

髓样细胞激活受体-2对术后认知功能障碍调控的研究进展

杨茜茜 程志 张小宝 赵志斌

222000 连云港市第一人民医院麻醉科

通信作者: 张小宝, Email: Hotdog100@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.013

【摘要】 术后认知功能障碍(POCD)是一种急性精神功能紊乱状态,伴有认知以及注意力等的损害,与中枢神经系统炎症密切相关,但其机制仍未探索清楚。TREM2为髓样细胞2触发受体,在小胶质细胞、树突状细胞等多种细胞上表达。DAP12为重要的接头蛋白分子,介导TREM2等受体传递的信号。TREM2-DAP12是一种特异表达于小胶质细胞上的复合体,具有抗炎和促进小胶质细胞吞噬功能的作用。现对TREM2-DAP12的结构、生理功能以及对小胶质细胞在POCD的调控作用以及研究进展进行综述。

【关键词】 术后认知功能障碍; 小胶质细胞; 信号通路; 髓样细胞表达的触发受体-2; DNAX 激活蛋白-12; 综述

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81701050)

Research progress of TREM2 in regulating postoperative cognitive dysfunction Yang Qianqian, Cheng Zhi, Zhang Xiaobao, Zhao Zhibin
Anesthesiology Department, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, China
Corresponding author: Zhang Xiaobao, Email: Hotdog100@163.com

【Abstract】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is an acute mental disorder with cognitive and attention impairment, which is closely related to central nervous system inflammation. However, its mechanism is still unclear. TREM2 is the trigger receptor for myeloid cells 2, and is expressed on microglia, dendritic cells and many other cells. TREM2-DAP12 is a complex specifically located on microglia and has anti-inflammatory and phagocytic effects. This article reviews the structure, physiological function of TREM2-DAP12 and the regulation of microglia on POCD and the research progress.

【Key words】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD); Microglia; Signaling pathway; TREM2; DAP12; Review

Fund program: National Natural Science Foundation for Youth (81701050)

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是一种急性暂时性的中枢神经系统功能紊乱的状态,以记忆力减退,注意力不集中,感知障碍以及睡眠-觉醒周期紊乱等为特征。POCD发生率较高,其中接受麻醉和手术是POCD发病的重要诱因。研究发现小胶质细胞对POCD的发生和发展起着重要的作用,小胶质细胞上的TREM2(triggering receptor expressed on myeloid 2)-DAP12(DNAX-activating protein of 12 kDa)信号轴与POCD的发生有一定相关性^[1]。现就TREM2-DAP12信号轴与小胶质细胞及对POCD的相关作用进行探讨。

一、POCD与中枢炎症及小胶质细胞的关系

POCD的病理机制十分复杂,至今尚未完全阐

明。大量文献表明,POCD的发生与发展与中枢炎症有关^[2-4]。一些术后认知功能改变的研究发现,术后促炎因子和POCD的发生率呈正相关^[5-6]。小胶质细胞对中枢炎症的发生、发展有着重要的作用,比较公认的功能是神经毒性和神经保护性作用。小胶质细胞是脑内免疫刺激的“重要防线”。脑内炎症的发生也会导致小胶质细胞功能的改变^[7],减弱小胶质细胞应对外界应激的能力。也有研究显示,小胶质细胞参与了多种与中枢炎症有关的疾病,如帕金森病、多发性硬化和阿尔茨海默病等^[8-10]。

二、TREM2-DAP12相关信号通路

1. TREM2-DAP12复合体的生理功能: TREM2的全称为髓样细胞触发受体2,主要表达于小胶

质细胞、树突状细胞、巨噬细胞以及破骨细胞等。TREM2 是一种跨膜蛋白,属于 Ig 超家族蛋白受体,主要在细胞内发挥功能,其基因编码位于人类染色体 6p21 上,由细胞外免疫球蛋白样结构域、单次跨膜区域与胞内短肽段组成。胞外结构域负责结合聚阴离子配体,如细菌脂多糖和磷脂类^[11-14]。DAP12 在胞内与其结合,可以将信号传导至下游通路,TREM2 所引导的信号可激活包括磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K) 信号通路, Ca^{2+} 动员以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路等,这些信号通路均具有保护神经元,促进细胞生长、增生和吞噬病原体及有害颗粒的作用,同时相关细胞因子和趋化因子的分泌也受 TREM2-DAP12 信号通路的调控^[15-16]。

2. TREM2-DAP12 复合体对炎症因子的调控作用:虽然 TREM2 的作用已经被大众所熟知,但对于其胞外的配体来源问题,尚未得到解决。不过已有一些研究发现了可能是 TREM2 的内源性或是外源性配体的物质^[17-19],如脂多糖、革兰阳性或革兰阴性细菌等。TREM2-DAP12 信号通路调控 T 细胞表面刺激因子的表达,并且促进部分树突状细胞的成熟和存活。然而,在 Ito 和 Hamerman^[20] 的相关研究中发现,对于骨髓来源的树突状细胞上的 Toll 样受体, TREM2-DAP12 复合物对其起到的是抑制作用,因此在炎症环境下,激活 TREM2-DAP12 复合物可减弱相应炎症反应的程度。

