

胶质细胞介导的神经突触修剪在阿尔茨海默病中的作用

李凌杰^{1,2}, 于晓琳^{1*}, 刘瑞田^{1*}

(1. 中国科学院过程工程研究所, 生化工程国家重点实验室, 北京 100190;

2. 中国科学院大学, 化学与化工学院, 北京 100049)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以记忆丧失、认知障碍为主要特征的神经退行性疾病, 迄今尚无有效的治疗策略。神经突触是大脑神经元之间联系的关键组成部分, 神经突触的丢失是 AD 的重要病理特征。胶质细胞是大脑中除神经元以外的一类至关重要的细胞, 其中最主要的两类胶质细胞为小胶质细胞和星形胶质细胞。胶质细胞在维持大脑健康神经环路和调节神经突触可塑性方面扮演着重要角色。在正常生理状态下, 胶质细胞通过修剪多余的神经突触构建和维持成熟的中枢神经网络。然而, 在 AD 的发生和发展过程中, 胶质细胞对神经突触过度地修剪和清除, 导致突触大量丢失, 引发神经元功能紊乱或死亡, 从而造成认知能力损伤。基于此, 本文拟对目前 AD 中小胶质细胞和星形胶质细胞参与突触修剪的可能机制进行综述, 以为 AD 治疗药物的研发提供崭新的思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 认知障碍; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 突触修剪

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2021)02-0383-08

Synaptic pruning mediated by glia in Alzheimer's disease

LI Ling-jie^{1,2}, YU Xiao-lin^{1*}, LIU Rui-tian^{1*}

(1. State Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China; 2. School of Chemistry and Chemical Engineering, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by memory loss and cognitive impairment. To date, however, no disease-modifying strategies to prevent or cure AD exist. Synapses are involved in the connection of neurons and present as the key component for the memory and other neural activities. Synapse loss is a critical hallmark of AD pathology. In brain, glia cells, including microglia and astrocytes, are a group of highly specific cell types other than neurons. Microglia and astrocytes play a key role in maintaining the healthy neural circuit and regulating synaptic plasticity. Under development and physiological conditions, glial cells contribute to construct and maintain mature central neural networks *via* synaptic pruning. However, during AD pathogenesis, glial cells engulf synapses excessively, which leads to synapse loss, neuronal dysfunction, and cognitive impairment. Here, we review recent advances in our understanding of the underlying mechanisms for glia-mediated synaptic pruning in AD, and provide a novel strategy for the development of AD drugs.

Key words: Alzheimer's disease; cognitive deficit; microglia; astrocyte; synaptic pruning

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常

发于老年人的神经退行性疾病, 临床表现为进行性记忆衰退及认知功能障碍。据统计, 目前全球 AD 患者约 5 000 万, 预计 2050 年将达到 1.3 亿^[1,2]。目前已有数百种治疗 AD 的药物进行过临床试验, 而被美国食品药品监督管理局批准的药物只有天门冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-

收稿日期: 2020-10-21; 修回日期: 2020-12-22.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81971610).

*通讯作者 Tel: 86-10-82545075, E-mail: yuxiaolin@ipe.ac.cn;

Tel: 86-10-82545017, E-mail: rtlou@ipe.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1640

aspartate) 受体拮抗剂美金刚 (memantine) 和乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase) 抑制剂多奈哌齐 (donepezil) 等 5 种药物。这些药物只能缓解 AD 的病状, 治标不治本^[3]。对 AD 的致病机制研究认为, AD 是由 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 和微管相关蛋白 tau (microtubule associated protein, tau) 在脑内异常聚集形成具有毒性作用的寡聚物所致^[4]。因此, 开发以 A β 和 tau 蛋白为靶点的药物, 如基于 A β 的产生、聚集和清除的药物, 基于 tau 蛋白聚集和过度磷酸化的药物等, 成为许多国际大制药公司和研究单位的研究热点, 但迄今为止, 巨大的人力物力投入仍未促使特异性治疗药物面世^[5]。所以, 探索并明确 AD 的致病机制具有十分重要的意义。

目前认为, 大脑中神经突触的丢失和神经元死亡是 AD 典型的病理特征^[6]。人类大脑由神经元和胶质细胞两类细胞组成, 神经元是构成神经回路的基本单位, 它由胞体和胞体延伸形成的轴突和树突, 以及神经元间相联系的突触构成。数量繁多的神经突触是神经元之间信息传递的关键组件, 是组成神经回路、产生认知记忆的基础^[7]。突触的损伤直接导致神经元功能的紊乱甚至死亡, 突触的过度丢失即可显示认知功能的下降^[8]。在 AD 中, 神经突触的大量丢失也是患者记忆力下降的最主要原因^[9]。然而, 在正常生理状态下, 大脑中神经突触的数量处于动态平衡中, 对多余的神经突触进行修剪和清除, 维持健康的中枢神经网络是胶质细胞的重要功能。

