



(OSID 码)

· 论 著 ·

抑酸治疗对肺纤维化大鼠的影响研究

舒艳梅, 杨兴娜, 王金梁

【摘要】 背景 目前临床上尚无能有效逆转肺纤维化过程的药物, 而抑酸治疗与特发性肺纤维化 (IPF) 患者生存期延长有关, 但其具体作用机制尚未明确。目的 探讨抑酸治疗对肺纤维化大鼠的影响。方法 2017-06-21 至 2017-08-17, 将 36 只健康雄性 SD 大鼠随机分为对照组 ($n=10$)、肺纤维化组 ($n=6$)、雷尼替丁组 ($n=10$) 及泼尼松组 ($n=10$)。肺纤维化组、雷尼替丁组及泼尼松组大鼠均一次性经鼻滴入博来霉素 $7 \mu\text{g/g}$ 建立肺纤维化模型, 对照组大鼠经鼻滴入相同剂量 0.9% 氯化钠溶液。造模后, 雷尼替丁组、泼尼松组、对照组大鼠分别予以盐酸雷尼替丁、醋酸泼尼松、0.9% 氯化钠溶液连续灌胃 28 d。比较四组大鼠造模后 28 d 肺纤维化严重程度、血清丙二醛 (MDA) 水平及动脉血氧分压 (PaO_2)。结果 实验过程中雷尼替丁组 1 只大鼠死亡, 泼尼松组 3 只大鼠死亡。造模后 28 d 肺纤维化组、雷尼替丁组、泼尼松组大鼠肺纤维化严重程度劣于对照组, 血清 MDA 水平高于对照组 ($P<0.05$); 雷尼替丁组、泼尼松组大鼠肺纤维化严重程度优于肺纤维化组, 血清 MDA 水平低于肺纤维化组 ($P<0.05$)。造模后 28 d 四组大鼠 PaO_2 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 抑酸治疗能在一定程度上减轻肺纤维化大鼠肺纤维化严重程度及脂质过氧化反应, 但对肺氧合功能无明显影响, 与糖皮质激素作用相似。

【关键词】 肺纤维化; 抑酸治疗; 雷尼替丁; 泼尼松; 大鼠

【中图分类号】 563.13 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.09.010

舒艳梅, 杨兴娜, 王金梁. 抑酸治疗对肺纤维化大鼠的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (9): 45-49. [www.syxnf.net]

SHU Y M, YANG X N, WANG J L. Impact of anti-acid therapy on pulmonary fibrosis in rats [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (9): 45-49.

Impact of Anti-acid Therapy on Pulmonary Fibrosis in Rats SHU Yanmei, YANG Xingna, WANG Jinliang

Department of Gastroenterology, Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology (the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology), Luoyang 471003, China

Corresponding author: WANG Jinliang, E-mail: Wangjinliang3008@163.com

【Abstract】 **Background** There is no effective drug to reverse the process of pulmonary fibrosis so far, however anti-acid therapy is related to the prolongation of survival time in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), but the specific action mechanism is not yet clear. **Objective** To investigate the impact of anti-acid therapy on pulmonary fibrosis in rats. **Methods** From 2017-06-21 to 2017-08-17, a total of 36 male SD rats were randomly divided into control group ($n=10$), A group ($n=6$), B group ($n=10$) and C group ($n=10$). Rats in groups A, B and C were given one-off nasal drip of bleomycin ($7 \mu\text{g/g}$) to establish the pulmonary fibrosis model, while rats in control group were given one-off nasal drip of 0.9% sodium chloride solution via with above same dose. Rats in B group, C group and control group were given continuous intragastric administration of ranitidine hydrochloride, ponisone acetate and 0.9% sodium chloride solution for 28 days after modeling, respectively. Severity of pulmonary fibrosis, serum MDA level and PaO_2 were compared in the four groups 28 days after modeling. **Results** During the experiment, 1 rat in B group and 3 rats in C group died. Severity of pulmonary fibrosis in groups A, B and C was statistically significantly worse than that in control group 28 days after modeling, respectively, while serum MDA level in groups A, B and C was statistically significantly higher than that in control group, respectively ($P<0.05$); severity of pulmonary fibrosis in groups B and C was statistically significantly better than that in A group 28 days after modeling, respectively, while serum MDA level in groups B and C was statistically significantly lower than that in A group, respectively ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in PaO_2 in the four groups 28 days after modeling ($P>0.05$). **Conclusion** Anti-acid therapy can reduce the severity of pulmonary fibrosis and lipid peroxidation in rats with pulmonary

