

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.02.006
文章编号: 1005-8982 (2025) 02-0032-06

综述

星形胶质细胞在阿尔茨海默病 发病机制中的研究进展*

张泽洲, 李涛, 乔欣蕊, 高静, 唐一凡, 许蓬娟

(天津中医药大学 中西医结合学院, 天津 301617)

摘要: 正常的星形胶质细胞是中枢神经系统的主要胶质细胞类型,可以通过多种机制参与大脑发育和成熟。在成年人的大脑中,星形胶质细胞对维持神经元环境至关重要,并参与突触间隙的神经递质循环、血脑屏障的维持和能量稳态的调节等过程。然而在阿尔茨海默病(AD)中,星形胶质细胞的功能和形态发生了显著改变,并参与疾病的发生、发展,包括产生 β -淀粉样蛋白、炎症反应和胶质纤维化等。这些变化可能对神经元和突触功能造成不良影响,从而加速AD进展。该文介绍了正常的星形胶质细胞的来源、生理功能和形态特征,重点阐述其在AD中的作用和影响,并为AD的治疗提供新的方向。

关键词: 阿尔茨海默病;星形胶质细胞;血脑屏障; β -淀粉样蛋白;神经炎症

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

Research progress on the role of astrocytes in the pathogenesis of Alzheimer's disease*

Zhang Ze-zhou, Li Tao, Qiao Xin-rui, Gao Jing, Tang Yi-fan, Xu Peng-juan

(School of Integrative Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract: Normal astrocytes are a major type of glial cells in the central nervous system (CNS). They participate in brain development and maturation through various mechanisms. In the adult brain, astrocytes are crucial for maintaining the neuronal environment, and they participate in processes such as neurotransmitter cycling in the synaptic cleft, maintenance of the blood-brain barrier (BBB), and regulation of energy homeostasis. However, in Alzheimer's disease (AD), astrocytes undergo functional and morphological changes including the production of amyloid beta protein ($A\beta$), inflammatory responses, and glial fibrosis, which may adversely affect neuronal and synaptic function, thereby accelerating the progression of AD. This review focuses on the origin, physiological functions, and morphological features of normal astrocytes, as well as their roles and effects in AD, and provides new directions for the treatment of AD.

Keywords: astrocyte; Alzheimer's disease; blood-brain barrier; amyloid beta protein; neuroinflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型疾病,占60%~80%。据估计,目前AD影响全球超50万例患者,严重影响患者的生活

质量,给家庭及社会造成巨大的经济负担。星形胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中数量最多的细胞,发挥维持稳态、防御及修饰功

收稿日期: 2024-03-04

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82274318);天津中医药大学中西医结合学院研究生创新基金(No: ZXYCXLX202205, No: ZXYCXLX202108)

[通信作者] 许蓬娟, E-mail: pengjuanxu1984@163.com; Tel: 15022729312

能。同时,星形胶质细胞还是大脑发育和成熟过程中执行神经环路功能的重要调节因素。星形胶质细胞与AD关系密切,并参与各项病理变化,在AD的发生、发展中发挥重要作用。然而,星形胶质细胞在AD发病中的具体机制仍需要进一步研究。

1 星形胶质细胞在中枢神经系统的功能

星形胶质细胞在中枢神经系统中扮演着重要角色,对神经回路的形成、功能和稳定性进行调节,并参与神经回路受损时的修复。在发育过程中,星形胶质细胞能够诱导神经元突触的形成、消除、成熟^[1];星形胶质细胞还是血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的重要组成部分,其足突接触血管与内皮细胞和周细胞一起形成BBB,将脑微环境与外周血液循环分离^[2]。在成年人的大脑中,星形胶质细胞对维持神经元的正常功能至关重要。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是体外星形胶质细胞的一种可靠标志物。在AD中存在着异常活化的星形胶质细胞,表现出增殖同时分泌多种细胞因子的现象,并可以观察到高表达的GFAP,这种细胞被称为反应性星形胶质细胞^[3]。最近的研究表明,反应性星形胶质细胞在以突触功能改变、突触丢失和神经元死亡为特征的神经疾病中发挥关键作用,这些疾病包括AD、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症和帕金森病^[4]。因此反应性星形胶质细胞在AD发生、发展过程中扮演着重要角色。针对反应性星形胶质细胞的治疗策略可能会对神经疾病的治疗有所帮助。

