

胶质细胞中Notch信号通路在缺血性脑卒中的研究进展

杨继苹¹ 袁媛¹ 李玉晶¹ 李正¹ 郭涛^{2*} 刘良丽^{3*}

(¹昆明卫生职业学院基础医学院, 昆明 650600; ²昆明理工大学基础医学院, 昆明 650500;

³云南省疾病预防控制中心, 昆明 650022)

摘要 缺血性脑卒中的发生通常与脑组织的缺氧和能量代谢障碍有关, 导致组织的不可逆损伤和细胞死亡。在该研究中, Notch信号通路在神经胶质细胞中的功能引起了越来越多的关注。Notch信号通路是一种重要的细胞间信号转导机制, 不仅参与神经发育, 还与缺血性脑损伤的修复密切相关, 针对Notch信号通路的靶向治疗策略正在成为研究的热点。该文主要以缺血性脑卒中的病理生理机制和胶质细胞的分类和反应为背景, 结合缺血性脑卒中后Notch信号通路在胶质细胞中的激活过程、神经保护作用、治疗方案以及相关信号通路的联系等方面进行深入的总结探讨, 以减轻缺血性脑卒中带来的危害。

关键词 缺血性脑卒中; 胶质细胞; Notch; 信号通路; 保护作用

Research Progress on Notch Signaling Pathway in Glial Cells after Ischemic Stroke

YANG Jiping¹, YUAN Yuan¹, LI Yujing¹, LI Zheng¹, GUO Tao^{2*}, LIU Liangli^{3*}

(¹College of Basic Medicine, Kunming Health Vocational College, Kunming 650600, China;

²College of Basic Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;

³Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China)

Abstract The occurrence of ischemic stroke is typically associated with hypoxia and disruptions in the energy metabolism of brain tissue, resulting in irreversible tissue damage and cell death. This study highlights the growing interest in the role of the Notch signaling pathway in glial cells. The Notch signaling pathway is a crucial intercellular signaling mechanism that not only plays a significant role in neurodevelopment but also is closely related to the repair processes following ischemic brain injury. Consequently, targeted therapeutic strategies aimed at the Notch signaling pathway have become a prominent area of research. This paper examines the pathophysiological mechanisms underlying ischemic stroke, along with the classification and responses of glial cells and discuss the activation process of the Notch signaling pathway in glial cells following ischemic stroke, its neuroprotective effects, therapeutic protocols, and the interconnections with related signaling pathways, providing comprehensive summaries to mitigate the detrimental effects of ischemic stroke.

Keywords ischemic stroke; glial cells; Notch; signaling pathway; protective effect

收稿日期: 2024-12-05

接受日期: 2025-01-17

云南省教育厅科学研究基金(批准号: 2024J2099)、省级大学生创新训练计划基金(批准号: S202410674118)和昆明理工大学课外学术科技创新基金(批准号: 2024KJ124、2024ZK134)资助的课题

*通信作者。Tel: 18487383032, E-mail: 475612496@qq.com; Tel: 17711649457, E-mail: 879004657@qq.com

Received: December 5, 2024

Accepted: January 17, 2025

This work was supported by the Scientific Research Foundation of Yunnan Provincial Department of Education (Grant No.2024J2099), the Provincial University Students Innovation Training Program Fund (Grant No.S202410674118), and the Extracurricular Academic Science and Technology Innovation Fund of Kunming University of Science and Technology (Grant No.2024KJ124, 2024ZK134)

*Corresponding authors. Tel: +86-18487383032, E-mail: 475612496@qq.com; Tel: +86-17711649457, E-mail: 879004657@qq.com

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)由脑血流的急剧减少引起,通常是由于血管阻塞(如血栓或栓塞)造成的^[1]。缺血后,脑组织缺乏氧气和营养物质,导致细胞能量代谢障碍,最终引发细胞死亡。Notch信号通路在缺血性脑卒中后的神经损伤和修复中起着重要作用,尤其是在胶质细胞的功能调节方面^[2]。胶质细胞(如小胶质细胞和星形胶质细胞)在脑缺血后的炎症反应中发挥功能。它们能感知神经损伤,释放细胞因子,招募免疫细胞到达损伤部位,参与组织修复^[3]。研究表明,Notch信号的异常激活可能导致胶质细胞的功能失调,加重神经损伤。例如,Notch信号的激活与氧化应激、细胞死亡信号(如p53介导的凋亡)密切相关,这些都可能引起缺血性脑卒中后的神经元损伤加剧^[4-5]。因此,Notch信号通路可能成为缺血性脑卒中治疗的新靶点。调节Notch信号可以减轻胶质细胞的过度反应,从而减轻神经损伤,促进神经功能恢复。

