

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210207.1632.010.html\(2021-02-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210207.1632.010.html(2021-02-07))

## 缺血缺氧性脑水肿研究进展\*

周永芳<sup>1,2</sup>综述,伍国锋<sup>1,2△</sup>审校

(1. 贵州医科大学附属医院急诊科, 贵阳 550004; 2. 苏州大学第二附属医院急诊科, 江苏苏州 215000)

**[摘要]** 脑水肿是神经系统的常见并发症之一,可由多种脑科疾病及全身系统性疾病引起,而不同的疾病所导致的脑水肿机制有所不同,其中大面积脑梗死、心搏骤停、严重低血压等可以导致大脑弥漫性缺血缺氧,继而产生脑水肿,严重影响患者预后。随着相关疾病的发病率升高,随之所产生的缺血缺氧性脑水肿也逐渐受到大家重视,针对其脑水肿的形成机制和治疗已成为关注的热点,故本文围绕近年缺血缺氧性脑水肿的发病机制、早期诊断和治疗的研究进展做一综述。

**[关键词]** 缺氧缺血,脑;脑水肿;机制;诊断;治疗

**[中图法分类号]** R745.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2496-05

## Research progress of ischemic-hypoxic cerebral edema\*

ZHOU Yongfang<sup>1,2</sup>, WU Guofeng<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

**[Abstract]** Cerebral edema is one of the most common complications of nervous system, can be caused by a variety of brain diseases and systemic diseases, but the mechanisms of cerebral edema caused by different diseases are different, in which the large area cerebral infarction, cardiac arrest, severe low blood pressure, etc. can lead to brain diffuse ischemia-hypoxia, thus produces brain edema, and seriously affect the prognosis of the patients. With the increase of the incidence rate of related diseases, the resulting ischemia-hypoxia cerebral edema has also gradually attracted attention. By aiming at that the formation mechanisms and treatments of cerebral edema have become the hot topic of concern, this article reviews the research progress of pathogenesis, early diagnosis and treatments of ischemia-hypoxia cerebral edema in recent years.

**[Key words]** hypoxia-ischemia, brain; brain edema; mechanism; diagnosis; treatments

脑水肿是由多种物理损伤、生化改变等因素共同作用而导致的脑组织继发性改变的病理生理过程,主要表现为脑组织内水分增多,脑体积增大,可导致颅内压增高,脑中线移位等,严重时可导致脑疝甚至死亡。缺血缺氧性脑病是指因急性缺氧导致氧的供应和利用不能满足大脑组织代谢需求而造成的弥漫性脑组织损害,常多见于新生儿;但随着近年来大面积脑梗死、心搏骤停、严重低血压等患者的增多,成人缺血缺氧性脑病也逐渐受到大家的重视。在发生缺血缺氧性脑病后,随之产生的脑水肿是其主要的并发症之一,对其延误诊治严重影响患者预后,所以近年成为研究热点。现对脑水肿发生机制、诊断及治疗的研究进展进行综述。

## 1 缺血缺氧性脑水肿的分类及发生机制

脑组织在缺血缺氧情况下,产生的脑水肿常为混合性脑水肿,根据分子病理生理学,脑水肿分为3类:细胞毒性脑水肿、离子性脑水肿、血管源性脑水肿;在发病初期,主要表现为细胞毒性脑水肿,随之则会伴随离子性脑水肿及血管源性脑水肿;同时,若脑水肿进一步进展,则可能发生继发性脑出血性转化<sup>[1-2]</sup>。而现阶段对缺血缺氧产生脑水肿的机制仍未完全明确,现根据目前研究进展做一阐述。

## 1.1 细胞毒性脑水肿

在缺血缺氧早期,脑血流量下降产生的缺氧导致脑细胞  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$  酶损伤,转运渗透梯度改变,细胞外腔的  $\text{K}^+$  浓度迅速升高,  $\text{Na}^+$  及  $\text{Cl}^-$  内流,进而水

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971126/H0913);贵州省科技联合基金项目[黔科合字 LH(2017)7187]。作者简介:周永芳(1988—),主治医师,硕士,主要从事于重症医学以及脑血管方面研究。△ 通信作者, E-mail: wuguofeng3013@sina.com。

