

小胶质细胞/巨噬细胞极化对糖尿病合并缺血性脑损伤影响的研究进展

安露露,韩江全,官劲帆,田明巧

(遵义医科大学第五附属(珠海)医院 神经内科,广东 珠海 519100)

[摘要] 糖尿病是脑卒中的主要危险因素,糖尿病脑缺血的患者住院时间更长,长期残疾风险更高且预后不良。小胶质细胞是脑内驻留的巨噬细胞,脑损伤后会发表现型和功能改变,对脑组织有损害和修复作用。小胶质细胞/巨噬细胞表型转变在糖尿病合并缺血性脑损伤中发挥重要作用。本文针对小胶质细胞/巨噬细胞极化与糖尿病合并缺血性脑损伤的研究进展作一综述。

[关键词] 小胶质细胞/巨噬细胞;极化;糖尿病脑缺血

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2020)03-0258-04

Research progress of microglia/macrophage polarization in ischemic brain injury complicated with diabetes mellitus

AN Lulu, HAN Jiangquan, GUAN Jinfan, TIAN Mingqiao

(Department of Neurology, the Fifth Affiliated Hospital (Zhuhai) of Zunyi Medical University, Zhuhai 519100, China)

[Abstract] Diabetic mellitus is one of the most important risk factors for brain death. Patients with diabetic cerebral ischemia need longer hospitalization and are at higher risk for long-term disability and poor prognosis. Microglia are macrophages that reside in the brain. Phenotypes and functions of microglia can be altered during brain damage, causing damage and repair of brain tissue. The phenotype transformation of microglia/macrophage plays a dominant role in diabetic patients with ischemic brain injury. This article reviews the research progress of microglia/macrophage polarization in ischemic brain injury complicated with diabetes mellitus.

[Keywords] microglia/macrophage;polarization;diabetes cerebral ischemia

调查数据显示,中风是目前导致中国居民死亡的首要原因,具有高发病率、高死亡率和高致残率的特点^[1]。中风又称脑卒中,分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,缺血性脑卒中占80%,出血性脑卒中占20%,而在糖尿病患者中,出血性脑卒中比例反而减低,而缺血性脑卒中比例增加的更明显,在22个国家的病例对照研究中发现,相对于无糖尿病的患者,糖尿病患者发生中风的风险增加36%^[2]。目前对于脑卒中最有效的治疗方法是重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)溶栓治疗和介入治疗,但由于其治疗时间窗窄、严重的并发症、费用高和设备条件问题限制了它们的临床使用^[3]。因此,需要寻找和发现其他有效的治疗方法。研究发现,脑损伤时小胶质

细胞/巨噬细胞被激活,极化成M1型小胶质细胞/巨噬细胞和M2型小胶质细胞/巨噬细胞,M2型通过神经发生、轴突再生、血管生成、少突胶质细胞生成和髓鞘再生促进大脑恢复,M1型损害神经发生并加重神经功能缺损^[4]。

1 糖尿病与缺血性脑卒中

糖尿病是一种与慢性高血糖相关的严重代谢性疾病,在缺血性脑损伤早期,高血糖会增加炎症反应、氧化应激、再灌注损伤等加重脑损害,使缺血性脑卒中的死亡率增加^[2]。据最新统计,2017年糖尿病影响着全世界4.51亿人,到2045年约可增加至6.29亿人,其中2型糖尿病的患者占90%以上,大

基金项目:遵市科合社字(2018)20号

第一作者简介:安露露(1993-),女,硕士研究生。E-mail:1147510166@qq.com

通信作者:韩江全,教授。E-mail:gdshanjq@163.com

大增加缺血性脑卒中的风险,给家庭和社会带来了严重的负担^[5]。与非糖尿病脑缺血患者相比,糖尿病合并脑缺血患者对 rtPA 的反应较差,并有较高的出血转化风险,住院时间更长、再入院次数增多^[2,3,6]。Zhang 等^[7]研究证实,糖尿病会加剧大鼠海马神经血管的损伤,抑制大脑的重塑过程,使中风后的神经功能恢复受损和认知功能下降,加剧炎症反应。糖尿病加重缺血性脑损伤的机制,可能与炎症反应、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍和氧化应激等有关^[8]。

