

血浆CX3CL1水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的相关性

刘天心 刘佳 孙秒 冯娟

【摘要】 目的 探讨血浆CX3CL1水平与急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系。方法 收集139例急性脑梗死患者(病例组)及82名健康对照者(对照组)的临床资料及血浆,采用ELISA法测定其血浆CX3CL1水平。病例组患者于入院后24 h内行NIHSS评分,并于发病3个月后随访行mRS评分。将病例组患者根据NIHSS评分及mRS评分分别进行分组,比较各亚组间血浆CX3CL1水平有无差异。结果 病例组血浆CX3CL1水平明显低于对照组($P=0.009$),经Logistic回归分析显示血浆CX3CL1水平与急性脑梗死发病密切相关($OR=0.387, P=0.020$),且血浆CX3CL1水平与CRP呈负相关($r=-0.232, P=0.003$)。急性脑梗死患者血浆CX3CL1水平与其入院后24 h内NIHSS评分呈负相关($r=-0.179, P=0.034$)。预后不良组($mRS > 2$ 分)血浆CX3CL1水平显著低于预后良好组($mRS \leq 2$ 分),白细胞计数及CRP显著高于预后良好组(均 $P < 0.05$),血浆CX3CL1水平与急性脑梗死后3个月mRS评分呈负相关($r=-0.263, P=0.002$)。Logistic回归分析提示血浆CX3CL1水平与急性脑梗死预后密切相关($OR=0.087, P=0.004$)。结论 急性脑梗死患者的血浆CX3CL1水平较低,且血浆CX3CL1水平与急性脑梗死患者的病情严重程度及预后密切相关。

【关键词】 预后; 急性脑梗死; CX3CL1; 病情

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.003

Association between level of plasma CX3CL1 and severity and prognosis of acute cerebral infarction

LIU Tian-xin, LIU Jia, SUN Miao, et al. Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma CX3CL1 level and severity and prognosis of patients with acute cerebral infarction. **Methods** The clinical data and plasma of 139 acute cerebral infarction patients (case group) and 82 healthy controls (control group) were collected. Plasma CX3CL1 levels were determined by ELISA. Patients in case group were tested by NIHSS within 24 h after admission, and then tested by mRS after 3 months. Level of plasma CX3CL1 was compared between subgroups divided according to NIHSS score and mRS score in case group. **Results** Compared with control group, the level of plasma CX3CL1 in case group were significantly lower ($P=0.009$). Logistic analysis showed that plasma CX3CL1 level was associated with the occurrence of acute cerebral infarction ($OR=0.387, P=0.020$). And there was a significant negative correlation between CRP and plasma CX3CL1 level ($r=-0.232, P=0.003$). There was a significant negative correlation between the plasma CX3CL1 level and the NIHSS score within 24 h after admission ($r=-0.179, P=0.034$). Compared with good outcome patients ($mRS > 2$), the poor outcome patients ($mRS \leq 2$) had significant higher leukocyte count and CRP, and lower plasma CX3CL1 level (all $P < 0.05$). And there was a significant negative correlation between the plasma CX3CL1 level and the mRS score after 3 months of acute cerebral infarction ($r=-0.263, P=0.002$). Logistic analysis showed that plasma CX3CL1 level was associated with the prognosis of the patients ($OR=0.087, P=0.004$). **Conclusions** The plasma CX3CL1 level of acute cerebral infarction patients was lower. And the plasma CX3CL1 level was significantly associated with the severity and prognosis of acute cerebral infarction patients.

