

小胶质细胞在慢性脑低灌注中的作用及其作为治疗靶点的潜力和挑战

曹婉婷 马舒雅 杨晶艳 牛红妹^(通讯作者)

西北民族大学 西北民族地区环境生态与人群健康国家民委重点实验室 甘肃 兰州 730030

【摘要】：本研究旨在深入探讨小胶质细胞在慢性脑低灌注中的作用及其作为治疗靶点的潜力。通过系统回顾相关文献，结合最新研究成果，分析小胶质细胞在慢性脑低灌注条件下的激活机制、表型转化及其与其他细胞类型的相互作用，系统阐述其在疾病进程中兼具促损伤与促修复的双重功能特征，梳理靶向小胶质细胞的药物干预及细胞基因治疗策略的研究进展，深入分析当前研究的局限性及临床转化面临的核心挑战，为慢性脑低灌注相关疾病的干预提供理论依据与研究思路。

【关键词】：慢性脑低灌注；小胶质细胞；治疗靶点；细胞治疗；基因治疗

DOI:10.12417/2982-3838.26.01.001

1 背景介绍

慢性脑低灌注（chronic cerebral hypoperfusion, CCH），又称慢性脑缺血，是指脑血流量持续低于生理需求的病理状态。CCH常与高血压、动脉粥样硬化等血管疾病密切关联，是导致血管性认知障碍及血管性痴呆的核心病理基础。流行病学数据显示，CCH在中老年人群中的发病率随年龄增长显著升高，我国60岁以上人群中约15%-20%存在不同程度的CCH，其中30%以上可进展为认知功能障碍，这严重影响了患者的生活质量和社会功能。

小胶质细胞（microglia, MG）作为中枢神经系统的固有免疫细胞，在神经发育、维持神经元功能以及响应损伤等方面发挥着多重关键作用。神经发育阶段，MG通过吞噬凋亡神经元和突触修剪参与神经网络形成与塑形，确保脑功能正常发育^[1]。成熟脑组织中，MG以静息状态存在，通过高度动态的突起持续监测微环境变化。一旦检测到损伤信号，MG迅速激活并转化为不同功能表型，M1型介导促炎反应，M2型参与抗炎和组织修复。此外，MG分泌多种因子调节神经元存活与突触传递，维持脑内稳态，但过度或持续的MG激活可能致神经炎症失控，加剧神经系统疾病进展^[2]。

2 小胶质细胞与慢性脑低灌注的关系

2.1 小胶质细胞激活机制

MG是CNS主要免疫效应细胞，其激活机制在神经炎症和

损伤反应中居核心地位。研究显示，MG激活涉及多种信号通路调控，模式识别受体识别危险信号，经下游信号通路使MG从静息转为活化并分化为M1、M2型^[3]。M1型分泌促炎因子和活性氧参与炎症反应，M2型释放抗炎因子和神经营养因子促进组织修复和免疫调节，这种极化反映了MG的动态适应性，为理解其在CCH中的作用提供线索^[3]。此外，不同类型MG在CCH中表现差异显著，M1型过度激活会加剧神经元损伤和血脑屏障破坏，M2型功能增强可发挥神经保护作用^[4]。

2.2 慢性脑低灌注对小胶质细胞活性的影响

CCH通过多种途径影响MG的活性，从而在神经炎症和神经损伤中发挥关键作用。首先，脑低灌注引起的缺氧和能量代谢紊乱可诱导MG的过度激活，表现为细胞形态改变、增殖能力增强以及炎症因子释放增加^[4]。其次，在CCH状态下，局部微环境中积累的损伤相关分子模式通过激活MG的模式识别受体，进一步加剧其炎症反应^[5]。

2.3 小胶质细胞在慢性脑低灌注中的作用

MG在CCH中的作用与其复杂的生物学功能密切相关，尤其是在神经保护和神经炎症之间的平衡调控中扮演重要角色。一方面，MG通过其吞噬功能清除受损神经元和细胞碎片，维持脑内微环境的稳态；另一方面，其过度激活可能导致神经毒性效应，加剧神经元损伤和血脑屏障破坏^[2]。研究表明，MG与星形胶质细胞(AST)和微血管内皮细胞(MVECs)之间的

基金项目：2025年中央高校基本科研业务费专项资金项目资助（No 31920250007）；兰州市青年人才创新项目（No 2024-QN-148）；2025年国家大学生创新创业训练计划项目资助（No 202510742011）

作者简介：曹婉婷（2005-），女，西北民族大学医学部临床医学专业2023级本科生，研究方向：慢性脑缺血再灌注损伤。

牛红妹（1988-），女，博士，讲师，研究方向：神经系统疾病的神经保护与再生修复机制，中药活性成分调控、慢性脑缺血损伤治疗。

相互作用在 CCH 的病理过程中尤为关键。例如, MG 释放炎症因子调控 AST 活化状态, 影响胶质瘢痕形成和神经元生存环境, 还调节 MVECs 功能维持血脑屏障完整性^[7]。CCH 条件下, MG 释放的血管生成因子(如 VEGF)和抗炎因子(如 IL-10)可促进微血管修复和重塑, 改善脑组织灌注状态^[5]。但这种保护作用受 MG 极化状态限制, M1 型 MG 优势活化可能导致血脑屏障破坏和脑水肿发生^[4]。

