

## · 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0293

# 小胶质细胞极化在神经系统炎症反应中的作用机制

曹文达<sup>1</sup>, 胡娜娜<sup>1</sup>, 李磊<sup>1</sup>, 姚利和<sup>2</sup>, 王天红<sup>2</sup>, 谷有全<sup>2</sup>✉

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第一医院神经内科, 甘肃 兰州 730030)

**【摘要】** 在中枢神经系统当中, 小胶质细胞约占细胞总数的10%, 它们是神经系统中的主要免疫细胞, 负责免疫监测、炎症应答和清除有害物质。当神经系统遭受损伤、感染或炎症刺激时, 小胶质细胞会被激活为巨噬细胞样态, 并释放炎症介质和细胞因子。这些分子可以引导免疫细胞的迁移、调节炎症反应, 并参与修复和恢复过程。文章主要针对神经系统炎症反应中小胶质细胞激活以及作用机制, 深入阐述神经系统炎症反应过程, 以及在某些特定神经系统疾病中小胶质细胞发挥的作用。

**【关键词】** 神经系统炎症反应; 小胶质细胞; M1型极化; M2型极化

## The mechanism of microglial polarization in the inflammatory response of the nervous system

CAO Wenda<sup>1</sup>, HU Nana<sup>1</sup>, LI Lei<sup>1</sup>, YAO Lihe<sup>2</sup>, WANG Tianhong<sup>2</sup>, GU Youquan<sup>2</sup>✉

(1. First Clinical Medical School of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. Department of Neurology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Corresponding author: GU Youquan, E-mail: guyq@lzu.edu.cn

**【Abstract】** In the central nervous system, microglia account for about 10% of the total number of cells. They are the main immune cells in the nervous system, responsible for immune surveillance, inflammatory response, and removal of harmful substances. When the nervous system is damaged, infected, or inflammatory, microglia are activated into macrophage-like cells and release inflammatory mediators and cytokines. These molecules can guide the migration of immune cells, regulate inflammatory responses, and participate in the repair and recovery process. In this review, we mainly focus on the activation and mechanism of microglia in the inflammatory response of the nervous system, further explain the inflammatory response process of the nervous system and the role of microglia in some specific neurological diseases.

**【Key words】** Inflammatory response in the nervous system; Microglial; M1 polarization; M2 polarization

神经系统是人体高度复杂和精密的系统, 在维持身体的正常功能和应对外界刺激中起着至关重要的作用。神经系统中的炎症反应是其应对损伤、感染和疾病的重要自我保护机制, 在这一过程中, 小胶质细胞扮演了关键角色<sup>[1]</sup>。神经系统炎症反应过程涉及神经系统中的小胶质细胞、神经元、星形胶质细胞、外周免疫细胞, 以及细胞因子、趋化因子和补体系统的参与, 这些因素引发细胞免疫及体液免疫协同参与的免疫反应。神经元损伤后释放出大量炎症介质和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), DAMPs 通过与浸润的巨噬细胞或小胶

质细胞膜上的 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 结合, 激活免疫细胞内部处于静息状态的核转录因子  $\kappa$ B, 具有启动转录活性的核转录因子  $\kappa$ B 亚基转移至细胞核, 启动促炎因子的转录与表达过程, 这是巨噬细胞或小胶质细胞引发损伤性炎症反应的关键效应分子<sup>[2]</sup>。创伤性脑损伤、感染、衰老、毒性代谢产物、自身免疫以及遗传风险等因素均可引发无菌性神经炎症。无菌性神经炎症在多种神经退行性疾病和神经系统急性损伤进程中发挥了重要的病理生理作用<sup>[1]</sup>。

小胶质细胞作为先天免疫系统中的关键细胞, 是中枢神经系统中的主要免疫细胞, 约占脑实质细

收稿日期: 2024-07-24

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA941)

作者简介: 曹文达, 硕士研究生, 研究方向: 神经病学, E-mail: caowd2022@163.com; 谷有全, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 脑血管疾病, E-mail: guyq@lzu.edu.cn

