

破裂颅内动脉瘤不良结局机制的研究进展

戴 娆^{1*}, 郭应兴^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年1月21日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月24日

摘 要

破裂颅内动脉瘤(Ruptured intracranial aneurysm, RIA)又名动脉瘤性蛛网膜下腔出血(Aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是一种死亡率高、发病率高的疾病。为此,应在血管栓塞术治疗前后运用神经保护疗法,防止疾病的继发性脑损伤并改善预后。早期神经保护治疗侧重于保护神经炎症、血栓炎症、脑代谢紊乱和延迟性脑缺血。此文描述了神经炎症、血栓炎症和代谢在aSAH中的作用,并浅谈了aSAH的治疗现状,希望为aSAH的治疗和术前术后神经保护提供选择和参考。

关键词

动脉瘤性蛛网膜下腔出血, 神经炎症, 血栓炎症, 神经保护

Research Progress on the Mechanism of Adverse Outcomes of Ruptured Intracranial Aneurysm

Rao Dai^{1*}, Yingxing Guo^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 21st, 2022; accepted: Feb. 11th, 2022; published: Feb. 24th, 2022

Abstract

Ruptured intracranial aneurysm (RIA), also known as Aneurysmal subarachnoid hemorrhage

*第一作者。

#通讯作者。

(aSAH), is a disease with high mortality and morbidity. Therefore, neuroprotective therapy should be used before and after vascular embolization to prevent secondary brain injury and improve prognosis. Early neuroprotective therapy focused on the protection of neuroinflammation, thrombotic inflammation, brain metabolic disorders and delayed cerebral ischemia. This paper describes the role of neuroinflammation, thrombotic inflammation and metabolism in aSAH, and briefly discusses the treatment status of aSAH, hoping to provide selection and reference for the treatment of aSAH and neuroprotection before and after surgery.

Keywords

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, Neuroinflammation, Thromboinflammation, Nerve Protection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

aSAH 是一种严重且复杂的脑血管疾病, 常伴有严重的系统性并发症, 约占所有中风的 5%, 全球每年约 70 万人患 aSAH, 总死亡率约为 40%, 85% 的自发性蛛网膜下腔出血由 RIA 引起[1]。aSAH 早期直接损伤脑细胞并伴多种并发症, 常见并发症有再出血、脑血管痉挛、脑积水, 其中再出血的死亡率高达 50%, 并且脑血管痉挛和积水极易致残并损害神经系统[2]。因此掌握 aSAH 的神经保护和治疗尤为重要。导致 aSAH 不良结局常见的机制有: 神经炎症、微血栓、皮质扩散去极化、血脑屏障完整性破坏、微血管功能障碍和代谢紊乱[3] [4] [5]。尽管蛛网膜下腔出血机制的实验研究取得了广泛进展, 但仍缺乏临床治疗数据, 这促使世界各地研究者不断寻找 aSAH 神经保护治疗的新方法。此文主要描述了神经炎症、血栓炎症和代谢在 aSAH 中的作用, 浅谈了 aSAH 的治疗现状, 希望为 aSAH 的治疗和术前术后神经保护提供选择和参考。

2. 导致 aSAH 不良结局的机制

目前与 aSAH 相关的实验研究已得到一定进展, 导致其不良结局常见的机制有: 神经炎症、微血栓、皮质扩散去极化、血脑屏障完整性破坏、微血管功能障碍和代谢紊乱[3] [4] [5]。下文将从神经炎症、血栓炎症和代谢紊乱三个主要方面进行综述。

