

amion mesenchymal cells attenuates the disease development in rats with collagen-induced arthritis[J]. Clin Exp Rheuma-tol, 2015, 33(4):484-490.

- [25] Yamahara K, Harada K, Ohshima M, et al. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2014, 9(2):e88319.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.040

小胶质细胞极化在神经系统疾病中的研究进展*

徐 陶 综述, 黄杜娟, 曾俊伟[△] 审校

(遵义医学院生理学教研室/贵州省麻醉与器官功能保护重点实验室, 贵州遵义 563000)

[关键词] 小胶质细胞; 极化; 神经系统疾病

[中图法分类号] R741

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)27-3866-04

神经炎症反应是许多神经系统病变的重要病理基础。在病变进程的不同阶段, 小胶质细胞内的一些炎症因子、趋化因子和蛋白激酶的表达呈动态变化。病变部位的小胶质细胞往往具有双重作用, 小胶质细胞病态活化可释放高水平的促炎因子及细胞毒性物质, 作用于神经元, 促进其凋亡坏死; 另一方面, 小胶质细胞吞噬清除细胞碎片, 并释放神经生长因子及抗炎因子而减轻神经损伤, 促进组织修复。近年的研究表明, 在神经系统疾病发展的不同阶段, 可见小胶质细胞多重活化表型转换, 这可能与局部微环境变化有关。本文对小胶质细胞表型转化在神经系统疾病发展中的作用方面近年的研究进展进行综述, 为寻找更加有效的神经疾病治疗靶点提供理论依据。

1 小胶质细胞表型分类

小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞, 对细胞外环境变化非常敏感, 当中枢神经系统受到损伤, 例如感染、脑创伤、缺血性损伤时, 小胶质细胞从静息态转化为阿米巴状的激活态。活化的小胶质细胞分为经典活化状态(M1型)和选择活化状态(M2型)^[1]。M1型小胶质细胞 Toll 样受体活化, 胞体变大, 突起回缩变粗、变短, Toll 样受体 4(TLR4) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶复合体表达上调, 转录因子核因子- κ B(NF- κ B)活化, 并产生促炎因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子(CCL2、CXCL9 和 CXCL10 等)及氧化代谢产物, 对神经元产生毒性作用, 促进炎症和组织损伤。该表型的常见标记物有一氧化氮合酶(iNOS)、环氧酶-2(COX-2)及一些膜表面分子如 CD16、CD32、CD86 和 MHC II 等。小胶质细胞 M1 表型标记物往往在损伤减轻或病原体清除后下调, 但失控或过度的 M1 活化可以释放多种神经活性物质, 造成神经元损伤, 引发神经系统退行性病变。

M2 型小胶质细胞分为 M2a、M2b 和 M2c 3 类表型。M2a 表型由 IL-4 和 IL-13 诱导, 形态较小, 突起变少、变长, 可分泌高水平的抗炎因子如 IL-4、IL-13 及转化生长因子- β (TGF- β)、

- [26] Ohshima M, Yamahara K, Ishikane S, et al. Systemic transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells suppresses Th1 and Th17 T cell responses in experimental autoimmune myocarditis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(3):420-428.

(收稿日期:2016-11-15 修回日期:2017-04-02)

并伴有 IL-12 低表达而 IL-10 高表达, 通过清道夫受体和基质降解酶作用吞噬损伤的神经细胞碎片, 抑制过度炎症反应, 促进组织修复和神经元的再生, 避免继发炎症损伤。M2a 表型常见标记物包括精氨酸酶-1(arginase-1)、甘露醇受体(Mrc1)、CD206、Ym1 和 Fizz1 等。当 IL-1 β 与 LPS 同时作用于小胶质细胞, 或暴露于 IgA 免疫复合体时可以形成具有免疫调节表型的 M2b 亚型, 表型标记物兼具 M1(iNOS、IL-1ra、TLR4、CD74、CD86、MHC II、NADPH 氧化酶复合体)和 M2(IL-4 α 、IL-10、Socs3)细胞的特点, 同时 STAT1、NF- κ B1、NF- κ B2 等表达上调, 具有促炎/抗炎的双重作用。小胶质细胞在吞噬凋亡细胞后, 在 IL-10 诱导下呈现“去活化”的 M2c 抗炎表型, 富含肌动蛋白的吞噬体 SLP-76, M2c 细胞在炎症反应下调后可帮助组织重塑和基质沉积, 其表型标志物包括 CD163、CD206、Sphk-1 及 TGF- β 等。

