

• 综述 •

系统炎症环路在脑卒中后认知障碍预测及治疗中的研究进展

李应莉 综述, 牟 君[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

[摘要] 脑卒中后认知障碍(PSCI)是脑卒中常见的并发症,会显著增加患者的病死率,降低患者5年生存率,严重影响患者的生活质量。目前,PSCI的发病机制尚不清楚,所以缺乏有效的治疗手段。炎症是PSCI研究的热点,既往研究表明炎症标志物、炎症细胞与认知功能下降相关,但炎症如何诱发及加重PSCI仍不清楚。该综述提出PSCI发病与全身慢性炎症、肠道系统炎症、中枢神经系统炎症三者有关的理论,三者间存在梯度炎症环路,相互影响,彼此作用。PSCI系统炎症环路可能是预测和治疗PSCI的突破口。

[关键词] 卒中后认知障碍; 全身慢性炎症; 肠道系统炎症; 中枢神经炎症; 炎症环路; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.029 **中图法分类号:**R745.1

文章编号:1009-5519(2024)11-1941-04 **文献标识码:**A

Research progress of systemic inflammation loop in the prediction and treatment for post stroke cognitive impairment

LI Yingli, MU Jun[△]

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Post stroke cognitive impairment (PSCI) is a common complication of stroke, which can significantly increase the mortality rate of patients, reduce the 5-year survival rate of patients, and seriously affect the quality of life of patients. Up to now, the pathogenesis of PSCI is still unclear, so there is a lack of effective treatment. Inflammation is a hot spot in PSCI research. Previous studies have shown that inflammatory markers and inflammatory cells are related to cognitive decline, but how inflammation induces and exacerbates PSCI remains unclear. This review put forward the theory that the pathogenesis of PSCI is related to systemic chronic inflammation, intestinal system inflammation, and central nervous system inflammation. There is a gradient inflammation loop among the three, which affect each other. The systemic inflammation loop for PSCI could be a breakthrough for predicting and treating PSCI.

[Key words] Post stroke cognitive impairment; Systemic chronic inflammation; Intestinal system inflammation; Central nervous inflammation; Inflammation loop; Review

卒中后认知障碍(PSCI)是指卒中事件后出现至少1~2个认知领域损害并持续3~6个月的一系列临床综合征^[1],卒中后1年内PSCI的发病率为24.0%~53.4%^[2],10年后仍可能发展为痴呆,严重影响患者的生活质量。既往研究显示,炎症标志物、炎症细胞与认知功能障碍有关^[3],炎症是指机体对造成组织损伤的因子所产生的防御反应,异常的炎症激活常常与疾病的发生、发展相关,与PSCI有关的组织损伤后的炎症异常主要包括全身慢性炎症、肠道系统炎症、中枢神经系统炎症,三者如何诱发并加重PSCI目前尚不清楚。

1 全身慢性炎症:PSCI的炎症背景

全身慢性炎症可由脑血管疾病的危险因素如慢性感染、缺乏身体锻炼、不良饮食、肠道菌群紊乱和肠

壁通透性改变、心理压力等因素无法根除导致,是导致代谢综合征风险增加,糖尿病、高血压、心血管疾病、神经退行性疾病等严重临床后果的重要原因^[4]。糖尿病、动脉粥样硬化、高血压本质上就是慢性炎症性疾病,其发生、发展及靶器官受损均有炎症介质及炎症细胞的参与,抗感染治疗可降低循环中的炎症介质如C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,起到干预疾病进展、减少靶器官受损的作用^[5]。

1.1 CRP CRP是由肝脏产生的急性期蛋白,具有促进内皮细胞分泌炎症介质诱导炎症反应,促进巨噬细胞摄取低密度脂蛋白,促进泡沫细胞形成,以及激活补体系统的作用^[6],被公认是反映全身慢性炎症的血清学指标之一。RAN等^[7]的回顾性研究结果显示,

[△] 通信作者, E-mail: jmu@hospital.cqmu.edu.cn.

