

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.01.009

CX3CL1/CX3CR1 系统与神经系统疾病*

张 静 综述 辛 青[△] 审校
(济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

摘 要 趋化因子 CX3CL1 主要表达在神经元上,通过与表达在小胶质细胞上的趋化因子受体 CX3CR1 相互作用,调控神经元与小胶质细胞之间的信息传递。CX3CL1/CX3CR1 系统成为近年来许多神经系统疾病研究的热点,目前有关该系统的研究报道尚存在争议。CX3CL1/CX3CR1 系统可通过调节小胶质细胞活化或者促进小胶质细胞表型的转化等方式,在神经系统中发挥着神经保护或神经毒性的双重作用。本文就 CX3CL1/CX3CR1 系统在神经系统疾病中的作用及最新研究进展做一综述。

关键词 CX3CL1;CX3CR1;神经炎症

中图分类号:R741 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2023)02-038-05

The role of CX3CL1/CX3CR1 system in neurological diseases

ZHANG Jing, XIN Qing[△]

(College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: CX3CL1 is mainly expressed on neurons and plays an important role in the communication of neurons and microglia after binding to its sole receptor CX3CR1 which is mainly expressed on microglia. Emerging data highlights the potential roles of CX3CL1-CX3CR1 in the pathogenesis of many neurological diseases. However, the impact of CX3CL1/CX3CR1 in the central nervous system is still controversial. CX3CL1/CX3CR1 system may have either beneficial or detrimental effects by regulating the activation of microglia or promoting the transformation of microglial phenotypes. In this review, we summarize the current knowledge about the emerging role of CX3CL1/CX3CR1 signaling axis in neurological disorders.

Keywords: CX3CL1; CX3CR1; Neuroinflammation

大脑很多功能是通过神经元和邻近胶质细胞之间的相互且复杂的作用而实现的。在中枢神经系统中, CX3CL1/CX3CR1 系统通过介导神经元和小胶质细胞之间的信息传递,影响神经元的发生和突触可塑性的形成,调节认知功能并调控免疫反应过程。小胶质细胞是脑内固有免疫细胞,也是中枢神经系统促炎细胞因子的主要来源^[1]。生理条件下,神经元 CX3CL1 高表达限制了小胶质细胞上 CX3CR1 的激活,使小胶质细胞保持在静止状态。病理状态, CX3CL1/CX3CR1 通路的改变可促进小胶质细胞的激活,刺激 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎

症细胞因子的释放,产生强烈而持久的神经炎性反应。因此,有必要严格调控小胶质细胞的激活,以限制炎性细胞因子的产生,抑制神经炎性反应^[2]。CX3CL1/CX3CR1 系统在神经退行性疾病的不同阶段发挥不同作用。一方面, CX3CL1 可以发挥抗炎和神经保护作用,如降低神经毒性、抑制小胶质细胞的激活和促进神经保护性可溶性因子的释放等^[2]。另一方面, CX3CL1 具有促炎和神经毒性作用,如缺血性脑卒中早期,抑制 CX3CL1/CX3CR1 信号通路可以促进神经功能的恢复^[3]。本文对 CX3CL1/CX3CR1 系统在多种中枢神经系统疾病中的相关研究进展做一综述,探讨 CX3CL1/CX3CR1 系统的动态表达及其与小胶质细胞表型转换之间的关系,旨在进一步阐明该系统在神经系统疾病中的分子作用机制,以及在临床治疗中的潜

* [基金项目] 济宁医学院大学生创新训练计划项目 (2019 10443001); 济宁市重点研发计划项目 (2019 SMNS018)

[△] [通信作者] 辛青, E-mail: xinqing6288@163.com

在意义。

1 CX3CL1/CX3CR1 系统

CX3CL1 是一种由 373 个氨基酸组成的跨膜糖蛋白,是趋化因子 CX3C 亚类中的唯一成员,以膜结合型和可溶型两种活性形式存在。膜结合型 CX3CL1 是由 4 个部分组成,包括前 76 个氨基酸构成的 N 端趋化因子结构域、41 个氨基酸构成的糖基化粘蛋白样茎状结构、18 个氨基酸构成的疏水性跨膜域和 37 个氨基酸构成的 C 端胞内结构域。在去整合素-金属蛋白酶(ADAM)10 和 17 的作用下,膜结合型 CX3CL1 被剪切成可溶型 CX3CL1。可溶型 CX3CL1 仅含有 N 端趋化因子结构域和胞外的粘蛋白样茎状结构^[1]。

