

DOI: 10.13376/j.cbbs/2021103

文章编号: 1004-0374(2021)08-0946-09

星形胶质细胞参与阿尔茨海默病 早期突触功能损伤的研究进展

刘 聪, 沈 逸*

(浙江大学脑科学与脑医学学院, 卫生部医学神经生物学重点实验室, 杭州 310058)

摘 要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 沉积和神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 等病理特征及记忆衰退等临床特征为标志的一种神经退行性疾病。AD 的主要症状认知障碍与突触减少密切相关。可溶性寡聚 A β 引起的突触功能损伤是 AD 早期病理机制研究的热点。星形胶质细胞对突触功能调控起重要作用, 其功能改变与 AD 病理表现密切相关。星形胶质细胞可以通过参与 A β 代谢、中枢炎性反应、突触调控和胞内钙信号传递等途径参与 AD 早期的突触功能损伤。该文对近年来星形胶质细胞在 AD 早期突触功能损伤中的主要作用及机制进行综述, 同时对这一领域的开放问题进行了归纳。

关键词: 阿尔茨海默病; 突触功能; 星形胶质细胞; β 淀粉样蛋白; 炎性反应; 中枢神经系统

中图分类号: R749.6; R971 **文献标志码:** A

The role of astrocyte regulating synapse dysfunction in early Alzheimer's disease

LIU Cong, SHEN Yi*

(Department of Neurobiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease, is characterized by the presence of extracellular amyloid- β (A β) aggregates and intracellular neurofibrillary tangles formed by hyperphosphorylated tau as pathological features and the cognitive decline as main clinical feature. An important cellular correlation of cognitive decline in AD is synapse loss. Soluble A β oligomer has been proposed to be a crucial early event leading to synapse dysfunction in AD. Astrocytes are crucial for synaptic formation and function, and defects in astrocytic activation and function have been suggested in the pathogenesis of AD. Astrocytes may contribute to synapse dysfunction at an early stage of AD by participating in A β metabolism, brain inflammatory response, synaptic regulation, and intracellular calcium signaling. In this review, we describe the role of astrocytes and underlying mechanisms in regulating synapse dysfunction in early AD, and discuss the open questions in this field.

Key words: Alzheimer's disease; synaptic function; astrocytes; amyloid β ; inflammatory response; central nervous system

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 又称老年痴呆, 为一种以渐进性的记忆力衰退、认知能力下降和性格改变为临床主要症状的常见神经退行性疾病, 是 65 岁以上人群痴呆 (dementia) 最普遍的诱因^[1]。根据发病年龄的不同, AD 可以分为早发型 (early-onset AD, EOAD) 和晚发型 (late-onset AD, LOAD) 两大类, 其中晚发型 AD 占到总病例的 95%

以上^[2]。AD 的诱因复杂, 与多种因素相关, 而目前的治疗手段仅能改善部分症状。尽管自 AD 发现

收稿日期: 2021-03-11; 修回日期: 2021-04-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971139); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(2019FZA7004)

*通信作者: E-mail: yshen2@zju.edu.cn; Tel: 0571-88208546

至今的 100 多年中已有大量研究, 也取得了众多研究成果, 但目前导致 AD 发生的确切机理并不明确, 这也是 AD 临床治疗举步维艰的主要原因。随着人口老龄化的加速, 以 AD 为代表的神经退行性疾病在我国疾病发病谱中排名前列, 给家庭和社会带来沉重的负担。

AD 的特征性病理变化包括细胞外 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 沉积、细胞内神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)、弥散性的神经炎症反应、突触损伤等^[2]。2020 年, 研究表明, 去除不可溶斑块后并没有缓解痴呆的症状^[3]。据此, 相较于 A β 聚集形成的不可溶纤维状沉积物, 可溶的 A β 寡聚体与 AD 发生的关系可能更为密切。这一 A β 假说的修正表明, 可溶性寡聚 A β 对突触与神经元的毒性作用是 AD 患者认知功能障碍的主要原因。在细胞水平, 与 AD 认知能力下降相关的一个重要因素是突触丢失^[4], AD 患者的认知能力与突触密度成正相关^[5]。因此, 可溶性寡聚 A β 导致突触丢失和神经元死亡已成为 AD 病理进程中的研究热点。然而, 在 AD 早期, 突触数量并没有明显降低, 而且在其发病过程中, 突触功能紊乱的发生也先于突触和神经元数量的减少^[4], 这与症状前阶段的 AD (pre-clinical AD) 患者往往没有明显的临床症状的情况相符合; 只有在 AD 中晚期, 突触与神经元数量才有明显下降, 但此阶段往往已经难以治愈。因此, 探究 AD 早期突触功能失调的机制对其早期诊断和治疗具有非常重要的意义。

虽然神经元相关的突触功能损伤的分子和细胞机制已经有大量研究, 但是, 胶质细胞在 A β 引起的突触功能损伤中的作用也不容小觑。星形胶质细胞是 CNS 中数目占绝对优势、分布最为广泛的一大类胶质细胞, 参与多种生理病理过程。星形胶质细胞在突触形成和突触强度调节以及在其控制下的许多突触过程的同步和整合中起着积极的作用^[6]。星形胶质细胞能监测神经元的活动, 还积极分泌调节神经元受体活性的胶质递质, 如 ATP、谷氨酸和 D-丝氨酸; 星形胶质细胞参与了“三方突触”(Tripartite), 既能感知和调控突触输出, 也在大脑功能整合中发挥作用^[6]。星形胶质细胞还参与通过吞噬受体 MEG10 和 MERT 通路对成熟 CNS 突触进行活性依赖性吞噬^[7], 或者通过引导小胶质细胞进行补体途径依赖的突触消除^[8]。此外, 星形胶质细胞与 A β 分解代谢密切相关, A β 肽类也能影响星形胶质细胞的代谢表型^[8]等。这些研究表明, 星形胶质细胞

