 含量均下降($P < 0.05$)。并且 3 h 手术组的治疗效果优于 6 h 手术组。结论 微创血肿抽吸术治疗脑出血的效果与手术时机的选择密切相关, 进行手术治疗的时间越早, 效果越好。

关键词: 脑出血; 血肿抽吸术; 手术时机; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β

中图分类号: R743.34; R616.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1184-04

Experimental research of early hematoma aspiration on rats with intracerebral hemorrhage

MU Feng¹, LI Xiao-gang¹, FENG Jian³

(1. Department of Neurology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China;

2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China;

3. Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the brain water content and expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in rat brain tissue in the border zone of the hematoma to observe the operation opportunity of hematoma aspiration. To investigate the protective effect of hematoma aspiration on brain tissue and the therapeutic mechanism in rats following intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods** In this series 96 Sprague-Dawley rats were divided into four groups at random ($n=24$ in each group): control group, ICH model group, 3 h aspiration group and 6 h aspiration group. ICH model was induced by infusion of autologous whole blood into the caudate-putamen. Two groups of them were treated by hematoma aspiration methods in 3 h or 6 h after the same model of intracerebral hemorrhage was made. Rats in control group were injected equal water. These rats were killed at 1, 3, 5, 7, 10, 14 d after brain water content was measured by dry-wet weight method. The contents of TNF- α and IL-1 β in rat brain tissue in the border zone of the hematoma were measured by radioimmunity. **Results** Compared with ICH group brain water content, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in brain tissue were lower in 3 h aspiration group and 6 h aspiration group ($P < 0.05$). Compared with 6 h aspiration group, brain water content, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in brain tissue were lower in 3 h aspiration group. **Conclusion** The effect of hematoma aspiration to treat intracerebral hemorrhage is closely correlated to operation opportunity, the earlier operation opportunity the better effect.

Key words: intracerebral hemorrhage; hematoma aspiration; operation opportunity; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是影响人类生存及生活质量的最严重疾病之一。微创血肿抽吸术理论上可阻断脑出血后继发性损伤的病理过程,从而达到治疗目的,但是实际上疗效并不尽人意。导致治疗效果不佳的原因主要为手术时机不同及清除血肿量的多少^[1]。为此,作者采用自体血注入大鼠尾状核制备脑出血模型,在进行微创血肿抽吸术时规定了清除血肿的量。通过观察在不同时间行微创血肿抽吸术治疗大鼠 ICH 的效果,以探讨微创血肿抽吸术治疗大鼠 ICH 的作用机制及手术时机对治疗效果的影响。

1 材料与方

1.1 实验动物及分组 清洁级成年 SD 大鼠 96 只,雌雄各半,体质量为 300~350 g,由泸州医学院实验动物中心提供。

将实验动物随机分为 4 组,即对照组、脑出血组、3 h 手术组和 6 h 手术组,每组 24 只。每组下设 6 个观察时间点,分别为造模成功后第 1、3、5、7、10、14 d;每个时间点 4 只大鼠。

1.2 处理方法 脑出血组按照自体血(50 μ L)注入尾状核法制作脑出血模型,对照组在相同的部位注入等量等渗盐水,3 h 和 6 h 手术组分别在相应时间点抽吸出脑内血肿总量的 50% (术前 30 min 均注入尿激酶 1 000 IU)。脑出血组与对照组不进行血肿抽吸治疗。

1.3 主要实验试剂 ¹²⁵I 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)放射免疫分析药盒、¹²⁵I 白细胞介素-1 β (IL-1 β)放射免疫分析药盒均购于北京伟业生物科技有限公司;注射用尿激酶(10 万国际单位/瓶)由沈阳济世制药有限公司提供(生产批号:10717201)。

1.4 主要实验仪器 50 μL 微量进样器(上海激光医学仪器厂);WDT-V 型鼠脑立体定向仪(西安西北光电仪器厂);电热恒温烤箱(上海科析实验仪器厂);D-37520 型高速冷冻离心机(德国 Heraeus 生物仪器公司);SN-695B γ 放射免疫计数仪(上海核辐日环化一厂)。

