

神经元与神经胶质细胞相互作用在阿尔茨海默病中的研究进展

俞雅萌, 严佳乐, 王 杉

(西安医学院基础与转化医学研究所, 陕西, 西安, 710021)

DOI:10.12238/jrm.v2i3.13442

【摘要】阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种中枢神经系统退行性疾病, 以进行性认知功能衰退和行为障碍为主要特征。其发病机制错综复杂, 至今尚未完全阐明。传统观点主要将神经元病变视为 AD 病理过程的关键角色。然而, 近年来日益增多的研究证据表明, AD 的病理机制并非单一神经元病变所能解释, 而更可能是多种神经细胞类型协同作用的结果。本综述将重点探讨 AD 中小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞与神经元之间的相互作用机制, 通过深入剖析神经元与神经胶质细胞之间的调控网络, 旨在为揭示 AD 的发病机制提供更为全面的线索和视角。

【关键词】阿尔茨海默病; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 少突胶质细胞; 神经元; 协同作用

【中图分类号】R749

【文献标识码】A

Research Progress on the Interaction between Neurons and Glial Cells in Alzheimer's Disease

YU Yameng, YAN Jiale, WANG Shan

(Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shannxi, 710021)

【Abstract】 Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disorder of the central nervous system, primarily characterized by progressive cognitive decline and behavioral disturbances/disorders. The pathogenesis of AD remains complex and incompletely elucidated. The traditional view mainly regards neurons as the key players in the pathological process of AD. However, in recent years, increasing evidence has shown that the pathological mechanism of AD can not be explained by a single neuronal lesion, but is more likely to be the result of the synergistic effect of multiple nerve cell types. This review will focus on the interaction between microglia, astrocytes, oligodendrocytes and neurons in AD, and provide more comprehensive clues and perspectives for revealing the pathogenesis of AD by in-depth analysis of the regulatory network between neurons and glial cells.

【Key words】 Alzheimer's disease; Microglia; Astrocytes; Oligodendrocytes; Neurons; Synergy

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 患病率的增长与人口结构的老龄化趋势密切相关, 这一神经退行性疾病已成为我国重大的公共卫生挑战

^[1]。AD 的发病机制尚未完全阐明, 其病理生理过程涉及多系统、多层次的调控网络, 包括但不限于中枢神经系统胆碱能通路功能障碍、 β -淀粉样蛋白

($\text{amyloid } \beta\text{-protein}$, $\text{A}\beta$) 的病理性聚集以及微管相关 tau 蛋白的异常修饰等^[2], 然而尚无单一理论能够全面解释 AD 的复杂病理机制。传统研究主要聚焦于神经元在 AD 病理过程中的核心作用, 认为上述机制导致的神经元功能障碍和神经网络损伤是认知功能衰退的根本原因。然而, 近年来的研究证据表明, 神经元与神经胶质细胞间的交互作用可导致 AD 病理状态下多重生物学改变, 包括神经元微环境稳态失衡、细胞内信号传导异常、突触可塑性受损、神经环路功能障碍以及血脑屏障通透性改变等^[3]。本文旨在系统探讨神经元与神经胶质细胞间的相互作用机制, 为深入解析 AD 发病机制和创新治疗策略提供理论依据。

中枢神经系统中不同类型的胶质细胞, 包括小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞具有不同的功能, 和神经元间通过“神经免疫”调控网络与神经元进行双向通讯, 共同维持神经系统的稳态平衡。这些细胞间通过多种分子机制实现跨细胞信号传递, 包括细胞因子分泌、神经递质调节、代谢物交换以及直接膜接触等, 形成了一个复杂的细胞间通讯网络。

在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理进程中, 这种精细的细胞间通讯网络发生显著变化。神经胶质细胞与神经元间的交互作用通过复杂的信号交叉对话 (crosstalk) 机制被异常放大, 形成正反馈调节环路。具体表现为: (1) 小胶质细胞通过模式识别受体感知病理改变, 释放炎症因子影响神经元功能; (2) 星形胶质细胞通过谷氨酸-钙离子信号通路与神经元进行动态交流; (3) 少突胶质细胞通过髓鞘形成和神经营养因子分泌参与神经元保护。这些异常放大的细胞间对话不仅加剧了 AD