1 缺血性脑卒中的损伤机制

1.1 缺血性脑卒中的发病因素

脑卒中是指因脑部血液供应不足,导致脑细胞缺氧和死亡,从而引发的一种急性神经系统疾病^[6]。根据病因和病理变化的不同,可将其分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中。而其中缺血性脑卒中,是由于脑部血管堵塞导致的,约占所有脑卒中病例的87%。缺血性脑卒中是全球第二大死亡原因,同时也是导致残疾的主要原因之一^[7]。造成缺血性脑卒中的发病因素众多,包括可变危险因素(如高血压、高血脂症、糖尿病)和非可变危险因素(如年龄、性别、遗传),而一些生活方式因素(如吸烟、饮食、运动)也影响着脑卒中疾病的发生发展^[8]。数据显示,随着人口老龄化的加剧及肥胖率的提高,尤其在老年人群中,缺血性脑卒中的发生率持续增加^[9]。全球脑卒中每年的发生率为1 500万人次,约有三分之一的人在发病后会面临不同程度的残疾,显示出这一疾病的严重性及其对公共健康的影响^[10]。

1.2 缺血性脑卒中的病理生理变化

缺血性脑卒中的病理生理变化是一个复杂的过程,涉及能量代谢障碍、神经毒性反应、炎症、氧化应激、细胞死亡、脑水肿、结构完整性丧失以及细胞间信号转导的变化^[11-12]。这些变化相互交织,共同影响脑缺血后的神经功能恢复。深入理解这些

病理生理机制,有助于开发新的治疗策略,改善缺血性脑卒中患者的预后。

1.2.1 能量代谢障碍 缺血性脑卒中首先影响的是脑细胞的能量代谢。缺血导致神经元缺乏氧气和葡萄糖,细胞内的ATP水平降低。能量缺乏使得细胞膜的离子泵(如Na⁺/K⁺泵)失去功能,导致细胞内钠离子浓度升高和钾离子浓度降低,这种离子失衡进一步导致细胞去极化和功能障碍^[13]。

1.2.2 神经毒性反应 脑缺血状态下,神经元的死亡通常伴随着一系列神经毒性事件的发生。缺血会导致谷氨酸等兴奋性神经递质的过度释放,造成兴奋性毒性(excitotoxicity)^[14]。这种过量的谷氨酸通过其受体的持续激活,引发钙离子内流过多,导致细胞内钙超载,最终导致细胞死亡。

1.2.3 炎症反应 缺血性脑卒中还会激活炎症反应。缺血后,受损的脑组织释放出多种炎症介质(如细胞因子和趋化因子),诱导免疫细胞(如小胶质细胞和单核细胞)到损伤部位^[15]。小胶质细胞的激活和炎症细胞的聚集可以进一步加重细胞损伤,并促使神经元死亡。

1.2.4 氧化应激 缺血和再灌注过程中,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生显著增加,导致氧化应激的发生^[16]。氧化应激会损伤细胞膜、蛋白质和DNA,进一步加剧细胞死亡和组织损伤。同时,氧化应激也会激活多个细胞信号通路,导致细胞凋亡的发生。

1.2.5 细胞死亡模式 缺血性脑卒中后细胞死亡主要表现为坏死(necrosis)、凋亡(apoptosis)、自噬(autophagy)甚至是铁死亡(ferroptosis)等多种模式。坏死通常是由于能量耗尽和炎症反应引起的细胞破裂,而凋亡则是一种程序性细胞死亡,涉及特定的信号通路和基因表达调控^[17]。另外,自噬和铁死亡等新型细胞死亡模式都是近年来研究的新发现,揭示了细胞死亡机制的复杂性。自噬在缺血性脑卒中中表现为双重作用,而铁离子积累导致缺血性脑卒中的铁死亡可能是我们未来持续关注的重点^[18-19]。因此,在缺血性脑卒中后,多种细胞死亡模式的动态平衡会影响脑损伤的程度和恢复的可能性。

1.2.6 结构完整性破坏 随着缺血的持续和细胞的死亡,脑组织的结构完整性也会受到影响。缺血性损伤会导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏,增加BBB通透性,导致细胞外液渗入并引发进一步的炎症和损伤^[20]。这种结构改变不仅影响局部

的神经功能, 还可能导致远端脑区的功能障碍。

2 缺血性脑卒中后胶质细胞的分类与反应

2.1 中枢神经胶质细胞的分类

根据形态、功能和分布, 中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的神经胶质细胞主要分为星形胶质细胞(astrocytes)、少突胶质细胞(oligodendrocytes)、小胶质细胞(microglia)和室管膜细胞(ependymal cells)^[21]。星形胶质细胞形态呈星形, 具有多个突起, 广泛分布于CNS中, 主要功能包括调节离子和神经递质的稳态、参与BBB的形成以及促进神经元的生长和修复^[22]。少突胶质细胞主要负责CNS中神经纤维的髓鞘形成, 提高神经信号传导的速度, 这些细胞能够支持多个神经元的髓鞘化^[23]。小胶质细胞是CNS的免疫细胞, 起源于胚胎时期的造血细胞, 主要功能是监测神经环境、清除细胞垃圾、参与免疫反应以及在神经损伤和疾病情况下调节炎症反应^[24]。室管膜细胞负责脑脊液的产生和循环, 形成脑室和脊髓中央管的内衬, 这些细胞具有纤毛, 有助于脑脊液的流动^[25]。

