

脑出血并发脑心综合征的研究进展

包可鑫¹, 王宝军^{2*}

¹内蒙古医科大学包头临床医学院, 内蒙古 包头

²包头市中心医院神经内科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

脑出血具有较高的死亡率及致残率, 其并发脑心综合征造成患者病情进一步加重甚至死亡。目前脑出血并发脑心综合征的发生机制尚不清楚, 加之其临床症状复杂, 且预后差, 给临床上诊断及治疗加大了难度。在这篇综述中, 我们旨在概述脑出血并发脑心综合征的潜在机制, 找寻相应的治疗方案。

关键词

脑出血, 脑心综合征, 儿茶酚胺, Ca^{2+} 超载, 氧化应激

Research Progress of Intracerebral Hemorrhage Complicated with Cerebro-Cardiac Syndrome

Kexin Bao¹, Baojun Wang^{2*}

¹Baotou Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Baotou Inner Mongolia

²Department of Neurology, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Intracerebral hemorrhage has high mortality and disability, and the complications of cerebro-cardiac syndrome cause further aggravation and even death. At present, the mechanism of intracerebral hemorrhage complicated with cerebro-cardiac syndrome is still unclear, and its clinical symptoms are complicated and the prognosis is unfavourable, which increases the difficulty of clinical diagnosis and treatment. In this review, we aim to outline the underlying mechanism.

*通讯作者。

文章引用: 包可鑫, 王宝军. 脑出血并发脑心综合征的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2408-2414.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451700

isms of intracerebral hemorrhage complicated with cerebro-cardiac syndrome and explore the relevant treatment.

Keywords

Cerebral Hemorrhage, Cerebral Heart Syndrome, Catecholamine, Ca²⁺ Overload, Oxidative Stress

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

脑出血(Intracerebral Hemorrhage, ICH)是第二大最常见的卒中亚型,每年影响全球 200 万余人[1]。ICH 具有较高的死亡率及致残率,1 个月病死率约为 40%,1 年病死率为 60%,功能独立率仅为 12%~39% [2]。急性期其水肿可迅速扩大并扩展到脑室系统和蛛网膜下腔或硬脑膜间隙。在临床上我们可以观察到多种并发症如癫痫、应激性溃疡以及心血管损伤等。其中一部分脑出血患者会出现急性严重心脏并发症[3],从而造成患者病情加重甚至死亡。因此早期诊断、合理治疗可以改善预后不良、降低病死率,因此应该引起临床上的重视。

2. 脑心综合证的定义及诊断标准

大量的临床和实验证据已经揭示了脑损伤和心脏损伤之间的因果关系。包括心力衰竭、神经源性心肌病和 Takotsubo 心肌病等在内的异常可能是由于卒中所引发的损伤[4]。中枢神经系统疾病直接或间接影响心脏功能,导致心肌损害、心律失常、急性心肌梗死和心力衰竭,并伴有心电图和心肌酶学的改变[5],这种由于急性脑部疾病导致的心脏损害称为脑心综合征(Cerebro-cardiac Syndrome, CCS)。1947 年 Byer 等人首次提出了中枢神经系统疾病会出现心电图的异常[6]。目前脑心综合征的诊断标准:排除原有心脏疾病及其他系统疾病所导致的心肌损伤或功能障碍,由于脑部损伤导致心脏出现短时间的左心室壁中段的运动功能减退,伴或不伴心尖部的室壁运动异常,而这些心脏异常在后续的疾病过程中又完全恢复的一组临床综合征[7]。其核心特点是心脏运动异常的区域与冠状动脉供血区域不一致[8]。

3. 脑心综合征的解剖基础

神经节前纤维的细胞体存在于脊髓的中间核。中枢神经网络(CSN)由脑桥内含去甲肾上腺素的细胞群、下丘脑室旁核(PVN)和延髓吻侧腹外侧(RVLM)的运动前神经元等组成,均投射到脊髓交感神经节前运动神经元。PVN 接收来自血脑屏障(BBB)正常成分的终末板和皮质下器官的信息,然后向心血管自主发送 RVLM 下行投射,并向脊髓发送直接投射。PVN 表达多种神经激素和神经递质,包括血管紧张素 II (AngII)、NPY、血管加压素等,它们都可以调节交感神经(SN)的活性[9]。因此,CSN 网络作为一个脑警报系统,对各种情况作出及时的反应,并参与多种血管疾病(包括 ICH)相关的急性和慢性病理改变。