胶质细胞是大脑中除神经元以外的一类至关重要的细胞, 占大脑细胞数量的一半以上。其中小胶质细胞和星形胶质细胞是两类最重要的胶质细胞。胶质细胞在供给大脑营养支持、调节神经细胞发育、维持神经元功能、参与免疫应答和提供大脑防御等方面发挥着关键作用。研究认为, 胶质细胞与中枢神经网络的构建与维持密切相关^[10]。在发育阶段, 胶质细胞通过吞噬和修剪多余的神经突触, 构建精准的神经回路。在生长成熟阶段, 胶质细胞则能够调节突触可塑性, 维持大脑的学习和记忆功能^[11]。如果胶质细胞正常的吞噬功能受到破坏, 将会导致神经突触形态、数量和功能发生巨大的变化, 引起神经元功能异常及死亡, 造成认知障碍。此外, 胶质细胞还与神经退行性疾病或脑损伤相关的突触丢失和功能紊乱有关。已有报道证实, 在 AD 中, 神经突触的大量丢失与胶质细胞对突触的过度吞噬关系密切^[12]。然而, 胶质细胞介导的神经突触修剪是个复杂的过程, 详细机制仍然有待阐明。本文将就目前胶质细胞介导突触修剪的潜在机制展开综述。

1 突触修剪概述

在神经系统发育阶段, 神经元之间会形成过量的突触连接, 随着发育过程的进行, 多余的突触被胶质细胞吞噬清除, 保留下来的功能性突触相互连接形成精确的神经环路, 这种胶质细胞选择性吞噬清除突触的过程叫做突触修剪^[11,13]。在成熟的神经网络中, 突触的连接和活性处于高度的动态平衡中, 该过程也依赖于胶质细胞对低活性突触的持续修剪和清除。胶质细胞调节突触可塑性的作用对于正常的学习和记忆功能是至关重要的。研究表明, 胶质细胞介导的突触修剪在整个生命过程中持续发生, 并且, 突触修剪现象在中枢神经系统的皮层、海马、丘脑、小脑以及外周神经系统的神经肌肉接头等处广泛存在^[14]。突触修剪对突触的成熟、重塑, 神经元的功能以及神经环路的构建和维持具有重要意义。

越来越多的研究发现, 突触修剪异常与多种神经系统疾病, 如 AD、自闭症 (autism spectrum disorder, ASD)、精神分裂症 (schizophrenia, SCZ) 和癫痫等有密切联系^[14]。在 AD 中, 大量 A β 寡聚体结合到突触上, 激活补体级联信号通路, 刺激小胶质细胞以类似正常修剪突触的方式对突触过度吞噬和清除, 引起突触的大量丢失, 导致认知功能障碍^[15,16]。ASD 是一种以沟通困难和社交障碍为特征的神经发育系统疾病, 病理特征为脑内存在过量的神经突触连接, 其致病原因可能是胶质细胞不能及时清除多余的突触连接, 而导致的突触修剪功能障碍^[17]。SCZ 是一种认知功能损伤和思维障碍的神经系统疾病, 与 ASD 不同, SCZ 患者脑中的兴奋性突触被胶质细胞过度吞噬清除, 导致兴奋性突触和抑制性突触比例失衡, 造成神经回路功能异常^[18]。癫痫是一种神经元异常放电导致的大脑功能障碍的疾病, 该病也与胶质细胞对突触的异常修剪有关^[19]。因此, 深入研究胶质细胞介导的突触修剪机制, 对于明确 AD 及其他多种神经系统疾病的发病机制具有重要的意义, 并能够为该类疾病的药物研发提供崭新的方向。

2 小胶质细胞介导的突触修剪

小胶质细胞是中枢神经系统中的固有免疫细胞, 在大脑中发挥免疫监视及吞噬细胞碎片的作用, 其与神经元关系密切, 在 AD 的发生发展中扮演着重要的角色^[20]。研究表明, 小胶质细胞能够通过多种方式介导神经突触的修剪, 主要方式分述如下:

2.1 补体系统 CR3 受体

补体系统介导的小胶质细胞对神经突触的修剪是目前研究较为深入的途径。有研究以视网膜发育系统为模型, 发现经典补体组分蛋白 Iq (complement component Iq, C1q) 能够定位并标

记需要修剪的突触,通过小胶质细胞上的补体受体3 (complement receptor 3, CR3) 介导小胶质细胞对突触的吞噬^[21]。在AD患者大脑中能够检测到补体系统的激活^[22]。AD脑中的A β 寡聚体结合在突触上,诱导补体组分C1q的大量产生,进而引起下游补体蛋白3 (complement 3, C3) 含量的上升,C3通过与小胶质细胞表面CR3受体结合,导致小胶质细胞的生理性突触修剪功能被异常激活,引起小胶质细胞对突触大量吞噬,最终造成突触丢失和神经元死亡^[12]。应用C1q抗体或敲除*C1qa*基因的方法功能性阻断C1q,能够降低A β 寡聚体诱导的小胶质细胞对突触的过度吞噬,改善突触丢失情况^[12,23]。此外,补体成分C3的缺失或敲除*Cr3*基因也能够改善AD转基因小鼠脑中的突触丢失状况^[12,24,25]。因此,阻断补体C1q/C3/CR3途径抑制小胶质细胞对突触的过量吞噬,或对小胶质细胞进行基因工程改造使其维持正常的吞噬清除功能,都将是具有前景的AD治疗策略。

