

高血压脑出血患者 β 淀粉样蛋白的表达及其与血肿周围组织细胞凋亡的关系*

果巍¹, 蒋智林^{1△}, 王晓宏², 李聪¹, 万婷¹

(1. 中国人民解放军第二〇二医院神经内科, 辽宁沈阳 110000; 2. 中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁沈阳 110000)

摘要:目的 探讨高血压脑出血(HICH)患者 β 淀粉样蛋白($A\beta$)的表达及其与血肿周围组织细胞凋亡的关系。方法 收集 2010 年 3 月到 2016 年 3 月该院收治的 42 例拟行颅脑血肿清除术的 HICH 患者。根据发病到接受手术的时间,将 42 例患者分为 A 组(<6 h, 20 例)、B 组($6\sim<12$ h, 9 例)、C 组($12\sim<24$ h, 6 例)、D 组($24\sim48$ h, 4 例)和 E 组(>48 h, 3 例)。以血肿周围组织为研究标本,以远离血肿脑组织为对照标本。分别予以 HE 染色, DNA 断裂的原位末端标记法(TUNEL 法)检测各组血肿周围组织凋亡细胞。采用酶联免疫吸附试验和免疫组化法检测各组血清和血肿周围组织 $A\beta$ 的表达。结果 与对照标本比较, A、B、C、D、E 组血肿周围组织凋亡细胞个数均增多($P<0.05$); 与 A 组比较, B、C、D、E 组血肿周围组织凋亡细胞个数均增多($P<0.05$), 且随着 HICH 发病时间到接受手术时间的延长, 血肿周围组织凋亡细胞个数呈先增多后减少, 以 $24\sim48$ h 血肿周围组织凋亡细胞个数最多; 与 A 组比较, B、C、D、E 组血清 $A\beta$ 的表达均升高($P<0.05$), 血肿周围组织 $A\beta$ 阳性细胞个数均增多($P<0.05$), 且随着 HICH 发病时间到接受手术时间的延长, 血清和血肿周围组织 $A\beta$ 的表达呈先升高后下降, 以 $12\sim<24$ h 血清和血肿周围组织 $A\beta$ 的表达最高; 与对照标本比较, A、B、C、D、E 组血肿周围组织 $A\beta$ 阳性细胞个数均增多($P<0.05$); Pearson 相关分析, 血清 $A\beta$ 含量和血肿周围组织凋亡细胞个数之间呈正相关($r=0.482, P=0.001$), 血肿周围组织 $A\beta$ 阳性细胞个数和血肿周围组织凋亡细胞个数之间呈正相关($r=0.940, P<0.05$)。结论 HICH 患者血肿周围组织中存在着大量凋亡细胞, HICH 血清和血肿周围组织存在 $A\beta$ 高表达。血清 $A\beta$ 含量、血肿周围组织 $A\beta$ 阳性细胞数目与血肿周围组织凋亡细胞数目呈正相关, 提示 $A\beta$ 可能参与 HICH 血肿周围组织细胞凋亡。

关键词: 高血压脑出血; β 淀粉样蛋白; 血肿周围组织; 细胞凋亡

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.018

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2018)22-2790-05

文献标识码: A

The expression of amyloid β in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and its relationship with apoptosis of perihematoma tissue*

GUO Wei¹, JIANG Zhilin^{1△}, WANG Xiaohong², LI Cong¹, WANG Ting¹

(1. Department of Neurology, the 202 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Shenyang, Liaoning 110000, China; 2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of amyloid β ($A\beta$) in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) and its relationship with apoptosis of perihematoma tissue. **Methods** 42 HICH patients who underwent brain hematoma removal in the hospital from June 2010 to March 2016 were enrolled in the study. According to the time of onset to surgery, 42 HICH patients were divided into A group (<6 h, 20 cases), B group ($6\sim<12$ h, 9 cases), C group ($12\sim<24$ h, 6 cases), D group ($24\sim48$ h, 4 cases) and E group (>48 h, 3 cases). The perihematoma tissue was taken as the research sample and the brain tissue away from the perihematoma was taken as the control sample. HE staining and TUNEL method were used to detect apoptotic cells in the tissues around hematoma. The expression of serum $A\beta$ and perihematoma tissue $A\beta$ were detected by ELISA and immuno histochemistry respectively. **Results** The number of apoptosis of perihemato-

