

·综述·

调节性T细胞与脑卒中的免疫反应

王瑶, 谢敏杰

作者单位

华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经内科

武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81571113)

收稿日期

2019-06-14

通讯作者

谢敏杰

xie_minjie@126.com

摘要 脑卒中作为全球人口死亡和残疾的主要原因,发病过程复杂且治疗方法依旧十分有限。近年来,越来越多的研究开始关注免疫系统与脑卒中的关系,尤其是具有免疫抑制效应的调节性T淋巴细胞(Treg)在其中的作用。本综述将主要评述脑卒中的免疫反应及Treg在其中的作用与可能的相关机制研究进展。

关键词 脑卒中;免疫系统;调节性T淋巴细胞

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.12.008

王瑶, 谢敏杰. 调节性T细胞与脑卒中的免疫反应[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 626-629.

脑卒中已成为全球人口死亡和残疾的主要原因, 占据年死亡人数的10%^[1]。缺血性脑卒中中不仅涉及神经元功能障碍, 还包含许多细胞间复杂的相互作用, 包括内皮细胞、血脑屏障、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和免疫系统^[2]。卒中的发病过程是复杂且多阶段的, 其中, 强烈炎症反应引发的继发性进展尤为重要^[3]。然而, 脑卒中作为高致死性及高致残性疾病, 在治疗方法上依然十分有限。近年来研究进展提示免疫反应在其病程进展中起重要作用。急性脑缺血后的各种神经免疫事件包括小胶质细胞激活、白细胞浸润入脑及促炎因子分泌等, 此前淋巴细胞已被确定为驱动神经炎症反应和导致卒中结果的关键白细胞亚群^[4]。相对于其他淋巴细胞亚群的促炎作用, 调节性T淋巴细胞Treg具有免疫抑制功能, 主要参与维持免疫稳态, 并且已经在几种炎症疾病中被表征为疾病限制性保护性细胞, 特别是在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的原发性炎症性疾病中^[4]。本文将对有关脑卒中的免疫反应及Treg在其中的作用的研究进行综述。

1 Treg

目前研究最多的Treg亚群是CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg细胞亚群。几乎所有抑制性Treg亚群都表达Foxp3, 后者是与其免疫抑制功能直接相关的通用转录因子, 正向调控Treg细胞^[4]。尽管Treg可能在机体稳态下对CNS的保护并非十分重要, 但一旦耐受被破坏, 则需要Treg在CNS中重建体内稳态^[5]。除了维持自身耐受, Treg还可以抑制多种免疫反应。因此, Treg在脑卒中后继发性炎症中具有重要的调节作用。脑中Treg细胞有活化/记忆表型, 并且许多Treg细胞特征基因的表达水平高于外周Treg细胞^[6]。Treg在体内可通过多种机制发挥免疫抑制作用, 包括接触抑制及细胞因子介导的抑制作用。前者与细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、CD73-CD39、颗粒酶、CD95-CD95配体

等有关; 介导免疫抑制的细胞因子包括转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、白介素-10(interleukin-10 IL-10)等^[7]。其中, IL-10在脑卒中后神经炎症的调节过程中具有重要作用。研究表明, 淋巴细胞产生的IL-10增加时, 脑卒中预后有所改善^[8]。Tregs可与多种外周炎性细胞相互作用, 包括①抑制中性粒细胞活性、诱导凋亡或死亡及调节其渗入损伤部位; ②调节巨噬细胞极化、活性与存活; ③减少T细胞渗入损伤组织与活性^[9]。越来越多的研究表明, Treg在脑卒中中起保护作用^[10-13]。Treg的功能及相关机制依赖于不同的组织及环境, 下面将重点描述Treg在脑卒中中的作用及可能机制。

2 脑卒中的免疫反应

在脑卒中后, CNS和外周免疫系统均发生多种免疫级联反应, 包含固有免疫和获得性免疫^[14, 15]。其中固有免疫的激活途径包含补体激活途径(通过识别损伤细胞或招募的细胞表达的损伤相关分子模式分子(damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs)激活和血小板介导的激活途径^[16]。

