

# 基于小胶质细胞糖代谢重编程的脑卒中免疫炎症作用及其菌群调控机制

王钦涵

浙江中医药大学，浙江杭州

DOI:10.62836/medicine.v3i2.1090

**摘要:** 缺血性脑卒中 (Ischemic Stroke, IS) 是全球致死、致残率最高的神经系统疾病之一，其核心病理过程为脑动脉血管闭塞引发的脑组织缺血缺氧，而临床主流的再灌注治疗常伴随缺血/再灌注 (I/R) 损伤，进一步加重神经功能缺损。小胶质细胞作为中枢神经系统 (CNS) 固有的免疫细胞，在 IS 病理进程中通过 M1/M2 极化参与免疫炎症反应的调控，其中 M1 型小胶质细胞释放促炎因子加重脑损伤，M2 型则分泌抗炎介质促进组织修复。近年来研究发现，小胶质细胞的极化状态与其糖代谢重编程密切相关，而脑肠轴介导的肠道菌群紊乱可通过多种途径调控小胶质细胞糖代谢及极化，进而影响 IS 的炎症反应与预后。此外，JAK2-STAT3 通路作为重要的炎症调控通路，与小胶质细胞糖代谢重编程、M1/M2 极化及肠道菌群调控均存在密切关联，共同构成 IS 免疫炎症调控的复杂网络。本文结合近年来研究进展，围绕小胶质细胞糖代谢重编程的特征、其在 IS 免疫炎症中的作用，以及肠道菌群通过脑肠轴的调控机制，同时探讨 JAK2-STAT3 通路的介导作用，为 IS 的临床治疗提供新的理论依据与潜在靶点。

**关键词:** 缺血性脑卒中；小胶质细胞；糖代谢重编程；M1/M2 极化；肠道菌群；脑肠轴；JAK2-STAT3 通路

## The Immune-Inflammatory Effects of Stroke Based on Microglial Glucose Metabolism Reprogramming and Its Microbiota Regulatory Mechanisms

Qinhan Wang

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang

**Abstract:** Ischemic Stroke (IS) is one of the most lethal and disabling neurological diseases worldwide. The core pathology involves brain tissue ischemia and hypoxia due to cerebral artery occlusion. However, the mainstream clinical reperfusion therapy often induces ischemia/reperfusion (I/R) injury, thereby exacerbating neurological deficits. Microglia, the innate immune cells of the central nervous system (CNS), regulate immune-inflammatory responses during IS pathogenesis by undergoing M1/M2 polarization. M1-type microglia release pro-inflammatory factors, exacerbating brain damage, while M2-type microglia secrete anti-inflammatory mediators to promote tissue repair. Recent studies have revealed that microglial polarization is closely linked to their reprogramming of glucose metabolism. Gut microbiota dysbiosis, potentially signaled through the brain-gut axis, can modulate microglial

\*基金项目：2025年国家级大学生创新训练计划项目（项目编号：202510344036）。

作者简介：王钦涵（2006-），女，汉族，浙江杭州人，本科，研究方向：中医药治疗脑中风。

glucose metabolism and polarization via multiple pathways, consequently influencing the inflammatory response and prognosis of IS. Furthermore, the JAK2-STAT3 pathway serves as another crucial inflammatory regulatory axis. Its intricate connections with microglial metabolic reprogramming, M1/M2 polarization, and gut microbiota regulation form a complex network that governs immune inflammation in IS. Drawing on recent research progress, this review focuses on the characteristics of microglial glucose metabolism reprogramming and its role in IS immune inflammation. It also examines the regulatory mechanisms of the gut microbiota via the brain-gut axis and the mediating function of the JAK2-STAT3 pathway. By synthesizing these findings, we aim to provide a new theoretical foundation and identify potential targets for the clinical management of IS.