2 小胶质细胞与巨噬细胞的关系

小胶质细胞作为脑内的主要免疫细胞,占中枢神经系统细胞的 10%~15%^[9]。从 Rio-Hortega 最早发现小胶质细胞时,它的起源一直备受争议,目前被大多数学者达成共识的是小胶质细胞主要来源于中胚层/间充质的祖细胞^[10]。Florent Ginhoux 等^[11]通过体内谱系追踪显示,在整个胚胎发育过程中小胶质细胞的表型类似于卵黄囊巨噬细胞的表型,命运映射分析揭示了成年小胶质细胞衍生自原始巨噬细胞。小胶质细胞已被证实可以表达多种与巨噬细胞表面相同的标志物,如 CSF-1、CD11b、F4/80、CX3CR1 和 Iba-1 等,而且二者还有介导炎症、进行免疫监测、清除细胞碎片等相似功能^[12]。脑损伤时,由于缺乏高度特异性的标记物,大多数研究人员不区分小胶质细胞和巨噬细胞,而是将它们归为同一细胞群,即小胶质细胞/巨噬细胞^[13]。

3 中风后小胶质细胞/巨噬细胞极化与表型转化

缺血性脑卒中引起的脑损伤是由一系列在时间和空间上的病理生理变化发展而来,包括兴奋性毒性、氧化应激、炎症和细胞凋亡等^[14]。其中,炎症反应涉及中风的所有阶段,包括早期的破坏事件和大脑后期的组织修复。小胶质细胞作为中枢神经系统感染的第一道防线,当发生脑损伤时,在几分钟内激活,发生形态学的改变并向梗死灶聚集。脑内的小胶质细胞具有高度可塑性,可根据炎症微环境的变化分为 M1 和 M2 表型的过程称为极化。通常,用脂多糖和干扰素- γ 进行体外刺激可诱导小胶质细胞成为释放破坏性促炎介质的“经典激活”的 M1 型;而用 IL-4 和 IL-10 可诱导其向具有神经保护特性的“替代激活”M2 表型转化^[15]。M1 型的特点是高表达 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎介质和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9),可以引起神经元凋亡和血脑屏障破坏;相反,M2 型分泌抗炎细胞因子,

例如 TGF- β 、IL-4、IL-10,还可以分泌脑源性神经营养因子(BDNF)和血管内皮生长因子(VEGF)促进缺血性脑损伤后的轴突生长和血管生成^[9]。在缺血性中风早期,小胶质细胞/巨噬细胞主要极化为 M2 型,第 3 天 M2 型会达高峰,随着时间的推移,在损伤区域逐渐转变成以 M1 型为主的表型^[4]。

众多因素参与了小胶质细胞极化的过程,如自噬、转录因子、离子通道蛋白、膜受体、基因表达调节剂等^[9]。体内外实验证实,在中风模型中,予以大麻素、PPAR 激动剂、类固醇激素、白介素、离子通道调节剂、二甲双胍和阿奇霉素等都可诱导小胶质细胞向 M2 表型极化^[16]。研究发现,甲异靛和拟人参皂苷 F11 可通过减弱 M1 型小胶质细胞/巨噬细胞的炎性作用,增强 M2 型小胶质细胞/巨噬细胞的抗炎作用,减轻氧糖剥夺/复氧(OGD/R)诱导的神经元损伤^[17-18]。

4 糖尿病合并缺血性脑损伤后影响小胶质细胞/巨噬细胞极化的因素

炎症在糖尿病脑损伤中起着主要作用。当发生缺血性脑损伤时,糖尿病大鼠炎症介质表达增加,小胶质细胞和巨噬细胞活化加剧^[19]。在 db/db 小鼠中风模型中,小胶质细胞/巨噬细胞表型更易向 M1 型转变,进而加剧脑结构的损害^[20]。Darsalia 等^[21]研究显示,艾塞那肽(Exendin-4)可通过促进小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 型极化,减轻缺血侧脑损伤。用载脂蛋白 A-1 模拟肽(D-4F)治疗可促进巨噬细胞向 M2 型转变,减少脑白质损伤和炎症因子表达,从而改善 1 型糖尿病合并脑缺血损伤大鼠的结局^[22]。在糖尿病脑缺血大鼠中,Tribbles 同源蛋白 3 (TRB3)可以通过下调 PPAR- γ 影响小胶质细胞/巨噬细胞极化^[23]。予以迟发性人骨髓间充质干细胞(hMSC)治疗糖尿病脑缺血的大鼠会显著增加缺血侧脑中血小板衍生生长因子表达,减少促炎型 M1 巨噬细胞并增加抗炎型 M2 巨噬细胞^[24]。

