

# 星形胶质细胞在阿尔茨海默病中的研究进展

胡承平, 陶凤芝, 王 灿, 秦虹云

(同济大学附属精神卫生中心精神科, 上海 200124)

**【摘要】** 中枢神经系统中, 体积最大数量最多的星形胶质细胞(astrocyte, AS)具有营养支持、调节脑血流、维持脑稳态、分泌神经胶质、参与突触修剪、免疫等功能来维持脑内稳态。近年来研究发现, 在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病变过程中, AS不仅表现为生理功能的下降, 还会促进A $\beta$ 沉积, Tau磷酸化, 诱发炎症反应等, 最终导致突触减少及神经元死亡。因此, 本文对AS参与AD的有关机制进行系统综述。

**【关键词】** 星形胶质细胞; 阿尔茨海默病; 轻度认知功能障碍; 星形胶质细胞; 炎症

**【中图分类号】** R749.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2023)05-0740-07

## The roles of astrocytes in Alzheimer's disease

HU Chengping, TAO Fengzhi, WANG Can, QIN Hongyun

(Department of Psychiatry, Shanghai Pudong New Area Mental Health Center, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200124, China)

**【Abstract】** Astrocytes, as the most abundant glial cells in the central nervous system (CNS), are essential for maintaining the homeostasis of CNS, with the functions of nutritional supporting, regulating cerebral blood flow, secreting neuroglia, and participating in synaptic pruning. In the process of Alzheimer's disease (AD), astrocytes decline their physiological functions, and promote the deposition of A $\beta$ , tau phosphorylation, inflammatory reactions, and eventually synaptic reduction and neuronal death. This article reviews the research advances on the roles of astrocytes in Alzheimer's disease.

**【Key words】** astrocyte; Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; inflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性进行性神经系统变性疾病, 以进行性、不可逆性记忆障碍及其他高级认知功能损害为主要临床表现<sup>[1]</sup>。其病因和发病机制非常复杂, 主要包括细胞外 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid- $\beta$ , A $\beta$ )沉积、细胞内tau蛋白异常聚集、胆碱能系统失调、突触受损、中间神经元异常、脑网络异常、基因突变、免疫学异常等<sup>[2-4]</sup>。其中, 淀粉样级联假说认为, A $\beta$ 沉积触发一系列级联反应, 导致神经元变性, 是AD出现认知

功能障碍的主要原因<sup>[5]</sup>。中枢神经系统(central nervous system, CNS)中维持内稳态的胶质细胞如星形胶质细胞、少突胶质细胞、NG2胶质细胞、小胶质细胞等均参与这个过程<sup>[6]</sup>, 尤其是, 体积最大, 数量最多的星形胶质细胞(astrocyte, AS)<sup>[5]</sup>。

AS于1893年首次被Michael von Lenhossek命名<sup>[7]</sup>, 生理情况下, 具有营养支持功能, 分泌生长因子(如EGF、FGF、IGF、CNTF)等营养神经元<sup>[8-9]</sup>, 通过糖酵解途径产生乳酸和转运葡萄糖为神经元提供

收稿日期: 2022-11-06

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划(PWR12022-03); 上海市浦东新区卫生健康委员会医学临床高原学科建设项目(PWYgy2021-02); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(202240093)

作者简介: 胡承平(1971—), 男, 主任医师, 硕士. E-mail: huchengping71@163.com

通信作者: 秦虹云. E-mail: qinhongyun07@163.com

能量支持<sup>[5,10]</sup>;具有物理屏障和调节脑血流的功能,参与血脑屏障<sup>[6,11]</sup>和神经血管单元(neurovascular unit, NVU)<sup>[12]</sup>的形成;具有免疫调节功能,分泌炎症因子产生神经炎症反应<sup>[13-15]</sup>;具有维持神经递质、细胞外离子和水等的稳态功能<sup>[6]</sup>;具有吞噬功能,参与突触的形成和修剪<sup>[13-15]</sup>。

