

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.07.0780

· 综述 ·

## 小胶质细胞在抑郁症发病中的作用

李佳美, 蒋春雷\*

海军军医大学(第二军医大学)心理与精神卫生学系应激医学研究室, 上海 200433

**[摘要]** 抑郁症是一种临床常见精神疾病, 对人类健康造成极大威胁。近年研究发现, 发挥免疫效应的小胶质细胞和抑郁症的发生密切相关。小胶质细胞可以通过多种炎症机制和非炎症机制诱导抑郁症的发生, 深入研究小胶质细胞在抑郁症发病过程中的作用及其机制, 对探寻新的抑郁症治疗靶点、研发新型抗抑郁药有重要意义。

**[关键词]** 抑郁症; 小胶质细胞; 炎症; 神经元可塑性; 色氨酸代谢途径

**[中图分类号]** R 749.42 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)07-0780-04

### Role of microglia in pathogenesis of depression: an update

LI Jia-mei, JIANG Chun-lei\*

Laboratory of Stress Medicine, Faculty of Psychology and Mental Health, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Depression is a common clinical mental disease and has posed a serious threat to human health. Recent studies have found that immune-affecting microglia is closely related to the occurrence of depression. Microglia induces depression through a variety of inflammatory and non-inflammatory mechanisms. It is of great significance to study the role of microglia in the occurrence of depression, which can help to explore new targets of depression treatment and novel antidepressants.

**[Key words]** depression; microglia; inflammation; neuronal plasticity; tryptophan metabolic pathway

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(7): 780-783]

近年来, 精神疾病的负担不断增加, 对世界各国产生重大影响。世界卫生组织的数据显示, 单向抑郁已经成为全球第三大疾病负担<sup>[1]</sup>。尽管国内外在抑郁症致病的分子机制研究方面已经取得重大进展, 但抑郁症的直接致病原因仍不清楚。越来越多的证据表明, 炎症可能在抑郁症的发病过程中发挥着至关重要的作用<sup>[2-3]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统最重要的免疫细胞, 是阻止病原体入侵的第一道防线<sup>[4]</sup>。小胶质细胞激活后可以产生大量促炎因子, 引起神经元变性坏死。最新的研究表明, 小胶质细胞除发挥免疫作用外, 还与抑郁症的发生存在紧密联系<sup>[5-6]</sup>。深入研究小胶质细胞在抑郁症发病过程中的作用及机制, 对探寻新的抑郁症治疗靶点、研发新型抗抑郁药有重要意义。

### 1 小胶质细胞概述

小胶质细胞属于单核吞噬细胞系统, 是中枢

神经系统内的一种免疫细胞。正常情况下小胶质细胞处于静息状态, 通过感知细胞外环境的变化接收突触信号, 从而参与突触间的相互作用; 还可以表达多巴胺、5-羟色胺等传统神经递质以及主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 等免疫分子和肽类物质<sup>[7]</sup>。在局部缺血、感染或神经变性的情况下小胶质细胞被激活, 从静息状态的分枝状转化为具有吞噬作用的阿米巴状, 并释放细胞因子和其他炎性分子的混合物。激活的小胶质细胞分为 M1 和 M2 两种极化状态。极化的 M1 小胶质细胞产生促炎细胞因子和神经毒性参与神经网络功能障碍的发生并促进炎症; 而极化的 M2 小胶质细胞则分泌抗炎介质以及参与恢复体内平衡的神经营养因子<sup>[8]</sup>, 释放的抗炎介质包括白细胞介素 (interleukin, IL) -4、IL-13、IL-10 和转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等, 这些介质有助于炎症消退并促进神经元存活<sup>[9]</sup>。

**[收稿日期]** 2018-01-03 **[接受日期]** 2018-05-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81571169). Supported by National Natural Science Foundation of China (81571169).

