

小胶质细胞在脑中的生理及病理功能研究进展

牛英俏¹, 张慧², 袁鹏¹, 朱伟¹

1. 南京医科大学第一附属医院麻醉科, 江苏 南京 210029;

2. 东南大学附属中大医院麻醉科, 江苏 南京 210009

摘要:既往对小胶质细胞的研究主要聚焦于病理状态下小胶质细胞炎症功能的作用。而近年来众多研究发现,正常生理条件下的小胶质细胞对于神经发育及突触的形成和可塑性的调节起重要作用。此外,维持大脑稳态有赖于小胶质细胞对神经发育及突触可塑性的作用,当小胶质细胞功能和数量异常时可表现出行为学的异常。文中对小胶质细胞在生理及病理条件下对神经发育、突触形成和可塑性以及对人体行为的调节等方面的研究进展作一综述。

关键词: 小胶质细胞; 神经元; 突触; 可塑性

中图分类号: Q25 R741 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)05-0784-04

Research progress of microglia in health and disease

NIU Yingqiao*, ZHANG Hui, YUAN Peng, ZHU Wei

* Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: ZHU Wei, E-mail: zhuweijsp@163.com

Abstract: Previous studies have focused on the role of microglia in inflammatory function in pathological conditions. In recent years, studies have found that microglia under normal physiological conditions play an important role in neurodevelopment, synapse formation and plasticity regulation. In addition, the effects of microglia on neural development and synaptic plasticity are also involved in the maintenance of normal brain activities, and behavioral abnormalities may occur when microglia function is abnormal. In this review, we focus on microglia of the impact on neurodevelopment, synaptic formation and plasticity as well as the regulation of human behavior under physiological and pathological conditions.

Keywords: Microglia; Neuron; Synapse; Plasticity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82001153)

小胶质细胞是哺乳动物中枢神经系统的主要免疫细胞^[1],通过释放细胞因子、活性氧(ROS)及其吞噬能力,实现了中枢神经系统防御的重要功能^[2],保护大脑免受病原体的入侵,类似于外周器官中的巨噬细胞。越来越多的研究证据表明,小胶质细胞在免疫之外发挥着许多作用,特别是在发育过程中,小胶质细胞在突触重塑、维持神经回路以及维持大脑稳态中起着至关重要的作用^[1,3]。通过小胶质细胞来调节成人神经可塑性的操纵,以更好地治疗大脑疾病和损伤,包括神经退行性疾病和神经精神疾病^[3]。

1 小胶质细胞的来源

小胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的巨噬细胞,占CNS的5%~10%,与其他巨噬细胞起源一致,都来自于卵黄囊。在胚胎期8.5~9 d,位于卵黄囊中

胚层的CD45⁻c-kit⁺小胶质细胞前体细胞随原始血流到达神经上皮,转化为CD45⁺c-kit⁻CX3CR1⁺小胶质细胞,然后分泌金属蛋白酶逐渐突破神经上皮,进入并定居于脑组织中^[4]。虽其来源相同,但相对独立,小胶质细胞一旦定居于CNS,其更新或增殖均来源于自身的有丝分裂,而不是循环中的单核细胞。且不论在生理或病理条件下均不与血液中的巨噬细胞交换,也难以被其他巨噬细胞替代。这就决定了小胶质细胞在CNS中功能的特殊性。生理状态的小胶质细胞可通过多种方式清除细胞碎片,比如吞饮和迁移等^[5]。而在病理状态下,小胶质细胞除可通过释放炎症介质损害中枢神经组织外,亦可发挥免疫功能通过补体相关途径对神经元或突触起到损伤或修复作用,还可分泌多种细胞因子,起促进细胞生长和自我修复的功能。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.05.027

基金项目: 国家自然科学基金(82001153)

通信作者: 朱伟, E-mail: zhuweijsp@163.com

出版日期: 2024-05-20

2 对神经元细胞发育的影响

2.1 神经凋亡 在神经发育过程中,约一半以上的不成熟神经元通过程序性细胞凋亡(programmed cell death, PCD)死亡。这种广泛的PCD原因尚不清楚,可能是因为那些错误分化或迁移的缺陷神经元需要被清除。先前研究表明,小胶质细胞可以吞噬凋亡的神经元^[6-7]。但其除了发挥此种被动的辅助作用外,尚不清楚其是否具有更为积极的作用去主动促使那些不成熟的缺陷神经元进行程序性凋亡。研究表明,M1型小胶质细胞来源的外泌体与 α -syn PFF共同干预神经元时可激活细胞内NLRP3/ASC/caspase-1信号通路诱导发生神经元凋亡,从而导致神经元的严重损伤和死亡^[7]。另有研究发现,在恒河猴和大鼠的大脑皮层中,临近神经发生完成时小胶质细胞将过多吞入神经祖细胞(NPCs),而用小胶质细胞抑制剂米诺环素或多西环素抑制小胶质细胞后,大脑皮层中的NPCs增加。相反地,用LPS激活小胶质细胞后,NPCs数量减少^[8]。这些数据表明,小胶质细胞不是响应发育神经元凋亡的简单辅助细胞,而是该过程的积极推动者。

