

小胶质细胞在阿尔茨海默病神经炎性反应中作用的研究进展

王远卓^{1,2}, 郑清月^{1,2}, 张翰林^{1,2}, 仇文颖¹, 王涛¹, 马超^{1*}

(1. 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院 人体解剖学与组织学胚胎学系, 北京 100005;
2. 北京协和医学院临床医学系 八年制临床医学专业, 北京 100730)

摘要: 阿尔茨海默病(AD)患者脑区存在不同分型的激活小胶质细胞。随神经炎性反应进展,这些细胞存在明显形态学和功能变化。它们通过改变细胞吞噬功能、参与免疫反应、或诱导胞内毒性反应来发挥致病作用。针对小胶质细胞在AD神经炎性反应中的作用,目前已开展一系列临床药物实验来推进靶向治疗。亟需更多研究来阐明小胶质细胞在AD神经炎性反应中的作用和机制。

关键词: 阿尔茨海默病;小胶质细胞;神经炎性反应

中图分类号:R741.02 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2022.08.1310

Function of the microglia in neuroinflammation of Alzheimer's disease: a brief review

WANG Yuan-zhuo^{1,2}, ZHENG Qing-yue^{1,2}, ZHANG Han-lin^{1,2}, QIU Wen-ying¹, WANG Tao¹, MA Chao^{1*}

(1. Department of Anatomy, Histology and Embryology, Institute of Basic Medical Sciences CAMS,
School of Basic Medicine PUMC, Beijing 100005; 2. Eight-year Program of Clinical Medicine, Department of Clinical Medicine,
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract: Different types of activated microglia exist in the brain of the patients with Alzheimer's disease (AD). As the neuroinflammation reaction progresses, significant changes take place in the morphology and function of those cells. They could play a pathogenic role by altering the phagocytic function of cells, including intracellular toxic reactions or directly participate in immune response. Several clinical trials have been conducted to promote targeted therapy focusing on the role that microglia played in neuroinflammation reactions of AD. More large scale studies are necessary to elucidate the function and mechanism of microglia in the neuroinflammation reaction of AD.

Key words: Alzheimer's disease; microglia; neuroinflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人最常见的慢性中枢性神经退行性病变。AD以进行性行为损害和认知功能障碍作为主要特征,发病机制尚不明确^[1]。

小胶质细胞是一种驻留于中枢神经系统的胶质

细胞,是大脑中的主要免疫细胞,占细胞总数的10%~15%,具有维持稳态和支持脑功能的重要作用。近年来,研究人员发现小胶质细胞在AD神经炎性反应中起重要作用。当脑稳态被打破时,静息小胶质细胞被激活,发生多种形态功能变化,上调趋

化因子、细胞因子和其他炎症反应相关分子表达,增强细胞吞噬功能并参与到神经炎症反应病理中。本文就近年来小胶质细胞在 AD 神经炎症反应中作用的相关研究进展进行简要综述。

1 AD 分型及神经炎症反应

根据 AD 起病时间,将其分为早发型 AD (early onset Alzheimer's disease, EOAD) 和迟发型 AD (late onset Alzheimer's disease, LOAD) 两种。早发型累及家族性患者,往往年轻起病,病程较急,预后较差。而迟发型患者一般散发,起病隐匿,发病年龄大于 65 岁,病程进展相对缓慢。迟发型患者占病例总数的 95% 以上。

AD 的经典神经炎症性改变包括脑萎缩、沟回增宽、脑室扩大、细胞外 β -淀粉样斑块 (abeta plaque, A β) 沉积、磷酸化 tau 蛋白沉积、神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT)、突触和神经元大量丢失等。其中, β -淀粉样斑块沉积是 AD 最显著的神经病理学特点。这些反应显著影响神经细胞的功能,成为临床症状的基础。然而,人群中 90% 在 30 岁时出现皮层 tau 病理改变,至 40 岁,几乎所有个体表现出轻度 NFT^[2]。病理改变可能不是 AD 发病的根本原因,而是炎症反应的表现。

2018 年以来,正电子发射型计算机断层显像技术 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 在体内实验的应用证实小胶质细胞激活和 β -淀粉样斑块沉积或 tau 蛋白病理改变相关^[3]。早发型和晚发型 AD 患者大部分脑区发生小胶质细胞激活,甚至包括嗅球和小脑,两型患者的激活模式基本相似^[4-5]。神经炎症反应的严重程度可用于评估早期患者预后。小胶质细胞激活在 AD 神经炎症反应中可能起重要作用。

2 AD 中小胶质细胞的活化

对尸检样品的研究提供了小胶质细胞活化的线索。与对照组相比,活化小胶质细胞标志物 MHC-II 和 CD68 阳性细胞计数升高,而泛小胶质细胞标志物 (包括静息和活化小胶质细胞) IBA1 和 CD11b 阳性细胞计数无统计学意义,证明小胶质细胞数目未增加,激活却显著提高^[6]。与无症状高病理受累个体相比,患者样本中出现了更多激活小胶质细胞,说

