

小胶质细胞与缺血性脑卒中的相关研究

张磊 刘朝来 程文静

272002 济宁市第一人民医院神经内科

通信作者:程文静, Email: shixianjingblw@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.11.011

【摘要】 缺血性脑卒中是卒中中常见的类型,是威胁人类健康的重大疾病之一。神经炎症反应被认为是缺血性脑卒中的重要病理机制。小胶质细胞是中枢神经系统常驻免疫细胞,在启动先天和适应性免疫反应中发挥重要作用。小胶质细胞介导的神经炎症反应与缺血性脑卒中的发展及预后密切相关。现就小胶质细胞与缺血性脑卒中的相关性进行综述。

【关键词】 卒中; 小神经胶质细胞; 神经炎症; 综述

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划(202003070583)

Research on the correlation between microglia and ischemic stroke Zhang Lei, Liu Chaolai, Cheng Wenjing

Department of Neurology, Jining No.1 People's Hospital, Jining 272002, China

Corresponding author: Cheng Wenjing, Email: shixianjingblw@163.com

【Abstract】 Ischemic stroke is the common type of stroke and one of the major diseases threatening human health. Neuroinflammatory response is considered to be an important pathological mechanism of ischemic stroke. Microglia are resident immune cells in the central nervous system and play an important role in initiating innate and adaptive immune responses. Microglia-mediated neuroinflammatory response is closely related to the development and prognosis of ischemic stroke. This article reviews the correlation between microglia and ischemic stroke.

【Key words】 Stroke; Microglia; Neuroinflammation; Review

Fund program: Shandong Province Medical and health science and Technology Development Plan (202003070583)

脑卒中是目前威胁人类健康的重大疾病之一,根据2019年中国脑卒中统计数据,2018年中国脑卒中患者死亡率为149.49/100 000,在所有死因中排名第3位,仅次于恶性肿瘤和心脏病^[1]。其中缺血性脑卒中占脑卒中患者人数的87%左右^[2]。缺血性脑卒中的病理机制较复杂,目前研究认为神经炎症、兴奋毒性、氧化损伤、离子失衡、细胞凋亡、血管生成和神经保护等机制在缺血性脑卒中病理中发挥作用,其中神经炎症反应被认为是缺血性脑卒中重要的机制^[3]。小胶质细胞是神经系统中的免疫细胞,占有胶质细胞的10%~15%,在机体正常生理及病理中起到重要的作用^[4]。活化的小胶质细胞在脑组织损伤后几分钟内即可被激活,在神经炎症中起着至关重要的作用^[5]。近年来,越来越多的证据表明,小胶质细胞介导的神经炎症在缺血性脑卒中的发生、发展中起着关键作用,使其成为治疗脑卒中的重要靶点^[6]。

一、小胶质细胞形态、极化类型

小胶质细胞是中枢神经系统的常驻单核吞噬细胞,在启动先天和适应性免疫反应中发挥重要作用^[7-8]。目前研究认为小胶质细胞起源于胚胎卵黄囊的原始巨噬细胞,终生存在于大脑中,参与神经元的发育与维持^[9]。

1. 小胶质细胞形态:小胶质细胞作为大脑的主要组成部分,在大脑的正常发育和病理损伤过程中发挥着重要作用。小胶质细胞的形态具有可塑性,在正常生理情况下,呈现一种细胞体小、分支长的分支样形态,对周围环境具有监视作用。病理情况下,小胶质细胞发生形态改变,表现为细胞体变大,分支变短、变粗的“阿米巴样”形态^[10]。通过细胞形态可以帮助判断小胶质细胞的活化状态。

