

原野,余姊阳,邵思迈,等. 星形胶质细胞对阿尔兹海默病的双向作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 133-138.
Yuan Y, Yu ZY, Shao SM, et al. Bidirectional effect of astrocytes on Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 133-138.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.06.021

星形胶质细胞对阿尔兹海默病的双向作用

原野¹,余姊阳²,邵思迈²,史洺²,张紫娟²,郝莉²,张振强^{1*}

(1.河南中医药大学中医药科学院,郑州 450046;
2.河南中医药大学基础医学院,郑州 450046)

【摘要】 阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种由多因素导致的神经退行性疾病,其致病因素十分复杂。病理特征为 β -淀粉样蛋白在脑中沉淀,Tau蛋白过度磷酸化导致神经元纤维缠结和大脑萎缩。临床上以大脑认知功能障碍和记忆力减退为主要表现症状。星形胶质细胞在中枢神经系统中分布广,数量多。通过多种机制在AD发生发展的不同时期中产生保护或有害作用。近年来,星形胶质细胞在AD的病理生理机制中受到的关注越来越密切。本文将以前星形胶质细胞研究领域的现状为核心,重点阐述其功能特征以及与AD病理特征相关性的最新研究进展,以期对AD等神经退行性疾病的治疗提供理论基础。

【关键词】 星形胶质细胞;阿尔兹海默病; β -淀粉样蛋白;Tau蛋白

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0133-06

Bidirectional effect of astrocytes on Alzheimer's disease

YUAN Ye¹, YU Ziyang², SHAO Simai², SHI Ming², ZHANG Zijuan², HAO Li², ZHANG Zhenqiang^{1*}

(1.College of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. School of Basic Medical Science, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a widespread neurodegenerative disease caused by complicated pathogenic factors. Its pathological features include β -amyloid precipitation in the brain, neurofibrillary tangles, and brain atrophy, and its clinical manifestations are brain cognitive dysfunction and memory loss. Astrocytes are widely distributed and abundant in the central nervous system. These cells can have protective or harmful effects in different periods of the disease course of AD through a variety of mechanisms. In recent years, astrocytes have received increasingly more attention with respect to their role in the pathophysiological mechanism of AD. This article focuses on the current status of the field of astrocyte research, especially their functional characteristics and the latest research progress in the pathological characteristics of AD. The overall aim of this report is to provide a theoretical basis for the treatment of AD and other neurodegenerative diseases.

【Keywords】 astrocytes; Alzheimer's disease; β -amyloid; Tau protein

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是以认知功能障碍和记忆受损为主要临床表现的神经系统退行性疾病。在临床上随着AD疾病的发展,不

仅会出现语言和执行功能下降,还可能会出现非认知症状,如精神、行为、运动和感觉障碍。目前已知其数个关键病理特征,包括淀粉样 β (β -amyloid- β)

【基金项目】 中原千人计划-科技创新领军人才项目(204200510022);河南省科技攻关项目(202102310078,172102310286)。

【作者简介】 原野(1994—),在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治神经退行性疾病。E-mail:714538200@qq.com

【通信作者】 张振强(1971—),医学博士,教授,研究生导师,研究方向:中西医结合防治神经退行性疾病。

E-mail: zhang_zhenqiang@126.com

protein, A β) 肽的细胞外沉积所形成的老年斑和高度磷酸化的 Tau 蛋白在胞内积聚所形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT), 突出可塑性减弱及神经元丢失。星形胶质细胞有着神经胶质细胞的绝大多数功能, 但其主要功能还是调节细胞外离子和神经递质, 调节突触活动维持 ATP 葡萄糖和谷氨酸稳态, 以及保持血脑屏障的完整性。星形胶质细胞在致炎因素作用下形态功能均会发生改变, 激活为反应性星形胶质细胞。反应性星形胶质细胞一方面既可以产生相关神经营养因子保护神经元, 另一方面也可以分泌细胞毒因子和炎症因子来损害神经元, 在 AD 发病过程中, 星形胶质细胞从多方面途径来影响和干预 AD 的发展进程具有十分重要的意义。因此这篇综述中, 我们重点介绍了星形胶质细胞对 AD 的积极和消极影响。

