

## · 综 述 ·

## 替罗非班在急性缺血性脑卒中的应用现状及研究进展

王秀春 综述, 肖 贺 审校

(泰安市中医医院脑病科, 山东 泰安 271000)

**[摘要]** 抗血小板治疗是缺血性脑卒中预防及治疗的基本策略,阿司匹林通过抑制 TXA<sub>2</sub> 途径发挥抗血小板聚集的作用,氯吡格雷、替格瑞洛等噻吩吡啶类药物则通过抑制二磷酸腺苷途径抗血小板聚集,这 2 个途径均是在血小板聚集的上游通路发挥作用,而血小板糖蛋白(GP) II b/ III a 受体作为血小板聚集、血栓形成的最终通路,拮抗剂通过直接与 GP II b/ III a 受体结合从而快速发挥抗血小板聚集的作用。替罗非班是目前国内临床中主要应用的 GP II b/ III a 受体拮抗剂,其在心血管领域及冠状动脉介入治疗中的应用也得到了国内外冠状动脉粥样硬化心脏病权威指南的推荐。但在脑血管疾病中的应用仍处于探索阶段,缺乏大型的临床试验数据支撑,且属于超说明书用药,该文综合近 5 年来国内外相关文献资料,对替罗非班在急性缺血性卒中的应用现状及研究进展进行综述。

**[关键词]** 替罗非班; 急性缺血性卒中; 进展性卒中; 静脉溶栓; 血管内治疗; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.024 **中图分类号:** R743

**文章编号:** 1009-5519(2023)20-3532-05 **文献标识码:** A

**Application status and research progress of tirofiban in acute ischemic stroke**

WANG Xiuchun, XIAO He

(Department of Encephalopathy, Tai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tai'an, Shandong 271000, China)

**[Abstract]** Anti-platelet therapy is the basic strategy for the prevention and treatment of ischemic stroke. Aspirin plays an anti-platelet aggregation role by inhibiting TXA<sub>2</sub> pathway, while thiopyridine drugs such as clopidogrel and ticagrelor play an anti-platelet aggregation role by inhibiting ADP pathway. Both of these pathways play a role in the upstream pathway of platelet aggregation, while platelet glycoprotein(GP) II b/ III a receptor is the final pathway of platelet aggregation and thrombosis, and the antagonists can quickly exert their anti-platelet aggregation effects by directly binding to GP II b/ III a receptors. Tirofiban is the main GP II b/ III a receptor antagonist used in clinic in China at present, and its application in cardiovascular field and coronary intervention therapy has also been recommended by authoritative guidelines for coronary atherosclerotic heart disease at home and abroad. However, the application of tirofiban in cerebrovascular diseases is still in the exploratory stage, lacking the support of large-scale clinical trial data, and it belongs to off-label drug use. This paper reviewed the application status and research progress of tirofiban in acute ischemic stroke based on the relevant literature at home and abroad in recent five years.

**[Key words]** Tirofiban; Acute ischemic stroke; Progressive stroke; Intravenous thrombolysis; Endovascular therapy; Review

卒中是全球发病率和病死率比较高的主要疾病之一。近年来,随着溶栓和血管内治疗等不断改进的治疗方案的出现,急性缺血性脑卒中(AIS)的治疗取得了里程碑式的进步。AIS的主要原因是血栓形成,其中动脉粥样硬化血栓形成最为常见,而血小板聚集是动脉粥样硬化血栓形成重要环节,因此,抗血小板聚集治疗是缺血性卒中治疗中的重中之重,阿司匹林

和氯吡格雷作为最为常用的抗血小板药,主要通过作用于血小板聚集的上游通路发挥作用,起效较慢。此外,阿司匹林因对具有胃黏膜保护作用的 cox-1 的抑制而产生胃肠道反应,氯吡格雷又因基因多态性等原因出现药物抵抗,不能达到预期预防血栓功效。替罗非班作用于血小板聚集的最后环节,直接通过与 GP II b/ III a 受体的结合而发挥快速抑制血小板的聚集的

