

## • 综 述 •

## 缺血性脑卒中 对脾脏以及免疫功能的影响

顾嘉燕 古丽娟

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2025)02-0215-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2025.02.020

缺血性脑卒中后不仅会造成中枢神经系统炎症,而且导致血脑屏障破坏,还会通过脾脏进一步引起中枢和外周的免疫失调,可以说脑卒中不仅由常驻免疫细胞引发,还与外周免疫细胞浸润有关,也就是“脑脾串扰”。缺血性脑卒中后脾脏的激活涉及多种机制,其中最主要为自主神经相关机制,该机制导致脑卒中后脾脏收缩,脾细胞数量、功能发生变化。一方面这些细胞进入原发损伤部位加重脑损伤;另一方面脾脏萎缩引起外周免疫抑制,导致各种感染并发症。因此,了解这种“脑脾串扰”对以脾为靶点的脑卒中免疫治疗并降低患者的病死率有重要意义。

## 1 概 述

### 1.1 缺血性脑卒中

脑卒中是一种严重且危及生命的疾病,它是世界第二大死亡原因,而缺血性脑卒中(Cerebral ischemic stroke, CIS)占脑卒中发病率的 87%,其进展速度快,拥有较高的发病率、病死率和残疾率,给家庭和社会带来较大的经济负担。CIS 的特征是局部脑组织动脉闭塞导致氧气和血液供应突然停止<sup>[1]</sup>,致使血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)被破坏,通透性增加,中枢和外周的免疫细胞共同浸润中枢神经系统(Central nervous system, CNS),加剧了中枢炎症反应,进而引起外周的免疫微环境改变和免疫抑制,表现为免疫抑制综合征(Combined immunodeficiencies, CIDS)和心脏、脾脏、肺、肾脏等外周器官损害<sup>[2]</sup>。

### 1.2 脾的免疫功能

脾脏是血细胞的主要储存库,也是人体最大的次级淋巴器官,可将免疫细胞释放到循环中,用于自我防御感染和损伤<sup>[3]</sup>。有试验表明,IS 后早期会导致与血液淋巴细胞计数成比例关系的脾体积立即收缩,其产生的白细胞通过已被破坏的 BBB 与神经中枢联系,对神经中枢炎症反应产生影响,并对外周免疫反应产生一定的抑制作用<sup>[4]</sup>。

## 2 缺血性脑卒中的病理变化

### 2.1 中枢神经系统的炎症反应和血脑屏障的破坏

分子(糖萼、基底膜)和细胞[内皮细胞(Endothelial cell, EC)、周细胞、星形胶质细胞]成分的交替层形成了血脑屏障,

中枢 EC 紧密连接(Tight junction, TJ)的特征<sup>[5]</sup>防止水溶性物质穿过细胞,阻止了各种有害成分进入神经中枢,为中枢神经系统精确的信号转导提供了不可或缺的微环境条件<sup>[6]</sup>。

IS 急性期缺血使脑细胞损伤,小胶质细胞和星形胶质细胞被激活,缺血脑组织中炎症介质增加,与蛋白酶一起分解 BBB<sup>[7]</sup>,血液中的中性粒细胞等炎症细胞由此进入 CNS 并释放细胞因子/趋化因子,进一步加重神经炎症。

BBB 的破坏是缺血性脑卒中常见的病理变化,其发生过程可能与多种机制有关,即①线粒体机制:BBB 中富含线粒体,它是 BBB 施行运输和阻隔功能的重要条件<sup>[8]</sup>。有实验表明,感染模拟会降低大脑内皮细胞中呼吸链复合物 I、III 和 IV 蛋白的表达水平,抑制其氧化磷酸化,从而加剧脑细胞水肿和加重脑卒中结局<sup>[9]</sup>;②炎症细胞和依赖性蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP):缺血性脑卒中后单核细胞等免疫细胞和小胶质细胞浸润神经中枢,介导血脑屏障的破坏和神经元损伤<sup>[10]</sup>。炎症细胞还会产生大量锌依赖性蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP),并通过缺口受体 3/核因子  $\kappa$ B (Notch receptor 3/nuclear factor kappa-B, NOTCH3/NF- $\kappa$ B)信号通路参与 BBB 损伤发病机制<sup>[11]</sup>;③氧化应激:在缺血性脑卒中及再灌注过程中会产生大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS),引起血管源性水肿。如超氧自由基( $O_2^-$ )会破坏大脑的内皮细胞系统<sup>[12]</sup>。

