

血红素结合蛋白对脑出血后自由基生成和脑水肿形成的影响

杨均¹, 李作孝^{2△}

1. 四川省泸州市人民医院 神经内科 (泸州 646000); 2. 泸州医学院附属医院 神经内科 (泸州 646000)

【摘要】 目的 探讨血红素结合蛋白(Hx)对脑出血(ICH)后自由基生成和脑水肿形成的影响。方法 100只SD大鼠随机分为假手术组、ICH对照组、Hx去除组、Hx干预组,每组25只,分为术后1d、3d、7d、14d、21d等5个观察点,每个时间点均为5只大鼠;采用立体定向注射技术,向大鼠右侧尾状核注射去除或外加Hx后的自体全血制作ICH模型。ICH对照组注入自体全血50 μ L;Hx去除组注入采用亲和层析法去除Hx后的自体全血50 μ L;Hx干预组注入外加0.25mg(5 μ g/ μ L)Hx后的自体全血50 μ L;假手术组注入等量生理盐水。按照Bederson评定方法进行模型成功评价,并对造模失败的模型以备用大鼠补充;采用Garcia法进行神经功能障碍评分;采用干湿法测定血肿周围脑组织含水量;采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活力;采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)含量;光镜观察各时间点ICH后血肿周围脑组织Hx免疫组织化学染色结果,采用双评半定量法进行免疫组化评分,观察其表达情况。结果 术后3~21d,与假手术组相比,ICH对照组、Hx去除组及Hx干预组神经功能障碍评分、脑组织含水量、Hx蛋白免疫组化评分差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后1~21d,与假手术组相比,ICH对照组、Hx去除组和Hx干预组SOD活力、MDA含量差异均有统计学意义($P<0.05$)。Hx去除组上述指标均差于ICH对照组($P<0.05$),Hx干预组均优于ICH对照组($P<0.05$)。结论 血红素结合蛋白对脑出血后血肿周围组织自由基生成和脑水肿的形成具有抑制作用。

【关键词】 血红素结合蛋白 脑出血 脑水肿 超氧化物歧化酶 丙二醛

The Effects of the Hemopexin on Generation of Free Radicals and Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage

YANG Jun¹, LI Zuo-xiao^{2△}. 1. Department of Neurology, the People's Hospital of Luzhou City in Sichuan Province, Luzhou 646000, China; 2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646100, China

△ Corresponding author, E-mail: 1zx3235@sina.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of the Hemopexin (Hx) on the generation of free radicals and brain edema after intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods** One hundred SD rats were randomly and evenly divided into four groups (25 rats in each group) which named Sham group, ICH control group, Hx removal group and Hx intervention group respectively. There were five observation points (1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 21 d) and which contain five rats for each. The stereotactic injection technique was used to make the ICH model, which adopted rat autologous whole blood that was removed or mixed with Hx and then injected to the right caudate nucleus of the brain. Sham group were only injected with 50 μ L saline to the right caudate nucleus and ICH control group were injected with 50 μ L autologous whole blood; Hx removal group were injected 50 μ L autologous whole blood of removal Hx and Hx intervention group were injected 50 μ L autologous whole blood which contain 0.25 mg (5 μ g/ μ L) Hx. Bederson's method was applied to evaluate whether the model was established successfully or not. Garcia's method was used to estimate the neurological dysfunction scores by. Water contents of brain tissue around the hematoma was detected by dry-wet weigh method. The superoxide dismutase (SOD) activity were measured with the xanthine oxidase method. The content of the malonyldialdehyde (MDA) was measured by the thiobarbituric acid method. Pathological changes of brain tissue around the hematoma were detected by immunohistochemical method at each observation time points; and the immunohistochemical scores result was judged by the double semiquantitative evaluation method. **Results** Compared with Sham group, at 3-21 d, there were statistically significant differences ($P<0.05$) in the neurological disorders and water content of the brain tissue and immunohistochemistry scores within ICH control group, Hx intervention group and Hx removal group. Compared with Sham group, at 1-21 d, there were statistically significant differences ($P<0.05$) in SOD activity and the content of the MDA within ICH control group, Hx intervention group and Hx removal group. All the indexes above were superior in Hx intervention group to ICH control group ($P<0.05$), and inferior in Hx removal group to ICH control group ($P<0.05$). **Conclusion** The Hemopexin may attenuate the generation of the free radicals and encephalaedema in the brain tissue around the hematoma after intracerebral hemorrhage.

