

缺血性脑卒中的神经炎症反应机制及相关的抗炎药物研究进展

杜佳琳^{1, 2}, 龚诗立¹, 胡朝英^{1, 2}, 杨翠翠^{1, 2, 3*}

1. 首都医科大学宣武医院 药学部, 北京 100053

2. 北京市神经药物工程研究中心, 北京 100053

3. 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053

摘要: 近年来, 神经炎症在缺血性脑卒中中的作用引起广泛关注, 小胶质细胞、星形胶质细胞及众多炎症因子参与了炎症反应, 并涉及到多种炎症反应的信号通路。根据缺血性脑卒中神经炎症反机制可采取具有抗炎作用的药物治疗, 包括非甾体类抗炎药、抗生素类、天然植物源抗炎药、血清蛋白酶抑制剂、他汀类、棉籽油等多种抗炎药物。就缺血性脑卒中的神经炎症反应机制及相关的抗炎药物的研究进展进行综述, 为进一步探索现有药物的抗炎机制及开发新型抗炎药物提供参考, 并为缺血性脑卒中提供新的治疗方向。

关键词: 缺血性脑卒中; 神经炎症; 信号通路; 抗炎药物; 非甾体类抗炎药; 血清蛋白酶抑制剂; 他汀类

中图分类号: R965; R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 10-2126-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.025

Progress of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs of ischemic stroke

DU Jialin^{1, 2}, GONG Shili¹, HU Chaoying^{1, 2}, YANG Cuicui^{1, 2, 3}

1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

2. Beijing Engineering Research Center for Nerve System Drugs, Beijing 100053, China

3. Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing 100053, China

Abstract: In recent years, the role of neuroinflammation in ischemic stroke has gained wide attention. Microglia, astrocyte, inflammatory factors and many signaling pathway are involved in the inflammatory response. According to the mechanism of ischemic stroke inflammatory reaction, anti-inflammatory drugs can be adopted for ischemic stroke medication, including nonsteroidal anti-inflammatory drug, antibiotics, natural plant-derived anti-inflammatory drugs, serum protease inhibitors, statins, cottonseed oil, et al. In this review, the present progresses of neuroinflammation mechanisms of ischemic stroke and related anti-inflammatory medications are summarized. This article provides reference for the further exploring the anti-inflammatory mechanism of existing drugs and developing new anti-inflammatory drugs, as well as providing new therapeutic directions for ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke; neuroinflammation; signaling pathway; anti-inflammatory drugs; nonsteroidal anti-inflammatory drug; serum protease inhibitors; statins

脑卒中是我国成年人致死、致残的首位病因, 具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担的特点^[1]。其中缺血性脑卒中是最常见的类型, 会导致突发的肢体力弱、麻木、眩晕等, 严重时危及生命, 给社会和家庭造成巨大的经济负担和精神压力。缺血性脑卒中目前主要的治疗方法

为静脉溶栓, 主要药物包括重组组织性纤溶酶原激活剂和尿激酶^[2], 但由于时间窗和禁忌症的限制、出血转化的风险等, 仍有许多患者在卒中后缺少合适的治疗措施^[3-4]。

越来越多研究发现神经炎症在缺血性脑卒中中发挥重要作用。脑缺血后继发性损伤的机制可

收稿日期: 2022-05-12

基金项目: 北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(QMS20200811、QMS20210806); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助(DFL20190803); 首都科技领军人才项目资助(Z191100006119017)

第一作者: 杜佳琳, 女, 博士, 研究方向为神经病学。Tel: (010)83199073 E-mail: dujialin@xwhosp.org

*通信作者: 杨翠翠, 女, 博士, 研究方向为中药药理学、神经药理学。Tel: (010)83198855 E-mail: ycctmg@126.com

能是由于缺血性脑卒中后脑内炎症的产生,炎症反应加快了缺血性损伤的形成并影响神经元死亡和神经组织再生。脑缺血后的神经炎症反应特征是小胶质细胞的激活、星形胶质细胞活化和炎性小体的增加。小胶质细胞在缺血性脑卒中急性期的几分钟内被迅速激活,在缺血后2~3 d达到高峰,并持续数周^[5-6]。小胶质细胞激活后可以表达抑制炎症因子,具有抑制炎症与促进组织修复的作用^[7-9]。除此之外,缺血性脑卒中后星形胶质细胞增生活化成为反应性星形胶质细胞,其诱导的炎症反应可加重缺血性病变,也可通过释放多种神经营养因子,提供有益的神经保护。同时,激活的炎性小体能够启动程序性炎性细胞死亡——凋亡^[10],其中由于NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体在识别细胞损伤和调节缺血再灌注损伤炎症反应中的关键作用,被认为是主要的炎性小体之一^[11]。因此,需要找到控制脑缺血后炎症、减轻神经元损伤、促进组织修复的治疗药物。

