

小胶质细胞在缺血性脑卒中的作用及针刺对其调控研究进展

黄慧源, 黄麟苻, 易丽贞, 陈瑞雪, 绽晟, 岳增辉
(湖南中医药大学, 长沙 410208)

【摘要】 缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型, 发病率、致残率、死亡率均处在较高水平。小胶质细胞作为脑内常驻免疫细胞, 是抵御中枢神经系统病理损伤的首道防线, 在病理刺激下诱导为 M1、M2 不同表型, 发挥积极消极双重作用。针刺治疗缺血性脑卒中的作用与调控小胶质细胞密切相关, 通过改变小胶质细胞数量和形态结构、下调炎症因子、抗细胞凋亡、促进突触重塑、激活星形胶质细胞等方面多水平发挥综合效应, 保护受损脑组织。该文对小胶质细胞在缺血性脑卒中内的双重功能及针刺对其调控作用进行梳理, 以期为实现精准靶向小胶质细胞治疗缺血性脑卒中提供新思路。

【关键词】 针刺疗法; 脑梗死; 小胶质细胞; 综述

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2023.13.0024

脑卒中是世界范围内危害人类健康的重要疾病, 是导致发病、残疾和死亡的主要原因^[1]。其中, 缺血性脑卒中为最常见的卒中类型, 占有脑卒中的 75%~80%^[2]。到目前为止, 重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 是美国食品和药品管理局 (food and drug administration, FDA) 批准的治疗急性缺血性脑卒中的唯一药物, 但其有着严格的溶栓时间窗限制和出血性转化风险, 临床疗效并不理想^[3], 因此, 寻找治疗缺血性脑卒中的新策略成为当前研究重点和目标。

小胶质细胞 (microglia, MG) 作为脑内常驻免疫细胞, 占脑内胶质细胞总数的 5%~20%^[4], 是抵御中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 病理损伤的首道防线^[5], 在监测和干预神经元水平活动中发挥着重要作用^[6]。在脑缺血早期, MG 迅速活化并募集到损伤部位。一方面, MG 吞噬 CNS 的细胞碎片, 释放抗炎因子, 减轻神经毒性, 发挥神经保护作用; 另一方面, 异常活化的 MG 会吞噬应激的活性神经元, 发生吞噬性凋亡, 分泌促炎因子, 发挥神经毒性作用, 加重脑损伤^[7-9]。针

刺在缺血性脑卒中的治疗中发挥着重要作用^[10], 其治疗机制与调节 MG 的极化和动态平衡密切相关^[11-12]。本研究对小胶质细胞在缺血性脑卒中内的双重功能及针刺对其调控作用进行梳理, 以期为实现精准靶向小胶质细胞治疗缺血性脑卒中提供新思路。

1 缺血性脑卒中后 MG 激活

在生理条件下, MG 表现为“分枝形”的静息状态, 依靠高度活跃的精细侧枝 (突起) 持续监控脑内微环境, 清理积聚的代谢产物, 维持 CNS 系统稳态^[13-14]。而缺血性脑损伤发生后, MG 迅速活化, 呈现出胞体较大、突起及分支缩短变厚的“阿米巴状”, 能够吞噬死亡的细胞和神经元。这种病理条件下 MG 形态和功能的改变被认为是 MG 的激活状态或反应状态^[15-16]。MG 的激活发生于星形胶质细胞活化之前^[17], 被认为是缺血性脑损伤后炎症反应的第一步^[18]。

2 MG 在缺血性脑卒中中的双重作用

脑缺血损伤发生后, 活化的 MG 既可产生神经保护

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673886); 湖南省自然科学基金面上项目 (2023JJ30462); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20220797); 湖南中医药大学研究生科研创新项目 (2022CX19, 2022CX110, 2023CX78)

作者简介: 黄慧源 (1999—), 女, 2021 级硕士生, Email: 1225670261@qq.com

通信作者: 岳增辉 (1966—), 男, 教授, 博士生导师, Email: 624755064@qq.com

效应,又具有神经损害作用,这种相互矛盾的功能被描述为一把“双刃剑”。在外界因素刺激下, MG 会释放促炎因子和抗炎因子,极化形成 M1、M2 两种表型。这种 MG 受到外源性物质的影响从而达到特定的表型,并存在一种或多种分子标记和分子分布的显著变化结果称为 MG 的极化^[19]。MG 在脑缺血后会发挥损伤神经和促进神经修复的双重功能^[20],其双重功能作用与 MG 的不同表型密切相关^[21],主要体现在以下几个方面。

