

甘艳艳,刘静,关富仁,等. 清道夫受体与脑卒中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(4): 131-136.

Gan YY, Liu J, Guan FR, et al. Research progress of scavenger receptors and cerebral stroke[J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(4): 131-136.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.04.020

清道夫受体与脑卒中的研究进展

甘艳艳¹, 刘静¹, 关富仁¹, 周哲屹², 卢昌均^{2*}

(1.广西中医药大学, 南宁 530200; 2.柳州市中医医院, 广西柳州 545001)

【摘要】 脑卒中(cerebral stroke)是指脑血管因各种原因发生缺血性或出血性病变而引起的一系列脑功能损害。近年来,脑卒中的患者逐年增多,严重影响人类的生活和威胁人类的生命。清道夫受体(scavenger receptor, SR)是存在于吞噬细胞表面的具有识别和清除病原体的一组清除受体。近年来有不少研究报道SR与脑卒中有关,SR通过参与炎症、氧化应激、血管粥样硬化、免疫等机制影响脑卒中的发生、发展及预后。现对清道夫受体与脑卒中的相关研究进展进行综述。

【关键词】 清道夫受体;脑卒中;研究进展;综述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020)04-0131-06

Research progress of scavenger receptors and cerebral stroke

GAN Yanyan¹, LIU Jing¹, GUAN Furen¹, ZHOU Zheyi², LU Changjun^{2*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China.

2. Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545001)

【Abstract】 Cerebral stroke refers to the damage of brain function caused by ischemic or hemorrhagic lesions of cerebral blood vessels, which can occur for various reasons. In recent years, the number of cerebral stroke patients has increased year by year, and cerebral stroke seriously affects quality of life. Scavenger receptors (SRs) are a group of scavenging receptors that exist on the surface of phagocytes and can recognize and eliminate pathogens. Recently, a number of studies have reported that SRs are related to cerebral stroke, and have demonstrated that SRs affect the occurrence, development, and prognosis of cerebral stroke by participating in processes such as inflammation, oxidative stress, atherosclerosis, and immunity. Here, we review the related research progress of SRs and cerebral stroke.

【Keywords】 scavenger receptor; cerebral stroke; research progress; review

脑卒中(cerebral stroke)是泛指各种原因导致脑部血管血液循环异常引起的以脑组织缺血或出血性损伤的脑功能障碍为主要临床表现的一组疾病。近年来,患脑卒中的病人越来越多,且脑卒中患者中有高效的致残率和死亡率,是目前全球第一大致残病因,也是我国的首位致死原因,属于世界范围

内严重的公共卫生健康问题之一,给人们生活、家庭及社会带来严重的影响和沉重的负担^[1]。因此,早预防、早治疗对于脑卒中的发生、发展及预后至关重要。脑卒中的主要危险因素包括血压高、血糖高、血脂高、过度饮酒、长期吸烟等,主要病因有动脉栓塞、动脉粥样硬化、血栓形成、脑动脉瘤、脑内

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81760413);柳州市科技计划项目(2014J030407)(2016G020213);校级一般硕士研究生创新项目(YCSY20190098)。

【作者简介】 甘艳艳(1992—),女,在读研究生,研究方向:脑血管病基础与临床研究。E-mail:1005507745@qq.com

【通信作者】 卢昌均(1963—),男,主任医师,博士研究生,研究方向:脑血管病基础与临床研究。E-mail:lchj477@tom.com

血管畸形等。清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 是一类存在于细胞表面上结构多样的可识别多种配体的蛋白质,其配体包括内源性和修饰的宿主源性分子和微生物病原体;清道夫受体具有广泛的生物学功能,它们不仅具有吞噬细胞受体和天然免疫识别受体的功能,还可作为炎症信号的调节因子发挥重要作用参与许多生理和病理过程^[2]。近年来有不少关于清道夫受体与脑卒中的研究报道,现对清道夫受体与缺血性脑卒中、出血性脑卒中的相关研究报道进行综述,为脑卒中的临床诊治提供更多可靠的生物学标志物。

