

常见血清学指标与脑卒中预后相关性研究进展

唐鑫荣^{1,2}, 胡爱民¹, 刘 军^{1,2,3*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第四临床学院, 湖南 怀化

³怀化市第二人民医院神经内科, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年9月9日; 录用日期: 2024年10月2日; 发布日期: 2024年10月10日

摘 要

脑卒中是全球导致残疾和死亡的主要原因, 缺血性卒中占主导地位。血清学指标因其简单易得的特点, 成为辅助评估的重要工具。炎症指标、血脂代谢指标、肾功能指标以及糖代谢指标在预测卒中严重程度、神经功能恶化风险和预后方面展现出显著价值。因此, 本文就近年来关于不同血清学指标与脑卒中后神经功能恢复、患者转归及生存率之间关系的研究进展做一综述, 以期为未来的临床研究和个体化治疗策略的制定提供参考依据。

关键词

卒中, 预后, 脑缺血, 生物标志物

Progress in the Study of the Correlation between Common Serological Indices and Prognosis of Stroke

Xinrong Tang^{1,2}, Aimin Hu¹, Jun Liu^{1,2,3*}

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²The Fourth Clinical College of Jishou University, Huaihua Hunan

³Department of Neurology, Huaihua Second People's Hospital, Huaihua Hunan

Received: Sep. 9th, 2024; accepted: Oct. 2nd, 2024; published: Oct. 10th, 2024

Abstract

Stroke is the leading cause of disability and death worldwide, with ischaemic stroke predominating.

*通讯作者。

文章引用: 唐鑫荣, 胡爱民, 刘军. 常见血清学指标与脑卒中预后相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 246-253. DOI: 10.12677/acm.2024.14102648

Serological indices are important tools to aid in assessment because of their simplicity and accessibility. Inflammatory markers, lipid metabolism markers, renal function markers, and glucose metabolism markers have demonstrated significant value in predicting stroke severity, risk of neurological deterioration, and prognosis. Therefore, this article presents a review of recent studies on the relationship between different serological markers and neurological recovery, patient regression and survival after stroke, with the aim of providing a reference basis for future clinical research and the development of individualised therapeutic strategies.

Keywords

Stroke, Prognosis, Cerebral Ischaemia, Biomarkers

Copyright © 2024 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

脑卒中是导致残疾和认知障碍的主要原因，可分为缺血性卒中(Ischemic Stroke, IS)和出血性卒中(Hemorrhagic Stroke, HS)，IS 是其最常见的类型，占 2019 年所有新发卒中的 62%~64% [1]。目前，评估卒中严重程度和预后的主要手段是临床表现和影像学检查。然而，尽管这些方法在卒中的急性期诊断和治疗中发挥了重要作用，它们依旧在预后评估方面存在一定局限性。例如，临床表现往往受到主观因素影响，难以准确反映病情的真实严重程度，而影像学检查虽然能够提供病灶的解剖学信息，但其对动态病理生理变化的反映有限，难以全面预测患者的长期预后，这些局限性可能导致部分高风险患者的病情被低估或延误识别，进而影响其及时接受针对性的治疗方案及康复计划的制定与优化，从而可能降低预后效果。因此，评估卒中严重程度和预后的手段亟需进一步完善。血清学指标简单易得、成本较低且无创，是临床上重要且常用的诊断方式，尤其是涉及卒中发病机制的血清生物标志物，可以帮助早期识别高风险患者，优化个体化治疗和康复计划，改善患者的预后，同时为卒中治疗靶点研究提供了新的方向。

2. 炎症指标

卒中发生时，局部脑组织血流中断，导致细胞能量代谢障碍。在缺氧条件下，微胶质细胞被激活并释放炎症介质，系统性炎症反应可通过血清标志物的上升来反映，如 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞(White Blood Cells, WBC)和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)。研究显示，卒中急性期 CRP 水平的升高与病灶范围及长期预后呈正相关，高 CRP 水平不仅与病变区域的扩大相关，还可能与卒中后并发症如延迟性脑缺血的发生风险增加相关[2]。CRP 的升高与功能预后的差相关性表明，其可作为卒中中长期康复的重要预后指标。白细胞计数的升高常与全身性炎症反应有关。在卒中发生时，WBC 数量增加可反映病变的严重性。尽管其与延迟性脑缺血发生风险的直接关联并不显著，但 WBC 的升高通常与更差的功能预后相关，特别是在大动脉硬化性卒中类型中[3]。TNF- α 作为一种促炎性细胞因子，其水平升高在卒中后与更严重的神经功能恶化和血脑屏障的破坏密切相关。这些标志物的水平可用于评估卒中的严重性及预后，为个体化治疗和长期康复策略的制定提供有力支持。