分子继发性进入细胞内,导致脑细胞肿胀。同时细胞内的乳酸及  $H^+$  增加也可导致细胞内渗透压增高,导致大量的水分子进入细胞内。由于水钠和能量负荷的改变,兴奋性物质如谷氨酸盐释放,使细胞质中  $Ca^{2+}$  浓度增加。由于谷氨酸盐释放增加,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体激活  $Na^+$  通道,进一步加重细胞内  $Na^+$  浓度。 $\alpha$  氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)可激活  $Na^+$  通道允许钠内流,而细胞内的钙超载可导致线粒体功能障碍及自由基产生,同时可激活磷脂酶 A 和 C,使磷脂酶降解,结果引起花生四烯酸(AA)释放,直接引起细胞渗透性增加<sup>[3]</sup>。而细胞毒性脑水肿,以星型胶质细胞水肿明显。细胞毒性脑水肿实际为脑细胞肿胀,为脑实质水分的重新分布,脑组织间隙及血管内液体进入脑细胞内,而脑组织体积无明显增加。实际上,细胞毒性脑水肿是后续继发性脑水肿的启动步骤,为后续大量离子内流及血管源性脑水肿提供条件。

## 1.2 离子性脑水肿

离子性脑水肿是指通过完整的血脑屏障从灌注或再灌注的毛细血管中吸收大量的水分进入缺血的脑组织<sup>[2]</sup>,细胞毒性水肿导致细胞外腔的  $Na^+$  耗尽,使血脑屏障的血管内和细胞外腔之间形成离子浓度梯度, $Na^+$ ,  $Cl^-$  和水分子通过特殊的内皮通道(通透性孔隙)进入细胞外腔而形成离子性脑水肿。而该阶段脑组织水分会增加,且主要考虑来源于脑毛细血管内。

## 1.3 血管源性脑水肿

若缺血缺氧持续存在,病灶区的血脑屏障被破坏,毛细血管通透性增加,使含有蛋白的血浆成分和水分子溢出血管而发展为血管源性水肿。血管源性水肿发生机制复杂,包括反饱饮现象、 $Ca^{2+}$  信号中断、肌动蛋白聚合依赖的内皮细胞连续性中断而形成裂口、基底膜酶解、血管内皮细胞膜上的致密结合处开放等。其中研究发现血管内皮生长因子(VEGF)参与致密结合处的开放而加重血管源性水肿,某些参与基底膜降解的基质金属蛋白酶(MMP)在脑缺血时也升高,特别是 MMP-9,在模型中发现其抑制剂可缓解血管源性脑水肿<sup>[4]</sup>。在动物实验中,VEGF 拮抗剂已经证实能在缺血再灌注损伤中减轻脑水肿形成,部分原因可能是参与 MMP 的调节<sup>[5]</sup>。若脑水肿进一步发展,可产生出血性转化,可能导致严重的脑组织肿胀,脑灌注压进一步降低,肿块效应,甚至发生致死性脑疝而死亡。

## 1.4 其他因素

### 1.4.1 水通道蛋白(AQP)

AQP 是选择性允许水通过质膜的跨膜蛋白家族,在脑水肿的病理生理机制中发挥着重要作用。脑组织中表达的主要是 AQP4, AQP4 在靠近毛细血管的星形胶质细胞足突中高表达, AQP 的基本生理功

能是特异性水通道,介导水分子的自由跨膜转运。目前的研究发现, AQP4 在细胞毒性脑水肿时表达升高,而在血管源性水肿时表达下降;在非急性缺血期,脑水肿的类型是共存的,所以 AQP4 在该阶段的表达是极其复杂的<sup>[6]</sup>。CHI 等<sup>[7]</sup>通过动物实验研究发现,在低压缺氧导致脑水肿情况下,可引起 AQP4 水平升高,并且与白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)等部分炎性相关因子相关。研究表明,在全脑缺血模型中, AQP4 敲除可减轻 24 h 脑的水含量及脑星形胶质细胞肿胀<sup>[8]</sup>。