在病理因素作用下,AS主要表现为3种变化,即萎缩、变性和增殖<sup>[16]</sup>。其中增殖也被称为反应性星形胶质细胞(reactive astrocytes, RAS)。RAS大致可分为2种类型,分别为分泌神经营养因子促进神经修复的A2s和对神经元产生毒害作用的A1s。其中,与AD等神经退行性疾病密切相关的是萎缩的AS<sup>[6,16]</sup>和A1s<sup>[17-19]</sup>。因此,AS通过正常生理功能的减弱,病理功能的增强来影响脑内神经元的结构和功能,其在AD发生发展过程中发挥着重要作用<sup>[7,20-22]</sup>。本文将综合已有的研究,探讨AS在AD发生发展过程中的作用。

## 1 AS与脑内能量代谢

AS是神经元能量代谢的供给者。AS用终足包裹微血管,组成神经血管单元(neurovascular unit, NVU)<sup>[12]</sup>,与神经元广泛联系组成星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭单元(astrocyte-neuron lactate shuttle, ANLS),以此来调节血流量和神经细胞的能量供应<sup>[8]</sup>。AS从血液中摄取葡萄糖,进行糖酵解产生乳酸,通过单羧酸转运体和葡萄糖转运体GLUT1<sup>[23]</sup>将葡萄糖供给神经元来获取能量(astrocyte-neuron lactate shuttle, ANLS)<sup>[5,10]</sup>,来保障没有糖原储备的神经元对能量的大量需求。病理检查发现AD患者脑组织中的葡萄糖浓度升高,而糖酵解相关的酶,葡萄糖转运体GLUT1和GLUT3均较正常对照者下降<sup>[24]</sup>,与疾病的严重程度也一致,而且主要来源于神经元的GLUT3下降更明显,这些均与<sup>[18F]</sup>FDG-PET检查表现的脑代谢能力,也就是摄取葡萄糖能力下降相一致<sup>[5]</sup>。在APP/PS1转基因小鼠<sup>[25]</sup>中发现,GLUT1的下降与A $\beta$ 的大量沉积,海马萎缩相一致。因此,在AD病变过程中,神经元本身葡萄糖转运能力下降的同时,AS对葡萄糖摄取和糖酵解能力的下降,又进一步加剧了神经元能量供应障碍,形成恶性循环。

## 2 AS与离子和水平衡

除了能量供给,AS还调节着离子和水的平

衡<sup>[5-6,26]</sup>。在AD病变中,研究比较成熟的AS相关的离子有钾和钙<sup>[27]</sup>。研究发现,AS细胞膜存在几乎所有的钾离子通道类型,来维持膜转运蛋白所需要的负电位<sup>[16,26]</sup>。钙离子失衡主要表现为,受体发生变化后,胞内钙离子超载,触发炎症反应和毒性神经递质的释放。AS表面存在瞬时受体电位(transient receptor potential ankyrin 1 channel, TRPA1)是非选择性的钙通道。AD患者脑内TRPA1活性增加,且APP/PS1小鼠脑内TRPA1表达倍增<sup>[27]</sup>。Lee等<sup>[28]</sup>的研究表明,A $\beta$ 作用于TRPA1受体,导致Ca<sup>2+</sup>大量内流,激活蛋白磷酸酶2B(protein phosphatase 2B, PP2B),释放大量的促炎因子IL-1 $\beta$ 等。Abramov等<sup>[29]</sup>和Pham等<sup>[30]</sup>在AS与神经元的共培养体系中发现,A $\beta$ 作用于质膜钙ATP酶(plasma membrane Ca<sup>2+</sup> ATPase, PMCA)和半通道连接蛋白(connexin, CX),同样导致Ca<sup>2+</sup>超载,不仅消耗了谷胱甘肽,增加了AS和神经元对氧化应激的易感性而导致死亡<sup>[29]</sup>;而且增加了依赖钙与非依赖钙通道的谷氨酸递质释放<sup>[30]</sup>,而钙离子拮抗剂能有效阻断A $\beta$ -Ca<sup>2+</sup>-谷氨酸释放通路<sup>[30]</sup>,阻止神经元的死亡。

AS通过水通道蛋白(主要为AQP4型)来调节水的平衡<sup>[6,27]</sup>。AQP4集中在AS的突触周围以及包裹着血管的终足处<sup>[27]</sup>。病理检查发现,AD患者脑组织血管周围的AQP4表达缺失<sup>[31-32]</sup>。动物研究则发现<sup>[32]</sup>,敲除Snta1基因的小鼠,示踪剂在脑内CSF流入和间质流出均减慢,同时伴有A $\beta$ 的沉积。这就提示,AS在清除A $\beta$ 至脑脊液的过程中,依赖AQP4受体调节水平衡来完成。

