临床研究 文章编号:0253-3626(2010)01-0079-05

载脂蛋白 E 基因型多态性与 SAH 后血管痉挛的相关研究

阮 健[1],谢延风[1],孙晓川[1],苏 海[2],江 涌[1],唐文渊[1]
(1.重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016;2.重庆市第二人民医院神经外科,重庆 402160)

【摘 要】目的:探讨载脂蛋白 E 基因(Apolipoprotein E,APOE)多态性与自发性蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage,SAH)后脑血管痉挛(Cerebral vasospasm,CVS)的相关性。方法:采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism,PCR-RFLP)检测 185 例 SAH 患者,测定 APOE 基因型多态性,通过 TCD 评定 SAH 患者出血后的 CVS 情况。分型结果与 CVS 及相关临床资料等分别进行 χ^2 检验和 Logistic 回归分析。结果:185 例 SAH 患者中,32 例 APOE ε4 携带者中有 21 例(占 65.7%)发生 CVS,153 例非 ε4 携带者中有 56 例(占 36.7%)发生 CVS,ε4 携带者的 CVS 发生率明显高于非 ε4 携带者(P=0.022);单因素和多因素 Logistic 回归均提示 ε4 是 CVS 的危险因素。结论:APOE ε4 等位基因是 SAH 患者发生 CVS 的危险因素。

【关键词】载脂蛋白 E;基因多态性;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛
【中国图书分类法分类号】R743.35 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-06-23

Association of Apolipoprotein E genotypes polymorphisms with cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage

RUAN Jian, et al
(*Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the influence of the apolipoprotein E(APOE) gene polymorphisms on cerebral vasospasm(CVS) in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage(SAH). *Methods*: One hundred and eighty-five patients with spontaneous SAH were selected in this study. Venous blood samples and clinical data of the patients were collected. The APOE polymorphisms of all patients were determined by PCR-RFLP. Associations of APOE genotypes polymorphisms with cerebral vasospasm after SAH were analyzed by χ^2 test, Uni-and multivariate logistic regression. *Results*: In 185 patients, 21 of 32(65.7%) patients with APOE ε4 allels showed CVS, while only 56 (36.7%) out of 153 patients without APOE ε4 showed it. Incidence rate of CVS in ApoE ε4 (+) group was significantly higher than that in APOE ε4(−) (P=0.022). Uni- and multivariate logistic regression analyses demonstrated that APOE ε4 allel was

作者介绍:阮 健(1982-),男,医师,硕士,研究方向:脑血管疾病。现工作单位:重庆市肿瘤医院神经外科。
通讯作者:孙晓川,男,教授,E-mail:sunxch1445@gmail.com。

[6] Singh S K, Clarke I D, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors[J]. Cancer Res, 2003, 63(18): 5821-5828.
[7] Kim C F, Jackson E I, Woolfenden A E, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. Cell, 2005, 121(6): 823-835.
[8] Colins A T, Berry P A, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(23): 10946-10951.
[9] Monzani E, Facchetti F, Galmozzi E, et al. Melanoma contains CD133 and ABCG2 positive cells with enhanced tumourigenic potential[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(5): 935-946.
[10] Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, et al. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 351(4): 820-824.
[11] Olempska M, Eisenach PA, Ammerpohl O, et al. Detection of tumor stem cell markers in pancreatic carcinoma cell lines[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6(1): 92-97.
[12] Corbeil D, Raper K, Hellwig A, et al. The human AC133 hemato poietic stem cell antigen is also expressed in epithelial cells and targeted to plasma membrane protrusion[J]. Biol Chem, 2000, 275(8): 5512-5520.
[13] Hilbe W, Dirnhofer S, Oberwasserlechner F, et al. CD133 positive endothelial progenitor cells contribute to the tumour vasculature in non-small cell lung cancer[J]. Clin Pathol, 2004, 57: 965-969.
[14] Yu Y, Fuhr J, Boye E, et al. J. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution[J]. Stem cells, 2006, 24: 1605-1612.
[15] Ribatti D. The involvement of endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis[J]. Cell Mol Med, 2004, 8: 294-300.
[16] Zhu W, Xu W, Jiang R, et al. Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth in vivo[J]. Exp Mol Pathol, 2006, 80: 267-274.