### 1.4.2 磺酰脲类受体 1(SUR1)-调控 $NCCa$ -ATP 通道(SUR1-TRPM4)

在中枢神经系统(CNS)中, SUR1-TRPM4 是一种非选择性单价阳离子通道。该通道在非兴奋性细胞和兴奋性细胞上都有广泛的分布,对阳离子较阴离子具有更高的选择性,存在多种阳离子时其选择性较低。该通道一般情况下均处于关闭状态,但当 CNS 发生损伤导致细胞内 ATP 大量耗竭时持续开放,从而导致  $Na^+$ 、 $Cl^-$  和水病理性涌入细胞内,造成细胞毒性水肿及肿胀细胞死亡。SUR1 为一大分子跨膜蛋白,在正常的神经血管中并不表达, CNS 损伤后表达则持续升高,在细胞毒性脑水肿及血管源性脑水肿中均持续升高<sup>[9]</sup>。而最新研究发现,在体外星形胶质细胞培养中, SUR1-TRPM4 和 AQP4 形成一种复合物,增强离子/水的渗透耦合,并驱动星形胶质细胞肿胀,可能是导致缺血缺氧性脑水肿的一种分子机制<sup>[10]</sup>。

### 1.4.3 溶血磷脂酸受体 1(LPA1)

最新研究发现,在局部缺血性脑损伤中, LPA1 促进胶质细胞活化(特别是小胶质细胞激活和随后的促炎反应),并影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路,可能是脑水肿形成的其中一个因素,且 LPA1 拮抗剂可能对缺血性脑损伤有一定保护作用<sup>[11]</sup>。

## 2 缺血缺氧性脑水肿诊断

### 2.1 血清生物标志物和脑血流监测

目前尚无可靠预测脑水肿进程的方法,尤其对于脑水肿早期,仍缺乏有效的特异性诊断指标。研究发现在缺血缺氧发生的 24 h 内较低的格拉斯哥昏迷(GCS)评分及呕吐可能预示后期脑水肿的发生率增加<sup>[12]</sup>。而在早期相关炎性指标中,白细胞、中性粒细胞、超敏 C 反应蛋白、代谢相关的乳酸升高均可能提示脑水肿发生概率增加。有 Meta 分析得出外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是一种有前景的炎症指标,可有效预测急性缺血性脑卒中(AIS)患者出血性转化的临床结局<sup>[13]</sup>。该 Meta 分析的结果显示, NLR 比值在 7.5~11.0,是预测 AIS 患者出血性转化率和 3 个月病死率的指标<sup>[13]</sup>。而有关文献认为在缺血缺氧的早期评估患者动态脑血流自动调节(dCA)

具有一定意义,通过对缺血缺氧发生后的数小时内进行脑血流监测,可以对后续发生脑水肿及继发性脑出血具有一定预测性,若在卒中后脑血流自动调节能力差,则后续发生脑水肿及继发性脑出血的风险会增加<sup>[1]</sup>。且研究发现,当脑血流低于每分钟 30 mL/100 g 时,即可发现细胞毒性脑水肿,而当脑血流低于每分钟 10 mL/100 g,则可发生不可逆性脑损害,其与离子性脑水肿发生具有相关性<sup>[14]</sup>。有临床研究发现,对 AIS 患者发病 1~3 d 与 7~10 d 的 dCA 监测,发现两次测量的 dCA 较正常对照组均受损,且两次测量无明显差异,提示 AIS 患者急性期及亚急性期双侧大脑的 dCA 受损<sup>[15]</sup>。

## 2.2 影像学

影像学检查对于脑水肿的诊断具有一定的特异性,但是对于早期脑水肿,仍难以根据影像学检查判断可逆性损伤及不可逆性损伤。对于脑水肿的发生,影像学检查通常缺乏特殊的专有名词,临床上通常描述为低密度灶、早期缺血表现等,无法明确定义为脑水肿。在缺血缺氧早期,脑缺血细胞损伤轻微,即早期处于细胞毒性脑水肿时,因不影响 X 线衰减,CT 不能检测到单纯的细胞毒性脑水肿,但磁共振扩散加权成像(MRI-DWI)可检测到质子扩散损伤,可存在高信号病变,即脑水肿早期 MRI-DWI 比 CT 检测更为敏感<sup>[16]</sup>。但在缺血再灌注发生后,MRI-DWI 的高信号可消失,故对于脑水肿是否进一步进展无法评估,而当进展至离子性脑水肿时,因组织水容量增多,脑血流的进行性下降与 CT 的低信号表现呈线性关系<sup>[17]</sup>。CT 可以检测甚至量化脑水肿,若增加对比率会增加 CT 对水肿敏感性<sup>[18]</sup>;而发展至血管源性脑水肿时,CT 和 MRI 均可予以识别。