2.2 CX3CR1受体 小胶质细胞还能通过趋化因子C-X3-C-基序受体1 (C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1) 介导突触的修剪,这种吞噬信号通路在小胶质细胞对突触的修剪过程中具有重要作用^[26]。趋化因子C-X3-C-基序配体1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1) 主要由神经元表达,其受体CX3CR1则主要在小胶质细胞上表达。在大脑的发育和成熟过程中,CX3CL1/CX3CR1信号对于神经元和小胶质细胞间的交流至关重要,该信号参与了脑内包括突触修剪等多种生理过程。目前认为,CX3CL1作为可溶性“发现我信号”诱导小胶质细胞对突触进行修剪^[27]。研究发现,敲除*Cx3cl1*的幼年 and 成年小鼠都表现出降低的社会交互能力和提高的重复性行为特征^[28,29],这些行为是与突触修剪缺陷密切相关的,说明小胶质细胞对突触的修剪依赖CX3CL1/CX3CR1信号^[26]。在AD小鼠模型中,敲除*Cx3cr1*基因能够降低小胶质细胞对突触的过度吞噬,减少突触的丢失^[30,31]。然而,AD中CX3CR1介导的小胶质细胞吞噬突触机制仍然有待进一步研究。正确调节CX3CL1/CX3CR1信号轴,抑制小胶质细胞对突触的过度修剪,将是一种有潜力的AD治疗策略。

2.3 “不要吃我”信号 (CD47) 在免疫系统中,“不要吃我”信号发挥对抗“吃我”信号的作用,保护细胞不被吞噬。小胶质细胞通过补体系统介导的突触修剪是通过“吃我”信号C1q对需要修剪的突触进行标记的。与之相对,小胶质细胞还能通过“不要吃我”信号-分化簇47 (cluster of differentiation 47, CD47) 保护特定的突触不被修剪^[32]。CD47属于跨膜免疫球蛋白超家族,作为一种神经元表达的保护性分子,通过与小胶质细胞表

面的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α) 结合,抑制突触吞噬^[33]。敲除*Cd47*和*Sirpa*,表现为小胶质细胞吞噬能力的增加,导致小胶质细胞对突触的过度修剪,引起大量的突触丢失^[33]。此外,有研究设计了一种新型的负载CD47的纳米颗粒,能够有效避免载药颗粒被外周巨噬细胞吞噬,高效靶向脑内的小胶质细胞,对其病理状态进行改造,从而达到治疗AD的目的^[34]。

2.4 TREM2受体 髓系细胞2表达触发受体 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 是一种特异性表达于小胶质细胞表面的受体,是小胶质细胞上的一个关键的“损伤感受器”,能够通过调节小胶质细胞的吞噬能力,介导神经突触的重塑^[35]。在大脑发育的早期阶段,TREM2对于小胶质细胞介导的突触修剪是必不可少的,缺乏TREM2受体导致突触清除受损,并伴有树突棘密度增加和兴奋性神经传递增强^[36]。研究表明,暴露在突触上的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine) 可能是TREM2受体的“吃我”信号^[37,38]。TREM2是AD高风险因素之一^[39]。在AD中,TREM2与小胶质细胞介导的突触清除关系密切。病理性的A β 和tau蛋白聚集在突触上诱发TREM2识别突触上暴露的磷脂酰丝氨酸,进而导致小胶质细胞对突触的吞噬^[38]。最近的研究发现,表达TREM2^{R47H}突变体的AD患者或tau转基因小鼠脑中的胶质细胞对于突触的吞噬能力下降,且突触丢失、脑萎缩及胶质细胞活化的现象也显著改善,提示TREM2功能的下调能够降低神经炎症,改善tau病理引起的神经退行性病变^[40,41]。然而,TREM2对于A β 病理具有相反的作用,TREM2功能的缺失导致A β 模型小鼠脑内的小胶质细胞对于A β 的吞噬和清除能力显著降低^[42],引起A β 的积累,促进A β 的神经毒性,而提高TREM2活性对于A β 病理是有益的^[43]。基于此,明确TREM2介导小胶质细胞进行突触修剪的作用机制,并正确理解TREM2在A β 病理及tau病理中的不同功能表现,将有助于靶向TREM2的AD治疗策略的研发。

2.5 其他途径 交互反应DNA结合蛋白43 (TAR DNA-binding protein 43, TDP-43) 是一种由*Tardbp*基因编码的DNA-RNA结合蛋白,研究发现敲除*Tardbp*能够调节小胶质细胞的吞噬活性,促进A β 的吞噬,但同时也诱导了小胶质细胞对突触的吞噬,导致突触的丢失^[44]。此外,补体蛋白4 (complement 4, C4) 也能够介导突触的清除。C4敲除表现为小胶质细胞对突触的修剪异常,能够增加神经系统疾病如SCZ的风险^[45]。还有研究发现小胶质细胞嘌呤能受体P2Y12R (purinergic receptor P2Y12) 对于小鼠视网膜系统突触

重塑是必须的, P2Y12R 缺陷表现为小胶质细胞吞噬突触的效率降低^[46]。

3 星形胶质细胞介导的突触修剪

星形胶质细胞在中枢神经系统中主要发挥神经元营养支持、能量代谢及维持血脑屏障的作用。与小胶质细胞相同, 星形胶质细胞也能够参与突触修剪过程。研究表明, AD 中反应型星形胶质细胞的突触修剪功能下降, 提示星形胶质细胞对于突触的修剪在 AD 的发生发展中也扮演着重要角色^[47]。目前研究认为, 星形胶质细胞参与的突触修剪通过以下几种方式:

3.1 MEGF10 和 MERTK 受体 星形胶质细胞可以通过两种吞噬受体-多重表皮生长因子样结构域蛋白 10 (multiple EGF like domains 10, MEGF10) 和 Mer 酪氨酸激酶 (tyrosine-protein kinase Mer, MERTK) 介导神经突触的修剪。MEGF10 与果蝇和线虫吞噬受体 CED-1 (cell death abnormality protein 1) 同源, 在星形胶质细胞中特异性表达, MERTK 是受体酪氨酸激酶家族成员, 在星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞中都有表达。由 MEGF10 和 MERTK 作为受体介导的突触修剪过程在小鼠脑中持续存在, 对兴奋性突触及抑制性突触具有同样的修剪能力^[48]。Mef10 和 Mertk 缺陷的小鼠与补体 C3 缺陷小鼠表现相似, 即脑中存在过量的突触。MEGF10 和 MERTK 介导的星形胶质细胞的修剪能够将活动性弱的突触消除, 从而保证神经回路的精准性和可塑性^[48]。此外, 也有研究表明 MEGF10 作为一种“吃我信号”C1q 的受体介导星形胶质细胞参与凋亡细胞碎片的吞噬, Mef10 敲除的小鼠表现出凋亡神经元的增多和星形胶质细胞吞噬功能的下降^[49]。然而, MEGF10 和 MERTK 受体介导的星形细胞对于突触的修剪在 AD 中的作用机制仍然有待研究。

3.2 IP3R2 星形胶质细胞还可以通过 G 蛋白偶联受体二型肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R2) 依赖的方式释放三磷酸腺苷 (adenosine-triphosphate, ATP) 作用于突触前嘌呤能受体 P2Y1R (purinergic receptor P2Y1) 从而介导突触的修剪。星形胶质细胞 Ca²⁺ 浓度的变化依赖 IP3R2 受体介导的钙库释放, 选择性敲除 IP3R2 受体基因 *Itp2* 干扰星形胶质细胞钙释放, 导致丘脑腹后内侧核 (ventral posteromedial nucleus, VPM) 突触修剪的减少并伴随脑内 ATP 水平的降低, 注射 ATP 或 ATP 激动剂可以恢复星形胶质细胞介导的突触修剪功能^[50]。ATP 可能通过作用于 VPM 区神经元突触上的 P2Y1R 受体诱导长时程抑制 (long term depression, LTD) 对活动性弱的突触进行“惩罚”标记, 从而使得星形胶质细胞对该突触进行修剪^[50]。长期注射 P2Y1R 拮抗剂能够增

强 APP/PS1 小鼠脑内结构突触的完整性, 纠正胶质细胞和神经元交互网络的功能紊乱, 改善小鼠的空间学习和记忆能力^[51]。因此, 通过干预 IP3R2-ATP-P2Y1R 通路调节星形胶质细胞介导的突触修剪, 是一种新的治疗靶点。

4 小胶质细胞和星形胶质细胞共同介导的突触修剪

4.1 GLT-1 星形胶质细胞能够通过谷氨酸转运体 1 (glutamate transporter 1, GLT-1) 与小胶质细胞共同作用参与突触的修剪。GLT-1 主要定位于星形胶质细胞表面, 负责脑内 95% 以上的谷氨酸摄取转运, 从而确保突触间隙谷氨酸含量维持在适当的水平, 防止谷氨酸过度积累导致的神经毒性。研究表明 GLT-1 功能的异常与 AD、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和 SCZ 等多种神经系统疾病相关^[52]。有研究表明, 在小鼠海马 CA1 区注射 A β 能够诱导星形胶质细胞 GLT-1 的表达下调以及补体 C1q 含量的上调, 从而增加小胶质细胞对于突触的吞噬活性, 导致突触的丢失和认知障碍^[53]。通过注射 β 内酰胺抗生素头孢曲松上调 GLT-1 的表达, 能够减少 C1q 的产生, 降低小胶质细胞对突触的吞噬, 改善认知障碍^[53]。此外, 有研究表明, 肝配蛋白 A2 (ephrin-A2) 敲除的小鼠会加快皮质突触的修剪, 其可能的机制是肝配蛋白 A2 的敲除导致星形胶质细胞 GLT-1 表达的降低, 激活经典补体途径, 进而触发小胶质细胞对突触的吞噬^[54]。

4.2 细胞因子 小胶质细胞和星形胶质细胞能够通过分泌细胞因子共同参与突触的修剪。

星形胶质细胞可以通过分泌白细胞介素 33 (interleukin 33, IL-33) 调节小胶质细胞的吞噬功能。研究表明, 星形胶质细胞来源的 IL-33 可以通过与其在小胶质细胞表面的白介素 1 受体样蛋白 1 (interleukin 1 receptor like 1, IL1RL1) 结合促进小胶质细胞对突触的吞噬。IL-33 的表达缺陷或其受体 *Il1rl1* 的敲除均能够降低小胶质细胞对突触的吞噬, 表现为存在过量的突触和异常的神经回路。相反, 脊髓中注射 IL-33 能够导致兴奋性突触的清除速率加倍^[55]。因此, IL-33 对于神经系统发育过程中正常突触数目的维持和神经回路的完整性是必不可少的^[55]。此外, 有研究表明 AD 患者脑中 IL-33 信号通路受损, 向 APP/PS1 小鼠注射 IL-33 能够逆转突触可塑性障碍, 改善认知功能^[56,57]。因此, IL-33 能够作为一种 AD 治疗的潜在靶点。

