

星形胶质细胞在突触可塑性中的研究进展

何欣然, 孙浩, 秦晓颖, 李煜, 廖红

摘要 星形胶质细胞是脑内数量占比最高的细胞,其可通过终足包绕神经元的胞体、轴突和树突形成三突触结构。在生理和病理情况下,星形胶质细胞对突触的形成、成熟、维持以及突触可塑性的调节有重要作用。突触可塑性是认知和学习记忆的基础。阐明星形胶质细胞对突触可塑性的调节机制,可为我们进一步认识大脑功能以及中枢神经系统疾病的治疗提供新的思路。因此,本文将对星形胶质细胞在生理和病理情况下对突触可塑性的研究进展进行综述。

关键词 星形胶质细胞;突触可塑性;脑卒中;抑郁症

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201264

本文引用格式:何欣然, 孙浩, 秦晓颖, 李煜, 廖红. 星形胶质细胞在突触可塑性中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(4): 215-217, 233.

突触可塑性是指突触的结构、功能、强度根据神经活动发生改变的能力。中枢神经系统(central nervous system, CNS)的突触可塑性是学习和记忆的基础。机体可通过多种途径对CNS的突触可塑性进行调节。

星形胶质细胞是脑内数量最多、分布最广的细胞类型^[1,2]。星形胶质细胞不仅对神经元具有营养支持的作用,还可以调节神经元的突触可塑性。在生理和病理情况下,星形胶质细胞通过分泌促突触发生分子,如血小板反应蛋白(thrombospondins, TSPs)、Hevin、SPARC(secreted protein acidic rich in cysteine)、Glypican4/6、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胆固醇和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等或胶质递质,如谷氨酸(glutamate, Glu)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、D-serine、ATP等来调节突触的形成、成熟和信号传导^[3-5]。星形胶质细胞还可通过吞噬受体,如MEGF10和MERTK,对突触结构进行修剪和清除,继而影响突触可塑性和相应的神经环路^[6]。

1 生理状态下星形胶质细胞在突触可塑性中的作用

1.1 发育阶段

在神经系统的早期发育阶段,星形胶质细胞参与突触的形成和消除,帮助形成有效的突触连接从而介导正常的神经功能。Hevin是星形胶质细胞分泌的一种促突触发生分子,在出生后早期发育时期Hevin高表达,当小鼠缺失Hevin时,影响突触的细化和丘脑皮质突触的连接^[7]。另外,Hevin通过桥连神经元neurexin 1 α 和neuroligin1B诱导突触连接,并将NMDA谷氨酸受体(NMDA glutamate receptors, NMDARs)募集到突触,介导兴奋性突触的形成^[8]。在出生后大脑发育期间,星形胶质细胞分泌Chrd11(Chordin-like 1 protein),参与兴奋性突

触的形成和成熟。Chrd11敲除小鼠突触GluA2 AMPA谷氨酸受体(AMPA glutamate receptors, AMPARs)减少,突触动力学及可塑性均改变,而人类Chrd11突变会导致学习能力增强。因此星形胶质细胞Chrd11通过调节突触的成熟,在控制突触可塑性上具有重要意义^[9]。

1.2 成熟阶段

CNS成熟后,星形胶质细胞会根据周围环境对突触结构和强度进行调节,包括促进新突触的补充和对不必要的突触进行修剪,最终形成成熟稳定的神经环路。以上这些都是突触可塑性形成的基础。

一方面星形胶质细胞接收和响应神经元信号,诱导胶质递质如Glu、GABA、D-serine、ATP的释放,这些胶质递质与突触前、后受体结合调节突触传递和可塑性^[10]。另一方面,星形胶质细胞释放胆固醇和TSPs等分子调节囊泡数量和神经递质的释放,从而调控突触前强度。突触后强度的控制由聚集在突触后致密物(Postsynaptic density, PSD)的神经递质受体数量决定,例如谷氨酸能突触是CNS中最主要的兴奋性突触,许多星形胶质细胞释放的因子可调节谷氨酸能突触后强度,这些因子包括增加突触AMPARs的Glypican4/6和TNF- α ,减少AMPARs的SPARC蛋白和TSPs,稳定表面AMPARs的硫酸软骨素蛋白多糖以及增加突触NMDARs的活动依赖性神经营养因子等^[11]。星形胶质细胞分泌的其他分子如BDNF、Ephrin-B1、胆固醇等同样影响突触可塑性。BDNF通过稳定突触密度调节突触的稳定和突触可塑性。Ephrin-B1在成年小鼠大脑中表达,调控海马突触发生和学习。星形胶质细胞的Ephrin-B1可能与神经元Ephrin-B1竞争并触发星形胶质细胞对含EphB受体的突触进行消除,在限制新突触的形成中起着关键作用^[12]。在海马,破坏星形胶质细胞合成和分泌胆固醇会破坏质膜AMPAR的稳定,降低树突棘的密度和大小,破坏突触可塑性^[13]。

