

· 综 述 ·

星形胶质细胞在阿尔茨海默病发病机制中的作用

刘艳秋, 盛树力, 张新卿*

(首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053)

【摘 要】星形胶质细胞是维持中枢神经系统内环境稳定、实现防御和再生功能的基石。星形胶质细胞功能缺失和反应性下降导致了大脑的生理老化和神经系统变性病的发生。星形胶质细胞在大脑老化以及阿尔茨海默病(AD)的病理生理机制中起重要作用, 且参与人脑能量代谢。药物干预可以调节星形胶质细胞的形态和功能, 这提示星形胶质细胞有可能被用来作为治疗AD的靶点。本文就星形胶质细胞在正常老化机制及AD发病机制中的作用进行综述。

【关键词】星形胶质细胞; 生理老化; 阿尔茨海默病

【中图分类号】 R592; R741

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.037

Role of astrocytes in pathogenesis of Alzheimer's disease

LIU Yan-Qiu, SHENG Shu-Li, ZHANG Xin-Qing*

(Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Astrocytes are fundamental for homeostasis, defence and regeneration of the central nervous system. Loss of astroglial function and decrease of astroglial reactivity lead to the physical aging of brain and incidence of neurodegenerative diseases. Astrocytes play an important role in cerebral aging and in the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD), and also take part in the energy metabolism in the brain. Medication can regulate the morphology and functions of astrocytes, suggesting that astrocytes can be regarded as a target for the treatment of AD. In this article, we reviewed the roles of astrocytes in the physiological aging and the pathogenesis of AD.

【Key words】 astrocyte; physiological aging; Alzheimer's disease

Corresponding author: ZHANG Xin-Qing, E-mail: xinqingzhang@263.net

认知功能的减退与脑萎缩常相伴出现。随着年龄的增长, 认知域的各个组成部分都可能受到不同程度的影响^[1]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为老年期痴呆中最常见的痴呆类型, 受其影响的世界人口数不断持续增加。既往研究认为, 老化是神经系统退行性疾病的主要危险因素, 与年龄相关的神经元的体积变小或丢失, 导致了脑萎缩。实际上, 正常的大脑老化与神经元的显著缺失并无关联, 神经元的数量在生理老化过程中并没有显著改变^[2], 且突触的总数量和密度(至少在海马)并不受老化的影响^[3]。目前研究表明, 星形胶质细胞功能缺失和反应性下降导致了大脑的生理老化和神经系统变性病的发生^[4]。

1 星形胶质细胞在中枢神经系统的作用

神经胶质细胞的基本功能是维持中枢神经系

统内环境的稳定, 防止其受到外界的侵袭^[5]。星形胶质细胞是神经胶质细胞中最多样化的细胞类型, 是脑内数量最多的细胞, 具有调节血脑屏障, 控制中枢神经系统微环境, 保护神经系统免于损害的作用^[6]。灰质中的星形胶质细胞将神经组织划分为相对独立的神经元-星形胶质细胞-血管单元, 通过其周围突起连接到血管系统, 摄取血液中的营养成分供养神经元^[7]。神经元并不直接与脑微血管连接, 在某一脑区神经元激活时, 通过神经元-星形胶质细胞-血管单元向激活的神经元提供产能底物, 以保证神经元的正常功能。星形胶质细胞膜覆盖大部分突触联接和神经元, 承载着许多泵和转运体, 负责运输离子、代谢产物、活性氧和维持细胞间质以及神经递质的稳态平衡^[8]。星形胶质细胞的终足附着于血管壁, 产生“神经胶质-淋巴系统(glymphatic)”, 促进中枢神经系统内代谢产物的

清除^[9]。星形胶质细胞还可作为中枢神经系统的分泌细胞,释放神经递质、神经调质和营养因子影响中枢神经系统的可塑性以及信息处理能力^[10]。

神经胶质细胞通过神经保护作用或启动复杂的激活程序来应对病理损伤,这个过程也被称为神经胶质细胞增生^[11]。胶质细胞增生反应是一种保护性反应,神经胶质细胞功能障碍会导致中枢神经系统内环境失衡和防御能力下降。

