

血脑屏障与进展性缺血性卒中相关性的研究进展

张烨平¹ 综述 秦涛², 刘安祥², 张骏² 审校

1. 遵义医科大学第三附属医院老年病科, 贵州 遵义 563000;

2. 遵义医科大学附属医院神经内科, 贵州 遵义 563000

【摘要】 进展性缺血性卒中(PIS)的神经功能恶化严重影响患者预后,其致残率及致死率均高于非进展性卒中,给患者家庭和社会带来了巨大的经济负担。血脑屏障(BBB)是维持中枢神经系统正常生理状态的重要结构,它能阻止大部分有害物质由血液进入脑组织。而当发生缺血性卒中后, BBB 结构及功能受到破坏,增加 PIS 的患病风险,从而影响疾病发展及预后。本文将对 BBB 与 PIS 的相关性进行综述。

【关键词】 进展性缺血性卒中;血脑屏障;缺血性卒中;周细胞;星形胶质细胞

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1870-04

Research progress on the relationship between blood brain barrier dysfunction and progressive ischemic stroke.

ZHANG Ye-ping¹, QIN Tao², LIU An-xiang², ZHANG Jun². 1. Department of Geriatrics, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA; 2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 The deterioration of neurological function in progressive ischemic stroke (PIS) has a serious impact on the prognosis of patients. The disability rate and mortality rate of PIS are higher than those of non-progressive stroke, which brings huge economic burden to patients' families and society. Blood brain barrier (BBB) is an important structure to maintain the normal physiological state of the central nervous system, which can prevent most harmful substances from entering the brain tissue from the blood. After ischemic stroke, the structure and function of BBB are destroyed, which has an impact on the development and prognosis of the disease. This article will review the relationship between BBB and PIS.

【Key words】 Progressive ischemic stroke (PIS); Blood-brain barrier (BBB); Ischemic stroke; Pericyte; Astrocyte

目前进展性缺血性卒中 (progressive ischemic stroke, PIS) 在国内均暂无统一定义及诊断标准,其通常是指发生卒中后经过积极临床治疗后,症状在 7 d 内仍进行性加重的缺血性卒中 (ischemic stroke, IS),其危险因素多、发病机制复杂、致残率及致死率高。但目前关于 PIS 的机制上尚不清楚,近年来的研究显示 IS 发生后破坏血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 结构及功能,而 BBB 损害将进一步使 IS 病情恶化,继而发展为 PIS。因此,进一步了解 BBB 与 PIS 的相关性,对改善患者预后非常重要。本文将对 BBB 与 PIS 相关机制的研究现状进行综述,为 PIS 的研究提供一定的理论基础。

1 BBB

BBB 是中枢神经系统和血液之间的生理及功能的屏障,为脑组织提供必需的营养物质,并有效地控制废物从大脑中排出^[1]。它表达多种离子转运蛋白和通道,调节中枢神经系统离子浓度,控制脑组织中水和电解质平衡,从而在脑实质中产生细胞外环境,为神经元和神经胶质功能提供最佳的介质^[2]。脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cell, BMECs)、星形胶质细胞、周细胞等是 BBB 的重要组成细胞^[3],它们在保护 BBB 完整性以及维持 BBB 正常生理功能中发挥着重要作用。BBB 的破坏是 IS 的病理特征之一^[4]。当 IS

发生后,上述 BBB 的重要组成细胞会被激活,并通过分泌炎症因子从而引发炎症损伤等机制,直接或间接地破坏 BBB 的完整性^[2],从而导致 BBB 功能障碍,并发展成血管源性水肿,以及 IS 损伤的进一步加重^[5]。