2 小胶质细胞表型变化与神经系统疾病

2.1 脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH) ICH 是指非创伤性脑实质内血管破裂引起的出血, 病灶局部水肿和炎症对周边脑组织造成进一步损伤。ICH 早期血管破裂时, 血液成分中的凝血酶、亚铁血红素、白细胞及血小板等可刺激小胶质细胞激活, 释放炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 及趋化因子 CXCL2, 促进神经元炎症损伤。ICH 的严重程度及血肿的大小影响 M1 和 M2 极化程度, 反复的脑创伤会造成严重的皮质病变, M1 表型持续可达数月至数年^[2]。ICH 大鼠小胶质细胞激活最早在出血 1 h 后即可观察到。在 ICH 小鼠 M1 表型标记物明显上调, 4 h 后到达顶峰并维持 3 d, 7 d 后逐渐减少; M2 表型标记物表达上升达峰值较 M1 晚, 但在 7 d 后表达下降^[3]。在蛋白酶活化受体-1(PAR-1)基因敲除的 ICH 小鼠, M1 型小胶质细胞数量及炎症因子表达同步下降, 提示 PAR-1 参与了 ICH 诱导的小胶质细胞 M1 极化。调节性 T 细胞可以通过 IL-10/GSK3 β /PTEN axis 途径, 促进小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转变。在脑出血损伤的最后阶段, 小胶质细胞 M2b

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460266);教育部新世纪优秀人才计划(NCET-13-1070);贵州省遵义市科学技术联合基金(遵市科合社字 2016-26 号)。作者简介:徐陶(1992-),在读硕士,助理实验师,主要从事疼痛的神经化学机制方面的研究。△ 通信作者, E-mail: junweizeng@sohu.com。

表型多见,具有促炎和抗炎的双重功能。

目前研究表明,药物治疗诱导小胶质细胞表型从 M1 向 M2 型转变对于缓解后续脑实质损伤具有重要意义。去铁胺抑制小胶质细胞激活,抑制 TNF- α 表达,明显改善 ICH 大鼠神经元损伤。miR-124 和青藤碱可以促进 ICH 小鼠小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转变, M2 型小胶质细胞增多有助于抑制 MMP3/9 和 C/EBP- α 表达,从而保护损伤神经元功能^[4-5]。但 5,7-二羟基双氢黄酮虽然可以降低 ICH 小鼠病灶周围 M1 细胞数量,抑制 TLR4 激活,炎症因子表达下降,但并不影响 M2 型细胞数量及功能。在 ICH 大鼠脑缺血早期,局部给予 IL-4 或自由基清除药依达拉奉明显促进小胶质细胞 M1 型向 M2 型转换^[6],促进神经功能恢复。

