

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 18. 023

胶质细胞介导的神经炎症对帕金森病的作用研究进展^{*}

王 乐¹综述,宿瑞俊^{2△}审校

内蒙古医科大学附属医院:1. 临床检验诊断教研室;2. 检验科,内蒙古呼和浩特 010050

摘 要:帕金森病(PD)是一种复杂的、常见于老年人的神经退行性疾病,其主要特征是中脑黑质致密部多巴胺能神经元的进行性丧失。持续的炎症反应涉及神经胶质细胞的激活和促炎性细胞因子的释放。首先,该文总结了小胶质细胞、星形胶质细胞激活介导的神经炎症对 PD 的作用以及聚集的 α -突触核蛋白介导的炎症反应。其次,阐释了神经胶质细胞在谷氨酸介导的神经炎症中的作用,以及谷氨酸诱导的兴奋性毒性与炎症过程中谷氨酸转运体和受体表达变化的关联。最后,深入理解小胶质细胞和星形胶质细胞在 PD 中的功能,有望为该病的治疗提供有力依据。深入阐明免疫系统在 PD 中的作用,将有助于发现有效的免疫调节治疗方法。

关键词:帕金森病; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 免疫; 炎症反应

中图法分类号:R741;R446. 61 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)18-2582-06

Research progress on the role of glia-mediated neuroinflammation in Parkinson's disease^{*}

WANG Le¹, SU Ruijun^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory Diagnostics; 2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a complex neurodegenerative disorder commonly affecting the elderly, primarily characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Sustained inflammatory responses involve the activation of glial cells and the release of pro-inflammatory factors. Initially, this review summarizes the role of neuroinflammation mediated by microglial and astrocytic activation in PD, as well as α -synuclein aggregate-mediated inflammatory responses. Subsequently, it elucidates the involvement of glial cells in glutamate-induced neuroinflammation and the association between glutamate excitotoxicity and altered expression of glutamate transporters/receptors during inflammation. Finally, a deeper understanding of microglial and astrocytic functions in PD is expected to provide a robust foundation for developing treatments. Clarifying the role of the immune system in PD will facilitate the discovery of effective immune-modulating therapeutic approaches.

Key words: Parkinson's disease; microglia; astrocyte; immunity; inflammatory response

帕金森病(PD)患者会因多巴胺能神经元的死亡出现运动功能障碍,如静止性震颤、运动迟缓等^[1]。PD 的发病机制是中枢神经系统中错误折叠的 α -突触核蛋白(α -syn)异常积累^[2]。聚集的 α -syn 参与由小胶质细胞和星形胶质细胞介导的炎症过程^[3]。神经炎症是机体一种关键的防御机制,主要功能是消除或抑制多种病原体,进而保护大脑。神经炎症的特征是中枢神经系统实质中存在活化的小胶质细胞和反应性星形胶质细胞,同时,趋化因子、细胞因子、前列腺素、补体级联蛋白、活性氧以及活性氮的产生增加。在某些特定情况下,这可能导致血-脑脊液屏障破坏,

随后由适应性免疫系统参与炎症反应^[4]。

小胶质细胞与星形胶质细胞是中枢神经系统中主要的免疫效应细胞^[5]。小胶质细胞作为一种重要的调控因子,不仅在调节神经炎症和维持体内平衡方面起着关键作用^[6],还在清除潜在威胁物质的同时改变血-脑脊液屏障的通透性。一旦血-脑脊液屏障通透性增加,外周免疫细胞将浸润大脑,使小胶质细胞过度激活^[7]。小胶质细胞的激活和随后的炎症反应随着 α -syn 包涵体扩散到整个大脑,最终导致多巴胺能神经变性。星形胶质细胞是大脑区域中最丰富的胶质细胞^[1,8]。研究表明,星形胶质细胞通过释放神经

^{*} 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08082)。

[△] 通信作者, E-mail: suruijun75@163. com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50. 1167. R. 20250826. 1818. 004\(2025-08-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50. 1167. R. 20250826. 1818. 004(2025-08-27))

引用格式:王乐,宿瑞俊. 胶质细胞介导的神经炎症对帕金森病的作用研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(18): 2582-2587.

