

· 继续教育 ·

小胶质细胞与突触可塑性在神经精神性疾病中的作用

廖燕凌 邱丽丽 杨建军 陈彦青

中枢神经系统(central nerve system, CNS)主要包括神经元和神经胶质细胞,而胶质细胞主要包括星形胶质细胞、少突胶质细胞及小胶质细胞。其中,小胶质细胞是脑内特有的具有免疫功能的细胞^[1],约占大脑中细胞总数的 10%。从形态学上,小胶质细胞可分为分枝状小胶质细胞和阿米巴状小胶质细胞。静息状态下,成熟的小胶质细胞呈小胞体、高度分枝状;而活化状态下的小胶质细胞则为球形的阿米巴状。既往研究多关注活化状态下小胶质细胞的功能,而新近研究发现在突触可塑性方面,静息的小胶质细胞与活化的小胶质细胞同样发挥着重要作用^[2]。

小胶质细胞在突触可塑性中的作用

大脑具有高度复杂的神经网络,是学习记忆等高级功能的基础。神经系统的功能活动依靠神经元之间的信息传递,突触是神经元传递信息的重要结构,是神经元与神经元之间或神经元与非神经元以及同一神经元突起之间结构上特化的功能联系部位。外界信号输入所触发的神经活动可较持久地改变突触功能和结构,突触这种可变化的特性被称为突触可塑性。突触可塑性是学习记忆的生理学基础。新近研究表明,小胶质细胞能够释放突触相关活性分子,修剪或清除突触使其结构发生改变,改变小胶质细胞的分支状状态,从而对突触可塑性造成影响^[3-6]。

小胶质细胞释放的突触活性分子调控突触可塑性 小胶质细胞通过释放各种突触活性分子(如细胞因子)影响突触可塑性^[3]。在正常大脑中,突触活性分子在突触可塑性、神经发生及学习记忆中发挥重要的生理作用^[7]。例如,小胶质细胞能够分泌 IL-1 β 、IL-6、TNF、前列腺素类、补体(C1q 和 C3)及主要组织相容性复合体 I(major histocompatibility complex I, MHC-I),参与学习记忆的过程^[4,8-10]。脑内细胞因子在调节树突棘的形态可塑性和学习记忆中发挥重要作用^[11],例如小胶质细胞通过分泌 TNF 参与突触扩展的过程^[12]。因此,小胶质细胞释放的突触活性分子精确控制着突触可塑性^[3,11]。

小胶质细胞的突触修剪与突触剥夺作用 突触可塑性不仅表现为功能的改变,也可通过突触修剪或突触剥夺引发突触形态结构的变化,这种结构的变化促进了突触的形成和

清除,在正常大脑的学习记忆过程中发挥重要作用。

大脑发育阶段突触结构可塑性是高度活跃的,通过突触修剪作用去除无效或较弱的突触连接,保留并巩固较强的连接。发育期棘突清除的速度甚至高于其形成的速度,这对于发育阶段神经连接的形成至关重要^[13]。CX3CR1 是小胶质细胞的特异性受体。Paolicelli 等^[4]发现,CX3CR1 敲除后的小鼠中表现为明显的突触修剪缺陷及海马区兴奋性突触后电位降低,证实小胶质细胞的功能缺失可导致突触病变;同时,还发现在敲除 CX3CR1 的小鼠中,大脑内小胶质细胞数量明显下降,这也验证了可溶性趋化因子 CX3 在发育期可能促进小胶质细胞迁移入脑的理论。该研究表明在大脑发育阶段小胶质细胞执行突触修剪的重要功能,且修剪作用受损可能推迟大脑的成熟。此外有研究表明,补体级联蛋白能够调节发育期小胶质细胞的突触修剪作用。在补体级联蛋白 C1q 或下游补体蛋白 C3 缺陷的小鼠中发现,视网膜膝状体系统突触数量过剩^[14]。同时研究发现 C3 和 C3 受体(C3 receptor, CR3)的信号级联是发育中的视网膜膝状体系统小胶质细胞识别并修剪突触的关键机制^[15]。这些研究表明小胶质细胞的突触修剪作用是由 C1q/C3/CR3 轴介导的。

小胶质细胞除了可以发挥突触修剪作用外,还可以通过突触剥夺引发突触形态结构的变化。当神经元发生损伤时,小胶质细胞被激活,它直接接触损伤的神经元,将其残余的突触清除,这种修复功能被称为突触剥夺。突触剥夺可促进突触重组,具有神经保护作用^[16]。突触前谷氨酸释放的减少,促使小胶质细胞接触突触,继而进行突触剥夺,也表明了小胶质细胞能够感知神经元的活性并清除受损突触^[5]。但有研究表明在活化和增殖被抑制的早期,小胶质细胞也具备突触剥夺作用^[17],具体机制尚不明确,推断可能是静息状态的分支状小胶质细胞参与了此过程。这与另一项研究发现,静息状态的分支状小胶质细胞能够吞噬海马齿状回颗粒细胞下层的新生神经元及其突触,促进海马神经发生相一致^[18]。

