

·综述·

靶向小胶质细胞治疗放射性脑损伤的研究进展

谢飞虹,林日清,李昀峰,陈志国,周海红

(广东医科大学附属第一医院神经内科,广东 湛江 524000)

摘要:放射性脑损伤(RIBI)是临床上头颈部恶性肿瘤患者放射治疗后可出现的严重神经功能缺损并发症,早期可表现为头痛、嗜睡、记忆力下降等急性不良反应,远期主要表现为认知功能障碍。目前 RIBI 的发病机制尚不明确,而炎症免疫反应、血管损伤和脱髓鞘等均与 RIBI 的发病紧密相关。小胶质细胞是大脑内固有的免疫细胞,可作用于各种中枢神经系统疾病的整个病理生理过程,最终影响疾病结局。近年来,靶向小胶质细胞治疗疾病的研究相继涌现,本文针对集落刺激因子 1 受体(CSF1R)抑制剂,主要是口服药物 PLX5622 和 PLX3397,靶向耗竭小胶质细胞治疗 RIBI 潜在机制的研究进展进行综述。

关键词:放射性脑损伤;小胶质细胞;CSF1R 抑制剂;炎症免疫反应;血管损伤;脱髓鞘

中图分类号:R730.55

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.032

文章编号:1006-1959(2024)05-0169-05

Research Progress of Targeted Microglia in the Treatment of Radiation-induced Brain Injury

XIE Fei-hong,LIN Ri-qing,LI Yun-feng,CHEN Zhi-guo,ZHOU Hai-hong

(Department of Neurology,Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,Zhanjiang 524000,Guangdong,China)

Abstract: Radiation-induced brain injury (RIBI) is a serious complication of neurological deficits in patients with head and neck cancer after radiotherapy. It can be manifested as acute adverse reactions such as headache, drowsiness and memory loss in the early stage, and cognitive dysfunction in the long term. At present, the pathogenesis of RIBI is not clear, and inflammatory immune response, vascular injury and demyelination are closely related to the pathogenesis of RIBI. Microglia are innate immune cells in the brain, which can act on the whole pathophysiological process of various central nervous system diseases, and ultimately affect the outcome of the disease. In recent years, studies on the treatment of diseases by targeting microglia have emerged one after another. This article reviews the research progress on the potential mechanisms of colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors, mainly oral drugs PLX5622 and PLX3397, and targeted depletion of microglia in the treatment of RIBI.

Key words: Radiation-induced brain injury;Microglia;CSF1R inhibitors;Inflammation immune response;Vascular damage;Demyelination

放疗常作为鼻咽癌的主要治疗方法,以及其他头颈部恶性肿瘤术后首选辅助治疗。在实现肿瘤患者治疗效果的同时,其带来的严重并发症依然存在,令长期生存者的生活质量受到极大影响。放射性脑损伤(radiation-induced brain injury,RIBI)是头颈部肿瘤患者接受放疗后在任何时间内产生的神经系统损害性疾病,可造成脑细胞水肿、脱髓鞘和坏死等,症状上主要表现为头痛、记忆及认知下降。由于 RIBI 的发病机制尚不明确,所以目前治疗 RIBI 手段有限,缺乏针对性及有效性。小胶质细胞是中枢神经系统内固有的免疫细胞,在脑内的损伤及疾病发展过程中发挥着不可或缺的作用。本文现就靶向小胶质细胞在 RIBI 发病中的研究进展进行综述。

