

代谢物衣康酸调节神经炎症的作用及机制研究

The role and mechanism of metabolite Itaconate in regulating neuroinflammation

汇报人：胡双仪

指导教师：叶丹

指导小组成员：叶丹、陈磊蕾

2025/5/30

目录

01

研究背景

02

科学问题

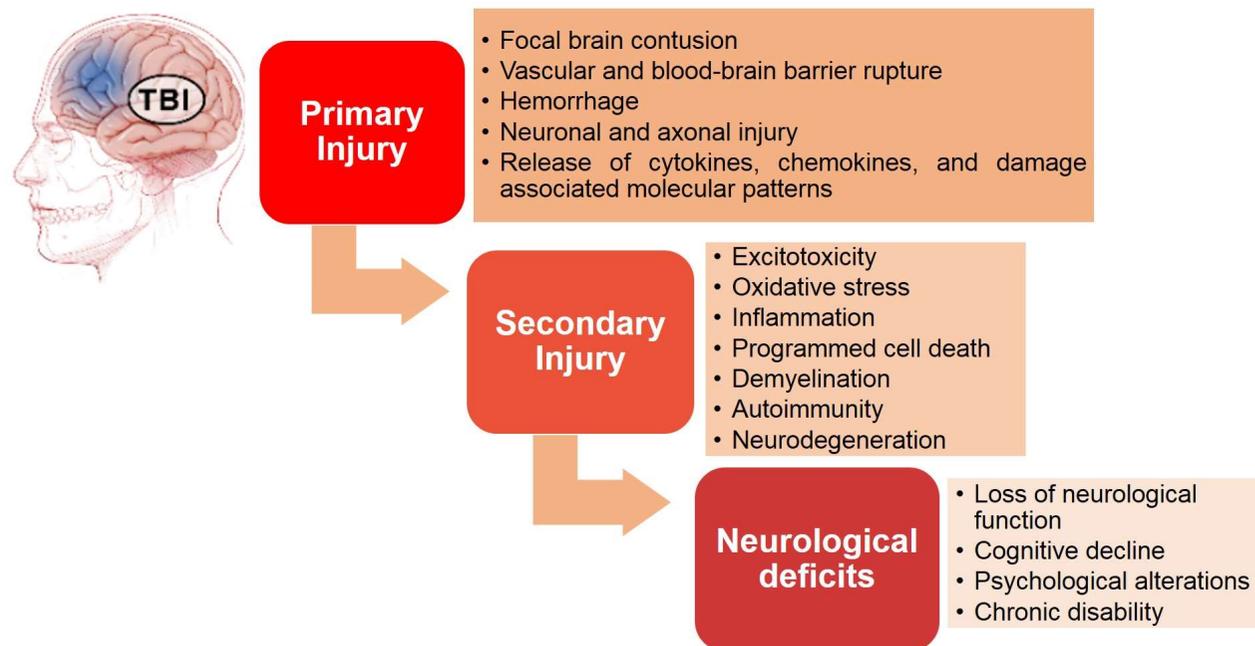
03

研究结果

04

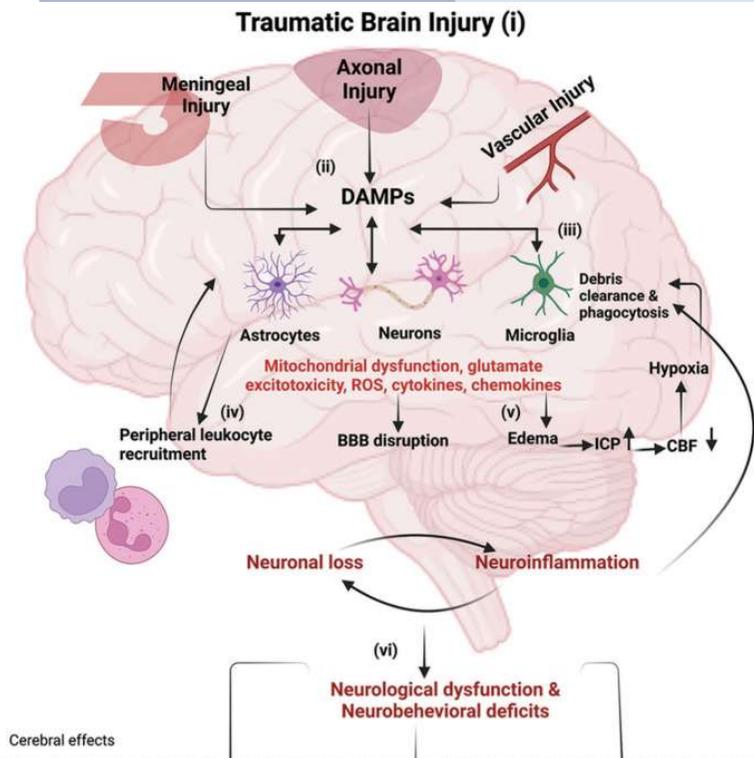
未来展望

创伤性脑损伤 (TBI)



