

## · 生物治疗 ·

# 提高 CAR-T 细胞疗法抗癌活性及安全性的研究进展

夏涌<sup>a</sup>, 黄健<sup>b</sup>, 钱其军<sup>a</sup> (第二军医大学附属东方肝胆外科医院, a.生物治疗科, b.肝外三科, 上海 200438)

**[摘要]** 经过 25 年的研究,以嵌合抗原受体(CAR)为基础的细胞治疗目前在治疗恶性肿瘤方面展现了巨大潜力。近几年有大量的相关试验和临床数据被报道,本综述通过对这些数据的对比和分析,讨论如何增强 CAR-T 细胞疗法对不可切除的恶性肿瘤的治疗效果,也对 CAR-T 细胞技术在恶性肿瘤临床治疗领域存在的安全问题及解决策略进行概述。

**[关键词]** 嵌合抗原受体;过继细胞免疫治疗;肿瘤

**[中图分类号]** R73

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)04-0372-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.023

## Research progress on improving the anti-cancer activity and safety of the CAR-T cells therapy

XIA Yong<sup>a</sup>, HUANG Jian<sup>b</sup>, QIAN Qijun<sup>a</sup> (a. Department of Biotherapy, b. the Third Department of Hepatic surgery, Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[Abstract]** The great potential of cell therapy based on chimeric antigen receptor (CAR) has been demonstrated in the treatment of malignant tumors through 25 years of research. A large number of experimental and clinical data have been reported in recent years. This review compares and analyzes these data to discuss how to enhance the efficacy of CAR-T cell therapy in the treatment of unresectable malignant tumors and to summarize the safety issues and solution strategies of CAR-T cell technology in the treatment of malignant tumors.

**[Key words]** chimeric antigen receptor(CAR); adoptive cell immunotherapy; tumors

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰 T 细胞治疗为推动免疫治疗的发展起到了重要作用,与其他免疫疗法结合使用可产生相互促进的效果。CAR 在大量实验及临床试验中表现出较好的靶向性、杀伤性、增殖性及持久性,展现出在治疗恶性肿瘤方面的巨大潜力,为肿瘤患者延长生存时间及提高生存质量提供了可能。

### 1 CAR-T 细胞治疗简介

确凿的证据表明,过继细胞疗法对肿瘤患者症状的长时间缓解并延长生存期提供了可能。其中,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法在治疗恶性黑色素瘤方面取得了巨大成功,但 TIL 的提取、培养和生产有一定难度,以及患

者对单个抗原的免疫耐受和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性阻碍了此疗法的发展<sup>[1]</sup>。CAR-T 细胞疗法在很大程度上克服了 TIL 疗法存在的不足。CAR-T 细胞是通过将识别肿瘤相关抗原(TAA)的 ScFv 和胞内信号区域“免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)”在体外进行基因重组,生成重组质粒,并在体外通过转染技术转染到 T 细胞,使 T 细胞表达适当的肿瘤表面抗原受体,转染后经过纯化和大规模扩增后的 T 细胞<sup>[2]</sup>。CAR 由胞外抗原结合区、铰链区、跨膜区域以及胞内信号转导区组成。胞外抗原结合区由决定靶向性的单链可变片段(scFv)组成,铰链区的长短、灵活性和活动范围可影响 CAR-T 细胞对抗原的识别<sup>[3]</sup>。对肿瘤特异性或相关性抗原识别后,通过胞内信号区域 ITAM 传导信号,使效应 T 细胞活化产生细胞毒性,杀伤肿瘤细胞。

CAR-T 细胞技术在改善血液肿瘤患者生存质量及延长生存期方面取得了巨大成功,也为应用于实体肿瘤提供了依据。Maude 等<sup>[4]</sup>报道:通过慢病毒载体转染,构建 CD19-CAR-T(CTL019)过继细胞疗法治疗的 30 名患者中,26 例为第 1 次复发到