2.2 神经元增殖与存活 然而,小胶质细胞并非仅通过调节神经凋亡来影响神经元的发育。其吞噬作用不仅仅是被动的清除,而是在维持神经发生方面具有积极作用。研究表明,小胶质细胞作为局部细胞死亡的传感器,通过吞噬小胶质细胞的分泌组调节神经发生位点的增殖和生存之间的平衡,从而支持成人海马神经发生的长期维持^[9-10]。另有研究表明,小胶质细胞清除后皮层V层神经元细胞凋亡增加,而这些神经元需要小胶质细胞源性的神经营养因子胰岛素样生长因子1(IGF1)的支持^[10]。此种情况下,在发育的CNS中小胶质细胞起维持神经元的存活而非引起神经元凋亡的作用。但此种作用是对皮层V层神经元特异还是对CNS中其他神经元也起到同样作用还需进一步地证明。

3 对非神经元细胞发育的影响

除了神经元,小胶质细胞对CNS中的其他类型细胞(包括其他胶质细胞和神经周围网等)的发育亦有着重要的调节作用。其一,小胶质细胞消融术降低了星形胶质细胞的活化及其对补体C3的上调^[11];其二,体外实验亦证实,小胶质细胞可通过多种分泌因子如IGF-1、NF- κ B、IL-1 β 及IL-6使培养的少突胶质细胞前体细胞转化为成熟的少突胶质细胞^[12-14];其三,小胶质细胞调节中枢神经系统的骨髓生长和完整性^[15]。这些结果表明小胶质细胞对调节发育中CNS中其他类型细胞的增殖与成熟有重要作用。研究表明,在脊髓背角,小胶质细胞降解神经周围网(perineuronal nets, PNNs)可增强投射神经元的活性,并诱导疼痛相关行为^[16]。越来越多的证据表明,小胶质细胞可以促进PNN的丢失并导致神经精神疾病或可成为治疗神经精神疾病的一个治疗靶点。

4 对突触形成及可塑性的影响

小胶质细胞除对神经细胞具有调节作用外,还是调节大

脑中突触发展和可塑性的积极参与者。研究表明,用PLX5622实现的药理学小胶质细胞耗竭,对成年野生型小鼠的海马CA3-CA1突触有影响。在小胶质细胞耗尽后,自发和诱发的谷氨酸活动减少,与树突棘密度的下降有关,以及不成熟的突触特征的出现和更高水平的可塑性^[17]。这说明小胶质细胞在调节大脑中突触发展和可塑性扮演了重要角色。一项小鼠实验表明,小胶质细胞清除神经IL-33促进了突触重塑和可塑性^[18]。小胶质细胞除了可通过外源性耗竭以及自身吞噬功能来调节突触功能外,还可通过免疫补体途径,分泌营养因子的途径及通过炎症途径等三种不同途径来调节突触的修饰、成熟及可塑性^[19-21]。

4.1 免疫补体途径 C1q依赖性补体途径与小胶质细胞的突触消除密切相关。因为小胶质细胞表达C3受体,其可与补体结合介导对突触的吞噬作用。体内外实验均证实,在缺乏C1q或C3的情况下,存在突触清除缺陷,导致过多无用的突触连接被保留^[22-23]。除突触的清除作用,小胶质细胞对功能正常的突触的成熟和强化也具有重要作用。CX3CR1在CNS中特异表达于小胶质细胞,在CX3CR1缺陷的小鼠中,兴奋性突触传递异常,表现为雪佛侧枝到CA1区兴奋性突触传递的长时程抑制增强(LTD)^[24]。出生后的5~9d,谷氨酸能突触AMPA受体介导的兴奋性突触后电流(EPSC),NMDA受体介导的EPSC会发生显著增加;与此同时,NMDA受体亚基将由GluN2B向GluN2A转变,而在CX3CR1缺陷的小鼠中并未出现此种变化^[25]。这说明小胶质细胞CX3CR1介导了突触的成熟。综上可知,小胶质细胞通过补体C3途径介导突触的清除,通过CX3CR1介导突触的成熟。