血清超敏 CRP > 12.2 g/L 的患者在脑卒中后更容易出现认知功能障碍。在对伴颈动脉狭窄(ICAS)的急性缺血性脑卒中(AIS)患者 6 个月的认知随访中, GUO 等^[8]发现基线 CRP 水平高的患者发生 PSCI 的概率增加了 12%。ZHANG 等^[9]经过 1 年的随访研究发现基线 CRP 水平高的患者出现认知下降的概率增加了 18.9%。

1.2 中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR) NLR 是一种组合型炎症标志物,其整合了中性粒细胞、淋巴细胞 2 种白细胞亚型,可反映细胞免疫及体液免疫两者免疫途径,被认为是反映全身慢性炎症的新型炎症标志物。2022 年一项纳入 253 例 PSCI 患者的回顾性分析结果显示,PSCI 组的 NLR 显著高于非 PSCI 组,差异有统计学意义[比值比(OR) = 2.167, $P < 0.05$],并且 $NLR \geq 4.05$ 的患者整体认知及执行功能更差^[10]。2020 年一项纳入 345 例 AIS 患者的前瞻性研究结果显示,高基线 NLR 与卒中后记忆力、视空间能力下降特异性相关,且 $NLR \geq 3.80$ 时,PSCI 风险增加 3.26 倍^[11]。

1.3 全身免疫炎症指数(SII) SII 是一种结合外周淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数的新型综合炎症指数^[12]。BAO 等^[13]一项纳入 254 例 AIS 患者的前瞻性预后研究结果显示,PSCI 组基线 SII 明显高于非 PSCI 组,且随着 SII 升高,PSCI 患病率及严重程度增加。此外,XU 等^[14]一项包括 592 例 AIS 患者的研究结果显示,基线血红蛋白、清蛋白、淋巴细胞和血小板(HALP)低评分与早发性 PSCI 的患病相关。XU 等^[15]的研究结果显示,PSCI 表现出较高的基线乳酸脱氢酶清蛋白比值。

综上所述,全身慢性炎症可由脑血管疾病的危险因素导致,并且可引起神经退行性病变。基线全身慢性炎症标志物水平高的患者发生 PSCI 的概率更高,合并慢性炎症性疾病的患者发生 PSCI 的概率也更高。所以,作者认为全身慢性炎症与 PSCI 发病有关,并且可能是 PSCI 发生的炎症背景。

2 肠道系统炎症:PSCI 的“导火索”

肠道相关淋巴组织是人体中最大的免疫器官,肠道具有独特的区域免疫,即由肠黏膜免疫系统维持的肠道相关淋巴组织,生理情况下,肠道免疫细胞主要发挥保护作用,然而当肠道微生物群失调、肠道通透性增强,导致肠道免疫异常激活或抑制,则会引发肠道系统炎症^[16]。已有小鼠研究证实,卒中后缺血半球的固有免疫细胞中部分起源于肠道,受肠道微生物群及代谢产物的影响,并且继发性的神经变性与肠道系统炎症紧密相关^[17]。有学者在 PSCI 动物模型及人群中发现,相对于非 PSCI 组,PSCI 组肠道益生菌数量减少、丰度增加,肠道微生物群产生的促炎代谢产物[如脂多糖(LPS)、三甲胺 N-氧化物(TMAO)等]增多,抗炎代谢产物[如短链脂肪酸(SCFA)]减少^[18]。

2.1 LPS LPS 是由革兰阴性肠杆菌产生的内毒素,可与小胶质细胞上的 Toll 样受体 4(TLR4)结合激活核因子- κ B(NF- κ B)活化小胶质细胞,促进炎症因子释放,参与认知障碍的发生。WANG 等^[19]进行一项纳入 83 例缺血性脑卒中患者的研究,其中包含 PSCI 患者 34 例和非 PSCI 患者 49 例,研究结果发现,PSCI 患者肠道基线及 3 个月时的粪便中均较非 PSCI 患者具有更高的 LPS 水平,接受 PSCI 患者粪便移植的小鼠也表现出更高的 LPS 水平及较低的认识功能。

