

小胶质细胞在神经系统疾病中的作用

王瑞飞, 周菲惠, 汤志伟

(昆明医科大学第一附属医院神经外一科, 云南 昆明 650032)

[摘要] 小胶质细胞是大脑中具有免疫功能的细胞, 在维持正常的脑功能中起着越来越重要的作用。静息情况下的小胶质细胞, 胞质舒展, 通过伸出突触不断延伸和收缩, 时刻感受着脑内微环境的变化, 并针对这些变化做出反应, 在脑内起到免疫监视的作用。小胶质细胞可通过任何类型的病理事件或脑稳态改变而激活。该激活过程高度多样, 并取决于应激源或疾病的病理背景和类型, 在不同的疾病中, 由于小胶质细胞释放了各种细胞因子, 趋化因子和生长因子等不同类型的物质, 小胶质细胞对不同疾病结果产生不同的影响。描述小胶质细胞在各种神经系统疾病中的不同表现及作用, 回顾有关小胶质细胞对各种神经系统疾病的影响的现有文献, 并讨论了小胶质细胞在病理状态下在各种介质作用下表型的改变, 以及不同表型在相应疾病中的主要作用。

[关键词] 小胶质细胞; 神经系统疾病; 小胶质细胞表型

[中图分类号] R743.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0072-06

The Role of Microglia Cells in Nervous System Diseases

WANG Rui-fei, ZHOU Fei-hui, TANG Zhi-wei

(Dept. of Neurosurgery, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Microglia cells are immune cells in the brain playing an important role in maintaining normal brain function. In resting state, a microglia's cytoplasm expands and contracts continuously by extending synapses, constantly monitoring the changes in the brain microenvironment, and responding to these changes, playing an important role of immune monitoring in the brain. Microglia can be activated by pathological event or altered brain homeostasis. This activation process is highly diverse, depending on the stressor and pathology of comorbid disease. In different diseases, due to the release of various cytokines, chemokines, growth factors and other different types of substances, microglia cells have different effects on the outcomes. Here we reviewed microglia's roles in various nervous system diseases, the phenotypic changes of microglia cells under various mediators in pathological state and the key roles of different phenotypes in corresponding diseases.

[Key words] Microglia cells; Nervous system diseases; Microglia phenotype

小胶质细胞被 Pi'o del Ri'o-Hortega 在 1919 年发现, 是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的先天免疫细胞, 早期认为是吞噬细胞, 主要作为清除病理状态的细胞和进入颅内的病原体^[1]。经过研究发现, 小胶质细胞能够高度的在中枢

神经系统移动, 感知内外刺激^[2-3]; 在受到刺激后, 转为激活状态并分泌细胞因子、趋化因子、营养因子和其他因子, 从而改变中枢神经系统的内环境, 继而影响神经功能^[4]。小胶质细胞也支持和监控突触功能^[5-6], 通过分泌营养因子和胆固醇来协助突

[收稿日期] 2021-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81760220); 云南省应用基础研究基金资助项目 (2017NS057, ZX2019-03-05); 云南省神经发育调节因子在神经修复及临床应用中的作用研究创新团队 (昆明医科大学) 基金资助项目 (2019HC022)

[作者简介] 王瑞飞 (1986~), 男, 陕西武功人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事神经外科疾病的诊治。

[通信作者] 汤志伟, E-mail: tangzhiwei7755@hotmail.com

触形成^[6], 另外, 小胶质细胞通过消除多余的未成熟神经元, 通过突触形成以及突触修剪 / 剥离来促进神经网络的形成^[6-7]。

小胶质细胞的作用有两种不同的观点, 支持破坏作用的是基于小胶质细胞在活化状态释放大量的神经毒性因子, 包括炎性细胞因子、趋化因子和自由基, 其相关的研究有: 小胶质细胞缺失在出血性中风、慢性脑灌注不足、颅脑损伤、阿尔兹海默病实验模型中导致神经保护作用, 这表明小胶质细胞的神经毒性作用^[8-11]。另有较多的研究去除小胶质细胞后, 神经炎症反而增强, 从而加剧神经功能损害, 这表明小胶质细胞在中枢神经系统疾病中具有保护作用^[12-15]。

