

星形胶质细胞的水通道蛋白 4 在神经系统疾病相关认知障碍中的作用

黄燕^{1,2} 综述 王庆松² 审校

1. 西南医科大学临床医学院, 四川省泸州市 646000

2. 中国人民解放军成都军区总医院神经内科, 四川省成都市 610083

摘要:星形胶质细胞足突的水通道蛋白-4 (AQP4) 锚定在血管基底膜形成胶质血管联系, 组成神经血管单元的部分结构, 维持水和离子平衡, 调控血脑屏障及脑血流量, 调节突触可塑性和神经炎症, 近年来星形胶质细胞水通道蛋白-4 越来越被重视, 然而在神经系统疾病相关认知障碍中的研究相对不足。本文综述了其在神经系统疾病相关认知障碍的发病机制中的研究, 尤其是突触可塑性和神经炎症等方面的研究进展, 为其防治提供新的策略。

关键词:星形胶质细胞; 水通道蛋白-4; 认知障碍; 谷氨酸转运受体-1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.024

2015 年国际阿兹海默病协会报告全球有 4.7 亿痴呆患者, 每年有 1 亿新发病例被诊断, 估计到 2050 年全球将有 13 亿痴呆患者^[1]。2010 年我国痴呆发病率 0.978%, 其中 90~95 岁老年人患病率高达 60.5%^[2]。65 岁以上老年人轻度认知障碍患病率为 20.8%, 其中阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 前期占 6.1%, 血管因素相关的高达 8.7%^[3]。随着人口老龄化日益加重, 我国痴呆面临的形势更加严峻。目前, 痴呆的发病机制尚未阐明, 因此尚没有有效的治疗措施。大量研究表明对痴呆的前期即轻-中度认知障碍采取干预措施, 能有效地延缓痴呆, 一旦发展成为痴呆就意味着失去有效的防治机会。综上所述, 迫切需要我们认知障碍的发病机制进行深入探讨以寻求有效的防治措施, 从而提高患者的生活质量, 延长寿命, 减轻社会负担。

星形胶质细胞与神经元、小胶质细胞、少突神经胶质细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞和周细胞等共同组成神经血管单元 (neurovascular unit, NVU), 参与神经血管的信息传递、能量代谢和营养物质交换, 调控脑血流量 (cerebral blood flow, CSF) 和血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的通透性, 维持大脑内环境稳态^[4,5]。水通道蛋白-4 (aquaporin 4, AQP4) 主要分布在星形胶质细胞和

室管膜细胞上, 围绕血管、导水管及软膜等结构, 形成胶质界膜, 维持脑组织的水和离子平衡^[6]。而星形胶质细胞足突上 AQP4 通过肌营养不良相关蛋白复合物 (dystrophin-associated protein complex, DAPC) 锚定在血管基底膜上, 产生胶质血管联系, 组成 NVU, 调控 CSF 和 BBB 的通透性, 当 AQP4 蛋白锚定结构受损会引起与星形胶质细胞相关联的神经血管单元和 BBB 破坏^[7]。研究发现阿尔茨海默病患者皮质血管周围星形胶质细胞足突 AQP4 异常分布与其神经纤维缠结和 β -淀粉样蛋白的形成息息相关^[8]。星形胶质细胞足突 AQP4 异常分布与高同型半胱氨酸血症致血管性认知障碍的发病机制紧密联系^[9]。除此之外, 星形胶质细胞 AQP4 与视神经脊髓炎、多发性硬化和人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 等相关认知障碍发病机制密不可分^[10,11]。

1 星形胶质细胞与水通道蛋白-4 的概述

AQP4 广泛分布在大脑、脊髓、视神经、视网膜 Müller 细胞和嗅上皮支持细胞中, 而在大脑中主要分布在血管周围、软膜下和室管膜下星形胶质细胞, 形成胶质界膜及胶质血管联系, 参与脑脊液循环, 调节脑血流量及血脑屏障通透性, 维持大脑水和离子的平衡^[12]。AQP4 调节星形胶质细胞的生命活动主

基金项目: 四川省卫计委科学研究项目 (150002); 四川省卫计委科学研究项目 (16PJ014)

收稿日期: 2017-05-10; 修回日期: 2017-12-28

作者简介: 黄燕 (1989-), 女, 硕士研究生, 主要从事脑血管病及认知障碍的基础与临床研究。

通信作者: 王庆松 (1966-), 男, 教授, 博士生导师, 科主任, 博士, 博士后, 主要从事脑血管病及认知障碍的基础与临床研究。E-mail: wqscdgh@sina.com。

