

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.030

## 脑出血后神经炎症反应相关生物标志物的研究进展\*

谷天艳<sup>1</sup>, 邹志浩<sup>2</sup>综述, 史清海<sup>3△</sup> 审校

1. 新疆医科大学研究生院, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆军区总医院神经外科, 新疆乌鲁木齐 830000;

3. 新疆军区总医院全军临床检验诊断中心, 新疆乌鲁木齐 830000

**摘要:**脑出血(ICH)是一种常见且严重的脑血管疾病,病死率和致残率均较高。ICH 的病理、生理机制极其复杂,神经炎症反应在 ICH 的病理、生理变化过程中起重要作用,参与 ICH 后早期继发性脑损伤和脑损伤后续修复。ICH 引起的神经炎症反应涉及多种炎症细胞激活、炎症细胞因子释放,在此过程中许多与 ICH 后神经炎症反应相关的生物标志物被广泛研究,动态监测炎症反应相关生物标志物水平有助于判断 ICH 的病情严重程度及预后评估,早期进行干预治疗可降低患者病死率和致残率。

**关键词:**脑出血; 神经炎症反应; 继发性脑损伤; 生物标志物; 脑血管疾病; 病死率; 致残率

**中图分类号:**R743.34

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2024)08-1166-05

**Research progress on biomarkers related to neuroinflammatory response  
after intracerebral hemorrhage\***

GU Tianyan<sup>1</sup>, ZOU Zhihao<sup>2</sup>, SHI Qinghai<sup>3△</sup>

1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of

Neurosurgery, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang 830000, China;

3. Military Clinical Laboratory Diagnosis Center, General Hospital of Xinjiang Military

Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China

**Abstract:** Intracerebral hemorrhage (ICH) is a common and severe cerebrovascular disease, and the rates of mortality and morbidity are higher. The pathophysiological mechanism of ICH is extremely complex. Neuroinflammatory response plays an important role in the pathophysiological changes of ICH and participates in the early secondary brain injury after ICH and the subsequent repair of brain injury. The neuroinflammatory response caused by ICH involves the activation of a variety of inflammatory cells and the release of inflammatory cytokines. In this process, many biomarkers related to neuroinflammatory response after ICH have been widely studied. Dynamic monitoring of inflammation-related biomarkers is helpful to determine the severity and prognosis of ICH, and early intervention can reduce the mortality and disability rates.

**Key words:** intracerebral hemorrhage; neuroinflammatory response; secondary brain injury; biomarker; cerebrovascular diseases; mortality rate; disability rate

脑出血(ICH)是非创伤性脑实质内血管破裂引起的出血,是一种常见的致死、致残性神经系统疾病,占全球脑卒中的 10%~15%,早期病死率为 30%~40%,约 40%的 ICH 患者在 30 d 内死亡,1 年内病死率高达 50%左右<sup>[1-2]</sup>,并且大多数幸存者预后极差,存在严重的残疾。高血压和高龄是 ICH 发病的主要危险因素,大约 80%的 ICH 患者为高血压性 ICH,并且随着人口老龄化进程不断发展,ICH 发病率和病死率可能进一步上升。ICH 可导致原发性或继发性脑损伤。原发性脑损伤主要归因于血肿的占位效应,而外渗的血液成分诱导炎症反应和氧化应激途径,引起继发性脑损伤<sup>[3]</sup>。神经炎症反应在继发性脑损伤中发

挥重要作用,ICH 后出血灶周围脑组织缺血、缺氧环境会损伤神经细胞,继而释放大量炎症细胞因子,造成继发性脑损伤,引起脑部神经功能障碍,而调控和治疗 ICH 后神经炎症反应对于改善继发性脑损伤和神经病变有重要意义。通过研究神经炎症反应相关的生物标志物,发掘有效评估 ICH 后神经炎症反应严重程度的实验室指标,可为继发性脑损伤早期诊断或疗效评估提供有效手段。因此,本文将多种与神经炎症反应相关的生物标志物在 ICH 后脑损伤中的作用和功能进行综述,以期为 ICH 的诊断和治疗提供参考依据。

### 1 炎症细胞因子

细胞因子是一类具有广泛生物活性的小分子蛋

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81871020)。

△ 通信作者, E-mail: shiqinghai@aliyun.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240316.1445.002.html\(2024-03-18\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240316.1445.002.html(2024-03-18))

