DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0049
文章编号 1671-8852(2025)12-1645-08

未缺血脑区对脑缺血核心区的保护作用及其调控机制：围术期脑缺血防治

吴科帆 王宇轩 邱 珍 侯家保 赵 博 雷少青 夏中元
武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

摘要 围术期脑组织缺血是常见的神经系统并发症，严重影响患者的预后。脑血管病变和血流动力学改变是导致脑组织灌注不足的主要病因，这一过程会引发持续的缺血状态，随着缺血时间的延长，神经细胞损伤逐渐加重，最终可能导致不可逆的神经功能丧失。近年来，研究者逐渐关注未缺血脑区对缺血核心区的保护作用，发现各脑区之间存在紧密的功能性和应激响应联系。当局部缺血发生时，未缺血脑区能迅速调动保护性机制，通过神经保护作用有效缓解缺血核心区的损伤。如何进一步增强未缺血脑区的保护效应，以改善患者围术期的短期恢复并促进长期康复，成为当前研究的重要方向。本文综述了未缺血脑区在缺血状态下的保护机制及其激活方式，分析了其在围术期临床脑缺血治疗中的潜在应用，并为未来相关研究提供理论支持。

关键词 脑缺血；未缺血区；半影区；围手术期；大脑损伤；调控机制；神经保护
中图分类号 R614
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Protective effects of remote brain regions on the ischemic core and their regulatory mechanisms: Perioperative prevention and treatment of cerebral ischemia

WU Kefan, WANG Yuxuan, QIU Zhen, HOU Jiabao, ZHAO Bo, LEI Shaoqing, XIA Zhongyuan
Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Perioperative cerebral ischemia is a common neurological complication that significantly affects patient prognosis. Cerebrovascular lesions and hemodynamic changes are the main causes of insufficient brain tissue perfusion, leading to a sustained ischemic state. As the ischemic time increases, neuronal damage gradually intensifies, potentially resulting in irreversible loss of neurological function. In recent years, researchers have increasingly focused on the protective effects of non-ischemic brain regions on the ischemic core. It has been found that there is a close functional and stress-response connection between brain regions. When local ischemia occurs, non-ischemic brain areas can quickly activate protective mechanisms and effectively alleviate damage in the ischemic core. How to further enhance the protective effects of non-ischemic brain regions to improve short-term recovery and promote long-term rehabilitation during the perioperative period has become an important direction of current research. This article reviews the protective mechanisms of non-

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：82172160; 88202408)；国家重点研发计划资助项目(编号：2020YFC2009002)
作者简介：吴科帆，男，1996—，医学博士，主要从事围术期重要器官灌注保护研究，E-mail：wkf7788@whu.edu.cn
通信作者：夏中元，男，1966—，教授，一级主任医师，博士生导师，主要从事围术期重要器官灌注保护研究，E-mail：xiazhongyuan2005@aliyun

ischemic brain regions under ischemic conditions and their activation methods, analyzes their potential applications in the clinical treatment of cerebral ischemia during the perioperative period, and provides theoretical support for future related research.

Key Words Cerebral Ischemia; Non-Ischemic Regions; Penumbra; Perioperative; Brain Injury; Regulatory Mechanism; Neuroprotection

围术期脑缺血损伤是手术过程中或术后因脑血流供应不足引起的神经系统并发症,常导致患者严重预后不良。手术期间,由于脑血流动力学的变化,血流中断或减少可能使脑组织灌注不足,进而引发一系列病理生理反应,包括能量代谢紊乱、氧化应激和神经炎症等,这些反应最终会导致神经细胞损伤和功能障碍[1]。围术期脑缺血的发生不仅影响手术结果,还可能对患者的长期康复产生深远影响。因此,研究围术期脑缺血的机制及其干预策略具有重要的临床意义,旨在尽可能减少脑缺血损伤并改善患者预后。

近年来,研究者逐渐将焦点转向未缺血脑区对脑缺血核心区的保护作用。大脑作为一个功能高度集成的网络,不同脑区之间的紧密连接使得其能够在缺血状态下作出协同响应。最新研究[2]表明,未缺血脑区通过快速激活神经保护机制,在缺血状态下对缺血核心区提供有效的保护作用。这一发现为脑缺血的治疗提供了新的视角,强调了对来自未缺血脑区的远程调控机制在缓解脑缺血损伤中的潜力。

