

·综述·

星形胶质细胞在神经退行性疾病中的炎症机制探析

刘艳¹, 董新刚²

(1. 河南中医药大学康复医学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要: 随着世界老龄化不断加剧, 神经退行性疾病的发病率在老年群体逐年上涨。研究表明, 神经炎症是阿尔兹海默病、帕金森、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化和亨廷顿病等神经退行性疾病重要的病理机制, 而星形胶质细胞是参与神经炎症调控的关键神经胶质细胞。进一步研究发现, 星形胶质细胞与神经胶质细胞、神经元和外周免疫细胞存在密切的相互作用, 调节中枢神经系统突触可塑性、神经元功能、谷氨酸循环、能量代谢等, 对神经退行性疾病具有明显的疗效。故本文进一步探讨在神经退行性疾病中星形胶质细胞与其他细胞相互作用所介导的炎症机制的具体表现及其潜在的分子机制, 以期从星形胶质细胞角度寻找新的治疗靶点, 改善疾病临床症状。

关键词: 神经退行性疾病; 炎症反应; 星形胶质细胞; 神经元; 小胶质细胞; 少突胶质细胞; 免疫细胞

中图分类号: R34 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2024)05-0764-13

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20240827.001

Exploration of the Inflammatory Mechanisms of Astrocytes in Neurodegenerative Diseases

LIU Yan¹, DONG Xingang²

(1. Rehabilitation Medicine College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Correspondence to: DONG Xingang; E-mail: 35997052@qq.com

Abstract: As the global population continues to age, the incidence of neurodegenerative diseases has seen a constant increase in the elderly. Research indicates that neuroinflammation is a significant pathological mechanism in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and Huntington's disease. Astrocytes are key glial cells involved in the regulation of neuroinflammation. More studies have revealed that astrocytes closely interact with other glial cells, neurons and peripheral immune cells to regulate synaptic plasticity, neuronal function, glutamate cycling and energy metabolism in the central nervous system, which shows notable therapeutic effects on neurodegenerative diseases. This paper aims to further explore specific manifestations and potential molecular mechanisms of astrocyte-mediated inflammatory processes in neurodegenerative diseases through interactions of astrocytes and other cells, therefore to identify new therapeutic targets from the perspective of astrocytes and then improve the symptoms.

Key words: neurodegenerative diseases; neuroinflammation; astrocytes; neurons; microglia; oligodendrocyte; immune cells

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2024, 45(5): 764-776]

收稿日期: 2024-06-21

录用日期: 2024-08-26

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY1006); 河南省科技发展计划(242102310514); 河南省中医药科学研究专项课题重大专项(2022ZYD05); 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY1068); 第七批全国名老中医药专家学术经验继承工作项目(豫中医函[2022]3号)

作者简介: 刘艳, 第一作者, 研究方向: 中医老年病康复, E-mail: 2378596998@qq.com; 董新刚, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 中医老年病康复, E-mail: 35997052@qq.com

随着预期寿命的延长,阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、和肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等神经退行性疾病给全球社会经济带来沉重负担,漫长的病程已严重影响患者生活质量和身心健康^[1]。然而,神经退行性疾病发病机制复杂,分子机制至今尚未明确,现代医学认为主要涉及蛋白质动力学异常、活性氧化应激、线粒体功能障碍、DNA损伤、神经元细胞死亡和神经炎症,受遗传、环境和内源性因素等多种因素影响。其中,神经炎症是神经系统疾病研究的重点,是中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤、感染、毒性或自身免疫的结果,最初通过促进组织局部修复、清除毒素和抑制病原体保护大脑实质和促进组织修复,故短期的炎症反应被认为具有神经保护作用^[2]。然而,由于内源性因素(如基因突变、蛋白质沉积)或环境因素(如感染、创伤),炎症刺激可能会持续存在,持续的免疫反应会使CNS神经化学过程失衡,加剧神经元死亡,最终导致神经退行性疾病^[3]。

越来越多的研究强调,星形胶质细胞(astrocyte, AS)与中枢神经系统疾病发病机制存在密切联系^[4]。AS是大脑最大的胶质细胞群体,约占哺乳动物中枢神经系统细胞总数的30%^[5]。成熟的AS形态多样、结构复杂、功能多样,具有高度的形态、转录、功能和表型异质性,在不同的神经回路和大脑区域的不同形态、不同的特定标记物包括胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)或S100B的表达以及不同的钙信号,对CNS发育、适应和衰老有着至关重要的作用^[6]。目前,随着生理学、解剖学、蛋白质组学方法及单细胞转录组学技术的不断发展,人们在对星形胶质细胞的深入研究过程中发现,AS与神经元及其他细胞密切联系,在神经退行性疾病神经炎症中发挥着重要的调节作用。故本文着重论述神经炎症期间AS与中枢常驻细胞和外周免疫细胞之间的相互作用,以及AS在神经退行性疾病中的功能变化,为深入探究疾病发病机制、进一步开发神经退行性疾病的治疗干预措施提供理论基础。

1 神经炎症中的反应性星形胶质细胞

AS是中枢神经系统最丰富的神经胶质细胞,起源于脑室下区内的神经祖细胞和脑室区的放射状胶质细胞。神经发育期间,逐渐成熟并迁移直至遍布整个CNS,在神经元发育、突触形成、能量供应、调节细胞外离子平衡、保护血脑屏障等方面具有关键作用^[7]。星形胶质细胞面临炎症、肿瘤、创伤、脑缺血、癫痫和神经变性等病理刺激时,会重塑其形态、基因组、代谢和功能特征形成反应性星形胶质细胞^[8],表现为细胞肥大、炎症介质和营养因子的释放、GFAP和波形蛋白表达的增加,在AD、PD、MS、实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergy encephalomyelitis, EAE)等疾病中常见。由于星形胶质细胞诱导的反应随具体刺激物或疾病、时间和所涉及的CNS位置变化而变化,因而具有极大的异质性。Liddel等^[9]将炎症刺激诱导分化的神经毒性反应性星形胶质细胞命名为A1型,缺血诱导分化的神经保护性反应性星形胶质细胞命名为A2型。A1型反应性星形胶质细胞上调补体级联基因并诱导促炎因子,如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和一氧化氮(NO),失去了许多正常AS的功能,如促进神经元存活及突触吞噬,最终导致神经损伤^[10],A1在中枢神经系统损伤后迅速形成,高度存在于人类许多神经退行性疾病中,且抑制A1反应性星形胶质细胞的形成有效减少神经元死亡。相反,A2型反应性星形胶质细胞上调神经营养因子和血小板反应蛋白、抗炎细胞因子,如白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-13(interleukin-13, IL-13)和白介素-10(interleukin-10, IL-10),诱导星形胶质细胞的神经保护作用的激活^[6]。近年来,随着单细胞RNA测序(single cell RNA sequencing, scRNA-seq)和单细胞核RNA测序(single-nucleus RNA sequencing, snRNA-seq)技术的发展,在人和动物脑内发现了更多的星形胶质细胞表型和亚型,突出反应性星形胶质细胞在疾病发展中功能的多样性。

