文章编号:1000-5404(2011)09-0869-05

论著

模拟急进高原环境下小型猪创伤性脑出血模型的建立

朱海涛,张礼均,李 飞,邹明明,袁轶恺,薛兴森,李 兰,冯 华,朱 刚,林江凯 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经外科,全军神经系统疾病微创诊治专科中心)

【摘要】 **目的** 建立模拟急进高原环境下的实验用小型猪创伤性脑出血的动物模型。**方法** 按随机数字表法将29只小型猪分为高原注血组($n=11$)、高原假手术组($n=4$)、平原注血组($n=11$)和平原假手术组($n=3$)。用动物低压氧舱模拟高原环境,采用二次法缓慢注射3 ml自体动脉血于右侧基底节区建立脑出血模型,立即行头颅CT扫描,分别于注血后各时相点(2、24、72、168 h)连续监测动脉血血气、动物行为学,168 h后行脑组织大体切片并计算血肿体积,行HE、Nissl染色,了解模型建立的稳定性及可重复性。**结果** CT扫描、脑组织大体切片均显示脑内血肿形成,168 h后血肿体积明显减小($P<0.01$),但高、平原两组血肿体积差异无统计学意义($P>0.05$)。致伤后,在各时相点,高原注血组神经功能得分均大于平原注血组($P<0.01$),且平、高原两注血组的主要血气参数值差异也均有统计学意义($P<0.01$)。高原组的神经元细胞核、尼氏体的损伤及缺血改变重于平原组。**结论** 本实验制备的高原创伤性脑出血模型能产生稳定的的血肿体积、明显的神经功能缺损,可操作性强、可重复性好。

【关键词】 高海拔;创伤性脑出血;闭合性颅脑创伤;小型猪;动物模型
【中图法分类号】 R-332;R651.15;R339.54 【文献标志码】 A

A model of traumatic intracerebral hemorrhage in miniature pigs exposed to simulated high altitude

Zhu Haitao, Zhang Lijun, Li Fei, Zou Mingming, Yuan Yikai, Xue Xingsen, Li Lan, Feng Hua, Zhu Gang, Lin Jiangkai (Department of Neurosurgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【**Abstract**】 **Objective** To establish a model of traumatic intracerebral hemorrhage (tICH) in miniature pigs exposed to simulated high altitude. **Methods** Twenty-nine miniature pigs were randomly assigned to 4 groups, high altitude tICH group ($n=11$), plain tICH group ($n=11$), high altitude sham operation group ($n=4$), plain sham operation group ($n=3$). After healthy miniature pigs were raised in hypobaric chamber simulating 4 000 meter high altitude for 3 d, they were inflicted with a slow injection of 3 ml fresh autologous arterial blood into the right basal ganglia to mimic tICH. The minipigs who received same blood injection under normal plain condition served as control. CT scanning was carried out in 2 h before and immediately after tICH induction, then the cerebral samples were taken out in 168 h after tICH induction, and the hematoma volume was calculated by stereological method. Arterial blood gas were monitored in 2 h before and in 2, 24, 72 and 168 h after tICH induction. Animal behaviors were evaluated with Purdy neurological function assessment in 2 h before and in 24, 72 and 168 h after tICH induction. Morphological changes of brain tissues were examined by HE and Nissl stainings. **Results** Hematoma in the basal ganglia was successfully induced, and the volume of hematoma was distinctly diminished in 168 h ($P<0.01$). But there was no significant difference in the volume between high altitude tICH group and plain tICH group ($P>0.05$). In 24, 72 and 168 h after tICH induction, there were significant differences in blood gas analysis ($P<0.01$) and total neurological scores between high altitude tICH group and plain tICH group ($P<0.01$). Injuries in neuron nuclei and Nissl bodies around the hematoma were more severe in high altitude tICH group than plain tICH group. **Conclusion** The model of tICH in miniature pigs exposed to simulated high altitude can produce stable hematoma volume and visible neurological deficits.

