

· 综述 ·

# 中枢神经系统边界相关巨噬细胞在大脑稳态和脑疾病中作用的研究进展

邵晨硕<sup>1,2</sup> 韦立航<sup>1,2</sup> 谭国鹤<sup>1,2\*</sup>

(1. 广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心;  
2. 广西医科大学长寿与老年相关疾病教育部重点实验室, 南宁 530021)

**[摘要]** 随着中枢神经系统“免疫豁免”的观点被打破,越来越多的研究聚焦于免疫调节在中枢神经系统疾病中的重要作用。其中,中枢神经系统边界相关巨噬细胞(BAMs)在大脑稳态和脑疾病调节中的作用日益凸显。与长期定植在脑实质内的小胶质细胞不同,BAMs是特化的巨噬细胞群,包括硬脑膜、蛛网膜、软脑膜、血管周围间隙和脉络膜丛的巨噬细胞,它们发挥着免疫监测、脑脊液引流、抗原清除和物质交换等重要功能。我们拟对BAMs的起源、功能及其在大脑稳态和脑疾病中的作用进行综述,以丰富对BAMs维持大脑稳态机制的理解,并为阿尔茨海默病等中枢神经系统疾病的治疗提供新思路。

**[关键词]** 中枢神经系统;边界相关巨噬细胞;脑脊液循环;稳态调节;中枢神经系统疾病

**[中图分类号]** R392;R741 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-1356.2024.04.004

## Current progress on the role of central nervous system boarder-associated macrophages in brain homeostasis and diseases

SHAO Chen-shuo<sup>1,2</sup>, WEI Li-hang<sup>1,2</sup>, TAN Guo-he<sup>1,2\*</sup>

(1. Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application  
Co-constructed by the Province and Ministry; 2. Key Laboratory of Longevity and Aging-Related Diseases of  
Chinese Ministry of Education, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** An increasing number of studies have been focused on the field of immune system in the central nervous system (CNS), as the viewpoint of CNS immune privilege being challenged. Among them, CNS boarder-associated macrophages (BAMs) play a prominent role in the regulation of brain homeostasis and related diseases. Unlike microglia located in the brain parenchyma, BAMs are a type of specialized macrophages located in the meninges (including dura, arachnoid, and leptomeninges), perivascular spaces, and choroid plexus. They are crucial for immune surveillance, cerebrospinal fluid drainage, antigen clearance, material exchange, and etc. Here, we reviewed a series of relevant studies on the origin and roles of BAMs in CNS, so as to broaden the understanding of the mechanisms of by which BAMs maintain the brain homeostasis, as well as provide novel insights into the treatment of CNS diseases including Alzheimer's disease.

**[Key words]** Central nervous system; Boarder-associated macrophage; Cerebrospinal fluid circulation; Homeostasis regulation; Central nervous system diseases

中枢神经系统边界区域由脑膜、脉络丛和血管周围间隙组成(图1A),并通过血-脑屏障和血-脑脊液屏障与实质隔绝<sup>[1]</sup>。这些结构形成的屏障,发挥免疫监视的功能,在一定程度上允许分子交换,维持大脑稳态;同样,这些中枢神经系统边界也可以作为病原体进入、抗原呈递或引流、免疫细胞浸润和有害

蛋白质积聚的场所<sup>[2]</sup>。中枢神经系统边界相关巨噬细胞(boarder-associated macrophages, BAMs)与中枢神经系统边界结构的脉管系统毗邻,目前大多研究聚焦于硬脑膜巨噬细胞、软脑膜巨噬细胞、血管周围巨噬细胞和脉络膜丛巨噬细胞等亚群<sup>[3]</sup>,它们在大脑稳态调节和脑疾病发病过程中有重要作用。近

**[收稿日期]** 2024-03-31 **[修回日期]** 2024-04-26

**[基金项目]** 广西科技基地和人才专项(桂科AD17195079)

**[作者简介]** 邵晨硕(1998—),男(汉族),山东省泰安市人,在读硕士研究生。

\* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)

E-mail: tanguohe@gxmu.edu.cn Tel: (0771)5606035



年来的研究表明,BAMs 在神经病理学中的功能与小胶质细胞有所不同<sup>[1,4]</sup>。在此,我们就 BAMs 在脑内的功能以及对脑疾病发生发展影响的研究进展进行综述,以便更全面地理解 BAMs 在大脑稳态调节中的作用机制,为中枢神经系统疾病防治新靶点的开发提供参考。

1. BAMs 概述

在中枢神经系统中,BAMs 是仅次于小胶质细胞的第 2 大白细胞群,主要分布于硬脑膜(图 1B)、血管周围间隙(图 1C)、软脑膜(图 1C)和脉络膜丛(图 1D)<sup>[1]</sup>,与小胶质细胞在细胞发生和特定转录因子表达方面也具有明显差异<sup>[5]</sup>。因此,了解 BAMs 的起源及其特异性蛋白的表达对理解 BAMs 在中枢神经系统的功能具有重要意义。

1.1 BAMs 的起源:成体组织中巨噬细胞大多数来源于卵黄囊和骨髓,它们在维持组织稳态、抵御感染和解决炎症问题方面发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。BAMs 和小胶质细胞均起源于卵黄囊内早期红系-髓系祖细胞(erythro-myeloid progenitors)<sup>[7,8]</sup>,但在分化过程中 CD206 发生表达差异<sup>[9]</sup>。此外,胎肝来源的祖细胞也参与了 BAMs 的细胞发生过程<sup>[10,11]</sup>。BAMs 各亚群中的细胞起源也有所不同,脉络膜丛巨噬细胞包括基质巨噬细胞(stromal choroid plexus

macrophage)和 Kolmer 细胞(Kolmer's epilexus cells),起源于胚胎发生时期的原始巨噬细胞<sup>[12]</sup>,而硬脑膜巨噬细胞则表现为双重来源,一个是从骨髓来源且表达 MHC II 的细胞亚群,另一个亚群则起源于胚胎祖细胞但缺乏 MHC II 的表达<sup>[10,11]</sup>。在中枢神经系统中,血管周围间隙巨噬细胞和软脑膜巨噬细胞几乎不依赖循环中的单核细胞进行自我更新,是脑实质边界可长期存活的细胞;而脉络膜丛巨噬细胞的细胞更新则是依赖 C-C 基序趋化因子受体 2(C-C motif chemokine receptor 2,CCR2)募集循环血液中淋巴细胞抗原 6 家族成员 C(lymphocyte antigen 6 family member C,Ly6C)高表达的单核细胞来进行<sup>[8]</sup>。鉴于 BAMs 不同亚群的异质性,今后的研究需进一步阐明不同亚群的细胞起源,以便为深入探索细胞功能和后续靶点药物开发提供有力依据。

