

# 蛛网膜下腔出血患者脑脊液血管收缩因子表达变化

程娅雯 郭益辰 安佳琪 徐高峰 贾蕊 邓永宁 罗国刚

**【摘要】 研究背景** 脑血管痉挛是蛛网膜下腔出血最为常见的严重并发症之一,是引起预后不良的主要危险因素,与脑脊液血管收缩因子表达变化密切相关。本研究对蛛网膜下腔出血患者脑脊液内皮素-1(ET-1)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)表达水平进行检测,探讨其与脑血管痉挛间的关系。**方法** 纳入2018年9月至2019年1月共18例蛛网膜下腔出血患者,分别于发病后<3d(10例)、3~5d(8例)、>5~7d(9例)、>7~d(7例)和≥10d(6例)采集脑脊液标本,采用酶联免疫吸附试验测定ET-1、AngⅡ和TXB<sub>2</sub>水平。**结果** 蛛网膜下腔出血后,各时间点脑脊液AngⅡ( $P=0.041$ )和TXB<sub>2</sub>( $P=0.050$ )水平差异有统计学意义,其中AngⅡ至发病≥10d显著降低,并低于发病后<3d( $P=0.009$ )和发病后>5~7d( $P=0.000$ ),TXB<sub>2</sub>至发病后>5~7d达峰值( $P=0.036, 0.008$ ),此后逐渐下降,但与峰值水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$ );而ET-1水平不同观察时间点差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 蛛网膜下腔出血患者脑脊液AngⅡ和TXB<sub>2</sub>表达随疾病进展呈现动态变化,可能与脑血管痉挛的发生发展密切相关。

**【关键词】** 蛛网膜下腔出血; 脑脊液; 血管痉挛,颅内; 内皮缩血管肽1; 血管紧张素Ⅱ; 血栓素B<sub>2</sub>

## Changes in the expression of vasoconstrictors in cerebrospinal fluid from patients with subarachnoid hemorrhage

CHENG Ya-wen<sup>1</sup>, GUO Yi-chen<sup>1</sup>, AN Jia-qi<sup>1</sup>, XU Gao-feng<sup>2</sup>, JIA Rui<sup>1</sup>, DENG Yong-ning<sup>1</sup>, LUO Guo-gang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China

Corresponding author: LUO Guo-gang (Email: lguogang@163.com)

**【Abstract】 Background** Cerebral vasospasm (CVS) is one of the common severe complications in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH), as well as an independent risk factor for poor prognosis. As previous studies showed, CVS is closely related to the changes in the expression of vasoconstrictors in cerebrospinal fluid (CSF). In the present study, we measured the levels of endothelin-1 (ET-1), angiotensin II (Ang II) and thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) in SAH patients' CSF to demonstrate the relationship with CVS. **Methods** A total of 18 patients with SAH were enrolled from September 2018 to January 2019. CSF samples were collected within 3 d, 3-5 d, >5-7 d, >7- d and ≥10 d after SAH. The levels of ET-1, Ang II and TXB<sub>2</sub> were detected by enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA). **Results** The levels of Ang II ( $P=0.041$ ) and TXB<sub>2</sub> ( $P=0.050$ ) in CSF at different time points were significantly different. The level of Ang II at ≥10 d after SAH was significantly lower than that at <3 d ( $P=0.009$ ) and >5-7 d ( $P=0.000$ ) after SAH. The level of TXB<sub>2</sub> reached the peak at >5-7 d after SAH ( $P=0.036, 0.008$ ), and then gradually decreased without significance. The level of ET-1 in CSF at different time points were not different ( $P>0.05$ , for all). **Conclusions** The levels of Ang II and TXB<sub>2</sub> in SAH patients' CSF present dynamic variation with the progression of the disease. This may be involved in the occurrence of CVS.