2.1. CRP

CRP 是一种在肝细胞中产生的急性期反应物，主要由肝脏在白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)的刺激

下合成,其可通过剂量依赖的方式诱导炎性细胞因子的产生,并激活经典补体途径,而补体激活会促使多种促炎分子的生成,从而加剧炎性反应,影响卒中进程。前瞻性研究表明,CRP 水平可预测脑血管事件首次发生[4]和复发[5]风险,与最低四分位数($\text{hsCRP} < 0.93 \text{ mg/L}$)相比,最高四分位数($\text{hsCRP} \geq 4.86 \text{ mg/L}$)的患者复发缺血性卒中的风险显著增加(未经调整的风险比 HR 为 2.54, 95%置信区间为 1.30~4.96) [6],早期 RP 水平升高是出院时神经系统结局较差的重要预测指标,住院第二天血清 CRP 水平大于 100 mg/L 较差的神经系统结局具有最强的独立相关性,早期 CRP 水平升高以及缺血并发症(如迟发性脑缺血、年龄增加和机械通气超过 1 天)是出院时神经系统结局较差的重要预测因素[7]。

2.2. WBC

白细胞是血液中的主要免疫细胞,卒中后,局部脑组织的缺血和缺氧会引发炎症反应,导致白细胞的迁移和聚集。脑卒中的病理生理学机制与免疫反应密切相关,尤其是中性粒细胞在脑损伤后迅速被募集到缺血区域。这种早期的中性粒细胞浸润不仅通过释放氧化物和酶进一步加剧了脑组织的损伤,还通过促进血脑屏障的破坏和增加血管通透性,导致脑水肿和脑出血风险增加。此外,白细胞中的单核细胞和巨噬细胞在卒中后会参与损伤部位的清除和修复过程。然而,过度的炎症反应可能延缓神经修复,并与卒中后长期预后不良相关[8]。研究表明,在 IS 患者中,入院时白细胞计数增加与初始卒中严重程度[9] [10]、出院时功能结局不良[9]、复发性卒中、心肌梗死和卒中后 30 天死亡相关[11] [12]。

2.3. 血小板计数

血小板既参与血栓形成,还通过释放多种生物活性物质介导炎症反应及脑损伤修复,当动脉粥样硬化发生时,血小板会附着在血管壁受损区域,并在内皮细胞活化处推动粥样硬化斑块的形成,斑块破裂后则会导致动脉血栓的生成。血小板过度活化和聚集可能导致血栓形成和血管闭塞,从而引发一系列缺血级联反应。此外,血小板与白细胞相互作用形成的血小板-白细胞复合物,能进一步增强血栓形成的稳定性,增加卒中的复发风险。在卒中的慢性期,血小板功能的改变与卒中长期预后密切相关。特别是在使用抗血小板药物后出现的高反应性(High Platelet Reactivity, HTPR),即血小板对阿司匹林或氯吡格雷等药物的抑制效果减弱,会增加即使规律用药的缺血性卒中患者的复发风险。系统评价和 meta 分析显示:与低平均血小板体积(Mean Platelet Volume, MPV)患者相比,冠状动脉疾病患者的 MPV 显著更高(0.65 fL),高 MPV 患者发生心血管事件的几率高 17% [13]。此外,血小板的过度活化与卒中后认知功能障碍的发生也存在一定关联,表明血小板可能通过炎症通路和神经修复过程在卒中长期功能恢复中发挥复杂作用。

