

小胶质细胞——阿尔茨海默病中重新回炉的热点

陈燕婷(综述), 崔理立*(审校) (广东医科大学广东省衰老相关脑疾病重点实验室; 广东医科大学附属医院神经病学研究所, 广东湛江 524001)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种多发于中老年人的神经退行性疾病, 全世界发病人数超过5 000万, 目前无有效的治疗手段。随着全球老龄化趋势的加剧, AD正快速地成为影响全球健康的重大问题。近年来, 神经炎症已经成为AD研究领域的热点, 而小胶质细胞在其中起着举足轻重的作用。小胶质细胞作为中枢神经系统主要的免疫细胞, 能维持中枢神经系统的稳态, 但功能失调的小胶质细胞在神经退行性疾病中可能会导致严重的神经毒性后果。随着近年来针对A β 假说开发AD药物的折戟以及对于小胶质细胞生物学功能新的理解, 小胶质细胞已渐渐显现出新的AD治疗靶点的潜力。该文就目前小胶质细胞功能、小胶质细胞在AD发病机制中作用和调控小胶质细胞功能治疗AD等研究进展进行阐述, 梳理小胶质细胞与AD病理损害机制之间的关系以及作为AD潜在干预靶标的可能性。

关键词: 阿尔茨海默病; 小胶质细胞; β -淀粉样蛋白; 神经炎症

中图分类号: R 749.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)06-0641-06

Microglia: a rebirth hot spot in Alzheimer's disease

CHEN Yan-ting, CUI Li-li* (Guangdong Key Laboratory of Age-Related Cardiac and Cerebral Diseases, Guangdong Medical University; Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease that occurs most frequently in middle-aged and elderly people, with more than 50 million people in the world. With the increase of global aging, AD increasingly becomes a major health problem, but effective treatments are absent. In recent years, neuroinflammation has become an interesting topic in AD research field, of which microglia cells are pivotal. Microglia cells, as the main immunocytes of the central nervous system, maintain its homeostasis, but defective microglia may lead to severe neurotoxicity in neurodegenerative diseases. Recently, since the failure of A β -targeted drugs in AD and novel understanding of microglia function, microglia cells may gradually be the potential targets for AD therapies. This paper will describe the progress on microglia function and its role in AD pathogenesis and treatment, so as to clarify the relationship between microglia and pathomechanism of AD, as well as the potential target of microglia for AD.

Key words: Alzheimer's disease; microglia; β -amyloid; neuroinflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一类多发于中老年人的神经退行性疾病, 占痴呆患病率的50%以上, 主要的临床症状表现为认知和记忆功能不断恶化损害, 日常生活能力进行性减退, 并出现各种神经精神症状和行为障碍, 给家庭和社会带来沉重的负担。随着老龄化的加剧, 世界正面临着AD发病率激增的危机, AD也正成为世界性的公共

卫生问题。AD作为环境因素和遗传因素共同作用的疾病, 其致病机制复杂, 典型病理特征包括 β -淀粉样蛋白(β -Amyloid, A β)沉积形成老年斑、Tau蛋白过度磷酸化导致的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、脑葡萄糖代谢下降、胶质细胞异常激活和神经炎症等^[1], 其中A β 的不正常聚集被认为是AD致病的关键因素, 导致了下游Tau蛋白的过度磷酸化以及神经功能损伤, 最终积累引发认知障碍等AD症状^[2]。这一学说得到了遗传学、动物研究和临床研究的一些关键证据的支持, 因为导致家族型AD的突变基因无一例外是A β 代谢通路上的关键分泌酶^[3], 同时在动物水平非常多的证据也提示着将A β 作为干预靶点可以非常有效地缓解不同AD小鼠模型的认知障碍和AD样病理^[4]。研究者曾非常乐观

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No.81671181), 广东省高等职业院校珠边学者岗位计划资助项目(No.2017)