**【Key words】** Subarachnoid hemorrhage; Cerebrospinal fluid; Vasospasm, intracranial; Endothelin-1; Angiotensin II; Thromboxane B<sub>2</sub>

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.06.013

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271227);西安交通大学第一附属医院临床研究课题(项目编号:XJTU1AF-CRF-2016-013)

作者单位:710061 西安交通大学第一附属医院神经内科(程娅雯、郭益辰、安佳琪、贾蕊、邓永宁、罗国刚),神经外科(徐高峰)

通讯作者:罗国刚,Email:lguogang@163.com

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81271227) and Clinical Research Project of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (No. XJTU1AF-CRF-2016-013).

**Conflicts of interest:** none declared

蛛网膜下腔出血(SAH)是神经科常见的出血性卒中,约占全部脑卒中的5%<sup>[1-3]</sup>。虽然蛛网膜下腔出血的发病率低于缺血性卒中,但发病年龄更小且病死率更高(9.1/10万),故二者对患者生存期的影响相似<sup>[4-5]</sup>。脑血管痉挛(CVS)是蛛网膜下腔出血的严重并发症之一,通常发生于发病后3~14天,发生率高达30%~40%,可引起迟发性脑缺血,是患者预后不良的主要危险因素<sup>[6-8]</sup>。脑血管痉挛的发病机制目前尚不十分明确,推测与血液进入蛛网膜下腔后使脑脊液中内皮素、血管紧张素、血栓素、5-羟色胺等血管收缩因子的表达上调密切相关<sup>[9-11]</sup>。本研究采集各种病因所致蛛网膜下腔出血患者的脑脊液标本,动态检测内皮素-1(ET-1)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)表达变化,探讨上述血管收缩因子与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛之间的关系。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)蛛网膜下腔出血诊断符合1996年《各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[12]</sup>,同时头部CT显示蛛网膜下腔高密度影或腰椎穿刺呈血性脑脊液。(2)发病后首次CT提示改良Fisher分级3级(表1)。(3)年龄18~80岁。(4)发病至入院时间<48h。(5)所有受试者及其家属均对检测项目和检测方法知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)合并其他引起脑脊液改变的疾病,如颅内感染等。(2)近1个月内有颅内出血性疾病病史。(3)合并心脏、肺、血液系统、自身免疫系统严重疾病。

3. 一般资料 选择2018年9月至2019年1月在我院神经内外科住院治疗的蛛网膜下腔出血患者共18例,男性11例,女性7例;年龄20~74岁,平均为(53.39±12.73)岁;身高156~183cm,平均为(169.72±8.19)cm;体重52~86kg,平均(68.72±10.74)kg;发病至入院时间0.50~36.00h,中位时间8(4,27)h。既往有高血压12例、冠心病4例、糖尿

病3例、高脂血症4例、脑卒中病史2例,吸烟7例、饮酒6例;自发性蛛网膜下腔出血8例,继发性蛛网膜下腔出血10例,包括出血破入脑室9例和原发性脑室出血1例。

### 二、研究方法

1. 脑脊液标本采集 本组18例患者分别于蛛网膜下腔出血后<3、3~5、>5~7、>7~和≥10d采集脑脊液样本各5ml。4例行内科保守治疗者,经腰椎穿刺获得脑脊液标本;4例外科手术后行腰大池引流术者,经腰大池置管留取脑脊液标本;10例因大量脑室积血而行外科手术及侧脑室引流术者,经侧脑室引流管留取脑脊液标本,共获得40份标本。室温下、离心半径12cm、转速3000r/min离心10min,取上清液,置-80℃保存备用。

2. 脑脊液血管收缩因子测定 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定脑脊液ET-1、AngⅡ和TXB<sub>2</sub>表达水平,上述指标正常参考值为ET-1(83.90±13.80)pg/ml、AngⅡ(58.23±17.23)pg/ml、TXB<sub>2</sub>(40.29±30.86)pg/ml<sup>[13-15]</sup>。

