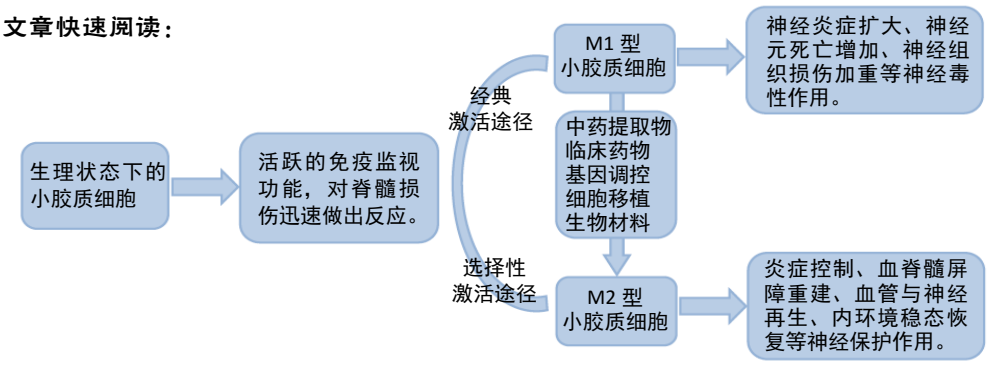
中国组织工程研究
Chinese Journal of Tissue Engineering Research
www.CJTER.com

脊髓损伤中的小胶质细胞：M1/M2 表型极化发挥神经毒性 / 神经保护作用

https://doi.org/10.12307/2022.493
投稿日期：2021-07-03
送审日期：2021-07-05
采用日期：2021-08-04
在线日期：2021-11-02
中图分类号：
R459.9；R364；R318
文章编号：
2095-4344(2022)14-02265-08
文献标识码：A

李传鸿，俞 兴，杨永栋，赵 赫

文章快速阅读：



文题释义：

小胶质细胞：中枢神经系统内常驻的单核-吞噬细胞群体，它起源于卵黄囊胚外中胚层，在胚胎发育过程中定植到神经外胚层，随着血脑屏障的形成与完善，终身隐蔽在中枢神经系统内并自我更新和维持，与巨噬细胞在细胞起源、基因表达及生物学功能等方面存在着较大差异。小胶质细胞在脊髓损伤后被激活，参与免疫/炎症反应与损伤修复过程。

M1/M2表型：小胶质细胞被不同的外部刺激因素激活后呈现出的功能状态、表面标志物迥异的两种表型。经典激活途径产生M1表型，表达iNOS、CD86等表面标志物，发挥促炎与神经毒性作用；选择性激活途径产生M2表型，表达Arg-1、CD206等表面标志物，发挥抗炎及神经保护作用。

摘要

背景：大量研究发现，小胶质细胞在脊髓损伤后被激活，发挥着神经保护和神经毒性的双向作用，与继发性损伤密切相关。

目的：对脊髓损伤后M1/M2表型小胶质细胞的特征、以M1/M2表型为靶点的脊髓损伤干预研究进展及针对脊髓损伤后小胶质细胞未来可能的研究方向等内容进行综述。

方法：第一作者在2021年5月以“microglia，spinal cord injury，M1 phenotype，M2 phenotype，polarization，activation，activated，regulation”为检索词在PubMed数据库中检索相关文献，在阅读文题及摘要后根据入选与排除标准筛选检索到的文章，最后共纳入文献76篇进行归纳总结与综述。

结果与结论：①小胶质细胞独特的细胞起源与发育环境赋予它特殊的生物学功能，生理状态下的小胶质细胞依靠高度活跃的分枝状突起持续监测脊髓组织内微环境变化，发挥免疫监视功能。②脊髓损伤发生后，小胶质细胞快速响应微环境异常信号，极化为M1和M2表型，分别发挥神经毒性与神经保护作用。③大量基础实验证实，中药提取物、现代临床药物、基因表达调控、细胞移植、生物材料等干预措施可调控小胶质细胞的M1/M2表型，改善啮齿动物脊髓损伤模型的预后。但目前对于M1/M2型小胶质细胞的数量及比例的最佳调控目标尚无统一结论，同时缺乏靶向作用于小胶质细胞的活体给药方式，未来应深入探究促进M1/M2型小胶质细胞功能平衡的方法，将脊髓损伤后的炎症反应限定在有利于损伤脊髓修复的水平上，随着对脊髓损伤后小胶质细胞极化表型精准调控机制的深入研究，相应的基础研究成果有望用于临床治疗。

关键词：脊髓损伤；继发性损伤；小胶质细胞；M1表型；M2表型；炎症反应；神经保护；综述

Microglia in spinal cord injury: M1/M2 phenotypic polarization and neurotoxic/neuroprotective effects

Li Chuanhong, Yu Xing, Yang Yongdong, Zhao He
Department of Orthopedics, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
Li Chuanhong, Doctoral candidate, Department of Orthopedics, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
Corresponding author: Yu Xing, MD, Professor, Doctoral supervisor, Chief physician, Department of Orthopedics, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract

BACKGROUND: A large number of studies have shown that microglia are activated after spinal cord injury, which play a dual role of neuroprotection and neurotoxicity, and are closely related to secondary spinal cord injury.

北京中医药大学东直门医院骨科，北京市 100700
第一作者：李传鸿，男，1992 年生，四川省简阳市人，汉族，北京中医药大学东直门医院在读博士，主要从事脊柱外科、脊髓损伤方面的研究。
通讯作者：俞兴，博士，教授，博士生导师，主任医师，北京中医药大学东直门医院骨科，北京市 100700
https://orcid.org/0000-0002-1007-6127 (李传鸿)

基金资助：国家自然科学基金面上项目 (81973882)，项目负责人：俞兴；国家自然科学基金青年科学基金项目 (81804119)，项目负责人：杨永栋；北京中医药大学东直门医院 2020 科技创新专项 (DZMKJCX-2020-049)，项目负责人：俞兴
引用本文：李传鸿，俞兴，杨永栋，赵赫 . 脊髓损伤中的小胶质细胞：M1/M2 表型极化发挥神经毒性 / 神经保护作用 [J]. 中国组织工程研究，2022，26(14):2265-2272.

OBJECTIVE: To review the characteristics of microglia' M1/M2 phenotype after spinal cord injury, the progress in spinal cord injury intervention studies targeting M1/M2 phenotype and the possible research directions of microglia after spinal cord injury.
METHODS: In May 2021, the first author searched PubMed database with the keywords of "microglia, spinal cord injury, M1 phenotype, M2 phenotype, polarization, activation, activated, regulation." After reading the title and abstract, the retrieved articles were screened according to the inclusion and exclusion criteria. Finally, a total of 76 included literatures were summarized and reviewed.
RESULTS AND CONCLUSION: Microglia have special biological functions due to its unique cell origin and development environment. In physiological state, microglia rely on its highly active branching process to continuously monitor the changes of microenvironment in the spinal cord tissue and play the function of immune surveillance. After spinal cord injury, microglia rapidly respond to abnormal microenvironmental signals and are polarized into M1 and M2 phenotypes, exerting neurotoxic and neuroprotective effects, respectively. A large number of basic experiments have demonstrated that interventions such as Chinese herbal extracts, clinical drugs, regulation of gene expression, cell transplantation, biomaterials can regulate the M1/M2 phenotype of microglia and improve the prognosis of spinal cord injury in a rodent model. However, no consensus has been reached on the optimal regulation target for the quantity and proportion of M1 and M2 phenotypes, and *in vivo* drug delivery targeting microglia is lacking. Future explorations should focus on promoting the functional balance between M1 and M2 phenotypes to limit the level of inflammatory response after spinal cord injury, which is conducive to repair of the injured spinal cord. With the further research on the precise regulation mechanism of microglial polarization phenotype after spinal cord injury, the results from basic research are correspondingly expected to be applied to clinical treatment.
Key words: spinal cord injury; secondary spinal cord injury; microglia; M1 phenotype; M2 phenotype; inflammatory response; neuroprotection; review