收稿日期: 2020-11-23; **修订日期:** 2020-12-06

作者简介: 陈燕婷(1995-), 女, 在读硕士生

通信作者: 崔理立(1983-), 博士, 研究员, E-mail: cuilili@gdmu.edu.cn

地认为,旨在降低淀粉样蛋白生成的治疗策略将减缓甚至治愈AD。然而,迄今为止,使用 β -或 γ -分泌酶抑制剂或抗A β 免疫疗法的临床试验中,尚无一项目被证实能持续减缓AD患者的认知下降率^[5]。近年来,神经炎症已经成为AD研究领域的热点,而小胶质细胞在其中起着举足轻重的作用。本文将就目前小胶质细胞的功能、小胶质细胞在AD发病机制中的作用和调控小胶质细胞功能治疗AD等研究进展进行描述,梳理小胶质细胞与AD病理损害机制之间的关系以及作为AD潜在干预靶标的可能性。

1 小胶质细胞的分型

小胶质细胞是中枢神经系统中的常驻细胞,来源于卵黄囊的红骨髓祖细胞,可理解为脑和脊髓中的巨噬细胞^[6]。小胶质细胞作为大脑中的“免疫”细胞,占中枢神经系统细胞的5%~12%,其在成人脑中的区域分布略有不同,在海马、基底节和黑质中的含量高于神经束、小脑和脑干^[7]。小胶质细胞发育早期定位在神经上皮,与骨髓来源的单核细胞相比,小胶质细胞的维持和局部扩张依赖于自我更新^[8-9]。在出生到衰老出现之前,小胶质细胞在增值和凋亡中持续的更新平衡,小胶质细胞的数量被认为是稳定的^[10],而每年约28%的小胶质细胞更新,一般来说其半衰期约在4.2 a^[11],维持着神经网络和进行损伤修复,是健康大脑发育和功能的基础^[12]。

小胶质细胞的激活和炎症表型对于完成神经保护作用至关重要,而持续的小胶质细胞不正常激活和相关的神经炎症应答是一些神经变性疾病的核心病理表现之一。成熟的小胶质细胞处于静息状态,称为M0型,以多分支和多突起作为形态学特征^[13]。正常状态下小胶质细胞不断感知周围环境变化,寻找危险和损伤的信号,包括病原体、疾病刺激和凋亡的神经元等微环境变化,发现大脑损伤或病原体入侵后会迅速活化改变其表型^[14]。这种小胶质细胞介导的神经炎症和神经元功能障碍在AD中起着重要作用。解密小胶质细胞对疾病的反应性是了解这种细胞类型以及最终进行小胶质细胞处理以减轻疾病负担的关键。

目前激活的小胶质细胞由于不同的激活机制可分为M1型和M2型,其中M1小胶质细胞主要分泌促炎因子,长期激活被认为对神经元有细胞毒性作用,而M2型细胞具有吞噬能力,能促进神经突起生长等认为对神经元有益的反应^[15-16]。一些研究表明,长期激活M1和抑制M2状态是AD和其他慢性神经退行

性疾病炎症表型的基础^[17]。然而,随着近年来对小胶质细胞的复杂性和动力学状态研究的深入,这种M0/M1/M2命名可能过于简单。在许多疾病状态下,活化的小胶质细胞表达的细胞因子横跨简单的M1和M2两类。近期的单细胞转录组学研究揭示了衰老和疾病中几种不同的小胶质细胞亚群和细胞状态,命名为“疾病相关小胶质细胞”(DAM)^[18]、“神经退行性小胶质细胞”(MGnD)^[19]和“激活反应小胶质细胞”(ARM)^[20]。其中,DAM可能是一种具有保护性的吞噬细胞小胶质细胞群^[18],而MGnD是一种功能失调的小胶质细胞表型^[19]。有趣的是,最近研究发现在人AD脑样本中缺乏DAM型小胶质细胞,但在其他神经退行性疾病中没有观察到这个现象^[21],这也提示着AD病理下的小胶质细胞可能具有不同于其他神经退行性疾病的新特征。总之,目前我们对于小胶质细胞的功能的理解尚需深入,在病理情况下的不同的小胶质细胞的深层表型尚需被鉴别,后续的单细胞RNA测序(scRNA-seq)和单核RNA测序(snRNA-seq)技术会探究小胶质细胞的不同异质性细胞状态和潜在的分子途径,使我们更加深入地了解小胶质细胞的功能。