## 2.3 颅内压监测

随着脑水肿的进展,颅内压也会随之升高,所以颅内压的监测对于脑水肿的发生发展具有一定的预测性。而颅内压的监测包括有创和无创两种方法,其中有创颅内压监测作为监测颅内压的金标准,在脑出血、蛛网膜下腔出血、创伤性脑损伤等疾病中得到了广泛的应用,在创伤性脑损伤中使用尤其广泛。但是因为其操作技术要求高、易发生导管错位、导管堵塞、脑脊液漏、颅内出血和颅内感染等并发症,故在缺血缺氧性脑水肿的临床应用上仍具有局限性。随着医学技术和工程技术的发展,颅内压监测方法的研究取得较大进步,逐渐从有创监测向无创监测发展<sup>[19]</sup>。但是,无创的颅内压监测技术在精确性和可靠性方面仍较有创的颅内压监测差,也限制了其临床的使用,所以后续仍需要无创简便、高精度度及可持续性的监测手段协助脑水肿的诊断及治疗。

## 3 缺血缺氧性脑水肿治疗

针对脑水肿,其关键在于早期的预防性治疗。在

尚未形成明显脑水肿的早期干预可能会避免脑水肿的进一步发展甚至致死性脑疝形成,从而改善预后。但不建议对所有患者均予以干预,建议对其评估,若存在高风险患者,对其早期积极干预可能会形成良好预后。

### 3.1 一般处理

在脑水肿患者的管理中,最简单但也是最容易忽略的,床头抬高至少 30°,并将头部位置保持在中线,以最大限度地扩大脑静脉流出量,优化脑灌注压力,控制颅内压的增高。若患者处于意识障碍或是咳嗽能力不佳,需考虑机械通气,而对于机械通气时二氧化碳分压的维持水平具有争议。研究发现过度通气时可能导致脑血管收缩从而减少脑血流,可能引起颅内压降低。在 2014 年美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)卒中后脑水肿管理指南中建议保持正常二氧化碳分压,且不推荐采用预防性过度通气,同时推荐应输注等渗或高渗液体<sup>[20]</sup>。而根据小鼠缺血缺氧模型研究发现,长期适当的蛋白限制可能改善缺血性脑损伤、脑水肿和血脑屏障通透性<sup>[21]</sup>。对于血压水平,美国心脏病协会推荐在心肺复苏术后自主呼吸循环恢复(ROSC)后维持平均动脉压(MAP)≥65 mm Hg,收缩压(SBP)≥90 mm Hg 以保证脑供血及利用。但根据最新研究发现,进一步的加强局部脑血流监测从而根据个体化调控具体血压水平可能会进一步优化脑灌注<sup>[22]</sup>。

### 3.2 亚低温治疗

实验研究表明,亚低温治疗已被广泛认为是治疗包括脑卒中、创伤性脑损伤、心搏骤停后全脑缺血缺氧等多种脑疾病和损伤最可靠的神经保护疗法之一,其作用机制包括降低耗氧量、减少自由基产生、保护血脑屏障和抑制炎症反应等<sup>[23]</sup>。但对于降温治疗时间窗、具体温度、持续时间目前尚无统一标准,目前普遍认为亚低温定义为 32~36°C。2017 年的一项 Meta 分析认为,将亚低温治疗的温度控制在 33°C 以上比低于 33°C 能减轻患者病死率。而理论上,降温时间应越早越好,但仍需进行大样本研究,同时也建议亚低温持续时间在 72 h 左右最佳<sup>[24]</sup>。一般认为,若复温过快,容易导致脑水肿加重、颅内压升高、心律失常、继发脑出血等情况。但 CROMPTON 等<sup>[24]</sup>的 Meta 分析也发现,以正常速度复温优于缓慢复温,但支撑数据较少,仍需进一步研究。

