

基于整合医学理论及基因组学阐释蛛网膜下腔出血后多脏器功能变化

刘辉¹, 潘鹏宇², 王姣³, 梁国标²

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847;

2. 北部战区总医院神经外科 解放军神经医学研究所, 辽宁 沈阳 110016;

3. 抚顺市中医院内二科, 辽宁 抚顺 113008

摘要: **目的** 应用整合医学理论的思维探寻在蛛网膜下腔出血(SAH)后脑、心、肝、肺、肾组织中特异性基因的变化。**方法** 在高通量基因表达数据库(GEO)中搜索出脑、心、肝、肾、肺的特异性基因,特异性基因的筛选应用 Bioconductor 的微阵列数据中的标记基因查找器(MGFM)计算出基因的特异值(0~1),来源数据库序列号为 GSE3526、GSE1133、GSE2361、GDS596。SAH 靶点应用比较毒理基因组学数据库(CTD)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)、治疗靶标数据库(TTD)、遗传药理学与药物基因组学数据库(Pharm GKB)进行检索,去重、取并集后,即为相关 SAH 靶点库。关键靶点筛选及富集应用 Cytoscape(Version 3.7.1)的 Merge 及 Genemania 插件。**结果** SAH 疾病靶点 269 个。筛选出脑、心、肝、肺、肾的特异性基因分别为 1 434、321、497、653、270 个,与 SAH 比对后得出的关键靶点分别为 39、8、27、23、7 个。Genemania 扩增关键靶点后得到分子功能的基因本体(GO)富集图及相应的 Q 值表明,(1)SAH 后心脏特异性基因改变主要与血管内皮生长因子受体信号传导通路及血小板 α 颗粒的释放等有关;(2)肝脏主要与药物的分解代谢及单加氧酶的活性等有关;(3)肺脏主要与 TOLL 样受体 2、3、4、5、9、10 亚型的传导通路有关;(4)脑主要与意识状态、记忆等高级功能有关;(5)肾脏的特异性基因与血压调节有关。**结论**

SAH 后心、肝、肺组织特异性基因改变最为显著。这些重要器官的功能改变量化了机体在病理状态下各器官反应的统一性。SAH 后脑、心、肝、肺、肾器官及其特异性基因的改变可为深入探究藏象模型理论提供新的思路与方法。

关键词: 蛛网膜下腔出血; 整合医学; 组织特异性基因; 基因表达数据库

中图分类号: R 743.35 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1458-05

Multiple organ function changes after subarachnoid hemorrhage based on the theory of integrated medicine and genomics

LIU Hui*, PAN Peng-yu, WANG Jiao, LIANG Guo-biao

* Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China

Corresponding author: LIANG Guo-biao, E-mail: liangguobiao6708@163.com

Abstract: Objective To explore the changes of specific genes in the brain, heart, liver, lung and kidney after subarachnoid hemorrhage (SAH) using the idea of integrated medicine theory. **Methods** Specific genes of the brain, heart, liver, kidney and lung were searched out in Gene Expression Omnibus (GEO), and gene specificity values (0-1) were calculated by using MGFM of Bioconductor. The IDs of the source databases were GSE3526, GSE1133, GSE2361 and GDS596. Target genes of SAH were searched in Comparative Toxicogenomics Database (CTD), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), herapeutic Target Database (TTD) and Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (Pharm GKB), which were treated by removing duplicates and incorporating. The Merge and Genemania plug-ins of Cytoscape (Version 3.7.1) were applied for key targets' screening and enrichment. **Results** The number of target genes of SAH was 269. The specific genes of brain, heart, liver, lung and kidney were screened out to be 1 434, 321, 497, 653 and 270, respectively. After comparison with SAH, the key targets were 39, 8, 27, 23 and 7, respectively. After analysis of the key targets by Genemania, the GO enrichment and Q-value were obtained, which showed that (1) the cardiac-specific genes

