

小胶质细胞的双重作用在神经系统疾病中的研究进展

赵璐, 杨光路*, 贾凯茹, 杨晓帆, 潘浩

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月19日

摘要

中枢神经系统(CNS)的免疫系统主要由先天免疫细胞组成。这些是高度特化的巨噬细胞, 要么存在于实质(称为小胶质细胞MG)中, 要么存在于软脑膜、血管周围和脉络丛巨噬细胞。虽然它们主要被认为是吞噬细胞, 但它们的功能远远超出了在发育和疾病过程中简单地去除细胞碎片。近年来小胶质细胞在中枢神经系统疾病中发挥的损伤及保护的双重作用的研究越来越受到重视, 本文通过对小胶质细胞正常功能及在常见中枢神经系统疾病中的作用进行综述, 以寻求更好的临床治疗新思路和新方向。

关键词

抑郁症, 小胶质细胞, 阿尔兹海默症, 脑胶质瘤, 多发性硬化症

Research Progress on the Dual Role of Microglia in Neurological Diseases

Lu Zhao, Guanglu Yang*, Kairu Jia, Xiaofan Yang, Hao Pan

Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 19th, 2023

Abstract

The immune system of the central nervous system (CNS) is mainly composed of innate immune cells. These are highly specialized macrophages that either exist in the parenchyma (referred to as microglia MG) or in the pia mater, perivascular, and choroidal plexus macrophages. Although they

*通讯作者。

文章引用: 赵璐, 杨光路, 贾凯茹, 杨晓帆, 潘浩. 小胶质细胞的双重作用在神经系统疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16401-16405. DOI: 10.12677/acm.2023.13102295

are primarily considered phagocytes, their function goes far beyond simply removing cell fragments during development and disease processes. In recent years, research on the dual roles of microglia in the damage and protection of central nervous system diseases has received increasing attention. This article reviews the normal function of microglia and their role in common central nervous system diseases, in order to seek better clinical treatment ideas and new directions.

Keywords

Depression Disorder, Microglia, Alzheimer's Disease, Glioma of the Brain, Multiple Sclerosis

Copyright © 2023 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. 中枢神经系统(CNS)的免疫组织驻留细胞

中枢神经系统(CNS)由大脑和脊髓组成, 不仅由数十亿个神经外胚层细胞组成, 如神经元, 星形胶质细胞和少突胶质细胞, 还包括常驻免疫细胞, 占有 CNS 细胞的 10%。它们在维持组织稳态方面起着关键作用, 并防止发育、健康和疾病期间的过度免疫反应[1]。因此, 几乎所有器官都存在这种天然免疫细胞类型, 如: 肝脏中有枯否细胞, 皮肤中有朗格汉斯细胞, 肺泡巨噬细胞, 骨骼中有破骨细胞等[2]。

中枢神经系统中的组织巨噬细胞有两种形式: 小胶质细胞位于实质中, 中枢神经系统相关巨噬细胞(CAM)存在于中枢神经系统间质中, 包括脑膜、血管周围间隙和脉络丛。CAM 也称为边界相关巨噬细胞(BAM), 包括血管周围巨噬细胞(PVM), 硬膜下软脑膜巨噬细胞(MM)和脉络丛巨噬细胞[3]。与血管周围小胶质细胞相反, PVM 具有明显不同的位置, 后者被捕获在两个基底层之间: 一个来自内皮细胞, 另一个来自有限的神经胶质细胞[4]。虽然小胶质细胞是位于中枢神经系统实质中靠近神经元的唯一免疫细胞, 但于脑膜(软脑膜, 硬脑膜)和脉络丛也可见 CAM 和其他免疫细胞, 如 T 细胞和 B 细胞, 树突状细胞(DC), 单核细胞, 自然杀伤(NK)细胞和 NKT 细胞。

2. 小胶质细胞在 CNS 疾病中的作用

小胶质细胞对中枢神经系统稳态的细微变化反应迅速[5]。由于它们能够对大量高度多样化的刺激做出反应, 它们几乎涉及所有中枢神经系统疾病, 从退行性和神经发育疾病到肿瘤和自身免疫性神经炎症性疾病[6]。

2.1. 阿尔茨海默(AD)