趋化因子 CX3CL1 只能特异性结合 CX3CR1 受体,该受体是一种 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体,由 355 个氨基酸组成,N 末端是其与 CX3CL1 相接触的区域,含有趋化因子受体保守序列-DRY 序列。在中枢神经系统中,CX3CL1 在神经元中大量表达,而 CX3CR1 主要表达在小胶质细胞上,CX3CL1/CX3CR1 是连接神经元和小胶质细胞的重要桥梁,可以介导神经元/小胶质细胞之间的相互作用,CX3CL1 或 CX3CR1 的表达或功能异常在多种神经疾病中扮演重要角色^[4]。

2 CX3CL1/CX3CR1 与神经系统疾病

2.1 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种常见的多发于老年期或老年前期、以记忆衰退和认知功能障碍为主要特征的神经退行性疾病。脑内 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结是 AD 的典型病理特征。CX3CL1/CX3CR1 系统对 AD 的病理表现具有双重效应。一方面,在敲除 CX3CR1 的 AD 小鼠模型中,小胶质细胞的吞噬活性增强,A β 沉积减少,神经元丢失减少,认知功能障碍减轻,而 CX3CL1 缺乏也可以导致 A β 蛋白沉积减少,但过度磷酸化的 Tau 蛋白增加^[5]。另一方面,在过表达淀粉样前体蛋白(APP)的小鼠模型中,阻断 CX3CL1/CX3CR1 信号通路,会加重认知障碍。同样在患有 Tau 病症的小鼠模型中,破坏 CX3CL1 介导的信号通路会导致病情的恶化并且会加速不溶性 Tau 蛋白的沉积,加重记忆损伤^[6]。另外研究发现,神经元内过表达 CX3CL1 的转基因小鼠(Tg-CX3CL1)神经发生现象明显增强,当 Tg-CX3CL1

小鼠与过表达 Tau 蛋白的 AD 小鼠 PS19 杂交时,CX3CL1 过表达可以减轻神经退行性变,促进神经元存活,改善认知功能障碍^[7]。Perea 等^[8]发现 AD 患者脑脊液中可溶性 CX3CL1 含量减少,而脑脊液中 A β 42 水平降低以及 Tau 蛋白和磷酸化 Tau 蛋白含量增加被认为是诊断 AD 的生物标志物,因此,脑脊液内 CX3CL1 含量变化有望成为诊断 AD 的一个新的标志物。此外,AD 患者脑内神经发生减少,神经元丢失增加,小胶质细胞数量增加,考虑到 A β 蛋白沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化在 AD 脑内的病理作用,有必要深入探讨 CX3CL1/CX3CR1 信号轴对神经元和小胶质细胞的双重作用,进一步研究其对神经元增殖和存活的影响,对小胶质细胞活化的调节,以及如何介导神经元与小胶质细胞之间的信息交流,这将为 AD 的治疗提供新的思路和方向。

2.2 帕金森(Parkinson's disease, PD)

PD 是一种常见的以运动迟缓、静止性震颤、姿势不稳等进行性运动症状以及情绪、认知障碍等非运动症状为主要临床表现的神经退行性疾病。CX3CL1/CX3CR1 轴可以改善运动协调性、降低小胶质细胞活化和促炎细胞因子水平以及保护黑质致密部多巴胺能神经元,从而发挥神经保护作用^[1]。CX3CR1 的信号转导可以下调星形胶质细胞 CCL2 的表达,从而抑制 CCR2⁺ 单核细胞的浸润,减轻神经毒素诱导的神经病变^[9]。在 α -SYN^{WT}/ α -SYN^{A53T}PD 模型中,CX3CR1 缺失可通过 NF- κ B 和 NRF2 途径加重 α -SYN^{A53T} 小鼠的神经炎症反应和退行性病变^[10]。在 α -SYN 过表达小鼠或 A53T 突变小鼠中,CX3CR1 缺乏可增强促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 表达,并降低抗炎细胞因子 IL-4 表达。小胶质细胞上 CX3CR1 信号缺失可通过 IL-1 β 依赖的方式抑制神经干细胞增殖及存活^[11]。在给予神经毒素 MPTP 后,小胶质细胞 CX3CR1 缺失造成小鼠体内大量多巴胺能神经元丢失^[12]。但是脑室注射抗 CX3CR1 中和抗体后,可部分减轻 MPTP 诱导的小胶质细胞激活、多巴胺能神经元变性并改善动物的行为学^[11]。另外一个实验中,与对照组相比,CX3CR1 缺失并不影响小胶质细胞活化,但却能防止小鼠同侧黑质和纹状体多巴胺能神经元丢失,并可改善小鼠的异常行为^[13]。因此,CX3CL1/CX3CR1 轴在 PD 相关的炎症和神经退行性病变中是否具有神经保护或神经毒性作用仍存在相当大的争议,受到动物模型、实