对突触功能的调控可能在 AD 发病中起重要作用。本文将从星形胶质细胞参与 A β 代谢、中枢炎症反应、突触功能调控以及钙信号传递这 4 个方面对星形胶质细胞参与 AD 早期突触功能损伤的研究进展加以综述, 以来自 AD 动物模型的研究成果为主, 源自 AD 患者的临床研究为辅, 希望进一步阐明 AD 早期突触功能改变的作用机制。

1 星形胶质细胞参与 A β 代谢

A β 是由淀粉样前体蛋白 (amyloid β precursor protein, APP) 通过淀粉样加工途径 (amyloidogenic processing pathway) 产生。APP 首先在 β 分泌酶 (β -APP cleaving enzyme, BACE1) 的作用下产生可溶性的 sAPP β 以及淀粉样前体蛋白 C 末端片段 β (APP C-terminal fragment beta, APP-CTF β , 又称 C99)。C99 可由 γ 分泌酶 (γ -secretase) 分解为 A β_{38} 、A β_{40} 或 A β_{42} 等片段^[9]。生理浓度的 A β 具有维持稳态可塑性、突触可塑性以及神经元生存等生理功能。Kamenetz 等^[10] 在海马脑片中发现, 随着 BACE1 活性增强所产生的 A β 肽段, 可通过影响 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)/N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体抑制兴奋性的突触传递。亦有研究表明, 在 APP 转基因小鼠^[11] 以及人脑^[12] 中, 突触活性与 A β 浓度均呈正相关关系。此外, 外源性 A β 能够部分阻断依赖于代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluR) 的长时程抑制 (long term depression, LTD)^[13]。皮摩尔浓度的人源 A β_{1-42} 可通过 α 7-乙酰胆碱受体增强海马长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的幅度^[14]。然而, 在 AD 病理进程中, A β 逐渐累积, 最终形成 A β 斑块, 导致神经毒性, 这主要是由于 A β 的产生与清除失衡所致。星形胶质细胞功能失调会影响 A β 的清除; 反应性星形胶质细胞也能够释放炎症因子, 诱导氧化应激反应, 从而导致 A β 的产生和聚集^[15]。星形胶质细胞与 A β 的相互作用在 AD 动物模型及 AD 患者脑内广泛存在。在 AD 早期, 可溶性寡聚 A β 的增多提示 A β 的产生与清除或已逐渐失衡, 而星形胶质细胞在这一过程中可能起到关键性的作用。

1.1 星形胶质细胞功能失调影响 A β 清除

脑内 A β 主要通过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 途径、淋巴系统以及蛛网膜颗粒途径被清除, 而星形胶质细胞主要参与 BBB 途径^[16]。星形胶质

细胞终足与毛细血管内皮细胞以及血管周细胞共同组成 BBB。其中, 内皮细胞上的晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 以及脂蛋白受体相关蛋白 (lipoprotein receptor-related proteins, LRP) 受体与 A β 通过 BBB 的转运密切相关, 外源性 A β 进入脑内主要由 RAGE 主管, 而内源性 A β 向脑外的转运则以 LRP 转运为主^[17], 胰岛素敏感转运体 (insulin-sensitive transporters) 以及 ANP 敏感转运体 (ANP-sensitive transporters) 为辅^[16]。可见, 维持星形胶质细胞正常的生理功能对于保证 BBB 的正常作用至关重要, 无论是在正常老化还是 AD 病理状态下, 星形胶质细胞衰老都会分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 等导致内皮细胞自噬, 并通过下调紧密连接相关蛋白 (tight junction-related protein) 扰乱内皮细胞的紧密连接, 进而破坏血脑屏障, 阻碍 A β 的转运^[18]。此外, 星形胶质细胞中的中性内肽酶 (neprilysin, NEP) 等可以通过溶酶体途径对 A β 进行降解。Wang 等^[19] 在非认知障碍 (no cognitive impairment, NCI) 及轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 人群中发现 NEP 的含量与 A β 聚集呈负相关; 而在 AD 患者中, 此关联不复存在。Yamamoto 等^[20] 则在培养的星形胶质细胞中发现, 没食子酸 (epigallocatechin gallate, EGCG) 或通过活化细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 所介导的通路, 增加 NEP 的分泌量, 从而促进 A β 的降解。这表明, 星形胶质细胞在 NEP 等蛋白酶对 A β 进行降解的过程中起重要作用, 且主要与 AD 早期 NEP 对 A β 的降解相关。由此可见, 星形胶质细胞功能失调不仅会影响 BBB 对 A β 的清除^[21], 也会影响 NEP 等对 A β 的降解^[20]。此外, 星形胶质细胞也能通过阻碍间质引流以及弱化小胶质细胞对 A β 的吞噬能力, 间接导致 A β 清除失衡^[21-22]。另外, 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 主要在星形胶质细胞中表达, 其与 A β 结合后形成的复合物更有利于神经元对其的摄取, 进而促进其降解^[23]。而在 AD 早期, A β 斑块尚未形成之前, 星形胶质细胞便已经出现形态改变^[24], 引起 ApoE 的分泌量相应减少^[25], 从而减弱神经元对 A β 的摄取作用, 这也是造成寡聚 A β 不断累积的重要原因。

