

脑血管疾病综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003062

神经胶质细胞在血管性认知障碍发病机制中的研究进展

高 昕, 杜冰滢, 陈晶晶, 毕晓莹

(海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院神经内科, 上海 200433)

【摘要】血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是由脑血管病变及相关危险因素引起的从轻度认知障碍到痴呆的一大类疾病。VCI的病理特征主要包括白质损伤、脱髓鞘与神经炎症。神经胶质细胞是大脑内数量最多的细胞,对于维持中枢神经系统正常功能具有重要作用。最近的研究发现神经胶质细胞在VCI的发病中扮演重要角色。探讨神经胶质细胞的作用有助于提高对VCI的认识,为疾病的防治提供新的思路。

【关键词】血管性认知障碍;神经炎症;白质损伤;小胶质细胞;星形胶质细胞;少突胶质细胞;少突胶质细胞前体细胞

【中图分类号】R743.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-04-13

Research progress of glial cells in the pathogenesis of vascular cognitive impairment

Gao Xin, Du Bingying, Chen Jingjing, Bi Xiaoying

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University)

【Abstract】Vascular cognitive impairment(VCI) is a kind of disease caused by cerebrovascular diseases and other related risk factors, ranging from mild cognitive impairment to dementia. The pathological features of VCI mainly include white matter lesions, demyelination and neuroinflammation. Glial cells are the most numerous cells in the brain, and play an important role in maintaining the normal function of the central nervous system. Recent studies have found that glial cells play an important role in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. Exploring the role of glial cells will help improve our understanding of VCI and provide new ideas for the prevention and treatment of the disease.

【Key words】vascular cognitive impairment; neuroinflammation; white matter lesion; microglia; astrocyte; oligodendrocyte; oligodendrocyte precursor cell

中国是世界上痴呆患者最多的国家,患者数量约占全球患者总数的25%,给公众和医疗系统带来了沉重负担^[1]。血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是由脑血管病变及相关危险因素引起的从轻度认知障碍到痴呆的一大类疾病,主要表现为以执行功能障碍、记忆障碍及精神行为异常为主的认知功能受损,在VCI病程中出现的症状或体征取决于脑血管病变的类型、范围和位置^[2]。据估计,VCI患者占痴呆总人数的15%~30%,是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的第二大致痴呆原因^[2],2020年1项全国性横断面研究显示,我国60岁及以上人群中血管性痴呆患者约392万例,VCI常常与AD和其他年龄相关的痴呆同时发生^[3-4]。最近有研究发现,高血压是VCI和其他类

型痴呆的重要危险因素,控制血压有助于保护大脑健康^[5]。然而目前还没有针对VCI的特定治疗方法,采取标准的中风预防措施,包括改变血管危险因素和生活方式在内的多模式干预是目前最有效的VCI治疗和预防策略^[6]。

最近研究发现,除血管因素外,氧化应激、神经炎症与神经胶质细胞、周细胞和内皮细胞(endothelial cell, EC)的功能损伤都在VCI的发生发展中起重要作用^[7]。脑白质损伤(white matter lesions, WMLs),即少突胶质细胞及其形成的髓鞘受损是VCI重要的病理改变^[8-9],反应性神经胶质细胞激活增生、慢性炎症和氧化应激与白质损伤和认知障碍密切相关。神经胶质细胞是神经系统中除神经元以外的另一大类细胞,主要包括小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs),其主要功能包括参与免疫应答反应、参与形成神经血管单元(neurovascular unit, NVU)、营养神经元和支持保护突触功能等。为了解胶质细胞在VCI发生发展中的作用,为防治VCI提供帮助,本课题组对神经胶质细胞在VCI发病机制中的研究进展作一综述。

作者介绍:高 昕, Email: gaixin_97@163.com,

研究方向:血管性认知障碍的机制研究。

通信作者:毕晓莹, Email: bixiaoying2013@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81871040)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220707.1622.004.html>

(2022-07-09)