星形胶质细胞也能够通过分泌转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 与小胶质细胞共同作用参与突触的修剪。TGF- β 主要包括 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型。不同亚型的 TGF- β 在健康大脑和 AD 进程中扮演着不同角色^[58]。研究表明, 星

形胶质细胞来源的可溶性因子 TGF- β 诱导神经元 C1q 含量的上调, 并通过小胶质细胞和补体 CR3 途径介导突触修剪, TGF- β 和 C1q 缺失会导致视网膜发育过程中突触修剪障碍并保留过量的突触^[59]。在体外实验中用 A β 寡聚体处理星形胶质细胞, 导致 TGF- β 2 和 TGF- β 3 含量上升, 海马神经元突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density 95) 降低^[60]。也有研究表明, 在 AD 小鼠模型中, 星形胶质细胞来源的 TGF- β 1 能够保护突触, 抑制 A β 寡聚体诱导的海马突触丢失和认知障碍^[61]。基于此, 有研究采用选择性重摄取抑制剂氟西汀来增加星形胶质细胞对于 TGF- β 1 的释放, 从而能够抵抗 A β 寡聚体诱导的神经毒性。因此, 调节 TGF- β 可作为潜在的 AD 治疗策略^[62]。

激活的小胶质细胞能够通过分泌细胞因子如 IL-1 α 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和补体 C1q 诱导星形胶质细胞向反应型星形胶质细胞 (A1) 转化, A1 型星形胶质细胞的吞噬受体 MEGF10 和 MERTK 表达水平降低, 导致星形胶质细胞吞噬髓鞘碎片和突触修剪的能力受损, 使其失去促进神经元生存、生长、发育的能力, 进而引起神经元死亡^[63]。A1 型星形胶质细胞广泛存在于多种神经退行性疾病中, 如 AD、PD、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis) 和多发性硬化症 (multiple sclerosis) 等。在 AD 患者脑中, A1 型星形胶质细胞占星形胶质细胞总数的 60% 以上。除了分泌毒性因子, 补体蛋白 C3 的高表达是 A1 型星形胶质细胞的标记。A1 型星形胶质细胞能够上调许多经典补体途径相关基因的表达, 并释放补体成分蛋白, 促进补体介导的小胶质细胞对突触的过度修剪吞噬, 导致神经元的死亡。注射 IL-1 α 、TNF 和 C1q 的中和抗体, 能够阻断星形胶质细胞向 A1 型转化, 保护神经元功能与活性^[63]。

4.3 载脂蛋白 E 在大脑中, 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 主要由星形胶质细胞分泌, 其作为胆固醇载体主要参与脂质转运和组织修复^[64]。ApoE 是 AD 的高风险基因之一, 存在 3 种亚型: E2、E3 和 E4。其中, E4 亚型能够显著增加 AD 的发病风险, 而 E2 亚型则相反, 能够降低 AD 的发病风险, 具有神经保护作用^[65,66]。研究显示星形胶质细胞介导突触修剪的能力高度依赖于 APOE 的亚型, APOE2 能够增强星形胶质细胞对突触的吞噬能力, 而 APOE4 则会降低其吞噬能力^[67]。这种突触修剪途径对于维持正常的突触可塑性是至关重要的^[68]。在 AD 中, APOE4 与病理性 A β 在突触上的定位增多相关, APOE 还能够与 C1q 结合激活经典补体途径^[68]。这些研究表明, APOE 在星形胶质细胞和小胶质细胞介导的突触修剪, 以及胶质细胞与

神经元的相互交流中都起到重要的作用。

4.4 C3aR 受体 C3-C3aR 信号轴在胶质细胞介导的突触修剪中也具有重要的作用。研究表明, AD 患者脑中的 C3 与补体蛋白 3a 受体 (complement component 3a receptor, C3aR) 的表达水平与患者的认知功能呈负相关。在 tau 转基因小鼠模型中, 星形胶质细胞释放的 C3 作用于小胶质细胞表面的 C3aR 受体, 导致小胶质细胞吞噬突触的能力增加, 引起小鼠脑内树突棘密度形态的改变。基因敲除 C3ar 能够改善小胶质细胞的激活, 降低其对突触的吞噬, 进而改善 tau 病理^[69,70]。此外, 在 AD 患者和 APP 转基因小鼠脑中, A β 的过量产生和积累, 导致星形胶质细胞 NF- κ B 的激活及 C3 的大量释放, C3 进而与 C3aR 相互作用, 破坏神经元树突棘形态和神经网络的正常功能, 应用 C3aR 拮抗剂能够挽救小鼠的认知损伤^[71], 提示阻断 C3-C3aR 信号轴也是一种有效降低 AD 中胶质细胞介导的突触过度修剪, 抑制突触丢失的策略。

