

# 炎症在缺血性脑卒中中的作用机制及抗炎药物治疗进展

赵勃, 尹其阳, 李运曼\*

(中国药科大学基础医学与临床药学院生理教研室, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 炎症在缺血性脑卒中和其他形式的脑损伤的发病机制中起重要作用。大脑对缺血损伤的反应包含一个急性和长期的炎症过程, 其特征是小胶质细胞的快速极化、促炎细胞因子的产生以及各种类型的白细胞(包括淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞)进入缺血脑组织, 这些机制共同导致缺血性脑卒中。通过开发靶向炎症机制的药物治疗缺血性脑卒中已在临床前试验中取得了可观的进展。综述炎症在缺血性脑卒中发病中的作用机制及抗炎药物研究进展, 以期为相关研究提供参考。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; 炎症; 小胶质细胞; 细胞因子; 白细胞

**[中图分类号]** R966

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2021) 02-0145-08

## Research Progress of Mechanisms and Drug Therapy for Inflammation in Ischemic Stroke

ZHAO Bo, YIN Qiyang, LI Yunman

(Department of Physiology School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** Inflammation plays an important role in the pathogenesis of ischemic stroke and other forms of brain injury. The response of brain to ischemic injury contains an acute and long-term inflammatory process characterized by rapid polarization of microglia, production of pro-inflammatory cytokines, and infiltration of various types of leukocyte (including lymphocyte, neutrophil, and monocyte) in ischemic brain tissue, which lead to ischemic stroke. Considerable progress has been made in preclinical trials to treat ischemic stroke by developing drugs targeting inflammatory mechanisms. This paper reviews the mechanisms of inflammation in ischemic stroke and the development of anti-inflammatory drugs for ischemic stroke, so as to provide the basis for related research.

**[Key words]** ischemic stroke; inflammation; microglia; cytokine; leukocyte

脑卒中是全球第三大死亡原因, 也是成年人永久性残疾的首要致病原因。脑卒中中具有发病率高、死亡率高、复发率高和致残率高的特点, 包括缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中, 其中IS占脑卒中发病率的70%~90%<sup>[1]</sup>。IS可导致缺血区在发病数分钟内发生不可逆的神经元损伤<sup>[2]</sup>。IS发病机制复杂, 而炎症导致的缺血性损伤是脑卒中发生的重要原因。

目前, 对IS的主要治疗方案是重建血流和增强缺血区的血流供应, 这也是缺血脑组织损伤修复的必要条件。组织型纤溶酶原激活剂(tPA)是当前唯一被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于非侵入性IS的治疗药物, 其溶栓作用显著, 但其也可造成血流再灌注损伤, 使活化的白细胞大量流入缺血

组织, 加剧一系列炎症损伤<sup>[3]</sup>。强烈的炎症反应可激活小胶质细胞, 从而引导外周白细胞流入脑实质, 进而引发局灶性脑缺血<sup>[4]</sup>。研究显示, 局灶性脑缺血以时间依赖性诱导小胶质细胞的活化, 并募集白细胞, 包括T细胞、中性粒细胞和单核细胞<sup>[5]</sup>。活化的小胶质细胞分泌大量促炎细胞因子和趋化因子, 促炎细胞因子可引起脑血管系统中的黏附分子上调, 趋化因子可促进外周白细胞募集。募集的白细胞一旦进入脑实质, 就会释放出多种细胞毒素。缺血再灌注损伤所致神经炎症可破坏血脑屏障(BBB), 导致脑水肿和神经细胞死亡等<sup>[6]</sup>。对脑卒中的药理研究一直是研究热点, 然而目前还没有既高效又安全的治疗药物<sup>[7]</sup>。本文针对炎症在IS中的作用机制和抗炎药物治疗进展进行综述, 旨在为脑卒中的临床和药物研究提供参考。

### 1 缺血性脑卒中

IS是由于脑的供血动脉(颈动脉或椎动脉)狭

接受日期: 2020-06-06

\* 通讯作者: 李运曼, 教授;

研究方向: 心血管药物药理研究;

Tel: 025-83271173; E-mail: yunmanli@cpu.com

窄或闭塞、脑供血不足所导致的脑组织坏死的总称, 严重者可导致脑水肿<sup>[8]</sup>。从大脑缺血的几秒到几分钟内, 缺血级联迅速启动, 其中包括一系列的病理机制, 最终导致脑梗死和神经元死亡<sup>[1]</sup>。目前关于 IS 的病理机制有若干学说, 包括能量代谢异常、兴奋性氨基酸毒性、自由基氧化损伤、细胞凋亡和免疫炎症损伤等。