**[作者简介]** 夏涌,硕士研究生,研究方向:肿瘤免疫过继细胞治疗及化疗相关研究。Tel:15026931761;E-mail:xia\_yong2014@163.com

**[通讯作者]** 钱其军,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤基因-病毒治疗和免疫治疗、循环肿瘤细胞研究。Tel:13311850698;E-mail:qianqj@sino-gene.cn

第4次复发的B细胞急性白血病患者,3例是原发性难治性B细胞急性白血病患者,1例是复发性T-细胞急性白血病患者,结果6个月无事件生存率(EFS)为67%(95%CI:51~88),6个月总体生存率为78%(95%CI:65~95)。说明该疗法是治疗急性淋巴细胞白血病安全有效的疗法,同时说明CAR-T细胞技术在血液肿瘤治疗方面取得突破性进展主要归因于肿瘤细胞表面存在合适抗原作为免疫治疗靶点,如CD19和CD20可作为B淋巴细胞白血病的靶点,CD33可作为髓细胞白血病的靶点,CD30和CD22可作为淋巴瘤的靶点<sup>[5]</sup>。因此,研究者致力于寻找实体肿瘤表面的合适靶点来设计相对应的CAR-T细胞。Louis等<sup>[6]</sup>将二唾液酸神经节苷脂2(GD2)作为靶点,构建GD2-CAR-T细胞治疗19例高危神经母细胞瘤患者,结果表明,11例进展期的患者中,3例得到完全缓解。CAR-T细胞可在患者体内扩增并持续存在,GD2-CAR-T细胞疗法是治疗神经母细胞瘤安全有效的疗法。但研究也指出CAR-T细胞对GD2的高亲和力及持久性可能会对少量表达GD2靶点的正常细胞造成损伤。也有临床报道<sup>[7]</sup>应用碳酸酐酶IX(CA-IX)修饰CAR-T细胞治疗12例转移性肾癌患者,诱发肝毒性(CA-IX抗原也部分表达在胆管细胞上皮),危及患者生命。可见寻找实体瘤表面特异的免疫治疗靶点(表达在肿瘤细胞表面,不表达在正常细胞)至关重要,还需考虑肿瘤免疫抑制微环境、输注CAR-T细胞量、CAR-T细胞的持久性及增殖性、治疗前预处理等。

## 2 增强CAR-T细胞治疗的抗癌活性

### 2.1 组合疗法

#### 2.1.1 免疫检查点阻断疗法与CAR-T细胞疗法

Rizvi等<sup>[8]</sup>开展抗PD-1抗体治疗117例肺鳞癌患者II期临床试验,结果为17例患者发生客观反应,中位反应期为3.3个月(IQR:2.2~4.8),30例患者肿瘤病变处于稳定(中位持续时间6个月,95%CI:4.7~10.9)。在治疗肺鳞癌方面,该疗法是有临床意义及安全的,也展现了治疗实体肿瘤的巨大潜力。研究表明,免疫抑制途径程序死亡受体-1(PD-1)通路与程序死亡受体-1配体(PD-L1)结合后,限制效应T细胞疗法的抗癌活性。免疫检查点阻断疗法能有效克服免疫抑制,加强效应T细胞的活性,产生持久的临床反应<sup>[9,10]</sup>。在此基础上,John等<sup>[11,12]</sup>在体外细胞毒性及小鼠模型实验中证明,

HER2-CAR-T细胞疗法联合抗PD-1抗体疗法比单独疗法能更有效地杀伤人表皮生长因子受体2(HER2)转基因小鼠的皮下肿瘤,并延长小鼠的总体生存期。阻断PD-1抑制途径能提高HER2-CAR-T细胞的增殖性及抗癌活性,为今后开展临床试验提供依据。