【Key words】 Prognosis; Acute cerebral infarction; CX3CL1; Condition

基金项目: 国家自然科学基金青年科学项目(81501010)

作者单位: 110004 中国医科大学附属盛京医院神经内科

通讯作者: 冯娟 Email: cmufengjuan@sina.com

脑梗死作为一种高发病率和致残率高的疾病,严重危害了人类的健康和患者的生活质量。最新研究表明,过去30年脑梗死为中国带来的负担处于上升状态^[1]。而随着科技和医疗的发展进步,人类的平均寿命逐渐延长,脑梗死给人类带来的危害日趋突出,脑梗死的预防、治疗及其预后的改善也愈发的重要。趋化因子CX3CL1在中枢神经系统的发育和成熟中起到重要作用^[2-4],参与神经系统的正常功能活动^[5-8],刺激新生血管形成^[9-10]。现研究表明CX3CL1在神经系统损伤、炎症应答及损伤修复过程中起到重要作用,而其在急性脑梗死中的作用研究较少且结论不一。本研究旨在探讨急性脑梗死患者外周血CX3CL1水平与其疾病严重程度和预后的关系及可能的病理生理机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年9月~2016年4月在中国医科大学附属盛京医院神经内科住院治疗的急性脑梗死患者139例纳入病例组。纳入标准:(1)符合2014年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[11],即:急性起病;病灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任缺血性病灶时),或持续24 h以上(当缺乏影像学责任缺血性病灶时);排除非血管性病因;脑CT/MRI排除脑出血;(2)均经头颅MRI或CT证实;(3)年龄≤80岁;(4)发病72 h内于医院就诊。排除标准:(1)既往曾患脑梗死并遗留神经功能缺损的患者;(2)合并其他重要脏器功能障碍的患者;(3)患自身免疫性疾病或服用免疫抑制剂者;(4)近3个月有头颅外伤史者;(5)伴有意识障碍、格拉斯哥昏迷量表评分低于9分,

无法进行NIHSS评分者;(6)合并严重感染的患者。同期选取本院同期健康体检者82人纳入对照组。两组性别、年龄差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 相关临床资料的收集及亚组分组 收集入组患者相关临床资料,包括性别、年龄、入院NIHSS评分、血脂、白细胞计数、单核细胞计数、CRP、高血压、糖尿病及冠心病病史等。病例组根据NIHSS评分分为轻度组(NIHSS < 5分)和中重度组(NIHSS ≥ 5分);并对病例组患者发病3个月时通过我院神经内科门诊及电话的方式进行随访,行改良Rankin量表(mRS)评分,根据mRS评分分为预后良好组(mRS ≤ 2分)和预后不良组(mRS > 2分)。

1.2.2 血浆CX3CL1水平测定 病例组于入院第2天,对照组于体检当日清晨空腹抽取肘部静脉血2~3 ml,以2 954 r/min离心10 min,吸取上层血浆保存于-80℃冰箱中冻存待检,采用ELISA法进行血浆CX3CL1水平测定。人CX3CL1试剂盒购于美国R&D SYSTEMS公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。非正态分布计量资料采用M(P₂₅, P₇₅)表示,计数资料以百分比(%)表示。两组间比较采用Mann-Whitney U检验、χ²检验等;相关性分析采用Spearman相关分析;多因素分析采用Logistic回归分析。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组的临床基线资料比较 见表1。病例组吸烟史、高血压、糖尿病比例,以及白细胞计数、单核细胞计数、CRP水平显著高于对照组,而血HDL及CX3CL1水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。