胞总数的10%~15%。在中枢神经系统发生炎症反应后,小胶质细胞是最早对炎症反应做出应答的非神经元细胞<sup>[3]</sup>,其被激活进而转化为M1型(促炎)或M2型(抗炎)表型。激活的M1型小胶质细胞使促炎性细胞因子白介素-1 $\beta$ (interleukin, IL-1 $\beta$ )、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等大量表达,并且诱导环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,产生高氧化应激产物活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等,导致神经炎症和中枢神经系统损伤<sup>[4]</sup>。因此M1型小胶质细胞可提高氧化产物及促炎因子的产生或表达,扩大炎症反应,引起神经元凋亡。而M2型又称选择性激活型,该型小胶质细胞处于发挥免疫保护作用的状态以保护神经元<sup>[5]</sup>。此外,小胶质细胞在组织发育、结构完善、神经环境维持以及组织修复过程中也发挥着重要的调节作用。因此,小胶质细胞在受到外界环境刺激后,由经典激活途径极化成M1型小胶质细胞通常被认为会加重脑损伤,而由选择性激活途径极化成M2型小胶质细胞则具有神经保护特性,两者共同参与神经退行性疾病、缺血性脑卒中以及多发性硬化等疾病的病理过程。本文针对小胶质细胞激活后不同分型在神经系统炎症反应中的作用进行阐述,从而了解小胶质细胞在这些疾病的炎症反应中具体作用机制,针对神经系统炎症反应中小胶质细胞极化的具体过程进行分析总结,为认识和预测相关治疗靶点提供参考,为新的疾病诊治提供另一种思路。

## 1 小胶质细胞极化类型被激活后的作用

### 1.1 M1型小胶质细胞

#### 1.1.1 产生促炎因子

作为中枢神经系统中的促炎细胞,M1型小胶质细胞在创伤、缺血、再灌注损伤等因素的刺激作用下释放促炎细胞因子,促进炎症反应进而造成损伤。研究表明,M1型小胶质细胞是中枢神经系统中促炎细胞因子的主要来源之一,会释放干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12、IL-1 $\alpha$ 以及IL-1 $\beta$ 等促炎细胞因子,这些因子均会引发中

枢神经系统中的无菌性炎症反应,并导致炎症反应持续加剧<sup>[6]</sup>。

#### 1.1.2 加剧炎症反应过程

小胶质细胞与外周单核细胞具有相似的表型特征,其可通过TLR、NOD样受体(nucleotide binding, oligomerization domain-like receptors, NLR)等一系列免疫受体来识别机体内的有害刺激。其中NLR家族蛋白3(NLRP3)炎症小体作为NOD样受体家族中的重要成员,主要集中在小胶质细胞中,并在炎症反应中起关键调控作用,其激活过程可能与小胶质细胞的极化过程密切相关<sup>[6]</sup>。NLRP3炎症小体可促进活性半胱氨酸天冬氨酸特异蛋白酶1(Caspase-1)的产生,进而促进IL-1 $\beta$ 和IL-18的生成。NLRP1、NLRP3和含CARD结构蛋白4(NLR family CARD domain-containing protein 4, NLRC4)的复合体可促进Caspase-1的激活,此过程可促进促炎细胞因子的释放从而激活相关炎症反应的发生<sup>[7]</sup>。

因此,激活后的M1型小胶质细胞可释放多种促炎因子,进而加重中枢神经系统的炎症反应。首先,小胶质细胞可通过相关免疫受体,如NLRP3炎症小体,促炎细胞因子的释放从而激活相关炎症反应的发生。小胶质细胞在极化为M1型小胶质细胞后,其吞噬功能明显减弱。随后,M1型小胶质细胞可通过产生多种炎症介质促进神经元的炎症级联反应的发生,导致中枢神经系统炎症反应的扩大和延续,进而导致神经元损伤,并阻碍神经元的修复过程。

### 1.2 M2型小胶质细胞

#### 1.2.1 M2型小胶质细胞抗炎作用

在中枢神经系统发生感染时,小胶质细胞首先会极化为M1型小胶质细胞,促进体内炎症反应的发生。随着炎症反应的发展,小胶质细胞表面标志物表达发生变化,从而极化为M2型小胶质细胞,帮助修复炎症反应中受损的组织<sup>[8]</sup>。研究显示,M2型小胶质细胞中的精氨酸酶1(arginase-1, Arg-1)、甘露糖受体CD206、抗炎因子IL-10以及CC趋化因子配体17(CC chemokine ligand 17, CCL17)和CCL12的表达水平较小胶质细胞有所上调,上述这些分子在抗炎反应和组织修复中均发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。M2型小胶质细胞可通过释放IL-10、IL-1、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )和Arg-1等抗炎因子降低体内炎症因子的水平,通过IL-10促进体内细胞凋亡,

