

DOI: 10.13376/j.cblls/2023182

文章编号: 1004-0374(2023)12-1669-09

星形胶质细胞在血脑屏障发育与稳态维持中的作用机制

杨茗惠, 刘 辉, 佟湃舸, 陈誉华*

(中国医科大学发育细胞生物学教研室, 医学细胞生物学教育部重点实验室, 沈阳 110122)

摘要: 血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 由脑微血管内皮细胞及包绕内皮细胞的基膜、周细胞和星形胶质细胞的足突构成, 它将血液与脑组织分隔开来, 从而维持神经功能包括神经环路、突触连接和重塑等微环境的稳定。BBB 稳态失衡与包括神经退行性疾病在内的许多中枢神经系统疾病有关, 但目前 BBB 稳态维持与失衡的机制尚不清楚。星形胶质细胞作为 BBB 的组成成分, 也是神经血管单元中联系神经元与脑微血管的枢纽, 在 BBB 发育特别是 BBB 稳态维持中起重要作用。本文在简要介绍 BBB 的发育过程之后, 综述了星形胶质细胞诱导 BBB 发育、成熟及其在 BBB 稳态维持中的作用和机制的研究进展, 并指出了与 BBB 稳态失衡有关的 A1 型星形胶质细胞异质性的概念, 以期为深入研究 BBB 稳态维持机制及加深理解 BBB 稳态失衡诱发神经退行性疾病提供新启示。

关键词: 星形胶质细胞; 血脑屏障; 脑微血管内皮细胞; 发育; 稳态维持

中图分类号: Q421 **文献标志码:** A

The role of astrocyte in development and maintenance of the blood brain barrier

YANG Ming-Hui, LIU Hui, TONG Pai-Ge, CHEN Yu-Hua*

(Department of Developmental Cell Biology, Key Laboratory of Medical Cell Biology, Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: The blood-brain barrier (BBB) is composed of brain microvascular endothelial cells, the basal membrane surrounding endothelial cells, pericytes and astrocyte endfoot. It separates blood from brain tissue to maintain the microenvironment stability of neural functions, including neural circuits, synaptic connections and remodeling. BBB homeostasis imbalance is associated with many central nervous system diseases, including neurodegenerative diseases. However, the mechanism of BBB homeostasis maintenance and imbalance remains unclear. As a component of BBB, astrocytes are also the hub connecting neurons and brain microvessels in the neurovascular unit, and play an important role in the development of BBB, especially in the maintenance of BBB homeostasis. In this paper, we first briefly introduce the development process of BBB, and then review the progress in the development and maturation of BBB induced by astrocytes and their role in the maintenance of BBB homeostasis. Moreover, we point out the concept of A1 type astrocyte heterogeneity, which is related to the imbalance of BBB homeostasis, in order to provide new insights into the mechanism of BBB homeostasis maintenance and the understanding of neurodegenerative diseases induced by BBB homeostasis imbalance.

Key words: astrocyte; blood brain barrier; brain microvascular endothelial cell; development; homeostasis maintenance

收稿日期: 2023-08-22; 修回日期: 2023-10-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(32171108); 中国医科大学2023年创新训练项目(X202310159102)

*通信作者: E-mail: yhchen@cmu.edu.cn

血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是将脑组织和循环血液分隔开来的“界面结构”^[1]。在组成上, BBB 可分为内、中、外三部分: 内层为脑微血管内皮细胞及细胞间紧密连接, 它是阻碍血液物质入脑的 BBB 主要组分^[2-3]; 中层系由细胞外基质形成的基膜和位于基膜中的周细胞 (pericyte) 组成; 外层为黏附于微血管基膜的星形胶质细胞足突^[4-6]。BBB 的存在阻止了神经毒性血浆成分、血细胞和病原体进入脑组织, 维持了神经元功能的发挥^[3, 7-9]。

BBB 的屏障特性除取决于内皮细胞间紧密连接这一物理性屏障 (paracellular 途径) 之外, 还包括脑微血管内皮细胞极低的转胞吞作用 (transcytosis)。血液中营养物质进入脑组织或血-脑物质交换均依赖于脑内皮细胞上的大量转运子 (transporter)^[10]。BBB 的这些特性均受到包括星形胶质细胞 (astrocyte) 在内的脑组织细胞的严格调控。在疾病状态下, BBB 的破坏和功能障碍会导致血液中的有害成分渗漏到中枢神经系统进而诱发疾病^[11]。星形胶质细胞在生理和病理条件下对 BBB 均起到了重要的调控作用。本文综述了星形胶质细胞在 BBB 发育与稳态维持中的研究进展。