作用<sup>[1]</sup>。相较于传统的阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药,替罗非班具有快速起效、代谢速度快及可逆性的优势,目前在急性冠状动脉综合征中的应用较为广泛。近年来,替罗非班在 AIS、血管内治疗的应用,也得到了越来越多的数据支持。有关规范、合理应用替罗非班的临床专家共识也陆续出台。然而,替罗非班在 AIS 中的应用仍属于超说明书用药,本文综合近 5 年来国内外相关的文献资料,对替罗非班在 AIS 中的应用现状及研究进展进行综述。

## 1 替罗非班的应用现状

### 1.1 替罗非班在轻型卒中和中高危短暂性脑缺血发作(TIA)中的应用

无论是 AIS 或者中高危风险的 TIA,早期的复发风险均相对较高<sup>[2]</sup>,往往需强化紧急干预,POINT 和 CHANCE 研究提出了氯吡格雷+阿司匹林的双联抗血小板聚集的治疗方法,临床获益良多。多项替罗非班在轻型卒中应用的研究显示<sup>[3-6]</sup>,替罗非班组在最初 24 h 内 NIHSS 评分下降程度明显优于双抗治疗组,这可能得益于替罗非班比较快的起效时间,尤其针对来这种源于动脉粥样硬化的不稳定斑块,或是附壁血栓脱落产生的微栓子,较快的抑制抗血小板聚集,减轻甚至阻止了血栓形成有关。

### 1.2 替罗非班联合静脉溶栓治疗

静脉溶栓是目前急性缺血性卒中治疗中最有效的治疗办法之一,重组组织纤溶酶原激活剂(r-tPA)和尿激酶作为 2 种常用的静脉溶栓药物,这 2 种药物均需要严格把握溶栓时间窗,此外,即使经溶栓治疗再通的血管中仍有约 14% 的概率发生再闭塞<sup>[7]</sup>。关于静脉溶栓后血管再闭塞的原因,主要与原位血栓形成、残余栓子的高致栓性及纤溶亢进后血小板再度激活所致溶栓局部的高凝状态有关。关于静脉溶栓后抗血小板药物的给药时间,尽量减少可能的症状性出血转化(SICH),目前国内外的指南均推荐在溶栓 24 h 后给予阿司匹林。鲁明<sup>[8]</sup>研究发现,溶栓后早期使用阿司匹林,并不能改善患者的长期预后,且会增加出血风险。由于 ARTIS 试验中未做病情严重程度分层,且阿司匹林(300 mg)应用剂量偏高,用药前也未复查颅脑 CT 除外已经发生的自发性脑出血(SICH),所以不能全然否定静脉溶栓后早期抗血小板治疗的安全性和获益。2019 年宣武医院脑血管病研究团队在国际上首次证实,低剂量替罗非班可显著改善静脉溶栓后 24 h 内的症状波动,在不增加出血等不良时间的同时,显著改善患者的整体临床预后,且替罗非班的效果与用药时间密切相关。有研究显示,在各自的研究中均证实了静脉溶栓后序贯替罗非班良好的安全性和有效性,相较于阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷的双抗治疗,静脉

溶栓序贯替罗非班治疗可改善急性缺血性卒中患者的神经功能缺损程度,提高生活质量,改善预后<sup>[9-11]</sup>。以上研究均表明,早期使用替罗非班可以在不增加 SICH 概率的基础上改善患者预后。这可能与静脉溶栓后血栓溶解,同时血小板被激活,在血管腔狭窄部位和内膜损失部位聚集再次形成血栓,导致血管闭塞,最终致症状加重有关。而替罗非班与溶栓药物的联合应用通过防止血栓溶解后动脉再闭塞和血小板聚集,增加了血栓溶解效果,改善微血管开放性,从而保持血流畅通。

