

脾源性炎症反应在颅脑创伤继发性损伤中的研究现状

李沫 张小军 张天喜 段海真 潘勇 寇雉 冯华 喻安永

过去几十年间,虽医疗设施、可用的临床治疗手段不断完善,但创伤性颅脑损伤(tramatic brain injury, TBI)的预后仍没有明显改善^[1],其中重症 TBI 的病死率极高,而中国重症 TBI 的比例明显高于其他国家^[2]。TBI 后继发的炎症反应明显上调,致神经元凋亡坏死和脑水肿,甚至致命。神经机械性损伤直接和主要的后果无法预防及干预,继发性炎症反应和脑水肿在 TBI 的病理过程及预后中起着重要作用,也是干预治疗的靶标。

脾作为机体最大的免疫器官,对缺血性损伤的应答存在于机体的各个器官。1996 年,Okuaki 等^[3]首次报道肝缺血再灌注损伤前行脾切除(splenectomy, SPX),通过减少肝组织缺血区白细胞浸润发挥肝保护作用。SPX 也可保护小肠缺血-再灌注损伤,防止诱导其他器官细胞变性后的炎症损伤^[4]。此外 SPX 通过抑制缺血性损伤的免疫应答来防止心、肾的缺血性损伤^[5-6]。脾巨噬细胞可促进阿尔茨海默氏病的进展^[7]。在中枢神经系统外,通过胆碱能激动剂弱化“脑脾炎症耦合”具有治疗类风湿关节炎的潜力^[8]。随着有关脾抑制的有益作用的证据日益增长,其在脑损伤后的继发性损伤中的作用也逐渐得到关注。

1 脾源性炎症反应在继发性脑损伤中的作用

脾一直被认为是单核细胞的直接储存库,生理情况下脾中单核细胞数量比循环中高出数倍,机体损伤后动员大量脾源性单核细胞进入损伤组织^[9]。研究发现心肌梗死后受损心脏内单核细胞数量亦超出循环。且心肌梗死前行 SPX 的动物单核细胞而非中性粒细胞积聚明显减少^[9]。

但是有研究人员曾一度认为脑是“免疫豁免”器官,缺乏前哨淋巴细胞及细胞运输和部分选择性分子渗透通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)^[10-11]。随后 Dickson 等^[12]发现即使 BBB 没有损伤,脑实质内也存在循环淋巴

细胞和巨噬细胞。此外,研究者发现实验性卒中导致脾瞬时萎缩(48 h 内出现,96 h 可恢复至正常体积),脾源性单核巨噬细胞动员进入循环,进而聚集在缺血脑组织周围,加重原发性损伤^[13-14]。有研究发现脾尺寸的减少与脑梗死面积呈负相关^[15]。在临床缺血性和出血性卒中患者中同样也观察到脾萎缩的现象^[16]。Leonardo 等^[17]发现卒中后 51 h 在缺血处及缺血周围可见变形虫样 CD11b⁺ 的细胞(典型活化的促炎性细胞),卒中后 72 h 时迁移到纹状体,这种时空分布不同表明其非脑组织常驻细胞,而是外周循环的单核巨噬细胞渗入到脑组织。此外,有文献报道了脾在白细胞浸润缺血性脑损伤中的作用,在大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)前 2 周行 SPX,可发现在缺血周围组织活化的小胶质细胞、巨噬细胞及中性粒细胞数目明显减少,同时梗死面积也减少。为此,新的证据表明脑损伤和脾巨噬细胞自发释放炎症因子之间存在某种联系,这种现象被称为“脑脾炎症耦合”,得到了为寻求 TBI 新疗法的研究者的广泛关注。

2 脑损伤后脾源性炎症反应的作用机制

科学家们发现了免疫系统和神经系统相互作用的几个生理过程。Damjanovich 等^[18]发现淋巴细胞具有类似于神经元的可兴奋性膜的特性。Bruynzeel^[19]发现粒性白细胞也能表达 β -肾上腺素能受体,这表明它们对自主输出的变化敏感。“脑脾炎症耦合”假说支持者认为自主输出在创伤后变化的生理现象是驱动该耦合的主要机制。