明小胶质细胞活化可能早于病理改变^[7]。对 AD 患者脑样本的研究显示,激活小胶质细胞常分布在海马等 AD 受累区,伴随 AD 进展,健康小胶质细胞形态学的改变与正常神经元的大量变性同时出现。

从 AD 患者脑中鉴定出一种“营养不良”的小胶质细胞。“营养不良”是指小胶质细胞出现脂褐素沉积,从具有多个胞质突起逐渐向球形肿胀、胞质碎裂、形成小体过渡的细胞破碎过程。在晚期 AD 尸检标本中,“营养不良”小胶质细胞广泛存在,并与神经炎症反应共定位。除了在脑灰质发现“营养不良”小胶质细胞,在白质也发现表达 MHC-II 的“营养不良”小胶质细胞^[8]。MHC-II 的高度表达代表神经炎症反应的发生,因此白质小胶质细胞可能也参与炎症反应过程。

单细胞 RNA 测序技术鉴定了另一种神经退行性疾病相关的小胶质细胞 (disease-associated microglia, DAM)。这种小胶质细胞活化依赖于 TREM2 信号,并参与 β -淀粉样斑块的吞噬清除和脂质代谢。TREM2 突变已被全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 鉴定为 LOAD 的可能致病基因^[9]。TREM2 信号和配体 Tyrobp 结合,通过抑制小胶质细胞介导的细胞因子产生和分泌对炎症反应进行抑制,其突变可能显著增强炎症反应。在小鼠模型和人类中已经证明,TREM2 的纯合突变可导致痴呆^[10]。尚不清楚 DAM 与营养不良小胶质细胞的关联。

3 神经炎症反应中小胶质细胞的致病机制

小胶质细胞可能在神经炎症反应中起双重性作用。在疾病早期,小胶质细胞主动吞噬受损神经元,降解胞外 β -淀粉样沉积斑块,维持神经稳态。而在疾病晚期,小胶质细胞可能进斑块沉积并加重炎症反应。激活小胶质细胞能释放 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等,并通过诱导活性氧产生来增强氧化应激^[11]。小胶质细胞中高表达的受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 会增强一种内体/溶酶体组织蛋白酶抑制剂 CST7 蛋白的表达,从而降低初级免疫细胞的吞噬能力^[12]。小鼠模型中也显示小胶质细胞可以在 β -淀粉样蛋白斑块存在下破坏神经元周围细胞网 (perineuronal nets, PNNs) 来损伤神经元功能^[13]。

小胶质细胞可影响补体系统反应来参与神经炎症性反应。患者的脑脊液中补体 C3 蛋白浓度升高,提示 AD 补体系统发生改变^[14]。小胶质细胞表达高水平的补体受体 CR3 蛋白,而 CR3 在发育过程中对突触修剪至关重要。C3 和 CR3 的表达共同导致 β -淀粉样斑块沉积吞噬作用上调,而补体抑制或缺乏会导致淀粉样蛋白斑块加速积累。其他证据则指出抑制或敲除小胶质细胞 CR3 可降低 β -淀粉样斑块沉积水平,应用 C3 蛋白的拮抗剂可改善斑块负荷^[15]。需要进一步研究以更好确定小胶质细胞与补体作用在 AD 神经炎症性反应中的作用。

β -淀粉样斑块沉积也可进入小胶质细胞胞内诱导毒性反应,干扰细胞的自噬和吞噬作用,进一步促进小胶质细胞衰老。这就出现了 β -淀粉样蛋白沉积和细胞损害的恶性循环。在 β -淀粉样斑块沉积作用下,CD68 阳性小胶质细胞中出现自噬小体,提示小胶质细胞自噬能力受损。其他证据表明,铁蓄积、IL-1 β 、脂多糖、前列腺素 E2 和叔丁基氢过氧化物可加速这一过程,降低小胶质细胞吞噬功能,从而增强 β -淀粉样斑块沉积聚集^[16]。

4 针对小胶质细胞在神经炎症性反应中的作用治疗 AD

临床上使用乙酰胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀,以及 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂如美金刚来对症治疗 AD^[17]。近年来,开发了许多抗 β -淀粉样斑块沉积的药物。最初,这些药物在临床试验早期阶段能有效清除 β -淀粉样斑块,显示潜在临床价值。但是,由于轻度至中度甚至某些前驱期患者的斑块沉积水平已经达到不可逆阈值,这些药物未能通过 III 期临床试验^[18]。近年来,新治疗策略开始集中于小胶质细胞在 AD 神经炎症性

反应中的作用,特别是对抗感染及抗氧化药物的研究^[19]。

Rilapladi 是脂蛋白相关磷脂酶 A2 的一种选择性抑制剂,其可以减少促炎细胞因子作用以恢复血脑屏障完整性,从而减少神经炎症性反应^[20-21]。此外,过表达 TREM2 可以抑制小胶质细胞促炎作用来改善神经炎症性反应^[22]。受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 抑制剂可以恢复被小胶质细胞抑制的吞噬细胞功能,为 AD 的治疗提供新思路^[23]。非甾体抗炎药可以抑制小胶质细胞活化并减少活化小胶质细胞积累,因此也有潜在应用价值^[24]。此外,具有抗氧化特性的酚类化合物,如橄榄苦苷和表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 也很受关注,可在 AD 早期治疗中使用^[25]。恢复健康小胶质细胞活性、抑制疾病相关的小胶质细胞功能,可能是缓解神经炎症性反应乃至控制患者临床症状的重要治疗方向。

