

·综述·

小胶质细胞在放射性脑损伤中的作用及其机制研究进展

黄蓉蓉^{1,2} 丁桂荣¹¹空军军医大学军事预防医学系辐射防护医学教研室, 西安 710032; ²山东第一医科大学公共卫生学院, 泰安 271000通信作者: 丁桂荣, Email: dingzhao@fmmu.edu.cn

【摘要】 放射性脑损伤(RBI)是头颈部及颅内原发和继发肿瘤患者接受放疗后出现的严重并发症。关于RBI的发生机制,目前有血管损伤、炎症免疫反应和脱髓鞘等假说。其中,炎症免疫反应在RBI的发病过程中发挥着重要作用。小胶质细胞(MG)是脑内固有的免疫细胞,其在各种中枢神经系统疾病诱导的神经炎症的病理生理过程中起重要作用。笔者对近年来MG在RBI中的作用及其机制的研究进展进行综述。

【关键词】 放射疗法; 脑损伤; 辐射损伤; 小神经胶质细胞; MAP 激酶信号系统

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2020MH328)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018)

The role and mechanism of microglia in radiation induced brain injuryHuang Rongrong^{1,2}, Ding Guirong¹¹Department of Radiation Protection Medicine, School of Military Preventive Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; ²Department of Epidemiology, Shandong First Medical University, Tai'an 271000, ChinaCorresponding author: Ding Guirong, Email: dingzhao@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Radiation-induced brain injury (RBI) is a serious complication of patients with primary and secondary tumors in the head, neck and brain after receiving radiotherapy. Regarding the mechanism of RBI, there are several hypotheses such as vascular injury, inflammatory immune response and demyelination. Among them, inflammatory response is considered to play an important role in the pathogenesis of RBI. Microglia (MG) is the innate immune cell in the brain, which plays an important role in the pathophysiology of neuroinflammation induced by various central nervous system diseases. The author summarizes the research progress of the role of MG in RBI and its mechanism in recent years.

【Key words】 Radiotherapy; Brain injuries; Radiation injuries; Microglia; MAP kinase signaling system

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong (ZR2020MH328)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018)

放疗是恶性肿瘤的主要治疗方法之一,随着立体定向放疗和三维适形调强放疗等技术的发展,肿瘤患者的预后得到了明显改善,但放疗带来的并发症依然存在。放射性脑损伤(radiation-induced brain injury, RBI)是头颈部及颅内原发和继发肿瘤患者接受放疗后出现的严重并发症,可造成脑组织坏死、水肿和脱髓鞘,在临床上主要表现为认知和

记忆出现偏差等。由于RBI的发病机制尚不明确,所以目前缺乏高效且有针对性的治疗方法。小胶质细胞(microglia, MG)是脑内固有的免疫细胞,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的损伤及病情发展过程中发挥着重要作用。我们就MG在RBI中的作用及其机制的研究进展进行综述。

1 RBI 的发病机制

目前,关于 RBI 的发病机制有以下几种假说:血管损伤^[1]、炎症免疫反应和脱髓鞘等。其中,炎症免疫反应在 RBI 的发生过程中发挥着不可忽视的作用^[2]。贾庆明等^[3]报道炎症反应可能导致 RBI,炎症因子大量产生是许多神经退行性疾病的致病机制,并且提到 CNS 在受到射线照射时,可通过胶质细胞引起脑内一系列急性和慢性炎症反应^[3]。黄旭锐和黄海威^[2]报道颅脑受到电离辐射时,射线会引起 CNS 组织细胞的损伤,进而诱发炎症反应,而炎症反应则进一步加重脑损伤^[2],MG 则是参与大脑炎症反应的主要因素之一^[3]。Peng 等^[4]研究结果发现,大脑受到 β 射线照射后,会引起脑部严重的炎症反应,进一步研究结果发现,炎症因子是造成脑白质损伤和脑水肿的主要原因。Lumniczky 等^[5]提出神经炎症是大脑受到照射后的固有并发症,与放疗后认知功能的下降直接相关,并且研究结果已经证实,电离辐射主要通过 MG 的激活诱导脑内炎症反应。射线照射可损伤血管内皮细胞,使血管管腔狭窄或闭塞,形成血栓,最终导致脑组织缺血坏死。射线照射也可直接损伤少突胶质细胞,引起脱髓鞘改变^[3],损伤的髓鞘可使神经冲动传递受阻,并使神经元变性坏死,进而导致脑损伤。