1.2 BAMs 的细胞表面蛋白和遗传学标志:BAMs 和小胶质细胞均表达巨噬细胞标志物 CX3CR1、ADGRE1(F4/80)、CD64 和 MERTK<sup>[13]</sup>,而 BAMs 相较于小胶质细胞表达更高水平的 CD45 和 MHC II<sup>[8,14]</sup>。然而,在疾病条件下,活化的小胶质细胞上调 CD45 的表达<sup>[14]</sup>。因此,表征 BAMs 亚群须在明确的生理或疾病条件下进行。近年来,随着质

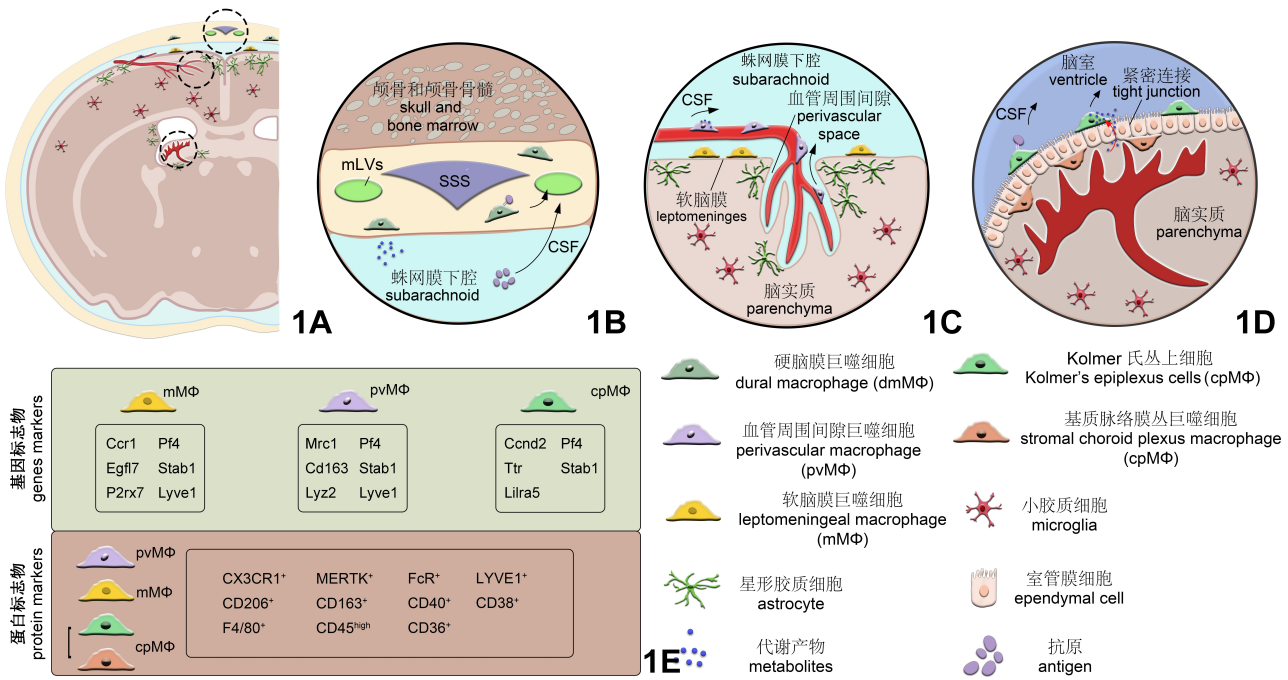


图 1 稳态条件下 BAMs 的分布及细胞类型的鉴别

mLVs. 脑膜淋巴管; SSS. 上矢状窦; CSF. 脑脊液; 黑色虚线圆圈为中枢神经系统边界区域的代表结构; 黑色箭头表示脑脊液引流方向; 红色箭头表示代谢产物的引流方向

Fig. 1 The distribution and cell types identification of BAMs during homeostasis

mLVs, Meningeal lymphatic vessels; SSS, Superior sagittal sinus; CSF, Cerebral spinal fluid; the black dotted circle represents the boundary structure of the central nervous system; the black arrow indicates the direction of cerebrospinal fluid drainage; the red arrow indicates the direction of metabolites drainage

谱流式细胞术和单细胞 RNA 测序等技术的应用,越来越多的研究将 BAMs 与小胶质细胞和其他组织巨噬细胞区分开来<sup>[15]</sup>。研究发现,与小胶质细胞不同,BAMs 特异性高表达 CD206 和 CD36<sup>[13]</sup>。此外,软脑膜巨噬细胞和血管周围间隙巨噬细胞特异性表达 LYVE1<sup>[3,16]</sup>。最近,研究人员发现,BAMs 存在 CCR2、MHC II、CD38 和 LYVE1 的差异表达,以此鉴定出不同的 BAMs 亚群<sup>[13,17]</sup>,其中 CD38 和 LYVE1 单阳性的亚群占有所有 BAMs 的 30%。通过转录组学分析发现,脉络膜丛基质巨噬细胞与小胶质细胞的转录谱类似<sup>[11]</sup>。因此,除了脉络膜丛基质巨噬细胞外,BAMs 常见的核心基因标记包括 Cd206、Cd163、Cd169、Cd36、Apoe、Ms4a7、Ms4a6c、Stab1、Lyz2、Pf4、Cbr2 和 Tgfb1 等基因<sup>[11,18,19]</sup>。特别地,血管周围间隙巨噬细胞表征 Mrc1、Cd163、Lyz2、Pf4 和 Lyve1 等基因<sup>[4,8,20]</sup>,软脑膜巨噬细胞表征 Lyve1、P2rx7、

