

小胶质细胞在阿尔茨海默病中相关作用的研究进展

张倩, 赵丰丽*

长治医学院研究生院, 山西 长治

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月29日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆的一种,起病隐匿,是一种进展性神经退行性疾病,也是最常见的痴呆形式,临床表现主要为进行性记忆力丧失、认知功能障碍、精神和行为异常,会逐渐发展至日常生活功能受损,最终生活完全不能自理,对家属的依赖性增加,加大年轻人的负担,同时也加大社会的负担。它与年龄相关,随着当前全球老龄化趋势的增加,其患病人数也随之增加,AD正快速地影响着全人类健康。AD发病机制复杂,近年来,发病机制的研究越来越关注免疫平衡和细胞稳态的调控,人类遗传学数据表明小胶质细胞(microglia, MG)在AD的复杂的发病机制中起着重要作用。小胶质细胞作为脑内主要的免疫细胞,其功能和活化状态是影响AD进展的一个决定性因素。它具有双重特性,能维持脑内微环境的稳态,既可以释放促炎症因子进一步损伤神经元,又可以释放抗炎因子,通过免疫反应提高其吞噬能力,维持着脑环境的稳态。由于小胶质细胞在AD的发生发展以及进行的过程中起着举足轻重的作用,所以对小胶质细胞进行细致的研究还是很有意义的。本文将近年来小胶质细胞在AD发病中的研究进展进行归纳总结,为AD的临床治疗提供新的理论依据。

关键词

阿尔茨海默病, 神经炎症, 小胶质细胞, 神经免疫调控

Research Progress of Microglia Related Role in Alzheimer's Disease

Qian Zhang, Fengli Zhao*

Graduate School, Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 29th, 2021

*通讯作者。

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a kind of senile dementia with insidious onset, is a progressive neurodegenerative disease, is also the most common form of dementia. Its clinical manifestations are mainly progressive memory loss, cognitive dysfunction, mental and behavioral abnormalities. AD will gradually develop to impairment of daily life function. In the end, they are unable to take care of themselves completely, and their dependence on their families increases, which increases the burden of young people and the society at the same time. It is related to age. With the increasing trend of global aging, the number of patients with AD is also increasing. AD is rapidly affecting the health of all mankind. The pathogenesis of AD is complex. In recent years, studies on the pathogenesis have focused more and more on the regulation of immune balance and cell homeostasis. Human genetic data indicate that microglia (MG) plays an important role in the complex pathogenesis of AD. As the main immune cells in the brain, microglia's function and activation state is a decisive factor affecting the progression of AD. It has dual characteristics, can maintain the homeostasis of the brain microenvironment, can release pro-inflammatory factors to further damage neurons, and can release anti-inflammatory factors, through the immune response to improve its phagocytosis, maintain the homeostasis of the brain. Since microglia play an important role in the development and progression of AD, it is of great significance to conduct a detailed study on microglia. In this paper, the research progress of microglia in the pathogenesis of AD in recent years was summarized to provide a new theoretical basis for the clinical treatment of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Neuroinflammation, Microglia, Neuroimmunoregulation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

阿尔茨海默病以痴呆为主要临床表现, 主要发生于老年人群。随着人口老龄化, AD 患者的数量不断攀升, 给患者带来痛苦, 给无数家庭和社会也会带来沉重的负担。身患阿尔茨海默病的患者十分痛苦, 记忆的丧失让他们缺乏安全感。表达能力的缺失让他们不愿意社交, 从而产生自卑自闭的情绪。AD 的特征性的病理变化为脑萎缩, 脑内 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)沉积形成的老年斑、神经元内 Tau 蛋白异常磷酸化所形成的神经纤维缠结、神经元和突触丢失、营养不良的神经突起、胶质细胞异常激活等[1] [2]。这些不断增多的 $A\beta$ 沉积和 NFT 进一步引起神经炎症反应, 导致突触神经元、胆碱能神经元大量缺失、死亡。AD 的病理机制不是单独地影响疾病的进程, 而是通过多途径、多机制的复杂过程彼此互相影响, 最终导致进行性的认知功能障碍。AD 成因复杂, 导致 AD 的具体机制目前仍不清楚, 而在 AD 复杂的发病机制中, 神经免疫炎症近年来受到人们越来越多的关注, 神经炎症是正常人中枢神经系统固有的免疫反应, 通过清除受损组织和病原体, 帮助大脑和脊髓抵抗病原体的侵袭, 促进神经组织的修复。然而, 在一定的病理条件下, 中枢神经系统炎症反应过度激活可能导致神经元损伤, 进一步加重疾病的发展。而其中首要的关注点就在于小胶质细胞, 特征之一是 MG 异常激活后其结构及功能会发生显著变化, 从而产生大量的神经免疫活性物质[3]。有研究发现大脑中小胶质细胞的增殖和激活集中在淀粉样斑块附近, 沉积的斑块中也发现有小胶质细胞的浸润[4], 这逐渐被认为是 AD 的另一病理标志。越来越多的证据表

