

免疫细胞在缺血性脑卒中后神经功能修复的研究

郭雪娟¹, 梅利^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²西宁市第一人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月6日

摘要

缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型, 发病率、致残率、死亡率均处于较高的水平。近年来免疫应答成为缺血性脑卒中治疗策略中的一个新的突破靶点。研究表明, 免疫细胞参与了缺血性脑卒中早期损伤到晚期恢复过程的多个方面。本文阐述了主要免疫细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞、周细胞、中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞和T淋巴细胞)在缺血性脑卒中后介导的神经功能恢复机制, 以及免疫细胞之间的相互作用对神经功能恢复的影响, 为改善神经功能的新疗法提供线索。

关键词

免疫细胞, 细胞间相互作用, 缺血性脑卒中, 神经功能修复

Research of Immune Cells in Neural Function Repair after Ischemic Stroke

Xuejuan Guo¹, Li Mei^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, The First People's Hospital of Xining, Xining Qinghai

Received: May 6th, 2024; accepted: May 29th, 2024; published: Jun. 6th, 2024

Abstract

Ischemic stroke is the most common type of stroke with high morbidity, disability and mortality. In recent years, immune response has become a new breakthrough target in the treatment strate-

*通讯作者。

gy of ischemic stroke. Studies have shown that immune cells are involved in multiple aspects of the recovery process from early injury to late recovery in ischemic stroke. In this paper, the mechanism of nerve function recovery mediated by major immune cells (microglia, astrocytes, pericytes, neutrophils, monocytes/macrophages and T lymphocytes) after ischemic stroke and the influence of the interaction between immune cells on nerve function recovery are described, providing clues for new therapies to improve nerve function.

Keywords

Immune Cell, Cell to Cell Interaction, Ischemic Stroke, Nerve Function Repair

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中(Cerebral stroke, CS)是一种常见的脑血管急症,可导致严重的脑组织损伤,主要是于血管突然闭塞或破裂,导致血液无法流向大脑[1]。脑卒中分为两种类型:出血性脑卒中和缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS) [2]。缺血性脑卒中的发病率、死亡率、残疾率和复发率都很高,约占所有脑卒中的80% [2]。IS可引发神经元死亡,进一步导致血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)破坏和神经炎症级联反应,导致严重的神经功能缺损[3]。一般来说,成人脑被认为具有极其有限的再生能力。因此,了解脑损伤在IS亚急性和慢性恢复期(>2~3天)的生物学过程和发病机制对于开发新疗法以改善中风患者的临床结果至关重要。大量研究表明,缺氧缺血性脑损伤会导致病理过程,例如能量衰竭、氧化应激、血脑屏障破坏、小胶质细胞活化炎症、神经兴奋性毒性和内皮损伤[4]。在此期间,先天免疫细胞(包括小胶质细胞、巨噬细胞和中性粒细胞)起主要作用。在急性期(缺血后第1~3天)之后,已观察到适应性免疫相关免疫细胞(例如不同类型的T细胞和B细胞)以不同的方式浸润大脑并持续数周或数月,表明这些细胞参与功能恢复[5]。因此,了解亚急性及慢性IS后免疫细胞的作用可能为促进脑卒中后脑修复提供新的视角。

2. 中枢免疫细胞

2.1. 小胶质细胞

小胶质细胞的起源是争议的,但通过最近研究的遗传命运图谱证实,小胶质细胞主要来源于胚胎卵黄囊中的原始巨噬细胞,并存在于大脑中,通过自我更新来维持其数量[6]。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻和实质性巨噬细胞,在中枢神经系统中充当免疫前哨,主要发挥免疫监视作用[7]。

发生时IS,小胶质细胞作为主要的中枢神经系统驻留免疫细胞,直接位于梗死周围或水肿周围区域的实质中,是第一个局部免疫细胞应答者[8]。在脑缺血中发挥神经毒性作用和保护作用。小胶质细胞在组织损伤中的参与在缺血性损伤后3~5天达到高峰。在这个阶段,小胶质细胞发挥有害作用,主要是通过破坏BBB加重脑水肿,以及通过产生和分泌许多炎症介质来促进神经元凋亡[9]。促炎细胞因子的释放导致继发性脑损伤,而小胶质细胞已被证明在神经功能损伤后近14天内表现出修复功能[10]。通过分泌IL-4、IL-10和转化生长因子(TGF)- β 来促进炎症消退,从而间接防止炎症引起的BBB损伤,从而发挥保护作用。此外,小胶质细胞已被证明具有吞噬作用,通过清洁神经元碎片可减少卒中后的脑损伤[11]。小胶质细胞比巨噬细胞更早地侵入卒中的缺血部位,是卒中后前三天的主要吞噬细胞[12]。缺血后,小胶质

