

# 动脉瘤性蛛网膜下腔出血潜在生物标记物的研究进展

张彦兵<sup>1</sup>, 吴红星<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月26日

## 摘要

动脉瘤性蛛网膜下腔出血是一种常见的神经系统急症, 有着极高的致死率和致残率, 目前对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血的检查及预后评估主要通过影像手段如CT、CTA、MRA、DSA来实现, 但是这些检查手段有着严格的适应症、禁忌症、潜在造影剂和辐射威胁, 此外术后患者需进行长期随访, 观察脑动脉瘤的生长及预后情况, 部分患者受到医疗、经济等条件限制。因此, 寻找快捷、实用、有效和经济的评估方法来检测动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗效果和预后是非常有必要的。

## 关键词

动脉瘤性蛛网膜下腔出血, 生物标记物, 炎症反应

# Research Progress on Potential Biomarkers of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Yanbing Zhang<sup>1</sup>, Hongxing Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Neurosurgery Department of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a common neurological emergency with extremely high mortality and disability rates. Currently, the examination and prognosis evaluation of aneurysmal

\*通讯作者。

subarachnoid hemorrhage are mainly achieved through imaging methods such as CT, CTA, MRA, and DSA. However, these examination methods have strict indications, contraindications, potential contrast agents, and radiation threats. In addition, postoperative patients need to undergo long-term follow-up, observing the growth and prognosis of cerebral aneurysms, some patients are limited by medical and economic conditions. Therefore, it is necessary to find a fast, practical, effective, and economical evaluation method to detect the treatment effect and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

## Keywords

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, Biomarkers, Inflammatory Response

Copyright © 2024 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

颅内动脉瘤是一种常见的神经系统疾病, 主要病理特征为动脉壁局部损伤, 内弹性层丧失, 中间层改变[1]。最危险的后果是其破裂, 主要表现为蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage, SAH)而引起的剧烈头痛, 当然, 根据出血量的多少, 症状可以从没有头痛到昏迷[2]。据统计, 全球范围内动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage, aSAH)的平均发病率为 8/10 万, 占有脑卒中的 5%~10%, 约 85%的病例是由颅内动脉瘤破裂引起[3]。其中大约 12%的患者在接受治疗前死亡, 33%在 48 小时内死亡, 幸存者中约 50%的患者遗留有各种不同的神经功能障碍[4]。因此, 早期的检测手段将有助于监测 aSAH 的血管痉挛及不良预后[5]。目前的检测方法主要有 CTA、MRA 和 DSA 等影像学方法, 但是这些检查手段有着严格的适应症及禁忌症, 且部分患者面临经济等条件限制, 因此, 寻找一种经济、快捷、微创的检查手段是至关重要的。

生物标记物被定义为一种可以客观和重复的测量和监测的生物物质或生物物理参数, 可以作为正常生物过程、致病过程或对治疗干预的药理学反应的指标[6]。aSAH 的发生、发展及其破裂后引起的脑损伤是多种因素共同作用的结果, 本文以炎症反应、细胞因子、MicroRNAs、遗传因素、S100B 蛋白等在 aSAH 发生后血浆及脑脊液中的变化进行综述, 进一步探究生物标记物在 aSAH 中的潜在价值, 以期找到更加快捷、有效的预测方法, 评估患者病情变化。

## 2. 炎症反应

研究发现炎症反应在与 aSAH 相关的神经损伤的急性和慢性阶段中起着重要作用[7], 动脉瘤破裂导致颅内压升高和机械应力引起的全脑缺血直接导致脑组织和神经元细胞损伤, 导致细胞凋亡和炎症[8]。同时, 蛛网膜下腔渗出的红细胞发生降解, 释放大量生物活性和潜在毒性分子如血红素、纤维蛋白原、细胞内成分和炎症相关蛋白, 通过刺激各种脑组织和血管细胞上的细胞表面受体, 引起和加剧炎症反应[9]。炎症细胞因子和血管活性因子的释放, 触发氧化应激, 并导致脑炎症、无菌性脑膜炎和脑血管收缩。此外, 各种间接的炎症标志物, 包括乳酸水平、白细胞计数、c 反应蛋白水平等发生显著变化, 这些易于获得的临床恶化的早期预测指标可以帮助指导患者的治疗、监测和诊断程序。

