

炎症指标在脑卒中诊疗中的关键作用及研究新进展

杨晨昕¹, 李 伟^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院神经内二科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年5月13日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月17日

摘 要

脑卒中作为一种急性脑血管疾病, 严重威胁着人类的健康。近年来炎症在其发生、发展和预后中的关键作用备受关注。本文深入探讨了脑卒中与炎症指标的关系, 整合多维度炎症机制, 缺血性脑卒中发生后, 小胶质细胞活化、补体系统激活、中性粒细胞浸润等引发炎症级联反应。经典炎症标志物如C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等与卒中复发风险、预后分层及剂量效应关系密切; 新兴炎症标志物脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、末端补体复合物(TCC)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)等在评估斑块稳定性、预测认知功能障碍等方面具有重要价值。炎症指标在脑卒中急性期可用于早期预警, 在慢性期与神经退行性变相关。在治疗上, 依达拉奉右莰醇的自由基-炎症双重阻断、他汀类药物的多效性抗炎机制发挥重要作用, NLRP3炎症小体抑制剂和调节性T细胞疗法展现出良好前景。然而, 炎症指标标准化检测存在障碍, 个体化炎症治疗方案的探索面临挑战。未来, 多组学技术有望为揭示炎症机制提供更深入的理论基础, 推动脑卒中精准防治。

关键词

炎症指标, 缺血性脑卒中, 神经炎症, 临床关联, 治疗策略

The Key Role of Inflammatory Indexes in Stroke Diagnosis and Treatment and New Research Progress

Chenxin Yang¹, Wei Li^{2*}

¹Graduate Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurology II, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 杨晨昕, 李伟. 炎症指标在脑卒中诊疗中的关键作用及研究新进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 585-598. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43384

Abstract

Stroke is an acute cerebrovascular disease. Stroke, as an acute cerebrovascular disease, is a serious threat to human health. The key role of inflammation in its occurrence, development and prognosis has attracted much attention in recent years. In this paper, the relationship between stroke and inflammatory markers is explored in depth, integrating multidimensional inflammatory mechanisms. After the occurrence of ischemic stroke, microglia activation, complement system activation, and neutrophil infiltration trigger an inflammatory cascade response. Classical inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) are closely related to stroke recurrence risk, prognostic stratification, and dose effect, while emerging inflammatory markers such as lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), terminal complement complex (TCC), and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) have been shown to be useful in assessing plaque stability and predicting cognitive function. They are valuable in assessing plaque stability and predicting cognitive dysfunction. Inflammatory indicators can be used for early warning in the acute phase of stroke and are associated with neurodegeneration in the chronic phase. Therapeutically, the dual free radical-inflammatory blockade of edaravone dextran and the pleiotropic anti-inflammatory mechanism of statins play important roles, and NLRP3 inflammatory vesicle inhibitors and regulatory T-cell therapies show good promise. However, there are obstacles to standardized testing of inflammatory indicators and challenges to the exploration of individualized inflammatory treatment protocols. In the future, multi-omics technology is expected to provide a more in-depth theoretical basis for revealing the inflammatory mechanisms and promoting the precise prevention and treatment of stroke.

Keywords

Inflammation Indicators, Ischemic Stroke, Neuroinflammation, Clinical Association, Treatment Strategy

Copyright © 2025 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：炎症在脑卒中研究中的新兴地位

1.1. 脑卒中的全球疾病负担与炎症研究背景

脑卒中作为一种急性脑血管疾病,严重威胁着人类的健康。据统计,全球每年约有1500万人发生脑卒中,其中约500万人死亡,另外500万人则留下严重的残疾[1]。在中国,脑卒中同样是一个严峻的公共卫生问题,国家卫健委最新发布的统计数据显示,我国卒中患病总人数超过2800万,每5位死亡者中就至少有1人死于卒中,40~74岁人群卒中发病率平均每年增长超过了8%,且发病趋于年轻化,45岁以下人群的发病率已经超过总发病率的10% [2]。

目前脑卒中的研究主要集中在血管病变、血流动力学改变等方面。然而,近年来越来越多的研究表明,炎症在脑卒中的发生、发展和预后中起着关键作用[1][3]。炎症反应不再被视为脑卒中后的一种伴随现象,而是被认为是参与整个病理生理过程的核心机制之一[3][4]。从最初的血管内皮损伤,到血栓形成、脑组织缺血缺氧再灌注损伤,炎症因子和炎症细胞都在其中扮演着重要角色。在动脉粥样硬化基础上形

成的血栓,其过程涉及炎症细胞的浸润和炎症因子的释放,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等,这些炎症因子能够破坏血管内皮的稳定性,促进血小板聚集和血栓形成,进而引发缺血性脑卒中[5][6]。

1.2. 炎症指标在神经内科临床实践中的潜在价值

在神经内科临床实践中,炎症指标的检测具有重要的潜在价值。目前常用的炎症指标包括C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、白细胞计数及分类、血清淀粉样蛋白A(SAA)等,以及一些细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等[6]。这些炎症指标能够反映机体的炎症状态,在脑卒中的诊断、病情评估和预后预测等方面提供有价值的信息[7]。

炎症指标有助于脑卒中的早期诊断。在急性缺血性脑卒中发生后,血液中的炎症指标如CRP、SAA等会迅速升高,且升高的幅度与病情的严重程度相关。研究表明,发病后CRP水平升高的患者,其神经功能缺损程度往往更严重[8]。炎症指标还可用于鉴别不同类型的脑卒中[9]。例如,在脑出血患者中,炎症反应通常更为剧烈,CRP等指标的升高幅度可能比缺血性脑卒中患者更大,这对于早期明确诊断和制定治疗方案具有重要意义。

1.3. 研究目标与创新点: 基于多维度炎症机制的整合分析

本研究旨在深入探讨脑卒中与炎症指标之间的关系,通过多维度炎症机制的整合分析,揭示炎症在脑卒中病理生理过程中的作用机制,为脑卒中的临床诊断、治疗和预后评估提供新的理论依据和生物标志物。

与以往研究相比,本研究的创新点主要体现在以下几个方面:一是整合多维度炎症机制,不仅关注外周血炎症指标,还深入探讨脑组织局部的炎症反应,以及两者之间的相互作用和信号传导通路,全面揭示炎症在脑卒中发生发展中的作用机制;二是采用纵向研究设计,动态监测脑卒中患者发病后不同时间点的炎症指标变化,结合临床神经功能评分和影像学检查结果,分析炎症指标与病情演变及预后的动态关系,更准确地预测患者的预后;三是引入机器学习等先进的数据分析方法,构建基于炎症指标的脑卒中诊断和预后预测模型,提高诊断和预测的准确性,为临床决策提供更有力的支持。

2. 缺血性脑卒中的炎症级联反应

2.1. 小胶质细胞活化与神经炎症启动

小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞,在缺血性脑卒中发生后迅速被激活,成为启动神经炎症的关键环节。当脑组织发生缺血缺氧时,受损的神经元和神经胶质细胞会释放一系列损伤相关分子模式(DAMPs),如高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、ATP等,这些信号分子能够被小胶质细胞表面的模式识别受体(PRRs)识别,如Toll样受体(TLRs)、嘌呤能P2X7受体等,从而激活小胶质细胞[10]。