Ccr1 和 Egfl7 等基因,脉络膜丛巨噬细胞表征 Cend2、Ttr 和 Lila5 等基因<sup>[11]</sup>(图 1E)。BAMs 的这些特异性标志物有望作为在相关脑疾病发生发展过程中精确靶向调控的潜在靶点,但是在实际的应用中,不同边界区域的解剖学定位及不同的发育阶段往往会影响其表面标志物的表达<sup>[21]</sup>。相应标志物中英文名称见表 1 和表 2。

2. BAMs 在大脑稳态中的作用

稳态条件下,BAMs 可能在维持中枢神经系统屏障的完整性以及调节代谢产物的清除和抗原的交换中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。例如,血管周围间隙巨噬细胞在不破坏血管壁完整性的条件下,其细胞突起沿着血管周围间隙延伸到血管腔,并传导血液中的分子信号<sup>[5]</sup>,及时对周围环境作出反应;BAMs 参与吞噬、抗原呈递和细胞因子产生等<sup>[19]</sup>。因此,以上线索提示 BAMs 可能通过控制代谢产物清除和引流、调节营

表 1 蛋白标志物英文缩写对照

Table 1 Abbreviation for protein biomarkers

| 缩写(abbreviation) | 全称(full name)  | 缩写(abbreviation) | 全称(full name)   |
|------------------|--|------------------|---|
| ADGRE1           | 黏附 G 蛋白耦联受体 E1 (F4/80)<br>adhesion G protein-coupled receptor E1 | CD64             | Fcγ 受体 I<br>Fc Gamma Receptor I                                     |
| CCR2             | CC 基序趋化因子受体 2<br>C-C motif chemokine receptor 2                  | CX3CR1           | CX3CL1 及 CX3C 趋化因子受体 1<br>CX3C chemokine receptor 1                 |
| CD206            | 甘露糖受体<br>mannose Receptor  | CXCR3            | CXC 基序趋化因子受体 3<br>C-X-C motif chemokine receptor 3                  |
| CD36             | 白细胞分化蛋白 36<br>cluster of differentiation 36                      | LYVE1            | 淋巴管内皮透明质酸受体 1<br>lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 |
| CD38             | ADP-核糖基环化酶<br>ADP-ribosylcyclase                                 | MERTK            | Mer 受体酪氨酸蛋白激酶<br>Mer proto-oncogene, tyrosine kinase                |
| CD45             | 白细胞共同抗原<br>leukocyte common antigen                              | MHC II           | 主要组织相容性复合体 II 类分子<br>major histocompatibility complex class II      |

表 2 基因标志物英文缩写对照

Table 2 Abbreviation for gene biomarkers

| 缩写(abbreviation) | 全称(full name)  | 缩写(abbreviation) | 全称(full name)  |
|------------------|--|------------------|--|
| Apoe             | 载脂蛋白 E<br>apolipoprotein E   | Lyve1            | 淋巴管内皮透明质酸受体 1<br>lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1  |
| Cbr2             | 大麻素受体 2<br>carbonyl reductase 2                                      | Lyz2             | 溶菌酶 2<br>lysozyme 2  |
| Cend2            | 细胞周期素 D2<br>cyclin D2  | Ms4a6c           | 4 次跨膜监视蛋白 A6C<br>membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 6C |
| Ccr1             | CC 基序趋化因子受体 1<br>C-C motif chemokine receptor 1                      | Ms4a7            | 4 次跨膜监视蛋白 A7<br>membrane spanning 4-domains A7                       |
| Cd163            | 富含半胱氨酸清道夫受体 1 型 M130<br>scavenger receptor cysteine-rich type 1 M130 | P2rx7            | 嘌呤能受体 P2X7<br>purinergic receptor P2X 7                              |
| Cd169            | 唾液酸黏附素 1<br>siglec-1   | Pf4              | 血小板因子 4<br>platelet factor 4   |
| Cd206            | 甘露糖受体 C 型 1 (Mrc1)<br>mannose Receptor C-Type 1                      | Stab1            | 稳定蛋白 1<br>stabilin 1   |
| Cd36             | 白细胞分化蛋白 36<br>cluster of differentiation 36                          | Tgfb1            | 转化生长因子诱导蛋白<br>transforming growth factor beta induced                |
| Egfl7            | 类表皮生长因子域 7<br>epidermal growth factor-like domain 7                  | Trem2            | 髓系细胞触发受体 2<br>triggering receptor expressed on myeloid cells 2       |
| Lila5            | 白细胞免疫球蛋白样受体 A5<br>leukocyte immunoglobulin like receptor A5          | Ttr              | 转甲状腺素蛋白<br>transthyretin   |

养物质的代谢以及和脑边界其他细胞的相互作用来发挥免疫监视功能,进而维持中枢神经系统稳态。

**2.1 BAMs 对中枢神经系统的免疫监视、代谢产物的清除和引流作用:**在中枢神经系统中,小胶质细胞和 BAMs 发挥免疫监视的重要作用<sup>[1]</sup>,但两者也存在异质性。在生理条件下,小胶质细胞呈现高度分枝状,并通过其突起的变化维持脑实质内的稳态<sup>[23]</sup>。当感知到周围环境变化或受到损伤时,小胶质细胞由分枝状转变为“阿米巴”样,反映了与吞噬和炎症功能相关的激活或反应状态<sup>[24]</sup>。血管周围间隙巨噬细胞和硬脑膜巨噬细胞也表现出一定的运动能力,推测其通过细胞突起的改变来监测周围环境<sup>[8]</sup>,并在炎症条件下表现为细胞突起的伸长<sup>[25]</sup>。血管周围间隙巨噬细胞、软脑膜巨噬细胞和脉络膜丛巨噬细胞定植于脑实质的边界,暴露于流动的脑脊液中<sup>[26]</sup>,为 BAMs 参与脑内物质的清除和引流提供了依据。Drieu 等<sup>[3]</sup>发现,BAMs 的清除功能部分由 CD206<sup>+</sup>和 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞介导。早先的研究将示踪剂注射到猫的侧脑中,数分钟后被脉络膜丛的 Kolmer 细胞吞噬<sup>[27]</sup>。此外,有研究将 HRP 注射到大鼠的静脉中,通常数小时内也会被 Kolmer 细胞吸收,并推测示踪剂经脉络膜丛进入脑脊液<sup>[28]</sup>,提示 BAMs 亚群的清除作用。现有研究证明,脑实质周围的“类淋巴系统”参与脑脊液引流,脑实质边界星形胶质细胞终足上的水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)介导脑实质与血管周围间隙的脑脊液的交换和物质清除<sup>[29]</sup>。此外,在帕金森病小鼠模型中观察到 BAMs 与大脑血管周围间隙和淋巴引流密切相关<sup>[30]</sup>,BAMs 在其中的作用还需进一步的验证。研究发现,脑实质边界 LYVE1<sup>+</sup> BAMs 通过调节细胞外基质的重塑影响动脉运动,进而调节脑脊液流动<sup>[3]</sup>,该过程可能与 BAMs 参与脑脊液引流相关。因此,从脑内代谢产物的清除和引流的角度入手,解析 BAMs 与脑疾病的关系,有望为研究脑疾病发病和调控机制提供新思路。

