·综述·

细胞消融在神经生物学和神经系统疾病研究中的应用

陈翀[1]，王思元[2]，赫小乔[3]，赵伟东[3]
（中国医科大学 1.第一临床学院临床医学专业；2.第二临床学院康复治疗学专业；3.生命科学学院发育细胞生物学教研室，沈阳 110122）

摘要 细胞消融是近年来用于研究个体发育过程中细胞谱系变化及其功能的技术。神经系统中存在多种类型的细胞群，它们在生理和病理条件下的功能仍不清楚。目前，已有研究报道了多种实现细胞消融的方法，这些方法能在神经系统中特异性消融不同类型的细胞群，用于研究生理条件下的细胞功能以及神经系统疾病的发病机制。本文总结了常见的细胞消融方法，并重点阐述了细胞消融在神经生物学和神经系统疾病研究中的应用。

关键词 细胞消融；神经系统；白喉毒素；胱天蛋白酶
中图分类号 R-33 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)07-0648-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250704.1630.010
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.013

Application of cell ablation in neurobiological and neurological system disease research

CHEN Chong[1], WANG Siyuan[2], HE Xiaoqiao[3], ZHAO Weidong[3]
(1. Clinical Medicine, The First Clinical College, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2. Rehabilitation Therapy, The Second Clinical College, China Medical University, Shenyang 110122, China; 3. Department of Developmental Cell Biology, School of Life Sciences, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract Cell ablation has recently emerged as a valuable technique for investigating cell lineage and function during the development of organisms. The nervous system contains diverse cellular populations, whose roles under physiological and pathological conditions are still not fully understood. Various cell ablation methods have been reported to specifically ablate different types of cell populations in the nervous system and have also been used to study cellular functions under physiological conditions as well as the pathogenesis of neurological system diseases. In this article, we have summarized common cell ablation techniques and focus on their applications in neurobiological and neurological system disease research.

Keywords cell ablation; nervous system; diphtheria toxin; caspase

细胞消融是一种根据特定细胞群内在特征设计的、诱导细胞群发生死亡的技术。由于不同的细胞群在可及性和内在特性上存在较大差异，目前尚无能够适用于所有细胞群的消融方法[1]。本文总结了目前常用的细胞消融方法的特点，以帮助科研人员选择合适的细胞消融方法。

神经生物学研究涉及的主要细胞类型包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、血管内皮细胞、周细胞等[2]。细胞消融对于神经生物学研究十分重要，是深入了解神经系统中特定细胞群功能的重要手段。本文总结了不同细胞消融方法在神经生物学研究中的最新应用，为神经生物学相关研究提供参考。

1 细胞消融方法

细胞消融是研究器官发生、组织稳态和再生过程中细胞功能的有效方法。目前，常用的细胞消融方法主要包括遗传学消融、光学消融、化学消融和多重联合消融等。

1.1 遗传学消融

遗传学消融是目前使用较广泛的一类细胞消融方法，具有很高的细胞群特异性。遗传学消融主要通过基因编辑技术，使细胞毒素或毒素受体在靶细胞群特异性表达，从而实现消融特定细胞群的目的。

1.1.1 白喉毒素(diphtheria toxin, DT)介导的遗传

基金项目：国家自然科学基金(32271203, U23A20427)；中国医科大学大学生创新创业训练计划(202410159005)
作者简介：陈翀(2003-)，女，本科在读.
通信作者：赵伟东，E-mail：wdzhao@cmu.edu.cn
收稿日期：2024-07-16
网络出版时间：2025-07-07 09:53:10