2.2 TMAO TMAO 是具有调节胆固醇代谢、泡沫细胞形成、血小板高反应性和血栓形成,以及促进炎症和氧化应激作用的肠道代谢产物^[20]。为期 1 年的纵向研究结果显示,基线 TMAO 是 PSCI 的独立预测因子(OR = 3.304, 95% 可信区间: 1.335 ~ 8.178, $P = 0.010$)^[21]。前瞻性队列研究也发现,PSCI 患者的血浆 TMAO 水平明显高于非 PSCI 患者,差异有统计学意义(4.56 μ mol/L vs. 3.22 μ mol/L, $P \leq 0.001$)^[22]。

2.3 SCFA SCFA 包括乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等,是肠道的主要抗炎代谢产物,对肠道屏障具有保护作用,可透过血-脑屏障进入脑内调节小胶质细胞的生长发育成熟及神经递质的释放。CHEN 等^[23]研究结果发现,PSCI 患者较非 PSCI 患者产生 SCFA 的优势菌群数量减少,移植富含短链脂肪酸及丁酸盐的粪便可改善 PSCI 动物的认知功能。

此外,肠道微生物群紊乱、促炎代谢产物增多及抗炎代谢产物减少还会导致肠道保护性免疫失控、肠道系统炎症异常激活、肠道通透性增加,使促炎代谢产物及炎症介质被释放入血,诱发并加重全身慢性炎症。

综上所述,AIS 发生时,脑内募集的部分炎症细胞来源于肠道,并且受到肠道微生物群及其代谢产物的影响,其继发的神经变性与肠道微生物群紊乱及肠道促炎代谢产物增加、抗炎代谢产物减少有关。PSCI 患者中肠杆菌群增多、促炎代谢产物增多、抗炎代谢产物减少。肠道代谢产物可通过影响小胶质细胞的生长发育成熟及神经递质的释放,从而影响小胶质细胞炎症通路的激活,影响脑内的氧化应激过程,介导全身慢性炎症引起 PSCI。因此,作者认为肠道系统炎症是 PSCI 的“导火索”。

3 中枢神经系统炎症:PSCI 炎症的“主战场”

中枢神经系统炎症是神经胶质细胞及外周免疫细胞共同作用的结果,认知功能包括记忆力、计算力及执行功能等是重要的高级皮层功能,异常的中枢神经系统炎症激活可能是 PSCI 发生的核心机制。中枢神经系统炎症相关细胞(如小胶质细胞、星形胶质细胞、淋巴细胞)及其分泌的炎症介质与 PSCI 主要相关。

3.1 小胶质细胞 小胶质细胞是中枢神经系统的驻留巨噬细胞,也是先天性免疫的第一道防线,除自我

更新外,外周单核巨噬细胞及肠道免疫细胞可能是小胶质细胞的重要来源。根据小胶质细胞活化功能和表达谱,主要划分为静息状态的 M0 小胶质细胞、促炎的 M1 小胶质细胞、抗炎的 M2 小胶质细胞,一些研究显示可能还存在有 M3、M4 型小胶质细胞^[24]。研究显示 M1 型小胶质细胞可由肠道代谢产物及循环炎症因子如 IFN- γ 等激活,促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症介质的分泌,通过激活 NF- κ B/AMPK 等信号通路影响认知功能和学习功能^[25],干预小胶质细胞向 M2 极化,调节 M1/M2 细胞比值,可减少缺血性脑白质损伤,增强少突胶质生成和髓鞘再生,减缓 PSCI 发生^[26]。

