

骨桥蛋白与高血压性脑出血脑组织水肿程度和神经功能损伤及临床预后的相关性分析

魏宏敏 于继徐 柴永宏 李越 李伟 刘振川 车峰远

276000 青岛大学第十一临床医学院 临沂市人民医院神经内科(魏宏敏、于继徐、李越、李伟、刘振川、车峰远); 276000 临沂, 山东医学高等专科学校内科学教研室(柴永宏)

通信作者: 车峰远, Email: che1971@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.002

【摘要】目的 观察高血压性脑出血(HICH)患者骨桥蛋白(OPN)的表达及其与脑组织水肿程度、神经功能损伤及临床预后之间的关系。**方法** 收集临沂市人民医院神经内科监护室自2017年4月至2018年11月收治的HICH患者17例为观察组,通过立体定向软通道颅内血肿清除术取其血肿液,并同时抽取患者外周血。测量观察组脑组织出血量、水肿量,并评估术前格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,术后3个月改良Rankin量表(mRS)评分。收集临沂市人民医院14例健康体检者为对照组,取其空腹外周血。利用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法检测观察组血肿液、外周血和健康对照组外周血OPN水平,分析OPN表达水平与患者脑水肿程度、神经功能损伤及临床预后之间的关系。**结果** 观察组患者血肿液中OPN水平高于患者外周血 $[(2\ 653.48 \pm 1\ 460.64)\ \mu\text{g/L}]$ 比 $[(1\ 313.00 \pm 950.89)\ \mu\text{g/L}]$,差异有统计学意义($t=4.752, P<0.001$)。观察组患者外周血OPN水平与对照组外周血 $[(1\ 313.00 \pm 950.89)\ \mu\text{g/L}]$ 比 $[(923.44 \pm 284.73)\ \mu\text{g/L}]$ 差异无统计学意义($t=1.475, P=0.151$)。轻中度、重度神经功能障碍组血肿液OPN水平分别为 $(1\ 708.87 \pm 1\ 227.78)$ 、 $(3\ 716.16 \pm 846.08)\ \mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($t=3.872, P=0.002$)。轻、中、重度意识障碍组血肿液OPN水平差异有统计学意义 $[(1\ 378.30 \pm 626.26)\ \mu\text{g/L}]$ 比 $[(1\ 798.04 \pm 1\ 518.76)\ \mu\text{g/L}]$ 比 $[(3\ 507.14 \pm 1\ 000.53)\ \mu\text{g/L}]$; $F=4.987, P=0.023$]。少量、大量脑水肿组血肿液OPN水平差异有统计学意义 $[(1\ 418.08 \pm 851.40)\ \mu\text{g/L}]$ 比 $[(3\ 751.61 \pm 865.90)\ \mu\text{g/L}]$, $t=5.590, P<0.001$]。预后良好、预后不良组血肿液OPN水平差异有统计学意义 $[(2\ 006.46 \pm 994.69)\ \mu\text{g/L}]$ 比 $[(3\ 882.90 \pm 482.28)\ \mu\text{g/L}]$; $t=4.232, P=0.001$]。血肿液OPN浓度与水肿量($r=0.616, P=0.008$)、发病时GCS评分($r=0.491, P=0.045$)、发病时NIHSS评分($r=0.491, P=0.046$)、术后3个月mRS评分($r=0.581, P=0.029$)均呈正相关。**结论** OPN与HICH患者病情严重程度及预后具有相关性,血肿液中OPN水平越高,病情越重,预后越差。

【关键词】 脑出血; 骨桥蛋白; 神经功能损伤

基金项目: 临沂市科技发展计划(201919010)

Study on the correlations between osteopontin and the degree of brain edema and neurological impairment in hypertensive intracerebral hemorrhage and clinical prognosis Wei Hongmin, Yu Jixu, Chai Yonghong,

Li Yue, Li Wei, Liu Zhenchuan, Che Fengyuan

Department of Neurology, 11th Affiliated Clinical Medical College of Qingdao University, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China (Wei HM, Yu JX, Li Y, Li W, Liu ZC, Che FY); Department of Internal Medicine, Shandong Medical College, Linyi 276000, China (Chai YH)

