

·综述·

本文引用: 王语晴, 刘欣欣, 侯志涛, 陈晶. 小胶质细胞极化在卒中后认知障碍神经炎症损伤中的作用机制及中药药理的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(8): 1514-1521.

小胶质细胞极化在卒中后认知障碍神经炎症损伤中的作用机制及中药药理的研究进展

王语晴, 刘欣欣, 侯志涛, 陈晶*

黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

[摘要] 神经炎症是卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)神经损伤、空间和记忆能力下降的主要机制之一。当中枢神经系统受到刺激时,小胶质细胞作为免疫效应细胞被激活,并通过自身表型转换启动免疫级联反应,释放细胞因子等参与神经炎症反应。诱导小胶质细胞从促炎性M1表型向抗炎性M2表型极化,能够促进组织神经功能的修复再生,减轻脑卒中损伤后的炎症反应和认知损害。中药单体、活性成分及复方可以靶向调节小胶质细胞表型转化,保护大脑神经元免受炎症影响,通过减少神经元凋亡来调节学习记忆能力。基于此,本文就小胶质细胞极化在PSCI神经炎症损伤中的作用及中药潜在的调控机制进行综述,以期对中医药治疗PSCI提供新的研究思路。

[关键词] 小胶质细胞极化;神经炎症;卒中后认知障碍;中药;作用机制

[中图分类号]R255 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.08.027

Research progress on the mechanism of action for microglial polarization in neuroinflammatory injury in post-stroke cognitive impairment and pharmacological actions of related Chinese medicines

WANG Yuqing, LIU Xinxin, HOU Zhitao, CHEN Jing*

School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

[Abstract] Neuroinflammation is one of the main mechanisms of neurological injury and spatial and memory decline in post-stroke cognitive impairment (PSCI). When the central nervous system is stimulated, microglia are activated as immune effector cells and participate in neuroinflammatory responses by switching their own phenotypes to initiate the immune cascade and releasing cytokines. Inducing microglia to polarize from proinflammatory M1 phenotype to anti-inflammatory M2 phenotype can promote repair and regeneration of tissue neurological function, and reduce post-stroke inflammatory responses and cognitive impairment. Single herbs and their active ingredients, as well as compound formulas of Chinese medicine can target and regulate microglial phenotypic transformation, protect brain neurons from inflammation, and modulate learning and memory ability by reducing neuronal apoptosis. Based on this, this paper reviews the role of microglial polarization in neuroinflammatory injury in PSCI and the potential regulatory mechanism of Chinese medicine, with the aim of providing new research ideas for the treatment of PSCI with Chinese medicine.

[Keywords] microglial polarization; neuroinflammation; post-stroke cognitive impairment; Chinese medicines; mechanism of action

[收稿日期]2023-04-05

[基金项目]国家自然科学基金项目(82274395)。

[第一作者]王语晴,女,博士研究生,研究方向:中医治则与治法机理的研究。

[通信作者]*陈晶,女,博士,研究员,博士研究生导师,E-mail:chengjing6385@163.com。

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指由脑卒中引起的从轻度认知障碍到痴呆的一系列综合征,是脑卒中的主要并发症之一^[1]。流行病学资料显示,脑卒中是导致患者发生血管性死亡的主要原因,新发病例以缺血性脑卒中为主,且超过 1/3 的中风患者可能会出现 PSCI^[2]。脑卒中发生后导致的认知功能障碍会持续存在,并可呈加速式下降^[3]。因此,记忆和认知评估对于中风后的恢复具有重要意义。PSCI 的潜在机制尚不清楚,可能是脑血管性机制和脑神经退行性机制相互作用的结果。病理学研究发现,当脑血管发生破裂或堵塞引发相应供血区脑灌注不足时,海马 CA1 区内的小胶质细胞(microglia, MG)会被激活并诱导神经炎症反应,导致大量神经元细胞凋亡,进而诱发相关认知功能障碍^[4]。BACK 等^[5]建立急性缺血性痴呆大鼠模型,通过组织学检查发现,大鼠同侧皮质中的星形胶质细胞激活显著增加,局部 MG 活化明显,提示 PSCI 的发生可能与海马 CA1 区神经炎症反应、MG 被激活有关,而非梗死体积本身。在脑组织发生缺血、低氧或在炎症微环境的影响下,MG 常常会被激活为功能状态、基因表达模式与表面标志物迥异的两种表型,即 M1 表型(经典激活型)与 M2 表型(替代激活型),这一过程即小胶质细胞极化^[6]。目前,对于中枢炎症反应的研究已不局限于广泛地抑制 MG 活化,而是倾向于诱导 MG 从促炎性 M1 表型转化为抗炎性 M2 表型,即调节 M1 与 M2 的比率^[7],以 MG 表型为靶点有助于了解 PSCI 的病理过程。脑卒中在中医学中又称为“中风”,气血逆乱,阴阳失衡,上犯于脑则发为中风。中医文献中并无有关 PSCI 的病名记载,但就反应迟缓、遇事善忘、呆傻愚笨等临床症状而言,可将其归属于“痴呆”的范畴。《杂病源流犀烛·中风》中就有“中风后善忘”之论。中医药以其多靶点、多成分、多通路的作用特点参与调控卒中后 MG 表型的早期转变,以实现 MG 极化平衡,发挥靶向抑制炎症反应、促进卒中后神经元和脑组织损伤的修复作用^[8]。基于此,文章就 MG 极化在 PSCI 中的作用及机制进行综述,通过探讨中药调控相关信号因子和信号通路加快 M2 型极化的药理作用,以期对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)前期状态 PSCI 提供一种新的靶向治疗方法。

