

神经胶质细胞

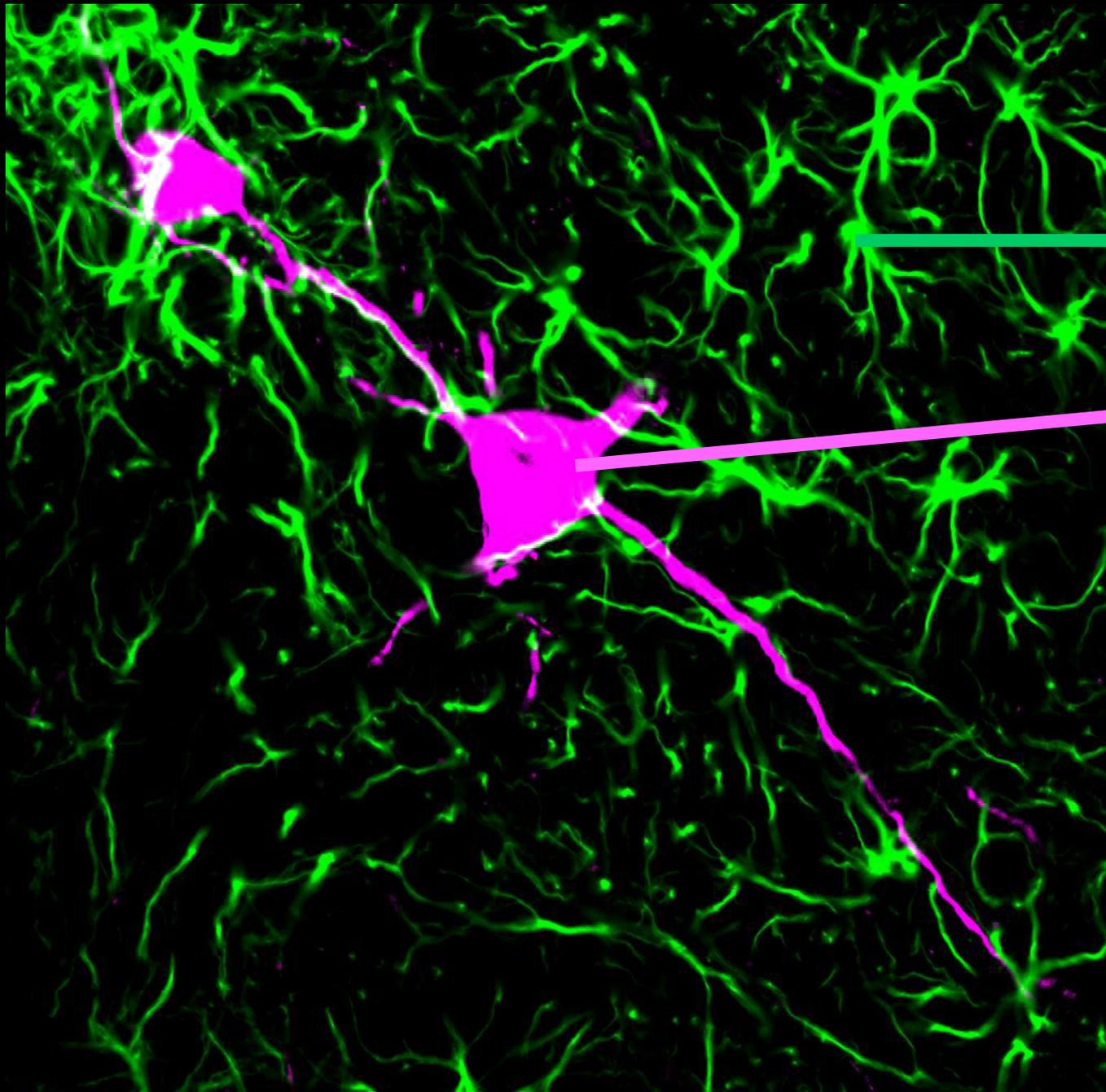
第四军医大学基础部人体解剖学教研室

brain



neuron

gluc?



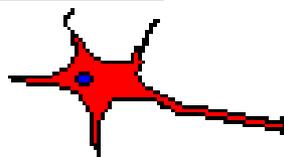
glia

neuron

Hey, why doesn't anyone talk about me!

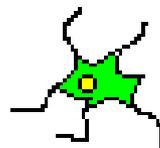


Glial Cell

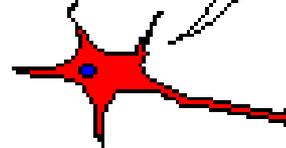


Neuron

You don't do anything. That's why.



Glial Cell

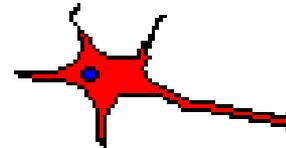


Neuron

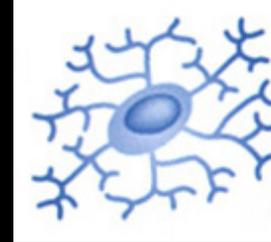
That's not true! Read this page.



Glial Cell



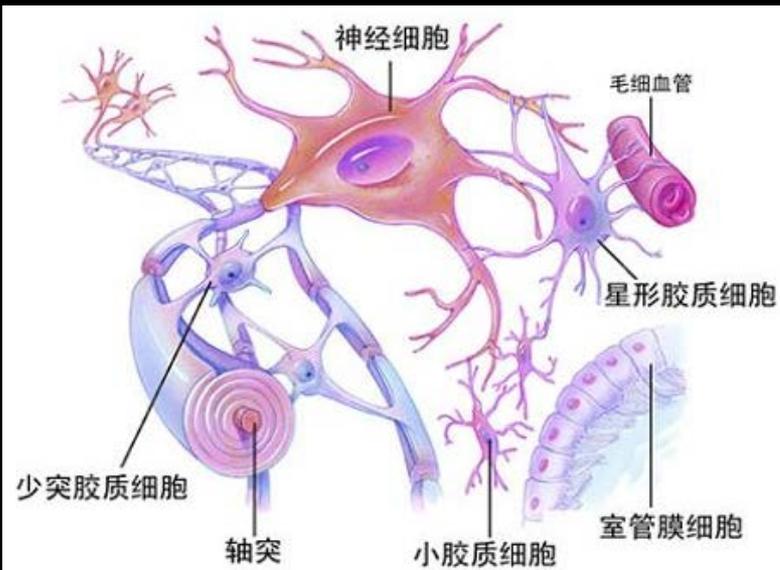
Neuron



被遗忘的神经系统细胞

神经胶质细胞

Neuroglial cell



胶质细胞也具有突起，但不分树突和轴突，无传导神经冲动的功能。

传统观点认为：神经元在脑的信息处理过程中担负着绝大部分的功能，胶质细胞只对神经元起支持、营养、保护以及绝缘等功能。因此**90%**的研究精力集中于脑内**10%**的细胞。

矛盾：胶质细胞占全部脑细胞的比例随着生物进化程度的升高而增高。在果蝇胶质细胞约占脑细胞的**25%**，大鼠占**65%**，而在人类则占**90%**，提示其对脑高级功能可能具有重要作用。

现在的观点：胶质细胞对神经元的功能发挥调节作用，对神经元的生长、迁移及受损后的再生等均发挥重要作用。在很多方面，其作用已超过神经元。

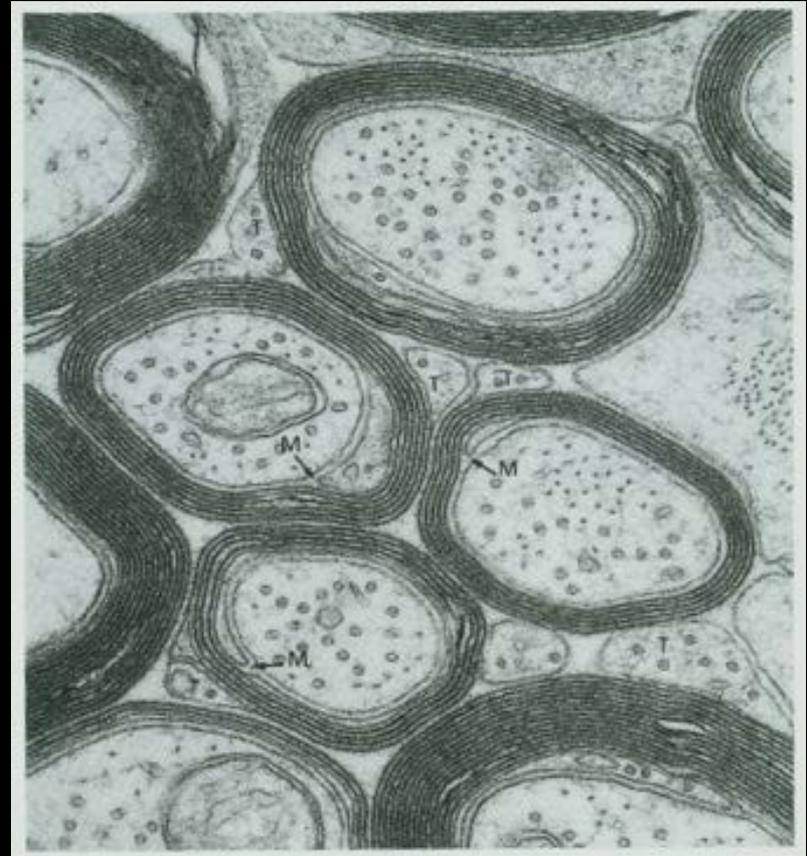


一、胶质细胞的形态、结构和分类

发现髓鞘的结构

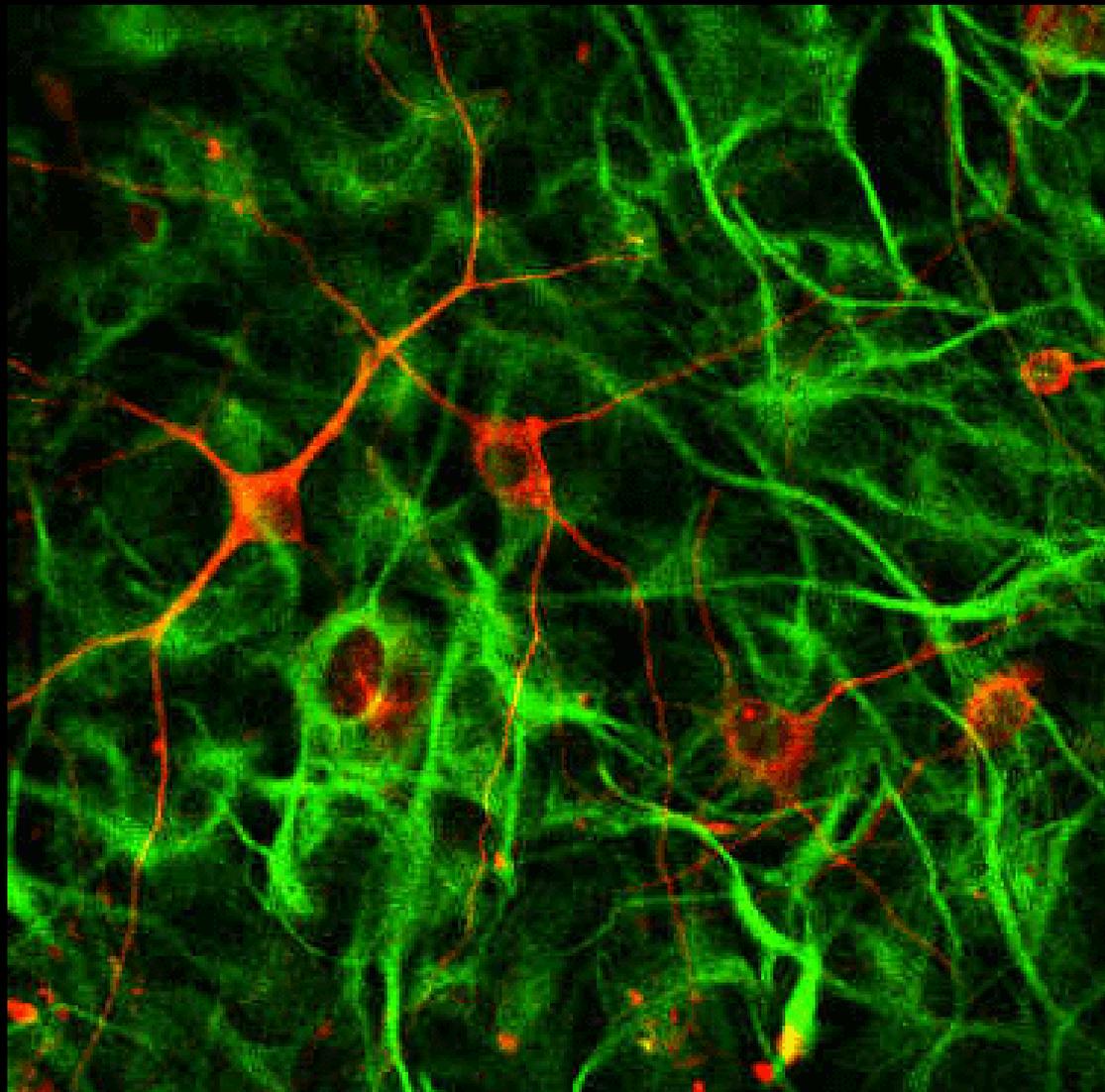


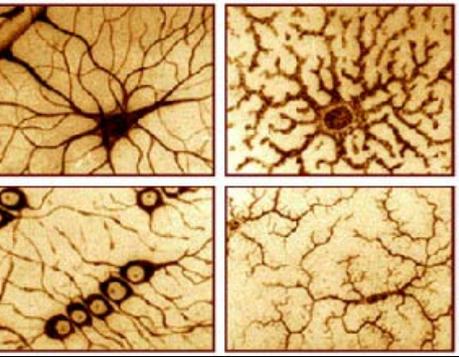
**Theodor Schwann, German
(1810-1882)**



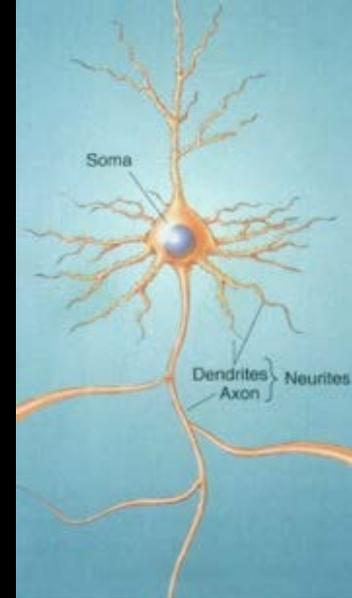
**“Microscopic Investigations on the
Accordance in the Structure and
Growth of Plants and Animals”**

现代技术显示神经元和胶质细胞





胶质细胞与神经元的比较

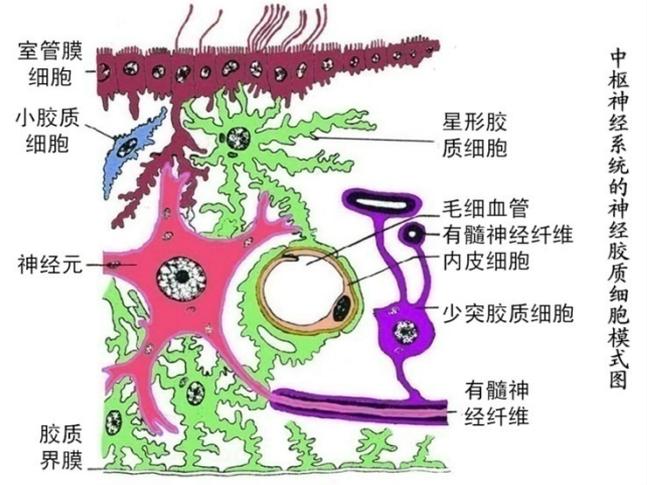


数量 **10-50: 1**

胞浆 胶质细胞不含尼氏体，细胞器少，核内异染色质增多

突起 胶质细胞有突起, 但是没有轴突和树突之分

传导冲动 神经胶质细胞的突起不能传导神经冲动



中枢神经系统的神经胶质细胞模式图

中枢神经系统

外周神经系统

星型胶质细胞

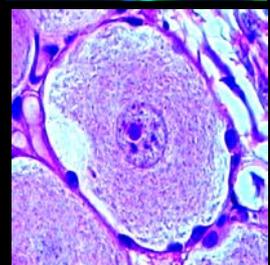
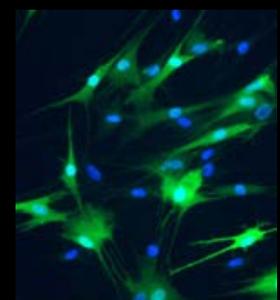
少突胶质细胞

