

脑出血后血-脑屏障通透性增高机制与药物治疗的研究进展

涂克涛¹⁾ 陈志颖²⁾

1)九江学院,江西九江 332000 2)九江学院附属医院,江西九江 332000

通信作者:陈志颖

【摘要】 自发性脑出血(ICH)是指原发性非外伤性脑实质内出血。尽管自发性 ICH 在脑卒中病例中所占比例不到 20%,但仍是所有卒中类型中病死率最高的,同时具有高发病率、高致残率。血-脑屏障(BBB)能够限制分子运输,将中枢神经系统与血液循环分开,是一种物理和代谢屏障。在许多脑出血患者中,神经功能缺损的症状在早期逐渐恶化, BBB 早期损害是导致神经损害的主要原因之一。研究表明,受损的 BBB 严重程度与脑出血后的不良预后密切相关,保护 BBB 的完整和维持其通透性是脑出血未来的主要治疗方法。因此,明确 ICH 后 BBB 通透性增高的相关机制,以期为寻找治疗靶点提供新的研究方向。

【关键词】 脑出血;血脑屏障;内皮细胞;紧密连接蛋白;靶点药物

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)04-0508-05

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81960221;81660209)

Research progress on the mechanism and drug therapy of BBB permeability increase after intracerebral hemorrhage

TU Ketao¹⁾, CHEN Zhiying²⁾

1)Jiujiang University, Jiujiang 332000, China; 2)Affiliated Hospital of Jiujiang University, Jiujiang 332000, China

Corresponding author: CHEN Zhiying

【Abstract】 Intracerebral hemorrhage (ICH) is defined as primary non-traumatic intracranial parenchymal hemorrhage. Although spontaneous ICH accounts for less than 20% of stroke cases, it still has the highest mortality rate with high morbidity and disability rate among all stroke types. The Blood brain barrier (BBB) is a physical and metabolic barrier that restricts molecular transport and separates the central nervous system from blood circulation. In many patients with intracerebral hemorrhage, the symptoms of neurological impairment gradually worsen in the early stage, and the early damage of BBB is one of the main causes of neurological damage. Studies have shown that the severity of damaged BBB is closely related to the poor prognosis after intracerebral hemorrhage, and protecting the integrity of BBB and maintaining its permeability are the main treatment methods for intracerebral hemorrhage in the future. Therefore, clarifying the related mechanisms of increased BBB permeability after ICH is meant to provide new research directions for finding therapeutic targets.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Blood brain barrier; The endothelial cells; Tight junction protein; Targets for drugs

自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是指原发性非外伤性脑实质内出血,并且是脑实质内小血管出血以及随后血肿形成和扩张的结果。尽管

自发性 ICH 在脑卒中病例中所占比例不到 20%,但仍是所有卒中类型中病死率最高的,同时具有高发病率、高致残率。血-脑屏障(blood brain barrier,

DOI:10.12083/SYSJ.220196

收稿日期 2022-02-22 本文编辑 张喜民

本文引用信息:涂克涛,陈志颖.脑出血后血脑屏障通透性增高机制与药物治疗的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(4):508-512. DOI:10.12083/SYSJ.220196

Reference information: TU Ketao, CHEN Zhiying. Research progress on the mechanism and drug therapy of BBB permeability increase after intracerebral hemorrhage [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 508-512. DOI: 10.12083/SYSJ.220196

BBB)结构和功能的完整性在维持中枢神经系统内环境稳定中起核心作用,而 BBB 破坏是 ICH 后引起脑损伤的关键机制之一,这与预后不良密切相关。BBB 通透性的增加导致 ICH 后血管源性脑水肿,之后渗出物的质量效应导致延迟神经系统恶化。目前,许多因素与 BBB 破坏有关,包括凝血酶、炎症因子、血红蛋白降解产物和基质金属蛋白酶等。根据脑出血的当前研究和治疗现状,本文阐述了 ICH 后 BBB 通透性增高的相关机制,以期为寻找治疗靶点提供新的研究方向,并为 ICH 患者提供前瞻性选择。