**c 反应蛋白** C 反应蛋白(CRP)是急性期炎症反应蛋白家族的成员, 目前已被用作细菌感染和脓毒症的预后生物标志物。CRP 是由肝细胞通过细胞因子和炎症刺激而产生的。它是危重症患者中使用最广泛的

感染标志物之一, 敏感性和特异性分别为 94.3% 和 87.3% [10]。Fountas 等人是第一个研究 CRP 及其与 aSAH 预后的关系, 他们通过对 41 例 aSAH 患者数据分析, 评估血清和脑脊液中 CRP 水平升高与 aSAH 患者血管痉挛发展之间的可能关系, 也是唯一一项同时评估 CRP 的血液和脑脊液水平的研究, 他们发现, CRP 升高与血管痉挛和出院时预后不佳有着明显相关性[11]。Alessandro [12]等人分析了 CRP 与 aSAH 病人出院时发生迟发性脑缺血(Delayed cerebral ischemia DCI)和神经功能预后之间的关系, 结果显示早期 CRP 水平升高是神经功能预后较差的重要预测指标。Lee [13]回顾性、观察性研究 2012 年 1 月至 2017 年 6 月期间接受治疗的成年 SAH 患者, 连续测量接受治疗的 aSAH CRP 水平, 评估 CRP 在预测 aSAH 患者神经系统预后中的作用。结果提示 CRP 的早期连续测量可用于预测 aSAH 患者的神经功能预后, 此外, aSAH 后四天内的最高 CRP 水平与预后不佳显著相关。

**乳酸** 乳酸通过星形胶质细胞的有氧糖酵解在中枢神经系统中产生, 并在脑损伤期间作为葡萄糖的替代底物[14]。研究表明, 在 aSAH 后病人体内乳酸水平有着明显的升高, Taccone 等研究脑脊液葡萄糖和乳酸与血液浓度和 aSAH 后不良预后的关系时发现脑脊液葡萄糖和乳酸水平与血液浓度相关性差, 脑脊液葡萄糖/乳酸比率低与神经系统预后不良有关, 结论支持脑脊液乳酸水平可作为预测 aSAH 预后的生物标记物之一[15]。Aisiku 对 42 个月内的动脉瘤性蛛网膜下腔出血进行回顾性研究。比较了死亡患者组(A 组)与幸存者组(B 组)的血清乳酸水平数据, 结果显示在 aSAH 中, 入院时血清乳酸水平升高可能对死亡率具有预测作用, 并代表疾病严重程度[16]。综合以上研究结果, 目前 aSAH 乳酸检测应该成为常规初始血液检查的一部分, 并可作为预测预后的一项标志物。

**炎性细胞** 细胞中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是衡量全身中性粒细胞和淋巴细胞比例的一个指标。NLR 被认为是可靠的复合标志物和动态指标, 更重要的是, NLR 在实际应用中很方便, 因为中性粒细胞和淋巴细胞计数是在实验室检测中常规测量的[17]。近年来, NLR 的研究价值在脑动脉瘤领域也逐渐展开研究, Giede 等[18]研究入院时 NLR 与 aSAH 患者功能预后之间的关联中发现, 在 aSAH 患者中, NLR 是代表与不良预后相关的独立参数。但 NLR 对功能结果的影响是否与先前存在的合并症有关, 或者是代表卒中相关免疫抑制背景下的独立因果关系, 应在未来的研究中需要进一步调查。Shi [19]等系统评价和分析中性粒细胞与淋巴细胞比率对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的预后价值也发现 NLR 是炎症反应的重要指标, 可独立预测 aSAH 后不良结果和 DCI 的发生, 其中较高的 NLR 与不良预后和 DCI 发生显著相关。NLR 可以帮助临床医生评估预后并及早识别潜在的重症患者, 这可能有助于更好地管理和改善 aSAH 患者的不良预后。