本文从参与缺血性脑卒中主要的炎症反应信号通路角度探讨炎症反应在缺血性脑卒中中的机制,并回顾了包括非甾体抗炎药物、抗生素类药物、天然植物源抗炎药、血清蛋白酶抑制剂、他汀类药物、棉籽油等多种抗炎药物的作用机制及应用现状,为缺血性脑卒中提供新的治疗方向,并为相关新型药物的开发提供参考。

1 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路

1.1 NF- κ B在缺血性脑卒中的作用

NF- κ B是一个无处不在的诱导转录因子,刺激基因的表达,尤其是促进免疫和炎症反应。激活NF- κ B诱发白细胞黏附分子的上调和促炎细胞因子的产生,从而促进炎症^[12]。NF- κ B信号通路经促炎因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管紧张素II(Ang II)等多种刺激因子诱导后,在下游调节白细胞介素(IL)相关基因、凋亡抑制因子、编码黏附因子相关基因等多种基因的表达。NF- κ B信号通路不仅参与机体免疫调节、炎症反应及肿瘤等生理病理过程,还参与感染、细胞周期调控、细胞分化及凋亡^[13]。缺血性脑卒中后,NF- κ B表达增多,一方面其促进炎症的发生、诱导细胞凋亡,加重脑缺血损伤,另一方面,其短暂活化诱导海马神经元保护因子生成,保护神经元^[14]。

1.2 通过抑制NF- κ B治疗缺血性脑卒中的药物

1.2.1 非甾体抗炎药 阿司匹林是一种由广谱作用及多个作用位点的经典的非甾体抗炎药物,是合

适的缺血性卒中或短暂性脑缺血发作后早期预防治疗药物。基础研究表明,阿司匹林与氯吡格雷联用,可以通过抑制NF- κ B/NLRP3通路来缓解缺血性脑卒中的炎症反应。Li等^[15]在大鼠大脑中动脉栓塞(MCAO)模型中,对比了阿司匹林、氯吡格雷、吲哚布芬以及替格瑞洛等药物单用及联用的治疗效果,以血小板聚集程度、脑梗死面积、神经功能损害程度以及乳酸脱氢酶释放量作为评估标准,结果发现当以10 mg·kg⁻¹阿司匹林与7.5 mg·kg⁻¹氯吡格雷ig联用时,包括梗死面积在内的多项指标都得到了显著改善。有研究表明,阿司匹林联合他汀类药物治疗缺血性脑卒中患者的临床效果显著,可有效控制动脉斑块的厚度和面积,使患者的预后和生活质量均得到有效改善^[16-17]。2018年美国心脏学会和卒中学会发布的指南中指出轻度卒中或短暂性脑缺血发作后24 h内阿司匹林与氯吡格雷合用,并持续21 d,有助于预防症状发病至90 d的早期卒中复发^[18]。低剂量阿司匹林单独使用或联合氯吡格雷,长期看来仍是脑血管疾病二级预防的有效办法^[19]。

1.2.2 天然植物源抗炎药 天然产物是药物发现和开发过程中可靠的资源^[20],包括如秋水仙碱、迷迭香酸在内的多种药物。

秋水仙碱是一种费用低廉、可口服给药、具有抗炎作用的药物,可以通过多种途径产生抗炎作用。秋水仙碱可以通过抑制细胞骨架重排的关键蛋白从而干扰血小板聚集、抑制血小板功能^[21],减少血栓形成。在细胞水平上,秋水仙碱可以抑制内皮细胞功能失调和炎症反应、抑制平滑肌细胞增殖和迁移、减少巨噬细胞趋化、迁移和黏附;在分子水平上,秋水仙素可以减少促炎症细胞因子的释放,并抑制NF- κ B信号和NLRP3炎性小体的激活^[22],减轻炎症反应。除此之外,秋水仙碱还可以通过促进M2型巨噬细胞释放IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)和其他抗炎因子来限制炎症损伤的程度^[23]。近年来,秋水仙碱通过减缓炎症反应从而治疗急性心血管疾病在临床试验中得到了验证。Tardif团队^[24]在1项对4 745名近30 d内发生心肌梗死患者进行的随机、双盲临床研究中发现,相较于安慰剂对照组,给予患者低剂量秋水仙碱0.5 mg·d⁻¹口服治疗,可以显著降低缺血性心血管事件的发生,特别是卒中发生率,相较于安慰剂组0.8%的发生率,秋水仙碱组则降低至0.2%。