2.2 帕金森病(Parkinson's disease, PD) PD 是一种中枢神经系统的慢性退行性疾病,其特征是由遗传和环境因素引起的多巴胺能神经元的丢失。在 PD 患者尸检标本观察到, α -突触核蛋白在脑内聚集程度与 M1 型标记物 MHC II 表达增加程度密切相关。在 PD 动物模型, MHC II 敲除可以明显减轻 α -突触核蛋白高表达后的小胶质细胞 M1 型极化,并减轻多巴胺能神经元坏死。Pisanu 等^[7]进一步观察到,在慢性 PD 小鼠,多巴胺能变性的过程与小胶质细胞 M1 极化数量逐渐超过 M2 极化数量相关联。在正常及 PD 小鼠, M1 与 M2 极化表型均存在,但 PD 小鼠脑内小胶质细胞 M1 表型较多而 M2 表型较少。JAK/STAT 途径激活可能是造成 M1 小胶质细胞活化的机制之一。Chen 等^[8]研究证明 MPP 可通过抑制 Arg-1、Fizz1 和 Ym1 的表达从而抑制小胶质细胞 M2 极化,多奈哌齐预处理后可通过抑制 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达,进而抑制 MPP 诱导 M1 极化。Tang 等^[9]研究发现组蛋白 H3K27me3 去甲基化酶 Jumonji 域包含 3(JMJD3)能通过修饰组蛋白 H3K27me3 增强小胶质细胞 M2 极化,对炎症后期组织损伤进行修复和重塑。由此可见,小胶质细胞激活及 M1/M2 表型转换可能参与了 PD 的病变过程,干预小胶质细胞 M1 型极化有望阻断或延缓帕金森病的进展。

在 PD 患者血清中维生素 D 水平往往较低,补充维生素 D 可以缓解患者症状。在 PD 小鼠,补充维生素 D 可以减轻脑小胶质细胞激活, M1 型标记物如 iNOS 和 TLR-4 表达下调,而 M2 型标记物如 IL-4、IL-10 和 TGF- β 、CD163、CD206、CD204 等上调,同时减轻多巴胺能神经元坏死凋亡^[10]。补充硫辛酸也可以减轻多巴胺能神经元损伤,其机制是抑制了 M1 小胶质细胞 NF- κ B 活化和炎症分子表达。另外,扩血管药法舒地尔可以通过 ROCK/NF- κ B/Nrf2 信号途径促进 PD 小鼠脑小胶质细胞由 M1 表型向 M2 型转换,炎症因子及氧化应激产物的表达下降同时提高抗氧化因子 Nrf2 和 Hmox 表达^[11]。

2.3 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) AD 是老年人群中最常见的神经退行性疾病,神经炎症引起的 β 淀粉样蛋白聚集是 AD 病变的关键因素, β -淀粉样蛋白(A β) 通过 PI3K-Akt 与 NF- κ B 途径参与了 A β 刺激小胶质细胞 M1 极化的过程。患者脑脊液中 miR-9、miR-125b、miR-146a 和 miR-155 表达上调,这些 miRNA 可以促进小胶质细胞 M1 极化,并抑制 M2 极化,这提示 M1/M2 表型极化参与了 AD 病变进展。在散发病例 AD 病变早期,脑内小胶质细胞以 M1/M2a 为主,在 AD 后期 M1、M2a 和 M2c 数量均有增加;先天愚型患者 40 岁后往往出现老年性痴呆症状,尸检发现早期(40 岁前)大脑 M1

和 M2b 细胞数量较多而 M2a 和 M2c 细胞数量较少;后期(40 岁后)M2b 细胞占多数。在 APP^{swe}/PS1dE9 小鼠,小胶质细胞 M1 标记物表达增多与 TNF- α 表达上调同时出现;在离体小胶质细胞也同样发现 A β 刺激小胶质细胞 SOCS3 和 TNF- α 表达上调,而降低 SOCS3 表达可以抑制 IL-6 表达,减轻 M1 极化^[12]。