**Keywords:** Ischemic stroke; Microglia; Glucose metabolism reprogramming; M1/M2 polarization; Gut microbiota; Brain-gut axis; JAK2-STAT3 pathway

## 1 缺血性脑卒中的病理特征与免疫炎症机制

### 1.1 缺血性脑卒中的核心病理过程

缺血性脑卒中占所有脑卒中的70%~80%[1]，其发病机制主要与脑动脉粥样硬化、血栓形成、栓塞等因素导致的脑血流灌注不足有关，最终引发脑组织缺血缺氧、神经元凋亡、胶质细胞活化及免疫炎症反应等一系列病理损伤。

临床中，静脉溶栓、血管内取栓等再灌注治疗是IS的主要治疗手段[2]，可有效恢复脑血流供应，但再灌注过程产生大量活性氧（ROS）、炎症因子及细胞毒性物质，诱发缺血/再灌注损伤，导致血脑屏障破坏、脑水肿加重、神经元死亡，影响治疗效果与预后。因此，调控IS及I/R损伤中的免疫炎症反应，成为改善神经功能缺损的关键突破口。

### 1.2 缺血性脑卒中中的免疫炎症反应

IS后免疫炎症反应是级联过程，涉及小胶质细胞、星形胶质细胞、中性粒细胞、等多种免疫细胞及炎症介质[3]。其中，小胶质细胞作为CNS“第一道免疫防线”，受缺血缺氧刺激后经M1/M2极化转换，是调控IS免疫炎症反应的核心细胞。

M1型小胶质细胞为促炎表型，活化后可

释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）、白细胞介素-6（IL-6）等促炎因子[4]，同时产生ROS、一氧化氮（NO）等细胞毒性物质，加重脑组织损伤；M2型小胶质细胞为抗炎修复表型，可分泌白细胞介素-10（IL-10）、转化生长因子- $\beta$ （TGF- $\beta$ ）等抗炎因子，还可通过吞噬凋亡神经元碎片、促进血管新生及神经修复，减轻脑损伤并促进神经功能恢复。部分研究表明，IS后小胶质细胞极化呈动态变化，缺血早期以M1为主，加重炎症损伤；后期向M2转换，参与组织修复[5]，但此转换常不足以逆转损伤，故调控M1/M2极化平衡，是干预IS免疫炎症反应的重要靶点。

## 2 小胶质细胞糖代谢重编程及其在IS免疫炎症中的作用

### 2.1 小胶质细胞代谢重编程对M1/M2极化的调控作用

小胶质细胞糖代谢重编程与M1/M2极化密切相关。正常状态下，细胞依赖氧化磷酸化（OXPHOS）维持静息表型，代谢低、炎症弱。IS时，缺血缺氧诱导代谢从OXPHOS转为糖酵解为主，为其活化极化提供能量基础[6]。不同极化表型呈现不同代谢特征，而代谢重编程又通过调控能量

供应、炎症通路及代谢产物积累，进一步影响极化方向。

M1型小胶质细胞的活化依赖糖酵解代谢[7]，糖酵解产生的ATP为M1型极化相关基因（如iNOS、TNF- $\alpha$ ）的表达提供能量，同时糖酵解产物乳酸、ROS等可作为炎症信号分子，进一步促进促炎因子的释放，加重炎症反应。研究发现[8]，抑制糖酵解关键酶（如6-磷酸果糖-2-激酶）的活性，可显著抑制小胶质细胞M1型极化，减少促炎因子释放，减轻IS后的脑损伤；反之，增强糖酵解则会促进M1型极化，加重损伤。

M2型小胶质细胞的极化则依赖氧化磷酸化与脂肪酸氧化，其代谢模式更接近静息状态的小胶质细胞，氧化磷酸化产生的能量为M2型极化相关基因的表达及吞噬功能提供支持[9]。例如，AMPK信号通路激活可促进M2型小胶质细胞极化，其机制与抑制mTOR介导的糖酵解、增强线粒体功能有关[7]。

综上，小胶质细胞糖代谢重编程是其M1/M2极化重要调控因素，靶向代谢重编程调节细胞代谢，可实现极化平衡调控，为IS治疗提供新靶点。

## 2.2 JAK2-STAT3通路在糖代谢重编程与小胶质细胞极化中的介导作用

JAK2-STAT3通路是重要的细胞信号传导通路，广泛参与免疫炎症反应、细胞增殖、凋亡及代谢调控等过程，在IS的病理进程中发挥关键作用[10]。近年来研究发现，JAK2-STAT3通路与小胶质细胞糖代谢重编程及M1/M2极化密切相关，是连接炎症信号与代谢调控的重要桥梁。

