

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.023

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190225.1723.008.html>(2019-02-27)

亚低温对实验动物出血性脑卒中结局影响的系统评价与 Meta 分析^{*}

王文阳,林清国[△],刘东辉,杨修,杨武双
(福建省厦门市中医院神经外科 361000)

[摘要] **目的** 系统评价亚低温对实验动物出血性脑卒中结局的影响。**方法** 检索 PubMed、Embase、Web of Science、Google Scholar 以及中国知网、维普数据库、万方数据知识服务平台等中英文数据库中关于亚低温用于出血性脑卒中动物模型的研究,检索时间为建库之日起至 2018 年 5 月。按纳入与排除标准筛选文献、提取资料和方法学质量评价后,采用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 19 项研究,其中低温组动物 1 023 只,常温对照组 668 只。Meta 分析结果显示:与常温组相比,亚低温对出血性脑卒中动物脑出血量的影响无统计学意义 [$SMD=0.28, 95\%CI(-0.33, 0.88), P>0.05$],但亚低温可减少出血后脑组织水肿 [$SMD=-2.16, 95\%CI(-3.09, -1.22), P<0.05$],减轻血脑屏障损害 [$SMD=-4.84, 95\%CI(-7.00, -2.67), P<0.05$],并提高实验动物神经功能评分 [$SMD=1.06, 95\%CI(0.46, 1.66), P<0.05$]。**结论** 亚低温对出血性脑卒中动物具有神经保护作用,该作用主要通过减轻脑组织水肿和稳定血脑屏障实现。

[关键词] 亚低温;出血性脑卒中;系统评价;Meta 分析;动物实验

[中图分类号] R651.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)12-2076-05

Effect of mild hypothermia on outcomes of hemorrhagic stroke in experimental animals: a systematic review and Meta-analysis^{*}

WANG Wenyang, LIN Qingguo[△], LIU Donghui, YANG Xiu, YANG Wushuang
(Department of Neurosurgery, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen, Fujian 361000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the effects of mild hypothermia on the outcomes of hemorrhagic stroke in experimental animals. **Methods** English and Chinese databases including PubMed, Embase, Web of Science, Google Scholar, CNKI, VIP, and Wanfang were retrieved for related studies to mild hypothermia hemorrhagic stroke in animal models. The retrieved time was limited from their building to May 2018. After screened in accordance with the established criteria for inclusion or exclusion, methodologically evaluation, the included data was analyzed for Meta-analysis with STATA 12.0 software. **Results** A total of 19 studies were included eventually. Among them, 1 023 animals were in the mild hypothermia group and 668 animals were in the normal temperature control group. Meta-analysis results showed that compared with the control group, mild hypothermia had no significant effect on the amount of cerebral hemorrhage in hemorrhagic stroke animals [$SMD=0.28, 95\%CI(-0.33, 0.88), P>0.05$], but mild hypothermia could reduce brain edema after hemorrhage [$SMD=-2.16, 95\%CI(-3.09, -1.22), P<0.05$], reduce the damage of blood brain barrier [$SMD=-4.84, 95\%CI(-7.00, -2.67), P<0.05$] and improve the functional score of experimental animals [$SMD=1.06, 95\%CI(0.46, 1.66), P<0.05$]. **Conclusion** Mild hypothermia has neuroprotective effects in experimental animals with hemorrhagic stroke which mainly achieved by reducing brain edema and stabilizing blood brain barrier.

[Key words] mild hypothermia; hemorrhagic stroke; systematic review; Meta-analysis; animal study

出血性脑卒中是一种病死率和致残率很高的神经急危重症。流行病学资料显示,出血性脑卒中占卒中中类型的 10%~15%,在我国则占 37.1%,部分地区甚至高达 50%,但临床上尚缺少确切有效的干预措

施改善此类患者预后^[1]。亚低温因其显著且广泛的神经保护作用在神经系统疾病中的应用日渐广泛,但对于出血性脑卒中的疗效学界意见尚不统一。目前多中心临床随机对照试验仍在研究中,尚未得出结

^{*} 基金项目:福建省厦门市科研计划项目(3502Z20154055)。 作者简介:王文阳(1979—),主治医师,本科,主要从事脑血管病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: qingguolinxm@126.com。

