

三七粉对实验性慢性硬膜下血肿病理特征与 VEGF 及其受体表达的影响

刘建辉¹ 邢海亭¹ 王垣芳² 栾海云² 杨 茗²

摘要 **目的** 探讨三七粉对慢性硬膜下血肿(chronic subdural hematoma, CSDH)模型家兔病理特征的影响及相关机制。**方法** 硬膜下少量多次注血法制备家兔 CSDH 模型,造模成功后随机分成模型组、三七低剂量(0.125 g/kg)组、三七高剂量(0.250 g/kg)组,每组 6 只;模型组给予生理盐水,三七组给予三七粉,连续灌胃 6 天。HE 染色观察血肿外膜病理组织学特征;化学比色法测定外膜 SOD 活力和 MDA 含量;免疫组织化学法观察外膜 CD31、CD34 及 VEGF 表达;ELISA 法检测外周血和硬膜下血肿液 VEGF 表达;Western blot 检测血肿外膜 VEGFR-1 和 VEGFR-2 蛋白表达。**结果** 与模型组比较,三七低、高剂量组血肿外膜炎症反应较轻而纤维组织增生相对成熟;高剂量组外膜 SOD 活性增高($P < 0.05$),外膜 CD31、CD34 表达降低($P < 0.01$),硬膜下残液 VEGF 表达降低($P < 0.05$);三七低、高剂量组外膜 VEGF、VEGFR-2 表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与三七低剂量组比较,高剂量组 CD31、CD34 表达量降低($P < 0.01$),高剂量组 VEGFR-2 表达减少($P < 0.05$)。**结论** 三七能加快 CSDH 血肿局部纤维性修复和病程演变;减轻外膜炎症和氧化损伤、降低 VEGF 表达并通过影响 VEGFR-2 受体途径减少病理性血管形成可能是其重要机制。

关键词 慢性硬膜下血肿;三七粉;血管内皮生长因子;血管内皮生长因子受体-1;血管内皮生长因子受体-2

Effect of Panax Notoginseng Powder on Pathological Features and Expressions of VEGF and Its Receptors of Chronic Subdural Hematoma Rabbits: an Experimental Study LIU Jian-hui¹, XING Hai-ting¹, WANG Yuan-fang², LUAN Hai-yun², and YANG Ming² 1 Department of Neurosurgery, Yantai Shan Hospital, Shandong (264001), China; 2 Department of Pharmacy, Binzhou Medical College, Shandong (264003), China

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Panax notoginseng (PN) on pathological features in chronic subdural hematoma (CSDH) rabbits and its mechanisms. **Methods** A stable pathological animal model similar to CSDH in humans could be established using subdural injections of small number of blood through a subdural pre-catheter in rabbits. After successful modeling, 18 rabbits were randomly divided into the model group, the low dose PN group (0.125 g/kg), and the high dose PN group (0.250 g/kg), 6 in each group. Normal saline was given to rabbits in the model group, while PN power was given to those in the PN groups by gastrogavage for 6 successive days. Pathologic features of the hematoma outer membrane were observed by HE staining. The activity of SOD and the content of MDA in the hematoma outer membrane were examined by the colorimetric method. Expressions of CD31, CD34, and VEGF in the hematoma outer membrane were observed by immunohistochemical assay. Expressions of VEGF in the peripheral blood and the subdural hematoma were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Expressions of VEGFR-1 and VEGFR-2 in the hematoma outer membrane were de-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30901979);山东省高校科技计划项目(No.J09LF58);烟台市科学技术发展计划项目(No.2011233)

作者单位:1.烟台市烟台山医院神经外科(山东烟台 264001);2.滨州医学院药学院(山东烟台 264003)