1 少突胶质细胞系参与 VCI 发病的机制

少突胶质细胞系在中枢神经系统中具有重要作用。少突胶质细胞包绕轴突形成绝缘的髓鞘结构,确保动作电位的正确传导,少突胶质细胞还为神经元的代谢提供重要支持作用^[10]。OPCs 被认为是成熟大脑的第 4 大神经胶质细胞,占中枢神经系统神经胶质细胞总数的 5%~8%^[11]。OPCs 是中枢神经系统驻留的干细胞,可以分化形成成熟的少突胶质细胞,与神经元形成突触,支持血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的完整性并参与神经炎症的发生,在中枢神经系统中发挥重要作用^[12]。OPCs 与神经元和其他神经胶质细胞在突触处交织在一起,有助于正常的信号传递和突触可塑性^[12]。

脑白质损伤是 VCI 的重要病理学改变,在磁共振成像上主要表现为脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH),这可能与白质缺血损伤脱髓鞘有关^[12,9]。髓鞘形成在年轻小鼠中高度活跃,而在老年小鼠中则受到较大的抑制,表明髓鞘损伤与认知功能密切相关^[13]。Wang F 等^[13]发现通过敲除 OPCs 中的 Olig2 会抑制髓鞘形成,损害年轻小鼠的空间记忆能力,而使用 Clemastine 治疗能促进少突胶质细胞分化和髓鞘形成,缓解衰老过程中的空间记忆能力下降,提示 OPCs 的成熟分化在髓鞘的修复及学习记忆能力中发挥重要作用。少突胶质细胞谱系细胞通过形成髓鞘在脑白质正常功能中起重要作用。在病理条件下,炎症因子的刺激可能导致少突胶质细胞凋亡,进而导致脱髓鞘和脑白质损伤。例如,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可以通过与肿瘤坏死因子受体 P55 (tumor necrosis factor receptor P55, TNFR-P55) 结合来诱导少突胶质细胞的凋亡。体外实验表明, TNF- α 也可以通过诱导 OPCs 的线粒体功能障碍,导致 OPCs 分化障碍^[14-15]。越来越多的证据表明, OPCs 成熟分化障碍引起的再髓鞘化失败是慢性脑白质损伤的原因之一。在脑微血管损伤导致 VCI 的患者中研究发现,脑白质损伤时 OPCs 分化异常、少突胶质细胞成熟障碍导致 VCI 患者髓鞘形成障碍^[16]。研究还发现 OPCs 可以与星形胶质细胞终足竞争,导致紧密连接完整性下降,破坏 BBB 而加重中枢神经系统炎症^[17]。少突胶质细胞谱系细胞功能障碍会导致脱髓鞘和白质损伤,进而损害认知功能。

长时间的大脑慢性低灌注通过氧化应激机制损伤少突胶质细胞和 OPCs、抑制 OPCs 分化、干扰白质损伤修复,从而导致记忆功能受损,应用自由基清除剂依达拉奉可以减轻慢性低灌注导致氧化应激引起的白质损伤,提高认知能力^[18]。梓醇(Catalpol)可以通过 Akt 信号通路促进少突胶质细胞存活和增强 OPCs 成熟分化,从而改善低灌注诱导的白质损伤^[19]。本课题组发现动物全脑缺血(双侧颈动脉缺血模型)后海马区 OPCs 可以增殖,但成熟障碍,导致白质损伤脱髓鞘,动物出现认知障碍,而使用抗精神病药类药物 Quetiapine 具有促进 OPCs 成熟、修复髓鞘和改善认知的作用^[20]。此外, Yang Y 等^[21]研究发现在双侧颈总动脉狭窄(bilateral common carotid artery stenosis, BCAS)小鼠模型中,低灌注相关 WMLs 的机制涉及 HIF-1 α -SphK2-S1P 介导的 OPCs 分化破坏,因

此 SphK 信号通路可以作为白质疾病的潜在治疗靶点。最近还有研究表明, 3K3A-激活蛋白 C 通过激活蛋白酶活化受体 1 (protease-activated receptor-1, PAR1) 和 PAR3 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞激活、保护白质束和少突胶质细胞免受缺血损伤,从而改善小鼠认知功能,这可能是 VCI 的潜在治疗方法^[22]。在动物实验中发现, 体能锻炼可以通过 CX3CL1/CX3CR1 介导的 ERK 和 JNK 信号通路促使小胶质细胞向 M2 型转化,增强 OPCs 的增殖与分化并促进再髓鞘化,改善慢性低灌注引起的大鼠认知功能下降^[23]。以上研究表明 OPCs 成熟分化为少突胶质细胞促进髓鞘修复在认知功能中具有重要作用。虽然目前主流观点认为髓鞘再生依赖 OPCs,然而最近 1 项研究发现,成熟的少突胶质细胞也可以参与髓鞘再生^[24],这为髓鞘修复提供了一项全新的方法,可能对改善髓鞘损伤有重要意义。