after SAH were mainly related to the vascular endothelial growth factor receptor signaling pathway and the release of platelet granules; (2) the liver-specific genes were mainly related to the catabolism of drugs and the activity of monooxygenase; (3) the lung-specific genes are mainly associated with 2, 3, 4, 5, 9 and 10 Toll-like receptors; (4) the brain-specific genes were mainly concerned with the functions of consciousness and memory; (5) the kidney-specific genes were involved in blood pressure regulation. **Conclusions** The specific genes of heart, liver and lung are the most significant ones after SAH. The specific gene changes of these vital organs can quantify the unity of organs' responses under pathological conditions, which provide new ideas and methods for in-depth exploration of the theory of Zangxiang model.

Key words: Subarachnoid hemorrhage; Integrative medicine; Tissue-specific gene; Gene Expression Omnibus

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81971133, 81671174); Science and Technology Program of Liaoning Province (20180550504)

藏象理论是中医基础理论的核心,以藏象理论构建的模型强调了机体在生理及病理状态下各脏器功能的协调统一。由于机体这个庞大网络的复杂性,难以用现代医学的方法研究阐明,而随着基因、蛋白质及代谢组学、大数据分析研究的深入,对机体复杂功能的整体认识成为可能,这与中医的整体观不谋而合^[1-3]。蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是神经外科的急危重症,发病后往往累及多个器官、系统。本研究利用整合医学理念,利用基因表达数据库资源并进行可视化,探讨 SAH 后多器官基因表达的改变,为这一急症的辨证诊治提供一个新的视角。

1 资料与方法

1.1 脑、心、肝、肾、肺的特异性基因筛选 首先在高通量基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中搜索出脑、心、肝、肺、肾的特异性基因(specific genes),特异性基因的筛选应用 Bioconductor 的微阵列数据中的标记基因查找器(Marker Gene Finder in Microarray data, MGF, version 1.20.0)^[4-5]计算出基因的特异值(0~1),基因来源数据库序列号为 GSE3526、GSE1133、GSE2361 和 GDS596。

1.2 SAH 的基因靶点库的建立 SAH 靶点库应用比较毒理基因组学数据库(CTD)数据库检索^[6],设置检索词“subarachnoid hemorrhage”, Inference Score ≥ 25.00 。再同样以“subarachnoid hemorrhage”对在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)、治疗靶标数据库(TTD)、遗传药理学与药物基因组学数据库(Pharm GKB)数据库^[7-9]进行检索,补充 CTD 数据库结果,去重、取并集后,即为相关 SAH 靶点库。

1.3 SAH 后脑、心、肝、肺、肾的特异性基因筛选 将 1.1 得到的脑、心、肝、肺、肾的特异性基因与 1.2 得到的 SAH 的基因靶点导入到 Cytoscape (version 3.7.1) 软件,应用其 Merge 插件得到 SAH 后基因靶点中有关于脑、心、肝、肺、肾的特异性基因。

1.4 SAH 后脑、心、肝、肺、肾的特异性基因功能富集及可视化 将 1.3 得到的脑、心、肝、肺、肾的特异性基因导入至 Cytoscape (version 3.7.1) 软件,应用 Genemania 插件将这些基因富集,各脏器的特异性基因分别进行可视化。

2 结果

2.1 脑、心、肝、肺、肾的特异性基因筛选结果 GEO 数据库是由美国国立生物技术信息中心(NCBI)创建并维护的基因表达数据库。MGFM 是一个能够从微阵列基因表达数据集检测标记基因的软件包,在进行分析之前首先进行标准化,以确保基因间的差异是由于表达差异造成的,而不是由于某些实验因素造成的系统偏差。因此,为了获得可靠的结果,必须对数据进行规范化。当集合来自不同研究的数据时,应用其他程序来调整处理效果。在 GEO 数据库中共筛选出人的脑、心、肝、肺、肾五个脏器中的特异性基因分别为 1 434、321、497、653、270 个。心、肝、肺、肾四个脏器筛选出的特异性基因重复率在 1.30%~2.22%,说明这些基因的组织特异性好,能够体现出这些器官的特异性改变。

