

远端缺血预处理对急性缺血性脑卒中炎症反应的作用及机制研究进展

朱芸燕¹, 张传武¹, 陈靖¹, 曾名望¹, 杨超¹, 张文福¹综述, 梁伟东^{1,2,3,4}审校

摘要: 急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是威胁人类生命健康的多发病,其致残率和致死率均较高。缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是 AIS 治疗过程中造成缺血脑组织二次损伤的重要因素。近些年,关于缺血性脑卒中病理生理机制的研究认为 IRI 是多种损伤机制共同作用的结果,而炎症因子的分泌和炎症细胞的浸润,在这一损伤过程中发挥极为重要的作用。大量炎症细胞浸润和炎症因子分泌可诱导神经元凋亡或坏死,引起微血管功能障碍,继发脑出血或脑水肿,对大脑造成不可逆性损伤。炎症相关基因的功能多态性可能是影响缺血性脑卒中的发病率和结局的重要因素。研究证实,肢体远端缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)可通过调控神经炎症等机制有效减轻 AIS 患者缺血后脑组织 IRI,产生脑保护作用,改善患者预后。本文就远端缺血预处理对炎症反应的调控在急性缺血性脑卒中的作用及机制研究进展进行综述,旨在为缺血性脑卒中的临床防治策略及机制研究提供参考。

关键词: 远端缺血预处理; 急性缺血性脑卒中; 缺血再灌注损伤; 炎症反应

中图分类号:R743 **文献标识码:**A

Research advances in the role and mechanism of distal ischemic preconditioning on inflammatory response in acute ischemic stroke ZHU Yunyan, ZHANG Chuanwu, CHEN Jing, et al. (The First Clinical School of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China)

Abstract: Acute ischemic stroke (AIS) is a common disease that threatens human life and health, and it has high disability and mortality rates. Ischemia-reperfusion injury (IRI) is a significant factor causing secondary injury of ischemic brain tissue during AIS treatment. In recent years, studies on the pathophysiological mechanism of ischemic stroke believe that IRI is the result of the combined action of multiple injury mechanisms, and the secretion of inflammatory factors and the infiltration of inflammatory cells play an extremely important role in the process of such injury. A large number of inflammatory cell infiltration and inflammatory factor secretion can induce neuronal apoptosis or necrosis and lead to microvascular dysfunction, secondary cerebral hemorrhage or cerebral edema, thereby causing irreversible damage to the brain. The functional polymorphism of inflammatory genes may be an important factor affecting the incidence rate and outcome of ischemic stroke. Studies have shown that by regulating neuroinflammation and other mechanisms, remote ischemic preconditioning (RIPC) can effectively reduce IRI in cerebral tissue after ischemia in AIS patients, exert a cerebral protection effect, and improve the prognosis of patients. This article reviews the role and mechanism of the regulation of inflammatory response by RIPC in AIS, so as to provide a reference for clinical prevention and treatment strategies for ischemic stroke and the research on related mechanisms.

Key words: Remote ischemic preconditioning; Acute ischemic stroke; Ischemia-reperfusion injury; Inflammatory response

据统计,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是仅次于冠心病的全球第二大死亡原因。IS是由脑血管闭塞引起的,占脑卒中病例的75%~80%^[1]。组织型纤溶酶原激活剂等溶栓治疗和短时间内的介入取栓术是最佳的治疗策略,但其狭窄的治疗窗口限制了其临床应用^[2]。错过溶栓治疗时间的患者仅有10%颈内动脉及25%大脑动脉部分再通的效果,严重威胁患者生命安全^[3]。而在治疗窗口期内接受治疗的患者,脑血流复通后的缺血再灌注损伤(IRI)是造成缺血脑组织二次损伤的重要因素,严重影响着治疗

效果和患者预后。探究 IRI 的防治措施及机制对治疗缺血性相关中枢神经系统疾病具有重要意义。缺血预处理(ischemic preconditioning, IP)最早于1986

收稿日期:2023-08-18;修订日期:2023-10-15

基金项目:江西省自然科学基金面上项目(20224BAB206039)

