

DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20250402

免疫微环境在颅脑创伤中的研究进展

王英姿¹, 石学颖², 卞子薇², 高若妍², 孙洪涛², 张观议^{3*}

(1. 武警特色医学中心神经外科, 天津 300162;
2. 武警特色医学中心神经创伤及修复研究所, 天津 300162;
3. 联勤保障部队第 980 医院卫勤部, 河北 石家庄 050082)

【摘要】 颅脑创伤是一种严重的神经系统损伤, 其病理机制极为复杂, 核心是免疫微环境的异常激活, 引发持续性炎症反应, 严重影响颅脑损伤后的修复进程。免疫细胞及其分泌的炎症因子在颅脑损伤后免疫微环境的形成和调节中起着关键作用。本文旨在综述近年来免疫微环境在颅脑创伤中的研究进展, 探讨其重要作用及其与疾病预后的关系, 同时指出当前研究的局限性, 例如如何精确调控巨噬细胞的极化状态, 维持促炎与抗炎作用的动态平衡, 以及调控炎症因子在不同时间窗的功能转换等, 从免疫调节角度为颅脑创伤的治疗提供了新的视角。未来研究应重点开发靶向特定免疫细胞亚群的精准调控策略, 优化干细胞疗法的移植策略并解决免疫排斥问题, 深入解析中医药多组分协同作用机制, 建立基于生物标志物的个体化治疗方案。

【关键词】 免疫微环境; 颅脑创伤; 炎症反应; 小胶质细胞

中图分类号: R651.1+5

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2025) 04-0007-07

Research progress on immune microenvironment in traumatic brain injury

Wang Yingzi¹, Shi Xueying², Bian Ziwei², Gao Ruoyan²,
Sun Hongtao², Zhang Guanyi^{3*}

(1. Department of Neurosurgery, Characteristic Medical Center of PAP, Tianjin 300162, China;
2. Institute of Neurotrauma and Repair, Characteristic Medical Center of PAP, Tianjin 300162, China;
3. Medical Service Department, 980th Hospital of Joint Logistic Support Force, Shijiazhuang 050082, Hebei, China)

【Abstract】 Traumatic Brain Injury (TBI) is a severe neurological injury with an extremely complex pathological mechanism, centrally characterized by abnormal activation of the immune microenvironment—triggering persistent inflammatory responses that severely impair post-TBI repair processes. Immune cells and their secreted inflammatory factors play a pivotal role in shaping and regulating the post-TBI immune microenvironment. This paper aims to review recent research advances on the role of the immune microenvironment in TBI, exploring its critical functions and association with disease prognosis, while highlighting current limitations: how to precisely regulate macrophage polarization, maintain the dynamic balance between pro- and anti-inflammatory effects, and modulate the temporal functional switching of inflammatory factors. These insights provide new perspectives for TBI treatment from an immune regulation standpoint. Future

收稿日期: 2025-05-15; 修回日期: 2025-10-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32070791)

通信作者: 张观议 (1986-), 男, 河北石家庄人, 副主任医师, 主要从事颅脑创伤相关研究, E-mail: hushuweiwu@qq.com

research should prioritize developing targeted regulatory strategies for specific immune cell subsets, optimizing stem cell transplantation for therapeutic purposes and addressing immune rejection, elucidating the synergistic mechanisms of multi-component traditional Chinese medicine, and establishing biomarker-based personalized treatment regimens.

[Keywords] Immune microenvironment; Traumatic brain injury; Inflammatory response; Microglia

颅脑创伤是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一, 每年大约有 5 000 万人遭受颅脑创伤, 颅脑创伤患者的临床治疗和相关社会经济问题带来巨大支出, 给医疗系统和社会造成沉重负担^[1]。颅脑损伤后中枢神经系统的免疫微环境发生显著变化, 免疫细胞的活化及炎症反应在修复过程中具有双重作用。与脊髓损伤类似, 颅脑损伤后的免疫炎症反应持续时间长, 且难以完全消退, 这种异常的免疫微环境被认为是颅脑损伤后功能恢复受限的重要原因之一^[2]。近年来, 随着免疫学和神经科学的快速发展, 相关理论在颅脑创伤发生、发展和修复中的关键作用逐渐被阐明, 研究者认识到免疫微环境在颅脑创伤病理过程中的关键作用, 成为该领域的研究热点。本文旨在系统综述近年来关于免疫微环境在颅脑创伤中作用的研究进展, 分析免疫细胞及其介导的炎症反应在颅脑创伤的发生、发展和修复过程中的作用机制, 并探讨其在临床治疗中的潜在应用价值。同时, 本文也将指出当前研究的局限性, 为未来研究提供方向。