营养因子、产生抗氧化剂和处理神经元废物(如聚集的 α -syn 和受损的线粒体)来保护神经元^[9]。然而,被激活的星形胶质细胞分泌促炎性细胞因子可对神经元造成损伤。小胶质细胞和星形胶质细胞易受 α -syn 聚集体[通过吞噬作用、Toll 样受体(TLR)刺激等]的影响,从而导致其稳态功能受损、谷氨酸摄取能力下降。总而言之,小胶质细胞和星形胶质细胞的异常激活参与神经炎症反应,引发神经退行性疾病。

1 PD 和小胶质细胞

在 PD 患者中,多巴胺能神经元的损伤主要由小胶质细胞介导的持续炎症引起^[10]。小胶质细胞通过突触修剪维持神经细胞的正常功能,而在突触吞噬过程中功能异常可能导致突触丢失和神经退行性变^[11]。作为中枢神经系统的主要抗原呈递细胞^[12],小胶质细胞能促使自身免疫效应 T 细胞浸润大脑。

1.1 小胶质细胞的功能 在 PD 中,小胶质细胞具有双重作用。一方面,它能够产生神经营养因子,发挥对神经元的保护功能;另一方面,也会产生炎症因子,致使神经元死亡。在正常生理条件下,小胶质细胞不仅可以清除神经元释放的 α -syn,还可以分泌如白细胞介素(IL)-4、IL-10、转化生长因子(TGF)- β 、胰岛素样生长因子(IGF)-1 等抗炎介质来修复受损的组织^[13]。然而,一旦机体发生炎症反应,小胶质细胞是最早被激活并转移到受损部位的免疫细胞。激活的胶质细胞释放促炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6 等细胞因子,这些促炎介质会引发中枢神经系统炎症反应^[10,14],最终将导致多巴胺能神经元死亡^[15-17]。此外,反应性小胶质细胞释放的细胞因子可以激活多巴胺能神经元上的受体介导的促凋亡通路,最终对多巴胺能神经元造成损害^[13]。

1.2 小胶质细胞表型 小胶质细胞可以从静息状态极化为 2 种主要的激活表型,即经典激活的 M1 型(促炎和神经毒性特性)和交替激活的 M2 型(抗炎和神经保护特性),这一极化过程由炎症分子与其各自的同源受体相互作用、诱导^[18]。M1 型小胶质细胞可以改变血-脑脊液屏障的通透性,致使外周免疫细胞浸润和炎症增加^[13]。经典激活的 M1 型受到干扰素(IFN)- γ 和脂多糖(LPS)的刺激,引起炎症反应^[19-20]。交替激活的 M2 型主要介导神经保护功能,在激活时表现出抗炎作用^[16]。M2 型小胶质细胞可以吞噬和清除神经元碎片,并在损伤后释放抗炎因子和保护因子来修复受损的神经元^[14,21]。

1.3 α -syn 与受体参与炎症反应 当小胶质细胞被模式识别受体(PRRs)激活时,它会引发炎症反应和神经元损伤^[17,22]。PRRs 具有识别外源性致病分子的能力,这些分子被称为病原体相关分子模式(PAMPs)或者损伤相关分子模式(DAMPs)。PAMPs 在感染

时诱导抵抗细菌反应和炎症反应,而 DAMPs 驱动无菌炎症反应。当小胶质 PRRs 与 PAMP/DAMPs 相互作用时,多种细胞内级联反应、激酶和下游转录因子被激活,最终导致炎症反应。小胶质细胞的激活与细胞表面受体表达的变化、极化反应和多种炎症介质的释放有关。这些炎症介质有的能对组织修复起到保护作用,而有的则会引发有害的神经毒性反应^[16]。

PAMPs 的受体,如 TLR 可刺激细胞因子分泌从而引发炎症反应。TLR 的刺激包括细胞内连接蛋白 MyD88 和 TRIF 聚集,以及随后的激酶(包括 $\text{i-}\kappa\text{B}$ 激酶和 MAP 激酶)激活。这些信号通路相互协同作用最终导致促炎性细胞因子释放。在小胶质细胞中表达的 TLR4 和 TLR2,它们介导的神经炎症参与 PD 的发病进程^[16]。