5 糖尿病合并缺血性脑损伤后小胶质细胞/巨噬细胞极化的可能机制

5.1 核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1)信号通路

Nrf2 主要起到抗氧化应激和抗炎作用,Nrf2/HO-1 信号通路已被证实对缺血性脑损伤有保护作用。Deng 等^[25]研究发现,在糖尿病脑缺血大鼠中,利拉鲁肽通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路可减少缺血引起的脑损伤,减轻炎症反应。Luo 等^[26]发

现,雷公藤素可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路诱导 HO-1 的表达从而抑制巨噬细胞向 M1 型极化,而 HO-1 的抑制剂 Snpp 减少了对 M1 型巨噬细胞极化的抑制作用。

5.2 Toll 样受体 4(TLR4)

缺血性脑损伤后,小胶质细胞、星形胶质细胞和内皮细胞中的 Toll 样受体 4 被激活并加剧炎症反应,通过抑制 TLR4 信号传导途径可以减少糖尿病合并缺血性脑损伤大鼠中的神经元凋亡,从而改善糖尿病脑缺血大鼠的神经功能缺损^[27]。Tian 等^[28]研究发现, β -石竹烯(β -Caryophyllene)减轻了脂多糖诱导的神经炎症,下调了 TLR4 蛋白水平的表达,通过抑制 TLR4 途径促进了小胶质细胞向 M2 表型极化,从而预防缺血性脑卒中的发生。Abdul 等^[29]发现糖尿病合并缺血性脑损伤的大鼠会增加 TLR4 的表达,使得梗塞体积和水肿面积增大,加重神经功能缺损,抑制 TLR4 的激活可降低出血转换风险并促进神经功能恢复。

5.3 NLRP3 炎性小体

当发生急性缺血性卒中时,会产生大量的损伤相关分子模式(DAMP),通过 NF- κ B 和 MAPK 等多种信号途径,直接激活小胶质细胞/巨噬细胞中的炎性小体,导致血脑屏障破坏和白细胞浸润,加剧神经炎症反应^[30]。NLRP3 是细胞中的一种多蛋白复合物,是目前研究最广泛的炎性小体。NLRP3 炎性小体通过多种途径上调胰岛和脂肪细胞中 IL-1 β 的表达,加速 T2DM 的发展,NLRP3 炎性小体的抑制剂 MCC950 可降低海马中活化的小胶质细胞数量,防止缺氧介导的 BDNF 分泌减少,从而减轻糖尿病合并脑缺血小鼠的神经功能缺损和提高存活率^[31]。甲异靛可以通过抑制 NLRP3 炎性小体的活化进而调节小胶质细胞/巨噬细胞的极化来减轻脑部炎症^[17]。

6 展 望

综上所述,小胶质细胞/巨噬细胞表型的转变对糖尿病合并缺血性脑损伤有着重要的作用。但有关小胶质细胞/巨噬细胞在糖尿病脑缺血中的作用机制尚未完全清楚,部分研究结果仍有争议,研究相关机制以小胶质细胞/巨噬细胞从 M1 到 M2 的表型转换为治疗靶点,为糖尿病合并缺血性脑损伤提供新治疗策略。

参考文献:

[1] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidi-

ty, and risk factors in China and its provinces, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145 - 1158. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30427-1.

- [2] Bell DSH, Goncalves E. Stroke in the patient with diabetes (part 1) - Epidemiology, etiology, therapy and prognosis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 164: 108193. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108193.
- [3] Zhang L, Chopp M, Zhang YL, et al. Diabetes mellitus impairs cognitive function in middle-aged rats and neurological recovery in middle-aged rats after stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(8): 2112 - 2118. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012578.
- [4] Hu XM, Li PY, Guo YL, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3063 - 3070. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659656.
- [5] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271 - 281. DOI:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- [6] Venkat P, Chopp M, Chen JL. Blood-brain barrier disruption, vascular impairment, and ischemia/reperfusion damage in diabetic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005819. DOI: 10.1161/JAHA.117.005819.
- [7] Coppola T, Beraud-Dufour S, Lebrun P, et al. Bridging the gap between diabetes and stroke in search of high clinical relevance therapeutic targets[J]. *Neuromolecular Med*, 2019, 21(4): 432-444. DOI:10.1007/s12017-019-08563-5.
- [8] Lau LH, Lew J, Borschmann K, et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(3): 780-792. DOI:10.1111/jdi.12932.
- [9] Jiang CT, Wu WF, Deng YH, et al. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2006 - 2018. DOI:10.3892/mmr.2020.11003.
- [10] Ginhoux F, Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(8): a020537. DOI:10.1101/cshperspect.a020537.
- [11] 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. DOI:10.1126/science.1194637.