细胞浸润到受损脑组织, 吞噬活的和死的神经元、髓鞘碎片、凋亡细胞碎片、内皮细胞和白细胞。在病理病例中, 小胶质细胞吞噬作用可由特定细胞类型及其相应受体上特定的“吃我”信号启动[12]。研究发现, 小胶质细胞通过分泌不同的可溶性因子(如细胞因子、趋化因子、营养因子等)来调节神经发生, 这些因子会影响新生神经元的增殖、分化和存活[13], 以及轴突和树突生长、突触形成和突触可塑性[14]。从以上得知, 小胶质细胞的活化、极化和吞噬作用对调节神经炎症微环境和增强神经可塑性至关重要, 并且它们可能是 IS 康复的关键治疗靶点。

2.2. 星形胶质细胞

星形胶质细胞是哺乳动物中枢神经系统中数量最多、分布最广的神经胶质细胞。它们起源于脑室下区(SVZ)的神经祖细胞[15] [16]。星形胶质细胞是中枢神经系统的关键组成部分, 参与体内平衡维持、突触发育、神经元支持、脑血流调节、血脑屏障的形成和功能以及神经递质的控制等脑功能的多个方面[17]。与小胶质细胞类似, 星形胶质细胞在 IS 的病理生理学中发挥双重作用[18]。另外, 它们的形态学和功能特征在 IS 后可发生改变, 这一过程称为“反应性星形胶质细胞增生”, 包括它们的增殖、形成物理屏障以分离损伤部位、促进中间丝蛋白、细胞因子和趋化因子的表达, 以及免疫反应的调节[19]。反应性星形胶质细胞可分为 A1/A2 表型。A1 型星形胶质细胞释放出许多促炎因子, 可加剧炎症反应。A2 星形胶质细胞释放神经营养因子和抗炎分子, 促进神经元恢复[20] [21]。一项研究发现, 棉籽油(CSO)通过减少 A1 星形胶质细胞活化和抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子 κ B (NF- κ B) 通路, 有效减少炎症因子的释放、减轻神经元损伤和 BBB 破坏[20] [21]。其他研究表明, 保护星形胶质细胞中的谷氨酰胺合成酶(GS)以调节谷氨酸循环可以抵消神经元兴奋性毒性[22]。此外, 促进从 A1 到 A2 星形胶质细胞的转变增强血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 促进受损血管的修复并支持血管生成[20]。

2.3. 周细胞

毛细血管中内皮细胞周围的周细胞可以在 IS 中显示出多种功能, 包括维持血脑屏障、调节免疫功能和支支持脑血管系统。在 IS 的急性期, 周细胞主要表现出收缩血管功能, 这会引起再灌注后无回流现象并加重脑梗死的损伤, 周细胞会立即死亡或与血管分离, 导致急性期周细胞覆盖率降低和 BBB 通透性增加, 同时介导神经炎症的功能也会破坏 BBB [23]。但是在 IS 后 72 小时后, 周细胞覆盖率恢复并且发挥 BBB 的保护作用和血管生成功能[24]。