2.1 积极作用

2.1.1 减轻炎症反应

MG 在缺血性脑损伤炎症反应的不同时期起不同作用,是脑内炎症反应的重要调节器。在脑缺血损伤早期, MG 可在几分钟到几小时内迅速激活并迁移到病灶区域^[22],此时 MG 呈现 M2 表型,在缺血损伤后第 3~5 天到达峰值^[23];而在损伤后期,有害的 M1 型则占据主导地位。M2 型 MG 参与炎症反应主要表达 Ym-1、CD206 等抗原^[24],并可分泌白细胞介素-3(interleukin-1, IL-3)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、胰岛素样生长因子-1(insulinlike growth factor-1, IGF-1)等抗炎因子,此时 MG 吞噬活性增强以快速清除细胞碎片,保护组织免受炎症损伤^[25-26]。根据特异性激活物的不同, M2 型又可分为 M2a、M2b、M2c^[27]。M2a 在炎症期高水平表达 Ym-1 等抗炎指标,发挥抑炎作用;而其他两型则与免疫抑制和组织增殖重塑密切相关^[28]。

2.1.2 促进神经修复

缺血性脑卒中发生后,梗死核心区的神经元在几分钟内发生退化、坏死;而缺血半暗带毗邻梗死核心区周围的区域仍保持细胞代谢活性,因此挽救缺血半暗带内的细胞功能对神经功能的恢复和预后至关重要^[29],半暗带区域的 MG 反应是脑缺血发展的一个重要标志。相关研究发现,在脑缺血早期,被激活的 MG 主要极化为 M2 型,迅速向梗死灶和半暗带迁移^[30],发挥吞噬损伤神经元^[16]、清理细胞碎片^[2]、降低神经毒性的作用,从而挽救濒死的神经元^[31-32]。在脑卒中亚急性期和恢复期,活化的 MG 被认为是愈合细胞,分泌脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、神经生长因

子-1(nerve growth factor-1, NGF-1)等神经营养因子^[33-34],使梗死周围的肉芽纤维沿着增加的营养梯度向伤口边缘生长^[35]。研究^[36]表明, MG 可消除多余的突触连接并监测突触的功能和状态,在神经可塑性基础上清除丧失功能的突触,促进神经修复。如果造成 MG 功能缺失,则会导致突触异常,从而加剧神经损伤^[37]。

2.2 消极作用

2.2.1 诱导炎症反应

脑组织对缺血缺氧具有高度敏感性,在脑缺血发生后,伴随脑血流量和供氧量的不足,可引发脑缺血级联反应^[38]。其中炎症反应是级联损伤过程中的关键病理环节,是治疗缺血性脑卒中的靶点之一^[39],而 MG 是炎症反应的关键调控者^[40]。神经元损伤后,受损脑组织开始释放损伤相关模式分子(damage associated molecular patterns, DAMPs),诱导外周免疫细胞向病灶及周围募集,在急性期 MG 被激活并极化为 M2 表型,随后逐渐并长期向 M1 型切换^[41]。经典激活的 M1 型 MG 可分泌多种促炎因子,包括 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)等,参与脑缺血后炎症反应发生发展。IL-1 β 早期主要来源于活化的 MG,可导致 MG 和星型胶质细胞活化并促进增殖生长,是参与炎症反应造成脑组织损害的重要因子^[42]。研究^[43]表明,在小鼠大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型的脑室中注射 IL-1 β ,不仅会使脑梗死范围扩大,还会加剧脑水肿程度,加重炎症反应造成更严重的脑损伤。TNF- α 主要由小胶质细胞分泌,是介导缺血缺氧损伤的重要因子,在脑组织炎症反应中起关键作用^[44]。有临床试验^[45]证实,人体服用药物抑制血清中 TNF- α 等促炎因子浓度后,脑梗死炎症反应明显减轻,证实了 TNF- α 在缺血性损伤中的关键促炎作用。INF- γ 是 T 细胞中的代表促炎因子,在维持 CNS 稳态和功能方面起着重要作用^[46]。动物实验^[47]表明,在 MACO 大鼠模型中静脉注射丹参总酚酸,可明显降低炎症因子 INF- γ ,抑制免疫炎症反应,提示调控 INF- γ 为代表的 T 细胞是治疗脑卒中的靶点之一。

