

中枢肥大细胞在脑功能和行为调节中的作用*

张帆^{1,2} 雍武¹ 邵枫³ 王玮文¹

(¹中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

(²中国科学院大学, 北京 100039) (³北京大学心理系, 北京 100871)

摘要 已知肥大细胞作为免疫细胞在过敏反应和炎症疾病中发挥重要作用。肥大细胞在中枢亦有表达, 但对其作用了解不足。新近的研究发现中枢肥大细胞在脑功能和行为调节中发挥重要的内源性平衡作用。一方面, 中枢肥大细胞在维持相关脑区发育、正常神经活动, 以及动机、情绪和认知等多种行为中发挥保护性作用, 各种应激条件诱导的中枢肥大细胞表达和活动改变参与脑和行为的适应性反应过程。另一方面, 中枢肥大细胞过度激活或者过度抑制都可导致脑功能和行为异常, 并参与某些免疫相关身心疾病的病理过程。体外神经解剖学和功能学研究证据提示中枢肥大细胞与神经系统间存在结构性和功能性相互作用网络。肥大细胞和神经组织间通过形成类似突触的结构性联系直接影响相邻细胞的活动。肥大细胞还可以通过脱颗粒释放多种生物活性介质调节神经活动, 同时表达多种受体接受脑内免疫性和神经性分子调节。但是目前对于中枢肥大细胞-神经系统相互作用的认识主要基于体外研究, 其在脑内相互作用方式及其与特定脑区功能和行为表型的关系所知甚少, 开展相关研究可以为认识脑与行为的神经免疫调节机制提供新的视角。

关键词 肥大细胞; 中枢神经系统; 行为; 情绪; 认知; 神经免疫

分类号 B845

作为一种免疫细胞, 1879年 Paul Ehrlich 首先描述了人类肥大细胞(mast cell, MC)的组织化学和形态特性(Pang, Letourneau, Rozniecki, Wang, & Theoharides, 1996)。肥大细胞最为人所熟知的功能是在免疫球蛋白 E (immunoglobulin type E, IgE) 相关的过敏反应和炎症疾病中发挥重要作用(Silverman, Asarian, Khalil, & Silver, 2002; Theoharides et al., 2012; Theoharides & Cochrane, 2004)。由于血脑屏障的存在, 大脑一直被认为是独立于免疫系统之外的组织(Silver, Silverman, Vitković, & Lederhendler, 1996)。自上世纪五六十年代, 一系列的研究证实中枢神经系统中也存在肥大细胞(Pang et al., 1996; 常晓兰, 冯广友, 2003)。近年来, 有关中枢肥大细胞在脑功能与认

知和情绪等高级心理过程调节中的作用开始受到极大关注并获得一系列重要发现, 本文将综述相关研究进展。

1 中枢肥大细胞的来源和分布特征

1.1 中枢肥大细胞的来源

已知外周肥大细胞源于骨髓干细胞, 随血液循环到达定居组织后分化成熟。对于中枢肥大细胞的最初来源目前仍然存在争议。一些研究者认为, 中枢和外周肥大细胞的来源是一致的, 都是来源于骨髓造血干细胞, 经血液运输透过血管壁进入脑(Pinelli, Santillo, Baccari, Monteforte, & Rastogi, 2010)。与此一致, 成年小鼠的骨髓的确发现了肥大细胞的前体细胞的存在(Chen, Grimbaldston, Tsai, Weissman, & Galli, 2005)。通过血液注射的方式将标记后的肥大细胞注入宿主大鼠或小鼠中, 可以在其脑中检测到标记细胞(Nautiyal, Liu, Dong, & Silver, 2011)。然而, 另外一些研究则提示中枢肥大细胞可能发源于脑而非骨髓。支持这一观点的证据首先来自于对大鼠胚

收稿日期: 2014-01-17

* 国家自然科学基金(No. 91132728)、中国科学院(KSCX2-EW-J-8, KJZD-EW-L04)和中国科学院心理健康重点实验室、中国科学院心理研究所支持。

通讯作者: 王玮文, E-mail: wangww@psych.ac.cn

胎发育过程的研究。在胚胎期 15 天左右, 肥大细胞前体首先出现在脑中而不是血液循环系统(Lambracht-Hall, Dimitriadou, & Theoharides, 1990)。这是目前有关肥大细胞源于脑而非骨髓的关键性证据。另外, 从发育的时程来看, 以大鼠为例, 在出生后 0~7 天, 肥大细胞主要分布在硬脑膜中, 在海马中也有少量分布; 出生后 8~11 天, 肥大细胞开始在丘脑出现, 海马结构中的肥大细胞逐步增加; 出生后 11~15 天, 硬脑膜的肥大细胞数量急剧下降, 减少到之前的 74%, 海马中肥大细胞的数量也开始下降, 而丘脑的肥大细胞数量开始上升(Ibrahim, Al-Wirri, & Bahuth, 1979)。与此同时硬脑膜肥大细胞的凋亡检测发现, 只有 5%左右的肥大细胞是由于凋亡而损失, 因此凋亡并非肥大细胞数量下降的主要原因(Khalil et al., 2007), 更可能是肥大细胞在各部位的迁移造成。Lambracht-Hall 等人提出中枢肥大细胞有可能是沿着脑膜、海马伞、丘脑的路径迁移。而出生后 12 天左右出现在间脑和脉络丛的肥大细胞主要源于硬脑膜肥大细胞的迁移和再分布, 因此脑中的肥大细胞的来源和硬脑膜一样, 都是来自于神经板(Lambracht-Hall, Konstantinidou, & Theoharides, 1990)。

上述研究证据提示中枢肥大细胞可能存在脑和骨髓干细胞分化两种来源。在胚胎发育阶段中枢肥大细胞最初来源于脑, 随着个体发育阶段的不断推进以及血液循环系统的成熟, 另一条途径即骨髓造血干细胞经血液运输至脑并完成分化的新途径开始启动。但这一推测尚需要进一步的研究澄清。

1.2 中枢肥大细胞的表达和分布

中枢不同发育阶段和不同类型的肥大细胞的构成成分存在差异, 可以通过选择不同方法鉴别其解剖学分布特征(Zhuang, Silverman, & Silver, 1999)。一般来说, 中枢肥大细胞的表达数量明显少于神经细胞, 胶质细胞和其它脑内细胞(Kiernan, 1976)。不同种系动物中枢肥大细胞的表达数量存在明显差异, 在哺乳动物脑中表达最多, 在两栖动物和鸟类中表达较少, 在某些鱼类物种的中枢神经系统中甚至没有肥大细胞(Pinelli et al., 2010)。从分布位置看, 脊椎动物的中枢肥大细胞在硬脑膜、脉络丛等结缔组织和脑实质中均有分布, 但存在明显种系差异。例如, 两栖动物蛙