2 小胶质细胞影响AD的遗传学研究证据

AD根据遗传学定义可分为家族型AD和散发性AD,其中家族性AD大约只占AD患病的5%~10%,且有较明确的遗传学标记。而另外约90%的散发性AD被认为是有环境和基因共同影响,其致病的遗传学机制仍未明了。目前通过遗传连锁研究、候选基因研究、全基因组关联研究(GWAS)和全基因组测序和/或全外显子组测序研究已确定30多个阿尔茨海默病风险位点,推动了对于AD致病机制的理解^[22-24]。有趣的是在这些易感基因位点中,超过50%的基因功能基因组学证实的变异与小胶质细胞和先天免疫功能有关,免疫相关的小胶质细胞基因网络与AD神经病理学的关联性最强^[25]。这些易感基因中就包括散发性AD中最重要的易感基因ApoE以及髓系细胞2中表达触发受体(TREM2)^[23-24]。尤其是TREM2基因,作为小胶质细胞表面的一个关键损伤传感器,近年来受到了较多的关注和研究。动物水平和一些临床证据提示较高的TREM2水平对AD进展起到了保护作用,而TREM2激动剂作为靶点干预可通过改变小胶质细胞代谢影响其吞噬功能来对AD有益^[26-29],一些以TREM2为靶点治疗AD的药物也已在开发中^[30-31]。以TREM2为代表的从遗传学角度

筛查得到的小胶质细胞相关的AD易感基因凸显了小胶质细胞在AD发生发展中的重要地位,比如另外一些与小胶质细胞功能密切相关联的易感基因,包括INPP5D、SPI1、BIN1、PHORIM、ABCA7、CD33、SORL1、CD2AP和MS4A基因簇等^[32]。大量LOAD易感基因在中枢神经系统的小胶质细胞中富集或选择性表达,其中一大部分小胶质细胞相关的基因在AD病理中的功能已经被研究,为小胶质细胞功能障碍是疾病风险的主要因素这一观点提供了强有力的支持,并揭示可能与AD病理生理学相关的小胶质细胞特定机制。尽管关于大部分这些基因在AD发病中的功能并未完全阐明,但这些证据表明了小胶质细胞在AD发病中的重要性。

3 AD中小胶质细胞如何损害神经元

大脑的小胶质细胞是成人大脑中神经元功能和稳态的调节器。神经元通讯是所有大脑活动和复杂行为发生的基础。在发育过程中,神经元必须正确地连接在一起,才能建立成熟的中枢神经系统回路。小胶质细胞在中枢神经系统发育阶段能修剪周围的细胞,控制神经前体细胞的数量,影响发育中大脑的神经环路^[33-34]。通常情况下,小胶质细胞严格执行着这一功能,保护和支撑神经元。一旦病理情况下小胶质细胞敏感性发生变化而失控,它们就会失去防御功能,转而产生神经毒性效应,导致神经元损伤和变性。在大多数神经疾病的脑部病理中,小胶质细胞的病理激活与神经元活动功能障碍之间存在着强烈的时间相关性^[35],与年龄相关的神经胶质细胞与神经元相互影响变化往往是神经退行性疾病的早期和关键事件,可导致脑内氧化应激和慢性炎症的增加,引发神经元功能障碍和突触可塑性降低,最终破坏神经元^[36-37]。脑组织中病理性A β 蛋白聚集导致的慢性小胶质细胞活化是AD脑组织的一个显著特征。A β 诱导下的过度活化的小胶质细胞一方面吞噬病原体,另一方面持续表达或释放具有细胞毒性的细胞因子和炎症介质,加重AD发展,而小胶质细胞活化后又可进一步加剧A β 的沉积和Tau的过度磷酸化,形成恶性循环^[38]。相关研究显示,小胶质细胞数目在AD患者和AD动物模型中与对照组相比均有增加,且与疾病的严重程度呈正相关^[39]。异常活化的小胶质细胞会产生持续的促炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6等也会产生一些毒性物质,如活性氧和一氧化氮,直接损伤神经元;也有

