

# 小胶质细胞与缺血性脑卒中的相关性研究进展

贾宗翰<sup>1,2</sup>, 霍会永<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>承德医学院研究生学院, 河北 承德

<sup>2</sup>邯郸市中心医院神经内二科, 河北 邯郸

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月24日

## 摘要

缺血性脑卒中是危害人类生命健康安全的第一杀手。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞, 具有免疫防御、环境监测、突出修剪、支持与修复等作用。研究发现, 当脑部微环境被改变时, 诱导小胶质细胞极化平衡能有效控制神经炎症, 改善神经细胞凋亡坏死, 恢复脑组织血流血氧, 从而降低临床致死率及致残率。本文聚焦小胶质细胞在缺血性脑卒中中的功能二重性、参与损伤的具体机制及靶向干预策略, 旨在为临床诊治开拓新思路。

## 关键词

缺血性脑卒中, 小胶质细胞, 药物, 综述

# Research Progress on the Correlation between Microglia and Ischemic Stroke

Zonghan Jia<sup>1,2</sup>, Huiyong Huo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Second Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan Hebei

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 24, 2026

## Abstract

Ischemic stroke is the first killer of human life, health and safety. Microglia are resident immune cells in the central nervous system, which play a role in immune defense, environmental monitoring, protrusion pruning, support and repair. Research has found that when the brain microenvironment is altered, inducing the polarization balance of microglia can effectively control neuroinflammation, improve the apoptosis and necrosis of nerve cells, restore blood oxygen in brain tissue, and thereby

\*通讯作者。

reduce the clinical mortality and disability rates. This article focuses on the functional duality of microglia in ischemic stroke, the specific mechanism of microglia involvement in injury, and targeted intervention strategies, aiming to open up new ideas for clinical diagnosis and treatment.

## Keywords

Ischemic Stroke, Microglia, Medicine, Review

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

缺血性脑卒中是导致全球成年人死亡与残疾的首要病因[1]。其病理过程缘于脑血流中断引发的缺血缺氧级联反应。尽管早期血管再通治疗(如静脉溶栓、机械取栓)为恢复血供提供了可能,但伴随的再灌注损伤常进一步加剧脑组织的继发性损伤。研究表明,神经炎症在缺血性脑损伤的发生和发展中起着关键作用,持续的神经炎症可在脑梗死过程中损伤神经元和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),破坏脑组织,进而使神经功能结局恶化[2]。IS发生时,细胞内物质(如核酸、脂质和蛋白质)会逃逸到细胞外空间,并充当损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),从而触发小胶质细胞(microglia, MG)上的模式识别受体,导致炎症细胞因子和趋化因子产生,并激活各种炎症信号通路[3],而抑制炎症反应可以减轻神经功能缺损程度[4]。因此,深入探究缺血级联反应背后的细胞与分子机制——小胶质细胞,是研究的重中之重。

在中枢神经系统的免疫微环境中,小胶质细胞作为常驻的天然免疫细胞,扮演着核心角色[5]。当脑部发生CIRI时,炎症微环境影响小胶质细胞极化表型的变化,小胶质细胞被迅速激活后,由静息的监测状态转化为活化的效应状态[6]。然而,其角色绝非单一。大量研究表明,激活的小胶质细胞表现出显著的“双重作用”[7]。它既能通过吞噬清除坏死碎片、释放抗炎因子与神经营养因子来发挥神经保护功能;也可能过度活化,释放大量促炎细胞因子和神经毒性物质,加剧血脑屏障破坏和神经元死亡,介导二次损伤[8]。本文聚焦小胶质细胞在缺血性脑卒中的功能二重性、参与损伤的具体机制及靶向干预策略,旨在为临床诊治开拓新思路。

