

# 神经胶质细胞在阿尔茨海默病发病机制中的作用

宋莎菲 毛善平

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)04-0394-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.020

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是特征为进行性认知功能障碍和行为损害的神经系统变性疾病,其典型的病理特征为胞外淀粉样蛋白斑块和胞内 Tau 蛋白聚集导致的神经纤维异常缠结。中国有超过 1000 万 AD 患者<sup>[1]</sup>,并且随着全世界进入人口老龄化,约到 2050 年全世界阿尔茨海默病患者将达 1.315 亿,严重威胁着老年人的健康与生命安全,同时给家庭以及社会造成沉重的经济负担<sup>[2]</sup>。越来越多的证据表明神经胶质细胞介导的炎症是阿尔茨海默病神经退行性病变和认知缺陷的主要原因。

Alois Alzheimer 最早描述了 AD 的组织病理学,细胞内病理性 Tau 蛋白的异常缠结与细胞外  $\beta$  淀粉样蛋白(Amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )沉积形成的老年斑是阿尔茨海默病的主要特征。此外,Alzheimer 指出“神经胶质发育了许多纤维”<sup>[3]</sup>。

神经胶质细胞(Neuroglial cell)是来源于卵黄囊的单核细胞,根据区域的不同分别占中枢神经系统细胞的 5%~12%,是中枢神经系统(Central nervous system, CNS)中免疫细胞的主要来源,其主要功能有支持、修复、营养神经元和防御等。

本研究主要阐述阿尔茨海默病的发病机制与三类神经胶质细胞的关联研究现状的综述,为深入探讨 AD 发病机制提供参考,也为阿尔茨海默病的治疗干预的潜在途径提供启示。

## 1 小胶质细胞与 AD 的关联

在阿尔茨海默病中神经炎症严重依赖于主要由中枢神经系统驻留小胶质细胞介导的先天免疫反应。集中在  $\beta$ -淀粉样蛋白(Amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )周围的大脑小胶质细胞的增殖和激活是 AD 的突出特点。人类遗传学数据指出小胶质细胞在 AD 发病机理中的关键作用。向小鼠脑内长期注射 AD 提取物后海马离子钙结合衔接分子 1(Ionized calcium-binding adapter molecule-1, Iba-1)阳性小胶质细胞数量增加明显,而神经元细胞核抗原(Neuronal core antigen, Neu-N)阳性细胞和星形胶质细胞数量无明显变化<sup>[4]</sup>。

### 1.1 小胶质细胞对神经元的保护作用

小胶质细胞是 CNS 的天然免疫细胞,起源于卵黄囊中的红髓祖细胞。对于 CNS 中的损伤反应、病原体防御和组织维护极其重要<sup>[5-6]</sup>。

基因组学和蛋白质组学证据表明,小胶质细胞与其他组织内的巨噬细胞一样,根据所处生物状态的不同(即大脑区域、年龄、健康和代谢需求)而具有不同的功能。除了免疫功能之外,小胶质细胞对大脑发育至关重要,如小胶质细胞在发育中的大脑中可塑造神经元突触、清除细胞碎片、死亡细胞或错误折叠的蛋白质<sup>[7-9]</sup>,且对 A $\beta$  和 Tau 聚集体作出反应,促进 A $\beta$  和 Tau 的清除<sup>[10]</sup>。

### 1.2 小胶质细胞与 Tau 蛋白呈正相关

小胶质细胞是大脑中主要的吞噬细胞,与 Tau 蛋白病理正相关,其通过吞噬和分泌 Tau 蛋白来促进神经元间 Tau 蛋白从内嗅皮质向齿状回的传播。有研究建立了 1 个腺相关病毒模型,展示在 4 周内从内嗅皮层到齿状回的 Tau 蛋白快速增殖;经实验发现在这个小鼠模型中消耗小胶质细胞,显著抑制了 Tau 蛋白的繁殖,并降低了齿状回的兴奋性<sup>[11]</sup>。此外,有研究证明小胶质细胞表达的 2 型髓系细胞触发受体(Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)基因中的 AD 风险变异减少了 A $\beta$  斑块相关的小胶质细胞增生,并增加了神经炎症性营养不良以及斑块相关的 Tau 聚集体的播种和扩散<sup>[12]</sup>。

