

综述

脑出血后白质损伤分子机制和治疗研究进展

王晓刚¹, 卢雅彬^{1,*}, 李纤^{1,2,*}

¹首都医科大学基础医学院生物化学与分子生物学学系; ²北京市肿瘤转移与侵袭重点实验室, 北京市神经损伤与修复重点实验室, 北京 100069

摘要: 脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是临床上常见的卒中类型, 具有高致残率、高死亡率特点。由于高血压合并细小动脉硬化、血液病或脑血管淀粉样变等病因, 血液自破裂的血管溢出, 血肿压迫且大量毒性代谢产物可直接损伤脑实质, 造成中枢神经系统功能缺陷。中枢神经系统包括灰质与白质, 灰质由神经元胞体和树突组成, 白质由髓鞘包覆的神经轴突和少突胶质细胞组成。目前, ICH的研究多集中于灰质损伤的机制, 而针对白质损伤(white matter injury, WMI)的研究仍处于起步阶段, 这或是临床使用神经元退行性变保护剂治疗失败的原因之一。近年来, 研究人员已确定占位效应、神经炎症、氧化应激等病理生理机制是ICH后WMI的原因, 但其分子机制尚未阐明, 故针对ICH后WMI的治疗手段亦不成熟。在本文中, 我们将简述白质的结构与功能, 总结WMI的病理改变, 并重点讨论ICH后WMI的分子机制和治疗研究进展。

关键词: 脑出血; 白质损伤; 分子机制; 治疗手段

Advances in molecular mechanisms and therapeutic strategies of white matter injury after intracerebral hemorrhage

WANG Xiao-Gang¹, LU Ya-Bin^{1,*}, LI Qian^{1,2,*}

¹Department of Molecular Biology and Biochemistry, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University; ²Beijing Key Laboratory of Cancer & Metastasis Research; Beijing Key Laboratory of Neural Regeneration and Repair; Beijing 100069, China

Abstract: Intracerebral hemorrhage (ICH) is the most common subtype of stroke with high disability and high mortality rates. Due to the hypertension with arteriosclerosis, hemopathy and cerebrovascular amyloidosis, the influx of blood from ruptured vessels into the brain destroys the cerebral parenchyma and results in dysfunction of central nervous system because of hematoma compression and a series of toxic metabolites. The cerebral parenchyma consists of gray and white matter. The white matter consists of myelinated axons and oligodendrocytes, whereas the gray matter consists of neuronal cell bodies and dendrites. Currently, most of studies have explored the mechanisms of gray matter injury. But researches of white matter injury (WMI) are still in their infancy, which may be partially responsible for the failure of treatments with neuroprotectants targeting degenerating neuronal cells. In recent years, researchers have progressively identified pathophysiological mechanisms of WMI after ICH including mass effect, neuroinflammation and oxidative stress, but information on the molecular mechanisms of WMI and its effective treatment remains limited. In this paper, we will describe the structure and function of white matter, summarize pathology of WMI and focus on the research advances in the molecular mechanisms and therapeutic strategies of WMI after ICH.

Key words: intracerebral hemorrhage; white matter injury; molecular mechanisms; therapeutic strategies

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是脑卒中的一种亚型, 是由于脑血管自发破裂, 导致血液沿着阻力最小的路径穿透脑实质, 进而使脑组织损伤的一种中枢神经系统 (central nervous system, CNS)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81873790).

*Corresponding authors. LU Ya-Bin: Tel: +86-10-83950519, E-mail: luyabin@ccmu.edu.cn; LI Qian: Tel: +86-10-83950515, E-mail: qianli@ccmu.edu.cn

疾病^[1]。该疾病具有高致残率、高死亡率的特点。据统计, 亚洲 ICH 患者约占所有卒中病例的 20%~30%, 且多达 30% 的 ICH 患者会在 30 天内死亡, 几乎 20% 的幸存者 6 个月后才可恢复自主的生活能力^[2]。在中国, 2019 年 2 876 万卒中病例中, ICH 患者为 436 万, 约占 15.16%; 而在 219 万卒中死亡病例中 ICH 死亡患者数为 106.9 万, 占比约为 48.86%, 是所有卒中类型中死亡率最高的亚型^[3]。该病最常见的病因为高血压合并细小动脉硬化, 也可见于血液病、脑血管淀粉样变、溶栓或抗凝治疗过程中^[3]。最好发的部位为内囊与壳核, 这是由于供应内囊豆纹动脉和供应壳核的大脑中动脉深穿支与大脑中动脉均呈直角关系, 故血管管壁易受高压血流的冲击而破裂。内囊处走行丘脑中央辐射、皮质脊髓束、视辐射等白质纤维束, 该处损伤常常引发病灶对侧出现偏身感觉障碍、偏瘫、偏盲, 谓之“三偏综合征”^[4]。

ICH 不仅会造成以神经元胞体丢失为主要现象的灰质损伤, 还会引起白质损伤 (white matter injury, WMI)^[5]。白质由被髓鞘 (myelin) 包覆的神经轴突 (axon) 与少突胶质细胞 (oligodendrocytes, OLs) 组成, 主要负责神经元的保护与神经冲动的传导^[6]。其中, OLs 是 CNS 的成髓鞘胶质细胞, 其细胞膜常常以同心圆的方式包绕轴突而形成绝缘髓鞘。而 OLs 则是由少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 分化而来。OPCs 起源于胚胎期的腹侧端脑及发育后期的室管膜下区, 约占 CNS 细胞总数的 5%~8%^[6]。

在 ICH 啮齿模型动物脑内, 出血损伤后第一天便可在病灶区观察到 OLs 与 OPCs 的死亡^[7], 第七天可观察到 OLs 与 OPCs 数量激增^[8]。从机制上讲, ICH 后 WMI 可分为原发性脑损伤与继发性脑损伤^[9]。原发性脑损伤多因 ICH 急性期时血肿或血肿周围水肿对白质压迫而产生的机械性损伤, 而继发性脑损伤被认为是血液中的代谢物对白质的毒性作用^[10]。尽管近几年 ICH 后 WMI 越来越受关注, 但基于对 WMI 分子机制的有限认识, 目前临床尚无有效治疗手段可挽救 WMI 以改善 ICH 后的神经功能缺陷^[10-12], 即使以往研究表明啮齿类动物 ICH 模型可准确模拟人 ICH 的自然进程^[8, 13], 但是否在 ICH 患者脑中存在类似的现象还缺乏相关的临床试验证据。本文将从白质的解剖定位与功能、ICH 后 WMI 的病理改变、病理生理机制、治疗方法等方

面进行综述, 希望能为未来有关 ICH 后 WMI 的基础与临床研究提供新的思路。

1 白质的解剖定位与功能

CNS 由灰质和白质组成。灰质包括神经元胞体、树突; 白质约占大脑总体积的 50%, 主要包括髓鞘包裹的神经轴突束与 OLs^[14]。依据白质纤维的分布、结构、功能, 可将其分为三种类型: 投射纤维、联络纤维、连合纤维^[11]。投射纤维主要负责大脑皮层至大脑皮质下的信号传导, 包括皮质脊髓束、脊髓小脑束、视辐射等; 联络纤维主要负责同侧脑半球的不同皮质区域的连接, 包括钩束、上纵束、下纵束等; 连合纤维主要负责左右脑半球的连接, 包括胼胝体、前连合、穹窿及穹窿联合^[11]。从分布上来看, 白质主要集中于大脑皮质下区域及脑室周围, 该处常因血供匮乏而极易受到缺氧、神经炎症、机械刺激等因素的损害^[5]。从结构上来看, 轴突被成熟 OLs 所分泌的鞘磷脂所包围, 髓鞘的连续性使得轴突间彼此绝缘, 从而更加高效地传导神经冲动, 并保护神经纤维免受损伤^[15]。若髓鞘因各种病理因素发生降解, 将使得轴突的连续性与完整性被破坏, 进而影响神经信号传导的高效性与准确性^[16]。从功能上来看, 作为神经冲动传导的中继站, 白质主要负责大脑各区域灰质的连接及信号传导^[17]。同时, 作为传出神经纤维和传入神经纤维的交点, 白质也负责 CNS 与外周神经系统间的信息交换^[14]。此外, 白质可能还与学习、运动、认知、阅读、控制等活动高度相关, 并参与了某些基础生命活动, 如排尿、呼吸运动^[10]。有趣的是, 音乐家进行数小时的演奏练习后, 白质结构发生了显著的改变^[18]; 而当被试者进行大量阅读后, 其连接“阅读相关”的皮质区的白质纤维体积与连接能力显著提升^[19]。因此, 白质的功能可能远大于我们的认知。

2 ICH后WMI的病理改变

2.1 ICH后WMI的主要检测手段

免疫组化染色是在实验动物 (大鼠、小鼠、猪、兔) 中观测 WMI 最常用的方法之一。正常髓鞘多以髓磷脂碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 标记, 降解的髓磷脂碱性蛋白 (degraded myelin basic protein, dMBP) 可作为脱髓鞘的标记物; 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 或神经丝重多聚肽 (neurofilament heavy polypeptide, NF-H) 表达

增加可作为轴索损伤的生物标记物;Luxol fast blue可识别病灶区正常的髓磷脂,多被用于ICH后晚期WMI的检测^[20-23]。此外,发生WMI时也会观察到OLs谱系细胞的死亡,该过程可被TUNEL、PI等染料标记^[7]。OLs谱系包括可分泌髓磷脂的成熟OLs、OPCs和未成熟的OLs^[13]。OLs转录因子1/2(oligodendrocyte transcription factor 1/2, Olig1/2)、Sox10、Nkx2.2在整个OLs的发育过程中持续存在,故这三种分子仅可作为OLs谱系的标记物,而无法区分不同阶段的OLs^[13];Olig2与神经元-胶质抗原2(neuron-glia antigen 2, NG2)双分子可标记OPCs;Olig2与成熟OLs胞体内表达的腺瘤性结肠息肉肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)双分子可标记成熟的OLs(小鼠多克隆抗APC抗体被记为CC-1,故成熟OLs可被记作CC-1⁺Olig2⁺)^[8]。需要注意的是,NG2也可在包围全身毛细血管与静脉内皮细胞的周细胞(pericytes)表达^[24]。此外,透射电子显微镜也可观察实验动物有髓轴突的数量、形态、轴突间隙及髓鞘厚度等^[25,26]。

