

## • 综 述 •

## 白细胞介素与脑梗死的关系及研究进展

李婷 刘霁莹 陈春霖 张雪梅

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2022)02-0179-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.02.018

脑梗死(Cerebral infarction, CI)是最常见的脑卒中类型,它具有较高发病率、病死率和致残率,给患者的家庭和社会经济发展带来了沉重的负担。脑梗死发生后患者血清中许多细胞因子(Cytokines, CK)可出现明显变化,细胞因子与病情的严重程度密切相关,近年来随着分子生物学和免疫学的研究和发展,细胞因子在脑血管疾病中的作用引发人们关注。本研究着重就细胞因子中的白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 和 IL-33 在脑梗死中的相关研究进展进行综述。

脑梗死是常见的神经系统疾病,在我国脑卒中中所占的比例为69.6%~70.8%<sup>[1-2]</sup>。当前我国人口进入老龄化阶段,脑梗死在城乡居民死亡因素中上升至第一位<sup>[3]</sup>。脑梗死给患者身体和心理上造成打击,给家属带来经济压力,也给社会保障带来了挑战。发生脑梗死后患者血清中许多 CK 可出现明显变化,CK 与脑梗死密切相关,CK 增多会促进炎症反应,导致组织缺氧,加重脑梗死病情<sup>[4]</sup>。近年来,免疫学蓬勃发展,分子生物学成绩斐然,CK 成为研究热点,其在脑血管疾病中的作用引起了研究者的兴趣。

什么是 CK? CK 是一类小分子多肽,由免疫及非免疫细胞产生,具有许多功能,与人体免疫、细胞生长及炎症反应等过程均有关<sup>[5]</sup>。机体内许多重要的生理变化均有 CK 的参与;CK 可以与受体及调节因子构成细胞因子网络,促进内皮细胞、免疫细胞等之间的相互作用;还可以作为突触间的一种递质,起到信息传递和调节细胞功能的作用<sup>[6]</sup>。按照功能的不同,CK 可以分成许多种类,IL 就是其中的一种。有研究表明,IL 在脑梗死炎症通路上扮演关键角色<sup>[7-8]</sup>。

## 1 白细胞介素-1 $\beta$

体内的单核细胞和内皮细胞在受到炎症刺激时会产生 IL-1。IL-1 能刺激生长因子(Growth factor, GF)等 CK 的产生,还能刺激 T 细胞生成 IL-2,参与免疫应答和组织修复,分子量为 17000。IL-1 有 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  两种亚型,在人和大鼠大脑中 IL-1 $\beta$  占优势。

IL-1 $\beta$  可以使花生四烯酸产生增加,从而引起一氧化氮(Nitric oxide, NO)和自由基的产生增多,产生的 NO 可以破坏酶的结构,影响酶的功能,尤其是与线粒体相关联的酶,产

生的自由基可以扩大炎症反应,最终引起细胞凋亡<sup>[5]</sup>。IL-1 $\beta$  还能够激活多种免疫细胞,可以刺激 IL-2, IL-6 等 CK 的生成,介导受损部位的白细胞迁移、促进白细胞浸润,从而导致炎症程度加重。IL-1 $\beta$  可以使兴奋性氨基酸的毒性增强,导致神经元死亡<sup>[9]</sup>。IL-1 $\beta$  对内皮细胞的活化有刺激作用,使内皮细胞产生和分泌多种促凝物质,如内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)等起到促进凝血的作用,从而减少颅内血供,使脑组织缺血性损伤程度加重<sup>[10]</sup>。

Hutchinson 等<sup>[11]</sup>选取野生型小鼠、IL-1 $\alpha$  基因敲除小鼠和 IL-1 $\alpha/\beta$  双基因敲除小鼠,应用改良的腔内导丝技术阻塞各组小鼠的右侧大脑中动脉,结果证明 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\alpha/\beta$  双基因敲除小鼠脑损伤程度轻。Kate Lykke Lambertsens 等<sup>[12]</sup>证明,若小鼠缺乏 IL-1 或 IL-1 转化酶,脑部梗死面积会明显缩小,而向脑室内注射 IL-1 $\beta$  的小鼠,梗死面积会增大。白介素-1R1(Interleukin-1 receptor 1, IL-1R1 和 IL-1R2 为 IL-1 的主要受体,IL-1R1 既能与 IL-1 $\alpha$  结合,又能与 IL-1 $\beta$  结合,灭活或敲除 IL-1R1 可降低缺血性脑损伤程度<sup>[13-14]</sup>。还有实验证明小鼠接受抗 IL-1 $\beta$  抗体治疗后脑组织的损伤程度明显减轻<sup>[15]</sup>。姜伟韬等<sup>[16]</sup>研究显示,IL-1 $\beta$  水平越高脑梗死严重程度越高,IL-1 $\beta$  可以促进、加重颈动脉硬化斑块的形成,从而增加了脑梗死发生的风险。相信未来通过更多的研究,深入了解 IL-1 $\beta$  在脑梗死过程中的动态变化,可以更好地为脑梗死的病情判断提供依据。

