

骨 科 学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002472

小胶质细胞极化在脊髓损伤中的作用与机制研究进展

武作龙, 达朝明, 赵光海, 马 麟, 刘开鑫, 向 高, 巩朝阳, 张海鸿

(兰州大学第二医院骨科、甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 兰州 730000)

【摘 要】脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种常见的难治性疾病, 一直是临床研究热点。它不仅损害患者的身心健康, 也给家庭及社会带来沉重的经济负担。虽然对 SCI 的研究有很多, 然而迄今为止对 SCI 的确切机制仍不清楚, 因此缺乏有效的治疗手段。近年的相关研究表明, 小胶质细胞极化后引起的炎症反应在 SCI 中扮演重要角色。本文就小胶质细胞极化在 SCI 中的作用与机制进行综述, 希望能为 SCI 治疗提供新的策略。

【关键词】小胶质细胞; 极化; 脊髓损伤; 炎症反应; 信号通路

【中图分类号】R816.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-10-25

Role and mechanism of microglia polarization on spinal cord injury

Wu Zuolong, Da Chaoming, Zhao Guanghai, Ma Lin, Liu Kaixin,

Xiang Gao, Gong Chaoyang, Zhang Haihong

(Department of Orthopedics, The Second Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Bone and Joint Disease Research of Gansu Province)

【Abstract】Spinal cord injury (SCI) is a common refractory disease and has been a focus of clinical research. It not only damages patients' physical and mental health, but also brings a heavy financial burden to their family and society. Although there are many researches on SCI, its exact mechanism still remains unclear. Therefore, effective treatments for SCI are in urgent needs. In recent years, relevant studies have shown that the inflammatory reaction caused by microglia polarization plays an important role in SCI. Therefore, this paper reviews the mechanism of microglia polarization in SCI, so as to provide new therapeutic strategies for SCI in the future.

【Key words】microglia; polarization; spinal cord injury; inflammatory reaction; signaling pathway

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是脊柱损伤最严重的并发症之一, 是创伤性和非创伤性因素引起损伤平面以下的脊髓神经功能(包括运动、感觉、括约肌和自主神经功能)障碍^[1], 因其高致残性成为医学界一大难题。据统计, 北美地区约有 100 万人受到影响, 每位患者为此需花费 110 万~460 万美元^[2]。虽然我国尚无确切的 SCI 统计数据, 但由于人口基数大, 情况亦不容乐观。SCI 常常集中在青壮年人群, 因为他们有很高的运动损伤、军事损伤和车祸的倾向, 同时他们是家庭和社会的主要劳动力, 因此 SCI 常常给家庭和社会带来沉重的经济负担^[3]。SCI 后的病理生理机制比较复杂, 涉及氧化应激^[4]、炎症^[5]、凋亡^[6]等多种因素, 其中小胶质细胞在 SCI

中扮演重要角色。原发性 SCI 后常常引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)和炎症因子释放, 从而激活小胶质细胞, 过度激活的小胶质细胞进一步释放大量 ROS 和炎症介质来促进神经元细胞凋亡, 从而导致更严重的继发性 SCI^[7]。小胶质细胞的过度激活被认为是增加继发性 SCI 和阻碍轴突再生的关键因素。因此, SCI 的治疗策略不仅要注重通过手术解除机械因素引起的压迫损伤, 还要减少与氧化、炎症、凋亡损伤相关的小胶质细胞的过度激活^[4-6]。本文就小胶质细胞在 SCI 中的作用机制进行综述, 希望能为 SCI 治疗提供新的见解。

1 小胶质细胞来源及生理作用

1.1 小胶质细胞来源

小胶质细胞在神经元和胶质细胞(如星形胶质细胞和少突胶质细胞)发育之前就已经在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中定植, 并在脊椎动物中永久保存^[8]。小胶质细胞最早由 Pío del Río-Hortega 发现, 被命名为 Hortega 细胞,

作者简介: 武作龙, Email: wuzl18@lzu.edu.cn,

研究方向: 脊柱脊髓损伤。

通信作者: 张海鸿, Email: zhanghaihong1968@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 31960175); 甘肃省自然科学基金青年科技基金计划资助项目(编号: 18JR3RA331)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1618.012.html>
(2020-05-08)

