

The role of microglia in Alzheimer's disease

Xiaoge LIU^{1,2}, Lun ZHANG^{1,2}, Xiaolin YU^{1*}

1. State Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Microglia, the innate immune cells of the central nervous system (CNS), serve as resident phagocytes that dynamically survey the environment and play crucial roles in CNS health and disease. Various roles are emerging for microglia in the healthy brain, from sculpting developing neuronal circuits to guiding neural plasticity. Understanding the physiological functions of microglia is important to evaluate their roles in disease. At pathological state, conditions associated with loss of cerebral homeostasis induce several dynamic microglial processes, including changes of cellular morphology, surface phenotype, secretory inflammatory mediators and proliferative responses, termed as an “activated state”. Activation and proliferation of microglia in the brain represents a prominent feature of several neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD). AD is a progressive neurodegenerative disorder that is the most common cause of dementia, which is defined as a significant, persistent, and progressive memory loss combined with cognitive impairment and personality change. The key features of AD pathology are amyloid plaques by extracellular accumulation of amyloid- β (A β) and intracellular neurofibrillary tangles composed of tau proteins. There is mounting evidence that microglia protect against the incidence of AD, as impaired microglial activities and altered microglial responses to A β are associated with increased AD risk. In CNS, microglia have protective functions by phagocytosis and clearance of toxic A β oligomers, which prevent the development of AD. Once activated, microglia can mediate synapse loss by engulfment of synapses via a complement-dependent mechanism, secrete inflammatory factors and exacerbate tau pathology, resulting in the neuron injury and cognitive deficits. Therefore, microglia show the double-edged sword function in AD pathogenesis. Understanding the multiple states of microglial activation and their roles in AD pathology will provide breakthrough ideas for developing AD therapeutic strategies. In this review, the role of microglia in the pathogenesis of AD and the modulation of microglia activity as a therapeutic potential will be discussed.

Key learning points:

- (1) Microglia show the double-edged sword function in AD pathogenesis.
- (2) Microglia have protective functions by phagocytosis and clearance of toxic A β oligomers, which prevent the development of AD.
- (3) Activated microglia can mediate synapse loss by engulfment of synapses via a complement-dependent mechanism, secrete inflammatory factors and exacerbate tau pathology, resulting in the neuron injury and cognitive deficits.

Key words: microglia; Alzheimer's disease; amyloid- β ; synapse; neuroinflammation

收稿: 2018-05-17, 修回: 2018-06-22, 网络发表: 2018-07-18, Received: 2018-05-17, Revised: 2018-06-22, Published online: 2018-07-18
作者简介: 刘小歌(1991-), 女, 河南省商丘市人, 博士研究生, 生物化工专业, E-mail: xgliu@ipe.ac.cn; 于晓琳, 通讯联系人, E-mail: yuxiaolin@ipe.ac.cn.

引用格式: 刘小歌, 张伦, 于晓琳. 小胶质细胞对阿尔兹海默病发生发展的影响作用. 过程工程学报, 2018, 18(5): 900-907.
Liu X G, Zhang L, Yu X L. The role of microglia in Alzheimer's disease (in Chinese). Chin. J. Process Eng., 2018, 18(5): 900-907,
DOI: 10.12034/j.issn.1009-606X.218206.

小胶质细胞对阿尔兹海默病发生发展的影响作用

刘小歌^{1,2}, 张 伦^{1,2}, 于晓琳^{1*}

1. 中国科学院过程工程研究所生化工程国家重点实验室, 北京 100190

2. 中国科学院大学化学与化工学院, 北京 100049

摘 要: 阿尔兹海默病(老年性痴呆, AD)是由 β 淀粉样蛋白(A β)和微管相关蛋白(Tau)聚集形成的具有毒性作用的寡聚物而引起的老年人主要以记忆力下降和脑部形成老年斑、神经纤维缠绕为特征的神经退行性疾病。小胶质细胞作为中枢神经系统中的固有免疫细胞,是脑内免疫监视的关键成分,发挥内源性免疫防御作用。正常生理状态的小胶质细胞能有效吞噬和清除毒性 A β 寡聚体,阻止 AD 发生。在 AD 病理过程中,过度激活的小胶质细胞通过补体依赖途径过度吞噬突触,导致突触丧失,同时大量释放炎症因子,促进 Tau 相关病理变化,对神经元造成直接损伤,导致认知功能下降。由此可见,小胶质细胞在 AD 发生发展过程中起着双刃剑的作用,探明小胶质细胞的极化状态及其在 AD 疾病机理中的作用将为攻克 AD 的药物研发提供突破性思路。

要 点:

(1) 小胶质细胞在 AD 的发生发展过程中具有双刃剑的作用。

(2) 小胶质细胞能有效吞噬和清除毒性 A β 寡聚体,阻止 AD 发生。

(3) 过度激活的小胶质细胞通过补体依赖途径过度吞噬突触,导致突触丧失,同时大量释放炎症因子,促进 Tau 相关病理变化,对神经元造成直接损伤,导致认知功能下降。

关键词: 小胶质细胞; 阿尔兹海默病; β 淀粉样蛋白; 突触; 神经炎症

中图分类号: Q814.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-606X(2018)05-0900-08

