. 综　　述 .

小胶质细胞在缺血性脑卒中中作用机制的研究进展

徐　阳　刘宝辉　袁凡恩　刘骏辉　许鹏飞　陈谦学

【关键词】缺血性脑卒中;小胶质细胞;活化;极化;炎症反应
【文章编号】1009-153X(2018)07-0503-03　【文献标志码】A　【中国图书资料分类号】R 743.3

脑卒中是导致人们死亡和残疾的重要疾病之一,可分为缺血性和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒中占绝大部分,并且由于缺血造成的一系列的反应会造成神经元的功能失调以及死亡[1],同时也可能破坏血脑屏障造成进一步的脑水肿与炎症反应[2],使病情进一步恶化。

在缺血性脑卒中的病理机制中,炎症反应发挥着重要的作用。缺血性脑卒中之后,脑内固有的小胶质细胞被活化[3]。最初研究认为小胶质细胞在急性期会加剧脑组织的损伤[4],但是随着研究的深入,在动物模型中发现缺乏小胶质细胞会影响微血管结构的稳定性,从而进一步加重缺血性脑卒中的损伤[5],由此可见小胶质细胞在缺血性脑卒中中起着复杂而重要的作用。因此,本文就小胶质细胞在缺血性脑卒中中发挥的作用展开综述,以期为缺血性脑卒中的治疗与康复提供策略。

1 小胶质细胞

小胶质细胞是一种单核巨噬细胞,是参与组成脑固有免疫的重要细胞,约占脑内细胞总数的10%[6]。这些小胶质细胞起源于胚胎时期的卵黄囊,并且永久的围绕在神经元、星型胶质细胞、少突胶质细胞周围。其前体细胞表达特异性受体CX3C趋化因子受体1和白细胞共同抗原(CD45)并且通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP)8、9运动到神经外胚层;并且在生理条件下具有自我更新的能力,并不参与胎儿肝脏和骨髓造血干细胞的交换[7,8]。作为脑内的免疫细胞,小胶质细胞可以协助抵抗病原,并且在脑从疾病和损伤的恢复中起到重要的作用。同时,小胶质细胞的形态和表达的蛋白具有异质性,因此才能够在不同的环境中做出不同的反应。在静息状态下,固有的小胶质细胞持续地发挥免疫监视的作用,并且通过控制突触、神经元的冲动以及移除细胞碎片来维持中枢神经系统的稳定性[9]。

2 小胶质细胞活化在缺血性脑卒中中的作用

当缺血性脑卒中发生的时候,小胶质细胞迅速通过危险相关分子模式(damage associated molecular patterns,DAMPs)活化,并且在卒中后2~3 d达到高峰,并持续几个星期[10]。然而,小胶质细胞的功能对于缺血性脑卒中预后尚无明确结论。

2.1 小胶质细胞对血脑屏障渗透性的影响　血脑屏障破坏在缺血性脑卒中的发病过程中起着重要的作用。血脑屏障的破坏会导致血管源性脑水肿,炎性细胞浸润和毒性分子渗漏入大脑。小胶质细胞对血脑屏障渗透性的影响可能通过多种分子机制实现[11]。氧化应激通常由过多的反应活性氧引起,在血脑屏障破坏的早期发挥重要的作用,小胶质细胞可以被反应活性氧激活并且产生更多的反应活性氧加剧内皮细胞的损伤和血脑屏障的破坏[12]。近来,在小鼠大脑中动脉栓塞72 h模型中发现,小胶质细胞在缺血半暗带中不断地向血管突出并不断地改变着自身的形态,随着小胶质细胞数量的增加,血管的数量也随之减少,免疫组化的结果也表明小胶质细胞与表达$CD31^{+}$/Gul^{+}/窖蛋白-1^{+}/紧密连接蛋白-5^{+}/足细胞标志蛋白的小血管共定位,这说明小胶质细胞可吞噬内皮细胞[13]。da Fonseca等[11]研究发现小胶质细胞在缺血性脑卒中后会上调低氧诱导因子-1和核转录因子-κB的表达,从而诱导产生MMP进一步破坏血脑屏障。此外,在脑卒中后,小胶质细胞还释放白介素(interleukin,IL)-1、IL-6等一系列促炎症因子。然而,近来也有研究表明小胶质细胞通过分泌颗粒蛋白前体对脑卒中后的脑水肿和血脑屏障的破