2 小胶质细胞参与 VCI 发病的机制

小胶质细胞是大脑中最重要的免疫细胞,占大脑中细胞总数的 10%~15%,具有调节大脑发育、维持神经元网络、分泌细胞因子和修复损伤等作用^[25]。目前认为,小胶质细胞有 2 种表型,不同的细胞表型具有不同的生理特性。通常把促炎型小胶质细胞称为 M1 型,其特征是表达包括 TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶(inducible NO synthase, iNOS)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在内的标志性炎症因子并释放促炎因子和自由基,抑制大脑修复和再生过程。而具有抗炎作用的 M2 型小胶质细胞则具有典型的细长形态,表达的细胞表面标志物包括清道夫受体 CD163、C 型凝集素 CD206 和 CD209,并产生转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和 IL-10 等抗炎细胞因子,从而减弱炎症反应,促进大脑损伤后修复^[26-27]。另外, M2 型小胶质细胞还可以分泌促进 OPCs 迁移和成熟的细胞因子[转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、activin A、galectin-3 和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1)],促进髓鞘再形成^[28]。研究小胶质细胞不同表型在 VCI 中的作用有助于提高对疾病的了解。

作为中枢神经系统炎症的核心参与细胞,小胶质细胞过度活化在 VCI 的发生发展中具有重要作用^[2]。高血压、脑卒中、慢性缺血缺氧等病变条件导致脑灌注不足,引起小胶质细胞激活,触发炎症反应,导致 WMLs 甚至认知能力下降。活化的小胶质细胞分泌促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等)参与炎症反应,直接或者间接损伤 BBB,导致脑白质损伤,从而导致认知障碍发生^[29]。小胶质细胞的吞噬作用在脑白质损伤修复中也发挥重要作用。疾病早期,激活的小胶质细胞通过分泌促炎因子和抗原呈递作用促进炎症反应的发生,导致脱髓鞘和神经元损伤。然而在疾病后期,小胶质细胞激活减弱,吞噬清除髓鞘碎片和死亡细胞,这对 OPCs 的募集和成熟分化为成熟的少突胶质细胞至关重要^[30-33]。

动物实验研究发现,双侧颈总动脉狭窄引起的脑灌注不足导致的认知障碍与小胶质细胞激活和白质完整性破坏有关^[34]。本课题组此前多项研究也证实了这一点。通过使用

小胶质细胞特异性抑制剂 Minocycline 或拮抗小胶质细胞活化的重要受体 CX3CR1 都能抑制小胶质细胞激活相关炎症反应,从而修复脑内低灌注所致的白质损伤并改善 VCI 小鼠的认知障碍^[35-36]。抑制小胶质细胞介导的炎症反应,促使 M1 表型向 M2 表型转化,可能有助于减轻认知功能损伤,保护认知能力。研究发现小檗碱可能通过抑制小胶质细胞激活,促进 M1 表型向 M2 表型转化,增加 IL-4、IL-10 表达水平,从而改善认知功能^[37]。髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 是一种主要表达于小胶质细胞的跨膜受体,研究发现 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小胶质细胞 M1 极化,并通过增加精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1) 和抗炎细胞因子表达水平增强小胶质细胞 M2 极化,这可能为 VCI 的治疗带来新的方法^[38]。上述研究共同表明,抑制小胶质细胞的 M1 型促炎激活或促进小胶质细胞 M2 型激活有助于减缓白质损伤,改善认知功能,对治疗 VCI 具有重大意义。