5 展望

目前, 大量临床及动物实验研究表明, 胶质细胞在神经退行性疾病中发挥着至关重要的作用。胶质细胞不仅能够吞噬和清除淀粉样蛋白, 而且能够监控和调节神经元的健康状态。在 AD 中, 胶质细胞对神经突触的生理性修剪发生异常, 导致突触被过度吞噬清除, 突触的大量丢失造成了神经网络的功能紊乱及稳态失衡。然而, AD 中胶质细胞介导突触异常修剪的机制尚不明晰。本文总结了目前已有研究报道的 AD 中胶质细胞与突触修剪相关的各类受体及通路 (表 1)。其中, 经典补体级联途径、TREM2、MEGF10 和 MERTK 受体等都在胶质细胞介导的突触吞噬中发挥了重要作用。值得思考的是, 胶质细胞具有“双刃剑”的作用, 例如, 在 AD 中, 经典补体途径既能够促进小胶质细胞对淀粉样蛋白的清除, 同时也介导突触的丢失^[12,25]。提高胶质细胞 TREM2 的活性有益于 A β 病理大脑中的 A β 的吞噬清除, 但却导致 tau 病理大脑中胶质细胞对突触的吞噬能力增加, 造成突触丢失^[41]。所以, 基于 AD 是一种复杂的、多因素所导致的神经退行性疾病, 在评价胶质细胞对突触修剪的作用时, 需要认真考虑其所处的特定的病理环境。在不同的病理阶段, 采取不同的干预策略调节胶质细胞介导突触修剪的能力, 将有助于推动有效治疗方法的研发。深入探索 AD 中淀粉样蛋白 A β 或 tau 寡聚体、神经突触、胶质细胞、神经免疫系统及神经回路之间相互作用的新通路和新靶点, 将为 AD 及其他多种神经退行性疾病的发病机制及治疗提供新的理论基础, 为攻克该类疾病的药物研发提供突破性思路。

Table 1 Current pathways and potential therapeutic concepts targeting glia-mediated synaptic pruning in AD. CR3: Complement receptor 3; C1q: Complement component 1q; C3: Complement 3; C3aR: Complement component 3a receptor; KO: Knockout; AD: Alzheimer's disease; A β : Amyloid- β ; A β O: Amyloid- β oligomer; IL-33: Interleukin 33; TREM2: Triggering receptor expressed on myeloid cells 2; GLT-1: Glutamate transporter 1; IP3R2: Type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor; ATP: Adenosine-triphosphate; P2Y1R: Purinergic receptor P2Y1; TGF- β 1: Transforming growth factor β 1; CX3CL1: C-X3-C motif chemokine ligand 1; CX3CR1: C-X3-C motif chemokine receptor 1

Pathway	Target	Strategy	Summary	Ref.
Complement	CR3	<i>Cr3</i> KO	A β O fails to increase synaptic engulfment in microglia of <i>Cr3</i> KO mice	[12]
	C1q	C1q-blocking antibody ANX-M1; <i>C1qa</i> KO	C1q-blocking antibody or <i>C1qa</i> KO prevents microglial synapse removal and rescues A β O or tau-induced synapse loss in AD mouse models	[12,23]
	C3	C3 KO	Blocking function C3 protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice, rescues plaque-associated synapse loss in PS2APP mice and ameliorates neuron loss and brain atrophy in tauP301S mice	[12,24,25]
	C3aR	<i>C3ar</i> KO; C3aR antagonist SB290157	<i>C3ar</i> KO rescues synaptic deficits and neurodegeneration in PS19 mice. Blocking C3aR ameliorates plaque load and microgliosis, restores dendritic morphological and functional deficits, rescues cognitive impairment	[69–71]
CX3CL1/CX3CR1	CX3CR1	<i>Cx3cr1</i> KO	Microglial <i>Cx3cr1</i> KO prevents neuron loss in 5xTg- <i>Cx3cr1</i> ^{-/-} mice	[31]
IL-33	IL-33	IL-33	IL-33 administration reverses synaptic plasticity impairment and memory deficits in APP/PS1 mice	[56,57]
TREM2	TREM2	TREM2 ^{R47H} , <i>Trem2</i> KO	A decrease in phagocytosis of postsynaptic elements by microglia expressing TREM2 ^{R47H} in the PS19 mice and in human AD brains. TREM2 deficiency attenuates neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of tauopathy	[40,41]
		Elevated <i>Trem2</i> gene dosage	Elevated <i>Trem2</i> gene dosage reprograms microglia responsivity and ameliorates pathology in AD mouse models	[43]
GLT-1	GLT-1	Ceftriaxone	Ceftriaxone upregulates GLT-1 expression, suppresses microglial phagocytosis of synapses, attenuates synaptic and cognitive deficits in rats upon A β challenge	[53]
IP3R2-ATP-P2Y1R	P2Y1R, IP3R2	P2Y1R antagonist MRS2179; <i>Itp2</i> KO	P2Y1R inhibitors normalizes astroglial and neuronal network dysfunction, augments structural synaptic integrity, and preserves hippocampal long-term potentiation. <i>Itp2</i> KO protects from the decline of spatial learning and memory in APP/PS1 mice	[51]
TGF- β 1	TGF- β 1	TGF- β 1	TGF- β 1 protects against synapse loss and memory impairment triggered by A β O in AD model	[61]

