

DOI: 10.13376/j.cbbs/2024179

文章编号: 1004-0374(2024)12-1514-11

IFN- γ 在脑缺血中的双重作用

李米亚^{1,2}, 陈越^{1,2}, 兰平^{1,2}, 张文欣^{1,2}, 何治^{1,2*}

(1 三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002; 2 三峡大学基础医学院, 宜昌 443002)

摘要: γ 干扰素 (interferon gamma, IFN- γ) 是一种具有多种生物学效应的细胞因子, 参与体内固有免疫和获得性免疫。近年研究发现 IFN- γ 与脑缺血的病理生理进程密切相关, IFN- γ 不仅通过介导炎症反应损害血脑屏障促进脑缺血早期 T 细胞和 NK 细胞浸润等过程对脑缺血性疾病发挥神经损伤作用, 也可通过促进神经再生和在脑缺血恢复期招募 CD169 巨噬细胞浸润脑实质等过程发挥神经保护作用。除此之外, IFN- γ 在脑缺血并发症中也发挥不同作用: 促进早期卒中后抑郁发病和预防卒中相关性肺炎。该文重点围绕 IFN- γ 在脑缺血中的双重作用及其临床研究进展进行综述, 为防治脑缺血提供研究基础。

关键词: IFN- γ ; 脑缺血; 神经损伤; 神经保护

中图分类号: {Q28}; R743.3 **文献标志码:** A

The dual role of IFN- γ in cerebral ischemia

LI Mi-Ya^{1,2}, CHEN Yue^{1,2}, LAN Ping^{1,2}, ZHANG Wen-Xin^{1,2}, HE Zhi^{1,2*}

(1 Third-Grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 Basic Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Interferon gamma (IFN- γ) is a cytokine with multiple biological effects, involved in innate and acquired immunity *in vivo*. Recent studies have found that IFN- γ is closely related to the pathophysiological process of cerebral ischemia. IFN- γ not only mediates inflammatory responses, damages the blood-brain barrier, promotes T cell and NK cell infiltration during the early stage of cerebral ischemia through various processes, but also play a neuroprotective role by promoting nerve regeneration and recruiting CD169 macrophages to infiltrate the brain parenchyma during cerebral ischemic recovery. In addition, IFN- γ also plays a different role in cerebral ischemia complications: promoting the onset of early post-stroke depression and preventing stroke-associated pneumonia. This article focuses on the dual role of IFN- γ in cerebral ischemia and its clinical research progress to provide research basis for prevention and treatment of cerebral ischemia.

Key words: IFN- γ ; cerebral ischemia; nerve damage; neuroprotection

脑缺血是由于脑部血液循环障碍引起的氧气和营养供应的缺乏导致脑组织缺血性坏死的一种神经系统疾病^[1]。卒中是世界上第二大致命和致残性疾病。根据世界卫生组织的统计数据, 全世界每年约有 300 万人死于该疾病^[2], 在所有卒中类型中, 脑缺血约占 87%^[3], 随着人口的增长和老龄化, 其发病率还在持续增加^[4]。目前临床上主要使用静脉溶栓术及血栓切除术治疗脑缺血, 其疗效虽然已经得到公认, 但静脉溶栓治疗可能导致脑出血和血管性

水肿, 且治疗时间窗口狭窄^[5]; 血栓切除术也存在较大的手术操作风险, 而且并非所有患者均适用^[6]。因此, 寻找新的有效治疗方法对防治脑缺血具有重要意义。

干扰素 (interferons, IFNs) 是一类具有抗病毒、

收稿日期: 2024-05-17; 修回日期: 2024-07-26

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073824)

*通信作者: E-mail: 1603277652@qq.com

抗肿瘤和免疫调节活性的多功能细胞因子家族。根据产生 IFNs 的主要蛋白质序列、同源受体、基因位点、结构和理化性质, IFNs 主要分为三种类型: I 型 IFNs 包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- ω 、IFN- κ 、IFN- ϵ 、IFN- ζ 、IFN- τ 、IFN- δ 、IFN- ν ; II 型 IFNs 的唯一成员是 IFN- γ ; III 型 IFNs 有 IFN- λ 1、IFN- λ 2、IFN- λ 3 和 IFN- λ 4^[7]。

I 型 IFNs 在脑缺血中发挥损伤和保护的双重作用^[8]。I 型 IFNs 信号激活后促进急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的恶化^[9]。据报道, 通过基因敲除或使用单克隆抗体阻断 I 型 IFNs 受体 (IFNAR1) 的信号转导, 可减轻脑缺血后的神经损伤^[10]。相反, IFN- β 在脑缺血急性期通过抑制小胶质细胞 (microglia, MG) 活化、白细胞浸润以及炎症介质 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CCL2、MMP9) 和黏附分子的表达发挥神经保护作用^[11]。III 型 IFNs 主要在机体抵御病毒感染的天然免疫反应中发挥作用, 在脑缺血中的作用目前尚未可知。IFN- γ 是一种具有调节免疫和炎症功能的促炎细胞因子^[12]。在正常生理状态下, 脑组织中的 IFN- γ 仅有少量表达, 而在脑组织缺血损伤后, 激活的 T 细胞和 NK 细胞会分泌大量 IFN- γ , IFN- γ 与细胞膜上的受体结合发挥作用^[13]。目前研究发现 IFN- γ 参与脑缺血的病理生理过程。在 IFN- γ 基因过表达的永久性大脑中动脉闭塞 (permanent-middle cerebral artery occlusion, P-MCAO) 模型小鼠中, 缺血后的脑梗死体积明显增加, 脑损伤显著加重^[14]。然而, 另有研究表明, 低剂量的 IFN- γ 可提高移植的神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 的功能, 促进其修复神经, 减轻缺血性卒中后的损伤^[15]。为了充分了解 IFN- γ 与脑缺血的关系, 本文总结国内外关于 IFN- γ 在脑缺血方面的研究,

简要介绍 IFN- γ 的结构、来源、信号转导及其作用, 重点阐述 IFN- γ 在脑缺血中发挥神经损伤和神经保护双重作用的调控机制。

1 γ 干扰素概述

1.1 γ 干扰素的结构

IFN- γ 是由 IFNG 基因编码的蛋白质, 位于人类 12 号染色体 (12q24.1) 上, 由 143 个氨基酸组成, 相对分子质量约为 17 kDa^[16]。具有生物活性的 IFN- γ 是由两个相同的单体以非共价形式结合组成的同源二聚体, 两个单体以反向平行方式排列, 从而使一个单体的 N 末端与另一单体的 C 末端相连。每个单体由 6 个 α 螺旋组成, 分别标记为 A、B、C、D、E 和 F, F 螺旋与非结构化的 C 端区域相连。高度保守的 C 端尾部含有延伸片段, 该片段由赖氨酸和精氨酸残基交替构成, 其长度有助于调节 IFN- γ 对其受体 (interferon gamma receptor, IFNGR) 的亲和力, 特别是四肽 Arg¹²⁹-Lys-Arg-Ser¹³² 在调节对 IFNGR 受体的亲和力中起着重要作用^[17]。IFN- γ 的每个单体上都有两个 N-糖基化位点——Asn²⁵ 和 Asn⁹⁷, 在合成蛋白质过程中, 氨基末端经过多次糖基化修饰, 产生三种相对分子质量分别为 17、20 和 25 kDa 的 IFN- γ 亚基, 这些亚基的相对分子质量与糖基化程度相对应^[18]。糖基化并不影响 IFN- γ 的活性, 而是可阻止其被蛋白酶降解。IFN- γ 的 C 末端区域容易受到蛋白水解影响, 当 IFN- γ 被糖基化时, 其 C 末端区域会被糖链覆盖, 从而保护其免受蛋白酶降解, 增加了 IFN- γ 在血液中的半衰期, 延长了其作用时间^[19] (图 1)。

