

周细胞对缺血性脑卒中免疫炎症反应的作用

李明玥^{1,2,3}, 于亚君^{1,2,3}, 韩睿^{1,2,3}, 吕玲^{1,2,3}, 张晗^{1,2,3}, 王凯⁴, 李霖^{1,2,3*}

(¹天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617; ²天津中医药大学组分中药国家重点实验室, 天津 301617;

³天津中医药大学方剂学教育部重点实验室, 天津 301617; ⁴天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150)

摘要: 在中枢神经系统中, 周细胞是神经血管单元结构和功能的重要组成部分。周细胞参与缺血性卒中后的一系列炎症反应, 具有免疫调节细胞特性, 包括吞噬及抗原呈递作用、诱导外周免疫细胞浸润、释放多种炎症因子等。本文综述了脑周细胞的生物学特性及其在缺血性脑卒中免疫炎症反应中的作用, 总结了靶向周细胞的治疗策略, 为靶向周细胞治疗缺血性脑卒中提供新的研究思路。

关键词: 周细胞; 缺血性脑卒中; 免疫炎症

Effect of pericytes on immune inflammatory response in ischemic stroke

LI Mingyue^{1,2,3}, YU Yajun^{1,2,3}, HAN Rui^{1,2,3}, LYU Ling^{1,2,3}, ZHANG Han^{1,2,3}, WANG Kai⁴, LI Lin^{1,2,3*}

(¹Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

²State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; ³Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Tianjin 301617, China; ⁴The Second Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China)

Abstract: In the central nervous system, pericytes are important component of the structure and function of the neurovascular unit. Pericytes are involved in a series of inflammatory responses after ischemic stroke and have immunomodulatory cellular properties, including phagocytosis and antigen presentation, induction of peripheral immune cell infiltration, and release of various inflammatory factors. This review describes the biological properties of pericytes and their role in the immune inflammatory response in ischemic stroke, and summarizes the therapeutic strategies for targeting pericytes, providing new research ideas for targeting pericytes in the treatment of ischemic stroke.

Key Words: pericytes; ischemic stroke; immune inflammation

脑卒中是全球第二大致死性疾病, 也是致残的主要原因。在发展中国家, 脑卒中的发病率逐年增加, 由此造成了严重的社会和经济负担。脑卒中分为缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血

性脑卒中, 其中IS约占全球脑卒中的87%^[1,2]。IS导致血脑屏障(blood brain barrier, BBB)被破坏, 而引起一系列炎症反应^[3]。当缺血再灌注时, 外周免疫炎症细胞可通过受损的BBB进入中枢神经系

收稿日期: 2022-10-13

基金项目: 湖北省科技重大专项(2020ACA019, 2021ACA004-03)

第一作者: E-mail: lmyjt@163.com

*通信作者: E-mail: lilintcm@126.com

统(central nervous system, CNS), 加剧炎症反应。神经源性炎症最终导致神经元功能障碍、脑水肿和进一步的脑损伤, 从而形成恶性循环^[4]。神经血管单元(neurovascular unit, NVU)由血管细胞(内皮细胞、周细胞)、神经胶质细胞(星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞)、神经元和基底膜组成^[5], 细胞间稳定协调的相互作用维持着CNS的稳态和功能, 其中周细胞在CNS生理和病理环节中起关键作用^[6]。临床和实验研究证实, 在IS过程中周细胞参与多种病理环节和组织修复过程, 在维持BBB完整性、调节脑血流(cerebral blood flow, CBF)、促进血管再生、调节免疫炎症等方面具有重要作用^[7]。其中, 周细胞对IS后免疫炎症调节的作用引起了广泛关注。调节周细胞对免疫炎症反应的作用, 有望成为IS治疗的新方向。因此, 本文综述了周细胞生物学特性及调节IS后免疫炎症反应的作用, 为IS的机制研究和治疗靶点提供新思路。