1 BBB的发育

BBB 的形成可区分为早期的血管生成 (angiogenesis) 和后期的 BBB 分化两个阶段, 其中神经微环境为脑血管生成和 BBB 特性的诱导提供

了初始条件^[12-13]。在小鼠胚胎第 10 天, 神经周围血管丛的成血管细胞在神经外胚层分泌的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的引导下穿透神经外胚层, 从而形成新生的“渗漏”血管^[14]。继之, 神经细胞分泌的 Wnt 配体 (Wnt7a/7b) 通过与内皮细胞上 Frizzled 受体^[15-16] 和辅受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP)5 和 6 结合, 激活 β -连环蛋白 (β -catenin) 信号, 诱导了 BBB 特异性基因如紧密连接蛋白等的表达^[17-19]; G 蛋白偶联受体 124 (G protein-coupled receptor 124, Gpr124) 协同激活了 Wnt/ β -连环蛋白信号通路。内皮细胞分泌的血小板衍生生长因子 β (platelet derived growth factor β , PDGF- β) 与周细胞的血小板衍生生长因子受体 β (PDGF- β receptor, PDGFR- β) 相互作用, 诱导周细胞募集^[20], 形成原始 BBB。原始 BBB 形成的确切时间因物种不同而有所差异, 在小鼠中于胚胎第 15 天形成^[21-23]。在原始 BBB 形成后, 星形胶质细胞向血管壁聚集, 这一过程进一步促进血管内皮细胞获得屏障特性和中枢神经系统免疫静息状态^[24]。BBB 在出生后继续发育成熟, 在成熟阶段, 哺乳动物的 BBB 由高度特化的血管周围结构来维持稳定^[3]。图 1 总结了小鼠 BBB 发育成熟的时间跨度。

BBB 的发育不仅体现脑微血管内皮细胞间紧密连接结构 [由穿膜蛋白 Occludin、Claudin-5 及胞内衔接子 ZO-1 (zonula occludens-1) 和 SNHG12 (small

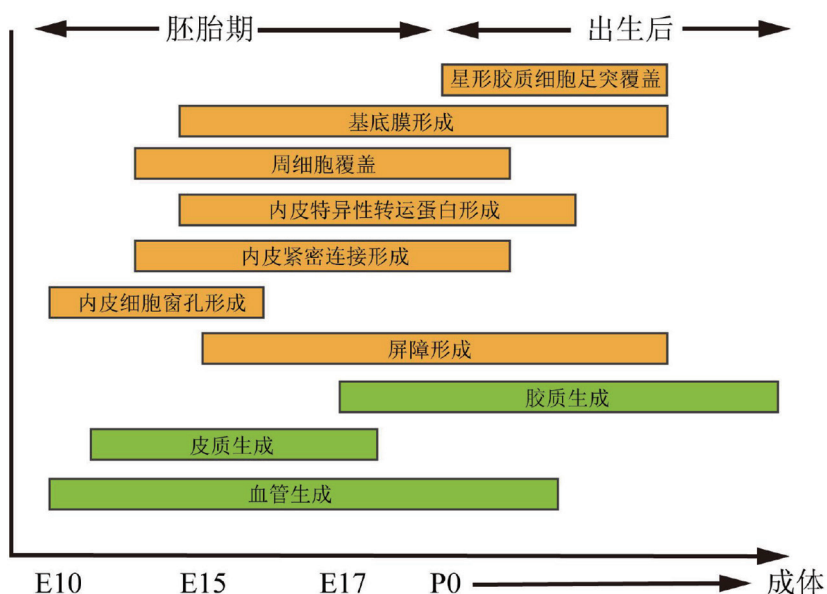


图1 小鼠BBB发育成熟的时间跨度

nucleolar host gene12) 等^[25]组成]的形成, 还表现为介导血-脑物质交换的内皮细胞膜转运体的表达与极性分布。例如在脑微血管内皮细胞中, 面向管腔侧的胞膜高表达将葡萄糖从血液转运到脑的 Glut1 (glucose transporter type 1), 以及将 Omega-3 脂肪酸 DHA (docosahexaenoic acid) 转运到脑的 Mfsd2a (major facilitator superfamily domain containing 2a); 面向脑实质的侧胞膜表达将 A β (amyloid- β) 转运入血清清除的 LRP1 和 Pgp (P-glycoprotein) 等^[26-27]。

2 星形胶质细胞在BBB发育中的作用机制

早在 30 年以前, 人们已经注意到星形胶质细胞在诱导内皮细胞屏障特征中的重要性^[28-29]。早期研究观察到, 同单独培养的血管内皮细胞相比, 与星形胶质细胞共培养或将星形胶质细胞培养液加入到内皮细胞的培养基中, 均能使内皮细胞呈现出更好的屏障功能, 即赋予内皮细胞紧密连接蛋白及膜转运蛋白的特征^[24]。这提示在 BBB 发育过程中, 星形胶质细胞通过产生和分泌多种因子促进这一过程。目前已鉴定出多个调控 BBB 发育成熟的星形胶质细胞源因子, 它们涉及到 BBB 特异性蛋白的诱导和 BBB 发育成熟(表 1)。