1 MG 在 PSCI 中的作用及机制

1.1 MG 介导 PSCI 的神经炎症反应

神经炎症属于神经系统的炎症反应,涉及卒中的所有阶段,包括脑组织前期神经元损伤及后期修复。卒中后炎症级联反应的增加可加剧包括学习记忆、思维能力在内的认知水平衰退。NARASIMHALU 等^[9]在研究炎症水平与 PSCI 的关联时发现,白细胞介素(interleukin, IL)(IL-8、IL-12 等)炎症水平与患者的认知状态密切相关。神经炎症反应是一个渐进发展的级联过程,主要表现为神经胶质细胞的活化和增生、相关炎症因子的表达以及神经元的凋亡和坏死。MG 属于神经胶质细胞的一种,占中枢神经系统(central nervous system, CNS)细胞总数的 5%~10%,能够向神经元发送信号,通过高频的交流沟通,加强对神经元的支持和监测以调节大脑行为反应。有研究发现,神经元与 MG 之间通过 IL-33 来调节神经元突触的形成和重塑,在海马区驱动经验依赖性突触重塑有助于小鼠记忆的巩固,从而维持神经回路的正常功能与发育^[10]。MG 作为脑内的主要免疫细胞,其活化被认为是 CNS 促炎和抗炎环境的主要来源,其介导的神经炎症反应影响着认知功能。由缺血诱导的神经炎症反应过程中,激活的 MG 会释放 IL-12、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等多种损伤性炎症因子,这将显著降低神经干细胞分化成功能性神经元,特别是胆碱能神经元的能力,引发认知障碍^[11];另外研究还发现,激活的 MG 会加重血脑屏障损伤,血脑屏障功能受损时,其表面的葡萄糖转运蛋白数量减少或重新分布,导致脑能量代谢不足,引起脑组织受损,出现认知障碍^[12]。当抑制 MG 激活后,受损的程度则会减轻。梔子的天然提取物 GJ-4 能够显著改善脑功能障碍,研究发现这与抑制 MG 的激活,减少炎症蛋白的表达密切相关^[13]。因此,抑制卒中后 MG 介导的神经炎症的激活,可以有效缓解认知功能的损伤。

1.2 MG 极化对神经炎症的双向调节作用

MG 作为大脑神经炎症的主要参与者,在病理条件下具有经典激活的促炎 M1 型和替代激活的抗炎 M2 型两种不同的激活状态,且二者之间存在表型转换,介导神经炎症或神经保护效应。比如,在脊

髓损伤中,增加铁离子和 TNF 的浓度可以使 MG 由 M1 转变为 M2 表型^[14]。MG 存在的这种矛盾的双向极化状态,既参与脑卒中损伤后“炎性损伤”导致的认知功能下降,也参与“促进修复”后的认知能力的改善^[15]。在脑卒中损伤后早期, MG 会迅速到达损伤部位,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等促炎分子诱导下,通过 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)等释放大量炎症因子,极化为 M1 型^[16]。M1 型 MG 可以上调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、表面受体(CD16/32)、主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex- II, MHC- II) 的表达,还能释放 IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-12、IL-23 等大量的炎症因子以及趋化因子 CC 族趋化因子配体(CC chemokine ligand, CCL)(CCL2、CCL4、CCL5、CCL8 等),提高 CNS 对伤害性刺激的防御清除能力^[17]。但同时又会出现神经炎症反应导致神经元损伤、丢失或脱髓鞘,发挥细胞毒性作用,所以 M1 型又被称为促炎/神经毒性型。在脑卒中损伤后期, MG 则会向 M2 表型转换。M2 型 MG 能够被 IL-4/IL-3 诱导,分泌 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等高水平的抗炎细胞因子、胰岛素生长因子(insulin-like growth factors, IGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)等神经营养因子,并表达与免疫分解相关的因子 CD206 和精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1 来降解神经毒性蛋白,最终阻断促炎反应,促进组织愈合和神经元修复,故 M2 型又称抗炎/神经保护型^[18]。常用的 M1 表型 MG 特异性表面标志物包括 MHC- II、CD16/32/80/86/40 等, M2 表型表面标志物为 Ym1、Arg-1、CD206/68 等^[19]。M1/M2 表型细胞标志物的变化是机体脑卒中损伤后最早出现的炎症表现。既往研究显示,脑缺血模型脑组织中 iNOS 信号在 3~4 d 内增加约为正常水平的 3 倍,达到峰值,随后在第 7 天时开始降低,而 Ym1 在第 11~13 天才达到峰值^[20]。观察早期胶原酶诱导的小鼠脑出血模型发现, M1 表型 MG 占主导地位,此时小鼠体内炎症因子水平处于升高状态且加剧了认知损伤,随后被 M2 型所取代,起到改善中枢炎性损伤、抑制

