



- Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30:459-473.
- [35] Liu M, Zhang SB, Luo YX, *et al*. NFATc2-dependent epigenetic upregulation of CXCL14 is involved in the development of neuropathic pain induced by paclitaxel[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):310.
- [36] Liu ZY, Song ZW, Guo SW, *et al*. CXCL12/CXCR4 signaling contributes to neuropathic pain via central sensitization mechanisms in a rat spinal nerve ligation model[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9):922-936.
- [37] Schultheis C, Abe P, Hoffmann F, *et al*. CXCR4 prevents dispersion of granule neuron precursors in the adult dentate gyrus[J]. *Hippocampus*, 2013, 23(12):1345-1358.
- [38] Trojan E, Ślusarczyk J, Chamera K, Kotarska K, *et al*. The modulatory properties of chronic antidepressant drugs treatment on the brain chemokine-chemokine receptor network: a molecular study in an animal model of depression[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:779.
- [39] Ma L, Yu L, Jiang BC, *et al*. ZNF382 controls mouse neuropathic pain via silencer-based epigenetic inhibition of Cxcl13 in DRG neurons[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(12):e20210920.
- [40] Shen Y, Jing L, Zhang Y, *et al*. CXCR5 knockdown attenuates hippocampal neurogenesis deficits and cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. *Neuroscience*, 2020, 433: 212-222.

• 国际译文 •

鸢尾素通过 STAT6 重编程小胶质细胞且预防术后认知功能障碍的机制研究

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 作为老年病人麻醉、手术后最常见的并发症, 发病率较高, 且无有效的防治方法。POCD 不仅早期损伤病人认知功能, 远期还会增加阿尔茨海默病和死亡风险。中枢神经炎症反应是 POCD 的重要病理机制。已有动物研究表明, 适度运动能够有效改善 POCD 小鼠的认知损伤, 但对于临床中不便于运动的老年病人仍存在巨大挑战。目的: 探讨鸢尾素 (irisin) 预防中枢神经炎症的机制及其预防 POCD 发生的效果。方法: (1) 在临床研究中, ELISA 结果表明 70 岁以上术后阿尔茨海默病病人的术前血清 irisin 水平低于术后认知正常组。(2) 在基础研究中, 通过蛋白质组学检测发现, FNDC5-KO 小鼠 (FNDC5 为 irisin 的基因名) 表现为神经免疫系统异常, 尤其补体信号通路被显著抑制, 提示 irisin 缺失可能会导致机体免疫力减弱。(3) 通过构建 LPS 诱导的中枢神经炎症小鼠模型, 结合行为学检测 (以新位置识别为主)、脑片膜片钳、分子生物学 (PCR、免疫荧光染色、ELISA、流式细胞染色和蛋白质组学检测/分析) 和离体细胞系实验等, 验证了预防性使用 irisin 能够有效缓解脂多糖诱导的早期认知功能障碍, 其核心机制是通过抑制早期小胶质细胞活化; 进一步地, 通过构建 CX3CR1-Cre^{ERT2}::Ai9-Tdtomato 小鼠对小胶质细胞进行流式细胞分选和蛋白质组学检测。结果表明 irisin 并非广泛地抑制小胶质细胞活化, 而是通过 STAT6 重编程小胶质细胞由 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型转化, 从而调控免疫微环境; 相反, 使用 STAT6 磷酸化抑制剂可以在一定程度上减弱 irisin 上述作用, 结果表明 irisin 可以通过激活 STAT6 调控小胶质细胞表型平衡, 改善神经元免疫微环境, 进而维持神经元正常功能。(4) 通过使用老年小鼠结合腹部手术构建 POCD 模型, 同样发现 irisin 可以有效地预防早期中枢神经炎症反应和术后认知功能障碍。综上所述, 本研究分别从行为学层面、细胞层面和分子生物学层面证明 irisin 有效地预防 LPS 或手术诱导的早期炎症和认知损伤的机制。Irisin 作为一种运动后表达增加的内源性蛋白具有不可替代的生物安全性。一方面, 本研究为 irisin 调节中枢免疫微环境提供了新的见解; 另一方面, 揭示 irisin 可能作为替代运动预防 POCD 或其他神经炎症性疾病的潜在疗法。临床外科老年病人多具有明确的手术时间, 为 irisin 的预防性使用提供了关键时间窗。

(Wang J, Gao S, Fu S, *et al*. Irisin reprograms microglia through activation of STAT6 and prevents cognitive dysfunction after surgery in mice. *Brain Behav Immun*, 2024, 125:68-91. 北京大学神经科学研究所, 王佳昕 译, 刘风雨 校)