

· 综述 ·

小胶质细胞与阿尔茨海默病炎性反应的相关研究

李慧源, 董玉霞, 姜源, 刘晓楠, 宋静静, 孙晓红

中国医科大学附属第四医院神经内科, 辽宁 沈阳 110032

关键词: 小胶质细胞; 阿尔茨海默病; 炎性反应; β 淀粉样蛋白

中图分类号: R 741.05 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)01-0129-03

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人常见的神经系统变性疾病, 临床特征为隐袭起病, 进行性智能衰退, 多伴有人格障碍, 其病因迄今不明。目前认为, β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积引起的炎性反应是 AD 的病理机制核心。小胶质细胞 (microglial, MG) 是 AD 炎性反应中最主要的炎性细胞, 介导并贯穿 AD 病理发展全程。本文就 MG 及 AD 的炎性反应的相关研究作一概述。

1 AD

AD 是一种进行性的中枢神经系统神经元变性疾病, 包括家族性 AD 和散发性 AD。临床上主要表现为进行性的记忆减退和认知障碍。病理上主要有三大特征性改变: 老年斑 (senile plaque, SP) 的形成, 神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 和广泛神经元缺失。其中 SP 主要由包含 40~42 个氨基酸的 A β 组成。这些 A β 是目前研究最多的 AD 相关的神经病理学特征^[1]。老年斑在大脑皮层广泛分布, 通常是从海马和基底前脑开始, 逐渐累及整个大脑皮层和皮层下灰质。老年斑形成的同时, 伴随着广泛的进行性大脑突触的丢失, 这与最早的表现即短时记忆障碍有关。因此, 目前的 AD 治疗策略主要是针对降低脑内 A β 水平, 或阻止这些蛋白的病理性聚集^[2]。

AD 病因迄今不明, 但目前大部分学者都认为 A β 沉积激活小胶质细胞引起的炎性反应是 AD 的发病核心。大量研究表明, AD 脑内的 A β 聚集是 MG 激活的始动因素^[3]。有学者通过超微结构的研究证实了 MG 在老年斑附近的聚集, 目前也有人提出了 A β /炎症级联学说, 认为 A β 激活 MG, 继而产生一系列神经毒性物质, 如活化氧、一氧化氮、炎性细胞因子等。这些生成的物质反过来又作用于 MG 和神经元, 促进其他炎性分子的产生, 从而在体内形成一个正反馈环路, 使炎性因子不断增加, 最终导致神经元变性坏死^[4-5]。

2 MG

MG 广泛分布于中枢神经系统, 是中枢神经系统固有的免疫细胞和免疫监视细胞, 并在免疫炎性反应中起着重要作用,

构成中枢神经系统的第一道防线。

MG 形态学上主要分为分枝状和阿米巴状。不同的形态代表不同的功能状态, 前者代表静息的 MG, 后者代表激活的 MG。其活化过程中的形态学变化非常鲜明的展示出 MG 在中枢神经系统疾病中的参与经过^[6-7]。

正常成熟大脑中的 MG 是静止的分枝状细胞, 缺乏吞噬功能, 但具有吞饮功能和一定的迁移能力, 可清除代谢产物, 灭活损伤细胞释放的毒性物质^[8]。当出现神经元碎屑、血块、死亡细胞等中枢神经系统损伤时, 分枝状 MG 可缩回突起, 迁移到损伤部位, 继而呈现出强大的吞噬作用。激活增殖的 MG 可清除脑内的氧化蛋白, 细胞碎屑及损伤的髓鞘, 为神经元提供一个相对适合的微环境, 有利于组织修复^[9-10]。

3 MG 在 AD 炎性反应中的作用

研究发现, 在 AD 早期甚或是在老年斑形成之前, 激活的 MG 即可通过吞噬作用清除 A β , 发挥神经保护作用^[11-12]。有实验表明, MG 的吞噬活动是清除 A β 的重要机制之一^[13]。此外, 早期 MG 激活后还可释放降解 A β 的酶, 进一步清除 A β , 发挥神经保护作用, 延缓 AD 进展^[14]。

但最近有研究显示, 在脑内淀粉样变性的后期阶段, MG 的吞噬功能被削弱^[15]。并且, 体外培养成年动物的 MG 提示其吞噬并降解 A β 的能力较年轻者弱^[16-17]。从老龄化的 APP/PS1 小鼠提取的 MG 也被发现其表达的 A β 结合受体和 A β 降解酶含量明显下降^[6, 18]。

