



运动介导星形胶质细胞功能改善阿尔茨海默病的病理机制

王, 赵娜, 夏杰, 张晨斐, 徐波

Mechanisms of Exercise Intervention Improving Pathophysiology of Alzheimer's Disease by Modulating Astrocytes

引用本文:

王, 赵娜, 夏杰, 等. 运动介导星形胶质细胞功能改善阿尔茨海默病的病理机制[J]. 上海体育大学学报, 2022, 46(5): 29-39.

WANG Jing, ZHAO Na, XIA Jie, et al. Mechanisms of Exercise Intervention Improving Pathophysiology of Alzheimer's Disease by Modulating Astrocytes[J]. *Journal of Shanghai University of Sport*, 2022, 46(5): 29-39.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.16099/j.sus.2021.04.21.0001>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

运动缓解阿尔茨海默症与改善认知功能的生物学机制

Biological Mechanism of Exercise Remitting Alzheimer's Disease and Ameliorating Recognition

上海体育学院学报. 2017, 41(1): 25-31

运动对阿尔茨海默病患者认知功能干预效果的meta分析

Meta-analysis on the Effect of Exercise on the Cognitive Function of Patients with Alzheimer's Disease

上海体育学院学报. 2020, 44(10): 58-67

运动介导肠道微生物-肠-脑轴调控神经功能的机制

Mechanism of Exercise Regulating Neurological Function by Gut Microbiota-Gut-Brain Axis

上海体育学院学报. 2021, 45(1): 66-77

有氧运动和二甲双胍对2型糖尿病大鼠血管炎症的影响及机制

Effects of Aerobic Exercise and Metformin on Vascular Inflammation in Type 2 Diabetic Rats and Its Mechanism

上海体育学院学报. 2019, 43(2): 69-76, 96

炎症因子chemerin在有氧运动改善动脉粥样硬化大鼠血脂和动脉硬化中的作用

Effects of Chemerin on Aerobic Exercise-induced Improvements of Blood Lipid and Aortic Sclerosis in Atherosclerosis Rats

上海体育学院学报. 2017, 41(4): 49-56

PGC-1 α 介导的“肌脑Crosstalk”与运动的抗抑郁机制——基于整合生物学的反思与展望

PGC-1-mediated Muscle/brain Crosstalk and Antidepressant Effects of Exercise—Reflection and Prospect from Integrative Biology

上海体育学院学报. 2017, 41(4): 57-64



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

专题探索

运动介导星形胶质细胞功能改善阿尔茨海默病的病理机制

王璟^{1,2}, 赵娜^{1,2}, 夏杰^{1,2}, 张晨斐^{1,2}, 徐波^{1,2}

(1. 华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室, 上海 200241; 2. 华东师范大学体育与健康学院, 上海 200241)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病, 其病因尚不明确, β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 毒性及其在细胞外聚集形成的淀粉样斑块、神经系统的炎症反应和葡萄糖代谢紊乱是 AD 的主要诱因和病理表现。星形胶质细胞作为中枢神经系统中数量最多、形态最复杂、功能最丰富的细胞类型之一, 在 A β 代谢、神经炎症反应和葡萄糖代谢紊乱等方面发挥着重要作用, 是调控 AD 病理发展的重要因素, 成为预防和缓解 AD 的新靶点。运动作为 AD 介入研究的主要方式之一, 可通过改善星形胶质细胞 A β 代谢异常、炎症反应和葡萄糖代谢紊乱, 对预防和缓解 AD 病理发挥重要作用。阐述星形胶质细胞在运动改善 AD 病理中的作用机制, 为运动预防、缓解 AD 的发生和进展提供理论依据和新的研究思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 星形胶质细胞; 运动; β -淀粉样蛋白; 炎症反应; 葡萄糖代谢

中图分类号: G804.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5498(2022)05-0029-11 **DOI:** 10.16099/j.sus.2021.04.21.0001

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种以记忆力丧失、行为改变以及无法进行日常生活为临床特征的神经退行性疾病, 其核心病理主要表现为 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 在细胞外聚集形成的淀粉样斑块、细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结 (Neurofibrillary Tangles, NFTs)、神经元的丢失和突触损伤^[1]。《2019 年世界阿尔茨海默病报告》显示, 目前全球有超过 5 000 万人患有 AD^[2]。我国 AD 患者已超过 1 000 万人, 成为全球 AD 患者最多的国家^[3]。然而遗憾的是, AD 诱因众多且发病机制尚未明确, 目前没有针对 AD 的特效药物和手段。近年来, 随着对星形胶质细胞认识的深入, 星形胶质细胞成为抗 AD 的重要靶点。Cell^[4] 和 Nature^[5] 相继刊文指出, 星形胶质细胞是 AD 细胞阶段的核心参与者, 而清除衰老星形胶质细胞有助于改善 AD 患者的 Tau 病理和认知障碍。同时, 越来越多的研究^[6-7] 表明, 星形胶质细胞在 AD 患者脑部炎症反应、A β 代谢以及糖代谢等众多方

面具有重要作用。现阶段, 寻找 AD 的非药物干预治疗方式成为必不可少的选择。几项大规模的临床和流行病学研究证实, 运动作为一种 AD 的介入研究手段^[2], 可以降低罹患 AD 的风险, 延缓 AD 患者认知功能下降^[8]。运动可有效改善 AD 患者星形胶质细胞的异常激活, 抑制星形胶质细胞介导的神经炎症反应, 逆转星形胶质细胞退化^[9]。因此, 梳理运动调节 AD 患者星形胶质细胞功能、延缓 AD 病理进展的深层机制, 将为阐释运动抗 AD 效应提供理论支持, 为开发 AD 的治疗方法提供更全面的思路。

星形胶质细胞起源于外胚层, 作为大脑中数量最多、形态最多样和功能最丰富的细胞类型, 具有多种形态学特征并表达众多类型的受体、通道和膜转运蛋白, 具有显著的适应性和可塑性^[10]。星形胶质细胞作为神经元微环境的主要构成与神经网络紧密结合, 从分子到器官, 在各个层次上控制着中枢神经系统 (Central Nervous System, CNS), 是维持 CNS 稳态最重要的贡献

收稿日期: 2021-04-21; 修回日期: 2022-04-07

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助(40500-20103-222139); 国家自然科学基金项目(31571225)

第一作者简介: 王璟 (ORCID: 0000-0003-4572-4013), 男, 山东泰安人, 华东师范大学博士研究生; 研究方向: 体育运动与身心健康, E-mail: 594625761@qq.com

通信作者简介: 徐波 (ORCID: 0000-0002-4049-4442), 男, 山东烟台人, 华东师范大学教授, 博士; 研究方向: 脑健康的运动干预, E-mail: bxu@tyxx.ecnu.edu.cn

