

蛛网膜下腔出血后早期脑损伤机制与治疗

王东森¹ 综述 吴庆建² 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁市第一人民医院急诊科, 济宁 272011)

摘要 蛛网膜下腔出血后早期脑损伤是指发生在血管痉挛前, 蛛网膜下腔出血后 72h 内大脑发生的一系列变化, 包括脑灌注变化、炎症反应、活性氧自由基的产生、皮质弥散去极化、血脑屏障破坏及神经细胞死亡等。本文主要总结了目前早期脑损伤发生的研究最新进展, 旨在为蛛网膜下腔出血后早期脑损伤研究及治疗提供依据。

关键词 蛛网膜下腔出血; 早期脑损伤; 病理生理机制

中图分类号: R743.35 文献标识码: B 文章编号: 1000-9760(2023)08-278-05

Mechanism and treatment of early brain injury after subarachnoid hemorrhage

WANG Dongsen¹, WU Qingjian²

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Department of Emergency, Jining NO. 1 People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Early brain injury (EBI) after Subarachnoid hemorrhage (SAH) refers to a series of changes in the brain within 72 hours after subarachnoid hemorrhage, which occurred before vasospasm, including cerebral perfusion, inflammatory response, generation of reactive oxygen species, cortical diffusion depolarization, destruction of blood-brain barrier and death of nerve cells. This article reviews the current progress of EBI to provide a theoretical foundation for the study of EBI after SAH.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage; Early brain injury; Pathophysiologic mechanism

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 约占急性脑卒中的 10%, 且发病率逐年升高, 导致 SAH 后继发性脑损伤的机制是多因素的, 以往研究认为 SAH 后脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 在疾病的发展及预后中起关键性作用, 但临床针对 CVS 的治疗并未明显改善患者神经功能预后。近年来实验和临床研究的重点多在早期脑损伤 (early brain injury, EBI) 的病理生理机制上, 以期改善 SAH 患者预后。本文将对其发病机制及早期治疗做一综述, 以提高对 SAH 后 EBI 的认识。

1 SAH 后 EBI

SAH 后 EBI 是指在 SAH 后 72h 内大脑发生的一系列变化, 已经被证实为 SAH 预后不佳的重要

因素。SAH 对中枢神经系统及其他器官产生了极大破坏, 从而严重损害人们的健康, 降低患者的生活质量。SAH 患者病死率极高, 其发病后 24h、48h、7d 和 28d 的病死率分别为 37%、60%、75% 和 41.7%^[1]。即使经治疗后患者脱离生命危险, 在后期也容易出现诸多并发症, 如病程早期若未对血管畸形或动脉瘤进一步处理, 可能会出现二次出血、脑积水, 影响远期生活质量; 若不及时进行干预治疗则可能出现 CVS, 导致偏瘫、偏身感觉障碍、肢体残疾的发生; 在病程后期, 可能会出现癫痫发作。因此, 在明确 SAH 后 EBI 阶段发生的病理机制后采取相应治疗可以显著改善 SAH 的致死率和致死率。

2 SAH 后 EBI 发病机制

2.1 缺血性损伤

2.1.1 脑灌注变化导致缺血性损伤 SAH 后, 脑灌注会发生一系列变化, 血液迅速外渗导致颅内压

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2021MH133)

[通信作者] 吴庆建, E-mail: wqw110@163.com

(intracranial pressure, ICP) 急剧升高, 脑灌注压 (cerebral perfusion pressure, CPP)、脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 持续降低。CPP 的降低导致大脑处于缺血状态并产生一系列功能和代谢紊乱, 继而使细胞膜对离子通透性增加导致脑细胞水肿, 脑水肿的发生进一步促使 ICP 升高、脑血流量降低及内皮细胞损伤, 进而发生脑出血急性期的 CVS, 形成一恶性循环, 加剧脑缺血性损伤。

2.1.2 脑脊液积聚加剧缺血性损伤 SAH 后 15%~85% 患者会出现脑积水, 脑积水是指血液在颅内高压的作用下进入蛛网膜下腔, 使 ICP 进一步升高引起脑脊液流动受阻, 导致神经功能缺损、病情恶化甚至形成脑疝危及生命。同时脑积水积聚使 ICP 升高又加重脑缺血性损伤。