2.1 中枢免疫系统

脑卒中发生后, CNS中的固有免疫细胞通过清除细胞碎片和中和神经毒素来限制脑损伤。然而, 随后适应性免疫应答的扩增推动了缺血性脑损伤的进展^[17]。在CNS中, 广泛的坏死细胞产生大量炎症介质和DAMPs, 如核酸、核苷酸、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)等, 激活多种细胞, 增强循环免疫细胞的趋化性^[14]。脑内的常驻免疫细胞--小胶质细胞活化是大脑炎症反应的第一步, 随后是内皮细胞的免疫应答, 继而发生中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、自然杀伤细胞、T细胞等免疫细胞的浸润^[18]。小胶质细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)识别体内的DAMPs而活化^[19]。活化的小胶质细胞具有双重作用, 一方面在脑卒中

后迅速迁移至损伤部位,产生大量炎症因子和细胞毒性物质,加速组织损伤;另一方面也可通过吞噬碎片、产生抗炎因子和生长因子来促进组织修复和组织重塑^[20]。缺氧环境发生在脑卒中早期,是小胶质细胞和巨噬细胞活化的主要原因,而两者对缺氧环境的反应并不一致。前者可发生低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)依赖性自噬性细胞死亡,伴随着促炎细胞因子IL-8和肿瘤坏死因子- α 66 (Tumor Necrosis Factor, TNF- α 66)的释放;后者则转变为无氧代谢以适应低氧环境^[21,22]。此外,在CNS缺血后,星形胶质细胞也经历了多种变化,包括快速肿胀、Ca²⁺信号传导增强和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达增加,随后形成胶质瘢痕,在缺血区和健康组织间形成界限^[16,23]。星形胶质细胞还通过产生炎症介质(IL-6, IL-1 β)、补体成分和趋化因子[CXCL12, CXCL1, CXCL10和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)]以维持CNS缺血后的免疫应答^[16]。其中CXCL12还可能参与了神经干/祖细胞向病变部位的迁移^[24],有助于组织修复。

2.2 外周免疫系统

除了CNS的固有细胞,外周循环免疫细胞也可穿过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)参与CNS内炎症反应。这一过程可能主要发生在毛细血管后小静脉。浸润的效应细胞可以穿过内皮细胞膜并进入血管旁空间,然后穿过胶质细胞界限进入实质^[25]。包括固有免疫和获得性免疫在内的外周免疫系统,通过释放活性氧、活性氮及外肽酶等神经毒性因子,促进继发性神经变性,在卒中的病理生理学中起重要作用^[26]。

在卒中早期, BBB被破坏,伴随着内皮细胞的粘附分子表达增强,同时分泌促炎介质,如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、中性粒细胞趋化因子和前列腺素。缺血缺氧条件下,活性氧代谢物导致内皮细胞肿胀、分离,这些最终引发外周免疫细胞渗入脑实质^[1,16]。

CNS缺血性损伤的标志之一就是中性粒细胞的早期渗入。在CNS损伤时,中性粒细胞首先通过其受体CXCR2从骨髓募集到血液中。然后在血液中通过与趋化因子(如CXCL1和CXCL2/3)相互作用,被进一步募集到脑组织中。此后中性粒细胞分泌炎症介质、释放溶解酶、触发脑毛细血管淤积,促进CNS损伤。另外,中性粒细胞胞外杀菌网络(neutrophil extracellular traps, NETs)也可能恶化脑卒中,成为中性粒细胞的又一损伤机制^[16]。