神经元凋亡及修复损伤神经等作用^[21]。上述证据将 MG 极化与脑卒中后的炎症反应联系起来,理论上,如果维持正常的 M2 激活状态,减少 M1 的过度激活,不失为一种有效干预 PSCI 病理过程的研究策略。

1.3 M1/M2 表型转换的作用机制

炎症因子、膜受体、转录因子、离子通道蛋白等表达水平是神经疾病的重要调节靶标,能够发出表型转换信号。另外,不同信号转导途径也能靶向调控 MG 的极化过程。下文对调控 MG 表型转换的相关信号因子以及迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)/TLR4/核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Janus 酪氨酸蛋白激酶/信号转导和转录激活子蛋白(Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)、白细胞介素-33/生长刺激表达基因 2 蛋白(interleukin-33/growth stimulation expressed gene 2, IL-33/ST2)等信号通路的作用和机制进行探讨。

1.3.1 相关信号因子对 MG 表型的调控

脑缺血早期,受损神经元会诱导大量谷氨酸释放,介导 Ca^{2+} 通道开放,引起 Ca^{2+} 超载性损伤,诱导神经元凋亡^[22]。缺血脑损伤后期,内流的 Ca^{2+} 激活钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路,促使缺血半暗带存活神经元大量分泌 IL-4。IL-4 通过进一步诱导 IL-4R 和过氧化物酶体增植物激活的受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR- γ) 的活化,导致 MG 从促炎表型极化为抗炎表型,促进脑缺血损伤修复及认知记忆的形成^[4]。既往研究在认知功能损害的衰老动物体内观察到了 IL-4 的降低及炎症因子的增加,而 IL-4 基因敲除的脑缺血小鼠则认知、感觉运动障碍加重,并伴有 M2 型极化障碍^[23]。 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)寡聚体是 AD 发病机制中的核心致病物质,在 PSCI 患者脑组织中,也发现了 A β 的沉积^[24]。NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)作为 A β 的感受器,参与炎症 MG 的活化^[25]。缺血性脑卒中发生后, MG 内 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a card domain, ASC)、procaspase-1 效应蛋白会组装成 NLRP3 炎症小体,触发 pro-Caspase-1 向 Caspase-1 转化并催化 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与分泌,导致慢性神经毒性,加重脑

损伤^[29]。研究发现,下调 NLRP3 炎症小体有助于诱导 M2 表型分化,减少 APP/PS1 小鼠体内 A β 沉积^[27]。髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)是一种主要表达于 MG 中的跨膜受体,TREM2 的过表达可以通过降低 iNOS 和促炎细胞因子表达水平抑制 M1 活化,并通过增加 Arg-1 和抗炎细胞因子表达水平增强 M2 表达^[28]。miR-124 是一种在 MG 中高度表达的脑特异性 miRNA,在神经退行性功能方面发挥着重要作用^[29]。病理条件下,miR-124 下调可导致小胶质细胞 M1 极化增加,加剧神经炎症损伤^[30]。YANG 等^[31]研究发现,通过上调脑损伤小鼠体内的 miR-124 表达水平,可以抑制 M1 极化相关的 TLR4 信号传导途径,减少炎症因子释放,增加 M2 标志物表达,从而减轻神经炎症反应。CCAAT 增强子结合蛋白- α (CCAAT/enhancer-binding protein- α , C/EBP- α)在 M1 型 MG 中存在高度表达,研究脑出血小鼠模型时发现,miR-124 可与 C/EBP- α 的 3 个非翻译区结合并下调 C/EBP- α 表达水平,促进 MG 发生 M2 极化,有助于神经元修复^[32]。