1 小胶质细胞的主要表型及其标记物

越来越多的研究表明, 小胶质细胞在疾病的不同阶段分化为各种具有不同作用的表型。目前常见的分型为: M1 型 (也叫经典激活或促炎表型) 特征在于损害中枢神经系统完整性的促炎因子和自由基的释放。M2 型 (也叫交替激活或抗炎表型) 表达保护中枢神经或改善中枢神经系统修复的蛋白质^[16-17]。M1 表面标志物为 CD16、CD89、CD32、主要组织相容性复合体 II、一氧化氮合成酶, 可分泌白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6 及 IL-12 等促炎因子, 加重组织损伤。在 IL-4、IL-13 的存在下, 小胶质细胞极化为 M2 表型, M2 表型常见表面标志物有 CD206、CD36、精氨酸辅酶 -1, 可分泌 IL-10、神经生长因子 β 等抑炎因子, 更多表现出抗炎、神经保护作用^[18]。

2 小胶质细胞在常见神经系统疾病中的作用

2.1 脑梗死

小胶质细胞在缺血性脑卒中的作用至关重要^[19]。在脑缺血发生以后, 缺血性核心区小胶质细胞数目增加、细胞胞体大小和总分支长度减少, 历经从“分支状”向“灌木样”再向“阿米巴样”的转变^[20]。

小胶质细胞一旦激活, 不仅经历了显著的形态变化, 而且分泌多种因子发挥炎症调节作用, 其中 M1 型小胶质细胞释放: 一氧化氮合酶 (iNOS)、一氧化氮 (NO) 以及肿瘤坏死因子 -

α (TNF- α)、白介素- 1β (IL- 1β)、干扰素- γ (IFN- γ) 等加重炎症反应, 扩大脑梗死灶体积^[21]。M2 型小胶质细胞释放: 白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-13 (IL-13)、转化生长因子- β (TGF- β) 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 等促进损伤脑组织的修复^[22]。

LPS / IFN- γ 与 TLR4 结合激活 NF- κ B 使小胶质细胞产生 TNF- α 、IL- 1β 、白介素-6 (IL-6)、NO 等炎症因子极化为 M1 型^[23]。IFN- γ 可通过 STAT1 / STAT3 通路诱导小胶质细胞极化成 M1 型, 并释放相对于正常细胞更高水平的 iNOS / NO 等炎症因子; IL-4、IL-10 可通过 STAT6 介导小胶质细胞向 M2 表型极化^[24]。如何调节炎症因子促使小胶质细胞向 M2 型分化, 并减少向 M1 型分化, 无疑是治疗缺血性脑卒中的一个方向。

2.2 脑出血

小胶质细胞是脑出血后最先反应的免疫细胞。胶原酶诱导模型实验结果证明, 脑出血后最早 1h 内可检测到激活的小胶质细胞, 并以 M2 型迅速增多为主在第 3 日达到高峰; 至亚急性期 (第 3 ~ 7 天) 为混合表型 (两型皆有), 慢性期 (第 14 天后) 以 M1 型为主^[25]。早期 M2 型小胶质细胞分泌抗炎因子 IL-10 并上调其表型标志物, 发挥抗炎作用^[26], 并能产生特定营养因子促进神经前体细胞增殖及成神经细胞迁移, 促成新生神经元功能整合至现有的神经回路中, 协助损伤后神经功能恢复^[27]。小胶质细胞促炎与损伤作用主要通过分泌促炎因子实现, 以 M1 型为主。脑出血后, 损伤细胞可释放大量胞内物质, 引起小胶质细胞内 TLR4 表达水平显著升高, 促进小胶质细胞激活^[28]。进而活化 NF- κ B, 促进炎症因子表达, 引起 IL- 1β 、IL-6、IL-23、TNF- α 分泌水平明显升高^[29]。这些细胞因子的释放产生炎症反应级联反应, 导致自身及各种下游介质的合成, 包括前列腺素 E2、一氧化氮、IL-6、IL-10 等, 引起进一步炎症损伤^[30]。因此通过免疫调节增加 M2 型小胶质细胞的表达, 减少 M1 型小胶质细胞表达或促进 M2 型小胶质细胞的表达, 有助于脑出血患者的预后恢复。

2.3 帕金森病

α -突触核蛋白的神经内包涵体, 通常称为路易小体 (LB) 或路易神经突 (LN), 是 PD 的病理标志。 α -突触核蛋白由 SNCA 基因编码, 这是散发性和家族性 PD 的遗传危险因素^[31]。在病理条件下, α -突触核蛋白发生聚集和纤维化, 会导致神

