

生物钟对小胶质细胞功能调控的研究进展

李翔宇 徐绘*

(南通大学神经再生重点实验室, 南通 226007)

摘要 生物钟是生物体内部自主产生的、以约24小时为周期重复的生物节律系统。生物钟调节和控制各种生理活动、行为表现及代谢过程,使其与环境的昼夜变化同步,从而维持生物体内部稳态以及适应外界环境的能力。在动物的免疫系统中,生物钟可精确调节免疫细胞的数量、活性和功能,影响其在炎症反应中的昼夜变化,调控免疫调节分子的时序表达,并影响免疫记忆的形成、维持以及免疫疾病治疗的时间策略等。小胶质细胞作为重要的免疫细胞,在先天免疫反应中起到关键的监视和调节作用,其活性和功能受到生物钟机制的精确调控。该文就近年来生物钟对小胶质细胞功能调控的重要研究进展作一综述。

关键词 生物钟; 免疫反应; 昼夜节律; 小胶质细胞

Research Progress on the Regulation of Microglia Function by Biological Clock

LI Xiangyu, XU Hui*

(Key Laboratory of Neural Regeneration, Nantong University, Nantong 226007, China)

Abstract The biological clock is an internal system that autonomously generates rhythms with a cycle of approximately 24 h, regulating and coordinating various physiological activities, behavioral patterns, and metabolic processes. This system aligns the organism with the diurnal and nocturnal variations in the environment, thereby maintaining internal homeostasis and enhancing the organism's ability to adapt to external conditions. In the immune system of animals, the biological clock precisely regulates the quantity, activity, and function of immune cells, influencing their diurnal variations in inflammatory responses, modulating the temporal expression of immune-modulatory molecules, and impacting the formation, maintenance, and timing strategies for the treatment of immune-related diseases. Microglia, as key immune cells, play a critical role in innate immune responses through surveillance and regulation, and their activity and function are finely controlled by the biological clock mechanism. This article provides a review of recent advances in research on the regulation of microglial function by the biological clock.

Keywords circadian clock; immune response; circadian rhythm; microglia

昼夜节律是生物体为了适应昼夜交替的环境变化,以约24小时的周期调整其生理和行为的机制。自然界中包括动物、植物、真菌等,都被观察到有类似的昼夜节律变化。生物钟是调控生物体生理和行为过程昼夜节律的内源性振荡器,由基于转录翻译的调节反馈回路组成。生物体的内源性节律与外

界环境节律的对齐被称为同步(entrainment),通常由外界光线信号指导同步^[1]。生物钟参与多种过程,包括睡眠-觉醒周期、细胞代谢、免疫功能、自噬和氧化还原稳态^[2-7]。对生物钟的深入研究,如与节律相关的免疫治疗以及药理学研究,有助于预防和治疗疾病^[8-9]。

收稿日期:2024-08-21

接受日期: 2024-11-12

国家自然科学基金面上项目(批准号: 81970820)资助的课题

*通信作者。Tel: 0513-85051817, E-mail: huixu82@126.com

Received: August 21, 2024

Accepted: November 12, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81970820)

*Corresponding author. Tel: +86-513-85051817, E-mail: huixu82@126.com

在动物的免疫系统内,核心时钟基因及其相关转录因子调控免疫细胞生理功能的昼夜节律,如小胶质细胞、中性粒细胞、树突状细胞和B细胞等免疫细胞都受到生物钟调节^[10-13]。生物钟调控基因和转录因子在免疫细胞中的周期性表达,不仅调节免疫细胞的活性和代谢,还影响它们在不同时间的响应能力。这种昼夜节律的调控机制,使得免疫系统能够在一天中的不同时间段内优化其免疫应答,有效应对不同的病原体和环境的威胁^[14-15]。小胶质细胞参与免疫监视和保护、清除细胞残骸、神经修复、调节突触功能等过程,对维持中枢神经系统中的免疫稳态至关重要^[16]。深入理解小胶质细胞在免疫反应中受生物钟调控的机制,有助于揭示免疫系统在时间和空间上的调控策略,为治疗神经免疫性疾病和感染性疾病提供新的治疗靶点和时间化策略。因此,本文就小胶质细胞在免疫反应中受生物钟调控的研究进展作一综述。

1 生物钟的组成和分子机制

1.1 生物钟的组成

哺乳动物的生物钟系统主要由视网膜中的光感受器、中枢时钟、外周时钟和负反馈调节回路构成。中枢时钟通过同步多个自主振荡并存在于几乎所有细胞中的外周时钟,使得整个生物体协调统一,从而适应环境的周期性变化^[17-18]。外界光信号由位于眼底的内源感光性视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)输入后^[19],通过视网膜下丘脑束(retinohypothalamic tract, RHT)将光信号投射到中枢时钟即下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的核心区域^[20],从而调节自身时钟与外界环境同步。中枢时钟整合光信号并将其转换为内源性节律信息,通过神经内分泌(如褪黑激素)和体液信号(如类固醇激素和代谢产物)通路,将其周期性信息传递到其他脑区和外周时钟来协调全身昼夜节律^[21-23]。外周时钟不直接对光信号敏感,但对体内的各种化学信号(如炎症因子和神经递质)以及体温十分敏感^[24-26]。此外,交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)还直接支配神经组织,并通过释放去甲肾上腺素来调节局部组织的节律^[27]。通过光周期的调节、多种激素的协调以及神经递质的传递,生物钟能够调整体内各种生化过程的节律,如代谢、免疫功能和睡眠周期。这种复