(责任编辑:冉明会)

a risk factor for CVS. *Conclusions*: Our findings suggest that the patients with APOE ε4 alleles are predisposed to have CVS after spontaneous SAH.

【Key words】Apolipoprotein E; Genotype polymorphism; Subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm

自发性蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage,SAH)是一种具有潜在灾难性后果的出血性疾病，而脑血管痉挛(Cerebral vasospasm,CVS)作为 SAH 最重要的并发症一直都是研究的热点。载脂蛋白 E(Apolipoprotein E,apoE)是中枢神经系统中重要的载脂蛋白,有研究发现,APOE ε4 携带者与 SAH 预后不良相关[1,2],但是这些研究未对 APOE 与 CVS 的关系进行探讨。为了明确 APOE 基因型是否是 SAH 患者 CVS 的影响因素,我们进行了更深入的研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2006 年 2 月 1 日至 2007 年 9 月 30 日重庆医科大学附属第一医院神经外科收治的自发性 SAH 患者。所有患者均有明确 SAH 病史,入院时均行 CT 检查明确诊断。对所有入选的病例记录性别,年龄,高血压病史,入院时Hunt-Hess 分级,发病后首次头颅 CT 的 Fisher 分级,血脂水平,每次出血时间及出血情况,每次出血后的经颅多普勒超声(Transcranial doppler,TCD)结果,治疗措施等。依照病情需要,把患者血压控制在 90~140/50~90 mmHg范围内,行抗脑血管痉挛，抗纤溶治疗及对症处理。有完整记录和基因型确定者 185 例(男性 84 例,女性 101 例,平均年龄 55.2 岁)SAH 患者入选本研究。

1.2 血管痉挛判断标准

手术或介入治疗前,在 CVS 高峰期(出血后的 3~14 d),每隔 3~5 d 行 TCD 检查,测量大脑中动脉和大脑前动脉的血流速度(Vm),取每例患者 TCD 检查测得的最高流速为判断依据,具体标准如下[3]:无痉挛,Vm<120 cm/s;轻度痉挛,120 cm/s≤Vm≤140 cm/s;中度痉挛,140 cm/s≤Vm≤200 cm/s;重度痉挛,Vm≥200 cm/s。

1.3 APOE 基因型鉴定

每对象血标本采自患者入院作其他检查时,抽取静脉血 2 ml,按常规快速法提取基因组 DNA[4]。采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)检测 APOE 基因型及启动子区多态性。

以 2%琼脂糖凝胶电泳证实 DNA 大约为 250 bp,且无非特异性条带(见图 1)。

吸取已鉴定的 PCR 扩增产物 4 μl 移入另一 eppendorf 管中,加入 *Hha* Ⅰ 酶(10U/μ)1 μl 充分摇匀,待离心片刻后,置入 37℃水浴箱恒浴 3 h 以上。

酶切产物 10 μl 于 4%琼脂糖凝胶上电泳 1 h(100V),电泳毕,于紫外灯下观察,并于成像系统成像。见图 2。

结果判读。参照 Richard 方法加以简化,将电泳结果与表 1 加以对照,作出分型结果。

在 91 bp 和 83 bp 处有条带的为 ε2/2 基因型,在 91 bp 和 48 bp 处有条带的为 ε3/3 基因型,在 72 bp 和 48 bp 处有条带的为 ε4/4 基因型,在 91 bp、83 bp 和 48 bp 处有条带的为 ε2/3 基因型,在 91 bp、83 bp、72 bp 和 48 bp 处有条带的为 ε2/4 基因型,在 91 bp、72 bp 和 48 bp 处有条带的为 ε3/4 基因型。

1.4 统计学方法

对临床资料中的计数资料采用 χ^2 检验;分别采用 Logistic 单因素及多因素回归分析对各相关临床因素、APOE 基因型与 SAH 后 CVS 的关系进行相关性分析;变量入选标准:$P<0.05$,剔除标准:$P>0.10$。统计数据采用 SPSS 13.0 软件。

2 结 果

2.1 APOE 基因型多态性分布

本研究中,185 例 SAH 患者的基因型中未发现 ε2/2 型,包含了其余 5 种基因型:ε2/ε3,26 例;ε2/ε4,7 例;ε3/ε3,127 例;ε3/ε4,23 例;ε4/ε4,2 例。其中 APOE ε4 携带者共有 32 例,基因分布及等位基因频率见表 2,符合遗传学 *Hardy-Weinberg* 定律。