1.2 γ 干扰素的来源和相关信号通路

IFN- γ 在固有免疫和获得性免疫细胞受到刺激

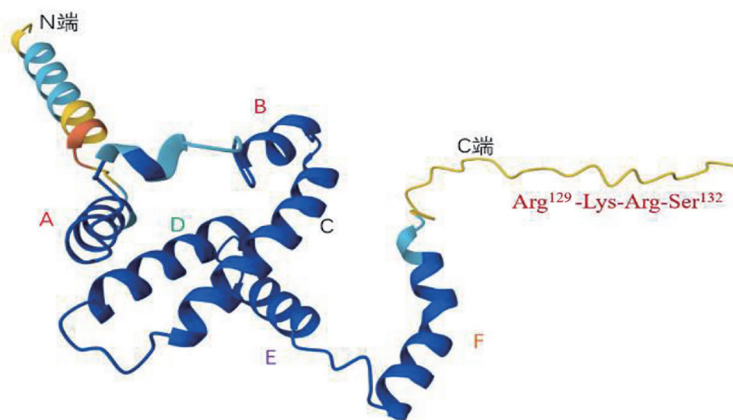


图1 IFN- γ 的三维单体结构简图

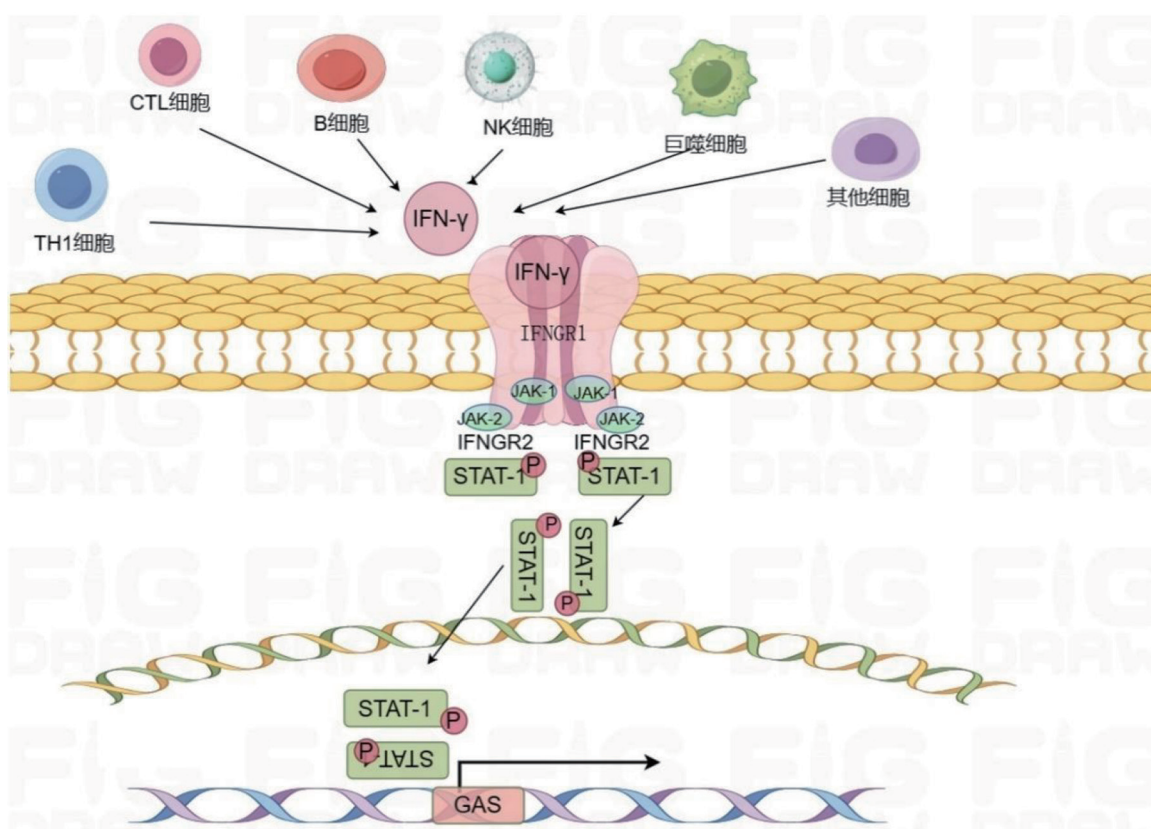
后产生, 主要由 $CD4^+$ 辅助性 T 细胞 1 (TH1)^[20] 和 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞 (CTL)^[21] 和自然杀伤 (NK) 细胞^[22] 分泌。自然杀伤 T 细胞 (NKT)^[23]、B 细胞^[24] 和巨噬细胞^[25] 等在特定条件下也可产生 IFN- γ 。同时多种细胞因子 (IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-27) 单独作用或相互结合可以诱导 T 细胞、NK 细胞产生 IFN- γ ^[14]。I 型 IFNs 和 IFN- γ 的正反馈回路^[13] (在炎症环境中, IFN- γ 可以刺激抗原呈递细胞 (APC) 分泌更多的 IL-12, 从而重新激活 IFN- γ 的产生) 也可以诱导 IFN- γ 表达。

IFN- γ 通过与受体 IFNGR 结合发挥其生物学效应。IFNGR 由两条肽链组成: 配体吸附链 (IFNGR1) 和附属链 (IFNGR2)^[20]。IFNGR 是 II 类细胞因子受体家族的成员, 在几乎所有类型的细胞表面 (成熟红细胞除外) 上表达。IFNGR1 约为 90 kDa, 负责与配体结合, IFNGR2 约为 62 kDa, 增强配体与受体结合的亲和力, 这两条肽链都是 IFN- γ 信号传递所必需的。IFN- γ 参与各种和人类疾病相关的信号通路, 其中最典型的是 Janus 激酶 (JAK)/ 信号转导和转录激活因子 (STAT) 通路 (JAK-

STAT)^[26]。IFNGR 与 IFN- γ 结合激活下游信号转导组分 JAK1 和 JAK2, 活化的 JAK1 和 JAK2 使 STAT1 的第 701 位酪氨酸残基 (Tyr701) 磷酸化, 形成 STAT1 同源二聚体复合物, 该二聚体复合物移位到细胞核, 并通过与靶基因上游启动子区内的 IFN- γ 活化位点 (GAS) 结合, 进而启动 IFN 诱导基因 (ISG) 转录激活 IFN- γ ^[27], 从而调控下游基因的转录。除上述经典 JAK-STAT 信号通路外, IFN- γ 还诱导其他非经典信号通路, 包括 PI3K-AKT^[28]、MAPK 和 NF- κ B^[29]。PI3K-AKT 通路的激活同时也是 IFN- γ 经典通路中 STAT1 充分活化所必需的^[30]。尽管已经确定 IFN- γ 参与多种信号通路, 但这几种信号通路在 IFN- γ 介导的生物反应中的具体机制仍不清楚, 还需要进一步的研究探讨 (图 2)。