2. 小胶质细胞极化类型:根据免疫功能的不同,目前研究认为小胶质细胞具有两种极化状态,分别为M1型(促炎型)与M2型(抗炎型),细胞外和细胞

内的局部信号决定了它们的特征和表型的转换^[11]。M1型为经典激活型,可以由脂多糖、TNF- α 等诱发激活,激活后可产生IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、活性氧、基质金属蛋白酶9等促炎细胞因子^[12]。经典激活的小胶质细胞功能是呈递抗原,杀死细胞体内的病原体,维持环境稳态。如果稳态持续破坏或刺激持续存在,会诱导炎症级联反应,导致炎症因子及神经毒性物质大量释放,加剧炎症反应,诱导神经元死亡^[13]。M2型为选择激活型,根据刺激源的不同,分为M2a、M2b、M2c、M2d 4个亚型,具有抗感染及神经保护功能^[14]。

二、小胶质细胞与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中发生后,脑组织发生缺血级联反应,导致继发性脑损伤。缺血诱导的神经炎症反应被认为是引起继发性脑损伤的重要原因^[15]。脑缺血发生后,免疫反应被激活,调节缺血脑组织的炎症反应。炎症细胞浸润是炎症反应的重要组成部分,通过缺血诱导的血脑屏障受损,血源性免疫细胞可浸润到缺血区域,这些浸润的免疫细胞参与神经毒性介质的产生,促进神经炎症反应^[16]。然而,这些免疫细胞不能通过神经胶质网络进入脑实质,而是聚集在血管周围区域。脑缺血发生后,脑组织内还发生另外一种免疫反应,就是驻留在脑内的胶质细胞的激活,特别是小胶质细胞的激活。小胶质细胞被认为是调节脑缺血的主要免疫反应细胞^[17]。尽管浸润的免疫细胞和驻留在脑内的小胶质细胞有相似的炎症反应,研究认为驻留在脑内的小胶质细胞在脑缺血后的炎症反应中起主要作用^[18]。

小胶质细胞是脑组织中最大的免疫细胞群,能够持续监视周围环境,当受到卒中、创伤、感染、肿瘤等有害刺激时,它们会迅速被激活并迁移到病变区域^[19]。小胶质细胞在缺血性脑卒中中具有双重作用,在缺血性脑卒中的不同阶段产生不同的影响。目前研究较多的是小胶质细胞介导神经炎症反应引起缺血性脑卒中损伤。脑缺血发生后,小胶质细胞被激活,释放多种炎症因子,如前列腺素E₂、TNF- α 、IL-1 β 等,这些炎症介质进一步产生炎症级联反应,导致脑损伤加重^[20]。近年研究发现,小胶质细胞还可以通过神经保护、抗感染反应、神经发生、血管生成、突触重塑、轴突再生等作用机制,在缺血损伤后的神经保护和缺血恢复中发挥关键作用^[3,21]。

1.小胶质细胞促进神经炎症反应:越来越多的文献表明,小胶质细胞是加重缺血性脑损伤的重要免疫细胞^[22]。在脑缺血发生后,小胶质细胞在缺血刺激后1 h内开始激活,并持续数天。活化的小胶

质细胞被认为参与了脑缺血的发病机制^[23]。在缺血性发病机制中被广泛讨论的另一个特征是小胶质细胞的表型转移。尽管有一些争论,许多神经科学家认为小胶质细胞分化为促炎M1和抗炎M2型。M1小胶质细胞表达CD16、CD32、CD11b、CD86、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2等炎症标志物,参与NF- κ B、p53、FosB的转录激活^[24]。这些转录因子从激活的小胶质细胞产生不同的炎症介质,这些炎症介质与神经元变性有关。小胶质细胞释放的不同促炎介质,如细胞因子、趋化因子、自由基和谷氨酸,可间接促进神经元死亡,而激活的小胶质细胞产生的一些毒性因子,如基质金属蛋白酶,可直接引起神经毒性和神经元死亡。小胶质细胞通过产生多种神经毒性因子,如促炎细胞因子、趋化因子、自由基和其他神经毒性物质,最终促进神经凋亡。