迷迭香酸及其合成衍生物在氧糖剥夺损伤实验中发现,迷迭香酸正丁醇是最有效的迷迭香酸衍

生物,能够抵抗氧糖剥夺(OGD)损伤,很大程度上保护神经细胞。进一步研究发现,迷迭香酸正丁醇在缺血诱导的神经元损伤和小胶质细胞炎症中表现出双重保护作用,它不仅能保护神经元,并且可以明显抑制小胶质细胞急性期炎症反应。Wu等^[25]对人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞以及从大鼠中提取出的小胶质细胞进行了过氧化氢(H_2O_2)、OGD以及脂多糖(LPS)暴露损害实验,在细胞暴露于各个损伤因素前,分别用不同浓度(1 、 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的迷迭香酸正丁醇对SH-SY5Y细胞以及 $3\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的迷迭香酸正丁醇对大鼠小胶质细胞进行2 h的预培育。结果表明迷迭香酸正丁醇预培育可以明显降低OGD或 H_2O_2 对人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y活力的影响,抑制LPS诱导大鼠小胶质细胞中TNF- α 、IL-1 β 、一氧化氮(NO)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)的释放。这些结果表明迷迭香酸正丁醇对神经元和神经胶质细胞具有潜在的抗缺血作用,这为开发缺血性脑卒中药物先导物或候选药物提供了支持。

1.2.3 抗生素 四环素能够对抗脂多糖(LPS)诱导的致死性休克,并能减轻LPS诱导的炎性创伤的临床表现,且这种保护作用与LPS诱导的TNF- α 水平有关。米诺环素是半合成的第二代四环素,在多种神经疾病过程中具有神经保护作用^[26]。研究发现在MCAO大鼠模型中,它能够通过血脑屏障,改善局灶性脑缺血的预后,减少缺血性脑卒中的梗死面积和出血转归^[27]。Fan等^[28]对1型糖尿病小鼠进行了局灶性栓塞以模拟缺血性脑卒中,模型小鼠在栓塞后1.5 h单独iv组织型纤溶酶原激活剂(t-PA) $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或在栓塞后1 h iv米诺环素 $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,再在栓塞后1.5 h iv t-PA $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,并以iv生理盐水作为对照组,研究发现iv米诺环素后1 h内基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平有下降趋势,并且能够抑制IL-1 β 水平的上升。卒中后16 h,联合治疗显著减少了梗死周围脑组织中的中性粒细胞浸润、小胶质细胞活化、MMP-9水平和紧密连接蛋白claudin-5的降解,提示米诺环素有作为静脉t-PA辅助治疗的可能性,有可能扩大缺血性脑卒中患者狭窄的溶栓窗口期。此外,Soliman等^[29]利用MCAO大鼠模型对比了米诺环素与坎地沙坦单独使用和联合使用对于缺血性脑卒中的治疗效果。实验将小鼠分为生理盐水对照组、单用坎地沙坦组、单用米诺环素组以及坎地沙坦和米诺环素贯序治疗组。之后分别在卒中后第1、3、7、14天测试神经功能,随后取出脑组织以测量梗死体积。研究发现再灌注时iv米诺环素 $20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,随后在

后续7 d内连续ip坎地沙坦 $0.3\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的贯序治疗组相较两个药物单用治疗组,在神经功能改善以及脑梗死体积方面改善均有效果。