要表现在以下几种方式:①AQP4 调节星形胶质细胞内向整流钾通道 4.1 和 Ca^{2+} 通道,影响星形胶质细胞的极性^[13];②调节星形胶质细胞谷氨酸摄取,参与突触可塑性;③促进星形胶质细胞迁移和瘢痕形成,炎症细胞的迁移,调节神经炎症^[14]。

2 星形胶质细胞水通道蛋白-4 与突触可塑性

突触可塑性是指突触形态、功能发生较为持久改变的现象,是学习和记忆产生的机制。AQP4 影响海马和杏仁核的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD) 调节突触可塑性,影响学习和记忆功能,其中可能的机制之一通过调控星形胶质细胞的谷氨酸转运受体-1 (glutamate transporters-1, GLT-1) 影响突触间隙的谷氨酸平衡,调节突触后 N-甲基天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 及突触后电位;机制之二通过调控脑源性神经营养因子及相关的受体来影响突触可塑性^[15,16]。

2.1 AQP4 调节 GLT-1

病理状态状态下,突触间隙谷氨酸增多,过度刺激突触后 NMDAR 产生兴奋性毒性,可导致突触和神经元大量死亡。而星形胶质细胞的 GLT-1 对谷氨酸的摄取率大于 90%,对维持细胞外谷氨酸动态平衡起着至关重要的作用。星形胶质细胞的 GLT-1 摄取突触间隙的谷氨酸,减轻突触和神经元的兴奋性毒性,保护突触和神经元^[17]。Zeng 等^[18]研究证明,敲除 AQP4 基因能下调星形胶质细胞 GLT-1 表达,减少谷氨酸摄取,减弱星形胶质细胞谷氨酸毒性。Vitellaro-Zuccarello 等^[19]研究表明,在小鼠脊髓神经纤维网结构上可以观察到 AQP4 与 GLT-1 共定位表达,据此推测 AQP4 与 GLT-1 可能在空间上形成大分子复合结构,共同调节水和谷氨酸的平衡。Hinson 等^[20]研究揭示,视神经脊髓炎发病机制与 AQP4、GLT-1 下调,谷氨酸平衡打破密切相关,并且用免疫共沉淀方法证实 AQP4 与 GLT-1 在星形胶质细胞膜上形成大分子复合结构。

Li 等^[21]研究表明,敲除小鼠 AQP4 的基因可使 GLT-1 表达下调,突触间隙谷氨酸聚集,过度激活 NMDAR,导致小鼠外侧杏仁核长时程增强以及恐惧记忆受损。Yang 等^[22]研究揭示,缺乏 AQP4 可下调 GLT-1 致使海马的 LTP 以及海马依赖的记忆形成受损,同时可增加细胞外谷氨酸和海马齿状回 NMDAR 的电流,而头孢曲松可刺激 GLT-1 挽救 AQP4 缺乏所致的突触可塑性损害,减轻认知功能

受损。在阿尔茨海默病中星形胶质细胞膜上 AQP4/GLT-1 复合结构共同参与 $\text{A}\beta$ 的清除与代谢,对抗 $\text{A}\beta$ 的毒性反应,参与突触可塑性调节^[23];激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 致使 HIV 患者星形胶质细胞上的 AQP4/GLT-1 减少,神经元凋亡,提示 AQP4/GLT-1 减少可能是 HIV 相关认知障碍的发病机制之一^[11]。综上所述,星形胶质细胞 AQP4 可通过 GLT-1 调节突触可塑性,AQP4/GLT-1 与神经脊髓炎、阿尔茨海默病和 HIV 相关认知功能受损的发病机制密切相关,然而其详细机制仍然有待阐明。

2.2 AQP4 调节脑源性生长因子

星形胶质细胞分泌脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 调节突触可塑性。Skucas 等^[24]研究表明星形胶质细胞的 AQP4 在神经营养因子相关的可塑性具有重要作用,敲除 AQP4 基因的小鼠表现为认知功能受损,其机制与选择性的损害 LTP、LTD 有关,进一步研究发现 BDNF 的清除剂或 Trk 受体阻滞剂可缓解 LTD、LTP 损伤。另外还发现敲除 AQP4 基因小鼠 p75 神经营养因子受体表达也减少。

