

IL-4 调控小胶质细胞极化在血管性认知障碍中的作用机制研究进展

李倩倩^{1,2)} 李小黎³⁾ 陈雨菲²⁾ 崔莹雪¹⁾ 王少松¹⁾ 王曦²⁾ 田伟¹⁾

1)首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010 2)北京中医药大学,北京 100105 3)北京中医药大学第三附属医院,北京 100029

通信作者:田伟

【摘要】 血管性痴呆(vascular dementia, VD)的核心症状是认知功能障碍。大脑缺血后小胶质细胞被激活,进而诱导神经炎症反应是血管性认知功能障碍发生的关键。既往部分研究认为,小胶质细胞在病理状态下主要发挥促炎作用,但近年来越来越多的研究发现,小胶质细胞极化后的不同表型可发挥不同的作用,提示小胶质细胞极化在 VD 机制研究中的重要地位。白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)作为诱导小胶质细胞从促炎的 M1 表型极化到抗炎的 M2 表型的重要调节因子,已被证明与学习认知的病理过程密切相关。本文着重对小胶质细胞极化在血管性认知障碍中的研究进展及 IL-4 在小胶质细胞极化转化过程中的作用机制进行综述,以为血管性痴呆的治疗提供新的思路。

【关键词】 血管性痴呆;认知功能障碍;小胶质细胞极化;白细胞介素-4;炎症机制

【中图分类号】 R749.1+6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 06-0785-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82104997)

Research progress on the mechanism of IL-4 regulating microglia polarization in vascular cognitive impairment

LI Qianqian^{1,3)}, LI Xiaoli³⁾, CHEN Yufei²⁾, CUI Yingxue¹⁾, WANG Shaosong¹⁾, WANG Xi²⁾, TIAN Wei¹⁾

1) Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2) Beijing University of traditional Chinese medicine, Beijing 100105, China; 3) The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: TIAN Wei

【Abstract】 The core symptom of vascular dementia (VD) is cognitive dysfunction. After cerebral ischemia, microglia are activated to induce neuroinflammatory response, which is the key to vascular cognitive impairment. Some previous studies believe that microglia mainly play a pro-inflammatory role in pathological state. But in recent years, more and more studies have found that different phenotypes of microglia after polarization can play different roles, suggesting that microglia polarization plays an important role in the mechanism of VD. As an important regulator of microglia polarization from pro-inflammatory M1 phenotype to anti-inflammatory M2 phenotype, interleukin-4 (IL-4) has been proved to be closely related to the pathological process of learning and cognition. Therefore, this paper focuses on the research progress of microglia polarization in vascular cognitive impairment and the mechanism of IL-4 in the process of microglia polarization transformation, in order to find a new treatment strategy for VD.

【Key words】 Vascular dementia; Cognitive dysfunction; Microglia polarization; IL-4; Inflammatory mechanism

DOI: 10.12083/SYSJ.220167

本文引用信息: 李倩倩,李小黎,陈雨菲,崔莹雪,王少松,王曦,田伟. IL-4 调控小胶质细胞极化在血管性认知障碍中的作用机制研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(6):785-788. DOI:10.12083/SYSJ.220167

Reference information: LI Qianqian, LI Xiaoli, CHEN Yufei, CUI Yingxue, WANG Shaosong, WANG Xi, TIAN Wei. Research progress on the mechanism of IL-4 regulating microglia polarization in vascular cognitive impairment[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(6): 785-788. DOI: 10.12083/SYSJ.220167

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是全球人类阿尔茨海默病后第二大常见的痴呆类型。认知功能障碍是VD患者的核心症状之一。VD导致的不同形式、不同程度的认知功能障碍使患者生活能力受限,生活质量降低,导致沉重的社会和经济负担^[1]。目前,VD的发病机制尚不完全清楚,神经影像学和病理学研究表明,脑血管阻塞或损伤导致的慢性脑灌注不足,进而激活小胶质细胞,诱导神经炎症反应是VD发病的主要病因^[2-3]。既往研究认为,小胶质细胞活化在病理状态下主要发挥有害的促炎作用^[4]。但近年来也有研究指出,小胶质细胞活化后可通过促进细胞增殖,分化神经元或神经胶质细胞来促进神经再生,发挥有益的抗炎作用^[5]。本文将对小胶质细胞极化在血管性认知功能缺陷中的作用机制进行综述,并对白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)在小胶质细胞极化转化过程中的作用进行概述,以期对血管性痴呆的治疗提供新的思路。

