· 综述 ·

缺血性脑卒中与免疫炎症因子关系的研究进展

唐 强¹, 黄慧琳², 朱路文^{1*}, 李宏玉¹, 张继瑶², 秦 萍², 尹 侠², 李佳帅²¹ 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001;² 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

* 通讯作者: 朱路文, E-mail: zhuluwen1983@126.com

收稿日期: 2019-06-25; 接受日期: 2019-08-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473762)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.01016

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

摘要 随着老龄化社会的发展,我国脑卒中患者人数一直在稳步上升,缺血性脑卒中占有很大的比率。缺血性脑卒中的问题引起了广泛关注,我国面临着日益严峻的防治形势,该疾病给患者、家庭乃至整个社会带来了沉重负担,已成为现代医学研究的重点和难点之一。炎症反应在缺血性脑卒中的发生和发展中扮演着重要的角色,参与病理损伤的全过程;同时,炎症反应在后期参与病情的恢复、神经的保护和修复,起到双重作用。炎症反应可能是缺血性脑卒中治疗的靶点之一,具有显著的研究价值。炎症反应是缺血性脑卒中生理病理变化的重要组成部分,决定脑卒中的转化与预后。针对炎症反应的免疫治疗是当下的热点之一,具有广阔的前景。而 FasL、小胶质细胞和 T 淋巴细胞均参与了缺血性脑卒中的过程,并与炎症反应密切相关。FasL 能诱导细胞凋亡和免疫炎症反应,小胶质细胞和 T 淋巴细胞均在不同程度上起到保护或损伤作用,可以拓宽缺血性脑卒中的治疗思路 and 方案。因此从 FasL、小胶质细胞和 T 淋巴细胞入手,可以进一步探讨炎症反应和缺血性脑卒中的关系,为临床的推广和应用提供理论基础。就缺血性脑卒中免疫炎症反应阶段以及与 FasL、小胶质细胞和 T 淋巴细胞关系的研究进展做一综述。

关键词 缺血性脑卒中;炎症反应;FasL;小胶质细胞;T 淋巴细胞

脑卒中是一种常见和复杂的脑血管疾病,具有发病率高、致死率高、致残率高和复发率高的特点。全球每年约有 1 500 万人患有脑卒中,其中死亡率达 20%,失去自理能力达 50%,脑卒中和冠心病、癌症并列为导致人类死亡的三大疾病^[1]。脑卒中分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒中约占 80%^[2]。尽管已有大量研究,但目前仍缺乏安全、高效的治疗手段,病理机制仍未充分阐明。既往研究显示,免疫炎症反应在缺血性脑卒中的发病和治疗过程中扮演着重要角色,发挥了关键作用。

1 缺血性脑卒中

1.1 概述

目前缺血性脑卒中的临床疗效较为一般,因此

寻求缺血性脑卒中新的治疗靶点,是医学研究任务的重中之重。按发病时间分类,缺血性脑卒中分为早期事件和晚期事件,前者发病几分钟到数小时,包括兴奋性毒性、氧化和硝化应激;后者发病数小时到几天,以炎症反应和细胞凋亡为主要表现^[3]。目前为止,急性缺血性脑卒中的标准治疗方法依然是组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)再灌注。由于诸多原因的限制,其临床疗效并不理想^[4]。而炎症反应参与缺血性脑卒中发生、发展的全过程,与脑卒中的严重程度和预后效果密切相关^[5]。因此,我们应把更多的目光放在炎症反应阶段,从中发现新的、有效治疗方案,应对缺血性脑卒中的多样性挑战。

引用格式:唐强,黄慧琳,朱路文,等.缺血性脑卒中与免疫炎症因子关系的研究进展[J].康复学报,2020,30(1):79-84.