Funding: *the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81973882 (to YX); the National Natural Science Foundation of China for the Youth, No. 81804119 (to YYD); Dongzhimen Hospital 2020 Innovation of Science and Technology Project, No. DZMKJCX-2020-049 (to YX)*
How to cite this article: *LI CH, YU X, YANG YD, ZHAO H. Microglia in spinal cord injury: M1/M2 phenotypic polarization and neurotoxic/neuroprotective effects. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(14):2265-2272.*

0 引言 Introduction

脊髓损伤是由创伤或非创伤致病因素导致的脊髓结构与功能的完全或不完全破坏，目前尚未被全球医学界所攻克，呈现出发病年龄稳定、死亡率不断降低、不完全性损伤比例升高等趋势。脊髓损伤的病理生理学过程包括最初的原发性损伤及其后的继发性损伤：原发性损伤指脊髓损伤即刻由外力或神经微环境变化所引发的脊髓组织机械性破坏，以神经元轴突断裂、细胞膜破坏及血管损伤为主；继发性损伤是原发性损伤之后的一系列下游破坏性级联反应，包括神经免疫 / 炎症反应、神经元凋亡、自由基和氧化应激、血管功能失调、线粒体功能障碍、血脊髓屏障损害、沃勒变性、离子失调、谷氨酸兴奋性神经毒性、神经胶质瘢痕形成等。因原发性脊髓损伤的不可预见性且涉及脊髓结构的永久性破坏，目前尚未获得实质性突破。继发性损伤可持续数周甚至数年，从而使原发病灶向周围的白质和灰质扩展，是脊髓损伤后神经功能障碍加重的主要原因。近年来，大批学者将目光投向继发性脊髓损伤的研究，设想通过抑制损伤后发生的异常分子信号转导、过度的炎症 / 免疫反应、细胞功能障碍和死亡、血管改变等减弱甚至消除继发性损伤，以期尽可能遏制损伤病灶的扩大，保留脊髓残存的神经功能，为进一步的神经修复与再生创造条件。

大量研究证实，精准地调控脊髓损伤后小胶质细胞的极化表型可减弱继发性损伤的程度，改善脊髓损伤的预后。该文对生理状态下小胶质细胞的功能、脊髓损伤后小胶质细胞的 M1/M2 表型极化、以 M1/M2 表型为靶点的脊髓损伤干预研究进展等内容进行综述，介绍了近年来关于小胶质细胞的一些重要基础研究成果，有利于读者进一步了解小胶质细胞在脊髓损伤中发挥的作用。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2021 年 5 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 检索时间不限。

1.1.3 检索数据库 PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 microglia，spinal cord injury，M1 phenotype，M2 phenotype，polarization，activation，activated，regulation。

1.1.5 检索文献类型 研究原著与综述。

1.1.6 检索策略 见图 1，检索软件 NoteExpress(版本：3.2.0.7535)。

#1 microglia [Title/Abstract]	#7 polarization [Title/Abstract]
#2 spinal cord injury [Title/Abstract]	#8 activation [Title/Abstract]
#3 SCI [Title/Abstract]	#9 activated [Title/Abstract]
#4 #2 OR #3	#10 regulation [Title/Abstract]
#5 M1 phenotype [Title/Abstract]	#11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#6 M2 phenotype [Title/Abstract]	#12 #1 AND #4 AND #11

图 1 | PubMed 数据库检索策略 (检索词后面标记检索符号)

1.1.7 检索文献量 初检得到英文文献 1 597 篇。

1.2 入选与排除标准

纳入标准：①重点论述脊髓损伤后小胶质细胞激活、表型异质性以及表型调控的文献；②研究思路科学严谨、论据详实可靠、观点明确的高质量文献；③能反映脊髓损伤领域近几年研究热点的文献。

排除标准：①与此文写作目的无关或相关性较差；②研究内容陈旧失去借鉴意义；③重复性文章。

1.3 资料提取与文献质量评价 在 PubMed 数据库中共检索到文献 1 597 篇，阅读文题及摘要后根据入选与排除标准筛选检索到的文章，重点剔除研究内容重复、研究设计欠合理、论据不充分、观点陈旧的文献，最后共纳入文献 76 篇进行归纳总结与综述。文献检索及筛选流程见图 2。

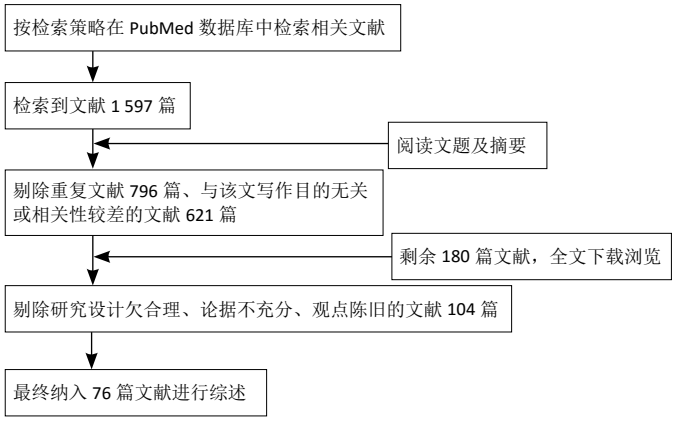


图 2 | 文献检索及筛选流程图

2 结果 Results

2.1 生理状态下的小胶质细胞 小胶质细胞源于胚胎原始造血系统卵黄囊产生的红系－髓系祖细胞 (erythro-myeloid progenitors，

EMPs)，是中枢神经系统内重要的免疫细胞，本质是一种单核－吞噬细胞，在中枢神经系统各区域分布广泛，占中枢神经系统各类细胞总数的 5%–15%[1]。生理条件下，小胶质细胞胞体外形小且不规则 (细长、椭圆或杆状)，由胞体经多级分化延伸出大量精细的侧枝 (突起)。人们借助显微镜下延时摄影、双光子显微镜等发现，生理状态下的小胶质细胞胞体静止，而细胞表面高度分枝状的突起却活跃地进行着伸缩活动，每个细小的终末分枝负责“管理”周围 30–50 μm 范围内的神经区域，各分枝间互不重叠 [2]。日本学者深入观察发现小胶质细胞突起在动态运动中以一定频率接触周围神经元的突触，该过程可增加突触及神经元的活性 [3]。目前研究认为生理状态下的小胶质细胞具有活跃的免疫监测功能，利于维持神经元网络稳态 [4]，这些免疫细胞的失调可能导致中枢神经系统异常的免疫 / 炎症反应及神经元死亡等病理改变。这是一个里程碑式的发现，生理状态下的小胶质细胞并非处于早期定义的活动与功能的“静息状态”。与神经元、星形胶质细胞等同样呈高度分枝状的细胞所不同的是，小胶质细胞依靠其持续活动的精细分枝管理附近的细胞微环境 [2]，为中枢神经系统提供了一个高效的免疫监视系统，构成了应对中枢神经系统病理事件的第一道防线，见**图 3**。