缺血性损伤的持续时间是决定患者预后的重要因素。SAH 大鼠模型中, SAH 后 60min 内 CBF 降至基线的 40% 时, 将诱发“致死性”SAH^[2]。导致 CBF 下降的原因如下: 1) SAH 后蛛网膜下腔中的血液总量增多, 其中血液中的某些成分可导致急性脑血流量下降, 如血小板聚集、血管活性物质释放等机械性阻塞动脉血流^[3]; 2) 出血后立即出现的 ICP 升高和整体缺氧、缺血损害了脑血管的自我调节能力, 使 CBF 下降^[4]; 3) EBI 发生后, 脑循环中体液量的改变导致酪氨酸发生磷酸化激活酪氨酸激酶, 通过抑制 ATP 敏感的 K⁺ 通道, 导致血管收缩, 减少 CBF^[5]。

2.2 血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 受损

BBB 是一种重要的细胞屏障, 由脑微血管内皮细胞、基膜、周细胞及小胶质细胞构成, 其功能是保证正常的神经元功能, 保持脑组织内环境的基本稳定^[6]。BBB 受到破坏是 SAH 后 EBI 发生发展的关键, 其病理机制如下: 1) BBB 的完整性与基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 密切相关, MMPs 为 Zn²⁺ 依赖性蛋白酶, 可降解和重塑紧密连接蛋白、基膜蛋白等细胞外基质。SAH 后脑细胞缺氧诱导 MMPs 表达增加, 细胞外基质降解增多, 破坏了 BBB 完整性^[7]。2) SAH 后在炎症反应的介导下机体产生大量细胞因子及趋化因子, 细胞因子及趋化因子上调会破坏 BBB 的完整性^[8]。

BBB 通透性增强在 SAH 后病理机制和炎症细胞因子进入脑实质所致 EBI 中起一定作用, 因此, 通过改善 BBB 来减轻 EBI 可能是改善 SAH 后神经功能转归的潜在策略。

2.3 炎症反应

2.3.1 炎症反应发生机制

SAH 后蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 的红细胞分解代谢产物 (血红蛋白、高铁血红蛋白及血红素等) 激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)。TLR4 作为一种炎性介质, 通过依赖 MyD88 和不依赖 MyD88 的途径产生大量细胞因子和促炎性细胞因子途径, 触发炎症级联反应, 导致白细胞活化、增值及细胞因子表达增加^[9]。红细胞代谢产物激活中枢神经系统的小神经胶质细胞, 进而招募其他炎症细胞, 如中性粒细胞、巨噬细胞进入蛛网膜下腔, 适量炎症细胞进入蛛网膜下腔对神经损伤起保护作用, 但免疫细胞脱颗粒会导致细胞因子、活性氧和其他化合物的进一步释放, 这些化合物可能会促进炎症信号的持续存在, 从而导致进一步的组织损伤和 SAH 并发症, 如 CVS 的发生^[10]。

2.3.2 炎症细胞和炎症因子的作用 巨噬细胞、中性粒细胞可以吞噬红细胞及其降解产物, 对神经损伤起保护作用, 但是随着炎症反应的加重, 大量巨噬细胞、中性粒细胞及小神经胶质细胞聚集在蛛网膜下腔, 干扰正常脑脊液的成分, 打破 BBB 的稳定性, 加剧神经炎症反应。巨噬细胞、中性粒细胞及小神经胶质细胞释放多种炎性细胞因子, 如 IL- β 、IL-6 和 TNF- α 等。这些炎症因子导致血管通透性增加, 从而造成 BBB 破坏, 脑源性细胞因子进入体循环, 激活全身炎症级联反应, 从而导致 SAH 后全身炎症反应综合征和脑外器官系统衰竭的发生。