1 血-脑屏障 (BBB) 的结构及功能

BBB 是血液与脑实质物质交换的动态平台,其主要功能是维持脑稳态,调节流入和流出运输,以及保护脑实质免受伤害^[1],是中枢神经系统不可或缺的功能守门人。BBB 的核心解剖成分是神经血管单元,是由内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞紧密的功能联系组成的细胞集合;内皮细胞被周细胞或平滑肌细胞包围,此外星形胶质细胞的延伸足突包围了血管,并介导了神经血管的沟通。这些不同类型的细胞之间的相互作用在神经血管单元调节 BBB 渗透性。研究发现许多神经系统疾病会导致 BBB 连续性的中断^[2-3],各种神经细胞、组织间液、脑内压等维持正常代谢平衡都需要完整 BBB 的存在,否则容易出现各种神经细胞的病理变化及脑损伤。

2 自发性脑出血 (Intracerebral hemorrhage, ICH) 后导致 BBB 通透性升高

在每次发生脑出血和随后的脑损伤中,凝血酶原分解为凝血酶是止血和血栓形成的关键步骤,但是大量激活的凝血酶却显著损害 BBB 的完整性^[4];炎症的激活在 BBB 损害起着关键的作用,包括小胶质细胞的激活、各种炎症介质的上调及破坏紧密连接蛋白导致 BBB 通透性增高等;水通道蛋白促进 BBB 通透性的增加及脑水肿的形成;红细胞释放的血红蛋白和血红蛋白来源的血红素以及铁的毒性导致脑出血后神经元及白质损伤、BBB 破坏和功能下降^[5-6];基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 促进脑损伤后的炎症级联反应。针对上述 BBB 通透性增高机制,进行了大量的研究。

2.1 血红蛋白 血红蛋白释放后可导致脑损伤,随之降解产生血红素等毒性物质可诱导炎症损伤,同时伴有肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-6 (IL-6) 依赖^[7],致使 BBB 破坏。此外,铁沉积和铁介导的羟

基自由基是所有氧自由基中反应性最强的,可以激活 MMPs 及随后的诱导分解紧密连接,并导致氧化应激^[8],从而导致 BBB 的通透性的增高。血红蛋白诱导的神经毒性被认为在脑出血的病理生理学中有重要作用,增加血红蛋白的清除和/或减轻其毒性在治疗上尤为重要。

2.2 凝血酶 脑出血时,凝血酶对 BBB 的作用主要由蛋白酶激活受体家族介导^[9],尤其是蛋白酶激活受体-1 (PAR-1) 亚型,并诱导闭锁小带 (ZO-1) 和 VE-钙黏蛋白表达的降低,从而使 BBB 通透性增加;在 ICH 期间,凝血酶也可通过 PAR-1 增加脑内皮细胞内钙离子,诱导肌动蛋白应力纤维形成,破坏连接这些细胞的紧密连接^[10],进而增加 BBB 通透性。然而目前我们对凝血酶在大脑中的确切来源和确切功能知之甚少。因此进一步研究血管外凝血酶及其受体作为治疗策略是有必要的,特别是在脑出血中。

2.3 炎症因子 脑出血后,炎症最初由 M1 小胶质细胞驱动,分泌细胞因子 [如白介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α] 参与细胞外基质、细胞完整性和 BBB 的破坏。在早期,小胶质细胞扮演颅内吞噬细胞的角色,通过清除血细胞和其他小分子来保护脑组织^[11];而在中晚期,小胶质细胞转化为炎性细胞并释放含有 pyrin 结构域-3 (NLRP3) 的炎性小体^[12],分泌大量促炎因子破坏血管内皮,而且促炎因子的直接吞噬作用和间接作用会通过血肿周围 BBB 通透性的增加促进了水肿的形成,这加剧了肿块效应,通过继发性缺血增加细胞死亡过程^[13],并进一步对周围脑组织产生炎症损伤。因目前对于 BBB 通透性升高机制探索不够透彻,故很难做到对炎症级联反应的合适描述。

