

出血性脑卒中患者血清 1-磷酸鞘氨醇的表达及其临床意义

魏守丰 马鹏飞

250000 山东省淄博市中心医院神经外科

通信作者:魏守丰, Email: fangmi9512@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.013

【摘要】目的 探讨出血性脑卒中患者血清 1-磷酸鞘氨醇(S1P)表达水平及临床意义。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月本院接受手术治疗的出血性脑卒中患者 124 例,其中轻度、中度和重度分别 28 例、49 例、47 例;预后良好 88 例;预后不良 36 例。选取同期本院体检中心收取的健康人 86 例为对照。用酶联免疫吸附实验检测血清中 S1P 的表达。建立 Logistic 多因素回归模型分析影响患者预后的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 S1P 预测预后的价值。**结果** 出血性脑卒中患者血清 S1P 浓度为(304.34 ± 86.09)ng/ml, 低于健康人[(385.89 ± 98.32)ng/ml, $P < 0.05$]。轻度、中度和重度出血性脑卒中患者的血清 S1P 浓度分别为(331.03 ± 100.23)ng/ml、(300.34 ± 78.58)ng/ml、(287.70 ± 66.89)ng/ml, 单因素分析结果显示组间比较差异有统计学意义($F=24.012$, $P < 0.05$), 病情越重, 血清 S1P 浓度越低。与预后良好患者比较, 预后不良患者的年龄、血肿体积和 C-反应蛋白水平较高, 而 S1P 水平和 GCS 评分较低($P < 0.05$)。多因素分析结果显示年龄($OR=1.897$)、血肿体积($OR=3.903$)、GCS 评分($OR=2.003$)、C-反应蛋白($OR=2.014$)、血清神经元特异性烯醇化酶($OR=4.231$)和 S1P($OR=0.896$)是出血性脑卒中患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。S1P 预测出血性脑卒中患者不良预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.910 (95% $CI=0.821 \sim 0.968$), 灵敏度和特异度分别为 82.35% 和 90.12%。S1P 预测的 AUC 高于 C-反应蛋白(0.843)。**结论** 出血性脑卒中患者血清 S1P 表达水平降低, 并且与病情严重程度有关, S1P 有助于早期预测患者的临床预后。

【关键词】 出血性脑卒中; 1-磷酸鞘氨醇; 预后

Expression of serum sphingosine 1-phosphate in patients with hemorrhagic stroke and its clinical significance

Wei Shoufeng, Ma Pengfei

Department of Neurosurgery, Zibo Central Hospital of Shandong Province, Zibo 250000, China

Corresponding author: Wei Shoufeng, Email: fangmi9512@163.com

【Abstract】Objective To investigate the expression and clinical significance of serum sphingosine-1-phosphate (S1P) in patients with hemorrhagic stroke. **Methods** A total of 124 patients with hemorrhagic stroke who underwent surgical treatment in our hospital from January 2016 to January 2019 were selected, including 28, 49, and 47 mild, moderate and severe cases respectively, with 88 cases of good prognosis and 36 cases of poor prognosis. A total of 86 healthy people collected by the physical examination center of this hospital during the same period were selected as controls. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the expression of S1P in serum. A logistic multivariate regression model was established to analyze the factors that affect the prognosis of patients. The value of S1P in predicting prognosis were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum S1P concentration of patients with hemorrhagic stroke was (304.34 ± 86.09) ng/ml, which was lower than that of healthy people [(385.89 ± 98.32)ng/ml, $P < 0.05$]. The serum S1P concentrations of patients with mild, moderate and severe hemorrhagic stroke were (331.03 ± 100.23) ng/ml, (300.34 ± 78.58) ng/ml, (287.70 ± 66.89) ng/ml, respectively. The results of univariate analysis showed statistical differences between groups ($F=24.012$, $P < 0.05$). The serum S1P concentration decreased as the disease getting worse. Compared with patients with good prognosis, patients with poor prognosis had higher age, hematoma volume, and C-reactive protein levels, and lower S1P levels as well as lower GCS scores ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that age ($OR=1.897$), hematoma volume ($OR=3.903$), GCS scores

($OR=2.003$), C-reactive protein ($OR=2.014$), serum neuron specific enolase ($OR=4.231$) and S1P ($OR=0.896$) were independent factors affecting the prognosis of patients with hemorrhagic stroke ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of S1P predicting poor prognosis of patients with hemorrhagic stroke was 0.910 (95%CI: 0.821–0.968), and the sensitivity and specificity were 82.35% and 90.12%, respectively. S1P predicted AUC higher than C-reactive protein (AUC=0.843). **Conclusions** The expression level of serum S1P in patients with hemorrhagic stroke is reduced, which is related to the severity of the disease. S1P is helpful for early prediction of clinical prognosis.