2.4 细胞凋亡

2.4.1 依赖 Caspase 的内在凋亡途径 由 Bcl-2 家族介导的细胞凋亡内在途径, 又称为线粒体途径^[11]。线粒体外膜通透性的增加会导致包括细胞色素 C 等促凋亡因子的释放, 细胞色素 c 从线粒体内转运到细胞质中, 与介导细胞凋亡的蛋白酶相互作用, 活化细胞因子-1, 形成凋亡小体, 从而导致 Caspase-9 活化。Caspase-9 是细胞色素 c 依赖途径的起始因子, 能够活化 Caspase-3 产生核皱缩、DNA 片断形成等凋亡现象^[12]。同时在炎症反应作用下产生的 TNF- α 作用于肿瘤坏死因子受体 1, 诱导 caspase8 前体转化为有活性的 caspase 8, 进而激活 caspase 3 损害 DNA, 导致细胞凋亡^[13]。

2.4.2 非 Caspase 依赖途径的细胞凋亡 线粒体膜间隙中存在一些凋亡诱导因子, 当受某些物质刺激后就会转运至细胞核中, 无需激活 Caspase 途径直接诱导细胞凋亡。在缺氧状态下, 诱导细胞自噬的 ULK1 复合物脱磷酸活化, 激活自噬调控因子启动细胞自噬, 自噬在一定程度上对细胞有保护作用, 但当细胞过度自噬则导致溶酶体膜通透性增

加,大量组织蛋白酶释放并进入细胞质,导致自噬性细胞死亡,加重 SAH 后的 EBI^[14]。

2.4.3 P53 导致的细胞凋亡 P53 是一种重要的抑癌基因,近年来研究发现 P53 与细胞凋亡有密切联系,P53 促进细胞凋亡的机制可能是:1) P53 通过与 Bcl-2 家族结合,抑制抗凋亡蛋白表达,从而促进依赖 Caspase 途径的内在细胞凋亡;2) P53 诱导线粒体酶的表达而产生氧自由基,引起 DNA 损伤,促进细胞凋亡;3) P53 诱导线粒体基质蛋白 P53AIP1 的表达,触发线粒体膜电位改变和细胞凋亡^[15]。

2.5 NO 及谷氨酸在 EBI 中的作用

2.5.1 NO 在 EBI 中的作用 SAH 后大脑细胞外一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度急剧下降,并在 SAH 后 24h 逐渐升至基线水平以上。临床研究发现 SAH 后 24h 脑内 NO 升高与患者的不良预后密切相关。NO 是由一氧化氮合酶(NOS 酶)在内皮细胞及活化的白细胞内合成的,一般状态下,NO 具有抗炎及血管扩张的作用,但在高浓度时具有促进炎症反应及导致细胞毒性反应的作用。NOS 在炎症应激状态下表达增高,故 SAH 后 NO 合成显著增加。高浓度的 NO 扩散到邻近平滑肌细胞,刺激可溶性鸟苷酸环化酶,产生环磷酸鸟苷(cGMP),cGMP 激活细胞内钙离子通道,使细胞内钙离子超载,最终导致 CVS,加重脑缺血^[16]。

2.5.2 谷氨酸的神经毒性 临床 SAH 患者和实验性 SAH 大鼠模型的脑脊液中均含有高浓度的谷氨酸,高浓度的谷氨酸会引起谷氨酸受体过度激活,触发钙超载而引起脑损伤。其中代谢型谷氨酸受体 1(metabotropic glutamate receptor 1, mGluR1)在 SAH 后神经功能损伤中起了重要作用,mGluR1 是哺乳动物大脑中表达最丰富的 mGluR 之一,参与突触可塑性的形成,突触可塑性对认知、学习记忆、情绪行为和运动功能等方面有重要作用。SAH 后脑脊液中高浓度的谷氨酸与 mGluR1 结合激活磷脂酶 C(PLC),导致磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸水解,细胞内钙离子释放,并诱导兴奋性突触后电位,最终产生兴奋性神经损伤,使感觉运动和认知功能发生障碍。我们课题组研究发现阻断介导谷氨酸兴奋毒性的 mGluR1 有助于抑制神经细胞的凋亡,减轻血脑屏障的损伤,减轻脑水肿,并在实验性 SAH 后的 EBI 中发挥神经保护作用^[17]。

