

高血压脑出血相关炎症反应的最新研究进展

王 婷¹, 孙 斌^{2*}, 何宗钊²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘 要

高血压是脑出血最常见的原因, 高血压脑出血具有高致死率和高致残率。过去人们对高血压脑出血的发生机制已经有了很多的了解, 如今, 我们认识到, NLRP3炎性体在脑出血后被激活, 导致级联反应加重颅脑损伤。一些炎症指标如: 白细胞、小胶质细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、降钙素原、白介素、肿瘤坏死因子等引起的炎症反应在高血压脑出血中也发挥了重要的作用。可导致血脑屏障破坏、脑水肿等继发性脑损伤的发生。

关键词

脑出血, 高血压, 炎症, 脑水肿

The Latest Research Progress of Inflammatory Response Related to Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

Ting Wang¹, Bin Sun^{2*}, Zongzhao He²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 19th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 22nd, 2023

Abstract

Hypertension is the most common cause of cerebral hemorrhage, and hypertensive cerebral hemorrhage has a high mortality and disability rate. In the past, people have learned a lot about the

*通讯作者 Email: 31807820@qq.com

mechanism of hypertensive intracerebral hemorrhage. We recognize that NLRP3 inflammatory body is activated after intracerebral hemorrhage, leading to cascade reaction and aggravating brain injury. Inflammatory reactions caused by some inflammatory indicators such as white blood cells, microglia, lymphocytes, neutrophils, procalcitonin, interleukin, tumor necrosis factor, etc. also play a role in hypertensive intracerebral hemorrhage, which can lead to the occurrence of secondary brain damage such as blood-brain barrier disruption and cerebral edema.

Keywords

Intracerebral Hemorrhage, Hypertension, Inflammation, Cerebral Edema

Copyright © 2023 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

脑卒中是一个严重危害全球人民健康的疾病,可分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中。缺血性脑卒中指由于脑内动脉严重狭窄或闭塞,使脑内局部血流中断、脑组织供血不足,引起麻痹、共济失调、瘫痪等症状[1]。出血性脑卒中也称为脑出血,是指脑内动脉破裂,血液流入邻近脑实质内、蛛网膜下腔和脑室内,引起一系列炎症、免疫反应,导致脑水肿、脑内压增高等致命事件发生[2]。近年来,随着我国社会老龄化、肥胖、糖尿病、抗凝药物的广泛应用等因素,脑出血发病率也逐年增加,估计每年发病率为0.0015%,此外,由于预期寿命延长等因素,估计未来脑出血发病率会越来越高[2][3]。脑出血可导致高致死率和致残率,近半的病人在病程早期中死亡,给患者家属和医疗卫生保健系统造成了相当大的经济负担[4]。脑出血有多种发病原因,包括脑外伤、高血压、脑淀粉样血管病、脑部肿瘤、血管畸形等。其中,高血压是脑出血发生最常见的原因[5],是指脑实质非外伤性的自发性出血。高血压患者在情绪激动、过度的体力和脑力劳动下刺激血压迅速升高,导致病变血管出血[6]。高血压脑出血最常见的发生部位是基底节区,其次是皮层、脑干、小脑和其他深部脑组织。脑出血的另一大常见原因是脑淀粉样血管病,多发生于老年患者, β -淀粉样蛋白沉积在脑血管中,使大脑小动脉容易破裂出血,这些出血常发生在皮质白质与灰质交界处的脑叶部位[7]。此外,青海省处于高原地区,氧分压低,长期缺氧使毛细血管肿胀、通透性增加、血液浓缩等导致脑出血发病率更高。据研究,高原地区高血压脑出血发病率高达3%~5% [8]。因此,我们对高血压脑出血的研究尤为必要。

2. 发病原因

1) 根据疾病的发病机制,脑出血可分为大约占80%的原发性和占20%的继发性脑出血。其中,小动脉分叉处的小血管自发性破裂出血称为原发性脑出血[9],主要由高血压或脑淀粉样血管病引起(其中高血压占65%,脑淀粉样血管病占15%) [10]。其余由于脑部肿瘤和缺血性中风导致的脑出血被称为继发性脑出血。