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.07.020
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(徐　阳、刘宝辉、袁凡恩、刘骏辉、许鹏飞、陈谦学)
通讯作者:陈谦学,E-mail:chenqx666@whu.edu.cn

坏有抑制作用[14]。

2.2 小胶质细胞对神经元再生的影响 在脑卒中后，小胶质细胞对于神经元的再生表现出双相的功能。Davalos等[15]研究表明暴露在促炎症因子的小胶质细胞导致神经元的存活下降，这些活化的细胞会释放细胞毒性因子如一氧化氮，肿瘤坏死因子-α等。除此之外，使用吲哚美辛抑制小胶质细胞的活化可以改善缺血灶神经元再生[16]。但Szalay等[17]研究发现选择性去除小胶质细胞会使损伤灶扩大60%，但是当再次种植小胶质细胞时会逆转这种效应。同样，Lalancette-Hebert等[18]选择性去除增殖的小胶质细胞会造成显著的促炎症因子的表达，明显增加损伤灶。

3 小胶质细胞极化在缺血性脑卒中的作用

经典的M1和选择性的M2巨噬细胞的活化通常见于外周炎症的报道，但是近来研究发现在缺血性脑卒中中小胶质细胞也有相似的活化过程。M1型的小胶质细胞会影响神经元的再生并且通过影响轴突的形成对神经元造成破坏[19]。Chhor等[20]研究发现M1型的小胶质细胞表达特定的细胞表面标志物，如CD16、CD3、FcγR和诱导型一氧化氮合酶等，这些标志物与M1型细胞参与细胞毒性作用、超氧化物的生成及细胞因子分泌等多种功能具有重要的关系。相反地，Perego等[21]研究表明选择性激活的M2型的小胶质细胞分泌多种抗炎症因子如IL-4、IL-10和肿瘤坏死因子-β等，对于促进脑的修复以及神经元的再生具有重大的意义。M2型的小胶质细胞的主要表面标志物包括精氨酸酶-1S，具有保护神经元的功能。其他的表面标志物有CD206和Ym1，这两种蛋白对于缺血灶中组织修复具有重要的意义[21]。此外，M2型相比较M1型具有更强的吞噬能力，对于细胞外基质的重构以及细胞碎片的清除有重要的作用，并且能够分泌神经营养因子。

在缺血性脑卒中中，损伤的脑组织导致的DAMPs可触发无菌性炎症反应，在急性期小胶质细胞活化并向M2型极化并且逐渐的向M1型极化，这个现象在缺血灶周围的损伤区域表现得尤为明显。有研究表明将M1型小胶质细胞加入细胞培养基，会加剧氧糖剥夺过程诱导的神经元死亡，相反的如果加入M2型小胶质细胞会抑制氧糖剥夺[22]。然而一些促炎症因子对于小胶质细胞向M1型极化是十分重要的。因此在缺血性脑卒中发展的过程中M1和M2型的小胶质细胞通过炎症刺激的信号通路是可以相互转化的。除此之外，小胶质细胞通过自分泌以及旁分泌的形式调节自身的极化，但是这一过程往往会受到炎症等多种原因的影响而造成组织损伤的加剧[23,24]。

小胶质细胞的主要作用是维持脑内的平衡和正常的功能，能依据脑内环境平衡的细微变化而迅速活化出相应形态和极化。过去通常认为小胶质细胞分泌促炎症因子干预血脑屏障的分布并诱导神经元的死亡对缺血性脑卒中预后造成不良的影响。然而，近来越来越多的研究发现小胶质细胞的活化通过抑制神经元的凋亡，改善神经生成并且促进缺血后脑功能的恢复从而减少缺血性脑卒中的损伤。不同病理生理条件下，小胶质细胞不同的极化形式对于这种双面性有重要的影响，因此在缺血性脑卒中的不同阶段调整小胶质细胞的活化及其极化的表型，将会有利于疾病的治疗，减少脑组织的损伤。

【参考文献】

[1] 孟文婷，李东翔，佟　玲. 缺血性脑卒中的治疗研究进展[J]. 中国新药杂志，2016，25(10)：1114-1120.

