

DOI: 10.13376/j.cbls/20210122

文章编号: 1004-0374(2021)09-1104-07

小胶质细胞活化在运动延缓AD发病中的作用研究进展

刘冉, 王华林, 李炬, 赵旭东, 侯莉娟*

(北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875)

摘要: 随着全球老龄化趋势的加剧, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 成为影响老年人健康的主要神经退行性疾病。小胶质细胞是中枢神经系统固有的免疫细胞, 但被异常激活释放炎症因子时, 将加剧认知功能衰退。研究表明, 运动可能通过调节小胶质细胞活化及表型, 增加其抗炎因子释放, 清除 A β 沉积, 减少神经纤维缠结, 延缓 AD 病发, 因此, 小胶质细胞表型的稳态调节可能是治疗神经退行性疾病的有效途径。该文将探讨运动调节小胶质细胞活化及表型的可能机制, 总结不同运动项目、干预时间、运动强度调节小胶质细胞动态变化从而延缓 AD 的研究进展, 为运动干预神经系统退行性疾病提供理论支持。

关键词: 阿尔茨海默病; 小胶质细胞; 神经炎症反应; 运动干预

中图分类号: R749.16 **文献标志码:** A

Research progress on the role of microglia activation in exercise intervention in AD

LIU Ran, WANG Hua-Lin, LI Ju, ZHAO Xu-Dong, HOU Li-Juan*

(School of Physical Education and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: With the aggravation of global aging, Alzheimer's disease (AD) has been becoming a major neurodegenerative disease affecting human health. Microglia are inherent immune cells in the central nervous system, When they are abnormally activated to release inflammatory cytokines, they will exacerbate cognitive decline. Studies have shown that exercise may regulate microglia activation and phenotype to increase the release of anti-inflammatory factors, clear A β deposition, reduce neuro fibrillary tangles and delay the onset of AD. So restoring phenotypic homeostasis of microglia maybe the effective way to treat neurodegenerative diseases. This article will discuss the possible mechanism of exercise regulating microglia activation and phenotype, summarize the different exercise items, intervention time, and exercise intensity to adjust the dynamic changes of microglia to delay AD, and provide theoretical support for exercise intervention in degenerative diseases of the nervous system.

Key words: Alzheimer's disease; microglia; neuroinflammatory reaction; exercise intervention

随着全球老龄人口的增加, 老龄化问题已成为影响国家战略、制约经济发展的因素。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人群中发病率较高的慢性中枢神经系统退行性疾病。我国现有 AD 患者 1 000 余万人, 是世界上患病人口最多的国家^[1]。AD 临床主要表现为进行性认知和记忆功能减退、精神行为异常, 不仅日常生活能力降低, 还大大加重家庭及社会负担^[2]。目前, 尚无根治 AD 的有效药物, 因此采取物理干预预防或延缓 AD 病发成为老年脑科学的重要研究课题。

前期研究表明, 体育锻炼可以提高老年人最大摄氧量, 改善大脑血液循环和氧供, 增加感觉运动网络完整性, 减少大脑灰质萎缩, 在提高老年人情景记忆、语言流畅性等认知功能中发挥重要作用^[3-4]。有氧运动可以增加海马神经元神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的释放,

收稿日期: 2021-03-09; 修回日期: 2021-08-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31971095)

*通信作者: E-mail: houlj@bnu.edu.cn

促进突触长时程增强,改善轻度认知障碍患者脑结构和功能可塑性^[5]。小胶质细胞(microglia, MG)是中枢神经系统的免疫细胞,发挥免疫稳态调节作用,研究表明,生理状态下MG可吞噬、清除异常蛋白聚集产物,从而减少β-淀粉样蛋白沉积,延缓认知功能的降低;但其异常激活时,大量释放促炎因子,引发促炎级联反应,导致神经元损伤^[6-7]。运动通过调节小胶质细胞活化及表型,增加抗炎因子释放,降低神经炎症发生,且不同强度的运动对小胶质细胞活化及功能影响不同,因此小胶质细胞正常活化及表型功能改变的稳态调节可能是防治神经退行性疾病的途径。本文将探讨运动调节小胶质细胞活化及表型的可能机制,总结不同运动项目、干预时间和运动强度调节小胶质细胞动态变化从而延缓AD的研究进展,为神经系统退行性疾病的运动干预提供理论支持。