学细胞消融：DT是一种由白喉棒状杆菌产生的外毒素，由A、B两个亚基组成，其中A亚基（DT-A）能够导致负责蛋白质合成的延长因子2失活，阻断蛋白质合成，导致细胞死亡；B 亚基能够与细胞表面的白喉毒素受体（diphtheria toxin receptor，DTR）结合，介导DT-A进入细胞[1]。作为常用的实验动物，小鼠本身不表达DTR[2]。因此，通过在小鼠的靶细胞中表达人源*DTR*基因或者*DT-A*基因，可以实现细胞的特异性消融。对于DTR介导的细胞消融，首先需要利用转基因手段在靶细胞群中表达人源*DTR*基因，然后再对获得的转基因小鼠进行DT注射，从而实现靶细胞的清除；该方法的优点是表达的DTR本身无毒性，缺点是注射的高剂量DT可能造成非特异性细胞死亡。相对而言，DT-A介导的细胞消融安全性更高，其直接在细胞内抑制蛋白质合成，不需要进行DT注射，该技术已被广泛用于脑内神经元[3]和胶质细胞的消融[4]。

1.1.2　前体药物代谢酶介导的遗传学细胞消融：前体药物代谢酶介导的细胞消融是一种通过联合应用代谢酶的遗传表达与前体药物来杀死细胞的技术手段，该代谢酶可以作用于本身无活性或者活性很弱的前体药物，使其在生物体内转化为具有药理活性的细胞毒性物质。通过遗传学手段，使前体药物代谢酶在细胞中特异表达，即可实现特定细胞群的消融。

单纯疱疹病毒胸苷激酶是该消融方法中应用较广泛的一种前体药物代谢酶[5]。单纯疱疹病毒胸苷激酶能够磷酸化人核苷类似物更昔洛韦，通过位阻效应抑制增殖细胞的DNA合成，导致细胞死亡[6]。另一种常用的药物代谢酶是大肠杆菌分泌的硝基还原酶，它可以将前体药物转变成导致DNA损伤的细胞毒性代谢物[7]，从而诱导细胞消融。该方法已用于消融神经元[8]和周细胞[9]。

1.1.3　胱天蛋白酶（caspase）介导的遗传学细胞消融：在真核细胞发生细胞凋亡时，细胞内成分逐渐被降解，很少造成炎症以及损害周围细胞。因此，人为诱导靶细胞出现细胞凋亡也是一种理想的细胞消融方式。caspase在细胞凋亡的发生中起关键作用[10]。有研究[11]采用化学方法诱导caspase发生二聚化，使其形成活化型caspase，从而诱导靶细胞发生细胞凋亡，以实现细胞消融。最近，表达caspase的腺相关病毒诱导的遗传学消融已被用于小鼠的神经元消融[12-13]。

1.2　光学消融

光学消融基于将光能转化为热能的原理，利用激光破坏细胞中的蛋白质，可在数秒内导致细胞死亡[14]。通过将光学消融与显微镜技术结合，能够实现单细胞分辨率的细胞消融。双光子激光是光学消融的首选激光，能够实现高精度照射特定区域细胞，从而消融照射范围内的细胞[15]。光学消融近年来已被用于脑微血管内皮细胞[16]和周细胞[17]的消融。由于光学消融需要与显微镜技术相结合，因此光学消融主要用于早期发育阶段以及局部组织中少数或单个细胞的功能研究，不太适用于组织深层细胞以及大范围细胞的消融[18]。

1.3　化学消融

一些细胞群体的存活特别容易受到某些特殊化学药物的影响，因此这些化学药物可以用来靶向消除敏感的细胞。氯磷酸脂质体是人工合成的包裹着氯磷酸盐的脂质囊泡，其被注射到生物体内后可诱发单核细胞和巨噬细胞发生凋亡[19]。由于氯磷酸脂质体半衰期较短以及单核细胞和巨噬细胞再生速度较快，可能导致细胞清除与细胞再生同时发生，因此氯磷酸脂质体的应用受限[20]。小胶质细胞的发育和存活依赖于集落刺激因子1（colony-stimulating factor 1，CSF1）[21]，因此CSF1受体抑制剂（如PLX5622、PLX3397）可以用于特异性消融小胶质细胞。由于CSF1受体抑制剂被吸收后可以转运入脑，因此口服给药即可实现对脑内小胶质细胞的消融。一些神经毒素可以用于神经元消融，如交感神经肾上腺素能传递的抑制剂6-羟多巴胺以及独立作用于蓝斑核神经元的神经毒素N-（2-氯乙基）-N-乙基-2-溴苄[22]。化学消融的优点为对于一些毒素敏感的细胞可以实现特异性消融，但是其消融细胞的独特机制也限制了其更广泛的应用。