[2] Fagan SC, Hess DC, Hohnadel EJ, *et al*. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2004, 35: 2220-2225.

[3] Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells [J]. J Leukoc Biol, 2010, 87: 779-789.

[4] Chen Y, Hallenbeck JM, Ruetzler C, *et al*. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23: 748-755.

[5] Gliem M, Mausberg AK, Lee JI, *et al*. Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models [J]. Ann Neurol, 2012, 71: 743-752.

[6] ElAli A, Rivest S. Microglia in Alzheimer´s disease: a multifaceted relationship [J]. Brain Behav Immun, 2016, 55: 138-150.

[7] Kierdorf K, Erny D, Goldmann T, *et al*. Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways [J]. Nat Neurosci, 2013, 16: 273-280.

[8] Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, *et al*. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. Science, 2012, 336: 86-90.

[9] Salter MW, Beggs S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS [J]. Cell 2014, 158: 15–24.

[10] Gelderblom M, Leypoldt F, Steinbach K, *et al.* Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke [J]. Stroke, 2009, 40: 1849–1857.

[11] da Fonseca AC, Matias D, Garcia C, *et al*. The impact of microglial activation on blood–brain barrier in brain diseases [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8:1–13.

[12] Kacimi R, Giffard RG, Yenari MA. Endotoxin–activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF–kappaB, JAK–STAT and JNK stress kinase pathways [J]. J Inflamm (Lond), 2011, 8: 7–22.

[13] Jolivel V, Bicker F, Biname F, *et al*. Perivascular microglia promote blood vessel disintegration in the ischemic penumbra [J]. Acta Neuropathol. 2015, 129(2): 279–295.

[14] Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, *et al*. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke [J]. Brain, 2015, 138(7): 1932–1948.

[15] Davalos D, Grutzendler J, Yang G, *et al*. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo [J]. Nat Neurosci, 2005, 8: 752–758.

[16] Hoehn BD, Palmer TD, Steinberg GK. Neurogenesis in rats after focal cerebral ischemia is enhanced by indomethacin [J]. Stroke, 2005, 36(12): 2718–2724.

[17] Szalay G, Martinecz B, Lenart N, *et al*. Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11499–11514.

[18] Lalancette–Hebert M, Gowing G, Simard A, *et al*. Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain [J]. J Neurosci, 2007, 27(10): 2596–2605.

[19] 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.

[20] 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(100): 70–85.

[21] Perego C, Fumagalli S, De Simoni MG. Temporal pattern of expression and colocalization of microglia/macrophage phenotype markers following brain ischemic injury in mice [J]. J. Neuroinflammation, 2011, 8(1): 174–184.

[22] 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: 3063–3070.

[23] Jimenez S, Baglietto Vargas D, Caballero C, *et al*. Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer´s disease: age–dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic [J]. J Neurosci, 2008, 28(45): 11650–11661.

[24] Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration [J]. Semin Immunopathol 2013, 35(5): 601–612.

（2018–01–18收稿，2018–04–20修回）

·消　　息·

《中国临床神经外科杂志》增设全媒体出版功能通知

网络时代的到来，为我们学术交流也带来了新的技术。为了便于神经外科同行能直观、可视地进行交流，欢迎各位作者将自己文章中的影像做成动态单一影像或融合影像，将手术或血管内介入手术操作录相截取关键精彩片段以动态录相的形式提供给编辑部，我们会将您的宝贵动态资料以“二维码”的形式发表嵌于文章内，读者在阅读论文时，可利用手机的“二维码”功能阅读文中的动态影像和手术操作过程。这样可增加同行交流的直观可视性，增加论文的阅读价值。

我刊2016年第3期在“述评”栏目中刊登了马廉亭教授撰写的《脊髓血管造影对脊髓血管疾病诊断的进展》，其中21幅图像以“二维码”的形式动态显示单一或融合医学影像图像，是本刊的首次尝试，供大家参考并提出建议。

《中国临床神经外科杂志》编辑部