者之一。大量研究证实,运动可以有效降低脑部 A β 水平,改善能量代谢紊乱和炎症反应,而星形胶质细胞又是脑部炎症反应、A β 代谢和能量代谢的主要参与者。同时,研究^[9,11]发现运动可缓解 AD 患者脑中星形胶质细胞的异常激活,调节反应性星形胶质细胞的数量。因此,星形胶质细胞在运动预防和延缓 AD 发生中发挥了重要作用(图 1)。以下将从炎症反应、A β 代谢(生成和清除)以及葡萄糖代谢等方面详细阐述运动通过调节星形胶质细胞功能改善 AD 的病理机制。

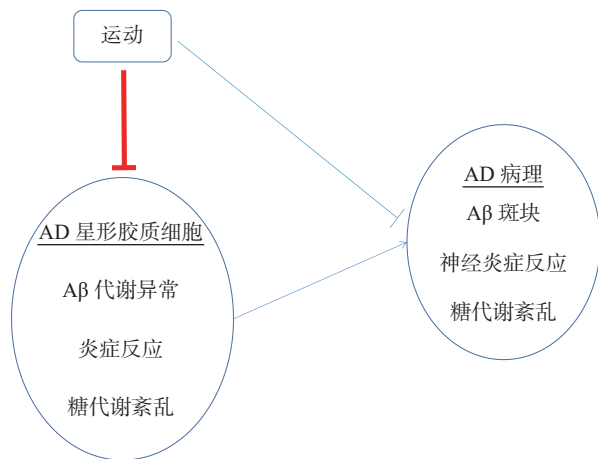


图 1 运动通过调节星形胶质细胞预防或延缓 AD 的病理机制

Figure 1 Mechanisms of exercise preventing or delaying the pathology of AD by modulating astrocytes

1 运动改善星形胶质细胞介导的 AD 神经炎症反应

神经系统的炎症反应是 AD 的核心病理之一。星形胶质细胞是大脑炎症反应的关键调节器,GFAP⁺星形胶质细胞数量增多并伴随细胞肥大和初级分枝减少等相应形态和表型上一系列的改变^[9],被认为是 AD 炎症反应的标志之一。研究^[11-12]发现,10 周的自主跑轮运动和 5 个月的中等强度跑台运动可有效抑制星形胶质细胞胞体肥大,降低 APP/PS1 小鼠 GFAP⁺星形胶质细胞数量。然而,也有研究^[9]显示,6 个月自主跑轮运动在有效降低 3 \times TgAD 小鼠海马体中星形胶质细胞退化、抑制星形胶质细胞胞体肥大和主要分枝降低的同时,却增加了 GFAP⁺星形胶质细胞数量。这一差异可能是由转基因小鼠模型的不同品系、不同病程进展和不同运动方案等造成的,提示运动对 AD 患者星形胶质细胞异常激活的改善可能是多因素参与的复杂过程。

在调控炎症反应功能方面,2017 年 Liddelow 等^[13]

在 *Nature* 发文,根据星形胶质细胞的促炎特性和抑炎特性,将具有细胞毒性的反应性星形胶质细胞称为 A1 星形胶质细胞,将具有保护性的反应性星形胶质细胞称为 A2 星形胶质细胞,并获得领域内的认可。同时,尸检发现 AD 患者大脑前额叶和海马体中 A1 星形胶质细胞分别可高达 60% 和 40%。A β 可直接或通过激活 M1 小胶质细胞间接诱导 A1 星形胶质细胞转化。A1 星形胶质细胞分泌 TNF- α 、C3 和 IL-1 β 等大量炎症因子^[13],加剧神经炎症反应和级联免疫反应。因此,在 AD 神经炎症反应过程中,星形胶质细胞的激活具有重要地位,且星形胶质细胞和小胶质细胞之间具有复杂的相互作用。科学合理的运动对星形胶质细胞介导的神经炎症有着显著的抑制作用。运动可同时作用于神经元和星形胶质细胞,多途径抑制 A β 生成、促进 A β 清除,显著降低 AD 大脑内的 A β 水平^[14],缓解 A β 诱导的星形胶质细胞和小胶质细胞的促炎激活。

在星形胶质细胞方面,自主跑轮运动和低强度的转棒仪运动可有效抑制 A1 星形胶质细胞标记物 Serping1 和 Srgn 的 mRNA 转录,降低 C3 蛋白水平,提高 A2 星形胶质细胞标记物 S100A10 的 mRNA 转录和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的蛋白表达^[9,15],抑制 AD 炎症反应。其机制可能与运动过程中运动激素水平的变化有关。鸢尾素是一种在运动后产生并释放进循环系统的肌肉因子,可有效降低可溶性 A β 环境下体外星形胶质细胞 IL-6 和 IL-1 β 的释放,降低 COX-2 的表达水平^[16]。研究^[17]表明,5 周有氧跑台运动可有效提高 APP/PS1 小鼠鸢尾素的产生和释放。星形胶质细胞瘦素受体(leptin receptors, LepRs)过表达可加剧小鼠海马体内 Tau 蛋白的磷酸化,且瘦素可通过依赖瘦素受体 a(leptin receptor a, LepRa)诱导星形胶质细胞产生 TNF- α 和 IL-1 β ,而自主跑轮运动可有效调控血液中的瘦素水平,抑制星形胶质细胞中 LepRa 的表达,改善 Tau 病理^[18]。综上,鸢尾素、瘦素等运动激素作为星形胶质细胞的上游分子,可对运动改善 AD 神经炎症反应进行调控。

此外,CNS 犬尿喹啉酸(kynurenic acid, Kyna)是一种以犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)为代谢底物,经星形胶质细胞转化为主要来源的 α 7 烟碱型乙酰胆碱和 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的内源性拮抗剂,是 GPR35 的激动剂和芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体^[19-20]。一方面,

Kyna-GPR35 相互作用可抑制 LPS 刺激下单核细胞和巨噬细胞诱导的炎症反应, 调控 iNKT 细胞炎症因子的释放^[20]。另一方面, 过量的谷氨酸与失调的血脑屏障(Blood-brain Barrier, BBB)内皮细胞 NMDA 受体和代谢型谷氨酸受体结合, 增加 Ca²⁺内流和内质网存储的 Ca²⁺释放, 加剧细胞内 Ca²⁺依赖性氧化应激和 BBB 的通透性, 而 Kyna 可通过与相关受体的竞争性结合, 保护 BBB 结构, 进而缓解外周慢性炎症反应诱导的中枢神经炎症反应^[19]。因此, 星形胶质细胞源性 Kyna 对神经炎症反应及 BBB 通透性损伤具有积极效益。研究^[21]表明, 运动可通过激活骨骼肌提高过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 辅激活因子 1 α 1 (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α 1, PGC-1 α 1) 含量, 增加骨骼肌犬尿氨酸转氨酶(kynurenine aminotransferases, KAT)基因的表达, 促进 Kyn 向 Kyna 的转化, 降低外周 Kyn 含量, 进而抑制脑内 Kyn 的累积, 逆转 Kyn 与 Kyna 之间的代谢失衡, 从而改善脑部神经炎症反应和 BBB 通透性, 阻断外周炎症反应诱导、加剧的中枢神经炎症反应和 BBB 结构损伤以及通透性升高之间的恶性循环。这表明组织或器官之间系统的 Cross-talk 是星形胶质细胞介导运动抗 AD 炎症反应效益的方式之一。

