

· 新进展 ·

小胶质细胞在中枢神经系统疾病血管新生中的作用

扫描二维码
查看原文

赵家慧, 刘丽萍

【摘要】 小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)的免疫细胞, 监视CNS免受损伤在神经发育过程中也起着重要作用。血管新生在缺血性脑卒中和肿瘤等疾病中发挥着重要作用, 调控血管新生已成为这些疾病的潜在治疗靶点。在神经发育及CNS疾病的发生、发展过程中, 小胶质细胞与血管新生均有着密切联系。然而, 目前对于小胶质细胞在CNS疾病血管新生中的作用研究有限。因此, 本文回顾了生理和病理状态下小胶质细胞与血管生成和血管新生相互作用的研究, 表明小胶质细胞可能通过不同通路诱导CNS发育期的血管生成及不同疾病状态下的血管新生, 以期今后CNS疾病治疗寻找新的靶点。

【关键词】 中枢神经系统疾病; 小胶质细胞; 血管新生; 综述

【中图分类号】 R 742 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.095

赵家慧, 刘丽萍. 小胶质细胞在中枢神经系统疾病血管新生中的作用[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 129-133. [www.syxnf.net]

ZHAO J H, LIU L P. Effect of microglia in angiogenesis in central nervous system diseases [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(4): 129-133.

Effect of Microglia in Angiogenesis in Central Nervous System Diseases ZHAO Jiahui, LIU Liping

Neurointensive Care Unit, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: LIU Liping, E-mail: lipingsister@gmail.com

【Abstract】 Microglia are immune cells of the central nervous system (CNS). They monitor the CNS from damage and also play an important role in the process of neural development. Angiogenesis plays an important role in ischemic stroke and tumor. Regulating angiogenesis has become a potential therapeutic target for these diseases. Microglia are closely related to angiogenesis in the process of neurodevelopment and the occurrence and development of CNS diseases. However, there is limited research on the role of microglia in CNS disease angiogenesis. Therefore, this paper reviews the research on the interaction between microglia and angiogenesis in physiological and pathological states, suggesting that microglia may induce angiogenesis in developmental stage and different disease states through different pathways, in order to find new targets for the treatment of CNS diseases in the future.

【Key words】 Central nervous system diseases; Microglia; Angiogenesis; Review

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81820108012)

100070北京市, 首都医科大学附属北京天坛医院神经重症医学科

通信作者: 刘丽萍, E-mail: lipingsister@gmail.com

[53] WU Y, FAN Z J, CHEN Z J, et al. Astragaloside IV protects human cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury by regulating miR-101a [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 470(1/2): 41-51. DOI: 10.1007/s11010-020-03743-5.

[54] CHEN G H, XU C S, ZHANG J, et al. Inhibition of miR-128-3p by Tongxinluo protects human cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury via upregulation of p70s6k1/p-p70s6k1 [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 775. DOI: 10.3389/fphar.2017.00775.

[55] LI M, LI C Y, CHEN S Q, et al. Potential effectiveness of Chinese patent medicine Tongxinluo capsule for secondary prevention after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis

of randomized controlled trials [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 830. DOI: 10.3389/fphar.2018.00830.

[56] 马军. 三七总皂苷改善急性心肌梗死PCI术后心肌缺血再灌注损伤的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.

[57] WANG L L, CHEN X Q, WANG Y C, et al. miR-30c-5p mediates the effects of Panax notoginseng saponins in myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress-induced cell damage [J]. Biomedicine Pharmacother, 2020, 125: 109963. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109963.