但在临床检测时,由于病理切片获取难度较大,制作时间较长,且为有创性检查,故很少使用免疫组化或透射电镜等方法检测ICH之后的WMI。相比之下,无创性影像学检查磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可以构建脑组织3D图像,常被用来评价白质的结构与功能^[27]。依据ICH后患者病灶区血红蛋白及红细胞状态不同,可依据MRI图像将ICH分为四期:超急性期(发病24 h内)、急性期(发病2天内)、亚急性期(发病2天~1月)、慢性期(发病1月以上)^[28]。使用MRI检测白质相关指标时,常采用弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)与弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)两个序列。在DWI中,T2加权序列与FLAIR序列高信号强度、T1加权序列低信号强度(不同于脑脊液的低信号强度)可反映WMI^[29]。而WMI严重程度可采集轴向FLAIR序列图像的特点,通过Fazekas量表(Fazekas scale, FZKS)完成评估^[29]。但是,DWI无法准确识别早期WMI,而DTI通过检测白质中水分子的热运动可以相对准确地反映早期WMI^[30,31]。DTI中,衡量白质纤维的连续性与完整性的主要参数包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、径向扩散率(radial diffusivity, RD)和轴向扩散率(axial diffusivity, AD)等^[30,31]。ICH后,DTI可观察到患者患侧白质FA、AD下降,RD

上升^[30,32]。在动物模型中,MRI也是常见的WMI检测手段^[33-35]。随着影像学技术的不断突破,未来我们对ICH后WMI的认识将更加深刻。

2.2 ICH后WMI的组织学变化

在啮齿类和猪等大动物的ICH模型中,脱髓鞘、轴索损伤、OLs死亡是ICH后WMI的主要病理改变^[12,21,36]。除了病灶区发生原发性WMI,病灶区远端轴突也会发生轴突变性与降解,如ICH后皮质脊髓束远端发生广泛的华勒变性,但除目前发现其与NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体有关外,其他机制仍不明确^[38]。在病灶区,WMI多出现在血肿周围区域和胼胝体,前连合受影响较小^[39]。ICH后第1天,利用MBP、dMBP、APP抗体进行免疫组化染色后,可观察到血肿中心区与边缘区的轴突部分丢失、髓鞘部分碎片化这两种病理改变^[21];该病理改变于ICH后第3天达到峰值,可观察到轴突丧失统一的大小及形状、轴突数量减少、髓鞘内髓磷脂蛋白降解,并伴有神经丝的肿胀与变性^[36,37];而ICH后第28天,WMI程度降低,但仍未恢复至基础水平^[22]。有趣的是,年轻大鼠与老年大鼠的脱髓鞘改变时间规律与程度无显著差异,但老年大鼠的轴索损伤程度重于年轻大鼠,且持续时间长,这可能解释了老年大鼠ICH后神经功能恢复较慢的现象^[21]。

OLs是白质中重要组成部分,极易受到出血性损伤,这是由于随着红细胞所释放的血红蛋白的降解,使得OLs中亚铁离子(Fe^{2+})浓度急剧增加,进而对OLs产生氧化性毒性,导致细胞凋亡与坏死,而应用 Fe^{2+} 螯合剂2,2'-联吡啶可减轻WMI^[10]。血肿周围区域OLs死亡常伴有OPCs增殖,在胶原酶诱导的ICH大鼠模型中,Joseph等利用抗体标记OLs谱系核内的Olig2与增殖活跃期细胞标记物Ki67双阳性细胞,确定了血肿周围区域OLs谱系的数量增加是原位OPCs自身增殖的结果,并非是从OLs的发生区脑室下区(subventricular zone, SVZ)迁移而来的结果^[8]。同时发现,ICH后血肿周围区域的增殖期OLs谱系(Olig2⁺Ki67⁺)密度呈递增趋势,于第3天达峰值,高于同时期健侧纹状体,随后逐渐下降,于第14天降至第1天水平;而在SVZ可观察到大量不属于OLs谱系的增殖期细胞(Olig2⁻Ki67⁺),且SVZ的Olig2⁺Ki67⁺细胞数量在ICH后28天内无明显变化^[8]。随后,作者分别标

记了 OLs 与 OPCs, 发现血肿周围区成熟 OLs ($\text{Olig2}^+\text{CC-1}^+$) 的数量在第 1 天开始轻度增加, 于第 7 天达到峰值, 然后逐渐下降, 在慢性期 (28 天) 减少至正常水平; 而血肿周围区 OPCs ($\text{Olig2}^+\text{NG2}^+$) 在出血后第 3 和 7 天数量急剧增加, 28 天后降至对照水平^[8]。

需要注意的是, Joseph 在胶原酶诱导的纹状体出血大鼠中发现 ICH 后第 1、3、7 天血肿周围区 OLs 谱系 (Olig2^+) 数量逐渐递增, 且第 7 天的数量显著高于对照组, 后在第 14、28 天数量逐渐递减^[8]; 而 Shen 等在侧脑室注射自体血构建的出血小鼠模型中, 发现相较于假手术组, 出血后第 1、3、7、14、28 天同侧脑室周围区域 OLs 谱系 (Olig2^+) 数量呈下降趋势, 且第 3 天数量下降最为明显^[7]。这两种结果的不同可能是由于构建动物出血模型及观测区域的差异所导致的, 需要在未来的实验中进一步验证^[40]。综上, 我们认为, 以脱髓鞘、轴索损伤和

OLs 死亡为特征的 WMI 于 ICH 后 3 天内逐渐加重, 且 WMI 是一个长久的病程 (ICH 后 28 天仍能够检测到), 提示 ICH 的治疗可能存在较宽的时间窗^[11]。在脱髓鞘和轴索损伤最为严重时, 血肿周围区域 OPCs 数量最多, 表明此时 OPCs 被激活并高度增殖, 以准备分化为成熟的 OLs, 修复损伤的白质。而于第 7 天 OLs 达峰值, 可能是 OPCs 分化的结果, 结合此时白质破坏程度的减弱, 我们认为可能是 OLs 通过再髓鞘化作用修复了损伤的白质。了解这些变化的时间节点将有助于对 ICH 发病机制的研究, 并促进相关诊疗的发展。

3 ICH后WMI的病理生理机制

ICH 后, 血肿或血肿周围水肿对脑组织产生的占位效应, 被定义为原发性脑损伤; 而由各种炎性细胞或血肿成分中的有毒生化代谢物所引起的脑损伤, 被定义为继发性脑损伤^[39] (图 1)。上述所有过

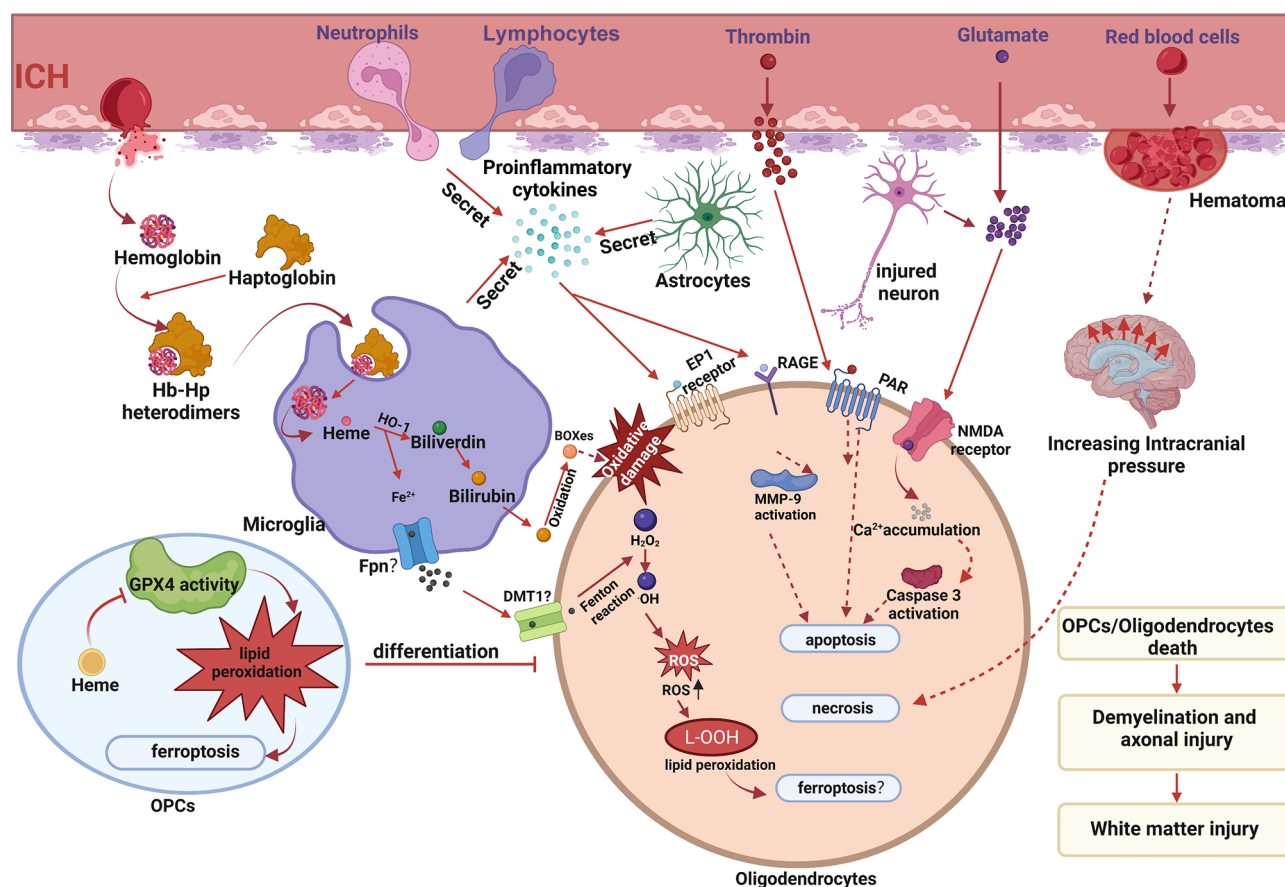


图 1. 脑出血后白质损伤的分子机制

Fig. 1. The molecular mechanisms of WMI after ICH. WMI: white matter injury; ICH: intracerebral hemorrhage; OPCs: oligodendrocyte precursor cells; ROS: reactive oxygen species; PAR: protease activated receptors; Hp: haptoglobin; Hb: hemoglobin; RAGE: receptor for advanced glycation end-products; GPX4: glutathione peroxidase 4. Created with BioRender.com