### 1.3 小胶质细胞在 AD 中的有害活动

尽管人类遗传数据表明小胶质细胞的某些功能可以预防 AD,但有大量证据表明不受控制的小胶质细胞活动可能对神经退行性疾病中的神经元有害<sup>[13-14]</sup>,如泛素连接酶光形态发生蛋白 1(Constitutive photomorphogenesis protein-1, COP1)的存在有利于抑制小胶质细胞的活化,从而避免神经毒性<sup>[15]</sup>。另外,来自美国哈佛大学医学院的 Zahoor 团队认为丝切蛋白(Cofilin)通过激活核转录因子  $\kappa$ B(Nuclear transcription factor, NF- $\kappa$ B)和酪氨酸激酶 JAK-转录因子 STAT (Janus kinase-Signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)途径介导脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的小胶质细胞上调,从而诱发 AD。Cofilin 抑制剂可能成为新型的抗神经炎症药,并可能减轻神经退行性变,尤其是改善认知功能障碍<sup>[16]</sup>。淀粉样斑块出现于 AD 临床症状前 10~20 年,但 Tau 病理和突触丢失与疾病进展中的认知功能障碍相关。小胶质细胞直接介导突触的丢失和加剧 Tau 病理。此外,活化的小胶质细胞可分泌毒性因子直接或间接损伤神经元。

### 1.4 AD 风险基因在小胶质细胞中优先表达

值得注意的是,AD 风险基因编码了 TREM2 与载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)和簇蛋白<sup>[17]</sup>。TREM2 是免疫球蛋白家族的细胞膜受体,由组织巨噬细胞表达, TREM2

的纯合缺失突变导致 Nasu-Hakola 病(NHD),其特征是早期发生的神经退行性变(包括白质病变)和骨骼异常。除 TREM2 外,许多 AD 风险基因在小胶质细胞中优先或选择性表达,因此可能影响同样由 TREM2 调控的小胶质细胞活性和通路<sup>[18]</sup>。

## 2 星形胶质细胞与 AD 的关联

星形胶质细胞是大脑中含量最丰富的神经胶质亚型细胞,近年来国内外的一些研究发现类似于小胶质细胞,星形胶质细胞在突触和神经元功能中起着至关重要的作用,在 AD 中星形胶质细胞既可以保护神经元,又具有炎症作用<sup>[19]</sup>;在神经炎症的调节中也至关重要,是淋巴系统和血脑屏障的重要组成部分;在正常的中枢神经系统中星形胶质细胞执行多种生理功能包括离子体内平衡、神经递质传递、生长因子分泌、突触重塑和氧化应激调节<sup>[20]</sup>。

### 2.1 星形胶质细胞参与神经炎症调节

星形胶质细胞的活动是扩大炎症反应和组织损伤,还是增强免疫抑制和组织修复,由时间和环境来决定<sup>[21]</sup>。一旦被病原体激活,星形胶质细胞就会通过分泌各种趋化因子和促炎细胞因子,参与持续地自我破坏周围环境<sup>[22-23]</sup>。

### 2.2 星形胶质细胞的反应性

有研究证明反应性星形胶质细胞的存在与神经元丢失和认知功能障碍有关<sup>[24-26]</sup>。星形胶质细胞与阿尔茨海默病患者大脑中的老年斑形成有关,有研究表明在阿尔茨海默病动物模型<sup>[27]</sup>和阿尔茨海默病患者<sup>[28]</sup>的大脑中的深度星形胶质细胞增生,其中反应性星形胶质细胞通过吞噬局部变性树突和突触在淀粉样斑块周围积聚,以类似于胶质瘢痕的方式包围 A $\beta$  沉积物<sup>[29]</sup>。阿尔茨海默病发病机制中的另 1 个关键作用是大大胆固醇代谢的改变<sup>[30]</sup>。

以上研究支持星形胶质细胞在病理性 Tau 的摄取和扩散中的作用,并且星形胶质细胞表型的改变可能导致功能改变,从而阻碍它们支持神经元的能力和导致神经毒性<sup>[30-31]</sup>。