3.2 B 淋巴细胞 有研究证明,慢性期脑内 B 淋巴细胞主要包括表达 CD11c 发挥抗原提呈作用的 B 细胞,产生大量细胞因子激活补体系统的 B 细胞,参与体液免疫的 B 细胞及记忆 B 细胞。异常淋巴结构及脑脊液中髓鞘脂碱性蛋白抗体的发现提示,慢性期可能存在中枢神经系统炎症异常激活,使中枢神经系统由抗炎转为促炎,引起认知功能下降^[27]。有小鼠实验结果显示,干预 B 细胞中的 CD11c 受体,可减轻认知障碍小鼠的认知症状,清除 B 细胞膜上的特异性抗原 CD20、CD19 可减少 PSCI 的发生^[28]。

3.3 T 淋巴细胞 有学者在 PSCI 的小鼠淋巴细胞时空研究中发现,慢性期脑内 T 淋巴细胞,包括 CD4⁺ T 细胞、Th17 细胞、CD8⁺ 细胞的大量分布。2022 年一项纳入 150 例 AIS 患者及 30 例健康对照者的研究结果显示,Th17 细胞水平与 AIS 患者出院时认知能力下降有关^[29]。LU 等^[30]对 136 例卒中患者的研究结果显示,Th17 细胞 ($P=0.006$) 和 IL-17A ($P=0.045$) 的水平与其 1 年内认知下降相关。此外,人类血清学研究同时还发现效应分子 IL-17A、CCL20 水平与 6 个月时的认知水平呈负相关($P<0.05$)^[31]。有大鼠研究结果也提示,脑内 Th17/Treg 失衡与血管性认知障碍中出现的记忆力和视空间能力降低有关,Th17/Treg 失衡可能是 PSCI 发生的重要机制之一^[32]。

3.4 星形胶质细胞 星形胶质细胞是大脑血-脑屏障的重要组成部分,也是中枢神经系统最大的组成成分,卒中可将星形胶质细胞诱导分化为促炎的 A1 型细胞和抗炎的 A2 型细胞,随着脑内炎症的急性消退,星形胶质细胞向 A2 型细胞诱导,发挥神经保护及神经修复作用^[32]。然而,在 PSCI 及脑损伤后继发性疾病中的研究结果显示,星形胶质细胞向 A1 型细胞转变为主,这与小胶质细胞分泌的 IL-1 α 、TNF 和 C1q 诱导相关^[33]。

综上所述,脑卒中慢性期中枢神经系统通过调节小胶质细胞及星形胶质细胞的促炎分化、募集 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞、分泌炎症介质、激活炎症信号通路,从而引起脑白质损伤,诱导神经元死亡,引起

PSCI。

4 小结与展望

脑卒中患者通常合并多个脑血管危险因素,使一部分患者拥有更高的基线全身慢性炎症标志物水平,从而更易发生 PSCI。一方面,随着全身慢性炎症的不断累积,肠道微生物菌群紊乱、促炎代谢产物不断增多,激活全身最大的免疫系统—胃肠道,诱发肠道系统炎症;另一方面,脑卒中后,血-脑屏障受到破坏,受损或死亡的细胞可激活肠道免疫系统,加重肠道系统炎症及全身慢性炎症。反过来肠道微生物群代谢产物可通过促进小胶质细胞生长、发育、成熟从而参与中枢神经系统炎症。因此,作者认为全身慢性炎症是 PSCI 发生的炎症背景,肠道系统炎症是 PSCI 炎症进程中的重要诱发因素,由小胶质细胞、淋巴细胞、星形胶质细胞及其分泌的炎症介质参与的中枢神经系统炎症是 PSCI 的主要发生机制。因此,及早干预全身慢性炎症,调节肠道微生物群、减少促炎代谢产物、增加抗炎代谢产物,从而减少小胶质细胞、淋巴细胞、星形胶质细胞的促炎分化,也许是 PSCI 治疗的重要方向。同时,亟待发现能同时反映全身慢性炎症、肠道系统炎症、中枢神经系统炎症的炎症标志物,从而实现 PSCI 的早期预测。

