

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.035

颅内动脉瘤患者血清 IL-6、Hcy、sFlt-1 与夹闭术后发生脑血管痉挛的关系研究*

周 通 谢满意 王 强 聂 耳 李中林[△]

(徐州医科大学附属医院神经外科 江苏 徐州 221002)

摘要 目的:探究血清白介素-6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)和可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1(sFlt-1)与颅内动脉瘤(IAs)患者夹闭术后发生脑血管痉挛(CVS)的关系。**方法:**选取 2021 年 7 月至 2023 年 7 月 185 例于徐州医科大学附属医院行颅内动脉瘤夹闭术的患者作为研究对象,根据患者术后发生 CVS 情况分为非 CVS 组和 CVS 组。采用酶联免疫吸附法检测 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 水平。多因素 Logistic 回归分析 IAs 夹闭术后发生 CVS 的危险因素,受试者特征曲线(ROC)分析血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 对 IAs 夹闭术后发生 CVS 的预测价值。**结果:**IAs 夹闭术后共有 43 例患者发生 CVS, CVS 发生率为 23.24%。CVS 组血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 水平平均明显高于非 CVS 组(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 升高, Hunt-Hess 分级为 II-III 级、动脉瘤直径大和蛛网膜下腔出血次数 ≥ 2 是 IAs 夹闭术后发生 CVS 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 联合预测 IAs 夹闭术后发生 CVS 的曲线下面积 (AUC) 0.939, 高于血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 单独预测的 0.768、0.825、0.826。**结论:**IAs 夹闭术后发生 CVS 患者血清 IL-6、Hcy、sFlt-1 水平均显著升高, 且为术后发生 CVS 的独立危险因素。血清 IL-6、Hcy、sFlt-1 联合检测对 IAs 夹闭术后发生 CVS 有较高预测价值。

关键词: 颅内动脉瘤; 夹闭术; IL-6; Hcy; sFlt-1; 脑血管痉挛

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)11-2182-05

Study on the Relationship between Serum IL-6, Hcy, sFlt-1 and Cerebral Vasospasm after Clipping Operation in Patients with Intracranial Aneurysms*

ZHOU Tong, XIE Man-yi, WANG Qiang, NIE Er, LI Zhong-lin[△]

(Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum interleukin-6 (IL-6), homocysteine (Hcy) and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and cerebral vasospasm (CVS) after clipping operation in patients with intracranial aneurysms (IAs). **Methods:** 185 patients who underwent intracranial aneurysm clipping operation in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from July 2021 to July 2023 were selected as research objects, patients were divided into non-CVS group and CVS group according to the occurrence of CVS after operation. The levels of IL-6, Hcy and sFlt-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The risk factors of CVS after IAs clipping operation were analyzed by multivariate Logistic regression, the predictive value of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 for CVS after IAs clipping operation were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** 43 patients had CVS after IAs clipping operation, and the incidence of CVS was 23.24%. The levels of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 in CVS group were significantly higher than those in non-CVS group (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum IL-6, Hcy and sFlt-1, Hunt-Hess grade II-III, large aneurysm diameter and subarachnoid hemorrhage times ≥ 2 were independent risk factors for CVS after IAs clipping operation ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 in predicting CVS after IAs clipping operation was 0.939, which was higher than 0.768, 0.825 and 0.826 predicted by serum IL-6, Hcy and sFlt-1 alone. **Conclusion:** The levels of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 in patients with CVS after IAs clipping operation are significantly increase, and they are independent risk factors for postoperative CVS. The combine detection of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 has a high predictive value for CVS after IAs clipping operation.