1.5 模型制备 采用立体定向仪向大鼠脑尾状核注入自体血 50 μL 建立模型^[2]。用 1%戊巴比妥钠 30 mg/kg 进行腹腔麻醉,将大鼠俯卧位固定于定向仪上,调整立体定向仪,使门齿钩平面比耳间线平面低 2.4 mm,此时前囟和后囟基本在同一平面上。头皮正中切开 10 mm,用 30%双氧水腐蚀以暴露前囟及冠状缝,于颅骨背侧前囟前 0.2 mm、中线右侧旁 3 mm 钻一直径 1 mm 的孔,深度达硬脑膜表面,不损及脑组织。将大鼠尾部放入温水中浸泡 5 min,用 75%酒精消毒后剪去 5 mm 尾端,用微量进样器取血 50 μL 。将微量进样器针尖套入 Y 型 24G 留置针针套中并固定在立体定位仪上,沿钻孔进针,深约 6 mm(此处为尾状核位置),以 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 速度将血推入脑内。注血同时用 502 胶水牢固固定留置针针套于钻孔处;留针 10 min,然后缓慢退出微量进样器针尖(30 s)。在造模成功后 3 h 或 6 h,分别用 1 mL 注射器连接留置针针套轻柔缓慢抽吸血肿(术前 30 min 均注入尿激酶 1 000 IU),抽吸量约为血肿总量的 50%。术毕拔掉留置针针套,钻孔用明胶海绵封闭,缝合皮肤。脑出血组除不进行血肿抽吸术外,其余操作完全一致。对照组仅在尾状核部位注入等量等渗盐水(50 μL)。保持无菌操作过程。术后动物单笼饲养,自由饮水和进食,整个实验过程保持室温 25 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.6 模型成功评价 根据 Bederson 等^[3]的评定方法分为 4 级。0 级:无神经缺失症状;1 级:将大鼠尾巴提起,瘫痪侧前肢回收屈曲于腹下,正常侧前肢向地面伸展;2 级:除 1 级体征外,向瘫痪侧推大鼠时阻力较对侧明显降低;3 级:除以上体征外,大鼠有向瘫痪侧旋转的行为。实验动物大部分 2 h 内苏醒。注血后 2 h 对大鼠神经症状进行评定,神经症状达 1、2、3 级判断为模型成功,否则排除进一步实验。如果缺乏神经系统偏侧体征说明自体血可能未注入右侧尾状核。

1.7 脑组织含水量测定 在各时间点将动物迅速处死取出脑组织,去除皮质表面的软脑膜和凝血块,取血肿边缘处脑组织约 150 mg,用电子分析天平(精确到 1/1 000 g)称湿质量后,置入 100 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中,24 h 后取出称干质量。用(湿质量-干质量)/湿质量 $\times 100\%$ 计算脑含水量,代表脑水肿程度。

1.8 脑组织 TNF- α 和 IL-1 β 含量的测定 将脑组织用冰冷的等渗盐水冲洗 2~3 次,除去血液,滤纸吸干。称取质量为 0.4 g 的脑组织,取 9 倍于组织块质量的冷生理盐水与脑组织共置

入玻璃匀浆管中,上下转动碾磨数十次制成 10%组织匀浆液。将匀浆液在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、4 000 r/min 离心 10 min。取上清液约 1 mL 并分别装入 2 个 EP 管中,放入 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷藏备用。取冻存的备用脑匀浆液,用放射免疫法(平衡法)测定脑组织 TNF- α 和 IL-1 β 含量,均严格按试剂盒说明书操作。

1.9 统计学方法 所测数值均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,取双侧 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。各组之间比较采用单因素方差分析的多个样本均数的两两比较法(LSD 法)。全部统计数据用 SPSS10.0 统计分析软件完成。