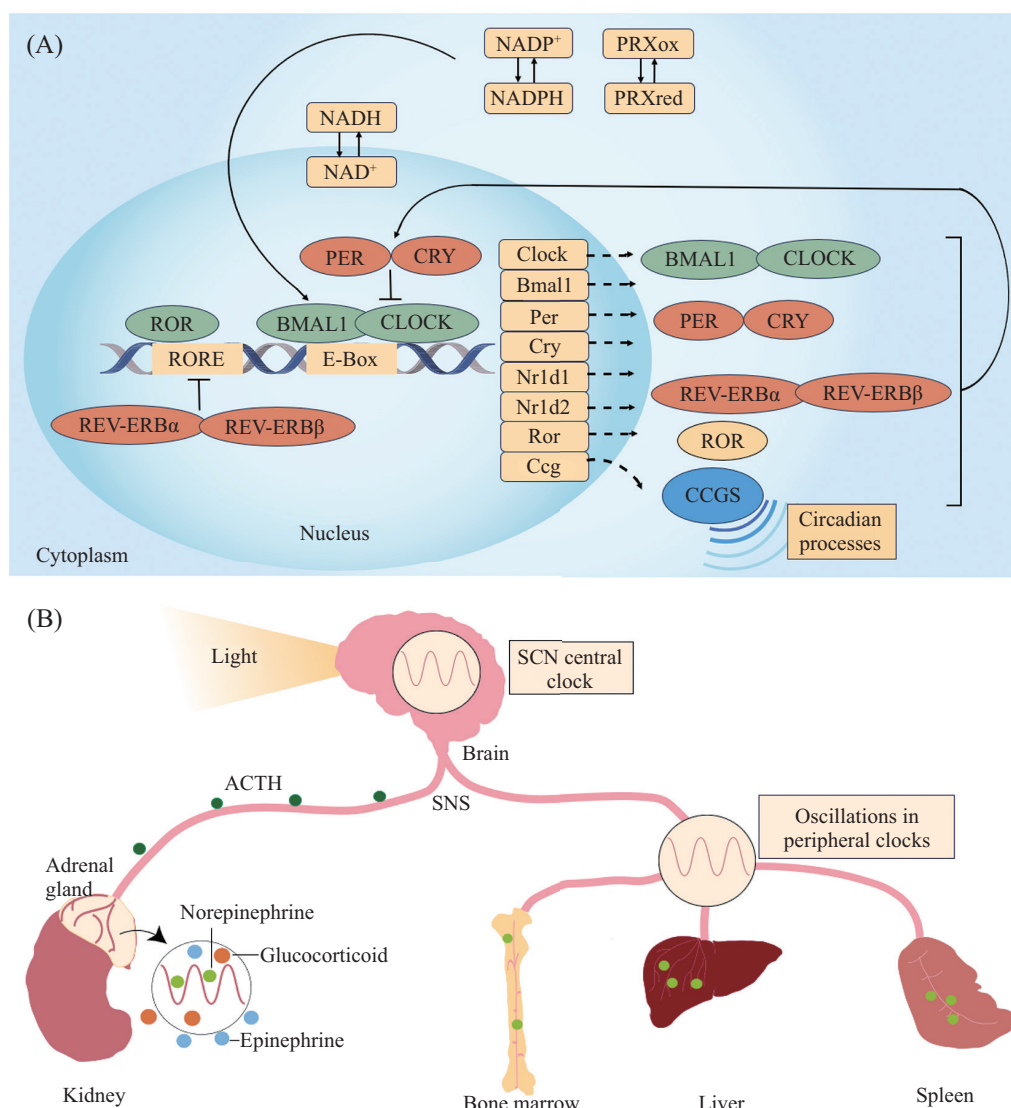
杂的神经内分泌调节网络使得哺乳动物的生物钟系统能够有效地与外界环境同步,从而维持生理和行为的稳态(图1)。

1.2 生物钟运行的分子机制

生物钟网络的自主调节主要依赖于多组转录因子构成的转录翻译反馈回路。第一个反馈回路是由核心时钟基因 *Bmal1*(brain and muscle arnt-like protein 1)和 *Clock*(circadian locomotor output cycles kaput)或其旁系同源物 *NPAS2*(neuronal PAS domain containing protein-2)组成的,它们表达后结合形成复合物与时钟控制基因(clock controlled genes, CCGs)启动子上游的调控元件E-box结合,从而驱动时钟控制基因的表达,其中负向调控因子 *Period*(*Per1*、*Per2*、*Per3*)和 *Cryptochrome*(*Cry1*、*Cry2*)表达后,两者蛋白异二聚化形成复合物,易位到细胞核中抑制 *Clock*和 *Bmal1*转录,同时也抑制 *Per*和 *Cry*自身的表达。之后, *Per-Cry*复合物被泛素连接酶E3水解从而解除抑制作用,进而恢复 *Clock*和 *Bmal1*的转录活性,形成约24小时昼夜振荡的负反馈环路^[28-29]。

第二个反馈路由转录激活因子 *ROR*(retinoic acid receptor-related orphan receptor)和转录抑制因子 *REV-ERB*(nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, *Nr1d1/2*或 *REV-ERB α/β*)组成。两者表达后进入细胞核竞争性结合 *Bmal1*和 *Clock*启动子上游的调控序列 *RORE*,从而促进或抑制 *Bmal1*和 *Clock*的表达^[30-31](图1)。

生物钟的调节还涉及到多种其他时钟控制基因的反馈环路和分子机制,其中包括属于 *PAR*(protease activated receptors)家族的 *Dbp*(D site of albumin promoter binding protein)、*Tef*(thyrotroph embryonic factor)和 *Hlf*(hepatic leukemia factor),它们在调节生物体的代谢节律中发挥作用^[32]。另外, *bHLH*(basic helix-loop-helix)转录因子 *Dec1/2*(differentiated embryochondrocyte expressed gene 1/2),则调节睡眠周期和生理循环节律,影响生物体的休息与活动模式^[33-34]。*Nfil3*(nuclear factor interleukin-3-regulated protein)作为另一个重要的转录因子,参与调控免疫反应的昼夜节律^[35]。此外,神经肽编码基因如 *Avp*(arginine vasopressin)和 *Vip*(vasoactive intestinal peptide)也在调节生物体的生理节律中发挥关键作用,包括调节体温和体液平衡^[36-38]。这些基因及其编码的蛋白质通过与核心时钟基因的相互作用来调节生物体,使



A: 生物钟的分子调控机制; B: 生物钟系统的同步机制。

A: molecular regulatory mechanism of biological clock; B: synchronization mechanism of biological clock system.

图1 生物钟的分子调节与同步机制(根据参考文献[39]修改)

Fig.1 Molecular regulation and system synchronization mechanism of biological clock (modified according to reference [39])

其适应环境的昼夜变化并保持正常的生理节律。

除了基因的转录/翻译反馈环路外,生物钟系统的节律还受到蛋白质翻译后修饰的调节,例如过氧化物酶体(PRXox/PRXred)的氧化状态,以及NADPH和NADH的氧化循环,后者可以直接影响Bmal1/Clock复合物与DNA的结合能力,进而调节生物钟的节律^[39](图1)。

2 生物钟与小胶质细胞

小胶质细胞来源于胚胎阶段的卵黄囊,并在血管形成之前就聚集在中枢神经系统中^[40-41]。它们约占所有胶质细胞的10%~15%^[42-43]。小胶质细胞由小而致

密的细胞体和许多短而不规则的突起构成。这些突起可直接接触神经元、星形胶质细胞和血管,这种密切的接触使它们能够迅速响应损伤或感染^[44-45]。小胶质细胞能够及时检测和应对神经系统中的异常情况。此外,它们还能够自我更新以保持其在神经环境中的稳定存在^[46-47]。

小胶质细胞在生理条件下处于非活跃的静息态(M0表型),负责监视神经环境、维持神经组织的稳态。然而在神经系统遭受损伤、感染或其他病理性刺激时,小胶质细胞迅速转为活化状态,参与调节神经炎症反应。经典激活型(M1极化)小胶质细胞释放促炎因子如白细胞介素-6(interleukin 6,

IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor α , TNF- α)和化学介质来吸引和激活其他免疫细胞, 活化信号通路分子(如NF- κ B等)和表观遗传修饰酶(如组蛋白去乙酰化酶等), 导致炎症反应的发生和维持^[48]。同时, M1型小胶质细胞表达多种趋化因子的受体, 如CCL2(C-C motif chemokine ligand 2)和CX3CL1(C-X3-C motif chemokine ligand 1)的受体。趋化因子是一类通过结合其受体诱导细胞迁移的细胞因子^[49-50]。趋化因子通过与受体结合, 诱导小胶质细胞从静息状态转变为活化状态, 表现为胞体肿胀和突起增多, 同时增强其吞噬和抗原呈递功能^[51-53]。与M1型不同, 另一种激活型(M2极化)小胶质细胞通过分泌抗炎因子如白介素-10(IL-10)和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)等, 减弱神经炎症以维持稳态^[54-55]。