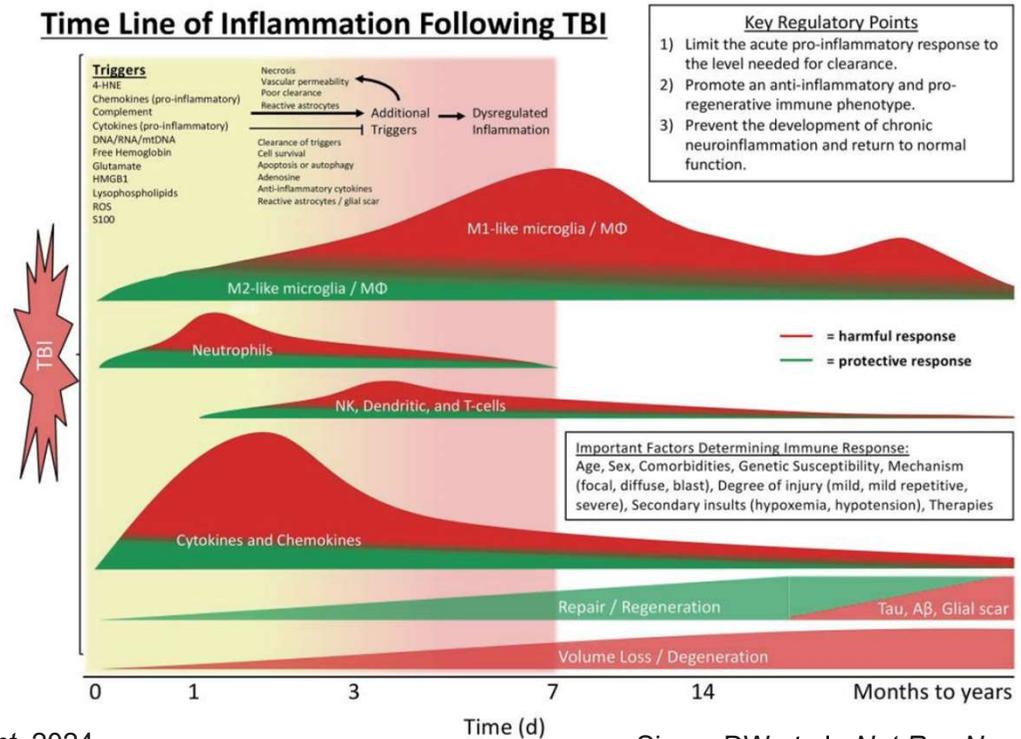
- ✓ TBI包括原发性机械损伤和随后的继发性损伤，神经炎症是继发性损伤的重要表现之一
- ✓ 即使是轻度的TBI也可能导致慢性创伤性脑病，出现抑郁、判断力下降和神经退行性疾病
- ✓ 临床上没有普遍有效的方法可以缓解TBI后的长期继发性损伤，广谱抗炎疗法疗效不佳，新的抗炎靶点和药物亟待开发

