

腺苷调节小胶质细胞极化改善精神分裂症的研究进展

邱勤明^{1,2}, 肖宇^{1,2}, 赵宏宇^{1,2}, 许海云^{1,2}, 张金玲^{1,2}, 方泽漫^{1,2}, 张文晓^{1,2}, 郭凡女^{1,2},
韩婷婷^{1,2}, 黄庆军^{1,2*}

¹汕头大学精神卫生中心, 广东 汕头

²汕头大学医学院, 广东 汕头

Email: *huangqj@stumhc.cn

收稿日期: 2020年12月22日; 录用日期: 2021年1月22日; 发布日期: 2021年1月29日

摘要

小胶质细胞作为神经炎症的初始细胞, 在中枢神经系统(central nervous system, CNS)免疫中占有重要地位。腺苷是CNS中的重要调节物质, 可通过与小胶质细胞中的受体结合发挥作用。有研究表明, 小胶质细胞与腺苷结合改变表型, 有助于修复损伤的髓鞘, 拮抗精神病样症状。本文主要综述腺苷特性、相关分类、小胶质细胞的特性、表型、相关炎症因子以及其与精神分裂症髓鞘修复相关方面的研究进展。为以“小胶质细胞表型”为靶点, 开发腺苷系统的新型药物治疗精神分裂症提供参考。

关键词

小胶质细胞, 神经炎症, 髓鞘修复, 腺苷, 精神分裂症

Research Progress of Adenosine Can Improve Schizophrenia via Regulating Microglia Polarization

Qinming Qiu^{1,2}, Yu Xiao^{1,2}, Hongyu Zhao^{1,2}, Haiyun Xu^{1,2}, Jinling Zhang^{1,2}, Zeman Fang^{1,2},
Wenxiao Zhang^{1,2}, Fannv Guo^{1,2}, Tingting Han^{1,2}, Qingjun Huang^{1,2*}

¹Mental Health Center Shantou University, Shantou Guangdong

²Shantou University Medical College, Shantou Guangdong

Email: *huangqj@stumhc.cn

Received: Dec. 22nd, 2020; accepted: Jan. 22nd, 2021; published: Jan. 29th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 邱勤明, 肖宇, 赵宏宇, 许海云, 张金玲, 方泽漫, 张文晓, 郭凡女, 韩婷婷, 黄庆军. 腺苷调节小胶质细胞极化改善精神分裂症的研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2021, 10(1): 1-6. DOI: 10.12677/ijpn.2021.101001

Abstract

Microglia cells, as the initial cells of neuroinflammation, play an important role in central nervous System (CNS) immunity. Adenosine is an important regulator in CNS, which can play its role by binding to receptors in microglia cells. Studies have shown that the phenotype of microglia cells can be changed by binding to adenosine, which contribute to rebuilding damaged myelin sheath and antagonizing psychotic symptoms. This article made a systemic review on adenosine, including characteristics and classification, and microglia, including characteristics, phenotype, inflammatory cytokines and the relationship between microglia and myelin repair in schizophrenia. This review will greatly enhance our understanding in the pathophysiology of schizophrenia and thus provide new insight into searching for new targets and medications in treating schizophrenia.

Keywords

Microglia, Neuroinflammation, Myelin Restoration, Adenosine, Schizophrenia

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

精神分裂症给个人、家庭和社会带来巨大的负担，目前尚无有效的治疗方法。研究表明，小胶质细胞参与了精神分裂症患者中的多种病理生理过程，其中腺苷调控小胶质细胞改善精神分裂症作用受到广泛关注。腺苷作为神经系统中的重要调节物质，可能通过调节小胶质细胞极化促进髓鞘的修复改善精神分裂症。因此腺苷系统调节小胶质细胞极化可能会成为精神分裂症预防及治疗的一个重要靶点。

2. 精神分裂症的髓鞘损伤机制

精神分裂症根据病因和发病机制主要分为三个假说：少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)损害学说、多巴胺(dopamine, DA)学说和神经发育学说。精神分裂症大多起病于青壮年，可表现出幻觉、妄想、思维或言语紊乱等阳性症状，情感平淡、冷漠和社交退缩等阴性症状以及认知功能障碍。临床上用药常用于改善阳性症状，而作为重要致残因素的阴性症状一直无有效治疗手段。这提示其病理机制仍旧不清楚，所以寻找抗精神病治疗的新靶点对于揭示精神分裂症发病的生物学机制和提高治疗的有效率具有重要意义。大量临床和基础研究提示髓鞘损伤是精神分裂症的重要影响因素之一。因此从髓鞘损伤和修复的炎性和代谢机制入手研究精神分裂症发病的生物学原因。寻找促进髓鞘修复的方法和条件，并研究其机制，对于寻找抗精神病治疗的新靶点，具有重要的意义。

