

文章编号:1003-2754(2025)08-0762-07

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0145

炎症反应参与心源性栓塞的研究进展

杜 辰^{1,2}, 段青蕊¹, 高玉元¹综述, 王丽娟¹审校

摘要: 心源性栓塞是由心脏疾病引起的特殊类型的缺血性卒中,其发生与心脏结构和功能的异常紧密相关,这类卒中的病理生理机制复杂,多由心脏疾病导致的血栓形成、脱落进入脑血管,引发缺血性损伤及后续级联反应。炎症反应在心源性栓塞发生发展中扮演至关重要的角色,参与血栓的形成到栓塞急性期脑损伤再到短期神经功能的恢复及预测长期预后,还可以作为生物标志物及诊断因素。本文通过总结炎症在心源性栓塞发生发展过程中的作用机制,归纳了当前研究在心源性栓塞的病因、卒中后神经功能的恢复、个性化治疗策略、预后预测等方面的进展,从而深入理解机制,识别抗炎治疗靶点并优化诊疗策略。

关键词: 心源性栓塞; 炎症; 血栓形成; 心房颤动

中图分类号: R743

文献标识码: A

Research advances in the involvement of inflammatory response in cardioembolic stroke DU Chen, DUAN Qingrui, GAO Yuyuan, et al. (Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510030, China)

Abstract: Cardioembolic stroke is a special type of ischemic stroke caused by cardiac diseases, and its development is closely associated with the structural and functional abnormalities of the heart. The pathophysiological mechanisms of this type of stroke are complex. It is often induced by thrombosis due to cardiac diseases, followed by thrombus detachment and entry into cerebral vessels, leading to ischemic injury and subsequent cascade reactions. Inflammatory response plays a crucial role in the development and progression of cardioembolic stroke, being involved in processes ranging from thrombosis to acute-phase brain injury after embolism, short-term neurological recovery, and long-term prognosis prediction, and can also be used as a biomarker and diagnostic factor. This article summarizes the mechanism by which inflammation contributes to the development and progression of cardioembolic stroke, as well as the current research advances in the etiology of cardioembolic stroke, the recovery of neurological function after stroke, and personalized treatment strategies.

Key words: Cardioembolic stroke; Inflammation; Thrombosis; Atrial fibrillation

心源性栓塞(cardioembolic stroke, CES)是缺血性卒中的一种类型,多由于心脏或主动脉弓栓子脱落,通过血液循环栓塞脑血管,导致相应脑功能障碍的临床综合征^[1],约占所有血性卒中的20%~30%,其病因相对复杂,具有病情程度较重,预后较差和较高致死率和致残率的特征^[2]。目前在国内外的临床实践中最广泛应用和普遍认可的缺血性脑卒中分型是TOAST分型(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)^[3]和OCSP型(Oxfordshire Community Stroke Project),TOAST分型是按照病因进行分类,包括大动脉粥样硬化型(large-artery atherosclerosis, LAA)、心源性栓塞型(cardioembolism, CE)、小动脉闭塞型(small-artery occlusion, SAO)、其他原因所致型(stroke of other determined cause, ODC)和不明原因型(stroke of undetermined cause, UND)。

CES病因复杂且涉及多器官参与,因此提升诊断准确性和预测能力也对CES的诊疗具有重要意义,除既往常规的检查手段外,来自ENCLOSE的研究证明扩大CT血管造影检查范围将有助于明确缺血性卒中急性期心脏栓子来源^[4],同时,基于CT的

放射组学模型对CES的诊断预测能力优于常规放射学模型^[5],从影像学证血栓结构及炎症反应对于CES预测模型具有相关性。除此之外,心房颤动(atrial fibrillation, AF)是CES最常见的病因,提高AF检出率可提升CES的鉴别、诊断流程。

而炎症反应在心源性栓塞CES的发生和发展中扮演重要角色,临床患者急性缺血性卒中的发生多与心脏结构功能异常和炎症发生具有紧密的联系^[6,7],Tan等^[8]进行基础实验,也得出炎症细胞来源的金属蛋白酶是左心耳血栓形成的潜在发病机制并影响小鼠脑卒中发病率。此外,炎症反应在缺血性卒中的急性阶段发挥重要作用,对后续神经功能恢复和组织修复有深远影响。

收稿日期:2025-04-30;修订日期:2025-07-10

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82371249);国家自然科学基金青年基金(82101377)

