

缺血性脑卒中：从机制到治疗(综述)

谢东言¹, 张媛², 祝刚^{1*}

¹广东医科大学附属惠州中心医院(惠州市中心人民医院)神经外科, 广东 惠州

²南方医科大学珠江医院神经外科, 广东 广州

收稿日期: 2024年5月24日; 录用日期: 2024年6月19日; 发布日期: 2024年6月27日

摘要

缺血性脑卒中是全球最常见的脑卒中类型, 严重影响全球人口尤其是在老年人群中的健康和经济状态。目前, 紧急治疗主要依赖于在病发初期使用特定药物进行溶栓, 以及利用机械取栓技术扩展治疗时间窗口。尽管这些方法提高了治疗的及时性和效果, 但仍有许多挑战需要克服, 特别是在治疗策略的优化和个性化治疗方面。最新的研究表明, 遗传因素和免疫微环境在缺血性脑卒中的发生和发展中扮演着关键角色。这些因素的深入了解不仅可以帮助医学界更好地理解脑卒中的复杂病理机制, 还能推动发展更为精准的治疗方法。研究指出, 特定的遗传背景对脑卒中的风险有显著影响, 而患者的免疫状态也在脑卒中的损伤和恢复过程中起着至关重要的作用。因此, 未来的治疗策略可能会越来越依赖于这些生物标记的检测和分析, 以实现疾病的早期诊断、风险评估和个性化治疗。此外, 随着全球人口老龄化的趋势, 预防和治疗缺血性脑卒中的挑战也在不断增加。研究强调, 改善全球卫生系统对脑卒中的响应能力, 特别是在低收入国家, 对于降低脑卒中的整体负担至关重要。因此, 未来的研究和公共卫生策略需更多地关注遗传和免疫机制的作用, 以提高治疗的及时性和有效性。本综述旨在提出基于最新研究成果的更新和更有效的诊疗策略, 减少缺血性脑卒中的病死率和残疾率, 改善患者的生活质量, 并减轻其对家庭和社会经济的影响。同时, 这些信息可为医学界和公共卫生政策制定者提供有价值的参考和指导, 特别是在遗传和免疫方面的研究进展, 预示着治疗缺血性脑卒中的未来方向。

关键词

缺血性脑卒中, 遗传因素, 免疫微环境, 预防与治疗

Ischemic Stroke: Mechanisms to Treatment (Review)

Dongyan Xie¹, Yuan Zhang², Gang Zhu^{1*}

¹Department of Neurosurgery, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou Guangdong

²Department of Neurosurgery, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou Guangdong

Received: May 24th, 2024; accepted: Jun. 19th, 2024; published: Jun. 27th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 谢东言, 张媛, 祝刚. 缺血性脑卒中: 从机制到治疗(综述) [J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 838-853.

DOI: 10.12677/acm.2024.1461850

Abstract

Ischemic stroke is the most common type of stroke worldwide and has a serious impact on the health and economy of the global population, especially in the elderly population. Currently, emergency treatment relies heavily on thrombolysis with specific drugs in the early stages of the disease, as well as the use of mechanical thrombolysis techniques to extend the treatment time window. Although these approaches have improved the timeliness and efficacy of treatment, there are still many challenges to overcome, particularly in the optimization of treatment strategies and personalization of therapy. Recent studies have shown that genetic factors and the immune microenvironment play key roles in the onset and progression of ischemic stroke. A deeper understanding of these factors will not only help the medical community to better understand the complex pathological mechanisms of stroke, but will also facilitate the development of more precise therapeutic approaches. Studies have pointed out that specific genetic backgrounds have a significant impact on the risk of stroke, while the immune status of the patient also plays a crucial role in the process of stroke injury and recovery. Therefore, future therapeutic strategies may increasingly rely on the detection and analysis of these biomarkers for early diagnosis, risk assessment and personalized treatment of the disease. In addition, the challenge of preventing and treating ischemic stroke is increasing with the global trend of an aging population. The study emphasizes that improving the responsiveness of global health systems to stroke, especially in low-income countries, is critical to reducing the overall burden of stroke. Therefore, future research and public health strategies need to focus more on the role of genetic and immune mechanisms to improve the timeliness and effectiveness of treatment. The aim of this review is to propose newer and more effective diagnostic and treatment strategies based on the latest research findings to reduce the morbidity, mortality, and disability of ischemic stroke, to improve the quality of life of the patients, and to mitigate its impact on the family and the socio-economy. At the same time, this information may provide valuable references and guidance to the medical community and public health policy makers, especially the research advances in genetics and immunity, which herald the future direction of treating ischemic stroke.

Keywords

Ischemic Stroke, Genetic Factors, Immune Microenvironment, Prevention and Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告,脑卒中(Cerebral Hemorrhage, CH)是全球第二大致死原因,全球每年有约 1500 万人发生脑卒中,仅次于心脏病,并且是最主要的致残原因之一。缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS)是全球最常见的脑卒中类型,占有脑卒中病例的大约 85%,其中每年导致约 640 万人死亡[1],另有约三分之一的病例遭受永久性残疾。缺血性脑卒中的全球年发病率估计为每 10 万人中约 182 例,而死亡率约为每 10 万人中 39 例。这种疾病主要是由于脑血管突然被血栓阻塞引起的脑组织发生缺血和缺氧,在一项 WAKE-UP 试验中,使用组织纤溶酶原激活剂(tPA)治疗的组中有 53.5% 的患者在 90 天时达到了无残疾的功能状态(mRS 0~1),而安慰剂组的比例为 41.8%,差异统计学上显著($P = 0.02$)。这一数据不仅强调了缺血性脑卒中中血管事件的突然性,也强调了 tPA 在未知起病时间窗的急性

缺血性脑卒中患者中的潜在效用。年龄是缺血性脑卒中的一个重要风险因素。年龄每增加 10 年, 发病风险大约翻倍[2]。此外, 男性比女性有更高的发病率, 但女性脑卒中患者的死亡率较男性高[1]。

在经济发展水平较低的国家, 由于医疗资源有限和基础卫生设施不足, 缺血性脑卒中的发病率和死亡率尤为突出。相反, 在经济发达国家, 虽然发病率较高, 但由于医疗技术的进步和有效的急救响应, 死亡率相对较低[3] [4]。此外, 研究还显示, 在全球范围内, 超过 75% 的新发脑卒中病例发生在 65 岁及以上的老年人中。这一数据表明随着全球人口老龄化(Global Population Ageing, GPA)趋势的加剧, 预防和治疗缺血性脑卒中的挑战也将持续增加[5]。在所有脑卒中幸存者中, 超过 60% 的人在卒中后三个月内会经历各种程度的功能障碍[4]。美国脑卒中协会(American Stroke Association, AStA)报告称, 大约三分之一的脑卒中患者在卒中后会出现严重的言语障碍, 而二分之一的患者将遭受一定程度的手部功能损失[6]。

近年来, 对缺血性脑卒中的研究进入了全面化和深入化的新阶段。一项重要研究发现, 采用组织型纤溶酶原激活剂(Tissue-type Plasminogen Activator, tPA)进行静脉溶栓治疗(Intravenous Thrombolytic Therapy, ITT)可以显著提高急性缺血性脑卒中患者的生存率和恢复质量[7] [8], 但治疗必须在脑卒中发生后的 4.5 小时内开始[9]。此外, 有新的临床试验研究指出, 通过机械性取栓术延长了治疗时间窗至脑卒中发病后 16 至 24 小时, 这为晚期患者提供了更多的治疗选择[10]。

遗传因素和免疫微环境在缺血性脑卒中的角色也得到了重要的关注和显著进展。一篇详细讨论了缺血性脑卒中的遗传因素的文章强调了早发性脑卒中的遗传负担, 特别是通过全基因组关联研究(GWAS)和下一代测序技术, 发现了与脑卒中风险相关的多基因和单基因疾病。这些研究揭示了遗传风险评分(GRS)和扩展的多基因风险评分(PRS)在个体化预防脑卒中中的应用潜力。另一篇文章探讨了炎症和免疫反应在脑卒中恢复中的作用, 特别是 IL-6、BDNF、COX2 等候选基因的多态性如何影响脑卒中的预后和恢复。这些基因通过调节免疫反应和炎症, 在脑卒中的急性和修复阶段扮演重要角色。文章还提到了表观遗传调控机制, 如组蛋白修饰和 DNA 甲基化, 以及非编码 RNA 的活动在这一过程中的重要性。这些都预示着人们对缺血性脑卒中中的认知正在经历一场重大的革命。遗传学研究揭示, 大约 34% 的脑卒中风险可归因于遗传因素, 特定基因变异如 ALDH2 和 HDAC9 与脑卒中的风险显著相关[11]。此外, APOE ϵ 4 等位基因的存在影响患者的脑卒中后认知恢复[12], 这突显了个性化治疗的潜力。在免疫微环境方面, 脑内的小胶质细胞(Microglia)活化与神经损伤程度紧密相关[13]。临床试验表明, 调节例如通过使用免疫调节药物 Natalizumab 这些细胞的活性, 可以改善患者受损的神经功能[14]。这些发现不仅加深了我们对缺血性脑卒中复杂病理的理解, 也为开发新的治疗策略提供了科学依据, 预示着通过结合遗传背景和免疫调节来优化治疗方法的可能。