2 PIS

PIS 尚无明确的定义及诊断标准,一般是指卒中发病后经临床积极治疗,病情仍呈进行性加重,表现为原有神经功能缺损的加重或出现同一血管供血区受损的新症状与发病 7 d 内继续恶化的 IS^[6]。PIS 的诊断标准主要采用 2004 年欧洲进展性卒中工作组 (European Progressing Stroke Study Group, EPSS) 提出的斯堪地那维亚评分 (Scandinavian Stroke Scale, SSS),即意识水平、上下肢活动、眼球运动中任意一项评分 ≥ 2 分或语言评分 ≥ 3 分,在此诊断标准下若神经功能恶化发生在发病 3 d 内的患者被定义为早发进展性卒中,发病在 3~7 d 者则为晚发进展性卒中^[7]。PIS 的发病率占卒中患者的 12%~42%,国内 PIS 的发病率约为 30%,国外为 9.8%~43%^[8]。PIS 的发病机制未明确,可能与多病因及多病理改变共同作用有关:(1)血流动力学机制,包括:血栓进展、脑灌注压降低、侧支循环建立障碍、血液流变学异常^[9];(2)脑部机制:局部有毒物质堆积(兴奋性氨基酸毒性作用、氧自由基生成过多和清

基金项目:国家自然科学基金(编号:81760225)

通讯作者:张骏,主任医师,硕士生导师, E-mail: zyzj8586@163.com

除能力下降、酸中毒、炎症损伤和微循环障碍等)、脑组织水肿、再灌注损伤、迟发性脑损伤等^[10];(3)其他系统机制:如患者的心肺功能、感染情况、血压变化及水电解质紊乱等影响患者脑组织代谢,进一步加重神经功能损伤。而BBB的破坏也会导致上述几种病理改变,故BBB的破坏可能促进了PIS的发生。

3 BBB损伤与PIS

当IS发生后, BBB结构和功能受到破坏。而在这一过程中, BBB主要组成结构(BMECs、周细胞和星形胶质细胞等)也参与了BBB相关损伤机制及病理改变,并可能直接或间接参与了血流动力学、脑部机制或其他系统机制,从而导致IS进一步恶化,发展为PIS。

3.1 周细胞 周细胞由中胚层的神经周围血管丛和外胚层的神经脊细胞而来,进一步发育成中枢和外周的血管网络。周细胞于体内几乎所有的微血管上,然而它们在中枢神经系统和视网膜中的密度最高,这与它在微循环血流的精细调节和BBB的维持中的作用有关^[11]。在大脑中,周细胞、BMECs、星形胶质细胞以及神经元构成了神经血管单元^[12]。神经血管单元内的周细胞能够调节许多神经血管功能,这些功能包括BBB结构的发展和维持,血管稳定性和血管生成,以及毛细血管水平的血流调节^[13]。周细胞通过与神经血管单元的内皮细胞和其他细胞的直接接触或通过自分泌和旁分泌信号通路发挥其生理功能^[14]。周细胞既表达肌动蛋白、原肌球蛋白、结蛋白等收缩蛋白,也表达儿茶酚胺、内皮素-1、血管加压素和血管紧张素II等血管活性分子的受体,从而具有调节血管直径和血流的潜力^[15]。在IS发生初期,周细胞可以变得非常活跃。它们在大脑中动脉阻塞后的短暂脑缺血后收缩毛细血管。相关研究发现,过氧亚硝酸盐的形成可能是IS时周细胞收缩毛细血管的基础,从而导致大脑能量供应的减少和神经损伤的加剧^[16]。同时在发生IS损伤后,周细胞强烈迁移到坏死组织周围的梗死区域^[17-18]。之后出现收缩僵硬,导致毛细血管节段性变窄、血细胞滞留以及周细胞死亡^[17-18]。而周细胞死亡及BBB破坏会导致持续性收缩^[16,18]造成毛细血管血流量的长期减少,这两者都会导致IS后持续的神经元损伤。因此,在短暂的局灶性缺血初期,周细胞的收缩可能是减少脑血流和增加神经元损伤的重要因素。周细胞覆盖是血管通透性的一个决定性因素,每个内皮细胞的周细胞数和被周细胞覆盖的血管壁表面积决定了毛细血管的相对通透性^[19-20]。周细胞通过调节紧密连接蛋白的表达,抑制跨内皮细胞运输和免疫细胞外渗进入中枢神经系统,从而维持BBB低血管通透性^[21-22]。当IS发生后,周细胞功能障碍和缺陷会导致BBB通透性增加^[23],引起缺血区脑水肿和微循环的损害。并且在梗死周围区域,周细胞在缺血后从微血管迁移。这种迁移可能通过为梗死周围血管生成提供指导起到保护作用,但也可能是有害的,因为它可能通过破坏周细胞