### 2.2 脾的反应及机制

有研究证明,在大脑中动脉闭塞(Middle cerebral artery occlusion, MCAO)术后小鼠脾脏重量在术后第 24、48 和 51 h 显著减小,这可能与脾中的淋巴细胞数量急剧下降有关<sup>[13]</sup>。随着脾脏体积逐渐变小,越来越多的淋巴细胞进入了血液以及迁移到大脑,使脾脏的体积与血液中淋巴细胞呈负相关<sup>[14]</sup>。另外,有实验表明 MCAO 术后小鼠脾脏的 DNA 损伤细胞数量增加以及残余淋巴组织内缺乏生发中心,这种结构的破坏可能也是脾脏萎缩的原因之一<sup>[15]</sup>。脾被膜平滑肌表达的  $\alpha 1$  肾上腺素能受体( $\alpha 1$ -Adrenergic receptors,  $\alpha 1$ -AR)的激活可能是脾脏萎缩的原因,哌唑嗪、卡维地洛等  $\alpha 1$  受体阻滞剂可以延缓其缩小<sup>[16]</sup>;但是,脾脏这种体积的变化是双相的,随着儿茶酚胺的减少,之后脾脏的体积又会逐渐增大<sup>[4]</sup>。缺血性脑卒中恢复期脾脏受损严重,脾的骨髓和红髓功能均下降,表现为淋巴细胞产生较少和过滤功能减弱,机体处于易感染状态。

梗死部位的单核细胞/巨噬细胞(Monocytes/macrophages, MMs)的存在是缺血性脑卒中发生炎症和损伤的重要

标志,也是用于判断破坏受损程度的重要标志。MM 可分为 2 个亚型,即表达高水平淋巴细胞抗原 6C(Lymphocyte antigen 6 complex, Ly-6C)抗原和 C-C 趋化因子受体(CC chemokine receptor, CCR)的促炎单核细胞(Lymphocyte antigen 6 complex<sup>hi</sup>/CC chemokine receptor 2<sup>+</sup>, Ly-6C<sup>hi</sup>/CCR2<sup>+</sup>)亚群和表达低水平 Ly-6C 抗原但表达高水平 C-X3-C 趋化因子受体 1(C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)的抗炎(Lymphocyte antigen 6 complex<sup>low</sup>/CC chemokine receptor 2<sup>-</sup>, Ly-6C<sup>low</sup>/CCR2<sup>-</sup>)亚群。有研究表明,脑梗死区域受损和炎症的进程与发生部位的 MM 的数量成正比,且 MM 的减少有助于延缓疾病发展和促进神经元的轴突再生,对大脑功能的恢复有益<sup>[17-18]</sup>。有实验在小鼠 MCAO 之前用羧基荧光素二乙酸琥珀酰亚胺酯(Carboxyfluorescein succinimidyl amino ester, CFSE)在体内标记脾细胞,发现脑卒中后 48h 时可在大脑中检测到 CFSE,并且测定为单核细胞<sup>[13]</sup>,而脾切除的小鼠的中枢 MM 在 MCAO 后早期显著减少。这表明部分 MM 来源于脾脏。缺血性脑卒中后脾脏单核细胞通过循环中血管紧张素 II 与其血管紧张素 I (Angiotensin I, AT-1)受体之间的作用而进入循环, Ly-6C<sup>hi</sup>/CCR2<sup>+</sup> 通过 CCR2 与 CCL2 结合而浸润到脑急性炎症部位并释放各种促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素(Interleukin, IL)-1 $\beta$ , IL-6 等,而 Ly-6C<sup>low</sup>/CCR2<sup>-</sup>通过 CX3CR1 被募集并释放抗炎因子如转化生长因子- $\beta$ 、IL-10 和血管内皮生长因子  $\alpha$  (Vascular endothelial growth factor  $\alpha$ , VEGF- $\alpha$ )等<sup>[19]</sup>。这两种来自脾脏的 MM 亚型共同作用于大脑早期炎症的协调和后期的组织修复。

