

脑小血管病相关免疫炎症机制研究进展

张海波 郭燕军

【摘要】 脑小血管病是以反复发作的脑卒中和神经退行性变为特征的颅内小血管病变,发病机制尚不清楚,血-脑屏障通透性破坏、慢性炎症反应和白细胞浸润等免疫炎症机制在脑小血管病的发生与发展中发挥重要作用。目前除控制危险因素外,尚无预防与治疗的有效方法。本文综述脑小血管病相关免疫炎症机制进展。

【关键词】 大脑小血管疾病; 免疫系统; 炎症; 综述

Research progress of cerebral small vessel disease associated with immunoinflammatory mechanisms

ZHANG Hai-bo, GUO Yan-jun

Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: GUO Yan-jun (Email: yguo12@ccmu.edu.cn)

【Abstract】 Cerebral small vessel disease (CSVD) is a type of intracranial vascular disease characterized by recurrent stroke and neurodegenerative progression. The pathogenesis of CSVD is still unclear, and immunoinflammatory mechanisms such as blood-brain barrier leakage, chronic inflammation and leukocyte infiltration play an important role in the development of CSVD. At present, there is no effective method to prevent and treat CSVD except for controlling risk factors. This paper aims to review the progression of immunoinflammatory mechanisms in CSVD.

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Immune system; Inflammation; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scientist of China (No. 81301032) and Open Project of State Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control (No. 2020SKLID311).

Conflicts of interest: none declared

脑小血管病(CSVD)是累及颅内小穿支动脉、毛细血管和小静脉的血管性疾病^[1]。临床主要表现为缺血性卒中、认知功能障碍、精神症状^[2]、锥体外系症状^[3]等。国际血管改变神经影像标准报告小组于2013年提出脑小血管病影像学诊断标准^[4],即近期皮质下小梗死(RSSI)、血管源性腔隙性梗死(LACI)、血管源性脑白质高信号(WMH)、扩大的血管周围间隙(EPVS)、脑微出血(CMBs)和脑萎缩,这些表现可单独或同时存在。脑小血管病可以导致约25%的脑卒中和45%的痴呆,是血管性痴呆

(VaD)的常见原因,给老龄化社会带来严重危害^[5]。其发病机制尚不明确,衰老和免疫炎症反应是其重要病理生理学机制,包括细胞衰老、线粒体功能障碍、自噬缺陷和肠道微生物群失调^[6]等。目前除控制血管危险因素外,可供选择的治疗方法有限。因此,阐明免疫炎症反应在脑小血管病中的作用具有重要意义。本文拟从炎症反应和免疫反应两方面进行综述,以指导临床治疗,并为寻找脑小血管病诊治相关生物学标志物提供线索。

一、炎症反应

1. 血管炎症反应 血管炎性标志物如同型半胱氨酸(Hcy)、细胞黏附分子(CAMs)等与深穿支动脉病变相关,深穿支动脉供血区病变可以引起脑小血管病影像学改变,特别是伴缺血性卒中的脑小血管病,如脑室周围白质高信号、基底节区腔隙性梗死和扩大的血管周围间隙等^[7]。脑小血管病早期,由

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.003

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81301032);传染病预防控制国家重点实验室开放课题(项目编号:2020SKLID311)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科

