

循环内 CD40/CD40L 信号通路表达水平变化与蛛网膜下腔出血患者介入治疗后疗效的关系

裴双 孙军 汪宁 邱星辰 张在行 李祥欣 郭彦俊 温昌明

【摘要】 目的 探讨循环内 CD40/CD40L 信号通路表达水平变化与动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (Aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 患者介入治疗后疗效的关系。**方法** 研究人群包括 2021 年 2 月 - 2023 年 6 月入住本院所有 18 岁以上诊断为 aSAH 并接受血管内介入治疗的 124 例患者;在 aSAH 治疗 3 个月使用 Rankin 评分 (Modified Rankin scale, mRS) 量表评分评估短期结局;将患者分为 2 组:良好结局组 (mRS 评分 ≤ 3 分, $n = 65$) 和不良结局组 (mRS 得分 ≥ 4 分, $n = 59$);使用酶联免疫吸附测定法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 评估血浆中可溶性 CD40 配体 (Soluble CD 40 ligand, sCD40L)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平。**结果** 与良好结局组比较,不良结局组年龄、高血压病、再出血、急性脑积水、肺炎的比例、世界神经外科医生联合会 (World federation of neurosurgical societies, WFNS) 评分、亨特-赫斯 (Hunt-Hess) 评分、费希尔 (Fisher) 评分、IL-6、TNF- α 、sCD40L 水平均显著增高 ($P < 0.05$)。sCD40L 水平与 WFNS 评分、Hunt-Hess 评分、IL-6、TNF- α 水平呈显著正相关 ($\rho = 0.371, 0.309, 0.294, 0.182, P$ 均 < 0.05);IL-6 水平与 WFNS 评分、Hunt-Hess 评分、TNF- α 水平呈显著正相关 ($\rho = 0.180, 0.238, 0.693, P$ 均 < 0.05)。年龄 ($OR = 1.078, 95\%CI = 1.017 \sim 1.142$)、高血压病 ($OR = 4.650, 95\%CI = 1.167 \sim 18.527$)、Hunt-Hess 评分 ($OR = 3.463, 95\%CI = 1.997 \sim 6.006$) 和 sCD40L 水平 ($OR = 1.033, 95\%CI = 1.017 \sim 1.048$) 是 aSAH 患者不良预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。年龄、高血压病、Hunt-Hess 评分、sCD40L 水平组合预测 aSAH 患者不良预后的能力最大,曲线下面积 (Area under the curve, AUC) 为 0.949,敏感度为 91.5%,特异度为 87.7%。**结论** 血浆 sCD40L 水平与 aSAH 患者的病情严重程度和不良预后相关,并且 sCD40L 水平、年龄、高血压病等指标的加入增强了 Hunt-Hess 评分对 aSAH 患者不良预后的预测性能。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血 可溶性 CD40 配体 预后 炎症

【中图分类号】 R743.35 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2025)01-0083-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2025.01.014

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (Aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是一种具有较高病死率和发病率风险的重症颅脑损伤^[1]。有证据表明,血液进入蛛网膜下腔引起进一步的组织学和炎症变化,从而导致 aSAH 的破坏性影响^[2]。目前,世界神经外科医生联合会 (World federation of neurosurgical societies, WFNS) 分级和亨特-赫斯评分法 (Hunt-Hess 评分) 是 aSAH 预后的重要预测系统,然而它们并没有考虑患者的炎症状态^[3]。因此,生物标志物作为 aSAH 患者的潜在预后预