### 1.3 替罗非班在超溶栓时间窗急性缺血性卒中的应用

缺血性卒中主要归因于低灌注和栓塞这 2 种生理病理机制,很多急性缺血性卒中通常是两者相互联系。动脉到动脉的栓塞是微血管闭塞的常见原因,因灌注不足导致栓子清除受损,最终血栓形成。替罗非班直接与 GP II b/III a 受体结合,作用于血小板聚集的最后通路,快速阻断血小板聚集来预防正在发生的微血栓形成,减少潜在的微栓塞,从而改善微循环。有研究显示,在替罗非班对超溶栓时间窗 ASI 的疗效和安全性研究中发现,替罗非班组在治疗早期可有效改善患者神经功能缺损程度,且不增加出血事件风险<sup>[12-15]</sup>。

### 1.4 替罗非班在进展性卒中(PIS)中的应用

通常将在症状发作前 72 h 或 96 h 内 NIHSS 评分至少恶化 4 分的脑卒中定义为进展性卒中,导致进展性卒中神经功能恶化的病理机制包括颅内穿通动脉粥样硬化、侧支循环建立不全、栓子逃逸所致的远端栓塞及出血转化,从发病机制来看,大动脉粥样硬化和小动脉疾病亚型的患者更易发展成进展性卒中。替罗非班作用于血小板聚集通路的最后环节,可干扰动脉粥样硬化血栓形成的触发过程而发挥抗血小板聚集作用,加之起效快可以早期挽救濒危缺血脑组织,改善神经功能预后。针对小动脉闭塞型的进展性卒中的治疗,2020 年一项国内的专家共识中给出建议,即首剂 0.4  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot 30 \text{ min})$ ,后以 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  维持 24 h<sup>[16]</sup>,可改善患者神经功能缺损程度。

有研究显示,在替罗非班应用于 PIS 的研究中发现,替罗非班组相较于阿司匹林+氯吡格雷的双抗治疗组,在治疗后的 24 h、3 d、7 d,替罗非班组的 NIHSS 评分较治疗前显著降低,预后良好,且不增加出血风险<sup>[17-20]</sup>。鉴于试验设计固有的局限性,临床症状波动及卒中亚型发病机制的不同均可能导致结果有偏差,目前的发现为未来的随机对照试验仅能提供一定的理论和伦理基础。

### 1.5 替罗非班在血管内介入治疗中的应用

DAWN

和 DEFUSE3 均致力于研究超过 6 h 机械取栓的有效性和安全性,结果表明,发病在 6~16 h Mismatch 阳性的患者,取栓+药物治疗组 90 d 神经功能恢复要优于单纯药物治疗组,虽然取栓组症状性颅内出血风险稍高于药物组,但两者差异并不显著,总体死亡率取栓组稍低,再通率取栓组高于药物组。机械取栓是大血管闭塞导致的急性缺血性卒中超早期比较有效的治疗措施<sup>[21]</sup>,然而机械取栓术后的血管再闭塞率高达 13%<sup>[22]</sup>,原因可能与术中机械操作导致的血管内皮损伤、血小板聚集增多,残留血栓碎片引起的高致栓性以及远端血管闭塞所致的梗死区域侧支循环代偿不足<sup>[23-25]</sup>等密切相关。因此,如何预防和避免血管再闭塞仍是目前研究的热点之一。当机械取栓术不能成功实现血管再通时,往往需要支架植入等血管成形术作为紧急补救性治疗,即便如此,在急诊血管成形术后仍有高达约 13% 血管再闭塞风险<sup>[26]</sup>。血管内手术期间血管内皮损伤诱导的内源性凝血酶和减弱的顺行血流可能协同增强血小板活性,导致最初再通的动脉再闭塞。替罗非班对血小板聚集和血栓形成在 5 min 产生剂量依赖性的阻断作用,大约 50% 在停药 4 h 后恢复,替罗非班正是通过直接作用于血栓形成的最终通路而快速发挥抗血小板聚集的作用。研究发现,静脉预防性应用替罗非班可降低动脉支架置入术后靶血管早期再狭窄或闭塞的风险,且不会增加围手术期出血风险及死亡率<sup>[27-28]</sup>。有研究显示,在各自的研究中证实了替罗非班在血管介入治疗中的有效性和安全性。尤其替罗非班这种超选择性动脉内输注的给药方式,一方面减少了替罗非班的应用剂量<sup>[29-31]</sup>,一方面增加了梗死部位周围的血药浓度,降低颅内出血风险,给血运重建困难的患者提供了新的临床思路<sup>[32]</sup>。

