

# 缺血性卒中免疫学研究进展

樊泽新 刘广志

**【摘要】** 缺血性卒中的病理生理学过程是复杂的、多因素(遗传因素和免疫因素等)参与的免疫炎症反应过程,具有多相性特点,既包括促炎症反应,又包括抗炎症反应,且炎性因子和炎性细胞的表达变化及其效应呈时间依赖性,从而发挥神经损伤或神经保护作用。本文综述缺血性卒中相关免疫学研究进展。

**【关键词】** 卒中; 脑缺血; 变态反应和免疫学; 综述

## Advances in immunology of ischemic stroke

FAN Ze-xin, LIU Guang-zhi

Department of Neurology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: LIU Guang-zhi (Email: guangzhi2002@hotmail.com)

**【Abstract】** The pathophysiological process of ischemic stroke is a complex inflammatory process involving multiple factors (genetic factors, immune factors, etc.). Its inflammatory response is multiphasic, with both pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions. Moreover, the changes and effects of inflammatory cells and cytokines are time-dependent, thus exerting neurodestruction or neuroprotection. This article reviews the research progress of ischemic stroke-related immunology in recent years.

**【Key words】** Stroke; Brain ischemia; Allergy and immunology; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071342).

**Conflicts of interest:** none declared

作为常见的病残性疾病,脑卒中业已成为国人(尤其是农村居民)死亡的首位病因,其中缺血性卒中占 70%<sup>[1]</sup>。正常生理状况下,脑组织促炎症反应与抗炎症反应之间存在相对平衡,一旦发生缺血性卒中,平衡即被打破,继而发生相应的免疫功能紊乱。缺血性卒中早期炎症反应通过炎性细胞和炎性分子事件以及神经破坏效应加重脑组织损伤,晚期则通过促进神经修复而发挥神经保护作用<sup>[2]</sup>。鉴于免疫应答在缺血性卒中发病机制中的复杂双相作用,本文拟综述缺血性卒中免疫学研究进展。

### 一、缺血性卒中主要发病机制

1. 缺血性损伤级联反应 颅内动脉闭塞后,脑氧和葡萄糖缺乏致脑组织损伤。梗死灶核心区因缺氧和葡萄糖,神经元无法合成 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP 酶所需

的 ATP, Na<sup>+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 在胞质内过度聚积,使细胞器肿胀、细胞膜破坏和细胞坏死;缺血半暗带区的谷氨酸在细胞外液聚积则是造成细胞坏死的主要原因。谷氨酸激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR),后者过度激活可以导致大量 Ca<sup>2+</sup> 聚积于胞质内,进而激活神经元型一氧化氮合酶(nNOS)、磷脂酶 A2 (PLA2) 和 Caspases,促使一氧化氮(NO)和花生四烯酸(AA)代谢产物和自由基生成增多,导致神经细胞损伤和死亡,这些受损的神经细胞释放损伤相关分子模式(DAMP),进而触发炎症反应<sup>[3]</sup>。

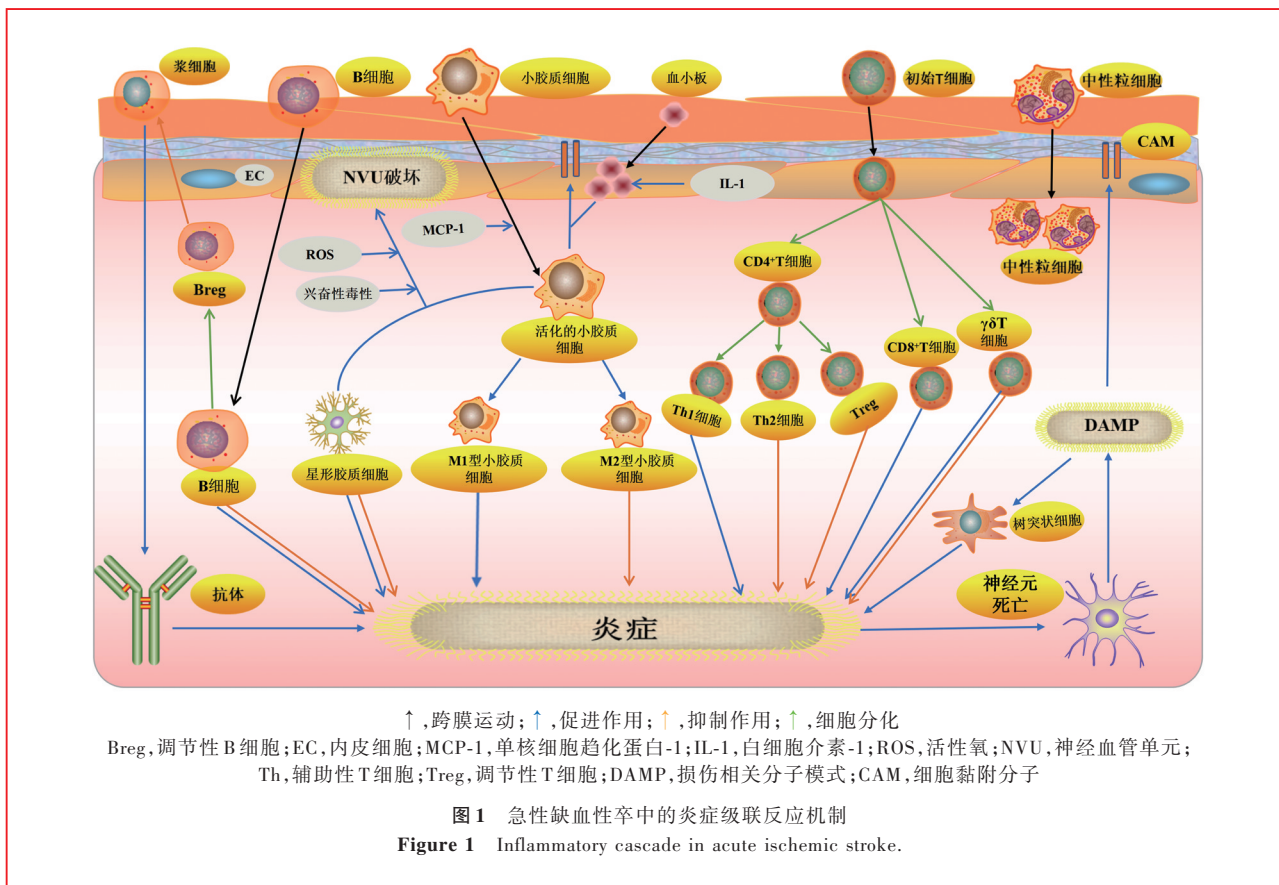
2. 炎症级联反应 缺血性卒中的免疫应答包括免疫激活和免疫抑制。缺血性卒中早期,免疫激活继发的炎症级联反应占主导地位,炎症级联反应包括脑缺血-再灌注后触发的涉及大脑、脑血管、血液循环和淋巴器官的一系列炎性事件<sup>[4]</sup>(图 1)。颅内动脉闭塞后管腔内迅速发生炎症反应,脑组织缺氧和血流剪切力变化触发凝血级联反应,引起补体、血小板和内皮细胞激活,此后血小板聚集和白细胞黏附进一步导致颅内微血管闭塞。此外,损伤相关

