

· 综 述 ·

小胶质细胞吞噬作用在帕金森病中的致病机制研究进展

邓涵龄, 武 衡[△]

(南华大学附属第一医院神经内科, 湖南 衡阳 421001)

[摘 要] 帕金森病(PD)是全球第二大神经退行性疾病,其主要病理特征是中脑黑质多巴胺能神经元变性和死亡,以及路易小体的形成。小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞,通过吞噬功能在维持神经系统稳态中发挥着重要作用。然而,过度或异常的吞噬活动可能导致神经元的丢失,加剧疾病进程。该文探讨了小胶质细胞吞噬作用在 PD 中的致病机制,以及相关的信号通路和分子机制,以期为 PD 的治疗策略提供新的思路。

[关键词] 帕金森病; 小胶质细胞; 吞噬作用; 致病机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.038

中图法分类号:R741

文章编号:1009-5519(2025)09-2199-05

文献标识码:A

Advances in the study of the pathogenic mechanism of microglial phagocytosis in parkinson's disease

DENG Hanling, WU Heng[△]

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Nanhua
University, Hengyang, Hunan 421001, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder world-wide, characterized by the degeneration and death of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the mid-brain, as well as the formation of Lewy bodies. Microglia, as innate immune cells of the central nervous system, play a crucial role in maintaining neural homeostasis through their phagocytic function. However, excessive or abnormal phagocytic activity may lead to neuronal loss and exacerbate disease progression. This article explored the pathogenic mechanisms of microglial phagocytosis in PD, as well as the associated signaling pathways and molecular mechanisms, with a view to providing new ideas for the therapeutic strategy of PD.

[Key words] Parkinson's disease; Microglia; Phagocytic; Pathogenic mechanism; Review

帕金森病(PD)是世界上最常见的神经退行性疾病之一,全球范围内 PD 患病率正在上升,超出了人口老龄化的影响^[1],2015 年进行的一项全国性研究对 24 117 名 60 岁及以上的参与者进行了调查,结果显示,60 岁以上人群 PD 患病率为 1.37%,而中国 PD 患者总数可能高达 362 万^[2]。PD 的关键病理特征是黑质和纹状体中多巴胺能神经元的缺失,而另一病理特征为路易氏病理,即剩余存活多巴胺能神经元中形成的主要含有 α -突触核蛋白(α -syn)的嗜酸性包涵体,也称为路易小体^[3]。PD 患者的临床表现以运动症状为特征,包括静息性震颤、肌肉强直、运动迟缓和姿势不稳定,此外,在疾病早期可能还表现为便秘、嗅觉缺失、睡眠障碍、抑郁、神经/精神疾病等一系列非运动症状^[4]。

PD 病因主要分为 2 个方面,一方面为环境因素,包括接触杀虫剂等毒物、缺乏运动、头部受伤和压力等情况;另一方面则为遗传因素,目前,有研究发现,与 PD 相关的基因包括 α -突触核蛋白基因(SNCA)、富含亮氨酸重复激酶 2 基因、葡萄糖脑苷脂酶基因、帕金蛋白基因、PTEN 诱导激酶 1 基因等^[3]。其发病

机制包括 α -syn 聚集、氧化应激、线粒体功能障碍、铁死亡、神经炎症等^[5]。

小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)的巨噬细胞,在 CNS 中起主要的免疫防御作用。生理作用下小胶质细胞在神经发生过程中清除过量产生的突触^[6]。近年来,有研究发现,小胶质细胞受刺激后可转化为活跃的吞噬性小胶质细胞^[7],通过吞噬错误折叠的蛋白质、细胞碎片和垂死细胞以维持体内平衡,但当其吞噬过度或过弱时又将引起一系列病理改变。吞噬是小胶质细胞发挥功能的主要手段,调节小胶质细胞吞噬功能将影响 CNS 生理及病理过程的进展,甚至相互转化,既往大量研究证明,其吞噬清除功能失衡与多种神经退行性病变相关,包括阿尔茨海默病(AD)、PD、精神分裂症、多发性硬化症、Nasu-Hakola 病、自闭症谱系障碍、缺血性脑卒中等^[8]。