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201504017)

471003 河南省洛阳市, 河南科技大学临床医学院 (河南科技大学第一附属医院) 消化内科

通信作者: 王金梁, E-mail: Wangjinliang3008@163.com

fibrosis to some extent, but does not significantly affect the pulmonary oxygenation function, which has similar effect with glucocorticoid.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Anti-acid therapy; Ranitidine; Prednisone; Rats

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种局限于肺部的慢性进行性纤维化性间质性肺炎^[1], 其组织病理学和 / 或胸部高分辨率 CT 特征性表现为寻常型间质性肺炎 (UIP), 主要病理表现为弥漫性肺泡损伤和肺泡结构紊乱, 最终导致肺泡结构破坏, 形成肺纤维化和蜂窝肺。IPF 患者主要临床表现为刺激性干咳、进行性加重的呼吸困难等, 少数患者表现为逐步、可预见性的肺功能下降, 极少数患者病情呈快速进行性发展。近年来 IPF 发病率呈逐年上升趋势, 致残率、病死率较高, 预后较多种癌症更差, 中位生存时间为 2.8~4.2 年, 肺移植后中位生存时间约为 4.5 年, 5 年生存率约为 20%, 故被称为“类肿瘤疾病”^[2]。据报道, 欧洲和北美地区 IPF 发病率为 (2.8~9.3) / 10 万^[3]。

目前, 临床尚无能有效逆转肺纤维化过程的药物。近年来, 多项研究表明 IPF 患者常合并胃食管反流 (gastroesophageal reflux disease, GERD)^[4-7], 而 GERD 所致的反复微小吸入可能与 IPF 发生有关, 肺部微生态相关机制研究也提到 GERD 是 IPF 的危险因素之一^[5]。HAN 等^[8] 研究结果显示, 约 56.4% 的 IPF 患者存在 GERD。MOLYNEAUX 等^[9] 学者发现, IPF 急性加重患者多表现为弯曲杆菌属增多, 而弯曲杆菌属主要来自消化道, 推测可能是由于消化系统内容物的潜在微小误吸所致。但多数 IPF 患者为“隐性反流”, GERD 的临床症状并不明显, 因此易被漏诊或误诊。近年来随着 24 h 食管 pH 监测仪应用于临床, 人们逐渐发现 GERD 可能对 IPF 产生影响。2011 年, LEE 等^[10] 通过回顾性分析 204 例 IPF 患者病例资料发现, 抑酸治疗与 IPF 患者生存时间延长有关, 但目前其具体作用机制尚未完全明确。本研究旨在探讨抑酸治疗对肺纤维化大鼠的影响, 现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 2017-06-21 至 2017-08-17, 选取 36 只普通级雄性健康 SD 大鼠, 体质量 150~200 g, 由河南科技大学模式动物研究室提供, 普通环境饲养。

1.2 主要试剂 博来霉素试剂 (河南天池生物科技有限公司生产), 醋酸泼尼松 (哈药集团制药四厂生产, 国药准字 H23020185), 盐酸雷尼替丁 (阿特维斯制药有限公司生产, 国药准字 H44021231), 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所生产), 乌拉坦溶液 (河南科技大学模式动物研究室提供), 盐酸溶液 (河南科技大学模式动物研究室提供)。