2 星形胶质细胞介导的炎症信号通路

2.1 NF- κ B 信号通路

核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 家族由 NF- κ B1 (p105/p50)、NF- κ B2 (p100/p52)、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel 五种高度保守的转录因子家族组成,参与多种细胞生理稳态的调节过程。在非活性状态下,NF- κ B 与抑制因子 κ B (inhibitor of κ B, I κ B) 结合形成复合物存在细胞质中。当暴露于细胞因子、病原体和生长因子等促炎刺激物时,I κ B 激酶将 I κ B 磷酸化降解,NF- κ B 二聚体 p65/p50 从 I κ B 中释放出来,移位到细胞核,激活靶基因的表达^[11]。在星形胶质细胞中,NF- κ B 的激活通常与炎症密切相关,调节促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和诱导型 NO 合酶的产生和释放,是炎症反应重要调节枢纽^[12]。Liu 等^[13]在观察红藻氨酸诱导的颞叶癫痫小鼠海马时发现,星形胶质细胞衍生的丝氨酸 A 成员 3N 是通过激活小鼠 NF- κ B 信号通路来促进脑颞叶神经炎症和癫痫发作的。然而,在 GFAP-I κ B α -dn 转基因小鼠模型中,I κ B α 抑制星形胶质细胞 NF- κ B 信号通路传导,胶质增生、轴突丢失、小胶质细胞活化和脱髓鞘情况减少,炎症因子水平下降^[14]。在 AD 和 HD 实验模型中均可检测到 NF- κ B 的活化,蛋白质的错误折叠和聚集触发星形胶质细胞 NF- κ B 信号通路,在神经退行性疾病过程中上调促炎介质。此外,星形胶质细胞中 NF- κ B 的激活促使补体成分 3 (complement 3, C3) 蛋白释放,而 C3 是 A1 型反应性 AS 生物标志物之一,破坏神经元树突状形态和网络功能,影响神经功能,故深入研究 NF- κ B 信号通路对神经退行性疾病有重要的临床治疗意义。

2.2 TOLL 样受体信号通路

反应性星形胶质细胞诱导神经炎症所释放细胞因子、趋化因子和其他炎症介质主要通过刺激模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 启动。其中,Toll 样受体 (tolllike receptors, TLRs) 是最具特色的 PRR 家族,可识别高度保守的病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs),介导先天免疫和炎症反应,主要在星形胶质细胞、小胶质细胞及神经元中表达。炎症条件下,TLR 与配体结合被激活,表达接头蛋白,包括髓

系分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和诱导干扰素- β 的 Toll-白细胞介素-1 受体 (toll/interleukin-1 receptor, TIR) 结构域衔接蛋白 (TIR domain containing adaptor-inducing interferon- β , TRIF),进而触发星形胶质细胞内核因子 κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated proteinkinase, MAPK) 和干扰素调节因子等炎症相关信号通路。研究^[15]发现,TLR4 基因缺失后星形胶质细胞活化减少,NF- κ B、激活蛋白-1 和炎症小体等炎症通路受到抑制,促炎因子水平降低,神经退行性疾病中炎症水平得到改善。

2.3 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,包括细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 和 ERK5 四种亚族,它们可由不同刺激因素激活,形成多条转导通路并相互作用,介导免疫反应、氧化应激和细胞凋亡等不同生物效应^[16]。炎症反应介导过程中,NF- κ B 是主要的下游信号分子,由 ERK1/2、JNK1/2/3 和 p38 MAPK 这 3 个亚族调控,通过“MAPK 激酶的激酶-MAPK 激酶-MAPK”的三级激酶“级联”激活方式,将胞外信号传递给胞内激活 NF- κ B 信号转导,可介导星形胶质细胞内炎症信号转导通路。此外,p38 MAPK 不仅损伤星形胶质细胞,形成胶质瘢痕,而且产生 ROS 促进氧化应激,加重脑损伤。研究发现,抑制 p38MAPK 通路,能够减轻星形胶质细胞自噬,下调促炎因子表达^[17]。

2.4 JAK-STAT 信号通路

Janus 激酶 (janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号转导通路是细胞因子和生长因子信号传递到胞内调控核基因的主要途径,主要由酪氨酸激酶相关受体、JAK 和 STAT 三部分构成,参与炎症和神经胶质瘢痕形成基因转录过程,对调节先天性和适应性免疫反应至关重要^[18]。当细胞外配体与细胞表面受体结合,受体构象改变激活 JAK,激活的 JAK 激酶催化相应结合受体的酪氨酸磷酸化,构建相应 STAT 的对接位点,随后发生 STAT 磷酸化,磷酸化 STAT 形成的异源或同源二聚体,转移到细胞核中与 DNA 结合诱导靶基因的转录过程^[19]。JAK-STAT 信号通路与星形胶质细胞发育密切相关,刺激胚胎细胞中 CNTF 受体可激活

JAK1、STAT1 和 STAT3,促进神经干细胞和神经祖细胞分化为星形胶质细胞。此外,JAK-STAT 通路能够调节星形胶质细胞活动,在不同病理过程中发挥双重功能。在急性 CNS 损伤中,JAK-STAT3 信号激活星形胶质细胞并促进胶质瘢痕形成,其中 STAT3 在星形胶质细胞中表达并有助于损伤修复,抑制其表达会加重神经炎症反应。研究发现,星形胶质细胞中 STAT3 的消融会加重小鼠脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后炎症细胞的浸润、神经元丢失和脱髓鞘^[20]。在另一项 SCI 小鼠模型的体内和体外研究发现,敲除 STAT3 基因可减轻星形胶质细胞增生和瘢痕形成,表明 STAT3 可能介导反应性星形胶质细胞增生发挥神经保护功能^[21]。此外,在神经退行性疾病中,STAT3 是星形胶质细胞活化的关键因子,能够协调反应性星形胶质细胞表型转化。体外 AS 氧糖剥夺实验表明,缺乏 STAT3 会减少 A2 型星形胶质细胞的活化^[22]。相反,JAK-STAT 信号在神经退行性病变中有促炎症作用。脂质运载蛋白 2 (lipocalin 2, LCN2) 是反应性星形胶质细胞的标志物之一,诱导多种趋化因子参与炎症反应。刘可心等^[23] 研究发现 MCAO 大鼠 JAK2-STAT3 通路的激活会促进星形胶质细胞 LCN2 的分泌,加重神经炎症,而抑制该通路可有效抑制炎症反应。在 AD 小鼠模型中,星形胶质细胞中 STAT3 基因敲除有利于减少动物脑内促炎细胞因子的表达,改善空间学习和记忆力^[24]。

2.5 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路是细胞中调控细胞生长、增殖、运动、代谢和存活的核心信号通路之一,由上游分子磷酸肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)和下游分子丝氨酸-苏氨酸激酶 B (protein kinase B, AKT) 两部分组成^[25]。外源因子与细胞膜受体结合,诱导受体二聚化激活 PI3K,活化的 PI3K 进一步催化第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)的产生,PIP3 与 AKT 的 PH 结构域的结合,促使 AKT 转移至细胞核内触发其磷酸化。PI3K/AKT 通路受多种上游信号转导蛋白调控,并通过与各种代偿信号通路合作来激活下游分子,如糖原合酶激酶 3 β 、哺乳动物雷帕霉素靶标和肌动蛋白相关蛋白,是经典的抗炎途径^[26]。当 PI3K/AKT 通路激活后,磷酸化 PI3K、AKT 表达增加,抑制 NF- κ B 信号转导过程,减少促炎因子分

泌,从而达到抗炎作用。同时,M2 型小胶质细胞分泌 TGF- β 激活 PI3K/AKT 信号传导促进 A2 型星形胶质细胞标志物 S100A10 的表达增加,该通路被抑制时,A2 型星形胶质细胞数量明显减少,说明 PI3K/AKT 信号也能通过诱导星形胶质细胞表型转化过程来介导炎症反应^[27]。因此,靶向调控星形胶质细胞 PI3K/AKT 通路有利于改善神经退行性疾病的炎症反应。