作者贡献: 李凌杰负责撰写论文初稿; 于晓琳和刘瑞田负责修改论文和最终的定稿。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Drew L. An age-old story of dementia [J]. *Nature*, 2018, 559: S2-S3.
- [2] Zhao L. 2020 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16: 391-460.
- [3] Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173554.
- [4] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies [J]. *Cell*, 2019, 179: 312-339.
- [5] Peng Y, Li PP, Li L, et al. Progress of clinical trials in Alzheimer's disease drugs [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 1185-1195.
- [6] Canter RG, Penney J, Tsai LH. The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2016, 539: 187-196.
- [7] Sudhof TC. Synaptic neuroligin complexes: a molecular code for the logic of neural circuits [J]. *Cell*, 2017, 171: 745-769.
- [8] Forner S, Baglietto-Vargas D, Martini AC, et al. Synaptic impairment in Alzheimer's disease: a dysregulated symphony [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40: 347-357.
- [9] Jackson J, Jambrina E, Li J, et al. Targeting the synapse in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 735.
- [10] Allen NJ, Lyons DA. Glia as architects of central nervous system formation and function [J]. *Science*, 2018, 362: 181-185.
- [11] Wilton DK, Dissing-Olesen L, Stevens B. Neuron-glia signaling in synapse elimination [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2019, 42: 107-127.
- [12] Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models [J]. *Science*, 2016, 352: 712-716.

- [13] Purves D, Lichtman JW. Elimination of synapses in the developing nervous system [J]. *Science*, 1980, 210: 153-157.
- [14] Neniskyte U, Gross CT. Errant gardeners: glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 658-670.
- [15] Rajendran L, Paolicelli RC. Microglia-mediated synapse loss in Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2018, 38: 2911-2919.
- [16] Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2016, 36: 128-134.
- [17] Tang G, Gudsnek K, Kuo SH, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits [J]. *Neuron*, 2014, 83: 1131-1143.
- [18] Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 374-385.
- [19] Andoh M, Ikegaya Y, Koyama R. Synaptic pruning by microglia in epilepsy [J]. *J Clin Med*, 2019, 8: 2170.
- [20] Xiao MJ, Sun P, Hu WH. Drug discovery for Alzheimer's disease based on the functional disturbance of microglia [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 1660-1666.
- [21] Norris GT, Smirnov I, Filiano AJ, et al. Neuronal integrity and complement control synaptic material clearance by microglia after CNS injury [J]. *J Exp Med*, 2018, 215: 1789-1801.
- [22] Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16: 601-617.
- [23] Dejanovic B, Huntley MA, De Maziere A, et al. Changes in the synaptic proteome in Tauopathy and rescue of Tau-induced synapse loss by C1q antibodies [J]. *Neuron*, 2018, 100: 1322-1336.e7.
- [24] Wu T, Dejanovic B, Gandham VD, et al. Complement C3 is activated in human AD brain and is required for neurodegeneration in mouse models of amyloidosis and tauopathy [J]. *Cell Rep*, 2019, 28: 2111-2123.e6.
- [25] Shi Q, Chowdhury S, Ma R, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaaf6295.
- [26] Gunner G, Cheadle L, Johnson KM, et al. Sensory lesioning induces microglial synapse elimination *via* ADAM10 and fractalkine signaling [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1075-1088.
- [27] Jiang S, Bhaskar K. Dynamics of the complement, cytokine, and chemokine systems in the regulation of synaptic function and dysfunction relevant to Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57: 1123-1135.
- [28] Wu Y, Dissing-Olesen L, MacVicar BA, et al. Microglia: dynamic mediators of synapse development and plasticity [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36: 605-613.
- [29] Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 400-406.
- [30] Dworzak J, Renvoise B, Habchi J, et al. Neuronal *Cx3cr1* deficiency protects against amyloid beta-induced neurotoxicity [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0127730.
- [31] Fuhrmann M, Bittner T, Jung CKE, et al. Microglial *Cx3cr1* knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 411-413.
- [32] Rivest S. A 'don't eat me' immune signal protects neuronal connections [J]. *Nature*, 2018, 563: 42-43.
- [33] Lehrman EK, Wilton DK, Litvina EY, et al. CD47 protects synapses from excess microglia-mediated pruning during development [J]. *Neuron*, 2018, 100: 120-134.e6.
- [34] Zhang L, Liu XG, Liu DQ, et al. A conditionally releasable "do not eat me" CD47 signal facilitates microglia-targeted drug delivery for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1910691.
- [35] Wang Y, Cella M, Mallinson K, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model [J]. *Cell*, 2015, 160: 1061-1071.
- [36] Filipello F, Morini R, Corradini I, et al. The microglial innate immune receptor TREM2 is required for synapse elimination and normal brain connectivity [J]. *Immunity*, 2018, 48: 979-991.e8.
- [37] Shirotani K, Hori Y, Yoshizaki R, et al. Aminophospholipids are signal-transducing TREM2 ligands on apoptotic cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 7508.
- [38] Scott-Hewitt N, Perrucci F, Morini R, et al. Local externalization of phosphatidylserine mediates developmental synaptic pruning by microglia [J]. *EMBO J*, 2020, 39: e105380.
- [39] Carmona S, Zahs K, Wu E, et al. The role of TREM2 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 721-730.
- [40] Leyns CEG, Ulrich JD, Finn MB, et al. TREM2 deficiency attenuates neuroinflammation and protects against neurodegeneration in a mouse model of tauopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 11524-11529.
- [41] Gratuzze M, Leyns CE, Sauerbeck AD, et al. Impact of TREM2R47H variant on tau pathology-induced gliosis and neurodegeneration [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130: 4954-4968.
- [42] Ulrich JD, Ulland TK, Colonna M, et al. Elucidating the role of TREM2 in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2017, 94: 237-248.
- [43] Lee CYD, Daggett A, Gu X, et al. Elevated TREM2 gene dosage reprograms microglia responsiveness and ameliorates pathological phenotypes in Alzheimer's disease models [J]. *Neuron*, 2018, 97: 1032-1048.e5.
- [44] Paolicelli RC, Jawaid A, Henstridge CM, et al. TDP-43 depletion in microglia promotes amyloid clearance but also induces synapse loss [J]. *Neuron*, 2017, 95: 297-308.e6.
- [45] Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 [J]. *Nature*, 2016, 530: 177-183.