的中枢肥大细胞分布仅限于硬脑膜和脉络丛, 在脑实质中没有分布(Monteforte et al., 2010; Pinelli et al., 2010)。环鸽的中枢肥大细胞除了分布在硬脑膜和脉络丛, 缰核也是重要的分布区域(Zhuang et al., 1999)。哺乳类(如啮齿类)动物的中枢神经系统中, 肥大细胞在硬脑膜、脉络丛等结缔组织和脑实质中也分布广泛(Pang et al., 1996)。因此从进化的角度来看, 肥大细胞在脑中呈现出一种表达数量逐步增加, 分布位置逐渐向脑实质扩散的演进趋势, 提示肥大细胞可能参与脑进化晚期事件的调节。

啮齿类动物是最常用的实验动物之一。其中枢肥大细胞在脑膜、脉络膜等结缔组织以及脑实质中广泛分布。脑实质中的肥大细胞主要分布于间脑的丘脑, 下丘脑, 缰核和海马等区域, 其中在丘脑和海马的分布最多(Hendrix et al., 2006; Moura et al., 2012)。在丘脑中, 肥大细胞主要集中在丘脑背侧核, 腹侧核, 和室旁核等侧部区域, 而在丘脑网状核等正中结构较少分布且存在两侧分布的不对称性(Larson, Thomas, McElhose, & Kovács, 2011)。缰核的肥大细胞主要分布在其后部和中部(Khalil et al., 2007)。这种分布的生物学意义目前还不清楚。其中脑实质中血管分布特征可能是一个重要影响因素。肥大细胞在血管周围多成簇密集出现, 而其他部位则为散在分布(Zhuang, Silverman, & Silver, 1997)。

上述中枢肥大细胞的分布特征提示尽管其表达数量少, 但是其激活可能影响神经、血管(包括血管, 小血管和血管周围结构)、神经元、胶质细胞等多结构活动, 从而发挥广泛的生物学作用。

2 中枢肥大细胞对脑功能的影响

首先, 中枢肥大细胞参与调节神经发育过程, 其表达数量和部位及其活动水平在不同发育阶段的波动与相应脑发育事件相关。以海马为例, 如大鼠的海马齿状回颗粒细胞层在出生后 6 天左右达到神经发生的高峰, 与此同时出生后 8 天左右海马结构中的肥大细胞开始逐步增长(Danglot, Triller, & Marty, 2006)。肥大细胞基因敲除小鼠的海马发育异常, 表现在与野生型小鼠相比海马齿状回体积减少, 新生细胞数减少。而这种肥大细胞缺失所带来的影响在肥大细胞分布较少的室管膜下层却并未出现(Nautiyal & Silver, 2010)。这些

研究从时间和空间两方面均证实海马肥大细胞在其发育过程中发挥重要作用。进一步的研究发现肥大细胞可能通过释放神经营养性介质如神经生长因子(NGF)和五羟色胺,以及介导脑内胶质细胞释放的神经营养因子(BDNF)释放等途径发挥神经保护和促进神经元生长发育的作用(Korkmaz et al., 2010; Yuan et al., 2010)。与此一致,注射五羟色胺选择性重摄取抑制剂增加脑内 5-HT 水平可以逆转肥大细胞敲除所导致的海马结构性损害和空间认知功能损伤(Nautiyal et al., 2012)。除此以外,中枢肥大细胞还参与调节神经细胞活动水平。例如体外研究发现肥大细胞脱颗粒剂 C48/80 能够增强丘脑神经元兴奋性(Kovács, Hernádi, & Wilhelm, 2006);肥大细胞介导 NMDA 受体对海马神经元的兴奋性调节作用(Skaper, Facci, Kee, & Strijbos, 2001)。这也与肥大细胞主要在丘脑和海马的分布特征一致。

其次,中枢肥大细胞参与调节应激反应。各种内外环境改变可以诱发脑的适应性反应以维持稳态/平衡(Li et al., 2008)。跨物种研究显示,中枢肥大细胞对各种免疫性和非免疫性内外环境刺激都非常敏感。多种心理和生理性应激都能导致中枢肥大细胞表达、分布和活动水平改变(Gellera et al., 2008; Subramanian, Crabtree, & Acharya, 2008)。同时随着应激类型的不同其变化也存在差异。例如社会性应激是一类最常见的应激刺激,包括社会隔离,社会挫败和同伴关系变动等多种类型。虽然各种社会应激都能影响中枢肥大细胞表达和分布,但社会隔离导致丘脑和下丘脑肥大细胞数量减少(Bugajski, Chlap, Gadek, & Bugajski, 1994),而社会从属压力却导致丘脑,下丘脑以及缰核区域肥大细胞数量增加(Cirulli, Pistillo, de Acetis, Alleva, & Aloe, 1998)。据推测这可能与应激对唤醒水平的不同影响有关。通常社会隔离降低个体唤醒水平而社会从属压力则增加个体唤醒水平。与此一致,抚摸在降低大鼠应激反应水平(唤醒水平)的同时使丘脑肥大细胞数量减少(Persinger, 1980)。发育早期如新生期抚摸处理持久改变成年动物中枢肥大细胞的分布(Manni, Micera, Pistillo, & Aloe, 1998)。下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴是最重要的应激系统,参与行为、神经内分泌和免疫等应激反应不同方面调节。已有研究表明 HPA

轴和中枢肥大细胞间存在相互调节作用。应激启动因子促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing hormone, CRH)可以通过肥大细胞膜受体调节其表达数量和脱颗粒反应(Kulka, Sheen, Tancowny, Grammer, & Schleimer, 2008; Theoharides et al., 2004)。反过来,中枢肥大细胞脱颗粒又可以激活 HPA 轴反应。中枢注射 IgE 或肥大细胞脱颗粒剂 C48/80 诱发 HPA 轴反应增强和糖皮质激素释放增加(Bugajski, Chlap, Bugajski, & Borycz, 1995),上述效应可以被 CRH 抗体或者组胺 H1 受体拮抗剂阻断(Matsumoto, Inoue, Tsuchiya, Shimada, & Aikawa, 2004)。这些提示中枢肥大细胞可能作为应激感受器通过脱颗粒过程释放组胺和 CRH 从而激活 HPA 轴参与应激反应调节。

