

血清SUR1水平与高血压脑出血后脑水肿严重程度及预后的关系

黄铭胜¹, 马平¹, 刘一恒², 张翔¹, 程远¹

¹重庆医科大学附属第二医院神经外科, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月10日; 发布日期: 2023年2月17日

摘要

目的: 探讨血清磺酰脲受体-1水平与脑出血后脑水肿严重程度及预后的相关性。方法: 选取2021年1月至2022年4月于重庆医科大学附属第二医院神经外科或重症医学科就诊的自发性脑出血患者131例作为研究, 选取同期该院健康体检者131例为对照组, 利用酶联免疫吸附试验测定研究组入院时、入院1 d、3 d、5 d、7 d及对照组体检时血清磺酰脲受体-1水平; 比较研究组入院不同时间段和对照组, 以及与影像学所示的脑水肿体积的相关性; 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: 研究者血清SUR1水平显著高于健康对照组($P < 0.01$)。研究组入院时、入院后1 d、3 d、5 d、7 d血清SUR1水平呈单峰线性分布, 峰值出现在第3天, 较影像学上脑水肿高峰提前出现, 且均高于对照组($P < 0.01$)。Logistic回归分析中, 血清SUR1浓度能独立预测患者不良预后。结论: 高血压脑出血患者血清SUR1水平与患者脑水肿严重程度高度相关, 并与脑出血后的不良预后独立相关, 表明血清SUR1水平可能是脑出血的预后标志物。

关键词

磺酰脲受体-1, 脑出血, 脑水肿, 预后

The Relationship between Serum SUR1 Level and the Severity and Prognosis of Cerebral Edema after Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

Mingsheng Huang¹, Ping Ma¹, Yiheng Liu², Xiang Zhang¹, Yuan Cheng¹

¹Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

文章引用: 黄铭胜, 马平, 刘一恒, 张翔, 程远. 血清 SUR1 水平与高血压脑出血后脑水肿严重程度及预后的关系[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2117-2124. DOI: 10.12677/acm.2023.132296

Abstract

Objective: To investigate the correlation between the level of serum sulfonyleurea receptor-1 (SUR1) and the severity and prognosis of cerebral edema after intracerebral hemorrhage. **Methods:** 131 patients with spontaneous intracerebral hemorrhage who were treated in the Department of Neurosurgery or Intensive Medicine of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2021 to April 2022 were selected as the study group, and 131 healthy persons in the same period were selected as the control group. The serum sulfonyleurea receptor-1 level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay at the time of admission, 1, 3, 5, 7 days after admission, and at the time of physical examination in the study group; Comparing serum SUR 1 concentrations between the control and study groups and the correlation between serum SUR 1 concentrations with the volume of brain edema as shown by imaging; Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of poor prognosis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. **Results:** The serum SUR1 level of the researchers was significantly higher than that of the healthy control group ($P < 0.01$). The serum SUR1 level in the study group showed a single peak linear distribution at the time of admission and on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after admission, and the peak appeared on the 3rd day, which was earlier than the peak of brain edema on imaging, and was higher than that in the control group ($P < 0.01$). In logistic regression analysis, serum SUR1 concentration can independently predict the poor prognosis of patients. **Conclusion:** The serum SUR1 level in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage is highly correlated with the severity of cerebral edema, and is independent of the adverse prognosis after intracerebral hemorrhage, indicating that the serum SUR1 level may be a prognostic marker of intracerebral hemorrhage.

Keywords

Sulfonyleurea Receptor-1, Intracerebral Hemorrhage, Brain Edema, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自发性脑出血是一种高发病率、高致残率、高死亡率的疾病，占有中风类型的 10%~25%，对家庭和社会造成沉重的负担[1]。自发性脑出血相关的高死亡率和不良临床预后主要由两种不同的损伤导致：一、原发性损伤：与直接的脑实质破坏、血肿的占位效应和机械压迫有关，二、继发性损伤：由凝血级联(尤其是凝血酶)反应、血红蛋白分解产物、炎症反应和脑水肿引起[2]。目前虽可利用外科手术方式减轻血肿占位效应治疗原发性脑损伤，降低颅内压[3]，但患者仍可能因继发性脑损伤致预后不良，因此对于继发性脑损伤的治疗十分重要。脑水肿是继发性脑损伤主要原因，是脑出血后可量化标志物，与不良预后密切相关[2] [4]。因此，脑水肿被认为是脑出血的一个有前途的治疗靶点。磺酰脲受体 1 (Sulfonyleurea receptor 1, SUR1)由 ABCC8 (Adenosine triphosphate binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8) 编码，是三磷酸腺苷结合盒蛋白超家族的成员，与瞬时受体电位美沙拉嗪 4 (Transient receptor potential melastatin 4, TRPM4)结合组成 SUR1-TRPM4 通道，通常该通道在正常脑组织中不表达，但在各种形式的