的病理进程, 还可能导致神经网络的级联性损伤。

1 小胶质细胞-神经元相互作用

小胶质细胞是中枢神经系统 (CNS) 中的固有免疫应答细胞, 具备多突触特性与可塑性。在大脑发育进程中, 小胶质细胞持续对神经系统环境进行监测, 动态调节神经营养因子 (如脑源性神经营养因子、肿瘤坏死因子和活性氧等分子) 的释放, 精确调控神经元的程序性死亡过程, 同时通过吞噬作用清除细胞碎片, 在维持神经系统稳态中发挥关键作用^[4]。

在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理进程中, 小胶质细胞作为主要的免疫效应细胞发挥着双重作用。在 AD 早期阶段, 小胶质细胞被激活, 主要呈现 M1 (神经毒性) 与 M2 (神经保护) 两种表型。M1 型小胶质细胞分泌促炎细胞因子和趋化因子, 间接诱导神经元凋亡; 而 M2 型小胶质细胞增强对细胞碎片及错误折叠蛋白质的吞噬, 促进神经元存活、组织修复以及伤口愈合^[5]。

在 AD 病理过程中, 活化的小胶质细胞通过吞噬作用和分泌降解酶来清除 $\text{A}\beta$ 斑块, 减少 $\text{A}\beta$ 沉积和淀粉样斑块形成, 同时抑制 $\text{A}\beta$ 诱导的神经炎症, 对神经元起保护作用^[6]。然而, 持续升高的 $\text{A}\beta$ 水平会导致小胶质细胞吞噬功能受损, 促进 $\text{A}\beta$ 聚集形成斑块, 进而引发小胶质细胞的过度活化和增殖^[7]。这一过程涉及多种受体介导的信号通路, 其中补体受体 (如 CR3、CR4)、Fc 受体 (FPRL1/FPR2)、清道夫受体 CD36 和 Toll 样受体 (TLRs) 参与 $\text{A}\beta$ 清除和炎症反应调控, 而 CD33 和 CD36 受体可能促进 $\text{A}\beta$ 积累^[8]。值得注意的是, $\text{A}\beta$ 通过与 TLRs 和 CD14 受体的结合, 可诱导小胶质细胞向 M1 型促

炎表型极化，形成慢性神经炎症微环境，最终导致神经元损伤^[9]。最新研究表明，通过抑制 CD33 和 CD36 与 A β 的相互作用，可有效阻断小胶质细胞介导的 A β 免疫反应，这为 AD 治疗提供了新的潜在策略^[10]。

此外，在 AD 病理进程中，小胶质细胞与 tau 蛋白病理密切相关^[11]。在正常生理状态下，tau 蛋白通过与 CX3CR1 受体的特异性结合实现其吞噬和内化过程。然而，在 AD 病理条件下，CX3CR1/tau 信号通路的失调导致促炎因子释放和神经毒性效应增强。具体而言，活化的小胶质细胞通过分泌 IL-1，激活 p38 MAPK 信号级联反应，进而上调 tau 蛋白激酶活性，导致 tau 蛋白异常磷酸化。这种病理性磷酸化 tau 蛋白可触发 NF- κ B 信号通路和 NLRP3-ASC 炎症小体活化，形成正反馈环路，促使小胶质细胞持续活化并释放 IL-1 β ，最终引发突触可塑性损伤和神经元程序性死亡^[13-14]。同时，tau 病理学变化可诱导小胶质细胞向 M1 促炎表型转变，从而加剧炎症反应及其相关病理进程^[15]。

小胶质细胞的活化状态显著调控神经突触的可塑性特征。研究表明，在生理条件下，处于静息态小胶质细胞通过持续监测突触微环境、调控突触相关蛋白的表达水平，在维持神经回路稳定性和支持认知功能方面发挥重要调控作用。然而，在病理激活状态下，小胶质细胞可能通过多种机制导致突触丢失和功能障碍，其中最为典型的是通过补体经典途径介导的突触修剪过程^[16-18]。具体而言，活化的小胶质细胞通过上调补体成分 C1q、C3 及其受体 CR3 的表达，识别并清除“标记”的突触结构，这一过程在 AD 早期即可观察到。