## 2. 小胶质细胞概述

小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)中常驻的固有免疫细胞,起源于胚胎时期的卵黄囊,并在CNS中自我维持,与外周循环中的单核细胞来源不同[9]。研究证明[10],在脑缺血后的不同阶段及不同脑区,小胶质细胞的极化状态呈现动态变化。在大脑中动脉阻塞(MCAO)模型中,M2型标志物Ym1在缺血后12小时即出现表达上调,24小时达到峰值;而M1型标志物CD68在24小时开始表达,至第7天达到高峰[11]。此外,脑出血(ICH)模型中也发现,12小时即可激活高表达M1型标志基因的小胶质细胞,同时M2型标志基因的表达在前两周内逐渐上升[12]。这些差异可能源于实验模型构建方法及梗死严重程度的不同,但总体趋势一致:在缺血后0.5至7天,M2样表型占主导,具有抗炎及促进神经修复的作用;而在7至14天,M1样表型被大量激活,加剧脑损伤。从空间分布来看,脑缺血早期,活化的小胶质细胞首先聚集于缺血中心区,随后逐渐向缺血半暗带扩展[13]。在生理状态下,传统所谓的“静息”小胶质细胞实则是处于一种高度活跃的动态监视状态[14]。它们不断延伸和收缩其高度分支的突起,形成一个遍布全

脑的监测网络, 负责维持组织稳态、清除凋亡细胞及碎片, 调节血脑屏障, 并对微环境中的微小扰动(如病原体或损伤信号)做出快速反应[15]。在病理状态下, 小胶质细胞可被多种信号激活并极化为不同的功能表型, 其极化方向深受局部微环境(如特定细胞因子)的调控, 此过程称为极化。其高度可塑性使其主要分化为两种极端状态: 促炎的 M1 表型和抗炎的 M2 表型[16]。组织损伤向修复的转变, 与 M1 型向 M2 型的转化同步发生。正常情况下, M1/M2 表型维持动态平衡; 而缺血性脑卒中后, 此平衡被打破, 小胶质细胞极化为有害的 M1 表型并大量聚集, 释放大量炎症因子与神经毒性物质, 加剧神经炎症, 导致神经元死亡, 贯穿卒中的全程[17]-[19]。表 1 归纳总结了 M1/M2 表型的小胶质细胞的诱导因子、表面标记物及其作用等。

**Table 1.** Phenotypes and major functions of microglia

**表 1.** 小胶质细胞的表型及主要功能

小胶质细胞分型	诱导因子	表面标记物	分泌因子	作用
M1 型	LPS、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TLR 配体	CD80、CD86、CD68、MHC-II、IL-1R、TLR-4、IL-10 (低水平)、IL-12 (高水平)	iNOS、ROS、NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CCR7、MCP-1、CCL-2-4、CXCL9-11	驱动神经炎症反应; 释放神经毒性物质; 吞噬病原体; 诱导 Th1 免疫反应
M2a 型	IL-4、IL-13	CCR2、IL-1R、MMR/CD206	Arg-1、Fizz1、MHCII、IL-12、IL-8、IL-10、CCL23、CCL24、TGF- $\beta$ 、PDGF、MMP-9、MMP-12	抗炎; 参与过敏反应、杀灭吞噬寄生虫
M2b 型	IL-1 $\beta$ 、免疫复合物 Toll 样受体激动剂	CD80、CD86	IL-6、IL-10、IL-2、CCL1	免疫调节特性
M2c 型	IL-10、TGF- $\beta$	CD150、CD163、IL-1R	IL-10、TGF- $\beta$ 、Arg-1、CCL16、CCL18、CXCL13	免疫抑制; 组织修复
M2d 型	TLR、腺苷 A2a 受体激动剂	MMR/CD206	IL-10、VEGF	抗炎; 促进血管生成

### 3. 小胶质细胞在缺血性中风中的作用

#### 3.1. 神经炎症的核心调控者

卒中后, 缺血核心区释放的 ATP、线粒体 DNA 等损伤相关分子模式迅速激活小胶质细胞。激活后的小胶质细胞可极化为促炎的 M1 表型和抗炎的 M2 表型。M1 表型小胶质细胞大量产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  等促炎因子, 以及诱导型一氧化氮合酶产生的过量一氧化氮, 加剧炎症级联反应, 扩大脑损伤范围[20][21]。相反, M2 表型则分泌白细胞介素-10、转化生长因子- $\beta$  等抗炎因子, 吞噬细胞碎片, 并促进组织修复[8][22]。因此促进小胶质细胞由 M1 向 M2 的极化则对神经修复至关重要, 可治疗 IS。