并通过吞噬损伤部位的坏死细胞碎片来减轻局部炎症反应,进而促进体内炎症消退和脑组织的恢复。在中枢神经系统损伤后,M2型小胶质细胞会参与到体内修复过程中,M2小胶质细胞参与上调Arg-1的表达,与iNOS竞争精氨酸底物,下调NO水平,从而减少活性氧对神经元组织的损伤,并参与损伤修复<sup>[10]</sup>。因此小胶质细胞极化状态紊乱可能会引发慢性神经退行性疾病、中枢神经系统自身免疫性疾病与创伤、脑卒中等的发生。

### 1.2.2 M2型小胶质细胞分化亚型

在不同微环境条件下,M2型小胶质细胞可进一步分化为M2a、M2b和M2c 3种亚型<sup>[10]</sup>。M2a型小胶质细胞和M2b型小胶质细胞具有重要的免疫调节作用,M2c型小胶质细胞却可以抑制免疫反应。研究显示,当发生中枢神经系统炎症反应时,IL-4或IL-13可激活M2a型小胶质细胞,然后表达更高水平的CD206,并产生CCL24、CCL22、CCL17和CCL18,招募嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和辅助性T细胞参与免疫调节<sup>[11]</sup>。M2b型小胶质细胞由IL-1、脂多糖和免疫复合物诱导产生,参与免疫调节,生成IL-1、IL-6和TNF- $\alpha$ ,也能分泌CCL1招募调节性T细胞<sup>[12]</sup>。M2c型小胶质细胞表达独特的表面受体,如CD163和CD206,并分泌大量的细胞因子,包括IL-10和TGF- $\beta$ ,抑制免疫反应、参与组织修复和基质重建<sup>[12]</sup>。

## 2 神经系统退行性疾病炎症反应中小胶质细胞的作用

### 2.1 阿尔茨海默病炎症反应病理机制与小胶质细胞极化

在神经退行性疾病中,神经炎症反应通常是一个慢性过程,对疾病的发展具有重要推动作用。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病,其会逐渐导致患者进行性痴呆,具有较高的致残率和病死率<sup>[13]</sup>。AD发病机制尚无确切的定论,现主要有以下几种假说: $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )异常沉积;微管相关蛋白Tau蛋白过度磷酸化;氧化应激;炎症反应;胰岛素信号传导通路障碍。研究表明,神经炎症通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞参与AD的病理生理过程<sup>[14]</sup>。小胶质细胞激活可以对抗神经炎症介导的AD诱导的神经病理损伤<sup>[15]</sup>。

在AD早期,甚至在老年斑形成之前,活化的小胶质细胞就通过减少A $\beta$ 沉积,有效减轻Tau蛋白过度磷酸化,促进神经营养因子的分泌,进而发挥保护神经系统作用<sup>[16-17]</sup>。研究显示,小胶质细胞在AD病理机制中具有双重作用。一方面,患者老年斑中大量小胶质细胞激活后可表现出吞噬功能,它们通过吞噬作用以助消除A $\beta$ 聚集。小胶质细胞还可通过清道夫受体的表达发挥作用,清道夫受体分为清道夫受体A类(scavenger receptor class A, SR-A)与SR-B,发挥清除凋亡细胞和保护神经的作用,从而延缓AD的发展。另一方面,A $\beta$ 与Tau蛋白的过度聚集会激活NLRP3炎性小体,促使小胶质细胞从静息状态转变为促炎状态,造成其异常自噬、产生活性氧,进一步加剧炎症反应的进程。另外小胶质细胞通过TLR的表达、补体系统的异常激活对神经元造成损伤和A $\beta$ 的积累<sup>[18-19]</sup>。因此,持续的神经炎症会导致小胶质细胞激活,并加剧A $\beta$ 的沉积,引发神经元损伤。A $\beta$ 是重要的神经毒性因素,可以激活小胶质细胞和神经炎症反应的发生<sup>[20]</sup>。

