

• 综述 •

脑卒中后疲劳的病因:综述和涉及致炎因子的假设

吴春薇,王得新

[摘要] 脑卒中后疲劳不是一种单一致病因素疾患。脑卒中后疲劳一般认为系中枢性疲劳的一种,而影响基底节、丘脑、边缘系统和高级皮质中枢通路的代谢性和结构性病灶均可参与中枢性疲劳的发生,目前尚没有证据明确疲劳源于哪些脑区的受累。致炎因子,主要包括白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6与疲劳间可能存在相互作用。认为脑卒中后疲劳的产生与致炎因子促发的疾病行为有关;其物理方面的疲劳机制可能源于致炎因子对下丘脑-垂体-肾上腺素轴的活化作用;其心理方面,有推断提出致炎因子通过减弱星形神经胶质清除细胞外谷氨酸的能力参与精神疲劳的病理生理过程。

[关键词] 致炎因子;脑卒中;疲劳;综述

Etiology of Poststroke Fatigue: Review of Literature and Hypothesis Involving Inflammatory Cytokines WU Chun-wei, WANG Dexin. Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: Poststroke fatigue is not a single etiology disorder. As a kind of central fatigue, the basal ganglia, thalamencephalon, limbic system and the high grade cortical area may be involved, but none of them can be identified as the fatigue area. Some literature suggest the interrelationship between the proinflammatory cytokines, such as IL-1, TNF- α , IL-6, and fatigue. Since the pathologic process of stroke involving cytokines, the researchers proposed that poststroke fatigue may be related to sickness behavior promoted by proinflammatory cytokines ultimately. The physical fatigue may be associated with the proinflammatory cytokines's activation to hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the psychological fatigue may involve that proinflammatory cytokines decreased the clearance of extracellular glutamate by astroglia.

Key words: proinflammatory cytokines; stroke; fatigue; review

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)01-0031-04

[本文著录格式] 吴春薇,王得新.脑卒中后疲劳的病因:综述和涉及致炎因子的假设[J].中国康复理论与实践,2008,14(1): 31-34.

自上世纪七八十年代就有人注意到脑卒中后疲劳(poststroke fatigue, PoSF)的存在,因为疲劳,患者的肢体功能和认知功能障碍更加明显^[1]。1999年,Ingles将PoSF从脑卒中后心理情感后遗症中区分出来。对其进行单独评价^[2]。

PoSF是脑卒中后常见症状,发生率约30%~68%^[3],主要表现为脑卒中后“短期内即可出现,独立于抑郁,可长期存在的”“体力和脑力活动后过早出现的精疲力竭,对继续活动过度厌倦”^[4-5]。有研究显示,PoSF与肢体功能恢复程度^[6]和生活质量^[7]的降低相关,并可能与高死亡率有关^[4]。

最早认为,PoSF是源于对残疾和功能缺失的心理反应,导致患者出现疲劳及情绪不稳、记忆力下降等症状。Leegaard报道,这些症状与脑梗死位置及面积不相关,认为这种综合症的出现是对脑卒中结局的适应不良所引起的调节反应^[8]。

嗣后,PoSF机制的研究转向寻找解剖学联系,但至今尚未形成统一结论。有人认为,PoSF主要发生在右半球^[9];也有人认为,PoSF的发生是右侧岛叶和额叶或/和扣带回前部间联系中断的结果^[10]。一项小样本本研究显示,PoSF主要发生于脑干梗死,其次是皮质下梗死,很少发生于皮质梗死者^[11];也有研究发现,疲劳和脑卒中相关特征(病灶侧和/或位置、梗死类型)无关^[12]。究其原因,可能在于这些研究在设计时对病灶位置未加以细分,且研究中收录了很多严重脑卒中的患者,包括大面积脑梗死者,同时较难区别单纯(原发性)疲劳与继发于神经缺损

(如偏瘫)或神经心理损伤(如失语)所致疲劳,再者PoSF是多因素导致的^[13],因此,进行大样本调查,并在相关区域行生物学研究,可能会更为清晰地阐明PoSF的病理基础。

由于PoSF发生率高,对神经和精神功能有着不可忽视的消极影响,故对PoSF的发病机制的研究不仅具有理论意义,且对脑卒中的治疗和康复也有重要的实际价值。

另外,虽然PoSF、脑卒中后抑郁(poststroke depression, PSD)与慢性疲劳综合症(chronic fatigue syndrome, CFS)可能有着相似表现,如:与劳累水平不相关的疲劳,可能伴有记忆力的减退及认知障碍等,但临床中仍可依照相应金标准相互区别开来^[14-16]。