P2Y6 受体(P2Y6R)是小胶质细胞上表达最多的嘌呤能受体。该受体主要对其内源性配体尿苷二磷酸(UDP)做出应答,并通过启动 G 蛋白信号通路来协调小胶质细胞的生物学功能^[23]。P2Y6R 在小胶质细胞中具有双重作用,一方面能够通过靶向吞噬作用塑造神经回路,另一方面则可通过多种转导机制促进神经炎症。最近的研究表明,P2Y6R 的激活显著增强了 TLR 引发的促炎反应,这一过程使得细胞外信号调节激酶(ERK)及活化 T 细胞核因子(NFAT)、未成熟网织红细胞因子(IRF)、核因子(NF)- κB 转录激活,从而影响一系列细胞因子和趋化因子的分泌,如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)。这种级联反应可导致神经炎症,最终引起神经元损伤和神经退行性变^[23]。

总体来说,P2Y6R 通过 2 个关键机制发挥作用:首先,通过刺激小胶质细胞突触的吞噬作用,直接参与神经回路的重塑;其次,调节神经递质和炎症因子的水平,间接影响神经元和小胶质细胞的活性。这些机制共同维持神经回路的稳态。

1.4 α -syn/TLR/NF- κB /NLRP3 的联合作用 小胶质细胞以多种方式参与 PD 的进程,包括促进和抵抗炎症, α -syn 清除及 α -syn 扩散。生理状态下, α -syn 负责调控突触囊泡的运输等;然而,在病理状态下, α -syn 发生聚集则引发 PD 神经毒性^[24]。

α -syn 是小胶质细胞的一种有效的炎症刺激剂。小胶质细胞具备的吞噬作用,不仅可以清除细胞外的 α -syn,而且有助于减缓 PD 的进展。但是,如果小胶质细胞的吞噬机制受损,无法对 α -syn 进行降解,会导致 α -syn 通过细胞外囊泡释放,最终促进毒性扩散。此外,聚集的 α -syn 通过经典的先天免疫受体,以及和细胞内信号级联的相互作用可诱导小胶质细胞活化和炎症活性增加,从而推动 PD 的进展^[10,15]。

含有吡啶结构域 3(NLRP3)炎性小体是一种多

蛋白炎症信号复合物,能够被多种微生物或 DAMPs 激活^[25]。有证据表明,NLRP3 炎性小体与 PD 中活化的小胶质细胞介导的炎症反应有关:在 PD 中, α -syn 聚集通过与 TLR 的相互作用激活小胶质细胞的 NLRP3 炎性小体,最终通过 NF- κ B 的易位促进促炎性细胞因子释放,并导致线粒体损伤,从而损伤多巴胺能神经元^[25]。NLRP3 与小胶质细胞衍生的凋亡相关斑点样蛋白(ASC)结合。这种结合会触发前胱天蛋白酶-1(caspase 1)聚集,引起炎症细胞因子的释放^[26]。一项体外研究表明,C3-C3aR 信号通路在调节小胶质细胞活性中发挥重要作用,并可通过涉及补体蛋白 1q(C1q)的补体依赖性机制导致突触丢失^[27-28]。综上所述, α -syn、TLR、NF- κ B、NLRP3 联合作用,引发神经炎症反应,最终导致神经退行性变。

2 PD 和星形胶质细胞

星形胶质细胞不仅可以维持神经元活力,维持神经元的代谢和突触功能,还表达多种受体来对神经递质作出反应。星形胶质细胞迅速释放三磷酸腺苷(ATP)、D-丝氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸等“胶质递质”,调节神经元活动^[13]。

2.1 星形胶质细胞的功能 在机体处于健康状态时,星形胶质细胞发挥着多方面的作用。一方面,通过释放脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、IGF 等因子,促进神经元可塑性、保障神经元存活,并参与组织保护和修复^[4,29];另一方面,星形胶质细胞还会减少促炎性细胞因子的释放,清除 α -syn 和受损线粒体等有毒聚集体,发挥神经保护作用^[30]。此外,抗炎因子(如 IL-4、IL-13 和 IL-10)可激活星形胶质细胞的神经保护功能。