作者单位:(1. 广东省人民医院神经内科,广东 广州 510030;2. 南方医科大学,广东 广州 510030)

通信作者:王丽娟, E-mail:2476425703@qq.com

在CES的发病机制中,炎症反应通过加重血管内皮细胞损伤、促进凝血因子表达和释放炎症介质[如C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)等],从而促进血栓形成与脑血管损伤。此外,炎症反应还会通过激活免疫细胞(如巨噬细胞和淋巴细胞)进一步加剧细胞损伤和组织破坏。最易导致CES的高危因素房颤更是被证明与IL、CRP、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein 1,MCP-1)、TNF- α 、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3,NLRP3)等炎症因子相关^[9,10],而在卒中的恢复阶段,炎症反应的持续存在可能会阻碍神经功能的恢复,炎症介质会影响神经再生和修复过程,导致脑梗死区域的扩大和神经功能障碍的加重,因此,控制炎症反应对于预防心血管不良事件及改善CES患者的预后具有重要意义。

1 炎症与心源性脑栓塞发病前状态:炎症与血栓形成

1.1 心脏血栓形成及与炎症相关性

CES常见的高危因素包括AF、心肌梗死、感染性心内膜炎等,其中AF相关卒中约占全部心源性卒中的80%,但目前AF引起血栓的机制仍处于探索阶段,既往认为在AF中,心房的不规律收缩会导致血流缓慢停滞,尤其是在左心耳区域容易形成血栓^[6]。而在ASSERT试验中,提出了尽管AF与卒中发生风险相关,但很少有患者在卒中前1个月内发生AF,因此AF可能并不是直接导致CES的原因,仅是一种高风险标志^[11]。TRENDS试验也对该观点进行了佐证^[12]。因此血栓成因仍有待商榷,需要更多有力的临床证据和进一步的探索。

既往研究认为生理状态下,炎症和血栓形成是两个独立的生理过程,但近年来研究发现两者之间存在强烈的相互依赖关系并具有双向驱动作用^[7,13]。心血管炎症与血栓形成的过程可能存在的相关性包括:(1)炎症激活凝血系统。炎症反应中,受损组织释放的细胞因子和趋化因子能够激活血管内皮细胞和血小板,进而激活凝血系统;凝血系统的炎症依赖性激活:凝血系统激活后促进止血并参与炎症反应,类似于凝血酶和凝血因子XII(coagulation factor XII,F XII)等可以激活血小板并促进炎症介质的释放^[14]。(2)血小板与中性粒细胞和单核细胞相互作用。通过接触触发中性粒细胞激活并促成中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps,NETs)的生成,影响中性粒细胞迁移特性并使其明显极化^[15]。(3)补体系

统的参与。补体系统在炎症反应中被激活后促进血小板的激活,而血小板也为补体激活提供了一个表面,血小板结合的补体增强了固有免疫细胞的炎症功能。(4)内皮细胞具有双向调节作用。内皮细胞在炎症中释放vWF等分子^[15,16],参与血小板激活和血栓形成,同时相应响应凝血系统信号,参与炎症反应。(5)抗凝系统如抗凝血酶III和蛋白C系统等会对炎症状态下的凝血激活进行负反馈调节^[7,16-19]。然而,目前较少研究以炎症为靶点探讨血栓形成与不良事件的发生,有待后续研究进一步完善,以发现临床发展新方向和弥补治疗空白。

1.2 炎症在心源性血栓形成及病理结构中的作用

既往研究中除了通过基础病因,也通过血栓的组织学特征及病理结构差异对CES和LAA等不同TOAST分型急性脑卒中中进行过比较探索。CES中栓子的组织学常与其发病位置相关,如合并房颤黏液瘤等疾病的血栓多为红色血栓,主要成分是纤维素和大量的红细胞,多起源于心房及心脏瓣膜病,而白色血栓常是由动脉斑块破裂引起的血栓,主要成分为血小板,相对多见于心室^[20]。