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82071342)

作者单位:100029 首都医科大学附属北京安贞医院神经内科

通讯作者:刘广志,Email:guangzhi2002@hotmail.com



分子模式还促使黏附分子 P-选择素易位至血小板和内皮细胞表面,并迅速释放促炎症信号<sup>[3]</sup>。脑缺血-再灌注损伤后,神经元和星形胶质细胞产生活性氧(ROS),消耗抗氧化物质。氧化应激和炎症反应进一步造成神经血管单元(NVU)耦合功能障碍,破坏血-脑屏障(BBB),促进炎症细胞在脑缺血区域聚集,进而激活小胶质细胞<sup>[3]</sup>;活化的小胶质细胞促使促炎症因子分泌,增强主要组织相容性复合物 II (MHC II)的抗原提呈。随着神经细胞死亡和脑损伤程度的加剧,小胶质细胞被更多地激活并促使白细胞浸润,释放更多的促炎症因子,后者增多进一步上调内皮细胞相关黏附分子的表达,促进白细胞自外周血的再募集<sup>[5]</sup>。炎症细胞向脑缺血区域的浸润是炎症反应的关键步骤,除透过血-脑屏障到达脑缺血区域外,脉络丛为炎症细胞浸润的另一途径,脉络丛上皮细胞表达细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和 CC 趋化因子配体 20(CCL20),进而通过 CC 趋化因子受体 6(CCR6)与分泌白细胞介素-17(IL-17)的淋巴细胞相互作用使其进入脑脊液<sup>[6]</sup>。炎症级联反应通过上述作用机制造成神经元死亡增加,进而导致梗死灶增大和神经

功能缺损加重。

3. 免疫抑制 脑卒中诱发的免疫抑制(SIID)发生于脑缺血后最初数小时内,是机体为保护中枢神经系统免受免疫应答损伤而产生的防御机制,但显著增加机体的感染风险(如肺炎)。脑卒中诱发的免疫抑制过程主要包括辅助性 T 细胞 1(Th1)促炎症反应向 Th2 细胞抗炎反应的转换(即抗炎性因子 IL-4 和 IL-10 水平升高)、外周血淋巴细胞减少和脾萎缩。脑卒中诱发的免疫抑制受中枢神经系统体液和神经调节机制的调控,包括交感神经系统、副交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,主要参与适应性免疫应答<sup>[7]</sup>。

二、参与缺血性卒中免疫应答的各种细胞成分 缺血性卒中的免疫应答反应分为固有免疫应答和适应性免疫应答。固有免疫应答系指机体在种系发生和进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能,构成机体抵御病原体入侵的第一道防线,主要由单核-巨噬细胞、树突状细胞(DC)、粒细胞、自然杀伤细胞(NK)和自然杀伤 T 细胞(NKT)组成。适应性免疫应答系指体内抗原特异性淋巴细胞经抗原刺激后,自身活化、增殖而分化为效应细

胞,产生一系列生物学效应的全过程,主要包括T淋巴细胞(以下简称T细胞)以及B淋巴细胞(以下简称B细胞)<sup>[8]</sup>。

1. 补体激活 脑缺血后,损伤或坏死的神经元表达损伤相关分子模式成分,诱发补体激活,主要是补体C1q在受损的神经细胞膜上沉积,诱导蛋白水解级联反应,释放过敏性毒素,促进缺血区白细胞聚集和膜攻击复合物(MAC)在受损的神经细胞上沉积<sup>[9]</sup>,进而导致持续的免疫失衡和脑损伤。

2. 血小板介导的免疫应答 血小板可以触发局部和全身炎症反应。血小板在内皮细胞的聚集与IL-1的释放密切相关,血小板-IL-1途径可以诱导细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1表达以及趋化因子释放,促进免疫细胞的募集<sup>[10]</sup>。