1 清道夫受体的概念及生物学作用

1979 年 Goldstein 等^[3]在探索粥样斑块内含脂质巨噬细胞形成的研究中发现了巨噬细胞表面有可胞吞和降解被修饰的低密度脂蛋白的受体,并首次提出“清道夫受体活性”。随后研究发现,这种受体不仅可识别脂蛋白配体,亦可识别非脂蛋白配体,其与配体的结合具有广泛性和高亲和力,具有多种生物学活性,因而被定义为清道夫受体 (scavenger receptor, SR)^[4]。随着时间的推移和相关研究的进展,越来越多的清道夫受体成员被陆续发现。根据清道夫受体不同的结构和序列特点,目前清道夫家族有 A-J 10 个亚分类^[2],不仅分布于巨噬细胞上,还可见于血管平滑肌细胞、内皮细胞、肺泡巨噬细胞、纤维母细胞等细胞。

清道夫受体识别的配体范围广泛且极其多样,其配体主要属于多聚阴离子,其中包括被化学修饰的蛋白质、多聚核糖核苷酸、阴离子磷脂、天然和修饰化多糖、细菌脂多糖及硫酸多糖等。SR 分布及配体的广泛性让其拥有广泛、多样的生物学功能。SR 具有宿主防御、吞噬凋亡细胞、激活细胞外信号、调控细胞间信号转导、细胞黏附、内化和降解多种物质等多种功能。SR 最初的研究主要是探讨其在动脉粥样硬化形成中的作用,而且众多研究证实,SR 可通过调节脂代谢、血小板活化、血栓形成、无菌性炎症等机制介导动脉粥样硬化的发生。然而,动脉粥样硬化是脑卒中最常见的病理基础。同时,SR 也是中枢神经系统重要的模式识别受体,在神经系统的退行性病变、自身免疫性疾病和脑血管疾病等多种疾病的发病机制中扮演重要的角色^[5]。

2 清道夫受体与缺血性脑卒中的相关研究

缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke) 是指脑

部血管变窄或被堵塞引起脑组织缺血缺氧而导致的神经功能障碍的一组疾病。缺血性脑卒中的危险因素主要包括年龄、性别、种族和遗传的不可干预因素以及长期吸烟、过度饮酒、肥胖、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、动脉粥样硬化等的可干预因素。缺血性脑卒中的病理损害过程涉及多种机制,包括炎症反应、细胞兴奋性毒性、氧化应激和免疫等。缺血性脑卒中目前的治疗方法主要有营养神经、降解血浆纤维蛋白原、静脉溶栓、动脉取栓、抗凝、抗血小板聚集及中医中药等治疗。但是由于最佳治疗时间窗有限,大多数缺血性脑卒中患者的预后不理想,严重影响患者自理能力及降低其生活质量。

2.1 SR-A 与缺血性脑卒中

清道夫受体 A 类 (SR-A) 是存在于巨噬细胞和树突细胞上的模式识别受体^[6],在炎症反应和固有免疫的机制中具有重要作用^[7],在宿主防御微生物病原体的过程中起着重要的中介作用^[8]。SR-A 可内吞修饰的脂蛋白,推进动脉粥样硬化斑块形成的过程^[9]。张靖等^[10]研究发现通过 SR-A 调节启动子区的 DNA 甲基化来改变同型半胱氨酸的表达水平,进而增加泡沫细胞中的脂质聚集以推进动脉粥样硬化的病变过程,表明 SR-A 表达上调有可能在高同型半胱氨酸血症致动脉粥样硬化的过程中起着至关重要的作用。既往有研究发现,在脑缺血后 SR-A 可激活小胶质细胞/巨噬细胞,从而激活 NF- κ B 信号通路和增加促炎性因子的表达,促进脑组织损伤和神经元凋亡^[11]。Xu 等^[12]研究发现 SR-A 过表达能部分消除 VEGF165 抑制神经炎症的作用,降低了 VEGF165 对缺血性脑损伤的保护作用;反之,VEGF165 通过抑制 SR-A 表达减少神经炎症和缺血性脑损伤。余伟等^[13]研究表明,中国汉族人群中编码 SR-A 的 MSR1 基因 rs13306541 多态性位点与中国汉族人群的缺血性脑卒中遗传易感性有关,可能是其发病的一个危险因素。