在未缺血脑区保护作用的研究中,研究者采用了多种技术手段,如电刺激、药物干预及脑区域特异性的光遗传学方法等。这些方法不仅帮助揭示了未缺血脑区在缺血性损伤中的功能和机制,也为围术期脑缺血的干预提供了新思路。通过调节未缺血脑区的保护作用,可能改善围术期神经保护效果,并为患者的长期康复奠定基础。本综述旨在回顾未缺血脑区在缺血状态下的保护机制,分析其激活方式及临床应用前景,为未来相关研究提供理论支持,推动围术期脑缺血预防及治疗策略的进一步发展。

1 脑缺血区域的定义和机制

1.1 脑缺血区域的病理基础 脑缺血是由于血流不足引起的脑组织缺氧和代谢紊乱,随着缺血时间延长,损伤加重[3]。缺血区域可分为核心区和未缺血区,二者病理变化不同。未缺血区血供相对正常或仅轻度缺血,而缺血核心区损伤最严重,常发生坏死[4-5]。缺血还可导致线粒体功能障碍、自由基生成增加、氧化应激加剧,进而破坏细胞膜并引发细胞死亡。缺血半影区是介于未缺血区和核心区之间的区域,体现了脑缺血的非均匀性[6]。这三者之间的动态关系直接关系到脑缺血事件的进展和患者的预后[7]。在围手术期脑缺血中,常见的缺血类型包括全脑缺血、局部脑缺血和致密阴影区缺血[8]。全脑缺血涉及广泛脑区,通常由低血压或心脏手术引起,导致神经损伤和认知障碍[9]。局部脑缺血由局部血管栓塞或血管损伤引起,表现为局部感觉或运动障碍。致密阴影区缺血通常与血栓或栓塞相关,进一步限制脑区血流和功能[10-12]。这些类型的脑缺血可通过调节未缺血区或半影区实现神经保护,增强未缺血区的功能活性,促进受损神经细胞的存活与恢复,提供新的治疗策略[12]。

1.2 缺血核心区与未缺血脑区的相互作用 大脑作为一个高度互联的复杂网络,各脑区通过多种机制相互调节和影响,尤其在应对缺血等应激时展现出补偿性作用。缺血核心区与未缺血脑区的相互作用对脑缺血损伤的发生和发展至关重要。尽管缺血核心区的血流供应受限,未缺血脑区通常保持一定的血流供应,从而维持其基本生理功能和代谢活动,具备为缺血核心区提供保护的潜力。由于大脑各个脑区功能的交互性,未缺血脑区不仅通过自身代谢调节保护自己免受缺血损伤,还能响应核心区的损伤,通过神经调控机制提供远程保护。这一过程通过调整局部神经网络、激活跨区域信号传导和远程神经通路,进而减轻缺血核心区的损伤。例如,未缺血脑区通过激活保护性基因表达、分泌神经营养因子[如脑源性神经营养因子(BDNF)]和改善局部血流等方式,促进脑组织修复[13]。

在脑缺血过程中,缺血核心区的损伤通过特定机制调节未缺血脑区的反应,形成相互依赖关系。缺血核心区的缺氧环境激活缺氧诱导因子(HIFs)等应激分子,促使未缺血区细胞适应性变化,进入警觉状态[14]。此外,缺血核心区释放的神经递质和细胞因子(如谷氨酸、神经生长因子、炎症介质等)

能引发未缺血区的反应，激活局部神经网络和保护机制，增强未缺血区的代谢和神经活动，从而提高对缺血损伤的抵抗力。未缺血脑区通过跨区域信号传导保护缺血核心区，研究[15-16]表明，未缺血脑区通过神经网络调节大脑活动，影响缺血核心区的反应。例如，未缺血区的神经递质（如谷氨酸和GABA）抑制核心区过度兴奋，减少细胞损伤。神经调节还可能通过基底节和丘脑等皮层下结构缓解核心区病理变化。未缺血区域的神经可塑性作用也至关重要，通过突触可塑性和神经网络重组，帮助恢复受损脑区功能，支持缺血核心区并改善整体神经功能。此外，缺血核心区与未缺血脑区的相互作用不仅限于局部神经信号传递，还涉及全脑的适应性响应，如血流动力学、神经递质及内分泌系统的调节，这些机制有助于减少缺血损伤并促进功能恢复。