果^[2]。而既往大部分基础研究结果提示,亚低温有减轻出血后脑组织损伤的作用,故本研究用 Meta 分析的方法对亚低温对实验动物出血性卒中结局的影响进行分析,旨在为亚低温在出血性卒中的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索 PubMed、Embase、Web of Science、Google Scholar 数据库和中国知网、维普数据库、万方数据知识服务平台,时间范围为建库之日起至 2018 年 5 月。英文检索词包括“intracerebral hemorrhage”“ICH”“intracranial hemorrhage”“hemorrhagic stroke”“brain hemorrhage”“mild hypothermia”“temperature management”“animal”等;中文检索词包括“中风”“卒中”“脑血管意外”“脑血管病”“脑出血”“出血性卒中”“脑溢血”“亚低温”“低温”“基础研究”“动物”等。追查已纳入文献的参考文献,如文献报道不详或资料缺乏则通过邮件与作者进行联系获取。

1.2 纳入和排除标准 (1)纳入标准:①研究类型为随机对照研究;②研究对象为健康清洁级大鼠或小鼠,其品种、性别、年龄和造模方法不限;③干预措施为亚低温,低温的实现方式和持续时间不限,对照措施为常温干预,即维持动物体温于正常温度;④结局指标包括血肿量变化、水肿体积变化、血脑屏障通透性和神经功能评分。(2)排除标准:①临床研究;②原始文献未设置对照组或分组不明确;③未提供能用于文献分析的数据,或资料分析方法有误;④重复文献;⑤综述文献。

1.3 文献筛选与数据提取 两名研究人员对检索到的文献各自独立整理,将重复研究资料排除,根据余下文献的标题及摘要内容,排除不符合纳入标准的文献,最终确定是否纳入本研究。如有分歧则需经讨论或经第 3 名研究人员判断是否纳入。从纳入的研究中提取数据,包括性别、动物品种、脑出血模型、亚低温操作方式、亚低温持续时间、目标温度、温度测量方式、血肿量、神经功能评分、脑水肿体积、血脑屏障通透性等。

1.4 文献质量评价 按照 CAMARADES 的标准评价纳入研究的方法学质量,其内容包括 10 条:经同行

评审后发表,实验动物温度控制,随机分配,对动物模型诱导设盲,对结果评估设盲,合理的动物麻醉药物应用,合适的动物模型,样本量计算,对动物保护法的遵守,声明潜在利益冲突。评价标准总分为 10 分^[3]。

1.5 统计学处理 采用 STATA12.0 软件对动物脑出血量、脑水肿体积、血脑屏障通透性和神经功能评分进行数据处理,采用标准化均数差(SMD)、标准误和 95%CI 作为效应量。采用 χ^2 检验和 I^2 statistic 对各纳入研究进行异质性分析,若不存在异质性或异质性较小($P \geq 0.10$,或 $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;若存在明显的异质性($I^2 > 50\%$,或 $P < 0.10$)时,按照临床同质性对各研究进行亚组分析,并分析亚组内的统计学异质性,无统计学异质性的研究结果可采用固定效应模型进行合并,反之采用随机效应模型分析。当纳入研究数量大于 10 个时,采用漏斗图和 Eggers 检验评估发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果与质量评价 初检到 385 篇相关文献,包括 296 篇英文文献和 89 篇中文文献。通过去除重复文献和阅读题目摘要初筛出中文文献 8 篇,英文文献 25 篇。进一步查看全文后因数据不完整、统计方法不明确等原因排除 14 篇,最终纳入 19 篇文献(英文 16 篇,中文 3 篇),共纳入低温组 1 023 只动物,常温组 668 只动物。文献筛选流程及结果见图 1,纳入研究的基本特征和研究质量评价见表 1。

