

颅脑创伤相关性凝血障碍发病机制

王 向,侯立军*

第二军医大学长征医院神经外科,上海市神经外科研究所,全军神经外科研究所,上海 200003

[摘要] 在颅脑创伤患者中,凝血功能障碍较为常见。该病发病机制复杂,主要包括了凝血系统异常、低灌注、血液稀释、代谢性酸中毒、低体温、炎症反应等多种因素。其中,凝血系统异常又包括了组织因子释放、纤溶亢进和血小板异常。近年来,组织因子释放激活外源性凝血途径的主导地位受到挑战,低灌注及其相关蛋白C通路的地位日益受到重视。在凝血障碍后期,炎症反应的作用也逐渐受到关注。本文将就上述颅脑创伤相关性凝血障碍发病机制作一综述。

[关键词] 创伤性脑损伤;凝血障碍;发病机制

[中图分类号] R 651.15 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)01-0072-06

Pathogenesis of traumatic brain injury-associated coagulopathy: a review

WANG Xiang, HOU Li-jun*

Department of Neurosurgery, Shanghai Neurosurgical Institute, Neurosurgical Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Coagulation disorder, also known as coagulopathy, is commonly associated with traumatic brain injury. The exact mechanisms underlying their association are poorly understood although multiple factors, including abnormalities of coagulation system, hypoperfusion, dilution, metabolic acidosis, hypothermia and inflammation, have been proposed. The abnormalities of coagulation system mainly include tissue factor release, hyperfibrinolysis, and platelet abnormalities. Recently, the dominant role of tissue factor has been challenged by hypoperfusion and the related protein C signaling pathway. The role of inflammation is gradually acknowledged in the late stage of traumatic brain injury-associated coagulopathy. This review was aimed to discuss the above pathogenesis.

[Key words] traumatic brain injuries; coagulopathy; pathogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(1): 72-77]

Penick等^[1]于1960年首先报道了1名新生儿颅脑创伤(trumatic brain injury, TBI)后发生凝血障碍,此后,TBI相关性凝血障碍(TBI-associated coagulopathy)的发病机制逐渐被认识,并得到深入研究。

由于TBI严重程度、凝血障碍诊断标准、实验诊断技术以及指标检测时间等均不尽相同,TBI相关性凝血障碍的发病率在各研究中差异较大,从15%~100%不等^[2]。凝血功能障碍可增加TBI患者发生继发性颅脑损伤的风险。此外,凝血指标如凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血小板

计数、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)及D-二聚体水平等异常均与TBI患者不良预后密切相关^[3]。

在TBI相关性凝血障碍发病过程中,下列因素占据重要地位:凝血系统异常、低灌注、血液稀释、代谢性酸中毒、低体温、炎症反应等,本文将就这些机制制作一综述。

1 凝血系统异常

1.1 组织因子(tissue factor, TF)释放 过去20年,多数学者认为TF介导的外源性凝血途径激活在TBI相关性凝血障碍的发病过程中占主导地

[收稿日期] 2012-05-19 **[接受日期]** 2012-09-10

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2009BAI87B01). Supported by National Key Technology Research & Development Program (2009BAI87B01).

[作者简介] 王 向,第二军医大学临床医学专业2005级八年制学员. E-mail: drwangxiang@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885673, E-mail: lj_hou@hotmail.com

位^[3]。TF为糖蛋白的一种,在血管外周平滑肌细胞、周细胞和纤维母细胞中表达,在大脑皮质实质的含量尤高,在星形细胞中也有表达^[4-5]。Keimowitz等^[6]首次提出,脑组织损伤后可释放TF入血,激活外源性凝血途径,引起消耗性凝血障碍。大脑皮质及脑血管内皮细胞损伤后释放TF入血的释放数量和时间窗与TBI后血脑屏障的改变相关^[7]。TF释放后可激活外源性凝血途径,导致纤维蛋白原形成、血小板激活和炎性因子的大量释放。该过程一旦失代偿即可引起弥漫性血管内凝血(DIC),形成广泛微循环血栓,消耗大量凝血因子,并导致纤溶系统亢进,最终造成难以纠正的出血^[8]。此外,有学者认为除了血管壁损伤来源的TF外,血源性TF也起着十分重要的作用^[9]。TBI后,活化或凋亡的血小板或血管内皮细胞可释放细胞膜碎片,形成促凝微粒(microparticles,MPs),进而释放血源性TF^[10]。