脑卒中后期发生淋巴细胞浸润,进一步影响脑卒中预后。淋巴细胞敲除对小鼠卒中具有保护作用。已有研究指出,这种保护作用主要由于缺乏T细胞应答^[16]。CD4⁺T细胞可能通过分泌干扰素- γ (Interferon, INF- γ)和IL-21等炎症细胞因子而产生有害作用,CD8⁺T细胞则通过穿孔素-颗粒酶途径导致神经细胞死亡^[16,27]。另外,此前已有研究显示, $\gamma\delta$ T淋巴细胞产生的IL-17在缺血再灌注脑损伤晚期有重要作用^[28]。另一项研究指出,在小鼠模型中,活化的B淋巴细胞在卒中后数周内渗入梗塞组织,使用抗CD20抗体消除B细胞可防止出现延迟性认知缺陷^[29]。

另一方面,越来越多研究显示,缺血性脑损伤可引起外周免疫抑制。大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)96 h后的结果显示,脑卒中导致脾萎缩,最终T细胞增殖反应和炎症细胞因子的分泌减少,引发了显著的免疫抑制。这些变化导致脾脏和血液中B细胞数量的急剧减少,而CD4⁺FoxP3⁺Treg细胞增加^[30]。与之相反的另一项研究发现,MCAO 1d后,小鼠外周CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs数目下降^[10]。

至今为止,脑卒中的治疗依然十分有限,组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)仍是唯一经FDA批准的卒中溶栓治疗药物^[26,31],且必须在症状开始的4.5 h内使用才能获得临床疗效^[32]。由于卒中后几小时出血风险增加,实际上只有约1%~2%的卒中患者可以从rtPA中获益^[24]。考虑到炎症反应在脑卒中进展中的重要作用,免疫调节治疗已成为一种有前景的治疗方法。

3 Treg在脑卒中后的作用及相关机制

研究表明,Tregs在脑卒中后3~5 d才进入脑实质,在不渗入脑实质或抑制小胶质细胞活化的情况下,Tregs可通过保护BBB发挥其早期神经保护作用^[15,33]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein, MMP-9)是促进BBB损坏的关键分子。体内和体外研究均显示,Tregs可抑制外周中性粒细胞源性MMP-9的产生,从而防止BBB的蛋白水解损伤^[10,15]。此过程依赖于Treg与中性粒细胞直接接触,程序性死亡受体-配体1(programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)介导的信号通路在其中具有重要作用^[34]。有研究进一步表明,在缺血性脑卒中后,体内过继转移Tregs完全消除了卒中后tPA诱导的MMP9和CC趋化因子配体2(CC chemokine ligand2, CCL2)升高,从而保护BBB的完整性,对tPA治疗后的脑卒中具有保护作用。其中CCL2-CC趋化因子受体2(CCR2)轴在脑缺血中具有多种作用,包括BBB破坏和外周白细胞的募集^[35]。

Treg在缺血性卒中后期的保护作用常常与T细胞侵袭减少^[15]、抑制效应T细胞增殖、抑制细胞因子产生、减少小胶质细胞/单核细胞活化或促进小胶质/巨噬细胞向M2型分化有关^[33]。将脑中Treg与T细胞共培养,Treg有效抑制了T细胞的增殖及IFN- γ 和TNF- α 的产生^[6]。在脑出血模型中,Tregs可以通过IL-10/糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)/PTEN轴促进小胶/巨噬细胞极化为M2型,从而对卒中发挥保护作用^[36]。此外,活化的Tregs可通过IL-10促进正常和脑缺血小鼠脑室下区(Subventricular zone, SVZ)中神经干细胞(neural stem cell, NSC)增殖,为缺血性脑卒中提供了一种新的治疗方法^[37]。除了在免疫调控中的作用,越来越多的研究证明Treg在多种组织中具有促进组织再生的作用。在脑组织中,Treg可通过CCN3促进少突胶质细胞分化和髓鞘形成,促进髓鞘再生^[38],有利于脑白质损伤恢复。

虽然大量研究证明了Treg在脑卒中后的保护作用,Treg依然可能促进脑损伤。Kleinschnitz C等^[39]首次证明了Tregs具有促进急性缺血性脑卒中损伤的作用,并指出Tregs通过淋巴细胞