1 颅脑创伤后免疫微环境中关键细胞的作用

颅脑损伤后, 免疫细胞的活化和迁移是免疫微环境形成的关键步骤之一。其中主要涉及的小胶质细胞、巨噬细胞、外周免疫细胞等通过复杂的相互作用调控炎症反应和神经修复过程^[3]。

1.1 小胶质细胞

小胶质细胞作为中枢神经系统的主要免疫细胞, 通过持续监测周围环境的变化, 及时识别和清除损伤区域的坏死细胞和细胞碎片^[4]。同时小胶质细胞能够通过表型转换, 在神经保护和神经病理作用之间实现动态平衡^[5]。在颅脑创伤发生后, 小胶质细胞的活化和功能动态变化呈现出复杂的时间依赖性。损伤相关分子模式和病原相关分子模式作为早期的损伤信号, 可触发小胶质细胞从静息状态向激活状态转变。这种活化过程依赖于多个信号通路的协同调控, 包括 TLR4 信号通路、STING 信号通路以及 NF- κ B 通路^[6-9]。活化的小胶质细胞通过释放 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子及 CCL2 和 CCL3 等趋化因子, 在清除损伤区域病理成分方面

发挥关键作用。然而, 小胶质细胞的过度活化可能导致病理性的炎症反应^[10-11]。研究表明, 持续释放促炎因子可诱导神经元的线粒体功能障碍和氧化应激, 进而触发细胞凋亡^[12-13]。小胶质细胞的过度活化还与胶质瘢痕的形成密切相关, 这一过程通过细胞外基质重塑和星形胶质细胞增殖, 进一步阻碍神经再生^[14]。临床研究也发现, 在创伤性脑损伤患者中, 小胶质细胞的过度激活状态与长期神经功能预后不良密切相关^[15]。在创伤后期, IL-4、IL-13 等细胞因子与小胶质细胞表面相应受体结合, 激活 STAT 信号通路, 促进 M2 型相关基因如精氨酸酶 1、甘露糖受体等的表达, 从而诱导小胶质细胞向抗炎性 M2 样极化状态转变^[16]。阐明小胶质细胞在创伤后动态功能变化的分子机制, 将为开发新的治疗策略提供重要理论依据。

1.2 巨噬细胞

巨噬细胞作为免疫系统的重要组成部分, 在中枢神经系统的免疫监视和组织修复过程中发挥关键作用。颅脑损伤后, 血脑屏障的破坏使外周免疫细胞可以迁移至创伤部位, 而局部的巨噬细胞则被迅速激活^[17]。中枢神经系统中的巨噬细胞根据功能特征, 可分为 M1 型和 M2 型两个主要亚型。M1 型巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子和活性氧, 在创伤早期发挥清除病原体和坏死组织的作用, 但过度活化的 M1 型巨噬细胞会加剧炎症反应, 导致继发性神经元损伤^[18]。与之相对, M2 型巨噬细胞通过分泌抗炎性细胞因子和组织修复因子, 在创伤后期促进神经组织的再生和修复^[19]。巨噬细胞的极化状态受到多种因素的调控, 包括损伤部位的微环境、细胞因子网络, 以及神经递质的作用。IL-4 和 IL-13 等抗炎性细胞因子可以促进 M2 型巨噬细胞的极化, 而脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 和干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) 则倾向于诱导 M1 型巨噬细胞的活化, IL-4/IL-13 与 LPS/IFN- γ 可通过 STAT/NF- κ B 的相互抑制和受体表达的调控形成动态平衡, 决定巨噬细胞的极化方向^[20]。此外, 中枢神经系统的特殊免疫环境也会影响巨噬细胞的功能状态^[21]。如何通过调控巨噬细胞的极化状态改善颅脑创伤的预后, 是当前研究的热点, 但其临床转化