中枢神经系统损伤后会转录上调,当通道打开时将导致单价阳离子内流,使细胞去极化、细胞毒性水肿、起泡和细胞死亡,与脑水肿的产生、发展密切相关[5]。目前,尚无关于血清 SUR1 与脑出血血肿周围水肿的关系的研究,本研究旨在探讨高血压脑出血患者血清 SUR1 水平与患者脑出血血肿周围水肿大小及临床预后的相关性,希望为脑水肿的治疗提供新的思路和方向。

2. 研究对象及方法

2.1. 研究对象

选取 2021 年 3 月至 2022 年 4 月于重庆医科大学附属第二医院住院治疗的高血压脑出血患者 131 例为研究组,包括 43 名女性和 88 名男性,平均年龄为 59.57 ± 11.63 岁。纳入标准:1) 所有患者均符合高血压脑出血诊断标准[6]且年龄为 ≥ 18 岁的男性和非妊娠女性,2) 症状发作至入院 <12 小时,3) 入院格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≥ 6 且无明显的渐进性意识恶化。排除标准:1) 继发性脑出血,2) 并发脑室内出血或血肿扩大:定义为 24 小时内绝对血肿体积增加 33%或 $> 5 \text{ mL}$ [7],3) 入院后进行手术治疗,4) 2 型糖尿病或既往有磺脲类药物使用史,5) 合并严重心脏、肝脏、肾脏或肺部疾病或功能衰竭,6) 入院改良 Rankin 量表(mRS)评分 > 4 。所有患者入院后均接受保守治疗,同时选取同期在本院体检的健康人群 131 例作为对照组。

2.2. 标本收集及数据处理

研究组于入院时、入院后第 1 天、3 天、5 天、7 天从每位患者外周静脉采取 3 mL 静脉血样本。使用血清分离管收集样品,然后将血液样品以 3000 rpm 离心 15 min 以获得血清。分离的血清储存在 -80°C 冰箱中,直至分析结束。同样抽取对照组外周静脉血 3 mL,相同方法处理后置 -80°C 冰箱中,以待检测。利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 SUR1 水平,表示为 ng/mL ,操作步骤严格按照说明书进行。同时于相应时间段在 128 层 CT 扫描仪(Phillips Medical Systems)上进行 CT 平扫,根据 1 mm 薄层 CT 片,利用多田氏公式计算出血肿体积及血肿与血肿周围脑水肿体积的总体积,总体积/血肿体积(mL) = $\pi/6 \times \text{长}(\text{cm}) \times \text{宽}(\text{cm}) \times \text{高}(\text{cm})$;脑水肿体积(mL) = 总体积(mL) - 血肿体积(mL)。

2.3. 统计学方法

使用 IBM SPSS 统计软件 Windows 版 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)进行统计分析,正态分布数值变量表示为 $\bar{x} \pm s$,组间比较使用独立样本 t 检验,非正态分布的数值变量用中位数和相应四分位数间距表示,并使用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。分类变量以绝对数表示,并带有相应的百分比,组间比较采用皮尔逊卡方检验。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,所有统计学意义均定义为 $P < 0.05$ 。

2.4. 预后评估

通过电话随访对研究组卒中后 6 个月进行调查,使用 mRS 评分评估患者临床功能预后,mRS 评分在 0~2 分为预后良好, ≥ 3 分为预后不良。无失访病例。

3. 结果

1) 入院时 SUR1 水平与 ICH 评分、GCS 评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的关系。研究组入院时的 SUR1 水平显著高于健康对照组($P = 0.000$)。此外,患者的血清 SUR1 水平与 GCS 评分($r^s = -0.328$, $P = 0.000$)、NIHSS 评分($r^s = 0.317$, $P = 0.000$)、血肿体积($r^s = 0.566$, $P = 0.000$)和 ICH 评分($r^s = 0.278$, $P = 0.001$)高度相关,表现为血清 SUR1 水平随着 NIHSS 评分的增加、血肿体积、ICH 评分