## 2 炎症在缺血性脑卒中中的作用机制

IS 中脑细胞死亡级联的关键组成部分之一是神经炎症, 其中主要参与者是免疫细胞, 包括脑内固有的小胶质细胞和外周白细胞 (T 细胞、中性粒细

胞和单核细胞等)。在 IS 急性期 (缺血几分钟内), 脑内的小胶质细胞被激活并生成大量炎症介质, 如细胞因子 [白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ ] 和趋化因子 [单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、C-X-C 基序配体 1 (CXCL-1)]。IS 发生时, 内皮细胞也被这些介质刺激而致细胞黏附分子的表达上调<sup>[9]</sup>。此外, 炎症会募集 T 细胞、中性粒细胞、单核细胞等大量外周白细胞进入脑实质, 这些白细胞通过不断释放 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  而成为 IS 急性期中神经炎症的重要介质<sup>[10]</sup>。

IS 急性期的神经炎症最终会导致 BBB 破坏、神经元损伤、血管衰老等一系列脑损伤 (见图 1)。

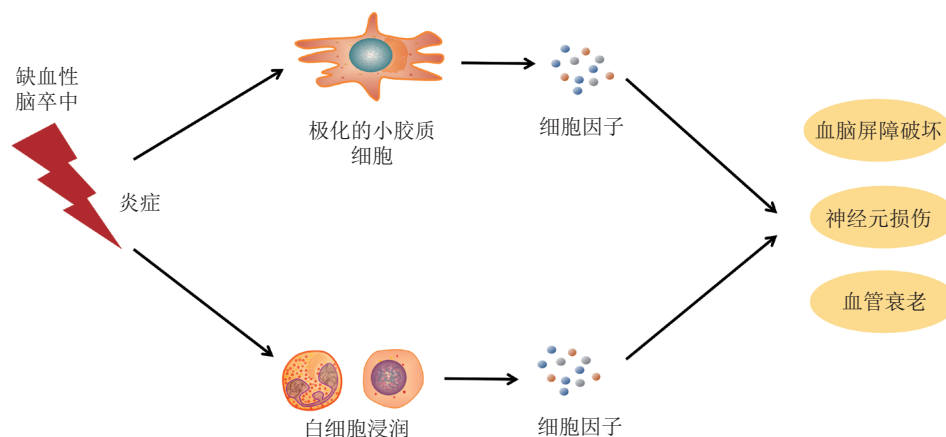


图 1 炎症在缺血性脑卒中中的作用机制

Figure 1 Mechanisms of inflammation in ischemic stroke

### 2.1 缺血性脑卒中病理过程中参与的主要免疫细胞

小胶质细胞是脑中唯一固有的免疫细胞。在 IS 发生时, 小胶质细胞极化并参与神经炎症的发生。白细胞包括淋巴细胞、粒细胞和单核细胞, 为最主要的免疫细胞, 在正常的脑内不分布, 发生炎症时会被募集到脑实质中并浸润。淋巴细胞主要是 T 淋

巴细胞, 是免疫系统的基本成分, 在体内分布广泛。T 淋巴细胞受抗原刺激而被活化、分裂、增殖并发生特异性免疫应答。粒细胞中含有特殊染色颗粒, 其中绝大部分的粒细胞是中性粒细胞<sup>[11]</sup>。单核细胞是体积最大的白细胞, 也是免疫系统的重要组成部分。这些免疫细胞的主要功能见表 1。

表 1 缺血性脑卒中病理过程中参与的主要免疫细胞类型及功能

Table 1 Main immune cells involved in the pathological process of ischemic stroke

免疫细胞类型	功能	参考文献	
小胶质细胞	M1 型小胶质细胞	细胞毒性, 诱导细胞因子释放, 诱导 MMPs 的释放	[12-16]
	M2 型小胶质细胞	促进组织修复与再生, 维持正常组织动力学	[17]
白细胞	T 细胞	CD4 <sup>+</sup> T 细胞通过 Fas/FasL 途径诱导神经元死亡, CD4 <sup>+</sup> T 细胞衍生炎症细胞因子, CD8 <sup>+</sup> T 细胞导致神经元细胞毒性, Treg 调节和维持外周的免疫耐受	[18-21]
	中性粒细胞	堵塞血管, 分泌 MMPs	[22-24]
	单核细胞	诱导淋巴细胞的特异性免疫反应, 分泌细胞因子损伤神经系统	[25]

MMPs: matrix metalloproteinases (基质金属蛋白酶)

**2.1.1 小胶质细胞** 小胶质细胞是脑内的巨噬细胞, 其在免疫监视、吞噬、修剪突触结构和调节神经炎症中发挥重要功能<sup>[12]</sup>。在正常生理状态下, 小胶质细胞处于静息状态且不能发挥免疫功能<sup>[13]</sup>。在 IS 等病理状态下, 小胶质细胞极化并直接参与神经炎症的发生。研究证实, IS 时脑中的小胶质细胞迅速增加并在 48 h 处于高峰<sup>[14]</sup>。