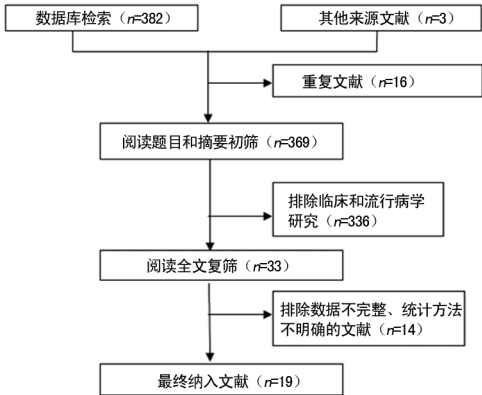


图 1 文献筛选流程图

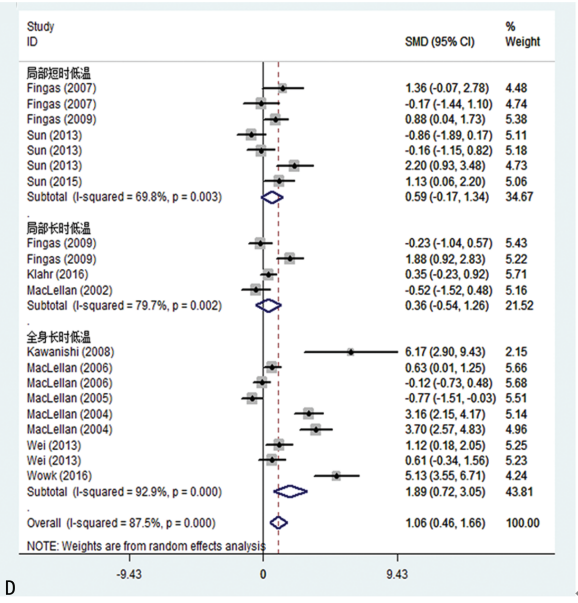
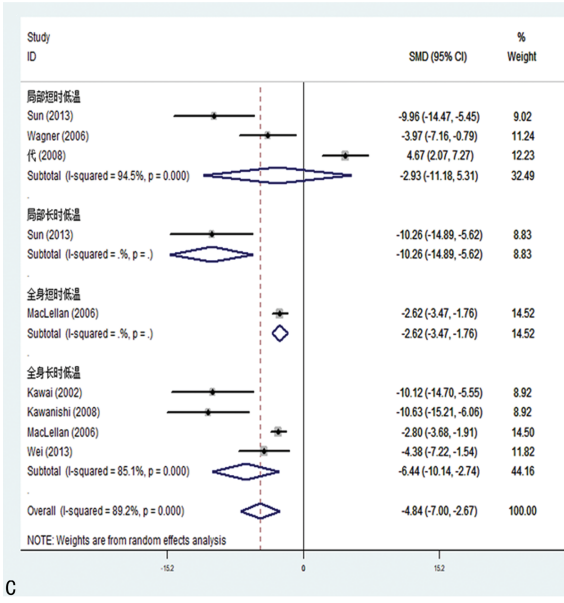
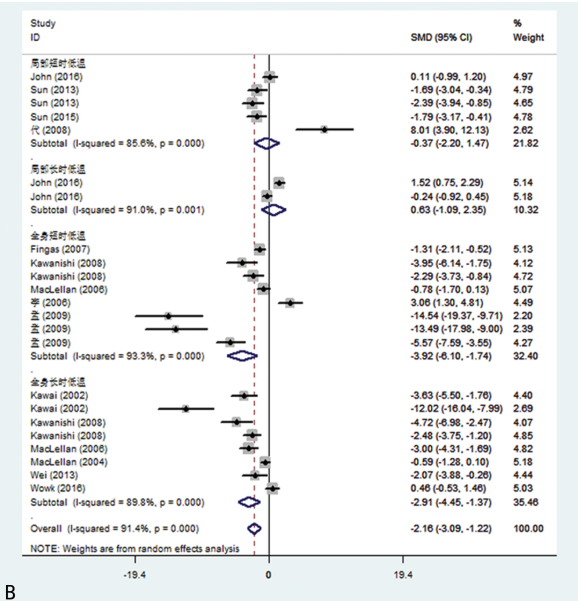
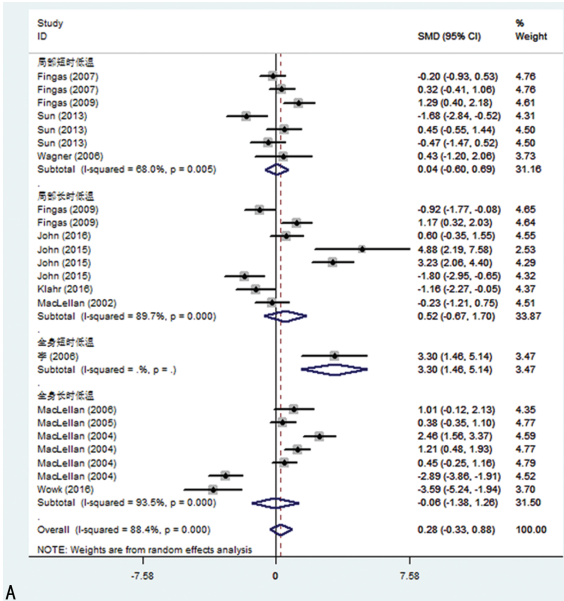
表 1 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究	年份	例数(H/N)	动物类型	模型	亚低温	低温持续时间	结局指标	质量评分(分)
FINGAS 等 ^[4]	2007	61/35	雄性 SD 大鼠	自体血注入法	局部低温	持续 1、12 h	ABD	8
FINGAS 等 ^[5]	2009	42/14	雄性 SD 大鼠	自体血注入法	局部低温	持续 12、72、144 h	AD	5
JOHN 等 ^[6]	2016	45/25	雄性 SD 大鼠	胶原酶诱导法	局部低温	持续 72 h	AB	7
JOHN 等 ^[7]	2015	30/30	雄性 SD 大鼠	胶原酶诱导法	局部低温	持续 36 h	A	4
KAWAI 等 ^[8]	2002	22/23	雄性 SD 大鼠	自体血注入法	全身低温	持续 24 h	BC	6
KAWANISHI 等 ^[9]	2008	32/12	雄性 SD 大鼠	自体血注入法	全身低温	持续 6、23、24 h	BCD	8
KLAHR 等 ^[10]	2016	32/30	雄性 SD 大鼠	胶原酶诱导法	局部低温	持续 48 h	AD	6
MACLELLAN 等 ^[11]	2002	18/18	雄性 Wistar 大鼠	胶原酶诱导法	局部低温	持续 24 h	AD	8