作者单位:(1.赣南医科大学第一临床医学院,江西 赣州 341000;2.赣州市麻醉学重点实验室,江西 赣州 341000;3.赣南医科大学第一附属医院麻醉手术中心,江西 赣州 341000;4.中山市中医院麻醉科,广东 中山 528400)

通信作者:梁伟东, E-mail: lwd0929@gmu.edu.cn

年由Murry等^[4]提出,主要通过对靶器官进行反复、短暂、非致死性的缺血预适应训练以激发机体内源性保护机制,产生并释放腺苷、缓激肽、炎症因子等内源性保护物质,诱导缺血耐受,从而提高靶器官对后续缺血缺氧的耐受能力。大量临床及基础研究证实,肢体远端缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)同样可诱导缺血耐受,提高远端重要脏器(如大脑、心脏)对后续致死性缺血/缺氧损伤的耐受能力^[5]。而且,RIPC一般采用四肢充气加压袖短暂反复阻断血流即可完成,具有无创、便捷、操作性强、廉价的优点。研究报道,RIPC保护脑缺血损伤的机制包括调节神经炎症/免疫调节、减轻血脑屏障损伤、抑制氧化应激及减少细胞凋亡等^[6]。神经炎症在缺血性脑卒中的病理生理过程中具有重要作用,RIPC通过调节神经炎症是其发挥保护作用中的重要机制。

1 AIS诱发的炎症反应机制

炎症反应在缺血性脑卒中的病理生理过程中发挥着重要作用。脑缺血打破促炎和抗炎反应之间的动态平衡,过度的炎症反应加重对缺血脑组织的损伤^[7]。炎症因子及免疫细胞是缺血性脑卒中的关键因素,胶质细胞和外周免疫细胞均参与调节缺血性脑卒中的炎症反应。

缺血性脑卒中发生后,表现为炎症抑制信号减弱,而来自受损神经元释放的如损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)的信号增强^[8]。在IS相关炎症反应过程中,DAMPs谱包括腺苷、热休克蛋白、高迁移率基因盒1和白介素IL-33等^[9]。这些信号通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)进一步激活静止的小胶质细胞、星形胶质细胞和周细胞,而被激活的脑免疫细胞上调促炎因子和趋化因子的表达,激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),破坏血脑屏障完整性,招募外周免疫细胞到损伤的脑组织区域,导致继发性血脑屏障损伤。中枢神经系统中的小胶质细胞是最先对这些危险信号做出反应的细胞群之一^[10]。在损伤后的几分钟内,小胶质细胞被激活,发生形态变化,并分泌细胞因子。作为大脑中数量最多的胶质细胞,星形胶质细胞通过招募外周免疫细胞,并通过分泌细胞因子和趋化因子与小胶质细胞相互作用,积极参与损伤后的免疫反应^[2]。此外,星形胶质细胞也可能在急性期支持缺血神经元的存

活。中枢神经系统血管内皮细胞的激活、血小板的失调,以及外周髓系细胞和淋巴细胞的侵袭,共同推动炎症的进展,导致神经元细胞和血管内皮的损伤^[11]。IS后,血脑屏障会在早期发生破坏,从而促进外周血白细胞向受损大脑的浸润^[10]。白细胞通过释放促炎细胞因子、活性氧和MMPs,进一步加剧血脑屏障破坏^[12]。在脑损伤的急性期,局灶性炎症通过增强兴奋性毒性、直接细胞溶解、氧化应激和血栓性炎症加重脑损伤。这些事件进一步造成微血管功能障碍,脑水肿扩大,并最终恶化临床结果^[13]。相反,局灶性神经炎症也可能参与碎片清除、神经营养因子产生和免疫调节,这些作用随着时间的推移而明显演变^[14]。

2 炎症反应在缺血性脑卒中的双重作用

越来越多的证据表明,炎症反应是一把“双刃剑”,因为它不仅加剧了脑卒中急性期的继发性脑损伤,而且有利于脑卒中后的大脑恢复^[15]。临床研究表明,全身炎症可影响患者对脑卒中的易感性及治疗的预后。然而,抑制炎症反应可能会恶化缺血性脑卒中后的神经修复和远期功能恢复。探明缺血性脑卒中不同阶段激活的促炎通路与抗炎通路之间的动态平衡,对缺血性脑卒中的治疗研究具有重要意义。

小胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中主要的常驻免疫巨噬细胞,广泛分布于大脑和脊髓,是神经血管单元的一个重要组成部分^[16]。小胶质细胞在脑缺血时可迅速(在几分钟内)被激活,其激活和扩张在缺血性脑卒中后2~3 d达到峰值,并在初始损伤后持续数周。现已证实,在缺血性脑卒中病理生理过程中,激活的小胶质细胞具有双重作用。在正常情况下,小胶质细胞作为中枢神经系统中的主要的免疫巨噬细胞,能够在缺血、炎症和神经变性的情况下发挥“清道夫”的作用,清除因缺血而损伤的组织、细胞和过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等,使脑内微环境在一定时间内保持稳定和正常。此外,小胶质细胞的存在阻止了缺血时星形胶质细胞介导的炎症因子的分泌。以维持炎症动态平衡和大脑的正常功能。小胶质细胞还可产生各种神经营养因子,促进神经发生和可塑性^[17]。然而,过度激活的小胶质细胞也会参与脑损伤的过程。例如,缺血性脑卒中后,应激但存活的脑细胞(主要是

神经元)可能被小胶质细胞吞噬,加剧神经元的损失。这种过度吞噬也可导致迟发性脑萎缩和神经退行性改变。小胶质细胞激活转化为吞噬细胞后,释放多种具有细胞毒性的物质参与炎症反应,增加血脑屏障通透性,导致脑水肿及组织坏死^[18]。研究表明,小胶质细胞等双重作用可能与被激活的时间有关,早期激活主要参与损伤过程,而晚期激活主要参与神经修复。此外,不同亚群的小胶质细胞在脑缺血中的作用不同,可增加或减少脑损伤^[1]。

参与脑卒中炎症反应的神经炎症因子主要包括白介素、干扰素、肿瘤坏死因子 α 、生长因子、细胞刺激因子等。这些炎症因子主要是由于外周的免疫细胞合成的,包括淋巴细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等。当缺血发生时,浸润的白细胞和小胶质细胞会使细胞因子升高,脑缺血后驻留的胶质细胞也会产生细胞因子。在脑缺血损伤时,促炎细胞因子和抗炎细胞因子的表达均上调,其上调的空间和时间上的差异主要取决于所使用的脑缺血类型^[19]。3种主要的促炎细胞因子是白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),它们引发并加重卒中后的炎症反应^[20,21]。另外,转化生长因子- β (TGF- β)和IL-10是抗炎细胞因子,可抑制促炎细胞因子的表达,从而减轻缺血性卒中后的炎症^[22]。这些促炎因子和抗炎因子的动态平衡调节参与了脑卒中后的神经损伤和修复过程,其主要作用很大程度上取决于大脑损伤的程度和病理生理状态^[23]。

3 IPC与IS后炎症反应

3.1 RIPC概述 远端缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)是指通过短暂、非致死性的远端肢体缺血预适应刺激来诱导大脑的内源性保护机制,提高对后续缺血性事件的耐受能力,从而在后期脑缺血事件中减少神经细胞凋亡及坏死,减轻脑水肿,改善预后的一种干预措施^[24]。早在1945年就有科学家提出缺氧耐受的理论,认为在组织器官缺血、缺氧事件发生前后对机体进行一定的处理能够调动细胞内外的应急系统,从而在缺血、缺氧性事件中为受损脏器提供一定的保护效应^[25]。人们又将远端缺血器官延伸到肢体上,从而大大减少了预处理的损伤程度,还可以通过无创袖带加压法阻断血流等此类无创方式实施预处理,简便易行。关于远端肢体缺血预处理的可能机制,目前国际公

认的有神经、体液、免疫相关途径3条主要途径^[5]。此外,尚有三者共同起作用的共同通路学说也在远端肢体缺氧预处理神经保护机制中占据一席之地,该学说认为:神经因素、体液因素以及免疫因素在远端肢体缺血预处理对脑缺血的作用并非是单一的,而是相互影响,共同起作用的,当然也不排除有其他因素的参与^[26]。