2.1 星形胶质细胞诱导脑微血管内皮细胞呈现BBB表型

早期的细胞移植研究表明, 星形胶质细胞环境足以诱导新形成血管的屏障特性。在 Janzer 等^[42]的研究中, 星形胶质细胞被移植到发育大鼠的眼中,

移植两周后, 虹膜表面星形胶质细胞诱导的新形成的血管存在功能屏障, 而脑膜细胞移植也会导致内皮细胞的血管化, 但这些血管表现出渗漏表型。

星形胶质细胞源因子包括 Ang (angiotensin)-1/2、Shh (sonic hedgehog)、GDNF (glial cell derived neurotrophic factor)、FGF-2 (fibroblast growth factor-2) 等, 可诱导 BBB 表型特征的出现^[24, 30-34]。例如, 星形胶质细胞中被激活的 Src 抑制的蛋白激酶 C 底物 (Src-suppressed protein kinase C substrate, SSeCKS) 能够引起星形胶质细胞 Ang-1 的产生, Ang-1 与内皮细胞 Tie-2 受体互作, 导致内皮细胞紧密连接蛋白的产生及细胞转胞吞作用的抑制^[30]。星形胶质细胞通过释放 Shh 参与对血脑屏障通透性的限制, Shh 通过受体 Patched-1 (Ptc1) 激活内皮细胞中的 Hedgehog 信号, 诱导紧密连接蛋白 Occludin 和 Claudin-5 的表达^[24](图 2)。

2.2 星形胶质细胞分泌因子能够促进BBB的发育成熟

脑微血管内皮细胞间紧密连接的形成, 是紧密连接蛋白的表达上调和再分布的结果, 并需要紧密连接蛋白的表达和分布的持续维持。除内皮细胞-周细胞 PDGF- β /PDGFR- β 信号通路、周细胞-内皮细胞 TGF- β 和 Ang-1/Tie-2 信号通路之外, 星形胶质细胞分泌维甲酸和 Shh, 它们调节内皮细胞紧密连接蛋白的转录表达, 增强细胞间连接功能的形成^[24, 43]。星形胶质细胞-内皮细胞 Shh 通路、Ang-2-AT1 受体和 Wnt-Frizzled 信号通路继续影响 BBB

表1 驱动BBB发育和稳态维持的星形胶质细胞源因子

星形胶质细胞源因子	功能	文献
Sonic hedgehog (Shh)	活化脑内皮细胞膜Patched-1受体, 诱导Claudin-5和Occludin表达(在小鼠E17至出生后起作用)	[24]
SSeCKS	通过上调Ang-1诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白表达(在小鼠E17至生后起作用)	[30]
Ang-1	作用于脑内皮细胞Tie2受体, 诱导紧密连接蛋白表达及抑制细胞转胞吞作用	[30]
Ang-2	作用于脑内皮细胞1型血管紧张素(AT1)受体, 诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白表达	[31]
Angiotensinogen	通过Ang-2诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白表达	[32]
GDNF	诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白表达	[33]
bFGF	诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白表达	[34]
TGF- β	诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白表达	[34]
SIP	稳定脑内皮细胞骨架, 加强紧密连接结构	[35]
Laminin γ 1	诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白和星形胶质细胞Aqp4表达	[36-37]
Laminin α 1/ α 2	加强BBB基膜, 稳定周细胞	[38]
Laminin α 4	与星形胶质细胞足突整合素 α 3 β 1/ α 6 β 1结合促使足突黏附于微血管壁	[39]
Semaphorins 3a/6a	驱赶出微血管周的OPC(少突胶质前体细胞), 促进星形胶质细胞足突黏附于微血管壁(在BBB发育过程中起作用)	[40]
ApoE	作用于周细胞膜LRP1受体, 通过CypA抑制BBB基膜降解酶MMP9形成, 维持BBB稳定(在小鼠出生后成体中起作用)	[41]

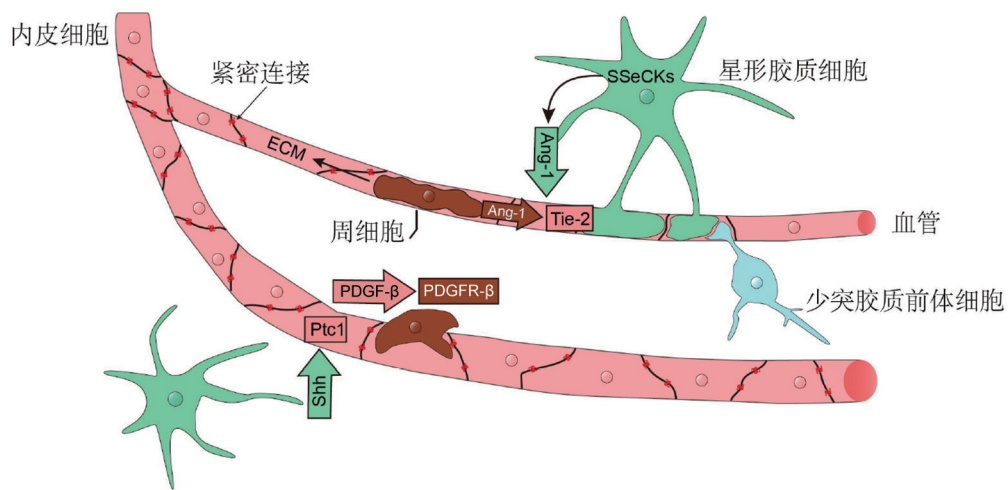
的发育成熟。

不只是神经祖细胞，星形胶质细胞分泌的 Wnt 配体通过内皮细胞表达的 Fzd 受体调节紧密连接的表达，促进紧密连接形成^[13]。BBB 完整性的持续维持主要通过星形胶质细胞实现。星形胶质细胞分泌的载脂蛋白 E (ApoE) 通过脑微血管内皮细胞上的 LRP1 维持 BBB 完整性，同时星形胶质细胞产生的 ApoE 也作用于周细胞，周细胞反过来调节内皮细胞表达紧密连接蛋白^[13]。在星形胶质细胞产生的 Shh 作用于脑微血管内皮细胞膜 Ptc1 受体之后，星形胶质细胞源性的血管紧张素 (Ang) 与内皮细胞上的 AT1 受体结合，促进内皮细胞间紧密连接的形成和维持^[13](图 2)。

