DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260204

泛素化修饰调控小胶质细胞功能参与神经系统疾病发生的研究进展

者静甜[1]，毛嘉玲[1]，虎珍珍[1]，张志勐[1]，李晓玲[2]*

［1. 兰州大学第二临床医学院，甘肃 兰州 730030；
2. 兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030］

【摘要】小胶质细胞是中枢神经系统中的固有免疫细胞，在免疫监视中起重要作用。泛素化修饰作为一种关键的翻译后修饰机制，与小胶质细胞的稳态维持、炎症反应和吞噬功能等密切相关，E3泛素连接酶和去泛素化酶可以通过多种方式调控小胶质细胞的功能，而小胶质细胞功能异常又影响多种神经系统疾病的发生发展。本文介绍泛素化修饰调控小胶质细胞功能的最新进展，总结相关信号通路，明确E3泛素连接酶和去泛素化酶在小胶质细胞功能调节中的靶点和机制，进一步探讨靶向泛素化修饰调控小胶质细胞功能治疗神经系统疾病的潜在作用。

【关键词】小胶质细胞；神经系统疾病；泛素化；E3泛素连接酶；去泛素化酶

中图分类号：R741 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965（2026）02-0024-10

Research progress on ubiquitination-mediated regulation of microglial function in pathogenesis of neurological disorders

Zhe Jingtian[1], Mao Jialing[1], Hu Zhenzhen[1], Zhang Zhimian[1], Li Xiaoling[2]*

(1. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】Microglia are innate immune cells of the central nervous system (CNS) that play a crucial role in immune surveillance. Ubiquitination, as a key post-translational modification mechanism, is closely involved in regulating microglial homeostasis, inflammatory responses, and phagocytic functions. E3 ubiquitin ligases (E3s) and deubiquitinating enzymes (DUBs) can modulate microglial function through multiple pathways, while microglial dysfunction contributes to the pathogenesis of various neurological disorders. This article reviews recent advances in ubiquitination-mediated regulation of microglial function, summarizes relevant signaling pathways, clarifies the targets and mechanisms of E3s and DUBs in microglial regulation, and further explores the potential therapeutic value of targeting the ubiquitination system to regulate microglial function for the treatment of neurological disorders.

【Keywords】Microglia; Neurological disorders; Ubiquitination; E3 ubiquitin ligase; Deubiquitinating enzymes

收稿日期：2025-10-13；**修回日期：**2025-12-17
基金项目：国家自然科学基金项目（82360254）；甘肃省自然科学基金项目（24JRRA359）；兰州市城关区科技人才创新创业项目（2023RCCX0012）
通信作者：李晓玲（1980-），女，甘肃武威人，主任医师，副教授，主要从事神经感染与免疫及神经康复研究，E-mail：ery_lixlery@lzu.edu.cn

小胶质细胞作为中枢神经系统（Central Nervous System，CNS）的主要免疫细胞，在维持脑内稳态、调节神经炎症、清除病原体和吞噬细胞碎片等方面发挥着重要作用[1-4]。在生理状态下，CNS中的小胶质细胞呈分枝状静息状态，负责巡查周围环境，执行免疫监视功能；当CNS受到损伤或感染时，小胶质细胞迅速激活，形态变为阿米巴样，并通过释放促炎因子（如IL-1β、IL-6、TNF-α等）、趋化因子和活性氧等物质参与病原体清除和组织修复，也可通过释放抗炎因子（如IL-4、IL-10等）介导炎症反应的负向调控，从而维持免疫应答的动态平衡[5-6]。然而，过度或持续的小胶质细胞激活会使平衡失衡，导致神经炎症失控，造成神经元损伤和突触功能异常，进而促进多种神经系统疾病的发生和发展，如帕金森病（Parkinson's Disease，PD）、阿尔兹海默症（Alzheimer's Disease，AD）、缺血性脑卒中（Ischemic Stroke，IS）和多发性硬化（Multiple Sclerosis，MS）等[7-11]。在健康个体中，小胶质细胞介导的促炎和抗炎反应处于平衡状态，一旦这种平衡被打乱，发生疾病的风险就会显著增加。

小胶质细胞的功能平衡依赖于细胞内关键蛋白的功能调控，而泛素化修饰作为一种重要且广泛存在的蛋白质翻译后修饰（Post-Translational Modification，PTM）方式，通过将泛素分子连接到底物蛋白上，对蛋白质的稳定性、活性、定位及相互作用进行调控[12]，进而成为调控小胶质细胞功能的核心机制。泛素化过程由一系列的酶促反应参与，包括E1泛素激活酶、E2泛素结合酶和E3泛素连接酶（E3 ubiquitin ligases，E3s）的级联反应，最终形成不同类型的泛素化链[13]。泛素化包括单泛素化和多泛素化修饰（见表1），后者通过自身7个赖氨酸残基（K6、K11、K27、K29、K33、K48、K63）与其N端甲硫氨酸残基连接，形成种类多样的多泛素链。其中，K48和K63是与小胶质细胞功能调控及神经系统疾病关联最密切的两种类型，二者在功能上呈现显著差异。K48是最常见的多泛素化形式，作为引导靶蛋白被26S蛋白酶体降解的主要信号[14]，在小胶质细胞中，K48泛素化主要通过降解关键功能蛋白，对细胞增殖、吞噬功能及炎症反应进行负向调控；而K63是第二常见的多泛素化方式，与K48不同，K63介导的多泛素化不参与蛋白降解，而是通过调控和激活多种细胞过程及信号转导通路，包括DNA修复、细胞周期、转录以及细胞内运输等参与非降解性的信号事件[15]，在小胶质细胞中，K63泛素化主要通过激活炎症信号通路、参与细胞骨架与细胞迁移的正向调控。去泛素化酶（Deubiquitinating Enzymes，DUBs）负责将泛素分子从底物蛋白上移除，逆转泛素化过程，防止底物蛋白降解[16]。泛素化修饰在小胶质细胞的功能调控中发挥着关键作用，通过调节小胶质细胞的增殖、迁移、炎症反应、焦亡和吞噬功能，影响神经系统的生理和病理过程[17]。

本文系统阐述泛素化修饰对小胶质细胞稳态维持、炎症反应和吞噬功能的调控机制，并探讨其在多种神经系统疾病中的作用，为理解小胶质细胞功能调控提供新视角，为神经系统疾病的治疗提供潜在靶点。

