

神经胶质细胞与睡眠研究进展

滕 柳 郭海波 王 慧

摘 要 传统认为神经胶质细胞的功能为支持、营养、保护和修复神经元,近 30 年来越来越多的证据表明,胶质细胞在中枢神经系统中发挥着其独特的作用机制,它不仅作为神经支持细胞,还可以通过维持中枢神经系统形态和功能的稳定,参与免疫调节和信号转导等来影响包括睡眠在内的生理结果和病理状态。睡眠或睡眠障碍与胶质细胞的关系近年来获得了诸多关注,本文就胶质细胞在睡眠中可能发挥的作用进行综述。

关键词 胶质细胞 睡眠 睡眠障碍 研究进展

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.04.004

睡眠是人类生命中必不可少的生理活动之一,人类一生中大约有 1/3 的时间处于睡眠状态,高质量的睡眠可以保证大脑和躯体储备能量以发挥最佳功能、促进生长和延缓衰老、增强机体的免疫力。然而随着现代社会竞争压力的增加,睡眠障碍发生率逐年上升。睡眠障碍是由于睡眠时间不足或睡眠质量不佳从而影响人的身体和精神状态,长期的睡眠障碍会损害体温调节、新陈代谢和免疫机制,最终可能会引发高血压、冠心病、脑梗死等慢性心脑血管疾病危害生命健康,同时也与精神疾病有一定的相关性。以往关于睡眠机制的研究多集中在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中众多的神经网络、神经元结构及一系列神经递质方面,睡眠的神经机制较为复杂,目前的研究尚未完全阐明,近年来研究者们开始将睡眠与觉醒机制的研究视角放在神经胶质细胞上。

一、神经胶质细胞的分类及功能

神经胶质细胞是 19 世纪中期发现的一类非神经元细胞,简称胶质细胞,它作为间质细胞分布在神经元之间,有突起,但无树突和轴突之分,广泛分布于中枢和周围神经系统,与神经元共同完成 CNS 内信息的传递与整合,调节神经系统稳态,其数量是神经细胞的 10~50 倍。CNS 中的胶质细胞主要有星形胶质细胞(astrocyte)、小胶质细胞(microglial cell)、少突胶质细胞(oligodendrocyte)和神经元胶质抗原-2(NG2)胶质细胞,NG2 胶质细胞近年来被认为是 CNS 中的第 4 类神经胶质细胞^[1]。传统观点认为胶质细

胞的作用仅是支持、营养、保护和修复神经元。近 30 年来,由于膜片钳技术、微电极技术、脑片培养技术以及基因技术等一系列新型技术在神经系统的广泛应用,为胶质细胞形态和功能的研究提供了非常有力的支持。现已证明胶质细胞结构复杂多样并且表达丰富,它表达多种神经递质受体、离子通道、神经活性氨基酸亲和载体、细胞识别分子,并能分泌多种神经活性物质(生长因子、神经营养因子和细胞因子)等,因对调节神经系统活动起着十分重要的作用,特别是对突触可塑性和传递效能的影响^[2,3]。它还可以通过不同机制,如神经递质吸收、离子转运和化学信号转导等作用不断影响周围神经元的电活动和化学信号,为它影响大脑活动、参与睡眠机制提供了前提,而且胶质细胞所参与的神经元代谢、损伤的修复、突触可塑性等机制都与睡眠相关^[4,5]。故神经胶质细胞被认为参与了睡眠-觉醒机制的调节。

二、各类胶质细胞与睡眠的关系

1. 星形胶质细胞与睡眠:星形胶质细胞是 CNS 中主要的、含量最丰富的胶质细胞,具有与 CNS 稳态相关的许多重要的生理特性,它可介导神经血管耦合、感知神经元活动、促进突触成熟和调节其可塑性,控制神经网络兴奋性,目前被认为与睡眠关系最为密切^[6-8]。星形胶质细胞的结构、转录和功能可能受到睡眠-觉醒周期的调控,研究显示睡眠和觉醒强烈影响了小鼠脑中星形胶质细胞的超微结构和基因表达^[9]。早已证实星形胶质细胞可以表达免疫调节相关受体参与免疫应答,而睡眠不足或睡眠质量差是引起炎症的危险因素,星形胶质细胞对炎症反应迅速,可释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、神经生长因子(NGF)等细胞因子参与睡

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760816)

