

小胶质细胞在焦虑症发病过程中 作用及其机制研究进展

陆登成, 石安华, 陈 帅, 韦姗姗
(云南中医药大学, 昆明 650500)

[摘要] 近年来, 焦虑症发病率逐年上升, 但目前仍存在发病机制不清、治疗效果不理想等问题。小胶质细胞(MG)是一种广泛分布于中枢神经系统的固有免疫细胞, 参与了中枢神经系统的免疫过程。越来越多的研究表明, 过度激活的MG在焦虑症的发生发展过程中发挥着重要作用。应激状态下激活的MG按其功能被分为经典激活型(M1)和延迟型(M2)两种极化表型, M1型MG可通过诱导免疫紊乱、影响神经递质释放、改变神经元信号传导、激活内分泌系统等途径促进焦虑的发生发展; 而M2型MG则具有促进神经再生、血管生成、髓鞘再生等达到缓解焦虑的作用。对MG功能的研究有望发现焦虑症的新机制, 且有目的的诱导MG向M2型转化, 可能是治疗焦虑症的思路之一。

[关键词] 小胶质细胞(MG); 焦虑; 神经递质; 炎症; 内分泌

[中图分类号] 749.72 Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)01-0080-07

焦虑症是以情绪体验、自主神经功能失调及运动性不安为主要症状的精神障碍性疾病^[1,2]。黄悦勤教授^[3]团队于2013~2015年对中国除港澳台地区外的18岁以上人群进行调查发现, 焦虑障碍是我国最常见的终身精神障碍性疾病, 患病率高达7.6%。然而, 目前对焦虑症的发病机制不清、治疗效果差等问题还没有得到解决。近年的许多研究表明, 小胶质细胞与焦虑症的发病存在密切的联系。

小胶质细胞(microglia, MG)作为中枢神经系统免疫防疫的第一道防线, 缺血、感染或神经退行性病变等均可激活MG^[4]。研究^[5]表明, MG激活导致的神经免疫系统失调可能是精神健康障碍

的神经生物学基础。在患有精神疾病(如: 焦虑)的人体和动物模型的海马、前额皮质、杏仁核和室旁核激活的MG呈现出相对较高的密度, 且与焦虑程度成正相关^[6-9]。Gonzalez-Perez等^[10]发现, 经泼尼松诱导的焦虑大鼠前额叶皮质MG数量显著高于正常对照组, 用米诺环素(一种小胶质细胞调节剂)对围产期patDp/+小鼠(高焦虑的小鼠)治疗后发现, 小鼠出生后第7日基底外侧杏仁核中的离子化钙结合衔接分子1(ionized calcium-binding adapter molecule, Iba1, 在研究中常将其作为MG激活的标记物)的表达量有所减少, 第37日时明显减少, 且焦虑相关行为也得到缓解。这些研究均表明MG可能与焦虑症存在密切的联系。因此, 深入了解小胶质细胞在焦虑症中的作用机制, 对揭示焦虑症的发病机制具有重要意义的。

1 MG概述

MG作为一种广泛分布于中枢神经系统的固有免疫细胞, 约占脑内细胞的10%, 早期主要

[收稿日期] 2019-06-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81703964); 云南省应用基础研究面上项目(2018FB142)