1.4　多重联合消融

目前，常用的多重联合消融包括光学与遗传学的联合消融（即光遗传学消融）以及光学与化学的联合消融（即光化学消融）。光遗传学消融首先通过转基因技术在细胞中表达光敏分子（如红色荧光蛋白 KillerRed[16]和绿色荧光蛋白MiniSOG[23]），然后利用激光对靶细胞进行照射，激发细胞产生活性氧，

诱发细胞死亡，从而达到消除细胞的目的。caspase也被用于进行光遗传学消融[24]。双光子化学凋亡靶向消融[25]是一种光化学消融方法，该方法通过局部注射核酸强结合染料，然后使用飞秒脉冲激光进行照射，从而实现单个细胞的剂量依赖性凋亡。

光遗传学与光化学消融方法均可以实现单个细胞分辨率下的细胞消融。联合消融使用的光强度远低于上述的单纯光学消融使用的光强度，从而避免或最大限度地减少非特异性组织损伤。

2　细胞消融在神经生物学研究中的应用

神经生物学研究涉及的主要细胞类型包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、血管内皮细胞和周细胞[26-27]。下面简要叙述细胞消融在神经生物学相关的细胞功能研究中的应用：

2.1　细胞消融在小胶质细胞中的应用

小胶质细胞的消融有助于研究其在神经炎症和神经退行性变中的作用[4]。目前，小胶质细胞的消融主要采用化学消融和遗传学消融，化学消融主要采用CSF1R抑制剂和氯磷酸脂质体。在CSF1R抑制剂介导的小胶质细胞消融研究中，持续给予CSF1R抑制剂可以维持脑内极低水平的小胶质细胞，停止给药后小胶质细胞可以快速重新增殖[28]；由于氯磷酸脂质体无法通过血脑屏障，因此氯磷酸脂质体介导的小胶质细胞消融需要将氯磷酸脂质体注射到小鼠脑内。遗传学消融主要通过遗传编码DTR，从而实现小胶质细胞的消融。在Cx3cr1-CreER-DTR小鼠中，99%的小胶质细胞在暴露于DT后被消除[29]。研究[30]显示，通过消融使小胶质细胞再繁殖的策略可以减少阿尔茨海默病小鼠模型中神经元变性和神经炎症，改善小鼠的认知和行为。

2.2　细胞消融在星形胶质细胞中的应用

针对脑内星形胶质细胞的细胞消融方法主要包括遗传学消融、化学消融和光化学消融等。遗传学消融主要利用星形胶质细胞特异性启动子构建GFAP-CreERT2-DTA[31]小鼠，实现星形胶质细胞消融。化学消融主要利用星形胶质细胞特异性毒素L–α–氨基己二酸[32]。在光化学消融中，可以利用双光子化学凋亡靶向消融对星形胶质细胞进行消融。应用双光子化学凋亡靶向消融对星形胶质细胞进行消融时，其周围的星形胶质细胞会不断延伸以覆盖血管[33]。此外，已有研究[34]报道，通过遗传编码选择性消融小鼠出生后的Hmgb1$^+$星形胶质细胞，会造成星形胶质细胞形态和端足位置变化以及内皮超微结构严重破坏。星形胶质细胞消融后血管形态结构的改变，揭示了其对维持血管结构和功能的重要作用。

2.3　细胞消融在少突胶质细胞中的应用

少突胶质细胞消融的方法比较单一，主要是通过遗传学消融，利用少突胶质细胞特异性启动子构建Plp-CreERT2-DTA小鼠，诱导少突胶质细胞特异表达DTA，从而实现少突胶质细胞的消融。消融造成的少突胶质细胞死亡可导致原发性脱髓鞘，伴有持续的继发性轴突损伤和随后的自发性髓鞘再生[35]。NG2$^+$胶质细胞是少突胶质细胞谱系的一部分，并且在整个生命周期中不断产生成熟的髓鞘少突胶质细胞[36]。应用遗传学消融构建NG2-CreERT2-DTA小鼠，可以实现NG2$^+$胶质细胞消融。研究[35]表明，消除NG2$^+$胶质细胞后，在炎症刺激下，小鼠小胶质细胞表现出特征基因显著变化和炎症反应，揭示了NG2$^+$胶质细胞在神经炎症中的新功能。