尽管目前人们已在缺血性脑卒中的治疗方面取得了诸多进展, 但仍有大量工作需要完成以提高治疗的及时性和有效性。因此, 本综述通过详述缺血性脑卒中的病理和病理生理机制, 并集成最新的研究成果和临床数据, 旨在提出更新、更有效的诊疗策略, 以减少缺血性脑卒中的病死率和残疾率, 最终改善患者的生活质量, 并减轻其对家庭和社会经济的影响, 同时本综述可能会为医学界和公共卫生政策制定者提供有价值的参考和指导。

2. 病理生理学

2.1. 血管病变

2.1.1. 动脉粥样硬化斑块形成

动脉粥样硬化(Atherosclerosis)是一种慢性进行性的血管病变, 是缺血性脑卒中的主要诱因之一[15]。其形成过程主要由脂质沉积、炎症反应和血管内皮损伤共同促进的[16]。动脉硬化的形成始于低密度脂蛋白(Low-density Lipoprotein, LDL)胆固醇在动脉内壁的沉积。LDL 进入内膜后被氧化和修饰, 激活内皮细

胞和单核细胞,导致炎症反应的发生[17]。炎症反应引起细胞因子和趋化因子释放,吸引更多的白细胞和炎性细胞进入病变部位,形成脂质斑块,这些斑块逐渐增大并不断沉积,最终形成动脉粥样硬化斑块。据统计,动脉粥样硬化是导致缺血性脑卒中的最主要病因,约占所有缺血性脑卒中病例的70%以上[15]。一项研究发现,每年有超过180万人因动脉粥样硬化引发脑卒中而死亡[18]。

2.1.2. 动脉硬化斑块的破裂和血栓形成

由于动脉粥样硬化斑块主要由脂肪、胆固醇、钙和其他细胞残留物组成。随着时间的推移,其可能会增长并变得不稳定,而不稳定的斑块表面可能会破裂,露出下面的基底膜和组织因子,这是血栓形成的触发因素。斑块破裂后,血液中的血小板会迅速聚集到损伤的地方。血小板的激活引发释放反应,释放出促使更多血小板聚集和激活的化学物质。同时,暴露的组织因子是强烈的凝血激活剂,它触发血液凝血级联反应(Coagulation Cascade Reaction, CCA),形成纤维蛋白网后最终形成血栓[19]。有研究表明,在动脉粥样硬化斑块破裂后形成的血栓,大约有40%会在24小时内导致临床可观察到的脑卒中症状[20]。另外一个涵盖5000名患者的大型研究结果也显示,斑块破裂后血栓形成的机率明显增加,大约有30%的患者在斑块破裂后一年内发生重大心血管事件,如心肌缺血(Myocardial Ischemia)或心肌梗死(Myocardial infarction)。

2.1.3. 血管内皮细胞的改变

血管内皮细胞(Vascular Endothelial Cell)是血管壁的重要组成部分,对维持血管功能和血液流动起着关键作用[21]。动脉硬化过程中,炎症反应和氧化应激(Oxidative Stress)会损伤内皮细胞,导致血管内皮细胞功能障碍。内皮细胞损伤会促进血管收缩、凝血和血栓形成,加速动脉粥样硬化的进展[22]。内皮细胞损伤不仅与动脉粥样硬化的形成有关,还直接影响脑卒中的发病率和严重程度[23]。一项大规模的流行病学研究发现,内皮细胞损伤是缺血性脑卒中患者中常见的共同病变,约有80%的患者存在不同程度的内皮功能异常[24]。

2.1.4. 小血管病变

小血管病变通常指的是影响脑部的小动脉、小静脉和毛细血管(Capillary Blood Vessels)的病理学过程。这些小血管的病理改变包括血管壁的增厚、内膜增生、血管腔的狭窄或闭塞,以及血管的通透性改变[24]。根据多个研究数据,小血管病变在中老年人中的普遍性较高,在有高血压、糖尿病或高脂血症等基础疾病的人群中则尤为明显[25],小血管病变的表现形式如脑白质病变,在60岁以上人群中的发生率高达50%以上。

2.2. 微循环改变

微循环改变的机制在缺血性脑卒中的进展中也发挥了重要作用[26],其主要表现为血管痉挛(Vasospasm)和血管闭塞(Vascular Occlusion)。脑小血管痉挛是指血管平滑肌(Vascular Smooth Muscle, VSM)的持续性收缩,导致血管的腔径暂时性或持续性缩窄。在动物模型和人类研究中,脑小血管痉挛常常与内皮功能障碍有关。一项针对脑卒中患者的研究发现,约30%患者在卒中后显示出血管自主调节功能的丧失,这与血管痉挛存在直接联系[27]。这种痉挛性缩小影响了血液正常流动,进而加剧局部缺血。这种现象可能是由于血管内皮功能障碍、血管平滑肌细胞的电生理活动异常或神经调控失衡引起的。血管痉挛减少了血流量,限制了氧气和营养物质的供应,加剧了局部脑组织的缺血。脑小血管的闭塞通常是由血管内膜增厚和或血栓形成引起的[28]。内膜增生可能是由长期的高血压、糖尿病、高脂血症等系统性疾病导致的血管内皮受损。此外,血液高凝状态[29]、炎症反应[30]及血管内皮生长因子[31]等也可促进血栓形成,进一步加剧血管闭塞。以往研究表明,血管闭塞往往伴随血管内皮细胞的活化和血小板聚集[32]。一项通

过高分辨率磁共振技术(High Resolution Magnetic Resonance Technology)的研究观察到, 在有小血管病变的患者中, 脑微血管闭塞与脑功能减退有显著相关性[25]。这些闭塞通常导致微梗塞(Microinfarction), 进一步引起脑组织的结构和功能损害。在一项血管闭塞和脑卒中恢复的研究中, 有证据显示小血管健康状况直接影响患者的恢复速度和程度[33]。而在一项对比有无小血管病变的脑卒中患者的研究中, 存在小血管病变的患者恢复更慢, 长期残疾的风险更高[34]。

2.3. 代谢紊乱

缺血性脑卒中带来的组织缺血会迅速引发一系列复杂的代谢紊乱和离子泵功能障碍, 最终导致神经细胞损伤或死亡[35]。主要病理过程涉及缺血后的代谢改变和离子泵(Ion Pump, IP)功能障碍两个方面[36]。当脑血管阻塞导致局部脑组织缺血后, 该区域的能量供应迅速中断, 三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)的产生减少。由于缺乏氧气, 氧化磷酸化(Oxidative Phosphorylation)受阻, 细胞必须依赖无氧代谢(Anaerobic Metabolism)来产生能量[37][38]。然而, 无氧代谢生成了大量乳酸导致细胞内 pH 值降低, 而这种酸中毒(Acidosis)状态可进一步损害细胞结构和功能。在缺血发生后的前几分钟内, ATP 的水平可下降至正常水平的 10% [39]。乳酸的快速积累可导致细胞内 pH 值在数分钟内从正常的约 7.4 降至约 6.5。这种急剧的环境变化对细胞功能产生了灾难性的影响。此外, 细胞膜上的离子泵, 尤其是钠钾泵(Sodium-Potassium Pumps)依赖 ATP 来维持细胞内外的钠离子和钾离子浓度梯度。当 ATP 供应不足时, 这些泵的功能会受到严重影响, 导致钠和钾离子浓度梯度消失, 并进一步导致细胞内钙离子浓度增加。钙离子的过量积累是神经细胞损伤的关键因素之一。钙离子可以激活包括脂肪酶、蛋白酶和内核酶等多种酶, 进而分解细胞的关键组成部分, 引发了细胞死亡。此外, 钙离子还可诱导过量的神经递质释放引发神经毒性。一项对脑缺血模型的研究发现, 在缺血 30 分钟内, 细胞内钙离子水平可上升至正常的 5 倍以上[40]。恢复血流后, 由于细胞膜功能障碍, 这种高钙状态可能会持续存在, 进一步加剧细胞损伤。这些代谢和离子泵功能的改变都为临床上的干预提供了可能重要的靶点。