【Key words】 Hemopexin Intracerebral hemorrhage Brain edema Superoxide dismutase Malonyldialdehyde

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)一般是指原发性非外伤性脑实质出血, ICH后血肿周围脑水肿的形成是患者神经功能障碍加重的重要原因。ICH后脑水肿形成涉及自由基损伤、血红蛋白及其降解产物的毒性作用、炎症反应、血肿再扩大、凝血酶毒性作用等^[1-3], 其中自由基作用是其重要原因之一。血红素结合蛋白(hemopexin, Hx)可与血红素(heme, He)结合生成非共价复合物, 将He运输到肝和吞噬细胞中进行降解(主要是肝脏), 通过对来源于脑组织Hx的基因表达和病理条件下调节机制的研究数据分析, Hx是神经系统内部的一种He清除剂和保护因子^[4], 推测Hx在ICH后脑水肿形成过程中可能起着抑制作用。本研究通过在SD大鼠脑内立体定向注射去除或外加Hx后的自体全血制作实验性ICH模型, 观察Hx与血肿周围脑组织含水量、自由基形成的关系, 从而探讨Hx在ICH后对血肿周围脑组织自由基生成、脑水肿形成的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

SD成年健康雄性大鼠120只, 体质量约250g, 由泸州医学院SPF动物实验中心提供, 采用标准饲料喂养和饮用纯净水, 保持动物房通风, 在实验室内饲养一周以适应实验室环境。30%双氧水、pH7.4的PBS液、10%中性甲醛(体积分数)、20%三氯乙酸、1 mol/L枸橼酸钠、10%乙酸胺、0.1 mmol/L PBS溶液均由泸州医学院神经生物实验室提供; 鼠立体定向仪由西安西北光电仪器厂生产; 电热恒温干燥箱由上海浦东跃欣科学仪器厂生产; D-37520型高速冷冻离心机由美国贝克曼库尔特有限公司生产。重组鼠血红素结合蛋白试剂、48/96T大鼠血红素结合蛋白抗体试剂均由上海研谨生物科技有限公司提供; SABC(小鼠IgG)-FITC(POD)双标试剂盒由北京索莱宝生物科技有限公司提供; 大鼠超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、大鼠丙二醛(MDA)试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 100只SD大鼠随机分为4组(各组另预备5只, 必要时随机补充), 即假手术组、ICH对照组、Hx去除组、Hx干预组, 每组25只。每组分5个观察时间点, 分别为手术后1 d、3 d、7 d、14 d、21 d, 每个时间点均为5只大鼠。

1.2.2 模型制作 采用立体定向注射技术, 向大鼠右侧尾状核注入自体全血和处理后的自体全血建立

ICH模型。假手术组予以注入生理盐水约50 μL ; ICH对照组予以注入自体全血50 μL ; Hx去除组: 断尾取血1 mL, 采用亲和层析法去除Hx(由泸州医学院附属医院中心实验室协作完成), 注入去除Hx后的自体全血50 μL ; Hx干预组: 断尾取血50 μL , 加入Hx冻干粉溶液0.25 mg(5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$), 充分混匀后注入。术后2 h按照Bederson等^[5]的评定方法进行模型成功评价, 将模型成功分为4级, 神经症状达1、2、3级即判断为模型成功。