文献报道小胶质细胞的持续活化通过影响了补体依赖机制,参与神经炎症反应或激活炎症小体等机制,影响小胶质细胞-突触修剪途径,继而对神经元产生毒性^[40],还有文献报道病理性的的小胶质细胞可与星形胶质细胞交互进而诱导星型胶质细胞分泌毒性分子损伤神经元^[37]。过度活化的小胶质细胞会带来神经元的损害,其方式是多种多样的,因此要明确小胶质细胞在AD中的作用,还需要进一步的更深层次的探索。

4 靶向小胶质细胞的新治疗策略

尽管目前对于小胶质细胞在AD中的功能和病理改变还有非常多的未知,但目前的证据指向靶向小胶质细胞作为AD靶点具有极大潜力。目前主要研究方向之一是通过调控小胶质的活化,抑制小胶质细胞的炎症反应,或是提升小胶质细胞的吞噬功能等挽救神经元。如前文提及的以TREM2为AD治疗靶点的激动性TREM2抗体,在AD动物模型中得到了证实增强小胶质细胞的保护功能,化解AD样病理损伤和认知障碍^[41-42]。抑制小胶质细胞炎症反应的治疗策略例如使用NLRP3抑制剂和RIPK1抑制剂等阻断小胶质细胞诱导的炎症小体途径,进而缓解神经炎症反应和神经元损伤^[43-44],再如通过增强小胶质细胞的溶酶体功能,调节小胶质细胞的脂质代谢^[45-46],以及我们课题组提出通过鼻腔注射miR-146a靶点药物来改变小胶质细胞的代谢缓解AD模型的认知障碍和AD样病理,也是属于通过调控小胶质细胞活化状态来减缓神经元损伤^[47]。但仍需解决许多与作用机制有关的重要因素,包括此类治疗将如何影响大脑中小胶质细胞的状态,其中小胶质细胞替代策略是AD和其他神经退行性疾病的有前途的治疗机会^[48]。近年来,集落刺激因子受体(CSF1R)抑制剂用于神经疾病的治疗引起了广泛关注。CSF1R信号作为小胶质细胞必需的生长因子受体,其阻断作用可以消除小胶质细胞,而不仅是抑制小胶质细胞的活动,小胶质细胞群的维持需要CSF1R信号的持续激活,这也是小胶质细胞发育的必要条件^[49-50]。CSF1R信号直接在神经元上或由小胶质细胞介导,对于神经内淀粉样蛋白的积累和神经斑的形成至关重要,表明这两个事件在导致神经退行性变和A β 的致病途径中是相互关联的^[51]。成人大脑中的小胶质细胞完全依赖于CSF1R信号来维持生存,并且可通过CSF1R抑制剂在较长时间内消除中枢神经系统中的所有小胶质细胞^[50]。CSF1R的抑制剂,如PLX3397和

PLX5622, 可用于除脑内小胶质细胞, 目前用于AD小鼠模型和其他物种^[52-54]。当通过用CSF1R抑制剂消除小胶质细胞时, 在AD小鼠模型中观察到了正面有益的作用, CSF1R抑制剂的治疗有效改善了AD样认知障碍, 挽救树突棘损失, 并减少整体神经炎症和老年斑形成^[51-52]。因此在广泛的神经损伤后, 是否有可能通过消除小胶质细胞来更新小胶质细胞以延迟AD的进程? 研究显示在动物水平CSF1R抑制剂治疗21 d消除了神经系统中超过99%的小胶质细胞^[50], 而从小胶质细胞减少的小鼠中停止CSF1R抑制剂给药后会导致整个CNS在14 d内迅速产生新细胞^[50], 在恢复28 d后, 成年小鼠(24个月)空间记忆改善, 且重生的小胶质细胞没有表现与原始病变相关的小胶质细胞的激活状态^[55-56]。这种新颖的治疗策略似乎给未来AD的治疗带来了曙光。然而, 尽管小鼠和人的小神经胶质转录物在很大程度上是保守的, 但它们在数百种基因的表达中也显示出很大的差异(包括TREM2和APOE)因此目前用AD小鼠模型准确代表人类疾病仍存在差距。另外由于小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞, 因此长期消除人类小胶质细胞是不可行的。来自临床试验的数据表明短期施用CSF1R抑制剂可以有效消除人小胶质细胞^[54]。因此, 在受小胶质细胞功能障碍影响的大脑中, 可能短期消除小胶质细胞和随后的细胞增殖可能是解决小胶质细胞所诱导的神经毒性事件并促进脑细胞恢复的临床可行且新颖的治疗新策略^[56]。

