



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：胶质细胞极化与互作在重度抑郁症中的作用研究进展
作者：孙楠，褚昊霖，唐琴，畅洪昇
收稿日期：2025-10-23
网络首发日期：2026-05-26
引用格式：孙楠，褚昊霖，唐琴，畅洪昇. 胶质细胞极化与互作在重度抑郁症中的作用研究进展[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260526.1624.014>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

胶质细胞极化与互作在重度抑郁症中的作用研究进展

孙楠¹, 褚昊霖¹, 唐琴^{1,2}, 畅洪昇¹✉

(1.北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2.香港中文大学(深圳)附属第二医院&深圳市龙岗区人民医院 药学部, 广东 深圳 518172)

*通信作者 畅洪昇(1973—), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 神经药理学研究。E-mail: chs1971@sina.com

摘要 重度抑郁症(MDD)是一种高致残性、高复发率的精神障碍, 其病理机制复杂, 存在多种假说, 如单胺类神经递质失衡、神经炎症及神经可塑性障碍等。然而, 现有假说尚无法完全解释 MDD 的发病机制。近年来, 星形胶质细胞与小胶质细胞在中枢神经系统中的作用备受关注, 研究发现两者通过调控神经递质、神经炎症、突触可塑性及血脑屏障功能等参与 MDD 的发生发展。本文综述了星形胶质细胞、小胶质细胞及两者互作对 MDD 发生发展过程的影响。旨在深入研究两种胶质细胞及其互作与 MDD 发病机制的关系, 为阐明 MDD 机制及开发新型抗抑郁药物提供潜在靶点, 推动制定更有效的治疗策略。

关键词 重度抑郁症; 星形胶质细胞; 小胶质细胞; 细胞互作**中图分类号** R749.4; R338.2; R329.2 **文献标志码** A

Research progress on role of glial cell polarization and interaction in major depressive disorder

SUN Nan¹, CHU Haolin¹, TANG Qin^{1,2}, CHANG Hongsheng¹✉

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of CUHK-Shenzhen & Shenzhen Longgang District People's Hospital, Shenzhen 518172)

Abstract Major depressive disorder (MDD) is a highly disabling and frequently recurrent mental disorder with a complex pathophysiology. Several hypotheses, including monoaminergic neurotransmitter imbalance, neuroinflammation, and impaired neuroplasticity, have been proposed; however, none of these fully elucidates the underlying mechanisms of MDD. Recent research has increasingly highlighted the roles of astrocytes and microglia in the central nervous system. Evidence suggests that these glial cells contribute to the pathogenesis and progression of MDD by regulating neurotransmitters, neuroinflammatory processes, synaptic plasticity, and blood-brain barrier function. This review summarizes the impact of astrocytes, microglia, and their bidirectional interactions on the development and course of MDD. By investigating the roles of these glial cells and their intercellular communication in MDD pathogenesis, we aim to identify potential therapeutic targets, thereby advancing the development of novel antidepressant strategies and promoting more effective treatment approaches

Key words major depressive disorder; astrocyte; microglia; intercellular crosstalk

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是常见的精神障碍之一, 也是目前全球致残的主要因素, 严重损害个体的心理与身体健康^[1]。其具有高致死率、高致残率、高复发率, 常伴随一系列的继发性并发症及较高的社会经济成本^[2], 严重阻碍了社会 and 个体的发展。MDD 的生理病理机制复杂, 然而, 现阶段临床上常用的传统的单胺类抗抑郁药的疗效仍存在诸多不足, 包括但不限于发挥疗效时间长、不良反应多, 且对部分难治性抑郁症患者无效^[3]。因此, 加强对抑郁症发病机制的探索, 有助于为开发新型抗抑郁药物提供理论基础。

星形胶质细胞与小胶质细胞是大脑中两种重要的胶质细胞, 对于维持中枢神经系统(central

收稿日期: 2025-10-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81373584)。

作者简介: 孙楠(2001—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 神经药理学研究。E-mail: 13765630410@163.com

网络首发时间: 2026-05-26 18:22:48 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260526.1624.014>

nervous system, CNS) 功能平衡, 促进大脑健康发挥着重要作用^[4]。小胶质细胞是大脑中常驻的免疫细胞, 可通过影响神经炎症参与 MDD 的形成^[5]。尽管现有研究证明, 上述两种胶质细胞均参与 MDD 的形成, 具体作用见图 1。但目前对极化后的星形胶质细胞、小胶质细胞如何影响 MDD 的研究尚不完整, 且星形胶质与小胶质细胞互作如何影响 MDD 的机制也有待进一步阐明, 本文将针对极化后的星形胶质细胞、小胶质细胞及星形胶质细胞-小胶质细胞互作对 MDD 形成的影响进行综述, 以期促进星形胶质细胞和小胶质细胞对 MDD 贡献的进一步研究, 促进 MDD 新治疗靶点的发现。