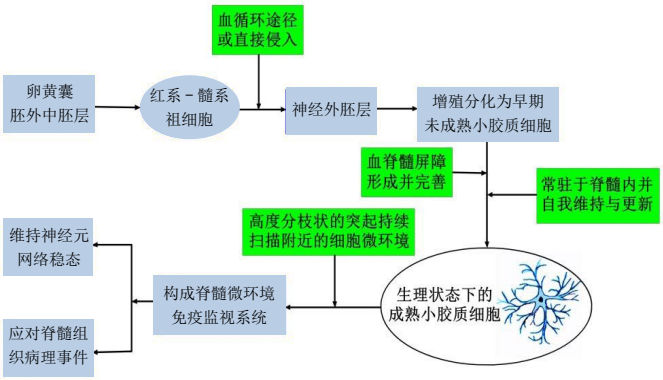


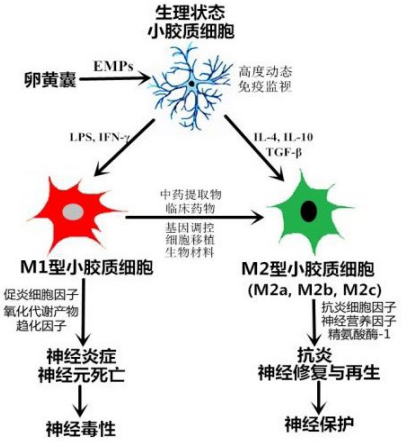
图 3 ｜小胶质细胞的起源及生理状态下的作用

2.2 脊髓损伤后小胶质细胞的 M1/M2 表型极化

○ M1/M2 表型命名来源	○ M1/M2 表型小胶质细胞的特征
○ 脊髓损伤后小胶质细胞的 M1/M2 表型随时间轴演变	○ M1/M2 表型分类的争议

小胶质细胞研究的先驱 RÍO-HORTEGA 早在一个世纪前即发表了多篇关于小胶质细胞激活的经典文献，当时已认识到小胶质细胞在病理状态下发生“阿米巴样”形态改变，吞噬能力增加 [5]。目前认为，在中枢神经系统创伤、炎症、肿瘤、退变时，小胶质细胞表面丰富的膜受体 [6]、膜离子通道等感知到微环境内的异常信号 [7]，二者发生相互作用经过复杂的分子机制转化导致小胶质细胞激活，此过程中涉及的具体分子生物学机制尚不十分清楚。激活后的小胶质细胞胞体增大、表面分枝状的突起回缩变短甚至消失，随后又伸出新的突起，细胞形态呈典型的阿米巴状。同时，其增殖、趋化迁移、吞噬、分泌细胞因子等功能明显增强，并具有较强的抗原呈递作用 (表达 MHC Ⅱ类分子)，激活下游一系列免疫反应，参与介导中枢神经系统病变部位的继发损伤 (炎性反应、凋亡、氧化应激等) 与修复 [8]。

小胶质细胞是可塑性很强的免疫细胞，对周围病理环境具有灵敏的感知与反应能力。早期研究认为激活态的小胶质细胞不存在异质性，近十余年研究证据表明，小胶质细胞可以被一定途径激活为功能状态、表面标志物迥异的两种表型，即 M1 表型 (经典激活型) 与 M2 表型 (选择性激活型)[9]，见**图 4**。



图注：IL 为白细胞介素；TGF-β 为转化生长因子 β；LPS 为脂多糖；IFN-γ 为干扰素 γ

图 4 ｜小胶质细胞的 M1/M2 表型极化

2.2.1 M1/M2 表型命名来源　M1/M2 表型命名最早用于描述巨噬细胞激活后的不同亚群，STEIN 等 [10]1992 年提出巨噬细胞的选择性激活亚群，该亚群由 Th2 型细胞因子白细胞介素 4 所激活，特征为促炎因子分泌减少、内吞清除与抗原呈递能力增强，这与 Th1 型淋巴细胞产物干扰素 γ 诱导的经典促炎型巨噬细胞明显不同。2000 年，MILLS 等 [11] 将激活态巨噬细胞促炎和抗炎的功能特性分别定义为 M1 反应与 M2 反应，该命名来源于他们的实验发现：Th1 小鼠品系 (C57BL/6、B10D2) 的巨噬细胞更易被脂多糖 / 干扰素 γ 诱导产生促炎的 NO(M1 反应)，而 Th2 小鼠品系 (BALB/c、DBA/2) 来源的巨噬细胞激活后却表达抗炎的精氨酸酶 (M2 反应)。随后，人们发现主导 M1 与 M2 反应的巨噬细胞亚群具有不同的激活物、表面标志与生物学功能，遂将相应的亚群命名为 M1(经典激活) 和 M2(选择性激活) 表型 [12]，这与 T 淋巴细胞亚群 Th1/Th2 细胞的命名相似。小胶质细胞与巨噬细胞同属单核吞噬细胞，近 20 年来小胶质细胞的研究不断深入，M1/M2 分型被逐渐用于描述极化的小胶质细胞，先用于探索不同极化状态小胶质细胞与大脑疾病的关系 [13]，后也用于脊髓损伤后小胶质细胞的分型。

2.2.2 M1/M2 表型小胶质细胞的特征　小胶质细胞的极化指在特定的环境条件作用下，生理状态下的小胶质细胞激活并呈现出相对独特的、稳定的、功能性的表型的过程。脂多糖、干扰素 γ 等促炎分子诱导小胶质细胞极化为 M1 型，M1 型小胶质细胞通过释放大量的炎症因子 (肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β、白细胞介素 6、白细胞介素 12 等)、氧化代谢产物、趋化因子、基质金属蛋白酶及高表达诱导型一氧化氮合酶、Toll 样受体、抗原呈递相关分子等增加对凋亡细胞的吞噬，提高中枢神经系统对伤害性刺激的防御清除能力 [14]，但同时导致神经炎症扩大、神经元死亡增加、神经组织损伤加重等神经毒性作用，所以 M1 型又被称为促炎 / 神经毒性型 [15]；白细胞介素 4、白细胞介素 10、转化生长因子 β 等抗炎递质驱动小胶质细胞极化为 M2 型，其特征是抗炎细胞因子 (白细胞介素 4、白细胞介素 10、白细胞介素 13、转化生长因子 β 等)、神经营养因子 (胰岛素样生长因子 1、脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子等) 分泌增加，Arg-1、清道夫受体高表达，以及吞噬受损髓鞘的能力增强。M2 型小胶质细胞发挥抗炎与神经支持作用 [9]，提高神经组织对外来伤害的耐受力，有助于炎症控制、血脊髓屏障重建、血管与神经再生、内环境稳态恢复等，故 M2 型又称抗炎 / 神经保护型 [16]。M1 与 M2 表型均具有吞噬功能，但各自吞噬的速度与质量并不相同 [17]。M1 型小胶质细胞吞噬坏死组织后形成酸性较弱成熟慢的吞噬小体，这一过程形成相应抗原并呈递给 T 细胞，触发下游免疫反应；而 M2 型小

胶质细胞产生酸性强成熟快的吞噬小体，可高效清除有害坏死物质，利于脊髓损伤后的神经修复重建。

与巨噬细胞类似，小胶质细胞的 M2 表型又可细分为 M2a、M2b、M2c 3 种亚型，每种亚型有各自相对独特的触发因子和生物学功能 [18-19]。M2a 型是最典型的 M2 表型，由白细胞介素 4 和 / 或白细胞介素 13 诱导的选择性激活途径产生，分泌抗炎、促生长的细胞因子，吞噬清除细胞碎片，参与神经组织的修复与再生；M2b 型 (也称为Ⅱ型替代激活型) 在病毒感染、白细胞介素 1β+ 脂多糖、免疫复合物 (IgA 与 Fcγ 受体结合) 的刺激下获得，该表型可同时产生促炎与抗炎的细胞因子，也具有较强的吞噬活性，被认为是介于 M1 与 M2a 之间的一种复合状态；M2c 极化由白细胞介素 10、转化生长因子 β、糖皮质激素等触发，缺少传统意义上 M2 型小胶质细胞的部分功能，可释放较高水平的转化生长因子β，与神经结构重塑及免疫抑制相关，也称获得性失活表型。

2.2.3 脊髓损伤后小胶质细胞的 M1/M2 表型随时间轴演变 CHEN 等 [18] 用高糖环境体外持续激活小胶质细胞，发现其表型转化遵循从 M2a 至 M2b 再至 M1 的演变过程，即从抗炎到促炎的功能转化过程，脊髓损伤后小胶质细胞的表型转化也有类似过程，见**图 5**。