表1 病例组与对照组临床基线资料比较

项目	病例组(n=139)	对照组(n=82)	χ ² /Z值	P值
男性(例,%)	91(65.47)	45(54.88)	2.444	0.118
年龄[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	61(55, 71)	59(52, 68)	-1.403	0.161
吸烟史(例,%)	64(46.04)	17(20.73)	14.231	< 0.001
高血压(例,%)	83(59.71)	31(37.80)	9.911	0.002
糖尿病(例,%)	43(30.94)	12(14.63)	7.331	0.007
冠心病(例,%)	11(7.91)	3(2.44)	1.574	0.210
甘油三酯[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.43(1.03, 1.78)	1.29(0.96, 1.81)	-0.763	0.446
总胆固醇[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.72(4.03, 5.40)	4.84(4.25, 5.45)	-0.657	0.511
LDL[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.09(2.56, 3.66)	3.05(2.66, 3.54)	-0.165	0.869
HDL[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.04(0.90, 1.25)	1.16(1.03, 1.35)	-3.425	0.001
白细胞计数[10 ⁹ /L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	7.07(5.80, 9.14)	6.10(5.18, 7.60)	-3.490	< 0.001
单核细胞计数[10 ⁹ /L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.50(0.39, 0.67)	0.42(0.31, 0.52)	-3.369	0.001
CRP[mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.59(2.94, 8.03)	3.01(1.75, 4.50)	-3.910	< 0.001
CX3CL1 [ng/ml, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.79(0.55, 1.14)	0.94(0.64, 1.48)	-2.624	0.009

2.2 急性脑梗死发病因素的 Logistic 回归分析 见表2。将具有统计学意义的影响因素纳入 Logistic 回归分析显示 CRP 及 CX3CL1 水平与急性脑梗死的发病密切相关 ($P < 0.05$), 其中 CX3CL1 水平对急性脑梗死的发病呈保护作用 ($OR=0.387, P=0.020$), 经 Spearman 相关分析显示病例组患者 CRP 水平与血浆 CX3CL1 水平呈负相关 ($r=-0.232, P=0.003$)。

表2 急性脑梗死发病因素的 Logistic 回归分析

项目	β 值	OR值	95%CI	P值
吸烟史	0.914	2.494	0.972-6.399	0.057
高血压	0.779	2.179	0.844-5.625	0.108
糖尿病	0.576	1.778	0.568-5.569	0.323
HDL	-1.105	0.331	0.075-1.469	0.146
白细胞计数	-0.020	0.980	0.770-1.248	0.871
单核细胞计数	3.063	21.392	0.872-524.836	0.061
CRP	0.170	1.185	1.025-1.371	0.022
CX3CL1	-0.949	0.387	0.174-0.860	0.020

2.3 病情严重程度与血浆 CX3CL1 水平的关系 将病例组患者根据入院时 NIHSS 评分分为轻度(83例)及中重度(56例)两组, 比较两组间血浆 CX3CL1 水平。血浆 CX3CL1 水平轻度组 $0.84(0.58, 1.23)$ ng/ml 明显高于中重度组 $0.73(0.50, 1.00)$ ng/ml, 差异具有统计学意义 ($Z=-2.207, P=0.027$)。且经 Spearman 相关分析显示病例组 NIHSS 评分与血浆 CX3CL1 水平呈负相关 ($r=-0.179, P=0.034$), 见图1。

2.4 急性脑梗死患者预后良好组和预后不良组临床基线资料的比较 见表3。病例组患者发病3个月后失访8例, 最终进入队列研究131例, 根据 mRS 评分分为预后良好组79例和预后不良组52例。预后良好组白细胞计数及 CRP 显著低于预后不良组, 血浆 CX3CL1 水平预后良好组高于预后不良组(均

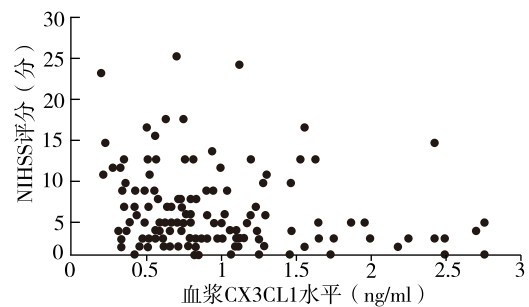


图1 病例组 NIHSS 评分与血浆 CX3CL1 水平的散点图及趋势线

$P < 0.05$)。经 Spearman 相关分析显示病例组患者 mRS 评分与血浆 CX3CL1 水平呈负相关 ($r=-0.263, P=0.002$)。