明,小胶质细胞既可以预防 AD 的发生,也可能对神经元有害。目前暂时还没有有效逆转或者终止 AD 进展的药物,对该病的预防和治疗尚无有效的手段,因此,阐明 AD 的病因,寻找新的靶点,已经成为一项巨大的挑战。本文就小胶质细胞在 AD 发病机制中的作用进行综述。

2. 小胶质细胞的起源与存在

当人脑内受到刺激时,机体会产生炎症来进行防御,而产生的炎症主要是大脑中的神经胶质细胞引起的[5],其中以小胶质细胞过度激活为特征的反应是该过程中一个重要步骤。小胶质细胞是一种充当巨噬细胞的神经胶质细胞,起源于胚胎卵黄囊中的红系祖细胞,是大脑的第一道防线。它们在胚胎发育约 10.5 天时迁移到大脑,然后繁殖,分布于整个脑实质[6][7]。虽然都属于神经系统,但 MG 是唯一来源于中胚层的细胞,也是体积最小的一种胶质细胞[8]。MG 主要由间充质中胚层的巨噬细胞生成,所以它有巨噬细胞的作用。根据其所处状态不同形状也各异,未被激活的 MG 呈现分枝状,被激活后呈现阿米巴状。大脑中 MG 的数量在出生后前 6 周会出现波动,此后的密度和数量将会维持稳定[9]。除了外周造血细胞输入外,在正常情况下可以自我更新,小胶质细胞的数量被认为是稳定的[10]。在出生到衰老,它们保持增殖和调亡的持续平衡[11],而每年约 28%的小胶质细胞更新[12],维持着神经网络的损伤修复,保证神经元健康的运作,在人脑发育及生命和衰老的生理过程中起关键作用[12]。

3. 小胶质细胞的分型

以往对小胶质细胞的研究大多采用 M1、M2 分型的方式对其功能进行解释[10]。普遍被归类为经典的促炎 M1 表型与抗炎 M2 表型。其中 M1 型主要分泌 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 等促炎因子[11],其功能是加重炎症反应,引起神经元变性及脑组织损伤[12]。M2 型主要分泌 IL-4、IL-10、TGF- β 、PDGF 等抗炎因子及神经营养因子[11],有减轻炎症的活跃程度、促进组织修复和重建体内稳态的作用[12]。

4. 小胶质细胞的功能

小胶质细胞在应对损伤、修复组织和抵御神经系统病原体方面发挥着至关重要的作用[13],在正常生理状态下,小胶质细胞处于静息或者不活跃状态,它的细胞排列成分枝状突起,可通过主动收缩和扩张不断的探索周围环境,从而参与全过程[14]。其最重要的特点是它能在外界刺激或损伤的条件下,能迅速改变其形状,向损伤部位移动,从而对环境的变化做出反应而发挥作用[15]。一旦被致病物质激活,就会启动先天免疫反应,因此,小胶质细胞的免疫调节对 AD 具有重要影响。作为大脑的先天免疫细胞,小胶质细胞主要通过表面受体对周围病原体和受损神经做出反应,维持大脑内部环境平衡对大脑的发育至关重要[16]。静息的小胶质细胞以休眠模式监视着周围组织的免疫状态,被异常激活后,清除坏死物质,支持和保护神经系统[17][18],即由静止状态切换到具有吞噬功能的活化状态,同时释放出多种介质和细胞因子,进而参与到疾病的发展过程中,发挥修复组织作用[16]。小胶质细胞是成人脑神经元功能的调节器。当 A β 沉积时,它会通过自身调节保持 A β 的清洁,从而防止认知功能下降[19],与巨噬细胞类似,促炎因素或者直接的神经元损伤可以激活小胶质细胞改变其形状,使其具有吞噬功能,并诱导炎症反应,释放大量的生物活性物质以应对微环境稳态的改变[20],通常情况下,小胶质细胞严格保护和支持神经元。一旦在病理状态下失控,就会失去防御功能产生神经毒性,导致神经元损伤和退化。除此以外,它也有许多其他功能,如监护所在脑区的微环境、调控神经回路中突触的可塑性、促进神经元再生等[10]。