3. 炎性细胞 炎性细胞包括小胶质细胞、中性粒细胞、B细胞和T细胞亚群等,在脑缺血后不同时期发挥各种效应。脑缺血后数分钟内,脑氧和葡萄糖缺乏致活性氧生成增多,诱导血小板聚集、凝血级联反应、黏附分子(如P-选择素和E-选择素)表达,促进中枢神经系统白细胞浸润;同时,脑低灌注继发一系列关联事件(如酸中毒、氧化应激、兴奋性毒性和炎症),导致神经细胞死亡并释放损伤相关分子模式,激活小胶质细胞。脑缺血后1~2小时,活化的小胶质细胞释放趋化因子和促炎性因子,促进白细胞激活和黏附分子(如细胞间黏附分子-1)表达,进而启动固有免疫应答。中性粒细胞在脑缺血后1小时进入脑组织,分泌基质金属蛋白酶(MMPs)以增加血-脑屏障通透性;脑缺血后1~2天,T细胞开始发挥主导作用,CD8<sup>+</sup>T细胞早在脑缺血后3小时即募集进入缺血灶,而CD4<sup>+</sup>T细胞数目则在脑缺血后24小时内募集并于72小时达峰值,其亚群中Th17细胞、 $\gamma\delta$ T细胞分泌IL-17以增加中性粒细胞活性。脑缺血后4~7周,B细胞开始参与其中并发挥双重作用<sup>[11]</sup>。(1)小胶质细胞:小胶质细胞作为脑组织主要的固有免疫细胞,占神经胶质细胞的5%~20%。脑缺血激活小胶质细胞,经趋化因子Fractalkine(亦称CX3CL1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等趋化因子被募集至缺血区,在炎症反应过程中发挥吞噬异物和细胞碎片的功能,并分泌细胞因子和基质金属蛋白酶以破坏血-脑屏障<sup>[5]</sup>。小胶质细胞通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)产生活性氧介导神经毒性。小胶质细胞的激活机制尚不明确,Facci等<sup>[12]</sup>认为,诱导型一氧化

氮合酶(iNOS)水平升高,上调脂多糖受体CD14的表达,脂多糖和损伤相关分子模式进一步促进Toll样受体4(TLR-4)水平升高,激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号转导通路,可能系小胶质细胞激活的机制之一。此外,脑缺血-再灌注后小胶质细胞存在I型干扰素(IFN-I)信号转导通路的激活<sup>[13]</sup>。应注意的是,业已发现活化的小胶质细胞分为M1型和M2型两种表型,M1型极化反应于脑缺血后14天内呈升高趋势;M2型极化反应则在脑缺血后1~2天内短暂性升高,随后呈下降趋势<sup>[14]</sup>。Kurusu等<sup>[15]</sup>发现,髓样细胞触发性受体2(TREM2)可以调节小胶质细胞的吞噬作用,可能是调控小胶质细胞M1型/M2型转换的重要因素。进一步研究显示,CC趋化因子配体2(CCL2)/CCR2、可溶性Fas配体(sFasL)和脂多糖(LPS)等可促使小胶质细胞向M1型极化,M1型主要分泌IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎性因子,产生细胞毒性效应,致神经元丢失;同时,过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和干扰素调节因子4(IRF4)等可以促使小胶质细胞向M2型极化,M2型主要分泌抗炎性因子(如IL-4和IL-10)、抗氧化因子[如血红素加氧酶-1(HO-1)和谷胱甘肽(GSH)]及生长因子[如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )]等,减少神经元丢失并促进神经元修复<sup>[16]</sup>。(2)外周血巨噬细胞:脑缺血后数天,巨噬细胞经趋化因子CCL2自外周血募集至脑缺血区。巨噬细胞在形态和功能上类似小胶质细胞,其激活状态分为M1型和M2型两种亚型,前者生成促炎性因子、趋化因子[如巨噬细胞炎性蛋白-1(MIP-1)]、活性氧和一氧化氮,后者生成抗炎性因子、IL-1受体阻断剂和精氨酸酶<sup>[17]</sup>。(3)白细胞:脑缺血后白细胞计数增加,系缺血性卒中炎症反应标志物,以多种方式参与缺血性损伤。①白细胞黏附于管壁致微循环堵塞。②活化的白细胞在内皮细胞表面产生基质金属蛋白酶、蛋白酶、活性氧等破坏血-脑屏障。③白细胞被磷脂酶激活时,产生白三烯、前列腺素、血小板活化因子等,诱导血管收缩和血小板聚集。④白细胞浸润至脑组织,增加促炎性因子的释放,中性粒细胞受黏附分子高表达的影响而发生构象变化,并透过内皮细胞血管壁迁移,最终在趋化因子的作用下募集至脑缺血区<sup>[18]</sup>。(4)单核细胞:作为巨噬细胞的前体细胞,单核细胞存在至少两种亚群,受到脂多糖攻击时,经典单核细胞亚群产生抗炎性因子(如IL-10),