4. 脑心综合征发生机制

4.1. 儿茶酚胺诱导心脏损伤

自主神经系统,包括交感神经(SN)系统,SN 系统在准备紧急行动、情绪表达和调节心血管功能方面

具有重要作用。生理状态下, 交感神经兴奋能够引起腹腔内脏及皮肤末梢血管收缩、心搏加强和加速、新陈代谢亢进、瞳孔散大、疲乏的肌肉工作能力增加等。然而, 过度激活 SN 系统会增加高血压、动脉粥样硬化和脑卒中等心血管疾病的风险[10]。病理情况下, 出血性脑卒中后脑损伤可诱导 SN 活性增加, 导致循环儿茶酚胺水平过度升高, 进而导致额外的心血管功能障碍。具体如下: 出血性脑卒中可通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴、自主神经系统、促肾上腺皮质激素分泌等多种途径引发儿茶酚胺激增。儿茶酚胺作用于 β_1 肾上腺素受体, 其主要表达于心肌细胞膜的心脏组织中。刺激 β_1 肾上腺素能受体与刺激心脏交感神经系统具有相同的效果。它加速心跳, 加速传导, 加强心肌收缩, 增加心输出量和收缩压[11]。儿茶酚胺受体的过度刺激会增强心脏收缩力和心率, 心肌需氧量的继发性增加可能超过供氧量, 产生“功能性”缺氧区域, 冠状动脉大循环和微循环血管收缩会加剧这种缺氧, 从而减少高能磷酸盐的供应。后者可因代谢变化而进一步加剧, 如中性脂滴沉积在心肌细胞中刺激脂肪分解, 导致氧化磷酸化解偶联。膜通透性的改变导致各种电解质失衡扰乱多种细胞内平衡过程, 形成额外的心肌毒性[12]。参与这种病理生理反应的主要儿茶酚胺包括去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E)。NE 是调节心血管系统功能的重要神经递质, 可从肾上腺髓质和交感神经系统释放[12]。

4.2. Ca^{2+} 超载诱导心脏损伤

Fleckenstein 及其同事发现 Ca^{2+} 超载在触发心肌细胞死亡中的发挥了重要的作用, 在大量的儿茶酚胺增高后, 心肌细胞的细胞质($[\text{Ca}^{2+}]_i$)和线粒体($[\text{Ca}^{2+}]_m$)中 Ca^{2+} 明显上升。 Ca^{2+} 超载通过线粒体中心信号转导效应(MSTE)途径对心肌细胞中产生负面影响。 β -肾上腺素能受体是 G 蛋白偶联受体家族的成员之一。刺激 β -肾上腺素能受体可激活刺激性 G 蛋白(Gs 蛋白)。然后, Gs 蛋白开启效应腺苷酸环化酶(AC), 将三磷酸腺苷(ATP)转化为环磷酸腺苷(cAMP) [12]。其中蛋白激酶 A (PKA)是机体中一种重要的丝氨酸/苏氨酸激酶, 可被 cAMP 激活。PKA 通过磷酸化靶蛋白调控多种生理和病理过程[13]。 β -肾上腺素能受体诱导的 PKA 激活通过磷酸化 Ca^{2+} 依赖性蛋白增加 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 和 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 。PKA 磷酸化肌钙蛋白和肌球蛋白结合蛋白 C, 削弱 Ca^{2+} 对肌丝的亲和力, 导致 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高[21]。持续刺激 β -肾上腺素能受体可通过 PKA 依赖性和非依赖性机制激活 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) [14]。CaMKII 激活导致电压门控 Ca^{2+} 通道、RyR2 通道和电压门控 Na^+ 通道的磷酸化, 因此, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 明显升高。

4.3. 胆碱能抗炎途径

为了防止机体免疫损害, 机体内存在一种关键机制现在被认为是胆碱能抗炎途径。Borovikova 等人证明, 在内毒素血症大鼠的模型中, 电刺激迷走神经可显著减弱促炎细胞因子的释放, 并防止休克的发生, 从而提出了胆碱能抗炎通路(CAIP) [15]。

