



# 健康和脑损伤下小胶质细胞在成年海马神经发生中的调节作用

付兆霖, 杨润梓, 郝鹏\*

首都医科大学基础医学院, 北京 100069

\* 联系人, Email: [hp-sarah@163.com](mailto:hp-sarah@163.com)

收稿日期: 2022-10-24; 接受日期: 2022-12-15; 网络版发表日期: 2023-03-15

国家自然科学基金(批准号: 31900749)资助

**摘要** 成年脑内终生存在持续性神经发生, 该过程受多种内外因素的调节. 小胶质细胞是脑内固有的免疫细胞, 在维持脑稳态和脑的免疫调节方面起着重要作用. 越来越多的研究显示, 小胶质细胞通过吞噬作用清除细胞碎片, 并通过与神经元的直接接触和/或释放可溶性因子影响成年海马神经发生. 本文综述了在生理状态下, 小胶质细胞如何调控成年海马神经干/祖细胞及新生神经元的不同阶段, 进而调节神经发生. 此外, 本文还综述了在脑损伤条件下, 海马神经发生和小胶质细胞形态功能的变化, 以及如何通过干预小胶质细胞影响海马神经发生, 为应用小胶质细胞促进脑的内源性修复提供理论依据.

**关键词** 小胶质细胞, 海马, 成年神经发生, 脑损伤

成年哺乳类脑内存在神经干细胞(neural stem cells, NSCs), 这些NSCs具有自我更新和多向分化的潜能, 可以在特定脑区产生新的功能性神经元, 这一过程即为成年神经发生. 海马是目前已知的存在神经发生的脑区之一, 成年海马神经发生涉及一系列细胞的形态和功能成熟, 其发育过程受到多种内外因素的共同调节. 成年海马神经发生对于记忆巩固、情绪控制和很多其他的社会行为是至关重要的, 多种生理及病理条件, 如体育锻炼、丰富环境、衰老、脑损伤和神经退行性疾病等, 都会影响海马神经发生. 小胶质细胞是脑内的固有免疫细胞, 可以感知脑内环境的变化, 并与多种类型细胞(神经元和星形胶质细胞)相互作用.

小胶质细胞也通过多种方式参与成年海马神经发生的各个阶段, 脑损伤后, 小胶质细胞介导的炎症反应影响成年海马神经发生.

本文主要介绍了生理条件下及脑损伤后小胶质细胞对成年海马神经发生的调节作用. 首先, 本文简单综述了小胶质细胞的分类和功能; 其次, 本文综述了成年海马神经发生的发育过程及其功能意义, 尤其讨论了成年人类海马神经发生的实验证据; 然后, 本文综述了在生理条件下, 小胶质细胞是如何调节成年海马神经发生的不同发育阶段, 包括新生神经元的存活和分化、神经突生长、结构性及功能性突触可塑性; 最后, 本文综述了脑损伤后, 成年海马神经发生和小胶质细

引用格式: 付兆霖, 杨润梓, 郝鹏. 健康和脑损伤下小胶质细胞在成年海马神经发生中的调节作用. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 775–788  
Fu Z L, Yang R Z, Hao P. Regulation of adult hippocampal neurogenesis by microglia in the healthy and injured brain (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 775–788, doi: [10.1360/SSV-2022-0139](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0139)

胞的变化,以及如何通过干预小胶质细胞调节成年海马神经发生,进而治疗包括脑损伤在内的神经系统疾病。

## 1 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)内固有的免疫细胞,约占CNS细胞的10%。小胶质细胞起源于胚胎卵黄囊中的红髓祖细胞(erythromyeloid progenitors, EMPs),在胚胎发育第10天进入CNS<sup>[1]</sup>。稳态下,植入CNS的EMPs发育成熟为最初的小胶质细胞,并以较低的速率进行自我更新来维持细胞数量的稳定,在这个过程中,外周的单核细胞不会再进入CNS分化为小胶质细胞<sup>[2]</sup>。

### 1.1 小胶质细胞的分类

依据形态和功能,经典的小胶质细胞分为静息小胶质细胞和活化小胶质细胞。静息状态下,小胶质细胞呈现分枝型,细胞胞体较小,突起细长,分支明显。病理状态下,小胶质细胞被激活,转化为阿米巴型,激活的小胶质细胞胞体变厚变大,突起短粗,上调巨噬细胞标志基因,如CD45、CD86和主要组织相容性复合体II等。根据不同的功能,激活的小胶质细胞进一步分为两种表型,即M1型和M2型。M1表型被认为是“促炎症表型”,其特征是促炎因子表达上调,如白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )等<sup>[3]</sup>。与M1型相反,M2表型被认为是“抑炎表型”,分泌与抑制炎症和促进损伤修复相关的因子,如白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)<sup>[3]</sup>。有研究表明,小胶质细胞表型具有多样性,可以在不同表型间相互转化,部分细胞拥有M1和M2表型的叠加特征,表现出“双相功能”<sup>[4]</sup>。

近年来,随着单细胞检测技术的发展,研究者进一步揭示了小胶质细胞的异质性。应用单细胞测序技术,Deczkowska等人<sup>[5]</sup>发现了一种新的小胶质细胞亚型,即疾病相关小胶质细胞(disease associated microglia, DAM)。这类小胶质细胞广泛存在于神经系统退行性疾病、脱髓鞘疾病和衰老的脑组织中,其表达经典的小胶质细胞标志物,如*Iba1*、*Cst3*和*Hexb*。在DAM中,与细胞静息状态相关的基因表达下调,包括*P2ry12*、

*Cx3cr1*、*CD33*和*Tmem119*;相反,与吞噬和脂质代谢相关的基因表达上调,如*ApoE*、*Ctsd*、*Lpl*和*Trem2*<sup>[5]</sup>。基于全细胞转录组学和蛋白质组学的研究显示,大脑中不同区域的小胶质细胞也存在明显的异质性,如小脑的小胶质细胞特异性的高表达F4/80,而海马小胶质细胞高表达*Tnf*(编码TNF- $\alpha$ )和*Fcgr2*(编码低亲和力免疫球蛋白 $\gamma$ 的Fc段受体II)<sup>[6]</sup>。单细胞测序结果也证明了脑中小胶质细胞的广泛异质性<sup>[7]</sup>,如在出生后早期的脑内存在一类轴突束相关小胶质细胞,这些细胞仅分布于前脑胼胝体和小脑的部分轴突束周围,高表达分泌型磷蛋白1,上调与免疫细胞激活、溶酶体活性和吞噬作用相关的基因表达。

### 1.2 小胶质细胞的功能

如前所述,小胶质细胞的功能与其表型和环境有关,小胶质细胞通过识别不同类型的生物信号维持脑稳态。小胶质细胞的突起高度动态,与各种类型细胞(尤其与神经元)建立特异并复杂的细胞接触,这种动态相互作用使得小胶质细胞成为了生理及病理条件下调控神经元功能的重要因素。

除了直接接触,小胶质细胞也通过吞噬作用维持神经元功能。吞噬过程通常伴随有几种抗炎因子、生长因子和神经营养因子的释放,及促炎因子分泌的减少。尽管最初认为小胶质细胞的吞噬作用仅发生在病理条件下,即小胶质细胞监测CNS损伤并吞噬清除细胞碎片,但越来越多的发现证明小胶质细胞的吞噬作用参与多种生理过程,如通过修剪和稳定树突棘维持神经环路功能<sup>[8]</sup>。在成年神经发生巢,小胶质细胞去除凋亡的细胞碎片,这一过程伴随有小胶质细胞分泌组的改变,长期破坏小胶质细胞的吞噬作用减少成年海马神经发生<sup>[9]</sup>,小胶质细胞作为局部细胞死亡的感知者,通过吞噬分泌蛋白组维持神经发生巢内细胞增殖和存活的平衡,进而长期维持成年海马神经发生<sup>[9]</sup>。此外,小胶质细胞通过重塑细胞外基质(extracellular matrix, ECM)维持神经元功能和突触可塑性。研究表明,白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)上调小胶质细胞中的几种ECM蛋白酶,对小胶质细胞吞噬ECM是必需的,IL-33丢失导致突触和树突棘周围ECM聚集,树突棘可塑性被破坏,新生神经元整合减少<sup>[10]</sup>。

小胶质细胞分泌的神经营养因子对神经元和突触生长发育具有重要作用。神经发育过程中,小胶质细胞

分泌神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养素3(neurotrophin-3, NT3)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)等神经营养因子, 促进突触发生<sup>[11]</sup>. 其中, BDNF和IGF-1神经营养因子还可以促进神经发生过程中的神经突生长和树突棘形成, 进而促进神经元的发育成熟<sup>[12]</sup>. 此外, 小胶质细胞分泌的BDNF促进海马区神经元的突触形成, 参与记忆功能<sup>[13]</sup>.