单细胞测序揭示了小胶质细胞的多样性, 不同亚群代表不同的功能和病理状态。代谢活跃和增殖型小胶质细胞参与神经发育和修复; 响应型小胶质细胞在损伤时被激活, 表达TMEM163(transmembrane protein 163)以应对神经损伤或病理刺激; 增强氧化还原型小胶质细胞通过表达VEGFR-1(vascular endothelial growth factor receptor-1), 调节氧化还原平衡; 应激反应型小胶质细胞表达HSPH1[heat shock protein family H (Hsp110) member 1]、DNAJB1[DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B1]、NLRP1(NLR family pyrin domain containing 1), 在热应激、氧化应激和神经炎症过程中起调节作用; 干扰素反应型小胶质细胞通过表达IFI6(interferon α inducible protein 6)等干扰素响应基因, 抵抗病毒感染, 调节免疫反应; SERPINE1(serpin family E member 1)型小胶质细胞调节细胞迁移、血栓形成和组织修复; 疾病型小胶质细胞通过表达APOE(apolipoprotein E)和脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)调节脂质代谢, 吞噬死细胞和清除病理性蛋白质(如 β -淀粉样蛋白)等物质, 尤其与阿尔茨海默病等神经退行性疾病相关^[56-57]。

2.1 小胶质细胞的昼夜节律

2.1.1 小胶质细胞的形态具有昼夜节律 研究发现, 在光照期, 小鼠皮质^[58-59]和海马^[60]的小胶质细胞通常表现为较短的形态, 分支点较少。小胶质细胞主要发挥负责监测周围环境、保持对神经元和突触

的监控, 确保神经系统的稳态和健康的功能。而在黑暗期, 小胶质细胞则呈现出高度分支状, 如突起的延长和分支点数的增加(图2)。这表明, 小胶质细胞在夜间可能更活跃, 能够有效地清除细胞代谢产物、吞噬病原体和死亡细胞, 并释放促炎或抗炎因子, 以适应环境中的不同需求, 因此表现出更为丰富的分枝形态。这种昼夜变化可能反映了小胶质细胞在不同时间段对环境需求的适应性调节^[61-62]。此外, 在小鼠海马中敲除*Rev-erba*会导致小胶质细胞形态的昼夜节律消失及小胶质细胞的分支形态减少^[60]。

2.1.2 小胶质细胞的活化具有昼夜节律 研究表明, 小鼠海马^[60]和下丘脑中活化的小胶质细胞数量在黑暗期显著高于光照期^[63]。而小鼠皮质中活化小胶质细胞的数量在一天中没有显著变化^[58]。在对皮质小胶质细胞局部注射牙龈卟啉单胞菌后, 观察到小胶质细胞在光照期的突起延长显著增加, 而在黑暗期则相对较少。这表明, 皮质小胶质细胞在光照期间活性更高, 对牙龈卟啉单胞菌的反应更加强烈, 从而增强对细菌感染的防御反应^[64]。在大鼠脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导炎症的模型中, 白天注射LPS会引发海马小胶质细胞强烈的炎症反应, 促使其分泌促炎因子如IL-1 β 、IL-6和TNF- α , 从而调节神经元活动和突触连接; 相比之下, 晚上注射LPS组的海马小胶质细胞未表现出明显的炎症反应, 而是转向支持神经元恢复和维持神经系统稳态, 以维护大脑的健康状态和生物节律的稳定性^[65-66](图2)。

2.1.3 小胶质细胞的吞噬能力具有昼夜节律 小胶质细胞可以吞噬和分解损伤组织或病原微生物, 以清除感染源并促进组织修复。小胶质细胞的突触吞噬作用也表现出明显的昼夜节律。在小鼠的皮质^[67]和下丘脑^[68]中, 小胶质细胞的吞噬活性在光照期显著高于黑暗期。同时, 小胶质细胞的胞体增大且颗粒数增加, 其表面标志物CD11b[又称ITGAM(integrin subunit α M)]、CD45[又称LCA(leukocyte common antigen)]和CD68(cluster of differentiation 68)的表达水平也显著上升。此外, 在光照期小胶质细胞吞噬更多的突触蛋白, 如突触蛋白I和PSD-95(postsynaptic density protein-95)。与吞噬信号通路相关的分子和受体也表现出昼夜节律变化, 其中, 补体蛋白C3(complement 3, C3)、乳脂球表皮生长因子8(milk fat globule-epidermal growth factor 8, MFG-E8)以及基质金属蛋白酶(matrix

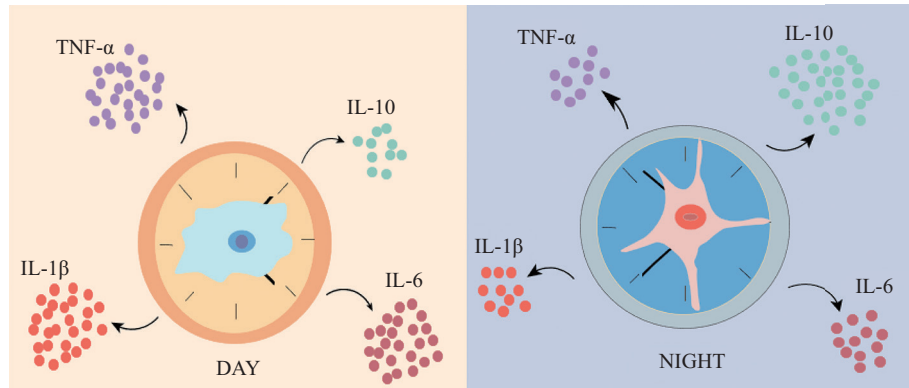


图2 小胶质细胞免疫反应的昼夜节律(根据参考文献[66]修改)

Fig.2 The circadian rhythm of microglial immune response (modified according to reference [66])

metalloproteinases 2, MMP2)的表达在光照期开始时达到较高水平^[67]。然而,在黑暗期时,海马区的小胶质细胞吞噬的突触蛋白数量显著高于光照期^[69]。此外, CX3CR1(C-X3-C motif chemokine receptor 1)在海马小胶质细胞中参与突触消除和神经炎症,其表达水平在黑暗期也显著高于光照期^[70-72]。小胶质细胞在不同脑区的吞噬活性和相关分子表达存在差异,反映了在不同生理和病理状态下的特异性功能需求。这些研究揭示了小胶质细胞吞噬活性的昼夜节律及其调控机制,强调了其在神经系统健康和病理状态中的重要性。