星形胶质细胞作为 CNS 先天免疫细胞, JAK2/STAT3 信号通路是 CNS 损伤后星形胶质细胞形成胶质边界以及形成瘢痕组织等功能屏障, 对血管周围、脑膜以及 CNS 病变组织中的神经和非神经组织包围隔

离, 在物理层面限制病原体、巨噬细胞以及炎症介质进入中枢实质的关键调节因子^[22]。PI3K/AKT/RAC1 信号通路可通过抑制 RhoA/Rho-ROCK 途径改善反应性星形胶质细胞的细胞毒性^[23]。研究^[24]发现, 与安静组相比, 9 周的耐力训练可显著提高大鼠脑内 JAK2、STAT3 以及 AKT 的磷酸化水平, 降低 AD 患者大脑病灶炎症反应对周围健康组织的侵袭和损害。

在小胶质细胞方面, 运动通过调控 TLRs 信号通路, 降低脑部小胶质细胞激活, 从而减少 M1 小胶质细胞诱导的 A1 星形胶质细胞的数量及其介导的炎症反应的发生^[13, 25]。12 周跑台运动可改善 APP/PS1 小鼠小胶质细胞的激活, 降低神经炎症中小胶质细胞 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平^[26]。因此, 运动是缓解 M1 小胶质细胞对星形胶质细胞的促炎诱导, 抑制炎症进程中级联反应发生的有效干预方式。

综上所述, 一方面, 运动可通过调节运动激素水平抑制星形胶质细胞促炎因子的表达水平, 促进 BDNF 的生成, 增加 A1 星形胶质细胞向 A2 星形胶质细胞的转化; 通过 PGC-1 α 改善脑内星形胶质细胞介导的 Kyn 与 Kyna 的代谢失衡, 降低脑部炎症, 改善 BBB; 通过对 JAK2/STAT3 和 PI3K/AKT/RAC1 等信号通路的调节, 改善星形胶质细胞先天免疫功能, 降低自身细胞毒性, 防止周围健康神经组织的损伤。另一方面, 运动可降低 AD 患者脑内 A β 水平, 抑制小胶质细胞的促炎激活, 从而改善星形胶质细胞与小胶质细胞在炎症进程中的级联反应(图 2)。

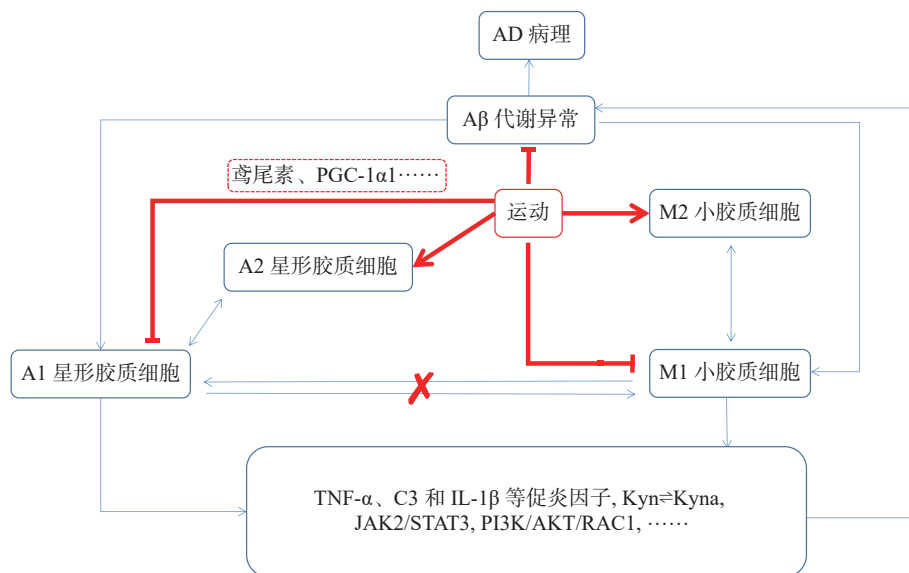


图 2 运动通过调节星形胶质细胞改善 AD 大脑炎症反应

Figure 2 Exercise attenuates neuroinflammation by modulating astrocytes in AD

2 运动改善 AD 患者星形胶质细胞介导的 A β 代谢异常

BACE1 作为参与 A β 产生的主要 β -分泌酶 (beta-secretase, BACE), 曾被认为只由转基因 AD 小鼠和 AD 患者大脑中的神经元表达^[27]。然而, 近几年的研究^[28-29] 发现, 在 AD 患者和转基因 AD 小鼠模型中, 淀粉样斑块附近的反应性星形胶质细胞增多, BACE1 水平上调并伴随 A β 的产生, 且随着细胞应激反应程度的提高而增加。其机制是由 AD 神经炎症过程中升高的 IFN γ 、TNF α 、NF- κ B 以及 STAT 信号通路诱导了 BACE1 的过表达, 上调了 BACE1 的活性造成的^[30-32], 表明反应性星形胶质细胞产生的 BACE1 是 AD 患者大脑中 A β 累积的原因之一。运动除了改善神经炎症反应、降低炎症介质诱导的 BACE1 异常表达外, 自主跑轮运动和 BDNF 同时干预可提高 α 分泌酶对淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的剪切, 抑制 BACE1 介导的 APP 代谢的 β 途径, 促进非淀粉样途径^[33]。有趣的是, 自主跑轮运动也恰恰是促进星形胶质细胞源性 BDNF 生成的有效方式^[9]。反应性星形胶质细胞中除了 BACE1 水平的升高外, 还诱导了 A β 产生所必需的 APP 和 γ 分泌酶的过表达。Veeraraghavalu 等^[34] 通过选择性抑制 PS1 Δ E9 新生小鼠前脑兴奋性神经元 A β 的生成后发现, γ 分泌酶主要活性亚单位 PS1 可通过增加星形胶质细胞的 A β 分泌提高大脑内 A β 的总体水平, 而 5 个月的中等强度跑台运动可显著抑制 APP/PS1 小鼠星形胶质细胞过度激活, 降低 APP 和 PS1 的表达水平^[11]。

