

脑脊液 LDH AQP4 水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后评估的价值

王宏国 熊 刚 石海亮

【摘要】目的 研究脑脊液乳酸脱氢酶(LDH)、水通道蛋白4(AQP4)水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者预后评估的价值。**方法** 选取2017年1月至2020年12月武汉市江夏区第一人民医院收治的260例aSAH患者,根据改良Rankin量表(mRS)将aSAH患者分为转归良好组185例和转归不良组75例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定患者脑脊液AQP4水平,采用全自动生化分析仪测定LDH水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价脑脊液LDH、AQP4水平单独及联合预测aSAH预后的价值;采用多因素logistic回归分析影响aSAH转归不良的危险因素。**结果** 与转归良好组相比,转归不良组入院Hunt-Hess分级(Ⅲ~Ⅳ)比例、改良Fisher分级(3~4)比例、并发脑血管痉挛比例、并发脑积水比例及脑脊液LDH、AQP4水平均较高,而格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分较低($P < 0.05$)。脑脊液LDH、AQP4水平单独及联合预测aSAH预后的曲线下面积(AUC)分别为0.845、0.801和0.886。入院Hunt-Hess分级Ⅲ~Ⅳ级[OR(95%CI):1.997(1.336~2.985)]、改良Fisher分级3~4级[OR(95%CI):3.154(1.862~5.344)]、GCS评分[OR(95%CI):1.924(1.298~2.853)]、并发脑血管痉挛[OR(95%CI):1.936(1.273~2.945)]、并发脑积水[OR(95%CI):1.853(1.158~2.966)]、LDH[OR(95%CI):1.995(1.332~2.987)]、AQP4[OR(95%CI):2.104(1.441~3.071)]均是aSAH转归不良的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 脑脊液中LDH、AQP4水平增高是影响aSAH患者转归不良的危险因素,且二者联合有助于预测aSAH患者的预后。

【关键词】 颅内动脉瘤;蛛网膜下腔出血;乳酸脱氢酶;水通道蛋白4;脑脊液;预后评估

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.017

蛛网膜下腔出血是常见的神经系统急症,颅内动脉瘤破裂是自发性蛛网膜下腔出血的首要原因^[1],此原因导致的蛛网膜下腔出血被称为动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)。据报道^[2],有10%~15%的aSAH患者在入院前已死

亡。aSAH患者因脑出血或其他因素造成血性脑脊液,会进一步刺激患者脑组织并加重病情^[3]。目前,临床依据Hunt-Hess分级和改良Fisher分级评估aSAH患者预后情况,具有一定的主观性,因此需要寻找与aSAH预后相关的、可靠的生物学指标。水通道蛋白4

作者单位:430200 湖北武汉 武汉市江夏区第一人民医院神经外科

epithelial cells via the downregulation of wnt7b/ β -catenin signaling[J]. Biomed Res Int, 2021, 21(12):1-8.

[21] YOU H, HUANG X. Effect of pulmonary surfactant on the prevention of neonatal respiratory distress syndrome in premature infants[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4):3642-3649.

[22] HASAN M M, HOSEN M B, RAHMAN M M. Association of ATP binding cassette transporter 1 (ABCA1) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Bangladeshi population[J]. Gene, 2019, 688(3):151-154.

[23] KROLL T, PRESCHER M, SMITS S H J, et al. Structure and function of hepatobiliary ATP binding cassette transporters[J]. Chem Rev, 2021, 121(9):5240-5288.

[24] KARIMIAN M, MOMENI A, FARMOHAMMADI A, et al. Common gene polymorphism in ATP-binding cassette transporter A1 and coronary artery disease: a genetic association study and a structural analysis[J]. J Cell Biochem,

2020, 121(5/6):3345-3357.

[25] KROLL T, PRESCHER M, SMITS S H J, et al. Structure and function of hepatobiliary ATP binding cassette transporters[J]. Chem Rev, 2021, 121(9):5240-5288.