仍面临诸多挑战, 包括如何精确调控巨噬细胞的极化状态, 维持促炎与抗炎作用的动态平衡, 以及如何克服血脑屏障对治疗药物的限制等。

1.3 T细胞和B细胞

外周免疫细胞在颅脑损伤后的中枢免疫微环境中同样扮演着至关重要的角色。CD8⁺ T细胞能释放穿孔素和颗粒酶B, 对神经元产生直接的毒性作用, 这可能加剧颅脑创伤后的神经损伤; 同时, 其又能在清除细胞内的病原体方面发挥作用, 在一定程度上促进创伤后的恢复。在面对无菌性炎症时, 针对CD8⁺ T早期进行干预或可减轻其神经毒性。Sîrbulescu等^[22]研究发现, 在颅脑创伤小鼠模型的脑实质中单次注射 2×10^6 个成熟的幼稚脾B细胞可显著改善小鼠的认知功能。与接受盐水或等量脾T细胞处理的小鼠相比, 给予B细胞治疗的小鼠脑组织损失减少40%~60%。进一步的研究表明, 髓样分化因子88和IL-10与B细胞发挥神经保护作用密切相关, 将缺乏髓样分化因子88或缺乏IL-10的供体小鼠中纯化的B细胞注射到损伤部位后, 与盐水注射组比较几乎没有改善小鼠认知功能, 并且值得注意的是, T细胞的应用并没有展现保护作用^[23]。综上所述, 外周免疫细胞在颅脑损伤后的中枢免疫微环境中作用复杂且多样, 需要更深入、更全面的研究揭示这一复杂的调控网络, 以便更好地理解 and 应对颅脑损伤后的免疫反应。未来可运用单细胞测序技术深入解析T细胞和B细胞在颅脑损伤后中枢免疫微环境中的异质性, 揭示其在不同病理阶段的功能变化规律。

1.4 中性粒细胞

在大多数组织损伤中, 中性粒细胞是炎症级联中首先到达损伤部位的细胞。脑皮质损伤后坏死组织释放的损伤相关分子模式可以直接招募中性粒细胞, 并在24~48 h达到高峰^[24]。在中枢神经系统损伤中, 中性粒细胞的大量浸润可产生TNF- α 、活性氧、抗菌蛋白、基质金属蛋白酶、弹性蛋白酶和嗜中性粒细胞外陷阱, 导致损伤部位及周边组织损伤, 并与神经退行性改变相关^[25]。Ghozy等^[26]研究发现, 在颅脑创伤患者中, 高中性粒细胞与淋巴细胞比值和较差的临床结局相关, 并且高中性粒细胞与淋巴细胞比值是6个月和1年高死亡率的独立危险因素。但也有研究发现, 中性粒细胞通过释放生长因子和促血管生成因子, 以及抑制高移动性族蛋白B1和热休克蛋白90的激活, 促进炎症的消退和组织修复^[27]。

1.5 免疫细胞的相互作用

小胶质细胞和巨噬细胞在颅脑创伤中的作用具有一定的协同性, 这种协同性是由它们在免疫反应中的互动和相互作用驱动的。M1型巨噬细胞的激活依赖于小胶质细胞释放的促炎因子, 这些促炎因子可以刺激M1型巨噬细胞的生成, 从而增强免疫反应, 抵抗病原体的入侵。小胶质细胞的激活状态也受到外周免疫细胞分泌的细胞因子的调控, 如IL-10和TGF- β 等可抑制小胶质细胞的激活, 从而调节免疫反应的强度和广度^[28-29]。单细胞RNA测序分析显示, 小胶质细胞和星形胶质细胞是颅脑创伤亚急性期受影响最严重的细胞; 细胞间通讯分析表明, 小胶质细胞/星形胶质细胞中非经典神经营养因子中期因子、多效蛋白和前交联蛋白介导的信号在颅脑创伤亚急性期上调; 时程分析显示, 中期因子、多效蛋白和前交联蛋白表达主要在颅脑创伤亚急性期上调, 星形胶质细胞是颅脑创伤后中期因子和多效蛋白的主要来源^[30]。另有研究在探索年龄对颅脑创伤的影响时, 通过单细胞RNA测序分析发现与年轻成年小鼠相比, 老年小鼠表现出不同的小胶质细胞基因特征和T细胞浸润的增加: 小胶质细胞基因特征表现为类似于神经退行性疾病相关小胶质细胞的基因谱, 且参与白细胞募集和脑源性神经营养因子信号传导的途径; T细胞浸润的基因特征对应于CD8效应记忆、CD8幼稚样、CD8早期活性T细胞和Th1细胞^[31]。但是颅脑损伤后, 免疫细胞间相互调控的具体机制, 以及这些变化如何影响创伤的恢复仍有待进一步探索。