2.1. 神经炎症

蛛网膜下腔出血后的非感染环境下的炎症能激活 S100B 蛋白、B 细胞、T 细胞、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、肿瘤坏死因子(TNF α)、白介素-1 (IL-1)等释放。B 细胞和 T 细胞的释放能增强免疫系统, 但中枢神经系统的吞噬细胞能诱发 TNF α 和 IL-1 等细胞因子的增加, 导致血脑屏障不稳定。aSAH 能直接导致脑损伤, 也可致延迟性继发脑损伤[6]。

aSAH 引起的非感染性炎症主要由脑细胞灌注不足致先天性免疫反应持续作用所致[7], 外周单核细胞以巨噬细胞的形式侵入大脑, 脱颗粒并释放炎症因子, 炎性细胞和炎性因子及其受体增加, 形成非感染性炎症环境, B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞作为特异性免疫的一部分在炎症环境下被高度激活[8]。炎症环境下, 血脑屏障通透性增加使细胞因子能到达脑实质, 免疫细胞能到达脑间质, 血脑屏障通透性、脑实

质损伤和细胞因子的增加会导致全脑水肿, 并且在 aSAH 发生 3 天后中性粒细胞的增加被证实与后期血管痉挛有关联[9]。早期颅内动脉瘤破裂后, 血液渗漏到蛛网膜下腔, 然后红细胞降解致血红蛋白(hemoglobin, HB)沉积和 toll 样受体 4 (TLR4)激活, 造成神经元和白质的炎症损害[10]。

此外, 免疫调节细胞, 尤其是小胶质细胞, 在动脉瘤破裂后由于血液漏出而被激活。这些细胞触发内皮细胞内大量细胞粘附分子上调, 随后允许大量炎症细胞结合并进入蛛网膜下腔[11]。一旦巨噬细胞和中性粒细胞进入蛛网膜下腔, 它们吞噬并降解渗出的血细胞, 清除游离 Hb, 促进神经系统稳定和恢复。通过 Hb 与触珠蛋白的结合, 免疫细胞迅速吞噬 Hb。另外, 小胶质细胞能激起白介素 IL-1 β 和 IL-6 以及 TNF α 增加, 积累到断裂血管附近并释放到血清和脑脊液(CSF)中[12], 上述物质增加导致的炎症使血脑屏障不稳定。在 aSAH 早期阶段, 如上所述, 红细胞的分解和降解致 Hb 脱离, 随后高铁血红蛋白和血红素能激活小胶质细胞中表达的 TLR4, 从而促进神经炎症反应。TLR4 通过与活化 B 细胞的核因子 kappa-轻链增强子(NF-kB)相互作用产生炎症反应损伤神经组织[13]。研究表明在 aSAH 术后第 4 天至第 28 天, 炎症细胞在脑内积聚导致延迟性脑损伤[14]。因此, 针对小胶质细胞和 TLR4 信号转导的免疫治疗新策略有值得进一步研究的价值。小胶质细胞积聚在神经炎症的扩散中起重要作用, 此方面可成为治疗策略中的重要靶点, 小胶质细胞耗竭可减少神经元死亡的数量。

在蛛网膜下腔脱颗粒过程中, 巨噬细胞和中性粒细胞释放大量炎症因子, 包括内皮素和氧化自由基。这些炎症因子进一步下游, 可引起血管收缩、脑膜炎和脑炎等症状[15]。另外花生四烯醇乙醇胺(AEA)可抑制 TNF α 和 IL-1、IL-1 和 IL-6 等细胞因子的释放[16]。MMP-9 已被证实与连接蛋白的降解紧密相关, 在血脑屏障完整性的维护中起重要作用。临床研究表明 aSAH 患者脑组织、血清和 CSF 中的 MMP-9 水平较高[17]。因此, 可进一步研究 AEA 和 MMP-9 与神经保护方法的关联性。