2.2 APOE 基因多态性与 CVS 的关系

32 例 ε4 携带者中 21 例(占 65.7%)发生 CVS,153 非例 ε4 携带者中 56 例(占 36.7%)发生 CVS,ε4 携带者 CVS 发生率明显高于非 ε4 携带者($P=0.022$)的 CVS 发生率;ε2 或



图 1 APOE 基因 PCR 扩增产物(bp)

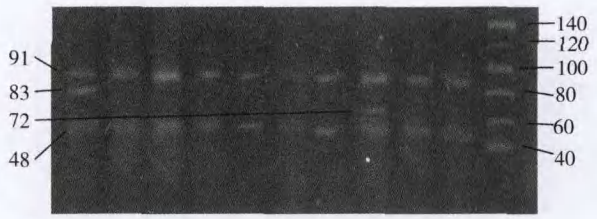


图 2 APOE 基因 PCR-RFLP 产物(bp)

表 1 电泳结果判读参照表

分子量	ε 2/2	ε 3/3	ε 4/4	ε 2/3	ε 2/4	ε 3/4
91 bp	—	—		—	—	—
83 bp	—			—	—	
72 bp			—		—	—
48 bp		—	—	—	—	—

表 2 APOE 基因型和等位基因频率

基因型						等位基因频率		
ε 2/2	ε 2/3	ε 2/4	E 3/3	ε 3/4	ε 4/4	ε 2	ε 3	ε 4
0	26	7	127	23	2	8.9%	81.9%	9.2%

表 3 APOE ε 2、ε 3、ε 4 等位基因与 CVS

患者情况	ε 2 等位基因		ε 3 等位基因		ε 4 等位基因	
	ε 2 携带者	非 ε 2 携带者	ε 3 携带者	非 ε 3 携带者	ε 4 携带者	非 ε 4 携带者
无 CVS	20	88	105	3	11	97
有 CVS	13	64	71	6	21	56
P 值	0.753		0.249		0.022	

表 4 CVS 的相关临床资料

临床资料		CVS(−)	CVS(+)	*P* 值
年龄	<60	57	37	0.526
	≥60	51	40	
性别	男	49	35	0.991
	女	59	42	
有无高血压	有	37	25	0.799
	无	71	52	
有无高血脂	有	35	29	0.549
	无	73	48	
Hunt&Hess 分级	1~2 级	95	61	0.107
	3~5 级	13	16	
CT 的 Fisher 分级	1~2 级	75	40	0.016
	3~4 级	33	37	

表 5 单因素 Logistic 回归分析结果

相关因素	*P*	OR	95%CI
性别	0.951	0.887	0.522~1.476
年龄	0.593	1.856	0.438~12.495
血脂	0.769	1.242	0.716~1.589
血压	0.825	1.521	0.876~3.554
Fisher 分级	0.041	2.076	1.215~5.836
H-H 分级	0.245	1.227	0.706~2.824
apoE ε 2	0.287	1.364	0.694~3.152
apoE ε 3	0.189	1.876	0.736~4.681
apoE ε 4	0.010	2.713	1.205~7.116

ε 3 携带者发生 CVS 的比例与非 ε 2 或非 ε 3 携带者相比无统计学差异（*P*>0.05）（表 3）。CVS(+)组与 CVS(—)组在年龄、性别、高血压病史、血脂、Hunt&Hess 分级的构成上差异无统计学意义（*P*>0.05），而 CVS(+)组中 Fisher 分级 3~4 级的构成比，较 CVS(−)组高，其差别有统计学意义（*P*=0.016）（表 4）。分别对各临床因素及 ε 2、ε 3、ε 4 与 CVS 与否做单因素 Logistic 回归（表 5），CT 的 Fisher 分级较高与 CVS 具有相关性（OR=2.076，95%CI 1.215~5.836，*P*=0.041），ε 4 也与 CVS 有关（OR=2.713，95%CI 1.205~7.116，*P*=0.010），它们是 CVS 的危险因素。调整临床资料后，做多因素 Logistic 分析，发现 ε 4 仍为 CVS 的危险因素（OR=2.842，95%CI 1.072-6.124，*P*=0.019）。

