

DOI: 10.13376/j.cbls/2019081

文章编号: 1004-0374(2019)07-0671-07

## 靶向星形胶质细胞治疗缺血性脑卒中的研究进展

陈华波<sup>1</sup>, 黄艳丽<sup>2</sup>, 翟立红<sup>1</sup>, 沈小芳<sup>1</sup>, 毛春<sup>2</sup>, 李通<sup>2</sup>, 肖娟<sup>1\*</sup>

(1 湖北文理学院分子医学实验室, 襄阳 441053; 2 湖北文理学院附属襄阳市中心医院, 襄阳 441021)

**摘要:** 缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 发生后, 缺血区星形胶质细胞 (astrocyte) 活化, 这些反应性星形胶质细胞对缺血区神经元发挥有利和有害双重作用。星形胶质细胞与 IS 诱导的谷氨酸功能障碍、线粒体功能障碍和胶质瘢痕形成密切相关, 并且在 IS 后神经网络重构中发挥重要调节作用。现重点探讨如何利用星形胶质细胞对 IS 发挥保护作用的研究进展。

**关键词:** 缺血性脑卒中; 星型胶质细胞; 保护

中图分类号: Q42; R741 文献标志码: A

## The research on regulating astrocyte protection function after ischemic stroke

CHEN Hua-Bo<sup>1</sup>, HUANG Yan-Li<sup>2</sup>, ZHAI Li-Hong<sup>1</sup>, SHEN Xiao-Fang<sup>1</sup>, MAO Chun<sup>2</sup>, LI Tong<sup>2</sup>, XIAO Juan<sup>1\*</sup>

(1 Department of Molecular Medicine Laboratory, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441053, China;

2 Xiangyang Central Hospital, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China)

**Abstract:** Astrocytes are activated after ischemic stroke (IS). The astrocytes play both deleterious and beneficial roles in ischemic area. Astrocytes are involved in extracellular glutamate dysfunction, mitochondrial dysfunction and glial scar formation, and play an important regulatory role in neuronal network remodeling after IS. In this review, we will focus on the recent progresses regarding to the protection function of astrocytes in IS.

**Key words:** ischemic stroke; astrocyte; protection

星形胶质细胞是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 主要的胶质细胞。生理条件下, 星形胶质细胞发挥代谢支持、营养、调节离子和神经递质、调节血脑屏障保护 CNS, 并通过不同信号通路释放大量神经递质, 调节大脑认知功能<sup>[1]</sup>。此外, 星形胶质细胞对神经系统的建立, 包括神经元形成、迁移、分化、轴突导向、突触发育 (建立、成熟、裁剪等) 都有重要的调控作用。缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是世界范围内致死和致残的主要原因之一, 动脉血栓导致局部脑血流阻塞可引起神经元损伤<sup>[2]</sup>, 梗塞区域兴奋性毒性、自由基释放以及免疫应答会引起 IS 后运动和认知功能继发性损伤<sup>[3]</sup>。IS 发生后, 缺血区星形胶质细胞活化, 对神经元再生发挥双重作用。一方面, 星形胶质细胞可调节轴突再生、离子、神经递质和免疫反应, 并释放一些因子来抑制兴奋性毒性, 对神经元起到保

护作用<sup>[4]</sup>, 在特定条件下星形胶质细胞可以转化为神经元; 另一方面, 活化的星形胶质细胞参与炎症过程, 分泌炎症细胞因子扩大梗死灶, 对神经元修复产生不利影响<sup>[5]</sup>。

鉴于星形胶质细胞在 IS 中对神经元发挥有益和有害双重作用, 我们可以利用基因技术和新的治疗化合物调节促进星形胶质细胞发挥有益功能, 实现对 IS 后中枢神经系统的保护作用。

### 1 IS与反应性星形胶质细胞

在 IS 缺血区, 星形胶质细胞形态、功能和基

收稿日期: 2019-03-04; 修回日期: 2019-03-23

基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究项目(D20172603);

湖北文理学院临床医学重点学科基金

\*通信作者: E-mail: ju\_126@126.com

因表达谱发生显著变化<sup>[6]</sup>。这些反应性星形胶质细胞中的胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白和巢蛋白上调<sup>[7]</sup>。

