

·综述·

神经保护疗法在卒中后应用的研究进展

张瑛, 陆征宇, 赵虹

作者单位
上海中医药大学
附属岳阳中西医
结合医院神经内
科
上海 200437
基金项目
国家自然科学基金
(NO. 8197380
3);
上海中医药大学
杏林中青年人才
培养项目(RY41
1.14.08);
上海中医药大学
高峰高原学科临
床人才专项(KY
111.20.83)
收稿日期
2019-09-13
通讯作者
赵虹
drzhaohong@
126.com

摘要 急性缺血性脑卒中具有高发病率、高死亡率、高致残率的特点,给社会及家庭造成了严重的负担,尽管溶栓和血管内介入治疗能明显改善患者功能结局,但由于存在时间窗限制和出血转化风险均限制了其临床应用。因此神经保护疗法一直是缺血性脑卒中治疗研究的热点方向。本文对神经细胞损伤机制及神经保护治疗做一简要综述,旨在为今后缺血性脑卒中的神经保护研究及治疗提供新的思路。

关键词 缺血性脑卒中;神经细胞;神经保护

中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191229

本文引用格式:张瑛, 陆征宇, 赵虹. 神经保护疗法在卒中后应用的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16 (5): 266-269.

缺血性脑卒中是指由于脑部血液循环障碍、缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化。急性缺血性脑卒中是最常见的卒中类型,约占我国卒中的70%^[1,2],我国急性缺血性卒中患者发病后1月内病死率约为3%^[2,3],3月致死/残疾率为34.5%~37.1%,1年致死/残疾率33.4%~33.8%^[4,5],具有发病率高、死亡率高、致残率高的特点。尽快恢复脑血流和减少神经元损伤是救治急性缺血性脑卒中患者的关键。迄今为止,重组组织型纤溶酶原激活剂是在急性缺血性脑卒中时唯一被临床科学试验证实具有显著疗效,并被美国食品药品监督管理局批准使用的治疗药物,因其有3~4.5 h使用时间窗、出血转化风险,溶栓后血管再通率也受到溶栓前美国国立卫生院脑卒中量表评分的影响,仅有少部分患者获益^[6,7]。尽管最新研究将血管内治疗的时间窗提升到24 h^[8,9],但很多医疗中心达不到其要求的医疗设备和人才配置均限制了获益人群。因此,尽快单独或联合使用神经保护疗法以减少神经损伤将有效改善患者预后,减少社会及家庭的负担。

1 神经细胞及神经元损伤的机制

神经细胞在缺血缺氧后短时间内出现电位变化,大脑皮质的生物电活动消失,最终小脑及延髓的生物电活动消失。大脑动脉的血流中断持续超过5 min,神经细胞及神经元就会发生不可逆性的损害,出现缺血性脑卒中,称为缺血性级联反应。严重缺血的脑组织能量耗竭,随之能量依赖性神经细胞膜的泵功能衰竭,大脑缺血导致膜去极化和释放突触前兴奋性递质(主要是谷氨酸和天门冬氨酸),细胞外液中的钙离子通过电压和N-甲基-D-天冬氨酸受体门控通道进入细胞内,由于细胞内三磷酸腺苷缺乏和乳酸堆积,使细胞内释放大量的结合钙,致细胞内钙超载,激活受钙离子调节的多种酶类(蛋白酶和脂肪酶),引起膜磷脂分解和细胞骨架破坏,生成大量的自由基,使细胞产生不可逆损伤^[10-13]。

急性缺血性脑卒中的病灶是由缺血中心区域

及周围的缺血半暗带组成。缺血中心区域的神经细胞膜离子泵和细胞能量代谢衰竭,使大脑组织发生不可逆性损害,而缺血半暗带区域由脑血流供应的局部脑组织存在残留血流和(或)侧支循环,有大量存活神经元,脑部缺血时间过长,神经元出现不可逆的损害,再灌注也不能恢复受损组织,反而增加继发性损伤的风险^[14],若能在短时间内迅速恢复缺血半暗带区域血流,神经细胞存活并恢复其功能的可能性增加,随着缺血程度的加重和时间的延长,中心坏死区域会逐渐扩大,而缺血半暗带区域将逐渐缩小。