【**Key words**】 high altitude; traumatic intracerebral hemorrhage; closed brain injury; miniature pigs; animal model

Supported by the Tackling Program of the "Eleventh Five-year Plan" for Medical Science Research of PLA (08G087). Corresponding author: Lin Jiangkai, Tel: 86-23-68765251, E-mail: jklin2002@yahoo.com.cn

【基金项目】 全军医学科学技术"十一五"计划科技攻关课题(08G087)
【通信作者】 林江凯,电话:(023)68765251,E-mail:jklin2002@yahoo.com.cn

颅脑创伤不仅是日常生活中最常见的死亡和致残病因,其在现代战争中的发生率约为22%[1],也是战斗人员主要的死亡和致残原因。由于新型防护头盔在现代战争中大量应用,开放性颅脑创伤发生率有所下降,而闭合性颅脑创伤发生率持续增加[2]。创伤性脑出血是闭合性颅脑创伤一个重要的组成部分,脑内血肿引起的脑肿胀、生化级联反应严重损害正常脑组织[3-4]。随着社会经济的发展,前往高原地区开发和旅游的人口逐年增加,创伤性脑出血也成为严重威胁进驻高原地区人群健康的疾病之一。而急进高原地区后,创伤性脑出血的病理生理机制现在仍然所知甚少,致使临床上的治疗多参考平原地区经验。目前高原颅脑创伤及创伤性脑出血的研究侧重于临床报道,基础实验研究比较薄弱,缺乏稳定的重复性好的实验动物模型。本实验使用动物低压氧舱模拟高原环境,采用微量注射泵进行二次注血[5],制备小型猪急进高原创伤性脑出血模型,为进一步研究高原创伤性脑出血疾病的机理、功能恢复治疗等提供可靠的动物模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康雄性6~8月龄贵州从江小香猪29头(购自第三军医大学实验动物中心),体质量15~25 kg。使用随机数字表法将小型猪分为高原注血组($n=11$)、高原假手术组($n=4$)、平原注血组($n=11$)、平原假手术组($n=3$)。高原组饲养于低压氧舱内,平原组常规饲养;注血组于右侧基底节区注入3 ml自体动脉血,假手术组接受相同的手术操作,但不注血。

1.2 模拟高原环境

将小型猪放入低压氧舱内(烟台冰轮锅炉有限公司),舱内压力61.6 kPa(模拟海拔4 000 m高原,舱内温度19 ℃),每日开舱2次,每次30 min,更换添加食物及饮水,打扫舱内卫生,连续饲养3 d后注血造模[6]。除手术、模型制备、动脉采血、神经功能评分外,其余时间小型猪均生活于减压舱内。

1.3 高原脑出血动物模型的制备

1.3.1 麻醉 将小型猪从低压氧舱取出,25 mg/kg氯胺酮肌注镇静,30 mg/kg戊巴比妥钠耳缘静脉缓慢麻醉成功后,将动物固定于手术台,使用微量注射泵以每小时10 mg/kg的速率,通过耳缘静脉缓慢推注戊巴比妥钠维持麻醉。

1.3.2 模型制备 头部固定好后,正中切开头皮,暴露颅骨,于矢状缝右侧10 mm、右冠状缝后2 mm交汇点处用Camino开颅钻钻孔,直径约3 mm。从右股动脉抽取自体动脉血5 ml,静脉留置针(22 G,威海洁瑞医用制品有限公司)拔除针芯排气后,垂直进针,进针深度从骨孔计算25 mm,到达右侧基底节区,用骨蜡将留置针固定于颅骨上。利用微量注射泵以0.2 ml/min速率推注自体动脉血1 ml后,将针芯插回内管留置10 min后,再拔除针芯继续以0.2 ml/min速率推注自体动脉血2 ml,再将针芯插回内管继续留置20 min后缓慢垂直退出。骨蜡迅速封闭钻孔,缝合头皮后将小型猪送回低压氧舱。整个模型制备持续1 h。