Latta 等^[13]证实 IL-4 作用于在体和离体 AD 模型,造成小胶质细胞 M2a 表型增多, A β 沉积物减少,提示调节小胶质细胞表型转化,有可能是未来 AD 治疗的一个研究方向。绞股蓝皂甙和尼古丁可以减轻 A β 诱发的小胶质细胞 M1 表型 iNOS、IL-1 β 、TNF- α 表达和 IL-6 的释放,同时促进 M2 表型 Arg-1、IL-10、脑源性神经营养因子(BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)释放,细胞因子信号抑制因子 1(SOCS1)是绞股蓝皂甙作用于小胶质细胞的下游靶点;尼古丁的效应则通过激活大麻素 CB2 受体产生^[14]。M2 巨噬细胞移植后可以显著逆转 A β 1-42 诱导的 AD 大鼠脑 IRF5/IRF4 比例上调,促进 M1 向 M2 表型转化,改善认知功能障碍^[15]。TLR2 基因沉默也可以通过促进 M1 向 M2 表型转化,进而缓解 A β 造成的神经炎症。

2.4 多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化(multiple sclerosis, MS)

MS 是一种中枢神经系统慢性炎症性脱髓鞘疾病。在大鼠变态反应性脑脊髓炎模型, M1 极化小胶质细胞比例在疾病发病期和高峰期明显上调,至恢复期, M1 细胞比例下调,而 M2 细胞比例上调。在趋化因子受体 2(CCR2)基因缺陷小鼠,也可以观察到神经纤维脱髓鞘病变伴随有小胶质细胞 M1/M2 表型平衡被打破^[16]。T 淋巴细胞和 M1/M2 表型小胶质细胞彼此接近并相互作用,可能参与了 MS 病变发展。IL-13 可诱导脑小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化,促进 MS 疾病转归^[17]。同源异型盒基因 Msx3 及 Neuropilin-1(Nrp1)可能是调节 M2 极化的重要原因。Msx3 过表达可以促进小胶质细胞 M2 极化并抑制 M1 极化,降低 Msx3 表达则加重炎症诱发的神经元脱髓鞘病变;而降低 Nrp1 也会导致类似的变化^[18]。新近一项研究表明,提取自植物中的黄酮类复合物 flavocoxid 用于变态反应性脑脊髓炎小鼠的治疗,下调环氧合酶 COX 和 5-脂氧合酶(5-LO)活性,明显降低脊髓 MHC II 及炎症因子表达,促进 M2 型极化并合成释放 IL-10,促进 MS 疾病转归,有可能用于 MS 的治疗^[19]。

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种成人发病的破坏性神经退行性疾病,因运动神经元死亡导致渐进性肌肉萎缩和瘫痪。在 ALS 患者的运动皮层、皮层脊髓束及脊髓前角均可见到小胶质细胞长期激活。与普通 ALS 小鼠相比,过表达超氧化物歧化酶 1 的 ALS 小鼠发病早期 M2 极化标记物 Ym1、CD163 和 BDNF 表达较高;在发病后期 M1 极化标记物 Nox2 表达较低。鞘内注射 AAV9 病毒发现 scAAV9-VEGF-165 可激活 PI3K/Akt 通路,增加 Bcl-2 蛋白表达,促进 M1 型小胶质细胞向 M2 型转换,促进运动神经元功能恢复^[20]。如选择性抑制脊髓星形胶质细胞 NF- κ B 不足以减轻运动神经元死亡,但选择性抑制脊髓小胶质细胞 NF- κ B 可减少 M1 型小胶质细胞的表达,减轻小胶质细胞介导的运动神经元死亡,由此可见,小胶质细胞病态激活与 M1 极化促进运动神经元死亡可能是 ALS 病变机制之一。