红霉素长期以来作为大环内酯类抗生素使用,副作用小,在体内外实验中均被证明能影响炎症机制。体内实验中,红霉素预处理MCAO大鼠后,其抑制小胶质细胞活化。体外实验中,红霉素能抑制线粒体蛋白的合成,并能通过减少呼吸链优化功能所需酶的产生来减少细胞呼吸^[30-31]。Katayama等^[32]使用MCAO大鼠模型,在模型建立成功后立即单次sc乳酸红霉素 $50\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,并以安慰剂给药组作为对照。分别在给药后24、72 h评估脑梗死体积、水肿指数以及神经功能。同时还进行了免疫组化分析,评估了氧化应激与炎症程度。结果发现缺血后给予红霉素治疗的动物对脑缺血具有明显的神经保护作用,明显减少脑梗死和水肿,改善神经功能。因此认为红霉素可通过减轻炎症反应和氧化应激,保护脑缺血引起的神经元损伤。

1.2.4 血清蛋白酶抑制剂 蔡莫司他是血清蛋白酶抑制剂,作为血液灌流抗凝血剂用于广泛性血管凝固、出血性病变和出血倾向的患者^[33]。蔡莫司他具有抗炎作用,能减少LPS诱导的NO产生,抑制细胞凋亡,降低培养的人滋养细胞的IL-6和IL-8水平,阻止NF- κ B的激活,抑制细胞间黏附。除了减少急性期的神经元损伤,有研究表明蔡莫司他可以在一定程度上改善卒中的远期功能康复,Liu等^[34]利用MCAO模型,术后给予不同剂量的蔡莫司他,并以阿加曲班、空白组与假手术组作为对照,从行为学、脑梗死体积、蛋白组学等方面予以评估。结果发现与对照组比较,蔡莫司他可以在一定程度上增加脑卒中后神经营养因子的表达,提高认知功能的恢复水平。

2 酪氨酸激酶-转录因子(JAK-STAT)信号通路

2.1 JAKs-STATs通路介导缺血性脑损伤机制

JAKs-STATs通路是少数多效性途径被用来转导参与细胞增殖、分化、迁移和凋亡的多种细胞外信号^[35]。JAK-STAT信号通路在免疫反应的调控中发挥重要作用,因为失调的JAK-STAT信号通路与多种免疫疾病相关。随着LPS与其受体的结合,JAKs受体相关的酪氨酸激酶家族被激活,从而导致转录因子(STAT)1磷酸化。激活的STATs可转移至细胞核,调控一氧化氮合酶(iNOS)的表达^[36]。缺血性脑卒中后,脑组织中酪氨酸激酶(JAK)1、JAK2、STAT1、STAT3表达增加^[37],而STAT1、STAT3的过

度活化会促进神经元凋亡^[38-39],抑制 JAK-STAT 通路可以改善脑缺血再灌注损伤后的炎症、氧化应激和神经元的凋亡。

2.2 抑制 JAK-STAT 治疗缺血性脑卒中的药物

他汀类药物被认为是自阿司匹林和降压药问世以来,在预防缺血性脑卒中方面最重要的药物^[40]。Bustos 等^[41]建立了兔动脉粥样硬化模型,并将其随机分为接受阿托伐他汀 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 治疗组及不治疗的对照组。术后 4 周处死动物,随后进行动脉粥样硬化形态学测量、免疫组化分析以及电泳迁移实验等评估。结果发现阿托伐他汀可以显著降低血脂水平和病变体积大小,接受阿托伐他汀治疗组 NF-κB 活化程度也明显小于未接受治疗组。在另 1 项细胞水平的研究中,研究者在体外培养了人脐静脉内皮细胞,并使用致动脉硬化的低密度脂蛋白(LDL)和辛伐他汀浸润培养 48 h,结果发现辛伐他汀可以抑制内皮细胞和单核细胞黏附分子的表达,抵抗 LDL 对内皮型 iNOS 的下调,上调抗炎和细胞保护分子的表达^[42]。

通过研究他汀类药物降低胆固醇水平在预防继发性卒中中的作用,发现他汀类药物能有效治疗卒中及预防卒中复发,这为美国心脏学会/美国卒中学会推荐他汀类药物既往卒中和短暂性脑缺血发作患者提供了依据^[43-44]。