3 治疗策略

3.1 靶向小胶质细胞的药物开发

靶向 MG 的药物开发近年成神经科学领域研究热点, 核心是调控 MG 功能状态以改善 CCH 引起的神经损伤。目前, 多种药物在临床前研究和临床试验中显潜在应用价值。如米诺环素可抑制 MG 过度激活, 减少炎症、保护神经元^[8]; 右美托咪定调节 α_2 肾上腺素受体抑制 MG 激活, 有神经保护作用^[9]。中药及提取物也有作用, 如淫羊藿苷调控 NLRP3 炎症小体、TLR4/NF- κ B 信号通路抑制 MG 活化, 减轻神经炎症^[10]。不过, 部分药物在动物模型中虽有神经保护作用, 但存在局限性, 如作用机制单一、长期使用安全性不明等。因此, 未来药物研发应聚焦多靶点药物开发, 提升疗效并降低副作用风险。

3.2 细胞治疗

细胞治疗作为一种新兴的治疗手段, 在调节 MG 功能方面展现了广阔的应用前景。不同来源的干细胞, 包括胚胎干细胞(ESCs)、诱导多能干细胞(iPSCs)和间充质干细胞(MSCs), 均被证实能够通过旁分泌效应或直接分化为 MG 样细胞, 从而参与神经修复过程。研究表明, MSCs 可释放抗炎因子(如 IL-10 和 TGF- β)抑制 MG 过度激活, 在缺血性脑损伤模型中改善神经功能缺损^[11]。基于患者自身细胞重编程的 iPSCs 因低免疫排斥风险, 是未来个性化治疗方向之一。

3.3 基因治疗

基因治疗为调控 MG 功能带来新可能, 但实施存在技术挑战。一是基因编辑特异性和持久性是关键, 部分基因治疗存在

脱靶安全隐患; 二是将治疗性基因递送至目标细胞是难点, 病毒载体有免疫原性和携带容量限制。尽管有挑战, 基因治疗在 CCH 中潜力仍不容小觑, 比如调控特定基因表达可精准干预神经炎症。

4 挑战与未来展望

4.1 当前研究的局限性

尽管近年来 MG 在 CCH 中的作用研究进展显著, 但仍有诸多局限。其一, 动物模型与人类疾病差异明显, 多数研究用小鼠或大鼠模型, 虽能模拟 CCH 病理特征, 但因物种遗传、生理和免疫差异, 结果难反映人类疾病复杂性。其二, 动物实验干预措施难精确复制临床治疗效果, 限制研究结果可靠性。同时, MG 异质性增加研究难度, 不同脑区 MG 对 CCH 应答有功能分化, 受缺血时长、微环境等因素调控, 现有技术难捕捉其表型复杂性, 难以精准界定其在 CCH 中的作用。

4.2 临床转化的障碍

临床转化过程中, 首要障碍是安全性与有效性的平衡。很多靶向 MG 的药物或治疗策略, 在动物实验中显潜在疗效, 人体试验却可能因毒副作用或疗效不足失败, 反而会引发新的健康风险。其次, 监管与伦理问题也是重大障碍, 基因治疗和细胞治疗等新兴技术涉及复杂法律和伦理考量, 确保治疗安全和患者知情同意亟待解决。

4.3 未来研究的方向

未来研究应着重多学科合作, 整合神经科学、免疫学、生物工程学等多领域知识与技术, 全面解析 MG 在 CCH 中的作用机制。尤其要关注单细胞测序技术的应用潜力, 它能揭示 MG 在不同病理条件下的异质性及动态变化, 为精准医疗提供依据。此外, 应用人工智能和大数据分析为研究带来新契机, 通过深度挖掘海量数据, 可更高效识别关键靶点、优化治疗策略。最后, 加强国际合作与资源共享, 有助于加速研究进程, 推动 MG 相关研究从实验室走向临床, 造福患者。

参考文献:

- [1] Yang Q, Chen Q, Zhang B K, et al. Sinomenine alleviates neuroinflammation in chronic cerebral hypoperfusion by promoting M2 microglial polarization and inhibiting neuronal pyroptosis via exosomal miRNA-223-3p[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2025, 13(1):48-48.
- [2] 禹恺, 帅哲玮, 黄洪军, 等. 小胶质细胞在中枢神经系统炎症性疾病中的作用和机制研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2025, 45(05):630-638.
- [3] M. C. D., Henrique T., Margarida B., et al. Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns Content in Extracellular Vesicles Promotes Early Inflammation in Neurodegenerative Disorders[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2364-2364.

- [4] Ya X S, Yu X Z, Ping P H, et al. Mechanisms of intermittent theta-burst stimulation attenuating nerve injury after ischemic reperfusion in rats through endoplasmic reticulum stress and ferroptosis[J]. *Molecular Biology Reports*, 2024, 51(1):377-377.
- [5] Zengyu Z, Zimin G, Pengpeng J, et al. Transcriptome Profiling of Hippocampus After Cerebral Hypoperfusion in Mice.[J]. *Journal of molecular neuroscience* : MN, 2023, 73(6):423-436. DOI:10.1007/S12031-023-02123-0.
- [6] Vismitha R, Ling Y C, Luting P, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment[J]. *Acta Neuro pathologica Communications*, 2023, 11(1):93-93.
- [7] 杨婷, 丁智斌, 江楠, 等. 星形胶质细胞调节缺血性脑卒中的胶质瘢痕形成[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(01):131-138.
- [8] Xu Y, Jin M, Yang Z, et al. Microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(2):270-280.
- [9] Tao Z, Li P, Zhao X. Progress on the Mechanisms and Neuroprotective Benefits of Dexmedetomidine in Brain Diseases.[J]. *Brain and behavior*, 2024, 14(11):e70 116.
- [10] 曾奇, 吴雅晨, 胡茂华, 等. 淫羊藿苷调控 NLRP3 炎症小体抗脑缺血再灌注损伤机制[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(01):25-32.
- [11] Cui X C, Shao N X, Li Y Y, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in neurodegenerative diseases.[J]. *World journal of stem cells*, 2025, 17(8):107717.