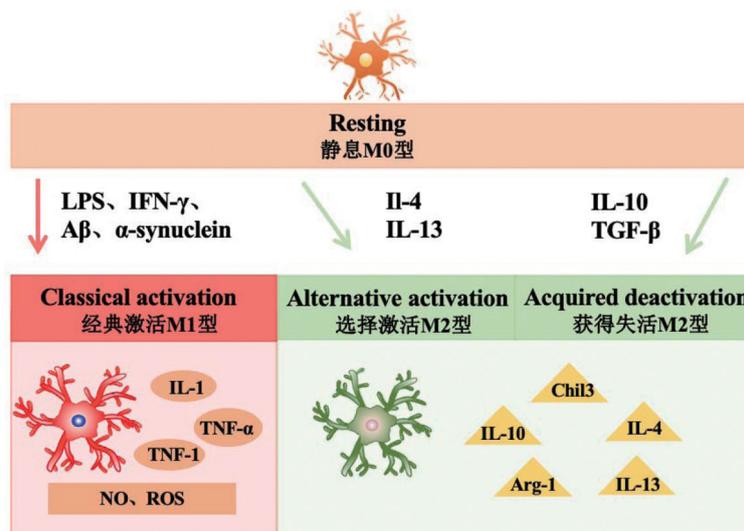
1 小胶质细胞功能障碍导致AD的发病机制

1.1 小胶质细胞表型及功能

中枢神经系统由神经元和神经胶质细胞组成,神经胶质细胞包括小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞。小胶质细胞属于单核巨噬细胞系,占大脑细胞的10%~15%,是抵御病原入侵的重要免疫防线^[7]。小胶质细胞正常激活后通过吞噬有害物质、分泌抗炎因子来保证组织修复和维持脑内稳态,但是异常激活会增加炎症介质,损害免疫清除过程,

引发神经疾病^[8]。

在健康大脑中,小胶质细胞具有形态可塑性和多向性特征,根据其激活状态分为“静息M0型”和“活化M1/M2型”,不同激活状态的MG能够迅速改变形态和功能响应脑内微环境的变化(图1)。神经元通过分泌与小胶质细胞膜受体结合的神经递质,包括γ-氨基丁酸、乙酰胆碱和去甲肾上腺素来维持小胶质细胞处于静息M0型,胞体小突起多,不断监控其周围脑内微环境的变化;小胶质细胞受到多种因子刺激后可以转变为活化M1和M2型,胞体变大且突起减少增粗(通称阿米巴样)^[9],不同活化表型在神经系统中发挥不同免疫作用。当受到免疫细胞和分子,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)和α-突触核蛋白(α-synuclein)等刺激时,小胶质细胞极化为经典激活M1型,通过分泌肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等炎性介质,损伤周围神经细胞。白细胞介素(interleukin, IL) 4/13可诱导小胶质细胞极化为选择激活M2型,主要促进精氨酸酶(arginase-1, Arg-1)和几丁质酶-3(chitinase-3, Chil3)等产生,起到抗炎、组织修复和重建细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的作用;IL-10、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)可诱导小胶质细胞转化为获得失活M2型,主要是抑制促炎因子产生,缓解急