2.2 缺血性脑卒中后胶质细胞的反应

2.2.1 小胶质细胞的反应 小胶质细胞是CNS的主要免疫细胞, 负责监测其稳态并调节先天免疫反应。在缺血性脑卒中后, 小胶质细胞会迅速被激活, 表现出明显的形态和功能变化^[26]。这一过程被概括为几个阶段, 在缺血发生后, 小胶质细胞从静息状态转变为激活状态, 表现为细胞体积增大、突起增多。这一转变伴随着细胞表面标志物的变化, 如CD45和CD86的表达水平显著增加。随后, 激活的小胶质细胞会释放多种细胞因子和化学介质, 这些物质包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等, 这些因子在促进局部炎症反应的同时, 也可能对神经细胞造成损伤。此外, 小胶质细胞还有吞噬坏死细胞和细胞残骸的功能, 这对于清理脑缺血区域的微环境、促进组织再生至关重要^[27]。

2.2.2 星型胶质细胞的反应 星形胶质细胞在缺血性脑卒中的反应同样重要, 起到维持BBB的完整性和支持神经元生存的作用。脑缺血后, 星形胶质细胞的激活会导致BBB功能的改变, 包括其通透性增加, 这一变化使得炎症细胞和细胞因子能够更容易地进入脑组织, 加剧了局部的炎症反应^[28]。在脑缺血状态下, 星形胶质细胞能够通过代谢途径向神

经元提供能量支持, 它们可以转运乳酸和其他代谢产物, 为缺血后的神经元提供生存所需的能量。激活的星形胶质细胞可以分泌多种生长因子, 如脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 这些因子可以促进神经元的存活^[29]。

2.2.3 胶质细胞间的相互反应 在缺血性脑卒中的微环境中, 胶质细胞之间存在相互反应。星形胶质细胞在神经损伤后释放多种细胞因子, 促进小胶质细胞的激活, 小胶质细胞则通过释放炎症因子和细胞因子进一步影响星形胶质细胞的功能^[30]。这种相互反应在脑缺血后的神经炎症反应中起着重要作用。胶质细胞不仅影响自身的功能, 还通过与神经元的相互作用影响其存活和功能^[31]。胶质细胞释放的神经营养因子可以促进神经元的存活, 而Notch信号通路的激活可能会改变这种相互作用的平衡。

3 胶质细胞中Notch信号通路的组成和激活

3.1 Notch信号通路的基本组成

Notch信号通路主要由Notch受体、Notch配体及细胞内效应分子三部分组成^[32]。Notch受体是细胞表面的受体蛋白, 参与信号转导, 其激活是通过与特定的配体结合来实现的, 这一过程涉及到细胞间的直接接触^[33]。Notch配体主要是DSL蛋白(Delta-Serrate-LAG-2家族成员), 这些配体通常位于邻近细胞的表面, 并通过与Notch受体结合, 诱导受体的构象变化, 从而激活信号转导^[34]。Notch信号的传递最终通过细胞内效应分子(如CSL-DNA结合蛋白)实现, 这些蛋白质在Notch受体激活后进入细胞核, 调控靶基因的转录, 从而引发细胞的生理反应^[35]。

3.2 胶质细胞中Notch信号通路的激活

在缺血性脑卒中的背景下, Notch信号的激活与神经胶质细胞的反应密切相关。缺血事件引发的细胞损伤和炎症反应会激活这一信号通路, 从而影响神经元的存活和恢复。胶质细胞中Notch信号通路在缺血性脑卒中后的激活通常包括多个关键环节, 如图1所示。

3.2.1 配体与受体的结合 Notch信号的激活始于配体与受体的结合。Notch受体家族包括Notch1、Notch2、Notch3和Notch4, 而它们的配体主要有Delta和Jagged。在缺血性损伤中, 周围细胞(如内皮细胞和其他胶质细胞)释放这些配体, 与神经胶质细