5 问题与展望

AD 发病机制不明,是老年人最常见的慢性中枢性神经退行病变。小胶质细胞与 AD 神经炎症性反应密切相关,在脑区普遍激活,能够加速病理进展。已经在患者脑中鉴定出两种特殊类型的小胶质细胞,即“营养不良”的和 DAM 小胶质细胞。小胶质细胞的致病作用包括增强氧化应激、降低免疫细胞吞噬能力、破坏神经元周围细胞网、自噬功能降低引起 β -淀粉样斑块沉积和抑制补体系统。近年来,针对小胶质细胞在神经炎症性反应中的作用,开发了一系列抗感染及抗氧化药物,为减少 AD 神经炎症性反应,改善临床症状做出了有益的尝试。尚需更多研究确定小胶质细胞在 AD 神经炎症性反应中的分子机制,以确定其在不同时间和空间水平上的变化,并开发针对性药物。

参考文献:

[1] Long J, Holtzman D. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. Cell, 2019, 179: 312-339.

[2] Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, et al. Stages of the

pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2011, 70: 960-969.

[3] Parbo P, Ismail R, Sommerauer M, et al. Does inflam-

- mation precede tau aggregation in early Alzheimer's disease? A PET study [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 117: 211-216.
- [4] Singh-Bains MK, Linke V, Austria MDR, *et al.* Altered microglia and neurovasculature in the Alzheimer's disease cerebellum[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104589.
- [5] Carmona-Abellan M, Martinez-Valbuena I, Marcilla I, *et al.* Microglia is associated with p-Tau aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative diseases[J]. *Neurol Sci*, 2020. doi:10.1007/s10072-020-04686-x.
- [6] Hopperton KE, Mohammad D, Trépanier MO, *et al.* Markers of microglia in post-mortem brain samples from patients with Alzheimer's disease: a systematic review[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 177-198.
- [7] Lue LF, Schmitz CT, Serrano G, *et al.* TREM2 protein expression changes correlate with Alzheimer's disease neurodegenerative pathologies in post-mortem temporal cortices[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25: 469-480.
- [8] Streit WJ, Khoshbouei H, Bechmann I. Dystrophic microglia in late-onset Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2020, 68: 845-854.
- [9] Toomey CE, Heywood W, Benson BC, *et al.* Investigation of pathology, expression and proteomic profiles in human TREM2 variant postmortem brains with and without Alzheimer's disease[J]. *Brain Pathology*, 2020, 30: 794-810.
- [10] Zhou Y, Song WM, Andhey PS, *et al.* Human and mouse single-nucleus transcriptomics reveal TREM2-dependent and TREM2-independent cellular responses in Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2020, 26: 131-142.
- [11] Sierra A, Gottfried-Blackmore AC, Mcewen BS, *et al.* Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile[J]. *Glia*, 2007, 55: 412-424.
- [12] Ofengeim D, Mazzitelli S, Ito Y, *et al.* RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: e8788-e8797.
- [13] Crapser JD, Spangenberg EE, Barahona RA, *et al.* Microglia facilitate loss of perineuronal nets in the Alzheimer's disease brain [J]. *EBioMedicine*, 2020, 58. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102919.
- [14] Hemonnot AL, Hua J, Ulmann L, *et al.* Microglia in Alzheimer disease: well-known targets and new opportunities [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 233. doi:10.3389/fnagi.2019.00233.
- [15] Lian H, Litvinchuk A, Chiang AC, *et al.* Astrocyte-microglia cross talk through complement activation modulates amyloid pathology in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 577-589.
- [16] Angelova DM, Brown DR. Microglia and the aging brain: are senescent microglia the key to neurodegeneration? [J]. *J Neurochem*, 2019, 151: 676-688.
- [17] Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67: 779-794.
- [18] Dobrowolska Zakaria JA, Vassar RJ. A promising, novel, and unique BACE1 inhibitor emerges in the quest to prevent Alzheimer's disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10. doi: 10.15252/emmm.201809717.
- [19] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 388-405.
- [20] Maher-Edwards G, De'Ath J, Barnett C, *et al.* A 24-week study to evaluate the effect of rilapladib on cognition and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2015, 1: 131-140.
- [21] Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: the story continues [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40: 79-134.
- [22] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359: 97-103.
- [23] Mullard A. Microglia-targeted candidates push the Alzheimer drug envelope [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 303-305.
- [24] Wang J, Tan L, Wang HF, *et al.* Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44: 385-396.
- [25] Omar SH, Scott CJ, Hamlin AS, *et al.* Olive biophenols reduces Alzheimer's pathology in sh-sy5y cells and appsw mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20. doi: 10.3390/ijms20010125.