PD 病理性聚集的 α -syn 是调节小胶质细胞激活的关键,过度激活的小胶质细胞通过多种信号分子或受体介导其对多巴胺能神经元的吞噬,并进一步损伤神经元。目前的观点多支持小胶质细胞过度激活可

[△] 通信作者, E-mail: 2915176817@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250701.1722.002\(2025-07-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250701.1722.002(2025-07-02))

能是 PD 病理过程中的重要致病机制。但在 PD 中小胶质细胞吞噬功能的利弊尚不明晰。关于小胶质细胞在 PD 不同阶段的作用及其分子机制的研究仍存在争议。因此,深入探究小胶质细胞吞噬调节在 PD 中的具体作用对理解疾病机制和寻找治疗策略至关重要。现将从 PD 的病理特征出发探讨小胶质细胞吞噬作用在 PD 中的致病机制,以及相关的信号通路和分子机制,以期 PD 的治疗策略提供新的思路。

1 PD 病理特征

PD 的关键病理特征是中脑黑质内多巴胺能神经元的缺失。早在 1960 年,EHRINGER 等^[9]首次发现了 PD 患者黑质和纹状体区域多巴胺水平明显降低。进一步研究发现,PD 中脑黑质受影响最严重的区域通常是腹外侧层,其中包含投射到纹状体背壳核的神经元^[10],这种病理通常与 PD 患者的临床特征一致^[11]。

PD 的另一个特征是路易氏病理及路易体形成。路易体是由 α -syn 聚集体组成的神经元内包涵体。在错误折叠状态下 α -syn 变得不溶并聚集在神经元的细胞体和突内,形成细胞内包涵体^[12]。 α -syn 作为 PD 病理特征的同时还是其重要的致病及进展因素。有研究发现,编码 α -syn 的 SNCA 基因突变是家族性 PD 的重要病因^[13]。 α -syn 在特定易感神经元内异常聚集并传播,也是散发性 PD 发生和进展的关键机制^[14]。在更微观的层面,有研究发现, α -syn 在 PD 中通过异常聚集和后翻译修饰干扰神经元的关键功能,包括突触传递、线粒体、溶酶体功能及细胞内物质运输等,最终导致神经元死亡^[15]。 α -syn 的蓄积还与 PD 患者的疾病进展有关, α -syn 的致病性聚集体可在 PD 中以朊病毒样方式从细胞间传播,体内研究表明, α -syn 可从受影响的区域传播到大脑的其他区域^[16]。近年来,有研究发现,路易氏病理不仅局限于大脑,也可在脊髓和周围神经系统中被发现,包括迷走神经、交感神经节、心丛、肠神经系统、唾液腺、肾上腺髓质、皮神经和坐骨神经,这也提示 PD 可能是一种多系统疾病,影响神经系统包括中枢及外周的许多不同区域^[17]。

2 小胶质细胞激活及相关吞噬通路

小胶质细胞是 CNS 的巨噬细胞,在 CNS 中起主要的免疫防御作用。生理状态下小胶质细胞通过其吞噬功能参与 CNS 的发育和功能调节,在突触修剪、轴突和髓鞘的修饰、响应神经元活动、支持神经发生和维持神经系统稳态等方面具有关键作用^[18],这些功能对形成精确、高效的神经网络及适应环境变化和促进组织再生至关重要。

近年来,有研究发现,小胶质细胞受刺激后可转化为活跃的吞噬性小胶质细胞^[7],发挥吞噬清除作用,吞噬错误折叠的蛋白质、细胞碎片和垂死细胞以维持体内平衡,但当其吞噬过度或减弱时又将引起一系列病理改变,影响衰老及多种神经退行性病变的发展。