阿尔茨海默病是一种神经系统退行性疾病。起病隐匿, 呈进行性进展[7]。核心症状是认知功能障碍、记忆力减退, 随着疾病进展, 记忆力障碍多会逐渐恶化, 严重时可出现生活自理能力的严重下降。使患者生活质量严重下降, 病后期可能产生多种并发症[8]。现已有研究指出脂质对大脑稳态和神经功能至关重要, MG 支持 CNS 的正常运作也需要脂质的参与, 脂质可以调节炎症和指导中枢神经系统修复, 从而促进 AD 或其他神经退行性疾病的修复。通过脂质的不同可使得 MG 趋向于不同表型, 如长链脂肪酸(棕榈酸、硬脂酸)激活 Toll 样受体 4 (TLR4)和核转录因子 κ B (NF- κ B)信号通路而促进促炎表型的形成。而多不饱和脂肪酸(n-3) PUFAS、(n-6) PUFAS、油酸、磷脂酰丝氨酸(PtdSer)激活转录因子过氧化物酶体增值

物激活受体(PPARS)、内源性大麻素 2 型受体(CB2)来驱动抗炎表型。故可调整脂质的运用来控制 MG 的吞噬活性, 增强抗炎及抗凋亡基因的表达以缓解 AD 的进程[9]。

2.2. 多发性硬化(MS)

多发性硬化是中枢神经系统最常见的慢性炎症性脱髓鞘疾病[10]。神经纤维外包裹有髓鞘, 免疫系统错误地攻击髓鞘, 可导致神经功能受损, 进而影响神经信号的正常传递, 随着疾病的进展, 患者的肌肉协调性逐渐丧失, 视力逐渐下降, 严重影响患者的日常生活, 降低生活质量[11]。小胶质细胞在脱髓鞘病变早期呈促炎表型, 小胶质细胞主要表达与吞噬作用、氧化损伤和抗原呈递相关的几种差异标志物, 主要表现为促炎反应和糖酵解加重, 抗炎表型主要出现在后期, 具有再生特征和增强的氧化磷酸化, 发生的主要过程是髓鞘再生和组织修复[12]。这种激活在髓鞘损伤和修复过程中是动态调节的, 在促炎/促脱髓鞘状态和炎症消退/促髓鞘再生表型之间切换[13] [14]。小胶质细胞的表型转换是由细胞代谢介导的, 主要体现在脂质、氨基酸、糖及能量代谢。

髓鞘再生需要充足的脂质及 ATP 供给[15], 还需避免 NO 损伤[16]及产生兴奋性细胞毒性, 多方位保证少突胶质细胞前体细胞功能执行并有效地形成髓鞘, 而小胶质细胞在其中发挥着重要的影响作用。首先, 脂质在 CNS 中只能依靠自身合成, 外界无法提供, 髓鞘中脂质质量分数占 78%~80%, 不充足的脂质供给将阻碍髓鞘再生。研究发现小胶质细胞从髓鞘碎片中吸收大量胆固醇, 过量的胆固醇会促进小胶质细胞释放促炎因子并通过反馈作用抑制胆固醇的合成机制[17]。其次, 在氨基酸代谢方面, 小胶质细胞主要通过谷氨酸与精氨酸对髓鞘修复产生影响。一方面, 促炎状态下的小胶质细胞能够增加胞外谷氨酸浓度, 诱导大量钙离子进入少突胶质细胞胞质, 引起少突胶质细胞兴奋性毒性并死亡; 另一方面, 精氨酸在促炎表型中被催化产生 NO 损伤髓鞘, 而在抑炎表型中, 精氨酸被精氨酸酶 I 合成髓鞘修复所必需的多胺和脯氨酸前体——鸟氨酸。

2.3. 脑胶质瘤

脑胶质瘤作为颅内最常见的原发性恶性肿瘤, 其预后不良。MG 能够对其所处免疫微环境的改变做出迅速反应, 并在脑胶质瘤增殖、浸润、转移、免疫逃避和治疗抵抗中发挥关键作用, 这种可塑性主要归因于其具有适应特定表型的能力[18]。有研究显示脑胶质瘤的病程进展可能通过促进遗传不稳定性、支持胶质瘤干细胞(GSCs)调节免疫微环境(TIME)、瘤内血管增长和阻断抗肿瘤免疫等方式推进。而通过改变瘤周围及核心特异性基因表达, 可延长患脑胶质瘤的大鼠寿命[19]。