呈分枝较短的小细胞。随后,研究人员将其命名为小胶质细胞^[9]。与神经外胚层细胞不同,小胶质细胞起源于髓细胞。一些命运图谱研究进一步证实,小胶质细胞仅仅来自卵黄囊的原始巨噬细胞^[10-12]。来自卵黄囊的小胶质细胞祖细胞在胚胎日第 7.5 天出现,并在第 9.5 天定植在 CNS 中^[13]。小胶质细胞的数量在出生后的前 2 周稳步上升,在第 3 周至第 6 周逐渐下降至出生时的 50%,之后密度逐渐稳定^[14]。增殖速率的下降伴随凋亡的增加,导致小胶质细胞的总体数量减少^[14]。成熟的小胶质细胞通过自我更新的方式来维持它们在 CNS 中的数量^[15-16]。

1.2 小胶质细胞的生理作用

小胶质细胞是 CNS 中最小的胶质细胞,胞体细长或呈椭圆形,胞体表面有许多小棘突。光学显微镜见细胞核细长,染色较深。电镜下见胞质染色深,核扁平或呈锯齿状,胞质内含较多溶酶体。小胶质细胞数量较少,占 CNS 细胞的 5%~10%^[17]。小胶质细胞也是 CNS 主要的免疫哨兵,拥有强大的感受器,可持续感知周围环境的变化,并对入侵的病原体、毒素和细胞碎片作出应答。小胶质细胞也表现出可塑性,根据外周刺激不同可表现为神经毒性和神经保护作用^[18]。此外,小胶质细胞也在神经元-胶质细胞的相互作用、神经炎症、神经修复和神经毒性中起关键作用^[9]。除了这些典型的免疫学作用外,小胶质细胞还是轴突生长、髓鞘形成和突触连接过程中活跃的参与者,在此过程中与神经元和胶质细胞相互作用,给它们提供营养支持,并对细胞因子和代谢信号作出应答^[20]。最近十年出现了一个重要的概念,即小胶质细胞极化。与其他组织巨噬细胞类似,根据刺激的性质、强度和持续时间,小胶质细胞呈现不同的表型并执行特定的生物学功能。小胶质细胞被 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 等多种模式识别受体激活,合成一系列细胞因子、炎症介质和细胞表面分子。这些小胶质细胞激活后的次级效应被用来区分它们是发挥促炎还是抗炎作用。然而,激活的小胶质细胞以一个异质群体而存在,它们不是一蹴而就地分化成 2 种亚型,而是一个动态过程。它们根据其局部环境获得不同的特征。随着对小胶质细胞功能光谱的研究,人们逐渐了解了其调控机制,有迹象表明小胶质细胞在神经发育和疾病之间存在某种联系。因此,对 CNS 小胶质细胞深入研究,可揭开小胶质细胞在 SCI 中的作用机制。

2 小胶质细胞分型与 SCI

小胶质细胞对脊髓的发育做出了重要贡献。通过调节轴突生长、髓鞘形成和重塑突触连接来调节神经胶质形成和神经元迁移,同时促进神经连接^[21],并且也时刻监测 CNS 的变化。小胶质细胞通过其分裂的胞质过程不断探测外周环境变化,从而发现任何与病理相关的微小变化。一旦检测到外周刺激,小胶质细胞迅速发生一系列活化,并对外周刺激作出应答。小胶质细胞是一把双刃剑,其异常活化会释放大炎症介质和 ROS,从而加重 SCI 过程。小胶质细胞这些看似矛

盾的功能归因于它们根据不同刺激而获得的不同表型。根据刺激的不同可活化为经典活化 M1 型(促炎、神经毒性)和非经典活化 M2 型(抗炎、神经保护表型)^[22]。这些表型对病理损伤的反应有所不同。小胶质细胞表型和功能的多样性进一步反映了小胶质细胞的可塑性。研究显示,小胶质细胞作为中枢神经损伤的第一响应者。在损伤后 1 h 内迁移至损伤部位^[23],并持续 1 个多月。迁移到损伤部位的小胶质细胞会发生形态变化并发挥多种生物学功能^[24]。刚进入损伤部位的小胶质细胞主要表达 M2 型基因,而 1 周后小胶质细胞的 M1 型占主导作用^[25-26]。M2 型到 M1 型的转变可能是 SCI 加重的主要原因,该转变可能是 SCI 后血脑屏障遭到破坏、外周的 M1 型巨噬细胞进入损伤部位所导致,然而具体什么原因导致尚不清楚。