1 周细胞的生物学特性

1871年, 科学家发现了周细胞, 但直至1923年Zimmermann才根据细胞分布和形态将其命名为周细胞^[8,9]。周细胞是一种围绕在小血管内皮细胞周围的多能细胞^[10], 广泛分布于机体血管化组织中, 可见于毛细血管前小动脉、毛细血管和毛细血管后小静脉处, 因其沿脉管分布的特征, 周细胞又称为血管壁细胞^[11]。根据其在血管上的不同位置而呈现出卵形、细长形、三角形和多角形等多种形态^[12]。由于周细胞分布的特点, 在BBB受损时, 也是最早做出反应的细胞之一^[11]。周细胞在CNS中分布密度最高, 与内皮细胞比例为1:1~1:3, 其覆盖程度与血管的相对渗透率呈反比^[13,14]。周细胞可通过分泌细胞因子、趋化因子、一氧化氮(nitric oxide, NO)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等, 与脑微血管内皮细胞共同调节毛细血管通透性^[15]。周细胞表达多种收缩蛋白并具有收缩性, 通过收缩或扩张改变毛细血管直径, 从而调节CBF^[16]。周细胞可促进脑内皮屏障的形成并维持其完整性, 同时其与内皮细胞通过嵌合状结构、间隙连接或黏附分子连接的方式, 共同调节和维持BBB完整性及CNS血管稳态^[17]。周细胞具有间充质干细胞(mesenchymal

stem cells, MSCs)特性, 其与来源于中胚层的MSCs有相同的免疫原性和分化潜能, 脑周细胞可以自生并分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[16,18]。此外, 周细胞具有免疫调节作用, 表现出吞噬及抗原呈递作用, 在调控IS免疫炎症反应中发挥关键作用^[11]。

2 脑周细胞对缺血性脑卒中免疫炎症的调节作用

周细胞在维持CNS稳态中具有重要作用。卒中发生后, 周细胞迅速做出反应, 参与保护内皮细胞、维持BBB完整性、调控CBF和血管新生^[10,14], 为NVU提供支持、维持脑内环境稳定。此外, 在IS炎症反应中周细胞表现出免疫调节细胞的多种特性, 包括抗原递呈及吞噬、白细胞募集、分泌炎症因子等, 表现出免疫调节和促炎双重作用, 参与炎症过程的多个病理过程。

2.1 吞噬作用及抗原呈递作用

脑周细胞中含有大量酸性磷酸酶, 在受损后表达增加^[19], 表现出吞噬功能。周细胞可通过吞噬、胞饮和内吞作用清除脑内部分有害物质及细胞碎片^[11], 参与IS后大脑的第一道免疫防御反应^[1]。周细胞可清除BBB损伤后渗出的有害物质, 或通过低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)介导的机制清除聚集的淀粉样 β 蛋白^[20]。在动脉粥样硬化斑块诱导的家兔脑缺血模型中, 损伤两小时后周细胞数量显著增加, 并能清除血管腔中聚积的动脉粥样硬化斑块的脂质成分^[21]。此外, 体外培养的周细胞能够吞噬乳胶珠和聚苯乙烯荧光微球等小分子物质^[22,23]。周细胞具有多能分化能力, 在IS后可分化为巨噬细胞和具有吞噬作用的小胶质细胞等其他类型细胞, 清除缺血区域的细胞碎片, 参与免疫炎症过程^[24-26]。Shibahara等^[27]对局灶性脑缺血模型小鼠研究发现, 周细胞能够清除髓磷脂碎片并诱导巨噬细胞向梗死区募集和增殖; 体外细胞实验表明, 周细胞培养基上清液显著诱导骨髓源性巨噬细胞迁移和增殖, 促进巨噬细胞信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化、巨噬细胞清道夫受体1和LRP-1表达, 从而增强梗死区