**2.2 BAMs 参与中枢神经系统营养物质的代谢:**除了在调节中枢神经系统的营养摄取和代谢方面的作用,营养条件发生改变也对 BAMs 有重要影响<sup>[5]</sup>。例如,在小鼠急性高脂饮食模型中,大脑血管内皮细胞中葡萄糖转运体 1(glucose transporter 1, GLUT1)表达降低,导致葡萄糖摄取障碍。而在长期高脂饮食后,血管周围间隙巨噬细胞数量增多,并可能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)恢复大脑葡萄糖摄取<sup>[31]</sup>。然而,目前尚鲜有研究阐明大脑葡萄糖摄取减少如何介导血管周围间隙巨噬细胞激活,这也是今后研究的方向。此外,长期高脂饮食后,下丘脑弓状核区域的血管周

围间隙巨噬细胞表达诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)增多,血-脑屏障通透性升高,葡萄糖代谢障碍,抑制中枢神经系统中的 iNOS 可改善葡萄糖代谢<sup>[32]</sup>。以上线索提示,血管周围间隙巨噬细胞在代谢过程中发挥不同的作用。最近的研究通过单细胞转录组分析发现,溶质载体家族 40 成员 1 基因(solute carrier family 40 member 1 gene, slc40a 1)在血管周围间隙巨噬细胞中表达<sup>[33]</sup>。该基因编码铁转运蛋白(ferroportin, FPN)在巨噬细胞、肠上皮细胞和肝细胞的质膜上表达,介导细胞中的铁向血浆转移<sup>[34]</sup>。然而,该基因的表达与 BAMs 的功能相关性尚不清楚,未来可通过基于谱系追踪寻找 FPN 等代谢相关蛋白和 BAMs 的关系,从而进一步了解 BAMs 在营养物质代谢和稳态调控中的作用。

**2.3 BAMs 与周围细胞的相互作用:**BAMs 与脑实质边界其他细胞(包括星形胶质细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、周细胞、成纤维细胞样细胞和软脑膜间皮细胞等)有着密切的联系<sup>[35]</sup>。He 等<sup>[36]</sup>发现,小鼠肠系膜血管周围的 M2 样巨噬细胞可抑制血管内皮屏障的通透性。同样,研究人员也发现,斑马鱼大脑血管周围间隙存在一种“巨噬细胞样”的细胞群,并推测其与维持血-脑屏障的稳态相关<sup>[37]</sup>,但其具体机制尚未阐明。此外,中枢神经系统血管周围间隙巨噬细胞在全身免疫反应中参与下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamo-pituitary-adrenal, HPA)轴的调节,它们在“脑-免疫”信号转导中发挥着重要作用<sup>[38]</sup>。研究人员通过小脑-延髓池注射氯磷酸盐脂质体(clodronate liposomes)消融大鼠脑膜和脑血管中的巨噬细胞后,发现内皮细胞和血管周围间隙巨噬细胞在白细胞介素(interleukin, IL)-1 或脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)的刺激下可以激活 HPA 轴;此外,消融血管周围间隙巨噬细胞导致血管内皮细胞环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)和前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)的生成增多,推测血管周围间隙巨噬细胞抑制内皮细胞对中枢神经系统炎症性损伤的反应<sup>[38]</sup>,缓解炎症改变。Vasilache 等<sup>[39]</sup>使用 LPS 对小鼠进行腹腔注射后,发现内皮细胞诱导 PGE<sub>2</sub> 合成和转运增加,分解代谢减弱;而血管周围间隙巨噬细胞则下调除 PGE<sub>2</sub> 以外的其他类型的前列腺素合成和分解代谢,提示内皮细胞和血管周围间隙巨噬细胞在免疫刺激下存在相互作用<sup>[39]</sup>。因此,了解 BAMs 与其所处边界环境的细胞相互作用对预测其在中枢神经系统稳态和脑疾病中的作用有重要意义。

### 3. BAMs 在中枢神经系统病变中的作用

研究表明,除了具有维持脑内稳态和调节脑内

物质代谢功能外, BAMs 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS)、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 等中枢神经系统病变中可能也发挥作用。目前的研究大多通过检测病变过程中 BAMs 转录谱和表面蛋白的改变来推测其在中枢神经系统病变中的作用, 以及通过调控手段对 BAMs 的功能进行干预观察对疾病发生发展的影响。

3.1 BAMs 在阿尔茨海默病中的作用: AD 是常见的痴呆类型之一<sup>[40]</sup>, AD 的显著病理特征之一是血管改变, 表现为脑淀粉样血管病变 (cerebral amyloid angiopathy, CAA), 即  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 沿血管沉积, 这种病理改变对血管的完整性、血-脑屏障以及血流和血管张力的调节有严重的影响。其中, CAA 已被证明是 AD 期间中枢神经系统微出血的重要原因<sup>[41]</sup>。早期研究使用 TgCRND8 小鼠显示, 促进血管周围间隙巨噬细胞的细胞更新可以缓解 CAA 病理改变, 而小胶质细胞或