3. 统计分析方法 采用Graphpad Prism 5.0统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析,两两比较行LSD-*t*检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组18例患者分别行腰椎穿刺术(4例)、侧脑室引流术(10例)和腰大池引流术(4例)留取脑脊液,获得40份脑脊液标本。据脑脊液标本采集时间分为5组:<3d组(10份)、3~5d组(8份)、>5~7d组(9份)、>7~d组(7份)和≥10d组(6份)。经统计分析显示,本组18例患者不同观察时间点脑脊液AngⅡ( $P=0.041$ )和TXB<sub>2</sub>( $P=0.050$ )水平差异具有统计学意义,而ET-1水平组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表2)。蛛网膜下腔出血后,脑脊液AngⅡ水平无明显变化(均 $P>0.05$ ),至发病后≥10d显著降低,且低于发病后<3d( $P=0.009$ )和>5~7d

**表 1** 改良 Fisher 分级及脑血管痉挛风险率**Table 1.** Modified Fisher Scale and risk of CVS

改良 Fisher 分级	头部 CT 检查	脑血管痉挛风险率
0 级	未见出血或仅见脑室或脑实质内出血	3%
1 级	仅见基底池出血	14%
2 级	仅见周边脑池或侧裂池出血	38%
3 级	广泛性蛛网膜下腔出血伴脑实质内出血	57%
4 级	基底池和周围脑池、侧裂池较厚、积血	57%

CVS, cerebral vasospasm, 脑血管痉挛; SAH, subarachnoid hemorrhage, 蛛网膜下腔出血

( $P = 0.000$ ); 脑脊液 TXB<sub>2</sub> 升高, 至发病后  $> 5 \sim 7$  d 达到峰值水平 ( $P = 0.036, 0.008$ ), 此后逐渐下降, 但与峰值水平差异仍无统计学意义 (均  $P > 0.05$ , 表 3)。

## 讨 论

蛛网膜下腔出血系脑底部或脑表面血管破裂, 使血液直接流入蛛网膜下腔并引起临床症状的一种出血性卒中, 根据病因可以分为自发性和继发性两种类型<sup>[1-3]</sup>。脑血管痉挛是蛛网膜下腔出血后最常见的严重并发症之一, 表现为局部脑血管收缩、供血区域脑血流量减少, 最终引起缺血性神经功能缺损, 甚至可以导致患者病残或病死, 是影响预后的主要因素。脑血管痉挛随蛛网膜下腔出血发病时间的延长呈动态进展, 通常发病第 1~3 天为痉挛前期、第 3~4 天为痉挛早期、第 6~8 天为痉挛高峰期、第 10~14 天为痉挛缓解期<sup>[6-8]</sup>。

蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛发生率、病残率和病死率均较高, 然而, 对其发生机制至今未阐明。在生理状态下, 脑血管舒缩受血管舒张因子和血管收缩因子共同调节, 二者之间的动态平衡可以维持脑血流的稳定。有文献报道, 蛛网膜下腔出血后, 由于血液进入蛛网膜下腔, 血管持续浸润在血性脑脊液中, 其中的红细胞代谢产物使血管舒缩功能紊乱; 同时, 血管壁受溶血环境的刺激, 产生大量血管收缩因子, 这些物质的沉积可进一步加重脑血管痉挛<sup>[9-11]</sup>。

内皮素-1 是目前发现的最强有力的血管收缩因子, 参与心脑血管病的发生, 在蛛网膜下腔出血患者的血浆和脑脊液中均呈高表达<sup>[9, 16-18]</sup>。血管紧张素 II 源于肾素-血管紧张素系统, 参与心脑血管系统的调节, 对蛛网膜下腔出血动物模型的研究显示, 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 可在一定程度

