



电子、语音版

·论著·

糖尿病/高血糖对脑出血预后的影响:动物实验 meta 分析

李思¹, 王赛¹, 张雨蓬¹, 邹雪伦¹, 张乐^{1,2}

1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南长沙 410008

2. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 湖南长沙 410008

摘要:目的 通过提取动物实验相关数据,分析糖尿病/高血糖对脑出血预后的影响。方法 系统检索中国知网、万方、PubMed、Web of Science、Cochrane Library 和 Embase 数据库,检索时间截止 2021 年 11 月 1 日。收集关于高血糖/糖尿病与脑出血的动物实验研究。严格按照纳入、排除标准进行筛选,采用随机效应模型或固定效应模型估计合并率及 95% 可信区间。采用 SYRCL 动物实验偏倚风险评估工具进行质量评价。将最终纳入的研究通过 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析,以研究糖尿病/高血糖对脑出血预后的影响。结果 共纳入 7 篇动物实验,meta 分析结果显示,在脑出血动物模型中,糖尿病/高血糖组血肿体积大于对照组($SMD=1.2$, $95\%CI=0.13 \sim 2.27$, $P<0.05$)。进一步进行亚组分析,两组的前 3 d 血肿体积未见明显差异($SMD=0.68$, $95\%CI=-0.38 \sim 1.74$, $P>0.05$);两组的第 7 天血肿体积存在差异性,糖尿病/高血糖组血肿体积大于对照组($SMD=3.26$, $95\%CI=0.21 \sim 6.31$, $P<0.05$)。糖尿病/高血糖组血肿周围水肿(PHE)大于对照组($MD=1.57$, $95\%CI=0.71 \sim 2.44$, $P<0.05$)。糖尿病/高血糖组神经功能评分大于对照组($SMD=1.06$, $95\%CI=0.50 \sim 1.62$, $P<0.05$)。结论 在动物实验中,糖尿病/高血糖可增加脑出血的血肿体积、PHE,从而影响脑出血预后。[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 59-65.]

关键词:脑出血;高血糖;糖尿病;预后;meta 分析

中图分类号:R743.34

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.011

Influence of diabetes/hyperglycemia on the prognosis of intracranial hemorrhage: A meta-analysis based on animal experiments

LI Si¹, WANG Sai¹, ZHANG Yu-Peng¹, ZOU Xue-Lun¹, ZHANG Le^{1,2}

1. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital), Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: ZHANG Le, Email: zldzld@csu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the influence of diabetes/hyperglycemia on the prognosis of intracranial hemorrhage by extracting related data from animal experiments. **Methods** CNKI, Wanfang Data, PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, and Embase were systematically searched for related animal experiments of diabetes/hyperglycemia and intracranial hemorrhage published up to November 1, 2021. Screening was performed in strict accordance with inclusion and exclusion criteria, and a random effects model or a fixed effects model was used to estimate pooled rate and 95% confidence interval (CI). The SYRCL tool for assessing risk of bias was used for quality assessment. Review Manager 5.3 software was used to perform a meta-analysis of the experiments included to investigate the influence of diabetes/hyperglycemia on the prognosis of intracranial hemorrhage. **Results** A total of 7 animal experiments were included, and the meta-analysis showed that in the animal model of intracerebral hemorrhage, the diabetes/hyperglycemia group had a significantly larger hematoma volume than the control group [standardized mean difference (SMD)=1.2, $95\%CI: 0.13-2.27$, $P<0.05$]. Further

基金项目:国家科技基础资源调查专项(2018FY100900);湖南省自然科学基金(2021JJ30923);湖南省科技创新领军人才项目(2021RC4014)。

收稿日期:2022-01-08;修回日期:2022-04-18

作者简介:李思(1997—),女,住院医师,硕士研究生。

通信作者:张乐(1976—),男,主任医师、教授,博士,主要从事神经重症和脑血管病的研究。Email:zldzld@csu.edu.cn。

subgroup analysis showed that there was no significant difference in hematoma volume between the two groups within the first 3 days ($SMD=0.68$, $95\%CI$: -0.38 to 1.74, $P>0.05$), while the diabetes/hyperglycemia group had a significantly larger hematoma volume than the control group on day 7 ($SMD=3.26$, $95\%CI$: 0.21-6.31, $P>0.05$). The diabetes/hyperglycemia group had a significantly higher degree of perihematomal edema (PHE) than the control group [mean difference (MD)=1.57, $95\%CI$: 0.71-2.44, $P<0.05$]. The diabetes/hyperglycemia group had a significantly higher neurological function score than the control group ($SMD=1.06$, $95\%CI$: 0.50-1.62, $P<0.05$). **Conclusions** In animal experiments, diabetes/hyperglycemia can increase hematoma volume and the degree of PHE, thereby affecting the prognosis of intracerebral hemorrhage.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 59–65.]