另有研究显示,Tau蛋白低聚物和原纤维可以提供足够刺激诱导小胶质细胞发生形态改变并增加IL的表达<sup>[14]</sup>。不同种类的A $\beta$ 聚集体可以激活小胶质细胞并释放细胞因子导致神经元功能障碍和死亡<sup>[21]</sup>。

神经炎症反应在AD的发病进程中可能起到驱动作用,抗炎治疗可能为治疗AD的其中一种方法。但是,目前多数大型抗炎药物治疗AD的临床试验均提示无明显改善作用<sup>[22]</sup>。一项临床随机对照研究显示,采用非甾体类抗炎药物治疗携带ApoE4等位基因的轻中度AD患者有助于改善其认知功能<sup>[23]</sup>。另一研究显示,在AD患者出现症状之前应用非甾体类抗炎药物对于认知功能确有保护作用,但在认知功能损害后应用则是有害的<sup>[24]</sup>。

### 2.2 帕金森病中小胶质细胞极化与炎症因子产生

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是较为常见的一种神经退行性疾病。其主要病因是由于大脑黑质致密部多巴胺能神经元的丧失以及细胞内 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)的聚集,而成熟的中枢神经系统中小胶质细胞分布不均匀,黑质中密度最高,所以小胶质细胞活化在PD的发生及病理发展中起重要作用。神经炎症是多巴胺能神经元变性和PD发生的关键起始步骤,神经炎症促使小胶质细胞活化,并表达iNOS和还原型辅

酶Ⅱ氧化酶<sup>[25]</sup>。

小胶质细胞的激活发生在PD的早期,并在整个病程中持续存在<sup>[26]</sup>。神经元损伤可能影响细胞外基质成分,从而激活小胶质细胞,促进炎症因子的产生。具体为当 $\alpha$ -syn在细胞外积聚且未被及时清除时,其可以通过细胞表面以及内体膜上的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)激活小胶质细胞,导致炎症细胞因子的释放<sup>[27]</sup>。进而,活化的小胶质细胞可产生自由基,引起细胞坏死和凋亡,还可抑制神经元传递,导致多巴胺神经元的退化和死亡,损害中枢神经系统。Cheng等<sup>[28]</sup>的研究显示,小鼠脑内小胶质细胞缺乏自噬相关基因5Atg5时会导致小胶质细胞的自噬缺陷,从而引发PD样症状。人类和细胞模型研究表明,从细胞中释放的 $\alpha$ -syn能够被先天免疫细胞识别,从而促进炎症反应并加剧体内氧化应激反应。此外,错误折叠的 $\alpha$ -syn还可直接激活小胶质细胞,促进氧化应激反应的发生并诱导促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 的生成和释放<sup>[29]</sup>。

综上,在探究PD小胶质细胞激活机制的过程中,许多研究者通过调节小胶质细胞的活化以期改善PD引起的神经损伤。因此,靶向小胶质细胞活化状态的药物能够将小胶质细胞从M1型转变为M2型,进而有效减轻帕金森病神经损伤<sup>[30]</sup>。也通过抑制小胶质细胞的有害促炎神经毒性同时加强其有益的抗炎保护功能来调控小胶质细胞的活化状态<sup>[30]</sup>。一项动物实验发现牛磺酸可以通过调节mac1和Src-Erk信号通路,降低小鼠海马小胶质细胞NADPH氧化酶表达水平,从而改善学习和记忆功能受损情况<sup>[31]</sup>。因此,通过干预小胶质细胞的活化状态来调节其功能,可为治疗帕金森病提供一种新的治疗策略。

### 2.3 多发性硬化中小胶质细胞极化可能的炎性致病机制

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。目前病因未阐明,发病机制与自身免疫性反应有关。研究表明,MS患者的小胶质细胞通过炎症反应释放大量的活性氧簇作用于髓鞘,破坏其线粒体呼吸链导致能量代谢异常,最后造成组织损伤引发脱髓鞘<sup>[32]</sup>。在MS的疾病过程中,小胶质细胞充当着常驻免疫效应细胞,通过不同的极化状态(M1型和M2型)参与疾病的进展和调节。M1型小胶质细胞可协调慢性炎症反应,造成破坏性影响。然而,M2型小胶