3 星形胶质细胞 AQP4 与神经炎症

AQP4 促进星形胶质细胞迁移以及瘢痕形成,调节炎症反应,在脑缺血和认知功能受损的病程进展发挥着重要作用^[25,26]。Li 等^[27]研究表明缺乏 AQP4 将抑制星形胶质细胞释放 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 等炎症因子。Asai 等^[28]研究揭示炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 等通过 NF- κB 途径上调星形胶质细胞上 AQP4 表达。据此推测在神经炎症调控机制中可能存在以 AQP4 为中心的 AQP4-星形胶质细胞-炎症因子-AQP4 的调节环路,在某种病理条件下一旦激活可造成恶性循环,反复扩大炎症反应,加剧神经元的死亡。

Aoki-Yoshino 等^[29]研究揭示在多发性硬化、HIV、进行性多病灶脑白质病患者的炎症损伤病灶中星形胶质细胞 AQP4 参与了炎症反应。星形胶质细胞 AQP4 与皮质退行性改变和视神经脊髓炎相关的认知功能受损的炎症改变相关^[10]。急性缺血性卒中中缺乏 AQP4 将阻止星形胶质细胞肿胀、血脑屏障受损,减轻神经炎症,降低卒中后死亡率^[30]。Katada 等^[31]揭示缺乏 AQP4 可减少 BBB 破坏以及细胞因子 IL-6 和 IL-17 的释放,减轻神经炎症。Wang 等^[32]观察到在慢性脑缺血致认知功能受损中血管周围星形胶质细胞的 AQP4 表达与其 BBB 破坏、神经元凋亡, β -淀粉样蛋白沉积密切相关。

关。综上所述,星形胶质细胞的 AQP4 在视神经脊髓炎、脑白质病变和脑缺血相关认知障碍的炎症调控中具有重要作用。

4 总结和展望

综上所述,AQP4 主要分布在毛细血管周围星形胶质细胞足突与血管基底膜形成胶质血管,组成 NVU 和 BBB,调控 CSF,调节突触可塑性和神经炎症,与多种神经系统疾病相关的认知功能受损发病机制密切相关。目前,对于 AQP4 与 NVU 和 BBB 损伤机制尚未阐明,尤其是血管因素所致认知功能的研究相当缺乏。结合前文所述和我们前期工作基础,推测 AQP4 与血管因素所致认知功能受损的发病机制可能有关联^[33]。因此,对于 AQP4 的干预可能是防治老年期认知功能受损以及神经退行性变的新策略。

参 考 文 献

- [1] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (5): 455-532.
- [2] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [3] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10 (4): 439-447.
- [4] Kisler K, Nelson AR, Montagne A, et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18 (7): 419-434.
- [5] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier [J]. *Cell*, 2015, 163 (5): 1064-1078.
- [6] Camassa LM, Lunde LK, Hoddevik EH, et al. Mechanisms underlying AQP4 accumulation in astrocyte endfeet [J]. *Glia*, 2015.
- [7] Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (4): 1543-1562.
- [8] Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, et al. Association of Perivascular Localization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (1): 91-99.
- [9] Sudduth TL, Weekman EM, Price BR, et al. Time-course of glial changes in the hyperhomocysteinemia model of vascular cognitive impairment and dementia (VCID) [J]. *Neuroscience*, 2017, 341: 42-51.
- [10] Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73 (1): 65-76.
- [11] Xing HQ, Zhang Y, Izumo K, et al. Decrease of aquaporin-4 and excitatory amino acid transporter-2 indicate astrocyte dysfunction for pathogenesis of cortical degeneration in HIV-associated neurocognitive disorders [J]. *Neuropathology*, 2017, 37 (1): 25-34.
- [12] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14 (4): 265-277.
- [13] Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, et al. Aquaporin and brain diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840 (5): 1554-1565.
- [14] Lan YL, Fang DY, Zhao J, et al. A research update on the potential roles of aquaporin 4 in neuroinflammation [J]. *Acta Neurol Belg*, 2016, 116 (2): 127-134.
- [15] Szu JI, Binder DK. The Role of Astrocytic Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity and Learning and Memory [J]. *Front Integr Neurosci*, 2016, 10: 8.
- [16] Scharfman HE, Binder DK. Aquaporin-4 water channels and synaptic plasticity in the hippocampus [J]. *Neurochem Int*, 2013, 63 (7): 702-711.
- [17] Fontana AC. Current approaches to enhance glutamate transporter function and expression [J]. *J Neurochem*, 2015, 134 (6): 982-1007.
- [18] Zeng XN, Sun XL, Gao L, et al. Aquaporin-4 deficiency down-regulates glutamate uptake and GLT-1 expression in astrocytes [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34 (1): 34-39.
- [19] Vitellaro-Zuccarello L, Mazzetti S, Bosio P, et al. Distribution of Aquaporin 4 in rodent spinal cord: relationship with astrocyte markers and chondroitin sulfate proteoglycans [J]. *Glia*, 2005, 51 (2): 148-159.
- [20] Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2 [J]. *J Exp Med*, 2008, 205 (11): 2473-2481.
- [21] Li YK, Wang F, Wang W, et al. Aquaporin-4 deficiency impairs synaptic plasticity and associative fear memory in the lateral amygdala: involvement of downregulation of glutamate transporter-1 expression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37 (8): 1867-1878.
- [22] Yang J, Li MX, Luo Y, et al. Chronic ceftriaxone treatment rescues hippocampal memory deficit in AQP4 knockout mice via activation of GLT-1 [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 75: 213-222.
- [23] Lan YL, Zou S, Chen JJ, et al. The Neuroprotective Effect of the Association of Aquaporin-4/Glutamate Transporter-1 a-

