

神经变性疾病与神经炎症:小胶质细胞和星形胶质细胞的作用

付海鑫¹综述, 王慧影¹, 张良¹, 兰瑞², 武继涛²审校

摘要: 神经变性疾病(neurodegenerative diseases, ND)的发病率正在逐年上升,严重威胁着人类的健康。神经炎症在ND的发生进展中扮演着重要作用,是多种ND共同的病理特征。作为一种防御机制,神经炎症最初是通过促进组织修复和去除细胞碎片产生有益作用,但持续的炎症反应是有害的,会抑制再生加重神经损伤。小胶质细胞和星形胶质细胞是神经炎症中的关键调节因子。调节神经炎症,可以改善神经症状,延缓ND的进展。

关键词: 神经变性疾病; 神经炎症; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 综述

中图分类号:R741 **文献标识码:**A

Neurodegenerative diseases and neuroinflammation: roles of microglia and astrocytes FU Haixin, WANG Huiying, ZHANG Liang, et al. (The First Clinical Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: The incidence of neurodegenerative diseases (ND) is increasing every year, posing a serious threat to human health. Neuroinflammation plays an important role in the development and progression of ND and is a common pathological feature of many types of ND. As a defense mechanism, neuroinflammation initially has beneficial effects by promoting tissue repair and removing cellular debris, but a persistent inflammatory response is detrimental and can inhibit regeneration and exacerbate nerve injury. Microglia and astrocytes are key regulators in neuroinflammation. Modulating neuroinflammation improves neurological symptoms and slows the progression of ND.

Key words: Neurodegenerative disease; Neuroinflammation; Microglia; Astrocyte; Review

随着社会人口老龄化进程加快,神经变性疾病(neurodegenerative diseases, ND)的发病率也在显著上升,严重威胁着人类的健康,但目前仍缺乏有效的治疗方法。慢性神经炎症是ND发生的关键性因素。小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎症反应的关键调节因子。通过影响小胶质细胞和星形胶质细胞调控神经炎症可以改善神经症状延缓ND的进展。深入了解小胶质细胞和星形胶质细胞在ND中的作用对于开发有效的治疗方法至关重要。本文主要就神经炎症和各种ND的关系以及小胶质细胞和星形胶质细胞在神经炎症中的作用进行简要综述。

1 神经变性疾病

ND是CNS中神经元功能或结构的进行性丧失而引起的一组疾病,最终会导致认知和(或)运动功能障碍,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)^[1]。ND是老年人发病和认知障碍的主要原因。AD患者在全球范围内有近5 000万人^[2],我国PD患者预计在2030年达到494万例,到2040年全球人数将超过1 200万例^[3]。随着人口老龄化不断加深,ND的发病率也将持续上升。

2 神经炎症

神经炎症和ND的发生密切相关,也是多种ND的典型特征。CNS由神经元和神经胶质细胞组成,神经胶质细胞包括小胶质细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞。任何外来病原体进入CNS都会激活神经胶质细胞中的星形胶质细胞和小胶质细胞,它们两者是参与神经炎症的关键细胞。神经炎症被定义为CNS对干扰体内平衡的元素的炎症反应,在神经系统疾病的发生发展中起着重要作用。神经炎症是CNS对有害刺激和损伤的协调反应,是一种保护性反应。这种反应涉及所有神经系统疾病,例如创伤性、缺血性、代谢性、感染性、毒性、肿瘤性和ND,这些疾病的共同特点是神经元功能障碍和死亡。神经炎症可分为两种类型:神经保护性和神经退行性。在CNS受到低水平持续时间较短的神经炎症时,被认为具有保护作用。相反,当神经炎症变成慢性持续性时就是有害的,会抑制神经元再生,可能导致各种ND的发生。神经炎症以反应性胶质细胞增生和

收稿日期:2023-04-30;修订日期:2023-07-08

基金项目:国家自然科学基金项目(81973618)

作者单位:(1. 河南中医药大学第一临床医学院,河南 郑州 450000;