表1 不同类型泛素化链的生物学功能

Table 1 Biological functions of different types of ubiquitin chains

泛素化链类型	连接位点	生物学功能
单泛素化	任意泛素Lys	DNA修复、内吞作用、蛋白定位
K6	泛素Lys6	DNA修复
K11	泛素Lys11	细胞周期调控、内质网相关降解
K27	泛素Lys27	溶酶体定位
K29	泛素Lys29	调节AMPK相关蛋白激酶
K33	泛素Lys33	调节T细胞受体应答和AMPK相关蛋白激酶
K48	泛素Lys48	26S蛋白酶体降解
K63	泛素Lys63	信号传导、DNA修复、内吞作用

1 泛素化修饰对小胶质细胞的功能调控

小胶质细胞在CNS中扮演着免疫监视、组织修复、突触修剪等多重角色，其功能的精准调控对维持神经系统稳态至关重要[3-4]。泛素化作为一种广泛存在且高度保守的蛋白质PTM方式，近年来被发现通过靶向修饰小胶质细胞内众多关键蛋白，在小胶质细胞功能调控中发挥核心作用。下面将从稳态维

持、炎症反应及吞噬功能三个关键方面，深入探究泛素化修饰对小胶质细胞功能的调控机制（见图1）。

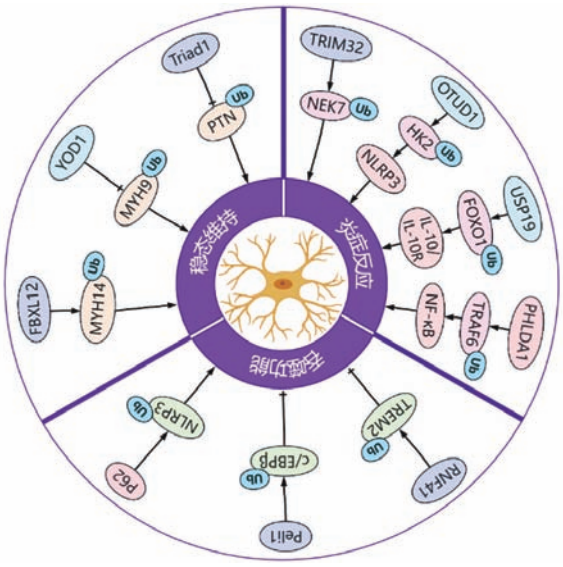


图1　泛素化修饰对小胶质细胞的功能调控

Figure 1　Regulation of microglial function by ubiquitination

1.1　泛素化修饰调控小胶质细胞的稳态维持

小胶质细胞的增殖、形态变化及迁移特性是发挥正常生理功能并维持CNS稳态的基础。泛素化修饰通过调节相关蛋白的稳定性和活性，在这些过程中发挥不可或缺的作用。小胶质细胞的形态和迁移能力与其功能密切相关，从静息态的分枝状转变为激活态的阿米巴样，使其具备了更强的迁移能力，是响应CNS内环境变化的重要特征。

FBXL12作为一种E3s，通过催化肌球蛋白重链（Myosin Heavy Chain，MYH）14的K63连接泛素化调控小胶质细胞的增殖和迁移，驱动小胶质细胞细胞骨架重组，使细胞丝状伪足数量增加、丝状伪足长度延长，从而增强小胶质细胞的迁移能力[18]。去泛素化酶YOD1可与维持小胶质细胞稳态的关键调节因子MYH9直接结合，通过去除MYH9上的K48泛素链维持其稳定性，从而介导小胶质细胞稳态，调控小胶质细胞的迁移和吞噬功能[19]。多营养因子（Pleiotrophin，PTN）是一种分泌性神经营养因子，在神经系统发育、损伤修复及稳态维持中发挥重要作用[20]，E3s MDM2通过促进PTN泛素化降低其蛋白水平，而E3s Triad1通过抑制MDM2可逆转这一过程，使PTN蛋白水平上调，进一步促进小胶质细胞增殖和神经营养因子的分泌[21-22]，从而实现神经保护效应。

1.2　泛素化修饰调控小胶质细胞炎症反应

小胶质细胞的活化及炎症反应在CNS的免疫防御和病理过程中发挥双刃剑作用。适度的炎症反应有助于清除病原体和受损组织，但过度或持续的炎症激活则会导致神经毒性，促使多种神经系统疾病的发生、发展[23]。泛素化修饰在小胶质细胞炎症信号通路的激活与调控中起核心作用，通过对关键信号分子的修饰，精细调节炎症反应。

E3s TRIM32对细胞焦亡进程具有负向调控作用，TRIM32可促进NEK7在K63位点的泛素化，导致NEK7的水平下调，阻断NEK7泛素化则逆转TRIM32对细胞焦亡的抑制作用[24]。卵巢肿瘤去泛素酶1（Ovarian Tumor Deubiquitinase 1，OTUD1）可通过催化己糖激酶2（Hexokinase 2，HK2）的K63泛素链修饰，触发线粒体膜上HK2与电压依赖性阴离子通道1的解离，使电压依赖性阴离子通道1发生寡聚化，进而介导的线粒体DNA的释放，激活NOD样受体蛋白3炎症小体（NOD-Like Receptor Protein 3，NLRP3）驱动的小胶质细胞焦亡和促炎细胞因子释放，最终导致神经元损伤和突触功能障碍[25]。泛素特异性蛋白酶（Ubiquitin-Specific Protease，USP）19是DUBs之一，定位于内质网（Endoplasmic Reticulum，ER），参与DNA损伤修复和ER相关蛋白降解等关键进程[26]，FOXO1作为IL-10的转录激活因子，可被USP19去泛素化修饰，进而增强其转录活性并促进下游IL-10/IL-10R1信号通路的活化[27]，从而调节小胶质细胞M1/M2极化。TNF受体相关因子6（TNF Receptor-Associated Factor 6，TRAF6）是调控免疫炎症信号通路的关键分子，可被K63多泛素化激活，从而导致NF-κB及MAPKs信号通路的激活[28]。PHLDA1能直接与TRAF6相互作用，通过增强TRAF6的K63位泛素化水平，正向调控NF-κB信号通路的活化，调控小胶质细胞的炎症反应[29]。