2 颅脑创伤后免疫微环境中的分子机制

颅脑损伤后, 受损的神经元和浸润的免疫细胞会大量释放多种细胞因子, 形成炎症因子级联反应, 这种异常的免疫激活不仅会导致神经元的死亡, 还会破坏血脑屏障的完整性, 经过长期累积会进一步恶化颅脑损伤后的病理进程。

2.1 趋化因子

趋化因子能够诱导白细胞亚群定向迁移至炎症部位并激活使其发挥功能。趋化因子根据结构特征分为两个主要类别: CXC趋化因子和CC趋化因子。CXC趋化因子具有两个保守半胱氨酸, 中间被一个氨基酸残基分隔, 主要对中性粒细胞具有趋化性, 而CC趋化因子含有两个相邻的半胱氨酸, 主要趋化单核细胞和淋巴细胞。相关趋化因子与其受体之间存在相当大的重叠和相互作用, 一个趋化因子可以与多种受体结合, 从而在信号网络中产生

冗余^[32]。趋化因子在颅脑损伤后的免疫细胞招募和定位过程中起关键作用。例如CCL2作为单核细胞趋化蛋白, 通过与其特异性受体CCR2结合, 不仅促进单核细胞向损伤区域的定向迁移, 还能够通过调控趋化因子网络的级联反应, 进一步加剧炎症反应。研究表明, CCL2能够显著上调单核细胞中IL-6和TNF- α 等促炎因子的表达, 加剧中枢神经系统的损伤^[33]。CXCL8是一种中性粒细胞趋化因子, 主要通过激活CXCR2受体促进中性粒细胞的快速浸润^[34]。而创伤后血脑屏障的通透性增加, 为CXCL8介导的炎性细胞浸润创造了便利条件, 同时也增加了继发性脑损伤的风险^[35]。这提示在颅脑创伤后, 趋化因子引发的免疫反应需要在适当调控下才能实现脑组织修复和保护的最大化, 这为未来的深入研究提供了参考。

2.2 氧化应激

氧化应激作为颅脑损伤后免疫微环境异常的核心机制之一, 在创伤后病理进程中发挥着重要作用。颅脑外伤所致的机械剪切力和缺血-再灌注损伤会显著增加中枢神经系统的活性氧水平, 过量的活性氧不仅通过直接作用诱导神经元线粒体功能障碍、DNA损伤以及细胞膜脂质过氧化, 导致神经细胞凋亡或坏死, 还通过非直接机制激活多种炎症信号通路, 导致炎症反应失控, 其中, 活性氧介导的NF- κ B信号通路激活尤为重要, 活性氧可破坏NF- κ B与其抑制蛋白I κ B的结合, 促使NF- κ B转位至细胞核, 进而上调促炎因子的转录^[36-37]。活性氧对免疫微环境的影响不仅限于促炎因子的释放, 研究发现活性氧还可通过以下机制加剧颅脑损伤后的免疫紊乱。首先, 活性氧可诱导小胶质细胞以NADPH氧化酶为来源的活性氧生成, 形成正反馈环, 进一步放大炎症反应; 其次, 活性氧通过修饰蛋白质和脂质, 改变神经胶质细胞膜的流动性, 影响其免疫调节功能; 再次, 脑创伤微环境中活性氧的积累为邻近神经元创造了一个有毒环境, 最终导致Ca²⁺内流、细胞凋亡和脑水肿; 最后, 活性氧还能破坏血脑屏障的完整性, 使得外周免疫细胞和炎症介质更容易进入中枢神经系统, 加剧炎症级联反应^[38]。此外, 氧化应激对颅脑损伤后免疫微环境的影响还体现在对其他关键信号通路的调控上。活性氧可激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶通路, 这些通路在神经元凋亡和胶质细胞活化中发挥重要作用。但不同类型的细胞对活性氧诱导的信号通路激活模式存在差异。在神经元中, 活性氧主要通过

激活p38丝裂原活化蛋白激酶通路诱导细胞凋亡, 具体过程为活性氧通过氧化激活ASK1-MKK3/6-p38 MAPK级联通路, 促进p53依赖的Bax易位和caspase-3活化, 最终触发神经元凋亡; 而在小胶质细胞中, 活性氧则更倾向于激活JNK通路, 促进促炎因子的分泌^[39-40]。