Keywords: intracranial hemorrhage; hyperglycemia; diabetes; prognosis; meta-analysis

脑出血是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,具有高死亡率和高致残率的特点。我国是脑出血高发区,2019年发病率为84.7/10万,病死率为30%~40%,伤残调整生命年为2 221万人年^[1]。糖尿病这一常见的内分泌代谢性疾病在全球范围内仍呈大幅增长趋势^[2]。我们已知糖尿病患者机体内存在长期的慢性炎症^[3],并且糖尿病导致的高血糖状态可影响血管内皮的结构与功能,从而增加血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的通透性^[4],而目前研究已证明炎症反应及BBB的破坏与脑出血预后紧密相关。这些均提示糖尿病可能影响脑出血的预后。目前,临床上关于糖尿病与脑出血预后的关系及相关机制的研究越来越多。最新一项荟萃分析^[5]纳入了18项队列研究,涉及813名糖尿病患者和3 714名非糖尿病患者,结果发现糖尿病与脑出血患者30 d或出院时的更高病死率相关(未调整的 $RR=1.23$, $95\%CI=1.28-1.81$; $I^2=49\%$)。然而,这些临床研究往往无法控制其他会影响脑出血预后的因素,如年龄、性别、血压、血肿部位等,而动物实验能更好地控制这些因素。其次,关于临床试验的meta分析并未将直接影响预后的指标[血肿体积、血肿周围水肿(perihematomal edema, PHE)等]作为结局指标进行分析,不足以对进一步的机制研究提供思路。本研究对关于糖尿病/高血糖与脑出血预后的动物实验进行了系统评价、分析,旨在研究糖尿病/高血糖是否对脑出血预后有影响,以及其如何影响脑出血预后,为相关机制研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献的纳入与排除

1.1.1 纳入标准 为关于动物研究的文章,所涉及动物实验具体要求为:①动物模型所用动物品种为SD大鼠;②脑出血模型为自体脑出血模型或者胶原酶模型;③干预措施为注射链脲佐菌素(糖尿病模型)或葡萄糖使大鼠静脉血糖在建立脑出血模型前达到250~350 mg/dl(高血糖模型);④结局指标为血肿体积、脑水肿体积或神经功能评分。

1.1.2 排除标准 具体要求为:①实验动物的数量无法

确定;②非随机对照研究;③质量差及相关数据无法提取的研究;④重复发表、综述、会议、经验总结、个案报道等文献。

1.1.3 文献数据库 严格按照纳入、排除标准在中国知网、万方、PubMed、Web of Science、Cochrane Library 和 Embase 数据库检索有关糖尿病/高血糖与脑出血的动物实验。收集2021年11月之前发表的原创文章。

1.2 数据的提取及质量评价

2名研究者进行数据的提取,如有分歧则共同讨论解决。提取作者、国家、发表年份、动物模型及品种、结局指标等信息。由2名独立的评价者对纳入的动物实验运用SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具进行质量评价并交叉核对。

1.3 统计学方法

采用Review Manager 5.3对所纳入研究进行异质性分析,若无异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),选择固定效应模型;反之采用随机效应模型。计量资料采用标准化均数差(SMD)或均数(MD)及其95% CI 表示,绘制森林图。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选及特征

共检出文献222篇,除重后剩余203篇,通过阅读标题和摘要排除192篇,余11篇通过阅读全文去除4篇,最终纳入7篇文献,并进行了质量评估。纳入流程见图1,纳入文献的基本特征见表1,质量评估见图2。