小胶质细胞

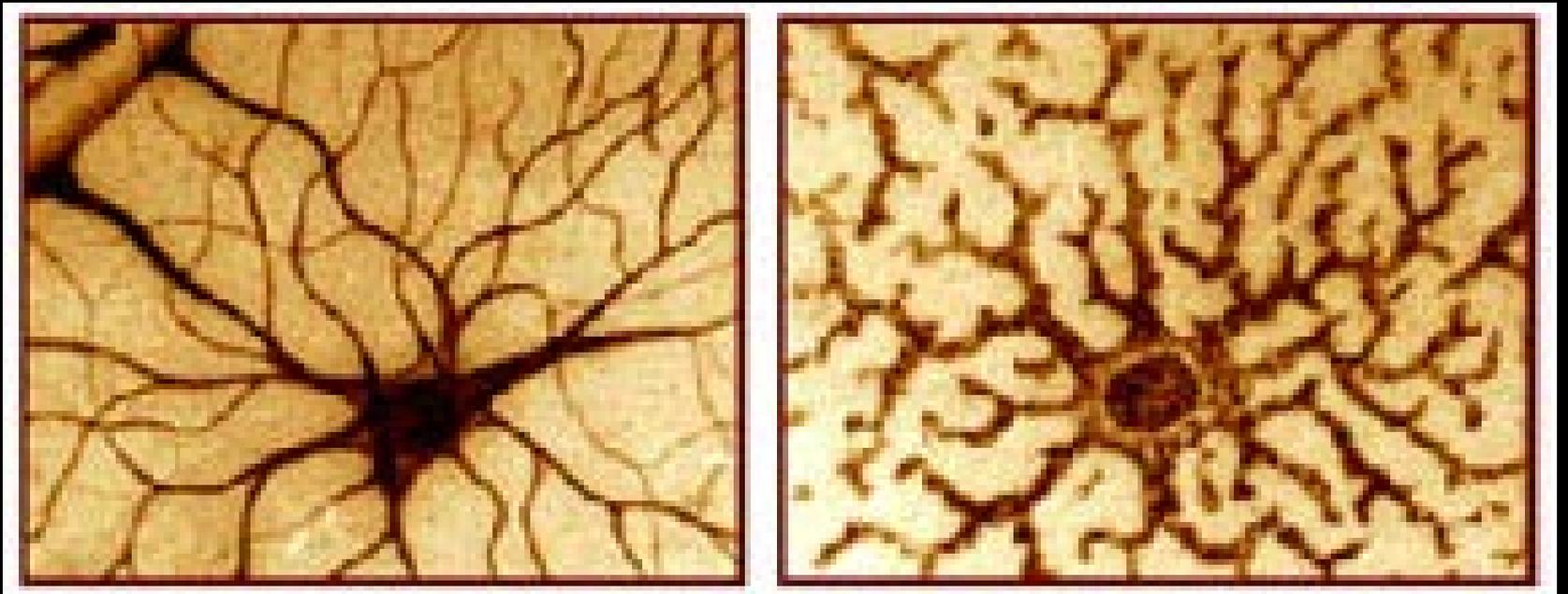
大胶质细胞

雪旺氏细胞

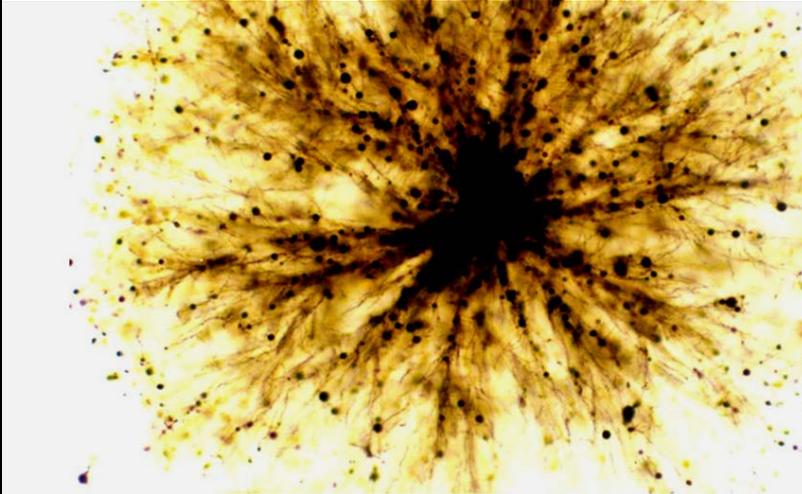
卫星细胞



1、星形胶质细胞（astrocyte）

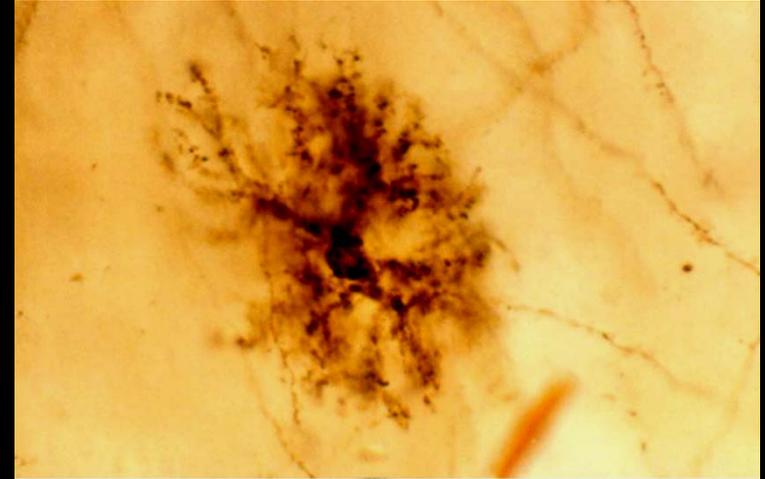


星形胶质细胞的形态：



纤维性星形胶质细胞光镜像（镀银染色）

分布：脑和脊髓的**皮质**内
形态结构：突起较**长**，分支较**少**，胞质内胶质丝**丰富**。



原浆性星形胶质细胞光镜像（镀银染色）

分布：脑和脊髓的**核团**内
形态结构：突起较**粗短**，分支**多**，胞质内胶质丝**少**。



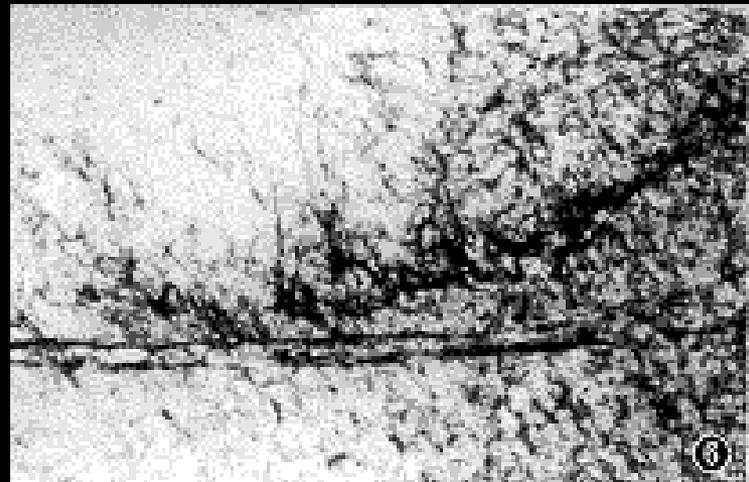
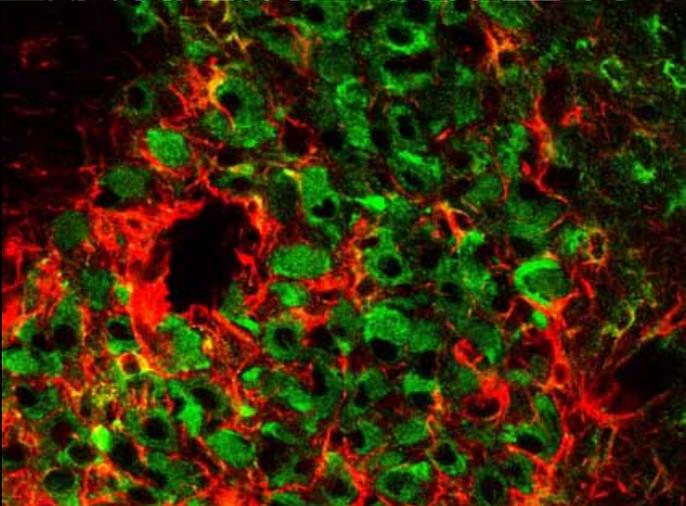
星形胶质细胞的特点：

- 1、位于中枢神经系统灰质
- 2、分布最广泛
- 3、体积最大，核染色最浅
- 4、含胶质原纤维（胶质丝）



星形胶质细胞的功能：

- 1、对神经元起到分离和支架的作用
- 2、发出足板至毛细血管壁，参与物质交换
- 3、胶质细胞具有有丝分裂能力，在脑损伤情况下增生形成疤痕，填补空缺



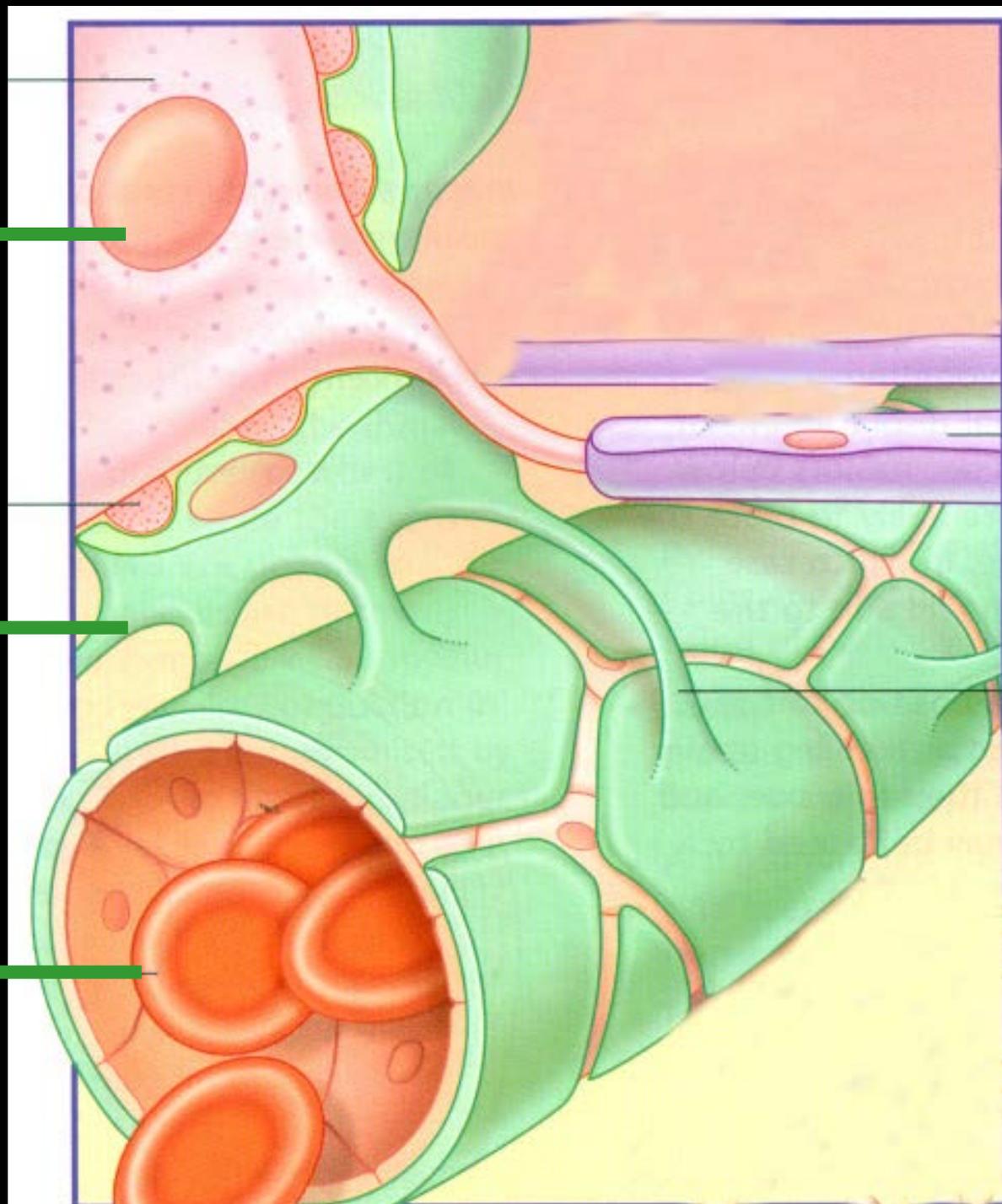
神经元

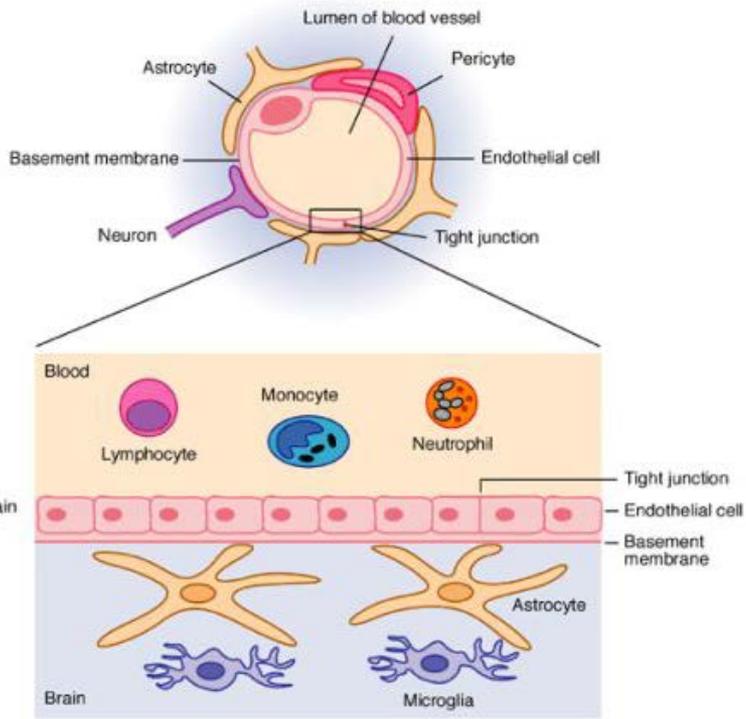


星形胶质细胞

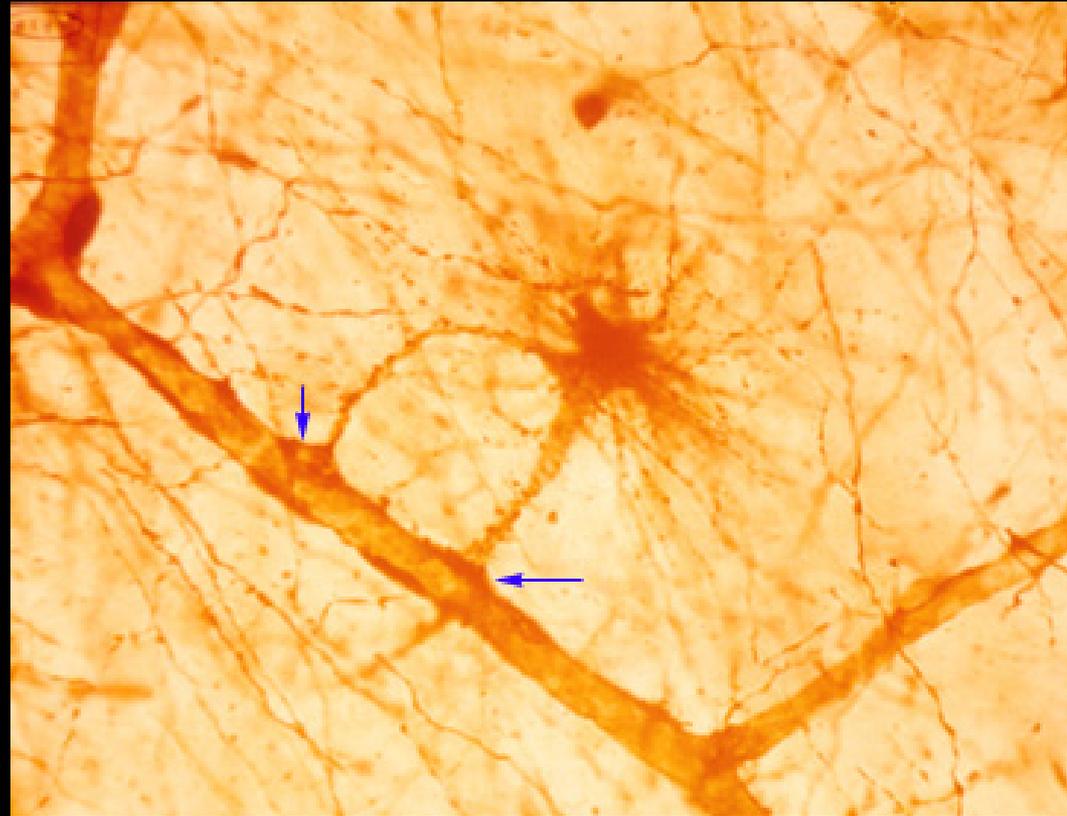


红细胞





The blood-brain barrier (BBB)