质细胞也可以通过清除病变部位的有害分子及坏死细胞碎片,并通过分泌营养和生长因子来促进髓鞘修复。在疾病的急性期,M1型小胶质细胞的比例显著增加,导致强烈的局部炎症反应和髓鞘损伤。在慢性期,尽管部分M2型小胶质细胞试图进行修复,但M1型小胶质细胞在激活后会产生NO和TNF- $\alpha$ 等细胞因子产生持续炎症刺激而导致修复无法完成。这些细胞因子可能对中枢神经系统细胞中髓鞘的少突胶质细胞和神经元产生损害<sup>[33]</sup>。相关动物实验研究表明,M1型小胶质细胞的炎症活动会损害髓磷脂并破坏轴突和突触活性。然而,M2型小胶质细胞强大的吞噬和组织重塑能力有助于支持内源性修复机制。因此在MS病程中,M1型及M2型小胶质细胞存在于MS髓鞘病变进展的各个阶段<sup>[34]</sup>。

小胶质细胞的极化在MS的病理过程中扮演着至关重要的角色。M1型细胞的促炎作用和M2型细胞的抗炎修复功能之间的平衡失调是MS病程进展的重要机制。深入了解小胶质细胞极化的分子机制,有望为MS的治疗提供新的靶点和策略。

## 3 脑血管疾病中的炎症反应

### 3.1 小胶质细胞极化与缺血性脑卒中的炎症反应过程

脑卒中分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,缺血性卒中约占85%,缺血性脑卒中具有发病率高、致死率高和复发率高等特点,会引起神经细胞炎症改变,缺血后神经细胞炎症是决定患者远期预后的关键因素<sup>[35]</sup>。脑组织缺血后,神经元发生广泛性坏死,释放出大量炎性介质和DAMPs,DAMPs和小胶质细胞表面的TLR4受体结合,激活脑内小胶质细胞和外周巨噬细胞,吞噬死亡细胞的碎片<sup>[36]</sup>。其中,小胶质细胞活化可通过清除细胞碎片和恢复组织完整性来修复受损的脑部,但是脑卒中后存活神经元也会释放吞噬信号,此时剧烈的小胶质细胞活化会导致缺血性梗死病灶的继发性扩大和神经系统病变的恶化。研究表明,缺血神经元会促使小胶质细胞极化发展为M1型小胶质细胞。M1型小胶质细胞也会加剧葡萄糖缺乏而造成神经元死亡。而局部小胶质细胞在缺血性卒中的早期阶段呈现为M2型,保护神经元免受缺氧、缺糖的影响<sup>[37]</sup>。研究显示,转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription

3, STAT3) 是小胶质细胞极化和炎症反应的关键介质, 其可通过调节小胶质细胞的极化在缺血性脑卒中模型中发挥重要的神经保护作用, 非受体酪氨酸蛋白激酶 2 (janus kinase 2, JAK2) / STAT3 信号通路可调节脑缺血再灌注期间的小胶质细胞极化。其中, STAT3 主要引起小胶质细胞 M2 型极化, 当中枢神经系统发生缺血再灌注损伤时, 体内炎症反应程度加剧, 而 M2 型小胶质细胞则可通过降低缺血后活性氧的水平, 并增加谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的含量来发挥重要的抗氧化作用, 进而降低体内炎症反应程度, 从而减轻脑损伤<sup>[38]</sup>。小胶质细胞在缺血性脑卒中的病理过程中发挥了关键作用。M1 型小胶质细胞的促炎作用和 M2 型小胶质细胞的抗炎修复功能之间的平衡失调, 是脑卒中病程进展和预后不良的重要机制。

小胶质细胞极化与缺血性脑卒中病理变化关联密切, 因此针对这些细胞的预处理疗法可能是治疗缺血性卒中的策略之一。通过诱导 M2 型小胶质细胞的产生保护神经元免受缺血性损伤可能是针对缺血性卒中的有效保护性治疗<sup>[39]</sup>。除此之外, 一项动物实验显示, 在小鼠大脑中动脉缺血模型中给予 IL-13 可显著缩小病变体积, 减轻 CD45<sup>+</sup> 白细胞的浸润, 并促进缺血区域内的小胶质细胞 M2 型活化, IL-13 的存在可增强体内和体外的小胶质细胞 / 巨噬细胞的抗炎反应, 减少缺血引起的脑细胞死亡, 并改善感觉和运动功能<sup>[40]</sup>。