2 结 果

2.1 模型成功评价 在实验过程中 24 只大鼠死亡,另有 15 只大鼠手术后模型评价为 0 级,被剔除实验,用备用大鼠进行随机补充。最后模型成功评价见表 1。

2.2 血肿周围脑组织含水量动态变化 见表 2。从表 2 可看出:脑出血组各观察时间点脑组织含水量高于对照组($P<0.05$);脑出血组脑组织含水量在 1~3 d 达到高峰。3 h 手术组各观察时间点脑组织含水量低于脑出血组($P<0.05$);6 h 手术组在 1~7 d 脑组织含水量低于脑出血组($P<0.05$)。3 h 手术组在 1~10 d 脑组织含水量低于 6 h 手术组($P<0.05$)。提示大鼠 ICH 后脑组织含水量增高;早期血肿抽吸治疗能减轻 ICH 大鼠脑水肿程度,且进行治疗的时间越早,脑水肿减轻越明显。

2.3 血肿周围脑组织中 TNF- α 含量的动态变化 见表 3。从表 3 可看出:脑出血组各观察时间点血肿周围脑组织 TNF- α 含量高于对照组($P<0.05$),脑出血组血肿周围脑组织 TNF- α 含量在 1~3 d 时最高。3 h 手术组和 6 h 手术组各观察时间点血肿周围脑组织 TNF- α 含量低于脑出血组($P<0.05$);3 h 手术组各观察时间点血肿周围脑组织 TNF- α 含量低于 6 h 手术组($P<0.05$)。提示大鼠 ICH 后血肿周围脑组织 TNF- α 含量增高;早期血肿抽吸治疗能降低 ICH 大鼠血肿周围脑组织 TNF- α 含量,且进行手术治疗时间越早,TNF- α 含量降低越明显。

表 1 术后 2 h 脑出血模型成功评价(只)

组别	鼠数(只)	0 级	1 级	2 级	3 级
对照组	24	5	13	7	4
脑出血组	24	2	5	9	10
3 h 手术组	24	4	7	12	5
6 h 手术组	24	4	8	10	6

0 级为剔除的大鼠,未进入实验。

表 2 各组不同观察时间点血肿周围脑组织含水量的变化($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d
对照组	78.50 \pm 0.58	78.75 \pm 0.96	78.50 \pm 1.29	79.25 \pm 1.26	79.25 \pm 1.50	78.75 \pm 0.96
脑出血组	85.75 \pm 0.96 ^a	86.50 \pm 0.58 ^a	84.75 \pm 0.96 ^a	83.50 \pm 1.29 ^a	82.00 \pm 1.63 ^a	80.75 \pm 1.50 ^a
3 h 手术组	81.25 \pm 0.96 ^{bc}	81.75 \pm 1.26 ^{bc}	81.25 \pm 0.50 ^{bc}	80.50 \pm 0.58 ^{bc}	80.00 \pm 0.82 ^{bc}	79.50 \pm 1.00 ^b
6 h 手术组	83.00 \pm 1.41 ^b	84.25 \pm 1.26 ^b	82.50 \pm 1.00 ^b	81.75 \pm 0.96 ^b	81.25 \pm 0.50	79.75 \pm 0.96
F	35.60	40.21	28.35	11.70	4.17	2.15

^a:与对照组比较, $P<0.05$; ^b:与脑出血组比较, $P<0.05$; ^c:与 6 h 手术组比较, $P<0.05$ 。

表 3 各组不同观察时间点血肿周围脑组织中 TNF- α 含量的变化($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d
对照组	1.83 \pm 0.014	1.86 \pm 0.018	1.82 \pm 0.026	1.78 \pm 0.029	1.80 \pm 0.018	1.81 \pm 0.016
脑出血组	2.55 \pm 0.026 ^a	2.90 \pm 0.022 ^a	2.43 \pm 0.024 ^a	2.32 \pm 0.029 ^a	2.15 \pm 0.022 ^a	2.08 \pm 0.026 ^a
3 h 手术组	2.04 \pm 0.018 ^{bc}	2.10 \pm 0.026 ^{bc}	2.01 \pm 0.026 ^{bc}	1.96 \pm 0.022 ^{bc}	1.91 \pm 0.008 ^{bc}	1.90 \pm 0.018 ^{bc}
6 h 手术组	2.27 \pm 0.026 ^b	2.43 \pm 0.014 ^b	2.22 \pm 0.023 ^b	2.10 \pm 0.026 ^b	2.02 \pm 0.014 ^b	2.01 \pm 0.018 ^b
F	819.64	1 947.12	450.16	290.23	337.00	142.00