2 IFN- γ 的生物学功能

IFN- γ 在体内具有多种生物学效应, 在调节免疫、抵御病毒感染等方面发挥作用^[31], 还与肿瘤^[31]、动脉粥样硬化、缺血性脑卒中的发生发展相关^[14]。在调节免疫过程中, IFN- γ 激活巨噬细胞使其具有



图注: $\rightarrow$: 促进; --- : 磷脂双分子层; P : 磷酸化; --- : 转录

图2 IFN- γ 的来源及其经典JAK-STAT信号通路

更强的吞噬能力, 促进 B 细胞分化、增殖, 可使 APC 表面 MHC-II 类分子的表达增加, 增强其抗原提呈能力。IFN- γ 还可上调细胞间黏附分子 -1 (ICAM-1) 表达, 增强 CTL 细胞的杀伤活性^[32]。在抵御病毒感染期间, IFN- γ 通过诱导机体组织细胞产生抗病毒蛋白酶来抑制病毒复制, 降低病毒载量, 还能诱导 MHC 分子上的抗原提呈, 激活 CTL 细胞等效应细胞的抗病毒作用, 从而减轻病毒对机体的损害^[33]。此外, IFN- γ 还具有抗菌作用, IFN- γ 通过诱导产生内源性一氧化氮 (NO) 直接抑制细胞内细菌增殖^[34], 还可通过下调转铁蛋白受体减少细菌供铁量间接抑制细胞内细菌繁殖^[35]。IFN- γ 与 IFNGR 结合激活具有抗菌特性的 ISG, 提升机体对病原体的防御能力^[34], 以及增强单核巨噬细胞的吞噬 - 溶酶体途径清除细菌的能力^[36]。在肿瘤的发展过程中, IFN- γ 发挥抗肿瘤和促肿瘤的双重作用。在抗肿瘤机制中, IFN- γ 可作为免疫辅助药物治疗不同类型的癌症, 通过抑制血管生成和肿瘤细胞分裂增殖^[37]、诱导肿瘤细胞的凋亡和坏死^[38]、激活 T 细胞及巨噬细胞^[39] 等来阻止肿瘤进展。除了抗肿瘤特性外, 在某些特定条件下, IFN- γ 促进肿瘤的生长和浸润, 例如 IFN- γ 通过调控趋化因子受体 (CXCR4) 表达将肿瘤干细胞转化为更具迁移和侵袭性的转移性肿瘤干细胞^[30]。肿瘤微环境中 IFN- γ 的功能还与其浓度相关, 低浓度 IFN- γ 促进肿瘤细胞生长, 而高浓度 IFN- γ 可导致肿瘤细胞消退^[40]。在局灶性脑缺血的小鼠模型中, IFN- γ mRNA 表达明显增高, 并促进脑组织中 MG 和炎性细胞的浸润, 刺激干扰素调节因子 -1 (IRF-1) 的产生, 诱导一氧化氮合酶 (NOS) mRNA 表达, 发挥神经毒性作用, 加重脑组织损伤^[14]。

3 IFN- γ 与脑缺血

在缺血性脑卒中患者和 MCAO 模型小鼠的脑组织中, IFN- γ mRNA 的表达上升^[41-42]。在 IFN- γ 基因敲除 MCAO/再灌注 (MCAO/reperfusion, MCAO/R) 模型小鼠中, 脑梗死体积减少, 炎症反应减轻, 坏死神经细胞数量降低, 神经行为学评分显著改善^[43]。另有研究表明, IFN- γ 和 NSCs 联合使用, 可以促进脑缺血区神经组织再生, 增加脑耐受氧化应激的能力^[15]。上述实验结果表明, IFN- γ 在脑缺血中发挥神经损伤和神经保护双重作用, 神经损伤机制主要涉及介导炎症反应、损害血脑屏障、促进脑缺血早期 T 细胞和 NK 细胞浸润三个方面; 神经

保护机制主要涉及促进神经再生、促进脑缺血恢复期 CD169 巨噬细胞浸润两个方面 (图 3)。

3.1 IFN- γ 在脑缺血中的神经损伤作用

脑缺血发生后, T 细胞和 NK 细胞被激活并分泌大量 IFN- γ , IFN- γ 与细胞膜上的受体结合发挥神经损伤作用, 其可能的机制包括以下 3 种。

3.1.1 介导炎症反应

在脑缺血发生后, 脑组织营养和能量供应不足, 导致神经元功能障碍或死亡, 激活脑内非特异性免疫反应, 促进活性氧、氮氧化物、炎性细胞因子、趋化因子等神经毒性物质的产生, 引起炎症反应的激活, 持续的炎症反应加重脑缺血损伤的程度^[44]。MG 是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中的常驻巨噬细胞^[45], 密切监测机体内部环境的变化, 参与维持 CNS 的稳态。在 CNS 发育过程中, MG 负责清除死亡细胞的碎片, 对脑组织损伤疾病发挥神经毒性和神经保护的双重作用^[46]。根据 MG 的生物学功能及其分泌的细胞因子和趋化因子, 可将其分为 M1 表型和 M2 表型。M1 表型具有促炎作用, 其在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、坏死细胞、微生物、细菌碎片和 IFN- γ 的作用下, 可产生促炎细胞因子 (如 TNF- α 、IL-6、IL-12、IL-1 β 等) 及趋化因子 (如单核细胞趋化蛋白 1) 等, 其还可产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 从而诱导强烈的炎症反应, 加重脑组织损伤; M2 表型则在 IL-4、IL-13 和 IL-10 的作用下, 产生抗炎细胞因子, 并分泌许多具有神经营养特性的因子 (包括胶质细胞源性神经营养因子 GDNF 和脑源性神经生长因子 BDNF), 抑制局部炎症反应, 发挥神经保护作用^[47]。

IFN- γ 作为一种促炎因子, 通过介导炎症反应在 AIS 中发挥损伤作用。Dordoe 等^[48] 研究发现, 在 MCAO/R 小鼠模型中, 侧脑室注射高剂量 IFN- γ (500 ng) 可显著增加小鼠脑梗死体积, 增强 TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子的表达, 加重运动和感觉功能障碍。李慧敏^[49] 用 LPS/IFN- γ 共同刺激 MG, 使其分化为 M1 型, 产生促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等, 诱导 iNOS 表达。Vergara 等^[50] 研究发现, 在 MCAO 大鼠模型中, IFN- γ 表达增加并促进 MG 向 M1 表型转化, 加重炎症反应, 从而加速脑缺血进展^[51]。上述研究表明 IFN- γ 激活 MG 并使其极化为 M1 表型, 加重脑缺血后的炎症反应, 增加脑梗死体积, 加重神经功能损伤。