续表 1 纳入研究的基本特征和质量评价

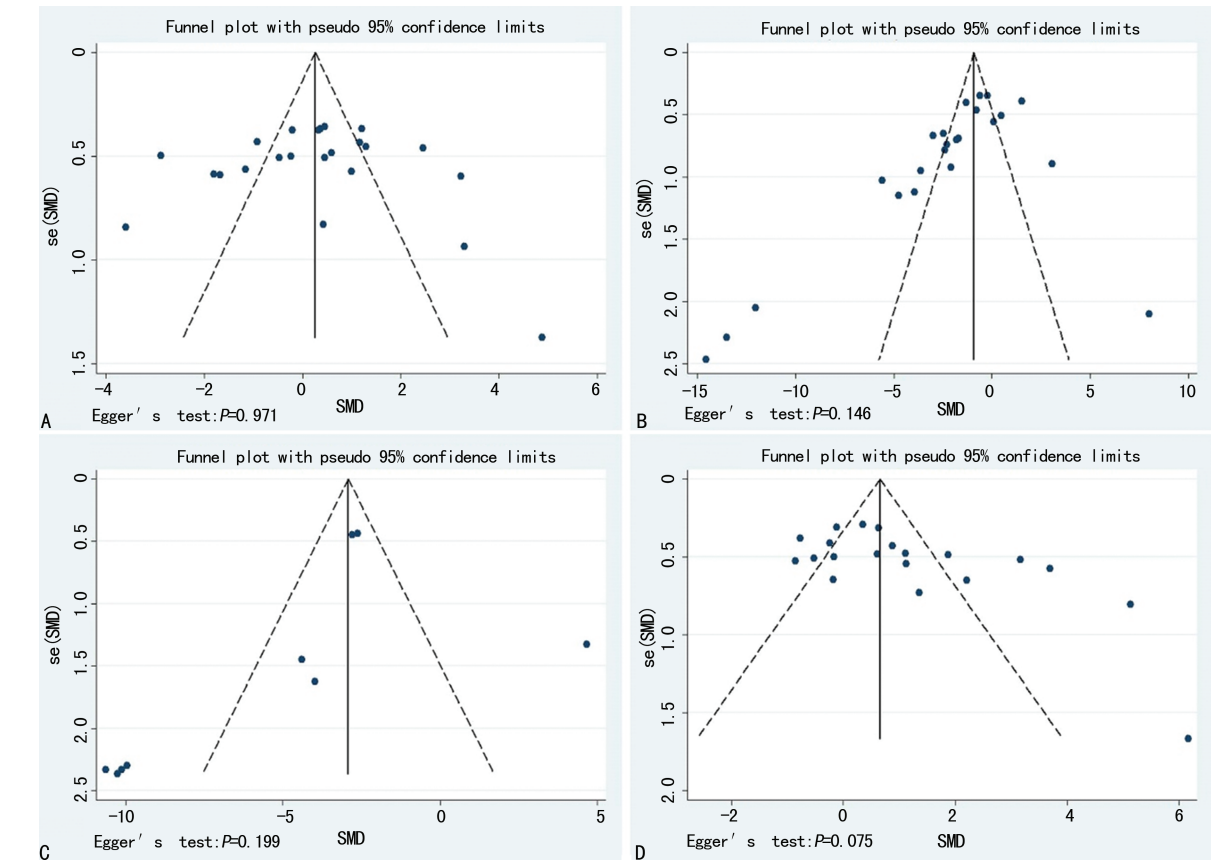
纳入研究	年份	例数(H/N)	动物类型	模型	亚低温	低温持续时间	结局指标	质量评分(分)
MACLELLAN 等 ^[12]	2006	137/76	雄性 SD 大鼠	自体血注入法	全身低温	维持 24 h	ABCD	6
MACLELLAN 等 ^[13]	2005	15/15	雄性 SD 大鼠	胶原酶诱导法	全身低温	维持 24 h	AD	9
MACLELLAN 等 ^[14]	2004	150/54	雄性 SD 大鼠	胶原酶诱导法	全身低温	维持 24 h	ABD	5
SUN 等 ^[15]	2013	50/22	雄性 Wistar 大鼠	胶原酶诱导法	局部低温	维持 4 h	ABCD	6
SUN 等 ^[16]	2015	68/68	雄性 Wistar 大鼠	胶原酶诱导法	局部低温	持续 4 h	BD	4
WAGNER 等 ^[17]	2006	3/3	雄性 SD 大鼠	自体血注入法	局部低温	持续 12 h	AC	8
WEI 等 ^[18]	2013	92/46	雄性 C57/BL6 小鼠	自体血注入法	药物低温	持续 24 h	BCD	5
WOWK 等 ^[19]	2016	57/57	雄性 SD 大鼠	FeCl2 注入法	全身低温	持续 24、72 h	ABD	6
李晓宾等 ^[20]	2006	9/10	雄性 SD 大鼠	胶原酶诱导法	全身低温	维持 3 h	AB	5
孟庆海等 ^[21]	2009	40/10	雄性 Wistar 大鼠	自体血注入法	全身低温	维持 8 h	B	4
代大伟等 ^[22]	2008	120/120	雄性 Wistar 大鼠	自体血注入法	局部低温	维持 4 h	BC	6

A:血肿量;B:脑水肿体积;C:血脑屏障通透性;D:神经功能评分。H:低温组;N:常温组



A:脑出血量;B:脑水肿体积;C:血脑屏障通透性;D:神经功能评分

图 2 亚低温对实验动物出血性脑卒中结局影响的 Meta 分析图



A: 脑出血量; B: 脑水肿体积; C: 血脑屏障通透性; D: 神经功能评分

图3 发表偏倚的漏斗图

2.2 亚低温对脑出血量的影响 13 篇文献^[4-7,10-15,17,19-20]共计 23 个比较组报道了 497 只实验动物,其中亚低温组 240 只,常温组 257 只。总的随机效应模型 Meta 分析结果显示,与常温组相比,亚低温组动物的出血量并未有明显减少,差异无统计学意义 $[SMD=0.28,95\%CI(-0.33,0.88),P>0.05]$,研究间异质性 $I^2=88.4\%$ 。由于研究间存在明显异质性,按照低温方式和低温持续时间(将小于 24 h 定义为短时低温,大于等于 24 h 定义为长时低温)进行亚组分析后发现,各亚组内仍存在统计学异质性($P<0.05$),采用随机效应模型合并分析后发现,除 1 篇文献^[20]报道全身短时低温组相比常温组可减少出血量外 $[SMD=3.30,95\%CI(1.46,5.14),P<0.05]$,其他方式的亚低温对动物出血量均无明显影响,见图 2A。