通讯作者:杨 茗, Tel:0535-6913216, E-mail:yt.yming@gmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0938

ected by Western blot. Results Compared with the model group, the inflammatory reaction was comparatively lessen and the proliferation of the fibrous tissue was relatively mature in the low and high dose PN groups. The activity of SOD increased ($P < 0.05$); expressions of CD31 and CD34 were reduced ($P < 0.01$); VEGF expression in the residual hematoma fluid decreased ($P < 0.05$) in the high dose PN group. Expressions of VEGF and VEGFR-2 were all reduced in the high and low dose PN groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the low dose PN group, expressions of CD31 and CD34 were reduced ($P < 0.01$), and the VEGFR-2 expression was also reduced ($P < 0.05$) in the high dose PN group. Conclusions PN could promote the fibrous repairing of subdural hematoma in CSDH rabbits. It also lessened inflammation and oxidative injury of the hematoma outer membrane and reduced expressions of VEGF. The pathological angiogenesis could be reduced through influencing VEGFR-2 receptor pathways, which might be an important mechanism.

KEYWORDS chronic subdural hematoma; Panax notoginseng powder; vascular endothelial growth factor; vascular endothelial growth factor receptor-1; vascular endothelial growth factor receptor-2

慢性硬膜下血肿 (chronic subdural hematoma, CSDH) 是神经外科常见疾病, 发生率约占颅内血肿的 10%^[1]。血肿量多者需手术治疗, 但术后复发率高达 9.2% ~ 26.5%, 尤其年老体弱者, 常见残腔积液长期不吸收情况^[2-4]。因缺少有效促进血肿吸收的药物, 普遍存在治疗周期长, 后遗症多的问题, 临床处理相当棘手。中药三七用于治疗各种血瘀、血肿之症疗效显著, 西医临床也有应用三七辅助现代医学手段治疗硬膜下血肿或积液的报道^[5, 6], 但均非主药, 且缺少相关基础药理研究支持。本研究旨在观察三七粉对 CSDH 动物模型血肿局部病理特征变化与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其相关受体——血管内皮生长因子受体-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1) 和血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 表达的影响, 探讨其作用机制, 为其临床应用提供理论参考。

材料与方法

1 动物 健康普通级新西兰兔 25 只, 8 ~ 12 月龄, 体重 2.5 ~ 3.0 kg, 雌雄不限, 山东绿叶股份有限公司动物实验中心提供 (合格证号: 鲁动质字 200106005 号)。

2 药物 云南文山三七粉 (烟台生生堂药店)。应用前用生理盐水按照 25, 50 g/L 浓度配制。

3 主要试剂及仪器 兔抗 CD31、CD34 及 VEGF 多克隆抗体 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号分别为 12640311, 12202007, 89111692); Ultraview Universal DAB Detection Kit (美国 Ven-

tana Medical Systems, 760 - 500); VEGF ELISA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号 20110521); SOD、MDA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号 20110610); 兔抗 VEGFR-1 多克隆抗体 (Santa Cruz, sc-9029); 兔抗 VEGFR-2 多克隆抗体 (Santa Cruz, sc-505); 兔抗 β -actin 抗体 (Santa Cruz, sc-7210); 辣根过氧化物酶标记羊抗兔 IgG (Santa Cruz, ZB-2301); 全自动酶标仪 (美国 Multiskan), Olympus BX51 型光学显微 (日本奥林巴斯), KD-BMⅢ组织包埋机 (上海京工实业有限公司), YD-12G 全自动组织脱水机和 RM2255 石蜡切片机 (德国莱卡), IMAGE-PRO PLUS 病理图像分析系统 (美国 Media Cybernetics 公司)。

4 CSDH 模型制备 将 25 只新西兰兔参照本实验室建立的硬膜下少量多次注血法进行模型制备^[7]。3% 戊巴比妥 (30 mg/kg) 静脉麻醉, 俯卧位固定, 纵行切开头皮暴露右侧颅骨。于顶部冠状缝后方、矢状缝外侧用磨钻磨开颅骨, 形成约 3 mm × 7 mm 骨窗, 保留骨瓣并在其后部打一小孔, 软管 (麻醉用硬膜外导管) 一端穿过小孔并用线捆法固定于骨瓣上, 于硬膜上刺一小孔, 显微镜下直视将软管置于硬膜下腔, 同时骨瓣复位, 逐层缝合颅顶肌层以固定骨瓣。耳缘静脉取自体非抗凝血 0.5 mL, 经由软管缓慢注入硬膜下腔。之后分别于术后第 3、6、9、12、15 天重复注血操作, 均为 0.5 mL/次。至末次注血结束时家兔存活 18 只, 存活率约为 70%。