作者单位:550002 贵阳,贵州中医药大学

通讯作者:王慧,教授,电子信箱:51763846@qq.com

眠-觉醒周期的调节^[10,11]。它与小胶质细胞均是睡眠和免疫系统相互作用的积极参与者。糖原和腺苷是睡眠稳态的关键调节因子,脑糖原主要存在于星形胶质细胞中,在睡眠剥夺后期恢复睡眠期间糖原含量上升非常缓慢,直到9h后它恢复到基线水平,这表明糖原可能以某种方式参与维持或调节睡眠的机制^[12]。最初的研究显示,星形胶质细胞可以通过胞吐作用调节细胞外腺苷的含量,腺苷作用于腺苷A1受体(A1R)以促进睡眠驱动,随着睡眠剥夺时间的推移,星形胶质细胞的反应明显,并调控脑内腺苷的含量,进而促进睡眠^[13]。后有研究发现ATP也与睡眠密切相关,与腺苷、糖原共同参与睡眠的能量代谢,对氯苯丙氨酸(PCPA)诱导的失眠大鼠脑内ATP会有不同水平的下降,且以ATP为配体的P2X受体的独特亚型P2X7R在PCPA失眠大鼠脑内表达明显上调^[14,15]。星形胶质细胞可通过胞内钙离子依赖释放ATP作为胶质递质调节神经元活动,表明星型胶质细胞可通过干预能量代谢而参与睡眠稳态^[16]。

在哺乳动物中,成熟的星形胶质细胞可表达脑型脂肪酸结合蛋白7(fatty acid binding protein7, Fabp7)。研究显示,小鼠脑内Fabp7 mRNA的表达水平与睡眠-觉醒周期关系密切,在涉及睡眠活动机制的大脑区域中,Fabp7 mRNA表达水平在光照期间升高,在夜间降低;Fabp7蛋白水平在24h内也经历了丰富的昼夜变化^[17]。还有研究发现突变的Fabp7.T61M与人类的碎片化睡眠有关,在Fabp7缺陷小鼠和Fabp7.T61M突变的转基因果蝇中显示出碎片化睡眠,显示正常睡眠可能需要Fabp7的参与,Fabp7水平或活性的改变可能与睡眠障碍有关^[18,19]。星形胶质细胞还可以通过改变细胞外谷氨酸来触发皮层回路的低频状态控制皮质同步神经元放电从而来干预睡眠^[20]。这些结果为星形胶质细胞参与睡眠调节的分子机制提供了新的证据。

2. 小胶质细胞与睡眠:小胶质细胞是源自胚胎卵黄囊的巨噬细胞,与其他胶质细胞共同均匀分布于CNS中,是通过其在整个生命过程中发挥的关键生理作用积极维持健康的常驻免疫细胞。小胶质细胞的吞噬反应和释放的炎性介质在CNS中对睡眠障碍发挥着重要的生理病理学作用^[21]。研究显示,睡眠不足会导致大脑和外周炎性介质的表达增加,进而产生免疫反应,而小胶质细胞在睡眠和免疫系统相互作用中发挥了关键作用,它与星形胶质细胞一起,通过介导嘌呤P1和P2受体调节睡眠-觉醒机制和免疫功

能^[22]。还有研究证实,在睡眠不足或睡眠剥夺状态下,星形胶质细胞发挥吞噬作用,小胶质细胞出现增生和活化^[23]。活化的小胶质细胞可释放细胞因子,如IL-1、IL-6和TNF- α ,并且已发现这些促炎性细胞因子水平升高与啮齿动物和人类的睡眠剥夺有关,小胶质细胞和星形胶质细胞或许参与了睡眠剥夺状态下的有害机制^[24,25]。

对于睡眠剥夺的小鼠,腹腔注射小胶质细胞抑制剂米诺环素可引起觉醒的急剧增加并显著减少非快速眼动睡眠(NREMS),而米诺环素可抑制睡眠剥夺诱导的NREMS的 δ 波增加, δ 波则代表了睡眠的深度^[26]。也有研究揭示睡眠剥夺激活神经胶质细胞后,增加炎性分子的释放,导致空间记忆力下降,米诺环素对小胶质细胞活化的抑制可能通过睡眠剥夺期间海马脑源性神经营养因子(BDNF)水平的上调来改善空间记忆和成体神经细胞增殖^[27]。在人类和啮齿类动物中,睡眠缺失会导致炎性细胞计数升高,如c-fos蛋白、IL-1、IL-6、TNF- α 的增加^[28]。米诺环素可以通过血-脑脊液屏障,抑制细胞因子、一氧化氮和前列腺素(PG)D2等产物的产生,改善大脑由于这些产物造成的神经化学变化。这些相关研究提示着小胶质细胞或许参与了睡眠的调节机制。