1.4 平原组脑出血动物模型的制备

小型猪不进入低压舱,常规饲养,其他步骤同高原组。

1.5 血气分析

平原组于制备模型前2 h,高原组于小型猪放入低压氧舱前,将动物麻醉,分离右侧股动脉,植入留置针,加肝素封口。分别于模型制备前2 h、制备后2、24、72、168 h采集小型猪新鲜股动脉血,用血气分析仪(i-Stat G3便携式血气分析仪,Canada)测定pH、HCO_3^-、SaO_2、$p(O_2)$及$p(CO_2)$等。

1.6 计算脑内血肿量

分别于模型制备前2 h、制备后马上行头颅CT平扫。168 h后,完整取出脑组织,以冠状面切片,层厚3 mm,数码相机依次照相并打印。应用体视学法[7],自制1块4 cm×4 cm透明塑料片,在板上划出相互垂直的线——测线,行、列各18条,制成纵横交错的边长0.2 cm的网状测格,测格直线的交叉点——测点代表的面积(S)为0.04 cm^2。把制作的测格随机覆盖于CT图像及数码相片上,计数各层血肿内的测点数目总和(N),乘以测点关联的面积(S),再乘以扫描或切片层厚(C),再按图像比例尺与测格长度的比(E)计算出血肿的体积(V),即公式$V = S \times N \times E^2 \times C$。

1.7 动物行为学观察

分别于模型制备前2 h、制备后24、72、168 h分别观察小型猪的行为,采用Purdy神经功能评分方法[8]分别给予评分。该表包括运动功能(1~4分)、意识状态(1~4分)、转头(0~1分)、转圈(0~1分)、偏盲(0~1分),最高分11分表明神经功能受损最严重(动物死亡或昏迷),最低分2分表明神经功能正常。

1.8 病理组织切片

模型制备168 h后,将小型猪深度麻醉,开颅完整取出脑组织,多聚甲醛固定,大体标本以冠状面切片,层厚3 mm,分别取血肿周围部位脑组织做HE、Nissl染色。平、高原假手术组于相同时间点取与出血组相同部位的脑组织做HE、Nissl染色。