2.1 小胶质细胞 M1 型与 SCI

通常所说的小胶质细胞活化其实就是小胶质细胞 M1 型。在 SCI 后急性期被激活,并释放大促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6),表达相应标记物如 CD16、CD32、CD40、CD86 和诱导一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[27],这也导致原发性机械损伤后炎症过程的进展^[28]。随后从血液单核细胞中分化来的巨噬细胞,在表型和形态上与活化的小胶质细胞难以区分,并向损伤部位迁移^[29]。小胶质细胞/巨噬细胞的活化在 SCI 后第 7 天达峰值,在第 14 天小胶质细胞重新被激活,然后在损伤后 60 d 达到峰值并保持较长时间^[30-31]。SCI 中小胶质细胞/巨噬细胞的激活与其他组织和器官受损时巨噬细胞的变化相一致。例如,在损伤重塑阶段结束时,伤口愈合,巨噬细胞失活,炎症消退。在 SCI 后 2~4 周小胶质细胞/巨噬细胞的数量也会明显减少,并逐渐恢复到正常水平。假如伤口在 3 个月内未愈合会导致巨噬细胞的稳定活化,这是慢性病的显著特征^[32]。然而在 SCI 损伤后期也观察到胶质细胞/巨噬细胞激活的类似现象,这或许是由持续的神经退行性改变引起的。因此,有效抑制这些细胞的重新激活可防止进一步的功能丧失。

2.2 小胶质细胞 M2 型与 SCI

M2 型是小胶质细胞的另一种活化形式,具有抗炎及吞噬作用,其特征是小胶质细胞质中存在数量不等的吞噬体^[33]。M2 型又进一步分为 M2a、M2b 和 M2c。M2a 表型由 IL-4 和 IL-14 诱导,具有吞噬活动和分泌保护神经的因子如胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1),并下调促炎介质(如 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6),增加抗炎细胞因子白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 的表达^[15]。M2b 是由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 IL-1 β 通过刺激 TLR4 和 IL-1R 诱导,产生抗炎作用的 IL-10 细胞因子。M2c 由 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 激活表现出促炎因子的下调^[34]。M2 小胶质细胞/巨噬细胞分泌抗炎细胞因子和趋化因子来抑制损伤部位的过度炎症反应,从而促进受损脊髓组织的再生。M2 小胶质细胞/巨噬细胞 also 具有很强的吞噬活性,在创伤后期负责清除细胞,因此也参与 SCI

后的脱髓鞘改变^[30]。例如,低水平激光疗法广泛应用于神经创伤和神经退行性疾病的治疗,给予 SCI 小鼠低水平激光治疗后明显减轻炎症反应,并调节巨噬细胞/小胶质细胞的 M2 型极化^[35]。研究发现嗅鞘细胞和施万细胞在 SCI 后的修复过程中具有重要作用,在大鼠 SCI 模型中通过鞘内注射嗅鞘细胞和施万细胞后,胶质细胞/巨噬细胞浸润及损伤部位趋化细胞因子配体(chemokine cytokine ligands, CCL)的表达明显减少,但显著增加了精氨酸酶/CD206/iNOS/CD16/32 阳性的巨噬细胞^[36]。Zhang B 等^[37]发现年龄也是影响小胶质细胞/巨噬细胞极化的重要因素,在大鼠 SCI 模型中,随着年龄的增长,受伤脊髓中表达 IL-10/CD86 的小胶质细胞/巨噬细胞减少,并且小胶质细胞/巨噬细胞这种表型的年龄变化与功能恢复受损和组织损伤增强相关。因此 M2 表型可作为未来干预 SCI 治疗措施的潜在目标。