TBI中小胶质细胞介导慢性神经炎症



Buccilli B et al., *Surg Neurol Int*, 2024

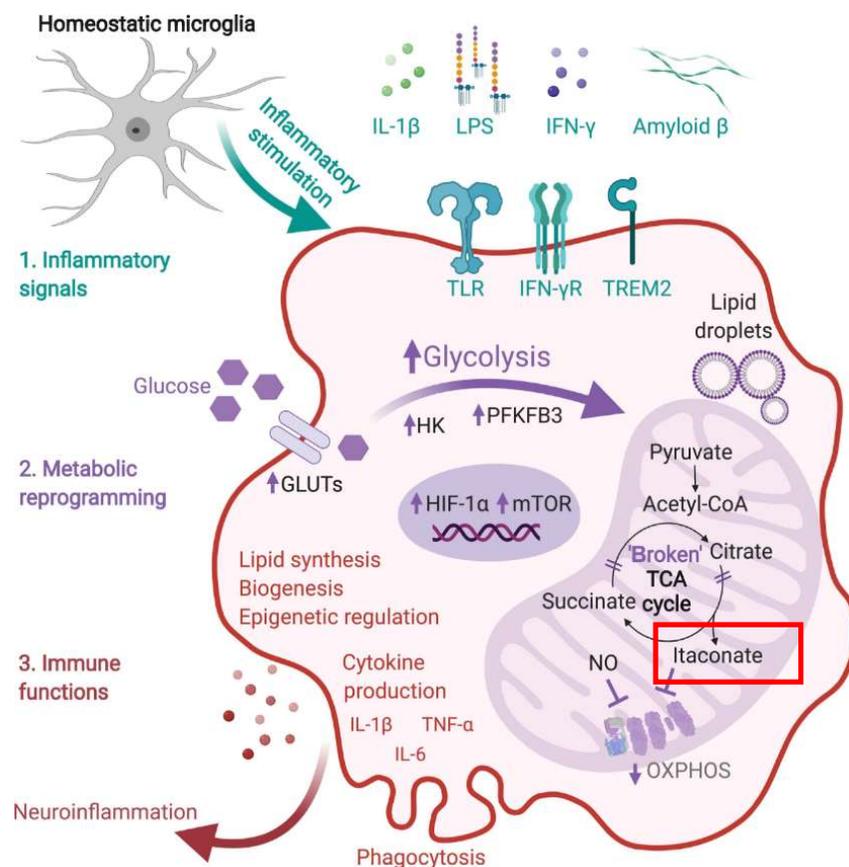
Time Line of Inflammation Following TBI



Simon DW et al., *Nat Rev Neurol*, 2017

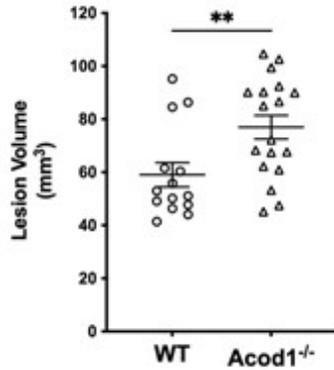
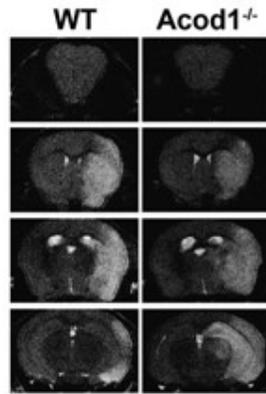
- ✓ 创伤后的神经炎症有助于恢复，然而持续的、失调的神经炎症会造成神经元损伤恶化和退化，促进神经系统疾病的发展
- ✓ TBI多年后损伤灶仍存在神经炎症和大量激活的小胶质细胞

激活的小胶质细胞积累ITA

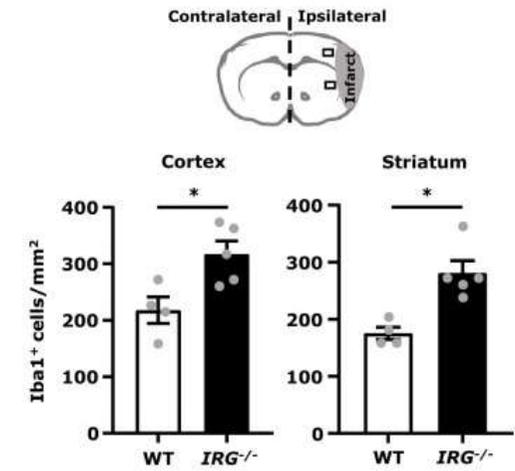
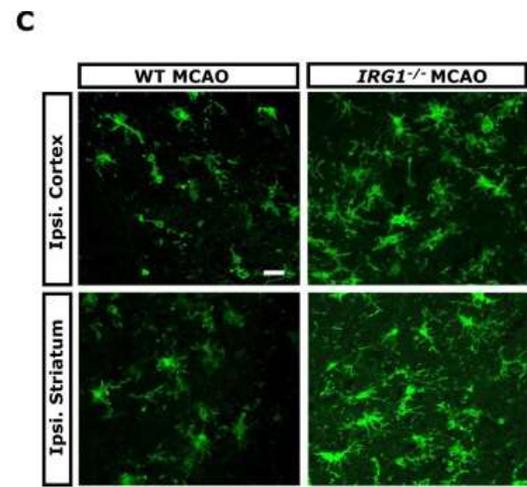
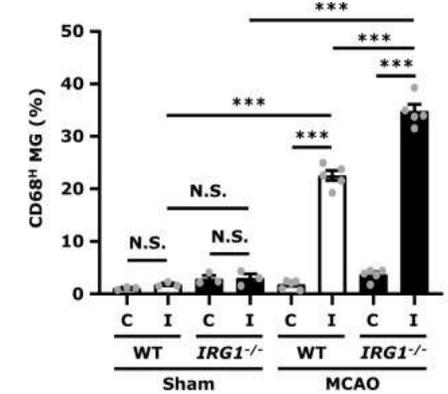
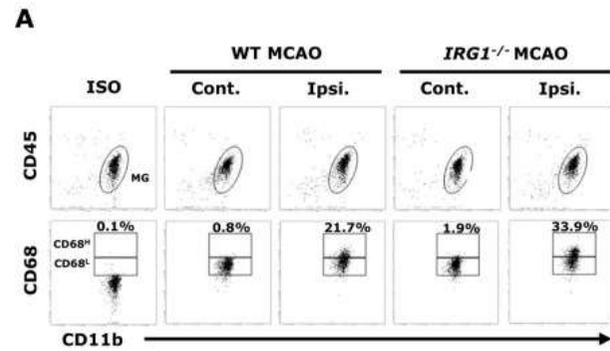


- ✓ 小胶质细胞具有调整其代谢途径以利用环境中可用的底物的能力
- ✓ 促炎激活的小胶质细胞从OXPHOS转变为更具糖酵解性的特征，TCA循环出现两处阻滞，积累衣康酸 (ITA)