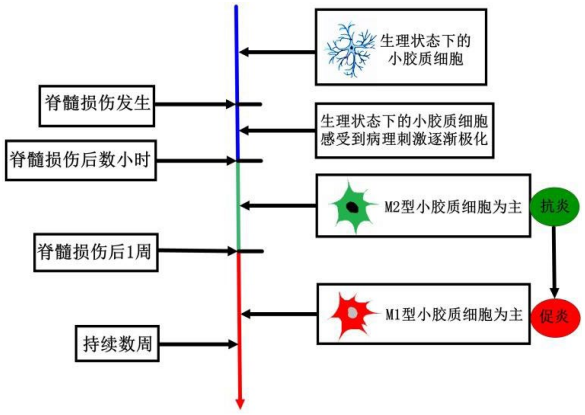


图 5 | 脊髓损伤后小胶质细胞 M1/M2 表型随时间演变

脊髓损伤后数小时内，损伤部位常驻及周围脊髓组织募集的小胶质细胞即在病理刺激下极化为 M2 表型 [20]，M2 型小胶质细胞通过分泌抗炎细胞因子、神经营养因子等抑制过度的免疫 / 炎症反应，吞噬细胞碎片，保护周围正常组织。脊髓损伤后约 1 周，小胶质细胞急速增殖 [21]，在损伤脊髓内异常微环境的持续刺激下，M1 表型的小胶质细胞逐渐占主导地位，极化达到峰值 [9]，M1 型小胶质细胞发挥神经毒性作用，加重脊髓继发性损伤、阻碍神经再生与重塑，该过程可持续数周。脊髓损伤后小胶质细胞表型由 M2 型为主到 M1 型为主的快速转化是目前脊髓损伤后神经功能恢复不佳的重要原因之一。由此可见，M2 型小胶质细胞只在脊髓损伤后的急性期短暂出现过数量优势，由于损伤部位新招募的 M1 型小胶质细胞不断增加，以及从 M2 到 M1 的表型转换，在关键的亚急性期 M2 表型不能产生足够的神经保护力量以抗衡 M1 表型的神经毒性作用。如果能维持脊髓损伤后短暂出现的 M2 极化，逆转 M1 表型的异常活化，恢复 M1/M2 表型间的平衡，将为脊髓损伤治疗带来新的曙光。

2.2.4 M1/M2 表型分类的争议 M1/M2 表型分类法的应用尽管便于理解，为较多学者所采用，但面对多样的病理刺激和微环境改变，小胶质细胞极化的过程呈高度多样化，M1/M2 简单的抗炎 / 促炎二分模型不能完全涵盖小胶质细胞各种极化状态 [22]。M1/M2 表型可能只是一个连续的激活状态谱的两极，而两极之间可能还存在其他多种表型 [23]，已发现的 M2a、M2b、M2c 只是其中一部分。例如，首先在巨噬细胞中发现的 Mox 激活表型，在大麻二酚处理后的 BV-2 细胞 (小鼠小胶质细胞) 内同样存在 [24]；在衰老、慢性应激等病理刺激下，小胶质细胞出现一种新的表型 —— 暗小胶质细胞 (dark microglia)，在突触的病理重塑中发挥作用 [25]。随着高通量单细胞测序技术普及，更多的小胶质细胞功能亚群可能被发现 [26]。

M1/M2 表型的定义多根据体外细胞实验结果，而体外细胞实验是将分离的小胶质细胞暴露于某种纯化的体外刺激下，这与体内复杂多变的微环境相差甚远，体外确立的 M1/M2 表型特异性标志物同样不能完全预测体内小胶质细胞的表型 (体内小胶质细胞标志物表达受多种因素调控)[27]。有学者发现，在体内微环境复杂信号的刺激下，小胶质细胞可能同时表达 M1 和 M2 表型标记物，显示出混合表型 [28]，用单纯的 M1 或 M2 表述并不恰当。在未完全清楚小胶质细胞表型随体内微环境信号转化的规律时，作者设想根据微环境的差异建立小胶质细胞表型的分类框架可能更有实际意义，如“神经发育状态”“生理状态”“急性炎症状态”“慢性炎症状态”“神经修复状态”等，这需要结合小胶质细胞不同状态下的标志物 (膜蛋白、胞内效应蛋白、胞外分泌蛋白等) 加以验证及细化分类 [29]，有赖于未来在分子细胞生物学、生物信息学等领域的深入研究。

激活态小胶质细胞相关的术语也在改变，“激活”是从巨噬细胞延续过来的概念，表示小胶质细胞从不活跃的静息状态转变为功能状态的过程，但目前研究发现生理状态下的小胶质细胞具有活跃的免疫监视功能，“静息状态”表述可能不正确，相应的“激活”也就不恰当了 [17]。部分学者认为小胶质细胞的生理表型与脊髓损伤后的 M1/M2 表型都属于功能表型 [30]，代表小胶质细胞在生理病理条件下不同的功能状态，这 3 种表型可以根据细胞所处的微环境发生互相转换，而不存在所谓的“活化”与“休眠”的过程。为了更加贴切的描述生理状态下小胶质细胞潜在的活力，有学者建议使用“surveying”“monitoring”等术语替代原有的“resting”[30-31]。

2.3 以调控小胶质细胞 M1/M2 表型为靶点的脊髓损伤治疗 小胶质细胞的异质性既是一种挑战，更是一种机遇：小胶质细胞存在复杂的功能亚群，同时对外界环境具有出色的感应能力，这表明小胶质细胞面对不同的治疗方法可能表现出相应的表型改变，进而产生功能的调整。一旦了解了这种异质性，针对特定小胶质细胞亚群的靶向治疗可能会使表型调控更加精确，治疗更加集中，不良反应更少。由此可见，以小胶质细胞为靶点治疗脊髓损伤具有诱人的前景 [32]。

2.3.1 治疗理念的演变 早期观点将小胶质细胞分为“静息”与“激活”两大类，后者囊括了小胶质细胞病理状态下所有的表型，过度简化了对小胶质细胞功能的理解，认为激活的小胶质细胞促进免疫 / 炎症反应，加重脊髓损伤，小胶质细胞的激活具有很大的负面意义，治疗侧重于抑制小胶质细胞的激活，以减轻对损伤部位及其周围组织的神经毒性作用 [33]。但中枢神经系统这样一个高度脆弱且组织再生困难的重要器官，很难相信其内部广泛分布的小胶质细胞 (基本细胞) 仅仅是作为一个危险因素而被进化得来。随着 M1/M2 分型的提出，M1 型小胶质细胞继承了传统“激活”小胶质细胞的神经毒性功能，同为激活状态的 M2 型小胶质细胞则具有神经保护功能，针对小胶质细胞的脊髓损伤治疗理念由此出现了转折，小胶质细胞表型调控的目标转变为：抑制 M1 型极化促进 M2 型极化，或诱导

M1 型转化为 M2 型 (增加 M2 型细胞数量，降低 M1 型细胞数量，提高 M2/M1 的比率)。近年来，基于抑制 M1/ 促进 M2 的理论基础，各国学者从中药提取物、具有明确分子作用机制的现代临床药物、基因表达调控、细胞移植、生物材料等方面探索脊髓损伤的治疗，通过一系列分子作用机制调控啮齿动物脊髓损伤模型内小胶质细胞的极化表型，在降低 M1 型小胶质细胞数量减少神经毒性的同时，提高 M2 型小胶质细胞数量增强神经保护功能，神经行为学评价、电生理检查和组织形态学观察等明确了各项干预措施的有效性，见**表 1**。

2.3.2 基于 M1/M2 表型调控的思考 关于小胶质细胞的 M1/M2 分型在脊髓损伤干预中的应用，人们从未停止自己的思考。在脊髓损伤后，将 M1 型小胶质细胞完全消除，仅保留 M2 型，能否达到神经保护作用的最大化呢？目前研究认为，完全没有 M1 型小胶质细胞，脊髓损伤转归可能更不理想。动物研究中，抑制脊髓损伤后小胶质细胞的激活 (未完全抑制) 可以改善脊髓功能 [57]，若在脊髓损伤前清除小胶质细胞，神经功能恢复情况反而比无干预的空白对照组更差 [21，58]。这提示，将小胶质细胞的 M1 表型极化控制在一个合理的范围，保持适度的炎性环境，有益于脊髓损伤后神经的修复 [59]，适量的 M1 型小胶质细胞对坏死组织的吞噬与清除、抗原提呈、招募有益的免疫细胞进入损伤部位等功能，也可为神经修复创造条件。理想情况下应该避免 M1 型的过度极化，促进 M2 型的极化，将脊髓损伤后的炎症反应限定在一个有利于损伤脊髓修复的程度上。脊髓损伤后如何能将 M1/M2 型小胶质细胞的数量及比例调控到最佳平衡状态？人们未来的脊髓损伤研究任重而道远。

