

小胶质细胞在帕金森病病理进展中的作用

刘洪翠¹ 郑敏化² 韩 骅² 张丙芳^{1△}

(1 第四军医大学西京医院老年病科 陕西 西安 710033 ;

2 第四军医大学基础部医学遗传学与发育生物学教研室 陕西 西安 710032)

摘要 帕金森病是中老年人常见的中枢神经系统退行性疾病,研究表明小胶质细胞的活化及其介导的神经炎症在帕金森病的病程进展中发挥重要作用,适度干预小胶质细胞的活化有望延缓帕金森病的进程。小胶质细胞是中枢神经系统固有的巨噬细胞,Notch 信号途径可以调控小鼠外周巨噬细胞的分化及功能。Notch 通路也参与调控小胶质细胞的激活、细胞因子的表达、吞噬活性的变化等,而这与活化的小胶质细胞介导的帕金森病等神经退行性疾病的病情进展相关。因此,本文将综述 Notch 信号途径与小胶质细胞介导的相关疾病的研究进展。

关键词 帕金森病 神经炎症 小胶质细胞 Notch 信号途径

中图分类号 R742.5 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2011)11-2194-03

The Role of Microglia in the Progress of Parkinson's Disease

LIU Hong-cui¹, ZHENG Min-hua², HAN Hua², ZHANG Bing-fang^{1△}

(1 Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China;

2 Department of Medical Genetics and Developmental Biology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) is a common neurodegeneration disease among more than 65-year old people. Some studies indicate that the activation of microglia and the neuroinflammation mediated by it play a critical role in the onset and progression of PD, and intervention of the activation process of microglia could possibly attenuate the progression of PD. Microglia is the resident macrophage in central nervous system (CNS). Notch signaling pathway can modulate the differentiation and function of macrophages in mice. It is also reported that the Notch signaling pathway can modulate the function of microglia in activation, expression of cytokines, phagocytosis ability, and so on. And this is related with activated microglia mediated neurodegenerative diseases such as PD. Therefore, research works about the relation between Notch signaling pathway and activated microglia-mediated diseases is of great significance.

Key words: Parkinson's disease; Neuroinflammation; Microglia; Notch signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2011)11-2194-03

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人中最流行的运动功能障碍性疾病之一,40岁以上成人PD的患病率为0.4%,而≥65岁的人群中该病的患病率达1%。PD的发生由于黑质致密部多巴胺能神经元的退行性变,致抑制性神经递质多巴胺减少,与兴奋性神经递质乙酰胆碱的相互拮抗作用失衡引起,表现为静止性震颤、肌肉僵直、运动迟缓等症状,严重影响中老年患者的工作能力和生活质量。尽管PD的病因目前尚不清楚,但越来越多的证据表明,小胶质细胞的活化及由此介导的神经炎症反应在PD的病理进展中发挥不可忽视的作用。小胶质细胞是中枢神经系统固有的巨噬细胞,Notch信号通路参与调控巨噬细胞的分化及功能,它不影响巨噬细胞系的生长和

增殖,但参与调控巨噬细胞的经典活化。Notch通路还与小胶质细胞的活化及细胞因子的表达等有关,而这是与小胶质细胞介导的帕金森病等神经退行性疾病的病理进展相关的。因此研究Notch信号通路对小胶质细胞及由其介导的相关疾病的调控作用是有意义的。

1 帕金森病与小胶质细胞

1.1 帕金森病的病理特性

帕金森病的主要病理改变是黑质多巴胺(DA)能神经元进行性丧失和残存神经元内出现Lewy小体。研究证实,在MPTP(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)制备的小鼠PD模型中,黑质和纹状体的酪氨酸羟化酶(TH)阳性DA能神经元数目明显减少。PD患者中大部分为散发性,只有约5%是家族遗传性,与遗传因素无显著关系。目前认为神经炎症在DA能神经元死亡的级联过程中起重要作用,胶质细胞(特别是小胶质细胞)的活化是各种刺激所致的神经炎症反应的关键会聚点^[1](见图1)。

作者简介:刘洪翠(1982-),女,硕士研究生,研究方向:Notch通路对小胶质细胞的调控作用,Tel: 13992805762, Email: fendou365day@163.com

△通讯作者:张丙芳 教授,Email: bingfz@sina.com

(收稿日期:2010-11-20 接受日期:2010-12-15)