2.2 CD36 与缺血性脑卒中

CD36 属于一种高度糖基化的 B 类清道夫受体,主要在条纹肌细胞、造血细胞、微胶质细胞、星形细胞、微血管内皮细胞、单核细胞/巨噬细胞、血小板和心肌细胞中表达,在炎症反应、天然免疫、脂代谢、胰岛素抵抗、血栓形成、血管功能障碍中发挥作用。研究发现,氧化低密度脂蛋白 (oxLDL) 刺激 CD36 介导血小板与单核细胞复合物促进单核细胞

摄取 oxLDL,从而加快动脉粥样硬化的进展^[14]。曾有研究报道 CD36 可通过增加氧化应激和炎症而导致急性缺血性损伤,而 CD36 的基因缺陷具有神经保护作用^[15-16]。CD36 是一个参与启动炎症的先天免疫受体,是一个中性粒细胞毒性的调节剂,通过 CSF3 激活中性粒细胞神经毒性从而促进脑缺血-再灌注损伤^[17]。Kim 等^[18]研究显示 CD36 缺乏症可明显减轻短暂性缺血性脑卒中的炎症和损伤程度,但对永久性缺血性脑卒中中没有显示出保护作用。此外,有研究显示缺血脑细胞内和细胞表面都有 CD36 的存在,并且揭示了 CD36 在缺血性脑卒中急性期具有炎症性作用,在缺血性脑卒中的消退阶段可通过吞噬作用起到修复作用;表明 CD36 在缺血性脑缺血中的作用受脑组织损伤的背景和时间的影响^[19]。司慧丽等^[20]发现脑梗死伴不稳定性颈动脉斑块患者的血清 CD36 水平高于单纯不稳定性颈动脉斑块组及无颈动脉斑块的脑梗死组,表明血清 CD36 水平在脑梗死伴不稳定性颈动脉斑块患者中具有较高的灵敏性和特异性。

2.3 CD163 与缺血性脑卒中

CD163 是一种细胞膜结合的细胞外血红蛋白清除受体,被认为只表达于先天免疫系统中,主要见于单核细胞和巨噬细胞,较少见于中性粒细胞;CD163 可通过金属蛋白酶 ADAM17 从细胞膜上脱落,生成具有淋巴抑制特性的可溶性肽。O'Connell 等^[21]研究小组在进行全基因组转录组筛查时发现,外周血中 CD163 的表达在缺血性中风患者出现症状后数小时内明显上调;他们的研究小组进一步研究发现缺血性中风引起的 CD163 升高可直接抑制适应性免疫系统,降低由适应性免疫系统过度激活导致的卒中后自身免疫性并发症的风险,证明 CD163 是先天免疫系统保护机制的关键中介^[22]。苏柳杭等^[23]研究发现 CD163 可见于动脉粥样硬化斑块内,且多见于稳定性斑块,CD163 可能通过下调 TWEAK 的蛋白水平来抑制 NF- κ B 水平以起到稳定斑块抗动脉粥样硬化作用。韩遵华等^[24]研究表明依达拉奉治疗后的缺氧缺血性脑病新生大鼠的脑组织中 CD163、Ho-1 mRNA 和蛋白表达水平显著增加,神经功能障碍明显减轻,说明依达拉奉可能通过激活 CD163/Ho-1 信号通路减轻脑损伤程度。Pedragosa 等^[25]研究显示脑缺血诱导的 CD163 巨噬细胞基因表达谱的重新编程,能迅速影响白细胞趋化性和血脑屏障完整性,促进了脑卒中急性期神经