和紧密连接的相互作用而增加微血管的通透性^[24]。周细胞覆盖的缺失导致血管不稳定,引起BBB通透性增加,进一步可发展成脑水肿,加重IS损伤。

3.2 星形胶质细胞 星形胶质细胞占大脑胶质细胞总数的20%~40%,是具有脑区特异性的高度异质性细胞群^[25]。星形胶质细胞通过广泛的缝隙连接耦合,形成星形细胞合胞体,起支持和分隔神经细胞的作用,并参与BBB的形成^[26]。正常生理情况下星形胶质细胞功能包括:突触的形成或消除^[27]、突触可塑性^[28]、神经营养因子释放、吸收和循环神经递质、维持BBB、调控脑血流量^[29]、清除和维持离子和细胞外神经递质^[30]、葡萄糖代谢和底物传递给神经元等功能^[31]。星形胶质细胞在神经发病机制和病理条件中也有重要作用,因为它们参与先天和适应性免疫反应,是大脑先天免疫系统的主要组成部分^[32]。IS发生后,损伤部位的神经元和胶质细胞立即通过释放损伤相关分子模式分子(DAMPs)等产物激活星形胶质细胞^[32]。星形胶质细胞的形态和功能特征在病理条件下发生改变,这一过程被称为“反应性星形胶质细胞病”,包括它们的增殖、中间丝蛋白、细胞因子和趋化因子的表达以及免疫反应的调节^[33]。反应性星形胶质细胞分泌炎症因子,如血管内皮生长因子(VEGF-A)、基质金属蛋白酶(MMPs)、趋化因子和细胞因子,这些因素直接或间接加重BBB的破坏,并从外周血中吸收白细胞,这会导致继发性脑组织损伤^[34]。在IS过程中, MMP-2和MMP-9水平升高,主要与BBB完整性的破坏有关^[35]。虽然小胶质细胞和中性粒细胞是MMPs的主要来源,但也有报道称星形胶质细胞在病理条件下表达MMPs^[36]。此外,星形胶质细胞是趋化因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和趋化因子C-X-C motif配体1(CXCL-1)的来源^[37]。MCP-1不仅影响星形胶质细胞分泌细胞因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α),在缺血后小胶质细胞活化中也扮演关键的角色^[38]。另一方面,作为一种中性粒细胞趋化剂, CXCL-1水平的降低会影响脑缺血后中性粒细胞的募集^[39]。因此,星形胶质细胞参与IS后炎症环境的复杂形成和BBB破坏的机制,并推动IS进一步发展。星形胶质细胞可释放谷氨酸,并主动调节神经元的兴奋性、突触传递和可塑性^[40]。而在IS后,星形胶质细胞的损伤会导致BBB完整性的破坏,从而影响脑组织的能量供应,导致神经元和星形胶质细胞离子梯度和膜电位去极化的丢失^[41-42]。这诱导谷氨酸和其他神经递质从突触前末端释放到细胞外空间。能量消耗进一步导致星状细胞和神经元谷氨酸转运蛋白的功能障碍,不能清除释放到突触间隙的谷氨酸,使大量谷氨酸聚集在突触间隙,过度刺激谷氨酸受体(尤其是NMDARs)导致Ca²⁺的内流和胞内超载^[42],继而激活下游磷脂酶和蛋白酶,降解细胞膜和蛋白质,最终导致急性神经元死亡^[43]。此外,大量谷氨酸也会引发分子事件,导致神经元的延迟死亡和脑损伤^[44]。