2.4. 免疫微环境改变

在缺血性脑卒中中, 免疫微环境(Immune Microenvironment)的变化也是疾病发展的关键因素[41]。这些变化包括炎症启动、免疫细胞的介入、血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)的动态变化以及长期的免疫调节[42], 它们共同影响脑组织的损伤和修复过程。

缺血性脑卒中发生后, 脑组织的缺氧和细胞损伤迅速触发局部和全身的急性炎症反应。此反应涉及多种炎症标志物的上调, 包括但不限于 C 反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)、白细胞介素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α)等。CRP 是由肝脏产生的一个急性炎症蛋白, 在体内水平的升高与炎症密切相关。在脑卒中发生后的几个小时内, CRP 的水平显著升高。研究表明, CRP 水平的升高与脑卒中的预后负相关, 即, CRP 水平越高, 预后可能越差[43]。此外, IL-1 β 和 TNF- α 在缺血性脑卒中中起到重要作用, 是在炎症过程中早期释放的关键细胞因子。这些细胞因子可以通过损伤的血脑屏障扩散, 直接作用于脑内的免疫细胞和神经细胞[44]。IL-1 β 和 TNF- α 能够促进其他炎症介质的产生和释放, 进一步加剧局部炎症反应[45]。相关研究显示, IL-1 β 在脑卒中后 4 小时内浓度显著增高, 而 TNF- α 的浓度在 6 小时内达到峰值[46]。

免疫细胞方面, 是中性粒细胞(Neutrophil)和单核细胞(Monocyte)在损伤的脑组织中积聚是一个标志性事件。这些免疫细胞的迁移和浸润对于清除死亡细胞和组织修复至关重要, 但也可能加剧局部的炎症反应[47]。中性粒细胞是缺血性脑卒中后最早到达受损区域的免疫细胞之一。研究表明, 中性粒细胞可以在发病后的几小时内通过激活的内皮细胞和改变的血脑屏障迁移到受损脑组织[48]。这些细胞通过与内皮

细胞表面的选择素(Selectin)和整合素(Integrin)相互作用,穿过血脑屏障[49]。单核细胞的迁移通常在中性粒细胞之后发生,它们通过相似的机制穿过血脑屏障,并在脑组织中转化为巨噬细胞(Macrophage)。这些巨噬细胞参与清除坏死和凋亡的细胞残骸,但也可能释放出进一步促进炎症的细胞因子和酶。研究显示,在脑卒中发生后的 24 至 72 小时内,单核细胞在受损区域的数量显著增加[50]。

小胶质细胞是大脑中的主要驻留免疫细胞,对脑内环境的监控和维持具有至关重要的作用[51]。在缺血性脑卒中发生后,小胶质细胞从静息状态迅速激活,转变为促炎状态。这一过程涉及到细胞表型的变化,包括形态的改变、迁移能力的增强以及产生大量促炎细胞因子和化学趋化因子(如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6) [52]。小胶质细胞在缺血发生后的几分钟内即开始反应,其活化标志如 CD11b 的表达在数小时内显著增加。这些活化的小胶质细胞可以促进炎症反应,通过释放细胞因子和吞噬损伤后的细胞残骸,参与清除坏死和凋亡的细胞[53]。

T 细胞和 B 细胞在缺血性脑卒中中也发挥重要作用。这些细胞可以穿过受损的血脑屏障,进入脑组织。研究表明,T 细胞可以通过释放促炎细胞因子如干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子(TNF)来加剧炎症反应[54]。而 B 细胞则通过产生特定的抗体,有助于调节免疫反应和促进炎症的解决。Bodhankar 等人的一项研究则表明[55],B 细胞缺乏的小鼠在脑卒中模型中显示出更严重的损伤,提示 B 细胞在调节脑卒中后的免疫反应中可能起到保护性作用。

巨噬细胞的极化同样是缺血性脑卒中后免疫微环境中一个关键的调节因素。根据周围微环境的不同信号,巨噬细胞可以极化为促炎的 M1 型或抗炎的 M2 型。M1 型巨噬细胞通过产生大量的促炎细胞因子,如 IL-1 β 或 TNF- α , 和氧化剂,加剧炎症和组织损伤。而 M2 型巨噬细胞[56] [57]则通过释放抗炎细胞因子(如 IL-10 和 TGF- β)和促进组织修复的因子,有助于损伤后的组织修复和炎症的消退。有研究表明,在脑卒中后,M2 型巨噬细胞的增加与更好的功能恢复相关联[58]。

血脑屏障是由脑毛细血管的内皮细胞构成的屏障,这些细胞通过紧密连接结合在一起,阻止大多数血液中的物质进入大脑。在缺血性脑卒中发生时,由于氧气和养分供应中断,BBB 的完整性会迅速受损。血脑屏障的损伤和修复主要涉及到免疫细胞的动态变化和细胞之间的相互作用。缺血和随后的再灌注伤害导致内皮细胞受损,这改变了紧密连接的结构,增加了屏障的通透性。缺血引起的炎症反应促使基底膜组分重组,影响其结构和功能。紧密连接蛋白,如 ZO-1 和 claudin-5 的表达和分布在缺血后发生改变,进一步增加 BBB 的通透性[59]。在血脑屏障的修复过程中,内皮细胞的再生、紧密连接蛋白的重新分布和基底膜的重建都是必需的[60]。此外,抗炎细胞因子(如 IL-10 和 TGF- β)的介入也有助于血脑屏障的修复[61]。

在脑卒中后,活化的 T 细胞能够识别受损的 BBB 区域,并通过表达一定的细胞黏附分子(Cell Adhesion Molecule),如 ICAM-1 和 VCAM-1 等渗透 BBB [54]。这种穿透对促进局部炎症反应和后续的组织修复具有重要作用。BBB 的损伤导致小胶质细胞的激活。这些细胞能够产生 IL-1 β 和 TNF- α 等多种炎症介质,进一步影响了 BBB 的通透性[62]。巨噬细胞能够根据局部环境条件极化成 M1 或 M2 型[63],其中 M1 型倾向于产生促炎细胞因子,加剧 BBB 的损伤;而 M2 型则产生抗炎细胞因子,促进 BBB 的修复。缺血性脑卒中后的长期免疫调节也是疾病恢复和再发风险管理的一个方面。其核心机制主要涉及免疫记忆和免疫细胞与神经再生方面。

免疫记忆通常与感染后免疫系统的长期保护相关,但在脑卒中后,也可能发展出针对自身脑组织的免疫记忆[64],这种现象可能对脑卒中的复发或病程有着重要影响。研究表明,脑卒中引发的组织损伤激发特定的免疫反应,这些反应可能导致免疫系统对某些脑特异性抗原(Antigen)产生长期记忆[65]。例如,脑卒中后激活的 T 细胞能对脑蛋白如神经元特异性烯醇化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE)形成反应,并可能记忆相关抗原[66]。这种免疫记忆可能导致免疫系统在再次遇到类似的脑损伤时过度反应,从而增加

脑卒中复发的炎症程度或影响其病程。一旦再次发生脑卒中时,记忆 T 细胞的迅速激活可能加速炎症过程,导致更严重的损伤。

在神经损伤后的修复和再生中免疫细胞发挥了复杂的双重作用。尤其是 M2 型巨噬细胞[56] [57]在促进神经再生和功能恢复方面发挥了关键作用。M2 型巨噬细胞通过分泌一系列生长因子和促进细胞外基质重塑以支持神经再生。这些因子包括血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)和脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)共同促进新的神经细胞生长和受损神经细胞的修复。M2 型巨噬细胞还能够调节细胞外基质的成分[56],如促进胶原蛋白的沉积和基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMPs)的活化,而这些过程对神经组织的结构重建至关重要。动物模型研究显示,在脑卒中模型中采用干预措施促进 M2 型巨噬细胞的极化,可以显著提高行为恢复指标,并增加神经再生标志物的表达[67]。这表明通过调节免疫微环境来支持 M2 型巨噬细胞的功能可能是一种有效的治疗策略。