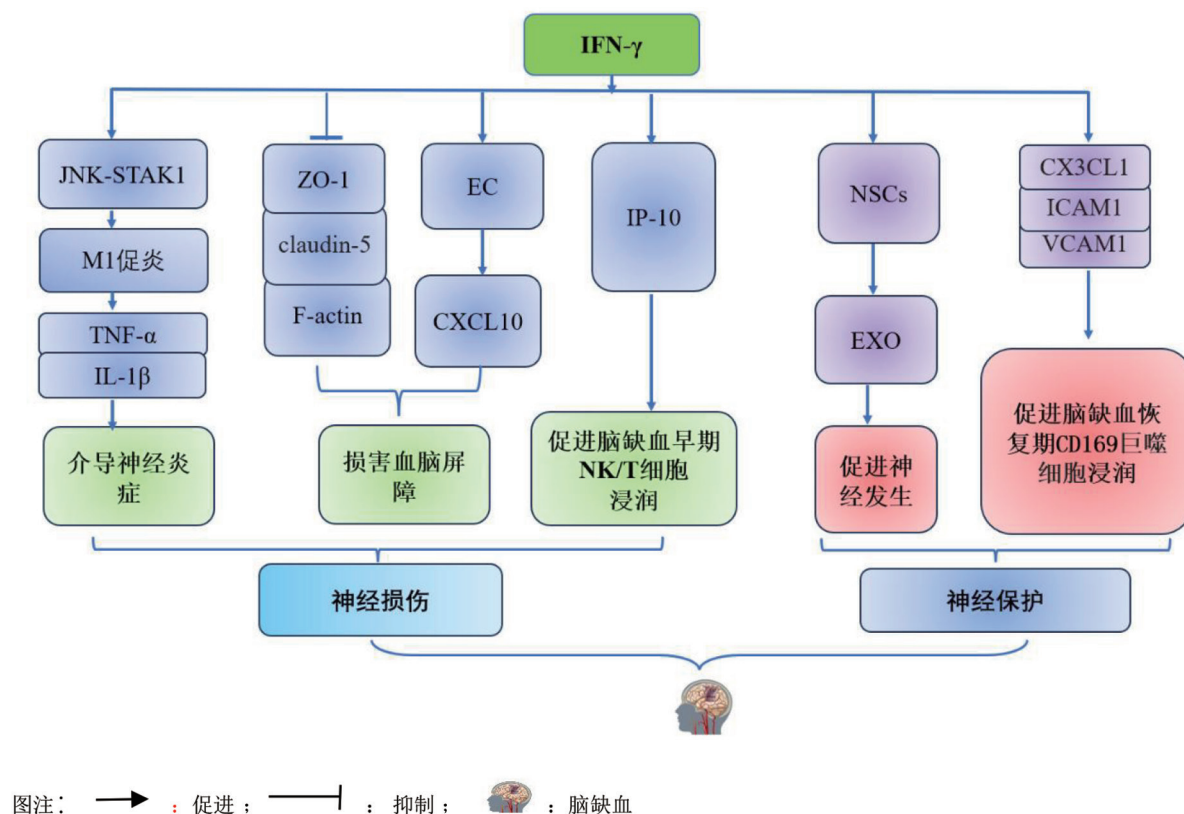


图3 IFN- γ 在脑缺血中的双重作用机制简图

JAK-STAT1 信号通路是细胞因子信号转导的重要途径之一，参与氧化应激、细胞增殖、分化、损伤、凋亡等多种生物学过程，同时介导炎症反应、肿瘤生成等过程^[52]。研究发现，激活 JAK/STAT 通路能够促进脑缺血再灌注损伤过程中的炎症反应、细胞凋亡、神经元损伤^[53]。IFN- γ 诱导的 JAK-STAT1 信号通路是神经炎症反应的重要通路之一^[54]，涉及免疫炎症的多个方面，包括参与促炎免疫应答的转录程序以及协调诱导 1 型免疫应答^[55]。研究显示，在 MCAO 大鼠模型中，脑梗死周围区域的 IFN- γ 表达增加并激活 JAK/STAT1 信号通路，引起缺血侧大脑皮层 IFN- γ 、JAK1、p-STAT1 以及 IL-6 表达升高，IL-10 表达降低，从而使脑梗死体积和神经功能缺损程度明显增加^[53]。另有研究表明，抑制 IFN- γ 诱导的 JAK/STAT1 通路使下游 JAK1、p-STAT1 表达降低，促使 M1 向 M2 转化，促进抗炎因子 IL-4、IL-10 以及转化生长因子 β (TGF- β) 的表达，减轻脑组织炎症性损伤，改善神经功能^[56]。

以上证据表明，IFN- γ 可以通过激活 JAK/STAT1 信号通路参与 MG 表型极化，增强脑缺血的炎症反应，发挥神经毒性作用。

3.1.2 损害血脑屏障

血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 主要由脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMECs)、周细胞、星形胶质细胞和基底膜组成。BBB 可以调节血液和脑组织间的物质交换，维护 CNS 内环境的稳定，其破坏导致自身通透性增加，进而诱发脑缺血损伤^[57]。研究发现 BBB 的通透性与细胞紧密连接结构 (tight junctions, TJs) 有关。TJs 是由相邻细胞膜外层通过特异性的跨膜蛋白彼此融合构成的闭锁结构，位于 BMECs 间^[58]，其结构是由闭合蛋白 (Claudin) 家族、咬合蛋白 (Occludin) 家族、连接黏附分子 (JAM)、胞质附着蛋白 ZO (ZO-1、ZO-2 和 ZO-3) 家族、肌动蛋白 (Actin) 细胞骨架等共同构成的蛋白复合物^[59]。紧密连接相关蛋白的结构、分布和表达水平的变化都与 TJs 完整性相关，并都影响 TJs 的开放或关闭状态，从而改变 BBB 的通透性。卒中后，TJs 完整性被破坏，导致 BBB 功能障碍^[60]。

Li 等^[59] 研究表明，在缺血性卒中中，IFN- γ 通过重组 Actin 和改变 ZO-1、claudin-5 在 TJs 处的定位，导致 TJs 和连接周围 Actin 发生解体，使紧

密连接相关蛋白复合物被破坏,增加BBB的通透性,进一步加重脑卒中。

维生素D受体(VDR)在脑缺血后的MG/巨噬细胞中表达增加,抑制神经炎症和卒中进展^[61]。Cui等^[62]研究发现,在VDR基因敲除的脑缺血模型中,MG/巨噬细胞分泌更多TNF- α 和IFN- γ ,加重炎症反应,促使内皮细胞(EC)分泌更多趋化因子CXCL10,破坏BBB,加剧脑损伤和功能障碍。通过侧脑室注射IFN- γ 拮抗剂,可降低IFN- γ 的表达,并增加抗炎因子IL-10的表达,降低BBB的通透性,减轻脑损伤,显著改善神经功能。

3.1.3 促进脑缺血早期T细胞和NK细胞浸润

在缺血性脑卒中早期,巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞、NK细胞以及T细胞等外周免疫细胞浸润到脑缺血区域并释放炎症相关分子,导致神经元死亡和BBB破坏,加重脑组织损伤^[63]。IFN- γ 诱导蛋白-10(interferon gamma-induced protein 10, IP-10)是CXC类趋化因子家族的主要成员,是脑缺血促炎反应的重要指标,在脑缺血早期阶段高表达,可促进外周免疫细胞的募集,进一步加重缺血性脑损伤^[64]。

