

DOI: 10.13376/j.cblls/2022091

文章编号: 1004-0374(2022)07-0830-08

小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用研究进展

陈红利, 郭子晨, 高晓晗, 戴雪伶*

(北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191)

摘要: 小胶质细胞 (microglia, MG) 是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 重要的常驻免疫细胞, 在大脑的发育、维持脑功能以及内稳态中起到重要作用。研究表明, MG 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发生发展过程中具有双重调节作用: 一方面 MG 可以对 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 以及细胞碎片进行吞噬并通过表达清道夫受体, 起到神经保护作用; 另一方面, MG 也会因为异常激活而大量表达核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体与 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs), 激活补体机制, 使疾病加重。本文从 MG 的生理特征入手, 就其在 AD 中的作用进行综述, 为 AD 的治疗提供新的思路。

关键词: 小胶质细胞; 阿尔茨海默病; 神经炎症; 神经保护

中图分类号: R741 **文献标志码:** A

Research progress on the role of microglia in Alzheimer's disease

CHEN Hong-Li, GUO Zi-Chen, GAO Xiao-Han, DAI Xue-Ling*

(Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

Abstract: Microglia (MG) is a type of key resident immune cells in the central nervous system (CNS) and plays an important role in brain development, maintenance of brain function and internal brain homeostasis. Studies have shown that MG played a dual regulatory role in the occurrence and development of Alzheimer's disease (AD). On the one hand, MG could phagocytose β -amyloid (A β) and cell debris, as well as exhibited neuroprotective effects through expressing scavenger receptors. On the other hand, MG also expressed nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and Toll-like receptors (TLRs) in large quantities due to abnormal activation, which activated the complement mechanism and aggravated the disease. This paper reviews the physiological characteristics of MG and its role in AD, as well as provides new ideas for the treatment of AD.

Key words: microglia; Alzheimer's disease; neuroinflammation; neuroprotection

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种临床表现为患者认知与记忆能力下降、自主生活能力丧失的神经退行性疾病。据最新统计, 全世界的 AD 患者有 5 500 多万人, 预计到 2030 年将达到 7 800 万人^[1]。研究表明, 小胶质细胞 (microglia, MG) 在 AD 的发生发展中具有双重功能: β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 刺激下 MG 的适度激活具有神经保护作用, 可以促进 A β 从大脑中清除; 然而, MG 活动异常则可以在大脑中制造一个慢性神经炎症环境, 加重神经元损伤和突触丢失^[2]。随着对 MG 作用的深入研究, 有望从新的角度探索 AD 的

发病机理。

1 MG的生理特征

1.1 MG激活

MG 作为大脑中的先天免疫细胞, 在维持中枢

收稿日期: 2022-03-02; 修回日期: 2022-04-12

基金项目: 北京市自然科学基金项目(6164030); 北京市优秀人才资助项目(2015000020124G049); 北京联合大学校级科研项目(ZK80202102, XP202007); 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室开放课题

*通信作者: E-mail: xueling@buu.edu.cn

神经系统 (central nervous system, CNS) 稳态中起到关键作用。体内谱系追踪研究表明, MG 起源于卵黄囊中的红细胞髓样前体, 在 小鼠胚胎期第 9.5 天左右迁移到小鼠大脑, 而人类 MG 则在妊娠第 4~24 周定居人类大脑。MG 因其独特的发育方式与缓慢的更新频率使得它们与 CNS 中的其他细胞区分开来, 成为独特的免疫细胞群体^[3]。成人 MG 在正常的生理状态下处于静息状态, 但会与相邻细胞发生相互作用并不断探测周围的环境, 其探测范围可以达到细胞体 10 倍以上的区域^[4]。

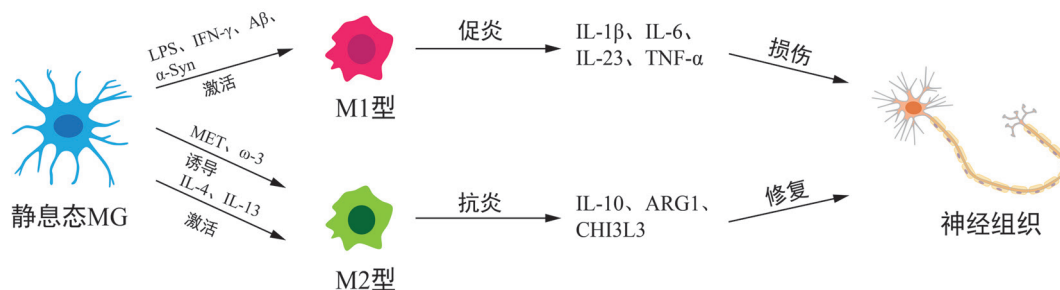
在受到外界刺激时, MG 被激活并分泌细胞因子和趋化因子以对刺激作出反应。在 CNS 中, MG 激活被分为两种类型: M1 型与 M2 型 (图 1)。其中, M1 型通常表达促炎细胞因子、趋化因子和神经毒性因子, 而 M2 型通常产生抗炎、神经保护和伤口愈合因子。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、 $A\beta$ 和 α -突触核蛋白 (α -synuclein protein, α -Syn) 等多种刺激物均可导致 MG 由静息态向 M1 型转变, 诱导 MG 产生白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-23、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎细胞因子^[5]。此外, MG 也可以通过全身炎症激活胞内 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体和补体, 导致细胞吞噬作用异常和促炎细胞因子分泌增多, 引发神经炎症、 $A\beta$ 聚积、突触丢失并导致神经退行性病变^[6]。