激活后的小胶质细胞形态发生改变,从静息态的分枝状转变为阿米巴样,同时表达多种炎症相关基因和蛋白,分泌大量促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。这些促炎细胞因子不仅可以直接损伤神经元和神经胶质细胞,还能招募更多的免疫细胞,如中性粒细胞、单核细胞等,进一步扩大炎症反应。研究发现,在缺血性脑卒中动物模型中,抑制小胶质细胞的活化可以显著减轻神经炎症反应和脑损伤程度,改善神经功能预后[11]。

2.2. 补体系统激活与血脑屏障破坏

补体系统是固有免疫系统的重要组成部分,在缺血性脑卒中的炎症反应中发挥着关键作用。缺血性

脑卒中发生后, 多种因素可激活补体系统, 包括组织缺血缺氧导致的细胞损伤、小胶质细胞活化释放的炎症介质以及凝血系统的激活等。补体系统的激活主要通过经典途径、旁路途径和凝集素途径, 最终形成膜攻击复合物(MAC), 导致细胞溶解和死亡[12]。补体因子 C1q 与抗原-抗体复合物等结合, 或通过甘露聚糖结合凝集素与特异性排列的甘露糖残基结合启动, 最终导致 C3、C5 转化酶的形成, 将无活性补体因子 C3、C5 裂解成其活性片段, 如 C3a、C3b、C5a、C5b。具有强大的炎症趋化和激活作用, 可以与相应的受体结合, 激活内皮细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等, 促使它们释放更多的炎症介质, 如细胞因子、趋化因子和蛋白酶等, 进一步加剧炎症反应[12][13]。补体激活还会导致血脑屏障(BBB)的破坏。有相关动物研究表明 C5a/C5AR1 信号转导以 NF- κ B 依赖性方式改变 BBB 完整性[14]。血脑屏障是维持中枢神经系统内环境稳定的重要结构, 由脑微血管内皮细胞、基底膜、周细胞和星形胶质细胞等组成。补体激活产生的 MAC 可以直接损伤脑微血管内皮细胞, 破坏紧密连接蛋白, 增加血脑屏障的通透性, 使得血液中的大分子物质和免疫细胞进入脑组织, 引发脑水肿和炎症细胞浸润, 加重脑组织损伤[15][16]。

2.3. 中性粒细胞浸润与二次损伤机制

中性粒细胞是血液循环中数量最多的白细胞, 在缺血性脑卒中发生后迅速被招募到缺血脑组织, 参与炎症反应和二次损伤[17]。缺血脑组织释放的趋化因子, 如白细胞介素-17 (IL-17)等, 能够吸引中性粒细胞沿着浓度梯度向缺血部位迁移。中性粒细胞通过与血管内皮细胞表面的黏附分子相互作用, 如选择素、整合素等, 从血管内迁移到脑组织间隙、蛋白酶(如基质金属蛋白酶, MMPs)和炎症介质等, 对周围的神经元、神经胶质细胞和血管造成损伤[18]。ROS 可以氧化细胞膜脂质、蛋白质和核酸, 导致细胞功能障碍和死亡; MMPs 能够降解细胞外基质和基底膜成分, 破坏血脑屏障的完整性, 加重脑水肿和炎症细胞浸润; 炎症介质则进一步放大炎症反应, 形成恶性循环。中性粒细胞还可以通过释放中性粒细胞胞外陷阱(NETs), 捕获病原体和异物, 但同时也会导致血管堵塞和组织损伤。研究表明, 在缺血性脑卒中动物模型中, 抑制中性粒细胞的浸润或功能可以减轻脑损伤和神经功能缺损[19], 提示中性粒细胞在缺血性脑卒中的二次损伤中起着重要作用。

3. 关键炎症指标的临床关联研究

3.1. 经典炎症标志物的预测价值

3.1.1. C 反应蛋白(CRP)与卒中复发风险

C 反应蛋白(CRP)作为一种经典的急性时相反应蛋白, 在脑卒中的临床研究中备受关注[19]。CRP 由肝脏合成, 在炎症、感染、组织损伤等应激状态下, 其血清水平会迅速升高。在脑卒中领域, CRP 不仅是炎症反应的敏感指标, 还与卒中复发风险密切相关[20]。多项临床研究表明, 急性缺血性脑卒中患者发病早期血清 CRP 水平升高与后续卒中复发风险增加显著相关。一项荟萃分析显示, CRP 的升高与复发率呈正相关性[21]。研究认为, CRP 可能通过促进血栓形成、加重炎症反应和损伤血管内皮等机制, 参与了脑卒中的病理生理过程, 从而对患者的预后产生不良影响。

3.1.2. 白细胞介素-6 (IL-6)的预后分层作用

白细胞介素-6 (IL-6)是一种具有广泛生物学活性的细胞因子, 在炎症反应、免疫调节等过程中发挥着关键作用。在脑卒中患者中, IL-6 的血清水平变化对预后评估具有重要的分层作用[22]。急性缺血性脑卒中发生后, 患者血清 IL-6 水平迅速升高, 且升高的幅度和持续时间与病情严重程度和预后密切相关。研究发现, 发病后分别检测第一天、第六天血清 IL-6 水平升高的患者, 其神经功能缺损程度往往更严重, 改良 Rankin 量表(mRS)评分更高, 提示患者的预后更差[22]。IL-6 可能通过激活炎症信号通路、促进细胞

凋亡和破坏血脑屏障等机制, 参与了脑卒中的病理生理过程, 影响患者的预后。

3.1.3. 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的剂量效应关系

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种重要的促炎细胞因子, 在脑卒中的炎症反应中发挥着核心作用。越来越多的研究表明, TNF- α 在脑卒中患者体内的表达水平存在剂量效应关系, 对病情的发展和预后产生不同程度的影响[23][24]。在缺血性脑卒中动物模型中, 早期给予低剂量的 TNF- α 可以激活神经保护机制, 促进神经干细胞的增殖和分化, 有助于改善神经功能。然而, 在脑缺血再灌注损伤阶段, 过高水平的 TNF- α 则会导致炎症反应过度激活, 引发氧化应激、细胞凋亡和血脑屏障破坏等病理改变, 加重脑组织损伤。临床研究也发现, 急性缺血性脑卒中患者血清 TNF- α 水平在发病后迅速升高, 且高水平的 TNF- α 与梗死面积扩大、神经功能缺损加重和预后不良密切相关[25]。血清 TNF- α 水平与脑出血患者的血肿体积、脑水肿程度和神经功能缺损评分呈正相关, 高剂量的 TNF- α 预示着更差的预后。

3.2. 新兴炎症标志物的研究进展

3.2.1. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)的斑块稳定性评估

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)是一种由巨噬细胞、淋巴细胞等产生的磷脂酶, 近年来作为新兴的炎症标志物在脑卒中研究中受到广泛关注[26]。在动脉粥样硬化性心血管疾病的研究中, 不稳定斑块容易发生破裂, 从而增加急性心血管事件的风险[27]。在脑卒中领域, 多项临床研究也表明, Lp-PLA2 水平与缺血性脑卒中的发生风险相关[28]。一项研究表明, Lp-PLA2 活性是普通人群冠心病和缺血性中风的独立预测因子[29]。进一步的研究发现 Lp-PLA2 水平升高与斑块的不稳定形态学特征相关[30]。这意味着 Lp-PLA2 可以作为评估动脉粥样硬化斑块稳定性的重要指标, 有助于预测缺血性脑卒中的发生风险。通过检测 Lp-PLA2 水平, 医生可以更准确地识别出具有高风险的患者, 采取更积极的预防和治疗措施, 如强化降脂、抗炎治疗等, 以降低脑卒中的发生风险。