## 3 AS与突触减少和神经元信号通路的破坏

AS分泌的胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)能够保护神经元免受氧化应激和A $\beta$ 沉积的毒害作用<sup>[33]</sup>。随着AD病变进展,IGF1的保护作用消失,而且AS的功能发生改变,间接损害神经元。AS与神经元的共培养实验证实,A $\beta$ 干预24h后,AS不仅不能清除A $\beta$ ,反而是通过大量的钙离子内流、线粒体去极化、氧化应激反应,以及释放活性氧等途径损伤神经元<sup>[6,29]</sup>。同时,有研究发现,A $\beta$ 激活AS后导致其线粒体外膜中的单胺氧化酶B上调,降解了单胺类递质,从而减弱了此类神经递质在突触间的信号传导<sup>[34]</sup>。

AS包裹着突触,形成三方突触,A $\beta$ 对突触的

毒性可以通过 AS 钙超载干扰神经递质的信号传导<sup>[35]</sup>,具体信号通路: A $\beta$  首先与 AS 细胞膜上 P2Y1R 或烟碱型胆碱能受体  $\alpha 7$  受体结合,引起钙离子超载,释放大量有神经毒性作用的胶质递质(钙依赖的谷氨酸递质和/ATP 等)到突触间隙中;这些胶质递质作用于突触前膜和后膜神经元上的 P2X7Rs 或 NMDARs 受体,增加了神经元的兴奋性和钙超载,干扰了神经递质的释放及信号传导,长此以往导致突触减少和神经元损害。通过药物抑制 APP/PS1 小鼠脑内<sup>[36]</sup> AS 的钙通道后就能避免神经元受损,且提高其空间记忆成绩。这就提示 A $\beta$  沉积,通过激活 AS 来损害突触结构和神经元<sup>[37]</sup>,可能是 AD 病变不断进展的一个关键因素。

兴奋性神经递质谷氨酸是脑内最强大的神经毒素,细胞外过量的谷氨酸会引发神经元死亡<sup>[6]</sup>。生理情况下,谷氨酸由 AS 通过囊泡释放的方式来分泌<sup>[35]</sup>,通过细胞膜的受体蛋白来重吸收。研究发现,AD 患者脑内突出表现为 AS 的谷氨酸转运蛋白,即兴奋性氨基酸转运体 1 (glutamate/aspartate transporter, GLAST) 和兴奋性氨基酸转运体 2 (glutamate transporter-1, GLT-1) 的功能障碍,提示谷氨酸转运至 AS 细胞内能力下降<sup>[5]</sup>。随后在细胞和动物模型中也证实 AS 的 GLAST 和 GLT-1 的表达减少,伴随着脑脊液中谷氨酸水平升高,这就提示,AS 的谷氨酸转运异常,导致谷氨酸细胞外聚集,对神经元产生毒性,可能是 AD 病变的另一个关键因素。

这就说明,与 A $\beta$  代谢类似,在 AD 初期,AS 能够有效清除胞外过多的谷氨酸递质,维持突触和神经元正常功能。随着病变进展,AS 调节功能失衡,增加了细胞外谷氨酸的释放,产生神经毒性,导致了神经元的死亡。研究还发现,AS 可以释放许多经典的补体成分,产生免疫级联反应,导致突触变性,产生神经毒性作用,最终促使神经元的死亡<sup>[38]</sup>。

#### 4 AS 与脑内神经炎症

炎症在 AD 中的作用愈来愈受到重视<sup>[6,39]</sup>。临床研究显示,轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者血清或脑脊液中的炎症因子 IL-1 $\beta$  增高提示<sup>[40-44]</sup>,在 AD 临床症状出现前,患者就出现了体内和脑内的炎症反应。具体信号通路为, A $\beta$  激活 AS 的核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 促进细胞因子基因转录<sup>[6]</sup>,分泌大量促炎细胞因子(如白细胞介素-