在 A β 清除方面, 运动可促进星形胶质细胞对 A β 的外周转运。星形胶质细胞作为 BBB 的组成部分控制着神经元与血管内皮之间的蛋白质交换^[35]。星形胶质细胞可表达或分泌 ApoE/J、 α_2 巨球蛋白以及 α 1-抗糜蛋白酶等胞外蛋白伴侣与 A β 结合, 降低其积聚为不溶性纤维的能力, 进而促进 Glymphatic 系统和基底膜的血管将 A β 复合物转运至颈部淋巴结、脑脊液以及毛细血管中, 随后进入外周循环^[36-37]。AD 患者的星形胶质细胞无法通过纤维状 A β -ApoE 复合物刺激 NPE 和 SCARB1 的表达, 从而降低星形胶质细胞对 A β 的吸收水平。通过对 AD 大脑血管周围星形胶质细胞内 A β 水平的检测, 进一步支持 AD 患者脑内 ApoE 相关的 A β 胞内降解功能及外周转运功能的损伤^[38]。6 个月的自主跑轮运动可有效逆转皮层和海马体 CA1 内星形

胶质细胞 ApoE 的减少, 改善脑血管系统病理^[39]。运动在改善星形胶质细胞肥大的同时还增加了血管生成标志物 VEGF 的水平, 提高了海马体内晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 和 LPR1 的表达, 改善了脑血管管型结构以及内皮功能, 缓解了星形胶质细胞维持神经血管耦合的负担^[40-41], 促进 A β 通过 BBB 向外周的转运。

Glymphatic 系统是一种流体清除系统。在水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 的作用下脑脊液沿着动脉血管周围间隙进入大脑间质, 随后将神经毡中的代谢产物导向静脉血管和神经元周围基质间隙, 最终进入脑膜和颈淋巴引流管。AQP4 是一种调节水通透性的膜结合通道蛋白, 表达于 CNS 星形胶质细胞的端部^[42]。AD 动物模型显示, Glymphatic 功能障碍与 AQP4 表达和极性分布紊乱有关。在 AQP4 敲除小鼠中, 可溶性 A β 40 清除率下降 55%, 皮质和海马体中 A β 沉积增加, 脑蛋白提取液 A β 40 和 A β 42 的含量升高^[43]。研究^[44] 表明, 6 周的自主跑轮运动可有效减少老年小鼠反应性星形胶质细胞数量, 改善星形胶质细胞 AQP4 的表达和极化, 促进星形胶质细胞介导的 A β Glymphatic 途径清除。此外, 星形胶质细胞分泌胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE)、脑啡肽酶 (neprilysin, NEP)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 等 A β 降解蛋白酶完成对 A β 的胞内降解。在 APP/PS1 小鼠中, 淀粉样斑块周围的星形胶质细胞 MMP2/9 的水平是远端星形胶质细胞的 20 倍^[45-46]。研究^[47-48] 结果显示, 无论是低强度运动、中等强度运动还是高强度运动, 均能显著提高 AD 小鼠脑内 IDE、NEP 和 MMP-9 的表达水平, 降低 A β 含量, 且与运动强度具有依赖性。

综上所述, 运动可通过降低星形胶质细胞内 BACE1、PS1 和 APP 的表达, 抑制 A β 生成; 增加 A β 降解酶的水平, 促进星形胶质细胞对 A β 的胞内降解; 并通过改善 AQP4 的表达和极性分布, 促进星形胶质细胞介导的 A β Glymphatic 途径清除。同时, 运动可增加 ApoE、LPR1 和 VEGF 以及 RAGE 的表达, 改善 BBB 功能, 减少星形胶质细胞对维持神经血管耦合的负担, 提高 A β 的外周转运 (图 3)。

3 运动改善 AD 患者星形胶质细胞葡萄糖代谢

星形胶质细胞作为神经元最主要的支持、营养细胞, 对 CNS 的葡萄糖代谢至关重要。星形胶质细胞通过糖酵解、糖原分解活动和乳酸生成等一系列生理功

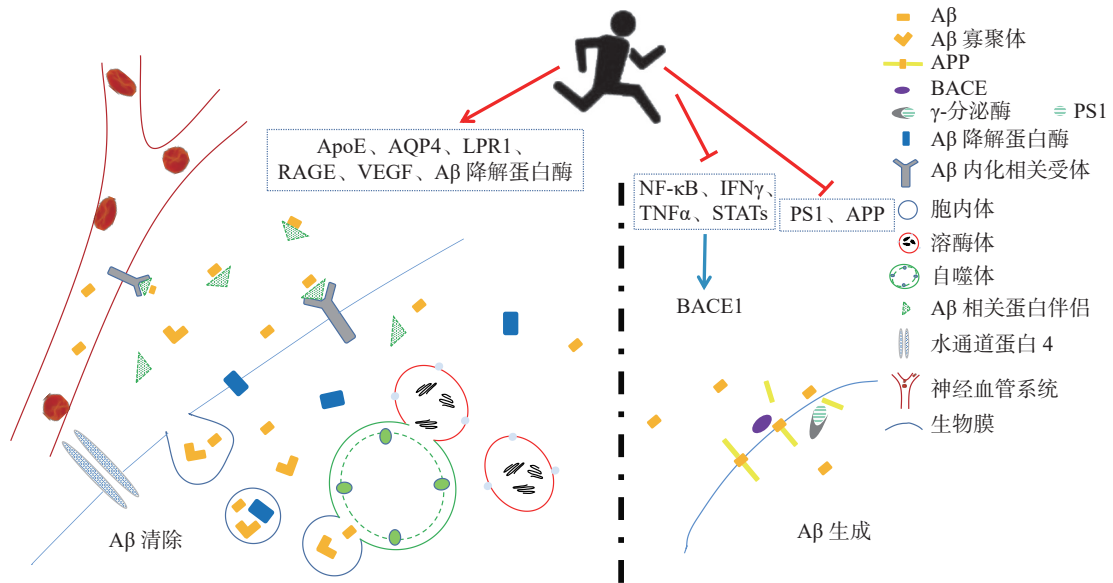


图3 运动改善AD患者星形胶质细胞的Aβ代谢

Figure 3 Exercise decreases the deposition of Aβ by modulating astrocytes in AD

能在大脑的代谢过程和能量供应中起着至关重要的作用，以支持大脑的能量需求。星形胶质细胞作为BBB构成，对葡萄糖的摄取至关重要。星形胶质细胞终足的葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)负责星形细胞的葡萄糖摄取，GLUT1通过IGF-1和胰岛素协同作用转运至质膜，而LPR1与IGF-1R相互作用调节GLUT1向质膜的转运^[49]，IGF-1/IGFR信号的缺失导致修饰后的葡萄糖，即2-脱氧-d-葡萄糖(2-deoxy-glucose, 2DG)无法被内化^[50]。TgAD小鼠星形胶质细胞培养中部分GLUTs失活，从而降低了BBB对葡萄糖的通透性^[7]。Castellano等^[51]发现，有氧训练不但可维持轻度AD患者脑中葡萄糖的摄取，还能增加酮的吸收，改善认知能力。4周的强迫游泳在有效改善APP/PS1小鼠脑内Aβ沉积和Tau蛋白过度磷酸化的同时，还显著提高了GLUT1/3的蛋白水平^[52]。即便是48h自主跑轮和单次跑台的急性运动，也可显著改善小鼠和大鼠星形胶质细胞GLUT1的表达，提高星形胶质细胞对葡萄糖的摄取能力^[53-54]，其机制与运动可有效增加海马体IGF-1水平有关^[55-56]。