IS 后炎症反应诱导产生两种不同类型的星形胶质细胞：A1 型和 A2 型。活化的小胶质细胞通过释放白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 和补体 1q 诱导产生有害的 A1 星形胶质细胞。A1 星形胶质细胞丧失促进神经元存活、突触形成<sup>[8]</sup>和吞噬突触及髓鞘碎片的正常功能<sup>[9]</sup>，并通过分泌神经毒性因子发挥神经毒性作用，导致损伤后神经元和少突胶质细胞迅速死亡<sup>[10]</sup>。A2 星形胶质细胞可上调多种神经营养因子，通过释放凝血酶敏感蛋白来诱导突触形成<sup>[11]</sup>，抑制炎症细胞在中枢神经系统的扩散<sup>[12]</sup>。

IS 后，显著反应性星形胶质细胞增生发生在距离梗死灶较远的区域。星形胶质细胞通过缓冲过量谷氨酸和分泌生长因子促进神经元可塑性和功能恢复<sup>[13]</sup>。轴突损伤是 IS 神经功能障碍的主要原因。研究表明，星形胶质细胞在恢复期招募尿激酶型纤溶酶原激活受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 到质膜，诱导自身活化，通过产生血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP1) 和突触低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1) 促进急性缺氧损伤神经元突触恢复<sup>[14]</sup>。

与上面促进神经再生功能不同，星形胶质细胞也可以通过分泌促炎分子破坏神经再生微环境。星形胶质细胞在氧糖剥夺 (oxygen glucose deprivation, OGD) 条件下上调 IL-15/IL-15R $\alpha$ ，通过抑制 caspase-3 活化进而抑制星形胶质细胞死亡<sup>[15]</sup>。小鼠星形胶质细胞过表达 IL-15 会扩大梗死灶，加重神经损伤，引起 CD8<sup>+</sup>T 和自然杀伤 (NK) 细胞聚集<sup>[16]</sup>。小鼠大脑中动脉闭塞/再灌注 (middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R) 1 h 后，星形胶质细胞源性 IL-17A 水平在梗死灶周围区域显著升高。重组 IL-17A 加重 IS 后缺血损伤，且呈剂量依赖性，同时上调其对应受体表达<sup>[17]</sup>。

另一方面，研究发现星形胶质细胞分泌的炎症因子有利于 IS 恢复。IL-17A 在 IS 中的表达峰值在不同阶段出现：第一次出现在 IS 后 3 d 内，第二次出现在 28 d 左右。星形胶质细胞是 IS 后 IL-17A 的主要来源。IL-17A 的长期作用包括维持室管膜下区 (subventricular zone, SVZ) 神经干/前体细胞存活，

诱导神经元分化，促进突触生成和 IS 后功能恢复<sup>[18]</sup>。体外实验发现，活化的星形胶质细胞通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径释放 IL-17A，可增加神经干细胞的神经元分化比率，促进神经干细胞分化成神经元。用抗体中和 IL-17A 则阻断促神经元分化作用<sup>[19]</sup>。IS 后脑组织和免疫系统相互作用复杂，长期效应存在争议。

## 2 靶向星形胶质细胞治疗 IS 的基因技术和药物

### 2.1 TP53 诱导的糖酵解及凋亡调节蛋白

肿瘤蛋白 P53 (tumor protein p53, TP53) 诱导的糖酵解及凋亡调节蛋白 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR) 是人体细胞调节葡萄糖分解的关键酶。TIGAR 通过降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 来保护细胞免受氧化应激诱导的凋亡损伤。TIGAR 在 IS 中对神经元发挥保护作用。在氧糖剥夺再灌注 (oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 条件下培养的原代 AS 中，TIGAR 蛋白水平迅速升高。过表达 TIGAR 上调抗氧化分子水平，如 NADPH 和 R-谷胱甘肽，下调原代星形胶质细胞内 ROS 水平。MCAO 小鼠动物模型中，星形胶质细胞过表达 TIGAR 显著抑制促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和 IL-1 $\beta$  的释放，同时减小脑梗死面积并促进神经功能的恢复<sup>[20]</sup>。