**白介素-6** 神经炎症与 SAH 后脑血管痉挛发展的相关性已在文献中得到充分证明, 然而, 这一过程发生的确切机制尚不清楚。最近的研究表明, 白细胞介素 6 (IL-6)不仅是 SAH 和随后血管痉挛发展的重要预后生物标志物, 而且还是评价脑损伤进展的一个组成部分[20]。Kao 等前瞻性地纳入了 53 名连续接受弹簧圈栓塞治疗的 aSAH 患者。logistic 回归分析评估血浆 IL-6 水平与神经系统结果之间的关联。结果发现在单变量分析中, IL-6 升高是导致不良预后的重要危险因素之一, IL-6 水平与 GCS、血管痉挛等级和 Fisher 等级显示出明显相关性。血浆 IL-6 水平是一个独立的预后生物标志物, 可用于帮助识别颅内动脉瘤破裂后神经系统预后不良的高风险患者[21]。Chaudhry [22]等在研究 IL-6 水平升高是 SAH 后并发症的非特异性标志物中发现, aSAH 后早期血清 IL-6 水平升高, 并在初始出血后两周内保持较高水平。血清 IL-6 在不同的 aSAH 相关并发症中也升高, 并可作为 aSAH 后并发症的非特异性标志物, 并且是出院时评估病情的重要生物标志物。

### 3. MicroRNAs

MicroRNAs (miRNAs)在正常的生物和病理生理过程中的转录后基因调控中发挥关键作用, 包括神经

系统疾病在内的许多人类疾病[23]。miRNAs 对细胞刺激和病理生理条件高度敏感, 并直接参与脑卒中后几个关键病理生理事件的调控, 包括细胞凋亡、神经炎症、氧化应激、脑水肿、神经发生和血管生成[24]。研究发现, 生物 miRNAs 的水平与缺血性和出血性脑卒中相关, 包括蛛网膜下腔出血。Liu [25]等对 6 个颅内动脉瘤样本和 6 个正常颞浅动脉样本进行全基因组 microRNA 筛查。结果发现与正常动脉相比, 157 个 microRNA 在动脉瘤组织中存在差异表达( $P < 0.05$  且倍数变化 $\geq 2$ ), 其中 72 个上调, 85 个下调。结果支持失调的 microRNA 和蛋白质翻译过程的破坏可能在颅内动脉瘤的发生中具有致病作用。Supriya [26]等在研究 aSAH 患者的血浆 miRNA 表达谱探究动脉瘤破裂的潜在生物标志物中发现, 与健康人群相比, aSAH 患者的 miRNA 谱明显不同, miR-15a-5p、miR-34a-5p、miR-374a-5p 表达明显上调, miR-146a-5p、miR-376c-3p、miR-18b-5p、miR-18b-5p、miR-24-3p、miR-27b-表达下调, 且 miR-146a-5p 和 miR-27b-3p 与 aSAH 患者症状有明显相关性。Lai [27]等在研究 miRNA 在 aSAH 患者血清中的表达水平, 并评估它们与 aSAH 严重程度和临床结果的关系中发现 miR-502-5p 和 miR-1297 是 aSAH 诊断、严重程度和预后有价值的潜在指标, 而 miR-4320 是 aSAH 诊断有价值的潜在指标。