3. 血脂代谢指标

血脂代谢异常是脑卒中发生和发展的重要危险因素。血脂代谢紊乱不仅通过引发动脉粥样硬化促进脑卒中,还通过一系列复杂机制影响脑血管健康,从而增加脑卒中的风险。低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein, LDL-C)可被氧化,形成氧化低密度脂蛋白(Oxidized Low-Density Lipoprotein, ox-LDL),后者在血管内皮细胞中积聚,引发局部炎症反应和内皮功能障碍,导致动脉粥样硬化斑块的形成和破裂。高密度脂蛋白胆固醇(High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)通过逆向胆固醇转运减少动脉壁的胆固醇积累,若其水平低下则会加剧动脉硬化。总胆固醇(Total Cholesterol, TC)水平升高不仅增加血液黏度和减少血流速度,还会导致血管内皮功能障碍和氧化应激,从而增加脑卒中的风险。高 TG 水平可抑制脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein Lipase, LPL)活性,进一步促进动脉粥样硬化的发展,引起心脑血管事件发生。

3.1. 总胆固醇

总胆固醇是血液中各种胆固醇形式的总和,其水平升高也是动脉粥样硬化的重要危险因素之一。TC 升高不仅与动脉粥样硬化斑块的形成相关,还可能通过增加血液黏度和减少血流速度,促进血栓形成。高 TC 水平还可能导致血管内皮功能障碍和增加氧化应激,从而增加脑卒中的风险[14]。一系列大型随机终点试验确定血脂异常是冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)的主要独立风险因素,基线总胆固醇浓度低于 5.0 mmol/L、5.0~5.99 mmol/L 和 6.0 mmol/L 或更高的患者的风险比分别为 0.63 ($p = 0.098$)、0.62 ($p = 0.011$)和 0.69 ($p = 0.084$) [15]。总胆固醇水平,尤其是 LDL-C 的升高,会加速动脉粥样硬化的进程。动脉粥样硬化斑块破裂后会引发血小板聚集和血栓形成,可能导致局部或远处(通过栓子脱落)的血管阻塞,从而增加心脑血管事件的风险。

3.2. 低密度脂蛋白胆固醇

LDL-C 携带胆固醇通过血流运输到身体各个部分,以供细胞使用。高水平的 LDL-C 可以通过几种途径促进脑卒中的发生。首先,LDL-C 容易氧化形成氧化低密度脂蛋白(oxLDL),oxLDL 在血管内皮细胞中积聚,诱导炎症反应和内皮细胞损伤。其次,LDL-C 可促进平滑肌细胞迁移和增殖,导致动脉壁增厚和硬化,形成粥样斑块,斑块破裂后,血小板聚集和血栓形成,从而引发缺血性脑卒中。最近的 TST 试验(将卒中治疗为目标)发现,与 2.3~2.8 mmol/L (70 mg/dL)的较高目标值相比,在 3.5 年的中位随访期间,将缺血性卒中患者或 15 天内 TIA 患者的 LDL-C 降低到 1.8 mmol/L (70 mg/dL)以下可将心血管事件风险进一步降低约 20%。大规模观察性研究报告显示,LDL-C 浓度 < 70 mg/dL 与出血性卒中风险呈正相关 [16][17]。低密度脂蛋白胆固醇浓度很低的人在没有降脂药物影响的情况下,卒中风险仍然很高。对这些研究结果的一种可能解释是,极低的 LDL-C 浓度是慢性代谢紊乱和相关不良后遗症(如高炎症负担)的标志[18]。

3.3. 高密度脂蛋白胆固醇

高密度脂蛋白可通过多种机制预防心血管疾病,包括胆固醇逆向运输、抗炎、抗氧化和抗血栓作用 [19]。然而,高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化功能的有效性可能因颗粒数量和/或大小而异可能导致其抗动脉粥样硬化功能的不同。较高的 HDL-C 水平与较低的卒中风险相关,这在不同种族中表现出显著差异 [20]。例如,高 HDL-C 浓度和大颗粒数量与黑人的卒中风险降低相关($HR = 0.56$; 95% CI: 0.312~0.988) [21]。但在其他种族中,这种关系并不显著。荟萃分析表明:HDL-C 水平与 IS 之间存在显著的反向非线性关系,与颅内出血(Intracranial Hemorrhage, ICH)风险呈正线性关系,这可能是由于高 HDL-C 水平可通过促进纤维蛋白溶解增加 ICH 风险导致的,此外,高密度脂蛋白还能刺激内皮细胞产生一氧化氮和前列环素,从而减弱血小板功能[22][23]。这些复杂的关系表明,在卒中风险的预测中,HDL 颗粒的数量、大小及其功能可能是关键因素,未来的研究需要深入探讨这些变量与卒中风险之间的关系,以便更好地指导临床实践。