星形胶质细胞不能介导该过程<sup>[42]</sup>, 这意味着血管周围间隙巨噬细胞可能在 CAA 进展中发挥关键作用。另一项研究发现, 在 CAA 中, 巨噬细胞吞噬血管壁中的 A $\beta$ 40 后产生迁移小体, A $\beta$ 40 诱导巨噬细胞产生的迁移小体, 并通过 CD5 抗原样蛋白 (CD5 antigen like protein, CD5L) 促进血管内皮细胞产生补体依赖的细胞毒效应, 膜攻击复合体生成增多, 进而破坏血-脑屏障, 加剧 CAA 的疾病进展, 并推测所有脑巨噬细胞谱系来源的细胞 (包括小胶质细胞、血管周围间隙巨噬细胞和单核细胞来源的浸润性巨噬细胞) 都有助于 CAA 中的迁移小体产生, 参与 A $\beta$ 40 的清除<sup>[43]</sup> (图 2 中 a)。此外, 外周血管周围间隙巨噬细胞, 通过以 CCR2 依赖的方式清除 A $\beta$ , 从而调节 AD 小鼠大脑中的 A $\beta$  沉积<sup>[44]</sup>。在 Tg2576 小鼠中, Ccr2 缺失导致单核细胞无法以 CCR2 依赖的方式离开骨髓, 脑内小血管 A $\beta$  的沉积增加 (图 2 中 b), 小鼠寿命显著缩短<sup>[45]</sup>, 提示循环单核细胞以 CCR2 依赖性方式被募集到病变血管, 并可能有助

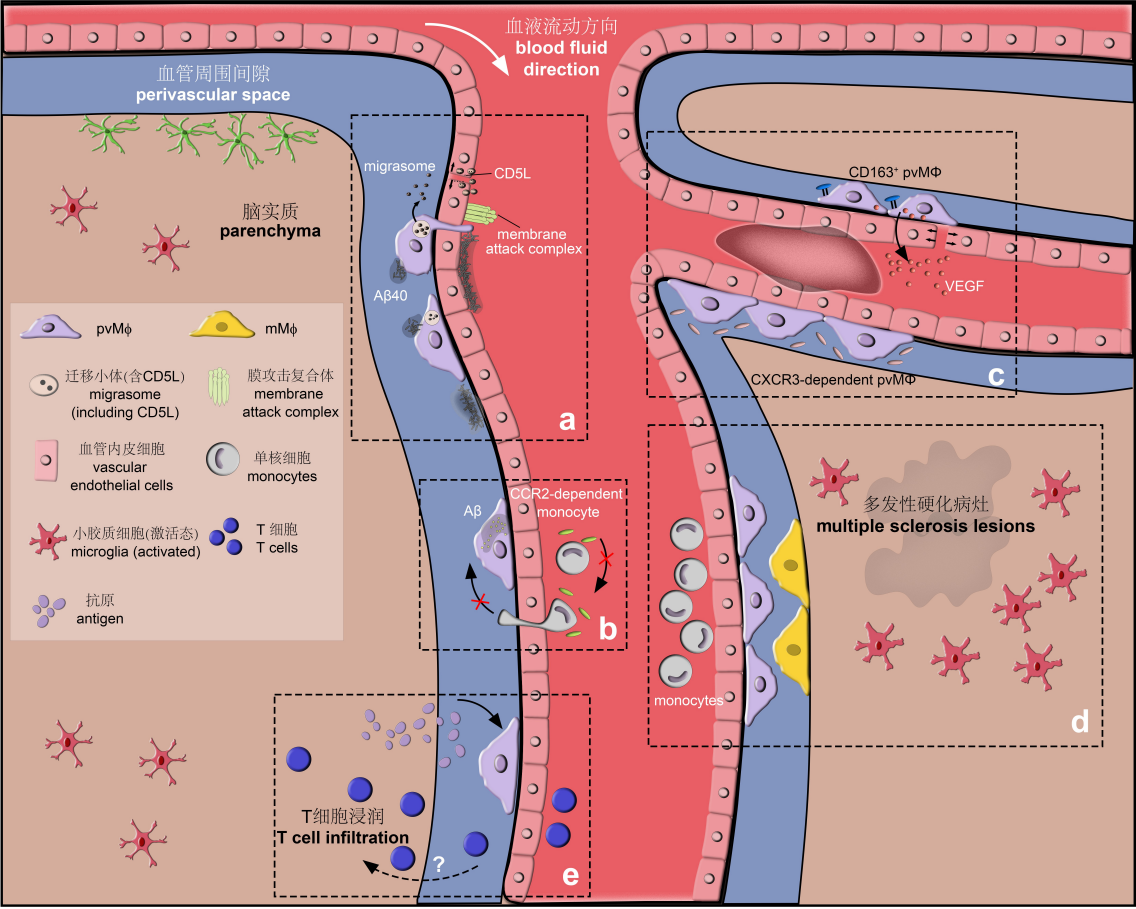


图2 BAMs 与多种中枢神经系统疾病相关  
pvMΦ. 血管周围间隙巨噬细胞; mMΦ. 软脑膜巨噬细胞; CD5L. CD5 抗原样蛋白; CCR2-dependent monocyte. CCR2 依赖的单核细胞; CXCR3-dependent pvMΦ. CXCR3 依赖的血管周围间隙巨噬细胞; CD163<sup>+</sup> pvMΦ. CD163 阳性血管周围间隙巨噬细胞

Fig. 2 BAMs are involved in the pathology of diverse central nervous system diseases  
pvMΦ, Perivascular macrophage; mMΦ, Leptomeningeal macrophage; CD5L, CD5 antigen-like protein; CCR2-dependent monocyte; C-C motif chemokine receptor 2 dependent monocyte; CXCR3-dependent pvMΦ; C-X-C motif chemokine receptor 3 dependent perivascular macrophage; CD163<sup>+</sup> pvMΦ, CD163 positive perivascular macrophage