1.2 A β 诱导星形胶质细胞活化进而促进A β 产生

星形胶质细胞在正常生理状态下参与 A β 的清除, 然而在 A β 、LPS 等因子的影响下星形胶质细

胞也可以活化为反应性星形胶质细胞, 反过来促进 A β 的产生。曾有研究报道 BACE1 只在神经元中表达, 也因此认为神经元是唯一能够产生 A β 的细胞^[26]。然而, Rossner 等^[27] 指出, BACE1 并不具有神经元特异性, 其在反应性星型胶质细胞中也有表达。Grolla 等^[28] 在原代培养的大鼠海马星形胶质细胞中不仅检测到 BACE1 的表达, 还检测到 APP 和 γ -分泌酶亚基的表达。此外, 反应性星形胶质细胞也能够提高 BACE1 和 γ 分泌酶的活性, 从而促进 A β 的产生。Wang 等^[29] 利用 PS1V97L 转基因小鼠, 在培养的星形胶质细胞和神经元以及在体动物中发现, 当在星形胶质细胞中过表达 BACE1 和 ApoE, 有毒性的 A β 寡聚体将以时间依赖性的方式进行自我复制, 导致 A β 聚集, 但这一现象并未在神经元中发现。这表明在 AD 中, 星形胶质细胞可能在早期通过复制和传播寡聚 A β 来促进 A β 沉积, 从而加速 AD 的病程进展。

1.3 星形胶质细胞参与可溶性寡聚A β 对突触的损伤作用

研究发现, 星形胶质细胞参与 AD 早期可溶性寡聚 A β 对突触功能的影响。Diniz 等^[30] 发现, 无论是用小鼠还是人源星形胶质细胞条件性培养液 (astrocyte-conditional medium, ACM) 去共培养海马神经元, 神经元的突触密度均有所增加, 可溶性寡聚 A β 的结合有所减少, A β 所诱导的突触丢失也有明显改善, 表明星形胶质细胞对神经元具有保护作用。转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 是由星形胶质细胞所分泌, 具有促进突触发生作用的因子。若通过中和抗体或 siRNA 剪切的方式破坏星形胶质细胞的 TGF- β 1, 星形胶质细胞对神经元相应的保护作用也会减弱。在脑室内注射 A β 所导致的海马树突棘的丢失以及小鼠记忆损伤也能够由 TGF- β 1 所改善。可见, 星形胶质细胞在可溶性 A β 所导致的突触损伤中有着重要作用, TGF- β 1 可能是参与该作用的关键分子。

综上所述, 星形胶质细胞在 A β 的清除中扮演着重要角色, 其功能失调易导致 A β 沉积; 而过量的 A β 会使得星形胶质细胞活化为反应性星形胶质细胞, 失去其原有功能的同时能够进一步促进 A β 的产生, 从而形成一个恶性循环。A β 除了其本身对于突触的毒性作用外, 也可以通过星形胶质细胞所分泌的 TGF- β 1 等因子间接影响突触功能; 而后者可能在 AD 早期无明显神经元死亡时起着更为关键的作用, 这或许有助于临床上对于早期 AD 的诊疗。

2 星形胶质细胞与中枢炎症反应

中枢炎症反应在 AD 等诸多神经退行性疾病中广泛存在, 而非甾体抗炎药的长期使用能够有效延缓 AD 的进展^[31], 这表明中枢炎症反应的存在可能加速 AD 病程进展。Parbo 等^[31]通过正电子发射断层造影术 (positron emission tomography, PET) 在 MCI 患者脑中已检测到小胶质细胞的活化, 这表明中枢炎症反应或许在 AD 早期便已经出现。在 AD 脑内通过活化胶质细胞而诱导的中枢炎症反应对神经元有一定的保护作用, 但在不同的情况下也会损伤神经元^[32]。研究发现胶质细胞往往处于老年斑附近, 通过吞噬、降解以及清除 A β 限制斑块的转移, 对神经元起到保护作用, 但胶质细胞功能失调也能加剧 A β 相关的病理^[32]。Gulyas 等^[33]用 PET 检测 AD 患者大脑, 发现盐酸司来吉兰 (L-deprenyl, 星形胶质细胞在 PET 中的示踪剂) 与星形胶质细胞在 Braak I~II 的患者中结合率最高, 但随着疾病的发展, 其结合率逐渐降低。该结果表明, 星形胶质细胞可能在 AD 早期起着更为重要的作用。在 AD 早期, 随着浓度的逐渐增加, 可溶性寡聚 A β 既可以直接活化星形胶质细胞为反应性星形胶质细胞, 也可以通过活化小胶质细胞分泌炎性因子进而活化星形胶质细胞^[34]。A1 反应性星形胶质细胞在失去星形胶质细胞对 A β 正常的代谢作用之外, 也能分泌炎性因子, 在加剧中枢炎症反应的同时进一步活化小胶质细胞, 最终造成或加重突触损伤。

在 AD 等诸多神经退行性疾病中, 大脑皮层及海马中胶质原纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acid protein, GFAP) 的表达明显增加, 表明存在大量活化的星形胶质细胞。反应性星形胶质细胞可以分为 A1 型和 A2 型两大类, 前者具有神经毒性, 而后者却具有神经保护性作用^[35]。可溶性寡聚 A β 刺激小胶质细胞分泌的白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 等炎性因子均能促使星形胶质细胞活化为 A1 型反应性星形胶质细胞^[35]。尽管尚不能确定 A β 是否能够直接诱导 A1 型反应性星形胶质细胞, 但 A β 与星形胶质细胞相互作用确实可以引起促炎性因子的增加, 甚至于造成胶质增生。星形胶质细胞上的 RAGE 在其中起关键性的作用: 可溶性的 RAGE 能够与可溶性 A β 结合, 抑制 A β 肽段聚集; 膜结合的 RAGE 与 A β 相互作用却能激活经典的核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路, 导致 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎

性因子的产生^[36]。在 AD 病理进程中, A β 的产生与清除失衡, RAGE 所介导的反馈抑制作用逐渐失效, 从而使得与膜结合的 RAGE 相互作用的 A β 明显增多, 激活 NF- κ B 通路, 造成慢性中枢炎症。