星形胶质细胞有氧糖酵解产物乳酸的释放是促进海马体学习、记忆功能并同时满足神经元能量需求的关键。同时，星形胶质细胞将葡萄糖糖酵解为乳酸的过程中会产生L-丝氨酸。L-丝氨酸进入神经元通过丝氨酸消旋酶转化为D-丝氨酸，D-丝氨酸是NMDA受体的协同激动剂，对突触可塑性至关重要。2020年Cell Metabolism刊文^[57]指出，AD学习记忆受损是星

形胶质细胞L-丝氨酸代谢受损介导的突触可塑性降低造成的。Aβ可引起星形胶质细胞糖酵解能力的降低^[58]，AD患者大脑额/颞叶皮层中关键糖酵解酶丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶活性显著升高，海马体葡萄糖6-磷酸脱氢酶活性则显著降低^[59]。同时，星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭假说(Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Hypothesis, ANLSH)认为，(剧烈)运动时神经元的新陈代谢依赖于星形胶质细胞通过单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)、MCT2和MCT4转运星形胶质细胞有氧糖酵解生成的乳酸来完成^[60]，而Aβ可减少小鼠星形胶质细胞MCT1的表达以及乳酸的释放^[61]。研究^[54, 62]发现，无论是单次急性跑台运动还是长期自主跑轮运动，均能显著促进海马体MCT1/2/4水平的升高和丙酮酸脱氢酶的含量，促进星形胶质细胞的糖酵解和乳酸转运。

星形胶质细胞是参与神经元糖代谢的重要角色，同时是缓冲谷氨酸、避免神经元遭受谷氨酸神经毒性的主要细胞。作为与ANLS耦联的生理活动，脑部神经细胞回收或重新合成的谷氨酸被几乎只存在于星形胶质细胞中的谷氨酰胺酶(glutamine synthetase, GS)转化为谷氨酰胺^[63]，并由星形胶质细胞胞质转运至胞外并通过中性氨基酸转运体被神经元吸收^[64]。神经元谷氨酰胺被谷氨酰胺酶转化回谷氨酸并重新包装成囊泡用于突触释放，或作为TCA循环底物^[65]。Aβ可氧化GS导致AD患者海马体GS活性降低，进而抑制星形胶质细胞谷氨酸的摄取和谷氨酰胺的释放，造成细

胞间隙中谷氨酸异常累积产生神经兴奋性毒性, 损伤神经元和突触^[66]。GLT-1 和 GLAST 作为谷氨酸吸收和释放的转运蛋白主要存在于星形胶质细胞, 是星形胶质细胞的特异性蛋白。研究发现, 运动可以显著提高脑部 GLT-1 和囊泡膜谷氨酸转运体 3(vesicular glutamate transporter 3, VGLUT3) 的 mRNA 表达^[67] 以及 GLT-1 蛋白水平, 促进对谷氨酸的再吸收, 以保护神经元免受兴奋性毒性^[68]。同时, 运动还可有效上调 CXCL12, 增强星形胶质细胞谷氨酸的释放, 提高神经元兴奋性^[69]。由此可见, 运动通过星形胶质细胞介导的谷氨酸循环对神经元的保护是双向调节的。

此外, 星形胶质细胞吸收谷氨酸的同时协同转运 Na⁺, 胞内 Na⁺ 含量升高激活 Na⁺-K⁺ 泵, 消耗 ATP, 生成 ADP 释放能量, 并进一步促进星形胶质细胞对葡萄糖的摄取和有氧糖酵解, 产生乳酸^[70]。Na⁺-K⁺-ATP 酶作为 Na⁺-K⁺ 泵功能运行所需能量的催化剂, 运动可有效提高 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性, 促进星形胶质细胞糖酵解的进行^[71]。

在运动促进星形胶质细胞葡萄糖代谢的机制方面, AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种进化保守的能量传感器, 调节细胞葡萄糖摄取、GLUTs 的细胞表面易位, 以及糖酵解等生理活动调控细胞的能量稳态。AMPK 不仅是星形胶质细胞糖酵解的启动因子, 还可以平衡 TCA 循环, 调节谷氨酸代谢, 从而调控星形胶质细胞的氧化代谢。同时,

AMPK 调控的星形胶质细胞 ANLS 还参与神经元的非自主性丢失^[72-74]。中等强度跑台运动可有效上调 APP/PS1 小鼠脑内 AMPK 的 mRNA 水平、蛋白表达, 以及 AMPK 磷酸化, 提高 AMPK 的激活, 改善 AD 病理^[75]。BDNF 作为运动调节神经系统的另一明星分子, 通过刺激葡萄糖转运和线粒体生物发生, 增强细胞生物能量转换, 逆转胰岛素抵抗, 保护神经元免受损伤^[76]。原肌球蛋白相关激酶 B(tropomyosin-related kinase, TrkB)受体作为 BDNF 受体与之结合, 激活多种信号通路。当大脑存在糖代谢紊乱时, BDNF/TrkB 信号通路往往受损。研究^[9, 54, 77] 显示, 无论是长期运动还是 2 h 急性跑台运动, 均可有效促进小鼠大脑星形胶质细胞 BDNF mRNA 表达, 提高 BDNF 和 TrkB 蛋白水平。除此之外, 不容忽视的是, 在活跃大脑中作为代谢底物和信号传导分子的乳酸, 其高达 60% 的含量来自血液, 运动后骨骼肌源性乳酸进入 CNS 可介导 cAMP 增加, 促进星形胶质细胞有氧糖酵解^[78-79]。

综上所述, 运动可以通过调节星形胶质细胞 GLUT1 的表达和转位改善星形胶质细胞介导的葡萄糖 BBB 通透性, 提高丙酮酸脱氢酶、MCTs 的水平和 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性促进星形胶质细胞的糖酵解和 L-丝氨酸的生成以及 ANLS 功能, 通过增加谷氨酸转运蛋白含量抑制 CNS 谷氨酸异常累积造成的神经兴奋性毒性, 并调节 AMPK、BDNF/TrkB 信号通路, 缓解 AD 患者大脑的葡萄糖代谢紊乱(图 4)。

