

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.11.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240220.1532.008\(2024-02-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240220.1532.008(2024-02-21))

蛛网膜下腔出血后神经炎症与白质损伤在 认知功能障碍中的作用*

曹云川¹, 曾 博¹, 李晓果¹, 朱亚军¹, 张晓枫², 汪应文¹, 孙晓川¹, 郭宗铎^{1△}
(1. 重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属
大学城医院神经外科, 重庆 401331)

[摘要] 蛛网膜下腔出血(SAH)是世界上第三常见的卒中类型。由于神经影像技术和血管内介入治疗的发展及健康体检的推广,其死亡率和致残率已有所下降,但患者长期的神经功能缺损和认知功能障碍并未得到明显改善,这可能与SAH后的神经炎症和白质损伤相关。既往对SAH后白质损伤缺少关注,可能是目前SAH患者预后不良的重要原因。神经炎症反应是SAH后重要的病理生理过程,SAH后的神经炎症可能加重白质损伤。该文对SAH后神经炎症和白质损伤之间的关系进行综述,以期加深关于其对SAH后认知功能影响的认识。

[关键词] 蛛网膜下腔出血;神经炎症;白质损伤;认知功能;综述

[中图法分类号] R651.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)11-1732-05

Role of neuroinflammation and white matter injury in cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage*

CAO Yunchuan¹, ZENG Bo¹, LI Xiaoguo¹, ZHU Yajun¹, ZHANG Xiaofeng²,
WANG Yingwen¹, SUN Xiaochuan¹, GUO Zongduo^{1△}

(1. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing 400016, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated University-Town
Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

[Abstract] Subarachnoid hemorrhage (SAH) is the third common type of stroke in the world, and its mortality and disability rates have declined over the past few decades due to the advances in neuroimaging technology and endovascular interventional therapy and promotion of healthy physical examination, but long-term neurological deficits and cognitive impairment of the patients have not significantly improved, which may be related to the white matter injury (WMI) after SAH. Little attention has been paid to WMI after SAH in the past, which may be an important reason for the poor prognosis of the patients with SAH. The neuroinflammation response is an important pathophysiological process after SAH, and the neuroinflammation after SAH can aggravate WMI. This article reviews the relationship between neuroinflammation and WMI after SAH in order to deepen the understanding of its effects on cognitive function after SAH.

[Key words] subarachnoid hemorrhage; neuroinflammation; white matter injury; cognitive function; review

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是指各种病因引起脑血管破裂,主要是动脉瘤破裂导致血液流入蛛网膜下腔而引起的临床综合征,是脑血管病危急重症中的常见疾病之一,具有高死亡率和致残率^[1]。由于现代神经成像技术、新型动脉瘤治疗方式、神经重症护理团队水平提升、工作流程简化允许SAH发生后更快速的住院治疗、广泛的尼莫地平治疗,SAH患者的总体生存率有所提高^[2],但仍有相当比例的患者即使神经功能大部分康复,依然难以维持正常的生活和工作,其原因与SAH后认知

功能障碍密切相关^[3]。SAH后认知功能障碍发生率高、持续时间长,而且即使是轻型患者也存在不同程度的认知功能损害,对患者的正常生活及工作产生巨大影响^[4]。据统计,多达1/3的SAH幸存者会经历生活质量下降、注意力缺陷、认知功能障碍和抑郁。因此,尽管这部分患者神经功能恢复良好,但仍因认知功能障碍无法回归工作和社会,生活质量和社会能力严重受损^[5-6],给患者个人、家庭和社会都造成了巨大负担。随着SAH患者死亡率的下降,关于幸存患者中认知功能障碍的问题已引起临床上越来越多的