## 2 成年海马神经发生

神经发生是指新的神经元产生的过程. 这个过程在胚胎发育早期就已开始, 持续到成年, 并存在于整个生命周期. 早在20世纪60年代, Altman和Das<sup>[14]</sup>使用放射自显影技术发现了在成年啮齿类脑内可以产生新的神经元, 生成的部位包括新皮质、海马齿状回(dental gyrus, DG)和嗅球. 现在, 越来越多的证据表明, 包括人类在内的成年哺乳类脑内至少有两个部位存在持续的神经发生, 即海马齿状回和侧脑室室下区(subventricular zone, SVZ).

### 2.1 成年海马新生神经元的发育阶段

成年海马神经发生包括一系列的神经源性级联反应, DG的NSCs通过不对称分裂产生暂时扩增祖细胞(amplifying neural progenitors, ANPs), ANPs进一步分化为成神经细胞, 存活的成神经细胞继续分化为非成熟神经元, 最终成熟为DG颗粒神经元(granular cells, GCs), 整合入已有的海马环路.

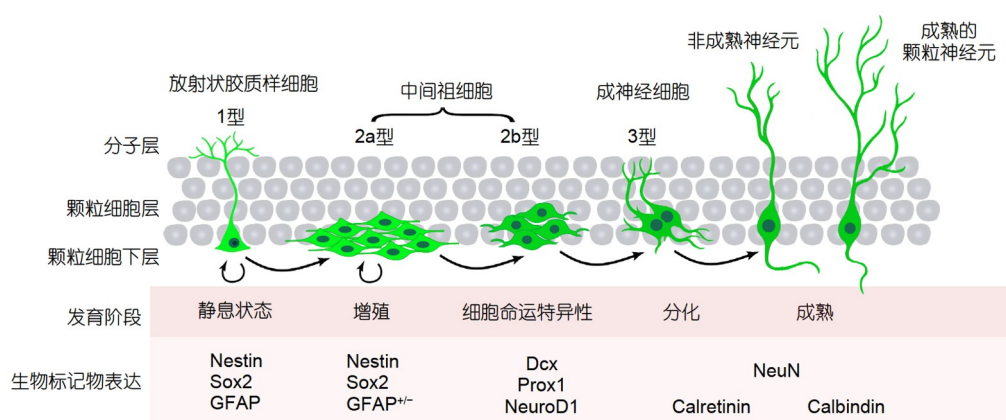
(1) 新生神经元的产生和存活. 生理条件下, 成年海马新生神经元的来源是NSCs, 在啮齿类DG, 海马NSCs具有某些星形胶质细胞的特性, 其放射状突起延伸到DG颗粒细胞层, 表达经典的星形胶质细胞标记物SOX2和GFAP, 因此海马NSCs通常也被称为放射状胶质样细胞(R细胞, 1型细胞; 图1)<sup>[15]</sup>. 通常情况下, 1型细胞为静息状态, 一旦被激活, 它们产生中间祖细胞(intermediate progenitors, 2型细胞)<sup>[16,17]</sup>. 2型细胞又分为2a型和2b型细胞, 两类细胞有近乎相似的形态, 细胞突起很短, 突起方向与DG颗粒细胞下层(subgranular zone, SGZ)平行, 细胞核不规则<sup>[18]</sup>. 2a型细胞仍然表达

胶质细胞的标记物, 但缺乏放射状胶质样细胞的典型形态. 此时的2b型细胞开始出现一些神经元特性, 表达与细胞命运特异性相关的基因, 如双皮素(doublecortin, DCX; 与神经元分化和迁移有关的蛋白)、Prox1(DG颗粒细胞发育特异性转录因子)和NeuroD1(图1)<sup>[18,19]</sup>. 在啮齿类, 2型细胞一般存活2周, 这个阶段为早期存活阶段<sup>[20]</sup>. 2周后, 存活的2型细胞进一步分化为成神经细胞(3型细胞), 3型细胞的形态、电生理和基因表达发生明显改变, 表达有丝分裂后标记物NeuN和Calretinin<sup>[19]</sup>, 3型细胞经过几周甚至几个月的成熟过程, 逐渐分化为功能性颗粒神经元, 这个阶段为有丝分裂后成熟阶段(图1)<sup>[20]</sup>.

(2) 新生神经元的形态成熟和整合. 新生神经元整合入已有的神经环路是一个复杂的高度协调的过程, 涉及到新生神经元在不同阶段上的形态和功能成熟. 1周以内新生的细胞仍位于SGZ, 有短树突, 无突触连接, 此时新生GCs感知神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA). 1~2周后, 新生GCs的树突到达DG的分子层, 轴突延伸到海马CA3区, 此时新生GCs主要与局部的GABA能神经元建立突触连接, GABA能突触的输入可以促进新生GCs的存活、形态成熟和突触整合<sup>[21]</sup>. 2~3周时, 新生GCs建立第一个神经环路, 接受来自DG的兴奋性输入, 同时投射轴突到海马CA2和CA3锥体神经元, 并传导动作电位. 3~4周时, 新生GCs的树突已经到达DG的外分子层, 开始接受来自嗅周皮质和内嗅皮质的突触输入, 同时增加与CA3锥体神经元的突触连接, 4周时能够部分建立经典的三突触海马环路. 4~8周后, 新生GCs完全整合入海马环路, 树突棘的密度达到顶峰, 但与完全成熟的GCs相比, 其兴奋性和突触可塑性仍较大, 此时的新生GCs开始参与记忆相关信息的存储. 8周的新生GCs普遍被认为是完全成熟的神经元, 形态和电生理特征与发育过程中产生的成熟GCs无明显差别, 但其仍具有较大的结构可塑性<sup>[22]</sup>.

### 2.2 成年海马神经发生的功能意义

因为海马的三突触环路与学习记忆能力高度相关, DG中新生神经元的产生也可能为学习记忆过程提供了结构和功能可塑性. 随着成年海马神经发生的发现, 大量的研究关注新生神经元如何影响认知功能以及行为. 通过使用遗传学、药理学或X射线方法去除



**图 1** 成年海马新生神经元的发育过程。放射状胶质样细胞通过不对称分裂产生中间祖细胞, 中间祖细胞经过一系列的分化和成熟过程, 形成新生颗粒神经元。GFAP, 胶质纤维酸性蛋白; DCX, 双皮素; NeuN, 神经元核; NeuroD1, 神经元分化因子1

**Figure 1** Development of adult-born neurons in the hippocampus. Intermediate progenitors are generated via asymmetric divisions of radial glia-like cells. After birth, intermediate progenitors differentiate and develop into granule cells. GFAP, glial fibrillary acidic protein; DCX, doublecortin; NeuN, neuronal nuclei; NeuroD1, neurogenic differentiation factor 1; Prox1, prospero homeobox protein 1

成年神经发生或沉默新生神经元, 越来越多的证据显示新生GCs在海马依赖的功能中有重要作用<sup>[23]</sup>。光遗传学沉默新生神经元导致小鼠特异性认知缺陷, 尤其是Morris水迷宫中的长期记忆提取和条件性恐惧任务中的情景记忆被破坏<sup>[24]</sup>。尽管成年海马神经发生在人类认知功能中的作用仍不清楚, 但有研究发现, 在阿尔茨海默症和轻度认知功能障碍患者的脑内, DG神经发生水平下降, NSCs的减少发生在tau蛋白等病理事件之前<sup>[25]</sup>, 提示海马神经发生与人类认知功能之间的相关性。