1 $\beta$ , 白细胞介素-6, 诱导型一氧化氮合酶、肿瘤坏死因子  $\alpha$ ), 与少突胶质细胞 (oligodendrocyte, OL) 和小胶质细胞 (microglia, MG) 等相互作用,加速 AD 的病变过程<sup>[8,45-48]</sup>。体外研究证实, MG 是通过细胞因子白细胞介素 1 $\alpha$  (interleukin-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和补体成分亚单位 1q 这 3 种成分来诱导 AS 为 A1 型 AS (A1s)<sup>[38]</sup>。此外,体内与体外试验均发现,伴随着 A $\beta$  沉积和 AD 进展, MG 和 AS 的 TNF- $\alpha$  表达明显增加<sup>[49]</sup>。以上研究都说明, A $\beta$  激活 AS 产生大量的炎症反应。

炎症反应是如何导致神经元死亡的呢? 一项 APP/PS1 小鼠的研究发现<sup>[50-51]</sup>, 小鼠脑神经元和胶质细胞中存在炎性小体 NOD 样受体家族 1 (the NOD-like receptor 1, NLRP1) 或 NLRP3 的高表达, 可以导致焦亡。由于焦亡是一种伴随着炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 大量释放的死亡形式,除了炎性小体 NLRP1 和 NLRP3, AS 可以通过产生过多的 ATP, 与 MG 中的 P2X7 结合, 释放 IL-1 $\beta$ 。IL-1 $\beta$  等聚集在 A $\beta$  斑块附近<sup>[52-53]</sup>, 加速 A $\beta$  沉积, 促进老年斑 (senile plaques, SPs) 沉积<sup>[54]</sup>。以上研究说明, A $\beta$  沉积通过诱导 AS 焦亡或者分泌过多的 ATP 等途径, 导致 IL-1 $\beta$  等炎症因子的升高, 促进神经元的死亡。

AS 除了多途径释放炎症因子以外, 还参与各种炎症信号的调节, 如上调 gp130、TGF $\beta$ R、IFN $\gamma$ R、ER $\alpha$ 、A20、STAT3、FasL 和 BDNF 等信号通路产生抗炎反应, 激活 Act1、S1P1、B4GALT6、TrkB、NF- $\kappa$ B、SOCS3、CCL2、CXCL10 或 VEGF 等的信号通路发挥促炎作用<sup>[55]</sup>。在急性病变初期, 病变中心促炎信号通路激活为主, 而病变周围则表现为抗炎信号通路被激活, 增殖的 AS 使病变局限在有限范围内, 随着病程不断进展, 脑内微环境发生改变, 促炎信号通路进一步被激活, 病变范围弥散, 表现出了炎症的“双刃剑”特征。这些促炎因子使 AS 核内诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 释放高浓度的毒性作用的一氧化氮 (nitric oxide, NO), 促进神经元凋亡和/或坏死<sup>[45,56]</sup>。然而, AD 脑内微环境如何增强 AS 的促炎信号需要进一步的研究。

一般认为, AD 早期病变主要是 A $\beta$  沉积, 激活 CDK-5 和 GSK-3 $\beta$ , 促进 tau 蛋白磷酸化增多; 促进 tau 蛋白形成寡聚体, 激活 AS 和 MG, 诱导神经炎症; 促进 NFTs 形成<sup>[57]</sup> 等一系列病理变化, 促进 AD

病程的不断进展,逐渐表现出突触丢失和神经元变性/死亡<sup>[58]</sup>。在此过程中,AS 也会分泌更多的 A $\beta$  和 P-Tau,进一步加重 AD 的病理损害。

## 5 AS 与 A $\beta$ 病理性沉积

在生理情况下 AS 发挥清除和降解 A $\beta$ ,阻止 A $\beta$  沉积的作用。Wyss-Coray 等<sup>[59]</sup>证实,AS 能够降解体外和原位沉积的 A $\beta$ 。然而,受致病因素的影响,AS 这种清除降解能力下降。Simonovitch 等<sup>[60]</sup>就发现,载脂蛋白 E4(ApoE4)削弱了 AS 的自噬作用而导致清除 A $\beta$  的能力下降(与 ApoE3 相比)。此外,有研究还发现,AS 的抑制性的调节因子 PFKFB3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase) 表达下降,或者增龄等因素<sup>[61]</sup>,导致其糖酵解能力下降以后,能量供应障碍,加剧了 A $\beta$  在细胞内和周围积聚<sup>[7]</sup>。