1 RIBI 的发病机制

RIBI 发病机制尚未完全明确,目前多数证据已表明 RIBI 发病会表现出炎症免疫反应、血管损伤和脱髓鞘等典型病理,均可严重影响 RIBI 的认知功能,故产生了与之对应的三大主流发病机制假说。研究表明,大脑照射会引起脑内炎症反应,增加肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、细胞内粘附分子-1 等促炎细胞因子表达^[1],这与放射诱导小胶质细胞的 DNA 双链断裂,触发胞内 NF- κ B 信号继而激活小胶质细胞并生成释放炎症因子相关^[2,3]。炎症因子是放疗后脑损伤和脑水肿的主要原因,与认知缺陷直接相关,而电离辐射除可以直接激活小胶质细胞诱导炎症因子释放外,还能导致一系列趋化因子受体及其配体表达升高,引起脑内炎症免疫反应并破坏认知功能^[4,5],但当小胶质细胞介导的神经炎症被选择性抑制后,辐射诱导的远期认知障碍也随之改善^[6]。此外,放射还可通过 DNA 双链断裂、氧化应激、损伤相关分子模式来激活血管内皮细胞,进一步活化启动胞内的 NF- κ B 信号,使得促炎因子和细胞粘附因子分泌增多,导致急性血脑屏障破坏,最终引起脑血管

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82071475)

作者简介:谢飞虹(1995.7-),女,广东茂名,人,硕士,住院医师,主要从事神经内科工作

通讯作者:周海红(1978.4-),女,山东泰安人,博士,主任医师,主要从事神经内科工作

功能障碍和神经认知能力下降^[7-9]。与此同时,少突胶质祖细胞和成熟的少突胶质细胞均对射线敏感,是放疗时放射毒性的主要靶点,引起细胞凋亡。目前放射对少突胶质细胞系的效应机制研究还较少,可能氧化应激和活性氧的产生、肿瘤抑制因子 p53,以及神经酰胺和蛋白激酶 B 等途径均诱发了少突胶质细胞系的凋亡,继发脑内广泛脱髓鞘,白质坏死,引起神经元变性死亡,最终导致认知和运动缺陷^[10-12]。RIBI 发病机制相对复杂,放射引起的脑内细胞及分子变化相互交错,提示以上发病机制假说并非单一作用,而是相互相成共同影响。

2 靶向小胶质细胞治疗放射性脑损伤的机制

集落刺激因子 1 受体(CSF1R)是一类可以调控脑内小胶质细胞分化、增殖和存活并在小胶质细胞表面特异表达的受体。PLX5622 和 PLX3397 均为选择性的 CSF1R 抑制剂,是一种口服有效且能够透过血脑屏障的小分子化合物,在脑内与天然配体 CSF1 和 IL34 竞争性结合 CSF1R 从而抑制 CSF1R 信号并导致小胶质细胞死亡。近年研究发现,在成年小鼠饲料中加入 PLX5622 和 PLX3397,分别连续喂养 14 d 和 21 d 即可消除全脑范围内约 99%的小胶质细胞;而在恢复正常饲料喂养的 1 周内,小鼠脑内残存约 1%的小胶质细胞可迅速再殖填充整个生态位。同时,目前并未观察到这种正常生理条件下的小胶质细胞消除会影响小鼠的血脑屏障通透性以及自主运动和认知行为^[13,14]。因此,这种 PLX5622 和 PLX3397 的 CSF1R 抑制剂的特点为小胶质细胞耗竭再生提供了简便易行的方法,也为放射性脑损伤的治疗带来了一种新的观点。

2.1 炎症免疫反应 放疗可直接引起脑内炎症免疫反应。研究发现,成年健康小鼠接受单次 9 Gy 急性头部照射,并于照射 30 min 后连续 3 d 给予含 PLX5622 的膳食饲料,以消耗辐射后的小胶质细胞。干预后的 4~6 周检测小鼠的认知行为学,发现新物体识别及恐惧条件反射任务均显示 PLX5622 膳食的放射小鼠较正常膳食的放射小鼠的认知功能显著改善。而进一步取鼠脑检测炎症水平时发现,PLX5622 处理可显著逆转照射造成的 TLR9、SYK、CCL6 等促炎基因高表达,并伴随照射皮层和海马中 CD68⁺阳性细胞明显减少^[15],提示 PLX5622 治疗照射小鼠可能通过减少小胶质细胞激活从而降低脑内炎症。为了避免放射剂量过大对正常脑组织的损害,临床上一一般采用小剂量分次全脑照射(fWBI)。因