通讯作者:郭燕军,Email:yguo12@ccmu.edu.cn

神经元、血管内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞和血管平滑肌细胞组成的神经血管单元(NVU)损伤,导致血-脑屏障破坏、管壁增厚和重塑、管腔狭窄、炎症反应等,共同加剧脑实质的广泛损伤^[8]。上述病理生理学机制在动物实验中得以验证,Jandke等^[9]制备 21 只雄性脑卒中倾向的自发性高血压大鼠模型,采用双光子成像(two-photon imaging)技术测量顶叶皮质小动脉脑血流量(CBF),结果显示,存在颅内小血管病变的大鼠血管内皮细胞紧密连接(TJs)处明显损伤,小血管壁周围可见蛋白渗出,提示除血管危险因素(高血压、糖尿病等)外,血-脑屏障破坏和血管内皮功能障碍也在炎症反应的发生机制中发挥重要作用。血管内皮细胞作为血管构筑的重要结构,可以调节管壁张力、维持脑灌注。研究显示,高水平同型半胱氨酸促进氧自由基生成,后者可以激活炎症反应,进而影响血管内皮功能,过量的氧自由基被认为是脑小血管病的病理生理学基础之一^[10]。因此,减轻引起血管内皮功能障碍和血-脑屏障破坏的炎症反应可能是一种新的治疗策略。研究显示,炎症反应过程中,基质金属蛋白酶(MMPs)的表达上调可促进细胞外基质(ECM)分解和血管重塑^[11];炎症小体的持续激活和抗炎性因子[如白细胞介素-10(IL-10)、脂联素(ADPN)]的表达下调亦可以加剧血管重塑和动脉粥样硬化形成^[12]。因此,控制炎症反应过程可能减缓血管病变进展、减少脑小血管病的发生。此外,肠道微生物群与宿主免疫系统之间的持续相互作用对局部和全身免疫反应的诱导、功能调节或抑制具有重要作用^[13]。微生物产物三甲胺-N-氧化物(TMAO)的生成与炎性介质、肠道通透性和细菌DNA有关,该产物可以促进冠状动脉粥样硬化形成^[14-15]。Koren等^[16]发现,粪便中丹毒菌科和乳酸菌科微生物类群丰度与总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平呈正相关,提示肠道微生物群可能在动脉粥样硬化的形成过程中发挥作用。Liberale等^[17]的进一步研究显示,老年人肠道微生物群中调节性T细胞(Treg)数目减少、辅助T细胞17(Th17)数目间接增加,促进IL-6和IL-8等促炎性因子生成,进而参与炎症反应过程中动脉粥样硬化的形成。因此,评估肠道微生物群改变可能有助于早期发现脑小血管病,然而,脑小血管病患者肠道微生物群的生态学特征仍未明确,肠道微生物群如何塑造免疫系统并加速脑小血管病进展尚待进一步研究。

2. 全身炎症反应 系统性炎性因子如C-反应蛋白(CRP)、IL-6等亦与脑小血管病相关。Low等^[7]的纵向研究显示,系统性炎性因子基线水平可以预测脑小血管病严重程度,且全身炎症反应的血液标志物与脑淀粉样血管病(CAA)相关。鹿特丹扫描研究(the Rotterdam Scan Study)显示,与C-反应蛋白水平较低者相比,C-反应蛋白水平较高者脑室周围白质高信号进展更快^[18]。ARIC研究(the Atherosclerosis Risk in Communities Study)亦得出相似结论,C-反应蛋白水平较高者存在更明显的脑白质结构异常^[19]。Noz等^[20]通过MRI观察脑白质高信号变化以判断脑小血管病严重程度和进展速度,并经体外刺激外周血单个核细胞(PBMC)以评估细胞因子的产生,结果显示,脑小血管病严重程度和进展速度与系统性炎性因子(如超敏IL-6)表达变化有关。此外,先天性免疫细胞小胶质细胞也参与全身炎症反应,炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)最具特征,在高脂血症等应激刺激下,NLRP3激活,破坏血管内皮细胞通透性并损伤其功能^[21]。因此,可以通过调控系统性炎性因子和免疫细胞功能以减轻全身炎症反应,进而减轻脑小血管病严重程度和进展速度。越来越多的证据显示,肠道微生物群通过免疫反应、激素和神经元信号提供双向联系^[22]。肠道微生物群可产生大量脂多糖、 β -淀粉样蛋白(A β)和微生物渗出物^[23],破坏肠道屏障,增加血液循环中促炎性因子和细菌衍生物,从而引发全身炎症反应以及血-脑屏障破坏^[24]。肠道微生物群-免疫系统-脑轴在脑小血管病进展中发挥重要作用,急性缺血性卒中患者肠道微生物群通过激活维A酸相关孤儿受体 γ t亚型(ROR γ t)信号转导通路以诱导中性粒细胞IL-17A高表达,从而加重脑卒中后神经炎症^[25],进一步证实了脑小血管病是一种全身性疾病而非局灶性疾病^[26]。因此,通过改变生活方式重塑肠道微生物群有助于调节炎症反应,包括食用富含纤维(丁酸盐)饮食、保证充足睡眠、保持运动等,均有利于脑小血管病的预防或治疗^[25]。