1.3.2 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路对 MG 表型的调控 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路是目前被研究较多且明确与 MG 表型转化相关的通路。HMGB1 广泛表达于 CNS 中,是真核细胞广泛表达的一种高度保守的细胞核非组蛋白,HMGB1 可作为炎症因子,激活 MG 并加剧脑损伤,脑中 HMGB1 水平升高也会引起记忆异常^[33]。脑损伤状况下,HMGB1 由核进入细胞浆内,与 TLR 结合^[34]。TLR 是一类主要表达于免疫细胞上的跨膜受体,TLR4 活化会招募下游的适配器蛋白髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)快速激活 NF- κ B,促进 TNF- α 、iNOS、IFN- γ 等炎症介质表达,引起细胞 M1 活化明显增加,发生炎症反应^[35]。另外,核因子红系相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)可以通过下调 NF- κ B 促进抗炎表型转化^[36]。Nrf2 是近年来发现的脑卒中和神经退行性疾病中调节 MG 的重要靶点,影响脑出血后血肿清除、水肿形成,以及继发性神经功能缺损^[37]。

1.3.3 JAK2/STAT3 信号通路对 MG 表型的调控 JAK/STAT 信号通路由酪氨酸激酶相关受体、JAK 和

STAT 组成。STATs 是 JAK 的下游靶点,STAT3 与 JAK2 结合后可导致 STAT3 磷酸化并发生核转移,随后启动编码促炎细胞因子和趋化因子靶基因的转录。YANG 等^[38]发现激活 JAK2/STAT3 信号通路可通过增加 IL-1 β 的表达,诱发缺血性脑病鼠脑部损伤和认知行为异常。STAT3 在 AD 小鼠的脑组织中的表达增高,可能与 AD 的慢性炎症性损伤有关^[39]。细胞因子信号转导抑制因子 SOCS1、SOCS3 通过与 JAK 结合能够抑制 STAT1 及 STAT3 的促炎反应,增强 SOCS 信号来缓解炎症反应并促使 M2 表型极化^[40]。**1.3.4 IL-33/ST2 信号通路对 MG 表型的调控** IL-33/ST2 信号通路能够通过影响神经功能、脑梗死体积和调节卒中后炎症反应等来影响卒中严重程度。大脑中动脉阻塞改善后的小鼠 IL-33 mRNA 和 ST2 表达水平显著升高^[41]。研究还发现,MG 通过吞噬作用可以清除 A β 以及修剪突触来影响 AD 的发生,A β 的过度刺激会使 M1 型大量表达,而 M2 型却受到抑制,造成 M1/M2 稳态失衡^[42]。IL-33 能够抑制脑内 A β 的分泌并加强 MG 的清除作用^[43]。此外,IL-33 通过诱导 MG 增殖上调促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的同时,对抗炎因子 IL-10 的表达也起到了上调作用^[44]。通过激活 IL-33/ST2 信号通路,可以上调 MG 中 IL-10 及其他 M2 型基因的表达,有助于减轻脑卒中后的神经炎症反应和神经元损伤;而 IL-33 的受体 ST2 缺乏将向 M1 型状态转变,加剧急性脑缺血再灌注损伤后的脑梗死面积^[41]。但也有数据表明,IL-33 对 M1/M2 表型转换的调节作用以及延缓脑缺血损伤的有效期可能在 24~72 h 内,且 IL-33 的过表达也可能加剧中风小鼠的肺部感染和死亡^[45]。

1.3.5 其他信号通路对 MG 表型的调控 p38 是促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的一个经典分支,激活 p38 MAPK 途径会产生促炎效应,促进 MG 向 M1 型极化^[46]。研究显示,IL、LPS、TNF- α 的刺激可以激活 p38 而活化 MG,促进炎症因子和趋化因子的产生以及 NLRP3 炎症小体的激活^[47]。Notch 与细胞内炎性表达密切相关,是参与调控 MG 功能、活化炎症相关因子的重要信号通路之一。Notch 通路比较复杂,主要由 Notch 受体、Notch 配体、CSLDNA 结合蛋白、下游靶基因 4 部分组成。缺血性脑卒中后损伤发生后,MG 中

Notch 信号通路的表达增强,Notch 受体被切割,释放出 Notch 胞内结构域 NICD,诱导下游靶基因如 Hes 家族成员和 NF- κ B 发生活化,其中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、M1 表型标志物 iNOS 以及 Notch1、Hes1 蛋白表达水平显著升高^[48]。此外,MG 激活与 PPAR 通路也相关,在缺血缺氧环境中,PPAR γ 蛋白和 M2 表型标志物 CD206 表达会上调^[49]。研究发现,安脑平冲方可能通过激活 PPAR γ 信号通路发生 M2 型极化,减轻氯化血红素干预 BV2 细胞的炎症反应^[50]。上述研究表明,促进 M2 表型极化,发挥 M2 型小胶质细胞的修复抗炎特性,对脑卒中后的损伤及 PSCI 的防治具有重要意义。