**[作者简介]** 李佳美, 硕士生. E-mail: ljm\_laura@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871135, E-mail: cljiang@vip.163.com

## 2 小胶质细胞与抑郁症的联系

神经免疫系统的平衡可能是抑郁症病理生理学的重要过程。暴露于慢性不可预知性应激 (chronic unpredicted stress, CUS) 5 周后的小鼠与对照组相比出现明显抑郁样行为, 且皮质酮水平升高, 应激小鼠海马中小胶质细胞数量减少, 一些小胶质细胞呈现营养不良形态<sup>[10]</sup>。慢性束缚应激和慢性社会挫败应激小鼠的海马也会出现小胶质细胞数量减少<sup>[5]</sup>。在行为学实验中, 小胶质细胞特异性信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*) 敲除 (*STAT3<sup>fl/fl</sup>; LysM-Cre<sup>+/-</sup>*) 小鼠表现出明显的抗抑郁样行为<sup>[11]</sup>。同时, *STAT3<sup>fl/fl</sup>; LysM-Cre<sup>+/-</sup>* 小鼠脑中神经元分泌的巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 增加, 抗抑郁剂靶向介质和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 磷酸化水平增加<sup>[11]</sup>。对中年抑郁自杀者的背侧前扣带回皮质中的细胞进行免疫染色, 发现静息状态的小胶质细胞所占百分比显著增加<sup>[12]</sup>。这些动物实验和尸体解剖结果都表明, 小胶质细胞可能与抑郁症的发病及进展相关。

## 3 小胶质细胞在抑郁症发病中的作用机制

3.1 炎症相关机制 近年临床研究表明, 慢性应激驱动炎症单核细胞的产生使小胶质细胞主动募集到大脑<sup>[13]</sup>。在创伤、感染、心理应激等病理情况下, 小胶质细胞接受到刺激信号即对事件迅速做出反应<sup>[14]</sup>。小胶质细胞的激活及促炎细胞因子的激活被认为是抑郁症的重要机制<sup>[15]</sup>。

3.1.1 小胶质细胞极化 小胶质细胞的经典激活 (M1 极化) 和替代激活 (M2 极化) 状态都可能参与抑郁症的发病。极化的 M1 小胶质细胞促进抑郁症的发展, 而极化的 M2 小胶质细胞可能减缓抑郁症的发展。

Wachholz 等<sup>[16]</sup>用干扰素  $\alpha$  (interferon  $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 免疫介导的抑郁症小鼠模型研究小胶质细胞在抑郁症中的作用, 每天注射 IFN- $\alpha$  处理雄性 BALB/c 小鼠 2 周后小鼠出现明显的抑郁样行为, 促炎表面物质 MHC-II、CD86 和 CD54 表达显著增加, 表明激活的小胶质细胞处于 M1 极化状态。而 Han 等<sup>[17]</sup>用慢性束缚应激小鼠模型研究发现, 与对照组相比, 应激小鼠 M1 极化状态的小胶质细胞标志物还原型辅酶 II 氧化酶 2 (NADPH oxidase

2, NOX2) 表达没有差异, 而海马中 M2 极化相关标志物趋化因子受体 CX3CR1 和 CD200R 表达降低, 并且慢性抗抑郁药丙咪嗪治疗不能逆转。

过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 是调节炎症和小胶质细胞极化的核受体。PPAR $\gamma$  激动剂吡格列酮可以改善慢性温和应激小鼠的抑郁样行为, 并抑制海马内小胶质细胞数量和形态学改变, 降低小胶质细胞 M1 极化标志物 IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  的表达, 增加 M2 极化标志物 IL-4、IL-10、TNF- $\beta$  的表达<sup>[18]</sup>。临床上广泛应用的 2 种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 类药物氟西汀和 S-西酞普兰, 通过抑制 M1 极化和改善小胶质细胞的 M2 极化调节免疫系统, 介导药物的治疗作用<sup>[19]</sup>。