测因子越来越受到关注^[4]。CD40 配体 (CD 40 ligand, CD40L) 是一种 39 kD 的跨膜糖蛋白,属于肿瘤坏死因子- α 家族^[5]。CD40L 在单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、血小板和内皮细胞的表面表达^[6]。CD40L 可以从细胞表面裂解,释放出具有生物活性的可溶性 CD40L (Soluble CD40L, sCD40L)。循环 sCD40L 主要来源于血小板^[7]。最近研究表明 sCD40L 与细胞表面受体 CD40 结合后具有促血栓形成和促炎症特性^[8]。在中枢神经系统缺血性脑卒中患者血浆 sCD40L 水平明显升高^[9]。此外,血浆 sCD40L 水平升高与创伤性脑损伤的严重程度和病死率高度相关^[10]。然而,关于 aSAH 后血浆 sCD40L 的水平变化与临床结局关系的数据很少。因此,本研究旨在确定 1 组 aSAH 患者的血浆 sCD40L 水平,同时评估

基金项目:河南省二〇二三年科技发展规划项目 (232102310198)

作者单位:473000 河南省南阳市中心医院神经内科介入病区
[裴双 孙军 汪宁 邱星辰 张在行 李祥欣 郭彦俊 温昌明 (通信作者)]

sCD40L 水平对 aSAH 后血管内介入治疗结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

这项研究经本院伦理审查委员会批准。所有患者家属都签署了知情同意书。研究人群包括 2021 年 2 月 - 2023 年 6 月入住本院所有 18 岁以上诊断为 aSAH 并接受血管内介入治疗的患者。纳入标准:患者入院接受首次非创伤性 SAH 治疗,入院前 24h 内发生 SAH,患者经计算机断层扫描(Computed tomography, CT)血管造影证实的 aSAH,有或无数字减影血管造影,入院后 48 h 内接受血管内介入治疗。排除标准:年龄 <18 岁、既往头部外伤、既往神经系统疾病、既往使用抗血小板聚集或抗凝药物、其他既往系统性疾病包括尿毒症、肝硬化、恶性肿瘤、慢性心脏病、慢性肺病、糖尿病和高血压病、无法获得生物标志物测量、拒绝参与和失访。

1.2 资料收集

资料收集包括①患者的基本临床特征:收集患者的年龄、性别;②危险因素:吸烟、饮酒、高血压病、高脂血症、遗传、抗血栓治疗;③合并症:脑血管疾病、慢性心力衰竭、冠状动脉疾病/心肌梗死、慢性肾功能衰竭、糖尿病、血液病;④并发症:再出血、急性脑积水、低钠血症、癫痫、脑室炎、肺炎;⑤临床表现:采用亨特-赫斯评分法(Hunt-Hess 评分, 1~5 分)评估神经功能状态;采用改良费希尔评分法(Fisher 评分, 0~4 分)评估放射学上病情严重程度;采用 WFNS 评分(1~5 分)评估患者的意识状态。

1.3 炎症因子水平分析

在入院后 24 h 内采集静脉血样,并在 30 min 内以 1000 r/min 离心 15 min;取出血浆并冷冻在 -70°C 直到测量;使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(英国 Abcam 公司)评估血浆中 sCD40L, IL-6, TNF- α 水平。

1.4 临床结局评估

通过门诊就诊或结构化电话访谈,在 aSAH 治疗 3 个月后使用 Rankin 评分(mRS)量表评分评估短期结局;将患者分为 2 组:良好结局组(mRS 评分 ≤ 3 分)和不良结局组(mRS 评分 ≥ 4 分);mRS 为 7 分制量表,旨在评估整体残疾状况,分数越高表示残疾程度越重;mRS 的可能得分范围从 0 分(完全没有症状)到 6 分(死亡)^[11]。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 25.0。所有数据都经过 Kolmogorov-Smirnov 检验,以确定它们是否呈正态分布;对于正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;对于非正态分布的数据以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数、频数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。使用 Logistic 回归分析评估了与 aSAH 患者不良预后的相关因素;生成受试者操作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估年龄、高血压病、Hunt-Hess 评分、sCD40L 水平预测 aSAH 患者不良预后的能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线特征比较