促炎单核细胞亚群产生 TNF- $\alpha$ 。脑缺血后,单核细胞迅速募集至脑损伤部位,并分化为巨噬细胞和树突状细胞,参与炎症反应<sup>[19]</sup>。(5)树突状细胞:生理状况下,脑组织缺乏树突状细胞;发生脑缺血后,树突状细胞经粒细胞集落刺激因子(G-CSF)介导,迁移至脑缺血区<sup>[18]</sup>,并在此处增殖、摄取脑组织抗原以及经 MHC II 提呈抗原,被 T 细胞受体(TCR)识别,启动适应性免疫应答,加重脑缺血。(6)肥大细胞:脑缺血后,肥大细胞释放血管活性物质和炎性介质(如组胺、蛋白酶、TNF- $\alpha$ 等),导致炎症状态失衡;肥大细胞还参与血-脑屏障通透性的调节,使 T 细胞和髓样细胞浸润至中枢神经系统,且具有吞噬作用和抗原提呈功能<sup>[20]</sup>。(7)星形胶质细胞:生理状况下,星形胶质细胞可以维持水和离子动态平衡,清除神经递质和杂质,参与血-脑屏障的形成,吸收谷氨酸并将其转化为谷氨酰胺,供给神经元。脑缺血后,星形胶质细胞通过以下途径损伤神经功能。①星形胶质细胞吸收谷氨酸的能力下降,导致谷氨酸兴奋性毒性效应。②TNF- $\alpha$ 和 IL-6 刺激星形胶质细胞增生,上调其促炎性因子(如 MCP-1、IL-1 $\beta$ 、MMP-2)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、波形蛋白(Vim)、巢蛋白(Nes)表达,上述蛋白质可导致神经胶质增生和瘢痕形成。③由于 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP 酶衰竭,星形胶质细胞肿胀,加重颅内高压和脑低灌注。④诱导酪氨酸蛋白激酶 A5(TrkA5)受体激活以抑制轴突发芽。星形胶质细胞还通过抑制 NF- $\kappa$ B 途径以减轻脑损伤,并释放脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)和纤维母细胞生长因子 2(FGF-2)以发挥神经保护作用<sup>[2,21]</sup>。(8)T 细胞:脑缺血晚期,T 细胞浸润至脑组织,其中约 40% 为 CD4<sup>+</sup>T 细胞、30% 为 CD8<sup>+</sup>T 细胞。脑缺血后,活化的小胶质细胞/巨噬细胞刺激活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th1 细胞(分泌促炎性因子)或 Th2 细胞(分泌抗炎性因子),Th17 细胞通过分泌 IL-17 增强中性粒细胞活性,加重脑缺血。CD8<sup>+</sup>T 细胞通过穿孔素破坏胞膜,颗粒酶诱导 Caspases 激活或 Fas 配体途径以诱导细胞凋亡<sup>[22]</sup>。调节性 T 细胞(Treg)主要表达叉头框蛋白 P3(FOXP3)转录因子,并通过识别自身和外源性抗原,分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$  等抗炎性因子,从而发挥神经保护作用<sup>[23]</sup>。应注意的是, $\gamma\delta$ T 细胞具有双重效应,Bonneville 等<sup>[24]</sup>发现其在脑缺血急性期分泌 IL-17 以加重炎症反应,而在恢复期则分泌 IL-17 以促进神经再生,尚待更多证据支持。(9)B 细胞:B 细胞作

用机制迄今尚未阐明,目前认为其主要参与脑缺血后的慢性炎症反应,进而发挥双重效应。脑缺血后 4~7 周,B 细胞产生针对脑组织抗原的抗体,加重神经元损伤;调节性 B 细胞(Breg)通过产生抗炎性因子(如 IL-10)促进 Treg 细胞的释放,发挥神经保护作用;Breg 细胞还可以减轻抗体介导的慢性神经毒性作用<sup>[25]</sup>。然而大脑中动脉闭塞(MCAO)动物模型显示,与对照组相比,B 细胞缺陷组(即 JHD<sup>-/-</sup>)和 B 细胞减少组(抗 CD20 抗体预处理后)小鼠梗死灶面积均无明显变化,B 细胞重建亦未改变梗死灶面积,提示 B 细胞可能并不影响脑缺血模型小鼠的梗死灶面积和结局<sup>[26]</sup>。

4. 细胞因子 (1)促炎性因子:单核-巨噬细胞、肥大细胞等可以产生 TNF- $\alpha$ ,可溶性 TNF- $\alpha$  通过促进巨噬细胞吞噬及其细胞毒性而发挥神经损伤作用,同时促进 IL-1 和 IL-6 生成。TNF- $\alpha$  在炎症反应急性期发挥促炎症作用,而在慢性期则可能具有免疫抑制作用。单核-巨噬细胞/小胶质细胞可以产生 IL-1 $\beta$ ,IL-1 $\beta$  上调 IL-6 的表达,还通过激活 Toll 样受体而启动 NF- $\kappa$ B 途径,发挥促炎症作用,同时还参与核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)途径以介导细胞凋亡。星形胶质细胞、白细胞等可以产生 IL-6,IL-6 通过参与 NF- $\kappa$ B/IL-6 信号转导以促进炎性基因的转录。研究显示,IL-6 在脑缺血早期具有促炎症作用,随后则发挥神经营养效应<sup>[27]</sup>。IFN- $\gamma$  由星形胶质细胞、T 细胞等分泌,通过 T 细胞和巨噬细胞刺激 MHC II 的表达,促进抗原提呈<sup>[28]</sup>。(2)抗炎性因子:脑缺血后,转化生长因子- $\beta$  主要由小胶质细胞和巨噬细胞分泌,抑制中性粒细胞和星形胶质细胞,间接减少促炎性因子分泌,同时促进神经元存活。由单核细胞、Treg 细胞等产生的 IL-10 可以抑制促炎性因子的分泌。此外,IL-4 促使巨噬细胞向 M2 型极化,具有抗炎特性<sup>[27]</sup>。(3)趋化因子:趋化因子分为 CXC、CC、C 和 CX3C 共 4 种类型,不仅参与白细胞迁移,亦与中枢神经系统内环境的维持、神经元发育和神经免疫炎症反应有关。生理状态下,趋化因子及其受体呈低表达,脑缺血后,TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  促进趋化因子(MCP-1、CX3CL1 等)生成和释放,趋化因子过表达则导致中性粒细胞慢性浸润、持续性神经胶质细胞活化和血-脑屏障破坏<sup>[29]</sup>。(4)生长因子:脑缺血后,多种生长因子分泌增加,有助于神经元发芽、神经再生、血管生成、神经胶质细胞发育和基质重组,如小胶质细胞分泌胰