1.2.3 标本处理 各组在相应观察时间点进行神经功能障碍评分后, 腹腔注射1%戊巴比妥钠注射液处死大鼠后立即断头, 迅速开颅取出脑组织, 去除低位脑干和小脑, 再将脑组织由前向后切成厚1 mm的脑组织小块, 每块约2.0 mm \times 3.0 mm \times 1.0 mm。取血肿周围脑组织块约200 mg, 放入10 mL小烧杯内, 再取预冷匀浆(0.1 mmol/L PBS溶液)10 mL倒入烧杯中, 研磨数十次以磨碎脑组织使其充分匀浆化, 制作成匀浆; 将脑组织匀浆离心15 min(3 000 r/min)后取适量上清液进行指标检测, 部分冷冻备用。

1.2.4 测量指标 各组达到相应观察时间点后, 按照Garcia方法^[6]进行神经功能障碍评分, 最高分18分, 最低分3分, 分数越低, 提示神经功能障碍越重。取血肿周围脑组织两块, 采用干湿法测定其含水量并取平均值, 按Elliott公式: 脑组织含水量(%) = (湿重 - 干重) / 湿重 \times 100%。采用黄嘌呤氧化酶法(xanthine oxidation, XTO)测定SOD活力; 硫代巴比妥酸法(thiobarbituric acid, TBA)测定MDA含量; 严格按试剂盒操作使用说明书, 由泸州医学院附属医院病理科协作检测。

1.2.5 免疫组化检测脑组织中Hx蛋白的表达

1.2.5.1 免疫组化染色 取材后将脑组织固定, 由泸州医学院附属医院病理学教研室协助制作进行。采用SABC(Strept Avidin-Biotin Complex)法, 一抗为48/96T大鼠Hx抗体, 将标本脱蜡、水化、抗原修复、滴加正常血清封闭液后, 滴加一抗50 μL ; 二抗为生物素标记的鼠IgG-FITC(POD)试剂。严格按照试剂盒说明进行操作, DAB试剂盒进行显色, 阴性细胞为未见染色, 阳性细胞染色为黄色、浅黄色或棕黄色。

1.2.5.2 免疫组织化学结果判定 光学显微镜下观察, 随机选取5个高倍镜视野, 阳性结果为镜下细胞质出现黄染颗粒沉着与背景有明显差别, 阴性细胞为未见染色, 阳性细胞染色为黄色、浅黄色或棕黄

色。根据染色强度与阳性细胞比率应用双评半定量法进行评分。所有切片的观察经 3 名病理科医师独立在光镜下完成(若不一致则取均值),每人选择 10 个具有代表性的高倍视野(400×),计数免疫组织化学标记定位准确的阳性细胞占视野内细胞数的比例并计分,标准为:胞质阳性细胞数占细胞总数的 25% 以下为(+/-),25%~50% 为(+),51%~75% 为(++),75% 以上为(+++),分别计分为 1、2、3、4 分;显色强度分别以(+/-)、(+)、(++) 表示,分别计分为 1、2、3 分;将两者计分乘积作为免疫组织化学显色结果。最终分为低表达(1~4 分)、中表达(5~8 分)、高表达(9~12 分)3 组,每组 6 张切片。

1.2.6 统计学方法 检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用方差分析(one-way ANOVA),多样本均数两两比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型评价

术后 2 h 对模型进行成功评价(表 1)。ICH 对照组、Hx 去除组、Hx 干预组共有 7 只大鼠手术后

模型成功评价为 0 级,被排除实验,造模过程中有 6 只大鼠死亡,用备用大鼠随机补充。

表 1 大鼠术后 2 h 模型成功评价

Table 1 The results of model evaluation 2 h after operation

Group	Level 0	Level 1	Level 2	Level 3
Sham	25	0	0	0
ICH	2	8	8	9
Hx removal	3	9	10	6
Hx intervention	2	8	10	7