1 前 言

阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD), 俗称老年性痴呆,是由 β 淀粉样蛋白(A β)和微管相关蛋白(Tau)聚集形成的具有毒性作用的寡聚物而引起的老年人主要以记忆力下降和脑部形成老年斑、神经元内形成神经纤维缠绕为特征的神经退行性疾病^[1-3]。AD 已被列为导致人类死亡的第 4 大疾病,仅次于癌症、心脏病和中风。其发病率表现为明显的年龄依赖性,随着全球人口老龄化加剧,AD 患病人数逐年增加。据统计,2015 年全球约有 4680 万 AD 患者,预计 2050 年可高达 1.3 亿^[4]。AD 医疗费用支出巨大,2015 年全球用于 AD 患者治疗和护理的费用约为 8180 亿美元,预计 2030 年将增至 2 万亿美元^[5]。近 10 余年来,全球已投入约 1100 亿美元用于 AD 治疗药物研发,但巨大的人力物力投入仍未促使特异性治疗药物面世,上百种治疗药物在临床试验中相继失败。开发针对 AD 发病机理的药物成为许多国际大制药公司和研究单位的研究热点。

人类大脑由神经元和胶质细胞两类细胞组成,神经元是构成神经回路的基本单位,它由胞体和胞体延伸形成的轴突和树突及神经元间相联系的突触构成。胶质细胞又分为小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞。小胶质细胞作为中枢神经系统中的固有免疫细胞,对维持大脑的健康状态至关重要,且在神经退行性疾病的发生发展中起着关键性作用^[6,7]。小胶质细胞可抵御外来

危险,吞噬和清除死亡的细胞碎片^[8],小胶质细胞每数小时就可对整个大脑巡察一遍^[9]。此外,小胶质细胞还与神经突触的可塑性密切相关^[10,11]。神经突触是神经元之间相互联系的基础,是构成神经回路、产生记忆和神经活动的关键组件^[12,13],正常突触的过度丢失是 AD 患者记忆力下降的主要原因。人发育阶段,小胶质细胞通过对多余的突触进行修剪构建成熟的中枢神经网络^[14];生长成熟阶段,学习和记忆功能高度依赖于神经突触的可塑性,小胶质细胞则是调节突触可塑性的关键因素^[15,16]。研究表明,正常状态的小胶质细胞能吞噬和清除毒性 A β 寡聚体,阻止 AD 发生发展。但过量的 A β 寡聚体可激活补体级联途径,激活小胶质细胞以类似正常修剪神经突触的方式对突触过度吞噬和清除,从而造成 AD 患者突触丧失及认知能力下降^[17]。另外,A β 寡聚体可使小胶质细胞过度激活,使其丧失吞噬和降解 A β 的功能并释放大量炎症因子,诱发神经炎症,进一步造成突触损伤,加速脑内病理变化和认知能力下降(图 1)^[18,19]。由此可见,小胶质细胞在 AD 的病理变化过程中起着“双刃剑”的作用,其具有不同功能是由不同活化状态所致。研究表明,小胶质细胞的激活方式与微环境有关,在急性损伤期,小胶质细胞激活对神经元的存活是有利的,而在慢性损伤中,小胶质细胞激活则会促进神经元变性死亡。因此,深入探讨抑制小胶质细胞功能不利的一面,促进其向有利的一面发展,对 AD 的治疗具有重要意义。