2.3 亚低温对脑水肿体积的影响 12 篇文献^[4,6,8-9,12,14-15,18-22]共计 23 个比较组报道了 210 只亚低温动物和 205 只常温动物。总的随机效应模型 Meta 分析结果显示,亚低温可减轻脑出血大鼠的脑组织水肿 $[SMD=-2.16,95\%CI(-3.09,-1.22),P<0.05]$,研究间异质性 $I^2=91.4\%$ 。按照低温方式和低温持续时间进行亚组分析并采用随机效应模型合并结果后发现,不同方式的亚低温对脑组织水肿的

影响有差异,具体表现在相比常温组,局部短时低温和局部长时低温对脑水肿影响的差异均无统计学意义[局部短时低温: $SMD=-0.37,95\%CI(-2.20,1.47)$;局部长时低温: $SMD=0.63,95\%CI(-1.09,2.35)$];而全身短时低温和全身长时低温则可明显减轻脑组织水肿,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2B。

2.4 亚低温对血脑屏障通透性的影响 7 篇文献^[8-9,12,15,17-18,22]共计 9 个比较组报道了 76 只亚低温组动物和 77 只常温组动物。总的随机效应模型 Meta 分析结果显示,亚低温可减轻血脑屏障的受损 $[SMD=-4.84,95\%CI(-7.00,-2.67),P<0.05]$,研究间异质性 $I^2=89.2\%$ 。按照低温方式和低温持续时间进行亚组分析后发现,除局部短时低温对血脑屏障的保护证据不足外 $[SMD=-2.93,95\%CI(-11.18,5.31)]$,其他方式的亚低温均能减轻血脑屏障的损伤($P<0.05$),见图 2C。

2.5 亚低温对神经功能评分的影响 12 篇文献^[4-5,8,10-16,18-19]共计 20 个比较组报道了 238 只低温动物和 242 只常温动物。总的随机效应模型 Meta 分析结果显示,亚低温可改善脑出血动物的神经功能评分 $[SMD=1.06,95\%CI(0.46,1.66),P<0.05]$,研究间异质性 $I^2=87.5\%$ 。按照低温方式和低温持续时间

进行亚组分析后发现,局部短时低温和局部长时低温组的神经功能评分有高于常温组的趋势,但差异无统计学意义[局部短时低温: $SMD = 0.59, 95\% CI (-0.17, 1.34)$;局部长时低温: $SMD = 0.36, 95\% CI (-0.54, 1.26)$]。而全身长时低温则可显著改善动物神经评分,差异有统计学意义[$SMD = 1.89, 95\% CI (0.72, 3.05)$],见图 2D。

2.6 发表偏倚 根据漏斗图所示以上 4 个指标的资料分布基本对称,Eggers 检验显示 $P > 0.05$,未发现明显发表偏倚,见图 3。

3 讨论

本研究采用系统评价的方法,通过多个数据库对亚低温治疗出血性脑卒中的基础动物实验研究进行了全面检索,最终纳入 19 篇中英文文献,所纳入的 19 项研究质量均较高(CAMARADES 评分显示中位数为 6 分)。本研究采用 Meta 分析对研究结果进行定量合成后发现,亚低温减少脑出血量的作用尚缺乏证据,但亚低温可明显减轻出血后脑组织水肿并改善实验动物的神经功能评分。亚组分析提示,不同的低温方式和持续时间,对结局的影响可能不完全相同,因此本文结果尚需进一步的研究证实。

目前亚低温神经保护的机制尚未完全探明,以往的研究显示亚低温能抑制脑出血后的多种继发性损伤的病理生理学过程,降低脑耗氧量,改善脑组织血流和能量代谢,抑制氧自由基和兴奋性神经递质释放,减少神经细胞结构蛋白破坏,限制脑出血组织的炎症反应^[23]。本研究结果也发现,亚低温可通过稳定血脑屏障、减轻脑水肿来实现神经保护效应。