在病理条件下,被激活的星形胶质细胞释放各种趋化因子和炎症因子(如 TNF- α 和 IL-1 β)。这些炎症因子还具有神经毒性,导致神经元功能的进行性丧失,进而促进 PD 的发展。促炎反应性小胶质细胞,分泌 IL-1 α 、TNF- α 和 C1q,促进星形胶质细胞的功能从神经保护性向神经毒性转变^[13]。因此,健康的星形胶质细胞可减缓 PD 的进展,而功能失调的星形胶质细胞则会加速 PD 的发展^[9,31]。

2.2 星形胶质细胞表型 当机体受到损伤、发生应激反应时,星形胶质细胞在病变部位中增殖。随后神经炎症和损伤诱导形成 2 种类型的星形胶质细胞,分别被称为 A1 反应型(A1 型)和 A2 神经保护型(A2 型)^[32]。当星形胶质细胞被活化的小胶质细胞分泌的 IL-1 α 、TNF、LPS 和 C1q 激活后可转化为 A1 型星形胶质细胞^[29],这种细胞通过释放毒性因子引起神经元损伤。这些由 C1q 诱导的 A1 型星形胶质细胞通过分泌神经毒性因子和上调额外的补体 C3 来加剧神经元

损伤^[27]。A1 型星形胶质细胞释放 TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子,这些促炎性细胞因子导致神经退行性变,并增加细胞骨架蛋白胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达^[33]。A2 型星形胶质细胞分泌 NGF 和 BDNF 等,这些物质可以促进神经元存活和组织修复。因此,功能失调的星形胶质细胞和反应性星形胶质细胞增生都会促进 PD 的发生。

A1 型星形胶质细胞具有神经毒性,而 A2 型则发挥神经保护和修复作用。因此,深入理解反应性星形胶质细胞表型转化的调控机制,对于开发靶向神经炎症的 PD 治疗新策略具有重要意义。

2.3 α -syn 与受体参与炎症反应 星形胶质细胞通过 TLR4 独立的内吞途径摄取神经元分泌的 α -syn,并将这种异常蛋白定位到溶酶体中,这提示星形胶质细胞在 α -syn 清除和降解中起重要作用^[30]。然而,外源性 α -syn 还可以通过刺激 TLR4 信号,触发一系列炎症级联反应。在此过程中释放炎症因子和细胞间黏附分子 1(ICAM1),进而引发星形胶质细胞的功能异常^[33]。星形胶质细胞的功能障碍最终导致神经元变性和细胞死亡^[24]。

α -syn 通过影响神经元和星形胶质细胞中谷氨酸的清除和传递来发挥毒性作用。 α -syn 可激活经典补体途径,导致补体依赖性细胞毒性。神经炎症和自身免疫反应在 PD 的发病机制中起关键作用。研究人员观察到补体激活参与星形胶质细胞与神经元之间的 C3/C3aR 通路^[27]。最新的研究成果揭示了 α -syn 与星形胶质细胞分泌补体 C3 之间的机制联系,涉及 TLR2/NF- κ B 途径;该通路促使星形胶质细胞释放补体 C3,进一步加剧神经炎症和神经元功能障碍^[28]。具体来说,来自星形胶质细胞的补体 C3 可以通过与神经元 C3aR 结合而引发神经凋亡。此外,抑制补体 C3 和 C5 已被证明可以逆转 α -syn 诱导的细胞毒性^[27]。总而言之, α -syn 通过刺激 TLR4 信号引发神经炎症反应,补体激活参与 C3/C3aR 通路引起神经元功能障碍,最终导致神经退行性变。

3 胶质细胞在谷氨酸介导的神经炎症中的作用

谷氨酸是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质,由神经元和胶质细胞释放。谷氨酸诱导的兴奋性毒性被认为是包括 PD 在内的许多神经退行性疾病的共同特征,并且可能与炎症过程中谷氨酸转运体和受体表达的改变有关^[13]。