2.小胶质细胞具有神经保护作用:在脑缺血发生后,小胶质细胞可以根据大脑环境迅速改变其形态和表型。传统上,活化的小胶质细胞被分为M1和M2型,虽然这种命名法一直受到后来的神经学家的质疑和争论^[25],但M1和M2型小胶质细胞的命名代表着神经损伤和神经保护两种相反的功能。事实上,多数神经学家认为小胶质细胞在中枢神经系统发病过程中的双重作用,包括脑卒中。在过去的几十年里,大量的实验研究揭示了小胶质细胞在脑卒中发病中的神经危害作用。然而,目前对小胶质细胞的神经保护作用知之甚少。小胶质细胞的神经保护作用与神经营养因子的增加有关,如BDNF和胶质细胞系源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等^[26]。此外,小胶质细胞的神经保护作用可能是通过与其他细胞的协同作用来介导的。例如,活化的小胶质细胞与星形胶质细胞协同调节免疫反应,限制缺血损伤急性期的损伤^[27]。在脑卒中后期,激活的小胶质细胞参与神经元可塑性的促进和维持,对缺血恢复至关重要^[28]。

3.小胶质细胞具有抗感染作用:既往较多研究认为缺血脑组织中激活的小胶质细胞具有促进炎症反应作用,但其抗感染潜能已成为近年研究脑缺血后神经保护的重要方向。目前多项研究均发现缺血后大脑中的小胶质细胞具有良好的抗感染潜力。M2型小胶质细胞与IL-4、IL-10等多种抗感染细胞因子的分泌有关,增强缺血性区的抗感染反应^[29]。据报道,M2型小胶质细胞可促进BDNF的表达,产生抗神经炎症作用^[26]。这些研究均证明小胶质细胞可以在缺血脑组织中提供重要的抗感染作用,可能通过减轻卒中后继发性脑损伤而导致缺血恢复。

4.小胶质细胞具有保护血脑屏障作用:血脑屏障的破坏可导致外周免疫细胞的浸润,导致脑水肿和神经炎症,从而导致脑损伤^[30]。目前较多研究报告小胶质细胞可通过产生多种促炎介质加剧血脑屏障的损伤,促进血脑屏障的破坏和通透性^[31]。然而,近年研究证实小胶质细胞具有保护血脑屏障的作用。小胶质细胞分泌的抗感染细胞因子与维持血脑屏障功能和血管重塑的长期神经保护有关^[32]。小胶质细胞还可以通过分泌IL-10和TGF- β 直接保护血脑屏障免受损伤^[33]。缺血性损伤后的神经炎症可导致小胶质细胞向脑血管系统迁移,小胶质细胞可以通过促进紧密连接蛋白的分泌来改善血脑屏障的完整性,提示小胶质细胞在维持血脑屏障完整性方面发挥着重要作用^[34]。一项研究表明,M2型小胶质细胞在缺血损伤后保护血脑屏障通透性方面发挥着重要作用^[35]。总之,小胶质细胞可以促进血脑屏障的完整性,限制缺血性脑损伤。

5.小胶质细胞已成为治疗脑缺血的重要靶点^[6]:小胶质细胞作为脑内重要的常驻免疫细胞,参与缺血性脑卒中的病理生理过程。针对脑卒中损伤后的小胶质细胞及其病理生理反应可能是治疗脑卒中很有前景的治疗策略。尽管认为小胶质细胞是一把“双刃剑”,但以往的研究大多集中在缺血脑组织中小胶质细胞的炎性作用方面。近年多项研究显示,干预小胶质细胞介导的神经炎症可能是治疗缺血性脑损伤潜在治疗策略。小胶质细胞在脑损伤中的复杂作用已被报道,其神经保护作用也应被考虑。由于小胶质细胞是中枢神经系统的主要防御细胞,小胶质细胞耗尽疗法可能不适合控制缺血性脑损伤。相反,如果可以调节小胶质细胞的抗感染反应,可以达到较好的治疗效果。减弱炎症小胶质细胞的激活,并促进缺血脑组织的抗感染作用,这可能是脑卒中药物开发的一个有希望的治疗靶点。同样,在缺血脑组织中增加M2/M1比值的药物,能促进神经保护,改善脑卒中后的神经功能缺损。此外,目前研究发现一些植物化学物质可以通过下调M1型促进M2型,调控小胶质细胞炎性反应^[36]。因此,结合时间和激活状态调控小胶质细胞可能是脑卒中治疗理想治疗策略之一^[37]。