本综述主要就小胶质细胞的活化方式、小胶质细胞的极化状态及其在 AD 疾病机理中的作用进行概述。

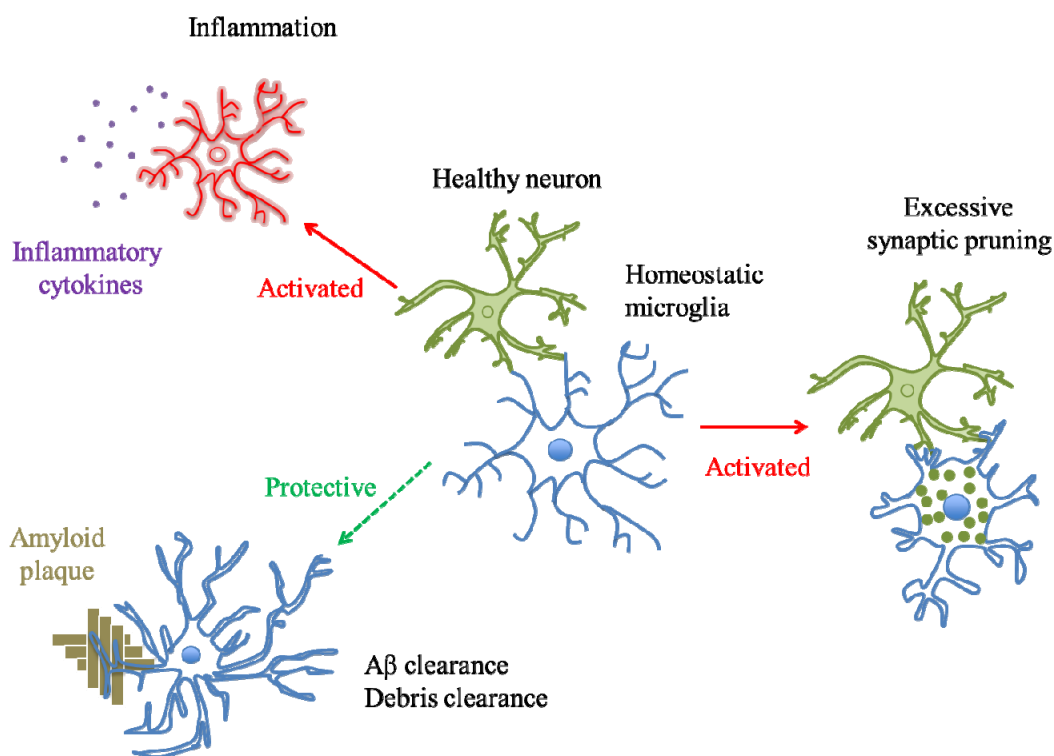


图 1 小胶质细胞在生理和病理条件下的状态与功能

Fig.1 Microglia states in health and disease

2 小胶质细胞概述

2.1 小胶质细胞的形态

小胶质细胞广泛分布于大脑和脊髓中,数量占胶质细胞总数的 10%,主要有分枝状和阿米巴样两种形态.其中分枝状的小胶质细胞属于静息状态的小胶质细胞,其通过分枝状、可运动的大量突起完成对脑部微环境的监视作用.当中枢神经系统遭受损伤时,小胶质细胞的形态发生显著改变,分枝状的静息状态小胶质细胞向无突起的激活的阿米巴样巨噬细胞转变,经过回缩期、转换期、能动期、运动期活化过程后,小胶质细胞表面突起紧缩、变短、增粗,胞体肥大,形成了杆状或球状的激活状态的小胶质细胞,也称为“变形虫样”形态,即为活化状态^[20,21].

2.2 小胶质细胞的生理学功能

小胶质细胞作为中枢神经系统中的固有免疫细胞,是脑内免疫监视的关键成分,发挥内源性免疫防御作用.当大脑受到感染、炎症、外伤、缺血或神经退变等应激刺激时,小胶质细胞被激活并执行天然免疫功能,具有抵御外来危险、吞噬死亡细胞碎片的作用^[6,7,18].同样重要的是,小胶质细胞参与了中枢神经网络的成熟和构建,通过对多余突触的吞噬和修剪,在调节突触可塑性

方面发挥着至关重要的作用^[18,22,23].

关于小胶质细胞的起源存在着两种观点:一种认为其来自神经外胚层的神经干细胞,另一种认为其最早来源于胚胎中的外胚层骨髓干细胞.由于在形态、免疫表位和生理功能上小胶质细胞与吞噬细胞有着密切的联系,在大脑和骨髓中担任着重要的防御功能,所以第二种说法得到大多数人的认可^[24].由上可知,小胶质细胞分为分枝状和阿米巴样两种形态,其中处于静息状态的分枝状的小胶质细胞不能吞噬病变组织,但仍具有很多重要的生理功能:(1) 可通过产生大量生长因子和胞外基质支持营养神经元,并调节内源性免疫系统;(2) 可清除神经元正常重塑过程中产生的细胞碎片,有利于神经元的发育存活;(3) 可抑制细胞外液中递质和调节剂的扩散,调节细胞网络.当出现内源性或外源性病理刺激时,分枝状小胶质细胞首先向组织溃变区迁移,此时的分枝呈单向分布状态,当完成对这些组织的吞噬作用后,小分枝的突起缩回,膜受体密度迅速增加,形成阿米巴样的细胞.此时的小胶质细胞具有以下功能:(1) 吞噬具有毒性的细胞残骸或病原体以保护神经元;(2) 合成大量细胞因子保护或修复邻近的细胞;(3) 参与抗原提呈 T 淋巴细胞反应维持脑内稳态;(4) 释放炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、

白细胞介素-6 (IL-6)、干扰素 γ (INF- γ)等^[25]。除炎症因子外,过度激活的小胶质细胞还可分泌多种生物活性因子,包括集落刺激因子、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和NO、环氧酶2(COX-2)、前列腺素及活性氧(ROS)等,这些因子对神经元产生强烈的毒性作用,可引起继发性损伤^[26,27]。

2.3 小胶质细胞的活化

正常生理状态下,神经元和星形胶质细胞能协调抑制小胶质细胞的活性,使其处于静息状态,但当中枢神经系统受到内在或外在因素刺激而受损时,小胶质细胞被激活。激活小胶质细胞的因素十分广泛,如炎症细胞因子、趋化因子、脂多糖(LPS)、三磷酸腺苷(ATP)、iNOS和COX-2等。激活后的小胶质细胞有M1和M2两种状态,不同状态的小胶质细胞发挥不同的作用。M2状态的小胶质细胞能释放抗炎因子(如IL-4和IL-13)、吞噬损伤的神经细胞碎片、促进组织修复和神经元再生^[28,29],但当小胶质细胞被过度刺激激活(二次刺激激活,也称小胶质细胞的启动)后,就会转向M1状态,释放大量神经炎症因子如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、ROS和NO等,这些炎症和应激因子会对神经细胞产生毒性作用,严重的会使神经细胞凋亡^[30]。越来越多的研究证实M2型细胞可促进神经再生、轴突重塑、血管再生、少突胶质细胞再生和髓鞘再生等修复进程,因此,维持小胶质细胞正常的M2状态、减少神经炎症因子释放对保护中枢神经系统有着深远的意义,同时对AD药物开发具有重要的理论价值。