- against Alzheimer's Disease [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 4626593.
- [24] Skucas VA, Mathews IB, Yang J, et al. Impairment of select forms of spatial memory and neurotrophin-dependent synaptic plasticity by deletion of glial aquaporin-4 [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(17):6392-6397.
- [25] Auguste KI, Jin S, Uchida K, et al. Greatly impaired migration of implanted aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain toward a site of injury [J]. *Faseb J*, 2007, 21(1): 108-116.
- [26] Ikeshima-Kataoka H. Neuroimmunological Implications of AQP4 in Astrocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1306.
- [27] Li L, Zhang H, Varrin-Doyer M, et al. Proinflammatory role of aquaporin-4 in autoimmune neuroinflammation [J]. *Faseb J*, 2011, 25(5): 1556-1566.
- [28] Asai H, Kakita H, Aoyama M, et al. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced aquaporin-4 expression in cultured astrocyte [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(3): 393-400.
- [29] Aoki-Yoshino K, Uchihara T, Duyckaerts C, et al. Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with inflammatory diseases [J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 110(3): 281-288.
- [30] Hirt L, Fukuda AM, Ambadipudi K, et al. Improved long-term outcome after transient cerebral ischemia in aquaporin-4 knockout mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(1): 277-290.
- [31] Katada R, Akdemir G, Asavapanumas N, et al. Greatly improved survival and neuroprotection in aquaporin-4-knockout mice following global cerebral ischemia [J]. *Faseb J*, 2014, 28(2): 705-714.
- [32] Wang L, Du Y, Wang K, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces memory deficits and facilitates Abeta generation in C57BL/6J mice [J]. *Exp Neurol*, 2016, 283(Pt A): 353-364.
- [33] Wang Z, Fan J, Wang J, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces long-lasting cognitive deficits accompanied by long-term hippocampal silent synapses increase in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 301: 243-252.

阿尔茨海默病 DNA 疫苗的研究进展

郭婉姝 综述 陈晓虹 审校

中国医科大学人民医院/辽宁省人民医院神经内科,辽宁省沈阳市 110016

摘要: β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 免疫治疗,阻止 $A\beta$ 产生、聚集和/或增加 $A\beta$ 清除被认为是治疗阿尔茨海默病的有效治疗策略。 $A\beta$ 主动和被动免疫治疗的临床试验并未如动物实验那样达到预期的疗效,为此研究人员关注到了一种安全、有效、高产的 DNA 疫苗。本文将对构建 DNA 疫苗的多方面因素:抗原选择、载体系统、佐剂、免疫接种途径、剂量、时间、加强免疫剂型等作一综述。

关键词: 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白;DNA 疫苗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.025

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经系统变性疾病,是临床最常见的老年痴呆类型,其主要病理特征是细胞外老年斑 (senile plaque, SP) 和细胞内神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 的形成。目前全球有超过 4680

万的患者,预计到 2050 年患者数将达到 1.31 亿^[1]。然而目前并没有有效的治疗措施。 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, $A\beta$) 的异常聚集是导致 AD 整个神经病理过程的最初和最关键的步骤,也是免疫治疗的靶点^[2]。

基金项目: 辽宁省博士启动基金(2016011039-301)

收稿日期: 2017-08-09; **修回日期:** 2017-11-19

作者简介: 郭婉姝 (1980-),女,副主任医师、博士学位,主要从事阿尔茨海默病的研究。

通信作者: 陈晓虹 (1963-),女,主任医师,博士学位,主要从事阿尔茨海默病和脑血管病的研究。E-mail:cxh_ly@163.com。