除了 A $\beta$  清除降解减少以外,AS 还具有生成 A $\beta$  的功能。病理发现,在 A $\beta$  斑块周围区域存在着胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)增多,说明 AS 增殖与 A $\beta$  沉积密切相关<sup>[6]</sup>。临床样本中,AD 高危人群、MCI(AD 前期病变)和 AD 患者的血浆中,GFAP 与脑中 A $\beta$ -PET 沉积也呈现正相关<sup>[62-63]</sup>,进一步提示,AS 增殖与 A $\beta$  沉积存在量效关系。转基因小鼠 APP/PS1 在 6 月龄脑内出现 A $\beta$  沉积<sup>[64-65]</sup>,7~9 月龄可观察到明显的 AS 改变<sup>[58]</sup>。细胞研究也证实,AS 上调了限速酶  $\beta$  分泌酶( $\beta$ -secretase, BACE1),导致 A $\beta$  生成增多<sup>[61,66-67]</sup>。

以上研究均表明,在 AD 病程进展中,AS 的功能表现为清除降解 A $\beta$  的生理功能减弱,病理功能增强如大量生成 A $\beta$ ,促进其沉积。

## 6 AS 与脑内 Tau 蛋白的磷酸化

正常老龄人群大脑中就存在 AS 促进 A $\beta$  沉积和 P-Tau 增加的现象<sup>[58]</sup>。A $\beta$  沉积通过炎症反应、蛋白酶体失调、自噬损伤、激酶活性增加、磷酸酶活性降低以及轴突运输受阻等方式促进 P-Tau 的增多<sup>[68]</sup>。在 AD 病变过程中,AS 导致 P-Tau 增多更加明显<sup>[34]</sup>。

MCI 和 AD 患者的血浆 GFAP(AS 增殖的特征性蛋白)与脑 P-Tau 表达(PET 检查)呈正相关<sup>[62]</sup>。小鼠模型 MAPT<sup>P301S</sup> 也发现,AS 增殖的同时 P-Tau 也明显表达增多<sup>[58]</sup>。细胞实验进一步证实,P-Tau 能诱导 AS 增生<sup>[69]</sup>,且 AS 会产生更多的 P-Tau (the

3R isoforms of tau, 3R 亚型)和 A $\beta$ <sup>[69]</sup>。机制研究发现,AS 分泌 P-Tau 增加,通过线粒体功能障碍损伤 AS 周围的海马突触和网络结构,小鼠出现空间记忆障碍<sup>[35]</sup>。从以上的临床、动物和细胞研究中均证实,AS 增殖导致了 P-Tau 增多,进而损害突触和神经元。

## 7 结 论

综上所述,AS 主要是通过能量供给,维持水与电解质平衡、清除或分解突触间神经递质、释放生物活性分子(如 IGF-1,或神经胶质递质如谷氨酸、ATP、D-丝氨酸、GABA、牛磺酸等分子)来维持 CNS 的内稳态。在病理情况下,分泌 A $\beta$  和 P-Tau、介导神经炎症、促进谷氨酸等释放增加而重吸收障碍等多途径来改变突触和神经元的功能和结构<sup>[38]</sup>,进而影响 AD 的进展(如图 1 所示)。在疾病早期,AS 主要表现为生理功能丧失,减少神经元的能量和物质代谢;随着病变进展,聚集在 A $\beta$  周围有神经毒性作用的 A1s 的增多<sup>[8]</sup>,细胞膜失去转运谷氨酸和钙离子的能力,分泌大量的促炎因子、A $\beta$  和 P-Tau 等,促进突触功能障碍及神经元的萎缩和死亡,加重 AD 病变。

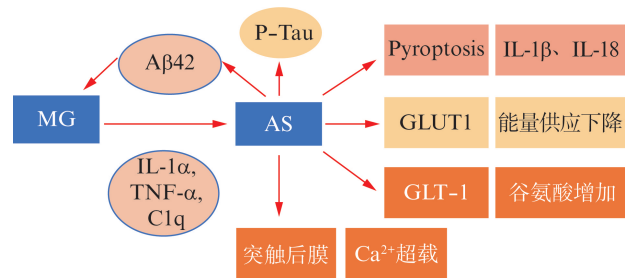


图 1 星形胶质细胞在阿尔茨海默病病变过程中的作用模式图

Fig. 1 The function of astrocytes in Alzheimer's disease

MG: 小胶质细胞;AS: 星形胶质细胞;A $\beta$ :  $\beta$  淀粉样蛋白;P-Tau: 磷酸化的 Tau 蛋白;IL-1 $\alpha$ : 白细胞介素 1 $\alpha$ ;TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;C1q: 补体 1q;pyroptosis: 细胞焦亡;GLUT1: 葡萄糖转运蛋白;GLT-1: 兴奋性氨基酸转运体 2

## 【参考文献】

- [1] 刘瑞平,李宇航,张悠扬,等. 不同程度认知功能障碍患者精神和行为症状的比较[J]. 同济大学学报(医学版),2022,43(1): 113-119.
- [2] 王莉,王虎,黄翰宇,等. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2017,37(19): 4953-4954.

