

·综述·

小胶质细胞对神经元调控作用的研究进展

黄冲, 喻志源, 王伟, 骆翔

作者单位

华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经内科

武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金
面上项目(No. 817
71341)

收稿日期

2019-09-23

通讯作者

骆翔

flydottjh@163.com

摘要 小胶质细胞是唯一永久存在于大脑中的免疫细胞。生理状态下小胶质细胞起着免疫监视、营养神经元、促进神经环路的建立与成熟、维持稳态等作用。当大脑被病原体入侵或受到损伤时,小胶质细胞被活化,发生形态改变、增殖和迁移、吞噬病原体或细胞碎片、释放某些细胞因子等,通过一定的通路对神经元进行调控,从而影响神经元的存活。最近十年出现越来越多关于小胶质细胞对神经元作用的研究,特异性敲除小胶质细胞和小胶质细胞再入驻将有助于研究其对神经元的作用。本文将对生理和病理情况下小胶质细胞对神经元的调控作用予以综述。

关键词 小胶质细胞;神经元;调控

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191265

本文引用格式:黄冲, 喻志源, 王伟, 等. 小胶质细胞对神经元调控作用的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(7): 392-394.

小胶质细胞是存在于中枢神经系统的免疫细胞,起源于髓系卵黄囊(yolk sac, YS)原始巨噬细胞^[1],它们终身居住在大脑中,通过自我更新来维持细胞数量^[2]。小胶质细胞在胚胎第9.5天通过软脑膜和侧脑室进入大脑,然后根据大脑区域和发育阶段的不同以不同的速率增殖、成熟,从而分布到大脑皮质^[3]。在出生后前2周的时间内,大脑中小胶质细胞的数量增加,在第3~6周,小胶质细胞发生凋亡,同时增殖减少,其数量缓慢减少至先前的50%,此后,大脑中小胶质细胞的数量和密度维持稳定^[4]。小胶质细胞有着静息态和活化态两种状态,静息状态为分枝样,活化状态为变形虫阿米巴样。

1 小胶质细胞的生理作用

生理情况下,小胶质细胞除了对神经元起着重要的作用,还发挥其他多种生理作用。

1.1 生理状态下小胶质细胞对神经元的作用

生理状态下小胶质细胞处于静息状态,分泌多种神经营养因子支持神经元,参与神经环路的形成、促进神经环路的成熟,吞噬凋亡的神经元。

1.1.1 小胶质细胞对神经元的营养作用 生理状况下小胶质细胞分泌营养因子如胰岛素样生长因子1(insulin like-growth factor 1, IGF-1)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等。IGF1与神经元的IGF1R结合,通过PI3K-AKT通路对神经元产生营养作用,支持大脑皮质第5层神经元的存活^[5]。

1.1.2 小胶质细胞影响神经元的发生发育和神经环路的建立 小胶质细胞通过释放可溶性因子并且直接通过物理接触来塑造和修饰神经环路。已经证实用米诺环素抑制小胶质细胞的活性后,神经元的数量减少,而小胶质细胞可通过其释放的细胞因子加强神经元的生发,神经前体对由小胶质细胞

释放的白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL1 β)和 γ 干扰素(Interferon γ , IFN γ)等非常敏感^[6]。小胶质细胞除了通过分泌物影响神经元数量,还通过吞噬作用吞噬神经前体细胞调节其数量^[7],具体机制仍不清楚。小胶质细胞通过吞噬作用对突触进行修剪和清除,对突触的修剪作用依赖于与补体相关的信号通路,小胶质细胞可通过C1q补体受体直接吞噬表达C1q的突触^[8],还可通过调节谷氨酸受体的成熟来促进突触成熟^[9],从而参与神经环路的建立^[10]。

1.1.3 清除凋亡的神经元,调节神经元的存活与死亡 在对小鼠胚胎发育脑的研究中,在初级脉络丛中随着神经元凋亡发生,小胶质细胞聚集且活化,以吞噬和清除凋亡的神经元^[11]。在海马齿状回的颗粒下区(subgranular zone, SGZ)中,小胶质细胞积极吞噬多余的凋亡的新生神经元^[12]。在神经再生中,小胶质细胞吞噬和清除一部分新生的神经元^[9]。

