

综述

小胶质细胞和外周血单核细胞在心境障碍中的作用

毛睿智^{1,2}, 张晨^{1,2}, 方贻儒^{1,2}

上海交通大学医学院附属精神卫生中心 1. 心境障碍科, 2. 生化实验室, 上海 200030

[摘要] 炎症在心境障碍发病中的作用引起了学术界的关注。小胶质细胞和外周血单核细胞作为中枢和外周免疫的代表性细胞在心境障碍患者中均表现为异常活化, 并释放相应的细胞因子。2种免疫细胞分别在遗传表达和功能等方面存在共性, 探索两者在免疫通路中如何对情绪、行为等产生影响, 对于理解心境障碍的发病机制和研发潜在的药物均具有重要作用。

[关键词] 小胶质细胞; 外周血单核细胞; 心境障碍; 炎症; 抑郁症; 双相情感障碍

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.05.014 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

Research progress of microglia and peripheral monocytes in mood disorders

MAO Rui-zhi^{1,2}, ZHANG Chen^{1,2}, FANG Yi-ru^{1,2}

1. Division of Mood Disorder; 2. Biochemical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] The role of inflammation in the pathomechanism and treatment of mood disorders has drawn public attention in the field. As representatives of central and peripheral immune systems, microglia and peripheral monocytic cells become more active and release relative cytokines in mood disorders patients. These two classes of immune cells have similar genetic expression and functions. It is beneficial to explore how microglia and monocytes influence emotion and behavior *via* immune signaling pathway for understanding the disease pathogenesis and developing potential therapeutic strategies.

[Key words] microglia; peripheral monocyte; mood disorders; inflammation; major depressive disorder; bipolar disorder

心境障碍主要包括抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 和双相情感障碍 (bipolar disorder, BD), 其具有高患病率、高复发率和高死亡率等特点, 为患者及社会带来了沉重负担^[1]。近十年, 炎症在心境障碍发病机制和治疗中的作用愈发起引起学界重视。无论是 MDD 还是 BD, 均表现为免疫细胞活化并释放多种细胞表面分子、细胞因子等^[2-3]。其中小胶质细胞和外周血单核细胞分别为中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 和外周免疫细胞的代表, 在炎症反应过程中起到关键作用。本文概述了两者在心境障碍中活化的最新证据及可能的作用机制, 并探讨2种细胞之间的关联, 为进一步探索炎症在心境障碍病因学中的作用和拓展研发治疗方案提供线索^[4]。

1 小胶质细胞与心境障碍

小胶质细胞是 CNS 最主要的一道免疫防线, 它通过

发挥吞噬作用、分泌细胞因子等参与到神经免疫调节机制中, 进而影响神经营养、神经可塑性, 介导神经细胞凋亡, 损伤情感神经环路^[5-6]。

1.1 心境障碍中小胶质细胞活化的证据

目前研究心境障碍患者脑内小胶质细胞的手段主要有尸脑研究和正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 研究。Torres-Platas 等^[7]对比了24例 MDD 自杀患者和17例意外死亡健康者的尸脑, 发现 MDD 组背侧前扣带回 (dorsal anterior cingulate cortex, dACC) 白质中“预激状态”的小胶质细胞比例明显高于对照组, 脑血管周围的巨噬细胞是对照组的2倍之多 ($P=0.0005$)。这一结果说明抑郁症自杀患者 dACC 白质中出现了免疫活化, 小胶质细胞通过释放细胞因子等产物和外周源性、血管周围巨噬细胞等共同作用于髓鞘, 使之产生脱髓鞘变化从而导致白质损伤。前扣带回是参与心境

[基金项目] “十二五”国家科技支撑项目 (2012BAI01B04); “十三五”国家重点研发计划 (2016YFC1307100); 国家自然科学基金 (91232719, 81771465); 国家临床重点专科 - 上海市精神卫生中心 (卫生部医政司 2011-873); 上海市精神疾病临床医学中心 (2014) (“12th Five-year Plan” of National Key Technologies R&D Program, 2012BAI01B04; “13th Five-year Plan” of National Key R&D Program, 2016YFC1307100; National Natural Science Foundation of China, 91232719, 81771465; National Key Clinical Disciplines at Shanghai Mental Health Center, OMA-MH 2011-873; Shanghai Clinical Center for Mental Disorders, 2014)。