2 MG

2.1 MG 的起源

MG 是大脑细胞中特有的且有免疫作用的一类细胞,占有神经系统胶质细胞的 10%~15%^[6],其主要作用是维持 CNS 内环境的稳态。其来源有 3 种说法:(1)脑内 MG 来源于单核-巨噬系统,即起源于胚胎时期中胚层的骨髓造血干细胞,在胚胎发育早期移行至神经管后定植并发育成为 MG;(2)MG 来源于神经系统上皮细胞,在胚胎时期神经系统发育的过程中,经特异性诱导分化作用,一部分分化为胶质细胞,其中一支分化为 MG;(3)MG 是在血液循环系统的单核细胞系发育成熟以后,由血液中的单核细胞经由循环到达 CNS,进入 CNS 之后逐渐分化成熟为 MG。目前较为主流的是第 1 种说法^[7]。

2.2 MG 的极化分型及其作用

小鼠 MG (BV-2 细胞)具有很强的形态可塑

性,正常生理情况下,大部分细胞处于静息态,胞体较小,呈圆形或椭圆形,自胞体发出细长且带有分支的突起。在该状态下, MG 可以通过不断伸缩其细小的分支来监测脑内微环境^[8],而且还可以与脑中相邻神经元形成突触通讯来重塑神经回路^[9]。当机体受到外界刺激时,可诱导静息态的 MG 激活,发生形态和功能的改变,胞体变大,突起变粗短,呈圆形或“阿米巴”状,并具有细胞吞噬、抗原提呈、产生氧自由基、产生细胞因子和生长因子等功能^[10]。

MG 激活后可极化为 2 种不同类型的细胞。在不同因素刺激下,激活的 BV-2 细胞可呈现出表型和功能完全相反的 2 种极化类型,即 M1 型(经典激活)和 M2 型(替代激活)。M1 型细胞可以通过释放多种趋化因子和炎症因子清除病原体、损伤细胞和肿瘤细胞,发挥免疫效应,但释放大量的炎症介质如 NO 和氧自由基等也会引起神经毒性,损伤正常神经细胞,加重神经损伤^[11]。与其相反的是, M2 型细胞可通过释放一系列调节因子,包括脑源性神经营养因子、血管内皮生长因子和抗炎介质,如转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)等,减少或减轻神经炎症的发生和发展,促进神经组织修复和神经再生^[12]。MG 激活在由各种 CNS 疾病诱导的神经炎症的病理生理学中起重要作用。据文献报道,较低剂量的射线照射即可激活 MG,激活的 MG 分泌促炎介质和神经毒素,导致促炎信号级联扩大^[13]。Peng 等^[4]测试了 MG 分别在 3、5、8、10 Gy 射线照射后的效应,结果发现,与对照组相比,细胞上清液中炎症介质水平在 3 Gy 和 5 Gy 照射时没有变化,但在 8 Gy 和 10 Gy 照射时显著升高。活化的 MG 可释放 TNF、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白 1 α 、金属蛋白酶等,这些因子反过来又能促进 MG 的激活和聚集,加速炎症反应的进展^[2],导致神经元损伤^[14]。

3 MG 的激活通路

3.1 TOLL 样信号通路

TOLL 样受体(TOLL-like receptors, TLRs)蛋白属于 I 型跨膜糖蛋白^[15]。TLRs 可通过特异性识别病原相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs)介导免疫反应,这一反应在 CNS 疾病中发挥着不可忽视的作用。TLRs 由 3 部分组成:

具有特异性识别功能的胞外区、跨膜区和胞内区。TLRs胞内区与相关接头分子结合,激活其信号通路,参与下游信号转导。近年来研究结果发现,TLRs有2条经典的信号转导通路:(1)由髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)和含TOLL IL-1受体域衔接蛋白(TIRAP)介导的MyD88依赖型信号通路;(2)由 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(interferon- β TIR domain adaptor protein, TRIF)和运输关联膜蛋白(TRAM)介导的MyD88非依赖型信号通路^[16]。MyD88可介导除TLR3外的多种TLRs信号转导,而TRIF只可介导TLR3和TLR4信号转导,仅有TLR4既可以通过MyD88介导的MyD88依赖型信号通路,也可以通过TRIF介导的MyD88非依赖型信号通路产生炎症因子,继而引发炎症反应^[15]。