2.2.2 损伤血脑屏障

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是一个处于血液和脑组织之间的动态界面,对物质的通过和交换具有严格选择性,主要由血管内皮细胞、细胞间隙、紧密连接、基底膜、星形胶质细胞终足等组成^[48]。脑

卒中急性缺血期, MG 迅速激活并向梗死区域迁移, 同时释放活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、过氧化氢、蛋白酶、一氧化氮等炎症介质, 这些物质的释放在疾病病理进程中起到关键性影响^[49]。缺血性损伤发生后, 活化的 MG 释放大量 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子, 通过介导内皮细胞坏死、下调紧密连接蛋白 1(zonula occludens-1, ZO-1)、上调细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、刺激释放血管舒张因子加剧血小板聚集, 造成紧密连接蛋白功能失调, 共同诱导 BBB 通透性增加^[50-51]。紧密连接蛋白复合物的破坏被视为缺血性卒中下 BBB 损伤的标志^[52]。此外, MG 也能释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP), 主要包括 MMP-3 和 MMP-9, 降解多种细胞外蛋白并参与细胞外基质重塑, 使 BBB 通透性增加, 导致缺血性脑损伤加重^[53]。相关研究^[54]发现, 通过电针抑制 MMP-9 可在溶栓治疗中保护血脑屏障, 减轻脑水肿症状、减少脑梗死面积。

2.2.3 诱导兴奋性神经毒性

兴奋性神经毒性是神经功能障碍的重要机制之一, 主要是脑缺血时突触间隙谷氨酸(glutamate, Glu)大量堆积引起的病理反应^[55]。Glu 受体可分为离子型和代谢型, 离子型 Glu 受体根据药理结合特性可分为 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体、海人藻酸(Kainate, KA)受体、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体^[56], 目前已知 MG 上可触发 AMPA 和 NMDA 两种离子型受体表达^[57]。MG 活化引发 NMDA 和 AMPA 兴奋性受体激活, 降低抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体表达, 致使细胞内钙离子超载释放过量 Glu, 这种兴奋增加、抑制减少的比率失衡会诱导兴奋性神经毒性, 损害 CNS^[58-59]。同时, M1 型 MG 释放的促炎因子如 TNF- α 可增加细胞突触上 AMPA 受体表达, 对 Glu 的传播有直接影响, 导致更多神经元死亡^[60]。

3 针刺调控缺血性脑卒中后 MG

3.1 改变 MG 数量和形态结构

缺血性损伤发生后, 活化的 MG 胞体增大、突起变

短, 呈现“阿米巴状”, 形成具有吞噬功能的激活态^[61], 而针刺可调节 MG 发生形态结构改变。邓寒冰等^[62]发现电针刺激脑卒中大鼠“阳陵泉及其配穴”“关元”“照海+申脉”等不同穴位均可使 MCAO 大鼠 MG 突起减少、形态逐渐向激活前恢复。冯枫^[63]的研究结果也显示, 电针可以降低脑缺血后 MG 活化强度, 控制 MG 的形态变化。脑卒中后, MG 迅速活化激增并向受损区域迁徙, 针刺可以抑制 MG 活化数量, 发挥神经保护作用。有研究^[64]报道, 电针预处理“百会”“风府”可明显降低 MCAO 大鼠脑内 MG 数量, 产生脑保护效应, 可能是通过抑制 MG 活化介导的 MMP-9 实现的。

