综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001286

小胶质细胞与神经系统发育和阿尔茨海默病的关系

陈 轩，王永红

（重庆医科大学附属第一医院神经内科，重庆 400016）

【摘 要】小胶质细胞（microglia，MG）相关的神经慢性炎症一直被认为是阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）发生的重要机制之一。近年来，MG 在中枢神经系统的发育和维护中的生理功能越来越受到研究者的关注，这种非炎症功能在 AD 的进展中同样发挥作用，阐明 MG 的非炎症功能有助于更全面地理解其在 AD 中所起到的作用。本文就近年 MG 在神经系统发育和维护中的作用以及 AD 发生发展中的作用研究进展进行综述。

【关键词】阿尔茨海默病；小胶质细胞；认知障碍；神经炎症

【中图分类号】R741.02 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-03-23

Microglia in neural development and Alzheimer's disease

Chen Xuan, Wang Yonghong

(*Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Microglia (MG) related chronic neuroinflammation has long been considered as one of the important mechanisms of Alzheimer's disease (AD). Recently, the physiological function of MG in the development and maintenance of the central nervous system has been paid more and more attention by scientists. This non-inflammatory function also plays a vital role in the progression of AD. Elucidating the non-inflammatory function of MG can be help to comprehensive understand its role in AD. This review summarizes the recent advances in the role of MG in the development and maintenance of the nervous system and the role in the development of AD.

【Key words】Alzheimer's disease; microglia; cognitive impairment; neuroinflammation

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种以认知功能减退及人格、行为障碍等为主要临床特征的神经变性疾病，其关键病理标志是脑内 β 淀粉样蛋白（amyloid-beta，Aβ）沉积形成的老年斑（senile plaques，SP）、tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFT）和神经元的缺失。AD 的发生机制尚不明确，目前研究已发现的可能机制包括遗传学因素、Aβ 沉积学说、中枢胆碱能损伤学说、神经炎症学说等。

近年来，随着多项针对 Aβ 清除的药物临床试验失败[1-2]，Aβ 沉积学说在 AD 发生机制中的主导地位遭到质疑，许多学者再次强调了神经炎症在 AD 发生发展中的作用。小胶质细胞（microglia，MG）是参与神经炎症的免疫细胞之一，占中枢神经系统（central nervous system，CNS）细胞总数的 10%，也是 CNS 中主要的单核吞噬细胞。既往研究发现 MG 的免疫功能在 AD 发病中具有重要作用，近年来，MG 在 CNS 正常的发育与维护中的作用正在逐步被揭示，这些非炎症功能在 AD 病程中同样扮演重要角色，本文就 MG 在 AD 中的功能的相关研究进展作一综述。

1 MG 对神经系统的发育和保护作用

既往研究观点认为 MG 只有在中枢神经系统处于疾病状态时才作出反应，最新的证据表明 MG 对神经元的发育，组织结构的形成、调节、维护具有重要作用。这些作用从个体开始发育时就已经出现，并一直持续到个体成熟之后[3]。与出现感染、损伤或疾病状态时所发生的被动应答不同，这些功能基于 MG 对环境持续性的主动监控。正常状态下，MG 胞体上形成许多灵活的分支突起，并在膜上表达多种神经递质受体，从而监控神经元放电功能及突触活动情况[4]，发挥神经保护功能。

1.1 MG 诱导神经元程序性凋亡

正常 CNS 发育时所产生的神经元数目远远超过成熟后存活的神经元数目，因此在神经系统发育过程中有大量的神

作者介绍：陈 轩，Email：453731253@qq.com，
研究方向：认知障碍，阿尔茨海默病。
通信作者：王永红，Email：wyh0232983@163.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1152.054.html（2017-05-16）

经元自发死亡现象。MG 具有吞噬能力，当 CNS 发育过程中出现神经元凋亡后就可以吞噬并清除神经元碎片[5]。不仅如此，当 CNS 发育过程中产生过量的神经元时，MG 能够通过补体介导 KARAP/DAP12 通路引起细胞毒性物质释放[6]，主动杀死神经元来减少其数目。此外，MG 也能诱导神经元前体细胞的凋亡，从而维持海马等大脑皮质的正常发育[7-8]。