4.2 营养因子途径 维持正常的突触功能既需要典型的免疫分子的参与,也离不开各种营养因子和突触生存信号,其中许多因子和信号来自小胶质细胞。研究表明小胶质细胞分泌的脑源性营养因子(BDNF)可影响运动皮层突触结构的形成,有利于学习记忆行为^[26]。电针通过激活BDNF/TrkB/Erk信号促进海马神经发生和突触可塑性,从而减轻大鼠诱导的空间记忆障碍^[27]。鉴于大脑中小胶质细胞BDNF的表达较低,尚需要更多的研究来弄清小胶质细胞源性的BDNF及非小胶质细胞源性的BDNF各自对突触可塑性的作用。

4.3 炎症途径 在CNS中,小胶质细胞CD200R与神经元膜蛋白CD200相互作用,引起炎症的刺激亦可导致突触可塑性的改变。CD200缺陷型小鼠TNF α 表达升高,并引起LTP下降。同时经典的炎症因子模式识别受体Toll样受体2和4在CD200缺陷型小鼠中表达升高^[28]。这表明小胶质细胞可通过慢性炎症反应途径改变突触可塑性。同样,急性的炎症也可影响突触可塑性。有研究表明,在青少年或成年小鼠急性海马切片中使用脂多糖(LPS, 10 μ g/ml)与低氧共刺激可诱发LTD。其作用机制为LPS与低氧共刺激激活小胶质细胞CR3促进NADPH氧化酶介导的ROS产生并通过蛋白磷酸酶2调节AMPA受体内吞,最终导致LTD的产生^[24]。但有趣的是,不同浓度的LPS对突触可塑性的影响可能不同。有文献表明单独使用低剂量的LPS(500 ng/ml)可通过激发小胶质细胞

ATP的释放使突触可塑性增强^[29]。

除了CNS炎症反应,外周炎症反应也参与了突触可塑性的改变。在大鼠结肠内单次注射2,4,6-三硝基苯磺酸钠可使突触传递增强,但LTP及LTD都受到了损伤。这种突触传递的增强与GluN2B及GluA2下降有关,并且此种现象可被米诺环素逆转^[30]。因此,外周炎症反应也可影响CNS的功能,同样可导致突触可塑性变化或一些行为学的改变。

5 小胶质细胞对整体大脑功能(行为学)的影响

小胶质细胞在CNS中可调节神经细胞或非神经细胞的数目和功能以及突触可塑性。在CNS中,转化生长因子 β 1(TGF- β 1)以及CX3CR1都特异性表达于小胶质细胞。有研究表明,TGF- β 1缺陷的小鼠,从胚胎期14.5 d起,小胶质细胞数目急剧下降,而神经元的数目并未受到影响。出生后6~8周,突触可塑性改变,表现为雪佛侧枝到CA1区LTD增强,LTP减弱。出生后第90天,突变小鼠体重减轻,运动功能下降并出现过早地死亡^[31]。同样,CX3CR1缺陷的成年小鼠表现为突触连接的异常和社交行为的改变^[32]。另一项研究也表明,特异性敲除小胶质细胞BDNF,小鼠运动学习能力异常^[26]。但另外一项与之矛盾的观点表明,在成年小鼠中,用PLX3397抑制CSF1R可导致小胶质细胞减少,但行为学测试表明其焦虑行为、运动能力以及学习和记忆能力都未受到影响^[33]。CSF1R是对单核巨噬细胞及小胶质细胞的存活、增殖及分化有调节作用的细胞表面受体^[34]。其原因可能为小胶质细胞对发育阶段突触连接及细胞结构的形成有重要的作用,而此种作用对成年后影响较小。还需要更多的研究进一步地阐明小胶质细胞对不同年龄阶段突触可塑性及学习记忆的影响。