先前研究表明,血栓在组织学上分为早期(红细胞比例占主导地位)和晚期(纤维蛋白占主导地位),高密度动脉征的存在常与早期血栓的形成相关^[21],早期富含红细胞的血栓与血栓迁移具有相关性,也有研究得出CES的纤维蛋白/血小板比例更高且CES中白细胞相对更多的结论^[20]。其中CES和LAA患者的红细胞含量差异无统计学意义,而CES患者的纤维蛋白含量高于LAA患者^[22,23]。而进一步组织学研究中表明,炎性T细胞和单核细胞与富含红细胞的凝块相关,与其他形态学组相比,红细胞和红细胞血栓中CD4⁺T细胞和CD68⁺单核细胞的数量增加^[22],对应既往啮齿类动物实验性模型,也均得出不同类型缺血性卒中,其炎症机制不同,且血栓结构具有不同免疫细胞的数量和分布的结论^[24-26]。而vWF则与富含纤维蛋白的凝块相关^[27],但在国内一项尸检研究中,CES血栓中红细胞含量高于LAA卒中^[28],因此其组织学差异和病因相关性仍需要进一步的探索,而免疫反应和炎症也可能是具有强关联性的研究重点。

2 炎症与CES发作急性期:缺血-炎症-细胞损伤的关系

2.1 CES急性期炎症反应的发生与进展

与非心源性卒中相比,CES患者急性期常具有更为复杂的免疫机制。卒中发生后免疫系统迅速激

活并释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)诱导发生强烈的炎症反应^[29], DAMP被具有相应识别受体的免疫细胞监测并结合,从而介导细胞内信号通路的激活,而免疫细胞吸收DAMP后会促进炎症并加剧损伤,常见的DAMP通常包括腺苷、IL及MSR1等^[30],多来源于死亡细胞的细胞碎片,以上结论在Cully等^[31]的病理实验中得到印证。而脑缺血后星形胶质细胞迅速激活,在缺血性卒中后数分钟内,核心梗死区及缺血半暗带的星形胶质细胞即被受损神经元和小胶质细胞释放的细胞因子激活,在保护神经元的同时也可能过度活化释放大炎症因子^[31,32],激活小胶质细胞并募集大量白细胞,进一步放大炎症级联反应,加重神经损伤^[33,34]。与此同时,梗死周围区的反应性星形胶质细胞还可释放神经营养因子并形成胶质瘢痕,以及抗炎细胞因子如TGF- β 等的表达也显著上升,因此该通路还具有抑制炎症反应的作用,可缓解缺血性卒中后脑损伤。

除以上常见损伤机制外,在Licata等^[35]的临床研究中,CES患者卒中后急性期血浆TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的中位水平显著较高,得出其急性期免疫炎症总体激活程度更高。而且卒中后急性期炎症反应的激活可能是导致CES引发心脏并发症的概率高于非心源性卒中的重要机制之一^[36],而Licata等同样研究过急性缺血性脑卒中的部分炎症因子是否与TOAST分型相关,并想由此探索免疫背景与神经炎症之间存在的联系,除以上3种炎症因子外,与其他TOAST分型脑卒中相比,CES的vWF也略有上升^[35]。总之CES发病机制极为复杂,既包括分子、细胞水平的改变,又与房颤等症状高度相关。因此仍需要较多高级别临床证据,结合分析脑卒中亚型的炎症背景和发作后炎症改变,解析其潜在机制并提供有效治疗方法。

2.2 炎症-缺血-细胞损伤的关系

2.2.1 炎症与缺血的关系

CES发作急性期,缺血会导致细胞的损伤和死亡^[17],细胞损伤激活免疫细胞(如小胶质细胞),这些细胞释放炎症因子和趋化因子,引发炎症级联反应^[37]。除此之外,炎症因子(如TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1 β 等)会进一步加剧缺血,形成恶性循环,这些炎症因子影响血管内皮功能并增加血管通透性,导致更多的炎症细胞和介质聚集在缺血区域,此外炎症因子的级联反应还会通过影响血管的收缩舒张功能和血液凝固系统,加剧缺血。

2.2.2 炎症和细胞损伤的关系

炎症反应中的氧化应激和自由基产生可以导致细胞膜脂质过氧

化,损伤细胞结构与功能,炎症因子还可以激活细胞凋亡途径,导致持续的细胞死亡,其中TNF- α 可以通过与其受体结合,激活下游的凋亡信号通路。此外,炎症介质还可以激活特殊效应酶[如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等],破坏细胞外基质,加剧细胞损伤。