2 中药调控 MG 表型转化改善 PSCI 的药理作用

2.1 单味中药及有效成分作用机制

雷公藤红素为雷公藤根茎的提取物,具有良好的抗炎活性^[51]。JIANG 等^[52]研究脑缺血模型大鼠时发现,雷公藤红素能够有效调节 IL-33/ST2 信号通路,介导 MG 向 M2 表型极化,显著抑制大鼠体内炎症反应,减少神经元坏死,改善颅脑损伤。此外,积雪草提取物积雪草酸改善大鼠蛛网膜下腔出血后细胞凋亡的作用机制可能也与激活 IL-33/ST2 信号通路相关^[53]。杨云方等^[50]发现,五味子能够上调 miR-124,促进 TLR4 下游蛋白 MyD88 的表达,抑制 TLR4 信号通路,阻止 NF- κ B 入核,减少炎症因子的表达。白藜芦醇能够激活 JAK/STAT/SOCS3 信号通路,释放抗炎因子 IL-10,限制 MG 活化^[54]。姜黄素通过 JAK/STAT/SOCS1 信号通路诱导 M2 样 MG 表型,改善神经功能^[55],还能激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素蛋白(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)信号通路^[56],促进短暂性脑缺血小鼠体内发生 M2 型极化,减少小鼠脑梗死体积,减轻神经炎症^[57]。此外,研究还发现,姜黄素的有效物质苯丙酰基可以抑制 Notch 信号通路的激活,减少白三烯、前列腺素等炎症因子的释放^[58]。Tau 蛋白的过度磷酸化在胞内形成神经元纤维结,诱导 MG 激活并释放促炎因子是 AD 的发病机制之一,也是 PSCI 的重要影响因素^[59]。远志皂苷具有

消除神经炎症的作用,可以抑制 MG 中的 NLRP3 炎性体活化,保护大脑神经元免受炎症影响,减少 A β 和磷酸化 Tau 蛋白的异常聚集^[60]。同时,远志皂苷可以调节多条神经信号通路,通过下调 NF- κ B 信号通路来保护 SH-SY5Y 细胞免受 A β 2 寡聚体诱导的 MG 所介导的炎症^[61],也能够以激活 Nrf2 介导的血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路的方式来减轻 MG 炎症反应,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的释放^[62],即增加 Nrf2 活性,可降低 M1 型 MG 的活化和增殖。研究显示,Nrf2/HO-1 信号通路负调控 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 Cleaved Caspase-3 表达,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡、抑制细胞毒性的作用,而 Caspase-3 水平升高会增加缺血再灌注后的脑损伤^[63]。此外,在缺血性脑卒中模型中,人参皂苷 Rg1^[64]、青蒿提取物异泽兰黄素^[65]、红景天苷^[66]等可以调节 MG 介导的细胞因子和相关介质,诱导 M1 促炎向 M2 抗炎表型转变,发挥保护神经元活性、促进神经可塑性以及改善认知功能的作用,但具体机制尚不明确。

2.2 中药复方作用机制

大量动物实验证实,补阳还五汤对脑缺血后的炎症反应具有保护和修复作用,有助于脑神经功能恢复。甘海燕等^[67]认为,补阳还五汤通过抑制大脑中动脉阻塞模型大鼠 M1 型 MG 表面标志物 iNOS 及其分泌的促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的 mRNA 表达,促进 M2 型 MG 表面标志物 CD206、Arg-1 及其分泌的抗炎因子 IL-10 和 TGF- β mRNA 表达以实现 M1 型向 M2 型转化。苏合香丸也可以降低血清中 IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达,抑制 A β 诱导的 p38 MAPK、JNK、Tau 蛋白磷酸化水平,提高神经递质转运活性,保持大脑兴奋性^[68]。龙血通络胶囊通过靶向 JAK1/STAT3 信号通路的磷酸化,下调 iNOS、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)蛋白的表达来治疗恢复期的缺血性中风^[69]。戴建业等^[34]发现,加味温胆汤能够升高 M2 型 MG 比例,增加血清中抗炎因子 IL-4、IL-10、IL-13 的表达,并下调海马区 HMGB1、TLR4、NF- κ B 蛋白的表达水平,其作用机制可能是通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路,使 MG 由 M1 型向 M2 型转化,从而加速神经元修复。