作者单位

中国药科大学药物
科学研究院
南京 210009
基金项目
国家自然科学基金
(No. 81772063、81
572240);
江苏省自然科学基金
(No. BK201913
25)

收稿日期

2021-09-10

通讯作者

廖红

hliao@cpu.edu.cn

此外,星形胶质细胞可分泌MEGF10,MERTK等分子参与突触的消除与修剪,介导神经回路的细化^[14]。另一方面星形胶质细胞分泌一些因子促使小胶质细胞对不需要的突触进行修剪,例如转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)促进视网膜神经节细胞表达C1q,触发补体级联,介导小胶质细胞对突触的消除,控制适当的突触密度^[15]。

综上所述,在正常生理情况下,星形胶质细胞与神经元建立广泛联系,通过直接或间接释放大分子调节突触可塑性,对于维持机体的正常认知和学习记忆过程具有重要意义。

2 病理状态下星形胶质细胞在突触可塑性中的作用

神经系统损伤后,星形胶质细胞被大量激活,其形态和功能发生明显变化,如胞体和突起肥大、分支增多,并通过分泌多种因子调控突触可塑性,影响损伤后功能的恢复。

2.1 星形胶质细胞在脑卒中后突触可塑性中的作用

脑卒中是全球第二大致死致残类疾病。脑卒中后,反应性星形胶质细胞聚集在梗死灶周围,通过影响突触的形成、成熟和消除,调节突触可塑性并影响卒中后的功能恢复。一般来说,星形胶质细胞会通过其膜表面的G-蛋白偶联受体对神经元活动做出反应,通过增加胞内钙离子,产生胶质递质以及促突触发生分子,调节神经系统突触的形成。脑缺血后,星形胶质细胞可分泌TSPs、Hevin、SPARC、TGF- β 、Glypican4/6、BDNF等分子调节突触形成和兴奋性突触传递,介导功能恢复。TSPs可通过调节突触生成,促进脑卒中后的突触重建和运动功能恢复。脑卒中后,缺血半暗带的突触密度显著减少,但随着星形胶质细胞TSP1和TSP2表达增加,卒中后28 d出现恢复;而当敲除TSP-1/2时,卒中后突触形成产生缺陷,出现明显突触恢复障碍^[3]。另外,内皮素-1诱导的脑缺血动物模型表明,卒中1周之后,星形胶质细胞分泌的Hevin达到峰值,通过与细胞表面受体、蛋白酶、激素和其他生物效应分子及结构基质蛋白相互作用来调节细胞功能,进而控制突触的大小,调节轴突与树突的粘附作用,促进CNS中兴奋性突触的形成^[16,17]。有研究报道在脑卒中后72 h,损伤侧皮质星形胶质细胞SPARC表达显著上调,SPARC可增加AMPArs的数量,介导兴奋性突触后电流振幅升高,增强突触传递功能^[18]。在脑卒中后5 d,皮质半暗带星形胶质细胞TGF- β 1水平明显上调,其可促进NMDAR共激动剂D-serine的释放从而增加兴奋性突触的数目^[19]。随着脑卒中的病理进展,Glypicans的表达显著上调,而Glypicans可通过增加突触后膜表面GluA1 AMPAR的数量,增加谷氨酸能突触活动的频率和振幅,使沉默突触转化为功能兴奋性突触^[20]。

脑卒中后突触释放的谷氨酸增多,过度兴奋造成神经毒性,而星形胶质细胞谷氨酸转运体GLT1和GLAST可清除大部分来自突触的谷氨酸,卒中后通过激动星形胶质细胞谷氨酸转运体,可改善卒中下突触微环境变化,改善突触损伤以及卒中后功能恢复^[21]。研究表明在缺血半暗带,星形胶质细胞上GABA转运蛋白表达下降,GABA堆积限制了神经可塑性和功能恢复。在小鼠脑缺血后期,阻断GABA与其胞外受体的结合可促

进神经功能恢复^[22]。

综上所述,脑卒中后,反应性星形胶质细胞分泌相关分子,通过调节突触的形成成熟和突触传递、兴奋/抑制平衡等途径影响神经元的生存和突触可塑性,并影响卒中后神经功能恢复。