2.6 皮质弥散去极化

皮质弥散去极化(cortical spreading depolarization, CSD)是伴随着离子稳态的进行性变化,大量

钠离子、钙离子内流引起的皮层神经元大量去极化。CSD 见于许多神经疾病,包括缺血性中风、创伤性脑损伤、脑出血和 SAH。CSD 正常无致病性,但对于脑卒中患者,对扩大缺血半暗带有一定影响。Lai 等^[18]进行的动物实验通过对 SAH 小鼠模型的研究表明 CSD 是导致病情恶化的现象而不是病情恶化后出现的附带表现。在 SAH 患者中,CSD 可以成群发生,也可单独发生。开颅术后 SAH 患者,在神经功能恶化开始时会出现群集性 CSD,CSD 簇位于受损脑区附近,与长时间的低灌注和缺血有关^[19]。在严重的病理状态中,CSD 持续时间超过 3min,血管收缩时间也会相应延长,导致广泛性缺血^[20],严重影响 SAH 患者预后。更有研究证实,大脑半球间 SAH 附近有早期缺血性病变的患者在出血后 0~3d 内扩散性去极化的发生率为 86%,这表明 CSD 是大脑皮层对 SAH 后血液积聚出现的早期和持久的病理生理反应,并参与其随后发展为梗死的过程^[21]。

2.7 氧化应激反应

氧化应激在 SAH 后 EBI 的发生发展过程中起着重要作用。氧自由基产生的损害与 Fe²⁺超负荷密切相关,导致铁离子超负荷的原因如下:1) 聚集在蛛网膜下腔的红细胞在溶解过程中产生大量血红蛋白,血红蛋白中的血红素成分在血红素氧化酶-1 的作用下降解为铁离子、NO 和胆绿素;2) SAH 后细胞外液中酸碱平衡紊乱,使细胞外液处于酸性环境,加重转铁蛋白或铁蛋白转换为 Fe²⁺,使铁离子含量增加。当铁离子的产生超过负荷量时,与 O²⁻结合经过 Haber-Weis 或 Fenton 反应产生有害的活性氧(reactive oxygen ROS)^[22]。

脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)代谢途径可通过增强酶的过氧化反应,导致细胞内氧化-抗氧化系统平衡紊乱而诱发氧化应激,产生 ROS,其作用机制可能为:1) LOX 催化体内游离花生四烯酸形成不稳定过氧化物与氧结合产生 ROS;2) 花生四烯酸通过 LOX 途径产生的代谢产物通过信号转导途径激活 NADPH 氧化酶系统产生 ROS;3) LOX 直接损伤线粒体,引发细胞色素 c 的释放及 ROS 的产生^[23]。

3 治疗

SAH 后患者死亡率为 32%~67%,且 1/3 患者存在神经功能损伤,导致日常生活受限制,故早期治疗对 SAH 显得尤为重要。早期治疗原则主要是稳定患者生命体征,防治再出血;消除脑水肿,控制

颅内压增高,防治 CVS 和继发性脑缺血,积极处理脑积水等并发症,最大限度减轻神经损伤。

3.1 病因学治疗

从 SAH 的病因可以看出,85%的 SAH 由动脉瘤破裂引起。对于动脉瘤性 SAH,一般在发病 24~48h 内尽早行外科手术,主要包括开颅夹闭术及血管介入栓塞术两种方式。开颅夹闭术的优点在于直观,稳妥,在将动脉瘤夹闭的同时可对蛛网膜下腔的大量积血和颅内血肿进行充分清除,减少或解除血肿对周围脑组织的压迫和继发性脑损害,恢复脑血液和脑脊液循环,降低颅内压以防止或解除脑疝;血管介入栓塞术即在数字减影血管造影下将大小适合的支架或弹簧圈放入动脉瘤中进行填塞,可有效减慢或阻断动脉瘤内血流速度,从而更好地消除动脉瘤,相比于开颅夹闭术,有创伤小、术后恢复快及并发症少等优点。在临床工作中对于动脉瘤性 SAH 患者,应根据病情及患者情况选择合适的手术,使患者得到个体化治疗。