5 分组及干预方法 将造模成功家兔随机分为模型组和三七低剂量 (0.125 g/kg) 组、三七高剂量 (0.250 g/kg) 组 (分别为临床常用药量的 3 倍、6 倍), 每组 6 只, 于末次注血次日开始灌胃给药,

5 mL/kg,2 次/天,连续 6 天,模型组灌胃等量生理盐水。

6 观察指标及方法

6.1 病理观察 剥离血肿外膜置于 4% 多聚甲醛固定液中固定。常规梯度脱水、透明、浸蜡、包埋、连续切片,厚度为 4 μm,HE 染色,高倍镜视野下观察。

6.2 血肿外膜 SOD 活性及 MDA 含量测定 剥离血肿外膜,以分析天平称重,按照重量体积比 1:9 加入冰生理盐水,制成 10% 匀浆,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,酶标仪比色测定 SOD 活性和 MDA 含量,操作程序严格按照试剂盒说明进行。

6.3 血肿外膜 CD31、CD34 及 VEGF 检测 采用免疫组化法。石蜡块作纵向间断连续切片,厚度为 4 μm,脱蜡后分别经甲醇双氧水封闭内源性酶,正常羊血清封闭非特异性染色,链霉亲合素-生物素酶复合物(SABC)法检测血肿外膜组织 CD31、CD34 及 VEGF 表达。使用浓缩型 SABC 免疫组化试剂盒,操作按试剂盒说明书进行,分别滴加 CD31、CD34 和 VEGF 一抗,以 PBS 代替一抗作阴性对照。切片组织呈棕色着色即为阳性表达,显微镜下观察拍照,采用 IMAGE-PRO PLUS 病理图像分析系统对图像中的阳性反应部位进行平均光密度(OD)分析,以阳性细胞染色的平均 OD 值来表示抗原表达量。CD31、CD34 可将血管内皮细胞标染成棕黄色,计数被染色的微血管数目,各计数 5 个高倍视野,在一个高倍视野下的平均微血管数即为微血管密度(microvessel density, MVD)。

6.4 外周血及 CSDH 血肿液 VEGF 表达检测 采用 ELISA 法检测。3% 戊巴比妥麻醉,自家兔耳缘静脉取血 5 mL,1 500 r/min 离心 10 min;磨钻去除部分骨瓣,注意保持硬膜完整,微量进样器吸取硬膜下血肿部位残余液体。采用 ELISA 法检测血清及血肿液 VEGF 含量,操作程序严格按照说明书进行。

6.5 血肿外膜中 VEGFR-1 及 VEGFR-2 蛋白表达检测 采用 Western blot 法检测。标本采集冻存后,提取血肿外膜组织蛋白质,考马斯亮蓝法测定蛋白浓度。SDS-PAGE 凝胶电泳,转膜,封闭,一抗孵育,4 ℃ 静置过夜。洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的二抗孵育,放射自显影,凝胶图像处理系统分析结果。灰度比(GSR)=(测得目的蛋白强度×面积)/(内参蛋白β-actin 强度×面积)。

7 统计学方法 数据用 SPSS 16.0 软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,多组间均数比较采用单因素方差分析,若方差齐按多组均数的两两比较

(students-Newman-Keuls test),若方差不齐采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组家兔一般状态 干预期间模型组及三七低、高剂量组家兔进食、活动均无明显异常。

2 各组家兔血肿外膜病理组织学结果比较(图 1) 模型组家兔血肿部位硬膜出现反应性增厚,形成病理形态与炎性反应所导致的肉芽组织相似的血肿外膜,镜下可见成纤维细胞活化明显,嗜酸性粒细胞广泛增多,有时可见中性粒细胞和巨噬细胞;三七低、高剂量组与模型组病理表现相似,但前二者炎性浸润相对较轻,纤维增生在组织形态上更趋于成熟。