3. 少突胶质细胞与睡眠:少突胶质细胞作为CNS中一类髓鞘胶质细胞,主要功能是产生身体中最具特异性的细胞结构之一——髓磷脂,进而形成一层髓鞘,包裹着轴突,为轴突提供绝缘和支持,避免轴突受到细胞外环境的影响。研究表明长期睡眠剥夺会下调两个髓鞘相关基因的表达,一个编码plasmalogen,另一个编码CD9,是在成熟髓鞘中表达的膜蛋白。有研究者总结最近的分子和形态学研究,详细说明了睡眠、觉醒和慢性睡眠丧失后髓鞘动力学的依赖性,暗示着髓鞘与睡眠密切相关。这些研究显示少突胶质细胞受睡眠-觉醒的调节,睡眠不足可以抑制髓鞘形成相关基因的表达,证明了对少突胶质细胞的负面影响。同时也有证据表明髓鞘的原发性缺陷会导致睡眠和昼夜节律紊乱,如硬化症(MS),一种以CNS脱髓鞘为特征的自身免疫性疾病和退行性疾病,常常伴随着睡眠障碍,提示睡眠与少突胶质细胞之间可能存在着双向调节作用。

此外少突胶质细胞能合成和分泌影响睡眠活动的物质,如多种细胞因子、神经营养因子、神经生长因子等。少突胶质细胞是成熟大脑中PGD2的来源,当外源应用时,它已被证明是最有效的内源性睡眠诱

导物质。PGD2 激活腹外侧视前区的非快速眼动 (NREM) 睡眠调节中心,可能由腺苷信号转导介导,该激活通过下行 γ -氨基丁酸 (GABA) 能和甘丙肽能预测来抑制结节乳头核中的组胺能唤醒中枢。少突胶质细胞与睡眠之间存在着一定的联系,但其调节睡眠的具体过程还需进一步探索。

4. NG2 胶质细胞与睡眠:NG2 胶质细胞作为 20 世纪 80 年代发现的一类新型胶质细胞,因其特有的分化潜能,又称为少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte progenitor cells, OPCs),广泛分布于发育及成熟 CNS 的灰质和白质中,占胶质细胞的 2% ~ 9%。它特异性表达硫酸软骨素蛋白多糖 4 (CSPG4),能够在正常和脱髓鞘条件下产生新的少突胶质细胞,为髓鞘的再生提供支持。NG2 胶质细胞不仅可以分化为少突胶质细胞,在体外或病理条件下还可分化为 II 型星形胶质细胞和神经元,它还有着较强的分裂增生能力和自我更新能力,与神经元之间还存在着突触联系。当 CNS 出现损伤时,损伤周围的 NG2 阳性细胞出现形态学改变,胞体扩大,突起也变得肥厚,NG2 胶质细胞的免疫反应性明显增强,说明 NG2 胶质细胞直接参与 CNS 的免疫调节机制。

NG2 胶质细胞是否对睡眠有直接的调控作用目前还不明确,有研究者对小鼠脑标本进行少突胶质细胞基因表达分析显示,在睡眠和觉醒时基因表达存在着差异,参与磷脂合成、髓鞘化或促进 OPCs 增殖的基因在睡眠中被优先转录,与细胞凋亡和应激反应以及 OPCs 分化有关的基因在觉醒期间上调。并且实验证实,OPCs 在睡眠时增殖增加,并与快速眼动睡眠时间呈正相关,而在清醒时,OPCs 分化增加且会促进髓鞘形成。人类睡眠受多种神经递质和受体调控,而 NG2 胶质细胞通过在培养物上应用外源性激动剂或大脑切片中证实还会表达一些睡眠相关神经递质受体,主要有 5-羟色胺 (5-HT) 受体及其亚基、谷氨酸 (Glu) 受体、 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体等。这些睡眠相关神经递质受体的表达为 NG2 胶质细胞参与睡眠-觉醒机制提供了可能。

三、展望

综上所述,神经胶质细胞在发育和成熟的神经系统中发挥着重要的作用。在发育过程中,通过控制神经干细胞增殖、对神经元的营养支持和消除垂死神经元来调节神经细胞数量;在成熟的神经系统中,通过维持离子稳态,摄取神经递质,形成并维持血-脑脊液屏障,充当神经系统中的主要免疫细胞,并调节突