此外, IL-1 β 和 TNF- α 等促炎性细胞因子也能反过来促进生理状态下的星形胶质细胞分泌 A β 。Liao 等^[37]指出, TNF- α 、IL-1 β 和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 等均能够通过 c-Jun 氨基末端激酶依赖的丝裂原活化蛋白激酶通路 (JNK-dependent MAPK pathway) 激活星形胶质细胞上的 BACE1 和 γ 分泌酶, 促进 A β 的产生。Lee 等^[38]通过腹腔注射 LPS 诱导 ICR (Institute of Cancer Research) 小鼠产生中枢炎症, 可以检测到 APP 和 A β ₁₋₄₂ 的含量随着 COX-2、IL-1 以及诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等炎症调节因子的增加而增加, 这与星形胶质细胞的活化密切相关。此外, 用 TNF- α 结合 IL-1 β 处理小鼠来源的星形胶质细胞, 发现 BACE1 和 APP 的表达水平均有所升高, 而 A β ₁₋₄₀ 的分泌也有增加^[39]。此外, 人源星形胶质细胞在 INF- γ 与 TNF- α 或者 INF- γ 与 IL-1 β 联合处理的作用下也能分泌 A β ₁₋₄₀ 以及 A β ₁₋₄₂^[40]。由此可见, AD 早期可溶性寡聚 A β 可以促进炎性因子的产生, 造成中枢炎症; 而促炎性因子即使在正常的生理状态下也能够促进 A β 的分泌, 在 A β 的产生与失衡中起到重要作用。A β 的过量累积与炎性因子的分泌增加之间形成恶性循环, 两者均能直接作用于神经元, 引起或加重突触损伤, 从而导致认知功能障碍。

在星形胶质细胞与 A β 相互作用的过程中, TNF α 、IL-10 和 IFN- β 等促炎性因子的过量分泌也能够造成突触损伤。尽管目前在 AD 患者以及动物模型中, 尚未有相关研究可以直接揭示 A1 反应性星形胶质细胞所分泌的炎性因子与突触损伤的关系, 但星形胶质细胞上促炎性因子相关的受体与突触损伤的联系已被广泛研究。在海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 给予高浓度 (600 pmol/L) TNF- α 处理可活化星形胶质细胞上的 I 型 TNF 受体 (TNF receptor type 1, TNFR1), 同时诱导星形胶质细胞-神经元信号级联反应, 导致海马兴奋性突触永久性的功能改变^[41]。星形胶质细胞上 IL-10 的减少会导致其对于 A β 的吞噬能力减弱, 相关的模型小鼠在水迷宫测试中也表现出学习记忆障碍^[42]。IFN- β 能够显著降低星形胶质细胞中谷氨酸-天冬氨酸转运体的数目, 阻碍谷氨酸的传递; 而抑制星形胶质细胞上的 I 型 IFN 受体 (IFNAR) 能增加转运体的数目, 对谷氨酸

的转移有着正向的作用^[43]。

综上所述,可溶性寡聚 A β 可以促进炎症因子的产生,造成中枢炎症;而促炎症因子即使在正常的生理状态下也能够促进 A β 的分泌,在 A β 的产生与失衡中起到重要作用。A β 的过量累积与炎症因子的分泌增加之间形成恶性循环,在这个过程中,小胶质细胞、星形胶质细胞乃至神经元都有着一定的作用。小胶质细胞是炎症反应的先导者;星形胶质细胞是数量最多的胶质细胞,除了 A1 反应性星形胶质细胞本身的毒性作用之外,其对于神经元的营养作用向毒性作用的转变也能够不断加重炎症反应;A β 聚集以及炎症因子的分泌增加均能直接影响神经元的正常功能,减弱其对于 A β 的清除能力,并增加促炎症因子的释放,造成或加重突触损伤,从而导致认知功能障碍。

3 星形胶质细胞直接调控突触功能

星形胶质细胞广泛分布于神经纤维网内并包裹着突触,与突触前末端和后末端共同形成“三方突触”,通过依附并感知神经元,协调邻近的星形胶质细胞,调控突触功能。突触周的星形胶质细胞能够快速转移突触间隙的神经递质,避免其在突触外聚集,并限制其向邻近突触扩散^[44]。这些星形胶质细胞上也存在着代谢型和离子型的神经递质受体,对局部突触环路的活性有着一定的调节作用。研究表明,AD 早期的突触损伤很有可能是由可溶性的寡聚 A β ,而非不可溶的 A β 斑块导致的,而星形胶质细胞所分泌的谷氨酸等胶质递质在这一过程起到非常重要的作用。随着 AD 病理进程的发展,可溶性寡聚 A β 逐渐增多,扰乱“三方突触”中的信号传递,从而导致突触功能失调。

3.1 A β 与谷氨酸(glutamate)

随着可溶性寡聚 A β 的聚集以及 tau 蛋白的磷酸化,胞外谷氨酸的水平逐渐升高,造成兴奋毒性,导致神经元死亡,这是 AD 早期脑内的主要特征之一^[45]。Wilcox 等^[46]指出,可溶性寡聚 A β 聚集所造成的突触损伤可能是通过谷氨酸能系统的改变来实现的。相比于野生型小鼠,2~4 月龄 APP/PS1 双转基因早期 AD 小鼠海马 CA1 区锥体神经元的兴奋性升高,突触前谷氨酸能释放位点数目也出现一定程度的上调^[47]。而 MCI 患者的功能性核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)显示,伴随着 A β 的沉积,整个海马区有明显的激活^[48]。此外,与同月龄野生型小鼠相比,2~6 月龄的 APP/

PS1 小鼠表现出刺激诱导的谷氨酸释放的明显增加,这一现象会随着月龄以及 A β 聚集程度的递增而减弱^[49]。可见,“三方突触”中主要的神经递质谷氨酸与 AD 病理进展密切相关。