2.2.3 缺血与细胞损伤的关系

在CES急性期,缺血导致细胞损伤和死亡并激活免疫细胞。缺血与细胞损伤的直接关系主要是缺血导致能量代谢障碍,细胞无法维持正常的代谢活动并导致能量耗竭和功能障碍。除此之外,缺血还会导致细胞通过无氧酵解产生大量乳酸,引起酸中毒并进一步损伤细胞结构。同时缺血引起的微循环障碍还会导致细胞没有足够的氧气和营养物质,代谢废物无法及时清除,加剧细胞损伤。

3 炎症与CES的治疗:溶栓与取栓

目前包括CES在内的脑卒中急性治疗时间窗内多进行静脉溶栓或血管内治疗,目的是尽快挽救缺血半暗带以减少梗死核心面积的扩大和神经功能的损伤。而在脑卒中发作初期,通常选用重组组织性纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)进行溶栓治疗,而其中阿替普酶的使用与炎症反应也存在复杂关系,在多项研究中均得到体现。例如阿替普酶能够诱导循环中性粒细胞和T细胞迅速增长,活化免疫的免疫细胞可能促进脑出血的发展。此外,rt-PA处理激活了炎症,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),MMP-9, MMP-12信号传导,而MMP-9在基底层IV型胶原的破坏后常导致血管性水肿,也会增大出血性转化的风险^[38],MMP-12的抑制也可减轻大脑损伤,促进神经功能的恢复^[39]。同时,阿替普酶溶栓后出血转化中的神经炎症被认为是潜在机制之一,设计炎症相关的靶标包括核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、高迁移率族蛋白B1(high-mobility group B1, HMGB1)、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和NLRP3等^[40-42],同时部分具有抗炎活性的药物和治疗方案如米诺环素和低密度脂蛋白受体相关蛋白质1(low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)等也在临床前实验和临床试验中显示出保护血脑屏障及降低出血转化的潜力^[43]。而目前临床药物替奈普酶可降低MMP和炎症因子释放,抑制中性粒细胞浸润和ICAM-1的表达,而在国内外多项大型随机对照实验中,替奈普酶对比阿替普酶非劣效性实验^[44,45]中的有效性也得

到验证,证实溶栓中抑制炎症反应可能存在对卒中临床结局的有利影响。但溶栓药物的使用与不同亚型卒中后炎症反应的相关性仍需要更多临床证据和进一步探索和研究。

CES 血管内治疗的主要作用为通过物理方法移除血管中的血栓,以迅速恢复脑部血流从而减少缺血半暗带的损伤,前文已阐述血栓形成和炎症途径的相关性,血小板激活和凝血途径的激活均可触发炎症反应,而血管内治疗过程中,炎症反应仍是至关重要的环节,具体包括内皮细胞的激活和损伤,血小板激活,白细胞的募集与活化和缺血再灌注损伤等。血管内治疗可能损伤血管内皮,激活内皮细胞表达细胞间黏附分子,如细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和 E 选择素等^[46,47];其次血管内治疗过程中会再次激活血小板,释放 PF4 等促炎因子^[48]同时激活 RANTES 通路及趋化因子 CCL5,在卒中进展中具有双重作用,通过调节组织中的免疫细胞和促炎反应,在包括加重神经元损伤并在血管生成和内皮修复中发挥重要作用^[49]。且既往文献证明 CCL5 在出血性和缺血性脑卒中的心源性分类中具有相关性和差异性^[50]。其次,血管内治疗过程中激活的内皮细胞和血小板均可促进白细胞的募集和活化,释放活性氧和炎症介质,导致组织损伤。最后,在血管再通后,血流的恢复可能导致再灌注损伤,激活炎症细胞和介质,引起氧化应激反应,因此,缺血预适应也是提升神经功能恢复效果的治疗途径之一。

4 缺血预适应与 CES 的炎症机制

CES 急性发作并仍在窗口期接受治疗的患者,脑血管成功再通后的缺血再灌注损伤常常是造成其缺血脑组织二次损伤和氧化应激的重要原因,因此对不同卒中亚型,进行有差异的缺血耐受诱导对于减轻血脑屏障损伤,抑制氧化应激和降低血管细胞凋亡都具有重要意义^[51,52]。缺血预适应是一种内源性保护机制,其对炎症的调控作用常通过改变免疫细胞亚群和调节循环中炎症细胞因子实现,包括原位缺血预适应,远隔缺血预适应,远隔缺血后适应,药物诱导等形式。缺血预适应对炎症反应影响的途径和因素通常包括:内源性抗炎途径的激活,抗氧化剂系统的增强,免疫细胞如单核细胞和中性粒细胞功能的调节,抑制细胞凋亡途径和 NF- κ B 信号通路和 Notch 信号通路等^[53]。