3 神经炎症中星形胶质细胞与 CNS 细胞、外周免疫细胞的相互作用

3.1 神经炎症中星形胶质细胞与小胶质细胞串扰

小胶质细胞(microglia MG)是主要的先天免疫细胞,也是病理损伤的第一反应者,发挥“免疫监视”的作用^[28]。小胶质细胞在病理状态下迅速极化,根据不同的病理性刺激及 MG 的功能状态,将极化的 MG 分为促炎型 M1 和神经保护型 M2 两种表型,共同参与体内平衡和宿主防御机制^[29]。MG 受刺激时,早期转化为 M1 型产生促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-16、IL-18,和趋化因子 C-C 基序趋化因子配体 2(CC chemokine ligand 2, CCL2),募集其他免疫细胞杀灭病原体^[29],随着衰老和慢性应激增加,MG 过度激活诱发神经炎症反应。病原体或受损细胞的碎片会激活静息小胶质细胞为 M1 表型释放促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、NO 和蛋白酶等物质,促进神经退行性疾病的发展。A2 表型的星形胶质细胞分泌的 IL-4、IL-10、IL-13 和转化生长因子- β (growth factor- β , TGF- β)会激活 M2 神经保护性小胶质细胞,导致多种细胞因子的释放杀灭病原体,降低炎症水平,保护神经。研究还发现,IL-4 可抑制促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 和 NO 的释放,减少神经炎症^[30]。星形胶质细胞-小胶质细胞的相互作用是复杂多样的,目前有促炎和抗炎两种反馈机制。在炎症性疾病中,小胶质细胞与星形胶质细胞激活呈现先后顺序。研究发现^[31],小胶质细胞生物标志物在 4h 后升高,而星形胶质细胞标志物表达量在 12 h 达到高峰。

在 CNS 炎症期间,小胶质细胞分泌细胞因子调节星形胶质细胞活性^[32]。Bezzi 等^[33]发现小胶质细胞 TNF- α 诱导星形胶质细胞释放基质细胞衍生因子 1-CXC 趋化因子受体 4 驱动的谷氨酸,促进神经

元死亡。小胶质细胞 TNF- α 、IL-1 α 和 C1q 可诱导星形胶质细胞的神经毒性表型^[9]。在 EAE 和 MS 期间,小胶质 VEGF 和 TGF- α 对星形胶质细胞中促炎基因表达的调节存在差异^[34]。小胶质细胞 VEGF-B 促进 VEGF 受体 1 驱动的 NF- κ B 活化,增强 EAE 中星形胶质细胞的致病活性。而 TGF- α 通过激活表皮生长因子受体(EGFR/ErbB1)信号传导限制 EAE 进展。

当然,星形胶质细胞反过来也可以调节小胶质细胞活化表型和功能。在大脑发育阶段,星形胶质细胞分泌 IL-33 通过调控 NF- κ B 信号传导和免疫机制增强小胶质细胞突触吞噬能力,促进突触修剪和重塑,表明星形胶质细胞-小胶质细胞串扰在神经回路发育中的重要性^[35]。病理情况下, β -1,4-半乳糖基转移酶 6 诱导产生的乳糖神经酰胺(Lactosylceramid, LacCer)促进星形胶质细胞分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),调节小胶质细胞和 CNS 浸润单核细胞的转录反应^[36]。在 AD 小鼠模型中,神经元产生过量的淀粉样蛋白(amyloid- β , A β),A β 沉积激活星形胶质细胞 NF- κ B 通路,从而诱导 C3 的表达和分泌^[9]。进一步体外和体内研究表明,星形胶质细胞 C3 与小胶质细胞表达的补体成分 3a 受体结合,诱导小胶质细胞炎症反应和 A β 病理恶化^[37]。然而,星形胶质细胞又可以分泌 IL-3,控制小胶质细胞炎症介质的释放,限制 AD 发展^[38]。此外,Jo 等^[39]研究发现,在全身性脂多糖驱动的 CNS 炎症背景下,星形胶质细胞可通过产生类黏蛋白-2(orosomucoid-2, Orm-2)抑制小胶质细胞活化。这些发现表明星形胶质细胞-小胶质细胞相互作用的复杂性,以及 IL-3,GM-CSF 和 Orm-2 在星形胶质细胞控制小胶质细胞中的重要作用。此外,小胶质细胞的突起锚定在星形胶质细胞上,两者协同调节 PD 中 α -突触核蛋白的清除,减轻炎症损伤。

因此,小胶质细胞能够决定星形胶质细胞的表型,而星形胶质细胞分泌因子调节小胶质细胞的活化状态,两者相互作用共同调节 CNS 疾病炎症反应,对维持脑内环境稳态至关重要。

3.2 神经炎症中星形胶质细胞与少突胶质细胞串扰

少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)是 CNS 中代谢率最高的细胞,由少突胶质前体细胞

(Oligodendrocyte precursor cell, OPCs)经过复杂的分化发育阶段形成,包绕轴突形成髓鞘完成动作电位传导过程,并为髓鞘提供营养支持^[40]。早期研究已证明,OL 通过产生免疫调节因子和表达受体与小胶质细胞进行交流参与免疫介导过程^[41]。随着星形胶质细胞逐渐参与免疫介导的过程,星形胶质细胞与少突胶质细胞的相互作用可能会对神经炎症性疾病发病机制的探索更加深入。

星形胶质细胞与少突胶质细胞之间借助间隙连接相互通讯。间隙连接由连接蛋白(connexin, Cx)30 和 Cx43 组成,星形胶质细胞通过 Cx30 和 Cx43 分别与相邻少突胶质细胞表达的 Cx32 和 Cx47 形成异型间隙连接 Cx30:Cx32 和 Cx43:Cx47 进行偶联,促进髓鞘再生^[42]。细胞间接触有助于少突胶质细胞的成熟,但是在病理性脱髓鞘情况下这种连接会被破坏。在 EAE 和 MS 中,Cx47 和 Cx32 蛋白表达水平降低,星形胶质细胞-少突胶质细胞的串扰减少,前者对后者的营养支持减少,导致髓鞘再生障碍及神经元凋亡^[43-44]。而抑制星形胶质细胞炎症通路有利于少突胶质细胞发挥正常功能^[45]。研究证实,木犀草素抑制星形胶质细胞中 Nrf2 通路能促进少突胶质细胞的存活和髓鞘再生,这表明星形胶质细胞-少突胶质细胞相互作用可能为治疗脱髓鞘疾病提供新的靶点^[46]。研究还发现,活化的 A2 型星形胶质细胞通过 TNF- α ,与 OL 上的 TNF 受体 1 或 2 结合,以接触依赖性方式分别诱导细胞毒性和抗炎作用^[47]。

同时,应激的少突胶质细胞产生促炎细胞因子(例如,IL-1 β 、CCL2、IL-17 和 IL-6)促进星形胶质细胞反应性^[48],其中被激活星形胶质细胞可能表现为 A1 型。在 MS 发病过程中,少突胶质细胞还通过下调紧密连接蛋白破坏 BBB,这种 BBB 的破坏是由少突胶质细胞与附着在血管表面的 AS 终足形成竞争、减少 AS 对 BBB 结构的支持作用造成的^[49]。

这些发现强调了星形胶质细胞和少突胶质细胞的双向通讯对研究神经系统退行性疾病的发病机制具有重要意义。

3.3 神经炎症中星形胶质细胞与神经元串扰

AS 与神经元突触共同构成“三联突触”模型,通过分泌轴突生长因子、吞噬结构性突触和缓冲突触谷氨酸盐等过程来支持神经元突触功能。在神经系统疾病过程中,小胶质细胞分泌的 TNF、IL-1 α 和 C1q 诱导的 C3,激活 AS 使其无法表达轴突生长