Key words: Intracranial aneurysms; Clipping operation; IL-6; Hcy; sFlt-1; Cerebral vasospasm

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2182-05

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20181152)

作者简介:周通(1997-),男,在读硕士研究生,从事颅内动脉瘤方向的研究,E-mail: 17332551015@163.com

[△] 通讯作者:李中林(1970-),男,硕士,主任医师,从事颅内动脉瘤方向的研究,E-mail: lizhonglinxuzhou163@yeah.net

(收稿日期:2023-11-25 接受日期:2023-12-21)

前言

颅内动脉瘤(Intracranial aneurysms, IAs)又称脑动脉瘤,颅内动脉管壁膨出或扩张异常是 IAs 主要的病理学改变,严重危害患者生命安全^[1,2]。颅内夹闭术是 IAs 的主要治疗方式之一,可对患者病情进行有效控制,但治疗后,患者极易发生脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS),对疾病的临床治疗和预后康复产生严重影响^[3,4]。数字减影血管造影术(digital subtraction angiography, DSA)是诊断 CVS 的有效金标准,但其属于一种介入检查方式,患者接受程度较低^[5]。随着临床医学的发展,血清学指标检查逐渐在临床中得以应用,可为临床预测 CVS 的发生提供新思路。血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种细胞因子,与 CVS 的发生发展存在密切联系^[6]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种常见的高致病性疾病因子,可通过促进颅内动脉血管壁的损伤和加速动脉粥样硬化而引起颅内动脉血管内壁逐渐薄弱,最终导致内弹力层破坏而出现 IAs,且 Hcy 与血管内皮细胞凋亡存在一定联系,可能介导 CVS 的发生^[7]。可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1(soluble Fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1)是一种可对酪氨酸激酶活性进行调控的细胞因子,可介导白细胞、炎性因子通过血管壁,进而参与 CVS 的发生、发展^[8]。但目前对血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 与 IAs 夹闭术后发生 CVS 的关系尚不清楚,基于此,本研究分析 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 在 IAs 患者夹闭术后发生 CVS 中的表达意义及预测价值,旨在为临床 IAs 夹闭术后发生 CVS 的临床早期诊治和预后改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2023 年 7 月于徐州医科大学附属医院行 IAs 夹闭术的 185 例患者作为研究对象,其中包括男性 101 例和女性 84 例;动脉瘤位置包括 35 例脑中动脉瘤、40 例颈内动脉瘤、52 例前交通动脉瘤和 58 例后动脉瘤;年龄范围 27~78 岁,平均(50.34±5.89)岁。纳入标准:(1)经颅脑 CT 和 DSA 等检查确诊为 IAs,均首次发病;(2)均接受 IAs 夹闭术治疗,且为首次手术;(3)临床资料完整。排除标准:(1)术前发生 CVS;(2)合并其他心脑血管疾病;(3)合并急性、慢性感染;(4)

伴有精神疾病,存在认知障碍;(5)存在 IAs 夹闭术禁忌症(动脉瘤破裂后病情危重、严重的肾脏病、肺部疾病等)。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会审核并批准。

1.2 方法

1.2.1 IL-6、Hcy、sFlt-1 水平检测 患者入院后次日清晨空腹状态下,抽取肘静脉血 8 mL,采用离心机(离心半径 $r=12\text{cm}$ 、转速 3300 r/min、时间 10 min)完成离心操作,分装上层血清待测,置于 -80°C 环境内保存。采用酶联免疫吸附法检测 IL-6、Hcy、sFlt-1 水平,试剂盒均购自上海江莱科技有限公司,具体步骤按照试剂盒说明完成操作。

1.2.2 CVS 诊断^[9] 术后患者意识状态发生恶化,同时在排除高血压或电解质紊乱的前提下,患者出现新的局灶定位体征,经颅多普勒超声(厂家:徐州贝尔斯电子科技有限公司,型号:BLS-X8)血流检测后,可发现大脑中动脉血流流速峰值 $>200\text{ cm/s}$ 和(或)平均流速 $>120\text{ cm/s}$,或经脑血管造影后,显示有脑血管狭窄,可确认为脑血管痉挛。根据患者术后发生 CVS 情况分为非 CVS 组和 CVS 组。

1.2.3 临床资料收集 收集所有患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、家族遗传史、动脉瘤位置、使用钙离子拮抗剂情况、Hunt-Hess 分级、动脉瘤直径和蛛网膜下腔出血次数资料。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件处理数据,计量资料:行正态和方差齐性检验且数据均符合正态分布,采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料:采用 % 表示, χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 IAs 夹闭术后发生 CVS 的影响因素;利用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 对 IAs 夹闭术后发生 CVS 的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CVS 组和非 CVS 组血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 水平对比