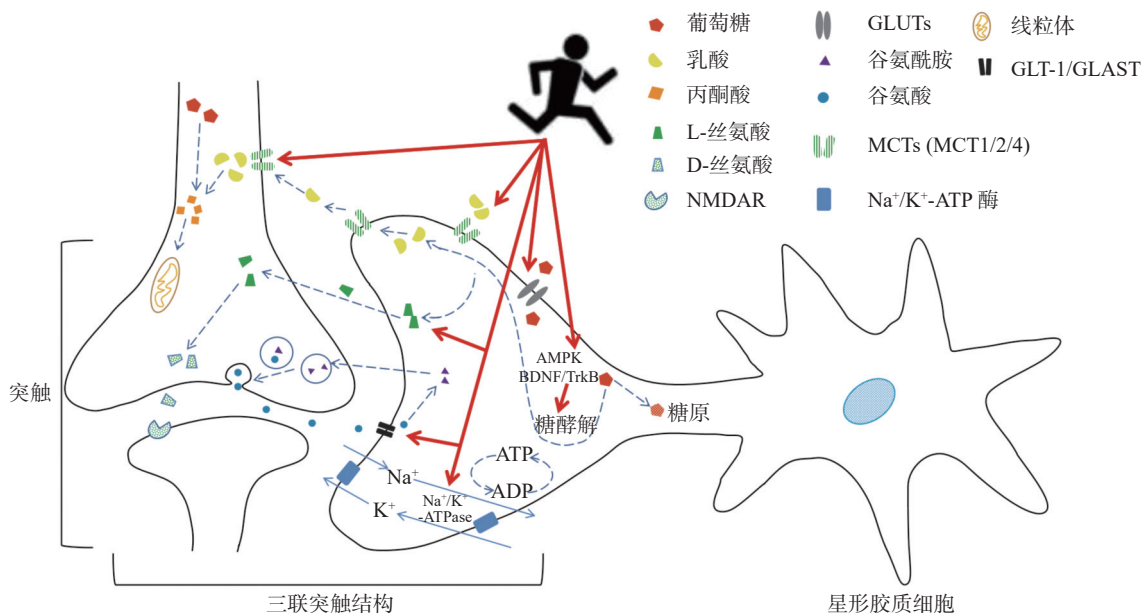


图 4 运动通过调节星形胶质细胞改善 AD 大脑葡萄糖代谢

Figure 4 Exercise improves brain glucose metabolism by modulating astrocytes in AD

4 结论与展望

4.1 结论

星形胶质细胞作为大脑中数量最多、形态最多样和功能最丰富的细胞类型,不仅在支持、填充脑实质,隔离、绝缘损伤组织,参与 BBB 形成等方面的作用举足轻重,而且在突触可塑性、参与离子转移和能量代谢,神经递质和神经激素合成与代谢中发挥着重要作用。星形胶质细胞还可通过合成分泌不同细胞因子,参与信号传导、神经环路的建立和神经再生等方面调控神经系统。在 AD 方面,星形胶质细胞是病程早期激活的细胞之一。异常激活的星形胶质细胞不仅表达 BACE1,增加 A β 的产生,还会降低对 A β 的降解和清除,造成脑内 A β 累积。同时,激活的 M1 小胶质细胞可以诱导星形胶质细胞转化为促炎的、具有细胞毒性的 A1 星形胶质细胞,形成级联反应加重 AD 脑内的炎症反应。此外,在糖代谢方面,星形胶质细胞不仅通过“乳酸穿梭”为神经元能量代谢提供底物,还在糖酵解过程中通过相关的谷氨酸代谢等耦联机制促进突触的形成,以上过程的相关分子在 AD 脑中均发生相应改变,导致 AD 脑部的糖代谢紊乱。

科学合理的运动可以有效减少 AD 脑中异常激活的星形胶质细胞数量,其机制为运动可以降低 A β 生成、增加 A β 降解和清除,直接或间接抑制星形胶质细胞介导的炎症反应,改善星形胶质细胞糖代谢,为神经元提供能量底物和突触可塑性的调控因子。

4.2 展望

虽然对星形胶质细胞在 AD 发生和发展过程中发挥作用的研究越来越详尽,但关于运动干预 AD 星形胶质细胞生理病理的研究鲜有报道,且大都局限于运动对 AD 星形胶质细胞异常激活现象的改善上,并未对其机制深入探究。因此,在未来研究中,对运动改善 AD 星形胶质细胞的生理病理活动及其信号通路和上游分子机制的探究将成为重点。

具体研究方向包括:①在 AD 患者星形胶质细胞的 A β 清除方面,星形胶质细胞 A β 自噬途径是否也发生变化。②在神经炎症反应方面,虽然运动对降低 A β 水平和抑制星形胶质细胞异常激活从而改善脑部炎症反应的研究较为丰富,但运动对星形胶质细胞炎症反应的调节作用还仅局限于反应性星形胶质细胞数量和形态的变化以及少量体外研究,未来还应进一步

对其中信号通路等分子机制进行探究。③运动除了改善 AD 患者星形胶质细胞生理病理和神经元突触可塑性,是否也对星形胶质细胞和神经元之间其他相互作用具有调控功能。④运动通过调控鸢尾素、瘦素和 PGC-1 α 等运动因子水平改善了星形胶质细胞的促炎效应,提示运动改善 AD 患者星形胶质细胞存在上游的外周分泌因子机制,进一步探究运动中外周分泌因子对效应器官或组织作用过程相关物质变化和信号通路的影响,对系统揭示运动改善脑健康机制具有重要意义。⑤不同运动方式和运动时间均对 AD 患者星形胶质细胞生理病理具有改善效益,但也发现其效益具有一定差异性。同时,鉴于鸢尾素和 PGC-1 α 等运动因子的表达对不同运动方式也呈现相应的依赖性。因此,深入细致地探究不同运动方式和运动时间对 AD 患者星形胶质细胞生理病理改善的机制,对临床方面运动处方延缓和改善 AD 具有重要的现实意义。总之,随着对 AD 发病机制和星形胶质细胞在其中的重要作用的深入了解,解决以上问题也会为运动预防 AD 发生和延缓 AD 进程提供新的思路并发挥不可或缺的作用。

作者贡献声明:

王 璟: 提出论文选题,设计论文框架,检索、筛选文献,撰写、修改论文;

赵娜、夏杰: 协助筛选文献,修改论文;

张晨斐: 协助修改论文;