除上述促炎作用外, MG 还可以被 IL-4 和 IL-13 激活为 M2 型, 产生抗炎因子 IL-10、有益于组织修复的重要因子精氨酸酶 1 (arginase 1, ARG1) 及几丁质酶-3-样蛋白-3 (chitinase-3-like-3, CHI3L3)

等, 起到神经保护作用^[7]。有研究人员通过诱导增加 M2 型细胞数量, 减少了 MG 的异常增殖与激活。Kodali 等^[8]通过使用二甲双胍 (metformin, MET) 促进 MG 选择性激活为 M2 型, 减少了病理性 MG 群体的数量。Chen 等^[9]研究表明, ω -3 多不饱和脂肪酸的补充促进了 MG 向 M2 型的转变, 并抑制沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 介导的高迁移率族蛋白 B1 (high mobile group box 1, HMGB1)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径, 减少了创伤性脑损伤诱导的炎症因子。因此, 将 MG 激活由 M1 型转变为 M2 型有望为治疗神经疾病提供新的思路。

1.2 MG亚群的特征

MG 作为一种具有高度异质性和动态性的细胞群体, 会因为时间和疾病等原因而呈现出不同的状态, 并在发育过程中分化成不同的细胞亚群, 通过表达特异性基因而发挥不同的功能与作用^[10](表 1)。随着个体的生长发育, MG 所呈现的亚群种类与基因类型也存在较大差异。在小鼠胚胎期的大脑中, MG 亚群的种类最为丰富, 其中溶酶体相关基因, 如 *Ctsb*、*Ctsd* 和 *Lamp1* 等显著表达。随着发育的进行, 在小鼠幼年期以及成年期大脑中, MG 亚群的种类明显减少, 其所表达的基因类型则以稳态基因 *Tmem119*、*Selplg* 和 *Slc2a5* 等为主^[11]。伴随着个体的衰老, MG 的亚群种类也发生较大程度的变化, 其所表达的基因种类与神经炎症存在密切的关系。Talma 等^[12]发现, 在 24 月龄小鼠的大脑中存在与衰老相关的 p16^{high} MG 亚群, 该亚群会随着小鼠年龄的增长在小鼠 CNS 中积累, 造成细胞吞噬作用异常并促进神经退行性疾病的发生。Hammond 等^[13]通过对比成年小鼠大脑中 MG 的种群发现, 衰老小鼠大脑中的两种名为 OA2 和 OA3 的 MG 亚群数量



在受到外界刺激时, MG 会被激活并从静息态转变为两种不同的细胞表型(M1/M2型)。M1 型 MG 通常表达促炎细胞因子、趋化因子和神经毒性因子, 造成神经组织损伤; 而 M2 型 MG 通常产生抗炎、神经保护和伤口愈合因子, 促进神经组织修复。

图1 MG不同激活类型M1/M2型的作用特征

表1 不同时期CNS中MG亚群的基因表达特征

时期	典型基因	特征	参考文献
胚胎期	<i>Ctsb</i> 、 <i>Ctsd</i> 和 <i>Lamp1</i> 等溶酶体相关基因	亚群种类丰富, 主要分布于前脑、中脑、小脑和脊髓	[11]
幼年期与成年期	<i>Tmem119</i> 、 <i>Selp1g</i> 和 <i>Slc2a5</i> 等稳态基因	亚群种类相对胚胎期减少, 主要分布于皮层、海马、小脑和胼胝体	[11]
老年期	<i>Lgals3</i> 、 <i>Ccl4</i> 、 <i>Ccl3</i> 和 <i>Cst7</i> 等炎症基因	亚群数量相对幼年期与成年期发生改变, 造成细胞吞噬作用异常, 上调细胞炎症相关信号通路, 导致与年龄相关神经炎症的发生	[12-13]
发病期	<i>SPPI</i> 、 <i>APOE</i> 和 <i>LPL</i> 等DAM基因	细胞亚群之间有一定的相互关联, 不同疾病存在与其密切相关的特定亚群种类, 并伴随着亚群种类的改变	[14-15]