- [46] Sipe GO, Lowery RL, Tremblay ME, et al. Microglial P2Y₁₂ is necessary for synaptic plasticity in mouse visual cortex [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10905.
- [47] Gomez-Arboledas A, Davila JC, Sanchez-Mejias E, et al. Phagocytic clearance of presynaptic dystrophies by reactive astrocytes in Alzheimer's disease [J]. *Glia*, 2018, 66: 637-653.
- [48] Chung WS, Clarke LE, Wang GX, et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways [J]. *Nature*, 2013, 504: 394-400.
- [49] Iram T, Ramirez-Ortiz Z, Byrne MH, et al. Megf10 is a receptor for C1q that mediates clearance of apoptotic cells by astrocytes [J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 5185-5192.
- [50] Yang J, Yang H, Liu Y, et al. Astrocytes contribute to synapse elimination *via* type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent release of ATP [J]. *Elife*, 2016, 5: e15043.
- [51] Reichenbach N, Delekate A, Breithausen B, et al. P2Y₁ receptor blockade normalizes network dysfunction and cognition in an Alzheimer's disease model [J]. *J Exp Med*, 2018, 215: 1649-1663.
- [52] Pajarillo E, Rizor A, Lee J, et al. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 161: 107559.
- [53] Wu J, Bie B, Foss JF, et al. Amyloid fibril-induced astrocytic glutamate transporter disruption contributes to complement C1q-mediated microglial pruning of glutamatergic synapses [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57: 2290-2300.
- [54] Yu X, Wang G, Gilmore A, et al. Accelerated experience-dependent pruning of cortical synapses in ephrin-A2 knockout mice [J]. *Neuron*, 2013, 80: 64-71.
- [55] Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, et al. Astrocyte derived interleukin 33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development [J]. *Science*, 2018, 359: 1269-1273.
- [56] Fu AK, Hung KW, Yuen MY, et al. IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 2705-2713.
- [57] Lau SF, Chen C, Fu WY, et al. IL-33-PU.1 transcriptome reprogramming drives functional state transition and clearance activity of microglia in Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2020, 31: 107530.
- [58] Diniz LP, Matias I, Siqueira M, et al. Astrocytes and the TGF- β 1 pathway in the healthy and diseased brain: a double-edged sword [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 4653-4679.
- [59] Bialas AR, Stevens B. TGF- β signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1773-1782.
- [60] Tapella L, Cerruti M, Biocotino I, et al. TGF- β 2 and TGF- β 3 from cultured beta-amyloid-treated or 3xTg-AD-derived astrocytes may mediate astrocyte-neuron communication [J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 47: 211-221.
- [61] Diniz LP, Tortelli V, Matias I, et al. Astrocyte transforming growth factor beta 1 protects synapses against A β oligomers in Alzheimer's disease model [J]. *J Neurosci*, 2017, 37: 6797-6809.
- [62] Caraci F, Tascedda F, Merlo S, et al. Fluoxetine prevents A β 1-42-induced toxicity *via* a paracrine signaling mediated by transforming-growth-factor- β 1 [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 389.
- [63] Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541: 481-487.
- [64] Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD. A quarter century of APOE and Alzheimer's disease: progress to date and the path forward [J]. *Neuron*, 2019, 101: 820-838.
- [65] Lane-Donovan C, Herz J. ApoE, ApoE receptors, and the synapse in Alzheimer's disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28: 273-284.
- [66] Huang YA, Zhou B, Nabet AM, et al. Differential signaling mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in human neurons parallels Alzheimer's disease risk [J]. *J Neurosci*, 2019, 39: 7408-7427.
- [67] Chung W, Verghese PB, Chakraborty C, et al. Novel allele-dependent role for APOE in controlling the rate of synapse pruning by astrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 10186-10191.
- [68] Bartels T, Schepper SD, Hong S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Science*, 2020, 370: 66-69.
- [69] Litvinchuk A, Wan YW, Swartzlander DB, et al. Complement C3aR inactivation attenuates tau pathology and reverses an immune network deregulated in tauopathy models and Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2018, 100: 1337-1353.e5.
- [70] Lian H, Litvinchuk A, Chiang AC, et al. Astrocyte-microglia cross talk through complement activation modulates amyloid pathology in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 577-589.
- [71] Lian H, Yang L, Cole A, et al. NF- κ B-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85: 101-115.