

小胶质细胞在脑出血病理生理学机制中的研究进展

符巍 马路 谭赢 游潮

【摘要】 脑出血是临床常见的脑血管病之一,目前尚缺乏有效治疗药物。小胶质细胞是一种特异性存在于中枢神经系统的免疫细胞,脑出血急性期小胶质细胞迅速激活并在 M1 型与 M2 型之间动态转变,提示小胶质细胞在脑出血后继发性神经炎症反应的病理生理学过程中具有复杂的作用机制,成为探究脑出血治疗药物的重要靶点。本文对脑出血后小胶质细胞表面标志物、极化表型、血肿清除机制及其与神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞之间的潜在联系进行综述,旨在探究通过调控小胶质细胞功能治疗脑出血的可能性。

【关键词】 脑出血; 小神经胶质细胞; 炎症趋化因子类; 综述

Research progress of microglia in the pathophysiological mechanism of intracranial hemorrhage

FU Wei¹, MA Lu¹, TAN Ying², YOU Chao¹

¹Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

²Department of Neurosurgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China

Corresponding author: YOU Chao (Email: youchao@vip.126.com)

【Abstract】 Intracranial hemorrhage (ICH) is one of the most common cerebrovascular disease. At present, there is still a lack of drugs with definite curative effects for the treatment of intracranial hemorrhage. Microglia is a type of immune cell that specifically exists in the central nervous system. In the acute phase of intracranial hemorrhage, microglia is rapidly activated and can dynamically transform between M1 phenotype (pro-inflammatory) and M2 phenotype (repair). These two different polarization states suggest that microglia plays a complicated role in the pathophysiological process of secondary neuroinflammation after intracranial hemorrhage. Therefore, this is also an important target for exploring drugs for the treatment of intracranial hemorrhage. This article reviews the surface markers of microglia after intracranial hemorrhage, polarization phenotype, phagocytic hematoma, and potential connections with neurons, astrocytes, and oligodendrocytes, in order to find the possibility of treating intracranial hemorrhage by regulating the function of microglia.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Microglia; Chemokines; Review

This study was supported by Sichuan Science and Technology Key Research and Development Program (No. 2019YFS0400) and 1·3·5 Project for Disciplines of Excellence-Clinical Research Incubation Project, West China Hospital, Sichuan University (No. 2018HXFH010).

Conflicts of interest: none declared

脑出血是脑卒中的常见类型,约占全部脑卒中的 15%^[1-2]。流行病学数据显示,全球每年新增脑出血病例超过 100 万例,随着人口老龄化的加剧,预

计病例数仍会继续增加^[3]。尽管以外科手术和支持治疗为主要手段的治疗方案日臻成熟,但大多数脑出血患者仍最终残疾甚至死亡^[4]。脑出血初期,原发性脑损伤所致血肿压迫和出血灶周围组织水肿形成占位效应和颅内高压,导致脑疝形成和死亡;之后小胶质细胞激活,诱导分泌多种促炎性因子、促进氧化应激和细胞毒性级联反应,神经细胞发生功能损伤和死亡,最终引起继发性脑损伤^[5]。小胶质细胞是关键的天生免疫细胞,是在各种急性脑损伤的病理生理学机制中最先做出反应的非神经

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.02.003

基金项目:四川省科技计划重点研发项目(项目编号:2019YFS0400);四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目(项目编号:2018HXFH010)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经外科(符巍,马路,游潮);550002 贵阳,贵州省人民医院神经外科(谭赢)