白质,由多种细胞,特别是激活的淋巴细胞和巨噬细胞产生。根据其在炎症反应中所扮演的角色,炎症细胞因子被分为促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。ICH 后大量炎症细胞因子被分泌释放入脑组织中,参与脑组织损伤和修复过程。抗炎性细胞因子具有保护作用,它可以参与清除血肿及坏死的脑组织,能够降低促炎性细胞因子水平并促进脑组织修复。而促炎性细胞因子可促使炎症细胞产生更多的炎症细胞因子,增加下游信号分子表达,进一步加剧炎症反应,并形成炎症轴、增加急性期蛋白产生,破坏血脑屏障,增加脑水肿,促使细胞死亡,引发和加重继发性脑损伤<sup>[4]</sup>。

**1.1 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )** TNF- $\alpha$  是一种细胞信号蛋白,具有重要的促炎作用,其在 ICH 后神经炎症反应中的作用和功能已获得临床反复论证,并且达成一定共识,它被认为是通过多种信号通路导致 ICH 后的脑损伤。TNF- $\alpha$  由神经元、激活的小胶质细胞和星形胶质细胞分泌,并且在 ICH 后早期脑组织中增加,通过改变细胞骨架、紧密连接蛋白的表达和丝氨酸蛋白酶的生成降低血脑屏障的稳定性,例如,它通过核因子- $\kappa$ B 信号通路抑制紧密连接蛋白 5 抗体启动子活性,从而下调内皮细胞中紧密连接蛋白 5 表达,血脑屏障受损最终导致脑水肿及白细胞渗出,进一步加重脑损伤。在 ICH 动物实验模型中,ICH 后 TNF- $\alpha$  水平升高,与继发性脑损伤的发生密切相关<sup>[5]</sup>。ICH 患者血清 TNF- $\alpha$  水平升高,与患者脑水肿程度、神经功能损伤程度均具有相关性,病情越严重其水平越高,且神经功能损伤也更严重<sup>[6]</sup>。有研究表明,检测外周血 TNF- $\alpha$  水平有助于客观、定量地评估 ICH 患者的病情严重程度及预后,对选择合适的治疗方案具有一定意义<sup>[7]</sup>。因此,TNF- $\alpha$  可以作为反映 ICH 患者神经炎症反应严重程度、预测患者预后的生物标志物,在临床诊断和治疗中发挥作用。此外,在 ICH 动物实验模型中证实,使用 TNF- $\alpha$  抑制剂对 ICH 进行治疗可有效减少神经炎症反应并改善神经功能<sup>[8-9]</sup>,表明抑制 TNF- $\alpha$  有可能是降低 ICH 脑损伤发生率的潜在治疗策略,但还需要做进一步的临床研究来验证这一结论。

**1.2 白细胞介素(IL)-1 $\beta$**  大脑中的 IL-1 $\beta$  主要由星形胶质细胞和小胶质细胞分泌,具有调节炎症反应和免疫反应等多种功能,被认为是 ICH 的关键炎症靶标,有促进 ICH 后脑损伤病情进展的作用<sup>[10]</sup>。既往有研究表明,IL-1 $\beta$  水平通常在 ICH 早期升高,一般在第 1~3 天达峰值,随后逐渐下降<sup>[11]</sup>,可作为一种可靠的生物标志物用于 ICH 发病早期的预警和指示。ICH 后补体系统的激活和膜攻击复合体的构建介导了小胶质细胞上核苷酸结合结构域和富含亮氨酸重复序列蛋白(NLRP3)的激活,NLRP3 炎症体的激活最终导致半胱天冬酶-1(caspase-1)激活,caspase-1 将前 IL-1 $\beta$  转化为成熟的 IL-1 $\beta$ ,成熟后的 IL-1 $\beta$  与 IL-1

受体结合,参与炎症反应调节。ZIAI 等<sup>[12]</sup>研究发现,ICH 患者脑脊液 IL-1 $\beta$  水平与脑出血量呈正相关,可通过脑脊液 IL-1 $\beta$  水平反映神经炎症反应程度,以及其与 ICH 病情严重程度相关。此外,郑占军等<sup>[13]</sup>研究表明,ICH 患者血清及脑脊液 IL-1 $\beta$  水平均升高,可用于反映 ICH 后脑损伤的严重程度,为评估 ICH 患者的预后提供实验室依据。