3.2.2. 末端补体复合物(TCC)与认知功能障碍

末端补体复合物(TCC), 即 C5b-9, 是补体激活的终末产物, 在炎症反应和组织损伤中发挥重要作用。近年来, 越来越多的研究关注到 TCC 与脑卒中后认知功能障碍之间的关联。脑卒中后, 补体系统的激活导致 TCC 在脑组织中沉积, 引发炎症反应和神经细胞损伤。研究表明, 急性缺血性脑卒中患者血清和脑脊液中 TCC 水平在发病后迅速升高, 且高水平的 TCC 与患者预后不良相关。在脑卒中后认知功能障碍的研究中, 挪威卒中后认知障碍研究(Nor-COAST)发现[31], 基线时血清 TCC 浓度升高与缺血性脑卒中患者 36 个月时的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分较低显著相关, 提示 TCC 可能参与了脑卒中后认知功能障碍的发生发展。进一步的机制研究认为, TCC 沉积在脑组织中可激活小胶质细胞, 促使其释放大量的促炎细胞因子, 如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)等, 导致神经炎症反应加剧, 损伤神经元和神经突触, 进而影响认知功能[32][33]。检测血清或脑脊液中的 TCC 水平, 可能为预测脑卒中后认知功能障碍的发生提供有价值的生物标志物, 有助于早期识别高危患者, 采取干预措施, 改善患者的认知预后。

3.2.3. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)的时序相关性

巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)是一种重要的趋化因子, 在炎症反应中能够吸引巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞向炎症部位聚集, 参与免疫调节和炎症反应过程[34]。在脑卒中研究中, MIP-1 α 的表达水平呈现出与病程相关的时序变化, 对病情的发展和预后产生重要影响。在挪威卒中后认知障碍研究(Nor-COAST)中[31], 也发现基线时血清 MIP-1 α 浓度升高与缺血性脑卒中患者 3 个月、18 个月和 36 个月时的 MoCA 评分较低显著相关, 表明 MIP-1 α 不仅参与了急性脑卒中的炎症反应, 还与脑卒中后认知功能

障碍的发生发展存在密切关联。其作用机制可能是 MIP-1 α 通过趋化免疫细胞浸润到脑组织, 引发过度的炎症反应, 损伤神经元和神经胶质细胞, 破坏神经突触连接, 从而影响神经功能和认知能力[35]。动态监测 MIP-1 α 水平有助于了解脑卒中患者的病情变化和评估预后, 为临床治疗提供更准确的指导。在急性期, 通过抑制 MIP-1 α 的活性或减少其表达, 可能有助于减轻炎症反应, 改善神经功能; 而在恢复期, 关注 MIP-1 α 水平的变化, 对于预测认知功能障碍的发生和制定相应的康复策略具有重要意义。

4. 炎症指标与脑卒中预后的动态关联

4.1. 急性期炎症反应的早期预警作用

4.1.1. 入院时炎症谱与 NIHSS 评分的相关性

在脑卒中急性期, 患者入院时的炎症指标水平与神经功能缺损程度密切相关, 其中美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分是评估神经功能缺损的常用工具。多项研究表明, 入院时多种炎症指标的升高与 NIHSS 评分呈正相关, 提示炎症反应越强烈, 神经功能缺损越严重[36]。一项前瞻性研究对 56 例急性缺血性脑卒中患者进行了研究[37], 评估症状出现后第 1 天和第 7 天的 IL-6 和 TNF- α 水平, 使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估卒中严重程度, 并使用改良的 Rankin 量表(mRS)测量功能结果。结果显示, 第 1 天和第 7 天的 IL-6 和 TNF- α 水平升高与卒中严重程度较高和功能结果较差显著相关; IL-6 和 TNF- α 水平也与 NIHSS 评分、mRS 评分存在明显的正相关关系。这表明在急性缺血性脑卒中发生后, 早期检测这些炎症指标可以帮助医生快速评估患者的神经功能缺损程度, 为制定治疗方案提供重要依据。对于 CRP 水平较高的患者, 可能需要更积极的抗炎治疗和神经保护措施, 以减轻神经功能损伤。

4.1.2. 超敏 CRP 动态变化对溶栓效果的预测

超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)作为一种高灵敏度的炎症指标, 在急性缺血性脑卒中患者溶栓治疗中的动态变化具有重要的预测价值[38]。溶栓治疗是急性缺血性脑卒中的重要治疗手段之一, 但并非所有患者都能从中获益, 因此早期预测溶栓效果对于优化治疗策略至关重要。一项纳入了 212 例接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)或尿激酶静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者的研究发现, hs-CRP 水平较低的患者相比 hs-CRP 水平高的患者, 其临床预后更佳, 神经功能恢复更好, 改良 Rankin 量表(mRS)评分更低, 得出结论基线 hs-CRP > 1.6 mg/L 可能是 AIS 患者接受静脉溶栓的不良预后预测因素[39]。这表明 hs-CRP 可以反映溶栓治疗后炎症反应的控制情况和血管再通效果。在临床实践中, 通过动态监测 hs-CRP 水平, 医生可以及时了解患者对溶栓治疗的反应, 对于 hs-CRP 水平持续升高或下降不明显的患者, 可能需要调整治疗方案, 如联合使用其他治疗方法或采取补救措施, 以提高治疗效果和改善患者预后。

4.2. 慢性期炎症持续与神经退行性变

4.2.1. IL-1Ra 与认知衰退的关系

脑卒中后的慢性期炎症持续与神经退行性变密切相关, 其中白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)在这一过程中发挥着重要作用。挪威卒中后认知障碍研究(Nor-COAST)对缺血性脑卒中患者进行了长达 36 个月的随访研究[40], 探讨了 IL-1Ra 与认知衰退之间的关系。研究结果显示, 基线时血清 IL-1Ra 浓度升高与缺血性脑卒中患者 36 个月时的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分较低显著相关, 且存在剂量依赖关系。即 IL-1Ra 水平越高, 患者的认知衰退越明显, MoCA 评分越低。进一步分析发现, 排除脑卒中前认知障碍患者(全面衰退量表评分 ≥ 3 分)后, IL-1Ra 与 18 个月和 36 个月时的 MoCA 评分仍呈负相关。这表明在脑卒中后的慢性期, 持续升高的 IL-1Ra 可能通过抑制神经保护机制、促进神经炎症反应等途径, 导致神经退行性变和认知功能障碍的发生发展。对于 IL-1Ra 水平较高的患者, 可能需要采取针对性的干

预措施, 如使用抗炎药物或神经保护剂, 以延缓认知衰退的进程, 提高患者的生活质量。

4.2.2. 补体系统异常激活与血管性痴呆的病理联系

补体系统的异常激活在脑卒中后慢性期的神经退行性变和血管性痴呆的发生发展中起着关键作用。血管性痴呆是由于脑血管病变导致的认知功能障碍综合征, 严重影响患者的生活质量和预后。越来越多的研究表明, 补体系统激活产生的末端补体复合物(TCC), 即 C5b-9, 在血管性痴呆的病理过程中扮演着重要角色[40]。