2.5 疼痛 疼痛是一种令人不快的感觉和情绪上的感受,伴

有实质上的或潜在的组织损伤。在诸多疼痛动物模型均观察到小胶质细胞激活,表型向 M1 方向发展。在大鼠坐骨神经结扎 1 d 后,脊髓背角, M1/M2 小胶质细胞均被激活,但小胶质细胞更倾向于向 M1 表型转化。银胶菊内酯可减轻坐骨神经结扎造成的痛觉过敏,抑制 M1 极化标记物 IL-1 β , IL-18 和 iNOS 的表达,促进 M2 标记物 IL-10 和 TIMP1 表达。Piotrowska 等^[21]观察到,CCR5 拮抗剂 MVC(maraviroc)可有效下调 CCI 大鼠脊髓小胶质细胞 p38 MAPK 磷酸化水平, ERK1/2 和 NF- κ B 蛋白的表达,同时 M1 活化标记物表达均下降。鞘内注射 miR-124 或小胶质细胞活性抑制剂米诺环素可以抑制注射角又菜胶或脊神经结扎的疼痛小鼠脊髓背角小胶质细胞 M1 极化。在脊髓损伤大鼠的皮层及海马等部位,小胶质细胞极化均以 M1 型为主,系统给予细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 CR8 可下调这些部位的 cyclins A1, A2, D1, E2F1 及 CDK4、PCNA 表达,说明小胶质细胞极化往往伴随有细胞周期蛋白的激活。Ketz 等^[22]通过对脊神经结扎大鼠的后爪、背根神经节和脊髓区域,分别使用低功率光疗,发现光疗有可能通过调制小胶质细胞向 M2 表型转化,从而有效地减少机械性痛觉过敏。

2.6 抑郁 抑郁症以显著而持久的心境低落为主要临床特征。有研究显示,小胶质细胞激活后, M1 极化释放出的炎症因子和神经毒性物质介导的炎症反应与抑郁的持续发展密切相关。抑郁患者的心境低落的复发与缓解往往与 M1/M2 极化的失衡处于动态变化有关。在临床接受促干扰素 α (IFN- α) 长期治疗的患者可出现抑郁样行为;在 BALB/c 小鼠给予 IFN- α 之后部分小鼠出现抑郁样行为,其小胶质细胞表达大量 MHC II 和 CD86,这提示 M1 极化^[23]。氟西汀和氢溴酸西酞普兰片均是临床常用的 5-羟色胺再摄取抑制剂,二者抗抑郁的机制之一就是抑制小胶质细胞 M1 极化,促进 M2 极化^[24]。Zhao 等^[25]研究显示 PPAR γ (氧化物酶体增殖物激活受体 γ) 激动剂吡格列酮可改善慢性轻度应激造成的 C57BL/6 小鼠的抑郁样行为,减少小胶质细胞 M1 标志物表达,增加小胶质细胞 M2 标志物的表达;体外实验也证实吡格列酮通过抑制 NF- κ B 活化逆转 M1/M2 极化及炎症细胞因子表达失衡。体育锻炼可以改善抑郁,其机制可能也与纠正 M1/M2 极化失衡有关,经体育锻炼后, IL-6、IL-10 及巨噬细胞移动抑制因子表达增加, C-反应蛋白减少, M2 极化细胞数目增加而 M1 极化细胞数目减少。

3 展 望

小胶质细胞极化在神经系统疾病的发生和发展过程中扮演着重要的作用。小胶质细胞表型的动态变化,对于神经炎症的炎症反应的调节具有重要作用。目前,关于 M1/M2 极化失衡的研究日渐增多。但仍有很多需要进一步研究的问题。如大量不同类型的受体是如何有效干预小胶质细胞活化,其活化机制是怎样的, M1/M2 的最佳平衡状态如何,最佳平衡状态的潜在调节机制如何? 相信随着神经系统疾病发生与发展过程中小胶质细胞极化调节机制的不断阐明,基于调控小胶质细胞极化的策略,设计相关治疗靶点,将成为治疗神经系统疾病的新的研究方向。

参考文献

[1] Henkel JS, Beers DR, Zhao WH, et al. Microglia in ALS: the good, the bad, and the resting [J]. J Neuroimmune

Pharmacol, 2009, 4(4): 389-398.