于血管周围间隙巨噬细胞池的形成,从而缓解淀粉样蛋白 A $\beta$  病理改变<sup>[5]</sup>。然而,BAMs 也可能促进 CAA 相关的血管通透性升高,血浆蛋白的渗漏以及与微出血相关的免疫细胞的浸润等病理改变<sup>[46]</sup>。此外,BAMs 功能的发挥也受微生物群影响,在慢性病理状态下,在 5 $\times$ FAD 转基因小鼠中发现,仅血管周围间隙巨噬细胞存在微生物依赖的 A $\beta$  摄取改变<sup>[47]</sup>。脑实质边界微环境的改变对 BAMs 的影响可能将是今后研究的重要方向。

**3.2 BAMs 在缺血性脑卒中中的作用:**脑卒中(stroke)是全球第 2 大死因<sup>[48]</sup>,也是导致成人致残的重要原因之一。缺血性脑卒中(IS)占全部脑卒中发病的 63%~84%。高血压是 IS 的高危发病因素<sup>[49]</sup>。研究表明,高血压会导致血管周围间隙巨噬细胞沿脑血管堆积<sup>[5,50]</sup>。在阻断大鼠大脑中动脉后,CD163<sup>+</sup> 血管周围间隙巨噬细胞通过释放 VEGF 诱导粒细胞的募集,从而增加血管通透性<sup>[51]</sup>(图 2 中 c)。在小鼠颈动脉结扎缺血模型中,可见沿闭塞处血管周围间隙细胞依赖 CXCR3 而聚集,且 CXCR3 依赖的血管周围巨噬细胞的积累和激活是血流动力学改变的必要条件<sup>[52]</sup>。此外,高血压导致血-脑屏障通透性增加,血管紧张素 II 进入血管周围间隙,激活血管周围间隙巨噬细胞中的血管紧张素 1 型受体,导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生,驱动血管的氧化应激反应<sup>[53]</sup>。消融大鼠脑内血管周围间隙巨噬细胞可减弱大脑中动脉的血管病理性重塑,并改善其内皮细胞氧化应激反应<sup>[54]</sup>,提示血管周围间隙巨噬细胞可作为高血压后调节血流动力学改变的“传感器”。因此,以血管周围间隙巨噬细胞为代表的 BAMs 可能在高血压诱发的 IS 病变的进展中发挥潜在作用。

**3.3 BAMs 在多发性硬化症中的作用:**多发性硬化症(MS)是一种慢性自身免疫性脱髓鞘疾病,年轻人群中发病较多。在脑膜炎症区域附近的实质中,研究人员发现了星形胶质细胞增生、小胶质细胞激活、脱髓鞘改变和轴突损伤<sup>[55]</sup>。对 MS 早期患者的活检表明,软脑膜炎症常常与皮质脱髓鞘同时发生<sup>[56]</sup>。人类 MS 患者和小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中发现软脑膜大量免疫细胞浸润,并且病变通常形成于这些位置附近的皮质区域<sup>[57,58]</sup>。最近研究基于 CX3CR1 的谱系追踪发现,在小鼠 EAE 模型中,血管周围间隙巨噬细胞和软脑膜巨噬细胞的密度增加<sup>[19]</sup>(图 2 中 d),软脑膜巨噬细胞表现出局部增殖和自我更新<sup>[11]</sup>,提示 BAMs 亚群可能参与 MS 疾病发生。在 MS 病变中,活化的巨噬细胞及小胶质细胞聚集在病灶周围,而病灶中心较少<sup>[59]</sup>,在

神经炎性病变的形成和消退过程中,两者都随局部微环境的改变而发生形态和功能的变化<sup>[60]</sup>,抑制小胶质细胞和 BAMs 中的胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor 1, IGF-1) 信号通路可显著降低 EAE 小鼠中枢神经系统炎症的严重程度<sup>[61]</sup>。因此,后续研究可通过动物模型及单细胞多组学技术,研究 BAMs 在多发性硬化症中发挥作用的特异性细胞亚群以及炎症因子,同时加快靶向 BAMs 相关药物的开发,有望为 MS 的治疗提供新方向。

**3.4 BAMs 在其他中枢神经系统病变中的作用:**帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以渐进性运动障碍为主要临床表现的神经退行性疾病,以路易小体(Lewy body)和神经突中的  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 的异常积累为主要病理特征<sup>[62]</sup>。研究人员利用过表达  $\alpha$ -syn 的体内模型并结合单细胞分析技术,推测 BAMs 作为特定的抗原提呈细胞参与  $\alpha$ -syn 介导的 CD4<sup>+</sup> T 细胞在神经炎症中的免疫应答,但其中的机制有待进一步研究<sup>[62]</sup>。与 PD 类似,在肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)中也利用转录组学和蛋白质谱分析,推测 BAMs 在抗原呈递和 T 细胞浸润到中枢神经系统中的重要作用<sup>[11]</sup>(图 2 中 e)。此外,在胶质瘤(glioma)动物模型研究中,也通过单细胞 RNA 测序分析揭示了 BAMs 的不同特征<sup>[63]</sup>,可能与疾病的预后相关。目前 BAMs 在中枢神经系统疾病中的研究多集中于测序分析并通过药理学调控后观察其功能,其中的细胞作用机制大多并未阐明,这也需要后续进一步研究。

#### 4. 总结及展望

通过系统分析 BAMs 的细胞特性、生理功能以及在中枢神经系统疾病中的作用,我们可以得出, BAMs 不仅在免疫监测、脑脊液引流和抗原、代谢物的清除等方面发挥重要作用,而且在中枢神经系统病变发生时也可能加速病理进展。这些线索提示了靶向干预 BAMs 在调控中枢神经系统疾病策略中的应用可行性。大多数组织驻留巨噬细胞具有与所在区域相关的特征,并能够发挥组织特异性的功能<sup>[64]</sup>。然而,人们对中枢神经系统不同边界环境的 BAMs 功能知之甚少<sup>[1]</sup>。例如,脉络膜丛巨噬细胞可能在铁摄取、铁稳态和脑脊液稳态调节中发挥作用<sup>[65]</sup>。血管周围巨噬细胞可能与内皮细胞、血管平滑肌细胞和血管周围成纤维细胞相互作用,参与血管生成和营养吸收<sup>[11]</sup>。然而,目前仍缺乏研究证实不同边界区域的 BAMs 功能的特异性<sup>[1]</sup>。此外,虽然大多数 BAMs 可通过其表面标志物去区分,但也要在具体的解剖结构或疾病状况下进行鉴别,例如,脉络膜丛的 Kolmer 细胞也会表达小胶质细胞的特

