

线粒体-内质网串扰在阿尔茨海默病小胶质细胞衰老中的作用

潘 佳¹, 刘传国^{2*}, 刘慧敏^{3*}

(1 山东中医药大学中医学院, 济南 250355; 2 山东中医药大学实验中心, 济南 250355; 3 山东中医药大学医学院, 济南 250355)

摘 要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种神经退行性疾病, 衰老是其主要危险因素。细胞衰老是一种与促炎症分泌体相关的永久性增殖停滞状态, 被认为是导致衰老和衰老相关疾病(包括AD)的重要原因。小胶质细胞(microglia, MG)作为大脑常驻免疫细胞, 其衰老是AD的重要致病因素, 并且已经在AD患者和AD动物模型的大脑中检测到衰老的MG。通过基因或药物去除衰老细胞可改善 β -淀粉样蛋白(A β)肽和tau蛋白诱导的神经病理变化, 并改善AD模型小鼠的学习记忆, 这表明细胞衰老在AD病理生理学中起着关键作用。影响MG衰老的因素众多, 主要包括DNA损伤、端粒缩短、氧化应激、炎症、线粒体功能障碍及代谢紊乱等。最新研究发现, 线粒体-内质网之间的信号串扰可能也是导致MG衰老的重要因素之一。线粒体与内质网密切接触的部位被称为线粒体相关膜(mitochondria-associated membrane, MAM)或线粒体-内质网接触位点(mitochondria-endoplasmic reticulum contact site, MERCS)。MAM作为一种动态结构, 参与脂质生物合成和运输、钙稳态、活性氧产生等过程, 在细胞衰老过程中起着重要作用。本文总结了这一领域的最新研究进展, 并讨论了线粒体-内质网串扰导致MG衰老可能是AD的潜在治疗靶点。

关键词: 阿尔茨海默病; 衰老; 细胞衰老; 小胶质细胞; 线粒体-内质网串扰

中图分类号: Q255; R749 文献标识码: A

The role of mitochondrial endoplasmic reticulum crosstalk in microglial senescence in Alzheimer's disease

PAN Jia¹, LIU Chuan-Guo^{2*}, LIU Hui-Min^{3*}

(1 College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2 Experimental Center of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3 College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease, and aging is its primary risk factor. Cellular senescence is a permanent state of proliferation arrest associated with pro-inflammatory cytokines, and it is regarded as a significant cause of aging and age-related diseases, including AD. Microglia (MG) are resident immune cells in the brain, and their aging is a crucial pathogenic factor in AD. Senescent MG have been detected in the brains of AD patients and animal models. Removing senescent cells via genetic or pharmacological approaches can alleviate the neuropathological changes induced by β -amyloid (A β) peptide and tau protein, and improve the learning and memory abilities of AD model mice, indicating that cellular senescence plays a key role in AD pathophysiology. There are numerous factors that influence the senescence of MG, primarily including DNA damage, telomere shortening, oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, and metabolic disorders. The latest research has discovered that signal crosstalk between mitochondria and endoplasmic reticulum (ER) may also be one of the important factors contributing to MG senescence. There is mutual crosstalk between mitochondria and ER, and the site of close contact is called the mitochondria-associated membrane (MAM) or mitochondria-ER contact site (MERCS). As a dynamic structure, MAM is involved in processes such as lipid biosynthesis and transport,

收稿日期: 2025-11-10; 修回日期: 2025-12-17

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202103070897); 国家自然科学基金项目(82474499)

*通信作者: E-mail: liuhm3009@163.com(刘慧敏); 60011973@sducm.edu.cn(刘传国)

calcium homeostasis, and reactive oxygen species production. Meanwhile, it is a key region that regulates processes including mitochondrial function, cellular calcium homeostasis, lipid metabolism, oxidative stress, and inflammatory signaling pathways, and is closely related to endoplasmic reticulum stress, and plays an important role in cellular senescence. In this review, we summarize the latest research progress in this field, and consolidate evidence indicating that the molecular mechanism of mitochondria-ER crosstalk drives MG senescence. In the end, we propose a novel therapeutic direction for AD caused by senescence based on targeting mitochondria-ER crosstalk to inhibit MG senescence.

Key words: Alzheimer's disease; senescence; cellular senescence; microglia; mitochondrial-endoplasmic reticulum crosstalk

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年痴呆症,是一种与衰老相关的神经退行性疾病^[1],临床表现为认知障碍、记忆力减退和精神异常等,严重威胁老年人健康,其主要病理特征是患者脑中出现由 β 淀粉样多肽(amyloid-beta, A β)组成的老年斑和Tau蛋白相关的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)的沉积^[2]。全世界有3 000多万人患有AD,且发病率随着年龄的增加呈指数增长。据估计,65岁后AD的发病率每5年翻一番,85岁及以上人口中有50%患有AD^[3]。AD发病机制复杂,准确的致病因素至今尚未明确。几十年的研究表明,其主要发病机制包括A β 蛋白异常沉积、Tau蛋白异常磷酸化、胆碱能系统异常和神经炎症。目前,针对以上发病机制的药物研发均以失败告终^[4]。因此,关注导致AD相关性衰老的机制显得尤为重要。