由此可见,血-脑屏障通透性破坏和血管内皮功能障碍在血管和全身炎症反应中共同发挥重要作用,脑小血管病患者因反复轻度脑卒中致血-脑屏障通透性破坏,进而引起相关神经功能障碍;反之,神经功能障碍进一步加重血管和全身炎症反应,二者形成恶性循环^[27]。因此,积极探寻炎症反应标志物

可以为减轻脑损伤提供指导意义,脑小血管病与炎症反应之间的关系尚待进一步探讨。

二、免疫反应

1. 先天性免疫反应 先天性免疫系统由物理屏障和各种细胞组成,包括单核细胞/巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞(DC)和内生淋巴细胞样自然杀伤细胞(NK)^[28]。越来越多的研究开始关注先天性免疫系统在脑小血管病进展中的作用,一方面,全身炎症反应标志物如IL-6、C-反应蛋白、新喋呤等,与脑小血管病有关,可激活单核细胞和巨噬细胞^[29];另一方面,脑小血管病与动脉粥样硬化存在相同的危险因素,如高血压、糖尿病等,而在动脉粥样硬化发病机制中,单核细胞衍生的巨噬细胞发挥决定性作用,提示二者可能存在共同的病理生理学机制^[30]。Noz等^[20]首次提出先天性免疫系统参与脑小血管病的发生发展,他们对脑小血管病患者10年(2006-2015年)的头部MRI变化进行随访,并排除慢性炎症反应和应用免疫调节剂的患者,发现先天性免疫系统的作用独立于包括糖尿病在内的共病;他们进一步采用单核细胞亚群流式细胞术探讨先天性免疫功能和训练免疫特征,发现超敏IL-6与脑小血管病的发生相关,单核细胞经Pam3Cys刺激后生成IL-6、IL-8和IL-17的能力与脑小血管病相关,首次证实在脑小血管病的病理生理学过程中训练免疫系统可能发挥作用。脑小血管病是导致痴呆和缺血性卒中的主要原因,因此阐明脑小血管病的病理生理学机制对于确定新的药理学靶点以预防或治疗疾病至关重要。其他先天性免疫细胞同样参与其中。中性粒细胞的功能和存活期受多种细胞因子的调控,例如IL-2可延长其存活期,促进炎症反应,而肿瘤坏死因子- α (TNF- α)则可诱导细胞凋亡。树突状细胞和小胶质细胞亚型的变化以及促炎性因子表达的上调均可加重中枢神经系统炎症反应^[31]。衰老的小胶质细胞通过向促炎表型(M1)转化而激活炎症反应,是导致神经元变性和血-脑屏障通透性破坏的原因^[32]。神经血管单位的血液蛋白成分可以促使小胶质细胞产生趋化因子,使外周炎性细胞迁移至中枢神经系统,形成慢性炎症微环境^[33]。NK细胞由骨髓淋巴样干细胞分化,通过多种细胞毒性作用,对肿瘤细胞、损伤细胞、病毒感染细胞等异常细胞具有非特异性杀伤作用。NK细胞通过Toll样受体(TLR)功能改变和亚型转移而过度活跃,并在炎症反应过