1.3　泛素化修饰调控小胶质细胞的吞噬功能

吞噬功能是小胶质细胞维持CNS稳态的重要机制之一，能够识别并清除凋亡细胞、病原体、受损的神经突触以及异常聚集的蛋白质等，对神经系统的发育、重塑和免疫防御至关重要。泛素化修饰在小胶质细胞吞噬功能的多个环节发挥着重要的调节作用。

髓系细胞触发受体2（Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2，TREM2）是小胶质细胞表面重要的吞噬受体，其功能异常会导致吞噬功能障碍。在Fmr1$^{-/-}$小鼠中，Fmr1缺失使小胶质细胞中延伸因子1α表达下调，作为RNF41的内源性抑制因子，延伸因子1α表达下降导致与E3s RNF41的结合解离，游离的RNF41活性异常激活，进而通过K48泛素链修饰小胶质细胞表面的TREM2，促进TREM2降解[30]，导致小胶质细胞吞噬功能受损。在AD小鼠

模型中，CCAAT/增强子结合蛋白β（CCAAT/Enhancer-Binding Protein Beta，C/EBPβ）是调控小胶质细胞吞噬功能的关键转录因子，其表达水平与转录活性直接决定小胶质细胞对病原性物质的清除效率。E3s Peli1可通过K48泛素链修饰特异性结合C/EBPβ，导致小胶质细胞内C/EBPβ蛋白水平降低[31]，进而抑制小胶质细胞的吞噬功能。NLRP3存在于CNS小胶质细胞的细胞质中，其激活可促进小胶质细胞分泌炎性细胞因子并诱导焦亡，导致小胶质细胞吞噬及清除功能受损[32]。泛素化修饰的NLRP3可被自噬受体蛋白p62识别并转运到自噬体中降解[33]，从而抑制小胶质细胞促炎反应的发生，维持其吞噬功能的稳定。

2 泛素化异常与小胶质细胞功能障碍相关的神经系统疾病

小胶质细胞的稳态维持、炎症反应及吞噬功能在神经系统疾病中起至关重要的作用[5, 34]。然而，泛素化修饰异常是导致小胶质细胞稳态失衡、炎症失控和吞噬缺陷的重要因素，进而影响多种神经系统疾病的发生发展[35-37]（见图2）。以下围绕PD、AD、IS、MS这4类典型CNS疾病，系统阐述泛素化修饰异常通过影响小胶质细胞生理功能，进而推动疾病病理进程的分子机制。

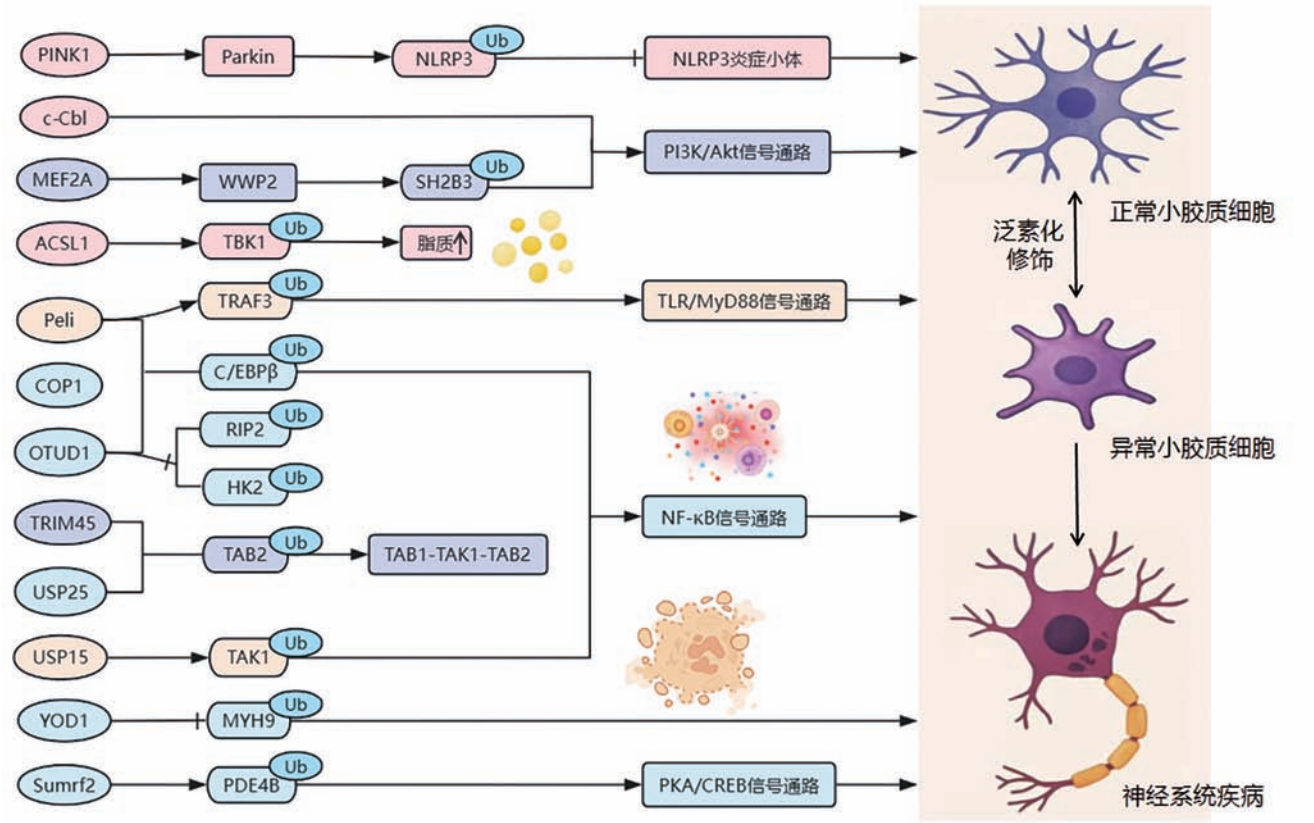


图2 调控小胶质细胞影响神经系统疾病的泛素酶及信号通路

Figure 2 Ubiquitin ligases and signaling pathways regulating microglia in neurological diseases

2.1 PD

PD是一种常见的神经退行性疾病，主要病理特征是黑质多巴胺能神经元变性死亡和路易小体形成，后者主要由聚集的α-突触核蛋白组成。小胶质细胞的过度激活是驱动PD病理进展的关键环节，激活的小胶质细胞引起的神经炎症和氧化应激促进多巴胺能神经元的丢失以及α-突触核蛋白的聚集[38-40]，进一步促进PD的发生发展。