3.3 BMECs BMECs 是一薄层介于循环血液和血管壁平滑肌中间的细胞, 依赖化学、物理和机械刺激而发生相应改变^[45]。BMECs 保证 BBB 的紧密性, 并具有许多区别于其他血管内皮细胞的独特元素, 如 BMECs 胞饮极少, 甚至没有; 胞内线粒体含量丰富; 细胞膜表面的窗孔结构较少; 存在紧密连接^[46]。BMECs 中丰富的线粒体可以产生生物能量, 驱动溶质进出大脑^[2]。缺乏开孔的 BMECs 可非特异性地阻止血源性亲水分子和细胞通过血管壁进入神经组织^[45]。BMECs 之间的紧密连接是 BBB 的主要结构和功能成分, 在细胞外空间的封闭中起着至关重要的作用^[47]。在生理条件下, BMECs 维持 BBB 结构和功能的完整性, 但随 IS 进展而改变。受损的 BMECs 会引发一系列脑血管损伤, 进而加重 BMECs 损伤^[48]。在 IS 的发展过程中, BMECs 通过制造促炎状态参与 BBB 的破坏, 诸如 CCL5 和 MCP-1 等炎性细胞因子从脑微血管中释放出来^[49]。这些细胞因子通过血液循环到达免疫系统的各个器官, 在那里它们开始激活免疫细胞, 并触发中性粒细胞的释放^[50]。活化的中性粒细胞迁移到损伤部位, 在 24 h 内达到峰值^[51], 使局部微血管环境恶化, 导致其他细胞因子的产生, 最终从周围招募单核细胞、巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞^[52]。此外, BMECs 的病理改变会激活中枢神经系统中的小胶质细胞, 导致周细胞脱离, 进一步破坏 BBB^[20, 53]。在卒中后最初的几个小时和几天, 所有这些炎症过程都集中在脑内皮细胞上, 这些细胞已经被缺氧和再灌注损伤, 开始减弱和死亡, 促进了免疫细胞浸润和中枢神经系统的胶质激活, 推动 IS 的进展, 加重缺血损伤^[54]。BMECs 紧密连接是调节细胞旁通透性主要的介质, 限制了溶质、离子和水的脱细胞运动^[45]。在缺血再灌注情况下, 通过增加 ¹⁴C-蔗糖的脑积累可看出, 紧密连接的中断会破坏 BBB 的完整性^[55]。此外, 再灌注会增加 BBB 对海马和皮层微血管中右旋糖酐(分子量在 4~10 kDa 之间)的泄漏, 表明细胞旁对大小溶质的通透性增强^[55]。脑组织中 ¹⁴C-蔗糖和葡聚糖积累的变化与 Occludin、Claudin-5、ZO-1 等组成的紧密连接蛋白的修饰和表达有关^[56]。特别值得注意的是, 缺血再灌注破坏了二硫键合的 Occludin 寡聚物组装, 从而阻止单体 Occludin 形成对细胞旁扩散的物理屏障^[2]。这些紧密连接组织和 BBB 溶质泄漏的变化也与再灌注后脑含水量的显著增加有关。进一步证明, 在脑缺血的环境下, BBB 的破坏会导致血管源性水肿, 导致 IS 损害加重, 进一步发展为 PIS。

4 结语

卒中是世界致死及致残的主要疾病之一, 其中 PIS 作为难治性脑血管疾病, 较一般卒中有着更高的致残率及死亡率, 需引起警惕。本文通过 BBB 的完整性因 IS 受到破坏后, 其主要组成细胞(周细胞、星形胶质细胞、BMECs)的生理功能变化和病理变化, 来阐述 BBB 与 PIS 发生的相关性。由此为 PIS 的预防、发生

机制、诊疗及预后提供新的思路, 也让 PIS 的相关研究应受到更多重视。防止 IS 发展对改善患者神经功能恢复、PIS 的预防以及减少 PIS 引起的病残甚至死亡都具有重要意义。