程均会导致病灶区白质纤维和 OLs 遭受神经炎症、氧化应激等直接或间接损伤, 进而出现脱髓鞘、轴索损伤、OLs 死亡的病理改变。

3.1 原发性脑损伤

在 ICH 急性期时, 血液成分会弥漫至脑组织形成血肿, 进而对邻近脑组织产生不同程度的压迫。这种压迫作用会对邻近小血管产生一种剪切力, 造成血肿周边小血管的破裂, 进而引发血管的二次破裂, 使得血肿进行性增大, 最终产生相应的压迫症状^[41]。血肿扩大的同时, 血肿周围水肿也会随之发生, 并持续数天或数周, 这可能与血肿周围的炎症反应、凝血酶激活、红细胞分解等相关^[42]。而脑室周围区脉络丛根部的血脑屏障结构并不完善, 加之血液中基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的释放会降解血管基底膜与紧密连接, 这会加重血肿与血肿周围水肿的发生^[43, 44]。无论是脑血肿和血肿周围水肿均会抑制脑脊液的回流, 使得颅内压急剧升高。骤增的颅内压一方面极易诱发脑疝, 可致患者呼吸衰竭而死亡; 另一方面会压迫血肿周围区域血管而造成缺血半暗带或核心的形成^[45]。由于白质对缺血的不耐受、对生物力学变化敏感及在 CNS 的高占比, 使其在 ICH 时远比其他 CNS 组分易受损^[46]。研究发现, 上述过程中所引发的占位效应会改变白质纤维生存环境压力, 使得松散的白质纤维肿胀、扭曲, 变性^[47]。当颅内压超过 20 mmHg 时, ICH 患者会表现出较高的病死率和不良预后发生率^[48]。目前, 临床上多以手术为主要治疗手段, 包括立体定向血肿清除、内镜下血肿清除、脑室穿刺引流术、小骨窗开颅血肿清除术等, 但患者术后极易出现感染、二次出血等并发症, 治疗效果与预后均不佳^[49]。而在基底节注射自体血构建的兔 ICH 模型中, 立体定向血肿清除术与去铁胺 (deferoxamine, DFO) 的联合应用可提高紧密连接蛋白 claudin-5 与 ZO-1 的表达, 降低血脑屏障通透性, 改善神经功能, 故手术与药物联合应用或是未来减少术后并发症的研究方向^[50]。

3.2 继发性脑损伤

原发性损伤之后, 聚集在脑实质血液中的有毒代谢产物 (凝血酶、红细胞内容物)、脑组织利用葡萄糖合成的或经循环血液运输至病灶区的谷氨酸等物质、以及胶质细胞和浸润的外周免疫细胞释放的炎症因子等, 会进一步加速 WMI 进程, 造成继发性脑损伤, 最终引发 CNS 功能缺损

的症状^[51]。

3.2.1 红细胞内容物的释放

3.2.1.1 胆红素及其氧化产物

ICH 后, 损伤的红细胞裂解并释放出血红蛋白, 血红蛋白在血红素加氧酶及胆绿素还原酶的依次作用下生成游离胆红素 (bilirubin)、 Fe^{2+} 和 NO。临床数据表明胆红素对白质纤维有损害作用。Xu 等依据新生儿高胆红素血症诊断标准选取 91 例足月患儿与 10 例健康足月儿作为研究对象, 依据血清总胆红素浓度 (total serum bilirubin, TSB) 将患者分为 3 组^[52]。随后对研究对象进行 MRI 检查, 在入院 72 h 内完成 DTI 序列扫描, 并选取了苍白球、内囊前肢、内囊后肢和小脑齿状核 4 个感兴趣区测量 FA 值^[52]。发现对照组苍白球与内囊后肢的 FA 值分别为 206 ± 13 、 490 ± 22 , 胆红素极重度增高组 ($\text{TSB} > 427 \mu\text{mol/L}$) 苍白球与内囊后肢的 FA 值分别为 16 ± 17 、 405 ± 43 , 表明胆红素极重度增高组的受试者 FA 值明显下降, 提示脑白质神经纤维的连续性和完整性被破坏^[52]。

在 Wasserman 等的研究基础上^[21], Lakovic 等首次在小鼠颅内直接注射胆红素测试其毒性作用。发现连续注射 7 天胆红素后, 针对髓鞘溶解 (dMBP)、轴索损伤 (APP) 的染色均为阳性, 提示 ICH 后胆红素可造成小鼠白质的损伤^[26]。这可能是由于胆红素具有促进谷氨酸释放的作用, 从而激活 OLs 上 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体, 进而通过兴奋性毒性介导 WMI^[53]。除了胆红素对脑白质的直接毒性外, 胆红素氧化终产物 (bilirubin oxidation end products, BOXes) 也发挥了白质毒性作用。在出血灶氧化应激的环境中, 由血红蛋白降解形成的大量胆红素超过白蛋白的结合能力, 会遭受过氧化氢、过氧化亚硝基自由基、NO 等强氧化物的亲核攻击, 进而形成 BOXes^[54]。BOXes 可分为 Z-BOX-A、Z-BOX-B、MVM 和其他氧化产物, 它们均会造成血管挛缩、神经或血管组织压力上升和细胞损伤^[54]。Lu 等依据药物动力学的方法, 计算出 BOX-B 含量在小鼠脑与血浆的比值, 从而证实了 BOX-B 在大脑中富集, 进而又发现 BOXes 可穿透血脑屏障且在神经元轴突膜与 OLs 细胞膜表面造成氧化性损伤, 同时激活了转录因子 Nrf2 驱动的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 转录级联反应, 最终在转录层面促进了多个抗氧化基因 (*Hmox1*、*Gsta3*、*Blvrb*、

Gclm、*Srxn1* 等) 的表达上调^[55]。

3.2.1.2 血红蛋白、血红素(heme)、铁

ICH 后的损伤区所形成的血肿体积会随时间而缩小, 并向其周围组织释放血红蛋白, 进而被损伤区活化的小胶质细胞等吞噬并分解为血红素及 Fe^{2+} ^[56]。 Fe^{2+} 可与过氧化氢通过芬顿反应生成大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 进而攻击蛋白质、核酸和脂质, 造成神经元及胶质细胞的死亡, 这种死亡形式可能涉及到铁死亡 (ferroptosis)^[57, 58]。铁死亡是一种铁依赖性的, 区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型细胞程序性死亡^[59, 60]。除了上述病理生理过程, Fe^{2+} - Fe^{3+} 铁池循环、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)- 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 抗氧化系统失活、铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)- 辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10)- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP^+) 信号通路的破坏可能也参与了神经元及神经胶质细胞铁死亡的进程^[61]。

研究表明, 血红蛋白可提高小鼠原代 OPCs 胞内的 ROS 水平, 大量的 ROS 会不断破坏线粒体从而造成电子传递链的中断, 使得 ATP 产生减少, OPCs 向 OLs 分化的动力减少, 进而造成髓鞘修复过程受阻^[62]。此外, GPX4 可利用 GSH 特异性减少脂质过氧化, 在抑制铁死亡的进程中发挥重要的作用^[7]。而 ROS 堆积或氯高铁血红素 (hemin) 可以某种未知的方式导致 GPX4 活性降低, 诱发 OPCs 发生铁死亡, 最终加剧白质纤维的损伤^[7]。

基础实验中氯高铁血红素常被用于模拟体外出血性损伤^[63-65]。在利用神经球源性的星形胶质细胞、纹状体、大鼠脊髓细胞构建的体外成髓鞘培养物中, Baldacchino 等利用乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 含量检测不同浓度氯高铁血红素诱导的细胞毒性, 确定 $3.3 \mu\text{mol/L}$ 及以上浓度氯高铁血红素在处理 24 h 后可对体外成髓鞘培养物产生显著的毒性^[65]。随后作者利用 SMI-31 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 标记神经丝与髓鞘, 观察到脱髓鞘的进程是剂量依赖性的, 并伴有广泛的神经丝减少^[65]。进一步标记 MBP 与 β -微管蛋白 III (β -Tubulin III) 证实了上述过程, 这表明髓鞘对氯高铁血红素毒性作用极为敏感^[65]。关于该体外实验氯高铁血红素介导髓鞘损伤的机制, 作者发现这是由于氯高铁血红素的卟啉环

嵌入 OLs 细胞膜防止血红素加氧酶对氯高铁血红素的降解, 且氯高铁血红素上的铁离子可启动 ROS 介导的铁依赖性的过氧化作用, 而该损伤机制与促炎型小胶质细胞所分泌的促炎因子无关^[65]。

3.2.2 血液中凝血酶的激活

凝血酶是一种丝氨酸蛋白酶, 常由无活性的前体凝血酶原转化而来, 在凝血级联反应中起到重要作用。一般认为, 凝血酶原主要由肝脏产生, 但近些年的研究表明神经元与星形胶质细胞也可以产生凝血酶原, 并在脑发育、突触可塑性、神经元保护等方面发挥作用^[66]。ICH 后, 凝血酶原含量激增, 其中大部分是由于血脑屏障被破坏后凝血酶直接进入了损伤的脑组织, 小部分是由神经元或星形胶质细胞合成的^[67]。目前认为, 凝血酶在病灶区的作用是双重的: 一方面, 活化的凝血酶可激活血小板并促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 进而形成血栓以限制血肿扩张^[66], 如在大鼠尾状核中注射低剂量凝血酶 (1 U) 后可降低大剂量凝血酶 (5 U) 诱导的脑水肿的体积^[115]。另一方面, 活化的凝血酶可加重病灶区神经炎症反应, 进而加速 WMI 的进程^[116], 如 Peng 等在大鼠脑室内注射凝血酶 (3 U, $50 \mu\text{L}$), 24 h 后利用 MRI 观察到脑室周围 T2 序列高信号强度, 表明凝血酶的注射会诱发 WMI^[35]。他们又利用髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 染色标记并计数脑室周围白质的多形核中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophils, PMNs)^[35], 发现实验组室管膜周白质纤维排列稀疏, 并伴有增多的 PMNs 浸润, 且 PMNs 数量与 WMI 的面积成正相关, 推测凝血酶可通过募集 PMNs 而导致 WMI^[35]。此外, 凝血酶还可以通过识别并结合其七次跨膜 G 蛋白耦联受体蛋白酶激活受体 (protease activated receptors, PAR)^[35], 抑制形成髓鞘的相关蛋白质的基因转录、促进促炎型小胶质细胞的极化、促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , $\text{TNF-}\alpha$) 与白细胞介素 1β (interleukin- 1β , $\text{IL-1}\beta$) 表达^[68-72]。目前, ICH 后 WMI 与凝血酶的关系的证据仍不足、机制仍不清晰, 基于此的临床转化研究也未有报道。未来, 可从 ICH 后 OLs 膜表面 PAR 数量的变化、PAR 介导下游信号通路的活性、抑制 PAR 介导的信号通路对白质及实验动物行为的影响等角度出发, 开展进一步实验研究。