2.4. 抑郁症

抑郁症已经成为全球范围内造成残疾的最主要原因之一, 尽管药物治疗、物理治疗及心理干预等传统治疗方法发挥了积极效应, 但仍存在治疗费用高、药物不良反应和复发率高等局限性, 且依从性较差。已有研究表明活化 MG 可以通过释放促炎因子来改变突触可塑性、神经发生、和调节色氨酸中的 IOD 活性代谢等多种机制引发抑郁症, 而有氧运动可通过多种机制缓解抑郁症, 其可以降低抑郁模型大鼠海马组织中 IL-1 β 基因表达和蛋白水平, 增加抗炎表型 MG 细胞标志物 Arg1 蛋白表达, 提高炎症因子 IL-4、IL-10 水平, GM 介导的神经炎性反应在抑郁症等精神类疾病中的作用受到越来越多的重视。

小胶质细胞在神经元死亡、突触可塑、突触修剪等正常功能及 AD、MS、脑胶质瘤等神经系统疾病中相关基因及通路总结如下(见表 1)。

总体而言, 越来越多的证据表明小胶质细胞(可能还有 CAM)在多种中枢神经系统疾病中具有病理生理作用, 使其成为治疗干预的候选靶标。

Table 1. Genes and pathways related to normal function and disease of microglia
表 1. 小胶质细胞正常功能及疾病的相关基因及通路

正常功能及致病	基因/通路	参考文献
AD (阿尔兹海默症)	TREM2, DAP12, APOE, CD33, CR1, PLCGI, ABCA7, BIN1	[20]
MS (多发性硬化)	MERT, TREM2, TLR4, MYD88, Notch 信号通路	[21] [22]
脑胶质瘤	MG 特异基因, BMDMS 特异性基因, MHCII, CD74, RAGE, CXCL2-CKLR2	[18]
神经元死亡; 突触可塑性; 突触修剪	CR3, AXL, MER, DAP12; TLR4, CX3CR1; CR3, CX3CR1	[23]

3. 抗炎表型小胶质细胞移植

脑微血管上皮细胞(BMEC)是脑毛细血管的主要组成结构, 其与周细胞、细胞外基质、血管周围星形胶质细胞的足突等形成一层特殊的紧密结构将血液与周围的脑实质隔开, 这种结构被称为 BBB。它们共同调节血液中的循环物质或细胞进入脑组织, 以维持脑组织稳态[24]。

已有研究表明脑脊液的分析常用于诊断和鉴别中枢神经系统疾病。在炎症性中枢神经系统疾病中, 脑脊液通常用于评估免疫病理生理过程。然而, 从脑脊液中获得的细胞相对较少, 使用单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 技术可以揭示细胞群落和组织中低水平存在的不同细胞类型[25]。将抗炎表型小胶质细胞通过鞘注的方式进入血脑屏障并对神经系统疾病起到积极作用, 以及通过调控密封蛋白-5 以预防和治疗相关疾病。

4. 展望

大脑是最复杂的器官, 由数百种细胞组成。单细胞分辨率的分析技术可以了解大脑特定神经解剖区域的转录组学图谱, 为小胶质细胞异质性的研究提供了有力的探索技术, MG 在不同阶段表现的不同作用机制值得进一步深入研究和探讨, 以便寻求更加精确和个体化的治疗方案。

基金项目

国家自然科学基金, 项目编号: 8226050455;
 内蒙古自治区面上项目, 项目编号: YKD2022MS032;
 内蒙古医科大学附属医院重大科研项目, 项目编号: NYFYZD022;
 内蒙古自治区神经系统疾病临床医学研究中心, 项目编号: MYYXT201903;
 内蒙古科技厅项目编号: 2020GG0139。

参考文献

- [1] 马金昀, 程晓东. 小胶质细胞-星形胶质细胞串扰在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的作用[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(3): 289-294. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115354-20220830-00593>
- [2] 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>
- [3] Kierdorf, K., Masuda, T., Jordao, M.J.C. and Prinz, M. (2019) Macrophages at CNS Interfaces: Ontogeny and Function in Health and Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **20**, 547-562. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0201-x>
- [4] Saxena, S., Kruys, V., Vamecq, J. and Maze, M. (2021) The Role of Microglia in Perioperative Neuroinflammation and Neurocognitive Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 671499. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.671499>