[作者简介] 陆登成(1991-), 男, 硕士研究生。

E-mail: 2608297278@qq.com

[通信作者] 韦姗姗(1987-), 女, 博士, 讲师,

E-mail: weiss814@163.com

起源于中胚层的骨髓造血干细胞,之后以单核细胞的形式随血液循环进入大脑。正常生理状态下, MG 处于静息状态,静息状态的 MG 胞体虽不运动,但具有高度的动态能动性(dynamic initiative),它们有很多的细胞突起向周围环境不断伸缩探索,从而起到免疫监视的作用^[11]。当中枢神经系统发生神经炎症或脑损伤时, MG 迅速被激活并向损伤部位募集,参与神经的免疫过程。人们根据激活的 MG 功能、表面抗原及所分泌的细胞因子的不同,习惯将其分为经典激活型 M1(classically activated microglia)和延迟型 M2(alternatively activated microglia)两种极化表型(polarized phenotype)^[12,13]。M1 型 MG 高表达组织相容性复合物 II(major histocompatibility complex- II, MHC II)、CD86 和 CD80,并分泌白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等促炎细胞因子促进炎症的发展、产生神经毒性,与神经网络功能障碍密切相关;而 M2 型 MG 则高表达壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase-3-like protein1, YM1)、精氨酸酶-1(arginase-1, Arg1)、CD206、细胞血红素氧合酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)和胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor 1, IGF-1)等,以及分泌 IL-12、IL-10 等炎症抑制因子,其中 CD206 主要涉及抗原呈递与处理, YM1 和 Arg1 参与神经修复与再生^[14]。

2 MG 在焦虑症发生发展中的作用

MG 是中枢神经系统的重要组成部分,当机体处于应激状态时, MG 被极化为不同的细胞表型,并通过神经免疫、神经元及内分泌系统等多种途径影响焦虑症的发生发展。

2.1 不同极化表型的 MG 对焦虑症的影响

MG 不同的极化表型为我们揭示焦虑症的疾病本质提供了新的思路。研究^[15]表明, MG 激活和极化可能是焦虑症潜在分子机制。

2.1.1 M1 型 MG 促进焦虑症发展 MG 极化表型 M1 可以通过多种途径促进神经炎症,改变神经元的功能,最终诱导焦虑的产生。相关^[14]研究显

示,脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)或干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导 M1 型小胶质细胞活化时,可产生大量的促炎因子如 IL-4、干扰素 α (interferon α , IFN- α)、IL-1 β 、MHCII、iNOS 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等,促进炎症反应、加重神经元损伤从而导致神经功能障碍。陆浩慧等^[16, 17]发现,经 LPS 脑内注射的实验小鼠表现出明显的焦虑样行为,且观察到模型组小鼠 MG 的 M1 型活化、神经元树突棘密度改变,以及海马 DG、CA1、CA2 区表现出了更多的 M1 型 MG 的激活。这可能是由于过度激活的 M1 型 MG 通过对神经元的修饰介导焦虑样行为的产生。Li 等^[15]研究了不同焦虑特征的 4 种近交系小鼠的 MG 的炎症谱,发现高焦虑小鼠具有明显更多的 M1 型 MG 标志物 MHCII(+)、CD206(-)的表达;此外,他们还发现在免疫激活(MIA)的妊娠期焦虑雌性小鼠后代的中枢神经系统中也出现较高的 M1 表型表面标志物 CD11b 的表达,及相对较少的 M2 型 MG,与焦虑行为呈正相关。

2.1.2 M2 型 MG 对焦虑症的抑制作用 M2 型 MG 分泌的抗炎细胞因子、神经营养因子和蛋白酶等具有吞噬病原体、增强免疫抑制的作用,甚至改善 M1 型 MG 带来的炎症反应,对神经再生、血管生成和髓鞘再生均有积极的作用^[18]。研究^[19]表明,选择性的诱导 MG 的 M2 极化可缓解实验动物的焦虑样行为。陆浩慧等^[20]用髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, Myd88)抑制剂(MIP)增加实验小鼠 M2 型 MG 的激活,改善了焦虑小鼠的焦虑样行为。Zhang 等^[21]研究发现,应用 LPS 抑制剂(crocin)后 BV-2 MG 分泌的 NO、TNF- α 、IL-1 β 和 ROS 显著减少,且 crocin 显著下调 iNOS、NF- κ Bp65 和 CD16 / 32 及提高 BV-2 细胞系中 CD206(M2 标记物)的表达,降低了 LPS 诱导的实验动物焦虑样行为,其机制可能是由于 NOD 样受体 pyrin 结合区域 3(NOD-like receptor pyrin domaincontaining three, NLRP3)和核转录因子 κ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B) 信号通路得到有效的抑制,从而促进 MG 表型 M1 向 M2 表型转化。此外,极化的 M2 型 MG 分泌的 IL-10 可抑制前炎症因子如 TNF- α 的产生,从而减轻神经炎症^[22]。研究^[23]证实, IL-10 还