[作者简介] 毛睿智 (1988—), 女, 博士生; 电子信箱: maomaofei@163.com。

[通信作者] 方贻儒, 电子信箱: yirufang@aliyun.com。

障碍发病的重要脑区之一, 炎症因子能够激活这一区域并提高机体对外界环境刺激 (特别是潜在威胁) 的敏感性, 从而产生情绪变化^[8]。另有研究^[9]发现相对于非自杀患者, 精神分裂症和心境障碍自杀患者尸脑中前额叶活化的小胶质细胞及血管周围巨噬细胞增多。虽然作者并未说明患者是死于抑郁, 但精神分裂症和心境障碍患者均可因抑郁情绪而自杀。这些结果和一些 PET 研究结果相吻合: 抑郁发作期患者前额叶皮层呈现小胶质细胞活化。

小胶质细胞线粒体中的转运蛋白 (translocator protein, TSPO) 可与 PET 示踪剂相结合, 小胶质细胞活化后 TSPO 水平升高, 所以 PET 使神经免疫激活可视化、量化, 较尸脑组织在研究应用方面更具优势^[10]。Haarman 等^[11]对 14 名缓解期 BD 患者和 11 名健康对照进行 PET (示踪剂为 [¹¹C]PK-11195) 扫描, 发现 BD 组患者相对于对照组在右侧海马信号明显增强 ($P=0.033$), 虽然左侧海马信号也增强, 但和对照组相比差异无统计学意义 ($P=0.071$)。这说明 BD 患者海马区域的小胶质细胞活性异常增强且两侧活跃程度并不对称。这种不对称性和其他研究结论相一致, 即 BD 患者内侧前额叶皮层与边缘系统的网络连接失衡, 该机制可能较为复杂, 它不仅存在于区域间, 同一脑区的不同亚区间连接也有差异^[12]。2015 年一项研究^[13]采用 [¹⁸F]FEPPA 作示踪剂揭示了 MDD 患者在前额叶皮层、岛叶、扣带回 TSPO 均显著升高, 且前扣带回 TSPO 水平和抑郁程度呈正相关 ($r=0.63$, $P=0.005$)。以上脑区均为参与情感障碍环路的重要脑区, 这些脑区出现小胶质细胞异常活化更加证实神经免疫确实参与到心境障碍的发病中。值得注意的是: 不同示踪剂与 TSPO 的结合力不同, 这可能会造成研究结果不一致。根据亲和力和选择最佳示踪剂并统一标准才能使研究结果间具有可比性。

1.2 “小胶质细胞平衡”假说

根据“小胶质细胞平衡”假说, 心境障碍可能由 M1 型和 M2 型小胶质细胞失衡导致。神经元功能失调或损伤时, M1 型小胶质细胞激活并释放促炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、IL-6、超氧化物等。小胶质细胞和外周源性、血管源性巨噬细胞等同时作用于神经元使之脱髓鞘, 神经冲动传递受到影响。此时, 系统试图激活 M2 型小胶质细胞 (增强吞噬作用、释放抗炎细胞因子等) 以达到修复的目的, 神经元也随之出现髓鞘再生等修复过程^[14]。有学者认为, M1 型和 M2 型小胶质细胞的不平衡性 ($M1>M2$) 可能参与了心境障碍的发病, 恢复这种平衡或许能为治疗心境障碍提供新的方向^[13]。在

心境障碍及其他神经精神疾病中, 小胶质细胞活化是神经免疫的核心环节。值得思考的是: 小胶质细胞活化与心境障碍是怎样的因果关系? 它是引起疾病症状的病理机制之一, 还是机体免疫系统的一种代偿反应? 不同情绪状态 (抑郁、躁狂发作和缓解期) 是否会对应不同的小胶质细胞活化状态?

2 外周血单核细胞与心境障碍

外周血单核细胞由骨髓造血干细胞分化而来并释放入血, 2 ~ 3 d 后迁移至各组织中成为组织巨噬细胞。激活的单核细胞和巨噬细胞能够发挥吞噬作用并释放干扰素、白细胞介素等多种细胞因子, 参与到机体防御机制中^[15]。由于外周血具有易获取、检测成本低、普及率高等优势, 很多学者将目光投向外周血单核细胞及其产物。