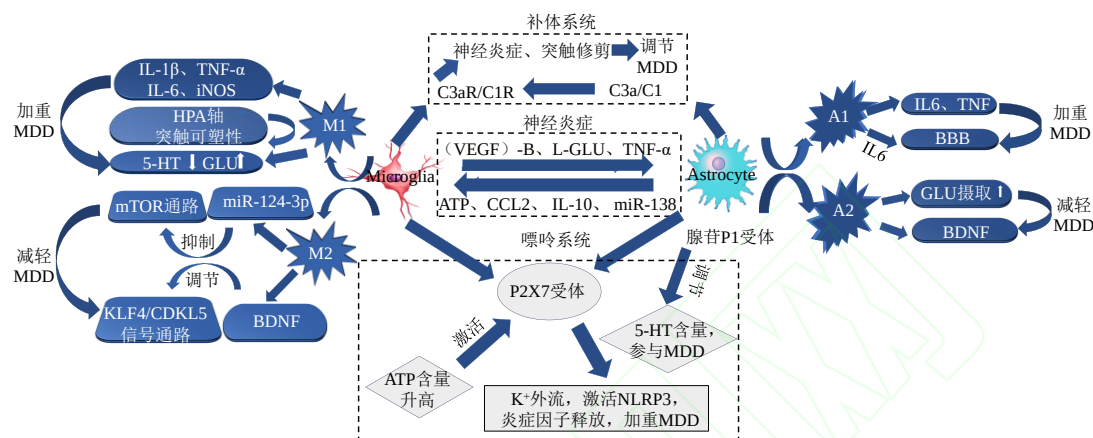


图 1 星形胶质细胞、小胶质细胞及两者互作对 MDD 的影响
Figure 1 Effects of astrocytes, microglia and their crosstalk on MDD

1 MDD 的概念及病灶位置

MDD 是一种高度异质性精神疾病, 通常其临床症状特征、病因及病程轨迹均呈现多样性^[6]。MDD 的特征是至少一次持续两周或更长时间的离散抑郁发作, 包括认知功能下降、情绪持久性低落、兴趣爱好丧失, 反复出现死亡念头及身体功能异常等^[7]。MDD 在脑组织中的病位尚无统一论, 现有研究表明, 大脑组织的病变与 MDD 的发病时间、发病次数、发病年龄、抗抑郁药物等有关, 海马的体积在复发性 MDD 患者中会低于平均值, 而在首次发作或者早期 MDD 患者中未见明显改变, 此外, 岛叶与背外侧前额叶皮层的体积在复发性 MDD 患者中也明显减小; 杏仁核体积在首次发作或使用抗抑郁药后增大效果不显著^[8,9]。

2 星形胶质细胞与 MDD

星形胶质细胞是一群起源于脑室内呈放射状的神经细胞, 成熟后分布至整个大脑, 根据种群不同, 在 CNS 细胞中所占比例为 20%~50%不等^[10]。星形胶质细胞具有维持 CNS 核心稳态的功能, 其参与构成血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB)、介导脑组织修复、调控神经递质代谢、调节氧化应激、为神经元提供能量、调节神经炎症及神经突触可塑性等多种生理过程, 是 CNS 正常功能不可或缺的重要组成部分^[11,12]。当 CNS 受损或发生病变时, 星形胶质细胞可被激活为反应性星形胶质细胞, 并分为神经毒性型 A1 型星形胶质细胞和神经保护型 A2 型星形胶质细胞。A1 型星形胶质细胞由激活的小胶质细胞释放补体 C1q 组分 (complement c1q, C1q)、白细胞介素-1α (interleukin-1α, IL-1α) 和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 诱导形成。A1 型星形胶质细胞丧失了对神经元、突触的支持和吞噬能力, 转而释放毒性物质, 导致神经元和少突胶质细胞死亡^[12]; 大脑缺血促进星形胶质细胞向 A2 型极化, 而活化的 A2 型星形胶质细胞又对神经元具有保护和支撑作用, 能上调神经营养因子水平、抑制谷氨酸过量诱导的神经元凋亡、促进神经元树突形成^[13]。因此, MDD 的病理受到不同功能星形胶质细胞的双向影响。

2.1 A1 型星形胶质细胞与 MDD

MDD 与 A1 型星形胶质细胞密切相关, 一些抗抑郁药物发挥抗抑郁作用主要通过抑制 A1 型星形胶质细胞活化。翟丽萍等^[14]通过构建慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 抑郁小鼠模型, 发现白术内酯可通过抑制 A1 型星形胶质细胞活化改善小鼠抑郁。同时, 高梦佳等^[15]验证了由 TNF- α /肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 信号通路激活的 A1 型星形胶质细胞通过介导神经炎症加剧抑郁症进程。以上研究均表明, A1 型星形胶质细胞会加剧抑郁症。目前对于 A1 型星形胶质细胞参与抑郁症研究主要集中于神经炎症、破坏 BBB 方面。

A1 型星形胶质细胞是大脑中主要的促炎细胞, 通过释放炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、TNF 和其他促炎细胞因子, 导致小鼠抑郁样行为, 通过检测血清中星形胶质细胞衍生的细胞外囊泡证明了 MDD 患者中星形胶质细胞的过度炎症^[16]。现有研究证明, 通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症小体, 减少 A1 型星形胶质细胞激活, 能显著改善小鼠抑郁样行为^[14,17,18]。