可以缓解经前期焦虑患者的焦虑体验。Zhao 等^[24]通过激活母体过氧化酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferation-activated receptor- γ , PPAR γ) 的方式, 诱导 M2 型 MG 促进神经前体细胞增殖和分化, 改善免疫激活(MIA)焦虑小鼠后代的认知障碍以及焦虑行为。

总的来说, MG 极化表型 M1 具有促进焦虑发生发展的作用(下文阐述的 MG 对焦虑症的促进作用主要指 MG 极化表型 M1), 而极化表型 M2 的表达可通过多种途径缓解焦虑症。因此, 极化的 MG 表型 M1 向 M2 转型可能是焦虑症焦虑症缓解的重要机制之一。

2.2 MG 通过诱导免疫紊乱促进焦虑症的发展

神经炎症及细胞因子失衡可能是焦虑症发病的重要机制。过度激活的 MG 释放促炎性细胞因子可引起中枢神经系统的炎症反应, 最终导致神经元凋亡^[25]。Meetu 等^[9]研究发现, 睡眠剥夺期间实验大鼠的焦虑程度与促炎细胞因子和活化的 MG 计数呈正相关, 且海马中促炎细胞因子(TNF- α , IL-1 β 和 IL-6)呈显著倍数增加, 而抗炎细胞因子(IL-4 和 IL-10)却明显减少。Yin 等^[26]在焦虑小鼠的海马中观察到神经炎症, MG 激活和神经元凋亡等现象。Wang 等^[27]对慢性轻度应激(chronic mildstress, CMS)所致的焦虑行为大鼠观察发现, 模型大鼠中枢神经系统存在 NLRP3 炎性体及 MG 激活、IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 等炎性介质上调及神经元凋亡等病理生理变化。此外, Hari 等^[28]研究表明, 增加 MG 炎症抑制因子干扰素调节因子 2 结合蛋白 2(IRF2BP2)的表达可以缓解实验小鼠的焦虑样行为。因此, 激活的 MG 释放的中枢炎症因子诱导神经免疫紊乱与焦虑症的发病有密切的关系。

神经元是神经系统信息传递的重要途径, 过度激活的 MG 通过分泌促炎性因子进一步影响神经元的正常功能促进焦虑样行为。如 TNF- α 可能通过调节纹状体兴奋性突触后电流(EPSC)调节纹状体兴奋性突触传递介导焦虑样行为^[29]; IL-1 β 可刺激脑内皮细胞上的 IL-1 β 受体(IL-1R1)及抑制纹状体中 GABA 突触的大麻素受体 1(CB1Rs)的敏感性, 诱导实验小鼠的焦虑样行为^[30,31]。此外, 集落刺激因子 1(colony-stimulating factor 1, CSF-1)由

单核吞噬细胞谱系的造血生长因子和巨噬细胞分化, 是巨噬细胞的主要调节因子^[32]。MG 的增值与存活依赖于 CSF-1 受体(CSF1R)信号的传导^[33]。实验研究^[34]表明, 慢性不可预知性应激(chronic unpredictable stress, CUS)可诱导焦虑动物内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)上的 CSF1 信使 RNA 及该区 MG 表达增加, 使 mPFC 的神经元树突棘密度降低, 并出现神经元元件的吞噬作用, 同时实验动物表现出高焦虑的状态, 当敲除 mPFC 中神经元 CSF1 时减弱了 MG 介导的神经元重塑及由 CUS 引起的焦虑样行为。