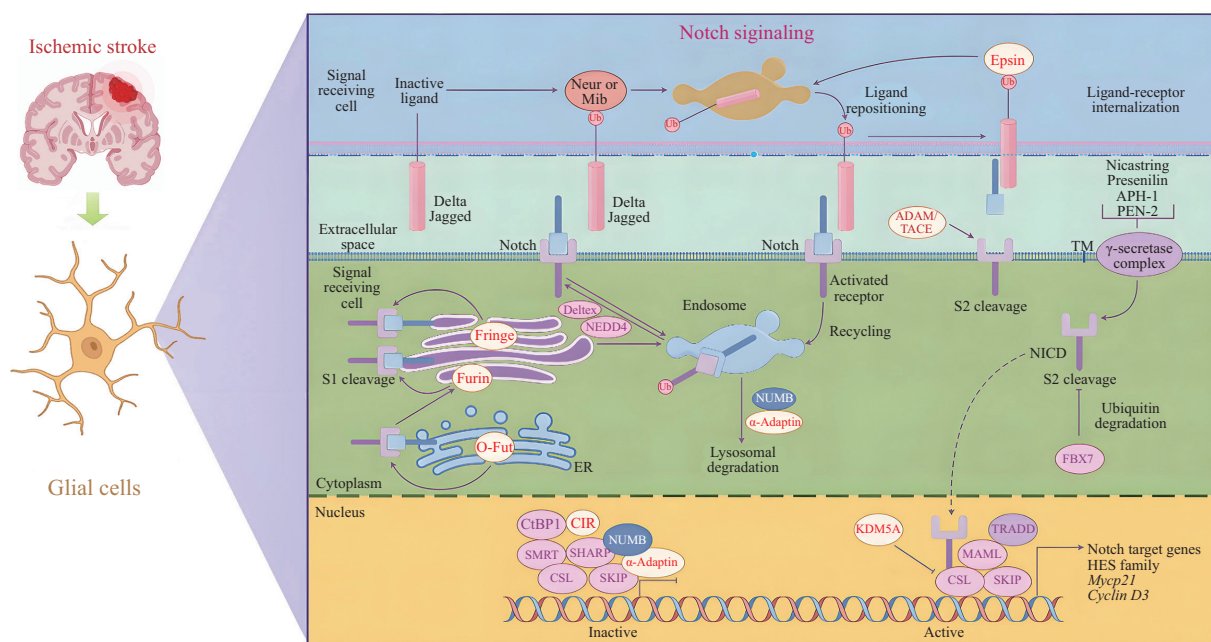


图1 缺血性脑卒中后胶质细胞Notch信号通路的激活(本图由Figdraw绘制)

Fig.1 Activation of Notch signaling pathway in glial cells after ischemic stroke (by Figdraw)

胞表面的Notch受体结合,启动信号转导^[36]。

3.2.2 受体的切割与激活 与配体结合后, Notch受体会经历一系列的蛋白质剪切过程。在前体Notch(pro-Notch)被配体激活后,首先发生的是 γ -分泌酶的介导切割,这一过程将Notch受体从细胞膜释放,并生成活性Notch胞内片段(Notch intracellular domain, NICD)^[37]。

3.2.3 NICD转录活性 NICD进入细胞核,与转录因子CSL[CBF1/Su(H)/LAG-1]结合。CSL通常与抑制因子结合,阻止转录的激活。NICD的结合使得CSL从抑制复合物中释放,并招募激活因子,如MAML(Mastermind)。这一过程导致了相关基因的转录激活,例如Hes和Hey基因,这些基因在细胞增殖和分化中起重要作用^[38]。

3.2.4 信号通路的反馈调节 Notch信号通路的激活还涉及自我调节机制。Hes和Hey基因的表达能够抑制Notch受体的表达或功能,从而避免过度激活。此外,Notch信号的持续调节也依赖于细胞环境的变化,例如脑缺血后的微环境改变^[39]。

4 胶质细胞中Notch信号通路在缺血性脑卒中的作用

4.1 Notch信号通路介导的神经保护功能

在缺血性脑卒中期间,Notch信号通路的激活可

以导致小胶质细胞的极化,促进M1型小胶质细胞的活化,同时抑制M2型小胶质细胞的活化^[40]。M1型小胶质细胞通常与炎症反应相关,而M2型则与组织修复和抗炎作用相关。因此,Notch信号通路的激活通过调控细胞增殖、炎症和存活等过程可能导致神经保护作用的减弱,并加重在缺血性脑卒中后神经胶质细胞的损伤,具体表现如下。

4.1.1 促进胶质细胞的增殖和分化 Notch信号通路在胶质细胞的增殖和分化中扮演关键角色。研究表明,Notch信号可以促进反应性星形胶质细胞的增殖,特别是在缺血性脑卒中后,胶质细胞会被激活以形成胶质瘢痕,并迅速分化以修复神经受损区域^[41]。调节Notch通路的激活程度,可以影响胶质细胞向不同类型的反应性胶质细胞转化的速度和数量,从而影响脑卒中后的恢复过程。