3 小胶质细胞与AD

目前认为,AD是由A β 和微管相关蛋白Tau在脑内聚集形成具有毒性作用的寡聚物所致^[31]。A β 是寡聚体而不是单体或纤维,是细胞毒性最强的形式^[32,33],是AD发生发展的主要因素之一。高浓度A β 寡聚体可持续激活小胶质细胞,产生致炎性细胞因子和神经毒性介质,诱发脑内炎症反应,导致神经元损伤;另外,小胶质细胞可吞噬A β 寡聚体,从而减轻A β 寡聚体对脑组织的损害。因此,小胶质细胞是脑内的“双刃剑”,既可吞噬A β 寡聚体,对神经元产生保护作用,又可诱导炎症损伤作用。此外,小胶质细胞通过补体依赖途径介导的对突触的错误吞噬也是AD的关键机制^[17]。目前对A β 寡聚体、小胶质细胞与神经回路三者之间作用和反作用的功能和机制的认识还很有限,在充分明确其相互作用的功能和机制的基础上,可采取适当的技术方法增加有益功能,降低有害作用,促进有效治疗方法的研发。

3.1 A β 和Tau与小胶质细胞在AD发生发展中的作用

目前大多数研究者仍认为,A β 和Tau在脑内聚集形成具有毒性作用的寡聚物是AD的主要致病原因^[31]。尽管对A β 致病学说有一些质疑,但从遗传学、细胞生物学和分子生物学等多个角度审视,结合几十年来体内外实验结果,绝大多数研究者仍认为A β 致病学说不可轻易推翻和否认,A β 仍是AD治疗的主要靶点之一^[29,34]。同时,随着对AD发病机理研究的深入,丰富了A β 致病学说,认为A β 聚集形成的寡聚体引起AD发生,继而引起大脑神经元内Tau的聚集和毒性作用,A β 和Tau共同导致了AD的发展^[35]。

AD是一种淀粉样蛋白疾病,许多淀粉样蛋白如A β 和Tau都具有正常的生理功能,其产生和清除处于动态平衡之中,在脑中的浓度相对稳定。在一定病理条件下,如由衰老等因素导致的小胶质细胞吞噬能力下降、淀粉样蛋白降解酶活性降低、细胞自噬能力下调、低密度脂蛋白相关蛋白受体介导淀粉样蛋白由脑部进入血液循环的能力下降等,导致脑内淀粉样蛋白浓度显著升高,蛋白质单体发生错误折叠或变性,单体多肽链间氢键形成导致了蛋白分子聚合,并由几个到几十个蛋白单体聚集形成淀粉样蛋白寡聚体,进一步聚集形成纤维^[36-38]。过去认为淀粉样蛋白疾病是由其相应的纤维引起的,后来发现纤维的细胞毒性低,其脑内含量与临床症状间无直接联系,而寡聚体细胞毒性大,与疾病发生发展及严重程度高度相关^[32,33,39]。因此,人们一致认为脑内高浓度毒性寡聚体产生过多及清除不足是AD发生发展的主要因素^[40,41]。在中枢神经系统(CNS)内,小胶质细胞的正常功能在于吞噬和清除过量的A β 和Tau寡聚体,维持脑内淀粉样蛋白的动态平衡,阻止AD发生。然而在病理状态,A β 寡聚体可激活小胶质细胞产生大量神经毒性炎症因子,还可促使小胶质细胞对突触过度吞噬,并能诱导神经元内的Tau高度磷酸化和聚集,促进Tau的病理性传播,对神经元造成持续损伤,最终导致认知能力下降^[7,17,18,42]。由此可见,维持小胶质细胞的正常激活状态、加速A β 和Tau毒性寡聚体的清除应该具有理想的AD治疗作用。

3.2 小胶质细胞对A β 的吞噬作用

目前的研究认为活化的小胶质细胞可通过以下途径发挥吞噬A β 的作用:(1)释放 α 分泌酶、金属蛋白酶、胰凝乳蛋白酶和明胶酶等降解A β ,阻止A β 沉淀和老年斑形成;(2)小胶质细胞表面存在多种A β 结合受体,如清道夫受体(SR-A)、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、甲酰基蛋白受体(FPR1)等7种受体,这些受体可以介导A β 内吞和清除^[43];(3)2型髓系细胞触发受体(TREM2)是一种特异高表达于小胶质细胞表面的受

体, 对小胶质细胞吞噬 $A\beta$ 、脂蛋白、细菌和凋亡的神经细胞等起关键性作用^[44]。TREM2 的胞外配基包括多种磷脂和糖脂分子及脂蛋白等, 当 $A\beta$ 聚合物与脂蛋白如低密度脂蛋白、载脂蛋白 E 和载脂蛋白 J 等形成复合物后, 能更有效地被小胶质细胞吞噬^[45]。