2.2 神经功能障碍评分和血肿周围脑组织含水量

见表 2、表 3。假手术组术后各时间点,神经功能障碍评分和脑组织含水量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后第 1 d,ICH 对照组、Hx 去除组、Hx 干预组神经功能评分和脑组织含水量差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 3~21 d:与假手术组比较,ICH 对照组、Hx 去除组、Hx 干预组神经功能评分和脑组织含水量差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 ICH 对照组比较,Hx 去除组、Hx 干预组神经障碍功能评分和脑组织含水量差异均有统计学意义($P < 0.05$);Hx 去除组脑组织含水量均高于 ICH 对照组和 Hx 干预组($P < 0.05$),Hx 去除组神经功能障碍评分均低于 ICH 对照组和 Hx 干预组($P < 0.05$)。

表 2 大鼠神经功能障碍评分($n=5$)

Table 2 The neurobehavioral scores in every groups ($n=5$)

	Sham group	ICH group	Hx removal group	Hx intervention group	F	P
1 d	16.13±0.41	9.53±1.15★·#	9.38±1.28★·▲	9.58±1.11★·△	3.883	0.145
3 d	16.24±0.32	7.09±1.29★	5.37±0.57★·●	8.78±1.04★·●·*	28.432	0.000
7 d	16.37±0.45	8.57±1.22★·#	7.42±1.02★·●·▲	9.87±1.12★·●·△·*	9.388	0.000
14 d	15.96±0.54	10.96±1.55★·#	8.87±1.64★·●·▲	12.45±1.05★·●·△·*	11.567	0.000
21 d	16.14±0.32	12.15±1.09★·#	10.12±1.14★·●·▲	14.13±1.17★·●·△·*	46.585	0.000

★ $P < 0.05$, vs. sham group; ● $P < 0.05$, vs. ICH group; # $P < 0.05$, vs. 3 d in ICH group; ▲ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx removal group; △ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx intervention group; * $P < 0.05$, vs. Hx removal group

表 3 大鼠血肿周围脑组织含水量(% , $n=5$)

Table 3 The water contents of brain tissue around the hematoma (% , $n=5$)

	Sham group	ICH group	Hx removal group	Hx intervention group	F	P
1 d	70.36±0.98	78.99±1.81★	79.07±1.49★·▲	78.56±1.36★·△	4.258	0.142
3 d	70.51±1.55	84.21±1.31★	87.09±1.25★·●	81.47±1.25★·●·*	20.135	0.000
7 d	71.46±1.94	79.98±1.46★·#	83.99±1.87★·●·▲	76.27±1.27★·●·△·*	14.178	0.000
14 d	70.41±1.88	77.19±1.05★·#	79.87±1.02★·●·▲	75.07±1.19★·●·△·*	9.879	0.000
21 d	71.13±0.91	76.01±1.13★·#	78.98±1.01★·●·▲	74.02±1.38★·●·△·*	6.548	0.025

★ $P < 0.05$, vs. sham group; ● $P < 0.05$, vs. ICH group; # $P < 0.05$, vs. 3 d in ICH group; ▲ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx removal group; △ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx intervention group; * $P < 0.05$, vs. Hx removal group

2.3 血肿周围脑组织 SOD 活力和 MDA 含量

见表 4、表 5。假手术组术后各时间点血肿周围脑组织 SOD 活力、MDA 含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 1~21 d:ICH 对照组、Hx 去除

组、Hx 干预组 SOD 活力和 MDA 含量与假手术组相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$),并且均在第 3 d 最为显著;Hx 去除组血肿周围脑组织 SOD 活力和 MDA 含量与 ICH 对照组相比,差异具有统计

学意义($P < 0.05$), Hx 去除组 SOD 活力低于 ICH 对照组和 Hx 干预组($P < 0.05$), MDA 含量高于 ICH 对照组和 Hx 干预组($P < 0.05$); Hx 干预组血

肿周围脑组织 SOD 活力和 MDA 含量与 ICH 对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), SOD 活力高于 ICH 对照组, MDA 含量低于 ICH 对照组。

表 4 大鼠血肿周围脑组织 SOD 活力(U/mL, $n=5$)