BBB 对大脑具有保护作用, 许多神经退行性疾病均与其功能异常相关, 部分学者认为 BBB 破坏与 MDD 形成相关, 通过对 MDD 患者检测发现, 其血液中神经胶质细胞产生的钙结合蛋白 S100B 含量显著增加, 说明 MDD 患者 BBB 存在功能障碍^[19]。BBB 是由大脑内皮细胞、周细胞及星形胶质细胞组成, 其具有将血液中的生化信号传递到大脑, 并防止超过 98% 的小分子和抗体进入大脑实质的功能^[20]。A1 型星形胶质细胞产生的 IL-6 会加剧降解紧密连接蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 的蛋白酶体, 破坏 BBB 的特异性功能, IL-6 浸润至大脑实质, 进而引起小鼠抑郁样行为^[21,22]。

2.2 A2 型星形胶质细胞与 MDD

A2 型星形胶质细胞对神经元、神经突触均发挥着保护与支持作用, 其可以有效改善 MDD 症状, 逆转抑郁症病程。陈丽豪等^[23]使用慢性不可预测的轻度应激建立大鼠抑郁模型, 发现电休克治疗可上调前列腺素 D2 合酶 (prostaglandin d2 synthase, PK2), 促进促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 (corticotropin releasing hormone receptor 1, PKR1) 和促肾上腺皮质激素释放激素受体 2 (corticotropin releasing hormone receptor 2, PKR2) 的表达, 并激活 A2 型星形胶质细胞, 从而改善抑郁症状。A2 型星形胶质细胞通过增强谷氨酸摄取以减轻神经系统的毒性、抑制神经炎症、释放神经营养因子及促进突触功能, 从而改善抑郁症。

研究表明, 犬尿氨酸 (kynurenine, KYH) 可通过阻断 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)/核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 信号轴, 增加 A2 型星形胶质细胞的生成, 并且增加 A2 型星形胶质细胞表面谷氨酸转运蛋白的含量, 从而增强对谷氨酸的摄取并促进突触间隙谷氨酸循环^[24], 减轻过量谷氨酸造成的神经毒性。

神经营养因子是大脑中对神经细胞起重要支持作用的物质, 常见的神经营养因子包括脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经胶质源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF), 在 MDD 患者中以上 3 种神经营养因子含量均下降^[25], 研究证明, BDNF 水平与大脑中奖励系统密切相关, 中脑边缘多巴胺通路被认为是奖励系统的关键组成部分, BDNF 会影响中脑边缘多巴胺通路的神经可塑性, 进一步调节快乐体验与奖励系统的敏感性, 具体而言, BDNF 与圆滑性快感缺乏有关, 其通过作用于圆滑愉悦缺陷相关的大脑区域增强对奖励的感知, 从而改善抑郁症^[26]。

3 小胶质细胞与 MDD

小胶质细胞是一群起源于卵黄囊的驻留在脑组织的巨噬细胞, 能识别经历程序性死亡的细胞, 及时清除死亡细胞及其细胞亚结构; 影响神经元发育与活动; 调节神经炎症, 还参与神经突触可塑性^[27]。根据大脑的炎症发展阶段不同, 小胶质细胞会向经典激活型 M1 型小胶质细胞或替代激活型 M2 型小胶质细胞发生极化。诱导小胶质细胞异常活化的因素复杂多样, 神经元产生的 miR-9-5p 外分

泌小体、CUMS、社会孤立及其他刺激事件均可能导致小胶质细胞向 M1 极化。当小胶质细胞接触促炎症因子 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 时, 其 IFN- γ 受体 1/2、toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 被激活, 进一步激活 NF- κ B、信号转导和转录激活因子 1, 小胶质细胞进入“慢性激活”状态, 即向 M1 型发生极化^[28-30]。极化后的 M1 型小胶质细胞会释放促炎症因子 (TNF- α 、IL-6)、趋化因子、氧化还原分子等以此杀死外源性病原体, 并极化 T 细胞, 产生免疫反应; 当暴露于白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 等细胞因子时, 小胶质细胞极化成 M2 型, 发挥吞噬细胞碎片、促进脑组织修复与再生的功能。此外, M2 型小胶质细胞还能通过释放抗炎因子或趋化因子, 减轻神经炎症^[31-33]。

3.1 M1 型小胶质细胞与 MDD

M1 型小胶质细胞增加是造成 MDD 的重要原因之一, 检测显示, MDD 患者前额叶、前扣带皮层、岛叶及海马中转运蛋白的总分布体积升高, 说明 MDD 患者脑组织中小胶质细胞已被极化成 M1 型, 且在 CUMS 抑郁小鼠模型中 M1 型小胶质细胞含量显著增加^[34,35]。同时相关研究证明, 抑制 M1 型小胶质细胞活化能有效改善不可预测的慢性压力导致的抑郁症状^[36]。

神经炎症是抑郁症的病理特征之一, 经 CUMS 激活的 M1 型小胶质细胞自噬受到抑制, 其线粒体功能失调导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 释放与累积增加, 进一步激活 NLRP3 炎症小体通路, 产生炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、TNF- α 、IL-6 等, 还会激活半胱天冬蛋白酶-1 (caspase-1), 加剧神经炎症。同时, 释放的炎症因子会刺激 HPA 轴释放更多的糖皮质激素, 抑制海马神经并诱导抑郁症^[37-39]。

M1 型小胶质细胞导致 MDD 还与大脑中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 及谷氨酸相关。炎症因子 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6) 会激活 KYH 途径的限速酶——吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1), 导致 5-HT 合成减少, 同时, 极化的 M1 型小胶质细胞还会释放大量的谷氨酸, 损害前额叶皮层及神经回路的神经纤维功能, 降低 5-HT 神经元活性。此外, 它还能直接激活 IDO1, 使喹啉酸含量增加, 进一步激动 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (n-methyl-d-aspartate receptor, NMDAR), 导致大脑中谷氨酸含量失去平衡, 进而引发抑郁样症状^[40]。