#### 4. S-100 $\beta$ 蛋白

S100 $\beta$  是一组钙结合蛋白二聚体, 主要存在于中枢神经系统的星形胶质细胞、神经胶质细胞中。它继发于病理性脑损伤, 如 aSAH、急性脑损伤、创伤性脑损伤(TBI) [28]。Abboud [29]等探究早期 S100 钙结合蛋白 B (S100B)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)在预测低级别 aSAH 患者预后中的价值中发现, 与平均 NSE 水平相结合时, 平均 S100B 评估预后不良患者方面的特异性达到 100% ( $P = 0.003$ ), 出血后前 3 天内测量的 S100B 和 NSE, 无论单独还是组合, 对于预测 SAH 患者的临床结果具有显著的预测价值。Balança [30]在 aSAH 早期 S100B 血清浓度的意义和诊断准确性研究中发现, 早期 S100B 对预测严重 EBI 具有良好的诊断价值。认为 S100B 作为 EBI 严重程度的替代标志物。Zhou [31]等在对 91 例 aSAH 患者和 25 例健康人群对照研究中发现, aSAH 患者组血清 NfL 和 S100B 水平明显升高( $P < 0.01$ )。此外, 当 Hunt-Hess、WFNS 和 Fisher 分级增加时, NfL 和 S100B 水平增加( $P < 0.01$ )。血清 NfL 和 S100B 水平与不良预后和低存活率有关, NfL 和 S100B 值越高, 预后越差。这项研究也支持血清 NfL 和 S100B 值可作为预测 aSAH 患者临床预后的可行生物标志物。以上研究说明 S100 $\beta$  可能是 SAH 和一般脑损伤的预后生物标志物, 特别是具有识别可逆性损伤患者的潜力。当然, 进一步的研究必须关注其在指导 SAH 管理方面的有效性, 确定适当的高危患者及其作为 SAH 预后工具的影响。

#### 5. 载脂蛋白 E

遗传因素在颅内动脉瘤的形成和发展中具有重要作用。在过去的几十年里, 载脂蛋白 E (ApoE)多态性被认为对多种疾病、心血管疾病和例如阿尔茨海默病的易感性有影响[32]。Suvatha [33]对 200 名 aSAH 受试者和 253 名健康对照受试者进行研究。评估了人群中 APOE 多态性与 aSAH 风险的关联。发现  $\epsilon 3/\epsilon 4$  遗传模型与 aSAH 风险显著相关( $OR = 1.91, 95\% CI = 1.16\sim 3.14, p = 0.01$ )。认为 APOE 基因型与自发性蛛网膜下腔出血患者预后之间的可能关系。

#### 6. 骨桥蛋白

骨桥蛋白(OPN)由星形胶质细胞、毛细血管内皮细胞、脑动脉平滑肌细胞在 EBI 恢复期及 CVS 发生时分泌产生, 主要作用是减轻血-脑屏障破坏、细胞凋亡及 CVS 发生[34]。Abate [35]等研究严重 aSAH 发病后第一周脑脊液(CSF)和血浆中 OPN 的预后价值中发现在预后不良的患者中, 脑脊液中的 OPN 水平在第 4 天和第 8 天显着升高, 第 1 天和第 4 天的血浆 OPN 是不良结果的预测因子。当然目前对于 OPN



在 aSAH 预测预后价值的研究较少, 更多的在于骨桥蛋白改善 aSAH 预后的相关研究, 这可能需要我们以后进一步研究, 寻找更多实验证据。

## 7. 讨论

aSAH 是一种及其常见的神经系统急诊, 发病机制非常复杂, 通过对 aSAH 的生物标志物相关研究, 可以监测疾病的发生、发展, 更为精准地预测预后, 从而为临床提前干预提供有力的证据, 然而, 单一的标志物并非通过简单的通路来影响 aSAH 的发生及其预后, 而是相互影响、相互作用, 因此选择必要的生物标志物及辅助检查, 并结合现有诊治方案来探讨 aSAH 的发生、发展及其并发症, 应是一种更好的选择。使用生物标志物作为严重程度、并发症和预后的预测因子可以改善 aSAH 患者的管理。目前生物标志物, 尽管与准确性存在一定的差距, 但一些生物标志物正在显示出有希望的结果, 并可能在不久的将来帮助患者。