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶PINK1负责激活E3s Parkin，两者在PD神经退行性病变中都起关键作用[41-43]。NLRP3炎症小体的长时间病理刺激可导致小胶质细胞的持续激活，随后触发NLRP3介导的促炎因子IL-1β和IL-18的产生[39, 44]，进而加剧神经炎症的恶化。Parkin可通过K48泛素化修饰降解NLRP3，减少小胶质细胞中NLRP3炎症小体的形成[45]，进而缓解神经变性损伤。锌环指2（Zinc and RING Finger 2，ZNRF2）是一种E3s，其功能异常与PD的发生密切相关。ZNRF2敲低可增强PD小鼠小胶质细胞的活化水平，过度活化的小胶质细胞会释放大量的促炎因子[46]，进而加重小鼠运动功能障碍，加速多巴胺神

经元变性和凋亡。c-Cbl在CNS中大量表达，特别是在黑质、纹状体和海马中。c-Cbl可以抑制脂多糖诱导的小胶质细胞中的促炎因子和趋化因子的表达，c-Cbl$^{-/-}$后小胶质细胞激活增加，其机制主要是通过调节PI3K/Akt信号通路促进小胶质细胞从M2表型向M1表型的转变，使M1型小胶质细胞大量增殖活化[47]，从而损害多巴胺神经元的存活。脂质代谢参与小胶质细胞活化及迁移、吞噬和炎症信号传导等功能调控[48-49]。定位于ER的长链酰基辅酶A合成酶1（Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 1，ACSL1）可介导脂质合成，其通过募集E3s，增强TANK结合激酶1（TANK-Binding Kinase 1，TBK1）K63泛素化促进TBK1磷酸化[50]，从而促进小胶质细胞内脂质生成和积累。PD小胶质细胞中ACSL1的变化水平与TBK1的激活状态密切相关，二者介导的脂质代谢失衡进一步加剧小胶质细胞的激活和多巴胺神经元的死亡，从而导致PD。

2.2 AD

AD是一种进行性认知功能衰退为特征的神经退行性疾病，病理特征包括脑内β淀粉样蛋白（Amyloid Beta Protein，Aβ）沉积、tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结以及神经元变性。小胶质细胞在AD的病理进程中扮演双重调控角色[51-52]，正常功能的小胶质细胞识别并吞噬沉积的Aβ斑块，以减轻神经毒性引起的神经元变性和坏死；活化的小胶质细胞诱导神经炎症，分泌促炎因子，造成神经元损伤，并加剧Aβ沉积与tau蛋白磷酸化，进一步促进AD的发展。

C/EBPβ可调节小胶质细胞中的促炎基因的转录，并在AD中表达上调，与AD的疾病进展密切相关[53]。小胶质细胞中C/EBPβ的表达受E3s COP1的翻译后调控，COP1通过降解C/EBPβ，负向调控小胶质细胞的促炎反应[54]。在小胶质细胞COP1缺失的情况下，C/EBPβ蛋白异常积累，驱动小胶质细胞促炎反应和神经毒性的增加，导致tau介导的神经变性小鼠模型的疾病进展。OTUD1主要在小胶质细胞中表达，其水平在AD模型小鼠和tau蛋白诱导的小胶质细胞中上调，OTUD1与C/EBPβ相互作用并通过去泛素化以维持其稳定性，导致C/EBPβ蛋白水平升高，从而激活小胶质细胞中C/EBPβ-NF-κB炎症信号通路，驱动小胶质细胞表型转化并释放大量促炎因子，加重脑内神经炎症的损伤[55]。去泛素化酶YOD1是小胶质细胞功能和AD病理进程的调节因子，YOD1$^{-/-}$可显著降低促炎因子水平，并抑制小胶质细胞异常迁移和过度吞噬，从而缓解AD模型小鼠脑内的神经炎症损伤[19]。磷酸二酯酶4B（Phosphodiesterase 4B，PDE4B）的异常积累会导致cAMP过度分解，进而抑制PKA/CREB抗炎信号通路的激活，最终导致小胶质细胞异常活化。环状RNAcircDlg1作为PDE4B与E3s Smurf2的阻断剂，参与二者的相互作用过程，阻止Smurf2对PDE4B的识别与泛素化降解，使PDE4B蛋白累积。小胶质细胞特异性敲低circDlg1可恢复Smurf2介导的PDE4B泛素化降解，逆转小胶质细胞的活化，显著改善AD小鼠脑内小胶质细胞的过度募集和Aβ的病理性聚集，进而减轻神经炎症损伤[56]。USP25是维系CNS免疫稳态的核心调控分子，其表达水平的异常变化与AD的病理进程密切相关。过表达USP25会导致小胶质细胞促炎表型的激活并破坏其对Aβ斑块的吞噬功能，进而引发突触损伤和认知功能缺陷，加重AD小鼠的认知功能障碍[57-58]。

2.3 IS

IS是一类极具致死性与致残性的脑血管疾病，其核心病理机制为脑部血管阻塞导致局部脑组织血流灌注不足，引发缺血缺氧性损伤；而临床再灌注治疗（如溶栓、取栓）后，缺血区域恢复血流供应的同时，会诱发继发性脑损伤，进一步加剧脑组织破坏与神经功能缺损[59]。在再灌注损伤的病理进程中，小胶质细胞作为CNS的固有免疫细胞被快速激活，活化的小胶质细胞参与浸润性炎症、氧化应激和细胞凋亡等病理反应，破坏血脑屏障，加重脑组织损伤[60]。

E3s TRIM45参与调控细胞增殖、炎症反应等多种关键生物学过程。TRIM45在大脑中动脉闭塞致脑缺血再灌注损伤小鼠梗死周围区高表达，TRIM45与TAB2相互作用，促进了K63连接的TAB2多泛素化，导致TAB1-TAK1-TAB2复合物的形成和TAK1的激活，触发下游NF-κB信号通路的激活[61]，驱动小胶质细胞向促炎表型转化，促进促炎因子和趋化因子的产生，加重缺血再灌注后的脑组织炎症损伤。USP25在IS小鼠模型的缺血性半暗带小胶质细胞中显著上调，USP25通过去除TAB2的K63多泛素链，阻断TAB1-TAK1-TAB2复合物的形成及下游信号的传导，限制NF-κB和MAPK信号通路的激活[62]。USP25$^{-/-}$可促进小胶质细胞介导的神经炎症，加重IS诱导的神经元损伤和神经功能缺损。受体相互作用激酶2（Receptor-Interacting Protein Kinase 2，RIP2）的泛素化过程有利于NF-κB炎症信号通路的激活，在脑缺血损伤中，RIP2水平在小胶质细胞和星形胶质细胞中均上调。OTUD1通过与RIP2相互作用，去

