

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.02.016

小胶质细胞与抑郁症发病机制研究进展*

闫簌簌[▲] 综述 刘传新[△] 审校

(济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272067)

摘要 经过几十年的深入研究,抑郁症发病机制尚不明确,致使治疗效果不佳,反复发作,给患者家庭和社会带来巨大的负担。多年来,在对抑郁症治疗过程的不断探索中,大多数学者聚焦于中枢神经系统神经元对抑郁症的作用,而忽视了其他细胞对抑郁症的影响。随着研究的深入,中枢神经系统中的许多免疫活性细胞,尤其是小胶质细胞在抑郁症发生与发展中的作用逐步被人们发现。小胶质细胞可通过影响中枢神经系统稳态导致抑郁发生,本文以小胶质细胞与抑郁症为切入点作一综述。

关键词 小胶质细胞;抑郁症;神经可塑性;心境障碍

中图分类号:R749.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)02-144-05

Advances in research on the pathogenesis of microglia and depression

YAN Susu, LIU Chuanxin[△]

(School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Despite decades of in-depth research, the pathogenesis of depression is still unclear and drug treatment is not effective. Depression often occurs repeatedly and bring sheavy financial burden to families and society. Over the years, during the exploration of depression treatment, most studies have focused on the role of neurons in central nervous system with less attention to other cells. With further research, the role of immunocompetent cells, especially microglia, has gradually been discovered in the occurrence and development of depression. Microglia can cause depression by affecting the central nervous system homeostasis. This article reviews the microglia and depression as the starting point.

Keywords: Microglia; Depression; Neuroplasticity; Mood disorder

世界卫生组织(WHO)官方网站发布文章,称截至2017年2月全球抑郁症患者已达3.22亿人,2005年至2015年患者数量增加了18.4%。部分患者存在自伤、自杀行为,抑郁症所产生的不良后果给整个社会造成了沉重的负担,所以解决抑郁症问题刻不容缓。由于抑郁症的发病机制异常复杂,生物学机制尚不明确,所以治疗抑郁症的进程受到阻碍。

经典的“单胺假说”认为,抑郁症是单胺能神经元活动不足导致脑内5-羟色胺和/或去甲肾上腺素水平低下引发的疾病,但这并不能解释抗抑郁剂为何延迟起效的问题。近年来,人们从抑郁症患者的脑影像学和尸检报告中发现,在抑郁症患者边缘系统部分脑区结构改变、功能受损^[1]。随着研究的深入,神经可塑性改变为解释抗抑郁剂效应延迟提供了新的证据。近年来抑郁症发病机制的研究最具有突破性的进展就是“抑郁症神经可塑性改变”假说的提出,该假说认为神经可塑性障碍与抑郁症的发生息息相关。在研究过程中,人们认为在神经可塑性中,神经元的功能占主导地位,而忽略了其他细胞的功能作用。越来越多的证据表明,中枢神经系统中许多免疫活性细胞,尤其是小胶质细胞通过影响神经可塑性在抑郁症的发生发展过

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81572205)

△ [通信作者] 刘传新, Email: liuchuanxin2003b@163.com

▲ 闫簌簌, 济宁医学院2016级研究生

程中发挥着重要作用。

1 小胶质细胞

1.1 小胶质细胞来源

小胶质细胞来源于胚胎卵黄囊造血谱系的早期髓样分支,并在血脑屏障形成之前进入中枢神经系统^[2],成为中枢神经系统固有免疫活性细胞,属于单核吞噬细胞系统。小胶质细胞占有神经胶质细胞总量的 5%~20%,与大多数其他造血谱系不同,小胶质细胞以每年 28% 的比例缓慢更新,一些小胶质细胞可以存活 20 多年。与此同时,人们在大脑中并没有发现“静止胶质细胞”存在的证据,这意味着人脑中的小胶质细胞群在整个生命活动中持续缓慢的更替。无论是在正常发育中还是在病变状态下小胶质细胞都起着至关重要的作用^[3]。在病理状态下(如神经退行性病变、损伤和感染),小胶质细胞被活化并成为神经元和其他脑细胞保护和恢复过程中的主要协调者和执行者。

