

炎症反应在缺血性脑损伤中的作用和机制

马英鑫 陈贺愈 夏伟梁 刘建荣 殷卫海

【关键词】 脑缺血； 炎症； 小胶质细胞； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.02.008

尽管已有大量关于脑缺血的研究见诸文献,但仍缺乏有效的治疗方法,对其发病机制的理解亦不充分。许多研究提示,炎症反应在缺血性脑损伤中起关键作用,因此炎症反应业已成为治疗缺血性卒中最具潜力的靶点之一。近年来,一系列研究揭示了关于炎症反应在缺血性脑损伤中作用的重要新概念^[1-5]:(1)虽然大部分炎症反应可以加剧缺血性脑损伤,但亦有一些炎症反应对缺血脑组织有益。(2)聚 ADP-核糖聚合酶-1(PARP-1)和 Sirtuin1(SIRT1)等 NAD⁺依赖性蛋白可能在脑缺血诱导的炎症反应中起重要作用。(3)缺血性卒中患者和脑缺血动物的外周系统均存在明显的炎症反应,而这些反应在缺血性脑损伤中的作用亟待阐明。(4)小胶质细胞和神经元、星形胶质细胞与脑缺血的发生有着密切的关系。(5)有些蛋白质在缺血性脑损伤炎症反应过程中的作用值得关注,如高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、糖基化终产物受体(RAGE)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶等。炎症反应是缺血性脑损伤过程中持续时间较长的病理变化,作为治疗脑缺血的靶点有其特殊的优点。今后对于脑缺血后中枢神经系统和外周系统炎症反应的严重程度及其病理学机制的研究,有可能成为寻找有效治疗靶点的基础。在本文中,我们试图对这一研究领域的最新进展进行概述,并通过对相关资料的归纳而更清楚地了解研究动态,提示未来的主要研究方向。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(项目编号:2010CB834306);上海市浦江人才计划项目(项目编号:09PJ1405900)

作者单位:200030 上海交通大学 Med-X 研究院(马英鑫,陈贺愈,夏伟梁,殷卫海);上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科(刘建荣)

通信作者:殷卫海(Email:weihai@sjtu.edu.cn)

一、脑缺血过程中的炎症反应

大量临床和基础研究均已发现,在脑缺血过程中存在炎症反应,包括小胶质细胞和星形胶质细胞的活化、炎症因子和趋化因子的产生、白细胞和单核细胞浸润,以及黏附分子、补体和金属蛋白酶类表达水平和活性的升高^[1-5]。越来越多的研究表明,炎症反应可能与氧化应激、兴奋性毒性、钙稳态失衡、能量耗竭一样,是缺血性脑损伤的关键病理学机制之一^[6-9]。炎症反应对维持生命的正常状态至关重要,因为它能够促进创伤部位的愈合。然而,过度炎症反应则会产生大量活性氧(ROS)和炎症因子而引起一系列病理变化,依据炎症反应持续时间和程度的不同而产生有益或有害的作用。例如:通过去除细胞碎片、脑组织重塑和防止神经损伤等发挥神经保护作用^[3,10];通过刺激产生氧化应激反应和分泌细胞因子等导致神经细胞和组织损伤;通过使多种细胞因子表达水平升高而在缺血性脑损伤过程中产生不良作用^[2,5,11-13]。有研究发现,转化生长因子- α (TGF- α)和 IL-1 具有加重缺血性脑损伤的作用^[14];然而更多的研究提示,转化生长因子- β (TGF- β)和 IL-10 在缺血性脑损伤中起神经保护作用^[15-17]。关于 IL-6 在缺血性脑损伤中的作用,缺血性卒中动物模型研究得到了不一致的结果^[3,10]。发生缺血性卒中时,继早期剧烈的炎症反应之后即是免疫抑制反应,因此建立炎症反应的阴阳平衡对减少缺血性脑损伤至关重要。为了减少过度损伤,有必要选择性地抑制某些过度的炎症反应,而在免疫抑制阶段则应加强免疫反应。由于炎症反应的相对延迟性和持久性,故已成为缺血性脑损伤中一个重要治疗靶点。