因子和吞噬受体,导致突触可塑性受损,扰乱神经回路的重新布线 and 完整性^[50]。此外,神经元是能量密集型和耗氧细胞,但其自身储存的糖原和能量有限,需要依靠AS代谢葡萄糖为乳酸供能来维持细胞间电活动和通讯。在HD、AD和PD中,促炎细胞因子诱导的AS代谢重构促进LacCer的产生,激活胞浆型磷脂酶A2(cytosolic phospholipase A2, cPLA2),促进AS与线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)的CARD结构域的物理相互作用,进一步激活NF- κ B驱动的促炎信号通路^[51]。cPLA2-MAVS这种相互作用还会置换己糖激酶2,限制乳酸产生,进一步抑制星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭活动,导致神经元氧化磷酸化的代谢底物供应减少,破坏神经元生物能量稳态。而NF- κ B信号的激活又会触发NO的产生,NO过量对神经元产生毒性作用^[52]。正常情况下,BDNF和NO促进神经元存活,但BDNF水平升高及其受体的上调,激活AS上的TrkB,导致细胞外NO产生过多,驱动神经毒性反应,抑制星形胶质细胞的TrkB活性可改善EAE神经炎症^[53]。Sajio等^[54]报道,PD风险因子核受体相关因子1蛋白的下调驱动神经毒性NO和活性氧的产生。Jung等还发现^[55],在TDP-43蛋白质病模型中,反应性AS分泌LCN2,对神经元也有毒性。此外,HD、AD、PD和MS脑样本中,小胶质细胞诱导的AS通过分泌神经毒性脂肪酸促进神经元死亡^[32,56]。

另一方面,反应性AS对神经元具有保护作用。AS根据CNS损伤程度调节其自身反应^[57]。在局灶性组织损伤和炎症的作用下,AS从静止状态激活至反应状态,突起延长缠结形成神经胶质瘢痕,在损伤早期可以防止受损区域有害物质扩散,充当神经保护的屏障^[58]。此外,Zheng等^[59]发现,反应性AS形成神经胶质瘢痕后可以转化为高效能神经元,通过动作电位的突触释放与其他神经元连接,并促进神经胶质边界紧密连接的形成,改善BBB通透性,进一步保护神经元。

3.4 星形胶质细胞与T细胞串扰

神经炎症不仅由CNS驻留免疫细胞引发,还由浸润外周免疫系统的免疫细胞引发。其中T淋巴细胞在CNS生理学中起重要作用,但在健康脑实质中很少检测到,然而,在MS和其他神经炎症性疾病的CNS中可以检测到T细胞^[60],说明中枢免疫炎症与外周免疫系统以某些方式进行积极的互动,而且

这种互动是根据特定T细胞亚群促进或抑制CNS炎症,根据细胞表面分化抗原的不同,主要分为CD4⁺和CD8⁺两种亚型。

生理情况下,星形胶质细胞与内皮细胞、周细胞和细胞外基质形成BBB,限制白细胞进入CNS。在神经炎症背景下,BBB破坏和功能障碍促进T细胞侵入CNS实质与中枢神经细胞接触,参与炎症级联反应^[61]。星形胶质细胞通过产生促炎和抗炎细胞因子(如IL-1 β , IL-6, TNF, IL-10, IL-27和TGF- β)及趋化因子,参与介导T细胞的激活、分化、凋亡以及向CNS趋化、募集。在MS病变中,反应性星形胶质细胞表达IL-27,限制促炎性辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17 cell)应答,同时促进抗炎FOXP3⁺调节性T细胞(regulatory T cells, Treg cell)和1型调节性T细胞(type I regulatory T cells, Tr1 cell)的分化^[62]。已有研究证实,星形胶质细胞分泌的IL-27会限制髓鞘特异性T细胞增殖和Th1分泌细胞因子(如IFN- γ , IL-17, TGF- β 和IL-4)^[63],改善EAE髓鞘损伤。此外,T细胞启动需要通过主要组织相容性复合物I或II类(major histocompatibility complex- I/II, MHC- I/II)、共刺激分子的连接、免疫突触形成和指导性细胞因子表达将抗原呈递给T细胞。体外实验发现,IFN- γ 可上调原代鼠星形胶质细胞表面的MHC- II和共刺激分子(如CD80和CD86)的表达,促进致病性T细胞(如Th1、Th17、CD8⁺T)的再激活,参与活动性MS病变过程^[64]。

同时,中枢浸润的T细胞通过不同细胞亚群分泌的衍生生长因子调控星胶细胞的活化及转录。ALS小鼠体内和体外实验均发现,IL-33可以抑制星形胶质细胞活化,减轻炎症反应,但是这种抑炎作用很有可能不直接作用于神经元和星形胶质细胞,而是通过外周T细胞分泌细胞因子间接发挥的^[65]。CD4⁺T细胞亚群中致病性TH17细胞产生的IL-17和GM-CSF与星形胶质细胞表面的受体特异性结合,调节细胞反应性,在MS、EAE等疾病发病机制中起重要作用。在EAE期间,IL-17可激活星形胶质细胞NF- κ B信号通路,分泌GM-CSF和趋化因子CXCL1、CXCL2、CCL20,促进T细胞向CNS的募集^[66]。其中ACT1是IL17与NF- κ B之间的唯一衔接蛋白,是IL-17信号传导所需的关键成分。因此,选择性消融ACT1破坏IL-17介导的星胶细胞通路,降低趋化因子比例,有利于改善CNS炎症

反应^[67]。除此之外,IL-17还参与激活星形胶质细胞JAK2-STAT1/3信号传导,诱导星形胶质细胞增生和VEGF上调。同时,GM-CSF信号传导驱动星形胶质细胞上MAFG/MAT2A的表达及促炎转录程序的启动,并限制星形胶质细胞表达T细胞凋亡诱导剂TRAIL,促进EAE和MS中枢神经系统炎症病理变化^[68]。活化的CD8⁺T细胞也能产生IL-17促进Th17介导的EAE星形胶质细胞功能失调。在AD模型中,CD4⁺T细胞不同亚群分别具有促进和抑制炎症作用^[69]。Th1等促炎亚群是促炎细胞因子的主要来源,降低内皮细胞完整性、激活星形胶质细胞,破坏BBB,促进A β 蛋白沉积,而Th2和免疫调节性T细胞等抗炎亚群则能减轻炎症并调节Th1和Th17的功能。有趣的是,Tregs的外周免疫调节并没有引起大脑或皮质A β 蛋白沉积物附近星形胶质细胞数量、形态及分支复杂性的显著变化。进一步深入研究发现,Tregs的瞬时耗竭能够激活星形胶质细胞,以NF- κ B依赖性方式上调蛋白沉积物周围的A1型反应性星形胶质细胞标志物C3表达,同时下调A2型反应性标志物Cox2表达,反之亦然^[70]。因此,靶向调节Tregs促使星形胶质细胞从A1型向A2表型发生极化,从而抑制AD样病理学中的有害神经炎症。

故深入探究星形胶质细胞与T细胞之间串扰机制,靶向调节细胞间相互作用,对减轻中枢神经系统炎症损伤具有一定治疗意义。

3.5 神经炎症中星形胶质细胞与NK细胞串扰

脑膜是生理、病理条件下外周免疫细胞与CNS驻留细胞之间相互作用的重要部位^[71]。稳态下,多种外周免疫细胞到达脑膜,包括树突状细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T细胞、B细胞、先天淋巴细胞和自然杀伤细胞(nature killer cells, NK cells, 简称NK细胞)。最近发现^[72],脑膜NK细胞分泌各种趋化因子和促炎细胞因子,与星形胶质细胞相互作用共同调节CNS功能。

研究报道,脑膜循环中的NK细胞接收到肠道菌群传导信号后产生的IFN- γ 会诱导稳态星形胶质细胞中的TRAIL表达,与死亡受体5结合促进T细胞凋亡,发挥抗炎作用^[73]。相反,星形胶质细胞也可以调节NK细胞的活性。在炎症条件下,星形胶质细胞产生多种可溶性介质,根据其性质和位置,刺激或抑制NK细胞活性。在缺血期间,星形胶质细胞是促炎细胞因子IL-15的主要CNS来源,

