

· 综述 ·

## 脑出血损伤的动物模型及治疗策略的研究进展

魏纯纯, 王培, 缪朝玉 (第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 脑出血是指脑实质内血管破裂引起的出血,是脑卒中的一种类型,占全部卒中的10%~15%。脑出血的发病率和病死率都非常高,而且目前对于它的发病机制尚不完全清楚。因此,根据目前的临床循证医学依据,还没有明确有效的医疗手段可以改善患者的生存率和预后。作为基础研究的重要工具,脑出血动物模型的发展和应用,有力地促进了对脑出血的病理生理过程的了解,改善了对脑出血导致的脑损伤的分子机制的认识。此外,在脑出血动物模型上的研究促成了多个潜在治疗策略的提出,比如抑制凝血酶活性、减少脑出血导致的炎症损伤等。另外,近期干细胞领域的研究工作提示,细胞移植治疗在脑出血治疗中可能将具有很好的前景。笔者对脑出血动物模型的发展和应用,以及脑出血治疗策略的进展情况做一综述。

**[关键词]** 脑出血;动物模型;神经炎症;干细胞治疗

**[中图分类号]** R743.34

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)04-0297-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.003

## Research progress on animal model and potential therapeutic strategy in intracerebral hemorrhage

WEI Chunchun, WANG Pei, MIAO Chaoyu (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Intracerebral hemorrhage (ICH) refers to bleeding within the brain parenchyma due to the rupture of blood vessels, and is a highly lethal stroke subtype, accounting for nearly 10%-15% of all strokes. The morbidity and mortality of ICH are very high and its pathophysiological mechanisms are currently not fully understood. Therefore, based on current clinical evidence-based medicine, there is no definite and effective medical treatment that can improve the prognosis and survival of patients available yet. As an important tool for basic research, the development and application of the ICH animal model promoted the understanding of the pathophysiological mechanisms and molecular mechanisms leading to brain injury by ICH. Recently, the ICH animal model studies contributed to a number of proposed potential therapeutic strategies, such as the inhibition of thrombin and the reduction of pro-inflammatory pathways. In addition, recent research of stem cells suggested that cell transplantation therapy for the treatment of ICH may also have good prospects. In this review, we discuss the development and application of animal models for studies on ICH and the advances regarding the potential therapeutic strategies for ICH.

**[Key words]** intracerebral hemorrhage (ICH); animal model; neuroinflammation; stem cell therapy

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 的发病率和病死率均很高,约占全部卒中的10%~15%,而在中国病死率高达33%<sup>[1]</sup>。由于缺乏有效的治疗手段,脑出血患者发病后1个月内的病死率高达40%。即使幸存,患者也需要长期忍受呕吐、肢体瘫痪和抽搐等身体障碍及不同程度的意识障

碍。高复发率和高病死率是脑出血的重要特征。目前,临床上针对脑出血的治疗手段主要是降低颅内压、减轻水肿和维持血液动力学稳定等<sup>[1]</sup>,但效果均欠佳。近10年来,随着脑出血动物模型的广泛应用,脑出血的基础研究得到了快速发展,有力地改善了人们对脑出血损伤机制的认识。

脑出血诱导的损伤可分为初始脑损伤和继发脑损伤,初始脑损伤是指出血引起的脑组织和细胞结构的直接物理破坏。针对初始脑损伤的治疗主要是减轻水肿。然而临床研究的结果证明,外科手术清除水肿的有效性需待考证<sup>[2]</sup>。目前,大量研究均针对脑出血继发性损伤的病理生理机制,力求通过干预其发生发展来达到减轻脑出血继发性损伤的目

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81373414, 81130061, 81422049, 81473208), 国家863青年科学家项目(2015AA020943)

**[作者简介]** 魏纯纯, 硕士研究生, 助教。研究方向: 脑血管药理学。Tel: (021)81871021; E-mail: wei\_chunchun@163.com

**[通讯作者]** 缪朝玉, 教授, 博士生导师。研究方向: 心脑血管药理学。Tel: (021)81871271; E-mail: cymiao@smmu.edu.cn

的。脑出血继发性损伤可能由3种原因造成:一是由原发性损伤导致的出血、凝血反应;二是机体/组织对血肿的急性反应(急性炎症);三是血块成分的缓慢释放(血红蛋白/铁)导致的慢性炎症。加强对上述损伤机制的研究,使探索潜在的脑出血治疗策略成为可能。另外,由脑出血引起的脑组织损伤(比如神经元和胶质细胞的大量死亡)是很难避免的,所以,如何促进出血后脑组织的修复和再生也值得关注。在这方面,基于干细胞分化、移植的治疗策略是最有前途的研究方向之一。