从治疗角度而言, 针对氧化应激相关通路的干预策略已显现出一定的应用潜力。N-乙酰半胱氨酸、维拉帕米等抗氧化剂均在实验模型中显示出改善颅脑损伤后炎症反应和神经功能缺损的效果。然而, 这些治疗手段的临床转化仍面临诸多挑战, 深入解析氧化应激调控颅脑损伤后免疫微环境的分子机制, 探索如何在清除活性氧的同时避免干扰其正常的生理功能, 将有助于开发颅脑创伤的精准治疗策略。

3 免疫微环境的调控与治疗策略

针对颅脑损伤后免疫微环境的异常激活, 研究者提出了一系列调控策略, 包括免疫抑制剂、干细胞疗法、中医药干预等。这些策略旨在通过调节免疫细胞的活性和炎症反应的强度, 促进神经修复和功能恢复。

3.1 免疫抑制剂

免疫抑制剂在炎症调控中发挥着重要作用, 其作用机制不仅限于抑制促炎因子的释放或阻断免疫细胞的激活, 还涉及复杂的网络调控机制。以甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)为例, 其通过抑制二氢叶酸还原酶, 干扰嘌呤的合成, 从而影响免疫细胞的代谢重编程, 这一机制在T细胞活化过程中尤为关键。MTX不仅能够直接抑制小胶质细胞的活化, 还能够调节星型胶质细胞的反应性, 构建中枢免疫调节网络, 这种双重调控机制在神经炎症中的作用尤为显著, 不仅能降低神经元的死亡率, 还能通过调节线粒体功能和细胞凋亡相关蛋白表达, 发挥神经保护作用^[41]。值得注意的是, MTX的免疫调控作用呈现出组织特异性。在中枢神经系统中, MTX能够通过血脑屏障发挥局部免疫调节作用, 而在外周组织中, 则主要通过抑制全身免疫反应来实现炎症控制, 这种组织特异性的作用模式为精准免疫治疗提供了理论依据^[42-43]。免疫抑制剂的这种多机制、多层次的调控作用, 使其在炎症性疾病的治疗中展现出独特的临床价值, 但其在临床应用中的实际效果依然存在诸多限制和不确定性, 过度使用免疫抑制剂可能导致机体免疫功能的显著抑制, 增加感染风险和肿瘤发生率, 提示当前的免疫调控

手段在精准性方面尚存较大提升空间。

3.2 干细胞疗法

间充质干细胞 (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) 作为一种具有高度再生潜力的成体干细胞, 在颅脑创伤修复领域展现出独特的优势。MSCs 通过其免疫调节特性和神经营养作用, 为颅脑创伤治疗提供了新的思路。一方面, MSCs 能够分泌多种抗炎因子, 包括 IL-10、TGF- β 和 PGE2 等, 有效抑制过度的炎症反应, 减轻继发性神经损伤, 为神经细胞的修复创造有利的免疫微环境。另一方面, MSCs 还分泌丰富的神经营养因子, 如脑源性神经营养因子、神经生长因子和血管内皮生长因子, 这些因子不仅能够促进神经轴突的再生, 还能通过促进血管生成改善局部微循环, 为受损神经细胞提供充足的营养支持^[44]。研究发现, 在颅脑创伤模型中, 人绒毛膜 MSCs 移植可显著改善神经功能缺损评分, 提高动物的运动协调能力和学习记忆功能^[45]。骨髓 MSCs 同样可以减轻颅脑创伤大鼠的炎症反应, 促进神经功能恢复^[46]。脂肪来源的 MSCs 能够改善创伤性脑损伤预后, 且可以在 Apelin-13 的调节下增强修复效果^[47]。同时, MSCs 分泌的外泌体中携带多种 microRNA 和蛋白质, 能够调节局部炎症环境, 促进神经保护和修复过程。Jones 等^[48]研究发现源自人类脂肪干细胞的外泌体冻干制剂可有效改善损伤神经元细胞的愈合过程。源自脐带 MSCs 的外泌体可抑制神经损伤, 可能与 miRNA-21 抑制小胶质细胞过度激活有关^[49]。MSCs 通过其多方位的免疫调节和神经修复作用, 为颅脑创伤治疗提供了潜在的解决方案, 但目前仍需解决如免疫排斥、细胞存活率低等技术问题, 以及面临的伦理上的挑战。