近年来的研究证实，采用药理学干预策略（例

如应用 C1q 特异性抑制剂或 CR3 受体拮抗剂）调控补体系统活化，可有效缓解突触结构损伤并增强其可塑性，这对延缓 AD 病程进展具有重要治疗意义。这一发现为 AD 的早期干预提供了新的治疗靶点，提示调节小胶质细胞介导的突触修剪过程可能成为 AD 治疗的重要策略。

1.1 受损的吞噬功能

脾酪氨酸激酶 (Spleen tyrosine kinase, SYK) 信号通路是小胶质细胞调控 A β 聚集及形态变化的关键分子机制。SYK 缺失小鼠 A β 积累增加，斑块形成效率降低，且斑块形态异常。同时，这些小鼠营养不良神经突起增多，过度磷酸化 tau 蛋白累积，产生神经毒性，细胞死亡增加。此外，SYK 缺失阻碍了小胶质细胞的转录重编程，导致脂蛋白酯酶表达下降以及与神经变性相关基因的下调^[19]。

PI3K/AKT 信号通路在调节小胶质细胞激活过程中起关键作用。SYK 缺失导致 AKT 和 GSK3 β 磷酸化水平降低，从而影响 GSK3 β 信号，限制小胶质细胞对 A β 的吞噬能力^[20]。因此，在 AD 模型小鼠中，小胶质细胞 SYK 缺失加剧 A β 沉积、神经病理和认知缺陷，同时阻碍疾病相关小胶质细胞发展，并改变 AKT/GSK3 β 信号通路^[21]。

1.2 自噬相关机制

在神经退行性疾病研究中，活化的小胶质细胞通过调控神经元自噬过程发挥关键作用。研究表明，小胶质细胞分泌的趋化因子与其受体 CCR5 的结合可破坏神经元自噬过程及其底物清除机制^[22]。以 CCL5 为例，其诱导的 CCR5 激活通过 PI3K-AKT-TSC2 信号通路增强 mTORC1 活性^[23]。在神经退行性疾病小鼠模型中，CCR5 的表达水平呈现显著改变。遗传学研究进一步证实，CCR5 基因缺失可产生神经

保护效应。临床药物 Maraviroc 在正常小鼠和 tau 蛋白病小鼠模型中通过抑制 CCR5 功能，能够有效平衡 mTORC1- 自噬轴。

CCL3-5 及其同源受体 CCR5 构成了小胶质细胞与神经元间有害信号传导的关键介质。这种细胞间通讯可激活 mTORC1，抑制神经元自噬，并损害易聚集蛋白的清除能力。值得注意的是，在亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease, HD) 和 tau 蛋白病小鼠模型中均观察到 mTORC1- 自噬轴的异常激活，提示该信号轴可能在疾病早期阶段驱动神经退行性进程^[24-25]。从治疗策略来看，通过基因缺失或 Maraviroc (MVC) 药物抑制 CCR5 功能，可逆转 HD 和 tau 蛋白病小鼠模型中因自噬受损导致的神经毒性蛋白积累，这一发现具有重要的临床转化价值。此外，研究发现 CCR5 本身可作为自噬底物，在自噬功能受损的神经元中发生异常积累，从而进一步破坏自噬调节环路，形成恶性循环。

2 星形胶质细胞 - 神经元相互作用

星形胶质细胞在机体中承担多种重要功能，包括参与免疫反应、传递营养物质与电信号、产生和分泌神经递质、表达神经递质受体以及调节神经元周围的离子微环境等。在正常生理状态下，星形胶质细胞处于静息态，能够摄取细胞外间隙中的 A β 和 Tau 蛋白，并释放神经因子，以此促进神经细胞生长，发挥神经保护作用^[26]。