Corresponding author: Che Fengyuan, Email: che1971@126.com

【Abstract】Objective To observe the expression of osteopontin (OPN) in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) and its relationship with the brain edema, neurological impairment and clinical prognosis. **Methods** A total of 17 patients with HICH admitted to the medical intensive care unit of Neurology Department of Linyi People's Hospital were collected as observation group. The hematoma fluid was extracted through stereotactic soft-channel intracranial hematoma evacuation, and the peripheral blood was extracted simultaneously. The amount of hematoma and edema in the observation group were measured, and

the preoperative Glasgow Coma Scale (GCS) score, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score were evaluated. The modified Rankin Scale (mRS) score were evaluated 3 months after operation. A total of 14 healthy people who took physical examination in Linyi People's Hospital were collected as control group, and the fasting peripheral blood was collected. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of OPN in hematoma fluid and peripheral blood of observation group, and peripheral blood of control group. The relationship between the expression level of OPN and the brain edema, neurological impairment and clinical prognosis was analyzed. **Results** The level of OPN in hematoma fluid of observation group was higher than that in peripheral blood [$(2\ 653.48 \pm 1\ 460.64) \mu\text{g/L}$ vs. $(1\ 313.00 \pm 950.89) \mu\text{g/L}$], the difference was statistically significant ($t=4.752, P < 0.001$). There was no statistically significant difference in OPN level between the observation group and the control group [$(1\ 313.00 \pm 950.89) \mu\text{g/L}$ vs. $(923.44 \pm 284.73) \mu\text{g/L}$; $t=1.475, P=0.151$]. The OPN levels of hematoma fluid in mild to moderate and severe neurological dysfunction groups were $(1\ 708.87 \pm 1\ 227.78) \mu\text{g/L}$ and $(3\ 716.16 \pm 846.08) \mu\text{g/L}$ respectively, and the difference was statistically significant ($t=3.872, P=0.002$). There was statistically significant difference in OPN level of among mild, moderate and severe disturbance of consciousness groups [$(1\ 378.30 \pm 626.26) \mu\text{g/L}$ vs. $(1\ 798.04 \pm 1\ 518.76) \mu\text{g/L}$ vs. $(3\ 507.14 \pm 1\ 000.53) \mu\text{g/L}$; $F=4.987, P=0.023$]. There was significant difference in OPN level in hematoma fluid between small and large amount cerebral edema groups [$(1\ 418.08 \pm 851.40) \mu\text{g/L}$ vs. $(3\ 751.61 \pm 865.90) \mu\text{g/L}$, $t=5.590, P < 0.001$]. The difference of OPN level in hematoma fluid between good prognosis group and poor prognosis group was statistically significant [$(2\ 006.46 \pm 994.69) \mu\text{g/L}$ vs. $(3\ 882.90 \pm 482.28) \mu\text{g/L}$; $t=4.232, P=0.001$]. The OPN levels in hematoma fluid was positively correlated with edema volume ($r=0.616, P=0.008$), GCS score at onset ($r=0.491, P=0.045$), NIHSS score at onset ($r=0.491, P=0.046$) and mRS score 3 months after operation ($r=0.581, P=0.029$). **Conclusions** OPN is correlated with the severity and prognosis of HICH patients, and the higher the OPN level in hematoma fluid is, the more serious the condition is, and the worse the prognosis is.

【 Key words 】 Intracerebral hemorrhage; Osteopontin; Neurological impairment

Fund program: Science and Technology Development Plan of Linyi (201919010)

脑出血是中枢神经系统常见疾病,其发病率占卒中的10%~15%,并具有很高的致死率与致残率,对人类健康构成了巨大威胁,给社会和家庭造成了沉重负担^[1]。脑出血后数分钟内,血液进入脑组织压迫和移位周围结构,造成脑组织的原发性损伤,出血后的炎性反应,又进一步加重了脑组织的继发性损伤^[2-3]。已有研究表明,骨桥蛋白与脑出血的发生发展相关^[4]。骨桥蛋白是一种多功能细胞外基质糖蛋白,在多种细胞和组织中表达,其能够通过抑制脑出血诱导的酪氨酸激酶2/信号转导子和转录激活子1(Janus kinase 2/signal transducers and activators of transcription 1, JAK2/STAT1)通路激活,减轻出血后脑组织炎性反应,改善脑水肿及促进神经功能缺损的恢复^[5]。但到目前为止,尚缺少指导细胞因子用于临床治疗的明确依据,因此,本研究主要探讨高血压性脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)患者中骨桥蛋白表达水平与脑组织水肿程度、神经功能损伤及临床预后之间的关系,分析骨桥蛋白在脑出血患者诊疗过程中的价值和意义,以期为临床防治急性脑出血提供参考。