**1.3 IL-17** IL-17 作为一种促炎细胞因子,主要由辅助性 T 淋巴细胞(Th)17、 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞和自然杀伤细胞产生。IL-17 家族有多个亚型,其中最主要为 IL-17A,IL-17/IL-17A 受体在大脑中广泛表达。IL-17 及其主要生产者  $\gamma\delta$ T 淋巴细胞在 ICH 的发病机制中具有神经毒性作用,可诱导小胶质细胞自噬,继而促进小胶质细胞炎症反应。此外,IL-17 还可直接导致内皮细胞释放趋化因子,从而增加白细胞渗透、血脑屏障通透性和脑损伤。有研究表明,ICH 后 Th 免疫调节功能失调,导致 Th17 活性增强,释放大量的 IL-17 等炎症细胞因子,并将大量中性粒细胞聚集至 ICH 病灶处,进一步加重炎症反应<sup>[14]</sup>。ICH 患者外周血中 IL-17 水平上升,在第 3 天达峰值,随后下降<sup>[14-15]</sup>,可以在一定程度上反映患者神经炎症反应的严重程度,同时对疗效的评估也有一定价值,可作为 1 项有效的神经炎症反应生物标志物。但目前的临床研究还不够深入,还需更多的临床证据予以支持。

**1.4 IL-23** IL-23 是 IL-12 家族的一员,ICH 早期主要由活化的巨噬细胞和树突状细胞释放,诱导 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化为 Th17,以及驱动  $\gamma\delta$ T 淋巴细胞产生 IL-17,形成 IL-23/IL-17 炎症轴,以促进炎症反应发生。然而,IL-23 也可以通过其他途径诱导 IL-17 产生,而 IL-1 在这一过程中发挥非常重要的作用,在没有 Th 受体激活的情况下,病原体相关分子模式激活 IL-1 $\beta$  和 IL-23,从而促进非常规 Th 产生 IL-17,而当 Th 受体激活时,IL-1 $\beta$  和 IL-23 诱导  $\gamma\delta$ T 淋巴细胞产生 IL-17 和 IL-23。此外,IL-1 $\beta$  和 IL-23 激活的  $\gamma\delta$ T 淋巴细胞可以直接与 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞相互作用,也可以间接与树突状细胞相互作用,从而促进 IL-17 产生。相关动物实验研究已揭示了 IL-23/IL-17 炎症轴在 ICH 继发性脑损伤中的作用<sup>[16]</sup>。1 项临床研究表明,ICH 患者外周血 IL-17、IL-23 水平均明显升高,而抑制 IL-23 产生或阻断 IL-23/IL-17 炎症轴可以改善 ICH 患者神经功能及预后<sup>[14]</sup>。因此,IL-23 可作为评估神经炎症反应严重程度或预后的生物标志物,而且为治疗 ICH 继发性脑损伤提供了新靶点,但目前关于 IL-23 的研究主要集中在自身免疫性疾病方面,与中枢神经系统相关的研究有限,未来需要更大样本量的多中心研究及更多的临床数据和信息支持此观点。

**1.5 IL-4** IL-4 是一种多功能细胞因子,能够影响小胶质细胞/巨噬细胞的 Th2 亚群分化和极化<sup>[17]</sup>。在中枢神经系统疾病中,IL-4 通常作为一种抗炎性细

胞因子发挥保护作用,它拮抗促炎性细胞因子,维持脑膜免疫,调节认知功能,可以对抗由缺血性脑血管疾病引起的炎症反应,并促进 Th1 反应向 Th2 反应转变。功能性 IL-4 基因多态性可预测缺血性中风的演变和功能结果。神经元上 IL-4 受体的激活通过蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶通路增强神经营养信号,从而保护和帮助损伤组织中受损的神经元。尽管对 IL-4 与 ICH 关系的研究有限,但有研究表明,ICH 后 IL-4 可通过促进小胶质细胞/巨噬细胞分化为 M2 样细胞和抑制其分化为 M1 样细胞发挥抗炎作用<sup>[18]</sup>。此外,IL-4 还可抑制 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子的分泌和促进其他抗炎性细胞因子产生,减轻神经炎症反应。在 ICH 动物模型中,IL-4 水平早期升高可以改善神经功能缺损<sup>[19]</sup>,并且在早期脑内注射 IL-4 能够减轻神经炎症反应和促进神经功能恢复<sup>[20]</sup>,这为改善 ICH 患者预后带来了新的希望,应尽快开展临床试验验证。