2.4 基质金属蛋白酶 脑出血后,自由基如活性氧等小分子可以触发 MMPs 的激活,导致 BBB 的破坏^[6];而 MMPs 的激活 (主要是 MMP-3 和 MMP-9) 负责神经血管基质的降解,通过过度的蛋白水解活性导致血管壁损伤,促进 BBB 通透性增加,进而导致水肿和白细胞向脑实质外渗^[14]。最新研究发现脑出血后 MMP-2/MMP-9 表达增加,通过异常裂解营养不良聚糖增加使其表达减少,促进基底细胞膜成分降解和加剧 BBB 的破坏^[15],并且在发病早期 MMP-2 与 IL-6、TNF- α 以及脑水肿体积呈正相关^[16]。值得注意的是,到目前为止,我们对不同的 MMPs 在脑出血后继发性脑损伤和恢复的病理生理学中所扮演的时间特异性作用还没有明确的认识。

2.5 水通道蛋白 脑出血后可能伴有抗利尿激素激

活^[17],使水通道蛋白介导穿过BBB的水通量增加,并增加毛细血管通透性,从而形成血管源性脑水肿。既往研究表明^[18],水通道蛋白4(Aquaporin-4)的过表达可能是BBB破坏的主要因素。尽管在BBB中,星形胶质细胞利用AQP-4来维持颅内液体稳态,但KOIKE等^[19]为水通道蛋白在大脑中介导的水转运机制提供了一种新的见解:AQP-11的缺失导致水转运减少而下调AQP-4在BBB中的表达。因此,我们认为脑出血后AQP-11的上调与BBB通透性增加和水肿形成有关。然而,AQP-11在BBB功能和水肿形成中的确切作用需要进一步阐明。

2.6 紧密连接蛋白 脑血管内皮细胞对BBB功能至关重要,其通过内皮细胞和特定转运体之间的紧密连接和低水平的胞吞噬^[20-21]限制分子从血液进入脑组织。紧密连接蛋白被认为是维持BBB通透性最关键的结构。MANAENKO等^[22]研究发现,在大鼠脑出血后24h和72h可检测到VE-钙黏蛋白降解,在脑出血后72h可检测到claudin-3和occludin降解。同时ICH后激活内皮细胞,诱导肌动蛋白细胞骨架的重排,肌动蛋白束的收缩导致内皮细胞之间形成细胞间隙,从而使BBB的通透性升高。紧密连接蛋白是BBB的直接成分,各种原因导致的紧密连接蛋白损害,均可以造成BBB的损害。尽管有许多研究表明脑出血后紧密连接蛋白丢失,但其丢失的发生时间和持续时间尚未确定,仍需进一步探索。

3 调控BBB通透性的药物

ICH后BBB完整性破坏和通透性升高是ICH后病理生理改变的重要环节,脑出血后脑实质损伤的严重性与复杂性越来越受到重视,通过降低BBB的通透性,可以减少脑组织受循环血液中有物质的损害。因此,我们总结了针对不同病理机制调控BBB通透性的药物。

3.1 米诺环素 米诺环素相对容易地穿过BBB,通过减少脑内铁超载,降低小胶质细胞产生的炎症介质及抑制MMPs^[23-24],从而提供神经保护和保护BBB。近来研究发现在ICH模型和培养的大鼠小胶质细胞中,米诺环素降低了分泌型蛋白Dickkopf-1的表达,并增强了Wnt1-β-连环蛋白活性,表明Dickkopf-1是其用于降低BBB水肿的靶点之一^[25]。LI等^[26]研究也证实了这一观点,即Dickkopf-1缺乏可减少脑水肿和BBB破坏。多项临床试验^[27-29]显示米诺环素是一种有前景的神经保护剂,但其有效性和安全性还需要进一步试验。