在脑卒中恢复期几天后脾脏的细胞死亡增加, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞总数会因为脾脏淋巴细胞生发组织的破坏和大量的迁移而急剧减少,血液中的淋巴细胞也随之减少,这被认为是脑损伤的一种代偿机制,表现为产生全身的免疫低下和各器官感染并发症。但值得注意的是,脾脏中 CD4<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞(Regulatory cell, Tregs)和调节性 B 细胞(Regulatory B cells, Bregs)等细胞群增加,对缺血性脑卒中有一定的保护作用<sup>[20]</sup>。有几项研究表明,预防性抗生素不能减少脑卒中后肺部感染等并发症、改善中枢神经系统的预后及降低病死率<sup>[21-22]</sup>。这种特异的脑脾和相互交流可能与自主神经的调节有关。

脾脏不仅受交感神经支配,还受一定的迷走神经支配。缺血性脑卒中时脑缺血的刺激迅速引起大脑通过交感神经-肾上腺-髓质(Sympathetic-adrenal-medullary, SAM)轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)和副交感神经系统来影响外周的免疫调节<sup>[23]</sup>。炎症发生后一些细胞因子(如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 $\beta$ )可以通过迷走神经或血液进入中枢,作用于中枢神经系统中的受体。此时,体液和神经免疫信号的中枢-脑室周围器官会将这种免疫信号传递给交感神经和副交感神经系统,并作出相应的反应<sup>[24]</sup>。(1)交感神经系统(Sympathetic nervous system, SNS)。除了脾,交感神经系统还支配胸腺、骨髓、淋巴结等淋巴器官<sup>[25]</sup>。交感神经系统激活会诱发 SAM 轴和交感神经末梢释放儿茶酚胺(Catecholamine, CA);短期内

CA 促进脾向血液释放淋巴细胞,但长期的 CA 影响使循环中的淋巴细胞呈下降趋势。由于只有 I 型辅助性 T 细胞(T helper cell-1, Th1)上有  $\beta$ 2-肾上腺素受体( $\beta$ 2 Adrenergic receptor,  $\beta$ 2AR),CA 会选择性地抑制 Th1 和白细胞介素(Interleukin, IL)-2<sup>[26]</sup>。另外,CA 也可以通过影响细胞因子信号转导 3(Suppressor of cytokine signaling-3, SOCS3)上调作为负反馈抑制剂使脾萎缩,外周自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)细胞活力下降、数量减少<sup>[27]</sup>;(2)下丘脑-垂体-肾上腺轴。HPA 轴的产物糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)有强大的抗炎和免疫抑制作用,在炎症和免疫疾病中应用十分广泛;它可以通过几乎所有免疫细胞作用于 GCR 来抑制促炎基因表达,诱导淋巴细胞凋亡和障碍,促进并协同 CA 影响 SOCS3 对 NK 产生抑制作用,抑制 Th1,减少干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ )的产生和细胞毒性作用发生。另外,GC 也通过巨噬细胞、树突状细胞及上皮细胞的转录或转录因子的结合来减少炎症细胞因子<sup>[28]</sup>。有研究表明,入院前 GC 的提前应用可能会增加脑卒中后短期内死亡发生率<sup>[29]</sup>;(3)副交感神经系统。乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)是副交感神经的主要递质;Ach 通过胆碱能抗炎通路(Cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)实现炎症的调控。CAP 由末段迷走神经、释放的乙酰胆碱、巨噬细胞、作用于核因子的钙离子、具有乙酰胆碱酯酶(Acetylcholinesterase, AChE)的红细胞组成<sup>[30]</sup>。CAP 的传出迷走神经分为三路,分别控制脾脏 T 细胞、肺部组织和肠神经元释放 Ach<sup>[31]</sup>。这些 Ach 分别与脾脏、肺部和肠道组织中的巨噬细胞的  $\alpha$ 7 烟碱乙酰胆碱受体( $\alpha$ 7 Nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha$ 7nAChR)结合,使其成为 M2 巨噬细胞抗炎表型<sup>[31]</sup>,并抑制核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)的核易位和截断促炎介质的产生来抑制促炎物质如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的生成<sup>[32]</sup>。

