

• 论 著 •

血清 Adropin、CRP、MMP9 水平与高血压脑出血患者病情严重程度及预后的关系*

李长宝¹, 刘磊^{2△}, 宋保新¹, 沈俊岩¹, 张云鹏¹

1. 首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院神经外科, 北京 101200;

2. 解放军总医院第一医学中心神经外科, 北京 100000

摘要:目的 探讨血清 Adropin、C-反应蛋白(CRP)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)水平与高血压脑出血患者病情严重程度及预后的相关性。方法 选取 2018 年 5 月至 2020 年 11 月于首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院住院治疗的高血压脑出血患者 203 例为研究组, 选取同期该院健康体检者 100 例为对照组, 利用酶联免疫吸附试验测定研究组入院 12 h、1 d、3 d、7 d 及对照组体检时血清 Adropin、CRP、MMP9 水平; 比较研究组入院不同时间段和对照组, 以及不同高血压分级、不同神经功能缺损程度、不同预后高血压脑出血患者入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平; Logistic 回归分析影响高血压脑出血患者预后不良的危险因素。结果 研究组血清 Adropin 水平随入院时间增加逐渐降低且均低于对照组($P < 0.05$); 研究组入院 12 h、1 d、3 d 血清 CRP、MMP9 水平逐渐升高($P < 0.05$), 入院 7 d 血清 CRP、MMP9 水平有所下降, 但均高于对照组($P < 0.05$)。Ⅰ级高血压组、Ⅱ级高血压组、Ⅲ级高血压组患者入院 12 h 血清 Adropin 水平逐渐降低, 血清 CRP、MMP9 水平逐渐升高($F = 13.810, 42.396, 249.849, P < 0.05$); 轻度组、中度组、重度组患者入院 12 h 血清 Adropin 水平逐渐降低, 血清 CRP、MMP9 水平逐渐升高($F = 11.608, 26.101, 441.862, P < 0.05$); 预后不良组患者入院 12 h 血清 Adropin 水平显著低于预后良好组, 血清 CRP、MMP9 水平显著高于预后良好组($t = 3.685, 8.158, 13.164, P < 0.05$); 预后良好组和预后不良组高血压分级、神经功能缺损程度患者比例比较差异有统计学意义($\chi^2 = 18.682, 30.300, P < 0.05$); Logistic 回归分析结果显示, 入院 12 h 血清 Adropin 水平低、MMP9 水平高、高血压分级Ⅲ级、重度神经功能缺损均为影响高血压脑出血患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。结论 高血压脑出血患者血清 Adropin、CRP、MMP9 水平与患者病情严重程度存在一定关系, 监测三者水平可为预测患者预后提供一定参考。

关键词: Adropin; C-反应蛋白; 基质金属蛋白酶 9; 高血压脑出血; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.008

中图法分类号: R743.34

文章编号: 1673-4130(2022)08-0929-05

文献标志码: A

Relationship between serum Adropin, CRP, MMP9 and severity and prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage*

LI Changbao¹, LIU Lei^{2△}, SONG Baoxin¹, SHEN Junyan¹, ZHANG Yunpeng¹

1. Department of Neurosurgery, Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101200, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100000, China

Abstract: Objective To explore the correlations between the level of serum Adropin, C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and the severity and prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** A total of 203 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage who were hospitalized in Pinggu hospital of Beijing Friendship Hospital affiliated to Capital Medical University from May 2018 to November 2020 were selected as the study group, and 100 healthy persons as the control group, the levels of serum Adropin, CRP and MMP9 were measured by enzyme linked immunosorbent assay in the study group at 12 hours, one day, three days and seven days after admission and the control group received physical examination; the levels of serum Adropin, CRP and MMP9 were compared between the study group at different time

* 基金项目: 北京市科学技术委员会科研计划项目(D191100000412004)。

作者简介: 李长宝, 男, 副主任医师, 主要从事脑血管病、神经重症研究。△ 通信作者, E-mail: liulei301@126.com。

本文引用格式: 李长宝, 刘磊, 宋保新, 等. 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平与高血压脑出血患者病情严重程度及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8): 929-933.