**1.6 IL-10** IL-10 是一种经典的抗炎细胞因子,在脑组织损伤时表达,有助于炎症级联反应消退。IL-10 可降低 T 淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞的活化和效应功能,终止脑组织神经炎症反应<sup>[21]</sup>。有研究表明,ICH 后血浆和脑组织 IL-10 水平升高,可能有利于 ICH 患者的预后恢复<sup>[5]</sup>,因为体内 IL-10 信号通路可交替激活小胶质细胞/巨噬细胞,增强吞噬功能,从而促进血肿溶解和受损脑组织修复。IL-10 还可通过 JAK-STAT 信号通路抑制巨噬细胞产生 IL-8、TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子,继而减轻 ICH 后继发性脑损伤而改善患者预后。ICH 后血肿大小直接影响患者预后,可通过增强 IL-10 信号通路及表达加速血肿清除<sup>[21]</sup>。此外,ICH 后 IL-10 水平与脑损伤严重程度有相关性<sup>[4]</sup>。以上研究提示 IL-10 可作为 ICH 后一种有效的监测脑组织神经炎症反应和病情严重程度的生物标志物。目前,关于 IL-10 对 ICH 的作用及机制主要集中于临床前研究,较少探讨其在临床 ICH 诊断和治疗中的应用价值。

**1.7 转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )** TGF- $\beta$  是一种多功能炎症细胞因子,既参与正常生理过程,又参与脑血管疾病的炎症反应等病理过程。TGF- $\beta$  亚型以 TGF- $\beta$ 1 为主,TGF- $\beta$ 1 是一种抗炎性细胞因子,脑损伤时 TGF- $\beta$ 1 的主要来源是小胶质细胞和星形胶质细胞,能够减轻 ICH 后神经炎症反应,主要通过调节小胶质细胞介导的神经炎症反应,促进 ICH 后神经功能恢复<sup>[22]</sup>。有研究发现,ICH 患者血清 TGF- $\beta$ 1 水平低于健康对照者,神经功能损伤越严重的患者血清 TGF- $\beta$ 1 水平越低,表明 TGF- $\beta$ 1 水平与神经功能损伤的严重程度密切相关<sup>[23]</sup>。有研究还发现,TGF- $\beta$ 1 是 ICH 后患者预后的独立预测因子,并且能够改善 ICH 后患者的长期结局<sup>[24]</sup>,可作为 ICH 患者临床预后评估的生物标志物。

**1.8 IL-6** IL-6 通常被认为是一种双向炎症细胞因

子,同时具有促炎和抗炎作用,是一种公认的急性脑损伤中全身炎症反应的生物标志物。在正常生理条件下,中枢神经系统 IL-6 水平很低,但在损伤或其他病理条件下,神经元、小胶质细胞,特别是星形胶质细胞会大量产生 IL-6 释放到外周循环中,使其能够在外周血和脑脊液中被检测到。在 ICH 中,IL-6 主要作为促炎性细胞因子促进炎症反应。有研究表明,ICH 后 IL-6 水平升高,并且可能导致 ICH 的早期神经炎症反应<sup>[25]</sup>。临床研究发现,IL-6 参与 ICH 后继发性脑损伤,造成患者神经功能损伤,促进神经炎症反应发生和发展,并进一步加重脑组织损伤,影响患者预后<sup>[26-27]</sup>。ICH 患者最早期 IL-6 水平与不良预后具有相关性,IL-6 水平与脑水肿体积也具有相关性,当血清 IL-6 水平急剧升高时,巨噬细胞被激活,可能会导致神经系统再次损伤,破坏血脑屏障,增加脑血管通透性,加重患者脑水肿。但 IL-6 也可以通过在小胶质细胞上发现的膜结合受体在 ICH 中发挥抗炎作用,可能与 IL-4 在 ICH 后继发性脑损伤中起协同作用,继而发挥保护作用。总之,IL-6 水平升高与 ICH 后神经炎症反应密切相关,与神经功能损伤程度相关,可以为评估 ICH 疾病严重程度提供参考,但还需要进一步研究 IL-6 是否具有 ICH 潜在干预靶点的作用。