IAs 夹闭术后共有 43 例患者发生 CVS, CVS 发生率为 23.24%(43/185)。与非 CVS 组相比, CVS 组血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 水平均明显升高,组间对比存在显著差异(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 CVS 组和非 CVS 组血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 水平对比

Table 1 Comparison of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 levels between CVS group and non-CVS group

Groups	IL-6 (pg/mL)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)
Non-CVS group (n=142)	16.03±3.52	11.15±2.89	128.96±7.26
CVS group (n=43)	27.28±4.19	19.39±2.77	268.91±19.82
t	-17.541	-16.535	-70.309
P	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 IAs 后发生 CVS 的单因素分析

单因素分析结果显示:与非 CVS 组相比, CVS 组使用血钙拮抗剂占比、Hunt-Hess 分级为 II~III 级占比、动脉瘤直径、蛛网膜下腔出血次数 ≥ 2 显著更高 ($P<0.05$); CVS 组和非 CVS 组

年龄、吸烟史、动脉瘤位置等其他临床资料对比无显著差异(均 $P>0.05$),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 IAs 夹闭术后发生 CVS 的危险因素

表 2 IAs 夹闭术后发生 CVS 的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of CVS after IAs clipping operation

Factors	Non-CVS group(n=142)	CVS group(n=43)	t/ χ^2	P
Age (years)	50.11±5.96	51.12±5.65	-0.985	0.326
Gender [n(%)]			0.749	0.387
Male	80(56.34)	21(48.84)		
Female	62(43.66)	22(51.16)		
History of smoking [n(%)]			1.117	0.291
Yes	83(58.45)	29(67.44)		
No	59(41.55)	14(32.56)		
History of drinking [n(%)]			0.119	0.730
Yes	85(59.86)	27(62.79)		
No	57(40.14)	16(37.21)		
Family genetic history [n(%)]			0.364	0.547
Yes	49(34.51)	17(39.53)		
No	93(65.49)	26(60.47)		
Location of the aneurysm [n(%)]			0.148	0.701
Middle brain aneurysm	26(18.31)	9(20.93)		
Internal carotid aneurysm	32(22.54)	8(18.60)		
Anterior communicating aneurysms	41(28.87)	11(25.58)		
Posterior aneurysm	43(30.28)	15(34.88)		
Use of calcium-ion antagonists [n(%)]			19.852	<0.001
Yes	45(31.69)	30(69.77)		
No	97(68.31)	13(30.23)		
Hunt-Hess grade [n(%)]			11.070	0.001
I grade	63(44.37)	7(16.28)		
II~III grade	79(55.63)	36(83.72)		
Aneurysm diameter(mm)	3.06±0.78	6.07±1.03	-24.368	<0.001
Subarachnoid hemorrhage times [n(%)]			33.401	<0.001
<2	100(70.42)	9(20.93)		
≥ 2	42(29.58)	34(79.07)		

将表 1 和表 2 中 $P<0.05$ 指标作为自变量,以 IAs 夹闭术后发生 CVS(赋值是=1,否=0)作为因变量,进行多因素 Logistics 回归分析。结果显示血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 升高,Hunt-Hess 分级为 II~III 级、动脉瘤直径大和蛛网膜下腔出血次数 ≥ 2 是 IAs 夹闭术后发生 CVS 的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 对 IAs 夹闭术后发生 CVS 预测价值

血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 联合检测预测 IAs 夹闭术后发生 CVS 的曲线下面积 (AUC) 为 0.939, 高于血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 单独检测,见表 4 和图 1。

3 讨论

IAs 是一种严重的脑血管疾病, 通常表现为蛛网膜下腔出血、剧烈头痛、频繁呕吐等^[10]。颅内夹闭术是对 IAs 的治疗的一种主要方式,可帮助延缓疾病发展并改善临床症状,但部分患者术后可能会出现 CVS,CVS 是脑动脉异常收缩后出现超长时间的血管收缩,随着时间的推移脑动脉逐渐出现病理学级组织学上的改变,进而对患者神经系统造成损伤,影响患者生命健康^[11]。虽然近年来临床对 IAs 夹闭术后 CVS 发生关注度逐渐升高,但对 CVS 预防过程中无法采取有效的个体化干预,因此