5 总结与展望

AD从1907年被德国病理学家阿尔茨海默发现报道至今已有113年, 在此期间人们对AD的遗传学和流行病学等都有了深入认知, 在确认了以A β 蛋白的异常聚集作为AD发病核心假说后, 投入了大量资源针对A β 和Tau相关通路作为靶点的临床药物开发却仍然举步维艰。这其中有很多原因, 如AD晚期患者病情已不可逆转, 在这个时间窗给药难以奏效。而AD作为神经退行性疾病, 其发病缓慢, 病程长, 目前也难以在早期进行诊断及药物干预; 而且AD作为病灶在脑内的疾病, 血脑屏障的存在也是药物治疗的障碍之一。因而, A β 假说一直受到质疑和讨论^[4], 也出现许多其他的AD致病假说。但不可否认, A β 学说仍是AD致病的主要假说, 对于AD的治疗应考虑多靶点, 早防治的策略, 尽量在早期及疾病进程中减缓AD的发展, 压缩AD的发病期, 提高患者

的生活质量。

对于AD的研究以前多集中于如何缓解A β 对神经元的损伤, 目前来看, 消除A β 斑块或减少A β 沉积治疗AD这种釜底抽薪的想法或许太简单了。对于AD这种病程复杂的疾病, 对其致病机制的深入探寻和进行不同靶点的尝试是必要的。近些年, 随着对于小胶质细胞功能和病理状态的理解, 小胶质细胞在AD中的作用已得到了新的审视, 虽然目前仍然认为小胶质细胞在AD中并不是始动因素, 而且对于小胶质细胞的干预对AD的病理进程影响到底能达到什么程度? 在哪个时间窗进行干预等问题还有待于进一步解答。另外需要注意的是, 以往在体外的动物模型的研究往往在临床很少获得一致性较好的结果, 这是可以理解的。一些新的体外模型中包括人类诱导的多能干细胞(iPSC), 将iPSC结合分子基因编辑技术(例如CRISPR)分化为小胶质细胞, 通过消融、突变或过度表达疾病基因, 为体内研究提供支持和注释, 帮助我们来了解哪些发现和药物可以从小鼠过渡到人类身上, 并有机会应用于临床^[57-58]。另外, 在小胶质细胞的研究中更应注重在AD病程中小胶质细胞的动态变化, 连续性的评估和思考小胶质细胞在AD中的功能和作用, 并要考虑到在衰老过程中小胶质细胞在正常个体和病理个体的差异变化, 这些工作会有助于我们更好地理解小胶质细胞在AD和其他衰老相关疾病的角色。当我们以后开始真正深入了解小胶质细胞在AD或其他神经病变中的深层次代谢功能障碍时, 某些脂质、代谢物和特异的小胶质细胞状态相关的调控蛋白就可能为AD治疗提供新的靶点和思路。

参考文献:

- [1] GRAHAM W V, BONITO-OLIVA A, SAKMAR T P. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies[J]. Annu Rev Med, 2017, 68: 413-430.
- [2] SERRANO-POZO A, FROSCHE M P, MASLIAH E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011, 1(1): a006189.
- [3] CHAVEZ-GUTIERREZ L, SZARUGA M. Mechanisms of neurodegeneration-Insights from familial Alzheimer's disease [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 105: 75-85.
- [4] AYTUN S, BUSH A I. Beta-amyloid: the known unknowns [J]. Ageing Res Rev, 2020, 65: 101212.
- [5] OXFORD A E, STEWART E S, ROHN T T. Clinical trials in Alzheimer's disease: a Hurdle in the path of remedy [J]. Int J Alzheimers Dis, 2020, 2020: 5380346.