显著增加, 并大量表达 *Lgals3*、*Ccl4*、*Ccl3* 和 *Cst7* 等基因, 上调细胞炎症信号, 导致与年龄相关大脑炎症的发生。

同时, MG 也会伴随着疾病产生特异性的细胞亚群。研究人员通过对神经疾病患者的大脑组织分析发现, 这些亚群表达出较多的疾病相关 MG (disease-associated microglia, DAM) 基因, 如 *SPPI*、*APOE* 和 *LPL* 等, 其中 $IBAI^+CD74^{high}$ 亚群细胞与 AD 密切相关, 该亚群数量随着 AD 的发展而改变^[14]。此外, He 等^[15] 也发现, 一种名为 sMG2 的 MG 亚群可大量表达坏死性凋亡相关基因 *Rip3* 和 *Mkl1*, 该亚群通过缺氧触发的坏死性凋亡机制促进视网膜病变。因此, 通过对不同亚群种类功能的明确, 不难发现 MG 亚群具有较大程度的可塑性, 未来在 AD 等神经退行性疾病的治疗中可能发挥重要作用。

1.3 MG与神经元相互作用

MG 可以在大脑中存活较长的时间, 并通过与神经元之间高频的接触与相互作用起到对神经元监测与调节的功能。MG 与神经元之间的相互作用可以分为直接相互作用与间接相互作用。其中, 直接相互作用是指 MG 突起与神经元突触之间膜与膜的直接作用, 通过这种接触方式可以起到细胞之间最快速、有效的沟通。而间接相互作用则发生在各种形式的神经免疫交流过程中, MG 与神经元之间通过可溶性因子和中间细胞进行交流, 并建立复杂的调节回路以达到双向调节的目的^[16]。

MG 与神经元高频率的相互作用所发挥的功能主要包括两个方面。一方面, MG 可以在各种环境下感知、反应和调节神经元的活动, 通过不同的信号通路对神经元过度活动与活动不足的现象作出反应, 促进体内平衡^[17]。Cserép 等^[18] 证实, MG 与神经元之间互作位置的改变会对神经元线粒体的活性产生影响, 并且 MG 可以通过调节神经元离子通

量有针对性地改变神经元的活动状态。当大脑发生损伤时, 连接处的 MG 会对神经元进行钙负荷的调节, 起到动态监测与保护神经元的功能。另一方面, MG 也可以通过消除多余和未成熟的突触, 以及促进突触的形成来影响神经回路, 调节神经回路的发育^[19]。研究发现, 神经元与 MG 之间通过 IL-33 来调节神经元突触的形成和重塑, 维持神经回路的正常功能与发育, 使突触保持一定的数量与稳态。此外, 二者同样可以通过 IL-33 发生分子相互作用, 激发相应的细胞机制, 在海马区驱动经验依赖性突触重塑并促进小鼠记忆的巩固^[20-21]。

如果打破 MG 与神经元相互作用的平衡则会造成大脑中神经元一定程度的损伤, 并最终导致疾病的发生。在多发硬化症中, MG 会因调控蛋白的异常造成神经元轴突的缺失, 并影响其对神经元突触功能的调节^[22]。当星形胶质细胞异常而传递出促炎信号时, 也会造成 MG 的异常反应, 进而对神经元造成损害。研究发现, 甲基苯丙胺可以引发星形胶质细胞谷氨酸的释放, 导致 MG 的异常增殖与激活, 进而引发神经元突触功能障碍和小鼠行为缺陷^[23]。

2 MG在AD中的保护作用

2.1 吞噬A β 及清除碎片

MG 作为脑内巨噬细胞, 动态监视着周围的环境, 对 CNS 起到组织保护、损伤修复以及病原体防御等重要作用。其中, MG 在 AD 早期起到的重要保护功能是对 A β 的吞噬以及碎片清除。在 AD 患者中, A β 的异常沉积为其主要的病理学特征。MG 在监测环境时, 通过感应 A β 肽段激发髓细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 的表达, 从而清除有害物质并避免异常积累的发生^[24]。此外, MG 通过快速清除神经元凋亡碎片以及 A β 来抑制促炎和抗原性自身免疫成分的