(收稿日期: 2022-01-15; 修回日期: 2022-03-11)

(本文编辑: 崔丽红)

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中血管的生成及发育是一个复杂的生理过程, 由众多信号通路及不同的细胞共同参与。其中, 小胶质细胞是CNS中的免疫细胞, 在血管系统结构的生成及发育过程中发挥着重要作用。研究表明, 小胶质细胞在CNS中发挥免疫功能^[1], 然而更值得关注的是, 其似乎还发挥着更多的重要功能。

小胶质细胞是一种存在于脑与脊髓中的神经胶质细胞, 占神经元数量的10%~15%^[2]。小胶质细胞起源于卵黄囊中的胚胎髓系祖细胞, 在血-脑脊液屏障 (blood brain barrier, BBB) 关闭之前, 通过血液迁移至CNS。作为存在于CNS中的巨噬细胞类群, 小胶质细胞是CNS中反应最快、也是最主要的免疫屏障^[3], 当其检测到病原体入侵机体或组织损伤时, 可以快速被激活和活化, 启动炎症反应。小胶质细胞不仅能保护神经组织免受损伤, 而且在神经发育和修复过程中发挥重要作用。小胶质细胞可吞噬、清除凋亡神经元, 维持细胞生成与凋亡之间的平衡, 这对于CNS的正常发育至关重要^[4]。目前多组学研究发现, 小胶质细胞在神经免疫学中处于重要地位, 测序技术进一步证明小胶质细胞是CNS疾病发展中起决定作用的因素^[5]。因此, 小胶质细胞有可能成为CNS疾病新的治疗靶点。小胶质细胞还可以通过分泌生长因子来促进早期神经元突触的形成, 在随后的神经发育过程中, 在突触重塑和环路形成中同样发挥着关键作用^[6]。

血管新生是指在促血管生成因子及血管内皮祖细胞的作用下, 在已有毛细血管基础上形成新毛细血管的慢性过程^[7-8]。血管新生主要包括3个阶段: 首先, 在内皮细胞中, 血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 与Notch家族受体及其配体结合, 使内皮细胞增殖、伸出伪足, 成为“尖端细胞”, 随着移动性的增强, “尖端细胞”能够向血管新生方向侵袭和迁移; 接下来, VEGF-A与血管内皮生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 相互作用, 促进和介导内皮细胞的迁移和增殖; 第三阶段, 假设新生血管已经成熟, 新毛细血管的增殖和迁移减少以抑制血管新生, 并支持新生血管与原有血管连接^[8]。临床中调节血管新生的可行性由FOLKMAN^[9]首先提出。在肿瘤组织中, 新生血管有利于通过血液向肿瘤运输营养物质, 这对肿瘤细胞的转移有着重要作用^[10]。因此, 促进肿瘤血管新生的因素通常被认为不利于患者的预后; 相反, 限制肿瘤血管新生的因素则被认为是对患者预后有益的。而在缺血性疾病如缺血性脑卒中中, 血管新生可补充缺血组织的血供, 改善神经功能预后。由于血管新生在缺血性疾病和肿瘤转移等疾病过程中起着重要作用, 而有药物可通过促进或减少血管新生治疗疾病。因此, 越来越多的研究致力于发现可直接或间接影响血管新生过程的因素, 其主要目的是确定哪些靶点在人体血管生成过程中的作用最为关键。本文主要针对生理和病理状态下小胶质细胞与血管生成和血管新生作用的研究进展做一综述。

1 神经元、神经胶质细胞与血管的关系

血管系统和神经系统的功能截然不同, 但两者相伴而行, 相互联系。在CNS中, 血管与神经元和神经胶质细胞密

切接触, 并组成一个个神经血管单元 (neurovascular unit, NVU), NVU的血管成分 (内皮细胞、内皮源性基底膜和壁细胞, 如周细胞或血管平滑肌细胞等)、神经元和神经胶质细胞 (少突胶质细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等) 之间的相互作用不仅能适当地调节血管新生, 还赋予了神经血管独特的屏障性质, 即BBB。这种特殊的内皮结构选择性地使脑实质与血液循环分隔开来^[11]。小胶质细胞作为其重要组成成分, 与内皮细胞之间存在双向的、永久性的连接, 而分布于血管周围使其能够监测血源性成分进入CNS的情况。此外, 小胶质细胞还可以刺激BBB的开放、白细胞外渗和血管新生等^[12]。