1.3 分组及造模 将 36 只健康雄性 SD 大鼠随机分为对照组 (n=10)、肺纤维化组 (n=6)、雷尼替丁组 (n=10) 及泼尼松组 (n=10)。肺纤维化组、雷尼替丁组及泼尼松组大鼠均一次性经鼻滴入博来霉素 7 μg/g 建立肺纤维化模型^[11], 对照组大鼠经鼻滴入相同剂量 0.9% 氯化钠溶液。造模后, 雷尼替丁组大鼠予以盐酸雷尼替丁 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 连续灌胃 28 d^[12], 泼尼松组大鼠予以醋酸泼尼松 6 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[13] 连续灌胃 28 d, 对照组大鼠予以相同剂量 0.9% 氯化钠溶液连续灌胃 28 d。造模后 7 d 随机选取肺纤维化组 1 只大鼠处死, 造模后 14 d 随机选取肺纤维化组 1 只大鼠处死, 造模后 28 d 将肺纤维化组剩余 4 只大鼠全部处死, 行肺组织病理切片观察肺纤维化情况以验证是否造模成功。

1.4 观察指标

1.4.1 取材 造模后 28 d, 四组大鼠均采用 20% 乌拉坦溶液 (5 ml/kg) 腹腔注射麻醉, 经腹主动脉抽取动脉血检测血清 MDA 水平及动脉血氧分压 (PaO₂); 腹主动脉放血处死大鼠, 开胸取出肺组织后用 0.9% 氯化钠溶液漂洗数次, 采用 4% 多聚甲醛液固定肺组织, 常规石蜡包埋, 进行 HE 染色。

1.4.2 肺纤维化严重程度 结合肺组织 HE 染色结果, 按照 SZAPIEL 等^[14] 提出的方法评估肺纤维化严重程度, 肺纤维化严重程度判定标准见表 1。

表 1 肺纤维化严重程度判定标准

Table 1 Criteria for severity of pulmonary fibrosis

程度	肺组织受累面积	肺纤维化严重程度
无肺炎或无纤维化	0	-
轻度肺炎或纤维化	<20%	+
中度肺炎或纤维化	20%~50%	++
重度肺炎或纤维化	>50%	+++

1.4.3 血清 MDA 水平 取大鼠腹主动脉血, 4 000 r/min 离心 10 min (离心半径 13.5 cm), 留取血清并置于 -20 °C 环境下保存待测, 采用 TBA 法配制试剂, 严格按照 MDA 试剂盒说明书进行操作。

1.4.4 PaO₂ 采用经低分子肝素钙肝素化的注射器抽取大鼠腹主动脉血, 顶端使用肝素帽封闭, 冷藏环境下 15 min 内送至河南科技大学第一附属医院神经内科重症监护室, 采用美国雅培 I-STAT1300-G 型血气分析仪检测 PaO₂, 以评估肺氧合功能。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分

析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织病理学特征 HE 染色结果显示, 对照组大鼠肺组织结构正常, 肺泡腔透亮, 无明显充血水肿, 肺泡壁薄, 肺泡内未见明显渗出, 未见明显急慢性炎症改变及纤维化表现, 肺纤维化严重程度(-), 见图 1A。肺纤维化组大鼠造模后 7 d 部分肺泡腔内可见少量渗出及炎性细胞浸润, 肺纤维化严重程度(+), 见图 1B; 造模后 14 d 有较多肺组织内可见炎性细胞浸润和少量胶原沉积, 肺纤维化严重程度(++), 见图 1C; 造模后 28 d, 肺组织内可见大量炎性细胞浸润, 肺泡壁增厚, 肺泡间隔增宽, 肺泡腔内有大量成纤维细胞增殖及胶原沉积, 肺纤维化严重程度(+++), 见图 1D, 提示造模成功。造模后 28 d, 雷尼替丁组和泼尼松组大鼠肺泡炎性反应及纤维化严重程度均较肺纤维化组减轻, 见图 1E~1F。