1.9 统计学处理

统计资料用$\bar{x} \pm s$表示,采用SPSS 11.5统计软件进行重复测量资料的方差分析。

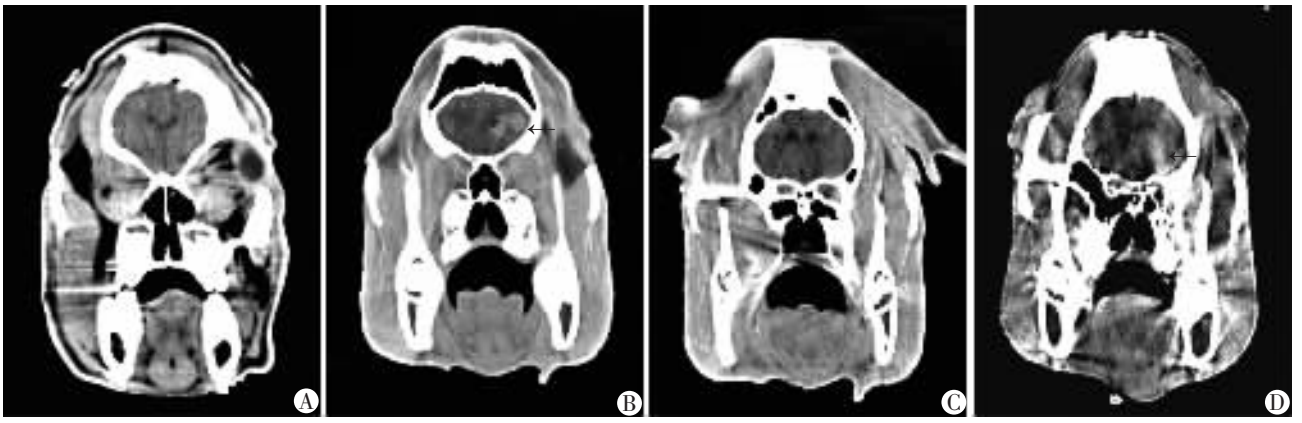
2 结果

2.1 动物一般情况

平原注血组有一只猪的血肿破入脑室,神经功能缺损无明显异常,168 h后取脑制作大体切片发现几乎没有残留血肿。高原假手术组有一只因术中麻醉过量死亡。高原注血组有一只于注血后第5天死亡,推测可能死于高原脑水肿合并颅内高压。其余各组共26只存活并观察至实验结束。

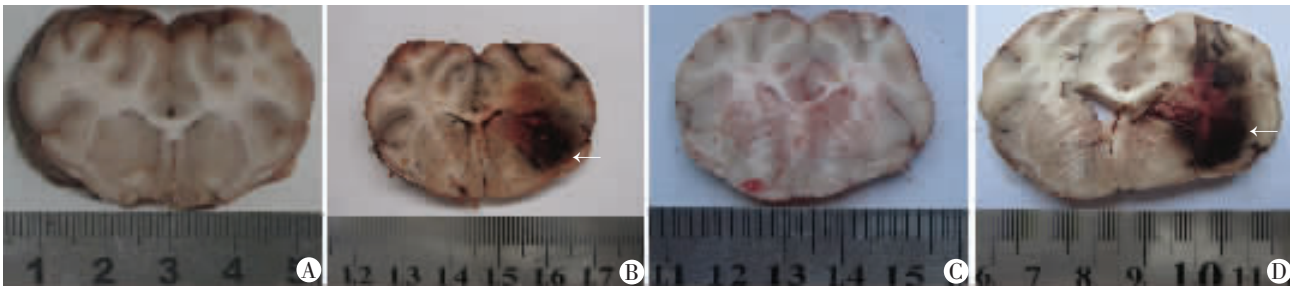
2.2 动物血气分析变化情况

pH、HCO_3^-、SaO_2、$p(O_2)$、$p(CO_2)$等各血气参数值在平原注血组各时相点前后差异均无统计学意义($P>0.05$),在高原注血组各时相点的前后差异也无统计学意义($P>0.05$)。但是在各个时相点上,平、高原两注血组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表1。



A:平原假手术组;B:平原注血组;C:高原假手术组;D:高原注血组　　↑:血肿

图 1　建模后立即扫描的各组小型猪头颅冠状位 CT 图像



A:平原假手术组;B:平原注血组;C:高原假手术组;D:高原注血组　　↑:血肿

图 2　建模后 168 h 各组小型猪脑组织的冠状切片

表 1　平原注血组与高原注血组的小型猪动脉血气参数值($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	pH	HCO_3^- (mmol/L)	SaO_2 (%)	$p(O_2)$ (mmHg)	$p(CO_2)$ (mmHg)
术前 2 h					
平原注血组	7.38±0.05	24.38±3.39	97.0±1.3	87.3±3.7	35.04±2.04
高原注血组	7.45±0.07[a]	18.81±2.33[a]	86.7±2.7[a]	67.5±3.6[a]	26.36±2.29[a]
术后 2 h					
平原注血组	7.37±0.05	21.82±3.43	96.2±1.2	83.3±3.4	33.38±2.06
高原注血组	7.47±0.09[a]	17.45±1.92[a]	85.5±2.8[a]	63.2±3.5[a]	23.49±1.83[a]
24 h					
平原注血组	7.36±0.05	21.73±3.45	96.2±1.6	84.8±2.9	32.90±1.75
高原注血组	7.48±0.09[a]	17.54±2.36[a]	85.7±2.5[a]	64.9±3.1[a]	24.78±1.97[a]
72 h					
平原注血组	7.37±0.05	23.20±3.28	96.1±1.5	85.4±3.8	33.89±1.79
高原注血组	7.47±0.09[a]	17.60±1.53[a]	86.2±2.3[a]	65.4±3.9[a]	25.33±1.91[a]
168 h					
平原注血组	7.38±0.05	23.67±3.51	96.6±1.4	85.9±3.6	34.39±1.63
高原注血组	7.46±0.09[a]	17.73±2.08[a]	86.1±2.8[a]	66.0±3.8[a]	25.93±1.91[a]