Table 4 The activity of SOD in brain tissue around the hematoma (U/mL, $n=5$)

	Sham group	ICH group	Hx removal group	Hx intervention group	F	P
1 d	175.39±2.74	164.64±3.44★·#	158.01±1.86★·●·▲	169.23±3.27★·●·△·*	16.252	0.145
3 d	177.69±3.93	150.63±2.94★	143.78±3.58★·●	157.55±4.15★·●·*	89.000	0.000
7 d	174.88±2.73	156.58±2.73★·#	150.91±2.87★·●·▲	166.92±2.82★·●·△·*	12.543	0.000
14 d	176.52±5.29	161.34±1.86★·#	153.45±3.12★·●·▲	168.71±3.78★·●·△·*	5.788	0.017
21 d	175.40±4.13	165.93±2.61★·#	158.81±4.01★·●·▲	170.42±2.58★·●·△·*	21.378	0.019

★ $P < 0.05$, vs. sham group; ● $P < 0.05$, vs. ICH group; # $P < 0.05$, vs. 3 d in ICH group; ▲ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx removal group; △ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx intervention group; * $P < 0.05$, vs. Hx removal group

表 5 大鼠血肿周围脑组织 MDA 含量(nmol/mL, $n=5$)

Table 5 The MDA contents of brain tissue around the hematoma (nmol/mL, $n=5$)

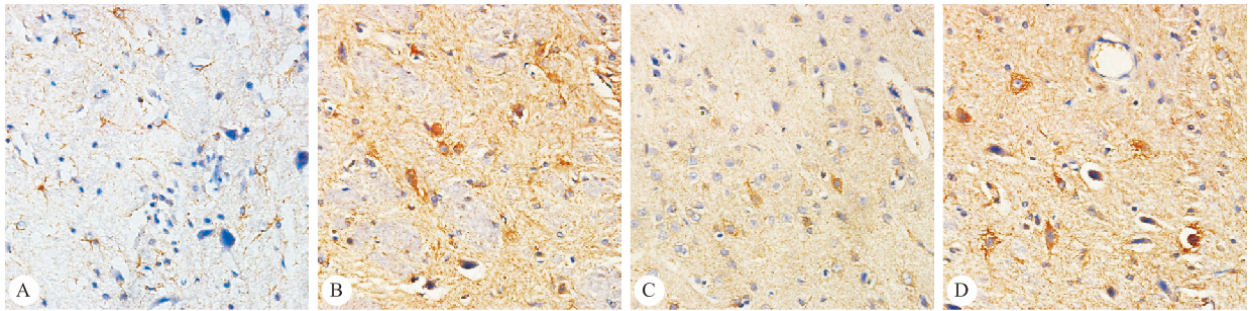
	Sham group	ICH group	Hx removal group	Hx intervention group	F	P
1 d	4.18±0.16	8.52±0.31★·#	9.88±0.17★·●·▲	7.25±0.28★·●·△·*	8.852	0.004
3 d	4.18±0.16	10.61±0.58★	12.64±0.29★·●	8.19±0.31★·●·*	85.259	0.000
7 d	4.19±0.14	9.35±0.41★·#	11.29±0.56★·●·▲	7.03±0.32★·●·△·*	12.543	0.000
14 d	4.21±0.17	8.25±0.37★·#	9.86±0.18★·●·▲	6.55±0.29★·●·△·*	23.954	0.034
21 d	4.17±0.15	7.76±0.25★·#	9.08±0.28★·●·▲	6.13±0.27★·●·△·*	7.685	0.021

★ $P < 0.05$, vs. sham group; ● $P < 0.05$, vs. ICH group; # $P < 0.05$, vs. 3 d in ICH group; ▲ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx removal group; △ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx intervention group; * $P < 0.05$, vs. Hx removal group