IL-15的过度表达激活NK细胞,使其介导的免疫应答增加进而加重缺血性脑损伤^[74]。总的来说,这些发现强调了星形胶质细胞-NK细胞串扰的双向性质及其在稳态和病理学中对中枢神经系统生理学的重要性,需要进一步研究特定NK细胞亚群在这些相互作用中的具体机制。

4 星形胶质细胞在神经退行性疾病中的神经炎症介导机制

4.1 阿尔兹海默病

AD是最常见的迟发性神经退行性疾病,其病理特征是A β 斑块在细胞外积累、过度磷酸化的Tau蛋白形成神经原纤维缠结以及广泛的神经炎症,主要表现为记忆及认知功能下降^[75]。星形胶质细胞在AD中经历从萎缩到肥大的一系列变化^[76]。AD患者的星形胶质细胞中可以观察到 β 位点APP裂解酶1(β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1)过表达,而BACE1正是促进A β 斑块聚集的关键物质^[77]。此外,GFAP和S100 β 在A β 斑块周围的反应性星形胶质细胞中表达增加,用A β 预处理星形胶质细胞会加剧神经元死亡^[78],以上发现均提示星形胶质细胞参与AD病理过程。目前,星形胶质细胞参与神经变性的几种常见机制主要包括兴奋性毒性、神经炎症和代谢紊乱。

在神经退行性疾病中,谷氨酸-天冬氨酸转运体(glutamate/aspartate transporter, GLAST/EAAT1)和谷氨酸转运体-1(glutamate transporter-1, GLT-1/EAAT2)在AS中的表达下调,导致细胞外谷氨酸积累、兴奋性毒性和神经元死亡。同样,星形胶质细胞中GLT-1敲除会加剧APP/PS1转基因小鼠模型的认知能力衰退。在AD中,多种促炎细胞因子,如TGF- β 、TNF、IL-1 β 、IL-6和IFN- γ ,可激活星形胶质细胞,上调干扰素诱导跨膜蛋白3的表达,激活 γ -分泌酶,促进A β 积累。A β 斑块的形成依赖于 β -分泌酶和 γ -分泌酶复合体对淀粉样前体蛋白的裂解及A β 片段的产生。积累的A β 进一步激活星形胶质细胞钙信号,影响突触传递和突触可塑性^[79]。代谢紊乱是神经退行性疾病的常见特征。在AD中,线粒体似乎是最敏感的细胞器。“线粒体级联假说”认为,线粒体功能障碍可触发多种AD相关的级联反应,尤其是在散发性AD中。线粒体中

积累的 tau 和 A β 会阻断电子传递链传递和氧化磷酸化,导致线粒体膜破坏,释放细胞色素 C,启动细胞凋亡。然而,有丝分裂吞噬功能在 AD 病程中下降,导致受损线粒体聚集和 ROS 产生增加^[80]。星形胶质细胞在 AD 中也经历代谢重编程。与静息星形胶质细胞相比,AD 患者的星形胶质细胞表现出较低的代谢率和较少的葡萄糖摄取。同样,家族性 AD 患者的星形胶质细胞的乳酸产生减少,对神经元支持能力减弱,星形胶质细胞与神经元的串扰机制受到损伤。此外,参与胆固醇转运和清除的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 也参与 AD 中 A β 积累和清除的调节^[81]。APOE 主要在星形胶质细胞中合成,并在 AD 中表达增加。因此,星形细胞代谢紊乱与 AD 密切相关。一般来说,反应性星形胶质细胞在 AD 中表现出神经毒性并加剧神经退行性变。在这些疾病相关的星形胶质细胞中,一系列与 A β 积聚和 AD 病理有关的基因,如 Serpina3n, 表达上调^[82]。然而,星形胶质细胞还能通过释放蛋白水解酶来促进 A β 的降解,如金属内肽酶和基质金属蛋白酶^[83],因此,有时在疾病进程中还能观察到 A β 等病理性蛋白的减少,得益于反应性星形胶质细胞对疾病的可修复性作用。

4.2 帕金森病

PD 是一种由多巴胺能神经元变性和 α -突触核蛋白聚集引起的仅次于 AD 的第二大神经退行性疾病,临床表现为运动迟缓、肌肉僵硬、静息性震颤和姿势不稳等运动症状^[84]。研究证实^[85],PD 的发病机制与神经炎症、 α -突触核蛋白聚集、多巴胺能神经元丢失、溶酶体自噬系统功能障碍、线粒体损伤、囊泡转运缺陷和肠道微生物组失调有关。星形胶质细胞参与 PD 的启动和进展^[7]。

A1 反应性星形胶质细胞在 PD 患者和动物模型的 snRNA-seq 中存在 GFAP 表达增加^[86]。错误折叠的 α -突触核蛋白从轴突末端释放出来,转移到星形胶质细胞细胞质中积累,使其产生促炎因子,如 INF- γ 和 TNF- α , 导致星形胶质细胞功能障碍^[87]。由此激活的反应性星形胶质细胞可以通过破坏谷氨酸循环、K⁺缓冲和钙信号传递引起多巴胺能神经元丢失。此外,反应性星形胶质细胞与小胶质细胞相互作用,共同促进 PD 的炎症级联反应^[88]。然而,星形胶质细胞某些衍生因子对多巴胺能神经元存活和 PD 病理表现出保护作用,如核受体相关蛋白 1 (nuclear receptor related factor1, NURR1),

Wnt1/Fizzled1/ β -Catenin 和胰升糖素样肽 1 受体 (glucagon-like peptide-1, GLP-1R)。NURR1 是一种孤儿核受体的超家族转录因子,参与调节星形胶质细胞的神经毒性,并与中脑多巴胺能神经元的生长、发育和存活密切相关。已有研究表明^[89],NURR1 可以抑制 NF- κ B 信号转导通路,保护多巴胺能神经元免受炎症诱导的死亡。当 NURR1 被选择性下调时,星形胶质细胞的神经毒性产生,ROS 和 NO 含量增加。同样,抑制 SNPC 中的 Wnt1/Fizzled1/ β -Catenin 信号会导致反应性星形胶质细胞增生和神经元丢失^[90]。GLP-1R 激动剂可以通过阻断 A1 型反应性星形胶质细胞活化,进而减少多巴胺能神经元丢失和缓解 PD 行为缺陷^[91]。此外,糖蛋白非转移性黑色素蛋白 B 和 CD44 也通过改善神经炎症发挥神经保护作用,并在 PD 患者的星形胶质细胞内上调^[92]。目前,帕金森病的治疗中主要采取左旋多巴和脑起搏器手术等方法,但效果不佳,未能完全治愈疾病。近期研究发现^[93],使用转录因子和 miRNA 对星形胶质细胞进行重编程,可以修复星形胶质细胞受损线粒体、减少星形胶质细胞内炎症水平,有利于星形胶质细胞与多巴胺神经元之间的良好串扰,有效缓解 PD 的慢性进行性损伤。因此,识别星形胶质细胞亚群并干预神经毒性星形胶质细胞亚群的活化有可能成为 PD 治疗的新途径。

4.3 肌萎缩侧索硬化

ALS 是一种进行性神经退行性疾病,病理特征为皮质、脑干和脊髓前角运动神经元丢失,与其他神经退行性疾病一样,神经元中泛素化蛋白聚集体的形成是 ALS 的一个标志^[94]。scRNA-seq 分析发现,ALS 小鼠星形胶质细胞发生转录变化^[95]。在 ALS 脑内可以观察到 C3 阳性星形胶质细胞,反应性星形胶质细胞可以上调骨形态发生蛋白-4 的表达,诱导胶质增生,加重 ALS^[96]。另一方面,星形胶质细胞可以通过抑制突变蛋白 TARDNA 结合蛋白 43 的聚集以及在 ALS 中分泌神经营养因子、金属蛋白酶和免疫调节因子对运动神经元起到保护作用^[97]。星形胶质细胞神经毒性和 ALS 病理涉及多种机制,包括谷氨酸循环障碍、星形胶质细胞与神经元、小胶质细胞相互作用和线粒体代谢障碍。谷氨酸循环功能障碍导致细胞外谷氨酸堆积、兴奋性毒性和运动神经元死亡。研究证实,细胞因子,如 IL-6, TGF- β 和 TNF- γ , 在 ALS 中介导星形胶质细