1.2 纤溶亢进 TBI患者发生纤溶亢进是其具有出血倾向的重要原因之一,其机制尚不明确。在TBI患者中,纤溶指标如组织型纤溶酶原激活剂(tPA)、FDP、D-二聚体等均有所升高,而纤溶酶原激活物抑制因子1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)水平下降^[3]。纤溶系统在TBI发生后,可作为负反馈调节因子由凝血级联反应组成性激活,防止血管内凝血失控。伤后外源性凝血途径过度激活,tPA和活化蛋白C(activated protein C, aPC)水平升高、 α -2纤溶酶抑制物下降均可引起纤溶酶增多,导致纤溶亢进^[11-13],随着纤溶亢进进一步恶化失控,可致脑部新分解生成的纤溶酶增多,使患者更具出血倾向。

蛋白C通路激活在纤溶亢进中具有重要作用。PAI-1可抑制tPA,而aPC可以抑制PAI-1活性,导致tPA活性增强,促使纤溶酶原转化为纤溶酶,PAI-1水平降低和tPA释放增多共同参与了纤溶亢进过程^[8]。aPC也可以抑制凝血酶激活的纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)的活性。TAFI属羧肽酶的一种,以往认为,凝血酶激活TAFI是纤溶抑制的主要动力。aPC可以与TAFI竞争性结合凝血酶-血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)复合物,降低TAFI的活性,从而发挥纤溶激活的作用^[14]。但Ganter等^[8]在实验中发现,虽然TAFI与TM的水平共同增高,TAFI与aPC之间为竞争关系,但是未发现TAFI与D-二聚体之间的关系。尚需进一步研究证实PAI-1的抑制在纤

溶亢进中是否更具主导作用。

1.3 血小板异常 血小板减少与颅内出血的进展程度相关,是严重TBI患者死亡的独立危险因素。约2.9%~33%TBI患者在发病初期出现血小板减少症。TBI患者常有血小板的激活伴功能下降^[3]。Vecht等^[15]发现在TBI后2d血小板聚集度可达到高峰。Neklyudov等^[16]研究指出,TBI患者可发生环加氧酶和(或)血栓素A₂(TXA₂)信号通路障碍,导致血小板对花生四烯酸的反应下降,引起血小板功能障碍。此外,伤后胞内炎性介质耗竭和血小板抑制物生成也可能与血小板功能障碍有关^[16]。

2 低灌注与蛋白C通路

以往的观点认为,TF释放激活外源性凝血途径是TBI相关性凝血障碍的主要发病机制,而随着研究的深入,低灌注及蛋白C通路的地位逐渐得到重视(图1)。

Piek等^[17]对734例TBI患者的研究发现,入院后14d之内,有19%的患者发生凝血障碍,29%的患者发生休克,认为两者均为影响预后的独立因素,但未对两者之间的关系进行深入探讨。后有学者进一步研究发现,未出现血流动力学不稳的患者,入院时凝血障碍发生率及死亡率均相对较低,因此全身低灌注在创伤性早期凝血障碍的发病过程中占有重要地位^[18]。Cohen等^[12]发现TBI患者早期常有PT和活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,他们将动脉血碱缺失(base deficit, BD)>6 mmol/L作为低灌注的指标,PT和APTT延长只见于BD升高的患者,入院时的PT和APTT指标与组织低灌注程度呈剂量依赖关系。据此认为TF释放学说不足以解释凝血紊乱的机制,TBI只有伴发全身低灌注激活蛋白C信号通路才能导致凝血障碍的发生^[18]。而Lustenberger等^[19]指出,发生早期凝血障碍的TBI患者中,仅39.6%的患者BD>6 mmol/L,说明早期凝血障碍的发生虽与低灌注密切相关,但并非只发生于低灌注的患者。Brohi等^[13]认为创伤患者未发生休克时,以TF释放激活外源性凝血途径为主,而伴有休克时则以蛋白C信号通路激活为主。

许多学者提出,TBI早期存在高凝状态,但是这些研究中的“早期”通常已为伤后数小时至数天。Cohen等^[12]认为TBI后最早发生的是蛋白C通路激活,患者处于低凝状态,此后随着蛋白C的耗竭,逐渐进入高凝状态,导致微循环血栓形成,激活炎症