2.2. 血栓炎症

aSAH 出现迟发性脑微循环缺血致早脑损伤并增加死亡率。脑微循环活体显微镜可直接显示小鼠 aSAH 模型中血小板微血栓的形成, 表明脑微循环血栓形成可致血流量不足[18]。此外, 在兔 aSAH 模型中已报道了脑微循环中早期微凝块的形成[19]。另外, vWF (von Willebrand factor)切割蛋白酶 ADAMTS-13 是一种具有血栓反应蛋白 1 型基序的解聚素和金属蛋白酶, 是脑内血栓形成与炎症联系的关键蛋白[20]。重组人 ADAMTS-13 使 aSAH 小鼠早期微血管血栓减少并减轻了脑损伤[21]。vWF 和 ADAMTS-13 缺失的小鼠神经炎症减轻, 单独 ADAMTS-13 基因缺失小鼠的神经炎症增加; 迟发性脑缺血患者 aSAH 术后早期血浆 ADAMTS-13 水平降低。在接受静脉溶栓的卒中患者中, 低 ADAMTS-13 血浆水平与病情恶化相关。因此, ADAMTS-13 已被确定为 aSAH 延迟性脑缺血的潜在生物标志物[22] [23]。

另外, 在脑缺血和创伤性脑损伤的实验模型中, 凝血酶原(凝血因子 II, FXII)通过纤维蛋白原(凝血因子 I, FXI)的激活和血浆激肽释放炎症介质缓激肽形成微血栓, FXII 的缺乏减少了组织纤溶酶原激活物诱导的出血, FXII 基因的缺失或用药物抑制 FXII 可有效防止微血管血栓形成并减轻神经炎症, 降低自身免疫性脑脊髓炎的易感性[24] [25]。除此之外, 还有血小板糖蛋白介导血小板与内皮下基质结合形成血栓, 因此抑制血小板糖蛋白可起到抗血栓和抗炎作用[26]。

2.3. 代谢紊乱

脑代谢通路是各种脑损伤的重要病理改变靶点, 因此研究 aSAH 脑内代谢的变化, 有助于了解 aSAH 脑失调的病理生理机制, 探讨其对预后的影响, 可提高临床治疗管理水平。

由于神经细胞的神经免疫损伤可能与代谢紊乱有关, 通过释放氧化还原活性铁(redox-active iron, FeO), 血红素可改变氧化剂和抗氧化剂的平衡。氧化还原活性离子在消耗抗氧化物质如烟酰胺腺嘌呤二

核苷酸磷酸(NADPH)时产生超氧化物、羟基自由基、脂质过氧化物和谷胱甘肽[12]。

大部分蛛网膜下腔出血的病因是动脉瘤破裂,当颅内动脉瘤破裂后,颅内压迅速升高,随后脑灌注压(CPP)和脑血流量(CBF)立即降低[27],随后,平均动脉血压代偿性升高可使 CPP 得到一定恢复,然而 CBF 仍然维持在较低水平[5]。除此之外,aSAH 发生后的急性动脉血管收缩导致了大脑低流量状态,这种突发性脑灌注不足最终可导致多种代谢紊乱,致缺血性脑损伤[27]。大脑由葡萄糖的三羧酸循环释放和糖酵解两种方式产生 ATP 供应能量,在急性脑缺血情况下,糖酵解产生大量乳酸堆积形成酸中毒,消耗等量葡萄糖的情况下,ATP 结合减少致离子通道功能障碍,破坏正常细胞膜电位,产生活性氧,最终导致神经元细胞凋亡造成脑组织损伤[28]。进一步研究证实,在发生 aSAH 后,大鼠和人的 CSF 中均存在细胞外线粒体,并且 aSAH 早期线粒体膜电位显著降低,aSAH 急性发作后 3 个月患者中,线粒体膜电位较高的患者神经恢复更好[29]。这些研究提示细胞外线粒体是脑损伤发生和恢复的潜在生物标志物,但目前尚不清楚是否存在相应治疗的靶点。

