

神经血管单元与脑梗死后免疫抑制研究进展

周梦琴¹, 苏 芃^{1,2}, 梁景岩^{1,2}, 熊天庆^{1,2}

1. 扬州大学医学院转化医学研究院, 江苏 扬州 225009

2. 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室, 江苏 扬州 225009

[摘 要] 脑梗死的脑损伤涉及复杂的病理生理机制。神经血管单元包括神经元、内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞和细胞外基质,其失稳态直接参与了炎症免疫调节过程。神经血管单元各组分促使炎症过度反应协同自主神经系统过度激活来启动脑卒中诱导的免疫抑制(SIID),又以抗炎表型参与免疫抑制进展。SIID虽能缓解炎症导致的损伤,但同时导致脑卒中患者更易受到感染,导致全身性损伤而恶化病情。本文综述了SIID发生机制,神经血管单元重要组成细胞及其他相关免疫因素在其中的作用,以期对脑梗死的再通、预后及免疫调节治疗研究提供新的角度。



[关键词] 脑梗死;神经血管单元;免疫抑制;综述

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** A

Research progress on the roles of neurovascular unit in stroke-induced immunosuppression

ZHOU Mengqin¹, SU Peng^{1,2}, LIANG Jingyan^{1,2}, XIONG Tianqing^{1,2} (1. Institute of Translational Medicine, Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China)

Corresponding author: XIONG Tianqing, E-mail: xiongtianqing@126.com, <https://orcid.org/0000-0001-6497-7847>

[Abstract] A complex pathophysiological mechanism is involved in brain injury following cerebral infarction. The neurovascular unit (NVU) is a complex multi-cellular structure consisting of neurons, endothelial cells, pericyte, astrocyte, microglia and

收稿日期(Received):2023-06-08 接受日期(Accepted):2023-07-19 网络预发表日期(Online):2023-07-28

基金项目(Funding):中国博士后科学基金(2022M712689);江苏省高等学校自然科学基金项目(22KJB180029);扬州市“绿扬金凤计划”(22080700540);江苏省大学生创新创业计划训练项目(202211117083Y)

第一作者(First author):周梦琴,大学生,主要从事脑梗死研究;E-mail: zhoumengq199@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-3356-182X>

通信作者(Corresponding author):熊天庆,讲师,硕士生导师,主要从事神经系统疾病的治疗及机制研究;E-mail: xiongtianqing@126.com; <https://orcid.org/0000-0001-6497-7847>

extracellular matrix, etc. The dyshomeostasis of NVU directly participates in the regulation of inflammatory immune process. The components of NVU promote inflammatory overreaction and synergize with the overactivation of autonomic nervous system to initiate stroke-induced immunodepression (SIID). SIID can alleviate the damage caused by inflammation, however, it also makes stroke patients more susceptible to infection, leading to systemic damage. This article reviews the mechanism of SIID and the roles of NVU in SIID, to provide a perspective for reperfusion, prognosis and immunomodulatory therapy of cerebral infarction.

[**Key words**] Cerebral infarction; Neurovascular unit; Immunosuppression; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(5): 662-672.]

[**缩略语**] 脑卒中诱导的免疫抑制(stroke-induced immunodepression, SIID);神经血管单元(neurovascular unit, NVU);基底层基质(extracellular matrix, ECM);损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF);辅助性T细胞(helper T cell, Th细胞);调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞);下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA); β -制动蛋白(β -arrestin, ARR β);核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B);环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP);cAMP依赖性蛋白激酶(cAMP-dependent protein kinase, PKA);主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC); α 7烟碱乙酰胆碱受体(α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR);细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM);血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM);转化生长因子(transforming growth factor, TGF);趋化因子C-C基序配体(CC chemokine ligand, CCL); α 1酸性糖蛋白(α 1-acid glycoprotein, AAG, ORM);NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein, NLRP);趋化因子CXC亚家族配体(CXC subfamily ligand, CXCL)

脑卒中是导致全球人口死亡及永久性残疾的主要原因之一,其中脑梗死约占87%,能永久性或短暂性血管阻塞导致脑细胞死亡,其特点主要有病情进展快、致死率和致残率高等,给社会带来了沉重的经济和健康负担^[1-2]。如今,治疗脑梗死的选择依然有限,组织型纤溶酶原激活剂(一种能在很短时间内用于恢复大脑血流灌注的溶栓剂)仍是目前唯一用于治疗急性脑梗死的药物,但其治疗窗口期仅4.5 h,应用范围与疗效也存在不足^[3]。目前,对于脑梗死潜在发病机制的认识仍不全面,导致新药开发及治疗策略推进缓慢。

众多研究表明,先天性和适应性免疫反应均为脑梗死进展的关键因素,免疫系统贯穿了脑卒中的全过程,神经毒性的产生及组织的重构与修

复作为危险因素都产生了负面作用,因此免疫系统与大脑双方的相互影响共同调控了疾病发展趋势。脑梗死后严重的脑缺血诱发免疫激活反应,加剧了神经功能缺损,主要通过自主神经系统过度激活导致全身免疫系统发生改变,引发全身免疫抑制,即为SIID。SIID的主要表现包括淋巴细胞减少、先天性和适应性免疫细胞功能失调等,其导致的抗菌防御受损可促使患者高发脑卒中后感染^[4-6],不论是局部神经炎症过程还是全身性感染都会对脑卒中后的结果产生负面影响。目前,脑卒中及SIID的相关机制仍知之甚少,更深入的了解可能对识别靶基因和功能通路以及指导包括药物开发与利用在内的治疗干预有重要意义^[7]。

随着几十年大规模针对神经保护的临床试

验失败,目前脑卒中治疗的重点逐渐从神经保护转向神经血管保护^[8],SIID的启动和发展也都离不开神经血管共同的调控作用。NVU是神经血管人为定义的最小单位,由三个基本单位组成:血管细胞(内皮细胞、周细胞和平滑肌细胞)、神经胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞)和神经元,还包括脑脉管系统内的ECM,共同构成协调的神经血管耦合并维持高度选择性的血脑屏障。所有NVU组分在结构和功能上密切相关且不可或缺,与维持脑微环境稳态、调节血流量及免疫等密切相关。该结构与功能性多细胞模块强调了神经元和脑脉管系统之间独特的串扰联系,脑梗死后每个模块均直接接触有害因素,通过各自及相互间的作用介导多个细胞和分子水平上的炎症过程,从而在疾病进展中发挥关键作用^[9-11]。