Zhang等^[65]发现,在p-MCAO模型中,NK细胞浸润到脑梗死区域同时IFN- γ 的表达增加并在缺血后12h达到最高水平,最终诱导神经细胞坏死。Seifert等^[66]研究表明,在卒中24~72h期间,IFN- γ 表达升高并通过诱导IP-10的产生,将T细胞和NK细胞浸润到受损脑区域处,使其表达和分泌更多的IFN- γ ,导致巨噬细胞/MG分泌大量的IP-10,最终加重缺血性脑损伤,导致过度炎症反应。进一步使用IFN- γ 中和抗体来抑制IFN- γ 信号转导,使脑中IP-10蛋白表达减少,以及减少T细胞到脑梗死部位的浸润,从而降低MCAO后梗死体积。Cui等^[62]发现在MCAO第5天,联合使用TNF- α 和IFN- γ 的中和抗体可减少脑梗死区域外周CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞浸润、降低趋化因子CXCL10表达,并显著改善脑缺血后VDR基因敲除小鼠的功能结局。

上述研究提示,在脑缺血损伤的早期阶段,IFN- γ 可以通过促进T细胞和NK细胞浸润到受损脑区域处,发挥神经损伤作用。

3.2 IFN- γ 在脑缺血中的神经保护作用

脑缺血发生时,IFN- γ 发挥神经毒性作用的同时又发挥神经保护作用,具体保护机制包括促进神经再生和增强脑缺血恢复期CD169巨噬细胞的浸润。

3.2.1 促进神经再生

神经干细胞(neural stem cell, NSC)是一种能自我更新、增殖且具有分化潜能的细胞群,能够促进神经元及神经组织的再生和修复^[67]。NSC的移植为脑缺血治疗提供了新策略^[68]。脑缺血发生后,大量神经元死亡刺激NSC增殖并使其迁移至梗死区域,这些移植的NSC不仅能够保护受损的神经细胞,还能调节受损组织的微环境,进一步减轻炎症反应,并促进突触重塑。此外,它们还能刺激新生血管的形成,减少梗死体积和BBB破坏,从而恢复缺血性脑卒中后的神经功能^[68]。

IFN- γ 增加NSC耐受氧化应激的能力,调节细胞的旁分泌效应,并增强神经元功能,提高NSC移植治疗的效果。Zhang等^[15]证明,在MCAO模型中,IFN- γ (50 ng)联合NSC治疗显著促进脑缺血区神经组织再生,使神经元生成增多,提高了MCAO大鼠NSC移植治疗的效果,加速改善脑缺血。外泌体(exosome, EXO)是一类由细胞释放到细胞外的纳米级膜状囊泡,含有蛋白质、脂质和核酸,作为重要的旁分泌分子参与调节脑梗死后神经血管之间的通讯,降低神经元凋亡,显示出神经保护作用^[69]。来源于NSC的EXO可以促进受损脑组织的功能恢复,增强梗死区域移植NSC的分化,减少氧化应激和炎症,降低神经细胞凋亡,并减轻MCAO/R小鼠神经胶质瘢痕的形成^[70]。Zhang等^[71]进一步研究发现,与人神经干细胞EXO相比,IFN- γ (50 ng)刺激人神经干细胞后产生的EXO更有利于减少神经细胞凋亡,增加神经元存活,促进MCAO神经功能的恢复。

上述研究表明,低剂量的IFN- γ 可提高移植NSC的功能,促进其修复神经,减轻缺血性卒中后的损伤。

3.2.2 促进脑缺血恢复期CD169巨噬细胞浸润

不同种类的外周免疫细胞在脑缺血各个阶段发挥不同的作用。在脑缺血恢复期,单核巨噬细胞在功能上从促炎状态转变为修复状态,能够迁移到缺血性脑实质中,并通过分泌神经营养因子在神经血管修复、伤口愈合和减少神经炎症等方面发挥重要作用^[72]。脉络丛(choroid plexus, CP)是外周免疫细胞进入脑脊液的重要途径,对CNS稳态和脑脊液分泌至关重要^[73]。CD169主要由单核巨噬细胞的特定亚群分泌并表达,其可以浸润到CP,然后通过脑脊液从CP迁移到缺血性脑实质,促进了神经发生和功能恢复^[74]。

Yao 等^[75]研究表明,在脑缺血恢复期,CP 中的 IFN- γ /IFNGR 信号通过调控 CP 中的运输分子(细胞间黏附分子 1 (ICAM1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM1)、趋化因子 C-X3-C-基序配体 1 (CX3CL1)) 表达,增加了 CP 中 CD169 巨噬细胞对缺血性脑实质的浸润,并促进了神经发生和功能恢复。进一步研究表明,使用抗 IFN- γ 抗体阻断 IFN- γ /IFNGR 信号转导,可降低 CP 中 CX3CL1、ICAM-1 的表达,并显著减少 CP 和缺血性脑实质中 CD169 巨噬细胞的数量,抑制脑卒中后的神经发生和功能恢复。

上述研究表明,IFN- γ /IFNGR 信号在脑缺血恢复期通过增加 CP 中 CD169 巨噬细胞对缺血性脑实质的浸润,发挥神经保护作用。

4 IFN- γ 与脑缺血并发症

IFN- γ 不仅在脑缺血中发挥双重作用,在其并发症中也发挥双重作用,具体内容如下(图 4)。

4.1 促进早期卒中后抑郁发病

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑缺血患者常见的神经心理障碍,全球发病率约为 27.5%~62.5%,主要特征是持续的情绪低落和兴趣减弱,PSD 发病高峰期在中风后 3 个月内,能明显增加脑缺血患者的死亡风险^[76]。

Wen 等^[77]针对急性缺血性卒中患者,入院时测量 IFN- γ 血清水平,在 2 周的随访中发现,伴随着 IFN- γ 水平上升,PSD 发生率升高。张林丽^[78]

研究发现,与脑缺血患者相比,发病 1 个月的 PSD 患者的外周血中 IFN- γ 表达水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且 IFN- γ 表达水平与抑郁评分呈正相关。然而,另一项长期随访研究表明,中风后 72 h 的 IFN- γ 水平与 18 个月后的 PSD 无关^[79]。这些研究表明 IFN- γ 的高表达可能促进早期 PSD 发病并预测早期 PSD,但不能预测晚期 PSD。

IFN- γ 在早期 PSD 发病中的作用目前还未知,并且目前所进行的观察性研究具有很明显的局限性:首先,实验检测结果均为血清 IFN- γ 水平;其次,这些研究样本量相对有限并且未涉及 PSD 重度患者。因此,需要进行进一步研究,以便为 PSD 干预提供新的措施。

4.2 预防卒中相关性肺炎

卒中相关性肺炎(stroke-associated pneumonia, SAP)是指非机械通气卒中患者在发病 1 周内新出现的肺炎^[80],发病率大约在 30%^[81]。SAP 是脑缺血患者入院期间最常见的并发症之一,亦是导致脑缺血患者病情加重和死亡的主要原因之一^[82]。临床研究发现,脑缺血可引起继发性免疫抑制,即缺血后大脑产生炎症级联反应的同时也会抑制外周免疫系统,使 Th1 转变为 Th2,血液和脾脏中的早期 T 细胞和 NK 细胞减少,从而使 IFN- γ 产生减少,中性粒细胞和单核细胞防御机制受损,也称为卒中诱导的免疫抑制综合征(stroke-induced immunosuppression syndrome, SIDS),SIDS 是脑缺血并发肺部感染的