* 基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(20170540913)。

作者简介: 果巍, 男, 主治医师, 主要从事脑血管病、癫痫方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 370333372@qq.com。

本文引用格式: 果巍, 蒋智林, 王晓宏, 等. 高血压脑出血患者 β 淀粉样蛋白的表达及其与血肿周围组织细胞凋亡的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2790-2793.

mal tissue in the A,B,C,D,E groups were all increased compared with the control sample ($P<0.05$). The number of apoptosis of perihematoma tissue in the B,C,D,E groups were all increased compared with the A group ($P<0.05$), which increased first and then decreased with the time of HICH onset to surgery, reaching the highest at 24–48 h. Compared with the A group, the expression of serum A β in the B,C,D,E groups were all increased ($P<0.05$), and the number of A β positive cells in perihematoma tissue were all increased ($P<0.05$), which first increased and then decreased with the time of HICH onset to surgery, reaching the highest at 12–<24 h. Compared with the control sample, the number of A β positive cells in perihematoma tissue in the A,B,C,D,E groups were all increased ($P<0.05$). Pearson correlation showed that the level of serum A β was positively correlated with the number of apoptosis of perihematoma tissue ($r=0.482, P=0.001$), and the number of A β positive cells in perihematoma tissue was positively correlated with the number of apoptosis of perihematoma tissue ($r=0.940, P<0.05$). **Conclusion** A large number of apoptotic cells were found in the tissues around the hematoma in patients with HICH, and high expression of A β was found in the serum and tissues around the hematoma in patients with HICH. Serum A β level and the number of A β positive cells in the tissues around the hematoma were positively correlated with the number of apoptotic cells in the tissues around the hematoma, suggesting that A β may participate in the apoptosis of the tissues around the hematoma in HICH.

Key words: hypertensive intracerebral hemorrhage; amyloid β ; perihematoma tissue; apoptosis

高血压脑出血(HICH)是神经科常见疾病,有着高发病率、致残率及病死率^[1]。HICH 导致脑血肿形成。除血肿本身占位效应外,血肿周围组织的缺血水肿、炎性反应、免疫损伤及细胞凋亡等继发性损伤,均是 HICH 后病情加重及影响患者预后的重要因素^[2-3]。其中,细胞凋亡是 HICH 后继发性损伤病理、生理改变的重要环节^[4]。 β 淀粉样蛋白(A β)主要由淀粉样前体蛋白(APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶催化裂解产生^[5]。A β 与多种疾病的发生发展密切相关。A β 在阿尔茨海默病(AD)的发病中具有重要作用,是 AD 的标志物质。老年斑是 AD 的特征性病理改变,而老年斑的核心部分就是 A β 的沉积^[6-7]。脑淀粉样血管病是一种年龄相关性脑小血管疾病,以 A β 沉积在大脑皮层、皮下、小血管的中膜及外膜等为主要病理改变,临床特点为反复、多灶的自发性颅内出血^[7]。A β 在脊髓损伤后神经元凋亡程度及小胶质细胞的激活和分化中同样发挥着重要作用。脊髓损伤中 A β 的过表达可能会加重神经元损伤^[8]。目前鲜有文献讨论 HICH 患者是否存在 A β 的异常表达及 A β 是否与血肿周围组织细胞凋亡相关。因此,本研究探讨 HICH 患者 A β 的表达及其与血肿周围组织细胞凋亡的关系,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 6 月到 2016 年 3 月本院收治的 42 例拟行颅脑血肿清除术的 HICH 患者。其中男 27 例,女 15 例;年龄 33~76 岁,平均(56.2 $\pm$ 3.24)岁。纳入标准:所有入组患者均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制订的标准^[9],均有多年高血压史,且血压控制效果不佳。经 CT 或 MRI 检查确诊为脑出血。其中基底节出血 32 例,脑叶出血 7 例,小脑出血 3 例。血肿大小为 40~70 mL(小脑出

