

炎症与重症脑静脉系统血栓形成相关研究进展

胡舒缘 段建钢

【摘要】 重症脑静脉系统血栓形成(CVT)是脑卒中的罕见类型,患者大多预后不良且病死率较高。目前对重症 CVT 病理生理学机制的了解仅限于静脉回流障碍所致,对其发生发展过程知之甚少。近年针对炎症与重症 CVT 关系的研究显示,炎症参与重症 CVT 的发生发展全过程,且多种炎性标志物与患者预后不良密切相关,提示靶向炎症治疗重症 CVT 是颇具前景的方案。本文概述炎症与重症 CVT 相关基础与临床研究进展,旨在了解炎症在重症 CVT 病理生理学机制中的角色,以为制定新的治疗策略提供思路。

【关键词】 炎症; 颅内血栓形成; 脑静脉; 综述

Progress on relationship between inflammation and severe cerebral venous thrombosis

HU Shu-yuan¹, DUAN Jian-gang²

¹Department of Neurology, ²Department of Emergency, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: DUAN Jian-gang (Email: duanjiangang@xwhosp.org)

【Abstract】 Severe cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare type of stroke with poor prognosis and high mortality. The pathophysiological mechanism of severe CVT at present only focus on the onslaught of CVT as a venous return disorder and fails to elucidate the process of occurrence and development of the disease. Recently, studies on the relationship between severe CVT and inflammation have found that inflammation is involved in the pathophysiology of severe CVT, and a variety of inflammatory markers are correlated with its poor prognosis, suggesting that targeted inflammation therapy for severe CVT is a very promising treatment. This paper reviews the basic and clinical research on the relationship between inflammation and severe CVT to understand the role of inflammation in the pathophysiology of severe CVT and provide ideas for the development of new treatment strategies for severe CVT.

【Key words】 Inflammation; Intracranial thrombosis; Cerebral veins; Review

This study was supported by Natural Science Foundation of Beijing (No. 7182064).

Conflicts of interest: none declared

脑静脉系统血栓形成(CVT)是脑卒中的罕见类型,好发于青年^[1],发病率为0.1/10万~0.2/10万^[2]。随着神经影像学诊断技术的不断进步与发展,其临床检出率逐年增加,根据最新的流行病学调查结果,欧美国家或地区发病率约为2.02/10万^[3-4]。CVT临床表现多样,尤以孤立性高颅压最为常见^[1],但缺乏特异性,极易误诊或漏诊。重症 CVT 是指 CVT 导致的精神障碍、昏迷、直窦血栓形成或脑深静脉系统血栓形成,以及静脉性梗死和颅内出血^[5-7]。在现

有的抗凝和溶栓治疗条件下,重症 CVT 长期预后不良率仍可达 56.1%,病死率高达 34.2%^[5]。然而,目前对重症患者病理生理学机制的了解尚仅限于静脉回流障碍导致的 CVT^[8-9],而对其发生发展过程知之甚少,因此了解重症 CVT 的病理生理学机制对制定治疗方案、改善患者预后具有重要意义。临床试验与动物实验表明,CVT 的严重程度及预后与炎症反应密切相关^[10-11],深入探讨炎症与重症 CVT 之间的关系有望揭示疾病发生发展过程及相关病理生理学机制,并可为制定新的治疗策略、寻找诊断与治疗相关生物学标志物提供一些线索。

一、炎症反应与重症 CVT

既往认为,脑静脉或静脉窦血栓形成所致静脉压升高和毛细血管灌注压降低可引起血-脑屏障破

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.06.004

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7182064)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(胡舒缘),急诊科(段建钢)