本研究依然存在一些局限性。(1)尽管本研究进行了广泛的文献检索,且漏斗图和 Eggers 检验没有发现发表偏倚,但不排除部分文献如会议及增刊无法获取,部分阴性结果的研究仍然存在未发表的可能性^[24]。(2)本研究发现纳入研究间存在明显的异质性,进一步亚组分析排除低温方式和持续时间的影响后异质性仍存在,推测异质性还可能来源于纳入研究包含不同的动物物种(大鼠或小鼠)、不同的建模方法(自体血注入法或胶原酶诱导法),或者不同的方法学质量,因而最终本研究采用了随机效应模型 Meta 分析并对研究结果进行慎重的解释。(3)卒中实验模型大多数采用健康的成年动物,而临床出血性卒中患者往往为中老年,常合并各系统器官并发症,因而动物实验结果并不能完全复制临床上的复杂病理生理学情况。

综上所述,本研究提示亚低温对出血性脑卒中的动物具有神经保护作用,其疗效主要通过稳定血脑屏障和减少卒中后水肿实现,而并非通过减少出血量。

由于各研究间存在明显的异质性,以及基础实验存在局限性,其真实疗效仍然有待于今后进一步的大规模临床随机双盲对照试验的验证。

参考文献

- [1] QURESHI A, TUHRIM S, BRODERICK J P, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2001, 344(19):1450-1460.
- [2] RINCON F, FRIEDMAN D P, BELL R, et al. Targeted temperature management after intracerebral hemorrhage (TTM-ICH): methodology of a prospective randomized clinical trial[J]. Int J Stroke, 2014, 9(5):646-651.
- [3] MACLEOD M R, DONNAN G A. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias[J]. Stroke, 2004, 35(5):1203-1208.
- [4] FINGAS M, CLARK D L, COLBOURNE F. The effects of selective brain hypothermia on intracerebral hemorrhage in rats[J]. Exp Neurol, 2007, 208(2):277-284.
- [5] FINGAS M, PENNER M, SILASI G, et al. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia [J]. Exp Neurol, 2009, 219(1):156-162.
- [6] JOHN R F, COLBOURNE F. Delayed localized hypothermia reduces intracranial pressure following collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rat[J]. Brain Res, 2016(1633):27-36.
- [7] JOHN R F, WILLIAMSON M R, DIETRICH K A. Localized hypothermia aggravates bleeding in the collagenase model of intracerebral hemorrhage[J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2015, 5(1):19-25.
- [8] KAWAI N, NAKAMURA T, NAGAO S. Effects of brain hypothermia on brain edema formation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. Acta Neurochir Suppl, 2002(81):233-235.
- [9] KAWANISHI M. Effect of hypothermia on brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2008, 17(4):187-195.
- [10] KLAHR A C, DIETRICH K, DICKSON C T, COLBOURNE F. Prolonged localized mild hypothermia does not affect seizure activity after intracerebral hemorrhage in rats[J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2016, 6(1):40-47.
- [11] MACLELLAN C, SHUAIB A, COLBOURNE F. Failure of delayed and prolonged hypothermia to favorably affect hemorrhagic stroke in rats[J]. Brain Res, 2002, 958(1):192-200.
- [12] MACLELLAN C L, DAVIES L M, FINGAS M S, et al. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats[J]. Stroke, 2006, 37(5):1266-1270.