TLR4是BV-2活化并发挥特定作用的不可忽视的受体之一,当胞外区的TLR4被激活后,经过一系列信号转导到达胞内区,TLR4胞内区能够与接头分子MyD88和受体域衔接蛋白(TIRAP)发生作用。经配体刺激后,MyD88通过其死亡结构域与IL-1受体相关激酶4(IL-1 receptor associated kinase-4, IRAK-4)相互作用。反过来IRAK-4可导致IRAK-1发生磷酸化而激活,激活的IRAK-1与TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor-6, TRAF-6)发生作用,从而激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)激酶(IKK)复合体,该复合体可触发丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和NF- κ B信号通路。向彬等^[17]研究结果显示,脂多糖刺激MG可使其发生异常活化,TLR4/MyD88信号通路被激活,参与炎症反应。同时孙静等^[18]研究结果发现,与BV-2共培养后,人脂肪间充质干细胞能下调由脂多糖诱导的BV-2中TLR4/TRIF信号通路相关蛋白的表达,进而抑制细胞向M1型极化,诱导其向M2型极化。贾庆明等^[3]报道,射线照射后,脑内MG中TLR2和TLR4表达水平升高,进而激活MyD88/NF- κ B信号通路,释放大炎症介质,导致神经炎症的发生,而神经炎症可进一步加重脑损伤。

3.2 MAPK 信号通路

MAPK是MG氧化还原信号转导中的重要激酶,调控促炎因子、趋化因子和酶类的基因表达^[19],

是细胞内重要的信号转导系统之一。在未受刺激的细胞内,MAPK处于静止状态。细胞受到来自射线和生长因子等因素的刺激后,MAPK可接收MAPK激酶(MKK)和MAPK激酶激酶(MKKK)的活化信号而被激活,表现为逐级磷酸化,共同调节细胞的生长、分化和炎症反应等多种重要的细胞生理和(或)病理过程。已明确的MAPK信号通路有4条,包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)、p38蛋白激酶、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)和ERK5亚家族。目前研究最多的是ERK、p38和JNK这3条信号通路,其主要以非磷酸化形式存在于细胞质中。据报道ERK信号通路与细胞的存活和增殖有关,可以抑制细胞程序性凋亡,过度激活的ERK可导致细胞增殖和恶性转化。p38作为应激活化蛋白激酶在细胞应激、凋亡和炎症反应中起关键作用^[19],参与许多病理过程的发生。JNK家族可参与由辐射和温度变化等引起的细胞应激反应,是细胞对应激反应时信号转导的关键分子。

ERK、p38和JNK这3条信号通路均可参与脑内MG的激活,颜南^[19]的实验结果显示,氟可以诱导MG激活,释放炎症因子TNF- α 和IL-1 β 等促进神经元凋亡。在此过程中p38和JNK磷酸化水平升高,而对ERK及其磷酸化水平作用不明显,并且在阻断JNK通路后,TNF- α 和IL-1 β 表达水平降低。陈宾^[20]的研究结果发现,MAPK/ERK通路可能通过下调炎症因子TNF- α 等的表达来降低视神经损伤并促进MG激活。

3.3 Notch 信号通路

Notch通路结构简单,进化上高度保守,是调控胚胎发育的重要信号通路^[21]。在CNS中,Notch信号通路调控着神经干细胞或前体细胞的增殖和分化,成熟神经元的迁移,以及突触的可塑性和兴奋性^[22]。目前研究结果显示,哺乳动物表达4种Notch受体(Notch1~4)和5种Notch配体(Delta-Like1、3、4和Jagged1~2)。值得注意的是,Notch1受体及其配体Jagged1是Notch信号通路中被广泛研究的代表性蛋白^[23],在CNS中,MG可表达Notch通路相关分子,且活化后的MG Notch1受体及其配体Jagged1的表达水平均上调^[24]。此研究结果还显示,通过脂多糖和IL-4分别刺激MG,可使MG通过Notch信号通路向不同极化类型激活。最

新研究表明,矮小相关转录因子1(runt-related transcription factor 1, Runx1)基因敲除可通过下调 Notch 信号通路激活 M1 型 MG^[25]。同时,过度活化的 MG 可引起促炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等的大量释放,导致神经炎症的发生^[21]。

3.4 糖原合成酶激酶 (glycogen synthase kinase, GSK) 3 β 信号通路

GSK-3 β 是一种在进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,广泛表达于不同的大脑区域,包括杏仁核、前额叶皮质和海马,其被认为是应激敏感的大脑区域^[23,26]。GSK-3 β 可作用于多数结构蛋白和转录因子,参与许多生理和病理过程,包括糖原代谢、细胞周期控制、细胞凋亡、胚胎发育、细胞分化、细胞活性、微管功能、细胞黏附和炎症反应^[27]。Hoeflich 等^[28]首次提出了 GSK-3 β 与 NF- κ B 的关系。GSK-3 β 可以激活 NF- κ B 炎症信号通路^[29],直接调控 p53 促进细胞凋亡。而且有证据表明 GSK-3 β 可以介导 MG 促炎因子的释放^[26],活化的 MG GSK-3 β 活性增强,而 GSK-3 β 可以调节 BV-2 的激活,促进细胞产生炎症因子。