2.3 星形胶质细胞促进BBB基膜的形成

BBB 基膜 (basement membrane) 由脑微血管内皮细胞、周细胞及星形胶质细胞分泌的“混合性”细胞外基质组成，它在 BBB 组装特别是星形胶质细胞黏附于微血管壁上起重要作用^[1]。在 BBB 发育成熟阶段，星形胶质细胞形成足突，包裹直径在 50 μm 以下的脑微血管，包括毛细血管及部分微动脉和部分微静脉^[3]，星形胶质细胞通过表达 Aqp4 (aquaporin protein-4) 的极化足突与脑血管系统的外基底膜相接触。在该过程中，除其他细胞因素之外，星形胶质细胞分泌的细胞外基质层连蛋白 (laminin) 也起到重要作用。星形胶质细胞不仅通过产生层连蛋白 α1 和 α2 来加强基底膜，稳定周细胞^[38]，而且

星形胶质细胞与内皮细胞相互作用，形成封闭屏障



血脑屏障的成熟

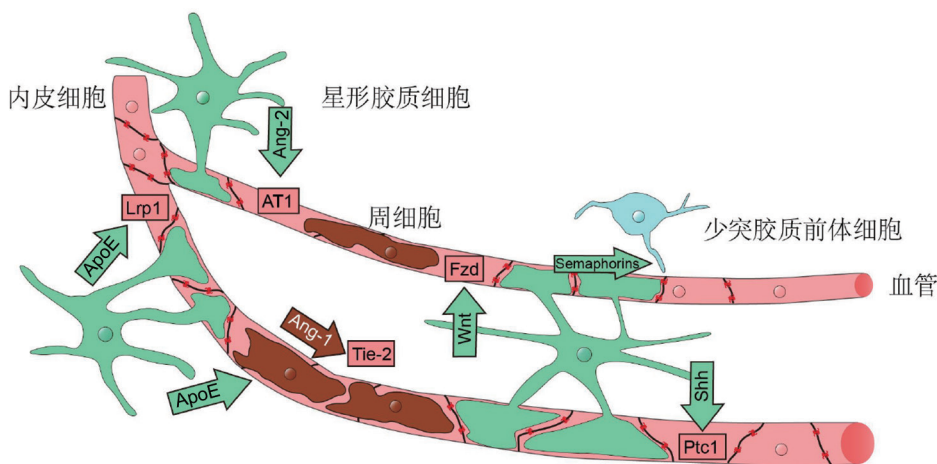


图2 星形胶质细胞源因子在BBB发育成熟中的信号调控机制

通过分泌层连蛋白 $\gamma 1$ 诱导自身表达 Aqp4^[36-37]。业已发现星形胶质细胞层连蛋白 $\gamma 1$ 的缺失导致其足突中 Aqp4 及内皮细胞中紧密连接蛋白的表达下降^[36-37]。星形胶质细胞分泌的层连蛋白 $\alpha 4$ 则与其足突整合素 $\alpha 3\beta 1/\alpha 6\beta 1$ 结合, 促使足突黏附于微血管壁基膜^[39]。

一个有趣的发现是, 星形胶质细胞(足突)在黏附于微血管壁基膜之前, 尚需要“抗争”神经血管单元的组成成分少突胶质细胞的作用。在 BBB 发育过程中, 位于血管周的少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPC)沿脑微血管迁移, 占据了血管壁上的星形胶质细胞足突的位置, 星形胶质细胞必须释放 Semaphorins 3a/6a 驱赶出 OPC 才能使其足突黏附于 BBB 基膜^[40]。而在脱髓鞘性多发性硬化病中, 异常的 OPC-脑内皮细胞相互作用干扰了 BBB 上星形胶质细胞足突的形成, 致使 BBB 被破坏^[44]。

3 星形胶质细胞在维持BBB稳态中的作用机制

BBB 稳态的维持主要取决于神经血管单元(neurovascular unit, NVU)组分细胞间的相互作用, 其中星形胶质细胞是联系神经元与微血管的枢纽, 其在维持 BBB 稳态中起重要作用(表 1)。