小胶质细胞吞噬过程中的关键步骤是识别凋亡

或受损细胞表面暴露的“吃我”信号或“不要吃我”信号,以确定吞噬目标^[8]。下面主要阐述影响小胶质细胞吞噬的“吃我”与“别吃我”信号类型及相关研究进展。

2.1 “吃我”信号通路 磷脂酰丝氨酸(PtdSer)是最常见的膜锚定“吃我”信号^[19]。PtdSer 通常局限于质膜的内小叶,对神经元没有毒性,然而,在细胞凋亡的早期暴露 PtdSer 标志着对神经元的选择性吞噬^[20]。暴露在传导细胞外小叶的 PtdSer 通过 TAM(包括 Tyro3、Axl 和 Mer)受体依赖机制触发小胶质细胞吞噬,同时,抑制磷脂转录酶 1 活性减少细胞内钙失调,防止 PtdSer 外化,并使载体传导的转基因表达细胞免受小胶质细胞吞噬^[21]。钙网蛋白是另一种重要的膜锚定“吃我”信号,通常定位于内质网,暴露的钙网蛋白通过与位于小胶质细胞中的低密度脂蛋白受体相关蛋白结合诱导吞噬,有研究证明了神经元表面暴露的钙网蛋白是小胶质细胞吞噬神经元所必需的进食信号,但这仅在特定情况下促进吞噬,并且游离的钙网蛋白还可通过结合小胶质细胞抑制其吞噬^[22]。调节小胶质细胞吞噬功能的可溶性桥接分子包括乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8)、TAM 受体酪氨酸激酶、补体 1q/3 等。MFG-E8 可由小胶质细胞和星形胶质细胞释放,其 N 端类表皮生长因子(EGF)样结构域可识别巨噬细胞表达的 α v β 3/5 整合素受体,C 端盘状结构域可与暴露的 PtdSer 结合共同影响小胶质细胞的突触修剪及成年新生神经元的功能成熟^[23]。在疾病研究方面,抑制 MFG-E8 的相互作用可挽救星形胶质细胞和小胶质细胞对 AD 患者来源突触的吞噬,而不影响对照突触的摄取,提示 AD 通过 MFG-E8 介导的吞噬机制促进人类胶质细胞对突触的摄取^[24]。TAM 受体酪氨酸激酶包括 Tyro3、Axl、Mer 这 3 种类别^[25]。既往研究证明,缺乏小胶质 Mer、Axl 的成年小鼠在 CNS 的神经源性区域表现出明显的凋亡细胞积累,并且在成年神经发生过程中产生的凋亡细胞通常由 TAM 受体配体生长停滞特异性蛋白 6(Gas6)和蛋白 S5 驱动被小胶质细胞吞噬^[26]。另外,在病理状态下 TAM 还参与了 AD、PD、感染、组织创伤等疾病中小胶质细胞的吞噬激活^[27-29]。补体 1q/3 也作为可溶性桥接信号。在生理状态下小胶质细胞通过补体系统,尤其是补体 3、补体受体 3 介导发育中的突触修剪^[6]。在多种 CNS 疾病中,如 AD^[30]、多发性硬化症^[31]、亨廷顿舞蹈病^[32]等补体途径的异常激活均会导致突触损伤和神经炎症。骨髓细胞上表达的触发受体 2(TREM2)是另一种吞噬受体,在 CNS 中小胶质细胞是这种蛋白的唯一表达体^[33]。TREM2 促进小胶质细胞吞噬功能活化,帮助清除凋亡细胞、碎片、淀粉样蛋白等病理物质,其缺失会阻碍小胶质细胞聚集于淀粉样斑块周围,削弱保护屏障导致神经元损伤加剧,促进神经退行性疾病的发展^[34]。神经元的吞噬作用可能还受损伤神经元局部释放尿苷二磷酸调节,有研究表明,尿苷二磷酸/PY2 嘌呤受体 6 信号传导的抑制能有效阻止微胶质细胞的吞噬活性,从而减轻