2) 诱因: ① 吸烟: 烟草使用是脑出血的一个危险因素,研究表明,吸烟量与脑出血风险之间存在剂量反应关系。吸烟人群发生脑出血的风险是非吸烟人群的1.5倍[11]。② 饮酒: 高酒精摄入量使脑出血风险增加[12]。③ 胆固醇和脂质: 早期研究认为高胆固醇是脑出血发生的危险因素[13],但近年来越来越多的纵向研究认为,高胆固醇血症与较低的脑出血风险相关[14]。低甘油三酯也与脑出血风险增加有关,但具体机制仍然不清。④ 糖尿病: 糖尿病患者发生脑出血的风险是非糖尿病的1.6倍[15]。⑤ 抗

凝药物：如华法林、阿司匹林，都会增加脑出血的风险[16]。⑥ 遗传因素：基因突变等遗传因素与脑出血风险增加有关[17]。

3. 发病机制

3.1. 脑出血的发生机制

实际上，每一例脑出血的发生并不是单一因素引起的，而是多种因素共同作用的结果。一般认为脑出血发生多合并脑血管病变，如大脑微动脉瘤破裂、脂肪玻璃样变或纤维素样坏死、脑动脉粥样硬化、大脑动脉的外膜和中层结构薄弱等。

3.2. 高血压脑出血的发生机制

1) 血压增高是脑血管破裂的基础

大量研究表明，长期高血压使脑内小动脉的结构和血流动力学发生改变[18]。脑内小动脉在长期高血压的刺激下发生脂质透明样变性，这种变性在分支动脉末端更容易出现。长期高血压也会使血管平滑肌细胞被大量增生的血管内膜成纤维细胞代替，促使血管狭窄、管壁坏死等。此外，有些颅底动脉可直接发出微小穿支动脉[7]，他们承受较大压力的血流冲击，在情绪激动等诱因下，血压突然升高，容易导致血管迅速破裂出血。高血压脑出血经常好发于基底节区，这是因为，在长期高血压影响下 Willis 环周围的小动脉结构会发生变化，在血流动力学发生显著变化时，管壁破裂出血[19]。

2) 星形胶质细胞破坏

研究认为[20]，星形胶质细胞层粘连蛋白在脑血管平滑肌完整性方面具有重要作用，高血压影响星形胶质细胞层粘连蛋白，从而破坏脑血管平滑肌细胞，引起脑出血。

4. 炎症反应在高血压脑出血中的作用

综上所述，尽管脑出血的机制十分复杂，但随着脑出血发生率的增加，对脑出血的研究也进一步加深。研究表明，在高血压脑出血后的炎症反应已经得到广泛认可，并且它在脑损伤[21]过程中的作用越来越受到重视。

4.1. 白细胞

急性白细胞增多症[22]在脑出血中被认为是最基本的炎症反应。在生理状态下，白细胞几乎不会进入脑实质并且不会在脑实质内停留，除非他们被中枢神经系统中的抗原激活。但在脑出血早期，白细胞浸润脑实质并在局部释放细胞因子、前列腺素、趋化因子等免疫活性分子。研究表明，脑出血时白细胞急性增多，白细胞与活化血小板表达的细胞因子相互作用，将循环中的单核细胞和中性粒细胞募集到血栓中，在血管损伤部位维持凝血酶的产生，从而促进凝血反应，防止血肿进一步扩大。但也有研究表明，白细胞计数增多的程度越大，脑出血也越严重[23]。白细胞浸润到大脑中引发的炎症会加速脑出血后血肿周围水肿的发生。

此外白细胞计数也与早期神经功能恶化风险增加、长期死亡率增加等不良结局有关。

4.2. 小胶质细胞

生理情况下，小胶质细胞起着维持血脑屏障、神经元和基质稳定性的作用。

在脑出血早期小胶质细胞就被激活[24]，并转化为两种类型的细胞[25]，包括经典活化的小胶质细胞/巨噬细胞(M1型)和选择性活化的小胶质细胞/巨噬细胞(M2型)，并诱导继发性脑损伤。在高血压脑出血的急性期，小胶质细胞被激活并转化为M1型[26]，M1表达大量的 toll 样受体 4 (TLR4)和血红素加氧酶

1 (HO-1)促进血肿清除, 同时也可产生白介素 1- β 、白介素 6 (IL-1 β 、IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子, 加剧继发性脑损害[27] (血肿周围水肿)的发生。此外, 小胶质细胞衍生的 HO-1 可能参与促炎过程[28], 该过程会在脑出血期加重脑损伤。另一方面, 小胶质细胞可以限制脑实质的血液成分引起的炎症反应, 促进血肿的消退, 从而在脑出血的恢复阶段发挥重要作用[29]。