研究共纳入 124 例符合入选标准 aSAH 患者。其中,59 例患者在出院 90 d 后的 mRS 评分 4~6 分,纳入不良结局组,其余 65 例纳入良好结局组。与良好结局组比较,不良结局组年龄、高血压病、再出血、急性脑积水、肺炎的比例、WFNS 评分、Hunt-Hess 评分、Fisher 评分、IL-6, TNF- α , sCD40L 水平均显著增高($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 炎症因子水平与入院时 aSAH 病情严重程度的相关性

sCD40L 水平与 WFNS 评分、Hunt-Hess 评分、IL-6、TNF- α 水平呈显著正相关($\rho = 0.371, 0.309, 0.294, 0.182, P$ 均 <0.05);IL-6 水平与 WFNS 评分、Hunt-Hess 评分、TNF- α 水平呈显著正相关($\rho = 0.180, 0.238, 0.693, P$ 均 <0.05)(表 2)。

2.3 aSAH 患者不良预后的独立影响因素

单变量 Logistic 回归分析显示,年龄、高血压病、Hunt-Hess 评分、sCD40L 水平是 aSAH 患者发生不良预后的影响因素($P < 0.05$)。将表 3 中 $P < 0.05$ 的变量纳入多变量 Logistic 回归模型中显示,年龄($OR = 1.078, 95\%CI = 1.017 \sim 1.142$)、高血压病($OR = 4.650, 95\%CI = 1.167 \sim 18.527$)、Hunt-Hess 评分($OR = 3.463, 95\%CI = 1.997 \sim 6.006$)和 sCD40L($OR = 1.033, 95\%CI = 1.017 \sim 1.048$)水平是 aSAH 患者不良预后的独立影响因素($P < 0.05$)(表 4)。

表 1 研究人群的基线人口统计学和临床特征

变量	良好结局组(<i>n</i> = 65)	不良结局组(<i>n</i> = 59)	<i>z</i> / <i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	54. 68 \pm 13. 13	62. 14 \pm 13. 79	3. 085	0. 003
男[<i>n</i> (%)]	35(53. 8%)	33(55. 9%)	0. 054	0. 816
危险因素[<i>n</i> (%)]				
吸烟	24(36. 9)	22(37. 3)	0. 002	0. 966
饮酒	33(50. 8)	28(47. 5)	0. 136	0. 713
高血压病	19(29. 2)	33(55. 9)	9. 056	0. 003
高脂血症	5(7. 7)	3(5. 1)	0. 348	0. 555
遗传	2(3. 1)	1(1. 7)	0. 250	0. 617
抗血栓治疗	1(1. 5)	2(3. 4)	0. 449	0. 503
合并症[<i>n</i> (%)]				
脑血管疾病	2(3. 1)	1(1. 7)	0. 250	0. 617
慢性心力衰竭	1(1. 5)	2(3. 4)	0. 449	0. 503
冠状动脉疾病/心肌梗死	1(1. 5)	2(3. 4)	0. 449	0. 503
慢性肾功能衰竭	2(3. 1)	1(1. 7)	0. 250	0. 617
糖尿病	5(7. 7)	7(11. 9)	0. 616	0. 433
血液病	1(1. 5)	1(1. 7)	0. 005	0. 945
并发症[<i>n</i> (%)]				
再出血	1(0. 8)	9(7. 5)	8. 231	0. 004
急性脑积水	28(43. 1)	37(62. 7)	4. 781	0. 029
低钠血症	11(16. 9)	15(25. 4)	1. 349	0. 246
癫痫	16(24. 6)	12(20. 3)	0. 324	0. 569
脑室炎	2(3. 8)	4(8. 5)	0. 943	0. 331
肺炎	5(7. 7)	19(32. 2)	11. 904	0. 001
入院时 aSAH 严重程度				
WFNS 评分[<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), 分]	1(1, 3)	4(4, 5)	6. 671	<0. 001
Hunt-Hess 评分[<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), 分]	2(1, 3)	5(3-5)	6. 424	<0. 001
Fisher 评分[<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), 分]	4(3, 4)	4(4, 4)	3. 422	0. 001
住院时间[<i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75), d]	9(6, 14)	10(5, 16)	0. 246	0. 806
炎症因子($\bar{x} \pm s$, pg/mL)				
IL-6	16. 64 \pm 11. 66	28. 30 \pm 27. 48	3. 022	0. 003
TNF- α	55. 59 \pm 29. 27	85. 30 \pm 73. 28	2. 910	0. 003
sCD40L	161. 97 \pm 45. 68	237. 32 \pm 69. 73	7. 180	<0. 001

