

高压氧联合骨髓间充质干细胞治疗创伤性脑损伤大鼠的疗效观察

彭慧平 白志峰 王如蜜 卢晓欣

【摘要】 目的 观察高压氧联合骨髓间充质干细胞(BMSCs)对创伤性脑损伤(TBI)的治疗效果。**方法** 采用随机数字法将 80 只 TBI 大鼠分为对照组、高压氧治疗组(高压氧组)、干细胞移植组(干细胞组)、干细胞移植+高压氧治疗组(联合组),每组 20 只。对照组造模成功后不接受治疗;干细胞组于造模成功 24 h 后进行干细胞移植;高压氧组于造模成功 24 h 后接受高压氧治疗;联合组于造模成功 24 h 后先进行干细胞移植,移植完成 1 h 后即接受高压氧治疗。4 组大鼠均于造模成功后和取材前进行神经功能缺失评分(NSS),并于对应的取材时间点取脑组织行苏木精-伊红(HE)染色,并于光镜下计算免疫组化检测核因子-kB(NF-kB)、脑源性神经营养因子(BDNF)表达。**结果** 造模后第 3、5、10、20 天,均以联合组的 NSS 评分最低,与其余 3 组同时时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);造模后第 20 天,联合组的 NSS 评分为(1.8 ± 0.45)分,显著优于组内造模后第 3、5 天,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高压氧组、干细胞组、联合组的脑细胞水肿程度均较对照组轻,炎症细胞浸润少。造模后第 3、5、10、20 天,联合组脑组织中 NF-kB 和 BDNF 的阳性细胞数均高于其余 3 组同时时间点,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 高压氧联合 BMSCs 可显著改善 TBI 大鼠神经功能障碍程度,减轻损伤区和周围组织的炎症和水肿,促进 NF-kB 和 BDNF 的表达,且以长疗程的高压氧治疗疗效更佳。

【关键词】 高压氧; 骨髓间充质干细胞; 创伤性脑损伤; 大鼠

Using hyperbaric oxygen with mesenchymal stem cells to treat traumatic brain injury Peng Huiping*, Bai Zhifeng, Wang Rumi, Lu Xiaoxin. * Department of Hyperbaric Oxygen, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Lu Xiaoxin, Email: luxinczt@163.com

【Abstract】 Objective To investigate any therapeutic effect of combining hyperbaric oxygen with mesenchymal stem cells (MSCs) in treating traumatic brain injury (TBI). **Methods** Eighty healthy adult rats were randomly divided into a control group, a hyperbaric oxygen group, a stem cell group and a combination group, each of 20. TBI was introduced into the rats of all 4 groups. Twenty-four hours after the modelling, the hyperbaric oxygen group received hyperbaric oxygen therapy, the stem cell group received MSCs transplantation, the combination group was given the hyperbaric oxygen therapy an hour after the MSCs transplantation, while the control group was not given any treatment. All of the rats were evaluated using neurological severity scores (NSSs) after the modeling and again after the treatment. They were then sacrificed for HE staining and the expression of nuclear factor kappa B (NF-kB) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were observed. **Results** On the 3rd, 5th, 10th and 20th day after the modeling, the average NSS of the combination group was significantly lower than those of the other three groups. However, the average NSS of the combination group on the 20th day was significantly superior to that on the 3rd and the 5th days. Compared with the control group, the edema of brain cells was less severe in the other 3 groups. The average expression of NF-kB and BDNF in the combination group was significantly higher than in the other 3 groups on the 3rd, 5th, 10th and 20th day after the modeling. **Conclusion** Hyperbaric oxygen, especially long term treatment combined with stem cell transplantation, can significantly improve nerve function in the brain after trauma, relieve inflammation and edema in and around the damaged area, and promote the expression of the NF-kB and BDNF.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Mesenchymal stem cells; Experimental trauma; Brain injury

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.08.001

作者单位:350025 福州,南京军区福州总医院高压氧科(彭慧平、卢晓欣),神经外科(王如蜜);北京武警总队医院神经外科(白志峰)

通信作者:卢晓欣,Email: luxinczt@163.com

创伤性脑损伤 (traumatic brain injuries, TBI) 引起的脑细胞损伤包括直接损伤和继发性损伤, 直接损伤是指脑细胞遭受机械性打击而引起的细胞死亡以及随之出现的细胞水解等现象; 而继发性脑损伤是指受打击部位周围 (半暗区) 脑细胞因缺血缺氧而引起的细胞凋亡^[1]。研究认为, 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 可促进创伤性脑损伤大鼠运动功能的恢复^[2]; 而实验和临床也证明, 高压氧可促进半暗区细胞修复、减轻损伤程度^[3]。本研究旨在观察高压氧与骨髓间充质干细胞移植联合应用对 TBI 大鼠脑损伤部位的影响, 并分析其作用机制。