1.2 小胶质细胞的其他生理作用

除了对神经元的上述作用,生理情况下,小胶质细胞分泌的营养因子还可以营养神经元及其他细胞。小胶质细胞可以感受它所处的环境,对细微的环境变化也能产生反应,表现为形态变化和基因表达的变化^[9]。在大脑发育过程中,胚胎期的小胶质细胞参与调节血管生成,神经发生和细胞凋亡;而后,小胶质细胞参与形成成熟的神经环路,是消除和形成突触所必需的过程。此外,小胶质细胞在大脑的学习和记忆中起到重要的作用,小胶质细胞可分泌BDNF,通过BDNF信号通路促进与学习相关的突触的形成^[13]。在体内,小胶质细胞作为主要的天然免疫细胞,还与其他神经元和免疫细胞有着密切的联系,从而发挥了它在脑中的重要作用。

2 病理状态下小胶质细胞对神经元的影响与调控

病理状态下,小胶质细胞受刺激活化,一些免

疫分子如主要组织相容性复合物 II (major histocompatibility complex II, MHC II)、CD86 和 CD80 等表达增强,从而增强其吞噬功能^[14]。活化的小胶质细胞表面表达的受体主要有清道夫受体 (scavenger receptor, SR)、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)、髓样细胞表达的激发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM-2) 等,与相应配体作用后,通过激活下游的信号通路产生相应的细胞反应,如释放细胞因子、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、氧自由基^[14]、炎症因子及抗炎因子^[15,16],增加吞噬活性等,从而介导炎症反应、清除凋亡的神经元。

2.1 活化的小胶质细胞表面受体

2.1.1 SR 包括 CD36、A 类清道夫受体 (scavenger receptor-A, SR-A)、B 类清道夫受体 (scavenger receptor-B, SR-B) 和 CD68 等。小胶质细胞 CD36 作为 SR, 识别特异的氧化的磷脂和脂蛋白,从而参与与凋亡细胞的联系,激发一系列促炎的级联反应,如激活 NF- κ B (nuclear factor κ B)、释放细胞因子、产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等^[17]。在阿尔茨海默病的研究中,小胶质细胞上的 CD36 是 A β 的结合位点。A β 肽段依赖 CD36 与小胶质细胞建立联系,引起促炎反应,导致病理损害^[17]。因此,CD36 作为“疾病感受器”感受危险信号,引发炎症级联反应,是病理生理产生的基础。

2.1.2 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) TLRs 是天然免疫受体家族,是在小胶质细胞中广泛表达的膜糖蛋白,TLRs 是针对感染的特异性免疫应答所必需的。小胶质细胞上可表达 TLR1~TLR9^[14],不同的 TLR 识别不同的抗原相关分子模式 (病原体相关分子模式, pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), TLRs 能识别由坏死神经元释放的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 如高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1 protein, HMGB1) 和代谢物如血红素、血红蛋白等^[18]。缺氧刺激、LPS 或给予红藻氨酸都致 TLRs 表达上调^[19-21],特定 TLR 亚型激活可发挥神经保护作用^[22]。

2.1.3 髓样细胞表达的激发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cell 2, TREM-2) TREM2 作为吞噬受体,介导小胶质细胞吞噬凋亡的神经元细胞膜^[23]。当 TREM2 被激活后,通过跨膜信号分子 DAP12 激活酪氨酸激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK),从而使得小胶质细胞的迁移和吞噬活性增强。TREM-2 还在降低炎症反应过程中发挥重要作用,包括对 TLR 信号通路的抑制作用, TREM2 活性增加可以促进神经元的修复^[24-27]。

2.1.4 CD200 受体和 SIRP α CD200R 属于 I 型膜糖蛋白,限制性地表达于髓系细胞系^[14]。小胶质细胞 CD200R 通过与主要表达于神经元与内皮细胞的 CD200 配体结合保持静息状态。CD200Rs 参与小胶质细胞调节吞噬活性。CD200R 表达下调引起小胶质细胞异常激活是导致神经炎症反应和神经退行性疾病的原因之一^[28,29]。小胶质细胞的 SIRP α 与神经元上的相应配体 CD47 之间相互作用,调控小胶质细胞对神经元的吞噬作用^[30,31]。

