

黄依桢,程浩,王浩伟,等. 星形胶质细胞在创伤性脑损伤中的作用及治疗策略 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 84-90.

Huang YZ, Cheng H, Wang HW, et al. Role of astrocytes in traumatic brain injury and therapeutic strategies [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(11): 84-90.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.11.011

星形胶质细胞在创伤性脑损伤中的作用及治疗策略

黄依桢,程 浩,王浩伟,张千遥,罗承良*,曾晓锋*

(昆明医科大学法医学院,昆明 650500)

【摘要】 创伤性脑损伤(trumatic brain injury,TBI)是由外力因素直接或间接作用引起的脑组织结构或功能缺失的损伤。星形胶质细胞(astrocytes, AS)作为中枢神经系统的稳态细胞,在 TBI 早期阶段迅速增殖、活化,参与损伤后的神经炎症、血脑屏障破坏、胶质瘢痕形成、兴奋性毒性等一系列病理过程,在 TBI 的继发性神经损伤中扮演至关重要的角色。本文综述了星形胶质细胞在 TBI 损伤修复过程中的作用,旨在为 TBI 的预防和治疗提供新策略。

【关键词】 星形胶质细胞;创伤性脑损伤;损伤机制;治疗策略

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 11-0084-07

Role of astrocytes in traumatic brain injury and therapeutic strategies

HUANG Yizhen, CHENG Hao, WANG Haowei, ZHANG Qian Yao, LUO Chengliang*, ZENG Xiaofeng*

(School of Forensic Science, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

【Abstract】 Traumatic brain injury (TBI) is caused by the direct or indirect effects of external factors that result in structural or functional loss of brain tissue. Astrocytes are homeostatic cells in the central nervous system that proliferate and activate rapidly in the early stages of TBI. They then participate in a series of pathological processes, such as neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, glial scarring, and excitotoxicity after injury, and thus play a crucial role in secondary neurological injury following TBI. This paper reviews the role of astrocytes in the repair of TBI damage, with the aim of providing new strategies for the prevention and treatment of TBI.

【Keywords】 astrocytes; traumatic brain injury; mechanism of injury; therapeutic strategies

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是由外力作用引起的脑组织结构破坏和生理功能障碍性疾病,具有高发病率和高治疗负担的特点。在中国,以人群为基础的 TBI 死亡率约达到每 10 万人中有 13 例^[1]。TBI 根据损伤进程及病理变化可分

为原发性和继发性损伤。原发性损伤由外力作用直接引起脑挫伤、弥漫性轴索损伤等;继发性损伤是原发性损伤后在分子和细胞水平上引起的一系列反应如自由基生成、兴奋性毒性、线粒体功能障碍、神经炎症反应等,进而导致以脑水肿、脑出血等

【基金项目】 国家自然科学基金(82271409);昆明医科大学研究生创新基金项目(2024S188)。

【作者简介】 黄依桢(1997—),女,硕士,研究方向:创伤性脑损伤基础机制研究。E-mail: yizhenhuang2022@163.com

【通信作者】 曾晓锋(1977—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:毒品神经毒性及成瘾机制的研究。E-mail: zxf2004033@163.com

罗承良(1983—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:颅脑损伤认知行为异常机制与生物标志物筛选研究。

E-mail: luochengliang@kmmu.edu.cn* 共同通信作者

症状为主的继发性改变^[2-4]。TBI 幸存者后期会伴有不同程度的运动功能障碍,空间记忆能力下降,认知缺陷,甚至在损伤后期发展为神经退行性疾病,继发性损伤是导致 TBI 后神经功能缺陷和认知功能障碍的关键机制,而星形胶质细胞作为中枢神经系统最大的胶质细胞群,在中枢神经系统防御和稳态平衡中扮演至关重要的角色。