一、对象与方法

1. 研究对象: 前瞻性收集2017年4月至2018年11月于临沂市人民医院神经内科监护室住院并行

立体定向软通道颅内血肿清除术的HICH患者17例为观察组,其中男10例,女7例;年龄28~78岁,平均 (55.65 ± 16.29) 岁;出血量18.59~127.25 ml,平均 (56.66 ± 32.79) ml;发病至手术时间20~45 h,平均 (29.65 ± 8.37) h;软管引流时间18.5~50.0 h,平均 (35.00 ± 10.02) h;6例患者血肿破入脑室,11例患者血肿未破入脑室。另外选择14例体检者作为对照组,其中男10例,女4例;年龄32~73岁,平均 (50.21 ± 13.36) 岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

观察组纳入标准:(1)头部CT检查诊断为急性HICH;(2)出血位于基底核区;(3)年龄18~80岁;(4)既往无卒中相关疾病史。排除标准:(1)外伤性颅内出血、脑梗死、蛛网膜下腔出血、脑血管畸形、混合性脑出血患者;(2)心肝肾等重要脏器功能损害;(3)血液系统、肿瘤及自身免疫性疾病;(4)合并结核、肝炎等慢性传染病;(5)存在其他可能影响神经和功能评估的神经或精神疾病病史。对照组纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)有高血压病史;(3)既往无卒中相关疾病史。排除标准同观察组。所有受试者对本研究知情,并签署知情同意书。本研究方案获得本院医学伦理委员会批准(伦理审批号:科研伦理第20012号)。

2. 治疗方法: 基础治疗: (1) 乌拉地尔静脉泵入控制血压; (2) 丙泊酚、布托啡诺静脉泵入镇静镇痛; (3) 甘露醇静脉滴注脱水治疗; (4) 蛇毒血凝酶静脉推注止血治疗等。

手术治疗: 观察组患者发病6 h后血肿相对稳定时行手术治疗, 术前1 h行头部CT检查, 对最大血肿层面进行定位; 穿刺路径选择经前额部入径, 利多卡因局部麻醉后将硅胶软通道经立体定向法送至血肿中心, 取出针芯, 连接空针缓慢抽吸血肿; 术后复查CT提示引流管位置良好后, 将尿激酶注入导管内进行冲洗引流; 每天需进行CT复查, 血肿仅剩少量残留时拔除引流管。

3. 观察指标: 收集两组受试者的一般临床资料, 包括: 人口统计学基本资料(年龄、性别); 血管危险因素(吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、高血脂、冠心病等); 观察组患者手术时血肿液、外周血及对照组空腹外周血血清水平; 观察组手术前1 h头部CT所示出血量及水肿量; 观察组患者手术前行格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及术后3个月改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分。

吸烟史: ≥ 1 支/d, 吸烟1年以上^[6]; 饮酒史: 摄入酒精量至少30 g/d或210 g/周, 饮酒6个月以上^[7]; 高血压病: 既往有高血压病史, 或目前正在服用降压药物, 或符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》的诊断标准^[8]; 糖尿病: 典型糖尿病症状(多饮、多食、多尿、体重下降), 或符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中的诊断标准^[9]; 高血脂: 低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 2.6 mmol/L和(或)入院前服用降脂药物^[10]; 冠心病: 参照《稳定性心绞痛诊断与治疗指南(2018年版)》诊断标准^[11]。

4. 研究方法: (1) 骨桥蛋白检测方法。手术中空针经软通道抽吸收集观察组患者的血肿液约5 ml, 同时抽取观察组患者肘静脉血5 ml, 收集同一时期本院健康查体者空腹肘静脉血5 ml, 常温静置2 h, 经3 000 r/min 4 °C离心5 min, 离心半径32 cm, 获得血清后置于-80 °C冰箱保存待检, 然后采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)统一检测标本骨桥蛋白浓度。所用试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司, 测定过程严格按照试剂盒说明书进行。(2) 急性脑出血严重程度及预后划分。手术前进行GCS评分及NIHSS评分评估患者病情严重程度; 发病后3个月进行mRS评分评估患者预后情况^[12]。根据多田公式计算出观察组患者脑组织出血量及病变脑组织总