### 3.3 药物治疗

#### 3.3.1 高渗性脱水剂

目前临床使用减轻脑水肿的药物仍以渗透性利尿剂为主,其中较为常用的有甘露醇、高渗盐水,其主要机制是建立血管内渗透梯度,导致水从细胞间隙流向血管内。但研究发现,对于缺血缺氧性脑水肿,在早期积极使用高渗脱水药物并不能完全改善长期预

后,而且通过一项对照研究发现,在缺血相关的脑水肿中给予甘露醇甚至可能会增加患者病死率<sup>[25]</sup>,故对于其早期使用高渗性脱水药物仍存在争议。2014 年 AHA/ASA 卒中后脑水肿管理指南推荐中提出不推荐在出现明显脑水肿之前预防性使用渗透性利尿剂;而在 ROSC 后,大部分伴随脑灌注压不足,且常合并肾功能不全,若使用高渗利尿剂可能会进一步降低脑灌注压及加重肾功能损害,故对其使用仍存在较大争议。针对高渗盐水,其第二机制可能是抑制 VEGF 及其受体 VEGF 受体 2 在星形胶质细胞中的表达,从而恢复血脑屏障的完整性<sup>[26]</sup>。高渗盐水的其他优点包括作为血管内容积的体积扩张器,增加心脏收缩能力,提高颅内顺应性。血脑屏障破坏时,甘露醇可溢出血管外,流入脑水肿区,从而加重脑水肿,而高渗盐水由于其较高的反射系数,在理论上比甘露醇更难通过血脑屏障。因此,理论上可降低水跟随溶质进入大脑的水肿区,从而减轻脑水肿。

### 3.3.2 新型药物研究

对于治疗脑水肿的药物,临床上以脱水药物常用,但对其使用仍具有争议性,故研发对于脑水肿有效的新型药物十分必要。根据脑水肿发生的机制,对其产生脑水肿的通道进行抑制是一种较为理想的治疗目标,但现尚无明确新型药物用于临床,大多处于动物实验或是 I 期临床研究阶段,目前研究热点有以下几点。

#### 3.3.2.1 格列本脲

在 CNS 中,格列本脲对 SUR1 有很高的亲和力,能有效阻滞 SUR1-TRPM4 通道开放,从而起到神经功能保护作用。在大量非致死性卒中模型中,格列本脲可减少病变体积、皮质损伤及提高神经功能评分<sup>[27-28]</sup>。在心博骤停的老鼠实验模型中,格列本脲与亚低温脑保护在减轻全脑水肿中作用相当<sup>[29]</sup>。而在美国的一项随机双盲安慰剂对照的 2 期临床试验中发现,对于大脑半球脑梗死患者可耐受格列本脲,但是二者对其预后无明显差异<sup>[30]</sup>,故对于格列本脲的临床药效需进一步研究。

#### 3.3.2.2 AQP4 调节剂

AQP4 是在 CNS 中起主导作用的水通道蛋白,主要聚集在血脑屏障周围。对 AQP4 敲除小鼠的分析表明,它广泛参与脑水平衡、神经兴奋、胶质瘢痕、神经炎症,甚至神经退行性和神经精神疾病。故推测 AQP4 调节剂具有广泛的临床应用价值,但由于 AQP4 在脑水肿发生时表达机制复杂,目前临床上对 AQP4 抑制剂及激动剂的研究较多,但均处于实验研究阶段,如吡罗昔康、虾青素等均处于初始实验研究阶段<sup>[31-32]</sup>。迄今为止,尽管付出了相当大的努力,验证的小分子 AQP4 抑制剂还无明显进展,后续仍需进一步研究。

#### 3.3.2.3 布美他尼

布美他尼是一种选择性的  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  协同转运蛋白 1(NKCC1)抑制剂,NKCC1 在内皮细胞的管腔表面表达,在  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  向内皮细胞的运动中起重要作用。实验证明脑水肿可导致这个离子通道的上调。在大量动物模型中,布美他尼作为这种离子通道抑制剂,可减轻血脑屏障破坏、减轻细胞毒性水肿和神经坏死<sup>[33-34]</sup>。同时,有研究发现布美他尼可抑制脑水肿时 AQP4 的升高<sup>[32]</sup>。