1.2 MG 促进神经元突触成熟

CNS 在发育初期不仅会产生过量的神经元，也会形成过量的突触连接，这些过量的突触连接随着发育过程中出现的突触修剪（synaptic pruning）功能而被大量清除，并最终形成成熟的突触结构。近年来，MG 在突触成熟中的作用引起了人们的重视，Schafer 等[9]发现 MG 能够过通过补体 CR3/C3 依赖信号途径发挥突触修剪的作用。Paolicelli 等[10]研究发现缺乏趋化因子受体 CX3CR1 的小鼠海马 CA1 区锥体神经元的微兴奋性突触后电流（miniature excitatory postsynaptic currents，mEPSCs）的频率和幅度相比对照组都有所增加，而 MG 是 CNS 中唯一能够表达 CX3CR1 的细胞，证明 MG 的缺乏造成突触修剪功能障碍。Roumier 等[11]发现在 MG 特异表达受体 DAP12 缺失的基因小鼠中，出现了海马区突触 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic，AMPA）受体表达减少和 N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体亚基 GLuN2B 到 GLuN2A 的发育障碍。这些研究结果表明 MG 与突触成熟密切相关。

1.3 MG 促进学习记忆能力产生

在神经元突触成熟过程中，突触可塑性亦得到强化，这个过程是产生学习记忆能力的分子基础，具体表现为长时程增强（long-term potentiation，LTP）和长时程抑制（long-term depression，LTD）。有关 MG 对突触可塑性形成过程中的作用也得到了研究，Butovsky 等[12]通过建立 CNS 转化生长因子-β 缺失小鼠模型，引起 MG 在出生早期大量减少而神经元数目不变，随后模型小鼠显示出 LTP 的缺失，最终造成小鼠运动能力下降及寿命减少。而另一项大脑 MG 缺陷模型小鼠的研究中，实验组小鼠显示出突触可塑性形成关键介质神经元原肌球蛋白相关激酶受体 B（tropomyosin-related kinase receptor B，TrkB）的缺失，以及海马相关学习记忆能力和运动能力的缺陷[13]。学习记忆能力减退是 AD 的早期表现，突触功能障碍亦是 AD 早期标志之一，因此，MG 正常生理功能丧失所造成的后果可能对 AD 的发生发展起到重要作用。

2 MG 在 AD 中的激活和表型转换过程

在 AD 的相关研究中，研究者在 AD 患者大脑老年斑周围发现大量激活的 MG，从而发现了 MG 与 AD 的关系。当 CNS 出现 Aβ 沉积等 AD 相关病理反应时，大量 MG 会由静止状态进入激活状态，介导神经炎症反应，在 AD 的不同时期发挥不同的作用。

2.1 MG 的激活过程

在 AD 多种病理条件刺激下，MG 会发生细胞活化，表现为大脑组织局部的聚集和增生，伴有细胞形态、免疫表型与免疫功能的变化。细胞形态上，活化的 MG 突起回缩、胞体增大，转变为类巨噬细胞形态；免疫表型上，不同的物质通过经典途径或替代途径激活 MG，产生促炎（M1）或抗炎（M2）2 种不同免疫表型的 MG；免疫功能方面，活化的 MG 会释放多种介质，包括一氧化氮（nitrogen monoxide，NO）、氧自由基、蛋白水解酶、促/抗炎症因子等，控制炎症的启动、维持和终止。MG 的活化是 MG 最重要的特性，它构成 CNS 抵御感染、创伤、缺血、炎症以及 AD 等神经退行性病变的关键环节。

2.2 MG 的表型转换功能

目前研究认为，MG 在 AD 的神经炎症病理过程中同时具有神经保护和神经毒害的双重作用，这种特性与它特殊的免疫表型转换功能有关。内源性刺激物质包括聚集的 α-突触核蛋白、突变的超氧化物歧化酶、Aβ 和 tau 蛋白寡聚体可以诱导 MG 向 M1 型转化，M1 能够激活核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）和一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS）信号通路，产生补体和促炎症因子如白细胞介素（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等，促进炎症反应过度发生，导致神经元突触损伤，加重斑块沉积。M2 在 AD 早期被激活，吞噬细胞碎片和 Aβ，促进神经细胞及组织的修复和重建，同时分泌抗炎症因子 IL-4、IL-10、TGF-β 等对抗 M1 的促炎作用，发挥免疫抑制和神经保护功能[14]。

在 AD 的病程中，MG 的 M1、M2 两种免疫表型是共存的，但随着病理物质对 MG 的过度激活，晚期神经保护功能出现障碍，神经损伤功能占主导，从而导致 AD 的发展。