4.1.2 影响胶质细胞的凋亡 有报道指出,Notch信号通路能影响胶质细胞的凋亡,尤其是在缺血性脑卒中后,Notch信号的激活会促进胶质细胞的凋亡^[42]。这是因为Notch能够增强胶质细胞的凋亡级联反应,导致细胞死亡的加剧。因此,Notch信号的增强与神经细胞的存活呈负相关。调节Notch信号可以在一定程度上降低胶质细胞的凋亡率,从而保护神经组织。

4.1.3 参与胶质细胞的炎症反应 胶质细胞是大

脑的主要免疫细胞,它们能感知神经损伤的信号并参与炎症反应。其通过产生细胞因子和化学趋化因子来调节炎症环境,这有助于招募其他免疫细胞并启动修复过程。在缺血性脑卒中后,炎症因子的释放会显著影响Notch信号通路的活性。研究显示,TNF- α 和IL-6等因子能够通过激活NF- κ B等信号通路,间接上调Notch信号的表达^[43]。这种调节作用会促进胶质细胞的激活,进而影响其神经修复功能。此外,Notch信号通路在胶质细胞中介导炎症反应。例如,Notch信号能够促进小胶质细胞释放促炎因子,这些因子可能进一步加重神经元的损伤。同时,Notch信号也可能通过调节胶质细胞的表型,影响其在炎症反应中的角色,从而影响神经损伤的程度^[44]。

4.1.4 增强胶质细胞的再生能力 研究还发现,Notch信号通路的调节可以增强胶质细胞的存活和再生能力。在缺血性损伤后,胶质细胞的再生能力对于恢复大脑功能至关重要。调控Notch信号,能够促进神经干细胞的分化,促进胶质细胞的再生和功能恢复,为脑缺血后的神经修复提供支持^[45]。

4.1.5 调节神经保护作用 在缺血性脑卒中,胶质细胞的反应性变化包括释放BDNF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养因子(neurotrophin, NT)以及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px/GPX)等抗氧化因子^[46-47]。而Notch信号通路的激活可以增强胶质细胞的神经保护功能,促进神经营养因子的释放,帮助修复受损的神经元。例如,在脑缺血后,Notch信号在脑室下区(subventricular zone, SVZ)的神经发生中有助于细胞的存活,这表明Notch信号不仅参与胶质细胞的增殖和分化,还在神经保护中起着重要作用^[48]。

4.2 针对Notch信号通路的潜在治疗策略

鉴于Notch信号通路在缺血性脑卒中后的重要作用,针对该通路的调控可能为胶质细胞相关的脑损伤提供新的治疗思路。抑制或激活Notch信号通路,甚至对胶质细胞进行干预是目前对缺血性脑卒中潜在的靶向治疗策略。

4.2.1 抑制Notch信号通路 研究指出,使用 γ -分泌酶抑制剂(γ -secretase inhibitors, GSIs)可以有效抑制Notch信号通路,从而减轻缺血性脑卒中后的脑损伤,这种策略可以通过抑制氧化应激来保护神经细

胞^[49]。小分子化合物能够特异性地抑制Notch信号通路的活性,从而抑制胶质细胞的过度增殖和炎症反应。此外,一些天然中草药提取物(如天麻素)也具有同样的功效^[50-51]。这类药物的开发正在进行中,以期在临床应用中取得良好效果。

4.2.2 激活Notch信号通路 某些生长因子(如血管内皮生长因子VEGF)能够激活Notch信号通路,从而促进缺血后神经的再生和修复^[52]。在缺血性脑卒中后,适当的生长因子治疗可能有助于改善神经功能。另外,通过基因转导技术,将Notch信号通路的活性增强剂导入损伤区域,可以促进胶质细胞的修复和再生^[53]。这种方法在动物模型中显示出良好的前景,但在临床应用中仍需进一步研究。

4.2.3 细胞治疗 研究表明,激活Notch信号通路可以促进内源性神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的增殖和分化,从而增强其在缺血性脑卒中后修复的能力^[54]。细胞治疗结合Notch信号通路的调节,可能成为未来治疗缺血性脑卒中的一种有效策略。此外,移植胶质细胞(如星形胶质细胞)到脑缺血区域也被认为是一种潜在的治疗策略^[55]。这些细胞可以通过调节Notch信号通路,释放保护性因子来促进神经修复和再生。

4.3 Notch与其他信号通路的交互作用

Notch信号通路在胶质细胞中的作用以及与其他信号通路的相互作用,有助于理解缺血性脑卒中的损伤机制。它不仅影响胶质细胞的生存和功能,还通过与NF- κ B、p53、缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和STAT3等信号通路的交互作用,调节细胞对缺血性损伤的反应。