3.5 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是信号转导过程中重要的“交通枢纽”,是调控炎症反应的关键因子^[19]。在正常生理情况下,NF- κ B 与 I κ B 结合形成稳定的复合物存在于胞浆中,该复合物屏蔽 NF- κ B 的核定位信号序列(NLS)和核输出信号序列(NES),阻止 NF- κ B 由胞浆进入细胞核,从而无法与目的基因结合,抑制 NF- κ B 的活性。当 NF- κ B 的受体受到外界刺激时,可激活 I κ B 激酶(IKK)复合体,激活后的 I κ B 激酶(IKK)复合体可以导致 I κ B 发生磷酸化,进而使得 I κ B 从 p65/p50 复合体中降解。当 I κ B 被降解后,p65/p50 异二聚体进入细胞核与 DNA 上相应靶基因调控元件特异性结合,导致相关炎症因子的表达^[16]。研究结果显示,NF- κ B 在 MG 过度活化引发炎症反应中起关键作用,NF- κ B 的激活可诱发大量促炎因子和活性氧(ROS)产生,进而导致神经元损伤^[19]。研究结果还证实,氟可以引起 BV-2 细胞过度活化,并可通过激活 NF- κ B 信号通路升高炎症因子 IL-6 和 TNF- α 等的表达水平,而使用 NF- κ B 抑制剂,可以显著降低其表达水平,这进一步揭示了 NF- κ B 信号通路对 MG 炎症因子的调控作用^[19],同时 NF- κ B 信号通路可以高效诱

导炎症细胞因子(如 TNF- α 和 IL-1 β 等)、趋化因子、黏附分子[如细胞间黏附分子 1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)]等基因的表达,使炎症反应级联放大。

3.6 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路

JAK/STAT 信号通路是许多炎症调节性介质引起的最重要的级联反应之一^[30],不仅参与细胞的增殖、分化和凋亡等许多重要的生理过程,还可参与众多 CNS 疾病的炎症反应过程^[31]。该信号通路的作用机制大致如下:(1)细胞因子与胞质中相应受体结合,使受体构象发生变化,进而诱导受体相关激酶 JAK 家族的磷酸化^[32];(2)磷酸化的 JAK 家族进一步诱导相应受体酪氨酸残基磷酸化,为 STAT 提供了附着点,进而促使 STAT 发生磷酸化;(3)磷酸化的 STAT 形成二聚体后转移到细胞核中,在细胞核中特异性识别相应靶基因的启动子序列,进而调节这些细胞因子的转录,参与调节免疫反应。近年来的研究结果显示,IL-10 激活 JAK/TYK2/STAT3 通路和 IL-4/IL-13 激活 JAK1/3-STAT6 通路^[31]均可诱导 MG M2 型极化,减少神经炎症的发生,促进神经组织修复和神经再生。最新研究结果表明,下调 JAK2/STAT3 信号通路可抑制 MG 异常活化,改善神经炎症损伤^[33]。

3.7 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶体蛋白(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 BV-2 细胞活化中的作用存在争议^[30]。PI3K 由 p85 和 p110 构成,不仅具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性。一些信号转导复合物及细胞因子等均能诱导 PI3K 通路的启动。这些因子首先启动受体酪氨酸激酶(RTK),从而发生自磷酸化。PI3K 募集到活化的受体后,在质膜上产生第二信使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3),PIP3 与细胞内的信号蛋白 Akt 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(PDK1)结合,经一系列反应,导致 Akt 发生活化。Akt 是 PI3K 通路下游主要的传导分子。该家族主要有 3 个成员: Akt1、Akt2 和 Akt3。其中, Akt1 参与了许多类型

癌症的发生; Akt2 是胰岛素信号转导通路中的一个重要信号分子; 而 Akt3 则主要在脑部表达, 通过直接和间接 2 种途径启动其底物 mTOR, 进而参与各种功能。

Emmetsberger 等^[34]提出 PI3K/Akt/mTOR 通路可以通过 CD74 受体触发, 而巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)能够促进 CD74 受体的激活, 在脊髓损伤模型中, MIF 抑制了 MG M1 型的激活, 减轻了损伤部位周围继发性损伤的受损程度。Huang 等^[35]研究结果显示, 人第 10 号染色体缺失的磷酸酶 (PTEN) 是一种脂质蛋白磷酸酶, 是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的主要负调控因子, 在慢性周围神经损伤模型中, PTEN 基因的过表达显著降低了 MG 和星形胶质细胞的激活, 并防止了神经性疼痛。