TANG Q, HUANG H L, ZHU L W, et al. Research progress on the relationship between ischemic stroke and immunoinflammatory factors [J]. Rehabilitation Medicine, 2020, 30(1): 79-84.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.01016

1.2 免疫炎症反应

多种细胞因子共同引发缺血性脑损伤的炎症反应,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎细胞因子。脑缺血损伤的重要标志是伴有白细胞侵入的炎症反应,而炎症反应的关键是黏附分子表达上调和其介导内皮细胞和白细胞的共同作用^[6]。在炎症反应的最早期,白细胞入侵,黏附分子表达上调,介导白细胞和血管内皮细胞共同作用,黏附在一起,转移到缺血的部位。在炎症反应的较早期阶段,内皮细胞黏附分子导致单核细胞与内皮细胞结合,转移到血管壁并分化成巨噬细胞,巨噬细胞产生活性氧中间体,在其他炎性细胞的参与下分泌促炎细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 等^[7],促进神经元损伤^[8]。在炎症反应的后期阶段,巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞和树突细胞以抗原特异性方式向 CD₄⁺或 CD₈⁺ T 细胞呈递抗原,嘌呤能充当细胞外信号,差异性地影响免疫应答^[9]。

免疫炎症反应在缺血性脑卒中的病理生理阶段起着非常重要的作用,故可以从这个阶段寻找新的治疗靶点。HUANG 等^[10]发现抑制 mRNA-210 能减少促炎反应和缺血性中风急性期的脑损伤,对脑卒中分子基础的治疗策略提供新的见解。

2 FasL 与缺血性脑卒中

FasL 是肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员,一种 II 型膜蛋白,是 Fas 受体在体内的天然配体。FasL 有 2 种表达形式,即膜结合形式(mFasL)和可溶形式(sFasL),sFasL 是通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)切割 mFasL 而产生^[11]。

2.1 FasL 诱导细胞凋亡

细胞表面的 FasL 表达对免疫系统是特异性的,主要表达在被激活 B 细胞和 T 细胞,可保护它们免受活化或自身反应性淋巴细胞的攻击^[12]。细胞凋亡有 2 条基本途径:①由死亡受体(TNF- α 等)介导的外源性途径;②由线粒体外膜通透性增加所介导的内源性途径^[13]。外源性凋亡途径是在致病因素的作用下,细胞表面 Fas 与 FasL 结合,引发 Fas 区激活,凋亡蛋白酶 Caspases-8 接收到传递死亡信号并被激活,促使一系列酶联反应的发生,最终造成细胞凋亡,并被巨噬细胞清除^[14]。内源性凋亡途径是在线粒体膜电势消失的作用下,线粒体膜通透性增高,促进细胞色素 C 释放以及与 Caspase-9 前体、ATP/dATP 的结合,凋亡体形成,Caspase-3 被

召集和激活后 Caspases 级联反应发生,从而诱导细胞凋亡^[15]。

2.2 FasL 与缺血性卒中后免疫炎症反应

Fas/FasL 是诱导 T 淋巴细胞凋亡的介质,达到抑制免疫反应的效果。BIEN 等^[16]通过动物实验研究发现,FasL 积累是细胞凋亡独立过程的媒介,表现在诱导激活中性粒细胞浸润和相关炎症信号通路,导致更加严重的炎症反应和排斥反应,这表明 FasL 在诱导免疫炎症反应中起着重要的作用。

FasL 在免疫炎症反应的作用如下:① FasL 诱导了产生促炎细胞因子和趋化因子,FasL 诱导的炎症作用是独立于卒中后中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎症细胞的凋亡^[17];② Fas 和 FasL 主要表达于神经元和星形胶质细胞而不是小胶质细胞^[18],诱导单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1 α 、MIP-2 等)和胸腺活化调节趋化因子(thymus and activation regulated chemokine, TARC)等,从而趋化中性粒细胞和 T 细胞;③ 放射性脊髓损伤发生后,PI3K 通路被 FasL 激活,巨噬细胞和中性粒细胞趋化在脊髓损伤的部位引发少突胶质细胞、巨噬细胞和中性粒细胞三者相互作用,导致少突胶质细胞和神经元坏死^[19]。