除了学习记忆功能, 成年海马神经发生也影响很多其他行为, 如成瘾、奖赏、社会行为和情绪控制等<sup>[26-28]</sup>。DG的腹侧部参与情绪控制, 之前的研究表明, 情绪、抗应激能力和某些抗抑郁药物都与DG新生颗粒神经元的产生和整合有关<sup>[29]</sup>。增强成年海马神经发生可以减少慢性应激小鼠的焦虑和抑郁样行为<sup>[30]</sup>。化学遗传学方法刺激内嗅皮质谷氨酸能神经元, 或者下调内嗅皮质神经元中*Trp8b*的水平, 都可以增加慢性社会挫败应激模型小鼠的DG新生神经元的产生及树突成熟, 减少强迫游泳试验的不动次数, 恢复自发运动行为<sup>[31]</sup>。靶向破坏DG神经发生后, 其抗抑郁作用消失, 说明刺激内嗅皮质到海马的输入是通过增强DG神经发生起到抗抑郁作用的<sup>[31]</sup>。当然, 并不是所有的抗抑郁药物都依赖于海马神经发生。DG新生神经元在整合入海马环路后, 新生神经元的兴奋性比成

熟的颗粒神经元的高, 这为DG新生神经元在某些海马依赖的功能中发挥了“特权”作用<sup>[32]</sup>。并且, DG新生神经元直接抑制成熟颗粒神经元的活性, 增加慢性应激导致的抗压能力<sup>[33]</sup>。化学遗传学方法提高DG新生神经元的兴奋性可以获得与氟西汀相似的抗抑郁作用, 这一作用不伴有新生神经元数量和增殖能力的改变, 进一步说明了新生神经元在调节抑郁和焦虑样行为中的作用<sup>[34]</sup>。

未来的工作需要更先进的技术, 如在体功能性动态成像, 来阐明不同发育阶段的成年DG新生GCs如何影响海马环路, 进而理解成年神经发生与海马功能的相关性。

## 2.3 非人灵长类/人类海马神经发生

虽然成年灵长类脑中是否存在持续性神经发生仍是有争议的, 但越来越多的研究表明灵长类脑特定区域存在神经发生。1998年, 研究人员对5名已故癌症患者的脑样本进行了形态学的研究<sup>[35]</sup>, 结果表明, 成年人脑中存在着神经发生。1999年, David等人也证明了成年恒河猴海马内存在持续的神经发生。2013年, 瑞典卡罗林斯卡研究所的研究人员发表了一系列研究证明成年人脑内的神经发生<sup>[36]</sup>, 他们利用<sup>14</sup>C观察到在人脑海马中存在大量的神经发生, 随着衰老过程适度下降。然而, 2018年Sorrells等人<sup>[37]</sup>的研究发现, 成年猕猴及人脑内的神经发生数量随着年龄的增长急剧下降, 到

儿童时期几乎就已检测不到。几周后, Boldrini等人<sup>[38]</sup>的研究结果得出相反结论: 人脑在整个生命周期都存在持续的神经发生。2019年Llorens-Martín团队证明, 即使在老年人及阿尔茨海默症患者的脑内, 海马神经发生也仍然存在, 并且神经发生水平可能与认知功能相关<sup>[25]</sup>。2021年该团队再次证明, 健康成年脑存在NSCs和非成熟神经元, 各种神经退行性疾病中新生颗粒细胞的形态发育异常, 静息/增殖NSCs的比率改变<sup>[39]</sup>。

对上述不同的研究结果, 来自全世界不同实验室的研究人员进行了一系列的分析<sup>[40-42]</sup>, 进一步综述了成年灵长类神经发生存在的证据, 并分析了以上研究过程中存在的问题, 他们认为, 尸检后时间、后固定液的类型、生物学标记物的选择、对结果分析的定量方法以及患者自身状态等都是影响神经发生程度和检测的因素。

上述研究几乎都是应用形态学方法进行观察, 然而, 应用于啮齿类动物的神经发生相关标记物是否同样适用于灵长类, 仍然存在疑问。近期, 研究者应用单细胞/单核RNA测序方法证明灵长类脑内存在成体海马神经发生, 并发现了一些新的细胞标记。Wang等人<sup>[43]</sup>应用高通量单核RNA测序技术评估了不同年龄阶段猕猴和老年人类海马体细胞的异质性与基因表达谱, 结果显示, 海马DG存在增殖的NSCs, 随着年龄的增加, NSCs的增殖能力下降。细胞轨迹分析证明了成体NSCs到非成熟神经元及成熟神经元的连续发育动态, 证实了成体海马内持续存在NSCs和新生神经元。同时, Wang等人<sup>[43]</sup>发现了一组灵长类特异性细胞标记, 如ENTPPL是灵长类特异性NSCs标记物, STMN1和STMN2是灵长类特异性非成熟神经元标记物。随后, Song团队<sup>[44]</sup>也应用单核RNA测序和机器学习的新技术发现, 从婴儿到92岁的老年人海马体内存在非成熟颗粒细胞, AD患者海马体中非成熟颗粒细胞在所有颗粒细胞中的百分比下降50%左右, 与之前报道的形态学染色结果一致(DCX<sup>+</sup>/NeuN<sup>+</sup>)<sup>[25,45]</sup>。术中新鲜取材的海马组织切片培养也证实海马DG可以产生新的颗粒细胞<sup>[44]</sup>。Liu团队<sup>[46]</sup>应用单细胞RNA测序证实成年食蟹猴海马存在神经发生过程中的关键细胞类型, 包括放射状胶质样细胞、中间祖细胞和成神经细胞。细胞分化轨迹分析完整重构了神经发生分子过程。

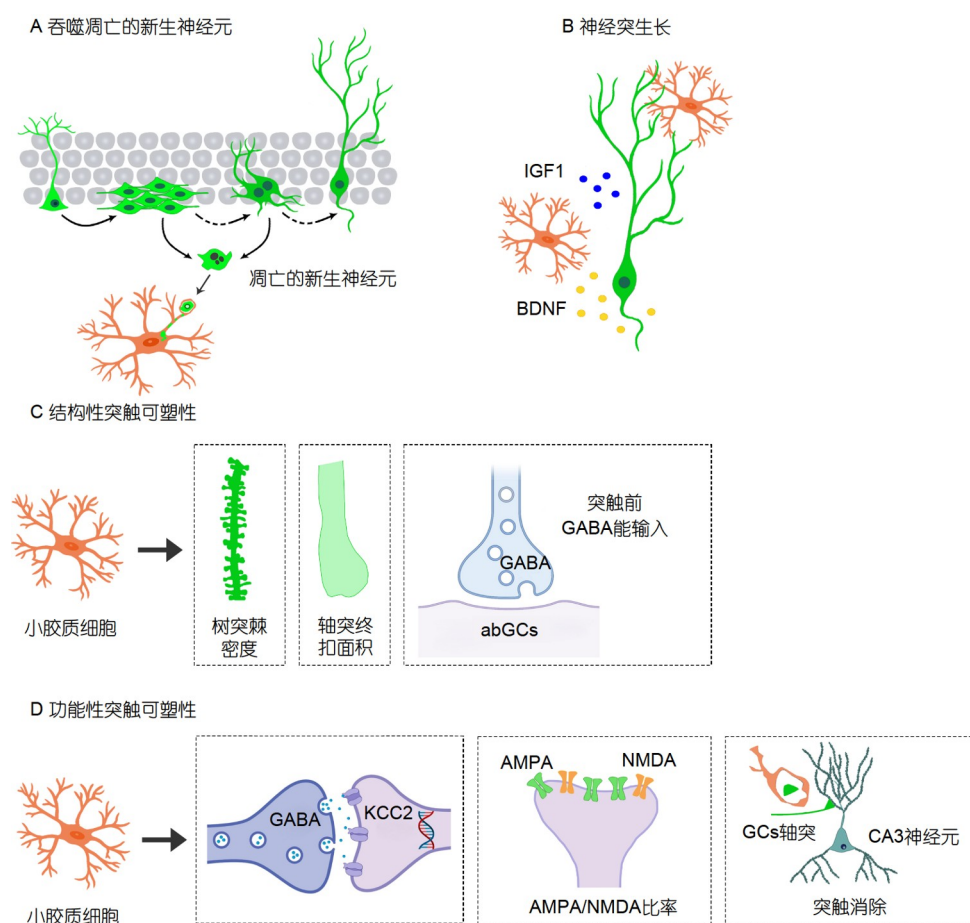
### 3 小胶质细胞参与成年海马神经发生

小胶质细胞在胚胎发育早期进入大脑, 其数量在出生后达到峰值。小鼠海马小胶质细胞的密度在出生后15天左右达到最大<sup>[1]</sup>, 表明小胶质细胞可能从出生后早期就影响海马神经发生。在成年神经发生区, 小胶质细胞几乎与所有的发育不同阶段的NSCs建立密切的联系。小胶质细胞通过吞噬作用消除凋亡的ANPs和成神经细胞, 维持神经发生巢的稳态<sup>[47]</sup>。此外, 小胶质细胞可能通过分泌不同的因子调节神经发生, 这些因子影响新生神经元的增殖、分化和存活<sup>[48]</sup>, 遗传性去除小胶质细胞减少海马成神经细胞的存活<sup>[49]</sup>。与其他脑区相比, 神经发生巢内的小胶质细胞具有异质性, 如表达吞噬作用相关基因*Clec7a*的小胶质细胞仅存在于神经发生区<sup>[50]</sup>。