3 讨 论

3.1 遗传因素与 SAH

人们在大量的临床实践中发现，许多出血部位及出血量

相似的患者,其病情严重程度和预后却大相径庭。SAH 患者出血量的多少并不完全与 CVS 的严重程度成正比;而 CVS 的严重程度也并不完全与患者病情的严重程度成正比。具体来说,部分出血量较多的患者的 CVS 程度较轻,临床症状也不重;而部分出血量较少的患者的 CVS 程度较重,甚至出现迟发性缺血性神经功能障碍(Delayed ischemic neurological deficits ,DINDs),导致残疾或是死亡。以上临床现象提示:SAH 患者的病情及预后存在着显著的个体差异,而个体差异往往与基因多态性有关。目前研究已经发现某些基因的多态性与可能影响到 SAH 患者的预后[5,6]。近年来,apoE 与中枢神经系统疾病的相关性已经成为研究热点,而且有报道认为 APOE 的多态性与 SAH 的预后有密切关系。所以,我们将研究的重点放在了 APOE 多态性与 SAH 后 CVS 的关系上,探讨 APOE 多态性是否能通过影响 CVS,从而影响到 SAH 的预后。

3.2 APOE 多态性与 CVS 的相关性

3.2.1 CVS 的相关研究 CVS 是指蛛网膜下腔出血后颅底大动脉的延迟性缩窄,同时伴有受累动脉远端供应区脑灌注减少。尽管目前公认 DSA 全脑血管造影是诊断 CVS 的金标准,但其有创性限制了它对 SAH 患者的 CVS 情况进行连续监测,而 TCD 是目前最简单常用的检查 CVS 的方法,并且可以动态观察 SAH 后脑血流动力学变化情况,并且与脑血管造影检查 CVS 有较高一致性, 对 CVS 的诊断及预后判断均具有重要价值[7],所以本研究采用 TCD 作为判断 CVS 的标准。也有有学者把头部 CT 的 Fisher 分级法将脑内出血的部位和数量同发生 CVS 的潜在危险性联系起来,认为 Fisher 分级较高的 SAH 病人更容易发生 CVS[8]。

3.2.2 APOE 多态性与 CVS 的关系 APOE 的基因位点具有多态性,人类的 apoE 有 3 种主要的异构体 E2、E3、E4,分别由 3 个常见的等位基因 ε2、ε3、ε4 编码。大量的研究都证实了 APOE 基因多态性与 SAH 具有相关性,而这种相关性主要体现在 SAH 患者的预后上。Niskakangas 及 Leung 等[1,9]均报道了 APOE 基因多态性与 SAH 预后有着相关性,其前瞻性研究结果显示 APOE ε4 是 SAH 预后不良的危险因素。Louko[10]对 SAH 患者的长期跟踪调查研究结果也显示出这种相关性,而且发现在 SAH 亚急性期内,与非 APOE ε4 携带者相比,APOE ε4 携带者的认知功能障碍表现得更为严重。国内亦有研究结果显示,在 SAH 患者中 APOE ε4 携带者不但远期预后不良的比例升高,而且早期临床危重状态(H-H 3~5 级)的比例也要高于非 APOE ε4 携带者[11]。在动物实验的结果显示携带 ε4 的小鼠的死亡率、神经功能障碍、脑细胞水肿程度和血管痉挛都要高于 ε3 小鼠[12]。Lanterna[13]通过对 SAH 非昏迷患者的脑血管痉挛和认知功能的研究,也证实了 ε4 等位基因不仅增加了 DINDs 的危险,对认知功能障碍和 DINDs 的恢复也起到负面作用。进而他对近期 SAH 与 APOE 的所有相关研究进行 meta 分析,结果表明在 SAH 患者中,APOE ε4 增加了不良预后及迟发性缺血的风险[14]。

那么是什么原因导致了 SAH 患者中 APOE ε4 携带者的预后相对较差呢? 其预后不佳的原因是否和 CVS 的发生有关呢? 因此我们将研究重点放在了 APOE 基因多态性与 CVS 的关系上,并且得出了肯定的结果。