- [ 3 ] 张琪,白雪洁,王澜静,等. 阿尔茨海默病: 危险因素及发病机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(98): 117-118.
- [ 4 ] 赵东岳,林丹枫. 阿尔茨海默病炎症的潜在治疗靶点[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(4): 770-780.
- [ 5 ] CARTER S F, HERHOLZ K, ROSA-NETO P, et al. Astrocyte biomarkers in Alzheimer's disease[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(2): 77-95.
- [ 6 ] HENEKA M T, RODRÍGUEZ J J, VERKHRATSKY A. Neuroglia in neurodegeneration [J]. Brain Res Rev, 2010, 63(1-2): 189-211.
- [ 7 ] ZULFIQAR S, GARG P, NIEWEG K. Contribution of astrocytes to metabolic dysfunction in the Alzheimer's disease brain[J]. Biol Chem, 2019, 400(9): 1113-1127.
- [ 8 ] 刘志涛,朱依依,李婉怡,等. 星形胶质细胞在阿尔茨海默病发病进程中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(7): 1229-1238.
- [ 9 ] ZAMANIAN J L, XU L J, FOO L C, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis[J]. J Neurosci, 2012, 32(18): 6391-6410.
- [ 10 ] PELLERIN L, MAGISTRETTI P J. Sweet sixteen for ANLS[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(7): 1152-1166.
- [ 11 ] SCHIWECK J, EICKHOLT B J, MURK K. Important shapeshifter: mechanisms allowing astrocytes to respond to the changing nervous system during development, injury and disease [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 261.
- [ 12 ] IADECOLA C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia [J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(3): 287-296.
- [ 13 ] SCOTT H A, GEBHARDT F M, MITROVIC A D, et al. Glutamate transporter variants reduce glutamate uptake in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(3): 553. e1-553. 11.
- [ 14 ] CHIN J, SCHARFMAN H E. Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms[J]. Epilepsy Behav, 2013, 26(3): 343-351.
- [ 15 ] SOFRONIEW M V. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation [J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(5): 249-263.
- [ 16 ] ARRANZ A M, DE STROOPER B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 406-414.
- [ 17 ] LI K Y, LI J T, ZHENG J L, et al. Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases [J]. Aging Dis, 2019, 10(3): 664-675.
- [ 18 ] ESCARTIN C, GUILLEMAUD O, CARRILLO-DE SAUVAGE M A. Questions and (some) answers on reactive astrocytes [J]. Glia, 2019, 67(12): 2221-2247.
- [ 19 ] CHUN H, LEE C J. Reactive astrocytes in Alzheimer's disease: a double-edged sword [J]. Neurosci Res, 2018, 126: 44-52.
- [ 20 ] LONG J M, HOLTZMAN D M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. Cell, 2019, 179(2): 312-339.
- [ 21 ] STROOPER B D, KARRAN E. The cellular phase of Alzheimer's disease[J]. Cell, 2016, 164(4): 603-615.
- [ 22 ] OKSANEN M, PETERSEN A J, NAUMENKO N, et al. PSEN<sub>1</sub> mutant iPSC-derived model reveals severe astrocyte pathology in Alzheimer's disease [J]. Stem Cell Reports, 2017, 9(6): 1885-1897.
- [ 23 ] ARDANAZ C G, RAMÍREZ M J, SOLAS M. Brain metabolic alterations in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3785.
- [ 24 ] AN Y, VARMA V R, VARMA S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(3): 318-329.
- [ 25 ] HOOIJMANS C R, GRAVEN C, DEDEREN P J, et al. Amyloid beta deposition is related to decreased glucose transporter-1 levels and hippocampal atrophy in brains of aged APP/PS1 mice [J]. Brain Res, 2007, 1181: 93-103.
- [ 26 ] VERKHRATSKY A, NEDERGAARD M. Physiology of astroglia[J]. Physiol Rev, 2018, 98(1): 239-389.
- [ 27 ] WANG S J, WANG B Y, SHANG D H, et al. Ion channel dysfunction in astrocytes in neurodegenerative diseases[J]. Front Physiol, 2022, 13: 814285.
- [ 28 ] LEE K I, LEE H T, LIN H C, et al. Role of transient receptor potential ankyrin 1 channels in Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 92.
- [ 29 ] ABRAMOV A Y, CANEVARI L, DUCHEN M R. Changes in intracellular calcium and glutathione in astrocytes as the primary mechanism of amyloid neurotoxicity[J]. J Neurosci, 2003, 23(12): 5088-5095.
- [ 30 ] PHAM C, HÉRAULT K, OHEIM M, et al. Astrocytes respond to a neurotoxic A $\beta$  fragment with state-dependent Ca<sup>2+</sup> alteration and Multiphasic transmitter release[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 44.