1 星形胶质细胞特征

星形胶质细胞是充满于中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中的支持细胞。目前研究表明, 星形胶质细胞可以表达丰富的受体、离子通道和第二信使系统, 星形胶质细胞上存在乙酰胆碱受体, 多巴胺受体, 神经肽受体以及神经营养因子受体, 它的表面还具有电压依赖的 K⁺、Na⁺ 和 Ca²⁺ 通道, 激活腺苷酸环化酶后产生第二信使 cAMP, 使它们能够影响细胞外环境, 而且对附近细胞和神经元的生存, 免疫调节, 信号传导, 功能整合等作用进行调节^[1]。因此, 星形胶质细胞在我们的中枢神经系统生理病理过程中有着举足轻重的作用, 包括谷氨酸是否稳定、神经元的兴奋性和代谢支持、突触发育情况和其可塑性^[2]。神经传递通过激活一系列细胞表面受体和转运蛋白来调节星形胶质细胞的兴奋性, 研究发现, 神经元中所表达的 Eph 受体与 Ephrins 在星形胶质细胞中也有所表达, 两者呈正相关, 并且在体内的 Ephrin-A3 配体也主要表达于星形胶质细胞细胞膜上^[3]。AD 发病的始动因素之一就是星形胶质细胞的代谢功能障碍, 同时也是 AD 临床表现发生和发展的重要因素。而且星形胶质细胞的细微形态和表型变化在阿尔茨海默病症状前阶段的海马区有所反应^[4]。星形胶质细胞在阿尔兹海默病前期, 星形胶质细胞激活的改变状态不同于星形胶质细胞的完全激活状态, 但还是会出现反应性胶质增生现象, 星形胶质细胞胞体和突起会增厚, 其标志物星形胶质细胞特异性胶质纤维酸性

蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达增强, 并且与 TNF- α 表达呈显著正相关关系^[5]。在大脑遇到感染或神经变性等损伤情况时, 星形胶质细胞的活性持续增加, 成为反应性星形胶质细胞, 而它这种细胞活性增加的状态与免疫介质激活和促炎细胞因子释放存在着莫大的联系^[6]。在 AD 中, 激活的星形胶质细胞既会影响神经导致其退化并增加其病理表现, 但同时一定条件下也可以保护神经系统, 对神经具有双向的调节作用^[4]。当 CNS 早期受到损伤时, 正常的静止状态星形胶质细胞活化, 然后大量生成 GFAP^[7]。GFAP 是一种参与构成星形胶质细胞的骨架中间丝蛋白, 在海马与皮层中含量最高。GFAP 水平与星形胶质细胞激活状态是呈正相关关系, 因此 GFAP 是大脑早期受到损伤的一个有据可查并且十分重要的指标^[8]。而且在 AD 机制研究中, GFAP 是目前公认的星形胶质细胞标志物。GFAP 可改变 SP 周围的星形胶质细胞的生物形态结构^[9], 从而延缓 AD 的发生。GFAP 可以调节血脑屏障, 对抗神经递质过剩来保护神经元, 当星形胶质细胞遭遇损伤破坏时, GFAP 就会从星形胶质细胞中析出, 穿过血脑屏障进入血液循环, 从而使 GFAP 浓度增高。因此当血清 GFAP 浓度越高, 则意味着神经系统和认知功能损害越严重^[10]。与 GFAP 相似的还有钙结合肽 S100 β , 其主要由星形胶质细胞产生, 对神经元和胶质细胞产生旁分泌和自分泌作用, 是介导神经元与胶质细胞相互作用的重要物质^[11]。它同样可以被用于标记星形胶质细胞, 目前已可以作为相对受限于星形胶质细胞的神经退行性疾病脑损伤标志物。有研究表明, 脑免疫系统与 S100 β 的相互作用对神经元具有保护作用或毒性损伤作用主要取决于 S100 β 自身的浓度^[12]。当它处于纳摩尔浓度水平时, 它对于神经内细胞有着积极作用, 可以提高神经细胞的存活率, 刺激神经轴突正常发育与生长。而当细胞外的 S100 β 浓度上升至微摩尔水平时, 则会对大脑产生消极作用, 它会被星形胶质细胞释放出来并积聚在糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 之中, 出现 MAPK 磷酸化与脂质过氧化, 导致炎症信号通路 NF- κ B 活化, 最终使促炎因子 IL-1 β , iNOS 蛋白, 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达增高, 神经细胞凋亡增多^[12]。因此, 对于星形胶质细胞在 AD 中所起的双向作用来说, GFAP 和 S100 β 二者的所处的水平浓