^a:与对照组比较, $P<0.05$; ^b:与脑出血组比较, $P<0.05$; ^c:与 6 h 手术组相比, $P<0.05$ 。

表 4 各组不同观察时间点血肿周围脑组织中 IL-1 β 含量的变化($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d
对照组	0.30 \pm 0.018	0.31 \pm 0.014	0.29 \pm 0.018	0.30 \pm 0.012	0.29 \pm 0.008	0.29 \pm 0.023
脑出血组	0.43 \pm 0.016 ^a	0.48 \pm 0.018 ^a	0.42 \pm 0.014 ^a	0.40 \pm 0.016 ^a	0.38 \pm 0.018 ^a	0.34 \pm 0.018 ^a
3 h 手术组	0.34 \pm 0.018 ^{bc}	0.36 \pm 0.014 ^{bc}	0.33 \pm 0.008 ^{bc}	0.32 \pm 0.018 ^{bc}	0.31 \pm 0.014 ^{bc}	0.31 \pm 0.008 ^{bc}
6 h 手术组	0.38 \pm 0.018 ^b	0.42 \pm 0.014 ^b	0.36 \pm 0.021 ^b	0.35 \pm 0.011 ^b	0.33 \pm 0.018 ^b	0.32 \pm 0.014 ^b
F	39.05	93.00	45.00	34.92	25.57	6.118

^a:与对照组比较, $P<0.05$; ^b:与脑出血组比较, $P<0.05$; ^c:与 6 h 手术组相比, $P<0.05$ 。

2.4 血肿周围脑组织中 IL-1 β 含量的动态变化 见表 4。从表 4 可看出:脑出血组各观察时间点血肿周围脑组织 IL-1 β 含量高于对照组($P<0.05$),脑出血组血肿周围脑组织 IL-1 β 含量在 1~3 d 时最高。3 h 手术组和 6 h 手术组各观察时间点血肿周围脑组织 IL-1 β 含量均低于脑出血组($P<0.05$);3 h 手术组在各观察时间点血肿周围脑组织 IL-1 β 含量低于 6 h 手术组($P<0.05$)。提示大鼠 ICH 后血肿周围脑组织 IL-1 β 含量增高;早期血肿抽吸治疗能降低 ICH 大鼠 IL-1 β 含量,且进行治疗的时间越早,IL-1 β 含量降低越明显。

3 讨论

3.1 微创颅内血肿抽吸术动物模型 本实验采取向脑内注入自体血的模型,可模拟血液凝固过程中血管活性物质释放对脑循环及脑组织的影响,适合研究脑实质出血的自然过程、病理形态学等特征且能够较好地控制出血量。本模型出血部位定于基底节区,是高血压性脑出血的好发部位,采用新鲜未肝素化自体血,可消除肝素作为酸性物质所引起的脑组织较重的炎症反应,还便于观察血液凝固过程中多种化学物质分解释放所产生的病理生理变化特点。

3.2 脑水肿与继发性脑损伤 脑水肿是脑出血后最重要的继发性损伤病理变化之一,是脑出血致死率和致残率高的主要原因^[4]。脑水肿的病理生理学机制非常复杂,近年来的研究表明,脑出血后水肿是细胞毒性水肿和血管源性水肿的共同结果,随着时间的推移至少经历 3 个阶段^[5]:超早期阶段(6 h 内)水肿是流体静压和血凝块回缩所致;第 2 阶段(2 d 内)水肿涉及凝血级联反应和凝血酶的作用;第 3 阶段(3 d 及其以后)水肿是红细胞溶解和血红蛋白释放的结果。脑出血后水肿的占位效应和机械压迫、血肿周围继发性缺血、再灌注损伤、血脑屏障破坏、炎性细胞浸润及多种自由基、炎性细胞因子的表达等均可能是脑出血后继发脑水肿的触发因素。总之,脑出血后脑水肿形成由多种因素综合作用所致。