神经元死亡^[35]。

2.2 “别吃我”信号通路 CD47-SIRP α 是现今最常见及研究最深入的“别吃我”信号,大量研究支持 CD47 及受体 SIRP α 组成的先天免疫信号通路通过防止小胶质细胞过度吞噬保护突触,在发育中的视网膜-外侧膝状体系统中,CD47-SIRP α 信号作为一种可被活动调节的分子制动,保护特定的突触输入,防止小胶质细胞过度的突触吞噬^[36]。神经髓鞘可通过 CD47-SIRP α 相互作用下调自身的吞噬,将 CD47 作为“自我”标志,保护完整的髓鞘和髓鞘形成的细胞免受活化的小胶质细胞和巨噬细胞的攻击^[37]。另有研究发现,在发育期小鼠视网膜中,神经元 SIRP α 可限制小胶质细胞 SIRP α 与神经元 CD47 的结合调节小胶质细胞的吞噬功能,揭示了 CD47-SIRP α 调控小胶质细胞吞噬作用的关键作用^[38]。除生理功能外,有研究支持这一信号同样在 AD^[39]、多发性硬化^[40] 等 CNS 疾病中通过影响小胶质细胞吞噬参与致病。其他可能介导“不要吃我”信号通路的分子有 CD200、纤溶酶原激活物抑制剂 1 等^[8]。CD200 在全身广泛表达,其受体 CD200R 仅在脑内小胶质细胞上表达。当 CD200 表达减少时 CD200R 信号降低,导致小胶质细胞活化,并且在 CD200 缺陷小鼠中观察到了小胶质细胞吞噬功能增强,伴随溶酶体活性增加^[41]。有研究发现,纤溶酶原激活物抑制剂 1 在 CNS 中通过自分泌或旁分泌方式调节小胶质细胞的迁移和吞噬功能,并通过依赖玻连蛋白、Toll 样受体 2/6 的机制抑制小胶质细胞对葡聚糖颗粒的吞噬活性^[42]。

3 小胶质细胞吞噬与 PD 病理的相关性

PD 中 α -syn 可作为小胶质细胞的活化诱发因素,而小胶质细胞吞噬活化改变将进一步加重 PD 病理中神经元损伤和 α -syn 聚集;而后小胶质细胞吞噬异常同样可作为 PD 病因导致后续一系列病理结果。下面分别从 PD 病理和吞噬信号通路的角度逐步探讨小胶质细胞吞噬与 PD 病理及发病机制的相关性。

早年有研究在 PD 患者脑黑质区域活化的小胶质细胞内发现神经黑色素颗粒,提示小胶质细胞吞噬神经元^[43]。在 PD 的 6 羟多巴胺模型中也发现吞噬性小胶质细胞附着在形态学完整、染色质分布正常的神经元上,表明小胶质细胞的激活先于多巴胺能神经元的丢失,发生变性的神经元可能被吞噬性小胶质细胞过早吞噬^[44]。另有研究在多巴胺能特异性神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)PD 小鼠模型中深入分析了小胶质细胞在体内的迁移、侵袭、吞噬退化神经元的微观解剖学细节,发现小胶质细胞通过其运动性和吞噬功能参与了神经元的退化过程^[45]。有研究利用原代大鼠神经元/胶质培养物发现,PD 另一经典造模药物鱼藤酮在浓度不足以对神经元或小胶质细胞产生直接毒性的情况下,其可通过小胶质细胞吞噬诱导神经元损失,并可通过抑制吞噬信号传导而减少损伤^[46]。针对 PD 多个模型的研究均支持小胶质细胞吞噬在 PD 发病中发挥作用。

在发现其吞噬改变现象后进一步分析其成因,作为 PD 特征性病变的 α -syn 聚集是一个不错的切入点,早有研究发现,细胞外单体 α -syn 以剂量/时间依赖的方式增强小胶质细胞吞噬,同时, α -syn 的 N 端和 NAC 区,特别是 NAC 区可能与 α -syn 对小胶质细胞吞噬作用的影响有关,但与单体 α -syn 比较,聚合 α -syn 反而可能抑制小胶质细胞的吞噬作用^[47]。 α -syn 通过 fc- γ -rs 介导可直接与小胶质细胞相互作用,并可内化和运输到自噬体,进一步激活小胶质细胞^[48]。另有研究表明,缺失前列腺素 E2 受体明显增强了小胶质细胞对来自路易体病患者的 α -syn 聚集体的清除能力,同时,明显减轻了神经毒性小鼠模型中 α -syn 聚集的程度,提示小胶质细胞中的前列腺素 E2 受体 EP2 亚型在 α -syn 的小胶质细胞吞噬清除中发挥了关键作用^[49]。前面概述了 PD 病理异常蛋白聚集对小胶质细胞的吞噬激活作用,激活后的小胶质细胞清除凋亡神经元及聚集的 α -syn,这看似是有益的,因其可减少代谢蓄积及组织炎症。然而,炎症激活的小胶质细胞似乎可损害其区分凋亡神经元和存活神经元能力,从而导致炎症期间的异常吞噬,进一步加强神经元的损伤^[50]。由此可见,不管是小胶质细胞吞噬增强或减弱均是不利的,调控的失衡是病理进展的关键。