3.1.2 炎性小体 炎性小体是细胞质蛋白复合物, 在病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关的分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 存在时完成组装并活化, 可以进一步激活促炎半胱天冬酶, 特别是半胱天冬酶 1。半胱天冬酶 1 随后活化促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-33 并引起神经炎症<sup>[20]</sup>。小胶质细胞因携带识别 PAMP 和 DAMP 的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 而在炎性小体的活化中发挥重要作用。小胶质细胞膜含有丰富的嘌呤能受体 P2X7, 在慢性应激条件下激活的 P2X7, 可激活海马小胶质细胞中的 NLRP3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3) 炎性小体, 从而介导抑郁样行为。随着应激的积累 NLRP3 炎性小体和半胱天冬酶 1 的聚集显著增加<sup>[21]</sup>。SSRI 是抑郁症的一线治疗药物, 其代表药物氟西汀可以显著抑制小胶质细胞中 NLRP3 炎性小体活化, 以及随后半胱天冬酶 1 的活化和 IL-1 $\beta$  的分泌, 并抑制蛋白激酶与 NLRP3 结合。氟西汀可能通过下调活性氧-蛋白激酶 NLRP3 信号通路抑制 NLRP3 炎性小体活化, 缓解慢性轻度应激诱发的抑郁样行为<sup>[22]</sup>。

3.1.3 细胞因子 IL-1 $\beta$  是活化小胶质细胞 M1 极化状态下分泌的经典促炎细胞因子。反复的社会挫败应激激活了小鼠大脑中的恐惧评价中心, 在空间上与小胶质细胞的活化和单核细胞募集相关。细胞特异性转录分析显示, 邻近的 2 种细胞均可释放炎症介质, 其中小胶质细胞趋化因子 2 表达选择性增加, 而单核细胞促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  表达较多<sup>[13]</sup>。



选择性小胶质细胞激活受体阻滞剂米诺环素有抗抑郁作用<sup>[23]</sup>,可以防止应激期间小胶质细胞再生,还可以阻止应激诱导的单核细胞向脑血管系统募集<sup>[13]</sup>。米诺环素极可能通过抑制小胶质细胞防止中枢单核细胞募集,从而减少 IL-1 $\beta$  释放而发挥抗抑郁作用<sup>[13]</sup>。

集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor 1, CSF-1) 是单核吞噬细胞谱系的造血生长因子,对单核细胞的增殖、分化及活性维持有重要作用<sup>[24]</sup>。将小鼠暴露于 CUS,研究抑郁发展过程中神经元—小胶质细胞在内侧前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 中的作用,结果发现 CUS 可促进 PFC 中 CSF-1 的 mRNA 表达及其受体表达,且与小鼠的抑郁严重程度一致。这表明应激诱导神经元 CSF-1 的升高诱发小胶质细胞介导的内侧 PFC 神经元重塑,导致抑郁样行为的产生<sup>[25]</sup>。

3.2 色氨酸代谢途径 沿犬尿酸途径降解的色氨酸可以生成 2 种重要神经活性代谢产物: 喹啉酸和犬尿喹啉酸 (kynurenic acid, KYNA), 前者是一种 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体激动剂,而后者则是 NMDA 受体的甘氨酸结合位点。大量临床研究证明, NMDA 受体拮抗剂氯胺酮具有快速、有效的抗抑郁效果<sup>[26-27]</sup>,因此犬尿酸途径很可能与抑郁症密切相关。代谢产物 KYNA 在星形胶质细胞中生成,而 3-羟基犬尿氨酸以及包括喹啉酸在内的多种下游代谢产物则是在小胶质细胞中产生<sup>[28]</sup>。最近一项研究发现,重度抑郁症自杀患者大脑中、下丘脑和上腔静脉中小胶质细胞的喹啉酸水平增加,但其在右侧海马 CA1 区、左侧海马 CA2/3 区水平降低<sup>[29]</sup>。这些结果表明,小胶质细胞可能通过色氨酸代谢途径参与抑郁症的发生。