### 2.2 人类配对盒基因 6

IS 可以诱导反应性星形胶质细胞转化为成熟神经元。人类配对盒基因 6 (paired box gene 6, PAX6) 是神经元生成的关键转录因子，有助于星形胶质细胞向神经元的转化。IS 动物模型中，星形胶质细胞表达 PAX6 促进星形胶质细胞向成熟神经元分化，并减轻神经功能缺损，减少脑梗塞体积<sup>[21]</sup>。PAX6 通过结合谷氨酸转运体-1 (Glu transporter-1, GLT-1) 翻译起始位点上游的远端域，上调星形胶质细胞 GLT-1 的表达。沉默星形胶质细胞 PAX6 的表达则抑制 GLT-1 的表达和作用<sup>[22]</sup>。

### 2.3 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4

OGD 会增加星形胶质细胞的细胞毒性并降低细胞 ATP 含量，呈时间依赖性。低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4) 主要表达于星形胶质细胞，通过抑制 ATP 释放影响谷氨酸回收。IS 发生时，LRP4 的表达增加。LRP4 基因敲除小鼠表现出反应性星形

胶质细胞增殖受损和神经元死亡减少。星形胶质细胞中条件性敲除 LRP4 会增加 ATP 释放和 ATP 衍生物腺苷的产生<sup>[23]</sup>。在原代星形胶质细胞和神经元共培养体系中, 在 OGD 条件下, 药物抑制 ATP-P2X7R 或者腺苷-A2AR 信号通路, 上述的保护作用会减弱<sup>[24]</sup>。因此, 星形胶质细胞中抑制 LRP4 表达可能对缺血性脑损伤具有保护作用, 这种保护作用是通过增加 ATP 释放和腺苷-A2AR 信号通路实现的。

#### 2.4 细胞周期依赖性蛋白激酶5

细胞周期依赖性蛋白激酶 5 (cyclin dependent kinase 5, CDK5) 在中枢神经系统神经元中高表达。CDK5 通过磷酸化多种底物来调控神经元的发育、轴突导向、突触形成、迁移、内吞、胞吐、凋亡等多种重要事件。CDK5 过度激活与神经退行性病变有关。反应性星形胶质细胞中高表达功能性 CDK5, 在大鼠脑缺血模型中, 星形胶质细胞中敲除 CDK5 可抑制神经元和内皮细胞丢失, 并通过产生脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 促进血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 恢复和改善脑功能<sup>[25]</sup>。在谷氨酸毒性模型共培养体系中, 星形胶质细胞中敲除 CDK5 可以增加 BDNF 的释放, 以 RAC-1 依赖性方式保护内皮细胞活力<sup>[26]</sup>, 并增强神经血管单元完整性<sup>[3]</sup>。在大鼠缺血性脑卒中模型早期, 腹腔注射 CDK5 抑制剂可显著减少兴奋性毒性, 抑制 BBB 破坏, 减小脑梗死面积<sup>[27]</sup>。

#### 2.5 肌醇三磷酸受体2

在局灶性脑缺血小鼠模型中, 梗死周围去极化 (peri-infarct depolarizations, PID) 与星形胶质细胞胞内钙增加有关。星形胶质细胞中钙超载是以肌醇三磷酸受体 2 (inositol triphosphate receptor type 2, IP3R2) 依赖性方式从内部储存释放。在 IP3R2 缺陷小鼠体内, 观察到 PID 频率降低, 细胞外谷氨酸积累被强烈抑制, 脑卒中后的神经元存活率增加<sup>[28]</sup>。尽管 IP3R2 敲除小鼠与野生型小鼠的皮质和海马区胶质细胞 GLT-1 水平相同, 但是与野生型小鼠相比, IP3R2 敲除小鼠的脑梗死面积减小, 神经细胞凋亡减少, 反应性星形胶质细胞减少, 血栓形成后功能缺损减少<sup>[29]</sup>。