表 2 Spearman 分析炎症因子水平与入院时 aSAH 病情严重程度的相关性

指标	相关性系数	WFNS 评分	Hunt-Hess 评分	Fisher 评分	sCD40L	IL-6	TNF- α
WFNS 评分	ρ	1. 000	0. 881	0. 355	0. 371	0. 180	0. 074
	<i>P</i>		<0. 001	<0. 001	<0. 001	0. 046	0. 414
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
Hunt-Hess 评分	ρ	0. 881	1. 000	0. 403	0. 309	0. 238	0. 133
	<i>P</i>	<0. 001		<0. 001	<0. 001	0. 008	0. 141
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
Fisher 评分	ρ	0. 355	0. 403	1. 000	0. 044	0. 153	0. 116
	<i>P</i>	<0. 001	<0. 001		0. 627	0. 089	0. 198
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
sCD40L	ρ	0. 371	0. 309	0. 044	1. 000	0. 294	0. 182
	<i>P</i>	<0. 001	<0. 001	0. 627		0. 001	0. 043
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
IL-6	ρ	0. 180	0. 238	0. 153	0. 294	1. 000	0. 693
	<i>P</i>	0. 046	0. 008	0. 089	0. 001		<0. 001
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124
TNF- α	ρ	0. 074	0. 133	0. 116	0. 182	0. 693	1. 000
	<i>P</i>	0. 414	0. 141	0. 198	0. 043	<0. 001	
	<i>n</i>	124	124	124	124	124	124

表 3 单变量 logistic 回归分析 aSAH 患者不良预后的独立影响因素

特征	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.095	0.040	5.751	0.016	1.099	1.017	1.188
高血压病	2.039	1.002	4.139	0.042	7.681	1.078	54.754
再出血	2.322	1.361	2.913	0.088	10.198	0.709	146.800
急性脑积水	0.021	0.837	0.001	0.980	1.021	0.198	5.265
肺炎	1.605	1.089	2.172	0.141	4.980	0.589	42.120
WFNS 评分	0.046	0.523	0.008	0.930	1.047	0.376	2.918
Hunt-Hess 评分	1.693	0.722	5.507	0.019	5.438	1.322	22.374
Fisher 评分	0.045	0.827	0.003	0.956	1.046	0.207	5.290
sCD40L	0.033	0.009	12.266	0.000	1.033	1.015	1.052
IL-6	0.031	0.029	1.177	0.278	1.031	0.975	1.091
TNF- α	-0.002	0.010	0.031	0.860	0.998	0.978	1.019
常量	-19.461	5.258	13.701	0.000	0.000		

表 4 多变量 logistic 回归分析 aSAH 患者不良预后的独立影响因素

特征	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.075	0.030	6.461	0.011	1.078	1.017	1.142
高血压病	1.537	0.705	4.747	0.029	4.650	1.167	18.527
Hunt-Hess 评分	1.242	0.281	19.568	0.000	3.463	1.997	6.006
sCD40L	0.032	0.008	17.934	0.000	1.033	1.017	1.048
常量	-15.112	3.062	24.349	0.000	0.000		