2.2 星形胶质细胞在抑郁症后突触可塑性中的作用

抑郁症是一种伴有快感缺失的情感障碍类疾病,突触可塑性的降低作为导致重度抑郁障碍的主要病理机制之一,已经在动物模型及临床中被广泛研究。抑郁发生时,突触结构和功能受损,有研究发现应激作用下实验动物海马区神经元萎缩、缺失,导致突触可塑性受损^[23]。

在抑郁症的病理条件下,星形胶质细胞与神经元突触可塑性之间的相互作用关系被认为是抑郁症的致病因素之一。在抑郁症患者尸检发现,由星形胶质细胞萎缩和丢失引起的神经元能量供应不足,会导致神经元对抑郁应激的敏感性增加^[24]。抗抑郁药物氟西汀加速恢复星形胶质细胞葡萄糖代谢,从而为应激情况下的神经元突触传递功能提供营养,改善抑郁症状^[25]。抑郁症发病重要生物标志物BDNF的水平降低会降低突触可塑性并造成神经元萎缩^[26]。新型快速抗抑郁药物氯胺酮可以增加星形胶质细胞源性的BDNF,从而保护神经元,增加mPFC脑区神经元树突棘的密度^[27]。除了营养因素外,星形胶质细胞分泌的TNF- α 、ATP、Glu及GABA等通过与神经元的相互作用,均可以参与调节抑郁症病理状态下的突触可塑性改变。如星形胶质细胞源性TNF- α 及ATP通过与神经元相关受体结合迅速上调AMPArs数量,会引起海马神经元的mEPSCs频率增加。而一旦星形胶质细胞的ATP不足,则会导致海马脑区神经元突触可塑性损伤,造成抑郁样行为^[28]。兴奋性神经递质Glu经星形胶质细胞谷氨酸转运体的作用,在谷氨酰胺合成酶的作用下,转变为谷氨酰胺,被神经元所摄取,极大程度维持了神经元的突触可塑性。而抑郁症患者前扣带回及背外侧前额叶星形胶质细胞的数量降低,引起Glu摄取与代谢的调节能力下降,导致应激情况下罹患抑郁症的风险增大^[29]。抑郁大鼠内侧前额叶皮质GABA抑制增加,而通过阻断星形胶质细胞内钙信号或通过抑制MAO-B来减少星形胶质细胞GABA的合成可增强突触可塑性,可以发挥抗抑郁作用^[30]。

综上所述,在目前临床抗抑郁药物有限的情况下,星形胶质细胞与神经元突触可塑性的相互作用网络以及三突触结构的维持和调节将成为治疗抑郁症的潜在靶点。

2.3 星形胶质细胞在神经退行性疾病中对突触可塑性的作用

除了脑卒中、抑郁症外,很多神经退行性疾病也受到星形胶质细胞对于突触可塑性调节的影响。在包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),亨廷顿病(Huntington's disease, HD)在内的多种神经退行性疾病中,星形胶质细胞谷氨酸转运体表达异常会影响Glu的释放和摄取,进而影响谷氨酸能突触传递并破坏突触可塑性。在AD模型鼠中,可溶性A β 寡聚体可降低星形胶质细胞谷氨酸转运体的活性,损害突触可塑性^[31]。HD小鼠大脑的星形胶质细胞GLT1表达下调,造成Glu摄取减少,皮质纹状体突触Glu清除不足,诱发兴奋性毒性而导致突触

功能障碍^[32]。

另外,星形胶质细胞分泌的神经营养因子同样通过突触可塑性在神经退行性疾病中发挥作用。在AD小鼠中,BDNF通过增加树突棘密度和促进树突生长,介导认知功能的恢复^[33]。在HD小鼠模型中,突变的亨廷顿蛋白会减少星形胶质细胞分泌BDNF,而恢复BDNF的释放可改善HD小鼠早期的神经病理学^[34]。

星形胶质细胞AQP4是突触可塑性的重要调控因子。在AD、帕金森(Parkinson's disease, PD),多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等神经退行性疾病中,星形胶质细胞AQP4表达改变。在AD中,AQP4缺陷导致大脑清除A β 以及产生BDNF的能力受损;在ALS转基因小鼠的疾病后期,脑干、大脑皮质以及脊髓灰质AQP4表达升高,导致血管周围星形胶质细胞肿胀,破坏水和钾离子稳态及血脑屏障完整性,并最终影响神经元的活性并破坏突触可塑性。在MPTP诱导的PD模型下,AQP4敲除鼠脑内炎症反应增加,多巴胺能神经元丢失增多,表明星形胶质细胞AQP4可通过调节细胞免疫反应保护丢失的神经元^[35]。因此,星形胶质细胞通过影响兴奋/抑制平衡、神经营养因子表达、离子平衡等途径,调节突触可塑性和大脑稳态,在多种神经退行性疾病中发挥重要作用。