3 调节小胶质细胞极化的信号通路

3.1 NF- κ B 通路

NF- κ B 在 20 世纪 80 年代由 Sen R 和 Baltimore D^[38]首次发现,是哺乳动物细胞中普遍存在的一种转录因子,其作用多种多样。NF- κ B 以调节炎症和先天免疫而闻名,具有广泛的基因靶点,可调节细胞的多种生物活性。NF- κ B 信号通路被 TLR 和其他细胞表面受体(IL-1 和 TNFR)活化所驱动,活化的 NF- κ B 移位到细胞核,产生炎症因子,释放 ROS。小胶质细胞作为 CNS 的哨兵,其活化在先天性免疫应答中起关键作用,活化的 M1 型小胶质细胞产生大量的炎症因子和 ROS;相反 M2 型分泌 IL-10 等因子发挥抗炎作用参与损伤修复。最近研究表明,NF- κ B 信号途径参与小胶质细胞的极化过程,NF- κ B 信号通路的激活促进了小胶质细胞向 M1 型转化,有效抑制该通路的激活则更有利于向 M2 型转化。Hou L 等^[39]在百草枯和代森锰诱导的小鼠帕金森病模型上,通过腹腔注射牛磺酸,发现牛磺酸能减弱百草枯和代森锰在小鼠脑中诱导的小胶质细胞 M1 型活化和促炎细胞因子释放。其作用机制可能是通过作用于 NF- κ B 信号通路来抑制小胶质细胞 M1 型激活来保护蓝斑神经元^[39]。令人欣慰的是,NF- κ B 不仅对小胶质细胞的极化产生影响,而且也参与施万细胞和神经元细胞的凋亡过程^[40-41]。或许,有效抑制 NF- κ B 信号通路的激活将是 SCI 治疗的潜在靶点。

3.2 JAK-STAT 通路

JAK 家族的激酶(Janus kinase)、信号转换器和转录激活因子(signal transducers and transcriptional activators, STA)家族的转录因子组成一个快速从胞膜到胞核的信号通路,影响哺乳动物免疫系统的各个方面。对这一信号途径的研究在发现后的 25 年里经历了高速增长,并产生了一系列基础和临床见解,深刻影响人类对健康和疾病的见解^[42],例如治疗丙型肝炎和多发性硬化症的 I 型干扰素,以及用于治疗肾癌的 IL-2^[43]。还有像工程细胞因子、激动剂细胞因子-抗体复合物和激动剂细胞因子-抗体融合在动物模型中都显示出有希望

的结果,并正在临床使用^[44]。这些细胞因子都是通过 JAK-STAT 信号通路发挥作用。STAT 家族成员也参与小胶质细胞/巨噬细胞极化的调节过程,有趣的 STAT 不同成员发挥着不同的作用。例如,STAT1 响应 M1 型小胶质细胞/巨噬细胞极化信号(IFN- γ 和 LPS),而 STAT3 和 STAT6 被 M2 型小胶质细胞/巨噬细胞极化细胞因子(如 IL-10、IL-4 和 IL-13)选择性激活^[45]。特定的 STATs 激活是驱动小胶质细胞/巨噬细胞极化程序的主要诱因,估计它们分别于 M1 型和 M2 型小胶质细胞/巨噬细胞介导的炎症和抗炎作用相关。也有一些研究报道某些蛋白质或化合物,如细胞因子信号转导抑制剂-3^[46]、五味子蛋白 A^[47],通过抑制 JAK2-STAT3 信号通路,减轻小胶质细胞介导的神经炎症损伤。因此,深入了解该信号通路在 SCI 中的作用机制,有望开发出更多有效的药物用于临床。

