

## • 综 述 •

## 缺血性脑卒中脑水肿研究进展\*

陈 红<sup>1</sup>综述, 郑小红<sup>2</sup>, 苏媛洪<sup>2</sup>, 徐晓玉<sup>3</sup>, 薛 强<sup>2△</sup>审校

(1. 陆军军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400037; 2. 重庆医药高等专科学校, 重庆 401331; 3. 西南大学药学院, 重庆 400030)

**[摘要]** 缺血性脑卒中脑水肿是缺血性脑卒中后脑损伤的重要因素。目前, 对缺血性脑卒中脑水肿的深层次机制了解还不够充分, 已有的机制复杂且处于动态变化中, 临床上尚缺乏普遍有效的预防和治疗手段。该文综述了缺血性脑卒中脑水肿病理变化及检测、治疗相关的研究进展, 以为缺血性脑卒中脑水肿的进一步研究及临床上有效预防、检测、治疗手段的开发提供思路。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; 脑水肿; 细胞毒性脑水肿; 血管源性脑水肿

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.025 **中图分类号:** R743

**文章编号:** 1009-5519(2024)14-2449-06

**文献标识码:** A

## Research progress on cerebral edema in ischemic stroke\*

CHEN Hong<sup>1</sup>, ZHENG Xiaohong<sup>2</sup>, SU Yuanqi<sup>2</sup>, XU Xiaoyu<sup>3</sup>, XUE Qiang<sup>2△</sup>

(1. Department of Pharmacy, the Southwest Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 3. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400030, China)

**[Abstract]** Cerebral edema is an important factor in brain damage after ischemic stroke. At present, the deep-level mechanism of cerebral edema in ischemic stroke is not fully understood. The existing mechanisms are complex and dynamically changing, and there is still a lack of universally effective prevention and treatment methods in clinical practice. This article reviewed the research progress related to the pathological changes, detection, and treatment of ischemic stroke cerebral edema, with a view to providing ideas for further research on ischemic stroke cerebral edema and the development of clinically effective prevention, detection, and treatment methods.

**[Key words]** Ischemic stroke; Cerebral edema; Cytotoxic cerebral edema; Vasogenic cerebral edema

脑卒中具有高发病率、高致死率、高致残率特点, 且有反复发作的可能, 严重威胁人民的健康。脑卒中可分为出血性脑卒中和缺血性脑卒中, 其中缺血性脑卒中占 83% 左右<sup>[1]</sup>。脑水肿为缺血性脑卒中的严重并发症, 可引起颅内高压, 诱发脑疝甚至导致死亡, 其严重程度与不良预后高度相关<sup>[1]</sup>。

目前, 降钙素原(PCT)和磁共振成像(MRI)常用于脑卒中继发脑水肿的检测, 但并不能适用于疾病早期。在维持氧供、体温、脉搏、血压、血糖的一般治疗措施上, 常使用渗透疗法和去骨瓣减压术来改善脑水肿, 但不具有特异性, 且有一定的风险。本文阐述了缺血性脑卒中脑水肿病理变化及其改善药物的研究现状, 以为脑水肿的监测和防治手段研究提供

参考。

## 1 缺血性脑卒中脑水肿病理变化及检测

**1.1 大脑含水量及体积、质量变化** 水分布平衡失调是引发脑水肿的直接原因。水分增加会直接导致大脑质量增加、体积变大。检测大脑的水分变化及相关结构肿胀情况, 可以直接反映脑水肿的严重程度。大脑含水量检测可以反映脑卒中和脑损伤继发水肿的损伤情况, 是反映脑水肿最直接最经典的一个指标。

## 1.2 缺血性脑卒中脑水肿检测方法

**1.2.1 影像学检查** CT 和 MRI 检查是目前临床应用最广泛的脑水肿影像学检测分析手段, 可以进行在体连续观察, 且对机体几乎无明显损害。但 CT 和

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81473549); 国家科技重大新药创制专项项目(2014ZX09304-306-04); 重庆市基础研究与前沿探索项目(cstc2018 jcyjA0749); 重庆市教委科学技术研究计划青年项目(KJQN202202815)。