1 星形胶质细胞简介

星形胶质细胞(astrocyte, AS)广泛存在于大脑和脊髓中,是中枢神经系统数量最多的神经胶质细胞。生理状态下,AS 感知神经递质并对胞内 Ca^{2+} 的增加做出反应,通过释放胶质递质参与维持中枢神经系统的稳态;AS 还是中枢神经系统糖原的主要储存细胞,通过糖异生途径生成乳酸为神经元提供能量需求和营养支持;此外,AS 还参与血脑屏障的形成;调节神经元内外离子浓度、pH 及水分的动态平衡;维持细胞间通讯的稳定;其通过终足包绕神经元形成三突触结构、参与调节突触可塑性等多种生理功能^[5-7]。在脑损伤或外源性刺激下 AS 可活化为反应性星形胶质细胞,表现为细胞胞体肿胀肥大,突起延长、细胞增殖迁移,分泌炎症介质和神经营养因子并高表达 GFAP 和波形蛋白^[8]。异常的星形胶质细胞信号可引起或促成突触和递质网络的失衡,导致认知和记忆障碍。研究表明,抑制 AS 分泌的 D-丝氨酸会触发海马和前额叶皮质 θ 振荡的严重不同步,从而损害空间记忆和长期记忆^[9]。因此,了解星形胶质细胞的病理生理特点可能有助于维持大脑的正常功能和预防 TBI 后的神经损伤及神经功能损害。

2 星形胶质细胞与 TBI 的关系

2.1 星形胶质细胞参与神经炎症

神经炎症是脑损伤的危险因素之一,传统研究认为 TBI 的炎症主要由小胶质细胞调控,最新研究表明反应性 AS 的活化在中枢神经炎症中也发挥重要作用。Landhuis^[10]发现神经炎症和缺血损伤可诱导两种不同的反应性 AS,分别命名为“A1”和“A2”型星形胶质细胞。A1 型 AS 吞噬能力减弱,失去促突触形成的能力,其激活促进炎性因子和神经毒性介质的分泌,诱发神经炎症,加剧脑组织损伤,具有神经毒性;A2 型 AS 能激活小胶质细胞并促进抗炎因子和神经生长因子分泌,参与神经元再生与修复

功能^[11-12]。Myer 等^[13]证实 AS 的消融导致受控皮质挫伤小鼠更为严重的炎症反应。研究表明,反应性 AS 通过分泌细胞因子、趋化因子、补体复合物、MMP-9/危险相关分子模式(HMGB1、热休克蛋白和 S100 蛋白)等多种生物活性成分,直接参与调控 TBI 后的炎症形成^[14-15]。此外,AS 作为小胶质细胞活化的调节剂,参与神经炎症的调控。研究表明,AS 分泌的趋化因子 CCL7 诱导 TBI 大鼠小胶质细胞激活和促炎介质释放,加剧炎症发展^[16]。反应性 AS 来源的脂质运载蛋白 2(LCN2)通过诱导促炎小胶质细胞活化,并抑制其神经营养作用,加剧神经炎症^[17]。然而,关于 AS 在神经炎症中的作用,也有一些研究得到不同结果。AS 来源的外泌体 lncRNA4933431K23Rik 通过上调 Smad7 来减弱 TBI 后小胶质细胞的激活,从而抑制过度的神经炎症^[18]。研究发现,反应性 AS 通过特异性表达 PD-L1 来调节免疫细胞活动从而对抗 TBI 后的神经炎症^[19]。综上表明,星形胶质细胞在 TBI 后神经炎症中具有抗炎和促炎的双重角色:一方面分泌的抗炎因子和外泌体可以促进受损神经组织的修复;另一方面通过产生促炎因子、活性氧等多种神经毒性物质加剧神经炎症,此外,星形胶质细胞还可通过与小胶质细胞相互作用,参与炎症反应的进程。

2.2 星形胶质细胞维持血脑屏障功能

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)损伤可引起脑水肿、脑肿胀及脑出血等,是 TBI 预后不良的主要原因之一,其结构功能的破坏被认为是 TBI 损伤严重程度和恢复时间的关键因素。AS 参与构成的神经血管单位(NVU)参与维持 BBB 完整性和稳定性,在维持血脑屏障平衡中发挥重要作用。研究证明,S1PR1 激动剂 FTY720 通过减弱 AS 活化来恢复 TBI 后 NVU 的结构,从而改善 BBB 功能^[20]。在液压冲击损伤(fluid percussion injury, FPI)模型小鼠中发现,抑制反应性 AS 后血管内皮生长因子(VEGF)表达减轻了 BBB 损伤程度^[21-22]。在小鼠受控皮质冲击(controlled cortical impact, CCI)模型中发现,抑制 AS 中高表达的磷酸酶肌动蛋白调节因子 1(PHACTR-1)可减少紧密连接蛋白表达和脑水肿^[23]。另外,水通道蛋白 AQP4 在 TBI 后高表达,而在 AS 中 AQP4 缺失可促进 BBB 结构完整性并改善 TBI 后脑水肿及炎症反应^[24-25]。过表达 H2 受体则促进星形胶质细胞血管生成素-1(Ang-1)和音猬因子(SHH)的表达水平,减轻 BBB 的损伤程度^[26]。