巨噬细胞的吞噬活性。

周细胞可表达多种巨噬细胞标记物, 即Fc受体、CD11b、ED2和清道夫受体(如CD36、CD47、CD68)等^[10], 使周细胞能够识别损伤信号, 吞噬和处理异常抗原, 并将处理后的抗原呈递给其他免疫细胞, 促进随后的免疫反应^[28]。干扰素 γ (interferon γ , IFN γ)可诱导脑周细胞表达主要组织相容性复合物 I (histocompatibility complex I, MHC I)类分子和MHC II类分子, 使脑周细胞获得将抗原呈递给T淋巴细胞的能力, 参与T淋巴细胞活化, 介导免疫炎症过程^[29,30]。

2.2 促进免疫细胞迁移和浸润作用

卒中发生后, 在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等炎性刺激下, 周细胞可促进黏附分子(cell adhesion molecules, CAM, 如ICAM-1、VCAM-1)、趋化因子(如CXCL1、CXCL8、CXCL10、MIF、CCL2、CCL3、CCL5)的表达, 诱导白细胞附着和迁移^[30-32], 将免疫细胞募集到炎症部位, 促进炎症反应。炎症反应中周细胞过表达ICAM-1, 与中性粒细胞巨噬细胞-1抗原(macrophage-1 antigen, Mac-1)和淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1)相互作用, 扩大了损伤组织中周细胞的细胞间隙, 中性粒细胞可通过相邻周细胞的细胞间隙进入脑实质, 周细胞进而也介导了中性粒细胞的迁移^[31]。趋化因子CXCL8和CXCL1与中性粒细胞表面受体CXCR1和CXCR2结合^[33]; CCL2与单核细胞表面受体CCR2结合, CXCL10与Th1、CD8、NK细胞表面受体CXCR3结合, CCL3和CCL5与单核细胞、巨噬细胞、Th1、CD8、NK细胞受体CCR1和CCR5结合, 调节免疫细胞的迁移^[32]。由此可见, 周细胞是外周免疫细胞向脑损伤炎症反应部位募集浸润过程中的重要参与者。

2.3 促进细胞因子释放

IS后脑周细胞表达损伤相关模式分子和Toll样受体4对炎症信号做出反应, 释放活性氧、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、TNF- α 、NO、MMP-2和MMP-9等相关炎性介质, 将信息传递给周围细胞^[34,35]。周细胞可对不同的免疫原性刺激做

出反应。LPS可诱导原代人脑周细胞释放白细胞介素-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、IL-6、IP-10、趋化因子等炎性介质^[31]。周细胞对TNF- α 刺激最敏感, 可促进IL-6、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 表达并增强小胶质细胞活化^[36,37]。TGF- β 1诱导原代人脑周细胞中NOX4、COX2、IL-6和MMP-2等炎性介质的表达^[22]。研究显示, 重组组织纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)治疗IS后诱发炎症反应^[38]。Yang等^[39]研究表明, rt-PA在缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)后通过PDGFR- β /TGF- β /p-Smad2/3信号通路增加周细胞TNF- α 、MCP-1等炎性因子释放。IL-1 β 可通过调控NOTCH3/NF- κ B信号通路诱导周细胞分泌MMP-9, 加重BBB损伤及炎症反应^[40]。与NVU中的其他细胞相比, 周细胞对促炎细胞因子反应更敏感, 其可能是IS脑内炎症反应过程中的效应器和放大器^[34]。

3 缺血性卒中靶向周细胞的治疗

周细胞参与IS的重要病理过程, 探索靶向周细胞的治疗策略是当前治疗IS的研究热点。靶向周细胞的治疗方式包括促血管生成、促周细胞增殖、减少周细胞凋亡、调控外周免疫细胞募集以及基于周细胞的细胞疗法等。