CAIP 是一种神经-免疫相互作用的概念。有趣的是, Rosas-Ballina 等人刺激迷走神经或添加去甲肾上腺素(NE)可显著增强脾淋巴细胞释放 ACh, 并进一步与巨噬细胞上表达的 $\alpha_7\text{nAChR}$ 相互作用, 导致促炎细胞因子减少[16]。对 CAIP 的深入研究提示人们认识到胆碱能抗炎作用不仅限于经典的迷走神经通路。考虑到乙酰胆碱的广泛来源和 nAChR 的广泛分布, CAIP 也像它在肠道中的作用一样, 可以介导中枢神经系统和局部器官的抗炎作用[17]。Yue Su 等人的实验结果显示, 术后 1 小时给予 PNU-292987 ($\alpha_7\text{nAChR}$ 激动剂)可以减轻脑出血后 3 天同侧半球脑水肿, 这一发现与 Krafft 等人的研究一致, 该研究表明, 脑出血诱导 1 小时后腹腔注射 PNU-282987, 剂量为 12 mg/kg, 可以阻止雄性 CD-1 小鼠基底节区水含量在 3 天的增加。其实验表明 $\alpha_7\text{nAChR}$ 激活可以通过改善神经和心脏功能障碍来保护脑出血损伤[18]。

4.3.1. 乙酰胆碱的合成、转运和降解

乙酰胆碱是由胆碱和乙酰辅酶 a 在 ChAT 或肉碱乙酰转移酶(CarAT)的催化下乙酰化合成的[19]。在

胆碱能神经元和特定的非神经元细胞中, 囊泡乙酰胆碱转运体(VAChT)负责乙酰胆碱的储存和释放, 而在某些细胞中, 乙酰胆碱的分泌可能由有机阳离子转运体(OCTs)或介质载体介导。细胞外乙酰胆碱可作用于 mAChR 或 nAChR 发挥生理作用。随后, 乙酰胆碱酯酶(AChE)或丁基胆碱酯酶(BChE)介导乙酰胆碱酯酶的分解。然后, 胆碱被胆碱转运蛋白样蛋白(CTL1-5)或高亲和胆碱转运蛋白-1 (ChT1)再摄取, 这是乙酰胆碱合成的限速过程[20]。

4.3.2. 乙酰胆碱抑制炎症的分子机制

乙酰胆碱主要通过 mAChRs 或 nAChRs 产生其生理功能, mAChRs 和 nAChRs 亚型在大多数免疫细胞上都有表达, 由此表明 ACh 可能以分泌/旁分泌的方式作用于免疫细胞, 从而调节免疫反应。ACh 具有不同的生理功能, 这取决于释放部位和参与的 mAChR 或 nAChR 亚型。在很大程度上, 乙酰胆碱主要通过 nAChR 结合发挥抗炎作用, nAChRs 被认为是配体门控离子通道复合物[21]。Pavlov 等人观察到在内毒素血症中, mAChR 在降低 TNF 水平方面起着至关重要的作用, 但迷走神经的抗炎作用不依赖于 mAChR 对外周免疫细胞的作用[22]。因此, 我们现在更多地关注 nAChR 介导的抗炎作用。

目前认为乙酰胆碱能抗炎作用主要由 $\alpha 7$ nAChR 介导, 并通过 $\alpha 7$ nAChR 的缺失而消除[23]。St-Pierre 等在探索尼古丁(Nicotine)刺激对骨髓源性单核细胞/巨噬细胞的影响时发现, Nicotine 通过作用于 $\alpha 7$ 和 $\alpha 9$ nAChRs 亚型, 降低细胞增殖和活力, 从而降低促炎单核细胞与抗炎单核细胞的比例。Nicotine 还能抑制促炎细胞因子, 增加抗炎细胞因子。在这一过程中, $\alpha 7$ nAChR 发挥了主要作用[24]。既往有研究认为 $\alpha 7$ 和 $\alpha 9$ nAChR 主要参与调节免疫系统中细胞的发育[25]。基于不同类型 Nicotine 处理的结果, $\alpha 7$ 和 $\alpha 9$ nAChRs 被认为是参与促炎单核细胞数量调节的主要亚型, 这一结论在 $\alpha 7$ 敲除(KO)和 $\alpha 9$ KO 小鼠中得到了证实。如上述 Yue Su 及 Krafft 的人的研究发现相同, $\alpha 7$ nAChR 激活剂可以通过改善神经-心脏功能障碍来保护脑出血损伤。