如今,脑卒中的治疗趋势已从仅关注保护神经元转向调节NVU不同组分间关系正常化,后者成为探索脑梗死机制和治疗的新范式。NVU各组分具有不同的异质性,可能赋予NVU在损伤后不同阶段有害/保护性双重作用,如在损伤后触发延迟的恢复反应,调节先天性和适应性免疫系统在脑梗死后促炎/抗炎反应的平衡。当炎症和损伤超过内在修复能力时也必然导致较差的临床结果。为进一步了解免疫炎症过程并设计相关治疗,恢复脑损伤或疾病后的稳态,阐明病理条件下NVU不同组分的动态炎症变化及免疫协调机制是有必要的^[12-14]。

因此,本文就脑梗死后NVU参与SIID可能的相关机制进行综述,探究免疫系统在脑梗死发生、发展中的效应,以及脑卒中免疫调节治疗的可能性。

1 脑梗死后免疫抑制的发生及对脑梗死的影响

免疫系统在脑梗死的发生、进展和修复中都有参与,包括先天性和适应性免疫,在损伤的急性期和慢性阶段都起着关键作用^[13]。生理条件下,免疫系统与神经系统通过多种途径相互作用以维持稳态,但严重的脑损伤(如脑卒中)可打破这一平衡。脑梗死发作后24 h内,初级和次级淋巴器官被激活,受伤和死亡的细胞释放DAMP,炎症级联的激活导致大脑中的神经炎症状态发展至全身,伴细胞因子、趋化因子和其他促炎介质在

血液循环中的水平显著升高^[15-16],免疫系统逐渐疲累力竭,在脑卒中发作后数小时至数天内的亚急性期触发免疫抑制状态,功能状态随细胞免疫功能迅速且持续的减弱而受到抑制,特征表现为淋巴细胞数减少(主要是CD4⁺ T细胞),次级淋巴器官(如脾脏)萎缩和抗炎细胞因子水平升高^[11],主要表现还有中性粒细胞/淋巴细胞比值增加,单核细胞上抗原提呈分子HLA-DR表达减少,并伴随促炎性细胞因子(如 γ 干扰素、TNF- α)产生减少而抗炎细胞因子(如IL-10)产生增加,Th1细胞活性受损(从Th1细胞转变为Th2细胞)^[17]。此外,分化的Treg细胞及脾脏中B细胞的丢失也进一步损害了宿主对病原体的防御^[18]。脑梗死后持续加剧的神经功能缺损导致全身免疫系统发生改变,这种现象被称为SIID,其虽然对缓解炎症损伤有一定的积极意义,但会加重感染风险甚至可能危及生命,产生全身性不良影响,主要表现为脑卒中相关性肺炎和尿路感染^[19]。

1.1 SIID的发生机制

中枢神经系统通过复杂的神经和体液途径共同调控免疫功能,目前主要包括交感神经系统、副交感神经系统和HPA^[20],但有关全身性免疫抑制的具体机制仍未完全明确。

1.1.1 交感神经系统对SIID的影响 脑梗死会显著诱发交感神经系统过度激活,降低感染阈值并增加感染风险。肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺等儿茶酚胺是交感神经系统介质,当交感肾上腺髓质系统兴奋时被大量分泌释放入血,通过免疫细胞的肾上腺素能受体起作用,目前已有研究发现与交感神经系统活性相关的ARR β 2/NF- κ B通路^[21]或cAMP/PKA/NF- κ B通路^[22]可诱导免疫抑制。首先,减少 γ 干扰素(NK细胞和T淋巴细胞产生的关键效应细胞因子之一)的产生,抑制了细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4的表达,诱导淋巴细胞凋亡,抗炎细胞因子分泌增加^[16,23];其次,下调MHC II类分子表达,减弱了抗原提呈细胞功能,减少血液中TNF和IL-6的产生,促进M2型(抗炎)巨噬细胞的分化,协同刺激抗炎细胞因子的产生并激活了Th2细胞免疫应答;最后,下调转录因子NF- κ B(炎症基因表达的主要调节因子)的活性,可抑制促炎性细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 和IL-6)的基因转录,上调抗炎细胞因子(如IL-10),抑制Th1细胞活性

及细胞免疫应答^[21-22]。研究显示,通过 β 肾上腺素受体阻断剂普萘洛尔抑制交感神经系统,可减少淋巴细胞功能障碍和细菌感染,提高大脑中动脉栓塞小鼠的存活率^[24],佐证了交感神经系统的激活是导致脑卒中后感染发生率高的主要免疫抑制机制。

1.1.2 HPA对SIID的影响 HPA是神经内分泌系统的重要组成部分。HPA和交感神经系统的激活可导致肾上腺类固醇激素和儿茶酚胺的全身释放,是大手术、脑损伤或创伤后免疫炎症反应的重要组成部分。一方面,儿茶酚胺能与HPA通路协同作用,通过去甲肾上腺素和糖皮质激素的协调作用诱导外周室的脾萎缩和NK细胞数减少,随后支配诱导的细胞因子信号通路抑制因子3上调充当负反馈抑制剂以抑制外周区室中NK细胞的生成^[25]。另一方面,下丘脑可感知脑卒中致脑损伤所产生的IL-1、IL-6、IL-10和TNF- α ,从而通过激活HPA增加下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素的合成,以刺激垂体前叶产生促肾上腺皮质激素进入肾上腺过度释放糖皮质激素,而糖皮质激素具有强大的抗炎作用,可作用于T淋巴细胞减少 γ 干扰素的产生并诱导其凋亡,也作用于单核细胞促进IL-10分泌,这可能是脑梗死后血液和脾脏中淋巴细胞、NK细胞减少,以及中性粒细胞、单核细胞防御机制受损的重要原因^[18,21]。Prass等^[24]观察到,通过糖皮质激素受体阻滞剂RU486抑制HPA可预防淋巴细胞减少、凋亡及单核细胞功能障碍,但与普萘洛尔治疗效果不同,其并未减少细菌感染。以上结果揭示了HPA在SIID中有一定作用但可能不如交感神经系统关键。

1.1.3 副交感神经系统对SIID的影响 胆碱能抗炎途径主要包括迷走神经、脾脏和 $\alpha 7$ nAChR。脑梗死后激活的副交感神经系统通过分泌乙酰胆碱与 $\alpha 7$ nAChR结合, $\alpha 7$ nAChR表达上调可抑制NF- κ B信号转导及小胶质细胞炎症反应,下调炎症水平,保护神经细胞免受氧化应激并促进脑功能恢复。此外,副交感神经系统通过活化迷走神经和刺激 $\alpha 7$ nAChR来调节脾免疫反应,是大脑调节脾和外周免疫系统相关的一个重要途径,如分泌乙酰胆碱的T淋巴细胞可抑制脾脏生成TNF- α ^[26-27]。对于脑卒中相关性感染,一方面已知巨噬细胞与肺泡上皮细胞都是肺胆碱能抗炎