periods and the control group, as well as the patients with hypertensive intracerebral hemorrhage 12 hours after admission with different hypertension grades, different degrees of neurological impairment and different prognosis; Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. **Results** The level of serum Adropin in the study group decreased with the increase of admission time ($P < 0.05$), which was lower than that in the control group ($P < 0.05$); the levels of serum CRP and MMP9 in the study group increased gradually at 12 hours, one day, three days ($P < 0.05$), and decreased at seven days, but they were higher than those in the control group ($P < 0.05$); at 12 hours after admission, the levels of serum Adropin in patients with grade I hypertension group, grade II hypertension group and grade III hypertension group gradually decreased, while the levels of serum CRP and MMP9 gradually increased ($F = 13.810, 42.396, 249.849, P < 0.05$); the level of serum Adropin decreased gradually in the mild, medium and severe groups at 12 hours of admission, and the levels of serum CRP and MMP9 increased gradually ($F = 11.608, 26.101, 441.862, P < 0.05$); at 12 hours of admission, the level of serum Adropin in the poor prognosis group was significantly lower than that in the good prognosis group, and the levels of serum CRP and MMP9 in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($t = 3.685, 8.158, 13.164, P < 0.05$); there were significant differences in the proportion of patients with hypertension grade and neurological deficit between the good prognosis group and poor prognosis group ($\chi^2 = 18.682, 30.300, P < 0.05$); Logistic regression analysis showed that low level of serum Adropin at 12 hours of admission, high level of MMP9, grade III of hypertension and severe neurological deficit were risk factors for poor prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of Adropin, CRP and MMP9 in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage have a certain relationship with the severity of the disease. Monitoring the three levels can provide some reference for predicting the prognosis of patients.

Key words: Adropin; C-reactive protein; matrix metalloproteinase 9; hypertensive intracerebral hemorrhage; prognosis

脑出血是高血压患者最严重并发症之一,主要表现为小动脉管壁发生玻璃样或纤维样病变,出现局灶性出血、缺血及坏死,并可能形成微小动脉瘤,具有发病急、致死率高、预后差等特点^[1]。因此,早期指标监测高血压脑出血对患者病情及预后判断具有重要意义。研究发现,Adropin 在心、肝、肾等重要脏器及脑组织中均有表达,对血管内皮具有保护作用^[2],已有研究证明,Adropin 是预测冠状动脉慢血流现象的生物标志物^[3]。最近有报道称,Adropin 在鼠脑出血后通过 Notch1/Hes1 途径增加 N-钙黏着蛋白表达、减少清蛋白外渗来保护血脑屏障^[4]。C-反应蛋白(CRP)是一种急性炎症因子,有研究报道,CRP 水平高低可反映老年急性脑梗死患者神经功能受损程度及梗死病灶直径大小^[5]。基质金属蛋白酶 9(MMP9)是金属蛋白酶家族成员之一,SALEEM 等^[6]研究发现,MMP9 水平可预测脑梗死患者溶栓后出血转化情况。而关于 Adropin、CRP 及 MMP9 水平与高血压脑出血的相关性研究报道并不多见。本研究旨在探讨高血压脑出血患者血清 Adropin、CRP 及 MMP9 水平与患者病情严重程度及预后的关系,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2020 年 11 月于首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院(简称“本