5. 小胶质细胞在 AD 病理损害中的作用

5.1. 小胶质细胞与 A β

脑细胞内外的 A β 一直保持着动态平衡,通常认为,AD 炎症反应的起始原因是 A β 在大脑中的沉积,

神经细胞表面的特定受体与这些有毒的沉积物结合, 进一步激活 MG, 引发一系列诱导神经元死亡的信号传导过程。最终导致了 AD 的发生[21]。AD 病理学研究发现, 大量活化的 MG 在 AD 患者脑部炎症斑块周围聚集和浸润[22], 我们认为 $A\beta$ 可能诱导 MG 趋化并聚集在 $A\beta$ 附近以通过吞噬作用消除病原体。这在沉积物周围形成了一道保护屏障, 紧紧包围淀粉样斑块, 形成一种毒性较小的形式, 防止新的 $A\beta$ 沉积到现有斑块上, 并在周围的神经肽区域清除营养不良的轴突[23] [24]。因此, 神经免疫炎症在早期是一种保护性生理反应。然而随着疾病的进展, 患者大脑中的炎症斑块和神经原纤维缠结不断增多, MG 表面的受体就可以被这些沉积物激活为我们上面所说的 M1 型, 进而产生一系列的神经免疫炎症反应, 不断加重神经元的退化和死亡, 久而久之, 最终导致认知障碍和痴呆[25]。 $A\beta$ 诱导的这些过度活化的小胶质细胞除了吞噬病原体外, 继续表达或释放一些细胞毒性因子和炎症介质, 进一步加剧了 $A\beta$ 的沉积和 Tau 过度磷酸化, 从而形成恶性循环并逐渐加剧 AD [26]。

5.2. 小胶质细胞与 Tau 蛋白

细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化引起的神经原纤维缠结也是 AD 的主要病理变化。Tau 蛋白是主要的微管相关蛋白, 形成微管并维持稳定是其主要作用[27]。AD 患者脑内因为 Tau 蛋白异常磷酸化而导致其生物活性丧失, 这些丧失生物活性的 Tau 蛋白异常聚集形成的 NFTs, 刺激 MG 产生大量炎症因子, 导致 AD 的发生。此外, Tau 蛋白过度表达还抑制突触的可塑性并逐渐降低突触功能, 从而增加小胶质细胞的清除负担。目前已有研究表面, AD 患者脑内激活的小胶质细胞释放的炎症因子, 不仅参与了淀粉样斑块的形成, 还参与了脑内 Tau 蛋白病理改变, 从而改变其正常生理状态进而改变其功能[28]。这些激活的小胶质细胞, 在释放炎症因子诱发炎症反应的同时, 还能加速磷酸化和聚集, 促进 Tau 蛋白的病理传播[29]。

5.3. 小胶质细胞与补体系统

补体是先天免疫系统的重要组成部分, 可以增强吞噬细胞对微生物或受损细胞的清除能力, 小胶质细胞吞噬突触并形成突触连接便是通过补体的作用[30]。在 AD 小鼠模型中, 补体和小胶质细胞在 AD 早期介导突触损失, 当受到毒性 $A\beta$ 刺激时, 成人中枢神经系统中的小胶质细胞会吞噬突触。抑制小胶质细胞补体受体 CR3 可减少吞噬小胶质细胞的数量, 减轻早期突触丢失的程度。