3.2.3 谷氨酸介导的兴奋性神经毒性

临床前研究表明, ICH 急性期小鼠血肿周围区域谷氨酸含量是基线值的 8 倍^[73], 而它们或来源于

穿过血脑屏障的循环血液, 或来源于病灶区损伤的神经元^[74, 75]。针对因基底节出血而造成的偏瘫的不同患者, Wu 等分别在症状出现后 6 h、12 h、18 h 或 24 h 内行立体定向微创血肿清除术, 并测量这四个时间节点的血肿周围谷氨酸含量, 随后对比入院时与术后 6 个月时的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 和改良 RANKING 量表 (MRS) 的评分来评估患者预后^[76]。发现随着手术开始时间的延后, 血肿周围谷氨酸水平逐渐升高, 而在症状出现后 6 h 内行血肿清除术患者 NIHSS 与 MRS 评分下降最明显, 提示血肿周围低谷氨酸水平与血肿清除术不良结局负相关, 且早期降低谷氨酸水平或可促进神经功能恢复^[76]。值得注意的是, 髓鞘上 NMDA 型谷氨酸受体表达水平与神经突触间的水平相当, 故髓鞘外高水平谷氨酸极易对 OLs 产生兴奋性毒性^[77]。在 CNS 中, GluN2C/D 主要作为髓鞘上 NMDA 型受体的亚基^[78]。Doyle 等研究发现, 来自轴突的囊泡性谷氨酸导致含有 GluN2C/D 的髓鞘 NMDA 型受体过度活化, 进而导致细胞内钙离子的堆积, 促进 ROS 的生成并启动 Caspase 介导的 OLs 凋亡^[78]。目前, 尽管相关研究尚不完善, 但谷氨酸介导的神经毒性仍是 WMI 机制中重要的一环。

3.2.4 神经炎症反应

当血液弥散至脑实质后, 以包括 PMNs、小胶质细胞、星形胶质细胞、淋巴细胞在内的炎症细胞动员及活化为主要特征的神经炎症反应, 会增加血脑屏障通透性, 促进脑水肿的形成, 进而加剧占位效应, 造成白质纤维的继发性缺血, 加速了病灶区细胞的死亡进程^[10]。其中, 小胶质细胞是最早的、最为主要的对出血产生反应的炎症细胞。传统观点认为, 依据活化后小胶质细胞的表型与功能可将其分为 M1 型 (促炎型) 和 M2 型 (抗炎型)^[79]。在 ICH 超急性期与急性期时, 病灶区 M1 型小胶质细胞数量骤增, 发挥短暂的吞噬损伤神经元与髓鞘碎片的作用后, 该细胞便分泌促炎因子 IL-1 β 、白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 而产生神经毒性作用^[79]。随着疾病逐渐由亚急性期进展至慢性期, M1 型小胶质细胞数量降低, M2 型小胶质细胞数量增加, 这有助于血肿及血肿周围水肿的清除, 加速受损白质的修复及神经系统功能的恢复^[79]。

目前的研究认为, MMP-9 在神经炎症介导的 WMI 中发挥了重要作用。MMP-9 可由 PMNs、星形胶质细胞、OLs 产生, 其启动子区包含转录因子

激活蛋白 -1 (activator protein-1, AP-1) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的结合位点, 从而对炎症刺激作出反应, 通过纤连蛋白结合域 (fibronectin binding domain) 攻击基底膜以加剧炎症性损伤^[80, 81]。在胶原酶诱导的小鼠 ICH 模型中, 可发现轴突表面前列腺素 E₂ 受体 EP1 通过致肉瘤基因 (sarcoma gene, Src) 激酶 -MMP-9 信号通路在血肿周围区域产生脱髓鞘与轴索损伤的作用; 而 EP1 选择性拮抗剂 SC51089 可有效缓解神经炎症带来的 WMI^[33]。而在基底节注射自体血的大鼠 ICH 模型中, 通过 MRI 的 DTI 序列扫描发现, ICH 后 24 h 与 72 h 病灶区出现神经纤维束 FA 值降低, 表明神经纤维束出现丢失与破碎, 这是由于炎症信号轴晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE)-NF- κ B 的活化促进了 MMP-9 表达的缘故, RAGE 拮抗剂 FPS-ZM1 可有效减轻 WMI 并改善小鼠神经功能^[82]。

NLRP3 炎症小体是一种广为研究的胞内寡聚蛋白复合物, 由 NLRP3 支架、凋亡相关配体样蛋白及 Caspase-1 效应器组成, 主要在小胶质细胞内表达, 可加剧小胶质细胞与星形胶质细胞参与的神经炎症造成的 ICH 后 WMI^[83]。而科研人员发现在自体血和胶原酶诱导的 ICH 模型中利用 NLRP3 选择性抑制剂 MCC950 可促进小胶质细胞极化为 M2 型, 降低促炎因子 IL-1 β 与 IL-6 的表达, 提高抗炎因子白介素 -10 (interleukin-10, IL-10) 与肿瘤生长因子 β (tumor growth factor- β , TGF- β) 的表达, 进而降低 ICH 后神经炎症造成的损伤^[84]。

此外, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的成员 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N terminal kinase, JNK) 在 ICH 后神经炎症所介导的 WMI 中也发挥了一定作用。在胶原酶诱导的大鼠 ICH 模型中, Zhang 等利用 Iba-1、GFAP、MPO 分别标记小胶质细胞、星形胶质细胞、PMNs, 发现 JNK 抑制剂 NIMoEsh 处理后 24 h 与 72 h, 这三种炎症细胞的数量均低于对照组^[85]。接着, 在利用 dMBP 标记降解的髓磷脂、NG2 标记 OPCs 后, Zhang 等发现 NIMoEsh 处理的小鼠在 ICH 后 24 h 与 72 h 的 dMBP 荧光强度降低、NG2⁺ 细胞数量增加^[85]。随后, 利用 Luxol fast blue 对纹状体切片中脑损伤部位进行染色, 发现 ICH 诱发脑损伤体积 (包括血肿、血肿周围水肿、受损的灰质与白质的体积) 在 72 h 达峰值, 而 NIMoEsh 治疗

组 72 h 时脑损伤体积减小^[85]。上述实验结果表明 JNK 信号通路的活化可介导 ICH 后的 WMI, 利用 NIMoEsh 抑制 JNK 信号通路可有效抑制下游炎症细胞的活化, 进而减轻神经炎症带来的脱髓鞘与 OPCs 死亡, 最终产生神经保护作用^[85]。

4 ICH后WMI的治疗

基于上述病理改变与病理生理机制的研究, 科研人员在基础实验或临床中主要采用血肿清除、减轻红细胞内容物毒性、减轻神经炎症、髓鞘再生及轴索损伤修复、干细胞移植等 5 种方法针对 WMI 进行干预 (图 1, 表 1), 相关药物的临床试验见表 2。

4.1 手术清除血肿

如前所述, ICH 后形成的血肿压迫病灶区白质纤维, 外科手术切除可能是治疗 ICH 的有效方法。随着显微神经外科技术的不断发展, 微创手术 (minimally invasive surgery, MIS), 包括立体定向血肿清除与内镜下血肿清除, 可能是 ICH 外科治疗的发展方向^[86]。荟萃分析表明, 在短期与长期随访中 MIS 可独立降低患者死亡率^[87]。然而, 目前针对外科手术的适应症、时机、方法的选择尚无一致意见^[86]。此外, Akram 等从循证医学的角度发现在大叶性 ICH 的治疗中手术治疗与药物治疗无统计学差异^[88]。未来, 仍需大量临床试验数据证明 MIS 治疗 ICH 的有效性与安全性。

4.2 减轻红细胞内容物毒性

针对胆红素及其氧化产物对白质的损伤, 目前尚无针对该病理生理机制的特异性疗法, 临床多是针对新生儿高胆红素血症的治疗, 主要包括 3 种措施: 通过光照疗法将循环血液中的未结合胆红素转换为易代谢的光红素; 纠正酸中毒并静脉注射白蛋白或免疫球蛋白以降低循环血液中的未结合胆红素; 利用脐静脉换血降低循环血液中的未结合胆红素与致敏的红细胞^[89]。

从病理生理机制来看, 血红蛋白、血红素、铁均会通过 ROS 介导 ICH 后 WMI, OLs 由于胞内富含大量不饱和脂肪酸而对 ROS 介导的氧化性损伤更为敏感, 故 OLs 内 ROS 的清除可能是 ICH 后 WMI 治疗的方向之一^[65]。瞬时受体电位锚蛋白 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 是一种非选择性跨膜阳离子通道, 可见于 OLs 细胞膜表面, 对 Ca^{2+} 具有高渗透性^[90]。在基底节注射自体血构建小鼠 ICH 模型中, Xia 等在 ICH 后 1 h 注射

TRPA1 拮抗剂 HC-030031, 并于术后 1、3、7 和 14 天收集脑组织用于形态学观察与生化检测实验^[90]。实验结果表明, TRPA1 拮抗剂 HC-030031 可抑制 Ca^{2+} 内流 OLs, 进而降低 OLs 胞内 NADPH 氧化酶 1 (NADPH oxidase 1, NOX1) 与钙激活蛋白酶 1 (Calpain 1) 的表达, 最终降低 OLs 内 ROS 介导的 WMI^[90]。而另一项在尾状核注射自体血构建小鼠 ICH 模型与体外培养的永生 OLs 谱系 OLI-neu 的研究中, Chen 等发现 MitoQ 作为一种线粒体选择性抗氧化剂, 可穿过血脑屏障并特异性到达 OPCs 与 OLs 的线粒体膜上, 发挥 ROS 清除作用以保护线粒体, 进而减少 OPCs 与 OLs 的死亡, 最终减轻脱髓鞘的病理改变^[91]。此外, 铁离子螯合剂也具备消除 ROS, 进而减轻 WMI 的作用^[92]。

4.3 减轻神经炎症

神经炎症是 ICH 后 WMI 的重要病理生理机制, 小胶质细胞的表型转换被认为是神经炎症中重要的一环, 故调控小胶质细胞的极化在 ICH 后 WMI 的治疗方面具有重要作用^[79]。在胶原酶诱导的小鼠 ICH 模型中, Fu 等人发现应用 P2X 嘌呤受体 4 (P2X purinoreceptor 4, P2X4R) 抑制剂 5-BDBD 可促进小胶质细胞极化为 M2 型, 进而加速 M2 型小胶质细胞分泌脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 最终通过 BDNF/ 原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 信号通路激活 OLs 的再髓鞘化进程^[93]。但是, 该实验仅关注了年轻小鼠 ICH 后 28 天的 P2X4R 抑制剂的效果, 未考虑该药物的长期效应, 且在小鼠缺血性脑卒中模型中发现该药物长期应用会造成小鼠抑郁, 因此还需要大量研究来证明 P2X4R 抑制剂的安全性^[93]。而基于二氧化铈纳米颗粒 (Cerian nanoparticle, CeNP) 的氧空位可容纳类 SOD 的 Ce^{3+} 与类过氧化氢酶的 Ce^{4+} 的特点, 在胶原酶诱导的小鼠 ICH 模型中应用 CeNP 可有效抑制小胶质细胞内 ROS 诱导的 NF- κ B p65 核易位, 抑制其向 M1 型分化并促进其向 M2 型分化, 进而降低 M1 型小胶质细胞介导的神经炎症以减轻 WMI^[94]。但是, 尚未有实验探究 CeNP 对血肿的清除作用, 这可能会限制 CeNP 在 WMI 中的疗效^[94]。相比之下, 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 广谱抑制剂 scriptaid 不仅具有血肿清除的作用, 还可在自体血注射构建的小鼠 ICH 模型中诱导小胶质细胞极化为 M2 型, 进而减轻 ICH 后神经炎症介导的脱髓鞘