3.3 炎症反应与继发性脑损伤 近年来很多研究显示,免疫炎症反应在 ICH 后继发性损伤过程中发挥重要的作用。ICH

后血肿及其周围组织发生炎症反应并表达多种细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 等。这些细胞因子在 ICH 后脑损伤病理过程中起着重要作用^[6]。其中 TNF- α 及 IL-1 β 均是具有广泛生物学功能的多肽类细胞因子,主要由单核-巨噬细胞系统产生,也可由中性粒细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等产生。在中枢神经系统,神经元、星形细胞和小胶质细胞都可产生 TNF- α 及 IL-1 β ,它们是机体炎症反应及免疫应答的重要调节因子^[7]。TNF- α 及 IL-1 β 作为炎症反应及免疫应答的重要调节因子,可能通过如下的机制参与了脑出血后脑水肿及脑损伤的病理生理过程^[8]:(1)激活中性粒细胞、血管内皮细胞,诱导黏附分子的表达,促进炎症细胞从血管内向神经组织移行,并可促使中性粒细胞释放大量的活性氧和弹性蛋白酶,对血管内皮细胞和神经细胞造成直接的损伤,加重脑组织水肿及神经细胞的坏死和凋亡;(2)使血管内皮细胞分泌血管活性物质平衡失调,并促进多种组织因子的释放,如血小板激活因子(PAF)、凝血因子 VIII、血管性假血友病因子(vWF)等,促进凝血过程及血管舒缩功能紊乱,最终引发血栓和出血的发生,加重脑损伤;(3)刺激血管内皮细胞、巨噬细胞等表达大量的诱生型一氧化氮合酶(iNOS),NO 大量产生,再通过刺激花生四烯酸的代谢使自由基释放增加以及其他多种途径产生系列神经毒性物质。

3.4 微创血肿抽吸治疗脑出血的可能机制及其手术时机 脑出血后早期病理生理改变为^[9-11]:3 h 以内血肿周围脑实质发生海绵样变,此时脑损伤属可逆性改变;而出血 3~6 h 脑组织开始出现坏死性改变,脑损伤已经不可逆。本实验观察到手术组(3 h 和 6 h)各观察时间点脑含水量、TNF- α 、IL-1 β 含量均明显低于脑出血组($P<0.05$),说明早期血肿抽吸治疗能通过减轻脑水肿程度和减少炎症介质的产生,从而阻断脑出血后继发性脑损伤的病理生理过程。其机制可能是^[12-13]:尽早进行手术治疗清除血肿,可以迅速解除血肿对周围脑组织的物理压迫和化学损伤作用,从而最大限度地减轻脑组织损伤。本实验结果显示,与 6 h 手术组比较,3 h 手术组脑含水量、TNF- α 、IL-1 β