## 参考文献

- [1] Sharma, T., Datta, K.K., Kumar, M., *et al.* (2020) Intracranial Aneurysm Biomarker Candidates Identified by a Proteome-Wide Study. *OMICS*, **24**, 483-492. <https://doi.org/10.1089/omi.2020.0057>
- [2] Batista, S., Bocanegra-Becerra, J.E., Claassen, B., *et al.* (2023) Biomarkers in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Short Review. *World Neurosurgery: X*, **19**, Article ID: 100205. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2023.100205>
- [3] Lawton, M.T. and Vates, G.E. (2017) Subarachnoid Hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 257-266. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl605827>
- [4] Maruhashi, T. and Higashi, Y. (2021) An Overview of Pharmacotherapy for Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 1601-1614. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1912013>
- [5] Zhang, Y., Li, L., Jia, L., *et al.* (2021) Neutrophil Counts as Promising Marker for Predicting in-Hospital Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, **52**, 3266-3275. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.034024>
- [6] Bodaghi, A., Fattahi, N. and Ramazani, A. (2023) Biomarkers: Promising and Valuable Tools towards Diagnosis, Prognosis and Treatment of Covid-19 and Other Diseases. *Heliyon*, **9**, E13323. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13323>
- [7] Zhang, B., Lin, L., Yuan, F., *et al.* (2021) Clinical Application Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Intracranial Aneurysms. *Aging*, **13**, 5250-5262. <https://doi.org/10.18632/aging.202445>
- [8] Lucke-Wold, B.P., Logsdon, A.F., Manoranjan, B., *et al.* (2016) Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 497. <https://doi.org/10.3390/ijms17040497>
- [9] Okada, T. and Suzuki, H. (2017) Toll-Like Receptor 4 as a Possible Therapeutic Target for Delayed Brain Injuries after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neural Regeneration Research*, **12**, 193-196. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.200795>
- [10] Vincent, J.L., Donadello, K. and Schmit, X. (2011) Biomarkers in the Critically Ill Patient: C-Reactive Protein. *Critical Care Clinics*, **27**, 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2010.12.010>
- [11] Fountas, K.N., Tasiou, A., Kapsalaki, E.Z., *et al.* (2009) Serum and Cerebrospinal Fluid C-Reactive Protein Levels as Predictors of Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgical Focus*, **26**, E22. <https://doi.org/10.3171/2009.2.FOCUS08311>
- [12] Alessandro, O., Rene, W., Stefan, W., *et al.* (2022) C-Reactive Protein Elevation Predicts In-Hospital Deterioration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Observational Study. *Acta Neurochirurgica*, **164**, 1805-1814. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05256-0>
- [13] Lee, S., Kim, Y.O. and Ryu, J.A. (2020) Clinical Usefulness of Early Serial Measurements of C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *BMC Neurology*, **20**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01687-3>
- [14] Gouvê, A., Bogossian, E., Taleb, C., Aspide, R., *et al.* (2023) Cerebro-Spinal Fluid Glucose and Lactate Concentrations Changes in Response to Therapies in Patients with Primary Brain Injury: The START-TRIP Study. *Critical Care*, **27**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04409-6>