关注,如何改善 SAH 后存活患者的认知功能,已成为亟待解决的问题。最新研究发现,这些不良认知结局与 SAH 后的神经炎症反应和白质异常密切相关^[7]。

1 SAH 后的神经炎症与认知

神经炎症反应在退行性疾病中与认知功能障碍的关系已得到广泛证实,并且在临床试验中也已尝试抗炎治疗以预防或减缓阿尔茨海默病的进展^[8]。尽管人们已认识到神经炎症在 SAH 后的重要作用,但目前尚无针对 SAH 的能够有效应用于临床的抗炎治疗药物,其原因与 SAH 涉及的复杂病理生理过程有关。目前认为 SAH 诱发的脑损伤过程主要包括两个阶段:早期脑损伤(early brain injury,EBI)和迟发性脑损伤(delayed brain injury,DBI)。EBI 是指 SAH 后 72 h 内发生的急性病理生理事件,神经炎症反应在这一阶段已经发生^[9]。DBI 常于 SAH 后 3 d 开始,常与迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia,DCI)有关^[10]。尽管神经炎症究竟如何引起认知功能障碍的具体机制尚不明确,但已有较多基础实验表明,SAH 后的神经炎症会加重动物的认知功能障碍,而通过抑制或减轻 SAH 后的炎症反应,能够改善动物长期的认知功能,并在各种行为学实验和神经功能评分中都观察到了良好的获益。

研究报道,SAH 后存在免疫细胞亚群改变,这种免疫紊乱加重了 SAH 后的神经炎症,且能与过度激活的炎症信号相互作用,从而加剧 SAH 后的脑损伤和血管痉挛,并与 SAH 后长期的认知功能障碍相关^[11]。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞,在正常生理条件下,它主要以静息状态存在。静息小胶质细胞通过介导突触修剪,在视皮层和桶状皮层的可塑性及学习记忆的调节中起重要作用,包括对记忆强度、记忆质量和健忘的调节。作为对脑损伤、感染或神经炎症,小胶质细胞被激活,数量增加,活化的小胶质细胞迁移到炎症部位,分泌一系列细胞因子、趋化因子和活性氧等,导致突触可塑性和学习记忆功能障碍,与衰老、阿尔茨海默病、创伤性脑损伤(trumatic brain injury,TBI)、认知功能障碍及其他精神障碍如自闭症、抑郁症和创伤后应激障碍相关^[12]。在 SAH 后,小胶质细胞快速激活以应对炎症因子^[13],其一般有两个极化方向:一种是从静息状态到与促炎作用相关的经典激活途径(M1 型),另一种是与抗炎作用相关的替代激活途径(M2 型)^[14]。小胶质细胞激活后诱导的免疫反应与 SAH 后神经炎症的发生、发展和神经元坏死之间呈明显的正相关^[15-16]。研究发现,抑制小胶质细胞的激活或诱导小胶质细胞由 M1 型向 M2 型极化,能够减轻 SAH 后的炎症反应,减少神经元坏死,发挥保护神经的作用^[17]。一项最新研究表明,低剂量脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)可通过 USP19/FOXO1/IL-10/IL-10R1 信号转导通路调节小胶质细胞向 M2 型极化,从而减轻 SAH 后的早期脑损伤^[18]。

在 SAH 后,进入蛛网膜下腔的红细胞受到破坏并产生大量降解产物,如血红蛋白、高铁血红蛋白等,这些产物可激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4),进而激活其下游的核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B,NF- κ B)信号转导通路,参与 SAH 后的早期脑损伤^[19]。ISLAM 等^[20]在最新的实验中研究了包括小胶质细胞和星形胶质细胞在内的胶质细胞及神经元中 TLR4 在脑损伤和不良神经功能预后中的作用,发现 TLR4 对小胶质细胞激活和神经元损伤至关重要,但只有小胶质细胞 TLR4 对脑损伤和不良认知结局是必要的,而不是星形胶质细胞或神经元 TLR4。因此,小胶质细胞 TLR4 才是 SAH 后导致神经元损伤和认知功能障碍的关键。同样的,作为 TLR4-补体-NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3,NLRP3)信号通路下游的 NLRP3 炎性小体在中枢神经系统中也主要表达于小胶质细胞。近年来,许多证据都直接表明 NLRP3 炎性小体的激活是导致 SAH 后神经炎症反应的关键因素之一^[21]。在 SAH 大鼠模型中发现,利用 NLRP3 炎性小体的特异性小分子抑制剂 MCC950,能够减轻 SAH 后的早期脑损伤,包括降低脑水肿程度、保持紧密连接、减少微血栓形成、延迟脑血管痉挛和功能缺陷,从而提高 SAH 大鼠的神经功能综合评分,并减少其在转角实验中同侧转角的倾向,改善 SAH 大鼠的认知功能^[22]。