1.2 生物学活性

近年来,人们对小胶质细胞起源、结构的认识程度迅速增加,其功能也逐步明确^[4-5]。小胶质细胞具有维持和监视体内平衡、神经元和组织修复功能,也可清除受损因子、凋亡细胞和错误折叠的蛋白质^[6]。小胶质细胞的生物学功能取决于其形态具有高度可塑性。当中枢神经系统处于稳定时,小胶质细胞形态呈现分枝状结构,且细胞间的分枝结构很少发生重叠。小胶质细胞体保持静止呈静息态,静息态小胶质细胞大约以每小时一次的频率与神经元突触、星形胶质细胞和血管进行信息交换,小胶质细胞通过与外界发生直接接触,不断监视周围的环境^[2]。当中枢神经系统生理稳态失衡时,小胶质细胞迅速做出应答,首先在形态上发生改变,激活的小胶质细胞胞体增大、突起变短、细胞形态呈圆形或杆状;活化的小胶质细胞进一步被激活和调整,细胞突起消失、细胞形态呈阿米巴状,并具有吞噬功能^[7]。同时小胶质细胞的数量增加,并迁移至损伤部位。激活的小胶质细胞可诱导其功能变化,从而导致行为、认知和情绪的波动,这些改变通常是短暂的,但长期暴露在某种刺激下,例如在慢性感染、中风、创伤、神经退行性疾病或慢性心

理压力中,小胶质细胞改变可能会持久存在。异常小胶质细胞结构和功能可能是诱发抑郁症的重要原因。

2 小胶质细胞在抑郁症发病中的作用

2.1 小胶质细胞与抑郁症发生发展

各种细菌和病毒感染(如流感病毒、EB 病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒等)可诱发抑郁症^[8]。这些传染性病原体对大脑有特殊的亲和力,可诱导小胶质细胞活化^[9]。这些病原体还可诱导细胞分泌促炎细胞因子,其浓度水平与抑郁样症状相关^[10]。研究发现内毒素或伤寒沙门氏菌可以激活小胶质细胞诱发抑郁症状^[11],其严重程度与血液中炎症细胞因子水平相关。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)会使重度抑郁症的患病率增加两倍^[12],HIV 能够迅速进入大脑,主要感染小胶质细胞(而不是神经元)并诱导其活化^[13]。在感染 HIV 动物实验的研究中发现,HIV 能诱导小胶质细胞活化并产生抑郁状态,此抑郁样神经行为可被抗炎药物减弱。

在动物模型实验中,使用脂多糖(LPS)给药可以诱导啮齿动物中小胶质细胞的激活以及抑郁样发作,这种改变可以通过使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)或三环类抗抑郁药(TCAs)治疗和预防^[14]。在动物实验中通过以下证据支持小胶质细胞参与 LPS 诱导抑郁症的发生:1)可以通过使用小胶质细胞抑制剂米诺环素减弱或治愈由 LPS 诱导的抑郁样症状^[15];2)由 LPS 和其他免疫反应诱发的抑郁样症状中,小胶质细胞诱导激活的吲哚胺 2,3-双加氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)参与抑郁状态的发生和发展过程^[16];3)在小胶质细胞特异性突变或具有小胶质细胞高敏感性的小鼠中,LPS 诱导的抑郁样症状更加明显^[17]。

2.2 小胶质细胞过度活化与炎症反应介导抑郁的发生

在遭遇应激、感染、代谢紊乱、颅脑损伤等不良刺激时,中枢神经系统中的小胶质细胞能过度表达促炎细胞因子。促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 可以刺激炎症细胞增殖,它们还可以释放蛋白水解酶,合成前列腺素以及引发次级细胞因子的合成和