综上研究提示,AS 在血脑屏障中发挥着双重作用,它不仅可以破坏血脑屏障的完整性,其分泌的血管保护因子和表达的受体还可促进血脑屏障的恢复(图 1)。

2.3 星形胶质细胞参与胶质瘢痕形成

脑外伤后 AS 活化,增殖肥大的 AS 与去极化的损伤神经元动态缠绕形成胶质瘢痕,包围损伤组织和渗出炎细胞,限制炎症扩散。然而胶质瘢痕过度形成能够抑制神经元和突触发生,是影响 TBI 后期神经功能恢复的巨大阻碍。有研究报道,SOX2 特异性敲除显著抑制反应性 AS 活化,限制胶质界限的形成并改善行为缺陷^[27]。在小鼠 TBI 模型中,上调的肌动蛋白结合蛋白(Drebrin)可通过控制反应性 AS 的增生形成胶质瘢痕,从而保护易感的中枢神经系统免受脑损伤;而 Drebrin 蛋白缺失导致胶质瘢痕形成和过度的神经退行性病变^[28]。此外,星形胶质细胞向脑损伤部位的迁移是胶质瘢痕形成的关键步骤,而水通道蛋白 AQP4 在 AS 的迁移中至关重要(图 1)。研究表明,AQP4 敲除小鼠的星形胶质细胞其水渗透性和迁移能力均减弱,AQP4 的缺失减少了反应性星形胶质细胞的数量和胶质瘢痕形成^[29-30]。

2.4 星形胶质细胞调节兴奋性毒性

谷氨酸介导的兴奋性毒性是 TBI 后的继发性损伤之一,过量谷氨酸蓄积将会持续刺激突触后膜上的谷氨酸受体(NMDAR、AMPA、mGluR 等),引起胞内 Ca²⁺、Na⁺ 增加,进一步导致线粒体功能异常、活性氧生成增加、NO 释放以及细胞毒性水肿等一

系列病理生理过程,最终造成神经元损伤或死亡^[31],及时清除突触间隙内过量的谷氨酸是减轻脑损伤后神经元兴奋性损伤的重要策略。在脑损伤 48 h 内检测到人体脑脊液中谷氨酸水平增加,同时 GluCEST 成像扫描结果显示,急性 TBI 期谷氨酸水平与损伤后 1 个月的认知功能密切相关^[32-33]。另一项针对 165 名重度 TBI 患者的前瞻性研究表明,TBI 后具有较高谷氨酸水平或谷氨酸水平持续升高的患者死亡率更高^[34]。谷氨酸转运体负责将突触间隙中的谷氨酸转移至 AS,在谷氨酰胺合成酶的作用下谷氨酸被催化为谷氨酰胺,从而减轻兴奋性毒性。AS 内的谷氨酸转运体参与包括皮质、海马在内的几个大脑区域中 95% 的谷氨酸吸收。王琦^[35]发现,神经元与 AS 共培养后,能耐受更高的谷氨酸浓度且具有更低的细胞死亡率,而高谷氨酸水平组神经元的 GLT-1 表达降低。由此可见,增强 AS 谷氨酸转运体的功能可能是有效减轻兴奋性毒性的关键。研究表明 Arundic acid 增强星形胶质细胞谷氨酸转运体 EAAT1 的功能和表达,从而改善脑损伤^[36]。此外,研究发现鸟苷(guanosine)治疗可通过激活 PI3K 信号通路恢复 TBI 后谷氨酸摄取的抑制和谷氨酸转运体活性,减少 ROS 生成并维持线粒体活性^[37]。综上所述,靶向调控星形胶质细胞内的谷氨酸转运体 GLAST 和 GLT-1 的功能及活性是防治 TBI 后兴奋性毒性的关键(图 1)。