最新研究证明, 神经突触可塑性与 MDD 形成有关, 在压力刺激的抑郁模型与运动诱发电位波幅降低的抑郁模型中, 均观察到小鼠的神经突触可塑性受损^[41]。M1 型小胶质细胞亦能通过参与神经突触可塑性影响 MDD 形成。M1 型小胶质细胞释放的炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 能降低 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体磷酸化水平, 并减少 NMDA 和 AMPA 受体亚基表达的修饰, 从而损害抑郁症中神经突触可塑性的长时程增强^[42]。

3.2 M2 型小胶质细胞与 MDD

M2 型小胶质细胞在治疗 MDD 中发挥积极作用。研究证明, 一些抗抑郁药物, 如丹酚酸 B (salvianolic acid B) 和吡格列酮 (pioglitazone), 是通过促进抑郁症小鼠的小胶质细胞向 M2 型转化, 释放精氨酸酶 1 (arginase-1, Arg-1)、白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、BDNF 和胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 等抗炎因子和神经保护因子, 发挥改善大脑神经损伤的功能, 从而缓解 MDD 症状^[43,44]。总结已有研究发现, M2 型小胶质细胞通过多种方式改善大脑神经损伤^[45], 其中与抑郁症密切相关的有减轻神经炎症; 促进神经突触生长^[46]; 增强神经发生^[47]; 抑制过度自噬及细胞凋亡; 维持 BBB 完整性及增强吞噬活性^[48]。IL-10 是一种典型的抗炎因子, 能通过下调 NF- κ B 和半胱天冬蛋白酶-3 (caspase3) 信号显著改善神经炎症。研究观察到, 在动物应激与动物习得性无助两种抑郁模型中, IL-10 表达均明显降低, 小鼠表现出行为绝望、认知受损等抑郁样行为^[49], 这提示抑郁样行为与神经炎症水平密切相关。由 M2 型小胶质细胞释放的外泌体中的微小核糖核酸-124-3p (microRNA-124-3p, miR-124-3p) 会抑制雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 及其下游靶点磷酸化真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4e-binding protein 1,

4E-BP1) 和磷酸化核糖体 S6 激酶 P70 (phosphorylated ribosomal protein S6 kinase, 70kDa, p-p70S6K) 亚基的表达, 从而抑制 mTOR 通路, 减轻神经炎症^[50]。此外, miR-124-3p 还会通过调节 Krüppel 样因子 4 (krüppel-like factor 4, KLF4) /细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 (cyclin-dependent kinase-Like 5, CDKL5) 信号通路, 影响大脑神经发生, 改善抑郁样行为^[47]。BDNF 被认为是神经系统功能和结构可塑性的关键调节因子, 星形胶质细胞被认为是大脑神经营养因子的主要来源, 但研究发现, M2 型小胶质细胞也会释放部分 BDNF 激活其表面的原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 受体及环腺嘌呤核糖核苷酸反应元件结合蛋白 (cyclic amp response element-binding protein, CREB) 受体, 抑制神经炎症。同时, BDNF 还能促进海马成体细胞的发生, CREB 能负向调节 NF- κ B, 增强 M2 型小胶质细胞的功能, 明显改善抑郁样行为与认知障碍^[51]。常规的抗抑郁药、氯胺酮、黄芪素等均被证明可以增加 BDNF、TrkB 的含量, 促进 M2 型小胶质细胞极化, 发挥抗抑郁症和改善认知功能的作用^[52]。

4 星形胶质细胞-小胶质细胞互作与 MDD 关系

星形胶质细胞与小胶质细胞作为 CNS 中的主要胶质细胞, 在 MDD 发生中均发挥重要作用。两者并非独立作用, 而是通过相互作用共同参与疾病进程。研究表明^[53], 星形胶质细胞与小胶质细胞之间存在广泛的信号交流, 通过多种通路共同调节神经炎症和突触功能, 从而影响 MDD 的病理发展。

4.1 星形胶质细胞-小胶质细胞互作影响神经突触

星形胶质细胞与小胶质细胞可通过共同参与补体系统调节抑郁症。临床研究显示, MDD 患者血浆中补体组分 1 (complement component 1, C1)、C1q、补体组分 3 (complement component 3, C3) 和补体组分 3a (complement component 3a, C3a) 含量显著升高, 说明了补体系统与抑郁症病理进程可能存在联系^[54,55]。向小鼠连续 7 天腹腔注射 LPS, 小鼠体内的 C1q 蛋白表达上调、小胶质细胞向 M1 型极化 M1 型小胶质细胞, 且出现严重的小胶质细胞突触吞噬和突触丢失, 说明小胶质细胞与 C1q 补体蛋白在海马中被激活, 通过介导神经炎症和突触丢失, 在小鼠抑郁样行为中起关键作用^[56]。星形胶质细胞中存在 C3, 小胶质细胞上存在其切割片段补体 C3a 受体 (complement c3a receptor, C3aR), 当大脑受到外界刺激时, 经典途径中 C1q 与替代途径 C3 被高度激活, 与小胶质细胞膜表面的对应受体结合, 促进小胶质细胞向 M1 极化, 海马中炎症加剧; 同时, C3a 与 C3aR 结合会加剧小胶质细胞异常的突触修剪; 星形胶质细胞也以 C1q 依赖性方式消除突触, 导致神经突触损失, 引起或加重抑郁症^[57]。