在 AD 病理状态下，星形胶质细胞经历从静息态向活化态的显著转变，并分化为功能迥异的 A1 和 A2 两种亚群^[27]。其中，A1 型星形胶质细胞通过产生神经毒性物质和促炎介质，诱导神经元和少突胶质细胞发生凋亡；与之相对，A2 型星形胶质细胞则

发挥神经保护功能，通过分泌多种神经营养因子促进神经元存活，同时参与突触重塑和神经修复过程。

2.1 星形胶质细胞与 tau 蛋白

关于星形胶质细胞与 tau 蛋白的相互作用机制，目前研究主要揭示了以下三种关键模式：首先，星形胶质细胞具有降解 tau 蛋白的能力，这一过程可有效降低 tau 蛋白对神经元的神经毒性；其次，星形胶质细胞可将 tau 蛋白释放至细胞外空间，导致病理性 tau 蛋白在神经元间传播扩散，进而引发继发性神经元损伤；第三，当星形胶质细胞内积累过量 tau 蛋白时，可触发反应性星形胶质细胞增生的级联反应，产生大量促炎因子，最终导致神经元损伤^[6,28]。值得注意的是，尽管星形胶质细胞对 tau 蛋白沉积具有清除作用，但其摄取病理性 tau 蛋白可能引发细胞功能障碍，间接损害神经元健康并降低损伤修复能力。

研究表明，tau 蛋白的突触毒性作用与星形胶质细胞功能障碍密切相关。这种功能障碍主要表现为钙离子稳态失调和 ATP 依赖性释放机制异常，进而影响突触相关蛋白表达水平、突触囊泡释放动力学以及邻近神经元的突触后电流。具体而言，星形胶质细胞通过降低 ATP 的生物利用度和细胞外空间中的 ATP 依赖性神经递质水平，介导了 tau 蛋白的早期突触毒性作用，最终导致神经元损伤^[29]。

2.2 星形胶质细胞与 A β

大量研究显示，反应性星形胶质细胞参与体外 A β 的清除过程，在阿尔茨海默病 (AD) 神经退行性进程的调控起直接作用^[30]。然而，当星形胶质细胞吞噬过量部分消化的 A β 时，可能导致其功能缺陷，进而引发神经元凋亡^[31]。在生理条件下，星形胶质细胞通过表达谷氨酸受体和乙酰胆碱受体等，借助钙离子信号与邻近神经元进行双向通讯。其中，钙

离子浓度升高可促进谷氨酸释放，而谷氨酸又可进一步调节钙离子动态，形成正反馈调节环路，从而维持细胞内钙离子稳态和谷氨酸平衡，确保神经元-胶质细胞网络的正常信息传递^[32]。

然而，A β 斑块可显著干扰这一精细的调控机制。首先，A β 能够激活星形胶质细胞中的代谢型谷氨酸受体 5 (mGluR5) 和 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α 7nAChR)，诱导反应性星形胶质细胞产生持续性钙振荡，导致钙信号传导异常增强，诱发神经元内谷氨酸的异常释放，继而引起神经元兴奋性异常增高，引发神经元兴奋性毒性^[33]。其次，A β 低聚物能够激活星形胶质细胞，释放促炎细胞因子，同时抑制胶质细胞对谷氨酸的摄取能力，并损害谷氨酸转运蛋白功能^[32]。此外，A β 还可通过 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA 受体) 干扰神经元-星形胶质细胞间的信号传递，诱导星形胶质细胞中谷氨酸受体的异常表达，破坏突触可塑性，导致神经传递功能障碍^[34]。

在分子机制层面，A β 对星形胶质细胞具有显著的毒性作用。它能够改变其线粒体基因，使线粒体发生去极化，进而引发线粒体功能紊乱和代谢异常，最终导致 ATP 合成减少。这种能量代谢障碍会进一步影响谷氨酸的清除效率，加剧兴奋性毒性，最终损伤神经元^[35]。进一步研究发现，A β 能够激活星形胶质细胞内的 NF- κ B 信号通路，释放补体蛋白 C3。C3 与神经元 C3aR 结合，参与神经元-神经胶质细胞相互作用导致突触和神经元过度兴奋，破坏树突形态，最终引起神经网络功能障碍。值得注意的是，这一过程不仅改变了 A β 淀粉样蛋白的吞噬清除效率，还促进了小胶质细胞的激活，使其衍生出大量促炎因子，间接导致神经元功能障碍^[36-37]。上述两