3 Toll样受体(TLR)

3.1 TLR在缺血性脑卒中中的作用

TLR 是 I 型跨膜蛋白,识别侵入体内的微生物进而激活免疫细胞的应答,被认为在先天性免疫系统中起关键作用^[45]。TLR 家族成员能识别保守的微生物结构,如 LPS 和病毒双链 RNA,并且能够激活一些信号通路,引起抗微生物感染的免疫应答。所有的 TLRs 也能诱导只对特定微生物感染的免疫应答^[46]。近年来的研究表明,TLR2、TLR4 和 TLR9 在缺血后脑组织中具有诱导作用^[47]。缺血性脑卒中后,TLRs 被激活,从而激活髓样分化蛋白(Myd88)依赖性的通路,Myd88 与肿瘤坏死因子受体相关分子(TRAF)结合相互作用,激活 TAK1,最终引起 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、胞外信号调节激酶(ERK)和 JNK(c-Jun N 端激酶)活化,导致促炎细胞因子的产生^[48-49]。

3.2 通过 TLR 通路治疗缺血性脑卒中的药物

棉籽油主要作为脂溶性药物的溶剂,已被证明

可对周围组织损伤发挥抗氧化作用。Liu 等^[50-51]利用大鼠 MCAO 模型模拟缺血性脑卒中,术后对大鼠每隔 1 天 sc 棉籽油 1.3 mL·kg⁻¹,连续 3 周,并设置假手术无治疗组、假手术真治疗组以及真手术无治疗组作为对照,评估神经系统评分、脑梗死体积。此外该团队还测量了促炎细胞因子以及 TLR4 蛋白表达水平。结果表明棉籽油可以通过减少小胶质细胞和星形细胞的激活和炎症来减少缺血性卒中的损伤,其机制可能与抑制 TLR4/NF-κB 通路、激活 Nrf2 信号通路、减少 A1 表型的神经毒性星形细胞有关。

4 结语

缺血性脑卒中是全球致残和死亡的主要原因,临床上主要依赖溶栓治疗。缺血性脑卒中后,神经炎症的机制主要是激活小胶质细胞、活化星形胶质细胞并产生促炎细胞因子,并通过不同的信号传导通路促进神经元的损伤,导致细胞死亡,加重缺血性脑卒中的病情。尽管目前已经有部分临床前研究中的化合物可以通过干预炎症反应通路或靶点而起到治疗缺血性脑卒中的作用,但还没有针对炎症和免疫途径的神经保护药物在临床试验中被证实有效。

通过调控小胶质细胞激活及表型极化、调节星形胶质细胞活化,从而缓解缺血性脑卒中后炎症反应,可能成为治疗缺血性脑卒中的方向之一,对脑卒中的治疗有重要现实意义。特别需要注意的是炎症反应在缺血性脑卒中过程中是把双刃剑,利弊兼备。即虽然炎症反应在脑卒中急性期加速细胞死亡,但在后期炎症反应对组织修复也会起到重要的正向作用。炎症反应所参与的双重作用决定了在错误的时间使用药物抑制某一机制通路可能会放大缺血性脑损害,并产生一定的不良反应。因此,根据在卒中后不同阶段炎症反应的特点,进一步明确缺血性脑卒中的炎症反应机制,开发新型抗炎药物,进行个体化治疗,可能对缺血性脑卒中的治疗具有现实的指导意义。