2　未缺血脑区对缺血核心区的保护作用的分子机制

2.1　神经细胞信号传导通路　在脑缺血过程中，未缺血脑区与缺血核心区的神经信号通路相互作用，对神经保护和修复起着关键作用。未缺血区在响应缺血时，激活局部神经网络，释放BDNF、神经生长因子（NGF）等神经营养因子，通过突触传递或轴突延伸传递修复信号，直接促进缺血核心区的恢复。同时，未缺血区的神经活动也可通过皮层下结构、脑干等神经回路进一步调节缺血区域功能，促进大脑的整体恢复。PI3K/Akt、MAPK/ERK和AMPK信号通路是未缺血脑区在应对缺血损伤中的关键保护机制。PI3K/Akt通路通过激活Akt增强细胞抗凋亡能力，抑制促凋亡蛋白并激活抗凋亡蛋白，保护神经细胞免受缺血损伤。此外，该通路还通过改善线粒体功能和能量代谢，缓解缺血带来的能量缺乏[17]。MAPK/ERK通路在缺血刺激下激活，促进神经营养因子（如BDNF、NGF）的表达，支持缺血核心区的修复，并通过调节细胞增殖、抗氧化反应和神经炎症反应减轻损伤。该通路还促进突触可塑性和轴突再生，加强神经功能恢复[18]。此外，MAPK/ERK通路还促进突触可塑性和轴突再生，加速神经修复，并增强未缺血脑区与缺血核心区之间的功能连接[19]。AMPK通路通过促进脂肪酸氧化和糖酵解，恢复细胞能量供应，保护未缺血区神经细胞，并通过改善能量供应间接支持缺血核心区的恢复。此外，AMPK还通过抑制mTOR通路减少炎症损伤，进一步促进缺血区域修复[20]。此外，这些信号通路不仅有助于保护未缺血区神经细胞，还通过跨区域信号传递增强对缺血核心区的修复作用，推动功能恢复[21]。这些信号通路揭示了脑缺血后的跨区域互动机制，为未缺血脑区对核心区域的修复作用提供了一条重要思路。在今后的研究中，如何精准调控这些信号通路以优化神经保护将是未来研究的关键。

2.2　氧化应激与抗氧化防御机制　脑缺血引发的氧化应激是神经损伤的核心机制之一，缺血导致脑组织灌注不足和能量代谢障碍，从而产生大量活性氧（ROS），如超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基等。ROS通过直接攻击细胞内脂质、蛋白质和DNA，导致细胞膜损伤、蛋白质变性和基因突变，进而引发病理生理反应，激活细胞凋亡途径，并促进神经炎症，形成恶性循环，加剧脑缺血损伤[22]。为应对氧化应激，细胞通过抗氧化防御机制降低ROS水平，如超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）清除自由基，谷胱甘肽、维生素C和E则中和自由基，保护神经细胞免受损伤[23]。在脑缺血过程中，未缺血脑区通过电突触和化学突触传递抗氧化信号，调节缺血核心区的氧化应激反应，减轻ROS引发的损伤。未缺血区还通过局部血管舒缩反应改善血流，增强缺血核心区的血液灌注，提供更多氧气和营养，减少自由基积聚，缓解全脑氧化损伤[24]。通过增强未缺血区的抗氧化能力，不仅可以减轻局部的氧化损伤，还能通过跨区域的修复效应，进一步提高缺血核心区对围术期可能发生的脑缺血事件的应对能力。

2.3　神经炎症的调控作用　在脑缺血过程中，神经炎症是导致神经损伤的关键因素之一，未缺血脑区在调控神经炎症中的作用至关重要。缺血后，缺血核心区受到免疫细胞如小胶质细胞和巨噬细胞的浸润，激活免疫反应，加剧神经损伤。未缺血脑区通过一系列机制调节免疫细胞的迁移和激活，抑制炎症反应的过度扩展。例如，未缺血区通过调节趋化因子如MCP-1和IL-8的表达，减少免疫细胞向核心区的迁移，限制炎症蔓延。这一过程通过神经-免疫细胞之间的跨区域信号传递实现，未缺血区域通过激活局部免疫调节反应，减少免疫细胞的激活[25]。此外，未缺血脑区通过调节血脑屏障的通透性，可能进一步减少炎症细胞的渗透，从而减轻缺血核心区的炎症浸润[26]。未缺血脑区还通过改善

局部血流,增加氧气和葡萄糖的供应,维持神经细胞的功能,抑制炎症反应的进一步恶化。未缺血区的血管舒张反应有助于减少核心区的低氧和代谢紊乱,减轻氧化应激和炎症反应的相互作用,促进大脑的整体恢复[27]。围术期脑缺血事件中的神经炎症反应和脑水肿是密切相关的,减轻炎症来降低脑水肿也是我们临床围手术期工作中应对脑缺血事件的重点,通过使用免疫调节剂或靶向特定免疫途径来减缓未缺血脑区的炎症进程,有助于减缓全脑范围内的炎症进程,进而降低脑水肿的发生和发展。这不仅能有效减少围术期脑缺血的神经损伤,还能改善患者的整体预后。