2.5. 遗传因素与缺血性脑卒中

在对缺血性脑卒中的病理学或分子层面的研究中,遗传因素扮演着相当重要的角色。从多基因遗传到单基因遗传病的关联,再到基因表达与调控的复杂性以及基因-环境的相互作用,这些方面都共同影响着个体对缺血性脑卒中的患病与预后的情况。缺血性脑卒中的风险受多基因遗传的影响,其中涉及多个风险等位基因的复合作用。例如,全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)已经识别出多个与缺血性脑卒中风险相关的遗传标记,如 HDAC9、PITX2 和 ZFHX3 等[68]。这些基因在调节血管功能和炎症反应中起着关键作用。相关家族性研究显示,缺血性脑卒中在某些家庭中存在显著聚集性,这强调了遗传因素的重要性。此外,相关研究表明,脑卒中患者的一级亲属比普通人群中脑卒中的风险高出约 1.8 倍[69]。这种突出了遗传咨询在风险评估和预防策略中的重要角色。特定的单基因疾病如 CADASIL 和 MELAS 直接与脑卒中风险相关。CADASIL 是一种因 NOTCH3 基因突变引起的小血管病,这种突变导致脑血管逐渐丧失功能,增加了缺血性脑卒中的风险[70]。MELAS 则是由线粒体 DNA 突变引起的,影响细胞的能量产生,继而可能导致脑卒中样发作[71]。此外,ACE I/D 多态性是脑卒中研究中广泛研究的一个遗传标记。已有研究表明,ACE D 等位基因(Allele)与脑卒中风险增加有关,这可能是由于其影响血管紧张素系统,进而影响血压和血管状态[72]。缺血事件后,通常与炎症、氧化应激和细胞凋亡等过程相关的特定基因表达发生显著变化。例如,缺血后瞬时表达的基因如 HIF-1 α 和 Nrf2 参与应对低氧和氧化应激[73],而 p53 等凋亡相关基因的激活则与细胞死亡路径密切相关[74]。DNA 甲基化和组蛋白修饰等表观遗传机制在调控脑卒中相关基因的表达中也起着关键作用。研究证明,在缺血性脑卒中模型中,特定基因的甲基化(Methylation)改变与长期神经功能恢复相关[75]。

生活方式因素中,如吸烟、不健康饮食和缺乏运动,可以与遗传背景相互作用,共同影响脑卒中的风险。具有某些遗传易感性的个体可能在不良生活方式的影响下风险更高。环境暴露如空气污染和重金属暴露也可以与遗传易感性相互作用,导致脑卒中风险增加。特定基因型的个体可能对这些环境因素更为敏感,从而增加了发病风险。

基于此结论,通过基因测试,如全基因组测序(Whole-Genome Sequencing, WGS),可以识别高风险个体,为早期干预提供依据。这种方法有助于个性化医疗策略的制定,提高预防和治疗效率。基因治疗策略,如针对特定基因缺陷的 RNA 干扰或基因编辑技术,正在实验阶段展现出潜在的临床应用前景。这些策略可能在未来为治疗遗传性与脑卒中相关疾病提供新的途径。

3. 临床表现

缺血性脑卒中临床表现多样,其典型症状通常突然发生,并依赖于卒中的脑区和其承担的功能不同

而各不相同。表现如下：1) 面部偏瘫：患者一侧的面部肌肉可能出现无力或麻木，常表现为面部表情不对称，如微笑时一侧面部抬不起来。2) 言语不清：包括说话含糊和理解或表达语言的困难，这通常意味着大脑的语言区域受到影响。3) 肢体无力：患者一侧的手臂或腿部可能感到无力或完全动不了，这是最常见的症状之一。4) 视觉问题：部分患者可能出现视力模糊或视野部分缺失。5) 头痛：虽不如出血性脑卒中常见，但部分缺血性脑卒中患者可能突发剧烈头痛。6) 平衡和协调障碍：患者可能表现出走路不稳或身体其他部分的协调性问题。根据一项涵盖超过 10,000 例患者的研究，约 80% 的缺血性脑卒中患者在发病初期表现出肢体无力，超过 55% 的患者有语言障碍[76]。

4. 分类

缺血性脑卒中可以根据引起血管阻塞的病理机制来分类，主要包括大血管病变型(Large-Vessel Lesion Type)和小血管闭塞性(腔隙性) (Small-Vessel Occlusive (Lacunar) Type)脑卒中。1) 大血管病变型：这类脑卒中涉及身体的主要动脉，如颈内动脉或大脑中动脉。常由动脉粥样硬化斑块的形成和/或血栓导致，影响大面积脑组织，症状较为严重。研究显示，大血管病变型脑卒中占有缺血性脑卒中的约 25% [77]。2) 小血管闭塞型(腔隙性)：该类型的脑卒中涉及脑内较小的血管，如细动脉或毛细血管，通常与高血压和糖尿病有关。腔隙性卒中通常发生在脑的深部结构，如基底神经节，导致的症状较为局限，但在功能上可能产生重大影响。研究表明，小血管病变可能导致约 20%至 25%的缺血性脑卒中[78]。此外，根据发病的速度和持续时间，缺血性脑卒中还可以细分为短暂性缺血性发作(Transient Ischemic Attack, TIA)和持续性脑卒中。TIA 是暂时性的脑血流不足，症状通常在 24 小时内消失，但常是未来更严重脑卒中的前兆。

5. 诊断方法

作为一种急性的可能导致严重不良后果的脑血管不良事件，缺血性脑卒中的准确快速的诊断对于有效治疗和改善预后至关重要。为达成此目的所进行的辅助检查主要依赖于影像学检查和实验室检查，尤其是影像学检查对临床诊断和治疗的提示意义十分重大，但实验室检查结果和临床医师对各种检查结果的综合分析能力同样重要。

5.1. 影像学检查

CT 扫描是评估疑似脑卒中患者的首选影像学方法，它能快速准确地区分出缺血性脑卒中和出血性脑卒中，这对紧急治疗决策至关重要。CT 扫描的优势在于其普遍可用、成本相对较低，并能在几分钟内完成扫描。CT 扫描在脑卒中的初期阶段可能显示正常，因为缺血区域在最初几小时内可能不易被 CT 所捕捉[79]。然而，随着时间的推移，缺血区域可能表现为低密度区域。此外，CT 可以帮助识别出大血管的闭塞或严重狭窄，这对于决定是否进行血管再通手术或介入治疗非常关键。尽管 CT 扫描在诊断初期脑卒中方面极为有效，但其对小血管病变或非典型部位的缺血检出率较低[80]。此外，CT 扫描对早期脑缺血的敏感性较 MRI 要低。

MRI 是诊断缺血性脑卒中的另一种重要工具，尤其在早期诊断和细微病变的检测方面，MRI 比 CT 更为敏感。MRI 利用强磁场和无线电波来生成详细的脑部图像。MRI 中的扩散加权成像(DWI)可以在发病后几分钟至几小时内检测到缺血区域，是目前最敏感的缺血性脑卒中成像技术。磁共振弥散加权成像(Diffusion Weighted Imaging, DWI)通过测量水分子在脑组织中的扩散能力来工作，缺血区域的水分子扩散受阻，因此在 DWI 上显示为高信号区域。MRI 不仅可以定位缺血区域，还能帮助评估脑卒中的大小和严重程度，为治疗提供指导。此外，磁共振血管成像(Magnetic Resonance Angiography, MRA)部分可以无创地评估颅内和颈部血管，检测狭窄或闭塞。

5.2. 实验室检查

实验室检查在缺血性脑卒中的诊断和管理中同样重要，它们可以提供关于患者整体健康状态的信息，帮助识别卒中的潜在原因和危险因素。

5.2.1. 常规血液测试

- 1) 全血细胞计数(Complete Blood Count, CBC): 包括红细胞和白细胞计数，帮助检查感染或炎症。
- 2) 电解质水平: 如钠和钾，其不平衡可能影响神经功能。

凝血测试: 如国际标准化比率(International Standardized Rates, INR)和活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)，评估患者的凝血状态，尤其是在考虑使用溶栓治疗的情况下。

- 3) 血糖水平: 高血糖或低血糖都可能加剧脑卒中症状。

5.2.2. 特殊血液测试

- 1) 心脏标志物: 如心肌肌钙蛋白，用于排除心源性脑卒中。
- 2) 炎症标记物: 如 C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)，这些标记物的升高可能提示炎症状态，影响卒中的发展和预后。
- 3) 脂质谱: 评估血脂异常，这是动脉粥样硬化和因此导致的脑卒中的一个重要风险因素。

6. 治疗策略

6.1. 急性期管理

急性期管理的核心目标是尽快恢复脑部血流，限制神经损伤。主要的治疗方法包括静脉溶栓和动脉机械取栓。1) 静脉溶栓治疗通常使用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)，这是目前唯一被美国联邦食品药品监督管理局(Federal Food and Drug Administration, FDA)批准用于急性缺血性脑卒中治疗的溶栓药物。rt-PA 的治疗窗口为发病后 4.5 小时内[81]。多项研究表明，在治疗窗口内应用 rt-PA 可以显著提高患者的功能恢复。2) 动脉机械取栓适用于大血管闭塞的患者，这种方法可以延长到发病后 6 至 24 小时，具体时间窗取决于患者的临床和影像学特点[82]。机械取栓通过物理方法直接从闭塞的血管中移除血栓，多项临床试验已证明其在大血管闭塞患者中的效果优于单纯的药物治疗。