髓鞘由髓鞘细胞膜和施旺细胞构成，包绕轴突，与许多神经和精神疾病相关。OLs 是负责髓鞘形成的胶质细胞。神经生长的演变中，OLs 经历分化和生长，以及成年后的再髓鞘化。这些过程中的异常与精神分裂症等各种精神疾病的发展有关。一些研究表明精神疾病有 OLs 功能障碍和髓鞘异常，以及髓鞘相关基因如 Olig2、CNP 和 NRG1 表达的改变。然而，这些改变的分子机制仍然不清楚[1]。髓鞘再生是一种高效的中枢神经系统再生过程，由少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)完成。OPCs 被招募至脱髓鞘地点并分化成完全的 OLs，形成新的髓鞘。小胶质细胞是 CNS 驻留的特殊吞噬细

胞，它通过分泌刺激 OPCs 募集和分化的因子来支持再髓鞘化[2]。

3. 小胶质细胞

CNS 由神经胶质细胞、血管和神经元等构成。小胶质细胞为非神经干细胞来源，相关研究表明，因神经干细胞自由分化体系中缺少小胶质细胞，神经元轴突无法与少突胶质细胞缠绕产生完整的髓鞘。当把分离纯化的小胶质细胞条件培养基加入到该共培养体系时，神经元轴突与 OLs 缠绕，形成完整的髓鞘，该结果表明在髓鞘形成过程中需要小胶质细胞的参与。小胶质细胞与神经元和白质都有着重要联系，在表型极化方面表现出与巨噬细胞相似和独特的特征，被认为是 CNS 的巨噬细胞，参与发育过程、稳态、损伤和修复反应，拥有抗炎和促炎的作用[3]。活化的小胶质细胞在病变部位不仅可以分泌促炎因子和细胞毒性物质，使神经凋亡坏死，而且还可以分泌抗炎因子及细胞生长因子从而使神经损伤得以减轻，促进髓鞘修复。

3.1. 小胶质细胞分型

在正常的成人 CNS 中，小胶质细胞处于“静息”状态，且具有双表型和功能可塑性，M2 型(替代激活)和 M1 型(经典激活)是活化小胶质细胞的两种形态，M1 型可以分泌促炎因子，M2 型在血管生成、抗炎因子分泌促进髓鞘修复中发挥重要作用。近年来的研究表明，由于不同激活因子的刺激可以使小胶质细胞表现为不同表型，比如脂多糖和 IFN- γ 刺激小胶质细胞变为 M1 型并释放促炎细胞因子，IL-13 和 IL-4 可以刺激小胶质细胞变为 M2 型并帮助抗炎和组织修复[3]。M1 型主要分泌炎症因子如 IL-6、IL-1、TNF- α 等，使神经受到损伤，这对精神分裂症发展有重要意义；M2 型主要释放 IL-10、IL-4、IL-13 等抗炎细胞因子，有抑炎和促进髓鞘修复的作用。抑制 M1 表型同时刺激 M2 表型被认为是治疗神经炎症相关疾病的潜在治疗方法[4]。

3.2. 小胶质细胞分泌的细胞因子

小胶质细胞激活可表达 IL-13、IL-10、IL-4 等抑炎因子，可以促进组织重构和修复。IL-4 被认为是典型的调节细胞因子，因为在 Th2 淋巴细胞来源的 IL-4 刺激后，首先观察到髓细胞的选择性激活。IL-4 能够操纵小胶质细胞表型，通过增加 M2 表型的极化，起到调节炎症作用。IL-4 在结构和功能上与另一种免疫调节细胞因子 IL-13 相关。IL-13 是一种抗炎细胞因子，据报道可以通过免疫调节防止脱髓鞘和脊髓损伤，但 IL-13 在脑外伤后小胶质细胞介导的免疫应答中的作用尚不清楚。体外研究证实，IL-13 抑制了 LPS 或死亡神经元刺激后大鼠原代小胶质细胞促炎细胞因子的产生。总的来说，IL-13 在体内和体外的释放增强了小胶质细胞和巨噬细胞的抗炎反应[5]。IL-10 通常被认为是典型的免疫抑制细胞因子，其解决炎症和促进周围部位伤口修复的能力已被证实。IL-10 在中枢神经系统中表达，并限制胶质细胞炎症反应。此外还发现，分离的小胶质细胞和星形胶质细胞产生 IL-10 的时间是延迟的。