三、总结与展望

小胶质细胞在脑卒中恢复中起着重要的神经保护作用。如果能在促进小胶质细胞抗感染反应的同时减轻炎症活化,将是一种较好的治疗策略。然而,选择性地调控小胶质细胞的反应是具有挑战性的。尽管目前脑卒中在药物溶栓和机械取栓等再灌注治

疗方面取得了进展,但仍需要药物治疗等方法降低再灌注前后的脑损伤水平,并进一步改善脑卒中患者功能预后,将再灌注和神经保护疗法结合起来,以期更有效地改变脑卒中的治疗方法。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计为张磊、程文静,文献收集及整理为张磊,文章撰写为刘朝来,文章审校与修订为程文静

参 考 文 献

- [1] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China Stroke Statistics 2019: a Report From the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239. DOI: 10.1136/svn-2020-000457.
- [2] Stuckey SM, Ong LK, Collins-Praino LE, et al. Neuroinflammation as a Key Driver of Secondary Neurodegeneration Following Stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13101. DOI: 10.3390/ijms222313101.
- [3] 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.
- [4] Zhu G, Wang X, Chen L, et al. Crosstalk Between the Oxidative Stress and Glia Cells After Stroke: From Mechanism to Therapies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 852416. DOI: 10.3389/fimmu.2022.852416.
- [5] Chen J, Zheng ZV, Lu G, et al. Microglia activation, classification and microglia-mediated neuroinflammatory modulators in subarachnoid hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(7): 1404-1411. DOI: 10.4103/1673-5374.330589.
- [6] Var SR, Shetty AV, Grande AW, et al. Microglia and Macrophages in Neuroprotection, Neurogenesis, and Emerging Therapies for Stroke[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3555. DOI: 10.3390/cells10123555.
- [7] Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, et al. Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures[J]. *Immunology*, 2018, 154(3): 363-376. DOI: 10.1111/imm.12918.
- [8] Greter M, Lelios I, Croxford AL. Microglia Versus Myeloid Cell Nomenclature during Brain Inflammation[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 249. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00249.
- [9] Sabogal-Guaqueta AM, Marmolejo-Garza A, de Padua VP, et al. Microglia alterations in neurodegenerative diseases and their modeling with human induced pluripotent stem cell and other platforms[J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 190: 101805. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101805.
- [10] Tsukahara T, Haniu H, Uemura T, et al. Therapeutic Potential of Porcine Liver Decomposition Product: New Insights and Perspectives for Microglia-Mediated Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(11): 446. DOI: 10.3390/biomedicines8110446.