通过脑微透析(cerebral microdialysis, CMD)测量脑代谢紊乱的指标证实了 aSAH 患者脑间质组织中乳酸、谷氨酸和乳酸与丙酮酸比值(LPR)升高[29]。目前神经元代谢中的细胞水平变化仍在被进一步研究。aSAH 发生后葡萄糖和丙酮酸水平降低,aSAH 患者出现迟发性脑缺血(DCI)之前的 12 至 16 小时测得葡萄糖和丙酮酸水平降低,可作为检测 DCI 的指标,有助于预防 aSAH 发生后的迟发性脑缺血[30]。但上述研究目前还没得到令全球信服的结果,需要进一步研究代谢对 aSAH 和 DCI 的影响,但 CMD 工具无法区分脑内代谢紊乱是否为缺血性所致,限制了 CMD 检测的特异性。

3. aSAH 治疗现状

颅内动脉瘤破裂可通过动脉瘤夹闭术或血管内动脉瘤栓塞术得到有效控制,美国一项随访长达 6 年的破裂颅内动脉瘤试验(Barrow Ruptured Aneurysm Trial, BRAT)表明血管内栓塞术和夹闭术再治疗率分别为 16.4%和 4.6% [31]。国际动脉瘤治疗时机研究结果显示:出血早期(0 至 3 天)行手术治疗动脉瘤可降低动脉瘤再出血的风险;出血 7 至 10 天行手术治疗的预后较差,延期(出血 11 至 14 天)行手术治疗的预后相对较好,但在等待手术的 2 周过程中,再出血和缺血并发症的发生风险分别为 12%和 30% [32]。尽管再出血可以通过夹闭术或血管内动脉瘤闭塞得到有效控制,但 1/3 的 aSAH 患者在动脉瘤破裂后 3 至 14 天由于脑血管痉挛(CVS)出现 DCI,迄今为止尼莫地平已被证实可降低 DIC 风险并应用于临床[31]。

3.1. 血管内动脉瘤栓塞术与开颅夹闭术

得益于 1991 年 Guglielmi 教授团队的临床试验,电解脱弹簧圈问世,目前单纯窄颈颅内动脉瘤最常用弹簧圈栓塞术,宽颈采用支架辅助弹簧圈栓塞术。常用于神经介入的产品有弹簧圈、支架、微导管、微导丝、中间导管、远端通路导管等。2021 年,禾木生物公司研发的首个国产颅内血栓抽吸导管系统获国家药监局批准;赛诺医疗研发的全球首款颅内药物洗脱支架系统获批上市;沃比医疗自主研发的机械可解脱弹簧圈获得 NMPA 注册证。国外主要有 Prosurge、Medtech、Renishaw 等公司研发神经外科手术机器人,国内也已有柏惠维康、华科精准、华志微创、唯迈医疗等创新企业研发相关手术机器人产品,随着材料和技术的发展,手术机器人在神经介入领域有一定发展空间[33]。

国内一项样本量为 3724 例的研究对比了破裂颅内动脉瘤血管内栓塞术与开颅夹闭术的并发症发生率、疗效、复发率,结果显示:开颅组复发率 0.7% (3/415)较血管内治疗组 2.9% (12/415)低;术中动脉瘤破裂率开颅组 22.9% (95/415)较血管内治疗组 17.3% (72/415)高;血管内栓塞组的术后并发症(新发脑梗、颅内感染、肺部感染、切口愈合不良)发生率较低[34]。故目前破裂颅内动脉瘤的主要治疗方法以血管内治疗为主,由于开颅夹闭术费用较低,目前仍作为部分患者的一种选择。

3.2. 尼莫地平联合法舒地尔

aSAH 常见的并发症有再出血、脑血管痉挛、脑积水等[2], 尼莫地平作为公认可降低脑血管痉挛发生率的药物已广泛应用于临床, 但单纯尼莫地平治疗效果有限, 对预后和降低死亡率起不到有利作用。Meta 分析表明尼莫地平联合法舒地尔治疗优于单纯尼莫地平的作用, 可改善脑微循环, 且脑梗死发生率降低(OR = 0.24, 95% CI: 0.13~0.42, P < 0.00001), 法舒地尔通过抑制 RHO 激酶的活性从而使一氧化氮增加, 促进一氧化氮合酶的表达, 减轻痉挛症状[35]。然而, 此 meta 分析纳入了 12 项研究共 1146 例患者, 样本量较小, 需更多的研究来验证尼莫地平联合法舒地尔治疗的有效性。