通讯作者:游潮,Email:youchao@vip.126.com

元^[6],活化后可分泌趋化因子、细胞因子、前列腺素及其他免疫调节分子^[7],这些分子在继发性脑损伤和脑修复过程中发挥重要作用。动物实验显示,采用包含骨髓来源的单核细胞或巨噬细胞的细胞疗法可有效缓解缺血性卒中模型大鼠脑损伤程度、改善预后^[8]。因此,笔者认为小胶质细胞的激活过程和免疫功能,以及与其他细胞之间的相互作用在脑出血的病理生理学机制中发挥至关重要的作用。脑出血后的神经炎症反应可以引起继发性脑损伤,如果在调控小胶质细胞表型转变、促进血肿吸收的同时抑制炎症因子释放,可以减轻继发性脑损伤,修复脑白质之完整性,促进神经功能修复。目前国外已公布的大型随机对照临床试验并未显示出积极的开颅血肿清除术可以改善预后,因此脑出血治疗仍需从清除血肿的内源性机制着手^[9]。本文拟对脑出血后小胶质细胞功能改变的研究进展进行概述,尤其关注小胶质细胞的激活、极化、增殖、分泌和吞噬等作用,并总结小胶质细胞表型转变,以及以表型转变为靶点的包括免疫调节剂在内的各种调控小胶质细胞的药物、小胶质细胞与其他神经细胞之间的相互作用,重新思考脑出血的治疗方向。

一、小胶质细胞表型

小胶质细胞是特异性存在于中枢神经系统的免疫细胞^[10],活化小胶质细胞在不同病程阶段可以转变为 M1 型(促炎型)或 M2 型(修复型)两种表型,这一动态变化过程称之为极化。M1 型小胶质细胞可分泌多种促炎性因子和趋化因子,引起神经炎症反应,诱导神经元凋亡;M2 型小胶质细胞主要是吞噬和清除病原体,修复组织细胞。在急性脑损伤过程中,小胶质细胞可动态、瞬时改变其表型,活化的小胶质细胞可在脊髓损伤、缺血性卒中和颅脑创伤病程中介导神经组织损伤和修复。动物实验结果显示,颅脑创伤和缺血性卒中动物模型中小胶质细胞可由 M2 型向 M1 型转变,而在癫痫动物模型中则 M1 型和 M2 型共表达^[11]。近年关于 M1 型和 M2 型小胶质细胞极化的传统概念引起争议:Casella 等^[12]对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型的观察发现,经典的 M1 型标志物白细胞介素-6(IL-6)可被 IL-4 诱导并发挥抗炎反应作用;Kim 等^[13]在颅脑创伤小鼠模型中观察到 M1 型和 M2 型经典标志物 IL-1 β 和精氨酸酶 1(Arg1)、肿瘤坏死因子(TNF)和甘露糖受体 C1 样蛋白 1(Mrc1)高度共表达于同一细胞。因此,目前尚无法确定小胶质细胞究竟是

发生 M1 型极化还是 M2 型极化。基于上述结果,有学者提出小胶质细胞表型“二分法”过于简单,不足以阐明小胶质细胞的多种生物学功能^[14],但迄今尚未发现更多有力的实验证据支持更多的分类。因此,笔者认为进行脑出血动物模型研究时,应从疾病病程的多个时间点探索小胶质细胞的吞噬和血肿清除率等功能。

1. M1 型小胶质细胞 小胶质细胞极化为 M1 型可诱导各种炎症因子的产生,炎症因子在分子水平的改变可反映脑出血后小胶质细胞生物学功能的变化。对脑出血患者的脑组织进行免疫组化染色或流式细胞术分析,可鉴别小胶质细胞表面标志物,包括 Iba1、CD11b、CD68 和 F4/80 等^[15-18]。正常脑组织中 CD11b 仅由小胶质细胞表达,而脑出血患者受损脑组织中的中性粒细胞和单核细胞亦表达该蛋白,故仅根据 CD11b 无法区分小胶质细胞与中性粒细胞和单核细胞,通过流式细胞术检测 CD45 表达量可对二者进行区分,CD45^{low}CD11b⁺为小胶质细胞、CD45^{high}CD11b⁺为巨噬细胞^[19-20]。脑出血后,由 M1 型小胶质细胞诱导的炎症因子表达变化显著,对 IV 型胶原酶和自体血诱导的脑出血大鼠模型观察可见,血清 IL-1 β 、IL-6、TNF 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等炎症因子 mRNA 在急性期升高,相应蛋白质的表达变化也遵循相似的病程节点^[21-23]。动物实验结果显示,啮齿类动物脑出血 3 天内脑组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 水平升高,第 4 天开始逐步下降,至第 7 天恢复至正常水平;与上述促炎性因子不同,血清干扰素- γ (IFN- γ)在脑出血 3 天内无明显变化,但在脑出血后期(第 7 天)显著升高^[24-25]。尽管不同的脑出血动物模型和评估时间表达的特异性炎症因子水平不尽一致,但上述经典的 M1 型标志物在急性期的总体变化与脑出血患者保持一致。至脑出血慢性期(发病后 14 天),大多数炎症因子的表达已恢复至正常水平^[25],但是上述炎症因子在脑出血慢性期是否发生变化,以及这些变化是否影响神经功能的恢复,目前尚难以确定。