2.4 神经营养因子的作用与调节 神经营养因子不仅促进神经元存活和再生,还通过多种途径增强脑缺血后的修复能力[28]。BDNF在此过程中尤为重要。BDNF结合TrkB受体后,激活MAPK/ERK和PI3K/Akt通路,促进神经修复。未缺血区域分泌的BDNF通过突触传递和轴突延伸,将修复信号传递至缺血核心区,减轻氧化应激和炎症反应,增强神经网络功能恢复[29]。NGF也在脑缺血后发挥重要作用,通过TrkA受体,NGF促进神经细胞增殖和分化,特别是在神经元再生和轴突生长中起到关键作用。未缺血区域分泌的NGF也通过突触传递和细胞外囊泡,修复缺血区域神经损伤[30]。此外,胶质源神经营养因子(GDNF)和脑衰老抑制因子(CNTF)在脑缺血后的修复中也起着关键作用。GDNF通过受体激活下游信号,促进神经元存活和再生,并通过局部传递、轴突延伸或跨突触方式调节缺血区域的神经修复。CNTF则通过调节胶质细胞功能,缓解缺血性损伤,增强神经修复效果。未缺血区域通过调节这些因子的释放,利用不同传递机制将修复信号传递至缺血核心区,促进神经保护和神经网络的可塑性,推动大脑功能恢复。

3 未缺血脑区保护作用的干预措施和研究进展

3.1 温度调节 温度干预在脑缺血的治疗中逐渐成为一种重要的神经保护手段。脑组织温度变化显著影响神经元代谢、血液流动、氧气供应和神经炎症等方面,因此精准的温度调控成为干预脑缺血损伤的关键策略。常见的温度调控方法包括局部冷却、全脑冷却和药物诱导低温等,其中局部冷却因其能精准调节特定脑区的温度而备受关注[31-34]。温度干预在脑缺血的治疗中逐渐成为一种重要的神经保护手段。脑组织温度变化显著影响神经元代谢、血液流动、氧气供应和神经炎症等方面,因此精准的温度调控成为干预脑缺血损伤的关键策略。

未缺血脑区的温度变化通过多种机制对缺血核心区产生积极作用。温度下降有助于调节蛋白质折叠与应激反应,减缓热休克蛋白生成,防止细胞死亡,同时减少炎症因子,减轻局部炎症反应。温度变化还可降低神经元兴奋性,缓解缺血核心区的电生理异常,减少神经激活与炎症加剧[15]。此外,温度调节通过改善脑脊液流动性和血脑屏障通透性,促进药物和修复因子运输,增强自我修复能力。相比直接调控缺血核心区温度,调节未缺血脑区温度能避免血流不稳定等风险,并通过跨脑区调节逐步缓解损伤,同时调节免疫细胞迁移与微胶质细胞活化,进一步减轻炎症损伤,具有更优的神经保护效果。

3.2 代谢调节 脑缺血导致代谢紊乱,特别是缺血核心区的葡萄糖和氧气供应不足,神经元的代谢活性显著下降。由于血管堵塞,缺血区域无法通过血流获取足够的葡萄糖和其他代谢底物,造成能量危机。而未缺血脑区血流未受影响,维持正常代谢并通过乳酸穿梭机制为缺血核心区提供能量。乳酸穿梭指未缺血脑区的星形胶质细胞生成乳酸,并通过乳酸转运蛋白将乳酸输送至缺血核心区神经元,转化为丙酮酸后进入线粒体进行氧化磷酸化,产生ATP以满足神经元的能量需求[35-37]。乳酸作为替代能量底物在缺血状态下对于维持神经元存活至关重要,能减缓代谢障碍引发的细胞死亡过程[38]。

在脑缺血治疗中,能量代谢的恢复至关重要。缺血导致的代谢障碍,特别是ATP合成受限,直接影响神经元的功能和存活。补充能量底物(如乳酸)或调节代谢途径以促进ATP合成,是恢复脑细胞正常功能的有效手段。乳酸通过激活AMPK通路,增强细胞的能量供应并改善血液灌注。通过促进糖酵解和线粒体功能,乳酸作为能量来源能有效补充缺血区域的代谢需求,减少因能量不足引发的神经损伤[39]。