释放, 促进 AD 中神经元的存活和轴突再生^[25]。

MG 对 A β 的吞噬能力受到多种蛋白质影响。研究发现, 线粒体转位蛋白 (translocator protein, TSPO) 在 AD 患者及模型小鼠的脑组织中表达上调, 在体外培养敲除 *TSPO* 基因的 MG 中发现, 其对 A β 的吞噬能力显著降低, 并产生更多的促炎因子^[26]。Cheng 等^[27] 证实钙稳态调节剂 2 (calcium homeostasis modulator family protein 2, Calhm2) 在 AD 小鼠模型中表达增加, 将 *Calhm2* 基因敲除后 MG 对 A β 的吞噬活性显著增强, 同时减少了 A β 沉积, 小鼠脑内神经炎症的状况也得以改善。此外, MG 的吞噬作用受到细胞质中 Ca²⁺ 浓度的影响, 并被肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶亚型 SERCA2b 所调节, 使用该酶的抑制剂时 MG 的吞噬能力受到显著抑制^[28]。

目前, 已有研究发现使用氟西汀处理小鼠 MG 显著增强了 MG 对 A β 的吞噬能力^[29]。此外, 敲除小鼠 *Klk8* 基因增强了 MG 对 A β 的吞噬作用, 使小鼠脑内 A β 水平显著降低^[30]。

2.2 清道夫受体的表达

MG 所表达的清道夫受体通过参与细胞内物质转运和炎症反应的调节在 AD 中发挥重要作用。MG 所表达的清道夫受体可以分为两类, 分别为清道夫受体 A 类 (scavenger receptor class A, SR-A) 与清道夫受体 B 类 (SR-B)。SR-A 作为一种吞噬模式识别受体, 主要在髓细胞表达, 是先天免疫防御的重要组成部分, 在 CNS 中发挥广泛功能, 如病原体清除、凋亡细胞清除以及脂质转运等^[31]。MG 所表达的 SR-A 会随着动物的衰老而减少, 进而影响细胞对 A β 的清除与吞噬作用。Cornejo 等^[32] 发现, 衰老动物大脑中的 SR-A 表达减少, 敲除 SR-A 基因导致小鼠 MG 释放更多 NO 与促炎细胞因子, 减少抗炎细胞因子的产生及其对 A β 的吞噬活性, 进而使 A β 在衰老大脑中进一步沉积, 促进了 AD 的发展。针对 SR-A 对细胞吞噬作用的影响, 研究人员通过使用多功能超顺磁性氧化铁纳米颗粒结合 SR-A 激活剂 XD4 及 A β 寡聚体特异性单链抗体 W20, 显著增强了 AD 小鼠大脑中 MG 对 A β 的吞噬效率, 对小鼠认知障碍也有所改善^[33]。

MG 中 SR-B 的表达同样可以起到神经保护的作用。其中, CD36 作为 SR-B 的一种, 是介导 MG 吞噬反应的关键受体之一。研究表明, MG 中 CD36 表达的降低会造成 IL-10 缺陷小鼠吞噬能力减弱, 并影响抗炎细胞因子 IL-10 对神经炎症的调节作用^[34]。此外, CD36 的表达受到多种蛋白质及

酶的调节。Wang 等^[35] 证实, Nogo 受体与 CD36 的表达有关, 通过增强 Nogo 受体的表达可以使 CD36 基因的转录受到显著抑制, 降低了 MG 对 A β 的吞噬能力。此外, E3 泛素连接酶 Pellino 1 (Peli1) 可直接作用于 CD36 的主要转录因子, 而缺失 Peli1 可以增加 CD36 的表达, 增强 MG 的吞噬能力^[36]。Lv 等^[37] 通过使用 AMP 活化蛋白激酶 $\alpha 1$ (AMP-activated protein kinase $\alpha 1$, AMPK $\alpha 1$) 激活剂 DW14006 激活 AMPK $\alpha 1$ /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)/CD36 信号通路提高了 CD36 表达水平, 增强 MG 对 A β_{42} 的吞噬作用, 起到延缓 AD 发展的作用。

3 MG在AD中的促炎作用

3.1 NLRP3炎性小体的表达

NLRP3 炎性小体广泛存在于 MG 中, 和 AD 的发生发展存在密切关系。在大脑中, A β 与 Tau 蛋白的过度聚集会激活 NLRP3 炎性小体, 促使 MG 从静息状态转变为促炎状态, 造成 MG 异常自噬、线粒体受损以及活性氧的产生, 进一步加剧神经炎症的发展^[38]。此外, NLRP3 炎性小体引发促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放, 导致多种炎症相关基因表达增加, 破坏血脑屏障的完整性并加剧细胞损伤^[39]。