参考文献

- [1] EL HUSSEINI N, KATZAN I L, ROST N S, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2023, 54(6).
- [2] LO J W, CRAWFORD J D, DESMOND D W, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups[J]. Neurology, 2019, 93(24): e2257-e2271.
- [3] SHISHKINA G T, KALININA T S, GULY-AEVA N V, et al. Changes in gene expression and neuroinflammation in the hippocampus after focal brain ischemia: Involvement in the long-term cognitive and mental disorders[J]. Biochemistry(Mosc), 2021, 86(6): 657-666.
- [4] XIE X, WANG L, DONG S, et al. Immune regulation of the gut-brain axis and lung-brain axis involved in ischemic stroke[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(3): 519-528.
- [5] FURMAN D, CHANG J, LARTIGUE L, et al. Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states[J]. Nat Med, 2017, 23(2): 174-184.

- [6] CHAE W R, NÜBEL J, BAUMERT J, et al. Association of depression and obesity with C-reactive protein in Germany; A large nationally representative study[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 103: 223-231.
- [7] RAN F, LIU F, ZHANG Y, et al. Serum uric acid and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of cognitive impairment in patients with cerebral infarction [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2020, 49(3): 235-242.
- [8] GUO J, SU W, FANG J, et al. Elevated CRP at admission predicts post-stroke cognitive impairment in Han Chinese patients with intracranial arterial stenosis[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(4): 292-296.
- [9] ZHENG F, XIE W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline; The English longitudinal study of ageing [J]. *Psychol Med*, 2018, 48(8): 1381-1389.
- [10] SHANG T, MA B, SHEN Y, et al. High neutrophil percentage and neutrophil-lymphocyte ratio in acute phase of ischemic stroke predict cognitive impairment; A single-center retrospective study in China [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 907486.
- [11] LEE M, LIM J S, KIM C H, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio predicts post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 693318.
- [12] HU J, WANG L, FAN K, et al. The association between systemic inflammatory markers and post-stroke depression: A prospective stroke cohort[J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16: 1231-1239.
- [13] BAO Y, WANG L, DU C, et al. Association between systemic immune inflammation index and cognitive impairment after acute ischemic stroke[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(3): 464.
- [14] XU M, CHEN L, HU Y, et al. The HALP(hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet) score is associated with early-onset post-stroke cognitive impairment [J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(1): 237-245.
- [15] XU M, WU Z, WU B, et al. Lactate dehydrogenase-to albumin ratio (LAR) is associated with early-onset cognitive impairment after acute ischemic stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 106: 61-65.
- [16] XU R, WU B, LIANG J, et al. Altered gut microbiota and mucosal immunity in patients with schizophrenia [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 85: 120-127.
- [17] BREA D, POON C, BENAKIS C, et al. Stroke affects intestinal immune cell trafficking to the central nervous system [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 96: 295-302.
- [18] KOSZEWICZ M, JAROCH J, BRZECKA A, et al. Dysbiosis is one of the risk factor for stroke and cognitive impairment and potential target for treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105277.
- [19] WANG H, ZHANG M, LI J, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 76.
- [20] TU R, XIA J. Stroke and vascular cognitive impairment; The role of intestinal microbiota metabolite TMAO [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2024, 23(1): 102-121.
- [21] ZHU C, LI G, LV Z, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment; A 1-year longitudinal study [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(1): 57-63.
- [22] GONG L, WANG H, ZHU X, et al. Nomogram to predict cognitive dysfunction after a minor ischemic stroke in hospitalized-population [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 637363.
- [23] CHEN R, XU Y, WU P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104403.
- [24] LEE H G, WHEELER M A, QUINTANA F J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5): 339-358.
- [25] LIU X, ZHANG M, LIU H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury-induced neuroinflammation and pyroptosis by modulating microglia M1/M2 phenotypes [J]. *Exp Neurol*, 2021, 341: 113700.
- [26] GUO Y S, YUAN M, HAN Y, et al. Effects of enriched environment on microglia and functional white matter recovery in rats with post stroke cognitive impairment [J]. *Neurochem Int*, 2022, 154: 105295.