院”)住院治疗的高血压脑出血患者 203 例为研究组,年龄 52~76 岁。纳入标准:(1)所有患者均符合高血压脑出血诊断标准^[7];(2)均行头颅 CT 检查及核磁共振成像(MRI)确诊;(3)均为首次颅脑出血;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并心、肝、肾功能不全者;(3)合并感染性疾病或血液系统疾病;(4)近 1 个月内服用过抗凝药物或皮质类固醇药物者。所有患者入院后均接受保守治疗,根据入院脑部 CT 片利用多田氏公式计算出血量,出血量(mL) = $\pi/6 \times \text{长}(\text{cm}) \times \text{宽}(\text{cm}) \times \text{高}(\text{cm})$ 。根据高血压分级标准^[8],将研究组患者分为 I 级高血压组 42 例,II 级高血压组 67 例,III 级高血压组 94 例。利用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[9]评价患者神经功能缺损程度,评分越高提示神经缺损越严重,根据研究组患者入院 NIHSS 评分分为轻度组 72 例(0~15 分)、中度组 82 例(16~30 分)及重度组 49 例(>30 分)。选取同期在本院体检的健康人群 100 例作为对照组,年龄 45~75 岁。研究组和对照组年龄、性别、体质指数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 研究组患者分别于入院 12 h、1 d、3 d、7 d 时采集肘静脉血 4 mL,4 °C 离心后取上清液,于 -70 °C 冰箱保存,统一检测。对照组取晨起空腹外周

静脉血 4 mL,同样方法处理后-70℃冰箱保存待测。利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Adropin、CRP、MMP9 水平,试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司,批号分别为 IF0271、IA0349、IA0517,操作步骤严格按照说明书进行。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	高血压病史 ($\bar{x}\pm s$,年)
对照组	100	60.17±5.78	63/37	22.98±1.42	—
研究组	203	61.34±6.27	124/79	23.27±1.34	3.17±1.04
<i>t</i> /χ ²		1.567	0.104	1.737	—
<i>P</i>		0.118	0.747	0.083	—

注:—表示无数据。

1.3 预后评估 对研究组患者入院治疗后 6 个月进行门诊或电话随访,利用改良 Rankin 量表(mRS)评分^[10]对患者预后结局进行评估,以 mRS 评分在 0~2 分为预后良好(预后良好组 129 例),>2 分为预后不良(预后不良组 74 例)。未出现失访情况。

1.4 观察指标 为探究高血压脑出血患者早期血清指标水平变化,本研究分析不同高血压分级、不同神经功能缺损程度、不同预后患者入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平差异,并进一步采用 Logistic 回归分析影响患者预后不良的危险因素。

1.5 统计学处理 利用 SPSS22.0 统计软件进行数据录入及分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较行 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ² 检验;利用多因素 Logistic 回归分析影响高血压脑出血患者预后不良的危险因素。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 Adropin、CRP、MMP9 水平动态变化比较 研究组血清 Adropin 水平随入院时间增加逐渐降低且均低于对照组(*P*<0.05);研究组入院 12 h、1 d、3 d 血清 CRP、MMP9 水平逐渐升高(*P*<0.05),入院 7 d 血清 CRP、MMP9 水平有所下降,但均高于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 不同高血压分级患者入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平比较 I 级高血压组、II 级高血压组、III 级高血压组患者入院 12 h 血清 Adropin 水平逐渐降低(*P*<0.05),而血清 CRP、MMP9 水平逐渐升高(*P*<0.05)。见表 3。

2.3 不同神经功能缺损程度患者入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平比较 轻度组、中度组、重度组患者入院 12 h 血清 Adropin 水平逐渐降低(*P*<0.05),血清 CRP、MMP9 水平逐渐升高(*P*<0.05)。见表 4。

2.4 不同预后患者入院 12 h 血清 Adropin、CRP、

MMP9、高血压分级、神经功能缺损程度比较 预后不良组患者入院 12 h 血清 Adropin 水平显著低于预后良好组,血清 CRP、MMP9 水平显著高于预后良好组(*P*<0.05)。预后良好组和预后不良组高血压分级、神经功能缺损程度患者比例比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 5。