## 2 炎症反应相关指标

**2.1 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)** NLR 是反映神经炎症反应的重要指标之一,是脑血管疾病相关神经炎症反应的生物标志物,被认为是一种可靠的神经炎症反应衡量指标,可动态监测机体的免疫功能和全身炎症反应状态。NLR 预测临床结局的能力已在缺血性脑卒中、动脉瘤、帕金森病和神经胶质瘤的临床模型中得到验证。NLR 升高表明炎症反应加重,总体 NLR 越高炎症反应越剧烈。有研究表明,在 ICH 患者中,NLR 可作为医院内病死率的潜在预测指标,NLR 与 ICH 的发病率和病死率均相关<sup>[28-29]</sup>。相关研究发现,高水平 NLR 可独立预测早期血肿生长,并且可能有助于入院时对 ICH 患者进行风险分级<sup>[30]</sup>。NLR 被认为是反映先天性和适应性免疫反应之间平衡的综合指数,它的动态变化可迅速反映 ICH 后继发性脑损伤的可能性。因此,NLR 可能是功能不良结果发生率、病死率、血肿生长、发生感染的风险和早期神经系统恶化率的可靠预测指标。虽然 NLR 不是预测 ICH 患者预后的特异性生物标志物,但其可以与其他相关的生物标志物联合检测,以提高预测能力。

**2.2 半乳糖凝集素-3(Gal-3)** Gal-3 是凝集素的一种,在体内广泛分布,在神经系统的生理和病理状态中起重要作用,ICH 后 Gal-3 水平增加,通过与 Toll 样受体 4 结合,可诱导小胶质细胞转化为 M1 型,从而增加神经炎症激活和神经细胞死亡,加重 ICH 诱导的脑损伤。相关研究表明,Gal-3 水平下降可减少 M1 型小胶质细胞和外周炎症细胞浸润,有助于减少中枢

神经系统炎症反应,减少细胞死亡,减少脑水肿,保护血脑屏障的完整性,减轻 ICH 对中枢神经系统的损害,可促进神经功能恢复<sup>[31]</sup>。YAN 等<sup>[32]</sup>通过对 ICH 患者和健康对照者的 Gal-3 水平比较发现, Gal-3 水平升高与 ICH 后的神经炎症反应、脑组织损伤程度和预后不良均密切相关,由此表明参与脑部炎症反应的 Gal-3 有可能成为评估出血性脑卒中患者预后的生物标志物。但目前针对 Gal-3 在 ICH 发生和发展过程中的作用及机制研究仍然相对较少见,尚需做进一步深入研究。

**2.3 S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)** S100A12 属于 S100 钙结合蛋白家族成员,是晚期糖基化终产物受体、Toll 样受体 4 和 CD36 的配体,通过与糖基化终产物受体结合激活细胞内信号级联,诱导靶细胞中的促炎症反应<sup>[33]</sup>。QIU 等<sup>[34]</sup>研究发现,血清 S100A12 水平早期升高与 ICH 患者神经炎症反应程度、功能结局不良和早期神经系统恶化均密切相关。既往研究表明,急性 ICH 患者血清 S100A12 水平能有效预测患者预后结局,早期监测血清 S100A12 水平对评估患者预后有较高的临床价值<sup>[35]</sup>。因此,血清 S100A12 可能是 ICH 潜在的神经炎症反应生物标志物,可用于预测功能性转归和评估 ICH 的严重程度。目前 S100A12 在 ICH 发生和发展过程中的具体机制仍不清楚,需要做更深层的研究与探索。