小胶质细胞可以根据其分泌不同细胞因子的特性分为 M1 型 (classical activation) 小胶质细胞和 M2 型 (alternative activation) 小胶质细胞 2 种极化表型<sup>[15]</sup>。其中 M1 型小胶质细胞具有细胞毒性作用, 它的激活会诱导 IL-6、TNF- $\alpha$ 、活性氧 (ROS)、NO 以及 MMPs 等物质的释放, 从而引起组织炎性损伤并破坏 BBB。笔者所在课题组先前的研究也证实, 大鼠 IS 24 h 后, 脑中小胶质细胞的标记物离子钙接头蛋白 1 (Iba-1) 表达量显著上升, 促炎小胶质细胞标记物 CD 16 表达上升, 而抗炎小胶质细胞标记物 CD 206 表达下降, 并伴随着 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子表达水平的上调<sup>[16]</sup>。M2 型小胶质细胞参与组织修复以及感染或损伤后正常组织动力学的维持<sup>[17]</sup>。

**2.1.2 T 细胞** T 淋巴细胞又称 T 细胞, 是由来源于骨髓中的淋巴干细胞组成, 其在胸腺中分化、发育成熟后, 通过淋巴和血液循环分布到全身的免疫器官和组织中并发挥免疫功能。T 细胞中的辅助性 T 细胞群体 (CD4<sup>+</sup>) 可分化为调节性 T 细胞 (Treg) 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞等亚组<sup>[18]</sup>。当 IS 发生时, CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞在 24 h 内即可被募集到脑部的缺血区域, 并通过衍生干扰素  $\gamma$  (IFN $\gamma$ )、IL-17、IL-21、IL-23 等细胞因子破坏 BBB 以及影响神经元自噬, 最终导致神经元死亡<sup>[19-20]</sup>。然而, Treg 能够抑制中枢神经系统炎症, 并调节和维持外周的免疫耐受, 从而保护大脑。当 Treg 没有正常发挥作用时, 大脑中的炎症就会产生并加剧<sup>[21]</sup>。

**2.1.3 中性粒细胞** 中性粒细胞是首先对伤害性刺激做出反应的细胞, 其通过募集更多的中性粒细胞和单核细胞来清除早期感染的病原体<sup>[22]</sup>。因此, IS 后大量中性粒细胞聚集于受损血管会造成堵塞, 影响脑组织血液供应。IS 发生后, 损伤部位释放趋化因子, 促使中性粒细胞从骨髓中释放并通过细胞旁

或跨细胞途径穿越内皮细胞层到达局灶性脑微血管中<sup>[23]</sup>。IS 受损血管中的中性粒细胞可能会浸润超过 3 d 或更长时间, 最后迅速减少。另外, 中性粒细胞还会分泌大量的 MMPs 破坏 BBB<sup>[24]</sup>。

**2.1.4 单核细胞** 单核细胞是体积最大的白细胞, 当单核细胞经血管的内皮细胞层进入受损的组织时, 经过一连串的转变以成为巨噬细胞。单核细胞在吞噬抗原后将所携带的抗原决定簇转交给淋巴细胞, 诱导淋巴细胞的特异性免疫反应<sup>[25]</sup>。在单核细胞积聚于受损血管之前, 中性粒细胞分泌的 MMPs 已打开了 BBB, 故成熟的单核细胞亚群很容易通过跨越 BBB 转移至脑内进一步损伤神经系统。

## 2.2 细胞因子的释放

细胞因子是一组响应抗原而产生的小分子蛋白质, 具有调节固有免疫和适应性免疫的功能。除了驻留在脑内的小胶质细胞可产生细胞因子外, 外周衍生的白细胞 (如 T 细胞和单核细胞) 也被证实可分泌细胞因子参与脑炎症<sup>[26]</sup>。

在 IS 炎症相关研究中涉及到的细胞因子有很多, 其中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-12 和 IL-18 的出现会加剧脑损伤, 故此类细胞因子被称作促炎细胞因子; 而 IL-4、IL-10 和 IL-13 等具有神经保护性, 因此它们被称作抑炎细胞因子<sup>[27]</sup>。不同细胞因子的功能及机制见表 2。