除其K63连接的多泛素链，抑制RIP2介导的NF-κB通路在脑缺血损伤中的活化。OTUD1缺乏导致RIP2泛素化修饰水平升高，加剧缺血区域小胶质细胞与星形胶质细胞的过度活化[63]，最终加重脑缺血后的神经元损伤与神经功能缺损。肌细胞增强因子MEF2A在大脑中动脉闭塞模型小鼠的大脑皮层组织中高表达，MEF2A促进E3s WWP2的转录激活，而WWP2又促进Src同源性2B衔接蛋白3（Src Homology 2B Adaptor Protein 3，SH2B3）的泛素化和降解，敲低MEF2A可抑制WWP2介导的泛素化并使SH2B3累积，激活PI3K/Akt信号通路[64]，使小胶质细胞向M1型促炎表型极化，加重脑组织损伤。

2.4 MS

MS是一种以CNS炎症性脱髓鞘、轴突损伤及神经功能缺损为核心特征的自身免疫性疾病[65]。小胶质细胞在MS的病理进程中发挥关键调控作用，其被激活后参与炎症损伤，释放促炎细胞因子、活性氧和活性氮等炎性介质，并招募T淋巴细胞浸润，对神经元和少突胶质细胞产生毒性作用[11]，进而导致髓鞘脱失和轴突损伤，促进MS的发生发展。

E3s Peli1是先天免疫和适应性免疫的重要调节因子，在实验性自身免疫性脑脊髓炎（Experimental Autoimmune Encephalomyelitis，EAE）中，Peli1主要在脑内小胶质细胞中表达，Peli1通过促进TNF受体相关因子3 K48泛素化降解来解除对下游TLR/MyD88通路信号的抑制作用[66]，使小胶质细胞向促炎表型极化，介导促炎因子和趋化因子的产生，促进T细胞和巨噬细胞向CNS的浸润，加速EAE病理进程。USP15在EAE小鼠中高表达，是一种与EAE神经炎症和干扰素反应有关的分子[67]，USP15通过稳定TAK1结合蛋白激活NF-κB信号通路，并促进促炎因子合成，介导小胶质细胞发生焦亡[68]，推动EAE病理进展。Parkin和PINK1的功能缺失与MS的发病机制密切相关[69]，在Parkin$^{-/-}$和PINK1$^{-/-}$的EAE小鼠疾病模型急性期均表现出激活的小胶质细胞大量聚集，导致神经胶质细胞功能受损，损害其保护作用，使神经元对神经炎症的易感性增加[70-71]，从而导致小鼠出现严重且持续的症状。

3 靶向泛素化修饰治疗神经系统疾病

泛素化修饰作为调控小胶质细胞功能的核心分子机制，通过E3s与DUBs的动态平衡，精准调控小胶质细胞的炎症激活、吞噬清除、表型转换等关键功能，维系CNS环境稳态（见表2）。其中E3s对特定底物蛋白的识别和靶向性选择以及DUBs对泛素链的去除是至关重要的，这些蛋白的异常表达使它们无法有效清除错误折叠或表达过量的蛋白，从而影响小胶质细胞功能，加剧神经系统疾病。因此，靶向E3s抑制剂、DUBs调节剂、泛素链特异性抑制剂和泛素化相关蛋白靶向药已成为改善小胶质细胞功能、治疗神经系统疾病候选药物的研究热点。

目前针对调节E3s和DUBs活性的小分子化合物及抑制剂，已在细胞和动物模型中展现出改善神经炎症与神经退行性病变的潜力。山柰酚是一种天然的多酚小分子，在许多食物和草药中存在，具有抗菌、抗氧化和神经保护的作用[72]。NLRP3的免疫活性可在转录后水平被修饰，其中泛素化修饰是一种调控NLRP3活性的潜在机制[73]。NLRP3炎性小体功能失调与多种炎性、代谢性、神经退行性疾病有关，因此，适当控制NLRP3炎性小体的活性对于延缓疾病发展至关重要。NLRP3的去泛素化过程对其炎症小体的激活至关重要，而抑制NLRP3的去泛素化则能有效阻断NLRP3炎性小体的激活[73]。山柰酚通过泛素化–自噬溶酶体途径使NLRP3蛋白降解，从而使NLRP3炎性小体失活，减少小胶质细胞分泌的促炎因子IL-1β，从而减轻炎症和神经元细胞死亡[45]，为PD、AD、MS等神经系统疾病的治疗和预防提供了新的选择。USP7在调节蛋白质稳定性、参与免疫炎症等多种生物过程中起至关重要的作用，是小胶质细胞中Keap1/Nrf2信号通路的关键调节因子，其介导去泛素化修饰可通过维持通路蛋白的稳定性，进而发挥显著的抗神经炎症效应[74]。Keap1是USP7关键的底物蛋白，丁吡啶内酯B是一种靶向USP7的天然小分子化合物，对小胶质细胞活化具有明显的抑制作用。体内实验证实，丁吡啶内酯B通过靶向调控USP7的去泛素化活性，导致Keap1发生泛素化依赖性降解，而Keap1功能缺失导致Nrf2激活并入核介导抗神经炎症基因的激活[75]，减少炎症介质的释放，进而抑制小胶质细胞的活化[74]，为PD、AD等神经退行性疾病的治疗提供了更广阔的视角。人参皂苷Rb3作为三七茎叶皂苷PNSL中含量最为丰富的主要活性成分，已被证实能有效减轻炎症引起的组织损伤。Rb3能够通过抑制TRAF6的K63多泛素化，从而阻断其下游的NF-κB信号通路传导[76-77]。在EAE模型中，Rb3能显著减轻动物模型的脱髓鞘损伤，有效抑制脱髓鞘区域中促炎因子（TNF-α、IL-6和IL-1β）的分泌，并减轻小胶质细胞的异常激活及反应性星形胶质细胞增生，最终缓解CNS的炎症反应[78]，改善EAE模型的神经功能缺损。