2.2 建立 SAH 基因靶点库 SAH 疾病靶点是从已发表的文献中提取的基因-疾病关联,这些数据是从 NCBI 基因数据库中获得的。SAH 在 CTD、OMIM、TTD、Pharm GKB 数据库进行检索去重、取并集后得到 269 个靶点,其中主要的数据来源于 CTD 数据库。

2.3 SAH 后脑、心、肝、肺、肾的特异性基因筛选结果 将脑、心、肝、肺、肾五个脏器的 1 434、321、497、653、270 个特异性基因分别与 SAH 疾病的 269 靶点比较形成 Venn 图(图 1)。脑、心、肝、肺、肾的特异性基因分别与 SAH 的基因靶点对比后分别得到 39、8、27、23、7 个重复基因(表 1),提示在 SAH 对脑、心、肝、肺、肾均有影响,而且肝、肺是除脑以外特异性基因变化数目最多的两个脏器。

2.4 SAH 后脑、心、肝、肺、肾的特异性基因功能富

集结果 将脑、心、肝、肺、肾与 SAH 的重复基因富集后得到图 2,并将富集通路按 Q 值大小升序排序,取前 8 位得到表 2,从富集图可以看出,在 SAH 后脑的特异性基因改变与学习记忆、认知等高级功能相关。除脑以外,肺与肝特异性基因变化最为显著,肺的特异性基因主要与 Toll 样受体通路有关,在肝脏主要与

药物代谢,类固醇代谢等应激反应相关。心脏的基因改变与血管内皮生长因子受体、血小板 α 颗粒、趋化因子的调节相关。值得注意的是,肾的特异性基因改变与血压调节相关,而血压的控制影响 SAH 的预后。

表 1 SAH 与脑、心、肝、肺、肾重叠的组织特异性基因表

器官	与 SAH 重叠的基因
脑	PRKCB, ARPP21, UCHL1, NEFH, RGS4, PENK, MAPK10, EPHA4, TCF4, MAPK9, CNR1, THY1, SCD, ENO2, FDFT1, NPY, SI00B, PER2, HSP90AA1, PRKCZ, FMR1, CRH, PLCB1, MAPK1, ADORA1, HOMER1, GRIN1, CAMK2A, GFAP, MAP1B, ARC, PKM, GABRG2, ENC1, MAP2K1, ATP2A2, PRKCA, APP, MEF2C
心脏	HSPB1, NPPB, MYH7, RYR2, NPPA, PDGFB, MYL2, PNPLA2
肝脏	IGF1, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, IGF2, EGFR, APOE, FGA, PON1, CDH1, FGG, FGB, AGT, DBH, CYP2C8, ABCG3, F2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2E1, HAMP, SERPINC1, NR1I2, APOA1, POR, SCARB1, CYP3A4
肺	MMP2, EDN1, S100A4, COL1A1, IKBKB, FOS, JUNB, EDNRA, BCL2L1, CYBB, PRKCD, KLF4, CDKN1A, PKM, VIM, CASP1, ADM, NFKB1, NFKBIA, VEGFA, JUN, CTGF, S100A9
肾脏	NQO1, CALCA, SPP1, GPX3, REN, SFRP1, EEF1A1