此外,还有多条炎症信号通路参与 SAH 后的神经炎症反应,但其与认知功能障碍的相关性并未得到证实。神经炎症可能通过多条途径导致 SAH 后的认知功能障碍,尽管其具体机制尚不明确,但抑制或减轻神经炎症将是治疗 SAH 后认知功能障碍的一个很好的靶点。

2 SAH 后的白质损伤与认知

白质位于大脑深部,主要由轴突、包裹轴突的髓鞘和胶质细胞(少突胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞)组成^[23]。白质占人脑体积的 50%以上,由于其特殊的形状和位置,血供通常较差,对损伤因素更为敏感^[24]。白质损伤可发生在许多情况下,如 TBI、弥漫性轴索损伤、缺氧缺血性损伤、心脏骤停和中风。虽然中风是急性发作,但它可能对远端白质的完整性产生长期影响,从而增加长期认知功能障碍的风险^[25]。白质将皮层和皮层下灰质区域联络成为服务于认知和情绪的功能性神经元集合^[26]。在人的进化过程中,白质实际上比灰质扩展得更多,这种选择性扩张似乎有助于人的独特智力。因此,人类的认知不仅仅依赖于皮层的神经元活动,也依赖于大脑的连接^[27]。1988 年引入了“白质痴呆”一词,以加深人们对白质功能障碍与认知能力下降关系的思考,强调了白质损伤对认知功能的重要影响^[28]。然而,在涉及 SAH 的临床和基础研究中,白质损伤所带来的后果通常被忽视,即使白质在维持正常大脑功能方面发挥着至少与灰质同样重要的作用,甚至更重要。以往关

于 SAH 后脑损伤的研究主要集中在灰质和神经元细胞上,导致人们对 SAH 后白质损伤的病理生理过程认识有限,这也可能是目前 SAH 患者预后不良的重要原因之一。因此,了解白质损伤对 SAH 后神经损伤的影响是必要的。

白质损伤包括少突胶质细胞损伤引起的脱髓鞘、轴突损伤和实质异常改变。与脱髓鞘和轴突损伤相关的白质损伤可能是可逆的,而灰质损伤,如神经元凋亡,则几乎不可能再生^[29]。因此,白质在大脑功能恢复中所起的作用可能比灰质更重要。EGASHIRA 等^[30]在实验性 SAH 模型中首次系统地研究了 SAH 后的白质损伤。通过建立小鼠 SAH 模型并在出血后 24 h 行 MRI 扫描,发现与假手术组相比,SAH 后小鼠白质中 T2 高信号的体积明显增加。NG2 蛋白聚糖、 β -淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, β -APP)和降解髓鞘碱性蛋白(degraded myelin basic protein, dMBP)抗体的免疫组化染色证实了这一结果。后来,KUMMER 等^[31]使用了更多的免疫组化染色技术,在 SAH 小鼠模型中发现明显的白质损伤,SAH 早期可引起多灶性轴突损伤,并持续较长时间,提示 SAH 后的白质损伤是持久的。GUO 等^[32]证明,白质损伤可作为 SAH 严重程度分级的标准。虽然上述组织学研究均在啮齿类动物中进行,其白质体积水平远低于人类,但两项研究均在急性期表现出明显的白质损伤,并在 SAH 后持续较长时间。这些结果可能与在大多数临床 SAH 患者中观察到的神经功能缺损和认知功能障碍有关。既往研究报道了在人群中脑白质结构完整性与运动、认知功能的关系^[33],包括 SAH 后的认知功能,发现 SAH 患者在亚急性期出现暂时性白质异常,与发作后 3 个月的认知功能障碍有关^[34]。