3.2 “三方突触”在AD病理中的变化

“三方突触”主要由突触前、突触后以及突触周三部分组成,其中突触前和突触后都属于神经元组分,突触周为星形胶质细胞组分。其中,星形胶质细胞组分有助于维持突触传递稳态,AD 病理中星形胶质细胞功能失调对神经元组分的影响主要体现在谷氨酸释放的变化,星形胶质细胞功能异常引起的 A β 的代谢紊乱是这一变化的重要诱因。如前所述,AD 早期脑内谷氨酸释放逐渐升高,导致突触内和突触周谷氨酸浓度的增加。由于 A β 和囊泡谷氨酸转运蛋白 1 (vesicular glutamate transporter 1, VGluT1) 共定位于谷氨酸能突触位点,并且更倾向于向此聚集,Sokolow 等^[50]据此认为谷氨酸浓度的增加起始于突触前。此外,2~3 月龄的 APP/PS1 小鼠海马区 VGluT1 的表达相较于野生型小鼠有所上升,提示谷氨酸囊泡转运的增加^[51]。在突触后,寡聚 A β 的聚集主要对 AMPA 和 NMDA 受体有影响。Almeida 等^[52]利用 Tg2576 转基因的 AD 小鼠皮层和海马进行原代神经元培养,发现 AMPA 受体亚基 GluR1 的表达会随着寡聚 A β 浓度的增加而减少;而利用 APP 敲除小鼠的海马原代培养神经元,其 GluA1 的表达会上调,表明 A β 能够直接影响 AMPA 受体 GluA1 亚基的表达^[53]。此外,在 AD 患者及 AD 模型小鼠中均发现,AD 早期海马 CA1 的 AMPA 受体的上调可能是由于突触前谷氨酸释放增加而导致的;但随着疾病的进展,慢性而过量的刺激会导致 AMPA 受体的脱敏和内化^[54]。NMDA 受体是联系 A β 聚集和谷氨酸毒性最重要的神经递质之一,A β_{42} 更倾向于结合到表达 GluN1 和 GluN2A 或 GluN2B 亚基的 NMDA 受体的谷氨酸能神经元^[55]。200 nmol/L 的外源可溶性 A β 即能刺激谷氨酸释放,可通过 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体活化突触外周的 NMDA 受体(extrasynaptic NMDA receptors, E-NMDARs),从而导致 LTP 的抑制^[56]和神经元树突棘的丢失^[57]。除了神经元组分在 AD 病理过程中受到影响,“三方突触”的星形胶质细胞组分本身在 AD 脑内也有明显的变化。在老年斑出现之前,海马区谷氨酸-天冬氨酸转运体(glutamate-aspartate transporter, GLAST)以及谷氨酸转运体 1 (glial glutamate transporter 1, GLT-1) 的表达便随着 A β 的聚集以及胶质增生而逐渐减少,

说明星形胶质细胞对谷氨酸摄取能力的降低^[58]。这个结果提示, 在 AD 病理进程中谷氨酸的过量累积除了与突触前释放速率的变化相关外, 还与星形胶质细胞对其摄取率的降低有关。研究发现, A β 可能通过氧化应激对 GLT-1 进行脂质过氧化作用以及 4-羟基壬烯酸 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 修饰, 从而影响其表达^[59]。星形胶质细胞中 GLT-1 表达的增强能够改善 6 月龄 APP/PS1 小鼠的空间学习记忆能力, 但对缺乏 GLT-1 亚基的 9 月龄 APP/PS1 小鼠的空间学习记忆能力则影响不大^[60]。这些研究表明, 星形胶质细胞作为突触周组分, 其功能失调会导致谷氨酸代谢紊乱, 突触内谷氨酸浓度升高, 从而影响突触功能, 这可能是 AD 早期脑内谷氨酸浓度升高的最重要原因之一。同时, 星形胶质细胞对 A β 摄取能力的减弱引起 A β 的过量累积, 也会进一步加剧上述效应。

3.3 星形胶质细胞代谢失调对其他胶质递质的可能影响

星形胶质细胞能够释放多种类型的胶质递质。除了谷氨酸以外, 海马 CA1 区星形胶质细胞还能够释放 NMDA 受体的协同激动剂 D-丝氨酸及 ATP, 这两种胶质递质均与能量代谢相关。Le Douce 等^[61]利用荧光-2-脱氧-D-葡萄糖 (fluoro-2-deoxy-D-glucose, FDG) 和 PET 检测发现, AD 早期患者的脑内葡萄糖代谢水平出现异常, 涉及到海马等多个相关脑区。电生理记录的结果表明, 在 6~7 月龄的 3 \times Tg-AD 小鼠中 NMDA 受体的甘氨酸结合位点占有率明显减少, 而在离体脑片上给予外源性 D-丝氨酸能够完全恢复 3 \times Tg-AD 小鼠海马中受损的 LTP 以及 LTD。D-丝氨酸是糖酵解的主要产物之一, 其前体物质为 L-丝氨酸, 在 AD 早期, 星形胶质细胞的糖酵解也会出现异常, 这提示 D-丝氨酸与 AD 早期突触功能损伤有关, 其损伤可能是 L-丝氨酸的生物合成通路损坏所致^[60]。此外, ATP 是机体直接利用的能量物质。在遗忘型轻度认知障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 以及 AD 患者中, 氧化应激引起 ATP 的产生减少, 神经元维持离子浓度梯度的能力减弱, 从而抑制动作电位的产生和传播, 使神经递质传递出现障碍; 胞内外离子浓度梯度的失衡使得胞内 Ca²⁺ 内流, 引起 Ca²⁺ 依赖的核酸内切酶、磷脂酶以及蛋白酶的过度活化, 最终导致突触功能失调, 甚至神经元死亡^[62]。另一个星形胶质细胞释放的递质是 γ 氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA), 它是中枢内最重要的抑制性递质, 在