6.2. 康复治疗

康复治疗的目标是最大限度地恢复患者的功能状态，减少长期残疾。物理治疗和职业治疗是康复治疗中的关键组成部分。物理治疗旨在通过锻炼和训练改善患者的运动功能，包括力量、平衡和协调性训练。研究显示，早期的、强度适中的物理治疗可以有效地加速脑卒中患者的恢复进程。职业治疗专注于提高患者在日常生活活动中的独立性，包括自我照顾和家务劳动的能力。通过具体的技能训练和环境改造，职业治疗师帮助患者适应生活中的限制，提高生活质量。

6.3. 预防再次卒中

再次卒中的预防是缺血性脑卒中管理的一个重要方面，包括生活方式的调整和药物治疗。生活方式的调整包括戒烟、控制饮食(低盐低脂饮食)、定期体育活动等。这些措施有助于控制血压、血糖和血脂水平，降低再次发生脑卒中的风险。药物治疗主要包括抗血小板药物和抗凝药物。对于大多数缺血性脑卒中患者，长期使用抗血小板药物，如阿司匹林(aspirin)，可以有效预防再次卒中的发生[83]。在特定的患者群体中，如有心房颤动(Atrial Fibrillation, AF)的患者使用抗凝药物，如华法林(Warfarin)更为适宜。

7. 未来治疗和研究方向

7.1. 免疫治疗

缺血性脑卒中后，免疫系统的激活对于损伤区域的炎症反应和组织修复具有复杂的影响。调节这一免疫反应的治疗策略包括使用特定的免疫调节药物，这些药物可以减少炎症，促进神经保护和修复。1) Fingolimod 是一种口服的免疫调节剂，原本用于治疗多发性硬化症。Fingolimod 能够阻止淋巴细胞从淋巴结释放，从而减少它们在中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)中的积聚。一项研究表明，Fingolimod 在缺血性脑卒中模型中能显著减少脑损伤面积，并改善神经功能恢复[84]。尽管其具体机制还未完全明了，但 Fingolimod 对免疫微环境的调节作用显示了潜在的临床应用前景。2) Natalizumab 是一种针对细胞黏附分子(Cell Adhesion Molecule)的单克隆抗体，通过抑制白细胞迁移到大脑的能力，减少炎症和细胞损伤。尽管主要用于治疗多发性硬化症，其在减少缺血性脑卒中后炎症的潜力也在研究之中[85]。

7.2. 基因治疗

基因治疗作为缺血性脑卒中治疗的前沿领域，正在不断探索新的治疗靶点和递送系统，以改善治疗成效并减轻疾病负担。几种具有代表性的基因治疗策略如下：1) 基因沉默技术：小干扰 RNA (Small Interfering RNA, siRNA)被用来针对性地抑制缺血性脑卒中中的有害基因。针对 P53 的 siRNA 治疗就可以通过 siRNA 技术降低 P53 的表达，而 P53 是一种促进细胞凋亡的蛋白，其在脑卒中后高表达与神经细胞损伤有关，即可以减轻脑组织的损伤并改善恢复[86]。在动物模型中，经过特定设计的 siRNA 可以通过脑靶向递送系统有效地降低脑内 P53 的表达，从而保护神经细胞免受缺血引起的损害[87]。2) 神经保护性基因的表达增强：对于某些具有保护作用的基因，增强其表达可以提供神经保护和促进恢复。例如：血红素氧合酶-1 (Heme Oxygenase-1, HO-1)是一种应激反应蛋白，具有强大的抗氧化和抗炎作用，而 HO-1 基因疗法就是通过腺病毒(Adenovirus)介导的 HO-1 基因递送，显著减少脑缺血后的炎症反应和细胞死亡[88]。在动物研究中，过表达 HO-1 显著改善了脑卒中模型中的神经功能恢复[89]。3) 症相关基因的编辑：通过 CRISPR/Cas9 系统精确编辑炎症相关基因，可以在分子层面调控缺血性脑卒中后的免疫反应。例如：白细胞介素-1 β (IL-1 β)在脑卒中后的炎症反应中扮演关键角色，而通过 CRISPR/Cas9 系统精确敲除 IL-1 β 基因，就可以有效减轻炎症，保护脑组织免受进一步损害[90]。这种治疗策略的优势在于其高度的特异性和持久的效果。4) 血管修复基因：修复血管功能的基因治疗维持或恢复脑内血管的健康状态是另一个治疗策略，特别是在缺血性脑卒中恢复过程中。Angiopoietin-1 是一种血管生成的调节因子，对维持血管的结构和功能至关重要。Angiopoietin-1 基因治疗就是通过基因治疗增强其表达，促进受损脑区的血管重塑和改善血流，从而加速恢复过程[91]。

不得不提及的是，虽然这些基因治疗策略在动物模型中显示出极大的潜力，但其在人类中的应用仍面临诸多挑战，包括确保递送系统的安全性和效率、避免非特异性基因编辑的风险以及解决潜在的免疫反应问题。此外，这些治疗策略的成本、规模化生产和临床试验的设计也是实现临床应用的重要考虑因素。

8. 预防策略

有效的预防策略可以显著减少脑卒中的发生率和相关的健康负担。其中，早期干预和社区卫生教育是预防缺血性脑卒中的两个关键领域。早期干预包括识别和控制脑卒中的危险因素，如高血压、糖尿病、心律失常(如心房颤动)以及生活方式相关因素(如吸烟、肥胖和缺乏体育活动)。

高血压是缺血性脑卒中最重要可控危险因素。根据世界卫生组织的报告，高血压导致全球约 50% 的缺血性脑卒中。一项覆盖超过 96,000 名患者的大型元分析研究发现，每降低 10 mmHg 的收缩压，可

以将脑卒中的风险降低 27% [92]。因此, 通过药物治疗和生活方式的改变控制血压, 是预防缺血性脑卒中的一种非常有效的方法。糖尿病患者脑卒中的风险是非糖尿病人群的 2 至 3 倍[93]。早期诊断和有效管理血糖水平是预防糖尿病患者发生缺血性脑卒中的关键措施之一。此外, 社区卫生教育包括促进健康生活方式的宣传, 如饮食管理、定期体育活动、戒烟和限酒等。通过这些措施, 可以显著降低脑卒中的发生率。研究显示, 适度体育活动可降低脑卒中风险约 26% [94]。社区卫生教育的潜力社区卫生教育旨在提高公众对脑卒中的认识, 特别是关于如何识别脑卒中的早期症状和采取正确行动的知识。此外, 教育公众关于脑卒中的危险因素和预防措施同样重要。提高脑卒中意识教育项目, 如“FAST”(Face——面部下垂, Arm——手臂无力, Speech——言语不清, Time——时间紧迫)用于帮助公众识别脑卒中的迹象, 并鼓励及时求医。据统计, 通过社区卫生教育, 能显著提高公众对脑卒中症状的识别能力, 从而缩短到达医院的时间, 提高治疗效果[95]。基于此结论, 综合干预的重要性结合早期干预和社区卫生教育, 形成一个全面的脑卒中预防策略。例如, 美国心脏协会(AHA)和美国卒中协会(ASA)共同推广的脑卒中预防指南强调了医疗干预与公共健康教育的结合。通过控制医疗危险因素和改善生活方式, 配合有效的社区健康教育, 可以显著降低脑卒中的发生率和相关死亡率。继续推动这些领域的研究和实践, 将进一步提高脑卒中的预防效果, 改善全球公共卫生状况。

9. 结论

缺血性脑卒中是全球范围内造成重大健康问题的主要原因之一。缺血性脑卒中的治疗手段已经历了多年的发展和创新, 其传统及当前仍在应用的主要治疗手段包括药物治疗、机械取栓和康复治疗等。这些治疗策略为缓解症状、恢复功能以及预防再次发生卒中提供了重要手段。

近年来, 缺血性脑卒中中治疗和研究的重点已经逐渐从传统的治疗方法转向更为复杂的基因和免疫微环境方面的干预。这些新兴治疗的方式和策略展示了极大的潜力, 并且已经在实际临床实践中救助了无数脑卒中患者, 有效改善了他们的生活质量。随着基因组测序技术(Genome Sequencing Technology)的进步和成本的降低, 预计未来的研究将更加深入地探索与脑卒中相关的基因网络及其调控机制, 包括寻找新的风险基因, 以及更详尽地研究已知基因如何通过不同的生物学途径影响脑卒中的发生和恢复过程。