3.1 星形胶质细胞在BBB稳定性维持中起核心作用

影响 BBB 发育成熟的星形胶质细胞分泌因子在维持 BBB 稳态中依然起重要作用。一些研究甚至认为, 星形胶质细胞可能参与维持而不是诱导脑血管 BBB 的完整性^[24-45]。在出生后, 星形胶质细胞分泌 Shh, 调节血脑屏障紧密连接蛋白表达, Shh 受体的内皮特异性缺失降低了屏障的完整性^[24, 46]。另一种机制是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin hormone system), 星形胶质细胞表达血管紧张素原^[42], 其在肾素的作用下转化为生物活性 Ang-1, Ang-1 在血管紧张素转换酶作用下生成效应分子 Ang-2, Ang-2 的 AT1 受体存在于脑微血管内皮细胞上^[32], 这种星形胶质细胞-内皮细胞互作调控了紧密连接蛋白 Occludin 的翻译后修饰及其在脂筏中的亚细胞积聚^[31]。

星形胶质细胞分泌的 SIP(sphingosine 1-phosphate)能稳定脑微血管内皮细胞骨架以加强紧密连接^[35]; 星形胶质细胞分泌的 ApoE 作用于周细胞膜 LRP1 受体, 通过亲环素 A(cyclophilin A)抑制活化的细胞外基质金属蛋白酶 MMP-9 形成, 参与 BBB 基膜稳定调节。缺失 ApoE 的小鼠周细胞将产生活性的

MMP-9, 导致血脑屏障破坏^[41]。

星形胶质细胞在 BBB 稳态维持中的作用也离不开脑微血管内皮细胞信号的支持。本课题组观察到选择性敲除内皮细胞中的 Atg7 (autophagy related 7) 会导致大脑中的星形胶质细胞-微血管分离, 致使 BBB 渗漏。其主要机制是 Atg7 维持 BBB 稳定中的非自噬效应, 即脑内皮细胞中 Atg7 通过调节 PKA (protein kinase A) 活性促进 CREB (cAMP responsive element binding protein) 转录因子依赖性的内皮纤维连接蛋白的表达, 分泌至细胞外的纤维连接蛋白是星形胶质细胞黏附于微血管壁的基础^[47]。

3.2 星形胶质细胞参与具有BBB结构的脑微血管的血流量调节

哺乳动物的大脑已经进化出一种独特的脑血流量控制机制, 称为神经血管耦联。神经血管耦联的基础依赖于由神经元、星形胶质细胞、血管壁血管平滑肌细胞/周细胞以及内皮细胞组成的神经血管单元。这种机制使得脑血流量和输送氧气到激活的大脑结构的速率能够快速增加^[48]。神经元释放的谷氨酸或 ATP 分别作用于星形胶质细胞膜上的代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 或 P2YR, 启动 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP3) 依赖的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 细胞内 Ca^{2+} 浓度升高导致星形胶质细胞内信号级联反应的启动, 使星形胶质细胞足突释放 K^+ 、花生四烯酸、花生四烯酸代谢产物环氧二十碳四烯酸 (epoxyeicosatetraenoic acids, EETs) 及前列腺素 E2 (prostaglandin 2, PGE2) 等至平滑肌细胞。细胞外 K^+ 、EETs 和 PGE2 导致平滑肌细胞舒张; 而花生四烯酸被平滑肌细胞吸收后将转变为 20-HETE (20-hydroxyeicosatetraenoic acid), 导致平滑肌细胞去极化和收缩, 同时细胞外过量的 K^+ 也能引起平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 致使平滑肌细胞去极化和收缩^[48]。

4 反应性星形胶质细胞与BBB稳态失衡和疾病

现有研究表明, 组成 BBB 的不同脑区的星形胶质细胞表现出明显的异质性 (heterogeneity)^[49], 特别是星形胶质细胞在脑损伤和疾病后经历了称为“反应性星形胶质细胞 (reactive astrocyte)”的剧烈转变, 许多基因的表达被上调^[50-52], 以致星形胶质细胞经历了分子、形态和功能重塑的过程^[51, 53], 从而参与机体病理过程的调节。GFAP (glial fibrillary acidic protein) 作为星形胶质细胞的标志物^[54], 却是反应性星形胶质细胞的一个有意义但不充分的标志

物, GFAP 对反应性星形胶质细胞既不够特异, 也不表明星形胶质细胞功能的改变^[55]。Liddelow 等^[56]从全身注射脂多糖 (LPS) 的小鼠或阻断大脑中动脉以诱导缺血的小鼠中纯化了反应性星形胶质细胞, 并对其进行分析研究, 发现神经炎症和缺血诱导了两种不同类型的反应性星形胶质细胞, 分别被称为“A1”和“A2”型。