3.3 中医药干预

中医药在调节颅脑损伤后的免疫微环境中展现出独特的系统性优势。针灸作为传统中医的重要组成部分, 在颅脑创伤修复中的作用机制已得到系列研究证实。电针刺激通过调控免疫-炎症通路, 能够有效改善颅脑损伤后的免疫微环境。针灸刺激可以显著上调神经保护性细胞因子如脑源性神经营养因子的表达, 同时下调促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的水平。李军等^[50]通过对 270 例颅脑创伤患者的研究发现, 早期施以电针治疗后可改善患者运动功能、神经功能, 促进患者尽快恢复。黄芪中的黄芪甲苷可减轻脑组织水肿, 并通过抑制 Fas/FasL 信号通路介导的凋亡途径减轻颅脑创伤大鼠神经功能缺损和神经元凋亡^[51]。丹参中的丹酚酸 B 已被证实能有效抑

制小胶质细胞的过度活化, 减少促炎因子的释放, 同时促进神经突触的重建^[52]。这些中医药的应用, 可协调作用于颅脑创伤后炎症水平的控制, 并体现了中医药多靶点、多层次的调节优势。中医药在颅脑创伤治疗中为改善患者的预后提供了新的策略, 结合现代生物技术, 开发新型的中药制剂, 提高药物的生物利用度和治疗效果将成为未来临床应用的关键挑战。

4 小结

免疫微环境在颅脑创伤的发生、发展和修复过程中起着重要作用。胶质细胞和巨噬细胞的极化表型转换被证实是颅脑创伤后炎症平衡的核心, 免疫细胞及其分泌的炎症因子是免疫微环境形成的决定性因素。与此同时细胞因子风暴可导致血脑屏障破坏, CCL2 和 CXCL8 等趋化因子介导免疫细胞迁移影响炎症范围, 氧化应激通过激活 NF- κ B 和 MAPK 通路参与神经损伤。治疗策略上, 免疫抑制剂如 MTX 通过抑制免疫细胞活化发挥作用, 干细胞通过分泌抗炎因子和神经营养因子促进修复, 中医药如黄芪甲苷和丹酚酸 B 通过多靶点调节展现治疗潜力。然而, 当前研究仍存在一定的局限性, 如巨噬细胞极化的精确调控、炎症因子在不同时间窗的功能转换等问题尚未完全阐明。未来研究应重点开发靶向特定免疫细胞亚群的精准调控策略, 优化干细胞疗法的移植策略并解决免疫排斥问题, 深入解析中医药多组分协同作用机制, 建立基于生物标志物的个体化治疗方案。这些研究将为颅脑创伤的临床治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] MANLEY G T, DAMS-O'CONNOR K, ALOSCO M L, et al. A new characterisation of acute traumatic brain injury: The NIH-NINDS TBI classification and nomenclature initiative[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(6): 512-523.
- [2] DAMS-O'CONNOR K, JUENGST S B, BOGNER J, et al. Traumatic brain injury as a chronic disease: Insights from the United States traumatic brain injury model systems research program[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(6): 517-528.
- [3] VAN HAMEREN G, ABOGHZLEH R, PARKER E, et al. From spreading depolarization to blood-brain barrier dysfunction: Navigating traumatic brain injury for novel diagnosis and therapy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(7): 408-425.
- [4] TANG X, HUANG L, MA W, et al. Intestinal 8 gingerol attenuates TBI-induced neuroinflammation by inhibiting