5. 临床表现

临床观察表明, 急性脑损伤即使无原发性心脏病, 也可诱发进行性心功能障碍, 这与住院脑出血患者的死亡率高度相关。严重的心脏损伤, 如 Takotsubo 综合征(TTS)、致命性心律失常, 在脑出血后很常见。患者发生心律失常并因此导致血流动力学不稳定甚至猝死的情况并不少见。

5.1. 心电图异常

1954 年, Burch 等人描述了一种由大倒 T 波、QT 间期延长和大 U 波组成的心电图模式, 现在认为这是脑血管意外的特征[26]。最常见的卒中相关心电图异常为 QT 间期延长, QT 间期延长后可能出现恶性室性心动过速, 包括点扭转和猝死。无冠状动脉疾病史的患者中, 有 14% 存在心电图诊断的左心室肥厚[27]。在这些患者中, 43% 没有高血压病史。心电图异常反映神经损伤的严重程度, 可以预测死亡率和其他不良临床结果。

5.2. 心律失常

心律失常在神经损伤后尤为常见, 节律障碍包括心动过缓、室上性心动过速、心房颤动、房颤、异位室性搏动、多灶性室性心动过速、点扭转、心室颤动和室性颤动。大多数心律失常发生在脑卒中后的第一周[28]。33% 的外伤性额叶出血患者出现窦性心动过缓和室上性心动过速, 而心房和心室异位常伴有颞顶叶出血。在发病 48 小时内, 心律失常的频率和严重程度明显更高, 因此强调了早期连续心电图监测的重要性。

5.3. 心肌酶

心肌酶释放在出血性卒中中很常见, 提示心肌坏死正在发生。10%~45%的脑卒中患者存在肌酸激酶(CK)或CKMB同工酶水平升高。CK-MB水平与卒中引起的心电图改变或心律失常相关[29]。血清CK-MB升高发生在卒中后约4天, 与心肌梗死相比, 其上升速度较慢, 峰值值较低。

6. 治疗

目前诊断脑心综合征尚无统一的标准, 临床治疗上仅为对症支持治疗, 无特效方案。一般对症治疗有: 使用改善心肌收缩力的药物, 如儿茶酚胺、磷酸二酯酶抑制剂和心律失常的典型治疗药物。由于儿茶酚胺可以诱导或增加脑心综合征的发生, 有研究表明磷酸二酯酶抑制剂, 如米立酮单独使用或与多巴酚丁胺联合使用似乎更有益。

此外, Zaroff JG等人尝试在脑出血治疗中使用 β 受体阻滞剂, 试图降低儿茶酚胺引起的变化的严重程度[30]。研究结果表明, 美托洛尔抑制交感神经过度活动可减轻脑出血后心功能障碍, 改善神经功能, 降低儿茶酚胺和皮质醇的循环水平, 并减少脑和心脏组织中的炎症因子和细胞[31]。一些学者建议在急性脑出血患者早期考虑 β 受体阻滞剂治疗, 因为这一阶段室性心律失常的风险最高[32]。

如上所述, CAIP的抗炎作用主要由 $\alpha 7nAChR$ 介导, 表达 $\alpha 7nAChR$ 激活CAIP可能是一种有希望的治疗策略, 以限制过度的中枢神经系统炎症; 其次交感神经过度兴奋导致儿茶酚胺浓度升高, 使用 β 受体阻滞剂治疗可以减少脑心综合征发生的风险, 但此项治疗仍存在争议。