西洛他唑作为预防卒中的抗血小板药物, 不仅能阻止周细胞末端从微血管上病理性脱离, 还可促进梗死区周细胞增殖及血管内皮细胞生长因子受体2表达, 抑制MMP-9表达, 促进血管生成并保护BBB的完整性^[41]。IS后组织型纤维蛋白溶酶原激活剂治疗可导致周细胞损伤并使其与星形胶质细胞足突分离, 给予自由基清除剂依达拉奉可阻止周细胞收缩, 促进其增殖并增加其在血管上的覆盖率, 减轻再灌注对BBB的损伤^[42]。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(Perlecan)通过血小板衍生生长因子受体- β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β)和整合素 α 5 β 1协同作用调节周细胞向缺血区域的募集, 促进IS后对BBB的修复与维持^[43]。

中药丹参中的丹酚酸可促进大脑中动脉远端闭塞小鼠脑缺血后第14天和第28天的神经功能恢复, 通过调节JAK2/STAT3信号通路增加梗死区周细胞的覆盖率, 促进了缺血后血管生成和血管壁

稳定^[44]。此外,注射用丹参多酚酸可促进氧糖剥夺/复氧损伤后周细胞的细胞增殖及迁移能力,抑制Bcl-2蛋白表达,促进Bax蛋白表达,从而减轻周细胞凋亡^[45]。山楂酸通过抑制PKC/NF- κ B信号通路,减少I/R损伤后脑周细胞中的ICAM-1表达,降低ICAM-1与白细胞表面受体LFA-1和Mac-1结合,从而抑制了白细胞的迁移^[46],减轻IS后的炎症反应。益气活血组分黄芪甲苷配伍川芎嗪通过改善I/R大鼠中周细胞及其他神经细胞损伤,促进神经元修复,进而改善NVU结构及功能^[47]。

Sun等^[48]研究表明,人多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)可以分化为周细胞样(pericyte-like cells, PCs)细胞,并可表达血小板衍生生长因子受体- β 和CD146等周细胞标记物,将hPSCs诱导分化的PCs移植到短暂大脑中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)小鼠模型中,周细胞通过促进血管生成、修复BBB完整性及防止神经元凋亡,促进了tMCAO小鼠神经功能恢复。因此,hPSCs诱导的PCs可作为治疗IS等神经系统疾病的细胞疗法。周细胞的分化潜能及血管生成作用使其在再生医学和组织工程中具有重要应用^[18]。

4 小结与展望

BBB是一种位于血液与CNS间的屏障结构,周细胞是调节毛细血管功能的血管周围细胞,其处于BBB结构中的重要位置,可以促进全身炎症向大脑传播,炎症反应可诱导神经元凋亡及进一步脑损伤。但目前靶向周细胞治疗减轻BBB损伤的方法多集中于促血管新生等方面,对于调节周细胞介导的免疫炎症反应的研究较少。中医药治疗CNS疾病临床经验丰富,具有多成分、多途径、多靶点的作用特点,不仅可以对周细胞介导的免疫炎症反应中多个病理环节发挥作用,且符合BBB多细胞的结构及“多靶点、多环节”联合治疗策略,具有潜在的优势和良好前景,值得进一步挖掘和研究。

参考文献

[1] Zhou SY, Guo ZN, Zhang DH, et al. The role of pericytes in ischemic stroke: from cellular functions to therapeutic

targets. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 866700

[2] Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 70

[3] Huang Y, Chen S, Luo Y, et al. Crosstalk between inflammation and the BBB in stroke. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(12): 1227-1236

[4] Shi Y, Zhang L, Pu H, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 10523

[5] Smith BC, Tinkey RA, Shaw BC, et al. Targetability of the neurovascular unit in inflammatory diseases of the central nervous system. *Immunol Rev*, 2022, 311(1): 39-49

[6] Villabona-Rueda A, Erice C, Pardo CA, et al. The evolving concept of the blood brain barrier (BBB): from a single static barrier to a heterogeneous and dynamic relay center. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 405

[7] Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci*, 2016, 19(6): 771-783