AD 患者老年斑附近存在大量活化的小胶质细胞, 但这些小胶质细胞却不能有效地吞噬 $A\beta$ ^[44]。在这种状态下, $A\beta$ 介导的途径不能有效激活小胶质细胞的吞噬, 有研究认为, 炎症因子的存在会削弱小胶质细胞对 $A\beta$ 的吞噬^[46]。随着年龄增长, 神经细胞氧化水平上升, 炎症因子释放增多, 小胶质细胞被过度激活, 其吞噬作用反而被抑制, 从而导致 $A\beta$ 沉积, 最终引发 AD。Von Bernhardi 等^[47]研究发现 LPS 和 $INF\gamma$ 存在时, 小胶质细胞的吞噬和清除能力明显下降, 作用 4 h 即出现明显的神经细胞损伤, 这是 $A\beta$ 积累和毒性作用加剧所致。抗炎药物如环加氧酶抑制剂、布洛芬等可用于 AD 治疗。

3.3 小胶质细胞对 Tau 病理学的影响

神经纤维缠结是 AD 的主要病理特征之一, Tau 蛋白是一种微管结合蛋白, 可保持微管的聚合和稳定。AD 中 Tau 蛋白过度磷酸化, 从微管上解离下来, 形成神经元内的神经纤维缠结。激活的小胶质细胞释放炎症因子不仅可引起炎症反应, 且可加速 Tau 高度磷酸化和聚集, 促进 Tau 的病理性传播^[48]。有研究^[49,50]表明, 补体激活能加重 AD 模型小鼠脑内 Tau 相关病理变化, 应用 C3 抑制剂、C5a 受体拮抗剂, 或通过敲除补体调节蛋白 CD59 抑制 C5b-9 膜攻击复合物形成, 都导致了 Tau 模型小鼠病症恶化。此外, Tau 在细胞间的传播可能是通过小胶质细胞的摄取和外泌体的释放介导的^[51]。耗竭或敲除小胶质细胞 Cx3cr1 蛋白导致胶质细胞激活程度增高, 炎症因子大量释放, 加速了 Tau 病理变化的发生发展, 进而造成认知功能下降^[52-54]。载脂蛋白 E4 对 Tau 病理变化及神经炎症也具有非常重要的促进作用^[55]。

3.4 小胶质细胞对神经突触过度修剪和吞噬是 AD 发生的重要机理

神经突触是神经元之间相互联系的基础, 是构成神经回路、产生记忆和神经活动的关键组件^[12,13], 正常突触的过度丢失是 AD 患者记忆力下降的主要原因。在机体的固有免疫系统中, 补体为死亡细胞或病原“贴上”标签, 以便被带有 C3 受体的巨噬细胞系统识别和清除^[56]。相似地, 大脑中的补体蛋白 C1q 可结合到低活性的神经突触上, 进一步激活补体经典途径, 形成含有补体片段 C3b 的补体复合物, 诱使大脑中唯一表达有 C3 受体的小胶质细胞对该突触进行修剪和吞噬^[57,58], 而小胶质细胞对突触过度或过少修剪均可引起疾病发生^[58,59]。最近

的研究表明, 在 AD 发生发展过程中, $A\beta$ 寡聚体可激发小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元大量产生 C1q, C3 和 C4, 过多的 C1q 结合至神经突触上, 激活 C1~C3 信号通路, 小胶质细胞通过 CR3 受体以类似正常修剪神经突触的方式对突触过度吞噬和清除, 从而造成突触的丧失及认知能力下降^[17,60,61], 示意图见图 2。这种机制开始于 AD 脑内尚未形成老年斑、神经元内尚未形成神经纤维缠结的早期, 并持续存在于 AD 的整个病程中。敲除 C1q 和 C3 或抑制其受体活性、抑制小胶质细胞的增殖或清除小胶质细胞都可挽回神经突触的丢失^[60,62]。但 C1q 在生理和病理状态下识别并结合神经突触的机理尚不清楚。小胶质细胞上表达有多种受体, 如 CD33, CD36, TREM2, Fc γ RIIb, Scaral, CR1, CR3 和 TLRs 等, $A\beta$ 寡聚体可与某些受体相互作用, 一方面诱导小胶质细胞吞噬并清除 $A\beta$, 从而保护神经元免受 $A\beta$ 侵害, 另一方面大量 $A\beta$ 的应激刺激也可导致小胶质细胞过度激活, 引发炎症反应, 造成神经元损伤。若能理清和发现 $A\beta$ 寡聚体、小胶质细胞、神经元三者之间新的作用途径和反馈作用机理, 发现有应用价值的关键靶点, 从中找到促进 $A\beta$ 吞噬而又不导致突触损伤和炎症发生的策略, 将对 AD 的药物研发具有重要意义。

