

· 综述 ·

小胶质细胞参与自闭症谱系障碍的神经生物学机制

严誉¹, 苏堂枫²

1. 武汉市东西湖区人民医院神经内科, 湖北 武汉 430040

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉 430030

摘要: 自闭症谱系障碍(ASD)病理机制复杂, 神经与免疫系统功能异常在自闭症病理生理机制研究中占重要地位。小胶质细胞是中枢神经系统发育和内稳态不可缺少的协调者。遗传或环境因素导致胎儿及发育早期小胶质细胞介导的突触修剪和免疫反应异常的病理改变, 可能参与 ASD 的发病过程。本文重点从小胶质细胞参与自闭症的突触修剪、神经免疫相关文献作一综述, 探讨小胶质细胞参与 ASD 的神经生物学机制和潜在的治疗靶点。

关键词: 自闭症谱系障碍; 小胶质细胞; 突触修剪; 神经免疫

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.018

Neurobiological mechanism of microglial cells involved in autism spectrum disorder

YAN Yu¹, SU Tang-Feng². 1. Department of Neurology, People's Hospital of Dongxihu District, Wuhan 430040, Hubei, China; 2. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China
Corresponding author: SU Tang-Feng, Email: stf@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) has complex pathological mechanisms, and dysfunction of the nervous system and the immune system has great significance in the research on the pathological and physiological mechanisms of autism. Microglial cells play an important role in coordinating the development of the central nervous system and homeostasis. Genetic or environmental factors may lead to abnormal synaptic pruning and immune response mediated by microglial cells in fetal period and early development, which may be involved in the pathogenesis of ASD. This article reviews the research on the involvement of microglial cells in synaptic pruning and neuroimmunology in autism and discusses the neurobiological mechanism of microglial cells involved in ASD and potential treatment targets.

Key words: autism spectrum disorder; microglial cell; synaptic pruning; neuroimmunology

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一组以语言及社交障碍、重复刻板行为特征的异质性神经发育疾病, 全球发病率约 1%, 受影响的男性是女性的 3~4 倍^[1]。遗传学与发育早期的环境因素在 ASD 的病因中起着关键作用。ASD 的神经生物学基础仍然知之甚少。然而, 大量的研究表明, 免疫异常是 ASD 发生的最重要的因素之一^[2]。

小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)的固有免疫效应细胞, 是抵御 CNS 感染和损伤的第一道防线。小胶质细胞可被任何类型的病理事件或脑内稳态的改变所激活, 通过释放细胞因子、趋化因子

和生长因子维持正常脑功能^[3]。比较死后 ASD 患者和对照组大脑中的基因表达, 发现 ASD 患者大脑中与突触功能相关的基因下调, 而免疫相关的基因上调^[4]。在这篇综述中, 我们重点关注小胶质细胞突触修剪、神经免疫功能障碍与 ASD 的关系。

1 突触修剪

最近的研究表明, 小胶质细胞不仅在病理状态下参与炎症反应, 而且在健康的大脑中也发挥着重要作用。例如, 小胶质细胞优先吞噬较弱或较不活跃的突触, 促进具有较强或较活跃突触的精细功能神经回路的发展^[5]。适当的突触修剪对功能神经回

基金项目: 国家自然科学基金(81804188)

收稿日期: 2020-02-03; 修回日期: 2020-05-31

作者简介: 严誉(1982-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 自闭症、癫痫及神经电生理。

通信作者: 苏堂枫(1984-), 男, 硕士, 主管技师, 研究方向: 自闭症、癫痫及神经电生理。Email: stf@tjh.tjmu.edu.cn。

路的发育至关重要。然而,突触修剪的损伤破坏了突触的兴奋性和抑制性平衡,这可能导致神经发育障碍,比如 ASD 的发生。小胶质细胞的功能障碍可能通过突触修剪减弱或过度参与 ASD 的发病过程。