体积, 水肿量即为总病变体积与出血量之差^[13]。所有评分由两名经验丰富的临床医师进行评估, 并取其平均值。①根据手术前NIHSS评分进行分组, 轻度功能障碍组: NIHSS评分 ≤ 15 分; 重度功能障碍组: NIHSS评分 > 15 分^[14]。②根据手术前GCS评分进行分组, 轻度意识障碍组: GCS评分3~8分; 中度意识障碍组: GCS评分9~12分; 重度意识障碍组: GCS评分13~15分^[15]。③根据手术前脑组织水肿量进行分组, 脑水肿量中位数为15.34 ml, 根据水肿量中位数分为少量水肿组(< 15.34 ml)和大量水肿组(≥ 15.34 ml)。④根据术后3个月mRS评分进行分组, 预后良好组: mRS评分为1~2分; 预后不良组: mRS评分为3~5分^[16]。

5. 统计学方法: 应用SPSS 21.0统计软件处理数据。计量资料经K-S正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 同一患者不同指标比较采用配对样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步采用LSD法进行组间两两比较。计数资料以例数表示, 组间比较采用Fisher确切概率法进行分析。观察组血肿液骨桥蛋白浓度与患者病情严重程度及预后之间的相关性进行Pearson相关分析。所有检验为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 纳入样本情况: 观察组共纳入病例17例, 其中3例因患者去世未完成随访; 对照组共纳入对象14例。两组在性别、年龄等方面比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

表1 行立体定向软通道颅内血肿清除术的原发性高血压患者及体检者基线资料比较

项目	观察组(n=17)	对照组(n=14)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.65 \pm 16.29	50.21 \pm 13.36	1.000	0.325
男性(例)	10	10	0.533	0.465
吸烟史(例)	11	7	0.682	0.409
饮酒史(例)	12	10	0.003	0.959
糖尿病(例)	7	6	0.009	0.925
高血脂(例)	13	7	2.350	0.125
冠心病(例)	2	1	0.188	0.665

2. 观察组与对照组血清骨桥蛋白浓度比较: 观察组患者血肿液骨桥蛋白浓度[(2 653.48 \pm 1 460.64) μ g/L]外周血[(1 313.00 \pm 950.89) μ g/L]明显升高, 差异有统计学意义($t=4.752, P < 0.001$)。观察组患者外周血骨桥蛋白浓度与对照组外周血

[$(923.44 \pm 284.73) \mu\text{g/L}$] 差异无统计学意义($t=0.182$, $P=0.857$)。

3. 观察组患者不同神经功能障碍程度与血肿液骨桥蛋白浓度比较: 轻中度功能障碍组(9例)与重度功能障碍组(8例)患者血肿液骨桥蛋白浓度分别为($1\ 708.87 \pm 1\ 227.78$)、($3\ 716.16 \pm 846.08$) $\mu\text{g/L}$, 重度功能障碍组明显高于轻中度功能障碍组, 差异有统计学意义($t=3.872$, $P=0.002$)。

4. 观察组患者不同意识障碍程度与血肿液骨桥蛋白浓度比较: 轻度(2例)、中度(6例)、重度意识障碍组(9例)患者血肿液骨桥蛋白浓度分别为($1\ 378.30 \pm 626.26$)、($1\ 798.04 \pm 1\ 518.76$)、($3\ 507.14 \pm 1\ 000.53$) $\mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义($F=4.987$, $P=0.023$), 进一步采用LSD法进行两两比较, 结果显示, 重度患者骨桥蛋白浓度明显高于轻度及中度患者, 中度患者骨桥蛋白浓度明显高于轻度患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

5. 观察组患者不同脑组织水肿量与血肿液骨桥蛋白浓度比较: 大量脑水肿组(9例)血肿液骨桥蛋白浓度[$(3\ 751.61 \pm 865.90) \mu\text{g/L}$]较少量脑水肿组[8例, ($1\ 418.08 \pm 851.40$) $\mu\text{g/L}$]明显升高, 差异有统计学意义($t=5.590$, $P < 0.001$)。

6. 观察组患者术后3个月预后与血肿液骨桥蛋白浓度比较: 术后3个月预后不良组(8例)血肿液骨桥蛋白浓度[$(3\ 882.90 \pm 482.28) \mu\text{g/L}$]较预后良好组[6例, ($2\ 006.46 \pm 994.69$) $\mu\text{g/L}$]明显升高, 差异有统计学意义($t=4.232$, $P=0.001$)。