因此, 当 MG 过度激活时产生大量的促炎性因子, 这些促炎性因子通过中枢神经毒性、神经元重塑等途径进一步促进焦虑样行为的发展。

2.3 MG 通过影响神经递质释放促进焦虑症发展

除免疫受体外, MG 还可通过影响神经递质受体的释放及获取各种各样的突触信号, 促进神经元-胶质细胞的交流, 介导相关行为的变化^[35,36]。

研究^[14,37,38]表明, 激活的 MG 可影响单胺类神经递质的合成, 促进焦虑的发展。Couch 等^[39]发现, 长期慢性应激诱导的焦虑小鼠前额区域 TNF- α 和 5-HT 转运蛋白(SERT)的表达升高, 同时存在更多的激活神经胶质细胞。此外, 激活的 MG 还可导致 6-羟基多巴胺(6-OHDA)介导的多巴胺能黑质纹状体通路的损伤, 促进实验大鼠的焦虑样行为^[40,41]。GABA 是一种抑制性神经递质, 焦虑时起到抑制焦虑样情绪的作用。Ramirez 等^[42]用苯二氮卓类药物劳拉西泮和氯硝西泮通过增强大脑中的 GABA 能活动, 有效抑制了反复社交失败诱导的焦虑小中枢神经炎症信号传导, 并抑制了 MG 的表达及逆转焦虑样行为。

2.4 MG 改变神经元信号传导促进焦虑症的发展

突触可通过分泌神经递质实现信号传递及信息交流, 当神经元的功能及结构发生变化时可使突触传导异常。近年来研究^[43]表明, MG 可通过多种途径实现对突触的修剪来维持神经元形态和功能的稳定性, 当神经元形态的稳定性和突触可塑性异常时则可能导致行为的异常。CX3CL1-CX3CR1 信号通路由神经元上的 fractalkine(CX3CL1, C-X3-C 基序配体 1)和 MG 上 fractalkine 受体(CX3CR1)共同构成, CX3CL1-CX3CR1 系统实现了神经元—

MG 信息的交流及 MG 对突触的修饰,维持正常的信号传导。目前认为该系统在神经系统疾病中可能发挥着重要的作用^[44,45]。Rogers 等^[44]敲除小鼠海马 CX3CR1 后,观察到小鼠海马中不成熟的树突棘密度的增多,并表现出明显的记忆减退和情绪焦虑。

MG 被激活时可诱导星形胶质细胞释放大量的 ATP^[46]。大量的 ATP 积累可刺激位于中枢神经系统 MG 的 ATP 门控跨膜阳离子通道的嘌呤能 2X7 (purinergic 2X7 receptor, P2X7)受体(P2X7R),进一步激活半胱天冬酶 1(caspase-1),并诱导 NLRP3 与衔接蛋白和 caspase-1 的低聚反应,导致 IL-1 β 前体的成熟^[47-49]。Yue 等^[50]应用 CUS 的方法对大鼠施加应激时发现,随着应激积累,海马中细胞外 ATP、IL-1 β 和 ASC 显著增强,NLRP3 炎性体的组装,caspase-1 的裂解等炎性组分增加,当给实验动物应用 P2X7R 的激动剂时,实验动物表现出明显的焦虑样行为,但是当运用 P2X7R 拮抗剂或敲除 P2X7 后将无法诱导实验动物的焦虑样行为。此外,Furuyashiki 等^[51]实验表明,P2X7 受体的嘌呤能信号传导也可引发 MG 中的前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的产生从而介导实验动物焦虑样行为。