#### 3.1 小胶质细胞调节成年海马新生神经元的存活和分化

如前所述, DG中的NSCs经过几个阶段发育成熟为GCs, 然而, 到第4周末, 仅有很少一部分的新生神经元整合入海马环路, 大部分新生GCs发生死亡。在啮齿类, 细胞死亡发生在两个阶段, 约60%的细胞在ANPs分裂后24~48小时内死亡<sup>[16]</sup>, 第二个阶段约是细胞出生后12~16天, 即晚期ANPs到早期成神经细胞之间的过渡阶段<sup>[16]</sup>。研究表明, 新生GCs的死亡方式为凋亡, 凋亡的新生GCs随后被小胶质细胞吞噬清除<sup>[47]</sup>。小胶质细胞的吞噬作用由静息的分枝样小胶质细胞完成, 其突起末端包裹住凋亡细胞, 形成“球链样”结构的吞噬囊(图2)。吞噬过程不伴随有小胶质细胞的形态改变(胞体肥大、突起短粗)和炎症相关标记物表达的升高(CD11b和CD68低表达)<sup>[47]</sup>。并且, 小胶质细胞的吞噬特性不会随着年龄的增加或炎症环境而发生改变。在慢性小胶质细胞吞噬通路敲除小鼠中, DG成神经细胞的产生和新生GCs的数量都下降, 转录组分析显示, 吞噬诱导小胶质细胞中一系列神经发生相关基因的表达改变, 包括营养因子、多肽和细胞外基质等<sup>[9]</sup>。这些研究表明, 小胶质细胞的吞噬作用对于海马神经发生的长期维持是必需的。

除了吞噬作用, 小胶质细胞也参与ANPs向成神经细胞的分化及存活。研究表明, 小胶质细胞条件培养基



**图 2** 小胶质细胞调节成年海马神经发生. A: 在成年海马神经发生区, 小胶质细胞吞噬凋亡细胞以维持神经发生巢的稳态; B: GCs产生后的前3周, 小胶质细胞通过直接接触或分泌神经营养因子, 如IGF-1和BDNF, 促进新生GCs的神经突生长; C: GCs产生后2~8周, 小胶质细胞调节其结构性突触可塑性. 小胶质细胞调控新生GCs树突棘密度和轴突终末的面积, 最终影响GCs的输入和输出突触的整合能力. 此外, 小胶质细胞可能通过调节GABA能对GCs的输入影响GCs的成熟和存活; D: GCs产生后4~8周, 小胶质细胞调节功能性突触可塑性. 小胶质细胞释放的BDNF通过促进神经元KCC2转运体的表达增加, 使得成熟神经元的GABA作用由兴奋性向抑制性改变, 促进神经元成熟. 并且, 小胶质细胞调节突触后AMPA/NMDA比率, 进而控制突触效能, 也可通过突触吞噬影响突触可塑性

**Figure 2** Regulation of adult neurogenesis by microglia. A: In the hippocampal neurogenesis region, microglia eliminates the apoptotic newborn cells by phagocytosis to maintain the homeostasis of neurogenic niches; B: during the first 3 weeks after GCs birth, microglia modulate the neurite growth by direct interaction with GCs or secretion of neurotrophic factors such as IGF-1 and BDNF; C: microglia modulate structural synaptic plasticity at 2–8 weeks after GCs birth. Microglia regulate the density of dendritic spines and bonton area of newborn GCs, and ultimately affect input and output synaptic integration of GCs. In addition, microglia may influence maturation and survival of GCs by modulating GABAergic synaptic inputs to GCs; D: microglia modulate functional synaptic plasticity at 4 to 8 weeks after GCs birth. BDNF released by microglia change the function of GABA from excitatory to inhibitory by promoting the KCC2 expression in neurons, thus promoting their maturation. In addition, microglia can regulate the levels of postsynaptic AMPA/NMDA ratio to control synaptic efficiency, and also can affect synaptic plasticity by synapse elimination

增加体外培养NSCs向神经元分化的比例, 这一作用可能是由小胶质细胞释放的可溶性因子介导<sup>[51]</sup>. 过表达IL-4的小胶质细胞合成和分泌BDNF的水平升高, 其条件培养基可增加体外培养NSCs的分化能力, 阻断BDNF通路减少DCX<sup>+</sup>细胞的分化比例<sup>[52]</sup>. 白喉毒素诱导小胶质细胞死亡后, DG新生成神经细胞的存活能力降低, RNA测序显示, 与海马其他部分的小胶质细胞相

比, 仅有DG小胶质细胞对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激有反应, DG小胶质细胞对于VEGF介导的神经发生的增加是必需的<sup>[49]</sup>.

### 3.2 小胶质细胞调节成年海马新生神经元的神经突生长

神经突生长包括神经突的起始、延长(包括分支)

和轴突树突的最终稳定. GCs出生后的前3周, 这些细胞的树突向DG的分子层延伸, 轴突向海马CA3/CA2区延伸, 小胶质细胞与GCs的接触可能调节了GCs的神经突发芽(图2). 小胶质细胞功能失调的小鼠模型研究表明, 小胶质细胞参与成年新生GCs树突树的发芽. 膜泡分选蛋白35(vacuolar sorting protein, VSP35)和CX3CR1缺失的小鼠都显示出新生GCs树突树长度和复杂性的减少, 并伴随小胶质细胞形态和密度的改变<sup>[53,54]</sup>. 虽然这些数据表明小胶质细胞在成熟GCs的神经突生长中发挥作用, 但其机制尚不清楚. 这些作用可能是由小胶质细胞与神经元的直接接触介导, 因为小胶质细胞与3~7周新生GCs的树突建立了稳定和短暂的接触<sup>[55]</sup>. 此外, 小胶质细胞还可能通过新生的苔藓纤维轴突向CA3投射途中的胞啃作用控制轴突发芽, 因为小胶质细胞在发育过程中参与了这个过程<sup>[56]</sup>.

小胶质细胞对成熟GCs神经突生长的作用也可能是由IGF-1和BDNF等可溶性因子的局部释放介导的(图2). IGF-1和BDNF是已知的神经突生长促进因子, 主动运动上调小胶质细胞中IGF-1和BDNF的表达<sup>[57]</sup>, 增加小鼠新生GCs树突的复杂性<sup>[58]</sup>. 然而, 小胶质细胞BDNF对成熟GCs树突发芽的作用可能很小, 因为它主要依赖于BDNF的自分泌产生<sup>[13]</sup>. 选择性去除小胶质细胞中的BDNF并不会改变新生GCs的树突形态(包括树突长度、分支数和树突复杂性)<sup>[13]</sup>. 在同一研究中, BDNF的自分泌缺乏并不影响轴突发芽, 这就为小胶质细胞BDNF作用于轴突提供了可能性. 小胶质细胞BDNF通过与神经营养因子受体p75结合促进轴突的形成. 以上数据表明, 小胶质细胞可能通过直接接触新生GCs神经突并释放神经营养因子参与新生GCs神经突的发芽, 在未来的研究中还需要直接的证据来验证这种可能性.