2.1.4 小胶质细胞的基因表达具有昼夜节律 研究发现:海马小胶质细胞的核心时钟基因 *Bmal1*、*Per1*、*Per2*和*Rev-erb*在一天中呈现振荡表达,在光照期达到峰值,而在黑暗期表达则相对稳定^[65,73]。而HAYASHI等^[74]的研究表明,皮质小胶质细胞的核心时钟基因*Per1*、*Per2*和*Rev-erb*在黑暗期表达水平达到高峰。在持续黑暗条件下,皮质小胶质细胞中核心时钟基因的表达水平仍存在昼夜振荡,这表明小胶质细胞能维持自身基因的节律表达。此外,小胶质细胞炎症基因的表达也具有昼夜节律。海马小胶质细胞中*Iba1*、*TNFα*、*IL-1β*、*IL-6*和*IL-1R1*的表达同样在光照期达到峰值^[65,75],而下丘脑小胶质中的*Iba1*和*TNF-α*在夜间的表达水平较高^[63]。另外,组织蛋白酶-s(cathepsin S, *Ctss*)是一种小胶质细胞特异性表达的基因,该基因的表达也存在昼夜节律,其产物可以降解神经周围网络(perineuronal nets, Pnns)。而且,白天Pnns的减少与*Ctss*的表达的增加是相反的^[74,76]。小胶质细胞的核心时钟基因和炎症基因表达呈昼夜节律性变化,调控其免疫反应和神经修复

功能。

2.2 生物钟对小胶质细胞功能的调控

2.2.1 小胶质细胞的迁移 小胶质细胞被吸引或迁移至免疫刺激的部位来发挥功能,这个过程通常由该区域释放的化学信号(如趋化因子)来诱导。核心时钟基因 *Clock*和*Bmal1*通过与趋化因子 *OLFML3* (olfactomedin like 3)启动子上游的E-box序列结合,调控其转录活性。在胶质母细胞瘤中,研究发现敲除*Clock*或*Bmal1*导致*OLFML3*表达水平显著下降。此外,*OLFML3*的表达与小胶质细胞标记物(如CX3CR1和TMEM119)呈正相关,这表明*Clock*通过调节*OLFML3*的表达在小胶质细胞的招募过程中起关键作用。在胶质母细胞瘤微环境中,趋化因子*OLFML3*将免疫抑制性小胶质细胞募集到肿瘤区域,显著增强了M2型小胶质细胞的浸润和迁移能力,从而有助于胶质瘤干细胞的自我更新,还抑制了促肿瘤免疫反应。同时,小胶质细胞自身也表达*OLFML3*,进一步促进其在肿瘤微环境中的募集。因此,*Clock*和*Bmal1*通过调控*OLFML3*的表达,促进免疫抑制性小胶质细胞在胶质母细胞瘤微环境中的招募,从而促使肿瘤的自我更新并抑制免疫反应^[77-78]。在LPS诱导的视网膜炎症模型中,*Nr1d1*通过与*Hmga2*(high mobility group AT-hook 2)的启动子区域结合,抑制其转录,导致*Hmga2*的表达水平显著下降。*Hmga2*的下调进一步减弱NF-κB通路的激活,抑制了趋化因子CCL2的表达,从而减少了BV2小胶质细胞的迁移和活化,减轻了其对损伤信号的响应,缓解了视网膜的炎症反应。这一机制揭示了*Nr1d1*在调节视网膜炎症反应中的作用,提示其可能成为治疗相关神经炎症疾病的潜在靶点^[79]。

2.2.2 小胶质细胞的活化 核心时钟基因能够调控小胶质细胞的活化状态。研究表明,在海马中敲除 *Rev-ERBa* 后,小胶质细胞免疫反应的昼夜差异消失,持续处于促炎状态,提示 *Rev-ERBa* 在调节小胶质细胞活化的昼夜振荡中发挥重要作用^[60]。另一项研究表明,在 *Bmal1* 敲除小鼠的大脑中,小胶质细胞可能通过增加 *IL-10* 基因的表达,促进其对细胞碎片的吞噬并抑制促炎反应,从而转变为抗炎状态^[75,80]。*Bmal1* 敲降的 BV-2 小胶质细胞表现出促炎细胞因子的表达水平下调,同时提高抗氧化和抗炎因子的表达水平,从而有助于减轻炎症反应并增强小胶质细胞的抗炎抗氧化能力^[44]。这些研究表明核心时钟基因 *Rev-ERBa* 和 *Bmal1* 不仅影响小胶质细胞的昼夜节律调节,还调控其极化状态和免疫功能。

Nox2 在调控小胶质细胞的促炎状态中发挥了重要作用。研究表明,小胶质细胞的自主生物钟可调控 NADPH 氧化酶亚型 2 (NADPH oxidase 2, Nox2) 的节律性表达^[75]。研究发现,当 LPS 诱导 BV2 小胶质细胞转化为促炎表型时,核心时钟基因 *Per2* 和 *Bmal1* 的振荡会受到抑制,表明促炎状态干扰了小胶质细胞的生物节律。相反,IL-4 诱导小胶质细胞为抗炎表型时,*Per2* 和 *Bmal1* 的振荡依然保持^[81-82]。抑制 Nox2 可以使小胶质细胞维持抑炎状态,从而保持生物钟的功能性振荡,并降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和炎症细胞因子的表达水平。因此, Nox2 在调控小胶质细胞的促炎状态中发挥了重要作用,这对于调节神经炎症具有重要意义^[81]。这些发现提示 Nox2 可作为治疗神经系统炎症性疾病的潜在靶点,有助于预防或治疗相关疾病。

此外,在小胶质细胞的促炎反应中, Nox2 释放的 ROS 是免疫反应中重要的信号分子^[83-84]。在神经毒素诱导的小鼠帕金森病模型中, *Bmal1* 的缺失导致小鼠大脑中活化的小胶质细胞和星形胶质细胞数量的增加,同时显著上调了炎症因子如 *IL-1 β* 和 *TNF- α* 的表达。这表明 *Bmal1* 的缺失可能通过增加 ROS 生成,进而激活 NF- κ B 信号通路,促进神经炎症的发生^[85]。这种机制可能解释了 *Bmal1* 敲除会导致小胶质细胞表现出更为活跃的促炎表型,并且强调了 *Bmal1* 在神经免疫调节中的重要作用。

小胶质细胞的活化在昼夜节律紊乱诱导的认知缺陷中起到关键作用,其通过调节神经炎症介导

的神经发生和突触损伤来发挥致病作用。昼夜节律紊乱可以在大脑中诱发神经炎症,促使小胶质细胞激活和炎症因子表达水平增加,特别是在海马区域这种神经炎症会导致神经发生受损和突触蛋白减少,进而影响记忆和学习能力^[86]。这揭示了生物钟在调节小胶质细胞免疫功能及神经保护中的复杂作用机制,也突显了小胶质细胞在神经系统疾病和昼夜节律紊乱中的重要性。