4. 肾功能指标

神经系统和肾脏相互作用,以维持正常的体内平衡。例如,神经内分泌/肾脏之间的相互作用负责通过血管加压素调节血液渗透压。慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是造成全球寿命损失的第 16 大原因,非传统的 CKD 相关危险因素如慢性炎症、内皮功能障碍、尿毒症毒素、贫血和骨质疏松等,可通过对内皮和动脉内侧壁的影响促进脑血管损伤。肾功能受损是心血管疾病的一个独立风险因素,与普通人群相比,CKD 3 至 5 期和透析人群发生卒中的风险分别增加了 3 倍、4.1 倍、5.4 倍和 7.1 倍[24]。

4.1. 尿素氮

尿素(Urea)是肝脏分解蛋白质和氨基酸时产生的废物,而尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)是尿素中所含氮的一种测量方式。BUN 通常被用来评价肾脏功能和身体的水分状况。尽管 BUN 通常被认为是一种特异性较低的肾功能标志物,但其较高水平仍是 AIS (Acute Ischemic Stroke, AIS)后住院死亡率的重要预测因子之一。研究表明,BUN 水平升高与 AIS 患者的院内死亡风险显著相关,其预后作用强于肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)降低、肌酐(Creatinine, Cr)升高或 BUN/Cr 比值升高[25]。在一项包含 3355 名中国 AIS 患者的研究中,入院时较高的 BUN 与院内死亡风险增加显著相关,调整了潜在混杂因素后,高 BUN (≥ 6.70 mmol/L)患者的院内死亡风险增加了 3.75 倍[25]。BUN 升高的确切机制尚不完全清楚,但有几个假设。首先,较高的 BUN 可能反映了入院时的血流动力学恶化,与高 BUN 水平相连的血液黏稠度增加可能加剧了脑缺血。这一直是卒中预后不良和死亡率的预测因子。其次,与尿素再吸收相关的交感神经活动可能导致 AIS 后 BUN 升高,并进而增加卒中后死亡率。此外,BUN 水平升高还可能与脑微出血或白质病变有关,这些因素也是 AIS 后死亡率的重要危险因素。

4.2. 估算肾小球滤过率

eGFR 是评价肾脏整体过滤能力的一个计算值,它根据血清肌酐水平、年龄、体重、性别和种族等因素来估算。eGFR 下降可能与多种危险因素和病理状态有关,这些状态增加了再次发生脑卒中和其他心脑血管事件的风险。如:eGFR 下降常伴有高血压,而前者是脑卒中的主要危险因素之一。肾功能不全导致的钠和水潴留增加血容量和血压,进而损害脑血管。其次,eGFR 下降与动脉粥样硬化密切相关,慢性肾病患者体内的慢性炎症反应和氧化应激促进动脉粥样硬化斑块的形成和不稳定性,增加缺血性卒中的风险。此外,肾功能下降导致的电解质紊乱(如高钾血症、高磷血症)和代谢异常(如高尿酸血症、代谢性酸中毒)会直接损害脑血管内皮细胞功能,增加脑卒中的风险。eGFR 下降还与血管内皮功能障碍相关,内皮功能障碍导致血管舒张能力下降,血管壁硬化,从而增加脑卒中的发生概率,同时还会增加血液的凝固性,促进血栓形成。尿蛋白排泄增加是 eGFR 下降的另一重要表现,尿蛋白不仅是肾功能受损的标志,也是全身炎症反应的指示物,尿蛋白水平升高与全身低度炎症反应和血管内皮功能障碍密切相关,从而增加脑卒中的风险。研究发现,eGFR 每下降 $10 \text{ mL/min/1.73m}^2$,缺血性卒中的风险增加 18% [26]。综上所述,eGFR 下降通过多种机制增加脑卒中的风险,监测和管理 eGFR 对于预防和治疗脑卒中具有重要的临床意义。