### 3.3 小胶质细胞调节成年神经发生的结构性突触可塑性

突触的结构可塑性涉及突触前和突触后成分形态变化: 突触的消除、形成和重塑. 新生GCs突触结构可塑性的关键期是生后2~8周. 小胶质细胞可能参与了GCs结构突触动力学的调节, 因为它们在神经元发育、病理和生理激活过程中促进突触结构的可塑性. 一些证据表明, 小胶质细胞通过建立小胶质细胞-神经元突触元件的接触和释放可溶性因子来发挥突触重塑

的作用(图2).

发育过程中, 小胶质细胞在剩余突触的生理性去除, 即突触修剪中有重要作用<sup>[59]</sup>. 以往的研究数据表明, 小胶质细胞参与了2~8周成熟GCs的突触结构重塑, 在CX3CR1或VSP35缺失的成年小鼠海马中, 新生GCs的树突棘密度降低, 轴突终末的面积减少, 导致GCs的输入和输出突触的整合能力缺失<sup>[53,54]</sup>. 除了突触修剪, 小胶质细胞也可能干扰突触区域以避免突触沟通. 小胶质细胞可能会干扰成熟GCs接收GABA能输入, 腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导全身炎症后, 小胶质细胞干扰小鼠皮层的抑制性突触<sup>[60]</sup>, 这表明这种干扰可能会对GCs的成熟产生影响. 据此推测, 当GABA兴奋时(GCs产生后4周), 小胶质细胞对GABA能突触的干扰可能会降低GCs的成熟和存活; 当GABA抑制时(GCs出生后4周之前), 减少GCs的抑制输入提高GCs兴奋性. 这些数据表明, 小胶质细胞可能通过与神经元的相互作用调节成熟GCs的突触可塑性.

### 3.4 小胶质细胞调节成年神经发生的功能性突触可塑性

有研究表明, 小胶质细胞参与了发育和病理条件下功能性突触成熟的不同方面, 从而提示它们可能参与新生GCs的功能性突触成熟. 首先, 小胶质细胞释放的BDNF通过影响神经元氯化钾协同转运蛋白2(potassium chloride cotransporters 2, KCC2)的表达调节GABA的抑制性作用<sup>[61]</sup>, 神经元成熟过程中KCC2增加, 使得成熟神经元的GABA作用由兴奋性向抑制性改变. 新生GCs的最终成熟涉及KCC2转运体表达的增加, 以感知GABA是抑制的, 这是GCs成熟的一个基本变化. 其次, 小胶质细胞可能参与了成年新生GCs谷氨酸兴奋性连接的成熟. GCs成熟的一个相关步骤是兴奋性突触上AMPA受体的插入, 发育过程中小胶质细胞参与了这一过程. 小胶质细胞通过调节突触后AMPA和NMDA受体的水平控制突触效能<sup>[62]</sup>, AMPA受体水平增加对于突触由沉默向功能性转变至关重要, AMPA/NMDA受体比率的升高与小胶质细胞的功能有关, CX3CR1缺失的小鼠皮层中AMPA/NMDA受体的比率显著下降<sup>[63]</sup>. 此外, 小胶质细胞也可能通过释放BDNF和促进高含量的GluN2B参与了4~8周成熟GCs突触可塑性的维持<sup>[12]</sup>.

突触竞争可能是GCs有效整合入现存神经环路的机制之一, GCs延伸轴突到CA3锥体细胞,与成熟颗粒细胞以活性依赖性方式竞争突触。有研究表明, GCs形成的突触整合入神经环路替代旧的突触,旧的突触被小胶质细胞清除<sup>[64]</sup>。因此,小胶质细胞的突触吞噬可能参与了GCs整合入神经环路过程中的突触清除(图2)。

## 4 脑外伤后干预小胶质细胞以调控成年海马神经发生

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)伴随有神经炎症和神经发生的改变<sup>[65]</sup>。流行病学调查显示,认知功能障碍是TBI最常见的并发症,约30%的TBI患者都有一定程度的认知功能下降。小胶质细胞介导的神经炎症是TBI引起的慢性神经退行性变的主要病理原因。因此,干预小胶质细胞调控成年神经发生以改善TBI后的认知功能具有重要意义。

### 4.1 TBI影响成年海马神经发生

TBI后海马DG神经发生的改变仍然是存在争议的, TBI可增加,降低或不改变DG神经发生<sup>[66]</sup>。例如,中度TBI后, DG神经元选择性死亡,其中80%的死亡神经元位于内颗粒细胞层,大部分为新生的非成熟神经元<sup>[67]</sup>。TBI通过内质网应激减少海马新生神经元的数量<sup>[68]</sup>。然而,液压冲击损伤(fluid percussion injury, FPI)所引起的轻度TBI增加DG增殖细胞、成神经细胞/非成熟神经元和存活的新生神经元的数量,刺激海马神经发生<sup>[69]</sup>。抑制TBI诱导的海马DG新生成神经细胞破坏大鼠的自发性认知功能恢复<sup>[70]</sup>。结果不一致的原因可能是所用的脑损伤模型不同,脑损伤严重程度不同,评价神经发生的方法不同等。

虽然有大量的研究表明TBI可以增加海马NSCs的增殖反应,但内源性神经发生在脑损伤和修复中的作用仍是有争议的。有研究报道, TBI诱导的祖细胞增殖反应会耗尽NSCs池<sup>[70]</sup>,并且新生的增殖细胞表现出各种形态和电生理异常。可控性皮层损伤后,新生神经元的树突结构发生改变,表现为胞体近端的树突分支增加,胞体与第一个树突分支之间的距离变短,总树突长度增加<sup>[71]</sup>。FPI导致新生颗粒神经元基树突投射到门区,并且形态异常<sup>[72]</sup>。除了形态异常, TBI后DG新生

神经元也可能异位迁移到海马门区或颗粒细胞层的外2/3层<sup>[72-74]</sup>。有研究表明,虽然TBI改变了DG新生神经元的形态和迁移方式,但新生神经元的树突棘密度不变, TBI后4周,新生神经元可以完全整合入海马环路,具有正常的电生理功能特性<sup>[71]</sup>。

尽管TBI诱导的神经发生的增强可能有一些不利影响,如增加TBI后的癫痫易感性<sup>[70]</sup>,但通过动员脑的内源性自我修复机制以治疗脑损伤仍是目前极具前景的再生策略。更好地理解TBI后内源性神经发生是如何调节的,以及怎样进一步增强DG神经发生或延长DG的增殖反应,可能为脑损伤修复带来新的希望。

### 4.2 TBI后小胶质细胞介导的炎症反应

TBI后,原发性损伤主要包括神经元死亡和轴突断裂,伴随TBI原发性损伤的是以炎症反应为主要过程的继发性损伤。TBI发生后的几分钟内,神经炎症反应便迅速开始。白细胞是TBI后第一个从外周血浸润到脑损伤区的细胞<sup>[75]</sup>,白细胞通过吞噬作用清除细胞碎片,但也会释放神经毒性介质进一步加重脑组织损伤<sup>[76]</sup>。面对脑损伤局部的趋化因子信号,单核细胞从外周血募集到损伤脑,分化为巨噬细胞<sup>[77]</sup>。同时,脑内的胶质细胞被激活,损伤周围的星形胶质细胞变为反应性星形胶质细胞,释放细胞因子和趋化因子,募集更多的外周血免疫细胞进入脑,并激活脑内的固有免疫细胞——小胶质细胞。如前所述,激活的小胶质细胞改变其分支样形态,转变为阿米巴样形态。脑损伤后,小胶质细胞表现为两个表型, M1表型和M2表型,激活的M1型小胶质细胞表达iNOS, CD32, CD86等经典标记物,分泌IL-1 $\beta$ , IL-6和TNF $\alpha$ 等促炎因子,产生炎症反应。M2型小胶质细胞表达CD163, CD206, 精氨酸酶-1, Ym1/2等标记物,产生IL-10和TGF- $\beta$ 等细胞因子,抑制炎症反应。TBI后, M1和M2型小胶质细胞共同协调炎症反应,促进脑损伤后的组织重塑和修复。然而,实验研究和临床数据证明,中度到重度的TBI或反复发生的轻度TBI后, M1型小胶质细胞表型会长期持续存在于脑内,限制了脑组织修复<sup>[78-80]</sup>。在脑损伤的慢性期,小胶质细胞介导的神经炎症不仅加重神经损伤,还导致慢性神经退行性病变。例如, Coughlin等人<sup>[81]</sup>研究发现,前国家足球运动员退役后10年,脑内慢性激活的小胶质细胞仍然存在。单细胞测序显示,弥漫性脑损伤慢性期的炎症反应是由小胶质细胞介

导的, 脑损伤前去除小胶质细胞可以恢复与炎症相关的基因表达<sup>[65]</sup>.