通讯作者:段建钢,Email: duanjiangang@xwhosp.org

坏、血管源性水肿和静脉性梗死^[8],同时可导致静脉和毛细血管破裂、血液外渗,并因此而诱发静脉性脑出血^[8-9]。研究显示,重症 CVT 病程中存在由炎性细胞、炎性因子、氧化应激产物,以及炎症信号转导通路共同参与的炎症反应。有研究者于重症 CVT 模型大鼠的脑组织中观察到嗜酸性坏死灶,其内散在分布着中性粒细胞浸润^[12];这种炎症反应和水肿程度与白细胞-内皮细胞黏附有关,通过诱导中性粒细胞减少可以防止 CVT 引起脑水肿和血-脑屏障功能障碍^[13]。上述动物实验结果提示,炎性细胞浸润可能是 CVT 诱导的血-脑屏障破坏和脑水肿的重要致病因素并参与其病理生理学机制,而抗白细胞黏附疗法则可使合并有严重脑水肿且预后不良的重症 CVT 患者获益。此外,小胶质细胞在重症 CVT 中的作用也不容忽视。CVT 发生后即刻便可在激活的小胶质细胞内检测到反映内质网氧化应激的标志物肌醇依赖酶 1 α (IRE1 α),后者可促进神经元程序性死亡,表明小胶质细胞在 CVT 病程早期即开始发挥作用^[14],重症 CVT 发生第 1 天,脑实质出现明显水肿,上矢状窦周围可见大量小胶质细胞浸润;随着病程进展(第 3 天),部分脑实质出现微出血灶和皮质静脉梗死灶,此时小胶质细胞浸润达峰值水平,并呈现伴分支缺失的阿米巴样促炎症形态^[15]。上述研究结果是对传统重症 CVT 病理生理学机制的挑战。

除炎性细胞外,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等炎性因子也参与重症 CVT 的病理生理学过程。如 IL-1 家族可以促进重症 CVT 病程进展^[14-17],重症 CVT 发生 6 小时即可于大鼠静脉性梗死区检测到呈高表达的 IL-1 β ^[14-17],至第 3 天达峰值水平^[14]并可维持至第 7 天^[14-15],第 14 天方恢复至基线水平^[14-15];IL-18 在病变区域的表达变化与 IL-1 β 基本相似^[14-15],唯一不同的是 IL-18 在重症 CVT 发生第 1 天即恢复至基线水平,并于第 3 天表达再次上调,直至第 14 天再次恢复至基线水平^[15]。此外,在大鼠静脉性梗死区还可以观察到呈高表达的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎性因子^[16-17]。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)是 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的上游炎性因子,为炎症反应中最为常见的炎性蛋白质,其在梗死组织中亦呈高表达。通过注射重组人可溶性血栓调节蛋白(rhs-TM)或甘草甜素抑制 HMGB1 下调上述促炎性因子的表达,可使重症 CVT 模型大鼠静脉性梗死灶体积明显缩小^[16-17],提示抑制炎症反应可改

善重症 CVT 的不良结局。

氧化应激是炎症反应的伴随现象,呈高表达的氧化应激产物可导致重症 CVT 模型大鼠神经元功能障碍并诱发神经元凋亡^[18]。对重症 CVT 大鼠模型的观察显示,造模后第 1 天静脉性梗死区即可发生脂质过氧化反应,与假手术组相比,其还原型谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)等抗氧化产物水平均显著降低^[18];且 PUMA、XBP-1、Bim、CHOP 以及 Caspase-12 等内质网氧化应激标志物于造模第 1 天即呈高表达,至第 2 天仍持续升高,进一步研究发现,Caspase-12 ($r = 0.86$)、Bim ($r = 0.91$)、Bcl-2 ($r = 0.68$) 和 CHOP ($r = 0.59$) 等炎性因子的表达变化与静脉性梗死灶体积呈正相关^[19],提示氧化应激产物可诱导重症 CVT 脑损伤。