3.2 预防并发症的治疗措施

发生 SAH 后的致残率高达 50% 以上,对于 SAH 患者进行病因处理后,预防并发症的发生是治疗的关键。主要包括:1) 气道管理。即维持氧合和通气脑细胞缺氧后会出现变性、坏死及间质水肿,ICP 升高,最终使中枢神经系统出现功能紊乱;通气不足会导致高碳酸血症,高碳酸血症使脑血管扩张,导致颅内高压和脑灌注减少,从而产生不良预后。故确保气道通畅及充足的氧合是至关重要的。2) 循环管理。即迅速恢复脑灌注 SAH 后 ICP 急剧升高,脑灌注量下降是导致不良预后的原因之一,目前常采用早期放置脑室外引流管的方式恢复脑血流量灌注,在进行脑室外引流时一定要密切关注患情况,过多过快引流脑脊液会诱发再次出血。3) 防止再出血。SAH 后 24h 内再出血风险为 4%~13.6%,在优先考虑通过手术或血管内介入早期明确治疗的同时,控制急性高血压是很重要的一方面,SAH 后有必要严格控制血压。4) CVS 和 DCI 管理。钙离子拮抗剂尼莫地平是唯一一个肯定在 SAH 后使用的药物,也是一个重要的治疗方法,在一项 meta 分析中显示,尼莫地平能够通过缓解脑血管痉挛降低预后不良的发生风险。5) 癫痫管理。SAH 后癫痫的发生率为 6%~26%^[24],癫痫发作会加重 SAH 后的神经损伤,并可能导致在出血,所以对 SAH 后有明确癫痫发作的患者,可根据癫痫发作类型给予卡马西平或丙戊酸钠口服治疗。

4 小结与展望

综上所述,SAH 后 EBI 阶段对患者预后尤为关键,临床可以通过干预血管痉挛、抑制炎症因子、去除氧自由基、抑制凋亡途径中的某个靶点等相应途径改善 EBI,从而提高患者生活质量。但是对于 EBI 阶段中很多分子机制尚不清楚,仍需要进一步探索。所以,SAH 后 EBI 仍是一个研究热点。我们课题组致力于 SAH 后 EBI 研究,已经发现:1) 罗氟司特可减轻 SAH 后 EBI,其机制可能是减轻外周及中枢的神经炎性反应,从而改善局部脑血流量^[25];2) mGluR1 的负向变构体 JNJ16259685 可减轻 SAH 导致的线粒体钙超载及神经元损伤,具有神经保护作用。我们将会进一步深入研究,为 SAH 后 EBI 的潜在治疗方式提供研究思路,针对具体的靶点继续试验探索,为临床治疗提供更有效、更可靠的指导。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study [J]. *Stroke*, 2000, 31 (5): 1054-1061. DOI: 10. 1161/01. str. 31. 5. 1054.
- [2] Bederson JB, Levy AL, Ding WH, et al. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosurgery*, 1998, 42 (2): 352-360, 360-362. DOI: 10. 1097/00006123-199802000-00091.
- [3] Liu JJ, Raskin JS, McFarlane R, et al. Subarachnoid hemorrhage pattern predicts acute cerebral blood flow response in the rat [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2020, 127: 83-89. DOI: 10. 1007/978-3-030-04615-6_14.
- [4] Lietke, Zausinger S, Patzig M, et al. CT-Based classification of acute cerebral edema: association with intracranial pressure and outcome [J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30 (5): 640-647. DOI: 10. 1111/jon. 12736.
- [5] Matsubara H, Imai T, Tsuji S, et al. Involvement of cerebral blood flow on neurological and behavioral functions after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30 (9): 105952. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2021. 105952.
- [6] Feng D, Zhou J, Liu H, et al. Astrocytic NDRG2-PPM1A interaction exacerbates blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (39): eabq2423. DOI: 10. 1126/sciadv. abq2423.
- [7] Guo P, Liu L, Yang X, et al. Irisin improves BBB dysfunction in SAP rats by inhibiting MMP-9 via the ERK/