2.5 星形胶质细胞调控突触功能

星形胶质细胞对损伤后凋亡细胞和突触碎片的吞噬作用在促进脑功能恢复发挥有益功能。有

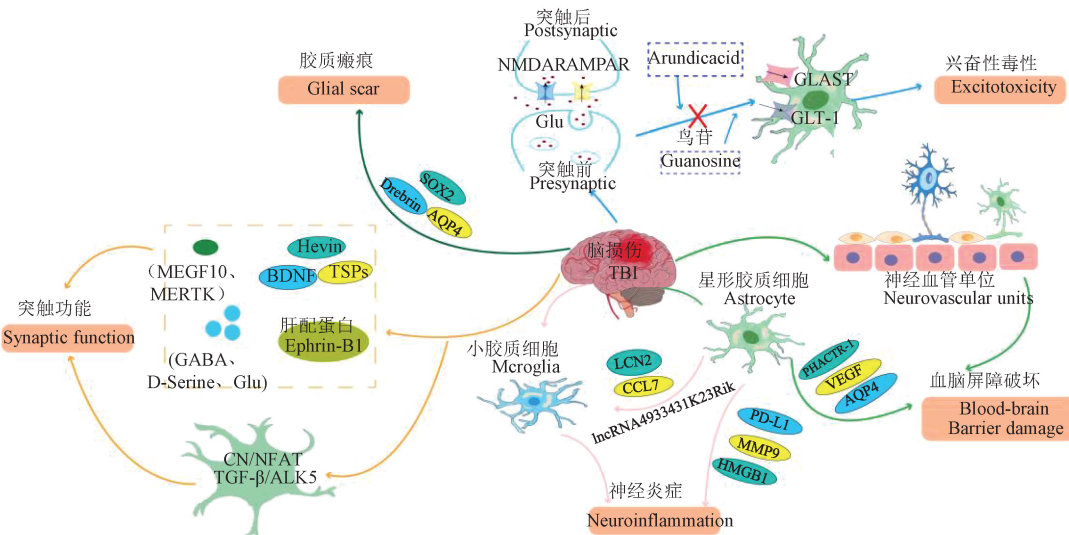


图 1 星形胶质细胞在创伤性脑损伤中的分子作用机制
Figure 1 Molecular mechanism of astrocytes in traumatic brain injury

研究显示,在 小鼠 CCI 后 14 d 内检测到星形胶质细胞、小胶质细胞和巨噬细胞的吞噬作用并伴有 MERTK 表达增加,而 MERTK 特异性敲除可减少 TBI 后小鼠的突触吞噬作用并增加神经元树突棘密度,同时减轻 TBI 后小鼠的神经功能缺损^[38]。与之类似的,Zhuang 等^[39]初步证明由 Megf10 介导的星形胶质细胞吞噬同侧海马 CA1 区 PSD-95 而加重 TBI 后认知功能障碍。星形胶质细胞还可通过分泌促突触发生因子,如 Hevin、血小板反应蛋白(TSPs)、脑源性神经营养因子等,参与突触的形成和神经系统的发育^[40]。此外,星形胶质细胞表达的受体或配体蛋白参与调节突触功能。有数据显示,小鼠 CCI 后第 3 天观察到海马星形胶质细胞的肝配蛋白(Ephrin-B1)表达上调与海马 CA1 区神经元的 vGlut1 阳性谷氨酸能数量下降相吻合,而 AS 内 Ephrin-B1 的消融加速了 vGlut1 阳性谷氨酸能输入到 CA1 神经元的恢复,其机制可能与 Ephrin-B1 通过激活 AS 内 STAT3 介导的信号传导有关^[41]。星形胶质细胞相关信号通路的过表达或抑制也可以影响突触可塑性(图 1)。Furman 等^[42]研究发现 TBI 后第 7 天海马中钙调磷酸酶(CN)及活化 T 细胞核因子(NFAT)表达上调有关,使用腺相关病毒(AAV-GFA2-VIVIT)通过抑制 AS 中 CN/NFAT 信号通路减少突触相关蛋白 PSD-95、GluR1 的丢失,降低对诱导长期抑制(LTD)的易感性并改善 TBI 大鼠海马区突触可塑性,推测这可能是通过促进前突触生成因子 Hevin 和 Syn1 的表达继而促进受损突触功能恢复。而白蛋白可通过激活 AS 的 TGF- β /ALK5 信号通路诱导兴奋性突触的形成,加剧损伤后癫痫的发作^[43]。此外,AS 还可以分泌多种胶质递质,如 γ -氨基丁酸、D-丝氨酸、谷氨酸等,与神经元释放的突触递质、细胞因子等相互作用,进而调控突触的发生、成熟以及信号传递。

3 靶向星形胶质细胞的 TBI 疗法

3.1 与 AS 细胞受体相关的药物

金刚烷胺(amantadine, AMA)是一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,能够拮抗兴奋性氨基酸对 NMDA 受体的过度激活,减轻 Ca^{2+} 、 Na^{+} 内流引发的细胞毒性反应,同时促进 AS 神经营养因子 GDNF 的表达,因而具有神经保护作用^[44]。Wang 等^[45]证明金刚烷胺治疗明显减轻 FPI 大鼠海马区神经元损伤,改善空间学习记忆能力。