## 1 脑出血研究的动物模型

脑出血治疗如此困难的原因之一在于:脑出血的基础研究较难开展。目前已经在多物种中进行了脑出血的模型研究,其中以啮齿类动物最为普遍。长期以来,在啮齿类动物上复制脑出血临床状态主要有两种动物模型:全血模型和胶原酶模型。全血模型直接将动物自体全血注入纹状体,这种方法可在多种动物中使用<sup>[3,4]</sup>。全血模型的优势是只有血液被引入模型,排除了其他因素的影响,缺点是缺少血管破裂的病理机制、脑组织伤口大小不均、注射难度较大等。相对于全血模型,胶原酶模型的应用更为广泛。在该模型中,将胶原酶注入纹状体,胶原酶可分解胞外基质、破坏血脑屏障并导致出血。在胶原酶模型中,血肿逐步发展,且手术过程简单,较好地模拟了急性脑血管损伤出血;最终的脑出血也是自发的,伤口在位点和大小上也可重复<sup>[5]</sup>。当然,胶原酶模型也有缺点,例如,不存在诱发出血的潜在病理机制,且可能引起多个血管破裂出血,而在实际病例中,单根小动脉破裂出血常是脑出血的原发性机制。全血模型和胶原酶模型各有优点和不足,也都只能反映脑出血的部分临床特点,但这两种模型是目前脑出血研究中最常用的方法。

除了这两种最常用的动物模型,Wakisaka等<sup>[6]</sup>报道可以通过对小鼠长期灌注血管紧张素II诱导产生慢性高血压,在此基础上再急性大剂量单次灌注血管紧张素II导致极高危的高血压,最终诱导自发性脑出血。这一模型较好地模拟了人类脑出血发生的过程,但也存在一些不足之处,比如时间长、费用高、需长期置管等。

尽管啮齿类动物是研究脑出血的最常用模型,但由于目前使用的啮齿类动物脑出血模型在病理生理基础上与人类的脑出血不完全相同,比如白质较少、胶质/神经元比例较低和脑稳态不同。这些不足限制了动物模型和临床病程的关联度。因此,近年

来有大动物模型(如猫、兔、狗、猴子和猪等)被引入制作脑出血模型。制备脑出血大动物模型使得检测脑出血外科手术的治疗效果成为可能。一个自体血灌注诱导的猪脑出血模型,可以被用来检测颅内压、血流、水肿发展、代谢、转录因子的激活和炎症基因的表达<sup>[7]</sup>。

## 2 脑出血潜在的治疗策略

**2.1 脑出血后血肿的清除** 近期研究发现,PPAR- $\gamma$ 在脑出血后的血肿清除过程中起重要作用。Zhao等<sup>[8]</sup>提出PPAR- $\gamma$ 是一个可以调节受体CD36表达的配体依赖型转录因子,对脑出血后吞噬细胞的活化非常重要。在小鼠自体全血模型中,PPAR- $\gamma$ 激动剂罗格列酮,可以通过上调CD36的表达促进小胶质细胞/吞噬细胞对红细胞的吞噬作用<sup>[8]</sup>。脑出血后,细胞吞噬作用产生大量被损伤的吞噬细胞,在降解吞噬物的同时会产生大量的活性氧(ROS),这些氧自由基进一步促进脑出血的病理损害。PPAR- $\gamma$ 激动剂罗格列酮可以在体外小胶质细胞中以及脑出血小鼠体内,上调过氧化氢酶的表达,大幅度抑制氧化应激导致的神经细胞损伤<sup>[8]</sup>。此外,在体内和体外实验中均发现罗格列酮可降低促炎基因的表达,包括TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MMP-9和iNOS,并最终减轻脑出血后的神经炎症<sup>[8]</sup>。这一作用可能是通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路实现的<sup>[9]</sup>。另外,CD36中和抗体可以抑制PPAR- $\gamma$ 诱导的吞噬作用,从而减慢脑出血的血肿消散<sup>[10]</sup>。目前,PPAR- $\gamma$ 激动剂已经进入脑出血治疗的临床试验阶段<sup>[11]</sup>。