2.4 免疫组织化学染色 Hx 蛋白及评分结果

见附图及表 6。Hx 蛋白在各组中均可见到表

达, ICH 对照组与 Hx 干预组在血肿周围脑组织中的含量较假手术组和 Hx 去除组显著, Hx 去除组



附图 大鼠术后 3 d 血肿周围脑组织 Hx 蛋白免疫组织化学染色。SABC ×400

Fig Immunohistochemistry staining of Hx protein in brain tissue around the hematoma at 3 d. SABC ×400

A: Sham group; B: ICH group; C: Hx removal group; D: Hx intervention group

表 6 大鼠脑组织 Hx 蛋白免疫组织化学评分结果

Table 6 The results of the immunohistochemistry scores of Hx protein in brain tissue

	Sham group	ICH group	Hx removal group	Hx intervention group	F	P
1 d	2.23±0.12	2.22±0.14#	2.27±0.13▲	2.31±0.11△	4.56	0.056
3 d	2.19±0.18	6.43±0.26★	5.23±0.47★·●	9.87±0.17★·●·*	17.48	0.000
7 d	2.25±0.16	5.84±0.17★·#	4.59±0.31★·●·▲	8.16±0.15★·●·△·*	33.15	0.000
14 d	2.20±0.14	5.37±0.24★·#	4.05±0.51★·●·▲	7.34±0.19★·●·△·*	7.16	0.000
21 d	2.17±0.15	4.26±0.18★·#	6.13±0.27★·●·▲	6.25±0.16★·●·△·*	17.23	0.031

★ $P < 0.05$, vs. sham group; ● $P < 0.05$, vs. ICH group; # $P < 0.05$, vs. 3 d in ICH group; ▲ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx removal group; △ $P < 0.05$, vs. 3 d in Hx intervention group; * $P < 0.05$, vs. Hx removal group

较假手术组显著。假手术组术后各时间点评分差异无统计学意义($P>0.05$), 各组在术后第1 d评分差异无统计学意义($P>0.05$)。术后3~21 d, ICH对对照组、Hx去除组、Hx干预组与相应时间点的假手术组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); Hx去除组评分<ICH对照组评分<Hx干预组评分, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

Hx是一种由439个氨基酸残基组成的长链多肽糖蛋白, 含糖量约22%, 相对分子质量为59 000, 与He具有较高的亲和力, Hx可与He或高铁血红素结合形成复合物, 后经血循环至肝脏被清除, 对血红素铁的再利用和对抗He的氧化损害起到了重要作用^[7]。Hx除存在于血浆外, 还存在于脑、脑脊液、坐骨神经、骨骼肌、视网膜等部位。研究表明, Hx具有透明质酸酶的活性、丝氨酸蛋白酶的活性、抗炎活性、抑制淋巴细胞坏死和细胞黏附、与二价或三价金属离子的结合等生物作用^[8,9]。关于Hx在脑出血后对自由基生成和脑水肿形成的影响研究, 查阅文献目前国内外尚未见相关报道。

自由基(free radical)是由于分子共价键发生断裂而形成的具有不成对电子的原子或基团, 具有反应活性高、氧化性强、性质不稳定等特点, 可通过脂质氧化、水解、ATP耗竭、DNA破坏等作用损伤细胞, 导致细胞膜特性发生改变甚至促使细胞溶解、坏死, 并且可增加血管通透性, 在脑出血后脑组织损伤和脑水肿形成中起着重要作用。SOD是体内清除自由基的重要酶类, MDA是脂质过氧化代谢产物之一, 通过测定MDA含量可间接反映SOD活性。实验中, ICH对照组血肿周围脑组织SOD活力低于假手术组($P<0.05$), MDA含量高于假手术组($P<0.05$), 提示ICH后血肿周围脑组织伴有明显自由基损伤, 这与目前相关研究一致^[10]。氧自由基的蓄积可消耗掉大量SOD, 导致SOD清除自由基的能力下降, 过剩的自由基与脑组织生物膜发生脂质过氧化连锁反应并产生大量MDA, 使脑组织生物膜结构功能受到损伤, 干扰细胞能量代谢, 以致于引起细胞损伤甚至细胞死亡^[11]。