胰岛素样生长因子-1,系神经元发芽的关键因素;星形胶质细胞生成血管内皮生长因子(VEGF),不仅对血管生成至关重要,还促进神经突起生长,减少细胞凋亡;脑源性神经营养因子则诱导神经元可塑性并介导神经元髓鞘再生<sup>[27]</sup>。

### 三、参与缺血性卒中炎症反应关键事件和途径

1. 氧化应激 脑缺血-再灌注损伤后,活性氧生成增加,引起氧化应激反应,导致自由基与抗氧化剂失衡。作为关键自由基,一方面,一氧化氮与超氧阴离子反应形成自由基或与自由电子反应形成亚硝酸盐,造成脂质过氧化,导致细胞毒性并最终细胞死亡;另一方面,一氧化氮亦发挥神经保护作用,通过抑制血小板聚集、白细胞黏附和血管平滑肌增生,恢复脑损伤后血供<sup>[30]</sup>。

2. 兴奋性毒性 脑缺血后,脑组织 ATP 和磷酸肌酐被大量消耗,导致兴奋性氨基酸(EAA)释放,引起细胞毒性水肿,造成神经元损伤。此外,细胞外谷氨酸激活 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)和代谢型谷氨酸受体(mGluR),造成钙超载,促进磷脂、蛋白质和核酸分解,同时亦激活一系列下游死亡信号转导通路,如钙蛋白酶激活、活性氧产生、线粒体损伤等,加重神经细胞损伤<sup>[31]</sup>。

3. 转录修饰 脑缺血后,丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和 NF- $\kappa$ B 基因表达上调,通过 NF- $\kappa$ B、MAPK 信号转导通路激活一系列免疫炎症应答,包括促氧化应激介导的神经毒性<sup>[32]</sup>、MMP-9 分泌引起的血-脑屏障通透性破坏、促炎性因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1 和诱导型一氧化氮合酶)水平升高<sup>[33]</sup>等。

4. 花生四烯酸级联反应 脑缺血后免疫细胞激活,诱导磷脂酶 A2 释放,后者进一步通过水解甘油磷脂触发花生四烯酸级联反应。花生四烯酸代谢产物,如前列腺素、特异性促炎症消退介质(SPM)、白三烯、1-磷酸鞘氨醇(S1P)等,可以作为脂质介质参与炎症反应,加重脑损伤<sup>[34]</sup>。

5. 损伤相关分子模式成分 脑缺血时,濒临坏死或坏死的神经细胞释放损伤相关分子模式,激活广泛表达于小胶质细胞、血管周围巨噬细胞和内皮细胞的模式识别受体(包括 Toll 样受体和清道夫受体);同时与嘌呤受体协同作用,诱导促炎性因子在浸润白细胞内的表达,并刺激树突状细胞启动抗原提呈<sup>[35]</sup>。作为一种常见的损伤相关分子模式,高迁移率族蛋白 1(HMGB1)在脑缺血后发挥促炎症作

用,通过促进诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶-2(COX-2)、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  生成,加剧兴奋性毒性和神经元死亡<sup>[36]</sup>。

6. 基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 通过降解细胞外基质(ECM),加重脑缺血<sup>[37]</sup>。脑缺血急性期,基质金属蛋白酶通过降解基底膜,参与血-脑屏障破坏和出血性转化,亦与 IL-1 $\beta$  生成增加以及小胶质细胞和星形胶质细胞活化密切相关;脑缺血慢性期,基质金属蛋白酶参与神经可塑性过程,发挥神经保护作用<sup>[38]</sup>(图 2)。

### 四、其他影响因素

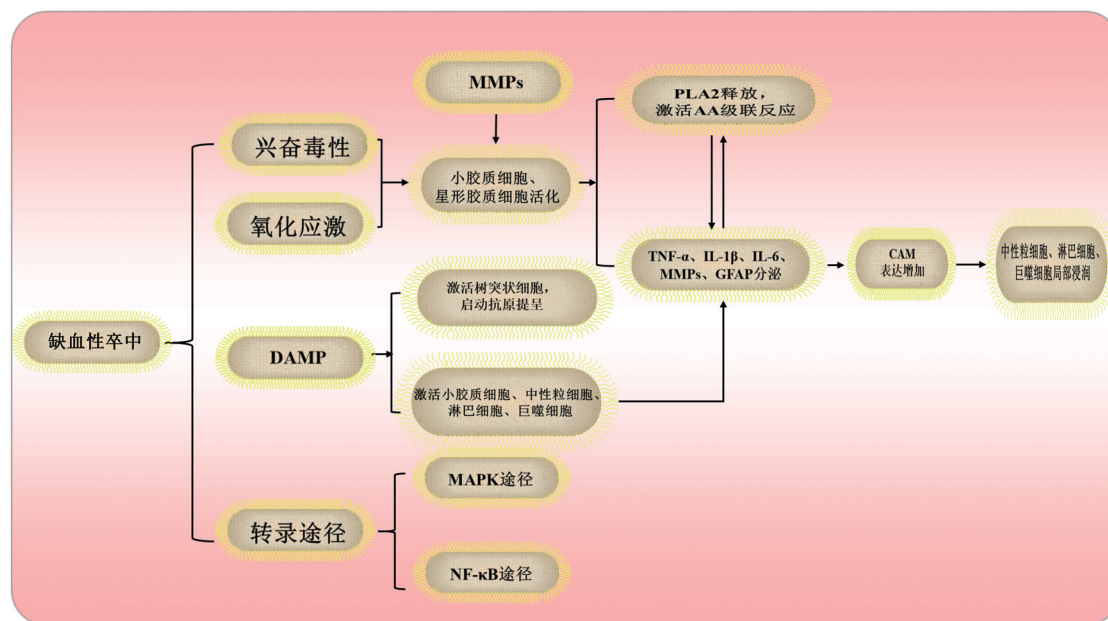
1. 神经血管单元 神经血管单元包括神经元、神经胶质细胞和血-脑屏障等,周细胞作为具有平滑肌特性的巨噬细胞样细胞,通过脱离和收缩,参与血管生成和损伤,在调节神经血管单元生理功能方面发挥主要作用。脑缺血后血-脑屏障通透性的动态变化,导致内皮细胞肿胀、星形胶质细胞脱离、小胶质细胞活化、血管收缩和血管破裂。既往研究显示,血-脑屏障的破坏存在双相模式,即初次破坏发生于脑缺血后 2~3 小时,第 2 次破坏发生于再灌注后(脑缺血后 24~48 小时),诱发黏附分子(如 P-选择素)、细胞因子(如 IL-8)和促炎性因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )生成,加重脑缺血<sup>[39]</sup>。