星形胶质细胞病理学是近年来提出的新理论^[12]。越来越多的实验数据表明,人们对于星形胶质细胞在不同形式的神经病理学中的作用有了更广阔更有深度的认识。新观点认为:反应性的星形胶质细胞增生代表在不同的病理背景下大量细胞的特异性改变,是一种防御过程。反应性的星形胶质细胞增加了神经保护作用,给受损的神经元以营养支持,有助于星形胶质瘢痕的形成,将中枢神经系统内的受损区域与未受损区域隔离开,以重建血脑屏障,有助于损伤后细胞再生^[11]。神经系统变性病中所见到的星形胶质细胞在形态学上的萎缩或功能上的缺陷则是支持这一新观点的证据之一^[13]。

2 星形胶质细胞在大脑老化中的作用

星形胶质细胞的数量并不随年龄的变化而变化^[2,14]。随着年龄的增长,星形胶质细胞具有复杂的特定区域的变化^[15]。星形胶质细胞的氧化代谢随年龄增加,可能会限制它们供给神经元代谢底物的能力^[16]。年龄依赖性的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达增加及星形胶质细胞肥大可以反映星形胶质细胞的可塑性。年老的大鼠参加体力活动时,海马区的GFAP表达增加,星形胶质细胞体积增加,形态学复杂性增加,星形胶质细胞的这些改变与认知功能的改善是一致的^[17]。

年龄影响星形胶质细胞的生理机制至今未明。年龄影响促离子型谷氨酸和嘌呤受体的功能表达^[18],这些受体的密度先成倍增加,然后迅速下降。老年人星形胶质细胞中Ca²⁺信号转导下降^[19],引起星形胶质细胞释放神经活性物质减少。年老时星形胶质细胞血管周围突起的水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)表达减少,通过神经胶质-淋巴通路的脑实质的廓清会显著减少^[20]。调节星形胶质细胞膜上的AQP4密度的囊泡转运,可能是促进老化、引起一系列神经系统疾病的关键环节。囊泡转运可能涉及星形胶质细胞形态学改变,促进脑脊液波动性清除的昼夜间隙流

量的变化^[21]。

3 星形胶质细胞在AD发病机制中的作用

Alois Alzheimer博士最早发现了AD的神经胶质细胞在病理学上的可能意义,发现了神经胶质细胞与受损神经元的紧密联系,且神经胶质细胞是老年斑的组成部分^[22]。AD中星形胶质细胞的改变往往先于老年斑和神经原纤维缠结的形成^[23]。

AD的发病机制不明,依据β淀粉样肽(amyloid β, Aβ)沉积学说进行的药物研发迄今未取得预期效果。越来越多的人开始关注AD的“星形胶质细胞假说^[5]”,该假说认为,AD早期,星形胶质细胞的萎缩减少了其覆盖区域神经元和神经突触的数量,影响了突触传递并降低了突触的可塑性,从而影响神经突触的功能活动。星形胶质细胞的萎缩也影响离子和神经递质的稳态平衡,减少其对神经元的代谢支持。此外,星形胶质细胞萎缩可能会累及神经元-星形胶质细胞-血管单元,减少脑血管的终足覆盖,从而导致AD早期血管功能障碍。以上这些因素均可导致临床上出现认知功能损害。AD晚期,老年斑的形成触发了星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,反应性星形胶质细胞增生产生炎症因子前体,上调诱导型一氧化氮合成酶的表达,为以后老年斑的形成创造条件^[24],从而形成了星形胶质细胞与老年斑之间的恶性循环。反应性胶质细胞释放炎症因子和神经毒性因子,引起神经元死亡和脑萎缩,引起严重痴呆^[5]。

AD的转基因动物实验中证实了星形胶质细胞的萎缩早于Aβ的形成,还观察到星形胶质细胞的体积、表面积、形态学复杂性较正常动物模型均减少^[25],说明AD中星形胶质细胞的结构发生了变化。

分子影像的不断发展使星形胶质细胞的体内检测成为现实。B型单胺氧化酶(monoamine oxidase-B, MAO-B)主要表达于星形胶质细胞的线粒体外膜上^[26],PET示踪剂¹¹C-deuterium-L-deprenyl(¹¹C-DED)能与MAO-B特异性结合^[27],这一特性已被用于星形胶质细胞的检测中。Rodriguez-Vieitez等^[28]利用¹¹C-DED作为星形胶质细胞的示踪剂证实反应性的星形胶质细胞增生发生于Aβ的沉积以前。