血脑屏障与星形胶质细胞



特殊类型的星形胶质细胞

垂体

垂体细胞

嗅球

嗅鞘细胞

小脑

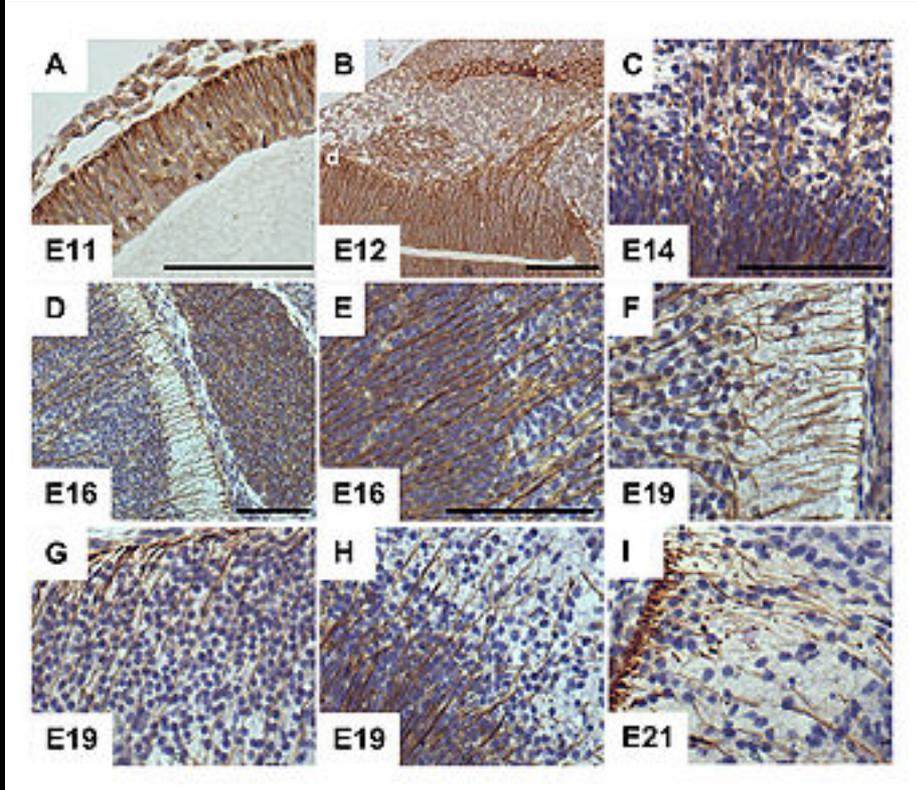
Bergmann 胶质

视网膜

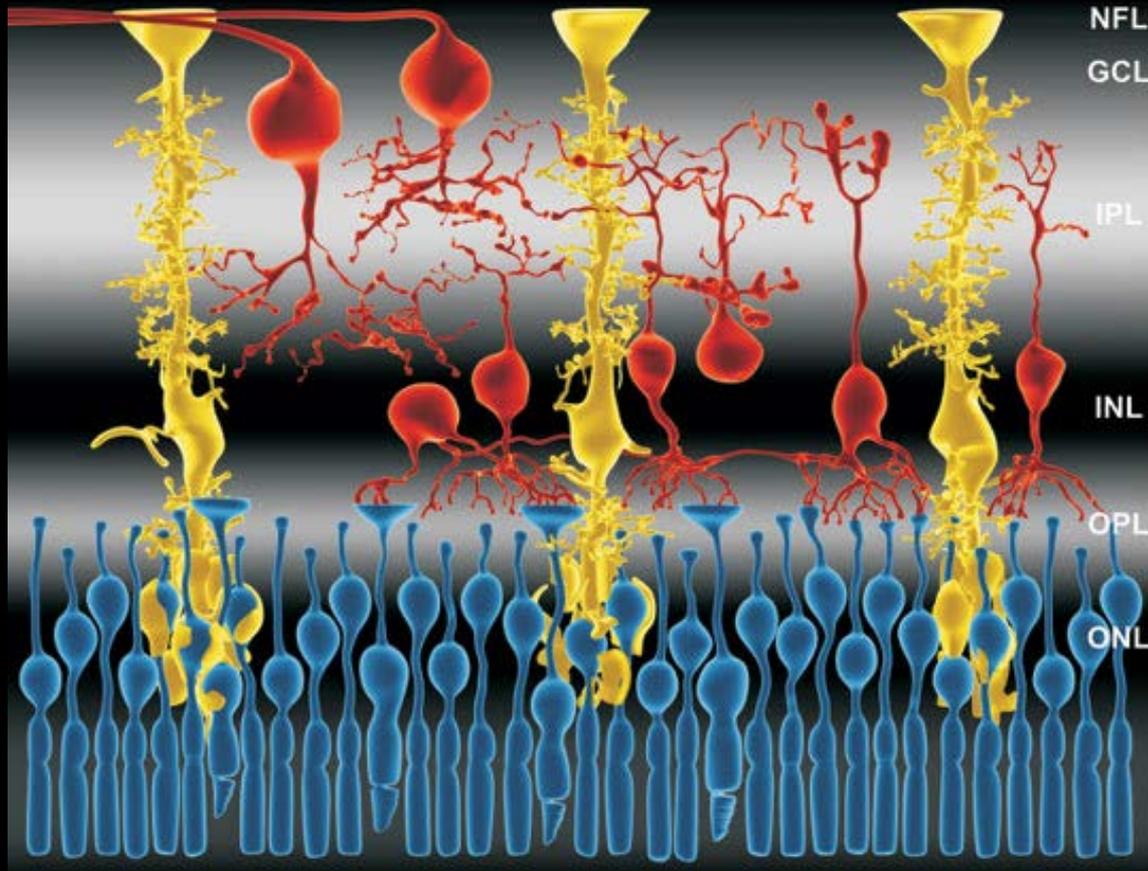
Müller 细胞

大脑皮质

Radial glia 放射状胶质



Muller Cell

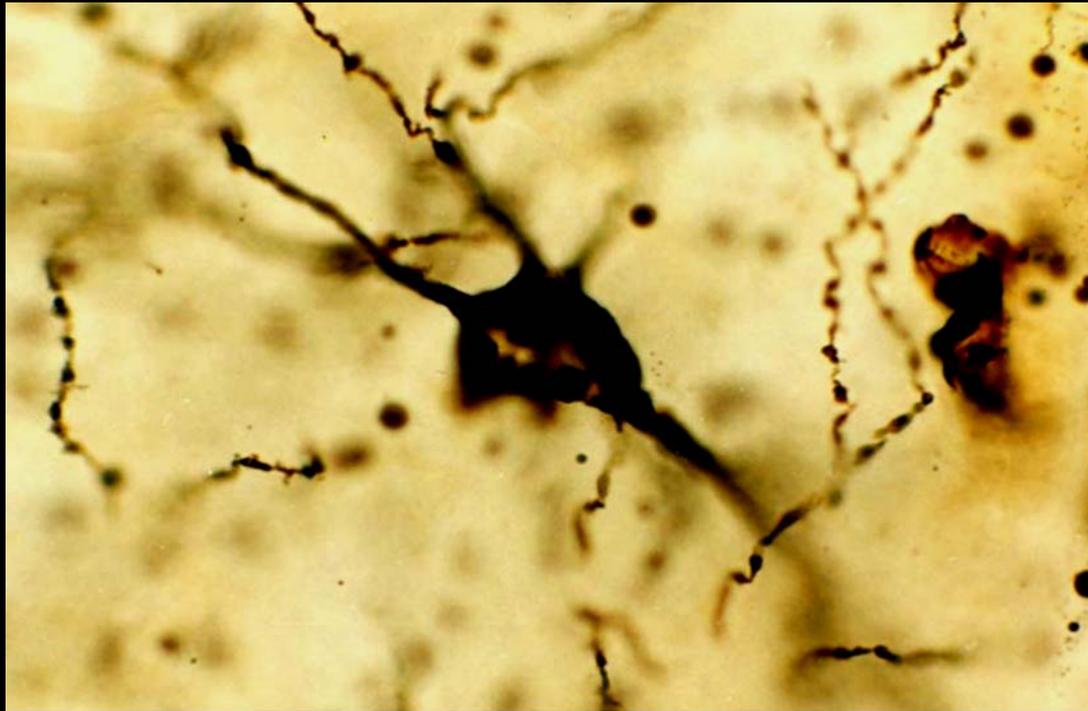


Late-stage neuronal progenitors in the retina are radial Müller glia that function as retinal stem cells.

J Neurosci. 2007 Jun 27;27(26):7028-40

Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina, PNAS 2007 104(20):8287–8292

2、少突胶质细胞（oligodendrocyte）



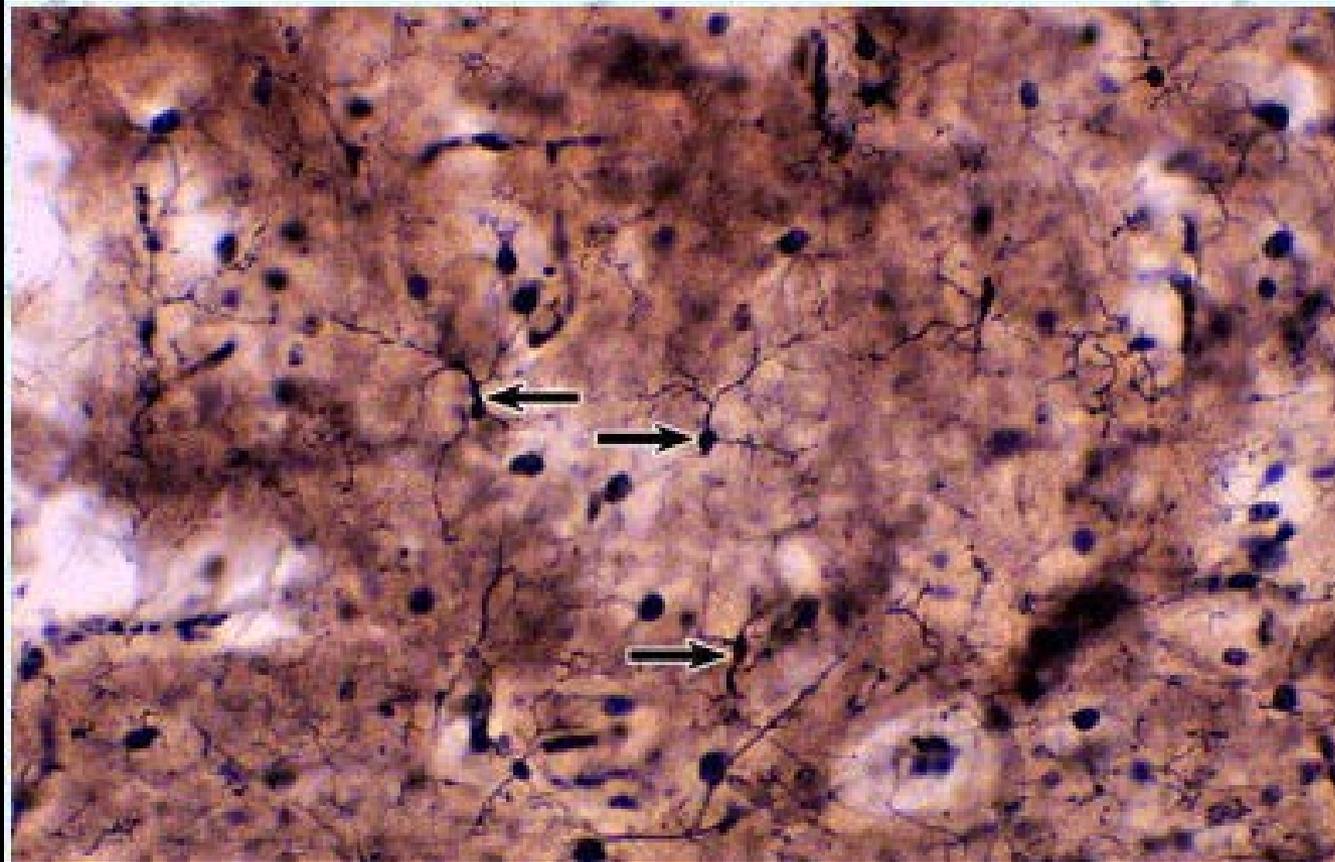
少突胶质细胞光镜像（镀银染色）



少突胶质细胞的特点

- 1、位于中枢神经系统
- 2、多分布于白质的神经纤维之间
- 3、由胞体发出许多板状突起包卷数条以至数十条轴突，形成有髓神经纤维

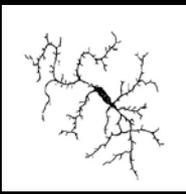
3、小胶质细胞（microglia）



小胶质细胞的形态

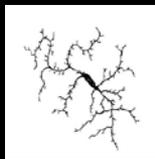
是细胞体最小的一种胶质细胞，呈细长或椭圆形，细胞核卵圆形或三角形。突起细长有分支，表面有许多小棘突。





小胶质细胞的特点：

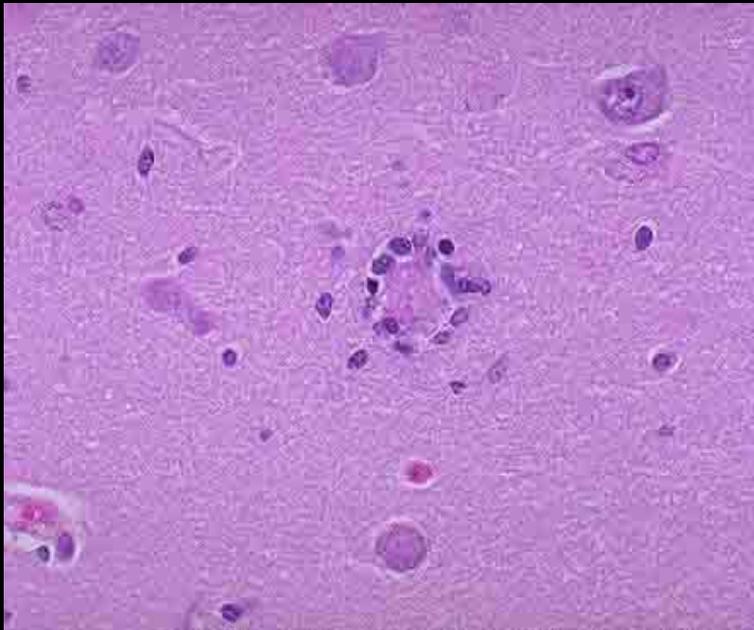
- 1、是最小的胶质细胞
- 2、胞质溶酶体多
- 3、属于中枢神经系统内的巨噬细胞



小胶质细胞的功能

中枢神经系统损伤时，小胶质细胞可转变为巨噬细胞，吞噬细胞碎屑及退化变性的髓鞘。

静止或分支—激活或反应性—吞噬性



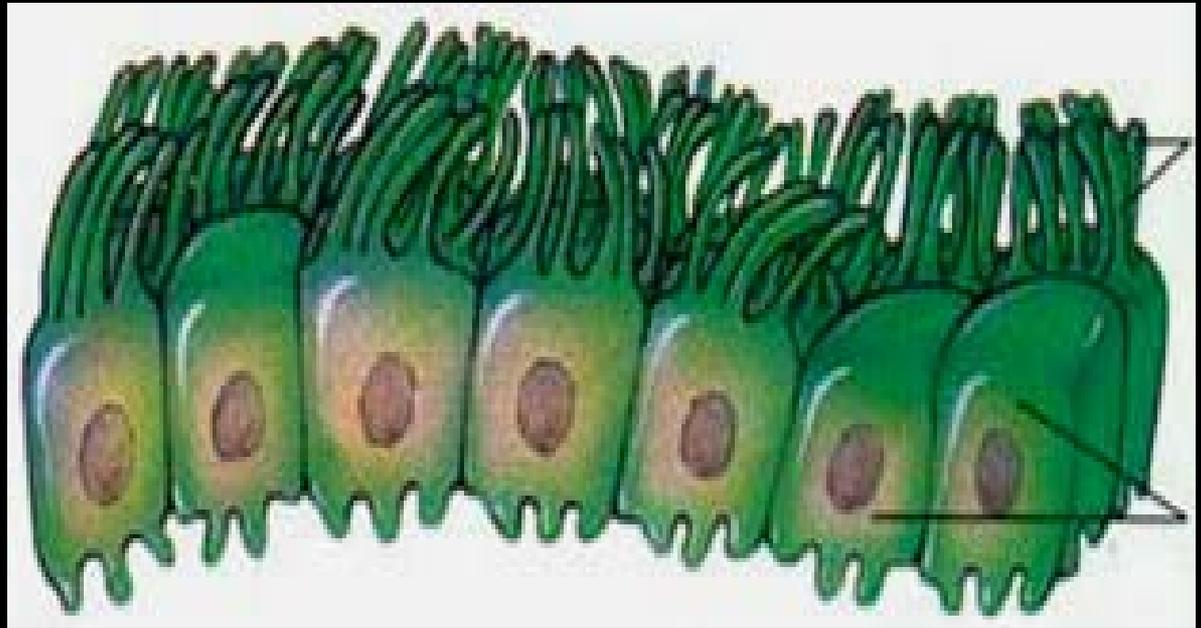
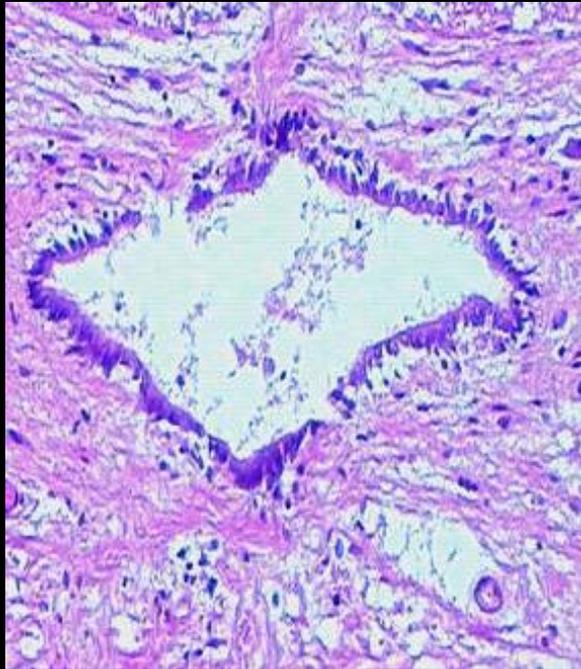
坏死神经元被增生的小胶质或巨噬细胞吞噬的现象。