1 中枢性疲劳机制的研究

疲劳可分为周围性和中枢性,前者是指肌肉或神经肌肉接头处疾病引起的肌肉疲劳,其运动能力下降可由随意肌最大收缩时峰值下降率测得;后者属主观感觉,其病变范围常涉及觉醒与注意力、网状结构与边缘系统,以及基底节相关通路等,其主要特征是认知的努力强化和维持物理和精神活动持久性的障碍。中枢性疲劳并不单指体力方面,还包括认知成分,即精神疲劳。这里我们讨论的PoSF即属于中枢性疲劳^[17]。

有报道,PoSF的病理学基础是中断了网状激活系统中的神经网络^[18],除此尚无专门针对PoSF机制的讨论。这里就中枢性疲劳的机制做概要地探讨。

脑干疲劳模型在脊髓灰质炎后疲劳和病毒后疲劳综合症中得以建立。模型中,病毒损害了多巴胺能途径、中脑上行网状激活系统、脑干、豆状核、基底节、丘脑、下丘脑、皮质运动区^[19]。

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院神经内科,北京市100050。作者简介:吴春薇(1977-),女,广东广州市人,硕士研究生,医师,主要研究方向:神经康复。通讯作者:王得新。

有研究认为,某些脑区 5-羟色胺与多巴胺比值的增高与疲劳感和昏睡相关,比值增高可加速疲劳的出现,而比值下降则可保持动机和觉醒,从而改善疲劳症状^[20]。

疲劳有时在下丘脑-垂体-肾上腺素轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)低激活状态相关疾病中可见,此轴在慢性疲劳综合症(CFS)^[21]、创伤后应激障碍(PTSD)^[22]、干燥综合症^[23]等疾患中是低反应性的,此时,疲劳可能由促皮质释放激素的释放减少和低考的松浓度激活的致炎因子导致^[24]。

在自身免疫性边缘叶脑炎中可见中枢性疲劳,其机制与电压-门控钾通道的抗体相关^[25]。有人认为,疲劳的传导机制与眶额-额叶前外侧部-扣带回三角区通路有关,个别脑区谷氨酸能系统对乙酰-肉碱摄取减少是疲劳产生机制之一^[26]。

中枢性疲劳的研究还涉及遗传易感性。在特发性慢性疲劳的双生子研究中,单合子的双生子一致率在 50%,提示基因和环境因素均重要。遗传机制在作用尚待进一步阐明^[27]。

由此可见,中枢性疲劳的产生是多因素影响、多机制形成的,目前对其机制尚无一致意见。

2 炎症因子在疲劳中的作用

早在上世纪 80 年代即有人报道,在慢性疾病及疲劳患者中存在 EB 病毒感染,并试图从免疫学角度探讨疲劳的机制^[28]。在动物试验中,使用化疗药物诱发细胞因子白细胞介素(IL)-6 显著增高,小鼠出现进食少,体重下降,自主转动跑减少等疲劳状态,认为 IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及 IL-6 是疲劳产生的基础,并与化疗患者疾病行为(如疲劳不适,对社会活动失去兴趣,注意力不集中,睡眠方式改变等)相关。在临床研究中,胸部肿瘤患者接受不同给药频率的紫杉醇,其外周血 IL-6 水平增高,并与疲劳等流感样症状相关。合并疲劳的多发性硬化患者,其外周血 TNF- α mRNA 表达增高。同样,在产后疲劳女性尿中,IL-1 β 水平增高。根据一项荟萃分析,疲劳与细胞因子 IL-6 水平明显相关。目前在人类免疫治疗中普遍使用的细胞因子,如干扰素(IFN)- α 、IFN- β ,其本质并不是致炎因子,它对细胞因子网络具有微扰作用,导致致炎分子释放,可引起疲劳。

细胞因子与疲劳相关的其他证据包括:当实验动物分别暴露于 IL-1 β 及 IL-1 Ra (IL-1 β 受体拮抗剂),暴露于前者的小鼠的运动时间缩短且易疲劳,而暴露于后者的小鼠达到疲劳程度的时间较注射生理盐水组延长,表明 IL-1 Ra 有改善疲劳的作用。TNF- α 的阻滞剂对 CFS 和干燥综合症均证明有效,而在应用抗 IL-6 受体的抗体后, Castleman 病的疲劳症状消失。对风湿性关节炎、系统性红斑狼疮患者,IL-1 Ra 的使用可使其疲劳快速而持续的缓解,且血清 IL-1 β 水平随由疲劳视觉模拟评分(VAS)评价的每日疲劳模式的变化而波动。以上结果的参考文献总结于表 1。