- [6] SHEMER A, ERNY D, JUNG S, et al. Microglia plasticity during health and disease: an immunological perspective [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36 (10): 614-624.
- [7] LAWSON L J, PERRY V H, DRI P, et al. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain [J]. *Neuroscience*, 1990, 39(1): 151-170.
- [8] GINHOUX F, GRETER M, LEBOEUF M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. *Science*, 2010, 330(6005): 841-845.
- [9] AJAMI B, BENNETT J L, KRIEGER C, et al. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(12): 1538-1543.
- [10] ASKEW K, LI K, OLMOS-ALONSO A, et al. Coupled proliferation and apoptosis maintain the rapid turnover of microglia in the adult brain[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(2): 391-405.
- [11] REU P, KHOSRAVI A, BERNARD S, et al. The lifespan and turnover of microglia in the human brain[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(4): 779-784.
- [12] GINHOUX F, LIM S, HOEFFEL G, et al. Origin and differentiation of microglia[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 45.
- [13] 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.
- [14] ZUSSO M, METHOT L, LO R, et al. Regulation of postnatal forebrain amoeboid microglial cell proliferation and development by the transcription factor Runx1[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(33): 11285-11298.
- [15] KIGERL K A, GENSEL J C, ANKENY D P, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435-13444.
- [16] 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.
- [17] CHERRY J D, OLSCHOWKA J A, O'BANION M K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 98.
- [18] KEREN-SHAUL H, SPINRAD A, WEINER A, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1276-1290.
- [19] KRASEMANN S, MADORE C, CIALIC R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Immunity*, 2017, 47(3): 566-581.
- [20] SALA FRIGERIO C, WOLFS L, FATTORELLI N, et al. The major risk factors for Alzheimer's disease: age, sex, and genes modulate the microglia response to abeta plaques[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(4): 1293-1306.
- [21] SRINIVASAN K, FRIEDMAN B A, ETXEBERRIA A, et al. Alzheimer's patient microglia exhibit enhanced aging and unique transcriptional activation[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(13): 107843.
- [22] PIMENOVA A A, RAJ T, GOATE A M. Untangling genetic risk for Alzheimer's disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(4): 300-310.
- [23] MCQUADE A, BLURTON-JONES M. Microglia in Alzheimer's disease: exploring how genetics and phenotype influence risk [J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(9): 1805-1817.
- [24] LAMBERT J C, HEATH S, EVEN G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1094-1099.
- [25] ZHANG B, GAITERI C, BODEA L G, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2013, 153(3): 707-720.
- [26] SHI Y, HOLTZMAN D M. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 759-772.
- [27] CUDABACK E, LI X, MONTINE K S, et al. Apolipoprotein E isoform-dependent microglia migration[J]. *FASEB J*, 2011, 25(6): 2082-2091.
- [28] FERNANDEZ C G, HAMBY M E, MCREYNOLDS M L, et al. The role of APOE4 in disrupting the homeostatic functions of astrocytes and microglia in aging and Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 14.
- [29] PARHIZKAR S, ARZBERGER T, BRENDDEL M, et al. Loss of TREM2 function increases amyloid seeding but reduces plaque-associated ApoE[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(2): 191-204.
- [30] WANG Y, ULLAND T K, ULRICH J D, et al. TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(5): 667-675.
- [31] WANG S, MUSTAFA M, YUEDE C M, et al. Anti-human TREM2 induces microglia proliferation and reduces pathology in an Alzheimer's disease model [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9): DOI: 10.1084/jem.20200785.
- [32] EFTHYMIOU A G, GOATE A M. Late onset Alzheimer's