缺血预适应影响免疫细胞亚群的主要途径包括:显著降低外周血中细胞毒性 CD8⁺T 细胞的数量,

减少其对血脑屏障的破坏;促进血液中 B 细胞的上调,虽然目前对于 B 细胞上调的原因仍有待进一步的探究;以及其诱导外周血单核/巨噬细胞水平的增长^[54];缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)作为炎症信号重要调节因子^[55],已被证明可以被 IPC 降低其在缺血性脑卒中中的表达,可能与调节 Akt 信号通路介导的全身炎症相关^[56]。此外,NF- κ B 信号通路的激活与脑缺血后的神经保护有关,缺血预处理可以通过激活该通路增强抗凋亡基因的表达从而产生神经保护作用;Notch 通路则是通过抑制小胶质细胞的活化和降低 IL-1 β , TNF- α 等细胞因子的表达减轻脑缺血后的炎症反应。

缺血性卒中前出现过短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的患者,通常因缺血性预适应过程,可能产生更多免疫抗炎介质及特异性代谢组学产物,对卒中的耐受性提高,入院时卒中严重程度相对较低^[57]。而与其他亚型(如 LAA)相比, CES 通常较少经历慢性缺血过程,这可能是 CES 患者入院神经功能受损较为严重的原因之一,因此适当的缺血预适应可能有助于心源性脑栓塞患者神经功能的恢复。如在既往研究中, TNF- α 在 CES 患者卒中后急性期水平较其他亚型更高^[35],它具有保护脑实质免受缺血再灌注损伤的作用,是诱导缺血耐受必需的细胞因子,本身即可作为预适应刺激大脑减轻缺血损伤,在损伤急性期内,脑组织中的 TNF- α 持续升高且与缺血损伤严重程度相关,而 IPC 诱导的 Notch1 通路的激活同样可以调控 TNF- α 的表达水平,因此基于缺血预适应对炎症反应的调控,收集高级别临床证据并进一步阐明其与炎症反应的关系,诱导神经保护的免疫细胞亚群构成与相关炎性分子的调节,对于鉴别及治疗 CES 都具有重要意义。

5 炎症与 CES 的影像学特征

缺血半暗带是缺血性卒中内因血管阻塞而血液供应不足,但尚未完全坏死的脑组织区域,与 LAA 相比, CES 影像学中核心梗死及缺血半暗带体积相对较大,因此炎症对于 CES 中缺血半暗带的挽救也是减轻卒中损伤重要途径。小胶质细胞及星形胶质细胞作为大脑免疫细胞在缺血半暗带中被激活,释放包括 TNF- α , IL-1 β , IL-6 等在内的促炎细胞因子。在 Li 等^[58]的研究中,小胶质细胞分为缺血核心区相关的 ICAM 亚型与缺血半影区相关的 IPAM 亚型,根据其代谢特征及功能途径, ICAM 亚型可能通过过度神经炎症反应加剧脑损伤, IPAM 亚型则表现出神经保护特性,对半影区细胞的稳态起到积极作用。而在 Zhang 等^[59]的动物实验中,也发现新型雌激素受

体 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPR30) 可通过抑制 TLR4 介导的小胶质细胞炎症来缩小缺血半暗带, 减轻缺血性损伤。此外炎症细胞特别是 T 淋巴细胞通过与血管内皮细胞上的黏附分子相互作用, 进入脑组织, 参与迟发性神经死亡, 其浸润不仅加剧脑组织的损伤, 还能通过释放毒性分子如补体 C3d, 加速缺血半暗带体积的扩大。因此部分研究从炎症与缺血半暗带的相关性设计诊疗方案, 以抗白细胞治疗如抗 ICAM-1 抗体和免疫调节药物等均改善卒中结果, 或使用磁共振成像检测黏附分子如 VCAM-1 非侵入性的观察缺血半暗带。此外, 纳米药物的开发通过模拟抗氧化酶活性和链接功能性有机分子的途径, 抑制 ROS 爆发引起的氧化应激, 钙超载与炎症, 也成为尽快恢复关注, 保护缺血半暗带的有效方式之一^[60]。