2 生理状态下的小胶质细胞影响CNS的血管生成

2.1 CNS形成阶段小胶质细胞与血管相互作用 在CNS发育早期, 小胶质细胞先于血管系统出现, 而当CNS日趋成熟后, 其会产生一定的相互作用。关于颅内血管新生的研究大多集中在大脑皮质区域, 而小鼠大脑皮质的神经组织发育主要集中在胚胎发育阶段: 从胚胎时期开始, 神经祖细胞在脑室区扩张, 开始分化为放射状胶质细胞和皮质祖细胞, 产生神经元和星形胶质细胞, 而皮质星形胶质细胞新生开始于神经新生之后^[13]。

早期的研究通过记录啮齿类动物血管系统与小胶质细胞的定位发现, 在CNS早期生长发育阶段小胶质细胞与血管壁紧密贴附^[14], 这一现象在随后的研究中被反复证实, 并进一步提示小胶质细胞与血管之间存在相互作用。通过进行动物体内和体外模型实验发现, 小胶质细胞与血管之间存在双向联系, 血管可吸引小胶质细胞, 促进其释放促血管生成因子^[15]。随着对小胶质细胞与血管系统的研究逐渐深入, 人们开始研究成熟大脑中小胶质细胞与血管的相互作用, 有研究者通过双光子成像对成年小鼠进行活体观察发现, 小胶质细胞与血管系统仍保持着强有力的物理接触^[16]。未来仍需进一步研究小胶质细胞与血管系统的相互作用, 并确定其生理、病理机制。

2.2 小胶质细胞促进血管新生 小胶质细胞的功能之一是参与血管生成过程和促进血管新生。单核巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, mCSF) 的遗传缺失首先从遗传学角度支持了小胶质细胞参与血管新生的过程^[17]。该基因控制着包括小胶质细胞在内的单核细胞系细胞的发育和存活。在mCSF基因敲除的小鼠中, 视网膜血管系统发育的复杂性降低, 提示mCSF在视网膜血管新生中的作用^[17]。然而这种差异只在早期发育过程中可以观察到。因此, 视网膜血管新生可能存在其他互补的非mCSF或小胶质细胞依赖的机制^[18]。

与mCSF基因相似, pu1基因在巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、小胶质细胞和破骨细胞中呈高表达, 控制造血细胞的分化, 对巨噬细胞的生成发挥着重要作用^[19]。同时研究发现, pu1基因缺失的小鼠血管丛的复杂性也明显降低^[20]。当然, 考虑到这些遗传学研究方法针对非小胶质细胞的局限性, 血管复杂性的不足有可能源于非小胶质细胞群体的贡献。因此, 在未来的研究中, 需要更多精准的技术来充分确定小胶质细胞在血管生成中的作用。

药理学方面也有大量文献证实了小胶质细胞对血管生成的作用。首先,在小鼠中通过抗体阻断mCSF后,血管复杂性降低^[18]。然而这一发现也存在一定的局限性:mCSF抑制剂会对可表达mCSF受体的非小胶质细胞产生作用。第二,使用氯膦酸盐脂质体选择性抑制小胶质细胞,小胶质细胞在摄取脂质体时死亡,导致发育中的小鼠视网膜血管化减少^[21]。这些结果一致表明,小胶质细胞可促进血管新生。未来的研究须尽可能有选择性地针对小胶质细胞开展研究。

3 病理状态下小胶质细胞可诱导血管新生

3.1 小胶质细胞可促进缺血性脑卒中后的血管新生 小胶质细胞不仅参与正常血管的生成,也参与病理性血管新生。小胶质细胞对能量缺乏十分敏感,当发生缺血性脑卒中时,小胶质细胞被激活,启动一系列反应,促进血管新生。激活后的小胶质细胞分为不同的功能表型。M1型小胶质细胞产生促炎递质,包括TNF- α 、IL-1 β 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和蛋白水解酶〔基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-3〕^[22]。M2型小胶质细胞产生IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、胰岛素样生长因子和VEGF,具有促血管生成和抗炎作用^[23]。作为来自小胶质细胞的重塑因子,诸多研究认为,TGF- β 1与TGF- β /Smad2/3信号通路相关,可能在缺血性脑卒中中对血管新生、轴突生长、抗凋亡、免疫调节等过程发挥保护作用^[24]。