7. 观察组患者各项指标与血肿液骨桥蛋白浓度的相关性分析: 经过Pearson相关性分析, 血肿液骨桥蛋白浓度与水肿量、发病时GCS评分、发病时NIHSS评分、术后3个月mRS评分均呈正相关($P < 0.05$)。见表2。

表2 观察组患者各项指标与血肿液骨桥蛋白浓度相关性分析

指标	骨桥蛋白浓度($\mu\text{g/L}$)	
	r值	P值
水肿量	0.616	0.008
GCS评分	0.491	0.045
NIHSS评分	0.491	0.046
mRS评分	0.581	0.029

注: GCS 格拉斯哥昏迷量表, NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表, mRS 改良 Rankin 量表

讨论 HICH是一种常见的中枢神经系统急危重症, 因其病死率高、预后差^[17], 成为临床治疗难

题。研究表明, 脑内多种细胞因子, 包括炎症因子、趋化因子、干扰素和肿瘤坏死因子等与脑出血后继发性脑组织损伤有关^[18]。但目前关于各种细胞因子对患者病情及预后评估的价值, 尚缺乏一致的意见, 骨桥蛋白是HICH损伤后炎症反应释放的一种细胞因子, 其对出血后脑组织具有保护性作用, 而关于骨桥蛋白在脑出血后病情及预后评估中的作用尚不清楚, 本研究对此进行深入探讨。

骨桥蛋白是一种高度磷酸化的糖蛋白, 广泛分布于多种组织和细胞中, 由大约314个氨基酸组成, 分子量在44~75 kD, 其C端能够与CD44变异体相结合, N端主要结合多种整合素受体^[19-20]。目前研究结果表明, 骨桥蛋白通过刺激多种不同的信号通路, 从而对受损脑组织及其他器官起到维持组织完整性、促进细胞迁移、调节炎症反应及减轻脑血管痉挛等保护性作用^[21-23]。脑出血后炎症反应被激活, 骨桥蛋白水平上调, 通过抑制神经细胞凋亡、改善脑水肿以减轻脑出血后的早期脑损伤^[24]。在动物脑出血模型中发现, 巨噬细胞和活化的小胶质细胞等所释放的骨桥蛋白, 在脑出血后1 d被检测到, 3 d左右达高峰, 并持续到出血后第28天^[4]。本次试验通过对观察组血肿液、外周血及对照组外周血中骨桥蛋白浓度的检测, 发现观察组血肿液骨桥蛋白水平明显高于外周血, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究表明, 患者血肿液中骨桥蛋白浓度与发病时意识障碍、神经功能缺损程度、脑组织水肿量具有相关性, 血肿液骨桥蛋白水平随着昏迷程度的加重、神经功能障碍的加重、脑水肿量的增多而增高。然而, 这一结果与骨桥蛋白的神经保护作用相矛盾, Wu等^[25]对脑出血小鼠模型病损部位注射不同剂量外源性骨桥蛋白后观察到, 高浓度骨桥蛋白组小鼠神经功能障碍更轻, 脑水肿量更少。而当脑组织损伤后, 内源性骨桥蛋白主要来自活化的星形胶质细胞、小胶质细胞和巨噬细胞, 这些炎症细胞分布于脑组织中, 通过多种通路介导炎症反应, 脑组织中浸润的炎症细胞越多, 病情越重, 而大量活化的炎症细胞释放出的骨桥蛋白水平越高^[26-27]。另外研究表明, 基质金属蛋白酶在不同位点对骨桥蛋白进行切割, 切割后的骨桥蛋白片段生物活性发生了变化, 其中某些结构域被破坏, 限制了骨桥蛋白的保护性作用^[28]。活化炎症细胞加重炎症反应, 并掩盖其释放出的骨桥蛋白对脑组织的保护性作用, 而部分骨桥蛋白被基质金属蛋白酶切割后使其