2.5 影响急性脑梗死患者3个月预后因素的 Logistic 回归分析 见表4。将具有统计学意义的影响因素纳入 Logistic 回归分析显示白细胞计数及 CX3CL1 水平与急性脑梗死的预后密切相关, 其中 CX3CL1 水平高对急性脑梗死的预后呈保护作用 ($P < 0.05$)。

3 讨论

CX3CL1(又名 Fractalkine) 隶属于 CX3C 趋化因子家族, 多由单核细胞表达, 与其唯一受体 CX3CR1 结合, 具有激活信号转导通道, 以及介导白细胞黏附和聚集的作用。CX3CL1 在中枢神经系统中由神经元和星形胶质细胞持续大量表达, 与神经元、小胶质细胞和白细胞表面的受体结合发挥作用, 参与大脑的发育和成熟过程。近年来研究发现 CX3CL1 可通过多种机制参与神经系统的损伤及修复过程。CX3CL1 可通过增加 MFG-E8 的表达促进小胶质细胞的吞噬作用, 增强其在脑损伤后细胞碎片的清理能力, 促进组织修复^[12-13]。CX3CL1 还可以通过可逆性抑制兴奋性突触后电位、调节磷酸酶依赖性的

表3 预后良好组和预后不良组危险因素比较

项目	预后良好组(n=79)	预后不良组(n=52)	χ^2/Z 值	P值
男性(例, %)	52(65.82)	33(63.46)	0.077	0.782
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	61(53, 66)	63.50(56, 74)	-1.447	0.148
吸烟史(例, %)	37(46.84)	23(44.23)	0.086	0.770
高血压(例, %)	52(65.82)	28(53.85)	1.892	0.169
糖尿病(例, %)	26(32.91)	14(26.92)	0.530	0.467
冠心病(例, %)	5(6.32)	6(11.54)	1.106	0.293
甘油三酯[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.50(1.08, 1.84)	1.36(0.91, 1.86)	-1.257	0.209
总胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.72(3.89, 5.35)	4.96(4.12, 5.54)	-0.924	0.355
LDL[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.10(2.44, 3.66)	3.18(2.65, 3.71)	-0.608	0.543
HDL[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.06(0.90, 1.25)	1.03(0.88, 1.27)	-0.437	0.662
白细胞计数 [$10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	6.70(5.76, 8.70)	7.64(6.26, 10.20)	-2.061	0.039
单核细胞计数 [$10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	0.49(0.38, 0.68)	0.58(0.41, 0.77)	-1.529	0.126
CRP[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.28(2.89, 6.89)	6.46(4.37, 10.35)	-2.495	0.013
CX3CL1 [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.84(0.64, 1.23)	0.71(0.49, 0.99)	-2.719	0.007

表4 影响急性脑梗死预后的Logistic回归分析

项目	β 值	OR值	95%CI	P值
白细胞计数	0.274	1.315	1.050~1.646	0.017
CRP	0.027	1.027	0.939~1.124	0.563
CX3CL1	-2.441	0.087	0.016~0.466	0.004