4.3. 淋巴细胞

淋巴细胞在外周系统的免疫监视上起着重要作用。生理状态下, 脑实质中很少有淋巴细胞出现。脑出血发生时, 淋巴细胞产生细胞因子、趋化因子, 进入脑实质, 导致脑出血后水肿和继发性脑损伤的发生。淋巴细胞可分为辅助性 T 细胞(Th1、Th2、Th17)和调节性 T 细胞, Th1 可分泌促炎细胞因子(IL-2、IL-12、TNF- α), 增加血管通透性, 诱导神经元凋亡[30]; Th2 可分泌抗炎细胞因子(IL-4、IL-10、IL-13), 抑制 Th1 的活化; Th17 分泌的细胞因子可破坏血脑屏障, Th17 和其他的炎性细胞渗入中枢神经系统, 并在脑出血部位聚集, 加重局部炎症损伤; 调节 T 细胞是脑出血后具有抗炎功能的炎症细胞, 可调节小胶质细胞表型向 M1 或 M2 型转变, 加重或减轻脑出血后的炎症反应[31]。自然杀伤细胞[32]是与 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞一起构成第三个淋巴细胞群的大颗粒淋巴细胞。自然杀伤细胞(NK 细胞)对受损大脑释放的趋化因子迅速做出反应。一旦被激活 NK 细胞就具有细胞毒活性并产生细胞因子和趋化因子, 通过它们协调其他免疫细胞以限制或增强免疫反应。特别是, 通过与骨髓细胞的合作[33], NK 细胞可以促进其产生炎性细胞因子以放大局部免疫反应。在脑出血早期, 自然杀伤细胞迅速到达大脑, 增加局灶性炎症, 导致早期神经功能恶化。但也有研究表明, 淋巴细胞减少症为表现的免疫抑制在脑出血中很常见[34]。

4.4. 中性粒细胞

中性粒细胞在无菌性炎症及感染性炎症中均起到了重要的免疫调节作用[35] [36]。高血压脑出血早期第一个进入脑质的炎性细胞就是中性粒细胞, 在脑出血发生的 4 小时内就可以浸润到血肿周围, 2 天内发生凋亡, 进一步刺激小胶质细胞的活化和炎症反应的发生[37]。早在 1997 年斯吉利斯等人就提出, 中性粒细胞弹性蛋白酶能降解许多凝血蛋白, 促进血栓的形成, 也可以激活血小板和凝血因子 X、XII, 有助于稳定纤维蛋白血凝块。因此, 在高血压脑出血的超急性期, 中性粒细胞的激活可促进凝血, 限制血肿扩大。此外, 中性粒细胞也会产生有益分子, 例如乳铁蛋白[38], 阻止脑出血后血清铁和血肿介导的脑损伤[39]。

4.5. 降钙素原(PCT)

PCT 是甲状腺 C 细胞分泌的一种由氨基酸组成的糖蛋白[40], 肿瘤坏死因子和白细胞介素等炎症因子可以促进 PCT 水平升高, 是目前公认为炎症反应尤其是细菌性炎症反应的标志物[41], 用来评估感染的存在、清除、预测死亡率等。和传统的白细胞等炎症因子相比, PCT 在炎症早期就可监测到异常, 具有更高的灵敏度和特异性, 所以在脑出血合并感染的病情评估中具有更高的价值[42]。最近的一项研究表明, 在蛛网膜下腔出血患者中, PCT 的水平与不良预后呈正相关[43]。PCT 水平的升高可能是对脑出血性疾病引起的全身应激反应的一种表现。此外, 脑出血后, 促炎介质的激活可以促进 PCT 的合成和分泌, 参与促进继发性神经元损伤, 增加不良预后的概率。

4.6. 白细胞介素(IL)

白细胞介素(IL)家族属于一组在各种生物活动中起作用的淋巴因子, 在免疫细胞的成熟、激活和增殖、免疫调节及炎症过程中发挥作用, 其家族成员众多。

IL-1 是家族中最常见且作用最强的炎症因子之一, 是脑出血继发性损伤中研究最深入的细胞因子[44],

其主要分泌形式为 IL-1 β 。在脑组织中, IL-1 β 主要由星形胶质细胞和小胶质细胞产生。研究表明, IL-1 β 被认为是中枢神经系统中小胶质细胞炎症反应的指标, 它可能是早期筛查脑出血发作的循环生物标志物, 脑出血时 IL-1 β 可急剧升高, 并在 48 小时内达到最高值, 导致血管内皮通透性增加, 加重脑水肿[45]。