材料与方法

一、实验动物与分组

选取成年、清洁级、健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 80 只, 体质量 (250±20) g, 由上海实验动物中心提供。采用随机数字法将 80 只大鼠分为对照组、高压氧治疗组 (高压氧组)、干细胞移植组 (干细胞组)、干细胞移植+高压氧治疗组 (联合组), 每组 20 只。以上 4 组大鼠再根据取材时间的不同分为造模后第 3、7、10、20 天 4 个亚组, 每个亚组 5 只大鼠。

二、BMSCs 分离培养

采用全骨髓细胞贴壁培养法^[4]分离、培养绿色荧光蛋白 (green fluorescence protein, GFP) 小鼠 BMSCs。GFP 小鼠由南京军区福州总医院比较医学科提供。取 GFP 小鼠用 10% 水合氯醛 0.3 ml/100 g 体重腹腔麻醉, 在无菌条件下分离双侧胫骨和股骨, 含 10% 磷酸盐缓冲生理盐水 (phosphate buffered saline, FBS) 及青链双抗液的培养液冲洗骨髓腔, 反复吹打混匀骨髓液, 制成单细胞悬液, 将单细胞悬液离心, 弃上清, 加入完全培养基, 计数细胞并以 10^3 个/ml 的密度接种在细胞培养瓶中, 置于 37℃、5% CO₂ 浓度、饱和湿度培养箱中。培养 72 h 后更换培养液, 弃去未贴壁细胞, 以后每 3 d 换液 1 次, 待细胞铺满瓶底时, 以 1:2 比例接种于新的细胞培养瓶中进行传代。每日在倒置显微镜下观察细胞生长状况和形态变化, 移植时最终细胞浓度 $0.2 \times 10^5 / \mu\text{L}$ 。

三、动物模型制备

造模前 3 d 大鼠接受抓绳和旋转木及平衡梁训练。采用 Feeney 自由落体法^[4]制作大鼠创伤性脑损伤模型, 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g 体重) 腹腔注射麻醉后固定于立体定向仪上, 切开头皮, 分离皮下组织及骨膜, 在右侧失状缝后 2 mm, 冠状缝旁 1 mm, 用牙科钻开一直径 5 mm 的骨窗, 保持硬脑膜完整, 以 20 g 撞杆从 30 cm 高处自由坠落, 撞击撞针, 撞针顶端直径 4 mm, 紧贴硬脑膜, 造成脑损伤动物模型, 造模成功标

准参考文献[5]。

四、干预方法

对照组造模成功后不接受治疗; 干细胞组于造模成功 24 h 后进行干细胞移植; 高压氧组于造模成功 24 h 后接受高压氧治疗; 联合组于造模成功 24 h 后先进行干细胞移植, 移植完成 1 h 后即接受高压氧治疗。

1. BMSCs 移植: 采用 10% 水合氯醛将大鼠腹腔麻醉后将其固定于立体定向仪上, 头部常规备皮消毒, 原头皮正中切口, 暴露颅骨, 选择前凶后 = -1 mm, 中线左侧 = -1 mm, 皮层向下垂直深度 = -4 mm 为靶点, 将制备好的 BMSCs (细胞浓度为 $0.2 \times 10^5 / \mu\text{L}$) 悬液 5 μL 匀速缓慢注射, 注射时间约 10 min, 注射后留针 5 min, 缓慢退出枕头后缝合头皮。

2. 高压氧治疗: 实验动物置于 $40 \times 40 \times 20 \text{ cm}^3$ 特制木箱内, 木箱两侧各有一个直径 2.0 cm 的圆孔, 一孔 (箱下方) 为进气孔与进氧管连接, 另一孔 (箱上方) 为出气孔与排气管相接。按 6 L/min 速率通入医用纯氧 (氧纯度为 99.5%), 给氧 5 min 后测排气孔处氧浓度为 99.0%。木箱置空气加压舱内, 舱内温度 (24 ± 2)℃, 治疗压力 200 kPa (2 atmosphere absolute, 2 ATA)。微机程序自动操舱, 以 5 kPa/min 的速率匀速升压 20 min, 然后稳压 50 min, 再以 5 kPa/min 的速率匀速减压 20 min, 每日治疗 1 次, 直至取材。