近年来,有关核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)等新兴炎症信号转导通路的研究方兴未艾。NLRP3 炎性小体是由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 pro-Caspase-1 形成的多蛋白质复合体,广泛参与炎症反应,是人类先天性免疫的重要参与者;其主要存在于小胶质细胞、星形胶质细胞、浸润性巨噬细胞等中枢神经系统“常驻细胞”,NLRP3 炎性小体在接收上游炎症激活信号后,可使 Caspase-1 活化,后者将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 切割为成熟形式的 IL-1 β 和 IL-18,然后再自小胶质细胞等中枢神经系统“常驻细胞”中释放出来,至此,NLRP3 炎性小体就以活性形式在炎症中发挥作用^[20]。大鼠 CVT 模型研究显示,CVT 发生后静脉性梗死组织中可见来源于小胶质细胞的活化 NLRP3 炎性小体,即 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 等 NLRP3 炎症信号转导通路相关分子,并且表达水平显著升高,其中 NLRP3 蛋白和 Caspase-1 表达水平分别于 CVT 发生后 6 小时和第 1 天显著上调,于重症发生后第 3 天达峰值水平,并维持至第 7 天^[14-15]。与此同时,NLRP3 炎性小体还参与介导重症 CVT 发生后的炎性细胞程序性死亡,即 Caspase-1 激活 Gasdermin D 蛋白继而诱发炎性细胞程序性死亡,Gasdermin D 蛋白为炎性细胞程序性死亡的重要执行者,该蛋白质的发现为重症 CVT 神经元损伤机制的研究提供了新的思路^[14]。

二、重症 CVT 相关炎性标志物

目前,有关重症 CVT 与炎症反应相关的大样本临床研究较少。段建钢教授团队于 2018 年首次报

告其临床试验结果:重症 CVT 患者在急性期或亚急性期即可出现炎症反应,血清炎症因子表达水平明显升高,随着病程迁延转为慢性期,炎症因子表达水平下降;通过监测炎症因子在疾病不同阶段的表达变化提示,炎症与 CVT 严重程度和出院时不良结局[改良 Rankin 量表(mRS)评分 > 1 分]之间存在明显相关性^[10]。该研究团队于 2021 年发表的一项针对 52 例急性期或亚急性期 CVT 患者进行的前瞻性队列研究表明,血-脑屏障破坏标志物 Claudin-5 蛋白($OR = 7.19, 95\%CI: 1.350 \sim 38.240; P = 0.021$)和急性炎症反应标志物血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP; $OR = 10.45, 95\%CI: 1.920 \sim 56.640, P = 0.007$)表达水平升高可增加重症 CVT 患者静脉性梗死的发生风险^[21];尤其是血清 hs-CRP 对评估 CVT 严重程度的信度和效度良好,是具有诊断价值的重要生物学标志物^[21-22]。上述研究也显示,急性期 hs-CRP 表达水平高于亚急性期,而急性期和亚急性期 hs-CRP 表达水平均高于慢性期^[10,21]。与 hs-CRP 相似,重症 CVT 患者急性期亦表现为外周血 C-反应蛋白(CRP)表达水平显著升高^[10,21-24]。血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是较易获得的实验室参数,由于与原发凝血和炎症反应有关,越来越受到关注^[25]。与慢性期患者相比,急性期重症 CVT 患者 NLR^[10,26-27]和 PLR^[27]均处于较高水平,二者对疾病分期具有较好的预测价值。值得一提的是,NLR 还可预测重症 CVT 的不良结局,入院时 NLR 较高的重症 CVT 患者,预后不良风险增加(调整后 $OR = 1.339, P = 0.007$ ^[10]; $OR = 1.315, P = 0.026$ ^[28]),提示入院时较高的 NLR 可作为 CVT 患者长期预后不良的预测因素^[10,22,28]。全身免疫炎症指数(SII)是一项新型细胞免疫炎症性标志物,计算公式为 $SII = \text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ ^[28-29],与 NLR 和 PLR 一样,可通过全血计算获得,计算方法简单且稳定性良好。与入院时 SII 较低的急性期或亚急性期重症 CVT 患者相比,SII 较高者病死率亦较高^[29],提示入院时 SII 与非慢性期重症 CVT 患者的不良结局密切相关,是预后不良的重要预测因素。淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)是反映淋巴细胞与单核细胞之间平衡关系的血液标志物,代表机体基线炎症反应和免疫状态,是心脑血管不良预后的预测指标;一般而言,缺血性卒中患者入院时 LMR 越低、预后越差^[30],而重症 CVT 患者入院时 LMR 越高、生存期越长;随着病程迁延转入慢