血患者>10 mL)。排除标准:脑血管畸形,脑淀粉样血管病等非高血压致脑出血患者;颅脑外伤患者;伴自身免疫性疾病;伴严重心肺功能不全患者;伴恶性肿瘤患者等。根据发病到接受手术的时间,将 42 例 HICH 患者分为 A 组(<6 h, 20 例)、B 组(6~<12 h, 9 例)、C 组(12~<24 h, 6 例)、D 组(24~48 h, 4 例)和 E 组(>48 h, 3 例)。所有患者及家属均签署治疗知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.2 标本采集 所有 HICH 患者经皮层“造瘘”清除血肿,取少量入颅路径中血肿周围 0.5 cm 范围组织标本作为研究标本,以少量入颅路径中远离血肿部位脑组织标本作为对照标本。所有标本均予以 4%多聚甲醛固定。于 Leica 冰冻切片机(德国 Leica 公司)制成冰冻切片。

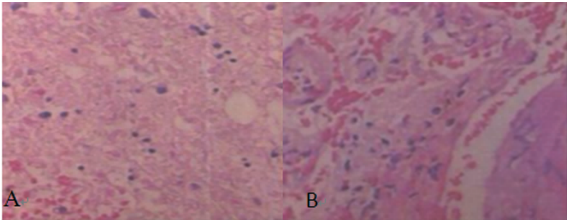
1.3 方法 分别对各组血肿周围组织予以 HE 染色, DNA 断裂的原位末端标记法(TUNEL 法)检测各组血肿周围组织凋亡细胞。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)和免疫组化法检测各组血清和血肿周围组织 A β 的表达。TUNEL 试剂盒购置于瑞士 Roche 公司。A β ELISA 试剂盒、A β 免疫组化试剂盒、DAB 显色试剂盒购置于北京鼎国昌盛生物技术有限公司。光学显微镜及图像采集系统由日本 Olympus 公司生产。所有具体操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。光学显微镜下观察(200 $\times$), TUNEL 染色阳性细胞为胞核被染成棕黄色或棕褐色。免疫组化染色阳性细胞为细胞质被染成棕黄色或棕褐色。每张切片随机选取 3 个视野,计数视野内的阳性细胞数,将 3 个视野阳性细胞数的平均值作为该样本的阳性细胞数。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较采用 t 检验分析,多

组比较采用方差分析。相关性分析采用 Pearson 相关分析。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血肿周围组织 HE 染色 当 HICH 发病时间到接受手术时间 <6 h, 血肿周围组织可见轻度水肿, 伴轻度炎症细胞浸润和凋亡细胞形成; 当 HICH 发病时间到接受手术时间 $12\sim<24$ h, 血肿周围组织水肿明显, 伴大量炎症细胞浸润和凋亡细胞形成。见图 1。



注: A 为 HICH 发病时间到接受手术时间 <6 h; B 为 HICH 发病时间到接受手术时间 $12\sim<24$ h

图 1 脑出血血肿周围组织 HE 染色 ($\times 200$)

2.2 各组血肿周围组织细胞凋亡情况 采用 TUNEL 法检测各组血肿周围组织凋亡细胞。结果显示, 与对照标本比较, A、B、C、D、E 组血肿周围组织凋亡细胞个数均增多, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与 A 组比较, B、C、D、E 组血肿周围组织凋亡细胞个数均增多, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。且随着 HICH 发病时间到接受手术时间的延长, 血肿周围组织凋亡细胞个数呈先增多后减少, 以 HICH 发病时间到接受手术时间 $24\sim 48$ h 血肿周围组织凋亡细胞个数最多。见表 1、图 2。