2. 河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

通信作者:武继涛,E-mail:Wujitao1345@126.com

CNS中可溶性炎症因子的产生为特征,持续的炎症反应涉及小胶质细胞和星形胶质细胞^[4]。

2.1 小胶质细胞与神经炎症 小胶质细胞是CNS中常驻单核巨噬细胞,主要来源于单核细胞前体细胞的大脑驻留巨噬细胞,处于CNS免疫系统的最前沿,有免疫防御和体内平衡维持两个重要作用^[5]。小胶质细胞介导的神经炎症是多种ND最显著的特征之一。在健康处于稳态的CNS中,小胶质细胞主要以“静息状态”存在,高度活跃且具有高度移动性地监测和调查其细胞环境。生理性的功能包括清除累及或退化的神经元等组织成分、动态调节神经元活动、突触结构的形成和修饰、维持大脑稳态等。在发育过程中可以通过吞噬作用清除多余新生神经元的凋亡残留物,对神经发生起促进作用^[6]。小胶质细胞很容易因病理因素的刺激被“激活”,进入病理性状态,活化的小胶质细胞表现出“变形虫样”的形态变化,会迅速迁移至损伤部位^[7]。活化的小胶质细胞通常分为两种相反作用的亚型:M1(经典激活)和M2(替代激活)。M1活化通常由干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导,发挥促炎作用,导致包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、CC趋化因子配体(CC chemokine ligands, CCL)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮(NO)等促炎介质的释放,诱导神经元的死亡。M2活化由抗炎细胞因子白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)诱导,发挥抗炎作用,导致包括抗炎细胞因子[白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)],生长因子[胰岛素样生长因子-1(insulin growth factor-1, IGF-1)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、集落刺激因子-1(colony stimulating factor-1, CSF-1)]和神经营养生长因子[神经元内神经生长因子(neuro-growth factor, NGF),脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和神经胶质细胞衍生的神经营养因子]来拮抗促炎细胞因子的活性以维持稳态,通过吞噬作用清除损伤部位的碎片促进损伤组织重建和修复^[7,8]。M1/M2表型的动态变化与ND密切相关,通常M1小胶质细胞在疾病终末期的损伤部位占主导地位,M2小胶质细胞的抗炎和神经修复保护作用受到抑制^[9]。不受控制和过度激活的M1促炎反应,最终会导致不可逆的神经元损伤,是ND的罪魁祸首^[10]。在ND中,M1和M2小胶质细胞活化的比例

会发生改变,因此通过调控M1/M2的可能有助于ND的治疗^[9]。

2.2 星形胶质细胞与神经炎症 星形胶质细胞是CNS中最丰富的细胞,来源于神经干细胞,参与CNS稳态相关的关键过程,包括血脑屏障的形成、神经递质的合成和回收、维持离子平衡、调节神经元代谢和防御氧化应激等功能^[11]。有研究表明星形胶质细胞由多个亚群组成,根据位置或基因表达的不同生理功能是异质的^[12]。星形胶质细胞是血脑屏障的主要成分之一,星形胶质细胞末端足突形成围绕内皮细胞、周细胞和基底层的薄屏障。尽管血脑屏障包围了大多数的血管,将CNS与外周血液循环分隔开来,形成了保护作用,但是超过97%的星形胶质细胞与血液供应存在联系,这表明外周细胞产生的分子会对星形胶质细胞产生反应。星形胶质细胞还可以通过离子通道、神经递质和代谢物等多种机制与神经元形成串扰。例如:细胞外钾离子水平对调控神经元的反应至关重要。星形胶质细胞表达钾离子通道,可以通过清除细胞外的钾离子而调节神经元的膜电位和兴奋性。相反,星形胶质细胞可以通过钾离子通道导致细胞外钾离子水平升高和神经元过度兴奋,导致神经变性^[13]。星形胶质细胞和小胶质细胞之间的串扰已被发现,小胶质细胞的活化导致星形胶质细胞的活化,星形胶质细胞极化取决于小胶质细胞状态^[14]。星形胶质细胞在受伤后会变成反应性星形胶质细胞。反应性星形胶质细胞是神经炎症的活跃参与者,起着双重作用。反应性星形胶质细胞可以通过表达多种受体产生免疫调节分子,这些免疫调节分子可以促进或限制炎症^[15]。研究表明有的反应性星形胶质细胞可以产生支持轴突再生的分子,如NGF-3和BDNF,从而促进炎症损伤的恢复^[16]。星形胶质细胞可以形成“神经胶质瘢痕”促进组织再生来修复损伤。星形胶质细胞在几乎所有确保CNS神经元健康的生理过程中都发挥重要作用。