2 星形胶质细胞参与AD的发生、发展

AD的临床表现以进行性认知功能减退为主要特征,其病理特征包括 β -淀粉样蛋白(β -Amyloid protein, A β)胞外异常沉积、Tau蛋白胞内过度磷酸化,神经元及突触异常缺失、神经炎症等。有研究指出,星形胶质细胞异常活化及增生是AD的一个重要特征,在转录组和功能水平上,星形胶质细胞的生理功能在健康老化的大脑和神经退行性疾病中均发生改变^[4]。在AD患者死后脑组织及AD动物模型的大脑样本中均发现大量异常活化的星形胶质细胞。研究还证实星形胶质细胞参与AD的神经炎症和氧化应激^[5]。此外,在AD中,星形胶质细胞

功能过程(钙信号传导、谷氨酸清除、细胞外钾缓冲和能量代谢)受到损害加重了AD的发生、发展^[6]。

鉴于星形胶质细胞在AD病理过程中的重要作用,越来越多研究者考虑通过干预异常活化的星形胶质细胞以达到减缓/治疗AD的目的。如6-姜辣素可以通过抑制AD大鼠大脑中GFAP和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的增加,抑制星形胶质细胞过度激活,发挥其提高认知能力的作用^[7]。加兰他敏可抑制APP/PS1转基因小鼠中星形胶质细胞异常活化,并改善A β 的沉积^[8]。瑞香素显著降低了APP/PS1小鼠星形胶质GFAP和转录激活因子3的表达,减少星形胶质细胞异常活化,缓解认知缺陷^[9]。膳食补充短链脂肪酸可以促进星形胶质细胞谷氨酸-谷氨酰胺穿梭,减少A β 沉积和Tau过度磷酸化并减轻认知障碍^[10]。琐琐葡萄黄酮可以减少APP/PS-1小鼠神经炎症,维持神经系统正常工作^[11]。

2.1 星形胶质细胞的异常活化影响A β 的产生与清除

AD脑内A β 异常聚集的原因为:A β 生成增多和A β 清除功能存在一定障碍。其中,A β 的产生是由 β -淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在 β -分泌酶、 γ -分泌酶的逐步裂解下发生的淀粉样沉淀,在这期间星形胶质细胞扮演着重要角色。异常活化星形胶质细胞会促进 β -分泌酶和 γ -分泌酶的活性,进而引发A β 的过度产生^[12]。另一方面,星形胶质细胞还可以通过产生神经炎症间接促进A β 的异常增多^[13],异常活化星形胶质细胞会在各种有损反应中产生促炎和细胞毒性因子,促进A β 的分泌。而星形胶质细胞能量供应受损会诱导神经细胞氧化应激和神经炎症,这两种因素共同参与A β 的病理过程。

近期的研究还揭示了活化的星形胶质细胞对清除A β 发挥作用,正常的星形胶质细胞通过吞噬后降解的方法来清除A β ,但在AD中异常活化的星形胶质细胞对A β 的吞噬能力明显减弱,加剧AD发展^[14]。此外,生理状态下星形胶质细胞可通过表达水通道蛋白4(Aquaporin-4, AQP4)^[15]来促进脑脊液从动脉血管周围间隙向静脉血管周围间隙流动,进而通过所谓的胶质淋巴系统将A β 从脑间质转运至体循环清除^[16]。但在AD患者的大脑中,星形胶质细胞AQP4的血管周围定位明显降低,减弱了胶质淋

巴系统对 A β 的清除能力,进而导致 AD 的发生^[14]。另一方面,MCALPINE 等^[17]发现,被激活的星形胶质细胞可以通过产生白细胞介素-3 引发小胶质细胞的转录、形态和功能编程,赋予其急性免疫反应程序,增强其运动性,以及聚集和清除 A β 的能力。以上证明,异常活化的星形胶质细胞与 A β 关系密切。