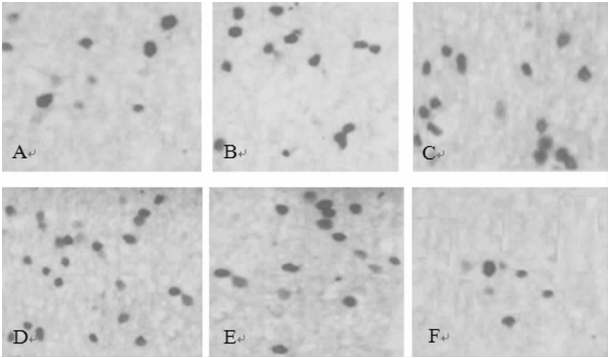
表 1 各组血清和血肿周围组织 A β 的表达情况及血肿周围组织细胞凋亡情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 A β 水平 (pg/mL)	A β 阳性细胞 个数(<i>n</i>)	凋亡细胞个数 (<i>n</i>)
A 组	20	152.35 $\pm$ 82.56	8.12 $\pm$ 0.56 [#]	3.48 $\pm$ 0.76 [#]
B 组	9	178.41 $\pm$ 98.63 [*]	15.46 $\pm$ 1.12 ^{*#}	9.12 $\pm$ 0.94 ^{*#}
C 组	6	216.32 $\pm$ 117.45 [*]	57.62 $\pm$ 5.76 ^{*#}	21.46 $\pm$ 2.28 ^{*#}
D 组	4	92.44 $\pm$ 102.78 [*]	46.53 $\pm$ 4.24 ^{*#}	38.43 $\pm$ 3.65 ^{*#}
E 组	3	185.23 $\pm$ 93.42 [*]	38.45 $\pm$ 3.58 ^{*#}	24.36 $\pm$ 2.54 ^{*#}
对照标本	16	—	3.78 $\pm$ 0.34	1.15 $\pm$ 0.12

注: 与 A 组比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照标本比较, [#] $P<0.05$; —: 表示无数据

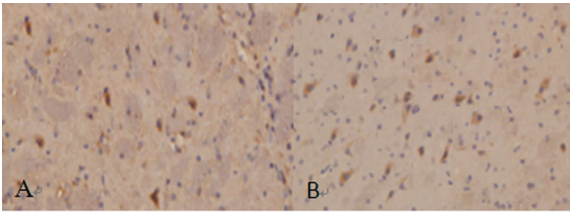
2.3 各组血清和血肿周围组织 A β 的表达情况 分别予以 ELISA 法和免疫组化法检测各组血清和血肿周围组织 A β 的表达。结果显示, 与 A 组比较, B、C、D、E 组血清 A β 的表达均升高, 且血肿周围组织 A β 阳性细胞个数均增多, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。随着 HICH 发病时间到接受手术时间的延长, 血清和血肿周围组织 A β 的表达呈先升高后下降, 以 HICH 发病时间到接受手术时间 $12\sim<24$ h 时,

血清和血肿周围组织 A β 的表达最高; 与对照标本比较, A、B、C、D、E 组血肿周围组织 A β 阳性细胞个数均增多, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1、图 3。



注: 按 HICH 发病时间到接受手术时间, A 为 <6 h; B 为 $6\sim<12$ h; C 为 $12\sim<24$ h; D 为 $24\sim 48$ h; E 为 >48 h; F 为远离血肿部位脑组织(对照标本)

图 2 脑出血不同时间血肿周围组织 TUNEL 染色 ($\times 200$)



注: A 为 HICH 发病时间到接受手术时间 <6 h, 血肿周围组织可见少量 A β 阳性细胞; B 为 HICH 发病时间到接受手术时间 $12\sim<24$ h, 血肿周围组织可见多个 A β 阳性细胞

图 3 脑出血血肿周围组织 A β 的表达免疫组化染色 ($\times 200$)