#### 3.2. 影响神经元存活与凋亡

小胶质细胞通过其分泌的细胞因子直接或间接影响神经元命运。M1 表型产生的促炎介质可激活神经元内的凋亡通路, 如 caspase-3, 从而加剧神经元凋亡[23][24]。此外, 它们生成的反应性氧和氮物种也会导致氧化应激, 损伤神经元。然而, M2 表型小胶质细胞则能通过分泌神经营养因子如脑源性神经营养

因子, 以及清除兴奋性毒性谷氨酸, 来支持神经元的存活, 展现出神经保护作用[25]。因此 M2 小胶质细胞有利于 IS 后神经功能的恢复。

### 3.3. 调节血脑屏障完整性

血脑屏障的破坏是缺血性脑损伤的关键特征。激活的小胶质细胞通过分泌基质金属蛋白酶, 尤其是 MMP-9, 降解血脑屏障基底膜的主要成分 IV 型胶原, 增加其通透性, 导致血管源性脑水肿和炎性细胞浸润[26] [27]。这一过程主要由 M1 表型驱动。因此, 抑制 M1 型小胶质细胞激活可以有效维持 IS 后血脑屏障的完整性。

### 3.4. 促进血管再生

小胶质细胞也是卒中后血管再生的重要参与者。它们被募集到缺血半暗带, 并分泌一系列强效的促血管生成因子, 如血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和基质细胞衍生因子-1。这些因子能够刺激内皮细胞增殖、迁移和形成新的血管, 这一过程称为血管生成[16] [28]。新生的血管有助于改善局部血液循环, 为受损的神经组织提供氧气和营养, 从而支持修复并增强神经可塑性[29]。故促使小胶质细胞向 M2 极化有利于分泌促血管生成因子, 以此促进 IS 后新生血管的形成。

## 4. 小胶质细胞参与缺血性中风的分子机制

### 4.1. 调控 JAK-STAT 信号通路表达

JAK-STAT 是细胞内重要的信号转导通路, 不仅参与神经细胞的增殖、分化与凋亡, 也在脑缺血再灌注(CIRI)损伤中发挥关键作用。该通路中的 STAT 家族成员(如 STAT1、STAT3 和 STAT6)直接调控小胶质细胞的表型转换: STAT1 在 IFN- $\gamma$  刺激下促进 M1 型极化, 而 STAT6 则在 IL-3/IL-4 作用下推动 M2 型转化[22]。在缺血脑组织中, JAK2 与 STAT3 的表达及磷酸化水平上升, 其活化会加剧脑水肿、梗死灶扩大和神经功能缺损; 反之, 抑制 JAK2/STAT3 信号则可减轻梗死程度、促进血脑屏障修复和神经功能恢复[30] [31]。研究还表明, 当归-川芎药对可通过调节此通路在大鼠 CIRI 模型中发挥神经保护作用[32]。综上所述, 抑制 STAT1/STAT3 并促进 STAT6 表达来诱导 M2 型小胶质细胞, 是防治 IS 的可行策略。

### 4.2. 抑制 Toll 样信号通路的表达

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)属于 I 型跨膜蛋白, 其结构包含识别病原体及损伤相关分子的胞外结构域、跨膜区以及负责信号转导的胞内 TIR 结构域。在目前已发现的十余种 TLR 中, TLR4 与急性缺血性脑卒中的发生和发展密切相关[33]。TLR4 的激活不仅可触发炎症应答, 促进炎症介质释放, 还能通过 NF- $\kappa$ B 信号通路进一步活化炎症细胞, 诱导多种炎症因子和黏附因子产生, 从而加剧神经炎症反应并扩大神经损伤[34] [35]。赵冰鑫等[36]研究发现百里酞抑制 TLR4 信号通路调控小胶质细胞向 M2 极化来改善缺血性小鼠的脑水肿与梗死体积, 促进神经功能的恢复。综上所述, 抑制 TLR4 表达可促使小胶质细胞极化为 M2 型, 从而达到防治 IS 的目的。