#### 2.6 氨来咕诺

高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 是一种高度保守的非组蛋白, 具有很强的

DNA 结合功能。在细胞核中, HMGB1 与核小体、转录因子和组蛋白相互作用, 调节转录和基因表达等多种生物学功能。在脑缺血早期和晚期, HMGB1 在脑脊液和血清中表达水平上调, 并被认为是造成缺血性脑损伤的原因。在短暂性 MCAO 后 27 h, HMGB1 从小鼠星形胶质细胞中选择性释放, 在短暂性 MCAO 后 24 h 侧脑室注射氨来咕诺 (Amlexanox) 可阻止 HMGB1 释放。HMGB1 的非经典释放抑制剂氨来咕诺可以显著保护短暂性 MCAO 48 h 后的脑组织免受缺血性损伤<sup>[29]</sup>。因此, 氨来咕诺通过抑制脑缺血诱发的迟发性星形细胞 HMGB1 释放, 进而保护脑组织免受缺血性损伤。

#### 2.7 肌肽

肌肽 (carnosine) 是由  $\beta$ -丙氨酸和组氨酸组成的二肽分子, 在肌肉和脑组织中高度集中。肌肽能清除氧化应激过程中细胞膜脂肪酸过氧化形成的 ROS 和  $\alpha$ - $\beta$  不饱和醛。肌肽预处理导致反应性星形胶质细胞 G<sub>1</sub> 期阻滞, 抑制其增殖<sup>[30]</sup>。在小鼠神经元/星形细胞共培养体系中, 肌肽抑制神经元死亡, 抑制细胞外谷氨酸增加, 并在 OGD/R 后增加线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation system, OXPHOS)<sup>[31]</sup>。神经元/星形胶质细胞共培养体系加入肌肽处理, 然后暴露于 OGD/R 条件下, 肌肽可以逆转线粒体能量代谢紊乱, 提高培养体系中线粒体体系中氧化磷酸化效率。此外, 肌肽上调星形胶质细胞 GLT-1 的表达水平, 进而阻止细胞外谷氨酸的增加<sup>[31]</sup>。

#### 2.8 丹皮酚

丹皮酚 (paeonol) 是从中国传统中药材牡丹皮根部所提取的活性成分, 具有抗炎和保护心血管等多种生物活性。研究发现, 丹皮酚通过抑制星形胶质细胞增殖对亚急性/慢性脑缺血发挥保护作用<sup>[32]</sup>。该研究成果认为 IS 发生后, 反应性星形胶质细胞向梗死灶边界区迁移形成胶质瘢痕, 将缺血核心区与健康组织分离, 同时形成的胶质瘢痕通过抑制轴突生长来阻碍神经元的再生。因此, 丹皮酚对 IS 的保护作用机制与抑制梗死灶边界区星形胶质细胞活化增殖、抑制胶质瘢痕形成进而促进神经元再生有关<sup>[32]</sup>。

#### 2.9 雷帕霉素

在 OGD/R 条件下, 星形胶质细胞活化同时伴随哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 磷酸化。雷帕霉素 (rapamycin)

抑制 mTOR 信号, 从而抑制星形胶质细胞增殖和迁移, 使 TNF- $\alpha$  等炎症介质下调<sup>[33]</sup>。此外, 体外实验和小鼠在体实验表明雷帕霉素诱导星形胶质细胞自噬进而改善神经功能, 对 IS 发挥保护作用<sup>[34]</sup>。

### 2.10 头孢曲松

IS 发生后谷氨酸能神经传递稳态被破坏, 引起细胞外谷氨酸浓度升高和兴奋性毒性相关的细胞死亡。MCAO 后, 头孢曲松 (ceftriaxone, CEF) 预处理可以逆转星形胶质细胞 GLT-1 表达下调, 稳定谷氨酸浓度平衡<sup>[35]</sup>。

### 2.11 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸钾盐

2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸钾盐 (potassium 2-(1-hydroxypropyl)-benzoate, d,l-PHPB) 是中国医学科学院药物研究所自行设计合成的全新化合物, 并已被国家食品药品监督管理局批准作为抗缺血性脑卒中新药进行临床研究, 已进入 II 期临床试验。在 OGD/R 条件下, 神经元/星形胶质细胞共培养体系中, d,l-PHPB 通过上调 PI3K/AKT 和 ERK 信号通路显著提高星形胶质细胞分泌的 BDNF 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 水平, 并显著提高神经元表面 BDNF/NGF 对应的受体 TRKB/TRKA 磷酸化水平, 促进神经元存活, 抑制神经元凋亡, d,l-PHPB 的神经元保护作用可能是由星形胶质细胞中的 BDNF/TRKB 和 NGF/TRKA 信号通路介导的。此外, d,l-PHPB 通过抑制 p38 磷酸化下调星形胶质细胞分泌的炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ <sup>[36]</sup>。因此, d,l-PHPB 通过改善星形胶质细胞的支持功能对 OGD/R 诱导的神经元凋亡发挥神经保护作用, 防止 IS 后神经元损伤加重。