二、NAD⁺依赖性蛋白 PARP-1 和 SIRT1 在神经炎症反应过程中的作用

研究显示,PARP-1 可通过两条代谢途径影响炎

性反应:(1)通过影响炎性因子核因子- κ B(NF- κ B)而对炎性反应过程产生调控作用^[18-19]。(2)PARP-1 过度激活,诱导 HMGB1 发生核外移^[20],启动炎性反应过程^[21]。已知脑缺血时 PARP-1 被激活,而抑制 PARP-1 活性可通过减弱炎性反应程度而达到缓解缺血性脑损伤的目的^[22-23]。然而,至今尚无研究证实通过抑制 PARP-1 活性而抑制炎性反应可对缺血脑组织产生保护作用。

缺血性脑损伤病理演变过程中的关键性 NAD⁺ 依赖性蛋白——Sirtuins 家族越来越受到关注。Sirtuins 家族包括 SIRT1~7,均为 NAD⁺ 依赖性组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase)^[24]。目前研究所关注的焦点,主要集中于 SIRT1 在老化、细胞死亡及炎性反应等多种生物反应过程中所发挥的重要作用^[25]。SIRT1 对炎性反应的调控作用主要是通过通过对核因子- κ B 的影响,即对核因子- κ B 产生去乙酰化作用,从而抑制其活性^[26]。然而,目前仍无相关脑缺血模型能够证明 SIRT1 可以通过影响核因子- κ B 对脑缺血诱导的神经炎性反应产生作用。由于愈来愈多的研究提示 Sirtuins 是具有重大生物学作用的分子,因此有必要对 SIRT1 在缺血性脑损伤炎性反应中的作用加以研究。大量证据表明,NAD⁺ 不仅在能量代谢和线粒体功能中发挥关键作用,而且还对老化和基因表达具有影响^[27]。我们以往的研究发现,NAD⁺ 可减少由氧化应激诱导的星形胶质细胞和神经元坏死^[28-29];而且对脑缺血-再灌注大鼠模型的观察显示,缺血后 2 h 鼻饲给予 NAD⁺ 可显著缩小脑梗死面积^[30]。这些研究结果为 NAD⁺ 的治疗应用提供了可能的证据。对 NAD⁺ 的神经保护机制研究发现,NAD⁺ 能够抑制氧化应激诱导的 HMGB1 从细胞核转移至细胞外液,并可降低小胶质细胞活性^[31],提示 NAD⁺ 可能是一种可以抑制炎性反应的分子。

三、小胶质细胞、神经元及星形胶质细胞在缺血性脑损伤中的相互作用

核蛋白 HMGB1 在坏死信号的诱导下可以由细胞核转移至细胞外液^[32],它在缺血性脑损伤过程中起重要作用:(1)HMGB1 的单克隆抗体可缩小脑缺血-再灌注损伤造成的梗死灶面积^[33]。(2)RAGE 即 HMGB1 受体在缺血性脑损伤中发挥重要作用^[34]。(3)脑缺血诱导神经元释放 HMGB1,导致小胶质细胞活化^[35]。(4)采用兴奋性毒性谷氨酸刺激神经元培养液亦可诱导 HMGB1 释放至细胞外液^[35],而且 HMGB1 还可以通过与小胶质细胞膜表面的 RAGE

结合而激活小胶质细胞^[34]。上述研究表明,脑缺血产生的细胞坏死信号是诱导脑缺血神经炎性反应的关键机制之一,通过诱导神经元 HMGB1 发生核外移而诱导小胶质细胞活化^[32]。除此之外,神经元还可以通过其他途径影响神经炎性反应。例如,受损神经元释放的尿苷二磷酸(UDP)可活化小胶质细胞膜上的 P2Y6 受体,引起小胶质细胞产生吞噬作用^[36]。去甲肾上腺素可以减少小胶质细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达和 IL-1 β 的形成^[37],神经元通过释放去甲肾上腺素而影响小胶质细胞的活化^[38];小胶质细胞表达的 N 型乙酰胆碱受体 α 7 活化后能够抑制小胶质细胞引起的免疫反应^[39-40]。由此可见,神经元可以通过释放乙酰胆碱而抑制小胶质细胞的活化,小胶质细胞对神经元的损伤作用已经有文献报道^[41]。小胶质细胞-神经元混合培养研究发现,小胶质细胞引起的 β -淀粉样蛋白(A β)活化介导了 A β 兴奋性神经毒性作用^[33],进一步提示小胶质细胞在神经元缺血性损伤过程中的重要性。局部脑缺血时,小胶质细胞还可以通过产生活性氧和细胞因子而导致神经元损伤^[42],或通过磷脂酰丝氨酸(PS)的外翻信号识别凋亡神经元^[43],进而吞噬死亡神经元。