第三,中枢肥大细胞活动异常与某些疾病病理过程有关。以往的研究大多关注其在神经免疫性疾病中的作用。例如多发性硬化(MS)是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘为特征的慢性疾病,病理变化包括血脑屏障破坏,脑内炎症细胞过度聚集以及相关部位的神经损伤等(Theoharides & Cochrane, 2004)。实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)是该疾病的动物模型之一(Esposito et al., 2002)。多发性硬化患者和模型动物研究都发现中枢肥大细胞数量和肥大细胞源性的物质(包括多种细胞因子和化学介质)释放增加在上述病理过程中起着直接或间接作用(Walker, Hatfield, & Brown, 2012)。EAE 大鼠脑组织中肥大细胞脱颗粒的比例在疾病发作之前就有很大程度地提高,而且其数量也随着疾病发作而上升(Kim, Jeoung, & Ro, 2010)。肥大细胞稳定剂(抑制脱颗粒)或激活剂(促进脱颗粒)分别减轻或加重人类患者及模型动物的 MS/EAE 症状(Brown & Hatfield, 2012)。与此一致,肥大细胞敲除小鼠表现出更轻的 EAE 症状,而补充肥大细胞将恢复其疾病易感性(Gregory, Robbie - Ryan, Secor, Sabatino, & Brown, 2005)。但是硬脑膜补充 TNF- α 缺乏的肥大细胞却无法达到同样的效果,提示肥大细胞来源的 TNF- α 在多发性硬化病理改变中的作用(Christy, Walker, Hessner, & Brown, 2013)。除了神经免疫性疾病,近年来精神疾病的免疫功能失调假说开始受到关注与重视。抑郁症和焦虑症普遍存在免疫功能失调。最近的研究发现肥大细胞基因敲除动物表现出海马结构和功能异常,更高的焦虑水平

和空间认知功能障碍,抗抑郁药物可以逆转或改善上述改变(Nautiyal et al., 2012)。这些提示中枢肥大细胞与情绪疾病病理改变密切相关,可能是未来情绪疾患神经免疫机制研究的一个方向。

总的来说,中枢肥大细胞可能在脑功能调节中发挥一种内源性平衡作用。一方面中枢肥大细胞在维持相关脑区发育和正常神经活动中发挥保护性作用,各种应激条件诱导中枢肥大细胞活动改变参与脑的适应性反应过程。另一方面中枢肥大细胞的过度激活或抑制又会导致脑功能损伤,成为某些疾病神经损害发生的重要病理基础。

3 中枢肥大细胞对行为的影响

近年来,随着转基因技术发展和新药物开发,中枢肥大细胞在行为调节中的作用获得了一些重要的发现。首先,中枢肥大细胞参与焦虑情绪调节。高架十字迷宫和旷场测试是最常见的实验动物一般性焦虑行为检测方法。脂多糖 LPS 是肥大细胞的强力激活剂,脑内注射 LPS 诱发肥大细胞脱颗粒可以显著增加焦虑样行为,而肥大细胞稳定剂色甘酸二钠明显减轻上述反应(Nava & Caputi, 1999)。直接注射肥大细胞脱颗粒剂 C48/80 能够增加野生型小鼠而非肥大细胞敲除小鼠的焦虑样行为(Ikarashi & Yuzurihara, 2002),提示脑内肥大细胞过度激活介导焦虑情绪。另一方面,肥大细胞基因敲除小鼠与野生型对照小鼠相比焦虑样行为也明显增加,中枢而非外周给予野生型小鼠肥大细胞稳定剂(脱颗粒抑制剂)色甘酸二钠同样增加焦虑样行为(Nautiyal, Ribeiro, Pfaff, & Silver, 2008)。综合上述研究证据提示中枢肥大细胞活动过度抑制或过度激活都伴随焦虑样行为增加,提示其在焦虑情绪调节中发挥内源性平衡作用。

其次,中枢肥大细胞参与认知功能调节。肥大细胞在海马高表达。肥大细胞敲除小鼠表现出明显的海马相关认知功能损伤。例如肥大细胞敲除小鼠与野生型对照组小鼠相比在八臂迷宫测试训练阶段成绩并无差异,但在反转学习阶段更少犯错,表明基因敲除小鼠的空间记忆能力减弱。在 Morris 水迷宫测试中,肥大细胞敲除小鼠在训练阶段的潜伏期显著长于对照组,测查阶段在目标象限停留的时间也显著低于对照组,提示空间学习和记忆能力受损。这些损伤可能与海马尤其

是齿状回神经发生降低有关,通过慢性 SSRI 氟西汀治疗恢复齿状回神经发生可以改善上述认知功能异常(Nautiyal et al., 2012)。与此一致,老龄化研究发现中枢肥大细胞的数量随着年龄的增加逐渐减少,伴随海马空间认知能力降低(Dropp, 1976)。海马产生的 LTP 一直以来都被认为是学习和记忆的生理基础。肥大细胞所分泌的多种细胞因子都可以改变海马突触性质并影响 LTP 的产生(Jankowsky & Patterson, 1999)。例如海马 CA1 区肥大细胞激活增加内源性兴奋性氨基酸释放并导致海马 LTP 增强(Aniksztejn, Charriaut-Marlangue, Roisin, & Ben-Ari, 1990)。另外,一些神经免疫性疾病患者和模型动物中枢肥大细胞活动异常,同时伴随情绪和认知功能障碍(Tonelli et al., 2009)。例如多发性硬化症患者中枢肥大细胞过度激活,有大约 50%~60%的患者同时伴有抑郁焦虑症状(Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Feinstein, 2006)。同时,患者在信息加工速度,注意,记忆,执行功能和等方面也表现出不同程度的认知损伤(Feinstein, 2006)。其中视觉记忆和信息加工速度方面的损伤最为普遍,达到了 50%以上,而 17% 患者出现执行功能损伤(Chiaravalloti et al., 2008)。另一种神经免疫性疾病——肥大细胞增多症也同时伴有较高比例的抑郁焦虑症状发生和认知功能损伤(Moura et al., 2012)。上述研究证据提示中枢肥大细胞在认知调节中发挥内源性平衡作用,其活动过度抑制或过度激活都导致认知功能损害。

第三,肥大细胞参与本能动机行为如性和摄食活动调节。性腺类固醇释放可以导致中枢肥大细胞表达增加(Silver et al., 1996)。例如配对后雄性大鼠脑中的肥大细胞表达总量明显升高(Yang, Chien, & Lu, 1999)。处于发情期中的雌性小鼠,其脑中的肥大细胞表达增加且主要集中在丘脑腹后外侧核以及丘脑后核等接收来自于生殖器官的躯体感觉信息的区域(Kovacs & Larson, 2006)。Asarian, Yousefzadeh 等人的系统研究发现,对雄性个体而言,性成熟的雌性个体是一个复杂而综合的刺激源,雌性个体的行为表现,激素水平及嗅觉视觉方面的信息都是引发雄性个体肥大细胞数目增加的关键因素(Asarian, Yousefzadeh, Silverman, & Silver, 2002)。具有催情作用的化学感觉信号明显增加雌性草原田鼠中枢肥大细胞表

达(Kriegsfeld et al., 2003)。此外,肥大细胞参与摄食行为调节。肥大细胞脱颗粒剂抑制摄食活动,而肥大细胞稳定剂色甘酸钠或组胺受体拮抗剂则逆转上述改变,提示肥大细胞激活导致的组胺释放增加参与介导摄食抑制(Gay, Ressayre, Garcia-Villar, Bueno, & Fioramonti, 2003)。