此外,美金刚可减少重复性轻度脑外伤(mTBI)模型 SD 大鼠的神经元死亡和星形胶质细胞增生,挽救由 mTBI 诱导的长时程增强丢失和突触损伤^[46]。一项 I/II 期临床试验(临床试验号:NCT00970944)也显示金刚烷胺治疗促进严重脑损伤患者的功能恢复,提示金刚烷胺对于 TBI 的治疗具有安全性与可行性^[47]。

3.2 直接靶向调控 AS 活化参与减轻氧化应激和炎症反应的药物

依达拉奉(Edaravone)作为一种新型自由基清除剂,能减少 TBI 模型大鼠的 AS 活化,同时减少促炎因子表达并改善脑水肿^[48]。Higashi 等^[49]证明依达拉奉通过减轻脑震荡后的氧化应激改善小鼠的抑郁样行为,这种保护作用与星形胶质细胞细胞 5-脂氧合酶(5-LOX)的易位有关。由此可见,通过靶向调控 AS 的活化,从而减轻 TBI 后氧化应激与神经炎症是治疗 TBI 的可行方法。

3.3 与 AS 相关的非编码 RNA 类分子

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类由基因组转录而成但不参与蛋白质翻译的 RNA 分子。最新证据表明,AS 来源的非编码 RNA 在 TBI 后的继发性损伤中发挥关键作用。在 TBI 慢性期下调的 microRNA-9-5p 通过促进 AS 增殖活化和增加 AS 衍生的神经营养因子 BDNF 的释放,改善损伤后学习记忆功能;此外, microRNA-9-5p 通过促进 AS 中的血小板反应蛋白 2(Thbs2)的表达激活神经血管单位神经元中的 Notch/CYLD/TAK1 信号通路,从而促进突触重塑和神经功能恢复^[50]。另外。长链非编码 RNA 也参与 TBI 后脑水肿的调节。有研究表明, lncRNA Malat1 在 FPI 模型的星形胶质细胞中表达下调,而其过表达通过抑制 AS 中的 AQP4 和 NF- κ B/IL-6 信号通路减少炎症渗出^[51]。环状 RNAMETTL9(circMETTL9)作为 TBI 后神经炎症的主要调节因子,它通过与 AS 中的 SND1 受体结合促进趋化因子的表达,增强免疫活动,加剧 TBI 后的神经炎症,是脑损伤后神经功能缺陷的主要贡献者^[52]。综上表明,与 AS 相关的 ncRNA 表达的变化在 TBI 继发性损伤的调控中发挥重要作用,通过靶向调控非编码 RNA 可为 TBI 今后的治疗和诊断提供新的方向(图 1)。

3.4 与 AS 相关的中药单体

丹参酮 II A 是从中药丹参提取出的具有抗炎抑菌作用的亲脂性菲醌化合物。研究发现。丹参酮

II A 能减轻焚香引起的 ROS 积累和 AS 中炎症相关蛋白的表达并抑制 MAPKs 和 Akt 的磷酸化,具有神经保护作用;此外,Huang 等^[53]证实 10 mg/kg 丹参酮 II A 减轻 TBI 后的脑水肿和血脑屏障的破坏,这可能与其抑制 AS 的活化和降低 AQP4 水平相关^[54]。以上研究提示丹参酮 II A 的神经保护特性可能与星形胶质细胞功能的保留相关。另外,白藜芦醇作为一种存在于葡萄和多种药用植物中的天然抗氧化剂,它通过抑制谷氨酸诱导的 ROS 生成和 GSK-3 β 的激活改善 TBI 后 AS 介导的细胞毒性^[55]。白藜芦醇还通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来减轻 TBI 后的神经元自噬和炎症损伤^[56]。有研究表明,三七能够有效减轻 TBI 后脑出血并改善神经功能^[57]。此外,Zhou 等^[58]发现,三七主要有效成分三七总皂苷(*Panax notoginseng*)可有效减少星形胶质细胞与 SH-SY5Y 细胞免受 H₂O₂ 诱导的 ROS 生成和乳酸脱氢酶释放,这可能与其激活星形胶质细胞中的 Nrf2 以及上调抗氧化酶 HO-1 和 GSTP1 活性有关。综上表明,传统中药在我国发展源远流长,其在脑损伤治疗中的作用不容小觑,未来可以发掘更多靶向胶质细胞治疗 TBI 的新中药成分。