2. M2 型小胶质细胞 与 M1 型小胶质细胞已取得的研究成果不同,目前关于 M2 型小胶质细胞的研究较少。已知 M2 型在缺血性卒中、多发性硬化和癫痫等多种中枢神经系统疾病中发挥重要的吞噬作用和毒物清除作用^[26-28]。IL-10 是 M2 型小胶质细胞分泌的抗炎性因子,除具有增强小胶质细胞吞噬作用外,还可诱导巨噬细胞信号转导及转录激活因

子 3(STAT3)抑制促炎性因子的产生^[29]。研究显示,脑出血患者血液和脑组织 IL-10 水平升高,且与再次出血有关,但具体机制尚不明确^[30-32]。在 IV 型胶原酶诱导的脑出血 C57BL/6 小鼠模型中,大多数 M2 型小胶质细胞标志物 IL-10、Arg1、Ym1 和 CD206 mRNA 于脑出血后 1 天表达上调,而转化生长因子(TGF)以及 IL-4 mRNA 和蛋白于脑出血后 3 天表达显著升高;但在自体血诱导的脑出血小鼠模型中,血肿周围脑组织始终检测不到 IL-4,IL-10 在脑出血 2 周内亦无明显改变,而 TGF- β 在脑出血第 1~10 天表达上调并持续至第 14 天,这一时期向脑组织定向注射 TGF- β 可以抑制小胶质细胞 IL-6 的表达,进而改善小鼠行为异常^[25]。临床实践中,脑出血患者发病 3 天内血浆 TGF- β 水平升高与发病后 90 天神经功能预后改善相关,M2 型小胶质细胞标志物 CD163 亦表达上调^[25]。基于上述基础与临床研究结果,推测 TGF- β 和 CD163 有可能是脑出血的潜在治疗靶点。对自体血诱导的脑出血小鼠模型的观察显示,发病第 1 天 CD206 和 Ym1 表达即升高^[33],而 IV 型胶原酶诱导的脑出血大鼠模型则于发病第 2 和 3 天 Ym1 表达才升高^[34]。目前,关于 M2 型小胶质细胞标志物在胶原酶诱导的脑出血模型中的动态变化研究较少,现有数据仅显示 M1 型标志物在脑出血后 3~6 小时表达升高,M2 型标志物较 M1 型表达升高晚 1 天且持续时间更短。由于 IV 型胶原酶和自体血这两种建模方式存在诸多差异,即使相同的实验条件下两种模型得出的研究结果亦有许多不一致之处。因此建议,在有条件的情况下同时开展两种建模方式,以便更准确、全面地评估 M1 型和 M2 型标志物与预后的关系。

3. M1 型与 M2 型小胶质细胞之间的转变 目前对脑出血后小胶质细胞两种表型的动态转变知之甚少。研究显示,M1 型和 M2 型标志物在脑出血模型中的表达随时间变化,在 IV 型胶原酶诱导的脑出血小鼠模型中发病 3 天内即出现小胶质细胞表型转变,自体血诱导的脑出血大鼠模型发病 1 周内方出现小胶质细胞表型的转变,即发病 3 天内小胶质细胞主要向 M1 型极化,再缓慢向 M2 型极化,故小胶质细胞向 M1 型极化后诱导的神经炎症反应是急性期继发性脑损伤的重要机制,随后向 M2 型极化是神经功能恢复的关键因素;而且 M2 型标志物在老龄动物模型中的表达变化与脑出血神经功能预后密切相关^[35]。然而,目前关于 M2 型标志物的相关