3.2 RIPC作用于外周及中枢免疫系统 脑缺血发生初期,血脑屏障破坏,黏附因子/趋化因子表达增多,吸引多种免疫细胞在脑缺血损伤的不同阶段浸润病灶组织,致使梗死体积进一步扩大^[27]。众所周知,许多外周免疫细胞,如T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)、中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞,对于脑卒中的发生发展和转归都至关重要。免疫调节可能是RIPC发挥脑保护效应的重要机制,RIPC主要通过调控细胞免疫和体液免疫来减轻缺血再灌注损伤,其机制可能与改变免疫细胞亚群和循环中炎症相关细胞因子的水平有关^[28]。

3.2.1 淋巴细胞 淋巴细胞是一类主要的免疫细胞,主要通过细胞免疫参与神经炎症和脑损伤。有研究报道,严重联合免疫缺陷(SCID)小鼠或缺乏成熟B和T淋巴细胞的小鼠在短暂性脑缺血后表现出更小的脑梗死面积和更好的神经功能,说明淋巴细胞参与了脑卒中后的神经损伤作用^[15]。另有研究报道,参与缺血性脑损伤的淋巴细胞主要为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞亚群^[29]。缺血性脑卒中后,血脑屏障的破坏,为外周血T淋巴细胞(主要为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞)渗入到缺血大脑提供了通道。有研究证实,RIPC可显著降低脑卒中后血液中CD8⁺T细胞的数量,降低脑卒中后炎症反应水平,产生脑保护作用^[28]。RIPC通过减少细胞毒性CD8⁺T细胞浸润到缺血性大脑进而参与脑保护作用。

B淋巴细胞通过体液免疫参与脑卒中后神经炎症反应,主要表现为神经保护作用。有研究报道,在小鼠大脑中动脉栓塞模型(middle cerebral artery occlusion, MCAO)中,B淋巴细胞可通过分泌IL-10等细胞因子产生神经保护作用。B细胞缺陷会加重脑卒中后神经损伤,而当B细胞过继转移到B细胞缺陷小鼠中后可减少梗死面积,改善神经功能评分^[30]。研究证实,MCAO损伤可导致B细胞种群减少,而RIPC可促进MCAO后B细胞种群的增殖,提高B细胞的占比,产生神经保护作用^[31]。RIPC引起的血液

中B细胞的上调可能是由于B细胞生成的增加或从储存处(如脾脏或骨髓)释放增加,即使没有中枢渗透,也可能通过分泌保护性炎症因子对缺血脑组织产生保护作用。

3.2.2 外周单核/巨噬细胞 单核/巨噬细胞是循环中重要的抗原呈递细胞,在T细胞分化、吞噬和天然免疫中发挥重要作用。研究表明,在缺血性脑卒中后,单核/巨噬细胞主要分化成代表促炎(Ly-6Chi)和抗炎(Ly-6Clow)的两种细胞亚群。随着脑缺血后血脑屏障功能破坏,外周血单核/巨噬细胞很快渗入梗死区,并参与脑损伤和损伤后的修复。在小鼠中,促炎(Ly-6Chi)亚群表达G蛋白连接膜蛋白CCR2受体。由炎症组织产生的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)特异性地将Ly-6Chi/CCR2+单核细胞亚群募集到损伤部位,并成为典型活化的M1型巨噬细胞。相反,Ly-6Clow单核细胞亚群主要表达CX3CR1受体。这种抗炎的Ly-6Clow/CX3CR1+亚群被招募到正常组织中,分化成为常驻的M2型巨噬细胞,在损伤后发挥宿主防御和修复的功能^[32]。MCAO小鼠模型血液中的非炎性单核细胞数量减少,而炎性单核细胞数量保持不变^[33]。RIPC可在脑卒中发生前增加循环中的非炎性单核/巨噬细胞水平,进而减轻脑缺血再灌注损伤^[34]。可见,RIPC的脑保护作用可能也与诱导抗炎的Ly-6Clow/CX3CR1+单核/巨噬细胞亚群相关。