3 结语

综上所述,星形胶质细胞作为CNS数量最多的细胞类型,通过与神经元形成三突触结构,广泛包绕着突触。在正常生理情况下,星形胶质细胞通过释放胶质递质、突触发生分子等促进突触的形成、成熟和修剪并介导神经环路的细化。在CNS损伤情况下,如脑卒中、抑郁症及包括AD、PD、HD等在内的神经退行性疾病中,星形胶质细胞激活成为反应性星形胶质细胞,其形态和功能均发生改变,通过分泌GABA、ATP、Glu、D-serine等胶质递质,BDNF等神经营养因子以及促突触发生分子等,通过影响神经系统的突触形成和成熟、神经活性和兴奋性改变等多种途径调节突触可塑性,影响疾病的发生和发展。因此,了解星形胶质细胞在突触可塑性中的作用可为CNS疾病提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] Yu X, Nagai J, Khakh BS. Improved tools to study astrocytes[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21: 121-138.
- [2] 李苏亚, 李在望, 曹婷婷, 等. 星形胶质细胞源分泌体的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 38-40.
- [3] Kim SK, Nabekura J, Koizumi S. Astrocyte-mediated synapse remodeling in the pathological brain[J]. *Glia*, 2017, 65: 1719-1727.
- [4] Baldwin KT, Eroglu C. Molecular mechanisms of astrocyte-induced synaptogenesis[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, 45: 113-120.
- [5] Bazargani N, Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 182-189.
- [6] Huang AY, Woo J, Sardar D, et al. Region-Specific Transcriptional Control of Astrocyte Function Oversees Local Circuit Activities[J]. *Neuron*, 2020, 106: 992-1008.
- [7] Risher WC, Patel S, Kim IH, et al. Astrocytes refine cortical connectivity at dendritic spines[J]. *Elife*, 2014, 3: e04047.
- [8] Singh SK, Stogsdill JA, Pulimood NS, et al. Astrocytes Assemble

Thalamocortical Synapses by Bridging NRX1 α and NL1 via Hevin[J]. *Cell*, 2016, 164: 183-196.

- [9] Blanco-Suarez E, Liu TF, Kopelevich A, et al. Astrocyte-Secreted Chordin-like 1 Drives Synapse Maturation and Limits Plasticity by Increasing Synaptic GluA2 AMPA Receptors[J]. *Neuron*, 2018, 100: 1116-1132.
- [10] Bang J, Kim HY, Lee H. Optogenetic and Chemogenetic Approaches for Studying Astrocytes and Gliotransmitters[J]. *Exp Neurobiol*, 2016, 25: 205-221.
- [11] Jones EV, Bernardinelli Y, Tse YC, et al. Astrocytes control glutamate receptor levels at developing synapses through SPARC-beta-integrin interactions[J]. *J Neurosci*, 2011, 31: 4154-4165.
- [12] Koeppen J, Nguyen AQ, Nikolakopoulou AM, et al. Functional Consequences of Synapse Remodeling Following Astrocyte-Specific Regulation of Ephrin-B1 in the Adult Hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2018, 38: 5710-5726.
- [13] van Deijk AF, Camargo N, Timmerman J, et al. Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function in vivo[J]. *Glia*, 2017, 65: 670-682.
- [14] Chung WS, Clarke LE, Wang GX, et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways[J]. *Nature*, 2013, 504: 394-400.
- [15] Bialas AR, Stevens B. TGF- β signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1773-1782.
- [16] Jha MK, Kim JH, Song GJ, et al. Functional dissection of astrocyte-secreted proteins: Implications in brain health and diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 162: 37-69.
- [17] Lively S, Schlichter LC. SC1/Hevin Identifies Early White Matter Injury After Ischemia and Intracerebral Hemorrhage in Young and Aged Rats[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71: 480-493.
- [18] Jones EV, Bernardinelli Y, Zarruk JG, et al. SPARC and GluA1-Containing AMPA Receptors Promote Neuronal Health Following CNS Injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 22.
- [19] Clarke LE, Barres BA. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 311-321.
- [20] Allen NJ, Bennett ML, Foo LC, et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors[J]. *Nature*, 2012, 486: 410-414.
- [21] Bacigaluppi M, Russo GL, Peruzzotti-Jametti L, et al. Neural Stem Cell Transplantation Induces Stroke Recovery by Upregulating Glutamate Transporter GLT-1 in Astrocytes[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 10529-10544.
- [22] Pekny M, Pekna M. Reactive gliosis in the pathogenesis of CNS diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 483-491.
- [23] Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013; 43: 168-184.
- [24] Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 55: 585-595.
- [25] Lin PY, Tseng PT. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 63: 20-27.
- [26] Carniel BP, da Rocha NS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 108: 110151.
- [27] Deyama S, Bang E, Kato T, et al. Neurotrophic and Antidepressant Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor Require Vascular Endothelial Growth Factor[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 86: 143-152.
- [28] Hines DJ, Haydon PG. Astrocytic adenosine: from synapses to psychiatric disorders[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369: 20130594.
- [29] Nasca C, Bigio B, Zelli D, et al. Role of the Astroglial Glutamate Exchanger xCT in Ventral Hippocampus in Resilience to Stress[J]. *Neuron*, 2017, 96: 402-413.
- [30] Srivastava I, Vazquez-Juarez E, Henning L, et al. Blocking Astrocytic GABA Restores Synaptic Plasticity in Prefrontal Cortex of Rat Model of