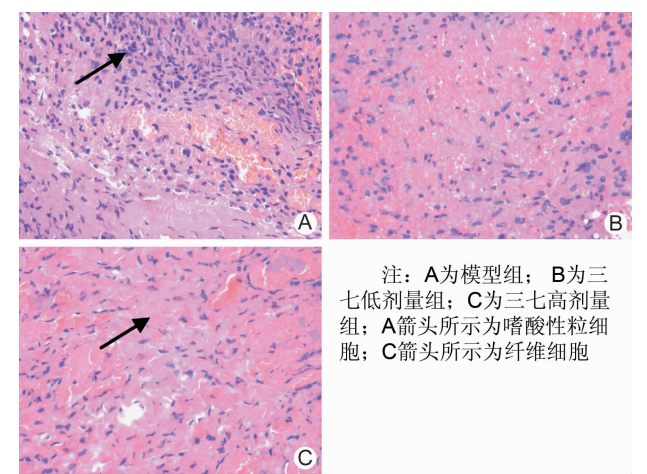


图 1 各组血肿外膜病理组织学结果 (HE, ×400)

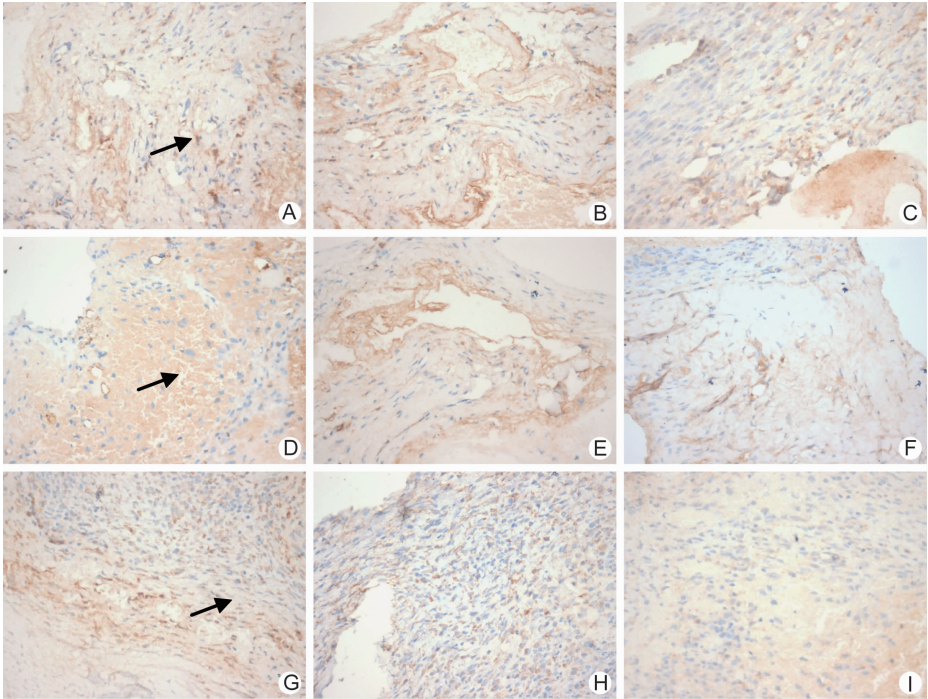
3 各组家兔血肿外膜 SOD 活性及 MDA 含量比较(表 1) 与模型组比较,三七高剂量组 SOD 活性增强($P < 0.05$)。

表 1 各组家兔血肿外膜 SOD 活性及 MDA 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	SOD (U/mg prot)	MDA (nmol/mg prot)
模型	6	—	28.1 ± 12.7	36.9 ± 11.1
三七低剂量	6	0.125	43.4 ± 14.8	28.0 ± 10.0
高剂量	6	0.250	49.9 ± 14.5 *	26.3 ± 9.9