3.2.3 缺氧诱导因子 缺氧诱导因子(Hypoxia inducible factor, HIF)是一种敏感的氧稳态调节因子,在缺氧/缺血后被迅速诱导。它在脑卒中的病理生理中发挥着广泛的作用,包括神经元存活、神经炎症、血管生成、葡萄糖代谢和血脑屏障调节。HIF被认为是炎症的重要信号调节因子,它在脑内的时空表达随着缺血性脑卒中的进展而发生变化。急性缺血性脑卒中发生后48 h, HIF-1 α 和HIF-2 α mRNA表达上调3倍以上,这一结果与梗死面积呈正相关^[35]。RIPC已被证明可以降低缺血性脑卒中HIF-1 α 和HIF-2 α 的表达,并降低血液和脑中的促炎细胞因子IL-1 β 和IFN- γ 的蛋白水平。而使用HIF-1 α 抑制剂ACF则消除了RIPC对梗死和神经功能的保护作用。此外,ACF还抑制了RIPC诱导的促炎因子下调,包括血液中的IL-6和IFN- γ 以及脑中的IL-1 β 和IFN- γ 。ACF还消除了大脑中Akt信号通路的激活。综上所述,HIF在RIPC的保护效应中发挥关键

作用,其机制可能与调节Akt信号通路介导的全身炎症反应有关^[36]。

3.2.4 细胞因子 细胞因子是一种能够调节免疫和炎症反应的关键介质,它们在细胞活化、分化和增殖过程中起着至关重要的作用,也是作为体液免疫中参与脑卒中后神经炎症反应的重要组成部分之一^[37]。TNF- α 是脑缺血损伤后炎症反应中最早出现的细胞因子之一,参与缺血性脑卒中的炎症反应过程。在缺血损伤的后1 d,脑组织中的TNF- α 水平可继续升高,并与缺血损伤的严重程度相关,因此,TNF- α 可作为脑卒中发展过程或预后的生物标志物^[38]。TNF- α 也是最早被确定为诱导缺血耐受所必需的细胞因子之一,它具有保护脑实质免受缺血再灌注损伤的作用^[34]。通过脂多糖和CpG寡脱氧核苷酸等进行炎症预处理刺激,可增加循环中的TNF- α ,产生神经保护作用,而在TNF- α 缺陷小鼠中这些预处理刺激不能减轻神经缺血性损伤^[39]。此外,TNF- α 本身可作为一种预处理刺激来保护大脑免受缺血损伤。研究证实,RIPC可提高MCAO后小鼠血清中TNF- α 水平,产生脑保护作用^[31]。因此,RIPC后TNF- α 的诱导可能是远端肢体预处理介导的保护作用的重要机制之一。

3.3 信号通路

3.3.1 NF- κ B信号通路 NF- κ B信号通路在炎症性疾病以及包括重要炎症成分的疾病中发挥核心作用^[40]。NF- κ B信号通路可被缺血、缺氧、紫外线、辐射等伤害性刺激激活。有证据表明,NF- κ B通过调控脑缺血靶基因的转录表达和其他脑缺血相关通路的活性,在脑缺血耐受的形中发挥重要作用^[41]。NF- κ B信号通路在缺血性脑卒中后的炎症反应中同样具有参与神经损伤和保护的双重作用。其作用取决于通路激活的时间和参与激活的损伤因素的剧烈程度。研究表明,缺血预处理(IPC)可激活NF- κ B信号通路,增强NF- κ B蛋白在神经元中的DNA结合活性,上调下游抗凋亡基因BCL-2的表达,从而诱导缺血耐受抵抗后续致死性缺血缺氧损伤,NF- κ B抑制剂PDTC可逆转IPC的神经保护作用^[42]。此外,RIPC通过激活NF- κ B信号通路产生的神经保护作用可被Notch1通路抑制剂DAPT减弱,这表明NF- κ B通路是RIPC中Notch1信号通路的下游靶点。其机制可能与Notch1与NF- κ B组分之间的互作转录调控和物理相互作用,以及Notch1与IKK复合物组分的结合有关。