3 MG 在 AD 中的神经保护功能

3.1 MG 保护神经元存活

AD 发生初期，Aβ 在大脑沉积可以引起细胞损伤，损伤的细胞是潜在的炎症刺激物，MG 可以吞噬这些细胞碎片以维持脑内环境的稳态。除此之外，研究发现激活的 MG 可以释放生长因子如胶质细胞源性神经营养因子（glia-derived neurotrophic factor，GDNF）和 BDNF 营养神经元，促进神经元存活，发挥神经保护作用[15]。

3.2 MG 维持神经元突触功能

研究发现 AD 发生时，活化的 MG 可以释放少量 ATP 营养突触，Pascual 等[16]发现海马中活化的 MG 可以引起突触自发兴奋性突触后电流（spontaneous excitatory postsynaptic currents，sEPSC）的增加，同时 MG 释放的 ATP 作用于星形胶质细胞上的嘌呤能受体 P2Y1，通过代谢型谷氨酸受体介导 EPSC 频率的增加，从而维持突触的正常功能。

3.3 MG 阻止 β 淀粉样斑块形成

研究者发现 MG 对 Aβ 的清除功能是 AD 患者脑内 Aβ 清除机制之一，当 AD 早期出现局部 Aβ 沉积时，MG 会向沉积区域迁移，发挥吞噬功能清除 Aβ。Simard 等[17]在他们的实验中，通过杂交能在大脑中产生 Aβ 的淀粉样前体蛋白-早老

素 1(amyloid precursor protein-presenilin-1,APP/PS1)转基因小鼠和受 CD11b 启动子调节的能够诱导单核细胞自杀的 CD11b-HSV-TK 转基因小鼠,经侧脑室注射更昔洛韦引起脑组织内固有的 MG 凋亡和淀粉样斑块的沉积和增大,并通过免疫荧光的方法证明了来源于骨髓的 MG 会聚集到斑块,发挥吞噬清除 Aβ 的作用。

除此之外,Li 等[18]发现原代 MG 能大量表达清道夫蛋白 CD36,通过 CD36 可以抑制前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)信号通路,促进 MG 对 Aβ 的吞噬。Latta 等[19]通过在 APP/PS1 转基因小鼠颅内注射腺病毒载体评估前额叶和海马 MG 的 IL-4 表达情况,使用 ELISA 方法检测发现 IL-4 的表达增加伴随 M2 型 MG 数量的增加,同时显示出 Aβ 沉积减少的趋势。此外,MG 还可以表达 IL-34 受体,接受神经元释放的 IL-34 从而促进对可溶性 Aβ 寡聚体的清除,减少突触功能缺失和神经元损伤[20]。

另有一些研究发现 MG 可以通过其他方法清除 Aβ 沉积,如分泌蛋白酶降解 Aβ,或是诱导 CNS 中的其他细胞产生 Aβ 降解酶。Majumdal 等[21]发现激活的 MG 含有大量的溶酶体蛋白酶,在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,MCSF)和 IL-6 的诱导下发挥降解 Aβ 的能力,从而发挥神经保护作用。

4 MG 在 AD 中的炎症损伤功能

随着 AD 病程进展,大脑中沉积的 Aβ 增多,MG 也因为 Aβ 的过度刺激而发生正常免疫功能障碍,表现为促炎症增强、抑炎症减弱,导致炎症反应无法消除,形成神经慢性炎症,导致神经毒性作用。Browne 等[22]在过度表达 Aβ 的 APP/PS1 基因小鼠中发现 Aβ 特异性 T 细胞能够引起 MG 过度活化、斑块沉积,并伴随认知能力的受损。此外,研究发现其他系统性炎症疾病也可以引起 AD 患者 MG 过度激活。Perry 等[23]发现呼吸系统或泌尿系统发生感染时,血液循环中的炎性因子可能会穿过脑室周围器官的非屏障性内皮,并刺激脑血管内皮细胞由腔面向基底面分泌炎性因子,从而诱导 MG 激活。