2.4 A β 的表达与血肿周围组织细胞凋亡的关系
2.4.1 血清 A β 水平和血肿周围组织凋亡细胞个数的关系 Pearson 相关分析显示, 血清 A β 含量和血肿周围组织凋亡细胞个数之间呈正相关 ($r=0.482$, $P=0.001$)。见图 4。

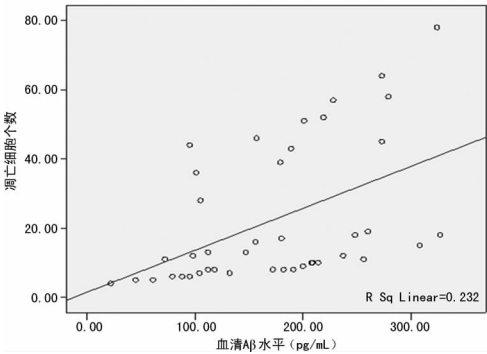


图 4 血清 A β 水平和凋亡细胞个数相关性的散点图

2.4.2 血肿周围组织 A β 阳性细胞个数和血肿周围组织凋亡细胞个数的关系 Pearson 相关分析显示, 血肿周围组织 A β 阳性细胞个数和血肿周围组织凋亡细胞个数之间呈正相关 ($r=0.940$, $P<0.05$)。见图 5。

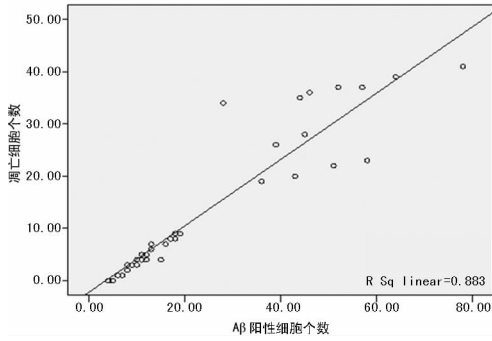


图 5 血肿周围组织 A β 阳性细胞个数和凋亡细胞个数相关性的散点图

3 讨 论

HICH 是高血压后出现的脑实质出血。HICH 后可出现多种继发性损伤,主要包括血肿周围组织的缺血水肿、炎性反应、免疫损伤及细胞凋亡等,是导致患者预后不良的重要原因^[2-3]。细胞凋亡是由相关基因及蛋白调控的细胞自主、有序的死亡,是机体为维持内环境稳定而主动的自我调节^[10]。在 HICH 中,细胞凋亡介导了血肿周围组织细胞(主要包括神经元及胶质细胞等)的坏死过程,是 HICH 后继发性损伤的重要形式^[4]。本研究结果表明,HICH 后,远离血肿部位脑组织(对照标本)可检测到少量凋亡细胞。而血肿周围组织中存在着大量凋亡细胞。且随着 HICH 发病时间到接受手术时间的延长,血肿周围组织凋亡细胞个数呈先增多后减少的趋势,以 HICH 发病时间到接受手术时间 24~48 h 血肿周围组织凋亡细胞个数最多。

A β 是由细胞分泌的 APP 酶降解产物,在细胞外基质沉积中具有强大的神经毒性作用^[5]。A β 已经被证实 AD、脑淀粉样血管病、脊髓损伤等中均存在着高表达,与 AD、脑淀粉样血管病、脊髓损伤等多种疾病的发生、发展密切相关^[6-8]。本研究结果表明,HICH 后,远离血肿部位脑组织(对照标本)可检测到少量 A β 阳性细胞。而 HICH 患者血清和血肿周围组织中均存在 A β 的高表达。且随着 HICH 发病时间到接受手术时间的延长,血清和血肿周围组织 A β 的表达呈先升高后下降的趋势,以 HICH 发病时间到接受手术时间 12~<24 h 血清和血肿周围组织 A β 的表达最高。有研究表明,脑淀粉样血管病出血患者存在 A β 的异常表达,其抗 A β 抗体水平及亲和力均低于正常^[11]。这可能提示 A β 的异常表达与脑出血的发生相关,目前关于 HICH 的治疗时间与 A β 的表达量尚无相关研究,本研究发现随着 HICH 发病时间到接受手术时间的延长,血清和血肿周围组织 A β 的表达呈先升高后下降的趋势,这是否提示 A β 的异常表达与脑出血病情发展相关,还有待进一步研究。