细胞衰老在驱动衰老方面起着关键作用,细胞衰老是一种永久性的细胞生长停滞状态,并伴随着细胞周期抑制蛋白p16^{INK4a}的表达升高和衰老相关 β 半乳糖苷酶(senescence-associated β -galactosidase, SA- β -GAL)活性的增强,以及一系列致病活性分子的分泌,如衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。小胶质细胞(microglia, MG)作为中枢神经系统常驻巨噬细胞,在正常生理状态下发挥免疫监视、清除和组织修复的作用,与大脑神经炎症调控密切相关^[5]。在AD中衰老的MG呈现出表型和功能的改变,如端粒缩短、胞体形态变大、突触变短,呈现“营养不良”表型;衰老过程中MG功能发生改变,如过度增殖和持续激活,导致其吞噬作用减弱,并产生大量促炎细胞因子、趋化因子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、生长因子及蛋白水解酶,从而加剧大脑神经炎症、促进衰老^[6]。最新研究证实,线粒体-内质网(endoplasmic reticulum, ER)之间的分子串扰能够驱动细胞衰老且与AD发病相关^[7]。因此,线粒体-ER之间的串扰可能是导致MG衰老的重要因素之一。

线粒体和ER是真核细胞内的关键细胞器。线粒体是细胞内的能量中心,它们不仅提供细胞所需的能量,还参与细胞的代谢和信号转导。ER则是细胞内的重要蛋白质合成和折叠机构,并参与钙离子的调节和细胞应激反应^[8]。线粒体-ER之间的串扰可以影响细胞的代谢和信号转导,从而影响MG的功能和结构。本文介绍了细胞衰老和小胶质细胞衰老与AD的联系;基于线粒体-ER互作和细胞衰老都参与AD相关病理,总结了线粒体-ER串扰分子机制驱动小胶质细胞衰老的证据;最后,提出了靶向线粒体-ER串扰抑制小胶质细胞衰老治疗AD的新方向。

1 细胞衰老与AD

20世纪60年代, Hayflick和Moorhead首次描述了细胞衰老^[9],他们观察到体外培养的细胞在有限数量的复制循环后便终止增殖,即以永久性增殖停滞为显著特征,被称为复制性衰老。除复制性衰老外,还有一系列应激因素导致的细胞过早衰老,即指细胞尚未达到复制衰老对应的Hayflick极限便提前进入衰老状态,衰老进程显著加快。这些应激包括内源性和外源性的,如ROS产生的氧化应激、基因毒性应激和癌基因的过度激活等。细胞衰老是一种永久性的细胞周期停滞状态,并伴有细胞衰老的有效生物标志物细胞周期抑制蛋白p16^{INK4a}的表达上调和SA- β -GAL活性的显著升高^[10]。衰老细胞还表现出基因表达的变化,并分泌大量趋化因子、细胞因子、生长因子和蛋白酶等炎症介质,这些被称为SASP。端粒缩短^[11]、线粒体功能障碍^[12]、DNA损伤、癌基因激活^[13]、炎症^[14]和代谢功能障碍^[15]都能驱动细胞进入衰老状态(图1)。同样,在AD中也发现了细胞的衰老。

在AD患者和过表达A β 或tau蛋白的模型小鼠的大脑组织中检测到衰老的细胞,且在AD模型小鼠中去除衰老细胞显著降低了A β 负荷和tau病变,并改善

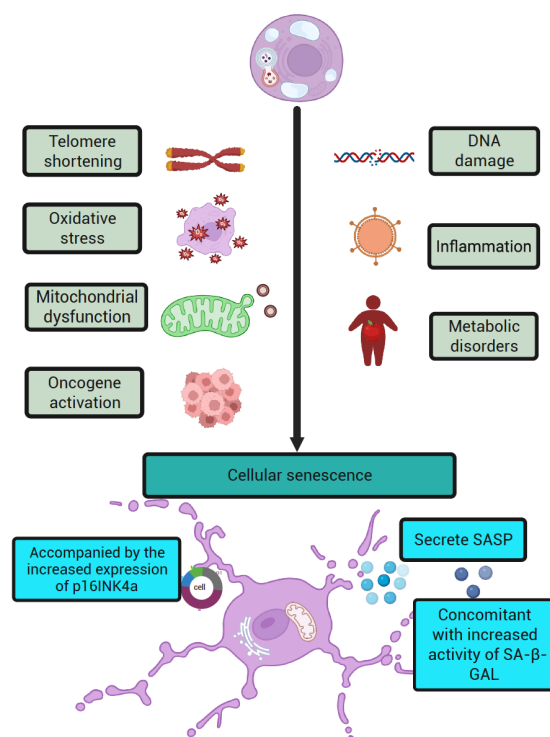


图1 细胞衰老的原因

细胞衰老的原因可分为内源性与外源性两类,主要包括氧化应激、基因毒性、癌基因过度激活、炎症反应及代谢障碍等;与此同时,细胞衰老还伴随细胞周期抑制蛋白p16^{INK4a}的表达上调、SA-β-GAL活性的显著升高,以及大量衰老相关分泌表型(SASP)物质的分泌。

Figure 1 Causes of cellular senescence

The causes of cellular senescence can be endogenous and exogenous, including oxidative stress, genotoxicity, excessive activation of oncogenes, inflammatory responses, and metabolic disorders, among others. Meanwhile, cellular senescence is also accompanied by increased expression of p16^{INK4a}, a significant increase in SA-β-GAL activity, and the secretion of a large number of SASP.