4、室管膜细胞

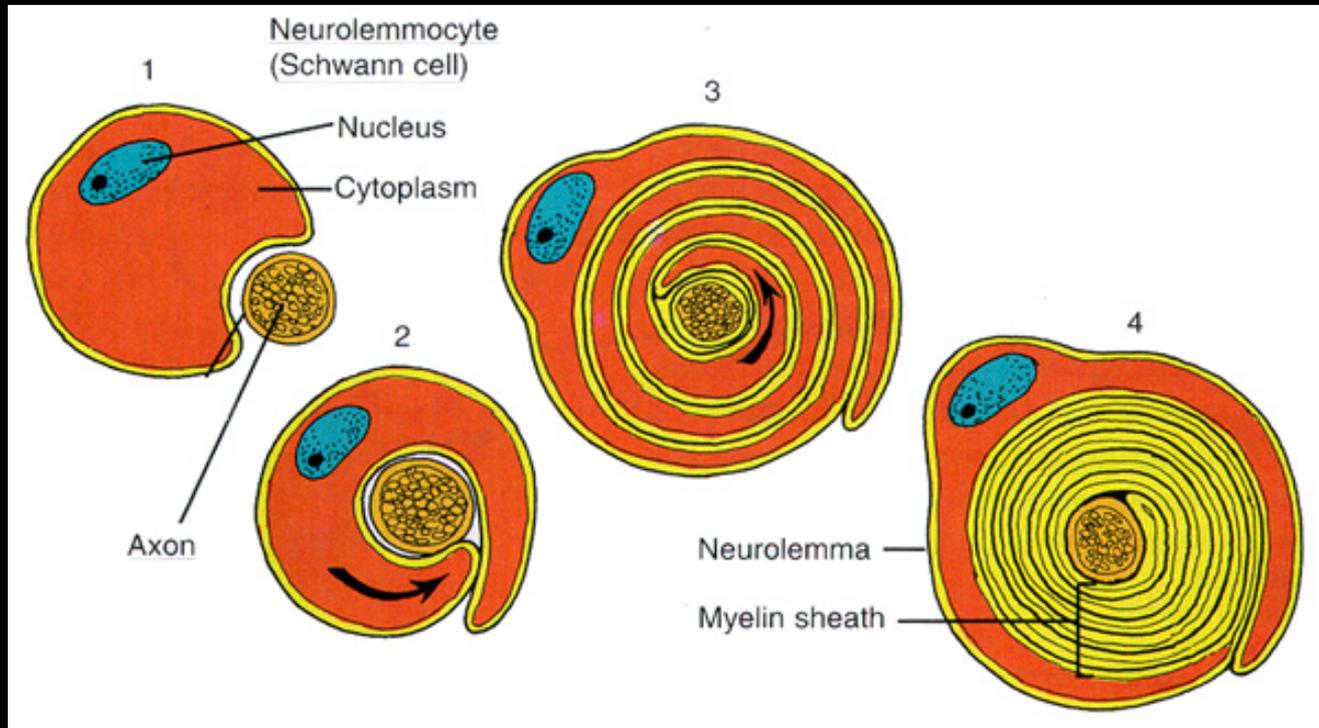
分布：脑室和脊髓中央管的腔面

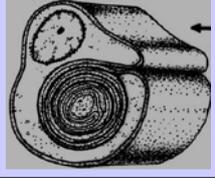
形态：为单层立方或柱状细胞，细胞的表面有许多微绒毛

功能：支持和保护功能，促进脑脊液运送



5、Schwann细胞



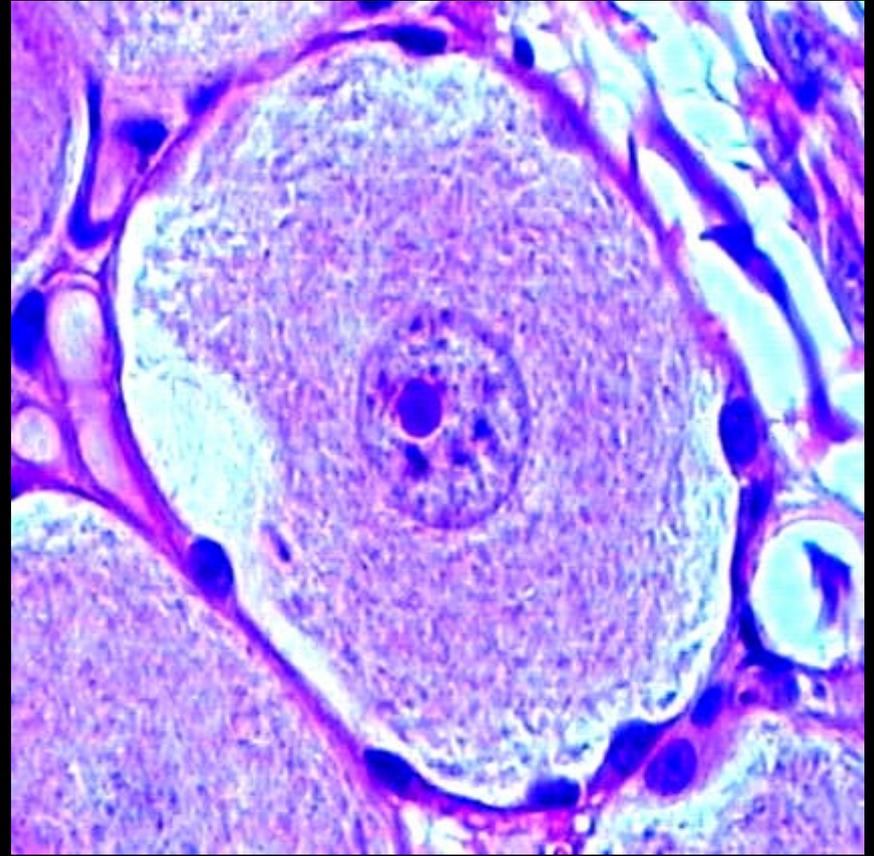
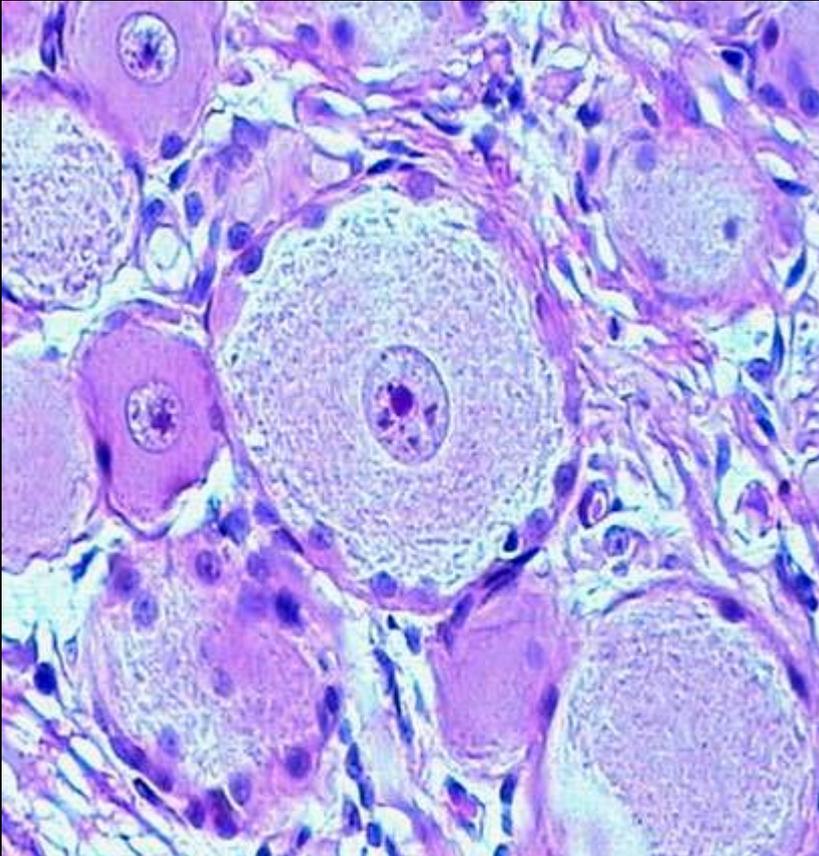


雪旺氏细胞的特点

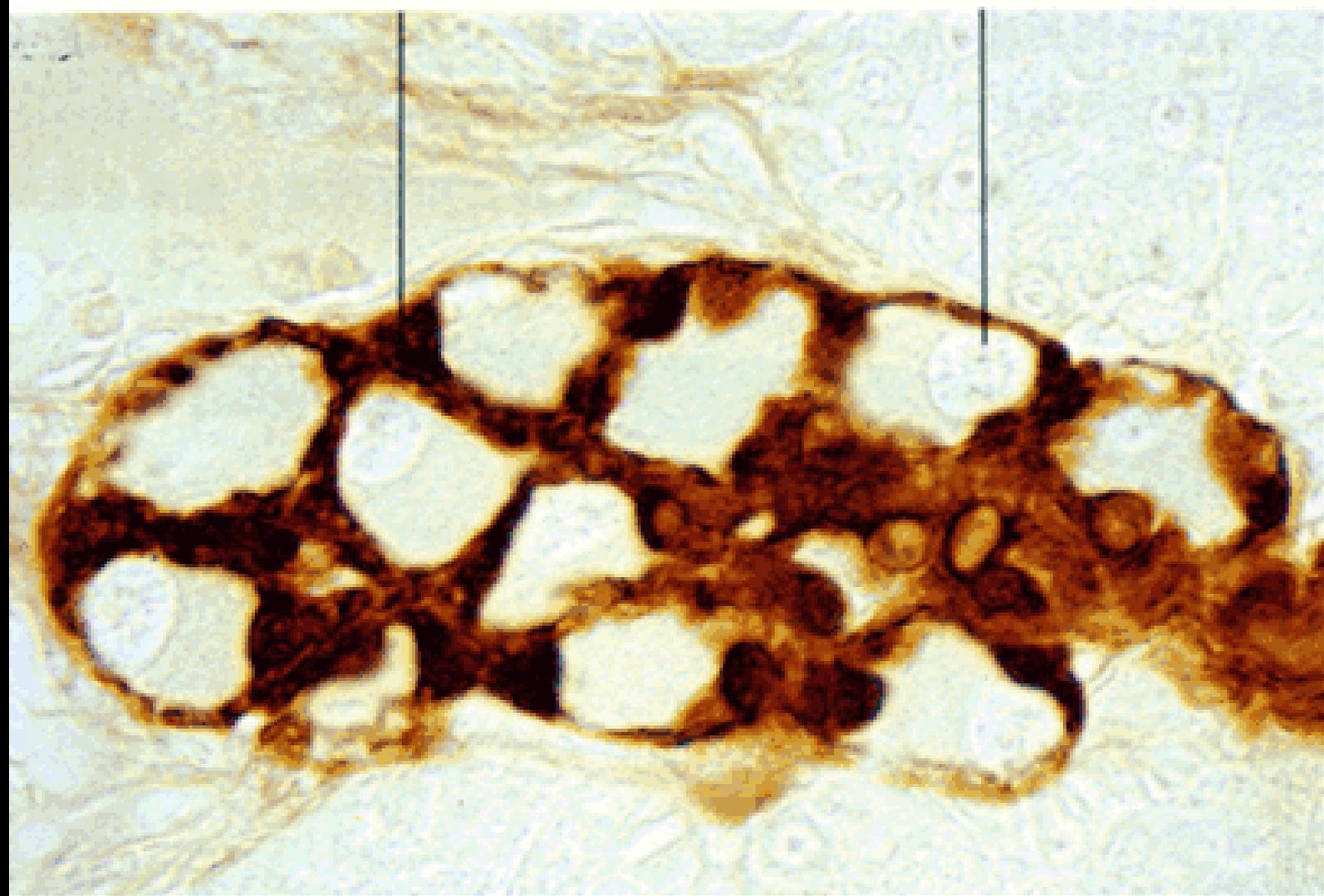
- 1、位于外周神经系统
- 2、细胞呈梭形，包绕神经纤维
- 3、一个雪旺氏细胞仅包绕一个轴突的一段，形成有髓神经纤维；也可以不完全包绕神经纤维，仅覆盖轴突表面的一部分，形成无髓神经纤维