功能相关抗原-1 (lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1)/细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)途径与活化的内皮细胞相互作用,同时通过与血小板相互作用,诱导体内微血管功能障碍。与之一致的观点认为, Treg的非免疫学功能可能参与内皮损伤、血管炎症和微血栓形成^[4]。

类似于Treg在脑中的作用,脑卒中后Treg对外周免疫也具有双重作用。有研究表明, Treg的过继转移减少了卒中早期的全身炎症反应。另一方面, Treg过继转移改善了脑损伤后亚急性期的免疫抑制程度(如淋巴细胞减少)^[4]。因此, Tregs在脑卒中后不同时间段对CNS和外周免疫的影响需要进一步探索,外周免疫对CNS炎症的影响也需要更系统地研究。

随着对Tregs在脑卒中中作用的重视, Tregs如何进入脑组织也引起了人们的关注。研究发现,卒中后IL-33促进Treg募集到受损组织中,有利于CNS损伤后的恢复^[9]。另一项研究表明, CXC趋化因子配体14(CXCL14)在脑卒中Treg的活化中具有重要作用。CXCL14通过上调细胞黏蛋白(PrP C)、血小板-内皮细胞粘附分子-1和MMPs以促进外周循环的未成熟的树突状细胞(imature dendritic cell, iDC)向缺血组织粘附、迁移和归巢。Treg在脑缺血区域的积累由CXCL14和iDC分泌的IL-2共同介导,且CXCL14在很大程度上促进了IL-2诱导的Treg分化^[13]。

4 结论及未来方向

关于Treg在脑卒中后作用的研究之间仍然存在争议。不同实验模型及临床卒中亚型之间的差异都可能对Treg功能具有直接影响。这些差异包括继发性微血栓是否形成、诱导的外周免疫改变以及局部神经炎症的程度。因此Treg消耗和扩增都可能对卒中结果产生负面影响^[4]。另外,当前主要使用Foxp3-白喉毒素受体(diphtheria toxin receptor, DTR)小鼠模型来研究Treg在组织再生过程中的作用,而使用这种模型存在一个问题,即当Treg长期耗竭时,小鼠会发生自发的自身免疫性疾病^[9]。因此,我们需要更多、更创新的研究。鉴于Treg的组织特异性,研究CNS中Treg的作用时,可以借鉴Treg在其他组织中的作用及机制。例如,在非淋巴组织中,活化的FOXP3⁺Treg细胞对IL-33具有高度敏感性,我们可以进一步研究IL-33如何在炎性CNS中特异性地影响Tregs的功能^[5]。最近一项十分有趣的研究发现,肠道微生物生态失调可引起调节性T细胞的增加和IL-17⁺γδT细胞的减少,抑制卒中后效应T细胞从肠道到脑膜的运输,进而影响CNS缺血性损伤的反应,首次提出肠-脑轴在缺血性脑卒中中的作用^[26]。脑卒中是多细胞参与、多阶段的损伤过程,炎症反应及免疫系统在其中发挥着复杂而又重要的作用,因此依然需要更多的研究来确定不同炎症细胞在不同阶段对脑卒中的影响,尤其是Treg在其中的作用,以推动其在临床脑卒中中的应用,为脑卒中提供新的治疗方案。