IS后缺血缺氧及炎症激活小胶质细胞JAK2-STAT3通路，p-STAT3入核调控糖代谢及炎症相关基因表达，进而影响其糖代谢重编程与极化。一方面，JAK2-STAT3通路激活可上调糖酵解关键酶（如己糖激酶2）的表达，促进糖酵解代谢，为M1型小胶质细胞极化提供能量[11]，同时促进促炎因子（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ）的释放，加重炎症损伤[12]；另一方面，抑制JAK2-STAT3通路可抑制糖酵解，促进氧化磷酸化，诱导小胶质细胞向M2型极化，

增加抗炎因子释放，减轻脑损伤[11]。

因此，JAK2-STAT3通路可通过介导小胶质细胞的糖代谢重编程，调控M1/M2极化，参与IS后的免疫炎症反应，成为IS治疗的重要靶点。

## 3 肠道菌群通过脑肠轴对小胶质细胞糖代谢重编程及IS免疫炎症的调控机制

### 3.1 肠道菌群通过脑肠轴调控小胶质细胞糖代谢重编程的主要途径

脑肠轴是连接CNS与肠道菌群的双向通路，经神经、免疫、内分泌等途径传递信息。肠道菌群稳态失衡与缺血性脑卒中（IS）的发生发展密切相关。IS患者表现为有益菌减少、有害菌增加，这种紊乱通过代谢产物及免疫反应加重脑损伤。其中，菌群经脑肠轴调控小胶质细胞的糖代谢重编程及极化，是其参与IS后神经炎症反应的重要机制。肠道菌群通过产生短链脂肪酸（SCFAs）、脂多糖（LPS）等代谢产物，经脑肠轴影响小胶质细胞的代谢模式，进而调控其极化表型。

1. 短链脂肪酸（SCFAs）途径：SCFAs是肠道菌群发酵膳食纤维产生的主要代谢产物，包括乙酸、丙酸、丁酸等[13]，可通过血脑屏障进入中枢神经系统，调控小胶质细胞的活化与功能[14]。研究发现，SCFAs可通过激活G蛋白偶联受体（GPR41、GPR43），抑制小胶质细胞的糖酵解代谢，促进氧化磷酸化，诱导小胶质细胞向M2型极化，减少促炎因子释放，减轻IS后的脑损伤。

2. 脂多糖（LPS）途径：LPS是肠道有害菌（如革兰氏阴性菌）细胞壁的主要成分[15]，肠道菌群紊乱时，肠道黏膜屏障受损，LPS进入血液循环，并可进入脑内激活小胶质细胞[16]。LPS可通过结合小胶质细胞表面的Toll样受体4（TLR4），激活NF- $\kappa$ B及JAK2-STAT3通路，上调糖酵解关键酶的表达，促进糖酵解代谢，诱导小胶质细胞向M1型极化，大量释放促炎因子，加重IS后的脑损伤。研究发现，抑制LPS的产生或阻断TLR4信号通路，可显著抑制小胶质细胞的糖代谢重编程及M1型极化，减轻脑损伤。

### 3.2 菌群调控机制与JAK2-STAT3通路的协同作用

肠道菌群通过脑肠轴对小胶质细胞糖代谢重编程及极化的调控, 与JAK2-STAT3通路存在密切的协同作用, 共同参与IS的免疫炎症反应。一方面, 肠道菌群代谢产物(如LPS)可激活JAK2-STAT3通路, 促进小胶质细胞糖酵解重编程及M1型极化, 加重炎症损伤; 而有益菌代谢产物(如SCFAs)可抑制JAK2-STAT3通路的激活, 抑制糖酵解, 促进M2型极化, 发挥神经保护作用。另一方面, 基于脑肠轴的双向通讯特性[17], JAK2-STAT3通路与肠道菌群之间可能形成相互影响的调控关系, 共同构成“肠道菌群-脑肠轴-JAK2-STAT3通路-小胶质细胞代谢-免疫炎症”的调控网络。

## 4 总结与展望

缺血性脑卒中病理进程复杂, 免疫炎症是其核心机制之一。小胶质细胞作为中枢免疫炎症调控的核心细胞, 其M1/M2极化与糖代谢重编程密切相关。肠道菌群通过脑肠轴可进一步调控小胶质细胞糖代谢与极化, JAK2-STAT3通路作为重要信号枢纽, 介导了糖代谢重编程、小胶质细胞极化及肠道菌群调控的协同作用, 共同构成IS免疫炎症调控的复杂网络。