3 各个ND中的神经炎症

3.1 AD中的神经炎症 AD是一种持续进展性ND,主要见于老年人,女性发病率高于男性。AD的特征是进行性痴呆伴认知能力下降和长期记忆受损^[17]。AD以多种不同的形式对人产生影响,常见的预警信号包括抑郁、记忆力减退、解决问题能力下降、情绪波动、人格改变、运动活动中判断力变差等^[18,19]。主要病理标志是大脑皮质区和海马区存在细胞外 β -淀粉样蛋白(β -Amyloid, A β)沉积形成的老年斑和神经内过度磷酸化的Tau蛋白错误折叠后聚集形成的神经原纤维纠缠结(neurogenic fiber tangles, NFT)^[20]。A β 的积累刺激NFT的形成。A β 在大脑中的积累被认为是AD发病机制的早期事件。

A β 斑块相关的神经变性、错误折叠的 tau 蛋白引起的神经原纤维变性、突触功能障碍和神经递质失衡、神经炎症、传染病假说、肠道微生物破坏、基因突变、氧化应激及自噬是迄今为止探索到的所有重要发病机制。在这些机制中,神经炎症在 AD 的发病机制中起着核心作用^[20]。A β 已被公认为一种抗菌肽,可以激活 Toll 样受体 2 识别的免疫途径,导致神经炎症。斑块和纠缠聚集后,周围会出现小胶质细胞聚集。小胶质细胞能够吞噬 A β 斑块发挥神经保护和修复作用,但当小胶质细胞被 A β 反复地诱导活化后,对 A β 的吞噬作用会逐渐受到抑制作用,并产生大量炎症介质(包括 IL-1 β 、TNF- α 、CCL 和 ROS 等)进而导致周围神经元和神经突触的损伤。另外,在促炎细胞因子的影响下,还会导致 Tau 的过度磷酸化并且增加 A β 斑块的形成。

星形胶质细胞通过分泌切割 A β 的蛋白水解酶参与 A β 的降解。然而,星形胶质细胞也有助于大脑中的 A β 聚集,因为他们会产生 A β 并释放 β 分泌酶 1。另外 TGF- β 、IL-1 β 、TNF、IL-6 和 IFN- γ 等细胞因子通过反应性星形胶质细胞促进 A β 的产生。

3.2 PD 中的神经炎症 PD 是引起老年人运动障碍最常见的原因,主要神经病理学特征是黑质致密中的多巴胺能神经元的缺失^[21]。主要临床症状是运动障碍(如静止性震颤、僵直、步态拖曳、运动迟缓)和其他非运动障碍(如便秘、认知、情绪和睡眠障碍)^[22]。CNS 中错误折叠的 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -Syn)的异常积累在 PD 神经变性的发病机制中起着关键作用。