## 3 少突胶质细胞与 AD 的关联

少突胶质细胞是由少突胶质前体细胞(Oligodendrocyte precursor cells,OPC)分化而来的 CNS 髓鞘细胞。OPC 分布于中枢神经系统各处,代表着可分化为少突胶质细胞的迁移和增殖的成体祖细胞。少突胶质细胞的中心功能是产生髓鞘,髓鞘是细胞的延伸膜,紧紧地包裹在轴突周围。由于这一能量消耗过程和相关的高代谢周转率,少突胶质细胞容易受到细胞毒性和兴奋性毒性因素的影响。因此,少突胶质细胞病理在包括多发性硬化、精神分裂症和阿尔茨海默病在内的一系列疾病中都很明显<sup>[32]</sup>。

阿尔茨海默病(AD)的特征是与  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )寡聚体水平相关的进行性认知功能下降。有证据表明,少突胶质细胞功能的改变与阿尔茨海默病神经变性的发生有关。然而,少突胶质细胞控制 A $\beta$  反应的机制仍不清楚<sup>[33]</sup>。

## 4 结束语

有关 AD 的发病机制,现已有许多文献证明了神经胶质

细胞参与 AD 的发病。越来越多的证据表明,功能失调的神经胶质细胞可能是某些认知功能障碍的主要驱动因素,当它们不是因果关系中的因子时它们仍然可以发挥过多的有害或有益作用,从而显著恶化或减轻疾病的进展。本研究回顾了神经胶质细胞在多种蛋白质聚集性疾病中发挥的不同功能,可以发现在小胶质细胞炎症导致 AD 疾病的发生发展过程中星形胶质细胞及少突胶质细胞也扮演了重要的角色,说明了问题的复杂性以及其多方面的相互关联。

神经胶质细胞在 AD 发生发展的过程中扮演着极其关键的角色。有相当多的证据表明,小胶质细胞是 AD 中神经元损伤的原因之一(尽管主要是在小鼠模型中),未来对小胶质细胞在 AD 病理过程中发挥的功能和特性进行深入细致的研究将有助于寻找治疗 AD 的新靶点和新药。星形胶质细胞表型的改变如何导致神经元功能改变的机制有待进一步研究,从而发现更特异的星形胶质细胞生物标志物,并且星形胶质细胞的调节可能是预防 AD 进展过程中神经元死亡或功能障碍的 1 个有希望的策略。此外,研究胶质细胞与 AD 之间的关系有助于为神经退行性疾病中靶向胶质细胞进行治疗性干预提供理论参考。

## 参 考 文 献

- [1] 李晨阳. 阿尔茨海默病的“中国处方”[J]. 科学新闻, 2020, (05):60-61.
- [2] Alzheimer's Association. 2008 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2008, 4(2): 110-133.
- [3] Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde"[J]. Clin Anat, 1995, 8(6): 429-431.
- [4] Hayashi T, Shimonaka S, Elahi M, et al. Learning deficits accompanied by microglial proliferation after the long-term post-injection of Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2021, 79(4): 1701-1711
- [5] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration[J]. Annu Rev Immunol, 2017, 35(4): 441-468.
- [6] Condello C, Yuan P, Schain A, et al. Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A $\beta$ 42 hotspots around plaques[J]. Nat Commun, 2015, 6(1): 6176.
- [7] Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor[J]. Cell, 2013, 155(7): 1596-1609.
- [8] Hristovska I, Pascual O. Deciphering resting microglial morphology and process motility from a synaptic prospect[J]. Front Integr Neurosci, 2015, 9(1): 73.
- [9] Araki T, Ikegaya Y, Koyama R. The effects of microglia-and astrocyte-derived factors on neurogenesis in health and disease[J]. Eur J Neurosci, 2021, 54(5): 5880-5901.
- [10] Shippy DC, Ulland TK. Microglial immunometabolism in alzheimer's disease[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14(9): 563446.
- [11] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(11): 1584-1593.