2.1 心境障碍外周血单核细胞活化的证据

外周血单核细胞不仅具有吞噬作用, 还可释放细胞因子 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 等。较多研究发现心境障碍患者外周血中细胞因子水平表达异常。Goldsmith 等^[16]纳入 46 项探讨外周血细胞因子与精神障碍关联的研究 (精神分裂症研究 18 项、MDD 研究 12 项、BD 研究 16 项) 进行 meta 分析, 结果显示精神分裂症、MDD 急性发作期和 BD 躁狂发作期的患者外周血 IL-6、TNF- α 、可溶性白细胞介素-2 受体 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R) 显著升高 ($P<0.01$)。经过治疗, 精神分裂症和 MDD 患者 IL-6 水平显著下降 ($P<0.01$)。不仅如此, 即便都是抑郁发作, MDD 和 BD 也呈现出不同的神经免疫特征。Mota 等^[17]纳入 MDD 发作期患者、BD (缓解期 18 例、抑郁期 34 例、躁狂期 17 例、混合状态 11 例) 患者和健康对照各 80 例, 发现 MDD 组相对于其他 2 组血清 IL- 1β 水平显著升高, BD 4 个亚组 IL- 1β 水平和健康对照相比差异并无统计学意义。这揭示血清 IL- 1β 可能不随疾病状态而改变, 它或许是一种有潜力成为鉴别 MDD 和 BD 的特质性指标。动物研究发现血清中活化的单核细胞和 T 细胞产生的细胞因子能够通过旁分泌对大脑白质产生影响^[18]。临床影像研究也验证了这一观点。Benedetti 等^[19]纳入 31 例抑郁期的 BD 患者, 发现外周血 TNF- α 、IL-8、IL-10 等水平升高与皮质边缘系统白质纤维束的部分各向异性值降低, 及平均扩散系数、径向弥散系数升高有关。

2.2 外周血单核细胞及其产物入脑途径

外周炎症细胞及其产物可通过一些已知的机制和通



路,如改变血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)渗透性,通过室周器官、下丘脑终板血管区等 BBB 薄弱区及借助特异性转运体转运等入脑,与神经元结合共同发挥作用^[20-21]。不仅如此,最新研究^[22]在硬脑膜发现了一些功能性的淋巴管,它们为液体、大分子及某些炎症细胞沿着大脑外缘的运输提供了清晰、明确的通路:T 细胞、树突状细胞及抗原等通过蛛网膜颗粒,沿着嗅神经,通过筛板,经过鼻黏膜最终达到颈部淋巴结。Louveau 等^[23]发现了另一个起始于双眼周围,穿行于嗅球之上、鼻窦之前的淋巴网络,此网络覆盖的组织更少且结构更为简单。硬脑膜淋巴管的发现对于理解大脑和外周免疫系统的关系具有重要意义,说明中枢与外周免疫的关联更加密切,这些大脑边缘淋巴管道的功能失调可能在很多神经精神疾病中扮演重要角色。

3 小胶质细胞和外周血单核细胞的关联

有专家质疑外周血液炎症指标是否能够反映患者的神经免疫状况。既往的大部分研究均分别探讨小胶质细胞和外周血单核细胞与心境障碍的关系,鲜有研究直接探究小胶质细胞和单核细胞的关系。现有的少量研究揭示,小胶质细胞和外周血单核细胞在基因表达、固有免疫等方面具有关联,这在一定程度上证明关注血液炎症指标在心境障碍的研究中同样重要。

3.1 两者在基因表达方面存在共性

前文已经提及外周血单核细胞和小胶质细胞在功能方面具有相似性,如均具有吞噬作用,活化后均可分泌细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等。而且它们表达类似的细胞表面分子,如分化抗原簇 14、主要组织相容性复合体和趋化因子受体等,所以有学者推测两者在遗传表达方面存在共性^[24-25]。Yu 等^[26]在小鼠试验中也发现荧光信号强度大于 100 的 11 597 个基因中有 7 552 个基因在小胶质细胞和外周血单核细胞中均有表达。虽然两者有相似的遗传表达模式,但面对刺激(经锂盐处理后)进行应答时仍表现出差异。炎症和趋药性相关基因在单核细胞源性树突状细胞中过表达,而在小胶质细胞中没有观

察到类似现象。

3.2 两者在固有免疫中的协调作用

脑内小胶质细胞、外周源性单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等协同作用能引发固有免疫反应,且它们在反应中扮演不同角色^[24]。2013 年的一项关于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的研究^[27]证实了这一观点,活化的小胶质细胞通过产生活性氧和过氧亚硝酸盐等引发 β 淀粉样蛋白(A β)诱导的神经毒性。同时,沉积的 A β 斑块也会损伤小胶质细胞的功能,如减少运动性和吞噬活动。而巡逻型 LY6C⁻单核细胞可以清除静脉内的 A β ,并在吞噬 A β 聚合物后循环回血液^[28]。外周免疫细胞和中枢免疫细胞的协同作用可能比想象中更为复杂,以上为针对 AD 的研究发现,免疫细胞在心境障碍中各自扮演的角色以及它们的交互作用还需要更多临床前和临床实验加以探索、验证。