小胶质细胞根据其激活状态分为“静息M0型”和“经典激活M1型、选择激活M2型和获得失活M2型”,不同激活状态的MG能够迅速改变形态和功能响应脑内微环境的变化。

图1 小胶质细胞的表型及转化

性炎症,有益于调节炎症和伤口愈合^[7,10-12](图1)。

1.2 小胶质细胞介导的神经炎症

AD的神经病理学特征主要包含A β 沉积形成老年斑、Tau蛋白过度磷酸化形成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、突触丢失、神经炎症、氧化应激和神经元坏死等^[13]。在疾病发生的初始阶段,小胶质细胞极化为M2型,释放神经营养因子及抗炎因子,通过发生短暂的氧化应激,增强吞噬功能,加快对坏死组织清除,有助于修复中枢神经系统中的受损组织。但如果应激的持续时间延长,小胶质细胞通过一系列信号转导途径,极化为M1型MG,促炎细胞因子和细胞毒性物质分泌释放增多,造成神经元非特异性损伤。小胶质细胞中大量表达的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)在建立机体免疫系统中起重要作用。TLRs受到LPS刺激激活后,使衔接蛋白MyD88与受体结合并诱导白细胞介素-1受体相关激酶(IL-1R-associated kinase, IRAK)磷酸化,然后IRAK与受体分离与肿瘤坏死因子相关因子受体6(TNFR-associated factor-6, TRAF6)结合,激活两条主要的促炎通路,一条经由丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导途径传递,使p38-MAPK刺激小胶质细胞极化为M1型,释放大量炎症因子、黏附因子等,采用p38抑制剂阻断炎症通路的发生能够减缓AD进展^[14];另一条经由核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号转导途径,引起NF- κ B释放入核,识别并结合p65蛋白导致炎症因子表达增强^[15]。另外,在APP/PS1模型小鼠中,NF- κ B炎症通路被激活,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎细胞因子表达显著增加,这些炎症介质进一步激活NF- κ B信号通路^[16],使炎症反应级联放大。

在神经退行性疾病中,异常聚积的A β 、Tau蛋白和 α -突触核蛋白等蛋白质可导致小胶质细胞发生慢性激活,使得M1/M2型小胶质细胞功能紊乱并发生免疫功能障碍,大量释放炎症介质,加速Tau蛋白磷酸化;此外,ROS和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)水平升高也是引起小胶质细胞向M1型极化的关键因素,可导致促炎细胞因子和其他炎症介质的进一步产生,加重神经损伤^[17]。此外,Tau蛋白过度表达导致突触功能的退化,加重小胶质细胞的清除负担,增加神经原纤维缠结^[18]。小胶质细胞中CCx3C趋化因子受体1的缺失导致IL-1 β 增加,神经元内 β 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)表达增多,A β 沉积增加^[19];

其中IL-1 β 会引起神经元内钙离子超载,神经元功能缺失或死亡,加重AD神经原纤维缠结^[20]。Shi等^[21]证明消除MG或控制其活化可以阻断Tau蛋白磷酸化进程,AD风险基因载脂蛋白E可能通过参与M1/M2型小胶质细胞极化对Tau进行调控。小胶质细胞表达的触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)基因变异会使AD风险增加2~4倍^[22]。在APP/PS1模型小鼠中,TREM2基因缺陷或转导受损导致M1型小胶质细胞增多,且小胶质细胞密度与Tau蛋白病理之间存在显著的正相关^[23]。然而,有研究发现TREM2^{R47H}作为TREM2最常见变体可以通过降低补体组分蛋白(complement component 1q, C1q)在突触中积累,减少M1型小胶质细胞活化,从而保护神经元免受Tau病理影响,也是首次发现TREM2^{R47H}对Tau蛋白介导的神经退行性变具有保护作用^[24]。

1.3 小胶质细胞吞噬活性影响突触内稳态

神经元在个体发育中会形成大量突触连接,产生信号传递^[25]。小胶质细胞作为神经元的守护者,通过突起感知细胞外环境动态变化,调节神经元信息编码与指令发放,分泌神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、碱性成纤维细胞生长因子和BDNF等因子^[7],维持细胞存活并吞噬凋亡神经元,同时对突触进行修剪^[26],在其成熟、重塑及神经环路构建中发挥重要作用。但若小胶质细胞M1/M2型极化状态紊乱,吞噬活性出现异常,如吞噬不足或吞噬过度,则参与多种神经退行性疾病的病理过程。

在突触修剪过程中,小胶质细胞根据表面的不同补体受体释放“吃我”和“不要吃我”信号发挥促进或抑制吞噬功能的作用^[27]。在AD患者大脑中,A β 沉积诱导C1q大量产生,引起下游补体蛋白3(complement 3, C3)含量上升,向小胶质细胞传递“吃我”信号,与补体受体3(complement receptor 3, CR3)结合,引起小胶质细胞对突触大量吞噬,造成突触丢失和神经元死亡^[28]。分化簇47(cluster of differentiation 47, CD47)与小胶质细胞上的调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)结合,传递“不要吃我”信号,抑制突触吞噬^[29],但小胶质细胞中SIRP α 缺乏会削弱识别CD47的能力,从而增加突触吞噬,加重认知障碍^[30]。在AD小鼠模型中,敲除CCx3C趋化因子受体1能够降低小胶质细胞对突触的过度吞噬,减少突触丢失^[31]。