5. 糖代谢指标

糖代谢紊乱在卒中的发生、发展和预后中起着重要作用。高血糖可引起血脑屏障的破坏,增加脑水肿和出血性转化的风险。这种破坏主要是通过糖基化终产物(AGEs)和其受体(Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE)的相互作用介导的,AGEs-RAGE 轴能够激活多种炎症通路和氧化应激反应,加剧血脑屏障的通透性和脑损伤。其次,高血糖还会引起多元醇途径活性增加,导致细胞内渗透压失衡和乳酸积累,进一步恶化缺血性损伤。高血糖不仅在急性期对脑损伤有影响,还与长期预后密切相关。卒中患者中的糖尿病和糖耐量异常常见,这些患者的卒中复发率和致残率显著增加。

5.1. 胰岛素

胰岛素是调节血糖水平的重要激素,高血糖状态会加重脑卒中的损伤,而胰岛素的降糖作用可以有效减轻这些负面影响。首先,胰岛素通过促进葡萄糖摄取和利用,降低血糖水平,防止高血糖引发的氧化应激和炎症反应,从而减轻脑组织损伤。此外,胰岛素具有显著的抗炎作用,它可以抑制 NF- κ B 通路,

减少炎性细胞因子的释放,从而减轻脑组织的炎症反应。胰岛素还通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进细胞存活并减少缺血-再灌注损伤中的细胞凋亡和坏死。这种信号通路的激活不仅有助于改善急性期的脑组织损伤,还对长期的神经功能恢复具有重要意义。GRASP 试验表明,与常规治疗相比,严格的胰岛素治疗可以降低急性缺血性卒中患者的死亡率和致残率[27]。另一个重要的研究,HI-5 试验,指出急性卒中患者接受胰岛素治疗后,其 90 天的功能结局显著改善[28]。近年来,关于胰岛素在卒中管理中的研究持续增加。最新的动物实验表明,胰岛素不仅通过传统的降糖途径发挥作用,还通过直接作用于脑内受体,发挥脑保护作用[29]。胰岛素具有促进血管扩张的作用,而抵抗胰岛素的状态使得血管无法有效舒张,导致血管内皮功能受损,血流减少,从而增加卒中的风险。然而,胰岛素抵抗与缺血性卒中结局的关联是否因卒中病因而异尚未得到研究,胰岛素抵抗与卒中结局关联的潜在机制尚未完全阐明,胰岛素抵抗与脂质代谢受损、代谢综合征和高血压的发生有关,这些都是缺血性卒中不良结局的危险因素。

5.2. 糖尿病

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是临床常见的代谢疾病,主要通过一系列复杂的病理生理机制影响卒中发生及预后,高血糖状态是糖尿病的核心病理特征。长期的高血糖会通过多个途径损伤血管。首先,高血糖可增加氧化应激,导致血管内皮细胞的功能紊乱,使其更易形成动脉粥样硬化斑块。其次,AGEs 的生成会影响血管弹性,增加血管僵硬性,加剧血管狭窄,从而提高卒中的发生风险。此外,高血糖状态下血液黏稠度增加,促使血小板活化和聚集,导致血栓形成,进一步增加缺血性卒中的风险。炎症反应在糖尿病患者中也占据重要地位。糖尿病的高血糖和胰岛素抵抗状态均会诱发慢性低度炎症反应。慢性炎症通过刺激内皮细胞释放炎症介质,如 CRP、TNF- α 等,促进血管内斑块的不稳定性,加速动脉粥样硬化斑块的破裂和血栓形成。炎症还会削弱血脑屏障的功能,使卒中后的脑组织修复受到影响,增加不良预后的可能性。糖尿病患者卒中后常面临更高的神经功能缺损风险,部分原因可能与其代谢异常对神经修复过程的抑制有关。多项临床和实验研究强调了糖尿病和卒中后高血糖会加重 AIS 的临床状况,增加梗死范围、出血风险和死亡率,总体上损害功能恢复[30]。此外,高血糖还影响了溶栓和血栓摘除的疗效,这很可能是因为这种状况导致了增加的凝血状态和减少的纤溶活性。