验方案、时间进程等许多因素的影响。但是该信号轴在 PD 患者的神经元-小胶质细胞通讯中无疑起着至关重要的调节作用。PD 是慢性进展性疾病,在不同的疾病阶段具有不同的临床特征和病变基础。因此,需要进一步的深入研究来阐明该信号轴在不同 PD 时期中的确切作用及潜在的作用机制,以期能为 PD 不同分期的药物选择提供理论依据。

2.3 肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

ALS 是一种由皮质、脑干、脊髓等处的上运动神经元和下运动神经元 (MNs) 变性导致的慢性神经退行性疾病。在 SOD1^{G93A} 小鼠 ALS 模型中, MNs 内 CX3CL1 表达在疾病早期上调,通过影响小胶质细胞功能,保护神经元免受谷氨酸兴奋毒性和细胞死亡。随着病情的进一步加重, MNs 丢失增多, CX3CL1 表达下降,同时伴有代偿性 CX3CR1 表达升高。CX3CR1 在 ALS 疾病早期主要是促进 M2 型小胶质细胞的极化,减轻神经炎症,进而保护 MNs,而在晚期, CX3CR1 主要促进 M1 型小胶质细胞的极化,促炎细胞因子过度产生,加重神经炎症导致 MNs 丢失^[14]。CX3CR1 作为散发性 ALS 的疾病修饰基因,是最有效的 ALS 生存遗传因子。CX3CR1 单倍型中的等位基因 249I 和 280M 与 ALS 存活率降低有关。因而 CX3CR1 的 V249I 和 T280M 变异可用作遗传标记,作为 ALS 生存和疾病进展的预后因素。CX3CR1 活性降低可能通过增强小胶质细胞炎症活性加速疾病进展。ALS 晚期,雄性 SOD1^{G93A}/CX3CR1^{-/-} 小鼠比雄性 SOD1^{G93A}/CX3CR1^{+/+} 小鼠死亡更早,并表现出大量的神经元损失、小胶质细胞活化以及严重的 SOD1 聚集^[15]。总之, CX3CL1/CX3CR1 轴的动态表达可能与 ALS 进展中小胶质细胞表型的改变有关。有效调控 CX3CL1/CX3CR1 系统和小胶质细胞活化可能是未来 ALS 治疗的一个有效而可行方案。

2.4 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS)

MS 是一种以神经炎症、星形胶质细胞增生、小胶质细胞增生和轴突变性为特征的中枢神经系统脱髓鞘自身免疫性疾病。约 15% 患者从发病起即是原发进行性 MS,约 70% 患者在最初复发-缓解病程后 10~15 年发展成继发进行性 MS。目前,复发缓解型 MS 的治疗已取得很大进展,但预防或逆转病情的治疗方法仍有待研究。CX3CL1/CX3CR1 轴介导的神经炎症反应在 MS 的发病进程中起着重要作用。CX3CL1 作为一种可溶性趋化因子,介