AD 病理中也有重要的作用, 但该作用可能主要在 AD 晚期出现: Mitew 等^[63]在 Braak IV~V 期 AD 患者和 12 月龄 APP/PS1 小鼠中, 用电镜观察海马及皮层, 发现突触前末端 vGlut1 有所减少, 而囊泡 GABA 转运体 (vesicular GABA transporter, vGAT) 并未改变; 但在 12 月龄 APP/PS1 小鼠中发现 A β 斑块周围的星形胶质细胞中 GABA 的释放显著增加, 提示 A β 斑块的出现可能促进星形胶质细胞释放 GABA 递质。Jo 等^[64]不仅在 Braak IV~V 期的 AD 患者死后脑组织中观察到星形胶质细胞的 GABA 释放增加, 而且在 8~12 月龄 APP/PS1 小鼠齿状回中也发现, 随着星形胶质细胞 GABA 释放增加作用于突触前的 GABA 受体, 颗粒细胞的放电几率显著减少。

综上所述, AD 病理进程中“三方突触”的改变主要与兴奋性神经递质谷氨酸的代谢有关。A β 可以通过对突触前谷氨酸的释放以及突触后和突触周对谷氨酸的摄取来影响谷氨酸-谷氨酰胺循环 (glutamate-glutamine cycle), 进而造成突触功能失调, 这是 AD 早期突触功能损伤的重要机制之一。而由星形胶质细胞代谢功能异常所致的 D-丝氨酸和 ATP 等胶质递质释放量的异常对 AD 早期的突触功能损伤也不可忽视。此外, 尽管现有的研究表明 GABA 等抑制性神经递质主要在 AD 晚期发挥作用, 但其在 AD 早期病理改变中的可能作用也值得关注。

4 星形胶质细胞钙信号传递与 A β

与其他的胶质细胞类似, 星形胶质细胞并不能产生动作电位, 被视为不可兴奋性细胞。然而, 星形胶质细胞可以依赖于胞内 Ca²⁺ 和 Na⁺ 等离子浓度的改变而兴奋。星形胶质细胞表现出胞内 Ca²⁺ 浓度的可调节性增加, 这是星形胶质细胞活化的一种重要方式。大量的研究表明, 星形胶质细胞内 Ca²⁺ 的可调节性增加在星形胶质细胞与自身以及与神经元之间的交流至关重要。Khachaturian^[65]于 1987 年便针对 AD 提出“Ca²⁺ 假说”, 认为在衰老的神经元中, 去极化会导致 Ca²⁺ 内流增加, 使静息状态下 Ca²⁺ 浓度升高, 从而诱导兴奋毒性。后来, 在 AD 相关研究中神经元的钙稳态和钙信号的失调被视为“慢性钙病理 (chronic calciumopathy)”^[66]。那么, 星形胶质细胞的胞内钙信号变化与 AD 早期病理又有着怎样的关系呢? Lim 等^[67]发现, 用 100 nmol/L 的外源可溶性寡聚 A β 处理培养的星形胶质细胞数小时, 可以使其静息 Ca²⁺ 浓度增加 2~3 倍。用来

自 $3 \times \text{Tg-AD}$ 小鼠的皮层或海马进行原代星形胶质细胞培养,发现这些星形胶质细胞均会表现出 Ca^{2+} 瞬变^[68];同样,源自 $3 \times \text{Tg-AD}$ 小鼠的星形胶质细胞展现出 ATP 所诱导的 Ca^{2+} 信号激酶的异常激活^[69];代谢性谷氨酸受体 5 (mGluR5) 激动剂 3,5-二羟基苯甘氨酸 (3,5-dihydroxyphenylglycine, DHPG) 或可溶性寡聚 $\text{A}\beta$ 能够诱导 APP/PS1 小鼠的星形胶质细胞中 Ca^{2+} 浓度的增加,而星形胶质细胞中 *Efr3a* 拷贝数减半则会减轻这一趋势^[69]。

基于已有的“ $\text{A}\beta$ 假设”以及“钙离子假说”可以推测,在 AD 脑内, $\text{A}\beta$ 能够导致星形胶质细胞的钙信号异常,影响其自身信号的传递。鉴于星形胶质细胞是“三方突触”中的重要组成部分,其钙信号的改变对突触释放谷氨酸也会有重要的影响,从而可能引起或加重突触功能失调。因此,星形胶质细胞钙信号改变很可能是 AD 早期突触损伤的又一重要致病因素。

5 结论与展望

AD 患者以及 AD 模型鼠所表现出的认知障碍与突触减少密切相关,是一种典型的突触病 (synaptopathy)。但是,AD 患者往往在临床症状出现 (symptomatic AD) 的阶段才会就医,此时患者脑内可能已经存在突触减少和神经元死亡,难以治愈。因此,在不可逆的病变发生之前监测其可能存在的功能异常,对找到有效的治疗靶点或药物意义重大。星形胶质细胞通过影响 $\text{A}\beta$ 的产生、摄取及清除来影响其代谢,从而参与 $\text{A}\beta$ 对突触功能的损伤作用,同时也能与 $\text{A}\beta$ 相互作用通过中枢炎症反应而引起或加重突触功能损伤。此外,星形胶质细胞作为“三方突触”的突触周组分,对突触稳态有重要的维持作用,星形胶质细胞代谢功能异常引起的谷氨酸等重要胶质递质释放的异常在 AD 早期的突触功能紊乱中也有着重要作用。另外, $\text{A}\beta$ 引起的星形胶质细胞自身的钙信号变化可能也对 AD 早期突触功能的损伤至关重要。但是,以下关键问题尚未解决:如何确定星形胶质细胞对 $\text{A}\beta$ 代谢的影响在临床上对人体是有益还是有害;即便星形胶质细胞功能失调确实可以导致 AD 早期的突触功能损伤,其是否具有 AD 早期诊断标志的特异性;如何探索 GFAP、S100 β 或 ALDH1L1 等星形胶质细胞标志物作为 AD 早期生物标志物的有效途径;如何在 AD 患者中确定星形胶质细胞活化与中枢炎症反应之间的因果关系;如何量化 AD 中的星形胶质细胞反应性以