3.1 受体过度激活 谷氨酸通过离子型和代谢型谷氨酸受体起作用,在基本的调节功能中起着至关重要的作用。在认知障碍和神经退行性疾病中均可检测到谷氨酸能神经传递障碍^[13,34]。中枢神经系统的快速兴奋主要是由突触后离子型谷氨酸(AMPA 和 NMDA)受体的激活介导的。AMPA 受体被认为是

静息状态下神经快速传递的主要媒介。NMDA 受体基于其独特的特性,可检测谷氨酸释放和突触后活动。NMDA 受体还存在于突触前定位、突触外定位和神经胶质细胞中,在中枢神经系统功能中起关键作用。NMDA 受体过度激活可通过刺激 Ca^{2+} 依赖性细胞死亡途径导致兴奋性毒性神经变性^[35-36]。

星形胶质细胞对于神经元的正常功能维持至关重要,它不仅能维持神经元的活力,还支持神经元的代谢和突触功能。星形胶质细胞拥有大量的受体来响应神经递质,包括谷氨酸。同时,胶质细胞也参与谷氨酸的再摄取和失活。神经元和胶质细胞之间存在着相互作用的机制:神经元活动可以通过刺激神经递质受体导致胶质细胞内 Ca^{2+} 的增多,而 Ca^{2+} 增多引起星形胶质细胞释放谷氨酸。事实上,细胞外的谷氨酸增加会导致突触信号的异常,从而引发神经元的兴奋性毒性,最终导致神经元死亡^[34]。小胶质细胞表达谷氨酸受体,在突触中积累的谷氨酸与位于小胶质细胞上的谷氨酸能受体结合,可以刺激或抑制其产生和释放细胞因子,如 $\text{TNF-}\alpha$ 。在炎症期间,小胶质细胞一方面可以通过表达谷氨酰胺酶来促进谷氨酸释放,从而进一步增强谷氨酸的信号转导。另一方面,反应性小胶质细胞可以通过释放免疫分子来促进 PD 中谷氨酸诱导的兴奋性毒性。最重要的是,小胶质细胞积极地参与突触吞噬,并在出生后发育过程中参与突触修剪。此外,它们监测神经元活动并释放神经活性物质(神经递质/胶质递质),如 ATP。ATP 反过来从星形胶质细胞中释放谷氨酸,随后通过代谢性谷氨酸受体调节神经元活动^[34]。

因此,胶质细胞调控细胞外谷氨酸水平,并参与谷氨酸介导的生理和病理生理活动。神经胶质细胞功能受损不仅可能导致突触可塑性紊乱,还可能导致谷氨酸能激活增强和神经毒性作用^[34]。

3.2 血-脑脊液屏障受损 血-脑脊液屏障是脑血管形成的关键结构,为脑血管正常功能提供了独特的细胞外神经元环境。外周的炎症通过血-脑脊液屏障完整性的改变而传递到大脑中枢神经系统内^[13]。在神经炎症发生过程中,小胶质细胞和星形胶质细胞反应性增强,并开始分泌过量的促炎性细胞因子和趋化因子。反应性胶质细胞促进了一系列不可逆的事件,包括炎症、谷氨酸诱导的兴奋性毒性,并最终导致神经退行性变。在神经退行性疾病中可以观察到血管病理改变和血-脑脊液屏障功能障碍^[35]。研究人员发现,谷氨酸过度释放并通过激活 NMDA 受体可导致大鼠大脑皮质血管通透性增加^[35]。血-脑脊液屏障受损可能引发神经功能障碍和神经退化,从而影响疾病进展。作为主要的兴奋性神经递质谷氨酸已被证明可以增加脑内皮细胞的通透性。因此,研究人员验证

了神经元过度同步激活和细胞外谷氨酸过度积累的导致血-脑脊液屏障功能障碍的假设^[35]。因此,PD 表现出血-脑脊液屏障功能障碍,与小胶质细胞和星形胶质细胞密切相关。