- [12] Gratuze M, Chen Y, Parhizkar S, et al. Activated microglia mitigate A $\beta$ -associated tau seeding and spreading[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(8): e20210542.
- [13] Sobue A, Komine O, Hara Y, et al. Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 1.
- [14] Srinivasan K, Friedman BA, Etcheberria A, et al. Alzheimer's patient microglia exhibit enhanced aging and unique transcriptional activation[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(13): 107843.
- [15] Ndoja A, Reja R, Lee SH, et al. Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP $\beta$  in microglia[J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1156-1169. e12.
- [16] Qasim A, Zahoor AS. Cofilin mediates LPS-Induced microglial cell activation and associated neurotoxicity through activation of NF- $\kappa$ B and JAK-STAT pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1676-1691.
- [17] Mazaheri F, Snaidero N, Kleinberger G, et al. TREM2 deficiency impairs chemotaxis and microglial responses to neuronal injury[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(7): 1186-1198.
- [18] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in alzheimer's disease[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 459-472.
- [19] Pekny M, Pekna M, Messing A, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(3): 323-345.
- [20] Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in alzheimer disease-a brief review of the basic science and clinical literature[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(1): a006346.
- [21] Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(9): 608-620.
- [22] Choi SS, Lee HJ, Lim I, et al. Human astrocytes: secretome profiles of cytokines and chemokines[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92325.
- [23] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [24] Sarkar S, Biswas SC. Astrocyte subtype-specific approach to Alzheimer's disease treatment[J]. *Neurochem Int*, 2021, 145(5): 104956.
- [25] Bellaver B, Ferrari-Souza JP, Uglione DL, et al. Astrocyte biomarkers in alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021 (2021): 10. 1212/WNL.0000000000012109.
- [26] Fakhoury M. Microglia and astrocytes in alzheimer's disease: implications for therapy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 508-518.
- [27] Matsuoka Y, Picciano M, Malester B, et al. Inflammatory responses to amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(4): 1345-1354.
- [28] Nagele RG, D'andrea MR, Lee H, et al. Astrocytes accumulate A beta 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer disease brains[J]. *Brain Res*, 2003, 971(2): 197-209.
- [29] Sajja VS, Hlavac N, Vandevord PJ. Role of Glia in memory deficits following traumatic brain injury: biomarkers of Glia dysfunction[J]. *Front Integr Neurosci*, 2016, 10(2): 7.
- [30] Staurengi E, Cerrato V, Gamba P, et al. Oxysterols present in Alzheimer's disease brain induce synaptotoxicity by activating astrocytes: A major role for lipocalin-2[J]. *Redox Biol*, 2020, 39(2): 101837.
- [31] Reid MJ, Beltran-Lobo P, Johnson L, et al. Astrocytes in tauopathies[J]. *Front Neurol*, 2020, 11(9): 572850.
- [32] Kuhn S, Gritti L, Crooks D, et al. Oligodendrocytes in development, myelin Generation and beyond[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1424.
- [33] Quintela-López T, Ortiz-Sanz C, Serrano-Regal MP, et al. A $\beta$  oligomers promote oligodendrocyte differentiation and maturation via integrin  $\beta$ 1 and Fyn kinase signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 445.

(2021-12-29 收稿)

(上接第 393 页)

- [28] Martínez-Iglesias O, Carrera I, Carril JC, et al. DNA methylation in neurodegenerative and cerebrovascular disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2220.
- [29] Grinán-Ferré C, Sarroca S, Ivanova A, et al. Epigenetic mechanisms underlying cognitive impairment and Alzheimer disease hallmarks in 5XFAD mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 664-684.
- [30] Huang Q, Xu S, Mo M, et al. Quantification of DNA methylation and hydroxymethylation in Alzheimer's disease mouse model using LC-MS/MS[J]. *J Mass Spectrom*, 2018, 53(7): 590-594.
- [31] Shu LQ, Sun WJ, Li LP, et al. Genome-wide alteration of 5-hydroxymethylcytosine in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 381.
- [32] Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(11): 687-700.
- [33] Nikolac PM, Videtic PA, Konjevod M, et al. Epigenetics of alzheimer's disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 195.
- [34] Fransquet PD, Lacaze P, Saffery R, et al. DNA methylation analysis of candidate genes associated with dementia in peripheral blood[J]. *Epigenomics*, 2020, 12(23): 2109-2123.
- [35] Roubroeks J, Smith RG, Van Den Hove D, et al. Epigenetics and DNA methylomic profiling in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(2): 158-170.
- [36] Poon CH, Tse L, Lim LW. DNA methylation in the pathology of Alzheimer's disease: from gene to cognition[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1475(1): 15-33.

(2022-01-17 收稿)