研究较少,尚无法确定其在脑出血亚急性期和慢性的具体作用机制,鉴于某些 M2 型标志物和细胞因子对小胶质细胞和巨噬细胞的作用呈非特异性,因此建议采用多次免疫荧光染色检测这两种细胞的特异性标志物。

二、小胶质细胞在血肿清除中的作用

小胶质细胞具有强大的吞噬能力,可在病理条件下吞噬并清除中枢神经系统 β -淀粉样蛋白(A β)、神经原纤维缠结(NFTs)以及凋亡致裂解的神经元和神经突触碎片,同时也是血肿清除过程中的重要细胞,CD36、CD47 和 CD163 可能参与小胶质细胞吞噬血肿的过程^[35-36]。(1)CD36:动物实验和临床研究均显示,脑组织 CD36 表达上调可促进血肿吸收^[37]。CD36 是过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR)介导的下游基因转录关键靶点,PPAR γ 激活可诱导 CD36 表达上调,进而强化小胶质细胞吞噬血肿的能力,而小胶质细胞和单核细胞 Toll 样受体 4(TLR4)信号转导通路则下调 CD36 的表达^[38]。动物实验显示,TLR4 缺陷型小鼠血肿周围区域可观察到较少的活化小胶质细胞和较高水平的 CD36 和 CX3C 趋化因子配体 1(CX3CL1);自体血诱导的脑出血 CD36^{-/-}小鼠 IL-1 β 和 TNF mRNA 表达高于野生型小鼠,该模型小鼠小胶质细胞在体外吞噬红细胞的能力降低,但 IL-10 水平升高^[38]。因此认为,CD36 表达缺失可导致 TLR4 表达上调,TLR4 信号转导通路下游的小胶质细胞通过下调 CD36 的表达和促进 IL-10 的生成而减弱小胶质细胞的吞噬作用并减慢血肿的吸收。(2)CD47:目前关于 CD47 与小胶质细胞相关性的研究相对较少。Ni 等^[39]采用自体血诱导脑出血野生型小鼠或 CD47^{-/-}小鼠模型,发现予以 CD47 治疗的小鼠血红素加氧酶-1(HO-1)降解速率增加,并以 M2 型极化方式加速血肿清除。(3)CD163:血红蛋白清除剂受体 CD163 在血肿清除过程中具有潜在作用^[40-41]。在自体血诱导的脑出血大鼠模型中,血肿消退的同时 CD163 表达升高,表明能够调节小胶质细胞吞噬作用的蛋白质可以促进血肿吸收^[41]。由此可见,探寻能够调控小胶质细胞极化和吞噬作用,并清除血肿的新靶点有可能引领脑出血治疗的发展。

三、小胶质细胞与其他神经细胞之间的相互作用

1. 神经元 CX3CL1/CX3CR1 信号转导通路在中枢神经系统可激活小胶质细胞并介导其与神经

元之间的相互作用^[42-44]。绿色荧光蛋白(GFP)标记的CX3CR1小鼠模型被广泛用于小胶质细胞激活和功能研究^[45-46]，缺血性卒中小鼠模型显示，神经元释放CX3CL1，并通过CX3CR1参与小胶质细胞激活，而CX3CL1敲除小鼠对缺血-再灌注损伤的敏感性显著降低^[47]；自体血诱导脑出血小鼠模型显示，TLR4敲除小鼠CX3CL1和CD36 mRNA表达均高于野生型小鼠，而单核细胞特异性CX3CR1缺陷小鼠神经功能有所改善，表明脑出血后神经元分泌的CX3CL1参与小胶质细胞的吞噬作用和神经功能恢复^[48]。由此可见，脑出血后CX3CL1与CX3CR1结合可诱发神经元与小胶质细胞之间的反应，并参与小胶质细胞表型的转变。