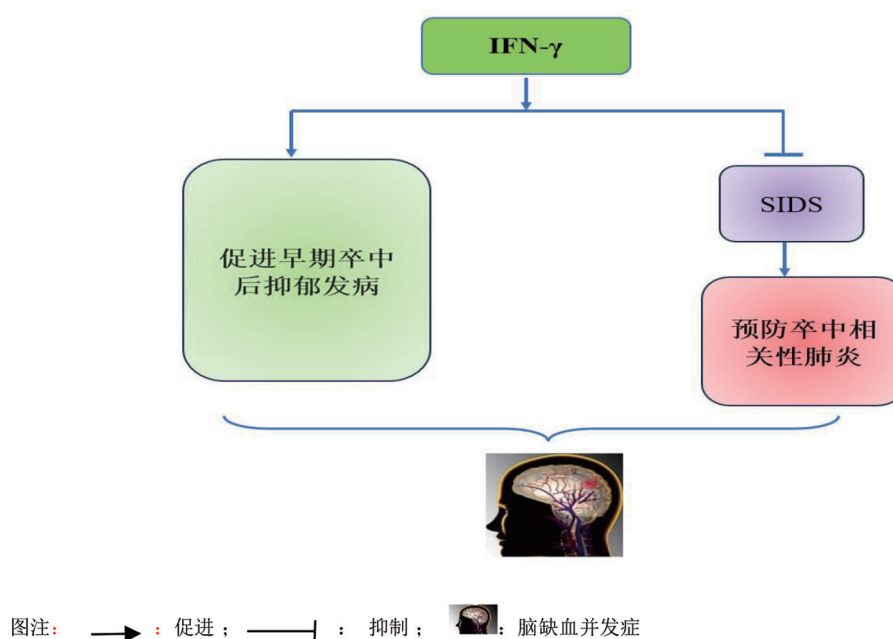


图4 IFN- γ 在脑缺血并发症中作用机制简图

主要机制^[82]。

IFN- γ 是早期宿主防御传染病的重要组成部分, 在抗肺部感染的免疫应答中起重要作用^[83]。在 SAP 中, T 细胞和 NK 细胞扮演着至关重要的角色。其中, IFN- γ 作为一种由 NK 和 T 细胞产生的关键效应细胞因子, 在增强巨噬细胞和中性粒细胞的杀菌活性方面发挥着重要作用, 而 IL-4 则具有抑制吞噬作用的效果。因此, IFN- γ /IL-4 的比率降低表明机体的抗菌防御能力受损。徐咏书等^[84]研究发现, 与普通脑缺血患者相比, SAP 患者血清 IFN- γ 和 IFN- γ /IL-4 比值均明显降低, 而血清 IL-4 则升高。李兰英等^[85]研究发现, SAP 患者治疗前血清 IFN- γ 水平明显较低, 给与抗感染药物治疗 7 d 后, IFN- γ 水平明显增加, SAP 患者症状减轻。以上研究表明血清 IFN- γ 的下降可能与 SAP 的发生密切相关。Prass 等^[86]研究发现, 急性脑缺血可激活交感神经系统, 使 NK 细胞和 T 细胞的应答受损和产生 IFN- γ 的免疫细胞凋亡, 从而造成 IFN- γ 产生减少, 导致 SAP 发生, 而额外给予 IFN- γ 可预防 SAP 发生发展。另有研究表明, 在小鼠局灶性脑缺血模型中, 预防性 1 μ g IFN- γ 治疗可以降低血液和肺部细菌负荷, 逆转 SIDS 诱导的 IFN- γ 缺陷, 降低 SAP 的发生率, 而高浓度的 IFN- γ 加重炎症反应^[87]。Jin 等^[88]观察到, 在 SAP 期间, 增加肺中 IFN- γ 表达可以减少细菌负荷并调节 MCAO 小鼠肺中白细胞亚群的变化。但实验数据表明, 肺 IFN- γ 处理并不是一个预防 SAP 的有效措施^[86]。Lin 等^[89]研究表明 IFN- γ 可能是 SAP 的新生物学预测因子和治疗靶点。

以上证据表明, 血清 IFN- γ 可能与 SAP 的发生密切相关。低浓度的 IFN- γ 可能可以预防 SAP 发生, 降低 SAP 易感性, 在 SAP 中发挥神经保护作用。除抗菌药物外, 使用低浓度的 IFN- γ 可能有助于预防, 甚至逆转不适当的 SIDS, 并降低卒中后感染并发症的风险。

5 结语与展望

IFN- γ 在脑缺血反应中展现出了复杂的双重作用。首先, 它作为一种促炎细胞因子, 通过调节炎症反应, 损害血脑屏障, 并在脑缺血的初期促进 T 细胞和 NK 细胞浸润, 加剧神经损伤, 进一步恶化脑缺血结局。然而, IFN- γ 并非全然有害, 它同样具有神经保护的一面。IFN- γ 能够刺激神经再生, 并在脑缺血恢复期促进 CD169 巨噬细胞浸润, 协助神经系统的恢复, 改善患者的预后。IFN- γ 对脑

缺血的影响还体现在其并发症上: 一方面, 它促进早期卒中后抑郁的发病, 增加患者的心理负担; 另一方面, 它又能预防卒中相关性肺炎的发生。

IFN- γ 的双重作用可能与脑缺血的阶段和剂量密切相关。高浓度的 IFN- γ 可能加剧炎症反应, 导致疾病恶化; 而低浓度的 IFN- γ 则可能具有神经保护作用, 预防卒中相关性肺炎。在脑缺血的早期, 适量的 IFN- γ 能改善病情, 保护神经; 但在恢复期, 过多的 IFN- γ 则可能抑制神经再生, 延缓恢复。因此, 应用 IFN- γ 治疗脑缺血时, 需要充分考虑其剂量和时机的影响。由于 IFN- γ 参与脑缺血的调控是一个极其复杂的病理生理过程, 目前对于其具体作用机制的研究仍较为有限, 还需进行深入研究探讨, 以严格评估 IFN- γ 在脑缺血中的双重作用是否与脑缺血的阶段性有关以及是否具有剂量相关性。这可以为临床研究提供支持, 帮助实现最佳的治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] Simats A, Liesz A. Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Mol Med*, 2022, 14: e16269
- [2] Gao X, Liu D, Yue K, et al. Revolutionizing ischemic stroke diagnosis and treatment: the promising role of neurovascular unit-derived extracellular vesicles. *Biomolecules*, 2024, 14: 378
- [3] Mathias K, Machado RS, Stork S, et al. Blood-brain barrier permeability in the ischemic stroke: an update. *Microvasc Res*, 2024, 151: 104621
- [4] Greco A, Occhipinti G, Giacoppo D, et al. Antithrombotic therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82: 1538-57
- [5] Hofer S, Steppan J, Wagner T, et al. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit Care*, 2009, 13: R11
- [6] Saeedan AS, Abdel-Rahman RF, Soliman GA, et al. Amentoflavone attenuates oxidative stress and neuroinflammation induced by cerebral ischemia/reperfusion in rats by targeting HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Saudi Pharm J*, 2023, 31: 101798
- [7] Liu W, Zhang S, Wang J. IFN- γ , should not be ignored in SLE. *Front Immunol*, 2022, 13: 954706
- [8] Cui P, Song B, Xia Z, et al. Type I interferon signalling and ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials. *Transl Stroke Res*, 2024, 13: 9644-66
- [9] Zhang YG, Zhang HX, Chen HW, et al. Type I/type III IFN and related factors regulate JEV infection and BBB endothelial integrity. *J Neuroinflammation*, 2023, 20: 216
- [10] Zhang M, Downes CE, Wong CHY, et al. Type-I interferon signalling through IFNAR1 plays a deleterious role in the outcome after stroke. *Neurochem Int*, 2017, 108: 472-80
- [11] Kuo PC, Weng WT, Scofield BA, et al. Interferon- β