[8] Hariharan A, Weir N, Robertson C, et al. The ion channel and GPCR toolkit of brain capillary pericytes. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 601324

[9] Zimmermann KW. Der feinere bau der blutcapillaren. *Z Anat Entwicklungsgesch*, 1923, 68(1): 29-10

[10] Yang S, Jin H, Zhu Y, et al. Diverse functions and mechanisms of pericytes in ischemic stroke. *Curr Neuroparmacol*, 2017, 15(6): 892-905

[11] Bhattacharya A, Kaushik DK, Lozinski BM, et al. Beyond barrier functions: roles of pericytes in homeostasis and regulation of neuroinflammation. *J Neurosci Res*, 2020, 98(12): 2390-2405

[12] Dessalles CA, Babataheri A, Barakat AI. Pericyte mechanics and mechanobiology. *J Cell Sci*, 2021, 134(6): 240226

[13] Liu Q, Yang Y, Fan X. Microvascular pericytes in brain-associated vascular disease. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109633

[14] Zhang ZS, Zhou HN, He SS, et al. Research advances in pericyte function and their roles in diseases. *Chin J Traumatology*, 2020, 23(2): 89-95

[15] Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res*, 2017, 120(3): 449-471

[16] Eltanahy AM, Koluib YA, Gonzales A. Pericytes: intrinsic transportation engineers of the CNS microcirculation. *Front Physiol*, 2021, 12: 719701

[17] Ornelas S, Berthiaume AA, Bonney SK, et al. Three-dimensional ultrastructure of the brain pericyte-endothelial interface. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(9):