目前 HICH 后血肿周围组织细胞凋亡的机制尚无明确定论,ZHANG 等^[12]研究发现,细胞凋亡是血肿周围脑组织损伤的主要形式,其与基质金属蛋白

酶-9(MMP-9)及 caspase-3 的表达密切相关。有研究发现,Bcl-2、Bax 表达的变化可能参与脑出血血肿周围组织细胞凋亡过程^[13]。另有研究表明,神经生长因子前体(proNGF)与其相应受体(P75NTR)结合可能是触发脑出血后周围组织细胞凋亡的重要信号通路^[14]。对 HICH 后血肿周围组织细胞凋亡全过程深入详细地研究,可以为探索 HICH 新的治疗方法提供充分的理论依据。

本研究不足之处在于未探讨 A β 参与 HICH 血肿周围组织细胞凋亡具体的作用机制,可能机制之一为 A β 可诱导活性氧自由基的产生。这有待于今后进行进一步更加深入的研究。

4 结 论

本研究将 HICH 患者 A β 的表达与 HICH 后血肿周围组织细胞凋亡联系在一起,结果表明 HICH 患者血清 A β 含量、血肿周围组织 A β 阳性细胞数目与血肿周围组织凋亡细胞数目呈正相关,提示 A β 可能参与 HICH 血肿周围组织细胞凋亡。

参考文献

- [1] CHAN E, ANDERSON C S, WANG X, et al. Early blood pressure lowering does not reduce growth of intraventricular hemorrhage following acute intracerebral hemorrhage: results of the INTERACT studies[J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2016, 6(3): 71-75.
- [2] 张钊, 霍钢, 王晓澍, 等. 早期强化降压对高血压脑出血患者颅内血肿及水肿的影响[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(7): 757-760.
- [3] GUSHCHA A O, SEMENOV M S, LEPSVERIDZE L T. Experience of endoscopic removal of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 2015, 79(6): 71-75.
- [4] DING W, CHEN R, WU C, et al. Increased expression of HERPUD1 involves in neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage[J]. Brain Res Bull, 2017, 128: 40-47.
- [5] D'USCIO L V, HE T, KATUSIC Z S. Expression and processing of amyloid precursor protein in vascular endothelium[J]. Physiology (Bethesda), 2017, 32(1): 20-32.
- [6] LUO J H, WARMLANDER S K, GRASLUND A A. Cross-interactions between the alzheimer disease amyloid-beta peptide and other amyloid proteins: a further aspect of the amyloid cascade hypothesis[J]. J Biol Chem, 2016, 291(32): 16485-16493.
- [7] HAGLUND M, KALARIA R, SLADE J Y, et al. Differential deposition of amyloid beta peptides in cerebral amyloid angiopathy associated with Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Acta Neuropathol, 2006, 111(5): 430-435.
- [8] 余猛飞, 常成, 张俊霞, 等. 小鼠脊髓损伤后 A β 蛋白的表达与细胞凋亡[J]. 神经解剖学杂志, 2014, 30(6): 655-660.
- [9] 中华医学会第四届全国脑血管病学术(下转第 2800 页)