功能障碍的过程。

2.4 LOX-1 与缺血性脑卒中

血凝素样氧化低密度脂蛋白受体(LOX-1)是血管内皮细胞中 ox-LDL 的主要受体,亦可见于平滑肌细胞、成纤维细胞和巨噬细胞。LOX-1 在健康血管中的表达不明显或无法检测,但在粥样硬化性病变的动脉中相对过表达^[26];研究证明其在动脉粥样硬化的发病机制中扮演着至关重要的角色^[27]。Huang 等^[28]的研究小组发现大动脉粥样硬化(LAA)的缺血性脑梗死患者血清中可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, sLOX-1)水平明显高于正常对照组,预后恢复不良患者的血清 sLOX-1 水平明显高于预后恢复良好患者,说明 sLOX-1 是 LAA 缺血性脑卒中患者功能短期预后的独立预测因子。Li 等^[29]研究结果表明重度卒中患者的 sLOX-1 水平比较轻度卒中组的显著升高,脑内动脉狭窄程度越严重 sLOX-1 水平就越高。LOX-1 与 oxLDL 的结合激活细胞内信号通路,增加粘附分子的表达,释放促炎细胞因子和基质金属蛋白酶。Markstad 等^[30]的研究表明 oxLDL 诱导内皮细胞释放 sLOX-1,高水平的 sLOX-1 颈动脉斑块含有较多的 oxLDL、促炎细胞因子和基质金属蛋白酶,与颈动脉粥样硬化斑块炎症和增加缺血性中风的风险有关。

3 清道夫受体与出血性脑卒中的相关研究

出血性脑卒中(cerebral hemorrhagic stroke)是指除外伤性的颅脑内血管破裂出血导致脑功能障碍的一组疾病,包括脑出血和蛛网膜下腔出血。其中,脑出血是预后差且死亡率最高的最具有破坏性的脑卒中类型之一^[31]。脑出血发生后,可激活小胶质细胞,释放促炎细胞因子和趋化因子,从而引起炎症反应增加脑损伤^[32];表明小胶质细胞介导的炎症在脑出血所致脑损伤中扮演着关键的角色。既往也有研究表明,在脑出血后的继发性损伤的发病机理中也存在免疫应答反应^[33]。脑出血的发病机制复杂,清道夫受体可通过吞噬作用、炎症、免疫等多种途径参与脑出血后脑组织损伤机制。

3.1 SR-A 与出血性脑卒中

Toll 样受体(TLRs)可识别病原体和损伤相关的分子模式,在先天免疫中具有关键作用;脑出血后 TLRs 水平上升,特别是 TLR4 表达明显增加,

TLR4 基因敲除小鼠脑出血后神经功能明显改善^[34]。然而,SR-A 是抑制 TLR4 信号的主要调节受体。研究显示脑出血小鼠小胶质细胞的 SR-A 表达显著升高,并在治疗 3 天后达到最高水平,且 SR-A 通过抑制 TLR4 抑制小胶质细胞的炎症反应和神经元细胞凋亡^[35]。另一项研究也证实 SR-A 表达的增加可显著减轻脑出血的小胶质细胞活化和炎症损伤,而基因 SR-A 消融增加了小胶质细胞的激活和细胞因子的产生,并增加了脑出血小鼠的神经元损伤敏感性^[36]。这些研究说明 SR-A 在炎症反应中起抑制作用,而 SR-A 的缺陷会导致病原体感染防护体系受损,加重病情,表明 SR-A 介导的神经免疫负反馈机制平衡可能为脑出血提供一种新的治疗策略。

3.2 CD36 与出血性脑卒中

脑出血后血肿激活小胶质细胞、释放炎症因子和血肿占位效应导致脑组织的进一步损伤;缩小血肿、抑制炎症是减少继发性损伤和改善预后的关键。在脑出血的早期,小胶质细胞有清除血肿的作用,而这一作用是通过清道夫受体 CD36 的介导实现其对红细胞及红细胞溶解成份的吞噬。方煌^[37]的研究证实了这一观点,他的研究发现 CD36 缺陷患者的 NIHSS 评分及 mRS 评分较 CD36 正常患者显著增高,CD36 缺陷的小胶质细胞和 CD36 抗体封闭野生型的小胶质细胞对红细胞的吞噬作用均减弱;而且还发现脑出血后激活 TLR4 信号通路可释放炎症因子 IL-1 β 、TNF- α ,后者可以抑制小胶质细胞的 CD36 表达,从而削弱小胶质细胞的吞噬功能,延缓血肿的吸收。段淑娜^[38]的研究也证实了 CD36 在脑出血的血肿吸收过程中发挥积极的作用。Chen 等^[39]的研究发现辛伐他汀通过上调 CD36 促进脑室出血后血肿吸收和减轻脑积水。然而,Gong 等^[40]的研究发现 CD36 基因的 rs 1194182 多态性与脑出血有关,GG 基因型可能是一个独立的预测因子;但是,该研究局限于小样本量,脑出血中 CD36 基因的机制尚不清楚。