NLRP3 炎性小体的激活受多种蛋白质的调节。Zhang 等^[40] 发现, 凋亡前体蛋白 BAD 通过活性氧引发线粒体 DNA 的氧化损伤, 促进 MG 中 NLRP3 炎性小体的激活, 使 MG 向 M1 型转变, 抑制 MG 对 A β 的吞噬作用。此外, 在 MG 中瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1) 作为细胞 Ca²⁺ 流入调节通道, 在 NLRP3 炎性小体激活中发挥重要作用。TRPV1 通道通过介导 MG 中 Ca²⁺ 的流入和磷酸酶 PP2A 的磷酸化来调节 ATP 诱导的 NLRP3 炎性小体的激活, 促进神经炎症的发生^[41]。此外, 内质网应激可造成硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 激活, TXNIP 参与 AD 大脑海马中 NLRP3 炎性小体的级联激活, 与 A β 沉积和神经原纤维缠结密切相关^[42]。与此同时, NLRP3 炎性小体在 AD 动物和细胞模型中介导的炎症反应也与自身溶酶体功能之间存在密切关系。Zhou 等^[43] 研究发现, 在 AD 动物模型和细胞模型中, 溶酶体相关基因表达水平降低, 而过表达溶酶体的主要调节因子 TFEB 则会改善细胞自噬功能障碍, 减轻 NLRP3 炎性小体介导的炎症反应。

由于 NLRP3 炎性小体在 AD 发病中的作用, 使用 NLRP3 抑制剂 JC124 显著改善了 AD 模型小鼠的认知功能, 减少了 A β 的沉积, 并促进神经元细胞及突触的再生^[44]。此外, 有研究表明, 丙酮酸乙酯通过抑制 HMGB1/NF- κ B/miR-223 信号通路, 抑制了 MG 中 NLRP3 炎性小体的激活, 减少细胞焦亡, 具有抗炎和神经保护的作用^[45]。

3.2 Toll样受体的表达

Toll 样受体 (TLRs) 作为一种膜蛋白, 具有丰富的亮氨酸结构域。目前在人和小鼠中分别发现 10 和 12 种不同的 TLRs 及特定配体。在 CNS 中, 不同 TLRs 主要在 MG 和星形胶质细胞中表达。在 MG 中, TLRs 的过度激活会破坏免疫稳态, 诱导如促炎细胞因子、miRNA 和细胞外囊泡的产生, 诱发神经炎症和神经组织损伤^[46]。

在 MG 表达的 TLRs 中, TLR2 和 TLR4 与 AD 之间存在密切的联系。TLR2 位于质膜上, 可以识别真菌或细菌成分, 其激活可以在 MG 和其他组织巨噬细胞中触发促炎反应, 释放细胞因子、趋化因子和 NO, 诱导不同程度的神经元网络功能障碍^[47]。使用微生物 TLR2 激动剂酵母聚糖和脂磷壁酸可以进一步促进由 MG 介导的 AD 模型小鼠神经变性^[48]。此外, TLR2 还可以直接与具有胶原结构的巨噬细胞受体结构域 SRCR 相互作用, 释放促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α , 促进神经炎症的产生^[49]。

TLR4 则可以特异性识别 LPS, 其激活可诱导 MG 向 M1 型转变, 并通过诱导亚硝酸盐以及促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-17 的产生诱发神经毒性^[50]。TLR4 胞内信号转导主要受两条途径调控, 一条为 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF)-TRIF 相关接头分子 (TRIF-related adaptor molecule, TRAM) 依赖途径, 另一条则为髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)-TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain containing adaptor protein, TIRAP) 依赖途径^[51]。Chen 等^[52]通过敲除天冬酰胺内肽酶 (asparaginyl endopeptidase, AEP) 基因, 抑制了 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路, 使炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达显著降低, 从而改善了 AD 模型小鼠的认知障碍。与此同时, Kim 等^[53]通过环氧霉素 (epoxomicin, EXM) 调节 TLR4 胞内信号转导中 MyD88 和 TRIF 依赖性信号通路, 抑制促炎细胞因子、趋化因子和 I 型干扰素的分泌。这些研究为治疗神经炎症相关疾病提供了

新的思路。

3.3 补体系统异常激活

补体系统作为先天免疫系统的一部分, 参与识别、运输、清除病原体和有害物质, 并维持体内细胞正常功能。其主要通过三种途径激活并发挥作用, 分别为经典途径、替代途径和凝集素途径^[54]。在 AD 早期, 突触缺陷与认知能力下降有关, 而 MG 补体系统的异常激活介导了突触的丢失。在 AD 小鼠模型中, 这些突触的丢失在 A β 斑块形成之前就已经出现。其中, C1q (component 1q, C1q) 与 C3 (component 3, C3) 作为参与经典补体途径的相关蛋白, 会导致可溶性 A β 寡聚体对突触和海马产生长时间的毒性效应, 促进了 AD 的发展^[55]。此外, 异常积累的 A β 和神经原纤维缠结也会与 C1q、C3 和 C4 相互作用并共存, 导致补体系统异常激活, 改变 MG 功能, 激发 NLRP3 炎性小体与促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的产生, 对神经元造成损伤^[56]。