徐 波: 协助修改、审核论文。

参考文献

- [1] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 7(3): 327-406
- [2] LYNCH C. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2020, 16: e038255
- [3] NICHOLS E, SZOEKE C E I, VOLLSET S E, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: A systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(1): 88-106
- [4] DE STROOPER B, KARRAN E. The cellular phase of Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2016, 164(4): 603-615
- [5] BUSSIAN T J, AZIZ A, MEYER C F, et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline[J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 578-582
- [6] 章玲, 张衡, 孙秉贵. 星形胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及其分子机制[J]. *生命科学*, 2017, 29(5): 501-506
- [7] ZULFIQAR S, GARG P, NIEWEG K. Contribution of astrocytes to metabolic dysfunction in the Alzheimer's disease brain[J]. *Biological Chemistry*, 2019, 400(9): 1113-1127
- [8] BROWN B M, PEIFFER J J, MARTINS R N. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: Can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease?[J]. *Molecular Psychiatry*, 2013, 18(8): 864-874
- [9] BELAYA I, IVANOVA M, SORVARI A, et al. Astrocyte remodeling in the beneficial effects of long-term voluntary exercise in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 271
- [10] MOLOFSKY A V, DENEEN B. Astrocyte development: A guide for the Perplexed[J]. *Glia*, 2015, 63(8): 1320-1329
- [11] ZHANG J, GUO Y, WANG Y, et al. Long-term treadmill exercise attenuates A β burdens and astrocyte activation in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 666: 70-77
- [12] TAPIA-ROJAS C, ARANGUIZ F, VARELA-NALLAR L, et al. Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(1): 62-74
- [13] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487
- [14] RYAN S M, KELLY Á M. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Ageing Research Reviews*, 2016, 27: 77-92
- [15] NAKANISHI K, SAKAKIMA H, NORIMATSU K, et al. Effect of low-intensity motor balance and coordination exercise on cognitive functions, hippocampal A β deposition, neuronal loss, neuroinflammation, and oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Experimental Neurology*, 2021, 337: 113590
- [16] WANG K, LI H, WANG H, et al. Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 9070341
- [17] LOURENCO M V, FROZZA R L, DE FREITAS G B, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(1): 165-175
- [18] KOGA S, KOJIMA A, ISHIKAWA C, et al. Effects of diet-induced obesity and voluntary exercise in a tauopathy mouse model: Implications of persistent hyperleptinemia and enhanced astrocytic leptin receptor expression[J]. *Neurobiology of Disease*, 2014, 71: 180-192
- [19] MALKIEWICZ M A, SZARMACH A, SABISZ A, et al. Blood-brain barrier permeability and physical exercise[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 15
- [20] CERVENKA I, AGUDELO L Z, RUAS J L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health[J]. *Science*, 2017, 357(6349): eaaf9794
- [21] AGUDELO L Z, FEMENIA T, ORHAN F, et al. Skeletal muscle PGC-1 α modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 33-45
- [22] SOFRONIEW M V. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2015, 16(5): 249-263
- [23] HUANG B, KRAFFT P R, MA Q Y, et al. Fibroblast growth factors preserve blood-brain barrier integrity through RhoA inhibition after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Neurobiology of Disease*, 2012, 46(1): 204-214
- [24] ZHAO J X, TIAN Y, XU J C, et al. Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2011, 10: 225
- [25] MA Y W, HE M, QIANG L. Exercise therapy downregulates the overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF- κ B after cerebral ischemia in rats[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(2): 3718-3733
- [26] ZHANG X L, HE Q, HUANG T, et al. Treadmill exercise decreases A β deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly via hippocampal microglia modifications[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, 11: 78
- [27] CAI H, WANG Y, MCCARTHY D, et al. BACE1 is the major beta-secretase for generation of A β peptides by neurons[J]. *Nature Neuroscience*, 2001, 4(3): 233-234
- [28] ROSSNER S, APELT J, SCHLIEBS R, et al. Neuronal and glial beta-secretase (BACE) protein expression in transgenic Tg2576 mice with amyloid plaque pathology[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2001, 64(5): 437-446

- [29] LEUBA G, WERNLI G, VERNAY A, et al. Neuronal and nonneuronal quantitative BACE immunocytochemical expression in the entorhinohippocampal and frontal regions in Alzheimer's disease[J]. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2005, 19(4): 171-183
- [30] HONG H S, HWANG E M, SIM H J, et al. Interferon γ stimulates β -secretase expression and sAPP β production in astrocytes[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 307(4): 922-927
- [31] YAMAMOTO M, KIYOTA T, HORIBA M, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha regulate amyloid-beta plaque deposition and beta-secretase expression in Swedish mutant APP transgenic mice[J]. *The American Journal of Pathology*, 2007, 170(2): 680-692
- [32] SAMBAMURTI K, KINSEY R, MALONEY B, et al. Gene structure and organization of the human β -secretase (BACE) promoter[J]. *The FASEB Journal*, 2004, 18(9): 1034-1036
- [33] NIGAM S M, XU S H, KRITIKOU J S, et al. Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2017, 142(2): 286-296
- [34] VEERARAGHAVALU K, ZHANG C, ZHANG X, et al. Age-dependent, non-cell-autonomous deposition of amyloid from synthesis of amyloid by cells other than excitatory neurons[J]. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(10): 3668-3673
- [35] 许兵, 张俞, 杜久林. 血脑屏障的研究进展[J]. *生理学报*, 2016, 68(3): 306-322
- [36] RIES M, SASTRE M. Mechanisms of A β clearance and degradation by glial cells[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, 8: 160
- [37] CARARE R O, BERNARDES-SILVA M, NEWMAN T A, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: Significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology[J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2008, 34(2): 131-144
- [38] UTTER S, TAMBOLI I Y, WALTER J, et al. Cerebral small vessel disease-induced apolipoprotein E leakage is associated with Alzheimer disease and the accumulation of amyloid β -protein in perivascular astrocytes[J]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2008, 67(9): 842-856
- [39] SOTO I, GRAHAM L C, RICHTER H J, et al. APOE stabilization by exercise prevents aging neurovascular dysfunction and complement induction[J]. *PLoS Biology*, 2015, 13(10): e1002279
- [40] LATIMER C S, SEARCY J L, BRIDGES M T, et al. Reversal of glial and neurovascular markers of unhealthy brain aging by exercise in middle-aged female mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26812
- [41] 何标, 梁艳, 徐波, 等. 跑台运动对TgAPP/PS1小鼠海马A β 转运清除的影响[J]. *体育学刊*, 2018, 25(4): 134-139
- [42] RASMUSSEN M K, MESTRE H, NEDERGAARD M. The glymphatic pathway in neurological disorders[J]. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(11): 1016-1024
- [43] YANG C H, HUANG X M, HUANG X Y, et al. Aquaporin-4 and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, 52(2): 391-402
- [44] HE X F, LIU D X, ZHANG Q, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2017, 10: 144
- [45] DORFMAN V B, PASQUINI L, RIUDAVETS M, et al. Differential cerebral deposition of IDE and NEP in sporadic and familial Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2010, 31(10): 1743-1757
- [46] YIN K J, CIRRITO J R, YAN P, et al. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism[J]. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2006, 26(43): 10939-10948
- [47] MOORE K M, GIRENS R E, LARSON S K, et al. A spectrum of exercise training reduces soluble A β in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2016, 85: 218-224
- [48] KHODADADI D, GHARAKHANLOU R, NAGHDI N, et al. Treadmill exercise ameliorates spatial learning and memory deficits through improving the clearance of peripheral and central amyloid-beta levels[J]. *Neurochemical Research*, 2018, 43(8): 1561-1574
- [49] ACTIS DATO V, SÁNCHEZ M C, CHIABRANDO G A. LRP1 mediates the IGF-1-induced GLUT1 expression on the cell surface and glucose uptake in Müller glial cells[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 4742
- [50] LOGAN S, PHARAOH G A, MARLIN M C, et al. Insulin-like growth factor receptor signaling regulates working memory, mitochondrial metabolism, and amyloid- β uptake in astrocytes[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 9: 141-155
- [51] CASTELLANO C A, PAQUET N, DIONNE I J, et al. A 3-month aerobic training program improves brain energy metabolism in mild Alzheimer's disease: Preliminary results from a neuroimaging study[J]. *Journal of Alzheimer's*