性期,LMR 逐渐升高^[26],提示入院时较低水平的 LMR 是重症 CVT 不良结局事件的预测因素($HR = 0.726, 95\%CI: 0.547 \sim 0.963; P = 0.026$)^[31]。上述炎症标志物的计算简单、廉价易得,对于预测重症 CVT 进展和预后具有重要意义。

三、动脉性梗死及静脉性梗死与炎症反应

炎症反应在动脉性梗死(包括缺血性和出血性梗死)中的作用机制已较为清晰。动脉性梗死发生后炎症反应被迅速激活,其中炎症细胞、炎症因子及炎症信号转导通路分子等作为参与主体,在疾病初期共同作用致脑组织病理性损伤,随着病程进展,至疾病后期上述炎症反应部分成分则发挥抗炎或神经保护作用,以促进疾病恢复^[32-35]。然而,目前与重症 CVT 静脉性梗死相关的炎症研究较少,笔者拟通过对比动脉性梗死与静脉性梗死炎症反应之间的差异性(表 1),从中得到启示,以进一步探索重症 CVT 病程中炎症反应的病理生理学机制。

四、重症 CVT 的潜在治疗靶点

抗炎症干预可抑制动脉性梗死或脑出血模型小鼠的神经炎症反应并改善其神经损伤,如米诺环素可以改善动脉性梗死或脑出血的不良结局^[32-34]。但对于重症 CVT,目前标准化抗凝治疗仍是国际公认的首选方法,也是联合其他治疗的基础^[2],但无论规范化抗凝还是血管内治疗,重症 CVT 患者的长期预后不良发生率仍高达 56.1%^[5];对于急性重症 CVT 患者,至今尚未取得溶栓或机械取栓有效的临床证据^[37]。由此可见,单纯改善静脉循环障碍的治疗措施并不能使重症 CVT 患者完全获益。虽然目前针对重症 CVT 患者的抗凝治疗尚不具备选择性抑制炎症细胞和炎症通路的能力,但基于炎症反应在重症 CVT 病程中的病理生理学机制,可推断靶向炎症治疗可能是具有前景的治疗方案。一项基础研究表明,通过抑制中性粒细胞浸润,如 CD18 单克隆抗体或抗中性粒细胞血清均可显著减轻重症 CVT 诱导的脑水肿程度,以及改善血-脑屏障功能障碍^[13]。段建钢教授团队的临床研究显示,对于部分单纯抗凝药物疗效不明显的非炎症性重症 CVT 患者,在急性期或亚急性期联合应用短期抗炎症药物如甲泼尼龙冲击治疗可有效改善患者预后^[36];即对于这类重症 CVT 患者,激素治疗可能具有可行性,提示抑制炎症反应可能是目前颇具前景的治疗方法^[38],由于相关研究较少,在临床转化过程中仍然任重而道远。

表1 动静脉性梗死与炎症反应

Table 1. Inflammatory response in arteriosity cerebral infarction and venous cerebral infarction