MG 所表达的补体受到相关蛋白及受体的调控。研究发现, 神经元正五聚蛋白 (neuronal pentraxins, NPTX/NPs) 参与突触形成, 并在一定条件下造成细胞死亡和神经退行性病变。NPTX 与 C1q 相互作用, 激活补体系统, 对 C1q 发挥突触相关功能起调节作用^[57]。Bie 等^[58]发现, 代谢型谷氨酸受体 1 (metabotropic glutamate receptor 1, mGluR1) 与 C1q 的局部产生有关, 抑制该受体可以间接抑制脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 的去磷酸化, 从而减少 C1q 的生成, 减轻 MG 对突触的吞噬作用并改善 AD 动物的认知功能。

考虑到补体对 AD 的影响, 可以通过抑制 MG 相关补体, 起到改善疾病的作用。Dejanovic 等^[59]发现, 补体 C1q 在 AD 模型小鼠与患者的大脑中存在显著积累, 并与 MG 对突触的吞噬效率及突触密度有关。通过使用 C1q 封闭抗体可以有效抑制神经元和模型小鼠中 MG 对突触的异常吞噬, 提高神经元突触密度, 从而缓解神经退行性疾病。与此同时, Hong 等^[55]通过使用抗 C1q 抗体 ANX-M1 并敲除小鼠的 C3 基因, 发现抗体或基因介导的补体抑制可阻断经典补体途径, 使吞噬 MG 的数量有所下降, 改善了 A β 诱导的突触丢失和细胞功能障碍。

4 总结与展望

随着对 MG 研究的深入, MG 功能的复杂性及其在 AD 中的作用方式与特点逐渐得以明确 (表 2)。通过对 MG 在 AD 中所发挥作用的细化与明确, 为

未来 AD 的治疗提供了一个新的方向。一方面, 可以通过阻断相关的分子或信号通路, 减少 MG 促炎细胞因子的产生, 抑制其向 DAM 转变, 避免对神经元造成损伤。另一方面, 可以通过诱导 MG 修复神经组织, 吞噬碎片、斑块等有害物质, 维持生物体内正常代谢, 防止因异常激活而诱发疾病。随着

研究的推进, 已经有许多药物或天然化合物被用于靶向 MG 特定基因或信号通路治疗神经退行性疾病。将单细胞 RNA 测序等新技术应用于对特定 MG 亚群的功能性识别以及神经免疫学的研究, 探索更多 MG 相关信号转导途径并加以调控, 可能会成为神经科学领域的研究热点。

表2 MG在AD中发挥作用的主要方式及特点

类型	方式	特点	参考文献
保护作用	吞噬A β 及清除碎片	移除有害物质, 避免A β 异常积累, 促进神经元的存活和轴突再生	[24-25]
	表达SR-A、SR-B	清除病原体与凋亡细胞, 促进脂质转运, 增强细胞对A β 的吞噬能力	[31-34]
	表达TREM2	增强细胞吞噬能力, 提高细胞的存活率, 抑制A β 积累并维持细胞的正常功能, 改善突触损伤与小鼠的记忆缺陷	[60-61]
促炎作用	表达NLRP3炎性小体	造成细胞异常自噬、线粒体受损以及活性氧的产生, 释放促炎细胞因子, 破坏血脑屏障的完整性	[38-39]
	表达TLRs	破坏细胞免疫稳态, 诱导促炎细胞因子、NO的产生, 诱发神经炎症和神经组织损伤, 导致神经网络功能障碍	[46-47]
	补体系统异常激活	导致突触丢失与信号转导失调, 激发NLRP3炎性小体与促炎细胞因子的产生, 造成A β 异常积累与神经组织损伤	[54-56]

[参 考 文 献]