2.4　细胞消融在周细胞中的应用

周细胞是覆盖在脑微血管基底侧的重要细胞类型，与星形胶质细胞和脑微血管内皮细胞协同调节血脑屏障功能[37]。周细胞的消融主要通过遗传学消融和光学消融实现。有研究构建了pdgfr-β-CreERT2-DTA小鼠[38]，被用于脑膜炎小鼠周细胞的遗传学消融[39]。对周细胞进行遗传学消融后，能够导致周细胞进行性减少、血流量显著减少、血脑屏障破坏伴随神经退行性病变[40]。在光学消融周细胞的研究[41]中，通过激光靶向消融局部血管的周细胞，结果发现急性单个周细胞的消融能够导致局部暂时性血管张力丧失和毛细血管扩张。

2.5　细胞消融在神经元中的应用

由于神经元功能受电活动的影响，在神经元功能研究中细胞消融通常被作为辅助策略，如利用caspase-3介导的遗传消融可以消融大脑腹侧被盖区谷氨酸能神经元[13]。局部注射条件性表达caspase-3的腺相关病毒，可以实现儿茶酚胺能神经元的局部消融[12]。此外，有研究[42]采用遗传学消融对γ–氨基丁酸神经元进行消融，可导致小鼠行动能力增强以及觉醒增加。

目前，细胞消融已被广泛用于神经生物学研究中相关细胞的消融。需要注意的是，在对细胞进行化学消融和遗传学消融时，要考虑到化学或者遗传学消融中使用的药物是否可以穿过血脑屏障，同时还应根据实际情况调整药物剂量和给药次数。

3　细胞消融在神经系统疾病中的应用

为了探究不同细胞类群在神经系统疾病发生和发展中的功能，研究人员尝试在不同神经系统疾病研究中应用细胞消融。此外，细胞消融在神经系统疾病中的应用也使靶向细胞治疗成为可能。

3.1　神经系统疾病模型的构建

细胞消融可以用于神经系统疾病模型的构建。如在帕金森病中，多巴胺神经元的丢失是该病的重要表现[43]，因此，通过脑内注射多巴胺神经元敏感性的神经毒素6-羟多巴胺，可消除多巴胺能神经元，构建帕金森病的动物模型[27,44]。另外，通过遗传编码毒素消融少突胶质细胞也可以引起脱髓鞘表型，构建多发性硬化症模型[35]。

3.2　神经系统疾病机制的研究

研究人员利用细胞消融，揭示了特定细胞在神经系统疾病发展中的关键作用。在肌萎缩侧索硬化中，功能失调的星形胶质细胞失去了促进神经元存活和突触发生的能力，对星形胶质细胞进行选择性消融和替代后，肌萎缩侧索硬化的症状明显改善[45]，说明星形胶质细胞在肌萎缩侧索硬化中具有重要作用。此外，有研究[46-47]报道了小胶质细胞消融可避免多种神经退行性变中神经元丢失和萎缩。

3.3　神经系统疾病的实验性治疗

细胞消融已被尝试用于神经退行性变治疗。应用细胞消融对小胶质细胞进行消融和再繁殖后，再繁殖的小胶质细胞可以改善阿尔茨海默病中神经退行性变和神经炎症，还能改善认知和运动功能，发挥保护性作用[48]。在肌萎缩侧索硬化的研究中，小胶质细胞的消融和再繁殖改善了神经细胞的微环境[49]。在脑外伤和衰老等病理条件下，应用细胞消融对小胶质细胞进行消融再繁殖后，在全身的免疫反应中再繁殖的小胶质细胞表现出与原有小胶质细胞不同的活性[50]。这些研究均揭示了特异性细胞消融在神经系统疾病中的治疗潜力。