**2.1.2 溶瘤病毒与CAR-T细胞疗法** CAR-T细胞疗法在实体瘤治疗中的失败主要归因于T细胞迁移不足和高度肿瘤免疫抑制环境。有研究表明<sup>[13]</sup>,白细胞介素-15(IL-15)能诱导T细胞产生细胞因子及受体,促进T细胞增殖,抑制效应T细胞的凋亡,从而增强效应T细胞的抗癌活性。在此基础上,Nishio等<sup>[14]</sup>开展了临床前试验,构建了携带趋化因子RANTES和细胞因子IL-15基因的溶瘤病毒,使之转染到恶性的肿瘤细胞,结合GD2-CAR-T细胞疗法治疗神经母细胞瘤小鼠模型。溶瘤病毒能直接杀伤肿瘤细胞而不损伤CAR-T细胞的活性及增殖,并且表达趋化因子RANTES和细胞因子IL-15(促进CAR-T细胞迁移到肿瘤部位、维持CAR-T细胞的增殖及存活),结果表明组合疗法有更强的抗癌活性,并能延长神经母细胞瘤小鼠的总体生存期,为开展临床试验提供了依据。

**2.2 优化CAR-T细胞结构** 第一代CAR由识别肿瘤表面抗原的抗体单链(scFv)和免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)组成,但研究表明,第一代CAR无法完全激活效应T细胞,也难以维持T细胞的持久增殖及抗肿瘤的细胞毒作用。根据T细胞活化需要双信号及细胞因子的作用,研究者在第一代CAR的基础上引入了共刺激分子,如CD28、CD137、CD134等。有研究表明,引入CD28信号肽的第二代CAR-T,可引起T细胞的增殖,提高IL-2、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )的水平,增加粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的分泌<sup>[15]</sup>。但有研究表明,引入CD28信号肽的第二代CAR-T只表现出短暂的肿瘤杀伤作用,缺乏持久性(CD28信号能早期诱导T细胞衰竭,限制抗癌活性),而引入4-1BB信号肽的CAR-T,细胞扩增及抗癌活性更具持久性,说明其抗癌疗效优于前者<sup>[16,17]</sup>。Zhao等<sup>[18]</sup>研究表明,引入共刺激分子的第二代CAR-T细胞比第一代CAR-T细胞更具细胞毒作用,可维持细胞增殖分裂并延长存活时间,其中CD28及4-1BB共刺激分子的运用最为广泛,引入这两种信号肽的CAR-T细胞(1928z-41BBL-T细胞)通过激活IRF7/IFN $\beta$ 途径增强1928z-41BBL-T细胞的增殖及持久性,以达到更强

的肿瘤杀伤活性。Prapa 等<sup>[19]</sup>制备第二代 GD2/4-1BB-CAR-T 细胞,进行细胞毒性试验并回输到神经母细胞瘤小鼠体内,结果为 GD2/4-1BB-CAR-T 细胞能特异性杀伤肿瘤细胞,抑制小鼠体内肿瘤生长,研究者也指出,4-1BB 共刺激分子能延长 CAR-T 细胞的存活时间并增强抗癌活性。近几年,寻找并组合 CAR 胞内区的共刺激分子,以优化 CAR-T 细胞疗法已成为研究热点。

**2.3 特异性靶标** 合适的实体瘤表面靶标能提高 CAR-T 细胞治疗的安全性,因为 CAR-T 细胞对合适的靶标具有高亲和力,故能高效杀伤肿瘤细胞。Ahmed 等<sup>[20]</sup>构建 HER2-CAR-T 细胞治疗 19 例表达 HER2 靶点的肿瘤患者,其中 16 例骨肉瘤患者,1 例尤文肉瘤患者,1 例原始神经外胚层瘤患者和 1 例结缔组织瘤患者,结果表明,经 6 周 Her2-CAR-T 细胞治疗未出现明显的毒副作用,其中 19 例患者的中位生存期为 10.3 个月(5.1~29.1 个月)。说明该疗法对表达 HER2 靶点的肿瘤患者安全、有效。

发现并确认合适的靶标有利于扩大 CAR-T 细胞治疗的适应证<sup>[21]</sup>。最近,一些针对实体瘤表面合适抗原靶标,如表皮生长因子受体(EGFR)、表皮糖蛋白基因(EGP-2)、HER2、及 GD2 的 CAR-T 细胞均被设计出来<sup>[22]</sup>。随着基因测序和检测手段的发展,为寻找特异性靶点提供了支持,基因突变能促使肿瘤的发生,肿瘤发生过程中因基因突变所表达的特异性蛋白在正常组织低表达或不表达,可成为 CAR-T 细胞特异性靶点。通过生物学手段检测到恶性肿瘤细胞表面过度表达的蛋白也能作为潜在的靶点,为患者个体化治疗提供了检测数据。