此外,不仅是中枢神经系统的炎症反应会影响缺血性脑卒中,外周系统的炎症反应在一定程度上也会对缺血性脑损伤产生作用。尽管目前对脑缺血外周系统炎症反应的研究尚较少,但有理由相信随着今后对该方面研究的深入,会揭示缺血性脑卒中的全新机制,进而发现更有针对性的治疗新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
Stroke prevention and treatment in China Writing Group. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2022, 19(2): 136-144.
- [2] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T A, et al. American Heart Association Stroke C. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110.
- [4] Widimsky P, Coram R, Abou-Chebl A. Reperfusion therapy of acute ischaemic stroke and acute myocardial infarction: similarities and differences [J]. Eur Heart J, 2014, 35(3): 147-155.
- [5] Jenni E, Keith W, Emily S, et al. Role of microglia in ischemic focal stroke and recovery: Focus on Toll-like receptors [J]. Prog Neuropsychopharm Biol Psych, 2017, 79(Pt A): 3-14.
- [6] Liu X R, Liu J, Zhao S F, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia [J]. Stroke, 2016, 47(2): 498-504.
- [7] Cherry J, Olschowka J, O'Banion, M. Neuroinflammation and M2 microglia: The good, the bad, and the inflamed [J]. J Neuroinflam, 2014, 11: 98.
- [8] Tang Y, Le W D. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases [J]. Molecularneurobiology, 2016, 53(2): 1181-1194.
- [9] Perego C, Fumagalli S, Simoni M G. Temporal pattern of expression and colocalization of microglia/macrophage phenotype markers following brain ischemic injury in mice [J]. J Neuroinflam, 2011, 8: 174.
- [10] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis [J]. J Cell Physiol, 2018, 233: 2116-2132.
- [11] Elliott E I, Sutterwala F S. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly [J]. Immunol Rev, 2015, 265: 35-52.
- [12] Zhang J, Fu B S, Zhang X J, et al. Neuroprotective effect of bicyclol in rat ischemic stroke: Down-regulates TLR4, TLR9, TRAF6, NF- κ B, MMP-9 and up-regulates claudin-5 expression [J]. Brain Res, 2013, 1528: 80-88.
- [13] 王晓晨, 吉爱国. NF- κ B 信号通路炎症反应 [J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 68-71.
Wang X C, Ji A G. The signal pathway and inflammatory response of NF- κ B [J]. Progr Physiol Sci, 2014, 45(1): 68-71.
- [14] Hang C H, Shi J X, Li J S. Expressions of intestinal NF- κ B, TNF- α , and IL-6 following traumatic brain injury in rats [J]. J Surg Res, 2005, 123(2): 188-193.
- [15] Li F, Xu D, Hou K, et al. Pretreatment of indobufen and aspirin and their combinations with clopidogrel or ticagrelor alleviates inflammasome mediated pyroptosis via inhibiting NF- κ B/NLRP3 pathway in ischemic stroke [J]. J Neuroimmun Pharmacol, 2021, 16: 835-853.
- [16] 熊志君. 阿托伐他汀联合阿司匹林对缺血性脑卒中患者血脂水平变化及日常生活能力的影响 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(24): 31-32.
Xiong Z J. The blood lipid levels and activities of daily living effect of atorvastatin combined with bayaspirin on ischemic stroke [J]. J Clin Med, 2019, 6(24): 31-32.
- [17] 孙桂杰, 郭淑. 阿司匹林联合他汀类药物对缺血性脑卒中患者疗效观察 [J]. 中国处方药, 2019, 17(3): 101-102.
Sun G J, Guo S. Therapeutic effect of aspirin combined with statins on ischemic stroke [J]. J China Prescrip Drug, 2019, 17(3): 101-102.
- [18] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110.
- [19] Nicholas W R, Giovanna P, Bianca R. Aspirin, stroke and drug-drug interactions [J]. Vascu Pharmacol, 2016, 87: 14-22.
- [20] David J N, Gordon M C. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 629-661.
- [21] Cimmino G, Tarallo R, Conte S, et al. Colchicine reduces platelet aggregation by modulating cytoskeleton rearrangement via inhibition of cofilin and LIM domain kinase 1 [J]. Vascu Pharmacol, 2018, 111: 62-70.
- [22] Zhang F S, He Q Z, Qin C H, et al. Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: A