了记忆障碍^[16]。此外,AD的核心病理因素Aβ斑块和tau蛋白也是细胞衰老的诱因^[17]。因此,细胞衰老介导了Aβ和tau蛋白病变诱导的AD神经病理生理学,且衰老的细胞也促进了Aβ和tau蛋白的病理变化。

AD脑组织中存在衰老的脑细胞,如星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元和内皮细胞,并表达高水平的衰老相关蛋白和细胞周期抑制因子,如p16、p53和p21^[18],说明细胞衰老在AD病理生理中发挥作用。脑细胞的衰老容易引发大脑神经炎症,已发现衰老的星形胶质细胞和小胶质细胞广泛存在于AD大脑中,并伴有SA-β-GAL活性升高及细胞形态异常。通过激活p38/MAPK和NF-κB信号通路,这些衰老细胞分泌如IL-6、IL-1β、TNF-α、趋化因子和ROS等,并诱导邻近细胞衰老^[19]。因此,清除衰老的脑细胞有利于减轻大脑神经炎症,减缓衰老

进程。

2 小胶质细胞衰老与AD

MG约占神经胶质细胞总量的20%。MG通过吞噬Aβ、分泌促炎(M1)和抗炎(M2)两种炎症因子在维持神经元功能、稳态和存活方面发挥重要作用^[20]。衰老大脑中MG通常可见突起脱节、缩短、结节与串珠样变形、球状结构形成伴细胞质碎裂,被描述为“营养不良型MG”^[21]。MG的衰老除了形态改变,还伴随着端粒缩短、细胞衰老生物标志物增加和脂褐素积累、SASP分泌、DNA损伤及功能改变^[18]。

营养不良型MG可能是疾病相关MG的一种形态。Shahidehpour等^[21]在AD中观察到营养不良型MG数量增多,在没有神经退行性病变的情况下,只有有限的证据表明营养不良型MG随着年龄的增长而增加。在海马CA1区,就占MG总数的百分比而

言,仅肥大形态的MG占比随年龄增长而增加,而在新大脑皮层的灰质中,营养不良形态的MG占比随年龄增长呈适度上升趋势。这表明营养不良MG的分布可能具有区域性特征^[22]。这些发现对于未来研究该疾病起到缩小研究范围、明确分类标准、提示区域差异的作用。

在衰老和AD中,大量铁蛋白在营养不良型MG内富集^[22],这一现象被认为是驱动MG衰老的关键分子机制。铁超载使MG呈现衰老表型,游离铁通过Fenton反应产生大量ROS,进而诱导氧化损伤,而MG能够将游离铁隔离在其胞内生成的铁蛋白分子中,从而帮助减轻铁介导的神经元氧化损伤。虽然MG这种功能对神经元具有保护作用,但它也可能对MG自身产生有害影响,并导致其遭受氧化损伤,表现为营养不良状态^[23]。AD患者大脑中同时含有大量铁元素,且AD大脑中的铁稳态与MG营养不良有关,大量的铁积累驱动A β 沉积,诱导营养不良表型MG进一步活化,并向促炎M1表型偏移,加剧神经毒性,驱动AD病理改变^[24]。由此可知,铁稳态失衡导致氧化应激,进而引起MG异常,加剧AD进程,而MG铁蛋白兼具神经保护和自身损伤的作用,但其从保护转向损伤对应的胞内铁蛋白临界富集阈值尚未明确,且不同脑区的铁含量差异是否影响该阈值尚未给出明确证明,这给未来量化研究铁蛋白富集的功能阈值与脑区域差异提供了方向。

MG持续增殖是AD的一个特征。在APP/PS1小鼠模型中,可观察到MG早期且持续激活表型,这种激活状态与慢性炎症、神经保护功能丧失和神经退行性病变的易感性增加有关^[25]。在激活过程中,衰老的MG更易通过分泌促炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)、趋化因子、ROS、生长因子和蛋白水解酶等SASP分子,诱发炎症微环境,并诱导邻近细胞衰老,这可能是大脑神经变性的重要原因^[19]。在衰老过程中,激活的MG代谢模式从以静息状态下线粒体氧化磷酸化为主转向以糖酵解为主,显著上调促炎相关免疫分子的表达,加剧慢性炎症微环境;更重要的是,当MG过度激活时,其吞噬功能减弱,ROS生成增加,角色从神经保护转向神经毒性,导致神经元功能受损,进而加剧AD的疾病进程^[26]。这表明功能转换后的MG可能是AD病理进程中的核心节点,为未来靶向调控提供了机制依据。

另一方面,衰老MG的脂质代谢异常和吞噬功能

受损。CD36作为调控巨噬细胞脂质吞噬代谢的重要蛋白,在衰老的MG中表达显著减少^[27]。此外,MG衰老与脂滴(lipid droplets, LDs)的过度积聚密切相关,这类细胞被称为“脂滴积累性小胶质细胞”(LDAM)。随着年龄的增长,这些MG会逐渐积累LDs,不仅导致吞噬功能受损,还会产生大量ROS,释放促炎细胞因子,引发神经炎症和衰老相关的神经变性,与神经退行性疾病的发生密切相关^[28]。研究发现,中年Gm^{-/-}小鼠表现出额颞叶痴呆的关键特征,如神经炎症,其含LDs的MG数量是野生型小鼠的两倍。另外,高表达LDs的Gm^{-/-} MG在转录和功能特征上与老年小鼠的LDAM相似。这表明LDs积聚可能是驱动MG衰老的关键病理因素,而神经炎症又会进一步促进老年大脑中LDs的形成。AD作为一种与衰老相关的神经退行性疾病,神经炎症是其重要的病理机制,LDAM或许通过维持有害状态推动神经炎症和神经变性,最终参与AD的发病过程。深入剖析MG衰老的机制,有利于揭示衰老诱发AD的病理环节,为AD的治疗拓宽新的思路。

3 线粒体-内质网互作调控MG衰老的核心机制

3.1 调控钙转运与激活

近年来的研究表明,钙及钙信号已被确认为细胞衰老进程中关键的效应因子与调节因子^[29]。MG是电不可兴奋的,与其他胶质细胞相似,其细胞器内含有大量钙离子,钙信号系统有多种钙信号转导分子参与,包括钙通道、钙结合蛋白、钙调节酶和转录因子等,MG产生钙信号的基本机制依赖于胞浆内钙内流和内质网细胞间钙释放^[30]。老年小鼠脑内斑块附近肥大、阿米巴样形态的MG比例显著升高,可达80%,且这类细胞表现出明显的钙瞬变现象^[31]。