炎性介质的产生及转录因子的合成会损伤神经元及神经细胞。在缺血性脑卒中早期,脑实质内局部炎症反应包括内皮细胞和胶质细胞(小胶质细胞和星形胶质细胞增生)的激活、促炎介质的释放等都会导致继发性神经细胞损伤^[15],使颅内压增高、死亡率增加、卒中功能恢复结局欠佳^[16]。

因此,尽快恢复缺血半暗带区域血流和应用有效的神经细胞保护药物一直是缺血性脑卒中研究的热点方向,阻断和抑制神经细胞或神经元损伤事件的级联反应是潜在的神经保护疗法的基础。

2 神经保护疗法

2.1 神经保护药物治疗法

急性缺血性脑卒中的神经保护是指在缺血性脑卒中后大脑在等待再灌注治疗时,或在症状出现后尽快给予治疗,减少神经元损伤或再灌注治疗后的神经元损伤。近年来,许多药物应用于缺血性脑卒中后的神经保护,包括钙离子拮抗剂、谷氨酸拮抗剂、抗炎因子、神经营养因子、 γ -氨基丁酸受体激动剂、抗氧化剂和清除自由基等^[17,18]。抗氧化剂和自由基清除剂依达拉奉在国内外多个随机双盲安慰剂试验中提示能改善卒中患者功能结局和溶栓患者早期神经功能^[19-22],然而许多早期的研究都没有在缺血后再灌注的4~6 h时间窗内给予神经保护治疗^[23],包括胞磷胆碱等很多药物都未得出有益的证据^[24-28],虽然

有超过1 000份已发表的实验报告,以及多项临床试验^[23,29],包括在动物模型中进行的大量临床前试验均显示可改善神经功能缺损程度,但临床研究结论尚不一致,疗效还有待进一步证实^[17],这可能与药物治疗时间窗、人类卒中的异质性、动物试验评价指标和大脑老化有关^[18,30]。

许多研究表明,如果缺血性脑卒中后血管已受到严重损伤,则对神经元的单独保护作用无效,因此建议保护神经血管单元,它由神经元、血管内皮细胞、星形胶质细胞及吞噬细胞组成,目的是控制大脑内环境的稳定^[31-33]。研究表明,3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂即他汀类药物显示了良好的血管保护作用^[34],一个小队列研究显示,停用他汀类药物,3月死亡概率或残疾程度加重概率明显高于继续使用他汀类药物的患者^[35]。一项小型、回顾性、单中心研究通过磁共振成像观察到,他汀类药物治疗可减少梗死体积^[36],早期使用他汀治疗有助于改善神经功能结局。近年研究较多的二甲胺四环素和坎地沙坦的结果发现,其能保护脑血流、减轻神经炎症及减少中风动物模型中的神经元损伤^[37,38],但仍需进一步研究来明确其安全性和有效性。

因此,理想的神经保护剂应具备如下特点:不良反应少,且易于在院前环境中应用,以便患者在院前转运、分流、成像和通过溶栓或血管内介入进行再灌注治疗时受益,最大程度减少神经元损伤和改善功能结局^[17]。

2.2 神经保护非药物治疗法

神经保护的药物治疗法旨在改变缺血半暗带区域神经细胞凋亡级联反应,包括红外线激光治疗、高压氧、低温疗法、干细胞移植等,其中低温疗法和干细胞移植作为有效的神经保护措施是近年来研究的热点。