表1. 脑出血后白质损伤的治疗
Table 1. Treatment of WMI after ICH

ICH后WMI的治疗	治疗策略	治疗手段/药物	受试对象	作用机制	参考文献
血肿移除	微创手术	内镜下血肿清除	幕上ICH患者	在电磁神经导航技术的支持下移除血肿，缩短了手术时间，并降低其压迫脑组织而产生脑疝的风险	[108]
			急性ICH患者	在神经导航技术的支持下有效减少血肿体积，进而减轻了血肿对脑组织的压迫与血肿代谢物的毒性，最终降低患者术后出血风险与死亡率	[109]
			基底节ICH患者	手术减轻了血肿引发的占位效应，减轻了病灶区谷氨酸介导的兴奋性神经毒性，并改善患者神经功能	[76]
减轻红细胞内容物毒性	ROS清除剂	HC-030031	基底神经节注射自体血诱导的ICH小鼠	HC-030031可抑制Ca ²⁺ 内流入OLs，进而降低OLs胞内NADPH氧化酶1与钙激活蛋白酶1的表达，最终降低了OLs内ROS介导的WMI	[90]
		MitoQ	尾状核注射自体血构建的小鼠ICH模型	MitoQ可穿过血脑屏障并特异性到达OPCs与OLs的线粒体膜上，发挥ROS清除作用以保护线粒体，进而减少OPCs与OLs的死亡，最终减轻脱髓鞘的病理改变	[91]
		Deferoxamine	基底节注射自体血诱导的ICH大鼠	Deferoxamine可减轻ICH后铁离子介导的JNK信号通路的活化，进而降低ICH后白质纤维的损伤	[23]
		2,2'-dipyridyl	纹状体注射胶原酶诱导的ICH小鼠	2,2'-dipyridyl降低血肿周围区域铁离子的堆积，减少了小胶质细胞的活化，并减轻WMI	[110]
		5-BDBD	基底节注射胶原酶诱导的ICH小鼠	5-BDBD促进M2型小胶质质细胞的产生，通过BDNF/TrkB通路减轻WMI并改善神经功能	[93]
减轻神经炎症	促进小胶质细胞极化为M2型	CeNP	基底节注射胶原酶诱导的ICH小鼠	CeNP抑制小胶质质细胞内ROS诱导的NF- κ B p65易位，最终促进髓鞘再生	[94]
		Scriptaid	颅内自体血注射构建的ICH小鼠	HDAC抑制剂Scriptaid通过JAK/STAT信号通路调节ICH后小胶质质细胞的极化，减轻神经炎症参与的WMI	[95]
		IL-33	基底神经节注射自体血诱导的ICH大鼠	IL-33促进小胶质质细胞极化为M2型，减少了促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、iNOS的分泌，进而减轻ICH后神经元损伤与WMI	[111]
		VK-28	纹状体注射胶原酶诱导的ICH小鼠	VK-28可通过降低小胶质质细胞内铁离子浓度进而促进其极化为M2型，最终减轻ICH后神经炎症引发的WMI	[112]
		SIRP α -v Exos	基底节注射自体血诱导的ICH小鼠	SIRP α -v Exos通过阻断红细胞表面CD47并招募Treg，进而促进小胶质质细胞极化为M2型，最终促进血肿清除并减轻ICH后WMI	[113]

表1. 脑出血后白质损伤的治疗(续表)

Table 1. Treatment of WMI after ICH (Continued)					参考文献
ICH后WMI的治疗	治疗策略	治疗手段/药物	受试对象	作用机制	
	炎症信号通路抑制剂	SC51089	纹状体注射胶原酶诱导的ICH小鼠	SC51089可通过抑制轴突上EPI活性, 进而抑制轴突内Src-MMP-9信号通路, 最终减轻ICH后WMI	[33]
		FPS-ZM1	基底节注射自体血诱导的ICH大鼠	FPS-ZM1可抑制血肿周围区域RAGE-NF- κ B炎症信号轴, 进而降低病灶区MMP-9的表达, 进而保护ICH后的神经纤维	[82]
		NIMoEsh	纹状体注射胶原酶诱导的ICH小鼠	NIMoEsh通过抑制JNK信号通路的活化, 抑制下游炎症细胞的激活, 进而降低ICH后神经炎症对白质的损伤	[85]
		Minocycline	尾状核注射自体血诱导的ICH小鼠	Minocycline通过TGF- β /MAPK信号通路减轻ICH后WMI	[34]
	其他药物	FTY720	纹状体注射胶原酶诱导的ICH小鼠	FTY720降低了病灶区铁离子的沉积、星形胶质细胞增生及小胶质细胞分泌TNF- α 的过程, 进而减轻ICH后WMI并改善小鼠认知缺陷	[114]
		MCC950	纹状体注射胶原酶诱导的ICH小鼠	NLRP3炎性小体抑制剂MCC950可调节肠道菌群失调、降低皮质脊髓束损伤、进而改善ICH后神经功能缺陷	[84]
		Thymosin β 4	脑室下区注射自体血构建的ICH大鼠	Thymosin β 4可增加ICH后OLs的增殖与成熟, 促进大鼠神经功能恢复	[100]
	髓鞘再生 索损伤修复	LiCl	基底神经节注射自体血诱导的ICH大鼠	LiCl减少ICH后OLs死亡, 进而降低ICH后髓鞘破坏与轴突变性, 最终减轻ICH后WMI	[104]
	外源性细胞移植	USSCs	甘油诱导的脑室出血早产兔模型	USSCs可有效减少小胶质细胞浸润、促炎因子IL-1 β 与TNF- α 的表达, 并促进髓鞘基因的表达, 进而改善脑室出血早产兔的神经功能	[106]
		MSCs	高血压性ICH患者	MSCs有效减轻患者神经功能缺陷, 提高患者日常生活能力	[107]

WMI: white matter injury; ICH: intracerebral hemorrhage; OLs: oligodendrocytes; OPCs: oligodendrocyte precursor cells; CeNP: Ceria nanoparticle; HDAC: histone deacetylase; USSCs: unrestricted somatic stem cells; MSCs: mesenchymal stem cells.

表2. 脑出血后与白质损伤相关的临床药物试验
Table 2. Clinical trials of ICH targeting WMI

临床试验类型	药物名称	受试对象	实验目的	实验结果	参考文献
先导研究	Minocycline	急性ICH患者	评价ICH后Minocycline的可行性与安全性	Minocycline可降低患者血清中MMP-9水平，进而减少血肿与血肿周围水肿体积	[118]
II期临床试验	Apixaban	抗凝药物使用相关ICH患者	评估Apixaban与非抗凝治疗相比对患者死亡率的影响	实验结果表明仍需加大样本数以确认Apixaban在重启抗凝治疗中对患者的益处	[119]
II期临床试验	Recombinant activated coagulation factor VII (rFVIIa)	斑点征阳性的ICH患者	探究rFVIIa对ICH患者ICH扩大的影响	在ICH 6.5 h内该药物的治疗并未显著减少ICH的扩大	[120]
II期临床试验	Kineret®	自发性ICH患者	探究Kineret®是否可以减轻脑水肿体积与ICH后炎症水平	N/A	[121]
III期临床试验	Deferoxamine	自发性ICH患者	评价Deferoxamine对ICH患者的安全性	Deferoxamine的安全性高，但预测该药在第90天无法改善患者神经功能障碍	[122]

WMI: white matter injury; ICH: intracerebral hemorrhage; N/A: not available.

进程，这被认为与小胶质细胞内 JAK/STAT 信号通路的激活相关^[95]。此外，病理生理机制中介绍的炎症信号通路抑制剂如 SC51089、FPS-ZM1、MCC950、NIMoEsh 及其他药物均具有通过减轻神经炎症来降低 WMI 的作用 (表 1)。

4.4 髓鞘再生及轴索损伤修复

ICH 后病灶区 OPCs 的数量会代偿性增加，但尚不清楚其是否可分化为成熟的 OLs，故希望通过药物来促进 OPCs 的分化^[96]。在体外培养的 OPCs 中，胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 可促进 OPCs 分化^[97-99]。而在自体血注射的大鼠 ICH 模型中，Yang 等利用 NG2 和 CNPase 分别标记 OPCs 与成熟 OLs，发现与盐水注射的对照组相比，12 mg/kg 的胸腺素 β4 (thymosin β4, Tβ4) 可显著促进血肿周围区 OPCs 的增殖与分化，进而形成成熟的 OLs 以修复损伤的髓鞘，并改善大鼠的神经功能^[100]。此外，胰岛素增敏剂罗格列酮、抗组胺药氯马斯汀、维生素 D 等药物亦可促进 OPCs 的增殖与分化，但这些均在 WMI 类疾病小鼠模型 (缺血性脑卒中、多发性硬化、脊髓损伤) 中观察到，尚需要在 ICH 动物模型中验证^[101-103]。

轴索损伤修复也是潜在的治疗方向：一是减轻 ICH 后轴索损伤，二是促进 ICH 后轴突的再生。锂盐，作为临床上治疗双向感情障碍的药物，已在小鼠 ICH 模型中证实其可减少成熟 OLs 死亡，进而减轻 ICH 后脱髓鞘与轴突变性，这可能由于锂盐抑制糖原合成激酶 3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) 进而促进 BDNF 的表达来实现的^[104]。水凝胶具有多孔、可降解、生物相适性等特点，其不仅抑制轴索损伤后胶质瘢痕的形成，还可作为轴突再生所需营养因子的载体，这或许有助于 ICH 后的轴突再生^[105]。

4.5 细胞移植

除了内源性挽救已损的白质纤维，研究人员希望采用外源性细胞移植的手段以修复受损的白质纤维。基础实验表明，在甘油诱导的脑室出血早产兔模型中，Vinukonda 等在甘油诱导 20 h 后，每个侧脑室注射 200 万源于人脐带血的非限制性体干细胞 (unrestricted somatic stem cells, USSCs) (10 μL, 1 × 10⁶ 细胞 / 脑室)，并利用 MBP 标记髓鞘，于出血后 14 天镜下可观察到，脑室出血对照组的辐射冠区 (投射纤维) 髓鞘排列无序、髓鞘断裂等髓鞘损