IL-6 也是一种促炎细胞因子, 已被广泛研究为急性脑损伤中全身炎症的生物标志物。脑出血早期炎症反应中, IL-6 数值更高。研究表明, IL-6, 高血压脑出血患者的预后越差[46]。

IL-10 是一种由单核细胞、淋巴细胞分泌的经典的抗炎因子, 具有抑制动脉粥样硬化形成, 减少脑缺血后神经元损害和死亡的功能。研究表明, IL-10 可以抑制 T 淋巴细胞产生细胞因子, 从而降低炎症反应, 因此在脑出血后, IL-10 可间接的保护脑组织。此外, IL-10 通过调节 CD-36 加速脑出血后血肿的清除。

4.7. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

TNF 是由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白。在高血压脑出血期间, 神经元巨噬细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞分泌 TNF- α , 主要参与血肿及其周围组织诱导的多种促炎细胞因子的表达[47], 并且使氧化酶和蛋白酶的释放增加, 从而导致继发性脑损伤。

4.8. NLRP3 炎性体

研究认为固有免疫及炎症反应参与脑出血后的继发性脑损伤, 而细胞内 Nod 样受体在固有免疫及炎症反应的进程中扮演着重要角色。NLRP3 是一种多蛋白复合体, 是目前研究最透彻的 Nod 样受体家族成员, 它介导 caspase-1 激活和促炎细胞因子 IL-1 β /IL-18 的分泌, 诱发和加剧炎症反应[48] [49]。证据表明, NLRP3 炎性小体可在脑出血后被激活, 促进促炎细胞因子分泌, 导致炎症级联反应并加重颅脑损伤。脑出血后, 血液浸入脑组织, 引起钾离子通过嘌呤能 2X7 受体(P2X7R)流出、溶酶体破坏引起组织蛋白酶 B 渗漏等机制激活 NLRP3 炎性体, 促进 NLRP3 炎性体依赖性促炎细胞因子的产生(如 IL-1 β /IL-18), 促进中性粒细胞浸润, 从而导致神经炎症和脑损伤[50]。如果抑制 NLRP3 炎性体, 可以减少炎症反应, 从而改善预后[51]。

5. 展望

目前对于高血压脑出血这一重大疾病的损伤机制、炎症反应在高血压脑出血中的作用机制等研究方向进展很迅速, 但还有很多潜在的炎症反应机制需要我们进一步研究。

基金项目

青海省科技厅项目(2019-ZJ-7080); 中华国际医学交流基金会(Z-2018-35-2101)。

参考文献

- [1] Ojaghhighi, S., Vahdati, S.S., Mikaeilpour, A., *et al.* (2017) Comparison of Neurological Clinical Manifestation in Patients with Hemorrhagic and Ischemic Stroke. *World Journal of Emergency Medicine*, **8**, 34-38. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.006>
- [2] 张洪. 脑出血早期血肿扩大自动预测研究综述[J]. 现代计算机(专业版), 2019(7): 45-48.
- [3] Chen, S., Yang, Q., Chen, G., *et al.* (2015) An Update on Inflammation in the Acute Phase of Intracerebral Hemorrhage. *Translational Stroke Research*, **6**, 4-8. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0384-4>
- [4] Kuramatsu, J.B., Huttner, H.B. and Schwab, S. (2013) Advances in the Management of Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **120**, S35-S41. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1040-y>
- [5] Broderick, M., Rosignoli, L., Lunagariya, A., *et al.* (2020) Hypertension Is a Leading Cause of Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage in Young Adults. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104719. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104719>