2.2.1 低温疗法 目前,低温疗法主要在外科手术的循环停搏期间被证明有益,并被推荐用于院外心脏停搏昏迷幸存者的常规治疗^[39]。研究发现,缺血性脑卒中后低温疗法具有良好的神经保护作用^[40],其可抑制炎症和细胞凋亡;还由于对氧需求减少,能量储存增加,降低代谢率和增强脑葡萄糖利用,从而减少乳酸产生^[40-43]。低温疗法在临床前动物模型中显示良好的结局,机制有可能是减少自由基和炎症介质的产生、减弱兴奋性氨基酸的作用等^[44,45]。一项前瞻性队列研究表明,治疗性低温可减轻脑水肿、减少出血性转化和获得更好的功能结局^[45],但在三个小的随机对照试验中,接受溶栓治疗的卒中患者被分为低温和常温治疗,均没有显示出明显的疗效^[47-49]。因此,脑卒中低温疗法使用的最佳时机、持续时间和目标温度仍然未知,需要进一步大规模研究来证实其有效性和安全性。

2.2.2 干细胞移植疗法 干细胞是一类具有高度自我复制能力和多向分化潜能的细胞。随着干细胞技术的不断发展,干细胞广泛应用于临床治疗,包括血液系统疾病、中枢神经系统疾病、心血管疾病、肝脏疾病、肿瘤等^[50]。一项荟萃分析发现干细胞移植治疗缺血性脑卒中能有效改善神经功能缺损,提高患者自主行为能力和肢体运动功能^[51],干细胞移植在缺血性卒中中应用较多的是神经干细胞和骨髓间充质干细胞,将其通过静脉或动

脉移植到体内,向病变部位聚集,并存活、增殖、分化为胶质细胞和(或)神经元,促进缺失的神经功能的部分恢复^[52],其机制目前普遍认为是其能替代损伤的神经元,重建神经传导通路。骨髓间充质干细胞可分泌血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、胎盘生长因子等多种细胞因子,可诱导大脑缺血边界区形成新的血管^[53-57],其分泌神经营养因子可减少炎症反应和促进免疫反应,且多项研究确定间充质干细胞线粒体转运在卒中神经保护治疗中的作用^[58-60],能显著改善功能结局^[61-63];神经干细胞移植可能延长缺血性脑卒中溶栓药物和血管内介入治疗的时间窗,减少梗死面积,减少神经功能的缺损,促进神经功能恢复^[64,65]。未来,干细胞移植治疗可成为一种有潜力的缺血性脑卒中后挽救生命及改善功能预后的有效疗法^[66]。

尽管间充质干细胞具有治疗缺血性脑卒中的潜力,但其最佳数量未知,而且对受影响组织的传递效率欠佳限制了其应用^[67]。有一些研究显示,由间充质干细胞治疗引起的不良事件,包括栓塞^[68-70]、感染和免疫炎症反应^[68,69,71],这些都限制了其使用和发展。虽然在动物卒中模型中应用间充质干细胞通常是安全的,并且对行为结果均显示出有利的影响^[66,72],但在转化为临床方面都失败了^[73,74]。最近完成的两项临床试验表明,干细胞对缺血性脑卒中患者是安全的,但对患者功能改善并未优于对照组^[75]。今后,需要在使用时机、运用方式等方面做进一步研究来使干细胞移植在缺血性脑卒中患者中获益。

2.2.3 低温联合干细胞移植疗法 早前有研究证实低温联合干细胞移植治疗对缺血大鼠的益处^[76]。Wei等^[67]通过评估梗死周围区域的长期神经功能、细胞功能、凋亡蛋白发现,低温联合间充质干细胞能增强神经保护作用,低温治疗可以上调动物和患者的生长因子^[77,78],并调节其他炎症和凋亡因子^[79],提供一个良好的微环境,以维持间充质干细胞的存活,其分泌的多种细胞因子、生长因子及趋化因子,可以减少炎症和增加神经保护作用^[80,81],并激活神经修复和血管生成^[82],低温联合干细胞移植治疗可能增加卒中干细胞治疗的安全性和有效性^[67]。因此,低温联合间充质干细胞治疗可能有神经保护作用,尤其是在卒中后长期功能康复过程中。