ITA/IRG1调控急性脑损伤表型



Vigil TM et al., *Exp Neurol*, 2022

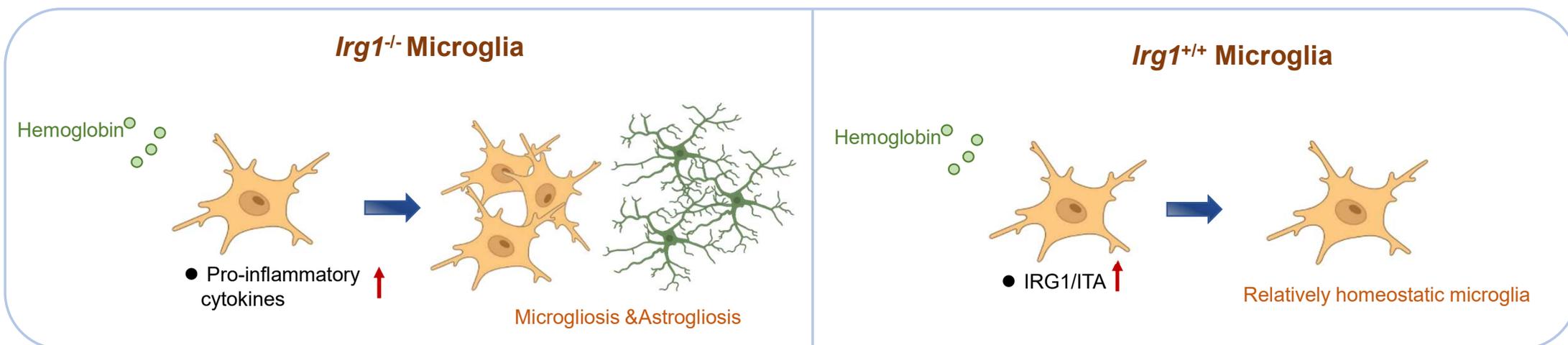


Kuo PC et al., *Brain Commun*, 2021

科学问题与研究假说

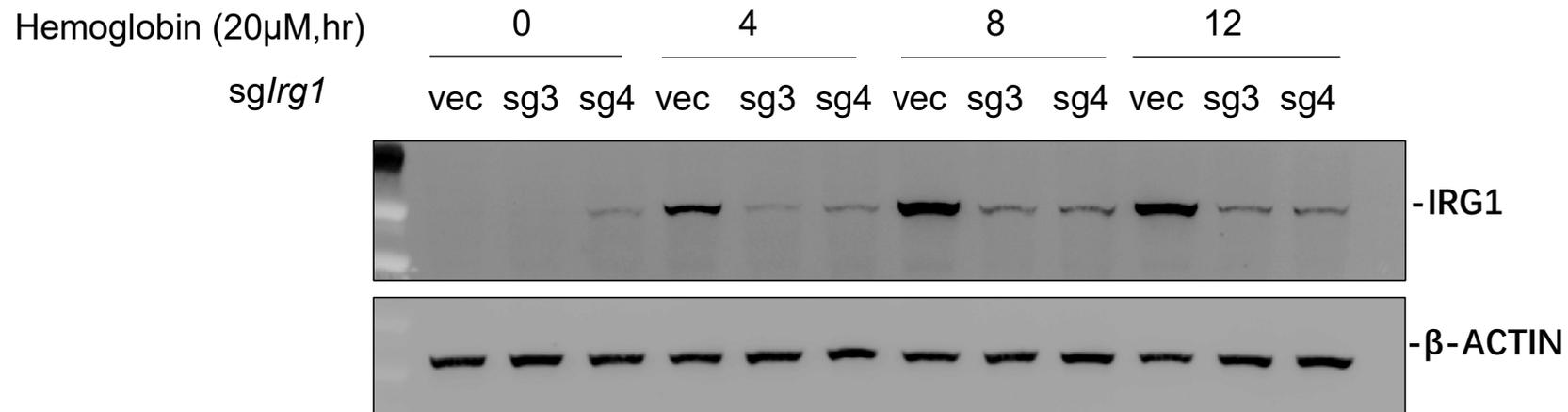
科学问题：

- ✓ 小胶质细胞如何响应脑损伤环境中的信号？
- ✓ *Irg1*在损伤微环境中有什么样的作用？
- ✓ 衣康酸是否有可能缓解和治疗神经炎症？