4.1 A1型星形胶质细胞诱发BBB稳态失衡

A1 型失去了大多数正常星形胶质细胞的功能, 但获得新的神经毒性功能。A1 型星形胶质细胞在许多人类神经退行性疾病包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease)、亨廷顿病 (Huntington's disease)、脊髓侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis) 等中高度存在^[49, 57]。有关 A1 型星形胶质细胞在 BBB 稳态失衡中的作用, 近年来在 AD 中得到了较好的研究。Lau 等^[57]对从 AD 患者和正常对照受试者的前额叶皮质样本中提取的 169 496 个细胞核进行了单个核转录组分析, 亚聚类分析表明, 与对照受试者大脑相比, AD 患者大脑中起神经保护性作用的星形胶质细胞减少 (提示 A1 型星形胶质增加), 且 AD 患者的大脑中显示出一个血管生成性内皮细胞亚群 (subpopulation of angiogenic endothelial cells)。在 AD 中, A1 型星形胶质细胞脱离脑微血管壁, 其释放的 ApoE、C3 补体及炎性因子等毒性物质均导致 BBB 破坏 (紧密连接蛋白表达下调、膜转运子表达异常) 和神经损伤^[11, 58]。神经退行性疾病中星形胶质细胞转变为 A1 型星形胶质细胞的机制尚不清楚, 目前发现 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)、NFAT (nuclear factor of activated T cells) 和 NF- κ B 信号分子在反应性星形胶质细胞的激活中起重要作用^[49, 59]。一些研究揭示活化的小胶质细胞释放的 IL-1 α 、TNF α 和 C1q 等在星形胶质细胞转化为 A1 型星形胶质细胞中起重要作用^[60-63]。例如, TNF α 作用于星形胶质细胞后, 通过激活胶质细胞的 STAT3 通路上调 Serpina3n/ α 1ACT (alpha 1-antichymotrypsin) 的表达, 而 Serpina3n 则直接导致 BBB 紊乱, 包括增加脑微血管内皮细胞中 VCAM1 的表达和下调紧密连接蛋白 Claudin-5^[28]。

脑内活化的小胶质细胞不仅在诱发 A1 型星形胶质细胞形成中起作用, 而且还可直接影响 BBB 中星形胶质细胞的稳定。已发现炎症反应能诱导 CCR5 依赖性的脑内驻留小胶质细胞 (resident microglia) 迁移至微血管成为血管相关性小胶质细

胞 (vessel-associated microglia), 这种小胶质细胞通过表达 Claudin-5 与脑血管内皮细胞形成生理性接触 (“紧密连接”) 而维持 BBB 完整性。持续的炎症反应致使小胶质细胞吞噬星形胶质细胞的足突, 影响星形胶质细胞在 BBB 稳态维持中的作用, 致使 BBB 稳态失衡^[64]。

4.2 A2型星形胶质细胞对BBB稳态失衡的修复作用

在缺血性卒中中, A2 型星形胶质细胞在 BBB 功能失调中起到保护作用^[65-69]。活化的星形胶质细胞的基因表达特性发生了变化, 分泌的神经营养因子^[66-67]及 TGF- β ^[68-69]等维系了 BBB 紧密连接蛋白的稳态, 起到神经保护作用。例如, 脑缺血后, 靠近损伤区域的星形胶质细胞中 Wnt7a 的表达上调, 从而激活了内皮细胞的 Wnt/ β -catenin 信号通路, 诱导内皮细胞紧密连接蛋白和膜转运子表达, 对 BBB 起修复作用^[70]。有报道缺血能刺激反应性星形胶质细胞中 NHE1 (pH 敏感的 Na⁺/H⁺ 交换子) 的表达和激活, NHE1 活性的过度激活会导致 pH 和离子调节失调, 而星形胶质细胞中 NHE1 的条件性剔除则能启动 Wnt7a 介导的脑内皮细胞 Wnt/ β -catenin 信号, 减少缺血性卒中后内皮细胞的胞吞作用、基底内皮囊泡和血脑屏障损伤, 促进血管生成并改善局部脑血流量, 提示可以通过抑制 NHE1 的活性来恢复星形胶质细胞的 BBB 保护功能^[70]。而 A1 型星形胶质细胞 (C3d⁺/GFAP⁺) 则加重 BBB 损伤 (下调紧密连接蛋白表达、增加 IgG 渗漏)^[71]。因此, 如何调控 A1 型向 A2 型星形胶质细胞 (S100A10) 转变也是目前受关注的研究方向。

5 总结与展望

星形胶质细胞作为 BBB 的组成成分, 以及在神经血管单元中耦联神经元与脑微血管的枢纽地位, 近年来在 BBB 的发育成熟和成体 BBB 稳态维持中的作用受到高度关注并取得了如上研究进展。BBB 稳态失衡涉及到许多中枢神经系统疾病, 但星形胶质细胞驱动成体 BBB 稳态维持, 特别是在正常情况下的 BBB 稳态转变为疾病状态下的 BBB 稳态失衡中的作用及机制尚需进一步研究。目前已认识到组成 BBB 的不同脑区的星形胶质细胞的异质性, 以及神经退行性疾病中出现的 A1 型毒性星形胶质细胞, 这些异质性的星形胶质细胞的形成机制及其在 BBB 稳态维持与稳态失衡诱发 AD 等神经退行性疾病中的作用机制尚未阐明。相信这些科学问题的解决, 将有助于加深对神经退行性疾病发病

机制的认识, 并为中枢神经系统疾病治疗提供新启示。

[参 考 文 献]