3.2 抑制炎症级联反应

炎症反应是脑缺血后级联反应的关键病理环节, 针刺可以通过下调炎症因子释放、上调抑炎因子表达, 促进 M1 型 MG 向 M2 型极化, 维持 M1/M2 平衡来抑制炎症反应, 从而减轻脑缺血损伤。针刺对 MG 的炎症调节已被诸多文献证实。例如, 电针“百会”“大椎”可以抑制 MCAO 大鼠缺血半暗带区 MG 的变性和坏死, 降低 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 表达, 减轻神经炎症^[65]。电针脑缺血再灌注小鼠模型“承浆”“水沟”, 除可减少 IL-1 β 、TNF- α 、一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)M1 型促炎因子的释放外, 还可促进 MG 向 M2 型极化, 增加精氨酸酶、BDNF 抗炎因子的表达^[66]。张慧宇等^[67]对脑缺血再灌注大鼠“大椎”“百会”“水沟”及双侧“足三里”“风池”进行针刺, 发现针刺干预后可以降低 M1 型 MG 中 TNF- α 、IL-6 等炎症细胞因子的释放, 增加 M2 型 MG 中抗炎因子 IL-10 和神经营养因子 BDNF、GDNF 分泌, 调节 MG 极化, 减轻炎症反应。针刺抑制炎症反应与多条通路机制有关, 电针“内关”等穴位可以抑制脑缺血再灌注大鼠 MG 上 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路上炎症因子^[68]。另有研究^[69]表明, 电针能通过抑制 p38MAPK-MyD88-NF- κ B 信号通路来减少缺血再灌注后 MG 介导的神经炎症。金婷婷等^[70]从外泌体着手, 发现电针可促进脑缺血再灌注大鼠脑内 M2 型 MG 外泌体的表达, 调节神经炎症反应。此外, miRNA 参与脑缺血后 MG 的激活, 针刺可通过调控 miRNA 平衡 MG 极化作用, 抑制炎症水平^[71]。

3.3 抗细胞凋亡

细胞凋亡是在脑缺血数小时后内发生的细胞“自杀”过程, 主要见于缺血半暗带区域。该部分细胞并非

完全坏死,半暗带中葡萄糖和氧气的供应通常会导致缓慢的能量依赖性细胞死亡^[72]。电针治疗脑缺血再灌注小鼠后可上调其脑内 ANXA1 分子,引起 MG 表型转换,促进细胞凋亡产物清除^[73]。PI3K/Akt 信号转导通路是一条重要的抗凋亡途径,针刺可提升 MG 活化通路关键蛋白如 PI3K、Akt 的表达,减少神经细胞凋亡,促进神经元修复^[74]。张弦^[75]取“承浆”“水沟”两穴对脑缺血再灌注小鼠予以电针治疗,发现可增加小鼠大脑皮层表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR),促进缺血性损伤修复,其机制也与激活 PI3-Akt 信号通路有关。邓寒冰等^[62]对脑卒中大鼠进行电针治疗,发现卒中大鼠脑组织中 MG 突起减少,凋亡神经元数量降低,其机制可能是通过抑制 NLRP3/caspase-1 通路实现的。GUINDON J 等^[76]研究发现,电针预处理可通过大麻素受体 CB2R、CB1R 在脑缺血中调控 MG 极化,减少细胞凋亡。

3.4 促进轴突生长与突触重塑

脑卒中后,脑内缺乏能量供应,突触功能受到极大损伤。MG 可以消除多余突触连接,在促进突触发育、维持突触正常生理功能和突触可塑性方面发挥作用^[36]。研究^[77]表明,电针“百会”“神庭”可促进局灶性脑缺血大鼠突触重建,透射电镜下可见突触数量增加、神经突起中细胞骨架结构清晰,突触间隙变宽。研究中突触的形态学改变意味着电针可改变 MG 极化失衡,促进受损神经恢复。电针脑卒中大鼠不同穴位可抑制 MG 激活状态,改善神经元活动和突触功能^[62]。励志英^[78]认为,MG 的适度激活在神经可塑性和清除坏死神经元道路上有正向作用,但其过度活化会增加脑缺血后的兴奋性神经毒性,加重脑损伤程度。

3.5 激活星形胶质细胞

脑缺血后,MG 作为 CNS 的第一道免疫防线首先被激活,星形胶质细胞受到 MG 的影响也会发生活化^[79]。MG 和星形胶质细胞在病理条件均下表达 TGF- β 、IL-1 等相同的细胞因子,这些细胞因子互相产生刺激作用,形成相互对话的胶质细胞调节模式^[80]。针刺可调节脑卒中后 MG 和星形胶质细胞的表达状态,在减轻炎症反应、促进突触重塑等方面发挥协同作用。在 MCAO 大鼠“百会”“合谷”“太冲”上进行电针治疗,可通过 NF- κ B 信号通路增强 OTULIN 分子,抑制 MG 和星形胶质细胞的活化,减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的分泌^[81]。韩宏等^[79]通过激光共聚焦显微镜观察 MCAO 大鼠脑梗死后的“半