## 2 白细胞介素-4

IL-4 由辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)产生与释放,可以促进各种免疫细胞的增殖、分化和活化,在免疫过程中发挥关键作用。在 IL-4 的诱导下 B 细胞的抗体类别可以发生转换,抗体可变区不变,恒定区改变,变为 IgE 抗体。

脑梗死患者病灶周围缺血半暗带内的神经元能合成 IL-4, IL-4 发挥抑制炎症的功能:(1)巨噬细胞受到 IL-4 影响,分泌干扰素调节因子-4,具有负性调节炎症的作用;(2)IL-4 是典型的 M2 极化激活剂,可以将周围的小胶质细胞/巨噬细胞转化为修复性(M2)表型,提升甘露糖受体(Mannose receptor, MR 或 CD206)的水平,从而使 M2 标记基因的表达增加如精氨酸酶-1(Arginase-1, ARG-1)、几丁质酶 3 样蛋白 3(Chitinase-3-like protein 3, Chi3l3 或 Ym1)和炎症区域分子 1(Found in inflammatory zone 1, FIZZ1)可减轻脑梗死后脑组织损伤程度<sup>[17-19]</sup>;(3)IL-4 还可以上调精氨酸酶-1(Arginase-1, ARG-1)、FIZZ1(位于炎症区 1)、CD206 和趋化因

子配体 22 水平,降低 Th1/Th2 比值,起到神经保护作用<sup>[20]</sup>; (4)有学者<sup>[19]</sup>利用短暂性大脑中动脉闭塞小鼠模型进行研究,结果发现机体对缺血发生反应时 IL-4 作为一种多效性 CK,通过抑制 I 型(经典)炎症发挥强大的抗炎功能,进一步保护脑组织。

动脉粥样硬化患者及慢性炎症性疾病患者体内 IL-4 呈高表达状态<sup>[21]</sup>。IL-4 还可以通过创造促炎的血管环境来引起血管内皮细胞凋亡,导致血管内皮细胞功能障碍,还会引起动脉粥样硬化。IL-4 被认为通过两种机制产生促炎状态。首先,IL-4 促进有关氧化应激的炎症介质上调,如 CK、趋化因子和粘附分子侵入血管内皮细胞;其次,IL-4 本身可能不会引起氧化应激,但会增强包括血管内皮细胞在内的各种细胞的氧化潜能,最终引起氧化应激<sup>[22-23]</sup>。

有学者研究发现脑缺血后 IL-4R mRNA 水平持续升高<sup>[24]</sup>,提示脑梗死早期和恢复期脑组织对 IL-4 的反应增强;相反,发生脑梗死后 1~7 d 脑内 IL-4 的表达仅略有增加。根据这一规律,可以推测脑梗死早期及恢复期人体可以通过 IL-4R 增加信号传导,改善梗死后的炎症环境,为神经功能的恢复奠定基础。IL-4 在脑梗死中的作用及与脑梗死预后的关系有待更多的研究,目前推测提高脑内 IL-4 水平是促进梗死后神经功能康复的一种有前途的治疗策略。

### 3 白细胞介素-6

IL-6 由单核细胞和血管内皮细胞等产生,在细胞免疫及体液免疫中至为关键,在炎症反应的调节中发挥核心作用<sup>[25]</sup>。脑梗死发生后患者体内炎症反应系统被迅速激活,大量炎性细胞及炎症因子产生,浸润受损组织的周围,引起强烈的免疫反应,单核细胞等炎症细胞被激活,使 IL-6 产生增多,由于血管内皮细胞和白细胞之间的黏附性与 IL-6 呈正相关,所以微血管易发生阻塞<sup>[26]</sup>。