同时, 疾病早期 A β 的沉积可能导致部分细胞损伤, 这些损伤的细胞则成为潜在的炎性刺激物, 不断刺激邻近脑组织, 产生神经炎性反应, 激活 MG, 进而 MG 通过清除这些损伤细胞来维持脑内环境的稳态, 促进组织完整性的修复^[14]。然而, 一些证据显示, MG 的不适当的或过度的激活可能导致脑组织的继发加重损伤。MG 的毒性作用是通过释放大量的有害物质而介导的, 包括活化氧、一氧化氮、炎性细胞因子等^[19-20]。

MG 产生的炎性细胞因子主要有白介素 (IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、TGF- β 等。

IL-1 作为 AD 炎性病理过程中的一个主要驱动力, 可以启动“细胞因子循环”, 导致神经元变性、A β 沉积及神经炎性斑块的形成^[13, 21]。TNF- α 在外周既是一种炎性细胞因子前体 (pro-inflammatory cytokine, PIC), 也是一种细胞毒性多肽, 在 AD 患者血清、脑脊液、脑皮层以及 A β 激活的胶质细胞中, TNF- α

浓度显著升高^[22]。同时,有研究证实,高浓度 TNF- α 在神经系统中具有毒性作用,过度表达 TNF- α 的转基因小鼠可出现严重的炎症性脑病和神经退行性病变,死亡率很高。

之前有研究发现,表达人淀粉样前体蛋白 (APP) 的老龄转基因鼠脑转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 水平增加,同时发现脑内含有 A β 的神经炎性斑的数量明显减少,提示 TGF- β_1 可能促进 MG 激活并清除 A β ,从而减少神经炎性斑的数量^[23]。但也曾有研究显示,用 TGF- β 处理培养的大脑内皮细胞,IL-1 β 和 TNF- α 的表达明显增高,表明 TGF- β 有助于 AD 的炎症进程^[24]。

神经炎症反应始终是一个具有争议性的话题,一些学者坚信这一过程是保护性的^[25-26];一些研究者也提出,中枢神经系统疾病中,MG 激活后,其分泌释放免疫抑制因子及神经营养因子的功能可与其损伤作用相抵消^[27-28]。

在疾病进程中,MG 也可以损伤新生神经元,少突胶质细胞前体细胞,阻碍轴索的再生及修复^[29-32]。根据这些研究结果,MG 在神经元损伤和修复过程中的双重作用越发得到认可,并认为,其保护或损伤组织的结局取决于细胞所处的环境^[19]。

4 MG 与 AD 的治疗前景

目前,在 AD 的治疗上,尽管通过分子或细胞水平抑制炎症反应,并不能从根本上治疗疾病,但确实可以通过抑制神经毒性作用因子的分泌来获得临床收益。鉴于我们对于疾病的病理生理机制的理解逐渐加深,它提示与 MG 相关的分子机制有着至关重要的作用,尤其值得关注及进一步研究。因此,限制 MG 的过度激活可能成为 AD 治疗的新靶点,未来的治疗策略的设计应着重研究如何抵消小胶质细胞过度激活产生的不利效应,为 AD 的治疗带来曙光。

参考文献

- [1] D' Andrea MR, Cole GM, Ard MD. The microglial phagocytic role with specific plaque types in the Alzheimer disease brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(5): 675-683.
- [2] Sha S, Xing XN, Cao YP. Active immunotherapy facilitates A β plaque removal following through microglial activation without obvious T cells infiltrating the CNS[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274(1-2): 62-70.
- [3] Town T, Nikolic V, Tan J. The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses[J]. *Neuroinflammation*, 2005, 2:24.
- [4] Streit WJ. Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(1): 1-8.
- [5] Block ML, Hong JS. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 5): 1127-1132.
- [6] Mosher KI, Wyss-Coray T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 594-604.
- [7] 彭玲梅, 黄泳. 小胶质细胞在阿尔茨海默病炎症反应中的双重作用[J]. *医学综述*, 2009, 15(19): 2889-2890.
- [8] Garden GA, Möller T. Microglia biology in health and disease[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2006, 1(2): 127-137.
- [9] Stolzing A, Wengner A, Grune T. Degradation of oxidized extracellular proteins by microglia[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 400(2): 171-179.
- [10] 陈艳, 王光楠, 金英. 小胶质细胞及其炎症细胞因子参与阿尔茨海默病因果关系的研究[J]. *中国医药导报*, 2008, 5(27): 16-18.
- [11] Maragakis NJ, Rothstein JD. Mechanisms of disease: astrocytes in neurodegenerative disease[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2(12): 679-689.
- [12] Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? [J]. *Nat Med*, 2006, 12(9): 1005-1015.
- [13] Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease—a double-edged sword[J]. *Neuron*, 2002, 35(3): 419-432.
- [14] Solito E, Sastre M. Microglia function in Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3:14.
- [15] 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.
- [16] Njie EG, Boelen E, Stassen FR, et al. Ex vivo cultures of microglia from young and aged rodent brain reveal age-related changes in microglial function[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 195.e1-12.
- [17] Floden AM, Combs CK. Microglia demonstrate age-dependent interaction with amyloid- β fibrils[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25(2): 279-293.
- [18] Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(33): 8354-8360.
- [19] Hu X, Liou AK, Leak RK, et al. Neurobiology of microglial action in CNS injuries: Receptor-mediated signaling mechanisms and functional roles[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 119-120: 60-84.
- [20] Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(1): 57-69.
- [21] Pan Y, Chen X, Zhang QK, et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats[J]. *Brain Behavior Immun*, 2014, 41: 90-100.
- [22] Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, et al. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *J Clin Immunol*, 1999, 19(4): 233-230.
- [23] Wyss-Coray T, Lin C, Yan F, et al. TGF-beta1 promotes microglial amyloid-beta clearance and reduces plaque burden in transgenic mice[J]. *Nat Med*, 2001, 7(5): 612-618.
- [24] Grammas P, O'vase R. Cerebrovascular transforming growth factor-beta contributes to inflammation in the Alzheimer's disease brain[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(5): 1583-1587.