第四,中枢肥大细胞还参与自发活动,社交活动等行为调节。有研究显示小鼠的活动水平与脑膜肥大细胞的活动状态显著相关(Larson et al., 2011)。肥大细胞稳定剂色甘酸钠抑制纳络酮诱导的吗啡依赖小鼠的精神兴奋性运动(Leza, Lizasoain, San Martín-Clark, & Lorenzo, 1992),拮抗束缚应激诱导的探索行为和社交行为减少(Manchanda, Jaggi, & Singh, 2011)。

综合上述研究,与中枢肥大细胞在脑活动中的内源性平衡作用一致(Finkelman & Wills-Karp, 2008),其行为调节效应也表现出“过犹不及”的特点,即中枢肥大细胞活动过度抑制或过度激活都导致情绪和认知功能等行为异常。但肥大细胞如何参与特异性行为改变及其作用的神经基础目前尚不清楚。

4 中枢肥大细胞—神经系统相互作用途径

中枢肥大细胞通过何种途径参与脑与行为的调节呢?解剖学和药理学研究表明中枢肥大细胞和神经系统间存在着结构性和功能性的相互作用联系。一方面肥大细胞和一些神经组织间通过形成类似突触的结构可以直接影响相邻细胞的活动。另一方面,肥大细胞通过脱颗粒释放多种生物活性介质调节神经系统活动,同时表达多种受体接受脑内免疫性和神经性信号调节,从而构成了中枢肥大细胞与神经系统间的相互作用网络。

4.1 中枢肥大细胞介质和膜受体

中枢肥大细胞能够合成并释放多种生物活性介质调节神经系统的活动,包括脱颗粒方式释放介质产生的快速(数分钟内)反应和通过合成新介质产生的慢速(随后的数小时内)反应。首先,肥大细胞合成释放多种生物胺类物质,如组胺和五羟色胺(serotonin, 5-HT) (Edvinsson, Cervos-Navarro, Larsson, Owman, & Ronnberg, 1977)。脑内的组胺主要有神经元、肥大细胞、神经胶质细胞和血管内皮细胞 4 个来源(Dere et al., 2010)。不同脑区组

胺的来源存在差异。药理学和转基因等多种方法证实丘脑中的组胺主要由肥大细胞释放,占其总组胺水平的 90%。在全脑范围内,肥大细胞来源的组胺则占到了总量的 50% (Sugimoto et al., 1995)。因此肥大细胞合成释放的组胺是脑内组胺的重要来源。除了参与过敏反应以及炎症反应(Dimitriadou et al., 1997),研究还发现组胺参与脑功能和行为调节。例如阿尔兹海默患者脑和认知功能损害与脑内组胺水平显著升高有关,该作用可能通过激活 NMDA 受体增强谷氨酸能兴奋性毒性作用导致的神经元凋亡介导(Dere et al., 2010; Passani, Bacciottini, Mannaioni, & Blandina, 2000),组胺酶可以降低这种影响(Skaper et al., 2001)。老年大鼠脑功能损害与中枢肥大细胞的组胺含量也随着年龄的增长而提高(Fernández- Novoa & Cacabelos, 2001)。这些都提示过度组胺释放可能参与脑功能损害。5-HT 是一类重要的神经递质,参与情绪,认知等多种行为调节。脑内 5-HT 主要有 5-HT 能神经元和肥大细胞两个来源(Lambracht-Hall, Konstantinidou et al., 1990)。肥大细胞可以合成释放 5-HT,后者又可以通过肥大细胞膜上表达的 5-HT 受体调节其活动(Marathias, Lambracht-Hall, Savala, & Theoharides, 1991)。肥大细胞敲除动物表现出严重的海马神经发生障碍和认知功能损伤,慢性腹腔给与 5-HT 重摄取抑制剂氟西汀增加脑内 5-HT 水平可以恢复上述改变,提示肥大细胞来源的 5-HT 在海马发育和正常活动中发挥重要作用(Nautiyal et al., 2012)。其次,肥大细胞包含多种细胞因子和化学因子,如多种促炎性细胞因子,包括白介素 1 和 6(interleukins 1 and 6),肿瘤凋亡因子- α (tumor necrosis factor- α)和 γ -干扰素(interferon- γ)等,白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor),转移生长因子(transforming growth factor)等。这些介质影响中枢炎症反应,神经细胞和胶质细胞活动以及血脑屏障通透性等(Christy, Walker, Hessner, & Brown, 2013; Kim, Hong, & Ro, 2011; Sayed, Christy, Walker, & Brown, 2010)。第三,肥大细胞还合成其他生物活性分子,如神经肽类(如 CRH, P 物质),神经生长因子(如 NGF)和 NO 等。这些介质参与脑和行为调节(Matsumoto, Inoue, Tsuchiya, Shimada, & Aikawa, 2008)。

中枢肥大细胞还可以通过其细胞膜上表达的

多种受体接受脑内其它神经性和免疫性分子调节。目前已知的肥大细胞膜受体包括：多种免疫分子(如 IgE 抗原, 细胞因子等)受体, 各种蛋白酶(如类胰蛋白酶)受体, 神经肽类(如 P 物质)受体, 神经营养因子(如 BDNF)受体, 内分泌激素(如性激素)受体, 以及生物胺(如 5-HT)受体等(Crivellato & Ribatti, 2010; Skaper, Giusti, & Facci, 2012; Stone, Prussin, & Metcalfe, 2010)。这些受体使得脑内多种神经性和免疫性分子可以调节肥大细胞活动。

4.2 中枢肥大细胞与神经细胞的相互作用

首先, 肥大细胞和神经细胞间有解剖结构上的密切联系(Rozniecki, Dimitriadou, Lambracht-Hall, Pang, & Theoharides, 1999)。例如肥大细胞和神经组织间存在 20 nm 或者更少的类似突触连接的通讯微结构, 这种联系主要通过细胞粘附分子维持(Furuno et al., 2012)。细胞粘附分子-1(cell adhesion molecule-1, CADM1)在中枢神经细胞和肥大细胞上均有表达(Forsythe & Bienenstock, 2012), 体外研究证实 CADM1 在成熟海马神经细胞表达并对肥大细胞有强烈黏附作用(Hagiyama et al., 2011)。Paul Forsythe 等人认为, 随着中枢神经系统的成熟, CADM1 在中枢神经元上的表达逐步提高, 这有可能是肥大细胞在中枢神经系统发育过程中其分布情况逐渐发生变化的一个重要原因(Forsythe et al., 2012)。