度与其所发挥的功能是极其重要的因素。

2 星形胶质细胞与 $A\beta$

近年来,已有相关研究已经证实,AD 患者大脑中由神经外的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)在脑内异常聚集而形成的老年斑是该病发病机制中的重要因素和关键环节,也是 AD 的主要病理特征之一。并且有研究证实了活化的反应性星形胶质细胞可在 AD 中的 $A\beta$ 斑块变性区域发现^[13-14]。正常情况下在中枢神经内的 $A\beta$ 主要是由神经元产生^[15],但有新研究表明,在 AD 炎症反应中,TNF- α 和 INF- γ 可以同时刺激星形胶质细胞的活化,从而也产生 $A\beta$,最终导致脑内 $A\beta$ 总量升高^[16]。 $A\beta$ 是由 β -分泌酶 1 (BACE1) 裂解淀粉样蛋白前体 (APP) 而产生^[17]。BACE1 是参与 $A\beta$ 肽产生的主要 β -分泌酶^[18],而且在受到慢性应激时,星形胶质细胞也会过度表达 BACE1^[17],从而提高脑内 $A\beta$ 总量。

在 $A\beta$ 产生和清除中,星形胶质细胞在其中有着两面性。一方面,活化的反应性星形胶质细胞可以作为 $A\beta$ 的生成者并促进疾病的发展。另一方面,它也可以摄取和内化细胞外环境中的 $A\beta$ 并对其降解^[13]。已有研究表明,在 AD 患者中,老年斑周围会发现脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL), LPL 是存在于大脑中的一种蛋白质,并且会与星形胶质细胞外的 $A\beta$ 相互结合,提高星形胶质细胞与 $A\beta$ 的亲合力,促进 $A\beta$ 的降解与内化,减少脑内 $A\beta$ 的总量,从而起到保护神经的作用。星形胶质细胞也有多种途径清除 $A\beta$,星形胶质细胞可以表达多种能够摄取 $A\beta$ 的转运蛋白,如低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1)、清道夫受体 (scavenger receptor B1, SCARB1) 以及 RAGE (receptor for advanced glycation end products)^[19]。其中,LRP1 可以摄取 $A\beta$ 单体,但是不能摄取 $A\beta$ 寡聚体;RAGE 可以摄取单体、寡聚体和纤维化的 $A\beta$ ^[20]。星形胶质细胞还能够同时通过内囊溶酶体途径直接介导 $A\beta$ 清除。溶酶体内含有多种 $A\beta$ 的降解酶,其中有胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE) 和脑啡肽酶 (neprilysin, NEP),这两种酶在面对单体的 $A\beta$ 时可以有效降解,同时溶酶体内还含有基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9),它面对单体和原纤维的 $A\beta$ 均能有效降解^[21]。星形胶质

细胞还可以向细胞外释放载脂蛋白 ApoE 来清除组织中的 $A\beta$ ^[22]。同时在 AD 中, $A\beta$ 也可以反作用于星形胶质细胞使其活化,并且可以使在老年斑附近的 α 1-抗凝乳蛋白酶 (α 1-antichymotrypsin, ACT) 过度表达,加速 Tau 蛋白的磷酸化^[23]。其他蛋白酶如基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 的抑制也会一定程度上减弱星形胶质细胞对 $A\beta$ 的降解^[24]。总而言之,目前数据表明,星形胶质细胞具有防止淀粉样蛋白过度堆积和斑块沉积的机制。