参考文献

[1] Selvaraj UM, Stowe AM. Long-term T cell responses in the brain after

- an ischemic stroke[J]. *Discov Med*, 2017, 24: 323-333.
- [2] Fu Y, Liu Q, Anrather J, et al. Immune interventions in stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11: 524-535.
- [3] Gelderblom M, Leyboldt F, Steinbach K, et al. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40: 1849-1857.
- [4] Liesz A, Kleinschnitz C. Regulatory T Cells in Post-stroke Immune Homeostasis[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7: 313-321.
- [5] Korn T, Kallies A. T cell responses in the central nervous system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 179-194.
- [6] Xie L, Choudhury GR, Winters A, et al. Cerebral regulatory T cells restrain microglia/macrophage-mediated inflammatory responses via IL-10[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45: 180-191.
- [7] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 490-500.
- [8] Liesz A, Zhou W, Na SY, et al. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 17350-17362.
- [9] Li J, Tan J, Martino MM, et al. Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 585.
- [10] Li P, Wang L, Zhou Y, et al. C-C Chemokine Receptor Type 5 (CCR5)-Mediated Docking of Transferred Tregs Protects Against Early Blood-Brain Barrier Disruption After Stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6.
- [11] 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: 212-220.
- [12] Brea D, Agulla J, Rodriguez-Yanez M, et al. Regulatory T cells modulate inflammation and reduce infarct volume in experimental brain ischaemia[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18: 1571-1579.
- [13] Lee HT, Liu SP, Lin CH, et al. A Crucial Role of CXCL14 for Promoting Regulatory T Cells Activation in Stroke[J]. *Theranostics*, 2017, 7: 855-875.
- [14] Shichita T, Ito M, Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 319.
- [15] Li P, Gan Y, Sun BL, et al. Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74: 458-471.
- [16] Petrovic-Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory Disequilibrium in Stroke[J]. *Circ Res*, 2016, 119: 142-158.
- [17] Xia Y, Cai W, Thomson AW, et al. Regulatory T Cell Therapy for Ischemic Stroke: how far from Clinical Translation[J]? *Transl Stroke Res*, 2016, 7: 415-419.
- [18] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17: 796-808.
- [19] Kigerl KA, de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, et al. Pattern recognition receptors and central nervous system repair[J]. *Exp Neurol*, 2014, 258: 5-16.
- [20] Ma Y, Wang J, Wang Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 247-272.
- [21] Fumagalli S, Perego C, Pischiutta F, et al. The ischemic environment drives microglia and macrophage function[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 81.
- [22] Yang Z, Zhao TZ, Zou YJ, et al. Hypoxia Induces autophagic cell death through hypoxia-inducible factor 1alpha in microglia[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e96509.
- [23] Li H, Zhang N, Lin HY, et al. Histological, cellular and behavioral assessments of stroke outcomes after photothrombosis-induced ischemia in adult mice[J]. *BMC Neurosci*, 2014, 15: 58.
- [24] Xie L, Sun F, Wang J, et al. mTOR signaling inhibition modulates macrophage/microglia-mediated neuroinflammation and secondary injury via regulatory T cells after focal ischemia[J]. *J Immunol*, 2014, 192: 6009-6019.
- [25] Sun BL, Wang LH, Yang T, et al. Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163-164: 118-143.
- [26] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal gammadelta T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 516-523.

- [27] Mracsko E, Liesz A, Stojanovic A, et al. Antigen dependently activated cluster of differentiation 8-positive T cells cause perforin-mediated neurotoxicity in experimental stroke[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 16784-16795.
- [28] Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury[J]. *Nat Med*, 2009, 15: 946-950.
- [29] Doyle KP, Quach LN, Sole M, et al. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke[J]. *J Neurosci*, 2015, 35: 2133-2145.
- [30] 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: 6523-6531.
- [31] Rayasam A, Hsu M, Hernandez G, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain[J]. *Neurochem Int*, 2017, 107: 104-116.
- [32] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHEX trials[J]. *Lancet*, 2010, 375: 1695-1703.
- [33] Liesz A, Hu X, Kleinschnitz C, et al. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies[J]. *Stroke*, 2015, 46: 1422-1430.
- [34] Li P, Mao L, Liu X, et al. Essential role of program death 1-ligand 1 in regulatory T-cell-afforded protection against blood-brain barrier damage after stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45: 857-864.
- [35] Mao L, Li P, Zhu W, et al. Regulatory T cells ameliorate tissue plasminogen activator-induced brain haemorrhage after stroke[J]. *Brain*, 2017, 140: 1914-1931.
- [36] Zhou K, Zhong Q, Wang YC, et al. Regulatory T cells ameliorate intracerebral hemorrhage-induced inflammatory injury by modulating microglia/macrophage polarization through the IL-10/GSK3beta/PTEN axis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37: 967-979.
- [37] Wang J, Xie L, Yang C, et al. Activated regulatory T cell regulates neural stem cell proliferation in the subventricular zone of normal and ischemic mouse brain through interleukin 10[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 361.
- [38] Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 674-680.
- [39] Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature[J]. *Blood*, 2013, 121: 679-691.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第617页)