【Key words】 Hemorrhagic stroke; Sphingosine 1-phosphate; Prognosis

出血性卒中的致残率和病死率较高,临床大约1/3的患者在发病后1个月内死亡,而大部分幸存者可能存在永久性残疾^[1]。早期诊断和治疗对改善出血性卒中的预后至关重要。计算机断层扫描和磁共振成像是出血性脑卒中诊断的最佳方法,但是对患者预后评价的价值有限。既往研究显示,血液生化学指标对出血性脑卒中的诊断、评估、预测及治疗均有一定价值^[2]。1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)是一种多效脂质,红细胞、内皮细胞、血小板、中性粒细胞和巨噬细胞是血液中S1P的主要来源^[3]。S1P可调节多种疾病的病理生理过程,包括血压、心率、血管内皮功能、动脉粥样硬化、血栓形成和炎症反应^[4-5],而这些过程都在卒中发生和发展中起到重要作用。S1P在出血性卒中患者中的表达及其临床意义,既往少有报道。本研究旨在探讨血清S1P表达水平与出血性脑卒中病情严重程度和预后的关系。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2016年1月至2019年1月淄博市中心医院接受手术治疗的出血性脑卒中患者124例,其中男71例,女53例;年龄36~77岁;平均(58.34 ± 13.02)岁;出血部位为左侧52例,右侧63例,双侧9例;均有高血压。纳入标准:(1)符合《中国脑出血诊治指南(2014)》中出血性脑卒中的诊断标准^[6];(2)首次发病;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)住院时间 ≥ 7 d。排除标准:(1)严重的肝肾疾病;(2)脑外伤;(3)血管畸形;(4)肿瘤;(5)缺血性脑卒中;(6)自身免疫系统疾病;(7)复合伤和手术创伤的影响;(8)血管硬化疾病。另选取同期本院体检中心收取的健康人86例为对照,其中男49例,女37例;年龄32~68岁;平均(57.44 ± 12.90)岁。两组年龄和性别的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者的治疗均符合《中国脑出血诊治指南(2014)》。本研究已经过伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

2. 血清S1P检测: 入院即刻采集患者肘静脉血3 ml, 2 500 r/min离心15 min, 留取血清, 保存于 -70 °C

冰箱中。血清学检测均由本院检验科医师完成。用酶联免疫吸附实验检测试剂盒检测血清中S1P的表达, 试剂盒购于泉州市睿信生物科技有限公司, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

3. 神经功能缺损评分和昏迷评分: 入院时用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估患者神经功能缺损程度, 0~15分为轻度, 16~30分为中度, 31~45分为重度^[7]。用格拉斯哥昏迷指数(Glasgow Coma Scale, GCS)量表进行昏迷评分, 最高分为15分, 表示意识清楚; 12~14分为轻度意识障碍; 9~11分为中度意识障碍; 8分以下为昏迷; 分数越低则意识障碍越重^[7]。

4. 预后评估: 出院时用格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)对患者进行评估, 1分: 死亡; 2分: 植物生存, 仅有最小反应; 3分: 重度残疾, 日常生活需要照料; 4分: 轻度残疾但可独立生活; 能在保护下工作; 5分: 恢复正常生活, 尽管有轻度缺陷。根据评分分为预后良好组(GOS评分为4~5分)和预后不良组(GOS评分为1~3分)^[8]。

5. 统计学方法: 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。本研究所有资料均符合正态分布, 计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较用 t 检验; 多组间比较用单因素方差分析(组内比较用LSD- t 检验); 计数资料用例表示, 组间比较用 χ^2 检验; 建立Logistic多因素回归模型分析影响患者预后的因素; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析S1P预测预后的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 出血性脑卒中患者和健康人群血清S1P水平比较: 出血性脑卒中患者血清S1P浓度为(304.34 ± 86.09)ng/ml, 低于健康人群[(385.89 ± 98.32)ng/ml, $t=6.214$, $P < 0.001$]。

2. S1P与出血性脑卒中病情严重程度的关系: 见表1。单因素分析结果显示组间比较差异有统计

学意义($F=24.012, P < 0.001$), 病情越重, 血清 S1P 浓度越低。

表 1 不同病情严重程度患者血清 S1P 表达水平比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 S1P
轻度	28	331.03 ± 100.23
中度	49	300.34 ± 78.59 ^a
重度	47	300.34 ± 78.58 ^{ab}
<i>F</i> 值		24.012
<i>P</i> 值		0.001