3 小结与展望

神经保护仍然是急性缺血性脑卒中治疗的热点之一。从理论上讲,保护缺血性卒中大脑尚未受损的神经细胞和其不受再灌注损伤可以减少脑卒中患者的死亡率及致残率,然而缺血性脑卒中发病后脑细胞短时间内迅速损伤和死亡均限制了神经保护治疗应用的时间窗,尽管药物治疗和非药物治疗在动物试验均取得了很大进展,但转化为临床过程中还没有全世界认可的神经保护方法。因此,仍需继续寻找有效的神经保护疗法,让其能在缺血性脑卒中患者院前、溶栓或血管内介入治疗、甚至后续康复治疗使用,以获得最大的临床效益。

参考文献

[1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of

Stroke in China: Results from a Nationwide Population. Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135: 759-771.

[2] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of Stroke Between University Hospitals and Nonuniversity Hospitals in Mainland China: Prospective Multicenter Hospital—Based Registry Study[J]. *World Neurosurg*, 2017, 98:258-265.

[3] Huang Y, Wang JG, Wei JW, et al. Age and gender variations in the management of ischaemic stroke in China[J]. *Int J Stroke*, 2010, 5: 351-359.

[4] 郝子龙, 刘鸣, 李伟, 等. 成都卒中登记方法及3123例患者基本特征和功能结局[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44: 826-831.

[5] Wang Z, Li J, Wang C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e56459.

[6] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 急性大血管闭塞性缺血性卒中血管内治疗中国专家共识(2017)[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33: 869-877.

[7] 阮清源, 尹虹祥, 魏衡, 等. 静脉溶栓治疗急性脑梗死大血管闭塞患者的血管再通情况及其影响因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 409-410, 415.

[8] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen Dc, et al. Thrombectomy 6-24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 11-21.

[9] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6-16 Hours with selection by Perfusion Imaging[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 708-718.

[10] Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10: 644-645.

[11] Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 157-188.

[12] Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 87: 179-197.

[13] FromLai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 157-188.

[14] Minnerup J, Sutherland BA, Buchan AM, et al. Neuroprotection for stroke: current status and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 11753-11772.

[15] Gendron A, Teitelbaum J, Cossette C, et al. Temporal effects of left versus right middle cerebral artery occlusion on spleen lymphocyte subsets and mitogenic response in Wistar rats[J]. *Brain Res*, 2002, 955: 85-97.

[16] Liesz A, Zhou W, Mraesko E, et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke[J]. *Brain*, 2011, 134: 704-720.

[17] Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 59: 542-548.

[18] 芦颖, 韩化敏. 缺血性脑卒中神经保护剂临床转化研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28: 683-688.

[19] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone(MCI—186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled double, blind study at multicenters[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15: 222-229.

[20] 顾学兰, 丁新生, 狄晴. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24: 113-116.

[21] 张明, 徐丽君, 邓丽影. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性随机双盲多中心研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26: 105-108.

[22] Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 345: 106-111.

[23] Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55: 363-389.

[24] Zhang J, Yang J, Zhang C, et al. Calcium antagonists for acute ischemic stroke[J]. *Cochrane Syst Rev*, 2012: CD001928.

[25] Saver JL. Cilicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair[J]. *Rev Neurol Dis*, 2008, 5:

167-177.

[26] Muir KW, Lees KR. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke[J]. *Chchane Database Syst Rev*, 2003: CD001244.

[27] Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 528-536.

[28] Shunaib A, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 562-571.

[29] O' Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1026 experimental treatments in acute stroke[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59: 467-477.

[30] Sutherland BA, Minnerup J, Balami JS, et al. Neuroprotection for ischaemic stroke: translation from the bench to the bedside[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7: 407-418.

[31] del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke[J]. *J Intern Med*, 2010, 267: 156-171.

[32] Zhang JH, Badaut J, Tang J. The vascular neural network—a new paradigm in stroke pathophysiology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8: 711-716.

[33] Venkat P, Chopp M, Chen J. New insights into coupling and uncoupling of cerebral blood flow and metabolism in the brain[J]. *Croat Med J*, 2016, 57: 223-228.