信号传导的主要细胞靶标,Engel等^[28]证实大脑中动脉栓塞小鼠模型的副交感神经活性迅速增加后,会导致肺先天免疫反应由于胆碱能信号传导提升受到抑制,增加了感染易感性;另一方面研究验证在脑梗死小鼠亚急性期(脑卒中3d后)使用Varenicline(一种 $\alpha 7$ nAChR高亲和力激动剂)可减少大脑炎症反应,改善其运动功能,表明活化的副交感神经系统可减轻亚急性期炎症损伤,可能存在有调节脑部炎症的时间窗口^[29]。综上所述,通过迷走神经和 $\alpha 7$ nAChR刺激胆碱能抗炎途径可能是一种神经保护策略,但胆碱能途径的额外刺激也可能会加剧危及生命的细菌感染风险,免疫调节治疗须保持感染易感性增加和神经保护之间的平衡。

由上述可知,脑卒中后交感神经系统过度激活,儿茶酚胺水平持续升高介导了早期淋巴细胞激活减少与脑卒中后抗菌免疫反应受损,转录因子NF- κ B与星形胶质细胞、小胶质细胞的激活紧密关联;副交感神经激活后通过 $\alpha 7$ nAChR抑制小胶质细胞等免疫细胞释放外周免疫因子,产生免疫抑制;激活HPA可升高糖皮质激素,抑制了促炎性细胞因子的产生并阻止免疫细胞增殖以促进细胞凋亡。此外,死亡的神经元和非神经元释放DAMP进一步激活固有免疫细胞(如小胶质细胞)和其他细胞(如周细胞^[30])中的先天性免疫受体产生促炎性细胞因子,并与其他促炎介质共同破坏血脑屏障,从而进一步触发神经体液反应^[13],多种机制协同破坏NVU的稳定性而促进了SIID的发展。

1.2 SIID对脑梗死的影响

脑梗死初期引起的一系列免疫反应不仅涉及脑损伤,还包含反馈性的修复。SIID的发展可能作为一种适应性保护代偿机制,减轻脑内过度炎症反应,阻止脑损伤的进一步发展。由于脑损伤可削弱免疫细胞功能,抑制免疫系统,导致淋巴细胞数减少,NK细胞和T细胞的细胞因子分泌失调,从而影响脑卒中的严重程度及相关感染的发病率^[19,31]。目前,脑梗死后免疫反应的性质是否受梗死位置的影响尚未明确,但脑损伤的程度可能决定了SIID是否发生及其严重程度^[11]。

SIID下调免疫反应减少炎症损伤的同时也减弱了机体对病原体的抵抗力而导致感染易感性增加。流行病学数据表明,脑卒中后感染是患

者死亡和残疾的主要原因,感染率与研究特征和患者的临床状况有关且结果差异较大,目前最新文献报道总感染率高达30%,肺炎和尿路感染率均约为10%,重症监护室中比率更高,肺炎与死亡显著相关(比值比为3.62)。全身性免疫系统的抑制发生在多种中枢神经系统急性损伤中,致感染易感性增加,全身性感染亦增强了针对脑抗原的自身免疫反应,对预后产生不利影响,与较高的复发率和再入院率密切相关^[17,20]。目前,脑卒中后中枢神经系统与免疫系统相互作用的机制尚未完全阐明,脑卒中不同阶段观察到的免疫抑制有不同的效果,结合最新脑卒中后肺炎相关的分析报道可推断SIID是脑梗死急性期后感染率极高的重要危险因素,两者间相互促进预后不良结果^[17,32]。探索如何在不损伤脑的情况下有效控制SIID对全身免疫变化的影响,对改善患者存活率和生活质量具有重要意义。

从正面影响来看,脑卒中急性期受损血脑屏障允许免疫细胞几乎不受限制地进入中枢神经系统,同时让通常在大脑中被隔离的抗原很可能第一次暴露出来,有证据表明这些抗原可在实验性脑卒中后数小时内进入循环并提呈给淋巴结中的淋巴细胞,从而诱导自身反应性T淋巴细胞和B淋巴细胞启动自身免疫反应^[33]。因此,SIID可通过下调外周免疫应答使中枢神经系统免受自身免疫的侵扰,最大限度地减少大脑脑梗死后进一步的免疫病理反应,从而产生保护作用,但这需要以宿主高易感性为代价。

综上所述,SIID的总体后果尚不清楚,不同病况的患者可能结果差异很大。但是,感染对脑卒中各个阶段的有害影响是毋庸置疑的。因此,进一步研究SIID相关调控信号和免疫机制,探索预防或减少感染的相关免疫治疗策略一定会在未来受到越来越多的关注。

2 神经血管单元在脑梗死后免疫抑制中的作用

功能性NVU是满足大脑动态代谢需求的核心,毫无疑问NVU在脑梗死的病理生理过程中起着主导作用,对炎症免疫反应具有深远的影响。多种机制严重改变炎症/抗炎介质的平衡,破坏了NVU的稳定性,导致血脑屏障功能障碍,从而启动SIID。另外,NVU重要组成细胞也可自主或在相互作用下转变为抗炎表型促进并参与SIID。

2.1 血脑屏障中内皮细胞的促炎表型促进SIID启动

脑毛细血管内皮细胞是NVU的主要成分,有助于血脑屏障的形成。生理条件下,由于血脑屏障具有高度选择性,血管中的大分子和极性分子不能扩散到中枢神经系统实质中。与外周器官中的毛细血管内皮细胞不同,大脑中的毛细血管内皮细胞是无孔的,其特征是细胞旁扩散水平低,胞饮活性最小,有多种转运蛋白,这些特性赋予其血脑屏障独特的运输系统。脑毛细血管内皮细胞通过紧密连接和黏附连接形成连续层,阻断了毛细血管内皮细胞之间的细胞旁扩散途径,还可选择性地缓冲血液成分波动对脑间质液的影响,调节大脑微环境和神经元信号传导^[34-35]。