上述研究表明,MG 通过 CX3CL1、P2X7 等途径改变神经元之间的信号传导,促进焦虑症的发展。

2.5 MG 通过激活内分泌系统促进焦虑症发展

研究^[52]表明,激活的 MG 释放 ROS 诱导神经元丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)活化,而 PP2A 活性增加可导致海马损伤、神经细胞丢失、神经树突萎缩、突触点减少、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)减少,进一步损伤海马对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴反馈抑制中的作用,引起皮质酮分泌,进一步触发氧化应激标记物的释放,引起各种神经功能的损害,表现为血清皮质酮水平显著升高,增加的皮质酮水平改变 GABA 能信号传导,促使焦虑行为的产生^[53-55]。此外,有研究^[56]表明,激活的 MG 还可能与下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)相互作用促进焦虑症的发生。

综上所述,MG 是中枢神经系统常驻的免疫

细胞,正常生理条件下主要发挥免疫监视的作用,随着研究的不断深入,其在焦虑症中的作用逐渐受到人们的关注。首先,机体处于应激状态时,MG 表现为不同的极化表型 M1、M2,以 M1 型占优势的 MG 极化状态具有促进焦虑症发生发展的作用,而选择性的诱导 M2 表型的表达可以缓解焦虑。然而,目前对 MG 与焦虑症的关系多处于表型的探讨,焦虑症发病过程中 MG 激活后引起的病理生理变化错综复杂,对 MG 表型在焦虑症发病中的机制研究可能是解释焦虑症发病机制的新视角;其次,过度激活的 MG 通过神经免疫、神经递质、内分泌及神经元重塑等多种途径促进焦虑症的发展,这可能是 MG 促进焦虑症发病的重要机制,因此,进一步探讨 MG 与神经免疫、神经递质、内分泌及神经元重塑及其各个机制之间的联系,将有助于阐释 MG 在焦虑症发病中的作用机制;在抗焦虑治疗及药物研究中,鉴于 MG 表型 M2 表达时具有缓解焦虑的作用,有目的抑制 MG 表型 M1 过表达诱导 MG 向 M2 型转化,可能是治疗焦虑症的新思路。总而言之,进一步探讨 MG 及其表型在焦虑症发生发展中的作用及机制,将为揭示焦虑症的发病机制及治疗靶点的选择提供重要的理论依据。

参考文献:

- [1] 肖迎光,杜惠兰,谈金莲,等.焦虑症患者的 COR、甲状腺激素及自主神经的功能特点及神经内分泌、自主神经功能影响因素分析[J].国际精神病学杂志,2015,42(04):36-39.
- [2] 郝伟,于欣.精神病学(第7版)[M].北京:人民卫生出版社,2013.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. Lancet Psychiat, 2019;6(3):211-224.
- [4] Dwyer J B, Ross D A. Modern Microglia: Novel Targets in Psychiatric Neuroscience[J]. Biol Psychiat, 2016, 80(7): 47-49.
- [5] Wohleb ES, Delpech JC. Dynamic cross-talk between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences[J]. Prog Neuro-Psychoph, 2017;79(Pt A):40-48.
- [6] Wohleb ES. Neuron-microglia interactions in mental health disorders: "for better, and for worse"[J]. Front Immunol, 2016, 7:544-556.