4 PD-小胶质细胞和星形胶质细胞的联合作用

神经炎症是一种基础的免疫反应,可以保护神经元并修复神经元损伤。此外,免疫细胞,如小胶质细胞、星形胶质细胞、外周免疫细胞及细胞因子都可以调节神经炎症反应^[31,37]。外周的炎症通过血-脑脊液屏障完整性的改变而传递到大脑。有证据表明,小胶质细胞引发的神经炎症反应和星形胶质细胞的神经毒性会导致神经元死亡,最终引发 PD^[21]。

小胶质细胞的激活和星形胶质细胞功能障碍加速了神经元的退行性变^[22]。小胶质细胞和星形胶质细胞的联合作用包括通过释放神经营养因子去除突触谷氨酸,不断监视脑实质,重塑突触来维持中枢神经系统的稳态。二者的联合作用可能是改善 PD 的关键因素。研究发现,小胶质细胞的吞噬(突触剥离和细胞吞噬)在突触元件中起着重要作用,星形胶质细胞也以类似的方式参与吞噬清除^[38]。小胶质细胞和星形胶质细胞联合消除细胞外的 $\alpha\text{-syn}$,并对神经元起保护作用^[39]。星形胶质细胞和小胶质细胞之间通过补体系统相互作用,其中星形胶质细胞补体 C3 和小胶质细胞 C1q 相互作用加剧神经元损伤^[27-28]。然而,星形胶质细胞和小胶质细胞的任何神经保护功能丧失或神经毒性表型的增加都可能导致谷氨酸介导的 PD 毒性^[13]。小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元之间的相互作用是维持体内平衡和神经元存活所必需的^[21]。

5 总结与展望

5.1 研究内容 神经炎症是一种高度调控的、对抗病原性刺激或造成组织损伤的机制。神经胶质细胞功能障碍与神经炎症和 $\alpha\text{-syn}$ 毒性有关。由于小胶质细胞和星形胶质细胞表达低水平的聚集易感蛋白,可能干扰胶质稳态功能,从而影响神经元健康并促进神经变性。由小胶质细胞产生的炎症反应可诱导星形胶质细胞发挥神经毒性功能,从而使星形胶质细胞丧失神经营养功能。小胶质细胞与星形胶质细胞彼此诱导,相互作用,对神经元有利也有弊。神经胶质细胞对维持中枢神经系统的稳态至关重要,谷氨酸诱导的兴奋性毒性主要与神经胶质细胞对谷氨酸的再摄取能力和反应能力受损有关。此外,突触外谷氨酸扩散与神经胶质反应和神经炎症密切相关。因此,神经胶质细胞在 PD 中扮演着重要角色。

5.2 未来展望 在神经退行性情况下,神经炎症反应依赖于小胶质细胞、星形胶质细胞等关键通路的激活。针对炎症机制的治疗方法是具有前景的,大型临床

试验可以为 PD 的靶向治疗开辟道路。探讨 α -syn、神经元和神经胶质之间的相互作用可能为疾病的发生和发展提供新的见解,这可能使研究者探索新的、有效的治疗策略。

5.3 困难与挑战 当前,对于神经胶质细胞在 PD 发病机制中作用所进行的研究仍然存在难题和挑战。炎症似乎是 PD 病理生理途径的一部分,但目前尚未能阐明它是否在疾病的致病性中起着关键作用。对于胶质细胞、疾病进展和免疫系统之间的关联也没有更深入的研究。