4 射线诱导 MG 活化信号通路

MG 活化的信号通路在各种 CNS 疾病中研究较多, 但关于射线诱导 MG 活化的机制目前尚不清楚。据文献报道有以下几种信号通路的参与: p38 MAPK^[36]、TOLL/MyD88^[3]、NF- κ B^[37]、丝裂原活化蛋白激酶 (MEK)/ERK/c-Jun 和 ATP-嘌呤能门控离子通道型受体 7 (purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R)^[38]。卢奎等^[36]研究发现, CO 释放分子 3 (CORM-3) 可以通过下调 p38 MAPK 信号通路, 抑制 MG 的激活, 减少 MG 释放炎症因子 ICAM-1, 进而抑制其炎症反应。贾庆明等^[3]提出, 射线照射可导致脑中 MG 的功能发生紊乱, TLR2、TLR4 高表达, 进而激活 MyD88/NF- κ B 信号通路, 诱导 TNF- α 和 IL-1 β 等多种炎症因子的释放, 造成免疫炎症损伤。NF- κ B 信号通路可触发 MG 的激活和照射后炎症因子释放, 将 MG 暴露于照射剂量 >16 Gy 的环境中, 照射结束 3 h 后, 可见 NF- κ B p65 亚基发生核易位, 炎症因子 TNF- α 和 IL-6 等表达水平升高^[39]。

4.1 MEK/ERK/c-Jun 信号通路

丝氨酸 63 和丝氨酸 73 是 c-Jun N 末端常见的磷酸化位点, 易被各种刺激诱导发生磷酸化, 进而激活 c-Jun。有文献报道, MG 经射线照射后, c-Jun 的激活与相关炎症因子的表达水平升高具有相关性^[38], 并且照射后 BV-2 细胞的 ERK1 和 ERK2 也快速发生磷酸化, 这是辐射诱导 c-Jun 发生激活不可或缺的因素。同时, Deng 等^[40]在射线刺激

BV-2 细胞的实验中发现, 抑制 MEK1 的表达可降低 ERKs 和 c-Jun 的磷酸化水平, 可以说 ERK1 和 ERK2 的激活依赖于 MEK1 的功能, 因此, 推测 MEK/ERK/c-Jun 通路可能是辐射引起 MG 激活的重要通路之一。

4.2 ATP/P2X7R 信号通路

P2X7R 和嘌呤能受体 G 蛋白偶联受体 12 (P2Y12) 与 BV-2 的迁移和活化密切相关^[38]。在早期 RBI 中, 嘌呤能受体 G 蛋白偶联受体 12 (P2Y12) 是 ATP 诱导 BV-2 细胞趋化反应的基本位点。据文献报道, 在 RBI 引起的 BV-2 细胞激活的实验研究中, 活化的细胞可以释放 ATP, 但当细胞过度活化时, 胞外可释放过多的 ATP, 进而激活 P2X7R, 这一过程可以加剧 BV-2 细胞的活化和炎症介质的产生, 导致神经元损伤加重, 而过度活化的 BV-2 细胞可以释放更多的 ATP 和炎症因子, 这是一个神经毒性循环过程^[41]。因此, 推测 ATP/P2X7R 通路可能是辐射引起 MG 激活的通路之一。

5 小结与展望

目前对 RBI 的临床治疗方法尚不成熟, RBI 仍是临床工作中的难点之一。随着对 MG 研究的不断深入, 结果发现, 可以通过调控 MG 的极化类型, 促使 M1 型向 M2 型转化, 减少神经炎症的发生, 促进神经组织修复和神经再生, 为 RBI 的治疗提供新方向^[14]。但现阶段研究者对 MG 不同极化状态的深入探讨较少, 且 MG 的极化很难控制, MG 表型转换的临床应用仍存在很大的问题。因此, 了解 MG 表型动态的转换过程及结果, 可能有助于为 RBI 的治疗提供新的治疗途径, 并将其表型转换运用于临床工作中, 这对于提高患者远期生存质量有着深远意义。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 黄蓉蓉负责文献的查阅、综述的撰写; 丁桂荣负责综述的审阅。

参 考 文 献

- [1] 张玮, 王利利, 涂彧. 中枢神经系统电离辐射效应的细胞和分子机制研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2008, 32(3): 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2008.03.016.
Zhang W, Wang LL, Tu Y. Research progress on the cellular and