表 2 两组血清 Adropin、CRP、MMP9 水平动态变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Adropin(mg/L)	CRP(ng/mL)	MMP9(ng/mL)
对照组	100	3.98±0.87	7.12±1.65	137.84±25.41
研究组	203			
入院 12 h		3.27±0.83 ^a	10.76±2.63 ^a	192.63±12.23 ^a
入院 1 d		2.53±0.67 ^{ab}	12.84±2.97 ^{ab}	243.72±14.62 ^{ab}
入院 3 d		2.13±0.59 ^{abc}	14.42±3.62 ^{abc}	279.68±15.75 ^{abc}
入院 7 d		1.86±0.48 ^{abcd}	13.67±3.42 ^{abcd}	262.57±15.21 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与研究组入院 12 h 比较,^b*P*<0.05;与研究组入院 1 d 比较,^c*P*<0.05;与研究组入院 3 d 比较,^d*P*<0.05。

表 3 不同高血压分级患者入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Adropin (mg/L)	CRP (ng/mL)	MMP9 (ng/mL)
I 级高血压组	42	3.36±0.97	8.24±2.05	158.64±10.24
II 级高血压组	67	2.87±0.72 ^a	10.09±2.13 ^a	187.43±11.63 ^a
III 级高血压组	94	2.63±0.65 ^{ab}	12.31±2.86 ^{ab}	211.19±14.62 ^{ab}
<i>F</i>		13.810	42.396	249.849
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 级高血压组比较,^a*P*<0.05;与 II 级高血压组比较,^b*P*<0.05。

表 4 各组入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Adropin (mg/L)	CRP (ng/mL)	MMP9 (ng/mL)
轻度组	72	3.38±0.95	9.12±2.27	163.54±10.79
中度组	82	2.84±0.86 ^a	11.09±2.84 ^a	196.58±12.52 ^a
重度组	49	2.69±0.71 ^{ab}	12.62±2.91 ^{ab}	230.41±14.16 ^{ab}
<i>F</i>		11.608	26.101	441.862
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a*P*<0.05;与中度组比较,^b*P*<0.05。

2.5 影响高血压脑出血患者预后不良的危险因素分析 以高血压脑出血患者发生预后不良为因变量,以入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9 水平、高血压分级、神经缺损严重程度为自变量进行 Logistic 回归分析,Adropin 为变量,赋值:0=高水平,1=低水平(以平均值 3.27 mg/L 为分界);CRP 为变量,赋值:0=低水平,1=高水平(以平均值 10.76 ng/mL 为分界);

MMP9 为变量,赋值:0=低水平,1=高水平(以平均值 192.63 ng/mL 为分界);高血压分级为变量,赋值:0=Ⅰ级、Ⅱ级,1=Ⅲ级;神经功能缺损程度为变量,赋值:0=轻度、中度,1=重度。结果显示,入院 12 h

血清 Adropin 水平低、MMP9 水平高、高血压分级Ⅲ级、重度神经功能缺损均为影响高血压脑出血患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 6。

表 5 各组入院 12 h 血清 Adropin、CRP、MMP9、高血压分级、神经功能缺损程度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Adropin(mg/L)	CRP(ng/mL)	MMP9(ng/mL)	高血压分级	神经功能缺损程度
					Ⅰ级/Ⅱ级/Ⅲ级(n/n/n)	轻度/中度/重度(n/n/n)
预后良好组	129	3.40±0.84	9.67±2.45	182.47±10.92	31/48/40	54/60/15
预后不良组	74	2.96±0.78	12.71±2.73	210.31±15.47	11/19/54	18/22/34
t/χ ²		3.685	8.158	13.164	18.682	30.300
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 影响高血压脑出血患者预后不良的危险因素分析

影响因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
Adropin	0.523	0.215	5.916	0.015	1.687	1.107~2.571
CRP	0.273	0.227	1.437	0.229	1.314	0.842~2.050
MMP9	0.514	0.241	4.549	0.033	1.672	1.043~2.682
高血压分级	0.841	0.132	40.605	0.000	2.319	1.790~3.004
神经功能缺损程度	0.676	0.239	8.012	0.005	1.967	1.231~3.142