### 3 安全问题及解决策略

**3.1 脱靶效应** CAR-T 细胞治疗的脱靶效应一般是急性的,而且能影响到与肿瘤细胞同源表面抗原靶点的正常细胞<sup>[23]</sup>。CAR 技术中依赖性靶抗原大部分是肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA),此类抗原部分表达于正常组织,CAR 修饰的 T 细胞对靶抗原具有高亲和力,可识别并且结合这部分抗原,导致对正常组织的异常免疫反应,造成器官损害,即引起“脱靶效应”<sup>[24]</sup>,它是限制嵌合抗原受体应用于临床实体肿瘤治疗的主要因素<sup>[25]</sup>。

研究者为克服脱靶效应,构建了双靶向 CAR-T 细胞。在 T 细胞上修饰两种不同的 CAR,各自识别不同的肿瘤表面抗原靶点,其中一种 CAR 负责传递杀伤信号,另一种 CAR 则负责传递共刺激信号。

只有两种不同的 CAR 同时与肿瘤表面相对应的靶点结合,CAR-T 细胞才能被完全激活,产生有效的抗肿瘤效应<sup>[26,27]</sup>。双靶向策略不仅能尽量避免 CAR-T 细胞治疗的脱靶效应,也能克服免疫逃逸,增强抗癌活性。Wilkie 等<sup>[27]</sup>研究表明,构建 HER2 与黏蛋白-1(MUC1)的双特异性 CAR-T 比单一抗原靶点的第二代 CAR-T,更具有安全性、抗癌活性及增殖性。

另有研究<sup>[28]</sup>表明,CAR-T 细胞活化需要与靶点高亲和力的 CAR 或增加与低亲和力 CAR 靶点的密度,研究者构建对过度表达肿瘤表面抗原靶点低亲和力的 CAR-T, T 细胞的杀伤活性能随着细胞表面抗原靶点的密度下降而减弱,从而保护正常细胞,避免脱靶效应。Caruso 等<sup>[28]</sup>发现 EGFR 过度表达于许多肿瘤表面,从而构建对其低亲和力的 nimotuzumab-CAR-T 细胞,能通过识别细胞表面 EGFR 密度,区分恶性细胞和正常细胞,从而避免脱靶效应,并能保持其抗肿瘤活性及持久性。

**3.2 细胞因子风暴** Davila 等<sup>[29]</sup>运用 19-28zCAR-T 细胞治疗 16 例复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病。16 例患者的完全缓解率为 88%,疗效得到肯定。研究者在试验过程中,根据患者的临床症状及细胞因子水平制定了细胞因子风暴的诊断标准,并提出了 C 反应蛋白是判断细胞因子风暴严重性的指标。CAR-T 细胞扩增同时也会导致高水平的细胞因子的释放,从而引起细胞因子风暴或细胞因子释放综合征(CRS),出现高烧、低血压、神经障碍、缺氧等不良反应,需要在回输的同时,监控细胞因子的水平并密切观察患者的生命体征。

CRS 的发生主要是由于 CAR-T 细胞的过度活化且缺乏有效控制,意味着调控 CAR-T 尤为重要。现在主要有两种方法:①引入自杀基因来修饰 T 细胞,起到清除过度活化的 T 细胞的作用,从而取得 CAR-T 细胞治疗的相关毒性与抗肿瘤活性之间的平衡。最近研究者们研发了 CAR-T 细胞的自杀基因系统,如 HSV-TK、iCasp9 及 CD20,用以控制在治疗中 CAR-T 细胞引起的不良反应<sup>[23]</sup>。②构建携带负向调控受体的 CAR-T 细胞,当识别肿瘤表面相应配体时,能降低过度活化的 T 细胞活性。但 Wu 等<sup>[30]</sup>考虑到自杀基因开关导致 CAR-T 细胞不可逆的凋亡,负向调控受体无法精准调控 T 细胞的活化时间及强度,从而影响 CAR-T 细胞的治疗效果。进而改进设计,将 CAR-T 分为两部分,一部分是胞外抗原结合域(scFv),另一部分是胞内信号区