2.2.3 小胶质细胞的吞噬能力 小胶质细胞的吞噬能力受到核心时钟基因的调控。研究发现敲除核心时钟基因 *REV-ERBa* 可增强海马小胶质细胞的突触吞噬作用,并且导致神经元信号调节蛋白 α (signal-regulatory protein alpha, SIRP α) 的表达下调,从而使小胶质细胞吞噬更多的突触末梢。此外,敲除 *REV-ERBa* 还导致海马小胶质细胞突触蛋白吞噬能力的昼夜节律消失,表明 *REV-ERBa* 调节小胶质细胞的突触吞噬作用的节律性^[69]。在下丘脑小胶质细胞中特异性敲降 *Bmal1*,小胶质细胞的吞噬活性显著增强,并且成熟树突棘的数量也有所增加。而且,长期记忆的保持能力和认知灵活性得到改善。此外, *Bmal1* 的敲降也显著增强了原代小胶质细胞的吞噬能力^[68]。这些结果提示,核心时钟基因通过调节小胶质细胞的吞噬作用影响神经系统的功能,从而影响神经可塑性和认知能力。

2.2.4 小胶质细胞的代谢 小胶质细胞的代谢过程,包括糖酵解^[87]、氧化磷酸化^[88]、脂质代谢^[89]和氨基酸代谢^[90],显著影响小胶质细胞的活化、吞噬、突触重塑和免疫反应。研究表明,小胶质细胞在不同的昼夜周期中表现出代谢活动的差异。在黑暗期,小胶质细胞处于激活状态,其营养物质的利用和抗氧化相关基因的表达水平显著增加,反映出其在活跃时的代谢需求^[75]。研究表明, *Bmal1* 的敲降显著降低 BV-2 小胶质细胞的代谢能力,减少其对葡萄糖和脂质的利用,如葡萄糖转运蛋白 5 (glucose transporter 5, GLUT5) 和脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 的表达水平下降。同时, *Bmal1* 的缺失还增强了小胶质细胞抵御炎症反应和氧化损伤的能力,如谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR) 和血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1) 表达水平显著升高^[68,75,91]。这表明, *Bmal1* 在调节小胶质细胞的代谢和抗氧化能力方面发挥着重要作用。此外,增强 BV-2 小胶质细胞中 *Rev-erba* 的活性会抑制小胶质细

胞的代谢,导致肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase1, CPT1)、己糖激酶2(hexokinase2, HK2)和丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)的表达水平显著下调,同时其最大底物氧化能力下降,导致ATP产生显著减少,从而导致整体代谢能力减弱^[92]。进一步的研究发现,敲除*Rev-erba*导致小胶质细胞中脂质代谢异常,如鞘磷脂合成基因(sphingomyelin synthase 2, *sgms2*)和脂质运输基因(*apoe*)表达下调,进而引发脂滴的积累。同时,小胶质细胞的炎症反应也增强,提示*Rev-erba*通过调节脂质代谢来影响小胶质细胞发挥功能^[93]。这些研究结果不仅深化了对小胶质细胞代谢机制的理解,也为探讨神经炎症和相关疾病的治疗提供了新的思路。

2.3 生物钟对神经炎症疾病的调控

在健康的大脑中,核心时钟基因*Bmal1*参与免疫系统和炎症细胞功能的昼夜节律调控^[94-95]。*Bmal1*通过上调ROR α 的表达,进一步促进NF- κ B信号通路抑制因子I κ B α 的表达,抑制NF- κ B通路的激活,从而负向调控由细胞因子诱导的炎症反应,并减少p65的核易位。同时,REV-ERB α 作为*Bmal1*的负调控因子,能够抑制*Bmal1*的表达,进而影响NF- κ B信号转导^[96]。因此,*Bmal1*通过诱导ROR α 的表达,发挥抗炎作用,进而调控I κ B α 的表达并抑制NF- κ B信号转导,从而精细调控神经炎症反应的昼夜差异。这一机制揭示了*Bmal1*在维持脑内免疫稳态和炎症反应调节中的关键作用。

在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的早期阶段,寡聚淀粉样蛋白 β (amyloid β , A β)通过抑制皮质小胶质细胞中*Bmal1*的表达,并上调REV-ERB α 的表达,导致大脑内生物钟紊乱。*Bmal1*的下调进一步减少了ROR α 表达,从而降低了I κ B α 的表达水平。这促使NF- κ B信号通路的激活,进而诱发慢性神经炎症及睡眠障碍,最终导致认知障碍,推动阿尔茨海默病的发展^[97]。这表明,A β 通过破坏小胶质细胞的生物钟,打破免疫稳态,揭示了生物钟紊乱在AD早期病理过程中的潜在作用(图3)。

在帕金森病中,REV-ERB α 对多巴胺能神经元具有保护作用。REV-ERB α 通过抑制神经炎症反应的激活,抑制小胶质细胞的过度激活和增殖,从而减缓6-羟基多巴胺诱导的神经退化。多巴胺能神经元的退化与神经炎症介导的神经毒性密切相关^[98]。此外,

睡眠障碍引起的昼夜节律紊乱会破坏大脑屏障的完整性,进而诱导神经炎症。这加剧了大鼠皮层和海马中小胶质细胞的激活,增强了促炎因子的表达,最终导致了抑郁样行为的出现^[99]。这些结果表明,小胶质细胞的生物钟系统受损不仅会引发过度的慢性神经炎症,还可能加速神经退行性疾病的发展。因此,维持小胶质细胞的生物钟节律对于防治神经系统疾病至关重要。

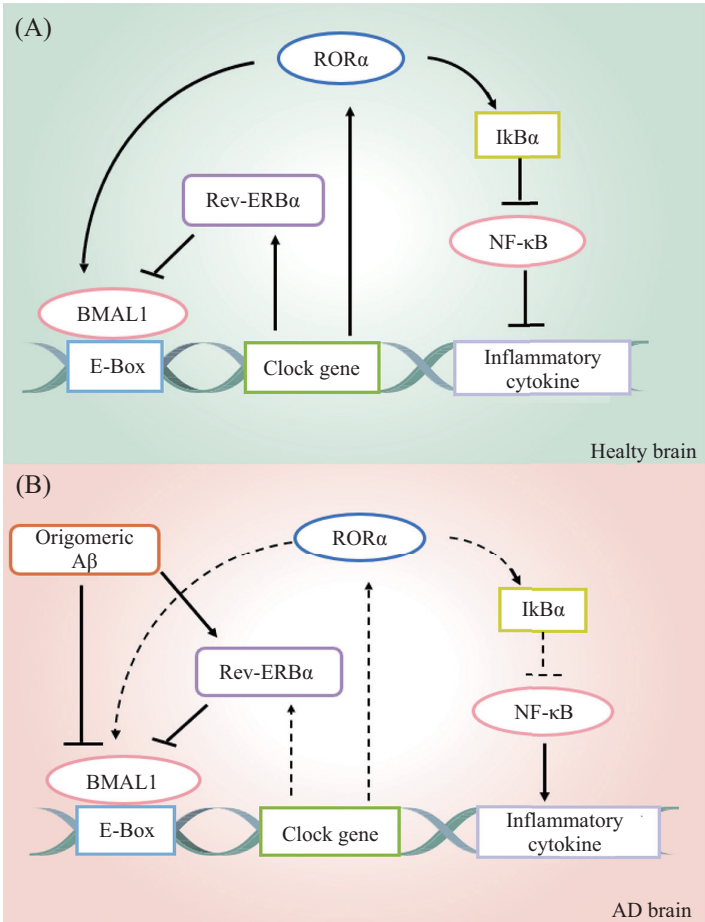
3 总结与展望

综上所述,近几十年的研究表明生物钟对小胶质细胞的调控涉及到多个方面,包括小胶质细胞的形态、基因表达、代谢活动以及活化和炎症反应等。生物钟通过调控Nox2的表达、ROS的释放从而影响小胶质细胞的活化与免疫功能,同时通过对代谢路径的调节进一步调控其在神经炎症中的作用。这些发现为理解神经系统疾病如帕金森病和阿尔茨海默病提供了新思路^[100-102]。

