

# 小胶质细胞与阿尔茨海默病性别差异研究进展

程欣怡 何玲\*

中国药科大学 江苏南京 211198

**摘要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种复杂的神经退行性疾病, 其发病机制涉及多个生物学过程, 其中小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞发挥重要作用。小胶质细胞通过识别并清除淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 斑块等病理性产物, 维持神经系统稳态。研究发现, 小胶质细胞的功能存在显著的性别差异, 特别是在吞噬能力和炎症调节方面。这些性别差异为理解AD的性别特异性发病机制和发展个性化治疗策略提供了重要线索。针对男性患者小胶质细胞吞噬功能较弱的特点, 未来可以开发增强吞噬活性的疗法, 而针对女性患者则可能需要避免过度激活导致的炎症损伤。然而, 当前研究存在激素调节复杂性、动态时空变化及疾病阶段差异等局限性, 未来需要更深入和系统的研究以揭示这些机制。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 小胶质细胞; 性别差异; TLRs; 补体系统; 清道夫受体; 吞噬功能

## 前言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 的发病机制复杂且涉及多个相互作用的生物学过程。在AD中, 小胶质细胞作为大脑的免疫细胞, 被A $\beta$  斑块激活, 通过识别、包裹和消化外来物质、细胞碎片以及病理性蛋白质的过程, 维持神经系统的稳态。

小胶质细胞的吞噬能力在性别上存在一定差异。研究表明, 男性和女性的小胶质细胞在功能和行为上可能有所不同, 这些差异可能与性激素的影响有关。一般来说, 雌激素具有抗炎作用, 而睾酮则可能增加小胶质细胞的吞噬活性, 这意味着男性小胶质细胞可能表现出更高的吞噬能力。性别差异还表现在与免疫和炎症相关的基因表达上。女性小胶质细胞可能会表达更多与抗炎相关的基因, 而男性小胶质细胞则可能表达更多与促炎症相关的基因, 这些基因表达差异可能导致吞噬行为的不同。

因此, 小胶质细胞吞噬功能的性别差异对阿尔茨海默病的性别差异产生了重要影响。这一机制表明, 性别特异性治疗策略可能是未来阿尔茨海默病治疗的关键, 以更有效地应对不同性别患者的病理特点。

**作者简介:** 程欣怡, 女, 硕士研究生, 主要从事阿尔茨海默病与性别差异方面的研究。

**\*通信作者:** 何玲, 女, 教授, 主要从事神经药理方面的研究。

## 一、正文

### (一) Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 通路

Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 通路是小胶质细胞中关键的免疫信号通路, 在识别病原体、损伤相关分子模式 (DAMPs) 以及启动炎症反应中起重要作用<sup>[1]</sup>。当小胶质细胞中的TLRs被激活时, 会触发一系列下游信号通路, 导致炎症因子的释放, 从而启动和调节免疫反应。

#### 1. TLR4

TLR4主要识别细菌脂多糖 (LPS) 和热休克蛋白等。TLR4激活后, MyD88依赖的信号通路和TRIF依赖的信号通路被激活, 导致NF- $\kappa$ B和IRF3的转录激活, 促进促炎性细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6和IFN- $\beta$ 的表达。研究表明, 在女性小胶质细胞中, TLR4的信号传导更为强烈, 这可能与雌激素的调控作用有关<sup>[2]</sup>。雌激素通过影响NF- $\kappa$ B的活性, 增强了炎症反应, 这在女性中枢神经系统的疾病中表现得尤为明显。

#### 2. TLR2

TLR2主要识别细菌脂肽、肽聚糖和酵母细胞壁成分。TLR2与TLR1或TLR6配对后, 激活MyD88依赖的信号通路, 导致促炎性细胞因子和抗微生物因子的产生。在女性小胶质细胞中, TLR2的表达水平通常较高, 这可能使得这些细胞对某些病原体更为敏感, 从而增强了炎症反应<sup>[3]</sup>。

#### 3. TLR9

TLR9主要识别病毒或细菌的非甲基化CpG DNA。TLR9的激活依赖于MyD88信号通路，导致炎症性细胞因子和I型干扰素的产生。有研究表明，雌激素可能通过直接或间接途径影响TLR9的表达和功能<sup>[4]</sup>，这在病毒感染相关的神经炎症中尤其重要。