2. 星形胶质细胞 星形胶质细胞可以分泌多种调控小胶质细胞激活和极化的趋化因子，包括CXC趋化因子配体1(CXCL1)、CXCL2、CC趋化因子配体20(CCL20)、CCR1和CCR2等，这些趋化因子在脑出血患者的血肿周围组织中呈高表达，表明其在脑出血的病理生理学机制中具有潜在作用^[49]。在自体血诱导的脑出血大鼠模型中，纹状体和大脑皮质CXCL2水平于建模第1天即显著升高^[50]；在IV型胶原酶诱导的脑出血小鼠模型中，抑制CCL2或CCR2表达可调控小胶质细胞激活并下调iNOS的表达，从而促进血肿吸收并且改善神经功能^[51]；而在自体血诱导脑出血的CCR2^{-/-}小鼠模型中，则可见较少的小胶质细胞激活和早期运动功能改善^[52]。动物实验显示，IL-15作为星形胶质细胞与小胶质细胞之间的相互作用因子，可加剧脑出血后继发性脑损伤^[53]。由此可见，深入探究小胶质细胞极化、吞噬作用和星形胶质细胞的其他功能有助于提高对脑出血病理生理学机制的理解。

3. 少突胶质细胞 脑出血后小胶质细胞极化与少突胶质细胞功能之间的相互作用目前尚未阐明。IV型胶原酶诱导的脑出血小鼠模型发病2周内可见血肿周围白质少突胶质细胞前体细胞和成熟少突胶质细胞的增殖和分化，但具体机制尚不清楚^[54]。多发性硬化动物模型显示，M2型小胶质细胞在髓鞘再生期间可促进少突胶质细胞增殖和分化，可能与神经功能恢复有关^[55]。动物实验显示，超声引导下全血注射诱导脑出血后，少突胶质细胞可分泌触珠蛋白，并在24小时内发挥神经细胞(包括神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞)保护作用，使其免受血红蛋白裂解后产生的氯化血红素和铁离子引起的

毒性作用^[56]。未来有待更多基础与临床研究拓宽小胶质细胞与少突胶质细胞之间相互作用的认知。

四、小结

小胶质细胞在脑出血病程中发挥重要作用，其激活程度、表型极化、血肿清除机制及其与神经细胞之间的相互作用是目前脑出血研究的热点。尽管目前关于脑出血后小胶质细胞极化的诸多机制尚不十分明确，但一些实验性药物已经证明可以通过抑制M1型极化或增强M2型极化，达到减轻继发性脑损伤、促进神经功能恢复的效果。如何在恰当的时间节点既可抑制M1型小胶质细胞激活、减少各种炎性因子分泌，又可促进M2型小胶质细胞激活、最大程度加速血肿清除，从而抑制神经炎症反应、保护神经功能，尚待更多基础与临床研究的验证。由此可见，在探索脑出血治疗药物的道路上，特异性存在于中枢神经系统的小胶质细胞依然具有巨大的研究价值和应用前景。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Int J Stroke, 2014, 9:840-855.
- [2] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2014, 383:245-254.
- [3] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2010, 9:167-176.
- [4] Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85:660-667.
- [5] Tschoe C, Bushnell CD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets[J]. J Stroke, 2020, 22:29-46.
- [6] Yang Z, Zhao T, Zou Y, Zhang JH, Feng H. Curcumin inhibits microglia inflammation and confers neuroprotection in intracerebral hemorrhage[J]. Immunol Lett, 2014, 160:89-95.
- [7] Zhang Z, Zhang Z, Lu H, Yang Q, Wu H, Wang J. Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral

- hemorrhage[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54:1874-1886.
- [8] Wang J, Yu L, Jiang C, Chen M, Ou C, Wang J. Bone marrow mononuclear cells exert long-term neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by promoting arteriogenesis and angiogenesis[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 34:56-66.
- [9] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382:397-408.
- [10] Mosser CA, Baptista S, Arnoux I, Audinat E. Microglia in CNS development: shaping the brain for the future [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 149/150:1-20.
- [11] Wang G, Shi Y, Jiang X, Leak RK, Hu X, Wu Y, Pu H, Li WW, Tang B, Wang Y, Gao Y, Zheng P, Bennett MV, Chen J. HDAC inhibition prevents white matter injury by modulating microglia/macrophage polarization through the GSK3 β /PTEN/Akt axis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112:2853-2858.
- [12] Casella G, Garzetti L, Gatta AT, Finardi A, Maiorino C, Ruffini F, Martino G, Muzio L, Furlan R. IL4 induces IL6-producing M2 macrophages associated to inhibition of neuroinflammation in vitro and in vivo[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13:139.
- [13] Kim CC, Nakamura MC, Hsieh CL. Brain trauma elicits non-canonical macrophage activation states [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13:117.
- [14] Ransohoff RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist[J]? *Nat Neurosci*, 2016, 19:987-991.
- [15] Kiguchi N, Kobayashi D, Saika F, Matsuzaki S, Kishioka S. Inhibition of peripheral macrophages by nicotinic acetylcholine receptor agonists suppresses spinal microglial activation and neuropathic pain in mice with peripheral nerve injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15:96.
- [16] Zeiner PS, Preusse C, Golebiewska A, Zinke J, Iriondo A, Muller A, Kaoma T, Filipinski K, Müller-Eschner M, Bernatz S, Blank AE, Baumgarten P, Ilna E, Grote A, Hansmann ML, Verhoff MA, Franz K, Feuerhake F, Steinbach JP, Wischhusen J, Stenzel W, Niclou SP, Harter PN, Mittelbronn M. Distribution and prognostic impact of microglia/macrophage subpopulations in gliomas[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29:513-529.
- [17] Mathews S, Branch Woods A, Katano I, Makarov E, Thomas MB, Gendelman HE, Poluektova LY, Ito M, Gorantla S. Human Interleukin-34 facilitates microglia-like cell differentiation and persistent HIV-1 infection in humanized mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14:12.
- [18] O'Neil SM, Witcher KG, McKim DB, Godbout JP. Forced turnover of aged microglia induces an intermediate phenotype but does not rebalance CNS environmental cues driving priming to immune challenge [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6:129.
- [19] Rangaraju S, Raza SA, Li NX, Betarbet R, Dammer EB, Duong D, Lah JJ, Seyfried NT, Levey AI. Differential phagocytic properties of CD45^{low} microglia and CD45^{high} brain mononuclear phagocytes - activation and age-related effects [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:405.
- [20] Martin E, El-Behi M, Fontaine B, Delarasse C. Analysis of microglia and monocyte-derived macrophages from the central nervous system by flow cytometry[J]. *J Vis Exp*, 2017:55781.
- [21] Liu DL, Zhao LX, Zhang S, Du JR. Peroxiredoxin 1-mediated activation of TLR4/NF- κ B pathway contributes to neuroinflammatory injury in intracerebral hemorrhage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 41:82-89.
- [22] Liew HK, Pang CY, Hsu CW, Wang MJ, Li TY, Peng HF, Kuo JS, Wang JY. Systemic administration of urocortin after intracerebral hemorrhage reduces neurological deficits and neuroinflammation in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:13.
- [23] Lei B, Dawson HN, Roulhac-Wilson B, Wang H, Laskowitz DT, James ML. Tumor necrosis factor α antagonism improves neurological recovery in murine intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:103.
- [24] Zhao H, Garton T, Keep RF, Hua Y, Xi G. Microglia/Macrophage polarization after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6:407-409.
- [25] Taylor RA, Chang CF, Goods BA, Hammond MD, Mac Grory B, Ai Y, Steinschneider AF, Renfroe SC, Askenase MH, McCullough LD, Kasner SE, Mullen MT, Hafler DA, Love JC, Sansing LH. TGF- β 1 modulates microglial phenotype and promotes recovery after intracerebral hemorrhage [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127:280-292.
- [26] Kerr N, Dietrich DW, Bramlett HM, Raval AP. Sexually dimorphic microglia and ischemic stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25:1308-1317.
- [27] Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology [J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25:112-123.
- [28] Hiragi T, Ikegaya Y, Koyama R. Microglia after seizures and in epilepsy[J]. *Cells*, 2018, 7:26.
- [29] Avdic S, McSharry BP, Steain M, Poole E, Sinclair J, Abendroth A, Slobedman B. Human cytomegalovirus-encoded human interleukin-10 (IL-10) homolog amplifies its immunomodulatory potential by upregulating human IL-10 in monocytes[J]. *J Virol*, 2016, 90:3819-3827.
- [30] Song L, Xu LF, Pu ZX, Wang HH. IL-10 inhibits apoptosis in brain tissue around the hematoma after ICH by inhibiting proNGF[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23:3005-3011.
- [31] Gris T, Laplante P, Thebault P, Cayrol R, Najjar A, Joannette-Pilon B, Brillant-Marquis F, Magro E, English SW, Lapointe R, Bojanowski M, Francoeur CL, Cailhier JF; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Innate immunity activation in the early brain injury period following subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16:253.
- [32] Zhou K, Zhong Q, Wang YC, Xiong XY, Meng ZY, Zhao T, Zhu WY, Liao MF, Wu LR, Yang YR, Liu J, Duan CM, Li J, Gong QW, Liu L, Yang MH, Xiong A, Wang J, Yang QW. Regulatory T cells ameliorate intracerebral hemorrhage-induced inflammatory injury by modulating microglia/macrophage polarization through the IL-10/GSK3 β /PTEN axis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37:967-979.
- [33] Wan S, Cheng Y, Jin H, Guo D, Hua Y, Keep RF, Xi G. Microglia activation and polarization after intracerebral hemorrhage in mice: the role of protease-activated receptor-1 [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7:478-487.
- [34] Wang M, Cheng L, Chen ZL, Mungur R, Xu SH, Wu J, Liu XL, Wan S. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage by regulating microglia polarization in rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25:1126-1133.
- [35] Lan X, Han X, Li Q, Yang QW, Wang J. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13:420-433.
- [36] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217:459-472.
- [37] Wang Y, Chen Q, Tan Q, Feng Z, He Z, Tang J, Feng H, Zhu G, Chen Z. Simvastatin accelerates hematoma resolution after intracerebral hemorrhage in a PPAR γ -dependent manner [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 128:244-254.
- [38] Fang H, Chen J, Lin S, Wang P, Wang Y, Xiong X, Yang Q.