- [31] ZEPPENFELD D M, SIMON M, HASWELL J D, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and alzheimer disease in aging brains[J]. *JAMA Neurol*, 2017,74(1): 91-99.
- [32] SIMON M, WANG M X, ISMAIL O, et al. Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid  $\beta$  plaque formation in mice[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022,14(1): 59.
- [33] PITT J, WILCOX K C, TORTELLI V, et al. Neuroprotective astrocyte-derived insulin/insulin-like growth factor 1 stimulates endocytic processing and extracellular release of neuron-bound A $\beta$  oligomers[J]. *Mol Biol Cell*, 2017,28(20): 2623-2636.
- [34] FERRARI-SOUZA J P, FERREIRA P C L, BELLAV-ER B, et al. Astrocyte biomarker signatures of amyloid- $\beta$  and tau pathologies in Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2022,27(11): 4781-4789.
- [35] NANCLARES C, BARAIBAR A M, ARAQUE A, et al. Dysregulation of astrocyte-neuronal communication in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7887.
- [36] WANG Z J, ZHAO F, WANG C F, et al. Xestospongin C, a reversible IP3 receptor antagonist, alleviates the cognitive and pathological impairments in APP/PS1 mice of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019,72(4): 1217-1231.
- [37] 吴爽,斯易提,陈舒芸,等. neuroplastin 65 敲除对小鼠学习与记忆功能的影响 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2014,35(4): 1-6.
- [38] LIDDELOW S A, BARRES B A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential [J]. *Immunity*, 2017,46(6): 957-967.
- [39] PARK J K, LEE K J, KIM J Y, et al. The association of blood-based inflammatory factors IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  and CRP with cognitive function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Psychiatry Investig*, 2021,18(1): 11-18.
- [40] POPP J, OIKONOMIDI A, TAUTVYDAITAITÉ D, et al. Markers of neuroinflammation associated with Alzheimer's disease pathology in older adults [J]. *Brain Behav Immun*, 2017,62: 203-211.
- [41] ITALIANI P, PUXEDDU I, NAPOLETANO S, et al. Circulating levels of IL-1 family cytokines and receptors in Alzheimer's disease: new markers of disease progression? [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 342.
- [42] CASTILLO L M, MORENO E, RODRÍGUEZ-AGUDE-LO Y, et al. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and *Sambucus nigra* reactive serum proteins as biomarkers of mild cognitive impairment and alzheimer disease progression [J]. *Adv Alzheimers Dis*, 2015,4(4): 99-109.
- [43] SU C, ZHAO K R, XIA H P, et al. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychogeriatrics*, 2019,19(4): 300-309.
- [44] 李泽美,程灶火. 轻度认知损害患者外周血炎症标志物的 Meta 分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018,27(10): 955-960.
- [45] 程雪娇,王茜,李学敏,等. 星形胶质细胞在阿尔茨海默病炎症中作用 [J]. *中国公共卫生*, 2016,32(6): 877-880.
- [46] 刘畅,国海东,康湘潭,等. 星形胶质细胞产生的趋化因子在阿尔茨海默病发生发展中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2014,45(2): 125-128.
- [47] 李凌杰,于晓琳,刘瑞田. 胶质细胞介导的神经突触修剪在阿尔茨海默病中的作用 [J]. *药学学报*, 2021, 56(2): 383-390.
- [48] ACOSTA C, ANDERSON H D, ANDERSON C M. Astrocyte dysfunction in alzheimer disease [J]. *J Neurosci Res*, 2017,95(12): 2430-2447.
- [49] VINCENT A J, GASPERINI R, FOA, et al. Astrocytes in Alzheimer's disease: emerging roles in calcium dysregulation and synaptic plasticity [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010,22(3): 699-714.
- [50] TAN M S, TAN L, JIANG T, et al. Amyloid- $\beta$  induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(8): e1382.
- [51] HENEKA M T, KUMMER M P, STUTZ A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice [J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674-678.
- [52] ALLAN S M, ROTHWELL N J. Inflammation in central nervous system injury [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2003,358(1438): 1669-1677.
- [53] BLENNOW K, ZETTERBERG H, FAGAN A M. Fluid biomarkers in alzheimer disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012,2(9): a006221.
- [54] LYNCH M A. Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function [J]. *Front Aging Neurosci*, 2010,1: 6.
- [55] COLOMBO E, FARINA C. Astrocytes; key regulators of neuroinflammation [J]. *Trends Immunol*, 2016,37(9): 608-620.