1 小胶质细胞极化与VD

在VD的发病机制中,脑组织缺血后会导致皮质小动脉中的淀粉样沉积,神经原纤维缠结,诱导神经血管偶联分解,减少脑血流量,并增加神经元变性及对缺氧缺血的敏感性,进而导致神经元死亡^[6]。坏死的神经元进一步产生大量炎症因子,从而破坏细胞动态平衡^[7]。在缺血诱导神经炎症的过程中,小胶质细胞如哨兵一样,不断观察其周围环境,并第一个对神经炎症作出反应,通过在中枢神经系统中“交流和协作”来抵抗病原体侵害,组成一个局部的免疫细胞网络^[8]。既往部分研究认为小胶质细胞活化主要发挥有害的促炎作用,如当脑组织缺氧时,活化的小胶质细胞释放蛋白酶和自由基,通过直接攻击血管的细胞外基质,分解基底层,破坏血-脑屏障,诱导炎症因子产生,导致脑血管受损^[4]。在患者和动物模型研究中也发现,小胶质细胞在海马区内被激活并积累,导致大量神经元细胞凋亡,进而诱发相关认知功能障碍^[5],而降低小胶质细胞激活水平可实现神经保护作用,减少脑损伤,改善缺血后的认知功能^[9]。但近年来也有不同的声音指出小胶质细胞活化后发挥有益的抗炎作用,如小胶质细胞可通过释放修复因子调节神经元损伤,并通过促进细胞增殖,分化神经元或神经胶质细胞促进神经再生,增强神经突触可塑性,改善认知^[5]。这些结果表明,小胶质细胞活化在VD病理机制中是一把“双刃剑”,不仅发挥神经保护作用还可发挥神经毒性作用^[10]。

在生理条件下,小胶质细胞处于静息状态,对神经细胞的微环境发挥“免疫监视与防御”的作用。在病理条件下,小胶质细胞迅速被激活并发生极化,伴随增殖、趋化、吞噬、迁移、分泌细胞因子等现象^[11]。典型激活型小胶质细胞被称为M1表型,其特征是阿米巴样改变,呈现大而圆的细胞体,具有粗壮的突起,主要发挥细胞毒性作用,可引起组织炎症损伤和吞噬功能受损^[12]。替代激活型小胶质细胞被称为M2表型,其特征是远端分支、小细胞体,具有抑制炎症反应的作用,可促进细胞组织修复与再生并强化吞噬活性^[13]。因此,小胶质细胞活化时不同表型发挥不同的作用,如何调控小胶质细胞表型极化在VD的防治中具有重要意义。

在缺血脑损伤后早期,小胶质细胞会迅速发生阿米巴状改变,这种形态易于其高度移动,方便其在受伤后数分钟内迅速到达损伤部位,一旦小胶质细胞到达损伤部位,就会释放大量对海马神经元有害的炎症因子和神经毒性分子,包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)等^[14],这一阶段被称为小胶质细胞M1表型极化过程。除了形态变化,小胶质细胞的数量在缺血后也会发生增殖,其增殖活性与缺血的严重程度密切相关,如短暂性全脑缺血后,海马CA1区小胶质细胞大量扩张^[15]。而在局灶性缺血中,活化的小胶质细胞积聚在梗死周围区域^[16]等。在缺血脑损伤后期,小胶质细胞则会转化为M2表型,释放有益的抗炎因子,如白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4),白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),促进海马神经修复,包括神经发生,突触重塑,血管生成,少突胶质生成和髓鞘再生等^[14]。M2表型小胶质细胞还可以进一步通过吞噬死亡和垂死的细胞以限制神经元损伤扩散,并通过传导抗炎信号和分泌生长因子来促进神经炎症的消退^[17]。既往研究显示在脑缺血模型后3~4 d内,脑组织中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide, iNOS)(小胶质细胞M1表型标志物)信号增加约3倍,达到峰值,随后在7 d时开始降低,而代表小胶质细胞M2表型标志物的类几丁质酶3样分子3(chitinase-3-like protein 3, Ym1)基因在11~13 d才达到峰值^[18]。以上说明小胶质细胞在脑缺血后的动态反应为早期以促炎的M1型为主,后期向抑炎的M2型转变。因此,如何调节小胶质细胞M1型/M2型的活化状态可能成为VD的一种新的治