而Notch1与NF- κ B通路在RIPC介导的神经保护中相互作用的确切机制有待进一步研究。

3.3.2 Notch信号通路 生物体内普遍存在的高度保守的Notch信号通路,与神经元分化、成熟、再生、功能形成以及神经系统退行性病变存在着非常密切的关系。Notch信号通路在脑卒中病理生理过程中也体现出损伤与抗损伤的双重作用,这可能与Notch信号通路激活的方式和时间点及其在不同病理生理阶段中动态变化的作用有关^[43,44]。据报道,脑缺血和缺氧可以激活Notch1信号通路和四条显著的相互作用通路(NF- κ B、p53、HIF-1 α 和Pin1),它们汇聚在一个保守的DNA相关核多蛋白复合体上,控制着决定神经元命运基因的表达。当神经元经历亚致死的缺血刺激(预适应)时,核多蛋白复合体上调了编码促进神经元存活的蛋白质的适应性应激反应基因,但当缺血是致死刺激时,核多蛋白复合体诱导编码触发和执行神经元死亡程序的蛋白质的基因^[45]。RIPC诱导脑缺血耐受机制也与Notch信号通路的激活有关。RIPC通过Notch信号通路间接调控AIS后的神经炎症反应。研究报道,在小鼠短暂性脑缺血模型中,RIPC可通过激活Notch1信号通路,进而抑制小胶质细胞活化,降低IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子的表达,从而减轻脑缺血后的炎症反应,减少神经元凋亡产生神经保护作用^[43]。此外,RIPC还可以通过激活Notch信号通路诱导脑缺血后的血管新生。局灶性脑缺血大鼠模型实验表明,与未处理的MCAO大鼠相比,经过RIPC后的大鼠脑切片中血管生成率更高^[34]。

4 小 结

急性缺血性脑卒中后过度的炎症反应是造成梗死后脑组织继发性神经损伤的重要因素。远端缺血预处理(RIPC)对炎症反应的调控作用是其发挥神经保护作用的重要机制之一。RIPC主要通过对细胞免疫和体液免疫及相关的细胞因子和信号通路的调控发挥作用。进一步全面阐明参与RIPC诱导的神经保护的免疫细胞亚群功能及相关分子机制对AIS后炎症反应的防治具有重要意义。

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: 朱芸燕负责论文设计、撰写;张传武、陈靖负责文献检索、数据收集;曾名望、杨超负责论文文字润色;张文福负责修订格式;梁伟东负责指导选题、论文框架搭建并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Xu S, Lu J, Shao A, et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 294.
- [2] Patabendige A, Singh A, Jenkins S, et al. Astrocyte activation in neurovascular damage and repair following ischaemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4280.
- [3] 张永顺, 温倩茹, 陈文勇. 小剂量尿激酶与双联抗血小板聚集治疗超溶栓时间窗急性轻型脑梗死患者疗效观察[J]. *云南医药*, 2022, 43(1): 43-46.
- [4] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [5] Purroy F, Beretta S, England TJ, et al. Editorial: remote ischemic conditioning (pre, per, and post) as an emerging strategy of neuroprotection in ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 932891.
- [6] Nyquist P, Georgakis MK. Remote ischemic preconditioning effects on brain vasculature[J]. *Neurol*, 2019, 93(1): 15-16.
- [7] 张艾嘉, 王 爽, 王 萍, 等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5): 227-240.
- [8] Qiu YM, Zhang CL, Chen AQ, et al. Immune cells in the BBB disruption after acute ischemic stroke: targets for immune therapy?[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678744.
- [9] 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.
- [10] Huang Y, Chen S, Luo Y, et al. Crosstalk between inflammation and the BBB in stroke[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(12): 1227-1236.
- [11] Giles JA, Greenhalgh AD, Denes A, et al. Neutrophil infiltration to the brain is platelet-dependent, and is reversed by blockade of platelet GPIIb/IIIa[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 322-328.
- [12] Neumann J, Riek-Burchardt M, Herz J, et al. Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(2): 259-277.
- [13] De Meyer SF, Denorme F, Langhauser F, et al. Thromboinflammation in stroke brain damage[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 1165-1172.
- [14] Yang Y, Liu H, Zhang H, et al. ST2/IL-33-dependent microglial response limits acute ischemic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(18): 4692-4704.
- [15] Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2777-2788.
- [16] Lyu J, Xie D, Bhatia TN, et al. Microglial/Macrophage polarization and function in brain injury and repair after stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(5): 515-527.
- [17] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke,