便于与前额叶痴呆等认知障碍病症进行区分;是否能在 AD 患者中有效检测星形胶质细胞钙信号的变化,等等。只有进一步探索上述问题才能构筑星形胶质细胞参与 AD 早期突触功能损伤的完整框架,对 AD 的发病机制进行更为详细的阐述。

[参 考 文 献]

- [1] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 2019, 179: 312-39
- [2] 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2020 [Online ahead of print]
- [3] Li S, Selkoe DJ. A mechanistic hypothesis for the impairment of synaptic plasticity by soluble $\text{A}\beta$ oligomers from Alzheimer's brain. *J Neurochem*, 2020, 154: 583-97
- [4] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297: 353-6
- [5] Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17: 777-92
- [6] Kofuji P, Araque A. G-protein-coupled receptors in astrocyte-neuron communication. *Neuroscience*, 2021, 456: 71-84
- [7] Chung WS, Verghese PB, Chakraborty C, et al. Novel allele-dependent role for APOE in controlling the rate of synapse pruning by astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 10186-91
- [8] De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell*, 2016, 164: 603-15
- [9] Sun L, Zhou R, Yang G, et al. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the *in vitro* production of $\text{A}\beta_{42}$ and $\text{A}\beta_{40}$ peptides by γ -secretase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E476-85
- [10] Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron*, 2003, 37: 925-37
- [11] Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels *in vivo*. *Neuron*, 2005, 48: 913-22
- [12] Brody DL, Magnoni S, Schwettye KE, et al. Amyloid- β dynamics correlate with neurological status in the injured human brain. *Science*, 2008, 321: 1221-4
- [13] Hsieh H, Boehm J, Sato C, et al. AMPAR removal underlies $\text{A}\beta$ -induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 2006, 52: 831-43
- [14] Puzzo D, Privitera L, Leznik E, et al. Picomolar amyloid- β positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*, 2008, 28: 14537-45
- [15] Zulficar S, Garg P, Nieweg K. Contribution of astrocytes to metabolic dysfunction in the Alzheimer's disease brain. *Biol Chem*, 2019, 400: 1113-27
- [16] Cheng Y, Tian DY, Wang YJ. Peripheral clearance of brain-derived $\text{A}\beta$ in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic perspectives. *Transl Neurodegener*, 2020, 9: 16

- [17] Sharma HS, Castellani RJ, Smith MA, et al. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease: novel therapeutic targets and nanodrug delivery. *Int Rev Neurobiol*, 2012, 102: 47-90
- [18] Han X, Zhang T, Liu H, et al. Astrocyte senescence and Alzheimer's disease: a review. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 148
- [19] Wang S, Wang R, Chen L, et al. Expression and functional profiling of neprilysin, insulin-degrading enzyme, and endothelin-converting enzyme in prospectively studied elderly and Alzheimer's brain. *J Neurochem*, 2010, 115: 47-57
- [20] Yamamoto N, Shibata M, Ishikuro R, et al. Epigallocatechin gallate induces extracellular degradation of amyloid β -protein by increasing neprilysin secretion from astrocytes through activation of ERK and PI3K pathways. *Neuroscience*, 2017, 362: 70-8
- [21] Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends Mol Med*, 2020, 26: 285-95
- [22] Kaur D, Sharma V, Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, 2019, 27: 663-77
- [23] Arranz AM, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 406-14
- [24] Rodríguez-Arellano JJ, Parpura V, Zorec R, et al. Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2016, 323: 170-82
- [25] Huynh TV, Wang C, Tran AC, et al. Lack of hepatic apoE does not influence early A β deposition: observations from a new APOE knock-in model. *Mol Neurodegener*, 2019, 14: 37
- [26] Laird FM, Cai H, Savonenko AV, et al. BACE1, a major determinant of selective vulnerability of the brain to amyloid- β amyloidogenesis, is essential for cognitive, emotional, and synaptic functions. *J Neurosci*, 2005, 25: 11693-709
- [27] Rossner S, Lange-Dohna C, Zeitschel U, et al. Alzheimer's disease β -secretase BACE1 is not a neuron-specific enzyme. *J Neurochem*, 2005, 92: 226-34
- [28] Grolla AA, Fakhfour G, Balzaretto G, et al. A β leads to Ca²⁺ signaling alterations and transcriptional changes in glial cells. *Neurobiol Aging*, 2013, 34: 511
- [29] Wang Z, Jackson RJ, Hong W, et al. Human brain-derived A β oligomers bind to synapses and disrupt synaptic activity in a manner that requires APP. *J Neurosci*, 2017, 37: 11947-966
- [30] Diniz LP, Tortelli V, Matias I, et al. Astrocyte transforming growth factor β 1 protects synapses against A β oligomers in Alzheimer's disease model. *J Neurosci*, 2017, 37: 6797-809
- [31] Parbo P, Ismail R, Hansen KV, et al. Brain inflammation accompanies amyloid in the majority of mild cognitive impairment cases due to Alzheimer's disease. *Brain*, 2017, 140: 2002-11
- [32] Lananna BV, McKee CA, King MW, et al. Chi311/YKL-40 is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Sci Transl Med*, 2020, 12: eaax3519
- [33] Gulyás B, Pavlova E, Kása P, et al. Activated MAO-B in the brain of Alzheimer patients, demonstrated by [11C]-L-deprenyl using whole hemisphere autoradiography. *Neurochem Int*, 2011, 58: 60-8
- [34] Forloni G, Balducci C. Alzheimer's disease, oligomers, and inflammation. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62: 1261-76
- [35] Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541: 481-7
- [36] Gonzalez-Reyes RE, Rubiano MG. Astrocyte's RAGE: more than just a question of mood. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2018, 18: 39-48
- [37] Liao YF, Wang BJ, Cheng HT, et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interferon- γ stimulate γ -secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein through a JNK-dependent MAPK pathway. *J Biol Chem*, 2004, 279: 49523-32
- [38] Lee JW, Lee YK, Yuk DY, et al. Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of β -amyloid generation. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 37
- [39] Nixon RA, Cataldo AM, Paskevich PA, et al. The lysosomal system in neurons. Involvement at multiple stages of Alzheimer's disease pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, 674: 65-88
- [40] Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-Kountchev M, et al. Costimulatory effects of interferon- γ and interleukin-1 β or tumor necrosis factor α on the synthesis of A β 1-40 and A β 1-42 by human astrocytes. *Neurobiol Dis*, 2000, 7: 682-9
- [41] Habbas S, Santello M, Becker D, et al. Neuroinflammatory TNF α impairs memory via astrocyte signaling. *Cell*, 2015, 163: 1730-41
- [42] Zhang HY, Wang Y, He Y, et al. A1 astrocytes contribute to murine depression-like behavior and cognitive dysfunction, which can be alleviated by IL-10 or fluorocitrate treatment. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 200
- [43] Hosseini S, Michaelsen-Preusse K, Grigoryan G, et al. Type I interferon receptor signaling in astrocytes regulates hippocampal synaptic plasticity and cognitive function of the healthy CNS. *Cell Rep*, 2020, 31: 107666
- [44] Li S, Selkoe DJ. A mechanistic hypothesis for the impairment of synaptic plasticity by soluble A β oligomers from Alzheimer's brain. *J Neurochem*, 2020, 154: 583-97
- [45] Zott B, Simon MM, Hong W, et al. A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. *Science*, 2019, 365: 559-65
- [46] Wilcox KC, Lacor PN, Pitt J, et al. A β oligomer-induced synapse degeneration in Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31: 939-48
- [47] Hascup KN, Hascup ER. Altered neurotransmission prior to cognitive decline in A β PP/PS1 mice, a model of Alzheimer's