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

4 各组家兔血肿外膜 CD31、CD34 及 VEGF 阳性率(OD 值)比较(图 2,表 2) 与模型组比较,三七高剂量组 CD31、CD34 表达量降低($P < 0.01$);三七低、高剂量组 VEGF 阳性率降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与三七低剂量组比较,高剂量组 CD31、CD34 表达量降低($P < 0.01$)。



注:A、D、G 为模型组;B、E、H 为三七低剂量组;C、F、I 为三七高剂量组;A-C 为 CD31 表达;D-F 为 CD34 表达;G-I 为 VEGF 表达;箭头所示为阳性表达

图 2 各组家兔血肿外膜 CD31、CD34 及 VEGF 表达 (免疫组化, ×400)

表 2 各组家兔血肿外膜 CD31、CD34 (MVD 值) 及 VEGF 阳性率(OD 值) 比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	剂量 (g/kg)	CD31	CD34	VEGF
模型	6	—	8.8±2.6	7.8±1.3	0.101±0.017
三七低剂量	6	0.125	7.8±1.7	6.3±1.2	0.077±0.013 *
高剂量	6	0.250	4.5±1.4 **△	2.8±1.2 **△	0.068±0.012 **

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与三七低剂量组比较, △ $P < 0.01$

5 各组家兔外周血及硬膜下血肿液 VEGF 含量比较(表 3) 与模型组比较,三七低、高剂量组外周血 VEGF 含量略有升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);三七高剂量组血肿液 VEGF 含量降低($P < 0.05$)。

表 3 各组家兔外周血及硬膜下血肿液 VEGF 含量比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	剂量 (g/kg)	外周血	血肿液
模型	6	—	40.7±11.5	2 002.0±1 153.0
三七低剂量	6	0.125	42.7±10.7	1 191.0±649.0
高剂量	6	0.250	45.8±12.6	578.0±276.0 *

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

6 各组家兔血肿外膜 VEGFR- 1 及 VEGFR-2 表达比较(图 3,表 4) 三七低、高剂量组与模型组血

肿外膜 VEGFR- 1 表达无明显差异($P > 0.05$),与模型组比较,三七低、高剂量组 VEGFR-2 表达均明显减少($P < 0.05$, $P < 0.01$);与三七低剂量组比较,高剂量组 VEGFR-2 表达显著降低($P < 0.05$)。

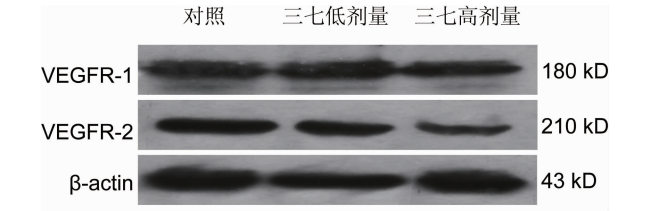


图 3 各组家兔血肿外膜 VEGFR- 1 及 VEGFR-2 表达

表 4 各组家兔血肿外膜 VEGFR- 1 及 VEGFR-2 表达比较 (GSR, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	剂量 (g/kg)	VEGFR- 1	VEGFR-2
模型	6	—	0.94±0.15	1.01±0.14
三七低剂量	6	0.125	0.90±0.13	0.62±0.08 *
高剂量	6	0.250	0.89±0.09	0.37±0.03 **△