- NF- κ B signaling pathway. [J]. *Cell Signal*, 2022, 93: 110300. DOI:10.1016/j.cellsig.2022.110300.
- [8] 贾凯翔,曹芯蕊,方仁东.炎症小体在机体血脑屏障损伤中的作用机制研究进展[J].*微生物学报*,2022,62(12):4798-4810. DOI:10.13343/j.cnki.wsb.20220255.
- [9] Pascual M, Calvo-Rodriguez M, Nunez L, et al. Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(7):900-915. DOI:10.1002/iub.2510.
- [10] Lucke-Wold B, Dodd W, Motwani K, et al. Investigation and modulation of interleukin-6 following subarachnoid hemorrhage: targeting inflammatory activation for cerebral vasospasm [J]. *Neuroinflammation*, 2022, 19(1):228. DOI:10.1186/s12974-022-02592-x.
- [11] Jeelani R, Chatzicharalampous C, Kohan-Ghadr HR, et al. Hypochlorous acid reversibly inhibits caspase-3: a potential regulator of apoptosis [J]. *Free Radic Res*, 2020, 54(1):43-56. DOI:10.1080/10715762.2019.1694675.
- [12] Suzuki H, Fujimoto M, Kawakita F, et al. Tenascin-C in brain injuries and edema after subarachnoid hemorrhage: Findings from basic and clinical studies [J]. *Neurosci Res*, 2020, 98(1):42-56. DOI:10.1002/jnr.24330.
- [13] Kumar S, Dorstyn L, Lim Y. The role of caspases as executioners of apoptosis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(1):33-45. DOI:10.1042/BST20210751.
- [14] Tian Q, Liu S, Han SM, et al. The mechanism and relevant mediators associated with neuronal apoptosis and potential therapeutic targets in subarachnoid hemorrhage [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2):244-252. DOI:10.4103/1673-5374.346542.
- [15] Lei L, Lu Q, Ma G, et al. P53 protein and the diseases in central nervous system [J]. *Front Genet*, 2023, 13:1051395. DOI:10.3389/fgene.2022.1051395.
- [16] 谢江森,杨晓梅.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后神经元损伤机制的研究进展[J].*解剖学报*,2020,51(4):618-625. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2020.04.024.
- [17] Wang HB, Wang WQ, Wu QJ, et al. Negative allosteric modulator of mGluR1 improves long-term neurologic deficits after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(18):2869-2880. DOI:10.1021/acscchemneuro.0c00485.
- [18] Lai JH, Qin T, Sakadžićs, et al. Cortical spreading depolarizations in a mouse model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocritical Care*, 2022, 36(2):123-132.
- [19] Kearns KN, Liu L, Soldozy S, et al. Microglia modulate cortical spreading depolarizations after ischemic stroke: a narrative review [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37:133-138. DOI:10.1007/s12028-022-01469-4.
- [20] Sugimoto K, Chung DY. Spreading depolarizations and subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2):497-510. DOI:10.1007/s13311-020-00850-5.
- [21] Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 7):1866-1881. DOI:10.1093/brain/awp102.
- [22] Zhang T, Wu P, Budbazar E, et al. Mitophagy reduces oxidative stress via keap1 (Kelch-Like Epichlorohydrin-Associated Protein 1)/Nrf2 (Nuclear Factor-E2-Related Factor 2)/PHB2 (Prohibitin 2) pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Stroke*, 2019, 50(4):978-988. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021590.
- [23] Marques J, Cortes A, Pejenaute A, et al. Implications of NADPH oxidase 5 in vascular diseases [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 128:105851. DOI:10.1016/j.biocel.2020.105851.
- [24] Boling W, Kore L. Subarachnoid hemorrhage-related epilepsy [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2020, 127:21-25. DOI:10.1007/978-3-030-04615-6-4.
- [25] 吴庆建,李汉霞,谢荣霞,等.罗氟司特对大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤及神经炎症反应的影响[J].*济宁医学院学报*,2017,40(5):318-321. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.05.003.

(收稿日期 2021-03-25)

(本文编辑:石俊强)