突触作为神经元信息传递的关键部位,过度激活小胶质细胞大量释放炎症因子,突触可塑性下降,

突触后膜兴奋性电位幅度减弱,出现记忆力下降、运动功能受阻、精神行为异常等现象^[32-33],所以调节小胶质细胞吞噬活性对于保证突触内稳态至关重要。

2 运动延缓AD发生的可能神经机制

2.1 运动调节炎症因子表达抑制小胶质细胞活化

运动通过上调抗炎细胞因子,抑制小胶质细胞活化,保护神经细胞(图2)。研究表明,有氧运动通过肌肉分泌IL-6使体内IL-10抗炎因子上调,抑制小胶质细胞向M1型极化,减少外周中IL- α 、IL-1 β 和TNF- α 等促炎因子表达,减轻衰老过程大鼠脑内炎症反应,改善其学习记忆能力^[34-35]。分化簇200(cluster of differentiation 200, CD200)作为中枢神经系统中神经元表达的免疫调节因子,对脑内免疫稳态调节具有深远影响。运动增加中脑腹侧的CD200/CD200R蛋白表达,阻断MAPK信号通路,抑制小胶质细胞活化^[12]。利用AD模型小鼠,发现诱导成年海马新生神经细胞增长并不能逆转认知功能障碍,但通过运动可以诱导海马神经元和BDNF水平提高,BDNF通过与酪氨酸激酶受体B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)结合诱导细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated protein kinases, ERK)活化,从而阻断NF- κ B通路来抑制M1型小胶质细胞活化,降低A β 沉积,增加突触蛋白表达,提高认知功能^[36]。长期体育锻炼增加AD脑脊液中可溶性TREM2的水平,TREM2激活小胶质细胞膜上的DNAX活化蛋白12磷酸化,阻断MAPK信号通路,抑制小胶质细胞向M1型极化产生的炎症反应。因此,运动可能通过上调TREM2来调节小胶质细胞M1/M2型极化状态^[12]。张宪亮^[37]对AD模型鼠进行12 m/min, 30 min/天,12周跑台运动,发现海马中沉默信息调节因子1(silent information regulator-1, SIRT1)显著上调,通过流式细胞仪分析AD小鼠海马中CD11b⁺/CD45⁺细胞,发现M1型小胶质细胞活化减少,抑制炎症反应。另外,研究表明跑轮运动、抗阻运动和耐力运动都能促进AD脑内产生SIRT1,SIRT1过度表达使NF- κ B中p65蛋白去乙酰化,抑制小胶质细胞活化,减少促炎细胞因子释放和神经元凋亡^[38-39]。

运动通过下调促炎细胞因子,抑制小胶质细胞活化。还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)作为体内氧化还原的关键酶,是体内ROS的主要来源之一。Abraham等^[40]研究

发现,长期跑轮运动降低机体内源性氧化酶活性,抑制了 α -synuclein和NADPH氧化酶的表达,降低了TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子释放。此外,长期运动诱导抗氧化水平上调,增加M2型小胶质细胞对神经的保护作用^[41]。抗氧化水平的诱导上调不仅对氧化应激有保护作用,而且对神经退行性疾病AD和帕金森病也有保护作用。在APP/PS1模型小鼠中,小胶质细胞中炎症小体(NOD-like receptors containing pyrin domain containing 3, NLRP3)反应对于IL-1 β 成熟和随后的炎症事件至关重要,运动减少小胶质细胞NLRP3炎症反应,使小胶质细胞向M2型极化,减少A β 沉积^[42]。自主跑轮运动可降低CXC趋化因子配体10(CXC chemokine ligand 10, CXCL10)和CC趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)表达,从而减少小胶质细胞活化^[43]。有氧运动显著降低AD模型鼠促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β 表达,增加抗炎细胞因子IL-10和TGF- β 表达,抑制小胶质细胞活化,减轻因A β 1-42毒性导致的海马组织受损及空间学习记忆能力障碍^[44]。长期运动还可以调节肠道微生物群,影响周围和中枢神经系统的小胶质细胞活化,延缓AD病程,提高学习和认知能力^[45]。