在小鼠短暂大脑中动脉闭塞模型中发现,缺血再灌注后不久,小胶质细胞开始在缺血半暗带内被激活,并向邻近血管延伸,再灌注后24 h发现缺血半暗带内所有小胶质细胞结构与血管相关,通过分泌TGF- β 促进血管新生^[25-26]。这些血管周围的小胶质细胞开始吞噬内皮细胞,导致局部内皮细胞激活,血管分解裂变,最终导致BBB被破坏。当内皮细胞的完整性遭到破坏时,受损血管通过血管新生的过程进行自我修复。随后,小胶质细胞释放一种已知的VEGF,提示小胶质细胞可促进缺血性脑卒中后的血管新生^[27]。

因此,小胶质细胞在缺血性脑卒中中可能具有双重功能。需要关注的是,应该探讨如何促进M1型小胶质细胞转化为M2型小胶质细胞,以促使小胶质细胞更好地修复缺血性脑卒中后的脑组织,以改善患者的预后。

3.2 小胶质细胞可在脑肿瘤环境中促进血管新生 由于小胶质细胞是CNS的巨噬细胞,因此巨噬细胞在肿瘤环境中诱导血管生成的意义也同样适用于小胶质细胞。通过进一步对比小胶质细胞与巨噬细胞在促血管生成方面的作用,发现脑肿瘤中发挥促血管生成作用的主要是小胶质细胞而非巨噬细胞,脑内驻留的小胶质细胞是促血管生成因子和细胞因子的另一种来源,并在调节血管内稳态和血管生成中发挥重要作用^[28]。

虽然星形胶质细胞被认为是分泌VEGF、促进血管新生的主要细胞类型,但选择性地去除星形胶质细胞来源的VEGF并没有明显改变血管新生的过程,这提示星形胶质细胞来源的VEGF在血管生成过程中可能不起关键作用^[29-30]。尽管小

胶质细胞与VEGF在血管新生中的作用尚不清楚,但目前已知小胶质细胞可以表达一些VEGF亚型,具有调节血管新生的能力^[31]。此外,小胶质细胞可在致瘤环境中释放TNF- α ,进而调节神经胶质瘤细胞系中VEGF的释放^[32-33]。因此,小胶质细胞可通过直接释放VEGF或间接释放其他因子增加其表达,参与肿瘤血管新生。由于VEGF对小胶质细胞具有趋化作用,其在肿瘤中的释放同时可以作为一个吸引小胶质细胞的信号,以自分泌(如果小胶质细胞是VEGF的来源)或旁分泌(如果其他细胞是VEGF的来源)的方式诱导血管新生^[34]。

小胶质细胞除了可以通过VEGF信号传导,还可以通过释放MMP,降解和重构细胞外基质,促进血管生成和肿瘤扩大^[35]。小胶质细胞可释放膜型1-基质金属蛋白酶(membrane type-1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)或MMP-14,而在肿瘤进展过程中MT1-MMP基因的上调与血管新生有关^[36]。这些结果表明小胶质细胞释放的MMP可以通过促进肿瘤环境中的血管新生而促进肿瘤进展。近年来,CXCL2也被证明能促进肿瘤诱导的血管新生。CXCL2是一种主要由小胶质细胞表达的细胞因子,阻断CXCL2-CXCR2信号通路可导致胶质瘤体积明显缩小。而CXCL2促进体外大脑血管内皮细胞增殖和诱导管状结构形成的能力优于VEGF^[28]。这些结果表明,小胶质细胞在致瘤环境中促进血管新生,其调控因子包括生长因子、蛋白水解酶、转运蛋白和细胞因子。

3.3 其他疾病中小胶质细胞也可能诱发血管新生 事实上,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病、精神分裂症、自闭症、多发性硬化症等全基因组关联研究(GWASs)发现的关键基因中,有很多是由小胶质细胞表达的。

多发性硬化症是一种进行性神经退行性自身免疫性疾病,以脱髓鞘、脑萎缩和慢性炎症为特征^[37]。血管新生已经在多发性硬化症的动物模型中有过报道^[38-39],然而,尽管小胶质细胞被认为可以促进多发性硬化症的病理进展^[40],但其在多发性硬化症中对血管的影响(如损害BBB和促进血管新生)的确切作用尚未明确,这可能是未来研究的重点。