域 ITAM, 这两部分的受体能可逆性地结合雷帕霉素等小分子颗粒, 而 T 细胞活化需要肿瘤表面抗原及小分子颗粒与相应的受体结合, 从而通过增减小分子颗粒的浓度来调控 CAR-T 细胞活化的时间及强度, 不影响抗癌活性。

#### 4 结语

CAR-T 细胞治疗主要在血液肿瘤治疗中取得了阶段性的突破, 其在肿瘤研究领域有巨大的潜在价值。但在实体肿瘤的治疗中还不成熟, 未能产生期待的效果。通过寻找合适的肿瘤表面抗原、克服肿瘤免疫抑制微环境、优化共刺激分子的组合、构建第四代 CAR、设计自杀基因、减少回输后的不良反应等, 以增强 CAR-T 的抗癌活性及避免治疗的相关毒性, 已成为该领域的研究热点。

#### 【参考文献】

[1] Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2014, 123(17):2625-2635.

[2] 陈杰, 王宇环, 罗成林, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞介绍及抗肿瘤临床应用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(2): 228-235.

[3] 张少华, 毕经旺. 嵌合抗原受体修饰 T 细胞在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(7): 495-499.

[4] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517.

[5] 徐云云, 金润铭. 血液肿瘤治疗中嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞作用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(8): 626-629.

[6] Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma[J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6050-6056.

[7] Lamers CH, Sleijfer S, van Steenberghe S, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(4): 904-912.

[8] Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-265.

[9] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571.

[10] Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression[J]. *Clin*

*Dev Immunol*, 2012, 2012: 656340.

[11] John LB, Devaud C, Duong CP, et al. Anti-PD-1 antibody therapy potently enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5636-5646.

[12] John LB, Kershaw MH, Darcy PK. Blockade of PD-1 immunosuppression boosts CAR T-cell therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(10): e26286.

[13] Yan Y, Li S, Jia T, et al. Combined therapy with CTL cells and oncolytic adenovirus expressing IL-15-induced enhanced antitumor activity[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6): 4535-4543.

[14] Nishio N, Diaconu I, Liu H, et al. Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5195-5205.

[15] 鹿萍, 郝莎, 袁卫平, 等. 嵌合抗原受体-癌症免疫治疗的新希望[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(4): 311-314.

[16] Long AH, Haso WM, Shern JF, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 581-590.

[17] Song DG, Ye Q, Carpenito C, et al. In vivo persistence, tumor localization, and antitumor activity of CAR-engineered T cells is enhanced by costimulatory signaling through CD137 (4-1BB)[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4617-4627.

[18] Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJ, et al. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 415-428.

[19] Prapa M, Calderer S, Spano C, et al. A novel anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor triggers neuroblastoma cell killing[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 24884-24894.

[20] Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1688-1696.

[21] Maus MV, June CH. CARTs on the road for myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15): 3899-3901.

[22] Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(4): 388-398.

[23] Kalaitzidou M, Kueberuwa G, Schutt A, et al. CAR T-cell therapy: toxicity and the relevance of preclinical models[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(5): 487-497.

[24] 蔡慧, 赵莲君, 邹征云. 嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞在肿瘤免疫治疗中的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(11): 2730-2734.

[25] Liu X, Jiang S, Fang C, et al. Affinity-tuned ErbB2 or EGFR chimeric antigen receptor T cells exhibit an increased therapeutic index against tumors in mice[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3596-3607.