炎症因子主要有 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等，IL-1 β 是活化的小胶质细胞分泌的最重要的细胞因子之一，它的生成是一种受到严格调控的机制，它通过诱导其他多种促炎细胞因子的表达和自身的生成，协调炎症反应。IL-6 是细胞通讯的重要媒介，具有多种功能，不仅在宿主防御中起着重要的作用，调节炎症反应，还可以营养神经元。在中枢神经系统中，小胶质细胞有 IL-6 受体，而其他两种胶质细胞则没有。由于小胶质细胞的激活和 TNF- α 细胞表达的上调是几种中枢神经系统疾病的共同特征，因此调节 TNF- α 信号通路可能是一个有价值的干预靶点，抑制该因子可以缓解神经炎症[6]。

一般条件下，炎症因子和抑炎因子形成一种动态的平衡关系，从而使神经元的微环境保持稳态。一旦打破稳态就会造成严重后果，分泌炎症因子的小胶质细胞毒性增强，激活神经炎症破坏神经元稳态。

因此保持微环境的稳态具有重要意义。

3.3. 小胶质细胞的中枢炎症作用

研究表明,精神分裂症的发展可能受到小胶质细胞介导的神经炎症的影响。精神分裂症患者某些大脑区域的小胶质细胞数量和小胶质细胞活化数量增加,并且某些促炎因子也有所提高。这与小胶质细胞受刺激后表达相应细胞因子相吻合,因此我们猜测两者的关联性。

M1 的促炎状态和 M2 的神经保护间的失衡可能导致了小胶质细胞的异常改变。CNS 的正常状态需要保证 M1 和 M2 的平衡[7]。M1 可破坏轴突和神经元并使它们损伤变性。神经炎症假说表明,小胶质细胞活化的[8]。研究表明,致病因子的出现而增加并不一定伴随小胶质细胞激活,小胶质细胞激活是一个不断变化的过程,一般青年时期激活程度最高。这也与出现精神分裂症症状的时间比较相符,也再次印证了小胶质细胞激活跟精神分裂症的相关性。脑容量的减少也与降低的抗炎因子有关。这些变化支持大脑中小胶质细胞 M2 减少和 M1 增加与精神分裂症患者相关性[9]。M2 有着抗炎,促进生长和修复的作用。研究也证明,髓鞘形成需要小胶质细胞参与,其中 M2 可以通过 OPCs 来修复和破坏髓磷脂。此外,CNS 中 M2 分泌的相关蛋白和细胞因子对于 OLs 分化为髓鞘是必不可少的[10]。因此,我们大胆推测将活化小胶质细胞的极化为 M2 型是帮助髓鞘修复的重要治疗手段。

4. 腺苷及其受体

腺苷是一种天然的核苷,是人体能量生产和利用系统的重要组成部分。CNS 的腺苷是由三磷酸腺苷(ATP)在能量消耗过程中降解而形成的[11],释放的 ATP 经 5'-核苷酸酶等代谢是胞外腺苷的主要来源。CNS 因为缺血等因素导致 ATP 代谢失衡时可使腺苷明显升高。