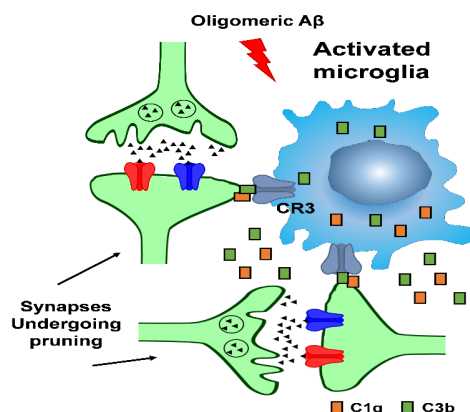


图 2 小胶质细胞通过补体介导吞噬神经突触示意图
Fig.2 Microglia can mediate synapse loss by engulfment of synapses via a complement-dependent mechanism

3.5 小胶质细胞与神经炎症

AD 的关键病理特征之一是神经炎症。在 AD 中, 错误折叠进而发生聚集的 $A\beta$ 与小胶质细胞上的模式受体结合, 激活小胶质细胞, 引发炎症介质大量释放, 导致神经炎症, 是造成神经元损伤和丢失的关键原因之一, 并与 AD 的病程发展和严重程度密切相关^[19]。小胶质细胞是炎症细胞因子的主要来源, 活化的小胶质细胞可分泌大量前炎症细胞因子和趋化因子, 包括 $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $CCL2$, $CCR3$ 和 $CCR5$ 等, 这些炎症因子破

坏神经元功能,导致突触传导障碍,并促进其它细胞因子和趋化因子表达,使小胶质细胞处于激活的 M1 状态。此外,这些炎症细胞因子还能上调 AD 患者小胶质细胞中 iNOS 的表达,产生高浓度 NO,对神经元造成损伤^[63]。半胱天冬氨酸蛋白酶是一类介导细胞凋亡和炎症过程的重要蛋白酶家族,在 AD 患者脑内的小胶质细胞中,半胱天冬氨酸蛋白酶被显著激活,进而启动了 NF- κ B 信号通路的激活,促进了前炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 等大量产生^[64]。应用抑制剂阻断激活的半胱天冬氨酸蛋白酶对 AD 转基因小鼠具有神经保护作用^[65,66]。目前认为 A β 在脑内的聚集和沉积是诱导炎症反应、导致患者认知功能下降及 AD 病程恶化的主要原因,许多外源或内源性的环境因素也是诱发持续的神经炎症、引起 AD 发生发展的风险因素,例如感染^[67]、肥胖^[68,69]和脑外伤^[70]等,都会导致炎症因子大量释放和堆积,造成慢性神经炎症,提升 AD 的发病风险。

4 结语与展望

小胶质细胞在中枢神经系统(CNS)的神经正常发育、神经连接和可塑性方面具有重要作用。正常生理状态的小胶质细胞具有神经保护作用,能有效吞噬和清除毒性 β 淀粉样蛋白(A β)寡聚体,保护神经元免受损伤,阻止阿尔兹海默病(AD)发生,但过度激活的小胶质细胞则丧失了吞噬和清除 A β 的功能,导致 A β 大量聚集和沉积,还能通过补体依赖途径过度吞噬突触,引起突触丢失和认知功能下降,同时大量释放具有神经毒性的炎症因子,并促进微管相关蛋白(Tau)的相关病理变化,对神经元造成直接损伤,诱发 AD 病理的发生发展。因此,小胶质细胞在 AD 中具有双刃剑的功能。明确小胶质细胞在 AD 发生与发展过程中特异疾病阶段的表型,调节小胶质细胞的极化状态,使其维持在正常的 M2 状态、减少神经炎症因子的释放,降低神经炎症状态,对寻找有效治疗 AD 的药物和方法有着深远的意义。

小胶质细胞激活状态的调控策略包括:(1) 调控胞内分子开关,通过加入表型相关的 miRNAs 激动剂或抑制剂,抑制 M1 型转化,促进小胶质细胞向 M2 型转化;(2) 提供刺激 M2 极化因子的微环境,加入 M2 激活因子。例如 IL-4 和 IL-10 都具有诱导 M2 表型极化的作用,可作为小胶质细胞向 M2 型极化及阻止 M2 向 M1 表型转变的分子;(3) 调节小胶质细胞 M2 极化的 miRNA。miR-124 是最早发现可促进小胶质细胞 M2 极化的 miRNA,是脑特异性 miRNA,在小胶质细胞中高表达,起到维持脑内小胶质细胞正常生理状态的作用。相信随着对 AD 发生与发展过程中小胶质细胞极化调节机制的

不断阐明,基于调控小胶质细胞极化策略,设计相关治疗靶点,将成为治疗 AD 的新的研究方向。

目前研究的局限在于 AD 小鼠模型并不能很好地模拟人类的疾病病理和神经退化状态。目前人类诱导性多能干细胞技术和基因编辑技术的发展将能为新的疾病模型动物的研发提供机会,并有助于将靶向小胶质细胞的 AD 疗法由动物模型成功转化为临床治疗方式。