### 2.12 丹参酮IIA

丹参酮 IIA (tanshinone IIA, TSA) 是从丹参根中提取的主要亲脂性成分之一, 目前用于治疗心肌梗死、心绞痛、中风、糖尿病、败血症等。轻度 OGD 诱导星形胶质细胞增殖, 并诱导低氧诱导因子 -1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 积累和基质细胞衍生因子 1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) 分泌, 引起 ERK1/2 和 AKT 的磷酸化。TSA 可以抑制 OGD 条件下星形胶质细胞中 HIF-1 $\alpha$  的积累和 SDF-1 的分泌, 抑制 ERK1/2 和 AKT 的激活, 抑制星形胶质细胞增殖<sup>[37]</sup>。在 IS 修复阶段, 星形胶质细胞形成的胶质瘢痕阻碍轴突生长, 抑制胶质瘢痕形成对 IS 具有保护作用。因此, TSA 可能通

过阻断 HIF-1 $\alpha$ /SDF-1 信号通路抑制轻度 OGD 诱导的星形胶质细胞增殖, 进而抑制胶质瘢痕形成, 促进神经元轴突生长, 对 IS 发挥保护作用。

### 2.13 丰富环境

丰富环境 (enriched environment, EE) 是一种行为学干预方式, 通过增加自愿物理运动、社会性刺激及相互交往的机会等对神经系统进行外源性干预。

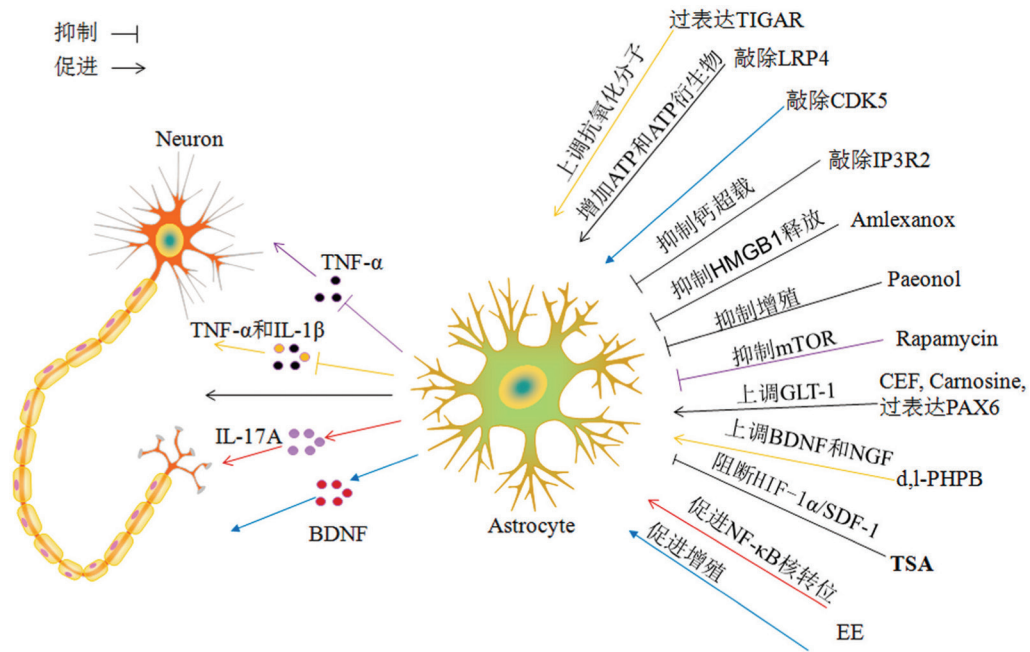
虽然 IS 后增生的星形胶质细胞被认为是抑制轴突再生和生长的物理屏障<sup>[38]</sup>, 但是越来越多的证据表明, 增生的星形胶质细胞对 CNS 损伤发挥很多有益作用, 包括形成瘢痕屏障阻止炎症扩散<sup>[39]</sup>、营养支持<sup>[40]</sup>、神经血管重塑<sup>[41]</sup>和上调 BDNF 的表达<sup>[42]</sup>。BDNF 是调节神经活动和生存、神经发生以及突触可塑性的关键因子。