表 3 多因素 Logistic 回归分析 IAs 夹闭术后发生 CVS 的危险因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for CVS after IAs clipping operation

Variables	Assignment	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
IL-6	Original value entry	1.549	0.325	8.661	4.707	2.487~8.907	0.000
Hcy	Original value entry	2.078	0.332	9.093	3.988	2.165~7.693	0.000
sFlt-1	Original value entry	1.297	0.323	6.111	3.658	1.942~7.516	0.000
Use of calcium-ion antagonists	Yes=1, No=0	-0.519	0.718	7.559	1.463	0.469~7.616	0.216
Hunt-Hess grade	I grade=0, II~III grade=1	1.671	0.464	12.969	1.548	1.357~1.976	0.001
Aneurysm diameter	Original value entry	1.373	0.511	7.219	1.752	1.581~2.103	0.000
Subarachnoid hemorrhage times	<2=0, ≥ 2=1	1.592	0.498	10.219	1.856	1.653~2.196	0.000

表 4 ROC 分析血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 对 IAs 夹闭术后发生 CVS 预测价值

Table 4 ROC analysis of the predictive value of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 for CVS after IAs clipping operation

Variables	AUC	95%CI	Cut off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index
IL-6	0.768	0.699~0.838	21.56 pg/mL	78.25	64.50	0.428
Hcy	0.825	0.767~0.884	15.11 μ mol/L	80.19	68.72	0.489
sFlt-1	0.826	0.766~0.886	189.57 μ g/L	81.25	70.05	0.513
Combination	0.939	0.907~0.971	/	90.50	85.65	0.762

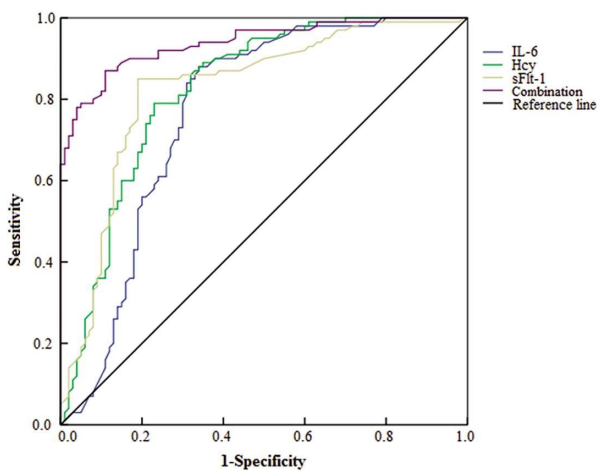


图 1 血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 对 IAs 夹闭术后发生 CVS 预测价值 ROC 曲线

Fig.1 Predictive value of serum IL-6, Hcy and sFlt-1 for CVS after IAs clipping operation ROC curve

对患者行血清检测,进而预测患者 IAs 夹闭术后 CVS 发生有着重要的意义。

IL-6 是一类广泛存在于单核/巨噬或其他细胞中的一类糖蛋白,与 CVS 发生过程中内皮细胞的变化存在密切联系^[12]。本研究发现相较于非 CVS 组相比, CVS 组血清 IL-6 水平明显更高,且 IL-6 水平升高是 IAs 夹闭术后发生 CVS 的独立危险因素。分析原因 IL-6 在体内的增殖、分化及组织细胞的功能发挥有一定的调控作用, IAs 夹闭术后发生 CVS 患者大脑内细胞受损、坏死过程中,会相应地释放出大量抗原,可将机体予以活化,进而引发机体发生免疫反应,诱导单核巨噬细胞、T 细胞和