2.1 肾上腺能途径

机体损伤后受损的神经元和周围神经胶质细胞立即释放促炎因子,刺激下丘脑后部增加全身交感输出。促使大量的激素释放和全身反应,如肾上腺髓质的儿茶酚胺释放、外周血管收缩及心脏的正性变时和离子通道型刺激,上述变化的累积效应有助于“或战或逃”反应。研究表明急性脑损伤后,脾巨噬细胞被肾上腺素能刺激分泌大量 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎因子释放入血,继而进入脑组织,增强创伤后免疫炎症反应^[20-21]。Ajmo 等^[22]实验发现 MCAO 后交感兴奋,通过直接的脾神经或循环系统中的肾上腺髓质作用使脾内的儿茶酚胺类升高,作用于脾的 α 和 β 肾上腺素受体而致脾萎缩,使脾内的免疫细胞释放入血并迁移至

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.03.025

基金项目:国家自然科学基金(81560217);遵义医学院博士启动基金[院字(2015)12号];贵州省卫计委科学技术基金项目(gzwjkj2014-1-073)

作者单位:563000 贵州省遵义,遵义医学院附属医院急诊科(李沫、张小军、张天喜、段海真、潘勇、寇雉、喻安永);400038 重庆,第三军医大学西南医院神经外科(冯华)

通信作者:冯华,Email: fenghua8888@vip.163.com;喻安永,Email: anyongyu@163.com

梗死灶周围；此试验中发现短时应用卡维地洛在不影响血压及脾内淋巴细胞数目变化的情况下，可避免脾萎缩及减轻脑梗死的体积；而哌唑嗪虽不可改善脑梗死体积，但其可改善卒中后的脾萎缩及血循环内 TNF- α 、IL-1 β 的升高；普萘洛尔不可改善此永久性 MCAO 实验模型的脑梗死体积及脾萎缩，但可 IL-1 β 增加。Kin 和 Sander^[23] 发现免疫细胞表面主要的肾上腺素受体是 β 2 受体，Junker 等^[24] 也发现卒中后机体处于免疫抑制状态，体内体外实验皆发现通过 β 2 受体激动剂活化脑组织内主要的营养因子星形胶质细胞，诱导生长因子的生成而保护神经功能，而此保护作用可被 β 2 受体拮抗剂普萘洛尔阻断。Prass 等^[25] 也同样发现了普萘洛尔可阻断卒中后的免疫抑制现象。上述提示脾对卒中后的调节可能与肾上腺素能受体存在一定的联系。

2.2 胆碱能途径

Borovikova 等^[20] 研究发现直接电刺激迷走神经可减少脓毒血症血清内 TNF- α ，避免向休克进展，是首次研究提出“胆碱能抗炎途径”。Lee 等^[26] 发现脑室注射选择性胆碱能激动剂毒蕈碱可改善脑出血结果，SPX 后此作用即逆转，表明胆碱能物质不是直接作用于脑，需通过脾-迷走通路发挥作用。此外，Wang 等^[27] 发现乙酰胆碱抑制巨噬细胞 TNF- α 释放需要烟碱型乙酰胆碱受体 α 7 亚基 (α -7nAChR)，此受体在肝脾内浓度最高。Muhammad 等^[28] 和 Pavlov 等^[29] 发现间接或直接激动 α -7nAChR 的胆碱能神经，继而抑制 TNF- α 释放发挥抗炎。Dash 等^[30] 发现 α -7nAChR-/- 基因敲除鼠会加重 TBI 后炎症、BBB 通透性，脾源性注射 α -7nAChR 激动剂可改善此症状，而脾切除又可逆转此效应。上述研究提示脑损伤后可通过增加胆碱能张力或刺激而作用于脾巨噬细胞 α -7nAChR 发挥抗炎。