有证据表明,星形胶质细胞在缺血性脑损伤中具有重要作用^[41]。活化的星形胶质细胞同样可以分泌各种不同的细胞因子,从而增强缺血性脑损伤诱导的炎性反应;小胶质细胞也可通过分泌细胞因子和活性氧从而影响星形胶质细胞:细胞因子(如肿瘤坏死因子- α)可激活星形胶质细胞核因子- κ B 使星形胶质细胞产生大量细胞因子^[44],而星形胶质细胞亦可通过分泌一些炎性因子影响小胶质细胞的活性;星形胶质细胞分泌的钙结合蛋白 S-100 β 通过与小胶质细胞膜上的 RAGE 结合,进而激活小胶质细胞^[45-48]。

四、炎性反应与氧化应激间的相互关系

活性氧可以通过一系列机制活化小胶质细胞和核因子- κ B,为一可以调节小胶质细胞活化程度的高度还原敏感性转录因子^[49]。活性氧产生的坏死信号尚可诱导 HMGB1 从神经元的细胞核转移释放到细胞外液,而 HMGB1 与 RAGE 结合可导致小胶质细胞的活化^[35]。此外,活性氧亦可通过诱导星形胶质细胞表达细胞因子而导致小胶质细胞活化。小胶质细胞产生的活性氧是脑缺血-再灌注损伤中氧化应激的重要来源,而影响小胶质细胞产生活性

氧的关键蛋白是表达在其细胞膜表面的 NADPH 氧化酶^[50-51]。小胶质细胞中的诱导型一氧化氮合酶是一氧化氮的重要来源,可与超氧化物作用生成过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)^[7,52],后者则为局部脑缺血损伤中的重要活性氧。因为神经元易受到氧化应激损伤,小胶质细胞的活化可以通过产生活性氧和一氧化氮而诱发神经元损伤,因此同时靶向抑制小胶质细胞 NADPH 氧化酶和诱导型一氧化氮合酶,可能具有良好的神经保护作用。

五、脑缺血诱导中枢神经系统的炎症反应和外周免疫系统的变化

越来越多的研究发现,脑缺血除了可以诱导中枢神经系统的炎症反应,同时还可以引起外周系统炎症反应^[53-56]。动物研究表明,脑缺血对外周免疫系统的作用可以分为 3 个阶段^[53-54]:在相对早期阶段(缺血 6 h 后),大脑中动脉闭塞诱导小鼠脾细胞分泌大量炎症因子,包括肿瘤坏死因子和干扰素- γ (INF- γ);相对中期阶段(缺血 22 h 后),淋巴结中的单核细胞也大量分泌肿瘤坏死因子- α 、IL-6 和 IL-2;进展至较晚期,小鼠血液、脾和胸腺中的免疫细胞数目明显减少,即表现出影响脾、淋巴结和胸腺的全身性免疫抑制反应。临床研究显示,缺血性卒中患者于缺血后 1 周时血浆 IL-6 达峰值水平,此与患者预后有着紧密的关联性^[57]。提示,脑缺血诱导的外周系统炎症反应对缺血性脑损伤的严重程度具有重要影响。脑缺血诱导的免疫抑制也有着重大的临床意义:免疫抑制是缺血性卒中患者感染的关键因素,而感染是导致脑卒中患者死亡的重要原因。因此,有必要对脑缺血诱导的外周系统炎症反应进行深入全面的研究^[58]。

六、总结与展望

炎症反应是缺血性脑损伤的重要病理因素,它可能成为将来治疗缺血性卒中患者有价值的靶点。与细胞兴奋性毒性相比,缺血性脑损伤炎症反应所持续的时间较长,这些因素进一步提高了炎症反应作为治疗脑缺血靶点的价值。目前用于治疗脑缺血后炎症反应的药物主要为非甾体类抗炎药,通过抑制环氧合酶-1(COX-1)和-2(COX-2)达到抗炎作用。然而,COX-1 和 COX-2 抑制药均有较为严重的不良反应^[59],有必要寻找不良反应小且可选择性阻断有害神经炎症反应的新药。今后有必要对缺血性脑损伤炎症反应的利弊进行深入研究,以便找到一种治疗方法,从而最大限度地减小炎症反应