腺苷受体在人体的不同分布使得腺苷可以在不同地区发挥不同作用。腺苷可以激活体内四种 G 蛋白偶联受体(A1、A2A、A2B 和 A3)。它的生理重要性取决于这些受体的亲和力和达到的细胞外浓度。这四种受体各自具有不同的组织分布,配体亲和力和信号转导机制,广泛分布于神经系统各类细胞上。这些受体很好地保存在特定细胞的表面,这种生物活性分子的强大的神经调节特性反映在它容易通过血脑屏障,同时作用于 CNS [12]。其中腺苷 A1 和 A3 受体可以抑制腺苷酸环化酶,抑制环磷酸腺苷(CAMP)生成;而 A2 受体则可以激活腺苷酸环化酶,促进环磷酸腺苷(CAMP)生成。腺苷 A1 受体广泛分布于不同的脊椎动物细胞类型中,并且对腺苷的亲和力最高。目前研究发现,四种受体中敏感性最高的是腺苷 A1 受体,起到调节体内炎症因子和细胞因子的作用。一方面,腺苷 A1 受体的长期激活可能导致多巴胺能神经元的损伤和神经退行性疾病的发生,另一方面,A1 受体具有神经保护作用,其信号转导参与抗炎作用。腺苷 A2 受体分为 A2A 受体和 A2B 受体,腺苷与 A2B 受体亲和力较低,与 A2A 受体亲和力较高。A2A 受体大部分存在于脑组织多巴胺富集区,A2B 受体大部分存在于消化系统,可能与肥胖、衰老、癌症等有关,有研究提示内皮细胞 A2B 受体是 LPS 所致急性肺损伤的潜在抗炎靶点。越来越多证据表明 A2A 受体可能调节小胶质细胞的炎症作用。神经调节剂腺苷通过激活 G 蛋白偶联的 A2A 受体来调节小胶质细胞的增殖、趋化性和反应性,是一种很有前途的靶向药物。这与 A2A 受体阻断剂控制几种脑部疾病的能力是一致的。A3 受体可以在人体炎性细胞表面和大脑的不同区域存在。A3 受体在大脑中的存在和功能作用仍然是争论的问题。虽然 A3 受体的 mRNA 在中枢神经系统中表达,但功能受体的证据依赖于特异性不确定的药物。有证据证明 A3 受体可能与细胞凋亡等有关。胃肠道蛋白可以依赖性磷酸化细胞外的信号调节激酶(ERK1/2),从而作用于 A3 受体选择性激活小胶质细胞,可能暗示腺苷的潜在免疫调节作用。由此可以看出腺苷可通过不同受体发挥不同的作用,并且目前各类受体均已研制出特异的拮抗剂和激动剂,这也为探究其作用提供了方便。

5. 腺苷的神经炎症作用

腺苷对小胶质细胞的调节作用受到广泛关注，而小胶质细胞受到腺苷调节后其具体表型变化还需要进一步明确。已知 M2 对精神分裂症治疗的潜在作用。因此我们预测小胶质细胞通过腺苷调节变为 M2 型。有关研究表明，腺苷通过其不同受体亚型调节小胶质细胞，从而呈现促进髓鞘损伤和修复的不同作用。我们前期建立了“小胶质细胞促进髓鞘修复”的神经干细胞自由分化共培养体系，并发现腺苷让小胶质细胞呈现 M2 倾向。

腺苷与精神分裂症的关系早有研究，有观点认为腺苷调节系统主要通过大脑中的抑制性 A1 受体和促进性 A2A 受体发挥作用。A2A 受体阻断和增加 A1 受体激活的联合作用有望产生最大的神经保护[13]。体外研究显示，被小胶质细胞可被 LPS 激活并分泌促炎因子而腺苷可以降低部分促炎因子水平；在体研究显示，腺苷减少小胶质细胞增殖和表达 IL-1 β 、TNF- α 等[14]。铜胺饲料喂养小鼠 4~6 周建立髓鞘受损的铜胺模型后，腺苷可以加快髓鞘再生[15]，使 OPCs 分化。我们的前期实验也发现：外源性腺苷能够逆转慢性 CPZ 诱导的动物模型中精神分裂样行为改变，促进髓鞘修复。

由此我们大胆推测，腺苷让小胶质细胞呈现 M2 倾向，M2 通过分泌细胞因子等途径调节髓鞘的修复，从而改善精神分裂症的部分症状。

6. 总结和展望

综上所述，虽然我们对精神分裂症的研究在不断前进，但对该病的认识还不全面和深入。现有的神经发育学说、DA 理论和 OLS 理论等，均只触及该病发生发展过程的某一方面。本文通过系统地复习文献，论证了腺苷调节小胶质细胞修复髓鞘发挥改善精神分裂症的可能性，但腺苷具体调节小胶质细胞的方式还需要进一步研究，比如腺苷各受体的具体作用还有待进一步探究，以便开发针对性更强的药物。小胶质细胞可能在个体的不同时期和不同部位起到不同作用，从而对精神分裂症产生多方面的影响，因此除腺苷外通过其他途径调节小胶质细胞也是值得商讨的研究方向。