4　总结与展望

目前，多种细胞消融方法已被开发，研究人员应用多种细胞消融方法对神经系统中的不同靶细胞功能进行了大量研究。本文总结了细胞消融在多种细胞中的应用，并探讨了细胞消融方法对神经系统疾病的影响。细胞消融再繁殖策略为了解神经系统疾病中特定细胞的作用提供了手段，并为潜在的治疗策略提供了新思路。应用细胞消融已经可以深入了解神经细胞的功能，并有助于更好地了解它们在生理和病理状态下在神经系统中的具体作用。未来细胞消融可能被进一步用于研究神经系统细胞间的相互作用，并被作为神经系统疾病的潜在治疗方法。

参考文献：

[1] TSUNEOKA M，NAKAYAMA K，HATSUZAWA K，et al. Evidence for involvement of furin in cleavage and activation of diphtheria toxin [J]. J Biol Chem，1993，268（35）：26461-26465.

[2] SAITO M，IWAWAKI T，TAYA C，et al. Diphtheria toxin receptor-mediated conditional and targeted cell ablation in transgenic mice [J]. Nat Biotechnol，2001，19（8）：746-750. DOI：10.1038/90795.

[3] ALBISETTI GW，GANLEY RP，PIETRAFESA F，et al. Inhibitory Kcnip2 neurons of the spinal dorsal horn control behavioral sensitivity to environmental cold [J]. Neuron，2023，111（1）：92-105.e5. DOI：10.1016/j.neuron.2022.10.008.

[4] TAHMASEBI F，BARATI S. The role of microglial depletion approaches in pathological condition of CNS [J]. Cell Mol Neurobiol，2023，43（6）：2459-2471. DOI：10.1007/s10571-023-01326-8.

[5] LUO EW，LIAO ML，CHIEN CL. Neural differentiation of glioblastoma cell lines via a herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir system driven by a glial fibrillary acidic protein promoter [J]. PLoS One，2021，16（8）：e0253008. DOI：10.1371/journal.pone.0253008.

[6] KOCH MS，LAWLER SE，CHIOCCA EA. HSV-1 oncolytic viruses from bench to bedside：an overview of current clinical trials [J]. Cancers（Basel），2020，12（12）：3514. DOI：10.3390/cancers12123514.

[7] WILLIAMS EM，LITTLE RF，MOWDAY AM，et al. Nitroreductase gene-directed enzyme prodrug therapy：insights and advances toward clinical utility [J]. Biochem J，2015，471（2）：131-153. DOI：10.1042/BJ20150650.

[8] KWAK SP，MALBERG JE，HOWLAND DS，et al. Ablation of central nervous system progenitor cells in transgenic rats using bacterial nitroreductase system [J]. J Neurosci Res，2007，85（6）：1183-1193. DOI：10.1002/jnr.21223.

[9] BAHRAMI N，CHILDS SJ. Development of vascular regulation in the zebrafish embryo [J]. Development，2020，147（10）：dev183061. DOI：10.1242/dev.183061.

[10] GREEN DR. The coming decade of cell death research：five riddles [J]. Cell，2019，177（5）：1094-1107. DOI：10.1016/j.cell.2019.04.024.

[11] MALLET VO，MITCHELL C，GUIDOTTI JE，et al. Conditional cell ablation by tight control of caspase-3 dimerization in transgenic