除了结构性联系, 肥大细胞和神经细胞可以通过多种激活信号和受体进行双向联系(Suzuki, Furuno, Okamoto, Teshima, & Nakanishi, 2007)。肥大细胞脱颗粒后释放的介质与邻近脑区相应受体结合调节神经细胞活动。例如肥大细胞释放类胰蛋白酶与蛋白酶激活受体(proteinase-activated receptors)结合直接激活丘脑神经细胞活动(Steinhoff et al., 2000), 释放促炎性细胞因子 TNF- α 和神经生长因子 NGF 降低丘脑神经细胞放电阈值增强其反应性(Van Houwelingen et al., 2002), 释放 5-HT 参与海马神经细胞再生和细胞凋亡调节(Nautiyal et al., 2012)。同时, 神经细胞释放的神经递质, 如神经肽 P 物质可以与肥大细胞膜上的相应受体结合刺激其脱颗粒过程(Suzuki, Suzuki, Furuno, Teshima, & Nakanishi, 2004)。

已有研究表明分布在硬脑膜的肥大细胞与肽能感觉神经纤维间存在多途径相互联系。神经肽

可以激活肥大细胞, 被激活的肥大细胞通过释放介质如组胺与神经细胞上的组胺受体结合, 抑制其活动, 形成了一种负反馈环路调控中枢肥大细胞的活动。某些神经免疫性疾病如多发性硬化症患者该环路负反馈抑制异常, 伴随肥大细胞活动水平的异常升高和促炎因子的过度释放, 从而导致中枢神经系统炎症反应及其引发的神经元脱髓鞘和损伤(Dimitriadou et al., 1997)。

4.3 中枢肥大细胞与胶质细胞的相互作用

胶质细胞是中枢神经系统中的非神经元细胞, 主要包括小胶质细胞和星形胶质细胞。中枢肥大细胞和胶质细胞都能够释放多种免疫因子, 是免疫系统和神经系统相互连接的重要细胞(Skaper & Facci, 2012; Skaper, et al., 2012)。在中枢神经系统中, 小胶质细胞既表现出神经保护性的一面又表现出神经损伤性的一面。一方面小胶质细胞参与了中枢炎症反应对于脑结构的毒性影响, 另一方面小胶质细胞还具有髓鞘修复的作用(Skaper, et al., 2012)。在这一点上, 肥大细胞与它非常相似。脑损伤或应激可以刺激肥大细胞通过分泌细胞因子、激活胶质细胞、启动炎症反应形成对神经系统的二次损伤; 同时, 肥大细胞可以通过分泌 NGF, 调节分泌 BDNF 实现神经保护的作用(Korkmaz et al., 2010)。

研究表明肥大细胞和胶质细胞之间也存在着结构性和功能性相互联系(Medic et al., 2008; Skaper et al., 2012)。例如, 体外研究发现小胶质细胞激活分泌的 IL-33 可以与肥大细胞上相应受体结合导致其激活释放 IL-6, IL-13 和单核细胞化学引诱物蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1)等免疫分子释放, 这些介质反过来又可以调节小胶质细胞活动(Osipchuk & Cahalan, 1992)。与此类似, 肥大细胞释放的各种蛋白酶如丝氨酸蛋白酶和类胰蛋白酶分别诱导小胶质细胞释放 BDNF 和促炎性介质如 TNF- α , IL-6 和活性氧粒子(reactive oxygen species, ROS)等, 这些介质反过来上调肥大细胞活动和 TNF- α 释放(Zhang, Yang, & He, 2010; Zhang, Zeng, Yang, Hu, & He, 2012)。这种双向调节不仅发生在肥大细胞和小胶质细胞之间, 肥大细胞还影响脑内沿着缰核丘脑边缘带的血管周围的星形细胞活动。体外研究显示星形胶质细胞维持大鼠中枢肥大细胞可变性, 二者共培养时星形细胞可以诱导肥大细胞脱颗粒释放组胺, 白

细胞三烯(leukotrienes)和细胞因子等介质(Kim et al., 2011; Kim et al., 2010), 同时星形细胞表达组胺等受体受肥大细胞释放介质的影响(Hösli, Hösli, Schneider, & Wiget, 1984)。尽管上述发现主要来自体外研究, 这些证据提示中枢肥大细胞和胶质细胞间存在多途径相互调节。

中枢肥大细胞-胶质细胞间调节异常与神经免疫性疾病有关(Kim et al., 2010)。例如神经退行性疾病主要表现在脑内肥大细胞活动水平异常升高以及类胰蛋白酶、促炎因子等介质过度释放, 后者能够激活小胶质细胞并促使其分泌促炎性免疫因子, 从而导致小胶质细胞介导的过度神经炎症反应和神经损伤(Zhang et al., 2012)。脑损伤如脑出血、脑缺血以及应激都会引发神经炎症反应。肥大细胞和胶质细胞都可以通过分泌细胞因子参与神经炎症, 引发神经损伤。新近的研究发现, 脑缺血后中枢肥大细胞的反应先于胶质细胞, TNF- α 阳性肥大细胞数量在第一小时内迅速增加, 而激活的胶质细胞的生长在 4 小时后才出现。并且, 由炎症引发的神经元死亡可以通过给予肥大细胞抑制剂得到恢复。在脑缺血 24 小时给予色甘酸起到的神经保护作用在色甘酸衰变后依然存在(Jin, Silverman, & Vannucci, 2009)。这些表明与胶质细胞相比肥大细胞在神经炎症反应中不仅反应更快, 而且对后继一系列神经炎症反应过程起到重要的启动作用。

总的来说, 目前研究发现中枢肥大细胞与神经元和胶质细胞间存在双向作用, 但上述发现大多来自体外研究, 二者在体内相互作用模式目前所知甚少。

5 总结与展望

总的来说, 中枢肥大细胞的分布特点使得其激活能够影响神经血管部位(包括血管、微血管和血管周围结构), 神经细胞和胶质细胞的活动, 从而发挥广泛的生物学效应。已有研究证据明确显示中枢肥大细胞在神经发育、脑功能, 以及情绪和认知等心理行为调节中发挥重要的内源性平衡作用。当肥大细胞过度激活时对脑和行为的负性影响可能与其引发的炎性反应和兴奋性毒性损伤有关; 而当肥大细胞缺失时对脑和行为的负性影响则可能与丧失其神经保护、神经营养作用有关。因此中枢肥大细胞活动过度抑制或过度激活都导

致脑功能和行为异常。神经解剖学和功能学研究表明中枢肥大细胞与神经系统间存在结构性和功能性的相互调节途径。但是目前对于中枢肥大细胞-神经系统相互作用的认识主要基于体外研究, 其在脑内相互作用方式及其与特定脑区功能和行为表型的关系并不清楚, 开展相关研究可以为认识脑与行为及某些神经精神疾病的神经免疫调节机制提供新的视角。