IL-6 能刺激血管内皮,导致内皮细胞受损,增加血脑屏障的通透性,通过花生四烯酸途径增加氧自由基的产生,促进兴奋性氨基酸的释放,促进血液凝固,加速血栓形成,从而引起神经细胞死亡,加重缺血再灌注后脑损伤<sup>[10]</sup>。高水平的炎症因子可使机体处于一种促凝状态,更易引发脑梗死<sup>[27]</sup>。患者发生脑梗死后血清 IL-6 水平增高也会导致淋巴细胞和单核-巨噬细胞等活性增强。有研究发现 IL-6 水平与脑梗死患者神经功能受损程度呈正相关<sup>[28]</sup>。

颈动脉有粥样硬化斑块的患者,发生脑梗死的风险显著提高。IL-6 分泌增多会导致不稳定斑块发生破裂,阻塞血管,促使血栓产生,使组织的缺血缺氧损伤程度加重<sup>[16]</sup>。在 IL-6 等炎性细胞因子的作用下肝脏分泌的纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、血清粘蛋白(Seromucoid, SM)等增加,这些与炎性反应有关的蛋白又继续诱导细胞黏附分子(Cell adhesion molecule, CAM)、单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemotactic protein, MCP-1)的表达增加,从而引起连锁反应,导致炎症扩大,促使动脉内膜硬化,斑块形成,并出现破溃,引起血栓的形成<sup>[29]</sup>。

有研究发现,IL-6 产生越多,炎症越强,梗死灶越大<sup>[25,30-31]</sup>。检测血清 IL-6 水平对脑梗死患者病情严重程度

的预判和近期预后效果推测有良好的指导意义<sup>[32]</sup>。IL-6 通常被认为是促炎细胞因子,但体外注射 IL-6 可明显减轻缺血性脑卒中大鼠模型的缺血性脑损伤,因此推测 IL-6 也许可能也有一定的抗炎作用<sup>[33]</sup>。IL-6 在脑梗死当中发挥较大作用,与许多脑梗死相关疾病也有关联,血浆 IL-6 水平升高与卒中后认知功能障碍及卒中后抑郁也具有很强的相关性<sup>[34]</sup>。因此,IL-6 的研究潜力依然很大。

### 4 白细胞介素-10

发挥抑炎功能的 CK—IL-10 主要由两类细胞产生:Th2 和单核/巨噬细胞,能降低细胞因子受体表达和受体活化<sup>[32]</sup>。所以,IL-10 有抑制 CK 合成的作用,有利于维持正常血管功能,避免血管受损和重塑<sup>[35]</sup>。

IL-10 生物学活性多样,IL-10 不仅可以介导 Th1 和 Th2 细胞间的相互关系,而且在体内免疫反应上也极为关键<sup>[5]</sup>。IL-10 抑炎机制较多:(1)减弱炎症级联反应最为主要;(2)降低白细胞粘附和外渗程度,使白细胞与内皮细胞的相互作用减弱;(3)使 NO 的形成增加,进一步导致血管舒张,并通过下调有害的活性氧产生酶和/或上调抗氧化途径来直接保护内皮免受氧化应激的影响<sup>[36]</sup>;(4)能够降低 Th1 细胞功能,使其分泌的 IL-2 和干扰素- $\gamma$ (Interferon, IFN- $\gamma$ )等 CK 水平下降,进一步来抑制免疫应答;(5)还可以抑制还原型辅酶 II 氧化酶的 1 个亚基 Nox1,减少因该亚基而产生的活性氧(Reactive oxygen species, ROS),减弱退行性血管重塑,从而减少氧化应激<sup>[35]</sup>。

最近发现在发生脑梗死的 24 h 内 IL-10 的水平显著降低,在 72 和 144 h 显著升高,IL-10 水平升高提示脑卒中后早期激活了内源性免疫抑制机制<sup>[37]</sup>。在体外模型中已知 IL-10 介导神经保护作用,但在临床上其作为预后标志仍然存在争议<sup>[36,38]</sup>。有学者发现发生脑梗死 4 d 后 IL-10 mRNA 和蛋白水平升高,梗死体积缩小,神经功能得到保护<sup>[39]</sup>。另一部分学者并未发现脑梗死与 IL-10 之间有明确的相关性<sup>[40]</sup>。因此,IL-10 在脑梗死中的具体功能和机制需要更深层地探索。