### 2.2 血红蛋白毒性的抑制

**2.2.1 上调触珠蛋白的表达** 红细胞释放的触珠蛋白(haptoglobin),是一种在血清中丰富存在的防御蛋白,它可以结合游离的血红蛋白。在大鼠和小鼠模型中,纹状体注射自体血可提高血肿周围触珠蛋白的表达<sup>[12]</sup>。脑出血发生后,少突胶质细胞可产生和释放触珠蛋白,有助于保护脑组织不受血管外血红蛋白的毒性伤害<sup>[12]</sup>。触珠蛋白基因缺失小鼠发生脑出血后,脑组织的易损性升高<sup>[12]</sup>;相反,小鼠触珠蛋白过表达会导致对损伤的敏感性降低<sup>[12]</sup>。这些结果表明上调触珠蛋白表达可能是脑出血的潜在治疗策略。

**2.2.2 铁离子螯合剂** 大量证据表明,血红蛋白和铁的释放是促进出血后损伤的主要因素。脑内注射裂解的红细胞引起的脑损伤与注入血红蛋白和铁的结果类似<sup>[13]</sup>。去铁胺是一种铁离子螯合剂,在多种脑出血动物模型中都表现出神经保护作用。例如,

在大鼠全血诱导的脑出血模型中,去铁胺可减轻脑水肿和脑萎缩,改善神经功能<sup>[4]</sup>。在猪脑出血模型中亦得到类似结果<sup>[14]</sup>。近期的研究表明,在猪的脑出血模型中,去铁胺可降低血肿周围区域 CD47 的表达<sup>[15]</sup>。由于 CD47 是红细胞表面信号分子,并可调节针对红细胞的吞噬作用,去铁胺降低脑出血条件下升高的 CD47,有利于减轻脑出血导致的脑损伤<sup>[15]</sup>。然而,也有报道指出,去铁胺不能改善胶原酶诱导的大鼠脑出血模型的神经功能<sup>[16]</sup>。目前,去铁胺已经进入临床试验阶段<sup>[17]</sup>。

**2.3 抑制凝血酶反应** 凝血酶在血液进入脑组织时产生并激活凝血连锁反应,促进脑出血后早期脑水肿的形成和血脑屏障(BBB)的破坏<sup>[18]</sup>。Sun等<sup>[19]</sup>在大鼠自体全血诱导的脑出血模型上发现,凝血酶抑制剂水蛭素可通过下调水通道-4和水通道-9减少脑水肿的形成,表明凝血酶抑制剂可能在脑出血后脑水肿的治疗中发挥作用。在胶原酶诱导的脑出血模型上,另外一种凝血酶抑制剂阿加曲班,也可减轻脑水肿<sup>[20]</sup>。尽管凝血酶抑制剂的使用可能会引起出血时间延长,但是在动物模型的研究中应用凝血酶,并未出现血肿体积增大的现象。然而,低浓度的凝血酶可能存在神经保护作用<sup>[21]</sup>,所以,凝血酶抑制剂在脑出血损伤中的作用仍需进一步研究。

## 2.4 免疫抑制剂

**2.4.1 调节小胶质细胞活性** 越来越多的证据表明,在脑出血早期激活小胶质细胞可促进脑出血诱导的继发性脑损伤<sup>[5]</sup>。由于诱导因素的不同以及细胞内外激活的信号通路不同,小胶质细胞的激活可分为两种:经典激活(M1极化)和替代激活(M2极化)。M1极化是指小胶质细胞被激活后,可释放多种促炎因子和 ROS 造成的细胞损伤。M2极化是指激活后的小胶质细胞具有吞噬活性,且释放多种神经保护因子和营养因子<sup>[22]</sup>。两种激活方式可以通过激活胞内外的信号通路从而发生表型和功能的相互转换<sup>[23]</sup>。