- [2] Zhao H, Garton T, Keep RF, et al. Microglia/macrophage polarization after experimental intracerebral hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(6): 407-409.
- [3] Wan S, Cheng Y, Jin H, et al. Microglia activation and polarization after intracerebral hemorrhage in mice: the role of protease-activated receptor-1 [J]. Transl Stroke Res, 2016, 7(6): 478-487.
- [4] Yu A, Zhang T, Duan H, et al. MiR-124 contributes to M2 polarization of microglia and confers brain inflammatory protection via the C/EBP- α pathway in intracerebral hemorrhage [J]. Immunol Lett, 2017(182): 1-11.
- [5] Shi H, Zheng K, Su ZL, et al. Sinomenine enhances microglia M2 polarization and attenuates inflammatory injury in intracerebral hemorrhage [J]. J Neuroimmunol, 2016(299): 28-34.
- [6] Zhang Y, Yang Y, Zhang GZ, et al. Stereotactic administration of edaravone ameliorates collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rat [J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(10): 824-835.
- [7] Pisanu A, Lecca D, Mulas G, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokines in microglia after PPAR-gamma agonist neuroprotective treatment in the MPTP mouse model of progressive Parkinson's disease [J]. Neurobiol Dis, 2014, 71(1): 280-291.
- [8] Chen T, Hou RH, Xu SJ, et al. Donepezil regulates 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced microglial polarization in parkinson's disease [J]. ACS Chem Neurosci, 2015, 6(10): 1708-1714.
- [9] Tang Y, Li T, Li J, et al. Jmjd3 is essential for the epigenetic modulation of microglia phenotypes in the immune pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(3): 369-380.
- [10] Calvello R, Cianciulli A, Nicolardi G, et al. Vitamin D treatment attenuates neuro-inflammation and dopaminergic neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease, shifting M1 to M2 microglia responses [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017, 12(2): 327-339.
- [11] Zhao YF, Zhang Q, Xi JY, et al. Multitarget intervention of fasudil in the neuroprotection of dopaminergic neurons in MPTP-mouse model of Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2015, 353(1/2): 28-37.
- [12] Iwahara N, Hisahara S, Kawamata J, et al. Role of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in altering activated microglia phenotype in APP^{swE}/PS1^{dE9} mice [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 55(3): 1235-1247.
- [13] Latta CH, Sudduth TL, Weekman EM, et al. Determining the role of IL-4 induced neuroinflammation in microglial activity and amyloid-beta using BV2 microglial cells and APP/PS1 transgenic mice [J]. J Neuroinflammation, 2015, 12(1): 1-13.
- [14] Jia J, Peng J, Li Z, et al. Cannabinoid CB2 receptor medi-

ates Nicotine-Induced Anti-Inflammation in N9 microglial cells exposed to β amyloid via protein kinase C[J]. Mediators Inflamm, 2016(8):1-10.

[15] Zhu D, Yang N, Liu YY, et al. M2 macrophage transplantation ameliorates cognitive dysfunction in amyloid-beta-treated rats through regulation of microglial polarization[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 52(2):483-495.

[16] Mazzon C, Zanotti L, Wang L, et al. CCRL2 regulates M1/M2 polarization during EAE recovery phase[J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(6):1027-1033.

[17] Guglielmetti C, Le Blon D, Santermans EA, et al. Interleukin-13 immune gene therapy prevents CNS inflammation and demyelination via alternative activation of microglia and macrophages[J]. Glia, 2016, 64(12):2181-2200.

[18] Nissen JC, Tsirka SE. Tuftsin-Driven experimental autoimmune encephalomyelitis recovery requires neuropilin-1[J]. Glia, 2016, 64(6):923-936.

[19] Kong WM, Hooper KM, Ganea D. The natural dual cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitor flavocoxid is protective in EAE through effects on Th1/Th17 differentiation and macrophage/microglia activation[J]. Brain Behav Immun, 2016(53):59-71.

[20] Wang Y, Duan WS, Wang W, et al. scAAV9-VEGF prolongs the survival of transgenic ALS mice by promoting

activation of M2 microglia and the PI3K/Akt pathway[J]. Brain Res, 2016(1648):1-10.