- molecular mechanisms of the effects of ionizing radiation in the central nervous system[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2008, 32(3):179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2008.03.016.
- [2] 黄旭锐, 黄海威. 放射性脑损伤炎症反应机制的研究进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2018, 38(11): 870-873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.11.014.
- Huang XR, Huang HW. Advances in the mechanism of inflammatory response to radiation-induced brain injury[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2018, 38(11): 870-873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.11.014.
- [3] 贾庆明, 罗海清, 余忠华. 放射性脑损伤发病机制与治疗方法研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(12): 1236-1239. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2018.12.030.
- Jia QM, Luo HQ, Yu ZH. Pathogenesis and treatment of radiation-induced brain injury[J]. *Chin J Pract Diagn Therapy*, 2018, 32(12): 1236-1239. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2018.12.030.
- [4] Peng Y, Lu K, Li ZC, et al. Blockade of Kv1.3 channels ameliorates radiation-induced brain injury[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(4): 528-539. DOI: 10.1093/neuonc/not221.
- [5] Lumniczky K, Sztármári T, Sáfrány G. Ionizing radiation-induced immune and inflammatory reactions in the brain[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 517[2020-05-23]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00517/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00517.
- [6] 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.
- [7] 叶子, 景瑾, 张帅, 等. 小胶质细胞的分泌作用对神经损伤后修复的影响[J]. *现代医学与健康研究*, 2018, 2(8): 195-196.
- Ye Z, Jing J, Zhang S, et al. Effects of microglia secretion on nerve repair after injury[J]. *Mod Med Health Res*, 2018, 2(8): 195-196.
- [8] 米茹麟, 薛国芳. 小胶质细胞介导的神经炎症在缺血性脑卒中的双相作用[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(9): 591-594.
- Mi RL, Xue GF. The biphasic effect of neuroinflammation mediated by microglia in ischemic stroke[J]. *J Brain Nervous Dise*, 2020, 28(9): 591-594.
- [9] 李晶文, 张丽, 张连峰. 小胶质细胞在神经发育和神经退行性疾病中的吞噬作用与调节机制[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(4): 120-126, 102. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.04.022.
- Li JW, Zhang L, Zhang LF. Phagocytic function of microglia and underlying regulatory mechanism in neurodevelopment and neurodegenerative diseases[J]. *Chin J Comp Med*, 2018, 28(4): 120-126, 102. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.04.022.
- [10] 高龙飞, 曹贵君, 孟纯阳. 小胶质细胞极化在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(2): 130-134. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.02.011.
- Gao LF, Cao GJ, Meng CY. Research progress on the role of microglial polarization in neuropathic pain[J]. *Chin J Pain Med*, 2018, 24(2): 130-134. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.02.011.
- [11] Wang HX, Liu C, Han M, et al. TRAM1 promotes microglia M1 polarization[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(2): 287-296. DOI: 10.1007/s12031-015-0678-3.
- [12] Wu J, Ding DH, Li QQ, et al. Lipoxin A4 regulates lipopolysaccharide-induced BV2 microglial activation and differentiation via the notch signaling pathway[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 19[2020-05-23]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2019.00019/full>. DOI: 10.3389/fncel.2019.00019.
- [13] 赵方莹, 李礼. 小胶质细胞的发育调控[J]. *中国细胞生物学报*, 2019, 41(10): 1865-1875. DOI: 10.11844/cjcb.2019.10.003.
- Zhao FY, Li L. Microglia development[J]. *Chin J Cell Biol*, 2019, 41(10): 1865-1875. DOI: 10.11844/cjcb.2019.10.0003.
- [14] 胡永红, 魏艺聪, 管江丽. 二氢杨梅素对活化的BV2小胶质细胞表型转化的影响[J]. *福建中医药*, 2019, 50(1): 64-78. DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.011777.
- Hu YH, Wei YC, Guan JL. Effects of dihydromyricetin on phenotypic transformation of activated BV2 microglia[J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2019, 50(1): 64-78. DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.011777.
- [15] 吴丽蓉. 长春西汀通过下调TLR4/MyD88/NF-κB信号通路减轻脑缺血再灌注后的炎症反应[D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.
- Wu LR. Vinpocetine by cutting TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway to reduce the inflammatory response after cerebral ischemia reperfusion[D]. Chongqing: Third Military Med Univ, 2017.
- [16] 凌真真, 张雪竹. 小胶质细胞及其相关炎症信号通路[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(11): 1738-1742. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.11.030.
- Ling ZZ, Zhang XZ. Microglia and related inflammatory signaling pathways[J]. *Chin J Immunol*, 2018, 34(11): 1738-1742. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.11.030.
- [17] 向彬, 申婷, 肖纯, 等. 米诺环素对活化小胶质细胞M1/M2极化的影响[J]. *药学学报*, 2017, 52(8): 1255-1261. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0120.
- Xiang B, Shen T, Xiao C, et al. Effect of minocycline on activation of microglia M1/M2 phenotypes[J]. *Acta Pharm Sin*, 2017, 52(8): 1255-1261. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0120.
- [18] 孙静, 李灿, 马燕, 等. hADMSCs影响TLR4-TRIF信号通路诱导小鼠小胶质细胞表型极化的实验研究[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2019, 50(2): 164-170. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2019.02.004.
- Sun J, Li C, Ma Y, et al. Effect of human adipose mesenchymal stem cells on phenotype polarization of mice microglia via TLR3/TRIF signal pathway[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)*, 2019, 50(2): 164-170. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2019.02.004.
- [19] 颜南. 氟通过激活MAPK和NF-κB信号通路促进小胶质细胞炎症因子分泌的研究[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2018.
- Yan N. Study on the role of fluoride in the secretion of inflammatory factors in microglia by activating the MAPK and