参考文献

- [1] Scheltens P, Blennow K, Breteler M M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 505–517.
- [2] Frisoni G B, Boccardi M, Barkhof F, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers [J]. *Lancet Neurol.*, 2017, 16(8): 661–676.
- [3] Castellani R J, Perry G. Pathogenesis and disease-modifying therapy in Alzheimer's disease: the flat line of progress [J]. *Arch. Med. Res.*, 2012, 43(8): 694–698.
- [4] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer's disease [J]. *Eur. J. Neurol.*, 2018, 25(1): 59–70.
- [5] Alzheimer's A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 459–509.
- [6] Salter M W, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease [J]. *Nat. Med.*, 2017, 23(9): 1018–1027.
- [7] Hansen D V, Hanson J E, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *J. Cell Biol.*, 2018, 217(2): 459–472.
- [8] Fourgeaud L, Traves P G, Tufail Y, et al. TAM receptors regulate multiple features of microglial physiology [J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 240–244.
- [9] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo* [J]. *Science*, 2005, 308(5726): 1314–1318.
- [10] Salter M W, Beggs S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS [J]. *Cell*, 2014, 158(1): 15–24.
- [11] Tay T L, Savage J C, Hui C W, et al. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition [J]. *J. Physiol.*, 2017, 595(6): 1929–1945.
- [12] Harris K P, Littleton J T. Transmission, development, and plasticity of synapses [J]. *Genetics*, 2015, 201(2): 345–375.
- [13] Lin Y C, Koleske A J. Mechanisms of synapse and dendrite maintenance and their disruption in psychiatric and neurodegenerative disorders [J]. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2010, 33: 349–378.
- [14] Schafer D P, Lehrman E K, Stevens B. The "quad-partite" synapse: microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS [J]. *Glia*, 2013, 61(1): 24–36.
- [15] Derecki N C, Katzmarski N, Kipnis J, et al. Microglia as a critical player in both developmental and late-life CNS pathologies [J]. *Acta Neuropathol.*, 2014, 128(3): 333–345.
- [16] Wu Y, Dissing-Olesen L, MacVicar B A, et al. Microglia: dynamic mediators of synapse development and plasticity [J]. *Trends Immunol.*, 2015, 36(10): 605–613.
- [17] Hong S, Beja-Glasser V F, Nfonoyim B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models [J]. *Science*, 2016, 352(6286): 712–716.
- [18] Sarlus H, Heneka M T. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *J. Clin.*

- Invest., 2017, 127(9): 3240–3249.
- [19] Heneka M T, Carson M J, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol.*, 2015, 14(4): 388–405.
- [20] Vilhardt F. Microglia: phagocyte and glia cell [J]. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005, 37(1): 17–21.
- [21] Mills C D. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease [J]. *Crit. Rev. Immunol.*, 2012, 32(6): 463–488.
- [22] Bilimoria P M, Stevens B. Microglia function during brain development: new insights from animal models [J]. *Brain Res.*, 2015, 1617: 7–17.
- [23] Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease [J]. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2016, 36: 128–134.
- [24] Hanisch U K. Microglia as a source and target of cytokines [J]. *Glia*, 2002, 40(2): 140–155.
- [25] Cameron B, Landreth G E. Inflammation, microglia, and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol. Dis.*, 2010, 37(3): 503–509.
- [26] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu. Rev. Immunol.*, 2017, 35: 441–468.
- [27] Liddelow S A, Guttenplan K A, Clarke L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481–487.
- [28] Varnum M M, Ikezu T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain [J]. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2012, 60(4): 251–266.
- [29] Selkoe D J, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. *EMBO Mol. Med.*, 2016, 8(6): 595–608.
- [30] Azevedo E P, Ledo J H, Barbosa G, et al. Activated microglia mediate synapse loss and short-term memory deficits in a mouse model of transthyretin-related oculoleptomeningeal amyloidosis [J]. *Cell Death Dis.*, 2013, 4(4): 781–789.
- [31] Villemagne V L, Dore V, Burnham S C, et al. Imaging tau and amyloid-beta proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions [J]. *Nat. Rev. Neurol.*, 2018, 14(4): 225–236.
- [32] Guerrero-Munoz M J, Castillo-Carranza D L, Kaye R. Therapeutic approaches against common structural features of toxic oligomers shared by multiple amyloidogenic proteins [J]. *Biochem. Pharmacol.*, 2014, 88(4): 468–478.
- [33] Kaye R, Lasagna-Reeves C A. Molecular mechanisms of amyloid oligomers toxicity [J]. *J. Alzheimers Dis.*, 2013, 33(Suppl.1): 67–78.
- [34] Abbott A, Dolgin E. Failed Alzheimer's trial does not kill leading theory of disease [J]. *Nature*, 2016, 540(7631): 15–16.
- [35] Polanco J C, Li C, Bodea L G, et al. Amyloid-beta and tau complexity—towards improved biomarkers and targeted therapies [J]. *Nat. Rev. Neurol.*, 2018, 14(1): 22–39.
- [36] Knowles T P, Vendruscolo M, Dobson C M. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases [J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014, 15(6): 384–396.
- [37] Dobson C M. Protein folding and misfolding [J]. *Nature*, 2003, 426(6968): 884–890.
- [38] Chiti F, Dobson C M. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease [J]. *Annu. Rev. Biochem.*, 2006, 75: 333–366.
- [39] Viola K L, Klein W L. Amyloid beta oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis [J]. *Acta Neuropathol.*, 2015, 129(2): 183–206.
- [40] Ferreira S T, Lourenco M V, Oliveira M M, et al. Soluble amyloid-beta oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. *Front. Cell Neurosci.*, 2015, (9): 190–191.
- [41] Forloni G, Artuso V, La Vitola P, et al. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases [J]. *Mov. Disord.*, 2016, 31(6): 771–781.
- [42] Guerrero-Munoz M J, Castillo-Carranza D L, Krishnamurthy S, et al. Amyloid-beta oligomers as a template for secondary amyloidosis in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol. Dis.*, 2014, 11(71): 14–23.
- [43] Weiner H L, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease [J]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, 6(5): 404–416.
- [44] Yeh F L, Hansen D V, Sheng M. TREM2, microglia, and neurodegenerative diseases [J]. *Trends Mol. Med.*, 2017, 23(6): 512–533.
- [45] Terwel D, Steffensen K R, Verghese P B, et al. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial α beta phagocytosis [J]. *J. Neurosci.*, 2011, 31(19): 7049–7059.
- [46] Koenigsnecht-Talboo J, Landreth G E. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines [J]. *J. Neurosci.*, 2005, 25(36): 8240–8249.
- [47] von Bernhardi R, Ramirez G, Toro R, et al. Pro-inflammatory conditions promote neuronal damage mediated by amyloid precursor protein and decrease its phagocytosis and degradation by microglial cells in culture [J]. *Neurobiol. Dis.*, 2007, 26(1): 153–164.
- [48] 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 [J]. *Am. J. Pathol.*, 2011, 179(4): 2001–2015.
- [49] Britschgi M, Takeda-Uchimura Y, Rockenstein E, et al. Deficiency of terminal complement pathway inhibitor promotes neuronal tau pathology and degeneration in mice [J]. *J. Neuroinflammation*, 2012, 18(9): 210–220.
- [50] Fonseca M I, Ager R R, Chu S H, et al. Treatment with a C5aR antagonist decreases pathology and enhances behavioral performance in murine models of Alzheimer's disease [J]. *J. Immunol.*, 2009, 183(2): 1375–1383.
- [51] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation [J]. *Nat. Neurosci.*, 2015, 18(11): 1584–1593.
- [52] Maphis N, Xu G, Kokiko-Cochran O N, et al. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain [J]. *Brain*, 2015, 138(6): 1738–1755.
- [53] Cho S H, Sun B, Zhou Y, et al. CX3CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease [J]. *J. Biol. Chem.*, 2011, 286(37): 32713–32722.
- [54] Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran O N, et al. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor [J]. *Neuron*, 2010, 68(1): 19–31.
- [55] Shi Y, Yamada K, Liddelow S A, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of