参与 PD 发病机制的分子机制尚未完全阐明。目前研究表明包括 α -Syn 错误折叠和聚集、线粒体功能障碍、蛋白质清除受损、自噬分解代谢的破坏、钙稳态丧失、神经炎症和氧化应激可能导致多巴胺能神经元的恶化^[23]。其中神经炎症在 PD 神经变性的发病机制中起着至关重要的作用。PD 患者黑质中 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子呈强阳性反应^[24]。在 PD 动物模型中,当小鼠暴露于神经毒素中后,黑质中的小胶质细胞会迅速激活数量大量增加,在小胶质细胞激活数天后会出现多巴胺能神经元的丢失,在这期间阻断小胶质细胞的活化可以减轻多巴胺能神经元的死亡^[25]。错误折叠的 α -Syn 参与病原体或损伤相关分子模式介导的小胶质细胞 Toll 样受体 2 或 TLR4 介导的信号通路失调,最终导致小胶质细胞激活分泌多种促炎介质,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。虽然 PD 中需要激活小胶质细胞来清除毒素和不需要的病原体来保证 CNS 的完整性,但不受调节的炎症反应以及 ROS 的释放也会导致神经发生减少、神经元丢失和突触可塑性改变。

在健康个体中,星形胶质细胞异质地分布在中脑内,黑质中星形胶质细胞密度较低。死后黑质中星形胶质细胞数量有增加,主要由星形胶质细胞表达的钙结合蛋白 S100B 水平也存在上调。S100B 增加诱导性一氧化氮合酶的表达,诱导小胶质细胞中 COX-2 的活化,导致神经毒性因子 NO 和超氧化物自由基的产生增加,这些过程可能直接导致神经元的死亡^[26]。星形胶质细胞还可以通过介导对谷氨酸的兴奋性毒性、钾离子缓冲和钙离子稳态促进 PD 的发生,控制多巴胺能神经元死亡^[27]。

3.3 MS 中的神经炎症 MS 是一种以神经炎症、脱髓鞘和轴突变性为特征的慢性自身免疫性疾病,其发病机制涉及炎症和神经退行性过程。根据病程分成了四种类型:复发缓解型、继发进展型、原发进展型、进展复发型。大多数患者在早期被诊断为复发缓解型 MS,随着时间的推移病情逐渐恶化进展为继发进展型^[28, 29]。当前的治疗手段改善复发缓解型 MS 具有明显疗效,但是对继发进展型 MS 的治疗手段仍然有限。MS 进展的关键是 CNS 对外周免疫浸润作出的炎症反应,失调的免疫系统被认为是 MS 恶化的主要原因。在 MS 的所有阶段活动性脱髓鞘和神经变性与活化的小胶质细胞和星形胶质细胞介导的炎症有关。

小胶质细胞积聚在 MS 大脑活动性脱髓鞘和神经变性的部位,具有双重作用。一方面可以导致髓鞘损伤和病变扩大;另一方面可以通过清除髓鞘碎片、减少炎症和分泌促进髓鞘再生的细胞因子而发挥保护作用^[30]。小胶质细胞对病变部位髓鞘碎片的吞噬清除作用对于神经元的髓鞘再生至关重要,清除减少或减慢会伴随髓鞘再生的减慢^[31]。在 MS 早期阶段小胶质细胞表达促炎表型,参与吞噬作用,氧化损伤和抗原呈递^[32]。活化的小胶质细胞和 CD8⁺T 细胞会导致髓磷脂破坏,募集 B 细胞、其他 T 细胞和巨噬细胞导致轴突损伤和血脑屏障的破坏^[33]。在进展型 MS 中,活化的小胶质细胞和巨噬细胞可以通过多种机制介导神经变性,包括细胞因子的释放、谷氨酸释放导致兴奋性毒性以及 ROS 和 NO 释放导致氧化损伤。

有研究表明星形胶质细胞会将小胶质细胞募集到脱髓鞘的部位进行髓鞘碎片清除,如果这个募集过程受到抑制或破坏小胶质细胞介导的吞噬作用就会延迟^[34],这表明星形胶质细胞通过小胶质细胞来参与髓鞘碎片的清除。另有研究发现,将转基因小鼠中小胶质细胞消融后星形胶质细胞也可参与碎片清除,这表明星形胶质细胞也能够独立发挥吞噬作用,如果小胶质细胞无法执行吞噬作用则可以提供补偿机制^[35]。星形胶质细胞的分泌物还可以加速髓鞘再生。例如,星形胶质细胞衍生的金属蛋白酶-1 组