伤的改变；相较之下，脑室内注射 USSCs 实验组辐射冠区的髓鞘纤维的长度、数量、形态均得到改善^[106]。结合兔神经行为学测试评分，表明 USSCs 移植可减轻髓鞘损伤，促进髓磷脂基因的表达并有效改善神经功能^[106]。Li 等综述了 ICH 后间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 移植的相关研究，认为外源性植入的 MSCs 不仅可以进行自我分化，还可分泌 BDNF 与 TrkB，发挥促 OLs 生成的作用，这或可在 ICH 后 WMI 病灶区促进髓鞘修复^[10]。临床数据证明，针对高血压性 ICH 患者，于起病后 5.9 天内通过减压手术后所放置的引流管注射骨髓来源的 MSCs 悬液 3.5 mL (所含 MSCs 数量的中位数为： $9.47 \times 10^5/L$ ；范围： $7.25 \times 10^5 \sim 1.35 \times 10^6/L$)，随后依据 NIHSS 与 Barthel 指数两种指标持续随访 6 个月，发现患者这两项指标有显著改善，表明其神经功能逐步好转，提示 MSCs 移植可促进神经功能恢复^[107]。上述实验及临床结果揭示了干细胞移植治疗的可能性，但相关干细胞移植治疗 ICH 后 WMI 的实验有待进一步开展。

5 结语

ICH 是 CNS 疾病研究的热点，也是研究的难点。基于神经元是脑组织行使功能的基本结构的观点，人们围绕神经元的修复与再生开展了一系列的研究^[19, 112, 113]，但对 ICH 的临床治疗作用甚微。基于负责神经保护与各脑区神经冲动传导的白质在 ICH 中的作用，研究人员逐渐意识到针对 OLs 的保护与再生或有助于 ICH 的治疗。从临床角度来看，国内、外均缺乏 ICH 后 WMI 的大规模统计学数据，包括 ICH 后 WMI 的发生率、与预后相关性等信息仍匮乏，但多项临床案例表明，WMI 在 ICH 患者中发生概率较高，是 ICH 的重要表现^[30, 32, 117]。而大量动物实验表明，ICH 后 WMI 会造成动物情绪障碍、认知障碍、感觉运动障碍，挽救损伤的白质可减轻上述症状^[9, 87, 94, 104, 106]。又因为人白质占脑体积的 50%，高于实验动物的脑白质占比，故我们有理由认为 ICH 后 WMI 会对患者造成更为严重的影响。近 20 年来，针对 ICH 后 WMI 的分子机制研究取得了重大的进步，包括脑水肿及血肿周围水肿的占位效应、不同生化代谢产物的毒性、谷氨酸介导的神经毒性、神经炎症反应等 (图 1)。尽管人们提出了针对不同机制的不同治疗手段 (表 1)，但尚不确定哪种治疗手段可应用于临床治疗。随着铁死亡研

究的深入，科研人员推测 ICH 后铁死亡是 OLs 的主要死亡形式^[9, 56]。虽然人们陆续在 ICH 后神经元、OPCs 中发现了铁死亡^[56, 114]，且应用铁离子螯合剂可减轻 WMI^[21, 111]，但铁死亡在 ICH 后的临床治疗应用中仍处于起步阶段，亟需大量实验数据的佐证。

目前，ICH 后 WMI 的研究仍有不足：首先，由于人胚胎发育及各系统的精细度与小鼠、大鼠、猪、兔等动物远不相同，人白质在 CNS 的占比远高于这些动物，上述病理生理机制尚不确定是否完全适用于人类；其次，上述治疗多是在 ICH 动物模型中实现的，尚未考虑到临床患者疾病的复杂性；然后，治疗 ICH 后 WMI 的手段多为单个因素的干预，多靶点、多模式、多策略联合治疗的方法尚在设计与测试中；最后，WMI 也是其他 CNS 疾病的并发症，如缺血性脑卒中、多发性硬化、创伤性脑损伤等，这些疾病中 WMI 的区别与共性有待进一步研究。未来，ICH 后 WMI 的病理生理机制与治疗手段需开展进一步探究，以便更好地服务于 ICH 的病理生理机制与临床治疗。

参考文献

- 1 Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373(9675): 1632–1644.
- 2 Fogelholm R. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(11): 1534–1538.
- 3 Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, Zhai Y, Zhou Q, Jiang Y, Zhao XQ, Wang YL, Yang X, Wang CJ, Meng X, Li H, Liu LP, Jing J, Wu J, Xu AD, Dong Q, Wang D, Wang WZ, Ma XD, Zhao JZ. China Stroke Statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations. *Stroke Vasc Neurol* 2022; 7(5): 415–450.
- 4 Kumral E, K TEN. Thalamic hemorrhage. A prospective study of 100 patients. *Stroke* 1995; 6(26): 964–970.
- 5 Jiang YB, Wei KY, Zhang XY, Feng H, Hu R. White matter repair and treatment strategy after intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther* 2019; 25(10): 1113–1125.
- 6 Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. *Cells* 2019; 8(11): 1424.

- 7 Shen D, Wu W, Liu J, Lan T, Xiao Z, Gai K, Hu L, Luo Z, Wei C, Wang X, Lu Y, Wang Y, Zhang C, Wang P, Zuo Z, Yang F, Li Q. Ferroptosis in oligodendrocyte progenitor cells mediates white matter injury after hemorrhagic stroke. *Cell Death Dis* 2022; 13(3): 259.
- 8 Joseph MJE, Caliaperumal J, Schlichter LC. After intracerebral hemorrhage, oligodendrocyte precursors proliferate and differentiate inside white-matter tracts in the rat striatum. *Transl Stroke Res* 2016; 7(3): 192–208.
- 9 Zuo S, Pan P, Li Q, Chen Y, Feng H. White matter injury and recovery after hypertensive intracerebral hemorrhage. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1–11.
- 10 Li J, Xiao L, He D, Luo Y, Sun H. Mechanism of white matter injury and promising therapeutic strategies of MSCs after intracerebral hemorrhage. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 632054.
- 11 Tao C, Hu X, Li H, You C. White matter injury after intracerebral hemorrhage: pathophysiology and therapeutic strategies. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 422.
- 12 Wang B, Zhang X, Zhong J, Wang S, Zhang C, Li M, Hu Q, Wang S, Chen L, Chen W, Ge H, Feng H. Dexpramipexole attenuates white matter injury to facilitate locomotion and motor coordination recovery via reducing ferroptosis after intracerebral hemorrhage. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 1–17.
- 13 Kang M, Yao Y. Oligodendrocytes in intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther* 2019; 25(10): 1075–1084.
- 14 Yuan W, Meller A, Shimony JS, Nash T, Jones BV, Holland SK, Altaye M, Barnard H, Phillips J, Powell S, McKinstry RC, Limbrick DD, Rajagopal A, Mangano FT. Left hemisphere structural connectivity abnormality in pediatric hydrocephalus patients following surgery. *Neuroimage Clin* 2016; 12: 631–639.
- 15 Roncagliolo M, Schlageter C, León C, Couve E, Bonansco C, Eguibar JR. Developmental impairment of compound action potential in the optic nerve of myelin mutant taiep rats. *Brain Res* 2006; 1067(1): 78–84.
- 16 Abraham M, Peterburs J, Mundorf A. Oligodendrocytes matter: a review of animal studies on early adversity. *J Neural Transm* 2023; 130(9): 1177–1185.
- 17 Stetler RA, Gao Y, Leak RK, Weng Z, Shi Y, Zhang L, Pu H, Zhang F, Hu X, Hassan S, Ferguson C, Homanics GE, Cao G, Bennett MV, Chen J. APE1/Ref-1 facilitates recovery of gray and white matter and neurological function after mild stroke injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(25): E3558–E3567.
- 18 Almeida RG, Lyons DA. On myelinated axon plasticity and neuronal circuit formation and function. *J Neurosci* 2017; 37(42): 10023–10034.
- 19 de Resende EPF, Xia F, Sidney S, Launer LJ, Schreiner PJ, Erus G, Bryan N, Yaffe K. Higher literacy is associated with better white matter integrity and cognition in middle age. *Alzheimers Dement (Amst)* 2022; 14(1): e12363.
- 20 Moxon-Emre I, Schlichter LC. Neutrophil depletion reduces blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70(3): 218–235.
- 21 Wasserman JK, Schlichter LC. White matter injury in young and aged rats after intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol* 2008; 214(2): 266–275.
- 22 Zou X, Wu Z, Zhu W, Chen L, Mao Y, Zhao F. Effectiveness of minocycline in acute white matter injury after intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2016; 126(6): 1855–1862.
- 23 Ni W, Okauchi M, Hatakeyama T, Gu Y, Keep RF, Xi G, Hua Y. Deferoxamine reduces intracerebral hemorrhage-induced white matter damage in aged rats. *Exp Neurol* 2015; 272: 128–134.
- 24 Vanlandewijck M, He L, Mäe MA, Andrae J, Ando K, Del Gaudio F, Nahar K, Lebouvier T, Laviña B, Gouveia L, Sun Y, Raschperger E, Räsänen M, Zarb Y, Mochizuki N, Keller A, Lendahl U, Betsholtz C. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature* 2018; 554(7693): 475–480.
- 25 Zhao H, Qu J, Li Q, Cui M, Wang J, Zhang K, Liu X, Feng H, Chen Y. Taurine supplementation reduces neuroinflammation and protects against white matter injury after intracerebral hemorrhage in rats. *Amino Acids* 2018; 50(3–4): 439–451.
- 26 Lakovic K, Ai J, D'Abbondanza J, Tariq A, Sabri M, Alarfaj AK, Vasdev P, Macdonald RL. Bilirubin and its oxidation products damage brain white matter. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34(11): 1837–1847.
- 27 Büchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C, Koch MA. White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study. *Cereb Cortex* 2004; 14(9): 945–951.
- 28 Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, Awad IA, Sansing LH. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions. *Circ Res* 2022; 130(8): 1204–1229.
- 29 Wang D, Norton C, Helenius J, Xu X, Liu M, Selim M, Lioutas VA. Progression of white matter injury after intracerebral hemorrhage: a magnetic resonance imaging study. *World Neurosurg* 2019; 126: e534–e544.
- 30 Fox RJ, Cronin T, Lin J, Wang X, Sakaie K, Ontaneda D, Mahmoud SY, Lowe MJ, Phillips MD. Measuring myelin repair and axonal loss with diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 2011; 32(1): 85–91.