但是,这些机制并不足以阻止 AD 发生。有数据表明,老年 AD 小鼠的星形胶质细胞对淀粉样蛋白的内化分别比年轻 AD 小鼠体内少 35%,体外少 20%^[25],因此 AD 后期阶段的摄取机制存在缺陷。这可能部分是由于星形胶质细胞清道夫受体 SR-B1 的表达增加,因为来自老年 AD 小鼠的星形胶质细胞降低了 SR-B1 的表达,可能导致补体 (C1q) 介导的 $A\beta$ 的摄取受损^[25]。此外,有证据表明,当星形胶质细胞快速吞噬 $A\beta$ 原纤维时,它们是以储存的形式形成大的星形细胞内体^[26]。被吞噬的物质被修饰成多片段式的 $A\beta$,这表明星形胶质细胞的降解途径并不是非常完整的。而这些都使星形胶质细胞对 $A\beta$ 的调节作用失衡,导致 $A\beta$ 生成能力增强,而内化和降解 $A\beta$ 的能力减弱,从而进一步加剧 AD 的发展。

3 星形胶质细胞与 Tau 蛋白

在 AD 中,微管相关蛋白 Tau 的异常积聚和随之伴随的神经纤维缠结是其主要病理特征^[27]。而 Tau 蛋白作为调节轴突运输和微管蛋白稳定性的重要蛋白质广泛分布在中枢神经系统的神经元轴突。它的磷酸化决定了其与微管蛋白的亲合力,Tau 蛋白的过度磷酸化则会使微管蛋白结合受到抑制^[28]。而星形胶质细胞在 CNS 中产生的因子一定程度上可以加剧 Tau 蛋白的过度磷酸化,比如 TNF- α 和白介素 6 (IL-6),这些细胞因子能使总 Tau 蛋白的病理状态变得更为严重^[29]。同时最近研究发现,星形胶质细胞中所属于 dEaat1 的 RNAi 的缺少会引起细胞外谷氨酸和神经元活动的异常,从而加重 Tau 蛋白的病理表现^[30]。而过度磷酸化的 Tau 蛋白又会抑制星形胶质细胞对神经的保护能力。众所周知, Tau 蛋白产生的主要来源是神经元的树突与轴突而并不是星形胶质细胞,但截断 Tau 蛋白的数量与星形胶质细胞之间却有着正相关的关系。研究表明,

星形胶质细胞可以增强 Caspase-3 的活性,而活化的 Caspase-3 与神经元内产生截断 Tau 蛋白的数量也呈正相关表达^[31]。因此,星形胶质细胞在 Tau 蛋白磷酸化过程中的重要因素,并且两者间存在着十分密切的联系。

4 星形胶质细胞与神经炎症反应

神经炎症是中枢神经系统(CNS)中的一种免疫应答,在 AD 发展过程中也起着双面作用。在组织损伤时神经炎症在一定条件下有助于组织再生和修复。但是长期持续的炎症反应则会促进 AD 的发生。有证据表明,AD 患者的认知功能减退发生在 A β 病变之前^[32]。而且在 A β 聚集和 Tau 蛋白过度磷酸化之前就在 AD 患者血清和脑脊液中检测到炎症因子已表达上调。因此说明神经炎症是 AD 的一个显著特征和重要因素,同时参与了 AD 的早期病理进程。星形胶质细胞在 AD 患者脑内炎症反应中具体的表现为体积变大,数量增多,在致炎因素下会被激活为有吞噬功能的状态并分泌多种炎症因子,它们大部分对神经细胞具有毒性作用,能够使神经细胞凋亡甚至坏死^[33]。APP 的亚细胞分布受糖基化程度影响,而非糖基化的 APP 则保留在高尔基体中,高尔基体中的 β 分泌酶活性是最高的,所以 APP 在含有 β 分泌酶的高尔基体中长时间滞留将引起 A β 的产生^[34]。参与 APP 的 β 剪切过程还有淀粉样前体蛋白 β 位点裂解酶 1(β -site amyloid precursor protein cleavage enzyme 1, BACE1),有研究发现,在敲除了 TNF- α 的 APP 转基因小鼠中, BACE1 活性减弱,表达降低,并且可以减少 APP 的 β 切割,使 A β 总量相对减少,最终起到了减慢老年斑形成,缓解认知功能障碍的作用^[35]。因此我们根据以上认为星形胶质细胞参与在 AD 中可能是通过产生的炎症因子影响 APP 的 β 切割方式进行的。