上抑制脑血管痉挛的发生与发展<sup>[11, 19-21]</sup>。血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 具有较强的缩血管作用, 在体内 30 秒即可代谢为稳定的血栓素 B<sub>2</sub>, 故临床上通常以血栓素 B<sub>2</sub> 表达变化间接反映血栓素 A<sub>2</sub> 水平。研究显示, 高效血栓素 A<sub>2</sub> 合成酶抑制剂可以部分缓解蛛网膜下腔出血患者的脑血管痉挛, 并改善神经功能<sup>[10, 22-23]</sup>。

对本组病例的观察结果显示, 脑脊液内皮素-1 水平在蛛网膜下腔出血后未见明显变化; 血管紧张素 II 水平至发病后  $\geq 10$  天方显著降低, 且低于发病后 3 天内和发病后第 5~7 天; 而脑脊液血栓素 B<sub>2</sub> 至发病后第 5~7 天方达峰值水平, 此后逐渐下降, 但仍与峰值无明显差异。究其原因, 蛛网膜下腔出血后血液进入蛛网膜下腔并参与脑脊液循环, 其中红细胞逐渐裂解并释放相应的裂解产物, 强烈刺激脑血管并释放大量血管收缩因子, 加之蛛网膜下腔出血本身引起的全身病理生理变化也通过血液循环系统而影响脑脊液循环, 因此, 随着疾病的进展与缓解, 蛛网膜下腔出血患者脑脊液中的内皮素-1、血管紧张素 II 和血栓素 B<sub>2</sub> 表达水平呈现动态变化。

由于蛛网膜下腔出血患者脑血管痉挛发生率与疾病严重程度密切相关, 且大多数患者无明显临床症状, 因此本研究所纳入的对象均为发病后首次 CT 检查显示改良 Fisher 分级 3 级患者, 此类患者脑血管痉挛发生率较高; 本研究未纳入改良 Fisher 分级 4 级患者, 主要是由于改良 Fisher 分级 3 级与 4 级患者脑血管痉挛发生率无明显差异, 且 4 级患者病情严重、预后不良, 不宜作为临床研究对象。既往研究显示, 蛛网膜下腔出血患者发生脑血管痉挛的高风险期主要集中于发病后第 6~8 天<sup>[6-8]</sup>, 而发病后 10 天则明显缓解, 与本研究脑脊液血管紧张素 II 和血栓素 B<sub>2</sub> 动态变化相契合, 推测蛛网膜下腔出血患者发生脑血管痉挛与脑脊液血管紧张素 II 和血栓素 B<sub>2</sub> 表达改变有关, 故发病早期进行相应治疗可能对预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛及改善患者预后大有裨益。

综上所述, 蛛网膜下腔出血患者脑脊液血管紧张素 II 和血栓素 B<sub>2</sub> 表达呈动态改变, 且与脑血管痉挛的发生发展规律存在相关性, 故考虑上述血管收缩因子与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发生机制相关。发病后应尽早采取针对性治疗措施, 如脑脊液引流术或脑脊液置换术等, 可通过降低脑脊液血管紧张素 II 和血栓素 B<sub>2</sub> 水平, 而降低脑血管痉挛发生率, 进而改善临床预后。研究显示, 腰大池引

**表2** 蛛网膜下腔出血患者不同观察时间点脑脊液血管收缩因子表达水平的比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

**Table 2.** Comparison of the expression level of vasoconstrictors in CSF collected at different time points after SAH ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

组别	例数	ET-1	Ang II	TXB <sub>2</sub>
<3 d组(1)	10	96.79 ± 4.68	113.32 ± 2.85	182.20 ± 7.69
3~5 d组(2)	8	92.77 ± 3.14	106.56 ± 7.20	168.76 ± 7.43
>5~7 d组(3)	9	112.11 ± 4.57	118.75 ± 2.50	207.41 ± 7.49
>7~d组(4)	7	103.33 ± 4.23	119.46 ± 7.00	192.95 ± 7.45
≥ 10 d组(5)	6	98.63 ± 6.16	99.38 ± 1.57	187.20 ± 11.89
F 值		2.467	2.938	2.778
P 值		0.072	0.041	0.050