参考文献

- 常晓兰, 冯广友. (2003). 肥大细胞与神经系统的相互作用. *中国临床康复*, 7(22), 3110-3112.
- Anikstejn, L., Charriaut-Marlangue, C., Roisin, M. P., & Ben-Ari, Y. (1990). Long-term potentiation in the rat hippocampus induced by the mast cell degranulating peptide: Analysis of the release of endogenous excitatory amino acids and proteins. *Neuroscience*, 35(1), 63-70.
- Asarian, L., Yousefzadeh, E., Silverman, A.-J., & Silver, R. (2002). Stimuli from conspecifics influence brain mast cell population in male rats. *Hormones and Behavior*, 42(1), 1-12.
- Brown, M. A., & Hatfield, J. K. (2012). Mast cells are important modifiers of autoimmune disease: with so much evidence, why is there still controversy? *Frontiers in Immunology*, 3, 1-13.
- Bugajski, A. J., Chłap, Z., Bugajski, J., & Borycz, J. (1995). Effect of compound 48/80 on mast cells and biogenic amine levels in brain structures and on corticosterone secretion. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 46(4), 513-522.
- Bugajski, A. J., Chłap, Z., Gadek, M., & Bugajski, J. (1994). Effect of isolation stress on brain mast cells and brain histamine levels in rats. *Agents and Actions*, 41, C75-76.
- Chen, C.-C., Grimaldeston, M. A., Tsai, M., Weissman, I. L., & Galli, S. J. (2005). Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(32), 11408-11413.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
- Christy, A. L., Walker, M. E., Hessner, M. J., & Brown, M. A. (2013). Mast cell activation and neutrophil recruitment promotes early and robust inflammation in the meninges in EAE. *Journal of Autoimmunity*, 42, 50-61.
- Cirulli, F., Pistillo, L., de Acetis, L., Allewa, E., & Aloe, L. (1998). Increased number of mast cells in the central nervous system of adult male mice following chronic subordination stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 12(2),

- 123–133.
- Crivellato, E., & Ribatti, D. (2010). The mast cell: An evolutionary perspective. *Biological Reviews*, 85(2), 347–360.
- Danglot, L., Triller, A., & Marty, S. (2006). The development of hippocampal interneurons in rodents. *Hippocampus*, 16(12), 1032–1060.
- Dere, E., Zlomuzica, A., De Souza Silva, M. A., Ruocco, L. A., Sadile, A. G., & Huston, J. P. (2010). Neuronal histamine and the interplay of memory, reinforcement and emotions. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 209–220.
- Dimitriadou, V., Rouleau, A., Trung Tuong, M. D., Newlands, G. J. F., Miller, H. R. P., Luffau, G., ... Garbarg, M. (1997). Functional relationships between sensory nerve fibers and mast cells of dura mater in normal and inflammatory conditions. *Neuroscience*, 77(3), 829–839.
- Dropp, J. J. (1976). Mast cells in mammalian brain. *Cells Tissues Organs*, 94(1), 1–21.
- Edvinsson, L., Cervos-Navarro, J., Larsson, L.-I., Owman, C., & Ronnberg, A.-L. (1977). Regional distribution of mast cells containing histamine, dopamine, or 5-hydroxytryptamine in the mammalian brain. *Neurology*, 27(9), 878–883.
- Esposito, P., Chandler, N., Kandere, K., Basu, S., Jacobson, S., Connolly, R., ... Theoharides, T. C. (2002). Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303(3), 1061–1066.
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of Neurological Sciences*, 245(1–2), 63–66.
- Fernández-Novoa, L., & Cacabelos, R. (2001). Histamine function in brain disorders. *Behavioural Brain Research*, 124(2), 213–233.
- Finkelman, F. D., & Wills-Karp, M. (2008). Usefulness and optimization of mouse models of allergic airway disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(3), 603–606.
- Forsythe, P., & Bienenstock, J. (2012). The mast cell-nerve functional unit: A key component of physiologic and pathophysiologic responses. *Allergy and the Nervous System*, 98, 196–221.
- Furuno, T., Hagiyaama, M., Sekimura, M., Okamoto, K., Suzuki, R., Ito, A., ... Nakanishi, M. (2012). Cell adhesion molecule 1 (CADM1) on mast cells promotes interaction with dorsal root ganglion neurites by heterophilic binding to nectin-3. *Journal of Neuroimmunology*, 250(1), 50–58.
- Gay, J., Ressayre, L., Garcia-Villar, R., Bueno, L., & Fioramonti, J. (2003). Alteration of CCK-induced satiety in post- Nippostrongylus brasiliensis-infected rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(1), 35–42.
- Gellera, C., Colombrita, C., Ticozzi, N., Castellotti, B., Bragato, C., Ratti, A., ... Silani, V. (2008). Identification of new ANG gene mutations in a large cohort of Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*, 9(1), 33–40.
- Gregory, G. D., Robbie - Ryan, M., Secor, V. H., Sabatino, J. J., & Brown, M. A. (2005). Mast cells are required for optimal autoreactive T cell responses in a murine model of multiple sclerosis. *European Journal of Immunology*, 35(12), 3478–3486.
- Hösli, L., Hösli, E., Schneider, U., & Wiget, W. (1984). Evidence for the existence of histamine H1 and H2 receptors on astrocytes of cultured rat central nervous system. *Neuroscience Letters*, 48(3), 287–291.
- Hagiyaama, M., Furuno, T., Hosokawa, Y., Iino, T., Ito, T., Inoue, T., ... Ito, A. (2011). Enhanced nerve–mast cell interaction by a neuronal short isoform of cell adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology*, 186(10), 5983–5992.
- Hendrix, S., Warnke, K., Siebenhaar, F., Peters, E. M. J., Nitsch, R., & Maurer, M. (2006). The majority of brain mast cells in B10.PL mice is present in the hippocampal formation. *Neuroscience Letters*, 392(3), 174–177.
- Ibrahim, M., Al-Wir, M., & Bahuth, N. (1979). The mast cells of the mammalian central nervous system. III. Ultrastructural characteristics in the adult rat brain. *Acta Anatomica*, 104(2), 134–154.
- Ikarashi, Y., & Yuzurihara, M. (2002). Experimental anxiety induced by histaminergics in mast cell-deficient and congenitally normal mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 72(1–2), 437–441.
- Matsumoto, I., Inoue, Y., Tsuchiya, K., Shimada, T., & Aikawa, T. (2004). Degranulation of mast cells located in median eminence in response to compound 48/80 evokes adrenocortical secretion via histamine and CRF in dogs. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(4), R969–R980.
- Matsumoto, I., Inoue, Y., Tsuchiya, K., Shimada, T., & Aikawa, T. (2008). Stimulation of brain mast cells by compound 48/80, a histamine liberator, evokes renin and vasopressin release in dogs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(3), R689–R698.
- Jankowsky, J. L., & Patterson, P. H. (1999). Cytokine and growth factor involvement in long-term potentiation. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 14(4–5), 273–286.
- Jin, Y., Silverman, A. J., & Vannucci, S. J. (2009). Mast cells are early responders after hypoxia-ischemia in immature