3.1.1 MERCs介导MG钙转运驱动细胞周期停滞

线粒体-内质网接触位点(mitochondria-endoplasmic reticulum contact site, MERCs)参与细胞信号转导,包括钙向线粒体的转移,线粒体钙有助于线粒体生物能量的调节^[32]。线粒体钙水平升高可以诱导ROS产生,当ROS大量积累时,会导致氧化应激从而造成DNA损伤,最终加速MG衰老的进程^[33]。线粒体和ER之间的强制接触会促使线粒体钙积累和ROS积聚,从而诱导p53依赖性细胞周期停滞,加速MG衰老进程^[8]。此外,体内实验证实^[34],钙离子通道蛋白ITPR2敲除小鼠表现出衰老改善表

型,同时体内外敲除ITPR2可减少线粒体与ER之间的接触频次,进而发挥改善衰老的作用。由此可见,钙信号是调控MG衰老的核心调控轴,MERCS则是串联钙信号、ROS稳态与细胞衰老进程的关键传导通路,敲除钙通道蛋白ITPR2可显著逆转细胞衰老表型,该靶点的确证为MG衰老的靶向干预明确了具体分子方向。

3.1.2 钙超载诱导MG过度激活

钙离子能够影响MG的持续激活,且对SASP具有调节作用。MG的持续激活和SASP的分泌使大脑处于炎症环境,致使MG长期处于慢性低度炎症状态,进而加速其过早衰老。钙超负荷引发的下游分子效应,在很大程度上取决于钙离子的输送形式^[35]。具体而言,钙离子参与调控促炎细胞因子的产生,一方面直接促进IL-1 α 生成,另一方面间接诱导IL-6、IL-8等SASP细胞因子的表达释放^[36]。细胞内钙浓度升高会激活钙依赖的钙蛋白酶,促进该酶对IL-1 α 前体的分解,从而上调下游SASP细胞因子的表达。此外,SASP的组分和调节因子可能受钙调蛋白的调控。钙介导的钙调蛋白与IL-1 β 前体的相互作用可促进IL-1 β 的分泌和加工^[37,38]。钙调蛋白还能够与雷帕霉素复合物1(mechanistic target of rapamycin complex-1, mTORC1)结合并刺激其激酶活性^[38]。由此可见,钙及其下游因子通过多条途径影响MG衰老进程。

综上所述,MG衰老可能是线粒体和ER强制接触,导致钙离子过载,引发ROS过度累积、氧化应激、DNA损伤和p53依赖性细胞周期停滞。此外,钙离子影响MG的激活并对SASP具有调节作用。因此,合理调控线粒体-ER之间的接触距离,抑制钙离子过载有助于减缓MG的衰老。

3.2 调控线粒体功能

线粒体作为细胞的供能中心,在能量代谢和介导MG衰老进程中均发挥关键作用,并且线粒体功能障碍和MG的衰老存在密切关联。

3.2.1 MERCS调控线粒体动力学

衰老过程中线粒体发生形态改变,这是融合和裂变事件共同作用的结果^[39]。在生理条件下,融合和裂变之间的平衡调控线粒体功能和数量。然而,当线粒体能量状态发生改变时,必须调节融合或裂变事件,以分离受损的线粒体使线粒体功能达到最大化,从而预防细胞变性和衰老。研究发现参与线粒体裂

变和融合的蛋白质在MAM中显著富集^[40]。此外,在MERCS中发现了一种参与招募关键裂变蛋白的线粒体适配器Drp1(dynamin-related protein-1)^[41]。MERCS可直接参与线粒体裂变的初始步骤,通过包裹线粒体并启动裂变所需的线粒体收缩,促进线粒体外膜上Drp1的募集。ER结合蛋白INF2(inverted formin-2)的过度表达是Drp1募集蛋白引发线粒体分裂的关键因素^[42]。因此,线粒体-ER之间的接触对于调节线粒体裂变和维持线粒体功能稳态具有重要作用。

3.2.2 线粒体功能障碍引发能量代谢紊乱推动MG衰老

线粒体功能障碍是细胞衰老的标志性特征。ER和线粒体的过度应激最终使线粒体功能下降^[43]。一方面,线粒体功能障碍促使细胞内ROS水平升高,进而导致氧化损伤,并通过p38 MAPK信号通路激活NF- κ B转录因子,从而调控SASP相关细胞因子的转录与分泌,进一步推动MG的衰老进程。另一方面,在正常情况下,MG通过氧化磷酸化产生大量ATP,而在衰老的MG中,氧化磷酸化和糖酵解的速率均降低^[44]。此外,在衰老过程中,线粒体功能障碍使MG的代谢模式从氧化磷酸化转变为糖酵解,降低了ATP的生成速率,导致能量代谢紊乱^[27],进一步导致MG的衰老。通过敲低NAD⁺降解酶CD38,可以有效改善BV2细胞的线粒体功能和能量代谢紊乱状况,而CD38的过表达进一步加剧经A β ₁₋₄₀诱导损伤的BV2细胞的线粒体功能与能量代谢障碍^[45]。因此,线粒体-ER过度应激导致的线粒体功能障碍与MG衰老密切相关,通过纠正线粒体-ER的过度应激从而改善线粒体功能障碍和能量代谢紊乱,可以进一步减缓MG衰老的进程。

综上所述,MERCS通过募集裂变/融合相关蛋白,直接参与线粒体裂变的早期启动过程,对维持线粒体功能稳态至关重要。同时,ER与线粒体过度应激通过激活SASP及引发能量代谢紊乱,导致线粒体功能异常,驱动MG衰老。由此可知,MERCS功能异常是线粒体动力学失衡的重要诱因,而敲低CD38可有效改善线粒体功能与能量代谢紊乱,这提示纠正MERCS过度应激、调控CD38-NAD⁺通路是减缓MG衰老的有效途径。但是,现有证据多为相关性描述,缺乏靶向干预MERCS核心分子后线粒体功能与MG衰老表型同步逆转的体内外实验证据,且