在缺血性脑卒中患者中, 补体系统在急性期即被激活, 随着病程的进展, 慢性期持续的补体激活导致 TCC 在脑组织中大量沉积。TCC 的沉积可以直接损伤神经元和神经胶质细胞, 破坏神经突触连接, 导致神经功能障碍。TCC 还可以激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 促使它们释放大促炎细胞因子, 如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)等, 进一步加剧神经炎症反应, 加速神经退行性变[32] [33]。这表明补体系统的异常激活和 TCC 的沉积与血管性痴呆的发生发展密切相关, 检测 TCC 水平可能有助于早期诊断和评估血管性痴呆的病情。通过抑制补体系统的激活, 减少 TCC 的生成, 有望成为治疗血管性痴呆的新靶点。

5. 基于炎症机制的治疗策略创新

5.1. 现有药物的抗炎协同效应

5.1.1. 依达拉奉右莰醇的自由基-炎症双重阻断

依达拉奉右莰醇注射用浓溶液作为一种新型的神经保护药物, 由依达拉奉与右莰醇以 4:1 的配比组成, 其独特的自由基-炎症双重阻断机制为脑卒中的治疗带来了新的希望。依达拉奉是一种强效的抗氧化剂和自由基清除剂, 能够有效清除缺血再灌注过程中产生的大量自由基, 如超氧阴离子、羟基自由基等[41]。这些自由基具有极强的氧化活性, 能够攻击细胞膜、蛋白质和核酸等生物大分子, 导致细胞结构和功能的损伤。依达拉奉通过捕获自由基, 抑制脂质过氧化反应, 减少氧化应激对神经元和神经胶质细胞的损伤, 从而改善急性脑梗死的功能结局[42] [43]。

右莰醇则具有公认的抗炎作用。在缺血性脑卒中发生后, 右莰醇能够显著降低脑缺血再灌注后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、环氧化酶-2 (COX-2)等炎症相关因子的表达。这些炎症因子在脑卒中的炎症反应中起着关键作用, 它们能够激活炎症细胞, 促进炎症细胞的浸润和聚集, 加重神经炎症反应和脑组织损伤。右莰醇通过抑制这些炎症因子的产生, 减轻炎症反应, 保护神经细胞免受炎症损伤[44]。

依达拉奉和右莰醇的结合产生了强大的协同效应, 不仅可以清除自由基, 还能抗炎, 阻断自由基与炎症互生循环。自由基的产生会诱导炎症反应的发生, 而炎症反应又会进一步促进自由基的生成, 形成恶性循环。依达拉奉右莰醇能够同时针对这两个环节, 切断自由基与炎症之间的相互作用, 发挥 1 + 1 > 2 的协同作用[45]。临床研究也证实了依达拉奉右莰醇的有效性和安全性。发表在 STROKE 杂志的一个随机观察对照试验结果显示, 治疗第 90 天依达拉奉右莰醇组改良 Rankin 量表(mRS)评分 0~1 分的受试者比例显著高于依达拉奉组[46]。这表明依达拉奉右莰醇能够更有效地改善急性缺血性卒中患者的神经功能预后, 为脑卒中患者的治疗提供了更优的选择。

5.1.2. 他汀类药物的多效性抗炎机制

他汀类药物作为临床上广泛应用的降脂药物, 除了具有显著的降低血脂作用外, 还具有多效性抗炎机制, 在脑卒中的治疗和预防中发挥着重要作用。动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的主要病理基础, 而炎症在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起着关键作用。他汀类药物可以通过多种途径发挥抗炎作用, 减

少动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞的数量[47][48]。巨噬细胞是动脉粥样硬化斑块中的主要炎症细胞,它们能够吞噬脂质,形成泡沫细胞,释放炎症因子,促进斑块的不稳定和破裂[49]。他汀类药物通过抑制甲羟戊酸途径,减少细胞内胆固醇的合成,从而抑制巨噬细胞的活化和增殖,降低其在斑块内的数量,减轻炎症反应[50]。

他汀类药物还可以抑制细胞间黏附因子-1 (ICAM-1)的表达。ICAM-1 是一种重要的黏附分子,它能够介导炎症细胞与血管内皮细胞的黏附,促进炎症细胞向血管壁的浸润。他汀类药物通过抑制 ICAM-1 的表达,减少炎症细胞的聚集,降低炎症反应的强度[51]。他汀类药物还可以减少核因子- κ B (NF- κ B)活性、及趋化因子和基质金属蛋白酶的表达,并促进抗炎分子和细胞保护分子的合成。NF- κ B 是一种重要的转录因子,它能够调控多种炎症相关基因的表达,促进炎症反应的发生[52]。他汀类药物通过抑制 NF- κ B 的活性,减少炎症因子的产生,同时促进抗炎分子如白细胞介素-10 (IL-10)等的合成,增强机体的抗炎能力[53]。

临床研究也为他汀类药物的抗炎作用提供了有力的证据。JUPITER 研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照前瞻性预防研究[54],以超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)作为炎症的生物标志物,共纳入了 17802 例低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平正常但 hs-CRP 增高的正常受试者,随机分为瑞舒伐他汀治疗组和安慰剂组,随访 1.9 年,结果显示瑞舒伐他汀组降低 50% LDL-C 水平及降低 37% hs-CRP 水平,最终降低主要心血管终点事件的相对危险达 44%。这表明他汀类药物不仅可以降低血脂,还可以通过抗炎作用减少心血管事件的发生,为脑卒中的预防和治疗提供了重要的支持。

5.2. 靶向炎症通路的新干预手段

5.2.1. NLRP3 炎症小体抑制剂的临床前研究

NLRP3 炎症小体作为先天免疫系统中的重要模式识别受体,在脑卒中的炎症反应中起着关键作用[55]。近年来,针对 NLRP3 炎症小体的抑制剂成为了研究的热点,多项临床前研究取得了令人瞩目的进展。NLRP3 炎症小体可以识别来自于外部感染或内源无菌炎症的应激信号,当受到激活时,它会导致促炎因子 IL-1 β 的大量生成与释放,进而引发炎症反应并介导不同疾病的发生发展,包括脑卒中[55]。同济大学李强、王飞龙团队发现小分子化合物 UK5099 是一种强效的 NLRP3 抑制剂,其在体、内外均能有效的抑制 NLRP3 炎症小体介导的 IL-1 β 的产生[56]。研究团队检测了 UK5099 对于经典 NLRP3 炎症小体激活的抑制能力,发现其抑制 NLRP3 炎症小体的 IC₅₀ 约为 4.85 μ M,且对于 TNF- α 无显著抑制作用,显示其作用的特异性。UK5099 不但在小鼠的巨噬细胞上显示了良好的抑制 NLRP3 的能力,在人原代巨噬细胞上也有同样的效应。进一步的研究发现,UK5099 抑制了 ASC 斑点的形成,以及 Caspase-1 和 Gasdermin D 的剪切,提示其作用靶点为 NLRP3 蛋白而非其下游。体内实验显示,单剂 UK5099 腹腔注射可以持续的抑制 LPS 诱导的 IL-1 β 的产生,且安全性良好,显示出了良好的临床应用潜力。