此,Feng X 等^[16]在健康成年小鼠上应用 3×3.3 Gy 造模结合脑组织流式细胞术评估,发现 PLX5622 处理后不再出现放射小鼠中 CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁻Ly6Chigh 细胞显著增加现象,表明 PLX5622 阻断 CSF1R 信号可以逆转放射治疗后炎症性单核细胞在脑内的累积,可能有助于改善脑内炎症免疫反应。此外,Feng X 等^[17]进一步构建了一种新的 GL261-DTR 胶质瘤模型小鼠,发现在 fWBI 期间使用 PLX5622 短暂消耗小胶质细胞能够显著改善 fWBI 诱导的小鼠记忆缺陷。这可能是 PLX5622 抑制了 fWBI 后的海马小胶质细胞激活所致。近期有研究发现临床放疗后的患者脑组织标本中存在明显神经元死亡及炎症 CD8⁺T 淋巴细胞浸润,且小胶质细胞也显著增多。在放射性小鼠模型上进一步的深入研究证实^[18],小胶质细胞上 Ccl2、Ccl8 等趋化因子与 CD8⁺T 淋巴细胞上 Ccr2、Ccr5 存在明显相互作用,正是这种细胞间的互作介导了 T 淋巴细胞的脑内浸润和组织损伤,而当特异性敲除基因小鼠的小胶质细胞后能够发现明显缓解 RIBI。这些研究表明了脑内炎症免疫反应在 RIBI 发病中的重要作用,而小胶质细胞正是这一作用中的关键一环。靶向消除小胶质细胞可以通过减弱甚至预防放射治疗后的炎症免疫作用,从而极大缓解 RIBI 的发生发展。值得注意的是,这种通过抑制 CSF1R 信号使小胶质细胞短期耗竭来改善脑内持续存在的炎症微环境的方法,并不局限于 RIBI,而是已经在中枢神经系统各种疾病中被广泛研究应用。在 5xAD 小鼠模型中,CSF1R 抑制剂 PLX3397 的使用显著减少了多种补体及趋化因子等炎症相关基因转录本,甚至星形胶质细胞的特征基因 Gfap 和 S100 也明显下降^[19],提示 PLX3397 耗竭小胶质细胞伴随着脑内反应性星形胶质细胞的减少,并使得病理条件下的脑内炎症环境受益。同理,在创伤性脑损伤模型小鼠损伤后第 4 周开始,持续 7 d 使用 CSF1R 抑制剂 PLX5622 能够去除当前疾病慢性炎症阶段脑内的神经毒性小胶质细胞,2 个月后的病理检测观察到损伤皮质中 NLRP3 炎症小体和 NOX2 的表达显著减少^[20]。可见在其它疾病模型中 CSF1R 抑制剂 PLX5622 和 PLX3397 同样对炎症免疫反应有调控作用,背后潜在的主要原因可能是实现了脑内小胶质细胞的替换更新。因为 PLX5622 和 PLX3397 一旦停药,脑内无法消除的极少数小胶质细胞会迅速增殖,在其生态位形成新的小胶质细胞,而不是之前的疾病相关性

小胶质细胞或神经退行性小胶质细胞。在诱导老年小鼠脑出血前,CSF1R 抑制剂 PLX3397 用药 3 周再停药 3 周以实现老年小鼠脑内小胶质细胞的再生替代,不仅可以减轻血脑屏障破坏和白细胞浸润,减少脑出血后的神经功能缺损和脑水肿,还可以在脑出血反应中降低 IL-1 β 、TNF- α 和 CD86 等炎症因子的表达^[21]。这充分表明了 CSF1R 抑制剂靶向小胶质细胞调节改善脑内炎症免疫反应的重要作用以及应用潜力。综上所述,目前研究表明 CSF1R 抑制剂 PLX5622 和 PLX3397 可以改善 RIBI 放射治疗后诱导的神经炎症免疫反应,从而达到治疗 RIBI 远期认知障碍的作用,其潜在机制可能是通过小胶质细胞的再生替换、降低星形胶质细胞反应性以及减少外周单核细胞和 T 淋巴细胞的浸润,从而实现脑内炎症因子的水平下降,最终保护神经功能并挽救了认知缺陷。