因此,通过运动干预增加抗炎因子和减少促炎因子的正向作用来抑制小胶质细胞活化,诱导突触重塑、提高代谢效率、增强抗氧化能力和抑制神经炎症等修复机制来发挥神经保护作用,为AD的治疗提供新的思路。

2.2 运动调节小胶质细胞表型稳态延缓AD发生

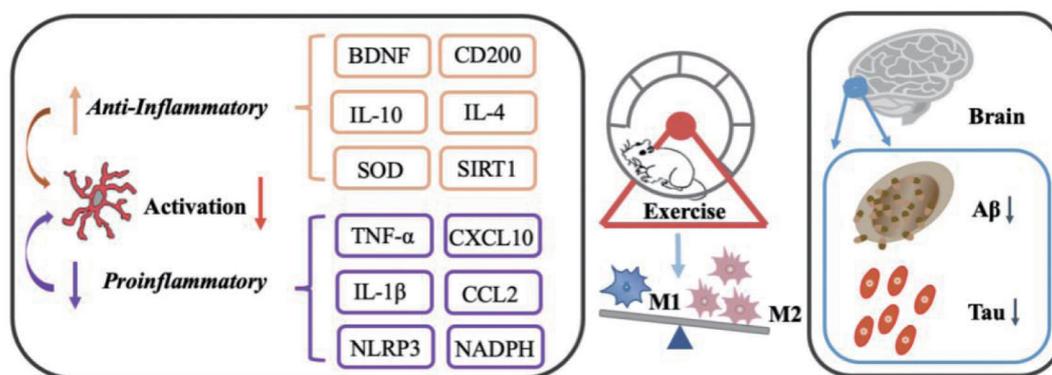
研究发现,对3月龄早期APP/PS1小鼠进行12周,12 m/min的跑轮运动,使小胶质细胞从M1向M2型转换,显著抑制海马A β 沉积,显著降低海马体中促炎因子表达,增加抗炎因子表达,缓解AD病程发展;同时,海马组织中甲烷二羧醛(methane dicarboxylic aldehyde, MDA)含量显著降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, Mn-SOD)含量显著提高,表明运动可能通过调节小胶质细胞介导的神经炎症和氧化应激,有效预防AD早期海马依赖性认知功能下降和A β 沉积^[42]。选择7月龄APP/PS1小鼠进行每周5次,4周抗阻训练使M2型小胶质细胞增加,A β 沉积减少^[46]。但是,Ke等^[47]对7~8月龄APP/PS1转基因小鼠的研究发现,4周跑台运动减少小胶质细胞活化,海马中A β 沉积并未降低,其原因可能是4周跑台运

动未能充分使小胶质细胞向 M2 型极化, 发挥对 A β 沉积的吞噬作用, 提示同样运动干预时间, 抗阻运动对 M2 型小胶质细胞的招募能力更强。此外, 已存在 A β 沉积的 7 月龄 AD 晚期 TgCRND8 转基因小鼠进行为期 5 个月的自主跑轮运动后, 其空间学习和记忆表现得到改善, A β 通过血脑屏障的能力得到提高, A β 斑块沉积减少, 自噬诱导能力上调, M1 型小胶质细胞活化和氧化应激减少^[48]。以 12 m/min、60 min/天、12 周跑台运动降低 24 月龄 AD 小鼠海马 c-Jun 氨基末端激酶、p38 磷酸化水平和 Tau 蛋白过度磷酸化水平, 降低胰岛素、葡萄糖和皮质酮水平, 上调 NGF、BDNF、SOD 表达, 减少海马 M1 型小胶质细胞, 增加 M2 型 MG 及溶酶体含量, 促进溶酶体磷酸化, 增加溶酶体内的组织蛋白酶 D (cathepsin D, CTSD) 的表达和活性, 减少 A β 沉积, 从而改善小鼠认知缺陷^[49-50]。研究发现, 运动增加肌肉和肝脏等外周器官中胰岛素样生长因子 1 (insulin like-growth factor 1, IGF-1) 的产生, 从而增加大脑中 IGF-1 表达, 调节小胶质细胞表型, 促进小胶质细胞向 M2 型极化, 抑制 M1 型 MG, 减少炎症反应^[51-52]。虽然运动在不同项目、干预时间以及神经退行性疾病发展的不同阶段调控小胶质细胞表型稳态的作用机制复杂, 小胶质细胞是否仅极化为 M1/M2 表型仍需要进一步研究, 但是小胶质细胞从促炎 M1 型向抗炎 M2 型极化带来的有益作用可能作为治疗 AD 相关神经炎症的重要靶点。