实验中通过添加Hx后, 血肿周围脑组织SOD活性增强, MDA含量和脑组织含水量减轻, 神经功能障碍改善, 而去除Hx后脑组织含水量和神经功

能障碍则加重, 提示Hx具有增强SOD活性、减少MDA含量、抑制自由基生成的作用。尽管此次实验并未对血肿周围脑组织Hx进行定量分析, 但通过免疫组化结果分析仍可看到Hx在血肿周围脑组织表达增加, 并且可通过改善SOD活性而起到脑保护作用。ICH后血肿分解产物的释放是触发自由基连锁反应和引起血肿周围脑组织水肿加重的原因^[12], 这些分解产物包括血红素、非结合胆红素、非血红素铁、内源性一氧化碳等, 它们几乎都参与了ICH后血肿周围脑组织细胞内钙超载、氧化应激、自由基攻击损伤、细胞凋亡等病理生理过程, 并且在此过程中自由基的产生和红细胞的溶解存在协同作用。Chen等^[13]通过对Hx基因敲除小鼠脑出血模型研究发现: 生理浓度的Hx减少即可导致小鼠行为功能障碍, 与对照组(野生型)小鼠相比, 基因缺陷组脑出血后血肿周围脑组织血红素明显增加、纹状体细胞数量减少、小鼠行为功能障碍加重, 而对照组则与之相反, 提示对于Hx缺乏的ICH患者补充外源性Hx可能是有益的。Hx可与血红素结合生成非共价复合物, 减少脑组织内血肿代谢产物在研究中已得到证实。通过间接途径抑制ICH后血肿分解产物所致自由基损伤和脑水肿可能是本实验结果的主要机制之一。

尽管Hx的生物学作用尚未阐明, 但其广泛地参与了神经疾病的病理生理过程, 如阿尔茨海默病、帕金森病、脑卒中等均可看到其改变, 这些改变可以表现为在脑脊液内的含量、脑组织内的表达与分布异常等^[14]。对于Hx在脑出血后自由基生成和脑水肿形成中作用的探讨, 有助于为脑出血的临床诊疗提供一条新的途径。

参 考 文 献

- 1 Ovesen C, Christensen AF, Krieger DW, *et al.* Time course of early postadmission hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2014; 45(4): 994-995.
- 2 Napoli M, Parry-Jones AR, Smith CJ, *et al.* C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2014; 45(1): 59-65.
- 3 Kim JE, Ko SB, Kang HS, *et al.* Clinical practice guidelines for the medical and surgical management of primary intracerebral hemorrhage in Korea. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014; 56(3): 175-187.
- 4 Morello N, Tonoli E, Logrand F, *et al.* Haemopexin affects iron distribution and ferritin expression in mouse brain. *J Cell Mol Med*, 2009; 13(10): 4192-4204.

力与自报特异度有关^[10]。除以上原因外,影响自报高血压准确性的还可能有金标准的局限^[4]。比如血压的测量次数、测量时的体位、血压测量时所处的环境和测定时间受限,而且还有白大衣效应等其它不足^[11]。

目前我国许多流行病学调查研究都是通过访谈的方式收集数据,如国家卫生服务调查、居民健康档案等,不少学者的研究以自报患病率为指标^[2,12],本研究分析结果提示,不同亚组人群的自报数据的准确性有差异(存在系统误差)。在用自报数据时,可能会低估人群的患病率,其原因与被调查人群错分自己的患病状态、偏倚及人群的特征有关,因此在流行病学研究时使用自报患病率等资料须谨慎。

参 考 文 献

- 1 Estoppey D, Paccaud F, Vollenweider P, *et al.* Trends in self-reported prevalence and management of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes in Swiss adults, 1997-2007. *BMC Public Health*, 2011; 11(114):114.
- 2 蔡 敏, 饶克勤, 钱军程等. 3次国家卫生服务调查居民主要疾病患病情况变化与分析. *中国医院统计*, 2005; 12(2): 107-111.
- 3 Taylor A, Dal Grande E, Gill T, *et al.* Comparing self-reported and measured high blood pressure and high cholesterol status using data from a large representative cohort study. *Aust N Z J Public Health*, 2010; 34(4): 394-400.
- 4 Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, *et al.* Agreement between self-report questionnaires and medical record data was

substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol*, 2004; 57(10):1096-1103.