分泌,产生细胞毒性,其反过来促进炎症反应;此外,IL-1 和 TNF- α 可以分泌附着在脑中血管内皮上的黏附分子,促进白细胞从血液向脑组织的迁移。促炎细胞因子的过度表达,使小胶质细胞失去神经保护作用,导致神经炎症和抑郁症的发生。抑郁受试者中高浓度的促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 比对照组受试者显著增高,这与小胶质细胞过度活化有关。当炎症反应被外源性因素如非甾体抗炎药(吲哚美辛和布洛芬等)抑制时,小胶质细胞促炎因子表达降低,抑郁样行为减少;抗抑郁药如丙咪嗪和米诺环素能通过抑制小胶质细胞增殖和活化来降低促炎细胞因子水平,抑郁样症状也减轻。总体来看,炎症反应与抑郁症主要存在以下现象学上的关联:1) 抑郁症患者常伴促炎细胞因子水平的升高,如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等;2) 给予外源性促炎细胞因子如 IFN- α ,可以诱发抑郁;3) 外周炎症标志物水平的高低与抑郁症严重程度相关;4) 抗抑郁药能够在一定程度上降低抑郁症患者的炎症标志物水平^[18]。

2.3 小胶质细胞过度活化与海马区神经再生的抑制

海马是重要的脑内边缘系统结构之一,是参与记忆和情感信息处理的关键脑区。海马神经元受损并再生障碍共同作用导致的海马区神经元数目减少被认为是抑郁症产生的重要原因之一^[19-20]。动物实验中发现,服用抗抑郁药物以及电惊厥治疗均可促进成年大鼠脑内神经元再生,缓解或治愈抑郁样状态。几乎所有现行的抗抑郁药或者治疗方案,也都是通过促进脑神经元再生而发挥抗抑郁作用^[21]。

激活海马区内源性神经前体细胞,促进神经元再生,是抗抑郁药物作用的靶点,亦可能为抑郁症的治疗带来突破性的进步。在成年哺乳动物中枢神经系统的再生主要发生于海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)及前脑的侧脑室下区(subventricular zone, SVZ)。在正常生理状态下成年动物海马颗粒下层神经区的主要成分为分枝状小胶质细胞,其通过分泌促神经再生的因子诱导神经干细胞(neural stem cells, NSC)的迁移和分化^[22]。研究表明在炎症和应激条件下海马区小胶

质细胞过度活化是抑制神经再生的关键机制^[23]。实验中用 LPS 或照射治疗导致海马神经再生被显著抑制,使用抗炎药物如吲哚美辛或米诺环素可改善这个现象^[24]。更多的研究表明,在病理状态下小胶质细胞大量活化并产生多种促炎细胞因子,如 NO、IL-6、IL-1、TNF- α 等,炎症因子的堆积会导致中枢神经系统因氮氧失衡而使神经中毒抑制神经再生^[25-27]。

2.4 小胶质细胞过度活化激活

色氨酸是维持细胞活化和增殖的必需氨基酸,同时也是生成 5-HT 的主要成分。IDO 是肝脏以外催化色氨酸沿着犬尿氨酸(kynurenine, KYN)途径分解代谢的限速酶^[28]。IDO 可通过两种途径影响神经系统的功能,引发抑郁症^[29]:1) 在外部因素或内部因素的作用下,小胶质细胞过度活化导致 IDO 功能加强,使更多色氨酸被分解代谢,从而降低了色氨酸的浓度,进而使 5-HT 的合成原料减少,5-HT 水平降低,导致抑郁的发生;2) 正常情况下,犬尿氨酸(kynurenine, KYN)具有神经保护作用,但其过多的表达则导致神经毒性;IDO 过度激活而引起具有神经毒性的产物喹啉酸(quinolinic acid, QUIN)蓄积,这是导致神经紊乱和神经退行性疾病的重要原因。