2.4 年龄、高血压病、Hunt-Hess 评分、sCD40L 水平预测 aSAH 患者不良预后的能力分析

单独应用 sCD40L 水平预测 aSAH 患者不良预后的能力最高,曲线下面积(AUC)为0.834(敏感度为86.4%,特异度为64.6%);其次为 Hunt-Hess 评分(AUC 为0.826,敏感度为71.2%,特异度为87.7%);年龄、高血压病、Hunt-Hess 评分、sCD40L 水平组合预测 aSAH 患者不良预后的能力最大,AUC 为0.949,敏感度为91.5%,特异度为87.7%(图 1、表 5)。

3 讨论

越来越多的证据表明,炎症过程在 aSAH 的病理生理机制中起着至关重要的作用^[2]。sCD40L 在 aSAH 中的作用尚不清楚,但其促炎作用可能有助于 aSAH 的病理生理学。先前的研究发现,脑损伤

后外周血中sCD40L水平升高,包括流感病毒相关

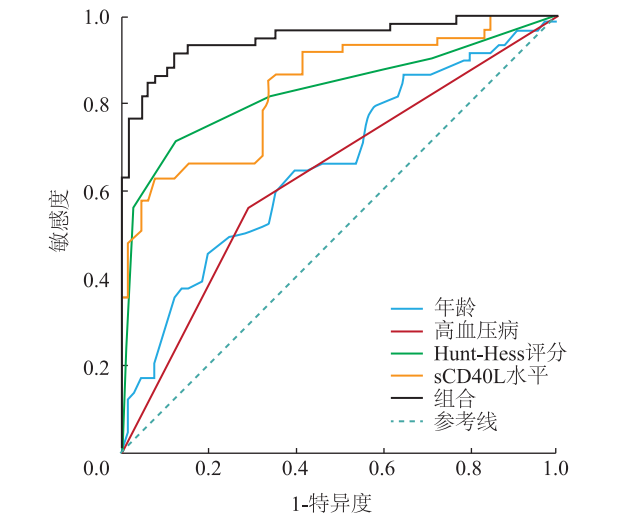


图 1 ROC 分析年龄、高血压病、Hunt-Hess 评分、sCD40L 水平预测 aSAH 患者不良预后的能力

表 5 ROC 分析年龄、高血压病、Hunt-Hess 评分、sCD40L 水平预测 aSAH 患者不良预后的能力

变量	区域	截止值	敏感度(%)	特异度(%)	P	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.658	60	61.0	63.1	0.002	0.562	0.754
高血压病	0.634	-	55.9	70.8	0.010	0.535	0.732
Hunt-Hess 评分	0.826	3	71.2	87.7	<0.001	0.749	0.904
sCD40L 水平	0.834	181	86.4	64.6	<0.001	0.763	0.905
组合	0.949	-	91.5	87.7	<0.001	0.910	0.988

脑病^[12]、缺血性脑卒中和创伤性脑损伤^[13-14]。最近研究报道,血清 sCD40L 水平和创伤性脑损伤的病情严重性与 30 d 病死率之间存在关联^[10]。然而,循环 sCD40L 水平尚未在 aSAH 患者中进行研究。本研究证明了血浆 sCD40L 水平与 aSAH 的病情严重程度和 3 个月后临床结局之间的密切关系,表明循环内 CD40/CD40L 信号通路表达可能参与 aSAH 不良预后的病理机制。

CD40-CD40L 相互作用在细胞免疫反应中至关重要。CD40L 储存在未受刺激的血小板的 α -颗粒中,当血小板被激活时它迅速转移到表面并裂解为 sCD40L 释放到循环中^[15]。sCD40L 通过识别其受体 CD40 与循环单核细胞结合,促进它们与血管内皮的粘附;同时 sCD40L 也与内皮细胞表面的 CD40 结合,活化的内皮细胞产生转录因子如核因子- κ B,随后上调促炎因子^[16]。此外,sCD40L 与内皮细胞、平滑肌细胞或单核吞噬细胞上 CD40 的结合触发了各种促炎介质的表达,如 IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-12、TNF- α 和干扰素- γ ,这些介质已被证明参与了 aSAH 后脑损伤的炎症过程^[17]。本研究发现 sCD40L 水平与 IL-6、TNF- α 水平呈显著正相关,并且 sCD40L、IL-6 水平与 WFNS 评分、Hunt-Hess 评分呈显著正相关。这些结果证实了 CD40-sCD40L 结合可通过产生细胞因子来促进炎症反应的放大,所有这些效应可促进 aSAH 后脑损伤的发展,并与 aSAH 的病情严重程度相关。