的负面效应从而扩大其有益作用。需要进一步研究能够影响脑缺血炎症反应的重要因子,包括 HMGB1、RAGE、PARP-1、SIRT1、S-100 β 蛋白、NADPH 氧化酶和核因子- κ B 等。对这些炎症因子的研究结果有可能揭示缺血性脑损伤炎症反应的关键新机制。无论是中枢神经系统或是外周系统的炎症反应均会影响缺血性脑损伤,然而,至今对脑缺血外周系统炎症反应的研究尚较少。可以预测,这将是越来越受到关注的研究方向,有可能揭示缺血性脑损伤的全新机制。在脑缺血的病理过程中,氧化应激和炎症反应这两项关键的病理因素之间存在着密切的相互关系,对不同时间点和不同脑区这种相互关系的阐述,将对理解缺血性脑损伤的发生机制具有重要意义。由于人和实验动物的免疫系统存在重要差异性,今后有必要加强对脑缺血患者炎症反应的研究;而在动物实验方面,则应更充分地运用先进的医学影像学、蛋白质组学、基因组学和代谢组学等技术和方法研究脑缺血炎症反应,以便更全面、无创和实时地检测和研究炎症反应在缺血性脑损伤中的作用和发生机制^[60-61]。

参 考 文 献

- [1] Becker KJ. Modulation of the postischemic immune response to improve stroke outcome. *Stroke*, 2010, 41(10 Suppl):75-78.
- [2] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, di Sciacca R, et al. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Curr Pharm Des*, 2008, 14:3574-3589.
- [3] Harari OA, Liao JK. NF- κ B and innate immunity in ischemic stroke. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1207:32-40.
- [4] del Zoppo GJ. Acute anti-inflammatory approaches to ischemic stroke. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1207:143-148.
- [5] Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*, 2010, 87:779-789.
- [6] Ying W, Xiong ZG. Oxidative stress and NAD⁺ in ischemic brain injury: current advances and future perspectives. *Curr Med Chem*, 2010, 17:2152-2158.
- [7] Chen H, Yoshioka H, Kim GS, et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal*, 2011. [Epub ahead of print]
- [8] Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*, 2008, 55:310-318.
- [9] Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke*, 2007, 38(2 Suppl):674-676.
- [10] Watanabe H, Abe H, Takeuchi S, et al. Protective effect of microglial conditioning medium on neuronal damage induced by glutamate. *Neurosci Lett*, 2000, 289:53-56.
- [11] Planas AM, Gorina R, Chamorro A. Signalling pathways mediating inflammatory responses in brain ischaemia. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 6):1267-1270.
- [12] Vexler ZS, Yenari MA. Does inflammation after stroke affect the developing brain differently than adult brain? *Dev Neurosci*,