动物实验研究为小胶质细胞通过激活 IDO 和犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)引发抑郁症提供了更具体的证据:1) 通过使用 IDO 竞争性拮抗剂 1-甲基-D-L-色胺酸(1MT)减弱了由 LPS 和其他免疫攻击诱导的抑郁样症状。相反,给予小鼠外源性 L-犬尿氨酸可诱导抑郁样行为^[30];2) 使用小胶质细胞阻断剂米诺环素可抑制 LPS 诱导的 IDO 激活效应;3) 小胶质细胞基因特异性突变可以诱导小胶质细胞的高反应性,而利用 LPS 诱导小胶质细胞基因突变,过度激活 IDO,会加重小鼠的抑郁样状态。

3 小结与展望

综上所述,当中枢神经系统稳态遭到破坏时,小胶质细胞过度活化诱发抑郁症的主要途径有:1) 小胶质细胞分泌促炎因子,引发炎症反应,释放蛋白水解酶,合成前列腺素以及引发次级细胞因子

的合成和分泌,产生细胞毒性;2)海马区小胶质细胞过度活化抑制神经再生,阻止神经修复;3)小胶质细胞过度活化导致IDO功能加强,降低5-HT水平,同时引起具有神经毒性的产物蓄积。

最近有研究显示小胶质细胞表达不足引起海马组织退化也可诱发抑郁症^[31]。总的来说,无论大脑中小胶质细胞的低表达还是过表达,这都会造成中枢神经系统稳态失衡引起抑郁症的发生,因此如何通过药理学或非药理学手段改变小胶质细胞活性使其到达一个稳态,这将是以后研究的重点,这也可以为抑郁症的靶向治疗提供一个新思路。

参考文献:

- [1] Redlich R, Opel N, Bürger C, et al. The limbic system in youth depression: brain structural and functional alterations in adolescent in-patients with severe depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43 (3) : 546-554. DOI: 10. 1038/npp. 2017. 246.
- [2] Réu P, Khosravi A, Bernard S, et al. The lifespan and turnover of microglia in the human brain [J]. *Cell Rep*, 2017, 20 (4) : 779-784. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2017. 07. 004.
- [3] 李雪松,苑龙,孟纯阳. 胶质细胞: 神经性疼痛的参与者 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (16) : 1479-1482. DOI: 10. 3977/j. issn. 1005-8478. 2018. 16. 08.
- [4] 刘娜,李文娟. 自噬与中枢神经系统疾病及小胶质细胞活化研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2018, 41 (5) : 358-362. DOI: 10. 3969 /j. issn. 1000-9760. 2018. 05. 014.
- [5] Rohan WF, Yirmiya R. Microglia, physiology and behavior: A brief commentary [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 1-5. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2016. 03. 006.
- [6] Du L, Zhang Y, Chen Y, et al. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54 (10) : 7567-7584. DOI: 10. 1007/s12035-016-0245-0.
- [7] Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 619-643. DOI: 10. 1146/annurev-physiol-022516-034406.
- [8] Rock RB, Gekker G, Hu S, et al. Role of microglia in central nervous system infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17 (4) : 942-964. DOI: 10. 1080/21505594. 2016. 1261789.
- [9] 张博阳. 产前应激对子代行为的影响及其机理研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2017.
- [10] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67 (5) : 446-457. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2009. 09. 033.
- [11] Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (12) : 1-10. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0028330.
- [12] Del Guerra FB, Fonseca JL, Figueiredo VM, et al. Human immunodeficiency virus-associated depression: contributions of immuno-inflammatory, monoaminergic, neurodegenerative, and neurotrophic pathways [J]. *J Neuro Vir*, 2013, 19 (4) : 314-327. DOI: 10. 1007/s13365-013-0177-7.
- [13] Marcus K, Gwenn A, Garden GA, et al. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia [J]. *Nature*, 2001, 410 (6831) : 988-994. DOI: 10. 1038/35073667.
- [14] Yirmiya R, Pollak Y, Barak O, et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents [J]. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2001, 24 (5) : 531-544. DOI: 10. 1016/S0893-133X (00) 00226-8.
- [15] Majidi J, Kosari-Nasab M, Salari AA. Developmental minocycline treatment reverses the effects of neonatal immune activation on anxiety and depression-like behaviors, hippocampal inflammation, and HPA axis activity in adult mice [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 120: 1-13. DOI: 10. 1016/j. brainresbull. 2015. 10. 009.
- [16] Corona AW, Norden DM, Skendelas JP, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibition attenuates lipopolysaccharide induced persistent microglial activation and depressive-like complications in fractalkine receptor (CX (3) CR1)-deficient mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 134-142. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2012. 08. 008.
- [17] Fenn AM, Gensel JC, Huang Y, et al. Immune activation promotes depression 1 month after diffuse brain injury: a role for primed microglia [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76