FasL 介导 CNS 的免疫调节作用。脑缺血应激后,FasL 在神经元表面大量表达,通过诱导浸润性 T 细胞和小胶质细胞的凋亡性死亡,改变 CNS 免疫豁免状态,从而加重神经免疫炎症反应,表明 FasL 在 CNS 的炎症调节中发挥重要作用^[20]。

ZHAO 等^[21]研究报道,CD₄⁺ T 细胞可以通过 NF- κ B 信号通路诱导小胶质细胞极化,FasL 突变后能逆转这种结果,即通过重塑小胶质细胞极化来减轻 CD₄⁺ T 细胞诱导的炎症,表明突变 FasL 在缺血性卒中后控制炎症反应的治疗潜力。

3 小胶质细胞与缺血性脑卒中

小胶质细胞是一种高度可塑的细胞,具有共存的多种表型(M1、M2 极化):M1 型小胶质细胞具有促炎性作用,通过激活炎性体表达 IL-1 β 、IL-18 和 IL-23 等细胞因子;M2 型小胶质细胞被认为是愈合细胞,与损伤后的神经保护和修复有关^[22]。

3.1 小胶质细胞在缺血性脑卒中的损伤作用

活性小胶质细胞可介导血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏并通过释放各种促炎细胞因子和有毒物质诱导神经元死亡^[23]。在脑缺血卒中发生后,MMP 的表达增强,导致多种并发症,如兴奋性毒

性、神经元损伤、细胞凋亡、BBB 打开,造成脑水肿并加重病情^[24]。SVITLANA 等^[25]提出修复受损的 BBB 是一种潜在的治疗方法,可以防止存活神经元的进一步退化,保护神经。

在脑缺血的几分钟内,M1 型小胶质细胞被激活并产生多种介体,如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、一氧化氮(NO)、促炎性细胞因子(如 TNF- α)和有毒物质来介导 BBB 破坏并诱导神经元死亡^[26]。在脑缺血的急性期,LPC 驱动通过 G2A 和 P2X7R 等不同的细胞信号传导,介导 MCP-1 及其特异性受体 CCR2 均在病变中上调,有助于活化的小胶质细胞转移到缺血部位,募集多种炎症细胞并加重神经损伤^[27]。

3.2 小胶质细胞在缺血性脑卒中的保护作用

小胶质细胞对缺血性脑卒中的保护作用体现在减轻炎症损伤和保护神经等方面,主要是 M2 型小胶质细胞起作用。

M2 型小胶质细胞在中风后具有保护神经作用,可以通过 IkB- α 和 C/EBP- β 转录调节因子影响 PACAP,迅速稳定地预防中风后的炎症反应^[28]。M2 型小胶质细胞还可通过脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)发挥神经保护作用。JIANG 等^[29]发现 BDNF 可通过调节 TNF- α 、IL-10 和 NF- κ B 的水平来调节局部炎症,减轻缺血性损伤。在脑缺血后,大量产生的 TGF- β 1 通过持续抑制内源性 Toll 样受体配体,诱导 IkB 降解,显示出对小胶质细胞的持续抗炎作用^[30]。YOO 等^[31]研究证实,TGF- β 是间充质干细胞(MSC)有效地减弱缺血性脑卒中免疫反应能力的关键,提供了同种异体 MSCs 和宿主免疫系统之间的相互作用,表明增强使用 MSCs 治疗缺血性脑卒中具有前瞻性的临床价值。

小胶质细胞还能修复神经组织。小胶质细胞可通过释放可溶性因子来调节神经母细胞的迁移和存活。脑缺血后成熟神经细胞迁移至缺血性纹状体,部分取代大脑中动脉闭塞后丢失的神经元,从而修复神经组织^[32]。Th2 细胞也发挥了重要的作用,M2 型小胶质细胞和 Th2/Treg 细胞之间的串扰反作用于炎症,分泌 IL-10、IL-13、IL-14 等抗炎细胞因子,修复神经^[33]。