6、卫星细胞

又称被囊细胞，是神经节内包裹神经元胞体的一层扁平或立方形细胞，对神经元起保护作用。



心臓の神経、衛星細胞の多い外層の神経細胞体



二、胶质细胞的marker介绍

星形胶质细胞

胶质原纤维酸性蛋白 **GFAP**

少突胶质细胞

髓鞘碱性蛋白 **MBP**

半乳糖脑苷脂 **GC**

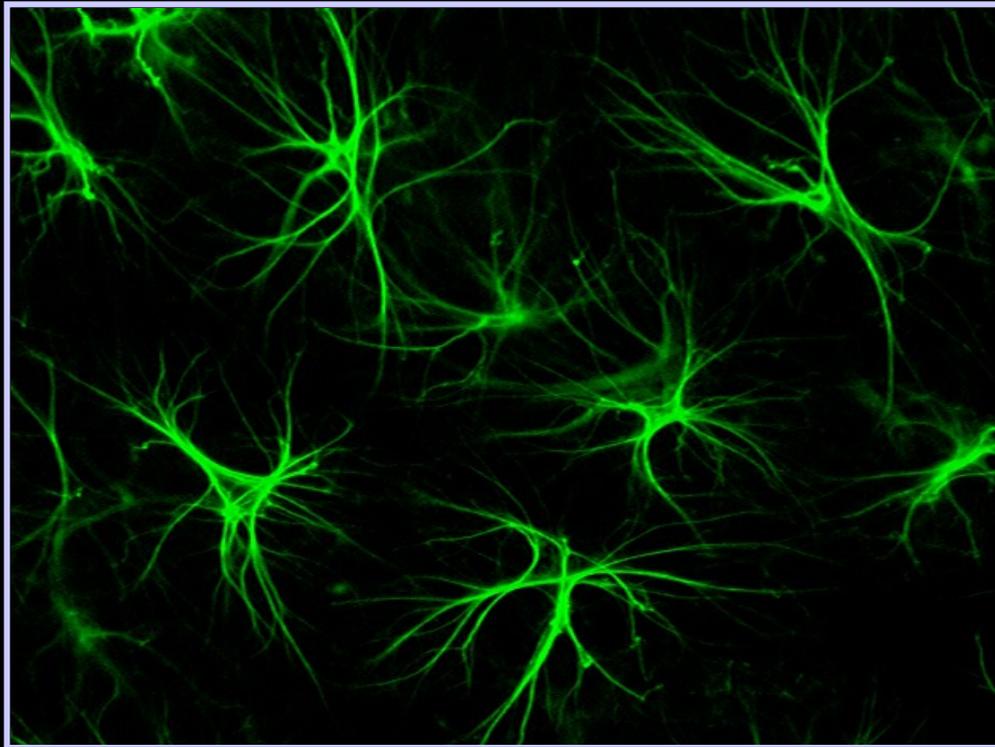
髓鞘相关糖蛋白**MAG**

小胶质细胞

CR3补体 **OX-42**

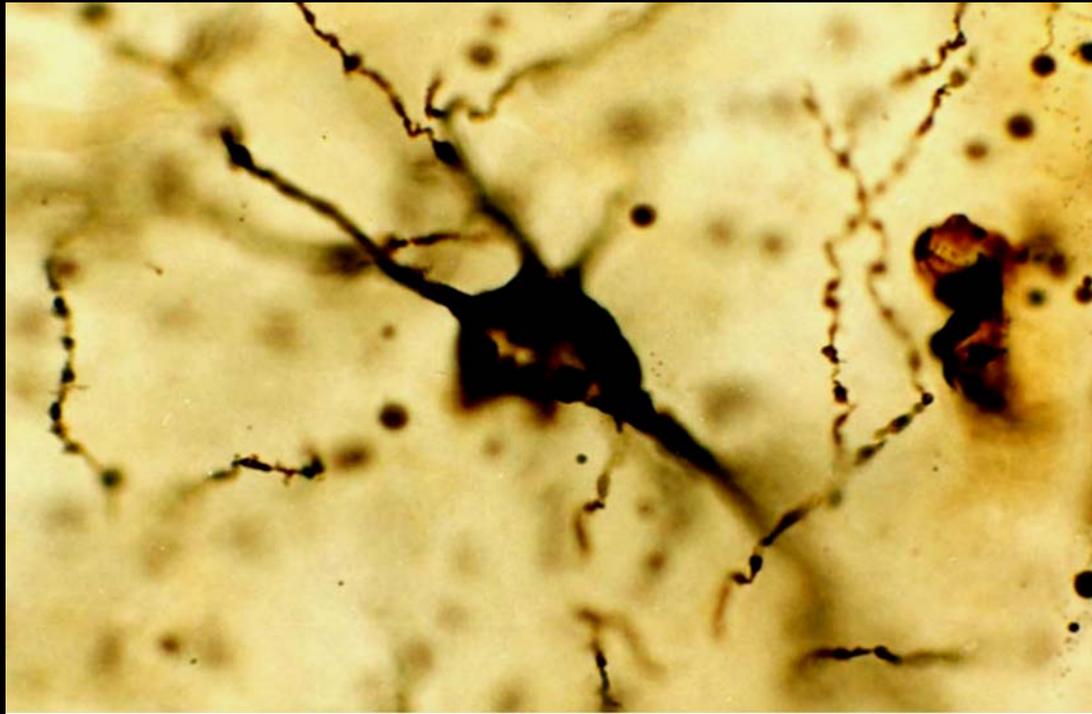
显示星形胶质细胞

GFAP（胶质原纤维酸性蛋白）



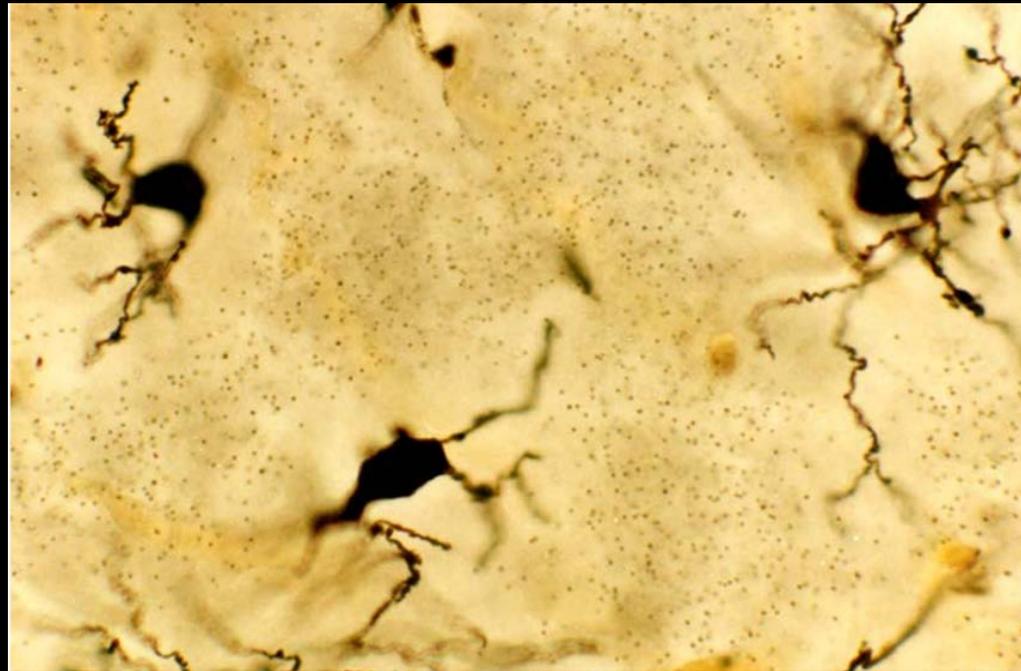
显示少突胶质细胞

髓鞘碱性蛋白 **MBP**



显示小胶质细胞

OX-42





三、胶质细胞的功能

传统功能：

支持作用

（星形胶质细胞）

隔离与绝缘作用

（少突胶质细胞、星形胶质细胞）

屏障作用

（星形胶质细胞）



1、合成多种物质

受体

神经活性物质

离子通道

细胞因子

生长因子

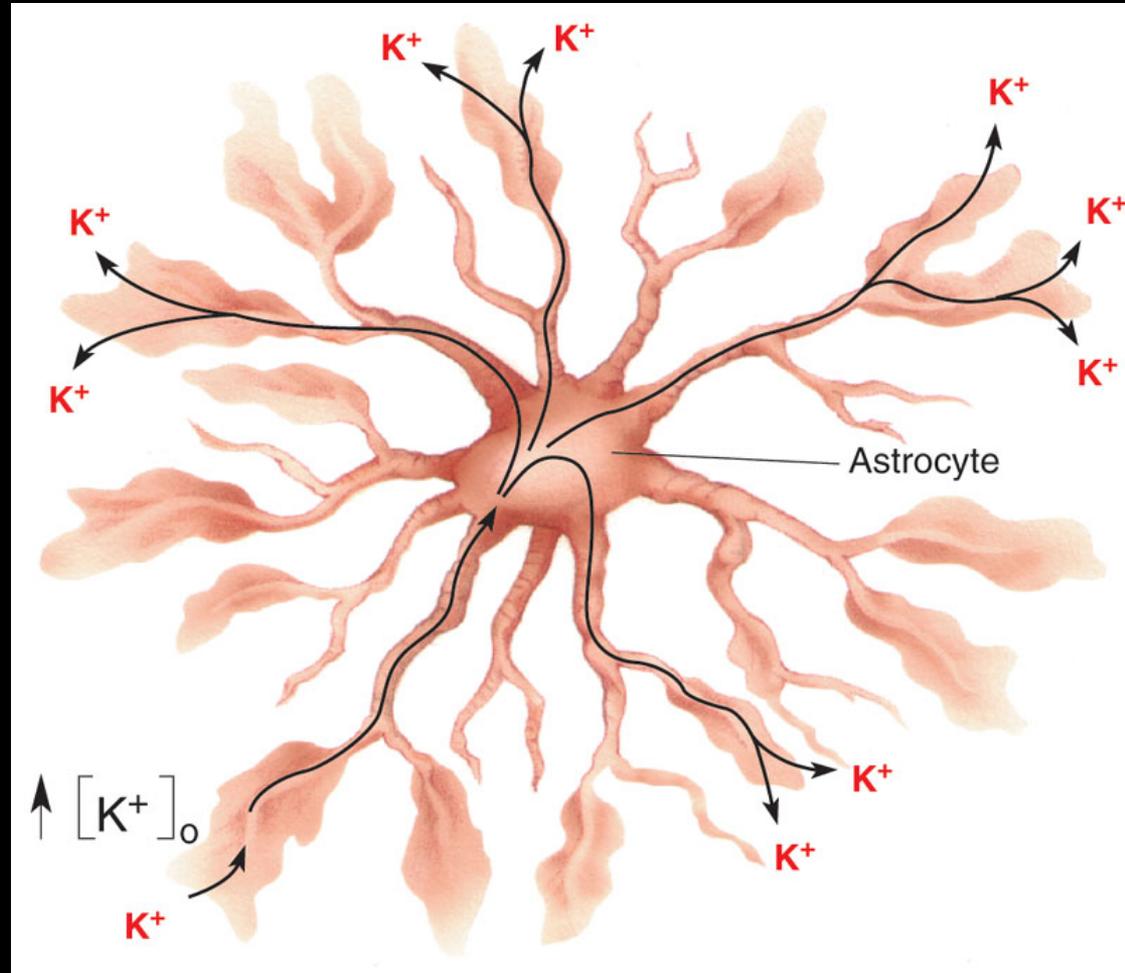
神经营养因子



表 5-1 正常星形胶质细胞表达的主要功能分子类型

| 受体 | 神经活性氨基酸亲和载体 | 离子通道 | 细胞识别分子 | 生长因子 | 神经营养因子 | 细胞因子 | 标志蛋白 |
|--------|-----------------|-----------------------------|-------------------|----------|-------------|----------------|---------------|
| GABA | 谷氨酸 | K ⁺ 通道 | 层黏连蛋白 | FGF | NT | IL - 1 | GFAP |
| 谷氨酸 | 天冬氨酸 | Na ⁺ 通道 | β - 淀粉样前体蛋白 | EGF | CNTF | IL - 6 | S100 β |
| ACh | γ - 氨基丁酸 | Ca ²⁺ 通道 | integrin | PDGF | BDNF | IFN - γ | lipocotin |
| 5 - HT | 牛磺酸 | GABA 激活型 Cl ⁻ 通道 | tenascin | IGF | NGF | TNF - α | vimentin |
| 肾上腺素 | 甘氨酸 | 谷氨酸激活型离子通道 | 神经细胞 | 黏附分子 | TGF β | GDNF | TNF - β |
| 肽受体 | | 缝隙连接 | 神经 - 钙黏附蛋白 | 胶质细胞成熟因子 | | CSF | |
| 花生四烯酸 | | | 胶质细胞源性连接蛋白 | 内皮素 | | chemokine | |