正常星形胶质细胞可清除Aβ,而病态星形胶质细胞可生成Aβ,促进AD病理的形成^[28]。有报道称,星形胶质细胞还有调节小胶质细胞对Aβ的吞噬作用,这种调节作用依赖于定位在星形胶质细胞中的载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, ApoE4)和肝X受

体^[29]。另外,钙离子信号失调是AD的一个重要组成部分,转基因AD动物中,与老年斑有关的反应性星形胶质细胞中可见钙离子浓度频繁地异常波动^[30]。

4 星形胶质细胞是AD的治疗靶位

星形胶质细胞参与人脑能量代谢,在AD的病理生理机制中起重要作用^[31]。星形胶质细胞是人脑中糖原处理的第一场所,脑代谢成像显示AD早期患者葡萄糖利用率逐渐下降^[32]。AD早期,在A β 沉积出现之前已有葡萄糖代谢减低^[31],这是因为:一方面由于人脑中葡萄糖代谢主要发生在星形胶质细胞,而AD早期星形胶质细胞已出现萎缩,因此糖代谢减低;另一方面,去甲肾上腺素能神经核团、蓝斑区具有促进星形胶质细胞葡萄糖代谢的作用,由于AD早期去甲肾上腺素能神经核团、蓝斑区遭到破坏,因此糖代谢减低。A β 寡聚体影响胆碱能神经元信号转导,通过破坏星形胶质细胞葡萄糖代谢来降低突触功能,从而影响认知功能。

星形胶质细胞在AD中的病理学改变使其成为有希望的治疗靶点。首先,可选择将靶点定位于星形胶质细胞特定的分子中,比如胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)^[5],减少GFAP的表达可增加突触的可塑性;其次,可选择星形胶质细胞稳态级联反应作为特定靶点,尤其是通过控制星形胶质细胞摄取谷氨酰胺来降低兴奋毒性^[33],增加星形胶质细胞谷氨酸转运,使神经传递正常化。利鲁唑或 β -内酰胺类抗生素即通过增加星形胶质细胞谷氨酸转运体的表达这一机制起到神经保护作用^[33,34]。然而,更有前景的治疗方案^[5]则倾向于通过调节细胞的增殖与分化来调节星形胶质细胞的功能。

目前尚无治愈AD的方法,现有的治疗方案只是对症治疗。已有多种治疗方案以A β 为治疗靶点,但并没有改善认知功能或延缓疾病进程^[35],提示在AD的复杂病理机制中,A β 的沉积或许只是其中一个环节,可能还有更多因素参与。星形胶质细胞可能在AD发病机制中起到重要作用,使其有望成为AD新的治疗靶点。

【参考文献】

- [1] Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(2): 87–96.
- [2] Fabricius K, Jacobsen JS, Pakkenberg B. Effect of age on neocortical brain cells in 90+ year old human females—a cell counting study[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(1): 91–99.
- [3] Geinisman Y, Ganeshina O, Yoshida R, *et al.* Aging, spatial learning, and total synapse number in the rat CA1 stratum radiatum[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(3): 407–416.
- [4] Phatnani H, Maniatis T. Astrocytes in neurodegenerative diseases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(6): a020628.
- [5] Verkhratsky A, Olabarria M, Noristani HN, *et al.* Astrocytes in Alzheimer's disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(4): 399–412.
- [6] Giaume C, Kirchhoff F, Matute C, *et al.* Glia: the fulcrum of brain diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(7): 1324–1335.
- [7] Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain[J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(10): 523–530.
- [8] Verkhratsky A, Marutle A, Rodriguez-Arellano JJ, *et al.* Glial asthenia and functional paralysis: a new perspective on neurodegeneration and Alzheimer's disease[J]. *Neuroscientist*, 2014, Aug 14. pii: 1073858414547132. [Epub ahead of print]
- [9] Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system[J]? *Stroke*, 2013, 44(6 Suppl 1): S93–S95.
- [10] Martineau M, Parpura V, Mothet JP. Cell-type specific mechanisms of D-serine uptake and release in the brain[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2014, 6: 12.
- [11] Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 565: 30–38.
- [12] Verkhratsky A, Sofroniew MV, Messing A, *et al.* Neurological diseases as primary gliopathies: a reassessment of neurocentrism[J]. *ASN Neuro*, 2012, 4(3): e00082.
- [13] Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(11): 1225–1236.
- [14] Grosche A, Grosche J, Tackenberg M, *et al.* Versatile and simple approach to determine astrocyte territories in mouse neocortex and hippocampus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69143.
- [15] Rodriguez JJ, Yeh CY, Terzieva S, *et al.* Complex and region-specific changes in astroglial markers in the aging brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(1): 15–23.
- [16] Jiang T, Cadenas E. Astrocytic metabolic and inflammatory changes as a function of age[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(6): 1059–1067.
- [17] Sampedro-Piquero P, De Bartolo P, Petrosini L, *et al.* Astrocytic plasticity as a possible mediator of the