目前国内的专家共识指出,对于实行血管内治疗的急性缺血性卒中患者,可考虑术中动脉内给予小剂量替罗非班(0.25~0.50 mg,以 1 mL/min 速度输注),随后以 0.20~0.25 mg/h 静脉滴注 12~24 h。对于急诊介入取栓后反复闭塞的患者,可以动脉给予负荷剂量 30 min 内 0.4  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,总剂量不超过 1 mg;随后以 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  持续静脉泵入 24~48 h<sup>[33]</sup>。

## 2 替罗非班在用药过程中的不良反应

替罗非班在体内主要通过尿路及胆道系统排泄,肾功能不全的患者需要调整剂量以规避替罗非班因半衰期延长带来的高出血风险。目前发现替罗非班的主要不良反应是出血和血小板减少症。临床研究发现,替罗非班应用于心肌梗死患者预防冠状动脉再

闭塞的治疗过程中,出现了极重度血小板减少的不良反应用<sup>[34]</sup>。然而替罗非班导致血小板减少的发生率相对较低,仅有 0.5%~5.6%。替罗非班在脑卒中的应用研究中,任翠玲曾报道了 1 例应用替罗非班 1 h 后出现极重度血小板减少的案例<sup>[35-36]</sup>。王丽等<sup>[37]</sup>在对 10 000 例应用替罗非班的回顾性研究中发现,少数患者出现血小板减少的时间与出现 PLT 最低值的时间一致,极重度 TIT 发生率极低,起病急,可导致致命性出血事件,部分患者可无临床症状。

替罗非班诱导的血小板减少被认为是药物介导的免疫性血小板减少症的一种,属于一种自发性免疫介导反应,可能的发病机制是 GP II b/III a 受体在与替罗非班结合后发生构象改变,形成新的抗原决定簇,与血液原有的或自发形成的抗血小板抗体相结合,进而被网状内皮细胞系统或肝脏识别和清除<sup>[38]</sup>。此外,有些患者自身存在 GP II b/III a 抗体,这种抗体能同时识别并结合 GP II b/III a-替罗非班复合物上的多个抗原表位结合位点,使得血小板短时间内大量被清除,从而导致严重的血小板减少。

## 3 小 结

替罗非班通过与 GP II b/III a 受体结合而快速发挥抗血小板聚集的作用,因其直接作用于血小板聚集的最终通路,具有起效快速、代谢快及可逆的优点。目前小剂量替罗非班在急性缺血性卒中中的应用的安全性和有效性都得到了证实,尤其为进展性卒中、高复发风险卒中及血管介入的治疗开辟了更光明的前景,未来的研究中希望得到科学的大样本试验数据的支持。鉴于应用替罗非班最大的不良反应是出血风险,临床上替罗非班的应用应评估出血风险,密切监测血小板功能。

## 参考文献

- [1] TUMMALA R, RAI M P. oGlycoprotein IIb/IIIa Inhibitors [M]. Treasure Island: Stat Pearls Publishing, 2022: 210-215.
- [2] BULWA Z B, MENDELSON S J, BRORSON J R. Acute second-ary prevention of ischemic stroke: Overlooked no longer[J]. Front Neurol, 2021, 12(2): 701168.
- [3] WANG H, LI X, LIU C, et al. Effects of oral antiplatelet agents and tirofiban on functional outcomes of patients with nondisabling minor acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8): 104829.
- [4] TAO C, ZHU Y, ZHANG C, et al. Association