注: S1P 1-磷酸鞘氨醇; 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$

3. 出血性脑卒中患者预后的单因素分析: 见表 2。与预后良好患者比较, 预后不良患者的年龄、血肿体积、血清神经元特异性烯醇化酶和 C-反应蛋白水平较高, 而 S1P 水平和 GCS 评分较低($P < 0.05$)。

4. 出血性脑卒中患者预后的多因素分析: 见表 3。将单因素分析结果有差异的因素纳入 Logistic 回归模型中, 结果显示年龄、血肿体积、GCS 评分、血清神经元特异性烯醇化酶、C-反应蛋白和 S1P 是出血性脑卒中患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。

5. ROC 曲线分析 S1P 预测出血性脑卒中患者预后的价值: 见图 1。S1P 预测出血性脑卒中患者不良预后的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC) 为 0.910(95%CI=0.821 ~ 0.968), 灵敏度和特异度分别为 82.35% 和 90.12%。C-反应蛋白预测预后的 AUC 为 0.843(95%CI=0.734 ~ 0.955), 灵敏度和特异度分别为 86.89% 和 73.69%。

讨论 出血性脑卒中的预后较差, 严重影响了生活质量, 给家庭和社会带来沉重负担。本组 124 例出血性脑卒中患者出院时预后不良率为 29.03%, 与既往报道的 30% ~ 40% 较为接近^[9]。寻找出血性脑卒中的新型分子生物学标志物非常重要。本研究结果显示, S1P 与出血性脑卒中的病情严重程度有关, 并且能够早期预测患者的预后。

S1P 是一种膜磷脂类代谢产物, 与其相应的受体结合后可以调节细胞内外多种生物学功能, 参与内皮功能紊乱、巨噬细胞活化、血管平滑肌损伤和免疫损伤等^[4, 10-11]。动脉粥样硬化是脑卒中的重要原因, 动脉粥样硬化的特征是血管内皮屏障损伤, 进而血管通透性增加, 由于细胞内皮是血清 S1P 的重要来源, 因此动脉粥样硬化使血清 S1P 水平降低^[4]。有研究显示, S1P 水平下降可上调促炎性内皮标志物(血

表 2 出血性脑卒中患者预后的单因素分析

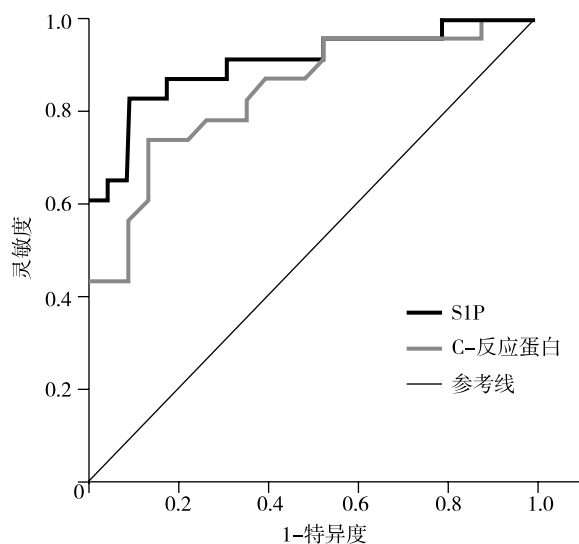
项目	预后良好(n=88)	预后不良(n=36)	<i>t/χ²</i> 值	<i>P</i> 值
男性 [例(%)]	51(57.95)	20(55.56)	0.060	0.806
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.78 ± 12.05	61.29 ± 10.52	2.997	0.003
吸烟史 [例(%)]	21(23.86)	5(13.89)	1.534	0.216
饮酒史 [例(%)]	15(17.05)	4(11.11)	0.693	0.405
糖尿病 [例(%)]	12(13.64)	4(11.11)	0.145	0.703
高血压 [例(%)]	29(32.95)	18(50.00)	3.154	0.076
高血脂 [例(%)]	6(6.82)	3(8.33)	0.087	0.768
出血部位(例)				
左侧	35(39.77)	17(47.22)		
右侧	47(53.41)	16(44.44)	0.823	0.663
双侧	6(6.82)	3(8.33)		
血肿体积(cm ³ , $\bar{x} \pm s$)	16.85 ± 2.89	23.10 ± 4.14	8.262	< 0.001
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	137.34 ± 22.23	145.80 ± 35.78	1.317	0.190
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	86.01 ± 14.89	89.07 ± 10.23	1.315	0.191
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	78.56 ± 13.20	81.10 ± 17.21	0.794	0.428
GCS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.32 ± 2.19	9.31 ± 1.00	2.897	0.018
白细胞计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.45 ± 3.12	7.56 ± 2.78	1.947	0.054
血小板计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	248.00 ± 54.09	254.09 ± 67.32	0.482	0.630
C-反应蛋白(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	5.46 ± 1.23	7.60 ± 2.54	4.821	< 0.001
血清神经元特异性烯醇化酶($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	11.23 ± 2.10	14.90 ± 3.45	5.001	< 0.001
S1P(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	325.67 ± 90.03	275.09 ± 89.34	2.855	0.005