△ 通信作者, E-mail: 10874@cqmpc.edu.cn。

MRI 影像学检查需在特定环境中才能完成,难以实时、持续实施;同时,不能脱离各种监护仪器,而外出检查的严重患者也不适合。

**1.2.2 生物标志物检测** 在分子层面的生物标志物检测可以避免成本高、不方便、不可连续取样的缺点。目前,血脑屏障(BBB)结构蛋白、兴奋性毒性氨基酸、SUR1-TRPM4、AQP4、NT-PBNP、NLRP3、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、S-100B、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>共转运蛋白 1 型、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等,在脑缺血 BBB 损伤及脑水肿时变化明显<sup>[2-3]</sup>。这些在脑缺血后或脑水肿发生过程中显著变化的因子,有望开发为脑水肿检测或辅助检测的生物标志物。目前,临床上仍缺乏专属、灵敏的生物标志物用于检测脑水肿变化。

## 2 缺血性脑卒中脑水肿发生机制

目前,有研究认为,脑水肿可分为细胞毒性脑水肿、离子性脑水肿、血管源性脑水肿 3 种类型<sup>[4]</sup>,但鉴于导致水肿形成的最重要机制是细胞内和细胞外的水分增加,其根本变化是实质损伤或血管损伤,因此,本文仍然从细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿这 2 个主流分类进行讨论。

**2.1 细胞毒性脑水肿** 脑缺血早期,缺血组织血液供应下降,引起氧和葡萄糖供应不足,细胞能量代谢障碍,导致细胞膜相关转运功能代偿性增强。首先就是 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶通道介导的原发性主动转运停止,导致细胞内 Na<sup>+</sup> 聚集,胞内水分增加,产生细胞毒性水肿;同时,Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶耗竭激发通过 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>共转运蛋白 1(NKCC1)进入星形胶质细胞和神经元的 Na<sup>+</sup> 水平增加,这是细胞毒性脑水肿的主要原因<sup>[5]</sup>。因此,局灶性脑缺血早期脑水肿的形成主要与神经细胞胞体内 Na<sup>+</sup> 水平增加有关。

但值得注意的是,细胞毒性脑水肿只是介导脑实质水分的重新分布,引起细胞的肿胀,并不会引起脑组织的整体含水量增加。但是,细胞毒性水肿使 BBB 两侧的离子浓度发生变化,导致血管内 Na<sup>+</sup> 浓度高于神经细胞间质中的浓度;这样,离子梯度为细胞毒性水肿和血管源性水肿提供了驱动力。其中,NKCC1、磺酰脲受体 1-直接受体电位褪黑素 4(Sur1-Trpm4)、水通道蛋白-4(AQP4)、氨基酸敏感性离子通道(ASICs)、谷氨酸等均过度激活,参与驱动脑水肿发生<sup>[6-7]</sup>。

**2.1.1 NKCC1** 在神经元、星形胶质细胞、微血管内皮细胞和脉络丛上皮细胞均有 NKCC1 的表达<sup>[8]</sup>。研究发现,NKCC1 的激活在早期缺血性损伤中起重要作用,抑制 NKCC1 可以减轻 BBB 破坏<sup>[9]</sup>;NKCC1 敲除小鼠,在短暂缺血模型中,梗死半球的梗死体积和脑水肿减少约 40%<sup>[13]</sup>。上述研究表明,NKCC1 可能成为用于治疗脑水肿的新靶点。

**2.1.2 Sur1-Trpm4** Sur1-Trpm4 是非选择性阳离子通道,其功能受细胞内 Ca<sup>2+</sup> 和 ATP 的调控。脑水

肿发病初期,该通道在神经元、星形胶质细胞和血管内皮细胞的表达会显著性增高,加重细胞毒性脑水肿;同时,使内皮细胞变形且 BBB 紧密连接破坏,引发血管源性水肿<sup>[10]</sup>;后期,该通道也会开放,加重细胞毒性脑水肿。因此,细胞毒性脑水肿会贯穿于整个缺血性损伤过程。