- [5] Yang, S., Qin, C., Hu, Z.W., Zhou, L.Q., Yu, H.H., Chen, M., Bosco, D.B., Wang, W., Wu, L.J. and Tian, D.S. (2021) Microglia Reprogram Metabolic Profiles for Phenotype and Function Changes in Central Nervous System. *Neurobiology of Disease*, **152**, Article ID: 105290. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105290>
- [6] Prinz, M. and Priller, J. (2014) Microglia and Brain Macrophages in the Molecular Age: From Origin to Neuropsychiatric Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **15**, 300-312. <https://doi.org/10.1038/nrn3722>
- [7] Bivona, G., Iemmolo, M., Agnello, L., Lo Sasso, B., Gambino, C.M., Giglio, R.V., Scazzone, C., Ghersi, G. and Ciacio, M. (2023) Microglial Activation and Priming in Alzheimer's Disease: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 884. <https://doi.org/10.3390/ijms24010884>
- [8] 许敏慧, 周艺铭, 苏燕, 等. 小胶质细胞脂质代谢在阿尔茨海默病中的作用[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(11): 1168-1172. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115354-20220802-00542>
- [9] Leyrolle, Q., Layé, S. and Nadjar, A. (2019) Direct and Indirect Effects of Lipids on Microglia Function. *Neuroscience Letters*, **708**, Article ID: 134348. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134348>
- [10] Wallin, M.T., Culpepper, W.J., Campbell, J.D., et al. (2019) The Prevalence of MS in the United States: A Population-Based Estimate Using Health Claims Data. *Neurology*, **92**, e1029-e1040. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134348>
- [11] Reich, D.S., Lucchinetti, C.F. and Calabresi, P.A. (2018) Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 169-180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
- [12] Zrzavy, T., Hametner, S., Wimmer, I., Butovsky, O., Weiner, H.L. and Lassmann, H. (2017) Loss of "Homeostatic" Microglia and Patterns of Their Activation in Active Multiple Sclerosis. *Brain*, **140**, 1900-1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awx113>
- [13] Isik, S., Yeman Kiyak, B., Akbayir, R., Seyhali, R. and Arpacı, T. (2023) Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Cells*, **12**, Article No. 1012. <https://doi.org/10.3390/cells12071012>
- [14] Lloyd, A.F. and Miron, V.E. (2019) The Pro-Remyelination Properties of Microglia in the Central Nervous System. *Nature Reviews Neurology*, **15**, 447-458. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0184-2>
- [15] Berghoff, S.A., Spieth, L. and Saher, G. (2022) Local Cholesterol Metabolism Orchestrates Remyelination. *Trends in Neurosciences*, **45**, 272. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.01.001>
- [16] Boscia, F., De, R.V., Cammarota, M., et al. (2020) The Na⁺/Ca²⁺ Exchangers in Demyelinating Diseases. *Cell Calcium*, **85**, Article ID: 102130. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2019.102130>
- [17] 李政灏, 鲁凤凤, 邵麒, 等. 髓鞘脂质的代谢与功能研究进展[J]. 生理学报, 2017, 69(6): 817.
- [18] 陈海蓉, 史建伟, 钱春发. 脑胶质瘤免疫微环境中小胶质细胞作用的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2023, 39(5): 515-519. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112050-20220301-00124>
- [19] Brandenburg, S., Müller, A., Turkowski, K., et al. (2016) Resident Microglia Rather than Peripheral Macrophages Promote Vascularization in Brain Tumors and Are Source of Alternative Pro-Angiogenic Factors. *Acta Neuropathologica*, **131**, 365-378. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1529-6>
- [20] Hollingworth, P., Harold, D., Sims, R., et al. (2011) Common Variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP Are Associated with Alzheimer's Disease. *Nature Genetics*, **43**, 429-435.
- [21] Satoh, J., Kino, Y., Asahina, N., et al. (2016) TMEM119 Marks a Subset of Microglia in the Human Brain. *Neuropathology*, **36**, 39-49. <https://doi.org/10.1111/neup.12235>
- [22] Werneburg, S., Jung, J., Kunjamma, R.B., et al. (2020) Targeted Complement Inhibition at Synapses Prevents Microglial Synaptic Engulfment and Synapse Loss in Demyelinating Disease. *Immunity*, **52**, 167-182. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.004>
- [23] Salter, M.W. and Stevens, B. (2017) Microglia Emerge as Central Players in Brain Disease. *Nature Medicine*, **23**, 1018-1027. <https://doi.org/10.1038/nm.4397>
- [24] Neuwelt, E., Abbott, N.J., Abrey, L., et al. (2008) Strategies to Advance Translational Research into Brain Barriers. *The Lancet Neurology*, **7**, 84-96. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70326-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70326-5)
- [25] Papalexi, E. and Satija, R. (2018) Single-Cell RNA Sequencing to Explore Immune Cell Heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 35-45. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.76>