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与三七低剂量组比较, △ $P < 0.05$

讨 论

CSDH 是位于硬脑膜和蛛网膜之间有完整包膜的液性血肿。血肿包膜是由血肿及其分解产物刺激形成

的。CSDH 的内、外两层包膜均来自于硬脑膜边界细胞层的细胞增生,而血肿的发生和发展主要与外膜关系密切^[8, 9]。血肿外膜类似炎性肉芽组织,由大量新生的毛细血管和成纤维细胞组成。外膜中新生毛细血管有毛细血管瘤型和血窦型两种,均由一层内皮细胞组成,细胞间无紧密连接,且间隙连接缝隙宽(可达 0.6 ~ 8.0 μm);基底膜不完整甚至缺乏,缺乏外膜细胞和平滑肌细胞,在间隙连接周围的血管外腔中可见红细胞。这些血管在多种细胞因子刺激下极易破裂出血,导致硬脑膜边界细胞持续增生,新膜不断形成,进入恶性循环而导致不断进展的 CSDH^[10, 11]。目前多数学者认为血肿外膜这种炎性血管新生及其破裂出血是 CSDH 不断扩大,最终引起神经系统功能障碍的主要原因。Moskala M 等^[12]根据 CSDH 患者受伤时程将其分为三组,对血肿外膜超微结构进行了观察,结果发现血肿外膜纤维细胞及血管结构随时间进展而发生变化,其修复过程最终走向为炎症反应、血管新生的停止和纤维瘢痕的形成。由此可见 CSDH 的结局主要取决于外膜的成熟和吸收—出血的动态平衡,外膜成熟时,外膜血管不再易碎,吸收超过出血,血肿就会自发消失。

三七是常用活血化瘀中药,现代药理学研究表明,三七对多系统如血液、心血管、神经、免疫、代谢等均具有不同的影响和双向调节活性,不仅活血化瘀、理血补气、扩张血管、改善微循环,而且降低毛细血管通透性,增加毛细血管抗力,抗炎和抗氧化^[13]。本实验病理学检查结果显示 CSDH 外膜为炎性结缔组织,即中性粒细胞等炎症细胞浸润的不典型肉芽组织,并可见成纤维细胞活化,呈现增殖状态;三七低、高剂量组与模型组比较炎性浸润较轻,成纤维细胞少而纤维细胞较多,提示其病程演变快于模型组,血肿吸收已进入后期;对外膜 MDA 及 SOD 值检测结果显示三七高剂量组外膜自由基含量有所减少而 SOD 活性显著增强,提示三七可促进血肿外膜自由基清除,减轻由于硬膜下积液刺激所导致的外膜组织氧化损伤;通过外膜 CD31、CD34 的免疫组化检测计数 MVD 值可见三七组血肿外膜血管新生不及模型组明显,提示三七可减少硬膜下腔积液刺激所引起的外膜病理性血管形成。

新生血管形成受多种生长因子的刺激和调控,VEGF 是一种目前发现的作用最强的促血管生长因子,可以作用于血管发生的多个环节,如刺激内皮细胞的增生和迁移;刺激内皮细胞分泌蛋白酶和纤维蛋白溶酶原激活剂,引起血管基底膜的降解;促进细胞侵入到周围基质;促进内皮细胞形成管腔等等。VEGF 对血管内皮细胞强烈的促分裂和趋化作用决定着血管形

成的量与时间,并可增加血管通透性,因此尤为重要。在 CSDH 病程进展过程中,VEGF 的作用不可忽视,其高表达被许多学者认为是 CSDH 形成、扩大和复发的关键。VEGF 在 CSDH 的外膜和血肿腔中的高表达已为众多研究所证实^[2, 14]。Shono T 等^[15]发现 CSDH 患者 VEGF 在血肿液中的平均浓度是血清的 28 倍。进一步的免疫组化分析和位点杂交发现,血肿外膜中许多 CD86 阳性巨噬细胞表达了大量的 VEGF mRNA。VEGF 在这些细胞中诱导新生血管形成,这种血管通透性高,易反复出血。目前研究认为,VEGF 对血管再生的调节主要由其受体 VEGFR-1(Flt-1)和 VEGFR-2(KDR/Flk-1)所介导。VEGFR-1 主要与内皮细胞的形态发生和调节有关,可能通过结合 VEGF 防止 VEGFR-2 过度激活;而 VEGFR-2 具有强大的酪氨酸激酶活性,是 VEGF 促内皮细胞有丝分裂、血管生成等功能的主要调节者,可促进生理和病理状态下的血管再生,调节血管内皮细胞增殖、迁移、存活和血管通透性^[16, 17]。本实验发现,三七低、高剂量组与模型组动物外周血 VEGF 含量并无明显差异或略有增高,而血肿外膜 VEGF 表达量和血肿液 VEGF 含量低于模型组,尤其三七高剂量组作用更显著,提示三七抑制血管新生、加速 CSDH 疾病转归作用与 VEGF 有关;血肿外膜 VEGF 受体的检测结果则显示三七低、高剂量组 VEGFR-1 表达量与模型组无显著差异,而 VEGFR-2 表达量显著低于模型组,且剂量增高效应增强,提示 VEGFR-2 表达的下调可能是三七抑制血管新生作用机制之一。