暗区”,镜下可见激活的 MG 和增生肥大的星形胶质细胞伸出的突起相互交错,具有密切关联。对 MCAO 小鼠进行电针联合多能干细胞衍生的小细胞外囊泡综合治疗可以调节星形胶质细胞的 IL-33/ST2 激活,IL-33 通过与星形胶质细胞或小胶质细胞表面的 ST2 受体结合,参与调节神经炎症^[82]。可见 MG 与星形胶质细胞在脑损伤后发挥协同作用,共同维持 CNS 稳态。

4 讨论

综上所述,MG 在缺血性脑卒中中发挥双向调节的作用。缺血损伤发生后大脑缺氧和能量供应,MG 在病理刺激下被激活为经典激活型(M1 型)和替代激活型(M2 型)。M1 型通过增加促炎细胞因子释放、改变 BBB 通透性、诱导兴奋性神经毒性造成 CNS 损伤,产生消极影响;而 M2 型则通过释放抗炎因子和神经营养因子发挥抑制炎症保护神经元的积极作用。针刺对 MG 干预效应明显,一是通过抑制 M1 型生成来限制炎症反应发展;二是促使 M1 型向 M2 型转化发挥保护作用,促进神经修复。针刺从改变 MG 数量和形态结构、下调炎症介质分泌、抗细胞凋亡、促进突触重塑、激活星形胶质细胞等方面多水平发挥综合效应,诱导缺血损伤后的 MG 由 M1 向 M2 极化,调节 M1/M2 的动态平衡,修复受损神经发挥脑保护效应。

目前研究已取得一定进展,但缺血性损伤后 MG 的活化和调控机制十分复杂,仍有一系列问题亟待解决。大量文献中将 MG 表型分为 M1 和 M2 两型,此种分类方法过于简单和理想化,已有研究发现在两极中间可能还存在其他许多表型,提示未来对 MG 的分类要更加细致。目前对缺血性脑卒中后 MG 的研究主要集中在 MCAO 大鼠的动物实验,但啮齿动物模型并不能完全反映人类脑卒中后病理发展过程,基础研究结果与临床实际不甚贴合。目前针刺对脑卒中后 MG 的调节作用主要是用电针治疗,且各项研究的电针参数设置并不一致,穴位选择上也不尽相同,实际治疗效果是否受到参数设置和不同穴位治疗作用的影响尚未可知,临床手针能否达到同样疗效需要进一步验证。电针预处理是在脑缺血前重复刺激大鼠相关穴位再行 MCAO 造模,以减轻脑卒中后神经损伤程度,但在临床实际应用中如何实施预处理需要进一步思考。目前针刺对 MG 极化调控作用的研究不多,且最新研究主要集中在限制炎症反应方面,对其他方向作用研究还不够深入。目前对 MG

的作用机制研究成为热点话题,外泌体 miRNA 与 MG 关系密切也已经被证实,而针刺通过影响 miRNA 来调控 MG 改善脑卒中预后的相关文献还不多,其机制研究仍需探讨。MG 与星形胶质细胞双向影响会发挥协同作用或拮抗作用。目前关于针刺调节 MG 与星形胶质细胞相互作用的研究还较少,关注其相互合作的机制通路,促进 MG 与星形胶质细胞发挥良性协同作用,或可为未来治疗缺血性脑卒中提供更多思路。