- tauopathy [J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 523–527.
- [56] van Lookeren Campagne M, Wiesmann C, Brown E J. Macrophage complement receptors and pathogen clearance [J]. *Cell Microbiol.*, 2007, 9(9): 2095–2102.
- [57] Stephan A H, Barres B A, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease [J]. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2012, 35: 369–389.
- [58] Presumey J, Bialas A R, Carroll M C. Complement system in neural synapse elimination in development and disease [J]. *Adv. Immunol.*, 2017, 135: 53–79.
- [59] Zabel M K, Kirsch W M. From development to dysfunction: microglia and the complement cascade in CNS homeostasis [J]. *Ageing. Res. Rev.*, 2013, 12(3): 749–756.
- [60] Shi Q, Chowdhury S, Ma R, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice [J]. *Sci. Transl. Med.*, 2017, 9(392): 6295–6309.
- [61] Vilalta A, Brown G C. Neurophagy, the phagocytosis of live neurons and synapses by glia, contributes to brain development and disease [J]. *FEBS J.*, 2017, 11(10): 14323–14332.
- [62] Spangenberg E E, Lee R J, Najafi A R, et al. Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid-beta pathology [J]. *Brain*, 2016, 139(4): 1265–1281.
- [63] Vodovotz Y, Lucia M S, Flanders K C, et al. Inducible nitric oxide synthase in tangle-bearing neurons of patients with Alzheimer's disease [J]. *J. Exp. Med.*, 1996, 184(4): 1425–1433.
- [64] Burguillos M A, Deierborg T, Kavanagh E, et al. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity [J]. *Nature*, 2011, 472(7343): 319–324.
- [65] Rohn T T, Kokoulina P, Eaton C R, et al. Caspase activation in transgenic mice with Alzheimer-like pathology: results from a pilot study utilizing the caspase inhibitor, Q-VD-OPh [J]. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2009, 2(4): 300–308.
- [66] Biscaro B, Lindvall O, Tesco G, et al. Inhibition of microglial activation protects hippocampal neurogenesis and improves cognitive deficits in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease [J]. *Neurodegener Dis.*, 2012, 9(4): 187–198.
- [67] Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1 [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, 101(1): 296–301.
- [68] Brown B M, Peiffer J J, Martins R N. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease? [J]. *Mol. Psychiatry*, 2013, 18(8): 864–874.
- [69] Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2010, 107(15): 7036–7041.
- [70] Sivanandam T M, Thakur M K. Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease [J]. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2012, 36(5): 1376–1381.