3.3 作用于小胶质细胞的治疗

目前,作用于小胶质细胞的治疗尚未成熟,有待进一步探索,主要包括抗炎治疗和细胞疗法。

辛伐他汀以胆固醇依赖性方式改变小胶质细胞的细胞因子和营养因子的释放,包括 IL-1 β 、TNF- α

和 BDNF,具有抗炎和保护作用^[34]。二甲双胍可以抑制 NF- κ B 活性,减少促炎细胞因子,具有强大的神经保护作用^[35]。中药也有显著的抗炎作用。如黄芪甲苷、穿心莲内酯和槐花等,通过抑制激活小胶质细胞和下调 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子的表达,从而抗炎和保护神经^[36]。

与药物治疗相比,细胞疗法优点众多,涉及多个生物目标,多方面调整从 M1 到 M2 的小胶质细胞激活过程,脑和外周组织中的免疫应答调节也参与其中,可减少因 BBB 模型破坏造成的急性神经损伤,促进中风恢复^[37]。

此外,还有一些新的治疗方法。JING 等^[38]发现 NOSH-NBP 是 NO 和硫化氢(H₂S)释放的杂交物,能促进小胶质细胞或巨噬细胞从 M1 型转变为 M2 型,大大降低脑梗死体积,有助于神经功能恢复。还有学者提出小胶质细胞受体靶向治疗和自噬抑制剂有可能成为新的治疗方向^[39]。

4 T 淋巴细胞与缺血性脑卒中

T 淋巴细胞的来源是骨髓中淋巴样干细胞,在胸腺内发育成熟,成熟后随血液流动到达外周免疫器官,对细胞有免疫功能,并辅助部分体液免疫。

4.1 T 淋巴细胞和缺血性卒中后脑内适应性免疫反应

4.1.1 T 淋巴细胞参与缺血性脑卒中 DENG 等^[40]研究证实,复苏后 3 h 内 CA/CPR 诱导的全脑缺血后大脑中存在大量淋巴细胞,并且在 72 h 内保持高水平。SELVARAJ 等^[41]发现 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞和 NK T 细胞在缺血发作后 24 h 内被募集,并在损伤后 3~4 d 在早期炎症峰值期中累积,中风 7 周后 T 细胞仍然存在。在再灌注后 24 h,可以通过免疫组织化学在缺血后脑组织中鉴定出 T 细胞,并且看起来局限于梗死边界区域,通常接近血管^[42]。显然,T 淋巴细胞参与了缺血性脑卒中的过程。

4.1.2 T 淋巴细胞在缺血性脑卒中后损伤作用

XIE 等^[43]确定了缺血性卒中后大脑 T 细胞和星形胶质细胞相互作用,出现促炎症表型,T 细胞活化标志物和促炎细胞因子的表达增加,从而证明脑侵袭 T 细胞的长时间激活会影响脑缺血后的神经修复过程。而在 T 细胞和 B 细胞缺乏的免疫缺陷小鼠中,梗死面积会大大减少,并且 T 细胞而非 B 细胞的重建恢复了梗死面积^[44]。由此可见,T 淋巴细胞在缺血再灌注后的急性期发挥损伤的作用。GU 等^[45]证实 Th 细胞或 CD8⁺ T 细胞缺乏导致梗死后的面积变小。HURN 等^[42]实验也发现,Th 细胞或 CD8⁺ T 细胞

缺乏的小鼠都比野生型小鼠的梗死体积更小,受到神经系统的损害更少。因此,Th细胞和细胞毒性T细胞加重了缺血性卒中后的脑损伤。同时, CD_4^+ T-helper 1(TH1)细胞分泌促炎细胞因子,如IL-2、IL-12和TNF- α 等,可能在中风的发病过程中起关键作用,加重脑损伤,但具体的作用和机制仍需进一步研究^[46]。ARUNACHALAM等^[47]研究发现,在缺血性脑中,IL-17与TNF- α 共同触发CXC趋化因子和中性粒细胞浸润的表达,说明IL-17参与了脑缺血后的炎症反应,IL-17可能是缺血性脑卒中一个新的治疗靶点。