- modulates microglial polarization to ameliorate delayed tPA-exacerbated brain injury in ischemic stroke. *Front Immunol*, 2023, 14: 1148069
- [12] Silva BJDA, Krogstad PA, Teles RMB, et al. IFN- γ -mediated control of SARS-CoV-2 infection through nitric oxide. *Front Immunol*, 2023, 14: 1284148
- [13] 曹京燕, 李呼伦, 孙博, 等. 人缺血脑组织中IP-10和IFN- γ 的表达. *中国免疫学杂志*, 2006, 22: 422-5
- [14] Lambertsen KL, Gregersen R, Meldgaard M, et al. A role for interferon- γ in focal cerebral ischemia in mice. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63: 942-55
- [15] Zhang G, Guo X, Chen L, et al. Interferon- γ promotes neuronal repair by transplanted neural stem cells in ischemic rats. *Stem Cell Dev*, 2018, 27: 355-66
- [16] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin V, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*, 2003, 4: 69-77
- [17] Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11: a028480
- [18] Jorgovanovic D, Song M, Wang L, et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomarker Res*, 2020, 8: 49
- [19] Elyasi A, Voloshyna I, Ahmed S, et al. The role of interferon- γ in cardiovascular disease: an update. *Inflamm Res*, 2020, 69: 975-88
- [20] Thuner J, Coutant F. IFN- γ : an overlooked cytokine in dermatomyositis with anti-MDA5 antibodies. *Autoimmun Rev*, 2023, 22: 103420
- [21] St. Paul M, Ohashi PS. The roles of CD8⁺ T cell subsets in antitumor immunity. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 695-704
- [22] Belpaire A, Van Geel N, Speeckaert R. From IL-17 to IFN- γ in inflammatory skin disorders: is transdifferentiation a potential treatment target? *Front Immunol*, 2022, 13: 932265
- [23] Zhu X, Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8011
- [24] Choreño-Parra JA, Weinstein LI, Yunis EJ, et al. Thinking outside the box: innate- and B cell-memory responses as novel protective mechanisms against tuberculosis. *Front Immunol*, 2020, 11: 226
- [25] Ernő NE, Attila F, Attila SJ, et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: a literature review. *Exp Therap Med*, 2020, 20: 2510-23
- [26] Castro F, Cardoso AP, Gonçalves RM, et al. Interferon- γ at the crossroads of tumor immune surveillance or evasion. *Front Immunol*, 2018, 9: 847
- [27] Kato M. New insights into IFN- γ in rheumatoid arthritis: role in the era of JAK inhibitors. *Immunol Med*, 2020, 43: 72-8
- [28] Ramana CV, Gil MP, Schreiber RD, et al. Stat1-dependent and -independent pathways in IFN- γ -dependent signaling. *Trends Immunol*, 2002, 23: 96-101
- [29] Ramana CV, Gil MP, Han Y, et al. Stat1-independent regulation of gene expression in response to IFN- γ . *Cell Biol*, 2001, 98: 6674-9
- [30] Song M, Ping Y, Zhang K, et al. Low-dose IFN- γ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2019, 79: 3737-48
- [31] Dighe S, Old LJ. Enhanced *in vivo* growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN- γ receptors. *Immunity*, 1994, 1: 447-56
- [32] Teixeira SC, Silva RJ, Lopes-Maria JB, et al. Transforming growth factor (TGF)- β 1 and interferon (IFN)- γ differentially regulate ICAM-1 expression and adhesion of *Toxoplasma gondii* to human trophoblast (BeWo) and uterine cervical (HeLa) cells. *Acta Tropica*, 2021, 224: 106111
- [33] Liu L, Gao J, Xing X, et al. Cyclin G2 in macrophages triggers CTL-mediated antitumor immunity and antiangiogenesis via interferon- γ . *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 358
- [34] Hillaire MLB, Lawrence P, Lagrange B. IFN- γ : a crucial player in the fight against HBV infection? *Immune Network*, 2023, 23: e30
- [35] Olakanmi O, Schlesinger L S, Ahmed A, et al. Intraphagosomal *Mycobacterium tuberculosis* acquires iron from both extracellular transferrin and intracellular iron pools. *J Biol Chem*, 2002, 277: 49727-34
- [36] Assani K, Tazi MF, Amer AO, et al. IFN- γ stimulates autophagy-mediated clearance of *Burkholderia cenocepacia* in human cystic fibrosis macrophages. *PLoS ONE*, 2014, 9: e96681
- [37] Kirchhammer N, Trefny MP, Natoli M, et al. NK cells with tissue-resident traits shape response to immunotherapy by inducing adaptive antitumor immunity. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabm9043
- [38] Krug J, Rodrian G, Petter K, et al. N-glycosylation regulates intrinsic IFN- γ resistance in colorectal cancer: implications for immunotherapy. *Gastroenterology*, 2023, 164: 392-406
- [39] Han J, Wu M, Liu Z. Dysregulation in IFN- γ signaling and response: the barricade to tumor immunotherapy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1190333
- [40] Yongyan C, Xiaolei H, Rui S, et al. Natural killer cell-derived interferon- γ promotes hepatocellular carcinoma through the epithelial cell adhesion molecule epithelial to mesenchymal transition axis in hepatitis B virus transgenic mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2019, 69: 1735-50
- [41] Luo L, Liu M, Fan Y, et al. Intermittent θ -burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NF κ B/NLRP-3 signaling pathway in cerebral ischemic mice. *J Neuroinflammation*, 2022, 19: 141
- [42] Müller ML, Peglau L, Moon LDF, et al. Neurotrophin-3 attenuates human peripheral blood T cell-II and monocyte activation status and cytokine production post stroke. *Exp Neurol*, 2022, 347: 113901
- [43] Zhang H, Zhang T, Wang D, et al. IFN- γ regulates the transformation of microglia into dendritic-like cells via the ERK/c-myc signaling pathway during cerebral ischemia/