本研究采用 TCD 方法评估 CVS 的发生,将研究对象扩展到包括血管造影性 CVS 在内的全部 CVS,更加全面的反应了 APOE 基因型与 CVS 的相关性。本研究显示,APOE ε4 携带者 CVS 发生的比例高于非 APOE ε4 携带者,并且存在统计学意义(P=0.022);而 APOE ε2、APOE ε3 携带者出现 CVS 与非携带者相比无显著性差异。这种相关性在单因素的 Logistic 回归中得到了证实。在调整了性别、年龄、血压、Hunt&Hess 分级和 Fisher 分级后,用多元 Logistic 回归分析发现,这种相关性同样存在。而在 ε4 基因的剂量效应方面,本研究中基因型 ε2/4 患者发生 CVS (4/7) 比例明显高于 ε2/3 患者(9/26); ε3/4 患者发生 CVS(15/23)比例也高于基因型 ε3/3 患者(47/127),提示前者基因型中 apoE4 的表达与 CVS 发生比例上升可能有关。但是, ε4/4 基因型在人群中的比例极低,本研究中仅有 2 例为 ε4/4 基因型,1 例发生重度 CVS,1 例发生中度 CVS,进一步提示 ε4 可能加重 CVS 的程度,扩大研究样本可以进一步明确 ε4 对 CVS 的剂量效应。

同样我们还发现, CT 的 Fisher 分级中 3~4 级的患者发生 CVS 的比率(37/70,52.9%)明显高于 1~2 级的患者(40/115 , 34.8%),且具有统计学意义(P=0.016)。单因素 Logistic 回归分析也证实了 Fisher 分级 3~4 级是 CVS 的危险因素。而与国内其他研究结果不同[11],本研究中的 APOE ε4 携带者(16/29)早期临床危重状态(H-H 3~5 级)的比例虽然高于 APOE ε4 非携带者(61/156),但却并未显示出统计学差异(P=0.107)。这可能是病例选择上的不同而造成结果的差异。

尽管本研究发现 APOE ε4 携带者更容易发生 CVS,但由于 CVS 的发病机制非常复杂,APOE ε4 影响 CVS 的途径却并不明确。从目前的研究结果可以推测 APOE ε4 可能是同过以下几个途径影响 CVS:①apoE4 清除自由基的能力减弱,导致 SAH 后自由基大量产生和堆积,不仅增加了炎症反应,也加重了血管内皮的损伤和平滑肌收缩[15]。apoE4 增加炎症反应及脂质过氧化作用,导致血管内皮通透性增加,血细胞易于渗出。②apoE4 与 ET-1 介导的 CVS 具有协同效应[16]。ET 是一种强效血管收缩因子,SAH 后 CVS 患者血浆和脑脊液内的 ET 浓度显著升高;逆转录—聚合酶链反应发现,SAH 后痉挛血管中 ET-B 受体的 mRNA 拷贝数目异常增多。ET-B 受体上调和 ET 自身的缩血管作用可能直接导致强烈的血管收缩[17]。③apoE4 还能够增强淀粉样蛋白对血管的收缩作用[16]。SAH 后脑脊液中的 β-淀粉样蛋白和 apoE 的浓度和含量伴随着 CVS 的发生同步的持续性降低,证实了 β-淀粉样蛋白和 apoE 在 SAH 后 CVS 病理过程中相互作用而发挥作用[18]。④apoE4 还可通过促进细胞内 Ca^{2+} 超载和兴奋性氨基酸释放等多种机制参与 SAH 的病理过程, 进一步加

重 CVS[19]。

而在上述因素协同作用下，最终可能导致 SAH 患者 CVS 的发生和(或)加重。我们在调整年龄、性别、等相关因素后，APOE ε4 与 CVS 相关性仍然明显，由此认为 APOE ε4 是 SAH 患者发生 CVS 的危险因素。

3.3 展望

CVS 和再出血一直都是 SAH 后影响患者预后的主要因素，目前临床实际工作中采取的治疗措施都是针对的 CVS 及再出血的外部因素，而没有从患者个体差异性的最根本原因—遗传学角度来进行预防和治疗。随着对 CVS 和再出血发生的危险因素和发生发展机制的认识不断深入，人们可以在基因水平对其进行预测，采取相应的干预措施，以期达到诊治手段个性化的目的。

体内体外实验均已证实转入 APOE ε3 基因对神经细胞有保护作用[20]，许多学者对转入 APOE 基因治疗 SAH 后的神经损伤给予了较高的期望。在小鼠 SAH 模型中已经证实，通过静脉途径给予拟 apoE 短肽，能减轻 CVS 的严重程度，改善了 SAH 的预后[12]。

随着分子生物学技术的不断提高，临床上已经能够在短时间内检测 APOE 基因型。根据 APOE 的基因多态性，临床医师可以制定相应的预防及治疗措施，对 SAH 患者自然病程的危险性进行特别评估和管理，并使其成为临床个体化治疗决策的一部分。

参 考 文 献

[1] Niskakangas T, Ohman J, Niemela M, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study [J]. Stroke, 2001, 32: 1181-1184.