- microglia NLRP3 inflammasome activation in a PINK1/Parkin-dependent manner[J]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156580.
- [5] REHMAN R, FROELICH A, OLDE HEUVEL F, et al. The FGFR inhibitor Rogaratinib reduces microglia reactivity and synaptic loss in TBI[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1443940.
- [6] HERING C, SHETTY A K. Extracellular vesicles derived from neural stem cells, astrocytes, and microglia as therapeutics for easing TBI-induced brain dysfunction[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2023, 12(3): 140-153.
- [7] MA Z, NING Y, CHEN X, et al. Hydroxyeicosatetraenoic acid regulates the Src/EGFR/NF- κ B signaling pathway via GPR75 to activate microglia and promote TBI in the immature brain[J]. *Neurochem Res*, 2024, 50(1): 7.
- [8] LU Z, LIU Z, WANG C, et al. CD300LF⁺ microglia impede the neuroinflammation following traumatic brain injury by inhibiting STING pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(7): e14824.
- [9] SHI L, LIU S, CHEN J, et al. Microglial polarization pathways and therapeutic drugs targeting activated microglia in traumatic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(1): 39-56.
- [10] SHIMAMURA T, KITASHIBA M, NISHIZAWA K, et al. Physiological roles of embryonic microglia and their perturbation by maternal inflammation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2025, 19: 1552241.
- [11] ABEDRABBO M, KAZEMIAN P, CONNOLLY C, et al. Emerging roles of microglia and neuroinflammation in huntington's disease: From pathophysiology to clinical trials[J]. *J Huntingtons Dis*, 2025, 14(3): 241-257.
- [12] BAMSHAD C, HABIBI ROUDKENAR M, ABEDINZADE M, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells-harvested mitochondrial transplantation improved motor function in TBI models through rescuing neuronal cells from apoptosis and alleviating astrogliosis and microglia activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110106.
- [13] JULLIENNE A, HAMER M, HADDAD E, et al. Acute intranasal osteopontin treatment in male rats following TBI increases the number of activated microglia but does not alter lesion characteristics[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 141-154.
- [14] STOJANOVIĆ N M, RANĐELOVIĆ P J, SIMONOVIĆ M, et al. Essential oil constituents as anti-inflammatory and neuroprotective agents: An insight through microglia modulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5168.
- [15] CAPLAN H W, COX C S, BEDI S S. Do microglia play a role in sex differences in TBI?[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(1-2): 509-517.
- [16] ATTA A A, IBRAHIM W W, MOHAMED A F, et al. Microglia polarization in nociplastic pain: Mechanisms and perspectives[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(3): 1053-1067.
- [17] ABIKENARI M, HA J H, LIU J, et al. The immunological landscape of traumatic brain injury: Insights from pathophysiology to experimental models[J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1668480.
- [18] HU Y, TAO W. Current perspectives on microglia-neuron communication in the central nervous system: Direct and indirect modes of interaction[J]. *J Adv Res*, 2024, 66: 251-265.
- [19] WIENS K R, WASTI N, ULLOA O O, et al. Diversity of microglia-derived molecules with neurotrophic properties that support neurons in the central nervous system and other tissues[J]. *Molecules*, 2024, 29(23): 5525.
- [20] SIERRA A, MIRON V E, PAOLICELLI R C, et al. Microglia in health and diseases: Integrative hubs of the central nervous system(CNS)[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024, 16(8): a041366.
- [21] KENT S A, MIRON V E. Microglia regulation of central nervous system myelin health and regeneration[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(1): 49-63.
- [22] SÎRBULESCU R F, CHUNG J Y, EDMISTON W J III, et al. Intraparenchymal application of mature B lymphocytes improves structural and functional outcome after contusion traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(17): 2579-2589.
- [23] SÎRBULESCU R F, MAMIDI A, CHAN S C, et al. B cells support the repair of injured tissues by adopting MyD88-dependent regulatory functions and phenotype [J]. *FASEB J*, 2021, 35(12): e22019.
- [24] PARK Y, RYU B, DENG Q, et al. An integrated plasmo-photoelectronic nanostructure biosensor detects an infection biomarker accompanying cell death in neutrophils[J]. *Small*, 2020, 16(1): e1905611.
- [25] SALVADOR A F M, KIPNIS J. Immune response after central nervous system injury[J]. *Semin Immunol*, 2022, 59: 101629.
- [26] GHOZY S, EL-QUSHAYRI A E, VARNEY J, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with traumatic brain injury: A systematic review [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1021877.
- [27] PEISELER M, KUBES P. More friend than foe: The emerging role of neutrophils in tissue repair[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2629-2639.
- [28] ALIZADA M, LIN S, GAO H. Recent advances in the treatment of traumatic brain injury with autologous and non-autologous multipotent stem and progenitor cells: Preclinical models and clinical trials[J]. *Folia Neuropathol*,