3 讨 论

高血压是脑出血的主要原因,患者长期处于慢性高血压状态,全身血管特别是颅脑血管受到一定程度损伤,在血压发生剧烈波动时容易引起血管破裂,导致脑出血。内皮细胞在维持血管稳态中起着核心作用,内皮功能受损与多种疾病,如心血管、炎症、代谢、感染和肾脏疾病的发生及进展有关^[11]。Adropin 最初被发现是一种参与维持能量平衡和胰岛素反应的蛋白质,近期研究发现,Adropin 具有保护血管内皮细胞功能的作用,主要机制可能是 Adropin 刺激内皮细胞,促使内皮型一氧化氮合酶(eNOS)生成,eNOS 通过前体 1-精氨酸合成内源性 NO,对维持内皮细胞稳态起重要作用^[12-13]。KENGO 等^[2]研究发现,Adropin 在人类脐静脉内皮细胞(HUVECs)、人类主动脉平滑肌细胞(HASMCs)诱导动脉粥样硬化小鼠模型中表达,可抑制 HASMCs 迁移和增殖,从而减轻主动脉粥样硬化病变,可作为动脉粥样硬化相关疾病的治疗新靶点。本研究结果显示,高血压脑出血患者血清 Adropin 水平显著低于健康体检者,且随高血压分级升高、神经功能缺损程度加重,呈逐渐降低趋势,提示 Adropin 可反映高血压脑出血患者病情严重程度。

有研究认为,炎症反应在高血压脑出血的发生发展中起重要作用,与脑出血后继发性脑损伤密切相关^[14-15]。LI 等^[16]研究发现,白细胞介素类炎症因子和肿瘤坏死因子-α 可发挥促炎作用,加重脑水肿进程,影响高血压脑出血患者出血后脑损伤恢复。有研

究报道,脑出血后发生血块占位,压迫周围血管和组织,发生继发性损伤,促进炎症因子释放,导致 CRP 水平在短时间内迅速上升^[17-18]。本研究结果显示,研究组入院 12 h、1 d、3 d 时血清 CRP 水平持续上升,在入院 7 d 血清 CRP 水平有所下降,但仍高于对照组,且其高血压分级越高、神经功能缺损程度越严重,血清 CRP 水平也越高,与其他学者研究结果一致^[19]。推测可能的原因是高血压患者处于慢性微炎症状态,CRP 可能刺激内皮细胞合成血管性血友病因子(vWF),vWF 是一种反映血管内皮损伤生物标志物,可促使血浆凝固,加重血管损伤。既往研究发现^[21],急性冠脉综合征(ACS)患者血清中 Adropin 与超敏 C 反应蛋白有明显相关性,表明 Adropin 可能参与炎症反应,促使内皮细胞受损严重,加重 ACS 病变进程^[20]。YUAN 等^[22]研究发现,机体发生缺血再灌注损伤时,MMP9 活性显著上调,参与破坏血脑屏障,降低其通透性和细胞活性,引发脑血管基底膜损伤,导致脑水肿发生。CHEN 等^[23]研究发现,高血压脑出血患者血清 MMP9 水平显著高于对照组,与患者神经功能缺损程度有一定关系。本研究结果显示,研究组入院 12 h、1 d、3 d 血清 MMP9 水平逐渐升高,入院 7 d 血清 MMP9 水平稍有下降,但仍高于对照组,且随其高血压分级加重、神经功能缺损程度加重而升高,提示血清 Adropin 可能与炎症因子 CRP、MMP9 共同作用参与高血压脑出血发展进程,其具体作用机制有待进一步研究。进一步分析显示,与预后良好组相比,预后不良组患者入院 12 h 血清 Adropin 水平显

著降低,血清 CRP、MMP9 水平显著升高,且入院 12 h 血清 Adropin 水平低、MMP9 水平高、高血压分级Ⅲ级、重度神经功能缺损均为影响高血压脑出血患者预后不良的危险因素,提示血清 Adropin、MMP9 水平可能作为预测患者预后的潜在指标。

综上所述,高血压脑出血患者血清 Adropin、CRP、MMP9 水平与高血压分级、神经功能缺损程度存在一定关系,可能参与患者病情发展进程,监测其水平变化可能为预测患者预后提供一定参考。高血压脑出血是一个长期慢性炎症状态发生突发状况形成的急骤性心脑血管疾病,受多重因素共同作用,后续需要更大样本量、多因素水平监测研究。