随着对小胶质细胞未知功能表型的深入探索，加之精准调控各类表型的手段日益丰富，“抑制 M1 型促进 M2 型”这句经典的口号迟早会被抛弃，代之以根据脊髓损伤患者年龄、性别、遗传背景、身体功能、疾病情况等个体化因素而“量身定制”并动态调整的小胶质细胞功能表型，将个性化切换小胶质细胞功能作为脊髓损伤治疗的突破口。

3 总结与展望 Conclusions and prospects

该文就小胶质细胞在生理状态下及脊髓损伤后病理状态下 (M1/M2 表型) 的不同功能、以调控小胶质细胞 M1/M2 表型为靶点的脊髓损伤实验干预研究进展进行综述，介绍了近年来关于小胶质细胞的重要研究成果：①既往观点认为小胶质细胞在生理状态下处于静止状态而没有功能，然而大量研究逐渐证实生理状态下的小胶质细胞具有免疫监测功能，其高度活跃的精细突起持续扫描着脊髓微环境，有利于维持神经元网络稳态，并对脊髓组织病理事件快速做出反应；②脊髓损伤后 M1 型小胶质细胞的出现并不是单纯发挥负面作用，应该避免 M1 型小胶质细胞的数量与功能处于失控状态，让其与 M2 型小胶质细胞的功能相协调，从而有益于后期神经组织修复与功能重建，这应该作为脊髓损伤后小胶质细胞的 M1/M2 表型调控目标；③ M1 与 M2 两种小胶质细胞极化表型虽被各类文献广泛使用，但该分型仍具有一定争议，存在分型笼统、涵盖不全、定义标准过于理想化等问题。

该综述有利于读者深入了解小胶质细胞在脊髓损伤中发挥的作用，但存在一些局限性：近年来，转录组学、表观遗传学、蛋白质组学相关的基础研究成果逐渐用于调控细胞基因表达进而影响其功能，在脊髓损伤的实验室干预中，miRNA、lncRNA 等非编码 RNA 可调控小胶质细胞基因表达，促进 M1 表型向 M2 表型转变 [50-51]，因相关文献较少且研究设计雷同，文章未详细论述小胶质细胞基因调控的生物信息学研究。

此外，该文就小胶质细胞活体研究、脊髓损伤模型构建、小胶质细胞功能调控等方面内容进行展望，对脊髓损伤中小胶质细胞未来的研究方向可能有一定的启发，特概述如下。随着脊髓组织微创或无创的活体成像技术的发展，在动物实验中能活体观察小胶质细胞在脊髓损伤前后形态、数量、分布及表型的变化，也可对脊髓小胶质细胞从起源到脊髓损伤后激活再到最后归宿的生命过程进行活体细胞谱系示踪 [60]。通过不同的荧光蛋白标记神经元轴突、星形胶质细胞或少突胶质细胞等，更能活体观察脊髓损伤后小胶质细胞与这些细胞的相互作用以及神经结构修复再生情况 [61]，这有助于进一步了解脊髓损伤后小胶质细胞的变化及其意义。

然而，动物实验始终面临着物种特异性问题对其研究结果权威性的干扰，在设计实验时必须正视物种间差异的存在。无论在生理状态下还是病理状态下，越来越多的证据表明啮齿动物来源的小胶质细胞无法完全表现出人类小胶质细胞的特性。有学者对比人类小胶质细胞与小鼠小胶质细胞的基因表达谱，发现数百个表达量呈现差异的基因，这些差异基因与辅助中枢神经系统发育、免疫反应、吞噬作用等小胶质细胞焦点功能相关，而小胶质细胞相关的中枢神经系统疾病风险基因和衰老敏感基因也在两个物种中显现出不同的表达模式 [62-63]。总之，啮齿动物脊髓损伤模型不能完全反映人体内的复杂情况，动物脊髓损伤实验中小胶质细胞表型的研究不能诠释人类脊髓损伤后小胶质细胞的真实面貌。为了使基础研究更加符合临床实际，有必要开发关于人类小胶质细胞的研究。

随着采用人源胚胎干细胞、人诱导性多能干细胞等构建中枢神经系统三维类器官模型的技术的发展 [64]，以啮齿动物小胶质细胞为研究对象的弊端得以规避。在体外模拟的中枢神经系统微环境中探索人类小胶质细胞在脊髓损伤中的作用更贴合临床，获得的数据也更具说服力 [65]。然而，类器官模型并不能完全构建出在体内的微环境，人们对来源于微环境并维持小胶质细胞体内表型的中枢神经系统特异性信号谱知之甚少，这导致体外培养的人类小胶质 (样) 细胞难以复制体内表型，二者的基因表达谱也存在差异 [66]。在小胶质细胞来源研究得越来越透彻的今天，仿照小胶质细胞特殊发育历程，将人多能干细胞经卵黄囊造血祖细胞途径定向分化为小胶质细胞前体细胞，并移植入新生免疫缺陷小鼠的中枢神经系统，进而获得携带成熟人源小胶质细胞的异种嵌合体小鼠，利用小鼠中枢神经系统微环境模拟人类微环境，可尽量保持人源小胶质细胞应有的生物学特异性与基因表达特征。异种嵌合体虽不能达到研究对象的纯人类细胞组成，但对于研究人类小胶质细胞的病理 / 生理状态也有一定的积极意义 [67-68]，若用该模型进行活体成像观察，能较单纯观察野生型小鼠更能说明人类小胶质细胞相关问题，是高仿真的脊髓类器官模型出现之前起过渡作用的脊髓损伤研究工具。

在调控小胶质细胞表型靶向治疗脊髓损伤时，还应注意：①在脊髓内，小胶质细胞与其他活性细胞构成相互影响的复杂细胞网络，共同维持稳态环境 [69]，损伤发生后，小胶质细胞并不是孤立地做出反应。因此，不仅要调控小胶质细胞各表型间的平衡 [38]，还应优化小胶质细胞与神经元、大胶质细胞 (星形胶质细胞与少突胶质细胞)、血管内皮细胞间的相互作用 [70]，这有助于提高治疗效果。②调控小胶质细胞表型需要精准高效的给药方式，纳米技术、生物材料技术以及药理学、药剂学方面的研究成果将促进靶向给药技术的成熟。比如，载药纳米粒可轻易透过血脊髓屏障 [71]，模拟免疫细胞的仿生纳米颗粒能精准的将药物输送到炎症部位 [72]，活细胞介导的药物传递系统与纳米技术相结合后可提高靶向给药效率 [73]。