- [6] Shen, J., Guo, F., Yang, P., *et al.* (2021) Influence of Hypertension Classification on Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Location. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, **23**, 1992-1999. <https://doi.org/10.1111/jch.14367>
- [7] Kirshner, H. and Schrag, M. (2021) Management of Intracerebral Hemorrhage: Update and Future Therapies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **21**, 57. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01144-9>
- [8] 魏林节, 冯国君, 董红让, 等. 聚类分析在高原地区高血压脑出血危险因素分类中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(13): 43-44.
- [9] Dasari, R., Bonsack, F. and Sukumari-Ramesh, S. (2021) Brain Injury and Repair after Intracerebral Hemorrhage: The Role of Microglia and Brain-Infiltrating Macrophages. *Neurochemistry International*, **142**, Article ID: 104923. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104923>
- [10] Marti-Fabregas, J., Prats-Sanchez, L., Martinez-Domeno, A., *et al.* (2016) The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. *PLOS ONE*, **11**, e0156992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156992>
- [11] Cho, S., Rehni, A.K. and Dave, K.R. (2021) Tobacco Use: A Major Risk Factor of Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke*, **23**, 37-50. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.04770>
- [12] Peng, J., Wang, H., Rong, X., *et al.* (2020) Cerebral Hemorrhage and Alcohol Exposure: A Review. *Alcohol and Alcoholism*, **55**, 20-27. <https://doi.org/10.1093/alcac/agz087>
- [13] Garg, R. and Biller, J. (2019) Recent Advances in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *F1000Research*, **8**, F1000 Faculty Rev-302. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16357.1>
- [14] Ikram, M.A., Wieberdink, R.G. and Koudstaal, P.J. (2012) International Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage. *Current Atherosclerosis Reports*, **14**, 300-306. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0252-1>
- [15] Bell, D.S.H. and Goncalves, E. (2020) Stroke in the Patient with Diabetes (Part 1)—Epidemiology, Etiology, Therapy and Prognosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **164**, Article ID: 108193. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108193>
- [16] Hokari, M., Shimbo, D., Asaoka, K., *et al.* (2018) Impact of Antiplatelets and Anticoagulants on the Prognosis of Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.016>
- [17] Alberts, M.J., Davis, J.P., Graffagnino, C., *et al.* (1997) Endoglin Gene Polymorphism as a Risk Factor for Sporadic Intracerebral Hemorrhage. *Annals of Neurology*, **41**, 683-686. <https://doi.org/10.1002/ana.410410519>
- [18] 李云云, 屈洪党. 脑出血的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2): 171-172.
- [19] 蔡晓伟. 脑出血病因及相关机制的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(71): 14056+14058.
- [20] 李萍, 赵树明, 胡亚男, 等. 脑出血发病机制研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 214-215.
- [21] Zhou, Y., Wang, Y., Wang, J., *et al.* (2014) Inflammation in Intracerebral Hemorrhage: From Mechanisms to Clinical Translation. *Progress in Neurobiology*, **115**, 25-44. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.003>
- [22] Morotti, A., Phuah, C.L. anderson, C.D., *et al.* (2016) Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*, **47**, 1473-1478. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013176>
- [23] Behrouz, R., Hafeez, S. and Miller, C.M. (2015) Admission Leukocytosis in Intracerebral Hemorrhage: Associated Factors and Prognostic Implications. *Neurocritical Care*, **23**, 370-373. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0128-7>
- [24] Wang, J. (2010) Preclinical and Clinical Research on Inflammation after Intracerebral Hemorrhage. *Progress in Neurobiology*, **92**, 463-477. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.001>
- [25] 陈勇安, 梁洪生, 王森, 等. 脑出血后病理生理机制的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(3): 381-384.
- [26] Tschoe, C., Bushnell, C.D., Duncan, P.W., *et al.* (2020) Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage and Potential Therapeutic Targets. *Journal of Stroke*, **22**, 29-46. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02236>
- [27] Zhang, J., Shi, K., Li, Z., *et al.* (2018) Organ- and Cell-Specific Immune Responses Are Associated with the Outcomes of Intracerebral Hemorrhage. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **32**, 220-229. <https://doi.org/10.1096/fj.201700324r>
- [28] Ren, H., Han, R., Chen, X., *et al.* (2020) Potential Therapeutic Targets for Intracerebral Hemorrhage-Associated Inflammation: An Update. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **40**, 1752-1768. <https://doi.org/10.1177/0271678X20923551>
- [29] Mracsko, E. and Veltkamp, R. (2014) Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, 388. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00388>
- [30] Arumugam, T.V., Granger, D.N. and Mattson, M.P. (2005) Stroke and T-Cells. *NeuroMolecular Medicine*, **7**, 229-242.