表2 参与小胶质细胞功能调控的泛素化相关分子

Table 2 Ubiquitination-related molecules involved in regulation of microglial function

分子类型	分子名称	靶蛋白	泛素链类型	调控功能	相关疾病
E3s	FBXL12	MYH14	K63	促进细胞骨架重组，增强小胶质细胞增殖与迁移能力	脊髓损伤
	Triad1	PTN	–	促进小胶质细胞增殖	脊髓损伤
	TRIM32	NEK7	K63	抑制小胶质细胞焦亡	蛛网膜下腔出血、MS
	Parkin	NLRP3、α-突触核蛋白	K48	抑制小胶质细胞炎症与焦亡	PD、MS
	ZNRF2	–	–	抑制小胶质细胞过度活化，减少促炎因子释放	PD
	c-Cbl	PI3K/Akt通路相关蛋白	–	调控小胶质细胞从M2向M1表型转换	PD
	ACSL1	TBK1	K63	加速小胶质细胞脂质生成与积累	PD
	COP1	C/EBPβ	K48	负向调控小胶质细胞促炎反应	AD
	Smurf2	PDE4B	K48	抑制小胶质细胞激活	AD
	TRIM45	TAB2	K63	激活NF-κB通路	IS
	WWP2	SH2B3	K48	抑制小胶质细胞过度活化	IS
	Peli1	C/EBPβ、TRAF3	K48	抑制小胶质细胞吞噬功能；促进小胶质细胞活化与免疫细胞浸润	AD、MS
DUBs	YOD1	MYH9	K48	降低炎性因子水平，抑制异常吞噬	AD
	USP19	FOXO1	–	调控小胶质细胞M1/M2极化	AD
	RNF41	TREM2	K48	抑制小胶质细胞吞噬功能	AD
	OTUD1	HK2、C/EBPβ、RIP2	K48、K63	激活焦亡、抑制NF-κB通路	脓毒症相关脑病、AD、IS
	USP25	TAB2、Aβ	K63	调控NF-κB/MAPK通路	AD、IS
	USP15	TAK1	–	促进小胶质细胞焦亡与促炎因子合成，激活NF-κB通路	MS
	USP7	Keap1	–	促进小胶质细胞活化	PD、AD

4 总结与展望

泛素化修饰作为一种普遍且重要的PTM方式，对小胶质细胞的生理功能和病理过程具有精细且多样的调控作用，通过调控小胶质细胞的稳态维持、炎症反应和吞噬功能等多种功能，在维持CNS稳态、调节炎症反应和应对神经损伤等多方面发挥关键作用。泛素化修饰的功能失调与神经系统疾病的发病机制密切相关，为后续靶向泛素化修饰调控小胶质细胞功能治疗神经系统疾病提供了重要的理论依据与研究方向。

尽管泛素化修饰调控小胶质细胞功能的潜在作用在多种神经系统疾病模型中已得到验证，但靶向E3s和DUBs的药物开发仍面临多重挑战。一是E3s与DUBs家族成员众多且它们之间结构同源性高，导致小分子候选药物难以实现精准靶向；二是同一泛素化酶在不同细胞类型或疾病阶段可能发挥相反的调控作用，增加了单一靶向策略的研发难度；三是血脑屏障的存在使得多数小分子化合物难以进入CNS，限制了候选药物体内效能；四是泛素化修饰参与细胞内多种生理过程，长期抑制或激活E3s与DUBs可能影响正常组织的生理功能，甚至增加其他疾病发生的风险。基于目前泛素化修饰的靶向治疗还处于初级阶段，面临着许多挑战，未来仍需深入解析特定E3s、DUBs对小胶质细胞中靶蛋白的选择性调控机制，并明确其在不同神经系统疾病中异常泛素化修饰的具体分子靶点，同时优化靶向药物的递送效率与安全性，例如结合纳米载体技术、应用蛋白水解靶向嵌合体等新型技术实现对泛素化酶的精准靶向和可控调控。通过上述策略的突破使泛素化修饰的干预手段有望从基础研究走向临床转化，为PD、AD、IS及MS等神经系统疾病的治疗提供新的靶点和策略，为患者带来新的治疗希望。

参考文献

[1] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. Annu Rev Immunol, 2017, 35: 441-468.

[2] SIERRA A, MIRON V E, PAOLICELLI R C, et al. Microg-

lia in health and diseases: Integrative hubs of the central nervous system (CNS)[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2024, 16(8): a041366.

[3] WANG S, PAN L, SUN C, et al. Balancing microglial density and activation in central nervous system development and disease[J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(5): 344.

[4] CAO J, YUAN J, LIU N, et al. Microglial dynamics and emerging therapeutic strategies in CNS homeostasis and pathology[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1577809.

[5] GAO C, JIANG J, TAN Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: Mechanism and potential therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 359.

[6] GUO S, WANG H, YIN Y. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 815347.

[7] RAVENHILL S M, EVANS A H, CREWTHER S G. Escalating bi-directional feedback loops between proinflammatory microglia and mitochondria in ageing and post-diagnosis of Parkinson's disease[J]. Antioxidants, 2023, 12 (5): 1117.

[8] KAUR D, SHARMA V, DESHMUKH R. Activation of microglia and astrocytes: A roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(4): 663-677.

[9] SHUI X, CHEN J, FU Z, et al. Microglia in ischemic stroke: Pathogenesis insights and therapeutic challenges[J]. J Inflamm Res, 2024, 17(2024): 3335-3352.

[10] SURINKAEW P, SAWADDIRUK P, APAIJAI N, et al. Role of microglia under cardiac and cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury[J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(4): 1019-1030.

[11] WEE YONG V. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers[J]. Neuron, 2022, 110(21): 3534-3548.

[12] LIU J, CHENG Y, ZHENG M, et al. Targeting the ubiquitination/deubiquitination process to regulate immune checkpoint pathways[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 28.

[13] DIKIC I, SCHULMAN B A. An expanded lexicon for the ubiquitin code[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(4): 273-287.

[14] MA Q, RUAN H, PENG L, et al. Proteasome-independent polyubiquitin linkage regulates synapse scaffolding, efficacy, and plasticity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (41): E8760-E8769.

[15] OHTAKE F, TSUCHIYA H, SAEKI Y, et al. K63 ubiquitylation triggers proteasomal degradation by seeding branched ubiquitin chains[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(7): E1401-E1408.