级联反应,最终导致 DIC 和多脏器功能衰竭发生。

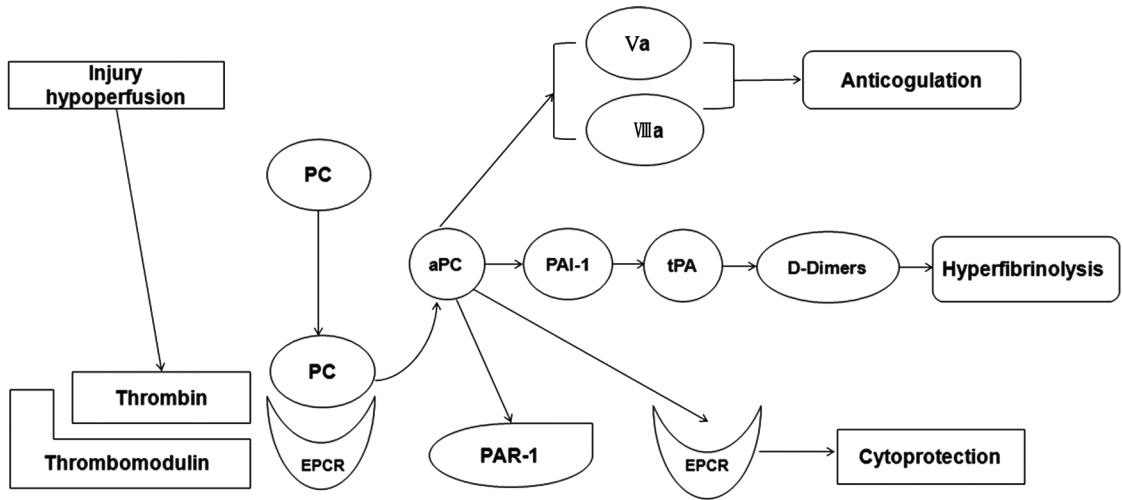


图 1 低灌注导致低凝性凝血障碍的发病机制(改自 Laroche 等^[3])

Fig 1 Pathogenesis of hypocoagulability induced by hypoperfusion (revised from Laroche et al^[3])

PC: Protein C; EPCR: Endothelial cell protein C receptor; aPC: Activated protein C; PAI-1: Plasminogen activator inhibitor 1; tPA: Tissue-type plasminogen activator; PAR-1: Protease-activated receptor 1

蛋白 C 在肝脏中合成,以血浆丝氨酸蛋白酶原的形式存在于血液中。凝血酶可特定地从蛋白 C 分子链 N 末端将其分解成为由 12 个氨基酸组成的活性多肽,即 aPC。低灌注可引起血管内皮细胞表达 TM 增加,凝血酶和凝血酶受体之一的 TM 在血管内皮细胞表面结合,可降低凝血酶凝血的活性,增强其抗凝及激活蛋白 C 的作用。该结合物进一步与血管内皮细胞蛋白 C 受体(endothelial cell protein C receptor,EPCR)结合,可使蛋白 C 的活性增强 10 倍以上^[8]。aPC 还可使凝血因子 Va 和 VIIIa 灭活,发挥抗凝作用,抑制外源性凝血途径^[13]。且如前所述,aPC 在纤溶亢进过程中也发挥重要作用。

应当注意的是,在组织低灌注时,与 TM 结合的凝血酶增多,分解纤维蛋白原及活化血小板的凝血酶相应减少,因此,血小板和纤维蛋白原水平在早期仍可保持正常^[8]。

3 血液稀释

在 TBI 病程后期,稀释性凝血障碍是大量补液后发生继发性颅内出血较为常见的原因之一。颅脑外伤后由于血管损伤,细胞外液大量进入血管内,加之大量的液体复苏,导致凝血酶严重稀释。此外,不同液体的性质对凝血系统也会产生不同的影响^[8]。

TBI 患者早期应该输注何种液体尚无定论。输

注胶体可能较输注晶体更易诱导凝血功能障碍,其机制包括:(1)胶体可以降低人血管性血友病因子(vonWillebrand factor,vWF)和凝血因子 VIII 的水平;(2)活化的血小板膜可以伪表达 II b/III a 糖蛋白;(3)异常的纤维蛋白原单体聚合导致获得性纤维蛋白原缺陷,这是发生稀释性凝血障碍的决定性因素^[8]。在创伤患者中,应用浓缩的纤维蛋白原可以完全纠正输注羟乙基淀粉溶液所导致的稀释性凝血障碍,且纠正之后,出血量以及液体需求量均明显下降^[20]。

输注浓缩红细胞(packed red blood cells,pRBCs)亦可导致凝血因子稀释和凝血功能障碍。当患者输入 10~12 单位 pRBCs 后,至少 1/3 的原有血浆丢失,测得 PT 和部分凝血酶原时间(PPT)延长至正常值的 1.5 倍左右^[8]。