维持分支状小胶质细胞的作用 近年来研究发现,分支状的小胶质细胞也具有高度的活跃性,在维持正常突触功能及可塑性中发挥着重要作用^[2]。很显然,“静息”的分支状小胶质细胞并不处于功能上的静止状态。分支状小胶质细胞能够观察和修饰突触,及防止突触异常激活,这种作用对学习记忆十分重要,因此精确控制大脑中小胶质细胞的表型,维持小胶质细胞处于分支状,对正常大脑的学习记忆非常关键。

神经元通过 CX3C-趋化因子配体 1(CX3CL1)与其在小

基金项目:国家自然科学基金(81471105)

作者单位:350001 福州市,福建医科大学省立临床医学院麻醉教研室 福建省立医院麻醉科(廖燕凌、陈彦青);东南大学附属中大医院麻醉科(邱丽丽、杨建军)

通信作者:陈彦青,Email: sxd605@163.com

胶质细胞上的受体 CX3CR1 的相互作用来抑制小胶质细胞的活化^[19],且 CX3CR1 控制着炎症介质 IL-1 β 、TNF 及 IL-6 的释放且以上炎症介质在学习记忆中起重要作用^[20]。敲除 CX3CR1 可导致静息状态的分枝状小胶质细胞被激活,海马区突触数量异常的发育缺陷^[4]。CX3CR1 缺陷的成年动物表现出海马依赖的恐惧学习和记忆障碍及 LTP 严重受损^[20]。

此外,CD200 亦参与抑制小胶质细胞活化。CD200 及其受体 CD200R 是一种膜糖蛋白,正常情况下小胶质细胞膜上表达 CD200R,而神经元细胞膜则表达 CD200 蛋白。当 CD200 与其受体结合时,神经元与小胶质细胞相互作用,可抑制小胶质细胞的活化。与野生型小鼠比较,CD200 基因敲除(CD200^{-/-})后,海马组织中小胶质细胞活化标记物 CD11b、CD40、主要组织相容性复合体 II(major histocompatibility complex II, MHC-II)的表达增加,其表型为活化的小胶质细胞,但海马脑片中 CA3-CA1 通路诱导的 LTP 却降低;海马组织中炎症因子 IL-1 α 、IL-1 β 的表达量无明显差异,但 TNF- α 的表达量明显增多,提示在 CD200^{-/-} 鼠中 TNF- α 可能为引起 LTP 损伤的重要因素;以上实验结果证实了 CD200 缺陷导致了小胶质细胞异常活化,失去静息时的功能,最终影响突触可塑性^[6]。

以上研究表明小胶质细胞可能通过调节突触活性分子的释放或进行突触修剪和突触剥夺,进而改变突触可塑性,最终影响学习记忆。而维持分枝状小胶质细胞的功能在突触可塑性中也发挥着重要作用。

小胶质细胞在神经精神性疾病中的作用

在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的小鼠模型中,小胶质细胞表现为炎症的非分枝状表型,在形态学上,主要表现为分枝减少、胞体变大、胞浆碎裂,这与 β 样淀粉蛋白沉积相关^[21]。新近研究发现,炎症状态下活化的小胶质细胞释放过量的细胞因子,导致突触可塑性受损,与 AD 和帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发生密切相关^[22,23]。分枝状小胶质细胞在精确控制突触功能和可塑性中发挥重要作用,表型的改变影响了其在健康大脑中维持和调节突触可塑性的作用。因而,神经退行性病变可能起始于小胶质细胞无法维持它们的分枝状状态。同时,在神经退行性疾病中,小胶质细胞表型的改变产生了病理性作用,导致了突触清除率高于突触发生率,这有可能就是神经退行性病变的前奏^[24]。

在 CNS 中 TREM2 受体由小胶质细胞特异性表达。最近研究发现,TREM2 基因表型突变是散发性 AD 的重要危险因素,且与 PD 及额颞痴呆的发生明显相关^[25,26]。一种罕见的常染色体基因疾病 Nasu-Hakola 病,又称作多囊性脂膜样骨发育不良并硬化性白质脑病,它的发生也与小胶质细胞的两个蛋白(DAP12 和 TREM2)基因突变有关,突变导致了早发性痴呆和/或骨囊肿和骨折^[27]。这些都间接表明小胶质细胞的异常与神经退行性疾病的发生有关。在敲除

CX3CR1 的小鼠中,小胶质细胞数量明显下降,突触修剪作用受损,影响了突触传递,导致小鼠的重复刻板动作增加,社交行为障碍,表明小胶质细胞突触修剪缺陷,可能是自闭症及精神分裂症的发病机制^[28]。

另外有研究发现,随着小胶质细胞的老化,其静息表型缺失可能是导致 AD 的关键因素^[3]。小胶质细胞的老化影响突触的正常功能,老化后的小胶质细胞缺失了静息时对突触的监督功能,不能对 CNS 的损伤或变化做出及时的反应,从而导致神经精神性疾病的发生^[29]。