- [1] Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35: 591-613
- [2] Dong X. Current strategies for brain drug delivery. *Theranostics*, 2018, 8: 1481-93
- [3] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*, 2015, 163: 1064-78
- [4] Heymans M, Figueiredo R, Dehouck L, et al. Contribution of brain pericytes in blood-brain barrier formation and maintenance: a transcriptomic study of cocultured human endothelial cells derived from hematopoietic stem cells. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17: 48
- [5] Abbott NJ. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation. *Cell Mol Neurobiol*, 2005, 25: 5-23
- [6] Stewart PA. Endothelial vesicles in the blood-brain barrier: are they related to permeability? *Cell Mol Neurobiol*, 2000, 20: 149-63
- [7] Benmimoun B, Papastefanaki F, Périchon B, et al. An original model of brain infection identifies the hijacking of host lipoprotein import as a bacterial strategy for blood-brain barrier crossing. *Nat Commun*, 2020, 11: 6106
- [8] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12: 723-38
- [9] Montagne A, Zhao Z, Zlokovic BV. Alzheimer's disease: a matter of blood-brain barrier dysfunction? *J Exp Med*, 2017, 214: 3151-69
- [10] Cooper I, Last D, Guez D, et al. Combined local blood-brain barrier opening and systemic methotrexate for the treatment of brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35: 967-76
- [11] Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiol Rev*, 2019, 99: 21-78
- [12] Contreras EG, Glavic Á, Brand AH, et al. The serine protease homolog, scarface, is sensitive to nutrient availability and modulates the development of the *Drosophila* blood-brain barrier. *J Neurosci*, 2021, 41: 6430-48
- [13] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 2013, 19: 1584-96
- [14] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, 2011, 146: 873-87
- [15] Hübner K, Cabochette P, Diéguez-Hurtado R, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates VE-cadherin-mediated anastomosis of brain capillaries by counteracting S1pr1 signaling. *Nat Commun*, 2018, 9: 4860
- [16] Wang Y, Rattner A, Zhou Y, et al. Norrin/Frizzled4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. *Cell*, 2012, 151: 1332-44
- [17] Wang Y, Cho C, Williams J, et al. Interplay of the Norrin and Wnt7a/Wnt7b signaling systems in blood-brain barrier and blood-retina barrier development and maintenance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E11827-36
- [18] Daneman R, Agalliu D, Zhou L, et al. Wnt/ β -catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 641-6
- [19] Zhou Y, Wang Y, Tischfield M, et al. Canonical WNT signaling components in vascular development and barrier formation. *J Clin Invest*, 2014, 124: 3825-46
- [20] Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Pericyte-specific expression of PDGF β receptor in mouse models with normal and deficient PDGF β receptor signaling. *Mol Neurodegener*, 2010, 5: 32
- [21] Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*, 2014, 509: 507-11
- [22] Daneman R, Zhou L, Kebede AA, et al. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*, 2010, 468: 562-6
- [23] Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*, 2010, 468: 557-61
- [24] Alvarez JI, Dodelet-Devillers A, Kebir H, et al. The Hedgehog pathway promotes blood-brain barrier integrity and CNS immune quiescence. *Science*, 2011, 334: 1727-31
- [25] Li Y, Wei JY, Liu H, et al. An oxygen-adaptive interaction between SNHG12 and occludin maintains blood-brain barrier integrity. *Cell Rep*, 2022, 39: 110656
- [26] Wan T, Zhu W, Zhao Y, et al. Astrocytic phagocytosis contributes to demyelination after focal cortical ischemia in mice. *Nat Commun*, 2022, 13: 1134
- [27] Winkler EA, Nishida Y, Sagare AP, et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculoneuronal dysfunction and degeneration. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 521-30
- [28] Kim H, Leng K, Park J, et al. Reactive astrocytes transduce inflammation in a blood-brain barrier model through a TNF-STAT3 signaling axis and secretion of alpha 1-antichymotrypsin. *Nat Commun*, 2022, 13: 6581
- [29] Stewart PA, Wiley MJ. Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: a study using quail-chick transplantation chimeras. *Dev Biol*, 1981, 84: 183-92
- [30] Lee SW, Kim WJ, Choi YK, et al. SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nat Med*, 2003, 9: 900-6
- [31] Wosik K, Cayrol R, Dodelet-Devillers A, et al. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci*, 2007, 27: 9032-42
- [32] Milsted A, Barna BP, Ransohoff RM, et al. Astrocyte cultures derived from human brain tissue express angiotensinogen mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87: 5720-3
- [33] Igarashi Y, Utsumi H, Chiba H, et al. Glial cell line-