目前关于 SAH 后白质损伤的研究仍然不足,其机制尚未完全阐明,且缺乏有效的治疗策略。但根据以往关于 SAH、TBI、缺血性卒中和其他神经系统疾病的报道,它们存在着某些类似的病理生理过程^[35]。因此,可以从中找到一些线索,包括物理和机械损伤、神经炎症反应、缺血和氧化应激等。在临床上,大约 80% 的 SAH 是由动脉瘤破裂引起的。当动脉瘤破裂时,血液从破裂部位迅速进入蛛网膜下腔,对相应的白质区域产生强烈的生物力学影响,可能导致髓鞘和轴突损伤^[36]。SAH 发生时,血液进入蛛网膜下腔可导致颅内压急剧升高,也可形成深部白质的机械压迫,从而导致白质损伤。而更多的关于 SAH 后白质损伤的潜在机制还缺乏足够的信息。

3 SAH 后的神经炎症、白质损伤与认知

众所周知,白质的主要成分是纤维和胶质细胞。当脑组织受伤时,大量的促炎胶质细胞被激活,其分泌各种炎症因子^[37],而这些细胞因子又会通过胶质细胞的特异性受体进一步激活胶质细胞,形成恶性循环,加重脑损伤。

研究发现,脑外伤中胶质细胞激活与少突胶质细胞凋亡、轴突脱髓鞘和轴突损伤有关,抑制神经胶质细胞激活可以明显减少这种损伤^[38-39]。在脑出血过程中,星形胶质细胞和小胶质细胞的激活及炎症因子的释放是白质损伤的必要因素。在缺血性卒中研究中,胶质细胞激活介导的炎症反应与白质损伤之间也存在明显的相关性^[40]。据报道,低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 激活可通过 PI3K/Akt 通路减轻 SAH 患者的白质损伤^[41]。KUMMER 等^[31]在研究 SAH 后白质损伤的机制时发现,SAH 后白质区小胶质细胞的激活明显增加,在胼胝体、外囊和内囊中小胶质细胞的激活与轴突损伤的严重程度密切相关。WU 等^[42]研究发现,在胼胝体和室周区,小胶质细胞和星形胶质细胞明显增加,这与 SAH 后白质损伤密切相关。作者最近的研究表明,电针治疗能够诱导小胶质细胞向 M2 型极化,减轻 SAH 后的神经炎症反应和早期脑损伤,并诱导 SAH 大鼠少突胶质细胞分化,促进髓鞘再生,从而提高大鼠在水迷宫中的空间学习记忆能力,改善大鼠 SAH 后的认知功能^[43-44]。此外,作者还利用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术和基于白质骨架的空间统计(tract-based spatial statistics, TBSS)方法,证实了 NLRP3 炎性小体的特异性抑制剂 MCC950 能够减轻 SAH 大鼠的神经炎症反应,从而减轻 SAH 大鼠海马、内嗅皮质区和额叶联合皮层等脑区的白质微结构损害,提高 SAH 大鼠的空间学习和工作记忆能力,增加大鼠的探究行为并改善其抑郁情绪,从而改善大鼠 SAH 后的认知功能^[45]。

由此可见,SAH 后的神经炎症和白质损伤之间存在密切联系,神经炎症反应可能是导致或加重 SAH 后白质损伤的重要原因。

4 小 结

SAH 后的神经炎症反应和白质损伤是导致认知功能障碍的重要原因,而炎症反应又会加重白质损伤,导致认知功能进一步受损。在过去的研究中对 SAH 后白质损伤缺少关注,可能是目前 SAH 患者治疗方案缺乏和预后不佳的重要原因。抑制 SAH 后的神经炎症,减轻白质损伤,可能会为改善 SAH 患者的认知功能带来新的希望。然而,灰质和白质对于正常大脑功能的维持都非常重要,仅针对 SAH 后白质损伤的治疗可能与仅针对灰质一样徒劳,二者兼顾可能会得到理想的效果。