脑内皮细胞中白细胞黏附分子表达水平低,能防止免疫细胞的浸润,但在血脑屏障被破坏后,脑毛细血管内皮细胞的内皮黏附分子(ICAM-1、VCAM-1、P选择素和E选择素)生成增多,促炎表型表达上调,促进急性炎症期外周免疫细胞渗入脑实质,并在晚期诱导T淋巴细胞和B淋巴细胞浸润,随着更多特异性免疫细胞参与,炎症反应也将不断加重^[35-37]。因此,由于脑梗死损伤血脑屏障结构组分后蛋白水解酶被激活,同时激活中性粒细胞活性,导致蛋白水解酶暴露于NVU中,脑毛细血管内皮细胞紧密的连接与基底膜均被破坏^[38],血脑屏障通透性大大增加,允许各种促炎性细胞因子、免疫细胞随意进入血脑屏障中,加重脑内炎症反应,最终导致SIID启动。

2.2 促炎表型脑周细胞破坏血脑屏障参与启动SIID的潜力

脑毛细血管内平滑肌细胞被周细胞取代,周细胞通过共同的基底膜与脑毛细血管内皮细胞密切联系但不直接接触,并具有类似平滑肌细胞的收缩特征,故可调节毛细血管的脑血流量^[39]。根据位置、形态和蛋白质表达,中枢神经系统周细胞可分为三种亚型:动脉周细胞在调节脑血流量方面起着至关重要的作用,毛细血管周细胞对于维持血脑屏障完整性很重要,小静脉周细胞可调节外周免疫细胞浸润脑细胞^[40]。这三种周细胞亚型在正常大脑及脑梗死后脑损伤与功能恢复中都起着关键作用,促进血管生成及神经发生,对血脑屏障的发育和止血也有重大贡献,毫无疑问中枢神经系统中的周细胞具有更复杂且

重要的功能。相比其他组织器官,大脑中的毛细血管内皮细胞具有更广泛的周细胞覆盖。有体外研究表明,与周细胞关系紧密的毛细血管内皮细胞比单独的毛细血管内皮细胞更能抵抗细胞凋亡,进一步证明了周细胞在支持血脑屏障形成并维持其结构完整性中的作用^[9,35]。

在中枢神经系统炎症中,脑周细胞可表现出促炎或抗炎不同表型。周细胞通过表达多种神经营养因子在脑梗死后促进神经元和轴突再生,并与毛细血管内皮细胞相互作用支持新血管的形成及血脑屏障的稳定,对保护脑实质免受白细胞浸润产生重要作用^[6,30]。此外,毛细血管小静脉末端的周细胞对外周免疫细胞浸润的调节作用可减轻神经血管损伤^[40]。相比之下,周细胞的促炎特性更加突出。一方面,在脑梗死后超急性期,周细胞可能因参与血管收缩导致在毛细血管闭塞(无回流现象),并可于后期转变为促炎表型增强血脑屏障的通透性,促进脑水肿形成^[41-42]。另一方面,在免疫反应募集白细胞的过程中,周细胞通过持续表达低水平的黏附分子感知组织损伤,在脑卒中产生的炎症细胞因子及DAMP的诱导下,分泌促炎免疫活性因子包括IL、TNF- α 和 γ 干扰素,产生大量的活性氧、一氧化氮和其他促炎性细胞因子^[39,43],从而对NVU的细胞造成损害并破坏血脑屏障。另有报道称,周细胞可以被激活、增殖并迁移到邻近的缺血性脑实质中,表达小胶质细胞标志物并获得小胶质细胞表型,从而参与免疫反应^[30]。

综上所述,周细胞虽有一定的调节保护作用,但其协同促炎推进SIID发展的潜力同样难以忽视,但目前是何种机制主导、作用的具体时机及相关调节信号均不清楚。另外要特别提出的是,早先研究表明周细胞可表达多种血管介质受体,其中包括儿茶酚胺^[44]正是前文所述SIID重要的发生机制交感神经系统激活的产物。

2.3 星形胶质细胞在脑梗死早期破坏血脑屏障启动免疫反应而在脑梗死晚期促进并参与SIID

星形胶质细胞是高度异质的神经胶质细胞,以非重叠的方式遍布整个中枢神经系统。在NVU中,星形胶质细胞位于神经元和毛细血管内皮细胞间的中心,特殊的位置使其能够调节脑血流量,维持血脑屏障的非渗透性,参与神经元代谢和突触活性的动态变化^[45-47]。近年来,根据星

形胶质细胞与中枢神经系统中其他类型细胞间的相互作用与联系(串扰),研究者们更加关注其更多、更复杂的功能。如前文所述,星形胶质细胞终足接触毛细血管内皮细胞并包裹血管壁,这种结构可诱导毛细血管内皮细胞中紧密连接蛋白的表达,又通过SHH蛋白和 β -联蛋白加强血脑屏障的紧密连接和完整性^[48],对形成与稳定血脑屏障具有一定的贡献。

小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫活性细胞,但星形胶质细胞在这方面经常被忽视^[49]。脑梗死后星形胶质细胞经历结构和功能的转化(反应性星形胶质细胞增生),类似于小胶质细胞在病理生理条件下是调节血脑屏障完整性的双刃剑,由促炎刺激触发的NF- κ B异二聚体的核转运是其活化的关键步骤。缺血缺氧引发了细胞一系列损伤反应,导致氧化应激产物和促炎性细胞因子(趋化因子)等促炎因子的释放,与A1型星形胶质细胞释放的血管内皮生长因子协同破坏局部血脑屏障导致其通透性增加,促炎性细胞因子和外周免疫细胞均可进入,脑卒中后的免疫炎症反应被放大^[47,50-51]。此外,活化的神经胶质细胞产生的炎症介质(包括TNF- α 和IL-1 β)不仅直接参与炎症反应,还可激活小胶质细胞募集外周免疫细胞加剧炎症反应,分泌的基质金属蛋白酶还可降解细胞外基质,共同破坏血脑屏障的完整性,导致神经元死亡、梗死进展,促进SIID启动^[52]。

然而,星形胶质细胞同样可为保护中枢神经系统减少炎症损伤表达抗炎表型。脑梗死后72 h炎症高峰期内,占主导地位的是A2型星形胶质细胞。A2型星形胶质细胞可上调多种神经营养因子并抑制中枢神经系统中炎症细胞的扩散^[52],充当调节细胞分泌IL-2、IL-10和TGF- β 等抗炎细胞因子^[53],以及释放具有神经保护作用的脂毒素A4和脂毒素B4来抑制神经炎症反应^[54],从而发挥保护作用。更直接的是,A2型星形胶质细胞在脑卒中期间增加了IL-33和CCL1水平,其中IL-33可促进脑卒中后Treg细胞的增殖^[55],直接促进并参与SIID的进展。另外,星形胶质细胞中的胰岛素样生长因子-1能在缺血环境中将免疫细胞转向抗炎特征来保护脑卒中后血脑屏障完整性和神经功能^[56]。