炎症机制	动脉性梗死	静脉性梗死
触发事件	缺血 ^[32]	淤血 ^[8]
相互作用	急性缺血损伤诱发炎症反应,后者进一步加重脑损伤;至动脉性梗死后后期则通过炎症反应修复缺血损伤 ^[32,34]	炎症反应致静脉性梗死 ^[15] ,诱发炎症反应 ^[13-15] ;有关后期损伤修复作用尚无文献报道
炎性细胞	小胶质细胞、星形胶质细胞、中性粒细胞、内皮细胞、巨噬细胞 ^[32] 、NK和淋巴细胞等 ^[34]	小胶质细胞、星形胶质细胞 ^[14-15] 和中性粒细胞 ^[13]
炎性因子	IL、趋化因子、TNF- α 、氧化应激产物、TGF- β 、MMP-9等 ^[32]	IL ^[14-17] 、TNF- α ^[16-17] 、氧化应激产物等 ^[15,19]
信号转导通路	NLRP3、HMGB1、TLR、NF- κ B和Fas等 ^[32]	NLRP3 ^[14-15] 、HMGB1 ^[16-17]
炎性标志物	IL-6、CRP/hs-CRP、TNF- α 和MMP-9等 ^[35] 升高与预后不良有关	IL-6、CRP/hs-CRP ^[10] 、NLR ^[10,22,26-28] 、PLR ^[27] 和SII等 ^[29] 升高与预后不良有关
抗炎治疗(动物实验)	TLR或趋化因子抑制剂等可改善缺血性脑损伤 ^[32]	抗CD18抗体、抗中性粒细胞血清 ^[13] 或甘草甜素 ^[17] 等可改善静脉性脑损伤
抗炎治疗(临床研究)	米诺环素、芬戈莫德等可改善预后 ^[32,35]	甲泼尼龙冲击治疗的临床效果有待验证 ^[36]

NK, natural killer lymphocyte, 自然杀伤细胞; IL, interleukin, 白细胞介素; TNF- α , tumor necrosis factor- α , 肿瘤坏死因子- α ; TGF- β , transforming growth factor- β , 转化生长因子- β ; MMP-9, matrix metalloproteinase-9, 基质金属蛋白酶-9; NLRP3, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; HMGB1, high-mobility group box 1, 高迁移率族蛋白1; TLR, Toll-like receptor, Toll样受体; NF- κ B, nuclear factor- κ B, 核因子- κ B; CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏C-反应蛋白; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio, 中性粒细胞/淋巴细胞比值; PLR, platelet to lymphocyte ratio, 血小板/淋巴细胞比值; SII, systemic immune inflammation index, 全身免疫炎症指数