2.3 MAPK-NF- κ B 途径

小胶质细胞是颅内最主要的免疫细胞，脑损伤后小胶质细胞活化释放促炎因子，由多种信号通路调控，其中 MAPK-NF- κ B 通路与脑损伤后继发炎症关系密切，MAPK 通过调控下游 NF- κ B 从而调控核内各种炎症因子的转录。我国研究人员 Chu 等^[31] 发现 TBI 后 24 h 损伤侧脑组织内 p38、NF- κ B、JNK 等表达上调，TBI 后立即 SPX 可明显改善神经功能障碍、降低病死率，及减少上述因子的表达，其体外实验发现 TBI 后的脾源性上清液可致神经元凋亡、小胶质细胞活化，小胶质细胞 MAPK-NF- κ B 表达上调，促炎症因子表达增加。

2.4 脾源性 IFN- γ 途径

Seifert 等^[32] 研究发现 MCAO 后 IFN- γ 早期在脾内升高，卒中后 3 d 颅内才升高，同时小胶质细胞活化，被认为是小胶活化的激动剂；MCAO 前行 SPX 可明显降低卒中后梗死灶周围 IFN- γ 的水平，改善神经功能障碍，系统性

应用重组 IFN- γ 会逆转此保护效应。提示脾源性 IFN- γ 可能参与卒中后病理过程。

2.5 TGF- β 途径

促吞噬肽 (tuftsin) 是脾特异性天然四肽，在内皮网状系统对巨噬细胞、多形核白细胞具有高度的特异性，有促吞噬作用，是体内唯一游离存在的活性肽。Nissen 等^[33] 研究发现 Tuftsin 作用于小胶质细胞表面 Nrp-1 受体，促使 TGF- β 分泌增多，上调转录因子 GATA-3 表达，促使小胶质细胞表型由 M1 型转化为 M2 型，且 M2/M1 比例上调。此外，有研究发现 Tuftsin 片段 1-3 可调节 Th2 型转录因子上调，或抑制 Ang II 表达而发挥抑制神经炎症^[34]。预防性或治疗性应用 Tuftsin 或 MIF 可改善实验性脑脊髓炎的脱髓鞘病变、症状及病程进展。

3 相应治疗措施

上述脑损伤后继发性炎症可能存在的作用途径提示可以通过各种方式直接或间接地增加胆碱能神经的张力或刺激、抑制去甲肾上腺素能刺激及清除脾细胞而改善脑损伤预后。

3.1 清除脾细胞

Ajmo 等^[35] 发现大鼠永久性 MCAO 前两周行 SPX，脑梗体积减少超过 80%，与其他的 SPX 在脑损伤后短期改善效应不同，此研究展示了脾抑制的长期效益。而 Kim 等^[36] 发现小鼠瞬时性 MCAO 前行 SPX，尽管缺血脑组织内的促炎单核巨噬细胞明显减少，但脑梗死面积并没有减少，出现单核巨噬细胞聚集与梗死面积分离的现象，表明脾源性的总的单核巨噬细胞的增加并不明显助于 MCAO 的发展，Wang 等^[34] 认为此现象可能与 SPX 的时间有关，在 MCAO 前立即 SPX 机体没有足够时间适应或平衡脾免疫细胞的丢失及允许循环脾细胞周转。Pennypacker 和 Offner^[37] 也认为 MCAO 启动免疫应答活性前立即行 SPX，不允许免疫系统有时间恢复到休眠状态，从而导致组织损伤，抵消了其保护效应的。

Li 等^[38] 首先将上述原则运用于实验 TBI 的治疗，结果发现重度 TBI 后立即行 SPX，可显著降低血清促炎细胞因子水平、改善认知功能并且降低短期病死率。临床研究发现 TBI 后行 SPX 患者病死率虽未如动物实验明显下降，但其住院率、拔管时间等明显缩短^[39]。此外，Ostrowski 等^[40] 研究发现实验性卒中后立即行脾局部单剂量放疗，通过废除脾巨噬细胞入侵脑组织而减少梗死面积。还可通过血液滤过清除血清主要促炎因子、介入行暂时性脾栓塞可减少促炎因子的产生，上述措施皆通过清除脾细胞可改善继发性脑损伤，进一步支持脾源性炎症反应加剧继发性脑损伤这一假设。