2.2 血管损伤 头颈部放射治疗时可引起中枢神经系统血管结构和功能的改变,包括内皮细胞的凋亡、血管通透性增高、血脑屏障破坏以及血管壁增厚管径扩张等。放疗引起的脑组织缺血和水肿可进一步诱发缺氧,产生活性氧自由基,使缺氧诱导因子-1 α 表达增加,继而进一步导致星形胶质细胞分泌的血管内皮生长因子(VEGF)增多^[22-24]。重要的是,VEGF 能够增加血管通透性并加剧脑水肿,在 RIBI 及其病程进展中起关键作用,抑制 VEGF 可以降低血管通透性、减轻脑水肿^[25]。已有研究表明在脑损伤等病理情况下,活化的小胶质细胞会诱导毒性 A1 型星形胶质细胞增多^[26],而小胶质细胞耗竭可抑制病理刺激下的星形胶质细胞反应性及减少星形胶质细胞增生^[27]。因此推测在 RIBI 中,耗竭小胶质细胞可能通过抑制星形胶质细胞的反应性增生,从而通过减少 VEGF 分泌来保护血管功能,最终缓解放射性神经损伤。另外,近年来 Haruwaka K 等^[28]研究证实小胶质细胞对全身炎症诱导的血脑屏障通透性具有双重作用,全身性炎症可诱导特定小胶质细胞向脑血管系统的迁移。这种脑血管相关的小胶质细胞最初通过表达紧密连接蛋白 Claudin-5 来维持血脑屏障的完整性,并与内皮细胞进行物理接触。而在持续的炎症过程中,小胶质细胞最终吞噬星形细胞端足,损害血脑屏障功能。而 Bisht K 等^[29]研究进一步发现,在生理条件下小胶质细胞亦参与脑血管调节,一类毛细血管相关的小胶质细胞通过自身 P2RY12 偶联调节小鼠的血管结构和功能,而

PLX3397 消除小胶质细胞可引发毛细血管扩张、血流增加和血管舒张受损。这些结果一方面证实了小胶质细胞与神经血管结构的相互作用,小胶质细胞可直接调节脑血管功能;另一方面也提示了在某些具体疾病如 RIBI 等情况下,CSF1R 抑制剂耗竭小胶质细胞存在改善血管损伤的治疗潜力。此外,在老年小鼠脑出血模型中,小胶质细胞耗竭再生减少了病变区域内 Claudin-5 和 ZO-1 的损失^[21],提示小胶质细胞耗竭再生对血脑屏障的保护作用。总体而言,目前研究已经明确小胶质细胞可以调节脑血管和血脑屏障的结构和功能,靶向小胶质细胞改善血管损伤可能是治疗 RIBI 的潜在方法。

2.3 脱髓鞘 脱髓鞘是放射性脑损伤的经典病理表现之一。放射诱发脑内炎症反应,而在炎症状态下少突胶质前体细胞的分化过程受阻,难以成为成熟少突胶质细胞,从而影响髓鞘的再生形成^[30],导致大脑的广泛脱髓鞘改变。研究发现^[31],在 10 Gy 单剂量照射和 anti-PD-1 联合治疗的胶质瘤小鼠中,小胶质细胞的消除恢复了皮层下白质成熟少突胶质细胞约 56% 的丢失,但 BrdU/Olig2 双阳性细胞数量无明显差异,提示 PLX5622 处理并不影响少突胶质祖细胞的增殖。在双环己酮草酰二胺(cuprizone)诱导的脱髓鞘小鼠模型中,Tahmasebi F 等^[32,33]发现 PLX3397 去除小胶质细胞能显著增加少突胶质细胞数量并促进髓鞘再生。进一步 Marzan DE 等^[34]证明激活的小胶质细胞是脱髓鞘不可或缺的关键环节,且可以通过 CSF1R 信号直接驱动脱髓鞘这一过程,而 PLX3397 处理后极大地消除了少突胶质细胞的丢失和脱髓鞘,维持了脑内髓鞘的完整性。目前在 RIBI 中尚未见小胶质细胞耗竭与脱髓鞘之间的相关报道。值得注意的是,有研究表明^[35],辐射暴露后抑制小胶质细胞的吞噬作用可加剧辐射诱导的神经元凋亡和脱髓鞘。由于脱髓鞘主要是脑损伤的远期病理表现,脑内处于慢性炎症状态,小胶质细胞从炎症初期的吞噬增强到远期的吞噬减弱,因此推测 PLX3397 或 PLX5622 给药后小胶质细胞的耗竭再生可能通过改善脑内炎症状态以及再生小胶质细胞吞噬功能的恢复,从而改善脱髓鞘状态。