五、总结与展望

重症 CVT 患者预后不良, 发生机制尚未阐明。炎症反应可能是重症 CVT 病程进展中的重要参与因素, 但具体机制有待阐明; 抗炎症治疗有望使重症 CVT 患者获益。未来期待开展更多的炎症与重症 CVT 的机制研究, 以及大样本临床试验, 进一步阐明重症 CVT 的病理生理学机制, 从而发掘新的诊治方法以改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19:74.
- [2] Silvius SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13:555-565.
- [3] Ruuskanen JO, Kytö V, Posti JP, Rautava P, Sipilä JOT. Cerebral venous thrombosis: finnish nationwide trends [J]. Stroke, 2021, 52:335-338.
- [4] Otite FO, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre JG, Akano EO, Anikpezie N, Izzy S, Malik AM, Yavagal D, Khandelwal P, Chaturvedi S. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States[J]. Neurology, 2020, 95:e2200-2213.
- [5] Kowoll CM, Kaminski J, Weiß V, Bösel J, Dietrich W, Jüttler E, Flechsenhar J, Guenther A, Huttner HB, Niesen WD, Pfefferkorn T, Schirotzek I, Schneider H, Liebig T, Dohmen C. Severe cerebral venous and sinus thrombosis: clinical course, imaging correlates, and prognosis[J]. Neurocrit Care, 2016, 25: 392-399.
- [6] Yang X, Wu F, Liu Y, Duan J, Meng R, Chen J, Li D, Fan Z, Fisher M, Yang Q, Ji X. Predictors of successful endovascular treatment in severe cerebral venous sinus thrombosis [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6:755-761.
- [7] Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study[J]. Stroke, 2008, 39:1487-1490.
- [8] Spadaro A, Scott KR, Koefman A, Long B. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management in the emergency department setting[J]. Am J Emerg Med, 2021, 47:24-29.
- [9] Afifi K, Bellanger G, Buyck PJ, Zuurbier SM, Esperon CG, Barboza MA, Costa P, Escudero I, Renard D, Lemmens R, Hinteregger N, Fazekas F, Conde JJ, Giralt - Steinhauer E, Hiltunen S, Arauz A, Pezzini A, Montaner J, Putaala J, Weimar C, Schlamann M, Gattringer T, Tatlisumak T, Coutinho JM, Demaerel P, Thijs V. Features of intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis[J]. J Neurol, 2020, 267:3292-3298.
- [10] Wang L, Duan J, Bian T, Meng R, Wu L, Zhang Z, Zhang X, Wang C, Ji X. Inflammation is correlated with severity and outcome of cerebral venous thrombosis [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15:329.
- [11] Ding J, Song B, Xie X, Li X, Chen Z, Wang Z, Pan L, Lan D, Meng R. Inflammation in Cerebral Venous Thrombosis [J]. Front Immunol, 2022, 13:833490.
- [12] Röther J, Waggle K, van Bruggen N, de Crespigny AJ, Moseley ME. Experimental cerebral venous thrombosis: evaluation using magnetic resonance imaging [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16:1353-1361.
- [13] Nagai M, Terao S, Yilmaz G, Yilmaz CE, Esmon CT, Watanabe E, Granger DN. Roles of inflammation and the activated protein C pathway in the brain edema associated with cerebral venous sinus thrombosis[J]. Stroke, 2010, 41:147-152.
- [14] Ding R, Ou W, Chen C, Liu Y, Li H, Zhang X, Chai H, Ding X, Wang Q. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress contribute to neuronal pyroptosis caused by cerebral venous sinus thrombosis in rats: involvement of TXNIP/peroxynitrite - NLRP3 inflammasome activation [J]. Neurochem Int, 2020, 141:104856.
- [15] Rashad S, Niizuma K, Sato-Maeda M, Fujimura M, Mansour A, Endo H, Ikawa S, Tominaga T. Early BBB breakdown and subacute inflammasome activation and pyroptosis as a result of