- cancer incidence and trend in China[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2015, 37(9): 691-696.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
 - [3] TU T, BUDZINSKA M A, SHACKEL N A, et al. HBV DNA integration; molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Viruses*, 2017, 9(4): 75.
 - [4] BIRD T G, DIMITROPOULOU P, TURNER R M, et al. Alpha-Fetoprotein detection of hepatocellular carcinoma leads to a standardized analysis of dynamic AFP to improve screening based detection[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156801.
 - [5] WEI H, LI B, ZHANG R, et al. Serum GP73, a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e53862.
 - [6] XU Z, LIU L, PAN X, et al. Serum golgi protein 73 (GP73) is a diagnostic and prognostic marker of chronic HBV liver disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(12): e659.
 - [7] WU C, LEE T, CHOU R H, et al. Development of a highly sensitive glycan microarray for quantifying AFP-L3 for early prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99959.
 - [8] PARK S J, JANG J Y, JEONG S W, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): e5811.
 - [9] ZHANG X, LV L, OUYANG X, et al. Association of TIP30 expression and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with HBV infection[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(9): 2180-2189.
 - [10] HU L, YAO W, WANG F, et al. GP73 is upregulated by hepatitis C virus (HCV) infection and enhances HCV secretion[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90553.
 - [11] AI N, LIU W, LI Z, et al. High expression of GP73 in primary hepatocellular carcinoma and its function in the assessment of transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 3953-3958.
 - [12] BA M, LONG H, TANG Y, et al. GP73 expression and its significance in the diagnosis of hepatocellular carcinoma; a review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(9): 874-881.
 - [13] SHAN S, GAO Y, XU Y, et al. Gradually increased Golgi protein 73 expression in the progression of benign liver diseases to precancerous lesions and hepatocellular carcinoma correlates with prognosis of patients[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(11): 1199-1210.
 - [14] LIM T S, KIM D Y, HAN K H, et al. Combined use of AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(3): 344-353.
 - [15] SHI M, HUANG Z, YANG Y, et al. Diagnostic value of serum Golgi protein-73 (GP73) combined with AFP-L3% in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2015, 23(3): 189-193.
 - [16] OUYANG H, GORE J, DEITZ S, et al. microRNA-10b enhances pancreatic cancer cell invasion by suppressing TIP30 expression and promoting EGF and TGF- β actions[J]. *Oncogene*, 2014, 33(38): 4664-4674.
 - [17] FAN S, LIAO C, CAO Y, et al. A low serum Tat-interacting protein 30 level is a diagnostic and prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4208-4214.
 - [18] KUMTEPE Y, HALICI Z, SENGUL O, et al. High serum HTATIP2/TIP30 level in serous ovarian cancer as prognostic or diagnostic marker[J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18(1): 18.
 - [19] WANG W, LIANG L, XU H, et al. The combination of HTATIP2 expression and microvessel density predicts converse survival of hepatocellular carcinoma with or without sorafenib[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(11): 3895-3906.
 - [20] ZHANG C, MORI M, GAO S, et al. Tip30 deletion in MMTV-Neu mice leads to enhanced EGFR signaling and development of estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative mammary tumors[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10224-10233.

(收稿日期: 2018-04-22 修回日期: 2018-07-12)

(上接第 2793 页)

- 会议. 各项脑血管诊断要点(1995)[J]. *中华神经内科学杂志*, 1996, 29(6): 379.
- [10] ELMORE S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
 - [11] 吕建平, 骆锦标, 曹志恺, 等. 脑淀粉样血管病脑出血患者血清抗 A β 抗体检测及临床治疗[J]. *解剖学研究*, 2013, 35(1): 32-35.
 - [12] ZHANG X Q, ZHANG Z M, YIN X L, et al. Exploring the optimal operation time for patients with hypertensive intracerebral hemorrhage: tracking the expression and progress of cell apoptosis of prehematoma brain tissues[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(10): 1246-1250.
 - [13] 聂柳, 王洪军, 刘兴吉, 等. 脑出血大鼠颅内压及 Bcl-2、Bax 表达的变化与血肿周围水肿区细胞凋亡的关系[J]. *广东医学*, 2016, 37(4): 492-495.
 - [14] 鲍刚, 王茂德, 韩玉梁, 等. 脑出血血肿周围组织中 P75NTR 和 proNGF 的表达及其与细胞凋亡的关系[J]. *神经解剖学杂志*, 2010, 26(1): 78-81.

(收稿日期: 2018-06-01 修回日期: 2018-08-08)