[34] Juch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44: 870-947.

[35] Blano M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study[J]. *Neurology*, 2007, 69: 904-910.

[36] Nicholas JS, Swearingen CJ, Thomas JC, et al. The effect of statin pretreatment on infarct volume in ischemic stroke[J]. *Neuroepidemiology*, 2008, 31: 48-56.

[37] Ishrat T, Pillai B, Soliman S, et al. Low-dose candesartan enhances molecular mediators of neuroplasticity and subsequent functional recovery after ischemic stroke in rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51: 1542-1553.

[38] Soliman S, Ishrat T, Fouda AY, et al. Sequential Therapy with Minocycline and Candesartan Improves Long-Term Recovery After Experimental Stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6: 309-322.

[39] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A scientific treatment from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on stroke[J]. *Resuscitation*, 2009, 79: 350-379.

[40] Han Z, Liu X, Luo Y, et al. Therapeutic hypothermia for stroke: Where to go?[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 67-77.

[41] Kim JY, Kim N, Yenari MA, et al. Mild hypothermia suppresses calcium sensing receptor (CaSR) induction following forebrain ischemia while increasing GABAB receptor 1 (GABA-B-R1) expression[J]. *Transl Stroke Res*, 2011, 2: 195-201.

[42] Wu D, Shi J, Elmadhoun O, et al. Dihydrocapsaicin (DHC) enhances the hypothermia-induced neuroprotection following ischemic stroke via PI3K/Akt regulation in rat[J]. *Brain Res*, 2017, 1671: 18-25.

[43] Zhao J, Mu H, Liu L, et al. Transient selective brain cooling confers neurovascular and functional protection from acute to chronic stages of ischemia/reperfusion brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39: 1215-1231.

[44] Linares G, Mayer SA. Hypothermia for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: S243-S249.

[45] Hemmen TM, Lyden PD. Multimodal neuroprotective therapy with induced hypothermia after ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40: S126-S128.

[46] Hong JM, Lee JS, Song HJ, et al. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45: 134-140.

[47] Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, et al. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2014, 45: 486-491.