7. 总结与展望

脑心综合征目前是急性卒中后常见的严重并发症之一, 加重了患者病情, 增加了死亡率, 延长了住院时间, 还带来了严重的经济负担。脑心综合征的病理生理可能与局部释放过量的儿茶酚胺有关, 如上前所述大多数心律失常发生在脑卒中后的第一周, 因此在发病的前一周内对患者进行密切的心脏监测, 包括筛查心肌酶水平、超声心动图及心电图等检查。治疗应侧重于潜在的神经系统疾病, 即使有相关研究表明脑心综合征可能随着时间的推移恢复正常, 但是仍有新的证据质疑脑出血合并脑心综合征患者的心脏结局和预后。随着对脑心综合征发病机制的进一步研究, 制定标准化卒中后脑心综合征的诊治标准, 对改善脑卒中患者临床预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., *et al.* (2018) Intracerebral Haemorrhage: Current Approaches to Acute Management. *The Lancet*, **392**, 1257-1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6)
- [2] Van Asch, C.J., Luitse, M.J., Rinkel, G.J., *et al.* (2010) Incidence, Case Fatality, and Functional Outcome of Intracerebral Haemorrhage over Time, According to Age, Sex, and Ethnic Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Neurology*, **9**, 167-176. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0)
- [3] Adalborg, K., Szepligeti, S., Sundboll, J., *et al.* (2017) Risk of Stroke in Patients with Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study. *Stroke*, **48**, 1161-1168. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016022>
- [4] Chen, Z., Venkat, P., Seyfried, D., *et al.* (2017) Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications after Stroke. *Circulation Research*, **121**, 451-468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311170>
- [5] Wartenberg, K.E. and Mayer, S.A. (2006) Medical Complications after Subarachnoid Hemorrhage: New Strategies for Prevention and Management. *Current Opinion in Critical Care*, **12**, 78-84. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000216571.80944.65>
- [6] Byer, E., Ashman, R. and Toth, L.A. (1947) Electrocardiograms with Large, Upright T Waves and Long Q-T Intervals. *Journal of the American Heart Association*, **33**, 796-806. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(47\)90025-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(47)90025-2)
- [7] Mierzewska-Schmidt, M. and Gawrecka, A. (2015) Neurogenic Stunned Myocardium—Do We Consider This Diagnosis in Patients with Acute Central Nervous System Injury and Acute Heart Failure? *Anesthesiology Intensive Therapy*,