注: GSC 格拉斯哥昏迷指数评分; S1P 1-磷酸鞘氨醇

表3 出血性脑卒中患者预后的Logistic多因素分析

因素	OR值	95%CI	P值
年龄	1.897	1.003 ~ 4.098	0.013
血肿体积	3.903	1.678 ~ 6.894	<0.001
GCS评分	2.003	1.218 ~ 4.012	0.001
C-反应蛋白	2.014	1.206 ~ 4.321	0.002
血清神经元特异性烯醇化酶	4.231	2.003 ~ 7.902	<0.001
S1P	0.896	0.132 ~ 0.995	<0.001

注: GSC 格拉斯哥昏迷指数评分; S1P 1-磷酸鞘氨醇



注: S1P 1-磷酸鞘氨醇; ROC 受试者工作特征

图1 ROC曲线分析S1P和C-反应蛋白预测出血性脑卒中患者预后的价值

管细胞黏附分子1、细胞间黏附分子-1)表达,进而促进内皮炎症^[12]。S1P还会诱导肌动蛋白细胞骨架重组并调节内皮黏附连接,最终加重内皮细胞屏障的损伤。另外,随着卒中进展,缺氧缺血诱导的线粒体功能障碍、兴奋毒性和氧化应激损伤进一步加重血管内皮细胞的破坏,导致内皮屏障功能和完整性受损^[13-14]。在动物研究中,有研究发现S1P类似物芬戈利莫可以调节血管内皮细胞黏附和脑血管屏障功能,发挥缓解神经损伤的作用^[15-16]。

既往研究显示,血清S1P与缺血性脑卒中的病情严重程度有关^[17],并且与出血性转化有关^[18]。然而S1P与出血性脑卒中的关系既往鲜有报道。本研究发现,出血性脑卒中患者血清S1P表达水平低于健康人,提示其可能参与出血性脑卒中的发生。轻度、中度和重度出血性脑卒中患者血清S1P浓度分别为(331.03 ± 100.23)ng/ml、(300.34 ± 78.58)ng/ml、(287.70 ± 66.89)ng/ml,病情越重,血清S1P浓度越低。值得一提的是,S1P类似物芬戈利莫可以通过缓解

淋巴细胞炎症和保护血脑屏障改善脑出血病情^[19]。

本研究Logistic多因素分析结果显示,年龄(OR=1.897)、血肿体积(OR=3.903)、GCS评分(OR=2.003)、血清神经元特异性烯醇化酶(OR=4.231)、C-反应蛋白(OR=2.014)和S1P(OR=0.896)是出血性脑卒中患者预后的独立影响因素。高龄患者机体功能较差,免疫抵抗力较低,卒中病情也更为严重,预后更差^[20]。脑出血患者血肿体积越大,脑组织损害及功能缺损越严重,预后也越差^[21]。C-反应蛋白是急性时相蛋白,在卒中早期时表达水平明显升高,与预后密切相关^[22]。血清神经元特异性烯醇化酶水平变化可作为敏感的病理学标志蛋白以及中枢神经系统损伤的定量指标,对脑卒中预后的评价有一定价值^[23]。既往研究显示,S1P与缺血性卒中的预后密切相关^[17],而本研究发现S1P也与出血性卒中的临床预后有关,是预后的独立影响因素。ROC曲线分析结果显示,S1P预测出血性脑卒中不良预后的AUC为0.910,灵敏度和特异度分别为82.35%和90.12%。C-反应蛋白预测出血性脑卒中的不良预后有一定价值^[24],本研究中S1P的AUC高于C-反应蛋白。以上提示,S1P预测出血性脑卒中的不良预后有一定价值。

本研究也存在一些局限性:(1)未动态检测出血性脑卒中患者血清S1P的表达;(2)没有对比出血性脑卒中和缺血性脑卒中患者S1P的表达水平;(3)由于本研究样本量相对较小,因此未从基础疾病和并发症等方面进行分层分析,需要未来扩大样本量进行研究;(4)未对出血性脑卒中患者进行长期随访。

综上所述,本研究显示出血性脑卒中患者血清S1P表达水平降低,并且与病情严重程度有关,S1P有助于早期预测患者的临床预后。

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 论文撰写、数据整理及收集为魏守丰,论文修改、构思与设计为马鹏飞

参 考 文 献

- [1] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2015, 46(7): 2032-2060. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.
- [2] 王任直, 常健博, 冯铭. 出血性卒中精准诊断、评估、预测及治疗展望[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 36(9): 618-621. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.09.003.
Wang RZ, Chang JB, Feng M. Prospects for precious diagnosis, assessment, prediction and treatment of hemorrhagic stroke[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2019, 36(9): 618-621.