1.1 ASD 患者小胶质细胞形态及突触修剪异常

多项研究表明,ASD 患者死后脑内小胶质细胞的解剖学和形态学特征存在异常。与对照组相比,ASD 患者背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)灰质中的小胶质细胞密度显著增加,而白质中的小胶质细胞密度没有明显增加^[6]。Tetreault 等^[7]的研究也发现,与对照组相比,ASD 患者两个不同的皮质区域(额叶和视皮质)的小胶质细胞密度显著增加。

Tang 等^[8]的研究将发育过程中突触修剪减少与 ASD 联系起来,死后 ASD 标本中主要参与社会互动和交流的颞中回 Brodmann 21 区第 V 层锥体神经元的树突密度增加。作者将 ASD 患者按年龄分为儿童期(2~9 岁)和青春期(13~19 岁),结果显示儿童期 ASD 组树突棘密度与年龄匹配对照组相当,而青春期 ASD 组树突棘密度明显高于年龄匹配对照组。这些结果表明,ASD 患者兴奋性突触的发育修剪减弱,但作者没有明确突触修剪损伤是否是 ASD 的主要原因,以及小胶质细胞吞噬突触的减弱或增强是否参与了这一过程。

ASD 患者大脑区域之间的长距离功能连接被削弱^[9],因此任何大脑区域的小胶质细胞异常和由此导致的突触修剪损伤都可能会导致 ASD 患者个体行为表型的差异。目前,对于每个 ASD 患者局部脑区的小胶质细胞异常(包括密度、功能和形态)是否与 ASD 的表型异质性有关还没有文献研究。

1.2 小胶质细胞或突触相关基因的 ASD 动物模型

目前人类遗传学研究并未发现小胶质细胞特异性表达的基因与 ASD 的发病有关。小胶质细胞主要通过突触修剪的潜在影响来塑造大脑发育。例如,抑制小胶质细胞自噬会导致小鼠突触密度增加和社交能力降低^[10]。趋化因子 CX3C 受体 1 特异性存在于中枢神经系统的小胶质细胞,并介导神经元-小胶质细胞之间的相互作用^[11]。在 CX3C 受体 1 基因敲除的小鼠中,IL-1 β 表达明显增加,突触长时程增强作用明显减弱^[12],另外,功能磁共振成像分析显示海马和前额叶皮质之间的功能连接受到损害^[13]。值得注意的是,这些小鼠表现出了与 ASD 相似的社交互动减少和重复行为增加的特征^[13]。

大多数 ASD 动物模型是基于突触相关基因的突变^[14]。比如,敲除神经轴突蛋白 neurexin 家族的成员 NRX1 α 会导致社会互动减少^[15]。shank2 基因敲除小鼠表现出社会互动受损,通过刺激 NMDA 受体恢复突触可塑性可以改善上述异常行为^[16]。另一个 SHANK 家族蛋白 shank3 的基因突变削弱了皮质纹状体突触的兴奋性神经元传递,其功能障碍与 ASD 有关^[17]。ASD 的其它危险基因包括 MECP2 基因(Rett 综合征)和 FMR1 基因(脆性 X 综合征),也与活动依赖性的突触调节作用有关。

2 神经免疫

长期以来,小胶质细胞一直被认为是来自出生后进入大脑的外周巨噬细胞。然而,现在已经知道,小胶质细胞是从早期胚胎卵黄囊中的红髓祖细胞发育而来并迁移到大脑中^[3]。

2.1 ASD 患者存在小胶质细胞的异常激活

尸检研究已经揭示了 ASD 患者大脑中小胶质细胞的计数、形态和与神经元相互作用的改变,特别是在控制执行功能的 DLPFC 区域^[6,7]。此外,对死后脑组织的全基因组转录分析发现,部分 ASD 患者小胶质细胞特异性基因的表达发生了改变,包括与炎症状态相关的标记基因^[18-19]。使用 RNA-seq 数据的基因共表达网络分析表明,与正常对照组比较,ASD 患者的大脑对“激活的”M2 小胶质细胞具有特异性的富集作用^[18]。