参考文献

- [1] JIN R, LIU L, ZHANG S, *et al.* Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5):834-851.
- [2] XU S, LU J, SHAO A, *et al.* Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:294.
- [3] ORSET C, ARKELIUS K, ANFRAY A, *et al.* Combination treatment with U0126 and rt-PA prevents adverse effects of the delayed rt-PA treatment after acute ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):11993.
- [4] SIEWEKE M H, ALLEN J E. Beyond stem cells: self-renewal of differentiated macrophages[J]. *Science*, 2013, 342(6161):1242974.
- [5] LI L Z, HUANG Y Y, YANG Z H, *et al.* Potential microglia-based interventions for stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(3):288-296.
- [6] WANG M, PAN W, XU Y, *et al.* Microglia-mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:3083-3094.
- [7] LUO Y, REIS C, CHEN S. NLRP3 Inflammasome in the pathophysiology of hemorrhagic stroke: a review[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(7):582-589.
- [8] 李梦醒,付周婷,刘箐,等.电针不同组穴对缺血性脑卒中大鼠神经-血管单元的影响[J].针刺研究,2021,46(11):921-928.
- [9] WANG L, REN W, WU Q, *et al.* NLRP3 Inflammasome activation: a therapeutic target for cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:847440.
- [10] SU X T, WANG L, MA S M, *et al.* Mechanisms of acupuncture in the regulation of oxidative stress in treating ischemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7875396.
- [11] CAO B Q, TAN F, ZHAN J, *et al.* Mechanism underlying treatment of ischemic stroke using acupuncture: transmission and regulation[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(5):944-954.
- [12] 邓培颖.电针百会、足三里联合外泌体对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用及炎症机制的研究[D].北京:北京协和医学院,2022.
- [13] BORST K, DUMAS AA, PRINZ M. Microglia: immune and non-immune functions[J]. *Immunity*, 2021, 54(10):2194-2208.
- [14] 李传鸿,俞兴,杨永栋,等.脊髓损伤中的小胶质细胞:M1/M2 表型极化发挥神经毒性/神经保护作用[J].中国组织工程研究,2022,26(14):2265-2272.
- [15] KETTENMANN H, KIRCHHOFF F, VERKHRATSKY A. Microglia: new roles for the synaptic stripper[J]. *Neuron*, 2013, 77(1):10-18.
- [16] JOLIVEL V, BICKER F, BINAMÉ F, *et al.* Perivascular microglia promote blood vessel disintegration in the ischemic penumbra[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(2):279-295.
- [17] 韩光远,宋丽娟,丁智斌,等.星形胶质细胞在脑缺血诱导的炎症反应中的作用及其机制[J].中国免疫学杂志,2022,38(1):118-123.
- [18] NAKAJIMA K, KOHSAKA S. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system[J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 2004, 4(1):65-84.
- [19] BILIMORIA P M, STEVENS B. Microglia function during brain development: new insights from animal models[J]. *Brain Res*, 2015, 1617:7-17.
- [20] ABE N, NISHIHARA T, YOROZUYA T, *et al.* Microglia and macrophages in the pathological central and peripheral nervous systems[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2132.
- [21] MA Y, WANG J, WANG Y, *et al.* The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157:247-272.
- [22] GELDERBLUM M, LEYPOLDT F, STEINBACH K, *et al.* Temporal and spatial dynamics of cerebral immune

- cell accumulation in stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 1849-1857.
- [23] JIANG C T, WU W F, DENG Y H, *et al.* Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2006-2018.
- [24] XIONG X Y, LIU L, YANG Q W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23-44.
- [25] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [26] YU F, WANG Y, STETLER A R, *et al.* Phagocytic microglia and macrophages in brain injury and repair[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(9): 1279-1293.
- [27] CHEN C, WU S, HONG Z, *et al.* Chronic hyperglycemia regulates microglia polarization through ERK5[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(2): 697-706.
- [28] GENSEL J C, ZHANG B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury[J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 1-11.
- [29] RADAK D, KATSIKI N, RESANOVIC I, *et al.* Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(2): 115-122.
- [30] 周欣. CKLF1 在脑卒中后神经元-小胶质细胞交互中的生物学作用[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [31] SUZUMURA A. Neuron-microglia interaction in neuroinflammation[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2013, 14(1): 16-20.
- [32] GUO K, LUO J, FENG D, *et al.* Single-cell RNA sequencing with combined use of bulk rna sequencing to reveal cell heterogeneity and molecular changes at acute stage of ischemic stroke in mouse cortex penumbra area[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 624711.
- [33] DUARTE AZEVEDO M, SANDER S, TENENBAUM L. GDNF, a neuron-derived factor upregulated in glial cells during disease[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 456.
- [34] ZHOU D, JI L, CHEN Y. TSP0 modulates IL-4-induced microglia/macrophage M2 polarization via PPAR- γ Pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(4): 542-549.
- [35] BATCHELOR P E, PORRITT M J, MARTINELLO P, *et al.* Macrophages and microglia produce local trophic gradients that stimulate axonal sprouting toward but not beyond the wound edge[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2002, 21(3): 436-453.
- [36] WOLF S A, BODDEKE H W, KETTENMANN H. Microglia in physiology and disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 619-643.
- [37] PAOLICELLI R C, BOLASCO G, PAGANI F, *et al.* Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development[J]. *Science*, 2011, 333(6048): 1456-1458.
- [38] MEHTA S L, MANHAS N, RAGHUBIR R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 54(1): 34-66.
- [39] 刘迅, 李钰佳, 罗政, 等. NLRP3 炎症小体与缺血性卒中的关系及中医药的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 225-236.
- [40] MECCA C, GIAMBANCO I, DONATO R, *et al.* Microglia and aging: the role of the TREM2-DAP12 and CX3CL1-CX3CR1 axes[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 318.
- [41] ZHAO S C, MA L S, CHU Z H, *et al.* Regulation of microglial activation in stroke[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(4): 445-458.
- [42] 段乐, 白利群, 田苗苗, 等. 炎症反应在脑缺血中作用机制研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(9): 837-839.
- [43] TOUZANI O, BOUTIN H, LEFEUVRE R, *et al.* Interleukin-1 influences ischemic brain damage in the mouse independently of the interleukin-1 type I receptor[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(1): 38-43.
- [44] WANG J, YANG Z, LIU C, *et al.* Activated microglia provide a neuroprotective role by balancing glial cell-line derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α secretion after subacute cerebral ischemia[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 172-178.
- [45] 崔晓, 孙慧勤. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及预后的影响[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2020, 14(1): 55-58.
- [46] XIE L, LI W, HERSH J, *et al.* Experimental ischemic stroke induces long-term T cell activation in the brain[J].