本研究结果还表明,预后不良组年龄、WFNS 评分、Hunt-Hess 评分、高血压病、再出血、急性脑积水、肺炎的比例明显高于预后良好组。然而,只有 Hunt-Hess 评分、年龄、高血压病与治疗 90d 后的不良预后独立相关。有证据表明,aSAH 发生后在未行动脉瘤介入栓塞手术前高血压病可能增加再出血的风险^[18]。目前并没有证据显示使用降压药物对 aSAH 患者的临床预后有明显影响,但降压药物的使用降低了动脉瘤形成的风险,从而减少 aSAH 的发生。老年 aSAH 患者预后差的原因可能是患者年龄越大,基础状况越差。老年患者常伴有脑实质萎缩、蛛网膜下腔扩大以及蛛网膜下腔动脉瘤破裂以容纳更多的血液^[19-20]。Hunt-Hess 评分根据患者出现的体征和症状评估脑损伤的程度^[21]。先前研究已证实,aSAH 患者的 Hunt-Hess 分级越高,预后不良的风险就越高^[22]。但 Hunt-Hess 分级评价受患者自身意识状态和手术医生主观因素影响较

大,联合应用生物标志物可提高预后预测的准确性。基于 ROC 分析显示,sCD40L 水平和 Hunt-Hess 评分对 aSAH 患者不良预后具有相似预测能力,但 Hunt-Hess 评分的敏感度较差。进一步根据多变量 Logistic 回归分析中的回归系数 B 值将这些因素组合用于预测 aSAH 不良预后,结果显示多因素组合对不良预后的预测能力显著提高,并且敏感度和特异度均达到较高水平。本研究的结果支持了 sCD40L 水平、年龄、高血压病等指标的加入对 Hunt-Hess 评分的附加益处。

本研究有 2 个局限性。首先,这是一项单中心研究,样本量小;第二,没有比较治疗后不同时间点测量的血清 sCD40L 水平对不良预后的预测能力差异。因此,未来应通过大规模的队列研究验证本研究的结论。

总之,这项研究结果表明血浆 sCD40L 水平与 aSAH 患者的病情严重程度和不良预后相关,并且 sCD40L 水平、年龄、高血压病等指标的加入增高了 Hunt-Hess 评分对 aSAH 患者不良预后的预测性能。这些发现提示 sCD40L 水平可能成为 aSAH 的 1 个潜在的预后生物标志物。

参 考 文 献

- [1] Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the last decade[J]. Transl Stroke Res, 2021, 12(3): 428-446.
- [2] Ahn SH, Burkett A, Paz A, et al. Systemic inflammatory markers of persistent cerebral edema after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 199.
- [3] de Winkel J, Cras TY, Dammers R, et al. Early predictors of functional outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 239.
- [4] Sirataranon P, Duangthongphon P, Limwattananon P. Preoperative predictors of poor outcomes in Thai patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. PLoS One, 2022, 17(3): e0264844.
- [5] 胡慧琴, 卢铨广. 血清 sTREM-1、CD40L 水平在老年多重耐药菌血流感染早期诊断中的应用价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(9): 1070-1073, 1078.
- [6] Singh AK, Goerlich CE, Zhang TS, et al. CD40-CD40L blockade: update on novel investigational therapeutics for transplantation[J]. Transplantation, 2023, 107(7): 1472-1481.
- [7] Yang MG, Xu ZQ, Zhuang ZM. Macrophages affect immune inflammation and proliferation in benign prostatic hyperplasia via androgen receptor and CD40/CD40L signaling pathway[J]. Tissue Cell, 2020, 64: 101343.
- [8] Zhong M, Wang XH, Zhao Y. Platelet factor 4 (PF4) induces cluster of differentiation 40 (CD40) expression in human aortic

endothelial cells (HAECs) through the SIRT1/NF- κ B/p65 signaling pathway[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(8):624-635.