AD是一种常见的退行性病变,其主要病理表现为脑内A β 斑块的沉积^[41]。有研究者提出,小胶质细胞也参与AD病理状态下脑组织血管结构的改变。A β 斑块的沉积可以诱导VEGF的表达上调^[42],VEGF同其他趋化因子一样,可以动员小胶质细胞至血管周围。但也有研究发现,在A β 斑块沉积周围,小胶质细胞活性升高、血管组织结构却较正常区域明显减少^[43]。在信号通路层面,有研究者提出,小胶质细胞促进血管病理改变的可能机制之一是通过嘌呤能P2X7受体的信号转导。小胶质细胞被认为是大脑中表达嘌呤能P2X7受体的主要细胞,因为通过药物抑制嘌呤能P2X7受体可以改善A β 斑块引起的组织病理改变(如血管功能异常)^[44-45]。从这个角度来看,也可以推测小胶质细胞是通过这一途径来影响AD患者脑内血管结构。

近期有学者发现,AD小鼠模型和人类AD样本中脑内血管新生均是在A β 斑块周围开始的^[43]。然而,血管内皮细胞

表达了一些无效的血管新生标志物,并且聚集在A β 斑块周围。研究者还发现,A β 斑块相关的无效血管新生诱导局部成熟的血管解离,小胶质细胞通过吞噬作用导致内皮细胞局部缺失^[42]。因此,小胶质细胞可能在A β 斑块周围通过吞噬作用导致内皮细胞缺失、血管解离,进而诱发血管新生。

4 小结与展望

综上所述,小胶质细胞与血管新生有着密切联系。在CNS生长发育过程中,血管可以吸引小胶质细胞并促进其释放血管生成因子;在CNS疾病状态下如缺血性脑卒中、脑肿瘤等,其又通过不同信号通路相互作用,相互影响。血管新生在不同疾病中发挥不同作用,既可能促进疾病的发展,又可能改善疾病的预后。尽管越来越多的证据表明,小胶质细胞在血管新生和BBB完整性的维持中发挥重要作用,但要确定小胶质细胞在这些过程中的具体作用仍有待进一步研究。而明确小胶质细胞与血管新生的关系,对于今后通过小胶质细胞对血管新生这一过程进行精准干预有重要指导意义。