- [56] 周泽芬,王凌晞,杜焯鸿,等. APP/PS1 双转基因小鼠视网膜内  $\beta$ -淀粉样蛋白及星形胶质细胞的变化[J]. 中华神经医学杂志, 2014,13(8): 768-771.
- [57] ZHANG H Q, WEI W, ZHAO M, et al. Interaction between  $a\beta$  and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Int J Biol Sci, 2021,17(9): 2181-2192.
- [58] JIWAJI Z, TIWARI S S, AVILÉS-REYES R X, et al. Reactive astrocytes acquire neuroprotective as well as deleterious signatures in response to Tau and  $A\beta$  pathology[J]. Nat Commun, 2022,13(1): 135.
- [59] WYSS-CORAY T, LOIKE J D, BRIONNE T C, et al. Adult mouse astrocytes degrade amyloid-beta *in vitro* and *in situ*[J]. Nat Med, 2003,9(4): 453-457.
- [60] SIMONOVITCH S, SCHMUKLER E, BESPALKO A, et al. Impaired autophagy in APOE4 astrocytes [J]. J Alzheimers Dis, 2016,51(3): 915-927.
- [61] VELLIQUETTE R A, O'CONNOR T, VASSAR R. Energy inhibition elevates  $\beta$ -secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice; possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. J Neurosci, 2005,25(47): 10874-10883.
- [62] FERREIRA P, TISSOT C, FERRARI-SOUZA J P, et al. Comparison of plasma amyloid, tau, and astrocyte biomarkers to identify AD pathophysiology [J]. Alzheimer's Dement, 2022,18(S6): e065854.
- [63] CHATTERJEE P, PEDRINI S, STOOPS E, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein is elevated in cognitively normal older adults at risk of Alzheimer's disease[J]. Transl Psychiatry, 2021,11(1): 27.
- [64] DEMATTOS R B, BALES K R, PARSADANIAN M, et al. Plaque-associated disruption of CSF and plasma amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) equilibrium in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2002,81(2): 229-236.
- [65] LOK K, ZHAO H, SHEN H L, et al. Characterization of the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease in senescence accelerated background[J]. Neurosci Lett, 2013,557(Pt B): 84-89.
- [66] KOELSCH G. BACE1 function and inhibition; implications of intervention in the amyloid pathway of Alzheimer's disease pathology[J]. Molecules, 2017, 22(10): 1723.
- [67] HARTLAGE-RÜBSAMEN M, ZEITSCHER U, APELT J, et al. Astrocytic expression of the Alzheimer's disease  $\beta$ -secretase (BACE1) is stimulus-dependent [J]. Glia, 2003,41(2): 169-179.
- [68] ESQUERDA-CANALS G, MONTOLIU-GAYA L, GÜELL-BOSCH J, et al. Mouse models of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017,57(4): 1171-1183.
- [69] RICHETIN K, STEULLET P, PACHOUD M, et al. Tau accumulation in astrocytes of the dentate gyrus induces neuronal dysfunction and memory deficits in Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2020,23(12): 1567-1579.