3.2 增加胆碱能神经刺激或抑制肾上腺素能刺激

Pavlov 等^[29] 研究发现口服加兰他敏，中枢性胆碱酯酶

抑制剂,可明显降低脓毒症大鼠血清 TNF- α 的水平而发挥神经保护作用。Muhammad 等^[28]以 3-2,4 二甲氧基苄 (α 7nACh 受体的激动剂)处理 MCAO 大鼠,可显著减少脑梗死面积、改善大鼠生存率。最近,在 ICH 模型中,通过脑室注入毒蕈碱,可改善神经系统预后、减轻脑水肿及减少促炎性细胞因子水平^[26]。相反地,抑制交感神经张力或去甲肾上腺能神经刺激,也可同样发挥抗炎作用,如哌啶啉或卡维地洛皆可避免脾萎缩,卡维地洛还可减少脑梗死面积^[22]。

3.3 细胞治疗

Kim 等^[36]研究发现 MCAO 后脾内的单核巨噬细胞释放入血,向颅内迁移浸润。损伤后第 1 天脾内的促炎性细胞单核巨噬细胞(M1 型)明显减少,持续至卒中后的第 7 天,而抗炎性细胞单核巨噬细胞(M2 型)于损伤后的 3 h 即开始减少,持续至第 7 天,M1 型较 M2 型减少更为明显。颅内检测到梗死灶周围的 M1、M2 型皆从损伤后 3 h 内即明显升高,在第 3 天达高峰,且 M1 型增加的数目是 M2 型的数倍,第 7 天两者皆明显减少,但 M2 型减少的倍数较 M1 型的少,灶周的单核巨噬细胞以 M2 型为主,SPX 后 M1、M2 型在伤后第 1,3 天明显减少,而第 7 天无明显改变,上述现象提示尽管两个亚型聚集程度不同,但 MCAO 的发展过程中两个亚群之间存在潜在的协同或抵消效应^[41]。有研究发现 TBI 后通过静脉移植多能前体干细胞可通过促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化,从而抑制促炎性因子释放、改善 BBB 的通透性、避免脾萎缩而发挥神经保护作用^[42]。因此有必要进一步研究选择性靶向抑制一个单核巨噬细胞群,同时保留另一个亚群,或调节两者之间转化及转化的时间窗。此外,Offner 等^[43]认为脑损伤后脾萎缩是由于脾内调节 T 细胞(Treg)释放入循环。有研究发现实验性 MCAO 后 3~6 h 腹腔注射 CD28 超强激动剂可促使脾内 Treg 增多,可迁移至缺血灶周围,减少炎症细胞入侵、小胶活化,缩小梗死体积、改善神经功能障碍^[44]。动物及临床试验皆发现 Treg 在脑损伤后炎症反应中虽有保护作用,但卒中后机体处于免疫抑制状态,易感染,动物实验中预防性抗感染取得较好疗效,而临床预防性抗感染疗效则不令人满意,可能与抗生素种类、剂量、给予时间不同有关。Treg 的临床应用需进一步研究。

3.4 多功能药物

TBI 继发性炎症反应是多因素所致。目前已研发的抗炎多功能药物在动物或临床试验中取得较好的成效,如米诺环素、PPAR 激动剂、细胞周期抑制药、他汀类、孕酮、环孢菌素 A 等,这些药物作用于脑损伤后继发性炎症的多途径。此外,TBI 后经常采用过度换气、巴比妥镇静和渗透性利尿等疗法来辅助治疗。而去骨瓣减压术、胰岛素、低温及糖皮质激素等治疗措施仍然存在争议。