- CD36 - mediated hematoma absorption following intracerebral hemorrhage: negative regulation by TLR4 signaling [J]. *J Immunol*, 2014, 192:5984-5992.
- [39] Ni W, Mao S, Xi G, Keep RF, Hua Y. Role of erythrocyte CD47 in intracerebral hematoma clearance[J]. *Stroke*, 2016, 47: 505-511.
- [40] Wang G, Li T, Duan SN, Dong L, Sun XG, Xue F. PPAR- γ promotes hematoma clearance through haptoglobin-hemoglobin-CD163 in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Behav Neurol*, 2018:ID7646104.
- [41] Liu R, Cao S, Hua Y, Keep RF, Huang Y, Xi G. CD163 expression in neurons after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48:1369-1375.
- [42] Mecca C, Giambanco I, Donato R, Arcuri C. Microglia and aging: the role of the TREM2-DAP12 and CX3CL1-CX3CR1 axes[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:318.
- [43] Zhang Y, Zhao L, Wang X, Ma W, Lazere A, Qian HH, Zhang J, Abu-Asab M, Fariss RN, Roger JE, Wong WT. Repopulating retinal microglia restore endogenous organization and function under CX3CL1 - CX3CR1 regulation [J]. *Sci Adv*, 2018, 4: eaap8492.
- [44] Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21:1359-1369.
- [45] Zhao XF, Alam MM, Liao Y, Huang T, Mathur R, Zhu X, Huang Y. Targeting microglia using Cx3cr1-Cre lines: revisiting the specificity[J]. *eNeuro*, 2019, 6:ENEURO.0114-19.
- [46] Yang G, Chen L, Gao Z, Wang Y. Implication of microglia activation and CSF1/CSF1R pathway in lumbar disc degeneration - related back pain [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918811238.
- [47] Sansing LH, Harris TH, Welsh FA, Kasner SE, Hunter CA, Kariko K. Toll-like receptor 4 contributes to poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70:646-656.
- [48] Taylor RA, Hammond MD, Ai Y, Sansing LH. CX3CR1 signaling on monocytes is dispensable after intracerebral hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e114472.
- [49] Zhang ZJ, Jiang BC, Gao YJ. Chemokines in neuron-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74:3275-3291.
- [50] Zhou Y, Wang Y, Wang J, Anne Stetler R, Yang QW. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115:25-44.
- [51] Guo F, Xu D, Lin Y, Wang G, Wang F, Gao Q, Wei Q, Lei S. Chemokine CCL2 contributes to BBB disruption via the p38 MAPK signaling pathway following acute intracerebral hemorrhage[J]. *FASEB J*, 2020, 34:1872-1884.
- [52] Yao Y, Tsirka SE. The CCL2 - CCR2 system affects the progression and clearance of intracerebral hemorrhage[J]. *Glia*, 2012, 60:908-918.
- [53] Shi SX, Li YJ, Shi K, Wood K, Ducruet AF, Liu Q. IL (Interleukin) - 15 bridges astrocyte - microglia crosstalk and exacerbates brain injury following intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2020, 51:967-974.
- [54] Joseph MJ, Caliaperumal J, Schlichter LC. After intracerebral hemorrhage, oligodendrocyte precursors proliferate and differentiate inside white-matter tracts in the rat striatum [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7:192-208.
- [55] Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, van Wijngaarden P, Wagers AJ, Williams A, Franklin RJM, Ffrench - Constant C. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16:1211-1218.
- [56] Zhao X, Song S, Sun G, Strong R, Zhang J, Grotta JC, Aronowski J. Neuroprotective role of haptoglobin after intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosci*, 2009, 29:15819-15827.