2.3 不同运动强度对小胶质细胞的双向作用效应

不同运动强度对炎症反应产生正面或负面效应, 因而在 AD 病理中扮演“双刃剑”角色。在外周神经损伤小鼠模型中, 两周低强度运动通过上调

IL-4 抑制外周和中枢神经炎症反应^[53]。Nakanishi 等^[54]最新研究发现对 7 月龄小鼠以 2.4 m/min 速度, 15 min/天, 每周 5 天, 连续 10 周的低强度旋转跑台运动可以抑制海马 M1 型小胶质细胞活化, 降低海马中的 A β 沉积、神经炎症和神经元丢失, 认知功能得到显著改善。对 Tg APP/PS1 小鼠进行 40%~55% VO₂max 强度的有氧运动, 其通过 AMPK/NF- κ B 通路增加 M2 型小胶质细胞数量, 减少炎症反应^[39]。另有研究发现, 进行 12 周, 每周 5 天高强度间歇训练 (high-intensity interval training, HIIT) 和中等强度持续训练 (moderate intensity continuous training, MICT) 可以调节小胶质细胞对 NLRP3 炎症小体的炎症反应, 两种运动强度在缓解 β -淀粉样蛋白沉积中具有相同作用^[55]。Leem 等^[56]研究指出, NSE/htau 转基因小鼠经过 3 个月中等强度运动和高强度运动均可通过 NF- κ B 抑制小胶质细胞活化, 且高强度效果更好。但是, 采取急性高强度运动干预后, 大鼠脑内炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶水平升高, 神经毒性作用增加, 且海马 CA1 区小胶质细胞过度活化, 说明急性高强度运动干预通过促使小胶质细胞向 M1 型极化进而诱导炎症发生。运动疲劳后, 大鼠海马 M1 型小胶质细胞大量活化, 海马 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放增多, 大鼠学习记忆能力降低^[57-58]。综上所述, 运动疲劳异常激活小胶质细胞, 增加神经炎症, 高强度运动对小胶质细胞的影响还有待进一步讨论, 但是通过低强度和中等强度有氧运动可以减少小胶质细胞活化, 诱导小胶质细胞向 M2 型极化, 分泌抗炎因子, 减少 A β 沉积和神经纤维缠结, 延缓 AD 病程发展。



运动通过增加抗炎因子(BDNF、CD200、IL-10、IL-4、SOD、SIRT1), 减少促炎因子(TNF- α 、CXCL10、IL-1 β 、CCL2、NLRP3、NADPH)抑制小胶质细胞活化, 增加M2型小胶质细胞数量, 减少A β 沉积和神经纤维缠结, 延缓AD病程发展。

图2 运动调控小胶质细胞活化及表型延缓AD发生的可能机制

3 小结

运动通过上调抗炎细胞因子,下调促炎因子的表达来抑制小胶质细胞活化,调节全身免疫系统、中枢系统炎症,在保护和提高认知功能中发挥积极作用。不同运动项目、干预时间、运动强度对小胶质细胞活化及表型稳态发挥的作用不同,适宜运动通过抑制小胶质细胞过度活化,诱导小胶质细胞向M2型极化分泌抗炎因子,增强抗氧化能力,调节线粒体自噬,减少体内A β 沉积和神经纤维缠结,延缓AD病程发展。然而,这些有益效果是否完全由小胶质细胞介导仍有待进一步研究,但调节小胶质细胞表型稳态可能是延缓神经退行性疾病发病的重要靶点。

[参 考 文 献]