4.1 MG 通过过度炎症刺激损伤神经元

在 Aβ 的刺激下,MG 分泌促炎症因子 IL-1β、IL-6;IL-1β 反过来可以加剧淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein,APP)的生成和 Aβ 的沉积,同时引起神经元内钙超载导致神经元功能缺失和死亡;IL-6 可以促进 MG 的增生,上调 IL-1β 和 TNF-α 等其他促炎症因子的水平加重神经元炎症损害。Bhaskar 等[24]发现寡聚体 Aβ 过度激活 MG 产生 TNF-α,引起神经毒性,诱导神经元死亡。此外,激活的 MG 和死亡的神经元可以释放高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box protein-1,HMGB1),HMGB1 又可以作用于 MG,促进促炎症因子或氧自由基(reactive oxygen species,ROS)释放,诱发级联放大效应加重神经炎症;同时,HMGB1 还可以与 Aβ 结合形成较难降解的 Aβ 寡聚体,抑制 MG 对 Aβ 的清除。

4.2 MG 导致神经元突触功能障碍

研究发现,随着 MG 引起的持续性炎症对神经元的破坏,神经元突触的结构受到损害、突触可塑性下降,同时 MG 突触清除作用异常激活,导致突触缺失、LTP 发生比率降低,突触后膜兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential,EPSP)与正常相比幅值减小、持续时间缩短,进而出现学习记忆能力下降、运动功能障碍、精神行为改变等[25]。同时,研究表明 IL-1β 可以造成突触 AMPA 和 NMDA 受体功能障碍,抑制 LTP 产生;TNF-α 可以诱导谷氨酸兴奋性神经毒性作用,降低 LTP 水平。Coogan 等[26]发现 MG 释放的 IL-1β、TNF-α 等炎症因子会导致与 LTP 产生相关的突触素、突触后致密蛋白 95 和突触足细胞表达减少,LTP 水平下降。此外,过度激活的 MG 会出现线粒体氧化呼吸链功能异常,ROS 产生增加,导致 LTP 损害和学习记忆能力下降[27]。因此,在 MG 过度炎症反应的刺激下,神经突触功能受损,最终造成认知功能损害。

4.3 MG 吞噬功能受损

在 AD 进展期,MG 在过度激活以及炎症反应刺激下,吞噬功能出现障碍,导致 Aβ 清除能力降低。Krabbe 等[28]观察到 AD 基因小鼠中,随着 Aβ 的沉积增多,MG 的吞噬功能降低。Griciuc 等[29]在他们的研究中发现 AD 患者大脑组织中含有过量的补体 CD33,CD33 是一种跨膜蛋白,可在 MG 中表达;他们通过培养 MG,发现 CD33 会抑制 MG 摄取和吞噬 Aβ42 的功能。

4.4 MG 加重 NFT

在 AD 患者中,tau 蛋白发生过度磷酸化,与微管蛋白结合能力大幅降低,产生不稳定的微管结构,形成 NFT 造成神经元损伤。研究发现 MG 和 tau 蛋白的过度磷酸化、聚集等病理反应相关。Bhaskar 等[30]发现 MG 能通过表面上表达的 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)和 IL-1 受体介导 tau 蛋白的过度磷酸化,同时体外实验证明激活的 MG 能够激活 p38 丝裂原激活蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinases,p38 MAPK)途径诱导 tau 蛋白过度磷酸化。Maphis 等[31]的研究发现小鼠海马区 MG 的活化与空间记忆能力的下降、tau 蛋白病理性扩散密切相关,而使用 IL-1 受体阻断剂可以显著减少 MG 诱导的 tau 蛋白病理反应。

总之,随着 AD 病程发展,MG 过度激活,导致不可遏制的神经炎症反应发生,引起胆碱能神经元变性、死亡,产生的病理性物质再级联式加重炎症反应,造成 AD 患者临床症状持续恶化。

5 结 论

随着研究的发展,人们认识到 MG 不仅仅是一种免疫细胞,还具有促进 CNS 发育和维护的生理功能,这些正常功能的丧失可能在 AD 的发生发展中发挥重要作用。同时,随着 MG 神经保护和神经损伤的双重功能被发现,越来越多的证据表明 MG 介导的神经炎症机制与 AD 发生发展密切相关。

因此，重视 MG 的非炎性生理功能，阐明 MG 保护性生理功能缺失或获得的条件和 MG 抗炎症表型的刺激因素及信号通路，有助于进一步认识 MG 在 AD 发生机制中的作用。与此同时，发现阻止 MG 保护性生理功能丧失和诱导 MG 由促炎症表型向抗炎症表型转换的方法，对 AD 的治疗具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 311-321.

[2] Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 322-333.

[3] Salter MW, Beggs S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS[J]. Cell, 2014, 158(1): 15-24.