中气郁质出现频次最高,重点疏肝解郁,使患者脏腑气机舒畅;31~40岁与51~60岁年龄组中气虚质出现频次最高则重点补充机体正气,改善气虚体质,提高中医药治疗效果。

参考文献

- [1] 王琦. 中医体质学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:2.
- [2] 张洪玉,张海军,李国香,等. 小儿中医体质评价在哮喘防治中应用的意义[J]. 中国临床研究,2014,27(7):880-881.
- [3] 朱亮,王娜娜,吴承玉. 南京市六合地区农村老年高血压病患者中医体质流行病学调查[J]. 中国临床研究,2011,24(5):441-442.
- [4] 沈祥浚,张险平. 血塞通治疗三种体质类型脑梗死 85 例用药分析[J]. 中国基层医药,2014,21(5):706-707.
- [5] 项颖,白桂春,吴黎明. 高血压前期的中医辨体质施护[J]. 中国

基层医药,2012,19(12):1913-1914.

- [6] 雷春燕,张房伯,黄敬宜. 糖尿病视网膜病变 300 例中医体质调查[J]. 中国基层医药,2012,19(12):1803-1804.
- [7] 李言. 艾滋病防治[M]. 北京:北京大学医学出版社,2003:12-18.
- [8] 王琦,朱燕波. 中国一般人群中中医体质流行病学调查——基于全国 9 省市 21 948 例流行病学调查数据[J]. 中华中医药杂志,2009,24(1):7-12.
- [9] 刘学伟. 从中医学角度对艾滋病无症状 HIV 感染期的几点思考[J]. 中华中医药杂志,2013,28(2):454-456.
- [10] 白玉燕,谭行华,岑玉文,等. 188 例 HIV 感染者/AIDS 患者中医体质分析[J]. 新中医,2012,44(6):66-68.
- [11] 王琦. 中医体质学说研究现状与展望[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(2):86-95.

收稿日期:2014-08-14 修回日期:2014-09-10 编辑:王娜娜

(上接第 130 页)

- [25] Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, et al. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune system; implications for neurological diseases[J]. Ann Neurol, 2003, 53(3):292-304.
- [26] Biber K, Neumann H, Inoue K, et al. Neuronal 'On' and 'Off' signals control microglia[J]. Trends Neurosci, 2007, 30(1):596-602.
- [27] Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases[J]. Nature, 2002, 420(6917):879-884.
- [28] Schwartz M, Moalem G. Beneficial immune activity after CNS injury: prospects for vaccination[J]. J Neuroimmunol, 2001, 113(2):185-192.
- [29] Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, et al. Inflammation is detrimental

for neurogenesis in adult brain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(23):13632-13637.

- [30] Liu Z, Fan Y, Won SJ, et al. Chronic treatment with minocycline preserves adult new neurons and reduces functional impairment after focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2007, 38(1):146-152.
- [31] Miron VE, Boyd A, Zhao JW, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(9):1211-1218.
- [32] Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord[J]. Physiol Rev, 1996, 76(2):319-370.

收稿日期:2014-10-12 修回日期:2014-10-28 编辑:王国品