织抑制剂可以驱动少突胶质细胞前体细胞变为成熟的少突胶质细胞,促进CPA喂养模型的小鼠髓鞘再生^[36]。星形胶质细胞介导的BDNF释放会使CPZ喂养小鼠模型胼胝体中代谢受体的水平增加,从而导致髓磷脂的表达升高,促进髓鞘再生^[37]。参与炎症反应的核因子- κ B信号通路会影响星形胶质细胞的分泌,导致CPZ喂养模型小鼠少突胶质细胞的变性,导致脱髓鞘^[38]。另有研究表明,缺乏星形胶质细胞神经营养因子受体酪氨酸激酶B的小鼠模型容易出现脱髓鞘^[39]。反应性星形胶质细胞和少突胶质细胞前体细胞之间具有相互抑制作用,会对髓鞘再生产生抑制。在溶血卵磷脂诱导脱髓鞘后,星形胶质细胞活化和内皮素-1的上调会导致少突胶质细胞前体细胞分化降低,减少髓鞘再生。但是使用内皮素受体拮抗剂去抑制信号传导阻断Notch激活后,即可导致髓鞘再生的加速。这些研究共同表明,小胶质细胞和星形胶质细胞都与抑制和加速髓鞘再生有关^[40]。

3.4 HD中的神经炎症 HD发病时会出现进行性运动功能、精神、行为障碍和认知能力下降。HD的遗传因素主要是由于亨廷顿蛋白编码基因(Huntington protein-encoding genes, Htt)中三核苷酸CAG序列的重复扩增引起(超过35个重复)导致的Htt突变(mutations in genes encoding Huntington proteins, mHtt)^[41]。Htt在CNS中尤为丰富,主要存在于脑组织的细胞质中。Htt在发育、轴突运输和细胞存活方面发挥作用,mHtt是HD的关键神经病理学标志,主要病理特征是纹状体中的中型棘样神经元的死亡^[41]。mHtt会直接引起CNS和外周组织的炎症反应,mHtt形成可溶性片段和聚集体,这些产物对神经元有毒性,特别是对纹状体中的中型棘神经元有毒,随后会到达大脑皮质等其他区域。HD的组织损伤机制包括兴奋性毒性、线粒体损伤、自由基以及可能的神经炎症机制。

HD和其他ND相比没有明显的外周免疫细胞浸润到大脑,其主要的炎症过程是由活化的小胶质细胞和星形胶质细胞介导的。小胶质细胞和星形胶质细胞对于调节神经元活动和维持神经元功能的最佳环境至关重要,HD患者的纹状体中常见反应性胶质细胞增多症。小胶质细胞和星形胶质细胞增高的程度与神经元丢失的程度直接相关,并且导致炎症介质的产生增加。当CNS损害发生时,小胶质细胞被激活启动先天免疫,随着小胶质细胞的持续激活,活化小胶质细胞的存在可以诱导一系列的促炎细胞因子,包括IL-6、IL-12和TNF- α ,作为下游效应可以检测到半胱天冬酶活性、细胞内钙水平以及ROS和NO的产生增加。长时间产生炎症介质会导致慢性炎症损伤健康的神经元。

HD患者表现出星形胶质细胞功能障碍以及反应性星形胶质细胞。功能障碍的星形胶质细胞失去为神经元提供支持的能力,可能导致HD的神经元死亡。星形胶质细胞会变为产生促炎和有害分子的反应性星形胶质细胞。在纹状体中,反应性星形胶质细胞数量的增加与纹状体神经变性呈梯度相关。星形胶质细胞可以释放抗炎、神经营养或抗氧化分子发挥神经保护作用,但HD中星形胶质细胞的神经保护和神经毒性作用是不平衡的,神经毒性占优势,炎症介质可以推动星形胶质细胞表达促炎表型^[42]。星形胶质细胞从突触中摄取谷氨酸尤为重要,神经元长期暴露于过量谷氨酸中会导致谷氨酸介导的兴奋性毒性。具有mHtt包涵体的星形胶质细胞显示Kir4.1通道表达降低导致HD中的钾稳态受损。Kir4.1通道通过允许钾离子内流维持星形胶质细胞的膜电位。HD中钾离子通道的表达丢失,引起钾离子内流的减少,细胞外钾离子水平增加,导致去极化增加,中型棘样神经元的过度兴奋^[43]。星形胶质细胞中mHtt表达,会触发神经元中的氧化应激,其释放的抗坏血酸在HD中会被改变,因此反应性星形胶质细胞表达更强的促炎作用^[44, 45]。