- 31 Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 2003; 20(3): 1714–1722.
- 32 Novakovic N, Linzey JR, Chenevert TL, Gemmete JJ, Troost JP, Xi G, Keep RF, Pandey AS, Chaudhary N. White matter survival within and around the hematoma: Quantification by MRI in patients with intracerebral hemorrhage. *Biomolecules* 2021; 11(6): 910.
- 33 Zhao X, Wu T, Chang CF, Wu H, Han X, Li Q, Gao Y, Li Q, Hou Z, Maruyama T, Zhang J, Wang J. Toxic role of prostaglandin E2 receptor EP1 after intracerebral hemorrhage in mice. *Brain Behav Immun* 2015; 46: 293–310.
- 34 Yang H, Gao XJ, Li YJ, Su JB, E TZ, Zhang X, Ni W, Gu YX. Minocycline reduces intracerebral hemorrhage-induced white matter injury in piglets. *CNS Neurosci Ther* 2019; 25(10): 1195–1206.
- 35 Peng K, Koduri S, Xia F, Gao F, Hua Y, Keep RF, Xi G. Impact of sex differences on thrombin-induced hydrocephalus and white matter injury: the role of neutrophils. *Fluids Barriers CNS* 2021; 18(1): 38.
- 36 Li Q, Weiland A, Chen X, Lan X, Han X, Durham F, Liu X, Wan J, Ziai WC, Hanley DF, Wang J. Ultrastructural characteristics of neuronal death and white matter injury in mouse brain tissues after intracerebral hemorrhage: coexistence of ferroptosis, autophagy, and necrosis. *Front Neurol* 2018; 9: 581.
- 37 Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182(3): 311–322.
- 38 Ng ACK, Yao M, Cheng SY, Li J, Huang JD, Wu W, Leung GKK, Sun H. Protracted morphological changes in the corticospinal tract within the cervical spinal cord after intracerebral hemorrhage in the right striatum of mice. *Front Neurosci* 2020; 14: 506.
- 39 Wilkinson CM, Brar PS, Balay CJ, Colbourne F. Glibenclamide, a Sur1-Trpm4 antagonist, does not improve outcome after collagenase-induced intracerebral hemorrhage. *PLoS One* 2019; 14(5): e0215952.
- 40 Manaenko A, Chen H, Zhang JH, Tang J. Comparison of different preclinical models of intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 111: 9–14.
- 41 Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1971; 30(3): 536–550.
- 42 Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42(3–4): 155–169.
- 43 Ueno M, Akiguchi I, Hosokawa M, Kotani H, Kanenishi K, Sakamoto H. Blood-brain barrier permeability in the periventricular areas of the normal mouse brain. *Acta Neuropathol* 2000; 99(4): 385–392.
- 44 Han Y, Seyfried D, Meng Y, Yang D, Schultz L, Chopp M, Seyfried D. Multipotent mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve functional recovery after experimental intracerebral hemorrhage in the rat. *J Neurosurg* 2019; 131(1): 290–300.
- 45 Wilkinson DA, Pandey AS, Thompson BG, Keep RF, Hua Y, Xi G. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage. *Neuropharmacology* 2018; 134: 240–248.
- 46 Windrem MS, Schanz SJ, Zou L, Chandler-Militello D, Kuypers NJ, Nedergaard M, Lu Y, Mariani JN, Goldman SA. Human glial progenitor cells effectively remyelinate the demyelinated adult brain. *Cell Rep* 2020; 31(7): 107658.
- 47 Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome. *Movement Disord* 2015; 30(7): 886–894.
- 48 Sykora M, Steinmacher S, Steiner T, Poli S, Diedler J. Association of intracranial pressure with outcome in comatose patients with intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2014; 342(1–2): 141–145.
- 49 Liu Z, Chen Q, Tian D, Wang L, Liu B, Zhang S. Clinical significance of dynamic monitoring by transcranial doppler ultrasound and intracranial pressure monitor after surgery of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7): 11456–11462.
- 50 Ren S, Han S, Wang L, Huang Y, Wu J, Wu G. Minimally invasive surgery for ICH evacuation combined with deferoxamine treatment increased perihematomal Claudin-5 and ZO-1 expression levels and decreased bbb permeability in rabbits. *Front Neurol* 2022; 13: 835494.
- 51 Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage. *Stroke* 2011; 42(6): 1781–1786.
- 52 Xu J (徐俊), Yang DJ, Huang FR, Zhang AM. Application of magnetic resonance diffusion tensor imaging in bilirubin-induced neurological dysfunction in neonates. *Chin J Contemp Pediatr* (中国当代儿科杂志) 2020; 22(7): 711–715 (in Chinese).
- 53 Ye XH (叶香华), Gao F. Advances in mechanisms of white matter injury after intracerebral hemorrhage. *Preven Treat Cardio Cerebral Vasc Dis* (心脑血管病防治) 2018; 18(1): 50–53 (in Chinese).
- 54 Rapoport RM. Bilirubin oxidation products and cerebral vasoconstriction. *Front Pharmacol* 2018; 9: 303.
- 55 Lu Y, Zhang W, Zhang B, Heinemann SH, Hoshi T, Hou S, Zhang G. Bilirubin oxidation end products (BOXes) induce neuronal oxidative stress involving the Nrf2 pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 8869908.
- 56 Li R, Liu Z, Wu X, Yu Z, Zhao S, Tang X. Lithium chloride

- promoted hematoma resolution after intracerebral hemorrhage through GSK-3 β -mediated pathways-dependent microglia phagocytosis and M2-phenotype differentiation, angiogenesis and neurogenesis in a rat model. *Brain Res Bull* 2019; 152: 117–127.
- 57 Jhelum P, Santos-Nogueira E, Teo W, Haumont A, Lenoël I, Stys PK, David S. ferroptosis mediates cuprizone-induced loss of oligodendrocytes and demyelination. *J Neurosci* 2020; 40(48): 9327–9341.
- 58 Ren S, Chen Y, Wang L, Wu G. Neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhage. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 966478.
- 59 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149(5): 1060–1072.
- 60 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017; 171(2): 273–285.
- 61 Bai Q, Liu J, Wang G. Ferroptosis, a regulated neuronal cell death type after intracerebral hemorrhage. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 591874.
- 62 Pandya CD, Vekaria H, Joseph B, Slone SA, Gensel JC, Sullivan PG, Miller BA. Hemoglobin induces oxidative stress and mitochondrial dysfunction in oligodendrocyte progenitor cells. *Transl Res* 2021; 231: 13–23.
- 63 Zhang Y, Deng H, Hu Y, Pan C, Wu G, Li Q, Tang Z. Adipose-derived mesenchymal stem cells stereotactic transplantation alleviate brain edema from intracerebral hemorrhage. *J Cell Biochem* 2019; 120(9): 14372–14382.
- 64 Zille M, Karuppagounder SS, Chen Y, Gough PJ, Bertin J, Finger J, Milner TA, Jonas EA, Ratan RR. Neuronal death after hemorrhagic stroke *in vitro* and *in vivo* shares features of ferroptosis and necroptosis. *Stroke* 2017; 48(4): 1033–1043.
- 65 Baldacchino K, Peveler WJ, Lemgruber L, Smith RS, Scharler C, Hayden L, Komarek L, Lindsay SL, Barnett SC, Edgar JM, Linington C, Thümmel K. Myelinated axons are the primary target of hemin-mediated oxidative damage in a model of the central nervous system. *Exp Neurol* 2022; 354: 114113.
- 66 Ye F, Garton HJL, Hua Y, Keep RF, Xi G. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke. *Transl Stroke Res* 2021; 3(12): 496–511.
- 67 Shlobin NA, Har-Even M, Itsekson-Hayosh ZE, Harnof S, Pick CG. Role of thrombin in central nervous system injury and disease. *Biomolecules* 2021; 11(4): 562.
- 68 Yoon H, Radulovic M, Drucker KL, Wu J, Scarisbrick IA. The thrombin receptor is a critical extracellular switch controlling myelination. *Glia* 2015; 63(5): 846–859.
- 69 Wan S, Cheng Y, Jin H, Guo D, Hua Y, Keep RF, Xi G. Microglia activation and polarization after intracerebral hemorrhage in mice: the role of protease-activated receptor-1. *Transl Stroke Res* 2016; 7(6): 478–487.
- 70 Jin P, Deng S, Sherchan P, Cui Y, Huang L, Li G, Lian L, Xie S, Lenahan C, Travis ZD, Zhang JH, Gong Y, Tang J. Neurokinin receptor 1 (NK1R) antagonist aprepitant enhances hematoma clearance by regulating microglial polarization via PKC/p38MAPK/NF κ B pathway after experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Neurotherapeutics* 2021; 18(3): 1922–1938.
- 71 Yang CH, Quan ZX, Wang GJ, He T, Chen ZY, Li QC, Yang J, Wang Q. Elevated intraspinal pressure in traumatic spinal cord injury is a promising therapeutic target. *Neural Regen Res* 2022; 17(8): 1703.
- 72 Lan X, Han X, Li Q, Yang Q, Wang J. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(7): 420–433.
- 73 Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, Shuaib A, Baker G, Todd K, Guterman LR, Hopkins LN. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: An *in vivo* microdialysis study. *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1482–1489.
- 74 Wu G, Wang L, Wang F, Feng A, Sheng F. Minimally invasive procedures for intracerebral hematoma evacuation in early stages decrease perihematomal glutamate level and improve neurological function in a rabbit model of ICH. *Brain Res* 2013; 1492: 140–147.
- 75 Shah SA, Amin FU, Khan M, Abid MN, Rehman SU, Kim TH, Kim MW, Kim MO. Anthocyanins abrogate glutamate-induced AMPK activation, oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration in postnatal rat brain. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1): 286.
- 76 Wu G, Li S, Wang L, Mao Y. The perihematomal glutamate level is associated with the outcome of patients with basal ganglia hematomas treated by minimally invasive procedures. *Neurol Res* 2013; 35(8): 829–836.
- 77 Christensen PC, Samadi-Bahrami Z, Pavlov V, Stys PK, Moore GRW. Ionotropic glutamate receptor expression in human white matter. *Neurosci Lett* 2016; 630: 1–8.
- 78 Doyle S, Hansen DB, Vella J, Bond P, Harper G, Zammit C, Valentino M, Fern R. Vesicular glutamate release from