- 2009, 31:378-393.
- [13] Yenari MA, Kauppinen TM, Swanson RA. Microglial activation in stroke: therapeutic targets. *Neurotherapeutics*, 2010, 7:378-391.
- [14] Greenhalgh AD, Galea J, Dénes A, et al. Rapid brain penetration of interleukin-1 receptor antagonist in rat cerebral ischaemia: pharmacokinetics, distribution, protection. *Br J Pharmacol*, 2010, 160:153-159.
- [15] Frøen JF, Munkeby BH, Stray-Pedersen B, et al. Interleukin-10 reverses acute detrimental effects of endotoxin-induced inflammation on perinatal cerebral hypoxia-ischemia. *Brain Res*, 2002, 942(1/2):87-94.
- [16] Grilli M, Barbieri I, Basudev H, et al. Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage. *Eur J Neurosci*, 2000, 12:2265-2272.
- [17] Ooboshi H, Ibayashi S, Shichita T, et al. Postischemic gene transfer of interleukin-10 protects against both focal and global brain ischemia. *Circulation*, 2005, 111:913-919.
- [18] Altmeyer M, Hottiger MO. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 at the crossroad of metabolic stress and inflammation in aging. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1:458-469.
- [19] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*, 2011, 13:11-22.
- [20] Ditsworth D, Zong WX, Thompson CB. Activation of poly (ADP)-ribose polymerase (PARP-1) induces release of the pro-inflammatory mediator HMGB1 from the nucleus. *J Biol Chem*, 2007, 282:17845-17854.
- [21] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28:367-388.
- [22] Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia. *Nat Med*, 1997, 3:1089-1095.
- [23] Xia W, Wang Z, Wang Q, et al. Roles of NAD (+) / NADH and NADP (+) / NADPH in cell death. *Curr Pharm Des*, 2009, 15: 12-19.
- [24] Kyrilenko S, Baniahmad A. Sirtuin family: a link to metabolic signaling and senescence. *Curr Med Chem*, 2010, 17:2921-2932.
- [25] Imai S, Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31:212-220.
- [26] Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Diabetes*, 2009, 58:344-351.
- [27] Ying W. NAD +/NADH and NADP +/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10:179-206.
- [28] Ying W, Garnier P, Swanson RA. NAD + repletion prevents PARP-1-induced glycolytic blockade and cell death in cultured mouse astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308: 809-813.
- [29] Alano CC, Garnier P, Ying W, et al. NAD + depletion is necessary and sufficient for poly (ADP-ribose) polymerase-1-mediated neuronal death. *J Neurosci*, 2010, 10:2967-2978.
- [30] Ying W, Wei G, Wang D, et al. Intranasal administration with NAD + profoundly decreases brain injury in a rat model of transient focal ischemia. *Front Biosci*, 2007, 12:2728-2734.
- [31] Chen H, Han J, Shao J, et al. NAD + blocks H₂O₂-induced HMGB1 translocation of PC12 cells and decreases survival of microglia. *FASEB J*, 2010, 24:1b469.
- [32] Faraco G, Fossati S, Bianchi ME, et al. High mobility group box 1 protein is released by neural cells upon different stresses and worsens ischemic neurodegeneration in vitro and in vivo. *J Neurochem*, 2007, 103:590-603.
- [33] Liu K, Mori S, Takahashi HK, et al. Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats. *FASEB J*, 2007, 21:3904-3916.
- [34] Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, et al. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. *J Neurosci*, 2008, 28:12023-12031.
- [35] Qiu J, Nishimura M, Wang Y, et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28:927-938.
- [36] Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, et al. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature*, 2007, 446:1091-1095.
- [37] Dello Russo C, Boullerne AI, Gavriluk V, et al. Inhibition of microglial inflammatory responses by norepinephrine: effects on nitric oxide and interleukin-1 β production. *J Neuroinflammation*, 2004, 1:9.
- [38] Carnevale D, De Simone R, Minghetti L. Microglia-neuron interaction in inflammatory and degenerative diseases: role of cholinergic and noradrenergic systems. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2007, 6:388-397.
- [39] Shytle RD, Mori T, Townsend K, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurochem*, 2004, 89:337-343.
- [40] Park HJ, Lee PH, Ahn YW, et al. Neuroprotective effect of nicotine on dopaminergic neurons by anti-inflammatory action. *Eur J Neurosci*, 2007, 26:79-89.
- [41] Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM. Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr Mol Med*, 2004, 4:193-205.
- [42] Lai AY, Todd KG. Microglia in cerebral ischemia: molecular actions and interactions. *Can J Physiol Pharmacol*, 2006, 84: 49-59.
- [43] De Simone R, Ajmone-Cat MA, Minghetti L. Atypical antiinflammatory activation of microglia induced by apoptotic neurons: possible role of phosphatidylserine-phosphatidylserine receptor interaction. *Mol Neurobiol*, 2004, 29:197-212.
- [44] Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, et al. TNF- α -induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF- κ B transactivation: the role of NF- κ B association with p300 adaptor. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22:142-152.
- [45] Adami C, Bianchi R, Pula G, et al. S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1742(1/3):169-177.
- [46] Liu L, Li Y, Van Eldik LJ, et al. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors. *J Neurochem*, 2005, 92:546-553.
- [47] Adami C, Sorci G, Blasi E, et al. S100B expression in and effects on microglia. *Glia*, 2001, 33:131-142.
- [48] Bianchi R, Giambanco I, Donato R. S100B/RAGE-dependent activation of microglia via NF- κ B and AP-1 co-regulation of COX-2 expression by S100B, IL-1 β and TNF- α . *Neurobiol Aging*, 2010, 31:665-677.
- [49] Sarnico I, Lanzillotta A, Benarese M, et al. NF- κ B dimers in the regulation of neuronal survival. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 85:351-362.
- [50] Pawate S, Shen Q, Fan F, et al. Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferon- γ . *J Neurosci Res*, 2004, 77:540-551.
- [51] Spranger M, Kiprianova I, Krempien S, et al. Reoxygenation increases the release of reactive oxygen intermediates in murine