### 4.3. 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活

NF- $\kappa$ B 作为一种关键的多功能核转录因子, 通常位于多种信号转导通路的终末环节, 在炎症级联反应中扮演核心角色。当脑组织发生缺血-再灌注损伤时, NF- $\kappa$ B 通路被显著激活, 并参与调控脑损伤的病理进程。Li 等[37]的研究明确了 NF- $\kappa$ B 活化与脑缺血之间的关联, 指出尽管其在神经细胞、血管内皮细胞和胶质细胞中均有表达, 但 NF- $\kappa$ B 的激活主要集中于脑缺血半暗区的胶质细胞。进一步地, 兰等[38]

在帕金森病和 CIS 的动物及细胞模型中发现, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路(如下调 NF- $\kappa$ B p65 或 I $\kappa$ B 表达, 或阻断其核转位), 能够有效抑制小胶质细胞的活化及 M1 样表型转化, 进而降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子的释放, 最终发挥神经保护作用。还有研究发现, 槲皮素在大鼠大脑中动脉闭塞/再灌注模型中可通过 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路促进小胶质细胞极化为 M2 表型从而改善 CIRI [39]。综上所述, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活可有效逆转小胶质细胞极化为 M1 型, 进而发挥保护 IS 的作用。

#### 4.4. 抑制 Notch 信号通路的激活

Notch 信号通路是机体内重要的保守性信号转导系统, 包含 Notch 1~4 四种受体及 Delta-like 1/3/4 与 Jagged 1/2 五类配体。该通路在生理状态下参与神经元、少突胶质细胞与星形胶质细胞等多种神经细胞的分化与发育调控, 并主导小胶质细胞的表型转换[40]。在脑缺血再灌注等病理条件下, Notch 通路的激活可促使小胶质细胞向促炎性 M1 表型极化, 同时抑制其向抗炎性 M2 表型转化, 从而加剧炎症介质释放并促进脑损伤进程。细胞实验表明, 应用 Notch 信号通路拮抗剂能够显著抑制 M1 型小胶质细胞的炎症介质释放, 促进其向 M2 型转化, 并增强 M2 型细胞抗炎因子的分泌, 从而发挥神经保护作用[41]。综上所述, 抑制 Notch 通路的激活可促使小胶质细胞向抗炎性 M1 表型极化, 从而达到防治 IS 的作用。

#### 4.5. 调控 miRNA 的表达

miRNA 是一种内源性、非编码的小 RNA 分子, 通过结合并调节靶基因表达, 在许多病理生理条件中发挥重要作用。有研究报道称 miRNA 可以显著减轻缺血性脑卒中模型的脑组织损伤。例如, miRNA-155 的表达可通过抑制促 M2 型极化基因从而促进 M1 型极化, 与之相反 miRNA-124 可促进 M2 型极化[42]。刘等[43]通过 RT-qPCR 和免疫荧光染色实验表明 miR-146a mimic 处理后脑缺血后的小胶质细胞/小胶质细胞极化向 M2 表型转变。综上所述, miRNA 分子对调控小胶质细胞表型转换的意义突出, 可减轻 IS 后损伤。

#### 4.6. 促进核激素受体过氧化物酶激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ) 的表达

PPAR $\alpha$  作为一种配体激活的核转录因子, 是调控小胶质细胞向 M2 型分化的关键分子。研究表明, 上调 PPAR $\alpha$  表达能诱导活化的小胶质细胞从促炎的 M1 样向抗炎的 M2 样表型转换[44]。与之相关的 PPAR $\gamma$  也具有抗炎功能, 其激动剂可减少血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 的表达, 从而抑制内皮细胞粘附[45]。基于此机制, 罗格列酮和吡格列酮已在临床中被视为 M2 型极化的调控药物。综上所述, 通过促进 PPAR $\alpha$  表达来引导小胶质细胞表型分化, 有望为 IS 的防治提供新途径。