5.4. 小胶质细胞与神经炎症

关于小胶质细胞的分型及具体功能我们上文中已经提到, 即 M1 型和 M2 型, 都可以分泌炎症因子。这些因子在 AD 的神经炎症反应中具有双向调节的作用, 当受到外界一定的刺激后, 小胶质细胞会被激活为 M2 抗炎表型, 其吞噬清除能力增强, 释放抗炎因子起保护作用; 或者会被激活为 M1 促炎表型, 其吞噬清除能力受损, 无法清除沉积的毒物, 并且释放促炎因子, 破坏脑内稳态[13] [31]。这是一个高度动态的过程, 神经炎症中的促炎和抗炎因子对于正常细胞组织代谢的动态平衡至关重要, 如何维持稳态平衡决定了炎症反应的发展。研究发现, 一旦两者之间的动态平衡被打破, 小胶质细胞的基本功能将会受到损伤, 这与 AD 发展进程中的病理现象密切相关[32] [33] [34]。有很多因素会影响小胶质细胞的两种状态, 并且在特定的条件下, 这两种状态可以互相转变。所以在炎症反应中, 小胶质细胞是一把“双刃剑”, 如何抑制 M1 型小胶质细胞的炎症激活, 减轻炎症反应, 增加 M2 型小细胞的神经保护作用, 将促炎表型转换为抗炎表型也是治疗 AD 的一个新思路。

5.5. 小胶质细胞与肠道微生物

肠道和大脑的双向交流是近年来脑科学的重要发现之一。小胶质细胞的活动一度被认为是由血脑屏

障保护而不受循环系统的影响,但现在却被认为是可能与中枢神经系统以外的因素有关。目前有很多研究表明,肠道微生物与宿主之间的相互作用几乎包含所有复杂的层次,从细胞间的直接通信到广泛的系统信号传递,涉及到各种器官和系统,其中就包括中枢神经系统。所以有研究发现肠道菌群在AD患者中发生了改变,更能说明肠道与大脑是双向通讯的。小胶质细胞不仅参与中枢免疫,而且受外周免疫特别是肠道微生物及其代谢物的影响。近年来的研究表明,肠道菌群在促进小胶质细胞成熟和中枢免疫调节方面发挥关键作用,在许多小胶质细胞发生改变的神经系统疾病中,微生物群丰度也随之改变。因此,这些发现提示肠-脑轴双向调节的靶点可能是小胶质细胞。

随着研究的不断深入,这些病理变化都能够促使AD的发生,因此,小胶质细胞功能影响着脑内微环境的稳态。

6. MG 的治疗新策略

关于AD的发病机理,上文已经具体介绍。我们知道小胶质细胞在AD的发生发展中作用十分重要,这为AD的防治提供了新视角。因此将小胶质细胞从促炎表型转为抑炎表型可能成为AD新的治疗方向[35]。而小胶质细胞不仅参与到AD的发病和进展过程中,调控其功能也会对AD的防治起到一定的作用。尽管目前对于小胶质细胞在AD中的功能和病理改变还有很多的未知,但目前的证据指向小胶质细胞作为AD的靶点有巨大潜力。我们也应该充分理解MG的双重作用机制,当前的研究也证明,恢复异常激活的小胶质细胞或者将其特异性清除,都对缓解甚至改善小鼠的认知功能减退有一定的效果,是AD治疗的可能途径。但目前尚未有研究通过特异性的增加小胶质细胞的数量或者提升小胶质细胞的吞噬功能来治疗AD,这也可能是认知功能障碍的潜在治疗方法。

7. 展望

AD距今天被发现报道已经有100多年了,期间人们进行了大量的研究,其病因及发病机理至今尚未完全阐明,临床上也并没有治疗AD的特效药物。随着对神经胶质细胞的深入研究,以小胶质细胞为导向的治疗将得到进一步的发展。我们也可以看出,MG在AD的发病机制中非常复杂,它对神经元起修复和抗炎保护等作用,也可以引起细胞因子、趋化因子及炎性介质的释放,促进 β 沉积、SP及NFTs的形成,导致神经元损伤、死亡,促使AD发生、发展。因此,小胶质细胞被国内外视为治疗AD的新的靶点。而在AD发生发展的不同时期,小胶质细胞作用的靶点、方式也会有所差异。考虑到AD中各类炎症因子发挥的重要作用,今后针对细胞因子、趋化因子以及炎症介质的靶向治疗是一个方向,这似乎意味着多靶点、多方位的联合用药会是以后治疗的方案。目前免疫治疗AD的机制很多尚不清楚,我们应该对其进一步深入研究,从而开发出针对正确免疫靶点的正确药物,实现通过免疫治疗而改善AD的目的。