的增加以及 GCS 评分的降低而显著升高。

2) 血清 SUR1 水平及血肿周围脑水肿体积的变化规律。研究组前三天血清 SUR1 水平逐渐升高($P < 0.01$), 入院后 5 d、7 d 血清 SUR1 水平逐渐下降, 但均明显高于对照组($P < 0.01$), 见图 1。研究组血肿周围水肿体积随病程逐渐增加, 高峰约出现在发病后第 5 天, 第 7 天时水肿体积出现下降趋势。研究组血清 SUR1 水平和血肿周围水肿体积总体呈线性单峰分布, 峰值分别出现在发病后第 3 天和第 5 天。血清 SUR1 峰值较影像学水肿峰值出现得更早, 血清 SUR1 水平越高提示脑水肿越严重。见表 1, 图 2。

Table 1. Serum SUR1 levels and perihematoma edema volumes in two groups

表 1. 两组人群血清 SUR1 水平及血肿周围水肿体积

组别	N	血清 SUR1(ng/mL)	血肿周围水肿体积(mL)
健康组	100	2.30 (1.79, 2.78)	
研究组	131		
入院时		7.63 ± 0.62	2.50 (1.76, 4.00)
入院 1 d		9.58 ± 3.13	6.00 (3.67, 9.59)
入院 3 d		11.98 ± 3.77	15.00 (10.00, 21.00)
入院 5 d		10.25 ± 3.42	20.90 (14.00, 35.18)
入院 7 d		8.89 ± 3.00	16.00 (11.00, 29.76)

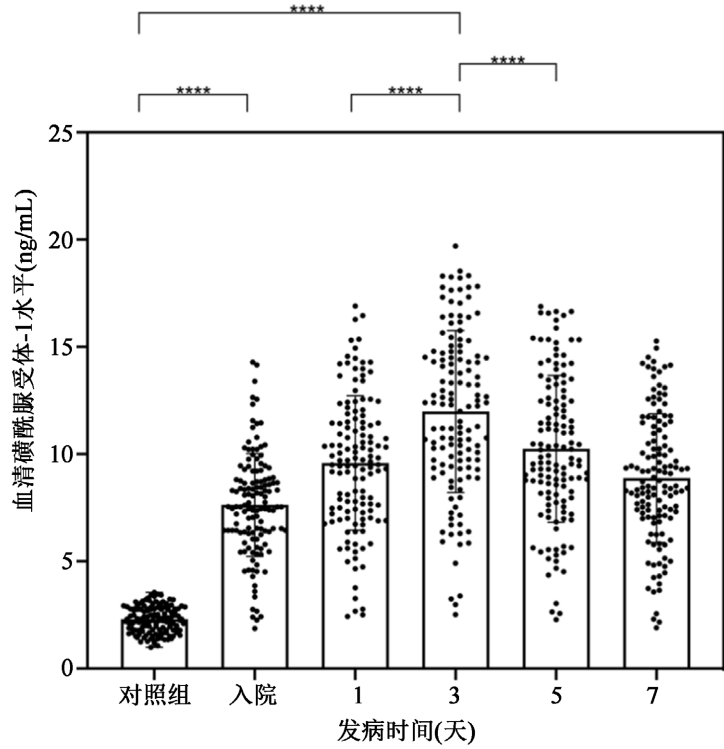


Figure 1. Serum SUR1 levels in two groups

图 1. 两组人群血清 SUR1 水平

3) 不同预后分组患者血清 SUR1 水平比较。两个组患者入院时、入院后 1 d、3 d 血清 SUR1 水平逐渐升高($P < 0.05$), 入院后 5 d、7 d 血清 SUR1 水平有所下降, 但预后差的组血清 SUR1 浓度较预后好的