3.2 辛伐他汀 辛伐他汀具有抗炎及抗氧化应激作用^[30]。近来研究显示辛伐他汀在体内和体外均能增加过氧化物酶体增殖剂活化受体(PPAR-γ)激活,促进M2小胶质细胞/巨噬细胞极化,增强小胶质细胞诱导的红细胞吞噬功能,进而增加血肿清除能力,维持BBB的完整性^[31]。临床试验表明辛伐他汀治疗可使炎症因子IL-4、IL-6、IL-8和IL-10水平下降并改善脑水肿^[32],可能通过这一机制降低BBB的通透性。尽管他汀类药物治疗是否能改善脑出血的预后还存在争议,然而越来越多的临床证据^[33-34]表明脑出血后使用他汀类药物是安全的,具有良好的应用前景。

3.3 格列本脲 格列本脲可以减少脑水肿,并具有抗氧化作用^[35]。动物实验表明,格列本脲能完整地保护BBB^[36-37],减少体外蛋白诱导的促炎症介质的产生,并改善实验性ICH后的神经结果。FULIN等^[38]研究发现格列本脲通过减少了血红素诱导的内皮细胞死亡及IL-1β、IL-18、IL-6和TNF-α的产生,显著降低了NLRP3炎症小体的上调以及caspase-1的表达,这样有助于维持BBB完整性和减少脑出血损伤。格列本脲在脑出血的临床治疗中尚未得到验证,但其仍具有保护脑出血后BBB的潜力。

3.4 去铁胺 去铁胺主要是穿过BBB并螯合铁离子,与铁和含铁血黄素形成稳定的复合物,从而降低神经组织中的铁积累^[39-40],并降低小胶质细胞CD163的表达和入侵凝块内巨噬细胞的表达,其通过这一机制发挥多种神经保护功能。而动物实验^[41]表明,去铁胺保护BBB可能是其抗炎机制的一部分。临床试验表明去铁胺可能是治疗脑出血水肿的有效方法^[42-44]。由于去铁胺治疗仍是一种新的、有潜力的脑出血治疗方法,且许多研究仍处于早期阶段,因此符合纳入条件的临床试验较少。

3.5 考尼伐坦 考尼伐坦是一种抗利尿激素受体拮抗剂,而抗利尿激素通过调节毛细血管的通透性来维持脑内水分含量。其通过V1a和V2受体联合阻断作用:同时调节脑血管张力及升高血浆钠水平和渗透压,进而减轻脑水肿,改善脑区的血流量,并下调MMP-9以及增加ZO-1和occludin的表达^[45],防止继发性脑损伤和BBB破坏^[46]。最近的一项I期临床试验^[47]证实了考尼伐坦治疗脑水肿的安全性。目前迫切需要开展抗利尿激素受体拮抗剂的II期临床试验,进一步探讨其对脑出血患者的疗效。

3.6 其他相关研究 另外一些关于脑出血后针对保护BBB的药物治疗的研究正在进行中,如丙戊酸钠^[48]、热休克蛋白-8^[49]、黑皮质素-1受体激动剂^[50]、重组人

胰岛素样生长因子-1^[51]以及 P2X7 核苷酸受体激动剂^[52]等,可通过保护内皮紧密连接蛋白或增加其表达,或减轻神经炎症以及脑水肿,进而保护血脑屏障的完整性,但均需要进一步探索其安全性和有效性。

4 总结与展望

目前脑出血药物治疗的临床研究主要针对脑出血损伤机制而研发新型药物,多种内源性机制可减轻 BBB 通透性相关病理,但单用这些疗法的效果差强人意。随着研究的逐渐深入,仍有导致 BBB 通透性增高的其他机制需要进一步去探索,如微小 RNA 与脑水肿的形成机制以及脑出血后由氧化应激、神经炎症和自噬等引起的线粒体功能障碍的病理机制,这有助于对机制的深入理解,以期寻找更新更有效的治疗靶点,且 BBB 保护剂到临床上的应用还仍需进一步努力,将药物转化为人体研究进行临床评估,同时增加药物的疗效与安全性成为必然的选择。