参考文献

- [1] CHOI JH, SANTHOSH M, CHOI JW. *In vitro* blood-brain barrier-integrated neurological disorder models using a microfluidic device [J]. *Micromachines* (Basel), 2019, 11(1): 21.
- [2] WAZIR A, DINESH T, RONALDSON PATRICK T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C343-C356.
- [3] CRISTINA D, BENJAMÍ O, MACARENA S, et al. Branched BBB-shuttle peptides: chemoselective modification of proteins to enhance blood-brain barrier transport [J]. *Chem Sci*, 2018, 9(44): 8409-8415.
- [4] TSYGAN NIKOLAY V, TRASHKOV ALEXANDR P, LITVINENKO IGOR V, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one [J]. *Front Med*, 2019, 13(4): 420-426.
- [5] SHU Y, HONG J, ZHI-GANG Z. Epidermal growth factor treatment has protective effects on the integrity of the blood-brain barrier against cerebral ischemia injury in bEnd3 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2397-2402.
- [6] YANG L, ZHAO P, ZHAO J, et al. Effects of ezetimibe and anticoagulant combined therapy on progressing stroke: a randomized, placebo-controlled study [J]. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2438-2445.
- [7] BIRSCHEL P, ELLUL J, BARER D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(2-3): 242-252.
- [8] 张汉卿, 闫福岭. 进展性缺血性卒中与血糖的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(15): 39-40.
- [9] 杨雪, 刘巍松. 进展性脑卒中与微栓子的相关性[J]. *现代医学*, 2015, 43(8): 1089-1091.
- [10] SHADMAN J, SADEGHIAN N, MORADI A, et al. Magnesium sulfate protects blood-brain barrier integrity and reduces brain edema after acute ischemic stroke in rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4): 1221-1229.
- [11] ROBERTA H, DRAGANO NATHALIA RV, RAMALHO ALBINA FS, et al. Development and function of the blood-brain barrier in the context of metabolic control [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 224.
- [12] SHINICHI T. Metabolic compartmentalization between astroglia and neurons in physiological and pathophysiological conditions of the neurovascular unit [J]. *Neuropathology*, 2020, 40(2): 121-137.
- [13] JYOTI G, YAO Y. Roles of pericytes in stroke pathogenesis [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1798-1808.
- [14] QI L, YINGXI Y, XIAONONG F. Microvascular pericytes in brain-associated vascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109633.
- [15] ALARCON-MARTINEZ L, YILMAZ-OZCAN S, YEMISCI M, et al. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection [J]. *Elife*, 2018, 7: e34861.
- [16] TURGAY D, LUIS A, MUGE Y. Pericytes in ischemic stroke [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1147: 189-213.
- [17] XIAOJUAN S, LINGYI H, YI Q, et al. Pericytes in cerebrovascular diseases: an emerging therapeutic target [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 519.
- [18] FABIO L, JULIA P, ANDREA T. Pericytes: problems and promises for CNS repair [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 546.