- background, and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6454.
- [18] Chen W, Zhang Y, Zhai X, et al. Microglial phagocytosis and regulatory mechanisms after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(9):1579-1596.
- [19] Disdier C, Chen X, Kim JE, et al. Anti-cytokine therapy to attenuate ischemic-reperfusion associated brain injury in the perinatal period[J]. *Brain Sci*, 2018, 8(6): 101.
- [20] Yang C, Hawkins KE, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C135-C153.
- [21] Ramiro L, Simats A, García-Berrocso T, et al. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418789340.
- [22] Cekanaviciute E, Fathali N, Doyle KP, et al. Astrocytic transforming growth factor-beta signaling reduces subacute neuroinflammation after stroke in mice[J]. *Glia*, 2014, 62(8): 1227-1240.
- [23] Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets[J]. *Aging Dis*, 2014, 5(5): 294-306.
- [24] Sharma D, Maslov LN, Singh N, et al. Remote ischemic preconditioning-induced neuroprotection in cerebral ischemia-reperfusion injury: preclinical evidence and mechanisms[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173380.
- [25] Pace N, Consolazio WV, Lozner EL. The effect of transfusions of red blood cells on the hypoxia tolerance of normal men [J]. *Science*, 1945, 102(2658): 589-591.
- [26] 万雅琦, 吴世政. 远端肢体缺血预处理脑保护作用机制研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(5): 469-471.
- [27] Kelly PJ, Lemmens R, Tsvigoulis G. Inflammation and stroke risk: a new target for prevention[J]. *Stroke*, 2021, 52(8): 2697-2706.
- [28] Liu C, Yang J, Zhang C, et al. Remote ischemic conditioning reduced cerebral ischemic injury by modulating inflammatory responses and ERK activity in type2 diabetic mice[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104690.
- [29] Liesz A, Zhou W, Mracsó É, et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 3): 704-720.
- [30] 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.
- [31] Liu ZJ, Chen C, Li XR, et al. Remote ischemic preconditioning-mediated neuroprotection against stroke is associated with significant alterations in peripheral immune responses[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(1): 43-52.
- [32] Auffray C, Fogg D, Garfa M, et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior[J]. *Science*, 2007, 317(5838): 666-670.
- [33] Zhang Z, Liu Y, Liu Y, et al. Friends or foes: the mononuclear phagocyte system in ischemic stroke [J]. *Brain Pathol*, 2023, 33(2): e13151.
- [34] Abbasi-Habashi S, Jickling GC, Winship IR. Immune modulation as a key mechanism for the protective effects of remote ischemic conditioning after stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 746486.
- [35] Du X, Yang J, Liu C, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α and 2 α have beneficial effects in remote ischemic preconditioning against stroke by modulating inflammatory responses in aged rats [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 54.
- [36] He Q, Ma Y, Liu J, et al. Biological functions and regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor-1 α in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 801985.
- [37] Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: from clinical significance to quantification [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(15): e2004433.
- [38] Xue Y, Zeng X, Tu WJ, et al. Tumor necrosis factor- α : the next marker of stroke[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 2395269.
- [39] Rosenzweig HL, Minami M, Lessov NS, et al. Endotoxin preconditioning protects against the cytotoxic effects of TNF α after stroke: a novel role for TNF α in LPS-ischemic tolerance [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(10): 1663-1674.
- [40] Mollet I, Marto JP, Mendonça M, et al. Remote but not distant: a review on experimental models and clinical trials in remote ischemic conditioning as potential therapy in ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 294-325.
- [41] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the transcriptional control of inflammation[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 335(12): 41-84.
- [42] Liang W, Lin C, Yuan L, et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF- κ B pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 181.
- [43] Jin Z, Guo P, Li X, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/reperfusion injury via notch signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120(12): 109452.
- [44] Chen L, Huang K, Wang R, et al. Neuroprotective effects of cerebral ischemic preconditioning in a rat middle cerebral artery occlusion model: the role of the notch signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8168720.
- [45] Arumugam TV, Baik SH, Balaganapathy P, et al. Notch signaling and neuronal death in stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 165-167: 103-116.

引证本文:朱芸燕,张传武,陈靖,等.远端缺血预处理对急性缺血性脑卒中炎症反应的作用及机制研究进展[J].*中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(1): 35-40.