胞-神经元的相互作用。用TFN- γ 预处理人星形胶质细胞可以激活STAT3信号诱导神经毒性。ALS症患者星形胶质细胞线粒体代谢功能障碍,导致能量支持不足和ROS产生过多,进而加重ALS症状。随着细胞移植技术的不断发展,最近有研究靶向星形胶质细胞移植治疗ALS,该方法在其他神经系统疾病中已有积极疗效^[98]。基于此,星形胶质细胞有望成为改善ALS临床症状的研究重点和新靶点。

4.4 多发性硬化

MS的特点是中枢神经系统的脱髓鞘和轴突损伤^[99-100]。参与MS病理的机制包括星形胶质细胞-外周免疫细胞相互作用、鞘磷脂代谢和DNA甲基化等。在MS发病时,BBB的完整性被破坏,外周免疫细胞侵入MS病变,触发星形胶质细胞激活。反应性星形胶质细胞通过释放不同的趋化因子,如CCL2、CXCL10、CXCL12、FASL和TRAIL,促进T、B细胞向MS病变的渗透^[72]。T细胞反过来分泌一系列细胞因子,如IL-10和GM-CSF,调节星形胶质细胞的促炎和抗炎活动。鞘磷脂代谢紊乱也是MS发病的原因。星形胶质细胞鞘氨醇-1-磷酸信号在MS病变中被激活,其活性与脱髓鞘和轴突损伤的严重程度密切相关^[101]。此外,LacCer通过激活MS中的cPLA2-MAVS-NF- κ B信号,下调星形胶质细胞乳酸的产生,并表现出促炎作用。抑制基因表达的DNA甲基化也与星形胶质细胞激活和MS病理有关。促进DNA甲基化的次要等位基因频率碱性区亮氨酸拉链转录因子G可激活星形胶质细胞,加剧MS。MS病变中,不同的星形胶质细胞亚群表现出不同的功能,分别为促炎和抗炎。以C3⁺为特征的神经毒性星形胶质细胞亚群在MS等多种神经退行性疾病中大量存在。表现为MAFG和GM-CSF信号增加,释放促炎介质,加剧MS^[68]。相反,LAMP1⁺TRAIL⁺星形胶质细胞亚群可以通过TRAIL-DR5信号诱导T细胞凋亡并缓解MS^[72]。

4.5 亨廷顿病

HD是一种由Huntingtin基因突变引起的进行性神经退行性疾病。突变的Huntingtin基因中的CAG重复序列在mHTT的氨基末端编码一条多聚谷氨酰胺链,错折的mHTT聚集在纹状体和皮质中,导致HD患者神经退化和运动障碍^[102]。大量证据表明,mHTT不仅存在于神经元中,也在星形胶质细胞中表达。累积的mHTT可通过扰乱谷氨酸

循环、K⁺缓冲和代谢重编程而导致星形胶质细胞功能障碍并促进HD进展。HD患者星形胶质细胞EAAT2表达下调,导致谷氨酸循环功能障碍^[103],主要由于星形胶质细胞中积累的mHTT阻止转录因子SP1与EAAT2的启动子结合并抑制其表达。此外,星形胶质细胞变性也是HD患者谷氨酸从突触间隙清除减少的原因。mHTT在细胞内积累抑制星形胶质细胞Kir4.1通道的表达,该通道参与细胞外K⁺清除、膜电位维持和神经元兴奋性调节。当Kir4.1通道不足以清除细胞外K⁺,导致细胞外K⁺过多造成神经元兴奋性毒性。相反,纹状体星形胶质细胞Kir4.1通道的恢复有利于K⁺稳态,改善星形胶质细胞功能障碍,缓解HD症状^[104]。纹状体星形胶质细胞在HD中也经历代谢重新编程。在HD中,纹状体表现出较低的葡萄糖环境,将星形胶质细胞的代谢从糖酵解转变为脂肪酸氧化,代谢重新编程导致脂体氧化和ROS积累,最终产生神经毒性,促进HD进展^[105]。在HD中,通过高通量测序鉴定出几个星形胶质细胞亚群,Htt、Adora2a、MAPT、HDAC4和App等参与谷氨酸循环、钙信号转导和GPCR信号转导的基因在不同星形胶质细胞亚群中存在差异表达。因此,单细胞测序的应用将有助于研究星形胶质细胞的异质性及其在HD中的治疗潜力。

5 结论展望

神经退行性疾病发病机制复杂,目前仍是影响全球人类健康的医学难题。神经炎症在疾病发展过程中发挥关键作用,而星形胶质细胞又是炎症反应的核心调控细胞,故本文从“星形胶质细胞与神经元、小胶质细胞、少突胶质细胞、T淋巴细胞和NK细胞之间的相互作用”详细地探讨了神经退行性疾病神经炎症中反应性星形胶质细胞与邻近细胞相互串扰机制:星形胶质细胞与小胶质细胞存在不同的细胞亚型,两者释放细胞因子相互影响;星形胶质细胞分泌相关因子促进或抑制少突胶质细胞形成髓鞘,通过谷氨酸循环、乳酸供应及生长因子分泌多途径影响神经元的活性和突触结构;同时,星形胶质细胞还分泌趋化因子募集外周CD4T和CD8T细胞、NK细胞,调节它们在CNS中的免疫反应。这些细胞间的相互作用在大脑生理病理学中发挥关键作用,揭示了星形胶质细胞在神经炎症

性疾病中的多重角色,为理解神经炎症的病理生理过程提供了重要线索。除此之外,靶向星形胶质细胞的其他治疗途径,如靶向转运蛋白及受体、胶质细胞到神经元转换疗法、工程益生菌、药物递送等,正吸引着广大研究者的目光^[7]。

然而,目前对于星形胶质细胞的靶向治疗仍然存在诸多困难和挑战。首先必须在不影响其生理功能或神经保护作用的情况下抑制其神经毒性和病理功能,那么就要对星形胶质细胞在不同疾病、不同病理阶段的表型了解透彻,以及对诱导星形胶质细胞极化为不同表型的触发因素发现。其次,目前 snRNA-seq 技术可以在单细胞分辨率下检测转录的变化,是研究神经退行性疾病中星形胶质细