触活动影响动物行为,现已成为 CNS 疾病的研究热点。以往大量研究证明各类神经胶质细胞与 CNS 中许多神经退行性疾病密切相关,但其在睡眠调节中的确切作用现在才开始被探索,目前所了解的胶质细胞可以通过自身的激活产生和释放细胞因子、趋化因子、表达神经递质受体等途径直接或间接地参与睡眠的调控过程。神经胶质细胞作为睡眠障碍药物治疗的潜在靶点,具有非常重要的研究意义。随着新型分子工具的应用,如光基因技术、化学遗传学和光遗传学结合体内最先进的 Ca^{2+} 成像技术等,胶质细胞在睡眠调节中的分子机制将更清楚地被揭示出来,从而为睡眠疾病的药物研发提供科学依据。

参考文献

- Peters A. A fourth type of neuroglial cell in the adult central nervous system [J]. *J Neurocytol*, 2004, 33(3): 345-357
- 郑向红,许颖. 神经胶质细胞作用的研究进展 [J]. *海峡药学*, 2013, 25(3): 210-213
- 耿战辉,程义勇. 重新认识神经胶质细胞 [J]. *生理科学进展*, 2003, 3: 231-234
- Frank MG. Beyond the neuron: astroglial regulation of mammalian sleep [J]. *Cur Topics Med Chem*, 2011, 11(19): 2452-2456
- Frank MG. The role of glia in sleep-wake regulation and function// *Handbook of behavioral neuroscience* [J]. Elsevier, 2019, 30: 195-204
- Bellesi M, Vivo LD, Tononi G, *et al.* Effects of sleep and wake on astrocytes: clues from molecular and ultrastructural studies [J]. *Bmc Biology*, 2015, 13(1): 66
- Bazargani N, Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave [J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(2): 182
- Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, *et al.* Gliotransmitters travel in time and space [J]. *Neuron*, 2014, 81(4): 728-739
- Bellesi M, Vivo LD, Tononi G, *et al.* Transcriptome profiling of sleeping, waking, and sleep deprived adult heterozygous *Aldh1l1* - eGFP - *L10a* mice [J]. *Genomics Data*, 2015, 6: 114-117
- Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(3): 138-145
- Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes [J]. *Glia*, 2001, 36(2): 180-190
- Brown AM. Brain glycogen re-awakened [J]. *J Neurochem*, 2004, 89(3): 537-552
- Nadjar A, Blutstein T, Aubert A, *et al.* Astrocyte-derived adenosine modulates increased sleep pressure during inflammatory response [J]. *Glia*, 2013, 61(5): 724-731
- 武静,王慧,史琴,等. PCPA 失眠大鼠不同时间皮质前额叶 ATP 水平变化及酸枣仁汤的干预作用 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(4): 439-444
- 曹敏玲,王慧,史琴,等. PCPA 失眠大鼠大脑皮质星形胶质细胞 GFAP 和 P2X7 受体表达的变化及酸枣仁汤的干预作用 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(11): 2442-2444, 2466 (下转第 23 页)