4.2 星形胶质细胞-小胶质细胞串扰影响神经炎症

神经炎症被认为是众多脑神经疾病的基础, 常见的大脑疾病如阿尔茨海默症 (alzheimer's disease, AD)、癫痫、帕金森 (parkinson's disease, PD)、中风、肌萎缩侧索硬化和多发性硬化等均与神经炎症有关^[58-60]。星形胶质细胞-小胶质细胞相互作用影响神经炎症主要依赖于以下机制:

(1) NF- κ B 信号通路; (2) C-X-C 模式趋化因子配体 4 衍生因子 (c-x-c motif chemokine ligand 4, CXCL4)-基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 信号传导; (3) 粒细胞-巨噬细胞集落刺激激活因子; (4) σ 1 非阿片类细胞内受体 (sigma-1 receptor, SigmaR1)-需肌醇酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)-X 盒结合蛋白 1 (x-box binding protein 1, -XBP1) 信号传导; (5) 炎症因子传导。

小胶质细胞表达的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)-B 通过调节 fms 样酪氨酸激酶-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 信号传导, 促进星形胶质细胞的 NF- κ B 核易位, 加剧神经炎症。TAKAKI 等^[61]通过混合培养模型发现, 神经炎症早期小胶质细胞首先活化, 其释放的 L-谷氨酸导致星形胶质细胞谷氨酸 - 天冬氨酸转运体功能下降, 小胶质细胞亦能释放 TNF- α 通过基质细胞衍生因子 (stromal-derived factor-1, SDF1 α)-基质细胞衍生因子受体 (cxcl chemokine receptor 4, CXCR4) 信号通路导致星形胶质细胞中 Ca^{2+} 水平增加及谷氨酸释放增多, 促进神经元兴奋性毒性。

A1 型星形胶质细胞激活依赖于小胶质细胞释放的 IL-1 β 、TNF- α ，而星形胶质细胞介导的神经炎症以及释放的腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate, ATP）和 C-C 模式趋化因子配体 2（c-c motif chemokine ligand 2, CCL2）也影响小胶质细胞的激活状态、范围、运动及吞噬能力^[62]。星形胶质细胞影响神经炎症还能通过调节小胶质细胞的转录状态，如其产生的 IL-10 能抑制小胶质细胞促炎基因表达，促进抗炎基因表达^[63]。同时，有研究证明，星形胶质细胞释放含有 miR-138 的外源性囊泡通过 Toll 样受体 7 信号通路激活小胶质细胞，增加促炎因子释放，加剧神经炎症^[64]。星形胶质细胞中 SigmaR1、内质网至细胞核信号蛋白 1 或 XBP1 失活，抑制 SigmaR1-IRE1 α -XBP1 信号传导，从而降低了小胶质细胞促炎基因的表达^[65]。以上研究均表明，星形胶质细胞和小胶质细胞可通过相互作用，共同调节神经炎症，进而影响抑郁症病程。

4.3 星形胶质细胞-小胶质细胞互作影响嘌呤能信号通路

嘌呤能信号通路是星形胶质细胞与小胶质细胞相互作用的关键环节，在 MDD 的发生与发展中发挥重要作用^[66]。目前，与 MDD 关联最为密切的嘌呤能信号通路主要为 ATP-P2X7 受体（p2x purinoceptor 7, P2X7R）及 ATP-A2A 受体（adenosine a2a receptor, A2AR）通路。研究表明，A2AR 拮抗剂与 P2X7R 拮抗剂均表现出抗抑郁活性^[67]。ATP 作为星形胶质细胞调控抑郁症进程所必需的胶质神经递质，主要通过胞吐或非胞吐方式由星形胶质细胞释放，随后经小胶质细胞降解为腺苷，参与细胞内外腺苷循环，从而在 MDD 形成过程中发挥调节作用^[68]。

P2X7R 是表达于星形胶质细胞与小胶质细胞表面的 P2X 受体亚型之一。当细胞外 ATP 水平异常升高时，可激活小胶质细胞表面的 P2X7R，在应激状态下诱导小胶质细胞极化并促进炎症因子释放。同时，星形胶质细胞与小胶质细胞表面 P2X7R 的激活会破坏细胞内 Ca²⁺稳态，并直接介导 K⁺外流，进而激活 NLRP3 炎症小体，促使 IL-1 β 等炎症因子释放，最终加剧 MDD 的病理进程^[69-70]。

腺苷 P1 受体主要包括 A2AR 与 A1 受体（adenosine a1 receptor, A1R）两种亚型，可被星形胶质细胞来源的 ATP 降解产物——腺苷所激活。A2AR 激活不仅影响突触传递，还会促进 5-HT 释放，从而促进 MDD 的发生；而 A1R 激活则能下调神经元中 5-HT 含量，表现出抗抑郁样效应^[71]。研究进一步证实^[72]，在 CUMS 抑郁模型中，A2AR 表达显著上调，而通过调节嘌呤能系统干预抑郁症可抑制 A2AR 的激活。综上所述，星形胶质细胞与小胶质细胞共同参与嘌呤能信号通路的调控，协同影响 MDD 的形成过程。