### 3.2 小胶质细胞极化在出血性脑卒中炎症反应中的作用

脑出血占有所有脑卒中的 10%~15%<sup>[41]</sup>。脑出血患者血肿形成后的损伤组织、凋亡细胞释放的物质及析出的血液成分均会引起小胶质细胞活化<sup>[42]</sup>。小胶质细胞一方面通过启动自噬, 减轻脑出血后继发性损伤, 而自噬的过度激活则导致脑损伤加重; 另一方面, 通过炎症小体途径产生炎症因子破坏血脑屏障, 最终形成脑出血后炎症。

在脑出血病程中, 小胶质细胞极化为 M1 型可诱导各种炎症因子的产生。一项大鼠脑出血模型研究显示, 与 M1 型小胶质细胞相关的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF 和 iNOS 等炎症因子的 mRNA 在急性期上调, 其表达的相应蛋白质水平也同样升高<sup>[43]</sup>。而 M2 型小胶质细胞除可增强小胶质细胞吞噬作用外, 还可诱导巨噬细胞信号转导及 STAT3 抑制促炎性因子的产生<sup>[44]</sup>。目前, 关于脑出血后小胶

质细胞自噬和炎症相互作用的相关研究报道较少, 不能进行全面分析。脑出血后小胶质细胞极化的机制尚未明确, 如何抑制 M1 型小胶质细胞激活, 促进 M2 型小胶质细胞激活, 需待进一步验证。

## 4 结语与展望

综上所述, 在神经系统炎症反应中, 小胶质细胞作为中枢神经系统的主要免疫细胞, 其作用不仅限于维持正常的生理功能, 在病理条件下的反应和调节能力也同样重要。慢性神经炎症的激活导致炎症介质的过量产生, 导致神经元功能障碍和退化, 这与多种神经系统疾病有关, 包括 PD、AD、MS 和脑血管病。小胶质细胞在神经系统炎症反应中具有重要的调节作用。理解并干预小胶质细胞的活化机制, 有望为临床治疗带来新的进展, 特别是在应对神经退行性疾病和急性神经损伤方面。此外, 由于小胶质细胞介导神经炎症, 因此其可能是治疗神经系统非细菌性炎症反应的治疗靶点, 但目前尚缺少深入研究和干预研究, 仍未发现抗炎新药的研究项目, 相信未来进一步探讨小胶质细胞在不同病理状态下的具体作用机制后, 能够开发更有效的治疗药物。通过调控小胶质细胞的极化状态, 可能为神经退行性疾病、脑血管疾病和其他神经系统疾病的治疗提供新的思路。通过诱导细胞向小胶质细胞、星形胶质细胞分化的细胞疗法也有望被用于抑制或调节免疫反应, 减轻炎症程度, 从而改善病程进展。

**利益冲突声明:** 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 黄南渠, 金海, 石京山, 等. 白藜芦醇抑制小胶质细胞激活在神经炎症中的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53 (2): 85-91. DOI: 10.11669/cpj.2018.02.001. HUANG N Q, JIN H, SHI J S, et al. Research progress of resveratrol inhibiting microglial activation in neuroinflammation [J]. Chin Pharm J, 2018, 53 (2): 85-91. DOI: 10.11669/cpj.2018.02.001.
- [2] 张健文, 王萍, 任超, 等. 缺血性卒中后期炎症反应机制研究进展与新药研发的契机 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35 (4): 468-473. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.04.005. ZHANG J W, WANG P, REN C, et al. Advance in mechanism study of inflammation in post-ischemic stroke and opportunity of