[26] Kloss CC, Condomines M, Cartellieri M, et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selec-

- tive tumor eradication by engineered T cells [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(1): 71-75.
- [27] Wilkie S, van Schalkwyk MC, Hobbs S, *et al*. Dual targeting of ErbB2 and MUC1 in breast cancer using chimeric anti-gen receptors engineered to provide complementary signaling [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(5): 1059-1070.
- [28] Caruso HG, Hurton LV, Najjar A, *et al*. Tuning sensitivity of CAR to EGFR density limits recognition of normal tissue while maintaining potent antitumor activity [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3505-3518.
- [29] Davila ML, Riviere I, Wang X, *et al*. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224-225.
- [30] Wu CY, Roybal KT, Puchner EM, *et al*. Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor [J]. *Science*, 2015, 350(6258): aab4077.
- [收稿日期] 2016-01-06 [修回日期] 2016-05-16  
[本文编辑] 李睿旻
- 
- (上接第 300 页)
- [20] Kitaoka T, Hua Y, Xi G, *et al*. Effect of delayed argatroban treatment on intracerebral hemorrhage-induced edema in the rat [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86: 457-461.
- [21] Xi G, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective [J]. *J Neurochem*, 2003, 84(1): 3-9.
- [22] Hu X, Leak RK, Shi Y, *et al*. Microglial and macrophage polarization—new prospects for brain repair [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(1): 56-64.
- [23] Chhor V, Le Charpentier T, Lebon S, *et al*. Characterization of phenotype markers and neuronotoxic potential of polarised primary microglia in vitro [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 32: 70-85.
- [24] Bouhrel MA, Derudas B, Rigamonti E, *et al*. PPAR $\gamma$  activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2): 137-143.
- [25] Guo J, Chen Q, Tang J, *et al*. Minocycline-induced attenuation of iron overload and brain injury after experimental germinal matrix hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2015, 1594: 115-124.
- [26] Shimada K, Furukawa H, Wada KE, *et al*. Protective role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in the development of intracranial aneurysm rupture [J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1664-1672.
- [27] Fang H, Wang PF, Zhou Y, *et al*. Toll-like receptor 4 signaling in intracerebral hemorrhage-induced inflammation and injury [J]. *J Neuroinflamm*, 2013, 10: 27.
- [28] Liu X, Zheng J, Zhou H. TLRs as pharmacological targets for plant-derived compounds in infectious and inflammatory diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(10): 1451-1456.
- [29] Lin S, Yin Q, Zhong Q, *et al*. Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 46.
- [30] Ohnishi M, Katsuki H, Fukutomi C, *et al*. HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(5-6): 975-980.
- [31] Du D, Yan J, Ren J, *et al*. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of glycyrrhizin derivatives as potent high-mobility group box-1 inhibitors with anti-heart-failure activity *in vivo* [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(1): 97-108.
- [32] Su X, Wang H, Zhao J, *et al*. Beneficial effects of ethyl pyruvate through inhibiting high-mobility group box 1 expression and TLR4/NF- $\kappa$ B pathway after traumatic brain injury in the rat [J]. *Mediat Inflamm*, 2011, 2011: 807142.
- [33] Lei C, Lin S, Zhang C, *et al*. High-mobility group box 1 protein promotes neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Neuroscience*, 2013, 228: 190-199.
- [34] Lee HJ, Kim KS, Kim EJ, *et al*. Brain transplantation of immortalized human neural stem cells promotes functional recovery in mouse intracerebral hemorrhage stroke model [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(5): 1204-1212.
- [35] Bibber B, Sinha G, Lobba AR, *et al*. A review of stem cell translation and potential confounds by cancer stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 241048.
- [36] Lee HK, Finnis S, Cazacu S, *et al*. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miRNAs to neural cells and induce their differentiation and glutamate transporter expression [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(23): 2851-2861.
- [37] Jeon D, Chu K, Lee ST, *et al*. Neuroprotective effect of a cell-free extract derived from human adipose stem cells in experimental stroke models [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 54: 414-420.
- [38] Otero L, Zurita M, Bonilla C, *et al*. Allogeneic bone marrow stromal cell transplantation after cerebral hemorrhage achieves cell transdifferentiation and modulates endogenous neurogenesis [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(1): 34-44.
- [收稿日期] 2015-12-18 [修回日期] 2016-05-04  
[本文编辑] 顾文华