- [1] Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, et al. World Alzheimer report 2021: journey through the diagnosis of dementia[R]. London: Alzheimer's Disease International, 2021: 14-9
- [2] Zhang G, Wang Z, Hu H, et al. Microglia in Alzheimer's disease: a target for therapeutic intervention. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 749587
- [3] Uriarte-Huarte O, Richart L, Mittelbronn M, et al. Microglia in health and disease: the strength to be diverse and reactive. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 660523
- [4] Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia biology: one century of evolving concepts. *Cell*, 2019, 179: 292-311
- [5] Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-20
- [6] Yang J, Wise L, Fukuchi KI. TLR4 cross-talk with NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2020, 11: 724
- [7] Wang Q, Yao H, Liu W, et al. Microglia polarization in Alzheimer's disease: mechanisms and a potential therapeutic target. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 772717
- [8] Kodali M, Attaluri S, Madhu LN, et al. Metformin treatment in late middle age improves cognitive function with alleviation of microglial activation and enhancement of autophagy in the hippocampus. *Aging Cell*, 2021, 20: e13277
- [9] Chen X, Chen C, Fan S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF- κ B pathway following experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 116
- [10] Provenzano F, Perez MJ, Deleidi M. Redefining microglial identity in health and disease at single-cell resolution. *Trends Mol Med*, 2021, 27: 47-59
- [11] Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, et al. Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. *Nature*, 2019, 566: 388-92
- [12] Talma N, Gerrits E, Wang B, et al. Identification of distinct and age-dependent p16^{High} microglia subtypes. *Aging Cell*, 2021, 20: e13450
- [13] Hammond TR, Dufort C, Dissing-Olesen L, et al. Single-cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes. *Immunity*, 2019, 50: 253-71.e6
- [14] Olah M, Menon V, Habib N, et al. Single cell RNA sequencing of human microglia uncovers a subset associated with Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2020, 11: 6129
- [15] He C, Liu Y, Huang Z, et al. A specific RIP3⁺ subpopulation of microglia promotes retinopathy through a hypoxia-triggered necroptotic mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2023290118
- [16] Cserep C, Posfai B, Denes A. Shaping neuronal fate: functional heterogeneity of direct microglia-neuron interactions. *Neuron*, 2021, 109: 222-40
- [17] Umpierre AD, Wu LJ. How microglia sense and regulate neuronal activity. *Glia*, 2021, 69: 1637-53
- [18] Cserep C, Pósfai B, Lénárt N, et al. Microglia monitor and protect neuronal function through specialized somatic purinergic junctions. *Science*, 2020, 367: 528-37

- [19] Marinelli S, Basilico B, Marrone MC, et al. Microglia-neuron crosstalk: signaling mechanism and control of synaptic transmission. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 138-51
- [20] Nguyen PT, Dorman LC, Pan S, et al. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity. *Cell*, 2020, 182: 388-403.e15
- [21] Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. *Science*, 2018, 359: 1269-73
- [22] Voet S, Mc Guire C, Hagemeyer N, et al. A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation. *Nat Commun*, 2018, 9: 2036
- [23] Canedo T, Portugal CC, Socodato R, et al. Astrocyte-derived TNF and glutamate critically modulate microglia activation by methamphetamine. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46: 2358-70
- [24] Hickman S, Izzy S, Sen P, et al. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 1359-69
- [25] Tajbakhsh A, Read M, Barreto GE, et al. Apoptotic neurons and amyloid- β clearance by phagocytosis in Alzheimer's disease: pathological mechanisms and therapeutic outlooks. *Eur J Pharmacol*, 2021, 895: 173873
- [26] Zhang H, Wang H, Gao F, et al. TSPO deficiency accelerates amyloid pathology and neuroinflammation by impairing microglial phagocytosis. *Neurobiol Aging*, 2021, 106: 292-303
- [27] Cheng J, Dong Y, Ma J, et al. Microglial Calhm2 regulates neuroinflammation and contributes to Alzheimer's disease pathology. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe3600
- [28] Morales-Ropero JM, Arroyo-Urea S, Neubrand VE, et al. The endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase SERCA2b is upregulated in activated microglia and its inhibition causes opposite effects on migration and phagocytosis. *Glia*, 2021, 69: 842-57
- [29] Park SH, Lee YS, Yang HJ, et al. Fluoxetine potentiates phagocytosis and autophagy in microglia. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 770610
- [30] Herring A, Kurapati NK, Krebs S, et al. Genetic knockdown of Klk8 has sex-specific multi-targeted therapeutic effects on Alzheimer's pathology in mice. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2021, 47: 611-24
- [31] Yuan C, Aierken A, Xie Z, et al. The age-related microglial transformation in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging*, 2020, 92: 82-91
- [32] Cornejo F, Vruwink M, Metz C, et al. Scavenger receptor-A deficiency impairs immune response of microglia and astrocytes potentiating Alzheimer's disease pathophysiology. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 336-50
- [33] Liu XG, Zhang L, Lu S, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles conjugated with A β oligomer-specific scFv antibody and class A scavenger receptor activator show therapeutic potentials for Alzheimer's disease. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18: 160
- [34] Li Q, Lan X, Han X, et al. Microglia-derived interleukin-10 accelerates post-intracerebral hemorrhage hematoma clearance by regulating CD36. *Brain Behav Immun*, 2021, 94: 437-57
- [35] Wang J, Qin X, Sun H, et al. Nogo receptor impairs the clearance of fibril amyloid- β by microglia and accelerates Alzheimer's-like disease progression. *Aging Cell*, 2021, 20: e13515
- [36] Xu J, Yu T, Pietronigro EC, et al. Pel11 impairs microglial A β phagocytosis through promoting C/EBP β degradation. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000837
- [37] Lv J, Wang W, Zhu X, et al. DW14006 as a direct AMPK α 1 activator improves pathology of AD model mice by regulating microglial phagocytosis and neuroinflammation. *Brain Behav Immun*, 2020, 90: 55-69
- [38] Wu AG, Zhou XG, Qiao G, et al. Targeting microglial autophagic degradation in NLRP3 inflammasome-mediated neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101202
- [39] Van Zeller M, Dias D, Sebastiao AM, et al. NLRP3 inflammasome: a starring role in amyloid- β - and tau-driven pathological events in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83: 939-61
- [40] Zhang L, Qian Y, Li J, et al. BAD-mediated neuronal apoptosis and neuroinflammation contribute to Alzheimer's disease pathology. *iScience*, 2021, 24: 102942
- [41] Zhang Y, Hou B, Liang P, et al. TRPV1 channel mediates NLRP3 inflammasome-dependent neuroinflammation in microglia. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 1159
- [42] Ismael S, Wajidunnisa, Sakata K, et al. ER stress associated TXNIP-NLRP3 inflammasome activation in hippocampus of human Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105104
- [43] Zhou W, Xiao D, Zhao Y, et al. Enhanced autolysosomal function ameliorates the inflammatory response mediated by the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 629891
- [44] Kuwar R, Rolfe A, Di L, et al. A novel inhibitor targeting NLRP3 inflammasome reduces neuropathology and improves cognitive function in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82: 1769-83
- [45] Olcum M, Tufekci KU, Durur DY, et al. Ethyl pyruvate attenuates microglial NLRP3 inflammasome activation via inhibition of HMGB1/NF- κ B/miR-223 signaling. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 745
- [46] Pascual M, Calvo-Rodriguez M, Nunez L, et al. Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage. *IUBMB Life*, 2021, 73: 900-15
- [47] Schilling S, Chausse B, Dikmen HO, et al. TLR2- and TLR3-activated microglia induce different levels of neuronal network dysfunction in a context-dependent manner. *Brain Behav Immun*, 2021, 96: 80-91
- [48] Lax N, Fainstein N, Nishri Y, et al. Systemic microbial TLR2 agonists induce neurodegeneration in Alzheimer's disease mice. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 55
- [49] Wang L, Yang HY, Zang CX, et al. TLR2 potentiates SR-marco-mediated neuroinflammation by interacting with