- new drug development[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2019, 35(4): 468-473. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.04.005.
- [3] 王佳, 张丽, 隗和儒, 等. 趋化因子和小胶质细胞在阿尔茨海默病神经炎症中的作用研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(6): 139-147. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.06.022.
- WANG J, ZHANG L, WEI H R, et al. Progress in research on the role of chemokines and microglia in the neuroinflammation of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(6): 139-147. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.06.022.
- [4] GOLDMANN T, PRINZ M. Role of microglia in CNS autoimmunity[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 208093. DOI: 10.1155/2013/208093.
- [5] KAUR G, HAN S J, YANG I, et al. Microglia and central nervous system immunity[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2010, 21(1): 43-51. DOI: 10.1016/j.nec.2009.08.009.
- [6] OLCUM M, TASTAN B, KISER C, et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation in multiple sclerosis[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 119: 247-308. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.08.007.
- [7] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01084.
- [8] CHEN Y, HU M, WANG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
- [9] ZHU D, JOHNSON T K, WANG Y, et al. Macrophage M2 polarization induced by exosomes from adipose-derived stem cells contributes to the exosomal proangiogenic effect on mouse ischemic hindlimb[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 162. DOI: 10.1186/s13287-020-01669-9.
- [10] 史旭, 李瑞语, 张兵, 等. 小胶质细胞极化介导炎症反应在脊髓损伤中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(1): 121-129.
- SHI X, LI R Y, ZHANG B, et al. Effect of inflammatory reaction mediated by microglia polarization in spinal cord injury[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2023, 27(1): 121-129.
- [11] WANG J, HE W, ZHANG J. A richer and more diverse future for microglia phenotypes[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14713. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14713.
- [12] MADO H, ADAMCZYK-SOWA M, SOWA P. Role of microglial cells in the pathophysiology of MS: synergistic or antagonistic[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1861. DOI: 10.3390/ijms24031861.
- [13] LI F, MA Q, ZHAO H, et al. L-3-n-Butylphthalide reduces ischemic stroke injury and increases M2 microglial polarization[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(6): 1995-2003. DOI: 10.1007/s11011-018-0307-2.
- [14] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42. DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2.
- [15] AYYUBOVA G. Dysfunctional microglia and tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Rev Neurosci*, 2022, 34(4): 443-458. DOI: 10.1515/revneuro-2022-0087.
- [16] GUAN Y H, ZHANG L J, WANG S Y, et al. The role of microglia in Alzheimer's disease and progress of treatment[J]. *Ibrain*, 2022, 8(1): 37-47. DOI: 10.1002/ibra.12023.
- [17] 王丁, 张海波, 宫平, 等. 小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及机制[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(10): 1144-1148.
- WANG D, ZHANG H B, GONG P, et al. Pathological roles and mechanisms of microglia in Alzheimer's disease[J]. *Chin J New Drugs*, 2018, 27(10): 1144-1148.
- [18] GRATHWOHL S A, KÄLIN R E, BOLMONT T, et al. Formation and maintenance of Alzheimer's disease beta-amyloid plaques in the absence of microglia[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(11): 1361-1363. DOI: 10.1038/nn.2432.
- [19] ARD M D, COLE G M, WEI J, et al. Scavenging of Alzheimer's amyloid $\beta$ -protein by microglia in culture[J]. *J Neurosci Res*, 1996, 43(2): 190-202. DOI: 10.1002/(sici)1097-4547(19960115)43:2<190::aid-jnr7>3.0.co;2-b.
- [20] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17: 157-172. DOI: 10.1038/s41582-020-00435-y.
- [21] LUČIŪNAITĖ A, MCMANUS R M, JANKUNEC M, et al. Soluble A $\beta$  oligomers and protofibrils induce NLRP3 inflammasome activation in microglia[J]. *J Neurochem*, 2020, 155(6): 650-661. DOI: 10.1111/jnc.14945.
- [22] 李慧源, 姜源, 孙晓红. 阿尔茨海默病炎症反应机制的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(1): 130-132. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.01.041.
- LI H Y, JIANG Y, SUN X H, et al. Research progress on the inflammatory mechanisms of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Clin Res*, 2016, 29(1): 130-132. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.01.041.
- [23] PASQUALETTI P, BONOMINI C, DAL FORNO G, et al. A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2009, 21(2): 102-110. DOI: 10.1007/BF03325217.
- [24] BREITNER J C, BAKER L D, MONTINE T J, et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): 402-411. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.12.014.
- [25] DORSZEWSKA J, KOWALSKA M, PRENDECKI M, et al. Oxidative stress factors in Parkinson's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(7): 1383-1391. DOI: 10.4103/1673-5374.300980.
- [26] JANDA E, BOI L, CARTA A R. Microglial phagocytosis and its regulation: a therapeutic target in Parkinson's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 144. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00144.
- [27] GAO C, JIANG J, TAN Y, et al. Microglia in neurodegenerative