- cognitive improvements after environmental enrichment in aged rats[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 114: 16–25.
- [18] Lalo U, Palygin O, North RA, *et al*. Age-dependent remodelling of ionotropic signalling in cortical astroglia[J]. *Aging Cell*, 2011, 10(3): 392–402.
- [19] Palygin O, Lalo U, Verkhatsky A, *et al*. Ionotropic NMDA and P2X1/5 receptors mediate synaptically induced Ca^{2+} signalling in cortical astrocytes[J]. *Cell Calcium*, 2010, 48(4): 225–231.
- [20] Kress BT, Iliff JJ, Xia M, *et al*. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 845–861.
- [21] Xie L, Kang H, Xu Q, *et al*. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373–377.
- [22] Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, *et al*. Alzheimer and his disease: a brief history[J]. *Neurol Sci*, 2011, 32(2): 275–279.
- [23] Orre M, Kamphuis W, Osborn LM, *et al*. Isolation of glia from Alzheimer's mice reveals inflammation and dysfunction[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(12): 2746–2760.
- [24] Yan LJ, Xiao M, Chen R, *et al*. Metabolic dysfunction of astrocyte: an initiating factor in beta-amyloid pathology[J]. *Aging Neurodegener*, 2013, 1(1): 7–14.
- [25] Beauquis J, Pavia P, Pomilio C, *et al*. Environmental enrichment prevents astroglial pathological changes in the hippocampus of APP transgenic mice, model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239: 28–37.
- [26] Fowler JS, Logan J, Volkow ND, *et al*. Translational neuroimaging: positron emission tomography studies of monoamine oxidase[J]. *Mol Imaging Biol*, 2005, 7(6): 377–387.
- [27] Carter SF, Scholl M, Almkvist O, *et al*. Evidence for astrocytosis in prodromal Alzheimer's disease provided by ^{11}C -deuterium-L-deprenyl: a multitracer PET paradigm combining ^{11}C -Pittsburgh compound B and ^{18}F -FDG[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(1): 37–46.
- [28] Rodriguez-Vieitez E, Ni R, Gulyás B, *et al*. Astrocytosis precedes amyloid plaque deposition in Alzheimer APPswe transgenic mouse brain: a correlative positron emission tomography and *in vitro* imaging study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(7): 1119–1132.
- [29] Terwel D, Steffensen KR, Verghese PB, *et al*. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial A β phagocytosis[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(19): 7049–7059.
- [30] Kuchibhotla KV, Lattarulo CR, Hyman BT, *et al*. Synchronous hyperactivity and intercellular calcium waves in astrocytes in Alzheimer mice[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1211–1215.
- [31] Hertz L, Chen Y, Waagepetersen HS. Effects of ketone bodies in Alzheimer's disease in relation to neural hypometabolism, β -amyloid toxicity, and astrocyte function[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(1): 7–20.
- [32] Mosconi L, Pupi A, De Leon MJ. Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 180–195.
- [33] Frizzo ME, Dall'Onder LP, Dalcin KB, *et al*. Riluzole enhances glutamate uptake in rat astrocyte cultures[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2004, 24(1): 123–128.
- [34] Ji HF, Shen L, Zhang HY. Beta-lactam antibiotics are multipotent agents to combat neurological diseases[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(3): 661–663.
- [35] Biran Y, Masters CL, Barnham KJ, *et al*. Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(1): 61–86.

(编辑: 周宇红)