种机制共同作用，加剧神经元损伤，推动 AD 病理进程的进展。

3 少突胶质细胞-神经元相互作用

少突胶质细胞在中枢神经系统中执行多种关键生理功能。它们不仅通过产生髓鞘对神经元起支持和调节作用，还可产生神经营养因子，维持神经元连接的稳定。在病理条件下，少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 在脱髓鞘损伤后，能够增殖和迁移，进而促进新髓鞘的形成^[38]。然而，在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 病理进程中，氧化应激可导致少突胶质细胞损伤并促进其异常分化，阻碍 OPCs 无法正常分化为髓鞘少突胶质细胞。A β 对少突胶质细胞具有毒性作用，其诱导的氧化应激可促使少突胶质细胞死亡并出现功能障碍。Tau 的毒性作用会使稳定微管的正常功能丧失，进而影响神经元的正常功能。在少突胶质细胞内，磷酸化 tau 蛋白异常聚集形成神经胶质纤维缠结，这一病理改变不仅导致细胞自身功能紊乱，还使其丧失了对神经元及其轴突结构的保护作用，最终引发神经退行性病变。这种少突胶质细胞功能障碍还会损害髓鞘再生和修复过程，削弱神经元间的信号传导效率，最终导致神经网络信息处理能力受损^[39]。

在分子机制层面，少突胶质细胞的糖酵解应激在 AD 相关炎症激活中起关键作用。在 AD 病理状态下，成熟少突胶质细胞中动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 的异常活化可显著抑制己糖激酶 1 (hexokinase 1, HK1) 的活性。作为糖酵解途径的限速酶，HK1 是催化葡萄糖磷酸化为葡萄糖-6-磷酸的关键酶。其功能受损导致糖酵解代谢障碍，引发 NLRP3 相关炎症，造成成熟少突

胶质细胞的炎症损伤，最终导致髓鞘丢失和轴突变性。少突胶质细胞和轴突的功能障碍会破坏突触功能和神经元间信号传递，而髓鞘的丢失则使神经元失去重要的保护屏障^[40]。

4 总结与展望

本文系统阐述了神经元与神经胶质细胞间的相互作用机制及其在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 发展过程中的调控作用。现有研究表明，神经元-胶质细胞的交互作用机制研究为 AD 治疗靶点的筛选和新型治疗方案的制定提供了理论依据。本文重点探讨了小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞在 AD 病程中对神经元功能的调控机制，揭示了神经胶质细胞在 A β 沉积、tau 蛋白病理和突触功能障碍中的多重作用。

然而，目前该研究领域仍面临以下重要挑战：（1）神经胶质细胞在 AD 病理进程中的时空特异性作用机制尚未完全阐明；（2）调控 tau 蛋白异常聚集和 A β 病理性沉积的关键信号通路需要进一步明确；（3）不同神经胶质细胞亚群间的互作网络及其对神经环路功能的整体影响仍需深入探索。解决这些问题将有助于更全面地理解 AD 中神经元-胶质细胞的复杂相互作用网络。

基于神经胶质细胞的治疗策略为 AD 防治提供了新的突破口。未来研究可重点关注以下方向：（1）开发特异性调控神经胶质细胞功能状态的新型分子靶点；（2）探索基于神经胶质细胞-神经元交互作用的联合治疗策略；（3）建立更精准的神经胶质细胞靶向给药系统。这些研究方向的推进将助力开发出能够有效预防和治疗阿尔茨海默病的新药物。