五、取材和观察方法

4 组大鼠均于造模成功后第 3、7、10、20 天后取脑组织。采用 10% 水合氯醛将大鼠腹腔麻醉, 经心脏快速灌注生理盐水 300~400 ml 冲洗, 随后灌注 4% 多聚甲醛 100 ml, 固定 5 min 后处死大鼠, 提取脑组织, 常规脱水, 石蜡包埋, 选损伤部位行冠状位切片, 厚度 40 μm , 分别取一张切片行苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色。细胞核中呈棕黄色颗粒者为阳性细胞, 在 400 倍光镜下, 每张切片取 10 个视野免疫组化检测核因子-kB (nuclear factor-kappa B, NF-kB) 和脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的阳性细胞数量。

六、神经功能缺损评分

4 组大鼠均于造模成功后 (造模后第 1 天) 和取材前 (造模后第 3、5、10、20 天) 按照 Chen 等^[6]提出的神经功能缺失评分 (neurological severity scores, NSS) 进行评估, 不能执行上述任务或缺乏相应反射时记为 1 分, 13~18 分为重度损伤, 7~12 分为中度损伤, 1~6 分为轻度损伤。得分越高则神经功能损害越严重。

七、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版统计学软件行统计学分析。所有数据均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验和重复测量方差进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 4 组大鼠不同时间点 NSS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	造模后第 1 天	造模后第 3 天	造模后第 5 天	造模后第 10 天	造模后第 20 天
对照组	11.8±1.01	10.4±1.14	8.6±0.55	6.6±0.55	3.8±0.84
高压氧组	12.2±0.45	9.0±0.71 ^a	7.4±1.14 ^a	5.4±1.14 ^a	3.4±0.55
干细胞组	12.0±0.71	8.6±1.14 ^a	7.2±1.10 ^a	5.2±1.10 ^a	3.2±0.84
联合组	12.0±0.55	6.8±0.84 ^{abc}	5.0±0.71 ^{abc}	2.6±0.55 ^{abc}	1.8±0.45 ^{abcd}

注:4 组大鼠每个时间点均为 5 只大鼠,与对照组同时时间点比较,^a $P<0.05$;与高压氧组同时时间点比较,^b $P<0.05$;与干细胞同时时间点组比较,^c $P<0.05$;与组内造模后第 3、7 天比较,^d $P<0.05$

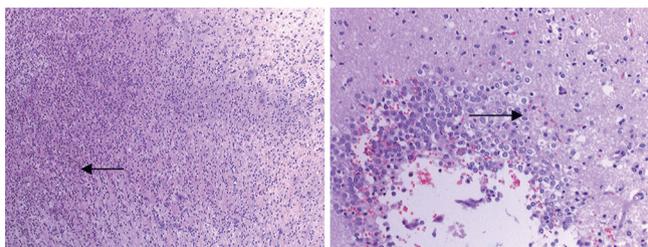
结 果

一、4 组大鼠不同时间点 NSS 评分比较

造模后第 1 天,4 组大鼠的 NSS 评分组间差异无统计学意义($P>0.05$);造模后第 3、5、10、20 天,均以联合组的 NSS 评分最低,与其余 3 组同时时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);造模后第 20 天,联合组的 NSS 评分显著优于组内造模后第 3、5 天,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

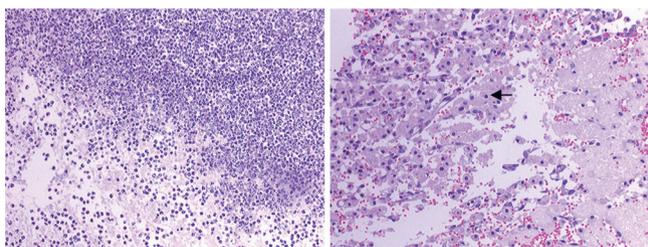
二、4 组大鼠光镜下观察结果

造模后第 7 天,4 组大鼠的脑损伤区周围仍可见部分水肿,水肿程度以对照组最重,联合组最轻(图 1),且联合组的水肿于造模后第 10 天基本消退。造模后第 10 天,联合组损伤区域开始为神经胶质细胞填充替代,其余 3 组均于造模后第 20 天损伤区域才开始出现神经胶质细胞填充,形成瘢痕组织。