3.3 电磁刺激 在脑缺血治疗领域,电刺激和核磁技术正受到越来越多的关注。电刺激主要包括经颅直流电刺激(tDCS)和经颅交流电刺激(tACS)两种形式。tDCS通过持续的低强度电流调整神经细胞的兴奋性,而tACS则通过施加特定频率的交流电流影响脑电活动。这些电刺激手段能改变受

损脑区的神经元活跃度，促进血液再分布和增强代谢活性，从而支持受损神经组织的修复[40]。研究[41]表明，重复阳极 tDCS（anodal-tDCS）能显著改善脑缺血小鼠海马 CA1 区的病理损伤和认知功能，并促进神经发生，可能通过 ephrinb1/EPHB2/MAP-2/NMDAR 信号通路起作用。此外，阴极 tDCS（c/tDCS）在脑缺血模型中也能显著减轻海马 CA1 区的神经损伤和细胞凋亡[42]。在全脑缺血再灌注（I/R）期间，尤其是在缺血半影区及未缺血脑区，使用不同极性的 tDCS，特别是 c/a-tDCS 模式[43]，可显著减少炎症和氧化应激，改善感觉和运动功能，减少神经元死亡。研究[44]表明，tDCS 通过多重机制影响神经干细胞、微胶质细胞的增殖、迁移及神经分化，调节微胶质细胞反应，促进脑缺血后的恢复，尤其在缺血半影区及未缺血脑区表现出显著效果。

tACS 在中风治疗中逐渐成为重要干预手段。研究[45]表明，间歇式 β-tACS（i-tACS）相较于持续式（c-tACS），更能提高神经反馈干预中的分类准确性，尤其通过增强静息状态下脑振荡的特异性。在慢性中风患者中，tACS 可产生频率特定的效果，其中 20 Hz tACS 促进运动相关区域的局部分离与全脑整合，而 10 Hz tACS 则主要影响全脑分离，这表明不同频率对运动网络有不同影响[46]。此外，tACS 还增强了损伤半球的 α 波段功能连接网络（FCN），与视野恢复呈负相关，并通过 ACDC 调节枕叶和颞叶的波段相干性，表明 tACS 通过促进 FCN 重组在中风恢复中具有适应性作用[47]。非侵入性脑刺激（NiBS）如 tACS 和经颅磁刺激（TMS）也能调节大脑自发振荡，进而改善认知和行为表现，尤其在治疗场景中展现潜力[48-49]。通过调节振荡频率，tACS 能间接对缺血半影区和未缺血区域产生神经保护效应，维持或恢复功能，减轻缺血核心区损伤[50]。实时 EEG 触发的 TMS 针对 θ 波振荡的调节，进一步说明通过精准时机和频率控制，能有效保护缺血区域[51]。

3.4　细胞基因疗法　细胞疗法和基因疗法作为脑缺血治疗的新兴策略，通过改善未缺血区域的细胞功能、代谢和免疫反应，间接促进缺血核心区的修复，展现了长效的修复潜力[52]。研究[53-54]表明，将诱导多能干细胞（iPSCs）衍生的神经前体细胞（NPCs）移植到未缺血脑区，能促进缺血区域的神经恢复。在实验中，过表达趋化因子 SDF-1α 的神经前体细胞不仅成功存活并分化为神经元和胶质细胞，还通过增强新生神经元与局部网络的整合，改善小鼠的运动和认知功能。此外，骨髓间充质干细胞（BMSCs）注射到未缺血区域也能有效恢复皮层及丘脑皮层的电路连接，通过分化为神经元和胶质细胞促进脑内电路功能恢复[55]。基因疗法在未缺血区域的应用显示了优化局部细胞功能的潜力，尤其是通过调控基因表达增强神经保护和免疫调节能力。例如，转导免疫抑制因子如 IL-10 和 TGF-β，能减轻炎症反应，保护未缺血区域并改善全脑免疫环境，进而减少缺血核心区的损伤。基因编辑技术 CRISPR/Cas9 提供了精准调控的手段，有望在分子层面修复未缺血区域，提升其自我修复能力[56]。

4　总结和展望：未缺血脑区保护作用的挑战与未来方向

本文系统地探讨了未缺血脑区在脑缺血中的保护作用，并重点分析了通过调节未缺血脑区的温度、代谢和免疫环境，如何间接改善缺血核心区的神经损伤。当前研究表明，未缺血脑区不仅在功能恢复中起到至关重要的作用，还可能通过改善脑内局部代谢环境、缓解炎症反应等机制，增强对缺血区域的保护作用。这为脑缺血的治疗提供了新思路，尤其在改善缺血核心区的代谢紊乱和功能恢复方面，展现了巨大的临床转化潜力。然而，将这些实验室研究成果转化为临床应用仍面临显著挑战，主要体现在个体化治疗方案的精准制定、疗效预测的难度以及不同患者间的生理差异上。