4 结论和展望

研究人员致力于探索促进脑损伤患者良好转归的新治疗方法,然而至今没有找到一种有效的 TBI 疗法和药物,星形胶质细胞作为治疗 TBI 的一个潜在靶细胞,在脑损伤中的反应受损伤严重程度、分期以及脑区域和细胞内信号机制的调控。由于脑外伤后活化的 AS 间接引起小胶质细胞数量和功能的改变及诱导炎性因子的分泌导致神经炎症,因此通过干预调节 AS 的行为特点,靶向抑制小胶质细胞的活化和过多的免疫活动是减少 TBI 后神经炎症的可行之路;此外,AS 参与形成的胶质瘢痕虽然限制了炎症的扩散,但也影响突触可塑性,通过靶向调控 AS 相关的生物分子、信号通路和谷氨酸受体,或增强 AS 对损伤突触、神经元的吞噬作用是维护突触可塑性和恢复脑功能的可行之举。首先,未来对脑外伤的研究方向可重点聚焦于挖掘星形胶质细胞在中药成分靶向治疗 TBI 的作用,充分利用我国中药资源物产丰富条件,运用单细胞测序和多组学技术寻找新的有效治疗 TBI 的中药成分,为临床上治疗 TBI 提供更多的选择。其次,众多研究表明,星形胶质细胞相关的非编码 RNA 参与 TBI 的

病理生理过程,未来可以通过靶向星形胶质细胞调控的非编码 RNA 来实现对 TBI 的治疗,如使用纳米颗粒或细胞外囊泡等材料作为药物载体,外源调控其组成,为临床上治疗脑损伤提供新思路。最后,TBI 作为一种多因素导致的复杂疾病,未来应重点考虑 AS 与其他细胞的相互作用,使用多组合的方式使 TBI 的损伤修复取得更好的效果。

参考文献:

[1] JIANG J Y, GAO G Y, FENG J F, et al. Traumatic brain injury in China [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3): 286–295.

[2] YAN J, ZHANG Y, WANG L, et al. TREM2 activation alleviates neural damage *via* Akt/CREB/BDNF signalling after traumatic brain injury in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 289.

[3] BRAMLETT H M, DIETRICH W D. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(23): 1834–1848.

[4] 王颖花, 赵亚, 郭文文, 等. 神经干细胞应用于 CCI 创伤性脑损伤模型修复的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(6): 867–872.

WANG Y H, ZHAO Y, GUO W W, et al. Research progress of neural stem cells in repairing CCI traumatic brain injury model [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(6): 867–872.

[5] BRANDEBURA A N, PAUMIER A, ONUR T S, et al. Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(1): 23–39.

[6] PATET C, SUYS T, CARTERON L, et al. Cerebral lactate metabolism after traumatic brain injury [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(4): 31.

[7] SANTELLO M, TONI N, VOLTERRA A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(2): 154–166.

[8] PEKNY M, PEKNA M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1077–1098.

[9] LAWAL O, ULLOA SEVERINO F P, EROGLU C. The role of astrocyte structural plasticity in regulating neural circuit function and behavior [J]. *Glia*, 2022, 70(8): 1467–1483.

[10] LANDHUIS E. Tapping into the brain’s star power [J]. *Nature*, 2018, 563(7729): 141–143.

[11] 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.

[12] 韩尊, 罗莉, 虞子宁, 等. 星形胶质细胞在缺血性脑卒中的活化及常见的信号通路 [J]. *赣南医学院学报*, 2022, 42(10): 1089–1093, 1109.