参考文献

- [1] ZIU E, KHAN SUHEB M Z, MESFIN F B. Subarachnoid Hemorrhage [C/OL]//StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. (2023-06-01) [2023-09-13]. <https://>

- www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/.
- [2] GRITTI P, AKEJU O, LORINI F L, et al. A narrative review of adherence to subarachnoid hemorrhage guidelines[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2018, 30(3):203-216.
- [3] NEIFERT S N, CHAPMAN E K, MARTINI M L, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the last decade[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(3):428-446.
- [4] CORNEA A, SIMU M, ROSCA E C. Montreal cognitive assessment for evaluating cognitive impairment in subarachnoid hemorrhage: a systematic review[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(16):4679.
- [5] ETMINAN N, CHANG H S, HACKENBERG K, et al. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(5):588-597.
- [6] ZABYHIAN S, MOUSAVI-BAYEGI S J, BAHARVAHDAT H, et al. Cognitive function, depression, and quality of life in patients with ruptured cerebral aneurysms[J]. *Iran J Neurol*, 2018, 17(3):117-122.
- [7] CLAASSEN J, PARK S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage [J]. *Lancet*, 2022, 400(10355):846-862.
- [8] RAJESH Y, KANNEGANTI T D. Innate immune cell death in neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2022, 11(12):1885.
- [9] ZHANG Z, ZHANG A, LIU Y, et al. New mechanisms and targets of subarachnoid hemorrhage: a focus on mitochondria[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(7):1278-1296.
- [10] POWELL K, WHITE T G, NASH C, et al. The potential role of neuromodulation in subarachnoid hemorrhage[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8):1215-1226.
- [11] JIN J, DUAN J, DU L, et al. Inflammation and immune cell abnormalities in intracranial aneurysm subarachnoid hemorrhage (SAH): relevant signaling pathways and therapeutic strategies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1027756.
- [12] CORNELL J, SALINAS S, HUANG H Y, et al. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(4):705-716.
- [13] BORST K, DUMAS A A, PRINZ M. Microglia: immune and non-immune functions[J]. *Immunity*, 2021, 54(10):2194-2208.
- [14] CHEN J, WONG G. Microglia accumulation and activation after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8):1531-1532.
- [15] XIE Y, GUO H, WANG L, et al. Human albumin attenuates excessive innate immunity via inhibition of microglial Mincle/Syk signaling in subarachnoid hemorrhage[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60:346-360.
- [16] LUCKE-WOLD B P, LOGSDON A F, MANORANJAN B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):497.
- [17] TIAN Y, LIU B, LI Y, et al. Activation of α receptor attenuates neuroinflammation after SAH via promoting M1-to-M2 phenotypic polarization of microglia and regulating Mafk/Msr1/PI3K-Akt/NF- κ B pathway [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:839796.
- [18] TAO W, ZHANG G, LIU C, et al. Low-dose LPS alleviates early brain injury after SAH by modulating microglial M1/M2 polarization via USP19/FOXO1/IL-10/IL-10R1 signaling[J]. *Redox Biol*, 2023, 66:102863.
- [19] WANG L, GENG G, ZHU T, et al. Progress in research on TLR4-mediated inflammatory response mechanisms in brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Cells*, 2022, 11(23):3781.
- [20] ISLAM R, VRIONIS F, HANAFY K A. Microglial TLR4 is critical for neuronal injury and cognitive dysfunction in subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(3):761-769.
- [21] HEINZ R, SCHNEIDER U C. TLR4-pathway-associated biomarkers in subarachnoid hemorrhage (SAH): potential targets for future anti-inflammatory therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20):12618.
- [22] DODD W S, NODA I, MARTINEZ M, et al. NLRP3 inhibition attenuates early brain injury and delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):163.
- [23] BAE H G, KIM T K, SUK H Y, et al. White matter and neurological disorders [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(9):920-931.
- [24] TORTORA D, MATTEI P A, NAVARRA R, et al. Prematurity and brain perfusion: arterial