综上所述，TLRs通路在小胶质细胞中的性别差异提示了中枢神经系统疾病中性别差异的重要性，尤其是在神经炎症和神经退行性疾病的发病机制中。理解这些差异对于开发性别特异性的治疗策略具有潜在的临床意义。

## （二）补体系统通路

小胶质细胞中的补体系统是中枢神经系统（CNS）免疫反应的关键组成部分，参与了神经炎症、神经保护和神经退行性疾病的调节。补体系统通过级联激活一系列蛋白质，最终产生能够标记病原体或受损细胞的产物，如补体蛋白C3和C1q，从而引发吞噬作用或促进炎症反应。

补体蛋白（如C1q和C3b）可以附着在受损的神经元或突触上，标记它们为“需要清除”的目标。小胶质细胞上的补体受体识别这些标记，并通过吞噬作用清除它们<sup>[5]</sup>。这在神经发育、突触修剪和神经炎症中都非常重要。

补体系统的激活可以产生促炎性因子，如C5a，这些因子可以吸引更多的小胶质细胞到受损区域，并增强炎症反应，从而保护大脑免受感染或进一步损伤。补体系统不仅参与清除损伤，还可以通过调节生长因子和细胞因子的释放，促进受损组织的修复和再生。

研究表明，男性和女性小胶质细胞在补体系统的激活和反应上表现出显著的不同。男性小胶质细胞在补体激活后通常会产生产更强烈的炎症反应。这种反应可能导致更严重的神经损伤，尤其是在慢性神经炎症的情况下。相比之下，女性小胶质细胞通常表现出更强的抗炎能力，通过增加抗炎性因子（如IL-10）的表达，限制过度的炎症反应。

女性的小胶质细胞通常具有较高的自噬活性，这有助于更有效地清除损伤产物和突触残骸，从而减轻神经炎症带来的损伤<sup>[6]</sup>。这种增强的自噬活性可能与补体系统的作用密切相关，是个体神经保护能力更强的原因之一。女性的小胶质细胞中补体蛋白的表达水平通常较高，这可能有助于更高效地调节炎症反应并保护神经元。

总之，补体系统在小胶质细胞中的作用机制复杂且

至关重要，涉及神经保护、突触修剪和炎症调节<sup>[3]</sup>。性别差异在这一过程中扮演着重要角色，女性小胶质细胞通常通过更强的自噬活性和抗炎反应，提供更有效的神经保护。

## （三）清道夫受体（Scavenger Receptors）通路

小胶质细胞中的清道夫受体（Scavenger Receptors, SRs）是一类能够识别和结合多种配体（如凋亡细胞、氧化脂质和病原体）的受体，主要功能是介导细胞的吞噬作用及清除体内的废物。清道夫受体在小胶质细胞中非常重要，因为它们在调节免疫反应、清除损伤产物、维持中枢神经系统（CNS）稳态以及参与突触修剪等方面起关键作用<sup>[7]</sup>。

清道夫受体参与吞噬损伤细胞、凋亡神经元和突触残骸，促进中枢神经系统的自我清理与修复。清道夫受体如SR-A1和CD36能够识别并摄取多种病原体及氧化性分子，有助于减少氧化应激损伤。

清道夫受体还参与炎症反应的调节。通过清除损伤产物和病原体，这些受体能够减少炎症的产生。清道夫受体通过识别病原体相关分子模式（PAMPs）和损伤相关分子模式（DAMPs），引发小胶质细胞的激活，调节促炎与抗炎信号平衡。小胶质细胞在发育期和神经系统损伤后，通过清道夫受体介导的突触修剪，去除过多或受损的突触，维持神经网络的健康和稳定。

在小胶质细胞中的清道夫受体功能和表达上存在明显差异，可能与雌雄性激素（如雌激素、睾酮）和基因表达的差异相关。这些差异可以影响清道夫受体的作用机制，进而影响神经系统中的免疫反应、修复机制和炎症反应。