3.3 CD163 与出血性脑卒中

脑出血后血肿中的红细胞会自发溶解和释放血红蛋白,然而红细胞裂解及血红蛋白降解释放出大量自由铁等分解产物是神经毒素,导致脑组织和神经元的进一步损伤。清道夫受体 CD163 在中枢神经系统中仅表达于血管周围细胞及脑膜巨噬细胞,众多研究证实 CD163 在中枢系统中发挥吞噬

作用,是血红蛋白的清除受体。Dang 等^[41]研究发现脑出血早期血肿中心发生红细胞溶解,血肿周围的 CD163 水平升高。解文菁^[42]的研究结果显示血清 CD163 浓度低的患者其血肿吸收速度较浓度高的患者慢,其神经功能缺损恢复亦较慢,预后较差。触珠蛋白(Hp)-血红蛋白(Hb)-CD163 系统是清除血红蛋白的主要途径,也是脑出血后重要的内源性血肿清除系统之一。PPAR- γ 激动剂红曲素通过 Hp-Hb-CD163 通路上调 CD163 和 Hp 的蛋白和 mRNA 表达,减小脑血肿和脑水肿的体积^[43]。然而,Leclerc 等^[44]的研究发现 CD163 缺乏在脑出血后 3 天是起积极作用,在脑出血后 10 d 却表现出更严重的继发性神经功能损伤,说明 CD163 在脑出血的不同阶段有着不同的影响。

3.4 LOX-1 与出血性脑卒中

血凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 在氧化低密度脂蛋白诱导的血管功能障碍中有着关键作用,巨噬细胞和平滑肌细胞通过 LOX-1 摄取 ox-LDL 参与动脉粥样化反应,LOX-1 的表达水平不仅在缺血性脑血管病中升高,在脑出血中也有明显的变化。高血压是非外伤性脑出血的最常见原因,而有研究发现自发性高血压大鼠大脑皮层的 LOX-1 水平表达上调可诱导神经元的凋亡^[45]。在 Yokota 等^[46]的 LOX-1 与脑出血相关研究中,超过 90% 的脑出血患者有高血压病病史,他们的研究表明,脑出血患者的血清 sLOX-1 浓度高于年龄和性别无差异的对照组。Inoue 等^[47]的对脑卒中患者进行前瞻性研究,检测了 16 例脑卒中患者发病 24 h 和 2 个月时的血清 LOX-1 水平,其中脑梗死 9 例,脑出血 7 例,研究结果显示,脑出血患者早期 LOX-1 的中位数明显高于脑梗死患者早期 LOX-1 的中位数,可见 LOX-1 在脑出血中更具有敏感性,血清 LOX-1 水平有望作为脑出血的生物标志物。

4 总结

清道夫受体具有多种多样生物学功能,参与多种生理和病理机制过程,在脑卒中疾病中也扮演着至关重要的角色。综述上游清道夫的相关研究,无论是缺血性脑卒中还是出血性脑卒中,清道夫受体的表达都明显增高,但是过表达的清道夫受体有的起着积极的作用,有的却加重病情,有的在疾病不同的时间阶段起着不同的作用,扮演双重角色,但是具体的作用机制均尚未明了。为了进一步明确

清道夫受体在脑血管疾病的作用及其机制,需要运用更大规模的临床研究和更进一步的动物模型试验去探讨。进一步广泛深入探讨清道夫受体与脑卒中疾病的相关机制和临床意义,将有利于为脑卒中提供更有效的防治措施。

参考文献:

[1] 张冬月, 韩薇. 我国脑卒中流行现状及危险因素研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 122-123.

[2] Prabhudas M, Bowdish D, Drickamer K, et al. Standardizing scavenger receptor nomenclature [J]. J Immunol, 2014, 192(5): 1997-2006.