**2.1.3 AQP4** 水通道蛋白是一种双向表达蛋白,目前发现有 13 种水通道蛋白亚型,中枢神经系统表达最多的是 AQP1 和 AQP4。在血管周围星形胶质细胞足、神经胶质细胞、室管膜细胞基底外侧膜和室管膜下星形胶质细胞突起存在的 AQP4 是最重要的一种,在细胞毒性水肿和血管源性水肿的形成和消除中起双重作用。在细胞毒性脑水肿中,水通过血管周围星形胶质细胞足突上的 AQP4 进入神经细胞<sup>[11]</sup>。在血管源性脑水肿中,水通过 AQP4 不同调节途径消除<sup>[12]</sup>。

**2.1.4 ASICs** 细胞能量代谢障碍引起细胞外 H<sup>+</sup> 浓度变化,当 pH $\leq$ 6.8 时,ASICs 被激活并介导星形胶质细胞肿胀;当 pH 值为 6.6 时,激活的 ASICs 向胞内传导 Na<sup>+</sup>,导致细胞去极化和水含量增加,引起细胞肿胀。

**2.1.5 谷氨酸** 缺血性脑卒中发生早期,细胞外谷氨酸浓度升高,星形胶质细胞上表达的 EAAT1/2 介导谷氨酸进入胞体,并共同转入 Na<sup>+</sup> 和水,从而诱导星形胶质细胞肿胀的发生。谷氨酸还可以通过其离子型受体 NMDA,促进 Na<sup>+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 流入细胞内,加重星形胶质细胞肿胀<sup>[6]</sup>。

**2.2 血管源性脑水肿** 血管源性脑水肿本质上是由于 BBB 破坏所引起的,当构成 BBB 的结构或功能不再完整时,血管内的 Na<sup>+</sup>、水、血清蛋白等成分就会进入脑组织细胞外空间,引起脑水肿。所以,所有可能引起 BBB 破坏的病理因素都可能导致血管源性脑水肿,包括 BBB 结构细胞、BBB 紧密连接蛋白、促炎细胞因子、趋化因子、炎症细胞、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶(MMPs)、P 物质等水平的异常变化。当 BBB 破坏后,渗入血管外细胞间隙的蛋白质增加,可增加脑组织的胶体渗透压,进一步加剧脑水肿。

**2.2.1 BBB 细胞结构** BBB 主要由脑血管内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞和基底膜组构成。其中脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞是通过相互作用参与 BBB 调节的关键细胞类型。缺血时会导致内皮细胞的凋亡,加重 BBB 的破坏,BBB 的破坏又会加重脑水肿。星形胶质细胞通过紧密连接蛋白为 BBB 提供支撑,同时还可以分泌各种神经性营养因子,对 BBB 的维护起重要作用<sup>[13]</sup>。在病理状态下,星形胶质细胞参与血管源性脑水肿的形成。周细胞参与大脑毛细血管壁组成,在维持大脑 BBB 功能中起重要作用。有研究表明,缺血性脑卒中发生后会导致周细胞的死亡,对大脑毛细血管壁造成损伤,使血清蛋

白出现病理性渗漏,促进血管源性脑水肿形成,加重脑损伤。基底膜为脑微血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞之间的相互作用提供重要支撑,提高 BBB 的稳定性。细胞粘连蛋白 c-Fn 是一种内皮衍生蛋白,是基底膜的一个组成成分,脑血管受损时,该蛋白通过激活基质金属蛋白酶来破坏基底膜的完整性,所以可以通过测定血浆中细胞粘连蛋白 c-Fn 的含量来反映血管受损程度<sup>[14]</sup>。