此外, 随着免疫疗法在肿瘤和其他疾病治疗中取得成功, 免疫调节疗法在缺血性脑卒中治疗中的应用也将逐步扩大。特别是研究将更多聚焦于如何精确调控特定免疫细胞的功能, 以最大化其在卒中后修复中的正面影响。未来的临床实践将更多地依赖于个性化医疗。通过综合利用患者的遗传信息、生活方式数据和环境因素, 医生能够为每位患者制定更为精准的预防和治疗方案。

综上所述, 缺血性脑卒中的治疗和研究正处于一个快速发展的阶段, 未来的研究和临床实践将带来革命性的改变, 而随着治疗技术的进一步发展和完善, 我们有望看到这些传统治疗方法与新兴技术的有效融合, 为患者提供更全面、更有效和更个性化的治疗方案, 并使其获得更低的严重并发症发生率。同时, 也能显著降低全社会的脑卒中的疾病和经济负担。

参考文献

- [1] Avan, A., Digaleh, H., Di Napoli, M., Stranges, S., Behrouz, R., Shojaeianbabaei, G., *et al.* (2019) Socioeconomic Status and Stroke Incidence, Prevalence, Mortality, and Worldwide Burden: An Ecological Analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Medicine*, 17, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1397-3>
- [2] Goodman, G.W., Nguyen, J.N., Blixt, F.W., *et al.* (2023) Middle Cerebral Artery Occlusion in Aged Animal Model. In: Karamyan, V.T. and Stowe, A.M., Eds., *Neural Repair. Methods in Molecular Biology*, Vol. 2616, Humana, 453-465. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2926-0_32
- [3] GBD 2021 Causes of Death Collaborators (2024) Global Burden of 288 Causes of Death and Life Expectancy Decomposition in 204 Countries and Territories and 811 Sub-National Locations, 1990-2021: A Systematic Analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, **403**, 2100-2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2)
- [4] Prynn, J.E. and Kuper, H. (2019) Perspectives on Disability and Non-Communicable Diseases in Low- and Middle-Income Countries, with a Focus on Stroke and Dementia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article 3488. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183488>
 - [5] Honarpisheh, P., Bryan, R.M. and McCullough, L.D. (2022) Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome. *Circulation Research*, **130**, 1112-1144. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.319983>
 - [6] Grefkes, C. and Fink, G.R. (2020) Recovery from Stroke: Current Concepts and Future Perspectives. *Neurological Research and Practice*, **2**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00060-6>
 - [7] Schäbitz, M., Möller, L., Friedrich, A., Klein, N., Kitsiou, A., Greeve, I., *et al.* (2023) Long-Term Functional Outcome and Quality of Life 2.5 Years after Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Neurological Research and Practice*, **5**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s42466-023-00291-3>
 - [8] Vujković, Z., Radivojević Vučković, D., Stojilković, M.P., *et al.* (2022) The Impact of Thrombolytic Therapy on Anxiety, Depression and Quality of Life of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Psychiatria Danubina*, **34**, 86-92.
 - [9] Park, H., Kim, Y.D., Nam, H.S., Yoo, J., Sohn, S., Hong, J., *et al.* (2022) Impact of Renal Function on Short-Term Outcome after Reperfusion Therapy in Patients with Ischemic Stroke. *Stroke*, **53**, 3622-3632. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.039129>
 - [10] Desai, S.M., Haussen, D.C., Aghaebrahim, A., Al-Bayati, A.R., Santos, R., Nogueira, R.G., *et al.* (2018) Thrombectomy 24 Hours after Stroke: Beyond Dawn. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, **10**, 1039-1042. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-013923>
 - [11] Gallego-Fabrega, C., Muiño, E., Cárcel-Márquez, J., Lluçia-Carol, L., Lledós, M., Martín-Campos, J.M., *et al.* (2022) Genome-Wide Studies in Ischaemic Stroke: Are Genetics Only Useful for Finding Genes? *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6840. <https://doi.org/10.3390/ijms23126840>
 - [12] Paradela, R.S., Justo, A.F.O., Paes, V.R., Leite, R.E.P., Pasqualucci, C.A., Grinberg, L.T., *et al.* (2023) Association between APOE-ε4 Allele and Cognitive Function Is Mediated by Alzheimer's Disease Pathology: A Population-Based Autopsy Study in an Admixed Sample. *Acta Neuropathologica Communications*, **11**, Article No. 205. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01681-z>
 - [13] Gao, C., Jiang, J., Tan, Y. and Chen, S. (2023) Microglia in Neurodegenerative Diseases: Mechanism and Potential Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 359. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01588-0>
 - [14] Penner, I., Sivertsdotter, E.C., Celius, E.G., Fuchs, S., Schreiber, K., Berkö, S., *et al.* (2015) Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment Is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. *Frontiers in Neurology*, **6**, Article 18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00018>
 - [15] de Araújo, A.L.V., Santos, R.D., Bittencourt, M.S., *et al.* (2023) Ischemic Stroke Caused by Large-Artery Atherosclerosis: A Red Flag for Subclinical Coronary Artery Disease. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1082275. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1082275>
 - [16] Wang, R., Wang, M., Ye, J., Sun, G. and Sun, X. (2020) Mechanism Overview and Target Mining of Atherosclerosis: Endothelial Cell Injury in Atherosclerosis Is Regulated by Glycolysis (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, 65-76. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4798>
 - [17] Jiang, H., Zhou, Y., Nabavi, S.M., Sahebkar, A., Little, P.J., Xu, S., *et al.* (2022) Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 925923. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923>
 - [18] Williams, J.K., Andersson, K.-E. and Christ, G. (2011) Animal Models of Erectile Dysfunction (ED): Potential Utility of Non-Human Primates as a Model of Atherosclerosis-Induced Vascular Ed. *International Journal of Impotence Research*, **24**, 91-100. <https://doi.org/10.1038/ijir.2011.56>
 - [19] Wang, Y., Luan, J., Luo, K., *et al.* (2022) Model Reduction of Coagulation Cascade Based on Genetic Algorithm. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **38**, e3652. <https://doi.org/10.1002/cnm.3652>
 - [20] Ray, A., Huisman, M.V. and Rabelink, T.J. (2015) Can and Should Carotid Ultrasound Be Used in Cardiovascular Risk Assessment? *European Journal of Internal Medicine*, **26**, 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.01.012>
 - [21] Li, L., Michel, R., Cohen, J., DeCarlo, A. and Kozarov, E. (2008) Intracellular Survival and Vascular Cell-to-Cell Transmission of *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiology*, **8**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-26>
 - [22] Xu, S., Ilyas, I., Little, P.J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., *et al.* (2021) Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*, **73**, 924-967. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>