疗策略。

2 IL-4与小胶质细胞极化

活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)是磷蛋白和一种转录因子,其通过与其他转录因子的协同作用,促进了许多涉及免疫调节的靶基因的表达。研究发现 NFAT 的激活受细胞内钙神经调磷酸酶(calcineurin, CN)信号通路介导的去磷酸化过程调控。生理状态下,磷酸化的 NFAT 以非活形式定位于胞浆之中,调节从突触可塑性到神经退行性变的许多重要功能。脑缺血早期,受损神经元会诱导大量谷氨酸释放(尤其在缺血局部),从而导致 Ca^{2+} 大量流入受缺血影响的神经元,打破 Ca^{2+} 稳态,导致多种 Ca^{2+} 依赖过程失调,进而加重神经元损伤,诱导神经元凋亡,此过程称为兴奋性毒性^[19]。脑缺血后期,内流的 Ca^{2+} 依赖谷氨酸释受体,激活细胞内 CN,活化后的 CN 进一步将存在于胞质内的 NFAT 去磷酸化,并与去磷酸化的 NFAT 一起迁移至细胞核内,在细胞核内, NFAT 作为转录因子调节 IL-4 的表达,进而介导小胶质细胞 M1/M2 转化的调节,发挥“自救”功能^[20]。

IL-4 作为参与免疫反应调节的多效细胞因子,已被普遍认为是 M2 小胶质细胞极化的主要启动因子和效应因子^[21]。在脑缺血后,缺血半暗带的存活神经元产生并分泌 IL-4, IL-4 作为与小胶质细胞沟通的信号,诱导小胶质细胞极化至 M2 表型,发挥抗炎作用^[20]。IL-4 活化后可进一步加强神经元与小胶质细胞的联系,从而发挥以下作用:(1)促进记忆形成;(2)抑制 M1 小胶质细胞活化、抑制促炎因子的释放发挥抗炎作用;(3)增强突触可塑性^[22]。既往研究表明, IL-4 与学习认知的病理过程密切相关,如在衰老动物中观察到 IL-4 的降低伴随炎症细胞因子的增加,从而导致认知功能损害;相反, IL-4 治疗可逆转认知障碍^[23]。IL-4 基因敲除小鼠脑缺血后感觉运动和认知障碍加重,同时伴随小胶质细胞的 M2 型极化障碍^[24]。IL-4 诱导小胶质细胞向 M2 表型极化,改善认知功能的机制是怎样的呢?

IL-4 作为小胶质细胞/巨噬细胞交替激活的有效调节剂,可诱导小胶质细胞从 M1 表型极化到 M2 表型,该过程通常由转录因子过氧化物酶体增殖物激活的受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)介导的^[25]。PPAR γ 是一种依赖配体的核受体,已被证实参与调节发育和体内稳态的关键方面,包括脂肪细胞分化,葡萄糖代谢和巨噬细胞的发

育等功能。IL-4 本身对 IL-4 受体(IL-4R)的激活可诱导 PPAR- γ 的活化,进而减少缺血性卒中后的脑损伤^[26]。在模拟缺血的条件下,神经 IL-4 可上调小胶质细胞内 IL-4R 的表达,进行“前馈”调节,并通过 PPAR- γ 依赖性机制刺激小胶质细胞吞噬作用,从而发挥清除凋亡细胞的功效,同时促进神经干细胞分化,达到改善学习和记忆的目的^[27]。