**2.2.2 BBB 紧密连接相关蛋白(TJPs)** TJPs 是由多种蛋白组成的蛋白复合物,是 BBB 的重要结构成分,与 BBB 的功能密切相关,其破坏是脑水肿和出血转化的主要原因。TJPs 主要分为 2 类:(1)跨膜蛋白,包括 Occludin、Claudins、连接黏附分子(JAMs);(2)膜周边蛋白,包括闭锁蛋白(ZOs)等。Occludin 是第 1 个发现的紧密连接跨膜分子,在脑内皮细胞中高度表达,其降解会导致 BBB 破坏。研究发现, Occludin 在脑血管的含量会随缺血时间增加而减少,并与 BBB 损伤程度具有明显相关性<sup>[15]</sup>。Claudins 是表达在脑内皮细胞上的一个蛋白超家族,特别是其中的 Claudin-5 对 BBB 的通透性起着关键作用,是 BBB 功能是否完好的重要标志;如进行 Claudin-5 敲除, BBB 对示踪剂的通透性会增加<sup>[16]</sup>。ZOs 属于膜相关的鸟苷酸激酶家族,在跨膜蛋白与骨架蛋白的连接中起重要作用,对 TJPs 的稳定性和功能有重要影响。当脑缺血后,ZO-1 的表达水平降低,导致 TJPs 紊乱,引起 BBB 的破坏,加重血管源性脑水肿<sup>[17]</sup>。

**2.2.3 促炎细胞因子** 促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等过表达可引起 BBB 功能障碍,其促进脑水肿发生的机制包括 MMP 表达水平增加、白细胞聚集、紧密连接丧失、通透性增加分子产生、趋化因子合成增加、炎症细胞黏附分子表达增加及其他全身炎症细胞的聚集等。研究表明,脑水肿时 IL-6 表达水平增加,导致星形胶质细胞 AQP4 上调,促进血管源性脑水肿发生;同时,IL-6 还可促进 MMP 的表达来破坏 BBB,并调节 TJPs 以促进 BBB 的分解<sup>[18]</sup>。因此,IL-6 被认为是缺血性脑卒中后发生脑水肿较高风险的潜在生物标志物<sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$  可促进肌动蛋白应激纤维形成,随后导致内皮细胞收缩,并下调紧密连接蛋白 Occludin,破坏 BBB 结构;还会诱导 TGF- $\beta$ ,从而进一步损害 BBB 完整性,并发现增加的 TGF- $\beta$  水平对 BBB 通透性具有剂量依赖性<sup>[20]</sup>。

**2.2.4 趋化因子** 脑水肿过程中,趋化因子 CXCL1、CXCL2 及 CCL2 高表达,可诱导巨噬细胞、单核细胞和小胶质细胞产生趋化反应,通过类似于细胞因子的机制增加 BBB 通透性,加重脑水肿<sup>[21-22]</sup>。例如,CCL2 诱导肌动蛋白应力纤维的形成并引起 Claudin5、Occludin、ZO-1 和 ZO-2 的重新分布,加重血管源性脑水肿<sup>[22]</sup>。

**2.2.5 免疫细胞** 多种免疫细胞参与缺血性脑损伤,例如小胶质细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞等。在缺血的急性阶段,小胶质细胞通过改变周细胞或星形胶质细胞来调节毛细血管直径和脑血流量,导致血管完整性受损<sup>[23]</sup>。激活的小胶质细胞还可上调活性氧(ROS)的水平和炎性细胞因子的分泌,例如 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ ,从而增加脑水肿的严重程度<sup>[24]</sup>。在还原型辅酶 II(NADPH)氧化物 2 的调节作用下,小胶质细胞可以大量分泌 MMP-3 和 MMP-9,进一步降解细胞骨架蛋白,加剧 BBB 的恶化。但在脑卒中慢性恢复阶段,小胶质细胞有助于梗死消退和组织修复<sup>[25]</sup>。中性粒细胞释放的蛋白酶如 MMPs 和弹性蛋白酶可降解基底膜和细胞外基质,加重血脑屏障的损伤。T 淋巴细胞在缺血性脑卒中发挥核心作用,可以上调细胞毒性物质的产生和氧化应激相关成分(如 ROS)的分泌<sup>[26]</sup>,加重脑缺血损伤。