mice [J]. Nat Biotechnol, 2002, 20 (12): 1234-1239. DOI: 10.1038/nbt762.
[12] WANG L, CHENG MX, WANG YC, et al. Fasting-activated ventrolateral medulla neurons regulate T cell homing and suppress autoimmune disease in mice [J]. Nat Neurosci, 2024, 27 (3): 462-470. DOI: 10.1038/s41593-023-01543-w.
[13] BARBANO MF, ZHANG SL, CHEN E, et al. Lateral hypothalamic glutamatergic inputs to VTA glutamatergic neurons mediate prioritization of innate defensive behavior over feeding [J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 403. DOI: 10.1038/s41467-023-44633-w.
[14] MAKHIJANI K, TO TL, RUIZ-GONZÁLEZ R, et al. Precision optogenetic tool for selective single- and multiple-cell ablation in a live animal model system [J]. Cell Chem Biol, 2017, 24 (1): 110-119. DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.12.010.
[15] MIZUTA Y. Advances in two-photon imaging in plants [J]. Plant Cell Physiol, 2021, 62 (8): 1224-1230. DOI: 10.1093/pcp/pcab062.
[16] YANO S, TAZAWA H, KISHIMOTO H, et al. Real-time fluorescence image-guided oncolytic virotherapy for precise cancer treatment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (2): 879. DOI: 10.3390/ijms22020879.
[17] HARTMANN DA, BERTHIAUME AA, GRANT RI, et al. Brain capillary pericytes exert a substantial but slow influence on blood flow [J]. Nat Neurosci, 2021, 24 (5): 633-645. DOI: 10.1038/s41593-020-00793-2.
[18] DAVIS JR, AINSLIE AP, WILLIAMSON JJ, et al. ECM degradation in the Drosophila abdominal epidermis initiates tissue growth that ceases with rapid cell-cycle exit [J]. Curr Biol, 2022, 32 (6): 1285-1300.e4. DOI: 10.1016/j.cub.2022.01.045.
[19] HAN XN, LI Q, LAN X, et al. Microglial depletion with clodronate liposomes increases proinflammatory cytokine levels, induces astrocyte activation, and damages blood vessel integrity [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56 (9): 6184-6196. DOI: 10.1007/s12035-019-1502-9.
[20] LI Z, XU X, FENG X, et al. The macrophage-depleting agent clodronate promotes durable hematopoietic chimerism and donor-specific skin allograft tolerance in mice [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22143. DOI: 10.1038/srep22143.
[21] NAJAFI AR, CRAPSER J, JIANG S, et al. A limited capacity for microglial repopulation in the adult brain [J]. Glia, 2018, 66 (11): 2385-2396. DOI: 10.1002/glia.23477.
[22] MARKUSSEN NB, KNOPPER RW, HASSELHOLT S, et al. Locus coeruleus ablation in mice: protocol optimization, stereology and behavioral impact [J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17: 1138624. DOI: 10.3389/fncel.2023.1138624.
[23] SHU X, LEV-RAM V, DEERINCK TJ, et al. A genetically encoded tag for correlated light and electron microscopy of intact cells, tissues, and organisms [J]. PLoS Biol, 2011, 9 (4): e1001041. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001041.
[24] SMART AD, PACHE RA, THOMSEN ND, et al. Engineering a light-activated caspase-3 for precise ablation of neurons in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114 (39): E8174-E8183. DOI: 10.1073/pnas.1705064114.
[25] HILL RA, DAMISAH EC, CHEN FY, et al. Targeted two-photon chemical apoptotic ablation of defined cell types in vivo [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15837. DOI: 10.1038/ncomms15837.
[26] ZAREKIANI P, PINTO HN, HOL EM, et al. The neurovascular unit in leukodystrophies: towards solving the puzzle [J]. Fluids Barriers CNS, 2022, 19 (1): 18. DOI: 10.1186/s12987-022-00316-0.
[27] 孙炜, 吴春明, 刘张, 等. 6-羟基多巴胺损毁单侧内侧前脑束和单侧纹状体的帕金森病大鼠模型早期和晚期行为学 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52 (2): 120-125. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.02.005.
[28] HAN J, HARRIS RA, ZHANG XM. An updated assessment of microglia depletion: current concepts and future directions [J]. Mol Brain, 2017, 10 (1): 25. DOI: 10.1186/s13041-017-0307-x.
[29] LI S, LIAO Y, DONG Y, et al. Microglial deletion and inhibition alleviate behavior of post-traumatic stress disorder in mice [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18 (1): 7. DOI: 10.1186/s12974-020-02069-9.
[30] OLMOS-ALONSO A, SCHETTERS STT, SRI S, et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology [J]. Brain, 2016, 139 (Pt 3): 891-907. DOI: 10.1093/brain/awv379.
[31] SCHREINER B, ROMANELLI E, LIBERSKI P, et al. Astrocyte depletion impairs redox homeostasis and triggers neuronal loss in the adult CNS [J]. Cell Rep, 2015, 12 (9): 1377-1384. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.07.051.
[32] KWON D, KIM Y, CHO SH. Antidepressant effects of ginsenoside Rc on L-alpha-aminoadipic acid-induced astrocytic ablation and neuroinflammation in mice [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (17): 9673. DOI: 10.3390/ijms25179673.
[33] MILLS WA, WOO AM, JIANG S, et al. Astrocyte plasticity in mice ensures continued endfoot coverage of cerebral blood vessels following injury and declines with age [J]. Nat Commun, 2022, 13 (1): 1794. DOI: 10.1038/s41467-022-29475-2.
[34] FREITAS-ANDRADE M, COMIN CH, VAN DYKEN P, et al. Astroglial Hmgb1 regulates postnatal astrocyte morphogenesis and cerebrovascular maturation [J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 4965. DOI: 10.1038/s41467-023-40682-3.
[35] JÄKEL S, DIMOU LD. Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 24. DOI: 10.3389/fncel.2017.00024.
[36] SIMON C, GÖTZ M, DIMOU LD. Progenitors in the adult cerebral cortex: cell cycle properties and regulation by physiological stimuli and injury [J]. Glia, 2011, 59 (6): 869-881. DOI: 10.1002/glia.21156.
[37] BELL RD, WINKLER EA, SAGARE AP, et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging [J]. Neuron, 2023, 111 (19): 3131-3132. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.09.007.
[38] SANTOS GSP, MAGNO LAV, ROMANO-SILVA MA, et al. Pericyte plasticity in the brain [J]. Neurosci Bull, 2019, 35 (3): 551-560. DOI: 10.1007/s12264-018-0296-5.
[39] TESKE NC, DYCKHOFF-SHEN S, BECKENBAUER P, et al. Pericytes are protective in experimental pneumococcal meningitis through regulating leukocyte infiltration and blood-brain barrier function [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20 (1): 267. DOI: 10.1186/s12974-023-02938-z.
[40] KISLER K, NIKOLAKOPOULOU AM, SWEENEY MD, et al. Acute ablation of cortical pericytes leads to rapid neurovascular uncoupling [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 27. DOI: 10.3389/fncel.2020.00027.
[41] NIELSON CD, SHIH AY. In vivo single cell optical ablation of brain pericytes [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 900761. DOI: 10.3389/fnins.2022.900761.
[42] REN SC, ZHANG C, YUE FG, et al. A midbrain GABAergic circuit constrains wakefulness in a mouse model of stress [J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 2722. DOI: 10.1038/s41467-024-46707-9.