**2.4 巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)** MIF 是一种高度保守的分泌蛋白,其相对分子质量为  $12.5 \times 10^3$ ,可由大量细胞表达,例如成纤维细胞、单核细胞/巨噬细胞、垂体细胞和内皮细胞。MIF 已被确定为促炎性细胞因子,可诱导大量促炎性分子产生,因此,可能参与炎症反应相关疾病的病理、生理过程。在感染性疾病中,MIF 可参与清除病原体发挥保护作用,也可作为免疫调节剂加重炎症反应从而恶化疾病状况<sup>[36]</sup>。脑血管疾病发生时,MIF 可活化机体中的多种细胞因子,促进脑血管疾病的发生和发展,加剧神经炎症反应。有研究发现,ICH 患者 MIF 水平与疾病进展密切相关,并且可以评估病情严重程度和患者预后情况,有助于指导临床治疗<sup>[37]</sup>。LIN 等<sup>[38]</sup>研究表明,ICH 患者血清 MIF 水平与血肿体积、美国国立卫生研究院卒中量表评分均相关,是 ICH 患者半年总生存期和预后的独立预测因素。因此,血清 MIF 可能是反映 ICH 患者脑损伤严重程度和预后的潜在生物标志物,但 MIF 与 ICH 患者预后之间的确切关系还需进一步探讨。

### 3 小 结

神经炎症反应在 ICH 后早期继发性脑损伤和后期阶段的神经功能恢复方面均表现出明显的相关性,对调控和改善神经炎症反应具有重要意义。本文综述的这些神经炎症反应相关生物标志物在 ICH 患者发病的不同阶段起不同作用,能够评估和预测神经炎症反应发生的严重程度,其中一些抗炎性细胞因子还

可能是药物治疗的潜在靶点。未来需要进一步探讨神经炎症反应相关生物标志物与 ICH 发生和发展过程中的关系,了解其在疾病中的作用机制,以期为 ICH 的诊断和治疗提供参考依据。

### 参考文献

- [1] GIL-GARCIA C A, FLORES-ALVAREZ E, CEBRIAN-GARCIA R, et al. Essential topics about the imaging diagnosis and treatment of hemorrhagic stroke: a comprehensive review of the 2022 AHA guidelines [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(11): 101328.
- [2] PUY L, PARRY-JONES A R, SANDSET E C, et al. Intracerebral haemorrhage [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 14.
- [3] CHEN S P, LI L Z, PENG C, et al. Targeting oxidative stress and inflammatory response for Blood-Brain barrier protection in intracerebral hemorrhage [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1/3): 115-134.
- [4] ZHU H M, WANG Z Q, YU J X, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 178: 101610.
- [5] LIU X C, WU G, TANG N, et al. Glymphatic drainage blocking aggravates brain edema, neuroinflammation via modulating TNF- $\alpha$ , IL-10, and AQP4 after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 784154.
- [6] RENDEVSKI V, ALEKSOVSKI B, STOJANOV D, et al. Modeling prognostic factors for poor neurological outcome in conservatively treated patients with intracerebral hemorrhage: a focus on TNF- $\alpha$  [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 172: 51-58.
- [7] XU Y, MA H Y, QIAO C Y, et al. Significance of changes in the concentration of inflammatory factors in blood or cerebrospinal fluid in evaluating the severity and prognosis of spontaneous cerebral hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 205: 106631.
- [8] WANG Y, TIAN M, TAN J Y, et al. Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin  $\alpha V\beta 5$ /AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 82.
- [9] GU L G, SUN M J, LI R H, et al. Didymine suppresses microglia pyroptosis and neuroinflammation through the Asc/Caspase-1/GSDMD pathway following experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 810582.
- [10] SONG D P, YE H C T, WANG J, et al. Perspectives on the mechanism of pyroptosis after intracerebral hemorrhage [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 989503.
- [11] SUN Y M, WANG Y T, JIANG L X, et al. The effects of deferoxamine on inhibition for microglia activation and protection of secondary nerve injury after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(3 Sup-