6. 小结与展望

本综述总结了常见血清学指标在脑卒中预后中的重要作用,指出了这些指标在预测病情严重程度、早期神经功能恶化以及长期预后中的价值。尤其是炎症指标如 CRP、血脂代谢指标如 LDL-C、HDL-C,以及糖代谢指标如血糖水平等,均在脑卒中的评估中展示了潜在的临床应用前景。然而,当前研究仍存在一些局限性。首先,不同血清学指标在不同人群中的特异性和敏感性尚需进一步验证,尤其是不同年龄、性别、种族背景下的差异。此外,现有研究多为单一指标的分析,而多指标联合应用的有效性尚未充分探讨。未来的研究可进一步验证血清学指标在不同人群中的应用价值,并开发基于多指标组合的评估工具,以提高预后预测的准确性。其次,探索新的生物标志物及其与传统指标的联合应用,推动个体化治疗和精准医学在卒中管理中的实施。最后,应加强机制研究,揭示血清学指标在卒中发生发展中的具体作用,特别是对新型干预策略的影响,基于这些指标的精准医学策略,包括个体化治疗和康复方案,有望显著改善缺血性脑卒中的预后。同时,新型血清生物标志物的发现和验证将为缺血性脑卒中的早期诊断和预防提供更多的可能性。

参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-

- 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820.
- [2] Zhou, Y., Han, W., Gong, D., Man, C. and Fan, Y. (2016) Hs-CRP in Stroke: A Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **453**, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.027>
 - [3] Buck, B.H., Liebeskind, D.S., Saver, J.L., Bang, O.Y., Yun, S.W., Starkman, S., *et al.* (2008) Early Neutrophilia Is Associated with Volume of Ischemic Tissue in Acute Stroke. *Stroke*, **39**, 355-360. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.490128>
 - [4] Kuo, H., Yen, C., Chang, C., Kuo, C., Chen, J. and Sorond, F. (2005) Relation of C-Reactive Protein to Stroke, Cognitive Disorders, and Depression in the General Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Neurology*, **4**, 371-380. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70099-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70099-5)
 - [5] Di Napoli, M., Papa, F. and Bocola, V. (2001) Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke*, **32**, 133-138. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.1.133>
 - [6] Elkind, M.S.V., Luna, J.M., McClure, L.A., Zhang, Y., Coffey, C.S., Roldan, A., *et al.* (2014) C-Reactive Protein as a Prognostic Marker after Lacunar Stroke: Levels of Inflammatory Markers in the Treatment of Stroke Study. *Stroke*, **45**, 707-716. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.004562>
 - [7] Alessandro, O., Rene, W., Stefan, W., Miodrag, F., Martin, S., Oliver, B., *et al.* (2022) C-Reactive Protein Elevation Predicts In-Hospital Deterioration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Observational Study. *Acta Neurochirurgica*, **164**, 1805-1814. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05256-0>
 - [8] Andoh, M. and Koyama, R. (2021) Comparative Review of Microglia and Monocytes in CNS Phagocytosis. *Cells*, **10**, Article 2555. <https://doi.org/10.3390/cells10102555>
 - [9] Boehme, A.K., Kumar, A.D., Lyster, M.J., Gillette, M.A., Siegler, J.E., Albright, K.C., *et al.* (2014) Persistent Leukocytosis—Is This a Persistent Problem for Patients with Acute Ischemic Stroke? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, 1939-1943. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.004>
 - [10] Christensen, H. and Boysen, G. (2004) C-reactive Protein and White Blood Cell Count Increases in the First 24 Hours after Acute Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, **18**, 214-219. <https://doi.org/10.1159/000079944>
 - [11] Furlan, J.C., Vergouwen, M.D.I., Fang, J. and Silver, F.L. (2013) White Blood Cell Count Is an Independent Predictor of Outcomes after Acute Ischaemic Stroke. *European Journal of Neurology*, **21**, 215-222. <https://doi.org/10.1111/ene.12233>
 - [12] Elkind, M.S.V., Cheng, J., Rundek, T., Boden-Albala, B. and Sacco, R.L. (2004) Leukocyte Count Predicts Outcome after Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **13**, 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.07.004>
 - [13] Sansanayudh, N., Muntham, D., Yamwong, S., McEvoy, M., Attia, J., Sritara, P., *et al.* (2015) Prognostic Effect of Mean Platelet Volume in Patients with Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, **114**, 1299-1309. <https://doi.org/10.1160/th15-04-0280>
 - [14] Woodward, M., Barzi, F., Feigin, V., Gu, D., Huxley, R., Nakamura, K., *et al.* (2007) Associations between High-Density Lipoprotein Cholesterol and Both Stroke and Coronary Heart Disease in the Asia Pacific Region. *European Heart Journal*, **28**, 2653-2660. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm427>
 - [15] Sever, P.S., Dahlöf, B., Poulter, N.R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., *et al.* (2004) Prevention of Coronary and Stroke Events with Atorvastatin in Hypertensive Patients Who Have Average or Lower-Than-Average Cholesterol Concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Drugs*, **64**, 43-60. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464002-00005>
 - [16] Rist, P.M., Buring, J.E., Ridker, P.M., Kase, C.S., Kurth, T. and Rexrode, K.M. (2019) Lipid Levels and the Risk of Hemorrhagic Stroke among Women. *Neurology*, **92**, e2286-e2294. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007454>
 - [17] Ma, C., Gurol, M.E., Huang, Z., Lichtenstein, A.H., Wang, X., Wang, Y., *et al.* (2019) Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, **93**, e445-e457. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007853>
 - [18] Wu, Z., Huang, Z., Lichtenstein, A.H., Liu, Y., Chen, S., Jin, Y., *et al.* (2021) The Risk of Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke in Chinese Adults with Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentrations < 70 mg/dL. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02014-4>
 - [19] Navab, M., Anantharamaiah, G.M., Reddy, S.T., Van Lenten, B.J. and Fogelman, A.M. (2009) HDL as a Biomarker, Potential Therapeutic Target, and Therapy. *Diabetes*, **58**, 2711-2717. <https://doi.org/10.2337/db09-0538>
 - [20] Rohatgi, A., Khera, A., Berry, J.D., Givens, E.G., Ayers, C.R., Wedin, K.E., *et al.* (2014) HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2383-2393. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409065>
 - [21] Desforges, J.F., Gordon, D.J. and Rifkind, B.M. (1989) High-Density Lipoprotein—The Clinical Implications of Recent