2.2 星形胶质细胞的异常活化参与 Tau 的异常代谢

在神经退行性疾病中的星形胶质细胞中存在着异常聚集的 Tau。临床研究发现,异常活化的星形胶质细胞会促进 Tau 蛋白磷酸化^[18]。在基因层面,AD 患者脑内星形胶质细胞基因表达的差异与组织淀粉样蛋白或磷酸化 Tau 表达相关,且通过单细胞 RNA 测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 转录组学鉴定了与异常活化星形胶质细胞介导 Tau 相关的风险位点,如人凝聚素、心肌细胞增强因子 2C 和含 IQ 结构域的蛋白 K^[19]。通过转录组学还发现,星形胶质细胞在海马中 Tau 与 GFAP 共表达的组织中在 DNA/RNA 加工和细胞骨架动力学相关的功能方面表现异常^[20]。星形胶质细胞对 Tau 具有多种生物学反应。异常活化的星形胶质细胞分泌的磷脂酰肌醇蛋白聚糖 4 是载脂蛋白 E4 (Apolipoprotein E4, ApoE4) 介导的 Tau 蛋白异常过度磷酸化的关键驱动因素^[21]。同时 AD 患者的海马齿状回中,异常活化的星形胶质细胞的 Tau 蛋白积累会破坏线粒体功能,从而损害神经发生,减少中间神经元的数量,降低抑制性突触的密度,减少 γ 振荡活动,影响大脑正常功能^[22]。此外, Tau 又可进一步引起星形胶质细胞形态和功能的改变,损害星形胶质细胞的神经保护功能,过表达人类 Tau 的转基因小鼠模型中星形胶质细胞对神经元突触丧失保护能力^[23],以此形成恶性循环,不断加重 AD 的发生、发展。

2.3 星形胶质细胞异常活化加重神经炎症

诸多研究证实神经炎症在 AD 的发生、发展中有着重要的作用,而神经炎症与星形胶质细胞有着密不可分的联系。在基因遗传层面, CNS 炎症和神经变性的同时,星形胶质细胞通过疾病特异性刺激激活或表达特定的基因组模块^[24]。例如,结合 scRNA-seq 和蛋白质组学鉴定了表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的星形胶质细胞,以响应在稳态条件下干扰自然杀伤细胞产生的 γ -干扰素;这些星形胶质细胞在 CNS 边界活动,通过诱导 T 细胞凋亡

来限制炎症反应^[25]。相反, scRNA-seq 确定了是由 MAF 碱性亮氨酸拉链转录因子 G/甲硫氨酸腺苷转移酶 2 α 控制的、致炎性 T 细胞产生的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 驱动的致病性星形胶质细胞状态,促进了神经炎症^[26]。通常星形胶质细胞异常活化被认为是与大多数神经退行性疾病相关的神经炎症的主要标志物。异常活化的星形胶质细胞会产生各类炎性介质:细胞因子如 TNF- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、IL-6 (Interleukin-6, IL-6),趋化因子如巨噬细胞炎症蛋白 1 α 、趋化因子 10、炎症趋化因子 CCL5,补体如补体 3、补体 5~补体 9 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS)^[27]等,而这些介质在 AD 中显著升高。通过 scRNA-seq 还发现,在 AD 中参与炎症过程的通路也显著富集,例如 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 和皮质酮调节核因子- κ B 被激活^[19]。反之,抑制星形胶质异常活化或敲低相关基因可以减少神经炎症的发生,并发挥神经保护作用。这些通路的激活进一步证实了星形胶质细胞在 AD 炎症过程中的关键作用。值得注意的是,当降解脂肪酸负荷超过星形细胞线粒体氧化磷酸化能力时,星形胶质细胞被异常激活,进一步加重神经炎症并推动 AD 的进展^[28]。此外,异常活化的星形胶质细胞通过其炎症信号传导机制,能够将白细胞和巨噬细胞引导至受损区域,从而加剧炎症反应。这些免疫细胞的聚集不仅直接损伤周围血管和血管周围细胞,还导致 BBB 通透性的改变, BBB 通透性的增加使得有害物质和炎性介质更容易进入脑组织,进而加重 AD 的发生、发展^[29]。这些都证实了星形胶质细胞介导的炎症在 AD 的发生、发展中起着巨大作用。