- between tirofiban monotherapy and efficacy and safety in acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1):237-239.
- [5] LIN L, LI W, LIU C C, et al. Safety and preliminary efficacy of intravenous tirofiban in acute ischemic stroke patient without arterial occlusion on neurovascular imaging studies [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 383:175-179.
- [6] 赵秋艳, 朱雪莲, 李碧, 等. 替罗非班治疗急性缺血性脑卒中[J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(3):4-7.
- [7] 杨扬, 陈玲玲. 静脉溶栓治疗急性脑梗死血管再闭塞的影响因素分析[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(2):210-215.
- [8] 鲁明. 缺血性卒中急性期静脉溶栓后抗血小板聚集药物使用的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 19(7):381-383.
- [9] 樊琼, 闵宁, 张文娟, 等. 替罗非班注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的效果及对神经因子, 脑血管循环的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(11):30-33.
- [10] 慕鹏莺, 刘晓荷, 王梦碧, 等. 早期应用替罗非班对急性缺血性卒中尿激酶静脉溶栓后的疗效及对血小板指标的影响[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(1):54-55.
- [11] 吕洋, 柳燕, 李宏伟, 等. 阿替普酶静脉溶栓后早期联合替罗非班治疗轻中度急性缺血性卒中及各 TOAST 亚型的效果研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(1):7-9.
- [12] 杨新春. 替罗非班治疗超出溶栓时间窗急性缺血性脑卒中的临床价值[J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(14):2234-2236.
- [13] 孙丽霞, 许自强, 韩蕊, 等. 阿加曲班与替罗非班治疗超溶栓时间窗急性进展性脑梗死的随机对照研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(5):5-8.
- [14] 王桂丽, 张建华, 徐欣, 等. 血清 NCAM sTNFR1 水平与超时间窗后循环脑卒中患者接受替罗非班治疗后神经预后的关系分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(3):312-317.
- [15] 何院娟, 高凌峰, 邹萍. 替罗非班治疗超时间窗急性后循环缺血性脑卒中患者的效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2023, 16(9):4-8.
- [16] 霍晓川, 缪中荣. 《替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(5):381-385.
- [17] 吴倩, 李君莲, 李海燕, 等. 替罗非班应用于进展性缺血性脑卒中有效性及安全性的 meta 分析[J]. *中国医药科学*, 2023, 13(6):34-37.
- [18] 田弘极, 王静, 霍文新, 等. 替罗非班治疗急性进展性后循环缺血性脑卒中的疗效观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(7):728-730.
- [19] 田丽丽. 替罗非班联合丁苯酞治疗急性进展性脑梗死的疗效及对患者生化指标的影响分析[J]. *中国实用医药*, 2023, 18(3):18-22.
- [20] 黄炎, 牟英峰, 杜波, 等. 小剂量替罗非班与双抗治疗静脉溶栓后进展性卒中的疗效对比及安全性评价[J]. *系统医学*, 2023, 8(1):5-8.
- [21] 王彦平, 温昌明, 张保朝, 等. TREVO 支架取栓联合替罗非班在急性前循环大血管闭塞患者中的应用分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(1):29-34.
- [22] KIM G E, YOON W, KIM S K, et al. Incidence and clinical significance of acute reocclusion after emergent angioplasty or stenting for underlying intracranial stenosis in patients with acute stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(9):1690-1695.
- [23] MARTO J P, STRAMBO D, HAJDU S D, et al. Twenty-four-hour reocclusion after successful mechanical thrombectomy: Associated factors and long-term prognosis[J]. *Stroke*, 2019, 50(10):2960-2963.
- [24] PILGRAM PASTOR S M, PIECHOWIAK E I, DOBROCKY T, et al. Stroke thrombectomy complication management [J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(10):912-917.
- [25] 陈英道, 李海宁, 张岐平, 等. 脑侧支循环对急性脑梗死患者机械取栓术后疗效及预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(12):1563-1568.
- [26] KIMGE, YOON W, KIM S K, et al. Incidence and clinical significance of acute reocclusion after emergent angioplasty or stenting for underlying intracranial stenosis in patients with acute stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(9):1690-1695.
- [27] BAEK B H, YOON W, LEE Y Y, et al. Intravenous tirofiban infusion after angioplasty and stenting in intracranial atherosclerotic stenosis-related stroke [J]. *Stroke*, 2021, 52(5):1601-