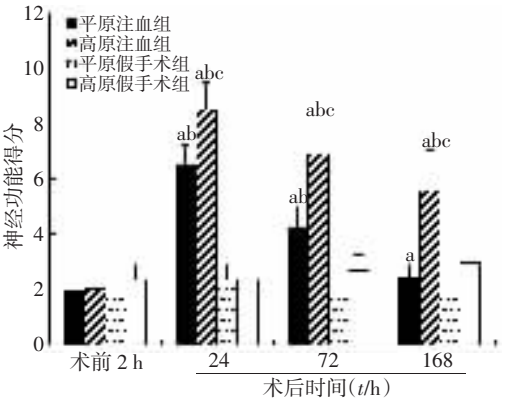
a:$P<0.01$,与平原注血组比较

2.3　实验动物头颅 CT 平扫及脑组织大体切片

注血后立即行头颅 CT 平扫,冠状位图像显示血肿呈高密度,位于右侧基底节区,脑室受压,中线向左偏移(图 1)。168 h 后的大体切片显示血肿仍然存在(图 2)。高原注血组注血后 168 h 的血肿体积[(1.11±0.14) cm^3]小于注血后当时的体积[(2.46±0.18) cm^3],平原注血组注血后 168 h 的血肿体积[(1.07±0.13) cm^3]小于注血后当时的体积[(2.43±0.19) cm^3],两组各自前后差异显著($P<0.01$),而在相同的时间点上两组的血肿体积的差异不显著($P>0.05$)。

2.4　动物行为学观察结果

高原注血组注血后 3 个时相点的神经功能得分均高于其假手术组及平原注血组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。平原注血组注血后 3 个时相点的神经功能得分也均高于其假手术组,其中 24、72 h 的差异具有统计学意义($P<0.01$),而168 h 的差异无统计学意义($P>0.05$)。高原注血组的各个时相点神经功能得分与前一个时相点的差异均有统计学意义($P<0.01$),而平原注血组的各个时相点神经功能得分与前一个时相点的差异也均有统计学意义($P<0.01$)。见图 3。