- central axons contributes to myelin damage. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1032.
- 79 Tschoe C, Bushnell CD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *J Stroke* 2020; 22(1): 29–46.
 - 80 Vafadari B, Salami A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *J Neurochem* 2016; 139: 91–114.
 - 81 Seo JH, Miyamoto N, Hayakawa K, Pham LD, Maki T, Ayata C, Kim KW, Lo EH, Arai K. Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury. *J Clin Invest* 2013; 123(2): 782–786.
 - 82 Yang F, Wang Z, Zhang JH, Tang J, Liu X, Tan L, Huang QY, Feng H. Receptor for advanced glycation end-product antagonist reduces blood–brain barrier damage after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015; 46(5): 1328–1336.
 - 83 Xiao L, Zheng H, Li J, Wang Q, Sun H. Neuroinflammation mediated by NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *Mol Neurobiol* 2020; 57(12): 5130–5149.
 - 84 Xiao L, Wang M, Shi Y, Xu Y, Gao Y, Zhang W, Wu Y, Deng H, Pan W, Wang W, Sun H. Secondary white matter injury mediated by neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and promising therapeutic strategies of targeting the NLRP3 inflammasome. *Curr Neuroparmacol* 2023; 21(3): 669–686.
 - 85 Zhang Z, Zhou M, Liu N, Shi Z, Pang Y, Li D, Qi J, Wu H, An R. The protection of New Interacting Motif E shot (NI-MoEsh) in mice with collagenase-induced acute stage of intracerebral hemorrhage. *Brain Res Bull* 2019; 148: 70–78.
 - 86 Tang Z, Zhang J, Dong Q, Wu G, Hasegawa Y, Kellner CP. Editorial: Precision of minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage treatment. *Front Neurol* 2022; 13: 996394.
 - 87 Hou D, Lu Y, Wu D, Tang Y, Dong Q. Minimally invasive surgery in patients with intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* 2022; 12: 789757.
 - 88 Akram MJ, Zhao R, Shen X, Yang WS, Deng L, Li ZQ, Hu X, Zhao LB, Xie P, Li Q. Surgical vs. conservative management for lobar intracerebral hemorrhage, a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* 2022; 12: 742959.
 - 89 Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE, Cobbaert C, Tiribelli C. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res* 2021; 90(2): 277–283.
 - 90 Xia M, Chen W, Wang J, Yin Y, Guo C, Li C, Li M, Tang X, Jia Z, Hu R, Liu X, Feng H. TRPA1 Activation-induced myelin degradation plays a key role in motor dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Front Mol Neurosci* 2019; 12: 98.
 - 91 Chen W, Guo C, Jia Z, Wang J, Xia M, Li C, Li M, Yin Y, Tang X, Chen T, Hu R, Chen Y, Liu X, Feng H. Inhibition of mitochondrial ROS by mitoq alleviates white matter injury and improves outcomes after intracerebral haemorrhage in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1–12.
 - 92 Egawa N, Lok J, Washida K, Arai K. Mechanisms of axonal damage and repair after central nervous system injury. *Transl Stroke Res* 2017; 8(1): 14–21.
 - 93 Fu X, Zhou G, Wu X, Xu C, Zhou H, Zhuang J, Peng Y, Cao Y, Zeng H, Li Y, Li J, Gao L, Chen G, Wang L, Yan F. Inhibition of P2X4R attenuates white matter injury in mice after intracerebral hemorrhage by regulating microglial phenotypes. *J Neuroinflammation* 2021; 18(1): 184.
 - 94 Zheng J, Lu J, Mei S, Wu H, Sun Z, Fang Y, Xu S, Wang X, Shi L, Xu W, Chen S, Yu J, Liang F, Zhang J. Ceria nanoparticles ameliorate white matter injury after intracerebral hemorrhage: microglia-astrocyte involvement in remyelination. *J Neuroinflammation* 2021; 18(1): 43.
 - 95 Yang H, Ni W, Wei P, Li S, Gao X, Su J, Jiang H, Lei Y, Zhou L, Gu Y. HDAC inhibition reduces white matter injury after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41(5): 958–974.
 - 96 Neri M, Maderna C, Ferrari D, Cavazzin C, Vescovi AL, Gritti A. Robust generation of oligodendrocyte progenitors from human neural stem cells and engraftment in experimental demyelination models in mice. *PLoS One* 2010; 5(4): e10145.
 - 97 Yu A, Duan H, Zhang T, Pan Y, Kou Z, Zhang X, Lu Y, Wang S, Yang Z. IL-17A promotes microglial activation and neuroinflammation in mouse models of intracerebral haemorrhage. *Mol Immunol* 2016; 73: 151–157.
 - 98 Grinspan JB, Franceschini B. Platelet-derived growth factor is a survival factor for PSA-NCAM+ oligodendrocyte pre-progenitor cells. *J Neurosci Res* 1995; 41(4): 540–551.
 - 99 McMorris FA, Dubois-Dalcq M. Insulin-like growth factor I promotes cell proliferation and oligodendroglial commitment in rat glial progenitor cells developing *in vitro*. *J Neurosci Res* 1988; 21(2–4): 199–209.
 - 100 Yang D, Han Y, Chopp M, Seyfried DM. Thymosin β improves neurological outcome and enhances induced oligodendrogenesis in the rat after ICH. *World J Neurosci* 2014; 4(5): 395–405.
 - 101 Han L, Cai W, Mao L, Liu J, Li P, Leak RK, Xu Y, Hu X, Chen J. Rosiglitazone promotes white matter integrity and

- long-term functional recovery after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2015; 46(9): 2628–2636.
- 102 Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of potentials and threats. *Nutrients* 2020; 12(3): 783.
- 103 Tong LY, Deng YB, Du WH, Zhou WZ, Liao XY, Jiang X. Clemastine promotes differentiation of oligodendrocyte progenitor cells through the activation of ERK1/2 via muscarinic receptors after spinal cord injury. *Front Pharmacol* 2022; 13: 914153.
- 104 Li M, Xia M, Chen W, Wang J, Yin Y, Guo C, Li C, Tang X, Zhao H, Tan Q, Chen Y, Jia Z, Liu X, Feng H. Lithium treatment mitigates white matter injury after intracerebral hemorrhage through brain-derived neurotrophic factor signaling in mice. *Transl Res* 2020; 217: 61–74.
- 105 Carballo-Molina OA, Velasco IN. Hydrogels as scaffolds and delivery systems to enhance axonal regeneration after injuries. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 13.
- 106 Vinukonda G, Liao Y, Hu F, Ivanova L, Purohit D, Finkel DA, Giri P, Bapatla L, Shah S, Zia MT, Hussein K, Cairo MS, La Gamma EF. Human cord blood-derived unrestricted somatic stem cell infusion improves neurobehavioral outcome in a rabbit model of intraventricular hemorrhage. *Stem Cell Transl Med* 2019; 8(11): 1157–1169.
- 107 Li ZM, Zhang ZT, Guo CJ, Geng FY, Qiang F, Wang LX. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation for intracerebral hemorrhage—A prospective clinical observation. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(1): 72–76.
- 108 Katsuki M, Kakizawa Y, Nishikawa A, Yamamoto Y, Uchiyama T. Endoscopic hematoma removal of supratentorial intracerebral hemorrhage under local anesthesia reduces operative time compared to craniotomy. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10389.
- 109 Miller CM, Vespa P, Saver JL, Kidwell CS, Carmichael ST, Alger J, Frazee J, Starkman S, Liebeskind D, Nenov V, Elashoff R, Martin N. Image-guided endoscopic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol* 2008; 69(5): 441–446.
- 110 Wu H, Wu T, Li M, Wang J. Efficacy of the lipid-soluble iron chelator 2,2'-dipyridyl against hemorrhagic brain injury. *Neurobiol Dis* 2012; 45(1): 388–394.
- 111 Chen Z, Xu N, Dai X, Zhao C, Wu X, Shankar S, Huang H, Wang Z. Interleukin-33 reduces neuronal damage and white matter injury via selective microglia M2 polarization after intracerebral hemorrhage in rats. *Brain Res Bull* 2019; 150: 127–135.
- 112 Li Q, Wan J, Lan X, Han X, Wang Z, Wang J. Neuroprotection of brain-permeable iron chelator VK-28 against intracerebral hemorrhage in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(9): 3110–3123.
- 113 Gao X, Yang H, Xiao W, Su J, Zhang Y, Wang H, Ni W, Gu Y. Modified exosomal SIRPα variants alleviate white matter injury after intracerebral hemorrhage via microglia/macrophages. *Biomater Res* 2022; 26(1): 67.
- 114 Yang Z, Dong S, Zheng Q, Zhang L, Tan X, Zou J, Yan B, Chen Y. FTY720 attenuates iron deposition and glial responses in improving delayed lesion and long-term outcomes of collagenase-induced intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 2019; 1718: 91–102.
- 115 Xi G, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? *J Neurochem* 2003; 84(1): 3–9.
- 116 Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(5): 283–301.
- 117 Smith EE, Gurol ME, Eng JA, Engel CR, Nguyen TN, Rosand J, Greenberg SM. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63(9): 1606–1612.
- 118 Chang JJ, Kim-Tenser M, Emanuel BA, Jones GM, Chapple K, Alikhani A, Sanossian N, Mack WJ, Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Pourmotabbed T. Minocycline and matrix metalloproteinase inhibition in acute intracerebral hemorrhage: a pilot study. *Eur J Neurol* 2017; 24(11): 1384–1391.
- 119 Schreuder FHBM, van Nieuwenhuizen KM, Hofmeijer J, Vermeer SE, Kerkhoff H, Zock E, Luijckx GJ, Messchen-dorp GP, van Tuijl J, Bienfait HP, Booij SJ, van den Wijngaard IR, Remmers MJM, Schreuder AHCML, Dippel DW, Staals J, Brouwers PJAM, Wermer MJH, Coutinho JM, Kwa VIH, van Gelder IC, Schutgens REG, Zweedijk B, Algra A, van Dalen JW, Jaap Kappelle L, Rinkel GJE, van der Worp HB, Klijn CJM; APACHE-AF Trial Investigators. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(11): 907–916.
- 120 Gladstone DJ, Aviv RI, Demchuk AM, Hill MD, Thorpe KE, Khoury JC, Sucharew HJ, Al-Ajlan F, Butcher K, Dowlatsahi D, Gubitza G, De Masi S, Hall J, Gregg D, Mamdani M, Shamy M, Swartz RH, Del Campo CM, Cucchiara B, Panagos P, Goldstein JN, Carrozzella J, Jauch EC, Broderick JP, Flaherty ML; SPOTLIGHT and STOP-IT Investigators and Coordinators. Effect of recombinant activated coagulation factor VII on hemorrhage expansion among patients with spot sign-positive acute intracerebral

- hemorrhage: The SPOTLIGHT and STOP-IT randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2019; 76(12): 1493–1501.
- 121 Parry-Jones AR, Stocking K, MacLeod MJ, Clarke B, Werring DJ, Muir KW, Vail A. Phase II randomised, placebo-controlled, clinical trial of interleukin-1 receptor antagonist in intracerebral haemorrhage: BLOcking the Cytokine IL-1 in ICH (BLOC-ICH). *Eur Stroke J* 2023; 8(3): 819–827.
- 122 Selim M, Foster LD, Moy CS, Xi G, Hill MD, Morgenstern LB, Greenberg SM, James ML, Singh V, Clark WM, Norton C, Palesch YY, Yeatts SD; i-DEF Investigators. Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(5): 428–438.