3 总结与展望

神经炎症对脑卒中后脑神经元的影响作用,取决于炎症反应的持续时间和MG激活的表型,通过干预MG极化,启动M1向M2表型转化,被认为是治疗神经退行性疾病的一种有效策略。综上所述,MG激活所介导的神经炎症反应是PSCI发病的关键作用机制,其中NLRP3、HMGB1/TLR4/NF- κ B、JAK2-STAT3、p38 MAPK和Notch信号通路可以促进MG表型极化为M1,发生炎症反应。而IL-4、TREM2、miR-124、IL-33/ST2、PPAR信号通路则与M2抗炎表型相关。中药单体、活性成分及复方可以靶向调节MG表型转化,在防治PSCI方面发挥了神经保护以及促进脑损伤修复的作用。阴阳学说是中医学理论体系的研究基础,任何阴阳的偏盛、偏衰均会造成机体的病理性表现。脑卒中损伤发生后,MG发生极化,其中M1型较M2型占优势,此时促炎与抗炎之间的平衡被打破,并在一定条件下发生表型转化。因此,从中药治疗的角度通过一系列信号转导途径靶向调节MG极化状态的平衡,探讨中药对脑卒中后神经炎症的影响,协调两种表型在脑损伤微环境中促炎与抗炎的关系,才能达到阴阳平衡的目的。但M1/M2型极化方向不能完整地显示MG的作用,对于其免疫功能的认识也并不全面,临床研究较少。另外,目前中医药对MG表型转化的调控机制研究尚浅,今后中医药干预PSCI的研究应主要集中于表型极化的具体调控机制。

参考文献

- [1] MIJALLOVI M D, PAVLOVI A, BRAININ M, et al. Post-stroke dementia—a comprehensive review[J]. BMC Medicine, 2017, 15(1): 11.
- [2] SEMINOG O O, SCARBOROUGH P, WRIGHT F L, et al. Determinants of the decline in mortality from acute stroke in England: Linked national database study of 795 869 adults [J]. British Medical Journal, 2019, 365: 11778.
- [3] LEVINE D A, GALECKI A T, LANGA K M, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke[J]. JAMA, 2015, 314(1): 41–51.
- [4] 李倩倩, 李小黎, 陈雨菲, 等. IL-4 调控小胶质细胞极化在血管性认知障碍中的作用机制研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(6): 785–788.
- [5] BACK D B, KWON K J, CHOI D H, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces post-stroke dementia following acute ischemic stroke in rats[J]. Journal of Neuroinflammation, 2017, 14(1): 216.
- [6] XUE Y M, NIE D, WANG L J, et al. Microglial polarization: Novel therapeutic strategy against ischemic stroke[J]. Aging and Disease, 2021, 12(2): 466–479.
- [7] 李 瑶, 陈 旖, 朱丹妮, 等. 重组人神经生长因子抑制小胶质细胞炎症反应发挥神经保护作用[J/OL]. 中国药理学与毒理学杂志: 1–9[2023–03–25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1155.R.20220427.1620.002.html>.
- [8] 安兰花, 胡家力, 刘雪曼, 等. 中医药调控微环境促进缺血性卒中后脑功能重塑的关键信号通路[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 192–196.
- [9] NARASIMHALU K, LEE J, LEONG Y L, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline[J]. International Journal of Stroke, 2015, 10(4): 513–518.
- [10] NGUYEN P T, DORMAN L C, PAN S, et al. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity[J]. Cell, 2020, 182(2): 388–403.
- [11] 徐家欢, 王 玮. 小胶质细胞在慢性间歇低氧相关认知障碍中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(3): 566–571.
- [12] VÁZQUEZ-ROSA E, SHIN M K, DHAR M, et al. P7C3–A20 treatment one year after TBI in mice repairs the blood–brain barrier, arrests chronic neurodegeneration, and restores cognition[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(44): 27667–27675.
- [13] LIU H, ZHANG Z H, ZANG C X, et al. GJ-4 ameliorates memory impairment in focal cerebral ischemia/reperfusion of rats via inhibiting JAK2/STAT1-mediated neuroinflammation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 267: 113491.
- [14] BURGUILLOS M A, SVENSSON M, SCHULTE T, et al. Microglia-secreted galectin-3 acts as a toll-like receptor 4 ligand and contributes to microglial activation[J]. Cell Reports, 2015, 10(9): 1626–1638.
- [15] GANT J C, BLALOCK E M, CHEN K C, et al. FK506-binding protein 12.6/1b, a negative regulator of $[Ca^{2+}]_i$, rescues memory and restores genomic regulation in the Hippocampus of aging rats[J]. The Journal of Neuroscience, 2018, 38(4): 1030–1041.
- [16] YANG Z Y, LIU B P, YANG L E, et al. Platycodigenin as potential drug candidate for Alzheimer's disease via modulating microglial polarization and neurite regeneration[J]. Molecules, 2019, 24(18): 3207.
- [17] ZHOU X, ZHANG J Y, LI Y X, et al. Astaxanthin inhibits microglia M1 activation against inflammatory injury triggered by lipopolysaccharide through down-regulating miR-31–5p[J]. Life Sciences, 2021, 267: 118943.