3.5 ALS中的神经炎症 ALS的病理特征为大脑皮质、脑干和脊髓中运动神经元(motor neurons, MN)的死亡。ALS发病后会出现肌肉萎缩无力,瘫痪,然后扩散到其他部位,最终导致呼吸肌功能障碍因呼吸衰竭而死亡。目前关于ALS确切的发病机制仍然是未知的,病理机制的复杂性是ALS治疗的主要障碍。从尸检解剖病理学研究中了解到神经炎症在ALS发病机制中起着重要作用。在ALS患者和小鼠模型的脊髓中发现了T细胞浸润,小胶质细胞和广泛星形胶质细胞增生的证据。ALS神经炎症的特征是CNS小胶质细胞和反应性星形胶质细胞以及外周淋巴细胞和巨噬细胞浸润^[46-48]。

活化的小胶质细胞主要通过3种途径参与MN变性:(1)分泌的神经营养因子减少,且减少的水平与MN死亡相关。(2)释放多种促炎因子,如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-1 α 和NO改变神经生理机制,抑制线粒体功能或者通过突触蛋白的翻译后修饰来诱导MN凋亡。(3)失去参与突触重塑的功能^[49]。在ALS的早期,小胶质细胞表达M2表型释放具有抗炎活性的细胞因子IL-4、IL-10、IL-13和神经营养因子,例如BDNF等来促进组织修复和再生并保护神经元^[9]。进展到晚期,小胶质细胞从M2表型切换到M1表型,通过核因子- κ B信号通路以及分泌ROS和促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 促进炎症和细胞毒性加重MN的死亡。活化小胶质细胞增多特别表现为运动皮质、皮质脊髓束和脊髓腹角的MN损伤,并且随着

疾病的进展,活化的小胶质细胞数量会逐渐增加。

反应性星形胶质细胞围绕上部和下部退化MN,在病理学中发挥核心作用。ALS中星形胶质细胞的活化会降低保护作用增加损害作用^[50]。活化的小胶质细胞和星形胶质细胞产生毒性因子导致最初的MN损伤和疾病的进展。有研究表明,星形胶质细胞可释放对MN有毒的可溶性因子,小胶质细胞释放的IL-1 α 、TNF- α 会驱动星形胶质细胞进入神经毒性表型诱导神经炎症,导致MN死亡。通过抑制这些因子释放或减少反应性星形胶质细胞,可以减缓疾病进展^[51]。将MN与反应性星形胶质细胞共培养2个月,MN会显示出ALS特有的轴突和细胞质蛋白包涵体增加,部分反应性星形胶质细胞会释放TGF- β 1诱导蛋白质的聚集,TGF- β 1会通过mTOR途径破坏运动神经元自噬^[52]。ALS患者星形胶质细胞中因为SOD1基因突变会出现异常聚集的磷酸化EAAT2羧基端碎片,该碎片在星形胶质细胞中的聚集会诱导细胞表型发生改变,并抑制对突触间隙中谷氨酸的正常摄取^[53]。当神经元过度暴露在谷氨酸等兴奋性神经递质中时,会产生显著的毒性反应^[54]。异常的SOD1蛋白会错误地定位在线粒体内外膜间隙,导致ROS清除能力下降,加重线粒体损伤和神经元凋亡。线粒体功能障碍导致ROS产生增加三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成减少和钙离子稳态受损,过多的ROS进一步加重脂质和蛋白质的氧化损伤,加速MN变性、死亡。ATP产生不足严重影响神经元活性,钙离子稳态失衡会触发神经元的变性凋亡^[55]。