中枢神经系统的周细胞被认为具有向 T 淋巴细胞呈递抗原的能力[25]。用肿瘤坏死因子(TNF)或脂多糖(LPS)刺激的体外实验表明, 周细胞具有检测炎症的能力, 因为它们具有模式识别受体[26]。这些研究得出了周细胞在先天免疫反应中免疫监视的功能。然而, 近年来越来越多的证据表明, 周细胞由于其再生功能, 在 IS 中的神经恢复中起着重要作用, 在缺血性脑卒中的急性期, 周细胞主要表现出收缩血管的功能[23], 这可能会进一步加重脑梗死的损伤, 并引起再灌注后无回流现象[27]。在执行血管收缩功能后, 周细胞立即死亡或与血管分离致急性期周细胞覆盖率降低和血脑屏障通透性增加, 其介导神经炎症的功能在血脑屏障破坏后也表现出来[28]。缺血性中风后 72 小时, 周细胞的覆盖率恢复, 同时发挥血脑屏障的保护作用和血管生成的功能[24]。周细胞的再生功能在 IS 中的后期阶段可能有助于神经恢复[29]。总体而言, 基于目前已确定的特性和功能, 对周细胞的进一步研究可能为中风后神经恢复的治疗提供新的方向。

3. 外周免疫细胞

3.1. 中性粒细胞

中性粒细胞被认为是外周免疫系统中抵御病原体和抗原的第一道防线。是缺血性卒中后第一组浸润

大脑的免疫细胞[30]。它们在几分钟内附着脑内皮细胞,并在1~3天达到峰值[31]。激活后,中性粒细胞产生细胞因子以招募其他免疫细胞,通过受体介导的吞噬作用吞噬微生物,并进一步释放颗粒状抗菌分子以及中性粒细胞细胞外陷阱(NET)的形成。最近,一项研究表明,在缺血性中风的所有阶段,中性粒细胞都会积聚在梗死周围区域,中性粒细胞的耗竭会减少血脑屏障的分解并在第14天增强新生血管[32]。从机制上讲,NETs的形成促进了(干扰素刺激因子)STING依赖性I型(干扰素)IFN产生的后续激活,并且诱导血管重塑以增强功能恢复[32]。在最近的一份报告中发现了一种独特的未成熟中性粒细胞亚群,该亚群分泌生长因子以促进视神经和脊髓中的轴突再生[8]。这种类型的中性粒细胞是否也能增强缺血性卒中的轴突萌发尚不清楚。与单核细胞和巨噬细胞(MM)类似,中性粒细胞也可以衍生为促炎N1和抗炎N2亚型;N1型通常被认为具有神经毒性,N2型在缺血性中风的急性损伤阶段具有神经保护作用。N2型中性粒细胞诱导的神经炎症消退是否有助于功能恢复尚不清楚。此外,研究表明,小胶质细胞介导中性粒细胞的吞噬作用,这有助于恢复大脑的稳态,并在中风后保持神经元功能和生存能力[33]。不同中性粒细胞亚群在神经可塑性的其他点中的作用尚不清楚。

3.2. 单核/巨噬细胞

单核细胞和巨噬细胞是单核吞噬细胞,来源于骨髓(BM)中的巨噬细胞/树突状细胞祖细胞[34]。单核细胞可分为经典单核细胞、中间单核细胞和非经典单核细胞[35]。经典单核细胞是缺血性卒中炎症细胞因子的主要产生者,破坏血脑屏障。中间单核细胞处于从经典单核细胞到非经典单核细胞的过渡阶段,它们是抗炎单核细胞。非经典单核细胞通过巡逻内皮细胞提供免疫监视,对血脑屏障具有保护作用[36]。

在生理条件下,单核细胞以静止状态存在于骨髓、血液和脾脏中。在趋化性作用下,循环单核细胞通过内皮细胞积聚并浸润损伤的脑实质,并在脑缺血急性期分化为巨噬细胞[37]。单核细胞/巨噬细胞(MMs)在缺血后炎症反应中起关键作用[38]。在脑卒中期间,血源性单核细胞的表型和功能取决于炎症背景。卒中后7天,单核细胞的表型从促炎M1占主导地位转变为抗炎M2占主导地位,表明单核细胞的功能从放大免疫反应转变到炎症消退[39]。浸润单核细胞随后下调Ly6C,上调F4/80(F4/80是常用的巨噬细胞标志物),并获得巨噬细胞特征。M2巨噬细胞可以进一步细分为M2a、M2b、M2c和M2d[40],单核细胞来源的M2巨噬细胞可以通过血管重塑、物理附着和炎症消退来保护BBB免受缺血性损伤。所有四种M2巨噬细胞亚型都获得了增强的吞噬能力并表达IL-10,有助于炎症的消退。因此,血源性巨噬细胞通过炎症消退和胞吐作用间接促进血脑屏障的恢复。此外,在脑缺血后3~7天,脑巨噬细胞中大量胞吐作用相关基因(例如参与趋化性、死细胞识别、吞噬和吞噬体加工的基因)上调[41]。还有研究表明巨噬细胞能通过支持轴突再生来参与调节神经发生,其中产生的局部营养梯度有助于刺激轴突向梗死区域萌发[42],从而实现中风后的功能恢复。