- 2185-2200
- [18] Avolio E, Alvino VV, Ghorbel MT, et al. Perivascular cells and tissue engineering: current applications and untapped potential. *Pharmacol Ther*, 2017, 171: 83-92
- [19] Su X, Huang L, Qu Y, et al. Pericytes in cerebrovascular diseases: an emerging therapeutic target. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 519
- [20] Ma Q, Zhao Z, Sagare AP, et al. Blood-brain barrier-associated pericytes internalize and clear aggregated amyloid- β 42 by LRP1-dependent apolipoprotein E isoform-specific mechanism. *Mol Neurodegeneration*, 2018, 13(1): 57
- [21] Jeynes B. Reactions of granular pericytes in a rabbit cerebrovascular ischemia model. *Stroke*, 1985, 16(1): 121-125
- [22] Rustenhoven J, Aalderink M, Scotter EL, et al. TGF- β 1 regulates human brain pericyte inflammatory processes involved in neurovasculature function. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 37
- [23] Rustenhoven J, Smyth LC, Jansson D, et al. Modelling physiological and pathological conditions to study pericyte biology in brain function and dysfunction. *BMC Neurosci*, 2018, 19(1): 6
- [24] Nirwane A, Yao Y. SMA low/undetectable pericytes differentiate into microglia- and macrophage-like cells in ischemic brain. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 264
- [25] Nakata M, Nakagomi T, Maeda M, et al. Induction of perivascular neural stem cells and possible contribution to neurogenesis following transient brain ischemia/reperfusion injury. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(2): 131-143
- [26] Jia J, Yang L, Chen Y, et al. The role of microglial phagocytosis in ischemic stroke. *Front Immunol*, 2022, 12: 790201
- [27] Shibahara T, Ago T, Tachibana M, et al. Reciprocal interaction between pericytes and macrophage in post-stroke tissue repair and functional recovery. *Stroke*, 2020, 51(10): 3095-3106
- [28] Cai W, Liu H, Zhao J, et al. Pericytes in brain injury and repair after ischemic stroke. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(2): 107-121
- [29] Balabanov R, Beaumont T, Dore-Duffy P. Role of central nervous system microvascular pericytes in activation of antigen-primed splenic T-lymphocytes. *J Neurosci Res*, 1999, 55(5): 578-587
- [30] Pieper C, Marek JJ, Unterberg M, et al. Brain capillary pericytes contribute to the immune defense in response to cytokines or LPS *in vitro*. *Brain Res*, 2014, 1550: 1-8
- [31] Smyth LCD, Rustenhoven J, Park TIH, et al. Unique and shared inflammatory profiles of human brain endothelia and pericytes. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 138
- [32] Navarro R, Compte M, Álvarez-Vallina L, et al. Immune regulation by pericytes: modulating innate and adaptive immunity. *Front Immunol*, 2016, 7: 480
- [33] Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*, 2014, 41(5): 694-707
- [34] Yamanaka G, Takata F, Kataoka Y, et al. The neuroinflammatory role of pericytes in epilepsy. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 759
- [35] Hurtado-Alvarado G, Cabañas-Morales AM, Gómez-González B. Pericytes: brain-immune interface modulators. *Front Integr Neurosci*, 2014, 7: 80
- [36] Matsumoto J, Takata F, Machida T, et al. Tumor necrosis factor- α -stimulated brain pericytes possess a unique cytokine and chemokine release profile and enhance microglial activation. *Neurosci Lett*, 2014, 578: 133-138
- [37] Matsumoto J, Dohgu S, Takata F, et al. TNF- α -sensitive brain pericytes activate microglia by releasing IL-6 through cooperation between I κ B-NF κ B and JAK-STAT3 pathways. *Brain Res*, 2018, 1692: 34-44
- [38] Li M, Chen S, Shi X, et al. Cell permeable HMGB1-binding heptamer peptide ameliorates neurovascular complications associated with thrombolytic therapy in rats with transient ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 237
- [39] Yang E, Cai Y, Yao X, et al. Tissue plasminogen activator disrupts the blood-brain barrier through increasing the inflammatory response mediated by pericytes after cerebral ischemia. *Aging*, 2019, 11(22): 10167-10182
- [40] Qin W, Li J, Zhu R, et al. Melatonin protects blood-brain barrier integrity and permeability by inhibiting matrix metalloproteinase-9 via the NOTCH3/NF- κ B pathway. *Aging*, 2019, 11(23): 11391-11415
- [41] Omote Y, Deguchi K, Kono S, et al. Neurovascular protection of cilostazol in stroke-prone spontaneous hypertensive rats associated with angiogenesis and pericyte proliferation. *J Neurosci Res*, 2014, 92(3): 369-374
- [42] Deguchi K, Liu N, Liu W, et al. Pericyte protection by edaravone after tissue plasminogen activator treatment in rat cerebral ischemia. *J Neurosci Res*, 2014, 92(11): 1509-1519
- [43] Nakamura K, Ikeuchi T, Nara K, et al. Perlecan regulates pericyte dynamics in the maintenance and repair of the blood-brain barrier. *J Cell Biol*, 2019, 218(10): 3506-3525
- [44] Li Y, Zhang X, Cui L, et al. Salvianolic acids enhance cerebral angiogenesis and neurological recovery by activating JAK2/STAT3 signaling pathway after ischemic stroke in mice. *J Neurochem*, 2017, 143(1): 87-99
- [45] 刘文杰, 袁庆, 张彤, 等. 注射用丹参多酚酸对周细胞增

- 殖与迁移和凋亡的影响. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(1): 4
- [46] Ampofo E, Berg JJ, Menger MD, et al. Maslinic acid alleviates ischemia/reperfusion-induced inflammation by downregulation of NF κ B-mediated adhesion molecule expression. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6119
- [47] 陈红阳, 贾壮壮, 赵磊, 等. 益气活血组分黄芪甲苷配伍川芎嗪对脑缺血再灌注损伤大鼠神经血管单元的保护作用. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5312-5318
- [48] Sun J, Huang Y, Gong J, et al. Transplantation of hPSC-derived pericyte-like cells promotes functional recovery in ischemic stroke mice. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5196