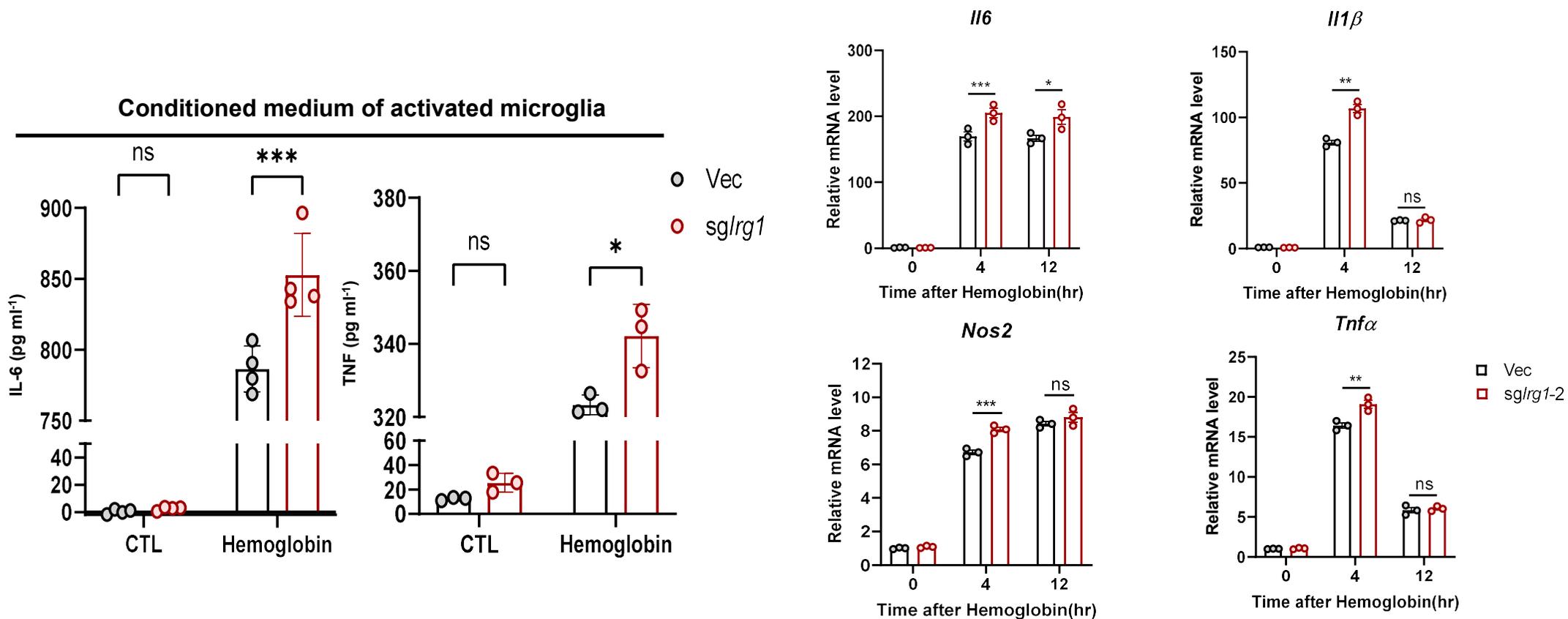


假说：脑损伤灶的小胶质细胞被损伤信号激活表达IRG1并且累积小分子代谢物ITA，ITA重编程小胶质细胞，抑制局部小胶质细胞的过度增殖及随后的星形胶质细胞过度增生，从而改善神经炎症疾病症状。

2 IRG1抑制血红蛋白诱导的小胶质细胞促炎表型

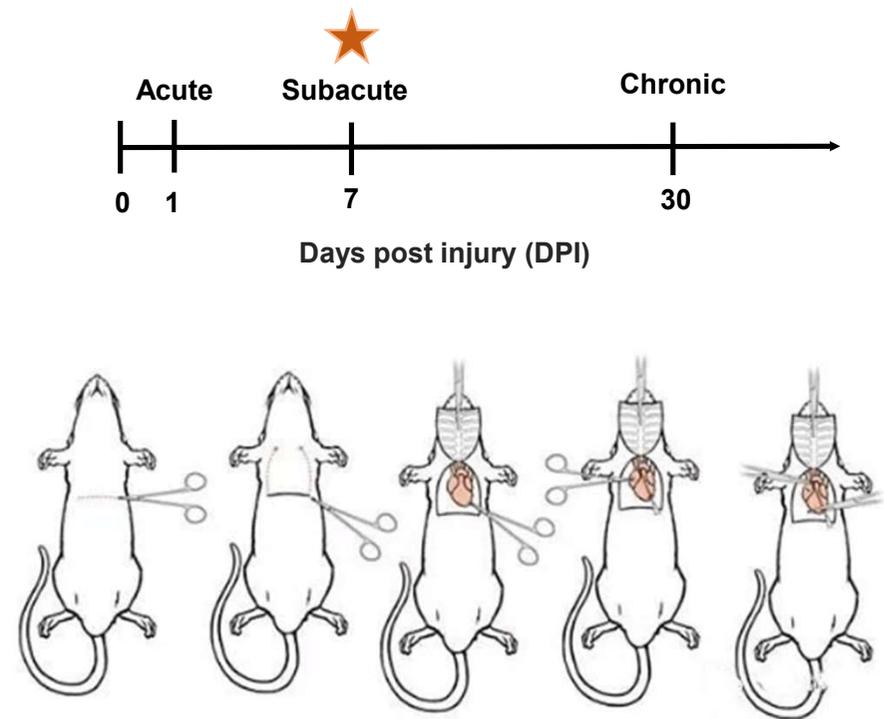
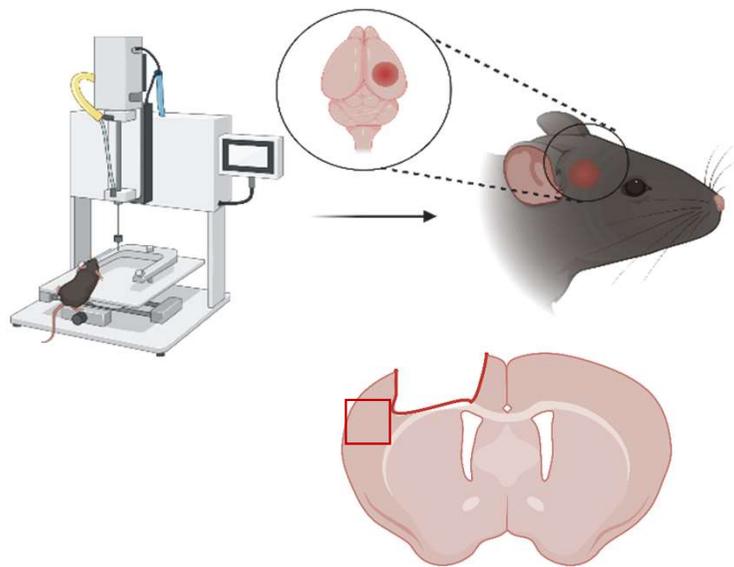