2.2 meta分析结果

2.2.1 出血体积 所纳入的7个研究内有6个研究报道了糖尿病/高血糖小鼠脑出血后实验组与对照组的血肿体积,其中Feng Liang团队对第1天、第3天、第7天的血肿体积均有报道,因此可将其作为独立的3组数据进行分析,分别用liang 2020、Liang 2020、Liang 2020表示。对此6篇文献进行敏感性分析,无任何一篇文献对本次meta分析的结果造成很大的干扰,意味着本次研究具有较好稳定性。研究间具有异质性($P=0.000\ 01$, $I^2=83\%$),采用随机效应模型分析,结果显示,糖尿病/高血糖组血肿体

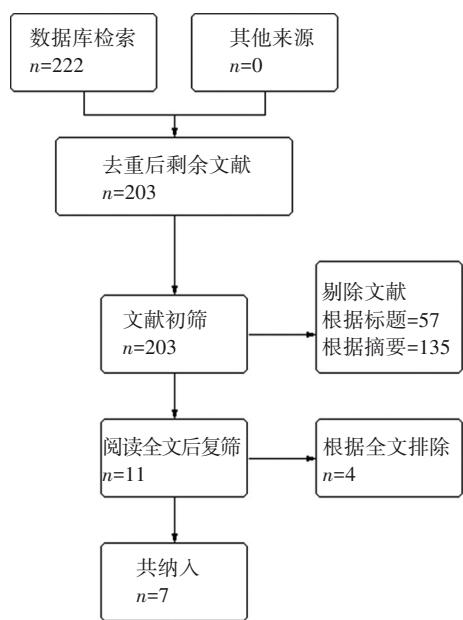


图1 文献筛选流程图

积大于对照组,差异具有统计学意义($SMD=1.2$, $95\%CI=0.13\sim2.27$, $Z=2.2$, $P=0.03$),提示糖尿病/高血糖会增加脑出血后血肿体积。森林图见图3。

进一步根据对血肿体积的测量时间将以上6项研究,共8组数据分为2个亚组,即前3 d出血体积和第7天血肿体积。结果显示,前3 d血肿体积亚组差异无统计学意义($SMD=0.68$, $95\%CI=-0.38\sim1.74$, $P=0.21$);第7天血肿体积亚组差异具有统计学意义($SMD=3.26$, $95\%CI=0.21\sim6.31$, $P=0.04$)。

2.2.2 水肿体积 所纳入的7个研究内有4个研究报道了糖尿病/高血糖小鼠脑出血后实验组与对照组的水肿体积,对此4篇文献进行敏感性分析,无任何一篇文献对本次 meta 分析的结果造成很大的干扰,意味着本次研究具有较好稳定性。研究间具有异质性($P=0.000\ 2$, $I^2=84\%$),采用随机效应模型分析,结果显示:糖尿病/高血糖组水肿体积大于对照组差异具有统计学意义($MD=1.57$, $95\%CI=0.71\sim2.44$, $Z=3.55$, $P=0.000\ 4$),提示糖尿病/高血

表1 纳入文献的基本特征

作者/年份	动物品系/性别	动物年龄	脑出血造模方式	糖尿病/高血糖干预方式	实验组/对照组样本量	观察指标	评估时间
Liu, 2013 ^[6]	SD大鼠/雄性	成年	自体血	注射葡萄糖	10/10	血肿体积、水肿体积、神经功能评分	ICH造模后24 h
Fan, 2016 ^[7]	SD大鼠/雄性	成年	胶原酶	链脲佐菌素	8/8	血肿体积、神经功能评分	ICH造模后7 d
Yu, 2015 ^[8]	SD大鼠/雄性	成年	胶原酶	链脲佐菌素	11/11	水肿体积、神经功能评分	ICH造模后3 d
Liang, 2020 ^[9]	SD大鼠/雄性	成年	自体血	链脲佐菌素	6/6	血肿体积、水肿体积	ICH造模后1、3、7 d
Cheng, 2012 ^[10]	SD大鼠/雄性	成年	胶原酶	链脲佐菌素	8/9	血肿体积	ICH造模后7 d
Song, 2016 ^[11]	SD大鼠/雄性	成年	胶原酶	链脲佐菌素	17/17	血肿体积、水肿体积	ICH造模后2、3 d
Jia Liu, 2011 ^[11]	SD大鼠/雄性	成年	自体血	链脲佐菌素	15/11	血肿体积	ICH造模后2 d