### 5 白细胞介素-18

IL-18 最初被称为干扰素- $\gamma$ (Interferon, IFN- $\gamma$ )诱导因子,是一种 24 kDa 的非糖基化多肽,是不含经典信号肽的促炎细胞因子,在炎症级联反应中起重要作用。IL-18 通过免疫应答激活自然杀伤细胞,诱导 T 辅助细胞分化和细胞因子基因表达,从而导致自身免疫性和炎症性疾病的发生<sup>[41]</sup>。有研究报道,血浆 IL-18 水平与美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)评分、脑梗死面积、神经功能预后均呈正相关,与脑梗死的发生发展关系密切<sup>[42]</sup>。

IL-18 是一种多效性的促炎细胞因子,通过多种可能机制促进动脉粥样硬化的发生<sup>[43]</sup>:(1)刺激肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的产生,进而增加 IL-6 和 C 反应蛋白的合成,肿瘤坏死因子可以诱导巨噬细胞、T 细胞和动脉粥样硬化斑块等形成,从而

加速炎症反应。循环 C 反应蛋白本身可能导致人内皮细胞炎症级联反应的加重以及 IL-18 的过度表达；(2)IL-18 通过刺激 IFN- $\gamma$  的产生来促进炎症反应，并可能导致纤维帽变薄，引起脆弱斑块破裂；(3)IL-18 诱导单核细胞和血管细胞中基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinase, MMP)-1、-9 和 -13 的增多，这可能在斑块脆性中起作用。

IL-18 水平的升高与其他炎症和止血标志物 (包括 IL-6、C 反应蛋白、纤维蛋白原、 $\text{F}_{12}$  因子、纤维蛋白和 D-二聚体等) 的表达增加以及血压和血脂水平的升高有关，这些都是脑血管疾病的危险因素<sup>[44]</sup>。IL-18 增多诱发血栓的形成、引起高血压和高脂血症，最终导致脑梗死的发生发展。

## 6 白细胞介素-13

IL-33 是 IL-1 家族的新成员，与中枢神经系统炎症反应调节密切相关。在组织损伤时免疫细胞释放 IL-33，并通过与肿瘤发生抑制蛋白 2 (Suppression of tumorigenicity 2, ST2)/IL-1 受体结合与辅助蛋白形成蛋白质复合物，进而激活参与调节先天性和获得性免疫功能的各种细胞，对即将发生的组织损害发出信号或“预警”<sup>[45]</sup>。

IL-33 在脊髓和大脑中高表达，在中枢神经系统疾病中发挥重要作用<sup>[46]</sup>：(1)IL-33 能增高血清中抗炎介质 (如 IL-4、IL-10 等) 的水平，同时降低促炎细胞因子 (如干扰素- $\gamma$  等) 的水平；(2)通过使 Th1/Th2 平衡向 Th2 细胞倾斜，在疾病中发挥保护作用；(3)IL-33 可能在脂肪组织炎症中发挥动脉粥样硬化保护功能，可以延缓动脉粥样硬化的进展；(4)IL-33 治疗可能对葡萄糖稳态和机体成分产生有益影响。

一项队列研究显示，较高的 IL-33 水平与更小的梗死体积和更轻的梗死程度相关，并且血清 IL-33 水平升高的患者在 3 个月后表现出更良好的功能结局<sup>[47]</sup>。另一项研究表明，IL-33 可以扩大缺血脑组织中调节性 T 细胞 (Regulatory cell, Treg) 免疫反应，向侧脑室注射 IL-33 可上调缺血脑组织叉头框蛋白 P3 (Forkhead box protein P3, Foxp3) + Treg 细胞在缺血后亚急性期 (48 h) 和慢性期 (72h) 的百分率，但在急性期 (24h) 无明显变化<sup>[48]</sup>。还有研究表明，IL-33 通过调节缺血脑内小胶质细胞极化，使其从 M1 表型向神经保护性和组织修复性的 M2 表型转变，进而发挥调节缺血性脑损伤的作用；外源性应用 IL-33 可显著促进缺血性脑损伤的恢复，IL-33 可能成为治疗脑梗死的有效靶点<sup>[45]</sup>。

## 7 结束语

越来越多的证据表明，CK 作为炎症介质参与脑梗死后缺血级联反应，并导致炎症状态<sup>[49]</sup>。IL 种类繁多，在脑梗死中的作用不尽相同，值得进一步研究。IL 能反映出机体的免疫状态，在脑梗死过程中起着关键的作用；同时 IL 与脑梗死急性期、脑卒中后抑郁及痴呆等神经系统疾病的发生发展密切相关。相信未来 IL 与脑梗死关系的研究会更加深入，为脑血管疾病精准医疗提供更有力的理论支持。

## 参 考 文 献

[1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and

mortality of stroke in China; results from a nationwide Population-Based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.