- [19] VAN DIJK CG, NIEUWBOER FE, PEI JY, et al. The complex mural cell: pericyte function in health and disease [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 75-89.
- [20] SHUAI Y, HUIJUAN J, YIYI Z, et al. Diverse functions and mechanisms of pericytes in ischemic stroke [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(6): 892-905.
- [21] SWEENEY MD, AYYADURAI S, ZLOKOVIC BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways [J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(6): 771-783.
- [22] VILLASEÑOR R, KUENNECKE B, OZMEN L, et al. Region-specific permeability of the blood-brain barrier upon pericyte loss [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(12): 3683-3694.
- [23] DANEMAN R, ZHOU L, KEBEDE AA, et al. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis [J]. *Nature*, 2010, 468(7323): 562-566.
- [24] FISHER M, YU C, LIU S, et al. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25): 3653-3662.
- [25] ALEXEI V, MAIKEN N. Physiology of astroglia [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 239-389.
- [26] CHARVÉRIAT M, NAUS CC, LEYBAERT L, et al. Connexin-dependent neuroglial networking as a new therapeutic target [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 174.
- [27] CHUNG WS, ALLEN NJ, EROGLU C. Astrocytes control synapse formation, function, and elimination [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(9): a020370.
- [28] ROSALBA S, ROBERTA F, SALVATORE C. Astrocytes: role and functions in brain pathologies [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1114.
- [29] LINLIN S, YIXUAN Z, LIU E, et al. The roles of astrocyte in the brain pathologies following ischemic stroke [J]. *Brain Inj*, 2019, 33(6): 712-716.
- [30] JESSEN NA, MUNK AS, LUNDGAARD I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2583-2599.
- [31] MARINA N, TUROVSKY E, CHRISTIE IN, et al. Brain metabolic sensing and metabolic signaling at the level of an astrocyte [J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1185-1199.
- [32] XU S, LU J, SHAO A, et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 294.
- [33] PEKNY M, PEKNA M, MESSING A, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(3): 323-345.
- [34] SHOTARO M, YUTAKA K. Dual roles of astrocyte-derived factors in regulation of blood-brain barrier function after brain damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 571.
- [35] REVUELTA M, ELICEGUI A, MORENO-CUGNON L, et al. Ischemic stroke in neonatal and adult astrocytes [J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 183: 111147.
- [36] WINFRIED N, FABIAN G, ANNE M, et al. The pivotal role of astrocytes in an in vitro stroke model of the blood-brain barrier [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 352.
- [37] CHEN Y, HALLENBECK JM, RUETZLER C, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(6): 748-755.
- [38] STRECKER JK, MINNERUP J, GESS B, et al. Monocyte chemoattractant protein-1-deficiency impairs the expression of IL-6, IL-1 β and G-CSF after transient focal ischemia in mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25863.
- [39] GELDERBLUM M, WEYMAR A, BERNREUTHER C, et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke [J]. *Blood*, 2012, 120(18): 3793-3802.
- [40] YANG J, VITERY MDC, CHEN J, et al. Glutamate-releasing SWELL1 channel in astrocytes modulates synaptic transmission and promotes brain damage in stroke [J]. *Neuron*, 2019, 102(4): 813-827.
- [41] DING S. Ca²⁺ signaling in astrocytes and its role in ischemic stroke [J]. *Adv Neurobiol*, 2014, 11: 189-211.
- [42] ZHONGWU L, MICHAEL C. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 144: 103-120.
- [43] LO EH, DALKARA T, MOSKOWITZ MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 399-415.
- [44] ANDREA B, CARDONA-GÓMEZ GLORIA P. The role of astrocytes in neuroprotection after brain stroke: potential in cell therapy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10(10): 88.
- [45] YU Q, TAO H, WANG X, et al. Targeting brain microvascular endothelial cells: a therapeutic approach to neuroprotection against stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(11): 1882-1891.
- [46] 余奇劲, 陶红. 脑微血管内皮细胞与脑卒中关系的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(19): 3259-3261.
- [47] KIM KA, KIM D, KIM JH, et al. Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood-brain barrier disruption during ischemia in bEnd.3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 21.
- [48] PAGE S, MUNSELL A, AL-AHMAD AJ. Cerebral hypoxia/ischemia selectively disrupts tight junctions complexes in stem cell-derived human brain microvascular endothelial cells [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2016, 13(1): 16.
- [49] CONDUCTIER G, BLONDEAU N, GUYON A, et al. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 224(1-2): 93-100.
- [50] VON VIETINGHOFF S, LEY K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 865-873.
- [51] DE OLIVEIRA S, ROSOWSKI EE, HUTTENLOCHER A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 378-391.
- [52] EBEUREL E. Regulation by glycogen synthase kinase-3 of inflammation and T cells in CNS diseases [J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 18.
- [53] FURONG J, YANLI R, LIRUI Z, et al. Increased BBB permeability enhances activation of microglia and exacerbates loss of dendritic spines after transient global cerebral ischemia [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 236.
- [54] BERNSTEIN DL, GAJGHATE S, REICHENBACH NL, et al. let-7g counteracts endothelial dysfunction and ameliorating neurological functions in mouse ischemia/reperfusion stroke model [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 543-555.
- [55] WILLIS COLIN L, MESKE DIANA S, DAVIS THOMAS P. Protein kinase C activation modulates reversible increase in cortical blood-brain barrier permeability and tight junction protein expression during hypoxia and posthypoxic reoxygenation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(11): 1847-1859.
- [56] LOCHHEAD JEFFREY J, GWEN M, QUIGLEY COLLEEN E, et al. Oxidative stress increases blood-brain barrier permeability and induces alterations in occludin during hypoxia-reoxygenation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(9): 1625-1636.

(收稿日期:2020-12-11)