糖会显著增加脑出血后水肿体积。森林图见图4。

2.2.3 神经功能 所纳入的7个研究内有3个研究报道了糖尿病/高血糖小鼠脑出血后实验组与对照组的神经功能评分,对此3篇文献进行敏感性分析,无任何一篇文献对本次 meta 分析的结果造成很大的干扰,意味着本次研究具有较好稳定性。研究间不具有异质性($P=0.76$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示:糖尿病/高血糖组神经功能评分大于对照组,差异具有统计学意义($SMD=1.06$, $95\%CI=0.50\sim1.62$, $Z=3.71$, $P=0.000\ 2$),提示糖尿病/高血糖会显著降低脑出血后的神经功能。森林图见图5。

3 发表偏倚

结局分别为血肿体积、水肿体积、神经功能评分,评价每个结局指标所纳入的研究的发表偏倚。漏斗图均未见明显不对称,说明 meta 分析存在发表偏倚的可能性较小。见图6~8。

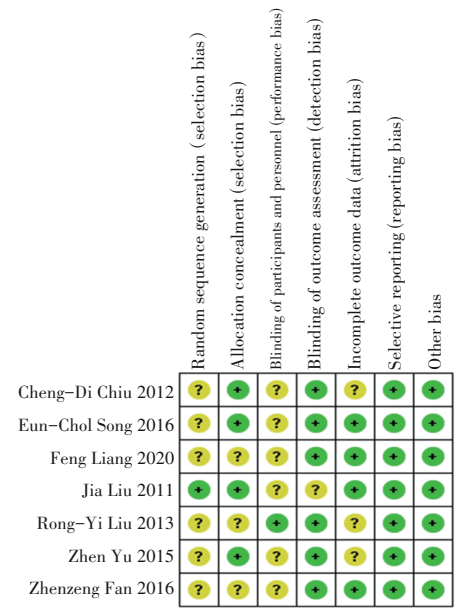


图2 纳入研究质量评价表