尽管已有诸多研究揭示了生物钟在小胶质细胞中的调节作用,但当前仍存在一些未解决的重要问题。例如,生物钟调控小胶质细胞功能的分子机制和信号通路还需进一步探索。外界因素如环境中的光周期、饮食因素和生物钟之间的相互作用如何影响小胶质细胞的功能仍需要深入研究。小胶质细胞与神经元、星形胶质细胞及其他免疫细胞之间的复杂交互作用对生物钟调控的影响也需要进一步的理解。

未来的研究需要进一步探索生物钟调控小胶质细胞功能的机制和临床意义。如: (1) 深入研究生物钟在神经炎症性疾病如帕金森病、阿尔茨海默病中的调节作用,探索其作为潜在治疗靶点的可能性; (2) 研究光周期、饮食结构和激素水平等外界因素如何调节小胶质细胞的生物钟,从而影响神经免疫系统的健康状态; (3) 深入研究时钟基因与其他信号通路(如NF- κ B、ROS等)的交互作用及其对小胶质细胞炎症反应的调节机制; (4) 基于对生物钟在小胶质细胞中调节作用的深入理解,开发针对神经免疫疾病的新型治疗策略和药物靶向。

综上,生物钟对小胶质细胞功能调控的相关研究为神经免疫学领域带来了全新的视角和治疗策略。深入理解生物钟对小胶质细胞功能的调控及机制,有望为未来的神经炎症性疾病治疗和疾病预防提供新的见解和方法。



A: 健康大脑中小胶质细胞的生物钟调控神经炎症; B: 阿尔茨海默病大脑中小胶质的生物钟调控神经炎症。
A: the circadian clock regulation of neuroinflammation by microglia in the healthy brain; B: circadian regulation of neuroinflammation by microglia in the Alzheimer's brain.

图3 大脑中小胶质细胞的生物钟调控机制(根据文献[61]修改)

Fig.3 The circadian regulatory mechanisms of microglia in the brain (modified according to reference [61])

参考文献 (References)

[1] SCHRADER L A, RONNEKLEIV-KELLY S M, HOGENESCH J B, et al. Circadian disruption, clock genes, and metabolic health [J]. J Clin Invest, 2024, 134(14): e170998.

[2] BUIJS R M, GUZMÁN RUIZ M A, MÉNDEZ HERNÁNDEZ R, et al. The suprachiasmatic nucleus; a responsive clock regulating homeostasis by daily changing the setpoints of physiological parameters [J]. Auton Neurosci, 2019, 218: 43-50.

[3] MASRI S, SASSONE-CORSI P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms [J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1795-803.

[4] SOLIZ-RUEDA J R, CUESTA-MARTI C, O'MAHONY S M, et al. Gut microbiota and eating behaviour in circadian syndrome [J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, doi: 10.1016/j.tem.2024.07.008.

[5] FRANKEN P, DIJK D J. Sleep and circadian rhythmicity as entangled processes serving homeostasis [J]. Nat Rev Neurosci, 2024, 25(1): 43-59.

[6] BORRMANN H, RIJO-FERREIRA F. Crosstalk between circadian clocks and pathogen niche [J]. PLoS Pathog, 2024, 20(5): e1012157.

[7] SOORIYAARACHCHI P, JAYAWARDENA R, PAVEY T, et al. Shift work and the risk for metabolic syndrome among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2022, 23(10): e13489.

[8] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine [J]. N Engl J Med, 2021, 384(6): 550-61.

[9] CARVALHAS-ALMEIDA C, SERRA J, MOITA J, et al. Understanding neuron-glia crosstalk and biological clocks in insomnia [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 147: 105100.

[10] LIU H, YANG C, WANG X, et al. Propofol improves sleep deprivation-induced sleep structural and cognitive deficits via up-regulating the bmal1 expression and suppressing microglial M1 polarization [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(7): e14798.

[11] CHEN A Q, XUE M, QIU C Z, et al. Circadian clock1a coordinates neutrophil recruitment via nfe212a/duox-reactive oxygen species pathway in zebrafish [J]. Cell Rep, 2023, 42(10): 113179.

[12] CERVANTES-SILVA M P, CARROLL R G, WILK M M, et al. The circadian clock influences T cell responses to vaccination by regulating dendritic cell antigen processing [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7217.