GluR1脱磷酸对AMPA受体的调节^[5]以及抑制CA3-CA1突触产生的长时程增强^[6]起到抑制兴奋性谷氨酸能突触传递的作用。活化的腺苷受体A1R和A3R能够调节CX3CL1的对兴奋性谷氨酸能突触传递的抑制作用^[14-15]；腺苷受体A2aR能够通过参与抗NMDA受体从而间接地产生抗谷氨酸兴奋性毒性的作用^[16]，而CX3CL1可刺激小胶质细胞使细胞外腺苷浓度升高^[14, 17]，增强上述神经保护作用。脑外伤实验提示CX3CL1能够呈时间依赖性的调节小胶质细胞的表型变化。在损伤急性期CX3CR1缺陷小鼠表现出抗炎性的M2小胶质细胞反应，增加Ym1、CD206和TGF β 的表达；而损伤的慢性期CX3CR1缺陷小鼠中M1表型标志物增加。综合来看，脑外伤远期CX3CR1缺陷小鼠表现为更明显的认知功能障碍和神经元死亡^[18]。另外，CX3CL1还可通过促进BDNF释放、募集BMSCs以及活化JNK和Nrf2产生抗炎和神经保护作用^[15, 19-20]。综上所述，CX3CL1能够通过调节小胶质细胞功能、抑制炎症因子释放及抗兴奋性神经递质的毒性作用等机制起到神经保护作用。然而CX3CL1在急性脑梗死中的作用尚结论不一，动物研究显示，外源性CX3CL1能够改善MCAO鼠的神经功能缺损，减小梗死面积^[21-22]；然而也有研究显示，CX3CL1缺陷小鼠MCAO模型实验中，CX3CL1缺陷鼠相比野生型鼠梗死面积更小、死亡率更低^[23]；CX3CR1缺陷小鼠能够抑制小胶质细胞及巨噬细胞活性及神经毒性^[24]。国外临床研究提示急性脑梗死中病情轻的患者血CX3CL1水平较高，而病情重的患者血CX3CL1水平较低^[25-26]；而国内临床研究显示急性脑梗死患者血CX3CL1水平与临床神经功能缺损评分呈正相关，即血浆CX3CL1水平越高，病情越重^[27]。CX3CL1在急性脑梗死中的作用国内外研究结论存在矛盾，而基础研究显示CX3CL1及其受体CX3CR1在炎症反应中的作用是双向的。一方面，神经元受损分泌的CX3CL1可激活小胶质细胞的CX3CR1，通过激活促分裂原活化蛋白激酶A(MAPK)和蛋白激酶B/Akt等信号转导途径及诱发钙离子内流来诱导炎症反应及神经细胞凋亡^[28]；Fumagalli等^[29]在CX3CR1缺陷的缺血小鼠模型实验中发现，CX3CR1缺陷小鼠脑组织中CD11b和CD68减少，而CD45增加，Ym1的免疫反应性增强，而iNOS的免疫反应性减少，提示CX3CR1缺陷在缺血早期具有神经保护作用。另一方面，在神经末梢区

域注射脂多糖后观察到小胶质细胞反应应答增强，而CX3CL1可通过减少NO、IL-6和TNF- α 的产生抑制脂多糖引起的小胶质细胞炎症因子释放活性增强，从而限制炎症因子的释放，减少神经细胞死亡^[10, 30-31]。

本研究通过比较急性脑梗死患者及健康对照者的临床基线资料及血浆CX3CL1水平，发现急性脑梗死患者发病初期血浆CX3CL1水平明显低于对照组，提示血浆CX3CL1水平与急性脑梗死的发生相关。该结论与基础实验提示的CX3CL1的神经保护作用相符，急性脑梗死的发病可能与CX3CL1水平低，其神经保护作用较弱有关。同时本研究发现血浆CX3CL1水平与急性脑梗死患者病情严重程度呈负相关，即NIHSS评分越高，血浆CX3CL1水平越低。结合CX3CL1能够促进小胶质细胞的吞噬作用^[12-13]，抑制其炎症因子释放^[10, 30-31]，考虑可能与低CX3CL1水平患者抑制炎症反应作用减低、神经保护作用小有关。本研究还通过Logistic回归分析发现CRP及血浆CX3CL1水平与急性脑梗死的发病密切相关，且血浆CX3CL1水平与CRP呈负相关，呈现出保护作用。研究表明CRP与急性脑梗死的病情严重程度呈正相关，即CRP水平越高，病情越重^[32]。CRP是一种非特异性的炎症指标，其水平的高低反映机体炎症反应的水平高低。虽然基础实验提示CX3CL1在炎症反应中具有双向作用，而CX3CL1水平与CRP呈负相关提示CX3CL1在急性脑梗死中综合作用呈现为抑制炎症反应的作用。