对照组

高压氧组



干细胞组

联合组

注:对照组、干细胞组见大量炎症细胞,细胞水肿;高压氧组见部分炎症细胞浸润,细胞水肿;联合组见炎症细胞浸润,细胞水肿开始消退,可见瘢痕组织

图 1 4 组大鼠造模成功后第 7 天的脑组织(HE 染色,×100)

三、4 组大鼠不同时间点脑组织中 NF- κ B 和 BDNF 阳性细胞的表达

造模后第 3、5、10、20 天,联合组脑组织中 NF- κ B

和 BDNF 的阳性细胞数均高于其余 3 组同时时间点,差异均有统计学意义($P<0.05$),且造模后第 20 天,联合组脑组织中 NF- κ B 阳性细胞数显著低于组内造模后第 5、10 天,同时 BDNF 的阳性细胞数则显著低于组内造模后第 3、5、10 天,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 4 组大鼠不同时间点 NF- κ B 和 BDNF 阳性细胞数比较(个/高倍镜视野, $\bar{x}\pm s$)

组别	造模后第 3 天	造模后第 5 天	造模后第 10 天	造模后第 20 天
对照组				
NF- κ B	28.4±7.23	58.0±9.06	33.4±5.94	21.8±4.32
BDNF	37.2±5.59	54.0±8.94	44.8±6.06	19.6±6.66
高压氧组				
NF- κ B	39.6±2.30 ^a	65.±12.54	54.8±7.22 ^a	35.0±4.95 ^a
BDNF	53.0±5.24 ^a	74.6±4.04 ^a	56.6±4.39 ^a	29.4±2.70 ^a
干细胞组				
NF- κ B	38.6±4.72 ^a	67.0±8.97 ^a	55.0±5.61 ^a	36.2±4.44 ^a
BDNF	51.8±7.98 ^a	75.4±4.39 ^a	55.8±5.63 ^a	26.8±3.35 ^a
联合组				
NF- κ B	53.0±5.87 ^{abc}	72.4±13.3 ^{abcd}	67.0±5.79 ^{abcd}	48.6±8.29 ^{abc}
BDNF	65.8±5.40 ^{abcd}	92.6±3.58 ^{abcd}	74.8±7.82 ^{abcd}	34.0±5.48 ^{abc}

注:4 组大鼠每个时间点均为 5 只大鼠,与对照组同时时间点比较,^a $P<0.05$;与高压氧组同时时间点比较,^b $P<0.05$;与干细胞同时时间点组比较,^c $P<0.05$;与组内造模后第 20 天比较,^d $P<0.05$

讨 论

本研究结果显示,造模后第 3、5、10、20 天,均以联合组的 NSS 评分最低,与空白对照组、高压氧组、干细胞组同时时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。另,造模后第 20 天,联合组的 NSS 评分显著优于组内造模后第 3、5 天。该结果提示,高压氧联合 BMSCs 可显著改善 TBI 大鼠的神经功能,且疗效优于单纯的高压氧或 BMSCs 治疗,这与 Hawkins 等^[7]和 Tal 等^[8]的研究结果相似。研究表明,高压氧在脑损伤治疗中的作用机制是多方面的,包括提高组织氧分压,促进细胞有氧代谢,减轻细胞水肿,降低颅内压,减轻炎症反应,逆转细胞凋亡,促进脑微血管调节因子发挥作用,降低脑内和外周异常升高的神经肽以及促进内源性及外源性干细胞增殖、分化,并分泌多种营养因子促进细胞恢复等^[9-10]。本课题组既往的动物实验显示,高压氧可促

进 BMSCs 向神经元样细胞增殖与分化, 这为高压氧与干细胞联合应用于创伤性颅脑损伤的治疗建立了一定的理论基础^[11]。有研究表明, 静脉注射干细胞能够对受损脑组织起到保护作用, 并促进神经功能的恢复^[12]。