- [15] Taccone, F.S., Badenes, R., Arib, S., *et al.* (2020) Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate Levels after Subarachnoid Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, **32**, 170-176. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000584>
- [16] Aisiku, I.P., Chen, P.R., Truong, H., *et al.* (2016) Admission Serum Lactate Predicts Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *The American Journal of Emergency Medicine*, **34**, 708-712. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.079>
- [17] Liu, X., Shen, Y., Wang, H., *et al.* (2016) Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 8191254. <https://doi.org/10.1155/2016/8191254>
- [18] Giede-Jeppe, A., Reichl, J., Sprügel, M.I., *et al.* (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor for Unfavorable Functional Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, **132**, 400-407. <https://doi.org/10.3171/2018.9.JNS181975>
- [19] Shi, M., Yang, C., Tang, Q.W., *et al.* (2021) The Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 745560. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.745560>
- [20] Lucke-Wold, B., Hosaka, K., Dodd, W., *et al.* (2021) Interleukin-6: Important Mediator of Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. *Current Neurovascular Research*, **18**, 364-369. <https://doi.org/10.2174/1567202618666211104122408>
- [21] Kao, H.W., Lee, K.W., Kuo, C.L., *et al.* (2015) Interleukin-6 as a Prognostic Biomarker in Ruptured Intracranial Aneurysms. *PLOS ONE*, **10**, e132115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132115>
- [22] Chaudhry, S.R., Stoffel-Wagner, B., Kinfe, T.M., *et al.* (2017) Elevated Systemic IL-6 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is an Unspecific Marker for Post-SAH Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2580. <https://doi.org/10.3390/ijms18122580>
- [23] Wang, W.X., Springer, J.E. and Hatton, K.W. (2021) MicroRNAs as Biomarkers for Predicting Complications Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 9492. <https://doi.org/10.3390/ijms22179492>
- [24] Müller, A.H., Povlsen, G.K., Bang-Berthelsen, C.H., *et al.* (2015) Regulation of MicroRNAs MiR-30a and MiR-143 in Cerebral Vasculature after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *BMC Genomics*, **16**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1341-7>
- [25] Liu, D., Han, L., Wu, X., *et al.* (2014) Genome-Wide MicroRNA Changes in Human Intracranial Aneurysms. *BMC Neurology*, **14**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0188-x>
- [26] Supriya, M., Christopher, R., Indira Devi, B., *et al.* (2020) Circulating MicroRNAs as Potential Molecular Biomarkers for Intracranial Aneurysmal Rupture. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **24**, 351-364. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00465-8>
- [27] Lai, N.S., Zhang, J.Q., Qin, F.Y., *et al.* (2017) Serum MicroRNAs Are Non-Invasive Biomarkers for the Presence and Progression of Subarachnoid Haemorrhage. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20160480. <https://doi.org/10.1042/BSR20160480>
- [28] Hong, C.M., Tosun, C., Kurland, D.B., *et al.* (2014) Biomarkers as Outcome Predictors in Subarachnoid Hemorrhage—A Systematic Review. *Biomarkers*, **19**, 95-108. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.881418>
- [29] Abboud, T., Mende, K.C., Jung, R., *et al.* (2017) Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *World Neurosurgery*, **108**, 669-675. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.074>
- [30] Balanca, B., Ritzenthaler, T., Gobert, F., *et al.* (2020) Significance and Diagnostic Accuracy of Early S100B Serum Concentration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1746. <https://doi.org/10.3390/jcm9061746>
- [31] Zhou, Z., Zeng, J., Yu, S., *et al.* (2022) Neurofilament Light Chain and S100B Serum Levels Are Associated with Disease Severity and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 956043. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.956043>
- [32] Troutwine, B.R., Hamid, L., Lysaker, C.R., *et al.* (2022) Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 496-510. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.10.002>
- [33] Suvatha, A., Kandi, S.M., Bhat, D.I., *et al.* (2017) Apolipoprotein E Polymorphism and the Risk of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in a South Indian Population. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **22**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s11658-017-0059-8>
- [34] Nakatsuka, Y., Shiba, M., Nishikawa, H., *et al.* (2018) Acute-Phase Plasma Osteopontin as an Independent Predictor

for Poor Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Molecular Neurobiology*, **55**, 6841-6849. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0893-3>

- [35] Abate, M.G., Moretto, L., Licari, I., *et al.* (2019) Osteopontin in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cells*, **8**, Article 695. <https://doi.org/10.3390/cells8070695>