4.3.1 Notch与NF- κ B信号通路 NF- κ B信号通路在炎症反应和细胞存活中扮演关键角色。在缺血性脑损伤中,Notch信号的激活能够促进NF- κ B的激活,从而引发一系列炎症反应^[43]。这种相互作用可能导致胶质细胞的过度激活,进而加重神经元的损伤。这种机制在缺血性脑损伤中表现得尤为明显,提示Notch和NF- κ B之间的交互作用可能在病理过程中发挥重要作用。

4.3.2 Notch与p53信号通路 p53是一个关键的肿瘤抑制因子,参与细胞周期的调控和凋亡。研究表明,Notch信号通路与p53之间存在直接的相互作用,这种交互作用在缺血性脑卒中后激活了凋亡和神经退行性途径^[56]。Notch的激活可能增强p53的功能,

促进细胞死亡,这在胶质细胞中尤为显著。这种相互作用不仅影响到胶质细胞的存活状态,还可能影响到整个脑组织的修复过程。

4.3.3 Notch与HIF-1信号通路 HIF-1是评价缺血性疾病的经典指标,用于控制细胞对低氧环境的适应^[57]。Notch信号能够影响HIF-1的表达和活性,从而调节细胞对缺氧的反应。HIF-1与Notch的交互作用不仅影响胶质细胞的代谢状态,还可能在缺血后的组织修复中发挥关键作用。

4.3.4 Notch与STAT3信号通路 STAT3信号通路在细胞增殖和存活中具有重要功能。研究显示,STAT3的激活能够促进胶质细胞的分化,而Notch胞内结构域NICD能够与STAT3结合,促进STAT3的磷酸化和入核,这在缺血性脑卒中后的恢复过程中显得尤为重要^[58]。通过这种方式,Notch信号通路可能为缺血性脑卒中后的组织修复提供支持。

5 小结和展望

Notch信号通路在缺血性脑卒中后对胶质细胞的存活具有复杂的影响。虽然Notch信号的激活在某些情况下可能促进神经发生和细胞存活,但在其他情况下,它却可能通过促进胶质细胞凋亡和激活小胶质细胞等机制,导致神经细胞的死亡。因此,针对Notch信号通路的干预策略可能为缺血性脑卒中的治疗提供新的思路。然而,尽管目前技术上取得了一些进展,但在机制理解、细胞类型特异性、动态监测以及临床转化等方面仍面临诸多挑战。下一步首先,集中探讨Notch信号通路在不同类型胶质细胞中的具体作用机制,以及其在缺血性脑卒中后的时效性和空间特异性。其次,考虑将Notch信号通路的调节与其他治疗方法结合,如抗炎治疗或抗氧化治疗,以期增强治疗效果。再次,开展针对Notch信号通路靶向治疗的临床试验,评估其在缺血性脑卒中患者中的安全性和有效性,为临床应用提供依据。未来需要研究更深入系统的方法来解决这些问题,为缺血性脑卒中的治疗提供新的思路和策略。

参考文献 (References)

- [1] GAO X, LIU D, YUE K, et al. Revolutionizing ischemic stroke diagnosis and treatment: the promising role of neurovascular unit-derived extracellular vesicles [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 378.
- [2] MEDINA-DOLS A, CAÑELLAS G, CAPÓ T, et al. Role of PATJ in stroke prognosis by modulating endothelial to mesenchymal transition through the Hippo/Notch/PI3K axis [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 85.
- [3] LU W, CHEN Z, WEN J. Flavonoids and ischemic stroke-induced neuroinflammation: focus on the glial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 115847.
- [4] BALAGANAPATHY P, BAIK S H, MALLILANKARAMAN K, et al. Interplay between Notch and p53 promotes neuronal cell death in ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(10): 1781-95.
- [5] SONG Y, SHI R, LIU Y, et al. M2 microglia extracellular vesicle miR-124 regulates neural stem cell differentiation in ischemic stroke via AAK1/NOTCH [J]. *Stroke*, 2023, 54(10): 2629-39.
- [6] ZHANG L Y, LIU X Y, SU A C, et al. Klotho upregulation via PPAR γ contributes to the induction of brain ischemic tolerance by cerebral ischemic preconditioning in rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(3): 1355-67.
- [7] AJOOBABADY A, WANG S, KROEMER G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: from molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.
- [8] CHO B P H, HARSHFIELD E L, AL-THANI M, et al. Association of vascular risk factors and genetic factors with penetrance of variants causing monogenic stroke [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(12): 1303-11.
- [9] DELGARDO M, RABIN G, TUDOR T, et al. Monitoring risk and preventing ischemic stroke in the very old [J]. *Expert Rev Neurother*, 2023, 23(9): 791-801.
- [10] SAINI V, GUADA L, YAVAGAL D R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions [J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6-S16.
- [11] QIN C, ZHOU L Q, MA X T, et al. Dual functions of microglia in ischemic stroke [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(5): 921-33.
- [12] DENG G, CHU Y H, XIAO J, et al. Risk factors, pathophysiologic mechanisms, and potential treatment strategies of futile recanalization after endovascular therapy in acute ischemic stroke [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(6): 2096-112.
- [13] ZHU M, SUN H, CAO L, et al. Role of Na⁺/K⁺-ATPase in ischemic stroke: in-depth perspectives from physiology to pharmacology [J]. *J Mol Med*, 2022, 100(3): 395-410.
- [14] SHEN Z, XIANG M, CHEN C, et al. Glutamate excitotoxicity: potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113125.
- [15] KOYAMA R, SHICHITA T. Glial roles in sterile inflammation after ischemic stroke [J]. *Neurosci Res*, 2023, 187: 67-71.
- [16] ZHANG Y, ZHANG H, ZHAO F, et al. Mitochondrial-targeted and ROS-responsive nanocarrier via nose-to-brain pathway for ischemic stroke treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(12): 5107-20.
- [17] CAI D, FRAUNFELDER M, FUJISE K, et al. ADAR1 exacerbates ischemic brain injury via astrocyte-mediated neuron apoptosis [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102903.
- [18] LIU J, GUO Z N, YAN X L, et al. Crosstalk between autophagy and ferroptosis and its putative role in ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 577403.
- [19] ZHANG X Y, HAN P P, ZHAO Y N, et al. Crosstalk between autophagy and ferroptosis mediate injury in ischemic stroke by