- [11] Devanney NA, Stewart AN, Gensel JC. Microglia and macrophage metabolism in CNS injury and disease: The role of immunometabolism in neurodegeneration and neurotrauma[J]. *Exp Neurol*, 2020, 329: 113310. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113310.
- [12] Tschoe C, Bushnell CD, Duncan PW, et al. Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage and Potential Therapeutic Targets[J]. *J Stroke*, 2020, 22(1): 29-46. DOI: 10.5853/jos.2019.02236.
- [13] Liu LR, Liu JC, Bao JS, et al. Interaction of Microglia and Astrocytes in the Neurovascular Unit[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1024. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01024.
- [14] Walker DG, Lue LF. Immune phenotypes of microglia in human neurodegenerative disease: challenges to detecting microglial polarization in human brains[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 56. DOI: 10.1186/s13195-015-0139-9.
- [15] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 14. DOI: 10.3390/ijms23010014.
- [16] Endres M, Moro MA, Nolte CH, et al. Immune Pathways in Etiology, Acute Phase, and Chronic Sequelae of Ischemic Stroke[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1167-1186. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319994.
- [17] Jia J, Yang L, Chen Y, et al. The Role of Microglial Phagocytosis in Ischemic Stroke[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790201. DOI: 10.3389/fimmu.2021.790201.
- [18] Tingting H, Wanlu L, Yaying S, et al. Sestrin2 regulates microglia polarization through mTOR-mediated autophagic flux to attenuate inflammation during experimental brain ischemia[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 17(1): 329. DOI: 10.1186/s12974-020-01987-y.
- [19] Zhao JF, Ren T, Li XY, et al. Research Progress on the Role of Microglia Membrane Proteins or Receptors in Neuroinflammation and Degeneration[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 831977. DOI: 10.3389/fncel.2022.831977.
- [20] Lindhout IA, Murray TE, Richards CM, et al. Potential neurotoxic activity of diverse molecules released by microglia[J]. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105117. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105117.
- [21] Wang J, Xing H, Wan L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 518-525. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.143.
- [22] Al Mamun A, Chauhan A, Qi S, et al. Microglial IRF5-IRF4 regulatory axis regulates neuroinflammation after cerebral ischemia and impacts stroke outcomes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(3): 1742-1752. DOI: 10.1073/pnas.1914742117.
- [23] Cao X, Wang Y, Gao L. CHRFAM7A Overexpression Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Inhibiting Microglia Pyroptosis Mediated by the NLRP3/Caspase-1 pathway[J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 1023-1034. DOI: 10.1007/s10753-020-01398-4.
- [24] Ye Y, Jin T, Zhang X, et al. Meisoindigo Protects Against Focal Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Regulating Microglia/Macrophage Polarization via TLR4/NF-kappaB Signaling Pathway[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 553. DOI: 10.3389/fncel.2019.00553.
- [25] Ransohoff RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(8): 987-991. DOI: 10.1038/nn.4338.
- [26] Li L, Gan H, Jin H, et al. Astragaloside IV promotes microglia/macrophages M2 polarization and enhances neurogenesis and angiogenesis through PPARgamma pathway after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107335. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107335.
- [27] Kim S, Son Y. Astrocytes Stimulate Microglial Proliferation and M2 Polarization In Vitro through Crosstalk between Astrocytes and Microglia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8800. DOI: 10.3390/ijms22168800.
- [28] Sandvig I, Augestad IL, Haberg AK, et al. Neuroplasticity in stroke recovery. The role of microglia in engaging and modifying synapses and networks[J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 47(12): 1414-1428. DOI: 10.1111/ejn.13959.
- [29] Lu J, Wang J, Yu L, et al. Treadmill Exercise Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Activation of M2 Microglia via Upregulation of Interleukin-4 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 735485. DOI: 10.3389/fcvm.2021.735485.
- [30] Shi Y, Zhang L, Pu H, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10523. DOI: 10.1038/ncomms10523.
- [31] Chen AQ, Fang Z, Chen XL, et al. Microglia-derived TNF-alpha mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 487. DOI: 10.1038/s41419-019-1716-9.
- [32] Yang Y, Salayandia VM, Thompson JF, et al. Attenuation of acute stroke injury in rat brain by minocycline promotes blood-brain barrier remodeling and alternative microglia/macrophage activation during recovery[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 26. DOI: 10.1186/s12974-015-0245-4.
- [33] Lin R, Chen F, Wen S, et al. Interleukin-10 attenuates impairment of the blood-brain barrier in a severe acute pancreatitis rat model[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2018, 15: 4. DOI: 10.1186/s12950-018-0180-0.
- [34] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5816. DOI: 10.1038/s41467-019-13812-z.
- [35] Ronaldson PT, Davis TP. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 Suppl 1: S6-S24. DOI: 10.1177/0271678X20951995.
- [36] Subedi L, Gaire BP. Phytochemicals as regulators of microglia/macrophages activation in cerebral ischemia[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105419. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105419.
- [37] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2.

(收稿日期: 2022-05-11)

(本文编辑: 赵金鑫)