经毒性^[32-33]。在胞内, 纤维状 α -突触核蛋白激活小胶质细胞中的 NF- κ B 途径^[34], 该途径为炎症性小胶质细胞反应的关键。一项最新研究表明, 小胶质细胞摄取 α -突触核蛋白原纤维受到 B 类清道夫受体 CD36 的调控^[35], 这种信号传导机制导致 NLRP3 炎性体引发和激活, 从而驱动小胶质细胞释放 IL-1 β 。IL-1 β 是 PD 病理中重要的细胞因子。因此, 聚集的 α -突触核蛋白通过经典的先天免疫受体和与细胞内信号传导级联的相互作用诱导炎性小胶质细胞的行为。

2.4 阿尔兹海默病

小胶质细胞的功能障碍可能在 AD 中发挥了重要作用, 但实际情况仍不明朗。据 SafaiyanS^[36]报道, 在功能上, 由于错误折叠的蛋白质或降解的细胞成分过载, 老年小胶质细胞的清除能力降低。Mosher K^[37]认为, AD 大脑中的小胶质细胞可能在淀粉样蛋白 β 清除方面失去功能, 从而可能导致疾病进展。TREM2 的突变也是阿尔兹海默病的危险因素; 这种突变导致小胶质细胞的吞噬能力下降, 并可能增加淀粉样蛋白清除的负荷^[38-39]。CD33 是迟发型阿尔兹海默病的危险因素, 当 CD33 表达增强时小胶质细胞对淀粉样蛋白清除减少^[40-42]。这说明小胶质细胞清除功能的障碍确实在 AD 中发挥了重要作用, 但仍需继续探讨。

2.5 多发性硬化

多发性硬化包括血脑屏障的破坏, 小胶质细胞的激活, 以及促炎 T 细胞和 B 细胞向中枢神经系统的浸润, 最终导致脱髓鞘和神经退化^[43]。各种 P2X7 在多发性硬化症中发挥重要作用, P2X7 是小胶质细胞的促炎受体, 调节各种促炎介质的释放; 因此, 人们普遍认为抑制 P2X7 功能通过阻断^[44-45]。

2.6 肌萎缩侧索硬化症 (ALS)

先天免疫系统参与 ALS 的发病机制是明确的^[46]。在表达突变超氧化物歧化 1 (SOD1) (肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 模型) 的小鼠中, 小胶质细胞失去了其典型的稳态特征, 大量的小胶质细胞特异性标志物如 P2Y12、CSF1R、TGF inhibitor 1 和 TGF inhibitor R1 在这些细胞中不再检测到^[47]。辐照后骨髓移植将部分突变的 SOD1 小胶质细胞与野生型细胞交换, 可改善疾病进展, 延长动物寿命^[48]。最近有报道称, miR 155 在 ALS 患者和突变的 SOD1 小鼠的脊髓中被强烈诱导。这一诱导对小胶质细胞的表型产生了巨大的影响, 下调了 224 个小胶质细胞特异性基因。小胶质细胞因此失去了它们特有的基因标记, 并上调了各种炎症相关的基因^[49-50]。通过基因敲除或基于寡核苷酸的 miR

155 抑制剂抑制 miR 155 的功能, 恢复了小胶质细胞的遗传特征, 挽救了小胶质细胞的吞噬特性, 延长了突变体 SOD1 动物的寿命^[49,51]。

2.7 神经性疼痛

人们普遍认为小胶质细胞的功能对于小鼠模型的神经性疼痛的启动是至关重要的, 各种小胶质细胞受体或效应分子的抑制可以防止神经性疼痛的发展^[52-53]。ATP 受体 P2X4 和 P2X7 在神经性疼痛模型小鼠脊髓小胶质细胞中均上调。这些受体介导诸如 BDNF 或 IL-1 抗刺激肽等分子的释放, 它们分别负责诱导和维持小鼠的神经性疼痛^[53-54]。小胶质细胞 CX3CR1 的激活也被证明参与了神经性疼痛模型中小胶质细胞的致痛表型^[55-56]。在神经性疼痛模型中, 小胶质细胞已被报道表达和释放组织蛋白酶 S, 这是一种酶, 可以裂解膜结合的神经细胞 CX3CL1, 从而释放配体, 介导在神经性疼痛中小胶质细胞 CX3CR1 依赖的作用^[57]。到目前为止, 这种特殊形式的小胶质神经元通信只在神经病理性疼痛模型中被描述。