3.3. 淋巴细胞

淋巴细胞在脑卒中后适应性免疫反应的病理机制中起着重要作用。在卒中发生的24小时内即可在脑组织中检测到淋巴细胞的存在,并且数量随疾病进展逐渐增加,在后期确定临床结局方面起着关键作用。有研究表明,脑卒中的时候适应性免疫被激活(淋巴细胞)会引起梗死面积扩大,当敲除或消耗 $CD4^+$ T辅助细胞、 $CD8^+$ T细胞消耗淋巴细胞后,梗死面积就变小了,表现出保护作用[43]。证明了两种T细胞亚群的有害作用。另一方面,调节性T细胞(Tregs)是 $CD4^+$ T辅助细胞的一个亚群,仅占循环 $CD4^+$ T辅助细胞的10%,通过产生抗炎细胞因子介导神经保护并改善神经系统结局[44]。最近的研究表明,在脑卒中的慢性期招募了具有脑特异性特征的Tregs,保护其免受星形胶质细胞增生,抑制神经毒性星形胶质细胞,并促进神经功能恢复[45]。

作为体液免疫的关键参与者, B 细胞通过抗原呈递、抗体产生和细胞因子分泌促进免疫[46]。B 细胞在缺血性卒中急性期的作用尚无定论。有研究表明 B 细胞也有好的一面, 鉴于中枢神经系统抗原特异性适应性免疫应答比先天免疫应答发展晚, 在缺血性卒中中的亚急性期和慢性吸引期, 缺血性损伤显著诱导双侧 B 细胞透析进入偏远的大脑区域, 通过支持神经元活力和树突状树突化来调节运动和认知功能[47]。据报道, B 细胞产生几种神经营养因子, 包括脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)。最后, B 细胞是否以不依赖抗体产生的方式调节神经恢复中的其他事件是一个值得未来研究的领域。

3.4. 免疫细胞相互作用和功能恢复

外周免疫细胞和脑驻留细胞可以直接相互作用, 影响神经功能恢复。例如, 浸润的外周免疫细胞能够与脑驻留细胞相互作用, 并通过吞噬作用解决炎症并促进功能恢复。体外研究表明, 在器官型脑切片中, 外部侵入的多形核中性粒细胞大量增强了缺血性神经毒性, 小胶质细胞通过快速吞噬脑切片内的凋亡和运动中中性粒细胞发挥了保护作用。在体内缺血性卒中模型中, 中性粒细胞到达脑血管的血管周围空间, 反应性小胶质细胞可以相互作用并吞噬缺血病变外围的中性粒细胞, 以帮助恢复大脑的稳态[33]。此外, 周细胞可以与梗死区域内的巨噬细胞共定位, 并通过募集的巨噬细胞增强碎片的清除, 从而刺激 IS 后的髓鞘再生。这些重要而复杂的沟通和互动表明了临床应用治疗策略的复杂性。例如, 在急性期, 一些免疫细胞可以产生细胞因子和生长因子, 它们是神经元萌发、神经发生、血管生成和基质重组的重要资源[48]。如果这些细胞因子或生长因子的产生被阻断, 急性脑损伤可能会减少, 但脑修复可能会受到长期阻碍。因此, 必须谨慎尝试通过改变这些相互作用或交流来治疗卒中患者。未来的研究应测试抑制剂或中和抗体的适当浓度、给予这些阻滞剂的时间以及特定类型的细胞因子或生长因子, 以推动缺血性卒中免疫疗法的发展。