表 1 | 近 3 年基于调控小胶质细胞的 M1/M2 表型干预脊髓损伤的有关研究

类别	干预名称	动物来源	脊髓损伤造模方法和损伤部位	给药方式	脊髓取材时间	干预效果	M1/M2 表型识别方法	M1/M2 表型变化	参考文献
传统中药提取物	黄连素 (黄连提取物)	C57BL/6J 小鼠	重物坠击法挫伤 (T_{9-10})	M2 巨噬细胞来源的外泌体，尾静脉注射	术后 1 周	BMS 评分	表面标志物 (M1：iNOS，M2：CD206)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑，M1 型向 M2 型转化	[34]
	地黄苷 A(地黄提取物)	SD 大鼠	钳夹压迫损伤 (T_9)	腹腔注射	术后 4 周	BBB 评分，足迹分析	表面标志物 (M1：CD86，M2：Arg-1)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[35]
	沙棘提取物 (异鼠李素)	SD 大鼠	钳夹压迫损伤 (T_7)	腹腔注射	术后 5 周	BBB 评分，神经痛测试	表面标志物 (M1：iNOS/IL-12，M2：Arg-1/CD206)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[36]
	黄芪甲苷 (黄芪提取物)	SD 大鼠	钳夹压迫损伤 (T_8)	腹腔注射	术后 1，4 周	BBB 评分，斜板试验，足印分析	表面标志物 (M1：CD16/32，M2：Arg-1/Ym-1)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[37]
	甘草酸 (甘草提取物)	SD 大鼠	重物坠击法挫伤 (T_{9-10})	灌胃	术后 3，7 d	BBB 评分	表面标志物 (M1：Iba-1$^+$/CD86$^+$，M2：Iba-1$^+$/CD206$^+$；M1：CD86/iNOS，M2：Arg-1/CD206)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[38]
	红景天甙 (红景天提取物)	SD 大鼠	钳夹压迫损伤 (T_9)	腹腔注射	术后 1，4 周	BBB 评分，斜板试验	表面标志物 (M1：iNOS，M2：Arg-1)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[39]
现代临床药物	VX-765(caspase-1 选择性抑制剂)	C57BL/6 小鼠	重物坠击法挫伤 (T_9)	腹腔注射	术后 3，7，42 d	BMS 评分	表面标志物 (M1：CD68$^+$/CCR7$^+$，M2：CD68$^+$/Arg-1$^+$；M1：CD45-/low/CD11b$^+$/CD68$^+$/CCR7$^+$，M2：CD45-/low/CD11b$^+$/CD68$^+$/CCR7$^-$)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[40]
	丁基苯酞	C57BL/6 小鼠	钳夹压迫损伤 (T_{8-9})	尾静脉注射	术后 3 d	BBB 评分，电生理测定 CMAPs	表面标志物 (M1：iNOS，M2：Arg-1)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[41]
	CRID3(ASC 低聚化的阻滞剂)	C57BL/6 小鼠	重物坠击法挫伤 (T_9)	腹腔注射	术后 3，7，42 d	BMS 评分	同 [40]	M1↓，M2↑	[42]
	罗氟司特 (磷酸二酯酶 4 抑制剂)	大鼠 (品系未知)	钳夹压迫损伤 (T_9)	腹腔注射	术后 4 周	BBB 评分，Von Frey 测机械痛阈，Tail Flick 测热痛阈	表面标志物 (M1：CD86，M2：CD163)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑，M1/M2 比值降低	[43]
	利鲁唑	SD 大鼠	重物坠击法挫伤 (T_{10})	腹腔注射	术后 1 周	BBB 评分，斜板试验	表面标志物 (M1：Iba1$^+$/iNOS$^+$，M2：Iba1$^+$/CD206$^+$；M1：CD16、CD32、TNF-α、iNOS；M2：TGF-β、Arg-1、CD206)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[44]
	褪黑素	Wistar 大鼠	重物坠击法挫伤 (T_{10})	腹腔注射	术后 1 周	BBB 评分	表面标志物 (M1：CD16$^+$/iNOS$^+$，M2：CD206$^+$/Arg-1$^+$)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[45]
	右旋美托咪啶	SD 大鼠	压迫损伤 (T_{10})	腹腔注射	术后 1，3 d	未提及	表面标志物 (M1：iNOS，M2：Arg-1)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[46]
	二十二碳六烯酸	Wistar 大鼠	钳夹压迫损伤 (T_9)	皮下注射	术后 1，5 周	未提及	表面标志物 (M1：CD86，M2：CD163)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[47]
	ILP、ISP(细胞内功能性阻断肽，抑制 LAR、PTPσ 受体)	SD 大鼠	钳夹压迫损伤 (T_7)	持续鞘内给药	术后 1，3，5，7，14，28 d	未提及	表面标志物 (M1：CD86，M2：甘露糖受体 /Arg-1)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[48]
	丙戊酸	Wistar 大鼠	重物坠击法挫伤 (T_{10})	腹腔注射	术后 7 d	BBB 评分，斜板试验	表面标志物 (M1：Iba1$^+$/CD16$^+$，M2：Iba1$^+$/CD206$^+$)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑，M1 型向 M2 型转化	[49]
基因表达调控	缺氧预处理的 ADSCs 来源外泌体 (含 lncRNA-Gm37494)	C57BL/6 小鼠	钳夹压迫损伤 (T_{8-9})	尾静脉注射	术后 3 d	BMS 评分	表面标志物 (M1：Iba1$^+$/iNOS$^+$，M2：Iba1$^+$/Arg-1$^+$)、促炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑，M1 型向 M2 型转化	[50]
	缺氧预处理的间充质干细胞来源的外泌体 (含 miR-216a-5p)	C57BL/6 小鼠	重物坠击法挫伤 (T_{10})	尾静脉注射	术后 3 d	BMS 评分，足迹分析，运动诱发电位	表面标志物 (M1：Iba1+/iNOS$^+$，M2：Iba1$^+$/Arg-1$^+$)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑，M1 型向 M2 型转化	[51]
	跨膜蛋白 16F 表达抑制	TMEM16F 基因敲除 C57BL/6 小鼠	重物坠击法挫伤 (T_{10})	基因敲除	术后 3 d	BMS 评分，Von Frey 测机械痛阈，热板试验	表面标志物 (M1：iNOS，M2：Arg-1/Ym-1)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[52]
	慢病毒介导的抑制 SNCA 基因的短发夹 RNA	SD 大鼠	重物坠击法挫伤 (T_3)	损伤局部注射 (慢病毒转染)	术后 1，7，14，28 d	BBB 评分，足迹分析	表面标志物 (M1：Iba1$^+$/iNOS$^+$，M2：Iba1$^+$/Arg-1$^+$)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑，M1 型向 M2 型转化	[53]
生物材料	Mg/Al-LDH 纳米颗粒 (±NT3)	C57BL/6 小鼠	脊髓全横断缺损模型 (T_{8-9}，2 mm 缺损)	脊髓缺损处植入	术后 3，4，5，6 周	BMS 评分，MEPs	表面标志物 (M1：iNOS，M2：IL-10)	M1↓，M2↑	[54]
细胞移植	M2 型小胶质细胞	C57BL/6J 小鼠	脊髓右侧半横断缺损模型 (T_{12-13})	脊髓缺损处移植	术后 1，2，4 周	BMS 评分、后肢反射评分	表面标志物 (M1：D86/Nos2，M2：CD206/Mrc1/Arg-1)	M2↑	[55]
	人脐带间充质干细胞联合低剂量超短波	SD 大鼠	重物坠击法挫伤 (T_{10})	损伤局部注射移植	术后 4 周	BBB 评分	表面标志物 (M1：Iba1$^+$/iNOS$^+$，M2：Iba1$^+$/Arg-1$^+$)、促炎 / 抗炎细胞因子表达变化	M1↓，M2↑	[56]

表注：“↑”指促进极化并且数量增加，“↓”指抑制极化并且数量减少，CMAPs：复合肌肉动作电位，ASC：凋亡相关斑点样蛋白，ILP：细胞内 LAR 肽，ISP：细胞内 σ 肽，LAR 受体：白细胞共同抗原相关受体，PTPσ 受体：蛋白酪氨酸磷酸酶 σ 受体；ADSCs：脂肪源性间充质干细胞 / 基质细胞；iNOS：诱导型一氧化氮合酶；IL：白细胞介素；TGF-β：转化生长因子 β；Iba1：离子钙接头蛋白分子 1；TNF-α：肿瘤坏死因子 α

人体对生命活动的精密调控远超人们的想象，在神经元存在的情况下，脂多糖激活的炎性小胶质细胞通过内源性表达白细胞介素 13 而诱导自身死亡，这种“自我牺牲”的行为有利于控制炎症风暴，挽救神经元[74]。由此可见，脊髓损伤后由 M1 型小胶质细胞诱发的免疫 / 炎症反应受多重因素负调控，拥有抗炎、免疫抑制功能的 M2 型小胶质细胞只是其中之一。有感于近年在肿瘤免疫治疗中获得进展的免疫检查点机制，有研究者提出了小胶质细胞免疫检查点理论[75-76]。小胶质细胞免疫检查点可以多层次精细调控小胶质细胞的免疫反应，在权衡威胁的严重程度、中枢神经系统对免疫活动潜在危害的承受力、组织损伤后再生能力这三方面因素后，找到免疫清除和免疫损伤之间的最佳平衡点，避免出现过度的免疫激活及由此带来的周围组织超负荷损伤。这些检查点拓展了调控小胶质细胞活性的方式，有助于获得理想的免疫 / 炎症状态，可能应用于脊髓损伤研究中。