3 星形胶质细胞参与 VCI 发病的机制

星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的胶质细胞,占中枢神经系统所有神经胶质细胞的 20%~40%。传统观点认为星形胶质细胞的主要作用是为神经元提供结构和营养支持,并参与 BBB 的组成。近年来,星形胶质细胞在调节脑血流量 (cerebral blood flow, CBF)、维持突触稳态、参与形成神经血管单元及神经系统炎症调节中的作用越来越受到人们的关注^[39-40]。研究发现,星形胶质细胞在支持髓鞘形成方面起重要作用。星形胶质细胞可以分泌多种可溶性因子,包括血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、白血病抑制因子样蛋白 (leukemia inhibitory factor-like protein, LIF)、IGF1、睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF)、组织金属蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 和内皮素-1 (endothelin 1, ET-1), 这些可溶性因子可以促进 OPCs 增殖、分化,从而促进髓鞘形成^[41]。大量证据表明,星形胶质细胞主要通过为神经元提供能量和胆固醇,调节神经元周围环境稳态,影响小胶质细胞激活以及调控少突胶质细胞谱系细胞的迁移、增殖、分化、成熟,促进髓鞘再生或髓鞘生成^[42]。与小胶质细胞相同,星形胶质细胞也被认为具有 2 种主要类型,具有促炎作用的 A1 型和具有促进神经元的存活和生长、促进突触修复作用的 A2 型^[43]。

星形胶质细胞在中枢神经系统炎症过程中发挥重要作用。一方面,它们可以限制外周免疫细胞进入中枢神经系统,同时产生神经营养因子来促进组织修复;另一方面,星形胶质细胞可以通过募集外周炎症细胞、激活中枢神经系统的小胶质细胞以及自身固有的神经毒性导致神经变性和炎症的发生^[44]。研究发现小胶质细胞可以通过分泌 IL-1 α 、TNF- α 和 C1q 诱导 A1 型反应性星形胶质细胞, A1 型星形胶质细胞失去了维持突触正常和吞噬等细胞功能,并能产生神经毒性物质损伤神经元和少突胶质细胞,损伤脑白质^[45], 这

可能导致 VCI 的发生。

研究发现, TrkB 激动剂能促使星形胶质细胞从 A1 型向 A2 型细胞分化, A1 型星形胶质细胞的减少可以保护脑白质免受损伤,这可能是 VCI 的潜在治疗方法^[46]。调节星形胶质细胞的反应激活对 VCI 的防治有较大意义,例如 DI-3-正丁基苯酚 (NBP) 通过诱导 AMPK / SIRT1 信号通路的激活,同时抑制 STAT3 / NF- κ B 信号转导,抑制星形胶质细胞增殖和炎症,促进少突胶质细胞再生和再髓鞘化,从而改善 VCI 大鼠的学习记忆功能^[47]。此外,前列腺素 E1 在双侧颈总动脉闭塞 (bilateral common carotid artery occlusion, BCCAO) 的大鼠中介导星形胶质细胞活化减少和 CBF 增强可能有助于减少神经元损伤和凋亡,从而改善慢性脑灌注不足引起的认知功能损伤^[48]。同样,小鼠 BCAS 后施用选择性钠氢交换体 1 (Na⁺/H⁺ exchanger-1, NHE1) 抑制剂能明显改善星形胶质细胞增多症,保护白质和海马体完整性,并通过减弱星形胶质细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生改善认知功能^[49]。中医治疗可能也有较大的作用,例如方氏头针可通过上调凋亡抑制因子 Bcl-2 的表达抑制星形胶质细胞的凋亡,改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力^[50]。总之,星形胶质细胞在中枢神经系统炎症、脱髓鞘、WMLs 等 VCI 的病理机制中具有重要作用。因此,研究星形胶质细胞在 VCI 发病过程中的作用可能为将来对 VCI 的治疗提供新思路。调节星形胶质细胞的活化增殖有助于减轻炎症反应,促进髓鞘再生,从而改善认知功能。

4 胶质细胞的相互作用在 VCI 的研究

神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 具有调节大脑血流和能量代谢、形成血脑屏障等重要功能,主要由血管内皮细胞、神经元、神经胶质细胞、周细胞和细胞外基质等构成。神经胶质细胞功能障碍在 NVU 损伤中起中心作用,病理状态下胶质细胞间的相互作用导致 NVU 受损、BBB 破坏、血流调节失调和白质损伤,可能是 VCI 发生发展和损伤修复中非常重要的一方面^[51-52]。有研究者认为神经血管单元功能障碍、脑白质疾病和执行功能障碍是 VCI 和 AD 的共同三联症^[53]。因此,探索 NVU 中各种胶质细胞在 VCI 发病过程中的病理改变尤为重要。