4.1.3 T淋巴细胞在缺血性脑卒中后可能存在的保护作用 由于T细胞亚群的复杂性和多样性,部分T淋巴细胞有保护神经的作用。IL-4是一种具有强效抗炎特性的细胞因子,通过将小胶质细胞极化为M2“愈合”表型来调节小胶质细胞功能,M2信号传导途径会被激活,导致吞噬作用介导的组织清除能力的增强^[48]。IL-10是主要抗炎细胞因子,脑卒中患者的IL-10水平升高可能是恢复的良好指标^[49]。IL-10在脑缺血后引发抗炎作用,改善神经功能和减少梗死体积,具有保护作用^[50]。据DZIENNIS等^[51]报道,在大脑中动脉闭塞后,在治疗相关的时间窗口里对小鼠皮下注射T细胞受体配体,脑皮质和病变大小明显减少,同时抑制了炎症细胞,特别是巨噬细胞/活化的小胶质细胞和树突细胞,这提供了新的治疗思路。

4.2 抗T细胞治疗

T细胞在缺血性脑卒中起着重要的作用,因此T细胞的靶向治疗可能是一种有效的方法。目前的治疗方法有抗细胞因子治疗、TCR拮抗剂治疗等。T细胞在缺血性脑卒中的治疗中发挥双重效应,促炎性细胞因子等能加重病情,而抗炎性细胞因子能缓解病情。因此,在治疗的过程中,要注意针对促炎细胞因子的靶向治疗,同时又不影响抗炎细胞因子发挥作用,这是研究的重要方向。TCR拮抗剂可能是一种有效的工具,TODA等^[52]发现具有TCR拮抗剂活性的肽能有效地抑制体内T细胞应答,即抑制T细胞的活化,TCR拮抗剂均能有效作用于体内和体外。

双阴性T细胞简称DNT细胞,主要作用是调节免疫反应和诱导免疫耐受,但机制仍不清楚,也是近年来研究的热点之一。MENG等^[53]研究发现浸润性DNT细胞是促进小胶质细胞介导的神经炎症和缺血性脑损伤的关键驱动力。

虽然T细胞的靶向治疗可能导致梗死面积变

小,脑部炎症变得更轻,但潜在的并发症可能会影响疗效。感染是其首要的并发症之一;其次,T细胞是被认为在中风后24 h内调节脑部炎症的免疫细胞,但这种方法受到中风诱导的免疫抑制(SIID)恶化的限制^[54]。对此,抗T细胞疗法要选择最佳治疗窗口和有效剂量,以减少脑损伤,同时能够最小化SIID的风险。在卒中后期,Treg细胞是小鼠脑保护的关键调节剂,提供再生和修复环境,有助于脑恢复^[55]。需要注意的是,中风5 d后神经细胞开始再生,这个时间段是不适合任何干预的治疗措施。对于T淋巴细胞,我们还需要更深入地了解其在缺血性脑卒中的作用,而靶向抗T细胞治疗对临床有一定的指导意义。

5 小 结

FasL、小胶质细胞和T淋巴细胞都参与了炎症反应,而炎症反应贯穿整个缺血性脑卒中的病理生理阶段。因此,我们不妨多将目光聚焦在这些方面,为临床提供更多治疗的方案。

然而,以下问题需要解决:①炎症反应具有双重性,该如何避免损伤脑组织,同时又不影响抗炎细胞因子发挥作用;②相关的治疗方法仍在初步阶段,同时得到的数据基本来源于动物模型并非人体系统,该如何将理论推广于临床;③将理论付诸实践后,如何避免药物的毒副作用影响临床效果。对于缺血性脑卒中的研究仍任重道远,我们应进一步探寻其各方面的规律,推动免疫治疗的发展。