[13] WANG Q, LI L, LI C, et al. Circadian protein clock modulates

- regulatory B cell functions of nurses engaging day-night shift rotation [J]. *Cell Signal*, 2022, 96: 110362.
- [14] ZENG Y, GUO Z, WU M, et al. Circadian rhythm regulates the function of immune cells and participates in the development of tumors [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 199.
- [15] LIN Y, HE L, CAI Y, et al. The role of circadian clock in regulating cell functions: implications for diseases [J]. *MedComm*, 2024, 5(3): e504.
- [16] 牛英俏, 张慧, 袁鹏, 等. 小胶质细胞在脑中的生理及病理功能研究进展[J]. 中国临床研究(NIU Y J, ZHANG H, YUAN P, et al. Research progress on physiological and pathological functions of microglia in the brain [J]. *Chin J Clin Res*), 2024, 37(5): 784-7.
- [17] KAUSHIK S, JUSTE Y R, CUERVO A M. Circadian remodeling of the proteome by chaperone-mediated autophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(5): 1205-7.
- [18] STENVERS D J, SCHEER F, SCHRAUWEN P, et al. Circadian clocks and insulin resistance [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(2): 75-89.
- [19] LI L, YU Y, ZHUANG Z, et al. Circadian rhythm, ipRGCs, and dopamine signalling in myopia [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 262(3): 983-90.
- [20] STARNES A N, JONES J R. Inputs and outputs of the mammalian circadian clock [J]. *Biology*, 2023, 12(4): 508.
- [21] KLOSEN P, LAPMANEE S, SCHUSTER C, et al. MT1 and MT2 melatonin receptors are expressed in nonoverlapping neuronal populations [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(1): e12575.
- [22] HASHIMOTO A, FUJIKI S, NAKAMURA W, et al. Effects of testosterone on circadian rhythmicity in old mice [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(5): 791-8.
- [23] ČEČMANOVÁ V, HOUDEK P, ŠUCHMANOVÁ K, et al. Development and entrainment of the fetal clock in the suprachiasmatic nuclei: the role of glucocorticoids [J]. *J Biol Rhythms*, 2019, 34(3): 307-22.
- [24] BASS J, TAKAHASHI J S. Circadian integration of metabolism and energetics [J]. *Science*, 2010, 330(6009): 1349-54.
- [25] QUEIROZ J D N, MACEDO R C O, TINSLEY G M, et al. Time-restricted eating and circadian rhythms: the biological clock is ticking [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(17): 2863-75.
- [26] GABRIEL B M, ZIERATH J R. Circadian rhythms and exercise -re-setting the clock in metabolic disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(4): 197-206.
- [27] DIBNER C, SCHIBLER U, ALBRECHT U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 517-49.
- [28] MOHAWK J A, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 445-62.
- [29] CAO X, YANG Y, SELBY C P, et al. Molecular mechanism of the repressive phase of the mammalian circadian clock [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(2): e2021174118.
- [30] 郭恩慧, 成冰, 冯思琦, 等. 生物钟基因Bmal1在肿瘤中的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志(GUO E H, CHENG B, FENG S Q, et al. Research on the biological clock gene Bmal1 in tumors progress [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*), 2023, 15(5): 570-5.
- [31] CHO H, YUN A, KIM J, et al. Functional characterization of circadian nuclear receptors rev-erb α and rev-erb β in human osteosarcoma cell cultures [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 770.
- [32] MA L, YU F, HE D, et al. Role of circadian clock in the chronoefficacy and chronotoxicity of clopidogrel [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(23): 2973-88.
- [33] JIAO H, KALSBECK A, YI C X. Microglia, circadian rhythm and lifestyle factors [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 257: 110029.
- [34] SOOFIYANI S R, AHANGARI H, SOLEIMANIAN A, et al. The role of circadian genes in the pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Gene*, 2021, 804: 145894.
- [35] FEI Q, ZHANG X, WANG S, et al. A pan-cancer characterization of immune-related NFIL3 identifies potential predictive biomarker [J]. *J Cancer*, 2024, 15(5): 1271-86.
- [36] TSUNO Y, PENG Y, HORIKE S I, et al. In vivo recording of suprachiasmatic nucleus dynamics reveals a dominant role of arginine vasopressin neurons in circadian pacemaking [J]. *PLoS Biol*, 2023, 21(8): e3002281.
- [37] YAMAGUCHI Y, MAEKAWA Y, KABASHIMA K, et al. An intact pituitary vasopressin system is critical for building a robust circadian clock in the suprachiasmatic nucleus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(43): e2308489120.
- [38] BAI X, DE PALMA G, BOSCHETTI E, et al. Vasoactive intestinal polypeptide plays a key role in the microbial-neuroimmune control of intestinal motility [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(3): 383-98.
- [39] SCHEIERMANN C, KUNISAKI Y, FRENETTE P S. Circadian control of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 190-8.
- [40] UTZ S G, SEE P, MILDENBERGER W, et al. Early fate defines microglia and non-parenchymal brain macrophage development [J]. *Cell*, 2020, 181(3): 557-73, e18.
- [41] YONG V W. Microglia in multiple sclerosis: protectors turn destroyers [J]. *Neuron*, 2022, 110(21): 3534-48.
- [42] XU T, LIU C, DENG S, et al. The roles of microglia and astrocytes in myelin phagocytosis in the central nervous system [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(3): 325-40.
- [43] GARCÍA-MAGRO N, AVENDAÑO C. Stereological approaches to microglia morphometry [M]. *Advances in Stereology for Neuroscience*, 2024, 19: 51-67.
- [44] SAVAGE J C, CARRIER M, TREMBLAY M. Morphology of microglia across contexts of health and disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2034: 13-26.
- [45] BORST K, DUMAS A A, PRINZ M. Microglia: immune and non-immune functions [J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2194-208.
- [46] FENG R, MURALEEDHARAN SARASWATHY V, MOKALLED M H, et al. Self-renewing macrophages in dorsal root ganglia contribute to promote nerve regeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(7): e2215906120.
- [47] WANG W, LI Y, MA F, et al. Microglial repopulation reverses cognitive and synaptic deficits in an Alzheimer's disease model by restoring BDNF signaling [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 113: 275-88.
- [48] SPITERI A G, WISHART C L, PAMPHLETT R, et al. Microglia and monocytes in inflammatory CNS disease: integrating phenotype and function [J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 143(2): 179-224.
- [49] WANG H, YE J, PENG Y, et al. CKLF induces microglial activa-