TREM2 是自身免疫中的一个关键的负调节基因,在多种细胞上有表达。对小胶质细胞及巨噬细胞等起到保护的作用,同时参与了组织的修复、局部炎症的控制以及凋亡细胞的吞噬等多种病理过程^[21]。此外, TREM2-DAP12 复合体还可以抑制炎症环境下巨噬细胞分泌炎症因子。究其原因,有研究发现, TREM2-DAP12 复合体传递的信号可以激活巨噬细胞分化通路,最终使得其编码于融合状态,从而无法正常发挥分泌炎症因子等功能^[22]。然而,对于 DAP12 敲除或 TREM2 基因敲除的巨噬细胞,其表面受体 Toll 样受体激活时,炎症因子的产生反而增多,与 TREM2 发挥的作用相反^[23-24]。

3. TREM2-DAP12 复合体对小胶质细胞吞噬功能的调节作用: TREM2-DAP12 复合体可结合外源性或内源性配体,在小胶质细胞的吞噬功能中扮演着重要的角色。研究发现在 TREM2 敲减的小胶质细胞中,其吞噬凋亡细胞的功能明显降低,同时伴有肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和一氧化氮合成酶 2

(NOS2) 转录水平的增加。另一方面, TREM2 高表达的小胶质细胞的吞噬功能得到增强,并且可以诱导细胞骨架的重建以及减少 TNF- α 和 NOS2 的生成^[25]。

TREM2 高表达可促进小胶质细胞对凋亡神经元的吞噬,并产生少量炎症因子。其基因表达与 DAP12 重合,受脂多糖或干扰素- γ (IFN- γ) 的影响而下调^[26]。在中枢神经系统中,只有小胶质细胞上有 TREM2 的表达。若降低 TREM2 的表达,激活的小胶质细胞将会导致炎症反应过度,对机体会造成一定的损害。另一方面,离体实验发现 TREM2-DAP12 复合体是小胶质细胞清除凋亡神经元和某些有机大分子的基础机制。此复合体一旦产生缺陷,会导致脑内一些有毒物质的蓄积。这些有毒物质可直接造成大脑损伤或者激活小胶质细胞,从而间接造成损伤。

4. TREM2-DAP12 复合体对脱髓鞘反应产生的作用:双环己酮草酰二脒(cuprizone) 是一种选择性铜螯合剂,主要作用于中枢神经系统,产生神经毒性作用。在 cuprizone 所致髓鞘脱失的小鼠模型中,小胶质细胞上 TREM2 表达的高低与脱髓鞘反应呈一定的相关性。TREM2 高表达可延长脱髓鞘反应,清除受损髓鞘以及分泌支持少突胶质细胞前体分化的营养因子^[27]。除此之外,有研究发现,在 DAP12 敲除的小鼠模型中,髓鞘的形成普遍被抑制,并且突触也发生了退行性病变^[28-29]。

5. TREM2-DAP12 复合体结合的相关配体: TREM2 是一种脂质感受器,可结合某些磷脂和糖脂(可能出现于受损的髓鞘及死亡的神经胶质细胞和神经元上),如脂蛋白、外泌体、凋亡细胞或是其他超分子结构的脂质成分。炎症环境下,小胶质细胞及神经元发育过程中产生的一些物质可刺激 TREM2 激活^[25]。同时中枢神经系统不同的脑区中,髓磷脂含量、TREM2 表达水平以及与 TREM2 结合的配体含量各不相同,因此 TREM2 产生的影响程度也是不同的。

此外,真菌和细菌也可作为 TREM2 识别并结合的受体,将信号传递至 DAP12,从而发挥吞噬功能^[30-31]。以上结果表明,外源性或内源性配体均可与 TREM2 结合而触发非特异性免疫,发挥相关功能。

6. 可溶性的 TREM 受体变异体—sTREM2: 以往的研究认为,可溶性受体只有 TREM1、TREM2 以及 TREM 样转录因子 1 (TREM-like transcript-1, TREML-1),近年来发现, TREM2 家族还存在着一种

可溶性TREM变体—sTREM2, sTREM2是在患有多种疾病或感染的患者以及动物的体液中发现的, 体液中sTREM2水平与疾病严重程度呈正相关。最近有研究表明, 通过TREM2选择性剪接, 或者一系列的去整合素以及含有人解整合素样金属蛋白酶 10(Human A Disintegrin And Metalloprotease 10, ADAM10)和 γ 分泌酶的金属蛋白酶结构域的作用, sTREM2可从细胞表面释放^[32-33]。因此, sTREM2可能发挥运输、递送或代谢髓磷脂相关产物的功能。