保护性作用进一步降低,加重病情进展。

本研究对观察组患者进行随访90 d后,14例患者完成随访,预后不良组患者血肿液中骨桥蛋白浓度显著高于预后良好组。对各项观察指标与血肿液骨桥蛋白浓度进行Pearson相关分析,结果显示,脑组织水肿量、发病时GCS评分、NIHSS评分、术后3个月mRS评分均与血肿液骨桥蛋白浓度呈正相关,即病情越重,预后越差,骨桥蛋白水平越高。本研究与既往研究结果一致^[29-30],Li等^[31]通过对162例脑出血患者的研究发现,脑出血患者静脉血清中骨桥蛋白浓度较健康个体明显升高,且较高的骨桥蛋白水平与患者早期神经功能恶化和90 d预后不良结局相关。这些研究表明,骨桥蛋白或许是评价患者病情严重程度及判断预后的潜在生物标志物。

综上所述,脑出血患者血肿液骨桥蛋白浓度明显高于患者外周血及对照组外周血,且与脑组织水肿量、发病时意识障碍程度、神经功能损伤程度及预后呈明显正相关,即病情越重,预后越差,血肿液骨桥蛋白浓度越高。因此认为,骨桥蛋白有望成为脑出血诊断及评估病情、判断预后的新的观察指标。此次研究有一定的局限性,本研究为单中心小样本研究,可能存在一定偏倚,且缺乏对研究指标的动态观察,未考虑治疗措施对检测结果的影响等,尚需多中心、大样本研究进一步证实、指导临床。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计为魏宏敏、于继徐、车峰远,提供案例为刘振川,数据收集及整理为魏宏敏、李越,论文撰写为魏宏敏,论文修订为柴永宏、李伟,审校为车峰远

参 考 文 献

- [1] Lim-Hing K, Rincon F. Secondary hematoma expansion and perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage: from bench work to practical aspects[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 74. DOI: 10.3389/fneur.2017.00074.
- [2] Zheng H, Chen C, Zhang J, et al. Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(3/4): 155-169. DOI: 10.1159/000445170.
- [3] Zhang F, Zhang C. Rnf112 deletion protects brain against intracerebral hemorrhage (ICH) in mice by inhibiting TLR-4/NF- κ B pathway[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2018, 507(1/4): 43-50. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.141.
- [4] Yan Y, Lang BT, Vemuganti R, et al. Persistent migration of neuroblasts from the subventricular zone to the injured striatum mediated by osteopontin following intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurochem*, 2009, 109(6): 1624-1635. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06059.x.
- [5] Gong L, Manaenko A, Fan R, et al. Osteopontin attenuates inflammation via JAK2/STAT1 pathway in hyperglycemic rats after intracerebral hemorrhage[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 138: 160-169. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.009.
- [6] 王晖, 康凯. 直径 ≤ 7 mm颅内动脉瘤破裂的危险因素分析和预测模型构建[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(10): 523-529. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2018.10.004.
Wang K, Kang H. Risk factor analysis of the rupture of intracranial aneurysm ≤ 7 mm in diameter and establishment of predictive model[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2018, 15(10): 523-529.
- [7] 王韵, 郝咏刚, 董谦, 等. 青年缺血性卒中的中国缺血性卒中亚型及危险因素分析[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(5): 376-382. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.05.003.
Wang Y, Hao YG, Dong Q, et al. Chinese Ischemic Stroke Subclassification and Risk Factors in Ischemic Stroke in Young Adults[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2014, 9(5): 376-382.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
- [10] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.000000000000024.
- [11] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [12] Mittal SH, Goel D. Mortality in ischemic stroke score: a predictive score of mortality for acute ischemic stroke[J]. *Brain Circ*, 2017, 3(1): 29-34. DOI: 10.4103/2394-8108.203256.
- [13] 常健博, 姜桑种, 陈显金, 等. 基于卷积神经网络的自发性脑出血血肿分割方法的一致性评价[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(7): 585-590. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.07.005.
Chang JB, Jiang SZ, Chen XJ, et al. Consistency evaluation of an automatic segmentation for quantification of intracerebral hemorrhage using convolution neural network[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and neurosurgery*, 2020, 20(7): 585-590.
- [14] 高素颖, 冀瑞俊, 颜应琳, 等. 血清同型半胱氨酸、纤维蛋白原、胱抑素C水平与急性脑梗死患者NIHSS评分的相关性分析[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(4): 389-393. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.04.011.
Gao SY, Ji RJ, Yan YL, et al. Correlation of Serum Homocysteine, Fibrinogen, Cystatin-C Levels with NIHSS Score in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2020, 15(4): 389-393.
- [15] Becker A, Peleg K, Olsha O, et al. Analysis of incidence of traumatic brain injury in blunt trauma patients with Glasgow Coma Scale of 12 or less[J]. *Chin J Traumatol*, 2018, 21(3): 152-155. DOI: 10.1016/j.cjtee.2018.01.004.
- [16] 苏显都, 林明利, 符步远, 等. 血清miR-17-5p与Hey水平联合预测急性缺血性脑卒中患者预后的价值[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(4): 298-302. DOI: 10.3969/

j.issn.1006-2963.2020.04.010.