含量均明显下降($P < 0.05$)。

综上所述,手术时机对微创血肿抽吸术的治疗效果有明显的影响,3 h 手术组在早期的治疗效果明显优于 6 h 手术组,中、远期的效果有待进一步研究。由于本实验采用的 ICH 动物模型与临床上 ICH 患者在病理生理过程中存在差异,基本排除了再出血和继续出血的现象^[14-15]。故临床上手术时机的选择还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Kim IM, Yim MB, Lee CY, et al. Three-dimensional computed tomography-guided multitract aspiration of extensive ganglionic hemorrhage; technical note[J]. Surg Neurol, 2005, 64(6): 519.
- [2] Carhuapoma JR, Barrett RJ, Keyl PM, et al. Stereotactic aspiration-thrombolysis of intracerebral hemorrhage and its impact on perihematoma brain edema[J]. Neurocrit Care, 2008, 8(3): 322.
- [3] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion; evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472.
- [4] Keep RF, Xi G, Hua Y, et al. The deleterious or beneficial effects of different agents in intracerebral hemorrhage: think big, think small, or is hematoma size important[J]. Stroke, 2005, 36(7): 1594.
- [5] 孟凡超, 娄季宇, 杨宵鹏, 等. 实验性脑出血大鼠脑水肿的动态变化[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(3): 67.
- [6] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 53.
- [7] Maeshima S, Osawa A, Takajo F, et al. Study on aspiration and swallowing exercise in stroke patients[J]. Brain Nerve, 2007, 59(9): 977.
- [8] Hsieh CT, Chen CY, Chiang YH, et al. Role of diffusion tensor imaging in a patient with spontaneous intracerebral hematoma treated by stereotactic evacuation [J]. Surg Neurol, 2008, 70(1): 75.
- [9] Kocherry XG, Hegde T, Sastry KV, et al. Efficacy of stereotactic aspiration in deep and eloquent-region intracranial pyogenic abscesses[J]. Surg Neurol, 2008, 69(6): 633.
- [10] Britz GW, Meno JR, Park IS, et al. Time-dependent alterations in functional and pharmacological arteriolar reactivity after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurg Sci, 2006, 50(3): 67.
- [11] 余震, 胡长林, 唐玲, 等. 微创颅内血肿清除治疗对兔脑内血肿周围组织的保护作用与 Bcl-2, Bax 表达变化的关系[J]. 重庆医学, 2004, 33(10): 1441.
- [12] Proust F, Leveque S, Derrey S et al. Spontaneous supratentorial cerebral hemorrhage; role of surgical treatment [J]. Neurochirurgie, 2007, 53(2~3): 58.
- [13] Kim IS, Son BC, Lee SW, et al. Comparison of frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of supratentorial deep seated spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Minim Invasive Neurosurg, 2007, 50(2): 86.
- [14] Hsieh CT, Wu CC, Chiang YH, et al. Stereotactic aspiration of enlarged intracerebral hematoma caused by intraprocedural perforation of aneurysm during coil embolization[J]. Neurocrit Care, 2008, 8(3): 322.
- [15] Passacantilli E, Pichierri A, Delfinis CP, et al. Chronic expanding intracerebral hematoma treated by mini-invasive ultrasonography-guided needle aspiration [J]. Neurosurg Sci, 2006, 50(3): 67.

(收稿日期: 2009-09-09 修回日期: 2009-10-20)

(上接第 1181 页)

- rison of antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from humans, chickens raw milk, and environmental water in Quebec [J]. J Food Prot, 2007, 70(3): 729.
- [7] Parisi A, Lanzilotta SG, Addante N, et al. Prevalence, molecular characterization and antimicrobial resistance of thermophilic campylobacter isolates from cattle, hens, broilers and broiler meat in south-eastern Italy [J]. Vet Res Commun, 2007, 31(1): 113.
 - [8] Peit Z, Burucoa C, Grignon B, et al. Mutation in the *peb1A* locus of *Campylobacter jejuni* reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice [J]. Infect Immun, 1998, 66(3): 938.
 - [9] Pei Z, Blaser MJ. *PEB1*, the major cell-binding factor of

Campylobacter jejuni, is a homolog of the binding component in gram-negative nutrient transport systems [J]. J Biol Chem, 1993, 268(25): 18717.

- [10] 冯胜军, 孙万邦, 姚新生, 等. 空肠弯曲菌 28~31 kd 外膜蛋白的初步提取及鉴定 [J]. 中国卫生检验杂志, 2005, 15(2): 1.
- [11] 吴杰红, 解晓珍, 邱宗文, 等. 鹤鹑空肠弯曲菌对理化及部分药物抵抗力的观察 [J]. 重庆医学, 2008, 37(9): 952.
- [12] Dunn BE, Blaser MJ, Snyder EL. Two-dimensional gel electrophoresis and immunoblotting of *Campylobacter* outer membrane proteins [J]. Infect Immun, 1987, 55(7): 1564.

(收稿日期: 2009-09-24 修回日期: 2010-02-10)