## 4 展 望

由于缺血缺氧性脑水肿发生率高,且有高致残率及病死率,使其成为研究热点。而目前对脑水肿的治疗仍以经验性为主,需要对其发病机制做进一步研究以便找到有效的治疗靶点。同时,对于早期的有效预测、无创监测、预后评估等十分必要,目前大部分研究尚处于基础研究阶段,对于脑水肿的识别、管理和预测的认识尚存在很多空白,故需进行更多的研究,以确定新的和更有效的诊断及治疗形式。

## 参考文献

- [1] CASTRO P, AZEVEDO E, JORGE S, et al. Hemorrhagic transformation and cerebral edema in acute ischemic stroke: Link to cerebral autoregulation[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372(1): 256-261.
- [2] SIMARD J M, THOMAS A K, CHEN M K, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(3): 258-268.
- [3] STOKUM J A, GERZANICH V, SIMARD J M. Molecular pathophysiology of cerebral edema [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(3): 513-538.
- [4] YAN W, ZHAO X, CHEN H, et al.  $\beta$ -Dystroglycan cleavage by matrix metalloproteinase-2/-9 disturbs aquaporin-4 polarization and influences brain edema in acute cerebral ischemia[J]. *Neuroscience*, 2016, 326(1): 141-157.
- [5] ZHANG H T, ZHANG P, GAO Y, et al. Early VEGF inhibition attenuates blood-brain barrier disruption in ischemic rat brains by regulating the expression of MMPs [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 57-64.
- [6] ZHANG C, CHEN J Q, HONG L. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7351-7357.

- [7] CHI W, YAN MY, HUI J, et al. Mechanism of aquaporin 4 (AQP 4) up-regulation in rat cerebral edema under hypobaric hypoxia and the preventative effect of puerarin [J]. *Life Sci*, 2018, 193(1):270-281.
- [8] KATADA R, GOKHAN A, NITHI A, et al. Greatly improved survival and neuroprotection in aquaporin-4-knockout mice following global cerebral ischemia [J]. *FASEB J*, 2014, 28(2):705-714.
- [9] RUPAL I M, TOSUN C, IVANOVA S, et al. Sur1-Trpm4 cation Channel expression in human cerebral infarcts [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(8):835-849.
- [10] STOKUM J A, KWON M S, SEUNG K W, et al. SUR1-TRPM4 and AQP4 form a heteromultimeric complex that amplifies ion/water osmotic coupling and drives astrocyte swelling [J]. *Glia*, 2018, 66(1):108-125.
- [11] GAIRE B P, SAPKOTA A, MI-RYOUNG S, et al. Lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) plays critical roles in microglial activation and brain damage after transient focal cerebral ischemia [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):170.
- [12] Meng X F, Shi B Z. Traumatic brain injury patients with a Glasgow coma scale score of  $\leq 8$ , cerebral edema, and/or a basal skull fracture are more susceptible to developing hyponatremia [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(1):21-26.
- [13] ZHANG R, WU X D, HU W J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(9):e01382.
- [14] HOSSMANN K A, SCHUIER F J. Experimental brain infarcts in Cats. I. Pathophysiological observations [J]. *Stroke*, 1980, 11(6):583-592.
- [15] MA H, GUO ZN, JIN H, et al. Preliminary study of dynamic cerebral autoregulation in acute ischemic stroke: association with clinical factors [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:1006.
- [16] ZIMMERMAN R D. Stroke wars: episode IV CT strikes back [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(8):1304-1309.
- [17] KUCINSKI T, MAJUMDER A, KNAB R, et al. Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischaemic stroke [J]. *Neuroradiology*, 2004, 46(9):716-722.
- [18] IER G, BONGERS M N, DITT H, et al. Enhanced gray-white matter differentiation on non-enhanced CT using a frequency selective non-linear blending [J]. *Neuroradiology*, 2016, 58(7):649-655.
- [19] RABOEL P H, BARTEK J J R, ANDRESEN M, et al. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review [J]. *Crit Care Res Pract*, 2012, 2012:950393.
- [20] WIJDICKS E M, SHETH K N, CARTER B S, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2014, 45(4):1222-1238.
- [21] DE CARVALHO T S, SANCHEZ-MENDOZA E H, NASCENTES L M, et al. Moderate protein restriction protects against focal cerebral ischemia in mice by mechanisms involving anti-inflammatory and anti-oxidant responses [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(12):8477-8488.
- [22] MYPINDER S S, GRIESDALE D E. Individualized perfusion targets in hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest [J]. *Critical Care*, 2017, 21(1):259-259.
- [23] KURISU K, MIDORI A Y. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(1):302-309.
- [24] CROMPTON E M, LUBOMIROVA I, COTLARCIUC I, et al. Meta-Analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(4):575-583.
- [25] PAPAGIANNI M, KONSTANTINOS T, KOSTAKI S, et al. Treatment with mannitol is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke and cerebral edema [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(5):397-403.
- [26] WANG Q, DENG Y, HUANG L, et al. Hypertonic saline downregulates endothelial cell-derived VEGF expression and (下转第 2505 页)