1608.

- [28] SUN L, ZHANG J, SONG Y, et al. Safety and efficacy of prophylactic tirofiban infusion for acute intracranial intraprocedural stent thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):21326.
- [29] 王峥, 姜红梅. 替罗非班对 ACI 支架取栓治疗及脑灌注异常区 CT 灌注成像结果的影响[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(5):5-7.
- [30] 黄洁, 骆嵩, 李金平, 等. 急性脑梗死血管内治疗后静脉注射替罗非班的安全性和有效性分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(5):766-769.
- [31] 林甜, 杜娟, 刘丽, 等. 动脉灌注替罗非班在急性心源性脑栓塞患者血管再通术中的疗效评估[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(4):600-604.
- [32] 马媛媛, 陈枫蕾, 容琼文. 替罗非班动脉局部给药在内囊预警综合征患者中的疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2023, 61(4):37-40.
- [33] 中国卒中学会. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(7):706-729.
- [34] 李耀鹏, 赵鑫, 朱晓临. 替罗非班治疗缺血性脑卒中的应用进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(1):6-8.
- [35] NETTERSHEIM F S, HOHMANN C, PFISTER R, et al. Severe tirofiban-induced thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy after percutaneous coronary intervention[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019, 144(2):456-459.
- [36] YI Y H, YIN W J, GU Z C, et al. A simple clinical pre-procedure risk model for predicting thrombocytopenia associated with periprocedural use of tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(7):1667-1676.
- [37] 王丽, 张立平, 任玉娇, 等. 极重度替罗非班相关血小板减少症临床病例分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(9):471-477.
- [38] YI Y H, YIN W J, GU Z C, et al. A simple clinical pre-procedure risk model for predicting thrombocytopenia associated with periprocedural use of tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 22(3):311-315.

(收稿日期:2023-02-16 修回日期:2023-07-04)

(上接第 3531 页)

- [35] HOEKE G, KHEDOE P J, VAN DIEPEN J A, et al. The effects of selective hematopoietic expression of human il-37 on systemic inflammation and atherosclerosis in LDLr-Deficient Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1672.
- [36] LI Y, CHU H, ZHAO M, et al. IL-37d negatively regulates NLRP3 transcription via receptor-mediated pathway and alleviates DSS-induced colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(1):84-93.
- [37] ZHANG Z Z, ZHANG Y, HE T, et al. Homozygous IL37 mutation associated with infantile inflammatory bowel disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(10):e2009217118.
- [38] 王萍萍, 曾杰, 王增芳, 等. IL-37 对 LPS 诱导的胎盘来源单核-巨噬细胞炎症反应的影响[J]. *江苏医药*, 2017, 43(9):609-611.
- [39] WU T, XU K, LIU C, et al. Interleukin-37 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113684.
- [40] WANG S, LIU R, YU Q, et al. Metabolic reprogramming of macrophages during infections and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452:14-22.
- [41] ZHANG J, MURI J, FITZGERALD G, et al. Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing m2-like macrophage polarization[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6):1136-1153.

(收稿日期:2023-02-21 修回日期:2023-04-18)