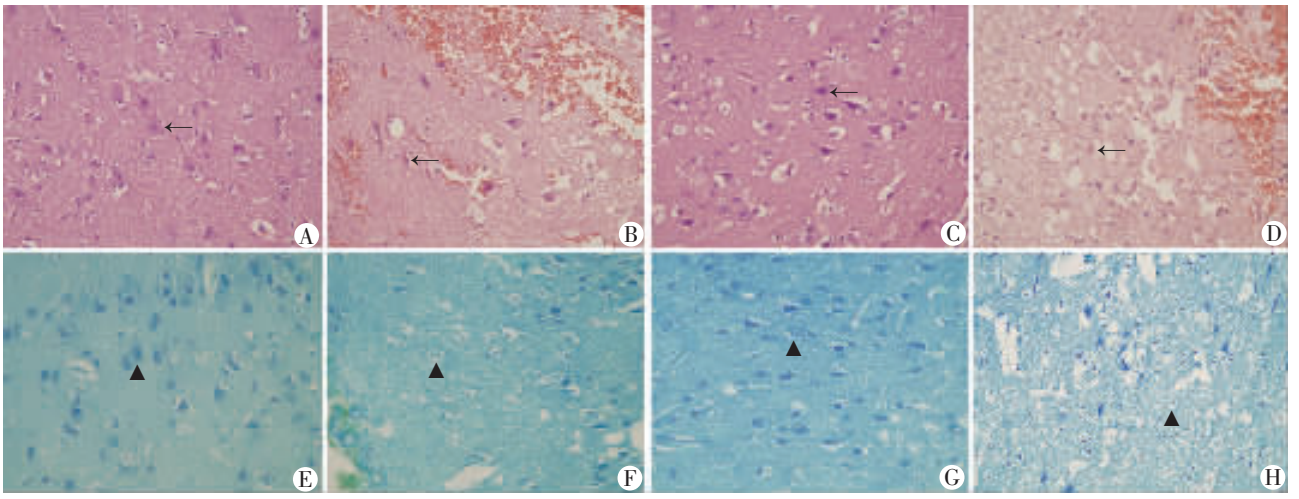


a:$P<0.01$,与前一个时相点比较;b:$P<0.01$,与假手术组比较;c:$P<0.01$,与平原出血组比较

图 3　建模前、后各组各时相点小型猪的神经功能得分

2.5　组织切片

2.5.1　HE 染色结果　　平原假手术组可见大量形态正常的神经元;平原注血组可见血肿腔残留红细胞分解产物,血肿周围少量吞噬细胞,少量空泡形成,部分神经元细胞核结构不清,少量胞体周围间隙增宽(图 4A、B)。高原假手术组可见大量形



↑:神经元;▲:尼氏体

A、B、C、D:HE染色;E、F、G、H:尼氏染色;A、E:平原假手术组;B、F:平原注血组;C、G:高原假手术组;D、H:高原注血组

图4 小型猪注血后7 d血肿周围脑组织病理切片观察 (×400)

态正常的神经元,有少量空泡形成;高原注血组血肿周围神经元形态基本消失,细胞核结构不清,胞体周围间隙明显增宽,有较多空泡形成,白质稀疏带较宽(图4C、D)。

2.5.2 尼氏染色结果 平原假手术组可见大量形态正常的神经元,尼氏体丰富;平原注血组血肿周围神经元尼氏体减少,细胞质空泡形成,部分细胞核结构显示不清(图4E、F)。高原假手术组可见大量形态正常的神经元,尼氏体丰富,有少量空泡形成;高原注血组血肿周围神经元尼氏体大量减少,细胞质空泡形成较多,细胞核结构显示不清(图4G、H)。

3 讨论

高原疾病主要包括高原肺水肿和高原脑水肿,有关它们的实验研究目前也是最多的[9]。但高原颅脑创伤,特别是创伤性脑出血给进驻高原地区人群造成的生命及健康危害也是不容忽视的。它具有起病突然,病程变化快,转归差异性大等特点,如又合并有其他高原病则给临床规范化治疗带来了许多不确定因素。特别是致病后,其有别于平原创伤性脑出血病情发展变化的病理生理过程的差异目前还不是很清楚,需要进一步研究,以期找到对高原创伤性脑出血更加有针对性的治疗手段。基于高原创伤性脑出血研究的动物模型目前还未见报道,因此,本实验通过先行建立此动物模型,以期今后利用该模型进行探讨高原创伤性脑出血的病理生理等实验研究。