3.3 神经可塑性机制 海马神经受损是抑郁症的重要机制。小胶质细胞在神经可塑性过程中对突触结构和功能的改变、神经发生和神经营养等有重要作用。小胶质细胞的激活是炎症和应激条件下神经发生抑制的关键机制<sup>[30]</sup>。大鼠经过 CUS 后小胶质细胞被激活,在水迷宫实验和海马长时程增强损伤中出现空间记忆的认知障碍。给予应激大鼠米诺环素,能减少小胶质细胞的活化和促炎细胞因子的表达,缓解了应激诱导的大鼠空间记忆和长时程增强的损伤<sup>[31]</sup>。神经营养因子在成熟神经元的突触活性和可塑性以及中枢神经系统神经元的增殖、分化和存活中发挥关键作用。 $\gamma$  射线单次照射 C57 小鼠的头颅后 10、30 和 90 d,小鼠表现出明显的抑

郁样行为,小胶质细胞数量显著减少, BDNF 水平下降,脑切片齿状回中神经发生的免疫组织化学标志物微管相关蛋白 doublecortin 水平降低。因此,  $\gamma$  射线照射后的慢性期,海马功能障碍可能与神经发生和突触可塑性相关信号减少有关,并伴有海马小胶质细胞的减少<sup>[32]</sup>。

#### 4 小结和展望

小胶质细胞是人体维持精神健康的重要组成部分,也是干预压力和生活方式对人体造成影响的重要介质。在抑郁症的病理生理机制中,小胶质细胞可能参与多个过程,对神经炎症、神经生长与神经可塑性有调节作用。目前对小胶质细胞在抑郁症中发挥作用的全过程、各项机制发挥作用的先后顺序及它们的相互关系还不明确。了解小胶质细胞在抑郁症发病过程中作用的进展,对当下的抑郁症治疗策略的发展具有重要意义。鉴于目前新型抗抑郁药的发展进入瓶颈期,关于小胶质细胞的进一步研究可能对抑郁症病因及更好的治疗提供新的见解。

#### [参考文献]

- [1] WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Investing in mental health. Department of mental health and substance dependence[EB/OL]. [2018-01-10]. <http://www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/GBD-report-2004update-full.pdf>.
- [2] JEON S W, KIM Y K. Inflammation-induced depression: its pathophysiology and therapeutic implications[J]. J Neuroimmunol, 2017, 313: 92-98.
- [3] HESTAD K A, ENGEDAL K, WHIST J E, FARUP P G. The relationships among tryptophan, kynurenine, indoleamine 2, 3-dioxygenase, depression, and neuropsychological performance[J]. Front Psychol, 2017, 8: 1561.
- [4] LIU Y, LI M, ZHANG Z, YE Y, ZHOU J. Role of microglia-neuron interactions in diabetic encephalopathy[J]. Ageing Res Rev, 2018, 42: 28-39.
- [5] SINGHAL G, BAUNE B T. Microglia: an interface between the loss of neuroplasticity and depression[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 270.
- [6] SHIBATA M, SUZUKI N. Exploring the role of microglia in cortical spreading depression in neurological disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37: 1182-1191.
- [7] DWYER J B, ROSS D A. Modern microglia: novel targets in psychiatric neuroscience[J/OL]. Biol Psychiatry, 2016, 80: e47-e49. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.006.
- [8] PLASTIRA I, BERNHART E, GOERITZER M, DEVANEY T, REICHER H, HAMMER A, et al. Lysophosphatidic acid via LPA-receptor 5/protein kinase D-dependent pathways induces a motile