星形胶质细胞与小胶质细胞间的串扰对大

脑的生理功能和疾病都至关重要^[47]。星形胶质细胞可间接调节小胶质细胞的功能,通过抑制小胶质细胞介导的炎症反应,即可限制外周免疫细胞和某些细菌浸润血脑屏障,修复受损的血脑屏障。此外,星形胶质细胞还具有活跃的分泌能力,可以分泌如 ORM2、前列腺素 E2 等蛋白质,用以调节小胶质细胞的活性及血管张力,其中 ORM2 可在脑炎症期间调节小胶质细胞活性和迁移而发挥抗炎作用,是参与免疫抑制各个方面的急性期血浆蛋白^[57-58]。有研究表明,在星形胶质细胞存在条件下,体外小胶质细胞中抗炎基因 *CX3CL1* 的表达可增加^[59]。

综上所述,星形胶质细胞既参与了早期爆发的炎症反应,亦涉及众多抗炎因子及其机制参与免疫抑制,对 SIID 的启动及发展进程具有相当重要的作用。

2.4 小胶质细胞在脑梗死早期破坏血脑屏障启动免疫反应而在脑梗死晚期促进并参与 SIID

小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫活性巨噬细胞,具有吞噬能力,能清除中枢神经系统中的毒素和异物。小胶质细胞活化是炎症反应的开始,然后是外周免疫细胞浸润和星形胶质细胞活化^[60]。在脑梗死的病理阶段,内源性小胶质细胞和募集的巨噬细胞被激活后根据功能分为两种表型:经典的 M1 型(促炎)或替代的 M2 型(抗炎)表型^[61]。

小胶质细胞与星形胶质细胞类似,具有促进或抑制脑梗死后炎症的双重免疫功能。一方面,小胶质细胞积极参与了缺血后血脑屏障的崩解,半暗带内活化的小胶质细胞通过扩张的细胞突起向病灶周围的血管延伸,使血源性巨噬细胞外渗,同时血管周围的小胶质细胞通过吞噬正常毛细血管内皮细胞导致局部内皮细胞被激活引起功能障碍,血管分解裂变,促进健康邻近组织中脑梗死诱导的损伤的迁移,最终导致血脑屏障被破坏及免疫细胞和分子渗入,反过来激活了更多的小胶质细胞。另一方面,死亡的细胞释放 DAMP,激活小胶质细胞启动 NF- κ B 易位到细胞核形成了 NLRP3 炎性体,明显提高了 IL-1 β 水平,增加了趋化因子 CCL2、CCL20 和 CXCL2 分泌,从而下调了 SHH 蛋白表达,即导致星形胶质细胞缺少了维持血脑屏障完整性的重要信号。M1 型小胶质细胞以诱导型一氧化氮合酶和 NF- κ B 的激

活为特征,产生活性氮增加了活性氧和一氧化氮,与促炎性细胞因子及趋化因子协同增加了氧化应激和神经炎症反应,诱导最初的全身免疫激活,促进启动强烈而持久的免疫抑制^[17,53]。

小胶质细胞在脑梗死后期会发展出另一种保护性表型。脑梗死后 NVU 恢复期间, M2 型小胶质细胞通过分泌 IL-4、IL-10 和 TGF- β , 以及免疫细胞的吞噬功能促进炎症消退,阻止炎症进一步诱导血脑屏障崩解。IL-4 和 IL-10 共同下调了 γ 干扰素、TNF- α 和 IL-1 β 的表达,并抑制 NF- κ B 的活化,提高了缺血脑中抗炎因子的水平。TGF- β 和 IL-10 限制了免疫细胞对大脑的浸润,直接保护血脑屏障免受损害,有助于维持脑梗死中的血脑屏障结构和功能。其中, TGF- β 可降低基质金属蛋白酶活性、减少 ECM 降解; IL-10 可降低毛细血管内皮细胞中 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达。此外,在与星形胶质细胞的相互作用方面,小胶质细胞释放的 IL-10 作用于反应性星形胶质细胞,并在 NVU 中释放发挥积极保护作用的细胞因子^[7], 还可通过下调星形胶质细胞中 CXCL1 的表达,减弱免疫炎症细胞及因子的浸润^[53,59]。

将小胶质细胞和单核细胞来源的巨噬细胞的特异性转录本进行比较发现,小胶质细胞更倾向于向 M1 型过渡^[62], 因此更多研究集中在小胶质细胞的激活调节机制上,旨在将小胶质细胞从 M1 型转变为 M2 型,从而促进免疫调节作用^[63]。因此,相比星形胶质细胞,小胶质细胞的促炎作用似乎更为显著,但通过与星形胶质细胞的相互串扰,其促进 SIID 的启动和发展的贡献方式复杂但不容忽视。

2.5 其他免疫调节性因素通过影响 NVU 参与 SIID

有证据表明,在脑梗死的慢性期,大脑特异性 Treg 细胞可迁移至大脑中持续数月,并在此期间表现出多方面促进功能恢复的作用。在脑卒中后的几天内,增殖的 Treg 细胞中 IL-2、IL-33 及 5-羟色胺信号传导提升,阻止梗死体积增加,抑制星形胶质细胞增生及转变为神经毒性表型(A1 型),促进脑功能恢复^[64]。有研究证明,大脑中动脉栓塞小鼠的脑 Treg 细胞表达了高水平的双调蛋白和骨桥蛋白,其中双调蛋白可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞产生 IL-6 以抑制炎症,骨桥蛋白可通过小胶质细胞上的整合素受体增强其介导的