研究发现, EE 通过 NF- $\kappa$ B 介导的星形胶质细胞分泌 IL-17A 促进 IS 神经发生和功能恢复<sup>[19]</sup>。EE 条件下, 大鼠梗死灶周围皮质层星形胶质细胞增殖明显增多, BDNF 表达水平升高, 星形胶质细胞增殖及 BDNF 表达与 IS 神经功能恢复正相关, 表明 EE 通过促进星形胶质细胞增殖和上调 BDNF 对 IS 发挥保护作用<sup>[43]</sup>。

## 3 结论

星形胶质细胞靶向药物的作用机制主要包括上调其抗氧化分子或有益细胞因子的表达, 增强缺氧环境中 GLT-1 的作用, 下调炎症介质的表达, 或影响反应性星形胶质细胞的增殖 (图 1)。这些靶向药物可加强或抑制星形胶质细胞的数量或功能: 例如 EE 促进星形胶质细胞增殖, 而 TSA、rapamycin 和 paeonol 则抑制星形胶质细胞增殖; carnosine 和过表达 TIGAR 和 PAX6 促进星形胶质细胞功能, amlexanox 和敲除 IP3R2 则抑制星形胶质细胞功能 (表 1)。这些相悖的理论研究既体现了现有研究结果对星形胶质细胞在 IS 中作用的不同观点, 也进一步说明星形胶质细胞在 IS 中同时发挥有利和有害双重作用。

通过以上研究和实验, 可以总结调控星形胶质细胞改善 IS 预后的潜在机制。由于刺激星形胶质细胞的增殖可能导致瘢痕形成, 影响神经元再生, 因此干预调节星形胶质细胞的行为特征, 增强其清除氧化分子和神经递质合成传递的作用, 上调 BDNF 等有益因子的分泌, 提高星形胶质细胞的神经发生能力, 是今后研究的方向。



过表达TIGAR上调抗氧化分子水平, 抑制TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 分泌; 过表达PAX6上调GLT-1, 促进星型胶质细胞向神经元分化; 敲除LRP4增加ATP释放, 减少神经元死亡; 敲除CDK5促进星型胶质细胞产生BDNF, 保护神经元; 敲除IP3R2抑制钙超载, 促神经元存活; Amlexanox抑制HMGB1释放, 保护神经元; Carnosine上调GLT-1, 促神经元存活; Paeonol抑制星型胶质细胞增殖, 促神经元再生; Rapamycin抑制星型胶质细胞增殖, 下调TNF- $\alpha$ ; CEF稳定GLT-1, 保护神经元; d,l-PHPB上调BDNF和NGF, 抑制TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 分泌; TSA抑制胶质瘢痕形成, 促进轴突生成; EE促进星形胶质细胞增殖, 促进BDNF和IL-17A分泌。

图1 靶向星型胶质细胞治疗IS的分子机制

表1 靶向星形胶质细胞治疗IS的基因技术和药物及分子机制

基因技术或者药物	机制
过表达TIGAR	促进星形胶质细胞表达抗氧化分子
过表达PAX6	促进星形胶质细胞表达谷氨酸转运体-1(GLT-1), 促进星形胶质细胞分化成神经元
敲除LRP4	增加ATP释放和ATP衍生物腺苷的产生
敲除CDK5	产生脑源性神经营养因子(BDNF), 保护血脑屏障
敲除IP3R2	抑制星形胶质细胞内钙超载
Amlexanox	抑制星形胶质细胞释放促炎分子高迁移率族蛋白1(HMGB1)
Carnosine	促进星形胶质细胞表达谷氨酸转运体-1(GLT-1), 逆转线粒体能量代谢紊乱
Paeonol	抑制反应性星形胶质细胞增殖
Rapamycin	抑制星形胶质细胞增殖和分泌炎性细胞因子
Ceftriaxone	维持星形胶质细胞GLT-1的正常表达
d,l-PHPB	促进星形胶质细胞分泌BDNF和NGF, 抑制炎性细胞因子分泌
TSA	抑制HIF-1 $\alpha$ /SDF-1, 抑制星形细胞增殖
EE	促进星形胶质细胞增殖, 并分泌BDNF和IL-17A