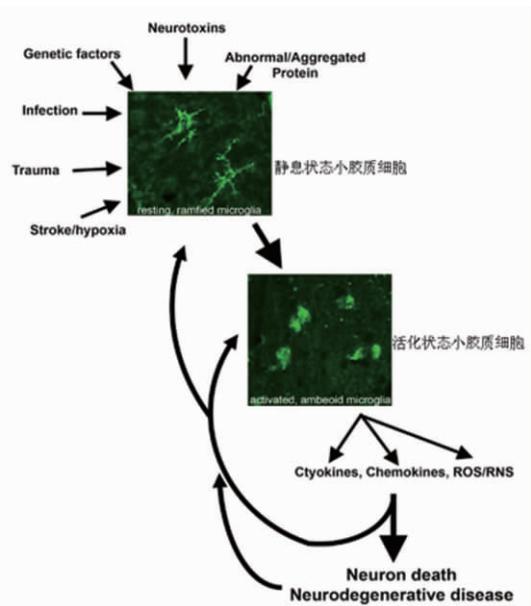


图1 小胶质细胞的激活效应^[1]

Fig. 1 The activation effects of microglia^[1]

1.2 小胶质细胞的形态及功能

小胶质细胞是中枢神经系统独特的细胞类型,约占脑细胞总数的10~15%。正常情况下,小胶质细胞的形态特征为:胞体较小,并具有伸向各个方向的细胞突起,称之为“岔状型”(ramified)小胶质细胞,在受到某种信号刺激后,“岔状型”小胶质细胞转变为激活但无吞噬功能的“激活型”小胶质细胞,其胞体增大,突起变短,形态呈“圆形”或“杆状”,激活型小胶质细胞进一步转化,细胞突起消失呈“阿米巴状”(amoeboid),并具有细胞吞噬功能,称之为活化型小胶质细胞。

小胶质细胞发挥的作用因其所处状态不同而不同。静息状态下,小胶质细胞通过吞饮作用清除中枢神经发育过程中的凋亡细胞和代谢产物来维持组织稳定,还可以释放低水平的神经生长因子等促进神经元和神经胶质细胞的生存;在局部应激状态下,小胶质细胞的突起伸展至损伤部位,将健康组织与受损区域隔开。这说明小胶质细胞组成了抗损伤的第一道防线,在维持局部微环境的稳态和保护受损组织方面发挥着重要作用。小胶质细胞特别容易活化,中风、炎症、外伤、退行性变等均可使其激活^[2],诱导其形态及功能改变,发生趋化反应等。过度活化时释放大量的氧自由基如超氧化物、细胞内活性氧类物质等,以及细胞毒性因子如白介素-1β (IL-1β)、肿瘤坏死因子α (TNF-α)等损伤神经元。在PD患者脑组织中,由活化的小胶质细胞释放的这些毒性物质累积可以导致DA能神经元死亡,而死亡的DA能神经元又可以促进小胶质细胞的活化,如此,形成一个恶性循环,使神经退行性病变进行性发展^[3]。

1.3 小胶质细胞活化在PD病理进展中的作用

小胶质细胞的活化是脑内神经炎症反应的标志^[4],而神经炎症是PD的重要发病机制之一。成熟的中枢神经系统中小胶质细胞分布不均匀,黑质中密度最高,这就提示了小胶质细胞的活化在PD发病及病理进展中起重要作用。神经炎症反应是否是PD发病的起始因素尚未得到证实,但给小鼠脑内注入脂多糖(LPS)后会诱导TH阳性DA能神经元的大量丢失^[5]。并且在给PD患者做尸检时发现DA能神经元缺失的同时伴有明显的胶质细胞反应,分泌大量的TNF-α、IL-1β等致炎因子。

将LPS注入脑内不同区域后,可以发现中脑黑质多巴胺能神经元损伤的同时伴有明显的小胶质细胞激活。显微镜下可见小胶质细胞反应集中位于黑质致密部最易受神经变性过程影响的亚区。在静息状态下,小胶质细胞不表达或表达极少量MHCII(主要组织相容性复合物II),当中枢神经系统发生炎症或变性时,活化的小胶质细胞才会上调MHCII的表达。王普清等^[6]向大鼠单侧黑质内注入LPS建立PD动物模型,结果表明黑质小胶质细胞激活并表达MHCII,还可诱导MHCII阳性小胶质细胞同时表达iNOS和NADPH氧化酶。

2 Notch 信号途径与小胶质细胞

2.1 Notch 信号通路及作用机制

1917年遗传学家Morgan发现了Notch基因,因该基因的部分功能缺失会在果蝇翅膀的边缘造成一些缺口(notches)而得名。Notch信号通路是调控胚胎发育和多种成体组织器官体内稳态和细胞分化的重要信号通路。它由受体、配体(DSL蛋白)、下游信号转导分子(CBF1/RBP-J)和调节分子等组成。Notch信号途径直接接收邻近细胞的信号后传至细胞核,激活并调控相关转录因子的表达,精确调控细胞分化起始过程。CSL依赖性Notch信号通路的激活需要经过三步酶切过程。首先,Notch受体在高尔基体内被furin分子切割为2个片段,转运到细胞膜形成异二聚体,当配体结合到胞外区,Notch蛋白又发生2次断裂,先是被TNF-α-转化酶(TNF-α-converting enzyme, TACE)切割,然后再被γ-促分泌酶(γ-secretase)切割。酶切以后释放出具有核定位信号的胞内区ICN(intracellular domain of Notch, ICN),进入细胞核与CSL结合,调节下游目的基因的表达(见图2)。ICN不存在时,CSL为转录抑制因子,阻止目的基因的表达;ICN一旦产生并转位到细胞核,与CSL结合后,重新聚集转录的共激活因子,诱导相关基因的表达。