### 5. 小结及展望

综上所述, 小胶质细胞在缺血性中风中扮演了一个动态的、具有双重功能的角色。其 M1 表型在急性期加剧了神经炎症、神经元凋亡和血脑屏障破坏, 而 M2 表型则在亚急性期和恢复期发挥抗炎、神经保护、促进神经与血管再生的有益作用。未来的治疗策略不应简单地抑制或激活小胶质细胞, 而应着眼于精确调控其表型极化, 使其从有害的 M1 表型向有益的 M2 表型转换, 从而为缺血性中风的防治提供新的靶点。

#### 作者贡献

贾宗翰进行文章的构思与设计, 文献搜集, 并撰写论文; 霍会永负责文章的质量控制及审校, 并对文章提供资金支持、监督管理。

## 参考文献

- [1] Kielbergerová, L., Mayer, O. and Bruthans, J. (2022) The Mortality Risk of Patients Hospitalized for Ischemic Stroke between 2003 and 2019. *Vnitřní lékařství*, **68**, E04-E11. <https://doi.org/10.36290/vnl.2022.040>
- [2] Candelario-Jalil, E., Dijkhuizen, R.M. and Magnus, T. (2022) Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*, **53**, 1473-1486. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.036946>
- [3] Kim, J.H., Kim, S.Y., Kim, B., Lee, S.R., Cha, S.H., Lee, D.S., *et al.* (2021) Prospects of Therapeutic Target and Directions for Ischemic Stroke. *Pharmaceuticals*, **14**, Article No. 321. <https://doi.org/10.3390/ph14040321>
- [4] Xiong, X., Liu, L. and Yang, Q. (2016) Functions and Mechanisms of Microglia/Macrophages in Neuroinflammation and Neurogenesis after Stroke. *Progress in Neurobiology*, **142**, 23-44. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.05.001>
- [5] Hegdekar, N., Sarkar, C., Bustos, S., Ritzel, R.M., Hanscom, M., Ravishankar, P., *et al.* (2023) Inhibition of Autophagy in Microglia and Macrophages Exacerbates Innate Immune Responses and Worsens Brain Injury Outcomes. *Autophagy*, **19**, 2026-2044. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2167689>
- [6] Jiang, C.T., Wu, W.F., Deng, Y.H., *et al.* (2020) Modulators of Microglia Activation and Polarization in Ischemic Stroke (Review). *Molecular Medicine Reports*, **21**, 2006-2018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11003>
- [7] Sun, Y., Sun, W., Liu, J., Zhang, B., Zheng, L. and Zou, W. (2024) The Dual Role of Microglia in Intracerebral Hemorrhage. *Behavioural Brain Research*, **473**, Article ID: 115198. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115198>
- [8] Zeng, J., Bao, T., Yang, K., Zhu, X., Wang, S., Xiang, W., *et al.* (2022) The Mechanism of Microglia-Mediated Immune Inflammation in Ischemic Stroke and the Role of Natural Botanical Components in Regulating Microglia: A Review. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1047550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1047550>
- [9] Illes, P., Verkhatsky, A. and Tang, Y. (2021) Surveilling Microglia Dampens Neuronal Activity: Operation of a Purinergically Mediated Negative Feedback Mechanism. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00586-4>
- [10] Hu, X., Li, P., Guo, Y., Wang, H., Leak, R.K., Chen, S., *et al.* (2012) Microglia/Macrophage Polarization Dynamics Reveal Novel Mechanism of Injury Expansion after Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*, **43**, 3063-3070. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.659656>