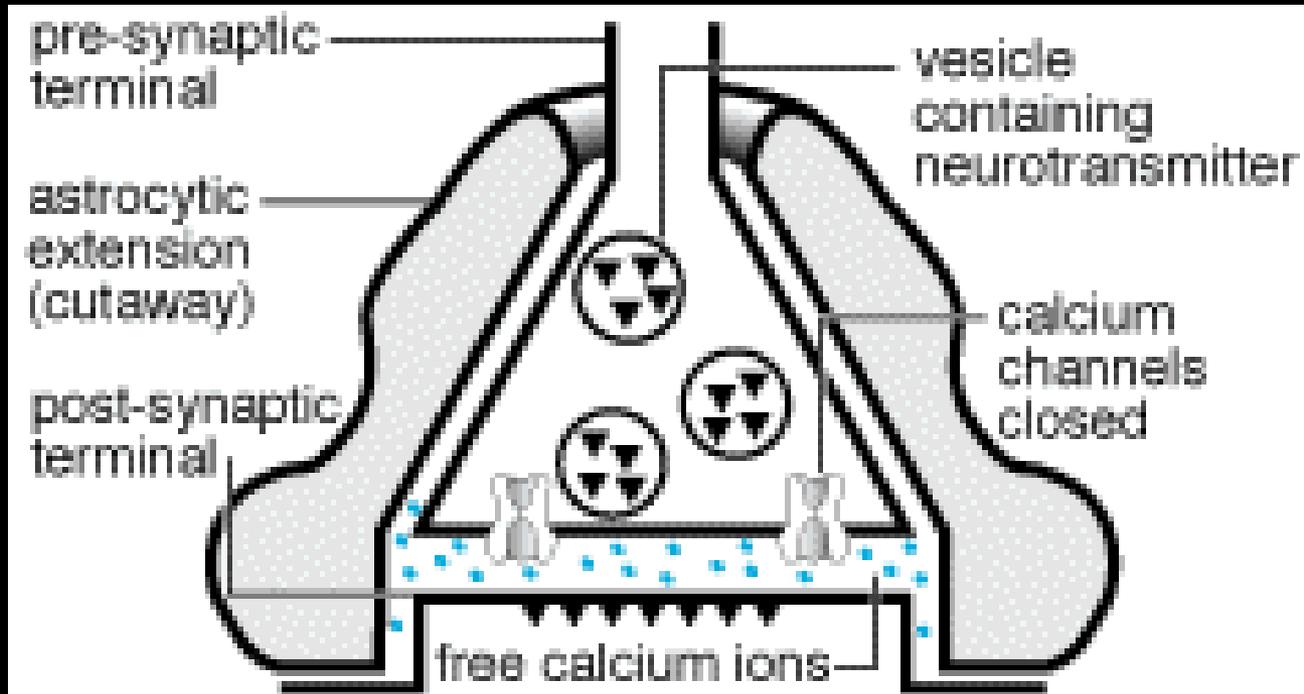
2、大量表达Na-K泵，维持细胞外正常的钾离子浓度，保证神经元生存环境的稳定性



3、通过调节神经元内外钙离子浓度来调节神经元的活动

钙离子

突触间隙充满高浓度游离钙离子

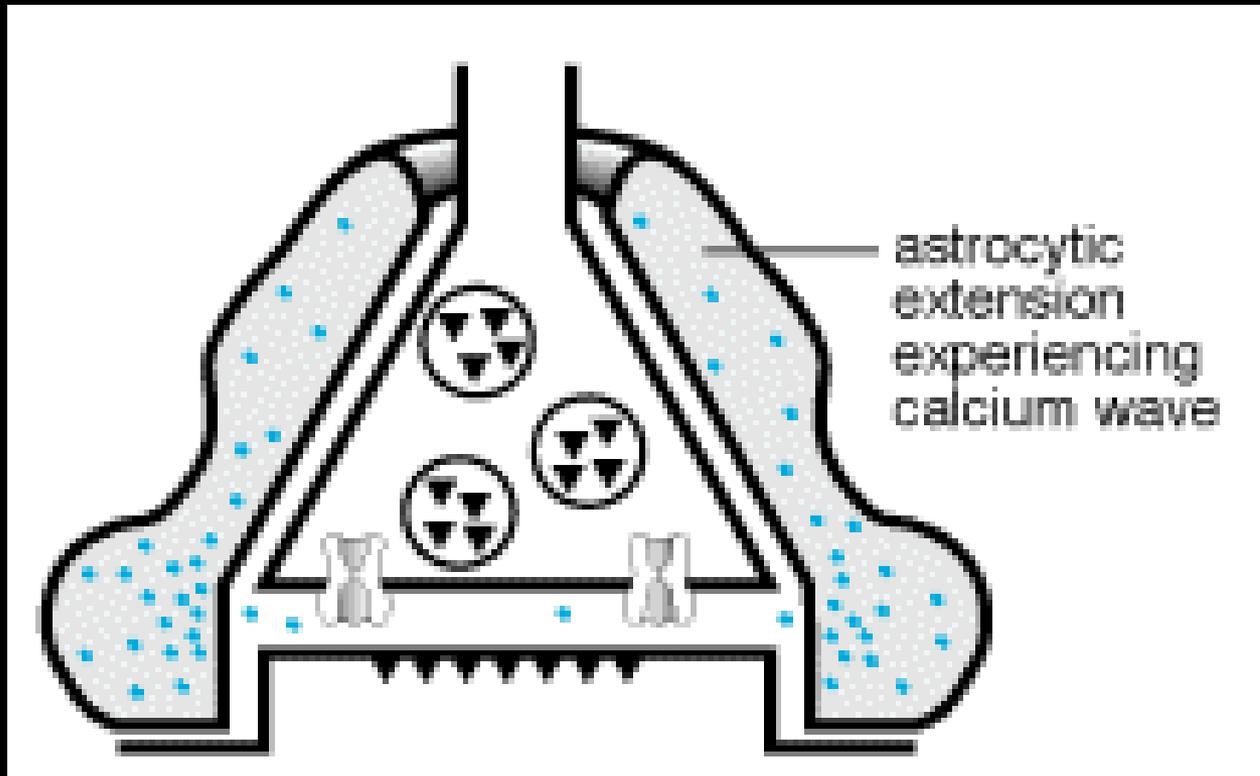


钙波

胶质细胞内出现钙波时



突触间隙游离钙离子浓度降低

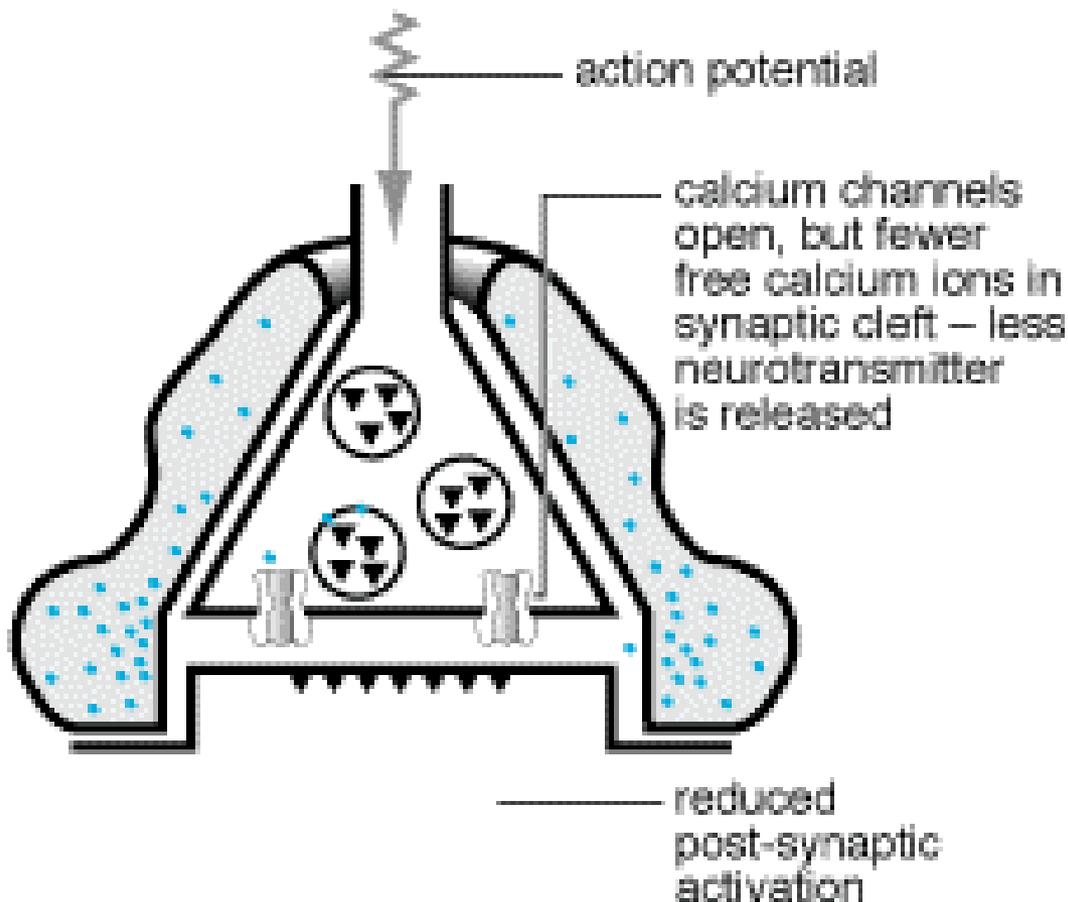


钙离子

动作电位到达突触前终末 → 突触间隙内钙离子减少 →

突触前神经元释放神经递质减少 → 直到胶质细胞内钙波停止

突触间隙内的钙离子恢复到原有高浓度水平





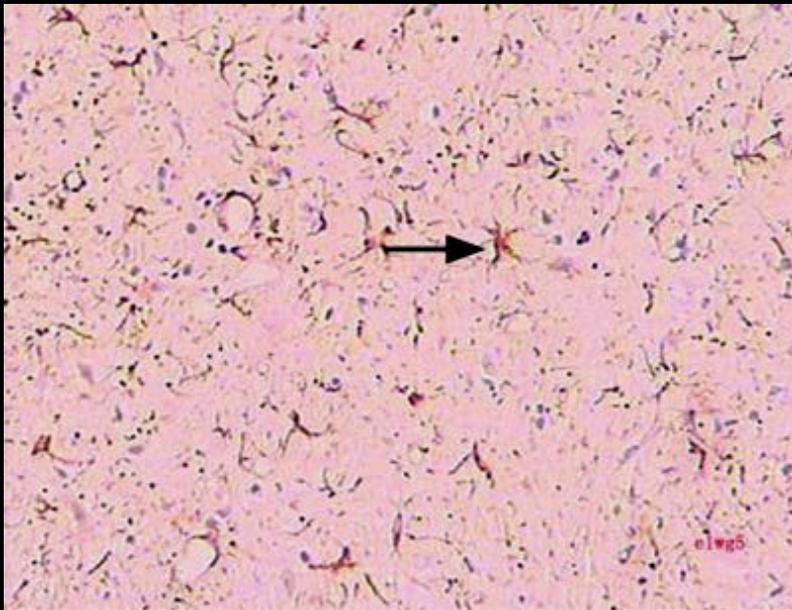
研究表明：

很多神经系统疾病发现有胶质细胞的参与

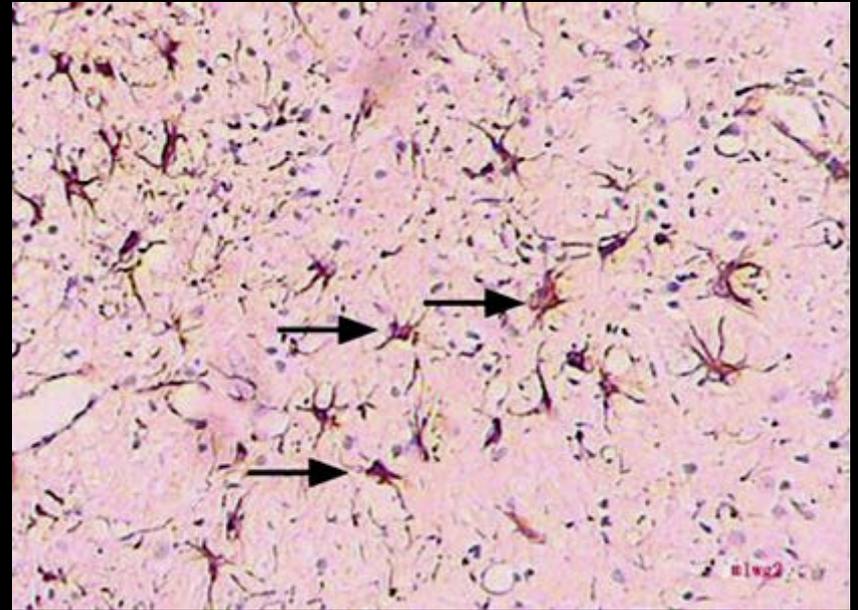
肿瘤、外伤、炎症等病理条件下，出现异常痛觉或颅内组织病理学的改变，这与**胶质细胞的活化**有密切的关系

胶质细胞活化的方式之一：胶质细胞增生

正常星形胶质细胞



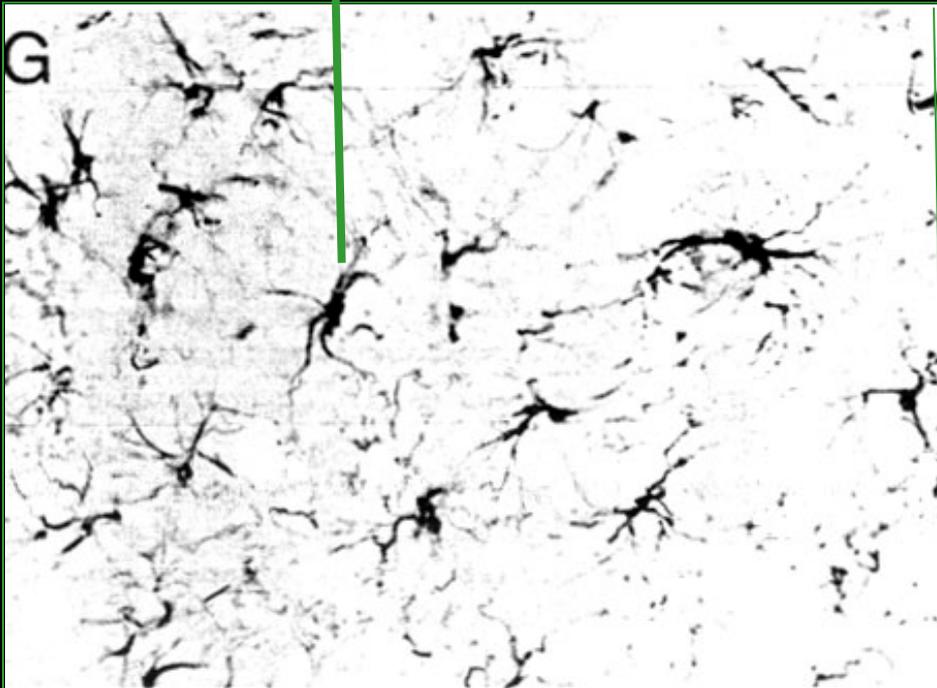
胶质细胞增生



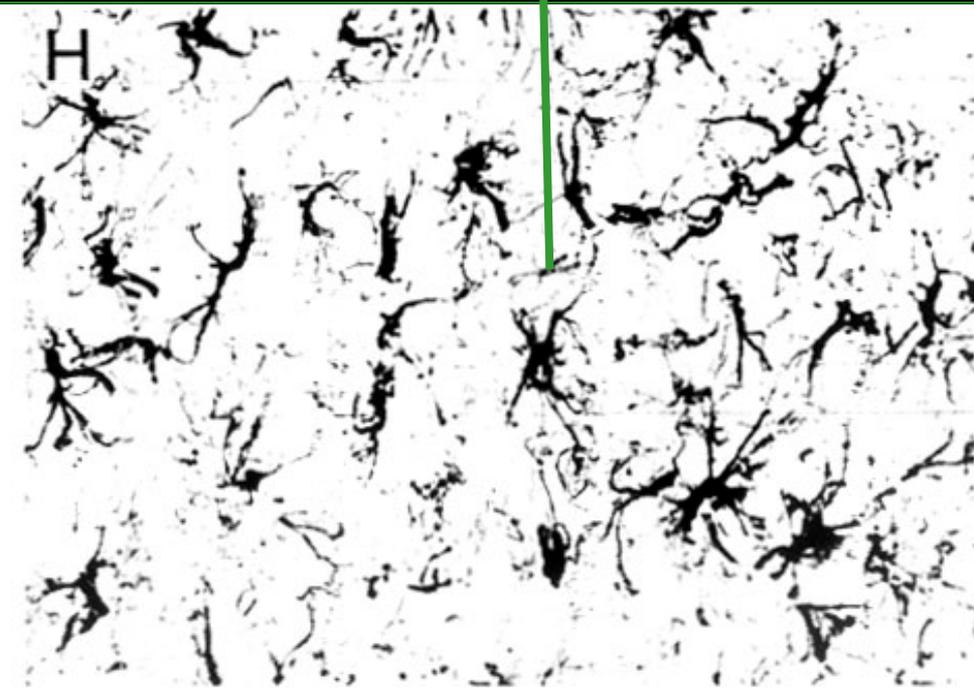
损伤脊髓近端灰质内胶质细胞增生

胶质细胞活化的另一种方式:突起的变化

正常胶质细胞



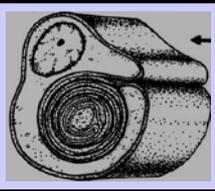
胶质细胞突起变粗变多



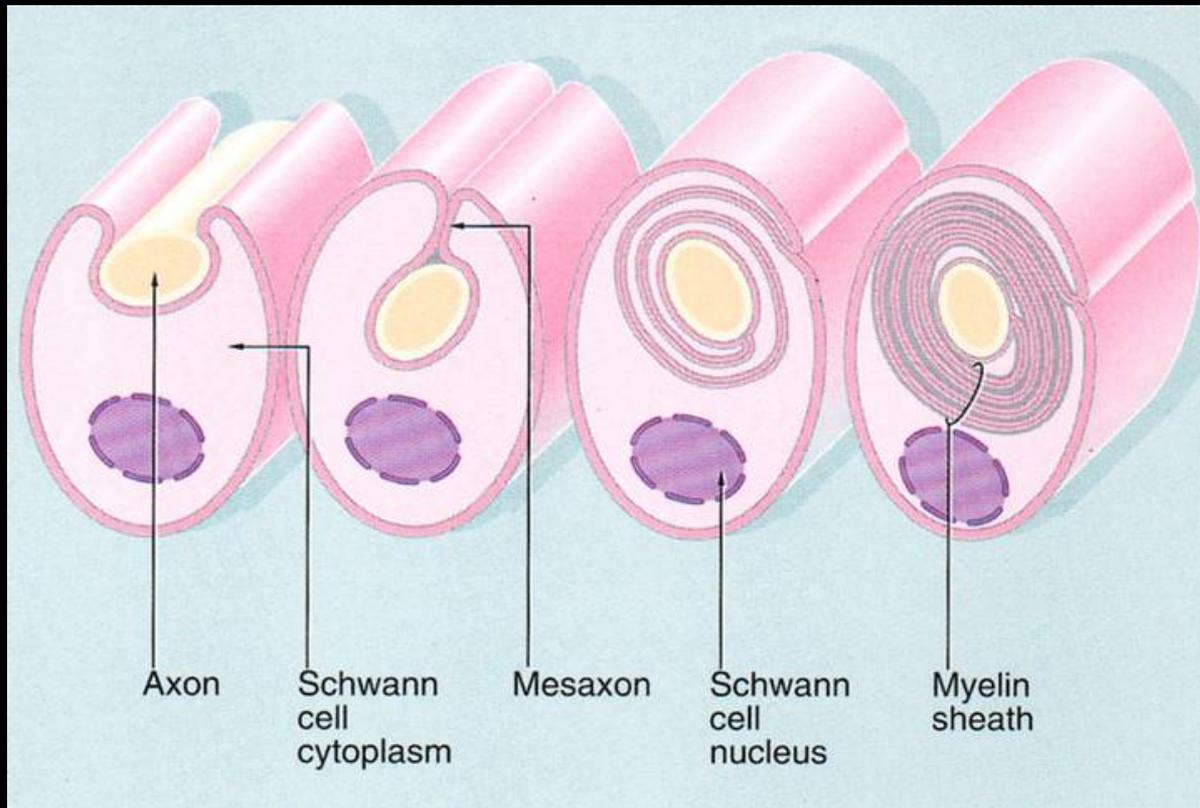
4. 修复和再生

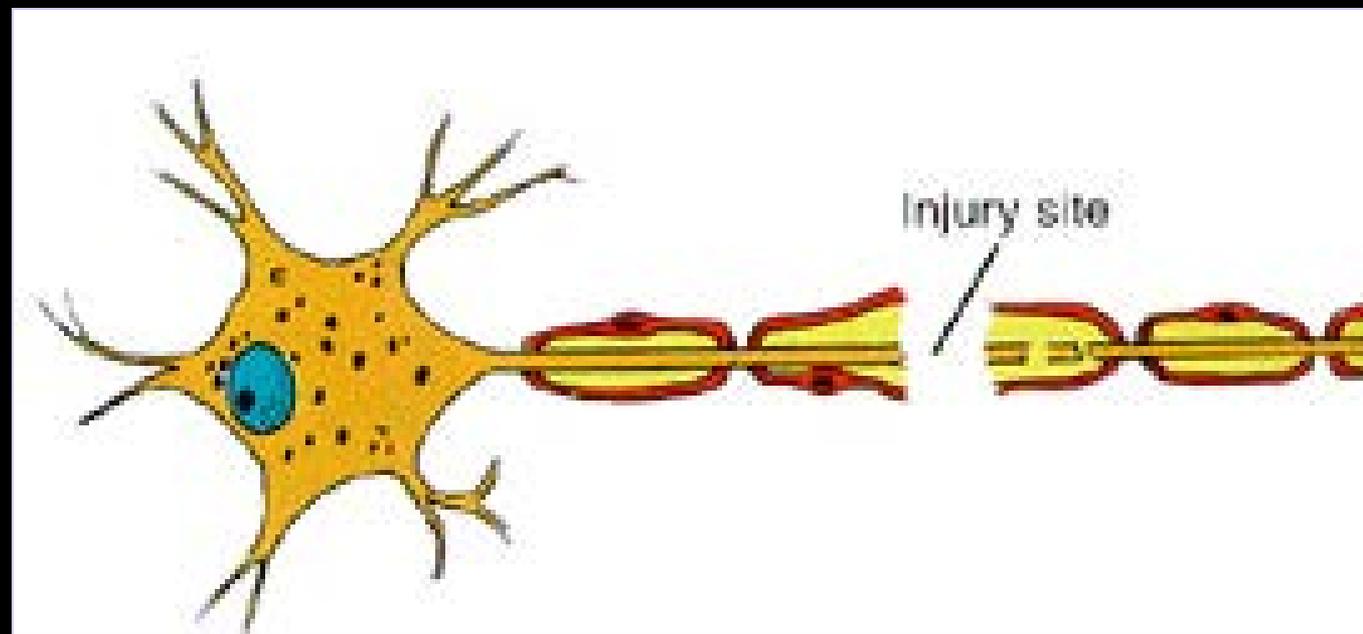
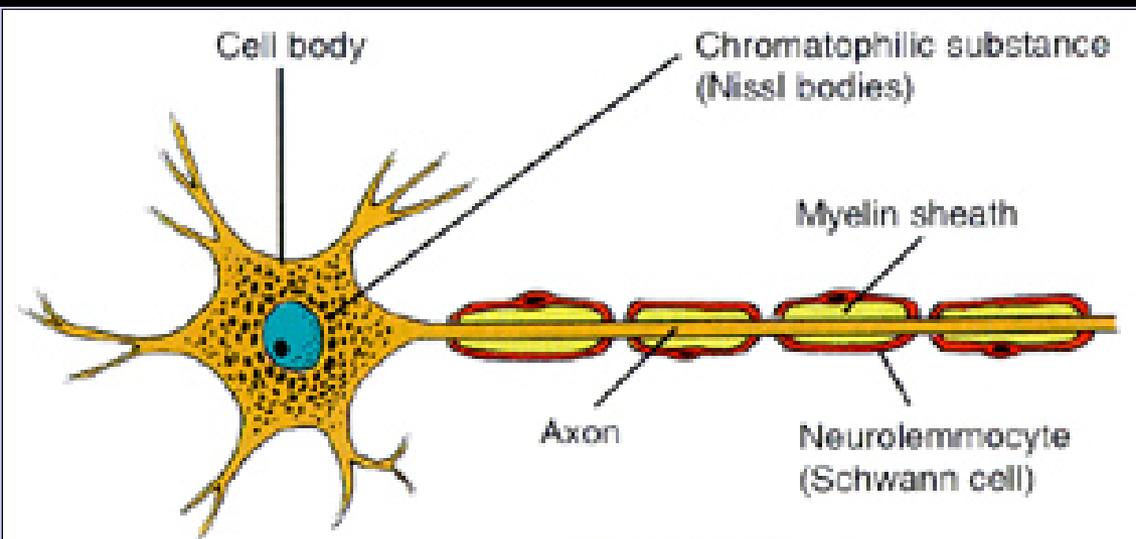
(1) 星形胶质细胞具有清除损伤神经元的作用