导炎性细胞穿越血脑屏障。在复发缓解型 MS 患者脑脊液中 CX3CR1⁺ICAM-1⁺CD4⁺T 细胞明显增多,而外周血中 CX3CL1 表达水平显著增高。黏附分子 ICAM-1 与配体 LFA-1 的结合促进 CD4⁺T 细胞分泌 IL-1 β 、IFN- γ 和 TNF- α 等,这些促炎细胞因子协同诱导 CX3CL1 表达,从而在疾病进展中形成正反馈^[16]。与此相反, CX3CR1 通过与 CX3CL1 相互作用调节 APC 表面 MHC-II 的表达,进而参与抗原提呈的调节,调节浸润到中枢神经系统的髓系细胞,从而发挥神经保护作用^[17]。而 CX3CR1 受损或表达下降导致小胶质细胞反应失调、神经元/轴突损伤,使病情加重,出现严重的炎症和髓鞘丢失增多等临床病理表现^[18]。另外,由神经元或间充质干细胞 (MSCs) 释放的 CX3CL1 通过与小胶质细胞表达的 CX3CR1 相互作用可以调节 MSCs 迁移及小胶质细胞的活化,进而影响髓鞘再生过程^[19]。由此可见,关于 CX3CL1/CX3CR1 系统在 MS 疾病进展中的作用和研究结果仍是有争议的,这可能与实验条件的不同、动物模型的选择、小胶质细胞活化状态及局部微环境改变等多种因素有关。该系统在 MS 中扮演着怎样的角色以及具体的分子传导机制,还有待进一步研究和探讨。

2.5 脑缺血

脑缺血是严重危害人类生命健康的主要疾病之一,具有复杂的病理生理过程,涉及多种损伤及修复机制。缺血性脑损伤可诱导 CX3CL1/CX3CR1 表达增加。而 CX3CR1-CCR2 信号的消融可减少局灶性缺血区白蛋白的渗漏,阻止单核细胞的浸润,减少中性粒细胞的黏附和浸润,并促进小胶质细胞从 M1 型转向 M2 型,进而减少炎症介质的释放,减轻神经损伤^[20]。另外,海马区 miR-195 的下调可以通过 CX3CL1/CX3CR1 轴促使慢性脑低灌注诱导的小胶质细胞/巨噬细胞向 M1 表型转化^[21]。自噬与小胶质细胞介导的神经炎症反应同时参与脑卒中病理过程,而 CX3CL1/CX3CR1 轴可以适当抑制自噬对小胶质细胞的激活,调控脑缺血后的炎症反应。同时,缺血性卒中后神经元自噬也可以通过下调 CX3CL1 表达,从而加重小胶质细胞介导的神经炎症损伤^[22]。在永久性大脑中动脉闭塞模型中, CX3CL1 一方面可以抑制小胶质细胞的激活,诱导抗炎基因的表达;另一方面可以诱导小胶质细胞向氧化代谢转变,增加氧化途径相关基因表达,减少糖酵解途径相关基因表达,从而减少与促炎表型相关的能量产生^[23]。由此可见,

CX3CL1/CX3CR1 系统可能通过调节小胶质细胞极化状态及代谢过程而在脑缺血中发挥着重要的病理生理作用,而该信号通路介导的神经保护或神经毒性作用可能与急性和慢性缺血性卒中中不同阶段小胶质细胞的激活状态有关。

2.6 蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH)

SAH 是一种可引起早期脑损伤的急性神经系统疾病,具有较高发病率和死亡率^[24]。小胶质细胞介导的神经炎症是其主要病理特征,且脑内炎症反应在脑出血后 24~48h 达到高峰。SAH 后 48h 神经炎症反应主要是由驻留的小胶质细胞而不是浸润的单核细胞所介导,从而印证了小胶质细胞在 SAH 中担任的重要角色。另外,小胶质细胞表型的动态变化贯穿在 SAH 病程始终,早期以促炎 M1 型小胶质细胞为主,而晚期以抗炎 M2 型小胶质细胞为主^[25]。这表明对 M1/M2 小胶质细胞极化的调节可能是一种潜在的神经保护途径。SAH 患者及大鼠脑组织 CX3CL1 和 CX3CR1 水平显著降低,小胶质细胞过度激活,促炎因子水平增加,神经元变性及神经功能缺损加重,而 CX3CL1/CX3CR1 过表达可抑制小胶质细胞活化,抑制炎症因子表达,减轻神经元变性并改善神经功能。此外,miR-124 是中枢神经系统中最丰富的 miRNA, CX3CL1/CX3CR1 轴通过促进外泌体源性 miR-124 向小胶质细胞转运,调节小胶质细胞靶蛋白 C/EBP α 的表达,从而抑制小胶质细胞活化并降低了炎症反应,减轻早期脑损伤^[26],提示 CX3CL1/CX3CR1 轴可能是改善 SAH 后脑损伤的新靶点。