修复作用^[65-66]。总而言之,以上发现表明大脑 Treg 细胞可以通过多种介质在脑梗死期间影响 NVU,参与 SIID 并发挥一定保护性作用。

肠神经系统被称为人类“第二脑”,也属于自主神经系统,在功能上胃肠道与中枢神经系统相互联系,近年有报道代表大脑和肠道之间相互作用的“肠-脑轴”与脑梗死期间血脑屏障的破坏及肠道中 T 细胞亚群的功能改变有关,即中枢神经系统炎症反应与肠道免疫存在相关性。大脑急性梗死引起肠道微生物群失调后,T 淋巴细胞池的分化偏向于促炎亚群 $\gamma\delta$ T 细胞(主要来源于肠道)并可迁移至脑。 $\gamma\delta$ T 细胞是缺血脑中强效促炎性细胞因子 IL-17A 的主要来源,减弱了 T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化的倾向。但缺少肠道 Treg 细胞又难以抑制 $\gamma\delta$ T 细胞增殖,外周免疫调节作用被严重削弱,具有神经保护作用的抗炎细胞因子 IL-10 分泌减少,成为促进炎症反应过度启动 SIID 的重要因素^[53,67]。与其他患者比较,脑梗死患者的肠道多样性显著降低,产生氧化三甲胺的细菌、机会致病菌增加,其中氧化三甲胺可通过刺激线粒体产生活性氧,破坏毛细血管内皮细胞等 NVU 组成细胞,进一步协同淋巴细胞对血脑屏障造成不良影响^[68],因此肠道微生物群的失调反过来亦可导致脑梗死结局恶化。在 SIID 所致严重并发症方面,有研究推测脑卒中相关性肺炎由肠道细菌易位引起,并在脑卒中相关性肺炎患者的肺部检测到了肠道细菌^[69]。综上,基于脑梗死已延伸至中枢神经系统外免疫器官的病理机制,靶向肠道微生物群在未来关联 SIID 治疗脑梗死具有可观的前景。

在 NVU 中,多种细胞分泌的一些细胞因子还会导致 ECM 组成和结构完整性发生变化,从而影响血脑屏障的稳定,而 ECM 的破坏同样也会影响这些细胞的功能。因此,NVU 中细胞与细胞之间,细胞与 ECM 之间,细胞或 ECM 与外周免疫环境之间在脑梗死后脑免疫炎症反应中的相互作用都有可能影响血脑屏障从而参与 SIID。研究表明,NVU 中大部分组成细胞都可释放和摄取外泌体,在介导 NVU 内细胞间串扰方面具有重要作用,与免疫系统调节及促炎作用的相关性提示了其 SIID 相关联的治疗潜力^[7];同理,脑缺血中长链非编码 RNA 失调可诱导神经元死亡、小胶质细胞活化、炎症和神经发生^[70],与 NVU 在 SIID 的

作用也有一定的关联性。

3 结 语

功能性 NVU 是满足大脑动态代谢需求的核心,在脑梗死的病理生理过程中起着主导作用,对炎症免疫反应具有深远的影响。NVU 中多种免疫抑制细胞及分子的表达是对大脑中高度炎症环境的反馈,长远来看对患者预后弊远大于利,有效改善脑梗死后的炎症可在免疫系统与中枢神经系统间形成稳态以防止 SIID 的发生。基于脑梗死的治疗现状以及 SIID 在脑梗死病理生理机制中的重要性,多种与 SIID 关联的预防性免疫调节疗法逐渐出现,作为非传统替代疗法来减少感染。未来应进一步结合 NVU 研究脑梗死后炎症免疫与 SIID 的精确机制,探寻更多靶点与药物,实现对免疫系统和中枢神经系统的双重保护。

志谢 研究得到中国博士后科学基金(2022M712689)、江苏省高等学校自然科学研究项目(22KJB180029)、扬州市“绿扬金凤计划”(22080700540)、江苏省大学生创新创业计划训练项目(202211117083Y)支持

Acknowledgements This study was supported by the Postdoctoral Science Foundation of China (2022M712689), Natural Science Research Project for Universities of Jiangsu Province (22KJB180029), Lyuyang Jinfeng Project of Yangzhou City (22080700540), Jiangsu University Students Innovation and Entrepreneurship Plan Training Project (202211117083Y)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2023. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [2] GORELICK P B. The global burden of stroke: persistent and disabling[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 417-418.
- [3] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients

- with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. **Stroke**, 2019, 50(12): e344-e418.
- [4] MALONE K, AMU S, MOORE A C, et al. The immune system and stroke: from current targets to future therapy [J]. **Immunol Cell Biol**, 2019, 97(1): 5-16.
 - [5] SHI K, WOOD K, SHI F D, et al. Stroke-induced immunosuppression and poststroke infection[J]. **Stroke Vasc Neurol**, 2018, 3(1): 34-41.
 - [6] IADECOLA C, BUCKWALTER M S, ANRATHER J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. **J Clin Invest**, 2020, 130(6): 2777-2788.
 - [7] WANG X, WANG Q, WANG K, et al. Is immune suppression involved in the ischemic stroke? A study based on computational biology[J]. **Front Aging Neurosci**, 2022, 14: 830494.
 - [8] AYER A, HWANG B Y, APPELBOOM G, et al. Clinical trials for neuroprotective therapies in intracerebral hemorrhage: a new roadmap from bench to bedside[J]. **Transl Stroke Res**, 2012, 3(4):409-417.
 - [9] IADECOLA C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. **Neuron**, 2017, 96(1): 17-42.
 - [10] WANG L, XIONG X, ZHANG L, et al. Neurovascular unit: a critical role in ischemic stroke[J]. **CNS Neurosci Ther**, 2021, 27(1): 7-16.
 - [11] ZAGREAN A M, HERMANN D M, OPRIS I, et al. Multicellular crosstalk between exosomes and the neurovascular unit after cerebral ischemia. Therapeutic implications[J]. **Front Neurosci**, 2018, 12: 811.
 - [12] LO E H, ROSENBERG G A. The neurovascular unit in health and disease: introduction[J]. **Stroke**, 2009, 40(3 Suppl): S2-3.
 - [13] MENG J, ZHANG J, FANG J, et al. Dynamic inflammatory changes of the neurovascular units after ischemic stroke[J]. **Brain Res Bull**, 2022, 190: 140-151.
 - [14] ZHANG Y, DING X, MIAO C, et al. Propofol attenuated TNF- α -modulated occludin expression by inhibiting Hif-1 α /VEGF/VEGFR-2/ERK signaling pathway in hCMEC/D3 cells[J]. **BMC Anesthesiol**, 2019, 19(1): 127.
 - [15] BRAMBILLA R, COUCH Y, LAMBERTSEN K L. The effect of stroke on immune function[J]. **Mol Cell Neurosci**, 2013, 53: 26-33.
 - [16] FAURA J, BUSTAMANTE A, MIRÓ-MUR F, et al. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections [J]. **J Neuroinflammation**, 2021, 18(1): 127.
 - [17] WESTENDORP W F, DAMES C, NEDERKOORN P J, et al. Immunodepression, infections, and functional outcome in ischemic stroke[J]. **Stroke**, 2022, 53(5): 1438-1448.
 - [18] SHIM R, WONG C H. Ischemia, immunosuppression and infection—tackling the predicaments of post-stroke complications[J]. **Int J Mol Sci**, 2016, 17(1): 64.
 - [19] SANTOS SAMARY C, PELOSI P, LEME SILVA P, et al. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy[J]. **Crit Care**, 2016, 20(1): 391.
 - [20] LIU D D, CHU S F, CHEN C, et al. Research progress in stroke-induced immunodepression syndrome (SIDS) and stroke-associated pneumonia (SAP)[J]. **Neurochem Int**, 2018, 114: 42-54.
 - [21] YAN F L, ZHANG J H. Role of the sympathetic nervous system and spleen in experimental stroke-induced immunodepression[J]. **Med Sci Monit**, 2014, 20: 2489-2496.
 - [22] ZUO L, SHI L, YAN F. The reciprocal interaction of sympathetic nervous system and cAMP-PKA-NF- κ B pathway in immune suppression after experimental stroke[J]. **Neurosci Lett**, 2016, 627: 205-210.
 - [23] VOGELGESANG A, MAY V E, GRUNWALD U, et al. Functional status of peripheral blood T-cells in ischemic stroke patients[J/OL]. **PLoS One**, 2010, 5(1): e8718.
 - [24] PRASS K, MEISEL C, HÖFLICH C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation[J]. **J Exp Med**, 2003, 198(5): 725-736.
 - [25] LIU Q, JIN W N, LIU Y, et al. Brain ischemia suppresses immunity in the periphery and brain via different neurogenic innervations[J]. **Immunity**, 2017, 46(3): 474-487.
 - [26] YU H, CAI Y, ZHONG A, et al. The “Dialogue” between central and peripheral immunity after ischemic stroke: focus on spleen[J]. **Front Immunol**, 2021, 12: 792522.
 - [27] ROSAS-BALLINA M, OLOFSSON P S, OCHANI M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit[J]. **Science**, 2011, 334(6052): 98-101.
 - [28] ENGEL O, AKYÜZ L, DA COSTA GONCALVES A C, et al. Cholinergic pathway suppresses pulmonary innate immunity facilitating pneumonia after stroke [J]. **Stroke**, 2015, 46(11): 3232-3240.
 - [29] CHEN S, BENNET L, MCGREGOR A L. Delayed varenicline administration reduces inflammation and improves forelimb use following experimental stroke [J]. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, 2017, 26(12): 2778-2787.
 - [30] YANG S, JIN H, ZHU Y, et al. Diverse functions and mechanisms of pericytes in ischemic stroke[J]. **Curr Neuropharmacol**, 2017, 15(6): 892-905.
 - [31] RÖMER C, ENGEL O, WINEK K, et al. Blocking stroke-induced immunodeficiency increases CNS antigen-specific autoreactivity but does not worsen functional outcome after experimental stroke[J]. **J**