TBI后, 神经炎症对成年神经发生的影响可以是促进作用, 也可以是破坏作用. LPS诱导的神经炎症激活大量的M1型小胶质细胞, 破坏成年海马神经发生<sup>[82]</sup>. 大量的研究也证明, M1型小胶质细胞产生的促炎因子, 如IL-1 $\beta$ , IL-6和TNF $\alpha$ , 抑制神经发生. 相反, IL-4可以诱导M2型小胶质细胞的产生, 通过增加IGF-1或BDNF的释放, 促进体外共培养体系中NSCs的神经发生<sup>[52,83]</sup>. 小胶质细胞分泌的其他保护性成分, 如包含有microRNA-124(小胶质细胞中高表达)的外泌体, 可以增加TBI后M2型小胶质细胞的比例, 促进抗炎因子的释放, 提高成年海马NSCs的增殖和神经元分化, 改善海马认知功能<sup>[84]</sup>.

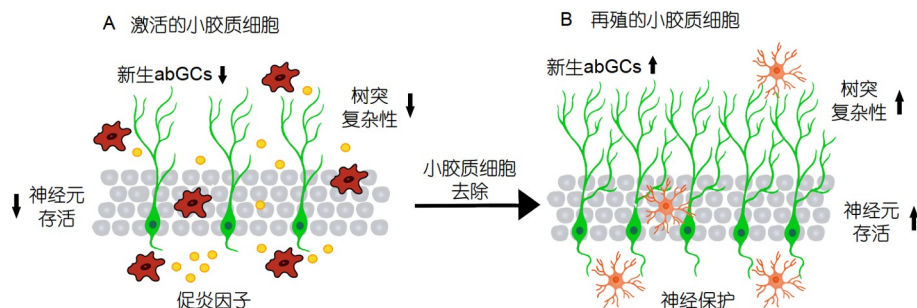
#### 4.3 干预小胶质细胞调控成年神经发生的治疗意义

近年来, 通过药理学抑制剂或遗传学手段去除小胶质细胞可以逆转异常小胶质激活和神经炎症, 起到治疗作用(图3)<sup>[85]</sup>. 例如, 在神经元死亡模型中, 炎症因子表达升高, 神经元的丢失代偿性地引起存活神经元突触发生的增加, 损伤之后去除小胶质细胞减少炎症反应, 抑制小胶质细胞的突触修剪, 增加树突棘密度, 进而恢复认知功能<sup>[86]</sup>.

弥漫性TBI诱导静息的小胶质细胞产生杆状小胶质细胞, 引起大脑皮质的慢行持续性炎症反应, 单细胞测序显示, TBI下调与神经元存活、神经突生长和突

触发生等有关的基因, 减少皮质神经元树突的复杂性. TBI前去除小胶质细胞可以减少杆状小胶质细胞的形成, 降低与补体系统、吞噬、干扰素信号、炎症和趋化因子相关的基因表达, 恢复与神经元功能有关的基因及神经元树突的复杂性, 进而改善动物的认知功能<sup>[65,87]</sup>. 同样地, Willis等人<sup>[88]</sup>证明, 脑外伤后干预小胶质细胞影响神经损伤修复和神经发生. 脑外伤引起小鼠学习记忆功能下降, 减少海马DCX<sup>+</sup>细胞数量. 脑外伤前短期去除小胶质细胞以诱导其再殖, 再殖的小胶质细胞改善了小鼠的学习记忆功能, 刺激了脑外伤后的功能性神经发生<sup>[88]</sup>. RNA测序显示, 再殖的小胶质细胞有独特的转录模式, 其高表达编码伤口愈合和修复有关的基因, 为DCX<sup>+</sup>细胞的存活提供了有利的微环境, 进而引起了小鼠认知功能的恢复<sup>[88]</sup>. 与脑外伤的效果相似, 衰老脑内小胶质细胞的去除/再殖也保护了神经元的功能和认知能力<sup>[89]</sup>. 使用去除/再殖的小胶质细胞干预方法, 恢复了CNS的免疫组分, 促进了神经发生和突触发生<sup>[89]</sup>. 这些研究的证据表明, 脑损伤后的小胶质细胞为提高脑重塑和修复奠定了基础.

因为大部分神经系统疾病都存在小胶质细胞功能紊乱和成年神经发生的改变, 作为一种内源性修复机制, 通过调控小胶质细胞以促进成年神经发生似乎是更有前景的方法. 然而, 也有研究表明, 去除内源性小胶质细胞加剧实验性缺血性脑卒中后的炎症反应和急性脑损伤<sup>[90]</sup>. 此外, 集落刺激因子1受体(colony stimulating factor, CSF1R)的小分子抑制剂可能不仅作用于脑内的小胶质细胞, 也对其他组织中表达CSF1R的巨



**图 3** 干预小胶质细胞调控成年神经发生的治疗意义. A: 脑损伤后, 激活的小胶质细胞分泌促炎因子, 导致新生GCs的存活和数量减少, 树突复杂性降低, 神经发生被破坏; B: 通过一定策略去除小胶质细胞并诱导其再殖可以逆转异常的小胶质细胞功能, 恢复新生GCs的存活、数量和树突复杂性, 提高神经发生水平. abGCs: 成年新生颗粒细胞

**Figure 3** Therapeutic significance of modulating adult neurogenesis by microglia. A: After brain injury, activated microglia secrete pro-inflammatory factors, which decrease the survival rate and number of newborn GCs, reduce the dendritic complexity, and aggravate neurogenesis; B: microglia depletion/repopulation by several strategies can reverse the abnormal microglia functions, thus increase the survival and number of newborn GCs and dendritic complexity, and improve neurogenesis

噬细胞有影响<sup>[91]</sup>, 并且影响外周免疫反应. 在稳态条件下, 尽管小胶质细胞去除后, 神经发生巢能够自我维持和调节, 但有研究表明, 小胶质细胞去除影响SVZ来源的嗅球颗粒神经元的功能特性<sup>[92,93]</sup>. 因此, 小胶质细胞的去除/再殖作为一种新的免疫调节治疗方法, 也需要注意其特异性以避免副作用. 未来的研究需要研发出仅靶向小胶质细胞的特异性药物, 并进一步阐明小胶质细胞去除/再殖引起神经保护和神经修复的机制.

## 5 总结与展望

成年海马可以持续产生新的神经元, 新生神经元整合入海马环路是一个复杂的高度协调的过程, 涉及一系列的形态和功能成熟, 探究新生神经元环路整合的机制对于理解海马功能是必要的. 小胶质细胞调控神经发生的各个阶段, 包括神经干/祖细胞的增殖、调

亡和分化. 小胶质细胞通过与不同发育阶段的新生神经元建立接触或通过释放可溶性因子, 调节新生神经元的存活、神经突生长、突触的形成和消亡. 然而, 脑损伤后, 神经发生受到影响, 这一作用可能是由小胶质细胞功能异常所导致. 近年来, 小胶质细胞去除模型为在体研究小胶质细胞的功能提供了新方法, 遗传学方法或使用治疗性药物可以逆转功能异常的小胶质细胞, 恢复正常的神经发生水平, 改善功能, 提示通过调节小胶质细胞以控制神经发生可能为脑损伤或神经退行性疾病提供了新的治疗靶点. 未来的研究需要进一步阐明在脑损伤状态下, 促使小胶质细胞功能失调以及调控小胶质细胞影响神经发生的机制. 此外, 有文献报道小胶质细胞去除可能会影响星形胶质细胞<sup>[87]</sup>, 因为星形胶质细胞对成年海马神经发生同样具有调节作用<sup>[94]</sup>, 未来的研究也需要进一步探究星形胶质细胞-小胶质细胞之间的相互作用对成年神经发生的影响.