- the SRCR domain. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 5743-55
- [50] Momtazmanesh S, Perry G, Rezaei N. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*, 2020, 348: 577362
- [51] Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*, 2019, 332: 16-30
- [52] Chen R, Zhang Q, Yan Y, et al. Legumain knockout protects against $A\beta_{1-42}$ -induced AD-like cognitive deficits and synaptic plasticity dysfunction via inhibiting neuroinflammation without cleaving APP. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 1607-20
- [53] Kim SY, Shin S, Kwon M, et al. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of TLRs by epoxomicin. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2021, 354: e2100130
- [54] Nizami S, Hall-Roberts H, Warriar S, et al. Microglial inflammation and phagocytosis in Alzheimer's disease: potential therapeutic targets. *Br J Pharmacol*, 2019, 176: 3515-32
- [55] 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
- [56] Baidya F, Bohra M, Datta A, et al. Neuroimmune crosstalk and evolving pharmacotherapies in neurodegenerative diseases. *Immunology*, 2021, 162: 160-78
- [57] Kovacs RA, Vadaszi H, Bulyaki E, et al. Identification of neuronal pentraxins as synaptic binding partners of C1q and the involvement of NP1 in synaptic pruning in adult mice. *Front Immunol*, 2020, 11: 599771
- [58] Bie B, Wu J, Foss JF, et al. Activation of mGluR1 mediates C1q-dependent microglial phagocytosis of glutamatergic synapses in Alzheimer's rodent models. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 5568-85
- [59] Dejanovic B, Huntley MA, De Maziere A, et al. Changes in the synaptic proteome in tauopathy and rescue of tau-induced synapse loss by C1q antibodies. *Neuron*, 2018, 100: 1322-36.e7
- [60] Qin Q, Teng Z, Liu C, et al. TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, 2021, 195: 111438
- [61] Filipello F, Goldsbury C, You SF, et al. Soluble TREM2: innocent bystander or active player in neurological diseases? *Neurobiol Dis*, 2022, 165: 105630