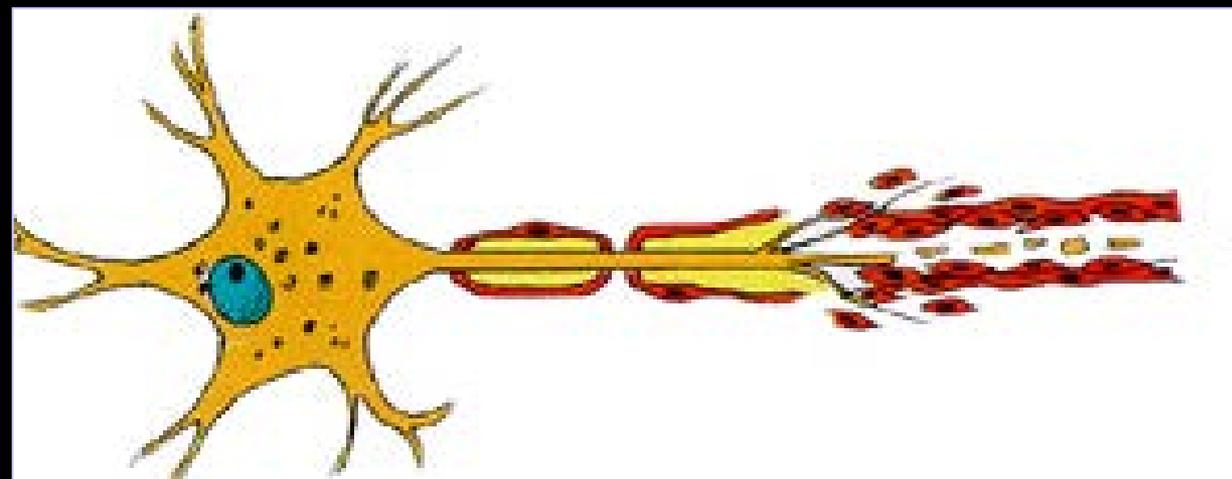
(2) 成年人脑内的很多种星形胶质细胞具有去分化特性，可称为多潜能的神经祖细胞。如嗅鞘细胞、Muller细胞等。



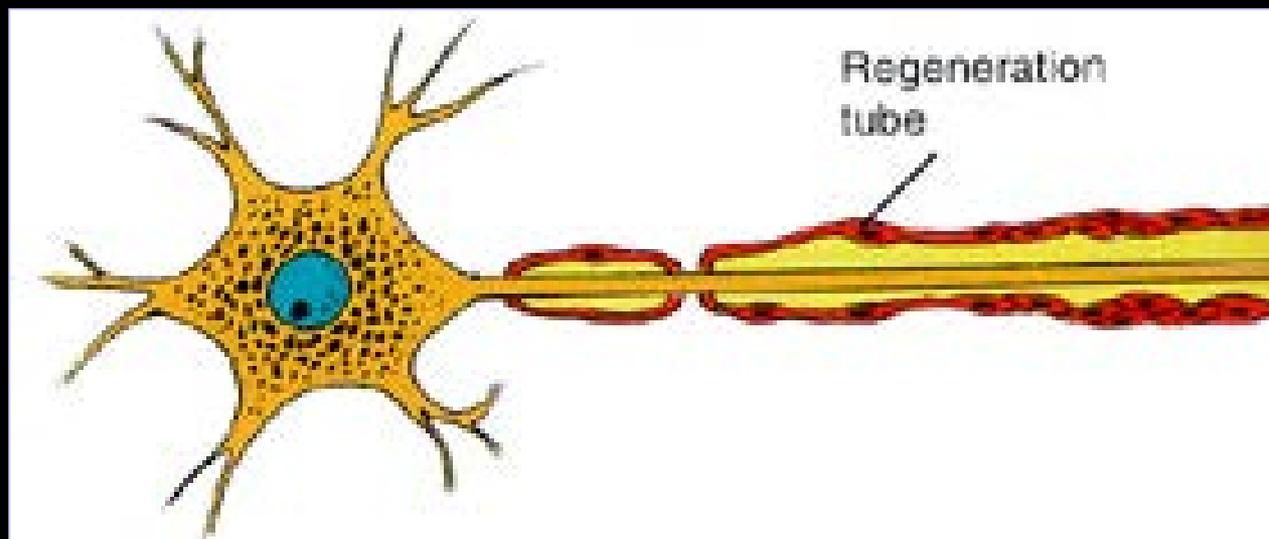
雪旺细胞与神经再生

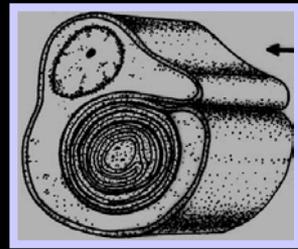






雪旺氏细胞促进
神经再生





活化的雪旺氏细胞促进神经再生的机理

分泌因子

神经营养因子

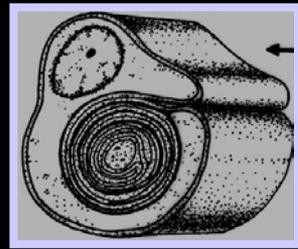
促突起生长因子

与再生轴突
形成连接

缝隙连接

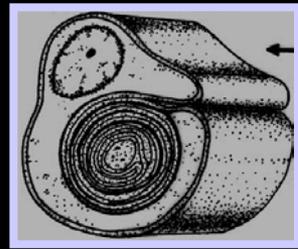
紧密连接

直接与其进行信息传递和物质交换



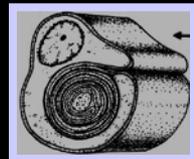
神经营养因子促进神经再生的作用机理

- 直接作用于再生轴突，引导再生轴突的生长方向，加快再生轴突的生长速度
- 作用于胶质细胞，刺激胶质细胞的增生和迁移，促进髓鞘的形成
- 作用于炎症细胞，吸引多形核细胞、单核细胞、成纤维细胞和巨噬细胞进入神经损伤部位，清除细胞碎片，并分泌细胞因子
- 作用于血管，促进再生神经周围的血管数量和密度，以满足神经再生时的能量所需



促突起生长因子促进神经再生的作用机理

- 为神经生长提供适当的黏着性，保持生长锥的稳定性，引导神经纤维定向生长
- 诱导再生的轴突生长，并维持神经再生所需要的微环境
- 作用于轴突，促进轴突聚集成束，诱导轴突向靶器官生长
- 作用于胶质细胞，增强胶质细胞的迁移，刺激雪旺氏细胞的分裂增殖
- 结合并释放有生物活性的神经生长因子，促进神经再生



中枢胶质细胞参与中枢神经再生抑制的机制

- 少突胶质细胞合成和分泌抑制轴突再生的化学因子

髓磷脂(myelin) 髓磷脂相关糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein, MAG) Nogo

- 少突胶质细胞不能合成和分泌促进轴突再生的化学因子

NGF、BDNF、NT-3、CNTF

- 反应性星形胶质细胞增生形成胶质疤痕
- 小胶质细胞产生毒性作用

5、免疫调节作用

- (1) 产生细胞因子和补体分子
- (2) 抗原提呈作用
- (3) 吞噬作用

四、胶质细胞与疾病

(1) 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease



小胶质细胞激活时，其释放IL-1及IL-6等炎症因子，可促进脑内淀粉样前体肽转变为淀粉样 β 肽（amyloid β -peptide），后者对神经元起毒性作用，并且聚结后导致老年斑形成。



活化的的星形胶质细胞参与阿尔茨海默病的机制

- 产生大量炎症蛋白 —— 促进 β -淀粉样蛋白聚集
- 产生一氧化氮 —— 细胞毒性
- 产生炎症因子 —— 抑制金属硫蛋白表达
- 摄取谷氨酸障碍 —— GABA代谢障碍
- 摄取钾离子障碍 —— 离子环境改变
- 释放神经营养因子障碍 —— 增加金属硫蛋白表达



β -淀粉样蛋白

激活小胶质细胞，形成恶性循环

激活小胶质细胞，释放NO

金属硫蛋白

CNS中具有特异性神经元生长抑制效应的多肽

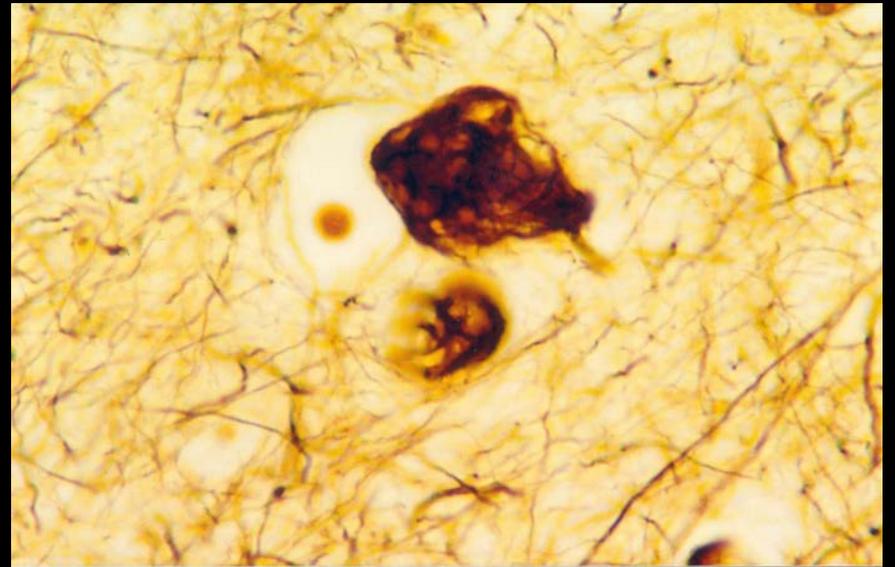
抑制神经元过度生长

保护细胞免受重金属和自由基损伤



Alzheimer的大脑
额、顶、颞叶皮质明显萎缩，脑回窄，脑沟宽

- 脑组织萎缩
- 神经纤维缠结
(neurofibrillary tangle)



神经元纤维缠结 Bielschowsky浸银染色

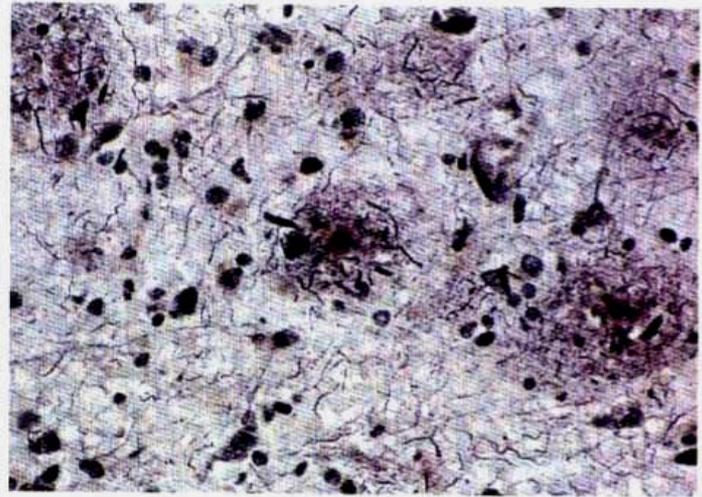
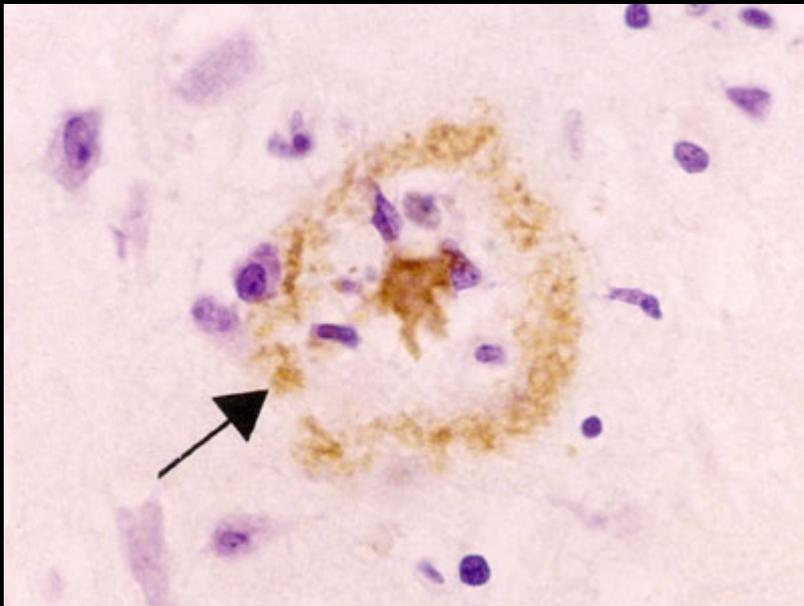


图 8-8 Alzheimer 病 脑组织内见有多个老年斑形成，银染色呈颗粒状和条索状物质围成环状形。(银浸润法)

老年斑 (senile plaque)



β -淀粉样蛋白



(2) 帕金森病

Parkinson's disease



星形胶质细胞含有一种单胺氧化酶，能把MPTP（1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢基吡啶）转变为有毒的MPP⁺，后者可损伤中脑的多巴胺神经元而引起震颤性麻痹。