2.1.5 补体受体 (complement receptor, CR) 小胶质细胞高表达 C1q、C3R 和 CR5^[32]。补体受体参与调控小胶质细胞的许多

功能,从而影响神经元,例如迁移、吞噬作用、产生和释放细胞因子等^[33]。在小鼠 AD 模型中,小胶质细胞表达 C1q、C3 或 C3R 的缺乏会减少突触的丢失,加快 A β 的清除从而加强认知功能^[34-36]。

2.1.6 巨噬细胞抗原复合物 1 (macrophage-1 antigen, MAC1) MAC1 受体介导细胞吞噬的免疫过程。小胶质细胞 MAC1 受体活化后可使 P47 膜转位产生超氧化物,进而损伤神经元,敲除 MAC1 后可阻断由此造成的神经退行性病变^[37]。

2.2 调控相关分子

除了小胶质细胞的表面受体,小胶质细胞还通过一系列分子实现对神经元的调控作用,如神经递质、嘌呤和腺苷信号分子、细胞因子 (如 TNF α 、IFN、白介素、趋化因子、TGF β 、CSF、IGF 和神经营养因子 NGF、BDNF 等)、Cx3cl1/Cx3cr1、内源性大麻素、外泌体等。小胶质细胞释放的细胞因子参与神经元功能的调节,发挥神经保护或有害作用。TNF α 、IL-1 和 IL-6 对突触可塑性和记忆力有积极作用^[38]。小胶质细胞通过 BDNF 促进学习依赖性突触形成^[6]。高浓度的细胞因子即 IL-1 β 、IL-18、IFN 和 TNF α , 对神经元产生有害作用,损害突触可塑性^[39]。

在中枢神经系统中,CSF-1R 表达于所有的小胶质细胞表面,有研究表明其他种类的神经元也表达 CSF-1R。CSF-1R 的配体,即 CSF-1 和 IL-34,主要由神经元表达^[40]。CSF-1 mRNA 主要在新皮质、胼胝体、小脑和脊髓中表达,IL-34 mRNA 主要在前脑 (新皮质、嗅球和纹状体) 中表达^[41]。在大脑发育过程中,CSF-1 对小胶质细胞的发育和其稳态的维持起重要作用,另外,CSF-1R 还可直接调节神经祖细胞的自我更新、分化和存活^[40]。

一定剂量的 CSF-1R 抑制剂可以减少小胶质细胞的数量,从而耗竭小胶质细胞,除了这种药理学方法,基因敲除法也可敲除小胶质细胞。CSFR1 抑制剂对小胶质细胞的耗竭可以触发在中枢神经系统中表达 Nestin 的潜在小胶质细胞祖细胞的动员,这使得小胶质细胞在 14 d 之内快速繁殖从而再入驻,但尚不清楚再入驻的小胶质细胞能否完全代替原来的小胶质细胞的功能^[42]。大脑损伤后对 CSF-1R 信号的抑制改善了神经元的存活和功能恢复,而在损伤期对 CSF-1R 信号的抑制则增加神经元的损失。因此,在考虑基于 CSF-1R 的治疗时,应考虑小胶质细胞的有益作用和有害作用,以及 CSF-1R 配体对神经元存活的作用^[43]。外周单核细胞和某些神经元也表达 CSF-1R,因此,CSF-1R 抑制剂在起治疗作用时,也有一定的副作用。为了阐明此种治疗方法的安全性和有效性及作用机制,寻找副作用更小的敲除小胶质细胞的方法,还需进行更多研究。

3 结语与展望

小胶质细胞对神经元的调控作用对于维持生理或病理条件下脑稳态至关重要,脑病发病机制与这种调控作用的失调息息相关。如何有效适时地调节小胶质细胞的极性,平衡 M1/M2 亚型之间的极化,是促进神经损伤修复的治疗难题^[44]。中枢神经系统损伤后,受损的神经元产生和释放持续过度的炎症性细胞因子、趋化因子和神经毒性介质 (NO、ROS),小胶质细胞识别受体 (TLR、表面受体、补体受体、清道夫受体、Fc 和吞噬受体