- NF- κ B signaling pathways[D]. Liaoning: China Med Univ, 2018.
- [20] 陈宾. MAPK/ERK 信号通路在大鼠视神经损伤后小胶质细胞活化中的作用及机制研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(4): 427–430. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.017.
- Chen B. The role and mechanism of MAPK/ERK signaling pathway in the activation of microglia after optic nerve injury in rats[J]. *Stroke Neuro Dis*, 2018, 25(4): 427–430. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.017.
- [21] 姚琳丽. Notch 信号通路对小胶质细胞激活的作用及机制研究[D]. 山东: 山东大学, 2016.
- Yao LL. Study on the role and mechanism of Notch signaling pathway on microglia activation[D]. Shandong: Shandong Univ, 2016.
- [22] Sha LZ, Wu XF, Yao Y, et al. Notch signaling activation promotes seizure activity in temporal lobe epilepsy[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 633–644. DOI: 10.1007/s12035-013-8545-0.
- [23] Wu L, Li YS, Yu MH, et al. Notch signaling regulates microglial activation and inflammatory reactions in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(6): 1269–1282. DOI: 10.1007/s11064-018-2544-5.
- [24] Grandbarbe L, Michelucci A, Heurtaux T, et al. Notch signaling modulates the activation of microglial cells[J]. *Glia*, 2007, 55(15): 1519–1530. DOI: 10.1002/glia.20553.
- [25] Deng XL, Feng L, Wang ZX, et al. The Runx1/Notch1 signaling pathway participates in M1/M2 microglia polarization in a mouse model of temporal lobe epilepsy and in BV-2 cells[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9): 2204–2216. DOI: 10.1007/s11064-020-03082-3.
- [26] Cao Q, Karthikeyan A, Dheen ST, et al. Production of proinflammatory mediators in activated microglia is synergistically regulated by Notch-1, glycogen synthase kinase (GSK-3 β) and NF- κ B/p65 signalling[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186764[2020-05-23]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0186764>. DOI: 10.1371/journal.pone.0186764.
- [27] Wang HZ, Brown J, Gu Z, et al. Convergence of the mammalian target of rapamycin complex 1- and glycogen synthase kinase 3- β -signaling pathways regulates the innate inflammatory response[J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5217–5226. DOI: 10.4049/jimmunol.1002513.
- [28] Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, et al. Requirement for glycogen synthase kinase-3 β in cell survival and NF- κ B activation[J]. *Nature*, 2000, 406(6791): 86–90. DOI: 10.1038/35017574.
- [29] 谈志丽, 钟欢, 朱彤, 等. 糖原合成酶 3 β 在急性肝衰竭免疫炎症反应中的作用及机制研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(6): 547–552. DOI: 10.13431/j.cnki.immunolj.20170097.
- Tan ZL, Zhong H, Zhu T, et al. Study progress in the roles and mechanism of glycogen synthase kinase 3 β in the hepatic immune inflammatory responses of acute liver failure[J]. *Immunol J*, 2017, 33(6): 547–552. DOI: 10.13431/j.cnki.immunolj.20170097.
- [30] Akhmetzyanova E, Kletenkov K, Mukhamedshina Y, et al. Different approaches to modulation of microglia phenotypes after spinal cord injury[J/OL]. *Front Syst Neurosci*, 2019, 13: 37[2020-05-23]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2019.00037/full>. DOI: 10.3389/fnsys.2019.00037.
- [31] 何洋. IL-4 介导 JAK1/STAT6 通路诱导小鼠脑出血后 M2 型小胶质细胞极化发挥神经保护作用[D]. 贵州: 遵义医科大学, 2019.
- He Y. The polarization of M2-type microglia induced by IL-4 mediated JAK1/STAT6 pathway after cerebral hemorrhage in mice plays a neuroprotective role[D]. Guizhou: Zunyi Med Univ, 2019.
- [32] Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(12): 5023–5038. DOI: 10.1021/jm401490p.
- [33] 曾杰, 赵亚林, 邓博文, 等. JAK2/STAT3 信号通路在大脑缺血缺氧后小胶质细胞活化中的作用[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(2): 190–194. DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.02.020.
- Zeng J, Zhao YL, Deng BW, et al. Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in microglia activation after hypoxic-ischemic brain damage[J]. *China J Orthop Trauma*, 2020, 33(2): 190–194. DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.02.020.
- [34] Emmetsberger J, Tsirka SE. Microglial inhibitory factor (MIF/TKP) mitigates secondary damage following spinal cord injury[J]. *Neurobiology Dis*, 2012, 47(3): 295–309. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.05.001.
- [35] Huang ZK, Luo Q, Guo Y, et al. Mycobacterium tuberculosis-induced polarization of human macrophage orchestrates the formation and development of tuberculous granulomas *in vitro*[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129744[2020-05-23]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129744>. DOI: 10.1371/journal.pone.0129744.
- [36] 卢奎, 张成, 吴文军. CORM-3 介导小胶质细胞 ICAM-1 抑制放射性脑损伤炎症反应[J/OL]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2015, 9(4): 602–606[2020-05-23]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhlcyszz201504020>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.04.020.
- Lu K, Zhang C, Wu WJ. The effects of CORM-3 on inflammation of radiation brain injury mediated by ICAM-1 expression of microglia[J/OL]. *Chin J Clin(Electron Ed)*, 2015, 9(4): 602–606[2020-05-23]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhlcyszz201504020>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.04.020.
- [37] 郭容, 涂晓坤, 李夏春, 等. 放射性脑损伤的发病机制及药物防治的研究进展[J]. *巴楚医学*, 2019, 2(2): 113–117. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2019.02.025.
- Guo R, Tu XK, Li XC, et al. Research progress on the pathogenesis prevention and treatment of radiation brain injury[J]. *Bachu Med J*, 2019, 2(2): 113–117. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2019.02.025.
- [38] 刘涓漪, 陈乃耀. 辐射诱导神经炎症反应中小胶质细胞的活化机制[J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(1): 129–132. DOI: 10.