(收稿日期:2021-02-23)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)

CC 趋化因子配体 20

chemokine (C-C motif) ligand 20(CCL20)

CXC 趋化因子配体 1

chemokine (C-X-C motif) ligand 1(CXCL1)

CX3C 趋化因子配体 1

chemokine (C-X3-C motif) ligand 1(CX3CL1)

曲线下面积 area under the curve(AUC)

全基因组关联分析 genome-wide association study(GWAS)

全外显子组测序 whole exome sequencing(WES)

热休克蛋白 heat shock protein(HSP)

深静脉血栓 deep venous thrombosis(DVT)

神经血管单元 neurovascular unit(NVU)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)

肾素-血管紧张素系统 renin-angiotensin system(RAS)

实验性自身免疫性脑脊髓炎

experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)

世界脑出血大会

World Intracranial Hemorrhage Conference(WICH)

视觉模拟评分 Visual Analog Scales(VAS)

收缩压变异性 systolic blood pressure variability(SBPV)

受试者工作特征曲线

receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)

水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)

丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(AKT)

丝裂原激活蛋白激酶

mitogen-activated protein kinase(MAPK)

死亡危险比 hazard ratio of dying(HRD)

损伤相关分子模式

damaged-associated molecular patterns(DAMP)

体感诱发电位 somatosensory-evoked potential(SEP)

晚期糖基化终末产物受体

advanced glycation end product receptor(RAGE)

细胞黏附分子 cell adhesion molecule(CAM)

细胞外基质 extracellular matrix(ECM)