**2.2.6 MMPs** MMPs 是一类内肽酶,正常情况下处于低水平。缺血后,激活的 MMPs 可以降解细胞外基质、TJPs 和基底膜蛋白,破坏 BBB 的完整性,从而促进水肿的形成。研究表明,在长时间的脑低灌注过程中,氧化应激会上调 MMP-9,从而破坏 BBB,上调的 MMP-9 又可以激活小胶质细胞并将白细胞吸引到损伤部位,进一步促进炎症,使神经组织受到损伤<sup>[27-28]</sup>。此外,抑制 MMP-2 表达会显著降低神经细胞的迁移,从而减少 BBB 的破坏<sup>[29]</sup>。

### 3 缺血性脑卒中脑水肿改善药物

目前,对于缺血性脑卒中脑水肿的治疗方法,主要是缓解症状,或在具有适应证时,采用高渗疗法或减压性偏侧颅骨切除术等。但这些疗法不针对水肿的特定病理生理机制,不能阻止水肿的形成,且使用受限。迄今为止,尚无抗水肿药物被批准应用于临床。以下药物或制剂在实验中显示较好效果,值得进一步深入研究和关注。

**3.1 Surl-Trpm4 通道抑制剂** 格列本脲是治疗 2 型糖尿病的磺酰脲类药物,是一种 SUR1-TRPM4 通道抑制剂。格列本脲是目前唯一进入治疗缺血性脑卒中后脑水肿随机临床试验观察的药物。临床研究结果提示,格列本脲可减少脑水肿引起的死亡率、中线移位及灰质和白质净吸水量<sup>[30]</sup>;但其可能引起低血糖,格列美脲可以降低该不良反应,且具有同样的减轻脑水肿作用<sup>[31]</sup>。研究发现,白藜芦醇可降低缺血期间缺血脑组织中 SUR1 的表达,预防脑缺血,减轻脑水肿,降低 BBB 损伤<sup>[32-33]</sup>。

**3.2 AQP4 抑制剂** 实验研究发现,芳基磺酰胺类药物如乙酰唑胺,内源性激素如精氨酸加压素 V1(AVPV1)、雌激素、褪黑激素和甲状腺激素等,袪利尿剂如布美他尼,非甾体类抗炎药如吡罗昔康,麻醉药如异丙酚,L-精氨酸的内源性代谢物胍丁胺, RNA 靶点制剂如 miRNA-29b 等,均表现出下调 AQP4,从

而减轻脑水肿,改善卒中症状的作用<sup>[34-35]</sup>。另外,部分中药单体成分如姜黄素、黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1、白藜芦醇等,可通过抑制 AQP4 来减轻脑水肿,降低缺血性脑损伤<sup>[33,36]</sup>。

**3.3 离子通道阻断剂** 研究表明,布美他尼可以抑制 NKCC1,减轻细胞毒性水肿,且在脑缺血的急性期和慢性期均发挥作用;静脉注射  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  交换抑制剂 RU-1355 可显著降低  $\text{Na}^+$  浓度并减轻脑水肿; $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换抑制剂 SEA0400 可以减少脑缺血后脑水肿的形成和脑梗死体积<sup>[37]</sup>。

**3.4 MMP 抑制剂** 乌司他丁能通过下调 MMP-9 的表达水平,减轻 ZO-1 和 Occludin 蛋白的丢失以恢复 BBB 通透性,保护大脑免受缺血性损伤<sup>[38]</sup>。过表达内源性 MMP 抑制物 TIMP 或使用重组 TIMP,在缺血性脑卒中动物模型中显示出神经保护作用<sup>[39]</sup>。抗生素米诺环素可以抑制 MMP,尤其是 MMP-2 和 MMP-9;研究表明,米诺环素可以减少梗死面积并改善动物缺血性脑卒中模型的神经系统<sup>[40]</sup>。同时,SB-3CT 是一种针对 MMP-2 和 MMP-9 的更具选择性的抑制剂,可以在缺血性脑卒中动物模型中减少梗死面积并保持 BBB 完整性<sup>[41]</sup>。