### 2.3 免疫抑制综合征

由上述可知,随着缺血性脑卒中进程的发展,为了防止炎症因子过多,避免全身炎症反应(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)引起全身多器官功能衰竭的后果,上述相关神经通路被过度激活,启动了代偿性抗炎(Compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)反应,中枢神经系统与外周免疫系统的平衡被打破,外周的免疫由激活状态变为减退状态,即免疫抑制综合征(Combined immunodeficiencies, CIDS)。此时,个体对感染的易感性增高,脑卒中相关性感染(Stroke-associated infection, SAI)发生的概率大大增加。已有研究表明,脑卒中 72h 后小鼠多发生自发性细菌感染,而抑制交感神经系统(Sympathetic nervous system, SNS)可有效降低小鼠的感染率和病死率<sup>[33]</sup>。因此,以免疫为靶点的脑卒中后治疗方法已经受到更为广泛的关注。

## 3 缺血性脑卒中的治疗

### 3.1 血脑屏障保护治疗

保护 BBB 的治疗主要针对是脑卒中急性期。MMP 会

分解紧密连接蛋白并损害 BBB 的完整性<sup>[34]</sup>, 高压氧、低温等物理方法及异氟烷和硫化氢等药物或无创迷走神经刺激可以抑制 MMP<sup>[35]</sup>。有研究发现, 没食子酸(Gallic acid, GA)可以改变小胶质细胞极化, 发挥保护 BBB 的作用<sup>[36]</sup>。另外, 也可以使用依达拉奉来抑制活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和清除自由基剂达到 BBB 的保护作用, 已被证明对缺血性脑水肿有效<sup>[37]</sup>。

### 3.2 脾相关免疫靶点治疗

3.2.1 干细胞疗法 目前, 干细胞疗法可以通过免疫调节对神经的生长产生影响, 是使脑卒中后中枢神经恢复的最有效方法。干细胞疗法可以分为植入外源性干细胞和刺激内源性干细胞(Neural stem cells, NSCs)分化为神经细胞<sup>[38]</sup>。干细胞不仅迁移到大脑进行直接的神经细胞补充, 还有大多数进入脾脏调节脑卒中的免疫反应<sup>[16]</sup>。

人脐带血(Human umbilical cord blood, HUCB)含有间充质干细胞, 有强大的免疫调节因子, 可以减少脑梗死范围, 改善脑卒中预后<sup>[39]</sup>。脐带血不仅可以补充代替神经元, 也可以生长因子/营养因子如脐带血中的独特细胞群体非造血脐带血干细胞(Nonhematopoietic umbilical cord blood stem cells, nh-UCBSC)可以移动到脾脏, 降低脾 T 细胞的增殖活性, 减少 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  的产生<sup>[40]</sup>, 使 NK 细胞和中性粒细胞等炎性细胞因子下降至正常水平, 巨噬细胞和小胶质细胞减少<sup>[38]</sup>; 脐带血还促进抗炎细胞因子 IL-10 生成, 并保持脾脏的重量和体积<sup>[39-40]</sup>。一项研究表明 MCAO 的大鼠中脑缺血后第 48 h 是 HUCBC 的最佳治疗时间<sup>[41]</sup>。