## 参考文献

- Hattori Y. The behavior and functions of embryonic microglia. *Anat Sci Int*, 2022, 97: 1–14
- Zhan L, Krabbe G, Du F, et al. Proximal recolonization by self-renewing microglia re-establishes microglial homeostasis in the adult mouse brain. *PLoS Biol*, 2019, 17: e3000134
- Kwon H S, Koh S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*, 2020, 9: 42
- Mesquida-Veny F, Del Río J A, Hervera A. Macrophagic and microglial complexity after neuronal injury. *Prog Neurobiol*, 2021, 200: 101970
- Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, et al. Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration. *Cell*, 2018, 173: 1073–1081
- Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, et al. Microglia heterogeneity in the single-cell era. *Cell Rep*, 2020, 30: 1271–1281
- Hammond T R, Dufort C, Dissing-Olesen L, et al. Single-cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes. *Immunity*, 2019, 50: 253–271.e6
- Kurematsu C, Sawada M, Ohmuraya M, et al. Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. *J Exp Med*, 2022, 219
- Diaz-Aparicio I, Paris I, Sierra-Torre V, et al. Microglia actively remodel adult hippocampal neurogenesis through the phagocytosis secretome. *J Neurosci*, 2020, 40: 1453–1482
- Nguyen P T, Dorman L C, Pan S, et al. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity. *Cell*, 2020, 182: 388–403.e15
- Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron*, 2013, 77: 10–18
- Parkhurst C N, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 2013, 155: 1596–1609
- Wang L, Chang X, She L, et al. Autocrine action of BDNF on dendrite development of adult-born hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2015, 35: 8384–8393
- Altman J, Das G D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*, 1965, 124: 319–335
- Moss J, Gebara E, Bushong E A, et al. Fine processes of Nestin-GFP-positive radial glia-like stem cells in the adult dentate gyrus ensheath local

- synapses and vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E2536–E2545
- 16 Pilz G A, Bottes S, Betizeau M, et al. Live imaging of neurogenesis in the adult mouse hippocampus. *Science*, 2018, 359: 658–662
  - 17 Urbán N, Blomfield I M, Guillemot F. Quiescence of adult mammalian neural stem cells: a highly regulated rest. *Neuron*, 2019, 104: 834–848
  - 18 Llorens-Martín M, Rábano A, Ávila J. The ever-changing morphology of hippocampal granule neurons in physiology and pathology. *Front Neurosci*, 2016, 9
  - 19 Sánchez-Huerta K, García-Martínez Y, Vergara P, et al. Thyroid hormones are essential to preserve non-proliferative cells of adult neurogenesis of the dentate gyrus. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 76: 1–10
  - 20 Kempermann G, Song H, Gage F H. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a018812
  - 21 Sibbe M, Kulik A. GABAergic regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 5497–5510
  - 22 Kerloch T, Clavreul S, Goron A, et al. Dentate granule neurons generated during perinatal life display distinct morphological features compared with later-born neurons in the mouse hippocampus. *Cereb Cortex*, 2019, 29: 3527–3539
  - 23 Toda T, Gage F H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell Tissue Res*, 2018, 373: 693–709
  - 24 Tronel S, Belnoue L, Grosjean N, et al. Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus*, 2012, 22: 292–298
  - 25 Moreno-Jiménez E P, Flor-García M, Terreros-Roncal J, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2019, 25: 554–560
  - 26 Malberg J E, Eisch A J, Nestler E J, et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 2000, 20: 9104–9110
  - 27 Noonan M A, Bulin S E, Fuller D C, et al. Reduction of adult hippocampal neurogenesis confers vulnerability in an animal model of cocaine addiction. *J Neurosci*, 2010, 30: 304–315
  - 28 Seib D R, Espinueva D F, Floresco S B, et al. A role for neurogenesis in probabilistic reward learning. *Behav Neurosci*, 2020, 134: 283–295
  - 29 Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility—linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 335–346
  - 30 Hill A S, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 2368–2378
  - 31 Yun S, Reynolds R P, Petrof I, et al. Stimulation of entorhinal cortex–dentate gyrus circuitry is antidepressive. *Nat Med*, 2018, 24: 658–666
  - 32 Ge S, Yang C, Hsu K, et al. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron*, 2007, 54: 559–566
  - 33 Anacker C, Luna V M, Stevens G S, et al. Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature*, 2018, 559: 98–102
  - 34 Tunc-Ozcan E, Peng C Y, Zhu Y, et al. Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors. *Nat Commun*, 2019, 10: 3768
  - 35 Eriksson P S, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 1998, 4: 1313–1317
  - 36 Spalding K L, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 2013, 153: 1219–1227
  - 37 Sorrells S F, Paredes M F, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, 2018, 555: 377–381
  - 38 Boldrini M, Fulmore C A, Tartt A N, et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell*, 2018, 22: 589–599.e5
  - 39 Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez E P, Flor-García M, et al. Impact of neurodegenerative diseases on human adult hippocampal neurogenesis. *Science*, 2021, 374: 1106–1113
  - 40 Kempermann G, Gage F H, Aigner L, et al. Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell*, 2018, 23: 25–30
  - 41 Flor-García M, Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez E P, et al. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nat Protoc*, 2020, 15: 668–693
  - 42 Moreno-Jiménez E P, Terreros-Roncal J, Flor-García M, et al. Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans. *J Neurosci*, 2021, 41: 2541–2553
  - 43 Wang W, Wang M, Yang M, et al. Transcriptome dynamics of hippocampal neurogenesis in macaques across the lifespan and aged humans. *Cell Res*, 2022, 32: 729–743
  - 44 Zhou Y, Su Y, Li S, et al. Molecular landscapes of human hippocampal immature neurons across lifespan. *Nature*, 2022, 607: 527–533
  - 45 Tobin M K, Musaraca K, Disouky A, et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients. *Cell Stem*