3.3 PI3K/Akt 信号通路

PI3K 是由 p110 催化亚基和 p85 调节亚基组成的异聚蛋白。PI3K 的 p85 亚基 SH2 结构域与质膜驻留 RTK 的胞质结构域中的磷酸酪氨酸结合。P110 将磷脂酰肌醇(3,4)-双磷酸酯(PIP2)转化为磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸酯(PIP3),从而激活许多下游激酶。Akt 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族,由 Akt1、Akt2 和 Akt3 三个亚型组成。Akt 与 PIP3 的 PH 域相互作用时被激活。Akt 的完全激活还分别需要 Akt1/2/3 的 473/474/472 丝氨酸磷酸化。PI3K/Akt 信号通路活化后调节细胞增殖、存活、细胞骨架结构、细胞代谢、炎症因子和囊泡运输等生物学过程。PI3K/Akt 也参与小胶质细胞和巨噬细胞极化,当用脂多糖刺激小胶质细胞时,TLR4 被激活,激活后的 TLR4 触发 PI3K/Akt/MTORC1,进而调节 NF- κ B 来控制免疫细胞中细胞因子的产生和细胞存活^[48],脑损伤后的 Akt-Ser473 磷酸化调控 M2 型小胶质细胞的极化^[49]。在大鼠蛛网膜下腔出血模型中,发现 apoe 模拟肽 COG1410 通过激活 Shc1/PI3K/Akt 使小胶质细胞向 M2 型的极化来改善神经功能^[50]。PI3K/Akt 信号通路也参与血液循环系统中的巨噬细胞极化,当 LRP1/PI3K/Akt 信号通路被激活时明显阻止巨噬细胞泡沫细胞的形成,抑制炎症反应,促进细胞碎片清除^[50]。另外,小胶质细胞的极化在阿尔茨海默病中也起重要作用。牛奶脂肪球表皮生长因子 8(milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8)预处理逆转了由 A β 42 诱导的 M1 标记物增加和 M2 标记物表达的下降趋势,MFG-E8 抗体可以有效阻断 MFG-E8 的作用,当使用 Akt 抑制剂 LY294002 又增强了 M1 标记物的表达而逆转 MFG-E8 的作用^[51]。在另一项研究中给肌萎缩性侧索硬化症小鼠注射 scAAV9-VEGF-165,通过激活 PI3K/Akt 信号通路来促进 M2 小胶质细胞的激活而发挥抗炎活性来保护神经元,延长了转基因小鼠的存活时间^[52]。

4 小结与展望

本研究对 SCI 的发病机制有了进一步的认识,发现小胶质细胞的极化在 SCI 后的炎症反应中扮演重要角色。然而如

何巧妙地调节小胶质细胞极化表型之间的转化仍是未来 SCI 治疗的主要研究方向。近年研究发现非编码的 miRNA 在包括 CNS 等多种疾病中发挥重要作用。例如,miR-124 在脑和脊髓的小胶质细胞中处于高表达,并且高水平的 miR-124 是维持小胶质细胞处于静止状态所必需的^[53]。Willemen HL 等^[54]在 SCI 后的慢性疼痛小鼠模型中通过鞘内注射 miR-124 有利于维持小胶质细胞的静止状态,并减轻痛觉过敏^[54],这说明 miRNA 在调节小胶质细胞极化中起重要作用,未来将会发现更多的非编码 RNA(包括 miRNA、lncRNA 等)在小胶质极化中的调节作用。另外,像 Mapk 信号通路^[55]、Notch 信号通路^[56]、NADPH 氧化酶^[57]等也参与小胶质细胞的极化过程,因此小胶质细胞极化的调节是一个比较复杂的网络调控过程,而不仅仅是某个分子和某个通路所介导的。

尽管对小胶质细胞极化在 SCI 中的发病机制有了深入研究,发现一些中草药在细胞和动物实验中有效^[38,46,48]。然而,迄今仍无有效的药物应用于临床来促进小胶质细胞向 M2 型转化来发挥它的神经保护和抗炎特性。迫切需要为那些常驻病理部位的小胶质细胞和迁移至病灶的巨噬细胞开发出高度特异性的标记物,并全面阐明调节小胶质细胞极化的调节机制,努力寻找生理状态下小胶质细胞 M1、M2 表型之间的平衡点,为 SCI 的治疗提供新决策。