最近 1 项研究认为 NVU 中内皮细胞功能障碍是脑小血管病的最先变化,功能失调的 ECs 分泌热休克蛋白 90 α 抑制 OPCs 成熟分化,阻止髓鞘再生导致 WMLs^[54]。此外,小胶质细胞可以通过分泌细胞因子调节星形胶质细胞的表型,星形胶质细胞也可以分泌 IL-6、GM-CSF 诱导小胶质细胞促炎激活,或者在小胶质细胞分泌的 IL-10 的刺激下分泌 TGF- β 抑制小胶质细胞促炎基因表达,抑制炎症反应^[44]。探究二者的相互作用对了解 VCI 发病过程有重要意义。体外细胞实验表明,星形胶质细胞可以分泌可溶性因子,通过 MEK/ERK 和 PI3K/Akt 途径保护 OPCs 免受氧化应激、氧糖剥夺等损伤的刺激^[55],也可分泌内源性促红细胞生成素保护缺氧复氧条件下的 OPCs^[56],还可以通过 α 6 整合素-层粘连蛋白依赖性机制减少少突胶质细胞死亡^[57]。小胶质细胞和星形胶质细胞

胞对少突胶质细胞和 OPCs 的保护作用可能对 VCI 治疗提供新的方法。各种胶质细胞的相互作用不仅影响脑内的炎症反应,对白质损伤脱髓鞘也有重要影响,NVU 中胶质细胞之间的平衡破坏可能是导致 VCI 发生的重要原因。

研究发现,血管紧张素 II 疫苗可能通过刺激内皮细胞与少突胶质细胞/星形胶质细胞/小胶质细胞偶联的 FGF2 信号通路,促进 OPCs 的分化,抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,改善白质损伤和血管性痴呆进展^[58]。中药提取剂——雷公藤甲素通过调节 Src/Akt/GSK3 β 通路,直接抑制少突胶质细胞凋亡,间接抑制小胶质细胞炎症,从而减轻慢性脑低灌注所致的 WMLs^[59]。抗癫痫药物——左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 可以抑制 BCAS 小鼠大脑中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,增加 OPCs 和少突胶质细胞的数量,提示 LEV 对慢性脑低灌注所致的 WMLs 具有保护作用^[60]。综上所述,神经胶质细胞的相互作用在 VCI 发病过程中有重要作用,调节胶质细胞的相互作用可能为 VCI 的治疗提供新的思路。

5 小 结

血管性认知障碍有着复杂的病理生理过程,各种胶质细胞在 VCI 发病过程中都发挥着重要作用。小胶质细胞和星形胶质细胞的炎症激活损伤了少突胶质细胞及 OPCs,导致髓鞘损伤和修复失败。抑制脑内炎症反应、促进 OPCs 的增殖分化能够促进髓鞘修复,改善认知功能。研究胶质细胞在 VCI 发病中的病理变化并探索不同胶质细胞之间的相互作用有助于提高对疾病的认识,为将来的治疗提供有意义的方向。