此外, 间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSC)能降低血液中趋化因子水平和 ROS 的表达水平<sup>[42]</sup>; 神经祖细胞(Neural progenitor cell, NPC)也有助于神经细胞的恢复, 改善预后<sup>[43-44]</sup>。它们免疫调节的作用与脾的关系有待进一步证实。

3.2.2 增加特定细胞群(如 Tregs 和 Bregs) 脑卒中后增加与脾脏相关的 Tregs 能够促进机体的免疫平衡, 它不仅可以驻留中枢神经系统直接保护神经元, 还可以与外周细胞相互作用如抑制中性粒细胞产生基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 减少脑梗死体积<sup>[20, 45]</sup>。在小鼠模型中静注 Tregs 可以减少促炎因子, 增加超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)酶的活性, 从而保护神经功能<sup>[46]</sup>。白藜芦醇预处理可以通过促进脾脏产生 Treg, 使 IL-10 水平增高及炎症因子减少, 缓解脑部的炎症<sup>[46]</sup>。IL-2/IL-2 抗体复合物(Interleukin-2/interleukin-2 antibody, IL-2/IL-2Ab)的治疗可以促使脾脏中幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg 细胞, 进入神经中枢保护少突胶质细胞, 对晚期的大脑白质和运动功能有保护作用<sup>[47]</sup>。Bregs 可以产生抗体和各种免疫调节因子, 对免疫的调节和炎症的控制起到良好的作用。脂多糖预处理的小鼠可以增加脾脏中的 Bregs 数量, 起到保护脑卒中的作用<sup>[48-49]</sup>。

3.2.3 其他治疗方法 有实验表明, 脑卒中前后的早期脾切除术有利于减少脑梗死, 保护中枢神经系统。但是值得注意的是, 脾切除并没有晚期的脑保护作用<sup>[50]</sup>。远程缺血预处理(Remote ischemic preconditioning, RIPC)可以有效减少

神经胶质瘢痕, 还能扩增脾淋巴细胞数量而维持脾体积<sup>[51-52]</sup>。另外, 一些药物也可以脾脏为靶点对脑卒中进行治疗。如卡维地洛可以抑制脾脏的  $\alpha$ 、 $\beta$  肾上腺素能受体, 有效防止脾萎缩<sup>[53]</sup>。辛伐他汀可以增加脾细胞线粒体抗凋亡机制来增加 Bcl-2 的表达, 抑制促凋亡 Bax 表达, 减少 MCAO 后的脾萎缩<sup>[54]</sup>。

### 4 结束语

经过数年的研究, 我们已经了解到脑卒中后发生中枢神经的免疫炎症和外周神经的免疫抑制, 两者同时受到中枢和外周微环境的影响, 而脾脏因释放免疫和炎症细胞可浸润至中枢神经系统, 以“脾脑串扰”的形式既促进 BBB 的破坏和脑损伤, 又加重外周免疫的抑制; 了解脾脏在缺血性脑卒中的作用和机制可开发脾相关免疫靶点治疗如干细胞疗法、Tregs 等细胞群或者靶向 Th1、单核细胞等新型治疗方式, 并发挥它们的巨大潜在优势。然而, 缺血性脑卒中的脾脏及“脾脑串扰”以及靶向干预措施研究仍待进一步探究和了解。