16557/j.cnki.1000-7547.2018.01.024.
 Liu MY, Chen NY. The activation mechanism of microglia in response to neuroinflammation induced by radiation[J]. *Chin J Neuroanat*, 2018, 34(1): 129-132. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2018.01.024.

[39] Xu L, He D, Bai Y. Microglia-mediated inflammation and neurodegenerative disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6709-6715. DOI: 10.1007/s12035-015-9593-4.

[40] Deng ZY, Sui GC, Rosa PM, et al. Radiation-induced c-jun activation depends on MEK1-ERK1/2 signaling pathway in microglial cells[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36739[2020-05-23]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036739>. DOI: 10.1371/journal.pone.0036739.

[41] Xu PF, Xu YT, Hu B, et al. Extracellular ATP enhances radiation-induced brain injury through microglial activation and paracrine signaling via P2X7 receptor[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50: 87-100. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.02.

(收稿日期: 2020-05-24)



读者 · 作者 · 编者

论文中的参考文献

1. 参考文献执行 GB/T 7714-2005 《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录，依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出，并将序号置于方括号中，排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用，确需引用时，可将其在正文相应处注明。引用文献(包括文字和表达的原意)务必请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写，勿与我国汉字及简化字混淆。

2. 同一文献作者不超过 3 名时全部著录；超过 3 名只著录前 3 名，后依语种加表示“，等”的文字。作者姓名一律姓氏在前，名字在后，外国人的名字采用首字母缩写形式，缩写名后不加缩写点；不同作者姓名之间用“，”隔开，不用“和”、“and”等连词。

3. 题名后标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB 3469-1983 《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写，可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>) 中的格式；中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。

4. 对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI，列于该条文献末尾。参考文献为中文时，必须使用中英文双语著录。

期刊文献著录格式示例：

[1] 陈贵兵, 欧阳忠, 韩成坤, 等. $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD2 整合素受体显像在乳腺癌定性诊断中的价值及与钼靶检查的对比研究 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2017, 41(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.001.

Chen Guibing, Ouyang Zhong, Han Chengkun, et al. Evaluation of $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD2 integrin receptor imaging in qualitative diagnosis of breast cancer and its comparison with mammography[J]. *Inter J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.001.

[2] Aller SG, Yu J, Ward A, et al. Structure of P-Glycoprotein reveals a molecular basis for Poly-Specific drug binding[J]. *Science*, 2009, 323(5922): 1718-1722. DOI: 10.1126/science.1168750.

书籍著录格式示例：

[1] 贺捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 28.

He J, Chen WQ. 2012 Annual Report of China Cancer Registry[M]. Beijing: Press of Military Medical Sciences, 2012: 28.