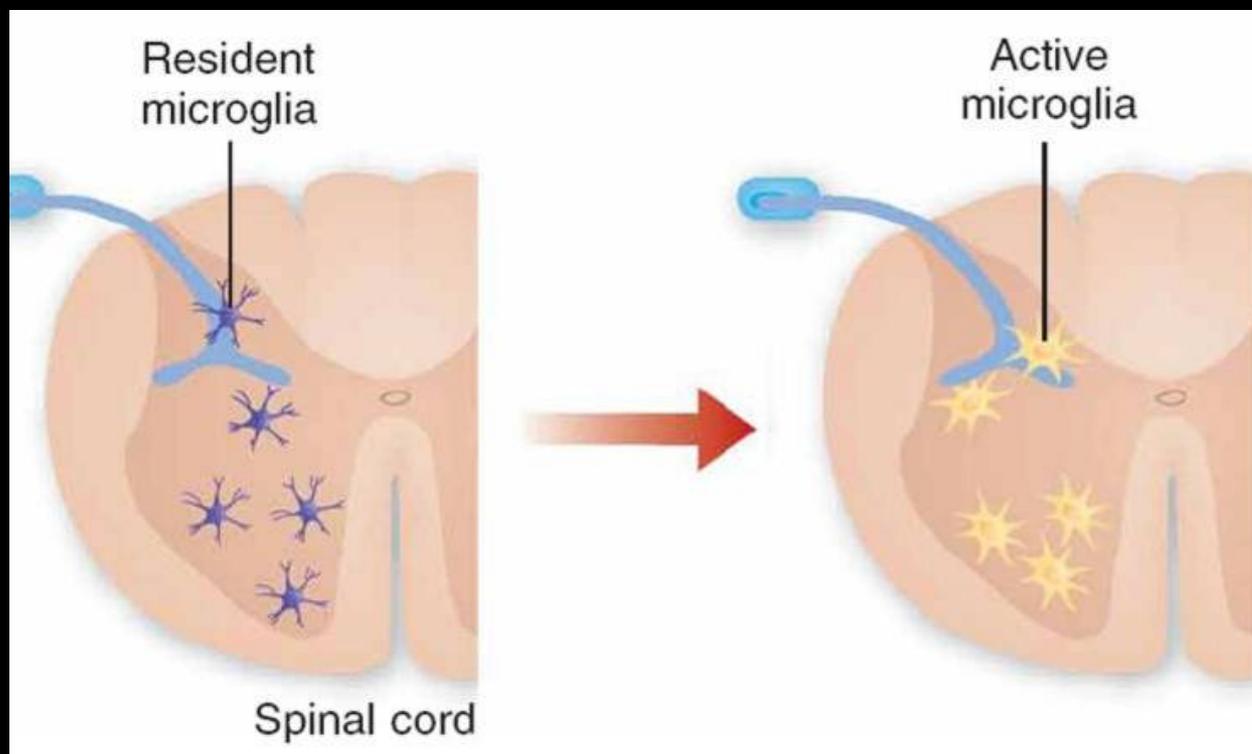
(3) 癲 癇

epilepsy

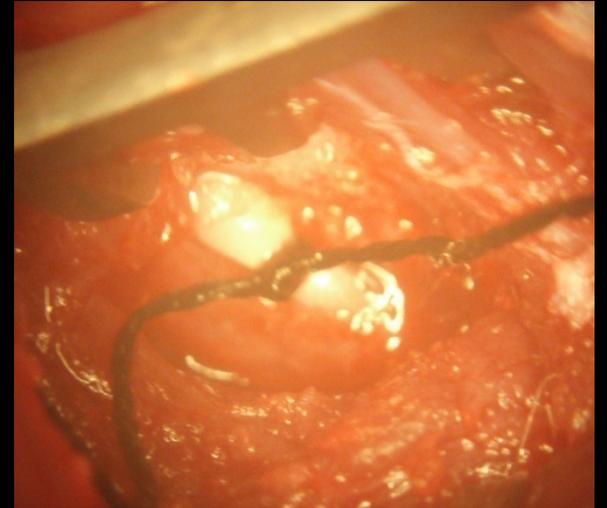
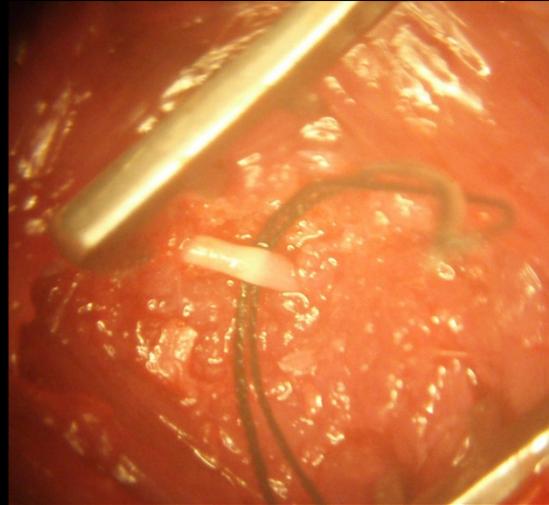
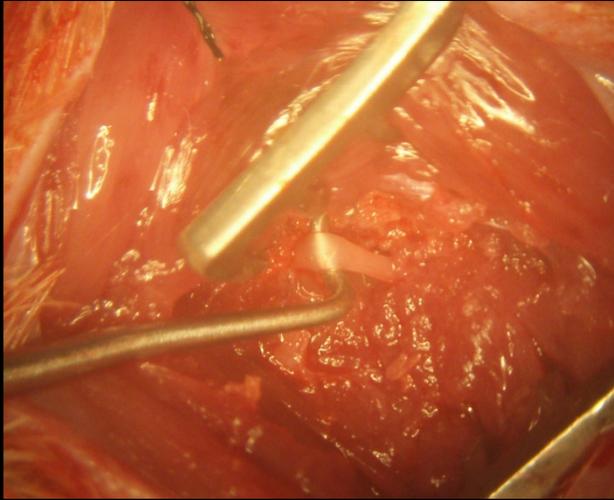


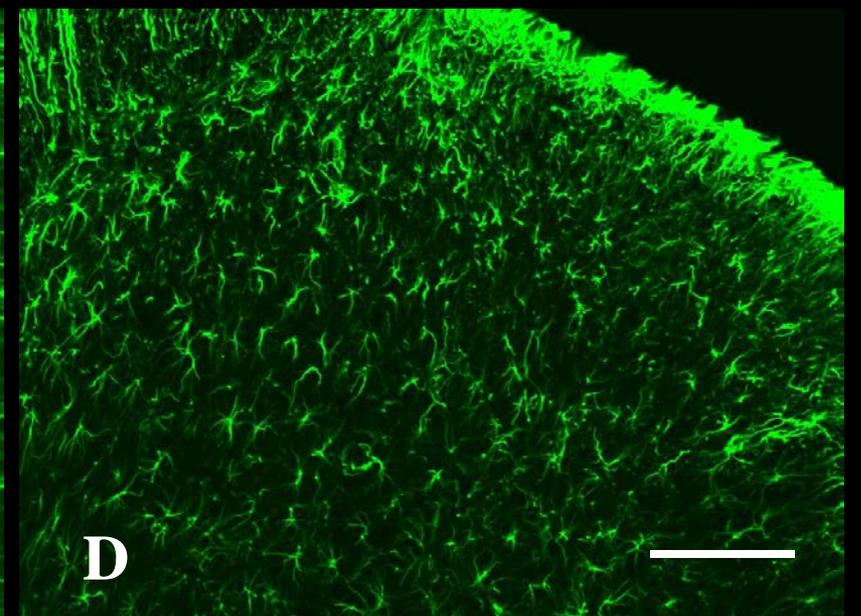
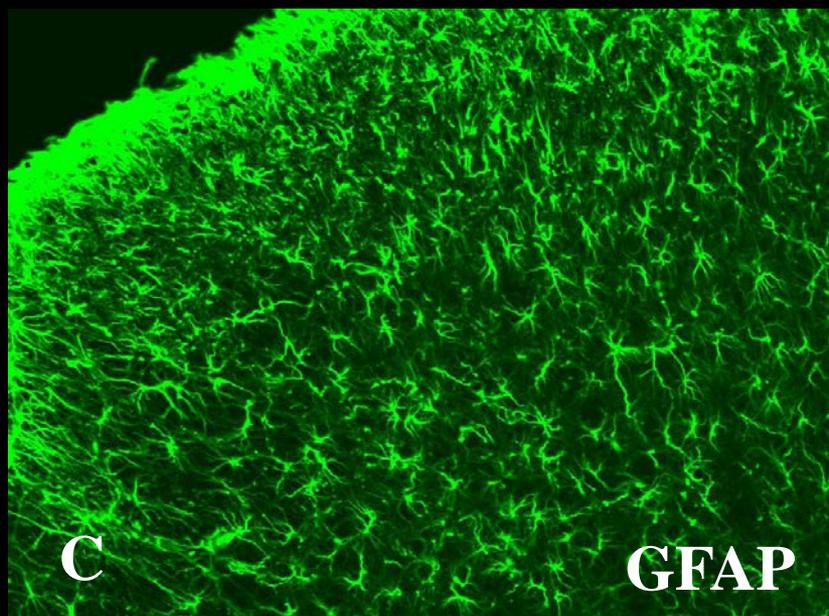
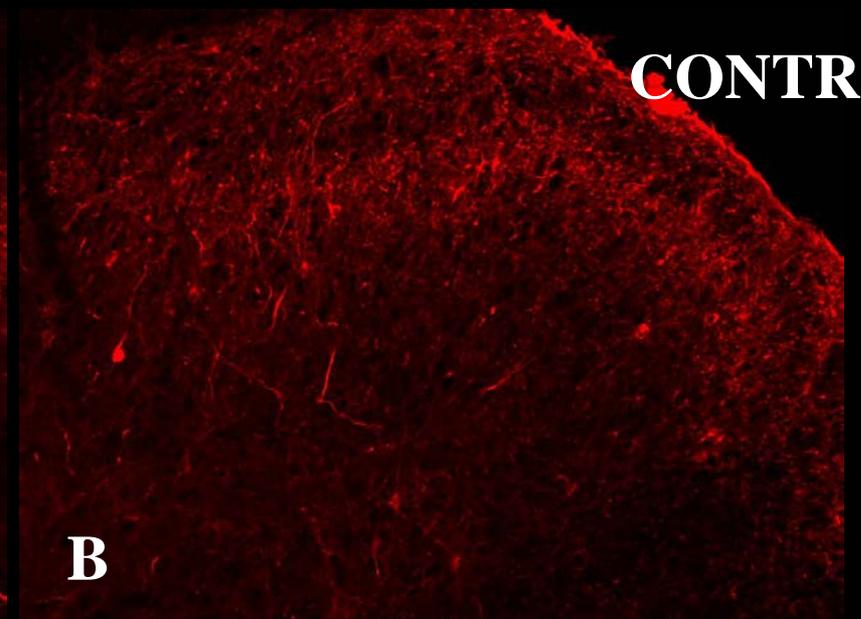
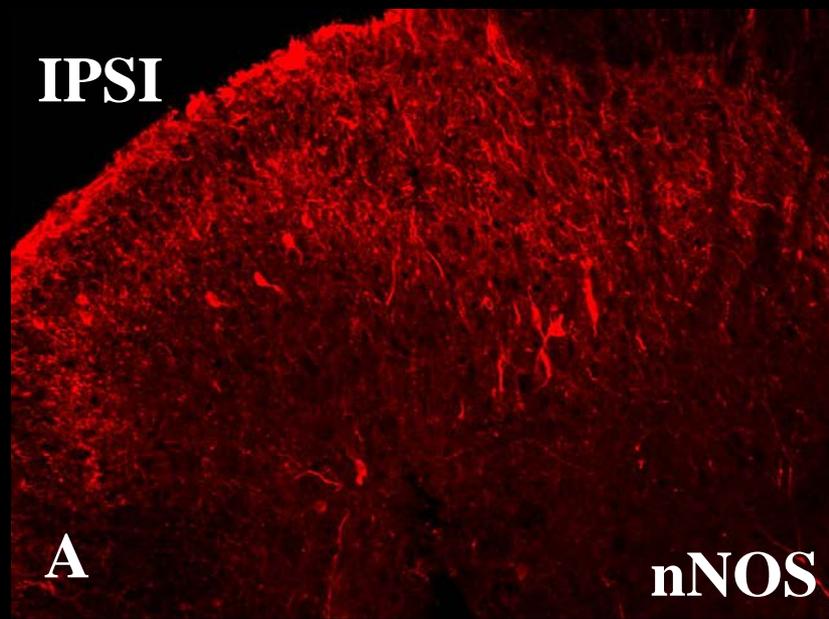
星形细胞功能紊乱时，细胞外间隙中钾离子不能被星形胶质细胞所吸收。细胞外钾浓度升高，导致神经元兴奋性增高，从而易使神经元发生癫痫样放电。

(4) 神经病理性痛



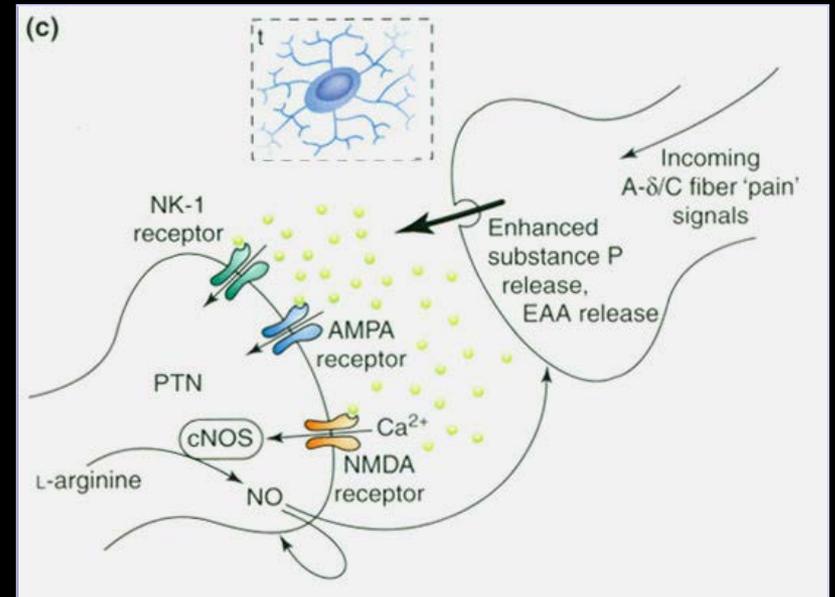
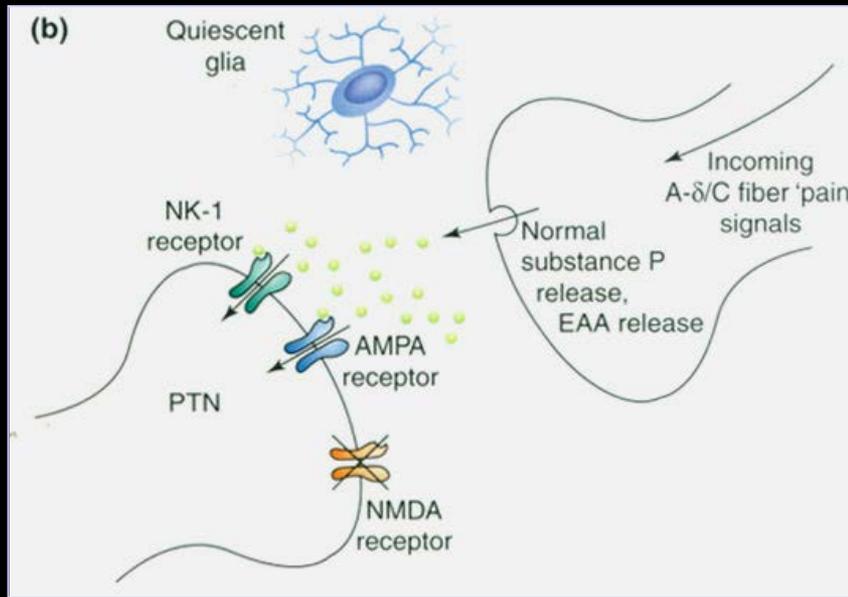
保留性脊神经损伤模型 (SNI)





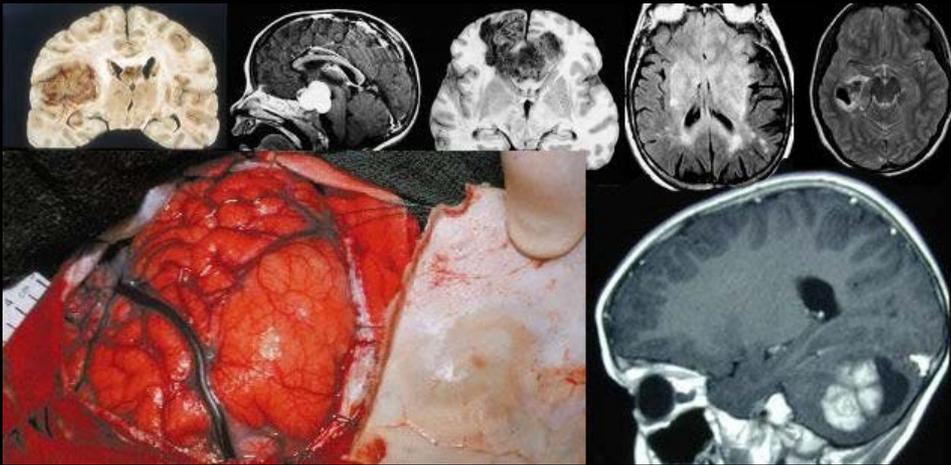
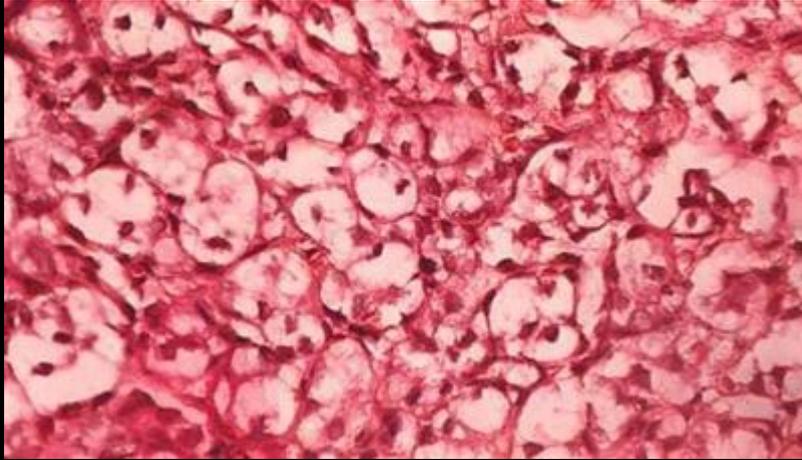
SNI-induced expression of nNOS and GFAP (7 DPO)

活化的的星形胶质细胞参与病理性痛的机制



(5) 肿瘤

中枢神经系统原发性肿瘤中，40%为胶质瘤



An astrocytoma (inset) in the cervical spine

对于神经胶质细胞的研究已经成为目前国际上神经科学研究的热门课题

胶质细胞之间的调控

胶质细胞与因子之间的调控

胶质细胞与神经元之间的**cross-talking**

思考题

- 1、胶质细胞的marker;
- 2、星形胶质细胞的功能?
- 3、中枢神经和外周神经在神经再生方面有何不同?