HAN Z, LUO L, YU Z N, et al. Common signaling pathways

- and activation factors of astrocyte activation in ischemic stroke [J]. J Gannan Med Univ, 2022, 42(10): 1089–1093, 1109.
- [13] MYER D J, GURKOFF G G, LEE S M, et al. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury [J]. Brain, 2006, 129(Pt 10): 2761–2772.
- [14] CHENG Y, SONG Y, CHEN H, et al. Ferroptosis mediated by lipid reactive oxygen species: a possible causal link of neuroinflammation to neurological disorders [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5005136.
- [15] XU Y, JIA B, LI J, et al. The interplay between ferroptosis and neuroinflammation in central neurological disorders [J]. Antioxidants, 2024, 13(4): 395.
- [16] XUE J, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Astrocyte-derived CCL7 promotes microglia-mediated inflammation following traumatic brain injury [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99: 107975.
- [17] KIM J H, KANG R J, HYEON S J, et al. Lipocalin-2 is a key regulator of neuroinflammation in secondary traumatic and ischemic brain injury [J]. Neurotherapeutics, 2023, 20(3): 803–821.
- [18] HE X, HUANG Y, LIU Y, et al. Astrocyte-derived exosomal lncRNA 4933431K23Rik modulates microglial phenotype and improves post-traumatic recovery *via* SMAD7 regulation [J]. Mol Ther, 2023, 31(5): 1313–1331.
- [19] GAO X, LI W, SYED F, et al. PD-L1 signaling in reactive astrocytes counteracts neuroinflammation and ameliorates neuronal damage after traumatic brain injury [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 43.
- [20] CHENG H, DI G, GAO C C, et al. FTY720 reduces endothelial cell apoptosis and remodels neurovascular unit after experimental traumatic brain injury [J]. Int J Med Sci, 2021, 18(2): 304–313.
- [21] MICHINAGA S, KIMURA A, HATANAKA S, et al. Delayed administration of BQ788, an ET_B antagonist, after experimental traumatic brain injury promotes recovery of blood-brain barrier function and a reduction of cerebral edema in mice [J]. J Neurotrauma, 2018, 35(13): 1481–1494.
- [22] GAO W, ZHAO Z, YU G, et al. VEGI attenuates the inflammatory injury and disruption of blood-brain barrier partly by suppressing the TLR4/NF- κ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury [J]. Brain Res, 2015, 1622: 230–239.
- [23] JING Y, ZHANG L, CHEN S W, et al. Inhibiting phosphatase and actin regulator 1 expression is neuroprotective in the context of traumatic brain injury [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(7): 1578–1583.
- [24] LIU X, XIE Y, WAN X, et al. Protective effects of aquaporin-4 deficiency on longer-term neurological outcomes in a mouse model [J]. Neurochem Res, 2021, 46(6): 1380–1389.
- [25] CHEN L H, ZHANG H T, XU R X, et al. Interaction of aquaporin 4 and N-methyl-D-aspartate NMDA receptor 1 in traumatic brain injury of rats [J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21(11): 1148–1154.
- [26] MICHINAGA S, SONODA K, INAZUKI N, et al. Selective histamine H₂ receptor agonists alleviate blood-brain barrier disruption by promoting the expression of vascular protective factors following traumatic brain injury in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2022, 150(3): 135–145.
- [27] LIU Y, HONG W, GONG P, et al. Specific knockout of Sox2 in astrocytes reduces reactive astrocyte formation and promotes recovery after early postnatal traumatic brain injury in mouse cortex [J]. Glia, 2023, 71(3): 602–615.
- [28] SCHIWECK J, MURK K, LEDDEROSE J, et al. Drebrin controls scar formation and astrocyte reactivity upon traumatic brain injury by regulating membrane trafficking [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1490.
- [29] BANITALEBI S, SKAULI N, GEISELER S, et al. Disassembly and mislocalization of AQP4 in incipient scar formation after experimental stroke [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1117.
- [30] LU D C, ZADOR Z, YAO J, et al. Aquaporin-4 reduces post-traumatic seizure susceptibility by promoting astrocytic glial scar formation in mice [J]. J Neurotrauma, 2021, 38(8): 1193–1201.
- [31] 胡捷先, 陈献华. 脑缺血后谷氨酸通路及其调控的研究进展 [J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(6): 724–731.
- HU J X, CHEN X H. Research progress of glutamatergic pathway after cerebral ischemia and its regulatory mechanism [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2016, 43(6): 724–731.
- [32] AMORINI A M, LAZZARINO G, DI PIETRO V, et al. Severity of experimental traumatic brain injury modulates changes in concentrations of cerebral free amino acids [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(3): 530–542.
- [33] GAO Y, LIU N, CHEN J, et al. Neuropharmacological insight into preventive intervention in posttraumatic epilepsy based on regulating glutamate homeostasis [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(9): 2430–2444.
- [34] CHAMOUN R, SUKI D, GOPINATH S P, et al. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury [J]. J Neurosurg, 2010, 113(3): 564–570.
- [35] 王琦. GLT-1 参与白藜芦醇防止谷氨酸对大鼠大脑皮层神经元兴奋性毒性作用的机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- WANG Q. GLT-1 participates in the mechanism of resveratrol in preventing excitotoxicity of glutamate on cerebral cortex neurons in rats [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2018.
- [36] KARKI P, HONG P, JR JOHNSON J, et al. Arundic acid increases expression and function of astrocytic glutamate transporter EAAT1 *via* the ERK, Akt, and NF- κ B pathways [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6): 5031–5046.
- [37] DOBRACHINSKI F, DA ROSA GERBATIN R, SARTORI G, et al. Regulation of mitochondrial function and glutamatergic system are the target of guanosine effect in traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(7): 1318–1328.
- [38] SHEN H, SHI X J, QI L, et al. Microglia and astrocytes mediate synapse engulfment in a MER tyrosine kinase-dependent manner