小胶质细胞的形态也在尸检中进行了评估。在 13 名 ASD 患者中,有 5 名患者的 DLPFC 区域出现明显激活的小胶质细胞,并伴有胞体增大、突起回缩和增厚,以及突起的丝足延伸,所有这些都表明免疫反应中小胶质细胞被激活^[6]。值得注意的是,并不是所有的 ASD 患者都观察到了小胶质细胞的异常。脑内有异常小胶质细胞的 ASD 个体的表型特征有待进一步研究。在 ASD 患者中,小胶质细胞和神经元之间的相互作用也被认为是增加的,小胶质细胞更常发现在神经元附近,小胶质细胞突起环绕神经元。通过对年轻受试者亚组的分析,ASD 患者从小就存在小胶质细胞-神经元相互作用的增加,这表明小胶质细胞-神经元相互作用的改变是 ASD 的一个可能原因^[20]。

2.2 母体免疫激活动物模型

环境因素也会改变小胶质细胞的功能,从而影响大脑发育和突触连接。产前感染和母体免疫反应似乎也会增加后代患 ASD 和精神分裂症的风

险。人类流行病学研究^[21]和母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)动物模型研究均显示MIA与子代ASD之间存在关联。在MIA动物模型中,怀孕小鼠在胚胎发育期间(E9-12)通过注射聚肌苷和聚胞苷酸或脂多糖(LPS)来进行免疫激活,这些MIA模型的后代表现出一系列ASD样行为表型,包括社交互动受损^[22-23]、重复行为、焦虑状态和超声发声的改变等^[24]。重要的是,小胶质细胞启动MIA维持后代小胶质细胞的激活状态被认为在出生后炎症反应增强中发挥作用,并可能参与ASD的发病机制^[21]。

MIA增强胎儿小胶质细胞的宫内激活会减少神经前体细胞的数量,而胎儿小胶质细胞的宫内失活则会增加神经前体细胞的数量。相反,在出生后早期的室管膜下区,激活的小胶质细胞可以促进神经发生和少突胶质细胞的形成^[25]。这些结果表明,任何改变子宫内或出生后早期小胶质细胞数量或激活状态的因素都可以深刻地影响神经发育,从而导致神经发育障碍性疾病,包括ASD。

2.3 肠道微生物对小胶质细胞的影响

在小鼠中模拟MIA诱导的ASD子代不仅出现行为异常,而且还出现了肠道微生物区系的改变^[26]。胃肠道驻留的微生物和大脑之间的交流通过双向脑-肠轴通路调节情绪和行为。多条证据表明,胃肠功能障碍通过神经、激素和免疫信号影响炎症反应和大脑功能,其确切生物学机制尚不清楚。与正常对照组相比,ASD患者更有可能出现胃肠道症状,包括便秘、腹泻或腹痛以及其他肠道疾病,如炎症性肠病(IBD)^[27]。

Erny等^[28]的研究发现,肠道微生物种群是小胶质细胞结构和功能成熟所必需的,与无特定病原体(specific pathogen free, SPF)环境中培育的小鼠相比,无菌小鼠在小胶质细胞mRNA表达谱、多个脑区小胶质细胞的密度以及小胶质细胞突起和分支复杂性方面存在显著差异。病毒感染后,无菌小鼠的小胶质细胞表现出先天免疫反应降低,这表明宿主微生物种群支持小胶质细胞对细菌和病毒刺激的抵抗力。与SPF小鼠相比,无菌小鼠表现出更低的社交能力和更多的重复自我梳理行为^[29]。同时,无菌小鼠存在更多的未成熟和畸形的小胶质细胞,对LPS或病毒感染的免疫反应降低^[28]。值得注意的是,无菌小鼠所表现出来的小胶质表型和社交损害,在出生后使用来自典型发育的小鼠的微生物

物区系进行肠道再繁殖后能得到挽救,这表明微生物在调节行为中发挥了作用。由于中枢神经系统的小胶质细胞和炎症改变可能部分源于微生物的失调,因此在疾病模型中分析粘膜屏障完整性和肠道微生物种群的变化是至关重要的。