2.4 异常活化的星形胶质细胞介导的 AD 中 BBB 的改变

健康大脑中的 A β 除了被蛋白酶体和溶酶体系降解,还可通过 BBB 转运出大脑。但是在 AD 患者中 BBB 对 A β 的清除率显著下降,且 A β 本身还能够对 BBB 造成损伤,进一步加剧了 AD 的病理进程。在 APP/PS1 转基因模型小鼠的大脑中,发现异常活化星形胶质细胞的端足和内皮细胞解耦^[30],使 BBB 完整性受损。一个暴露于 A β 1-42 的体外 BBB 模型发现,异常活化的星形胶质细胞分泌血管内皮紧张因子 (vascular endothelial growth factors, VEGFs) 来激

活内皮基质金属蛋白酶,进一步导致紧密连接蛋白5表达减少,这可能会增加BBB的通透性^[31]。但也有研究指出当A β 作用于CD4⁺T细胞时会与异常活化星形胶质细胞相互作用,并阻止星形胶质细胞释放破坏BBB的细胞因子(IL-6、IL-1 β 和VEGFs)来保证BBB正常功能^[32]。低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)在BBB内皮细胞中广泛表达,并将大脑中的A β 转运到血浆以清除大脑中的A β ,当星形胶质细胞受损时其LRP1表达降低,A β 代谢出现异常,影响其清除并加剧A β 积累,加速淀粉样斑块的沉积^[33]。晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是BBB内皮细胞上的受体,其将血浆中的A β 转运到大脑,在生理状态下表达水平通常较低^[34]。LRP1和RAGE共同调节BBB中的A β 转运并维持大脑中A β 的平衡。当星形胶质细胞异常会导致BBB损伤,不仅减弱LRP1表达,抑制A β 清除,还可能上调RAGE表达,增加A β 向大脑内转运,促进AD进展^[35]。此外,许多研究表明APOE基因与AD的风险密切相关,其中APOE4等位基因是AD最强的遗传风险因素^[36]。最近一项研究指出,携带APOE4异常的星形胶质细胞会导致BBB功能障碍^[37]。以上证据均表明异常活化星形胶质细胞参与了的BBB损伤加重AD病理发展。

2.5 异常活化的星形胶质细胞介导AD中能量代谢异常

星形胶质细胞为邻近的神经元和其他细胞类型提供必要的代谢支持,并通过摄取过量的谷氨酸和钾,释放生长因子、乳酸、谷氨酰胺、丝裂原和其他必要的化学物质来保护其邻近细胞。随着AD的发展,星形胶质细胞功能发生变化。在A β 形成之前,APP/PS1小鼠就会表现出葡萄糖代谢改变,阻碍谷氨酰胺加工和抑制线粒体活性。在AD大脑中,异常活化的星形胶质细胞出现胆固醇代谢异常,氧自由基水平升高导致脂质运载蛋白、细胞因子和趋化因子的释放,最终影响神经元能量代谢^[38]。在AD的星形胶质细胞中也观察到谷氨酸和谷氨酰胺的合成减少。近年来研究发现,异常活化的星形胶质细胞谷氨酰胺合成减少并直接损害5x/FAD小鼠脑切片中神经元 γ -氨基丁酸产生,抑制大脑神经元兴奋性^[39]。而使用胰高血糖素样肽-1激活了磷脂酰肌3-激酶/蛋白激酶B信号通路,降低了异常活化的星

形胶质细胞的糖酵解及ROS水平,发挥了神经保护作用^[40]。这些发现均表明,异常活化的星形胶质细胞代谢功能障碍必须被视为AD病理的重要组成部分,改善星形胶质细胞代谢或可作为治疗AD的一个有效途径。