表 1 致炎因子介导的疲劳的相关报道

发现	参考文献
化疗药物诱发细胞因子的出现导致疲劳状态	[29-30]
疲劳与影响免疫系统的疾病伴行(如自身免疫病),这类疾病细胞因子明显失调	[31]
疲劳患者致炎因子水平增高	[32-34]
细胞因子治疗可能产生疲劳的副作用	[35-38]
致炎因子抑制剂可能改善人类疲劳症状	[39-43]

以上关于致炎因子与疲劳相关性的证据提示,致炎因子可能是人类疲劳问题发病机理的一部分。

3 致炎因子在脑卒中时的参与

迄今为止大量研究证明,脑缺血可触发涉及炎症因子的炎症反应^[44-45];其中 IL-1、TNF- α 和 IL-6 的作用显著,它们可启动及扩增急性脑缺血患者的炎症反应。还有研究证明,抑制细胞因子的表达可抑制脑卒中的进展。动物试验表明, PJ34 通过抑制多聚二磷酸腺苷核糖多聚酶(PARP)而减少了脑缺血过程中包括 TNF- α 和 IL-6 在内的致炎因子的表达,从而缩小梗死体积,改善神经功能缺损^[46];类似的试验也用于 IL-1,并得到相似的结果^[47]。

IL-1 是由单核巨噬细胞受到某些刺激(如细菌、外伤)后产生的一个多效性细胞因子家族,它在启动和维持损伤后炎症反应和诱发免疫反应方面发挥重要作用。大量研究发现, IL-1,尤其是 IL-1 β ,在不同形式的神经退行性变和 CNS 炎症中由被激活的小神经胶质细胞产生^[48],在脑缺血损伤中扮演重要角色。相反, IL-1 Ra 在动物试验中具有神经保护作用^[49]。有报道,缺血性脑卒中患者 IL-1 β 水平增高^[45],且 IL-1 β 基因的多态现象可能与脑卒中增高的危险相关^[50]。

脑缺血急性期患者脑脊液 TNF- α 水平高于健康对照组^[45],且升高水平与预后呈显著负相关^[51], TNF 基因多态性与缺血性脑卒中的易感性相关^[52], Harcos 报道,不携带 TNF-2 等位基因的男性较携带者更易于发生腔隙性脑梗死^[53]。

IL-6 是参与炎症过程的多态性细胞因子,可诱发急性炎症反应,脑脊液中 IL-6 水平在脑缺血后增高,且 IL-6 可作为预测脑卒中预后的比较稳定的因子^[45]。此外, IL-6 基因多态性也与脑卒中相关^[44]。

由此可见,细胞因子网络在启动和维持脑缺血后炎症过程中起重要作用。

4 细胞因子参与 PoSF 的机制

随着近年对 TNF- α 、IL-1 等成功地克隆,细胞因子诱发的疾病行为(sickness behavior)也逐渐得到认识。

人们发现,在某些疾病中(如多发性硬化、癌症),中枢神经系统(CNS)中炎症因子可诱发一些共同症状,如嗜睡、疲劳不适、注意力不集中等。这种综合症被定义为疾病行为。多数学者认为,疾病行为的出现是一种主动的适应性生存策略,可使机体对疾病作出最有效的反应,以上症状则是反应策略的一部分。但已有证据表明,脑细胞因子系统的过度激活,如癌细胞或放、化疗诱导的细胞因子的释放,可能与包括疲劳在内的癌症诸多症状相关^[55]。

2007 年, Dantzer 提出细胞因子新定义的作用是用以解释包括抑郁在内的精神心理疾患。对于细胞因子引起的疲劳,文中提到 Capuron 在 2002 年和 2004 年的研究,她将用细胞因子治疗的癌症患者的抑郁症状分解为 2 个维度:①自主神经维度:包括疲劳、厌食、睡眠障碍,这些症状所有患者均出现并对目前广泛使用的抗抑郁药无效;②心理维度:包括抑郁情绪、焦虑等, 30%~50% 的患者可出现此维度的症状,并可由抗抑郁药减轻^[56]。