**3.5 BBB 保护剂** 研究发现,槲皮素可抑制 MMP-9 和调节 TJPs,激活早期的神经保护/ $\beta$ -catenin Wnt 信号通路,改善脑缺血再灌注导致的 BBB 损伤<sup>[2]</sup>。 $\alpha$ -生育酚可以通过其抗氧化作用保护血脑屏障,减少缺血性脑卒中后水肿的形成<sup>[42]</sup>。8-甲氧基补骨脂素治疗还可以通过增加 NFE2 相关因子 2 和血红素加氧酶 1 蛋白表达来改善 BBB 超微结构,从而减轻脑水肿<sup>[43]</sup>。

#### 4 结语与展望

缺血性脑卒中脑水肿发生发展过程中,不论是细胞毒性脑水肿还是血管源性脑水肿,都涉及复杂因子的动态变化,而且不同因子之间存在交互关联与作用。因此,探索具有诊断性的生物标志物并阐明其在脑水肿不同阶段的变化,有助于脑水肿的及时评估和最佳干预时机的确定。

目前,在临床试验中 Sur1-Trpm4 靶标调控显示出良好的抗脑水肿效果,如格列苯脲。但 Sur1-Trpm4 和 NKCC1、谷氨酸、AQP4 等靶标分子之间关系密切,且与血管源性脑水肿损伤分子 MMP-9 有相互作用<sup>[44]</sup>,预示针对这些靶标的调控药物联合使用以获取较好获益,是未来需要关注的方向。

在脑水肿过程中,Sur1-Trpm4 和 AQP-4 都对细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿起作用,且相互之间具有关联性,并且均涉及 MMP-9 途径<sup>[33,44]</sup>;促炎细胞因子和趋化因子均可激活 MMP-9,进而调节血管内皮生长因子(VEGF)<sup>[45]</sup>;上述情况均与 BBB 破坏和血管源性脑水肿高度相关。因此,如能针对 Sur1-Trpm4、AQP4、VEGF 和 MMP-9 多管齐下、综合调控,应能取得较单靶点调控更好的结果。

缺血性脑卒中后,在梗死区与正常脑组织区之间存在半暗带,而半暗带与其他 2 个区域的划分是依据脑血流量大小及阈值的不同<sup>[46]</sup>。有研究表明,脑水肿也与血流量大小及阈值相关,且在梗死区周围存在一个明显的水肿带<sup>[47]</sup>。因此,半暗带与脑水肿应存在着某种联系。这提示,将半暗带与脑水肿合并研究似乎可以作为新的研究突破点。

#### 参考文献

- [1] JI C, YU X, XU W, et al. The role of glymphatic system in the cerebral edema formation after ischemic stroke [J]. *Exp Neurol*, 2021, 340: 113685.
- [2] LI S Y, JING J, LI J J, et al. Elevated hs-CRP and symptomatic intracranial/extracranial artery stenosis predict stroke recurrence after acute ischemic stroke or TIA [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(6): 601-610.
- [3] HONEGGER T, SCHWEIZER J, BICVIC A, et al. Serum S-100B adds incremental value for the prediction of symptomatic intracranial hemorrhage and brain edema after acute ischemic stroke [J]. *Eur Stroke J*, 2023, 8(1): 309-319.
- [4] YAO Y, ZHANG Y G, LIAO X Y, et al. Potential therapies for cerebral edema after ischemic stroke: a mini review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 618819.
- [5] HELLAS J A, ANDREW R D. Neuronal swelling: a non-osmotic consequence of spreading depolarization [J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35(Suppl 2): S112-134.
- [6] GU Y H, ZHOU C, PIAO Z, et al. Cerebral edema after ischemic stroke: pathophysiology and underlying mechanisms [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 988283.
- [7] HAN W X, SONG Y, ROCHA M, et al. Ischemic brain edema: emerging cellular mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 178: 106029.
- [8] GARNEAU A P, SLIMANI S, FIOLA M J, et al. Multiple facets and roles of  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$  Co-transport: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2020, 35(6): 415-429.
- [9] LÖSCHER W, KAILA K. CNS pharmacology of NKCC1 inhibitors [Z], 2022: 108910.
- [10] SHETH K N, KIMBERLY W T, ELM J J, et al. Exploratory analysis of glyburide as a novel therapy for preventing brain swelling [J]. *Neu-*