由于小胶质细胞的极化方向可以决定其对脑出血的效应,因此如何减轻小胶质细胞向 M1 表型的转化或者加强其向 M2 表型的转化被认为是脑出血损伤的重要治疗策略<sup>[22]</sup>。例如,在大鼠脑出血模型中,用米诺环素可抑制小胶质细胞向 M1 表型极化,从而减轻脑水肿、BBB 损伤和脑细胞死亡<sup>[24]</sup>。最近的一项研究证明,除了可以抑制小胶质细胞活性,米诺环素还可通过抑制铁超负荷,减轻脑出血诱导的脑损伤<sup>[25]</sup>。但是,长时间的米诺环素治疗也会抑制小胶质细胞向 M2 表型极化,使其无法通过吞噬作

用促进脑损伤恢复,所以长期使用或在脑出血的后期使用米诺环素是有害的<sup>[8]</sup>,这也表明米诺环素的治疗时间窗较窄,限制了其用于临床治疗的机会。

激动 PPAR- $\gamma$  可介导单核细胞向 M2 表型分化<sup>[24]</sup>。Shimada 等<sup>[26]</sup>发现 PPAR- $\gamma$  激动剂在实验性脑出血研究中,可通过促进小胶质细胞向 M2 表型转换,减轻炎症因子的释放和神经细胞的损害。目前,许多可促进小胶质细胞/巨噬细胞 M1 和 M2 极化的胞外信号通路已经被发现,探索如何通过调控这些信号通路来减轻脑出血损伤已成为有希望的研究方向<sup>[22]</sup>。

**2.4.2 阻断 TLR4 通路** 已有大量研究表明,Toll 样受体 4 (TLR4)在脑出血诱导的炎症损伤中发挥重要作用<sup>[27]</sup>,因此,靶向 TLR4 受体可作为脑出血潜在的治疗策略。目前,TLR4 的拮抗剂,包括抗 TLR 抗体,化合物库中的一些小分子、药用植物中提取的复合物,均已广泛用于治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病<sup>[28]</sup>。Mts510 是一种新的 TLR4 抑制剂,在小鼠脑出血模型中使用 Mts510 可阻断 TLR4 通路,并显著降低脑水含量,改善神经功能<sup>[29]</sup>,另外,Mts510 在体外应用,可有效抑制血红素诱导的小胶质细胞的激活<sup>[29]</sup>。

**2.4.3 HMGB1 抑制剂** 从坏死细胞释放或者激活的小胶质细胞分泌的高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)可促进脑出血后的炎症损伤<sup>[30]</sup>。可以通过两种方式抑制 HMGB1 的活性:直接与其结合或者阻止其从细胞释放。在胶原酶诱导的大鼠脑出血模型中,出血后 20 min 给予 HMGB1 抑制剂甘草皂苷治疗,可以直接抑制 HMGB1 活性,发挥减轻脑水肿、抑制神经元死亡、改善神经功能的作用<sup>[30]</sup>。目前,多种甘草皂苷的衍生物已被化学合成。这些化学合成的甘草皂苷衍生物在体外模型中能较强地抑制 HMGB1 的活性<sup>[31]</sup>。然而,这些化合物在脑出血动物模型中的作用暂未明确。

乙基丙酮酸盐是另外一种 HMGB1 抑制剂。在胶原酶诱导的小鼠脑出血模型中,发现乙基丙酮酸盐可通过抑制小胶质细胞中 HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制促炎因子的释放,从而发挥抗凋亡和抗炎活性<sup>[32]</sup>。在胶原酶诱导的大鼠脑出血模型中,Lei 等<sup>[33]</sup>亦发现乙基丙酮酸盐可抑制 HMGB1 从细胞中的释放,减少神经元凋亡,减轻脑水肿和神经损伤。

**2.5 细胞移植治疗** 脑出血发生后,发生脑组织损伤不可避免。自 2006 年开始,神经干细胞移植便被

认为是一种极具希望的修复脑损伤的方法,在脑出血动物模型上采用神经干细胞移植法进行了较为深入的研究。比如在小鼠模型中,静脉注射人类神经干细胞,可缓解脑出血诱导的神经功能损伤<sup>[34]</sup>。在胶原酶诱导的大鼠脑出血模型中,人类脐带血和其衍生单核细胞的移植可表现出与 PPAR- $\gamma$  激动剂相似的,加快消除水肿和减轻神经损伤的效果<sup>[35]</sup>。