- Neurosci**, 2015, 35(20): 7777-7794.
- [32] WESTENDORP W F, NEDERKOORN P J, VERMEIJ J D, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis[J]. **BMC Neurol**, 2011, 11: 110.
- [33] PLANAS A M, GÓMEZ-CHOCO M, URRÁ X, et al. Brain-derived antigens in lymphoid tissue of patients with acute stroke[J]. **J Immunol**, 2012, 188(5): 2156-2163.
- [34] ABBOTT N J. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery[J]. **J Inherit Metab Dis**, 2013, 36(3): 437-449.
- [35] KADRY H, NOORANI B, CUCULLO L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. **Fluids Barriers CNS**, 2020, 17(1): 69.
- [36] SLADOJEVIC N, STAMATOVIĆ S M, KEEP R F, et al. Inhibition of junctional adhesion molecule-A/LFA interaction attenuates leukocyte trafficking and inflammation in brain ischemia/reperfusion injury[J]. **Neurobiol Dis**, 2014, 67: 57-70.
- [37] MULLER W A. Transendothelial migration: unifying principles from the endothelial perspective[J]. **Immunol Rev**, 2016, 273(1): 61-75.
- [38] URRÁ X, MIRÓ F, CHAMORRO A, et al. Antigen-specific immune reactions to ischemic stroke[J]. **Front Cell Neurosci**, 2014, 8: 278.
- [39] CAI W, LIU H, ZHAO J, et al. Pericytes in brain injury and repair after ischemic stroke[J]. **Transl Stroke Res**, 2017, 8(2): 107-121.
- [40] ATTWELL D, MISHRA A, HALL C N, et al. What is a pericyte?[J]. **J Cereb Blood Flow Metab**, 2016, 36(2): 451-455.
- [41] HALL C N, REYNELL C, GESSLEIN B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease[J]. **Nature**, 2014, 508(7494): 55-60.
- [42] UNDERLY R G, LEVY M, HARTMANN D A, et al. Pericytes as inducers of rapid, matrix metalloproteinase-9-dependent capillary damage during ischemia[J]. **J Neurosci**, 2017, 37(1): 129-140.
- [43] ELALI A, THÉRIAULT P, RIVEST S. The role of pericytes in neurovascular unit remodeling in brain disorders[J]. **Int J Mol Sci**, 2014, 15(4): 6453-6474.
- [44] ELFONT R M, SUNDARESAN P R, SLADEK C D. Adrenergic receptors on cerebral microvessels: pericyte contribution[J]. **Am J Physiol**, 1989, 256(1 Pt 2): R224-R230.
- [45] CARMICHAEL S T. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts[J]. **Ann Neurol**, 2016, 79(6): 895-906.
- [46] FILOSA J A, MORRISON H W, IDdings J A, et al. Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone[J]. **Neuroscience**, 2016, 323: 96-109.
- [47] LIU L R, LIU J C, BAO J S, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit[J]. **Front Immunol**, 2020, 11: 1024.
- [48] LIEBNER S, DIJKHUIZEN R M, REISS Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease[J]. **Acta Neuropathol**, 2018, 135(3): 311-336.
- [49] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. **Nature**, 2017, 541(7638): 481-487.
- [50] STAMATOVIĆ S M, PHILLIPS C M, MARTINEZ-REVOLLAR G, et al. Involvement of epigenetic mechanisms and non-coding RNAs in blood-brain barrier and neurovascular unit injury and recovery after stroke [J]. **Front Neurosci**, 2019, 13: 864.
- [51] ARGAW A T, ASP L, ZHANG J, et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease[J]. **J Clin Invest**, 2012, 122(7): 2454-2468.
- [52] HAN G, SONG L, DING Z, et al. The important double-edged role of astrocytes in neurovascular unit after ischemic stroke[J]. **Front Aging Neurosci**, 2022, 14: 833431.
- [53] QIU Y M, ZHANG C L, CHEN A Q, et al. Immune cells in the BBB disruption after acute ischemic stroke: targets for immune therapy? [J]. **Front Immunol**, 2021, 12: 678744.
- [54] LIVNE-BAR I, WEI J, LIU H H, et al. Astrocyte-derived lipoxins A4 and B4 promote neuroprotection from acute and chronic injury[J]. **J Clin Invest**, 2017, 127(12): 4403-4414.
- [55] HEITHOFF B P, GEORGE K K, PHARES A N, et al. Astrocytes are necessary for blood-brain barrier maintenance in the adult mouse brain[J]. **Glia**, 2021, 69(2): 436-472.
- [56] OKOREEH A K, BAKE S, SOHRABJI F. Astrocyte-specific insulin-like growth factor-1 gene transfer in aging female rats improves stroke outcomes[J]. **Glia**, 2017, 65(7): 1043-1058.
- [57] JHA M K, JO M, KIM J H, et al. Microglia-astrocyte crosstalk: an intimate molecular conversation[J]. **Neuroscientist**, 2019, 25(3): 227-240.
- [58] JO M, KIM J H, SONG G J, et al. Astrocytic orosomucoid-2 modulates microglial activation and neuroinflammation[J]. **J Neurosci**, 2017, 37(11): 2878-2894.
- [59] LI D, LANG W, ZHOU C, et al. Upregulation of microglial ZEB1 ameliorates brain damage after acute ischemic stroke[J]. **Cell Rep**, 2018, 22(13): 3574-3586.
- [60] HE T, YANG G Y, ZHANG Z. Crosstalk of astrocytes and other cells during ischemic stroke[J]. **Life (Basel)**, 2022, 12(6): 910.
- [61] YANG C, HAWKINS K E, DORÉ S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. **Am J Physiol Cell Physiol**, 2019, 316(2): C135-C153.
- [62] KRONENBERG G, UHLEMANN R, RICHTER N,