### 参 考 文 献

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): e6-e245.
- [2] Wang J, Zhang J, Ye Y, et al. Peripheral organ injury after stroke[J]. *Front Immunol*, 2022; 13.
- [3] Structure CMN. Function and histology of the spleen[J]. *Toxicol Pathol*, 2006, 34(5): 455-465.
- [4] Chiu NL, Kaiser B, Nguyen YV, et al. The volume of the spleen and its correlates after acute stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(12): 2958-2961.
- [5] Alahmari A. Blood-brain barrier overview: structural and functional correlation[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 6564585.
- [6] Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(11): 2489-2501.
- [7] Yang CJ, Hawkins KE, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C135-C153.
- [8] Ren XF, Simpkins JW. Deciphering the Blood-brain barrier damage in stroke: mitochondrial mechanism[J]. *J Neuroinfect Dis*, 2015, 6(Suppl 2): e002.
- [9] Doll DN, Hu H, Sun JH, et al. Mitochondrial crisis in cerebrovascular endothelial cells opens the blood-brain barrier[J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1681-1689.
- [10] Ma YZ, Yang SL, He QY, et al. The role of immune cells in post-stroke angiogenesis and neuronal remodeling: the known and the unknown[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 784098.
- [11] Yang FX, Zhao K, Zhang XF, et al. ATP induces disruption of tight junction proteins via IL-1 Beta-dependent MMP-9 activation of human blood-brain barrier in vitro[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 8928530.
- [12] Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(1): 51-70.
- [13] Seifert HA, Hall AA, Chapman CB, et al. A transient decrease in spleen size following stroke corresponds to splenocyte re-

- lease into systemic circulation[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(4): 1017-1024.
- [14] Nous A, Peeters I, Nieboer K, et al. Post-stroke infections associated with spleen volume reduction: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232497.
- [15] Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages[J]. *J Immunol*, 2006, 176(11): 6523-6531.
- [16] Wang Z, He D, Zeng YY, et al. The spleen may be an important target of stem cell therapy for stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 20.
- [17] Chen Y, Hallenbeck JM, Ruetzler C, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(6): 748-755.
- [18] Huitinga I, van Rooijen N, de Groot CJ, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats after elimination of macrophages[J]. *J Exp Med*, 1990, 172(4): 1025-1033.
- [19] Schmidt A, Strecker JK, Hucke S, et al. Targeting different monocyte/macrophage subsets has no impact on outcome in experimental stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(4): 1061-1069.
- [20] Li PY, Gan Y, Sun BL, et al. Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(3): 458-471.
- [21] Westendorp WF, Zock E, Vermeij JD, et al. Preventive antibiotics in stroke study (PASS): a cost-effectiveness study[J]. *Neurology*, 2018, 90(18): e1553-e1560.
- [22] Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10006): 1835-1844.
- [23] Meisel C, Schwab JM, Prass K, et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(10): 775-786.
- [24] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation[J]. *J Physiol*, 2016, 594(20): 5781-5790.
- [25] Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function[J]. *Immunol Rev*, 1987, 100: 225-260.
- [26] Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, et al. Differential expression of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help[J]. *Immunol*, 1997, 158(9): 4200-4210.
- [27] Dokur M, Boyadjieva N, Sarkar DK. Catecholaminergic control of NK cell cytolytic activity regulatory factors in the spleen[J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 151(1/2): 148-157.
- [28] Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(6): 669-680.
- [29] Sundbøll J, Horváth-Puhó E, Schmidt M, et al. Preadmission use of glucocorticoids and 30-day mortality after stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 829-835.
- [30] Pohanka M. Pharmacological influencing of the cholinergic anti-inflammatory pathway in infectious diseases and inflammatory pathologies[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(6): 660-669.
- [31] Mehranfarid D, Speth RC. Cholinergic anti-inflammatory pathway and COVID-19[J]. *Bioimpacts*, 2022, 12(2): 171-174.
- [32] Shenhar-Tsarfaty S, Berliner S, Bornstein NM, et al. Cholinesterases as biomarkers for parasympathetic dysfunction and inflammation-related disease[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(3): 298-305.
- [33] Haeusler KG, Schmidt WUH, Föhring F, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(1/2): 50-58.
- [34] Chen CY, Chao YM, Lin HF, et al. miR-195 reduces age-related blood-brain barrier leakage caused by thrombospondin-1-mediated selective autophagy[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(11): e13236.
- [35] Li YC, Zhong W, Jiang Z, et al. New progress in the approaches for blood-brain barrier protection in acute ischemic stroke[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 144: 46-57.
- [36] Qu Y, Wang L, Mao YF. Gallic acid attenuates cerebral ischemia/re-perfusion-induced blood-brain barrier injury by modifying polarization of microglia[J]. *J Immunotoxicol*, 2022, 19(1): 17-26.
- [37] Suda S, Igarashi H, Arai Y, et al. Effect of edaravone, a free radical scavenger, on ischemic cerebral edema assessed by magnetic resonance imaging[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2007, 47(5): 197-201; discussion 201-2.
- [38] Tang HL, Li Y, Tang WJ, et al. Correction to: endogenous neural stem cell-induced neurogenesis after ischemic stroke: processes for brain repair and perspectives[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(6): 1007.
- [39] Vendrame M, Cassady J, Newcomb J, et al. Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently rescues behavioral deficits and reduces infarct volume[J]. *Stroke*, 2004, 35(10): 2390-2395.
- [40] Borlongan CV, Hadman M, Sanberg CD, et al. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke[J]. *Stroke*, 2004, 35(10): 2385-2389.
- [41] Newcomb JD, Ajmo CTJ, Sanberg CD, et al. Timing of cord blood treatment after experimental stroke determines therapeutic efficacy[J]. *Cell Transplant*, 2006, 15(3): 213-223.
- [42] Li YJ, Dong YK, Ran Y, et al. Three-dimensional cultured mesenchymal stem cells enhance repair of ischemic stroke through inhibition of microglia[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 358.
- [43] Uchida K, Kawaja MD, Toya S, et al. Transgenic neural plate contributes neuronal cells that survive greater than one year when transplanted into the adult mouse central nervous system[J]. *Exp Neurol*, 1995, 132(2): 194-208.
- [44] Fukunaga A, Uchida K, Hara K, et al. Differentiation and angiogenesis of central nervous system stem cells implanted with mesenchyme into ischemic rat brain[J]. *Cell Transplant*, 1999, 8(4): 435-441.