2.8 脑内肿瘤

脑内肿瘤内在的细胞成分包括神经元、神经胶质细胞 (星形胶质细胞, 少突胶质前体细胞和少突胶质细胞)、常驻脑巨噬细胞 (小胶质细胞), 以及从血液中募集的 T 细胞和循环巨细胞。小胶质细胞在脑内肿瘤中的作用可能包括: (1) 小胶质细胞促进肿瘤细胞增殖; 肿瘤细胞通过表达同源受体^[58]、消除趋化受体^[59-60]的方式募集小胶质细胞, 进入肿瘤范围内后通过分泌细胞因子和生长因子, 促进肿瘤细胞增殖; (2) 小胶质细胞促进肿瘤细胞转移; MMPs (基质金属蛋白酶) 参与恶性胶质瘤的发病机制, 因为它们促进胶质瘤细胞在神经纤维网的迁移^[61]。MMP2 和 MMP9 是参与胶质瘤细胞迁移的两种主要 MMPs, 它们不表达于肿瘤细胞本身, 但由肿瘤相关的髓系细胞 (巨噬细胞和 / 或小胶质细胞) 分泌, 使这些细胞成为潜在的药物靶点^[62]。 (3) 小胶质细胞促进肿瘤细胞的抗药性; Leite 等^[63]通过使用替莫唑胺、氯米帕明和长春新碱单独培养胶质瘤母细胞后, 发现胶质瘤母细胞增殖和活跃程度明显下降, 但加入小胶质细胞后, 胶质母细胞存活几乎不受影响。

3 小结

小胶质细胞在神经系统作为神经系统的免疫细胞, 在维持神经系统的稳态, 参与神经系统疾病的免疫调节方面具有非常重要的作用。在生理

和病理状态下,表现出不同的表型,生理状态下主要起到免疫监视的作用,而在病理状态下主要分化为 M1 型和 M2 型, M1 型主要起到促炎的作用, M2 型起到促进脑组织修复的作用。在本综述描述的上述神经系统疾病中,均有小胶质细胞的参与,并在其中发挥了重要的作用,如何减轻小胶质细胞的炎症反应,促进小胶质细胞对神经修复的作用,成为了小胶质细胞在神经系统疾病中的治疗潜力。阐明决定小胶质细胞表型的分子和表观遗传性、各种介质释放的基础,才能更好的了解小胶质细胞的功能机制。下一步的研究可以考虑针对小胶质细胞表型的转化,促进小胶质细胞向 M2 型的表达,抑制小胶质细胞向 M1 型表达,以期对神经系统疾病的治疗提供帮助。这种方式可通过调节炎症介质的表达,进而通过改变相应的信号通路的表达方式实现。

[参考文献]