[26] QUTUB R M, AL-GHAFARI A B, AL-DOGHATHIER H A, et al. Increased expressions of cellular ATP-binding cassette transporters may be a promising diagnostic marker for colorectal cancer[J]. Saudi Med J, 2020, 41(8):834-840.

[27] 鲍燕敏,杨琴,易秋维,等. ABCA3基因变异所致儿童弥漫性肺间质病随访4年1例[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(2):149-150.

[28] 霍梦月,梅花,张钰恒,等. ABCA3基因同义突变与内蒙古地区蒙汉族新生儿呼吸窘迫综合征的相关性研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(6):671-676.

(2022-06-22 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)

(aquaporin 4, AQP4) 是人脑内最重要、分布最广的水通道蛋白。研究^[4-5]显示, AQP4 可参与脑脊液渗透梯度移动, 且其水平上升与创伤性脑损伤的发生有关。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 是一类烟酰胺腺嘌呤二核苷依赖性激酶, 对鉴别自发性与创伤性蛛网膜下腔出血有帮助^[6]。基于此, 本研究通过检测 aSAH 患者脑脊液中 LDH、AQP4 水平变化, 分析二者对 aSAH 预后的评估价值, 旨在为临床治疗及改善预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月武

表 1 转归不良组和转归良好组患者一般资料比较

指标	转归不良组 ($n=75$)	转归良好组 ($n=185$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	63.94 ± 5.67	62.88 ± 5.96	1.317	0.189
性别 (男/女, 例)	44/31	101/84	0.359	0.549
身体质量指数 (kg/m^2)	23.88 ± 2.06	23.37 ± 2.04	1.821	0.070
饮酒史 [例 (%)]	32 (42.67)	73 (39.46)	0.228	0.633
高血压 [例 (%)]	45 (60.00)	89 (48.11)	3.022	0.082
糖尿病 [例 (%)]	47 (62.67)	97 (52.43)	2.262	0.133
冠心病 [例 (%)]	16 (21.33)	38 (20.54)	0.020	0.886
收缩压 (mmHg)	149.25 ± 10.85	146.86 ± 11.89	1.505	0.134
舒张压 (mmHg)	77.17 ± 8.16	76.95 ± 8.64	0.189	0.850

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①aSAH 患者经头部 CT 或 MR 检查, 证实患者有蛛网膜下腔出血^[8], 经 DSA 或 CT 血管成像证实颅内出现动脉瘤 (单发); ②患者发病前有明显意识障碍且 Hunt - Hess 分级^[9]为 I ~ IV 级; ③首次发病, 且发病至入院时间 < 12 h。排除标准: ①合并颅内感染、全身感染、严重肝肾功能障碍、心血管疾病者; ②颅脑外伤导致的脑出血; ③入院后 48 h 内死亡者; ④有脑神经功能损伤病史者。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集患者发病至入院时间、入院至手术时间、入院 Hunt - Hess 分级、改良 Fisher 分级^[10]、格拉斯哥昏迷评分 (glasgow coma scale, GCS)、动脉瘤直径、出血量、动脉瘤部位、手术方式及是否并发脑血管痉挛、脑积水、癫痫等情况。

1.3.2 LDH、AQP4 水平检测 aSAH 患者均于入院 3 ~ 7 d 观察无颅内压增高症状后行常规腰椎穿刺, 收集脑脊液 3 mL, 离心后取上清液, 用于检测 LDH、AQP4 水平。采用酶联免疫吸附 (enzyme - linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测脑脊液中 AQP4 水

汉市江夏区第一人民医院收治的 260 例 aSAH 患者作为研究对象, 对患者夹闭术或栓塞术后随访 6 个月, 依据改良 Rankin 量表 (modified rankin scale, mRS)^[7] 评估患者临床转归情况, mRS 评分 ≤ 2 分者为转归良好组, 185 例; mRS 评分 > 2 分者为转归不良组, 75 例。本研究通过武汉市江夏区第一人民医院伦理委员会批准 (批号: 20161204), 且患者均知情同意。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