目前, 关于小胶质细胞糖代谢重编程的具体调控机制、肠道菌群与脑肠轴的双向调控细节, 以及JAK2-STAT3通路在其中的具体介导作用, 仍有诸多问题需要进一步研究。例如, 肠道菌群代谢产物通过血脑屏障的具体机制、JAK2-STAT3通路与其他代谢信号通路的交互作用等。此外, 基于上述机制的靶向治疗研究仍处于基础阶段, 如何将基础研究成果转化为临床应用, 开发高效、安全的治疗药物或干预策略, 仍是未来的研究重点。

未来, 随着研究的不断深入, 有望进一步阐明小胶质细胞糖代谢重编程、肠道菌群及JAK2-STAT3通路在IS免疫炎症中的调控机制, 为缺血性脑卒中的临床治疗提供新的理论依据与潜在靶点, 改善患者的预后。

## 参考文献

- [1] 徐若溪,孙瑞红.血清胆红素与缺血性脑卒中的研究进展[J].临床与病理杂志,2022,42(08):2020-2025.
- [2] 马虹印.新型复合纳米酶Fe<sub>2</sub>NC@Se NPs对脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[D].吉林大学,2022.
- [3] 王鑫,刘文宇,王莹,等.针刺治疗缺血性卒中的抗炎机制研究进展[J].上海针灸杂志,2025,44(09):1151-1158.
- [4] 牙红连,徐海平,彭浩强,等.靶向小胶质细胞与肠道微生物:缺血性脑卒中的潜在治疗策略[J].中国微侵袭神经外科杂志,2024,28(12):735-741.
- [5] 李雪莲,白文姬,邵建林.小胶质细胞极化及重编程在脑缺血再灌注损伤中的研究进展[J/OL].解放军医学杂志,1-16.
- [6] 孙资金,张浩嘉,王凯,等.基于单细胞转录组探索黄连解毒汤调控小胶质细胞的代谢重编程抑制神经炎症损伤[J/OL].中国实验方剂学杂志,1-15.
- [7] Shokr MM. Rewiring brain immunity: targeting microglial metabolism for neuroprotection in neurodegenerative disorders[J]. Metab Brain Dis. 2025 Nov 25;40(8):326.
- [8] 孔亮.缺血性脑中风神经炎症调控及血脑屏障损伤保护相关研究[D].山东大学,2017.
- [9] 段丛妍,张明杰,王少峡.小胶质细胞极化中的糖代谢重编程研究进展[J].药物评价研究,2023,46(04):890-896.
- [10] 张华义.JAK2/STAT3信号通路在缺血性脑卒中作用机制研究进展[J].中国医药导报,2025,22(21):177-182.
- [11] Liu C, Zhou X. TREM2 Impairs Glycolysis to Interrupt Microglial M1 Polarization and Inflammation via JAK2/STAT3 Axis[J]. Cell Biochem Biophys. 2025 Mar;83(1):879-891.
- [12] Fan Z, Zhang W, Cao Q, Zou L, Fan X, Qi C, Yan Y, Song B, Wu B. JAK2/STAT3 pathway regulates microglia polarization involved in hippocampal inflammatory damage due to acute paraquat exposure. Ecotoxicol Environ Saf. 2022 Apr 1;234:113372
- [13] 史敏,赵欢,李钊颖,等.基于肠道菌群介导的短链脂肪酸调节小胶质细胞极化探讨黄连温胆汤加减方对失眠大鼠的影响[J].现代中西医结合杂志,2024,33(17):2342-2352.
- [14] Chen H, Meng L, Shen L. Multiple roles of short-chain fatty acids in Alzheimer disease. Nutrition. 2022 Jan;93:111499.

- [15] 王嘉榕,李燕,孙红宾.脂多糖——针对革兰阴性菌的药物靶标[J].生物医学工程学杂志,2015,32(04):910-913.
- [16] Yu Z, Chen W, Zhang L, Chen Y, Chen W, Meng S, Lu L, Han Y, Shi J. Gut-derived bacterial LPS attenuates incubation of methamphetamine craving via modulating microglia. *Brain Behav Immun.* 2023 Jul;111:101-115.
- [17] Bano N, Khan S, Ahamad S, Kanshana JS, Dar NJ, Khan S, Nazir A, Bhat SA. Microglia and gut microbiota: A double-edged sword in Alzheimer' s disease. *Ageing Res Rev.* 2024 Nov;101:102515.