## 2.3 细胞浸润

当大脑受到炎症刺激后, 各种黏附分子引导外周白细胞向脑实质迁移, 当白细胞进入大脑中会积聚和浸润。其中, 不同白细胞的浸润情况也会随着炎症发生的时间而改变。

**2.3.1 黏附分子引导白细胞向内皮细胞迁移** 在促炎细胞因子如 IL-8 的作用下, 白细胞和内皮细胞的黏附分子表达增多, 而黏附分子可诱导白细胞和内皮细胞的初步结合, 但它们之间的亲和力较小, 加上血流速度的影响, 白细胞在炎症部位的血管中黏附、分离、再黏附、再分离, 以滚动的方式运动。这种重复的过程会使黏附分子逐渐脱落, 白细胞与内皮细胞的黏附作用减弱, 最终白细胞会随着血液渗出而穿过血管内皮细胞定向转移至炎症部位<sup>[34]</sup>。

**2.3.2 白细胞浸润的影响** 虽然白细胞进入脑组织能

够起到清除病原体的作用, 但大量白细胞的浸润会堵塞血管, 加重 IS。在炎症早期 (48 h 以内), 以中性粒细胞浸润为主。炎症中晚期中性粒细胞积聚减少, 以淋巴细胞、单核细胞浸润为主<sup>[35]</sup>。

表 2 不同细胞因子的功能及机制

Table 2 Function and mechanisms of different cytokines

细胞因子	功能	涉及的机制	参考文献	
TNF- $\alpha$	增强炎症 / 免疫应答, 增加氧化应激反应	ROS/NF- $\kappa$ B 信号通路	[28-29]	
促炎细胞因子	IL-1 $\beta$	促进 NO 和 ROS 的释放, 介导 MMPs 的生成, 干扰钙离子内稳态的平衡, 促炎	JNK/c-Jun/AP-1 信号通路	[30-31]
	IL-6、IL-8、IL-12、IL-18	介导 MMP 的生成, 促炎	ERK/AP-1 信号通路	[32]
抑炎细胞因子	IL-4、IL-10、IL-13	抑炎, 调节免疫	JAK/STAT 信号通路	[33]

NF- $\kappa$ B: nuclear factor- $\kappa$ B (核因子- $\kappa$ B); JNK: c-Jun N-terminal kinase (c-Jun 氨基末端激酶); AP-1: activator protein-1 (激活蛋白-1); ERK: extracellular regulated protein kinases (胞外信号调节激酶); JAK: Janus kinases (Janus 激酶); STAT: signal transducer and activator of transcription (信号传导及转录激活蛋白)

## 2.4 炎症在 IS 中造成的影响

炎症通过上述机制导致 IS, 并使脑部产生 BBB 破坏、神经元损伤、脑血管衰老等相关的损伤。BBB 可以维持大脑微环境的稳态, 保证神经系统功能的正常发挥。然而, 炎症介质会通过激活 MMPs 而破坏 BBB 上的紧密连接, 进而造成 BBB 的破坏<sup>[36]</sup>。BBB 被破坏后, 炎症介质及免疫细胞的进入会进一步加速脑损伤。

白细胞的主要功能是防卫作用, 当 IS 引发炎症后会招募大量的白细胞进入脑血管内造成浸润, 同时这些白细胞也会分泌大量促炎细胞因子, 从而造成神经元损伤、凋亡和坏死。神经元的受损会带来运动障碍、语言障碍等一系列功能障碍, 严重影响 IS 患者的生活质量<sup>[37]</sup>。

除了年龄因素会造成血管衰老外, 炎症也同样会造成脑血管衰老<sup>[38-39]</sup>。研究显示, 体内细胞衰老可能是心血管疾病的发病机制之一<sup>[40]</sup>。脑部血管衰老会降低血管功能, 加速血管粥样硬化, 利于血栓的形成, 造成脑缺血<sup>[41]</sup>。一项研究通过提取老年小鼠的内皮细胞和周细胞建立体外衰老 BBB 模型, 发现内皮细胞中 IL-6 和黏附分子过量表达, 紧密连接蛋白的表达水平下降, 导致 BBB 完整性受损<sup>[42]</sup>。

## 3 治疗缺血性脑卒中的抗炎药物研究

IS 后患者脑部发生急性的炎症反应, 其中小胶质细胞极化、细胞因子的大量表达和白细胞的聚集是 IS 后数小时至数天发生炎症反应的标志性特征<sup>[43]</sup>。然而, 目前为止还没有任何针对炎症和免疫途径的

神经保护药在 III 期临床试验中证实其临床疗效, 但是发现有很多临床前或 II 期临床试验中的化合物可以通过干预炎症的靶点而达到治疗 IS 的作用, 是未来有希望进入 III 期临床试验研究的候选药物。