女性的小胶质细胞中的清道夫受体通常具有更高的活性和表达水平。这可能与雌激素对受体基因表达的调节有关。研究表明，雌激素能够促进自噬活性和吞噬功能，从而提高神经保护的效果。CD36和SR-A1在女性中的表达更高，这有助于女性小胶质细胞更有效地清除病理性蛋白和炎症因子，减轻神经炎症的影响<sup>[8]</sup>。

男性的小胶质细胞中的清道夫受体活性相对较低，特别是在衰老或神经退行性疾病过程中，男性表现出更高的神经炎症和神经元损伤风险。雄激素（如睾酮）可能一定程度上抑制清道夫受体的功能，从而影响小胶质细胞的清理能力和炎症调节效果。

清道夫受体的性别差异使得女性小胶质细胞更倾向于通过清道夫受体路径和自噬机制提供更有效的神经保

护，而男性小胶质细胞则可能更易在神经炎症环境下失去平衡，表现出更强的神经损伤易感性。

### 总结

阿尔茨海默病在男性和女性中的发病率和进展速度可能不同，这一现象可能部分归因于小胶质细胞的性别差异。小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用与其吞噬功能密切相关。研究表明，男性和女性小胶质细胞在清除A $\beta$ 等毒性蛋白质方面存在差异。这些性别差异可能导致男性和女性在疾病进展和治疗反应上的不同。因此，性别特异性治疗可能会成为未来的一种策略。例如，针对男性小胶质细胞吞噬功能较弱的特点，可以开发增强其吞噬活性的药物，而对于女性，可能需要调节免疫反应以避免过度激活引起的炎症损伤。小胶质细胞的活性可以作为生物标志物来预测疾病风险，而这些标志物可能在性别之间表现出不同的特征。研究这些差异可能有助于开发更精确的早期诊断工具，从而实现更及时的干预。

然而，性激素（如雌激素和睾酮）在调节小胶质细胞功能中的作用非常复杂，涉及多种信号通路和生物过程。在实验中控制这些激素水平的变化非常困难，这可能会影响研究结果的准确性和可重复性。此外，激素水平还会随时间和环境因素变化，这进一步增加了研究的复杂性。此外，小胶质细胞的功能和活性不仅因性别而异，还会随着个体的年龄、疾病状态和外部环境而变化。当前研究可能不足以全面捕捉这些时空动态变化，从而限制了对性别差异的全面理解。例如，在不同的疾病阶段，性别差异可能表现不同，而现有研究往往集中在单一时间点或单一疾病模型上。

综上所述，虽然小胶质细胞吞噬的性别差异研究具有重要的科学意义，但也存在多方面的局限性。这些局限性需要在未来的研究加以克服，以确保研究结果的

可靠性和临床应用的可行性。

### 参考文献

- [1] Sharma V, Sharma P, Singh TG. Mechanistic insights on TLR-4 mediated inflammatory pathway in neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Rep.* 2024 Aug;76(4):679-692.
- [2] Alexander SN, Reed OA, Burton MD. Spinal cord microglia drive sex differences in ethanol-mediated PGE2-induced allodynia[J]. *Brain Behav Immun.* 2024 Nov;122:399-421.
- [3] McGovern M, Kelly L, et al. Gender and sex hormone effects on neonatal innate immune function[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024 Dec;37(1):2334850.
- [4] Hou C, Peng Y, et al. Hydrogen-rich water improves cognitive impairment gender-dependently in APP/PS1 mice without affecting A $\beta$  clearance[J]. *Free Radic Res.* 2018 Dec;52(11-12):1311-1322.
- [5] McGeer PL, McGeer EG, et al. Inflammation of the brain in Alzheimer's disease: implications for therapy[J]. *J Leukoc Biol.* 1999 Apr;65(4):409-15. doi: 10.1002/jlb.65.4.409. PMID: 10204568.
- [6] Shang D, Wang L, et al. Sex differences in autophagy-mediated diseases: toward precision medicine[J]. *Autophagy.* 2021 May;17(5):1065-1076.
- [7] Scharz ND, Tenner AJ. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease[J]. *J Neuroinflammation.* 2020 Nov 25;17(1):354.
- [8] Zhao R, Chen X, Ma W, et al. A GPR174-CCL21 module imparts sexual dimorphism to humoral immunity[J]. *Nature.* 2020 Jan;577(7790):416-420.