- [48] Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke(ICTuS-L): final results[J]. *Stroke*, 2010, 41: 2265-2270.
- [49] De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, et al. Cooling for Acute ischemic Brain Damage(COOL AID):a feasibility trial of endovascular cooling[J]. *Neurology*, 2004, 63: 312-317.
- [50] Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: Progress and challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 11-22.
- [51] 褚玉茹, 于乃浩, 阚建英. 干细胞移植治疗缺血性脑卒中患者临床疗效的Meta分析[J]. *天津医药*, 2019, 47: 309-316.
- [52] 张栋林, 李丹, 王敏娟. 缺血性脑卒中治疗中干细胞移植的作用机制及应用价值[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22: 5393-5398.
- [53] Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model[J]. *Neurosci Res*, 2010, 88: 1017-1025.
- [54] 张倩, 胡荣, 郑江, 等. 干细胞移植治疗脑出血的关键影响因素研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10: 890-895.
- [55] 李芸, 王昭君, 谢怡, 等. 间充质干细胞移植治疗缺血性卒中的临床研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11: 165-168.
- [56] 涂雪松. 干细胞移植治疗缺血性脑血管病实验研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11: 440-445.
- [57] 裴远, 靳令经, 裴志余. 不同类型干细胞移植治疗缺血性脑卒中的研究现状[J]. *上海医学*, 2012, 35: 84-87.
- [58] Nzigou Mombo B, Gerbal-Chaloin S, Bokus A, et al. Transferring isolated human MSC mitochondria to glioblastoma stem cells[J]. *J Vis Exp*, 2017, 120: e55245.
- [59] Hsu YC, Wu YT, Yu TH, et al. Mitochondria in mesenchymal stem cell biology and cell therapy: From cellular differentiation to mitochondrial transfer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 52: 119-131.
- [60] Boukelmoune N, Chiu GS, Kavelaars A, et al. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to neural stem cells protects against the neurotoxic effects of cisplatin[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6: 139.
- [61] Babenko VA, Silachev DN, Popkov VA, et al. Miro1 enhances mitochondria transfer from multipotent mesenchymal stem cells (MMSC) to neural cells and improves the efficacy of cell recovery[J]. *Molecules*, 2018, 23: 687.
- [62] Russo E, Napoli E, Borlongan CV. Healthy mitochondria for stroke cells[J]. *Brain Circ*, 2018, 4: 95-98.
- [63] Russo E, Nguyen H, Lippert T, et al. Mitochondrial targeting as a novel therapy for stroke[J]. *Brain Circ*, 2018, 4: 84-94.
- [64] Hayashi T, Abe K, Itoyama Y. Reduction of ischemic damage by application of vascular endothelial growth factor in rat brain after transient ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18: 887-895.
- [65] Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, et al. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke[J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 13007-13016.
- [66] Lindvall O, Kokaia Z. Stem cell research in stroke: how far from the clinic?[J]. *Stroke*, 2011, 42: 2369-2375.
- [67] Wei W, Wu D, Duan Y, et al. Neuroprotection by Mesenchymal Stem Cell (MSC) Administration is Enhanced by Local Cooling Infusion (LCI) in Ischemia[J]. *Brain Res*, 2019, 1724: 146406.
- [68] Borlongan CV, Weiss MD. Baby STEPS: A giant leap for cell therapy in neonatal brain injury[J]. *Pediatr Res*, 2011, 70: 3-9.
- [69] Borlongan CV, Glover LE, Tajiri N, et al. The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain: therapeutic implications for stroke and other neurological disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95: 213-228.
- [70] Chopp M, Steinberg GK, Kondziolka D, et al. Who's in favor of translational cell therapy for stroke: STEPS forward please?[J]. *Cell Transplant*, 2009, 18: 691-693.
- [71] Tauskela JS, Bourourou M, Blondeau N. Tackling issues in the path toward clinical translation in brain conditioning: Potential offered by nutraceuticals[J]. *Brain Circ*, 2017, 3: 78-86.
- [72] Ishizaka S, Horie N, Satoh K, et al. Intra-arterial cell transplantation provides timing-dependent cell distribution and functional recovery after stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44: 720-726.
- [73] Diamandis T, Borlongan CV. One, two, three steps toward cell therapy for stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46: 588-591.
- [74] Dulamea AO. The potential use of mesenchymal stem cells in stroke therapy—From bench to bedside[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 352: 1-11.
- [75] Borlongan CV. Concise Review: Stem Cell Therapy for Stroke Patients: Are We There Yet?[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8: 983-988.
- [76] Kaneko Y, Tajiri N, Su T, et al. Combination treatment of hypothermia and mesenchymal stromal cells amplifies neuroprotection in primary rat neurons exposed to hypoxic-ischemic-like injury in vitro: role of the opioid system[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e47583.
- [77] Fan X, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2010, 8: 324-334.
- [78] Schmitt KR, Boato F, Diestel A, et al. Hypothermia-induced neurite outgrowth is mediated by tumor necrosis factor alpha[J]. *Brain Pathol*, 2010, 20: 771-779.
- [79] Wu D, Shi J, Elmadhoun O, et al. Dihydrocapsaicin (DHC) enhances the hypothermia-induced neuroprotection following ischemic stroke via PI3K/Akt regulation in rat[J]. *Brain Res*, 2017, 1671: 18-25.
- [80] Zhu J, Liu Q, Jiang Y, et al. Enhanced angiogenesis promoted by human umbilical mesenchymal stem cell transplantation in stroked mouse is Notch1 signaling associated[J]. *Neuroscience*, 2015, 290: 288-299.
- [81] Cosky EEP, Ding Y. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and brain circulation after stroke[J]. *Brain Circ*, 2018, 4: 73-75.
- [82] Goldman SA, Chen Z. Perivascular instruction of cell genesis and fate in the adult brain[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 1382-1389.

(本文编辑:王晶)