在星形胶质细胞介导的炎性反应中, NF- κ B 信号通路十分重要,并且它既具有保护神经的作用,也有能释放神经毒性的负面作用。NF- κ B 也被称为炎症反应的中心环节。一方面,神经元中 NF- κ B 的活化可以抑制些退行性疾病的发展^[36],比如 AD 及帕金森病等。在 AD 中, NF- κ B 活化可以调节凋亡相关蛋白,抗氧化酶和抑制线粒体去极化等等,从而抑制细胞凋亡,提高神经元存活率,间接抑制疾病发生^[37]。另一方面, A β 通过 NF- κ B 机制的激活诱导 iNOS 表达和 NO 的释放^[38]。在 AD 早期,星形

胶质细胞能吞噬损伤的神经细胞,保持脑内神经中枢系统(CNS)相对平衡,但疾病进一步发展,则会激活 NF- κ B,生成促炎因子并对 A β 产生神经毒副作用^[39],并且使星形胶质细胞对 A β 的清除速度减缓^[38]。星形胶质细胞所产生的炎症因子与释放的谷氨酸不仅会对神经元造成损伤,而且还会对 NF- κ B 进一步激活。激活的 NF- κ B 能使多种细胞因子表达增高,而上调的这些细胞因子又能反过来再次激活 NF- κ B 形成正反馈机制。这种情况会导致炎症反应加重,促进 AD 病情的进一步发展。

5 星形胶质细胞与神经元相互作用对认知功能的影响

星形胶质细胞是脑神经回路发育和正常运行所必须的重要细胞,它大约占脑细胞中的 19%~40%^[40-41]。其变为反应性星形胶质细胞后主要毒性后果是影响神经元的健康及其正常功能^[42]。神经元与星形胶质细胞同为脑内重要的神经细胞并有着神经兴奋传递和保护修复的不同分工。但同时两者又有密切的联系,星形胶质细胞突起与突触前和突触后神经元之间的紧密联系可以形成一个三部性突触^[43]。神经元-星形胶质细胞连接有助于星形胶质细胞维持多种重要功能,包括血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的形成和维持、神经元-胶质细胞的通讯、神经递质的循环、神经元和其他胶质细胞的结构支持和营养^[44]。而星形胶质细胞的功能失调,可以促进神经元的功能障碍,从而可能导致认知能力下降^[45]。为了维持 CNS 的稳态,星形胶质细胞会释放多种神经递质,如谷氨酸、D-丝氨酸、ATP 等。星形胶质细胞为保持 CNS 内稳态,在调节神经系统和联系神经元时会释放多种神经递质,如谷氨酸盐、D-丝氨酸、ATP 等。在 APP/PS1 转基因小鼠海马的星形胶质细胞中 γ -氨基丁酸的缺失以及神经元的过度兴奋,一定程度上取决于谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)表达是否有所降低。同时免疫组化发现 A β 沉淀变多,GS 免疫阳性的星形胶质细胞数量会减少。而谷氨酸稳态系统的损伤则会导致大脑认知功能的下降^[46]。因此星形胶质细胞自身和谷氨酸信号通路异常是影响认知记忆功能的重要因素^[47]。

在 Pertusa 的研究中,星形胶质细胞可以分泌胶质细胞源性神经营养因子 GDNF,它可以减轻神经元萎缩,增加空间学习和记忆认知能力,可以预防和减缓神经元的退行性病变^[48]。GDNF 在小鼠胶

质细胞系 B49 被中发现,对于多巴胺能神经元的生存分化有着很重要的意义^[49]。在 AD 发病早期,临床患者脑中与血清中的 GDNF 会出现适应性过程。在轻度认知功能障碍的 AD 患者血清中 GDNF 的水平明显低于正常值。而在死亡 AD 患者的颞中回,可以观察到成熟的 GDNF 肽会明显下调。因此星形胶质细胞与神经元在不同时期不同部位的影响和作用也是不尽相同的。