结论：生理状态下，小胶质细胞依靠高度活跃的突起持续监测脊髓组织内微环境变化，脊髓损伤发生后，小胶质细胞快速响应微环境异常信号，极化为 M1 和 M2 表型，分别发挥神经毒性与神经保护作用。大量基础实验证实调控小胶质细胞的 M1/M2 表型可以改善啮齿动物脊髓损伤模型的预后，随着对脊髓损伤后小胶质细胞极化表型精准调控机制的深入研究，相应的基础研究成果有望用于临床治疗。

致谢：感谢东直门医院骨科俞兴教授对论文选题与写作的指导，以及对论文修改提出的宝贵意见。

作者贡献：由通讯作者选题、指导论文写作与修改，第一作者检索及筛选文献，对获取文献进行归纳总结与综述。其余作者指导文献检索、论文结构设计与初稿的修改。第一作者撰写论文，通讯作者审校。

经费支持：该文章接受了“国家自然科学基金面上项目 (81973882)、国家自然科学基金青年科学基金项目 (81804119) 及北京中医药大学东直门医院 2020 科技创新专项 (DZMKJCX-2020-049)”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] THION MS, GINHOUX F, GAREL S. Microglia and early brain development: An intimate journey. Science. 2018;362(6411):185-189.
[2] RAIVICH G. Like cops on the beat: the active role of resting microglia. Trends Neurosci. 2005;28(11):571-573.
[3] AKIYOSHI R, WAKE H, KATO D, et al. Microglia Enhance Synapse Activity to Promote Local Network Synchronization. eNeuro. 2018;5(5): ENEURO.0088-18.2018.
[4] UMPIERRE AD, WU LJ. How microglia sense and regulate neuronal activity. Glia. 2021;69(7):1637-1653.
[5] SIERRA A, DE CASTRO F, DEL RJ, et al. The “Big-Bang” for modern glial biology: Translation and comments on Pio del Rio-Hortega 1919 series of papers on microglia. Glia. 2016;64(11):1801-1840.
[6] RODRIGUEZ-GOMEZ JA, KAVANAGH E, ENGSKOG-VLACHOS P, et al. Microglia: Agents of the CNS Pro-Inflammatory Response. Cells. 2020; 9(7):1717.
[7] LUO L, SONG S, EZENWUKWA C C, et al. Ion channels and transporters in microglial function in physiology and brain diseases. Neurochem Int. 2021;142:104925.
[8] VENKATESH K, GHOSH S K, MULLICK M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications. Cell Tissue Res. 2019;377(2):125-151.
[9] PETRALLA S, DE CHIRICO F, MITI A, et al. Epigenetics and Communication Mechanisms in Microglia Activation with a View on Technological Approaches. Biomolecules. 2021;11(2):306.
[10] STEIN M, KESHAV S, HARRIS N, et al. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. J Exp Med. 1992; 176(1):287-292.
[11] MILLS CD, KINCAID K, ALT JM, et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. J Immunol. 2000;164(12):6166-6173.
[12] GORDON S. Alternative activation of macrophages. Nat Rev Immunol. 2003;3(1):23-35.
[13] LEE E, EO JC, LEE C, et al. Distinct Features of Brain-Resident Macrophages: Microglia and Non-Parenchymal Brain Macrophages. Mol Cells. 2021;44(5): 281-291.
[14] ZHOU X, ZHANG J, LI Y, et al. Astaxanthin inhibits microglia M1 activation against inflammatory injury triggered by lipopolysaccharide through down-regulating miR-31-5p. Life Sci. 2021;267:118943.
[15] GOMES-LEAL W. Why microglia kill neurons after neural disorders? The friendly fire hypothesis. Neural Regen Res. 2019;14(9):1499-1502.
[16] YU T, YU H, ZHANG B, et al. Promising Neuroprotective Function for M2 Microglia in Kainic Acid-Induced Neurotoxicity Via the Down-Regulation of NF-kappaB and Caspase 3 Signaling Pathways. Neuroscience. 2019; 406: 86-96.
[17] CHERRY JD, OLSCHOWKA JA, O’BANION MK. Are “resting” microglia more “m2”? Front Immunol. 2014;5:594.
[18] CHEN C, WU S, HONG Z, et al. Chronic hyperglycemia regulates microglia polarization through ERK5. Aging (Albany NY). 2019;11(2): 697-706.
[19] BELL-TEMIN H, CULVER-COCHRAN AE, CHAPUT D, et al. Novel Molecular Insights into Classical and Alternative Activation States of Microglia as Revealed by Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC)-based Proteomics. Mol Cell Proteomics. 2015;14(12): 3173-3184.
[20] HU X, LEAK R K, SHI Y, et al. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. Nat Rev Neurol. 2015;11(1):56-64.
[21] BELLVER-LANDETE V, BRETHEAU F, MAILHOT B, et al. Microglia are an essential component of the neuroprotective scar that forms after spinal cord injury. Nat Commun. 2019;10(1):518.
[22] DEVANNEY NA, STEWART AN, GENSEL JC. Microglia and macrophage metabolism in CNS injury and disease: The role of immunometabolism in neurodegeneration and neurotrauma. Exp Neurol. 2020;329:113310.
[23] CHERRY JD, OLSCHOWKA JA, O’BANION MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. J Neuroinflammation. 2014;11:98.
[24] JUKNAT A, GAO F, COPPOLA G, et al. miRNA expression profiles and molecular networks in resting and LPS-activated BV-2 microglia-Effect of cannabinoids. PLoS One. 2019;14(2):e212039.
[25] BISHT K, SHARMA K P, LECOURS C, et al. Dark microglia: A new phenotype predominantly associated with pathological states. Glia. 2016;64(5): 826-839.
[26] HAMMOND TR, DUFORT C, DISSING-OLESEN L, et al. Single-Cell RNA Sequencing of Microglia throughout the Mouse Lifespan and in the Injured Brain Reveals Complex Cell-State Changes. Immunity. 2019; 50(1):253-271.
[27] RANSOHOFF RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? Nat Neurosci. 2016;19(8):987-991.
[28] MORGANTI JM, RIPARIP LK, ROSI S. Call Off the Dog(ma): M1/M2 Polarization Is Concurrent following Traumatic Brain Injury. PLoS One. 2016;11(1): e148001.
[29] JURGA AM, PALECZNA M, KUTER KZ. Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. Front Cell Neurosci. 2020;14:198.
[30] HANISCH UK, KETTENMANN H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. Nat Neurosci. 2007; 10(11):1387-1394.
[31] HOWE ML, BARRES BA. A novel role for microglia in minimizing excitotoxicity. BMC Biol. 2012;10:7.
[32] PRINZ M, JUNG S, PRILLER J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. Cell. 2019;179(2):292-311.