参考文献

- [1] Graham, W.V., Bonito-Oliva, A. and Sakmar, T.P. (2017) Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annual Review of Medicine*, **68**, 413-430. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042915-103753>
- [2] Zhao, L., Cheng, X. and Zhong, C. (2019) Implications of Successful Symptomatic Treatment in Parkinson's Disease for Therapeutic Strategies of Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 922-930. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00450>
- [3] 丁杜宇, 张巍. 阿尔茨海默病的神经调控治疗[J]. 中国医刊, 2019, 54(5): 16-19.
- [4] Combs, C.K., Karlo, J.C., Kao, S.C. and Landreth, G.E. (2001) β -Amyloid Stimulation of Microglia and Monocytes Results in TNF α -Dependent Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase and Neuronal Apoptosis. *Journal of Neuroscience*, **21**, 1179-1188. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-04-01179.2001>
- [5] Minagar, A., et al. (2002) The Role of Macrophage/Microglia and Astrocytes in the Pathogenesis of Three Neurologic

- Disorders: HIV-Associated Dementia, Alzheimer Disease, and Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, **202**, 13-23. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00207-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00207-1)
- [6] Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D. and Huber, T. (2013) Origin and Differentiation of Microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, 45. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00045>
- [7] Ma, Y., Wang, J., Wang, Y. and Yang, G.Y. (2017) The Biphasic Function of Microglia in Ischemic Stroke. *Progress in Neurobiology*, **157**, 247-272. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.01.005>
- [8] Lawson, L.J., Perry, V.H., Dri, P. and Gordon, S. (1990) Heterogeneity in the Distribution and Morphology of Microglia in the Normal Adult Mouse Brain. *Neuroscience*, **39**, 151-170. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90229-W](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90229-W)
- [9] Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D. and Huber, T. (2013) Origin and Differentiation of Microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, 45. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00045>
- [10] Ransohoff, R.M. (2016) A Polarizing Question: Do M1 and M2 Microglia Exist? *Nature Neuroscience*, **19**, 987-991. <https://doi.org/10.1038/nn.4338>
- [11] Tang, Y. and Le, W. (2016) Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, **53**, 1181-1194. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9070-5>
- [12] Hirsch, E.C., Hunot, S. and Hartmann, A. (2005) Neuroinflammatory Processes in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **11**, S9-S15. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.013>
- [13] Wolf, S.A., Boddeke, H.W. and Kettenmann, H. (2017) Microglia in Physiology and Disease. *Annual Review of Physiology*, **79**, 619-643. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034406>
- [14] 赵方莹, 李礼. 小胶质细胞的发育调控[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(10): 27-37.
- [15] Karperien, A., Ahammer, H. and Jelinek, H.F. (2013) Quantitating the Subtleties of Microglial Morphology with Fractal Analysis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, 3. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00003>
- [16] Leszek, J., Barreto, G.E., Gąsiorowski, K., Koutsouraki, E., Ávila-Rodrigues, M. and Aliev, G. (2016) Inflammatory Mechanisms and Oxidative Stress as Key Factors Responsible for Progression of Neurodegeneration: Role of Brain Innate Immune System. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **15**, 329-336. <https://doi.org/10.2174/1871527315666160202125914>
- [17] Hanamsagar, R. and Bilbo, S.D. (2016) Sex Differences in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders: Focus on Microglial Function and Neuroinflammation during Development. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **160**, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.039>
- [18] Maeda, T., Inagaki, M., Fujita, Y., Kimoto, T., Tanabe-Fujimura, C., Zou, K., Liu, J., Liu, S. and Komano, H. (2016) ATP Increases the Migration of Microglia across the Brain Endothelial Cell Monolayer. *Bioscience Reports*, **36**, e00318. <https://doi.org/10.1042/BSR20160054>
- [19] Kettenmann, H., Kirchhoff, F. and Verkhratsky, A. (2013) Microglia: New Roles for the Synaptic Stripper. *Neuron*, **77**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.023>
- [20] Houtman, J., Freitag, K., Gimber, N., Schmoranz, J., Heppner, F.L. and Jendrach, M. (2019) Beclin1-Driven Autophagy Modulates the Inflammatory Response of Microglia via NLRP3. *EMBO Journal*, **38**, e99430. <https://doi.org/10.15252/emboj.201899430>
- [21] Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G.M., Cooper, N.R., Eikelenboom, P., Emmerling, M., Fiebich, B.L., Finch, C.E., Frautschy, S., Griffin, W.S., Hampel, H., Hull, M., Landreth, G., Lue, L., Mucke, R., Mucke, R., Mackenzie, I.R., McGeer, P.L., O'Banion, M.K., Pachter, J., Pasinetti, G., Plata-Salman, C., Rogers, J., Rydel, R., Shen, Y., Streit, W., Strohmeyer, R., Tooyama, I., Van Muiswinkel, F.L., Veerhuis, R., Walker, D., Webster, S., Wegrzyniak, B., Wenk, G. and Wyss-Coray, T. (2000) Inflammation and Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **21**, 383-421.
- [22] Saito, T. and Saido, T.C. (2018) Neuroinflammation in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, **9**, 211-218. <https://doi.org/10.1111/cen3.12475>
- [23] Yuan, P., Condello, C., Keene, C.D., Wang, Y., Bird, T.D., Paul, S.M., Luo, W., Colonna, M., Baddeley, D. and Grutzendler, J. (2016) TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy. *Neuron*, **90**, 724-739. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.003>
- [24] Maccioni, R.B., González, A., Andrade, V., Cortés, N., Tapia, J.P. and Guzmán-Martínez, L. (2018) Alzheimer's Disease in the Perspective of Neuroimmunology. *Open Neurology Journal*, **12**, 50-56. <https://doi.org/10.2174/1874205X01812010050>
- [25] Condello, C., Yuan, P., Schain, A. and Grutzendler, J. (2015) Microglia Constitute a Barrier That Prevents Neurotoxic Protofibrillar A β 42 Hotspots around Plaques. *Nature Communications*, **6**, 6176. <https://doi.org/10.1038/ncomms7176>
- [26] Perea, J.R., Bolós, M. and Avila, J. (2020) Microglia in Alzheimer's Disease in the Context of Tau Pathology. *Biomolecules*, **10**, 1439. <https://doi.org/10.3390/biom10101439>