- [7] 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.
- [8] Lawson LJ, Perry VH, 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.
- [9] Meetu W, Garima C,oustav R, et al. Caffeine and modafinil ameliorate the neuroinflammation and anxious behavior in rats during sleep deprivation by inhibiting the microglia activation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:49-65.
- [10] Gonzalez-Perez O, Ramos-Remus C, Garcia-Estrada J, et al. Prednisone induces anxiety and glial cerebral changes in rats[J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(11):2529-2534.
- [11] Chan WY, Kohsaka S, Rezaie P. The origin and cell lineage of microglia: New concepts[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 53(2): 344-354.
- [12] Durafour BA, Moore CS, Zammit DA, et al. Comparison of polarization properties of human adult microglia and blood-derived macrophages[J]. *Glia*, 2012, 60(5):717-727.
- [13] Hu X, Leak RK, Shi Y, et al. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 11(1):556-64.
- [14] Xiong XY, Liu L, Yang QW. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142:23-44.
- [15] Li Z, Ma L, Kuleskaya N, et al. Microglia are polarized to M1 type in high-anxiety inbred mice in response to lipopolysaccharide challenge[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 38(1-2):237-248.
- [16] 陆浩慧, 樊泽, 王旭, 等. 小胶质细胞 M1 型极化诱发小鼠焦虑样行为及其对前额叶神经元树突棘密度的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(4):409-415.
- [17] 陆浩慧. 1 型小胶质细胞对小鼠焦虑样行为、学习、记忆的影响[A]. 中国心理学会第十九届全国心理学学术会议摘要集[C]. 西安: 中国心理学会, 2016:2.
- [18] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41(1):14-20.
- [19] Ramirez K, Sheridan J F. Antidepressant imipramine diminishes stress-induced inflammation in the periphery and central nervous system and related anxiety- and depressive- like behaviors[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57:293-303.
- [20] 陆浩慧. 脂多糖诱导的小胶质细胞 M1 极化对小鼠焦虑样行为的影响[D]. 成都: 成都医学院, 2017.
- [21] Lang Z, Rahul P, Liang L, et al. Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- κ B and NLRP3 signaling pathway[J]. *Brain Res Bul*, 2018, 142:352-359.
- [22] Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 69(1):94-103.
- [23] Foster R, Vaisberg M, Ara jo MP, et al. Relationship between anxiety and interleukin 10 in female soccer players with and without premenstrual syndrome (PMS)[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2017, 39(11):602-607.
- [24] Zhao Q, Wang Q, Wang J, et al. Maternal immune activation-induced PPAR γ -dependent dysfunction of microglia associated with neurogenic impairment and aberrant postnatal behaviors in offspring[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 125:1-13.
- [25] Tong G, Krauss A, Mochner J, et al. Deep hypothermia therapy attenuates LPS-induced Microglia neuroinflammation via the STAT3 pathway[J]. *Neuroscience*, 2017, 358:201-210.
- [26] Yin M, Chen Y, Zheng H, et al. Assessment of mouse cognitive and anxiety-like behaviors and hippocampal inflammation following a repeated and intermittent paradoxical sleep deprivation procedure[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 321(Complete):69-78.
- [27] Wang YL, Han QQ, Gong WQ, et al. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):21-34.
- [28] Hari A, Cruz S A, Qin Z, et al. IRF2BP2-deficient microglia block the anxiolytic effect of enhanced postnatal care[J]. *Sci Rep-UK*, 2017, 7(1):9836-9846.
- [29] Haji N, Mandolesi G, Gentile A, et al. TNF- α -mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis[J]. *Exp Neurol*, 2012, 237(2):296-303.
- [30] Kanba S, Utsumi H, Kasai M, et al. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a fire extinguisher' in the brain of schizophrenia[J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2011, 11(7):565-574.
- [31] Rossi S, Sacchetti L, Napolitano F, et al. Interleukin-1 β causes anxiety by interacting with the endocannabinoid system[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(40):13896-13905.
- [32] Jones CV, Ricardo SD. Macrophages and CSF-1[J]. *Organogenesis*, 2013, 9(4):249-260.
- [33] Dagher NN, Najafi AR, Kayala KMN, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor inhibition prevents microglial plaque association and improves cognition in 3xTg-AD mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:139-152.
- [34] Wohleb ES, Terwilliger R, Duman CH, et al. Stress-induced