低压氧舱常用于模拟高原缺氧的动物实验研究[10-11]。本实验使用低压氧舱模拟海拔4 000 m的高原,将动物置于低压氧舱中预适应72 h模拟急进高原状态。动脉血气分析结果显示,高原注血组的SaO_2、$p(O_2)$显著低于平原注血组,模拟的缺氧状态与急进高原状态基本一致。我们使用的贵州从江小香猪作为标准化实验动物,遗传背景明确,动物个体差异小,利于重复实验,完全满足本实验要求。不少文献报道雌激素对脑损伤有保护作用[12],因而本实验全部使用雄性小香猪,避免了雌激素的干扰作用。此种小香猪的形体较小,脑相对较大,沟回、白质发育较完善,脑的解剖及各项生理指标都接近于人,对高原环境比较敏感,价格相对较低,使它成为高原脑出血的较理想的模型动物。尤其是,猪脑的容积较大,血肿量比大鼠的可高20~30倍,可以在CT、MRI上显影清楚,能够利用影像学研究血肿的占位、水肿和脑组织代谢等变化,还能够利用多种微创监测手段观察出血后的各项颅脑病理生理指标,而且还可以开颅进行清除血肿相关实验研究,这些都是小动物模型无法比拟的。本实验选择右基底节作为注血部位,可以有效的模拟创伤性脑出血后神经功能的缺损。采用微量注射泵匀速缓慢的进行二次注血[5],既能有效的防止血液沿着注射针道反流至硬膜下,又易使血肿在基底节区蓄积,不易引起急性脑疝和死亡,也不易破裂至侧脑室,利于长期实验观察。

目前实验性神经功能缺损的评判方法主要用于大鼠等小动物模型上[13],不适用于猪等大动物模型。Shi等[14]使用的改进的Zea Longa评分法,只是比较粗略的评判运动功能。Purdy等[8]在犬的大脑中动脉梗死模型中首次使用了Purdy评分方法,Yu等[15]在兔的脑出血模型中也使用了该评分方法。综合考虑,本实验采用Purdy神经功能评分法。结果显示平、高原注血组均在出血后24 h神经功能受损最严重,而后随着时间的推移,小型猪的神经功能逐渐恢复。至168 h时,平原注血组与其假手术组无明显差异,而高原注血

组与其假手术组仍有显著差异。各个实验观察时间点的神经功能缺损程度,高原注血组均显著高于平原注血组,至168 h时两组神经功能缺损仍有显著差异($P<0.01$),此时的组织病理结果也提示高原注血组血肿周围神经元的损伤、尼氏体减少较平原注血组严重,与神经功能评分结果一致。这些结果都提示Purdy神经功能评分法应用于小型猪创伤性脑出血是有效的,并且可以发现高原环境下创伤性脑出血后的脑损伤较平原严重。Hu等[16]在开放性颅脑创伤动物实验中也发现高原颅脑创伤较平原严重。另外,于出血后168 h时,高、平原两注血组神经功能缺损评分有差异,血气各指标也均有差异,高原组SaO_2、$p(O_2)$均低于平原组($P<0.01$),但血肿体积却无显著差异($P>0.05$),提示神经功能的恢复可能不完全依赖残留血肿体积的大小[17],缺氧环境才可能是影响脑出血后神经功能恢复的一个关键因素。

关于高原创伤性脑出血后的病理生理过程,目前推测认为可能主要是高原低压低氧影响受损脑组织区域的血流分布、氧供及生化微环境,致使脑血管通透性增高,氧自由基、兴奋性氨基酸等各种生化级联反应直接或间接作用于神经元和神经胶质细胞,引起脑细胞肿胀和变性,颅内压升高,进一步破坏血脑屏障,改变脑组织的血流及氧供,加重脑组织缺氧,致使更严重的创伤出血后脑水肿和脑损伤[18-19]。以上这些理论推断还需要在大量的动物实验中进一步研究和证实。因此,我们可以利用多种先进的辅助监测手段(如脑组织间液微透析技术、脑组织微循环血流量监测技术等)观察急进高原创伤性脑出血后的病理生理过程、组织病理改变、血肿周围是否存在缺血半暗带或生化半暗带[20]及其变化,还可以使用多种干预手段观察疾病的发展和转归,为更加规范有效的治疗措施的改进提供理论基础。

综上,通过本实验建立的小型猪高原创伤性脑出血模型可重复性好,血肿形成量较大,出血后神经功能的缺损比较明显,能够有效的模拟急进高原创伤性脑出血,有利于今后进一步对其病理生理机制及相关治疗方法的实验研究。

参考文献:

[1] Okie S. Traumatic brain injury in the war zone[J]. N Engl J Med, 2005, 352(20):2043-2047.