3 小结与展望

综上所述, CX3CL1 通过作用于 CX3CR1 受体,通过调节小胶质细胞的活化和迁移,直接或间接参与小胶质细胞与神经元相互作用,调控突触可塑性,在多种中枢神经系统疾病中发挥重要的调节作用。鉴于 CX3CL1/CX3CR1 系统在脑部疾病不同时期的表达有差异,通过研究该系统的动态变化,有望精准监测疾病的进展,寻找和发现有价值的生物标志物,从而有助于疾病的临床诊断。CX3CL1/CX3CR1 系统在不同神经系统疾病中发挥着神经保护和神经毒性的双生物生物学效应,其原因可能与小胶质细胞的数量、分布和极化状态不同、血脑屏障的通透性、CX3CL1 的表达不同、CX3CR1 在细胞表面的分布和动力学差异,以及细

胞微环境的改变等导致不同下游信号通路的选择性激活有关。未来我们应该继续深入探讨 CX3CL1/CX3CR1 信号通路在不同神经系统疾病不同时期的具体作用及潜在的分子作用机制,为神经退行性疾病不同阶段的治疗寻找新的潜在靶点。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Pawelec P, Ziemka-Nalecz M, Sypecka J, et al. The impact of the CX3CL1/CX3CR1 axis in neurological disorders [J]. *Cells*, 2020, 9 (10): 2277. DOI: 10.3390/cells9102277.
- [2] Li Z, Cao X, Ma H, et al. Surgical trauma exacerbates cognitive deficits and neuroinflammation in aged rats: The role of CX3CL1-CX3CR1 signaling [J]. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 2018, 77 (8): 736-746. DOI: 10.1093/jnen/nly051.
- [3] Winter AN, Subbarayan MS, Grimmig B, et al. Two forms of CX3CL1 display differential activity and rescue cognitive deficits in CX3CL1 knockout mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 157. DOI: 10.1186/s12974-020-01828-y.
- [4] Pandur E, Tamasi K, Pap R, et al. Fractalkine induces hepcidin expression of BV-2 microglia and causes iron accumulation in SH-SY5Y cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39 (7): 985-1001. DOI: 10.1007/s10571-019-00694-4.
- [5] Finneran DJ, Nash KR. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16 (1): 30. DOI: 10.1186/s12974-019-1412-9.
- [6] Chidambaram H, Das R, Chinnathambi S. Interaction of Tau with the chemokine receptor, CX3CR1 and its effect on microglial activation, migration and proliferation [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 109. DOI: 10.1186/s13578-020-00474-4.
- [7] Fan Q, He W, Gayen M, et al. Activated CX3CL1/Smad2 signals prevent neuronal loss and Alzheimer's tau pathology-mediated cognitive dysfunction [J]. *J Neurosci*, 2020, 40 (5): 1133-1144. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1333-19.2019.
- [8] Perea JR, Lleo A, Alcolea D, et al. Decreased CX3CL1 levels in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 609. DOI: 10.3389/fnins.2018.00609.
- [9] Parillaud VR, Lornet G, Monnet Y, et al. Analysis of monocyte infiltration in MPTP mice reveals that microglial CX3CR1 protects against neurotoxic over-induction of monocyte-attracting CCL2 by astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 (1): 60. DOI: 10.1186/