ET-1, endothelin-1, 内皮素-1; Ang II, angiotensin II, 血管紧张素 II; TXB<sub>2</sub>, thromboxane B<sub>2</sub>, 血栓素 B<sub>2</sub>; SAH, subarachnoid hemorrhage, 蛛网膜下腔出血。The same for table below

**表3** 蛛网膜下腔出血患者不同观察时间点脑脊液血管收缩因子表达水平的两两比较

**Table 3.** Pairwise comparison of the expression level of vasoconstrictors in CSF collected at different time points after SAH

组间 两两比	Ang II		TXB <sub>2</sub>	
	t 值	P 值	t 值	P 值
(1) (2)	1.064	0.312	1.101	0.297
(1) (3)	1.410	0.182	2.334	0.036
(1) (4)	0.898	0.387	0.978	0.347
(1) (5)	3.268	0.009	0.365	0.723
(2) (3)	1.961	0.082	3.369	0.008
(2) (4)	1.236	0.251	2.199	0.059
(2) (5)	0.974	0.368	1.315	0.236
(3) (4)	0.103	0.920	1.360	0.201
(3) (5)	5.422	0.000	1.521	0.163
(4) (5)	2.272	0.053	0.435	0.675

流血性脑脊液或人工脑脊液置换,可以显著降低蛛网膜下腔出血患者,尤其是入院后CT显示改良Fisher分级3~4级患者脑血管痉挛的发生率<sup>[24-25]</sup>。本研究所纳入的病例数较少,后续将进一步扩大样本量,并选择更多可能与脑血管痉挛相关的血管收缩因子进行深入探索,以期对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的预防与治疗提供更多的理论依据。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

[1] Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet, 2017, 389:655-666.  
 [2] Modi NJ, Agrawal M, Sinha VD. Post-traumatic subarachnoid hemorrhage: a review[J]. Neurol India, 2016, 64:S8-13.  
 [3] Javadpour M, Silver N. Subarachnoid haemorrhage (spontaneous aneurysmal)[J]. BMJ Clin Evid, 2009, 3:1213.  
 [4] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review [J]. Lancet Neurol, 2009, 8:355-369.  
 [5] van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet, 2007, 369:306-318.  
 [6] Hasegawa S, Hasegawa Y, Miura M. Current therapeutic drugs against cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a comprehensive review of basic and clinical studies [J]. Curr Drug Deliv, 2017, 14:843-852.  
 [7] Bacigaluppi S, Zona G, Secci F, Spena G, Mavilio N, Brusa G, Agid R, Krings T, Ottonello G, Fontanella M. Diagnosis of cerebral vasospasm and risk of delayed cerebral ischemia related to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: an overview of available tools[J]. Neurosurg Rev, 2015, 38:603-618.  
 [8] Li K, Barras CD, Chandra RV, Kok HK, Maingard JT, Carter NS, Russell JH, Lai L, Brooks M, Asadi H. A review of the management of cerebral vasospasm after aneurysmal