4 总结与展望

ND的发病是一个极其复杂的过程,神经炎症是ND神经变性和神经元丢失发生进展的关键因素,小胶质细胞和星形胶质细胞是主要参与者。促炎和神经保护性神经胶质细胞之间的动态变化在ND的进展中起着至关重要的作用。活化的小胶质细胞和星形胶质细胞之间也会相互影响。这些细胞在慢性神经炎症和神经元死亡中持续存在的作用显现出它们可能是ND的治疗靶点。抑制神经炎症可以改善症状延缓疾病进展。开发新的治疗方法靶向干预小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,抑制慢性有害神经炎症的发生,将是控制ND发展的新的治疗策略。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:付海鑫负责设计论文框架、论文的起草、编撰及修改;王慧影、张良负责进行文献检索;兰瑞、武继涛负责拟定写作思路、审校、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, et al. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases [J]. *Immunology*, 2018, 154 (2): 204-219.
- [2] 张志英,尹 榕. 血清淀粉样蛋白P与阿尔茨海默病和血管性痴呆的相关性研究[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2023, 40(2): 182-183.
- [3] 郭海玲,陈一萍,王巧红,等. 帕金森病患者社会参与现状及影响因素研究[J]. *护理研究*, 2022, 36(22):4018-4024.
- [4] Nichols MR, St-Pierre MK, Wendeln AC, et al. Inflammatory mechanisms in neurodegeneration [J]. *J Neurochem*, 2019, 149 (5): 562-581.
- [5] Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):206.
- [6] Stefanova N. Microglia in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(s1):S105-S112.
- [7] Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration [J]. *J Neurol Neurosurg Spine*, 2016, 1(1):1003.
- [8] Ma Y, Wang J, Wang Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157:247-272.
- [9] Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1181-1194.
- [10] Xu Y, Wei H, Gao J. Natural terpenoids as neuroinflammatory inhibitors in LPS-stimulated BV-2 microglia [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(4):520-534.
- [11] Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 144:103-120.
- [12] Sanmarco LM, Wheeler MA, Gutiérrez-Vázquez C, et al. Gut-licensed IFN γ ⁺ NK cells drive LAMP1⁺TRAIL⁺ anti-inflammatory astrocytes [J]. *Nature*, 2021, 590(7846):473-479.
- [13] Halassa MM, Haydon PG. Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72:335-355.
- [14] Clarke LE, Liddelow SA, Chakraborty C, et al. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(8):E1896-E1905.
- [15] Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(9):608-620.
- [16] Anderson MA, O'Shea TM, Burda JE, et al. Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury [J]. *Nature*, 2018, 561(7723):396-400.
- [17] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies [J]. *Cell*, 2019, 179(2):312-339.
- [18] Cortés N, Andrade V, Maccioni RB. Behavioral and neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(3):899-910.
- [19] Souza RKM, Barboza AF, Gasperin G, et al. Prevalence of dementia in patients seen at a private hospital in the Southern Region of Brazil [J]. *Einstein*, 2019, 18:eA04752.
- [20] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogen-