目前的研究表明, 采用 MSCs 移植治疗脑损伤可能的机制在于以下几个方面: ① MSCs 直接分化为神经细胞代替受损细胞建立新的突触联系, Yu 等^[13]的研究证实, MSC 细胞能游移到受伤区域, 并分化为神经细胞及星形细胞, 提高脑损伤动物模型的运动功能。② 干细胞分泌多种神经细胞修复再生需要的营养因子和神经保护因子, 这些因子在细胞修复, 受损部位结构重建以及减轻炎症反应等方面发挥作用, Chen 等^[14]取损伤脑组织加入培养液中取匀浆, 离心, 取上清, 加入细胞培养液中, 培养 1 d、4 d、7 d 后发现 BDNF、血管内皮生长因子、NGF 和肝细胞生长因子含量升高。③ 干细胞促进受损部位血管再生, Arnold 等^[15]给脑缺血大鼠移植 MSCs 后发现, 内源性血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 含量升高, 在半暗区发现新生血管形成, 推测是 MSCs 促进其他细胞分泌 VEGFR-2 而实现。④ 干细胞分泌抗炎介质, 减轻炎症反应, Lee 等^[16]的研究发现, 在受伤后移植 MSCs, 肿瘤坏死因子的含量减少, 并发现 NSCs 早期注入可以减轻最初的神经损伤、脑水肿和炎症浸润, 减轻细胞凋亡。

本研究结果还显示, 造模后第 3、5、10、20 天, 联合组脑组织中 NF- κ B 和 BDNF 的阳性细胞数均高于其余 3 组同时时间点, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且造模后第 20 天, 联合组脑组织中 NF- κ B 阳性细胞数显著低于组内造模后第 5、10 天, 同时 BDNF 的阳性细胞数则显著低于组内造模后第 3、5、10 天, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。该结果提示, 高压氧联合 BMSCs 可促进 NF- κ B 和 BDNF 的表达, 且以长疗程的高压氧治疗疗效更佳。以往的研究认为, NF- κ B 是启动炎症反应最重要的因子, NF- κ B 可通过激活炎症趋化因子, 促使炎症细胞聚集^[17], 也可激活下游 IL-6 及 IL-8 等炎症介质加重炎症反应。因此, 有研究认为, NF- κ B 抑制剂可阻止 NF- κ B 引起的炎症反应, 起到神经保护作用^[18]。而目前的研究认为, NF- κ B 在抗细胞凋亡及促进受损组织恢复方面发挥重要作用, NF- κ B 抑制剂很可能加重细胞凋亡, 从而加重损伤^[19]。

本课题组认为, 高压氧联合 BMSCs 的治疗作用可能在于: ① 高压氧可促进 MSCs 细胞增殖分化, 并在损伤区域建立新的联系, 替代部分由于细胞丢失造成的神经功能缺失, 同时还可能促进损失区域周围神经细胞的自我修复^[11]; ② 高压氧可促进 MSCs 细胞分泌各

种神经营养因子、抗炎症因子等, 减轻细胞凋亡, 加速损伤细胞修复, 而 BDNF 是神经系统最主要的神经营养因子之一, 对神经元的存活、分化、生长发育起重要作用; ③ 高压氧及 MSCs 治疗作用还可能与高压氧促进 MSCs 细胞参与血管重建有关, 无论是 MSCs 细胞直接参与血管的重建, 还是 MSCs 细胞分泌 VEGF, 高压氧均可直接或间接促进 MSCs 细胞发挥损伤区域血管重建的作用, 其具体机制还有待进一步研究。

综上所述, 高压氧联合 BMSCs 可显著改善 TBI 大鼠神经神经功能障碍程度, 减轻其损伤区和周围组织的炎症和水肿, 促进 NF- κ B 和 BDNF 的表达, 且以长疗程的高压氧治疗疗效更佳。目前, 高压氧联合 BMSCs 治疗 TBI 仍处于试验阶段, 其疗效和作用机制仍有待进一步的研究来阐明。

参 考 文 献

- [1] Israelsson C, Bengtsson H, Kylberg A. Distinct cellular patterns of up-regulated chemokine expression supporting a prominent inflammatory role in traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25 (8): 959-974. DOI: 10.1089/neu.2008.0562.
- [2] Peng W, Sun J, Sheng C, et al. Systematic review and meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells on locomotor recovery in animal models of traumatic brain injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 47. DOI: 10.1186/s13287-015-0034-0.
- [3] 蔡宏斌, 葛朝明, 赵翀翀, 等. 不同压力高压氧预处理与大鼠脑缺血灌注损伤缺血半暗带神经元细胞凋亡 [J]. *中国康复医学杂志*, 2011 (26): 50-54. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2011.01.011.
- [4] Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers [J]. *Cell Tissue Kinet*, 1987, 20 (3): 263-272.
- [5] Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat [J]. *Brain Res*, 1981, 211 (1): 67-77.
- [6] Chen Y, Constantini S, Trembovier V, et al. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits [J]. *J Neurotrauma*, 1996, 13 (10): 557-568.
- [7] Hawkins JR, Gonzalez KE, Heumann K. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy as a treatment for postconcussion symptoms [J]. *J Sport Rehabil*, 2016, 1-14.
- [8] Tal S, Hadanny A, Berkovitz N, et al. Hyperbaric oxygen may induce angiogenesis in patients suffering from prolonged post-concussion syndrome due to traumatic brain injury [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33 (6): 943-951. DOI: 10.3233/RNN-150585.
- [9] Eilam P, Menashe Z, Eugene V, et al. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy in brain injury is mediated by preservation of mitochondrial membrane properties [J]. *Brain Res*, 2008, 1221: 126-133. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.04.078.
- [10] Li JS, Zhang W, Kang ZM, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury by inhibition of apoptosis via mitochondrial pathway in rat brain [J]. *Neuroscience*, 2009, 159 (8): 1309-1315. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.01.011.
- [11] 白志峰, 彭慧平, 卢晓欣, 等. 高压氧干预对绿色荧光蛋白小鼠骨