（下转第669页）

巴结转移预后也极好。而ITC虽为低度恶性，但易造成周围邻近组织侵犯，呈推挤膨胀式生长，可发生淋巴结转移，周围组织侵犯和淋巴结转移是影响预后的重要因素[9]。此外，患者确诊ITC后很快出现远处转移并死亡，合并甲状腺乳头状癌时更需引起临床高度重视[10]。本例患者病理提示ITC未出现淋巴结转移，而合并的PTMC出现淋巴结转移，说明乳头状癌的淋巴结转移可能早于ITC出现。ITC首选手术治疗，术后可配合放疗，化疗无效，如果合并乳头状癌应首选甲状腺全切+淋巴结清扫。尚无研究表明ITC合并PTMC患者比这两种肿瘤单独发生预后差。

参考文献：

[1] KAKUDO K，BAI YH，OZAKI T，et al. Intrathyroid epithelial thymoma (ITET) and carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE)：cd5-positive neoplasms mimicking squamous cell carcinoma of the thyroid [J]. Histol Histopathol，2013，28 (5)：543-556. DOI：10.14670/HH-28.543.

[2] MIYAUCHI A，KUMA K，MATSUZUKA F，et al. Intrathyroidal epithelial thymoma：an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid [J]. World J Surg，1985，9 (1)：128-135. DOI：10.1007/BF01656263.