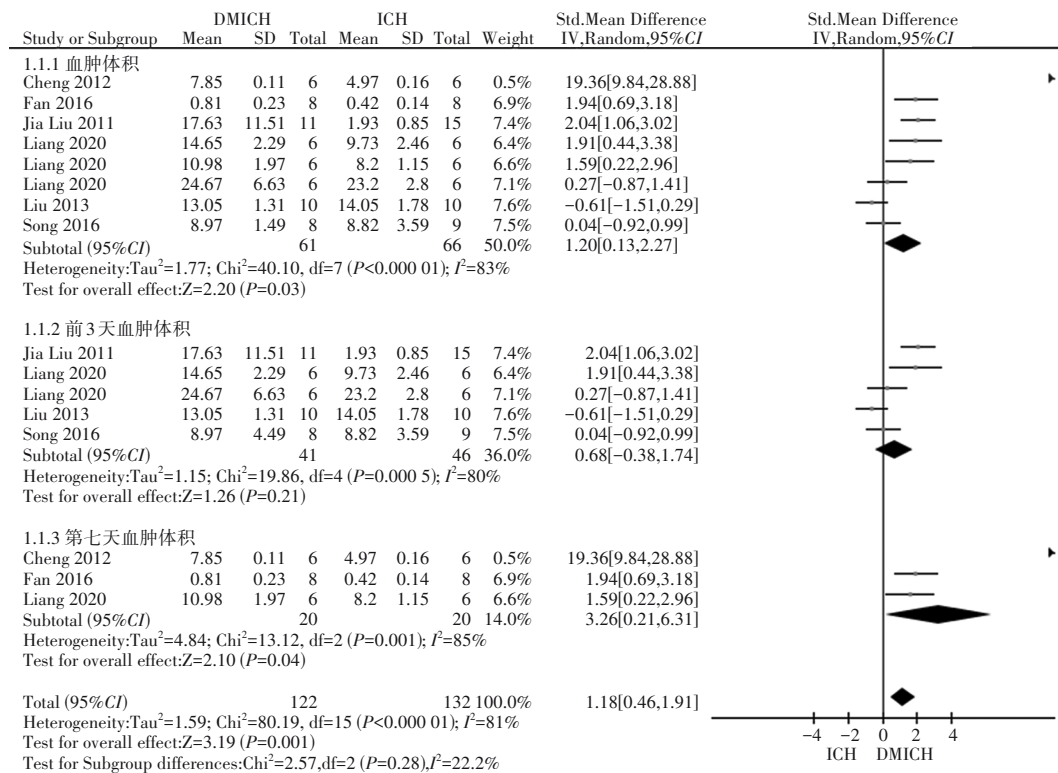


图3 血肿体积森林图

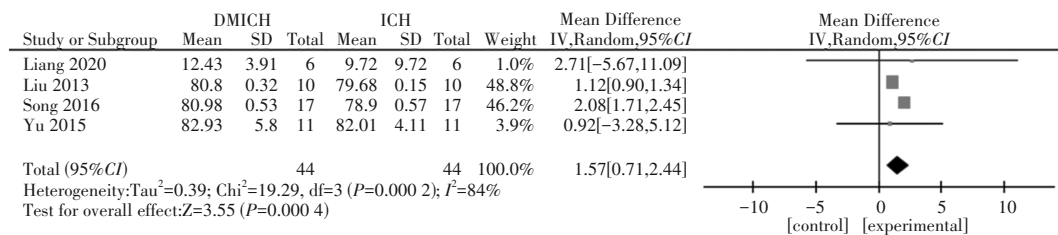


图4 水肿体积森林图

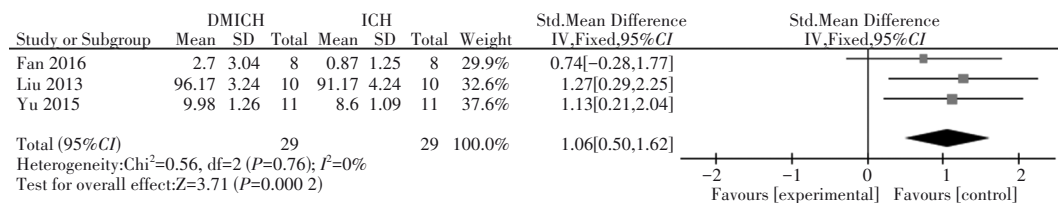


图5 神经功能评分森林图

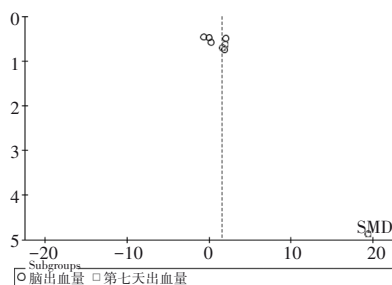


图6 血肿体积漏斗图

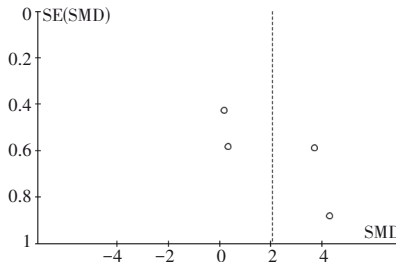


图7 水肿体积漏斗图

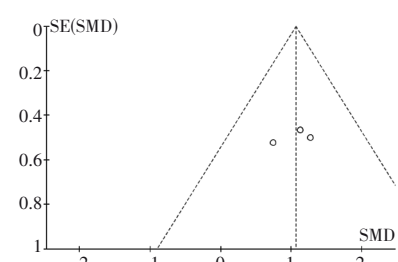


图8 神经功能评分漏斗图

4 讨论

本 meta 分析结果表明糖尿病/高血糖可增加脑出血的 PHE 及血肿体积。

脑出血后的 PHE 是脑出血患者不良预后的独立预测因子,一项回顾性研究发现,血肿周围脑组织水肿体积峰值与脑出血患者 90 d 不良预后明显相关^[12]。脑水肿的产生和发展涉及炎症反应的激活、血脑屏障的破坏等机制^[13]。