subarachnoid haemorrhage[J]. World Neurosurg, 2019, 126:513-527.  
 [9] Neuschmelting V, Marbacherm S, Fathi AR, Jakob SM, Fandino J. Elevated level of endothelin-1 in cerebrospinal fluid and lack of nitric oxide in basilar arterial plasma associated with cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage in rabbits [J]. Acta Neurochir (Wien), 2009, 151:795-801.  
 [10] Wisniewski K, Józwick-Pruska J, Bieńkowski M, Bobeff EJ, Bryl M, Kałuzna - Czaplńska J, Jaskólski DJ. Isoprostanol as potential cerebral vasospasm biomarkers [J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52:643-651.  
 [11] Wanderer S, Mrosek J, Vatter H, Seifert V, Konzalle J. Crosstalk between the angiotensin and endothelin system in the cerebrovasculature after experimental induced subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurg Rev, 2018, 41:539-548.  
 [12] Wang XD. Diagnosis of various cerebrovascular diseases [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 1996, 29:379-380. [王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29:379-380.]  
 [13] Wei WK. Relationship between vasospasm and NO, ET-1 level in cerebrospinal fluid on patients with severe post-cranio-cerebral trauma [J]. Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 1:5-7. [魏万昆. 重型颅脑外伤后血管痉挛与脑脊液NO及内皮素水平的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 1:5-7.]  
 [14] Long HQ, Gan YX, Wang P, Zheng LH, Yu QJ, Le YS. Changes and clinical significance of ET and ANG II in the plasma and CSF of patients with acute cerebral infarction disease [J]. Shi Yong Xin Nao Fei Xue Guan Bing Za Zhi, 1999, 7:218-221. [龙洪清, 甘佑先, 王萍, 郑丽华, 余起劲, 乐庸生. 急性脑梗死患者血浆和脑脊液中内皮素、血管紧张素II的变化及临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 1999, 7:218-221.]  
 [15] Sun Q, Yang XF. Changes and significance of TXB<sub>2</sub> in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute head injury [J]. Zhejiang Lin Chuang Yi Xue, 1999, 1:268. [孙勤, 杨小锋. 急性闭合性颅脑损伤病人脑脊液及血浆血栓素B<sub>2</sub>含量的变化及意义[J]. 浙江临床医学, 1999, 1:268.]  
 [16] Bellapart J, Jones L, Bandeshe H, Boots R. Plasma endothelin-1 as screening marker for cerebral vasospasm after

- subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2014, 20:77-83.
- [17] Wang ZP, Chen HS, Wang FX. Influence of plasma and cerebrospinal fluid levels of endothelin-1 and NO in reducing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage during treatment with mild hypothermia, in a dog model [J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 61:137-143.
- [18] Peeyush Kumar T, McBride DW, Dash PK, Matsumura K, Rubi A, Blackburn SL. Endothelial cell dysfunction and injury in subarachnoid hemorrhage [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56:1992-2006.
- [19] Konczalla J, Wanderer S, Mrosek J, Schuss P, Platz J, Güresir E, Seifert V, Vatter H. Crosstalk between the angiotensin and endothelin-system in the cerebrovasculature[J]. Curr Neurovasc Res, 2013, 10:335-345.
- [20] Wanderer S, Mrosek J, Gessler F, Seifert V, Konczalla J. Vasomodulatory effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan on experimentally induced cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage [J]. Acta Neurochir (Wien), 2018, 160:277-284.
- [21] Honda Y, Minato H, Fujitani B, Masuda Y, Hosoki K. Alacepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage model in rats [J]. Methods Find Clin Pharmacol, 1997, 19:699-706.
- [22] Sellers MM, Stallone JN. Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294:1978-1986.
- [23] Lagier D, Tonon D, Garrigue P, Guillet B, Giacomino L, Martin JC, Alessi MC, Bruder N, Velly LJ. Thromboxane-prostaglandin receptor antagonist, terutroban, prevents neurovascular events after subarachnoid haemorrhage: a nanoSPECT study in rats [J]. Crit Care, 2019, 23:42.
- [24] Fang Y, Shao Y, Lu J, Dong X, Zhao X, Zhang J, Chen S. The effectiveness of lumbar cerebrospinal fluid drainage in aneurysmal subarachnoid hemorrhage with different bleeding amounts [J]. Neurosurg Rev, 2019, 10:1-9.
- [25] Geng L, Ma F, Liu Y, Mu Y, Zou Z. Massive cerebrospinal fluid replacement reduces delayed cerebral vasospasm after embolization of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Med Sci Monit, 2016, 22:2404-2408.

(收稿日期:2020-03-17)

(本文编辑:彭一帆)

## 《中国现代神经疾病杂志》2020 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和RCCSE中国核心学术期刊,并已被EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座2楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。