[4] Tremblay ME, Lowery RL, Majewska AK. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience[J]. PLoS Biol, 2010, 8(11): e1000527.

[5] Marín-teva JL, Cuadros MA, Martín-Oliva D, et al. Microglia and neuronal cell death[J]. Neuron Glia Biol, 2011, 7(1): 25-40.

[6] Schafer DP, Lehrman EK, Stevens B. The "quad-partite" synapse: microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS[J]. Glia, 2013, 61(1): 24-36.

[7] Choi SH, Veeraraghavalu K, Lazarov O, et al. Non-cell-autonomous effects of presenilin 1 variants on enrichment-mediated hippocampal progenitor cell proliferation and differentiation[J]. Neuron, 2008, 59(4): 568-580.

[8] Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex[J]. J Neurosci, 2013, 33(10): 4216-4233.

[9] Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner[J]. Neuron, 2012, 74(4): 691-705.

[10] Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development[J]. Science, 2011, 333(6048): 1456-1458.

[11] Roumier A, Béchade C, Poncer JC, et al. Impaired synaptic function in the microglial KARAP/DAP12-deficient mouse[J]. J Neurosci, 2004, 24(50): 11421-11428.

[12] Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, et al. Identification of a unique TGF-β-dependent molecular and functional signature in microglia[J]. Nat Neurosci, 2014, 17(9): 131-143.

[13] Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor[J]. Cell, 2013, 155(7): 1596-1609.

[14] Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 micmglia in neurodegenerative diseases[J]. Mol Neurnbiol, 2016, 53(2): 1181-1194.

[15] Solito E, Sastre M. Microglia function in Alzheimer's disease[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 14.

[16] Pascual O, Ben AS, Rostaing P, et al. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission[J]. Proc Nati Acad Sci U S A, 2012, 109(4): E197-205.

[17] Simard AR, Soulet D, Gowing G, et al. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2006, 49(4): 489-502.

[18] Li X, Melief E, Postupna N, et al. Prostaglandin E2 receptor subtype 2 regulation of scavenger receptor CD36 modulates microglial Aβ 42 phagocytosis[J]. Am J Pathol, 2015, 185(1): 230-239.

[19] Latta CH, Sudduth TL, Weekman EM, et al. Determining the role of IL-4 induced neuroinflammation in microglial activity and amyloid-β using BV2 microglial cells and APP/PS1 transgenic mice[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 41.

[20] Mizuno T, Doi Y, Mizoguchi H, et al. Interleukin-34 selectively enhances the neuroprotective effects of microglia to attenuate oligomeric amyloid-β neurotoxicity[J]. Am J Pathol, 2011, 179(4): 2016-2027.

[21] Majumdal A, Cruz D, Asamoah N, et al. Activation of microglia acidifies lysosomes and leads to degradation of Alzheimer amyloid fibrils[J]. Mol Biol Cell, 2007, 18(4): 1490-1496.

[22] Browne TC, McQuillan K, McManus RM, et al. IFN-γ production by amyloid β-specific Th1 cells promotes microglial activation and increases plaque burden in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Immunol, 2013, 190(5): 2241-2251.

[23] Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(4): 193-201.

[24] Bhaskar K, Maphis N, Xu G, et al. Microglial derived tumor necrosis factor-α drives Alzheimer's disease-related neuronal cell cycle events[J]. Neurobiol Dis, 2014, 62: 273-285.

[25] Pozueta J, Lefort R, Shelanski ML. Synaptic changes in Alzheimer's disease and its models[J]. Neuroscience, 2013, 251: 51-65.

[26] Coogan AN, O'Neill LA, O'Connor JJ. The P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB203580 antagonizes the inhibitory effects of interleukin-1beta on long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro[J]. Neuroscience, 1999, 93(1): 57-69.

[27] Hayashi Y, Yoshida M, Yamato M, et al. Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice[J]. J Neurosci, 2008, 28(34): 8624-8634.

[28] Krabbe G, Halle A, Matyash V, et al. Functional impairment of microglia coincides with beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60921.

[29] Griciuc A, Serranopozo A, Parrado AR, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta[J]. Neuron, 2013, 78(4): 631-643.

[30] Bhaskar K, Konerth M, Kokikocochran ON, et al. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor[J]. Neuron, 2010, 68(1): 19-31.

[31] Maphis N, Xu G, Kokiko-Cochran ON, et al. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain[J]. Brain, 2015, 138(Pt6): 1738-1755.

（责任编辑：张辉洁）