- J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39 (11) : 2268-2276.
- [47] 贺文彬, 楚世峰, 陈乃宏. 丹参总酚酸对大鼠缺血性脑卒中后免疫抑制现象的改善作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29 (3) : 391-397.
- [48] 黄锦龙, 李宸, 杨亮亮, 等. 脑缺血再灌注小鼠 M1 极化的小胶质细胞分泌的可溶性 Robo4 对血脑屏障完整性的破坏作用[J]. 生理学报, 2022, 74 (4) : 513-524.
- [49] YANG Y, ZHANG X J, ZHANG C, *et al.* Loss of neuronal CD200 contributed to microglial activation after acute cerebral ischemia in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 678: 48-54.
- [50] 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.
- [51] RONALDSON P T, DAVIS T P. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: a therapeutic opportunity[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (1suppl) : S6-S24.
- [52] ABDULLAHI W, TRIPATHI D, RONALDSON P T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315 (3) : C343-C356.
- [53] 缪星宇, 刘晓斌, 岳青, 等. 去铁胺对大鼠脑出血后小胶质细胞活化的抑制及其继发性神经损伤的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32 (7) : 970-975.
- [54] 刘李静. 电针调节 MMP-9 在脑卒中溶栓治疗中保护血脑屏障的作用机制[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [55] DING S, WANG X, ZHUGE W, *et al.* Dopamine induces glutamate accumulation in astrocytes to disrupt neuronal function leading to pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Neuroscience*, 2017, 365: 94-113.
- [56] REINER A, LEVITZ J. Glutamatergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert[J]. *Neuron*, 2018, 98 (6) : 1080-1098.
- [57] GUNDERSEN V, STORM-MATHISEN J, BERGERSEN L H. Neuroglial transmission[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95 (3) : 695-726.
- [58] OLMOS G, LLADÓ J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 861231.
- [59] ANDOH M, KOYAMA R. Microglia and GABA: diverse functions of microglia beyond GABA-receiving cells[J]. *Neurosci Res*, 2023, 187: 52-57.
- [60] NODA M. Dysfunction of glutamate receptors in microglia may cause neurodegeneration[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13 (4) : 381-386.
- [61] JIN R, YANG G, LI G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87 (5) : 779-789.
- [62] 邓寒冰, 李春琴, 张粲, 等. 基于 NLRP3/caspase-1 研究电针刺激对脑卒中大鼠小胶质细胞形态转换及神经元凋亡的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31 (2) : 51-57.
- [63] 冯枫. 电针百会、大椎穴对持续性局灶脑缺血大鼠小胶质细胞干预作用的研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2015.
- [64] 陈丽莹, 蒋佩萱, 徐诗婷, 等. 小胶质细胞活化介导的 MMP-9 信号通路在电针预处理对 MCAO 大鼠的脑保护效应中的作用[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39 (1) : 90-97.
- [65] LIU R, XU N G, YI W, *et al.* Electroacupuncture attenuates inflammation after ischemic stroke by inhibiting NF- κ B-Mediated activation of microglia[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8163052.
- [66] ZOU J, HUANG G F, XIA Q, *et al.* Electroacupuncture promotes microglial M2 polarization in ischemic stroke via annexin A1[J]. *Acupunct Med*, 2022, 40 (3) : 258-267.
- [67] 张慧宇, 赵一锦, 章培军, 等. 针刺对大鼠脑缺血后小胶质细胞极化和炎性反应的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47 (11) : 941-948.
- [68] HAN B, LU Y, ZHAO H, *et al.* Electroacupuncture modulated the inflammatory reaction in MCAO rats via inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway in microglia[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (9) : 11199-11205.
- [69] LIU W, WANG X, YANG S, *et al.* Electroacupuncture improves motor impairment via inhibition of microglia-mediated neuroinflammation in the sensorimotor cortex after ischemic stroke[J]. *Life Sci*, 2016, 151: 313-322.
- [70] 金婷婷, 柳维林, 李钻芳, 等. 电针曲池、足三里对缺血