6 炎症与 CES 慢性期: 生物标志物与长期预后关系

CES 具有发病更重、进展更快和预后更差等特点, 主要原因包括更为复杂的发病机制及炎症发展过程, 对包括心脏在内的其余器官系统疾病的并发症更为严重, 包括肾功能不全、肺部感染、心力衰竭和高血压等^[61]。同时因为侧支循环代偿能力较差, CES 患者较大动脉粥样硬化性卒中患者, 未经历慢性缺血过程从而无法建立新生血管代偿^[62,63]。而对于 CES 患者长期预后的预测, 亟需发现特异性炎症标志物及明确相关免疫机制, 以指导临床实践。

既往临床研究已经提供了全身性炎症标志物与 CES 预后相关性的证据, 如 CRP 和 IL-6 是否可以用于区分卒中亚型而其他相关研究如日本的 Hisayama 队列则着眼于常见的脂质参数或血液标志物与 CES 的相关性^[64], 并得出如 D-二聚体浓度、脑利尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、高密度脂蛋白胆固醇等具有显著相关性^[65,66], 而 McCabe 等以复发性主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 和复发性卒中为终点进行的研究中, IL-6 与该结局存在显著剂量-依赖关系, 但未观察到 CES 的相关性, 而 hs-CRP 与不同亚型卒中复发间未发现显著关系^[67,68]。除以上临床常用炎症指标, Angerfors 等^[69]的研究探讨了脑卒中患者急性期炎症相关血浆蛋白与其 3 个月功能依赖的关系。该研究发现, 包括 IL-8、IL-10、AXIN1、IL-7、CCL4、VEGF-A、GDNF、CD40 和 STAMP 在内的 9 种血浆蛋白, 对 CES 患者 3 个月后的功能结局具有良好的诊断能力; 类似蛋白也可能成为未来诊疗的新靶点。

7 总结与展望

炎症反应贯穿整个 CES 的发病过程, 包括免疫因子及炎症反应参与血栓形成和脱落, 对栓塞病因的诊断, 卒中后炎症反应对于脑血管的损伤和修复作用, 静脉溶栓与血管内治疗时引发的炎症反应, 炎症因子与神经功能恢复的相关性, 以及由炎症相关生物标志物等预测患者长期预后水平或不良事件的发生等。后续可以通过进一步的基础研究, 明确炎症与血栓形成的关系, 降低心血管疾病患者因炎症急性激活而增加血栓栓塞事件的风险, 从而完善疾病的初级预防; CES 急性期研究可以针对抗炎靶向药物, 以探索抗炎治疗药物靶点对缓解炎症、急性期损伤的作用。CES 恢复期则可通过研究炎症标志物的预后价值, 辅助临床决策、优化治疗及改善预后。通过纠正危险因素, 发挥抗栓与抗炎治疗的协同效应, 可共同降低卒中的复发风险。此外, 深入挖掘炎症因子及其发生机制, 并开展针对性的抗炎治疗, 有望成为明确诊断并改善 CES 预后的潜在策略。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 杜辰负责文献收集、撰写论文及论文修改; 高玉元、段青蕊负责论文审阅及修改指导; 王丽娟负责指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.
- [2] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(4): S1-44.
- [3] Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria [J]. Stroke, 2001, 32(5): 1091-1098.
- [4] Kauw F, Velthuis BK, Takx RAP, et al. Detection of cardioembolic sources with nongated cardiac computed tomography angiography in acute stroke: Results from the ENCLOSE study [J]. Stroke, 2023, 54(3): 821-830.
- [5] Jiang J, Wei J, Zhu Y, et al. Clot-based radiomics model for cardioembolic stroke prediction with CT imaging before recanalization: A multicenter study [J]. Eur Radiol, 2023, 33(2): 970-980.
- [6] Ferro JM. Cardioembolic stroke: An update [J]. Lancet Neurol, 2003, 2(3): 177-188.
- [7] Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombo-