平, 操作步骤均严格参照 AQP4 ELISA 试剂盒 (货号: ABE11387, 上海瓦兰生物科技有限公司) 说明书进行。采用 7600 日立全自动生化分析仪 (日本日立公司) 测定 LDH 的水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 t 检验; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价脑脊液 LDH、AQP4 及二者联合检测预测 aSAH 预后的价值。logistic 回归分析影响 aSAH 转归不良的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 与转归良好组相比, 转归不良组入院 Hunt - Hess 分级 (III ~ IV) 比例、改良 Fisher 分级 (3 ~ 4) 比例、并发脑血管痉挛比例、并发脑积水比例及脑脊液 LDH、AQP4 水平较高, 而 GCS 评分较低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床资料比较

指标	转归不良组(<i>n</i> = 75)	转归良好组(<i>n</i> = 185)	<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	<i>P</i> 值
发病至入院时间(h)	3.24 ± 0.71	3.16 ± 0.68	0.849	0.397
入院至手术时间(≥72 h)[例(%)]	37(49.33)	69(37.30)	3.201	0.074
入院 Hunt-Hess 分级(Ⅲ~Ⅳ)[例(%)]	40(53.33)	68(36.76)	6.038	0.014
改良 Fisher 分级(3~4)[例(%)]	46(61.33)	65(35.14)	14.971	<0.001
GCS 评分(分)	8.16 ± 2.07	9.05 ± 2.29	2.917	0.004
动脉瘤直径(cm)	0.85 ± 0.24	0.79 ± 0.23	1.882	0.061
出血量(mL)	21.25 ± 7.01	19.67 ± 5.99	1.832	0.068
动脉瘤部位[例(%)]			0.381	0.827
大脑前-前交通	28(37.33)	62(33.51)		
大脑中	26(34.67)	66(35.68)		
颈内-后交通	21(28.00)	57(30.81)		
手术方式[例(%)]			1.299	0.254
夹闭术	53(70.67)	117(63.24)		
栓塞术	22(29.33)	68(36.76)		
并发脑血管痉挛[例(%)]	33(44.00)	50(27.03)	7.074	0.008
并发脑积水[例(%)]	29(38.67)	41(22.16)	7.389	0.007
并发癫痫[例(%)]	15(20.00)	22(11.89)	2.874	0.090
LDH(U/L)	368.76 ± 99.65	226.82 ± 57.82	14.335	<0.001
AQP4(ng/L)	145.64 ± 37.88	98.68 ± 20.64	12.826	<0.001

注:GCS 为格拉斯哥昏迷评分;LDH 为乳酸脱氢酶;AQP4 为水通道蛋白 4。

2.2 脑脊液中 LDH、AQP4 对 aSAH 预后的预测价值

以脑脊液中 LDH、AQP4 单独及联合预测作为检验变量,以是否发生转归不良(未发生 = 0,发生 = 1)作为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,脑脊液 LDH 预测 aSAH 预后的曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.845(95%CI:0.762~0.927),截断值为 257.35 U/L,其灵敏度、特异度分别为 90.60%、73.70%;脑脊液 AQP4 预测 aSAH 预后的 AUC 为 0.801(95%CI:0.693~0.909),截断值为 122.14 ng/L,其灵敏度、特异度分别为 75.00%、85.00%;二者联合预测 aSAH 预后的 AUC 为 0.886(95%CI:0.810~0.962),其灵敏度、特异度分别为 84.40%、87.50%。与 AUC_{AQP4} 相比,*Z* = 1.814,*P* < 0.05。见图 1。

2.3 logistic 回归分析 aSAH 转归不良的影响因素

以 aSAH 是否发生转归不良为因变量(转归良好 = 0,转归不良 = 1),以入院 Hunt-Hess 分级(Ⅰ~Ⅱ级 = 0,Ⅲ~Ⅳ级 = 1)、改良 Fisher 分级(1~2 级 = 0,3~4 级 = 1)、GCS 评分(实测值)、并发脑血管痉挛(否 = 0,