- [19] 钟贻洪,李金高,钟俊远,等. 磁共振表观扩散系数对鼻咽癌放疗后复发与纤维化的鉴别诊断价值[J]. 实用癌症杂志,2013,28(3):288-291.
- [20] 林蒙,余小多,赵燕凤,等. 扩散加权成像表观扩散系数预测鼻咽癌同步放化疗疗效[J]. 中国医学影像技术,2014,30(7):986-990.
- [21] 王琛,苏丹柯,刘丽东,等. MR 扩散加权成像对鼻咽癌患者局部复发的诊断价值[J]. 中华放射学杂志,2014,48(6):476-479.
- [22] 何汇朗,刘辉明,许森奎,等. MR 扩散加权成像预测鼻咽癌放疗预后的价值[J]. 中华放射学杂志,2017,51(1):13-17.
- [23] 郭笑寒,孔祥林,田兴仓,等. 扩散加权成像对鼻咽癌放化疗疗效的预测价值[J]. 临床放射学杂志,2017,36(1):28-33.
- [24] SIMO R, ROBINSON M, LEI M, et al. Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines[J]. J Laryngol Otol,2016,130(2):S97-103.
- [25] MOHANDAS A, MARCUS C, KANG H, et al. FDG PET/CT in the management of nasopharyngeal carcinoma. [J]. Am J Roentgenol,2014,203(2):146-157.
- [26] ZHOU H, ZHOU Y, LI L. Meta-analysis of ¹⁸F-FDG PETCT for diagnosis of residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy[J]. Eur Nucl Med Mol I,2015,42(1):S606-607.
- [27] 陈韵彬,毛瑜,潘建基,等. 鼻咽癌弥散加权成像临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2009,18(2):88-91.
- [28] 侯毅斌,王忠富,陈国硕,等. 中短期鼻咽癌放疗随访中磁共振扩散加权成像的应用价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2015,13(6):8-9.
- [29] 徐继飞,王凡. 磁共振成像在鼻咽癌放射治疗中的应用[J]. 国际肿瘤学杂志,2012,39(2):127-130.
- [30] YILDIRIM I O, EKICI K, DOGAN M, et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) be an alternative to ¹⁸F-FDG PET-CT (¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) in nasopharyngeal cancers? [J]. Biomed Res,2017,28(9):4255-4260.
- [31] YEN R F, HUNG R L, PAN M H, et al. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging[J]. Cancer,2003,98(2):283-287.
- [32] 马美,杜晓东. ¹⁸氟-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描显像对鼻咽癌复发早期的诊断价值[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,37(1):51-53.

(收稿日期:2018-11-04 修回日期:2019-03-10)

(上接第 2080 页)

- [13] MACLELLAN C L, GRAMS J, ADAMS K, COLBOURNE F. Combined use of a cytoprotectant and rehabilitation therapy after severe intracerebral hemorrhage in rats[J]. Brain Res,2005,1063(1):40-47.
- [14] MACLELLAN C L, GIRGIS J, COLBOURNE F. Delayed onset of prolonged hypothermia improves outcome after intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2004,24(4):432-440.
- [15] SUN H W, TANG Y, GUAN X Q, et al. Effects of selective hypothermia on blood-brain barrier integrity and tight junction protein expression levels after intracerebral hemorrhage in rats[J]. Biol Chem,2013,394(10):1317-1324.
- [16] SUN H, TANG Y, LI L, et al. Effects of local hypothermia on neuronal cell apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Nutr Health Aging,2015,19(3):291-298.
- [17] WAGNER K R, BEILER S, BEILER C, et al. Delayed profound local brain hypothermia markedly reduces interleukin-1beta gene expression and vasogenic edema development in a porcine model of intracerebral hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl,2006(96):177-182.
- [18] WEI S, SUN J, LI J, et al. Acute and delayed protective effects of pharmacologically induced hypothermia in an intracerebral hemorrhage stroke model of mice[J]. Neuroscience,2013(252):489-500.
- [19] WOWK S, MA Y L, COLBOURNE F. Therapeutic hypothermia does not mitigate iron-induced injury in rat[J]. Ther Hypothermia Temp Manag,2016,6(1):23-29.
- [20] 李晓宾,董瑞国,程广军,等. 应用 MRI 动态评估亚低温对大鼠出血性脑水肿的干预效应[J]. 中国临床康复,2006,10(18):82-85.
- [21] 孟庆海,栗世方,刘建,等. 亚低温治疗对高血压脑出血后水通道蛋白-4 表达的影响[J]. 中国临床神经外科杂志,2009,14(2):99-101.
- [22] 代大伟,王德生,张黎明,等. 局部亚低温对大鼠脑出血后基质金属蛋白酶-9 及血脑屏障通透性的影响[J]. 中风与神经疾病,2008,25(5):610-613.
- [23] POLDERMAN K H. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries[J]. Lancet,2008,371(9628):1955-1969.
- [24] MACLEOD M R, FISHER M, O' COLLINS V, et al. Good laboratory practice: preventing introduction of bias at the bench[J]. Stroke,2009,40(3):e50-52.

(收稿日期:2018-09-02 修回日期:2018-12-08)