6 小胶质细胞与疾病

小胶质细胞通过去除中枢神经系统内的神经退行性疾病发病相关的特殊物质来维持大脑稳态,比如A β 、 α -突触核蛋白、神经元衍生的成分(如髓磷脂和细胞碎片)等。

阿尔兹海默病(AD)是最常见的神经退行性疾病之一,其组织病理学特征包括富含A β 的细胞外斑块、富含p-tau蛋白的神经原纤维缠结、小胶质细胞增多症、星形胶质细胞增多和神经元丢失。有研究表明,表型改变的小胶质细胞促进了AD大脑中神经周围网的丢失,小胶质细胞介导的这些结构在疾病中的丢失可能在AD的发病机制中起着重要的作用^[35]。小胶质细胞的免疫作用对AD也具有重要作用,小胶质细胞CD33可抑制A β 42的清除,在AD动物模型中,CD33敲除使老年斑聚集^[32]。另外,在人类和小鼠中,星形细胞来源的白细胞介素-3(IL-3)程序的小胶质细胞来改善AD的病理。在识别到A β 沉积后,小胶质细胞增加了IL-3R α 的表达——IL-3的特异性受体(也称为CD123),使它们对IL-3有反应。星形胶质细胞构成性地产生IL-3,它诱导小胶质细胞的转录、形态学和功能编程,赋予它们急性免疫反应程序,增强运动性,以及聚集和清除A β 和tau蛋白聚集的能力,这些变化限制了AD的病理变化和认知能力的下降^[36]。因此小胶质细胞的吞

噬及免疫作用在AD的发生与进展起重要作用。

帕金森病(PD)是发病率仅次于AD的神经退行性疾病,其特征是神经元中 α -突触核蛋白的积累和黑质致密中多巴胺能神经元的丧失。有证据表明,小胶质细胞吞噬并降解神经元释放的 α -突触核蛋白,这一过程需要TLR4,从而保护神经元^[37]。研究还表明, α -突触核蛋白通过隧道纳米管在小胶质细胞之间转移,这可能是诱导 α -突触核蛋白繁殖的机制^[38]。因此小胶质细胞可以促进神经元存活或加剧疾病,这取决于它们的激活特征,因此是影响疾病进展的关键参与者。

此外,在强迫症的发病过程中,小胶质细胞功能障碍与刻板行为密切相关,注射BDNF或海藻糖诱导BDNF表达可以完全逆转小胶质细胞功能障碍并减少了刻板行为^[39];而在神经病理性疼痛中,小胶质细胞源性BDNF的过表达与痛觉过敏相关^[26];在雷氏综合症中,小胶质细胞谷氨酰胺酶(GLS)上调,与树突状聚合物偶联的谷氨酰胺酶抑制剂可以选择性抑制小胶质细胞GLS以减少谷氨酸产生。

综上所述,小胶质细胞不仅在病理条件下发挥作用,在生理条件下对神经发育、突触可塑性的调节以及机体行为学的调节都具有重要作用。由于小胶质细胞可以被耗尽、重新填充和替换,它们可以在体内有效地研究,因此它们可能是治疗干预某些神经系统疾病的有希望的靶标。然而,小胶质细胞耗竭、再增殖和替换的短期和长期影响需要从细胞相互作用到整体大脑功能的不同水平上进一步研究。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Liu YJ, Spangenberg EE, Tang B, et al. Microglia elimination increases neural circuit connectivity and activity in adult mouse cortex [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(6): 1274-1287.
- [2] Wegrzyn D, Freund N, Faissner A, et al. Poly I: C activated microglia disrupt perineuronal nets and modulate synaptic balance in primary hippocampal neurons *in vitro* [J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2021, 13: 637549.
- [3] Arreola MA, Soni N, Crapser JD, et al. Microglial dyshomeostasis drives perineuronal net and synaptic loss in a CSF1R^{+/-} mouse model of ALS, which can be rescued via CSF1R inhibitors [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(35): eabg1601.
- [4] Kierdorf K, Erny D, Goldmann T, et al. Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(3): 273-280.
- [5] Herzog C, Pons Garcia L, Keatinge M, et al. Rapid clearance of cellular debris by microglia limits secondary neuronal cell death after brain injury *in vivo* [J]. *Development*, 2019, 146(9): dev174698.
- [6] Mazaheri F, Breus O, Durdu S, et al. Distinct roles for BAI1 and TIM-4 in the engulfment of dying neurons by microglia [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4046.
- [7] 郝一凝,张敏洁,冯一苇,等.小胶质细胞外泌体通过NLRP3/caspase-1信号通路介导 α -突触核蛋白相关炎症并诱导神经元凋亡的作用机制[J].*中国临床神经科学*,2022,30(3):247-254.
Hao YN, Zhang MJ, Feng YW, et al. Mechanism of microglial exo-