程中发挥作用^[34]。

2. 适应性免疫反应 淋巴细胞的转化以及抗体和细胞因子的分泌代表适应性免疫系统功能,包括细胞免疫和体液免疫,由不同亚群的T淋巴细胞和B淋巴细胞组成。脑小血管病可导致血-脑屏障通透性破坏,进而引起中枢神经系统抗原释放至外周循环系统,淋巴细胞浸润脑组织,使淋巴细胞对中枢神经系统的新抗原产生免疫应答^[35]。脑小血管病缓慢进展过程中,神经血管单元渗出的血浆蛋白可以诱导慢性炎症微环境,同样可以使激活的淋巴细胞与中枢神经系统抗原反应,造成慢性炎症性损伤^[36]。慢性炎症反应模拟下的B淋巴细胞倾向产生促炎性因子和致病性抗体^[37]。在脑小血管病反复发作伴慢性炎症反应情况下,患者免疫耐受能力降低,自身反应性T淋巴细胞逃避免疫耐受,诱导中枢神经系统自身免疫性炎症反应。Becker等^[38]对脑卒中患者的自身免疫反应进行一系列研究,发现急性脑卒中患者出现攻击自身中枢神经系统抗原的细胞免疫反应(Th1型),而针对髓鞘碱性蛋白(MBP)的Th1型免疫反应是脑卒中患者预后不良的独立预测因素,且免疫反应越强、预后越差。他们在动物实验中同样发现相似结论,脑卒中大鼠模型易对中枢神经系统抗原产生自身免疫反应,这种反应与预后不良相关^[39]。Ren等^[40]的研究显示,髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)反应细胞侵入中枢神经系统,可以加重脑卒中严重程度,支持细胞免疫反应可能影响脑卒中患者预后的观点。此外,还在脑白质疏松症(LA)患者中检测到中枢神经系统抗原抗体,表明脑小血管病患者对脑损伤存在体液免疫^[41]。上述研究可能产生用于脑小血管病风险预测的个体化新型生物学标志物,并可能为药物治疗提供新的潜在靶点。因此,旨在改变疾病自然病程的免疫调节策略可能是改善脑小血管病患者预后的新的治疗方法。

综上所述,免疫炎症机制在脑小血管病的多个环节中发挥关键作用,血管炎症反应和全身炎症反应均与脑小血管病进展和预后相关,血管和全身炎症因子协同驱动颅内小血管病变的进展。一方面,外周循环中的中性粒细胞透过血-脑屏障,浸润颅内小血管病变周围;另一方面,中枢神经系统抗原释放至外周循环,促使中枢神经系统抗原特异性淋巴细胞生成,免疫反应以及来自激活免疫细胞的多种炎性介质共同促进脑小血管病的进展。理论上讲,