组更高($P < 0.05$)。见表 2。

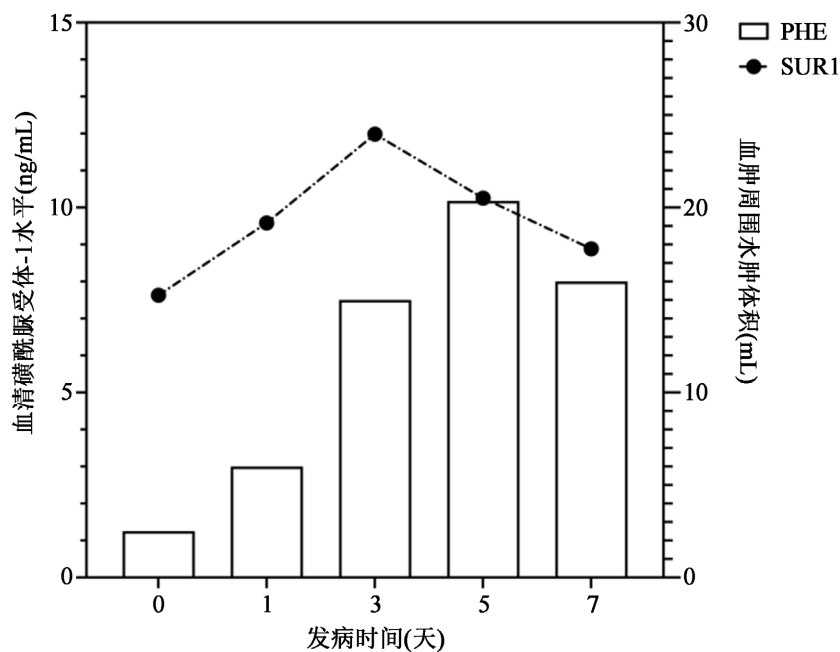


Figure 2. Dynamic changes of serum SUR1 levels and perihematoma edema volumes with time
图 2. 血清 SUR1 水平及血肿周围水肿体积变化趋势

Table 2. Dynamic changes of serum SUR1 levels in patients with different prognosis
表 2. 预后不同两组患者血清 SUR1 水平动态变化

	预后良好组(n = 83)	预后不良组(n = 48)	P
入院时	6.90 ± 2.33	8.89 ± 1.97	0.000
入院 1 d	8.67 ± 3.09	11.17 ± 2.52	0.000
入院 3 d	10.66 ± 3.60	14.26 ± 2.89	0.000
入院 5 d	9.07 ± 3.10	12.29 ± 2.98	0.000
入院 7 d	7.86 ± 2.70	10.66 ± 2.65	0.000

4) 不同预后分组患者血肿周围水肿体积比较。两个组患者入院时、入院后 1 d、3 d、5 d 水肿体积逐渐升高($P < 0.05$)，入院后 7 d 水肿体积有所下降，但预后差的组水肿体积较预后好的组更高($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Dynamic changes of perihematoma edema volumes in two groups with different prognosis
表 3. 预后不同两组患者血肿周围水肿体积动态变化

	预后良好组(n = 83)	预后不良组(n = 48)	P
入院时	2.00 (1.00, 3.00)	3.80 (2.63, 4.90)	0.000
入院 1 d	5.00 (3.00, 8.43)	8.50 (5.09, 11.94)	0.000
入院 3 d	12.00 (8.00, 15.56)	20.23 (17.42, 28.25)	0.000
入院 5 d	17.64 (10.98, 24.42)	35.05 (24.76, 50.03)	0.000
入院 7 d	14.00 (9.00, 20.00)	30.29 (14.91, 43.37)	0.000

5) Logistic 回归分析。在调整年龄、性别、高血压、糖尿病、NIHSS 评分、GCS 评分、ICH 评分、血肿体积后，血清 SUR1 仍与预后相关(所有 $P < 0.05$)。见表 4。

Table 4. Multifactor analysis of prognosis in patients with intracerebral hemorrhage
表 4. 脑出血患者预后的多因素分析

	OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
年龄	1.06 (1.02, 1.09)	0.002	1.06 (1.02, 1.09)	
血肿体积	1.17 (1.10, 1.25)	0.000	1.17 (1.10, 1.25)	
NIHSS	1.54 (1.31, 1.80)	0.000	1.54 (1.31, 1.80)	
GCS	0.54 (0.43, 0.68)	0.000	0.54 (0.43, 0.68)	
ICH score	7.57 (2.65, 21.62)	0.000	6.17 (2.14, 17.76)	
入院 SUR1	2.59 (1.82, 3.69)	0.000	1.39 (1.119, 1.726)	0.003
D1 SUR1	2.25 (1.69, 2.99)	0.000	1.274 (1.080, 1.498)	0.004
D3 SUR1	2.37 (1.78, 3.14)	0.000	1.212 (1.035, 1.420)	0.017
D5 SUR1	2.86 (1.99, 4.10)	0.000	1.295 (1.094, 1.532)	0.003
D7 SUR1	3.12 (2.08, 4.68)	0.000	1.360 (1.114, 1.659)	0.002

Adjusted OR (95% CI): 在调整了年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、NIHSS 评分、GCS、ICH 评分、血肿体积后的预后因素。