是 = 1)、并发脑积水(否 = 0,是 = 1)、脑脊液 LDH(实测值)、脑脊液 AQP4(实测值)为自变量,进行 logistic 回归分析,采用逐步向前法纳入变量,结果显示,入院 Hunt-Hess 分级Ⅲ~Ⅳ级、改良 Fisher 分级 3~4 级、GCS 评分、并发脑血管痉挛、并发脑积水、LDH、AQP4 均是 aSAH 转归不良的危险因素(*P* < 0.05)。见表 3。

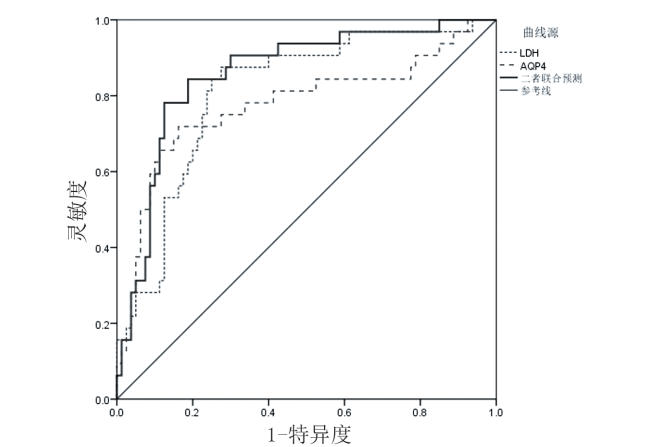


图 1 脑脊液中 LDH、AQP4 对 aSAH 预后预测价值的 ROC 曲线

表 3 logistic 回归分析 aSAH 转归不良的影响因素

指标	<i>β</i> 值	<i>SE</i> 值	Wald <i>χ</i> ² 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% CI
入院 Hunt-Hess 分级	0.692	0.205	11.383	0.001	1.997	1.336~2.985
改良 Fisher 分级	1.149	0.269	18.234	<0.001	3.154	1.862~5.344
GCS 评分	0.654	0.201	10.600	0.001	1.924	1.298~2.853
并发脑血管痉挛	0.661	0.214	9.530	0.002	1.936	1.273~2.945

续表 3

指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
并发脑积水	0.617	0.240	6.605	0.010	1.853	1.158 ~ 2.966
LDH	0.691	0.206	11.240	0.001	1.995	1.332 ~ 2.987
AQP4	0.744	0.193	14.854	<0.001	2.104	1.441 ~ 3.071
常数项	-18.695	7.019	7.366	<0.001		

注:GCS 为格拉斯哥昏迷评分;LDH 为乳酸脱氢酶;AQP4 为水通道蛋白 4。

3 讨论

蛛网膜下腔出血占急性脑卒中的 5% ~ 10%, 是颅内血管破裂, 血流进入蛛网膜下腔引起的临床综合征^[11]。aSAH 是颅内动脉瘤破裂导致的, 在蛛网膜下腔出血中最为凶险, 具有治疗难度大、预后差的特点^[12]。随着神经介入、显微神经外科治疗及神经重症监护技术与治疗水平的提高, 低 Hunt - Hess 分级 aSAH 患者致残率及病死率较低, 但重症 aSAH 患者因继发性神经功能损伤、早期脑损伤, 患者治疗难度较大, 治疗后也可能丧失劳动能力^[13]。有文献^[14]报道, 全球因 aSAH 死亡人数约占因脑卒中死亡人数的 50%。因此及早评估 aSAH 预后, 对指导临床治疗具有重要意义。