征标记(如 Trem2 和 Apoe)<sup>[1]</sup>。随着单细胞 RNA 测序、质谱流式细胞术、空间转录组学和空间蛋白质组学等多组学技术逐渐展开,也会加速我们对 BAMs 的了解,以便更好地靶向该类细胞从而寻找对应的治疗策略。当然,在研究中也要将 BAMs 与其他髓系来源的细胞结合起来进行动态分析,这样利于更明确地阐明不同细胞亚群的功能,从而符合“精准医学”的要求,更好地为防治中枢神经系统疾病寻找靶点与策略。

参 考 文 献

[ 1 ] Mundt S, Greter M, Becher B. The CNS mononuclear phagocyte system in health and disease [ J ]. *Neuron*, 2022, 110 ( 21 ) : 3497-3512.

[ 2 ] Castellani G, Croese T, Peralta Ramos JM, et al. Transforming the understanding of brain immunity [ J ]. *Science*, 2023, 380 ( 6640 ) : eabo7649.

[ 3 ] Drieu A, Du S, Storck SE, et al. Parenchymal border macrophages regulate the flow dynamics of the cerebrospinal fluid [ J ]. *Nature*, 2022, 611(7936) : 585-593.

[ 4 ] Sun R, Jiang H. Border-associated macrophages in the central nervous system [ J ]. *J Neuroinflammation*, 2024,21(1) : 67.

[ 5 ] Kierdorf K, Masuda T, Jordão MJC, et al. Macrophages at CNS interfaces: ontogeny and function in health and disease [ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(9) : 547-562.

[ 6 ] Zhilei B, Yandong G, Tao H, et al. Deciphering human macrophage development at single-cell resolution [ J ]. *Nature*, 2020, 582(7813) : 571-576.

[ 7 ] 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.

[ 8 ] Goldmann T, Wieghofer P, Jordão MJ, et al. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces [ J ]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7) : 797-805.

[ 9 ] Masuda T, Amann L, Monaco G, et al. Specification of CNS macrophage subsets occurs postnatally in defined niches [ J ]. *Nature*, 2022, 604(7907) : 740-748.

[ 10 ] Utz SG, See P, Mildenberger W, et al. Early fate defines microglia and non-parenchymal brain macrophage development [ J ]. *Cell*, 2020, 181(3) : 557-573. e18.

[ 11 ] Van Hove H, Martens L, Scheyltjens I, et al. A single-cell atlas of mouse brain macrophages reveals unique transcriptional identities shaped by ontogeny and tissue environment [ J ]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(6) : 1021-1035.

[ 12 ] Cui J, Xu H, Lehtinen MK. Macrophages on the margin: choroid plexus immune responses [ J ]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(11) : 864-875.

[ 13 ] Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, et al. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease [ J ]. *Immunity*, 2018, 48(2) : 380-395. e6.

[ 14 ] Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease [ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(4) : 225-242.

[ 15 ] Silvín A, Qian J, Ginhoux F. Brain macrophage development, diversity and dysregulation in health and disease [ J ]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(11) : 1277-1289.

[ 16 ] Fan F, Su B, Kolodychak A, et al. Hyaluronic acid hydrogels with phototunable supramolecular cross-linking for spatially controlled lymphatic tube formation [ J ]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(50) : 58181-58195.

[ 17 ] Ajami B, Samusik N, Wieghofer P, et al. Single-cell mass cytometry reveals distinct populations of brain myeloid cells in mouse neuroinflammation and neurodegeneration models [ J ]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(4) : 541-551.

[ 18 ] Gerganova G, Riddell A, Miller AA. CNS border-associated macrophages in the homeostatic and ischaemic brain [ J ]. *Pharmacol Ther*, 2022, 240: 108220.

[ 19 ] Jordão MJC, Sankowski R, Brendecke SM, et al. Single-cell profiling identifies myeloid cell subsets with distinct fates during neuroinflammation [ J ]. *Science*, 2019, 363(6425) : eaat7554.

[ 20 ] Kim JS, Kolesnikov M, Peled-Hajaj S, et al. A binary cre transgenic approach dissects microglia and CNS border-associated macrophages [ J ]. *Immunity*, 2021, 54(1) : 176-190. e7.

[ 21 ] Dalmau Gasull A, Glavan M, Samawar SKR, et al. The niche matters: origin, function and fate of CNS-associated macrophages during health and disease [ J ]. *Acta Neuropathol*, 2024, 147(1) : 37.

[ 22 ] Gerganova G, Riddell A, Miller AA. CNS border-associated macrophages in the homeostatic and ischaemic brain [ J ]. *Pharmacol Ther*, 2022, 240: 108220.

[ 23 ] 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.

[ 24 ] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441-468.

[ 25 ] Russo MV, Latour LL, McGavern DB. Distinct myeloid cell subsets promote meningeal remodeling and vascular repair after mild traumatic brain injury [ J ]. *Nat Immunol*, 2018, 19(5) : 442-452.

[ 26 ] Goldmann T, Wieghofer P, Jordão MJC, et al. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces [ J ]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7) : 797-805.

[ 27 ] Carpenter SJ, Mccarthy LE, Borison HL. Electron microscopic study of the epiplexus (Kolmer) cells of the cat choroid plexus [ J ]. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 1970, 110(4) : 471-486.

[ 28 ] Lu J, Kaur C, Ling EA. Uptake of tracer by the epiplexus cells via the choroid plexus epithelium following an intravenous or intraperitoneal injection of horseradish peroxidase in rats [ J ]. *J Anat*, 1993, 183: 609-617.

[ 29 ] Nakada T, Kwee IL, Igarashi H, et al. Aquaporin-4 functionality and virchow-robin space water dynamics: physiological model for neurovascular coupling and glymphatic flow [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8) : 1798.