减轻神经炎症反应和调控免疫反应过程可能是预防与治疗脑小血管病的策略,然而,关于免疫炎症机制与脑小血管病之间的相互作用尚待进一步研究证实,未来有待开展脑小血管病相关免疫炎症反应标志物研究,以期为脑小血管病提供有效的干预措施。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease: a review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:927.
- [2] Tay J, Morris RG, Markus HS. Apathy after stroke: diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment [J]. *Int J Stroke*, 2021.[Epub ahead of print]
- [3] van der Holst HM, van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, van Norden AG, Norris DG, van Dijk EJ, Esselink RA, Platel B, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: the RUN DMC study [J]. *Neurology*, 2015, 85: 1569-1577.
- [4] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:822-838.
- [5] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92:1146-1156.
- [6] Li T, Huang Y, Cai W, Chen X, Men X, Lu T, Wu A, Lu Z. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11:932.
- [7] Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53:100916.
- [8] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:684-696.
- [9] Jandke S, Garz C, Schwanke D, Sendtner M, Heinze HJ, Carare RO, Schreiber S. The association between hypertensive arteriopathy and cerebral amyloid angiopathy in spontaneously hypertensive stroke-prone rats[J]. *Brain Pathol*, 2018, 28:844-859.
- [10] Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, Maciejewski R. Oxidative stress in cerebral small vessel disease: role of reactive species [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52:1-13.
- [11] Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:2004-2013.
- [12] Tomiyama H, Shiina K, Matsumoto-Nakano C, Ninomiya T, Komatsu S, Kimura K, Chikamori T, Yamashina A. The contribution of inflammation to the development of hypertension mediated by increased arterial stiffness[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6:e005729.
- [13] Zhang D, Frenette PS. Cross talk between neutrophils and the microbiota[J]. *Blood*, 2019, 133:2168-2177.
- [14] Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm - ageing: the role of inflammation in age - dependent cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41:2974-2982.
- [15] Schuldt A, Assmann T, Brezzi M, Buscot F, Eichenberg D, Gutknecht J, Härdtle W, He JS, Klein AM, Kühn P, Liu X, Ma K, Niklaus PA, Pietsch KA, Purahong W, Scherer-Lorenzen M, Schmid B, Scholten T, Staab M, Tang Z, Trogisch S, von Oheimb G, Wirth C, Wubet T, Zhu CD, Bruelheide H. Biodiversity across trophic levels drives multifunctionality in highly diverse forests[J]. *Nat Commun*, 2018, 9:2989.
- [16] Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 Suppl 1:4592-4598.
- [17] Liberale L, Diaz-Cañestro C, Bonetti NR, Paneni F, Akhmedov A, Beer JH, Montecucco F, Lüscher TF, Camici GG. Post-ischaemic administration of the murine Canakinumab-surrogate antibody improves outcome in experimental stroke [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39:3511-3517.
- [18] van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study[J]. *Circulation*, 2005, 112:900-905.
- [19] Walker KA, Windham BG, Power MC, Hoogeveen RC, Folsom AR, Ballantyne CM, Knopman DS, Selvin E, Jack CR Jr, Gottesman RF. The association of mid- to late-life systemic inflammation with white matter structure in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 68:26-33.
- [20] Noz MP, Ter Telgte A, Wiegertjes K, Joosten LAB, Netea MG, de Leeuw FE, Riksen NP. Trained immunity characteristics are associated with progressive cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2018, 49:2910-2917.
- [21] Chen Y, Pitzer AL, Li X, Li PL, Wang L, Zhang Y. Instigation of endothelial Nlr3 inflammasome by adipokine visfatin promotes inter-endothelial junction disruption: role of HMGB1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19:2715-2727.
- [22] Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17:94.
- [23] Zhao Y, Lukiw WJ. Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD) [J]. *J Nat Sci*, 2015, 1:e138.
- [24] Köhler CA, Maes M, Slyepchenko A, Berk M, Solmi M, Lanctôt KL, Carvalho AF. The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22:6152-6166.
- [25] Cai W, Chen X, Men X, Ruan H, Hu M, Liu S, Lu T, Liao J, Zhang B, Lu D, Huang Y, Fan P, Rao J, Lei C, Wang J, Ma X, Zhu Q, Li L, Zhu X, Hou Y, Li S, Dong Q, Tian Q, Ai L, Luo W, Zuo M, Shen L, Xie C, Song H, Xu G, Zheng K, Zhang Z, Lu Y, Qiu W, Chen T, Xiang AP, Lu Z. Gut microbiota from patients with arteriosclerotic CSVD induces higher IL-17A production in neutrophils via activating ROR γ t [J]. *Sci Adv*, 2021, 7:eabe4827.
- [26] Ter Telgte A, van Leijsen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14:387-398.
- [27] Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Doré J, Franceschi C, Lehtinen MJ, Recker T, Salvioli S, Visioli F. Health relevance of the modification of low grade