具体来说，如何在临床中精确调控未缺血脑区的温度与代谢、如何解决治疗时机、免疫排斥以及细胞存活等问题，依然是亟待突破的技术难点。展望未来，未缺血脑区调控有望成为围术期脑缺血治疗的重要方向。通过多学科协作，尤其是神经科学、分子生物学、临床医学等领域的紧密合作，可以推动对未缺血脑区保护机制的进一步深入研究。随着精准医学和人工智能技术的发展，个性化治疗方案有望在临床实践中获得广泛应用，这将为提高治疗效果和改善患者预后提供新的契机。此外，探索更为高效的治疗方法和创新技术，将帮助克服当前面临的临床转化障碍，最终实现围术期脑缺血治疗的新突破。

参考文献

[1]　TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, SANDSET E C, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: Cur-

rent status and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(5): 418-429.
[2] ZHAO Y, ZHANG X, CHEN X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review)[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(2): 15.
[3] WEGENER S, BARON J C, DERDEYN C P, et al. Hemodynamic stroke: Emerging concepts, risk estimation, and treatment[J]. Stroke, 2024, 55(7): 1940-1950.
[4] HILKENS N A, CASOLLA B, LEUNG T W, et al. Stroke[J]. Lancet, 2024, 403(10446): 2820-2836.
[5] KUANG H, TAN X, WANG J, et al. Segmenting ischemic penumbra and infarct core simultaneously on non-contrast CT of patients with acute ischemic stroke using novel convolutional neural network[J]. Biomedicines, 2024, 12(3): 580.
[6] YI Y, LIU Z, WANG M, et al. Penumbra in acute ischemic stroke[J]. Curr Neurovasc Res, 2021, 18(5): 572-585.
[7] ERMINE C M, BIVARD A, PARSONS M W, et al. The ischemic penumbra: From concept to reality[J]. Int J Stroke, 2021, 16(5): 497-509.
[8] HEISS W D, GRAF R. The ischemic penumbra[J]. Curr Opin Neurol, 1994, 7(1): 11-19.
[9] CZAP A L, SHETH S A. Overview of imaging modalities in stroke[J]. Neurology, 2021, 97(20 suppl 2): S42-S51.
[10] LEE R H C, LEE M H H, WU C Y C, et al. Cerebral ischemia and neuroregeneration[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(3): 373-385.
[11] BONNIN P, KUBIS N, CHARRIAUT-MARLANGUE C. Collateral supply in preclinical cerebral stroke models[J]. Transl Stroke Res, 2022,13(4):512-527.
[12] RUNDEK T, CHEN C L H. Advances in stroke: Brain health in 2023[J]. Stroke, 2023, 54(11): 2923-2925.
[13] BROOCKS G, MEYER L, BECHSTEIN M, et al. Penumbra salvage in extensive stroke: Exploring limits for reperfusion therapy[J]. J Neurointerv Surg, 2023, 15(e3): e419-e425.
[14] AMIN N, ABBASI I N, WU F, et al. The Janus face of HIF-1α in ischemic stroke and the possible associated pathways[J]. Neurochem Int, 2024, 177: 105747.
[15] STAEHR C, GIBLIN J T, GUTIÉRREZ-JIMÉNEZ E, et al. Neurovascular uncoupling is linked to microcirculatory dysfunction in regions outside the ischemic core following ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(11):e029527.
[16] SENERS P, BARON J C, OLIVOT J M, et al. Does imaging of the ischemic penumbra have value in acute ischemic stroke with large vessel occlusion? [J]. Curr Opin Neurol, 2024, 37(1): 1-7.
[17] LI R Q, ZHENG Y Y, ZHANG J X, et al. Gomisin N attenuated cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of autophagy by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 110: 154644.
[18] YU Z, SU G, ZHANG L, et al. Icaritin inhibits neuroinflammation in a rat cerebral ischemia model by regulating microglial polarization through the GPER-ERK-NF-κB signaling pathway[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 142.
[19] SHEN X Y, HAN Y, GAO Z K, et al. Pre exposure to enriched environment alleviates brain injury after ischemia-reperfusion by inhibiting p38MAPK/STAT1 pathway[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(3): 2243-2255.
[20] SÁNCHEZ-TEMPRANO A, RELOVA J L, CAMIÑA J P, et al. Concurrent Akt, ERK1/2 and AMPK activation by obestatin inhibits apoptotic signaling cascades on nutrient-deprived PC12 cells[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(5): 1607-1614.
[21] XU X, GAO W, LI L, et al. Annexin A1 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating microglia/macrophage polarization *via* FPR2/ALX-dependent AMPK-mTOR pathway[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 119.
[22] YINGZE Y, ZHIHONG J, TONG J, et al. NOX2-mediated reactive oxygen species are double-edged swords in focal cerebral ischemia in mice [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 184.
[23] JAGANJAC M, MILKOVIC L, ZARKOVIC N, et al. Oxidative stress and regeneration[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 181: 154-165.
[24] HUANG Y F, WANG G, DING L, et al. Lactate-upregulated NADPH-dependent NOX4 expression *via* HCAR1/PI3K pathway contributes to ROS-induced osteoarthritis chondrocyte damage[J]. Redox Biol, 2023, 67: 102867.
[25] TRETTEL F, DI CASTRO M A, LIMATOLA C. Chemokines: Key molecules that orchestrate communication among neurons, microglia and astrocytes to preserve brain function[J]. Neuroscience, 2020, 439: 230-240.
[26] MIRZAHOSSEINI G, ADAM J M, NASOOHI S, et al. Lost in translation: Neurotrophins biology and function in the neurovascular unit[J]. Neuroscientist, 2023, 29(6): 694-714.
[27] QIU L L, TAN X X, YANG J J, et al. Lactate improves long-term cognitive impairment induced by repeated neonatal sevoflurane exposures through SIRT1-mediated regulation of adult hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity in male mice[J]. Mol