表3 AD患者发生BPSD的影响因素的Logistic回归分析

变量	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	(95% <i>CI</i>)
性别						
男	0.006	0.343	<0.001	0.986	1.006	0.334 ~ 1.678
女						
年龄/岁						
60 ~	−0.034	0.532	0.004	0.949	0.967	0.453 ~ 2.009
70 ~	−0.293	0.490	0.358	0.549	0.764	−0.196 ~ 1.724
≥80						
配偶是否健在						
否	1.400	0.525	7.103	0.008	4.055	3.026 ~ 5.084
是						
睡眠情况						
睡眠正常	−0.764	0.330	5.366	0.021	0.465	−0.182 ~ 1.112
睡眠紊乱						

incident Alzheimer dementia (AD) and brain AD neuropathology: a community-based cohort of older adults[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 113: 200-208.

[2] 温咪咪, 刘茂, 张晓凡, 等. 早发性与晚发性阿尔茨海默病神经心理损害特征的比较研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 130-134.

[3] Dekker AD, Sacco S, Carfi A, et al. The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome (BPSD-DS) Scale: Comprehensive Assessment of Psychopathology in Down Syndrome[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63: 797-819.

[4] Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 165: 5-32.

[5] Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients[J]. *Neurology*, 1997, 48: S10-S16.

[6] Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, et al. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus[J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31: 83-90.

[7] Hsu TJ, Tsai HT, Hwang AC, et al. Predictors of non-pharmacological intervention effect on cognitive function and behavioral and psychological

symptoms of older people with dementia[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17: 28-35.

[8] Magierski R, Sobow T, Schwertner E, et al. Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1168.

[9] Pfeffer A, Munder T, Schreyer S, et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and impaired cognition reflect unsuccessful neuronal compensation in the pre-plaque stage and serve as early markers for Alzheimer's disease in the APP23 mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 347: 300-313.

[10] 张贵丽, 刘帅, 任志宏, 等. 不同类型轻度认知障碍的认知损害及精神行为症状的比较分析研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32: 214-219.

[11] Park S, Kim DK, Myung W, et al. Risk Factors of Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer Disease: The Clinical Research of Dementia of South Korea Study[J]. *Korean J Fam Med*, 2019, 40: 16-21.

[12] 刘双武. 阿尔茨海默病患者睡眠障碍与精神行为症状相关性分析[D]. 山东大学, 2016.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第217页)

Depression[J]. *Cells*, 2020, 9: 1705

[31] Huang S, Tong H, Lei M, et al. Astrocytic glutamatergic transporters are involved in Aβ-induced synaptic dysfunction[J]. *Brain Res*, 2018, 1678: 129-137.

[32] Dvorzhak A, Grantyn R. Single Synapse Indicators of Glutamate Release and Uptake in Acute Brain Slices from Normal and Huntington Mice[J]. *J Vis Exp*, 2020, 157.

[33] de Pins B, Cifuentes-Díaz C, Farah AT, et al. Conditional BDNF

Delivery from Astrocytes Rescues Memory Deficits, Spine Density, and Synaptic Properties in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer Disease[J]. *J Neurosci*, 2019, 39: 2441-2458.

[34] Hong Y, Zhao T, Li XJ, et al. Mutant Huntingtin Impairs BDNF Release from Astrocytes by Disrupting Conversion of Rab3a-GTP into Rab3a-GDP[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 8790-801.

[35] Hubbard JA, Szu JJ, Binder DK. The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 136: 118-129.

(本文编辑:唐颖馨)