- [Cell](#), 2019, 24: 974–982.e3
- 46 Hao Z Z, Wei J R, Xiao D, et al. Single-cell transcriptomics of adult macaque hippocampus reveals neural precursor cell populations. [Nat Neurosci](#), 2022, 25: 805–817
- 47 Sierra A, Encinas J M, Deudero J J P, et al. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. [Cell Stem Cell](#), 2010, 7: 483–495
- 48 Araki T, Ikegaya Y, Koyama R. The effects of microglia- and astrocyte-derived factors on neurogenesis in health and disease. [Eur J Neurosci](#), 2021, 54: 5880–5901
- 49 Kreisel T, Wolf B, Keshet E, et al. Unique role for dentate gyrus microglia in neuroblast survival and in VEGF-induced activation. [Glia](#), 2019, 67: 594–618
- 50 Stratoulis V, Venero J L, Tremblay M E, et al. Microglial subtypes: diversity within the microglial community. [EMBO J](#), 2019, 38: e101997
- 51 Aarum J, Sandberg K, Haerberlein S L B, et al. Migration and differentiation of neural precursor cells can be directed by microglia. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2003, 100: 15983–15988
- 52 Zhang J, Rong P, Zhang L, et al. IL4-driven microglia modulate stress resilience through BDNF-dependent neurogenesis. [Sci Adv](#), 2021, 7: eabb9888
- 53 Appel J R, Ye S, Tang F, et al. Increased microglial activity, impaired adult hippocampal neurogenesis, and depressive-like behavior in microglial VPS35-depleted mice. [J Neurosci](#), 2018, 38: 5949–5968
- 54 Bolós M, Perea J R, Terreros-Roncal J, et al. Absence of microglial CX3CR1 impairs the synaptic integration of adult-born hippocampal granule neurons. [Brain Behav Immun](#), 2018, 68: 76–89
- 55 Chugh D, Ekdahl C T. Interactions between microglia and newly formed hippocampal neurons in physiological and seizure-induced inflammatory environment. [Brain Plast](#), 2016, 1: 215–221
- 56 Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, et al. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. [Nat Commun](#), 2018, 9: 1228
- 57 Littlefield A M, Setti S E, Priester C, et al. Voluntary exercise attenuates LPS-induced reductions in neurogenesis and increases microglia expression of a proneurogenic phenotype in aged mice. [J Neuroinflammation](#), 2015, 12: 138
- 58 Trincherio M F, Buttner K A, Sulkas Cuevas J N, et al. High plasticity of new granule cells in the aging hippocampus. [Cell Rep](#), 2017, 21: 1129–1139
- 59 Mosser C A, Baptista S, Arnoux I, et al. Microglia in CNS development: Shaping the brain for the future. [Prog Neurobiol](#), 2017, 149–150: 1–20
- 60 Chen Z, Jalabi W, Hu W, et al. Microglial displacement of inhibitory synapses provides neuroprotection in the adult brain. [Nat Commun](#), 2014, 5: 4486
- 61 Ferrini F, Trang T, Mattioli T A M, et al. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal  $\text{Cl}^-$  homeostasis. [Nat Neurosci](#), 2013, 16: 183–192
- 62 Renger J J, Egles C, Liu G. A developmental switch in neurotransmitter flux enhances synaptic efficacy by affecting AMPA receptor activation. [Neuron](#), 2001, 29: 469–484
- 63 Hoshiko M, Arnoux I, Avignone E, et al. Deficiency of the microglial receptor CX3CR1 impairs postnatal functional development of thalamocortical synapses in the barrel cortex. [J Neurosci](#), 2012, 32: 15106–15111
- 64 Toni N, Sultan S. Synapse formation on adult-born hippocampal neurons. [Eur J Neurosci](#), 2011, 33: 1062–1068
- 65 Witcher K G, Bray C E, Chunchai T, et al. Traumatic brain injury causes chronic cortical inflammation and neuronal dysfunction mediated by microglia. [J Neurosci](#), 2021, 41: 1597–1616
- 66 Wang X, Gao X, Michalski S, et al. Traumatic brain injury severity affects neurogenesis in adult mouse hippocampus. [J Neurotrauma](#), 2016, 33: 721–733
- 67 Gao X, Deng-Bryant Y, Cho W, et al. Selective death of newborn neurons in hippocampal dentate gyrus following moderate experimental traumatic brain injury. [J Neurosci Res](#), 2008, 86: 2258–2270
- 68 Hood K N, Zhao J, Redell J B, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to the loss of newborn hippocampal neurons after traumatic brain injury. [J Neurosci](#), 2018, 38: 2372–2384
- 69 Clark L R, Yun S, Acquah N K, et al. Mild traumatic brain injury induces transient, sequential increases in proliferation, neuroblasts/immature neurons, and cell survival: a time course study in the male mouse dentate gyrus. [Front Neurosci](#), 2020, 14: 612749

- 70 Neuberger E J, Swietek B, Corrubia L, et al. Enhanced dentate neurogenesis after brain injury undermines long-term neurogenic potential and promotes seizure susceptibility. *Stem Cell Rep*, 2017, 9: 972–984
- 71 Villasana L E, Kim K N, Westbrook G L, et al. Functional integration of adult-born hippocampal neurons after traumatic brain injury. *eNeuro*, 2015, 2: ENEURO.0056-15.2015
- 72 Robinson C, Apgar C, Shapiro L A. Astrocyte hypertrophy contributes to aberrant neurogenesis after traumatic brain injury. *Neural Plast*, 2016, 2016: 1–10
- 73 Hao P, Duan H, Hao F, et al. Neural repair by NT3-chitosan via enhancement of endogenous neurogenesis after adult focal aspiration brain injury. *Biomaterials*, 2017, 140: 88–102
- 74 Shapiro L A. Altered hippocampal neurogenesis during the first 7 days after a fluid percussion traumatic brain injury. *Cell Transplant*, 2017, 26: 1314–1318
- 75 Liu N, Han J, Li Y, et al. Recombinant annexin A2 inhibits peripheral leukocyte activation and brain infiltration after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 173
- 76 Rhodes J. Peripheral immune cells in the pathology of traumatic brain injury? *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17: 122–130
- 77 Hsieh C L, Kim C C, Ryba B E, et al. Traumatic brain injury induces macrophage subsets in the brain. *Eur J Immunol*, 2013, 43: 2010–2022
- 78 Acosta S A, Tajiri N, Shinozuka K, et al. Long-term upregulation of inflammation and suppression of cell proliferation in the brain of adult rats exposed to traumatic brain injury using the controlled cortical impact model. *PLoS ONE*, 2013, 8: e53376
- 79 Aungst S L, Kabadi S V, Thompson S M, et al. Repeated mild traumatic brain injury causes chronic neuroinflammation, changes in hippocampal synaptic plasticity, and associated cognitive deficits. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34: 1223–1232
- 80 Loane D J, Kumar A, Stoica B A, et al. Progressive neurodegeneration after experimental brain trauma: association with chronic microglial activation. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73: 14–29
- 81 Coughlin J M, Wang Y, Minn I, et al. Imaging of glial cell activation and white matter integrity in brains of active and recently retired national football league players. *JAMA Neurol*, 2017, 74: 67–74
- 82 Domínguez-Rivas E, Ávila-Muñoz E, Schwarzacher S W, et al. Adult hippocampal neurogenesis in the context of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation: A molecular, cellular and behavioral review. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 286–302
- 83 Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN- $\gamma$  differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31: 149–160
- 84 Yang Y, Ye Y, Kong C, et al. miR-124 enriched exosomes promoted the M2 polarization of microglia and enhanced hippocampus neurogenesis after traumatic brain injury by inhibiting TLR4 pathway. *Neurochem Res*, 2019, 44: 811–828
- 85 Hermann D M, Gunzer M. Modulating microglial cells for promoting brain recovery and repair. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 627987
- 86 Rice R A, Spangenberg E E, Yamate-Morgan H, et al. Elimination of microglia improves functional outcomes following extensive neuronal loss in the hippocampus. *J Neurosci*, 2015, 35: 9977–9989
- 87 Witcher K G, Bray C E, Dziabis J E, et al. Traumatic brain injury-induced neuronal damage in the somatosensory cortex causes formation of rod-shaped microglia that promote astrogliosis and persistent neuroinflammation. *Glia*, 2018, 66: 2719–2736
- 88 Willis E F, MacDonald K P A, Nguyen Q H, et al. Repopulating microglia promote brain repair in an IL-6-dependent manner. *Cell*, 2020, 180: 833–846.e16
- 89 Elmore M R P, Hohsfield L A, Kramár E A, et al. Replacement of microglia in the aged brain reverses cognitive, synaptic, and neuronal deficits in mice. *Aging Cell*, 2018, 17: e12832
- 90 Jin W N, Shi S X Y, Li Z, et al. Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37: 2224–2236
- 91 Hume D A, Irvine K M, Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages. *Trends Immunol*, 2019, 40: 98–112
- 92 Reshef R, Kudryavitskaya E, Shani-Narkiss H, et al. The role of microglia and their CX3CR1 signaling in adult neurogenesis in the olfactory bulb. *eLife*, 2017, 6: e30809
- 93 Wallace J, Lord J, Dissing-Olesen L, et al. Microglial depletion disrupts normal functional development of adult-born neurons in the olfactory bulb. *eLife*, 2020, 9: e50531
- 94 Li W P, Su X H, Hu N Y, et al. Astrocytes mediate cholinergic regulation of adult hippocampal neurogenesis and memory through M1 muscarinic

receptor. *Biol Psychiatry*, 2022, 92: 984–998

## **Regulation of adult hippocampal neurogenesis by microglia in the healthy and injured brain**

FU ZhaoLin, YANG RunZi & HAO Peng

*School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China*

Persistent neurogenesis exists throughout life in the adult brain and is regulated by a variety of internal and external factors. Microglia are innate immune cells in the brain and play an important role in maintaining brain homeostasis and immune regulation. A growing number of studies have shown that microglia regulate adult hippocampal neurogenesis through phagocytosis and direct interaction with neurons and/or the release of soluble factors. In this paper, we review how microglia modulate different stages of neural stem/progenitor cells and adult-born hippocampal neurons, and thus regulate neurogenesis in health. We also review the changes of neurogenesis and microglial morphology and functions after brain injury, and how microglia affect hippocampal neurogenesis under brain injury, providing theoretical basis for the application of microglia to promote endogenous repair in the brain.

**microglia, hippocampus, adult neurogenesis, brain injury**

**doi:** [10.1360/SSV-2022-0139](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0139)