表 2 SAH 与脑、心、肝、肺、肾特异性重复基因富集结果

器官	覆盖比	Q 值	GO (基因本体)	
脑	8/ 57	8.4e ⁻⁰⁸	Learning and memory (学习与记忆)	
	9/ 93	8.4e ⁻⁰⁸	Single-organism behavior (单一生物行为)	
	8/ 70	2.2e ⁻⁰⁷	Cognition (认知)	
	10/228	7.0e ⁻⁰⁶	Behavior (行为)	
	6/ 52	4.1e ⁻⁰⁵	Glutamate receptor signaling pathway (谷氨酸受体信号通路)	
	7/ 97	5.3e ⁻⁰⁵	Axon (轴突)	
	9/223	8.6e ⁻⁰⁵	Neuron projection (神经元投射)	
	6/ 65	9.0e ⁻⁰⁵	Toll-like receptor 5 signaling pathway (Toll 样受体 5 信号通路)	
心脏	6/ 37	2.1e ⁻⁰⁷	Vascular endothelial growth factor receptor signaling pathway (血管内皮生长因子受体信号通路)	
	5/ 20	4.1e ⁻⁰⁷	Chemoattractant activity (趋化因子活性)	
	6/ 48	4.1e ⁻⁰⁷	Platelet alpha granule lumen (血小板 α 颗粒腔)	
	6/ 62	1.1e ⁻⁰⁶	Secretory granule lumen (分泌颗粒腔)	
	6/ 61	1.1e ⁻⁰⁶	Platelet alpha granule (血小板 α 颗粒)	
	6/ 66	1.3e ⁻⁰⁶	Positive regulation of chemotaxis (趋化性的正向调节)	
	6/ 72	1.9e ⁻⁰⁶	Positive regulation of behavior (行为的正向调节)	
	6/ 67	1.9e ⁻⁰⁶	Vesicle lumen (囊腔)	
肝脏	10/ 10	4.5e ⁻²³	Drug catabolic process (药物分解代谢过程)	
	14/ 63	5.6e ⁻²¹	Monooxygenase activity (单加氧酶活性)	
	12/ 30	5.6e ⁻²¹	Drug metabolic process (药物代谢过程)	
	17/197	5.7e ⁻¹⁹	Steroid metabolic process (类固醇代谢过程)	
	15/151	1.7e ⁻¹⁷	Response to xenobiotic process (对异生物质过程的反应)	
	15/150	1.7e ⁻¹⁷	Xenobiotic metabolic process (异生物质代谢过程)	
	15/151	1.7e ⁻¹⁷	Cellular response to xenobiotic stimulus (细胞对异生物质刺激的反应)	
	6/ 11	1.4e ⁻¹⁰	Oxidative demethylation (氧化脱甲基作用)	
	肺	5/ 10	3.9e ⁻⁰⁷	Drug catabolic process (药物分解代谢过程)
		7/ 65	1.6e ⁻⁰⁶	Toll-like receptor 10 signaling pathway (Toll 样受体 10 信号通路)
7/ 65		1.6e ⁻⁰⁶	Toll-like receptor 5 signaling pathway (Toll 样受体 5 信号通路)	
7/ 71		1.8e ⁻⁰⁶	Toll-like receptor TLR6;TLR2 signaling pathway (Toll 样受体 TLR6;TLR2 信号通路)	
7/ 71		1.8e ⁻⁰⁶	Toll-like receptor TLR1;TLR2 signaling pathway (Toll 样受体 TLR1;TLR2 信号通路)	
7/ 76		2.0e ⁻⁰⁶	TRIF-dependent Toll-like receptor signaling pathway (TRIF 依赖性 Toll 样受体信号通路)	
7/ 74		2.0e ⁻⁰⁶	Toll-like receptor 9 signaling pathway (Toll 样受体 9 信号通路)	
7/ 77		2.0e ⁻⁰⁶	Toll-like receptor2 signaling pathway (Toll 样受体 2 信号通路)	
肾脏		3/ 11	0.008	Response to vitamin D (对维生素 D 的反应)
		3/ 14	0.008	Response to vitamin (对维生素的反应)
	3/ 18	0.012	Regulation of bone remodeling (骨骼重建的调节)	
	4/ 81	0.022	Regulation of blood pressure (血压的调节)	
	3/ 29	0.033	Regulation of tissue remodeling (组织重建的调节)	
	3/ 33	0.041	Bone remodeling (骨骼重建)	
	3/ 38	0.053	Response to nutrient (对营养素的反应)	
3/ 43	0.068	Regulation of systemic arterial blood pressure (全身动脉血压的调节)		