- [1] 张占军,姜淼,张俊英,等.社区老年脑健康体检与痴呆风险筛查体系构建与实践——北京方案.科学通报,2020,65:1339-47
- [2] 陈姚静,徐凯,杨财水,等.优雅地老去——北京BABRI老年脑健康计划.中国科学:生命科学,2018,48:721-34
- [3] 侯莉娟,李炬,刘冉,等.运动对老年人认知功能的影响及其脑结构基础.中国体育科技,2020,56:14-9
- [4] 蔡治东,娄淑杰,陈爱国,等.体育锻炼延缓老年人认知衰退量效关系的专家共识.上海体育学院学报,2021,45:51-65
- [5] 李懿婷,王君,侯莉娟,等.有氧运动干预对轻度认知障碍患者脑功能影响的神经生物学机制.生命的化学,2020,40:903-10
- [6] Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Mol Med Rep*, 2016, 13: 3391-6
- [7] Subramanyam CS, Wang C, Hu Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-20
- [8] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441-68
- [9] 李南欣,刘娅,周红利.小胶质细胞在神经退行性疾病中的作用研究进展.成都医学院学报,2020,15:677-80
- [10] Xu L, He D, Bai Y. Microglia-mediated inflammation and neurodegenerative disease. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 6709-15
- [11] Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 98-113
- [12] Mee-Inta O, Zhao ZW, Kuo YM. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *Cells*, 2019, 8: 691-708
- [13] 罗飘,楚世峰,朱天碧,等.趋化因子参与阿尔茨海默病的研究进展.中国药理学通报,2017,33:1051-5
- [14] Chen Z, Liu Q, Zhu Z, et al. Toll-like receptor 4 contributes to uterine activation by upregulating pro-inflammatory cytokine and CAP expression via the NF- κ B/P38MAPK signaling pathway during pregnancy. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 513-25
- [15] 凌真真,张雪竹.小胶质细胞及其相关炎症信号通路.中国免疫学杂志,2018,34:1737-42
- [16] Liu L, Liu Y, Li N, et al. Multiple inflammatory profiles of microglia and altered neuroimages in APP/PS1 transgenic AD mice. *Brain Res Bull*, 2020, 156: 86-104
- [17] Krause DL, Müller N. Neuroinflammation, microglia and implications for anti-inflammatory treatment in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2010, 2010: 5429-38
- [18] Jaworski T, Lechat B, Demedts D, et al. Dendritic degeneration, neurovascular defects, and inflammation precede neuronal loss in a mouse model for Tau-mediated neurodegeneration. *Am J Pathol*, 2011, 179: 2001-15
- [19] Riester K, Brawek B, Savitska D, et al. *In vivo* characterization of functional states of cortical microglia during peripheral inflammation. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 243-55
- [20] Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran ON, et al. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. *Neuron*, 2010, 68: 19-31
- [21] Shi Y, Manis M, Long J, et al. Microglia drive APOE-dependent neurodegeneration in a tauopathy mouse model. *J Exp Med*, 2019, 216: 2546-61
- [22] Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2013, 368: 107-16
- [23] Sayed FA, Telpoukhovskaia M, Kodama L, et al. Differential effects of partial and complete loss of TREM2 on microglial injury response and tauopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 10172-7
- [24] Gratzke M, Leyns CE, Sauerbeck AD, et al. Impact of TREM2R47H variant on tau pathology-induced gliosis and neurodegeneration. *J Clin Invest*, 2020, 130: 4954-68
- [25] Akers KG, Martinez-Canabal A, Restivo L, et al. Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science*, 2014, 344: 598-602
- [26] Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, 2007, 131: 1164-78
- [27] 李俊杰,于晓琳,刘瑞田.胶质细胞介导的神经突触修剪在阿尔茨海默病中的作用.药理学报,2021,56:383-90
- [28] Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, 2016, 352: 712-6
- [29] Lehrman EK, Wilton DK, Litvina EY, et al. CD47 protects synapses from excess microglia-mediated pruning during development. *Neuron*, 2018, 100: 120-34
- [30] Ding X, Wang J, Huang M, et al. Loss of microglial SIRP α promotes synaptic pruning in preclinical models of neurodegeneration. *Nat Commun*, 2021, 12: 2030
- [31] Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, et al. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 411-3
- [32] Saw G, Krishna K, Gupta N, et al. Epigenetic regulation of microglial phosphatidylinositol 3-kinase pathway