在缺氧造成的血管痉挛期间, 脑脊液中的乳酸浓度明显上升^[15]。研究^[16]显示, 血清乳酸水平可评估 aSAH 预后不良。LDH 一种糖酵解酶, 参与糖酵解并催化乳酸和丙酮酸之间氧化还原反应的重要酶类。机体处于缺氧状态时, LDH 活性升高, 生成大量乳酸与三磷酸腺苷, 为机体供能。研究^[17]显示, aSAH 患者因颅内动脉瘤破裂导致血液进入蛛网膜下腔, 颅内压升高, 脑组织灌注不足及缺氧, 促使葡萄糖经糖酵解最终生成乳酸, 使血乳酸水平升高, 甚至发生乳酸中毒, 此过程离不开 LDH 活性升高。Ding 等^[18]通过研究 aSAH 患者入院时 LDH 水平发现, 血清 LDH 有助于预估 aSAH 患者治疗后肺炎的发生情况。本研究发现, 转归不良组患者脑脊液 LDH 水平较转归良好组高, 与 Ding 等^[18]研究类似, 表示 LDH 水平在 aSAH 患者预后中具有重要作用, 可能与机体的应激反应有关。本研究 ROC 曲线显示, 脑脊液 LDH 预测 aSAH 预后的 AUC 为 0.845, 提示脑脊液 LDH 可能参与 aSAH 患者治疗后病情恶化进程, 脑脊液 LDH 对 aSAH 预后具有一定的预估价值。但由于 LDH 广泛分布于肝脏、心脏、脑等组织细胞中, 所以单独检测脑脊液 LDH 水平以评估 aSAH 预后的特异度较差, 无法排除机体其他组织细胞的干扰, 需联合检测其他辅助指标进行评估。水通道蛋白是细胞膜转运蛋白, 与水通透性有关。

AQP4 是脑组织中分布最广泛的水通道蛋白, 其是星形胶质细胞与脑脊液及血液间 H_2O 分子转运的重要载体^[19]。研究^[20]证实, AQP4 是患者发生血管源性脑水肿的关键信号通路分子。AQP4 在各种颅脑疾病导致的脑水肿形成和消散中扮演关键角色^[21]。脑水肿是脑出血并发症, 血脑屏障破损是脑出血后迟发性脑水肿形成的原因之一, AQP4 可能参与脑水肿发生^[22]。以上研究提示, AQP4 可能通过多种途径参与脑水肿的形成。魏二佳等^[23]研究显示, 自发性脑出血患者发病第 1、3、14 天继发脑水肿体积均与血清 AQP4 水平相关。本研究发现, 转归不良组患者脑脊液 AQP4 水平较转归良好组高, 与魏二佳等^[23]研究结果趋势一致, 提示脑脊液 AQP4 可能在 aSAH 患者治疗后转归不良中发挥作用, 可能与 aSAH 造成的血脑屏障功能损坏有关, 致使 AQP4 水平升高的患者转归不良风险高。本研究还发现, 脑脊液 AQP4 预测 aSAH 预后的 AUC 为 0.801, 提示脑脊液 AQP4 对预估 aSAH 预后具有一定的临床价值。进一步研究发现 LDH 联合 AQP4 预测 aSAH 预后的 AUC 为 0.886, 稍高于二者单独检测, 提示 LDH 联合 AQP4 可提高预测 aSAH 预后的价值。曹兵等^[24]研究证实, Hunt - Hess 分级和 Fisher 分级是影响 aSAH 患者死亡的危险因素。本研究中, 转归不良组入院 Hunt - Hess 分级 (Ⅲ ~ Ⅳ)、改良 Fisher 分级 (3 ~ 4)、并发脑血管痉挛、并发脑积水比例均高于转归良好组, 且四者均是 aSAH 转归不良的危险因素, 与曹兵等^[24]研究相似。本研究 logistic 回归分析还显示, LDH、AQP4 是 aSAH 转归不良的危险因素, 提示脑脊液 LDH、AQP4 水平越高, aSAH 转归不良的风险越高, 临床应重视上述指标对预后的不良影响。

综上所述, 转归不良 aSAH 患者脑脊液中 LDH、AQP4 水平上升, 对 aSAH 预后具有一定的预测价值。但本研究未深入探讨 LDH、AQP4 影响 aSAH 治疗病情恶化的具体机制, 后续还需进一步研究。

参考文献

- [1] 王少华, 张永亮, 杨金亮, 等. 19 例前交通动脉瘤血管内治疗患者临床分析[J]. 安徽医学, 2021, 42(4): 429 - 432.