CD38对线粒体功能的调控仅在BV2细胞中得到验证,缺乏动物模型的在体验证。这也是未来进一步解析MERCS调控线粒体动力学及功能的分子机制的方向。

3.3 调控炎症信号通路

线粒体与内质网之间的相互串扰与神经炎症密切相关,两者间串扰失衡会引发强烈的炎症反应,驱动MG衰老进而加重AD。MERCS作为线粒体与内质网交互的核心结构,可通过激活多条下游炎症信号通路,介导小胶质细胞SASP分泌与神经炎症进展。

MERCS数量随线粒体-内质网耦联增强而升高,继而激活NF- κ B转录因子,靶向激活SASP促炎组分并驱动SASP整体水平上调^[46](图2)。当采用合成接头分子如FKBP12-FRB人为增强线粒体和内质网之间的接触使MERCS数量增加时,敲低NF- κ B家族成员RelA虽未恢复细胞增殖停滞,但逆转了表达该接头分子的细胞中IL-8和IL-1 β 的诱导表达,而C-C基序趋化因子配体3(C-C motif chemokine ligand-3, CCL3)的诱导表达并未因此回落,这表明接头分子诱导的促炎性SASP部分受NF- κ B激活的调节^[38]。MG中NF- κ B活化可触发多种促炎介质的释放,而DA-9805可通过抑制脂多糖刺激的MG中NF- κ B的活化,进而抑制IL-1 α 、IL-6、TNF及一氧化氮的产生^[45]。因此,减少MERCS数量可能抑制NF- κ B激活,从而减少MG的SASP。此外,SASP也受Notch等信号通路的调控,其具体作用机制有待进一步研究。

NLRP3炎症小体主要在巨噬细胞中表达。在非活性状态下,NLRP3定位于ER膜和细胞质;激活时,则共同定位至MAM^[47]。MERCS构成了参与促炎反应的信号平台,其接触增加所产生的ROS可促进NLRP3炎症小体的激活,当NLRP3炎症小体持续刺激时,会引发AD^[48]。NLRP3还能够调控SASP的产生^[49]。综上,MERCS增多可通过激活NLRP3炎症小体调控SASP生成(图2)。由此可见,通过控制MERCS的数量来调控NLRP3炎症小体的激活,有助于减少SASP及全身炎症反应,进而延缓MG的衰老进程。

雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一个关键的调节因子,通过整合多种环境信号来控制基本的细胞功能,如蛋白质合成、细胞生长、存活和凋亡^[50]。mTOR失调与一系列人类疾病的发生和进展有关,包括衰

老过程。雷帕霉素是一种有效的SASP抑制剂,mTORC1调控SASP的过程与ER和线粒体功能密切相关^[51,52]。雷帕霉素可显著降低IL-6和其他SASP相关细胞因子的mRNA水平,同时能选择性地抑制膜结合细胞因子IL-1A的翻译过程,IL-1A表达下降能够抑制NF- κ B转录活性,进而抑制绝大部分NF- κ B依赖性SASP组分的表达与分泌^[53]。mTOR复合物介导IL-1 α 的翻译调控且定位于MERCS,是IL-1 α 蛋白合成的关键调控因子^[54]。MERCS作为胞内钙信号的活跃区域,其钙离子可以激活mTOR^[55]。由此可见,在MG衰老过程中,MERCS通过调控钙信号激活mTOR,进而调控SASP表达与分泌,因此,mTOR有望成为改善MG衰老与AD病理的潜在靶点。

3.4 调控脂质代谢

脂质作为细胞的重要组成部分,在维持细胞膜结构与功能、参与能量代谢及信号转导等方面发挥关键作用。线粒体与内质网可对脂质的合成、代谢及运输过程进行调控。线粒体是功能性脂质储存与氧化分解的核心调控细胞器,而细胞脂质储存与氧化的调节对于维持细胞能量稳态及保障细胞健康至关重要^[56]。因此,线粒体与内质网的功能障碍会引发脂质运输紊乱及LDs聚集,进而影响MG的功能与代谢,最终加剧衰老进程。

3.4.1 MERCS对脂质稳态的影响与MG衰老

LDs与线粒体可形成接触型多聚复合物,该复合物定位于脂滴-线粒体-内质网三者的交界区域,介导脂肪酸转运,促进脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化^[57],是维持细胞脂质稳态与能量平衡的重要结构基础。研究发现,ESYT1(扩展突触结合蛋白1)、ESYT2或VAPB(囊泡相关膜蛋白B)的缺失会限制LDs衍生的脂肪酸的氧化,导致三羧酸循环代谢物耗尽、细胞脂质组重塑,并诱导脂毒性应激,进而推动MG衰老进程^[57]。但目前无法证实上述蛋白质是否为复合物的核心组成部分,且三者之间的相互作用仍缺乏系统解析,未来应进一步探究该复合物及其关键分子在MG脂质代谢及衰老进程中的特异性作用。

3.4.2 线粒体、内质网对LDs的调控

线粒体和内质网的功能与LDs密切相关。LDs起源于ER,且与ER联系密切,二者之间的连接有利于脂质和蛋白质的交换。作为细胞代谢的主要调节因子,LDs在能量稳态中起着重要作用。它们也是