4 总结与展望

近年来,神经免疫在精神障碍中的作用再次引起学界的重视。神经免疫活化并非心境障碍所特有,精神分裂症等均有免疫异常活化的表现,但不同疾病间是否会呈现不同的免疫特征仍是一个疑问。心境障碍中以小胶质细胞为代表的中枢免疫和以外周血单核细胞为代表的外周免疫均有异常,外周血能在多大程度上反映脑内免疫状况仍需更多探索。一些动物模型对于研究免疫功能和行为变化具有重要作用。如非肥胖糖尿病(non-obese diabetic, NOD)小鼠模型会自发形成自身免疫性糖尿病,这与人类 1 型糖尿病的发病相似,NOD 小鼠也会出现行为异常,如在旷场内行动增加等^[29-30]。NOD 小鼠的相关研究或许有助于更好地理解小胶质细胞和外周血单核细胞在心境障碍病理过程中的作用以及两者之间的交互作用。如何将临床前实验结果转化为对临床实践具有一定指导意义的成果仍需要较为漫长的过程。探索中枢免疫和外周免疫在心境障碍中的特点及两者的关联为进一步阐述心境障碍发病机制、推进早期诊断、寻找新的治疗方案提供科学证据。

参·考·文·献

- [1] Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO world mental health surveys[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(12): 1234-1246.
- [2] Slusarczyk J, Trojan E, Chwastek J, et al. A potential contribution of chemokine network dysfunction to the depressive disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(7): 705-720.
- [3] Wiener CD, Moreira FP, Cardoso TA, et al. Inflammatory cytokines and functional impairment in drug-free subjects with mood disorder[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 307: 33-36.
- [4] Bhattacharya A, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders: implications for novel therapeutics for treatment resistant depression[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31: 339-356.
- [5] Hashmi AM, Butt Z, Umair M. Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence[J]. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(7): 899-906.
- [6] Inta D, Lang UE, Borgwardt S, et al. Microglia activation and schizophrenia: lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning[J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(3): 493-496.
- [7] Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, et al. 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.
- [8] Miller AH, Haroon E, Raison CL, et al. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits[J]. *Depress Anxiety*, 2013, 30(4): 297-306.
- [9] Schnieder TP, Trencsevska I, Rosoklija G, et al. Microglia of prefrontal white matter in suicide[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(9): 880-890.
- [10] Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(12): 971-988.
- [11] Haarman BC, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, et al. Neuroinflammation in bipolar disorder: a [^{11}C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 40: 219-225.
- [12] Vargas C, Lopez-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network: functional MRI in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(3): 727-735.
- [13] Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(3): 268-275.
- [14] Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1181-1194.
- [15] Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 762-774.
- [16] Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12): 1696-1709.
- [17] Mota R, Gazal M, Acosta BA, et al. Interleukin-1 β is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(12): 2011-2014.
- [18] Martino G, Furlan R, Brambilla E, et al. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: the dual signal hypothesis[J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 109(1): 3-9.
- [19] Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, et al. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2016, 202: 1-9.
- [20] Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(5): 959-975.
- [21] 方新宇, 张晨. 白介素 17 与精神分裂症相关性研究进展 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2017, 39(9): 1266-1269.
- [22] Iliff JJ, Goldman SA, Nedergaard M. Implications of the discovery of brain lymphatic pathways[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 977-979.
- [23] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [24] Prinz M, Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(5): 300-312.
- [25] Shechter R, Schwartz M. Harnessing monocyte-derived macrophages to control central nervous system pathologies: no longer 'if' but 'how'[J]. *J Pathol*, 2013, 229(2): 332-346.
- [26] Yu Z, Ono C, Aiba S, et al. Therapeutic concentration of lithium stimulates complement C3 production in dendritic cells and microglia via GSK-3 inhibition[J]. *Glia*, 2015, 63(2): 257-270.
- [27] Michaud JP, Bellavance MA, Prefontaine P, et al. Real-time *in vivo* imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(3): 646-653.
- [28] Mildner A, Schlevogt B, Kierdorf K, et al. Distinct and non-redundant roles of microglia and myeloid subsets in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(31): 11159-11171.
- [29] Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, et al. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis[J]. *Bipolar Disord*, 2010, 12(6): 638-646.
- [30] Bothe GW, Bolivar VJ, Vedder MJ, et al. Behavioral differences among fourteen inbred mouse strains commonly used as disease models[J]. *Comp Med*, 2005, 55(4): 326-334.

[收稿日期] 2017-10-17

[本文编辑] 瞿麟平