[16] LANGE S M, ARMSTRONG L A, KULATHU Y. Deubiquitinases: From mechanisms to their inhibition by small molecules[J]. Mol Cell, 2022, 82(1): 15-29.

[17] JIANG Q, ZHU Z, MAO X. Ubiquitination is a major modulator for the activation of inflammasomes and pyroptosis[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2023, 1866(3): 194955.

[18] XU X, GAO F, CHEN Q, et al. F-box/LRR-repeat protein 12 reorchestrated microglia to inhibit scarring and achieve adult spinal cord injury repair[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 259.

[19] SUN J, CHEN F, SHE L, et al. YOD1 regulates microglial homeostasis by deubiquitinating MYH9 to promote the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15(1): 331-348.

[20] TANG C, WANG M, WANG P, et al. Neural stem cells behave as a functional niche for the maturation of newborn neurons through the secretion of PTN[J]. Neuron, 2019, 101 (1): 32-44. e6.

[21] NIKOLAKOPOULOU A M, MONTAGNE A, KISLER K, et al. Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(7): 1089-1098.

[22] WU C, XU G, BAO G, et al. Ubiquitin ligase Triad1 promotes neurite outgrowth by inhibiting MDM2-mediated ubiquitination of the neuroprotective factor pleiotrophin[J]. J Biol Chem, 2022, 298(10): 102443.

[23] LONG Y, LI X Q, DENG J, et al. Modulating the polarization phenotype of microglia - A valuable strategy for central nervous system diseases[J]. Ageing Res Rev, 2024, 93: 102160.

[24] YU J, FENG D, BAO L, et al. TRIM32 inhibits NEK7 ubiquitylation-dependent microglia pyroptosis after spinal cord injury[J]. Mol Biotechnol, 2025, 67(1): 138-148.

[25] JING G, GONG H, WANG H, et al. OTUD1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting HK2 mitochondrial release to drive microglia pyroptosis[J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 154.

[26] WU M, TU H Q, CHANG Y, et al. USP19 deubiquitinates HDAC1/2 to regulate DNA damage repair and control chromosomal stability[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 2197-2208.

[27] TAO W, ZHANG G, LIU C, et al. Low-dose LPS alleviates early brain injury after SAH by modulating microglial M1/M2 polarization via USP19/FOXO1/IL-10/IL-10R1 signaling[J]. Redox Biol, 2023, 66: 102863.

[28] ZHAO Y, LI T, ZHANG L, et al. TRAF6 promotes spinal microglial M1 polarization to aggravate neuropathic pain by activating the c-JUN/NF-kB signaling pathway[J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 40(1): 54.

[29] HAN C, YAN P, HE T, et al. PHLDA1 promotes microglia-mediated neuroinflammation via regulating K63-linked ubiquitination of TRAF6[J]. Brain Behav Immun, 2020, 88:

640-653.

[30] SU P, YAN S, CHEN K, et al. EF1α-associated protein complexes affect dendritic spine plasticity by regulating microglial phagocytosis in Fmr1 knock-out mice[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(4): 1099-1113.

[31] XU J, YU T, PIETRONIGRO E C, et al. Peli1 impairs microglial Aβ phagocytosis through promoting C/EBPβ degradation[J]. PLoS Biol, 2020, 18(10): e3000837.

[32] ZHANG L, TANG Y, HUANG P, et al. Role of NLRP3 inflammasome in central nervous system diseases[J]. Cell Biosci, 2024, 14(1): 75.

[33] ZHANG D, ZHANG Y, PAN J, et al. Degradation of NLRP3 by p62-dependent-autophagy improves cognitive function in Alzheimer's disease by maintaining the phagocytic function of microglia[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29 (10): 2826-2842.

[34] LIU Y Y, DU T S, LIU Y, et al. [Phagocytosis of microglia in neurodegenerative diseases][J]. Sheng Li Xue Bao, 2022, 74(2): 283-293.

[35] YADAV D, LEE J Y, CHAUHAN P S, et al. Modulating the ubiquitin – proteasome system: A therapeutic strategy for autoimmune diseases[J]. Cells, 2022, 11(7): 1093.

[36] LEHMAN N L. The ubiquitin proteasome system in neuropathology[J]. Acta Neuropathol, 2009, 118(3): 329-347.

[37] HUANG J, ZHU Z, SCHLÜTER D, et al. Ubiquitous regulation of cerebrovascular diseases by ubiquitin-modifying enzymes[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(5): e1719.

[38] KAM T I, HINKLE J T, DAWSON T M, et al. Microglia and astrocyte dysfunction in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2020, 144: 105028.

[39] LEE E, HWANG I, PARK S, et al. MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(2): 213-228.

[40] YU H, CHANG Q, SUN T, et al. Metabolic reprogramming and polarization of microglia in Parkinson's disease: Role of inflammasome and iron[J]. Ageing Res Rev, 2023, 90: 102032.

[41] DIONÍSIO P E A, OLIVEIRA S R, AMARAL J, et al. Loss of microglial Parkin inhibits necroptosis and contributes to neuroinflammation[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(4): 2990-3004.

[42] TORRES-ODIO S, KEY J, HOEPKEN H H, et al. Progression of pathology in PINK1-deficient mouse brain from splicing via ubiquitination, ER stress, and mitophagy changes to neuroinflammation[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 154.

[43] PENG W, SCHRÖDER L F, SONG P, et al. Parkin regulates amino acid homeostasis at mitochondria-lysosome (M/L) contact sites in Parkinson's disease[J]. Sci Adv, 2023, 9 (29): eadh3347.

[44] CHEN J, MAO K, YU H, et al. p38-TFEB pathways promote microglia activation through inhibiting CMA-mediated NLRP3 degradation in Parkinson's disease[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 295.

[45] HAN X, SUN S, SUN Y, et al. Small molecule-driven NLRP3 inflammation inhibition via interplay between ubiquitination and autophagy: Implications for Parkinson disease[J]. Autophagy, 2019, 15(11): 1860-1881.

[46] ZHANG F, XU J, YUAN Q, et al. Deletion of ZNRF2 exacerbates MPTP-induced Parkinson's disease by activating mTOR-mediated neuroinflammatory pathways[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(10): 12394-12412.

[47] DENG S, ZHANG Z, LIU L, et al. The E3 ligase c-Cbl modulates microglial phenotypes and contributes to Parkinson's disease pathology[J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 184.