胞异质性的有力手段,但是其缺乏分析细胞的功能整合的能力,建立实时转录定义的星形胶质细胞亚群与星形胶质细胞功能、神经元活动和疾病标志之间的联系仍然是一个巨大的挑战。本文论述的细胞间相互作用在星形胶质细胞对健康和疾病功能控制中发挥核心作用,这些相互作用在神经系统退行性疾病中受到干扰,并可能成为治疗干预的重要靶点。未来应该深入探索 AS 与其他细胞相互作用的具体分子机制,包括识别关键的信号通路和分子靶点,从而更好地理解这些细胞在健康和疾病状态下的动态变化,为神经系统疾病的预防和临床治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] Cova I, Markova A, Campini I, et al. Worldwide trends in the prevalence of dementia [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 379: 259-260.
- [2] Peruzzotti-Jametti L, Willis CM, Krzak G, et al. Mitochondrial complex I activity in microglia sustains neuroinflammation [J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 195-203.
- [3] Zhang W, Xiao D, Mao Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 267.
- [4] Endo F, Kasai A, Soto JS, et al. Molecular basis of astrocyte diversity and morphology across the CNS in health and disease [J]. *Science*, 2022, 378(6619): eadc9020.
- [5] Hasel P, Liddelow SA. Astrocytes [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(7): R326-R327.
- [6] Oksanen M, Lehtonen S, Jaronen M, et al. Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(14): 2739-2760.
- [7] Lee HG, Wheeler MA, Quintana FJ. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5): 339-358.
- [8] Giovannoni F, Quintana FJ. The role of astrocytes in CNS inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(9): 805-819.
- [9] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487.
- [10] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential [J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 957-967.
- [11] Motolani A, Martin M, Sun M, et al. Phosphorylation of the regulators, a complex facet of NF- κ B signaling in cancer [J]. *Biomolecules*, 2020, 11(1): 15.
- [12] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 716469.
- [13] Liu C, Zhao XM, Wang Q, et al. Astrocyte-derived serpinA3N promotes neuroinflammation and epileptic seizures by activating the NF- κ B signaling pathway in mice with temporal lobe epilepsy [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 161.
- [14] Saggiu R, Schumacher T, Gerich F, et al. Astroglial NF- κ B contributes to white matter damage and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 76.
- [15] Campolo M, Paterniti I, Siracusa R, et al. TLR4 absence reduces neuroinflammation and inflammasome activation in Parkinson's diseases in vivo model [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 236-247.
- [16] Behl T, Rana T, Alotaibi GH, et al. Polyphenols inhibiting MAPK signalling pathway mediated oxidative stress and inflammation in depression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112545.
- [17] Chen X, Ding W, Cui X, et al. HIV protease inhibitor attenuated astrocyte autophagy involvement in inflammation via p38 MAPK pathway [J]. *Antiviral Res*, 2022, 208: 105463.
- [18] Hu Q, Bian Q, Rong D, et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1110765.
- [19] Villarino AV, Kanno Y, O'shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(4): 374-384.

- [20] Sarmiento Soto M, Larkin JR, Martin C, et al. STAT3-mediated astrocyte reactivity associated with brain metastasis contributes to neurovascular dysfunction [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(24): 5642–5655.
- [21] Ren J, Zhu B, Gu G, et al. Schwann cell-derived exosomes containing MFG-E8 modify macrophage/microglial polarization for attenuating inflammation via the SOCS3/STAT3 pathway after spinal cord injury [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 70.
- [22] Su Y, Chen Z, Du H, et al. Silencing miR-21 induces polarization of astrocytes to the A2 phenotype and improves the formation of synapses by targeting glypican 6 via the signal transducer and activator of transcription-3 pathway after acute ischemic spinal cord injury [J]. *Faseb J*, 2019, 33(10): 10859–10871.
- [23] 刘可心, 宋丽娟, 吴艺舸, 等. 羟基红花黄色素 A 干预脑缺血再灌注损伤后星形胶质细胞脂质运载蛋白 2 的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(7): 1063–1069.
Liu KX, Song LY, Wu YK, et al. Hydroxysafflor yellow A intervenes astrocyte lipocalin 2 expression after cerebral ischemia/reperfusion injury. [J]. *Tissue Engin Res Chin*, 2024, 28(7): 1063–9.
- [24] Reichenbach N, Delekate A, Plescher M, et al. Inhibition of Stat3-mediated astrogliosis ameliorates pathology in an Alzheimer's disease model [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(2): e9665.
- [25] Wang J, Hu K, Cai X, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 18–32.
- [26] Matsuo FS, Andrade MF, Loyola AM, et al. Pathologic significance of AKT, mTOR, and GSK3 β proteins in oral squamous cell carcinoma-affected patients [J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(6): 983–997.
- [27] Pang QM, Zhang Q, Wu XC, et al. Mechanism of M2 macrophages modulating astrocyte polarization through the TGF- β /PI3K/Akt pathway [J]. *Immunol Lett*, 2023, 259: 1–8.
- [28] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [29] Hickman S, Izzy S, Sen P, et al. Microglia in neurodegeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1359–1369.
- [30] Gärtner Y, Bitar L, Zipp F, et al. Interleukin-4 as a therapeutic target [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 242: 108348.
- [31] Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, et al. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge [J]. *Glia*, 2016, 64(2): 300–316.
- [32] Guttenplan KA, Weigel MK, Prakash P, et al. Neurotoxic reactive astrocytes induce cell death via saturated lipids [J]. *Nature*, 2021, 599(7883): 102–107.
- [33] Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity [J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(7): 702–710.
- [34] Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites [J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 724–728.
- [35] Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development [J]. *Science*, 2018, 359(6381): 1269–1273.
- [36] Mayo L, Trauger SA, Blain M, et al. Regulation of astrocyte activation by glycolipids drives chronic CNS inflammation [J]. *Nat Med*, 2014, 20(10): 1147–1156.
- [37] Lian H, Zheng H. Signaling pathways regulating neuron-glia interaction and their implications in Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(3): 475–491.
- [38] Kiss MG, Mindur JE, Yates AG, et al. Interleukin-3 coordinates glial-peripheral immune crosstalk to incite multiple sclerosis [J]. *Immunity*, 2023, 56(7): 1502–1514. e1508.
- [39] Jo M, Kim JH, Song GJ, et al. Astrocytic orosomucoid-2 modulates microglial activation and neuroinflammation [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11): 2878–2894.
- [40] Hill RA, Nishiyama A, Hughes EG. Features, fates, and functions of oligodendrocyte precursor cells [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024, 16(3): A041425.
- [41] Peferoen L, Kipp M, Van Der Valk P, et al. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system [J]. *Immunology*, 2014, 141(3): 302–313.
- [42] Dong R, Lv P, Han Y, et al. Enhancement of astrocytic gap junctions connexin43 coupling can improve long-term isoflurane anesthesia-mediated brain network abnormalities and cognitive impairment [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(12): 2281–2297.
- [43] Domingues HS, Portugal CC, Socado R, et al. Oligodendrocyte, astrocyte, and microglia crosstalk in myelin development, damage, and repair [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4: 71.
- [44] Papanephytou CP, Georgiou E, Karaiskos C, et al. Regulatory role of oligodendrocyte gap junctions in inflammatory demyelination [J]. *Glia*, 2018, 66(12): 2589–2603.
- [45] Rawji KS, Gonzalez Martinez GA, Sharma A, et al. The role of astrocytes in remyelination [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(8): 596–607.
- [46] Griveau A, Seano G, Shelton SJ, et al. A glial signature and