5 总结与展望

MDD 是一种高度异质性的精神障碍，其病理机制复杂，涉及神经炎症、突触可塑性障碍、胶质细胞功能紊乱等多重因素。小胶质细胞与星形胶质细胞对维持大脑稳态具有重要作用，其不同极化状态对神经系统功能产生迥异的影响。星形胶质细胞和小胶质细胞在 MDD 中发挥双向调控作用。A1 型星形胶质细胞和 M1 型小胶质细胞通过释放促炎因子、破坏血脑屏障、引起突触丢失和神经毒性，促进抑郁样行为；而 A2 型星形胶质细胞和 M2 型小胶质细胞则通过增强神经营养支持、抑制炎症、促进突触修复等机制发挥抗抑郁作用。A1/A2 和 M1/M2 的平衡状态亦能直接影响神经环路功能和行为表现。多种抗抑郁策略（如电休克治疗、药物干预等）可通过调节极化表型发挥治疗作用。星形胶质细胞-小胶质细胞互作是 MDD 机制中的核心环节。两者通过补体系统（如 C1q-C3-C3aR 轴）、细胞因子网络（如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10）、神经递质调控（如谷氨酸代谢）、嘌呤能信号通路和多种信号通路（如 NF- κ B、SDF-1 α /CXCR4、SigmaR1-IRE1 α -XBP1 等）协同调控神经炎症、突触可塑性和神经元存活，共同影响 MDD 的发生与发展。

基于以上总结，星形胶质细胞与小胶质细胞作为中枢免疫调控的核心参与者，其极化状态及相互对话在抑郁症机制中扮演关键角色。未来开发针对胶质细胞极化的特异性调控策略，如利用抗体、小分子化合物或基因编辑技术精准调控星形胶质细胞 A2 或小胶质细胞 M2 极化，或阻断星形胶质细胞的 A1 极化或小胶质细胞的 M1 极化，可能为抗抑郁治疗提供新靶点。此外，深入研究胶质细胞串扰的信号网络与时空动态，在时间与空间维度解析抑郁模型中胶质细胞的相互作用机制，可进一步明确

其在不同脑区、不同疾病阶段的异质性作用,亦能有助于全面理解 MDD 的病理本质,也将为开发新型诊断与治疗策略提供重要理论基础。

孙楠,褚昊霖,唐琴,等.胶质细胞极化与互作在重度抑郁症中的作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(12): 00 - 00.

Sun N, Chu HL, Tang Q, et al. Research progress on role of glial cell polarization and interaction in major depressive disorder [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(12): 00 - 00.

参考文献:

- [1] 贝雪怡, 姜宁, 姚彩虹, 等. 人参皂苷 Rg1 和 Rb1 改善慢性不可预测应激致大鼠抑郁、焦虑样行为的作用比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34 (7): 68-78.
BEI X Y, JIANG N, YAO C H, et al. Effects and comparison of ginsenosides Rg1 and Rb1 in depression-Anda nxiety-like behaviors induced by chronic unpredictable stress in rats [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 68-78.
- [2] LOPEZ J P, KOS A, TURECKI G. Major depression and its treatment: microRNAs as peripheral biomarkers of diagnosis and treatment response [J]. Curr Opin Psychiatry, 2018, 31(1): 7-16.
- [3] DE BORJA BELLOCH F, CORTÉS-ERICE M, HERZOG E, et al. Fast antidepressant action of ketamine in mouse models requires normal VGLUT1 levels from prefrontal cortex neurons [J]. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 121: 110640.
- [4] MOHAMMAD Z B, YUDIN S C Y, GOLDBERG B J, et al. Exploring neuroglial signaling: diversity of molecules implicated in microglia-to-astrocyte neuroimmune communication [J]. Rev Neurosci, 2025, 36(1): 91-117.
- [5] RAHIMIAN R, BELLIVEAU C, CHEN R, et al. Microglial inflammatory-metabolic pathways and their potential therapeutic implication in major depressive disorder [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 871997.
- [6] PENNINX B W J H, LAMERS F, MILANESCHI Y. S.03.02 Clinical heterogeneity in major depressive disorder [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2018, 28: S59-S60.
- [7] MARX W, PENNINX B W J H, SOLMI M, et al. Major depressive disorder [J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9: 44.
- [8] LEMKE H, KLUTE H, SKUPSKI J, et al. Brain structural correlates of recurrence following the first episode in patients with major depressive disorder [J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 349.
- [9] SCHMAAL L, VELTMAN D J, VAN ERP T G M, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6): 806-812.
- [10] HASEL P, LIDDELOW S A. Astrocytes [J]. Curr Biol, 2021, 31(7): R326-R327.
- [11] CHEN Z, YUAN Z, YANG S, et al. Brain energy metabolism: astrocytes in neurodegenerative diseases [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(1): 24-36.
- [12] ESCARTIN C. Astrocytes in neurodegenerative disorders [J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(S4): e059684.
- [13] CHANG J, QIAN Z, WANG B, et al. Transplantation of A2 type astrocytes promotes neural repair and remyelination after spinal cord injury [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 37.
- [14] ZHAI L, SHENG Y, WANG J, et al. Atractylenolide I suppresses A1 astrocyte activation to improve depression in mice [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(9): 7037-7045.
- [15] GAO M, SONG Y, LIU Y, et al. TNF- α /TNFR1 activated astrocytes exacerbate depression-like behavior in CUMS mice [J]. Cell Death Discov, 2024, 10: 22.
- [16] XIE X H, LAI W T, XU S X, et al. Hyper-inflammation of astrocytes in patients of major depressive disorder: Evidence from serum astrocyte-derived extracellular vesicles [J]. Brain Behav Immun, 2023, 109: 51-62.
- [17] BEN HAIM L, CARRILLO-DE SAUVAGE M A, CEYZÉRIAT K, et al. Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases [J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 278.
- [18] HOU B, ZHANG Y, LIANG P, et al. Inhibition of the NLRP3-inflammasome prevents cognitive deficits in experimental autoimmune encephalomyelitis mice via the alteration of astrocyte phenotype [J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 377.
- [19] MEDINA-RODRIGUEZ E M, BEUREL E. Blood brain barrier and inflammation in depression [J]. Neurobiol Dis, 2022, 175: 105926.
- [20] 杨净松, 吕梁, 宋巍, 等. 脑缺血性卒中血脑屏障破坏模型建立与功能障碍的定量检测方法及其进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32 (3): 129-135.
YANG J S, LV L, SONG W, et al. Establishment of blood-brain barrier damage model for cerebral ischemic stroke and the quantitative detection methods and progress of its dysfunction [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 129-135.
- [21] MENARD C, PFAU M L, HODES G E, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression [J]. Nat Neurosci, 2017, 20(12): 1752-1760.
- [22] BHOWMICK S, D'MELLO V, CARUSO D, et al. Impairment of pericyte-endothelium crosstalk leads to blood-brain barrier dysfunction following traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 2019, 317: 260-270.
- [23] CHEN L, LV F, MIN S, et al. Roles of prokineticin 2 in electroconvulsive shock-induced memory impairment via regulation of phenotype polarization in astrocytes [J]. Behav Brain Res, 2023, 446: 114350.
- [24] CHEN J, ZOU J, HUANG P, et al. KYNA ameliorates glutamate toxicity of HAND by enhancing glutamate uptake in A2 astrocytes [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8): 4286.
- [25] CHEN P S, PENG G S, LI G, et al. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/Glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(12): 1116-1125.
- [26] WOELFER M, KASTIES V, KAHLFUS S, et al. The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder [J]. Neuroscience, 2019, 403: 93-110.
- [27] 胡鑫, 汪蓓, 张晨曦, 等. 小胶质细胞-星形胶质细胞的交互作用及其介导的神经炎症在阿尔茨海默病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33 (11): 142-149.
HU X, WANG Q, ZHANG C X, et al. Progress in microglia-astrocyte interactions and their mediation of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 142-149.
- [28] MARTINEZ F O, GORDON S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment [J]. F1000Prime Rep, 2014, 6: 13.
- [29] DURAFORT B A, MOORE C S, ZAMMIT D A, et al. Comparison of polarization properties of human adult microglia and blood-derived