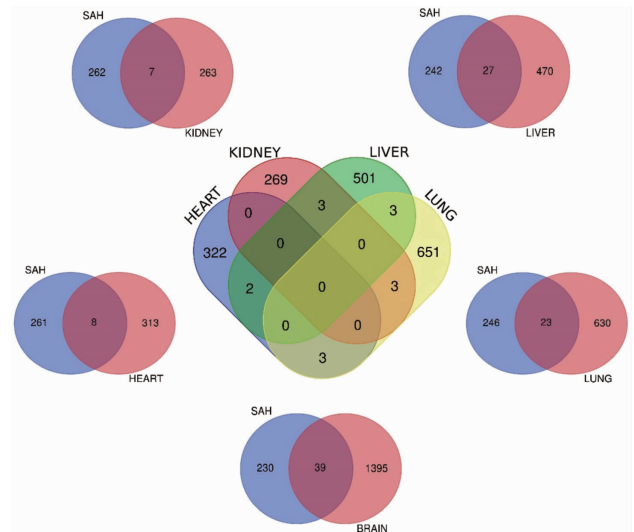


图 1 特异性基因与 SAH 靶点 Venn 图

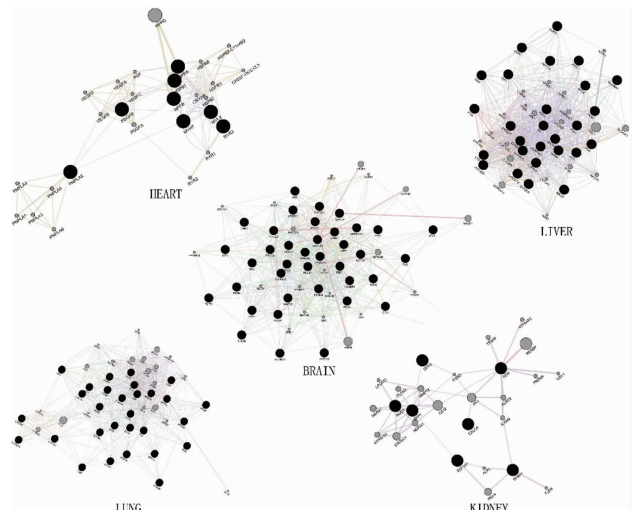


图 2 SAH 后脑、心、肝、肺、肾特异性基因富集图

3 讨论

根据基因在组织中表达的数量,可分为两类^[10]。一类是在许多组织中都有所表达,其产物是维持基本生命活动所必须的,不具有组织特异性,称之为看家基因(house-keeping gene);另一类是在少数组织中表达,其产物对细胞分化有重要影响的基因,具有组织特异性,称为组织特异性基因(tissue-specific gene)。而与疾病相关基因常表现为组织特异性表达,因此健康组织的组织特异性基因也可以用来了解复杂疾病的分子机制^[11]。目前在诸如 PubMed 网站可获得大量的基因测序数据,利用 R 包等数据分析手段将这些数据整理分类可获得新的实验结果。