- Studies. *New England Journal of Medicine*, **321**, 1311-1316. <https://doi.org/10.1056/nejm198911093211907>
- [22] van der Stoep, M., Korpelaar, S.J.A. and Van Eck, M. (2014) High-Density Lipoprotein as a Modulator of Platelet and Coagulation Responses. *Cardiovascular Research*, **103**, 362-371. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu137>
- [23] Calkin, A.C., Drew, B.G., Ono, A., Duffy, S.J., Gordon, M.V., Schoenwaelder, S.M., *et al.* (2009) Reconstituted High-Density Lipoprotein Attenuates Platelet Function in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus by Promoting Cholesterol Efflux. *Circulation*, **120**, 2095-2104. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.870709>
- [24] Kelly, D.M., Ademi, Z., Doehner, W., Lip, G.Y.H., Mark, P., Toyoda, K., *et al.* (2021) Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance from a KDIGO Controversies Conference. *Stroke*, **52**, e328-e346. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.029680>
- [25] Weng, Z., Huang, X., Deng, D., Yang, Z., Li, S., Zang, J., *et al.* (2022) A New Nomogram for Predicting the Risk of Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients after Intravenous Thrombolysis. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 774654. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.774654>
- [26] Lee, M., Saver, J.L., Chang, K., Liao, H., Chang, S. and Ovbiagele, B. (2010) Low Glomerular Filtration Rate and Risk of Stroke: Meta-Analysis. *BMJ*, **341**, c4249-c4249. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4249>
- [27] Johnston, K.C., Hall, C.E., Kissela, B.M., Bleck, T.P. and Conaway, M.R. (2009) Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) Trial. *Stroke*, **40**, 3804-3809. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.561498>
- [28] Johnston, K.C., Bruno, A., Pauls, Q., Hall, C.E., Barrett, K.M., Barsan, W., *et al.* (2019) Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **322**, 326-335. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9346>
- [29] Park, C.R. (2001) Cognitive Effects of Insulin in the Central Nervous System. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **25**, 311-323. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00016-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00016-1)
- [30] Jiang, Z., Wang, K., Duan, H., Du, H., Gao, S., Chen, J., *et al.* (2024) Association between Stress Hyperglycemia Ratio and Prognosis in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Neurology*, **24**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03519-6>