- somes mediating α -synuclein associated inflammation and inducing neuronal apoptosis via NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2022, 30(3): 247–254.
- [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] Diaz-Aparicio I, Paris I, Sierra-Torre V, et al. Microglia actively remodel adult hippocampal neurogenesis through the phagocytosis secretome[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(7): 1453–1482.
- [10] Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, et al. Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(5): 543–551.
- [11] Wei YJ, Chen TJ, Bosco DB, et al. The complement C3-C3aR pathway mediates microglia-astrocyte interaction following status epilepticus[J]. *Glia*, 2021, 69(5): 1155–1169.
- [12] Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, et al. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(6): 2231–2243.
- [13] Lu H, Hu JY, Li J, et al. Optimal dose of zinc supplementation for preventing aluminum-induced neurotoxicity in rats [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(29): 2754–2762.
- [14] O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2012, 33(3): 230–251.
- [15] McNamara NB, Munro DAD, Bestard-Cuche N, et al. Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity[J]. *Nature*, 2023, 613(7942): 120–129.
- [16] Tansley S, Gu N, Guzmán AU, et al. Microglia-mediated degradation of perineuronal nets promotes pain[J]. *Science*, 2022, 377(6601): 80–86.
- [17] Basilico B, Ferrucci L, Ratano P, et al. Microglia control glutamatergic synapses in the adult mouse hippocampus[J]. *Glia*, 2022, 70(1): 173–195.
- [18] Nguyen PT, Dorman LC, Pan S, et al. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity[J]. *Cell*, 2020, 182(2): 388–403.e15.
- [19] Wyatt SK, Witt T, Barbaro NM, et al. Enhanced classical complement pathway activation and altered phagocytosis signaling molecules in human epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 184–193.
- [20] Karunakaran I, Alam S, Jayagopi S, et al. Neural sphingosine 1-phosphate accumulation activates microglia and links impaired autophagy and inflammation[J]. *Glia*, 2019, 67(10): 1859–1872.
- [21] Ismail CAN, Suppian R, Ab Aziz CB, et al. Expressions of spinal microglia activation, BDNF, and DREAM proteins correlated with formalin-induced nociceptive responses in painful and painless diabetic neuropathy rats[J]. *Neuropeptides*, 2020, 79: 102003.
- [22] Xu F, Han LL, Wang YF, et al. Prolonged anesthesia induces neuroinflammation and complement-mediated microglial synaptic elimination involved in neurocognitive dysfunction and anxiety-like behaviors[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 7.
- [23] 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.
- [24] Zhang JF, Malik A, Choi HB, et al. Microglial CR3 activation triggers long-term synaptic depression in the hippocampus via NADPH oxidase[J]. *Neuron*, 2014, 82(1): 195–207.
- [25] Hoshiko M, Arnoux I, Avignone E, et al. Deficiency of the microglial receptor CX3CR1 impairs postnatal functional development of thalamocortical synapses in the barrel cortex[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(43): 15106–15111.
- [26] 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.
- [27] Pei WY, Meng FQ, Deng QW, et al. Electroacupuncture promotes the survival and synaptic plasticity of hippocampal neurons and improvement of sleep deprivation-induced spatial memory impairment [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12): 1472–1482.
- [28] Santello M, Volterra A. TNF α in synaptic function: switching gears [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(10): 638–647.
- [29] Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, et al. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(4): E197–E205.
- [30] Riazi K, Galic MA, Kentner AC, et al. Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(12): 4942–4952.
- [31] Koeglspberger T, Li SM, Brenneis C, et al. Impaired glutamate recycling and GluN2B-mediated neuronal calcium overload in mice lacking TGF- β 1 in the CNS[J]. *Glia*, 2013, 61(6): 985–1002.
- [32] Griciuc A, Serrano-Pozo A, Parrado AR, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta[J]. *Neuron*, 2013, 78(4): 631–643.
- [33] Elmore MRP, Najafi AR, Koike MA, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain[J]. *Neuron*, 2014, 82(2): 380–397.
- [34] Prinz M, Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(5): 300–312.
- [35] Crapser JD, Spangenberg EE, Barahona RA, et al. Microglia facilitate loss of perineuronal nets in the Alzheimer's disease brain[J]. *EBioMedicine*, 2020, 58: 102919.
- [36] McAlpine CS, Park J, Griciuc A, et al. Astrocytic interleukin-3 programs microglia and limits Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 701–706.
- [37] Choi I, Zhang YX, Seegobin SP, et al. Microglia clear neuron-released α -synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1386.
- [38] Scheiblich H, Dansokho C, Mercan D, et al. Microglia jointly degrade fibrillar alpha-synuclein cargo by distribution through tunneling nanotubes[J]. *Cell*, 2021, 184(20): 5089–5106.e21.
- [39] Luo YC, Chen X, Wei CR, et al. BDNF alleviates microglial inhibition and stereotypic behaviors in a mouse model of obsessive-compulsive disorder[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 926572.