[2] Tang J, Zhao J, Zhao Y, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of unfavorable outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Surg Neurol, 2003, 60(5): 391-396.

[3] Krejza J, Kochanowicz J, Mariak Z, et al. Middle cerebral artery spasm after subarachnoid hemorrhage: detection with transcranial color-coded duplex US[J]. Radiology, 2005, 236: 621-629.

[4] 萨姆布鲁克 J, 拉塞尔 D W, 主编. 黄培堂, 主译. 分子克隆实验指南[M]. 北京: 科学出版社, 2002.483-485.

[5] Khurana V G, Sohni Y R, Mangrum W I, et al. Section on cerebrovascular surgery: Galbraith Award: Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and heme oxygenase-1 (HO-1) gene polymorphisms predict susceptibility to aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) and post-SAH cerebral vasospasm [J]. Clin Neurosurg, 2004, 51: 343-350.

[6] Ko N U, Rajendran P, Kim H, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (-786T->C) and increased risk of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2008, 39(4): 1103-1108.

[7] Lindegaard K F. The role of transcranial Doppler in the management of patients with subarachnoid haemorrhage: A review[J]. Acta Neurochir (Wien), 1999, 72: 59-71.

[8] Nazli J, Mayer S. Cerebral vasospasm after subaracnoid hemorrhage [J]. Cur Opin Crit Care, 2003, 9: 113-119.

[9] Leung C H, Poon W S, Yu L M, et al, Apolipoprotein e genotype and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2002, 33(2): 548-552.

[10] Louko A M, Vilkki J, Niskakangas T. ApoE genotype and cognition after subarachnoid haemorrhagea longitudinal study[J]. Acta Neurol Scand, 2006, 114(5): 315-319.

[11] 汤 勃, 赵继宗, 赵元立, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性和动脉瘤性自发蛛网膜下腔出血预后相关性[J]. 北京医学, 2003, 25(3): 147-150.

[12] Gao J, Wang H, Sheng H, et al. A novel apoE-derived therapeutic reduces vasospasm and improves outcome in a murine model of subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2006, 4(1): 25-31.

[13] Lanterna L A, Rigoldi M, Tredici G, et al. APOE influences vasospasm and cognition of noncomatose patients with subarachnoid hemorrhage [J]. Neurology, 2005, 64(7): 1238-1244.

[14] Lanterna L A, Ruigrok Y, Alexander S, et al. Meta-analysis of APOE genotype and subarachnoid hemorrhage: clinical outcome and delayed ischemia [J]. Neurology, 2007, 69: 766-775.

[15] Watanabe Y, Chu Y, Andresen J J, et al. Gene transfer of *extracellular superoxide dismutase reduces cerebral vasospasm after* subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2003, 34: 434-440.

[16] Paris D, Town T, Parker T A, et al. Isoform-specific vasoconstriction induced by apolipoprotein E and modulation of this effect Alzheimer's beta-amyloid peptide[J]. Neurosci Lett, 1998, 256: 73-76.

[17] Hansen S J, Hoel N L, Zhou M, et al. Subarachnoid hemorrhage enhances endothelin receptor expression and function in rat cerebral arteries [J]. Neurosurgery, 2003, 52: 1188-1195.

[18] Kay A, Petzold A, Kerr M, et al. Temporal Alterations in Cerebrospinal Fluid Amyloid β-Protein and Apolipoprotein E After Subarachnoid Hemorrhage[J]. Stroke, 2003, 34: 240-243.

[19] Laskowitz D T, Gole S, Bennet E R, et al. Apoliporotein E suppresses glial cell secretion of TNF-a[J]. J Neuroimmunol, 1997, 76: 70-74.

[20] Lahiri D K. Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene[J]. J Mol Neurosci, 2004, 23: 225-233.

(责任编辑：冉明会)