3.3. 低温

少量实验表明低温对神经系统有保护作用, 并且在严重的 aSAH 中, 低温治疗可降低动脉血流速从而延缓脑损伤[36] [37]。目前这一治疗方法尚未得到广泛验证, 需进一步研究探索。

4. 结论

aSAH 是一种复杂的脑血管疾病且 aSAH 的病理生理机制出现了神经炎症、血栓炎症、代谢紊乱等, 全球每年约 70 万人患 aSAH, 总死亡率约为 40% [1] [2], 通过对相关机制的阐述可为脑卒中的神经保护提供治疗的新思路, 研究脑损伤通路有一定可行性。针对小胶质细胞和 TLR4 信号转导的免疫治疗新策略有值得进一步研究的价值。小胶质细胞积聚在神经炎症的扩散中起重要作用, 此方面可成为治疗策略中的重要靶点, 小胶质细胞耗竭可减少神经元死亡的数量。细胞外线粒体是脑损伤发生和恢复的潜在生物标志物, 但目前尚不清楚是否存在相应治疗的靶点。神经元代谢中的细胞水平变化仍在被进一步研究, 但 CMD 无法区分脑内代谢紊乱是否为缺血性所致, 限制了 CMD 检测的特异性。如今, aSAH 治疗方法仍以血管内栓塞术为主, 辅以尼莫地平 and 法舒地尔预防痉挛。少量实验表明低温对神经系统有保护作用, 可降低动脉血流速从而延缓脑损伤, 但该方法目前尚未得到广泛验证。目前在脑内通路方面未取得突破性进展, 无相应的抗炎策略, 有待进一步研究。

参考文献

- [1] Hackenberg, K.A.M., Hanggi, D. and Ertman, N. (2018) Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*, **49**, 2268-2275. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021030>
- [2] 吴江. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 175-179.
- [3] Geraghty, J.R., Davis, J.L. and Testai, F.D. (2019) Neuroinflammation and Microvascular Dysfunction after Experimental Subarachnoid Hemorrhage: Emerging Components of Early Brain Injury Related to Outcome. *Neurocritical Care*, **31**, 373-389. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00710-x>
- [4] Westermaier, T., Jauss, A., Eriskat, J., Kunze, E. and Roosen, K. (2011) The Temporal Profile of Cerebral Blood Flow and Tissue Metabolites Indicates Sustained Metabolic Depression after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Neurosurgery*, **68**, 223-229. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181fe23c1>
- [5] Lilla, N., Fullgraf, H., Stetter, C., Kohler, S., Ernestus, R.I. and Westermaier, T. (2017) First Description of Reduced Pyruvate Dehydrogenase Enzyme Activity Following Subarachnoid Hemorrhage (SAH). *Frontiers in Neuroscience*, **11**, Article No. 37. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00037>
- [6] Schneider, U.C., Xu, R. and Vajkoczy, P. (2018) Inflammatory Events Following Subarachnoid Hemorrhage (SAH). *Current Neuropharmacology*, **16**, 1385-1395. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180412110919>
- [7] Provencio, J.J. (2013) Inflammation in Subarachnoid Hemorrhage and Delayed Deterioration Associated with Vasospasm: A Review. *Acta Neurochirurgica Supplement*, **115**, 233-238. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_42
- [8] Lucke-Wold, B.P., Logsdon, A.F., Manoranjan, B., Turner, R.C., McConnell, E., Vates, G.E., Huber, J.D., Rosen, C.L. and Simard, J.M. (2016) Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 497-514. <https://doi.org/10.3390/ijms17040497>
- [9] Becher, B., Spath, S. and Goverman, J. (2017) Cytokine Networks in Neuroinflammation. *Nature Reviews Immunology*,