3 总结

星形胶质细胞作为中枢神经系统中的重要细胞类型,在维护大脑正常功能方面具有关键作用,其能保证大脑正常的代谢,调节神经元间的信息传递,防止神经元受到有毒物质的影响。而异常活化的星形胶质细胞与许多疾病状态有关,特别是在AD的病程中,异常活化的星形胶质细胞会释放炎症因子、诱导氧化应激,导致A β 的产生和积累。同时,其还会导致清除A β 功能障碍,丧失神经保护能力。A β 异常堆积还会引发星形胶质细胞的进一步活化或功能障碍,产生恶性循环。此外,星形胶质细胞还在Tau蛋白过度磷酸化和神经纤维病变的形成中发挥重要作用,其代谢功能障碍被认为是AD发病的关键因素。

综上所述,星形胶质细胞的异常活化在AD的发生、发展中发挥着重要作用。但仍然有许多问题,不同的信号通路如何调节星形胶质细胞的不同方面?如何减少异常活化星形胶质细胞对大脑的损害?亦或者如何减少AD中星形胶质细胞的损伤?更深入的研究中会揭示更多AD与星形胶质细胞之间的关系,有助于揭示疾病发生、发展的机制,并为AD的治疗提供新的方向。

参 考 文 献 :

- [1] CHUNG W S, BALDWIN K T, ALLEN N J. Astrocyte regulation of synapse formation, maturation, and elimination[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024: a041352. Epub ahead of print. DOI: 10.1101/cshperspect.a041352.
- [2] GUZZO S, DE BONIS P, PAVAN B, et al. β -Estradiol 17-acetate enhances the in vitro vitality of endothelial cells isolated from the brain of patients subjected to neurosurgery[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2): 389-395.
- [3] HABIB N, MCCABE C, MEDINA S, et al. Disease-associated astrocytes in Alzheimer's disease and aging[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(6): 701-706.
- [4] QIAN K, JIANG X B, LIU Z Q, et al. Revisiting the critical roles of reactive astrocytes in neurodegeneration[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(7): 2697-2706.