- s12974-017-0830-9.
- [10] Castro-Sanchez S, Garcia-Yague AJ, Lopez-Royo T, et al. Cx3cr1-deficiency exacerbates alpha-synuclein-A53T induced neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Glia*, 2018, 66 (8): 1752-1762. DOI: 10. 1002/glia. 23338.
- [11] Angelopoulou E, Paudel YN, Shaikh MF, et al. Fractalkine (CX3CL1) signaling and neuroinflammation in Parkinson's disease: Potential clinical and therapeutic implications [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104930. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2020. 104930.
- [12] Pabon MM, Bachstetter AD, Hudson CE, et al. CX3CL1 reduces neurotoxicity and microglial activation in a rat model of Parkinson's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 9. DOI: 10. 1186/1742-2094-8-9.
- [13] Tristao FS, Lazzarini M, Martin S, et al. CX3CR1 disruption differentially influences dopaminergic neuron degeneration in parkinsonian mice depending on the neurotoxin and route of administration [J]. *Neurotox Res*, 2016, 29(3): 364-380. DOI: 10. 1007/s12640-015-9557-5.
- [14] Zhang J, Liu Y, Liu X, et al. Dynamic changes of CX3CL1/CX3CR1 axis during microglial activation and motor neuron loss in the spinal cord of ALS mouse model [J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 35. DOI: 10. 1186/s40035-018-0138-4.
- [15] Liu C, Hong K, Chen H, et al. Evidence for a protective role of the CX3CL1/CX3CR1 axis in a model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(5): 651-661. DOI: 10. 1515/hsz-2018-0204.
- [16] Stojkovic L, Stankovic A, Zivotic I, et al. Gene expression of chemokines CX3CL1 and CXCL16 and their receptors, CX3CR1 and CXCR6, in peripheral blood mononuclear cells of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis-A pilot study [J]. *Vojnosanitetski Pregled*, 2020, 77 (9): 967-973. DOI: 10. 2298/VSP180717035S.
- [17] Mai W, Liu X, Wang J, et al. Protective effects of CX3CR1 on autoimmune inflammation in a chronic EAE model for MS through modulation of antigen-presenting cell-related molecular MHC-II and its regulators [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(4): 779-791. DOI: 10. 1007/s10072-019-3721-2.
- [18] Cardona SM, Kim SV, Church KA, et al. Role of the fractalkine receptor in CNS autoimmune inflammation: New approach utilizing a mouse model expressing the human CX3CR1 (I249/M280) variant [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 365. DOI: 10. 3389/fncel. 2018. 00365.
- [19] Tahmasebi F, Pasbakhsh P, Barati S, et al. The effect of microglial ablation and mesenchymal stem cell transplantation on a cuprizone-induced demyelination model [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3552-3564. DOI: 10. 1002/jcp. 30090.
- [20] Faustino J, Chip S, Derugin N, et al. CX3CR1-CCR2-dependent monocyte-microglial signaling modulates neurovascular leakage and acute injury in a mouse model of childhood stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39 (10): 1919-1935. DOI: 10. 1177/0271678X18817663.
- [21] Mao M, Xu Y, Zhang XY, et al. MicroRNA-195 prevents hippocampal microglial/macrophage polarization towards the M1 phenotype induced by chronic brain hypoperfusion through regulating CX3CL1/CX3CR1 signaling [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 244. DOI: 10. 1186/s12974-020-01919-w.
- [22] He HY, Ren L, Guo T, et al. Neuronal autophagy aggravates microglial inflammatory injury by downregulating CX3CL1/fractalkine after ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 280-288. DOI: 10. 4103/1673-5374. 244793.
- [23] Lin X, Zhan J, Jiang J, et al. Upregulation of neuronal cylindromatosis expression is essential for electroacupuncture-mediated alleviation of neuroinflammatory injury by regulating microglial polarization in rats subjected to focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2061-2078. DOI: 10. 2147/JIR. S307841.
- [24] Xu Z, Shi WH, Xu LB, et al. Resident microglia activate before peripheral monocyte infiltration and p75NTR blockade reduces microglial activation and early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(1): 412-423. DOI: 10. 1021/acchemneuro. 8b00298.
- [25] Zheng ZV, Lyu H, Lam S, et al. The dynamics of microglial polarization reveal the resident neuroinflammatory responses after subarachnoid hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(3): 433-449. DOI: 10. 1007/s12975-019-00728-5.
- [26] Chen X, Jiang M, Li H, et al. CX3CL1/CX3CR1 axis attenuates early brain injury via promoting the delivery of exosomal microRNA-124 from neuron to microglia after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 209. DOI: 10. 1186/s12974-020-01882-6.

(收稿日期 2021-04-26)

(本文编辑:石俊强)