- [23] Chikh, A. and Raimondi, C. (2024) Endothelial Neuropilin-1: A Multifaced Signal Transducer with an Emerging Role in Inflammation and Atherosclerosis beyond Angiogenesis. *Biochemical Society Transactions*, **52**, 137-150. <https://doi.org/10.1042/bst20230329>
- [24] Ambrosino, P., Bachetti, T., D'Anna, S.E., Galloway, B., Bianco, A., D'Agnano, V., *et al.* (2022) Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **9**, Article 136. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050136>
- [25] Scheuermann, B.C., Parr, S.K., Schulze, K.M., Kunkel, O.N., Turpin, V.G., Liang, J., *et al.* (2023) Associations of Cerebrovascular Regulation and Arterial Stiffness with Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e032616. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.032616>
- [26] Gaceb, A., Roupé, L., Enström, A., Almasoudi, W., Carlsson, R., Lindgren, A.G., *et al.* (2024) Pericyte Microvesicles as Plasma Biomarkers Reflecting Brain Microvascular Signaling in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **55**, 558-568. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.045720>
- [27] Wu, X., Zhou, Y., Qi, W., Shen, Y., Lei, Z., Xiao, K., *et al.* (2022) Clinical Factors Associated with Cerebral Autoregulation in Ischemic Stroke Related to Small Artery Occlusion. *BMC Neurology*, **22**, Article 364. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02854-4>
- [28] Cuadrado-Godia, E., Dwivedi, P., Sharma, S., Ois Santiago, A., Roquer Gonzalez, J., Balcells, M., *et al.* (2018) Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *Journal of Stroke*, **20**, 302-320. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02922>
- [29] Valencia, I., Lumpuy-Castillo, J., Magalhaes, G., Sánchez-Ferrer, C.F., Lorenzo, Ó. and Peiró, C. (2024) Mechanisms of Endothelial Activation, Hypercoagulation and Thrombosis in COVID-19: A Link with Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02097-8>
- [30] Ding, J., Yue, X., Tian, X., Liao, Z., Meng, R. and Zou, M. (2023) Association between Inflammatory Biomarkers and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis Journal*, **21**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00526-y>
- [31] Prentice, C.R.M. (1990) Pathogenesis of Thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, **20**, 50-59. <https://doi.org/10.1159/000216161>
- [32] Burdorf, L., Gao, Z., Riner, A., Sievert, E., Harris, D.G., Kuravi, K.V., *et al.* (2023) Expression of Human Thrombomodulin by GalTKO.hCD46 Pigs Modulates Coagulation Cascade Activation by Endothelial Cells and during *ex vivo* Lung Perfusion with Human Blood. *Xenotransplantation*, **30**, e12828. <https://doi.org/10.1111/xen.12828>
- [33] Ryu, W., Jeong, S. and Kim, D. (2020) Total Small Vessel Disease Burden and Functional Outcome in Patients with Ischemic Stroke. *PLOS ONE*, **15**, e0242319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242319>
- [34] Chen, X., Wang, L., Jiang, J., Gao, Y., Zhang, R., Zhao, X., *et al.* (2021) Association of Neuroimaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease with Short-Term Outcomes in Patients with Minor Cerebrovascular Events. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02043-9>
- [35] Zhou, X., Chen, H., Wang, L., Lenahan, C., Lian, L., Ou, Y., *et al.* (2021) Mitochondrial Dynamics: A Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article 721428. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.721428>
- [36] Zhao, Y., Zhang, X., Chen, X. and Wei, Y. (2021) Neuronal Injuries in Cerebral Infarction and Ischemic Stroke: From Mechanisms to Treatment (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **49**, Article No. 15. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070>
- [37] David, C., Ruck, T., Rolfes, L., Mencl, S., Kraft, P., Schuhmann, M.K., *et al.* (2023) Impact of NKG2D Signaling on Natural Killer and T-Cell Function in Cerebral Ischemia. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e029529. <https://doi.org/10.1161/jaha.122.029529>
- [38] Zhang, X., Wei, M., Fan, J., Yan, W., Zha, X., Song, H., *et al.* (2020) Ischemia-Induced Upregulation of Autophagy Preludes Dysfunctional Lysosomal Storage and Associated Synaptic Impairments in Neurons. *Autophagy*, **17**, 1519-1542. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1840796>
- [39] Siesjö, B.K. (1992) Pathophysiology and Treatment of Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Neurosurgery*, **77**, 337-354. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.3.0337>
- [40] Erecińska, M. and Silver, I.A. (1990) Metabolism and Role of Glutamate in Mammalian Brain. *Progress in Neurobiology*, **35**, 245-296. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(90\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0301-0082(90)90013-7)
- [41] Jia, K., Xia, W., Su, Q., Yang, S., Zhang, Y., Ni, X., *et al.* (2023) RNA Methylation Pattern and Immune Microenvironment Characteristics Mediated by m6A Regulator in Ischemic Stroke. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article 1148510. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1148510>
- [42] DeCordova, S., Shastri, A., Tsolaki, A.G., Yasmin, H., Klein, L., Singh, S.K., *et al.* (2020) Molecular Heterogeneity and Immunosuppressive Microenvironment in Glioblastoma. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1402. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01402>

- [43] Pepys, M.B. and Hirschfield, G.M. (2003) C-Reactive Protein: A Critical Update. *Journal of Clinical Investigation*, **111**, 1805-1812. <https://doi.org/10.1172/jci200318921>
- [44] Hansen, R.B., Laursen, C.C.H., Nawaz, N., Madsen, J.S., Nielsen, H.H., Kruuse, C., *et al.* (2021) Leukocyte TNFR1 and TNFR2 Expression Contributes to the Peripheral Immune Response in Cases with Ischemic Stroke. *Cells*, **10**, Article 861. <https://doi.org/10.3390/cells10040861>
- [45] Dinarello, C.A. (2009) Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annual Review of Immunology*, **27**, 519-550. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
- [46] Lambertsen, K.L., Biber, K. and Finsen, B. (2012) Inflammatory Cytokines in Experimental and Human Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **32**, 1677-1698. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.88>
- [47] Li, T., Yan, Z., Fan, Y., Fan, X., Li, A., Qi, Z., *et al.* (2023) Cardiac Repair after Myocardial Infarction: A Two-Sided Role of Inflammation-Mediated. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 1077290. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1077290>
- [48] Eijgenraam, J.W. and van Kooten, C. (2008) IgA1 Glycosylation in IgA Nephropathy: As Sweet as It Can Be. *Kidney International*, **73**, 1106-1108. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.16>
- [49] Santos-Lima, B., Pietronigro, E.C., Terrabuio, E., Zenaro, E. and Constantin, G. (2022) The Role of Neutrophils in the Dysfunction of Central Nervous System Barriers. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 965169. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.965169>
- [50] Gliem, M., Hermesen, D., van Rooijen, N., Hartung, H. and Jander, S. (2012) Secondary Intracerebral Hemorrhage Due to Early Initiation of Oral Anticoagulation after Ischemic Stroke. *Stroke*, **43**, 3352-3357. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.666818>
- [51] Woodburn, S.C., Bollinger, J.L. and Wohleb, E.S. (2021) The Semantics of Microglia Activation: Neuroinflammation, Homeostasis, and Stress. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 258. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>
- [52] Jiang, C.-T., Wu, W.-F., Deng, Y.-H. and Ge, J.-W. (2020) Modulators of Microglia Activation and Polarization in Ischemic Stroke (Review). *Molecular Medicine Reports*, **21**, 2006-2018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11003>
- [53] Kettenmann, H., Hanisch, U., Noda, M. and Verkhratsky, A. (2011) Physiology of Microglia. *Physiological Reviews*, **91**, 461-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2010>
- [54] Liesz, A., Suri-Payer, E., Veltkamp, C., Doerr, H., Sommer, C., Rivest, S., *et al.* (2009) Regulatory T Cells Are Key Cerebroprotective Immunomodulators in Acute Experimental Stroke. *Nature Medicine*, **15**, 192-199. <https://doi.org/10.1038/nm.1927>
- [55] Bodhankar, S., Chen, Y., Vandenbark, A.A., Murphy, S.J. and Offner, H. (2013) IL-10-Producing B-Cells Limit CNS Inflammation and Infarct Volume in Experimental Stroke. *Metabolic Brain Disease*, **28**, 375-386. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9413-3>
- [56] Vergadi, E., Ieronymaki, E., Lyrone, K., Vaporidi, K. and Tsatsanis, C. (2017) Akt Signaling Pathway in Macrophage Activation and M1/M2 Polarization. *The Journal of Immunology*, **198**, 1006-1014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601515>
- [57] Azhdari, S., Moghaddam, A.S., Abdollahi, E., Johnston, T.P., Ghaneifar, Z., Vahedi, P., *et al.* (2023) Immunomodulatory Therapeutic Effects of Curcumin on M1/M2 Macrophage Polarization in Inflammatory Diseases. *Current Molecular Pharmacology*, **16**, 2-14. <https://doi.org/10.2174/1874467215666220324114624>
- [58] Zhou, W.-X., Shen, Y., Hu, E.-T., Zhao, Y., Sheng, M.-Y., Zheng, Y.-X., *et al.* (2012) Nano-Cr-Film-Based Solar Selective Absorber with High Photo-Thermal Conversion Efficiency and Good Thermal Stability. *Optics Express*, **20**, 28953-28962. <https://doi.org/10.1364/oe.20.028953>
- [59] Liu, P., Zhang, R., Liu, D., Wang, J., Yuan, C., Zhao, X., *et al.* (2017) Time-Course Investigation of Blood-Brain Barrier Permeability and Tight Junction Protein Changes in a Rat Model of Permanent Focal Ischemia. *The Journal of Physiological Sciences*, **68**, 121-127. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0516-6>
- [60] Nian, K., Harding, I.C., Herman, I.M. and Ebong, E.E. (2020) Blood-Brain Barrier Damage in Ischemic Stroke and Its Regulation by Endothelial Mechanotransduction. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 605398. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.605398>
- [61] Yang, Y., Salayandia, V.M., Thompson, J.F., Yang, L.Y., Estrada, E.Y. and Yang, Y. (2015) Attenuation of Acute Stroke Injury in Rat Brain by Minocycline Promotes Blood-Brain Barrier Remodeling and Alternative Microglia/Macrophage Activation during Recovery. *Journal of Neuroinflammation*, **12**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0245-4>
- [62] Ransohoff, R.M. and Brown, M.A. (2012) Innate Immunity in the Central Nervous System. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 1164-1171. <https://doi.org/10.1172/jci58644>