在缺血性情况下,神经元 Ca^{2+} 大量内流,激活 CN/NFAT 信号通路,促使神经元大量分泌 IL-4,这是神经元的一种内源性防御机制, IL-4 通过进一步诱导 IL-4R 和 PPAR- γ 的活化,反向抑制小胶质细胞 M1 表型极化,启动小胶质细胞向 M2 表型转化,促进脑缺血损伤修复,发挥突触重塑及神经保护的作用。

3 总结和展望

流行病学显示,VD 的高发病率以及血管因素可能导致 AD 的现实,使 VD 的预防和治疗成为非常重要的科学问题。对于该病的治疗,尚缺乏疗效确切的药物或外科治疗手段^[28-34]。目前,VD 的发病机制尚不明确,本文立足于小胶质细胞在 VD 中的调控机制,对其在脑组织缺血后不同时期的改变及其相关的实验证据进行了整理综述,主要总结为小胶质细胞活化在 VD 病理机制中担任“双刃剑”的角色,在 VD 损伤后导致的神经炎症条件下, IL-4 作为小胶质细胞/巨噬细胞交替激活的有效调节剂,可诱导小胶质细胞从促炎的 M1 表型极化到抗炎的 M2 表型,促进脑缺血损伤修复。这些发现表明,如何有效调节小胶质细胞 M1 型/M2 型的活化状态可能成为 VD 一种新的治疗策略,而包括 IL-4 在内的多种介导小胶质细胞极化的调节机制急需大量研究进一步被证实,以期对相关研究的深入探索提供借鉴和支持。

4 参考文献

- [1] MIJAJLOVIC M D, PAVLOVIC A, BRAININ M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.
- [2] GAO Y Z, ZHANG J J, LIU H, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia assessed by arterial spinlabeling magnetic resonance imaging [J]. Curr Neurovasc Res, 2013, 10(1): 49-53. DOI: 10.2174/156720213804806016.
- [3] QIN C, FAN W H, LIU Q, et al. Fingolimod Protects Against Ischemic White Matter Damage by Modulating Microglia Toward M2 Polarization via STAT3 Pathway [J]. Stroke, 2017, 48(12): 3336-3346. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018505.
- [4] ROSENBERG G A. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(6): 425-437. DOI: 10.1042/CS20160604.
- [5] CECHETTI F, PAGNUSSAT A S, WORM P V, et al. Chronic

- brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87 (1) : 109–116. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.006.
- [6] POPA-WAGNER A, BUGA A M, POPESCU B, et al. Vascular cognitive impairment, dementia, aging and energy demand. A vicious cycle[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(Suppl 1): S47–S54. DOI: 10.1007/s00702-013-1129-3.
- [7] DEL Z G. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia [J]. *Neuroscience*, 2009, 158 (3) : 972–982. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.028.
- [8] 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. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01024.
- [9] 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. DOI: 10.3389/fnins.2018.00811.
- [10] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
- [11] GINHOUX F, LIM S, HOEFFEL G, et al. Origin and differentiation of microglia [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 45. DOI: 10.3389/fncel.2013.00045.
- [12] TANG Y, LE W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (2) : 1181–1194. DOI: 10.1007/s12035-014-9070-5.
- [13] VEREMEYKO T, YUNG A, DUKHINOVA M, et al. Cyclic AMP Pathway Suppress Autoimmune Neuroinflammation by Inhibiting Functions of Encephalitogenic CD4 T Cells and Enhancing M2 Macrophage Polarization at the Site of Inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 50. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00050.
- [14] HU X, LEAK R K, SHI Y, 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.
- [15] JU F, RAN Y, ZHU L, et al. Increased BBB Permeability Enhances Activation of Microglia and Exacerbates Loss of Dendritic Spines After Transient Global Cerebral Ischemia [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 236. DOI: 10.3389/fncel.2018.00236.
- [16] LI T, PANG S, YU Y, et al. Proliferation of parenchymal microglia is the main source of microgliosis after ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2013, 136 (Pt 12) : 3578–3588. DOI: 10.1093/brain/awt287.
- [17] VILLA A, VEGETO E, POLETTI A, et al. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37 (4): 372–402. DOI: 10.1210/er.2016-1007.
- [18] COLLMANN F M, PIJNENBURG R, HAMZEI-TAJ S, et al. Individual in vivo Profiles of Microglia Polarization After Stroke, Represented by the Genes iNOS and Ym1 [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1236. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01236.
- [19] PAOLETTI P, BELLONE C, ZHOU Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14 (6) : 383–400. DOI: 10.1038/nrn3504.
- [20] TING S M, ZHAO X, ZHENG X, et al. Excitatory pathway engaging glutamate, calcineurin, and NFAT upregulates IL-4 in ischemic neurons to polarize microglia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (3) : 513–527. DOI: 10.1177/0271678X19838189.
- [21] FRANCOS-QUIJORN I, AMO-APARICIO J, MARTINEZ-MURIANA A, et al. IL-4 drives microglia and macrophages toward a phenotype conducive for tissue repair and functional recovery after spinal cord injury [J]. *Glia*, 2016, 64 (12) : 2079–2092. DOI: 10.1002/glia.23041.
- [22] VARNUM M M, IKEZU T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer’s disease brain [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60 (4) : 251–266. DOI: 10.1007/s00005-012-0181-2.
- [23] LIU J, NOLTE K, BROOK G, et al. Post-stroke treatment with argon attenuated brain injury, reduced brain inflammation and enhanced M2 microglia/macrophage polarization; a randomized controlled animal study [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1) : 198. DOI: 10.1186/s13054-019-2493-7.
- [24] LIU X, LIU J, ZHAO S, et al. Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia [J]. *Stroke*, 2016, 47 (2) : 498–504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012079.
- [25] HUANG J T, WELCH J S, RICOTE M, et al. Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase [J]. *Nature*, 1999, 400 (6742) : 378–382. DOI: 10.1038/22572.
- [26] ZHOU D, JI L, CHEN Y. TSPO Modulates IL-4-Induced Microglia/Macrophage M2 Polarization via PPAR-gamma Pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70 (4) : 542–549. DOI: 10.1007/s12031-019-01454-1.
- [27] ZHAO X, WANG H, SUN G, et al. Neuronal Interleukin-4 as a Modulator of Microglial Pathways and Ischemic Brain Damage [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (32): 11281–11291. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1685-15.2015.
- [28] DECKERS K, VAN BOXTEL M P, SCHIEPERS O J, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30 (3) : 234–246. DOI: 10.1002/gps.4245.
- [29] 张德绸, 葛建华, 叶丽莎, 等. 脑小血管病致血管性认知功能障碍相关因素分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23 (17) : 5. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.15.012.
- [30] GONG T, LUO Z, HUANG L, et al. Effect and Mechanism of Yisui Fuyongtang (YSFYT) Decoction on Cognitive Function and Synaptic Plasticity in Rats with Vascular Cognitive Impairment [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 1709360. DOI: 10.1155/2022/1709360.
- [31] 段朋仓, 董瑞芳, 刘小满, 等. 脑小血管病 MRI 总负荷与认知障碍的相关性 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25 (3) : 342–346. DOI: 10.12083/SYSJ.211511.
- [32] LI L, ZHENG Y, BAO J, et al. Meta-Analysis of Naoxintong Capsule for Patients with Vascular Dementia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5000948. DOI: 10.1155/2022/5000948.
- [33] SAIYASIT N, BUTLIG E R, CHANEY S D, et al. Neurovascular Dysfunction in Diverse Communities With Health Disparities-Contributions to Dementia and Alzheimer’s Disease [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 915405. DOI: 10.3389/fnins.2022.915405.
- [34] CHEN Y, WANG H, SUN Z, et al. Effectiveness of acupuncture for patients with vascular dementia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2022: 102857. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102857.