- 17, 49-59. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.123>
- [10] Bulters, D., Gaastra, B., Zolnourian, A., Alexander, S., Ren, D., Blackburn, S.L., Borsody, M., Dore, S., Galea, J., Iihara, K., *et al.* (2018) Haemoglobin Scavenging in Intracranial Bleeding: Biology and Clinical Implications. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 416-432. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0020-0>
- [11] Gallia, G.L. and Tamargo, R.J. (2006) Leukocyte-Endothelial Cell Interactions in Chronic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurological Research*, **28**, 750-758. <https://doi.org/10.1179/016164106X152025>
- [12] Kikuchi, T., Okuda, Y., Kaito, N. and Abe, T. (1995) Cytokine Production in Cerebrospinal Fluid after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurological Research*, **17**, 106-108. <https://doi.org/10.1080/01616412.1995.11740296>
- [13] Pradilla, G., Chaichana, K.L., Hoang, S., Huang, J. and Tamargo, R.J. (2010) Inflammation and Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America*, **21**, 365-379. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.008>
- [14] Schneider, U.C., Davids, A.M., Brandenburg, S., Müller, A., Elke, A., Magrini, S., Atangana, E., Turkowski, K., Finger, T., Gutenberg, A., *et al.* (2015) Microglia Inflict Delayed Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neuropathologica*, **130**, 215-231. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1440-1>
- [15] Dietrich, H.H. and Dacey, R.G. (2000) Molecular Keys to the Problems of Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery*, **46**, 517-530. <https://doi.org/10.1097/00006123-200003000-00001>
- [16] Benyo, Z., Ruisanchez, E., Leszl-Ishiguro, M., Sandor, P. and Pacher, P. (2016) Endocannabinoids in Cerebrovascular Regulation. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **310**, H785-H801. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00571.2015>
- [17] Zhang, X., Ares, W.J., Taussky, P., Ducruet, A.F. and Grandhi, R. (2019) Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgical Focus*, **47**, E4. <https://doi.org/10.3171/2019.4.FOCUS19214>
- [18] Friedrich, B., Müller, F., Feiler, S., Scholler, K. and Plesnila, N. (2012) Experimental Subarachnoid Hemorrhage Causes Early and Long-Lasting Microarterial Constriction and Microthrombosis: An *In-Vivo* Microscopy Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **32**, 447-455. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.154>
- [19] Andereggen, L., Neuschmelting, V., von Gunten, M., Widmer, H.R., Fandino, J. and Marbacher, S. (2014) The Role of Microclot Formation in an Acute Subarachnoid Hemorrhage Model in the Rabbit. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 161702. <https://doi.org/10.1155/2014/161702>
- [20] Stoll, G. and Nieswandt, B. (2019) Thrombo-Inflammation in Acute Ischaemic Stroke-Implications for Treatment. *Nature Reviews Neurology*, **15**, 473-481. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0221-1>
- [21] Muroi, C., Fujioka, M., Mishima, K., Irie, K., Fujimura, Y., Nakano, T., Fandino, J., Keller, E., Iwasaki, K. and Fujiwara, M. (2014) Effect of ADAMTS-13 on Cerebrovascular Microthrombosis and Neuronal Injury after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **12**, 505-514. <https://doi.org/10.1111/jth.12511>
- [22] Vergouwen, M.D., Bakhtiari, K., van Geloven, N., Vermeulen, M., Roos, Y.B. and Meijers, J.C. (2009) Reduced ADAMTS13 Activity in Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **29**, 1734-1741. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.88>
- [23] Chou, S.H., Macdonald, R.L., Keller, E., Unruptured Intracranial, A. and Investigators, S.C.P. (2019) Biospecimens and Molecular and Cellular Biomarkers in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Studies: Common Data Elements and Standard Reporting Recommendations. *Neurocritical Care*, **30**, 46-59. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00725-4>
- [24] De Meyer, S.F., Denorme, F., Langhauser, F., Geuss, E., Fluri, F. and Kleinschnitz, C. (2016) Thromboinflammation in Stroke Brain Damage. *Stroke*, **47**, 1165-1172. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011238>
- [25] Hopp, S., Nolte, M.W., Stetter, C., Kleinschnitz, C., Siren, A.L. and Albert-Weissenberger, C. (2017) Alleviation of Secondary Brain Injury, Posttraumatic Inflammation, and Brain Edema Formation by Inhibition of Factor XIIa. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, 39. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0815-8>
- [26] Schuhmann, M.K., Guthmann, J., Stoll, G., Nieswandt, B., Kraft, P. and Kleinschnitz, C. (2017) Blocking of Platelet Glycoprotein Receptor Ib Reduces “Thrombo-Inflammation” in Mice with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, 18. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0792-y>
- [27] Bederson, J.B., Germano, I.M. and Guarino, L. (1995) Cortical Blood Flow and Cerebral Perfusion Pressure in a New Noncraniotomy Model of Subarachnoid Hemorrhage in the Rat. *Stroke*, **26**, 1086-1091. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.6.1086>
- [28] Oddo, M., Levine, J.M., Frangos, S., Maloney-Wilensky, E., Carrera, E., Daniel, R.T., Levivier, M., Magistretti, P.J. and LeRoux, P.D. (2012) Brain Lactate Metabolism in Humans with Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, **43**, 1418-1421. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.648568>
- [29] Chou, S.H., Lan, J., Esposito, E., Ning, M., Balaj, L., Ji, X., Lo, E.H. and Hayakawa, K. (2017) Extracellular Mito-