- [11] Kanazawa, M., Ninomiya, I., Hatakeyama, M., Takahashi, T. and Shimohata, T. (2017) Microglia and Monocytes/Macrophages Polarization Reveal Novel Therapeutic Mechanism against Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 2135. <https://doi.org/10.3390/ijms18102135>
- [12] Wang, J. and Tsirka, S.E. (2005) Neuroprotection by Inhibition of Matrix Metalloproteinases in a Mouse Model of Intracerebral Haemorrhage. *Brain*, **128**, 1622-1633. <https://doi.org/10.1093/brain/awh489>
- [13] Li, T., Zhao, J., Xie, W., Yuan, W., Guo, J., Pang, S., *et al.* (2021) Specific Depletion of Resident Microglia in the Early Stage of Stroke Reduces Cerebral Ischemic Damage. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02127-w>
- [14] Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F. and Helmchen, F. (2005) Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma *in Vivo*. *Science*, **308**, 1314-1318. <https://doi.org/10.1126/science.1110647>
- [15] Olah, M., Biber, K., Vinet, J. and W.G.M. Boddeke, H. (2011) Microglia Phenotype Diversity. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, **10**, 108-118. <https://doi.org/10.2174/187152711794488575>
- [16] Tang, Y. and Le, W. (2016) Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, **53**, 1181-1194. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9070-5>
- [17] Raffaele, S., Gelosa, P., Bonfanti, E., Lombardi, M., Castiglioni, L., Cimino, M., *et al.* (2021) Microglial Vesicles Improve Post-Stroke Recovery by Preventing Immune Cell Senescence and Favoring Oligodendrogenesis. *Molecular Therapy*, **29**, 1439-1458. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.12.009>
- [18] Xin, W., Pan, Y., Wei, W., Tatenhorst, L., Graf, I., Popa-Wagner, A., *et al.* (2023) Preconditioned Extracellular Vesicles from Hypoxic Microglia Reduce Poststroke AQP4 Depolarization, Disturbed Cerebrospinal Fluid Flow, Astroglia, and Neuroinflammation. *Theranostics*, **13**, 4197-4216. <https://doi.org/10.7150/thno.84059>
- [19] Ji, C., Sheng, L., Han, K., Yuan, P., Li, W., Chen, L., *et al.* (2026) Microglial Intervention in Ischemic Stroke: Roles and Intervention Strategies. *Neural Regeneration Research*, **21**, 443-454. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-01166>
- [20] Qiu, Y., Zhang, C., Chen, A., Wang, H., Zhou, Y., Li, Y., *et al.* (2021) Immune Cells in the BBB Disruption after Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 678744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678744>
- [21] Zheng, Y., Ren, Z., Liu, Y., Yan, J., Chen, C., He, Y., *et al.* (2025) T Cell Interactions with Microglia in Immune-Inflammatory Processes of Ischemic Stroke. *Neural Regeneration Research*, **20**, 1277-1292. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-23-01385>