综上,相信用胆碱能激动剂或 β -受体阻滞剂和增加副交感神经张力或降低交感神经神经张力诱导剂均可作为直接和间接的药理学方法应用于改善 TBI 的预后。像我国学者李梅等研究发现 TBI 后即刻 SPX 可以降低死亡率和改善神经功能障碍一样,越来越多的证据表明脾抑制在脑损伤中的益处,因而有必要进一步深入的研究。总之,开展 TBI 后的脾抑制益处研究具有光明的前景。

参 考 文 献

- [1] Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in europe: a living systematic review[J]. J Neurotrauma, 2016 Aug 25. DOI: 10.1089/neu.2015.4126. [Epub ahead of print]
- [2] Kou K, Hou XY, Sun JD, et al. Current pre-hospital traumatic brain injury management in China[J]. World J Emerg Med, 2014, 5(4):245-254. DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.04.001.
- [3] Okuaki Y, Miyazaki H, Zeniya M, et al. Splenectomy-reduced hepatic injury induced by ischemia/reperfusion in the rat[J]. Liver, 1996, 16(3):188-194.
- [4] Savas MC, Ozguner M, Ozguner IF, et al. Splenectomy attenuates intestinal ischemia-reperfusion-induced acute lung injury[J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(10):1465-1470.
- [5] Jiang H, Meng F, Li W, et al. Splenectomy ameliorates acute multiple organ damage induced by liver warm ischemia reperfusion in rats[J]. Surgery, 2007, 141(1):32-40. DOI: 10.1016/j.surg.2006.03.024.
- [6] Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction[J]. Circ Res, 2010, 107(11):1364-1373. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227454.
- [7] Subramanian S, Ayala P, Wadsworth TL, et al. CCR6: a biomarker for Alzheimer's-like disease in a triple transgenic mouse model[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 22(2):619-629. DOI: 10.3233/JAD-2010-100852.
- [8] Schubert J, Beckmann J, Hartmann S, et al. Expression of the non-neuronal cholinergic system in human knee synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Life Sci, 2012, 91(21/22):1048-1052. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.04.032.
- [9] Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites[J]. Science, 2009, 325(5940):612-616. DOI: 10.1126/science.1175202.
- [10] Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye[J]. Br J Exp Pathol, 1948, 29(1):58-69.
- [11] Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites[J]. Adv Immunol, 1977, 25:1-54.
- [12] Dickson DW, Lee SC, Mattiace LA, et al. Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease[J]. Glia, 1993, 7(1):75-83. DOI: 10.1002/glia.440070113.
- [13] Hilary A, Seifert AAH, Cortney B, et al. A transient decrease in spleen size following stroke corresponds to splenocyte release into systemic circulation[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2012, 7(4):1017-1024.
- [14] Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke

- induces massive, rapid activation of the peripheral immune system[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(5):654-665. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600217.
- [15] Vendrame M, Gemma C, Pennypacker KR, et al. Cord blood rescues stroke-induced changes in splenocyte phenotype and function[J]. *Exp Neurol*, 2006, 199(1):191-200. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.03.017.
- [16] Vahidy FS, Parsha KN, Rahbar MH, et al. Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(6):1012-1021. DOI: 10.1177/0271678X15607880.
- [17] Leonardo CC, Hall AA, Collier LA, et al. Human umbilical cord blood cell therapy blocks the morphological change and recruitment of CD11b-expressing, isolectin-binding proinflammatory cells after middle cerebral artery occlusion[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(6):1213-1222. DOI: 10.1002/jnr.22306.
- [18] Damjanovich S, Vámosi G, Bodnár A, et al. New trends in studying structure and function of biological membranes[J]. *Acta Physiol Hung*, 2002, 89(4):415-425. DOI: 10.1556/APhysiol.89.2002.4.2.
- [19] Bruynzeel PL. Changes in the beta-adrenergic system due to beta-adrenergic therapy: clinical consequences[J]. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1984, 135:62-71.
- [20] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785):458-462. DOI: 10.1038/35013070.
- [21] Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(12):743-754. DOI: 10.1038/nrendo.2012.189.
- [22] Ajmo CT, Collier LA, Leonardo CC, et al. Blockade of adrenoceptors inhibits the splenic response to stroke[J]. *Exp Neurol*, 2009, 218(1):47-55. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.03.044.
- [23] Kin NW, Sanders VM. It takes nerve to tell T and B cells what to do[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(6):1093-1104. DOI: 10.1189/jlb.1105625.
- [24] Junker V, Becker A, Hühne R, et al. Stimulation of beta-adrenoceptors activates astrocytes and provides neuroprotection[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 446(1/3):25-36. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01814-9.
- [25] Prass K, Braun JS, Dirnagl U, et al. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2006, 37(10):2607-2612. DOI: 10.1161/01.STR.0000240409.68739.2b.
- [26] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *Brain Res*, 2010, 1309:164-171. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.10.076.
- [27] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation[J]. *Nature*, 2003, 421(6921):384-388. DOI: 10.1038/nature01339.
- [28] Muhammad S, Haasbach E, Kotchourko M, et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome[J]. *Stroke*, 2011, 42(3):783-791. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596783.
- [29] Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, et al. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(1):41-45. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.06.011.
- [30] Dash PK, Zhao J, Kobori N, et al. Activation of alpha 7 cholinergic nicotinic receptors reduce blood-brain barrier permeability following experimental traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(9):2809-2818. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3197-15.2016.
- [31] Chu W, Li M, Li F, et al. Immediate splenectomy down-regulates the MAPK-NF- κ B signaling pathway in rat brain after severe traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(6):1446-1453. DOI: 10.1097/TA.0b013e31829246ad.
- [32] Seifert HA, Leonardo CC, Hall AA, et al. The spleen contributes to stroke induced neurodegeneration through interferon gamma signaling[J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(2):131-141. DOI: 10.1007/s11011-012-9283-0.
- [33] Nissen JC, Tsirka SE. Tuftsin-driven experimental autoimmune encephalomyelitis recovery requires neuropilin-1[J]. *Glia*, 2016, 64(6):923-936. DOI: 10.1002/glia.22972.
- [34] Wang J, Tsirka SE. Tuftsin fragment 1-3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2005, 36(3):613-618. DOI: 10.1161/01.STR.0000155729.12931.8f.
- [35] Ajmo CT, Vernon DO, Collier L, et al. The spleen contributes to stroke-induced neurodegeneration[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(10):2227-2234. DOI: 10.1002/jnr.21661.
- [36] Kim E, Yang J, Beltran CD, et al. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(8):1411-1419. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.101.
- [37] Pennypacker KR, Offner H. The role of the spleen in ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(2):186-187. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.212.
- [38] Li M, Li F, Luo C, et al. Immediate splenectomy decreases mortality and improves cognitive function of rats after severe traumatic brain injury[J]. *J Trauma*, 2011, 71(1):141-147. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181f30fc9.
- [39] Di SA, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states[J]. *Lancet*, 2011, 378(9785):86-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61493-6.
- [40] Ostrowski RP, Schulte RW, Nie Y, et al. Acute splenic irradiation reduces brain injury in the rat focal ischemic stroke model[J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3(4):473-481. DOI: 10.1007/s12975-012-0206-5.
- [41] Zhang BJ, Men XJ, Lu ZQ, et al. Splenectomy protects experimental rats from cerebral damage after stroke due to anti-inflammatory effects[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(12):2354-2360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122483.
- [42] Walker PA, Shah SK, Jimenez F, et al. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy for traumatic brain injury: preserving the blood brain barrier via an interaction with splenocytes[J]. *Exp Neurol*, 2010, 225(2):341-352. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.07.005.
- [43] Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages[J]. *J Immunol*, 2006, 176(11):6523-6531.
- [44] Na SY, Mraesko E, Liesz A, et al. Amplification of regulatory T cells using a CD28 superagonist reduces brain damage after ischemic stroke in mice[J]. *Stroke*, 2015, 46(1):212-220. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007756.

(收稿日期: 2017-04-25)

(本文编辑: 郑辛甜)