参 考 文 献

- [1] Jia LF, Quan MN, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1):81–92.
- [2] van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4:18003.
- [3] 任汝静,殷 鹏,王志会,等. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(4):317–337.
- [4] Ren RJ, Yin P, Wang ZH, et al. China Alzheimer disease report 2021[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2021, 20(4):317–337.
- [5] Jia LF, Du YF, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661–e671.
- [6] Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood pressure and vascular cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2022, 53(4):1104–1113.
- [7] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI)[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1):68–88.
- [8] Hort J, Vališ M, Kuča K, et al. Vascular cognitive impairment: information from animal models on the pathogenic mechanisms of cognitive deficits[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10):E2405.
- [9] Lim SH, Lee J. Hot water extract of wheat bran attenuates white matter injury in a rat model of vascular dementia[J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2014, 19(3):145–155.
- [10] Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, et al. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias[J]. *J Neurochem*, 2018, 144(5):617–633.
- [11] Philips T, Rothstein JD. Oligodendroglia: metabolic supporters of neurons[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9):3271–3280.
- [12] Levine JM, Reynolds R, Fawcett JW. The oligodendrocyte precursor cell in health and disease[J]. *Trends Neurosci*, 2001, 24(1):39–47.
- [13] Akay LA, Effenberger AH, Tsai LH. Cell of all trades: oligodendrocyte precursor cells in synaptic, vascular, and immune function[J]. *Genes Dev*, 2021, 35(3/4):180–198.
- [14] Wang F, Ren SY, Chen JF, et al. Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(4):481–486.
- [15] Bonora M, de Marchi E, Patergnani S, et al. Tumor necrosis factor- α impairs oligodendroglial differentiation through a mitochondria-dependent process[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8):1198–1208.
- [16] Jurewicz A, Matysiak M, Tybor K, et al. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 11):2675–2688.
- [17] Bagi Z, Brandner DD, Le P, et al. Vasodilator dysfunction and oligodendrocyte dysmaturation in aging white matter[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1):142–152.
- [18] Niu JQ, Tsai HH, Hoi KK, et al. Aberrant oligodendroglial-vascular interactions disrupt the blood-brain barrier, triggering CNS inflammation[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(5):709–718.
- [19] Miyamoto N, Maki T, Pham LD, et al. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice[J]. *Stroke*, 2013, 44(12):3516–3521.
- [20] Cai QY, Yao ZX, Li HL. Catalpol promotes oligodendrocyte survival and oligodendrocyte progenitor differentiation via the Akt signaling pathway in rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Brain Res*, 2014, 1560:27–35.
- [21] Bi XY, Zhang YB, Yan B, et al. Quetiapine prevents oligodendrocyte and myelin loss and promotes maturation of oligodendrocyte progenitors in the hippocampus of global cerebral ischemia mice[J]. *J Neurochem*, 2012, 123(1):14–20.
- [22] Yang Y, Torta F, Arai K, et al. Sphingosine kinase inhibition ameliorates chronic hypoperfusion-induced white matter lesions[J]. *Neurochem Int*, 2016, 94:90–97.
- [23] Huuskonen MT, Wang YM, Nikolakopoulou AM, et al. Protection of ischemic white matter and oligodendrocytes in mice by 3K3A-activated protein C[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(1):e20211372.
- [24] Jiang T, Zhang LY, Pan XN, et al. Physical exercise improves cognitive function together with microglia phenotype modulation and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11:404.
- [25] Duncan ID, Radcliff AB, Heidari M, et al. The adult oligodendrocyte can participate in remyelination[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(50):E11807–E11816.
- [26] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35:441–468.
- [27] Michell-Robinson MA, Touil H, Healy LM, et al. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 5):1138–1159.