- cerebral venous thrombosis[J]. *Brain Res*, 2018, 1699:54-68.
- [16] Gu JJ, Chen JB, Zhang JH, Zhang H, Wang SS. Recombinant human soluble thrombomodulin protects against brain injury in a CVST rat model, via downregulation of the HMGB1-RAGE axis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14:5217-5222.
- [17] Mu SW, Dang Y, Fan YC, Zhang H, Zhang JH, Wang W, Wang SS, Gu JJ. Effect of HMGB1 and RAGE on brain injury and the protective mechanism of glycyrrhizin in intracranial - sinus occlusion followed by mechanical thrombectomy recanalization [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44:813-822.
- [18] Tiwari HS, Misra UK, Kalita J, Mishra A, Shukla S. Oxidative stress and glutamate excitotoxicity contribute to apoptosis in cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Neurochem Int*, 2016, 100: 91-96.
- [19] Tiwari HS, Tripathi AK, Mishra DP, Kalita J, Misra UK. A study of ER stress in rat model of cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 589:121-125.
- [20] Wang L, Hauenstein AV. The NLRP3 inflammasome: mechanism of action, role in disease and therapies [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76:100889.
- [21] Duan J, Leng X, Han Z, Cai Y, Wang C, Rajah G, Song H, Ding Y, Ji X. Identifying biomarkers associated with venous infarction in acute/subacute cerebral venous thrombosis [J]. *Aging Dis*, 2021, 12:93-101.
- [22] Aguiar de Sousa D, Pereira-Santos MC, Serra-Caetano A, Lucas Neto L, Sousa AL, Gabriel D, Correia M, Gil - Gouveia R, Oliveira R, Penas S, Carvalho Dias M, Correia MA, Carvalho M, Sousa AE, Canhão P, Ferro JM. Blood biomarkers associated with inflammation predict poor prognosis in cerebral venous thrombosis: a multicenter prospective observational study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28:202-208.
- [23] Sassi SB, Touati N, Baccouche H, Drissi C, Romdhane NB, Hentati F. Cerebral venous thrombosis: a tunisian monocenter study on 160 patients[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23: 1005-1009.
- [24] Gogu AE, Jianu DC, Dumitrascu V, Ples H, Stroe AZ, Docu Axelerad D, Docu Axelerad A. MTHFR gene polymorphisms and cardiovascular risk factors, clinical - imagistic features and outcome in cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Brain Sci*, 2020, 11:23.
- [25] Artoni A, Abbattista M, Bucciarelli P, Gianniello F, Scalabrino E, Pappalardo E, Peyvandi F, Martinelli I. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as risk factors for venous thrombosis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24:808-814.
- [26] Dias L, Pinto MJ, Castro P, Carvalho M. Inflammatory biomarkers correlate with time evolution in cerebral venous thrombosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30:105844.
- [27] Zhang X, Ding R, Li H, Liu Y, Ou W, Hu J, Tian Y, Wang Q. An association between inflammation and cerebral venous thrombosis: a retrospective study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30:106084.
- [28] Karahan SZ, Gazioglu S, Dilaver I, Boz C. The role of thrombo-inflammatory biomarkers in the prognosis of cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2021, 18:237-243.
- [29] Li S, Liu K, Gao Y, Zhao L, Zhang R, Fang H, Tao Y, Liu H, Zhao J, Xia Z, Xu Y, Song B. Prognostic value of systemic immune - inflammation index in acute/subacute patients with cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5:368-373.
- [30] Song Q, Pan R, Jin Y, Wang Y, Cheng Y, Liu J, Wu B, Liu M. Correction to: lymphocyte - to - monocyte ratio and risk of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42:765.
- [31] Li S, Liu K, Zhang R, Gao Y, Fang H, Liu X, Pei L, Chou LR, Guan S, Guo X, Xu H, Song B, Xu Y. Lower lymphocyte to monocyte ratio is a potential predictor of poor outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 4:148-153.
- [32] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17:796-808.
- [33] Zhou Y, Wang Y, Wang J, Anne Steller R, Yang QW. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115:25-44.
- [34] Fu Y, Liu Q, Anrather J, Shi FD. Immune interventions in stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11:524-535.
- [35] Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management[J]. *Neuromolecular Med*, 2019, 21: 344-368.
- [36] Ning J, Duan JG, Ji XM. Severe cerebral venous sinus thrombosis with venous intracerebral hemorrhage: one case report[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2018, 18:813-817.[宁军, 段建钢, 吉训明. 伴静脉性脑出血的重症颅内静脉窦血栓形成一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18:813-817.]
- [37] Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, Crassard I, Nunes AP, Uyttenboogaart M, Chen J, Emmer BJ, Roosendaal SD, Houdart E, Reekers JA, van den Berg R, de Haan RJ, Majoie CB, Ferro JM, Stam J; TO - ACT investigators. Effect of endovascular treatment with medical management vs standard care on severe cerebral venous thrombosis: the TO - ACT randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77:966-973.
- [38] Zhao TY, Duan JG, Xiao LP, Ji XM. Feasibility of glucocorticoid for severe cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Hua Xi Yi Xue*, 2020, 35:642-645.[赵婷玉, 段建钢, 肖立坡, 吉训明. 糖皮质激素治疗重症颅内静脉窦血栓形成的可行性探索[J]. 华西医学, 2020, 35:642-645.]

(收稿日期:2022-06-18)

(本文编辑:袁云)