参 考 文 献

- [1] Wang YF, Liu F, Lan J, et al. The effect of botulinum neurotoxin serotype a heavy chain on the growth related proteins and neurite outgrowth after spinal cord injury in rats[J]. *Toxins* (Basel), 2018, 10(2): E66.
- [2] Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic spinal cord injury—repair and regeneration[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(3S): S9–S22.
- [3] Rubiano AM, Carney N, Chesnut R, et al. Global neurotrauma research challenges and opportunities[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): S193–S197.
- [4] Baker G, Matveychuk D, Mackenzie EM, et al. Attenuation of the effects of oxidative stress by the MAO-inhibiting antidepressant and carbonyl scavenger phenelzine[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 304: 139–147.
- [5] Gao J, Sun Z, Xiao Z, et al. Dexmedetomidine modulates neuroinflammation and improves outcome via α_2 -adrenergic receptor signaling after rat spinal cord injury[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 827–838.
- [6] Rong Y, Liu W, Lv C, et al. Neural stem cell small extracellular vesicle-based delivery of 14–3–3t reduces apoptosis and neuroinflammation following traumatic spinal cord injury by enhancing autophagy by targeting Beclin-1[J]. *Aging* (Albany NY), 2019, 11(18): 7723–7745.
- [7] Wang W, Huang X, Li J, et al. Methane suppresses microglial activation related to oxidative, inflammatory, and apoptotic injury during spinal cord injury in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2190897.
- [8] Angelim MKSC, Maia L, Mouffle C, et al. Embryonic macrophages and microglia ablation alter the development of dorsal root ganglion sensory neurons in mouse embryos[J]. *Glia*, 2018, 66(11): 2470–2486.
- [9] Lassmann H. The birth of oligodendrocytes in the anatomical and neuropathological literature; the seminal contribution of Pio del Rio-Hortega. 1921[J]. *Clin Neuropathol*, 2012, 31(6): 435–436.
- [10] Stremmel C, Schuchert R, Wagner F, et al. Yolk sac macrophage progenitors traffic to the embryo during defined stages of development[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 75.
- [11] Gomez PE, Schulz C, Geissmann F. Development and homeostasis of “resident” myeloid cells; the case of the microglia[J]. *Glia*, 2013, 61(1): 112–120.
- [12] Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages[J]. *Science*, 2010, 330(6005): 841–845.
- [13] De S, Van Deren D, Peden E, et al. Two distinct ontogenies confer heterogeneity to mouse brain microglia[J]. *Development*, 2018, 145(13): dev152306.
- [14] Nikodemova M, Kimyon RS, De I, et al. Microglial numbers attain adult levels after undergoing a rapid decrease in cell number in the third postnatal week[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 278: 280–288.
- [15] Tay TL, Carrier M, Tremblay ME. Physiology of microglia[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1175: 129–148.
- [16] Tay TL, Savage JC, Hui CW, et al. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition[J]. *J Physiol*, 2017, 595(6): 1929–1945.
- [17] Frost JL, Schafer DP. Microglia: architects of the developing nervous system[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(8): 587–597.
- [18] Hickman SE, Kingery ND, Ohsumi TK, et al. The microglial sensor revealed by direct RNA sequencing[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(12): 1896–1905.
- [19] He Y, Yao X, Taylor N, et al. RNA sequencing analysis reveals quiescent microglia isolation methods from postnatal mouse brains and limitations of BV2 cells[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 153.
- [20] Cowan M, Petri WJ. Microglia: immune regulators of neurodevelopment[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2576.
- [21] Frost JL, Schafer DP. Microglia: architects of the developing nervous system[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(8): 587–597.
- [22] 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.
- [23] Davalos D, Grutzendler J, Yang G, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury *in vivo*[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(6): 752–758.
- [24] Thiel A, Heiss WD. Imaging of microglia activation in stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 507–512.
- [25] Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435–13444.
- [26] 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.
- [27] Duan CM, Zhang JR, Wan TF, et al. SRT2104 attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and im-