[2] Martin E M, Lu W C, Helmick K, *et al*. Traumatic brain injuries sustained in the Afghanistan and Iraq wars[J]. J Trauma Nurs, 2008, 15(3):94-99.

[3] Narayan R K, Maas A I, Marshall L F, *et al*. Recombinant factor VIIA in traumatic intracerebral hemorrhage:results of a dose-escalation clinical trial[J]. Neurosurgery, 2008, 62(4):776-786.

[4] Wong G K, Tang B Y, Yeung J H, *et al*. Traumatic intracerebral haemorrhage:is the CT pattern related to outcome?[J]. Br J Neurosurg, 2009, 23(6):601-605.

[5] Kleinig T J, Helps S C, Ghabriel M N, *et al*. Hemoglobin crystals:a pro-inflammatory potential confounder of rat experimental intracerebral hemorrhage[J]. Brain Res, 2009, 1287:164-172.

[6] 张礼均,胥全宏,邓聪颖,等. 高原大鼠实验性开放性颅脑创伤模型的建立[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(22):2272-2275.

[7] Maxwell W L, MacKinnon M A, Stewart J E, *et al*. Stereology of cerebral cortex after traumatic brain injury matched to the Glasgow outcome score[J]. Brain, 2010, 133(Pt 1):139-160.

[8] Purdy P D, Devous M D Sr, Batjer H H, *et al*. Microfibrillar collagen model of canine cerebral infarction[J]. Stroke, 1989, 20(10):1361-1367.

[9] Wright A, Brearey S, Imray C. High hopes at high altitudes:pharmacotherapy for acute mountain sickness and high-altitude cerebral and pulmonary oedema[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(1):119-127.

[10] Hu S L, Hu R, Li F, *et al*. Hyperbaric oxygen preconditioning protects against traumatic brain injury at high altitude[J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 105:191-196.

[11] Natah S S, Srinivasan S, Pittman Q, *et al*. Effects of acute hypoxia and hyperthermia on the permeability of the blood-brain barrier in adult rats[J]. J Appl Physiol, 2009, 107(4):1348-1356.

[12] Gu Y, Xi G, Liu W, *et al*. Estrogen reduces iron-mediated brain edema and neuronal death[J]. Acta Neurochir Suppl, 2010, 106:159-162.

[13] Tang Z P, Xie X W, Shi Y H, *et al*. Combined transplantation of neural stem cells and olfactory ensheathing cells improves the motor function of rats with intracerebral hemorrhage[J]. Biomed Environ Sci, 2010, 23(1):62-67.

[14] Shi Y, Li Z, Zhang S, *et al*. Establishing a model of supratentorial hemorrhage in the piglet[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 220(1):33-40.

[15] Yu Z, Chen L F, Li X F, *et al*. A double-injection model of intracerebral hemorrhage in rabbits[J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(4):545-548.

[16] Hu S, Li F, Luo H, *et al*. Amelioration of rCBF and PbtO2 following TBI at high altitude by hyperbaric oxygen pre-conditioning[J]. Neurol Res, 2010, 32(2):173-178.

[17] Rynkowski M A, Kim G H, Garrett M C, *et al*. C3a receptor antagonist attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29(1):98-107.

[18] Wilson M H, Newman S, Imray C H. The cerebral effects of ascent to high altitudes[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2):175-191.

[19] Purushothaman J, Suryakumar G, Shukla D, *et al*. Modulatory effects of seabuckthorn (Hippophae rhamnoides L.) in hypobaric hypoxia induced cerebral vascular injury[J]. Brain Res Bull, 2008, 77(5):246-252.

[20] Vespa P M. Metabolic penumbra in intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2009, 40(5):1547-1548.

(收稿:2010-11-22 修回:2011-02-10)

(编辑 栾 嘉)