4. 讨论

在过去 20 年中，关于脑出血的临床前和临床研究显著增加，使我们对脑出血的损伤机制以及脑出血的潜在治疗靶点有了进一步的了解。然而，探索适当有效的治疗方法仍具有挑战性[8]。血肿周围脑水肿作为脑出血后继发性脑损伤的可量化标志物，参与了一系列复杂的过程。最近的一项系统综述总结了脑出血相关脑水肿的生长特征和相关潜在机制。简而言之，脑出血后周围脑水肿的发生和发展与脑出血后凝血酶激活、炎症反应、血脑屏障功能障碍和血红蛋白细胞毒性有关。临床前证据表明，不同的病理生理机制主导了脑出血不同阶段脑水肿的发展。在脑出血后脑水肿的初始阶段，由细胞毒性水肿驱动的离子性水肿起主导作用，细胞毒性水肿的发展涉及 SUR1-TRPM4 通道和 Na-K-Cl 协同转运蛋白 1。随后，炎症免疫反应诱导的血管源性水肿主导了脑水肿的第二阶段，其特征是血脑屏障功能障碍，这个过程涉及许多分子的参与。在神经炎症免疫反应中，炎性细胞趋化作用、细胞因子和趋化因子释放破坏血管内皮细胞之间的紧密连接，增加血管通透性，同时上调血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)导致血脑屏障的破坏。脑水肿的第三阶段主要是由红细胞溶解引起的血管源性水肿[9]。SUR1-TRPM4 通道的开放在脑水肿的起始阶段占据了重要地位，我们的试验旨在探究其与脑水肿的严重程度及患者功能预后的关系。

先前的报告发现血清 SUR1 水平和脑脊液 SUR1 水平可能与创伤性脑损伤患者的创伤严重程度和临床预后有关：一项包括 28 名严重脑挫伤患者和 15 名正常压力脑积水对照组的研究表明，脑挫伤后脑脊液中 SUR1 水平升高与 CT 水肿相关，且出现在颅内压达到峰值之前，48 至 72 小时的 SUR1 改变与创伤后 3 个月格拉斯哥预后评分(GOS)所示的预后相关[10]；另一项研究招募了 16 名严重 TBI 的儿童患者，脑脊液中 SUR1 浓度与 7 天内颅内压升高以及受伤后最初一年内 GOS 评分更差有关[11]；最近一项研究涉及 138 名中度至重度脑挫伤患者和 100 名健康对照者，通过多变量分析，血清 SUR1 浓度升高与创伤

严重程度高度相关, 并与创伤后 3 个月 GOS 评分所示的不良预后独立相关[12]。此外, 一篇文章探讨了血清 SUR1 水平可能与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的功能结局相关: 对 44 名动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的流行病学分析表明, 在中风后 14 天, 血清 SUR1 水平与世界神经外科学会联合会(WFNS)评分和患者 GOS 评分评估的预后高度相关[13]。这些结论表明 SUR1 可能是急性脑损伤的潜在预后生物标志物。目前虽尚无关于血清 SUR1 水平与自发性脑出血的严重程度、脑出血周围脑水肿及预后关系的研究, 但有两项涉及磺脲类药物阻断脑出血后 SUR1-TRPM4 通道并减轻脑水肿的临床试验: 一项研究涉及 21 名患有 2 型糖尿病的脑出血患者和 42 名患有糖尿病的非脑出血患者, 最终结果显示, 磺酰脲类药物的使用可降低脑出血和脑出血后脑水肿的体积, 并改善出院结局[14]。另一项研究调查了 37 名接受磺酰脲类预处理的脑出血患者和 193 名未接受磺酰脲类预处理的脑出血患者。最终结局显示, 预先接受磺酰脲类药物可能是糖尿病急性脑出血患者入院时初始血肿体积较小、入院脑出血严重程度较轻和用 mRS 评分评估的功能结局更好的独立预测因子[15]。这两份临床报告表明抑制 SUR1-TRPM4 通道有助于改善脑出血患者的预后。在我们的研究中, 共招募了 131 名患者和 131 名健康对照, 以探讨血清 SUR1 水平与脑出血后水肿严重程度和 6 个月功能预后的关系。脑出血患者血清 SUR1 水平显著高于健康组; 通过多变量分析, 血清 SUR1 水平与 GCS、NIHSS 评分、血肿体积和 ICH 评分相比, 显示出相似的预测能力。我们的数据还表明, 较高的血清 SUR1 水平预示着脑出血患者更严重的脑水肿且其较影像学出现得更早, 更具有预见性。同时较高的血清 SUR1 水平预示着更差的功能预后。因此, 根据血清 SUR1 水平, 在临床工作中可以更早启动脑水肿的治疗, 同时为脑水肿治疗提供了新的治疗方向。