- 再灌注大鼠缺血侧运动皮层小胶质细胞与外泌体蛋白的影响及机制[J]. 中国康复, 2019, 34(8):395-398.
- [71] 李晶怡, 王东岩, 董旭, 等. 针刺对缺血性脑卒中中小胶质细胞影响的研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(11):94-99.
- [72] 郭琪琪, 韩江全, 刘婷. 小胶质细胞在缺血性脑卒中的作用及机制研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(6):1056-1061.
- [73] 邹璟. ANXA1 诱导小胶质细胞表型转换介导电针对脑缺血损伤的保护作用[D]. 武汉:华中科技大学, 2021.
- [74] 白桦, 谢西梅, 王明威, 等. 针刺调节 PI3K/Akt 信号通路干预中枢神经系统疾病的机理研究进展[J]. 环球中医药, 2021, 14(8):1546-1550.
- [75] 张弦. EGFR 参与电针防治脑缺血的机制及电针治疗缺血性脑卒中的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2017.
- [76] GUINDON J, HOHMANN A G. Cannabinoid CB 2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain[J]. *BRIT J PHARMACOL*, 2010, 153(2):319-334.
- [77] 徐琼, 刘建浩, 王天磊, 等. 电针对脑缺血大鼠突触可塑性及小胶质细胞极化的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6):48-55.
- [78] 励志英. Micro RNA 在缺血性卒中后炎症反应中的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(15):2441-2443.
- [79] 韩宏, 吴春云, 袁云. 星形胶质细胞-小胶质细胞的交互作用及其介导的神经炎症反应研究进展[J]. 解剖学杂志, 2018, 41(4):464-467.
- [80] LIU W, TANG Y, FENG J. Cross talk between activation of microglia and astrocytes in pathological conditions in the central nervous system[J]. *Life Sci*, 2011, 89(5-6):141-146.
- [81] XU H, WANG Y, LUO Y. OTULIN is a new target of EA treatment in the alleviation of brain injury and glial cell activation via suppression of the NF- κ B signalling pathway in acute ischaemic stroke rats[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):37.
- [82] DENG P, WANG L, ZHANG Q, *et al*. Therapeutic potential of a combination of electroacupuncture and human ipsc-derived small extracellular vesicles for ischemic stroke[J]. *Cells*, 2022, 11(5):820.

收稿日期2023-07-03



《上海针灸杂志》简介

《上海针灸杂志》(CN 31-1317/R, ISSN 1005-0957, 月刊)创刊于 1982 年, 国内外公开发行(国际贸易代号 M0657, 国内邮发代号 4-360)。快速报道针灸学和相关生命科学的研究成果。目前已被中国科学引文数据库(CSCD)、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、JST 日本科学技术振兴机构数据库、WHO 西太区医学检索(WPRIM)等数据库收录, 为中国科技核心期刊。《上海针灸杂志》网址为 <http://www.acumoxj.com/home.html>, 微信公众号为上海针灸杂志。