【参考文献】

- [1] SE THOE E, FAUZI A, TANG Y Q, et al. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease[J]. Life sciences, 2021, 276(1): 119129.
- [2] 康晨瑶, 刘洲, 周海红. NLRP3 炎症小体在 AD 发病机制中的作用 [J]. 医学信息, 2021, 34(12): 40-43.
- [3] 祝绍峰, 侯翌葳, 孙阳, 等. 基于阿尔茨海默症神经胶质细胞增生所致炎症反应的研究 [J]. 世界复合医学, 2021, 7(03): 15-17.
- [4] 于晶, 梁征, 贺子珊, 等. 橘皮素缓解 APP/PS1 小鼠小胶质细胞过度激活及认知功能障碍 [J]. 江汉大学学报 (自然科学版), 2024, 52(3): 44-50.
- [5] CAI Y, LIU J, WANG B, et al. Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets [J]. Frontiers in immunology, 2022, 13(1): 856376.
- [6] GUO T, ZHANG D, ZENG Y, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Molecular neurodegeneration, 2020, 15(1): 40.
- [7] ZHANG G, WANG Z, HU H, et al. Microglia in Alzheimer's Disease: A Target for Therapeutic Intervention [J]. Frontiers in cellular neuroscience, 2021, 15(1): 749587.
- [8] DOENS D, FERNÁNDEZ P L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Journal of neuroinflammation, 2014, 11(1): 48.
- [9] DIONISIO-SANTOS D A, OLSCHOWKA J A, O' BANION M K. Exploiting microglial and peripheral immune cell crosstalk to treat Alzheimer's disease [J]. Journal of neuroinflammation, 2019, 16(1): 74.
- [10] PIACENTINI R, LI PUMA D D, MAINARDI M, et al. Reduced gliotransmitter release from astrocytes mediates tau-induced synaptic dysfunction in cultured hippocampal neurons [J]. Glia, 2017, 65(8): 1302-1316.

- [11]YU Q Y, YE L Q, LI H L. Molecular interaction of stress granules with Tau and autophagy in Alzheimer' s disease [J]. *Neurochemistry international*, 2022, 157(1): 105342.
- [12]CHIDAMBARAM H, DAS R, CHINNATHAMBI S. Interaction of Tau with the chemokine receptor, CX3CR1 and its effect on microglial activation, migration and proliferation [J]. *Cell & bioscience*, 2020, 10(1): 109.
- [13]PEREA J R, BOLÓ S M, AVILA J. Microglia in Alzheimer' s Disease in the Context of Tau Pathology [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10):45.
- [14]SHI Y, MANIS M, LONG J, et al. Microglia drive APOE-dependent neurodegeneration in a tauopathy mouse model [J]. *The Journal of experimental medicine*, 2019, 216(11): 2546-2561.
- [15]VOGELS T, MURGOCI A N, HROMÁDKA T. Intersection of pathological tau and microglia at the synapse [J]. *Acta neuropathologica communications*, 2019, 7(1): 109.
- [16]PICCIONI G, MANGO D, SAIDI A, et al. Targeting Microglia-Synapse Interactions in Alzheimer' s Disease [J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(5): 10.
- [17]XU Y J, AU N P B, MA C H E. Functional and Phenotypic Diversity of Microglia: Implication for Microglia-Based Therapies for Alzheimer' s Disease [J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2022, 14(2): 896852.
- [18]NIZAMI S, HALL-ROBERTS H, WARRIER S, et al. Microglial inflammation and phagocytosis in Alzheimer' s disease: Potential the rapeutic targets [J]. *British journal of pharmacology*, 2019, 176(18):3515-3532.
- [19]Jonas E S, Hailan Y, Kyle C, et al. JOURNAL OF BIOLOGICALCHEMISTRY [J].2019, 294(36):13378-13395.
- [20]Hannah E, Elizabeth L F, Daniel A S, et al.SYK coordinates neuroprotective microglial responses in neurodegenerative disease [J]. *Cell*, 2022, 185(22):4135-4152.
- [21]Shoutang W, Raki S, Vincent, et al.TREM2 drives microglia response to amyloid- β via SYK-dependent and -independent pathways[J]. *Cell*, 2022, 185(22):4153-4169. e19.
- [22]Weijiang M, Aihua L, Xinya W, et al.The intricate role of CCL5/CCR5 axis in Alzheimer disease[J]*J Neuropathol Exp Neurol*. 2023, 82(11):894-900.
- [23]于昕卓, 叶田园. CCR5在阿尔茨海默病发生发展中的作用机制研究进展 [J] *中国药理学与毒理学杂志*. 2023, 37(S1):67-68.
- [24]Beatrice P F, Farah H S, Maria J-S, et al. Microglial cytokines poison neuronal autophagy via CCR5, a druggable target[J].*Autophagy*. 2024, 20(4):949-951.
- [25]Beatrice P F, Farah H S, Maria J-S, et al.Microglial-to-neuronal CCR5 signaling regulates autophagy in neurodegeneration[J]. *Neuron*. 2023, 111(13):2021-2037.
- [26]T Guillamón-V, U Gómez-P, J Matías-G, Astrocytes in neurodegenerative diseases (I): function and molecular description[J]. *Neurologia*. 2015, 30(2):119-29.
- [27]SMITH A M, DAVEY K, TSARTSALIS S, et al. Diverse human astrocyte and microglial transcriptional responses to Alzheimer' s pathology [J]. *Acta neuropathologica*, 2022, 143(1): 75-91.
- [28]BANERJEE A, LU Y, DO K, et al. Validation of Induced Microglia-Like Cells (iMG Cells) for Future Studies of Brain Diseases [J]. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2021, 15(2): 629279.
- [29]PIACENTINI R, LI PUMA D D, MAINARDI M, et al. Reduced gliotransmitter release from astrocytes mediates tau-induced synaptic dysfunction in cultured hippocampal neurons [J]. *Glia*, 2017, 65(8): 1302-16.
- [30]MCALPINE C S, PARK J, GRICIUC A, et al. Astrocytic interleukin-3 programs microglia and limits Alzheimer' s disease [J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 701-6.