- rat brain. *Stroke*, 40(9), 3107–3112.
- Khalil, M., Ronda, J., Weintraub, M., Jain, K., Silver, R., & Silverman, A.-J. (2007). Brain mast cell relationship to neurovasculature during development. *Brain Research*, 1171, 18–29.
- Kiernan, J. A. (1976). A comparative survey of the mast cells of the mammalian brain. *Journal of Anatomy*, 121(Pt 2), 303–311.
- Kim, D., Hong, G., & Ro, J. (2011). Signal pathways in astrocytes activated by cross-talk between of astrocytes and mast cells through CD40-CD40L. *Journal of Neuroinflammation*, 8(1), 1–16.
- Kim, D. Y., Jeoung, D., & Ro, J. Y. (2010). Signaling pathways in the activation of mast cells cocultured with astrocytes and colocalization of both cells in experimental allergic encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 185(1), 273–283.
- Korkmaz, O., Tunçel, N., Tunçel, M., Öncü, E., Şahintürk, V., & Çelik, M. (2010). Vasoactive intestinal peptide (VIP) treatment of parkinsonian rats increases thalamic gamma-aminobutyric acid (GABA) levels and alters the release of nerve growth factor (NGF) by mast cells. *Journal of Molecular Neuroscience*, 41(2), 278–287.
- Kovács, P., Hernádi, I., & Wilhelm, M. (2006). Mast cells modulate maintained neuronal activity in the thalamus in vivo. *Journal of Neuroimmunology*, 171(1–2), 1–7.
- Kovacs, K. J., & Larson, A. A. (2006). Mast cells accumulate in the anogenital region of somatosensory thalamic nuclei during estrus in female mice. *Brain Research*, 1114(1), 85–97.
- Kriegsfeld, L. J., Hotchkiss, A. K., Demas, G. E., Silverman, A.-J., Silver, R., & Nelson, R. J. (2003). Brain mast cells are influenced by chemosensory cues associated with estrus induction in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Hormones and Behavior*, 44(5), 377–384.
- Kulka, M., Sheen, C. H., Tancowny, B. P., Grammer, L. C., & Schleimer, R. P. (2008). Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology*, 123(3), 398–410.
- Lambracht-Hall, M., Dimitriadou, V., & Theoharides, T. C. (1990). Migration of mast cells in the developing rat brain. *Developmental Brain Research*, 56(2), 151–159.
- Lambracht-Hall, M., Konstantinidou, A. D., & Theoharides, T. C. (1990). Serotonin release from rat brain mast cells in vitro. *Neuroscience*, 39(1), 199–207.
- Larson, A. A., Thomas, M. J., McElhose, A., & Kovács, K. J. (2011). Spontaneous locomotor activity correlates with the degranulation of mast cells in the meninges rather than in the thalamus: Disruptive effect of cocaine. *Brain Research*, 1395, 30–37.
- Leza, J.-C., Lizasoain, I., San Martín-Clark, O., & Lorenzo, P. (1992). Role of sodium cromoglycate on analgesia, locomotor activity and opiate withdrawal in mice. *Psychopharmacology*, 107(4), 595–600.
- Li, S., Wang, C., Wang, W., Dong, H., Hou, P., & Tang, Y. (2008). Chronic mild stress impairs cognition in mice: From brain homeostasis to behavior. *Life Sciences*, 82(17), 934–942.
- Manchanda, R. K., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2011). Ameliorative potential of sodium cromoglycate and diethyldithiocarbamic acid in restraint stress-induced behavioral alterations in rats. *Pharmacological Reports*, 63, 54–63.
- Manni, L., Micera, A., Pistillo, L., & Aloe, L. (1998). Neonatal handling in eae-susceptible rats alters NGF levels and mast cell distribution in the brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16(1), 1–8.
- Marathias, K., Lambracht-Hall, M., Savala, J., & Theoharides, T. C. (1991). Endogenous regulation of rat brain mast cell serotonin release. *International Archives of Allergy and Immunology*, 95(4), 332–340.
- Monteforte, R., Pinelli, C., Santillo, A., Rastogi, R. K., Polese, G., & Baccari, G. C. (2010). Mast cell population in the frog brain: distribution and influence of thyroid status. *The Journal of Experimental Biology*, 213(10), 1762–1770.
- Moura, D. S., Sultan, S., Georgin-Lavialle, S., Barete, S., Lortholary, O., Gaillard, R., & Hermine, O. (2012). Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: Prevalence, features and correlations to Depression. *PLoS ONE*, 7(6), e39468.
- Nautiyal, K., & Silver, R. (2010). Mast cells influence hippocampal neurogenesis, emotionality and cognition. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24, S3.
- Nautiyal, K. M., Dailey, C. A., Jahn, J. L., Rodriguez, E., Son, N. H., Sweedler, J. V., & Silver, R. (2012). Serotonin of mast cell origin contributes to hippocampal function. *European Journal of Neuroscience*, 36(3), 2347–2359.
- Nautiyal, K. M., Liu, C., Dong, X., & Silver, R. (2011). Blood-borne donor mast cell precursors migrate to mast cell-rich brain regions in the adult mouse. *Journal of Neuroimmunology*, 240–241, 142–146.
- Nautiyal, K. M., Ribeiro, A. C., Pfaff, D. W., & Silver, R. (2008). Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18053–18057.
- Nava, F., & Caputi, A. P. (1999). Central effects of cromoglycate sodium salt in rats treated with lipopolysaccharide. *European Journal of Pharmacology*,