6 总结与展望

AD 的发病机制目前来看是错综复杂并且无法确定,影响因素也来自很多方面,但星形胶质细胞对于 AD 整个病理过程无疑是非常重要的。活化的星形胶质细胞在 AD 发展的早期可以吞噬分解 A β 沉淀和损伤的部分神经元。但如果代谢过度则会使自身负荷过大从而受损,生成促炎因子、加速 A β 的沉淀并释放神经毒性。星形胶质细胞在大脑中不同的部位,不同的机制中所产生的作用和影响也不同,而这些都随着疾病的发展和星形胶质细胞自身特性的改变而改变。因此星形胶质细胞可作为细胞特异性治疗的靶点,同时,保护星形胶质细胞在早期不被过度消耗和清除过度代谢的活化星形胶质细胞是一个在神经系统疾病方面值得深入探讨的切入点。

参考文献:

[1] Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(2): 54-63.

[2] Acosta C, Anderson HD, Anderson CM. Astrocyte dysfunction in Alzheimer disease [J]. *Neurosci Res*, 2017, 95(12): 2430-2447.

[3] Sananbenesi F, Fischer A, Wang X, et al. A hippocampal Cdk5 pathway regulates extinction of contextual fear [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(8): 1012-1019.

[4] Doméné A, Cavanagh C, Page G, et al. Expression of phenotypic astrocyte marker is increased in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease versus age-matched controls: A presymptomatic stage study [J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2016, 2016: 5696241.

[5] Tykhomyrov, AA, Pavlova AS, Nedzvetsky VS. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): on the 45th anniversary of its discovery [J]. *Neurophysiol*, 2016, 48(1): 54-71.

[6] Kyritsis N, Kizil C, Brand M. Neuroinflammation and central nervous system regeneration in vertebrates [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(2): 128-135.

[7] Kamphuis W, Mamber C, Moeton M, et al. GFAP isoforms in

adult mouse brain with a focus on neurogenic astrocytes and reactive astrogliosis in mouse models of Alzheimer disease [J]. *PLoS One*. 2012, 7(8): e42823.

[8] Tanaka H, Katoh A, Oguro K, et al. Disturbance of hippocampal long-term potentiation after transient ischemia in GFAP deficient mice [J]. *Neurosci Res*, 2002, 67(1): 11-20.

[9] Otani N, Nawashiro H, Fukui S, et al. Enhanced hippocampal neurodegeneration after traumatic or kainate excitotoxicity in GFAP-null mice [J]. *Clin Neurosci*, 2006, 13(9): 934-938.

[10] Wilhelmsson U, Pozo-Rodrigalvarez A, Kalm M, et al. The role of GFAP and vimentin in learning and memory [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(9): 1147-1156.

[11] Xu K, Malouf AT, Messing A, et al. Glial fibrillary acidic protein is necessary for mature astrocytes to react to beta-amyloid [J]. *Glia*, 1999, 25(4): 390-403.

[12] Serbinek D, Ullrich C, Pirchl M, et al. S100b counteracts neurodegeneration of rat cholinergic neurons in brain slices after oxygen-glucose deprivation [J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2010, 2010: 106123.

[13] 林律, 徐淑君, 王钦文. 星形胶质细胞介导的 β -淀粉样蛋白代谢与阿尔茨海默病早期的关系 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(8): 715-720.

[14] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487.

[15] Calhoun ME, Burgermeister P, Phinney AL, et al. Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(24): 14088-14093.

[16] Angelova PR, Abramov AY. Interaction of neurons and astrocytes underlies the mechanism of A β -induced neurotoxicity [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(5): 1286-1290.

[17] Rossner S, Lange-Dohna C, Zeitschel U, et al. Alzheimer's disease beta-secretase BACE1 is not a neuron-specific enzyme [J]. *Neurochem*, 2005, 92(2): 226-234.

[18] Cai H, Wang Y, McCarthy D, et al. BACE1 is the major beta-secretase for generation of Abeta peptides by neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(3): 233-234.

[19] Li Y, Cheng D, Cheng R, et al. Mechanisms of U87 astrocytoma cell uptake and trafficking of monomeric versus protofibril Alzheimer's disease amyloid- β proteins [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99939.

[20] Villarreal A, Seoane R, González Torres A, et al. S100B protein activates a RAGE-dependent autocrine loop in astrocytes: implications for its role in the propagation of reactive gliosis [J]. *Neurochem*, 2014, 131(2): 190-205.