三、TREM2-DAP12信号轴对小胶质细胞的影响

TREM2-DAP12信号轴对小胶质细胞的具体作用机制尚未完全探索清楚, 但人们普遍认为, TREM2是维持小胶质细胞免疫营养功能的重要受体。在发生中枢炎症的小鼠小胶质细胞中, TREM2的表达是降低的^[34]。同时在TREM2敲减小鼠中发现, 脱髓鞘区域的小胶质细胞数量有明显的减少。随着脑内炎症严重程度不断加重, 某些脑区小胶质细胞上的TREM2的表达逐渐减少, 小胶质细胞的数量以及其对星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元以及髓鞘的降解反应也随之减少, 最终导致神经退行性变。另一方面, 感觉系统的相关研究表明, 感觉皮层中小胶质细胞的总数量以及密度, 可能随着中枢炎症的加重而逐渐增加, 同时其分布区域和细胞形态也发生变化, 同时感觉系统也出现某些缺陷^[34]。TREM2缺陷可阻止炎症发生过程中某些脑区尤其是髓鞘丰富的胼胝体区域小胶质细胞的积聚, 因此TREM2在中枢炎症发展过程中发挥重要作用。

TREM2-DAP12信号通路在小胶质细胞的增殖和存活中起到重要的作用。对于TREM2敲除小鼠和野生型小鼠, 在两年及两年以上的成年小鼠中, 发现了两者小胶质细胞数量的差别。并且, TREM2基因敲除小鼠在脱髓鞘的过程中, 小胶质细胞增生数量明显减少^[35]。以上结果均说明了TREM2的表达对小胶质细胞的增殖以及存活的重要性。亦有其他研究证实在前体破骨细胞中, TREM2基因缺陷会阻碍其增殖以及 β -连环蛋白的激活^[36], 同时DAP12基因缺陷也可造成类似的结果。

近年来对TREM2-DAP12复合体的研究越来越多, 但TREM2-DAP12信号传递通路的具体机制仍未探讨清楚。其对神经系统的影响也是多方面的, 包括在小胶质细胞的活化、吞噬、增殖, 神经元脱髓鞘及脑内炎症因子的调控等生理病理过程中发挥着重要的作用。因此, 深入了解TREM2-DAP12信号传递通路的具体机理, 开发针对中枢炎症以及神经

退行性变药物研究将有重大的意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题、论文修订为张小宝, 论文撰写为杨茜茜, 文献调研与整理为程志, 审校为赵志斌

参 考 文 献

- [1] Walter J. The Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2: A Molecular Link of Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(9): 4334-4341. DOI: 10.1074/jbc.R115.704981.
- [2] Sun J, Zhang S, Zhang X, et al. IL-17A is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 165. DOI: 10.1186/s12974-015-0394-5.
- [3] Li N, Zhang X, Dong H, et al. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POCD[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 60-69. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.01.006.
- [4] Li Z, Ni C, Xia C, et al. Calcineurin/nuclear factor- κ B signaling mediates isoflurane-induced hippocampal neuroinflammation and subsequent cognitive impairment in aged rats[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 201-209. DOI: 10.3892/mmr.2016.5967.
- [5] Li Y, He R, Chen S, et al. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1635-1642. DOI: 10.3892/etm.2015.2726.
- [6] Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, et al. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e4082. DOI: 10.1097/MD.0000000000004082.
- [7] Fernandes A, Miller-Fleming L, Pais TF. Microglia and inflammation: conspiracy, controversy or control?[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71: 3969-3985. DOI: 10.1007/s00018-014-1670-8.
- [8] Marlatt MW, Bauer J, Aronica E, et al. Proliferation in the Alzheimer hippocampus is due to microglia, not astroglia, and occurs at sites of amyloid deposition[J]. *Neural Plast*, 2014, 2014: 693851. DOI: 10.1155/2014/693851.
- [9] Lee JA, Kim JH, Woo SY, et al. A novel compound VSC2 has anti-inflammatory and antioxidant properties in microglia and in Parkinson's disease animal model[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(4): 1087-1100. DOI: 10.1111/bph.12973.
- [10] Bogie JF, Stinissen P, Hendriks JJ. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(2): 191-213. DOI: 10.1007/s00401-014-1310-2.
- [11] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. *J Immunol*, 2000, 164(10): 4991-4995.
- [12] Molloy EJ. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (TREM) family and the application of its antagonists[J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2009, 4(1): 51-56.
- [13] Piccio L, Buonsanti C, Mariani M, et al. Blockade of TREM-