- [21] KATZ D M, MENNITI F S, MATHER R J. N-Methyl-D-Aspartate receptors, ketamine, and Rett syndrome: Something special on the road to treatments? [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9):710-712.
- [22] TIBERI A, BORGONOVO G, TESTA G, et al. Reversal of neurological deficits by painless nerve growth factor in a mouse model of Rett syndrome[J]. *Brain*, 2024, 147(1):122-134.
- [23] MANCINI J, DUBUS J C, JOUVE E, et al. Effect of desipramine on patients with breathing disorders in Rett syndrome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(2):118-127.
- [24] NEUL J L, PERCY A K, BENKE T A, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: A randomized phase 3 study[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6):1468-1475.
- [25] KEAM S J. Trofinetide: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(9):819-824.
- [26] GOGLIOTTI R G, FISHER N M, STANSLEY B J, et al. Total RNA sequencing of Rett syndrome autopsy samples identifies the M4 muscarinic receptor as a novel therapeutic target [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(2):291-300.
- [27] SMITH M, ARTHUR B, CIKOWSKI J, et al. Clinical and preclinical evidence for M(1) muscarinic acetylcholine receptor potentiation as a therapeutic approach for Rett syndrome [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(4):1340-1352.
- [28] TANG X, DROTAR J, LI K J, et al. Pharmacological enhancement of KCC2 gene expression exerts therapeutic effects on human Rett syndrome neurons and Mecp2 mutant mice[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(503):eaau0164.
- [29] QIAN J M, GUAN X N, XIE B, et al. Multiplex epigenome editing of MECP2 to rescue Rett syndrome neurons[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(679):eadd4666.
- [30] WANG Z, LIU J, QIU X, et al. Methylated Nucleotide-based proteolysis-targeting chimera enables targeted degradation of methyl-CpG-binding protein 2 [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(40):21871-21878.
- [31] GRIMM N B, LEE J T. Selective Xi reactivation and alternative methods to restore MECP2 function in Rett syndrome [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(9):920-943.
- [32] KATZ D M, BERGER-SWEENEY J E, EUBANKS J H, et al. Preclinical research in Rett syndrome: Setting the foundation for translational success [J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(6):733-745.
- [33] NEUL J L, BENKE T A, MARSH E D, et al. Top caregiver concerns in Rett syndrome and related disorders: Data from the US natural history study [J]. *J Neurodev Disord*, 2023, 15(1):33.

(收稿日期:2024-01-16 修回日期:2024-04-18)

(上接第 1944 页)

- [27] MALONE M K, UJAS T A, BRITSCH D R S, et al. The immunopathology of B lymphocytes during stroke-induced injury and repair[J]. *Semin Immunopathol*, 2023, 45(3):315-327.
- [28] WEITBRECHT L, BERCHTOLD D, ZHANG T, et al. CD4(+) T cells promote delayed B cell responses in the ischemic brain after experimental stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91:601-614.
- [29] YU S, CUI W, HAN J, et al. Longitudinal change of Th1, Th2, and Th17 cells and their relationship between cognitive impairment, stroke recurrence, and mortality among acute ischemic stroke patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7):e24542.
- [30] LU T, MA L, XU Q, et al. Blood Th17 cells and IL-17A as candidate biomarkers estimating the progression of cognitive impairment in stroke patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(8):e24581.
- [31] WANG C, HUO H, LI J, et al. The longitudinal changes of serum JKAP and IL-17A, and their linkage with anxiety, depression, and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(12):e24762.
- [32] ZHANG F, NIU M, GUO K, et al. The immunometabolite S-2-hydroxyglutarate exacerbates perioperative ischemic brain injury and cognitive dysfunction by enhancing CD8(+) T lymphocyte-mediated neurotoxicity [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):176.
- [33] HASEL P, LIDDELOW S A. Astrocytes [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(7):R326-327.

(收稿日期:2024-01-25 修回日期:2024-04-19)