等)的信号传导失衡。小胶质细胞会接收神经元信号,进而调控神经元的活动,特异性敲除小胶质细胞和小胶质细胞耗竭方法可能会为了解小胶质细胞对神经元的作用提供新的研究方法^[42]。尽管疾病状态下的小胶质细胞对神经元通讯的调控以及相关的分子信号传导发生改变,到目前为止,这种失调影响疾病发生发展的程度和机制尚不清楚。因此,探究小胶质细胞对神经元的调控作用可为神经系统疾病的治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Tay TL, Savage JC, Hui CW, et al. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition[J]. *J Physiol*, 2017, 595: 1929-1945.
- [2] Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Tissue-Resident Macrophages Self-Maintain Locally throughout Adult Life with Minimal Contribution from Circulating Monocytes[J]. *Immunity*, 2013, 38: 792-804.
- [3] Swinnen N, Smolders S, Avila A, et al. Complex invasion pattern of the cerebral cortex by microglial cells during development of the mouse embryo[J]. *Glia*, 2012, 61: 150-163.
- [4] Nikodemova M, Kimyon RS, De I, et al. "Microglial numbers attain adult levels after undergoing a rapid decrease in cell number in the third postnatal week." [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 278: 280-288.
- [5] Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, et al. Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development[J]. *Nature Neurosci*, 2013, 16: 543-551.
- [6] Shigemotomogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, et al. Microglia Enhance Neurogenesis and Oligodendrogenesis in the Early Postnatal Subventricular Zone[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 2231-2243.
- [7] Michell-Robinson MA, Touil H, Healy LM, et al. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair[J]. *Brain*, 2015, 138: 1138-1159.
- [8] Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al. The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination[J]. *Cell*, 2007, 131: 1164-1178.
- [9] Sierra A, Beccari S, Diazaparcicio I, et al. Surveillance, Phagocytosis, and Inflammation: How Never-Resting Microglia Influence Adult Hippocampal Neurogenesis[J]. *Neural Plast*, 2015, 2014: 610343.
- [10] Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development[J]. *Science*, 2011, 333: 1456-1458.
- [11] Swinnen N, Smolders S, Avila A, et al. Complex invasion pattern of the cerebral cortex by microglial cells during development of the mouse embryo[J]. *Glia*, 2012, 61: 150-163.
- [12] 丁艳平, 金毅然, 白玉洁, 等. 神经免疫系统对学习、记忆的影响[J]. *解剖学报*, 2018, 49: 543-548.
- [13] Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through BDNF[J]. *Cell*, 2013, 155: 1596-1609.
- [14] 李忠秋, 焦建伟. 小胶质细胞的发育及在中枢神经系统的功能研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31: 1050-1056.
- [15] Lynch M A . The Multifaceted Profile of Activated Microglia[J]. *Mol Neurobiol*, 2009, 40: 139-156.
- [16] Cameron B, Landreth GE . Inflammation, microglia, and alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37: 503-509.
- [17] Silverstein RL , Febbraio M. CD36, a Scavenger Receptor Involved in Immunity, Metabolism, Angiogenesis, and Behavior[J]. *Sci Signal*, 2009, 2: 1-16.
- [18] Kong Y, Le Y. Toll-like receptors in inflammation of the central nervous system[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11: 1407-1414.
- [19] Smith SMC, Friedle SA , Watters JJ. Chronic Intermittent Hypoxia Exerts CNS Region-Specific Effects on Rat Microglial Inflammatory and TLR4 Gene Expression[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e81584.
- [20] Wang FX, Liu SY, Zheng X, et al. TLR1 expression in mouse brain was increased in a KA-induced seizure model[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64: 487-495.
- [21] Yousif NM, De Oliveira ACP, Brioschi S, et al. Activation of EP2 receptor suppresses poly(I: C) and LPS-mediated inflammation in primary microglia and organotypic hippocampal slice cultures: Contributing role for MAPKs." [J]. *Glia*, 2018, 66: 708-724.