- [J]. *Materials* (Basel), 2017, 10(10):1149.
- [23] DOROZHKIN S V. Calcium orthophosphate coatings on magnesium and its biodegradable alloys [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(7):2919-2934.
- [24] CHEN Z, WU C, GU W, et al. Osteogenic differentiation of bone marrow MSCs by  $\beta$ -tricalcium phosphate stimulating macrophages via BMP2 signalling pathway [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5):1507-1518.
- [25] JIANG T, GUO L, NI S, et al. Upregulation of cell proliferation via Shc and ERK1/2 MAPK signaling in SaOS-2 osteoblasts grown on Magnesium alloy surface coating with tricalcium phosphate [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26(4):158.
- [26] KOTOKA R, YAMOAH N K, MENSAH-DAR KWA K, et al. Electrochemical corrosion behavior of silver doped tricalcium phosphate coatings on magnesium for biomedical application [J]. *Surf Coat Technol*, 2016, 292:99-109.
- [27] KAMALALDIN N', JAAFAR M, ZUBAIRI S I, et al. Physico-mechanical properties of HA/TCP pellets and their three-dimensional biological evaluation in vitro [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1084:1-15.
- [28] DOROZHKIN S V. Calcium Orthophosphate-Based bioceramics [J]. *Materials* (Basel), 2013, 6(9):3840-3942.
- [29] EBRAHIMI M, BOTELHO M G, DOROZHKIN S V. Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 71: 1293-1312.
- [30] PEREIRA R C, BENELLI R, CANCIANI B, et al. Beta-tricalcium phosphate ceramic triggers fast and robust bone formation by human mesenchymal stem cells [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(6):1007-1018.

(收稿日期:2020-09-18 修回日期:2021-01-21)

(上接第 2500 页)

- reduces blood-brain barrier permeability induced by cerebral ischaemia via the VEGFR2/eNOS pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3):1078-1090.
- [27] FANG T, HUA L, MA M Y, et al. Protective effect of treatment with low-dose gliclazide in a model of middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats [J]. *Brain Res*, 2014, 1560(1):83-90.
- [28] WALI B, TAUHEED I, FAHIM A, et al. Glibenclamide administration attenuates infarct volume, hemispheric swelling, and functional impairments following permanent focal cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke Res Treat*, 2012, 2012:460909.
- [29] NAKAYAMA S, TAGUCHI N, ISAKA Y, et al. Glibenclamide and therapeutic hypothermia have comparable effect on attenuating global cerebral edema following experimental cardiac arrest [J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29(1):119-127.
- [30] SHETH K N, ELM J J, MOLYNEAUX B J, et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(11):1160-1169.
- [31] BHATTACHARYA P, PANDEY A K, PAUL S, et al. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rodents [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73481.
- [32] ZHANG M K, CUI Z W, CUI H, et al. Astaxanthin alleviates cerebral edema by modulating NKCC1 and AQP4 expression after traumatic brain injury in mice [J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17(1):60-60.
- [33] XU W S, MU X P, WANG H B, et al. Chloride Co-transporter NKCC1 Inhibitor Bumetanide Enhances Neurogenesis and Behavioral Recovery in Rats After Experimental Stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4):2406-2414.
- [34] JUN Z, PU H J, ZHANG H Y, et al. Inhibition of  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  cotransporter attenuates blood-brain-barrier disruption in a mouse model of traumatic brain injury [J]. *Neurochem Int*, 2017, 111(1):23-31.

(收稿日期:2020-12-11 修回日期:2021-03-23)