- microglia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18:670-674.
- [52] Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*, 1999, 79:1431-1568.
- [53] Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26:654-665.
- [54] Offner H, Vandenbark AA, Hurn PD. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression. *Neuroscience*, 2009, 158:1098-1111.
- [55] Klehmet J, Harms H, Richter M, et al. Stroke - induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience*, 2009, 158:1184-1193.
- [56] Prass K, Meisel C, Höflich C, et al. Stroke - induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med*, 2003, 198:725-736.
- [57] Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol*, 2004, 4:2.
- [58] Abulafia DP, de Rivero Vaccari JP, Lozano JD, et al. Inhibition of the inflammasome complex reduces the inflammatory response after thromboembolic stroke in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29:534-544.
- [59] Candelario - Jalil E, Fiebich BL. Cyclooxygenase inhibition in ischemic brain injury. *Curr Pharm Des*, 2008, 14:1401-1418.
- [60] Hoyte LC, Brooks KJ, Nagel S, et al. Molecular magnetic resonance imaging of acute vascular cell adhesion molecule-1 expression in a mouse model of cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30:1178-1187.
- [61] Chauveau F, Cho TH, Berthezène Y, et al. Imaging inflammation in stroke using magnetic resonance imaging. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48:718-728.

(收稿日期:2011-03-09)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(七)

- Frenchay 活动指数 Frenchay Activities Index(FAI)
- 混合性痴呆 mixed dementia(MD)
- 积极降低胆固醇预防脑卒中再发研究
Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels(SPARCL)
- 基底动脉国际合作研究
Basilar Artery International Cooperation Study(BASICS)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 基质细胞衍生因子-1 stromal cell-derived factor-1(SDF-1)
- 急性脑出血患者强化降压试验
Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial(INTERACT)
- 急性脑出血降压治疗研究
Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage(ATACH)
- 急性脑卒中患者血糖调节研究
Glucose Regulation in Acute Stroke Patients(GRASP)
- 急性脑卒中血糖研究 Glycemia in Acute Stroke(GLIAS)
- 脊髓栓系综合征 tethered cord syndrome(TCS)
- 加拿大蒙特利尔神经研究所
Montreal Neurological Institute(MNI)
- 加拿大卒中网 Canadian Stroke Network(CSN)
- 间充质干细胞 mesenchymal stem cells(MSCs)
- 监测心血管疾病的趋势和决定因素研究
Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases(MONICA)
- 碱性纤维母细胞生长因子
basic fibroblast growth factor(bFGF)
- 胶质瘤干细胞 glioma stem cells(GSCs)
- 胶质细胞源性神经营养因子
glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)
- 金属蛋白酶组织抑制因子
tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)
- 近红外光谱仪 near infrared spectrometer(NIRS)
- 经颅多普勒超声和组织型纤溶酶原激活物联合溶栓治疗脑缺血试验
Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia using Transcranial Ultrasound and Systemic t-PA(CLOTBUST)
- 经皮冠状动脉介入术
percutaneous coronary intervention(PCI)
- 颈动脉和椎动脉血管成形术研究
Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study(CAVATAS)
- 颈动脉内膜切除术 carotid endarterectomy(CEA)
- 颈动脉内膜切除术与支架植入术治疗颈动脉再通试验
Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial(CREST)
- 颈动脉支架成形术 carotid artery stenting(CAS)
- 局部脑容量总血红蛋白 related total hemoglobin(rTHb)
- 局部脑氧饱和度 regional cerebral oxygen saturation(rScO₂)
- 局部脑氧代谢率
regional cerebral metabolic rate of oxygen(rCMRO₂)
- 巨噬细胞集落刺激因子
macrophage colony-stimulating factor(M-CSF)
- 巨噬细胞炎性蛋白-1
macrophage inflammatory protein-1(MIP-1)
- 聚ADP-核糖聚合酶 poly-(ADP-ribose) polymerase(PARP)
- 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)
- 聚四氟乙烯 polytetrafluoroethylene(PTFE)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)