PoSF 包括了身体和心理两方面。

在身体方面,细胞因子的激活可能诱发包括 HPA 轴活性增高等脑功能的变化,诸如 IL-1、TNF- α 和 IL-6 是 HPA 轴活

性的有力刺激物^[57],以促肾上腺皮质激素(ACTH)和考的松的增高为特征,而高皮质醇血症合并高细胞因子血症可导致疲劳^[58]。

在心理方面,谷氨酸在脑代谢中处于核心位置,它对脑中信息摄取和处理、长时程电位(long-term potential, LTP)信息都至关重要,故谷氨酸转运的动态变化在精神疲劳机制中起重要作用。为保证谷氨酸的正常传递,并避免其对神经元的兴奋毒性,细胞外谷氨酸浓度(extracellular glutamate concentration, [Glu]_{ec})需保持在约 1 ~ 3 μmol/L 以确保其高精确性(高信噪比)。

1996 年以来已有多项研究显示, TNF-α 可抑制星形胶质细胞对谷氨酸的摄取^[59-62]。IL-1β、IL-6 也可通过参与氧化应激而损害星形胶质细胞摄取谷氨酸的能力^[53-65]。另外,神经炎症早期可见与炎性因子相关的血脑屏障(BBB)的功能失调, TNF-α 可通过内皮的暴露,打乱细胞间连接而干扰 BBB,还可通过减少缝隙连接的偶联和抑制 ATP 的释放,抑制 BBB 内皮细胞间的 Ca²⁺ 信号。BBB 受到破坏后,谷氨酸可由血入脑,进一步增加 [Glu]_{ec},导致星形胶质细胞肿胀。

据此, Ronnback 等^[59]对精神疲劳的分子机制作出推断:轻度增高的 [Glu]_{ec} 可使谷氨酸神经转运不分明(信噪比下降);在细胞水平存在星形胶质细胞的肿胀,由此降低细胞外容量,结果是 [Glu]_{ec} 进一步升高。星形胶质细胞的肿胀还使其细胞膜去极化,进一步减低电源性谷氨酸摄取及星形胶质细胞 K⁺ 摄取能力。结果是导致 [K⁺]_{ec} 增高。增高的 [K⁺]_{ec} 与谷氨酰胺产生的减少和葡萄糖摄取的减少伴谷氨酸摄取的减少,可导致突触前谷氨酸释放的减少和谷氨酸转运,由此形成精神疲劳。

5 结论

目前致炎因子可能介导 PoSF 仍停留在假设和初步探索阶段,要证明提出的这些细胞因子对 PoSF 机制的中心性作用的任何一步都很困难。细胞因子及其相关分子可能是相互叠加、协同,有时又相互拮抗;而且,大量旁路和其他仍未被认知的分子可能也参与调节细胞因子网络。提示脑细胞因子参与疲劳的绝大多数数据均来自动物研究,且很难延展至人类。针对患者的研究主要基于血浆细胞因子水平测定,而这样的循环分子浓度对于反应 CNS 细胞因子活性的说服力亦有待商榷。脑细胞因子的激活可能包括了不同机制,且目前尚不可能在活体脑的特定区域测定细胞因子。虽然存在这些方法学上的限制,未来的临床研究仍应检验与 PoSF 相关的更广泛的细胞因子。

细胞因子假设可能提供一个尚未认识环节,解释为何 PoSF 导致生理和认知的缺损,并增加死亡率。最终,对 PoSF 机制中细胞因子作用和 PoSF 的更合理的认识可能产生对这类疾患更新和更针对病因的特殊的治疗。

[参考文献]

- [1] Schultz LC. Nursing care of the stroke patient. Rehabilitative aspects[J]. Nurs Clin North Am, 1973, 8(4): 633 - 642.
- [2] Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1999, 80(2): 173 - 178.
- [3] 白震民, 刘波, 唐强, 等. 脑卒中后疲劳的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2006, 1(2): 121 - 122.
- [4] Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden[J]. Stroke, 2002, 33

(5): 1327 - 1333.