作者贡献:赵家慧、刘丽萍进行文章的构思与设计、可行性分析;赵家慧进行文献/资料收集、整理,撰写论文;刘丽萍负责论文修订、文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] NORRIS G T, KIPNIS J. Immune cells and CNS physiology: microglia and beyond [J]. *J Exp Med*, 2019, 216 (1): 60–70. DOI: 10.1084/jem.20180199.
- [2] LYCK L, SANTAMARIA I D, PAKKENBERG B, et al. An empirical analysis of the precision of estimating the numbers of neurons and Glia in human neocortex using a fractionator—design with sub-sampling [J]. *J Neurosci Methods*, 2009, 182 (2): 143–156. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.06.003.
- [3] FILIANO A J, GADANI S P, KIPNIS J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function [J]. *Brain Res*, 2015, 1617: 18–27. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.07.050.
- [4] RANSOHOFF R M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration [J]. *Science*, 2016, 353 (6301): 777–783. DOI: 10.1126/science.aag2590.
- [5] PRINZ M, JUNG S, PRILLER J. Microglia biology: one century of evolving concepts [J]. *Cell*, 2019, 179 (2): 292–311. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
- [6] SATO K. Effects of microglia on neurogenesis [J]. *Glia*, 2015, 63 (8): 1394–1405. DOI: 10.1002/glia.22858.
- [7] REN Y, LUO H. Metformin: the next angiogenesis panacea? [J]. *SAGE Open Med*, 2021, 9: 20503121211001641. DOI: 10.1177/20503121211001641.
- [8] TAHERGORABI Z, KHAZAEI M. A review on angiogenesis and its assays [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2012, 15 (6): 1110–1126.
- [9] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285 (21): 1182–1186. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108.
- [10] LORGER M. Tumor microenvironment in the brain [J]. *Cancers (Basel)*, 2012, 4 (1): 218–243. DOI: 10.3390/cancers4010218.
- [11] BISWAS S, COTTARELLI A, AGALLIU D. Neuronal and glial regulation of CNS angiogenesis and barrierogenesis [J]. *Development*, 2020, 147 (9): dev182279. DOI: 10.1242/dev.182279.
- [12] DUDVARSKI STANKOVIC N, TEODORCZYK M, PLOEN R, et al. Microglia—blood vessel interactions: a double-edged sword in brain pathologies [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (3): 347–363. DOI: 10.1007/s00401-015-1524-y.
- [13] MARTYNOGA B, DRECHSEL D, GUILLEMOT F. Molecular control of neurogenesis: a view from the mammalian cerebral cortex [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4 (10): a008359. DOI: 10.1101/cshperspect.a008359.
- [14] ASHWELL K W, HOLLÄNDER H, STREIT W, et al. The appearance and distribution of microglia in the developing Retina of the rat [J]. *Vis Neurosci*, 1989, 2 (5): 437–448. DOI: 10.1017/s0952523800012335.
- [15] RYMO S F, GERHARDT H, WOLFHAGEN SAND F, et al. A two-way communication between microglial cells and angiogenic sprouts regulates angiogenesis in aortic ring cultures [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (1): e15846. DOI: 10.1371/journal.pone.0015846.
- [16] ZHAO X L, EYO U B, MURUGAN M, et al. Microglial interactions with the neurovascular system in physiology and pathology [J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78 (6): 604–617. DOI: 10.1002/dneu.22576.
- [17] CECCHINI M G, DOMINGUEZ M G, MOCCI S, et al. Role of colony stimulating factor-1 in the establishment and regulation of tissue macrophages during postnatal development of the mouse [J]. *Development*, 1994, 120 (6): 1357–1372. DOI: 10.1242/dev.120.6.1357.
- [18] KUBOTA Y, TAKUBO K, SHIMIZU T, et al. M-CSF inhibition selectively targets pathological angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *J Exp Med*, 2009, 206 (5): 1089–1102. DOI: 10.1084/jem.20081605.
- [19] MCKERCHER S R, TORBETT B E, ANDERSON K L, et al. Targeted disruption of the PU.1 gene results in multiple hematopoietic abnormalities [J]. *EMBO J*, 1996, 15 (20): 5647–5658.
- [20] FANTIN A, VIEIRA J M, GESTRI G, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction [J]. *Blood*, 2010, 116 (5): 829–840. DOI: 10.1182/blood-2009-12-257832.
- [21] CHECCHIN D, SENNLAUB F, LEVAVASSEUR E, et al. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (8): 3595–3602. DOI: 10.1167/iovs.05-1522.