- [2] GOLANOV E V, BOVSHIK E I, WONG K K, et al. Subarachnoid hemorrhage – Induced block of cerebrospinal fluid flow; role of brain coagulation factor III (tissue factor) [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5):793–808.
- [3] ARTS S, VAN LINDERT E J, AQUARIUS R, et al. Complications of external cerebrospinal fluid drainage in aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163(4):1143–1151.
- [4] 于程. 水通道蛋白-4 及其对脑水肿作用的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(3):190–193.
- [5] 黄培赞, 赵应群, 宋永福, 等. 急性乙醇中毒合并创伤性脑损伤患者血清 AQP4、GFAP 水平的改变及临床意义 [J]. *临床神经外科杂志*, 2019, 16(6):542–545.
- [6] 王伟, 甄云, 古磊. 心肌酶在自发性蛛网膜下腔出血与创伤性蛛网膜下腔出血中的水平研究 [J]. *黑龙江医学*, 2019, 43(7):737–738, 741.
- [7] BRODERICK J P, ADEOYE O, ELM J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials [J]. *Stroke*, 2017, 48(7):2007–2012.
- [8] 国家卫生计生委脑卒中防治工程编写委员会. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(7):384–392.
- [9] 王玉社, 王勇, 陈航, 等. 蛛网膜下腔出血患者 Hunt – Hess 分级与血清脑钠肽的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(9):2129–2131.
- [10] 常谦, 刘俊, 岑键昌. 改良 Fisher 分级与破裂动脉瘤患者症状性脑血管痉挛的关系 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(7):1209–1210.
- [11] ACAMPA M, BONGIORNO M, LAZZERINI P E, et al. Increased arterial stiffness is a predictor of delayed ischaemic stroke after subarachnoid haemorrhage [J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(4):525–530.
- [12] 王硕, 马龙, 张谦. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的诊断与治疗进展 [J]. *中华脑血管病杂志*, 2020, 14(1):29–32.
- [13] 齐猛, 曲鑫, 徐跃峤, 等. 老年重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后的影响因素分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(1):11–16.
- [14] CHEN J, LI M, ZHU X, et al. Atorvastatin reduces cerebral vasospasm and infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly Chinese adults [J]. *Aging*, 2020, 12(3):2939–2951.
- [15] 曲鑫, 李任伟, 欧斯奇, 等. 动脉血乳酸水平在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的临床意义 [J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(8):785–790.
- [16] 王燕艳, 陈涛, 胡德荣. 血清葡萄糖、乳酸水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后的相关性分析 [J]. *医学临床研究*, 2019, 36(7):1323–1325.
- [17] 宋江涛, 廖勇仕, 段永红, 等. 血乳酸动态监测对评估动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的价值 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(1):14–17.
- [18] DING C Y, PENG L, LIN Y X, et al. Elevated lactate dehydrogenase level predicts postoperative pneumonia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2019, 129(1):e821–e830.
- [19] NAKADA T, KWEE I L. Fluid dynamics inside the brain barrier: current concept of interstitial flow, glymphatic flow, and cerebrospinal fluid circulation in the brain [J]. *Neuroscientist*, 2019, 25(2):155–166.
- [20] 王蔚, 王洪连, 杨思进, 等. 脑出血后脑水肿相关信号通路研究现状 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(3):327–330.
- [21] 段升强, 段虎斌. 水通道蛋白-4 与脑水肿的相关性研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(15):2297–2300.
- [22] 董发达, 马晓虎. 水通道蛋白 4 基因多态性与陕西地区高血压脑出血患者迟发性脑水肿的相关性研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(10):497–499, 519.
- [23] 魏二佳, 黄谷, 陈琦, 等. 自发性深部幕上脑出血患者继发脑水肿体积与水通道蛋白 4 及活性氧簇关系的研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(12):1250–1254.
- [24] 曹兵, 丁奇, 刘春江, 等. 血清 Nesfatin-1 和 MMP-9 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的预测价值 [J]. *天津医药*, 2020, 48(2):119–123.

(2022-03-30 收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)