- [27] Kadavath, H., Hofele, R.V., Biernat, J., Kumar, S., Tepper, K., Urlaub, H., Mandelkow, E. and Zweckstetter, M. (2015) Tau Stabilizes Microtubules by Binding at the Interface between Tubulin Heterodimers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 7501-7506. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504081112>
- [28] 王丁, 张海波, 宫平, 等. 小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及机制[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(10): 5.
- [29] Jaworski, T., Lechat, B., Demedts, D., Gielis, L., Devijver, H., Borghgraef, P., Duimel, H., Verheyen, F., Kügler, S. and Van Leuven, F. (2011) Dendritic Degeneration, Neurovascular Defects, and Inflammation Precede Neuronal Loss in a Mouse Model for Tau-Mediated Neurodegeneration. *The American Journal of Pathology*, **179**, 2001-2015. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.06.025>
- [30] Chung, W.S., Verghese, P.B., Chakraborty, C., Joung, J., Hyman, B.T., Ulrich, J.D., Holtzman, D.M. and Barres, B.A. (2016) Novel Allele-Dependent Role for APOE in Controlling the Rate of Synapse Pruning by Astrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 10186-10191. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609896113>
- [31] Colonna, M. and Butovsky, O. (2017) Microglia Function in the Central Nervous System during Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, **35**, 441-468. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>
- [32] Paolicelli, R.C., Bolasco, G., Pagani, F., *et al.* (2011) Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. *Science*, **333**, 1456-1458. <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
- [33] Parkhurst, C.N., Yang, G., Ninan, I., *et al.* (2013) Microglia Promote Learning-Dependent Synapse Formation through Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Cell*, **155**, 1596-1609. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.030>
- [34] Wang, W.Y., Yan, M.S., Yu, J.T., *et al.* (2015) Role of Pro-Inflammatory Cytokines Released from Microglia in Alzheimer's Disease. *Annals of Translational Medicine*, **3**, 136.
- [35] Heneka, M.T., Carson, M.J., El Khoury, J., Landreth, G.E., Brosseron, F., Feinstein, D.L., Jacobs, A.H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R.M., Herrup, K., Frautschy, S.A., Finsen, B., Brown, G.C., Verkhatsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., Petzold, G.C., Town, T., Morgan, D., Shinohara, M.L., Perry, V.H., Holmes, C., Bazan, N.G., Brooks, D.J., Hunot, S., Joseph, B., Deigendesch, N., Garaschuk, O., Boddeke, E., Dinarello, C.A., Breitner, J.C., Cole, G.M., Golenbock, D.T. and Kummer, M.P. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, **14**, 388-405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)