浙江大学夏大靖、吴怡华研究团队揭示了抗血小板药物替格瑞洛抑制 NLRP3 炎症小体的新功能[57]。研究人员通过体外细胞实验证实,替格瑞洛能够在巨噬细胞中剂量依赖地抑制 NLRP3 炎症小体激活所释放的 Caspase-1 和 IL-1 β 。为了证明替格瑞洛是否通过调控 P2Y₁₂ 受体及其下游信号通路抑制 NLRP3 炎症小体,研究人员在 P2Y₁₂ 受体敲低和敲除的巨噬细胞中进行实验,发现替格瑞洛仍然能够有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活。进一步的机制研究发现,替格瑞洛通过诱导氯离子通道蛋白发生降解和抑制氯离子通道蛋白的细胞膜定位,造成氯离子外流受阻,细胞内较高浓度的氯离子抑制了 NLRP3 炎症小体接头蛋白 ASC 间的相互作用,最终抑制 NLRP3 炎症小体的激活。在脂多糖诱导的小鼠脓毒血症和铝佐剂诱导的小鼠腹腔炎动物模型中,替格瑞洛均能有效抑制体内 NLRP3 炎症小体的激活。这些临床前研究为 NLRP3 炎症小体抑制剂的临床应用提供了理论基础和实验依据,有望为脑卒中的治疗带来新的突破。

5.2.2. 调节性 T 细胞疗法的免疫调控潜力

调节性 T 细胞(Tregs)作为免疫系统的重要调节者, 在维持免疫耐受和调节炎症反应中发挥着关键作用[58]。近年来, 调节性 T 细胞疗法在脑卒中治疗中的免疫调控潜力逐渐受到关注, 成为了研究的热点之一。调节性 T 细胞是 CD4 阳性 T 细胞中的一个亚群, 约占外周 CD4 阳性 T 细胞的 5%~7%。它们在免疫系统中具有和效应 T 细胞相反的功能, 能够通过多种手段来抑制周围的效应 T 细胞。抑制机制包括表达抗炎症的细胞因子, 例如 IL-10, TGF β 和 IL-35; 以及消耗激活效应 T 细胞的细胞因子 IL-2 [59]。它们还可以通过与抗原呈递细胞(APC)的相互作用, 间接抑制效应 T 细胞的激活[60]。调节性 T 细胞免疫抑制能力的一个重要特征是称为“旁观者抑制”的现象[61], 即虽然调节性 T 细胞被一个特定的抗原激活, 但是激活以后, 它可以抑制靶向其它抗原的效应 T 细胞的活性。调节性 T 细胞还具有称为“传染性耐受”的功能[62], 能够通过改变周围的微环境, 让其它 CD4 阳性 T 细胞转变为具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞, 从而持续产生免疫抑制。

在脑卒中的背景下, 调节性 T 细胞疗法具有巨大的潜力。脑卒中后, 机体的免疫系统会被激活, 引发过度的炎症反应, 导致神经细胞损伤和神经功能障碍。调节性 T 细胞可以通过抑制炎症反应, 减轻神经炎症损伤, 促进神经功能的恢复[63][64]。研究人员在动物模型中发现, 通过增加调节性 T 细胞的数量或增强其功能, 可以显著减轻脑卒中后的炎症反应, 减小梗死面积, 改善神经功能[65]。目前, 多家致力于开发调节性 T 细胞疗法的新锐公司完成融资, 显示出 Treg 疗法正在成为细胞疗法开发方面的一个新热点。随着研究的不断深入和技术的不断进步, 调节性 T 细胞疗法有望成为脑卒中治疗的一种有效手段, 为患者带来新的希望。

6. 挑战与未来方向

6.1. 炎症指标标准化检测的临床转化障碍

尽管炎症指标在脑卒中研究中展现出巨大的潜力, 但目前其标准化检测在临床转化过程中仍面临诸多障碍。不同检测方法和试剂之间的差异, 导致炎症指标检测结果缺乏可比性。在检测 C 反应蛋白(CRP)时, 不同厂家的检测试剂盒其检测原理、抗体特异性和灵敏度等存在差异, 这使得同一患者在不同实验室或使用不同检测系统时, CRP 检测结果可能出现较大波动。这种结果的不一致性严重影响了炎症指标在临床诊断和病情评估中的准确性和可靠性, 阻碍了其在临床实践中的广泛应用。

炎症指标检测的标准化流程尚未完全建立。从样本采集、运输、保存到检测分析, 每个环节都可能对检测结果产生影响。样本采集过程中的溶血、脂血等情况, 会干扰炎症指标的检测结果; 样本运输和保存条件不当, 如温度过高或过低、保存时间过长等, 也会导致炎症指标的降解或活性改变。目前对于这些环节缺乏统一的标准和规范, 不同医疗机构在实际操作中存在较大差异, 进一步降低了检测结果的准确性和可重复性。为解决这些问题, 需要建立统一的炎症指标检测标准和规范, 加强检测方法的标准化和质量控制, 提高检测结果的可比性和可靠性。同时, 应加强对医护人员和实验室技术人员的培训, 提高其对炎症指标检测的认识和操作水平, 确保检测过程的规范性和准确性。

6.2. 个体化炎症治疗方案的精准医学探索

随着精准医学的发展, 探索个体化炎症治疗方案成为脑卒中治疗领域的重要方向。然而, 目前在这方面仍面临诸多挑战。脑卒中患者的个体差异较大, 包括遗传背景、基础疾病、生活方式等因素, 这些因素都会影响患者对炎症治疗的反应和预后。不同遗传背景的患者, 其体内炎症相关基因的表达和功能可能存在差异, 导致对同一抗炎药物的疗效和不良反应不同。如何根据患者的个体特征制定个性化的炎症治疗方案, 实现精准治疗, 是当前亟待解决的问题。

目前对于炎症治疗的靶点和机制尚未完全明确。虽然已经发现了一些炎症相关的信号通路和分子靶点,但这些靶点之间的相互作用和调控机制仍不清楚。在 NLRP3 炎症小体激活的信号通路中,除了已知的关键分子外,可能还存在其他未知的调节因子和信号转导途径。这使得在开发和应用靶向炎症通路的治疗药物时,难以准确选择靶点和确定治疗方案,影响了治疗效果和安全性。为实现个体化炎症治疗方案的精准医学探索,需要进一步深入研究炎症在脑卒中发病机制中的作用机制,明确关键的炎症靶点和信号通路。同时,结合基因检测、蛋白质组学等技术,对患者进行全面的个体特征分析,为制定个性化的治疗方案提供依据。通过多中心、大样本的临床研究,验证个体化治疗方案的有效性和安全性,推动精准医学在脑卒中炎症治疗中的应用。

在实现个体化炎症治疗方案的精准医学探索中,实际挑战重重。技术层面,基因检测、蛋白质组学等技术存在灵敏度、特异性不足和成本高昂等问题,难以广泛应用。样本获取方面,不同机构样本标准不一、患者病情动态变化且依从性差,导致样本质量与数据完整性受影响。临床应用上,临床医生知识结构难满足跨学科需求,个性化治疗成本高、长期安全性存疑,医保支付压力大,阻碍方案推广。

6.3. 多组学技术在炎症机制研究中的应用前景

多组学技术,如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等,为深入研究炎症在脑卒中发病机制中的作用提供了新的机遇和方法。通过整合多组学数据,可以从多个维度全面揭示炎症相关的分子机制和信号通路,为脑卒中的防治提供更深入的理论基础。