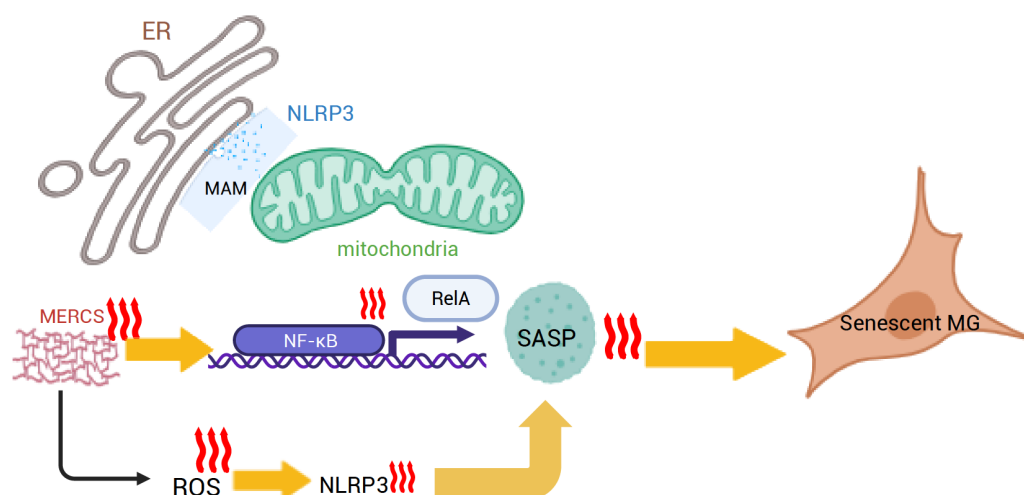


图2 部分炎症信号通路和MG的关系

NLRP3激活后定位于MAM,内质网与线粒体接触位点(MERCS)引发活性氧(ROS)产生,ROS激活NLRP3炎性小体,NLRP3进而调控SASP;NF-κB调节SASP的产生,进而导致小胶质细胞进入衰老状态。

Figure 2 Relationships between partial inflammatory signaling pathways and MG

NLRP3 is localized to the MAM upon activation. MERCs triggers the production of ROS to activate NLRP3, and NLRP3 further regulates the SASP. NF-κB regulates the production of SASP to cause microglia to enter a senescent state.

细胞应激反应的关键构成部分,因为应激细胞中的LDs有助于维持能量和氧化还原稳态,并通过将有毒脂质隔离到其中性脂质核心,防止脂毒性的产生^[58]。衰老的MG内LDs大量积累,LDs的过度聚集会导致细胞吞噬功能下降,同时产生高水平的ROS和炎性细胞因子,进而引发细胞衰老^[28]。但LDs过度集聚驱动MG衰老,还是MG衰老诱导脂质代谢紊乱导致LDs积累尚未明确,未来研究可以结合AD模型与正常衰老模型,验证LDs过度集聚与MG衰老的因果关系。

3.5 关联内质网应激

内质网是细胞内蛋白质折叠的关键场所,它能确保蛋白质正确折叠并获得必要修饰,进而使其具备应有的生物功能。不过,当内质网中错误折叠的蛋白质不断累积、分泌负荷增大,或是存在突变蛋白时,蛋白质的折叠需求会超出内质网的处理能力,由此引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS持续存在会导致细胞功能障碍甚至死亡,这对AD的病理进程具有重要影响^[59,60]。

3.5.1 MERCs异常诱发ERS

ERS与线粒体-内质网相互作用密切相关。研究发现,参与蛋白质折叠的多种内质网伴侣蛋白,包括钙联蛋白(Calnexin)、钙网蛋白(Calreticulin)和

Sigma-1受体(Sig-1R)定位于MAM^[61,62]。PERK(蛋白激酶R样内质网激酶)也被证明存在于MAM中,且其功能独立于激酶活性^[63]。Mfn2(线粒体融合蛋白2)作为PERK的上游调节因子,在Mfn2缺乏的细胞中诱导ERS,导致广泛的内质网扩张和PERK的过度激活,进而使ROS产生增加,引发线粒体钙超载以及线粒体形态和功能的损害。

此外,系链蛋白VAPB可以与位于内质网的转录因子ATF6(activating transcription factor 6)相互作用,参与调节内质网稳态和内质网应激相关转录通路。ATF6是未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)通路中的关键分子,可以减轻早期ERS并在多个层面保护神经元^[64]。如果UPR不能有效降低内质网中未折叠蛋白质的负载,且UPR信号持续激活,则可能引发程序性细胞死亡^[65]。因此,以ATF6作为靶点进行AD治疗可能成为新的研究方向。

3.5.2 ERS调控SASP分泌推动MG衰老

ERS与MG衰老存在关联,ERS会诱导MG的持续激活,进而导致吞噬功能受损并引发炎症反应,最终对细胞衰老进程产生影响。衰老的MG表现出ERS水平升高,异常活化的ERS作为上游信号激活NF-κB与NLRP3炎性小体,在MG衰老相关炎症应答

中发挥关键调控作用^[61]。而NF- κ B与NLRP3炎性小体可通过部分调控MG中的SASP,促进促炎细胞因子生成,进而引发神经炎症并加速衰老进程^[66],形成恶性循环。然而,ERS是细胞普遍存在的应激反应,目前MG中ERS驱动衰老的特异性分子机制仍不明确。

4 总结与展望

综上所述,线粒体和内质网依靠MERCS形成结构与功能耦联,借助多条信号通路对MG的衰老进程进行调控:(1)影响细胞内钙离子转运和激活,致使MG内钙离子超载,导致其过度激活,引发氧化应激反应和细胞周期停滞;(2)对线粒体功能进行调控,导致能量代谢发生改变;(3)对炎症信号通路进行调控,进而调控SASP和炎症反应;(4)对脂质代谢紊乱进行调控;(5)与ERS存在密切关联。线粒体-内质网串扰通过调控MG衰老进程,联动机体衰老,推动AD的病程不断进展。因此,合理调控线粒体和内质网之间的接触频率、距离和物质转运,从而影响MG内钙离子转运、能量代谢、脂质稳态、炎症反应和内质网应激,能够有效减缓MG的衰老,并进一步减缓因衰老导致的AD病程。