有趣的是,干细胞移植可能并非通过直接分化为有功能的神经元和胶质细胞来发挥神经修复作用。越来越多的证据表明,外源性干细胞通过释放营养因子、细胞因子和促进自我修复的 microRNA 来发挥作用<sup>[36]</sup>。例如,Jeon 等<sup>[37]</sup>发现,干细胞提取物,而非干细胞本身,可以在大鼠脑出血模型上促进脑损伤的修复。此外,多项研究提示外源干细胞注射可以诱导内源神经干细胞募集于损伤区域<sup>[38]</sup>。尽管从理论上讲,干细胞治疗有可能彻底改变脑出血的治疗模式,但神经干细胞在体内的分化、迁移的定向控制及选择最优注射途径、细胞剂量和移植的时间等问题,需要大量研究加以解决。

### 3 总结与展望

近年来,脑出血的临床前研究快速发展,促进了新的潜在治疗策略的出现。目前比较有前景的治疗新策略聚焦于缓解脑出血后的继发性脑损伤,如抑制机体和组织的炎症反应和凝血反应,缓解红细胞裂解成分的毒性作用,以及水肿成分的清除。针对多靶点的药物研发将可能成为脑出血潜在新药发展的一个重要方向。随着研究的进一步深入,这些新的脑出血治疗策略也许会极大地改善目前临床上对于脑出血治疗措施缺乏的窘境。

### 【参考文献】

[1] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):720-731.

[2] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365(9457): 387-397.

[3] Gu Y, Hua Y, Keep RF, et al. Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced iron accumulation and neuronal death in piglets [J]. *Stroke*, 2009, 40(6):2241-2243.

[4] Okauchi M, Hua Y, Keep RF, et al. Effects of deferoxamine on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in aged rats [J]. *Stroke*, 2009, 40(5):1858-1863.

[5] Wang J, Doré S. Inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(5):894-908.

[6] Wakisaka Y, Chu Y, Miller JD, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage during acute and chronic hypertension in mice [J]. *J Cereb Blood Flow metab*, 2010, 30(1):56-69.

[7] Wagner KR. Modeling intracerebral hemorrhage: glutamate, nuclear factor-kappa B signaling and cytokines [J]. *Stroke*, 2007, 38(2 Suppl):753-758.

[8] Zhao X, Grotta J, Gonzales N, et al. Hematoma resolution as a therapeutic target: the role of microglia/macrophages [J]. *Stroke*, 2009, 40(3 Suppl):S92-94.

[9] Zhao X, Zhang Y, Strong R, et al. 15d-Prostaglandin J2 activates peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, promotes expression of catalase, and reduces inflammation, behavioral dysfunction, and neuronal loss after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *J Cereb Blood Flow metab*, 2006, 26(6):811-820.

[10] Zhao X, Sun G, Zhang J, et al. Hematoma resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma in microglia/macrophages [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(4):352-362.

[11] Gonzales NR, Shah J, Sangha N, et al. Design of a prospective, dose-escalation study evaluating the safety of pioglitazone for hematoma resolution in intracerebral hemorrhage (SHRINC) [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(5):388-396.

[12] Zhao X, Song S, Sun G, et al. Neuroprotective role of haptoglobin after intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(50):15819-15827.

[13] Huang FP, Xi G, Keep RF, et al. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products [J]. *J Neurosurg*, 2002, 96(2):287-293.

[14] Gu Y, Hua Y, He Y, et al. Iron accumulation and DNA damage in a pig model of intracerebral hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Supplement*, 2011, 111:123-128.

[15] Zhou X, Xie Q, Xi G, et al. Brain CD47 expression in a swine model of intracerebral hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2014, 1574:70-76.

[16] Auriat AM, Silasi G, Wei Z, et al. Ferric iron chelation lowers brain iron levels after intracerebral hemorrhage in rats but does not improve outcome [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(1): 136-143.

[17] Selim M, Yeatts S, Goldstein JN, et al. Safety and tolerability of deferoxamine mesylate in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2011, 42(11):3067-3074.

[18] Babu R, Bagley JH, Di C, et al. Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention [J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 32(4):E8.

[19] Sun Z, Zhao Z, Zhao S, et al. Recombinant hirudin treatment modulates aquaporin-4 and aquaporin-9 expression after intracerebral hemorrhage *in vivo* [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(5):1119-1127.