- spin labeling MRI[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15:401-407.
- [25] SCHAAPSMEERDERS P, TULADHAR A M, ARNTZ R M, et al. Remote lower white matter integrity increases the risk of long-term cognitive impairment after ischemic stroke in young adults[J]. *Stroke*, 2016, 47(10):2517-2525.
- [26] CATANI M, DELL'ACQUA F, BIZZI A, et al. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation[J]. *Cortex*, 2012, 48(10):1262-1287.
- [27] ROTH G, DICKE U. Evolution of the brain and intelligence[J]. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9(5):250-257.
- [28] ENGLUND E, BRUN A, ALLING C. White matter changes in dementia of Alzheimer's type. Biochemical and neuropathological correlates[J]. *Brain*, 1988, 111(Pt 6):1425-1439.
- [29] RU X, GAO L, ZHOU J, et al. Secondary white matter injury and therapeutic targets after subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:659740.
- [30] EGASHIRA Y, HUA Y, KEEP R F, et al. Acute white matter injury after experimental subarachnoid hemorrhage: potential role of lipocalin 2[J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2141-2143.
- [31] KUMMER T T, MAGNONI S, MACDONALD C L, et al. Experimental subarachnoid haemorrhage results in multifocal axonal injury[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 9):2608-2618.
- [32] GUO D, WILKINSON D A, THOMPSON B G, et al. MRI characterization in the acute phase of experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(3):234-243.
- [33] ETHERTON M R, WU O, COUGO P, et al. Integrity of normal-appearing white matter and functional outcomes after acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2017, 88(18):1701-1708.
- [34] REIJMER Y D, VAN DEN HEERIK M S, HEINEN R, et al. Microstructural white matter abnormalities and cognitive impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2018, 49(9):2040-2045.
- [35] SHAHSAVANI N, KATARIA H, KARIMI-ABDOLREZAEI S. Mechanisms and repair strategies for white matter degeneration in CNS injury and diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(6):166117.
- [36] ESKANDARI F, SHAFIEIAN M, AGHDAM M M, et al. Tension strain-softening and compression strain-stiffening behavior of brain white matter[J]. *Ann Biomed Eng*, 2021, 49(1):276-286.
- [37] KARVE I P, TAYLOR J M, CRACK P J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4):692-702.
- [38] WEN L, YOU W, WANG H, et al. Polarization of microglia to the M2 phenotype in a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent manner attenuates axonal injury induced by traumatic brain injury in mice[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(19):2330-2340.
- [39] MENZEL L, KLEBER L, FRIEDRICH C, et al. Progranulin protects against exaggerated axonal injury and astrogliosis following traumatic brain injury[J]. *Glia*, 2017, 65(2):278-292.
- [40] ZHAO H, QU J, LI Q, et al. Taurine supplementation reduces neuroinflammation and protects against white matter injury after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Amino Acids*, 2018, 50(3/4):439-451.
- [41] PENG J, PANG J, HUANG L, et al. LRP1 activation attenuates white matter injury by modulating microglial polarization through Shc1/PI3K/Akt pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Redox Biol*, 2019, 21:101121.
- [42] WU Y, PENG J, PANG J, et al. Potential mechanisms of white matter injury in the acute phase of experimental subarachnoid haemorrhage[J]. *Brain*, 2017, 140(6):e36.
- [43] WANG Y, YANG X, CAO Y, et al. Electroacupuncture alleviates early brain injury via modulating microglia polarization and suppressing neuroinflammation in a rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3):e14475.
- [44] WANG Y, YANG X, CAO Y, et al. Electroacupuncture promotes remyelination and alleviates cognitive deficit via promoting OPC differentiation in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(2):687-698.
- [45] CAO Y, WANG Y, LI X, et al. MCC950 ameliorates cognitive function by reducing white matter microstructure damage in rats after SAH[J]. *Brain Res Bull*, 2023, 202:110743.