[21] Piotrowska A, Kwiatkowski K, Rojewska EA, et al. Maraviroc reduces neuropathic pain through polarization of microglia and astroglia-Evidence from in vivo and in vitro studies[J]. Neuropharmacology, 2016(108):207-219.

[22] Ketz AK, Byrnes KR, Grunberg NE, et al. Characterization of macrophage/microglial activation and effect of photobiomodulation in the spared nerve injury model of neuropathic pain[J]. Pain Med, 2017, 18(5):932-946.

[23] Wachholz S, Esslinger M, Pluemper JA, et al. Microglia activation is associated with IFN-alpha induced depressive-like behavior[J]. Brain Behav Immun, 2016, 55(1):105-113.

[24] Su F, Yi H, Xu L, et al. Fluoxetine and S-citalopram inhibit M1 activation and promote M2 activation of microglia in vitro[J]. Neuroscience, 2015(294):60-68.

[25] Zhao QY, Wu XH, Yan S, et al. The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR gamma-mediated alteration of microglial activation phenotypes[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1):259.

(收稿日期:2016-12-08 修回日期:2017-04-11)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.041

骨科围术期静脉血栓风险评估工具的研究进展*

王 鹏^{1,2}, 卢绍燊^{2△}, 陈金雄²综述, 余海波²审校

(1. 广州中医药大学研究生院, 广州 510405 2. 广东省佛山市中医院 528000)

[关键词] 骨科, 静脉血栓栓塞症; 评估工具; 综述

[中图分类号] R658

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)27-3869-04

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是指在静脉管腔内血液不正常的凝结, 完全或不完全阻塞静脉血管, 导致静脉回流障碍的一种循环系统疾病, 在骨科围术期具有较高的发生率。其中主要表现包括下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism, PE), 据国外流行病学调查报道, 美国平均每年有 54 万人以上的住院患者并发 VTE, 其中 DVT 患者 34 万, PE 患者 27 万。文献报道, 下肢骨折的患者, 受伤后 24 h 内静脉血栓的发生率为 2.6%, 但如果在受伤后 72 h 未接受预防血栓形成的干预性治疗, 则其发生率增至 13.3%, 且在 DVT 形成前没有明显的症状和体征, 如果 DVT 已发生, 会引起下肢静脉溃疡, 股青肿、股白肿等并发症, 更为严重的是下肢静脉栓子脱落, 引起致命性的 PE 发生^[1-3]。因此对骨科围术期患者提前进行 DVT 风险的评估并实施个体化的预防具有重要的临床意义。笔者对

国内外针对创伤骨科患者的 VTE 风险评估方法、应用和研究现状进行阐述和总结, 以期筛选出适用于骨科围术期患者的 VTE 风险评估工具, 为骨科围术期患者 VTE 的个体化预防提供指导。

1 VTE 风险评估工具

1.1 VTE 风险评估方法概述 VTE 风险评估工具多是通过文献总结和临床资料的回顾性研究而开发的。其评估方法主要为群体评估和个体化评估两大类。群体化评估将患者分为广泛的风险类别; 而个体化评估则是将风险因素量化, 通过评分的方式来确定个体风险。

1.2 骨科群体风险评估 美国胸科医师学会(ACCP)在 2001 年预防指南^[4]中, 将患者 VTE 风险总体上划分为低危、中危、高危和超高危 4 组。2008 年 ACCP《抗栓及溶栓治疗循证临床实践指南》在 2001 版^[5]的基础上根据手术类别、活动程度和出

* 基金项目: 广东省佛山市科技攻关项目(2012AA100441); 广东省佛山市十三五重点专科建设项目——骨关节外科(FSZDZK153013)。

作者简介: 王鹏(1991-), 在读硕士, 主要从事骨与关节方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 18274960974@163.com。