### 3.1 抗小胶质细胞极化的药物

补骨脂素 (PAP-1) 是电压门控性 K<sup>+</sup> 通道 Kv1.3 的抑制剂。Kv1.3 在 M1 型小胶质细胞上表达, 参与其激活、迁移、增殖及细胞因子分泌。而 PAP-1 能够通过抑制 Kv1.3 表达而有效地减少小胶质细胞向 M1 型极化并增加缺血海马区的神经元存活率, 从而减少 IS 后继发性炎症的损害<sup>[44]</sup>。

Aleglitazar 是一种双重过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPAR)  $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的激动剂, 能够抑制 IS 小鼠小胶质细胞的迁移和细胞因子、黏附分子的释放<sup>[45]</sup>。

Vx-765 是一种 Caspase-1 抑制剂。Caspase-1 可被炎症小体激活并释放促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 抑制 Caspase-1 可以将小胶质细胞从 M1 表型转向 M2 表型来预防小鼠 IS 损伤, 并减轻小胶质细胞介导的神经炎症<sup>[46]</sup>。

### 3.2 抗细胞因子的药物

IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 是促炎细胞因子的竞争性拮抗剂, 已被广泛应用于治疗类风湿性关节炎等炎症性疾病。研究证实, IL-1Ra 可以减少 IS 大鼠模型的脑梗死体积。II 期临床试验研究显示, IL-1Ra 可降低 IS 患者血浆中 IL-6 和血浆 C 反应蛋白的水平, 且 IL-1Ra 耐受性良好, 安全性较好<sup>[47]</sup>。目前, 有关 IL-1Ra 溶栓作用的具体机制尚不明确。

西酞普兰是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂, 临床用作抗抑郁药。试验研究显示, 西酞普兰可下调大鼠 IS 后下丘脑中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和促肾上腺皮质激素释放激素的表达水平<sup>[48]</sup>。然而, 在关于西酞普兰的 II 期临床研究中发现, 在前 6 个月使用西酞普兰治疗并没有改善 IS 患者的症状<sup>[49]</sup>。近年来对西酞普兰在 IS 的研究大多集中于抗血小板、神经再生和血管保护方向, 而抗细胞因子方向的研究仍鲜有报道。

作为蜂胶黄酮最具生物活性的成分之一, 白杨素可以激活胞内磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路, 显著降低大鼠脑组织和 SH-SY5Y 细胞 (人神经母细胞瘤细胞) 中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的水平<sup>[50]</sup>。

白术内酯 3 是一种倍半萜内酯, 它能够抑制 JAK2/STAT3 通路来降低大鼠脑组织和原代小胶质细胞中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平, 从而减轻神经炎症<sup>[51]</sup>。

Propagermanium (一种 MCP-1 的抑制剂) 可以通过抑制 STAT1, 从而下调 IS 小鼠的小胶质细胞极化并减少促炎细胞因子的释放<sup>[52]</sup>。

### 3.3 抗白细胞 (黏附分子) 的药物

芬戈莫德是一种 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 受体的高亲和力激动剂, 可通过激活淋巴细胞上的 S1P 受体并促进淋巴细胞的内化, 从而防止淋巴细胞从淋巴组织中流出, 限制淋巴细胞向脑部的浸润, 同时也有抑制小胶质细胞局部活化的作用。研究显示, 芬戈莫德可以降低缺氧缺血小鼠外周血和脑组织中 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量<sup>[53]</sup>。在芬戈莫德的 II 期临床试验研究中, 芬戈莫德降低了 IS 患者脑梗死体积和 BBB 通透性, 亦降低了 IS 患者血液中 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量<sup>[54]</sup>。一项芬戈莫德和阿替普酶联合治疗的 II 期临床试验研究显示, 两药合用耐受性更好, 并减轻了 IS 损伤<sup>[55]</sup>。

纳他珠单抗是一种可以阻断  $\alpha 4$ -整合素的人源性 CD49d 抗体, 可减轻白细胞对中枢神经系统的侵袭, 目前已被批准用于治疗多发性硬化症。在一项研究中, 纳他珠单抗减少了中枢神经系统的 T 细胞

和中性粒细胞浸润, 但未能显示出治疗 IS 小鼠脑梗死的作用<sup>[56]</sup>。II 期临床试验结果也表明, 服用那他珠单抗在 IS 发作后 9 h 内并没有降低脑梗死<sup>[57]</sup>。因此, 对纳他珠单抗治疗 IS 的作用有待进一步研究。

恩莫单抗是一种鼠细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 抗体, 可在 IS 发生 6 h 内成功阻断中性粒细胞在内皮细胞上的黏附和转归。然而在对恩莫单抗的 III 期临床试验研究中发现, 其对 IS 患者的生存率有显著的负面影响, 而且易产生严重的不良反应 (如感染和发热)<sup>[58]</sup>。