- after traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (8): 1770–1776.
- [39] ZHUANG Y, XU X, LI H, et al. Megf10-related engulfment of excitatory postsynapses by astrocytes following severe brain injury [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(10): 2873–2883.
- [40] 何欣然, 孙浩, 秦晓颖, 等. 星形胶质细胞在突触可塑性中的研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(4): 215–217, 233.
HE X R, SUN H, QIN X Y, et al. Research progress of astrocytes in synaptic plasticity [J]. *Neural Inj Funct Reconstr*, 2022, 17(4): 215–217, 233.
- [41] NIKOLAKOPOULOU A M, KOEPPEN J, GARCIA M, et al. Astrocytic ephrin-B1 regulates synapse remodeling following traumatic brain injury [J]. *ASN Neuro*, 2016, 8(1): 1–18.
- [42] FURMAN J L, SOMPOL P, KRANER S D, et al. Blockade of astrocytic calcineurin/NFAT signaling helps to normalize hippocampal synaptic function and plasticity in a rat model of traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(5): 1502–1515.
- [43] WEISSBERG I, WOOD L, KAMINTSKY L, et al. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- β /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 78: 115–125.
- [44] LI T, LUO Z, LIU Y, et al. Excessive activation of NMDA receptors induced neurodevelopmental brain damage and cognitive deficits in rats exposed to intrauterine hypoxia [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(3): 566–580.
- [45] WANG T, HUANG X J, VAN K C, et al. Amantadine improves cognitive outcome and increases neuronal survival after fluid percussion traumatic brain injury in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(4): 370–377.
- [46] EFFGEN G B, MORRISON B 3rd. Memantine reduced cell death, astrogliosis, and functional deficits in an *in vitro* model of repetitive mild traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(4): 934–942.
- [47] GIACINO J T, WHYTE J, BAGIELLA E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9): 819–826.
- [48] WANG G H, JIANG Z L, LI Y C, et al. Free-radical scavenger edaravone treatment confers neuroprotection against traumatic brain injury in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(10): 2123–2134.
- [49] HIGASHI Y, HOSHIJIMA M, YAWATA T, et al. Suppression of oxidative stress and 5-lipoxygenase activation by edaravone improves depressive-like behavior after concussion [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(20): 1689–1699.
- [50] WU J, LI H, HE J, et al. Downregulation of microRNA-9-5p promotes synaptic remodeling in the chronic phase after traumatic brain injury [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 9.
- [51] ZHANG Y, WANG J, ZHANG Y, et al. Overexpression of long noncoding RNA Malat1 ameliorates traumatic brain injury induced brain edema by inhibiting AQP4 and the NF- κ B/IL-6 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17584–17592.
- [52] HUANG C, SUN L, XIAO C, et al. Circular RNA METTL9 contributes to neuroinflammation following traumatic brain injury by complexing with astrocytic SND1 [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 39.
- [53] HUANG Y, LONG X, TANG J, et al. The attenuation of traumatic brain injury *via* inhibition of oxidative stress and apoptosis by tanshinone II A [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4170156.
- [54] CHI M C, LIN Z C, LEE C W, et al. Tanshinone II A suppresses burning incense-induced oxidative stress and inflammatory pathways in astrocytes [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 258: 114987.
- [55] ZOU P, LIU X, LI G, et al. Resveratrol pretreatment attenuates traumatic brain injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation *via* SIRT1 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 3212–3217.
- [56] FENG Y, CUI Y, GAO J L, et al. Resveratrol attenuates neuronal autophagy and inflammatory injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 921–930.
- [57] PEI X, ZHANG L, LIU D, et al. Notoginsenoside R1 attenuates brain injury in rats with traumatic brain injury: Possible mediation of apoptosis *via* ERK1/2 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): e0295903.
- [58] ZHOU N, TANG Y, KEEP R F, et al. Antioxidative effects of Panax notoginseng saponin in brain cells [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(10): 1189–1195.

[收稿日期] 2024-06-03