本研究结果还显示血浆CX3CL1水平与急性脑梗死患者预后明显相关，即发病72 h内血浆CX3CL1水平高者发病3个月预后较好，且与3个月后mRS评分呈负相关。该结论亦支持CX3CL1在急性脑梗死中具有保护性的作用。有动物实验提示CX3CL1缺陷鼠梗死面积小、死亡率低，考虑到CX3CL1参与大脑的发育成熟，其可参与神经元环路和网络的正确形成^[6]、引导和修正突触功能^[7-8]，而CX3CL1及CX3CR1缺陷小鼠的发育过程缺少CX3CL1的作用，可能影响其与野生鼠梗死面积及死亡率的比较。本研究还通过Logistic回归分析发现白细胞计数和血浆CX3CL1水平与急性脑梗死的预后密切相关，其中CX3CL1呈现出保护性作用，该结论进一步支持CX3CL1具有神经保护作用的结论。而其调节小胶质细胞功能、抑制炎症因子释放实现神经保护作用的具体机制仍有待进一步实验研究的解答。

本研究存在一定局限性。首先，病例组均来自同一医院，存在患者对医院的选择性偏倚，且并非全部急性脑梗死患者均入组，也存在一定的选择性偏倚，而对照组为来自同一医院的健康体检者，亦存在人群对健康关注的选择性偏倚；其次，本研究样本数

量有限,病情严重及伴有冠心病患者病例数较少,有待进一步扩大样本量来进一步研究;最后脑缺血后的损伤修复是一个由多种因素共同作用的复杂过程,本研究尚未检测其他可能的影响因素。

综上所述,急性脑梗死后缺血区域内发生的炎症反应是一个受多种因素影响的复杂的过程,炎症反应在急性脑梗死发生、发展及转归中具有重要作用。血浆CX3CL1对急性脑梗死的发病和损伤修复存在保护性作用,与急性脑梗死的病情严重程度及预后密切相关。提示CX3CL1有可能成为临床监测急性脑梗死发展和转归的一个指标。