Neurobiol, 2023, 60(9): 5273-5291.
[28] BARANOVICOVA E, KALENSKA D, KAPLAN P, et al. Blood and brain metabolites after cerebral ischemia[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17302.
[29] TAYLOR K R, BARRON T, HUI A, et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity[J]. Nature, 2023, 623: 366-374.
[30] BHATTI M S, FROSTIG R D. Astrocyte-neuron lactate shuttle plays a pivotal role in sensory-based neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion[J]. Sci Rep, 2023, 13: 12799.
[31] WU T C, GROTTA J C. Hypothermia for acute ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(3): 275-284.
[32] CATTANEO G, MECKEL S. Review of selective brain hypothermia in acute ischemic stroke therapy using an intracarotid, closed-loop cooling catheter[J]. Brain Circ, 2019, 5(4): 211-217.
[33] LUTZ Y, LOEWE A, MECKEL S, et al. Combined local hypothermia and recanalization therapy for acute ischemic stroke: Estimation of brain and systemic temperature using an energetic numerical model[J]. J Therm Biol, 2019, 84: 316-322.
[34] CAROFF J, KING R M, MITCHELL J E, et al. Focal cooling of brain parenchyma in a transient large vessel occlusion model: Proof-of-concept[J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12(2): 209-213.
[35] TAKAHASHI S. Metabolic contribution and cerebral blood flow regulation by astrocytes in the neurovascular unit[J]. Cells, 2022, 11(5): 813.
[36] MEDEL V, CROSSLEY N, GAJARDO I, et al. Whole-brain neuronal MCT2 lactate transporter expression links metabolism to human brain structure and function[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(33): e2204619119.
[37] YAMAGATA K. Lactate supply from astrocytes to neurons and its role in ischemic stroke-induced neurodegeneration[J]. Neuroscience, 2022, 481: 219-231.
[38] BRAGA A, CHIACCHIARETTA M, PELLERIN L, et al. Astrocytic metabolic control of orexinergic activity in the lateral hypothalamus regulates sleep and wake architecture[J]. Nat Commun, 2024, 15: 5979.
[39] KAWALEC M, WOJTYNIAK P, BIELSKA E, et al. Mitochondrial dynamics, elimination and biogenesis during post-ischemic recovery in ischemia-resistant and ischemia-vulnerable gerbil hippocampal regions[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2023, 1869(3): 166633.
[40] ANTAL A, ALEKSEICHUK I, BIKSON M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(9): 1774-1809.
[41] MA X J, CHENG O M, JIANG Q S, et al. Activation of ephrinb1/EPHB2/MAP-2/NMDAR mediates hippocampal neurogenesis promoted by transcranial direct current stimulation in cerebral-ischemic mice[J]. NeuroMolecular Med, 2021, 23(4): 521-530.
[42] KAVIANNEJAD R, KARIMIAN S M, RIAHI E, et al. A single immediate use of the cathodal transcranial direct current stimulation induces neuroprotection of hippocampal region against global cerebral ischemia[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(3): 106241.
[43] KAVIANNEJAD R, KARIMIAN S M, RIAHI E, et al. Using dual polarities of transcranial direct current stimulation in global cerebral ischemia and its following reperfusion period attenuates neuronal injury[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(5): 1503-1516.
[44] BRAUN R, KLEIN R, WALTER H L, et al. Transcranial direct current stimulation accelerates recovery of function, induces neurogenesis and recruits oligodendrocyte precursors in a rat model of stroke[J]. Exp Neurol, 2016, 279: 127-136.
[45] NAROS G, GHARABAGHI A. Physiological and behavioral effects of β-tACS on brain self-regulation in chronic stroke[J]. Brain Stimul, 2017, 10(2): 251-259.
[46] CHEN C, YUAN K, CHU W C, et al. The effects of 10 Hz and 20 Hz tACS in network integration and segregation in chronic stroke: A graph theoretical fMRI study [J]. Brain Sci, 2021, 11(3): 377.
[47] XU J, WU Z, NÜRNBERGER A, et al. Reorganization of brain functional connectivity network and vision restoration following combined tACS-tDCS treatment after occipital stroke[J]. Front Neurol, 2021, 12: 729703.
[48] ROSSI S, SANTARNECCHI E, FEURRA M. Noninvasive brain stimulation and brain oscillations[J]. Handb Clin Neurol, 2022, 184: 239-247.
[49] TOBIMATSU S. Editorial: Neural oscillations in physiology and neuropsychiatric disorders[J]. Front Hum Neurosci, 2022, 16: 1016481.
[50] OKAZAKI Y O, NAKAGAWA Y, MIZUNO Y, et al. Frequency- and area-specific phase entrainment of intrinsic cortical oscillations by repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2021, 15: 608947.
[51] OGATA K, NAKAZONO H, IKEDA T, et al. After-effects of intermittent theta-burst stimulation are differentially and phase-dependently suppressed by α- and β-frequency transcranial alternating current stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2021, 15: 750329.
[52] TANG H L, LI Y, TANG W J, et al. Endogenous neural stem cell‐induced neurogenesis after ischemic stroke: Processes for brain repair and perspectives[J]. Transl Stroke Res, 2023, 14(3): 297-303.
[53] KONSTANTINIDIS E, PORTAL B, MOTHES T,