参考文献

- [1] 马蓉,徐弘杨,王光明.缺血性脑卒中的血液学标志物研究进展[J].检验医学与临床,2019,16(6):853-856.
- [2] 李佳帅,朱路文,叶涛,等.外泌体在缺血性脑卒中的研究进展[J].中国康复理论与实践,2018,24(6):654-658.
- [3] 翁磊华.双阴性T细胞通过FasL调节小胶质细胞M2型极化[D].南京:南京大学,2016:1-10.
- [4] 马蓉,徐弘杨,杨锡彤,等.急性脑卒中治疗的研究进展[J].重庆医学,2019,48(6):1010-1013,1017.
- [5] 张祥云,代燕丽,邓嘉茵,等.缺血性脑卒中炎症标志物的研究现状[J].医学综述,2015,21(15):2697-2699.
- [6] 张丽慧,魏尔清.ICAM-1、VCAM-1在脑缺血损伤炎症机制中的作用及调控[J].中国药理学通报,2005,21(11):1281-1285.
- [7] ESENWA C C,ELKIND M S.Inflammatory risk factors,biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke [J].Nat Rev Neurol,2016,12(10):594-604.
- [8] 张健文,王萍,任超,等.缺血性卒中中后期炎症反应机制研究进展与新药研发的契机[J].中国药理学通报,2019,35(4):468-473.