- [1] Prinz M , Jung S , Priller J . Microglia biology: One century of evolving concepts[J]. Cell, 2019, 179(2):292–311.
- [2] Davalos D , Grutzendler J , Yang G , et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo [J]. Nature Neuroence, 2005, 8(6):752–758.
- [3] Nimmerjahn A , Kirchhoff F , Helmchen F . Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo [J]. Science, 2005, 308 (5726): 1314–1318.
- [4] Li Q , Barres B A . Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease[J]. Nature Reviews Immunology, 2017, 18(4):225–242.
- [5] Tremblay M, Lowery R L, Majewska A K. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience[J]. PLoS Biol, 2010, 8(11): e1000527.
- [6] Wake H, Moorhouse A J, Jinno S. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals [J]. Neurosci, 2009, 29(13):3974–3980.
- [7] Tremblay M E, Lowery R L, Majewska A K, et al. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience[J]. PLoS Biol, 2010, 8(11):1000527.
- [8] Li M, Li Z, Ren H, et al. Colony stimulating factor 1 receptor inhibition eliminates microglia and attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(7):2383–2395.
- [9] Kakae M , Tabori S , Morishima M , et al. Depletion of microglia ameliorates white matter injury and cognitive impairment in a mouse chronic cerebral hypoperfusion model [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 514(4):1040–1044.
- [10] Wang C F , Zhao C C , Liu W L , et al. Depletion of microglia attenuates dendritic spine loss and neuronal apoptosis in the acute stage of moderate traumatic brain injury in mice[J]. Journal of Neurotrauma, 2019, 37(1): 43–45.
- [11] Renzo M , Gemma F , Madeleine C , et al. CSF1R inhibitor JNJ-40346527 attenuates microglial proliferation and neurodegeneration in P301S mice [J]. Brain, 2019, 142(10):3243–3264.
- [12] Jin W N , Shi X Y , Li Z , et al. Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2017, 37 (6):2224–2236.
- [13] Otxoa-De-Amezaga A , Miró-Mur, Francesc, et al. Microglial cell loss after ischemic stroke favors brain neutrophil accumulation [J]. Acta Neuropathologica, 2019, 137(2):321–341.
- [14] Rubino S J, Mayo L, Wimmer I, et al. Acute microglia ablation induces neurodegeneration in the somatosensory system[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):4578.
- [15] Yang X, Ren H, Wood K, et al. Depletion of microglia augments the dopaminergic neurotoxicity of MPTP [J]. FASEB J, 2018, 32(6):3336–3345.
- [16] Hu X, Leak RK, Shi Y, et al. Microglial and macrophage polarization—new prospects for brain repair [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(1):56–64.
- [17] Locatelli G, Theodorou D, Kendirli A, et al. Mononuclear phagocytes locally specify and adapt their phenotype in a multiple sclerosis model [J]. Nat Neurosci, 2018, 21 (9): 1196–1208.
- [18] Zhang Z, Zhang Z, Lu H, et al. Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral hemorrhage [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(3): 1874–1886.
- [19] Hu X, Leak R K, Shi Y, et al. Microglial and macrophage polarization—new prospects for brain repair [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(1): 56–64.
- [20] Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells [J]. J Leukoc Biol, 2010, 87(5): 779–789.
- [21] 陶霞, 廖红. 脑缺血后小胶质细胞对神经发生影响的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10 (19): 171–173.

- [22] Hu X, Li P, Guo Y, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2012, 43 (11): 3063–3070.
- [23] Wei S, Luo C, Yu S, et al. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2 – STAT3 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 342–352.
- [24] Yang X, Xu S, Qian Y, et al. Resveratrol regulates microglia M1/M2 polarization via PGC-1 α in conditions of neuroinflammatory injury [J/OL]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64(17): 162–172.
- [25] 马宏宇, 敖杨坤, 李嵩, 等. 小胶质细胞在脑出血中的作用研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(02): 92–97.
- [26] Smiley S T, King J A, Hancock W W. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4 [J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2887–2894.
- [27] Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(1): 149–160.
- [28] Ma C X, Yin W N, Cai B W, et al. Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling detected in brain after early subarachnoid hemorrhage [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(13): 1575–1581.
- [29] Lin S, Yin Q, Zhong Q, et al. Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 1–14.
- [30] Pinteaux E, Parker L C, Rothwell N J, et al. Expression of interleukin-1 receptors and their role in interleukin-1 actions in murine microglial cells [J]. *J Neurochem*, 2002, 83(4): 754–763.
- [31] Nalls M A, Plagnol V, Hernandez D G, et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies [J]. *Lancet*, 2011, 377(9766): 641–649.
- [32] Burré J, Sharma M, Südhof T C. α -Synuclein assembles into higher-order multimers upon membrane binding to promote SNARE complex formation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(40): 4274–4283.
- [33] Jo E, Darabie A A, Han K, et al. α -Synuclein-synaptosomal membrane interactions Implications for fibrillogenesis [J]. *European Journal of Biochemistry*, 2004, 271(15): 3180–3189.
- [34] Pil Y S, Tae In K, Nikhil P, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(7): 931–938.
- [35] Panicker N, Sarkar S, Harischandra D S, et al. Fyn kinase regulates misfolded α -synuclein uptake and NLRP3 inflammasome activation in microglia [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2019, 216(6): 1411–1430.
- [36] Safaiyan S, Kannaiyan N, Snaidero N, et al. Age-related myelin degradation burdens the clearance function of microglia during aging [J]. *Nature Neuroence*, 2016, 19(8): 995–998.
- [37] Mosher K I, Wyss Coray T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 88(4): 594–604.
- [38] Kleinberger G, Yamanishi Y, Suarez Calvet M, et al. TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis [J]. *Ence Translational Medicine*, 2014, 6(243): 243–286.
- [39] Teng, Jiang, Lan, et al. Upregulation of TREM2 ameliorates neuropathology and rescues spatial cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(13), 2949 – 2962.
- [40] Bradshaw E M, Chibnik L B, Keenan B T, et al. CD33 Alzheimer's disease locus: altered monocyte function and amyloid biology [J]. *Nature Neuroence*, 2013, 16(7): 848–850.
- [41] Griciuc A, Serrano Pozo A, Parrado A R, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid β [J]. *Neuron*, 2013, 78(4): 631–643.
- [42] Janus C, Pearson J, McLaurin J A, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2000, 408(6815): 979–982.
- [43] Steinman L. Multiple sclerosis: A coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system [J]. *Cell*, 1996, 85(3): 299–302.
- [44] Lutz S E, Estíbaliz González Fernández, Ventura J C C, et al. Correction: Contribution of pannexin1 to experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(6): e66657.
- [45] Matute C, Torre I, Fernando Pérez Cerdá, et al. P2X7 receptor blockade prevents ATP excitotoxicity in oligodendrocytes and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Journal of Neuroence*, 2007, 27(35):