[21] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 7-35.

[22] Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(3): 241-252.

[23] Avila-Muñoz E, Arias C. When astrocytes become harmful;

- functional and inflammatory responses that contribute to Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 18: 29-40.
- [24] Yin KJ, Cirrito JR, Yan P, et al. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(43): 10939-10948.
- [25] Iram T, Trudler D, Kain D, et al. Astrocytes from old Alzheimer's disease mice are impaired in A β uptake and in neuroprotection [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 96: 84-94.
- [26] Söllvander S, Nikitidou E, Brolin R, et al. Accumulation of amyloid- β by astrocytes result in enlarged endosomes and microvesicle-induced apoptosis of neurons [J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1): 38.
- [27] Javidnia M. Pazopanib reduces tau pathology and restores astrocytes in a novel mouse model of neurodegenerative tauopathy [D]. 2017.
- [28] Leyns CEG, Holtzman DM. Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 50.
- [29] Kilian JG, Hsu HW, Mata K, et al. Astrocyte transport of glutamate and neuronal activity reciprocally modulate tau pathology in *Drosophila* [J]. *Neuroscience*, 2017, 348: 191-200.
- [30] von Bernhardt R, Eugenín-von Bernhardt L, Eugenín J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 124.
- [31] Garwood CJ, Cooper JD, Hanger DP, et al. Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy [J]. *Front Psychiatry*, 2010, 1: 136.
- [32] Wu Z, Zhao L, Chen X, et al. Galantamine attenuates amyloid- β deposition and astrocyte activation in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 72: 244-250.
- [33] Medeiros R, LaFerla FM. Astrocytes: conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony [J]. *Exp Neurol*, 2013, 239: 133-138.
- [34] Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-Kountchev M, et al. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha on the synthesis of Abeta1-40 and Abeta1-42 by human astrocytes [J]. *Neurobiol Dis*, 2000, 7(6): 682-689.
- [35] Giuliani F, Vernay A, Leuba G, et al. Decreased behavioral impairments in an Alzheimer mice model by interfering with TNF-alpha metabolism [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 80(4-5): 302-308.
- [36] Niu YL, Zhang WJ, Wu P, et al. Expression of the apoptosis-related proteins caspase-3 and NF- κ B in the hippocampus of Tg2576 mice [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(1): 37-46.
- [37] Zhang LD, Ma L, Zhang L, et al. Hyperbaric oxygen and ginkgo biloba extract ameliorate cognitive and memory impairment via nuclear factor kappa-B pathway in rat model of Alzheimer's disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(22): 3088-3093.
- [38] O'Neill LA, Kaltschmidt C. NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function [J]. *Trends Neurosci*, 1997, 20(6): 252-258.
- [39] Caraci F, Spampinato S, Sortino MA, et al. Dysfunction of TGF- β 1 signaling in Alzheimer's disease: perspectives for neuroprotection [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 291-301.
- [40] Allen NJ, Lyons DA. Glia as architects of central nervous system formation and function [J]. *Science*, 2018, 362(6411): 181-185.
- [41] von Bartheld CS, Bahney J,erculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting [J]. *Comp Neurol*, 2016, 524(18): 3865-3895.
- [42] De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 603-615.
- [43] Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, et al. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner [J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22(5): 208-215.
- [44] Vasile F, Dossi E, Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain [J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(5): 2017-2029.
- [45] Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease [J]. *BMJ*, 2009, 338: b158.
- [46] Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, et al. Age-dependent decrease in glutamine synthetase expression in the hippocampal astroglia of the triple transgenic Alzheimer's disease mouse model: mechanism for deficient glutamatergic transmission [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 55.
- [47] Han X, Chen M, Wang F, et al. Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(3): 342-353.
- [48] Cirillo C, Capoccia E, Iuvone T, et al. S100B inhibitor pentamidine attenuates reactive gliosis and reduces neuronal loss in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 508342.
- [49] McCullough MJ, Gyorkos AM, Spitsbergen JM. Short-term exercise increases GDNF protein levels in the spinal cord of young and old rats [J]. *Neuroscience*, 2013, 240: 258-268.