et al. Intracellular deposits of amyloid-beta influence the ability of human iPSC-derived astrocytes to support neuronal function[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 3.

[54] CHAU M, DEVEAU T C, SONG M, et al. Transplantation of iPS cell-derived neural progenitors overexpressing SDF-1α increases regeneration and functional recovery after ischemic stroke[J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97537-97553.

[55] SONG M, MOHAMAD O, GU X, et al. Restoration of intracortical and thalamocortical circuits after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells into the ischemic brain of mice[J]. Cell Transplant, 2013, 22(11): 2001-2015.

[56] LI S M, LI Y H, HUANG P C, et al. Knockout of Rnf213 ameliorates cerebral ischemic-reperfusion injury by inhibiting neuronal apoptosis through the Akt/GSK-3β/β-catenin/bcl-2 pathway[J]. Neuroscience, 2023, 533: 10-21.

(2025-01-12收稿)
编辑 沈建国

(上接第1638页)

[17] ZHU N, WEI M D, YUAN L G, et al. Claudin-5 relieves cognitive decline in Alzheimer′s disease mice through suppression of inhibitory GABAergic neurotransmission[J]. Aging, 2022, 14(8): 3554-3568.

[18] DENG L F, WANG T, DUAN Y, et al. Neutrophil percentage-to-albumin ratio is a potential marker of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 15232.

[19] ZHANG H P, WU T, TIAN X L, et al. High neutrophil percentage-to-albumin ratio can predict occurrence of stroke-associated infection[J]. Front Neurol, 2021, 12: 705790.

[20] FAN D, WANG T F, XIANG J X, et al. Neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with cognitive function in adults aged over 60 years: An analysis of data from the NHANES 2011-2014[J]. J Alzheimers Dis, 2024, 102(1): 150-161.

[21] LIN Z D, XU G Y, LU X, et al. Chondrocyte-targeted exosome-mediated delivery of Nrf2 alleviates cartilaginous endplate degeneration by modulating mitochondrial fission[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 281.

[22] FAN W, CHEN H P, LI M, et al. NRF2 activation ameliorates blood-brain barrier injury after cerebral ischemic stroke by regulating ferroptosis and inflammation[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 5300.

(2025-03-27收稿)
编辑 沈建国