- inflammation in ageing (inflammaging) and the role of nutrition [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40:95-119.
- [28] Riera Romo M, Pérez-Martínez D, Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview [J]. *Immunology*, 2016, 148:125-139.
- [29] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasani RS, Benjamin EJ, Kase CS, Wolf PA, DeCarli C, Romero JR, Seshadri S. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study [J]. *Neurology*, 2015, 84:825-832.
- [30] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13:709-721.
- [31] Splunter MV, Perdijk O, Fick-Brinkhof H, Floris-Vollenbroek EG, Meijer B, Brugman S, Savelkoul HFJ, van Hoffen E, Joost van Neerven RJ. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: a comparison between elderly and young adult women [J]. *PLoS One*, 2019, 14:e0225825.
- [32] Ronaldson PT, Davis TP. Blood-brain barrier integrity and glial support: mechanisms that can be targeted for novel therapeutic approaches in stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18:3624-3644.
- [33] Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 120:449-471.
- [34] Jian B, Hu M, Cai W, Zhang B, Lu Z. Update of immunosenescence in cerebral small vessel disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:585655.
- [35] Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, Flügel A, Laman JD, Weller RO. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132:317-338.
- [36] Ryu JK, Petersen MA, Murray SG, Baeten KM, Meyer-Franke A, Chan JP, Vagena E, Bedard C, Machado MR, Rios Coronado PE, Prod'homme T, Charo IF, Lassmann H, Degen JL, Zamvil SS, Akassoglou K. Blood coagulation protein fibrinogen promotes autoimmunity and demyelination via chemokine release and antigen presentation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8164.
- [37] Frasca D, Blomberg BB. Adipose tissue inflammation induces B cell inflammation and decreases B cell function in aging [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1003.
- [38] Becker KJ, Kalil AJ, Tanzi P, Zierath DK, Savos AV, Gee JM, Hadwin J, Carter KT, Shibata D, Cain KC. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome [J]. *Stroke*, 2011, 42:2763-2769.
- [39] Becker KJ, Zierath D, Kunze A, Fecteau L, Lee B, Skerrett S. The contribution of antibiotics, pneumonia and the immune response to stroke outcome [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 295-296: 68-74.
- [40] Ren X, Akiyoshi K, Grafe MR, Vandenbark AA, Hurn PD, Herson PS, Offner H. Myelin specific cells infiltrate MCAO lesions and exacerbate stroke severity [J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27:7-15.
- [41] Fu Y, Yan Y. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:67.

(收稿日期:2021-05-11)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

联合抗逆转录病毒疗法

combination antiretroviral therapy(cART)

六胺银 periodic acid silver methenamine(PASM)

迈-格-姬 May-Grünwald-Giemsa(MGG)

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病

chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

梅毒螺旋体 *Treponema pallidum*(TP)

梅毒螺旋体血凝试验

Treponema Pallidum Hemagglutination Assay(TPHA)

美国国家心理健康研究所

National Institute of Mental Health(NIMH)

美国国立神经病学与卒中研究所

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

美国国立神经病学与卒中研究所及国际进行性

核上性麻痹协会

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Society for Progressive Supranuclear Palsy(NINDS-SPSP)

美国卫生与公众服务部

United States Department of Health and Human Services (HHS)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

免疫层析法 immunochromatography assay(ICA)

免疫重建炎性综合征

immune reconstitution inflammatory syndrome(IRIS)

脑白质高信号 white matter hyperintensity(WMH)

脑白质疏松症 leukoaraiosis(LA)

脑淀粉样血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)

脑膜炎组织联盟

Confederation of Meningitis Organisations(CoMO)

脑桥小脑角 cerebellar lobopontine angle(CPA)

脑微出血 cerebral microbleeds(CMBs)

脑小血管病 cerebral small vessel disease(CSVD)

脑卒中后认知功能障碍

post-stroke cognitive impairment(PSCI)

逆转录-聚合酶链反应

reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR)

欧洲临床微生物学和感染病学会

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases(ESCMID)

欧洲神经科学协会联盟

European Federation of Neurological Societies(EFNS)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

皮质下小梗死 recent small subcortical infarct(RSSI)