- 2021, 59(3): 298-316.
- [29] ABRAHAMSON E E, IKONOVIC M D. Brain injury-induced dysfunction of the blood brain barrier as a risk for dementia[J]. *Exp Neurol*, 2020, 328: 113257.
- [30] QIU X, GUO Y, LIU M, et al. Single-cell RNA-sequencing analysis reveals enhanced non-canonical neurotrophic factor signaling in the subacute phase of traumatic brain injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29 (11): 3446-3459.
- [31] CHEN Z, ISLAM M B, FORD K P, et al. Microglia and infiltrating T-cells adopt long-term, age-specific, transcriptional changes after traumatic brain injury in mice [J]. *Shock*, 2023, 59(2): 267-276.
- [32] WU X, SU C, TIAN D, et al. Utility of serum chemokine-like factor 1 as a biomarker of severity and prognosis after severe traumatic brain injury: A prospective observational study[J]. *Brain Behav*, 2024, 14(5): e3522.
- [33] GOBER I G, RUSSELL A L, SHICK T J, et al. Exploratory assessment of the effect of systemic administration of soluble glycoprotein 130 on cognitive performance and chemokine levels in a mouse model of experimental traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21 (1): 149.
- [34] ZHANG M, HUANG L, DING G, et al. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000308.
- [35] SEMPLE B D, KOSSMANN T, MORGANTI-KOSSMANN M C. Role of chemokines in CNS health and pathology: A focus on the CCL2 / CCR2 and CXCL8 / CXCR2 networks[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(3): 459-473.
- [36] HAO S, YUAN S, LIU Z, et al. Neuroprotective effects of takinib on an experimental traumatic brain injury rat model via inhibition of transforming growth factor beta-activated kinase 1[J]. *Heliyon*, 2024, 10(8): e29484.
- [37] GONG Q Y, CAI L, JING Y, et al. Urolithin A alleviates blood-brain barrier disruption and attenuates neuronal apoptosis following traumatic brain injury in mice[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9): 2007-2013.
- [38] HAN Z, HAN Y, HUANG X, et al. A novel targeted nanoparticle for traumatic brain injury treatment: Combined effect of ROS depletion and calcium overload inhibition [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(11): e2102256.
- [39] GHAMRY H I, SHUKRY M, KASSAB M A, et al. *Arthrospira platensis* nanoparticles mitigate aging-related oxidative injured brain induced by D-galactose in rats through antioxidants, anti-inflammatory, and MAPK pathways[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5591-5606.
- [40] AUGUSTINE C, CEPINSKAS G, FRASER D D, et al. Traumatic injury elicits JNK-mediated human astrocyte retraction in vitro[J]. *Neuroscience*, 2014, 274: 1-10.
- [41] YAMAMURA M, HANAMURA K, KOGANEZAWA N, et al. Impacts of methotrexate on survival, dendrite development, and synapse formation of cortical neurons [J]. *Genes Cells*, 2023, 28(8): 563-572.
- [42] FARIA M J, RITA D, RUI B, et al. Optimum methotrexate exposure in patients with suspected or confirmed CNS invasive hematological malignancies: A systematic critical review[J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45 (3): 287-292.
- [43] LIU H, NIE T, DUAN X, et al. Cerebral delivery of redox-responsive lenalidomide prodrug plus methotrexate for primary central nerve system lymphoma combination therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 359: 132-146.
- [44] FANG Y, QIU W, LI X, et al. A combination of umbilical cord mesenchymal stem cells and monosialotetrahexosy 1 ganglioside alleviates neuroinflammation in traumatic brain injury[J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(3): 713-726.
- [45] ZHOU H, YI Z, LE D, et al. Intravenous administration of human chorionic membrane mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a rat traumatic brain injury model[J]. *Neuroreport*, 2024, 35(2): 81-89.
- [46] JIANG E Y, WANG K, ZHANG Q Z, et al. H₂O₂ preconditioning enhances the transplantation-mediated therapeutic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after traumatic brain injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 161: 115018.
- [47] HUANG M, ZHANG Y, SHEN Y, et al. Apelin-13 can regulate adipose-derived mesenchymal stem cells to improve traumatic brain injury[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2025, 134: 104016.
- [48] JONES B, PATEL R, WANG B, et al. Lyophilized small extracellular vesicles (sEVs) derived from human adipose stem cells maintain efficacy to promote healing in neuronal injuries[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(2): 275.
- [49] CUI L, LI D, XU J, et al. Exosomal miRNA-21 derived from umbilical cord mesenchymal stem cells inhibits microglial overactivation to counteract nerve damage[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 941.
- [50] 李军, 俞莉莉, 夏建国, 等. 早期电针治疗对颅脑损伤神经功能恢复的影响研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43 (5): 40-43.
- [51] 陈惠刚, 池小锋, 封娣, 等. 黄芪甲苷抑制 Fas/FasL 信号通路减轻创伤性脑损伤大鼠神经功能缺损和神经元凋亡[J]. *天津医药*, 2024, 52(5): 469-474.
- [52] 朱彤, 曾广红, 周杰, 等. 丹酚酸 B 通过抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路对小鼠 BV2 细胞炎症模型保护作用的研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(1): 55-61.