- [18] GUO S R, WANG H, YIN Y F. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 815347.
- [19] XU H Z, WANG Z J, LI J R, et al. The polarization states of microglia in TBI: A new paradigm for pharmacological intervention[J]. *Neural Plasticity*, 2017, 2017: 5405104.
- [20] COLLMANN F M, PIJNENBURG R, HAMZEI-TAJ S, et al. Individual in vivo profiles of microglia polarization after stroke, represented by the genes iNOS and Ym1[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1236.
- [21] LAN X, HAN X N, LI Q, et al. Pinocembrin protects hemorrhagic brain primarily by inhibiting toll-like receptor 4 and reducing M1 phenotype microglia[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017, 61: 326–339.
- [22] PAOLETTI P, BELLONE C, ZHOU Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, 14(6): 383–400.
- [23] TING S M, ZHAO X R, ZHENG X P, et al. Excitatory pathway engaging glutamate, calcineurin, and NFAT upregulates IL-4 in ischemic neurons to polarize microglia[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2020, 40(3): 513–527.
- [24] ROST N S, BRODTMANN A, PASE M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. *Circulation Research*, 2022, 130(8): 1252–1271.
- [25] HALLE A, HORNUNG V, PETZOLD G C, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta[J]. *Nature Immunology*, 2008, 9(8): 857–865.
- [26] LIU X, LEI Q. TRIM62 knockout protects against cerebral ischemic injury in mice by suppressing NLRP3-regulated neuroinflammation[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 529(2): 140–147.
- [27] HENEKA M T, KUMMER M P, STUTZ A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice[J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674–678.
- [28] WANG Q, YANG W X, ZHANG J M, et al. TREM2 overexpression attenuates cognitive deficits in experimental models of vascular dementia[J]. *Neural Plasticity*, 2020, 2020: 8834275.
- [29] 施昌胜, 孙彩霞, 胡琪, 等. 微小RNA在缺血性脑卒中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(4): 582–588.
- [30] 杨云方, 张悦, 彭景, 等. 五味子基于 miR-124 调控 TLR4 通路介导小胶质细胞表型转化机制[J]. *药学学报*, 2023, 58(2): 377–385.
- [31] YANG Y X, YE Y Q, KONG C G, et al. MiR-124 enriched exosomes promoted the M2 polarization of microglia and enhanced Hippocampus neurogenesis after traumatic brain injury by inhibiting TLR4 pathway[J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(4): 811–828.
- [32] YU A Y, ZHANG T X, DUAN H Z, et al. MiR-124 contributes to M2 polarization of microglia and confers brain inflammatory protection via the C/EBP- α pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *Immunology Letters*, 2017, 182: 1–11.
- [33] 韩莉花, 袁欣, 杨真儿, 等. 葛根知母药对调控 HMGB1/RAGE/NF- κ B 通路改善糖尿病大鼠认知障碍[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(1): 124–130.
- [34] 戴建业, 张齐, 张曼, 等. 加味温胆汤对抑郁大鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路及小胶质细胞极化的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(5): 723–727.
- [35] TABETA K, GEORGEL P, JANSSEN E, et al. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(10): 3516–3521.
- [36] WANG Y J, HUANG Y, XU Y Z, et al. A dual AMPK/Nrf2 activator reduces brain inflammation after stroke by enhancing microglia M2 polarization[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2018, 28(2): 141–163.
- [37] 包霜瑾, 刘丽荣, 要振佳, 等. Nrf2 调控小胶质细胞功能转化在脑出血后血肿清除中的作用机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(17): 38–47.
- [38] YANG X L, WANG X, SHAO L, et al. TRPV1 mediates astrocyte activation and interleukin- β release induced by hypoxic ischemia (HI)[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 114.
- [39] WAN J, FU A K Y, IP F C F, et al. Tyk2/STAT3 signaling mediates beta-amyloid-induced neuronal cell death: Implications in Alzheimer's disease[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(20): 6873–6881.
- [40] BOSCO J, RUGANZU. TREM2 overexpression rescues cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice by reducing neuroinflammation via the JAK/STAT/SOCS signaling pathway[J]. *Experimental Neurology*, 2021, 336: 113506.
- [41] YANG Y Y, LIU H, ZHANG H Y, et al. ST2/IL-33-dependent microglial response limits acute ischemic brain injury[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2017, 37(18): 4692–4704.
- [42] JIE F, YANG X, YANG B W, et al. Stigmasterol attenuates inflammatory response of microglia via NF- κ B and NLRP3 signaling by AMPK activation[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 153: 113317.
- [43] 李虹莹, 沈缘, 谢璐霜, 等. 艾灸通过 IL-33/ST2 通路促进阿尔茨海默病海马小胶质细胞向 M2 方向极化[J/OL]. *针刺研究*: 1–10[2023-03-25].<https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.20220877>.
- [44] YASUOKA S, KAWANOKUCHI J, PARAJULI B, et al. Production and functions of IL-33 in the central nervous system[J].