MERCS是调控细胞钙稳态、脂质代谢和氧化应激等过程的关键区域。MERCS间的多个系链蛋白和钙通道在细胞衰老中发挥重要作用,而在小胶质细胞中针对这方面的研究尚显不足。Mfn2作为MERCS系链蛋白,能够调控钙转移和线粒体自噬,还可以调控MG激活。但现有研究尚未证实Mfn2与衰老MG中p16^{INK4a}等衰老标志物的关联。此外,Mfn2调控衰老MG从稳态表型向促炎表型转化的具体分子机制,也有待更深入的研究。VAPB作为MERCS的关键蛋白,能与ESYT1形成复合体,调控脂肪酸转运与脂质代谢,间接影响炎症反应,衰老MG普遍伴随炎症失调和脂质代谢异常现象,现阶段尚未明确VAPB经由MERCS介导的脂质转运通路调控MG衰老相关炎症。同时,ESYT1缺失引起的脂质代谢异常是否损害MG的吞噬功能,也缺乏研究证实。除脂质代谢外,Itpr2介导的钙离子转运也是调控细胞衰老的关键环节,但该分子在MG衰老中的作用机制尚不明确。AD的发生发展与机体衰老高度相关,MG衰老是驱动AD病理进展的重要诱因。因此,未来研究可聚焦在系链蛋白和钙离子通

道,靶向干预MG衰老,进而为AD衰老相关致病环节提供新的治疗方案。

参考文献

- [1] Liu R. Aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 1989.
- [2] Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell*, 2025, 16: 83–120.
- [3] Sara S, Eliezer M. Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21: 433–44.
- [4] Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2020, 6: e12050.
- [5] Gao C, Jiang J, Tan Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 359.
- [6] Wendimu MY, Hooks SB. Microglia phenotypes in aging and neurodegenerative diseases. *Cells*, 2022, 11: 2091.
- [7] Larrañaga-SanMiguel A, Bengoa-Vergniory N, Flores-Romero H. Crosstalk between mitochondria-ER contact sites and the apoptotic machinery as a novel health meter. *Trends Cell Biol*, 2025, 35: 33–45.
- [8] Zhao W, Sheng R. The correlation between mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and Ca²⁺ transport in the pathogenesis of diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46: 271–91.
- [9] Zglinicki Tv, Saretzki G, Ladhoff J, et al. Human cell senescence as a DNA damage response. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126: 111–7.
- [10] Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: markers of senescence prior to cell cycle arrest *in vitro* and *in vivo*. *Aging Cell*, 2021, 20: e13338.
- [11] Azarm K, Bhardwaj A, Kim E, et al. Persistent telomere cohesion protects aged cells from premature senescence. *Nat Commun*, 2020, 11: 3321.
- [12] Miwa S, Kashyap S, Chini E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*, 2022, 132: e158447.
- [13] Mitri DD, Alimonti A. Non-cell-autonomous regulation of cellular senescence in cancer. *Trends Cell Biol*, 2016, 26: 215–26.
- [14] Li X, Li C, Zhang W, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 239.

- [15] Shmulevich R, Krizhanovsky V. Cell senescence, DNA damage, and metabolism. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34: 324–34.
- [16] Rachmian N, Medina S, Cherqui U, et al. Identification of senescent, TREM2-expressing microglia in aging and Alzheimer's disease model mouse brain. *Nat Neurosci*, 2024, 27: 1116–24.
- [17] Singh M, Ali H, Jyothi SR, et al. Tau proteins and senescent cells: targeting aging pathways in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2024, 1844: 149165.
- [18] Dai L, Gao F, Wang Q, et al. Molecules of senescent glial cells differentiate Alzheimer's disease from ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94: 550–9.
- [19] Guerrero A, De Strooper B, Arancibia-Cárcamo IL. Cellular senescence at the crossroads of inflammation and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 2021, 44: 714–27.
- [20] Wolf SA, Boddeke HWGM, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 619–43.
- [21] Shahidehpour RK, Higdon RE, Crawford NG, et al. Dystrophic microglia are associated with neurodegenerative disease and not healthy aging in the human brain. *Neurobiol Aging*, 2021, 99: 19–27.
- [22] Maciel-Barón LÁ, Moreno-Blas D, Morales-Rosales SL, et al. Cellular senescence, neurological function, and redox state. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28: 1704–23.
- [23] Dusek P, Hofer T, Alexander J, et al. Cerebral iron deposition in neurodegeneration. *Biomolecules*, 2022, 12: 714.
- [24] Long H, Zhou Z, Cheng Y, et al. The role of microglia in Alzheimer's disease from the perspective of immune inflammation and iron metabolism. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 888989.
- [25] Koellhoffer EC, McCullough LD, Ritzel RM. Old maids: aging and its impact on microglia function. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 769.
- [26] Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2021, 107: 86–95.
- [27] Rawji KS, Young AMH, Ghosh T, et al. Niacin-mediated rejuvenation of macrophage/microglia enhances remyelination of the aging central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2020, 139: 893–909.
- [28] Marschallinger J, Iram T, Zardeneta M, et al. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain. *Nat Neurosci*, 2020, 23: 194–208.
- [29] Zhu K, Czarnecka-Herok J, Vernier M, et al. Regulation and role of calcium in cellular senescence. *Cell Calcium*, 2023, 110: 102701.
- [30] Lim D, Semyanov A, Genazzani A, et al. Calcium signaling in neuroglia. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2021, 362: 1–53.
- [31] Martin N, Bernard D. Calcium signaling and cellular senescence. *Cell Calcium*, 2018, 70: 16–23.
- [32] Giorgi C, Marchi S, Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 713–30.
- [33] Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death. *Cell Calcium*, 2018, 69: 62–72.
- [34] Ziegler DV, Vindrieux D, Goehrig D, et al. Calcium channel ITPR2 and mitochondria-ER contacts promote cellular senescence and aging. *Nat Commun*, 2021, 12: 720.
- [35] Shishkova D, Markova V, Markova Y, et al. Physiological concentrations of calcein particles trigger activation and pro-inflammatory response in endothelial cells and monocytes. *Biochemistry (Mosc)*, 2025, 90: 132–60.
- [36] Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Mol Cell*, 2016, 61: 654–66.
- [37] Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11: 872–84.
- [38] Li R, Xu J, Fu C, et al. Regulation of mTORC1 by lysosomal calcium and calmodulin. *Elife*, 2016, 5: e19360.
- [39] Wai T. Is mitochondrial morphology important for cellular physiology? *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35: 854–71.
- [40] Markovinov A, Greig J, Martín-Guerrero SM, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria signaling in neurons and neurodegenerative diseases. *J Cell Sci*, 2022, 135: jcs248534.
- [41] Yang S, Qin C, Hu Z, et al. Microglia reprogram metabolic profiles for phenotype and function changes in central nervous system. *Neurobiol Dis*, 2021, 152: 105290.
- [42] Zhang H, Zhao Y, Wang J, et al. FBXO7, a tumor suppressor in endometrial carcinoma, suppresses INF2-associated mitochondrial division. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 368.
- [43] Csordás G, Weaver D, Hajnóczky G. Endoplasmic reticulum-mitochondrial contactology: structure and signaling functions. *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 523–40.
- [44] Fan Y, Simmen T. Mechanistic connections between endoplasmic reticulum (ER) redox control and mitochondrial metabolism. *Cells*, 2019, 8: 1071.