结 语

综上所述,小胶质细胞参与突触可塑性涉及多种机制,维持正常的突触可塑性对学习记忆至关重要。一旦平衡状态被打破,即有可能引起神经精神性疾病,如阿尔茨海默病。在此,仍然有许多环节尚未明确,如突触清除为何会发生?怎样发生的?它通过何种机制与小胶质细胞功能相关?更重要的是,在正常的生理情况下,何种机制参与维持小胶质细胞的分枝状状态,这些都值得进一步探索与研究。以往涉及突触可塑性的细胞机制研究大多集中于神经元之间的相互作用,而事实上非神经元如小胶质细胞也参与了突触可塑性的调节,基于此,研究小胶质细胞在突触可塑性中的作用有望为神经精神性疾病提供新的有价值的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Lawson LJ, Perry VH, Gordon S. Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*, 1992, 48(2):405-415.
- [2] Morris GP, Clark IA, Zinn R, et al. Microglia: a frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 105: 40-53.
- [3] Streit WJ, Xue QS. Alzheimer's disease, neuroprotection, and CNS immunosenescence. *Front Pharmacol*, 2012, 3:138.
- [4] Paolicelli RC, Bolas G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 2011, 333(6048): 1456-1458.
- [5] Yamada J, Hayashi Y, Jinno S, et al. Reduced synaptic activity precedes synaptic stripping in vagal motoneurons after axotomy. *Glia*, 2008, 56(13):1448-1462.
- [6] Costello DA, Lyons A, Denieff S, et al. Long term potentiation is impaired in membrane glycoprotein CD200-deficient mice: a role for Toll-like receptor activation. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34722-34732.
- [7] Santello M, Volterra A. TNF-alpha in synaptic function: switching gears. *Trends Neurosci*, 2012, 35(10): 638-647.
- [8] Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(8-10):1106-1115.
- [9] Blank T, Prinz M. Microglia as modulators of cognition and neuropsychiatric disorders. *Glia*, 2013, 61(1):62-70.

- [10] Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(2): 181-213.
- [11] Bitzer-Quintero OK, González-Burgos I. Immune system in the brain: a modulatory role on dendritic spine morphophysiology? *Neural Plast*, 2012, 2012:348642.
- [12] Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, et al. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(4): E197-E205.
- [13] Holtmaat AJ, Trachtenberg JT, Wilbrecht L, et al. Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron*, 2005, 45(2): 279-291.
- [14] Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, 2007, 131(6): 1164-1178.
- [15] Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, 2012, 74(4): 691-705.
- [16] Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: New roles for the synaptic stripper. *Neuron*, 2013, 77(1): 10-18.
- [17] Kalla R, Liu Z, Xu S, et al. Microglia and the early phase of immune surveillance in the axotomized facial motor nucleus: Impaired microglial activation and lymphocyte recruitment but no effect on neuronal survival or axonal regeneration in macrophage-colony stimulating factor-deficient mice. *J Comp Neurol*, 2001, 436(2): 182-201.
- [18] Sierra A, Encinas JM, Deudero JJ, et al. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(4): 483-495.
- [19] Lyons A, Lynch AM, Downer EJ, et al. Fractalkine-induced activation of the phosphatidylinositol-3 kinase pathway attenuates microglial activation in vivo and in vitro. *J Neurochem*, 2009, 110(5): 1547-1556.
- [20] Rogers JT, Morganti JM, Bachstetter AD, et al. CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci*, 2011, 31(45): 16241-16250.
- [21] Krabbe G, Halle A, Matyash V, et al. Functional impairment of microglia coincides with Beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60921.
- [22] Clark I, Atwood C, Bowen R, et al. Tumor necrosis factor-induced cerebral insulin resistance in Alzheimer's disease links numerous treatment rationales. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(4): 1004-1026.
- [23] Wilms H, Zecca L, Rosenstiel P, et al. Inflammation in Parkinson's diseases and other neurodegenerative diseases: Cause and therapeutic implications. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(18): 1925-1928.
- [24] Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2004, 44(1): 181-193.
- [25] Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *New Engl J Med*, 2013, 368(2): 117-127.
- [26] Giraldo M, Lopera F, Siniard AL, et al. Variants in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 area associated with both behavioral variant frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(8): 2077.e11-e18.
- [27] Thrash JC, Torbett BE, Carson MJ. Developmental regulation of TREM2 and DAP12 expression in the murine CNS: Implications for Nasu-Hakola disease. *Neurochem Res*, 2009, 34(1): 38-45.
- [28] Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3): 400-406.
- [29] Perry VH, Holmes C. Microglia priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(4): 217-224.

(收稿日期: 2016-07-23)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》对来稿署名的要求

作者姓名在文题下方按序排列,一般不宜超过 6 位。排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更换,如欲更换第一作者,需出具单位证明和由全体作者签名的申请。作者单位的邮编、所在城市、单位名称的全称和科室在首页脚注中说明。若其他作者不属同一单位,需写出各自单位,并在单位后用括号列出作者的姓名。作者应具备的条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术上进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。“通信作者”系指研究生课题论文的导师或直接指导者、相关科研项目课题负责人及该文的主要责任者和联系者。“通信作者”对论文应具有与第一作者同等的权利和义务。