我们已知 2 型糖尿病患者持续存在低度慢性系统性炎症,有研究表明参与炎症反应的炎症介质和酶,包括细胞因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)]、趋化因子[单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein -1, MCP-1)]、细胞黏附分子[血管内皮细胞黏附分子-1 (vascular endothelial cell adhesion molecule -1, VCAM-1)]、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等,在糖尿病大鼠体内水平均较正常小鼠高。另外,已证明核转录因子红细胞系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路的激活在炎症中起重要作用,而糖尿病小鼠体内 NF- κ B 和 Nrf2 的表达均升高^[14]。NF- κ B 信号通路是介导炎症反应的重要信号通路,NF- κ B 是许多促炎细胞因子,例如 TNF- α 和白介素-1 β (interleukin -1 β , IL-1 β)的关键调节因子,正常情况下 NF- κ B 与抑制性 κ B 蛋白结合而未被激活,而在脑出血发生后最早在 15 min 内被激活,参与 PHE 的早期形成,并可持续至少 1 周^[15-16],在动物实验中,IL-1 和 TNF- α 会诱发 BBB 的开放,并引起脑血管性水肿^[17]。此炎症信号通路的激活与出血周围细胞的凋亡进程呈正相关^[18]。此外,脂联素(adiponectin, APN)可以通过抑制 NF- κ B 信号通路的过度激活和血管内皮细胞中黏附分子的表达,并可通过减少单核细胞的局部黏附来发挥抗炎的作用^[19]。而糖尿病患者血清中 APN 水平较低,并且随着糖尿病的发展,胰岛素抵抗的加重,血清中 APN 将进一步降低^[20]。在肥胖和糖尿病中,缺乏 APN 会通过诱导 C 反应蛋白的产生而加剧炎症^[21]。同时,NF- κ B 途径也可能通过增加抗氧化剂蛋白的表达来影响活性氧(reactive oxygen species, ROS)的水平。许多研究者认为 ROS 在 PHE 中起重要作用^[22],过量 ROS 被认为是大多数脑损伤的标志^[23]。

脑出血发生后,BBB 的破坏是其预后差的重要原因。有研究表明,糖尿病通过紧密连接蛋白的缺失增加了 BBB 的通透性,血浆 MMP 活性增加也会引起糖尿病中 BBB 紧密连接蛋白的降解,从而引起 BBB 通透性增加^[24]。MMP-2 和 MMP-9 的表达和活性在体外因高血糖而增加,并且在 1 型和 2 型糖尿病患者体内均升高^[25]。而 MMP-2 和 MMP-9 是 BBB 开放和紧密连接蛋白水解的已知介

体^[26]。17 β -雌二醇(E2)是最有效的天然雌激素,研究发现,E2 可显著降低脑出血后 24 和 72 h 的出血量,改善脑出血后神经功能缺损。该研究还发现其主要通过 ER α /Sirt1/NF- κ B 信号通路抑制 MMP-9 活性^[27]。

此外,我们已知水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP-4)在大脑中大量表达,尤其是在组织-水界面,如 BBB 和脑脊液屏障中。AQP-4 与血脑屏障密切相关,因为星形胶质细胞的 AQP-4 极性颗粒的正交阵列与基底层上的凝集素(一种肝素硫酸盐蛋白聚糖)的表达相关,而这正与 BBB 完整性密切相关。研究证明高血糖所致的水通道蛋白 4 的下调会破坏血脑屏障,并且还会加剧出血后脑水肿^[28]。缝隙连接蛋白 43(connexin43, Cx43)是大脑中另一个重要的通道蛋白,据报道,Cx43 与出血性 BBB 中断相关^[29],Cx43 还参与脑水肿调节^[30]。在动物实验中,Cx43 抑制剂减少了血肿体积和血脑屏障的破坏,并且 Cx43 的作用被磷酸化抑制剂阻断,说明 Cx43 通过磷酸化作用影响血肿体积和血脑屏障^[31]。由此,我们知道糖尿病会加重脑出血后血脑屏障的破坏。

本文 meta 分析结果表明,糖尿病/高血糖可增加脑出血的血肿体积,临床研究也发现糖尿病是脑出血后血肿扩大的独立危险因素^[32]。上述糖尿病所致的炎症反应及血脑屏障的破坏也会引起血肿扩大。此外,有研究表明其具体机制与血浆激肽释放酶有关,在脑出血发生后,凝血系统会被激活,胶原蛋白水平会增加,其可诱导血小板聚集,而血浆激肽释放酶通过结合胶原蛋白来抑制胶原蛋白诱导的血小板凝集,而葡萄糖浓度升高则增强了这种反应^[33]。在本文关于血肿的亚组分析发现,糖尿病/高血糖组和对照组前 3 d 血肿体积无明显差异,而第 7 天血肿体积存在差异,糖尿病/高血糖组大于对照组,而目前并未有相关文献报道可释这一结论的具体机制。