- reperfusion in mice. *Neurochem Int*, 2020, 141: 104860
- [44] Thapa K, Shivam K, Khan H, et al. Emerging targets for modulation of immune response and inflammation in stroke. *Neurochem Res*, 2023, 48: 1663-90
- [45] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 2021, 23: 14
- [46] Zhang W, Tian T, Gong SX, et al. Microglia-associated neuroinflammation is a potential therapeutic target for ischemic stroke. *Neural Regen Res*, 2021, 16: 6-11
- [47] Amato S, Arnold A. Modeling microglia activation and inflammation-based neuroprotectant strategies during ischemic stroke. *Bull Math Biol*, 2021, 83: 72
- [48] Dordoe C, Huang W, Bwalya C, et al. The role of microglial activation on ischemic stroke: modulation by fibroblast growth factors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 74: 122-33
- [49] 李慧敏, 黄芩苷、栀子苷及其配伍通过5-LOX/LTB₄通路调控小胶质细胞M1/M2极化抗脑缺血炎性损伤机制研究[D]. 西安: 陕西中医药大学, 2022: 545-604
- [50] Vergara D, Nigro A, Romano A, et al. Distinct protein expression networks are activated in microglia cells after stimulation with IFN- γ and IL-4. *Cells*, 2019, 8: 580
- [51] Yilmaz G, Arumugam TV, Stokes KY, et al. Role of T lymphocytes and interferon- γ in ischemic stroke. *Circulation*, 2006, 113: 2105-12
- [52] Du R, Zhou X, Yang D, et al. (Z)-7,4'-Dimethoxy-6-hydroxy-aurone- 4-O- β -glucopyranoside alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats associating with the regulation of JAK1/STAT1 signaling pathway. *Human Exp Toxicol*, 2020, 39: 1507-17
- [53] 骆灵敏, 郑娅. 仙茅苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究. *中国中医药科技*, 2022, 29: 213-7
- [54] Drexhage HA. Editorial: Activation and de-activation of inflammatory pathways. The disequilibrium of immune-neuroendocrine networks in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*, 2019, 78: 5-6
- [55] Melbourne JK, Rosen C, Feiner B, et al. The JAK-STAT1 transcriptional signature in peripheral immune cells reveals alterations related to illness duration and acuity in psychosis. *Brain Behav Immun*, 2019, 77: 37-45
- [56] 彭晓云, 袁博, 李兴兰, 等. 基于IFN- γ 介导的JAK/STAT1信号通路探讨电头针缓解缺血性脑卒中大鼠神经炎性损伤的研究. *针刺研究*, 2023, 48: 852-9
- [57] Song X, Xing W, Zhang X, et al. Exploring the synergic mechanism of *Ligusticum striatum* DC. and borneol in attenuating BMECs injury and maintaining tight junctions against cerebral ischaemia based on the HIF-1 α /VEGF signalling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115764
- [58] Long J, Sun Y, Liu S, et al. Targeting pyroptosis as a preventive and therapeutic approach for stroke. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 155
- [59] Li Y, Wei JY, Liu H, et al. An oxygen-adaptive interaction between SNHG12 and occludin maintains blood-brain barrier integrity. *Cell Rep*, 2022, 39: 110656
- [60] Yang Y, Torbey MT. Angiogenesis and blood-brain barrier permeability in vascular remodeling after stroke. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18: 1250-65
- [61] Vahidinia Z. Neurosteroids and their receptors in ischemic stroke: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105163
- [62] Cui P, Lu W, Wang J, et al. Microglia/ macrophages require vitamin D signaling to restrain neuroinflammation and brain injury in a murine ischemic stroke model. *J Neuroinflammation*, 2023, 20: 63
- [63] Jones KA, Maltby S, Plank MW, et al. Peripheral immune cells infiltrate into sites of secondary neurodegeneration after ischemic stroke. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 299-307
- [64] Wang P, Zhang J, Guo F, et al. Lipopolysaccharide worsens the prognosis of experimental cerebral ischemia via interferon γ -induced protein 10 recruit in the acute stage. *BMC Neurosci*, 2019, 20: 64
- [65] Zhang Y, Gao Z, Wang D, et al. Accumulation of natural killer cells in ischemic brain tissues and the chemotactic effect of IP-10. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 79
- [66] Seifert HA, Collier LA, Chapman CB, et al. Pro-inflammatory interferon γ signaling is directly associated with stroke induced neurodegeneration. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9: 679-89
- [67] Liu DD, He JQ, Sinha R, et al. Purification and characterization of human neural stem and progenitor cells. *Cell*, 2023, 186: 1179-94
- [68] Zhao T, Zhu T, Xie L, et al. Neural stem cells therapy for ischemic stroke: progress and challenges. *Transl Stroke Res*, 2022, 13: 665-75
- [69] Zhi L, Zheng C, Jun P. Neural stem cell-derived exosomal FTO protects neuron from microglial inflammatory injury by inhibiting microglia NRF2 mRNA m6A modification. *J Neurogenet*, 2023, 37: 103-14
- [70] Zhang R, Mao W, Niu L, et al. NSC-derived exosomes enhance therapeutic effects of NSC transplantation on cerebral ischemia in mice. *Elife*, 2023, 12: e84493
- [71] Zhang G, Zhu Z, Wang H, et al. Exosomes derived from human neural stem cells stimulated by interferon γ improve therapeutic ability in ischemic stroke model. *J Adv Res*, 2020, 24: 435-45
- [72] Gu Y, Zhang X, Li H, et al. Novel subsets of peripheral immune cells associated with promoting stroke recovery in mice. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30: e14518
- [73] Figueiredo CA, Steffen J, Morton L, et al. Immune response and pathogen invasion at the choroid plexus in the onset of cerebral toxoplasmosis. *J Neuroinflammation*, 2022, 19: 17
- [74] Rajan WD, Wojtas B, Gielniewski B, et al. Defining molecular identity and fates of CNS-border associated macrophages after ischemic stroke in rodents and humans. *Neurobiol Dis*, 2020, 137: 104722
- [75] Yao H, Zhang Y, Xie B, et al. Sleep-restriction inhibits neurogenesis through decreasing the infiltration of CD169⁺ macrophages to ischemic brain after stroke. *Neuroscience*, 2020, 431: 222-36
- [76] Zhou H, Wei YJ, Xie GY. Research progress on post-

- stroke depression. *Exp Neurol*, 2024, 373: 114660
- [77] Wen L, Yan C, Si T, et al. The predictive role of early inflammation and oxidative stress and the dynamics of cytokines networks in post-stroke depression. *J Affect Disord*, 2024, 347: 469-76
- [78] 张林丽. Th1/Th2细胞功能失衡与脑卒中后抑郁的相关性研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2020: 63
- [79] Ormstad H, Aass HCD, Amthor KF, et al. Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue. *Int J Neurosci*, 2012, 122: 682-90
- [80] Bietar B, Lehmann C, Stadnyk AW. Effects of CNS injury-induced immunosuppression on pulmonary immunity. *Life*, 2021, 11: 576
- [81] Zhang H, Wu T, Tian X, et al. High neutrophil percentage-to-albumin ratio can predict occurrence of stroke-associated infection. *Front Neurol*, 2021, 12: 705790
- [82] Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, et al. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 127
- [83] Gadotti AC, De Castro Deus M, Telles JP, et al. IFN- γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res*, 2020, 289: 198171
- [84] 徐咏书, 方正旭, 张清, 等. 卒中相关性肺炎患者血清Th1/Th2细胞因子水平的变化及意义. *实用临床医学*, 2014, 15: 1-2+6
- [85] 李兰英, 余青云, 谭杰, 等. PCT及IFN- γ 在卒中相关性肺炎中的水平变化及诊断价值. *实用医药杂志*, 2017, 34: 681-3
- [86] Prass K, Meisel C, Höflich C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med*, 2003, 198: 725-36
- [87] Jagdmann S, Berchtold D, Gutbier B, et al. Efficacy and safety of intratracheal IFN- γ treatment to reverse stroke-induced susceptibility to pulmonary bacterial infections. *J Neuroimmunol*, 2021, 355: 577568
- [88] Jin R, Liu S, Wang M, et al. Inhibition of CD147 attenuates stroke-associated pneumonia through modulating lung immune response in mice. *Front Neurol*, 2019, 10: 853
- [89] Lin SP, Ye S, Chen XH, et al. Increased expression of microRNA-21 in peripheral blood mediates the down-regulation of IFN- γ and increases the prevalence of stroke-associated infection. *J Neurol Sci*, 2016, 366: 235-9