另外,还可从小胶质细胞吞噬通路的角度探究其在 PD 中的作用,首先在“吃我”信号方面,在鱼藤酮诱导下的神经元细胞中发现,抑制 PY2 嘌呤受体 6 受体或使用抗 PtdSer 抗体可抑制小胶质细胞过度吞噬并防止神经元的损失,揭示了 PtdSer 通过调节小胶质细胞吞噬参与 PD 病理^[50]。有研究发现,钙离子-钙调蛋白-磷酸酶信号通路通过宏吞噬作用影响神经元对 α -syn 的摄取,证实了钙调蛋白在 PD 中的吞噬调节作用^[51]。此外,Tyro3、Axl、TAM 吞噬受体的缺失增加了过表达 α -syn A53T 小鼠的存活时间,提示 TAM 受体介导的小胶质细胞对神经元细胞体的过度吞噬促进了神经变性,加速小鼠死亡^[27]。补体也参与了 PD 中小胶质细胞的吞噬调节,一项针对 MPTP 建立的 PD 模型小鼠研究证实了 PD 涉及补体通路的过度激活,且与小胶质细胞的过度激活和突触功能异常密切相关^[52]。TREM2 也与 PD 相关,有研究表明,TREM2 突变与 PD 风险相关,TREM2 表达在 PD 中明显增加,通过动物和细胞实验证明了 TREM2 可改善小胶质细胞的吞噬作用和增殖能力,从而影响 PD 病理进展^[53]。

“别吃我”信号在 PD 中的研究相对缺乏,在 PD 患者和 PD 实验模型中发现,中脑浸润的调节性 T 淋巴细胞能通过跨膜蛋白 SIRP α 和 CD47 的相互作用,直接保护多巴胺能神经元免受 1-甲基-4-苯基吡啶损害及胶质细胞的炎症反应,提示 CD47-SIRP α 也可能在 PD 致病机制中发挥重要作用^[54]。CD200R1 在 PD 的早、晚期均表现为下调,且表达受 α -syn 直接调控^[55],CD200-CD200R1 信号的改变可能影响微胶质细胞的吞噬功能,参与了 PD 的病理过程。

4 小结与展望

本文探讨了小胶质细胞吞噬作用在 PD 中的致病机制,强调了其在神经元损伤和疾病进展中的双重角色。虽然小胶质细胞通过吞噬功能清除凋亡神经元和聚集的 α -syn 在一定程度上有助于减轻神经炎症和代谢负担,但其过度或异常的吞噬活动却可能加剧神经元的损伤,导致疾病的进一步恶化。这些现象均提示,调控小胶质细胞的吞噬活性是理解 PD 病理进展的关键。未来的研究应集中于以下几个方面:(1)深入探讨小胶质细胞吞噬的信号通路及其调控机制,以识别潜在的治疗靶点。(2)探索如何平衡小胶质细胞的保护性与破坏性作用,可能为 PD 的干预提供新的策略。(3)考虑到小胶质细胞在其他神经退行性疾病中的作用跨疾病的比较研究也将有助于揭示其普遍性机制。

总之,小胶质细胞的吞噬作用在 PD 的发病机制中扮演着复杂的角色,未来的研究将为开发新的治疗方法提供重要的理论基础和实践指导。

参考文献

[1] ASCHERIO A, SCHWARZSCHILD M A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(12): 1257-1272.

[2] QI S G, YIN P, WANG L H, et al. Prevalence of parkinson's disease; a community-based study in China [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2940-2944.

[3] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2284-2303.

[4] SILVA A B R L, DE OLIVEIRA R W G, DIÓGENES G P, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease; a new clinical state of theart [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101834.

[5] DONG-CHEN X, YONG C, YANG X, et al. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 73.

[6] SCHAFER D P, LEHRMAN E K, KAUTZMAN A G, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner [J]. *Neuron*, 2012, 74(4): 691-705.

[7] NEUMANN H, KOTTER M R, FRANKLIN R J M. Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration [J]. *Brain*, 2009, 132(2): 288-295.

[8] WANG K, LI J, ZHANG Y, et al. Central nervous system diseases related to pathological microglial phagocytosis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(5): 528-539.