- 2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(5): 1290-1301. DOI: 10.1002/eji.200636837.
- [14] Zheng H, Liu CC, Atagi Y, et al. Opposing roles of the triggering receptor expressed on myeloid cells 2 and triggering receptor expressed on myeloid cells-like transcript 2 in microglia activation [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 42: 132-141. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.004.
- [15] Bouchon A, Hernández-Munain C, Cella M, et al. A DAP12-mediated pathway regulates expression of CC chemokine receptor 7 and maturation of human dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2001, 194(8): 1111-1122.
- [16] Colonna M, Wang Y. TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(4): 201-207. DOI: 10.1038/nrn.2016.7.
- [17] Piccio L, Buonsanti C, Mariani M, et al. Blockade of TREM-2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(5): 1290-1301. DOI: 10.1002/eji.200636837.
- [18] Hamerman JA, Ni M, Killebrew JR, et al. The expanding roles of ITAM adapters FcRgamma and DAP12 in myeloid cells [J]. *Immunol Rev*, 2009, 232(1): 42-58. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00841.x.
- [19] N'Diaye EN, Branda CS, Branda SS, et al. TREM-2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) is a phagocytic receptor for bacteria [J]. *J Cell Biol*, 2009, 184(2): 215-223. DOI: 10.1083/jcb.200808080.
- [20] Ito H, Hamerman JA. TREM-2, triggering receptor expressed on myeloid cell-2, negatively regulates TLR responses in dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42: 176-185. DOI: 10.1002/eji.201141679.
- [21] Helming L, Tomasello E, Kyriakides TR, et al. Essential role of DAP12 signaling in macrophage programming into a fusion-competent state [J]. *Sci Signal*, 2008, 1(43): ra11. DOI: 10.1126/scisignal.1159665.
- [22] Satoh J, Tabunoki H, Ishida T, et al. Phosphorylated Syk expression is enhanced in Nasu-Hakola disease brains [J]. *Neuropathology*, 2012, 32(2): 149-157. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2011.01256.x.
- [23] Turnbull IR, Gilfillan S, Cella M, et al. Cutting edge: TREM-2 attenuates macrophage activation [J]. *J Immunol*, 2006, 177(6): 3520-3524.
- [24] Hamerman JA, Tchao NK, Lowell CA, et al. Enhanced Toll-like receptor responses in the absence of signaling adaptor DAP12 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(6): 579-586. DOI: 10.1038/ni1204.
- [25] Takahashi K, Rochford CD, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(4): 647-657. DOI: 10.1084/jem.20041611.
- [26] Schmid CD, Melchior B, Masek K, et al. Differential gene expression in LPS/IFN γ activated microglia and macrophages: in vitro versus in vivo [J]. *J Neurochem*, 2009, 109 Suppl 1: 117-125. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05984.x.
- [27] Poliani PL, Wang Y, Fontana E, et al. TREM2 sustains microglial expansion during aging and response to demyelination [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2161-2170. DOI: 10.1172/JCI77983.
- [28] Hamerman JA, Jarjoura JR, Humphrey MB, et al. Cutting edge: inhibition of TLR and FcR responses in macrophages by triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-2 and DAP12 [J]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2051-2055.
- [29] Hamerman JA, Ni M, Killebrew JR, et al. The expanding roles of ITAM adapters FcRgamma and DAP12 in myeloid cells [J]. *Immunol Rev*, 2009, 232(1): 42-58. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00841.x.
- [30] Poliani PL, Wang Y, Fontana E, et al. TREM2 sustains microglial expansion during aging and response to demyelination [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2161-2170. DOI: 10.1172/JCI77983.
- [31] Yeh FL, Hansen DV, Sheng M. TREM2, Microglia and Neurodegenerative Diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(6): 512-533. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.03.008.
- [32] Piccio L, Deming Y, Del-Águila JL, et al. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 is higher in Alzheimer disease and associated with mutation status [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 925-933. DOI: 10.1007/s00401-016-1533-5.
- [33] Cantoni C, Bollman B, Licastro D, et al. TREM2 regulates microglial cell activation in response to demyelination in vivo [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(3): 429-447. DOI: 10.1007/s00401-015-1388-1.
- [34] Tremblay MÈ, Zettel ML, Ison JR, et al. Effects of aging and sensory loss on glial cells in mouse visual and auditory cortices [J]. *Glia*, 2012, 60(4): 541-558. DOI: 10.1002/glia.22287.
- [35] Poliani PL, Wang Y, Fontana E, et al. TREM2 sustains microglial expansion during aging and response to demyelination [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(5): 2161. DOI: 10.1172/JCI77983.
- [36] Zheng H, Jia L, Liu CC, et al. TREM2 Promotes Microglial Survival by Activating Wnt/ β -Catenin Pathway [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(7): 1772-1784. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2459-16.2017.

(收稿日期: 2018-09-04)

(本文编辑: 赵金鑫)