- generating reactive oxygen species [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28959.
- [20] SONG S, HUANG H, GUAN X, et al. Activation of endothelial Wnt/ β -catenin signaling by protective astrocytes repairs BBB damage in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 199: 101963.
- [21] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [22] ZHOU J, ZHANG L, PENG J, et al. Astrocytic LRP1 enables mitochondria transfer to neurons and mitigates brain ischemic stroke by suppressing ARF1 lactylation [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(9): 2054-68, e14.
- [23] XU J, WANG R, LUO W, et al. Oligodendrocyte progenitor cell-specific delivery of lipid nanoparticles loaded with Olig2 synthetically modified messenger RNA for ischemic stroke therapy [J]. *Acta Biomater*, 2024, 174: 297-313.
- [24] ZHANG Y, LI J, ZHAO Y, et al. Arresting the bad seed: HDAC3 regulates proliferation of different microglia after ischemic stroke [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(10): eade6900.
- [25] ZHENG K, LIN L, JIANG W, et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape in ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(1): 56-73.
- [26] LIANG Z, LOU Y, HAO Y, et al. The relationship of astrocytes and microglia with different stages of ischemic stroke [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2023, 21(12): 2465-80.
- [27] MARKOWSKA A, KOZIOROWSKI D, SZLUFIK S. Microglia and stem cells for ischemic stroke treatment-mechanisms, current status, and therapeutic challenges [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(10): 269.
- [28] FORRÓ T, MANU DR, BARBU-TUDORAN L, et al. Astrocyte dysfunction reflected in ischemia-induced astrocyte-derived extracellular vesicles: a pilot study on acute ischemic stroke patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12471.
- [29] ZHENG J, ZHANG J, HAN J, et al. The effect of salidroside in promoting endogenous neural regeneration after cerebral ischemia/reperfusion involves notch signaling pathway and neurotrophic factors [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 293.
- [30] LI Z, XU P, DENG Y, et al. M1 microglia-derived exosomes promote A1 astrocyte activation and aggravate ischemic injury via circSTRN3/miR-331-5p/MAVS/NF- κ B pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 9285-305.
- [31] ZHANG G, LI Q, TAO W, et al. Sigma-1 receptor-regulated efferocytosis by infiltrating circulating macrophages/microglial cells protects against neuronal impairments and promotes functional recovery in cerebral ischemic stroke [J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 543-59.
- [32] HARWOOD D S L, PEDERSEN V, BAGER N S, et al. Glioblastoma cells increase expression of notch signaling and synaptic genes within infiltrated brain tissue [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7857.
- [33] REVICI R, HOSSEINI-ALGHADERI S, HASLAM F, et al. E3 ubiquitin ligase regulators of Notch receptor endocytosis: from flies to humans [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 224.
- [34] WANG Y Z, CASTILLON C C M, GEBIS K K, et al. Notch receptor-ligand binding facilitates extracellular vesicle-mediated neuron-to-neuron communication [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(2): 113680.
- [35] SHERSHER E, LAHIRY M, ALVAREZ-TROTOTA A, et al. NACK and INTEGRATOR act coordinately to activate Notch-mediated transcription in tumorigenesis [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 96.
- [36] ZHANG Y H, WANG T, LI Y F, et al. Roles of the Notch signaling pathway and microglia in autism [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 437: 114131.
- [37] WU J, BALA TANNAN N, VUONG L T, et al. Par3/bazooka binds NICD and promotes notch signaling during *Drosophila* development [J]. *Dev Biol*, 2024, 514: 37-49.
- [38] D'SOUZA S, MANE A, PATIL L, et al. HIV-1 exploits Hes-1 expression during pre-existing HPV-16 infection for cancer progression [J]. *Virusdisease*, 2023, 34(1): 29-38.
- [39] ZHOU Y, YAN F, HAN X, et al. NB-3 expression in endothelial cells contributes to the maintenance of blood brain barrier integrity in a mouse high-altitude cerebral edema model [J]. *Exp Neurol*, 2022, 354: 114116.
- [40] LI Q Q, DING D H, WANG X Y, et al. Lipoxin A4 regulates microglial M1/M2 polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury via the Notch signaling pathway [J]. *Exp Neurol*, 2021, 339: 113645.
- [41] FAN J, XU W, NAN S, et al. MicroRNA-384-5p promotes endothelial progenitor cell proliferation and angiogenesis in cerebral ischemic stroke through the delta-like ligand 4-mediated Notch signaling pathway [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(1): 39-54.
- [42] EL-SAYYAD S M, EL-ELLA D M A, HAFEZ M M, et al. Sesamol defends neuronal damage following cerebral ischemia/reperfusion: a crosstalk of autophagy and Notch1/NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(1): 629-42.
- [43] XIANG Y, TAN M, NING Z, et al. Anti-cerebral ischemic neuronal injury mechanism of Zhenlong Xingnao capsules: role of the Notch/NF- κ B signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(7): 4587-99.
- [44] XU D, XIA N, HOU K, et al. Clematichinenoside facilitates recovery of neurological and motor function in rats after cerebral ischemic injury through inhibiting Notch/NF- κ B pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(11): 104288.
- [45] ZHAI L, PEI H, SHEN H, et al. Mechanism of neocryptotanshinone in protecting against cerebral ischemic injury: by suppressing M1 polarization of microglial cells and promoting cerebral angiogenesis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109815.
- [46] CHANG X, HE Y, LIU Y, et al. Serum brain derived neurotrophic factor levels and post-stroke depression in ischemic stroke patients [J]. *J Affect Disord*, 2024, 361: 341-7.
- [47] MEN X, JI H, ZHANG C, et al. Anisodine hydrobromide injection promotes neural remodeling and recovery after ischemic stroke in mice [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2024, 43(6): 485-98.
- [48] LI S, YANG Y, LI N, et al. Limb remote ischemic conditioning promotes neurogenesis after cerebral ischemia by modulating miR-449b/Notch1 pathway in mice [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1137.
- [49] JIN Z, GUO P, LI X, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/reperfusion injury via Notch signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109452.
- [50] GUO J, ZHANG X L, BAO Z R, et al. Gastrodin regulates the