[ 30 ] Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson’s disease-like pathology in mice overexpressing mutated  $\alpha$ -synuclein [ J ]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 7.

[ 31 ] Jais A, Solas M, Backes H, et al. Myeloid-cell-derived VEGF maintains brain glucose uptake and limits cognitive impairment in obesity [ J ]. *Cell*, 2016, 165(4) : 882-895.

[ 32 ] Mendes NF, Velloso LA. Perivascular macrophages in high-fat diet-induced hypothalamic inflammation [ J ]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1) : 136.

[ 33 ] Zeisel A, Muñoz-Manchado AB, Codeluppi S, et al. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq [ J ]. *Science*, 2015, 347(6226) : 1138-1142.

[ 34 ] Azucenas CR, Ruwe TA, Bonamer JP, et al. Comparative analysis of the functional properties of human and mouse ferroportin [ J ]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(5) : C1110-C1118.

[ 35 ] Wen W, Cheng J, Tang Y. Brain perivascular macrophages: current understanding and future prospects [ J ]. *Brain*, 2024, 147

- (1): 39-55.
- [36] He H, Mack JJ, Güç E, et al. Perivascular macrophages limit permeability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2203-2212.
- [37] Galanternik MV, Castranova D, Gore AV, et al. A novel perivascular cell population in the zebrafish brain [J]. *Elife*, 2017, 6: e24369.
- [38] Serrats J, Schiltz JC, García-Bueno B, et al. Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling [J]. *Neuron*, 2010, 65(1): 94-106.
- [39] Vasilache AM, Qian H, Blomqvist A. Immune challenge by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide directs gene expression in distinct blood-brain barrier cells toward enhanced prostaglandin E2 signaling [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 31-41.
- [40] Self WK, Holtzman DM. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9): 2187-2199.
- [41] Tian ChL, Cerebral amyloid angiopathy [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2021, 54(5): 499-507. (in Chinese)  
田成林. 脑淀粉样血管病 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, (5): 499-507.
- [42] Hawkes CA, McLaurin J. Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of beta-amyloid in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(4): 1261-1266.
- [43] Hu M, Li T, Ma X, et al. Macrophage lineage cells-derived migrasomes activate complement-dependent blood-brain barrier damage in cerebral amyloid angiopathy mouse model [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3945.
- [44] Mildner A, Schlevogt B, Kierdorf K, et al. Distinct and non-redundant roles of microglia and myeloid subsets in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(31): 11159-11171.
- [45] El Khoury J, Toft M, Hickman SE, et al. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease [J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 432-438.
- [46] Taylor X, Clark IM, Fitzgerald GJ, et al. Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) immunotherapy induced microhemorrhages are associated with activated perivascular macrophages and peripheral monocyte recruitment in Alzheimer's disease mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 59.
- [47] Sankowski R, Ahmari J, Mezö C, et al. Commensal microbiota divergently affect myeloid subsets in the mammalian central nervous system during homeostasis and disease [J]. *EMBO J*, 2021, 40(23): e108605.
- [48] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [49] Wang CY, Cao LM, Shi J, et al. A prospective cohort study on blood pressure control and risk of ischemic stroke in patients with hypertension [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020, 54(7): 737-741.
- [50] Liu Y, Jacobowitz DM, Barone F, et al. Quantitation of perivascular monocytes and macrophages around cerebral blood vessels of hypertensive and aged rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14(2): 348-352.
- [51] Pedragosa J, Salas-Perdomo A, Gallizioli M, et al. CNS-border associated macrophages respond to acute ischemic stroke attracting granulocytes and promoting vascular leakage [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 76.
- [52] Zhou J, Tang PC, Qin L, et al. CXCR3-dependent accumulation and activation of perivascular macrophages is necessary for homeostatic arterial remodeling to hemodynamic stresses [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9): 1951-1966.
- [53] Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4674-4689.
- [54] Pires PW, Girgla SS, McClain JL, et al. Improvement in middle cerebral artery structure and endothelial function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats after macrophage depletion [J]. *Microcirculation*, 2013, 20(7): 650-661.
- [55] Bhargava P, Kim S, Reyes AA, et al. Imaging meningeal inflammation in CNS autoimmunity identifies a therapeutic role for BTK inhibition [J]. *Brain*, 2021, 144(5): 1396-1408.
- [56] Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2188-2197.
- [57] Derk J, Jones HE, Como C, et al. Living on the edge of the CNS: meninges cell diversity in health and disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 703944.
- [58] Merlini A, Haberl M, Strauß J, et al. Distinct roles of the meningeal layers in CNS autoimmunity [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(7): 887-899.
- [59] Chen QL, Ye HQ, Chen WW. The pathogenesis of iron and oxidative stress in multiple sclerosis and advances in MRI [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2021, 12(1): 89-92. (in Chinese)  
陈骞蓝, 叶海琪, 陈唯唯. 铁及氧化应激在多发硬化中的作用机制及其 MRI 研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2021, 12(1): 89-92.
- [60] Locatelli G, Theodorou D, Kendirli A, et al. Mononuclear phagocytes locally specify and adapt their phenotype in a multiple sclerosis model [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(9): 1196-1208.
- [61] Ivan DC, Berve KC, Walther S, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor controls the function of CNS-resident macrophages and their contribution to neuroinflammation [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 35.
- [62] Schonhoff AM, Figge DA, Williams GP, et al. Border-associated macrophages mediate the neuroinflammatory response in an alpha-synuclein model of Parkinson disease [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3754.
- [63] Ochocka N, Segit P, Walentynowicz KA, et al. Single-cell RNA sequencing reveals functional heterogeneity of glioma-associated brain macrophages [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1151.
- [64] Guillemin M, Thierry GR, Bonnardel J, et al. Establishment and maintenance of the macrophage niche [J]. *Immunity*, 2020, 52(3): 434-451.
- [65] Dani N, Herbst RH, McCabe C, et al. A cellular and spatial map of the choroid plexus across brain ventricles and ages [J]. *Cell*, 2021, 184(11): 3056-3074. e21.

(编辑 栾丽菊 安晓意)