2. 肠道菌群与炎症 肠道菌群及其代谢产物不仅是外周免疫系统的重要组分,亦在脑-肠轴中发挥重要调节作用。脑卒中后继发胃肠道功能障碍,并改变肠道菌群的组分,菌群失调主要包括微生物物种多样性减少和细菌过度繁殖,使肠道和脑组织免疫细胞发生极化,从而向促炎症表型转化<sup>[40]</sup>。此外,脑卒中引起的肠道屏障破坏还可以导致菌群及其代谢产物移位,从而触发神经系统炎症和外周免疫应答<sup>[41]</sup>。

3. 遗传因素与炎症 脑缺血后,神经细胞处于代谢应激状态,需要机体产生快速反应和传递信息,以重建免疫平衡。Nikolic 等<sup>[42]</sup>发现,转录和转录后进行低水平的表观遗传修饰,可以较迅速地改变细胞代谢和信号转导,主要涉及组蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA 基因表达调控等。

### 五、免疫治疗

1. 那他珠单抗 是一种针对整合素 $\alpha$ 4 亚单位的人源化单克隆抗体,可以减少中枢神经系统白细胞浸润。Langhauser 等<sup>[43]</sup>对大脑中动脉闭塞小鼠分别腹腔注射抗整合素 $\alpha$ 4 亚单位单克隆抗体(实验



DAMP, 损伤相关分子模式; MMPs, 基质金属蛋白酶; MAPK, 丝裂原激活蛋白激酶; NF-κB, 核因子-κB; PLA2, 磷脂酶 A2; AA, 花生四烯酸; TNF, 肿瘤坏死因子; IL-1β, 白细胞介素-1β; GFAP, 胶质纤维酸性蛋白; CAM, 细胞黏附分子

图2 参与缺血性卒中炎症反应的关键事件及途径

Figure 2 Key events and pathways in the inflammatory response of ischemic stroke.

组)和同型对照抗体(对照组),模型制备后第5天,与对照组相比,实验组小鼠患侧大脑半球T细胞和中性粒细胞浸润显著减少,患侧大脑皮质和基底节血管细胞黏附分子-1水平降低。但晚近一项针对急性缺血性卒中患者的II期临床试验显示,发病24小时内予以那他珠单抗并不能改善预后<sup>[44]</sup>。

2. 白细胞介素-1受体阻断剂 一项单中心随机双盲对照II期临床试验分别予以缺血性卒中患者IL-1受体阻断剂(39例)和安慰剂(41例)治疗,结果显示,与安慰剂组相比,IL-1受体阻断剂组血浆IL-6和C-反应蛋白(CRP)水平显著降低,但发病后3个月改良Rankin量表(mRS)评分并无显著减少<sup>[45]</sup>。

3. 静脉溶栓相关免疫治疗 rt-PA 静脉溶栓是急性缺血性卒中血管再通的主要治疗方法。rt-PA与免疫细胞膜联蛋白A2相结合,激活细胞内MAPK信号转导通路,上调MMP-9和CCR2等表达,促使溶栓后出血性转化。Shi等<sup>[46]</sup>尝试在栓塞性大脑中动脉闭塞(eMCAO)动物模型静脉注射rt-PA前,予以CCL2抑制剂Bindarit或S1P受体调节剂RP101075以抑制中性粒细胞或外周血淋巴细胞迁移,结果显示,Bindarit和RP101075均可以显著降低静脉溶栓后出血风险、神经功能缺损、神经元死亡,并可以长

期改善感觉运动功能。

4. 肠道菌群治疗 Chen等<sup>[47]</sup>在大脑中动脉闭塞大鼠模型中发现,缺血性卒中后肠道短链脂肪酸(SCFA)水平降低,且与其他短链脂肪酸相比,丁酸水平降低得最显著,而移植富含短链脂肪酸的肠道菌群并补充丁酸后,大鼠神经行为评分显著减少,梗死灶体积明显缩小。

5. 干细胞移植治疗 间充质干细胞(MSCs)具有旁分泌和免疫调节功能,可以减轻缺血脑组织的炎症反应并促进脑组织再生修复。Law等<sup>[48]</sup>的单中心随机评估者盲法对照II期临床试验对亚急性大脑中动脉缺血性卒中患者静脉注射骨髓间充质干细胞(BMSCs),发现该方法安全且耐受性良好,尽管与常规治疗相比,干细胞移植治疗患者发病后12个月时神经功能无明显改善,但梗死灶面积较基线缩小得更显著。

综上所述,免疫应答在缺血性卒中不同时期涉及各种类型免疫细胞的激活、促炎性因子的生成和炎性细胞的浸润,上述免疫细胞在疾病不同时期释放促炎性或抗炎性介质,在免疫调节中发挥复杂和精细的调节作用。除免疫因素外,遗传因素在缺血性卒中免疫炎症反应中的作用亦不容忽视。值得