- derived neurotrophic factor induces barrier function of endothelial cells forming the blood-brain barrier. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 261: 108-12
- [34] Sobue K, Yamamoto N, Yoneda K, et al. Induction of blood-brain barrier properties in immortalized bovine brain endothelial cells by astrocytic factors. *Neurosci Res*, 1999, 35: 155-64
- [35] Prager B, Spampinato SF, Ransohoff RM. Sphingosine 1-phosphate signaling at the blood-brain barrier. *Trends Mol Med*, 2015, 21: 354-63
- [36] Yao Y, Chen ZL, Norris EH, et al. Astrocytic laminin regulates pericyte differentiation and maintains blood brain barrier integrity. *Nat Commun*, 2014, 5: 3413
- [37] Dai J, Cimino PJ, Gouin KH, et al. Astrocytic laminin-211 drives disseminated breast tumor cell dormancy in brain. *Nat Cancer*, 2022, 3: 25-42
- [38] Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke Vasc Neuro*, 2018, 4: 78-82
- [39] Segarra M, Aburto MR, Cop F, et al. Endothelial Dab1 signaling orchestrates neuro-glia-vessel communication in the central nervous system. *Science*, 2018, 361: eaa02861
- [40] Su Y, Wang X, Yang Y, et al. Astrocyte endfoot formation controls the termination of oligodendrocyte precursor cell perivascular migration during development. *Neuron*, 2023, 111: 190-201.e8
- [41] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature*, 2012, 485: 512-6
- [42] Janzer RC, Raff MC. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature*, 1987, 325: 253-7
- [43] Smith BC, Tinkey RA, Shaw BC, et al. Targetability of the neurovascular unit in inflammatory diseases of the central nervous system. *Immunol Rev*, 2022, 311: 39-49
- [44] Niu J, Tsai HH, Hoi KK, et al. Aberrant oligodendroglial-vascular interactions disrupt the blood-brain barrier, triggering CNS inflammation. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 709-18
- [45] Yang Y, Higashimori H, Morel L. Developmental maturation of astrocytes and pathogenesis of neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord*, 2013, 5: 22
- [46] Feng S, Zou L, Wang H, et al. RhoA/ROCK-2 pathway inhibition and tight junction protein upregulation by catalpol suppresses lipopolysaccharide-induced disruption of blood-brain barrier permeability. *Molecules*, 2018, 23: 2371
- [47] Liu H, Wei JY, Li Y, et al. Endothelial depletion of Atg7 triggers astrocyte-microvascular disassociation at blood-brain barrier. *J Cell Biol*, 2023, 222: e202103098
- [48] Kisler K, Nelson AR, Montagne A, et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 419-34
- [49] Lee HG, Wheeler MA, Quintana FJ. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 339-58
- [50] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 312-25
- [51] Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astroglia. *J Neurosci*, 2012, 32: 6391
- [52] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids CNS axon regeneration. *Nature*, 2016, 532: 195-200
- [53] Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation. *Neuron*, 2020, 108: 608-22
- [54] Hasel P, Liddelow SA. Astrocytes. *Curr Biol*, 2021, 31: R326-7
- [55] Qian K, Jiang X, Liu ZQ, et al. Revisiting the critical roles of reactive astrocytes in neurodegeneration. *Mol Psychiatry*, 2023, 28: 2697-706
- [56] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541: 481-7
- [57] Lau SF, Cao H, Fu AKY, et al. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 25800-9
- [58] Lawrence JM, Schardien K, Wigdahl B, et al. Roles of neuropathology-associated reactive astrocytes: a systematic review. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11: 42
- [59] Reichenbach N, Delekate A, Plescher M, et al. Inhibition of Stat3-mediated astroglia ameliorates pathology in an Alzheimer's disease model. *EMBO Mol Med*, 2019, 11: e9665
- [60] Zhang Y, Meng T, Chen J, et al. miR-21a-5p promotes inflammation following traumatic spinal cord injury through upregulation of neurotoxic reactive astrocyte (A1) polarization by inhibiting the CNTF/STAT3/Nkrf pathway. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2795-810
- [61] Yun SP, Kam TI, Panicker N, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nat Med*, 2018, 24: 931-8
- [62] Liu LR, Liu JC, Bao JS, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. *Front Immunol*, 2020, 11: 1024
- [63] Hu Y, Zhang M, Liu B, et al. Honokiol prevents chronic cerebral hypoperfusion induced astrocyte A1 polarization to alleviate neurotoxicity by targeting SIRT3-STAT3 axis. *Free Radic Biol Med*, 2023, 202: 62-75
- [64] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun*, 2019, 10: 5816
- [65] Jing Y, Ma R, Chu Y, et al. Matrine treatment induced an A2 astrocyte phenotype and protected the blood-brain barrier in CNS autoimmunity. *J Chem Neuroanat*, 2021, 117: 102004
- [66] Li M, Li Z, Yao Y, et al. Astrocyte-derived interleukin-15 exacerbates ischemic brain injury via propagation of cellular immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: E396-405
- [67] Lee GA, Lin TN, Chen CY, et al. Interleukin 15 blockade protects the brain from cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 562-70

- [68] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity*, 2017, 46: 957-67
- [69] Perez-Alvarez MJ, Wandosell F. Stroke and neuroinflammation: role of sexual hormones. *Curr Pharm Des*, 2016, 22: 1334-49
- [70] Song S, Huang H, Guan X, et al. Activation of endothelial Wnt/ β -catenin signaling by protective astrocytes repairs BBB damage in ischemic stroke. *Prog Neurobiol*, 2021, 199: 101963
- [71] Zhang Q, Liu C, Shi R, et al. Blocking C3d⁺/GFAP⁺ A1 astrocyte conversion with semaglutide attenuates blood-brain barrier disruption in mice after ischemic stroke. *Aging Dis*, 2022, 13: 943-59