2.2 肺纤维化严重程度、血清 MDA 水平及 PaO₂ 实验过程中雷尼替丁组 1 只大鼠死亡, 泼尼松组 3 只大鼠死亡。造模后 28 d 四组大鼠肺纤维化严重程度及血清 MDA 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肺纤维化组、雷尼替丁组、泼尼松组大鼠肺纤维化严重程

度劣于对照组, 血清 MDA 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 雷尼替丁组、泼尼松组大鼠肺纤维化严重程度优于肺纤维化组, 血清 MDA 水平低于肺纤维化组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。造模后 28 d 四组大鼠 PaO₂ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

表 2 四组大鼠造模后 28 d 肺纤维化严重程度、血清 MDA 水平及 PaO₂ 比较

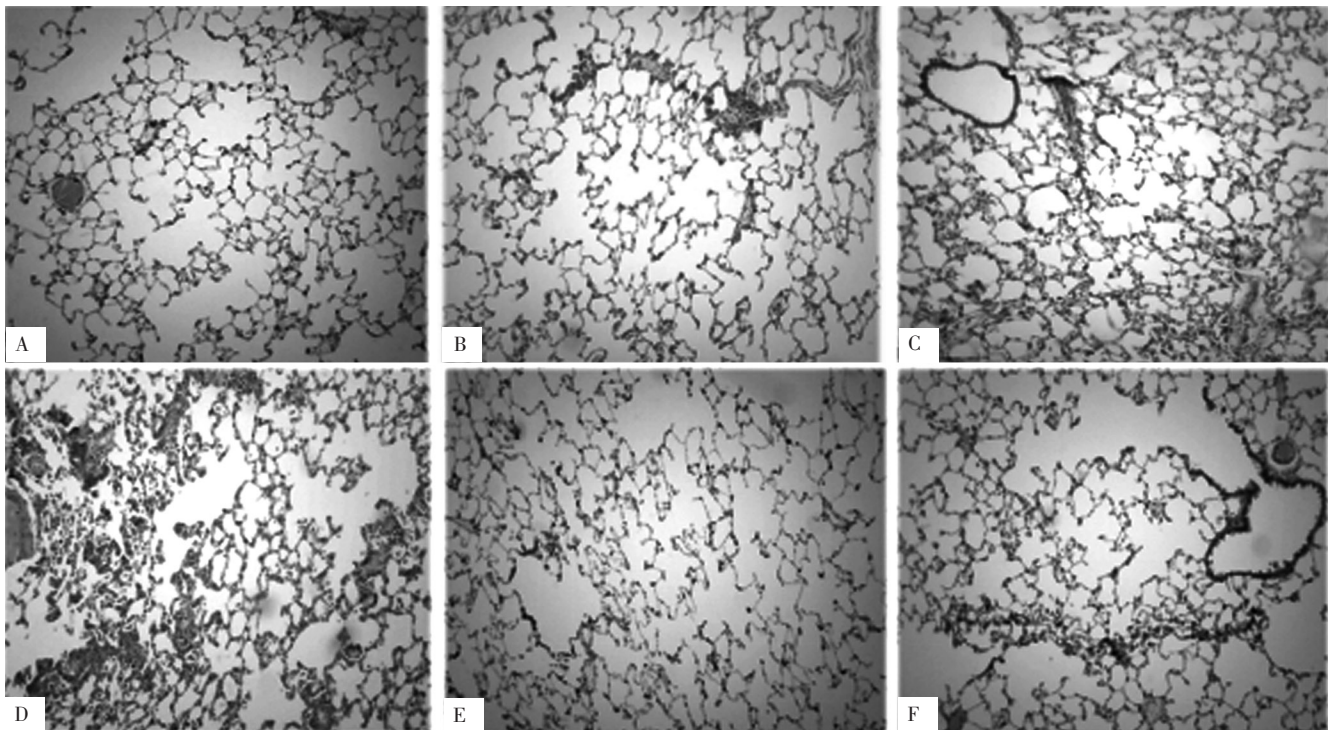
Table 2 Comparison of severity of pulmonary fibrosis, serum MDA level and PaO₂ in the four groups 28 days after modeling