4 代谢性酸中毒

代谢性酸中毒常用的指标包括血 pH、乳酸水平及 BD。乳酸酸中毒可对脑挫裂伤患者凝血系统造成损害,进而引起进行性颅内出血^[21]。pH<7.2 时可直接抑制内源性和外源性凝血途径,延长 PT 和 APTT,并导致血小板聚集而降低其功能。pH=7.2 时 FX a/Va 复合物的活性可降低 50%,pH=7.0 时活性可降低 70%,pH=6.8 时活性可降低 90%^[22]。输注盐酸可导致凝血时间延长及凝血

功能减弱。酸中毒还可促进纤维蛋白原降解^[22]。代谢性酸中毒和低灌注所致的凝血障碍联系密切,临床上难以将二者区分开来,且常常将 BD 作为低灌注的指标^[12]。代谢性酸中毒的治疗也应以纠正组织低灌注为主,单纯补充碱性液体来纠正酸中毒并不能很好地纠正凝血功能的紊乱,临床试验亦未发现使用碳酸氢盐有明显的益处^[23]。

5 低体温

在创伤患者中,入院时发生低体温的比例低于 9%^[13]。而目前在凝血障碍的研究中尚未对入院时低体温的 TBI 患者进行专门描述。低温患者易并发低血压性休克,在一项低温治疗颅脑外伤的随机对照临床试验中,低温治疗组有 53% 的患者在低温治疗前 96 h 之内的平均动脉压低于 70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);在另一项低温治疗颅脑外伤的研究中,即使辅以应用液体复苏及升压类药物,低血压性休克的发生率仍高达 39%^[24]。目前对颅脑外伤患者,尚未有针对低温治疗后患者发生低血压性休克对凝血功能影响的研究。低温与凝血蛋白酶的活性具有密切的联系,当患者体温 >33℃ 时,体温对凝血蛋白酶的活性无影响,而当体温 <33℃ 时,临床上则表现为凝血障碍,当体温 = 33℃ 时凝血酶生

成即减少 25%,由凝血酶活化血小板生成的聚合物平均体积减少约 40%,血小板的黏附性下降 33%^[25]。低体温对创伤患者最显著的影响是延长了凝血酶级联反应时间,导致血小板和纤溶系统的功能发生障碍。目前颅脑损伤多采用 33~35℃ 的亚低温治疗措施,一定程度上避免了过度低温对凝血酶活性的影响。Iwamoto 等^[26]在失血性休克的大鼠模型中证实,亚低温(33℃)治疗并不会导致凝血障碍的发生。

6 炎症反应

在创伤性凝血障碍的后期,蛋白 C 于创伤后早期激活并大量消耗,致使其水平下降,而肝脏新合成蛋白 C 常需数天才能使其水平恢复正常,炎症反应逐渐占据主导地位^[8](图 2)。在蛋白 C 缺乏的“真空期”内,细胞因子释放增加,血管内皮损伤和白细胞外渗,肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎性介质可下调 EPCR 和 TM 的水平。aPC 于初期可以与细胞表面的蛋白酶活化受体 1(protease-activated receptor 1, PAR-1)结合,发挥抗炎、抗凋亡、保护血管内皮等功能,起到神经保护作用,而随着蛋白 C 消耗,炎症反应激活,该神经保护作用也有所下降^[3]。