- disease genetics implicates microglial pathways in disease risk[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 43.
- [33] SEDEL F, BECHADE C, VYAS S, et al. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(9): 2236-2246.
- [34] SQUARZONI P, OLLER G, HOEFFEL G, et al. Microglia modulate wiring of the embryonic forebrain[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(5): 1271-1279.
- [35] POLAZZI E, MONTI B. Microglia and neuroprotection: from in vitro studies to therapeutic applications[J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 92(3): 293-315.
- [36] BROWN G C, NEHER J J. Microglial phagocytosis of live neurons[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(4): 209-216.
- [37] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487.
- [38] PEREA J R, BOLOS M, AVILA J. Microglia in Alzheimer's disease in the context of tau pathology[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1439.
- [39] OLMOS-ALONSO A, SCHETTERS S T, SRI S, et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 3): 891-907.
- [40] DE SCHEPPER S, CROWLEY G, HONG S. Understanding microglial diversity and implications for neuronal function in health and disease [J]. *Dev Neurobiol*, 2020: DOI: 10.1002/dneu.22777.
- [41] CIGNARELLA F, FILIPELLO F, BOLLMAN B, et al. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 513-534.
- [42] SCHLEPCKOW K, MONROE K M, KLEINBERGER G, et al. Enhancing protective microglial activities with a dual function TREM2 antibody to the stalk region [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(4): e11227.
- [43] HENEKA M T, MCMANUS R M, LATZ E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(10): 610-621.
- [44] YUAN J, AMIN P, OFENGEIM D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 19-33.
- [45] MAJUMDAR A, CAPETILLO-ZARATE E, CRUZ D, et al. Degradation of Alzheimer's amyloid fibrils by microglia requires delivery of CIC-7 to lysosomes[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(10): 1664-1676.
- [46] MOUTINHO M, LANDRETH G E. Therapeutic potential of nuclear receptor agonists in Alzheimer's disease[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(10): 1937-1949.
- [47] MAI H, FAN W, WANG Y, et al. Intranasal administration of miR-146a agomir rescued the pathological process and cognitive impairment in an AD mouse model[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 681-695.
- [48] XU Z, RAO Y, HUANG Y, et al. Efficient strategies for microglia replacement in the central nervous system[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(6): 108041.
- [49] KANA V, DESLAND F A, CASANOVA-ACEBES M, et al. CSF-1 controls cerebellar microglia and is required for motor function and social interaction[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(10): 2265-2281.
- [50] ELMORE M R, NAJAFI A R, KOIKE M A, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain [J]. *Neuron*, 2014, 82(2): 380-397.
- [51] SOSNA J, PHILIPP S, ALBAY R 3RD, et al. Early long-term administration of the CSF1R inhibitor PLX3397 ablates microglia and reduces accumulation of intraneuronal amyloid, neuritic plaque deposition and pre-fibrillar oligomers in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 11.
- [52] SPANGENBERG E, SEVERSON P L, HOHSFIELD L A, et al. Sustained microglial depletion with CSF1R inhibitor impairs parenchymal plaque development in an Alzheimer's disease model[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3758.
- [53] HILLMER A T, HOLDEN D, FOWLES K, et al. Microglial depletion and activation: A [(11)C]PBR28 PET study in nonhuman primates [J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 59.
- [54] BUTOWSKI N, COLMAN H, DE GROOT J F, et al. Orally administered colony stimulating factor 1 receptor inhibitor PLX3397 in recurrent glioblastoma: an Ivy Foundation Early Phase Clinical Trials Consortium phase II study [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(4): 557-564.
- [55] ELMORE M R P, HOHSFIELD L A, KRAMAR E A, et al. Replacement of microglia in the aged brain reverses cognitive, synaptic, and neuronal deficits in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(6): e12832.
- [56] RICE R A, PHAM J, LEE R J, et al. Microglial repopulation resolves inflammation and promotes brain recovery after injury[J]. *Glia*, 2017, 65(6): 931-944.
- [57] MUFFAT J, LI Y, YUAN B, et al. Efficient derivation of microglia-like cells from human pluripotent stem cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1358-1367.
- [58] BOHLEN C J, BENNETT F C, TUCKER A F, et al. Diverse requirements for microglial survival, specification, and function revealed by defined-medium cultures[J]. *Neuron*, 2017, 94(4): 759-773.