- sis in cardiovascular pathology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9): 666-682.
- [8] Tan R, Yuan M, Wang L, et al. The pathogenesis of aging-induced left atrial appendage thrombus formation and cardioembolic stroke in mice is influenced by inflammation-derived matrix metalloproteinases[J]. *Thromb Res*, 2023, 226: 69-81.
- [9] Yao C, Veleva T, Scott L Jr, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(20): 2227-2242.
- [10] Vonderlin N, Siebermair J, Kaya E, et al. Critical inflammatory mechanisms underlying arrhythmias [J]. *Herz*, 2019, 44 (2) : 121-129.
- [11] Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events[J]. *Circulation*, 2014, 129(21): 2094-2099.
- [12] Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(1): 23-29.
- [13] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (1) : 34-45.
- [14] Xu P, Zhang Y, Guo J, et al. A single-domain antibody targeting factor XII inhibits both thrombosis and inflammation[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7898.
- [15] Demkow U. Molecular mechanisms of neutrophil extracellular trap (NETs) degradation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4896.
- [16] Lin S, Chunxiao W, Li S, et al. Relationship between thrombus vWF and NETs with clinical severity and peripheral blood leukocytes' indicators in patients with acute ischemic stroke[J]. *Interv Neuroradiol*, 2024; 15910199241258374.
- [17] Bekassy Z, Lopatko Fagerström I, Bader M, et al. Crosstalk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22 (7) : 411-428.
- [18] McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(3): 324-333.
- [19] Nickel KF, Long AT, Fuchs TA, et al. Factor XII as a therapeutic target in thromboembolic and inflammatory diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 13-20.
- [20] Sporns PB, Hanning U, Schwandt W, et al. Ischemic stroke: What does the histological composition tell us about the origin of the thrombus?[J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2206-2210.
- [21] Simons N, Mitchell P, Dowling R, et al. Thrombus composition in acute ischemic stroke: A histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval [J]. *J Neuroradiol*, 2015, 42(2): 86-92.
- [22] Staessens S, Vandelanotte S, François O, et al. Association between thrombus composition and etiology in patients with acute ischemic stroke treated by thrombectomy [J]. *Stroke*, 2025, 56(4): 1026-1035.
- [23] Khismatullin RR, Nagaswami C, Shakirova AZ, et al. Quantitative morphology of cerebral thrombi related to intravital contraction and clinical features of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3640-3650.
- [24] Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature [J]. *Blood*, 2013, 121(4): 679-691.
- [25] Kraft P, Göb E, Schuhmann MK, et al. FTY720 ameliorates acute ischemic stroke in mice by reducing thrombo-inflammation but not by direct neuroprotection [J]. *Stroke*, 2013, 44 (11) : 3202-3210.
- [26] Nieswandt B, Kleinschnitz C, Stoll G. Ischaemic stroke: A thrombo-inflammatory disease? [J]. *J Physiol*, 2011, 589 (17) : 4115-4123.
- [27] Schuhmann MK, Gunreben I, Kleinschnitz C, et al. Immunohistochemical analysis of cerebral thrombi retrieved by mechanical thrombectomy from patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 298.
- [28] Sato Y, Ishibashi-Ueda H, Iwakiri T, et al. Thrombus components in cardioembolic and atherothrombotic strokes [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(2): 278-280.
- [29] Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2): 583-598.
- [30] Shichita T, Ito M, Morita R, et al. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 723-732.
- [31] Cully M. Neurological disorders: DAMPening damage after stroke [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(6): 385.
- [32] Pontecorvi P, Banki MA, Zampieri C, et al. Fibrinolysis protease receptors promote activation of astrocytes to express pro-inflammatory cytokines[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 257.
- [33] Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: Costs and benefits[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1077-1098.
- [34] Filous AR, Silver J. "Targeting astrocytes in CNS injury and disease: A translational research approach" [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 144: 173-187.
- [35] Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(5): 929-937.
- [36] Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 121 (4) : 451-468.
- [37] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: Production, function, and therapeutic potential [J]. *Immunity*, 2017, 46 (6) : 957-967.
- [38] Arkelius K, Wendt TS, Andersson H, et al. LOX-1 and MMP-9 inhibition attenuates the detrimental effects of delayed rt-PA therapy and improves outcomes after acute ischemic stroke [J]. *Circ Res*, 2024, 134(8): 954-969.
- [39] Veeravalli KK. Implications of MMP-12 in the pathophysiology of ischaemic stroke[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 9(2): 97-107.
- [40] Lin L, Jin Y, Hu K. Tissue-type plasminogen activator (tPA) promotes M1 macrophage survival through p90 ribosomal S6 kinase (RSK) and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway

- [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(12): 7910-7917.
- [41] Kong L, Ma Y, Wang Z, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor 1 by YC-1 attenuates tissue plasminogen activator induced hemorrhagic transformation by suppressing HMGB1/TLR4/NF- κ B mediated neutrophil infiltration in thromboembolic stroke rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107507.
- [42] García-Culebras A, Palma-Tortosa S, Moraga A, et al. Toll-like receptor 4 mediates hemorrhagic transformation after delayed tissue plasminogen activator administration in in situ thromboembolic stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1695-1699.
- [43] Klecker PH, Fritzen L, Mazura AD, et al. Antibody-mediated inhibition of tissue-type plasminogen activator binding to the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 as a potential beneficial modulator for stroke therapy [J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(7): 1040-1049.
- [44] Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): A pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 161-169.
- [45] Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): A phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10377): 645-654.
- [46] Richard S, Lagerstedt L, Burkhard PR, et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12: 61.
- [47] Zhang X, Zhou F, Wang W, et al. Levels of adhesion molecules and clinical outcomes in patients with ischemic stroke after mechanical thrombectomy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1024162.
- [48] Kollikowski AM, Pham M, März AG, et al. Platelet activation and chemokine release are related to local neutrophil-dominant inflammation during hyperacute human stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(3): 364-369.
- [49] Pawluk H, Kołodziejewska R, Grześ G, et al. The potential role of RANTES in post-stroke therapy [J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2217.
- [50] Julián-Villaverde FJ, Serrano-Ponz M, Ramalle-Gómara E, et al. CCL5 levels predict stroke volume growth in acute ischemic stroke and significantly diminish in hemorrhagic stroke patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9967.
- [51] Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: From experimental strategies to clinical use [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 398-412.
- [52] McDonough A, Weinstein JR. Neuroimmune response in ischemic preconditioning [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 748-761.
- [53] Zhang L, Zhou X, Zhao J, et al. Research hotspots and frontiers of preconditioning in cerebral ischemia: A bibliometric analysis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e24757.
- [54] Ren X, Akiyoshi K, Dziennis S, et al. Regulatory B cells limit CNS inflammation and neurologic deficits in murine experimental stroke [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(23): 8556-8563.
- [55] Yuan X, Ruan W, Bobrow B, et al. Targeting hypoxia-inducible factors: Therapeutic opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(3): 175-200.
- [56] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: roles in cardiovascular disease progression, prevention, and treatment [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(2): 371-380.
- [57] Sol J, Colàs-Campàs L, Mauri-Capdevila G, et al. Ischemia preconditioning induces an adaptive response that defines a circulating metabolomic signature in ischemic stroke patients [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(12): 2201-2215.
- [58] Li H, Liu P, Zhang B, et al. Acute ischemia induces spatially and transcriptionally distinct microglial subclusters [J]. *Genome Med*, 2023, 15(1): 109.
- [59] Zhang Z, Qin P, Deng Y, et al. The novel estrogenic receptor GPR30 alleviates ischemic injury by inhibiting TLR4-mediated microglial inflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 206.
- [60] Hou Z, Brenner JS. Developing targeted antioxidant nanomedicines for ischemic penumbra: Novel strategies in treating brain ischemia-reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103185.
- [61] Wang H, Guo Y, Xu J, et al. Blood pressure variability and outcome in atherosclerosis versus cardioembolism cerebral large vessel occlusion after successful thrombectomy [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(4): 898-909.
- [62] Blackham KA, Meyers PM, Abruzzo TA, et al. Endovascular therapy of acute ischemic stroke: Report of the Standards of Practice Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery [J]. *J Neurointerv Surg*, 2012, 4(2): 87-93.
- [63] Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement [J]. *Stroke*, 2013, 44(9): 2650-2663.
- [64] Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22): 2263-2270.
- [65] Imamura T, Doi Y, Arima H, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: The Hisayama study [J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 382-388.
- [66] Liu LB, Li M, Zhuo WY, et al. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118301.
- [67] McCabe JJ, Walsh C, Gorey S, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and vascular recurrence according to stroke subtype: An individual participant data meta-analysis [J]. *Neurology*, 2024, 102(2): e208016.
- [68] Chaturvedi S, De Marchis GM. Inflammatory biomarkers and stroke subtype: An important new frontier [J]. *Neurology*, 2024, 102(2): e208098.
- [69] Angerfors A, Brännmark C, Lagging C, et al. Proteomic profiling identifies novel inflammation-related plasma proteins associated with ischemic stroke outcome [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 224.

引证本文: 杜辰, 段青蕊, 高玉元, 等. 炎症反应参与心源性栓塞的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(8): 762-768.