关注的是,脑缺血后炎症反应可从梗死灶周围扩大至全脑,继发迟发性神经功能障碍<sup>[49]</sup>。今后尚待进一步明确不同病因致缺血性卒中局部炎症的时间和空间分布特点以及炎症反应特点,以为确立有效的免疫治疗策略奠定理论基础。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, Wang L, Jiang Y, Li Y, Wang Y, Chen Z, Wu S, Zhang Y, Wang D, Wang Y, Feigin VL; NESS - China Investigators. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population - based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135:759-771.
- [2] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16:142.
- [3] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17:796-808.
- [4] Malone K, Amu S, Moore AC, Waeber C. Immunomodulatory therapeutic strategies in stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 630.
- [5] Guruswamy R, ElAli A. Complex roles of microglial cells in ischemic stroke pathobiology: new insights and future directions [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18:496.
- [6] Choi YH, Laaker C, Hsu M, Cismaru P, Sandor M, Fabry Z. Molecular mechanisms of neuroimmune crosstalk in the pathogenesis of stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:9486.
- [7] Faura J, Bustamante A, Miró - Mur F, Montaner J. Stroke - induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post - stroke infections [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18:127.
- [8] Petrovic - Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory disequilibrium in stroke [J]. *Circ Res*, 2016, 119: 142-158.
- [9] Pekna M, Pekny M. The complement system: a powerful modulator and effector of astrocyte function in the healthy and diseased central nervous system [J]. *Cells*, 2021, 10:1812.
- [10] Rawish E, Nording H, Münte T, Langer HF. Platelets as mediators of neuroinflammation and thrombosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:548631.
- [11] Jian Z, Liu R, Zhu X, Smerin D, Zhong Y, Gu L, Fang W, Xiong X. The involvement and therapy target of immune cells after ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2167.
- [12] Facci L, Barbierato M, Marinelli C, Argenti C, Skaper SD, Giusti P. Toll-like receptors 2, -3 and -4 prime microglia but not astrocytes across central nervous system regions for ATP-dependent interleukin-1 $\beta$  release [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6824.
- [13] McDonough A, Lee RV, Noor S, Lee C, Le T, Iorga M, Phillips JLH, Murphy S, Möller T, Weinstein JR. Ischemia/reperfusion induces interferon-stimulated gene expression in microglia [J]. *J Neurosci*, 2017, 37:8292-8308.
- [14] Kanazawa M, Ninomiya I, Hatakeyama M, Takahashi T, Shimohata T. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18:2135.
- [15] Kurisu K, Zheng Z, Kim JY, Shi J, Kanoke A, Liu J, Hsieh CL, Yenari MA. Triggering receptor expressed on myeloid cells -2 expression in the brain is required for maximal phagocytic activity and improved neurological outcomes following experimental stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39: 1906-1918.
- [16] Zhang W, Tian T, Gong SX, Huang WQ, Zhou QY, Wang AP, Tian Y. Microglia - associated neuroinflammation is a potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16:6-11.
- [17] Schilling M, Strecker JK, Schäbitz WR, Ringelstein EB, Kiefer R. Effects of monocyte chemoattractant protein 1 on blood-borne cell recruitment after transient focal cerebral ischemia in mice [J]. *Neuroscience*, 2009, 161:806-812.
- [18] Kim JY, Park J, Chang JY, Kim SH, Lee JE. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells [J]. *Exp Neurol*, 2016, 25:241-251.
- [19] Felger JC, Abe T, Kaunzner UW, Gottfried-Blackmore A, Gal- Toth J, McEwen BS, Iadecola C, Bulloch K. Brain dendritic cells in ischemic stroke: time course, activation state, and origin [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24:724-737.
- [20] Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1143:83-104.
- [21] Bylicky MA, Mueller GP, Day RM. Mechanisms of endogenous neuroprotective effects of astrocytes in brain injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018:ID6501031.
- [22] Xie L, Yang SH. Interaction of astrocytes and T cells in physiological and pathological conditions [J]. *Brain Res*, 2015, 1623:63-73.
- [23] Wan YY. Multi-tasking of helper T cells [J]. *Immunology*, 2010, 130:166-171.
- [24] Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. Gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10:467-478.
- [25] Qin X, Akter F, Qin L, Cheng J, Guo M, Yao S, Jian Z, Liu R, Wu S. Adaptive immunity regulation and cerebral ischemia [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:689.
- [26] Schuhmann MK, Langhauser F, Kraft P, Kleinschnitz C. B cells do not have a major pathophysiologic role in acute ischemic stroke in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14:112.
- [27] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:6454.
- [28] Shaheryar ZA, Khan MA, Adnan CS, Zaidi AA, Hänggi D, Muhammad S. Neuroinflammatory triangle presenting novel pharmacological targets for ischemic brain injury [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:748663.
- [29] Gencer S, Evans BR, van der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Inflammatory chemokines in atherosclerosis [J]. *Cells*, 2021, 10: 226.
- [30] Shirley R, Ord EN, Work LM. Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2014, 3:472-501.
- [31] Willard SS, Koochekpour S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9: 948-959.
- [32] Harari OA, Liao JK. NF - kappaB and innate immunity in ischemic stroke [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1207:32-40.
- [33] Sun J, Nan G. Erratum to: the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway as a discovery target in stroke [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59:430.
- [34] Nakamura A, Otani K, Shichita T. Lipid mediators and sterile inflammation in ischemic stroke [J]. *Int Immunol*, 2020, 32:719-725.
- [35] Singh V, Roth S, Veltkamp R, Liesz A. HMGB1 as a key mediator of immune mechanisms in ischemic stroke [J].