参考文献

- [1] WANG C J, YANG T T, LIANG M Y, et al. Astrocyte dysfunction in Parkinson's disease: from the perspectives of transmitted α -synuclein and genetic modulation[J]. *Transl Neurodegener*, 2021, 10(1):39.
- [2] MACMAHON COPAS A N, MCCOMISH S F, FLETCHER J M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease: a complex interplay between astrocytes, microglia, and T lymphocytes[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:666737.
- [3] CARDINALE A, CALABRESE V, DE IURE A, et al. Alpha-synuclein as a prominent actor in the inflammatory synaptopathy of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6517-6533.
- [4] ARAUJO B, CARIDADE S R, SOARES G C, et al. Neuroinflammation and Parkinson's disease—from neurodegeneration to therapeutic opportunities[J]. *Cells*, 2022, 11(18):2908-2947.
- [5] CHOUDHURY M E, KIGAMI Y, TANAKA J Y. Dual roles of microglia in the basal ganglia in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3907.
- [6] HUANG B Y, ZHEN X Y, CHEN S S, et al. The innate and adaptive immune cells in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:1315248.
- [7] XU Y, LI Y, WANG C, et al. The reciprocal interactions between microglia and T cells in Parkinson's disease: a double-edged sword[J]. *J Neuroinflamm*, 2023, 20:33-46.
- [8] JURCAU A, ANDRONIE C F L, NISTOR C D C, et al. The involvement of neuroinflammation in the onset and progression of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19):14582-14617.
- [9] WANG T Y, SUN Y Q, DETTMER U. Astrocytes in Parkinson's disease: from role to possible intervention[J]. *Cells*, 2023, 12(19):2336.
- [10] ISIK S, YEMAN KIYAK B, AKBAYIR R, et al. Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2023, 12(7):1012.
- [11] ZHU R, LUO Y Y, LI S G, et al. The role of microglial autophagy in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:1039780.
- [12] SOARES É N, COSTA A C D S, FERROLHO G D J, et al. Nicotinic acetylcholine receptors in glial cells as molecular target for Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2024, 13(6):474.
- [13] IOVINO L, TREMBLAY M E, CIVIERO L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 144(3):151-164.
- [14] BADANJAK K, FIXEMER S, SMAJIC S, et al. The contribution of microglia to neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4676-4698.
- [15] LV Q K, TAO K X, WANG X B, et al. Role of α -synuclein in microglia: autophagy and phagocytosis balance neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. *Inflammation Research*, 2023, 72(3):443-462.
- [16] WENDIMU M Y, HOOKS S B. Microglia phenotypes in aging and neurodegenerative diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(13):2091.
- [17] CHAVARRÍA C, IVAGNES R, SOUZA J M. Extracellular alpha-synuclein: mechanisms for glial cell internalization and activation[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5):655-669.
- [18] SMAJIC S, PRADA M C A, LANDOULSI Z, et al. Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state[J]. *Brain*, 2022, 145(3):964-978.
- [19] LAZDON E, STOLERO N, FRENKEL D. Microglia and parkinson's disease: footprints to pathology[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(2):149-158.
- [20] ZHANG F, LIU M, TUO J, et al. Levodopa-induced dyskinesia: interplay between the N-methyl-D-aspartic acid receptor and neuroinflammation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1253217-1253284.
- [21] SINGH D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):206.
- [22] ZHANG Y Q, LU K R. Potential protective role of astrocytes in the pathogenesis of astrocyte-mediated synaptic plasticity of Parkinson's disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(2):515-525.
- [23] ZHANG Y, TANG Y, ILLES P. Modification of neural circuit functions by microglial P2Y6 receptors in health and neurodegeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(4):4139-4148.
- [24] WANG P, LAN G, XU B, et al. α -synuclein-carrying astrocytic extracellular vesicles in parkinson pathogenesis and diagnosis[J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1):40-59.
- [25] LI Y N, XIA Y, YIN S J, et al. Targeting microglial α -synuclein/TLRs/NF-KappaB/NLRP3 inflammasome axis in Parkinson's disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:719807.

[26] LEE S Y H, YATES N J, TYE S J. Inflammatory mechanisms in Parkinson's disease: from pathogenesis to targeted therapies[J]. The Neuroscientist, 2021, 28(5): 485-506.

[27] CHI X, YIN S, SUN Y, et al. Astrocyte-neuron communication through the complement C3-C3aR pathway in Parkinson's disease [J]. Brain, Behav Immun, 2024, 123: 229-243.

[28] ZHANG W L, DING L Y, CHEN H Q, et al. Cntnap4 partial deficiency exacerbates α -synuclein pathology through astrocyte-microglia C3-C3aR pathway[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(4): 285.

[29] BANTLE C M, HIRST W D, WEIHOFEN A, et al. Mitochondrial dysfunction in astrocytes: a role in Parkinson's disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8: 608026.