- [9] PETROVIC-DJERGOVIC D, GOONEWARDENA S N, PINSKY D J. Inflammatory disequilibrium in stroke [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 142-158.
- [10] HUANG L, MA Q, LI Y, et al. Inhibition of microRNA-210 suppresses pro-inflammatory response and reduces acute brain injury of ischemic stroke in mice [J]. *Exp Neurol*, 2017, 300: 41-50.
- [11] CHIEN M H, CHANG W M, LEE W J, et al. A Fas ligand (FasL)-fused humanized antibody against tumor-associated glycoprotein 72 selectively exhibits the cytotoxic effect against oral cancer cells with a low FasL/Fas ratio [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(6): 1102-1113.
- [12] AKIKO Y, RIEKO A, MASAKO S, et al. Dual role of Fas/FasL-mediated signal in peripheral immune tolerance [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 403.
- [13] 钟明, 魏玲玲, 杨显富, 等. 外源性及内源性细胞凋亡机制研究进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(2): 170-174.
- [14] 白文生, 任秀萍. 细胞凋亡在组织损伤中的作用及意义[J]. *临床荟萃*, 2002, 17(23): 1419-1421.
- [15] 陆茜, 李宁丽. Fas介导细胞凋亡及相关免疫调节作用[J]. *细胞生物学杂志*, 2006, 28(4): 543-546.
- [16] BIEN K, SOKOLOWSKA J, BASKA B, et al. Fas/FasL pathway participates in regulation of antiviral and inflammatory response during mousepox infection of lungs [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 281613.
- [17] NIU F N, ZHANG X, HU X M, et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(1): 61-71.
- [18] LIU L, KIM J Y, KOIKE M A, et al. FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke? [J]. *J Neurochem*, 2008, 106(2): 541-550.
- [19] LETELLIER E, KUMAR S, SANCHEZ-MARTINEZ I, et al. CD₉₅-ligand on peripheral myeloid cells activates Syk kinase to trigger their recruitment to the inflammatory site [J]. *Immunity*, 2010, 32(2): 240-252.
- [20] KOHJI T, MATSUMOTO Y. Coexpression of Fas/FasL and Bax on brain and infiltrating T cells in the central nervous system is closely associated with apoptotic cell death during autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 106(1-2): 165-171.
- [21] ZHAO H, WAN L, CHEN Y, et al. FasL incapacitation alleviates CD₄⁺ T cells-induced brain injury through remodeling of microglia polarization in mouse ischemic stroke [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 318: 36-44.
- [22] LEE J H, WEI Z Z, CAO W, et al. Regulation of therapeutic hypothermia on inflammatory cytokines, microglia polarization, migration and functional recovery after ischemic stroke in mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 96: 248-260.
- [23] MA Y, WANG J, WANG Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 247-272.
- [24] CHATURVEDI M, KACZMAREK L. MMP-9 inhibition: a therapeutic strategy in ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 563-573.
- [25] SVITLANA G D, RODRIGUES M C, HERNANDEZ-ONTIVEROS D G, et al. Blood-brain barrier alterations provide evidence of subacute diaschisis in an ischemic stroke rat model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63553.
- [26] MA Y, WANG J, WANG Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 157: 247-272.
- [27] INOSE Y, KATO Y, KITAGAWA K, et al. Activated microglia in ischemic stroke penumbra upregulate MCP-1 and CCR2 expression in response to lysophosphatidylcholine derived from adjacent neurons and astrocytes [J]. *Neuropathology*, 2015, 35(3): 209-223.
- [28] WANG J, XING H, WAN L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 518-525.
- [29] JIANG Y, WEI N, LU T, et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats [J]. *Neuroscience*, 2011, 172: 398-405.
- [30] ISLAM A, CHOUDHURY M E, KIGAMI Y, et al. Sustained anti-inflammatory effects of TGF- β 1 on microglia/macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(3): 721-734.
- [31] YOO S W, CHANG D Y, LEE H S, et al. Immune following suppression mesenchymal stem cell transplantation in the ischemic brain is mediated by TGF- β [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 58: 249-257.
- [32] LOPES R S, CARDOSO M M, SAMPAIO A O, et al. Indomethacin treatment reduces microglia activation and increases numbers of neuroblasts in the subventricular zone and ischaemic striatum after focal ischaemia [J]. *J Biosci*, 2016, 41(3): 381-394.
- [33] WANG S, ZHANG H, XU Y. Crosstalk between microglia and T cells contributes to brain damage and recovery after ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6): 495-503.
- [34] CHURCHWARD M A, TODD K G. Statin treatment affects cytokine release and phagocytic activity in primary cultured microglia through two separable mechanisms [J]. *Mol Brain*, 2014, 7: 85.
- [35] ZHU X C, JIANG T, ZHANG Q Q, et al. Chronic metformin preconditioning provides neuroprotection via suppression of NF- κ B-mediated inflammatory pathway in rats with permanent cerebral ischemia [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 375-385.
- [36] 周文瑾. 缺血性脑卒中中药治疗进展[J]. *中医学报*, 2019, 34(1): 60-65.
- [37] SATANI N, SAVITZ S I. Is immunomodulation a principal mechanism underlying how cell-based therapies enhance stroke recovery? [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 775-782.
- [38] JING J, PENGJUN X, TINGTING L, et al. NOSH-NBP, a novel nitric oxide and hydrogen sulfide-releasing hybrid, attenuates ischemic stroke-induced neuroinflammatory injury by modulating microglia polarization [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 154.
- [39] 王栋, 侯博儒, 杨文桢, 等. 小胶质细胞自噬在缺血性脑卒中中作用的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(12):