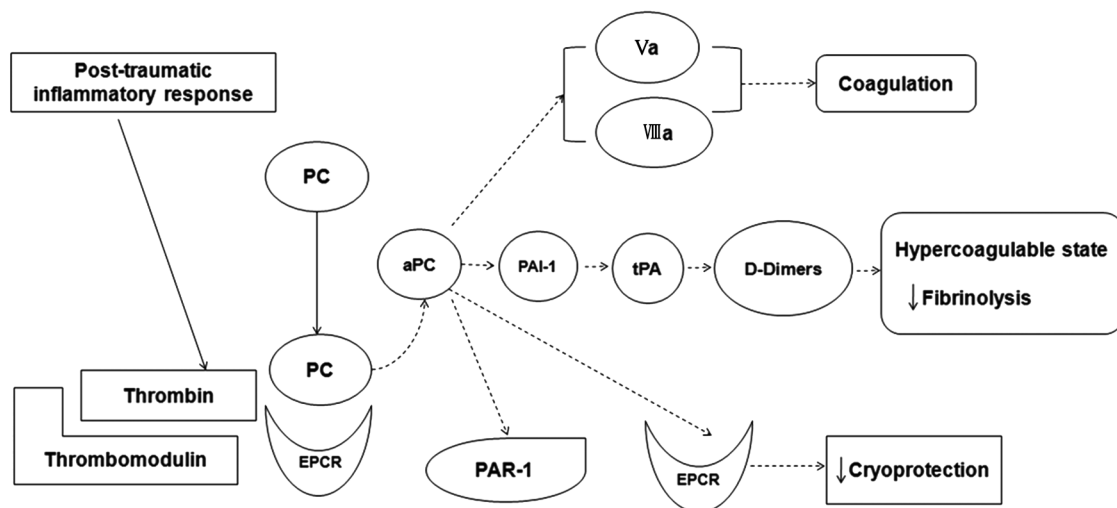


图 2 蛋白 C 缺乏导致高凝性凝血障碍的发病机制(改自 Laroche 等^[3])

Fig 2 Pathogenesis of hypercoagulability caused by protein C depletion (revised from Laroche et al^[3])

PC: Protein C; EPCR: Endothelial cell protein C receptor; aPC: Activated protein C; PAI-1: Plasminogen activator inhibitor 1; tPA: Tissue-type plasminogen activator; PAR-1: Protease-activated receptor 1. ↓: Decrease

Nekludov 等^[27]研究证实,在 TBI 患者的血液和脑脊液中,白介素 6(interleukin 6, IL-6)水平增高。而 IL-6 升高又可抑制蛋白 S 水平^[8]。此外,凝

血酶生成增加可诱发微血管内皮系统发生一系列的炎症反应,而蛋白 C 缺乏所致的通路障碍可使微循环中的凝血酶生成失控,进而导致严重微循环障碍,

引发严重感染和多器官功能障碍综合征。

TBI可以激活体内补体系统的级联反应。Mc-Mullen等^[28]研究认为在创伤后的缺血-再灌注过程中,瘦素信号转导途径是介导补体系统激活的主要机制。缺血损伤可使IgM与血管内皮细胞表面的自身抗原组成复合物,进而与甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)结合,活化MBL及其补体激活的瘦素途径。补体反应与TM-蛋白C通路通过TAFI建立了直接联系。TAFI可被凝血酶-TM复合物激活,形成活化的TAFI(TAFIa),发挥抗纤溶作用,而TAFIa又可以直接作用于补体系统,分解C3a和C5a使之失活^[28]。缺血-再灌注后TM表达增加和蛋白C激活可能部分依赖于补体途径实现,补体激活与TBI相关性凝血障碍具有一定的相关性^[8]。

TBI的炎症反应还可导致血脑屏障病变^[29]。TBI后可释放大量炎性介质,如组胺、缓激肽、花生四烯酸等。缓激肽有血管舒张作用,可增加血脑屏障的通透性,使得血小板和内皮细胞来源的促凝颗粒进入脑脊液,促进血栓形成,且促凝颗粒可作为血源性TF促进DIC的发生^[10,30-31]。

7 小结

TBI相关性凝血障碍的发生率高、病死率高、病程演变快,对治疗的选择及患者的预后均具有重要影响。它的发病机制较为复杂,既具有全身创伤性凝血障碍的共同特征,又有其独特之处。近年来,传统的观点即TF释放激活外源性凝血途径在TBI相关性凝血障碍中的主导地位受到挑战,低灌注及其相关的蛋白C通路在TBI后凝血障碍发病机制中的地位日益得到重视,低灌注甚至被视为凝血功能障碍最为重要的始动因素^[11]。而低体温、酸中毒、血液稀释和炎症反应等全身因素也被证实与凝血障碍具有密切联系。在凝血障碍病程后期,炎症反应的作用也越来越受到关注。尚需进一步研究以阐明上述各种因素的主次地位及其相互影响,为TBI相关性凝血障碍患者的临床诊治提供更为有益的线索。