- [22] YENARI M A, KAUPPINEN T M, SWANSON R A. Microglial activation in stroke: therapeutic targets [J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7 (4): 378-391. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.07.005.
- [23] PONOMAREV E D, VEREMEYKO T, WEINER H L. microRNAs are universal regulators of differentiation, activation, and polarization of microglia and macrophages in normal and diseased CNS [J]. *Glia*, 2013, 61 (1): 91-103. DOI: 10.1002/glia.22363.
- [24] ZHANG L, WEI W, AI X Y, et al. Extracellular vesicles from hypoxia-preconditioned microglia promote angiogenesis and repress apoptosis in stroke mice via the TGF- β /Smad2/3 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (11): 1068. DOI: 10.1038/s41419-021-04363-7.
- [25] LI Y, LIU D X, LI M Y, et al. Ephrin-A3 and ephrin-A4 contribute to microglia-induced angiogenesis in brain endothelial cells [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2014, 297 (10): 1908-1918. DOI: 10.1002/ar.22998.
- [26] JOLIVEL V, BICKER F, BINAMÉ F, et al. Perivascular microglia promote blood vessel disintegration in the ischemic penumbra [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129 (2): 279-295. DOI: 10.1007/s00401-014-1372-1.
- [27] XIE L, MAO X O, JIN K L, et al. Vascular endothelial growth factor-B expression in postischemic rat brain [J]. *Vasc Cell*, 2013, 5: 8. DOI: 10.1186/2045-824X-5-8.
- [28] BRANDENBURG S, MÜLLER A, TURKOWSKI K, et al. Resident microglia rather than peripheral macrophages promote vascularization in brain tumors and are source of alternative pro-angiogenic factors [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (3): 365-378. DOI: 10.1007/s00401-015-1529-6.
- [29] SCOTT A, POWNER M B, GANDHI P, et al. Astrocyte-derived vascular endothelial growth factor stabilizes vessels in the developing retinal vasculature [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (7): e11863. DOI: 10.1371/journal.pone.0011863.
- [30] WEIDEMANN A, KROHNE T U, AGUILAR E, et al. Astrocyte hypoxic response is essential for pathological but not developmental angiogenesis of the Retina [J]. *Glia*, 2010, 58 (10): 1177-1185. DOI: 10.1002/glia.20997.
- [31] ZHANG Y, CHEN K N, SLOAN S A, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of Glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 (36): 11929-11947. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014.
- [32] HATTERMANN K, SEBENS S, HELM O, et al. Chemokine expression profile of freshly isolated human glioblastoma-associated macrophages/microglia [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32 (1): 270-276. DOI: 10.3892/or.2014.3214.
- [33] HWANG J S, JUNG E H, KWON M Y, et al. Glioma-secreted soluble factors stimulate microglial activation: the role of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298: 165-171. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.001.
- [34] FORSTREUTER F, LUCIUS R, MENTLEIN R. Vascular endothelial growth factor induces chemotaxis and proliferation of microglial cells [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 132 (1/2): 93-98. DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00315-6.
- [35] EGEBLAD M, WERB Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2 (3): 161-174. DOI: 10.1038/nrc745.
- [36] GABRUSIEWICZ K, ELLERT-MIKLASZEWSKA A, LIPKO M, et al. Characteristics of the alternative phenotype of microglia/macrophages and its modulation in experimental gliomas [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (8): e23902. DOI: 10.1371/journal.pone.0023902.
- [37] LASSMANN H, BRÜCK W, LUCCHINETTI C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2001, 7 (3): 115-121. DOI: 10.1016/S1471-4914(00)01909-2.
- [38] SEABROOK T J, LITTLEWOOD-EVANS A, BRINKMANN V, et al. Angiogenesis is present in experimental autoimmune encephalomyelitis and pro-angiogenic factors are increased in multiple sclerosis lesions [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 95. DOI: 10.1186/1742-2094-7-95.
- [39] GIROLAMO F, COPPOLA C, RIBATTI D, et al. Angiogenesis in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2: 84. DOI: 10.1186/s40478-014-0084-z.
- [40] HEPPNER F L, GRETER M, MARINO D, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis [J]. *Nat Med*, 2005, 11 (2): 146-152. DOI: 10.1038/nm1177.
- [41] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [42] TARKOWSKI E, ISSA R, SJÖGREN M, et al. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF- β in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 23 (2): 237-243. DOI: 10.1016/s0197-4580(01)00285-8.
- [43] ALVAREZ-VERGARA M I, ROSALES-NIEVES A E, MARCH-DIAZ R, et al. Non-productive angiogenesis disassembles A β plaque-associated blood vessels [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 3098. DOI: 10.1038/s41467-021-23337-z.
- [44] MIRAS-PORTUGAL M T, SEBASTIÁN-SERRANO Á, DE DIEGO GARCÍA L, et al. Neuronal P2X7 receptor: involvement in neuronal physiology and pathology [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (30): 7063-7072. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3104-16.2017.
- [45] ILLES P, KHAN T M, RUBINI P. Neuronal P2X7 receptors revisited: do they really exist? [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (30): 7049-7062. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3103-16.2017.

(收稿日期: 2022-01-18; 修回日期: 2022-03-21)

(本文编辑: 陈素芳)