[9] EHRINGER H, HORNYKIEWICZ O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extra-pyramidal system [J]. *Klin Wochenschr*, 1960, 38: 1236-1239.

[10] DICKSON D W, BRAAK H, DUDA J E, et al. Neuro-pathological assessment of Parkinson's disease: refining

the diagnostic criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(12): 1150-1157.

[11] KORDOWER J H, OLANOW C W, DODIYA H B, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2013, 136(8): 2419-2431.

[12] VIDOVIC M, RIKALOVIC M G. Alpha-synuclein aggregation pathway in Parkinson's disease: current status and novel therapeutic approaches [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1732.

[13] DEHAY B, BOURDENX M, GORRY P, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8): 855-866.

[14] DEL TREDICI K, BRAAK H. Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42(1): 33-50.

[15] ROCHA E M, DE MIRANDA B, SANDERS L H. Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt B): 249-257.

[16] VARGAS J Y, GRUDINA C, ZURZOLO C. The prion-like spreading of α -synuclein: from in vitro to in vivo models of Parkinson's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 89-101.

[17] GOEDERT M, SPILLANTINI M G, DEL TREDICI K, et al. 100 years of Lewy pathology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(1): 13-24.

[18] DIAZ-APARICIO I, PARIS I, SIERRA-TORRE V, et al. Microglia actively remodel adult hippocampal neurogenesis through the phagocytosis secretome [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(7): 1453-1482.

[19] LI W. Eat-me signals: keys to molecular phagocyte biology and "Appetite" control [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(4): 1291-1297.

[20] SEGAWA K, NAGATA S. An apoptotic 'Eat Me' signal: phosphatidylserine exposure [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(11): 639-650.

[21] TUFAIL Y, COOK D, FOURGEAUD L, et al. Phosphatidylserine exposure controls viral innate immune responses by microglia [J]. *Neuron*, 2017, 93(3): 574-586.

[22] FRICKER M, OLIVA-MARTÍN M J, BROWN G C. Primary phagocytosis of viable neurons by microglia activated with LPS or A β is dependent on calreticulin/LRP phagocytic signalling [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 1-12.

[23] KUREMATSU C, SAWADA M, OHMURAYA M, et al. Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(4): e20202304.

[24] TZIORAS M, DANIELS M J D, DAVIES C, et al. Human astrocytes and microglia show augmented ingestion of synapses in Alzheimer's disease via MFG-E8 [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101175.

[25] LEMKE G. Biology of the TAM receptors [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(11): a009076.