- [31]FLEEMAN R M, PROCTOR E A. Astrocytic Propagation of Tau in the Context of Alzheimer' s Disease [J]. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2021, 15(1): 645233.
- [32]MIYAZAKI I, ASANUMA M. Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson' s Disease [J]. *Cells*, 2020, 9(12):45.
- [33]NANCLARES C, BARAIBAR A M, ARAQUE A, et al. Dysregulation of Astrocyte-Neuronal Communication in Alzheimer' s Disease [J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(15):25-29.
- [34]GONZÁLEZ-REYES R E, NAVA-MESA M O, VARGAS-SÁNCHEZ K, et al. Involvement of Astrocytes in Alzheimer' s Disease from a Neuroinflammatory and Oxidative Stress Perspective [J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2017, 10(1): 427.
- [35]MONTEREY M D, WEI H, WU X, et al. The Many Faces of Astrocytes in Alzheimer' s Disease [J]. *Frontiers in neurology*, 2021, 12(1): 619626.
- [36]LIAN H, YANG L, COLE A, et al. NFκB-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer' s disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(1):101-115.
- [37]PREMAN P, ALFONSO-TRIGUERO M, ALBERDI E, et al. Astrocytes in Alzheimer' s Disease: Pathological Significance and Molecular Pathways [J]. *Cells*, 2021, 10(3):77.
- [38]Sarah K, Laura G, Daniel C, et al. Oligodendrocytes in Development, Myelin Generation and Beyond[J]*Cells*. 2019, 8(11):1424.
- [39]NASRABADY S E, RIZVI B, GOLDMAN J E, et al. White matter changes in Alzheimer' s disease: a focus on myelin and oligodendrocytes [J]. *Acta neuropathologica communications*, 2018, 6(1): 22.
- [40]ZHANG X, WANG R, HU D, et al. Oligodendroglial glycolytic stress triggers inflammasome activation and neuropathology in Alzheimer' s disease [J]. *Science advances*, 2020, 6(49):50.
- 【基金项目】**陕西省科技计划项目（2022JQ-814）。
- 【作者简介】**俞雅萌，女，西安医学院基础与转化医学研究所实验员。严佳乐，西安医学院临床医学院本科生。（俞雅萌和严佳乐对本文贡献等同，为共同第一作者）
- 【通讯作者】**王杉，女，西安医学院基础与转化医学研究所讲师。