8 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Penick G D, Mc L W. Disorders of the hemostatic mechanism[J]. *Int Rec Med*, 1960, 173:491-496.
- [2] Stein S C, Smith D H. Coagulopathy in traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1:479-488.
- [3] Laroche M, Kutcher M E, Huang M C, Cohen M J, Manley G T. Coagulopathy after traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70:1334-1345.
- [4] Drake T A, Morrissey J H, Edgington T S. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis[J]. *Am J Pathol*, 1989, 134:1087-1097.
- [5] Eddleston M, de la Torre J C, Oldstone M B, Loskutoff D J, Edgington T S, Mackman N. Astrocytes are the primary source of tissue factor in the murine central nervous system. A role for astrocytes in cerebral hemostasis[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92:349-358.
- [6] Keimowitz R M, Annis B L. Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury[J]. *J Neurosurg*, 1973, 39:178-180.
- [7] Halpern C H, Reilly P M, Turtz A R, Stein S C. Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25:997-1001.
- [8] Ganter M T, Pittet J F. New insights into acute coagulopathy in trauma patients[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010, 24:15-25.
- [9] Giesen P L, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon J T, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96:2311-2315.
- [10] Morel N, Morel O, Petit L, Hugel B, Cochard J F, Freyssinet J M, et al. Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury[J]. *J Trauma*, 2008, 64:698-704.
- [11] Kushimoto S, Yamamoto Y, Shibata Y, Sato H, Koido Y. Implications of excessive fibrinolysis and alpha₂-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49:1084-1089.
- [12] Cohen M J, Brohi K, Ganter M T, Manley G T, Mackersie R C, Pittet J F. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway[J]. *J Trauma*, 2007, 63:1254-1261.
- [13] Brohi K, Cohen M J, Davenport R A. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect[J].

- Curr Opin Crit Care,2007,13:680-685.
- [14] Bajzar L, Jain N, Wang P, Walker J B. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor; not just an inhibitor of fibrinolysis[J]. Crit Care Med,2004,32(5 Suppl):S320-S324.
- [15] Vecht C J, Minderhoud J M, Sibinga C T. Platelet aggregability in relation to impaired consciousness after head injury[J]. J Clin Pathol,1975,28:814-820.
- [16] Nekludov M, Bellander B M, Blomback M, Wallen H N. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma,2007,24:1699-1706.
- [17] Piek J, Chesnut R M, Marshall L F, van Berkum-Clark M, Klauber M R, Blunt B A, et al. Extracranial complications of severe head injury[J]. J Neurosurg,1992,77:901-907.
- [18] Brohi K, Cohen M J, Ganter M T, Matthay M A, Mackersie R C, Pittet J F. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion; modulated through the protein C pathway? [J]. Ann Surg,2007,245:812-818.
- [19] Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Barmparas G, Inaba K, Lam L, et al. Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion challenged[J]. J Trauma,2010,69:1410-1414.
- [20] Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy[J]. J Thromb Haemost,2009,7:1099-1105.
- [21] Engstrom M, Schott U, Nordstrom C H, Romner B, Reinstrup P. Increased lactate levels impair the coagulation system; a potential contributing factor to progressive hemorrhage after traumatic brain injury[J]. J Neurosurg Anesthesiol,2006,18:200-204.
- [22] Hess J R, Brohi K, Dutton R P, Hauser C J, Holcomb J B, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms[J]. J Trauma,2008,65:748-754.
- [23] Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Inaba K, Lam L, Plurad D, et al. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury[J]. Injury,2010,41:924-928.
- [24] Clifton G L, Valadka A, Zygun D, Coffey C S, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial[J]. Lancet Neurol,2011,10:131-139.
- [25] Britt L D, Dascombe W H, Rodriguez A. New horizons in management of hypothermia and frostbite injury[J]. Surg Clin North Am,1991,71:345-370.
- [26] Iwamoto S, Takasu A, Sakamoto T. Therapeutic mild hypothermia; effects on coagulopathy and survival in a rat hemorrhagic shock model[J]. J Trauma,2010,68:669-675.
- [27] Nekludov M, Antovic J, Bredbacka S, Blomback M. Coagulation abnormalities associated with severe isolated traumatic brain injury: cerebral arterio-venous differences in coagulation and inflammatory markers[J]. J Neurotrauma,2007,24:174-180.
- [28] McMullen M E, Hart M L, Walsh M C, Buras J, Takahashi K, Stahl G L. Mannose-binding lectin binds IgM to activate the lectin complement pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Immunobiology,2006,211:759-766.
- [29] Barzo P, Marmarou A, Fatouros P, Corwin F, Dunbar J. Magnetic resonance imaging-monitored acute blood-brain barrier changes in experimental traumatic brain injury[J]. J Neurosurg,1996,85:1113-1121.
- [30] Unterberg A, Wahl M, Baethmann A. Effects of bradykinin on permeability and diameter of pial vessels *in vivo* [J]. J Cereb Blood Flow Metab,1984,4:574-585.
- [31] Abbott N J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability[J]. Cell Mol Neurobiol,2000,20:131-147.