[26] LEW E D, OH J, BURROLA P G, et al. Differential

- TAM receptor-ligand-phospholipid interactions delimit differential TAM bioactivities[J]. *Elife*, 2014, 3: e03385.
- [27] FOURGEAUD L, TRAVÉS P G, TUFAIL Y, et al. TAM receptors regulate multiple features of microglial physiology[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 240-244.
- [28] ZAGÓRSKA A, TRAVÉS P G, LEW E D, et al. Diversification of TAM receptor tyrosine kinase function[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10): 920-928.
- [29] HUANG Y, HAPPONEN K E, BURROLA P G, et al. Microglia use TAM receptors to detect and engulf amyloid β plaques[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5): 586-594.
- [30] DEJANOVIC B, WU T, TSAI M C, et al. Complement C1q-dependent excitatory and inhibitory synapse elimination by astrocytes and microglia in Alzheimer's disease mouse models[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(9): 837-850.
- [31] ABSINTA M, MARIC D, GHARAGOZLOO M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis[J]. *Nature*, 2021, 597(7878): 709-714.
- [32] WILTON D K, MASTRO K, HELLER M D, et al. Microglia and complement mediate early corticostriatal synapse loss and cognitive dysfunction in Huntington's disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11): 2866-2884.
- [33] POCKOCK J, VASILOPOULOU F, SVENSSON E, et al. Microglia and TREM2 [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 257: 110020.
- [34] YEH F L, HANSEN D V, SHENG M. TREM2, microglia, and neurodegenerative diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(6): 512-533.
- [35] NEHER J J, NENISKYTE U, HORNIK T, et al. Inhibition of UDP/P2Y6 purinergic signaling prevents phagocytosis of viable neurons by activated microglia in vitro and in vivo[J]. *Glia*, 2014, 62(9): 1463-1475.
- [36] LEHRMAN E K, WILTON D K, LITVINA E Y, et al. CD47 protects synapses from excess microglia-mediated pruning during development[J]. *Neuron*, 2018, 100(1): 120-134.
- [37] GITIK M, LIRAZ-ZALTSMAN S, OLDENBORG P A, et al. Myelin down-regulates myelin phagocytosis by microglia and macrophages through interactions between CD47 on myelin and SIRP α (signal regulatory protein- α) on phagocytes[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 24.
- [38] JIANG D, BURGER C A, AKHANOV V, et al. Neuronal signal-regulatory protein alpha drives microglial phagocytosis by limiting microglial interaction with CD47 in the retina[J]. *Immunity*, 2022, 55(12): 2318-2335. e7.
- [39] DING X, WANG J, HUANG M, et al. Loss of microglial SIRP α promotes synaptic pruning in preclinical models of neurodegeneration[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2030.
- [40] WANG H, NEWTON G, WU L, et al. CD47 antibody blockade suppresses microglia-dependent phagocytosis and monocyte transition to macrophages, impairing recovery in EAE[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(21): e148719.
- [41] LYONS A, MINOGUE A M, JONES R S, et al. Analysis of the impact of CD200 on phagocytosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5730-5739.
- [42] JEON H, KIM J H, KIM J H, et al. Plasminogen activator inhibitor type1 regulates microglial motility and phagocytic activity[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 149.
- [43] MCGEER P L, ITAGAKI S, BOYES B E, et al. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains[J]. *Neurology*, 1988, 38(8): 1285-1291.
- [44] MARINOVA-MUTAFCHIEVA L, SADEGHIAN M, BROOM L, et al. Relationship between microglial activation and dopaminergic neuronal loss in the substantia nigra: a time course study in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2009, 110(3): 966-975.
- [45] BARCIA C, ROS C M, ANNESE V, et al. ROCK/Cdc42-mediated microglial motility and gliapse formation lead to phagocytosis of degenerating dopaminergic neurons in vivo[J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 809.
- [46] EMMRICH J V, HORNIK T C, NEHER J J, et al. Rotenone induces neuronal death by microglial phagocytosis of neurons[J]. *FEBS J*, 2013, 280(20): 5030-5038.
- [47] PARK J Y, PAIK S R, JOUI L O, et al. Microglial phagocytosis is enhanced by monomeric alpha-synuclein, not aggregated alpha-synuclein; implications for Parkinson's disease [J]. *Glia*, 2008, 56(11): 1215-1223.
- [48] CAO S, STANDAERT D G, HARMS A S. The gamma chain subunit of Fc receptors is required for alpha-synuclein-induced pro-inflammatory signaling in microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 259.
- [49] JIN J, SHIE F S, LIU J, et al. Prostaglandin E2 receptor subtype2 (EP2) regulates microglial activation and associated neurotoxicity induced by aggregated alpha-synuclein [J]. *J Neuroinflammation*, 2007, 4: 2.
- [50] MCARTHUR S, CRISTANTE E, PATERNO M, et al. Annexin A1: a central player in the anti-inflammatory and neuroprotective role of microglia[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 6317-6328.
- [51] UEDA J, UEMURA N, ISHIMOTO T, et al. Ca²⁺-calmodulin-calcineurin signaling modulates α -synuclein transmission [J]. *Mov Disord*, 2023, 38(6): 1056-1067.
- [52] YAO H, TONG W, SONG Y, et al. Exercise training upregulates CD55 to suppress complement-mediated synaptic phagocytosis in Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 246.
- [53] YIN S, CHI X, WAN F, et al. TREM2 signaling in Parkinson's disease; regulation of microglial function and α -synuclein pathology [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143 (Pt 2): 113446.
- [54] HUANG Y, LIU Z, CAO B B, et al. Treg cells protect dopaminergic neurons against MPP⁺ neurotoxicity via CD47-SIRP α interaction[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(3): 1240-1254.
- [55] WANG L, LIU Y, YAN S X, et al. Disease progression-dependent expression of CD200R1 and CX3CR1 in mouse models of parkinson's disease[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 254-268.