- disease. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44: 771-6
- [48] Huijbers W, Mormino EC, Schultz AP, et al. Amyloid- β deposition in mild cognitive impairment is associated with increased hippocampal activity, atrophy and clinical progression. *Brain*, 2015, 138: 1023-35
- [49] Hascup KN, Britz J, Findley CA, et al. LY379268 does not have long-term procognitive effects nor attenuate glutamatergic signaling in A β PP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68: 1193-209
- [50] Sokolow S, Luu SH, Nandy K, et al. Preferential accumulation of amyloid- β in presynaptic glutamatergic terminals (VGluT1 and VGluT2) in Alzheimer's disease cortex. *Neurobiol Dis*, 2012, 45: 381-7
- [51] Hascup ER, Broderick SO, Russell MK, et al. Diet-induced insulin resistance elevates hippocampal glutamate as well as VGluT1 and GFAP expression in A β PP/PS1 mice. *J Neurochem*, 2019, 148: 219-37
- [52] Almeida CG, Tampellini D, Takahashi RH, et al. β -amyloid accumulation in APP mutant neurons reduces PSD-95 and GluR1 in synapses. *Neurobiol Dis*, 2005, 20: 187-98
- [53] Martinsson I, Capetillo-Zarate E, Faideau M, et al. APP depletion alters selective pre- and post-synaptic proteins. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 95: 86-95
- [54] Esposito Z, Belli L, Toniolo S, et al. Amyloid β , glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track? *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19: 549-55
- [55] Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, et al. A β oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2007, 27: 796-807
- [56] Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X, et al. A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E2518-27
- [57] Kervern M, Angeli A, Nicole O, et al. Selective impairment of some forms of synaptic plasticity by oligomeric amyloid- β peptide in the mouse hippocampus: implication of extrasynaptic NMDA receptors. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32: 183-96
- [58] Schallier A, Smolders I, Van Dam D, et al. Region- and age-specific changes in glutamate transport in the A β PP23 mouse model for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24: 287-300
- [59] Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, et al. Evidence that amyloid β -peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging*, 2002, 23: 655-64
- [60] Mookherjee P, Green PS, Watson GS, et al. GLT-1 loss accelerates cognitive deficit onset in an Alzheimer's disease animal model. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26: 447-55
- [61] Le Douce J, Maugard M, Veran J, et al. Impairment of glycolysis-derived L-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2020, 31: 503-17
- [62] Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20: 148-60
- [63] Mitew S, Kirkcaldie MT, Dickson TC, et al. Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and AD model mice. *Neurobiol Aging*, 2013, 34: 2341-51
- [64] Jo S, Yarishkin O, Hwang YJ, et al. GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2014, 20: 886-96
- [65] Khachaturian ZS. Hypothesis on the regulation of cytosol calcium concentration and the aging brain. *Neurobiol Aging*, 1987, 8: 345-6
- [66] Stutzmann GE. The pathogenesis of Alzheimer's disease is it a lifelong "calciumopathy"? *Neuroscientist*, 2007, 13: 546-59
- [67] Lim D, Iyer A, Ronco V, et al. Amyloid β deregulates astroglial mGluR5-mediated calcium signaling via calcineurin and NF- κ B. *Glia*, 2013, 61: 1134-45
- [68] Lim D, Ronco V, Grolla AA, et al. Glial calcium signalling in Alzheimer's disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2014, 167: 45-65
- [69] He Y, Wei M, Wu Y, et al. Amyloid β oligomers suppress excitatory transmitter release via presynaptic depletion of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *Nat Commun*, 2019, 10: 1193