在基因组学方面,全基因组关联研究(GWAS)可以发现与脑卒中炎症相关的基因变异,为寻找潜在的治疗靶点提供线索。研究人员通过 GWAS 分析,发现了一些与缺血性脑卒中炎症反应相关的基因多态性,这些基因多态性可能影响炎症因子的表达和功能,从而参与脑卒中的发病过程。转录组学可以在整体水平上研究细胞和组织中基因转录的情况,揭示炎症相关基因的表达谱和调控网络。通过 RNA 测序(RNA-Seq)技术,研究人员发现了缺血性脑卒中患者脑组织中差异表达的基因,这些基因涉及炎症反应、免疫调节、细胞凋亡等多个生物学过程,为进一步研究炎症机制提供了重要信息。

蛋白质组学则可以直接分析蛋白质的表达、修饰和相互作用,鉴定出与炎症相关的关键蛋白质和信号通路。通过蛋白质组学技术,研究人员发现了一些在脑卒中炎症反应中起重要作用的蛋白质,如基质金属蛋白酶、细胞因子等,这些蛋白质可以作为潜在的治疗靶点和生物标志物。代谢组学可以研究生物体内代谢产物的变化,揭示炎症相关的代谢途径和生物标志物。研究发现,缺血性脑卒中患者血清和脑脊液中的代谢产物发生了明显变化,这些代谢产物与炎症反应、氧化应激等病理过程密切相关,为脑卒中的诊断和治疗提供了新的思路。

未来,随着多组学技术的不断发展和完善,以及大数据分析、人工智能等技术的应用,将能够更深入地揭示炎症在脑卒中发病机制中的作用,发现更多新的治疗靶点和生物标志物,为脑卒中的精准防治提供有力支持。通过整合多组学数据,构建炎症相关的分子网络和疾病模型,可以更全面地了解脑卒中的发病机制和病理过程,为制定个性化的治疗方案提供更精准的依据。

参考文献

- [1] Feigin, V.L., Brainin, M., Norrving, B., et al. (2025) World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *International Journal of Stroke*, **20**, 132-144.
<https://doi.org/10.1177/17474930241308142>
- [2] 《中国脑卒中防治报告 2021》概要[EB/OL].
https://kns.cnki.net/nzkhhtml/xmlRead/trialRead.html?dbCode=CJFD&tableName=CJFDTOTAL&file-Name=NXGB202311009&fileSourceType=1&appId=KNS_BASIC_PSMC&invoice=C2dwXrVT-drMt4n4pqANP07jDgAJm0DcSifagI0ofpMBnuWkwZW1ImPlvMl6kUllgNtXcRGnTk8e6OQu9fo2sYwTRimSceP-fUfRtl6KRaurS8ji84Z+Vcu/Zk7AGTRJG56GTyGOVQpgXeWHqSVICWNdeSevPWlxSwx5tkMUvHA=, 2025-04-

- 24.
- [3] Sadik, N.A., Rashed, L.A. and Abd-El Mawla, M.A. (2021) Circulating MiR-155 and JAK2/STAT3 Axis in Acute Ischemic Stroke Patients and Its Relation to Post-Ischemic Inflammation and Associated Ischemic Stroke Risk Factors. *International Journal of General Medicine*, **14**, 1469-1484. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8071708/>
- [4] Alsbrook, D.L., Napoli, M.D., Bhatia, K., Biller, J., Andalib, S., Hinduja, A., *et al.* (2023) Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **23**, 407-431. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10544736/>
- [5] van der Spuy, W.J. and Pretorius, E. (2012) Interrelation between Inflammation, Thrombosis, and Neuroprotection in Cerebral Ischemia. *Reviews in the Neurosciences*, **23**, 269-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752784/>
- [6] Han, H.S. and Yenari, M.A. (2003) Cellular Targets of Brain Inflammation in Stroke. *Current Opinion in Investigational Drugs*, **4**, 522-529. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12833644/>
- [7] Cao, X., Zhu, Q., Xia, X., Yao, B., Liang, S., Chen, Z. and Wu, M. (2020) The Correlation between Novel Peripheral Blood Cell Ratios and 90-Day Mortality in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLOS ONE*, **15**, e0238312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857820/>
- [8] Di Napoli, M., Papa, F. and Bocola, V. (2001) Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke*, **32**, 133-138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136928/>
- [9] de Liyis, B.G., Ardhaputra, G.Y.B., Liyis, S., Wihandani, D.M., Siahaan, Y.M.T. and Pinatih, K.J.P. (2024) High C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Mortality and Hemorrhage in Stroke Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis-ScienceDirect. *World Neurosurgery*, **188**, 211-219.e1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875024009021?via%3Dihub>
- [10] Davalos, D., Grutzendler, J., Yang, G., Kim, J.V., Zuo, Y., Jung, S., Littman, D.R., Dustin, M.L. and Gan, W.B. (2005) ATP Mediates Rapid Microglial Response to Local Brain Injury *in Vivo*. *Nature Neuroscience*, **8**, 752-758. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15895084/>
- [11] Block, M.L., Zecca, L. and Hong, J.S. (2007) Microglia-Mediated Neurotoxicity: Uncovering the Molecular Mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**, 57-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17180163/>
- [12] Rawish, E., Sauter, M., Sauter, R., Nording, H. and Langer, H.F. (2021) Complement, Inflammation and Thrombosis. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 2892-2904. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817781/>
- [13] Yang, P., Zhu, Z., Zang, Y., Bu, X., Xu, T., Zhong, C., Wang, A., Peng, H., Guo, D., Zheng, X., Xu, T., Chen, J., Zhang, Y. and He, J. (2021) Increased Serum Complement C3 Levels Are Associated With Adverse Clinical Outcomes After Ischemic Stroke. *Stroke*, **52**, 868-877. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517703/>
- [14] Jacob, A., Hack, B., Chen, P., Quigg, R.J. and Alexander, J.J. (2011) C5a/CD88 Signaling Alters Blood-Brain Barrier Integrity in Lupus Through Nuclear Factor- κ B. *Journal of Neurochemistry*, **119**, 1041-1051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929539/>
- [15] Shavit-Stein, E., Berkowitz, S., Gofrit, S.G., Altman, K., Weinberg, N. and Maggio, N. (2022) Neurocoagulation from a Mechanistic Point of View in the Central Nervous System. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **48**, 277-287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052009/>
- [16] Bushi, D., Chapman, J., Katzav, A., Shavit-Stein, E., Molshatzki, N., Maggio, N. and Tanne, D. (2013) Quantitative Detection of Thrombin Activity in an Ischemic Stroke Model. *Journal of Molecular Neuroscience*, **51**, 844-850. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900720/>
- [17] Phillipson, M. and Kubes, P. (2011) The Neutrophil in Vascular Inflammation. *Nature Medicine*, **17**, 1381-1390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064428/>
- [18] Gelderblom, M., Weymar, A., Bernreuther, C., Velden, J., Arunachalam, P., Steinbach, K., Orthey, E., Arumugam, T.V., Leyboldt, F., Simova, O., Thom, V., Friese, M.A., Prinz, I., Hölscher, C., Glatzel, M., Korn, T., Gerloff, C., Tolosa, E. and Magnus, T. (2012) Neutralization of the IL-17 Axis Diminishes Neutrophil Invasion and Protects from Ischemic Stroke. *Blood*, **120**, 3793-3802. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22976954/>
- [19] Hong, Z., Xu, H., Ni, K., Yang, Y. and Deng, S. (2024) Effect of Cyclosporin H on Ischemic Injury and Neutrophil Infiltration in Cerebral Infarct Model of Rats via PET Imaging. *Annals of Nuclear Medicine*, **38**, 337-349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38360964/>
- [20] Li, X., Song, S., Jia, W., Shi, Z., Xie, L., Fan, M. and Li, C. (2025) Do CRP Gene Variants and Smoking Elevate Recurrent Stroke Risk in Minor Ischemic Stroke Patients? *European Journal of Medical Research*, **30**, Article 179. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11916976/>