[9] Ots HD, Tracz JA, Vinokuroff KE, et al. CD40-CD40L in neurological disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4115.

[10] Lassarén P, Lindblad C, Frostell A, et al. Systemic inflammation alters the neuroinflammatory response; a prospective clinical trial in traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):221.

[11] Shao GC, Li X, Da MY, et al. Outcome comparison of endovascular treatment for acute large vessel occlusion due to large artery atherosclerosis and cardioembolism in the Chinese population; data from the ANGEL registry[J]. *Clin Interv Aging*, 2024, 19:339-346.

[12] Saadi F, Chakravarty D, Kumar S, et al. CD40L protects against mouse hepatitis virus-induced neuroinflammatory demyelination[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(12):e1010059.

[13] Li FF, Ma QF, Li LZ, et al. Alterations of inflammatory cytokines in super-acute stroke patients and the potential pathogenesis[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 99:35-43.

[14] Wang J, Wen DL, Zeng S, et al. Cytokine biomarker phenotype for early prediction and triage of sepsis in blunt trauma patients[J]. *J Surg Res*, 2023, 283:824-832.

[15] Cognasse F, Duchez AC, Audoux E, et al. Platelets as key factors in inflammation; focus on CD40L/CD40[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:825892.

[16] Marengo MRA, Migliori M, Merlotti G, et al. Role of the CD40-CD40 ligand pathway in cardiovascular events, neurological alterations, and other clinical complications of chronic hemodialysis patients; protective role of adsorptive membranes[J]. *Blood Purif*, 2023, 52(Suppl 1):1-16.

[17] Tang TT, Cheng X, Truong B, et al. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219:107709.

[18] 唐晓宇, 文立利, 吴琪, 等. 颅内多发动脉瘤患者发生蛛网膜下腔出血的风险预测模型构建与验证分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(8):513-523.

[19] Kanamaru H, Kawakita F, Asada R, et al. Prognostic factors varying with age in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 76:118-125.

[20] Rao D, Yang L, Enxi X, et al. A predictive model in patients with chronic hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage; a retrospective cohort study[J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1366306.

[21] Wang HR, Ma J, Guo YZ, et al. Combination of albumin/fibrinogen ratio and admission Hunt-Hess scale score as an Independent predictor of clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2024, 181:e322-e329.

[22] Wang LT, Zhang QQ, Zhang GQ, et al. Risk factors and predictive models of poor prognosis and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage complicated with hydrocephalus[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1014501.

(2024-07-10 收稿)

(上接第 82 页)

[12] Ren Q, Liu ZW, Wu LH, et al. C/EBP β : the structure, regulation, and its roles in inflammation-related diseases[J]. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 2023, 169:115938.

[13] Sequeira-Cordero A, Masís-Calvo M, Mora-Gallegos A, et al. Maternal behavior as an early modulator of neurobehavioral offspring responses by sprague-dawley rats[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 237:63-70.

[14] Weaver ICG, Meaney MJ, Szyf M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(9):3480-3485.

[15] Wang CC, Zong S, Cui XL, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1117172.

[16] Won E, Kim YK. Neuroinflammation-associated alterations of the brain as potential neural biomarkers in anxiety disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6546.

[17] Li WF, Ali T, He KW, et al. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92:10-24.

[18] Shi HJ, Wang S, Wang XP, et al. Hippocampus: molecular, cellular, and circuit features in anxiety[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(6):1009-1026.

(2024-07-17 收稿)