[参 考 文 献]

[1] Verkhatsky A, Parpura V. Recent advances in (patho) physiology of astroglia. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 1044-54

[2] Ding DC, Shyu WC, Lin SZ, et al. Current concepts in adult stem cell therapy for stroke. *Curr Med Chem*, 2006, 13: 3565-74

[3] Becerra-Calixto A, Posada-Duque R, Cardona-Gomez GP. Recovery of neurovascular unit integrity by CDK5-KD astrocyte transplantation in a global cerebral ischemia model. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 8563-85

[4] Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Prog Neurobiol*, 2016, 144: 103-20

[5] Sun L, Zhang Y, Liu E, et al. The roles of astrocyte in the brain pathologies following ischemic stroke. *Brain Inj*, 2018: 1-5

- [6] Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron*, 2014, 81: 229-48
- [7] Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol*, 2011, 93: 421-43
- [8] Allen NJ, Bennett ML, Foo LC, et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. *Nature*, 2012, 486: 410-4
- [9] Jung YJ, Chung WS. Phagocytic roles of glial cells in healthy and diseased brains. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26: 350-7
- [10] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541: 481-7
- [11] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 7-35
- [12] Herrmann JE, Imura T, Song B, et al. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2008, 28: 7231-43
- [13] Sims NR, Yew WP. Reactive astrogliosis in stroke: contributions of astrocytes to recovery of neurological function. *Neurochem Int*, 2017, 107: 88-103
- [14] Diaz A, Merino P, Manrique LG, et al. A cross talk between neuronal urokinase-type plasminogen activator (uPA) and astrocytic uPA receptor (uPAR) promotes astrocytic activation and synaptic recovery in the ischemic brain. *J Neurosci*, 2017, 37: 10310-22
- [15] Lee GA, Lai YG, Chen RJ, et al. Interleukin 15 activates Akt to protect astrocytes from oxygen glucose deprivation-induced cell death. *Cytokine*, 2017, 92: 68-74
- [16] Li M, Li Z, Yao Y, et al. Astrocyte-derived interleukin-15 exacerbates ischemic brain injury via propagation of cellular immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E396-405
- [17] Li S, Dai Q, Yu J, et al. Identification of IL-17A-derived neural cell type and dynamic changes of IL-17A in serum/CSF of mice with ischemic stroke. *Neurol Res*, 2017, 39: 552-8
- [18] Lin Y, Zhang JC, Yao CY, et al. Critical role of astrocytic interleukin-17 A in post-stroke survival and neuronal differentiation of neural precursor cells in adult mice. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2273
- [19] Zhang Y, Xu D, Qi H, et al. Enriched environment promotes post-stroke neurogenesis through NF- $\kappa$ B-mediated secretion of IL-17A from astrocytes. *Brain Res*, 2018, 1687: 20-31
- [20] Chen J, Zhang DM, Feng X, et al. TIGAR inhibits ischemia/reperfusion-induced inflammatory response of astrocytes. *Neuropharmacology*, 2018, 131: 377-88
- [21] Mo JL, Liu Q, Kou ZW, et al. MicroRNA-365 modulates astrocyte conversion into neuron in adult rat brain after stroke by targeting Pax6. *Glia*, 2018, 66: 1346-62
- [22] Ghosh M, Lane M, Krizman E, et al. The transcription factor Pax6 contributes to the induction of GLT-1 expression in astrocytes through an interaction with a distal enhancer element. *J Neurochem*, 2016, 136: 262-75
- [23] Sun XD, Li L, Liu F, et al. Lrp4 in astrocytes modulates glutamatergic transmission. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 1010-8
- [24] Ye XC, Hu JX, Li L, et al. Astrocytic Lrp4 contributes to ischemia-induced brain injury by regulating ATP release and adenosine-A<sub>2A</sub>R signaling. *Stroke*, 2018, 49: 165-74
- [25] Becerra-Calixto A, Cardona-Gomez GP. Neuroprotection induced by transplanted CDK5 knockdown astrocytes in global cerebral ischemic rats. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 6681-96