[45] Wu YJ, Li JX, Shou JY, et al. Diverse functions and mechanisms of regulatory T cell in ischemic stroke[J]. *Exp Neurol*, 2021, 343:113782.

[46] Yang HN, Zhang AX, Zhang YQ, et al. Resveratrol pretreatment protected against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via expansion of T regulatory cells[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8):1914-1921.

[47] Yuan CL, Shi LG, Sun ZY, et al. Regulatory T cell expansion promotes white matter repair after stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 179:106063.

[48] Wang Z, Zhou Y, Yu Y, et al. Lipopolysaccharide preconditioning increased the level of regulatory B cells in the spleen after acute ischaemia/reperfusion in mice[J]. *Brain Res*, 2018, 1701:46-57.

[49] Garcia-Bonilla L, Brea D, Benakis C, et al. Endogenous protection from ischemic brain injury by preconditioned monocytes[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(30):6722-6736.

[50] Ran YY, Liu ZJ, Huang S, et al. Splenectomy fails to provide long-term protection against ischemic stroke[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(3):467-479.

[51] Chen C, Jiang W, Liu ZJ, et al. Splenic responses play an important role in remote ischemic preconditioning-mediated neuroprotection against stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):167.

[52] Cheng X, Zhao HP, Yan F, et al. Limb remote ischemic postconditioning mitigates brain recovery in a mouse model of ischemic stroke by regulating reactive astrocytic plasticity[J]. *Brain Res*, 2018, 1686:94-100.

[53] Ajmo CTJ, Collier LA, Leonardo CC, et al. Blockade of adrenoceptors inhibits the splenic response to stroke[J]. *Exp Neurol*, 2009, 218(1):47-55.

[54] Jin R, Zhu XL, Liu L, et al. Simvastatin attenuates stroke-induced splenic atrophy and lung susceptibility to spontaneous bacterial infection in mice[J]. *Stroke*, 2013, 44(4):1135-1143.

(2024-09-09 收稿)

• 消 息 •

2025 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88138803,帐号:557379073786,开户行:中国银行紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。