Su XD, Lin ML, Fu BY, et al. Value of serum levels of miR-17-5p and Hcy in predicting the prognosis of patients with acute ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2020, 27(4): 298-302.

- [17] Weimar C, Kleine-Borgmann J. Epidemiology, Prognosis and prevention of non-traumatic intracerebral hemorrhage[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(15): 2193-2196. DOI: 10.2174/13816128226661610271522234.
- [18] Zhu H, Wang Z, Yu J, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. Prog Neurobiol, 2019, 178: 101610. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.003.
- [19] Hao C, Cui Y, Owen S, et al. Human osteopontin: potential clinical applications in cancer (review) [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(6): 1327-1337. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2964.
- [20] Many GM, Yokosaki Y, Uaesoontrachoon K, et al. OPN-a induces muscle inflammation by increasing recruitment and activation of pro-inflammatory macrophages[J]. Exp Physiol, 2016, 101(10): 1285-1300. DOI: 10.1113/EP085768.
- [21] Zhang W, Cui Y, Gao J, et al. Recombinant osteopontin improves neurological functional recovery and protects against apoptosis via PI3K/Akt/GSK-3 β pathway following intracerebral hemorrhage[J]. Med Sci Monitor, 2018, 24: 1588-1596. DOI: 10.12659/MSM.905700.
- [22] Rangaswami H, Bullbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression[J]. Trends Cell Biol, 2006, 16(2): 79-87. DOI: 10.1016/j.tcb.2005.12.005.
- [23] He J, Liu M, Liu Z, et al. Recombinant osteopontin attenuates experimental cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in rats through an anti-apoptotic mechanism[J]. Brain Res, 2015; 74-83. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.03.015.
- [24] 肖波, 石碑田, 徐礼林, 等. 改良微创置管吸引术对脑出血患者骨桥蛋白及水肿带宽度变化的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(7): 671-674. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.07.006.
- Xiao B, Shi BT, Xu LL, et al. The effect of modified minimal trauma installed tube on serum osteopontin levels and edema band width in patients with cerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2018, 17(7): 671-674.
- [25] Wu B, Ma Q, Suzuki H, et al. Recombinant osteopontin attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage in mice[J]. Neurocrit Care, 2011, 14(1): 109-117. DOI: 10.1007/s12028-010-9372-z.
- [26] Riew T, Kim S, Jin X, et al. Osteopontin and its spatiotemporal relationship with glial cells in the striatum of rats treated with mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: possible involvement in phagocytosis[J]. J Neuroinflamm, 2019, 16(1). DOI: 10.1186/s12974-019-1489-1.
- [27] Yu A, Duan H, Zhang T, et al. IL-17A promotes microglial activation and neuroinflammation in mouse models of intracerebral haemorrhage[J]. Mol Immunol, 2016, 73: 151-157. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.04.003.
- [28] Agnihotri R, Crawford HC, Haro H, et al. Osteopontin, a novel substrate for matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) and matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) [J]. J Biol Chem, 2001, 276(30): 28261-28267. DOI: 10.1074/jbc.M103608200.
- [29] 李欣遥, 张良荣, 韩冬, 等. 脑出血患者血清骨桥蛋白水平的变化及其对预后的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(6): 413-416.
- Li XY, Zhang LR, Han D, et al. Change of the serum osteopontin levels and their effects on prognosis in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Clinical Neurology, 2015, 28(6): 413-416.
- [30] Acar A, Cevik MU, Arkanoglu A, et al. Serum levels of calcification inhibitors in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Int J Neurosci, 2012, 122(5): 227-232. DOI: 10.3109/00207454.2011.642039.
- [31] Li H, Han N, Nan Y, et al. Plasma osteopontin acts as a prognostic marker in acute intracerebral hemorrhage patients[J]. Clin Chim Acta, 2020, 500: 208-212. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.018.

(收稿日期: 2020-09-15)

(本文编辑: 赵金鑫)