[3] CHAN JKC，ROSAL J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation：a unifying concept [J]. Hum Pathol，1991，22 (4)：349-367. DOI：10.1016/0046-8177 (91) 90083-2.

[4] BALOCH ZW，ASA SL，BARLETTA JA，et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. Endocr Pathol，2022，33 (1)：27-63. DOI：10.1007/s12022-022-09707-3.

[5] ITO Y，MIYAUCHI A，NAKAMURA Y，et al. Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation：a collaborative study with member institutes of the Japanese society of thyroid surgery [J]. Am J Clin Pathol，2007，127 (2)：230-236. DOI：10.1309/1287-1q0v-m175-07l2.

[6] 解娜，黄幼生，薛逢贵，等. 甲状腺内胸腺或鳃囊相关肿瘤临床病理观察 [J]. 海南医学，2014，25 (2)：277-280. DOI：10.3969/j.issn.1003-6350.2014.02.0107.

[7] 冯一星，张晟. 甲状腺内胸腺癌声像图特征及临床病理特点分析 [J]. 中华超声影像学杂志，2019，28 (3)：241-245. DOI：10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2019.03.010.

[8] HUNT JL，TOMETSKO M，LIVOLSI VA，et al. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid [J]. Am J Surg Pathol，2003，27 (12)：1559-1564. DOI：10.1097/00000478-200312000-00009.

[9] GAO R，JIA X，JI T，et al. Management and prognostic factors for thyroid carcinoma showing Thymus-like elements (CASTLE)：a case series study [J]. Front Oncol，2018，8：477. DOI：10.3389/fonc.2018.00477.

[10] 张建伟，王军，满国栋，等. 甲状腺显示胸腺样分化癌影像及临床特点分析 [J]. 中国医学文摘 (耳鼻咽喉科学)，2017，32 (5)：229-232. DOI：10.19617/j.issn1001-1307.2017.05.229.

(编辑　于　溪)

(上接第652页)

[43] AIRAVAARA M，PARKKINEN I，KONOVALOVA J，et al. Back and to the future：from neurotoxin-induced to human Parkinson's disease models [J]. Curr Protoc Neurosci，2020，91 (1)：e88. DOI：10.1002/cpns.88.

[44] TERZIOGLU M，GALTER D. Parkinson's disease：genetic versus toxin-induced rodent models [J]. FEBS J，2008，275 (7)：1384-1391. DOI：10.1111/j.1742-4658.2008.06302.x.

[45] LEPORE AC，RAUCK B，DEJEA C，et al. Focal transplantation-based astrocyte replacement is neuroprotective in a model of motor neuron disease [J]. Nat Neurosci，2008，11 (11)：1294-1301. DOI：10.1038/nn.2210.

[46] SHI Y，MANIS M，LONG J，et al. Microglia drive APOE-dependent neurodegeneration in a tauopathy mouse model [J]. J Exp Med，2019，216 (11)：2546-2561. DOI：10.1084/jem.20190980.

[47] CRAPSER JD，OCHABA J，SONI N，et al. Microglial depletion prevents extracellular matrix changes and striatal volume reduction in a model of Huntington's disease [J]. Brain，2020，143 (1)：266-288. DOI：10.1093/brain/awz363.

[48] HENRY RJ，RITZEL RM，BARRETT JP，et al. Microglial depletion with CSF1R inhibitor during chronic phase of experimental traumatic brain injury reduces neurodegeneration and neurological deficits [J]. J Neurosci，2020，40 (14)：2960-2974. DOI：10.1523/JNEUROSCI.2402-19.2020.

[49] LEE JC，SEONG J，KIM SH，et al. Replacement of microglial cells using Clodronate liposome and bone marrow transplantation in the central nervous system of SOD1 (G93A) transgenic mice as an in vivo model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Biochem Biophys Res Commun，2012，418 (2)：359-365. DOI：10.1016/j.bbrc.2012.01.026.

[50] ZHANG L，WANG Y，LIU T，et al. Novel microglia-based therapeutic approaches to neurodegenerative disorders [J]. Neurosci Bull，2023，39 (3)：491-502. DOI：10.1007/s12264-022-01013-6.

(编辑　陈　姜)