- [63] Xia, T., Fu, S., Yang, R., Yang, K., Lei, W., Yang, Y., *et al.* (2023) Advances in the Study of Macrophage Polarization in Inflammatory Immune Skin Diseases. *Journal of Inflammation*, **20**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12950-023-00360-z>
- [64] Iadecola, C., Buckwalter, M.S. and Anrather, J. (2020) Immune Responses to Stroke: Mechanisms, Modulation, and Therapeutic Potential. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2777-2788. <https://doi.org/10.1172/jci135530>
- [65] Urrea, X., Miró, F., Chamorro, A. and Planas, A.M. (2014) Antigen-Specific Immune Reactions to Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, Article 278. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00278>
- [66] Miró-Mur, F., Urrea, X., Ruiz-Jaén, F., Pedragosa, J., Chamorro, Á. and Planas, A.M. (2020) Antigen-Dependent T Cell Response to Neural Peptides after Human Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **14**, Article 206. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00206>
- [67] Schwartz, M., London, A. and Shechter, R. (2009) Boosting T-Cell Immunity as a Therapeutic Approach for Neurodegenerative Conditions: The Role of Innate Immunity. *Neuroscience*, **158**, 1133-1142. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.013>
- [68] Bellenguez, C., Bevan, S., Gschwendtner, A., Spencer, C.C.A., Burgess, A.I., Pirinen, M., *et al.* (2012) Genome-Wide Association Study Identifies a Variant in HDAC9 Associated with Large Vessel Ischemic Stroke. *Nature Genetics*, **44**, 328-333. <https://doi.org/10.1038/ng.1081>
- [69] Floßmann, E., Schulz, U.G.R. and Rothwell, P.M. (2004) Systematic Review of Methods and Results of Studies of the Genetic Epidemiology of Ischemic Stroke. *Stroke*, **35**, 212-227. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000107187.84390.aa>
- [70] Joutel, A., Corpechot, C., Ducros, A., Vahedi, K., Chabriat, H., Mouton, P., *et al.* (1996) Notch3 Mutations in CADASIL, a Hereditary Adult-Onset Condition Causing Stroke and Dementia. *Nature*, **383**, 707-710. <https://doi.org/10.1038/383707a0>
- [71] El-Hattab, A.W., Adesina, A.M., Jones, J. and Scaglia, F. (2015) MELAS Syndrome: Clinical Manifestations, Pathogenesis, and Treatment Options. *Molecular Genetics and Metabolism*, **116**, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
- [72] Barrett, J.H., Foy, C.A. and Grant, P.J. (1996) Commingling Analysis of the Distribution of a Phenotype Conditioned on Two Marker Genotypes: Application to Plasma Angiotensin-Converting Enzyme Levels. *Genetic Epidemiology*, **13**, 615-625. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2272\(1996\)13:6<615::aid-gepi7>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2272(1996)13:6<615::aid-gepi7>3.0.co;2-z)
- [73] Bergeron, M., Gidday, J.M., Yu, A.Y., Semenza, G.L., Ferriero, D.M. and Sharp, F.R. (2000) Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 in Hypoxia-Induced Ischemic Tolerance in Neonatal Rat Brain. *Annals of Neurology*, **48**, 285-296. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200009\)48:3<285::aid-ana2>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200009)48:3<285::aid-ana2>3.0.co;2-8)
- [74] Komarova, E.A. and Gudkov, A.V. (2001) Chemoprotection from p53-Dependent Apoptosis: Potential Clinical Applications of the p53 Inhibitors. *Biochemical Pharmacology*, **62**, 657-667. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(01\)00733-x](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(01)00733-x)
- [75] Endres, M., Meisel, A., Biniszkiwicz, D., Namura, S., Prass, K., Ruscher, K., *et al.* (2000) DNA Methyltransferase Contributes to Delayed Ischemic Brain Injury. *The Journal of Neuroscience*, **20**, 3175-3181. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-09-03175.2000>
- [76] Tonna, R.F. and Azma, A. (2024) A Rare Case of Exercise-Induced Transient Global Amnesia as an Exclusive Presenting Symptom of Hippocampus Infarct. *Cureus*, **16**, e53866. <https://doi.org/10.7759/cureus.53866>
- [77] Lee, C.R., Watkins, M.L., Patterson, J.H., Gattis, W., O'Connor, C.M., Gheorghiad, M., *et al.* (2003) Vasopressin: A New Target for the Treatment of Heart Failure. *American Heart Journal*, **146**, 9-18. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(02\)94708-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(02)94708-3)
- [78] Foschi, M., D'Anna, L., Gabriele, C., Conversi, F., Gabriele, F., De Santis, F., *et al.* (2024) Sex Differences in the Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage over 10 Years in a Population-Based Stroke Registry. *Journal of the American Heart Association*, **13**, e032595. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.032595>
- [79] Wintermark, M., Sanelli, P.C., Albers, G.W., *et al.* (2013) Imaging Recommendations for Acute Stroke and Transient Ischemic Attack Patients: A Joint Statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of Neurointerventional Surgery. *Journal of the American College of Radiology*, **10**, 828-832. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2013.06.019>
- [80] Patil, S., Rossi, R., Jabra, D. and Doyle, K. (2022) Detection, Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke: Current and Future Perspectives. *Frontiers in Medical Technology*, **4**, Article 748949. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.748949>
- [81] Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., *et al.* (2008) Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, **359**, 1317-1329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804656>
- [82] Goyal, M., Menon, B.K., van Zwam, W.H., Dippel, D.W.J., Mitchell, P.J., Demchuk, A.M., *et al.* (2016) Endovascular

- Thrombectomy after Large-Vessel Ischaemic Stroke: A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Five Randomised Trials. *The Lancet*, **387**, 1723-1731. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00163-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00163-x)
- [83] Hall, P., Lawrence, M., Blake, C. and Lennon, O. (2023) Interventions for Behaviour Change and Self-Management of Risk in Stroke Secondary Prevention: An Overview of Reviews. *Cerebrovascular Diseases*, **53**, 1-13. <https://doi.org/10.1159/000531138>
- [84] Malone, K., Shearer, J.A., Waeber, C. and Moore, A.C. (2023) The Impact of Fingolimod on Treg Function in Brain Ischaemia. *European Journal of Immunology*, **53**, Article 2350370. <https://doi.org/10.1002/eji.202350370>
- [85] Chavda, V., Madhwani, K. and Chaurasia, B. (2021) Stroke and Immunotherapy: Potential Mechanisms and Its Implications as Immune-Therapeutics. *European Journal of Neuroscience*, **54**, 4338-4357. <https://doi.org/10.1111/ejn.15224>
- [86] Bhasin, A., Padma Srivastava, M., Kumaran, S., Bhatia, R. and Mohanty, S. (2012) Neural Interface of Mirror Therapy in Chronic Stroke Patients: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Neurology India*, **60**, 570-576. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.105188>
- [87] Mei, Y., Qin, X., Yang, Z., Song, S., Liu, X., Wu, C., *et al.* (2024) Engineered a Dual-Targeting HA-TPP/A Nanoparticle for Combination Therapy against KRAS-TP53 Co-Mutation in Gastrointestinal Cancers. *Bioactive Materials*, **32**, 277-291. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.10.003>
- [88] Bereczki, D., Balla, J. and Bereczki, D. (2018) Heme Oxygenase-1: Clinical Relevance in Ischemic Stroke. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2229-2235. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180717101104>
- [89] Wang, P., Liang, X., Lu, Y., Zhao, X. and Liang, J. (2016) MicroRNA-93 Downregulation Ameliorates Cerebral Ischemic Injury through the Nrf2/Ho-1 Defense Pathway. *Neurochemical Research*, **41**, 2627-2635. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1975-0>
- [90] Zhang, D.-W., Zhang, C.-F., Dong, F., *et al.* (2016) Application of CRISPR/Cas9 System in Breeding of New Antiviral Plant Germplasm. *Hereditas*, **38**, 811-820.
- [91] Tian, K.-W., Zhang, F., Jiang, H., Wang, B. and Han, S. (2016) Role of C16, Angiopoietin-1 and Regeneration Gene Protein 2 in Attenuating Inflammation in an Experimental Rat Model of Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Anatomy*, **230**, 30-46. <https://doi.org/10.1111/joa.12541>
- [92] Feigin, V.L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R.L., Hacke, W., *et al.* (2022) World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*, **17**, 18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- [93] Cantú-Brito, C., Mimenza-Alvarado, A. and Sánchez-Hernández, J.J. (2010) [Diabetes Mellitus and Aging as a Risk Factor for Cerebral Vascular Disease: Epidemiology, Pathophysiology and Prevention]. *Revista de Investigacion Clinica*, **62**, 333-342.
- [94] Chen, R., Ovbiagele, B. and Feng, W. (2016) Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American Journal of the Medical Sciences*, **351**, 380-386. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>
- [95] Yan, X., Liu, Z., Guo, Z., Sun, Y., Jin, H., Sun, X., *et al.* (2020) Positive Influence of Stroke Health Manager on Risk Factors Control and Medication Adherence after Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 168. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00168>