综合上述实验结果,笔者认为三七能够加快 CSDH 血肿局部的纤维性修复,推进血肿外膜自炎性增生状态向最终的瘢痕组织转变,此效应可能与其减轻血肿外膜炎症反应、减轻由于硬膜下积液刺激所导致的外膜组织氧化损伤、减少外膜病理性血管形成及新生血管渗出有关。减少血肿局部 VEGF 水平,下调血肿外膜 VEGFR-2 表达是其抑制血肿外膜病理性血管新生或调节血管通透性的重要机制之一。血肿局部 VEGF 的可能来源有巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和内皮细胞等,三七对 VEGF 生成的影响主要通过什么途径产生? 与其抗炎效应存在怎样的内在关联? 另外对其他与 CSDH 病程进展相关的因子如低氧诱导因子、血管紧张素 II 等是否存在影响等等诸多方面还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 王忠诚主编. 王忠诚神经外科学[M]. 湖北科学技术出版社, 2005: 438-444.

- [2] Hong HJ, Kim YJ, Yi HJ, et al. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma [J]. Surg Neurol, 2009, 71(2): 161–166.
- [3] Oh HJ, Lee KS, Shim JJ, et al. Postoperative course and recurrence of chronic subdural hematoma [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2010, 48(6): 518–523.
- [4] Torihashi K, Sadamasa N, Yoshida K, et al. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma: a review of 343 consecutive surgical cases [J]. Neurosurgery, 2008, 63(6): 1125–1129.
- [5] 李春岩, 李格. 史载祥教授运用复元活血汤治疗外伤性硬膜下积液(血肿)经验 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(4): 494–495.
- [6] 樊永忠, 贺玥, 李杰, 等. 中药治疗硬膜下积液疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(4): 422–423.
- [7] 刘建辉, 邢海亭, 姜文国, 等. 兔慢性硬膜下血肿模型的建立 [J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(9): 1682.
- [8] Park SH, Lee SH, Park J, et al. Chronic subdural hematoma preceded by traumatic subdural hygroma [J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(8): 868–872.
- [9] Nanko N, Tanikawa M, Mase M, et al. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in the mechanism of development of chronic subdural hematoma [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2009, 49(9): 379–385.
- [10] Shim YS, Park CO, Hyun DK, et al. What are the causative factors for a slow, progressive enlargement of a chronic subdural hematoma [J]. Yonsei Med J, 2007, 48(2): 210–217.
- [11] Killeffer JA, Killeffer FA, Schochet SS. The outer neomembrane of chronic subdural hematoma [J]. Neurosurg Clin J Am, 2000, 11(3): 407–412.
- [12] Moskala M, Goscinski I, Kaluza J, et al. Morphological aspects of the traumatic chronic subdural hematoma capsule: SEM studies [J]. Microsc Microanal, 2007, 13(3): 211–219.
- [13] 杨志刚, 陈阿琴, 俞颂东. 三七药理研究新进展 [J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(4): 59–62.
- [14] Hohenstein A, Erber R, Schilling L, et al. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma [J]. J Neurotrauma, 2005, 22(5): 518–528.
- [15] Shono T, Inamura T, Morioka T, et al. Vascular endothelial growth factor in chronic subdural haematomas [J]. J Clin Neurosci, 2001, 8(5): 411–415.
- [16] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signaling in control of vascular function [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(5): 359–371.
- [17] Koch S, Tugues S, Li X, et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors [J]. Biochem J, 2011, 437(2): 169–183.

(收稿: 2012-10-08 修回: 2013-03-15)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