- balance between microglial M1 and M2 phenotypes in the mice[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 378: 112296.
- [28] Kumamaru H, Saiwai H, Ohkawa Y, et al. Age-related differences in cellular and molecular profiles of inflammatory responses after spinal cord injury[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(4): 1335–1346.
- [29] Beck KD, Nguyen HX, Galvan MD, et al. Quantitative analysis of cellular inflammation after traumatic spinal cord injury: evidence for a multiphasic inflammatory response in the acute to chronic environment [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 2): 433–447.
- [30] Wang C, Wang Q, Lou Y, et al. Salidroside attenuates neuroinflammation and improves functional recovery after spinal cord injury through microglia polarization regulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 1148–1166.
- [31] Bellver-Landete V, Bretheau F, Mailhot B, et al. Microglia are an essential component of the neuroprotective scar that forms after spinal cord injury[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 518.
- [32] Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3): 985–997.
- [33] Sierra A, Abiega O, Shahraz A, et al. Janus-faced microglia: beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 6.
- [34] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization; nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14–20.
- [35] Song JW, Li K, Liang ZW, et al. Low-level laser facilitates alternatively activated macrophage/microglia polarization and promotes functional recovery after crush spinal cord injury in rats[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 620.
- [36] Zhang J, Chen H, Duan Z, et al. The Effects of co-transplantation of olfactory ensheathing cells and Schwann cells on local inflammation environment in the contused spinal cord of rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 943–953.
- [37] Zhang B, Bailey WM, Braun KJ, et al. Age decreases macrophage IL-10 expression; implications for functional recovery and tissue repair in spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2015, 273: 83–91.
- [38] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ by a posttranslational mechanism [J]. *Cell*, 1986, 47(6): 921–928.
- [39] Hou L, Che Y, Sun F, et al. Taurine protects noradrenergic locus coeruleus neurons in a mouse Parkinson's disease model by inhibiting microglial M1 polarization[J]. *Amino Acids*, 2018, 50(5): 547–556.
- [40] Zhang Y, Jiang Y, Lu D. Diosmetin suppresses neuronal apoptosis and inflammation by modulating the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt/nuclear factor- κB (NF- κB) signaling pathway in a rat model of pneumococcal meningitis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2238–2245.
- [41] Xu S, Li J, Zhai M, et al. 1,25-(OH) $_2\text{D}_3$ protects Schwann cells against advanced glycation end products-induced apoptosis through PKA-NF- κB pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 225: 107–116.
- [42] Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(4): 374–384.
- [43] O'Shea JJ, Kanno Y, Chan AC. In search of magic bullets: the golden age of immunotherapeutics[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 227–240.
- [44] Arenas-Ramirez N, Woytschak J, Boyman O. Interleukin-2: biology, design and application[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(12): 763–777.
- [45] O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, et al. A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(7): 555–564.
- [46] Liu X, Williams PR, He Z. SOCS3: a common target for neuronal protection and axon regeneration after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2015, 263: 364–367.
- [47] Song F, Zeng K, Liao L, et al. Schizandrin A inhibits microglia-mediated neuron inflammation through inhibiting TRAF6-NF- κB and Jak2-Stat3 signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e149991.
- [48] Fang W, Bi D, Zheng R, et al. Identification and activation of TLR4-mediated signalling pathways by alginate-derived guluronate oligosaccharide in RAW264.7 macrophages[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1663.
- [49] Peng J, Pang J, Huang L, et al. LRP1 activation attenuates white matter injury by modulating microglial polarization through Shc1/PI3K/Akt pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101121.
- [50] Xian X, Ding Y, Dieckmann M, et al. LRP1 integrates murine macrophage cholesterol homeostasis and inflammatory responses in atherosclerosis[J]. *Elife*, 2017, 6: e29292.
- [51] Shi X, Cai X, Di W, et al. MFG-E8 selectively inhibited abeta-induced microglial M1 polarization via NF- κB and PI3K-Akt pathways [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 7777–7788.
- [52] Wang Y, Duan W, Wang W, et al. scAAV9-VEGF prolongs the survival of transgenic ALS mice by promoting activation of M2 microglia and the PI3K/Akt pathway[J]. *Brain Res*, 2016, 1648(Pt A): 1–10.
- [53] Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, et al. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP- α -PU.1 pathway[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 64–70.
- [54] Willemsen HL, Huo XJ, Mao-Ying QL, et al. MicroRNA-124 as a novel treatment for persistent hyperalgesia[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 143.
- [55] Wang S, Wang F, Yang H, et al. Diosgenin glucoside provides neuroprotection by regulating microglial M1 polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 22–29.
- [56] Wu F, Luo T, Mei Y, et al. Simvastatin alters M1/M2 polarization of murine BV2 microglia via Notch signaling[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 316: 56–64.
- [57] Bermudez S, Khayrullina G, Zhao Y, et al. NADPH oxidase isoform expression is temporally regulated and may contribute to microglial/macrophage polarization after spinal cord injury[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 77: 53–64.

(责任编辑:唐秋姗)