参考文献

- [1] BERNADETT F, ZITA R, DENES Z, et al. Predictors of localization, outcome, and etiology of spontaneous intracerebral hemorrhages: focus on cerebral amyloid angiopathy [J]. *J Neural Transm*, 2020, 127(10): 963-972.
- [2] KENGO S, TOMOYUKI Y, REMINA S, et al. Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1293-1305.
- [3] ZHAO Z W, REN Y G, LIU J, et al. Low serum adropin levels are associated with coronary slow flow phenomenon [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2018, 34(4): 307-312.
- [4] YU L Y, LU Z Y, BURCHELL S, et al. Adropin preserves the blood-brain barrier through a Notch1/Hes1 pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neurochem*, 2017, 143(6): 750-760.
- [5] ZHOU M, HUANG Z. Effect of comprehensive cerebral protection program on cerebral oxygen metabolism and vascular endothelial function in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(2): 299-304.
- [6] SALEEM S, WANG D, ZHAO T, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression is enhanced by ischemia and tissue plasminogen activator and induces hemorrhage, disability and mortality in experimental stroke [J]. *Neuroscience*, 2021, 460(1): 120-129.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019) [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [9] CHALOS V, ENDE N A M, LINGSMA H F, et al. National institutes of health stroke scale: an alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 282-290.
- [10] SCHOEMAKER R, NAYAK S, HARNISCH L O, et al. Modeling and simulation of the modified rankin scale and

national institutes of health stroke scale neurological endpoints in intracerebral hemorrhage [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2019, 46(5): 473-484.

- [11] JIANG Y, SHEN Q. IRF2BP2 prevents ox-LDL-induced inflammation and EMT in endothelial cells via regulation of KLF2 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 1-8.
- [12] EVANS C E, IRUELA-ARISPE M L, ZHAO Y Y. Mechanisms of endothelial regeneration and vascular repair and their application to regenerative medicine [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(1): 52-65.
- [13] SHAO Y, SAREDY J, YANG W Y, et al. Vascular endothelial cells and innate immunity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6): 138-152.
- [14] KHEY K M W, HUARD A, MAHMOUD S H. Inflammatory pathways following subarachnoid hemorrhage [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(5): 675-693.
- [15] CHEN S P, PENG J H, SHERCHAN P, et al. TREM2 activation attenuates neuroinflammation and neuronal apoptosis via PI3K/Akt pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(2): 168.
- [16] LI X, MA D, SUN G. Effects of edaravone on neurological function and tumor necrosis factor alpha and interleukin 8 levels in patients with cerebral infarction [J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(1): 73-79.
- [17] SHAHRYARI M, BIBAK B, KHAKSARI M, et al. Anti-edema effect of Aloe vera leaf extract following traumatic brain injury: role of pro-inflammatory cytokines [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2021, 11(4): 380-393.
- [18] YANG B, HE Q, DING C, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a predictive factor of acute kidney injury following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study [J]. *Acta Neurochir*, 2019, 161(9): 1783-1791.
- [19] ZHANG J, WU Y, GAO Z. Correlations of c-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and insulin resistance with cerebral infarction in hypertensive patients [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(1): 1506-1511.
- [20] MERLI M, DI G V. Editorial: von Willebrand factor and CRP levels may predict survival in liver cirrhosis [J]. *Aliment Pharm Ther*, 2018, 47(11): 1536-1537.
- [21] DENEGRI A, BORIANI G. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(2): 263-275.
- [22] YUAN X F, WANG J H, WANG D Z, et al. NSE, S100B and MMP9 expression following reperfusion after carotid artery stenting [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2019, 16(2): 129-134.
- [23] CHEN H S, CHEN X, LI W T, et al. Targeting RNS/caveolin-1/MMP signaling cascades to protect against cerebral ischemia-reperfusion injuries: potential application for drug discovery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5): 669-682.