- [5] van der Werf SP, van den Broek HL, Anten HW, et al. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics[J]. Eur Neurol, 2001, 45(1): 28 - 33.
- [6] Malec JF, Richardson JW, Sinaki M, et al. Types of affective response to stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1990, 71(5): 279 - 284.
- [7] van de Port IG, Kwakkel G, Schepers VP, et al. Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke? [J]. Cerebrovasc Dis(Basel), 2007, 23(1): 40 - 45.
- [8] Leegaard OF. Diffuse cerebral symptoms in convalescents from cerebral infarction and myocardial infarction[J]. Acta Neurol Scand, 1983, 67(6): 348 - 355.
- [9] Sisson RA. Cognitive status as a predictor of right hemisphere stroke outcomes[J]. J Neurosci Nurs, 1995, 27(3): 152 - 156.
- [10] Manes F, Paradiso S, Robinson RG. Neuropsychiatric effects of insular stroke[J]. J Nerv Ment Dis, 1999, 187(12): 707 - 712.
- [11] Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue[J]. Cerebrovasc Dis(Basel), 2001, 12(2): 75 - 81.
- [12] Choi Kwon S, Han SW, Kwon SU, et al. Poststroke fatigue: characteristics and related factors[J]. Cerebrovasc Dis(Basel), 2005, 19(2): 84 - 90.
- [13] Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue[J]. Eur Neurol, 2001, 45(1): 3 - 5.
- [14] de Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11): 1714 - 1720.
- [15] Fukuda K, Straus S, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study[J]. Ann Intern Med, 1994, 121(12): 953 - 959.
- [16] 姚传芳. 情感性精神障碍[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 210 - 213.
- [17] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders[J]. Lancet, 2004, 363(9413): 978 - 988.
- [18] Naess H, Nyland HI, Thomassen L, et al. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction[J]. Cerebrovasc Dis(Basel), 2005, 20(4): 245 - 250.
- [19] Bruno RL, Creange SJ, Frick NM. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? [J]. Am J Med, 1998, 105(3A): 66S - 73S.
- [20] Struder HK, Weicker H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part II[J]. Int J Sports Med, 2001, 22(7): 482 - 497.
- [21] Jerjes WK, Peters TJ, Taylor NF, et al. Diurnal excretion of urinary cortisol, cortisone, and cortisol metabolites in chronic fatigue syndrome[J]. J Psychosom Res, 2006, 60(2): 145 - 153.
- [22] Cohen H, Zohar J, Gidron Y, et al. Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(12): 1208 - 1218.
- [23] Johnson EO, Kostandi M, Moutsopoulos HM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Sjogren's syndrome: mechanisms of neuroendocrine and immune system homeostasis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1088: 41 - 51.
- [24] Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, et al. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(6): 2303 - 2306.
- [25] Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis[J]. Ann Neurol, 2001, 50(1): 73 - 78.