PR-957 是免疫蛋白酶体亚基低分子量多肽 7 (LMP7) 的抑制剂, 通过抑制 T 细胞浸润和降低 IS 小鼠 T 辅助细胞 17 (Th17) 的细胞分化, 从而提供神经保护作用<sup>[59]</sup>。

重组 T 细胞受体配体 1000 (RTL1000) 能够减少小鼠脑缺血区活化的单核细胞 / 小胶质细胞 (CD11b+CD45hi) 和 CD3<sup>+</sup> T 细胞的数量以及总 T 细胞和中性粒细胞的百分比<sup>[60]</sup>。

N, N-二异丙基-2-氧代丙酰胺 (DIPOPA) 可显著抑制 IS 大鼠中性粒细胞上细胞黏附分子的表达, 从而抑制中性粒细胞在脑实质中的浸润<sup>[61]</sup>。

含有 Ninjurin 1 的 N 末端黏附基序的十二聚体肽 (N-NAM, Pro26~Asn37) 可抑制 IS 大鼠中单核细胞的黏附和迁移作用, 降低中性粒细胞的浸润, 从而达到神经保护和抗炎作用<sup>[62]</sup>。关于治疗 IS 中炎症的药物及机制见表 3。

## 4 结语与展望

炎症在 IS 中会导致脑损伤和缺血性病变的扩大。目前, 临床上对 IS 的治疗依然依赖于溶栓, 而溶栓治疗后会加剧炎症的发生, 这将对 IS 患者带来更大的损伤。炎症参与 IS 的机制主要是激活小胶质细胞, 产生大量的促炎细胞因子, 并在脑内募集白细胞。炎症对 IS 造成的影响主要是破坏 BBB, 损伤神经元和加速血管衰老, 而这些均会加重 IS 的病情。所以, 在进行溶栓治疗的同时, 抑制炎症对 IS 的治疗有重要意义。近年来在 IS 的临床前药物研究中, 抗炎药物逐渐成为热门, 并有机会进入临床研究成为候选药物。然而, 目前单独应用抗炎药物的

相关临床研究均由于疗效不佳而止步于Ⅲ期临床试验, 考虑将抗炎药物与其他药物(如抗凝血药、抗血小板药)联合使用可能效果更佳。

表 3 治疗缺血性脑卒中的抗炎药物及机制

Table 3 Mechanisms and drugs for inflammation in ischemic stroke

药物	机制	参考文献	
抗小胶质细胞极化药物	PAP-1	抑制小胶质细胞的 M1 极化	[44]
	aleglitazar	减少小胶质细胞的迁移	[45]
	Vx-765	将小胶质细胞从 M1 转向 M2	[46]
抗细胞因子药物	IL-1Ra	降低 IL-6 水平	[47]
	西酞普兰	降低 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 的水平	[48-49]
	白杨素	降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ 的水平	[50]
	白术内酯 3	降低 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 的水平	[51]
	propagermanium	降低 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-17 和 IL-23 的水平	[52]
抗白细胞(黏附分子)药物	芬戈莫德	阻止淋巴细胞释放	[53-55]
	纳他珠单抗	抑制 T 细胞和中性粒细胞浸润	[56-57]
	恩莫单抗	阻止中性粒细胞的黏附	[58]
	PR-957	抑制 T 细胞浸润	[59]
	RTL1000	减少单核细胞、小胶质细胞和 CD3 <sup>+</sup> T 细胞的数量	[60]
	DIPOPA	抑制细胞黏附分子和中性粒细胞浸润	[61]
	N-NAM	抑制单核细胞的黏附和迁移以及中性粒细胞的浸润	[62]