- Notch signaling pathway and Sirt3 in activated microglia in cerebral hypoxic-ischemia neonatal rats and in activated BV-2 microglia [J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(3): 348-62.
- [51] ZHANG X L N, YANG X K, WU C Y, et al. Gastrodin exerts protective effects in reactive TNC1 astrocytes via regulation of the Notch signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1754.
- [52] ZHANG Y, ZHAO X, GUO C, et al. The circadian system is essential for the crosstalk of VEGF-Notch-mediated endothelial angiogenesis in ischemic stroke [J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(9): 1375-95.
- [53] MIZUTA I, NAKAO-AZUMA Y, YOSHIDA H, et al. Progress to clarify how NOTCH3 mutations lead to CADASIL, a hereditary cerebral small vessel disease [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1): 127.
- [54] GAO H, HUANG N, WANG W, et al. Astragalus flavone induces proliferation and differentiation of neural stem cells in a cerebral infarction model [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e933830.
- [55] BRACCIOLI L, VERVOORT S J, ADOLFS Y, et al. FOXP1 promotes embryonic neural stem cell differentiation by repressing jagged1 expression [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(5): 1530-45.
- [56] CHEN F Y, FANG X Y, ZHANG H. Effect of polydatin on expression of p53 and Notch1 in brain tissue of ischemic cerebrovascular disease [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(1): 133-8.
- [57] LIANG C, NI G X, SHI X L, et al. Astragaloside IV regulates the HIF/VEGF/Notch signaling pathway through miRNA-210 to promote angiogenesis after ischemic stroke [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38(3): 271-82.
- [58] LI Z, SONG Y, HE T, et al. M2 microglial small extracellular vesicles reduce glial scar formation via the miR-124/STAT3 pathway after ischemic stroke in mice [J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1232-48.