- [3] Guillon J, Bandet CL, Mariko ML, et al. Sphingosine-1-Phosphate Metabolism in the Regulation of Obesity/Type 2 Diabetes[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1682. DOI: 10.3390/cells9071682.
- [4] Jozefczuk E, Guzik TJ, Siedlinski M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104793. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104793.
- [5] Cartier A, Leigh T, Liu CH, et al. Endothelial sphingosine 1-phosphate receptors promote vascular normalization and antitumor therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(6): 3157-3166. DOI: 10.1073/pnas.1906246117.
- [6] 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(2014) [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6): 435-434. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
- [7] 张淑玲, 宋良, 李浩然, 等. 急性后循环缺血性卒中患者的出血性转化: 危险因素和对转归的影响[J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 28(3): 161-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2020.03.001.
Zhang SL, Song L, Li HR, et al. Hemorrhagic transformation in patients with acute posterior circulation ischemic stroke: risk factors and impact on outcomes[J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2020, 28(3): 161-167.
- [8] 段鹏, 杨明金. 脑出血患者神经元特异性烯醇化酶检测及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(2): 234-236. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2020.02.029.
Duan P, Yang MJ. Detection and clinical significance of neuron specific enolase in patients with cerebral hemorrhage[J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2020, 49(2): 234-236.
- [9] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829bdfde3.
- [10] Sukocheva OA, Furuya H, Ng ML, et al. Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptor signaling pathway in inflammatory gastrointestinal disease and cancers: A novel therapeutic target[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107464. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107464.
- [11] Cohan S, Lucassen E, Smoot K, et al. Sphingosine-1-Phosphate: Its Pharmacological Regulation and the Treatment of Multiple Sclerosis: A Review Article[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(7): 227. DOI: 10.3390/biomedicines8070227.
- [12] Yanagida K, Liu CH, Faraco G, et al. Size-selective opening of the blood-brain barrier by targeting endothelial sphingosine 1-phosphate receptor 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(17): 4531-4536. DOI: 10.1073/pnas.1618659114.
- [13] Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 502-513. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308441.
- [14] Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 449-471. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.
- [15] Wang Z, Kawabori M, Houkin K. FTY720 (Fingolimod) Ameliorates Brain Injury through Multiple Mechanisms and is a Strong Candidate for Stroke Treatment[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(18): 2979-2993. DOI: 10.2174/0929867326666190308133732.
- [16] Tian DC, Shi K, Zhu Z, et al. Fingolimod enhances the efficacy of delayed alteplase administration in acute ischemic stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(5): 717-728. DOI: 10.1002/ana.25352.
- [17] Liu J, Sugimoto K, Cao Y, et al. Serum Sphingosine 1-Phosphate (S1P): A Novel Diagnostic Biomarker in Early Acute Ischemic Stroke[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 985. DOI: 10.3389/fneur.2020.00985.
- [18] Salas-Perdomo A, Miró-Mur F, Gallizioli M, et al. Role of the S1P pathway and inhibition by fingolimod in preventing hemorrhagic transformation after stroke[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8309. DOI: 10.1038/s41598-019-44845-5.
- [19] Xu HL, Pelligrino DA, Paisansathan C, et al. Protective role of fingolimod (FTY720) in rats subjected to subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 16. DOI: 10.1186/s12974-015-0234-7.
- [20] Poorthuis MH, Algra AM, Algra A, et al. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 75-81. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3482.
- [21] Liu J, Yang H, Yu B. The correlation between blood calcium level, hematoma volume, stroke severity and prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 4119-4123. DOI: 10.1038/s41598-019-54877-6.
- [22] Kakhki RD, Dehghanei M, ArefNezhad R, et al. The Predicting Role of Neutrophil- Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(11): 105233. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105233.
- [23] David B, Tomás S, Miguel B, et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(12): 1513-1518. DOI: 10.1515/CCLM.2009.337.
- [24] Zhou Y, Han W, Gong D, et al. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453: 21-27. DOI: 10.1016/j.cca.2015.11.027.

(收稿日期: 2021-02-04)

(本文编辑: 戚红丹)