- pharmacological review [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, doi: 10.1038/s41401-021-00835-w.
- [23] Nidorf S M, Thompson P L. Why colchicine should be considered for secondary prevention of atherosclerosis: An overview [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(1): 41-48.
- [24] Tardif J C, Kouz S, Waters D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [25] Wu L, Wang M H, Li J L, et al. Dual anti-ischemic effects of rosmarinic acid n-butyl ester via alleviation of DAPK-p53-mediated neuronal damage and microglial inflammation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(4): 459-468.
- [26] Zhu S, Stavrovskaya I G, Drozda M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice [J]. *Nature*, 2002, 417(6884): 74-78.
- [27] Konark M, Jason J C, Arjun K, et al. Minocycline for acute stroke treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Neurol*, 2018, 265(8): 1871-1879.
- [28] Fan X, Lo E H, Wang X Y. Effects of minocycline plus tissue plasminogen activator combination therapy after focal embolic stroke in type 1 diabetic rats [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 745-752.
- [29] Soliman S, Ishrat T, Fouda A Y, et al. Sequential therapy with minocycline and candesartan improves long-term recovery after experimental stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(4): 309-322.
- [30] Katayama Y, Inaba T, Nito C, et al. Neuroprotective effects of erythromycin on cerebral ischemia reperfusion-injury and cell viability after oxygen-glucose deprivation in cultured neuronal cells [J]. *Brain Res*, 2014, 1588: 159-167.
- [31] Ines P K, Matthias G, Ruediger N, et al. Induction of cerebral ischemic tolerance by erythromycin preconditioning reprograms the transcriptional response to ischemia and suppresses inflammation [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106: 538-547.
- [32] Yasuo K, Toshiki I, Chikako N, et al. Neuroprotective effects of erythromycin on ischemic injury following permanent focal cerebral ischemia in rats [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(3): 275-284.
- [33] Nakatsuka M, Asagiri K, Noguchi S, et al. Nafamostat mesilate, a serine protease inhibitor, suppresses lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthesis and apoptosis in cultured human trophoblasts [J]. *Life Sci*, 2000, 67: 1243-1250.
- [34] Liu Y, Li C, Wang J, et al. Nafamostat mesilate improves neurological outcome and axonal regeneration after stroke in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4217-4231.
- [35] Francisco G, Pedro J, Jorge H, et al. Drugs targeting the JAK/STAT pathway for the treatment of immune-mediated inflammatory skin diseases: Protocol for a scoping review [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e028303.
- [36] Liu Y, Kim S, Kim Y J, et al. Green synthesis of gold nanoparticles using *Euphrasia officinalis* leaf extract to inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation through NF- κ B and JAK/STAT pathways in raw 264.7 macrophages [J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 2945-2959.
- [37] Wang L A, Bi H, Ji H R. Effect of Lumbrakinase on JAK/STAT pathway in rat brain during cerebral ischemia and reperfusion [J]. *Chin Pharm J*, 2009, 44(24): 1862-1865.
- [38] 方舒东, 朱也森, 姜虹, 等. 大鼠短暂性全脑缺血后 STAT3 表达与神经原凋亡的关系 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2007, 27(2): 193-196.
- Fang S D, Zhu Y S, Jiang H, et al. Relationship between STAT3 expression and neuron apoptosis following transient global cerebral ischemia in rats [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci*, 2007, 27(2): 193-196.
- [39] 杨柳, 陈蓓蕾, 于海龙, 等. JAK2/STAT3 信号通路 with 脑缺血-再灌注损伤相关性的研究进展 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2018, 37(1): 169-173.
- Yang L, Chen B L, Yu H L, et al. Research progress of JAK2/STAT3 signal pathway and cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *J Southeast Univ: Med Sci Ed*, 2018, 37(1): 169-173.
- [40] Amarenco P, Goldstein L B, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial [J]. *Stroke*, 2007, 38: 3198-3204.
- [41] Bustos C, Hernandez-Presa M A, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(7): 2057-2064.
- [42] Martinez G J, Raposo B, Rodriguez C, Badimon L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(5): 804-809.
- [43] Luis C G, Maria D C, David L J, et al. Statins in ischemic stroke prevention: What have we learned in the post-SPARCL (the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels) decade? [J]. *Curr Treat Options*

- Neurol, 2019, 21(5): 22.
- [44] Peter P T, Maciej B. Statins: Then and now [J]. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2019, 15(1): 23-31.
- [45] Kubinak J, Round J L. Toll-like receptors promote mutually beneficial commensal-host interactions [J]. PLOS Pathogens, 2012, 8: e1002785.
- [46] Michael H, Iqbal M, He H Q, et al. Expression and function of Toll like receptors in chicken heterophils [J]. Dev Comp Immunol, 2005, 29(9): 791-807.
- [47] Xu K D, Zhang Z Y, Xu Z T, et al. A novel invertebrate toll-like receptor is involved in TLR mediated signal pathway of thick shell mussel *Mytilus coruscus* [J]. Dev Comp Immunol, 2019, 97: 11-19.
- [48] Azam S, Jakaria M D, Kim I S, et al. Regulation of Toll-like receptor (TLR) signaling pathway by polyphenols in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: Focus on TLR4 signaling [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1000.
- [49] Takeda K, Akim S. TLR signaling pathways [J]. Semin Immunol, 2004, 16(1): 3-9.
- [50] Liu M, Xu Z, Wang L, et al. Cottonseed oil alleviates ischemic stroke injury by inhibiting the inflammatory activation of microglia and astrocyte [J]. J Neuroinflamm, 2020, 17(1): 270.
- [51] Liu M, Li H, Zhang L, et al. Cottonseed oil alleviates ischemic stroke-induced oxidative stress injury via activating the Nrf2 signaling pathway [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2494-2507.

[责任编辑 李红珠]