- pl):1087-1093.
- [12] ZIAI W C, PARRY-JONES A R, THOMPSON C B, et al. Early inflammatory cytokine expression in cerebrospinal fluid of patients with spontaneous intraventricular hemorrhage[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8):1123.
- [13] 郑占军, 许西海, 王玉华, 等. 高血压脑出血患者血清 Hcy、IL-1 $\beta$  水平及其与病情严重程度和预后的相关性分析[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(6):82-85.
- [14] JIANG C, WANG Y L, HU Q F, et al. Immune changes in peripheral blood and hematoma of patients with intracerebral hemorrhage[J]. *FASEB J*, 2020, 34(2):2774-2791.
- [15] GAO L, LI P P, SHAO T Y, et al. Neurotoxic role of interleukin-17 in neural stem cell differentiation after intracerebral hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(7):1350-1359.
- [16] ZHONG Q, ZHOU K, LIANG Q L, et al. Interleukin-23 secreted by activated macrophages drives  $\gamma\delta$ T cell production of interleukin-17 to aggravate secondary injury after intracerebral hemorrhage[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10):e004340.
- [17] TOBIESON L, GARD A, RUSCHER K, et al. Intracerebral proinflammatory cytokine increase in surgically evacuated intracerebral hemorrhage: a microdialysis study[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36(3):876-887.
- [18] LAN X, HAN X N, LI Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(7):420-433.
- [19] ZHANG Y L, LU W, XU N G. Effects of butyphthalide on microglia polarization after intracerebral hemorrhage and the underlying mechanisms[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 47(6):717-729.
- [20] XU J, CHEN Z Q, YU F, et al. IL-4/STAT6 signaling facilitates innate hematoma resolution and neurological recovery after hemorrhagic stroke in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(51):32679-32690.
- [21] LI Q, LAN X, HAN X N, et al. Microglia-derived interleukin-10 accelerates post-intracerebral hemorrhage hematoma clearance by regulating CD36[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 94:437-457.
- [22] WANG H, CAO X M, WEN X Q, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 functions as a competitive endogenous RNA that ameliorates intracranial hemorrhage injury by sponging microRNA-93-5p[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1):499.
- [23] 龚浩, 郑波, 何俊, 等. 急性脑出血病人血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、ICAM-1 水平与神经功能损伤及预后的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(13):2264-2267.
- [24] WEN H M, TAN J Y, TIAN M, et al. TGF- $\beta$ 1 ameliorates BBB injury and improves long-term outcomes in mice after ICH[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 654:136-144.
- [25] TAYLOR R A, CHANG C F, GOODS B A, et al. TGF- $\beta$ 1 modulates microglial phenotype and promotes recovery after intracerebral hemorrhage[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1):280-292.
- [26] LEASURE A C, KUOHN L R, VANENT K N, et al. Association of serum IL-6 (interleukin 6) with functional outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2021, 52(5):1733-1740.
- [27] 梁振生, 张余辉, 蒙钟文, 等. 血清 SF、IL-6 与高血压脑出血患者神经功能损伤及预后的关系[J]. *中华保健医学杂志*, 2022, 24(1):18-21.
- [28] MENON G, JOHNSON S E, HEGDE A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio-a novel prognostic marker following spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 200:106339.
- [29] LI L, ZHANG H, FENG G L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts in-hospital mortality in intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(8):106611.
- [30] WANG Z, GONG Q, GUO C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(7):2970-2975.
- [31] LIANG T, ZHU Z, GONG F, et al. Galectin-3 promotes brain injury by modulating the phenotype of microglia via binding TLR-4 after intracerebral hemorrhage[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(17):9041-9058.
- [32] YAN X J, YU G F, JIE Y Q, et al. Role of galectin-3 in plasma as a predictive biomarker of outcome after acute intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368:121-127.
- [33] YAO Z P, ZHANG B H, NIU G C, et al. Neutrophil infiltration characterized by upregulation of S100A8, S100A9, S100A12 and CXCR2 is associated with the co-occurrence of crohn's disease and peripheral artery disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:896645.
- [34] QIU S Z, ZHENG G R, MA C Y, et al. High serum S100A12 levels predict poor outcome after acute primary intracerebral hemorrhage[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17:3245-3253.
- [35] 崔海随, 胡德献, 杨昌立, 等. 急性脑出血患者血清 MPO、S100A12、Omentin-1 表达与神经功能损伤及预后的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(18):2223-2227.
- [36] SUMAIYA K, LANGFORD D, NATARAJASEENIVASAN K, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 233:108024.
- [37] 王冬梅, 陈梅霞. 血清 MIF、HMGB-1、OPN 表达水平与急性脑出血病人预后的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(21):3804-3806.
- [38] LIN Q, CAI J Y, LU C, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels in serum from patients with acute intracerebral hemorrhage: potential contribution to prognosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 472:58-63.