- 5 赵耀辉, Strauss J, 杨功焕等. 中国健康与养老追踪调查——2011—2012年全国基线调查用户手册, 北京: 北京大学, 2013.
- 6 Feng XL, Pang M, Beard J. Health system strengthening and hypertension awareness, treatment and control: data from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Bull World Health Organ*, 2014; 92(1): 29-41.
- 7 汪 媛, 姜 勇, 张 梅等. 中国成年人自报高血压准确度. *中华流行病学杂志*, 2009; 30(4): 414-416.
- 8 凌 云, 方志伟, 沈伟珍等. 上海市彭浦社区卫生服务中心实施健康教育与健康促进——社区高血压患者接受程度效果评价. *中国初级卫生保健*, 2004; 18(9): 37-39.
- 9 Molenaar EA, Van Ameijden EJ, Grobbee DE, *et al.* Comparison of routine care self-reported and biometrical data on hypertension and diabetes; results of the Utrecht Health Project. *Eur J Public Health*, 2007; 17(2): 199-205.
- 10 Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, *et al.* Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health*, 2005; 5(94): 94.
- 11 朱鼎良. 高血压诊断评估. *国际心血管病杂志*, 2011; 38(6): 334-335.
- 12 秦江梅, 王国建, 殷泰平等. 新疆生产建设兵团1998-2008年慢性非传染性疾病的变化趋势分析. *中华流行病学杂志*, 2010; 31(4): 430-433.

(2015-03-24收稿, 2015-06-22修回)

编辑 汤 洁

(上接第721页)

- 5 Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, *et al.* Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*, 1986; 17(3): 472-476.
- 6 Garcia JH, Wagner S, Liu KF, *et al.* Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats statistical validation. *Stroke*, 1995; 26(4): 627-635.
- 7 Tolosano E, Cutufia MA, Hirsch E, *et al.* Specific expression in brain and liver driven by the hemopexin promoter in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 218(3): 694-703.
- 8 Mauk MR, Smith A, Mauk AG. An alternative view of the proposed alternative activities of hemopexin. *Protein Sci*, 2011; 20(5): 791-805.
- 9 Richards MP, Li R. Effects of released iron, lipid peroxides and ascorbate in trout hemoglobin-mediated lipid oxidation of washed cod muscle. *J Agric Food Chem*, 2004; 52(13): 4323-4329.
- 10 Cherubin A, Polidori MC, Bregnocchi M, *et al.* Antioxidant

profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*, 2000; 31(10): 2295-2300.

- 11 Kikuchi K, Tancharoen S, Takeshige N, *et al.* The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2013; 14(7): 13909-13930.
- 12 Ding R, Feng L, He L, *et al.* Peroxynitrite decomposition catalyst prevents matrix metalloproteinase-9 activation and neurovascular injury after hemoglobin injection into the caudate nucleus of rats. *Neuroscience*, 2015; 297: 182-193. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.065. Epub 2015 Apr 4.
- 13 Chen L, Zhang X, Chen-Roetling J, *et al.* Increased striatal injury and behavioral deficits after intracerebral hemorrhage in hemopexin knockout mice. *J Neurosurg*, 2011; 114(4): 1159-1167.
- 14 Marsh BJ, Williams-Karnesky RL, Stenzel-Poore MP. Toll-like receptor signaling in endogenous neuroprotection and stroke. *Neurosci*, 2009; 158(3): 1007-1012.

(2015-03-15收稿, 2015-07-03修回)

编辑 吕 熙