SAH 是临床常见的急重症,每 10 万人每年约 9.1 人罹患该病(95% CI = 8.8 ~ 9.5)^[12]。典型临床表现为突发剧烈头痛,常伴有颈强直,Hunt-Hess 分级将该病由轻至重分 I ~ V 级。发病多见于 50 ~ 60 岁的人群。动脉瘤是 SAH 的最常见原因,由于其病理过程复杂,目前针对该病的治疗主要集中在预防二次出血及控制血管痉挛引发的迟发性脑缺血事件的发生,手术治疗主要适用于已筛查出包括动脉瘤、动静脉畸形等血管异常的病人,手术主要包括显微外科及血管内治疗两种方式,但令人遗憾的是由于缺乏对其病理生理机制的了解,西方医学目前仍没有改善其预后的有效治疗方案,而中医诊治思维强调脏器间的相互影响,从整体宏观的角度诊治疾病,注重疗效但对于疾病病机的解释却缺乏科学证据的支撑,因此本研究采用 SAH 相关基因库资源,运用整合思维模式,探讨 SAH 后脑、心、肝、肺、肾特异性基因的改变,并对找出的特异性基因进行注释,应用 Cytoscape 软件进行可视化,研究 SAH 后各脏器的功能变化及关联性,这种研究方法对 SAH 机理的研究尚未见报道。本研究结果显示,在所研究的 SAH 后各脏器的特异性基因均有变化,其中脑组织的特异性基因变化最为显著,达 39 个,其次是肝、肺、心、肾的特异性基因改变,而其中肝、肺的特异性基因变化数目分别达到 27、23 个,是仅次于脑的两个变化最为明显的脏器。将上述基因富集后得到的结果显示,脑的特异性基因主要富集在认知记忆功能、谷氨酸受体信号传导通路、神经元投射,Toll 样受体 5 信号传导通路,其中谷氨酸受体信号传导通路与神经退行性疾病、神经精神性疾病密切相关,已有报道田七、天麻等中草药通过调节谷氨酸信号通路可达到治疗这些疾病的目的^[13],另有研究表明 Toll 样受体 5 信号传导通路的激活对改善小鼠脑缺血模型的预后有作用^[14]。肝脏在药物合成

及分解代谢、单加氧酶的活性调节、异生物质代谢、类固醇激素代谢等方面富集;CYP2E1 是一种高度保守的具有单加氧酶活性的酶,近年的研究表明其在脑退行性疾病中起到关键的作用^[15]。肺的特异性基因在炎症方面富集明显,如 Toll 样受体 2、9、5、10 信号传导通路,TRIF 依赖性 Toll 样受体传导通路;目前的研究已经明确 SAH 患者易发生急性肺损伤,且发生急性肺损伤会影响 SAH 病人的预后^[16-18]。心脏的特异性基因富集数虽然只有 8 个,但这些基因富集后的功能却极为重要,这些富集包括血管内皮生长因子受体传导通路、细胞因子及血小板的调节,其中血管内皮生长因子受体激活可导致血管痉挛,而脑血管痉挛是影响 SAH 预后的重要因素之一^[19-20],在临床研究中发现某些生长因子如血小板生长因子及血管内皮生长因子在动脉瘤性 SAH 的早期有所增加^[21-22];在动物试验中也证明这些生长因子的增加会导致血管痉挛和血管增生性疾病的发生^[23];C57BL/6 小鼠 SAH 模型早期应用血管内皮生长因子受体阻滞剂可改善 SAH 出血导致的血管痉挛^[24]。肾脏特异性基因的富集包括了动脉血压的调节,这与 SAH 的预后也密切相关^[25]。

综上所述,这些富集结果说明 SAH 后心、肾的特异性基因主要在血管及血压调节方面,肺主要在炎症方面,肝脏在激素代谢、应激反应方面富集显著,这些特异性基因变化结果量化了心、肝、肺、肾在 SAH 后的功能改变,可为中医辨证论治及研究 SAH 后多脏器功能改变的病理生理机制提供试验依据。但本研究仍有不足,由于在 GEO 数据库中无脾脏的特异性基因,因此缺少脾相关特异性基因的富集,这是现代医学与传统医学对于脾的认识及定义的差别所致。另外特异性基因在所研究的各脏器间仍有所重叠,不过其重叠率均在 2.22% 以下,对结果分析不会造成影响。