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(8): 759-771.
- [2] Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, et al. Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(5): 543-551.
- [3] Hoshiko M, Arnoux I, Avignone E, et al. Deficiency of the microglial receptor CX3CR1 impairs postnatal functional development of thalamocortical synapses in the barrel cortex[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(43): 15 106-15 111.
- [4] Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development[J]. *Science*, 2011, 333(6 048): 1 456-1 458.
- [5] Bertolini C, Ragozzino D, Gross C, et al. Fractalkine/CX3CL1 depresses central synaptic transmission in mouse hippocampal slices[J]. *Neuropharmacology*, 2006, 51(4): 816-821.
- [6] Ragozzino D, Di AS, Trettel F, et al. Chemokine fractalkine/CX3CL1 negatively modulates active glutamatergic synapses in rat hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(41): 10 488-10 498.
- [7] Maggi L, Trettel F, Scianni M, et al. LTP impairment by fractalkine/CX3CL1 in mouse hippocampus is mediated through the activity of adenosine receptor type 3 (A3R) [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 215(1/2): 36-42.
- [8] Sheridan GK, Wdowicz A, Pickering M, et al. CX3CL1 is up-regulated in the rat hippocampus during memory-associated synaptic plasticity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 233.
- [9] Wang J, Ohno-Matsui K, Nakahama K, et al. Amyloid beta enhances migration of endothelial progenitor cells by upregulating CX3CR1 in response to fractalkine, which may be associated with development of choroidal neovascularization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(7): e11-e18.
- [10] Mizuno T, Kawanokuchi J, Numata K, et al. Production and neuroprotective functions of fractalkine in the central nervous system[J]. *Brain Res*, 2003, 979(1/2): 65-70.
- [11] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [12] Fuller AD, Van Eldik LJ. MFG-E8 regulates microglial phagocytosis of apoptotic neurons[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2008, 3(4): 246-256.
- [13] Fu R, Shen Q, Xu P, et al. Phagocytosis of microglia in the central nervous system diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3): 1 422-1 434.
- [14] Lauro C, Cipriani R, Catalano M, et al. Adenosine A1 receptors and microglial cells mediate CX3CL1-induced protection of hippocampal neurons against Glu-induced death[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(7): 1 550-1 559.
- [15] Rosito M, Lauro C, Cece G, et al. Transmembrane chemokines CX3CL1 and CXCL16 drive interplay between neurons, microglia and astrocytes to counteract pMCAO and excitotoxic neuronal death[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 193.
- [16] Lauro C, Catalano M, Di PE, et al. Fractalkine/CX3CL1 engages different neuroprotective responses upon selective glutamate receptor overactivation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 472.
- [17] Lauro C, Di AS, Cipriani R, et al. Activity of adenosine receptors type 1 Is required for CX3CL1-mediated neuroprotection and neuromodulation in hippocampal neurons[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11): 7 590-7 596.
- [18] Febinger HY, Thomasy HE, Pavlova MN, et al. Time-dependent effects of CX3CR1 in a mouse model of mild traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 154.
- [19] Lauro C, Catalano M, Di PE, et al. Fractalkine/CX3CL1 engages different neuroprotective responses upon selective glutamate receptor overactivation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 472.
- [20] Noda M, Doi Y, Liang J, et al. Fractalkine attenuates excitotoxicity via microglial clearance of damaged neurons and antioxidant enzyme heme oxygenase-1 expression [J]. *Biol Chem*. 2016, 291(27): 14 388.
- [21] Qin W, Li Z, Luo S, et al. Exogenous fractalkine enhances proliferation of endothelial cells, promotes migration of endothelial progenitor cells and improves neurological deficits in a rat model of ischemic stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 569: 80-84.
- [22] Cipriani R, Villa P, Cece G, et al. CX3CL1 is neuroprotective in permanent focal cerebral ischemia in rodents[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(45): 16 327-16 335.
- [23] Soriano SG, Amaravadi LS, Wang YF, et al. Mice deficient in fractalkine are less susceptible to cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 125(1/2): 59-65.
- [24] Tang Z, Gan Y, Liu Q, et al. CX3CR1 deficiency suppresses activation and neurotoxicity of microglia/macrophage in experimental ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 26.
- [25] Grosse GM, Tryc AB, Dirks M, et al. The temporal dynamics of plasma fractalkine levels in ischemic stroke: association with clinical severity and outcome [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 74.
- [26] Donohue MM, Cain K, Zierath D, et al. Higher plasma fractalkine is associated with better 6-month outcome from ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(9): 2 300-2 306.
- [27] 张智博, Xu P, 唐璐. 急性脑梗死患者sFractalkine 血浆浓度动态变化及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(16): 2 780-2 782.
- [28] Staniland AA, Clark AK, Wodarski R, et al. Reduced inflammatory and neuropathic pain and decreased spinal microglial response in fractalkine receptor (CX3CR1) knockout mice [J]. *J Neurochem*, 2010, 114(4): 1 143-1 157.
- [29] Fumagalli S, Perego C, Ortolano F, et al. CX3CR1 deficiency induces an early protective inflammatory environment in ischemic mice[J]. *Glia*, 2013, 61(6): 827-842.
- [30] Zujovic V, Benavides J, Vigé X, et al. Fractalkine modulates TNF-alpha secretion and neurotoxicity induced by microglial activation [J]. *Glia*, 2000, 29(4): 305-315.
- [31] Mattison HA, Nie H, Gao H, et al. Suppressed proinflammatory response of microglia in CX3CR1 knockout mice [J]. *Neuroimmunol*. 2013, 257(1/2): 110-115.
- [32] Luo Y, Wang Z, Li J, et al. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39(1): 69-73.

(收稿日期:2017-03-01)