4. 总结与展望

综上所述, 本文系统地总结了外周免疫细胞和脑驻留细胞在调节缺血性卒中后脑修复中的重要作用, 并提出了一些目前尚未解决的问题。本文讨论了免疫细胞包括小胶质细胞、星形胶质细胞、周细胞中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞和 T 淋巴细胞 B 淋巴细胞。小胶质细胞和单核细胞/巨噬细胞构成第一道防线, 但在 IS 的早期阶段参与损伤。小胶质细胞可诱导对星形胶质细胞的 A1 神经毒性亚型的损伤增加。中性粒细胞被募集到受损的脑组织中, 这会加剧炎症。随后, 小胶质细胞和单核细胞/巨噬细胞显示出抗炎和修复功能。T 细胞迁移到脑实质后, 它们分化成不同的功能类型。因此, 针对不同表型免疫细胞的限时治疗可能提供明确的保护策略。同时, 免疫细胞之间的相互作用也不容忽视。免疫细胞之间的相互协调也是由各种炎症介质引起的。脑卒中后, 外周免疫细胞和脑免疫细胞形成复杂的炎症网络。仅针对一种免疫细胞的治疗可能是有害的或抵消了另一种免疫细胞的益处, 从而导致中风预后不理想。因此, 需要进一步探索调节免疫系统的治疗策略, 以确定有效的治疗措施。

参考文献

- [1] Lee, J., Gripp, D.W., Burgess, C.J., *et al.* (2022) The AAOS 2019 Clinical Practice Guidelines for the Management of Rotator Cuff Injuries Are Unbiased and Incorporate a Diverse Body of Literature. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, **4**, e559-e565. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2021.11.017>
- [2] Della-Morte, D., Guadagni, F., Palmirota, R., *et al.* (2012) Genetics of Ischemic Stroke, Stroke-Related Risk Factors, Stroke Precursors and Treatments. *Pharmacogenomics*, **13**, 595-613. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.14>
- [3] Iadecola, C. and Anrather, J. (2011) The Immunology of Stroke: From Mechanisms to Translation. *Nature Medicine*, **17**, 796-808. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
- [4] Shi, K., Tian, D.C., Li, Z.G., *et al.* (2019) Global Brain Inflammation in Stroke. *The Lancet Neurology*, **18**, 1058-1066.