5 参考文献

- [1] TSCHOE C, BUSHNELL C D, DUNCAN P W, et al. Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage and Potential Therapeutic Targets [J]. *J Stroke*, 2020, 22 (1) : 29–46. DOI: 10.5853/jos.2019.02236.
- [2] SWEENEY M D, ZHAO Z, MONTAGNE A, et al. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1):21–78. DOI: 10.1152/physrev.00050.2017.
- [3] PRELL T, VLAD B, GAUR N, et al. Blood-Brain Barrier Disruption Is Not Associated With Disease Aggressiveness in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 656456. DOI: 10.3389/fnins.2021.656456.
- [4] FESTOFF B W, SAJJA R K, VAN DREDEN P, et al. HMGB1 and thrombin mediate the blood-brain barrier dysfunction acting as biomarkers of neuroinflammation and progression to neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):194. DOI: 10.1186/s12974-016-0670-z.
- [5] GARTON T, KEEP R F, HUA Y, et al. Brain iron overload following intracranial haemorrhage [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(4):172–184. DOI: 10.1136/svn-2016-000042.
- [6] GARTON A, GUPTA V P, CHRISTOPHE B R, et al. Biomarkers of Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: Interplay between Clinical Metrics, CD163, and Ferritin [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26 (8) : 1712–1720. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.035.
- [7] WENG X, TAN Y, CHU X, et al. N-methyl-D-aspartic acid receptor 1 (NMDAR1) aggravates secondary inflammatory damage induced by hemin-NLRP3 pathway after intracerebral hemorrhage [J]. *Chin J Traumatol*, 2015, 18 (5) : 254–258. DOI: 10.1016/j.cjtee.2015.11.010.
- [8] CHEN W, GUO C, FENG H, et al. Mitochondria: Novel Mechanisms and Therapeutic Targets for Secondary Brain Injury After Intracerebral Hemorrhage [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 615451. DOI: 10.3389/fnagi.2020.615451.
- [9] PUECH C, DELAVENNE X, HE Z, et al. Direct oral anticoagulants are associated with limited damage of endothelial cells of the blood-brain barrier mediated by the thrombin/PAI-1 pathway [J]. *Brain Res*, 2019, 1719: 57–63. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.05.024.
- [10] BRAILOIU E, SHIPSKY M M, YAN G, et al. Mechanisms of modulation of brain microvascular endothelial cells function by thrombin [J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 167–175. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.12.011.
- [11] JHA K A, PENTECOST M, LENIN R, et al. Concentrated Conditioned Media from Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells Mitigates Visual Deficits and Retinal Inflammation Following Mild Traumatic Brain Injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (7). DOI: 10.3390/ijms19072016.
- [12] LUO Y, REIS C, CHEN S. NLRP3 Inflammasome in the Pathophysiology of Hemorrhagic Stroke: A Review [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(7): 582–589. DOI: 10.2174/1570159X176666181227170053.
- [13] CHENG S, GAO W, XU X, et al. Methylprednisolone sodium succinate reduces BBB disruption and inflammation in a model mouse of intracranial hemorrhage [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 127: 226–233. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.10.007.
- [14] LATTANZI S, DI NAPOLI M, RICCI S, et al. Matrix Metalloproteinases in Acute Intracerebral Hemorrhage [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 484–496. DOI: 10.1007/s13311-020-00839-0.
- [15] SHI Y, FAN X, LI G, et al. Association of Serum Dystroglycan, MMP-2/9 and AQP-4 with Haematoma Expansion in Patients with Intracerebral Hemorrhage [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 11–18. DOI: 10.2147/NDT.S283016.
- [16] 王栋,白雪蕾,吴环立.急性期脑出血患者血清 MMP-2 ICAM-1 与 IL-6 TNF- α 水平和脑水肿的关系 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(12): 1336–1341. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.12.187.
- [17] MANAENKO A, FATHALI N, KHATIBI N H, et al. Arginine-vasopressin V1a receptor inhibition improves neurologic outcomes following an intracerebral hemorrhagic brain injury [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(4): 542–548. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.01.018.
- [18] Tang G, Yang G Y. Aquaporin-4: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Edema [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (10). DOI: 10.3390/ijms17101413.
- [19] KOIKE S, TANAKA Y, MATSUZAKI T, et al. Aquaporin-11 (AQP11) Expression in the Mouse Brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6). DOI: 10.3390/ijms17060861.
- [20] VILLABONA-RUEDA A, ERICE C, PARDO C A, et al. The Evolving Concept of the Blood Brain Barrier (BBB): From a Single Static Barrier to a Heterogeneous and Dynamic Relay Center [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 405. DOI: 10.3389/fncel.2019.00405.
- [21] AYLOO S, GU C. Transcytosis at the blood-brain barrier [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 57: 32–38. DOI: 10.1016/j.conb.2018.12.014.
- [22] MANAENKO A, YANG P, NOWRANGI D, et al. Inhibition of stress fiber formation preserves blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(1): 87–102. DOI: 10.1177/0271678X16679169.
- [23] FAISSNER S, MAHJOUR Y, MISHRA M, et al. Unexpected additive effects of minocycline and hydroxychloroquine in models of multiple sclerosis: Prospective combination treatment for progressive disease? [J]. *Mult Scler*, 2018, 24(12): 1543–1556. DOI: 10.1177/1352458517728811.
- [24] ZOU X, WU Z, ZHU W, et al. Effectiveness of minocycline in acute white matter injury after intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2017, 126 (6) : 1855–1862. DOI: 10.3171/2016.5.JNS152670.