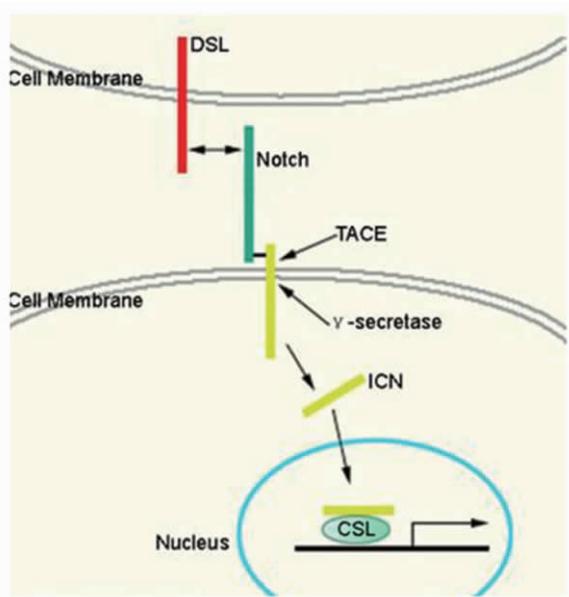


图2 Notch 信号途径(引自 http://www.cella.cn)

Fig. 2 Notch signaling pathway (From http://www.cella.cn)

2.2 Notch 信号对巨噬细胞的调控作用

巨噬细胞来源于骨髓单核细胞,与相同来源的树突状细胞(Dendritic Cell, DC)共同构成了外来微生物入侵时机体的有效

防御系统,通过清除凋亡细胞和产生生长因子的方式参与维持内环境稳态。巨噬细胞具有强大的吞噬能力,能够吞噬细菌、病毒、凋亡细胞及抗原抗体复合物等,并通过胞内溶酶体等将其消化清除,同时还具有较强的抗原处理和呈递能力,通过分泌多种细胞因子发挥免疫调节和介导炎症反应的作用。

大量研究证据表明 Notch 信号通路在巨噬细胞的发育和功能的调控中具有重要意义。破骨细胞是贮留在骨组织中的巨噬细胞,小鼠骨髓剔除 Notch1-3 后,破骨细胞生成增多,通过 Jagged-1 活化 Notch 通路后,小鼠骨髓细胞向破骨细胞分化减少,说明 Notch 信号途径通过抑制破骨细胞的发育从而抑制骨吸收^[7]。Fung 等^[8]的研究发现,应用配体 Dll-4 活化的 Notch 信号通路可能参与调节巨噬细胞的炎症应答并促进炎症反应。Monsalve 等^[9]观察到 Notch1 通过增加 NF- κ B 的活性上调 LPS 诱导的巨噬细胞活化。上述的研究结果表明 Notch 信号通路参与调控巨噬细胞的发育及功能,并且可以同其他信号转导途径相互作用,共同调控巨噬细胞的功能。

2.3 Notch 信号对小胶质细胞的调控作用

小胶质细胞是中枢神经系统固有的巨噬细胞。静息及活化状态的小胶质细胞均表达 Notch 信号蛋白,Notch 信号通路可能参与维持小胶质细胞处于静息状态,活化 Notch 通路后会降低小胶质细胞的致炎活性^[10]。同时研究指出活化 Notch 通路后会使得小胶质细胞介导的神经元的增殖过程受抑制,也会促使小胶质细胞的活化及炎性粒细胞的浸润从而损伤神经元。Cao 等^[11]在研究中发现用 LPS 刺激小胶质细胞后,Notch1 受体表达升高;而阻断 Notch1 通路则伴随着 IL-6、IL-1 及 iNOS 等促炎因子的表达降低。他们的进一步研究又指出^[12],用 LPS 刺激小胶质细胞后 Notch1 及 NF- κ B/p65 的表达显著升高的同时 Hes1、TNF- α 、IL-1 β 的表达也增加;而先用 DAPT (一种 γ -分泌酶抑制剂)预处理小胶质细胞再给予 LPS 刺激就会发现只有 Notch1 的表达增加而其余标志物的表达受抑制;这说明用 DAPT 阻断 Notch1 通路会降低其下游分子及 NF- κ B/p65 的表达,最终使促炎因子的产生减少。可见,Notch 通路与 NF- κ B/p65 通路协同调节小胶质细胞的功能。以上结果表明 Notch 通路可能与小胶质细胞的分化及功能调节有关,但不同的 Notch 配体和受体在其中发挥的作用、调控的具体机制及不同信号转导通路之间的交互作用还需要进一步探索。