- [26] Posada-Duque RA, Palacio-Castaneda V, Cardona-Gomez GP. CDK5 knockdown in astrocytes provide neuroprotection as a trophic source via Rac1. *Mol Cell Neurosci*, 2015, 68: 151-66
- [27] Ji YB, Zhuang PP, Ji Z, et al. TFP5 peptide, derived from CDK5-activating cofactor p35, provides neuroprotection in early-stage of adult ischemic stroke. *Sci Rep*, 2017, 7: 40013
- [28] Rakers C, Petzold GC. Astrocytic calcium release mediates peri-infarct depolarizations in a rodent stroke model. *J Clin Invest*, 2017, 127: 511-6
- [29] Li HL, Xie YC, Zhang NN, et al. Disruption of IP<sub>3</sub>R2-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling pathway in astrocytes ameliorates neuronal death and brain damage while reducing behavioral deficits after focal ischemic stroke. *Cell Calcium*, 2015, 58: 565-76
- [30] Halder SK, Ueda H. Amlexanox inhibits cerebral ischemia-induced delayed astrocytic high-mobility group box 1 release and subsequent brain damage. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365: 27-36
- [31] Ou-Yang L, Liu Y, Wang BY, et al. Carnosine suppresses oxygen-glucose deprivation/recovery-induced proliferation and migration of reactive astrocytes of rats *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39: 24-34
- [32] Ouyang L, Tian Y, Bao Y, et al. Carnosine decreased neuronal cell death through targeting glutamate system and astrocyte mitochondrial bioenergetics in cultured neuron/astrocyte exposed to OGD/recovery. *Brain Res Bull*, 2016, 124: 76-84
- [33] Zhao B, Shi QJ, Zhang ZZ, et al. Protective effects of paeonol on subacute/chronic brain injury during cerebral ischemia in rats. *Exp Ther Med*, 2018, 15: 3836-46
- [34] Li CY, Li X, Liu SF, et al. Inhibition of mTOR pathway restrains astrocyte proliferation, migration and production of inflammatory mediators after oxygen-glucose deprivation and reoxygenation. *Neurochem Int*, 2015, 83-84: 9-18
- [35] Liu X, Tian F, Wang S, et al. Astrocyte autophagy flux protects neurons against oxygen-glucose deprivation and ischemic/reperfusion injury. *Rejuvenation Res*, 2018, 21: 405-15
- [36] Krzyzanowska W, Pomierny B, Bystrowska B, et al. Ceftriaxone- and N-acetylcysteine-induced brain tolerance to ischemia: influence on glutamate levels in focal cerebral ischemia. *PLoS One*, 2017, 12: e0186243
- [37] Liu D, Zhang M, Rong X, et al. Potassium 2-(1-hydroxy-pentyl)-benzoate attenuates neuronal apoptosis in neuron-astrocyte co-culture system through neurotrophin and neuroinflammation pathway. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7:

- 554-63
- [38] Huang X, Li Y, Li J, et al. Tanshinone IIA dampens the cell proliferation induced by ischemic insult in rat astrocytes via blocking the activation of HIF-1 $\alpha$ /SDF-1 signaling. *Life Sci*, 2014, 112: 59-67
- [39] Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 146-56
- [40] Voskuhl RR, Peterson RS, Song B, et al. Reactive astrocytes form scar-like perivascular barriers to leukocytes during adaptive immune inflammation of the CNS. *J Neurosci*, 2009, 29: 11511-22
- [41] Trendelenburg G, Dirnagl U. Neuroprotective role of astrocytes in cerebral ischemia: focus on ischemic preconditioning. *Glia*, 2005, 50: 307-20
- [42] Hayakawa K, Nakano T, Irie K, et al. Inhibition of reactive astrocytes with fluorocitrate retards neurovascular remodeling and recovery after focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30: 871-82
- [43] Bejot Y, Prigent-Tessier A, Cachia C, et al. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats. *Neurochem Int*, 2011, 58: 102-11
- [44] Chen X, Zhang X, Liao W, et al. Effect of physical and social components of enriched environment on astrocytes proliferation in rats after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neurochem Res*, 2017, 42: 1308-16