- tion via triggering defective mitophagy and mitochondrial dysfunction [J]. *Autophagy*, 2024, 20(3): 590-613.
- [50] ROTTERMAN T M, HALEY-JOHNSON Z, POTTORF T S, et al. Modulation of central synapse remodeling after remote peripheral injuries by the ccl2-CCR2 axis and microglia [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(2): 113776.
- [51] WANG X, XIE Y, NIU Y, et al. CX3CL1/CX3CR1 signal mediates M1-type microglia and accelerates high-altitude-induced forgetting [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1189348.
- [52] JURGA A M, PALECZNA M, KUTER K Z. Overview of general and discriminating markers of differential microglia phenotypes [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 198.
- [53] HAMMOND T R, DUFORT C, DISSING-OLESEN L, et al. Single-cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes [J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 253-71.e6.
- [54] 马璐瑶, 李彦杰, 秦合伟. 小胶质细胞极化介导的神经炎症在血管性痴呆中的作用机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报* (MA L Y, LI YAN J, QING H W, et al. The mechanism of neuroinflammation mediated by polarization of microglia in vascular dementia [J]. *Chinese Journal of Biochemistry & Molecular Biology*), 2024, doi: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.03.1451.
- [55] HSU C H, PAN Y J, ZHENG Y T, et al. Ultrasound reduces inflammation by modulating M1/M2 polarization of microglia through STAT1/STAT6/PPAR γ signaling pathways [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12): 4113-23.
- [56] GREEN G S, FUJITA M, YANG H S, et al. Cellular communities reveal trajectories of brain ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2024, 633(8030): 634-45.
- [57] OLAH M, MENON V, HABIB N, et al. Single cell RNA sequencing of human microglia uncovers a subset associated with Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6129.
- [58] HAYASHI Y. Diurnal spatial rearrangement of microglial processes through the rhythmic expression of P2Y₁₂ receptors [J]. *J Neurol Disord*, 2013, 120: 1.
- [59] TAKAYAMA F, HAYASHI Y, WU Z, et al. Diurnal dynamic behavior of microglia in response to infected bacteria through the UDP-P2Y₆ receptor system [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 30006.
- [60] GRIFFIN P, DIMITRY J M, SHEEHAN P W, et al. Circadian clock protein REV-ERBA regulates neuroinflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(11): 5102-7.
- [61] NAKANISHI H, NI J, NONAKA S, et al. Microglial circadian clock regulation of microglial structural complexity, dendritic spine density and inflammatory response [J]. *Neurochem Int*, 2021, 142: 104905.
- [62] BARAHONA R A, MORABITO S, SWARUP V, et al. Cortical diurnal rhythms remain intact with microglial depletion [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 114.
- [63] YI C X, WALTER M, GAO Y, et al. TNF α drives mitochondrial stress in POMC neurons in obesity [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15143.
- [64] TAKAYAMA F, HAYASHI Y, WU Z, et al. Diurnal dynamic behavior of microglia in response to infected bacteria through the UDP-P2Y₆ receptor system [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30006.
- [65] FONKEN L K, FRANK M G, KITT M M, et al. Microglia inflammatory responses are controlled by an intrinsic circadian clock [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 45: 171-9.
- [66] GUZMÁN-RUIZ M A, GUERRERO-VARGAS N N, LAGUNES-CRUZ A, et al. Circadian modulation of microglial physiological processes and immune responses [J]. *Glia*, 2023, 71(2): 155-67.
- [67] CHOUDHURY M E, MIYANISHI K, TAKEDA H, et al. Phagocytic elimination of synapses by microglia during sleep [J]. *Glia*, 2020, 68(1): 44-59.
- [68] WANG X L, KOOIJMAN S, GAO Y, et al. Microglia-specific knock-down of bmal1 improves memory and protects mice from high fat diet-induced obesity [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 6336-49.
- [69] GRIFFIN P, SHEEHAN P W, DIMITRY J M, et al. REV-ERBA mediates complement expression and diurnal regulation of microglial synaptic phagocytosis [J]. *eLife*, 2020, 9: e58765.
- [70] PAOLICELLI R C, BOLASCO G, PAGANI F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development [J]. *Science*, 2011, 333(6048): 1456-8.
- [71] LEE E, CHUNG W S. Glial control of synapse number in healthy and diseased brain [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 42.
- [72] CORSI G, PICARD K, DI CASTRO M A, et al. Microglia modulate hippocampal synaptic transmission and sleep duration along the light/dark cycle [J]. *Glia*, 2022, 70(1): 89-105.
- [73] BRÉCIER A, LI V W, SMITH C S, et al. Circadian rhythms and glial cells of the central nervous system [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2023, 98(2): 520-39.
- [74] HAYASHI Y, KOYANAGI S, KUSUNOSE N, et al. The intrinsic microglial molecular clock controls synaptic strength via the circadian expression of cathepsin S [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2744.
- [75] WANG X L, WOLFF S E C, KORPEL N, et al. Deficiency of the circadian clock gene bmal1 reduces microglial immunometabolism [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 586399.
- [76] PANTAZOPOULOS H, GISABELLA B, REXRODE L, et al. Circadian rhythms of perineuronal net composition [J]. *eNeuro*, 2020, doi: 10.1523/ENEURO.0034-19.2020.
- [77] NEIDERT N, VON EHR A, ZÖLLER T, et al. Microglia-specific expression of Olfr13 is directly regulated by transforming growth factor β 1-induced smad2 signaling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1728.
- [78] CHEN P, HSU W H, CHANG A, et al. Circadian regulator clock recruits immune-suppressive microglia into the GBM tumor microenvironment [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(3): 371-81.
- [79] WANG Z, HUANG Y, CHU F, et al. Clock gene Nr1d1 alleviates retinal inflammation through repression of hmga2 in microglia [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5901-18.
- [80] ORIHUELA R, MCPHERSON C A, HARRY G J. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 649-65.
- [81] MUTHUKUMARASAMY I, BUEL S M, HURLEY J M, et al. NOX2 inhibition enables retention of the circadian clock in BV2 microglia and primary macrophages [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1106515.
- [82] HONZLOVÁ P, SEMENOVYKH K, SUMOVÁ A. The circadian clock of polarized microglia and its interaction with mouse brain oscillators [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(3): 1319-33.
- [83] BEDARD K, KRAUSE K H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 245-313.

- [84] MITTAL M, SIDDIQUI M R, TRAN K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(7): 1126-67.
- [85] LIU W W, WEI S Z, HUANG G D, et al. BMAL1 regulation of microglia-mediated neuroinflammation in mptp-induced parkinson's disease mouse model [J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6570-81.
- [86] MENG D, YANG M, ZHANG H, et al. Microglia activation mediates circadian rhythm disruption-induced cognitive impairment in mice [J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 379: 578102.
- [87] HUANG Y, LIAO Z, LIN X, et al. Overexpression of mir-146a might regulate polarization transitions of BV-2 Cells induced by high glucose and glucose fluctuations [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 719.
- [88] SONG S, YU L, HASAN M N, et al. Elevated microglial oxidative phosphorylation and phagocytosis stimulate post-stroke brain remodeling and cognitive function recovery in mice [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 35.
- [89] SHIPPY D C, ULLAND T K. Lipid metabolism transcriptomics of murine microglia in alzheimer's disease and neuroinflammation [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14800.
- [90] DING L, XU X, LI C, et al. Glutaminase in microglia: a novel regulator of neuroinflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92: 139-56.
- [91] ARAKI T, IKEGAYA Y, KOYAMA R. Microglia attenuate the kainic acid-induced death of hippocampal neurons in slice cultures [J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2020, 40(1): 85-91.
- [92] WOLFF S E C, WANG X L, JIAO H, et al. The effect of rev-erb α agonist SR9011 on the immune response and cell metabolism of microglia [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 550145.
- [93] LEE J, DIMITRY J M, SONG J H, et al. Microglial rev-erb α regulates inflammation and lipid droplet formation to drive tauopathy in male mice [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5197.
- [94] NGUYEN K D, FENTRESS S J, QIU Y, et al. Circadian gene *bmal1* regulates diurnal oscillations of Ly6C(hi) inflammatory monocytes [J]. *Science*, 2013, 341(6153): 1483-8.
- [95] SILVER A C, ARJONA A, WALKER W E, et al. The circadian clock controls toll-like receptor 9-mediated innate and adaptive immunity [J]. *Immunity*, 2012, 36(2): 251-61.
- [96] DELERIVE P, MONTÉ D, DUBOIS G, et al. The orphan nuclear receptor ROR α is a negative regulator of the inflammatory response [J]. *EMBO Rep*, 2001, 2(1): 42-8.
- [97] NI J, WU Z, MENG J, et al. An impaired intrinsic microglial clock system induces neuroinflammatory alterations in the early stage of amyloid precursor protein knock-in mouse brain [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 173.
- [98] KIM J, JANG S, CHOI M, et al. Abrogation of the circadian nuclear receptor rev-erb α exacerbates 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neurodegeneration [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(8): 742-52.
- [99] XING C, ZHOU Y, XU H, et al. Sleep disturbance induces depressive behaviors and neuroinflammation by altering the circadian oscillations of clock genes in rats [J]. *Neurosci Res*, 2021, 171: 124-32.
- [100] LEE J, KIM D E, GRIFFIN P, et al. Inhibition of rev-erbs stimulates microglial amyloid-beta clearance and reduces amyloid plaque deposition in the 5xfad mouse model of alzheimer's disease [J]. *Aging cell*, 2020, 19(2): e13078.
- [101] KOU L, CHI X, SUN Y, et al. Circadian regulation of microglia function: Potential targets for treatment of Parkinson's Disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 95: 102232.
- [102] CHEN X, FIRULYOVA M, MANIS M, et al. Microglia-mediated T cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy [J]. *Nature*, 2023, 615(7953): 668-77.