组别	只数	肺纤维化严重程度(只)				MDA ($\bar{x} \pm s$, nmol/ml)	PaO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)
		-	+	++	+++		
对照组	10	10	0	0	0	6.98 ± 0.54	86.98 ± 7.62
肺纤维化组	4	0	0	0	4	16.04 ± 1.68 ^b	82.80 ± 4.14
雷尼替丁组	9	0	5	3	1	9.16 ± 2.61 ^{bc}	83.68 ± 11.62
泼尼松组	7	0	4	2	1	9.75 ± 1.60 ^{bc}	75.10 ± 15.56
F(u) 值			22.516 ^a			25.27	1.66
P 值			<0.01			<0.01	0.20

注: MDA= 丙二醛, PaO₂= 动脉血氧分压; ^a 为 u 值; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$; 与肺纤维化组比较, ^c $P < 0.05$; 1 mm Hg=0.133 kPa

3 讨论

IPF 是特发性间质性肺炎的常见类型, 常起病隐匿,



注: A 为造模后 28 d 对照组, B 为造模后 7 d 肺纤维化组, C 为造模后 14 d 肺纤维化组, D 为造模后 28 d 肺纤维化组, E 为造模后 28 d 雷尼替丁组, F 为造模后 28 d 泼尼松组

图 1 四组大鼠肺组织病理学特征 (HE 染色, $\times 400$)

Figure 1 Pathological features of pulmonary tissue in the four groups

好发于中老年人群,临床症状轻重不一,大多数患者表现为缓慢、逐步、可预见的肺功能下降;少数患者反复发生急性加重;极少数患者表现为进行性加重的呼吸困难,可严重影响患者的生活质量。IPF 的主要病理表现为明显纤维化或结构改变,伴或不伴有蜂窝肺,肺间质内胶原过度沉积和纤维母细胞过度增殖,斑片状肺实质纤维化和成纤维细胞灶形成。目前,IPF 的具体发病机制尚未完全明确,且尚无能有效逆转肺纤维化过程的药物。

糖皮质激素是治疗 IPF 的经典药物,能抑制多种免疫效应细胞功能及各种细胞因子的合成、分泌,从而减轻 IPF 患者肺泡炎症及纤维化,改善患者临床症状,常用于 IPF 急性加重期;此外,糖皮质激素还可通过选择性诱导肺内炎性细胞凋亡而改善博来霉素所致肺纤维化模型大鼠肺泡炎性反应及肺纤维化程度^[15]。

近年来,多项研究表明 IPF 患者常合并 GERD,而 GERD 所致的反复微小吸入可能与 IPF 发生有关^[4-7],提示 GERD 可能是 IPF 的潜在病因。抑酸治疗可能会延长 IPF 患者生存时间,但具体机制尚未完全明确。雷尼替丁是临床常见的抑酸药物,其可有效缓解胃酸过多所致的胃痛、胃灼热感、反酸等,常用于全身麻醉或大手术后及衰弱昏迷患者预防胃酸反流合并吸入性肺炎。本研究选用雷尼替丁作为抑酸药物,结果显示,肺纤维化组、雷尼替丁组、泼尼松组大鼠肺纤维化严重程度劣于对照组,雷尼替丁组、泼尼松组大鼠肺纤维化严重程度优于肺纤维化组;HE 染色结果显示,造模后 28 d 雷尼替丁组和泼尼松组大鼠肺泡炎性反应及纤维化严重程度均较肺纤维化组减轻,提示抑酸治疗能在一定程度上减轻肺纤维化大鼠肺纤维化严重程度,与糖皮质激素作用相似。