- rocrit Care, 2014, 21(1): 43-51.
- [11] CHEN Y Y, GONG Z C, ZHANG M M, et al. Brain-targeting emodin mitigates ischemic stroke via inhibiting AQP4-mediated swelling and neuroinflammation[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 2023: 112-119.
- [12] DATTA A, SARMAH D, KAUR H, et al. Post-stroke impairment of the blood-brain barrier and perifocal vasogenic edema is alleviated by endovascular mesenchymal stem cell administration: modulation of the PKC $\delta$ /MMP9/AQP4-mediated pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5): 2758-2775.
- [13] HE T T, YANG G Y, ZHANG Z J. Crosstalk of astrocytes and other cells during ischemic stroke[J]. *LIFE-BASEL*, 2022, 12(6): 910.
- [14] WANG L, DENG L, YUAN R, et al. Association of matrix metalloproteinase 9 and cellular fibronectin and outcome in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [Z]. 2020: 523506.
- [15] YUAN S H, LIU K J, QI Z F. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke[J]. *Brain Circ*, 2020, 6(3): 152-162.
- [16] HASHIMOTO Y, GREENE C, MUNNICH A, et al. The CLDN5 gene at the blood-brain barrier in health and disease[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 22.
- [17] JIAO H X, WANG Z H, LIU Y H, et al. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 44(2): 130-139.
- [18] ALIENA-VALERO A, RIUS-PÉREZ S, BAIX-AULI-MARTÍN J, et al. Uric acid neuroprotection associated to IL-6/STAT3 signaling pathway activation in rat ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(1): 408-423.
- [19] LEASURE A C, KUOHN L R, VANENT K N, et al. Association of serum IL-6 (interleukin 6) with functional outcome after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2021, 52(5): 1733-1740.
- [20] LONG J P, SUN Y, LIU S S, et al. Targeting pyroptosis as a preventive and therapeutic approach for stroke [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 9(1): 155.
- [21] LIU J L, GUO Y Y, ZHANG Y S, et al. Astrocytes in ischemic stroke: crosstalk in central nervous system and therapeutic potential [J]. *Neuropathology*, 2024, 44(1): 3-20.
- [22] WANG D P, LI B W, WANG S C, et al. Engineered inhaled nanocatalytic therapy for ischemic cerebrovascular disease by inducing autophagy of abnormal mitochondria [J]. *NPJ Regen Med*, 2023, 8(1): 44.
- [23] BISHT K, OKOJIE K A, SHARMA K, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PANX1-P2RY12 coupling in mice [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5289.
- [24] LI C, ZHAO Z H, LUO Y F, et al. Macrophage-disguised manganese dioxide nanoparticles for neuroprotection by reducing oxidative stress and modulating inflammatory microenvironment in acute ischemic stroke [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20): e2101526.
- [25] MA Y Z, YANG S L, HE Q Y, et al. The role of immune cells in post-stroke angiogenesis and neuronal remodeling: the known and the unknown [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 784098.
- [26] LI G, WANG X, HUANG L H, et al. Cytotoxic function of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes isolated from patients with acute severe cerebral infarction: an assessment of stroke-induced immunosuppression [J]. *BMC Immunol*, 2013, 14: 1.
- [27] QIU L Y, WANG Y X, WANG Y Y, et al. Ursolic acid ameliorated neuronal damage by restoring microglia-activated MMP/TIMP imbalance in vitro [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2481-2493.
- [28] HUANG L L, CHEN Y, LIU R, et al. P-Glycoprotein aggravates blood brain barrier dysfunction in experimental ischemic stroke by inhibiting endothelial autophagy [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(5): 1546-1561.
- [29] MAURYA S K, MISHRA J, TRIPATHI V K, et al. Cypermethrin induces astrocyte damage: role of aberrant Ca<sup>2+</sup>, ROS, JNK, P38, matrix metalloproteinase 2 and migration related reelin protein [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2014, 111: 51-59.
- [30] VORASAYAN P, BEVERS M B, BESLOW L A, et al. Intravenous glibenclamide reduces lesional water uptake in large hemispheric infarction [J]. *Stroke*, 2019, 50(11): 3021-3027.
- [31] WANG X Q, CHANG Y, HE Y H, et al.