- and pro-inflammatory microglial phenotype[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 253.
- [9] TANG Y, LE W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 1181-1194.
- [10] KREISEL T, FRANK M G, LICHT T, RESHEF R, BEN-MENACHEM-ZIDON O, BARATTA M V, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 699-709.
- [11] KWON S H, HAN J K, CHOI M, KWON Y J, KIM S J, YI E H, et al. Dysfunction of microglial STAT3 alleviates depressive behavior via neuron-microglia interactions[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 2072-2086.
- [12] TORRES-PLATAS S G, CRUCEANU C, CHEN G G, TURECKI G, MECHAWAR N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 42: 50-59.
- [13] McDIM D B, WEBER M D, NIRAULA A, SAWICKI C M, LIU X Y, JARRETT B L, et al. Microglial recruitment of IL-1 $\beta$  producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2017 Apr 4. doi: 10.1038/mp.2017.64. [Epub ahead of print].
- [14] KIM Y K, NA K S. Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 70: 117-126.
- [15] FENN A M, GENSEL J C, HUANG Y, POPOVICH P G, LIFSHITZ J, GODBOUT J P. Immune activation promotes depression 1 month after diffuse brain injury: a role for primed microglia[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76: 575-584.
- [16] WACHHOLZ S, EBLINGER M, PLÜMPER J, MANITZ M P, JUCKEL G, FRIEBE A. Microglia activation is associated with IFN- $\alpha$  induced depressive-like behavior[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 105-113.
- [17] HAN A, YEO H, PARK M J, KIM S H, CHOI H J, HONG C W, et al. IL-4/10 prevents stress vulnerability following imipramine discontinuation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 197.
- [18] ZHAO Q, WU X, YAN S, XIE X, FAN Y, ZHANG J, et al. The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR $\gamma$ -mediated alteration of microglial activation phenotypes[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 259.
- [19] SU F, YI H, XU L, ZHANG Z. Fluoxetine and S-citalopram inhibit M1 activation and promote M2 activation of microglia *in vitro*[J]. *Neuroscience*, 2015, 294: 60-68.
- [20] CHAKRABORTY S, KAUSHIK D K, GUPTA M, BASU A. Inflammasome signaling at the heart of central nervous system pathology[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88: 1615-1631.
- [21] YUE N, HUANG H, ZHU X, HAN Q, WANG Y, LI B, et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 102.
- [22] DU R H, TAN J, SUN X Y, LU M, DING J H, HU G. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19: pii: pyw037.
- [23] ROSENBLAT J D, MCINTYRE R S. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 219-225.
- [24] JONES C V, RICARDO S D. Macrophages and CSF-1: implications for development and beyond[J]. *Organogenesis*, 2013, 9: 249-260.
- [25] WOHLEB E S, TERWILLIGER R, DUMAN C H, DUMAN R S. Stress-induced neuronal colony stimulating factor 1 provokes microglia-mediated neuronal remodeling and depressive-like behavior[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83: 38-49.
- [26] PARK M, NEWMAN L E, GOLD P W, LUCKENBAUGH D A, YUAN P, MACHADO-VIEIRA R, et al. Change in cytokine levels is not associated with rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 84: 113-118.
- [27] LOO C K, GÁLVEZ V, O'KEEFE E, MITCHELL P B, HADZI-PAVLOVIC D, LEYDEN J, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134: 48-56.
- [28] LIU X C, ERHARDT S, GOINY M, ENGBERG G, MATHÉ A A. Decreased levels of kynurenic acid in prefrontal cortex in a genetic animal model of depression[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2017, 29: 54-58.
- [29] BUSSE M, BUSSE S, MYINT AM, GOS T, DOBROWOLNY H, MÜLLER U J, et al. Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients: evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses?[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265: 321-329.
- [30] YIRMIYA R, RIMMERMAN N, RESHEF R. Depression as a microglial disease[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38: 637-658.
- [31] LIU M, LI J, DAI P, ZHAO F, ZHENG G, JING J, et al. Microglia activation regulates GluR1 phosphorylation in chronic unpredictable stress-induced cognitive dysfunction[J]. *Stress*, 2015, 18: 96-106.
- [32] SON Y, YANG M, KIM J S, KIM J, KIM S H, KIM J C, et al. Hippocampal dysfunction during the chronic phase following a single exposure to cranial irradiation[J]. *Exp Neurol*, 2014, 254: 134-144.