- [22] Dong, R., Huang, R., Wang, J., Liu, H. and Xu, Z. (2021) Effects of Microglial Activation and Polarization on Brain Injury after Stroke. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 620948. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.620948>
- [23] He, Y., Gao, Y., Zhang, Q., Zhou, G., Cao, F. and Yao, S. (2020) IL-4 Switches Microglia/macrophage M1/M2 Polarization and Alleviates Neurological Damage by Modulating the JAK1/STAT6 Pathway Following ICH. *Neuroscience*, **437**, 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.008>
- [24] Yang, S., Wang, H., Yang, Y., Wang, R., Wang, Y., Wu, C., et al. (2019) Baicalein Administered in the Subacute Phase Ameliorates Ischemia-Reperfusion-Induced Brain Injury by Reducing Neuroinflammation and Neuronal Damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109102. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109102>
- [25] 蒲红春, 王志明, 李仪. 电针百会、神庭调控 BDNF、TrkB 介导的小胶质细胞极化改善大鼠失眠[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(10): 2514-2520.
- [26] 万俊, 白艳杰, 孙可心, 等. M2 型小胶质细胞源性外泌体在缺血性脑卒中中作用机制的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2025, 42(4): 333-341.
- [27] Chen, A., Fang, Z., Chen, X., Yang, S., Zhou, Y., Mao, L., et al. (2019) Microglia-Derived TNF- $\alpha$  Mediates Endothelial Necroptosis Aggravating Blood Brain-Barrier Disruption after Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 487. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1716-9>
- [28] 盛玲丽, 腾兴琼, 李寒梅, 等. 小胶质细胞在缺血性脑卒中中的作用研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(6): 127-132.
- [29] 王斯柔, 张谦, 赵国建, 等. M2 小胶质细胞在缺血性脑卒中的作用及干预的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(3): 411-416.
- [30] Guo, M., Cao, Q., Xia, S., Cao, X., Chen, J., Qian, Y., et al. (2023) A Newly-Synthesized Compound CP-07 Alleviates Microglia-Mediated Neuroinflammation and Ischemic Brain Injury via Inhibiting STAT3 Phosphorylation. *Journal of Translational Internal Medicine*, **11**, 156-168. <https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0090>
- [31] 赵玉新, 安红伟. 小胶质细胞与缺血性脑卒中关系研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33(4): 13-18.
- [32] 泥文娟, 张书琦, 王晓艳, 等. 当归-川芎药对对脑缺血/再灌注损伤大鼠 JAK-STAT 信号通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1305-1311.
- [33] Li, X.H., Yin, F.T., Zhou, X.H., Zhang, A., Sun, H., Yan, G., et al. (2022) The Signaling Pathways and Targets of Natural Compounds from Traditional Chinese Medicine in Treating Ischemic Stroke. *Molecules*, **27**, Article No. 3099. <https://doi.org/10.3390/molecules27103099>
- [34] Lei, C., Li, Y., Zhu, X., Li, H. and Chang, X. (2022) HMGB1/TLR4 Induces Autophagy and Promotes Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage. *Brain Research*, **1792**, Article ID: 148003. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148003>
- [35] Ahmad, A., Crupi, R., Campolo, M., Genovese, T., Esposito, E. and Cuzzocrea, S. (2013) Absence of TLR4 Reduces Neurovascular Unit and Secondary Inflammatory Process after Traumatic Brain Injury in Mice. *PLOS ONE*, **8**, e57208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057208>
- [36] 赵冰鑫. 百里酞基于 TLR4 信号通路调控小胶质细胞极化改善缺血性脑损伤[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江省医学科学院, 2024.
- [37] Li, X., Xia, K., Zhong, C., Chen, X., Yang, F., Chen, L., et al. (2024) Neuroprotective Effects of GPR68 against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via the NF- $\kappa$ B/Hif-1 $\alpha$  Pathway. *Brain Research Bulletin*, **216**, Article ID: 111050. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.111050>
- [38] 兰晶, 李耀彩, 张其梅. 核因子- $\kappa$ B 与缺血性脑卒中[J]. 临床内科杂志, 2005(11): 72-73.
- [39] Li, L., Jiang, W., Yu, B., Liang, H., Mao, S., Hu, X., et al. (2023) Quercetin Improves Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Promoting Microglia/Macrophages M2 Polarization via Regulating PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **168**, Article ID: 115653. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115653>
- [40] Guo, J., Zhang, X., Bao, Z., Yang, X., Li, L., Zi, Y., et al. (2021) Gastrodin Regulates the Notch Signaling Pathway and Sirt3 in Activated Microglia in Cerebral Hypoxic-Ischemia Neonatal Rats and in Activated BV-2 Microglia. *NeuroMolecular Medicine*, **23**, 348-362. <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08627-x>
- [41] Wu, F., Luo, T., Mei, Y., Liu, H., Dong, J., Fang, Y., et al. (2018) Simvastatin Alters M1/M2 Polarization of Murine BV2 Microglia via Notch Signaling. *Journal of Neuroimmunology*, **316**, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.12.010>
- [42] 杨俭, 冉媛媛, 张妍, 等. 传统观念的转变: 极化的小胶质细胞/巨噬细胞在中枢神经系统修复中的双重作用[J]. 生命科学仪器, 2015, 13(6): 5-10.
- [43] 刘梦, 刘成志, 方敬敏. miR-146a 通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路调节小胶质细胞/巨噬细胞极化对缺血性脑卒中的保护

作用[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(6): 511-518.

- [44] 李萌, 张靖, 张焕新. PPAR $\gamma$  激活物对缺氧缺血性脑损伤大鼠神经行为学功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1582-1584.
- [45] Penas, F., Mirkin, G.A., Vera, M., Cevey, Á., González, C.D., Gómez, M.I., *et al.* (2015) Treatment *in Vitro* with PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  Ligands Drives M1-to-M2 Polarization of Macrophages from *T. cruzi*-Infected Mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1852**, 893-904. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.12.019>