β 细胞活化,此时 IL-6 会随之升高,促进机体发生炎症反应,参与 CVS 的发展^[13]。

Hcy 是一种人体内的含硫氨基酸^[14], Kaplan P^[15]发现 Hcy 可引起血管内皮炎性和氧化应激反应,导致血管的弹性下降,而血管的弹性 CVS 的发生有密切联系。本研究发现相较于非 CVS 组相比, CVS 组血清 Hcy 水平显著更高,且其是 IAs 夹闭术后发生 CVS 的独立危险因素。分析原因 Hcy 可对血管内皮细胞造成损害,主要途径是通过诱导血管内皮细胞的氧化应激、血管平滑肌细胞增殖、血小板聚集和“泡沫”细胞生成等方式,从而导致血管弹性收缩能力显著降低,进而导致凝血功能发生障碍^[16];此外, Hcy 通过刺激脑动脉壁,加快 IAs 夹闭术后 CVS 进程,使其内膜趋于脆弱,最终造成内膜结构的破坏,从而导致 CVS 的发生^[17]。

sFlt-1 是血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 的内源性抑制剂,可与 VEGF 特异性结合,抑制舒血管物质生成,在血管内皮中有重要的调控作用,削弱 VEGF 对下游通路的调控,从而降低其对 VEGF 的敏感性和生物活性,而 CVS 正是建立在血管内皮细胞的上述反应过程产生的^[18,19]。本研究发现相较于非 CVS 组相比, CVS 组血清 sFlt-1 水平均明显更高,且是 IAs 夹闭术后发生 CVS 的独立危险因素。分析原因 sFlt-1 与 VEGF 发生高亲和力结合,但由于其跨膜区域的缺失,使其与穿膜受体结合的细胞库数量和 VEGF 通路活性显著降低,进而影响 VEGF 的生理活性,导致新生血管发生障碍、渗透压增高或外周血蛋白质丢失;此外,高水平 sFlt-1 使血管内皮细胞处于一个高胆红素的环境中,在围手术期颅内高氧自由基等氧化剂的作用下,促进了 CVS 的发生^[20,21]。吕霞等^[22]也认为, sFlt-1 作为内源性 VEGF 受体阻断因

子,在内皮损伤相关的疾病中被大量分泌并进入血液中,当 sFlt-1 水平升高后,会对 VEGF 的分泌带来影响,导致其生理功能发生异常,而此时 sFlt-1 通过与其受体相互作用,阻断了血管生成,降低对微循环的改善,加速 VECs 的程序化凋亡,加重脑血管疾病的炎性损伤,进而增加 CVS 发生风险。

此外,本研究也发现 Hunt-Hess 分级为 II~III 级、动脉瘤直径大和蛛网膜下腔出血次数 ≥ 2 也是 IAs 夹闭术后发生 CVS 的独立危险因素,分析原因 Hunt-Hess 分级与脑血管痉挛的发生呈正相关,对于 Hunt-Hess 等级较高的患者,其神经功能缺损越严重,脑血管痉挛的发生率越高;动脉血管由于动脉血管壁中间平滑肌细胞层发生坏死,使得血管腔内直径发生变化,随着动脉瘤直径的增加,中层肌细胞坏死失去弹力,故在血液对侧壁的压力下逐渐向外凸起;当血流速度加快时,其方向发生改变,由对血管壁冲击较小的平流,改变为对血管壁冲击较大的涡流,加重 CVS 的发生;蛛网膜下腔出血会导致患者红细胞在蛛网膜下腔内降解过程中释放氧合血红蛋白,造成血管内皮细胞功能障碍,刺激患者血管,引起患者内皮素及蛋白激活酶 C 活性增加,内皮细胞分泌的平滑肌松弛因子减少,引发患者血管痉挛,并且蛛网膜下腔出血次数越多对血管壁刺激越严重,从而增加其脑血管痉挛发生率^[23-25]。ROC 曲线分析显示,相较于血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 单独预测 IAs 夹闭术后发生 CVS,三者联合预测价值更高,提示血清 IL-6、Hcy 和 sFlt-1 联合检测可作为临床评估 IAs 夹闭术后发生 CVS 的预测指标。

综上所述,与行 IAs 夹闭术后未发生 CVS 患者相比,发生 CVS 患者的血清 IL-6、Hcy、sFlt-1 水平均明显升高,且均为术后发生 CVS 的独立危险因素。血清 IL-6、Hcy、sFlt-1 联合检测对 IAs 夹闭术后发生 CVS 有较高预测价值。

参考文献(References)