- involved in long-term potentiation and synaptic plasticity in rats. *Glia*, 2020, 68: 656-69
- [33] Schlepckow K, Monroe KM, Kleinberger G, et al. Enhancing protective microglial activities with a dual function TREM2 antibody to the stalk region. *EMBO Mol Med*, 2020, 12: e11227
- [34] 史卫俊, 陆红, 曹阳, 等. 有氧游泳运动对衰老过程大鼠海马IL-6、IL-10及小胶质细胞的影响. *中国运动医学杂志*, 2015, 34: 868-74
- [35] Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 607-15
- [36] Andoh M, Koyama R. Exercise, microglia, and beyond-workout to communicate with microglia. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 2029-30
- [37] 张宪亮. 有氧运动及白藜芦醇对Tg APP/PS1小鼠海马A β 沉积的影响[D]. 上海: 华东师范大学, 2016
- [38] Revilla S, Suñol C, García-Mesa Y, et al. Physical exercise improves synaptic dysfunction and recovers the loss of survival factors in 3xTg-AD mouse brain. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 55-63
- [39] Mendes KL, Lelis DF, Santos SHS. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 38: 98-105
- [40] Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: role of microbiome. *Exp Gerontol*, 2019, 115: 122-31
- [41] Simioni C, Zauli G, Martelli AM, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, 2018, 9: 17181-98
- [42] Zhang X, He Q, Huang T, et al. Treadmill exercise decreases A β deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly via hippocampal microglia modifications. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 78-90
- [43] Carlin JL, Grissom N, Ying Z, et al. Voluntary exercise blocks western diet-induced gene expression of the chemokines CXCL10 and CCL2 in the prefrontal cortex. *Brain Behav Immun*, 2016, 58: 82-90
- [44] 付燕, 张业廷, 罗笑, 等. 有氧运动对A β 1-42诱导阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及海马炎症状态的影响. *中国运动医学杂志*, 2018, 37: 676-84
- [45] Koo JH, Jang YC, Hwang DJ, et al. Treadmill exercise produces neuroprotective effects in a murine model of Parkinson's disease by regulating the TLR2/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Neuroscience*, 2017, 356: 102-13
- [46] Hashiguchi D, Campos HC, Wuo-Silva R, et al. Resistance exercise decreases amyloid load and modulates inflammatory responses in the APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73: 1525-39
- [47] Ke HC, Huang HJ, Liang KC, et al. Selective improvement of cognitive function in adult and aged APP/PS1 transgenic mice by continuous non-shock treadmill exercise. *Brain Res*, 2011, 1403: 1-11
- [48] Herring A, Münster Y, Metzdorf J, et al. Late running is not too late against Alzheimer's pathology. *Neurobiol Dis*, 2016, 94: 44-54
- [49] Um HS, Kang EB, Koo JH, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res*, 2011, 69: 161-73
- [50] 梁菲. 跑台运动对APP/PS1小鼠海马小胶质细胞清除A β 功能的影响[D]. 上海: 华东师范大学, 2020
- [51] Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*, 2018, 361: eaan8821
- [52] Labandeira-Garcia JL, Costa-Be sada MA, Labandeira CM, et al. Insulin-like growth factor-1 and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 365-77
- [53] Basco D, Blaauw B, Pisani F, et al. AOP4-dependent water transport plays a functional role in exercise-induced skeletal muscle adaptations. *PLoS One*, 2013, 8: e58712
- [54] Nakanishi K, Sakakima H, Norimatsu K, et al. Effect of low-intensity motor balance and coordination exercise on cognitive functions, hippocampal A β deposition, neuronal loss, neuroinflammation, and oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 2021, 337: 113590-601
- [55] Liang F, Huang T, Li B, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training alleviate β -amyloid deposition by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *Neuroreport*, 2020, 31: 425-32
- [56] Leem YH, Lee YI, Son HJ, et al. Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/htau23. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406: 359-65
- [57] 陈巍, 侯莉娟. 急性运动降低感染风险的免疫调节机制. *中国体育科技*, 2020, 56: 14-20
- [58] Sun LN, Li XL, Wang F, et al. High-intensity treadmill running impairs cognitive behavior and hippocampal synaptic plasticity of rats via activation of inflammatory response. *J Neurosci Res*, 2017, 95: 1611-20