[48] TCW J, QIAN L, PIPALIA N H, et al. Cholesterol and matrisome pathways dysregulated in astrocytes and microglia [J]. Cell, 2022, 185(13): 2213-2233. e25.

[49] CHAUSSE B, KAKIMOTO P A, KANN O. Microglia and lipids: How metabolism controls brain innate immunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 112: 137-144.

[50] HAN C, WANG H, ZHANG M, et al. Activated TBK1 promotes ACSL1-mediated microglia lipid droplet accumulation and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 190.

[51] EBRAHIMI R, BORDBAR S, AZAD G, et al. Beyond neuroinflammation: Microglia at the crossroads of amyloid, tau, and neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. Neurol Sci, 2025, 46(11): 5591-5605.

[52] SUN Z, ZHANG X, SO K F, et al. Targeting microglia in Alzheimer's Disease: Pathogenesis and potential therapeutic strategies[J]. Biomolecules, 2024, 14(7): 833.

[53] WANG Z H, GONG K, LIU X, et al. Author correction: C/EBPβ regulates delta-secretase expression and mediates pathogenesis in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5452.

[54] NDOJA A, REJA R, LEE S H, et al. Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBPβ in microglia[J]. Cell, 2020, 182(5): 1156-1169. e12.

[55] SHE L Y, LI L Y, TANG H, et al. OTUD1 positively regulates microglia neuroinflammation and promotes the pathogenesis of Alzheimer's disease by deubiquitinating C/EBPβ [J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(10): 2608-2621.

[56] SHI J, SONG C, ZHANG P, et al. Microglial circDlg1 modulates neuroinflammation by blocking PDE4B ubiquitination-dependent degradation associated with Alzheimer's disease[J]. Theranostics, 2025, 15(8): 3401-3423.

[57] ZHENG Q, LI G, WANG S, et al. Trisomy 21-induced dys-

regulation of microglial homeostasis in Alzheimer's brains is mediated by USP25[J]. Sci Adv, 2021, 7(1): eabe1340.

[58] ZHENG Q, SONG B, LI G, et al. USP25 inhibition ameliorates Alzheimer's pathology through the regulation of APP processing and Aβ generation[J]. J Clin Invest, 2022, 132 (5): e152170.

[59] ZHANG Q, JIA M, WANG Y, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3525-3542.

[60] GAO X, SU G, CHAI M, et al. Research progress on mechanisms of ischemic stroke: Regulatory pathways involving Microglia[J]. Neurochem Int, 2024, 172: 105656.

[61] XIA Q, ZHAN G, MAO M, et al. TRIM45 causes neuronal damage by aggravating microglia-mediated neuroinflammation upon cerebral ischemia and reperfusion injury[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 180-193.

[62] LI Z, LIU B, LAMBERTSEN K L, et al. USP25 inhibits neuroinflammatory responses after cerebral ischemic stroke by deubiquitinating TAB2[J]. Adv Sci, 2023, 10(28): e2301641.

[63] ZHENG S, LI Y, SONG X, et al. OTUD1 ameliorates cerebral ischemic injury through inhibiting inflammation by disrupting K63-linked deubiquitination of RIP2[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 281.

[64] LIN S X, SHI C, ZHAO L, et al. The ubiquitination and degradation of SH2B3 mediated by MEF2A/WWP2 axis restores microglial homeostasis to alleviate cerebral microvascular endothelial cell injury in ischemic stroke[J]. Neurochem Res, 2025, 50(3): 170.

[65] PSENICKA M W, SMITH B C, TINKEY R A, et al. Connecting neuroinflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis: Are oligodendrocyte precursor cells a nexus of disease?[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 654284.

[66] XIAO Y, JIN J, CHANG M, et al. Peli1 promotes microglia-mediated CNS inflammation by regulating Traf3 degradation[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 595-602.

[67] TORRE S, POLYAK M J, LANGLAIS D, et al. USP15 regulates type I interferon response and is required for pathogenesis of neuroinflammation[J]. Nat Immunol, 2017, 18(1): 54-63.

[68] SHI Z, SUN H, TIAN X, et al. Extracellular vesicles containing miR-181a-5p as a novel therapy for experimental autoimmune encephalomyelitis-induced demyelination[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 135: 112326.

[69] COSSU D, YOKOYAMA K, SECHI L A, et al. Potential of PINK1 and PARKIN proteins as biomarkers for active multiple sclerosis: A Japanese cohort study[J]. Front Immunol, 2021, 12: 681386.

[70] COSSU D, YOKOYAMA K, SATO S, et al. PARKIN modifies peripheral immune response and increases neuroinflammation in active experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)[J]. J Neuroimmunol, 2021, 359: 577694.

[71] COSSU D, YOKOYAMA K, SATO S, et al. Age related immune modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in PINK1 knockout mice[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1036680.

[72] ALRUMAIHI F, ALMATROODI S A, ALHARBI H O A, et al. Pharmacological potential of kaempferol, a flavonoid in the management of pathogenesis via modulation of inflammation and other biological activities[J]. Molecules, 2024, 29(9): 2007.

[73] TANG S, GENG Y, WANG Y, et al. The roles of ubiquitination and deubiquitination of NLRP3 inflammasome in inflammation-related diseases: A review[J]. Biomol Biomed, 2024, 24(4): 708-721.

[74] ZHANG X W, FENG N, LIU Y C, et al. Neuroinflammation inhibition by small-molecule targeting USP7 noncatalytic domain for neurodegenerative disease therapy[J]. Sci Adv, 2022, 8(32): eabo0789.

[75] ITOH K, TONG K I, YAMAMOTO M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 36(10): 1208-1213.

[76] SHAO M, GAO P, CHENG W, et al. Ginsenoside Rb3 upregulates sarcoplasmic reticulum Ca(2+) -ATPase expression and improves the contractility of cardiomyocytes by inhibiting the NF-kappaB pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 154: 113661.

[77] LI H, CUI L, LIU Q, et al. Ginsenoside Rb3 alleviates CSE-induced TROP2 upregulation through p38 MAPK and NF-kappaB pathways in basal cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 64(6): 747-759.

[78] ZHANG Q X, DU Y X, CAO J J, et al. Ginsenoside Rb3 represses CPZ-induced demyelination and neuroinflammation by inhibiting TRAF6 K63 ubiquitination[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 158: 114800.