- diseases: mechanism and potential therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 359. DOI: 10.1038/s41392-023-01588-0.
- [28] CHENG J, LIAO Y, DONG Y, et al. Microglial autophagy defect causes parkinson disease-like symptoms by accelerating inflammasome activation in mice [J]. *Autophagy*, 2020, 16 (12): 2193-2205. DOI: 10.1080/15548627.2020.1719723.
- [29] LI Y, XIA Y, YIN S, et al. Targeting microglial  $\alpha$ -synuclein/TLRs/NF-kappaB/NLRP3 inflammasome axis in Parkinson's disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 719807. DOI: 10.3389/fimmu.2021.719807.
- [30] SUBRAMANIAM S R, FEDEROFF H J. Targeting microglial activation states as a therapeutic avenue in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 176. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00176.
- [31] WANG K, SHI Y, LIU W, et al. Taurine improves neuron injuries and cognitive impairment in a mouse Parkinson's disease model through inhibition of microglial activation [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 83: 129-136. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.01.002.
- [32] CIGNARELLA F, FILIPELLO F, BOLLMAN B, et al. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140 (4): 513-534. DOI: 10.1007/s00401-020-02193-z.
- [33] PRINEAS J W, LEE S. Microglia subtypes in acute, subacute, and chronic multiple sclerosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 82 (8): 674-694. DOI: 10.1093/jnen/nlad046.
- [34] DISTÉFANO-GAGNÉ F, BITARAFAN S, LACROIX S, et al. Roles and regulation of microglia activity in multiple sclerosis: insights from animal models [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24 (7): 397-415. DOI: 10.1038/s41583-023-00709-6.
- [35] YUAN Q, YUAN Y, ZHENG Y, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: a review of the mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111303. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111303.
- [36] LYU J, XIE D, BHATIA T N, et al. Microglial/Macrophage polarization and function in brain injury and repair after stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27 (5): 515-527. DOI: 10.1111/cns.13620.
- [37] HU X, LI P, GUO Y, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2012, 43 (11): 3063-3070. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659656.
- [38] ZHONG Y, GU L, YE Y, et al. JAK2/STAT3 axis intermediates microglia/macrophage polarization during cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neuroscience*, 2022, 496: 119-128. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.05.016.
- [39] RAWLINSON C, JENKINS S, THEI L, et al. Post-ischaemic immunological response in the brain: targeting microglia in ischaemic stroke therapy [J]. *Brain Sci*, 2020, 10 (3): 159. DOI: 10.3390/brainsci10030159.
- [40] KOLOSOWSKA N, KEUTERS M H, WOJCIECHOWSKI S, et al. Peripheral administration of IL-13 induces anti-inflammatory microglial/macrophage responses and provides neuroprotection in ischemic stroke [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16 (4): 1304-1319. DOI: 10.1007/s13311-019-00761-0.
- [41] HOSTETTLER I C, SEIFFGE D J, WERRING D J. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19 (7): 679-694. DOI: 10.1080/14737175.2019.1623671.
- [42] YOU T, CHENG Y, ZHONG J, et al. Roflupram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, suppresses inflammasome activation through autophagy in microglial cells [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8 (11): 2381-2392. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00065.
- [43] LIU D L, ZHAO L X, ZHANG S, et al. Peroxiredoxin 1-mediated activation of TLR4/NF- $\kappa$ B pathway contributes to neuroinflammatory injury in intracerebral hemorrhage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 41: 82-89. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.10.025.
- [44] 严美茹, 张燕平, 罗瑞琦, 等. PI3K/Akt 信号通路与脑出血的研究进展 [J]. *新医学*, 2022, 53 (5): 310-313. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.05.002.
- YAN M R, ZHANG Y P, LUO R Q, et al. Research progress on PI3K/Akt signaling pathway and cerebral hemorrhage [J]. *J New Med*, 2022, 53 (5): 310-313. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.05.002.

(责任编辑: 洪悦民)