2.4 其他机制 树突棘是兴奋性突触的突触后组成部分,与突触功能紧密相关,其密度下降可引起认知能力下降。Feng X 等^[16]通过高尔基体染色发现 CSF1R 抑制剂 PLX5622 可以防止分段照射后海马神经元树突棘的丢失,从而改善放射小鼠的记忆丧

失。也有研究显示^[36],在 5xFAD 小鼠中 PLX3397 给药能显著改善皮层和海马的突触素和 PSD-95 的表达水平。由于 CSF1R 抑制剂 PLX3397 和 PLX5622 均可快速且不可避免的完成脑内小胶质细胞耗竭后的再植替换,故部分研究共同关注到了再生小胶质细胞的功能变化。Krukowski K 等^[37]利用宇宙辐射暴露的小鼠模型,在 PLX5622 给药实现小胶质细胞的再生替换后,检测辐射+PLX5622 处理组的再生小胶质细胞与单纯辐射组的小胶质细胞,发现前者较后者表现出显著减少的补体受体 C5aR 和吞噬标志物 LAMP-1,表明再生小胶质细胞的清道夫作用减弱和吞噬活性降低,同时使得小胶质细胞-突触之间的相互作用弱化,小胶质细胞对突触的吞噬减少,与突触蛋白表达的改善和突触功能的稳定性相关。近年来,在创伤性脑损伤小鼠模型中,Willis EF 等^[38]发现 PLX5622 给药撤药实现小胶质细胞的再生替换后,证实这种再生的小胶质细胞表现其反应性下降及增殖性增强的独特转录谱并通过 IL-6 依赖的反式信号,正向调节损伤后大脑的微环境,极大刺激成年海马的功能神经发生,减轻脑损伤诱导的空间学习和记忆缺陷。同时,小胶质细胞再生替换伴随着脑微环境中减弱的单核细胞/巨噬细胞和中性粒细胞浸润以及星形胶质细胞神经毒性,这与上述的研究结果一致^[16,18]。因此,在 RIBI 中实现小胶质细胞的耗竭再生,还可能通过改善树突棘、突触相关蛋白以及神经发生等多种途径,最终对脑损伤产生一定的治疗作用。

3 总结与展望

随着人们对疾病认知的不断深入以及医学诊疗技术的发展,目前高剂量放射靶向肿瘤也更加精准化,从而最大限度的保留了肿瘤周边的健康组织。然而,放疗的延迟效应及远期预后中出现的认知障碍仍难以避免,因此在认识 RIBI 发病机制的基础上更加积极开发 RIBI 的治疗新方法同样显得尤为重要。基于小胶质细胞在 RIBI 发病中的中枢作用,靶向小胶质细胞治疗 RIBI 的基础研究正受到越来越多的关注,多集中在 microRNA 或蛋白分子水平转换小胶质细胞的炎症状态。本研究综述了近年才开发并大量研究的 CSF1R 抑制剂 PLX5622 和 PLX3397,从药理耗竭小胶质细胞实现小胶质细胞替代疗法的角度分析了治疗小胶质细胞 RIBI 的潜在机制。已有研究显示小胶质细胞替代疗法在临床上为胶质母细胞瘤^[39]和无法治愈的 CSF1R 相关白