- [12] Xiong XY, Liu L, Yang QW. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23–44. DOI:10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.
- [13] Akhmetzyanova E, Kletenkov K, Mukhamedshina Y, et al. Different approaches to modulation of microglia phenotypes after spinal cord injury[J]. *Front Syst Neurosci*, 2019, 13: 37. DOI:10.3389/fnsys.2019.00037.
- [14] Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis[J]. *Pathophysiology*, 2010, 17(3): 197–218. DOI:10.1016/j.pathophys.2009.12.001.
- [15] 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. DOI:10.1038/nrneurol.2014.207.
- [16] Wang J, Xing HY, Wan L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 518–525. DOI:10.1016/j.biopha.2018.05.143.
- [17] Ye YZ, Jin T, Zhang X, et al. Meisoindigo protects against focal cerebral ischemia–reperfusion injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating microglia/macrophage polarization via TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 553. DOI:10.3389/fncel.2019.00553.
- [18] Hou Y, Yang DP, Zhang QY, et al. Pseudoginsenoside–F11 ameliorates ischemic neuron injury by regulating the polarization of neutrophils and macrophages in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106564. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106564.
- [19] Shukla V, Shakya AK, Perez–Pinzon MA, et al. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 21. DOI:10.1186/s12974-016-0774-5.
- [20] Ma SB, Wang JY, Wang YL, et al. Diabetes mellitus impairs white matter repair and long–term functional deficits after cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2018, 49(10): 2453–2463. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021452.
- [21] Darsalia V, Hua SS, Larsson M, et al. Exendin–4 reduces ischemic brain injury in normal and aged type 2 diabetic mice and promotes microglial M2 polarization[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103114. DOI:10.1371/journal.pone.0103114.
- [22] Ning RZ, Venkat P, Chopp M, et al. D–4F increases microRNA–124a and reduces neuroinflammation in diabetic stroke rats[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95481–95494. DOI:10.18632/oncotarget.20751.
- [23] Luo C, Qin Y, Wu Y. TRB3 modulates microglial/macrophages polarization via down–regulating PPAR–gamma in rats suffering from diabetic cerebral ischemia[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(9):14136–14145.
- [24] Yan T, Venkat P, Chopp M, et al. Neurorestorative responses to delayed human mesenchymal stromal cells treatment of stroke in type 2 diabetic rats[J]. *Stroke*, 2016, 47(11): 2850–2858. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014686.
- [25] Deng CH, Cao J, Han JQ, et al. Liraglutide activates the Nrf2/HO–1 antioxidant pathway and protects brain nerve cells against cerebral ischemia in diabetic rats[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2018, 2018: 3094504. DOI:10.1155/2018/3094504.
- [26] Luo D, Guo YM, Cheng YY, et al. Natural product celastrol suppressed macrophage M1 polarization against inflammation in diet–induced obese mice via regulating Nrf2/HO–1, MAP kinase and NF– κ B pathways[J]. *Aging*, 2017, 9(10): 2069–2082. DOI:10.18632/aging.101302.
- [27] Li C, Che LH, Ji TF, et al. Effects of the TLR4 signaling pathway on apoptosis of neuronal cells in diabetes mellitus complicated with cerebral infarction in a rat model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43834. DOI:10.1038/srep43834.
- [28] Tian XC, Liu HL, Xiang F, et al. B–Caryophyllene protects against ischemic stroke by promoting polarization of microglia toward M2 phenotype via the TLR4 pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 237: 116915. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116915.
- [29] Abdul Y, Abdelsaid M, Li WG, et al. Inhibition of toll–like receptor–4 (TLR–4) improves neurobehavioral outcomes after acute ischemic stroke in diabetic rats: possible role of vascular endothelial TLR–4[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1607–1617. DOI:10.1007/s12035-018-1184-8.
- [30] Hu MY, Lin YY, Zhang BJ, et al. Update of inflammasome activation in microglia/macrophage in aging and aging–related disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(12): 1299–1307. DOI:10.1111/cns.13262.
- [31] Ward R, Li WG, Abdul Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes–mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 237–250. DOI:10.1016/j.phrs.2019.01.035.