- Wnt7 signaling regulate glioma-vascular interactions and tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33 (5) : 874-889.e877.
- [47] Kim S, Steelman AJ, Koito H, et al. Astrocytes promote TNF-mediated toxicity to oligodendrocyte precursors [J]. *J Neurochem*, 2011, 116(1) : 53-66.
- [48] Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation [J]. *Neuron*, 2020, 108(4) : 608-622.
- [49] Niu J, Tsai HH, Hoi KK, et al. Aberrant oligodendroglial-vascular interactions disrupt the blood-brain barrier, triggering CNS inflammation [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22 (5) : 709-718.
- [50] Lee JH, Kim JY, Noh S, et al. Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis [J]. *Nature*, 2021, 590(7847) : 612-617.
- [51] Chao CC, Gutiérrez-Vázquez C, Rothhammer V, et al. Metabolic control of astrocyte pathogenic activity via cPLA2-MAVS [J]. *Cell*, 2019, 179(7) : 1483-1498.e1422.
- [52] Wheeler MA, Jaronen M, Covacu R, et al. Environmental control of astrocyte pathogenic activities in CNS inflammation [J]. *Cell*, 2019, 176(3) : 581-596.e518.
- [53] Kopec BM, Kiptoo P, Zhao L, et al. Noninvasive brain delivery and efficacy of BDNF to stimulate neuroregeneration and suppression of disease relapse in EAE mice [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(2) : 404-416.
- [54] Saijo K, Winner B, Carson CT, et al. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death [J]. *Cell*, 2009, 137(1) : 47-59.
- [55] Jung BK, Park Y, Yoon B, et al. Reduced secretion of LCN2 (lipocalin 2) from reactive astrocytes through autophagic and proteasomal regulation alleviates inflammatory stress and neuronal damage [J]. *Autophagy*, 2023, 19(8) : 2296-2317.
- [56] Sonninen TM, Hämäläinen RH, Koskivi M, et al. Metabolic alterations in Parkinson's disease astrocytes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 14474.
- [57] Zhou B, Zuo YX, Jiang RT. Astrocyte morphology: diversity, plasticity, and role in neurological diseases [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(6) : 665-673.
- [58] Sofroniew MV. Astrocyte reactivity: subtypes, states, and functions in CNS innate immunity [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(9) : 758-770.
- [59] Zheng J, Li T, Qi S, et al. Neuroregenerative gene therapy to treat temporal lobe epilepsy in a rat model [J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 208 : 102198.
- [60] Gate D, Saligrama N, Leventhal O, et al. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2020, 577(7790) : 399-404.
- [61] Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, et al. The blood-brain barrier in health and disease: important unanswered questions [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(4) : e20190062.
- [62] Sénécal V, Deblois G, Beauseigle D, et al. Production of IL-27 in multiple sclerosis lesions by astrocytes and myeloid cells: Modulation of local immune responses [J]. *Glia*, 2016, 64(4) : 553-569.
- [63] Yang JF, Tao HQ, Liu YM, et al. Characterization of the interaction between astrocytes and encephalitogenic lymphocytes during the development of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 170(3) : 254-265.
- [64] Madeddu C, Donisi C, Liscia N, et al. EGFR-mutated non-small cell lung cancer and resistance to immunotherapy: role of the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (12) : 6489.
- [65] Korhonen P, Pollari E, Kanninen KM, et al. Long-term interleukin-33 treatment delays disease onset and alleviates astrocytic activation in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *IBRO Rep*, 2019, 6 : 74-86.
- [66] Milovanovic J, Arsenijevic A, Stojanovic B, et al. Interleukin-17 in chronic inflammatory neurological diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 947.
- [67] Kang Z, Altuntas CZ, Gulen MF, et al. Astrocyte-restricted ablation of interleukin-17-induced Act1-mediated signaling ameliorates autoimmune encephalomyelitis [J]. *Immunity*, 2010, 32(3) : 414-425.
- [68] Wheeler MA, Clark IC, Tjon EC, et al. MAFG-driven astrocytes promote CNS inflammation [J]. *Nature*, 2020, 578 (7796) : 593-599.
- [69] Kubick N, Flournoy PCH, Enciu AM, et al. Drugs modulating CD4+ T cells blood-brain barrier interaction in Alzheimer's disease [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9) : 880.
- [70] Stym-Popper G, Matta K, Chaigneau T, et al. Regulatory T cells decrease C3-positive reactive astrocytes in Alzheimer-like pathology [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1) : 64.
- [71] Castellani G, Croese T, Peralta Ramos JM, et al. Transforming the understanding of brain immunity [J]. *Science*, 2023, 380(6640) : eabo7649.
- [72] Sanmarco LM, Wheeler MA, Gutiérrez-Vázquez C, et al. Gut-licensed IFN γ (+) NK cells drive LAMP1(+)TRAIL(+) anti-inflammatory astrocytes [J]. *Nature*, 2021, 590(7846) : 473-479.
- [73] Kadowaki A, Quintana FJ. The gut-CNS axis in multiple sclerosis [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(8) : 622-634.
- [74] Li M, Li Z, Yao Y, et al. Astrocyte-derived interleukin-15 exacerbates ischemic brain injury via propagation of cellular immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(3) : E396-e405.
- [75] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284) : 1577-1590.

- [76] Verkhatsky A, Rodrigues JJ, Pivoriunas A, et al. Astroglial atrophy in Alzheimer's disease[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(10): 1247-1261.
- [77] Shah H, Patel A, Parikh V, et al. The β -secretase enzyme BACE1: a biochemical enigma for Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(3): 184-194.
- [78] Wood H. Reactive astrocyte biomarkers mirror Alzheimer disease pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(10): 575.
- [79] Hur JY, Frost GR, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 735-740.
- [80] Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 30.
- [81] Lou T, Tao B, Chen M. Relationship of apolipoprotein E with Alzheimer's disease and other neurological disorders: an updated review[J]. *Neuroscience*, 2023, 514: 123-140.
- [82] 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.
- [83] Żukowska J, Moss SJ, Subramanian V, et al. Molecular basis of selective amyloid- β degrading enzymes in Alzheimer's disease[J]. *Febs j*, 2024, 291(14): 2999-3029.
- [84] Bieri G, Brahic M, Bousset L, et al. LRRK2 modifies α -syn pathology and spread in mouse models and human neurons [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(6): 961-980.
- [85] Johnson ME, Stecher B, Labrie V, et al. Triggers, facilitators, and aggravators: redefining Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(1): 4-13.
- [86] Li K, Li J, Zheng J, et al. Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 664-675.
- [87] Booth HDE, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(6): 358-370.
- [88] Kam TI, Hinkle JT, Dawson TM, et al. Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 144: 105028.
- [89] Prescott JA, Mitchell JP, Cook SJ. Inhibitory feedback control of NF- κ B signalling in health and disease [J]. *Biochem J*, 2021, 478(13): 2619-2664.
- [90] L'episcopo F, Serapide MF, Tirolo C, et al. A Wnt1 regulated Frizzled-1/ β -Catenin signaling pathway as a candidate regulatory circuit controlling mesencephalic dopaminergic neuron-astrocyte crosstalk: therapeutic relevance for neuron survival and neuroprotection [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 49.
- [91] Yun SP, Kam TI, Panicker N, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 931-938.
- [92] Neal ML, Boyle AM, Budge KM, et al. The glycoprotein GPNMB attenuates astrocyte inflammatory responses through the CD44 receptor [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 73.
- [93] Wang Y, Xia Y, Kou L, et al. Astrocyte-to-neuron reprogramming and crosstalk in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 184: 106224.
- [94] Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1363-1380.
- [95] Liu W, Venugopal S, Majid S, et al. Single-cell RNA-seq analysis of the brainstem of mutant SOD1 mice reveals perturbed cell types and pathways of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 141: 104877.
- [96] Shijo T, Warita H, Suzuki N, et al. Antagonizing bone morphogenetic protein 4 attenuates disease progression in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Exp Neurol*, 2018, 307: 164-179.
- [97] Smethurst P, Risse E, Tyzack GE, et al. Distinct responses of neurons and astrocytes to TDP-43 proteinopathy in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain*, 2020, 143(2): 430-440.
- [98] Hastings N, Kuan WL, Osborne A, et al. Therapeutic potential of astrocyte transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221105499.
- [99] Marcus R. What is multiple sclerosis? [J]. *Jama*, 2022, 328(20): 2078.
- [100] 刘焯, 曾译莹, 蔡婧婧, 等. 多发性硬化认知功能障碍研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(1): 60-64.
- Liu X, Zeng YX, Cai JJ, et al. Cognitive impairments in patients with multiple sclerosis [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2023, 49(1): 60-64.
- [101] Mcginley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions [J]. *Lancet*, 2021, 398(10306): 1184-1194.
- [102] Walker FO. Huntington's disease [J]. *Lancet*, 2007, 369(9557): 218-228.
- [103] Jiang R, Diaz-Castro B, Looger LL, et al. Dysfunctional calcium and glutamate signaling in striatal astrocytes from Huntington's disease model mice [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(12): 3453-3470.
- [104] Tong X, Ao Y, Faas GC, et al. Astrocyte Kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in Huntington's disease model mice [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(5): 694-703.
- [105] Barber CN, Raben DM. Lipid metabolism crosstalk in the brain: glia and neurons [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 212.