## [ 参考文献 ]

- 邱燕英, 赵勃, 方伟蓉, 等. Toll 样受体与脑缺血的关系及相关药物研究进展[J]. 医学研究与教育, 2019, 36(1): 6-12.
- Alawieh A, Zhao J, Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: implications on neurotherapy after brain injury[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 340: 94-101.
- Kim J S. tPA helpers in the treatment of acute ischemic stroke: are they ready for clinical use?[J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 160-174.
- Kanazawa M, Ninomiya I, Hatakeyama M, et al. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2135. Doi: 10.3390/ijms18102135.
- Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(5): 779-789.
- Loppi S, Kolosowska N, Kärkkäinen O, et al. HX600, a synthetic agonist for RXR-Nurr1 heterodimer complex, prevents ischemia-induced neuronal damage[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 670-681.
- Muir K W. Stroke in 2015: the year of endovascular treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 2-3.
- Brooks G, Hanning U, Faizy T D, et al. Ischemic lesion growth in acute stroke: water uptake quantification distinguishes between edema and tissue infarct[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(4): 823-832.
- Mizuma A, Yenari M A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 467. Doi: 10.3389/fneur.2017.00467.
- Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sato K. Activated microglia disrupt the blood-brain barrier and induce chemokines and cytokines in a rat *in vitro* model[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 494. Doi:10.3389/fncel.2018.00494.
- Tanabe S, Yamashita T. The role of immune cells in brain development and neurodevelopmental diseases[J]. *Int Immunol*, 2018, 30(10): 437-444.
- Yang X, Xu S, Qian Y, et al. Resveratrol regulates microglia M1/M2 polarization via PGC-1 $\alpha$  in conditions of neuroinflammatory injury[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 162-172.
- Ao L Y, Yan Y Y, Zhou L, et al. Immune cells after ischemic stroke onset: roles, migration, and target intervention[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(3): 342-355.
- Kim E, Cho S. Microglia and monocyte-derived macrophages in stroke[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 702-718.
- Wright-Jin E C, Gutmann D H. Microglia as dynamic cellular mediators of brain function[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(11): 967-979.
- Liu R, Diao J, He S, et al. XQ-1H protects against ischemic stroke by regulating microglia polarization through PPAR $\gamma$  pathway in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 72-81.

- [17] Wang J, Xing H, Wan L, *et al.* Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 518-525.
- [18] Ríos-Ríos W J, Sosa-Luis S A, Torres-Aguilar H. T cells subsets in the immunopathology and treatment of sjogren's syndrome[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1539. Doi: 10.3390/biom10111539.
- [19] Chu H X, Kim H A, Lee S, *et al.* Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: comparison with transient cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(3): 450-459.
- [20] Selvaraj U M, Stowe A M. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke[J]. *Discov Med*, 2017, 24(134): 323-333.
- [21] Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target?[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2080-2089.
- [22] Jones H R, Robb C T, Perretti M, *et al.* The role of neutrophils in inflammation resolution[J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(2): 137-145.
- [23] Hermann D M, Kleinschnitz C, Gunzer M. Implications of polymorphonuclear neutrophils for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: predictive value, pathophysiological consequences and utility as therapeutic target[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 138-143.
- [24] Jickling G C, Liu D, Ander B P, *et al.* Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(6): 888-901.
- [25] Williams D W, Eugenin E A, Calderon T M, *et al.* Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 91(3): 401-415.
- [26] Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, *et al.* Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(9): 1004-1009.
- [27] Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sato K. Activated microglia disrupt the blood-brain barrier and induce chemokines and cytokines in a rat *in vitro* model[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 494. Doi: 10.3389/fncel.2018.00494.
- [28] Abdul-Muneer P M, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 966-979.
- [29] Sun Z Y, Wang F J, Guo H, *et al.* Shuxuetong injection protects cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation reperfusion[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(5): 783-793.
- [30] Clausen F, Hånell A, Israelsson C, *et al.* Neutralization of interleukin-1 $\beta$  reduces cerebral edema and tissue loss and improves late cognitive outcome following traumatic brain injury in mice[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(1): 110-123.
- [31] Kojima T, Fuchimoto J, Yamaguchi H, *et al.* c-Jun N-terminal kinase is largely involved in the regulation of tricellular tight junctions via tricellulin in human pancreatic duct epithelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225(3): 720-733.
- [32] Krug S M, Bojarski C, Fromm A, *et al.* Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor  $\alpha$ 2, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis[J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(2): 345-356.
- [33] Smyth L C D, Rustenhoven J, Park T I, *et al.* Unique and shared inflammatory profiles of human brain endothelia and pericytes[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 138. Doi: 10.1186/s12974-018-1167-8.
- [34] Peres R S, Menezes G B, Teixeira M M, *et al.* Pharmacological opportunities to control inflammatory diseases through inhibition of the leukocyte recruitment[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 112: 37-48.
- [35] Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 694-707.
- [36] Pérez-Hernández M, Fernández-Valle M E, Rubio-Araiz A, *et al.* 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) produces edema due to BBB disruption induced by MMP-9 activation in rat hippocampus[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 118: 157-166.
- [37] Rayasam A, Hsu M, Kijak J A, *et al.* Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures?[J]. *Immunology*, 2018, 154(3): 363-376.
- [38] Yang D, Xiao C, Long F, *et al.* Fra-1 plays a critical role in angiotensin II-induced vascular senescence[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7603-7614.
- [39] Yang D, Xiao C, Long F, *et al.* HDAC4 regulates vascular inflammation via activation of autophagy[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7): 1016-1028.
- [40] Erusalimsky J D. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology[J]. *J Appl Physiol*, 2009, 106(1): 326-332.
- [41] Minamino T, Komuro I. Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2007, 100(1): 15-26.
- [42] Yamazaki Y, Baker D J, Tachibana M, *et al.* Vascular cell senescence contributes to blood-brain barrier breakdown[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 1068-1077.
- [43] Zhou J, Wu J, Zhang J, *et al.* Association of stroke clinical outcomes with coexistence of hyperglycemia and biomarkers of