[3] Goldstein JL, Ho YK, Basu SK. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979, 76(1): 333-337.

[4] Maitra U, Li L. Molecular mechanisms responsible for the reduced expression of cholesterol transporters from macrophages by low-dose endotoxin [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(1): 24-33.

[5] Husemann J, Loike JD, Anankov R, et al. Scavenger receptors in neurobiology and neuropathology: their role on microglia and other cells of the nervous system [J]. Glia, 2002, 40(2): 195-205.

[6] Beauvillain C, Meloni F, Sirard JC, et al. The scavenger receptors SRA-I and SREC-I cooperate with TLR2 in the recognition of the hepatitis C virus non-structural protein 3 by dendritic cells [J]. J Hepatol, 2010, 52(5): 644-651.

[7] Limmon GV, Arredouani M, McCann KL, et al. Scavenger receptor class-A is a novel cell surface receptor for double-stranded RNA [J]. FASEB J, 2008, 22(1): 159-167.

[8] Qiu Y, Dayrit JK, Davis MJ, et al. Scavenger receptor A modulates the immune response to pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection [J]. J. Immunol, 2013, 191(1): 238-248.

[9] Couchie D, Vaisman B, Abderrazak A, et al. Human Plasma thioredoxin-80 increases with age and in *ApoE*^{-/-} mice induces inflammation, angiogenesis, and atherosclerosis [J]. Circulation, 2017, 136(5): 464-475.

[10] 张靖, 张自新, 姜怡邓. 清道夫受体 A 启动子区 DNA 甲基化在同型半胱氨酸致动脉粥样硬化中的作用 [J]. 广东医学, 2019, 40(12): 1678-1684.

[11] Nakamura T, Suzuki H, Wada Y, et al. Fucoidan induces nitric oxide production via p38 mitogen-activated protein kinase and nf-kappab-dependent signaling pathways through macrophage scavenger receptors [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 343(1): 286-294.

[12] Xu Z, Han K, Chen J, et al. Vascular endothelial growth factor is neuroprotective against ischemic brain injury by inhibiting scavenger receptor A expression on microglia [J]. J Neurochem,

2017, 142(5): 700-709.

[13] 余伟, 张敏, 姚晴宇. 巨噬细胞清道夫受体 1 基因多态性与缺血性脑卒中遗传易感性的关系 [J]. 职业与健康, 2018, 34(6): 824-827.

[14] Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation [J]. ArteriosclerThromb Vasc Biol, 2014, 34(3): 571-580.

[15] Kim E, Tolhurst AT, Qin LY, et al. CD36/fatty acid translocase, an inflammatory mediator, is involved in hyperlipidemia-induced exacerbation in ischemic brain injury [J]. J Neurosci, 2008, 28(18): 4661-4670.

[16] Kim E, Febbraio M, Bao Y, et al. CD36 in the periphery and brain synergizes in stroke injury in hyperlipidemia [J]. Ann Neurol, 2012, 71(6): 753-764.

[17] Garcia-Bonilla L, Racchumi G, Murphy M, et al. Endothelial CD36 contributes to postischemic brain injury by promoting neutrophil activation via CSF3 [J]. J Neurosci, 2015, 35(44): 14783-14793.

[18] Kim EH, Tolhurst AT, Szeto HH, et al. Targeting CD36-mediated inflammation reduces acute brain injury in transient, but not permanent, ischemic stroke [J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(4): 385-391.

[19] Woo MS, Yang J, Beltran C, et al. Cell surface CD36 protein in monocyte/macrophage contributes to phagocytosis during the resolution phase of ischemic stroke in mice [J]. J Biol Chem, 2016, 291(45): 23654-23661.

[20] 司慧丽, 嵇继宇, 王宏. 血清 LRP6 及 CD36 对脑梗死伴颈动脉不稳定斑块患者的意义 [J]. 广东医学, 2016, 37(23): 3572-3575.

[21] O'Connell GC, Petrone AB, Treadway MB, et al. Machine-learning approach identifies a pattern of gene expression in peripheral blood that can accurately detect ischaemic stroke [J]. NPJ Genom Med, 2016, 1: 16038.