- [26] Watanabe Y. Neural and molecular mechanisms of fatigue and recovery from fatigue[J]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2003, 23(3) :149 - 153 .
- [27] Buchwald D, Herrell R, Ashton S, et al. A twin study of chronic fatigue[J]. *Psychosom Med*, 2001, 63(6) :936 - 943 .
- [28] Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et al. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection[J]. *Ann Intern Med*, 1985, 102(1) :7 - 16 .
- [29] Pusztai L, Mendoza TR, Reuben JM, et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy[J]. *Cytokine*, 2004, 25(3) :94 - 102 .
- [30] Wood LJ, Nail LM, Perrin NA, et al. The cancer chemotherapy drug etoposide (VP-16) induces proinflammatory cytokine production and sickness behavior-like symptoms in a mouse model of cancer chemotherapy-related symptoms[J]. *Biol Res Nurs*, 2006, 8(2) :157 - 169 .
- [31] Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(1) :17 - 22 .
- [32] Flachenecker P, Bihler I, Weber F, et al. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue[J]. *Mult Scler (Houndmills)*, 2004, 10(2) :165 - 169 .
- [33] Corwin EJ, Bozoky I, Pugh LC, et al. Interleukin-1 beta elevation during the postpartum period[J]. *Ann Behav Med*, 2003, 25(1) :41 - 47 .
- [34] Schubert C, Hong S, Natarajan L, et al. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(4) :413 - 427 .
- [35] Chamberlain MC. A phase II trial of intracerebrospinal fluid alpha interferon in the treatment of neoplastic meningitis[J]. *Cancer*, 2002, 94(10) :2675 - 2680 .
- [36] Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide in combination with interferon alpha-2b in patients with metastatic melanoma: a phase I dose-escalation study[J]. *Cancer*, 2003, 97(1) :121 - 127 .
- [37] Malyszczak K, Inglot M, Pawlowski T, et al. Neuropsychiatric symptoms related to interferon alpha[J]. *Psychiatr Pol*, 2006, 40(4) :787 - 797 .
- [38] Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, et al. Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2006, 4:96 .
- [39] Omdal R, Gunnarsson R. The effect of interleukin-1 blockade on fatigue in rheumatoid arthritis - a pilot study[J]. *Rheumatol Int*, 2005, 25(6) :481 - 484 .
- [40] Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy[J]. *Blood*, 2000, 95(1) :56 - 61 .
- [41] Carmichael MD, Davis JM, Murphy EA, et al. Role of brain IL-1 beta on fatigue after exercise-induced muscle damage[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(5) :R1344 - R1348 .
- [42] Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A. TNF-alpha and chronic fatigue syndrome[J]. *J Clin Immunol*, 1999, 19(5) :314 - 316 .
- [43] Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, et al. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(10) :2371 - 2375 .
- [44] Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia[J]. *Surg Neurol*, 2006, 66(3) :232 - 245 .
- [45] Beridze M, Shakarishvili R. Predicting value of cerebrospinal fluid proinflammatory factors in acute phase of ischemic stroke[J]. *Georgian Med News*, 2006, (132) :53 - 57 .
- [46] Haddad M, Rhinn H, Bloquel C, et al. Anti-inflammatory effects of PJ34, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, in transient focal cerebral ischemia in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149(1) :23 - 30 .
- [47] Lazovic J, Basu A, Lin HW, et al. Neuroinflammation and both cytotoxic and vasogenic edema are reduced in interleukin-1 type 1 receptor-deficient mice conferring neuroprotection[J]. *Stroke*, 2005, 36(10) :2226 - 2231 .
- [48] Griffin WS. Inflammation and neurodegenerative diseases[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(2) :470S - 474S .
- [49] Pinteaux E, Rothwell NJ, Boutin H. Neuroprotective actions of endogenous interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) are mediated by glia[J]. *Glia*, 2006, 53 :53(5) :551 - 556 .
- [50] Dziedzic T, Slowik A, Pera J, et al. Interleukin 1 beta polymorphism (-511) and risk of stroke due to small vessel disease[J]. *Cerebrovasc Dis (Basel)*, 2005, 20(5) :299 - 303 .
- [51] Leira R, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, et al. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke[J]. *J Intern Med JT*, 2006, 260(4) :343 - 349 .
- [52] Rubattu S, Speranza R, Ferrari M, et al. A role of TNF-alpha gene variant on juvenile ischemic stroke: a case-control study[J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12(12) :989 - 993 .
- [53] Harcos P, Laki J, Kiszel P, et al. Decreased frequency of the TNF2 allele of TNF-alpha-308 promoter polymorphism is associated with lacunar infarction[J]. *Cytokine*, 2006, 33(2) :100 - 105 .
- [54] Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, et al. Genetic risk for ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(8) :1920 - 1925 .
- [55] Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms[J]. *Cancer*, 2003, 97(11) :2919 - 2925 .
- [56] Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(2) :153 - 160 .
- [57] Thompson ME, Barkhuizen A. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2003, 7(5) :342 - 347 .
- [58] Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Obesity-related sleepiness and fatigue: the role of the stress system and cytokines[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1083 :329 - 344 .
- [59] Fine SM, Angel RA, Perry SW, et al. Gelbard HA: Tumor necrosis factor alpha inhibits glutamate uptake by primary human astrocytes. Implications for pathogenesis of HIV-1 dementia[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(26) :15303 - 15306 .
- [60] Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF alpha: amplification by microglia triggers neurotoxicity[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(7) :676 - 678 .
- [61] Domercq M, Brambilla L, Pilati E, et al. P2Y1 receptor-evoked glutamate exocytosis from astrocytes: control by tumor necrosis factor-alpha and prostaglandins[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(41) :30684 - 30696 .
- [62] Vesce S, Rossi D, Brambilla L, et al. Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 82 :57 - 71 .
- [63] Okada K, Yamashita U, Tsuji S. Modulation of Na⁺-dependent glutamate transporter of murine astrocytes by inflammatory mediators[J]. *J Uoeh*, 2005, 27(2) :161 - 170 .
- [64] Gabryel B, Trzeciak HI. Role of astrocytes in pathogenesis of ischemic brain injury[J]. *Neurotox Res*, 2001, 3(2) :205 - 221 .
- [65] Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, et al. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2000, 7(3) :153 - 159 .
- [66] Ronnback L, Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue[J]. *J Neuroinflamm*, 2004, 1(1) :22 .