5. 结论

综上所述: 血清 SUR1 水平可预测脑出血后脑水肿严重程度, 且可能作为急性脑出血预后的生物标志物。后续仍需更多的样本和试验来验证。

6. 局限性

在我们的研究中应该注意到几个局限性。作为一项具有严格纳入标准的回顾性研究, 病例和对照可能不能代表更广泛的脑出血患者群体, 我们的发现是偶然的。第二, 因为我们主要包括轻度至中度脑出血患者, 排除了重度脑出血患者。因此, 这些结论是否可以推广到血肿体积较大的患者, 还需要进一步研究。第三, 男性患者在本研究中占很大比例, 我们仍然需要更多的数据来确认性别是否对结果有影响。

参考文献

- [1] Zhou, M., Wang, H., Zeng, X., et al. (2019) Mortality, Morbidity, and Risk Factors in China and Its Provinces, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **394**, 1145-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1)
- [2] Keep, R.F., Hua, Y. and Xi, G. (2012) Intracerebral Haemorrhage: Mechanisms of Injury and Therapeutic Targets. *The Lancet Neurology*, **11**, 720-731. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70104-7)
- [3] 王鹏, 刘福增, 殷尚炯, 刘丽娜. 超早期显微手术联合脑室外引流治疗高血压性小脑出血[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, **48**(1): 13-16.
- [4] Zheng, H., Chen, C., Zhang, J. and Hu, Z. (2016) Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, **42**, 155-169. <https://doi.org/10.1159/000445170>
- [5] Simard, J.M., Woo, S.K., Schwartzbauer, G.T. and Gerzanich, V. (2012) Sulfonylurea Receptor 1 in Central Nervous System Injury: A Focused Review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **32**, 1699-1717. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.91>
- [6] Meschia, J.F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., et al. (2014) Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **45**, 3754-3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>

-
- [7] Mayer, S.A., Brun, N.C., Broderick, J., *et al.* (2005) Safety and Feasibility of Recombinant Factor VIIa for Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **36**, 74-79. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149628.80251.b8>
- [8] Zhou, Y., Wang, Y., Wang, J., Stetler, R.A. and Yang, Q.-W. (2014) Inflammation in Intracerebral Hemorrhage: From Mechanisms to Clinical Translation. *Progress in Neurobiology*, **115**, 25-44. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.003>
- [9] Chen, Y., Chen, S., Chang, J., *et al.* (2021) Perihematomal Edema after Intracerebral Hemorrhage: An Update on Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Advances. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 740632. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.740632>
- [10] Jha, R.M., Puccio, A.M., Chou, S.H., *et al.* (2017) Sulfonylurea Receptor-1: A Novel Biomarker for Cerebral Edema in Severe Traumatic Brain Injury. *Critical Care Medicine*, **45**, e255-e264. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002079>
- [11] Zusman, B.E., Kochanek, P.M., Bell, M.J., *et al.* (2021) Cerebrospinal Fluid Sulfonylurea Receptor-1 Is Associated with Intracranial Pressure and Outcome after Pediatric TBI: An Exploratory Analysis of the Cool Kids Trial. *Journal of Neurotrauma*, **38**, 1615-1619. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7501>
- [12] Ying, X., Chen, M., Zhang, J., Sun, C.-F. and Zhou, J. (2022) Serum Sulfonylurea Receptor-1 as a Biomarker of Clinical Severity and Prognosis in Patients with Traumatic Brain Injury. *Clinica Chimica Acta*, **528**, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.01.018>
- [13] Dunder, T.T., Abdallah, A., Yurtsever, I., *et al.* (2020) Serum SUR1 and TRPM4 in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgical Review*, **43**, 1595-1603. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01200-6>
- [14] Irvine, H., Male, S., Robertson, J., *et al.* (2019) Reduced Intracerebral Hemorrhage and Perihematomal Edema Volumes in Diabetics on Sulfonylureas. *Stroke*, **50**, 995-998. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022301>
- [15] Chang, J.J., Khorchid, Y., Kerro, A., *et al.* (2017) Sulfonylurea Drug Pretreatment and Functional Outcome in Diabetic Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*, **381**, 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3252>