- neuronal colony stimulating factor 1 provokes microglia-mediated neuronal remodeling and depressive-like behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1):38-49.
- [35] Madeira MH, Boia R, Elvas F, et al. Selective A2A receptor antagonist prevents microglia-mediated neuroinflammation and protects retinal ganglion cells from high intraocular pressure-induced transient ischemic injury[J]. *Transl Res*, 2016, 169:112-128.
- [36] Schafer DP, Lehrman EK, Stevens B, et al. The “quadrupartite” synapse: microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS[J]. *Glia*, 2013, 61(1):24-36.
- [37] Felger JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5):533-558.
- [38] Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(9):1637-1650.
- [39] Couch Y, Anthony DC, Dolgov O, et al. Microglial activation, increased TNF and SERT expression in the prefrontal cortex define stress-altered behaviour in mice susceptible to anhedonia[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 29(Complete): 136-146.
- [40] Silva TPD, Poli A, Hara DB, et al. Time course study of microglial and behavioral alterations induced by 6-hydroxydopamine in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 622:83-87.
- [41] 赵玲玲. 新生鼠暴露亚中毒剂量毒死蜱诱导黑质多巴胺能神经元损伤和神经行为改变[D]. 长沙: 中南大学, 2006.
- [42] Ramirez K, Niraula A, Sheridan JF. GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 51:154-168.
- [43] Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper[J]. *Neuron*, 2013, 77(1):10-18.
- [44] 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.
- [45] Paolicelli RC, Bisht K, Tremblay M. Fractalkine regulation of microglial physiology and consequences on the brain and behavior[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:129-138.
- [46] Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, et al. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(4):E197-E205.
- [47] Janks L, Sharma CVR, Egan TM. A central role for P2X7 receptors in human microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):325.
- [48] Monif M, Reid CA, Powell KL, et al. The P2X7 receptor drives microglial activation and proliferation: a trophic role for P2X7R pore[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(12):3781-3791.
- [49] Gros Lambert M, Py BF. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11:359-374.
- [50] Yue N, Huang H, Zhu X, et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):102-116.
- [51] Furuyashiki T. Roles of dopamine and inflammation-related molecules in behavioral alterations caused by repeated stress[J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 120(2):63-69.
- [52] Zhang J, Malik A, Choi HB, et al. Microglial CR3 activation triggers long-term synaptic depression in the hippocampus via NADPH oxidase[J]. *Neuron*, 2014, 82(1):195-207.
- [53] Lezak KR, Missig G, Carlezon WA Jr. Behavioral methods to study anxiety in rodents[J]. *Dialogues Clin Neuro*, 2017, 19(2):181-191.
- [54] 富文俊. 逍遥散对慢性应激损伤大鼠 HPA 轴负反馈功能及 GR、NR 亚型调节机制的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [55] Kuang Y, Lackay SN, Zhao L, et al. Role of chemokines in the enhancement of BBB permeability and inflammatory infiltration after rabies virus infection[J]. *Virus Res*, 2009, 144(1-2):18-26.
- [56] Kato TA, Hayakawa K, Monji A, et al. Missing and possible link between neuroendocrine factors, neuropsychiatric disorders, and microglia[J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7:53.

Microglia and Anxiety: The Key Role and Mechanism

LU Dengcheng, SHI Anhua, CHEN Shuai, WEI ShanShan

(Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] Recently, the incidence of anxiety has increased, but its pathogenesis is still unclear and treatment results are unsatisfied. Microglia (MG) are innate immune cells which are widely distributed in the central nervous system (CNS) and participate in the immune process of CNS. Increasing studies have shown that over-activated MG play an important role in the development of anxiety. Stress-activated MG are divided into 2 polarization phenotypes: Classical activated MG (M1) and alternatively activated microglia (M2) according to their functions. M1 can promote the development of anxiety by inducing immune disorders, affecting neurotransmitter release, altering neuronal signaling, and activating endocrine systems; while M2 have the effects of promoting nerve regeneration, angiogenesis, remyelination to relieve anxiety. The study of MG function is expected to find a new perspective in mechanism of anxiety, and inducing the transformation of MG to M2 may be potentially benefited for the treatment of anxiety.

[Key words] Microglia (MG); Anxiety; Neurotransmitter; Inflammation; Endocrine