- [21] McCabe, J.J., Walsh, C., Gorey, S., *et al.* (2023) C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Vascular Recurrence after Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke*, **54**, 1289-1299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37026458/>
- [22] Shaafi, S., Sharifipour, E., Rahmanifar, R., Hejazi, S., Andalib, S., Nikanfar, M., Baradarn, B. and Mehdizadeh, R. (2014) Interleukin-6, a Reliable Prognostic Factor for Ischemic Stroke. *Iranian Journal of Neurology*, **13**, 70-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25295149/>
- [23] Liu, T., Clark, R.K., McDonnell, P.C., Young, P.R., White, R.F., Barone, F.C. and Feuerstein, G.Z. (1994) Tumor Necrosis Factor-Alpha Expression in Ischemic Neurons. *Stroke*, **25**, 1481-1488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8023366/>
- [24] Zaremba, J. and Losy, J. (2001) Early TNF-Alpha Levels Correlate with Ischaemic Stroke Severity. *Acta Neurologica Scandinavica*, **104**, 288-295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696023/>
- [25] Clausen, B.H., Degn, M., Martin, N.A., *et al.* (2014) Systemically Administered Anti-TNF Therapy Ameliorates Functional Outcomes after Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, Article 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498129/>
- [26] Macphee, C.H., Nelson, J. and Zalewski, A. (2006) Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis and Its Potential as a Therapeutic Target. *Current Opinion in Pharmacology*, **6**, 154-161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495153/>
- [27] Yang, F., Ma, L., Zhang, L., *et al.* (2019) Association between Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Ischemic Modified Albumin and Acute Coronary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Heart Vessels*, **34**, 1608-1614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963302/>
- [28] Bian, L., Mao, L.G., Sun, Y., *et al.* (2019) Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 as a Promising Prognostic Biomarker in Association with 90-Day Outcome of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Clinica Chimica Acta*, **495**, 429-435. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103624/>
- [29] Oei, H.S., van der Meer, I.M., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Stijnen, T., Breteler, M.M.B., *et al.* (2005) Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Activity Is Associated with Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke. *Circulation*, **111**, 570-575. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000154553.12214.cd>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15699277/>
- [30] Xu, Y., Xu, Y., Li, Y., Liu, R., Wu, A., Zhou, R. and Mao, D. (2024) Analysis of the Relationship Between the Changes of Serum SAA, LP-PLA2, sCD40L and Carotid Atherosclerosis Plaque in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **30**, 47-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38330557/>
- [31] Aam, S., Gynild, M.N., Munthe-Kaas, R., Saltvedt, I., Lydersen, S., Knapskog, A., *et al.* (2021) The Impact of Vascular Risk Factors on Post-Stroke Cognitive Impairment: The Nor-Coast Study. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 678794. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678794>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34421786/>
- [32] Clarke, A.R., Christophe, B.R., Khahera, A., Sim, J.L. and Connolly, E.S. (2019) Therapeutic Modulation of the Complement Cascade in Stroke. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01723>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31417544/>
- [33] Wang, Y., Li, J., Pan, Y., Wang, M., Lin, J., Meng, X., *et al.* (2022) Interleukin-6 as Predictor of One-Year Cognitive Function after Ischemic Stroke or TIA. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 391-399. <https://doi.org/10.2147/ndt.s348409>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35237035/>
- [34] Charo, I.F. and Ransohoff, R.M. (2006) The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *New England Journal of Medicine*, **354**, 610-621. <https://doi.org/10.1056/nejmra052723>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467548/>
- [35] Minami, M. and Satoh, M. (2003) Chemokines and Their Receptors in the Brain: Pathophysiological Roles in Ischemic Brain Injury. *Life Sciences*, **74**, 321-327. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.019>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14607260/>
- [36] Basic Kes, V., Simundic, A., Nikolac, N., Topic, E. and Demarin, V. (2008) Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Acute Ischemic Stroke and Their Relation to Early Neurological Deficit and Stroke Outcome. *Clinical Biochemistry*, **41**, 1330-1334. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.08.080>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801351/>
- [37] Băcilă, C., Vlădoiu, M., Văleanu, M., Moga, D. and Pumnea, P. (2025) The Role of IL-6 and TNF-Alpha Biomarkers in Predicting Disability Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients. *Life*, **15**, Article 47. <https://doi.org/10.3390/life15010047>
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11766476/>
- [38] Yu, H., Huang, Y., Chen, X., Nie, W., Wang, Y., Jiao, Y., *et al.* (2017) High-Sensitivity C-Reactive Protein in Stroke