- 367(2-3), 351–359.
- Osipchuk, Y., & Cahalan, M. (1992). Cell-to-cell spread of calcium signals mediated by ATP receptors in mast cells. *Nature*, 359, 241–244.
- Pang, X., Letourneau, R., Rozniecki, J. J., Wang, L., & Theoharides, T. C. (1996). Definitive characterization of rat hypothalamic mast cells. *Neuroscience*, 73(3), 889–902.
- Passani, M. B., Bacciottini, L., Mannaioni, P. F., & Blandina, P. (2000). Central histaminergic system and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 107–113.
- Persinger, M. A. (1980). Handling factors not body marking influence thalamic mast cell numbers in the preweaned albino rat. *Behavioral and Neural Biology*, 30(4), 448–459.
- Pinelli, C., Santillo, A., Baccari, G. C., Monteforte, R., & Rastogi, R. K. (2010). Mast cells in the amphibian brain during development. *Journal of Anatomy*, 216(3), 397–406.
- Rozniecki, J. J., Dimitriadou, V., Lambracht-Hall, M., Pang, X., & Theoharides, T. C. (1999). Morphological and functional demonstration of rat dura mater mast cell–neuron interactions in vitro and in vivo. *Brain Research*, 849(1–2), 1–15.
- Sayed, B. A., Christy, A. L., Walker, M. E., & Brown, M. A. (2010). Meningeal mast cells affect early T cell central nervous system infiltration and blood-brain barrier integrity through TNF: A role for neutrophil recruitment? *The Journal of Immunology*, 184(12), 6891–6900.
- Silver, R., Silverman, A.-J., Vitković, L., & Lederhendler, I. I. (1996). Mast cells in the brain: Evidence and functional significance. *Trends in Neurosciences*, 19(1), 25–31.
- Silverman, A.-J., Asarian, L., Khalil, M., & Silver, R. (2002). GnRH, brain mast cells and behavior. In S. P. Ishwar (Ed.), *Progress in Brain Research*, 141, 315–325.
- Skaper, S. D., & Facci, L. (2012). Mast cell–glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3312–3325.
- Skaper, S. D., Facci, L., Kee, W. J., & Strijbos, P. J. (2001). Potentiation by histamine of synaptically mediated excitotoxicity in cultured hippocampal neurones: A possible role for mast cells. *Journal of Neurochemistry*, 76(1), 47–55.
- Skaper, S. D., Giusti, P., & Facci, L. (2012). Microglia and mast cells: Two tracks on the road to neuroinflammation. *The FASEB Journal*, 26(8), 3103–3117.
- Steinhoff, M., Vergnolle, N., Young, S., Tognetto, M., Amadesi, S., Ennes, H., ... Bunnett, N. W. (2000). Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nature Medicine*, 6(2), 151–158.
- Stone, K. D., Prussin, C., & Metcalfe, D. D. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2, Supplement 2), S73–S80.
- Subramanian, V., Crabtree, B., & Acharya, K. R. (2008). Human angiogenin is a neuroprotective factor and amyotrophic lateral sclerosis associated angiogenin variants affect neurite extension/pathfinding and survival of motor neurons. *Human Molecular Genetics*, 17(1), 130–149.
- Sugimoto, K., Maeyama, K., Alam, M., Sakurai, E., Onoue, H., Kasugai, T., ... Watanabe, T. (1995). Brain histaminergic system in mast cell-deficient (Ws/Ws) rats: Histamine content, histidine decarboxylase activity, and effects of (S) α -fluoromethylhistidine. *Journal of Neurochemistry*, 65(2), 791–797.
- Suzuki, A., Suzuki, R., Furuno, T., Teshima, R., & Nakanishi, M. (2004). N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(12), 1891–1894.
- Suzuki, R., Furuno, T., Okamoto, K., Teshima, R., & Nakanishi, M. (2007). ATP plays a role in neurite stimulation with activated mast cells. *Journal of Neuroimmunology*, 192(1), 49–56.
- Theoharides, T. C., Alysandratos, K. D., Angelidou, A., Delivanis, D. A., Sismanopoulos, N., Zhang, B., ... Kalogeromitros, D. (2012). Mast cells and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(1), 21–33.
- Theoharides, T. C., & Cochrane, D. E. (2004). Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *Journal of Neuroimmunology*, 146(1–2), 1–12.
- Theoharides, T. C., Donelan, J. M., Papadopoulou, N., Cao, J., Kempuraj, D., & Conti, P. (2004). Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(11), 563–568.
- Tonelli, L. H., Katz, M., Kovacsics, C. E., Gould, T. D., Joppy, B., Hoshino, A., ... Postolache, T. T. (2009). Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(6), 784–793.
- Van Houwelingen, A. H., Kool, M., de Jager, S. C. A., Redegeld, F. A. M., Van Heuven-Nolsen, D., Kraneveld, A. D., & Nijkamp, F. P. (2002). Mast cell-derived TNF- α primes sensory nerve endings in a pulmonary hypersensitivity reaction. *Journal of Immunology*, 168(10), 5297–5302.

- Walker, M. E., Hatfield, J. K., & Brown, M. A. (2012). New insights into the role of mast cells in autoimmunity: Evidence for a common mechanism of action? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(1), 57–65.
- Yang, M.-F., Chien, C.-L., & Lu, K.-S. (1999). Morphological, immunohistochemical and quantitative studies of murine brain mast cells after mating. *Brain Research*, 846(1), 30–39.
- Yuan, H., Zhu, X., Zhou, S., Chen, Q., Zhu, X., Ma, X., ... Shi, X. (2010). Role of mast cell activation in inducing microglial cells to release neurotrophin. *Journal of Neuroscience Research*, 88(6), 1348–1354.
- Zhang, H., Yang, H., & He, S. (2010). TNF increases expression of IL-4 and PARs in mast cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 26(3), 327–336.
- Zhang, S., Zeng, X., Yang, H., Hu, G., & He, S. (2012). Mast cell tryptase induces microglia activation via protease-activated receptor 2 signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 29(5–6), 931–940.
- Zhuang, X., Silverman, A. J., & Silver, R. (1997). Mast cell number and maturation in the central nervous system: influence of tissue type, location and exposure to steroid hormones. *Neuroscience*, 80(4), 1237–1245.
- Zhuang, X., Silverman, A. J., & Silver, R. (1999). Distribution and local differentiation of mast cells in the parenchyma of the forebrain. *The Journal of Comparative Neurology*, 408(4), 477–488.

The Role of Central Mast Cells in the Modulation of Brain Function and Behavior

ZHANG Fan^{1,2}; YONG Wu¹; SHAO Feng³; WANG Weiwen¹

(¹ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

(³ Department of Psychology, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Mast cells (MCs) are well studied for their roles in allergic and inflammatory disorders. MCs are also identified in the central nervous system (CNS), but have not been examined much. In recent years, growing evidence has shown that central MCs can modulate brain function and behavior in an endogenous homeostatic way. On the one hand, MCs exert protective effects on the development of related brain regions, the maintenance of neuronal activity, and various behaviors like motivation behavior, emotionality and cognition. The changes in the number and activity of central MCs under stressful conditions have relations with different limbs of stress response of brain and behavior. On the other hand, the hypo-activity or hyper-activity of MCs in immunity-related diseases or MCs transgenic animals both promote deleterious outcomes in brain function and behavior, which may be involved in the pathological process of some neuroimmune disorders. Anatomical and functional studies in vitro indicate that there exist bidirectional interactions between MCs and neural cells, including neurons and glial cells. Firstly, MCs and nerves are apposed with spatial gaps of 20 nm or less, an intimate interaction resembling synaptic junctions. Secondly, MCs and nerves also share common activating signals and receptors. On the one hand, MCs contain a variety of biologically active substances, which regulate the activity of the surrounding brain tissues when released through degranulation upon mast cell activation. On the other hand, there exist different kinds of receptors on mast cell membrane, through which MCs can be affected by neurological and immune signaling molecules in the brain. However, the current findings about the crosstalk between mast cell and the CNS are mainly based on studies in vitro. Until now, we know little about how bidirectional communication between mast cell and the CNS regulate brain and behavior in vivo, and its relationship with pathological processes in some immune related psychosomatic diseases. Further studies are needed to elucidate the neurobiology of brain mast cell, which might open new perspectives for the development of therapeutic targets in some neuropsychological diseases.

Key words: mast cells; central nervous system; behavior; emotion; cognition; neuroimmune