- et al. Distinguishing features of microglia- and monocyte-derived macrophages after stroke[J]. **Acta Neuropathol**, 2018, 135(4): 551-568.
- [63] WANG J, XING H, WAN L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke[J]. **Biomed Pharmacother**, 2018, 105: 518-525.
- [64] THAPA K, SHIVAM K, KHAN H, et al. Emerging targets for modulation of immune response and inflammation in stroke[J]. **Neurochem Res**, 2023, 48(6): 1663-1690.
- [65] ITO M, KOMAI K, MISE-OMATA S, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery[J]. **Nature**, 2019, 565(7738): 246-250.
- [66] SHI L, SUN Z, SU W, et al. Treg cell-derived osteopontin promotes microglia-mediated white matter repair after ischemic stroke[J]. **Immunity**, 2021, 54(7): 1527-1542.e8.
- [67] CHOI J, KIM B R, AKUZUM B, et al. T(REG)king from gut to brain: the control of regulatory T Cells along the gut-brain axis[J]. **Front Immunol**, 2022, 13: 916066.
- [68] HAGHIKIA A, LI X S, LIMAN T G, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine *N*-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes[J]. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2018, 38(9): 2225-2235.
- [69] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. The role of gut microbiota in an ischemic stroke[J]. **Int J Mol Sci**, 2021, 22(2): 915.
- [70] VASUDEVA K, DUTTA A, MUNSHI A. Role of lncRNAs in the development of ischemic stroke and their therapeutic potential[J]. **Mol Neurobiol**, 2021, 58(8): 3712-3728.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]

· 学术动态 ·

李晓明教授团队揭示中央杏仁核环路在恐惧记忆中的不同作用及机制

2023年9月5日,《生物精神病学》(*Biological Psychiatry*)在线刊登了浙江大学医学院李晓明团队的研究成果“Distinct circuits from central lateral amygdala to ventral part of bed nucleus of stria terminalis regulate different fear memory”(DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.08.022)。论文通过解析杏仁核投射的异质性阐明不同恐惧情绪背后的特异神经环路机制,完善恐惧情绪的产生及恐惧记忆形成的神经环路模型,阐明中央杏仁核对于不同外部刺激特异性响应特征的神经环路基础,并进一步揭示了阿片系统在恐惧、焦虑情绪中的韧性调节机制,为恐惧相关精神疾病的治疗提供了新的靶点。

研究人员发现中央杏仁核外侧部表达不同标志物的蛋白激酶C δ (PKC δ)阳性神经元和生长抑素(SST)阳性神经元都能对终纹床核腹侧部神经元发出投射。研究人员从神经环路层面发现了不同来源的恐惧的编码机制:利用光遗传学和化学遗传学手段发现在恐惧习得时长时间操纵PKC δ 阳性神经元的投射能够特异性调控场景恐惧记忆,长时间操纵SST阳性神经元的投射能够更多地调控线索恐惧记忆;进一步利用顺向跨单腺相关病毒分别标记出特异性接受PKC δ 阳性神经元与SST阳性神经元支配的终纹床核神经元也有一致的行为学结果。中央杏仁核的神经元都是抑制性的,因此兴奋终纹床核神经元的行为学结果与抑制中央杏仁核投射的结果应当一致。结果确是如此,两种操纵均能降低恐惧记忆的表达;然而,抑制终纹床核神经元提高了恐惧记忆,兴奋中央杏仁核投射却降低了恐惧记忆,行为学结果是相反的。上述行为学结果表明,对于中央杏仁核环路的双向调控均降低恐惧表达,提示这可能是一种韧性机制,能够控制恐惧的过度表达。

研究人员进一步结合病毒示踪技术和免疫荧光手段发现 δ 型阿片受体与 κ 型阿片受体存在于中央杏仁核对终纹床核投射的神经末梢。长时间光刺激此投射会导致适应现象(即投射强度的降低),而利用阿片受体拮抗剂可以阻断此现象。电生理学和行为学结果发现,阿片受体拮抗剂能够阻断长时间激活中央杏仁核外侧部到终纹床核腹侧投射所导致的恐惧记忆降低表型。以上结果提示,阿片受体在中央杏仁核外侧部到终纹床核腹侧投射过度激活情况下发挥了“刹车”作用,介导了恐惧韧性。

论文第一作者为朱毅博士和谢世泽、彭爱兵博士研究生。研究得到国家自然科学基金、国家脑科学计划、浙江省自然科学基金的资助。