临床上应重视对ICAS患者血管狭窄程度及斑块特性的双重判断,同时对于发生颅内缺血性事件的患者,针对不同性别采取差异性治疗方法及预防措施可能具有重要意义。

参考文献

- [1] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. *Stroke*, 2014, 45: 663-669.
- [2] Ko DT, Wijeyesundera HC, Udell JA, et al. Traditional cardiovascular risk factors and the presence of obstructive coronary artery disease in men and women[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30: 820-826.
- [3] Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, et al. Gender Differences in Presentation, Coronary Intervention, and Outcomes of 28,985 Acute Coronary Syndrome Patients in Victoria, Australia[J]. *Womens Health Issues*, 2016, 26: 14-20.
- [4] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121: 948-954.
- [5] 曹裕民, 张雄, 万鑫, 等. 性别与症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄关系的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16: 62-65.
- [6] Bos D, van der Rijk MJ, Geeraedts TE, et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1878-1884.
- [7] Oda K, Tanaka N, Arai T, et al. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases[J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16: 592-599.
- [8] Suri MF, Qiao Y, Ma X, et al. Prevalence of Intracranial Atherosclerotic Stenosis Using High-Resolution Magnetic Resonance Angiography in the General Population: The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1187-1193.
- [9] Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39: 1142-1147.
- [10] Li Y, Cai Y, Zhao M, et al. Risk factors between intracranial-extracranial atherosclerosis and anterior-posterior circulation stroke in ischaemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2017, 39: 30-35.
- [11] Qiao Y, Anwar Z, Intrapromkul J, et al. Patterns and Implications of Intracranial Arterial Remodeling in Stroke Patients[J]. *Stroke*, 2016, 47: 434-440.
- [12] Yu YN, Li ML, Xu YY, et al. Middle cerebral artery geometric features are associated with plaque distribution and stroke[J]. *Neurology*, 2018, 91: e1760-1760e1769.
- [13] Chung GH, Kwak HS, Hwang SB, et al. High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81: 4069-4074.
- [14] Gupta A, Baradaran H, Al-Dasuqi K, et al. Gadolinium Enhancement in Intracranial Atherosclerotic Plaque and Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5, pii: e003816.
- [15] Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, et al. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study[J]. *Radiology*, 2006, 241: 459-468.
- [16] Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, et al. Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study[J]. *Stroke*, 2010, 41: 1630-1635.
- [17] Skowronska M, Piorkowska A, Czlonkowska A. Differences in carotid artery atherosclerosis between men and women in the early phase after ischemic event[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52: 162-167.
- [18] Wendorff C, Wendorff H, Pelisek J, et al. Carotid Plaque Morphology Is Significantly Associated With Sex, Age, and History of Neurological Symptoms[J]. *Stroke*, 2015, 46: 3213-3219.
- [19] Wendorff C, Wendorff H, Kuehl A, et al. Impact of sex and age on carotid plaque instability in asymptomatic patients-results from the Munich Vascular Biobank[J]. *Vasa*, 2016, 45: 411-416.
- [20] Tromba L, Tartaglia F, Blasi S, et al. Is Carotid Stenosis in Women a Gender-Related Condition[J]? *J Womens Health (Larchmt)*, 2016, 25: 348-354.

(本文编辑:唐颖馨)