[33] BANATI RB, GEHRMANN J, SCHUBERT P, et al. Cytotoxicity of microglia. Glia. 1993;7(1):111-118.
[34] GAO ZS, ZHANG CJ, XIA N, et al. Berberine-loaded M2 macrophage-derived exosomes for spinal cord injury therapy. Acta Biomater. 2021; 126:211-223.
[35] XIAO S, WANG C, YANG Q, et al. Rea regulates microglial polarization and attenuates neuronal apoptosis via inhibition of the NF-kappaB and MAPK signalings for spinal cord injury repair. J Cell Mol Med. 2021;25(3):1371-1382.
[36] CHEN F, HU M, SHEN Y, et al. Isorhamnetin promotes functional recovery in rats with spinal cord injury by abating oxidative stress and modulating M2 macrophages/microglia polarization. Eur J Pharmacol. 2021;895:173878.
[37] LIN J, PAN X, HUANG C, et al. Dual regulation of microglia and neurons by Astragaloside IV-mediated mTORC1 suppression promotes functional recovery after acute spinal cord injury. J Cell Mol Med. 2020;24(1): 671-685.
[38] SU XQ, WANG XY, GONG FT, et al. Oral treatment with glycyrrhizin inhibits NLRP3 inflammasome activation and promotes microglial M2 polarization after traumatic spinal cord injury. Brain Res Bull. 2020;158:1-8.
[39] WANG C, WANG Q, LOU Y, et al. Salidroside attenuates neuroinflammation and improves functional recovery after spinal cord injury through microglia polarization regulation. J Cell Mol Med. 2018;22(2):1148-1166.
[40] CHEN J, CHEN YQ, SHI YJ, et al. VX-765 reduces neuroinflammation after spinal cord injury in mice. Neural Regen Res. 2021;16(9):1836-1847.
[41] WANG L, WU J P, HE X J. Butylphthalide has an Anti-Inflammatory Role in Spinal Cord Injury by Promoting Macrophage/Microglia M2 Polarization via p38 Phosphorylation. Spine (Phila Pa 1976). 2020; 45(17):E1066-E1076.
[42] CHEN YQ, WANG SN, SHI YJ, et al. CRID3, a blocker of apoptosis associated speck like protein containing a card, ameliorates murine spinal cord injury by improving local immune microenvironment. J Neuroinflammation. 2020; 17(1):255.
[43] MORADI K, GOLBAKHSH M, HAGHIGHI F, et al. Inhibition of phosphodiesterase IV enzyme improves locomotor and sensory complications of spinal cord injury via altering microglial activity: Introduction of Roflumilast as an alternative therapy. Int Immunopharmacol. 2020;86:106743.
[44] WU Q, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Riluzole improves functional recovery after acute spinal cord injury in rats and may be associated with changes in spinal microglia/macrophages polarization. Neurosci Lett. 2020;723:134829.
[45] ZHANG Y, LIU Z, ZHANG W, et al. Melatonin improves functional recovery in female rats after acute spinal cord injury by modulating polarization of spinal microglial/macrophages. J Neurosci Res. 2019; 97(7):733-743.
[46] HE H, ZHOU Y, ZHOU Y, et al. Dexmedetomidine Mitigates Microglia-Mediated Neuroinflammation through Upregulation of Programmed Cell Death Protein 1 in a Rat Spinal Cord Injury Model. J Neurotrauma. 2018; 35(21):2591-2603.
[47] MANZHULO O, TYRTYSHNAIA A, KIPRYUSHINA Y, et al. Docosahexaenoic acid induces changes in microglia/macrophage polarization after spinal cord injury in rats. Acta Histochem. 2018;120(8):741-747.
[48] DYCK S, KATARIA H, ALIZADEH A, et al. Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTPsigma receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury. J Neuroinflammation. 2018;15(1):90.
[49] CHEN S, YE J, CHEN X, et al. Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF-kappaB pathway dependent of HDAC3. J Neuroinflammation. 2018;15(1):150.
[50] SHAO M, JIN M, XU S, et al. Exosomes from Long Noncoding RNA-Gm37494-ADSCs Repair Spinal Cord Injury via Shifting Microglial M1/M2 Polarization. Inflammation. 2020;43(4):1536-1547.
[51] LIU W, RONG Y, WANG J, et al. Exosome-shuttled miR-216a-5p from hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by shifting microglial M1/M2 polarization. J Neuroinflammation. 2020;17(1):47.
[52] ZHAO J, GAO QY. TMEM16F inhibition limits pain-associated behavior and improves motor function by promoting microglia M2 polarization in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2019;517(4):603-610.
[53] ZENG H, LIU N, YANG YY, et al. Lentivirus-mediated downregulation of alpha-synuclein reduces neuroinflammation and promotes functional recovery in rats with spinal cord injury. J Neuroinflammation. 2019;16(1):283.
[54] ZHU R, ZHU X, ZHU Y, et al. Immunomodulatory Layered Double Hydroxide Nanoparticles Enable Neurogenesis by Targeting Transforming Growth Factor-beta Receptor 2. ACS Nano. 2021;15(2):2812-2830.
[55] KOBASHI S, TERASHIMA T, KATAGI M, et al. Transplantation of M2-Deviated Microglia Promotes Recovery of Motor Function after Spinal Cord Injury in Mice. Mol Ther. 2020;28(1):254-265.
[56] NA L, WANG S, LIU T, et al. Ultrashort Wave Combined with Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (HUC-MSC) Transplantation Inhibits NLRP3 Inflammasome and Improves Spinal Cord Injury via MK2/TTP Signalling Pathway. Biomed Res Int. 2020;2020:3021750.
[57] ZHANG Y, ZHANG L, SHEN J, et al. Two-photon-excited fluorescence microscopy as a tool to investigate the efficacy of methylprednisolone in a mouse spinal cord injury model. Spine (Phila Pa 1976). 2014;39(8): E493-E499.
[58] FU H, ZHAO Y, HU D, et al. Depletion of microglia exacerbates injury and impairs function recovery after spinal cord injury in mice. Cell Death Dis. 2020;11(7):528.
[59] XIONG XY, LIU L, YANG QW. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. Prog Neurobiol. 2016;142:23-44.
[60] FUGER P, HEFENDEHL JK, VEERARAGHAVALU K, et al. Microglia turnover with aging and in an Alzheimer's model via long-term in vivo single-cell imaging. Nat Neurosci. 2017;20(10):1371-1376.
[61] EVANS TA, BARKAUSKAS DS, MYERS JT, et al. Intravital imaging of axonal interactions with microglia and macrophages in a mouse dorsal column crush injury. J Vis Exp. 2014(93):e52228.
[62] GALATRO TF, HOLTMAN IR, LERARIO AM, et al. Transcriptomic analysis of purified human cortical microglia reveals age-associated changes. Nat Neurosci. 2017;20(8):1162-1171.
[63] GOSSELIN D, SKOLA D, COUFAL NG, et al. An environment-dependent transcriptional network specifies human microglia identity. Science. 2017;356(6344):eaal3222.
[64] ORMEL PR, VIEIRA DSR, van BODEGRAVEN EJ, et al. Microglia innately develop within cerebral organoids. Nat Commun. 2018;9(1):4167.
[65] HASSELMANN J, BLURTON-JONES M. Human iPSC-derived microglia: A growing toolset to study the brain's innate immune cells. Glia. 2020; 68(4):721-739.
[66] DUBBELAAR ML, KRACHT L, EGGEN B, et al. The Kaleidoscope of Microglial Phenotypes. Front Immunol. 2018;9:1753.
[67] XU R, LI X, BORELAND AJ, et al. Human iPSC-derived mature microglia retain their identity and functionally integrate in the chimeric mouse brain. Nat Commun. 2020;11(1):1577.
[68] JIANG P, TURKALJ L, XU R. High-Fidelity Modeling of Human Microglia with Pluripotent Stem Cells. Cell Stem Cell. 2020;26(5):629-631.
[69] POSFAI B, CSEREP C, ORSOLITS B, et al. New Insights into Microglia-Neuron Interactions: A Neuron's Perspective. Neuroscience. 2019; 405:103-117.
[70] GAUDET AD, FONKEN LK. Glial Cells Shape Pathology and Repair After Spinal Cord Injury. Neurotherapeutics. 2018;15(3):554-577.
[71] REYNOLDS JL, MAHATO RI. Nanomedicines for the Treatment of CNS Diseases. J Neuroimmune Pharmacol. 2017;12(1):1-5.
[72] JIN K, LUO Z, ZHANG B, et al. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting. Acta Pharm Sin B. 2018;8(1):23-33.
[73] ALLAVENA P, PALMIOLI A, AVIGNI R, et al. PLGA Based Nanoparticles for the Monocyte-Mediated Anti-Tumor Drug Delivery System. J Biomed Nanotechnol. 2020;16(2):212-223.
[74] SHIN WH, LEE DY, PARK KW, et al. Microglia expressing interleukin-13 undergo cell death and contribute to neuronal survival in vivo. Glia. 2004;46(2):142-152.
[75] DECZKOWSKA A, AMIT I, SCHWARTZ M. Microglial immune checkpoint mechanisms. Nat Neurosci. 2018;21(6):779-786.
[76] BORGGREWE M, KOOISTRA S M, NOELLE R J, et al. Exploring the VISTA of microglia: immune checkpoints in CNS inflammation. J Mol Med (Berl). 2020;98(10):1415-1430.

（责任编辑：ZN，SX）