- [1] Rinkel GJ, Ruigrok YM. Preventive screening for intracranial aneurysms[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(1): 30-36.
- [2] Etminan N, Dörfler A, Steinmetz H. Unruptured Intracranial Aneurysms- Pathogenesis and Individualized Management [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(14): 235-242.
- [3] 王大宝, 张霞, 胡炜. 介入栓塞术及颅内夹闭术对动脉瘤性蛛网膜下腔出血的影响[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(9): 89-92.
- [4] 刘小兵, 李晨彦, 曾群, 等. 如意珍宝丸联合依达拉奉治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(14): 2736-2740.
- [5] Singh DK, Yadav K, Singh AK, et al. Digital Subtraction Angiography of Cerebral Vessels: Basic Technique [J]. *Neurol India*, 2023, 71(1): 31-34.
- [6] Croci DM, Sivanrupan S, Wanderer S, et al. Preclinical and clinical role of interleukin-6 in the development of delayed cerebral vasospasm and neuronal cell death after subarachnoid hemorrhage: towards a potential target therapy [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(1): 395-403.
- [7] 叶思康, 邱方方, 徐英革, 等. 血清同型半胱氨酸在颅内动脉瘤诊断中的应用价值[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2019, 12(4): 262-265.
- [8] 雷源标, 雷瑜, 欧福勇, 等. 血清 sFlt-1 水平对自发性蛛网膜下腔出血并发脑血管痉挛的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(22): 31-34.
- [9] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2008, 3(5): 356-362.
- [10] Toth G, Cerejo R. Intracranial aneurysms: Review of current science and management[J]. *Vasc Med*, 2018, 23(3): 276-288.
- [11] Xu K, Hou K, Xu B, et al. Single-Stage Clipping of Seven Intracranial Aneurysms in the Anterior Circulation via Unilateral Pterional Approach: A Case Report and Literature Review [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2020, 81(3): 271-278.
- [12] Lucke-Wold B, Dodd W, Motwani K, et al. Investigation and modulation of interleukin-6 following subarachnoid hemorrhage: targeting inflammatory activation for cerebral vasospasm [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 228.
- [13] Monsour M, Croci DM, Grütter BE, et al. Cerebral Aneurysm and Interleukin-6: a Key Player in Aneurysm Generation and Rupture or Just One of the Multiple Factors?[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(5): 631-639.
- [14] 何慧君. 同型半胱氨酸与心脑血管疾病的相关性 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29(3): 379-381.
- [15] Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, et al. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7698.
- [16] 薛有平, 雷毅, 刘峰, 等. Hcy、IMA、MPO、hs-CRP 与脑血管病患者病变程度的相关性分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(4): 376-379.
- [17] 邢文艾, 陈焕雄, 彭俊, 等. 颅内动脉瘤患者手术前后血清 Hcy、sICAM-1 及 MMP-9 变化与脑血管痉挛的相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(14): 1477-1481.
- [18] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023, 61(2): 168-180.
- [19] 雷晓鹏, 张泽平. 可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 预测急性颅脑损伤蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(4): 427-430, 434.
- [20] 王克, 包志军, 梁彦彬, 等. 颅底肿瘤患者术后血清 sICAM-1、sFlt-1 动态变化及其与脑血管痉挛发生的关系[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 469-473.
- [21] Liao L, Zhao X, Zhou M, et al. sFlt-1: A Double Regulator in Angiogenesis-related Diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(40): 4160-4170.
- [22] 吕霞, 周小燕, 焦黛妍. 血清 sCAM-1、IGF-1 和 sFlt-1 对自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的病情与预后评估的价值[J]. *河北医药*, 2022, 44(8): 1194-1197.
- [23] 段佳, 潘飞豹, 谭关平. 颅内椎基底动脉干大动脉瘤栓塞的时机及术后脑血管痉挛的因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(12): 1488-1494.
- [24] 魏栋辉, 王阳, 吕智龙, 等. 颅内动脉瘤术后脑血管痉挛与血清可溶性血管细胞粘附分子-1、可溶性细胞间粘附分子-1 及丙二醛的关系[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(5): 112-115.
- [25] 张文, 刘振生, 孙勇, 等. 急性脑梗死支架取栓术后蛛网膜下腔出血影响因素[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2020, 17(1): 8-12.