- chondria in Cerebrospinal Fluid and Neurological Recovery after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, **48**, 2231-2237. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017758>
- [30] Helbok, R., Kofler, M., Schiefecker, A.J., Gaasch, M., Rass, V., Pfausler, B., Beer, R. and Schmutzhard, E. (2017) Clinical Use of Cerebral Microdialysis in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-State of the Art. *Frontiers in Neurology*, **8**, Article No. 565. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00565>
- [31] Spetzler, R.F., McDougall, C.G., Zabramski, J.M., et al. (2015) The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6 Year Results. *Journal of Neurosurgery*, **123**, 609-617. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS141749>
- [32] Kassell, N.F., Torner, J.C., Jane, J.A., et al. (1990) The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part2: Surgical Results. *Journal of Neurosurgery*, **73**, 37-47. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.1.0037>
- [33] 耿介文, 张鸿祺. 人工智能技术在颅内动脉瘤诊疗应用中的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(7): 477-481.
- [34] 刘峥, 黄银兴, 魏梁锋, 陈其钻, 王守森, 洪景芳, 金清东, 蔡智基, 黄生炫. 显微手术夹闭与血管内治疗破裂颅内动脉瘤的疗效分析[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(8): 805-809.
- [35] 谢嵩泉, 赵龙, 彭姝婷, 杨彬彬, 李峥, 张涛, 段军伟, 彭华, 唐晓平. 法舒地尔联合尼莫地平治疗脑动脉瘤性脑血管痉挛疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(7): 924-930.
- [36] Lilla, N., Rinne, C., Weiland, J., Linsenmann, T., Ernestus, R.I. and Westermaier, T. (2018) Early Transient Mild Hypothermia Attenuates Neurologic Deficits and Brain Damage after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *World Neurosurgery*, **109**, e88-e98. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.109>
- [37] Ma, J., Wang, Z., Liu, C., Shen, H., Chen, Z., Yin, J., Zuo, G., Duan, X., Li, H. and Chen, G. (2016) Pramipexole-Induced Hypothermia Reduces Early Brain Injury via PI3K/AKT/GSK3 β Pathway in Subarachnoid Hemorrhage Rats. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 23817. <https://doi.org/10.1038/srep23817>