质脑病^[40]创造了治疗潜力。尽管这些成果还需要进一步的观察,但深入解小胶质细胞生物学、细胞功能以及稳态和疾病中的信号机制,分析靶向小胶质细胞的治疗仍有望于理解 RIBI 的发病机制及其治疗。总体而言,目前 RIBI 的治疗仍面临极大的困难及挑战,争议很多但共识很少,远期预后的改善作用有限。未来 RIBI 治疗的开发研究,小胶质细胞这一角色仍将占据重要的一席之地。

参考文献:

- [1]Hong JH,Chiang CS,Campbell IL,et al.Induction of acute phase gene expression by brain irradiation [J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,1995,33(3):619-626.
- [2]Dong XR,Luo M,Fan L,et al.Corilagin inhibits the double strand break-triggered NF- κ B pathway in irradiated microglial cells[J].Int J Mol Med,2010,25(4):531-536.
- [3]Xue J,Dong JH,Huang GD,et al.NF- κ B signaling modulates radiation-induced microglial activation[J].Oncol Rep,2014,31(6):2555-2560.
- [4]Lumniczky K,Szatmári T,Sáfrány G.Ionizing Radiation-Induced Immune and Inflammatory Reactions in the Brain[J].Front Immunol,2017,8:517.
- [5]Belarbi K,Jopson T,Arellano C,et al.CCR2 deficiency prevents neuronal dysfunction and cognitive impairments induced by cranial irradiation[J].Cancer Res,2013,73(3):1201-1210.
- [6]Jenrow KA,Brown SL,Lapanowski K,et al.Selective inhibition of microglia-mediated neuroinflammation mitigates radiation-induced cognitive impairment [J].Radiat Res,2013,179 (5):549-556.
- [7]Li YQ,Chen P,Haimovitz-Friedman A,et al.Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation[J].Cancer Res,2003,63(18):5950-5956.
- [8]Baselet B,Sonveaux P,Baatout S,et al.Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction [J].Cell Mol Life Sci,2019,76(4):699-728.
- [9]Miller KB,Mi KL,Nelson GA,et al.Ionizing radiation, cerebrovascular disease, and consequent dementia: A review and proposed framework relevant to space radiation exposure [J].Front Physiol,2022,13:1008640.
- [10]Piao J,Major T,Auyeung G,et al.Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors remyelinate the brain and rescue behavioral deficits following radiation [J].Cell Stem Cell,2015,16(2):198-210.
- [11]Ferranti CS,Cheng J,Thompson C,et al.Fusion of lysosomes to plasma membrane initiates radiation-induced apoptosis[J].J Cell Biol,2020,219(4):e201903176.
- [12]Lee RX,Tang FR.Radiation-induced neuropathological changes in the oligodendrocyte lineage with relevant clinical