[22] O'Connell GC, Tennant CS, Lucke-Wold N, et al. Monocyte-lymphocyte cross-communication via soluble CD163 directly links innate immune system activation and adaptive immune system suppression following ischemic stroke [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12940.

[23] 苏柳杭, 陈炳秀, 李兆恺, 等. CD163/TWEAK 通路对动脉粥样硬化的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(4): 679-685.

[24] 韩遵华, 段淼, 李清香. 依达拉奉对缺氧缺血性脑病新生大鼠脑水肿及 CD163/Ho-1 信号通路的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(4): 34-40.

[25] Pedragosa J, Salas-Perdomo A, Gallizioli M, et al. CNS-border associated macrophages respond to acute ischemic stroke attracting granulocytes and promoting vascular leakage [J]. Acta Neuropathol Commun, 2018, 6(1): 76.

[26] Draude G, Hrboticky N, Lorenz RL. The expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle cells and monocytes and its down-

- regulation by lovastatin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 57(4): 383-386.
- [27] Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, et al. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1(LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(1): 36-45.
- [28] Huang WS, Li Q, Chen X, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as a novel biomarker for large-artery atherosclerotic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(10): 881-886.
- [29] Li XM, Jin PP, Xue J, et al. Role of sLOX-1 in intracranial artery stenosis and in predicting long-term prognosis of acute ischemic stroke [J]. *Brain Behav*, 2017, 8(1): e00879.
- [30] Markstad H, Edsfeldt A, Yao Mattison I, et al. high levels of soluble lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 are associated with carotid plaque inflammation and increased risk of ischemic stroke [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e009874.
- [31] Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(1): 14-18.
- [32] Yao Y, Tsirka SE. The CCL2-CCR2 system affects the progression and clearance of intracerebral hemorrhage [J]. *Glia*, 2012, 60(6): 908-918.
- [33] Ma QY, Chen S, Hu Q, et al. NLRP3 inflammasome contributes to inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *Ann. Neurol*, 2014, 75(2): 209-219.
- [34] Lin S, Yin Q, Zhong Q, et al. Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 46.
- [35] Yuan B, Shen H, Lin L, et al. Scavenger receptor SRA attenuates TLR4-induced microglia activation in intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 289: 87-92.
- [36] Yang Z, Zhong SC, Liu YP, et al. Scavenger receptor SRA attenuates microglia activation and protects neuroinflammatory injury in intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 278: 232-238.
- [37] 方焯. TLR4 信号负调控 CD36 表达影响脑出血血肿吸收及其机制 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [38] 段淑娜. PPAR γ -Nr1 α 通路对于脑出血后血肿清除系统中 CD36 及 SRA 的表达调控 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [39] Chen Q, Shi X, Tan Q, et al. Simvastatin promotes hematoma absorption and reduces hydrocephalus following intraventricular hemorrhage in part by upregulating CD36 [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(4): 362-373.
- [40] Gong QW, Liao MF, Liu L, et al. CD36 gene polymorphisms are associated with intracerebral hemorrhage susceptibility in a han Chinese population [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5352071.
- [41] Dang G, Yang Y, Wu G, et al. Early erythrolisis in the hematoma after experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(2): 174-182.
- [42] 解文菁. CD163 对脑出血血肿及灶周组织的影响变化及其机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [43] 李瞳. PPAR- γ 干预对脑出血后大鼠中触珠蛋白-血红蛋白-CD163 通路的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [44] Leclerc JL, Lampert AS, Loyola Amador C, et al. The absence of the CD163 receptor has distinct temporal influences on intracerebral hemorrhage outcomes [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(2): 262-273.
- [45] Li Y, Duan Z, Gao D, et al. The new role of LOX-1 in hypertension induced neuronal apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commum*, 2012, 425(4): 735-740.
- [46] Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, et al. High levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: an age- and sex-matched cross-sectional study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10): 1222-1226.
- [47] Inoue T, Ishida T, Inoue T, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels as a biomarker of acute intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(2): 490-494.

[收稿日期]2019-08-30