- <https://doi.org/10.1385/NMM:7:3:229>
- [31] 张瑛, 周德生. 脑出血后神经炎症的研究进展[J]. 中国急救医学, 2022, 42(4): 347-352.
- [32] Li, Z., Li, M., Shi, S.X., et al. (2020) Brain Transforms Natural Killer Cells That Exacerbate Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. *The Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20200213. <https://doi.org/10.1084/jem.20200213>
- [33] Zhang, X., Liu, W., Yuan, J., et al. (2017) T Lymphocytes Infiltration Promotes Blood-Brain Barrier Injury after Experimental Intracerebral Hemorrhage. *Brain Research*, **1670**, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.06.019>
- [34] Feng, Y., Wu, Q., Zhang, T., et al. (2021) Natural Killer Cell Deficiency Experiences Higher Risk of Sepsis after Critical Intracerebral Hemorrhage. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **35**. <https://doi.org/10.1177/20587384211056495>
- [35] 王玉亮, 赖少娟, 崔志新. 分析急性脑出血患者早期中性粒细胞/淋巴细胞和 CRP 与 PCT 的特点及其临床意义[J]. 当代医学, 2021, 27(19): 23-26.
- [36] Castanheira, F.V.S. and Kubes, P. (2019) Neutrophils and NETs in Modulating Acute and Chronic Inflammation. *Blood*, **133**, 2178-2185. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>
- [37] Tao, C., Hu, X., Wang, J., et al. (2017) Admission Neutrophil Count and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict 90-Day Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Biomarkers in Medicine*, **11**, 33-42. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0187>
- [38] Zhao, X., Ting, S.M., Sun, G., et al. (2018) Beneficial Role of Neutrophils through Function of Lactoferrin after Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **49**, 1241-1247. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020544>
- [39] Zhao, X., Ting, S.M., Liu, C.H., et al. (2017) Neutrophil Polarization by IL-27 as a Therapeutic Target for Intracerebral Hemorrhage. *Nature Communications*, **8**, 602. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00770-7>
- [40] Hamade, B. and Huang, D.T. (2020) Procalcitonin: Where Are We Now? *Critical Care Clinics*, **36**, 23-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.003>
- [41] Kara, S.S., Akbulut, A., Tartar, A.S., et al. (2019) Procalcitonin Levels among Patients with Fever Secondary to Severe Intracerebral Infection. A Cross-Sectional Study. *Sao Paulo Medical Journal*, **137**, 349-355. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0458220719>
- [42] 龚燕梅, 柯晓煜, 蒋红梅, 等. 血清降钙素原动态检测在脑出血合并感染患者预后评估中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(4): 508-510+514.
- [43] Mao, J., Jiang, W., Liu, G., et al. (2019) Serum Calcium Levels at Admission Is Associated with the Outcomes in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *British Journal of Neurosurgery*, **33**, 145-148. <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1571162>
- [44] Ye, L., Gao, L. and Cheng, H. (2018) Inflammatory Profiles of the Interleukin Family and Network in Cerebral Hemorrhage. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **38**, 1321-1333. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0601-x>
- [45] Susic, M., Antoncic, I., Tarcukovic, J., et al. (2020) Effect of Intraventricularly Administered Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator on Interleukin 1-beta and Transforming Growth Factor Beta Concentrations in Cerebrospinal Fluid of Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage Associated with Intraventricular Hemorrhage: A Retrospective Study. *Medicine*, **99**, e19966. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019966>
- [46] 卓奕春. 血清神经生长因子和白介素-6 水平变化在高血压脑出血患者预后中的价值分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(8): 186-188+203.
- [47] Yang, G. and Shao, G.F. (2016) Elevated Serum IL-11, TNF Alpha, and VEGF Expressions Contribute to the Pathophysiology of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage (HICH). *Neurological Sciences*, **37**, 1253-1259. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2576-z>
- [48] Ma, Q., Chen, S., Hu, Q., et al. (2014) NLRP3 Inflammasome Contributes to Inflammation after Intracerebral Hemorrhage. *Annals of Neurology*, **75**, 209-219. <https://doi.org/10.1002/ana.24070>
- [49] Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y., et al. (2019) The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
- [50] Xiao, L., Zheng, H., Li, J., et al. (2020) Neuroinflammation Mediated by NLRP3 Inflammasome after Intracerebral Hemorrhage and Potential Therapeutic Targets. *Molecular Neurobiology*, **57**, 5130-5149. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02082-2>
- [51] Luo, Y., Reis, C. and Chen, S. (2019) NLRP3 Inflammasome in the Pathophysiology of Hemorrhagic Stroke: A Review. *Current Neuropharmacology*, **17**, 582-589. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181227170053>