- 47, 175-180. <https://doi.org/10.5603/AIT.2015.0017>
- [8] 吴卫娟, 孟然. 脑梗死并发脑心综合征的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2017, 11(1): 91-94.
- [9] Cruz, J.C., Flor, A.F., *et al.* (2015) Reactive Oxygen Species in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Alter Sympathetic Activity during Metabolic Syndrome. *Frontiers in Physiology*, **6**, Article No. 384. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00384>
- [10] Mancia, G. and Grassi, G. (2014) The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circulation Research*, **114**, 1804-1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302524>
- [11] Mazzeo, A.T., Micalizzi, A., Mascia, L., *et al.* (2014) Brain-Heart Crosstalk: the Many Faces of Stress-Related Cardiomyopathy Syndromes in Anaesthesia and Intensive Care. *British Journal of Anaesthesia*, **112**, 803-815. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu046>
- [12] Liaudet, L., Calderari, B. and Pacher, P. (2014) Pathophysiological Mechanisms of Catecholamine and Cocaine-Mediated Cardiotoxicity. *Heart Failure Reviews*, **19**, 815-824. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9418-y>
- [13] Bencivenga, L., Liccardo, D., Napolitano, C., *et al.* (2019) Betaadrenergic Receptor Signaling and Heart Failure: From Bench to Bedside. *Heart Failure Clinics*, **15**, 409-419. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.02.009>
- [14] Xu, S., Wang, P., Zhang, H., *et al.* (2016) CaMKII Induces Permeability Transition through Drp1 Phosphorylation during Chronic β -AR Stimulation. *Nature Communications*, **7**, Article No. 13189. <https://doi.org/10.1038/ncomms13189>
- [15] Borovikova, L.V., Ivanova, S., Zhang, M., *et al.* (2000) Vagus Nerve Stimulation Attenuates the Systemic Inflammatory Response to Endotoxin. *Nature*, **405**, 458-462. <https://doi.org/10.1038/35013070>
- [16] Rosas-Ballina, M., Olofsson, P.S., Ochani, M., *et al.* (2011) Acetylcholine-Synthesizing T Cells Relay Neural Signals in a Vagus Nerve Circuit. *Science*, **334**, 98-101. <https://doi.org/10.1126/science.1209985>
- [17] Govere, G., Stakenborg, M. and Matteoli, G. (2016) The Intestinal Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway. *The Journal of Physiology*, **594**, 5771-5780. <https://doi.org/10.1113/JP271537>
- [18] Su, Y., Zhang, W., Zhang, R., *et al.* (2022) Activation of Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway Ameliorates Cerebral and Cardiac Dysfunction after Intracerebral Hemorrhage through Autophagy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 870174. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.870174>
- [19] Israel, M. and Dunant, Y. (1998) Acetylcholine Release. Reconstitution of the Elementary Quantal Mechanism. *Journal of Physiology*, **92**, 123-128. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(98\)80149-6](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(98)80149-6)
- [20] Yamada, T., Inazu, M.T., Ajima, H., *et al.* (2011) Functional Expression of Choline Transporter-Like Protein 1 (CTL1) in Human Neuroblastoma Cells and Its Link to Acetylcholine Synthesis. *Neurochemistry International*, **58**, 354-365. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.12.011>
- [21] Gotti, C., Clementi, F., Fornari, A., *et al.* (2009) Structural and Functional Diversity of Native Brain Neuronal Nicotinic Receptors. *Biochemical Pharmacology*, **78**, 703-711. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.05.024>
- [22] Pavlov, V.A., Ochani, M., Gallowitsch-Puerta, M., *et al.* (2006) Central Muscarinic Cholinergic Regulation of the Systemic Inflammatory Response during Endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 5219-5223. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600506103>
- [23] Wang, H., Yu, M., Ochani, M., *et al.* (2003) Nicotinic Acetylcholine Receptor Alpha7 Subunit Is an Essential Regulator of Inflammation. *Nature*, **421**, 384-388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
- [24] St-Pierre, S., Jiang, W., Roy, P., *et al.* (2016) Nicotinic Acetylcholine Receptors Modulate Bone Marrow-Derived Pro-Inflammatory Monocyte Production and Survival. *PLOS ONE*, **11**, e0150230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150230>
- [25] Koval, L., Lykhmus, O., Zhmak, M., *et al.* (2011) Differential Involvement of $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$ and $\alpha 9\alpha 10$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in B Lymphocyte Activation *in Vitro*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **43**, 516-524. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.12.003>
- [26] Burch, G.E., Meyers, R. and Abildskov, J.A. (1954) Graphic Pattern Observed in Cerebrovascular Accidents. *Circulation*, **9**, 719-723. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.9.5.719>
- [27] Banki, N., Kopelnik, A., Tung, P., *et al.* (2006) Prospective Analysis of Prevalence, Distribution, and Rate of Recovery of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, **105**, 15-20. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.1.15>
- [28] Andreoli, A., Di Pasquale, G., Pinelli, G., *et al.* (1987) Subarachnoid Hemorrhage: Frequency and Severity of Cardiac Arrhythmias. *Stroke*, **18**, 558-564. <https://doi.org/10.1161/01.STR.18.3.558>
- [29] Cheung, R.T. and Hachinski, V. (2004) Cardiac Effects of Stroke. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, **6**, 199-207. <https://doi.org/10.1007/s11936-996-0014-x>

- [30] Zaroff, J.G., Rordorf, G.A. and Ogilvy, C.S. (2000) Regional Patterns of Left Ventricular Systolic Dysfunction after Subarachnoid Hemorrhage: Evidence for Neurally Mediated Cardiac Injury. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **13**, 774-779. <https://doi.org/10.1067/mje.2000.105763>
- [31] Zhang, L., Wuri, J., An, L., *et al.* (2021) Metoprolol Attenuates Intracerebral Hemorrhage-Induced Cardiac Damage By Suppression of Sympathetic Overactivity in Mice. *Autonomic Neuroscience*, **234**, Article ID: 102832. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102832>
- [32] Bybee, K.A. and Prasad, A. (2008) Stress-Related Cardiomyopathy Syndromes. *Circulation*, **118**, Article ID: 397409. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677625>