- [45] Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 978–90.
- [46] Ferrand M, Kirsh O, Griveau A, et al. Screening of a kinase library reveals novel pro-senescence kinases and their common NF- κ B-dependent transcriptional program. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7: 986–1003.
- [47] Degechisa ST, Dabi YT, Gizaw ST. The mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes: a platform for the pathogenesis of inflammation-mediated metabolic diseases. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10: e647.
- [48] Tao S, Fan W, Liu J, et al. NLRP3 Inflammasome: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2023, 96: 1383–98.
- [49] Khilazheva ED, Mosiagina AI, Panina YA, et al. Impact of NLRP3 depletion on aging-related metaflammation, cognitive function, and social behavior in mice. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 16580.
- [50] Marafie SK, Al-Mulla F, Abubaker J. mTOR: its critical role in metabolic diseases, cancer, and the aging process. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 6141.
- [51] Herranz N, Gallage S, Mellone M, et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 1205–17.
- [52] Ling H, Gray CBB, Zambon AC, et al. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II δ mediates myocardial ischemia/reperfusion injury through nuclear factor- κ B. *Circ Res*, 2013, 112: 935–44.
- [53] Laberge R, Sun Y, Orjalo AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 1049–61.
- [54] Betz C, Stracka D, Prescianotto-Baschong C, et al. mTOR complex 2-Akt signaling at mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) regulates mitochondrial physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 12526–34.
- [55] Ito N, Ruegg UT, Takeda S. ATP-induced increase in intracellular calcium levels and subsequent activation of mTOR as regulators of skeletal muscle hypertrophy. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2804.
- [56] Veliova M, Petcherski A, Liesa M, et al. The biology of lipid droplet-bound mitochondria. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 108: 55–64.
- [57] Bezawork-Geleta A, Devereux CJ, Keenan SN, et al. Proximity proteomics reveals a mechanism of fatty acid transfer at lipid droplet-mitochondria- endoplasmic reticulum contact sites. *Nat Commun*, 2025, 16: 2135.
- [58] Choudhary V, Schneider R. A unique junctional interface at contact sites between the endoplasmic reticulum and lipid droplets. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 650186.
- [59] Ajoolabady A, Lindholm D, Ren J, et al. ER stress and UPR in Alzheimer's disease: mechanisms, pathogenesis, treatments. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 706.
- [60] 张健东, 谷泽龙, 要祎冉, 等. 内质网应激在阿尔茨海默病中的作用机制及靶向治疗进展. *神经药理学报*, 2025, 15: 16–25.
- Zhang J, Gu Z, Yao Y, et al. The research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease and the targeted therapy for it. *Acta Neuropharmacologica*, 2025, 15: 16–25.
- [61] Tana, Nakagawa T. Luteolin ameliorates depression-like behaviors by suppressing ER stress in a mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 588: 168–74.
- [62] 周鹤妍, 孙谕莹, 黄汉昌. 内质网-线粒体结构偶联在内质网应激中的作用及其与阿尔茨海默病的关联性. *生命科学*, 2021, 33: 621–9.
- Zhou H, Sun Y, Huang H. Role of mitochondria-associated ER membranes in endoplasmic reticulum stress and its association with Alzheimer's disease. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2021, 33: 621–9.
- [63] Kumar V, Maity S. ER stress-sensor proteins and ER-mitochondrial crosstalk-signaling beyond (ER) stress response. *Biomolecules*, 2021, 11: 173.
- [64] Yang T, Zhang Y, Chen L, et al. The potential roles of ATF family in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114544.
- [65] Read A, Schröder M. The unfolded protein response: an overview. *Biology (Basel)*, 2021, 10: 384.
- [66] Samidurai M, Palanisamy BN, Barges-Carot A, et al. PKC delta activation promotes endoplasmic reticulum stress (ERS) and NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation subsequent to α -synuclein-induced microglial activation: involvement of thioredoxin-interacting protein (TXNIP)/thioredoxin (Trx) redoxosome pathway. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 661505.