- macrophages [J]. *Glia*, 2012, 60(5): 717-727.
- [30] Zhang Y, Tang C. Navigating the complex terrain of dysregulated microglial function in depressive disorders: Insights, challenges and future directions [J]. *Aging and Disease*, 2024, 16(2):1023-1035.
- [31] BROWN G C, NEHER J J. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons [J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2): 242-247.
- [32] CRANE M J, DALEY J M, VAN HOUTTE O, et al. The monocyte to macrophage transition in the murine sterile wound [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86660.
- [33] ORTEGA - GÓMEZ A, PERRETTI M, SOEHNLEIN O. Resolution of inflammation: an integrated view [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(5): 661-674.
- [34] ZHANG L, ZHANG J, YOU Z. Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment for depression disorder [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 306.
- [35] SETIAWAN E, ATTWELLS S, WILSON A A, et al. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(4): 339-347.
- [36] FAN Y, BI Y, CHEN H. Salidroside improves chronic stress induced depressive symptoms through microglial activation suppression [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 635762.
- [37] LI P, ZHANG F, LI Y, et al. Isoginkgetin treatment attenuated lipopolysaccharide-induced monoamine neurotransmitter deficiency and depression-like behaviors through downregulating p38/NF- κ B signaling pathway and suppressing microglia-induced apoptosis [J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(10): 1285-1299.
- [38] HOROWITZ M A, CATTANEO A, CATTANE N, et al. Glucocorticoids prime the inflammatory response of human hippocampal cells through up-regulation of inflammatory pathways [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 777-794.
- [39] BAI I, KEYSER C, ZHANG Z, et al. Epigenetic regulation of autophagy in neuroinflammation and synaptic plasticity [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1322842.
- [40] 王彦博, 姚磊, 荆瑞, 等. 抑郁症中色氨酸-犬尿氨酸通路: 外周免疫细胞与大脑之间的桥梁 [J]. *生理科学进展*, 2025, 56(6): 551-560.
- WANG Y B, YAO L, JING R, et al. The tryptophan-kynurenine pathway in depression: a bridge between peripheral immune cells and the brain [J]. *Prog Physiol Sci*, 2025, 56(6): 551-560.
- [41] 刘银玲. 抑郁模型小鼠海马琥珀酰化修饰对能量代谢及神经元可塑性的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2021, 22(1): 12-26.
- LIU Y L. Effects of Hippocampal Protein Succinylation on Energy Metabolism and Neuronal Plasticity in Mouse Model of [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2021, 22(1): 12-26.
- [42] LIU M, LI J, DAI P, et al. Microglia activation regulates GluR1 phosphorylation in chronic unpredictable stress-induced cognitive dysfunction [J]. *Stress*, 2015, 18(1): 96-106.
- [43] ZHANG J, XIE X, TANG M, et al. Salvianolic acid B promotes microglial M2-polarization and rescues neurogenesis in stress-exposed mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 111-124.
- [44] ZHAO Q, WU X, YAN S, et al. The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR γ -mediated alteration of microglial activation phenotypes [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 259.
- [45] CHAI M, SU G, GAO J, et al. Molecular mechanism of the protective effects of M2 microglia on neurons: a review focused on exosomes and secretory proteins [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(12): 3556-3564.
- [46] INNES S, PARIANTE C M, BORSINI A. Microglial-driven changes in synaptic plasticity: a possible role in major depressive disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 102: 236-247.
- [47] FAN C, LI Y, LAN T, et al. Microglia secrete miR-146a-5p-containing exosomes to regulate neurogenesis in depression [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3): 1300-1314.
- [48] WU S, YIN Y, DU L. Blood-brain barrier dysfunction in the pathogenesis of major depressive disorder [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(8): 2571-2591.
- [49] WORTHEN R J, GARZON ZIGHELBOIM S S, TORRES JARAMILLO C S, et al. Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 246.
- [50] HUANG S, GE X, YU J, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons [J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 512-528.
- [51] KUBOYAMA T, KOMINATO S, NAGUMO M, et al. Recovery from spinal cord injury via M2 microglial polarization induced by *Polygalae Radix* [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153452.
- [52] YAO G, BAI Z, NIU J, et al. Astragalin attenuates depression-like behaviors and memory deficits and promotes M2 microglia polarization by regulating IL-4R/JAK1/STAT6 signaling pathway in a murine model of perimenopausal depression [J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239(8): 2421-2443.
- [53] MATEJUK A, RANSOHOFF R M. Crosstalk between astrocytes and microglia: an overview [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1416.
- [54] REDDY P V, TALUKDAR P M, SUBBANNA M, et al. Multiple complement pathway-related proteins might regulate immunopathogenesis of major depressive disorder [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21(2): 313-319.
- [55] LUO X, FANG Z, LIN L, et al. Plasma complement C3 and C3a are increased in major depressive disorder independent of childhood trauma [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 741.
- [56] WU X, GAO Y, SHI C, et al. Complement C1q drives microglia-dependent synaptic loss and cognitive impairments in a mouse model of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 237: 109646.
- [57] TANG S, HU W, ZOU H, et al. The complement system: a potential target for the comorbidity of chronic pain and depression [J]. *Korean J Pain*, 2024, 37(2): 91-106.
- [58] LI X, ZHOU R, PENG H, et al. Microglia PKM2 mediates neuroinflammation and neuron loss in mice epilepsy through the astrocyte C3-neuron C3R signaling pathway [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 262.
- [59] WANG S, GUO Y, CAO R Q, et al. VEGFD/VEGFR3 signaling contributes to the dysfunction of the astrocyte IL-3/microglia IL-3Ra cross-talk and drives neuroinflammation in mouse ischemic stroke [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(2): 292-307.
- [60] SINGH D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 206.
- [61] TAKAKI J, FUJIMORI K, MIURA M, et al. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter

- expression in neuroinflammation: the ‘collusion’ hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 275.
- [62] CONDUCTIER G, BLONDEAU N, GUYON A, et al. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 224(1/2): 93-100.
- [63] LINNERBAUER M, WHEELER M A, QUINTANA F J. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation [J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608-622.
- [64] LIAO K, NIU F, HU G, et al. Morphine-mediated release of miR-138 in astrocyte-derived extracellular vesicles promotes microglial activation [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 10(1): e12027.
- [65] WHEELER M A, JARONEN M, COVACU R, et al. Environmental control of astrocyte pathogenic activities in CNS inflammation [J]. *Cell*, 2019, 176(3): 581-596.e18.
- [66] AGOSTINHO P, MADEIRA D, DIAS L, et al. Purinergic signaling orchestrating neuron-*Glia* communication [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 162: 105253.
- [67] BURNSTOCK G. Purinergic signalling: therapeutic developments [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 661.
- [68] ZHAO Y F, VERKHRATSKY A, TANG Y, et al. Astrocytes and major depression: The purinergic avenue [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 220: 109252.
- [69] 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.
- [70] CALOVI S, MUT-ARBONA P, SPERLÁGH B. Microglia and the purinergic signaling system [J]. *Neuroscience*, 2019, 405: 137-147.
- [71] LIU Y J, CHEN J, LI X, et al. Research progress on adenosine in central nervous system diseases [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9): 899-910.
- [72] CREMA L M, PETTENUZZO L F, SCHLABITZ M, et al. The effect of unpredictable chronic mild stress on depressive-like behavior and on hippocampal A1 and striatal A2A adenosine receptors [J]. *Physiol Behav*, 2013, 109: 1-7.