[2] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland china; prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98(2): 258-265.

[3] 万敏, 宋西方, 贾伟华. 急性脑梗死的血管再通研究进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(1): 110-113.

[4] 颜颂旭, 王明珠, 竺王玉, 等. 急性脑梗死患者血清中 CD40L、白细胞介素 18 含量与患者神经功能损伤的关系 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(5): 674-676.

[5] 魏妍妍, 刘丹丹, 朱金华, 等. 细胞因子与中枢神经系统疾病的研究 [J]. *中国医学创新*, 2015, 12(6): 140-142.

[6] Prieto GA, Cotman CW. Cytokines and cytokine networks target neurons to modulate long-term potentiation [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 34(2): 27-33.

[7] 刘全生, 张雯凌. 可溶性 CD40L 水平对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7): 12-13.

[8] Yang LX, Chen FY, Yu HL, et al. Poncirin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced microglial inflammation and ameliorates brain ischemic injury in experimental stroke in mice [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1344.

[9] 啜红斐, 郎桂艳, 田步先. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清中白细胞介素-1、-17A 和高迁移率族蛋白 B1 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(16): 3977-3978.

[10] 程南方, 谭峰, 梁艳桂, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与血瘀的多重线性回归分析 [J]. *河南中医*, 2018, 38(12): 1841-1844.

[11] Malone K, Amu S, Moore AC, et al. Immunomodulatory therapeutic strategies in stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(无期号): 630.

[12] Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(9): 1677-1698.

[13] Basu A, Lazovic J, Krady JK, et al. Interleukin-1 and the interleukin-1 type 1 receptor are essential for the progressive neurodegeneration that ensues subsequent to a mild hypoxic/ischemic injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(1): 17-29.

[14] Jin R, Liu L, Zhang S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5): 834-851.

[15] Diaz-Cañestro C, Reiner MF, Bonetti NR, et al. AP-1 (activated protein-1) transcription factor JunD regulates ischemia/reperfusion brain damage via IL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ) [J]. *Stroke*, 2019, 50(2): 469-477.

[16] 姜伟韬, 袁良津, 施雪英. 急性脑梗死患者发生神经功能缺损的程度与其体内炎症细胞因子水平的相关性研究 [J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(10): 124-126.

[17] El CC, Schwarzfischer L, Rehli M. Interleukin-4 induced interferon regulatory factor (Irf) 4 participates in the regulation of alternative macrophage priming [J]. *Immunobiology*, 2010, 215(9/10): 821-825.

[18] Zhao R, Ying M, Gu S, et al. Cysteinyl leukotriene receptor 2 is involved in inflammation and neuronal damage by mediating