- Glimepiride and glibenclamide have comparable efficacy in treating acute ischemic stroke in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 162:107845.
- [32] PINEDA-RAMÍREZ N, ALQUISIRAS-BURGOS I, ORTIZ-PLATA A, et al. Resveratrol activates neuronal autophagy through AMPK in the ischemic brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(2):1055-1069.
- [33] ALQUISIRAS-BURGOS I, ORTIZ-PLATA A, FRANCO-PÉREZ J, et al. Resveratrol reduces cerebral edema through inhibition of de novo SUR1 expression induced after focal ischemia [J]. *Exp Neurol*, 2020, 330:113353.
- [34] SHIN J A, CHOI J H, CHOI Y H, et al. Conserved aquaporin 4 levels associated with reduction of brain edema are mediated by estrogen in the ischemic brain after experimental stroke [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(9):1154-1163.
- [35] SADANA P, COUGHLIN L, BURKE J, et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke; possible association with AQP4 modulation[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 354(1/2):37-45.
- [36] VANDEBROEK A, YASUI M. Regulation of AQP4 in the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1603.
- [37] JIANG C, GUO H, ZHANG Z, et al. Molecular, pathological, clinical, and therapeutic aspects of perihematomal edema in different stages of intracerebral hemorrhage [Z]. 2022:3948921.
- [38] LV B, JIANG X M, WANG D W, et al. Protective effects and mechanisms of action of ulinastatin against cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(27):3332-3340.
- [39] ZIELIŃSKA-TUREK J, DOROBEK M, TUREK G, et al. MMP-9, TIMP-1 and S100B protein as markers of ischemic stroke in patients after carotid artery endarterectomy [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2022, 50(297):177-182.
- [40] ORTIZ J F, RUXMOHAN S, SAXENA A, et al. Minocycline and Magnesium as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic review[J]. *Cureus*, 2020, 12(12):e12339.
- [41] SHI T, YUE S, XIE C, et al. MMP-2-mediated Scube2 degradation promotes blood-brain barrier disruption by blocking the interaction between astrocytes and endothelial cells via inhibiting Sonic hedgehog pathway during early cerebral ischemia[J]. *J Neurochem*, 2023:1-18.
- [42] HSIAO G, LEE J J, CHEN Y C, et al. Neuroprotective effects of PMC, a potent alpha-tocopherol derivative, in brain ischemia-reperfusion: reduced neutrophil activation and anti-oxidant actions [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(5):682-693.
- [43] LIU J, JIANG Y, ZHANG G P, et al. Protective effect of edaravone on blood-brain barrier by affecting NRF-2/HO-1 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):2437-2442.
- [44] STOKUM J A, SHIM B, NEGOITA S, et al. Cation flux through SUR1-TRPM4 and NCX1 in astrocyte endfeet induces water influx through AQP4 and brain swelling after ischemic stroke [J]. *Sci Signal*, 2023, 16(788):eadd6364.
- [45] CORRIGAN F, MANDER K A, LEONARD A V, et al. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):264.
- [46] YI Y, LIU Z J, WANG M, et al. Penumbra in acute ischemic stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2021, 18(5):572-585.
- [47] PAN J, WU H D, WU T T, et al. Association between post-procedure cerebral blood flow velocity and severity of brain edema in acute ischemic stroke with early endovascular therapy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:906377.

(收稿日期:2023-12-16 修回日期:2024-03-25)