- (7): 575-584. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2013. 10. 014.
- [18] 苏文君, 曹志永, 蒋春雷. 抑郁症的炎症机制及诊疗新策略[J]. 生理学报, 2017, 69(5): 715-722. DOI: 10. 13294/j. aps. 2017. 0063.
- [19] Liu W, Ge TT, Leng YS, et al. The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex [J]. *Neural Plasticity*, 2017, 2017: 1-11. DOI: 10. 1155/2017/6871089.
- [20] Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? [J] *Science*, 2012, 338(6103): 72-75. DOI: 10. 1126/science. 1222941.
- [21] Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(10): 2368-2378. DOI: 10. 1038/npp. 2015. 85.
- [22] 党圆圆, 张洪钊, 徐如祥. 小胶质细胞在中枢神经系统创伤后的双重作用及调控机制[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(5): 305-312. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-9141. 2016. 05. 011.
- [23] Green HF, Nolan YM. Inflammation and the developing brain: consequences for hippocampal neurogenesis and behavior [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2014, 40: 20-34. DOI: 10. 1016/j. neubiorev. 2014. 01. 004.
- [24] Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis [J]. *Science*, 2003, 302(5651): 1760-1765. DOI: 10. 1126/science. 1088417.
- [25] Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(1): 3-18. DOI: 10. 1111/nan. 12011.
- [26] Pascual O, Ben AS, Rostaing P, et al. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(4): E197-205. DOI: 10. 1073/pnas. 1111098109.
- [27] Crotti A, Ransohoff RM. Microglial physiology and pathophysiology: insights from genome-wide transcriptional profiling [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 505-515. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2016. 02. 013.
- [28] Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia [J]. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2017, 19(1): 55-63.
- [29] Sublette ME, Postolache TT. Neuroinflammation and depression [J]. *Psychosomatic Medicine*, 2012, 74(7): 668-672. DOI: 10. 1097/PSY. 0b013e318268de9f.
- [30] Jeon SA, Lee E, Hwang I, et al. NLRP3 inflammasome contributes to lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors via indoleamine 2, 3-dioxygenase induction [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(11): 896-906. DOI: 10. 1093/ijnp/pyx065.
- [31] Tong L, Gong Y, Wang P, et al. Microglia loss contributes to the development of major depression induced by different types of chronic stresses [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 2698-2711. DOI: 10. 1007/s11064-017-2270-4.

(收稿日期 2018-12-03)

(本文编辑:石俊强)

+++++

(上接第 143 页)

- [26] Li J, Wang XH, Zhang FC, et al. Toll-like receptors as therapeutic targets for autoimmune connective tissue diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(3): 441-451. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2013. 03. 003.
- [27] Araldi E, Fernández-Fuertes M, Canfrán-Duque A, et al. Lanosterol modulates TLR4-mediated innate immune responses in macrophages [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(13): 2743-2755. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2017. 05. 093.
- [28] Zhang Q, Xu Y, Lv J, et al. Structure characterization of two functional polysaccharides from *Polygonum multiflorum* and its immunomodulatory [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 113: 195-204. DOI: 10. 1016/j. ijbiomac. 2018. 02. 064.

(收稿日期 2018-01-24)

(本文编辑:石俊强)