- inflammation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6): 1250-1255.
- [44] Chen Y J, Nguyen H M, Maezawa I, *et al*. Inhibition of the potassium channel Kv1.3 reduces infarction and inflammation in ischemic stroke[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 5(2): 147-161.
- [45] Boujon V, Uhlemann R, Wegner S, *et al*. Dual PPAR $\alpha/\gamma$  agonist aleglitazar confers stroke protection in a model of mild focal brain ischemia in mice[J]. *J Mol Med*, 2019, 97(8): 1127-1138.
- [46] Li Q, Dai Z, Cao Y, *et al*. Caspase-1 inhibition mediates neuroprotection in experimental stroke by polarizing M2 microglia/macrophage and suppressing NF- $\kappa$ B activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(2): 479-485.
- [47] Smith C J, Hulme S, Vail A, *et al*. SCIL-STROKE (subcutaneous interleukin-1 receptor antagonist in ischemic stroke): a randomized controlled phase 2 trial[J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1210-1216.
- [48] Wang S S, Wang Y G, Chen H Y, *et al*. Expression of genes encoding cytokines and corticotropin releasing factor are altered by citalopram in the hypothalamus of post-stroke depression rats[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2013, 34(8): 773-779.
- [49] Kraglund K L, Mortensen J K, Damsbo A G, *et al*. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS)[J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2568-2576.
- [50] Li T F, Ma J, Han X W, *et al*. Chrysin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104496. Doi: 10.1016/j.neuint.2019.104496.
- [51] Zhou K, Chen J, Wu J, *et al*. Atractylenolide III ameliorates cerebral ischemic injury and neuroinflammation associated with inhibiting JAK2/STAT3/Drp1-dependent mitochondrial fission in microglia[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152922. Doi: 10.1016/j.phymed.2019.152922.
- [52] He S, Liu R, Li B, *et al*. Propagermanium, a CCR2 inhibitor, attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting inflammatory response induced by microglia[J]. *Neurochem Int*, 2019, 125: 99-110.
- [53] Herz J, Köster C, Crasmöller M, *et al*. Peripheral T cell depletion by FTY720 exacerbates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1696. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01696.
- [54] Fu Y, Zhang N, Ren L, *et al*. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(51): 18315-18320.
- [55] Zhu Z, Fu Y, Tian D, *et al*. Combination of the immune modulator fingolimod with alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial[J]. *Circulation*, 2015, 132(12): 1104-1112.
- [56] Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, *et al*. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8): 869-881.
- [57] Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, *et al*. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(3): 217-226.
- [58] Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the enlimomab acute stroke trial[J]. *Neurology*, 2001, 57(8): 1428-1434.
- [59] Guo Y, Chen X, Li D, *et al*. PR-957 mediates neuroprotection by inhibiting Th17 differentiation and modulating cytokine production in a mouse model of ischaemic stroke[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193(2): 194-206.
- [60] Zhu W, Dotson A L, Libal N L, *et al*. Recombinant T-cell receptor ligand RTL1000 limits inflammation and decreases infarct size after experimental ischemic stroke in middle-aged mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 288: 112-119.
- [61] Lee H K, Park J Y, Lee H, *et al*. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of DIPOPA (N, N-diisopropyl-2-oxopropanamide), an ethyl pyruvate bioisoster, in the postischemic brain[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(2): 523-537.
- [62] Lee H K, Kim I D, Lee H, *et al*. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of a dodecamer peptide harboring ninjurin 1 cell adhesion motif in the postischemic brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 6094-6111.



**【专家介绍】**李运曼: 药理学博士, 教授, 博士生导师, 中国药科大学基础医学系副主任。国家 863 计划基金、国家自然科学基金评审专家, *Acta Pharmacologica Sinica*、《中国药理学通报》等杂志审稿专家。从事心血管药物及肿瘤多药耐药逆转剂的药理研究。主持和承担了 1.1 类创新药甲磺酸银内酯 B 片的临床研究、新型肿瘤多药耐药逆转剂 HZ08 与 P-糖蛋白结合模式及转运机制研究等多项国家及省部级科研课题。在包括 *Neurotherapeutics*、*Brain Behavior and Immunity* 等国内外专业杂志发表研究论文 60 多篇, 申请专利共 12 项, 获发明专利证书 10 本, 获新药证书 2 本, 获药物临床试验批件 4 项, 主编《心血管药理学》《生理学实验与指导》等教材。