- manifestations and therapeutic strategies [J]. *Int J Radiat Biol*, 2022,98(10):1519–1531.
- [13] Elmore MR, Najafi AR, Koike MA, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain [J]. *Neuron*, 2014,82(2):380–397.
- [14] Huang Y, Xu Z, Xiong S, et al. Repopulated microglia are solely derived from the proliferation of residual microglia after acute depletion [J]. *Nat Neurosci*, 2018,21(4):530–540.
- [15] Acharya MM, Green KN, Allen BD, et al. Elimination of microglia improves cognitive function following cranial irradiation [J]. *Sci Rep*, 2016,6:31545.
- [16] Feng X, Jopson TD, Paladini MS, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor blockade prevents fractionated whole-brain irradiation-induced memory deficits [J]. *J Neuroinflammation*, 2016,13(1):215.
- [17] Feng X, Liu S, Chen D, et al. Rescue of cognitive function following fractionated brain irradiation in a novel preclinical glioma model [J]. *Elife*, 2018,7:e38865.
- [18] Shi Z, Yu P, Lin WJ, et al. Microglia drive transient insult-induced brain injury by chemotactic recruitment of CD8 (+) T lymphocytes [J]. *Neuron*, 2023,111(5):696–710.e9.
- [19] Spangenberg EE, Lee RJ, Najafi AR, et al. Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology [J]. *Brain*, 2016,139(Pt 4):1265–1281.
- [20] Henry RJ, Ritzel RM, Barrett JP, et al. Microglial Depletion with CSF1R Inhibitor During Chronic Phase of Experimental Traumatic Brain Injury Reduces Neurodegeneration and Neurological Deficits [J]. *J Neurosci*, 2020,40(14):2960–2974.
- [21] Li X, Gao X, Zhang W, et al. Microglial replacement in the aged brain restricts neuroinflammation following intracerebral hemorrhage [J]. *Cell Death Dis*, 2022,13(1):33.
- [22] Li L, Qu Y, Li J, et al. Relationship between HIF-1 α expression and neuronal apoptosis in neonatal rats with hypoxia-ischemia brain injury [J]. *Brain Res*, 2007,1180:133–139.
- [23] Peña LA, Fuks Z, Kolesnick RN. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency [J]. *Cancer Res*, 2000,60(2):321–327.
- [24] Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles [J]. *J Neurooncol*, 2011,105(2):423–431.
- [25] Wang LF, Li X, Gao YB, et al. Activation of VEGF/Flk-1-ERK Pathway Induced Blood-Brain Barrier Injury After Microwave Exposure [J]. *Mol Neurobiol*, 2015,52(1):478–491.
- [26] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017,541(7638):481–487.
- [27] Du Y, Brennan FH, Popovich PG, et al. Microglia maintain the normal structure and function of the hippocampal astrocyte network [J]. *Glia*, 2022,70(7):1359–1379.
- [28] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):5816.
- [29] Bisht K, Okojie KA, Sharma K, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PANX1-P2RY12 coupling in mice [J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):5289.
- [30] Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014,14(7):463–477.
- [31] Clausi MG, Stessin AM, Zhao Z, et al. Neuroinflammatory changes of the normal brain tissue in cured mice following combined radiation and anti-PD-1 blockade therapy for glioma [J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):5057.
- [32] Tahmasebi F, Pasbakhsh P, Mortezaee K, et al. Effect of the CSF1R inhibitor PLX3397 on remyelination of corpus callosum in a cuprizone-induced demyelination mouse model [J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(6):10576–10586.
- [33] Tahmasebi F, Barati S, Kashani IR. Effect of CSF1R inhibitor on glial cells population and remyelination in the cuprizone model [J]. *Neuropeptides*, 2021,89:102179.
- [34] Marzan DE, Brügger-Verdon V, West BL, et al. Activated microglia drive demyelination via CSF1R signaling [J]. *Glia*, 2021,69(6):1583–1604.
- [35] Xu Y, Hu W, Liu Y, et al. P2Y6 Receptor-Mediated Microglial Phagocytosis in Radiation-Induced Brain Injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2016,53(6):3552–3564.
- [36] Son Y, Jeong YJ, Shin NR, et al. Inhibition of Colony-Stimulating Factor 1 Receptor by PLX3397 Prevents Amyloid Beta Pathology and Rescues Dopaminergic Signaling in Aging 5xFAD Mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(15):5553.
- [37] Krukowski K, Feng X, Paladini MS, et al. Temporary microglia-depletion after cosmic radiation modifies phagocytic activity and prevents cognitive deficits [J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):7857.
- [38] Willis EF, MacDonald KPA, Nguyen QH, et al. Repopulating Microglia Promote Brain Repair in an IL-6-Dependent Manner [J]. *Cell*, 2020,180(5):833–846.
- [39] Butowski N, Colman H, De Groot JF, et al. Orally administered colony stimulating factor 1 receptor inhibitor PLX3397 in recurrent glioblastoma: an Ivy Foundation Early Phase Clinical Trials Consortium phase II study [J]. *Neuro Oncol*, 2016,18(4):557–564.
- [40] Han J, Sarlus H, Wszolek ZK, et al. Microglial replacement therapy: a potential therapeutic strategy for incurable CSF1R-related leukoencephalopathy [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020,8(1):217.

收稿日期:2023-03-07;修回日期:2023-03-21

编辑/肖婷婷