- Disease; *JAD*, 2017, 56(4): 1459-1468
- [52] PANG R Q, WANG X F, PEI F F, et al. Regular exercise enhances cognitive function and intracephalic GLUT expression in Alzheimer's disease model mice[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2019, 72(1): 83-96
- [53] ALLEN A, MESSIER C. Plastic changes in the astrocyte GLUT1 glucose transporter and beta-tubulin microtubule protein following voluntary exercise in mice[J]. *Behavioural Brain Research*, 2013, 240: 95-102
- [54] TAKIMOTO M, HAMADA T. Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins[J]. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 2014, 116(9): 1238-1250
- [55] ZHANG B, TANG X C, ZHANG H Y. Alterations of central insulin-like growth factor-1 sensitivity in APP/PS1 transgenic mice and neuronal models[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2013, 91(5): 717-725
- [56] DING Q, VAYNMAN S, AKHAVAN M, et al. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function[J]. *Neuroscience*, 2006, 140(3): 823-833
- [57] LE DOUCE J, MAUGARD M, VERAN J, et al. Impairment of glycolysis-derived l-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metabolism*, 2020, 31(3): 503-517.e8
- [58] SCHUBERT D, SOUCEK T, BLOUW B. The induction of HIF-1 reduces astrocyte activation by amyloid beta peptide[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2009, 29(7): 1323-1334
- [59] CAI Z Y, WAN C Q, LIU Z. Astrocyte and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neurology*, 2017, 264(10): 2068-2074
- [60] MATSUI T, OMURO H, LIU Y F, et al. Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(24): 6358-6363
- [61] MERLINI M, MEYER E P, ULMANN-SCHULER A, et al. Vascular β -amyloid and early astrocyte alterations impair cerebrovascular function and cerebral metabolism in transgenic arcA β mice[J]. *Acta Neuropathologica*, 2011, 122(3): 293-311
- [62] PORTELA L V, BROCHIER A W, HAAS C B, et al. Hyperpalatable diet and physical exercise modulate the expression of the glial monocarboxylate transporters MCT1 and 4[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(8): 5807-5814
- [63] SUÁREZ I, BODEGA G, FERNÁNDEZ B. Glutamine synthetase in brain: Effect of ammonia[J]. *Neurochemistry International*, 2002, 41(2-3): 123-142
- [64] CHAUDHRY F A, REIMER R J, EDWARDS R H. The glutamine commute: Take the N line and transfer to the A[J]. *Journal of Cell Biology*, 2002, 157(3): 349-355
- [65] 杨晓运, 李智, 秦绿叶, 等. 星形胶质细胞和神经元之间谷氨酸-谷氨酰胺的代谢偶联[J]. *生理科学进展*, 2003, 34(4): 350-352
- [66] OLABARRIA M, NORISTANI H N, VERKHRATSKY A, et al. Age-dependent decrease in glutamine synthetase expression in the hippocampal astroglia of the triple transgenic Alzheimer's disease mouse model: Mechanism for deficient glutamatergic transmission?[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2011, 6: 55
- [67] GRABAN J, HLAVACOVA N, JEZOVA D. Increased gene expression of selected vesicular and glial glutamate transporters in the frontal cortex in rats exposed to voluntary wheel running[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2017, 68(5): 709-714
- [68] YANG X J, HE Z J, ZHANG Q, et al. Pre-ischemic treadmill training for prevention of ischemic brain injury via regulation of glutamate and its transporter GLT-1[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(8): 9447-9459
- [69] EYRE H, BAUNE B T. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2012, 26(2): 251-266
- [70] PELLERIN L, MAGISTRETTI P J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91(22): 10625-10629
- [71] VANZELLA C, SANCHES E F, ODORCYK F K, et al. Forced treadmill exercise prevents spatial memory deficits in aged rats probably through the activation of Na⁺, K⁺-ATPase in the hippocampus[J]. *Neurochemical Research*, 2017, 42(5): 1422-1429
- [72] VOSS C M, ANDERSEN J V, JAKOBSEN E, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) regulates astrocyte oxidative metabolism by balancing TCA cycle dynamics[J]. *Glia*, 2020, 68(9): 1824-1839
- [73] VOSS C M, PAJEĆKA K, STRIDH M H, et al. AMPK activation affects glutamate metabolism in astrocytes[J].

- Neurochemical Research*, 2015, 40(12): 2431-2442
- [74] MURALEEDHARAN R, GAWALI M V, TIWARI D, et al. AMPK-regulated astrocytic lactate shuttle plays a non-cell-autonomous role in neuronal survival[J]. *Cell Reports*, 2020, 32(9): 108092
- [75] 闫清伟, 赵娜, 夏杰, 等. 跑台运动通过激活AMPK减少APP/PS1小鼠海马A β 沉积 [J]. *中国体育科技*, 2019, 55(4): 71-80
- [76] MAROSI K, MATTSON M P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2014, 25(2): 89-98
- [77] FAHIMI A, BAKTIR M A, MOGHADAM S, et al. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: Exploring the role of BDNF-TrkB signaling[J]. *Brain Structure & Function*, 2017, 222(4) : 1797-1808
- [78] BOUMEZBEUR F, PETERSEN K F, CLINE G W, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2010, 30(42): 13983-13991
- [79] VARDJAN N, CHOWDHURY H H, HORVAT A, et al. Enhancement of astroglial aerobic glycolysis by extracellular lactate-mediated increase in cAMP[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018, 11: 148

Mechanisms of Exercise Intervention Improving Pathophysiology of Alzheimer's Disease by Modulating Astrocytes

WANG Jing^{1,2}, ZHAO Na^{1,2}, XIA Jie^{1,2}, ZHANG Chenfei^{1,2}, XU Bo^{1,2}

Abstract: Alzheimer's disease(AD) is a neurodegenerative disease with insidious onset characterizing clinically by chronic and progressive dementia, personality change and mental disorder. Without clear cause, AD is regarded as a disease induced by multiple factors, such as A β cascade, neuro-inflammation and glucose metabolism disturbance, and so on. Astrocytes, as the most number, richest functions and variety of structure cell-style in the central nervous system(CNS), plays key roles in A β metabolism, neuroinflammation and glucose metabolism disturbance, becoming the crucial target to prevent or postpone the AD. Physical exercise can improve AD via multiple aspects as an important treatment or intervention to astrocytes. The present review elaborates the mechanisms among AD, astrocytes and physical exercise in order to provide new views to prevent and alleviate AD.

Keywords: Alzheimer's disease; astrocyte; physical exercise; A β (amyloid- β); inflammation; glucose metabolism

Authors' addresses: 1. Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2. School of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China