2 IRG1抑制血红蛋白诱导的小胶质细胞促炎表型



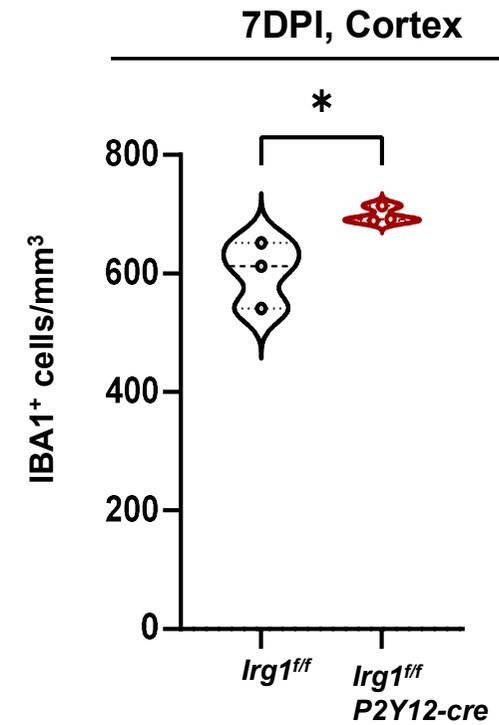
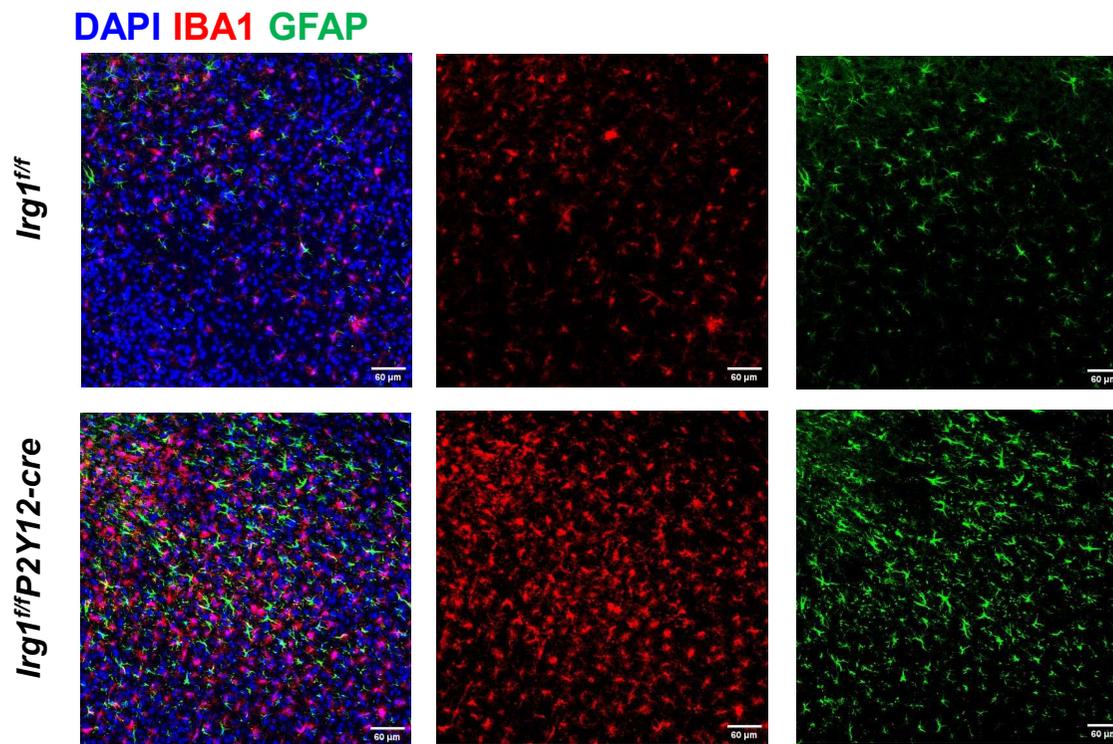
3 *Irg1*缺失加剧了小鼠TBI后的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生