除了本次 meta 分析得出的关于血肿与 PHE 的结论。高血糖也可通过损伤神经细胞等途径影响脑出血预后,具体机制表现在糖尿病/高血糖可导致神经元保护因子水平降低,从而导致脑组织损伤。低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)在缺氧条件下积累在细胞核和细胞质中,并通过调节几个靶基因的表达参与体内稳态的病理生理变化。作为一种内源性信号蛋白,HIF-1 α 有助于神经保护、促红细胞生成和凋亡调节。1 项研究发现,糖尿病小鼠和非糖尿病小鼠脑出血发作时,脑组织中 HIF-1 α 以及它下游产物血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平是不同的,并且得出在糖尿病大鼠的大脑中 HIF-1 α 和 VEGF 的扩增水平减弱(与非糖尿病大鼠相比,差异有统计学意义)、VEGF 受体亚型 2 的蛋白表达降低(与非糖尿病大鼠相比,差异有统计学意义)的结论,说明相比非糖尿病大鼠,糖尿病大鼠的脑组织在脑出血后更容易损伤^[8]。除

了 HIF-1 α , APN 也是脑出血发病后重要的保护因子, APN 可通过抑制线粒体和 ATF4-CHOP 凋亡途径促进脑出血后神经元的存活^[34],从而改善脑出血患者的预后。但在糖尿病患者体内 APN 水平是降低的^[20]。

本次 meta 分析过程虽然制定了严格的纳入以及排除标准,并对入组文献进行了质量评价,但仍存在以下局限性:①本研究所纳入的动物实验中,脑出血小鼠模型的制作方法为注射胶原酶或自体血,虽是目前脑出血小鼠模型的主流制作方式,但其与真实情况下(脑出血患者体内)颅内动脉破裂所致脑出血仍有差距。②检索语种为英文和中文,未对其他语种文献进行检索,且检索的都是已经发表的文献,可能会造成潜在的发表偏倚。以上局限性均对此次 meta 分析的结果产生一定的影响,从而使其论证性出现改变。

糖尿病性脑出血是一特殊的脑出血类型,由糖尿病所致的高血糖状态将会通过炎症反应、血脑屏障以及血肿周围脑组织中的保护因子等机制影响血肿体积、PHE,从而导致不良预后。通过对相关文献的综述、总结,我们初步认识了糖尿病影响脑出血预后的相关机制,但还需进一步开展细胞、动物以及临床试验,寻找治疗靶点,以取得这一特殊脑出血类型在治疗上的突破。