[30] KIM S, PAJARILLO E, NYARKO-DANQUAH I, et al. Role of astrocytes in Parkinson's disease associated with genetic mutations and neurotoxicants[J]. Cells, 2023, 12(4): 622.

[31] YUAN W Q, HUANG W P, JIANG Y C, et al. The function of astrocytes and their role in neurological diseases [J]. Eur J Neurosci, 2023, 58(9): 3932-3961.

[32] WEISS F, LABRADOR-GARRIDO A, DZAMKO N, et al. Immune responses in the Parkinson's disease brain [J]. Neurobiol Dis, 2022, 168: 105700.

[33] PAJARES M, I ROJO A, MANDA G, et al. Inflammation

in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications[J]. Cells, 2020, 9(7): 1687.

[34] KÖLES L, KATÓ E, HANUSKA A, et al. Modulation of excitatory neurotransmission by neuronal/glial signalling molecules: interplay between purinergic and glutamatergic systems[J]. Purinergic Signal, 2015, 12(1): 1-24.

[35] VAZANA U, VEKSLER R, PELL G S, et al. Glutamate-mediated blood-brain barrier opening: implications for neuroprotection and drug delivery[J]. J Neurosci, 2016, 36(29): 7727-7739.

[36] EGUNLUSI A O, JOUBERT J. NMDA receptor antagonists: emerging insights into molecular mechanisms and clinical applications in neurological disorders[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(5): 639.

[37] LI L, ACIOGLU C, HEARY R F, et al. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases[J]. Brain Behav Immun, 2021, 91: 740-755.

[38] CHOI I, HEATON G R, LEE Y K, et al. Regulation of α -synuclein homeostasis and inflammasome activation by microglial autophagy[J]. Sci Adv, 2022, 8(43): eabn1298.

[39] OZORAN H, SRINIVASAN R. Astrocytes and alpha-synuclein: friend or foe[J]. J Parkinsons Dis, 2023, 13(8): 1289-1301.

(收稿日期: 2025-01-25 修回日期: 2025-05-16)

(上接第 2581 页)

症诊治的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(36): 179-181.

[10] 申存存, 赵春慧, 邱净净, 等. 降钙素原、C 反应蛋白及白细胞参数对新生儿败血症病情诊断的临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(4): 256-259.

[11] 李艳红, 李珍宇, 梁世炫, 等. NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA 联合检测对不同病原菌血流感染的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(2): 317-320.

[12] XU H G, TIAN M, PAN S Y. Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2022, 59(2): 93-111.

[13] JIMOH A K, BOLAJI O B, ADELEKAN A, et al. Clinical utility of procalcitonin and C-reactive protein in the management of neonatal sepsis in a resource-limited Nigerian hospital [J]. Niger J Clin Pract, 2023, 26(12): 1895-1901.

[14] 彭婷婷, 刘云红, 轩凯. 脓毒症患者炎症因子与内毒素变化和细菌类型及病情的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(4): 487-491.

[15] ZHANG Y, LA M, SUN J, et al. Diagnostic value and prognostic significance of procalcitonin combined with C-reactive protein in patients with bacterial bloodstream in-

fection [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 6989229.

[16] 张晓峰, 陈文, 张健, 等. 急性发作期哮喘患者血小板参数的变化及其临床意义[J]. 慢性病学杂志, 2019, 21(7): 972-975.

[17] 邹小红, 凌利芬, 刘小晴, 等. NLR 和 SII 在不同类型血流感染中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2501-2503.

[18] ZHANG S, LUAN X, ZHANG W, et al. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictive biomarkers for early-onset neonatal sepsis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 31(7): 821-824.

[19] ZHU S, ZHOU Q, HU Z, et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammatory index as diagnostic markers for neonatal sepsis[J]. J Int Med Res, 2024, 52(8): 3000605241270696.

[20] 孙天文, 杨柯. 血清 PCT、CRP 及 NLR 联合检测在细菌性血流感染诊断中应用研究[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(1): 101-102.

(收稿日期: 2024-12-16 修回日期: 2025-05-16)