- [25] WANG G, LI Z, LI S, et al. Minocycline Preserves the Integrity and Permeability of BBB by Altering the Activity of DKK1-Wnt Signaling in ICH Model [J]. *Neurosci-ence*, 2019, 415: 135–146. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.06.038.
- [26] LI Q, HAN X, LAN X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90777. DOI: 10.1172/jci.insight.90777.
- [27] FOUADA A Y, NEWSOME A S, SPELLICY S, et al. Minocycline in Acute Cerebral Hemorrhage: An Early Phase Randomized Trial [J]. *Stroke*, 2017, 48 (10): 2885–2887. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018658.
- [28] CHANG J J, KIM-TENSER M, EMANUEL B A, et al. Minocycline and matrix metalloproteinase inhibition in acute intracerebral hemorrhage: a pilot study [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24 (11): 1384–1391. DOI: 10.1111/ene.13403.
- [29] MALHOTRA K, CHANG J J, KHUNGER A, et al. Minocycline for acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Neurol*, 2018, 265 (8): 1871–1879. DOI: 10.1007/s00415-018-8935-3.
- [30] ZHANG C Y, REN X M, LI H B, et al. Simvastatin alleviates inflammation and oxidative stress in rats with cerebral hemorrhage through Nrf2-ARE signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (14): 6321–6329. DOI: 10.26355/eurev-201907-18455.
- [31] WANG Y, CHEN Q, TAN Q, et al. Simvastatin accelerates hematoma resolution after intracerebral hemorrhage in a PPAR γ -dependent manner [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 128: 244–254. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.021.
- [32] ZHOU X, CHEN J, WANG C, et al. Anti-inflammatory effects of Simvastatin in patients with acute intracerebral hemorrhage in an intensive care unit [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (6): 6193–6200. DOI: 10.3892/etm.2017.5309.
- [33] VAN MATRE E T, SHERMAN D S, KISER T H. Management of intracerebral hemorrhage-use of statins [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 153–161. DOI: 10.2147/VHRM.S75399.
- [34] 廖洪民, 王勇, 黄建军, 等. 立体定向血肿抽吸术联合阿托伐他汀治疗自发性脑出血的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(01): 60–63. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.01.012.
- [35] PERGAKIS M, BADJATIA N, CHATURVEDI S, et al. BIIB093 (IV glibenclamide): an investigational compound for the prevention and treatment of severe cerebral edema [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28 (12): 1031–1040. DOI: 10.1080/13543784.2019.1681967.
- [36] JIANG B, LI L, CHEN Q, et al. Role of Glibenclamide in Brain Injury After Intracerebral Hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(2): 183–193. DOI: 10.1007/s12975-016-0506-2.
- [37] ZHANG G, LIN X, ZHANG S, et al. A Protective Role of Glibenclamide in Inflammation-Associated Injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3578702. DOI: 10.1155/2017/3578702.
- [38] XU F, SHEN G, SU Z, et al. Glibenclamide ameliorates the disrupted blood-brain barrier in experimental intracerebral hemorrhage by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(4): e1254. DOI: 10.1002/brb3.1254.