正常生理条件下,自由基在机体内分布较为广泛,仅极少量自由基与氧结合转变成氧自由基而参与机体生理反应、生化反应、免疫反应等;此外,氧自由基还能与不饱和脂肪酸相互作用而使脂质微循环紊乱,导致细胞膜通透性和完整性遭到破坏,进而引起细胞结构及功能改变,最终形成脂质过氧化物。MDA 是过氧化脂质的主要代谢产物,其水平变化可直接反映组织中脂质过氧化程度及间接反映氧自由基含量^[16-18],此外还可衡量机体氧化应激反应程度^[19-20]。本研究结果显示,造模后 28 d 肺纤维化组、雷尼替丁组、泼尼松组大鼠血清 MDA 水平高于对照组,雷尼替丁组、泼尼松组大鼠血清 MDA 水平低于肺纤维化组,提示抑酸治疗能在一定程度上减轻肺纤维化大鼠脂质过氧化反应,与糖皮质激素作用相似。 PaO_2 是评估肺氧合功能的临床指标之一。本研究结果显示,造模后 28 d 四组大鼠 PaO_2 比较无统计学差异,提示抑酸治疗对肺纤维化大鼠肺氧合功能无明显影响,分析其原因可能与样本量较小、实验条件及实验周期有限有关。

综上所述,抑酸治疗能在一定程度上减轻肺纤维化大鼠肺纤维化严重程度及脂质过氧化反应,但对肺氧合功能无明显影响,与糖皮质激素作用相似;但本研究为动物实验,仅提供了初步实验数据;此外,肺纤维化发病机制较为复杂,因此抑酸治疗对肺纤维化的影响仍有待进一步研究证实。

作者贡献:舒艳梅、杨兴娜、王金梁进行文章的构思与设计;舒艳梅、杨兴娜进行研究的实施与可行性分析,进行数据收集、整理、分析;舒艳梅进行结果分析与解释,负责撰写论文;舒艳梅、王金梁进行论文的修订;王金梁负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 谢洋,赵虎雷,王佳佳,等.特发性肺纤维化患者报告结局测评工具文献研究[J].中国全科医学,2018,21(5):604-610.DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2018.05.022.
- [2] 付麟紫,吴晓梅.特发性肺纤维化药物治疗推荐[J].中华老年多器官疾病杂志,2017,16(3):234-237.DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2017.03.054.
- [3] HUTCHINSON J, FOGARTY A, HUBBARD R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review [J]. Eur Respir J, 2015, 46(3):795-806. DOI: 10.1183/09031936.00185114.
- [4] SALVIOLI B, BELMONTE G, STANGHELLINI V, et al. Gastro-oesophageal reflux and interstitial lung disease [J]. Dig Liver Dis, 2006, 38(12):879-884. DOI: 10.1016/j.dld.2006.05.012.
- [5] 梁秀霞,尚占民,代华平,等.胃食管反流病与特发性肺间质纤维化的关系[J].中华内科杂志,2010,49(4):293-296. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.04.007.
- [6] GAO F, HOBSON A R, SHANG Z M, et al. The prevalence of gastro-oesophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15:26. DOI: 10.1186/s12876-015-0253-y.
- [7] ALLAIX M E, FISICHELLA P M, NOTH I, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux. Implications for treatment [J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(1):100-105. DOI: 10.1007/s11605-013-2333-z.
- [8] HAN M K, ZHOU Y, MURRAY S, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(7):548-556. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70069-4.
- [9] MOLYNEAUX P L, COX M J, WELLS A U, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Res, 2017, 18(1):29. DOI: 10.1186/s12931-017-0511-3.
- [10] LEE J S, RYU J H, ELICKER B M, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic

- pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12): 1390-1394. DOI: 10.1164/rccm.201101-01380C.
- [11] 胡静, 刘旭凌. 经鼻滴入博来霉素致小鼠肺纤维化模型的建立及其病理演变[J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17(5): 351-353.
- [12] 赵存方, 张亮, 董魁星, 等. 参灵方防治佐剂性关节炎大鼠源性胃黏膜损伤及对前列腺素 E2 含量的影响[J]. *河北中医*, 2012, 34(6): 907-909, 封3. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2012.06.061.
- [13] 艾进颖, 封小东, 陈淑玲, 等. 强的松对大鼠肺纤维化的治疗作用[J]. *江苏医药*, 2011, 37(24): 2888-2890. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2011.24.003.
- [14] SZAPIEL S V, ELSON N A, FULMER J D, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1979, 120(4): 893-899. DOI: 10.1164/arrd.1979.120.4.893.
- [15] 李惠萍, 李霞, 何国钧, 等. 地塞米松对博来霉素致肺间质纤维化大鼠肺内炎症细胞的影响[J]. *复旦学报(医学版)*, 2004, 31(4): 378-382.
- [16] 王晓丽, 王毅, 张赛, 等. 红花黄色素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(1): 12-14. DOI: 10.11756/j.issn.1674-3474.2014.01.006.
- [17] USTUN Y B, KOKSAL E, KAYA C, et al. The effects of dexketoprofen on endogenous leptin and lipid peroxidation during liver ischemia reperfusion injury [J]. *Int Surg*, 2014, 99(6): 757-763. DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00121.1.
- [18] 张仁伟, 刘煜敏, 封红亮, 等. 胆红素对脑缺血再灌注大鼠半暗带区神经保护作用实验研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(4): 343-345. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.04.011.
- [19] LIU R, AHMED K, NANTAJIT D, et al. Therapeutic effects of alphalipoic acid on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Int J mol Med*, 2007, 19(6): 865-873. DOI: 10.3892/ijmm.19.6.865.
- [20] 钟长军, 李琳, 李俊, 等. 氧化应激在特发性肺纤维化中的作用及其机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(2): 169-172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.02.006.
- (收稿日期: 2019-05-26; 修回日期: 2019-09-14)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第34页)

- [13] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [14] 刘新峰. 脑血管病介入治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 17-21.
- [15] 陈谦, 黄伟, 程晓青, 等. 全脑 CT 灌注成像在诊断脑血管疾病中的研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(1): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2014.01.010.
- [16] 李伟力, 滕继军, 江志娟, 等. 大脑中动脉区梗死的 DWI 特点及与其供血动脉狭窄的关系 [J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2012, 6(2): 7-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9248.2012.02.002.
- [17] 刘会玲, 宋立刚, 白雪, 等. 颈内动脉系统血管狭窄或闭塞与影像学脑梗死模式的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(14): 1753-1755, 1757. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2007.14.025.
- [18] 周国庆. 伴同侧颈内动脉系统狭窄/闭塞脑梗死患者影像学病灶模式及侧支代偿分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [19] VERNIERI F, PASQUALETTI P, MATTEIS M, et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion [J]. *Stroke*, 2001, 32(7): 1552-1558. DOI: 10.1161/01.str.32.7.1552.
- [20] PARK B J, KIM K M, LEE W J, et al. Clinical significance of the circle of Willis in patients with symptomatic internal carotid artery occlusion [J]. *World Neurosurg*, 2018, 115: e585-591. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.104.
- [21] RAYMOND S B, SCHAEFER P W. Imaging brain collaterals: quantification, scoring, and potential significance [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2017, 26(2): 67-75. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000123.
- [22] 魏秀娥, 陶中海, 荣良群, 等. 颈动脉支架植入术及药物治疗症状性颈动脉狭窄的临床研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(10): 1034-1037. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2011.10.016.
- [23] ANGEL O, MEITXELL G, ANA R C, et al. Factors associated with transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1717-1721. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505438.
- [24] 王旭, 祁宝昌, 鞠维娜. 短暂性脑缺血发作患者脑动脉狭窄与相关危险因素的临床分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(10): 916-919.
- [25] FANOU E M, KNIGHT J, AVIV R I, et al. Effect of collaterals on clinical presentation, baseline imaging, complications, and outcome in acute stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(12): 2285-2291. DOI: 10.3174/ajnr.A4453.
- [26] LIEBESKIND D S, COTSONIS G A, SAVER J L, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(6): 963-974. DOI: 10.1002/ana.22354.
- (收稿日期: 2019-05-01; 修回日期: 2019-08-20)
(本文编辑: 李越娜)