3 Notch 信号途径与活化小胶质细胞介导相关疾病的关系

小胶质细胞是中枢神经系统中的免疫防御细胞,其活化程度及功能变化在神经退行性疾病中与神经元的损伤密切相关。随着人们对小胶质细胞在帕金森病发生发展中重要地位的深入认识,通过调控小胶质细胞的活化及其介导的神经炎症减轻 DA 能神经元的损伤已成为 PD 研究领域的热点。有关 Notch 信号途径对小胶质细胞介导的相关神经疾病调控作用的研究主要有 Notch 与脑卒中^[13]、Notch 与多发性硬化^[14]、Notch 与阿尔兹海默病^[15]等。

总之,以往的研究表明活化的小胶质细胞是神经炎症反应的主要参与者,这是帕金森病的重要发病机制之一,Notch 信号通路参与调控巨噬细胞的发育分化及功能变化,也参与调控小胶质细胞的激活及细胞因子表达等功能,而这是与小胶质细胞相关的帕金森病的病情进展有关的。帕金森病是老年人中第四位最常见的神经变性疾病,一旦发生通常不能自动缓解,且病情大多持续进展,须要长期药物治疗,给患者带来严重的健康问题和经济负担,成为不可忽视的社会问题。因此,进一步研究

Notch 信号通路对小胶质细胞分化与功能的调控及其具体机制,并将研究结果应用到与小胶质细胞活化相关的神经疾病中,具有重要意义,将为帕金森病等神经退行性疾病的治疗带来新的契机。

参考文献(References)

- [1] Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, et al. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases?[J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4: 47
- [2] 陈生弟,汪锡金. 调控小胶质细胞 - 帕金森病药物研发的新方向[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2007, 14(4): 181-183
Chen Sheng-di, Wang Xi-jin. The new direction of pharmaceutical research in modulating microglia mediated Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2007, 14(4): 181-183
- [3] Gao HM, Hong JS. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29: 357-365
- [4] Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 382-397
- [5] Meredith GE, Sonsalla PK, Chesselet MF. Animal models of Parkinson's disease progression [J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 115 (4): 385-398
- [6] 王普清,孙圣刚,张允健,等. 黑质内注射脂多糖对小胶质细胞 MHCII 表达的影响 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2009, 38(2): 185-189
Wang Pu-qing, Sun Sheng-gang, Zhang Yun-jian, et al. Effects of microinjection of LPS into Substantia Nigra on the expression of microglia MHC [J]. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong*, 2009, 38 (2): 185-189
- [7] Bai S, Kopan R, Zou W, et al. Notch1 regulates osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 238(10): 6509-6518
- [8] Fung E, Tang SM, Canner JP, et al. Delta-like 4 induced notch signaling in macrophages: implications for inflammation [J]. *Circulation*, 2007, 115(23): 2948-2956
- [9] Monsalve E, Ruiz-Garcia A, Baladron V, et al. Notch1 upregulates LPS-induced macrophage activation by increasing NF-kappaB activity [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(9): 2556-2570
- [10] Grandbarbe L, Michelucci A, Heurtaux T, et al. Notch signaling modulates the activation of microglial cells [J]. *Glia*, 2007, 55 (15): 1519-1530
- [11] Cao Q, Lu J, Kaur C, et al. Expression of Notch-1 receptor and its ligands Jagged-1 and Delta-1 in amoeboid microglia in postnatal rat brain and murine BV-2 cells[J]. *Glia*, 2008, 56(11): 1224-1237
- [12] Cao Q, Li P, Lu J, et al. Nuclear factor-kappaB/p65 responds to change in the Notch signaling pathway in murine BV-2 cells and in amoeboid microglia in postnatal rats treated with the gamma-secretase complex blocker DAPT[J]. *J Neurosci*, 2010, 88(12): 2701-2714
- [13] Arumugam TV, Chan SL, Jo DG, et al. Gamma secretase-mediated Notch signaling worsens brain damage and functional outcome in is-*chemic stroke[J]. *Nat Med*, 2006, 12(6): 621-623
- [14] Mastronardi FG, Moscarello MA. Molecules affecting myelin stability: a novel hypothesis regarding the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. *J Neurosci Res*, 2005, 80(3): 301-308
- [15] Michelucci A, Heurtaux T, Grandbarbe L, et al. Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid- β [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 210(1-2): 3-12