- 髓间充质干细胞培养及增殖分化的影响[J].中华航海医学与高压医学杂志, 2015, 22(2): 110-114. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2015.02.006.
- [12] Silachev DN, Plotnikov EY, Babenko VA, et al. Intra-arterial administration of multipotent mesenchymal stromal cells promotes functional recovery of the brain after traumatic brain injury [J]. Bull Exp Biol Med, 2015, 159(4): 528-533. DOI: 10.1007/s10517-015-3009-3.
- [13] Yu TS, Zhang G, Danile J, et al. Traumatic brain injury-induced hippocampal neurogenesis requires activation of early nestin-expressing progenitors[J]. J Neurosci, 2008, 28(48): 12901-12912. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4629-08.2008.
- [14] Chen XG, Mark K, Li Y, et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production[J]. J Neurosci Res, 2002, 69(5): 687-691.
- [15] Arnold I.C., James ED. Mesenchymal stem cells as trophic mediators [J]. J Cell Biochem, 2006, 98(5): 1076-1084.
- [16] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke[J]. Brain, 2008, 131(3): 616-629.
- [17] Nonaka M, Chen XH, Pierce JE. Prolonged activation of NF-kappaB following traumatic brain injury in rats[J]. J Neurotrauma, 1999, 16(11): 1023-1034.
- [18] Sanz O, Acarin L, González B. NF-κB and IκBα expression following traumatic brain injury to the immature rat brain[J]. J Neurosci Res, 2002, 67(6): 772-780.
- [19] Hang CH, Shi JX, Li JS, et al. Concomitant upregulation of nuclear factor-kB activity, proinflammatory cytokines and ICAM-1 in the injured brain after cortical contusion trauma in a rat model[J]. Neurol India, 2005, 53(3): 312-317.

(修回日期:2017-07-05)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊撷英 ·

Association between migraine and cervical artery dissection

BACKGROUND AND OBJECTIVE Spontaneous cervical artery dissection (CEAD) is a frequent cause of ischemic stroke (IS) in young and middle-aged adults. Some studies have reported a higher prevalence of migraines in patients with CEAD. This study evaluated the association between migraine and spontaneous CEAD.

METHODS Data were derived from the Italian Project on Stroke at Young Age, a countrywide network of neurologic centers. The subjects were patients with first-ever acute stroke, 18 to 45 years of age, consecutively admitted to 126 hospitals between January 1, 2000, and June 30, 2015. Risk factors for premature cerebral ischemia were documented, including hypertension, diabetes, cigarette smoking, hypercholesterolemia and migraine. The CEAD was categorized as traumatic or nontraumatic.

RESULTS Of the 2,485 targeted individuals, 13.4% had a diagnosis of IS secondary to CEAD (CEAD IS) and 86.6% had a diagnosis of IS due to other causes (non-CEAD IS). Migraine was found to be more common in the subgroup of patients with CEAD IS ($P=0.01$). After adjusting for other risk factors, migraine without aura was significantly associated with CEAD IS, with no such association found in patients with migraine with aura.

CONCLUSION This large cohort study of patients with ischemic stroke, ages 18 to 45 years, found an association between migraine headaches, especially those without aura, and spontaneous cervical artery dissection.

【摘自:De Giuli V, Grassi M, Lodigiani C, et al. Association between migraine and cervical artery dissection: the italian project on stroke in young adults. JAMA Neurol, 2017, 74(5): 512-518.】