参考文献

- [1] Gouvêa-Junqueira, D., Falvella, A.C.B., Antunes, A.S.L.M., Seabra, G., Brandão-Teles, C., Martins-de-Souza, D., *et al.* (2020) Novel Treatment Strategies Targeting Myelin and Oligodendrocyte Dysfunction in Schizophrenia. *Front Psychiatry*, **11**, 379. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00379>
- [2] Wylot, B., Mieczkowski, J., Niedziolka, S., Niedziolka, S., Kaminska, B. and Zawadzka, M. (2019) Csf1 Deficiency Dysregulates Glial Responses to Demyelination and Disturbs CNS White Matter Remyelination. *Cells*, **9**, 99. <https://doi.org/10.3390/cells9010099>
- [3] Orihuela, R., McPherson, C.A. and Harry, G.J. (2016) Microglial M1/M2 Polarization and Metabolic States. *British Journal of Pharmacology*, **173**, 649-665. <https://doi.org/10.1111/bph.13139>
- [4] Yang, X., Xu, S., Qian, Y. and Xiao, Q. (2017) Resveratrol Regulates Microglia M1/M2 Polarization via PGC-1 α in Conditions of Neuroinflammatory Injury. *Brain, Behavior, and Immunity*, **64**, 162-172. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.03.003>
- [5] Kolosowska, N., Keuters, M.H., Wojciechowski, S., Keksa-Goldsteine, V., Laine, M., Malm, T., *et al.* (2019) Peripheral Administration of IL-13 Induces Anti-inflammatory Microglial/Macrophage Responses and Provides Neuroprotection in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*, **16**, 1304-1319. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00761-0>
- [6] Shamim, D. and Laskowski, M. (2017) Inhibition of Inflammation Mediated Through the Tumor Necrosis Factor α Biochemical Pathway Can Lead to Favorable Outcomes in Alzheimer Disease. *Journal of Central Nervous System Disease*, **9**, Article ID: 1179573517722512. <https://doi.org/10.1177/1179573517722512>
- [7] Bodhankar, S., Lapato, A., Chen, Y., Vandenbark, A.A., Saugstad, J. and Offner, H. (2015) Role for Microglia in Sex Differences after Ischemic Stroke: Importance of M2. *Metabolic Brain Disease*, **30**, 1515-1529. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9714-9>
- [8] Müller, N. (2018) Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin*, **44**, 973-982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>

-
- [9] Laskaris, L.E., Di Biase, M.A., Everall, I., Chana, G., Christopoulos, A., Skafidas, E., *et al.* (2016) Microglial Activation and Progressive Brain Changes in Schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, **173**, 666-680. <https://doi.org/10.1111/bph.13364>
- [10] Gingele, S., Merkel, L., Prajeeth, C.K., Kronenberg, J., von Hoevel, F.F., Skripuletz, T., *et al.* (2019) Polarized Microglia Do Not Influence Oligodendrocyte Lineage cells via Astrocytes. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **77**, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.01.006>
- [11] Jamwal, S., Mittal, A., Kumar, P., Alhayani, D.M. and Al-Aboudi, A. (2019) Therapeutic Potential of Agonists and Antagonists of A1, A2a, A2b and A3 Adenosine Receptors. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 2892-2905. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190716112319>
- [12] Choudhury, H., Chellappan, D.K., Sengupta, P., Pandey, M. and Gorain, B. (2019) Adenosine Receptors in Modulation of Central Nervous System Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 2808-2827. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190712181955>
- [13] Cunha, R.A. (2016) How Does Adenosine Control Neuronal Dysfunction and Neurodegeneration? *Journal of Neurochemistry*, **139**, 1019-1055. <https://doi.org/10.1111/jnc.13724>
- [14] Calovi, S., Mut-Arbona, P. and Sperlágh, B. (2019) Microglia and the Purinergic Signaling System. *Neuroscience*, **405**, 137-147. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.12.021>
- [15] Zhang, J., Yang, L., Fang, Z., Kong, J., Huang, Q. and Xu, H. (2018) Adenosine Promotes the Recovery of Mice from the Cuprizone-Induced Behavioral and Morphological Changes while Effecting on Microglia and Inflammatory Cytokines in the Brain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **13**, 412-425. <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9799-0>