- 9525–9533.
- [46] Mc Geer P L, McGeer E G. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Muscle Nerve*, 2002, 26(4): 459–470.
- [47] Butovsky O, Jedrychowski M P, Cialic R, et al. Targeting miR-155 restores abnormal microglia and attenuates disease in SOD1 mice [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(1):75–99.
- [48] Cardona A E, Pioro E P, Sasse M E, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor [J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7):917–924.
- [49] Butovsky O, Jedrychowski M P, Cialic R, et al. Targeting miR-155 restores abnormal microglia and attenuates disease in SOD1 mice [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(1):75–99.
- [50] Butovsky O, Jedrychowski M P, Moore C S, et al. Identification of a unique TGF- β dependent molecular and functional signature in microglia [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1):131–143.
- [51] Koval E D, Carey S, Peter Z, et al. Method for widespread microRNA-155 inhibition prolongs survival in ALS-model mice [J]. *Human Molecular Genetics*, 2013, 22(20):4127–4135.
- [52] Clark A K, Gentry C, Bradbury E J, et al. Role of spinal microglia in rat models of peripheral nerve injury and inflammation [J]. *European Journal of Pain*, 2007, 11(2): 223–230.
- [53] Tsuda M, Shigemoto Mogami Y, Koizumi S, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury [J]. *Nature*, 2003, 424(6950):778–783.
- [54] Coull J A M, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain [J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 1017–1021.
- [55] Clark A K, Grist J, Al Kashi A, et al. Spinal cathepsin S and fractalkine contribute to chronic pain in the collagen-induced arthritis model. [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 64(6):2038–2047.
- [56] Clark A K, Wodarski R, Guida F, et al. Cathepsin S release from primary cultured microglia is regulated by the P2X7 receptor [J]. *Glia*, 2010, 58(14):1710–1726.
- [57] Clark, Anna K, Yip, et al. The liberation of fractalkine in the dorsal horn requires microglial cathepsin S [J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(21):6945–6954.
- [58] Guo X, Pan Y, Gutmann D H et al. Genetic and genomic alterations differentially dictate low-grade glioma growth through cancer stem cell-specific chemokine recruitment of T cells and microglia [J]. *Neuro-Oncology*, 2019, 21(10): 1250–1262.
- [59] Pong W W, Higer S B, Gianino S M, et al. Reduced microglial CX3CR1 expression delays neurofibromatosis-1 glioma formation [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(2):303–308.
- [60] Yuan, Pan, Min, et al. Athymic mice reveal a requirement for T-cell-microglia interactions in establishing a microenvironment supportive of Nf1 low-grade glioma growth. [J]. *Genes & Development*, 2018, 32(7–8):491–496.
- [61] Mitsutoshi N. The role of matrix metalloproteinases in glioma invasion [J]. *Front Bio*, 2003, 8(5):e261–269.
- [62] Markovic D S, Vinnakota K, Chirasani S, et al. Gliomas induce and exploit microglial MT1-MMP expression for tumor expansion [J]. *Proc Natl Acad U S A*, 2009, 106(30): 12530–12535.
- [63] Leite D M, Baskovic B Z, Civita P, et al. A human co-culture cell model incorporating microglia supports glioblastoma growth and migration, and confers resistance to cytotoxics [J]. *The FASEB Journal*, 2020, 34(1): 1710–1727.