- microglia M1/M2 polarization through NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Neuroscience*, 2019, 422(21): 99-118.
- [19] Ting SM, Zhao X, Zheng X, et al. Excitatory pathway engaging glutamate, calcineurin, and NFAT upregulates IL-4 in ischemic neurons to polarize microglia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(3): 513-527.
- [20] Perego C, Fumagalli S, Miteva K, et al. Combined genetic deletion of IL (interleukin)-4, IL-5, IL-9, and IL-13 does not affect ischemic brain injury in mice[J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2207-2215.
- [21] Sasaguri T, Arima N, Tanimoto A, et al. A role for interleukin 4 in production of matrix metalloproteinase 1 by human aortic smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 1998, 138(2): 247-253.
- [22] Lee YW, Hirani AA. Role of interleukin-4 in atherosclerosis[J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(1): 1-15.
- [23] Kassem KM, Ali M, Rhaleb NE. Interleukin 4: its role in hypertension, atherosclerosis, valvular, and nonvalvular cardiovascular diseases[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25(1): 7-14.
- [24] Liu X, Liu J, Zhao S, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and Long-Term recovery after cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 498-504.
- [25] 桂千, 程庆璋. 炎症因子与急性脑梗死的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(20): 42-43.
- [26] 何诺, 谢林森, 董丽, 等. 炎症因子表达及凝血相关指标检验对急性进展性脑梗死患者病情评估的效果分析[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(24): 3483-3485.
- [27] 鲁建华, 虞冬辉. 急性脑梗死与炎症的关系探讨[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(2): 24-26.
- [28] Pawluk H, Woźniak A, Grześk G, et al. The role of selected Pro-Inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15(无期号): 469-484.
- [29] 张帆, 卢红, 王传升, 等. 多种脂肪细胞因子与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(8): 685-688.
- [30] Yoshida M, Kato N, Uemura T, et al. Time dependent transition of the levels of protein-conjugated acrolein (PC-Acro), IL-6 and CRP in plasma during stroke[J]. *eNeurologicalSci*, 2017, 7(1): 18-24.
- [31] Fahmi RM, Elsaid AF. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of Short-Term stroke outcome in young Egyptian adults[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(10): 2475-2481.
- [32] Zhang L, Xu D, Zhang T, et al. Correlation between interleukin-6, interleukin-8, and modified early warning score of patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 148-155.
- [33] Grønhoj MH, Clausen BH, Fenger CD, et al. Beneficial potential of intravenously administered IL-6 in improving outcome after murine experimental stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65(5): 296-311.
- [34] Kowalska K, Klimiec E, Weglarczyk K, et al. Reduced ex vivo release of pro-inflammatory cytokines and elevated plasma interleukin-6 are inflammatory signatures of post-stroke delirium[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 111.
- [35] Dammanahalli JK, Wang X, Sun Z. Genetic interleukin-10 deficiency causes vascular remodeling via the upregulation of Nox1[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(11): 2116-2125.
- [36] Garcia JM, Stillings S, Leclerc JL, et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries[J]. *Front Neurol*, 2017, 8(2): 244.
- [37] Ormstad H, Aass HC, Lund-Sørensen N, et al. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume[J]. *J Neurol*, 2011, 258(4): 677-685.
- [38] Rong T, He M, Hua Y, et al. Associations of interleukin 10, matrix metalloproteinase 9, and legumain with blood pressure variability and neurologic outcomes in patients with ischemic stroke[J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13(1): 1595-1602.
- [39] Liu N, Chen R, Du H, et al. Expression of IL-10 and TNF- $\alpha$  in rats with cerebral infarction after transplantation with mesenchymal stem cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(3): 207-213.
- [40] Jenny NS, Callas PW, Judd SE, et al. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort[J]. *Neurology*, 2019, 92(20): e2375-e2384.
- [41] Zhou L, Zhu X, Wang J, et al. Association between interleukin-18 (137G/C and 607C/A) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(2): 89-94.
- [42] Wang Q, Yu D, Liang J, et al. Significance of expression of AIM2, IL-1 $\beta$ , and IL-18 in plasma of patients with acute cerebral infarction[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021, 46(2): 149-155.
- [43] Bahrami A, Sathyapalan T, Sahebkar A. The role of interleukin-18 in the development and progression of atherosclerosis[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(9): 1757-1774.
- [44] Hao Y, Ding J, Hong R, et al. Increased interleukin-18 level contributes to the development and severity of ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(18): 7457-7472.
- [45] Luo Q, Fan Y, Lin L, et al. Interleukin-33 protects ischemic brain injury by regulating specific microglial activities[J]. *Neuroscience*, 2018, 385(18): 75-89.
- [46] Li XM, Wang XY, Feng XW, et al. Serum interleukin-33 as a novel marker for long-term prognosis and recurrence in acute ischemic stroke patients[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(9): e01369.
- [47] Qian L, Yuanshao L, Wensi H, et al. Serum IL-33 is a novel diagnostic and prognostic biomarker in acute ischemic stroke[J]. *Aging Dis*, 2016, 7(5): 614-622.
- [48] Guo S, Luo Y. Brain Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells can be expanded by Interleukin-33 in mouse ischemic stroke[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81(4): 106027.
- [49] Zhou Z, Zhang J, Li X, et al. Protein microarray analysis identifies key cytokines associated with malignant middle cerebral artery infarction[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(8): e00746.

(2021-07-15 收稿)