- [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30078-X)
- [5] Iadecola, C., Buckwalter, M.S. and Anrather, J. (2020) Immune Responses to Stroke: Mechanisms, Modulation, and Therapeutic Potential. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2777-2788. <https://doi.org/10.1172/JCI135530>
- [6] Ginhoux, F. and Garel, S. (2018) The Mysterious Origins of Microglia. *Nature Neuroscience*, **21**, 897-899. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0176-3>
- [7] Colonna, M. and Butovsky, O. (2017) Microglia Function in the Central Nervous System during Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, **35**, 441-468. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>
- [8] Sas, A.R., Carbajal, K.S., Jerome, A.D., et al. (2020) A New Neutrophil Subset Promotes CNS Neuron Survival and Axon Regeneration. *Nature Immunology*, **21**, 1496-1505. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00813-0>
- [9] Qiu, Y.M., Zhang, C.L., Chen, A.Q., et al. (2021) Immune Cells in the BBB Disruption after Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 678744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678744>
- [10] Weng, L., Wu, Z., Zheng, W., et al. (2016) Malibatol A Enhances Alternative Activation of Microglia by Inhibiting Phosphorylation of Mammalian Ste20-Like Kinase1 in OGD-BV-2 Cells. *Neurological Research*, **38**, 342-348. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1174423>
- [11] Hu, X., Li, P., Guo, Y., et al. (2012) Microglia/Macrophage Polarization Dynamics Reveal Novel Mechanism of Injury Expansion after Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*, **43**, 3063-3070. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.659656>
- [12] Jia, J., Yang, L., Chen, Y., et al. (2021) The Role of Microglial Phagocytosis in Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 790201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790201>
- [13] Gemma, C. and Bachstetter, A.D. (2013) The Role of Microglia in Adult Hippocampal Neurogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, Article 229. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00229>
- [14] Rodríguez-Iglesias, N., Sierra, A. and Valero, J. (2019) Rewiring of Memory Circuits: Connecting Adult Newborn Neurons with the Help of Microglia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article 24. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00024>
- [15] Linnerbauer, M., Wheeler, M.A. and Quintana, F.J. (2020) Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron*, **108**, 608-622. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.012>
- [16] Shen, X.Y., Gao, Z.K., Han, Y., et al. (2021) Activation and Role of Astrocytes in Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 755955. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.755955>
- [17] Xu, S., Lu, J., Shao, A., et al. (2020) Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00294>
- [18] Cekanaviciute, E., Fathali, N., Doyle, K.P., et al. (2014) Astrocytic Transforming Growth Factor-Beta Signaling Reduces Subacute Neuroinflammation after Stroke in Mice. *Glia*, **62**, 1227-1240. <https://doi.org/10.1002/glia.22675>
- [19] Cekanaviciute, E. and Buckwalter, M.S. (2016) Astrocytes: Integrative Regulators of Neuroinflammation in Stroke and Other Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*, **13**, 685-701. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0477-8>
- [20] Zong, X., Li, Y., Liu, C., et al. (2020) Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation Promotes Stroke Recovery by Vascular Protection and Neovascularization. *Theranostics*, **10**, 12090-12110. <https://doi.org/10.7150/thno.51573>
- [21] Zhang, Q., Liu, C., Shi, R., et al. (2022) Blocking C3d⁺/GFAP⁺ A1 Astrocyte Conversion with Semaglutide Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in Mice after Ischemic Stroke. *Ageing and Disease*, **13**, 943-959. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1029>
- [22] Song, X., Gong, Z., Liu, K., et al. (2020) Baicalin Combats Glutamate Excitotoxicity via Protecting Glutamine Synthetase from ROS-Induced 20S Proteasomal Degradation. *Redox Biology*, **34**, Article 101559. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101559>
- [23] Korte, N., Ilkan, Z., Pearson, C.L., et al. (2022) The Ca²⁺-Gated Channel TMEM16A Amplifies Capillary Pericyte Contraction and Reduces Cerebral Blood Flow after Ischemia. *The Journal of Clinical Investigation*, **132**, e154118. <https://doi.org/10.1172/JCI154118>
- [24] Zhang, Y., Liu, L., Zhao, X., et al. (2022) New Insight into Ischemic Stroke: Circadian Rhythm in Post-Stroke Angiogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 927506. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.927506>
- [25] Balabanov, R., Beaumont, T. and Dore-Duffy, P. (1999) Role of Central Nervous System Microvascular Pericytes in Activation of Antigen-Primed Splenic T-Lymphocytes. *Journal of Neuroscience Research*, **55**, 578-587. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990301\)55:5<578::AID-JNR5>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990301)55:5<578::AID-JNR5>3.0.CO;2-E)
- [26] Guijarro-Muñoz, I., Compte, M., Álvarez-Cienfuegos, A., et al. (2014) Lipopolysaccharide Activates Toll-Like Receptor 4 (TLR4)-Mediated NF-κB Signaling Pathway and Proinflammatory Response in Human Pericytes. *The Journal of Biological Chemistry*, **289**, 2457-2468. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.521161>