Controlled cortical impact injury model



3 *Irg1*缺失加剧了TBI后的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生

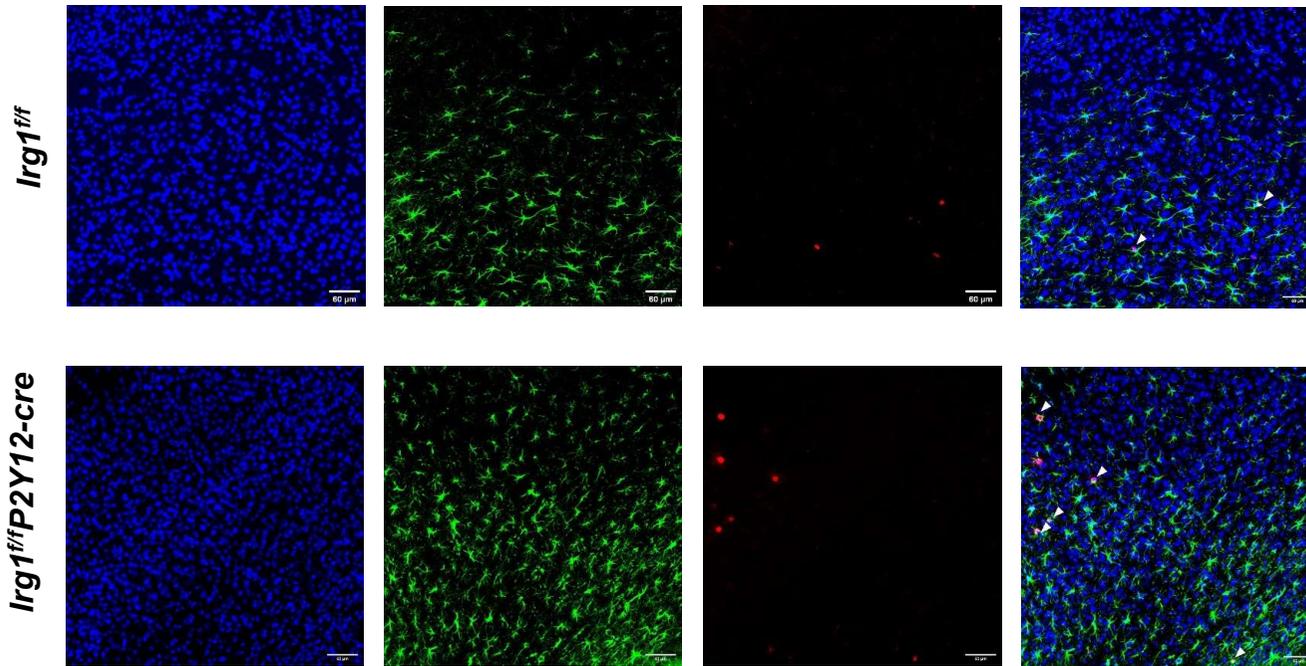
7DPI, Cortex



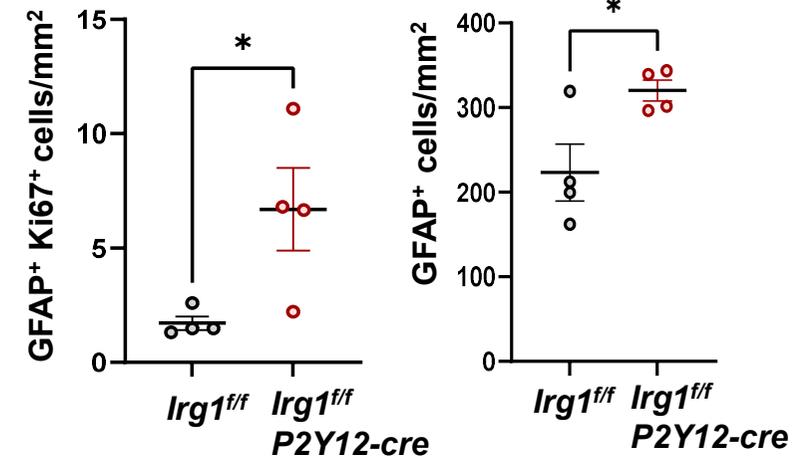
3 *Irg1*缺失加剧了TBI后的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生