- particulate brain homogenate fractions [J]. *Anal Chem*, 2013, 85 (12): 6011–6017
- 3 Gong B, Cao ZX, Zheng P, *et al.* Ubiquitin hydrolase Uch – L1 rescues beta – amyloid – induced decreases in synaptic function and contextual memory [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 775–788
- 4 Michela G, Debora M, Valeria V, *et al.* The decrease of Uch – L1 activity Is a common mechanism responsible for A β 42 accumulation in Alzheimer’s and vascular disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 320
- 5 Wayne WP, Anthony JC, Brittany LA, *et al.* β – Amyloid (A β) oligomers impair brain – derived neurotrophic factor retrograde trafficking by down – regulating ubiquitin C – terminal hydrolase, UCH – L1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(23): 16937–16948
- 6 Nobuto S, Yumiko M, Hiroyuki T, *et al.* Lack of genetic association of the UCHL1 gene with Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease with dementia [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33 (4): 250–254
- 7 Xie M, Han Y, Yu Q, *et al.* UCH – L1 inhibition decreases the microtubule – binding function of tau protein [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(2): 353–363
- 8 Yu Q, Zhang H, Li Y, *et al.* UCH – L1 inhibition suppresses tau aggregates formation during proteasomal impairment [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 3812–3821
- 9 Shibata N, Motoi Y, Tomiyama H, *et al.* Lack of genetic association of the UCHL1 gene with Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease with dementia [J]. *Dement Geriatr Cognit Disord*, 2012, 33 (4): 250–254
- 10 Tran HH, Dang SNA, Nguyen TT, *et al.* Drosophila ubiquitin C – terminal hydrolase knockdown model of Parkinson’s disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4468
- 11 Stopschinski BE, Diamond MI. The prion model for progression and diversity of neurodegenerative diseases [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 323–332
- 12 Kang SJ, Kim JS, Park SM. Ubiquitin C – terminal hydrolase L1 regulates lipid raft – dependent endocytosis [J]. *Exp Neurobiol*, 2018, 27(5): 377–386
- 13 Setsuie R, Wang YL, Mochizuki H, *et al.* Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson’s disease – associated UCH – L1 I93M mutant [J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(1): 119–129
- 14 Yan C, Huo H, Yang C, *et al.* Ubiquitin C – terminal hydrolase L1 regulates autophagy by inhibiting autophagosome formation through its deubiquitinating enzyme activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2): 726–733
- 15 Lee YC, Hsu SD. Familial mutations and post – translational modifications of UCH – L1 in Parkinson’s disease and neurodegenerative disorders [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 18(7): 733–745
- 16 Xilouri M, Kyratzi E, Pitychoutis PM, *et al.* Selective neuroprotective effects of the S18Y polymorphic variant of UCH – L1 in the dopaminergic system [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(4): 874–889
- 17 Liu Y, Chen YY, Liu H, *et al.* Association between ubiquitin carboxy – terminal hydrolase – L1 S18Y variant and risk of Parkinson’s disease: the impact of ethnicity and onset age [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(2): 179–188
- 18 Öhrfelt A, Johansson P, Wallin A, *et al.* Increased cerebrospinal fluid Levels of ubiquitin carboxyl – terminal hydrolase L1 in patients with alzheimer’s disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2016, 6 (2): 283–294
- 19 Mondello S, Constantinescu R, Zetterberg H, *et al.* CSF α – synuclein and UCH – L1 levels in Parkinson’s disease and atypical parkinsonian disorders [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 (4): 382–387

(收稿日期:2019 – 09 – 05)

(修回日期:2019 – 09 – 28)

(上接第 15 页)

- 16 杨俊华. 星形胶质细胞来源的 ATP 促进丘脑中的突触删除 [D]. 杭州:浙江大学, 2015
- 17 Gerstner JR, Bremer QZ, Heyden WMV, *et al.* Brain fatty acid binding protein (Fabp7) is diurnally regulated in astrocytes and hippocampal granule cell precursors in adult rodent brain [J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e163
- 18 Gerstner JR, Perron IJ, Riedy SM, *et al.* Normal sleep requires the astrocyte brain – type fatty acid binding protein FABP7 [J]. *Sci Adv*, 2017, 3(4): e1602663
- 19 Gerstner JR, Lenz O, Vanderheyden WM, *et al.* Amyloid – β induces sleep fragmentation that is rescued by fatty acid binding proteins in drosophila [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(8): 1548–1564
- 20 Poskanzer KE, Yuste R. Astrocytes regulate cortical state switching in vivo [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2016, 113(19): E2675–E2684
- 21 Nadjar A, Wigren HKM, Tremblay ME. Roles of microglial phagocytosis and inflammatory mediators in the pathophysiology of sleep disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 250
- 22 Ingiosi AM, Opp MR, Krueger JM. Sleep and immune function: glial contributions and consequences of aging [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(5): 806–811
- 23 Bellesi M, Vivo LD, Chini M, *et al.* Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(21): 5263–5273
- 24 Kincheski GC, Valentim IS, Clarke JR, *et al.* Chronic sleep restriction promotes brain inflammation and synapse loss, and potentiates memory impairment induced by amyloid – β oligomers in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 140–151
- 25 Manchanda S, Singh H, Kaur T, *et al.* Low – grade neuroinflammation due to chronic sleep deprivation results in anxiety and learning and memory impairments [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 449 (1 – 2): 63–72
- 26 Wisor JP, Schmidt MA, Clegern WC. Evidence for neuroinflammatory and microglial changes in the cerebral response to sleep loss [J]. *Sleep*, 2011, 34(3): 261–272
- 27 Wadhwa M, Prabhakar A, Ray K, *et al.* Inhibiting the microglia activation improves the spatial memory and adult neurogenesis in rat hippocampus during 48h of sleep deprivation [J]. *J Neuroinflamm*, 2017, 14(1): 222
- 28 Shemer A, Emy D, Jung S, *et al.* Microglia plasticity during health and disease: an immunological perspective [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36 (10): 614–624

(收稿日期:2019 – 09 – 27)

(修回日期:2019 – 10 – 11)