- [22] Venezia S, Refolo V, Polissidis A, et al. Toll-like receptor 4 stimulation with monophosphoryl lipid A ameliorates motor deficits and nigral neurodegeneration triggered by extraneuronal α -synucleinopathy[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12: 1-13.
- [23] Hsieh CL, Koike M, Spusta SC, et al. A role for TREM2 ligands in the phagocytosis of apoptotic neuronal cells by microglia [J]. *J Neurochem*, 2009, 109: 1144-1156.
- [24] Neumann H, Takahashi K. Essential role of the microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) for central nervous tissue immune homeostasis[J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184: 92-99.
- [25] Ito H, Hamerman JA. TREM-2, triggering receptor expressed on myeloid cell-2, negatively regulates TLR responses in dendritic cells[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42: 176-185.
- [26] Yeh F, Wang Y, Tom I, et al. TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia[J]. *Neuron*, 2016, 91: 328-340.
- [27] Zhao Y, Wu X, Li X, et al. TREM2 Is a Receptor for β -Amyloid that Mediates Microglial Function[J]. *Neuron*, 2018, 97: 1023-1031.
- [28] Norden DM, Godbout JP. Review: Microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39: 19-34.
- [29] Lourbopoulos A, Ioannidis P, Boura E, et al. Coexistence of Multiple Sclerosis and Ankylosing Spondylitis: Report of Two Cases[J]. *Eur Neurol*, 2013, 70: 149-154.
- [30] Oldenburg PA, Gresham HD, Lindberg FP. CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPalpha) regulates Fc γ and complement receptor-mediated phagocytosis.[J]. *J Exp Med*, 2001, 193: 855-862.
- [31] Lehrman EK, Wilton DK, Litvina EY, et al. CD47 Protects Synapses from Excess Microglia-Mediated Pruning during Development[J]. *Neuron*, 2018, 100: 120-134.
- [32] Marinelli S, Basilico B, Marrone MC, et al. Microglia-neuron crosstalk: Signaling mechanism and control of synaptic transmission[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 138-151.
- [33] Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The Complement System: An Unexpected Role in Synaptic Pruning During Development and Disease [J]. *Ann Rev Neurosci*, 2012, 35: 369-389.
- [34] Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models[J]. *Science*, 2016, 352: 712-716.
- [35] Shi Q, Chowdhury S, Ma R, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9: 1-14.
- [36] Dejanovic B, Huntley MA, Mazière AD, et al. Changes in the Synaptic Proteome in Tauopathy and Rescue of Tau-Induced Synapse Loss by C1q Antibodies[J]. *Neuron*, 2018, 100: 1322-1336.
- [37] Gao HM, Zhou H, Zhang F, et al. HMGB1 Acts on Microglia Mac1 to Mediate Chronic Neuroinflammation That Drives Progressive Neurodegeneration[J]. *J Neurosci*, 2011, 31: 1081-1092.
- [38] Naude PJW, Dobos N, Dennis VDM, et al. Analysis of cognition, motor performance and anxiety in young and aged tumor necrosis factor alpha receptor 1 and 2 deficient mice[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 258: 43-51.
- [39] Lynch MA. Neuroinflammatory changes negatively impact on LTP: A focus on IL-1 β [J]. *Brain Res*, 2015, 1621: 197-204.
- [40] Chitu V, Gokhan S, Nandi S, et al. Emerging Roles for CSF-1 Receptor and its Ligands in the Nervous System[J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39: 378-393.
- [41] Kana V, Desland FA, Casanova-Acebes M, et al. CSF-1 controls cerebellar microglia and is required for motor function and social interaction[J]. *J Exp Med*, 2019, 216: 2265-2281.
- [42] Han J, Harris RA, Zhang XM. An updated assessment of microglia depletion: current concepts and future directions[J]. *Mol Brain*, 2017, 10: 25.
- [43] Arnò B, Grassivaro F, Rossi C, et al. Neural progenitor cells orchestrate microglia migration and positioning into the developing cortex [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5611.
- [44] 张智静, 罗涛. 小胶质细胞极性调节与神经损伤修复研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 30-32, 36.