7DPI, Cortex

DAPI GFAP KI67



7DPI, Cortex

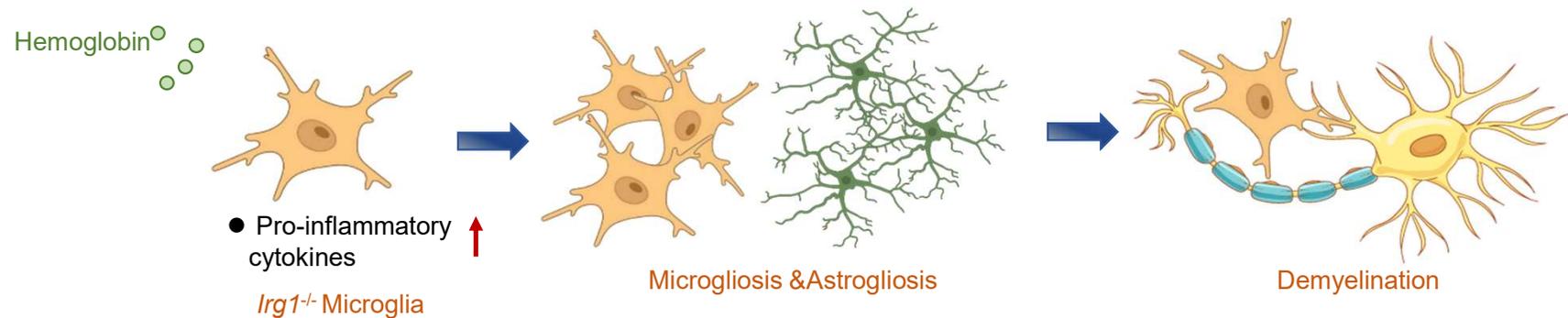


小结

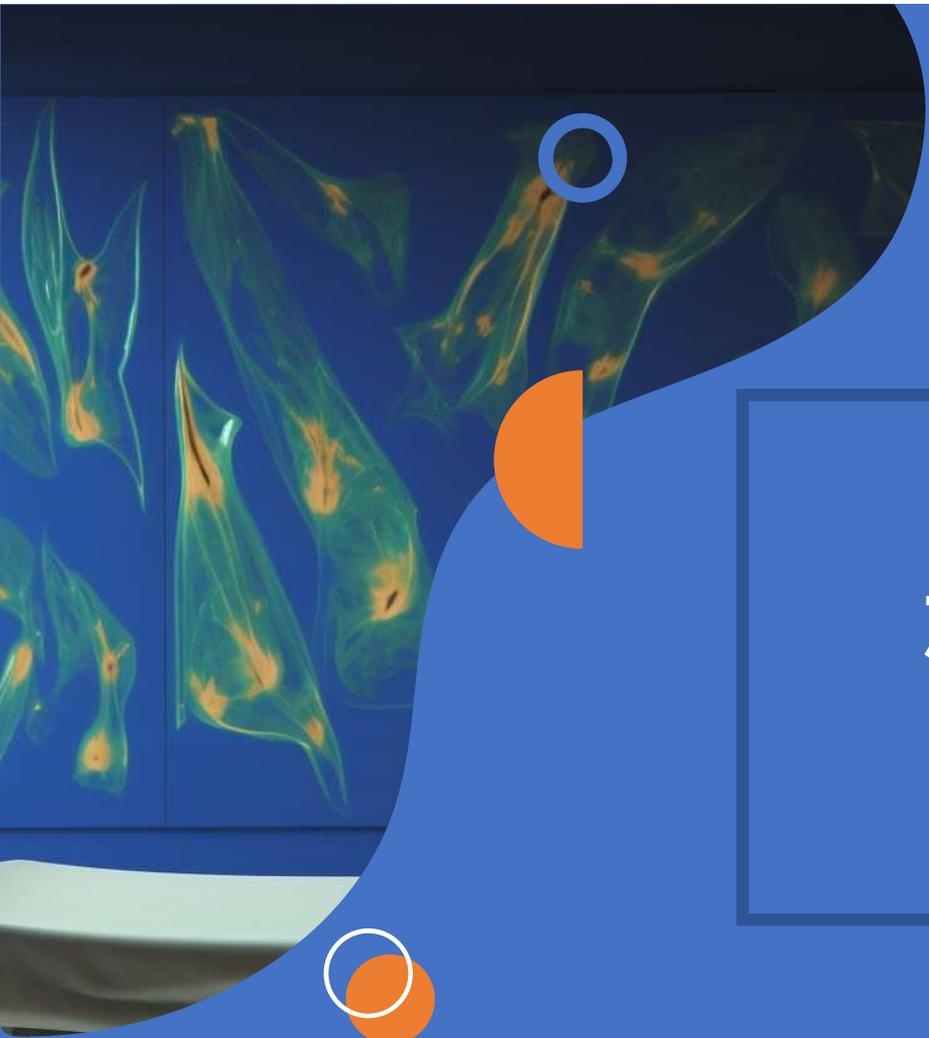
- ✓ 在体外:损伤信号刺激小胶质细胞活化和上调IRG1表达, IRG1则有助于抑制小胶质细胞过度释放以IL-6和TNF- α 为代表的炎症信号;
- ✓ 在体内:小胶质细胞*Irg1*特异性敲除的小鼠相比对照组在损伤灶附近皮层出现更严重的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生;
- ✓ IRG1/ITA调控神经炎症的可能模式: IRG1/ITA可能在损伤信号的刺激下在小胶质细胞中积累, 抑制小胶质细胞的促炎活化和增殖, 从而抑制随后的星形胶质细胞增生, 最终起到对神经炎症的缓解作用。

未来展望

在脑损伤慢性期及神经退行性疾病中存在长期的神经炎症，IRG1/ITA是否能够抑制小胶质细胞的促炎状态，改善髓鞘完整性和神经元稳态，从而缓解认知障碍？



?



敬请各位指正