- Brain Research, 2011, 1385: 8–17.
- [45] 李虹莹, 沈缘, 吴巧凤, 等. 小胶质细胞极化信号通路在神经炎症中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(14): 1838–1841.
- [46] ZHOU L, WANG D S, QIU X J, et al. DHZCP modulates microglial M1/M2 polarization via the p38 and TLR4/NF- κ B signaling pathways in LPS-stimulated microglial cells[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 1126.
- [47] 杨树升, 林丽. 大承气汤对脑出血模型大鼠小胶质细胞的作用及机制探讨[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(6): 728–733.
- [48] LI Q Q, DING D H, WANG X Y, et al. Lipoxin A4 regulates microglial M1/M2 polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury via the Notch signaling pathway[J]. *Experimental Neurology*, 2021, 339: 113645.
- [49] ZHOU D D, JI L, CHEN Y G. TSP0 modulates IL-4-induced microglia/macrophage M2 polarization via PPAR- γ pathway[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2020, 70(4): 542–549.
- [50] 张瑛, 高晓峰, 郭纯, 等. 基于 PPAR γ 信号通路探讨安脑平冲方极化 M2 型小胶质细胞减轻脑出血后神经炎症的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 405–412.
- [51] 徐资怡, 石金凤, 鲜静, 等. 雷公藤红素单用和联用抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4372–4385.
- [52] JIANG M, LIU X H, ZHANG D H, et al. Celastrol treatment protects against acute ischemic stroke-induced brain injury by promoting an IL-33/ST2 axis-mediated microglia/macrophage M2 polarization[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 78.
- [53] 胡炜, 刘建敏, 金海涛, 等. 积雪草酸对大鼠蛛网膜下腔出血后 IL-33/ST2 信号通路及小胶质细胞的影响[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(10): 1319–1324.
- [54] CIANCIULLI A, CALVELLO R, PORRO C, et al. Understanding the role of SOCS signaling in neurodegenerative diseases: Current and emerging concepts[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2017, 37: 67–79.
- [55] PORRO C, CIANCIULLI A, TROTTA T, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by JAK/STAT/SOCS signaling pathway in BV-2 microglial cells[J]. *Biology*, 2019, 8(3): 51.
- [56] YANG S L, WANG H G, YANG Y L, et al. Baicalein administered in the subacute phase ameliorates ischemia-reperfusion-induced brain injury by reducing neuroinflammation and neuronal damage[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 117: 109102.
- [57] LIU Z J, RAN Y Y, HUANG S, et al. Curcumin protects against ischemic stroke by titrating microglia/macrophage polarization[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 233.
- [58] 吴非, 周长甫, 黎红华, 等. 姜黄素对 BV2 小胶质细胞 Notch 信号通路的调控作用[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(7): 499–502, 522.
- [59] TANG S C, YANG K C, CHEN C H, et al. Plasma β -amyloids and tau proteins in patients with vascular cognitive impairment[J]. *Neuromolecular Medicine*, 2018, 20(4): 498–503.
- [60] FAN Z, LIANG Z G, YANG H, et al. Tenuigenin protects dopaminergic neurons from inflammation via suppressing NLRP3 inflammasome activation in microglia[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 256.
- [61] CHEN S Q, JIA J P. Tenuifolin attenuates amyloid- β 42-induced neuroinflammation in microglia through the NF- κ B signaling pathway[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, 76(1): 195–205.
- [62] WANG X K, LI M, CAO Y Z, et al. Tenuigenin inhibits LPS-induced inflammatory responses in microglia via activating the Nrf2-mediated HO-1 signaling pathway[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 809: 196–202.
- [63] WANG X J, REN J L, ZHANG A H, et al. Novel applications of mass spectrometry-based metabolomics in herbal medicines and its active ingredients: Current evidence[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2019, 38(4/5): 380–402.
- [64] SHI D D, HUANG Y H, LAI C S W, et al. Ginsenoside Rg1 prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: Associations with microglia-mediated cytokines, neuroinflammation, and neuroplasticity[J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56 (8): 5626–5642.
- [65] QIAO H B, LI J, LV L J, et al. Eupatilin inhibits microglia activation and attenuates brain injury in intracerebral hemorrhage[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 16(5): 4005–4009.
- [66] XIE Z P, LU H, YANG S X, et al. Salidroside attenuates cognitive dysfunction in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice and modulates inflammation of the gut-brain axis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 568423.
- [67] 甘海燕, 李琳, 杨琰, 等. 补阳还五汤调控小胶质细胞/巨噬细胞极化抑制大鼠脑缺血后炎症反应研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(1): 1–6.
- [68] 丁志敏, 高静, 苏凯奇, 等. p38 MAPK 信号通路在脑卒中后认知障碍中的作用及在中药防治中的药理研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33(8): 1014–1020.
- [69] HONG Q, YANG Y, WANG Z H, et al. Longxuetongluo capsule alleviates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation by regulating multiple signaling pathways in BV2 microglia cells[J]. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2020, 83(3): 255–265.