- 1416-1419.
- [40] DENG G, CARTER J, TRAYSTMAN R J, et al. Pro-inflammatory T-lymphocytes rapidly infiltrate into the brain and contribute to neuronal injury following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274 (1-2): 132-140.
- [41] 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.
- [42] HURN P D, SUBRAMANIAN S, PARKER S M, et al. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(11): 1798-1805.
- [43] XIE L, LI W, HERSH J, et al. Experimental ischemic stroke induces long-term T cell activation in the brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(11): 2268-2276.
- [44] XIONG X, GU L, ZHANG H, et al. The protective effects of T cell deficiency against brain injury are ischemic model-dependent in rats [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(3): 265-270.
- [45] GU L, XIONG X, ZHANG H, et al. Distinctive effects of T cell subsets in neuronal injury induced by cocultured splenocytes in vitro and by in vivo stroke in mice [J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1941-1946.
- [46] ARUMUGAM T V, GRANGER D N, MATTSON M P. Stroke and T-cells [J]. *Neuromolecular Med*, 2005, 7(3): 229-242.
- [47] ARUNACHALAM P, LUDEWIG P, MELICH P, et al. CCR6 (CC chemokine receptor 6) is essential for the migration of detrimental natural interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells in stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 1957-1965.
- [48] ZHAO X, WANG H, SUN G, et al. Neuronal interleukin-4 as a modulator of microglial pathways and ischemic brain damage [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(32): 11281-11291.
- [49] NAYAK A R, KASHYAP R S, PUROHIT H J, et al. Evaluation of the inflammatory response in sera from acute ischemic stroke patients by measurement of IL-2 and IL-10 [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(10): 687-691.
- [50] HAKIMIZADEH E, SHAMSIZADEH A, ROOHBAKHSH A, et al. Inhibition of transient receptor potential vanilloid-1 confers neuroprotection, reduces tumor necrosis factor- α , and increases IL-10 in a rat stroke model [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31(4): 420-428.
- [51] DZIENNIS S, MADER S, AKIYOSHI K, et al. Therapy with recombinant T-cell receptor ligand reduces infarct size and infiltrating inflammatory cells in brain after middle cerebral artery occlusion in mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2011, 26(2): 123-133.
- [52] TODA M, TOTSUKA M, FURUKAWA S, et al. Down-regulation of antigen-specific antibody production by TCR antagonist peptides in vivo [J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(2): 403-414.
- [53] MENG H, ZHAO H, CAO X, et al. Double-negative T cells remarkably promote neuroinflammation after ischemic stroke [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(12): 5558-5563.
- [54] GU L, JIAN Z, STARY C, et al. T cells and cerebral ischemic stroke [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(9): 1786-1791.
- [55] 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.

Research Progress on the Relationship between Ischemic Stroke and Immunoinflammatory Factors

TANG Qiang¹, HUANG Huilin², ZHU Luwen^{1*}, LI Hongyu¹, ZHANG Jiyao², QIN Ping², YIN Xia², LI Jiashuai²

¹ The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China;

² Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

* Correspondence: ZHU Luwen, E-mail: zhuluwen1983@126.com

ABSTRACT With the development of aging society, the number of stroke patients in China has been rising steadily, and ischemic stroke accounts for a large proportion. At present, the problem of ischemic stroke has aroused wide public concern. China is facing an increasingly severe situation of prevention and treatment, and the disease has brought a heavy burden to patients, families and even the whole society, which has become one of the focuses and difficulties of modern medical research. Many studies have shown that inflammatory response plays an important role in the occurrence and development of ischemic stroke and participates in the process of pathological injury. At the same time, inflammatory response in the late stage to participate in the recovery of the disease, to protect and repair the nerve, play a dual role. Inflammatory response may be one of the targets in the treatment of ischemic stroke and has a significant research value. Inflammatory response is an important part of physiological and pathological changes of ischemic stroke, which determines the transformation and prognosis of stroke. Immunotherapy for inflammatory response is one of the hot spots at present, with a broad prospect. FasL, microglia and T lymphocytes are involved in the process of ischemic stroke and are closely related to inflammatory response. FasL can induce cell apoptosis and immune inflammatory response, and microglia and T lymphocytes all play protective or damaging roles to varying degrees, which can greatly broaden the treatment thinking and plan of ischemic stroke and meet the diversified challenges in the treatment of stroke. Therefore, FasL, microglia and T lymphocytes can be used to further explore the relationship between inflammatory response and ischemic stroke, providing a solid theoretical basis for clinical promotion and application. This article reviews the research progress of immune inflammatory response stage in ischemic stroke and its relationship with FasL, microglia and T lymphocytes.

KEY WORDS ischemic stroke; inflammatory response; FasL; microglia; T lymphocyte

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.01016