- [39] HWANG B Y, APPELBOOM G, AYER A, et al. Advances in neuroprotective strategies: potential therapies for intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31 (3): 211–222. DOI: 10.1159/000321870.
- [40] CHAUDHARY N, GEMMETE J J, THOMPSON B G, et al. Iron-potential therapeutic target in hemorrhagic stroke [J]. *World Neurosurg*, 2013, 79(1): 7–9. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.11.048
- [41] HE X F, LAN Y, ZHANG Q, et al. Deferoxamine inhibits microglial activation, attenuates blood-brain barrier disruption, rescues dendritic damage, and improves spatial memory in a mouse model of microhemorrhages [J]. *J Neurochem*, 2016, 138 (3): 436–447. DOI: 10.1111/jnc.13657.
- [42] YU Y, ZHAO W, ZHU C, et al. The clinical effect of deferoxamine mesylate on edema after intracerebral hemorrhage [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e122371. DOI: 10.1371/journal.pone.0122371.
- [43] ZENG L, TAN L, LI H, et al. Deferoxamine therapy for intracerebral hemorrhage: A systematic review [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e193615. DOI: 10.1371/journal.pone.0193615.
- [44] SELIM M, FOSTER L D, MOY C S, et al. Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (5): 428–438. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30069-9.
- [45] TAN Q, LI Y, GUO P, et al. Tolvaptan attenuated brain edema in experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2019, 1715: 41–46. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.033.
- [46] ZEYNALOV E, JONES S M, SEO J W, et al. Arginine-Vasopressin Receptor Blocker Co-nivaptan Reduces Brain Edema and Blood-Brain Barrier Disruption after Experimental Stroke in Mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e136121. DOI: 10.1371/journal.pone.0136121.
- [47] CORRY J J, ASAITHAMBI G, SHAIK A M, et al. Conivaptan for the Reduction of Cerebral Edema in Intracerebral Hemorrhage: A Safety and Tolerability Study [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40 (5): 503–509. DOI: 10.1007/s40261-020-00911-9.
- [48] ZHAO W, ZHAO L, GUO Z, et al. Valproate Sodium Protects Blood Brain Barrier Integrity in Intracerebral Hemorrhage Mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8884320. DOI: 10.1155/2020/8884320.
- [49] HOU Y, HU Z, GONG X, et al. HSPB8 overexpression prevents disruption of blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage in rats through Akt/GSK3 β /beta-catenin signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (17): 17568–17581. DOI: 10.18632/aging.103773.
- [50] WU X, FU S, LIU Y, et al. NDP-MSH binding melanocortin-1 receptor ameliorates neuroinflammation and BBB disruption through CREB/Nr4a1/NF- κ B pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 192. DOI: 10.1186/s12974-019-1591-4.
- [51] NOWRANGI D S, MCBRIDE D, MANAENKO A, et al. rhIGF-1 reduces the permeability of the blood-brain barrier following intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Exp Neurol*, 2019, 312: 72–81. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.11.009.
- [52] ZHAO H, ZHANG X, DAI Z, et al. P2X7 Receptor Suppression Preserves Blood-Brain Barrier through Inhibiting RhoA Activation after Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23286. DOI: 10.1038/srep23286.