- [27] Hu XM, Leak RK, Shi YJ, et al. Microglial and macrophage polarization: new prospects for brain repair[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(1): 56–64.
- [28] Lee J, Hamanaka G, Lo EH, et al. Heterogeneity of microglia and their differential roles in white matter pathology[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(12): 1290–1298.
- [29] Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1639–1658.
- [30] Kotter MR, Li WW, Zhao C, et al. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(1): 328–332.
- [31] Plemel JR, Manesh SB, Sparling JS, et al. Myelin inhibits oligodendroglial maturation and regulates oligodendrocytic transcription factor expression[J]. *Glia*, 2013, 61(9): 1471–1487.
- [32] Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(11): 839–855.
- [33] Lampron A, Laroche A, Laflamme N, et al. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelinating processes[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 481–495.
- [34] Ben-Ari H, Lifschytz T, Wolf G, et al. White matter lesions, cerebral inflammation and cognitive function in a mouse model of cerebral hypoperfusion[J]. *Brain Res*, 2019, 1711: 193–201.
- [35] Du BY, Li HL, Zheng HW, et al. Minocycline ameliorates depressive-like behavior and demyelination induced by transient global cerebral ischemia by inhibiting microglial activation[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1247.
- [36] Du BY, Liang M, Zheng HW, et al. Anti-mouse CX3CR1 antibody alleviates cognitive impairment, neuronal loss and myelin deficits in an animal model of brain ischemia[J]. *Neuroscience*, 2020, 438: 169–181.
- [37] Tian Y, Zheng Y, Wang Q, et al. Berberine ameliorates cognitive impairment by regulating microglial polarization and increasing expression of anti-inflammatory factors following permanent bilateral common carotid artery occlusion in rats[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, DOI: 10.2174/1871527321666220124140323.
- [38] Wang Q, Yang WX, Zhang JM, et al. TREM2 overexpression attenuates cognitive deficits in experimental models of vascular dementia[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8834275.
- [39] Liu CY, Yang Y, Ju WN, et al. Emerging roles of astrocytes in neuro-vascular unit and the tripartite synapse with emphasis on reactive gliosis in the context of Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 193.
- [40] Zarekiani P, Breur M, Wolf NI, et al. Pathology of the neurovascular unit in leukodystrophies[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 103.
- [41] Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, et al. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(3): 1381–1431.
- [42] Kiray H, Lindsay SL, Hosseinzadeh S, et al. The multifaceted role of astrocytes in regulating myelination[J]. *Exp Neurol*, 2016, 283(Pt B): 541–549.
- [43] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential[J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 957–967.
- [44] Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation[J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608–622.
- [45] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481–487.
- [46] Miyamoto N, Magami S, Inaba T, et al. The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion[J]. *Glia*, 2020, 68(9): 1910–1924.
- [47] Li MX, Meng N, Guo X, et al. DL-3-n-butylphthalide promotes remyelination and suppresses inflammation by regulating AMPK/SIRT1 and STAT3/NF- κ B signaling in chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 137.
- [48] Xie XM, Lu WB, Chen YF, et al. Prostaglandin E1 alleviates cognitive dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion rats by improving hemodynamics[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 549.
- [49] Liu Q, Bhuiyan MIH, Liu RJ, et al. Attenuating vascular stenosis-induced astrogliosis preserves white matter integrity and cognitive function[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 187.
- [50] 田文静, 黄琳娜, 王瑞辉, 等. 方氏头针对血管性痴呆大鼠海马 CA 1 区星形胶质细胞凋亡的影响[J]. *针刺研究*, 2015, 40(1): 6–12.
- Tian WJ, Huang LN, Wang RH, et al. Effects of scalp-acupuncture on astrocyte apoptosis in hippocampal CA 1 region in rats with vascular dementia[J]. *Acupunct Res*, 2015, 40(1): 6–12.
- [51] Kugler EC, Greenwood J, MacDonald RB. The neuro-glial-vascular unit: the role of Glia in neurovascular unit formation and dysfunction[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 732820.
- [52] Yang Q, Wei XB, Deng B, et al. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170: 105750.
- [53] Levit A, Hachinski V, Whitehead SN. Neurovascular unit dysregulation, white matter disease, and executive dysfunction: the shared triad of vascular cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *Geroscience*, 2020, 42(2): 445–465.
- [54] Rajani RM, Quick S, Ruigrok SR, et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(448): eaam9507.
- [55] Arai K, Lo EH. Astrocytes protect oligodendrocyte precursor cells via MEK/ERK and PI3K/Akt signaling[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(4): 758–763.
- [56] Kato S, Aoyama M, Kakita H, et al. Endogenous erythropoietin from astrocyte protects the oligodendrocyte precursor cell against hypoxic and reoxygenation injury[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(10): 1566–1574.
- [57] Corley SM, Ladiwala U, Besson A, et al. Astrocytes attenuate oligodendrocyte death *in vitro* through an α (6) integrin-laminin-dependent mechanism[J]. *Glia*, 2001, 36(3): 281–294.
- [58] Wakayama K, Shimamura M, Yoshida S, et al. Prevention of vascular dementia via immunotherapeutic blockade of renin-angiotensin system in a rat model[J]. *Brain Res*, 2021, 1772: 147667.
- [59] Wan YS, You Y, Ding QY, et al. Triptolide protects against white matter injury induced by chronic cerebral hypoperfusion in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 15–25.
- [60] Inaba T, Miyamoto N, Hira K, et al. Protective role of levetiracetam against cognitive impairment and brain white matter damage in mouse prolonged cerebral hypoperfusion[J]. *Neuroscience*, 2019, 414: 255–264.