- tive tumor eradication by engineered T cells [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(1): 71-75.
- [27] Wilkie S, van Schalkwyk MC, Hobbs S, *et al*. Dual targeting of ErbB2 and MUC1 in breast cancer using chimeric anti-gen receptors engineered to provide complementary signaling [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(5): 1059-1070.
- [28] Caruso HG, Hurton LV, Najjar A, *et al*. Tuning sensitivity of CAR to EGFR density limits recognition of normal tissue while maintaining potent antitumor activity [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3505-3518.
- [29] Davila ML, Riviere I, Wang X, *et al*. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224-225.
- [30] Wu CY, Roybal KT, Puchner EM, *et al*. Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor [J]. *Science*, 2015, 350(6258): aab4077.
- [收稿日期] 2016-01-06 [修回日期] 2016-05-16  
[本文编辑] 李睿旻
- 
- (上接第 300 页)
- [20] Kitaoka T, Hua Y, Xi G, *et al*. Effect of delayed argatroban treatment on intracerebral hemorrhage-induced edema in the rat [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86: 457-461.
- [21] Xi G, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective [J]. *J Neurochem*, 2003, 84(1): 3-9.
- [22] Hu X, Leak RK, Shi Y, *et al*. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(1): 56-64.
- [23] Chhor V, Le Charpentier T, Lebon S, *et al*. Characterization of phenotype markers and neuronotoxic potential of polarised primary microglia in vitro [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 32: 70-85.
- [24] Bouhrel MA, Derudas B, Rigamonti E, *et al*. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2): 137-143.
- [25] Guo J, Chen Q, Tang J, *et al*. Minocycline-induced attenuation of iron overload and brain injury after experimental germinal matrix hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2015, 1594: 115-124.
- [26] Shimada K, Furukawa H, Wada KE, *et al*. Protective role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in the development of intracranial aneurysm rupture [J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1664-1672.
- [27] Fang H, Wang PF, Zhou Y, *et al*. Toll-like receptor 4 signaling in intracerebral hemorrhage-induced inflammation and injury [J]. *J Neuroinflamm*, 2013, 10: 27.
- [28] Liu X, Zheng J, Zhou H. TLRs as pharmacological targets for plant-derived compounds in infectious and inflammatory diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(10): 1451-1456.
- [29] Lin S, Yin Q, Zhong Q, *et al*. Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 46.
- [30] Ohnishi M, Katsuki H, Fukutomi C, *et al*. HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(5-6): 975-980.
- [31] Du D, Yan J, Ren J, *et al*. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of glycyrrhizin derivatives as potent high-mobility group box-1 inhibitors with anti-heart-failure activity *in vivo* [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(1): 97-108.
- [32] Su X, Wang H, Zhao J, *et al*. Beneficial effects of ethyl pyruvate through inhibiting high-mobility group box 1 expression and TLR4/NF-kappaB pathway after traumatic brain injury in the rat [J]. *Mediat Inflamm*, 2011, 2011: 807142.
- [33] Lei C, Lin S, Zhang C, *et al*. High-mobility group box 1 protein promotes neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Neuroscience*, 2013, 228: 190-199.
- [34] Lee HJ, Kim KS, Kim EJ, *et al*. Brain transplantation of immortalized human neural stem cells promotes functional recovery in mouse intracerebral hemorrhage stroke model [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(5): 1204-1212.
- [35] Bibber B, Sinha G, Lobba AR, *et al*. A review of stem cell translation and potential confounds by cancer stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 241048.
- [36] Lee HK, Finnis S, Cazacu S, *et al*. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miRNAs to neural cells and induce their differentiation and glutamate transporter expression [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(23): 2851-2861.
- [37] Jeon D, Chu K, Lee ST, *et al*. Neuroprotective effect of a cell-free extract derived from human adipose stem cells in experimental stroke models [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 54: 414-420.
- [38] Otero L, Zurita M, Bonilla C, *et al*. Allogeneic bone marrow stromal cell transplantation after cerebral hemorrhage achieves cell transdifferentiation and modulates endogenous neurogenesis [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(1): 34-44.
- [收稿日期] 2015-12-18 [修回日期] 2016-05-04  
[本文编辑] 顾文华