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [2] HARDING JL, PAVKOV ME, MAGLIANO DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1): 3-16.
- [3] EL-REFAEI MF, ABDULJAWAD SH, ALGHAMDI AH. Alternative medicine in diabetes - role of angiogenesis, oxidative stress, and chronic inflammation[J]. *Rev Diabet Stud*, 2014, 11(3-4): 231-244.
- [4] KOLLURU GK, BIR SC, KEVIL CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing[J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 918267.
- [5] BOULANGER M, POON MTC, WILD SH, et al. Association between diabetes mellitus and the occurrence and outcome of intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2016, 87(9): 870-878.
- [6] LIU RY, WANG JJ, QIU X, et al. Acute hyperglycemia together with hematoma of high-glucose blood exacerbates neurological injury in a rat model of intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(1): 90-98.
- [7] FAN ZZ, YUAN YC, WANG F, et al. Diabetes mitigates the recovery following intracranial hemorrhage in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 320: 412-419.
- [8] YU Z, TANG L, CHEN LF, et al. Role for HIF-1 α and downstream pathways in regulating neuronal injury after intracerebral hemorrhage in diabetes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 67-76.
- [9] LIANG F, WANG JL, ZHU XY, et al. Melatonin alleviates neuronal damage after intracerebral hemorrhage in hyperglycemic rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2573-2584.
- [10] CHIU CD, CHEN TY, CHIN LT, et al. Investigation of the effect of hyperglycemia on intracerebral hemorrhage by proteomic approaches[J]. *Proteomics*, 2012, 12(1): 113-123.
- [11] SONG EC, CHU K, JEONG SW, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2215-2220.
- [12] VOLBERS B, GIEDE-JEPPE A, GERNER ST, et al. Peak perihemorrhagic edema correlates with functional outcome in intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2018, 90(12): e1005-e1012.
- [13] ZHENG HP, CHEN CL, ZHANG J, et al. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(3-4): 155-169.
- [14] MARINI S, MERINO J, MONTGOMERY BE, et al. Mendelian randomization study of obesity and cerebrovascular disease[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(4): 516-524.
- [15] ZHAO XR, ZHANG YJ, STRONG R, et al. Distinct patterns of intracerebral hemorrhage-induced alterations in NF-kappaB subunit, iNOS, and COX-2 expression[J]. *J Neurochem*, 2007, 101(3): 652-663.
- [16] ARONOWSKI J, ZHAO XR. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42(6): 1781-1786.
- [17] ZHANG F, ZHANG S, TAO CY, et al. Association between serum glucose level and spot sign in intracerebral hemorrhage[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(11): e14748.
- [18] WANG YX, YAN A, MA ZH, et al. Nuclear factor- κ B and apoptosis in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(10): 1392-1395.
- [19] ZHANG R, YIN XR, SHI HT, et al. Adiponectin modulates DCA-induced inflammation via the ROS/NF- κ B signaling pathway in esophageal adenocarcinoma cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(1): 89-97.
- [20] BANERJEE A, KHEMKA VK, ROY D, et al. Role of serum adiponectin and vitamin D in prediabetes and diabetes mellitus[J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41(3): 259-265.
- [21] DEVARAJ S, TOROK N, DASU MR, et al. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1368-1374.
- [22] CHEN YC, CHEN CM, LIU JL, et al. Oxidative markers in spontaneous intracerebral hemorrhage: leukocyte 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an independent predictor of the 30-day outcome [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1184-1190.
- [23] YUAN RR, FAN HY, CHENG SQ, et al. Silymarin prevents NLRP3 inflammasome activation and protects against intracerebral hemorrhage[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 308-315.

- [24] HAWKINS BT, LUNDEEN TF, NORWOOD KM, et al. Increased blood - brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia and matrix metalloproteinases[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(1): 202-211.
- [25] KADOGLU NP, DASKALOPOULOU SS, PERREA D, et al. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications [J]. *Angiology*, 2005, 56(2): 173-189.
- [26] GARCÍA JJ, REITER RJ, PIÉ J, et al. Role of pinoline and melatonin in stabilizing hepatic microsomal membranes against oxidative stress[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 1999, 31(6): 609-616.
- [27] NEWMAN CB, PREISS D, TOBERT JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): e38-e81.
- [28] CHIU CD, CHEN CCV, SHEN CC, et al. Hyperglycemia exacerbates intracerebral hemorrhage via the downregulation of aquaporin-4: temporal assessment with magnetic resonance imaging [J]. *Stroke*, 2013, 44(6): 1682-1689.
- [29] YANG XB, CHU HL, TANG YP, et al. The role of connexin43 in hemorrhagic transformation after thrombolysis in vivo and in vitro[J]. *Neuroscience*, 2016, 329: 54-65.
- [30] CHU HL, HUANG CY, GAO ZD, et al. Reduction of ischemic brain edema by combined use of paeoniflorin and astragaloside IV via down-regulating connexin 43[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(9): 1410-1418.
- [31] CHU HL, GAO ZD, HUANG CY, et al. Relationship between hematoma expansion induced by hypertension and hyperglycemia and blood - brain barrier disruption in mice and its possible mechanism: role of aquaporin - 4 and connexin43[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(11): 1369-1380.
- [32] 顾佳伟,刘畅,李祥. 幕上高血压脑出血早期血肿扩大的相关因素和预后分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(6): 622-627.
- [33] WON SJ, TANG XN, SUH SW, et al. Hyperglycemia promotes tissue plasminogen activator-induced hemorrhage by increasing superoxide production[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(4): 583-590.
- [34] WU X, LUO JN, LIU HX, et al. Recombinant adiponectin peptide promotes neuronal survival after intracerebral haemorrhage by suppressing mitochondrial and ATF4-CHOP apoptosis pathways in diabetic mice via Smad3 signalling inhibition[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2): e12759.

责任编辑:龚学民