- Antioxid Redox Signal, 2016, 24:635-651.
- [36] Ye Y, Zeng Z, Jin T, Zhang H, Xiong X, Gu L. The role of high mobility group box 1 in ischemic stroke [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:127.
- [37] De Luca C, Virtuoso A, Maggio N, Izzo S, Papa M, Colangelo AM. Roadmap for stroke: challenging the role of the neuronal extracellular matrix[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21:7554.
- [38] Sarvari S, Moakedi F, Hone E, Simpkins JW, Ren X. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35:851-868.
- [39] Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10:644-654.
- [40] Liu F, Cheng X, Zhong S, Liu C, Jolkonen J, Zhang X, Liang Y, Liu Z, Zhao C. Communications between peripheral and the brain-resident immune system in neuronal regeneration after stroke[J]. Front Immunol, 2020, 11:1931.
- [41] Liu Q, Johnson EM, Lam RK, Wang Q, Bo Ye H, Wilson EN, Minhas PS, Liu L, Swarovski MS, Tran S, Wang J, Mehta SS, Yang X, Rabinowitz JD, Yang SS, Shamloo M, Mueller C, James ML, Andreasson KI. Peripheral TREM1 responses to brain and intestinal immunogens amplify stroke severity[J]. Nat Immunol, 2019, 20:1023-1034.
- [42] Nikolic D, Jankovic M, Petrovic B, Novakovic I. Genetic aspects of inflammation and immune response in stroke[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21:7409.
- [43] Langhauser F, Kraft P, Göb E, Leinweber J, Schuhmann MK, Lorenz K, Gelderblom M, Bittner S, Meuth SG, Wiendl H, Magnus T, Kleinschnitz C. Blocking of  $\alpha 4$  integrin does not protect from acute ischemic stroke in mice[J]. Stroke, 2014, 45:1799-1806.
- [44] Elkind MSV, Veltkamp R, Montaner J, Johnston SC, Singhal AB, Becker K, Lansberg MG, Tang W, Kasliwal R, Elkins J. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): a randomized, placebo-controlled trial[J]. Neurology, 2020, 95:e1091-1104.
- [45] Smith CJ, Hulme S, Vail A, Heal C, Parry-Jones AR, Scarth S, Hopkins K, Hoadley M, Allan SM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. SCIL - STROKE (Subcutaneous Interleukin - 1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): a randomized controlled phase 2 trial[J]. Stroke, 2018, 49:1210-1216.
- [46] Shi K, Zou M, Jia DM, Shi S, Yang X, Liu Q, Dong JF, Sheth KN, Wang X, Shi FD. tPA mobilizes immune cells that exacerbate hemorrhagic transformation in stroke[J]. Circ Res, 2021, 128:62-75.
- [47] Chen R, Xu Y, Wu P, Zhou H, Lasanajak Y, Fang Y, Tang L, Ye L, Li X, Cai Z, Zhao J. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota [J]. Pharmacol Res, 2019, 148:104403.
- [48] Law ZK, Tan HJ, Chin SP, Wong CY, Wan Yahya WNN, Muda AS, Zakaria R, Ariff MI, Ismail NA, Cheong SK, Wahid SFSA, Ibrahim NM. The effects of intravenous infusion of autologous mesenchymal stromal cells in patients with subacute middle cerebral artery infarct: a phase 2 randomized controlled trial on safety, tolerability and efficacy[J]. Cytotherapy, 2021, 23:833-840.
- [49] Shi K, Tian DC, Li ZG, Ducruet AF, Lawton MT, Shi FD. Global brain inflammation in stroke [J]. Lancet Neurol, 2019, 18:1058-1066.

(收稿日期:2022-01-09)

(本文编辑:彭一帆)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(六)

- 神经细胞黏附分子 neural cell adhesion molecule(NCAM)
- 神经血管单元 neurovascular unit(NVU)
- 神经元型一氧化氮合酶  
neuronal nitric oxide synthase(nNOS)
- 生长激素 growth hormone(GH)
- 实验性自身免疫性脑脊髓炎  
experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)
- 实验性自身免疫性重症肌无力  
experimental autoimmune myasthenia gravis(EAMG)
- 视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)
- 视神经脊髓炎谱系疾病  
neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)
- 树突状细胞 dendritic cells(DC)
- 栓塞性大脑中动脉闭塞  
embolic middle cerebral artery occlusion(eMCAO)
- 双环己酮草酰二胺 cuprizone(CPZ)
- 水痘-带状疱疹病毒 varicella-zoster virus(VZV)
- 水通道蛋白4 aquaporin 4(AQP4)
- 睡眠呼吸障碍 sleep-disordered breathing(SDB)
- 丝裂原激活蛋白激酶  
mitogen-activated protein kinase(MAPK)
- 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白  
myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)
- 髓样细胞触发性受体 2  
triggering receptor expressed on myeloid cells 2(TREM2)
- 损伤相关分子模式  
damaged-associated molecular patterns(DAMP)
- 特发性肥厚性硬脑膜炎  
idiopathic hypertrophic pachymeningitis(IHP)
- 特发性炎性脱髓鞘疾病  
idiopathic inflammatory demyelinating diseases(IIDDs)
- 特异性促炎症消退介质  
specialized pro-resolving mediators(SPM)
- 体细胞超突变 somatic hypermutation(SHM)
- 调节性 B 细胞 regulatory B cell(Breg)
- 调节性 T 细胞 regulatory T cell(Treg)
- $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose( $^{18}\text{F}$ -FDG)
- 外周血单个核细胞  
peripheral blood mononuclear cell(PBMC)
- 微生物-肠-脑轴 microbiota-gut-brain axis(MGB)