- [5] GONZÁLEZ-REYES R E, NAVA-MESA M O, VARGAS-SÁNCHEZ K, et al. Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 427.
- [6] ACOSTA C, ANDERSON H D, ANDERSON C M. Astrocyte dysfunction in Alzheimer disease[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(12): 2430-2447.
- [7] ZHANG F, ZHANG J G, YANG W, et al. 6-Gingerol attenuates LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairment partially via suppressing astrocyte overactivation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1523-1529.
- [8] WU Z X, ZHAO L L, CHEN X X, et al. Galantamine attenuates amyloid- β deposition and astrocyte activation in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 72: 244-250.
- [9] GAO P P, WANG Z, LEI M Y, et al. Daphnetin ameliorates A β pathogenesis via STAT3/GFAP signaling in an APP/PS1 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 180: 106227.
- [10] SUN Y, ZHANG H W, ZHANG X, et al. Promotion of astrocyte-neuron glutamate-glutamine shuttle by SCFA contributes to the alleviation of Alzheimer's disease[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102690.
- [11] 再娜甫古丽·买买提, 武梦月, 古力夏提·艾力, 等. 琐琐葡萄黄酮对 APP/PS-1 双转基因阿尔茨海默病小鼠神经炎症的保护作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(11): 45-49.
- [12] OURDEV D, FOROUTANPAY B V, WANG Y L, et al. The effect of A β 1-42 oligomers on APP processing and A β 1-40 generation in cultured U-373 astrocytes[J]. *Neurodegener Dis*, 2015, 15(6): 361-368.
- [13] CHEN Y L, WANG L M, CHEN Y, et al. Changes in astrocyte functional markers and β -amyloid metabolism-related proteins in the early stages of hypercholesterolemia[J]. *Neuroscience*, 2016, 316: 178-191.
- [14] SIMON M, WANG M X, ISMAIL O, et al. Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid β plaque formation in mice[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 59.
- [15] ZEPPEFELD 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.
- [16] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [17] MCALPINE C S, PARK J, GRICIUC A, et al. Astrocytic interleukin-3 programs microglia and limits Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 701-706.
- [18] BELLAVER B, POVALA G, FERREIRA P C L, et al. Astrocyte reactivity influences amyloid- β effects on tau pathology in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(7): 1775-1781.
- [19] SMITH A M, DAVEY K, TSARTSALIS S, et al. Diverse human astrocyte and microglial transcriptional responses to Alzheimer's pathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 143(1): 75-91.
- [20] DE BASTIANI M A, BELLAVER B, BRUM W S, et al. Hippocampal GFAP-positive astrocyte responses to amyloid and tau pathologies[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 110: 175-184.
- [21] SAROJA S R, GORBACHEV K, JULIA T, et al. Astrocyte-secreted glypican-4 drives APOE4-dependent tau hyperphosphorylation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(34): e2108870119.
- [22] 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.
- [23] SIDORYK-WEGRZYNOWICZ M, GERBER Y N, RIES M, et al. Astrocytes in mouse models of tauopathies acquire early deficits and lose neurosupportive functions[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1): 89.
- [24] LEE H G, WHEELER M A, QUINTANA F J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5): 339-358.
- [25] SANMARCO L M, WHEELER M A, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, et al. Gut-licensed IFN γ + NK cells drive LAMP1+TRAIL+ anti-inflammatory astrocytes[J]. *Nature*, 2021, 590(7846): 473-479.
- [26] WHEELER M A, CLARK I C, TJON E C, et al. MAFG-driven astrocytes promote CNS inflammation[J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 593-599.
- [27] GIOVANNONI F, QUINTANA F J. The role of astrocytes in CNS inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(9): 805-819.
- [28] MI Y S, QI G Y, VITALI F, et al. Loss of fatty acid degradation by astrocytic mitochondria triggers neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(3): 445-465.
- [29] KURZ C, WALKER L, RAUCHMANN B S, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: evidence from human studies[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(3): e12782.
- [30] AHN K C, LEARMAN C R, DUNBAR G L, et al. Characterization of impaired cerebrovascular structure in APP/PS1 mouse brains[J]. *Neuroscience*, 2018, 385: 246-254.
- [31] SPAMPINATO S F, MERLO S, SANO Y, et al. Astrocytes contribute to A β -induced blood-brain barrier damage through activation of endothelial MMP9[J]. *J Neurochem*, 2017, 142(3): 464-477.
- [32] SPAMPINATO S F, MERLO S, FAGONE E, et al. Reciprocal interplay between astrocytes and CD4+ cells affects blood-brain barrier and neuronal function in response to β amyloid[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 120.
- [33] LIU C C, HU J, ZHAO N, et al. Astrocytic LRP1 mediates brain A β clearance and impacts amyloid deposition[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(15): 4023-4031.

- [34] TOLSTOVA A P, ADZHUBEI A A, MITKEVICH V A, et al. Docking and molecular dynamics-based identification of interaction between various beta-amyloid isoforms and RAGE receptor[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11816.
- [35] SHARP F R, DECARLI C S, JIN L W, et al. White matter injury, cholesterol dysmetabolism, and APP/Abeta dysmetabolism interact to produce Alzheimer's disease (AD) neuropathology: a hypothesis and review[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1096206.
- [36] 肖英, 闫丽敏, 陈斌. 载脂蛋白 E4 基因与阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者血脂、炎症因子及抑郁相关因子的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(4): 74-78.
- [37] JACKSON R J, MELTZER J C, NGUYEN H, et al. APOE4 derived from astrocytes leads to blood-brain barrier impairment[J]. *Brain*, 2022, 145(10): 3582-3593.
- [38] STAURENGHI 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*, 2021, 39: 101837.
- [39] ANDERSEN J V, CHRISTENSEN S K, WESTI E W, et al. Deficient astrocyte metabolism impairs glutamine synthesis and neurotransmitter homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105198.
- [40] ZHENG J P, XIE Y Z, REN L J, et al. GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease[J]. *Mol Metab*, 2021, 47: 101180.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张泽洲, 李涛, 乔欣蕊, 等. 星形胶质细胞在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(2): 32-37.

Cite this article as: ZHANG Z Z, LI T, QIAO X R, et al. Research progress on the role of astrocytes in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(2): 32-37.