3 总结

自闭症谱系障碍具有极强的异质性。了解自闭症和其他神经精神类疾病中小胶质细胞在何时何地出现功能障碍,对于认识小胶质细胞如何影响与这些疾病相关的回路和大脑区域至关重要。正如我们在这里综述的那样,小胶质细胞对自闭症的突触修剪和神经免疫有重要影响,因此,进一步阐明小胶质细胞反应的机制将有助于为自闭症患者的治疗开辟一个新的途径。

参 考 文 献

- [1] Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018, 67(6): 1-23.
- [2] Matta SM, Hill-Yardin EL, Crack PJ. The influence of neuro-inflammation in Autism Spectrum Disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79(Jul): 75-90.
- [3] Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1018-1027.
- [4] Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. Microglia in Physiology and Disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79(Feb): 619-643.
- [5] Mallya AP, Wang HD, Lee HNR, et al. Microglial Pruning of Synapses in the Prefrontal Cortex During Adolescence [J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(4): 1634-1643.
- [6] Morgan JT, Chana G, Pardo CA, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(4): 368-376.
- [7] Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, et al. Microglia in the cerebral cortex in autism [J]. *J Autism Dev Disord*, 2012, 42(12): 2569-2584.
- [8] Tang G, Gudsnek K, Kuo SH, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits [J]. *Neuron*, 2014, 83(5): 1131-1143.
- [9] Hong SJ, Vos de Wael R, Bethlehem RAI, et al. Atypical functional connectome hierarchy in autism [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1022.
- [10] Kim HJ, Cho MH, Shim WH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral de-

- fects[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1576-1584.
- [11] Gunner G, Cheadle L, Johnson KM, et al. Sensory lesioning induces microglial synapse elimination via ADAM10 and fractalkine signaling [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(7): 1075-1088.
- [12] Rogers JT, Morganti JM, Bachstetter AD, et al. CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(45): 16241-16250.
- [13] Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3): 400-406.
- [14] Hansel C. Deregulation of synaptic plasticity in autism [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 688(Jan): 58-61.
- [15] Armstrong EC, Caruso A, Servadio M, et al. Assessing the developmental trajectory of mouse models of neurodevelopmental disorders: Social and communication deficits in mice with Neurexin 1 alpha deletion [J]. *Genes Brain Behav*, 2019, 4: e12630.
- [16] Chung C, Ha S, Kang H, et al. Early Correction of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Function Improves Autistic-like Social Behaviors in Adult Shank2 (-/-) Mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(7): 534-543.
- [17] Jin C, Kim S, Kang H, et al. Shank3 regulates striatal synaptic abundance of Cyld, a deubiquitinase specific for Lys63-linked polyubiquitin chains [J]. *J Neurochem*, 2019, 150(6): 776-786.
- [18] Gupta S, Ellis SE, Ashar FN, et al. Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(Dec): 5748.
- [19] Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder [J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(1): 49-58.
- [20] Morgan JT, Chana G, Abramson I, et al. Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism [J]. *Brain Res*, 2012, 1456(May): 72-81.
- [21] Conway F, Brown AS. Maternal Immune Activation and Related Factors in the Risk of Offspring Psychiatric Disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10(Jun): 430.
- [22] Mueller FS, Richetto J, Hayes LN, et al. Influence of poly(I:C) variability on thermo-regulation, immune responses and pregnancy outcomes in mouse models of maternal immune activation [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80(Aug): 406-418.
- [23] Lammert CR, Lukens JR. Modeling Autism-Related Disorders in Mice with Maternal Immune Activation (MIA) [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1960(Feb): 227-236.
- [24] Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders [J]. *Science*, 2016, 353(6301): 772-777.
- [25] Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, et al. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(6): 2231-2243.
- [26] Kim S, Kim H, Yim YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, 2017, 549(7673): 528-532.
- [27] Lee M, Krishnamurthy J, Susi A, et al. Association of Autism Spectrum Disorders and Inflammatory Bowel Disease [J]. *J Autism Dev Disord*, 2018, 48(5): 1523-1529.
- [28] Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [29] Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(2): 146-148.