- [27] Yemisci, M., Gursoy-Ozdemir, Y., Vural, A., *et al.* (2009) Pericyte Contraction Induced by Oxidative-Nitrative Stress Impairs Capillary Reflow Despite Successful Opening of an Occluded Cerebral Artery. *Nature Medicine*, **15**, 1031-1037. <https://doi.org/10.1038/nm.2022>
- [28] Rustenhoven, J., Jansson, D., Smyth, L.C., *et al.* (2017) Brain Pericytes as Mediators of Neuroinflammation. *Trends in Pharmacological Sciences*, **38**, 291-304. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.001>
- [29] Yang, S., Jin, H., Zhu, Y., *et al.* (2017) Diverse Functions and Mechanisms of Pericytes in Ischemic Stroke. *Current Neuropharmacology*, **15**, 892-905. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170112170226>
- [30] Perez-de-Puig, I., Miró-Mur, F., Ferrer-Ferrer, M., *et al.* (2015) Neutrophil Recruitment to the Brain in Mouse and Human Ischemic Stroke. *Acta Neuropathologica*, **129**, 239-257. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1381-0>
- [31] Ma, Y., Yang, S., He, Q., *et al.* (2021) The Role of Immune Cells in Post-Stroke Angiogenesis and Neuronal Remodeling: The Known and the Unknown. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 784098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.784098>
- [32] Kang, L., Yu, H., Yang, X., *et al.* (2020) Neutrophil Extracellular Traps Released by Neutrophils Impair Revascularization and Vascular Remodeling after Stroke. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2488. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16191-y>
- [33] Otxoa-de-Amezaga, A., Miró-Mur, F., Pedragosa, J., *et al.* (2019) Microglial Cell Loss after Ischemic Stroke Favors Brain Neutrophil Accumulation. *Acta Neuropathologica*, **137**, 321-341. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1954-4>
- [34] Fogg, D.K., Sibon, C., Miled, C., *et al.* (2006) A Clonogenic Bone Marrow Progenitor Specific for Macrophages and Dendritic Cells. *Science*, **311**, 83-87. <https://doi.org/10.1126/science.1117729>
- [35] Ziegler-Heitbrock, L., Ancuta, P., Crowe, S., *et al.* (2010) Nomenclature of Monocytes and Dendritic Cells in Blood. *Blood*, **116**, e74-e80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>
- [36] Wang, R., Liu, Y., Ye, Q., *et al.* (2020) RNA Sequencing Reveals Novel Macrophage Transcriptome Favoring Neurovascular Plasticity after Ischemic Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **40**, 720-738. <https://doi.org/10.1177/0271678X19888630>
- [37] Wicks, E.E., Ran, K.R., Kim, J.E., *et al.* (2022) The Translational Potential of Microglia and Monocyte-Derived Macrophages in Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 897022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.897022>
- [38] Zhang, Z., Lv, M., Zhou, X., *et al.* (2022) Roles of Peripheral Immune Cells in the Recovery of Neurological Function after Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, Article 1013905. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.1013905>
- [39] Wattananit, S., Tornero, D., Graubardt, N., *et al.* (2016) Monocyte-Derived Macrophages Contribute to Spontaneous Long-Term Functional Recovery after Stroke in Mice. *Journal of Neuroscience*, **36**, 4182-4195. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4317-15.2016>
- [40] Murray, P.J., Allen, J.E., Biswas, S.K., *et al.* (2014) Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*, **41**, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
- [41] Zhang, W., Zhao, J., Wang, R., *et al.* (2019) Macrophages Reprogram after Ischemic Stroke and Promote Efferocytosis and Inflammation Resolution in the Mouse Brain. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **25**, 1329-1342. <https://doi.org/10.1111/cns.13256>
- [42] Batchelor, P.E., Porritt, M.J., Martinello, P., *et al.* (2002) Macrophages and Microglia Produce Local Trophic Gradients That Stimulate Axonal Sprouting toward but not beyond the Wound Edge. *Molecular and Cellular Neurosciences*, **21**, 436-453. <https://doi.org/10.1006/mcne.2002.1185>
- [43] Liesz, A., Zhou, W., Mračskó, É., *et al.* (2011) Inhibition of Lymphocyte Trafficking Shields the Brain against Deleterious Neuroinflammation after Stroke. *Brain*, **134**, 704-720. <https://doi.org/10.1093/brain/awr008>
- [44] Liesz, A., Suri-Payer, E., Veltkamp, C., *et al.* (2009) Regulatory T Cells Are Key Cerebroprotective Immunomodulators in Acute Experimental Stroke. *Nature Medicine*, **15**, 192-199. <https://doi.org/10.1038/nm.1927>
- [45] Ito, M., Komai, K., Mise-Omata, S., *et al.* (2019) Brain Regulatory T Cells Suppress Astroglialosis and Potentiate Neurological Recovery. *Nature*, **565**, 246-250. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0824-5>
- [46] Jain, R.W. and Yong, V.W. (2022) B Cells in Central Nervous System Disease: Diversity, Locations and Pathophysiology. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 513-524. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00652-6>
- [47] Ortega, S.B., Torres, V.O., Latchney, S.E., *et al.* (2020) B Cells Migrate into Remote Brain Areas and Support Neurogenesis and Functional Recovery after Focal Stroke in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 4983-4993. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913292117>
- [48] Varadarajan, S.G., Hunyara, J.L., Hamilton, N.R., *et al.* (2022) Central Nervous System Regeneration. *Cell*, **185**, 77-94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.029>