- esis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(11):1106-1125.
- [21] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17013.
- [22] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(6):548-560.
- [23] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8):795-808.
- [24] Russo T, Riessland M. Age-related midbrain inflammation and senescence in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:917797.
- [25] Heavener KS, Bradshaw EM. The aging immune system in Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5):649-657.
- [26] Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:4784268.
- [27] Booth HDE, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(6):358-370.
- [28] Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition [J]. *J Neurol*, 2021, 268(4):1210-1221.
- [29] 钟晓南, 胡学强. 《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018版)》解读 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(2):80-83.
- [30] Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology [J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(2):112-123.
- [31] Sen MK, Mahns DA, Coorsen JR, et al. The roles of microglia and astrocytes in phagocytosis and myelination: insights from the cuprizone model of multiple sclerosis [J]. *Glia*, 2022, 70(7):1215-1250.
- [32] Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, et al. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2017, 140(7):1900-1913.
- [33] Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(11):647-656.
- [34] Skripuletz T, Hackstette D, Bauer K, et al. Astrocytes regulate myelin clearance through recruitment of microglia during cuprizone-induced demyelination [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 1):147-167.
- [35] Konishi H, Okamoto T, Hara Y, et al. Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction [J]. *EMBO J*, 2020, 39(22):e104464.
- [36] Houben E, Janssens K, Hermans D, et al. Oncostatin M-induced astrocytic tissue inhibitor of metalloproteinases-1 drives remyelination [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(9):5028-5038.
- [37] Fulmer CG, VonDrän MW, Stillman AA, et al. Astrocyte-derived BDNF supports myelin protein synthesis after cuprizone-induced demyelination [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24):8186-8196.
- [38] Brück W, Pfortner R, Pham T, et al. Reduced astrocytic NF- κ B activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(3):411-424.
- [39] Colombo E, Triolo D, Bassani C, et al. Dysregulated copper transport in multiple sclerosis may cause demyelination via astrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(27):e2025804118.
- [40] Hammond TR, Gadea A, Dupree J, et al. Astrocyte-derived endothelin-1 inhibits remyelination through Notch activation [J]. *Neuron*, 2014, 81(3):588-602.
- [41] 黄宗晖, 周荣斌. 神经炎症与神经退行性疾病 [J]. *科技导报*, 2021, 39(20):45-55.
- [42] Sofroniew MV. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(5):249-263.
- [43] Tong X, Ao Y, Faas GC, et al. Astrocyte Kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in Huntington's disease model mice [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(5):694-703.
- [44] Boussicault L, Hérard AS, Calingasan N, et al. Impaired brain energy metabolism in the BACHD mouse model of Huntington's disease: critical role of astrocyte-neuron interactions [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(9):1500-1510.
- [45] Ben Haim L, Carrillo-de Sauvage MA, Ceyzériat K, et al. Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:278.
- [46] Liu J, Wang F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: cellular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1005.
- [47] Sever B, Ciftci H, DeMirci H, et al. Comprehensive research on past and future therapeutic strategies devoted to treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2400.
- [48] Thonhoff JR, Simpson EP, Appel SH. Neuroinflammatory mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(5):635-639.
- [49] Motaitianu A, Barcutean L, Balasa R. Neuroimmunity in amyotrophic lateral sclerosis: focus on microglia [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2020, 21(3-4):159-166.
- [50] Yamanaka K, Komine O. The multi-dimensional roles of astrocytes in ALS [J]. *Neurosci Res*, 2018, 126:31-38.
- [51] Guttenplan KA, Weigel MK, Adler DI, et al. Knockout of reactive astrocyte activating factors slows disease progression in an ALS mouse model [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3753.
- [52] Tripathi P, Rodriguez-Muela N, Klim JR, et al. Reactive astrocytes promote ALS-like degeneration and intracellular protein aggregation in human motor neurons by disrupting autophagy through TGF- β 1 [J]. *Stem Cell Rep*, 2017, 9(2):667-680.
- [53] 王雁, 易航, 廖巧, 等. 肌萎缩侧索硬化症发病机制的遗传学研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(12):1483-1489.
- [54] Rosenblum LT, Shamamandri-Markandaiah S, Ghosh B, et al. Mutation of the caspase-3 cleavage site in the astroglial glutamate transporter EAAT2 delays disease progression and extends lifespan in the SOD1-G93A mouse model of ALS [J]. *Exp Neurol*, 2017, 292:145-153.
- [55] Delic V, Kurien C, Cruz J, et al. Discrete mitochondrial aberrations in the spinal cord of sporadic ALS patients [J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(8):1353-1366.

引证本文:付海鑫,王慧影,张良等.神经变性疾病与神经炎症:小胶质细胞和星形胶质细胞的作用[J].*中风与神经疾病杂志*,2023,40(9):859-864.