参考文献

- [1] 乔敏,路振富,孙宝志,等. 学习哈佛经验 建立基础医学整合课程体系的实践[J]. 中国高等医学教育,2002(4):44-46.
- [2] 鲁明源. 脏腑、藏象和脏器[J]. 山东中医药大学学报,2000,24(5):326-328.
- [3] 樊代明. 整合医学初探[J]. 医学争鸣,2012,3(2):3-12.
- [4] El Amrani K, Alanis-Lobato G, Mah N, et al. Detection of condition-specific marker genes from RNA-seq data with MGFR[J]. Peer J, 2019,7:e6970.
- [5] El Amrani K, Stachelscheid H, Lekschas F, et al. MGFM: a novel tool for detection of tissue and cell specific marker genes from microarray gene expression data[J]. BMC Genom,2015,16(1):645.
- [6] Davis AP, Grondin CJ, Johnson RJ, et al. The comparative toxicog-

- enomics database; update 2019 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47 (D1):D948 - D954.
- [7] Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (D1):D789 - D798.
- [8] Chen X. TTD: therapeutic target database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1):412 - 415.
- [9] Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, et al. PharmGKB: a worldwide resource for pharmacogenomic information [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2018, 10(4):e1417.
- [10] Jongeneel CV. An atlas of human gene expression from massively parallel signature sequencing (MPSS) [J]. *Genome Res*, 2005, 15 (7):1007 - 1014.
- [11] Reverter A, Ingham A, Dalrymple BP. Mining tissue specificity, gene connectivity and disease association to reveal a set of genes that modify the action of disease causing genes [J]. *BioData Min*, 2008, 1 (1):8.
- [12] Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review [J]. *World Neurosurg*, 2013, 79(2):307 - 312.
- [13] Liu Y, Wang S, Kan J, et al. Chinese herbal medicine interventions in neurological disorder therapeutics by regulating glutamate signaling [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(4):260 - 276.
- [14] Jeong J, Kim S, Lim DS, et al. TLR5 activation through NF- κ B is a neuroprotective mechanism of postconditioning after cerebral ischemia in mice [J]. *Exp Neurol*, 2017, 26(4):213 - 226.
- [15] García-Suástegui WA, Ramos-Chávez LA, Rubio-Osornio M, et al. The role of CYP2E1 in the drug metabolism or bioactivation in the brain [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:4680732.
- [16] Veeravagu A, Chen YR, Ludwig C, et al. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: a nationwide inpatient sample study [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(1/2):e235 - e241.
- [17] Obata Y, Takeda J, Sato Y, et al. A multicenter prospective cohort study of volume management after subarachnoid hemorrhage: circulatory characteristics of pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(2):254 - 263.
- [18] Chen JY, Qian C, Duan HY, et al. Melatonin attenuates neurogenic pulmonary edema via the regulation of inflammation and apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(4):469 - 477.
- [19] Fujimoto M, Shiba M, Kawakita F, et al. Effects of tenascin-C knockout on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3):1951 - 1958.
- [20] Suzuki H, Shiba M, Nakatsuka Y, et al. Higher cerebrospinal fluid pH may contribute to the development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(2):165 - 173.
- [21] Borel CO, McKee A, Parra A, et al. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2003, 34(2):427 - 433.
- [22] McGirt MJ, Lynch JR, Blessing R, et al. Serum von willebrand factor, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor levels predict the onset of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(5):1128 - 1135.
- [23] Yan JH, Chen CH, Lei JL, et al. 2-methoxyestradiol reduces cerebral vasospasm after 48 hours of experimental subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Exp Neurol*, 2006, 202(2):348 - 356.
- [24] Nakano F, Kawakita F, Liu L, et al. Anti-vasospastic effects of epidermal growth factor receptor inhibitors after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7):4730 - 4740.
- [25] Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, et al. Cerebral autoregulation in the prediction of delayed cerebral ischemia and clinical outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5):774 - 780.

收稿日期:2020-03-22 修回日期:2020-04-19 编辑:石嘉莹