- Patients—The Importance in Consideration of Influence of Multiple Factors in the Predictability for Disease Severity and Death. *Journal of Clinical Neuroscience*, **36**, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.10.020>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825611/>
- [39] Cheng, X., Wang, D., Zhang, Q., Wang, J., Li, B., Zhang, X., *et al.* (2023) Predictive Role of Pre-Thrombolytic Hs-CRP on the Safety and Efficacy of Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *BMC Neurology*, **23**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03291-7>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37353783/>
- [40] Sandvig, H.V., Aam, S., Alme, K.N., Askim, T., Beyer, M.K., Ellekjær, H., *et al.* (2023) Plasma Inflammatory Biomarkers Are Associated with Poststroke Cognitive Impairment: The Nor-COAST Study. *Stroke*, **54**, 1303-1311. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.041965>
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10121247/>
- [41] 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗急性脑梗死的系统评价[EB/OL]. https://kns.cnki.net/nzkhtml/xmlRead/trialRead.html?dbCode=CJFD&tableName=CJFDTOTAL&fileName=YYPF202405019&fileSourceType=1&appId=KNS_BASIC_PSMC&invoice=s9xd2ExX+/ZvU-DtY+uACkinbhDBUjkV5pWnUjolP9mI3Dy0B34apTizT7gKQuOvFImjiAnayRe-HpsS33CPDNwvC5iDgEiQXz0bkTlf/kd50mlKmQjCghVLRXaADqZvRC9IXfs9arTpoURPnusSyl-VHAB2mOoY95+CRVzKqwyAk0=, 2025-04-26.
- [42] Vdovychenko, Y.P., Loskutov, O.A., Halushko, O.A., Trishchynska, M.A., Dziuba, D.O., Povietkina, T.M., *et al.* (2021) Acute Ischemic Stroke in Women: Efficacy of the Free Radical Scavenger Edaravone. *Wiadomości Lekarskie*, **74**, 72-76. <https://doi.org/10.36740/wlek202101114>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851591/>
- [43] Shen, G., Lou, C., Li, Q., Zhao, B., Luo, Y., Wu, F., *et al.* (2023) Edaravone Dexborneol Alleviates Cerebral Ischemia-reperfusion Injury through NF-κB/NLRP3 Signal Pathway. *The Anatomical Record*, **307**, 372-384. <https://doi.org/10.1002/ar.25296>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37475155/>
- [44] 右旋龙脑的药理作用研究进展[EB/OL]. https://kns.cnki.net/nzkhtml/xmlRead/trialRead.html?dbCode=CJFD&tableName=CJFDTOTAL&fileName=GWZW202107038&fileSourceType=1&appId=KNS_BASIC_PSMC&invoice=dHgCS2zLt-piaZ4XkVcnMEWWvZnvddelPDjM9J/yf3LAMEq3APJkdPD4UcF+sRD7I/WQhI-JwJ/ub1Brsp6bWRvFyrPK5VzGy1dnG65fPERod53CtJZg3/huAENxZ24+kXRTm0SykW8qT+AXxZC3keL-qFq8o4kPleEgLA9SOiuB0=, 2025-04-27.
- [45] Li, L., He, G., Shi, M., Zhu, J., Cheng, Y., Chen, Y., *et al.* (2023) Edaravone Dexborneol Ameliorates Cognitive Impairment by Regulating the NF-κB Pathway through AHR and Promoting Microglial Polarization Towards the M2 Phenotype in Mice with Bilateral Carotid Artery Stenosis (BCAS). *European Journal of Pharmacology*, **957**, Article 176036. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176036>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37673366/>
- [46] Xu, J., Wang, A., Meng, X., Yalkun, G., Xu, A., Gao, Z., *et al.* (2021) Edaravone Dexborneol versus Edaravone Alone for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Comparative Trial. *Stroke*, **52**, 772-780. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031197>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588596/>
- [47] Davaro, F., Forde, S.D., Garfield, M., Jiang, Z., Halmen, K., Tamburro, N.D., *et al.* (2014) 3-Hydroxyl-3-Methylglutaryl Coenzyme a (HMG-CoA) Reductase Inhibitor (Statin)-Induced 28-kDa Interleukin-1β Interferes with Mature IL-1β Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 16214-16222. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.571505>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820335134>
- [48] Kuijk, L.M., Mandey, S.H., Schellens, I., Waterham, H.R., Rijkers, G.T., Coffey, P.J., *et al.* (2008) Statin Synergizes with LPS to Induce IL-1β Release by THP-1 Cells through Activation of Caspase-1. *Molecular Immunology*, **45**, 2158-2165. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.12.008>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589007008917>
- [49] Theofilis, P., Oikonomou, E., Tsioufis, K. and Tousoulis, D. (2023) The Role of Macrophages in Atherosclerosis: Pathophysiologic Mechanisms and Treatment Considerations. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9568. <https://doi.org/10.3390/ijms24119568>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37298518/>
- [50] Sadeghi, M., Khayati, S., Dehnavi, S., Almahmeed, W., Sukhorukovi, V.N. and Sahebkar, A. (2024) Regulatory Impact of Statins on Macrophage Polarization: Mechanistic and Therapeutic Implications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **76**, 763-775. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgae024>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38470222/>

- [51] Al-Rubiay, H.F., Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., *et al.* (2021) Intercellular Adhesive Molecule 1(ICAM-1) and Acute Ischaemic Stroke: Role of Statins. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **71**, S11-S16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130210/>
- [52] Rothwarf, D.M. and Karin, M. (1999) The NF-Kappa B Activation Pathway: A Paradigm in Information Transfer from Membrane to Nucleus. *Science's STKE*, No. 5, RE1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11865184/>
- [53] Chen, Z., Xiang, Y., Bao, B., Wu, X., Xia, Z., You, J., *et al.* (2018) Simvastatin Improves Cerebrovascular Injury Caused by Ischemia-reperfusion through NF-κB-Mediated Apoptosis via Myd88/TRIF Signaling. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 3177-3184. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9337>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066928/>
- [54] Kostapanos, M.S. (2011) JUPITER and Satellites: Clinical Implications of the JUPITER Study and Its Secondary Analyses. *World Journal of Cardiology*, **3**, 207-214. <https://doi.org/10.4330/wjc.v3.i7.207>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860701/>
- [55] Panbhare, K., Pandey, R., Chauhan, C., Sinha, A., Shukla, R. and Kaundal, R.K. (2023) Role of NLRP3 Inflammasome in Stroke Pathobiology: Current Therapeutic Avenues and Future Perspective. *ACS Chemical Neuroscience*, **15**, 31-55. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.3c00536>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38118278/>
- [56] Ran, L., Chen, M., Ye, J., Zhang, S., Luo, Z., Bai, T., *et al.* (2024) UK5099 Inhibits the NLRP3 Inflammasome Independently of Its Long-Established Target Mitochondrial Pyruvate Carrier. *Advanced Science*, **11**, Article 2307224. <https://doi.org/10.1002/advs.202307224>
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11434118/#advs8841-sec-0100>
- [57] Huang, B., Qian, Y., Xie, S., *et al.* (2021) Ticagrelor Inhibits the NLRP3 Inflammasome to Protect against Inflammatory Disease Independent of the P2Y12 Signaling Pathway. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1278-1289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523112/>
- [58] Lee, J. and McCullough, L.D. (2022) Revisiting Regulatory T Cells for Stroke Therapy. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e161703. <https://doi.org/10.1172/jci161703>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35912860/>
- [59] Thornton, A.M., Donovan, E.E., Piccirillo, C.A. and Shevach, E.M. (2004) Cutting Edge: IL-2 Is Critically Required for the *in Vitro* Activation of CD4⁺CD25⁺ T Cell Suppressor Function. *The Journal of Immunology*, **172**, 6519-6523. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.11.6519>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15153463/>
- [60] Wardell, C.M., MacDonald, K.N., Levings, M.K. and Cook, L. (2020) Cross Talk between Human Regulatory T Cells and Antigen-Presenting Cells: Lessons for Clinical Applications. *European Journal of Immunology*, **51**, 27-38. <https://doi.org/10.1002/eji.202048746>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301176/>
- [61] Wilczynski, J.R. (2008) The Characterization and Role of Regulatory T Cells in Immune Reactions. *Frontiers in Bioscience*, **13**, 2266-2274. <https://doi.org/10.2741/2840>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17981708/>
- [62] Gravano, D.M. and Vignali, D.A. (2012) The Battle against Immunopathology: Infectious Tolerance Mediated by Regulatory T Cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **69**, 1997-2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205213/>
- [63] Sakaguchi, S. (2000) Regulatory T Cells. Key Controllers of Immunologic Self-Tolerance. *Cell*, **101**, 455-458. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80856-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80856-9)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10850488/>
- [64] Wang, H., Ye, J., Cui, L., Chu, S. and Chen, N. (2022) Regulatory T Cells in Ischemic Stroke. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00641-4>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772140/>
- [65] Liesz, A., Zhou, W., Na, S., Hämmerling, G.J., Garbi, N., Karcher, S., *et al.* (2013) Boosting Regulatory T Cells Limits Neuroinflammation in Permanent Cortical Stroke. *The Journal of Neuroscience*, **33**, 17350-17362. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4901-12.2013>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24174668/>