

# 阿尔茨海默病炎症反应机制的研究进展

李慧源, 姜源, 孙晓红

中国医科大学附属第四医院神经内科, 辽宁 沈阳 110032

**关键词:** 阿尔茨海默病; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 细胞活素; 趋化因子; 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶; 补体; 非甾体类抗炎药; 炎症反应

**中图分类号:** R 741.02 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0130-03

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是目前最常见的痴呆类型, 约占痴呆总数的 50%~70%。流行病学调查显示, 在发达国家, 这种年龄相关的神经退行性病变已成为威胁至少 2 500 万人口健康的主要问题, 并且在未来的 20~25 年, 全世界范围内可能有 7 500 万人口受累<sup>[1]</sup>。关于 AD 的发病机制, 目前存在多种假说, 其中  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 瀑布假说影响较广泛。该假说认为淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因的突变导致了 A $\beta$  的过度生成, 这与家族性 AD 的发生密切相关<sup>[2]</sup>。然而, 近年来, 陆续有证据表明炎症反应与 AD 的发病呈现因果关系。神经炎症反应不再是 AD 病理过程中由老年斑和神经纤维缠结触发的被动系统, 反而成为与之同样重要的致病因素<sup>[3]</sup>。本文旨在综述 AD 病理生理过程中神经炎症反应的整体过程, 包括其相关细胞、炎症介质及致炎过程, 以及可能的治疗方案。

## 1 神经胶质细胞在 AD 炎症反应中的作用

**1.1 小胶质细胞** 小胶质细胞 (microglia, MG) 是中枢神经系统 (CNS) 固有的巨噬细胞, 分布广泛。活化状态的 MG 能够检测其周围环境中是否存在病原体或细胞裂解碎片, 同时分泌细胞因子以维持组织环境的稳定<sup>[4]</sup>。经过复杂的活化过程, MG 可呈现不同的表型。其中, 经典的 M1 型活化的 MG 分泌高浓度的致炎因子, 如肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL)-1、IL-6、IL-12、IL-18, 且其吞噬功能受损; M2 型活化的 MG 主要分泌抗炎因子如 IL-4、IL-10、IL-13、转化生长因子 (TGF)- $\beta$ , 并表现出较强的吞噬功能<sup>[5-8]</sup>。一旦出现神经元死亡或蛋白聚集等病理性刺激, MG 被激活后, 迁移、延伸至病灶部位, 触发固有免疫反应。在 AD 炎症反应过程中, MG 通过 SCARA1、CD36、CD14、TLR 等细胞表面受体被 A $\beta$  激活<sup>[9]</sup>, 并表现出对纤维状态的 A $\beta$  的吞噬作用, 使之进入内溶酶体通路进行降解; 而可溶性的寡聚体状态的 A $\beta$  则则可被多种细胞外蛋白酶降解。

然而在一些 AD 患者中, 没能有效清除 A $\beta$  被认为是引起疾病的主要途径<sup>[10]</sup>。目前认为, 高浓度的致炎因子使细胞表

面 A $\beta$  吞噬受体的表达下调, 从而降低了 MG 的吞噬能力<sup>[11]</sup>。因此, 关于 MG 在炎症反应过程中的作用是存在争议的: 一方面, 有数据显示 MG 很难吞噬 A $\beta$ , 也因此无法起到清除 A $\beta$  斑块或抗 A $\beta$  聚集的保护作用<sup>[12]</sup>; 另一方面, 也有报道称 MG 的确有助于 A $\beta$  斑块的清除<sup>[13]</sup>。

在 AD 的病理生理过程中, A $\beta$  的不断聚集, APP 进程与炎症过程之间的正反馈通路, 炎症因子的持续作用, 最终导致了慢性炎症反应, 病灶周围 MG 也遭受持续性损伤<sup>[14-15]</sup>。

**1.2 星形胶质细胞** 星形胶质细胞 (astroglia) 的病理性应答主要是星形胶质增生, 其主要目的是保护神经元及修复受损的神经组织<sup>[16-17]</sup>。继 MG 激活后, 星形胶质细胞活化, 体积增大并在老年斑周围聚集, 这一现象常出现在 AD 患者及动物模型的尸检中<sup>[18-19]</sup>。同 MG 一样, 星形胶质细胞在暴露于 A $\beta$  后, 释放细胞活素类物质、IL、一氧化氮及其他具有细胞毒性作用的分子, 从而使神经炎症反应进一步恶化。有研究认为, 胶质细胞的活化可能出现在 AD 疾病的早期, 甚至早于 A $\beta$  的聚集<sup>[20]</sup>。在 AD 动物模型中, 早期主要表现为星形胶质细胞萎缩, 但由于星形胶质细胞是维持突触传递稳定的重要部分, 那么其远期破坏作用则表现在突触连接方面, 进而导致认知功能障碍<sup>[21]</sup>。

## 2 神经炎症反应中的介质

**2.1 细胞活素** MG 和星形胶质细胞都是阿尔茨海默病中细胞活素 (cytokines) 的主要来源, 细胞活素作用于神经炎症反应的整个过程, 包括致炎、抗炎、神经元损伤、 $\beta$  沉积后的 MG 激活。而 MG 的活化过程既表现为细胞活素的表达, 反之又被其调控。在成熟 TgAPPsw 和 PSAPP 转基因小鼠中, 随着 A $\beta$  浓度的增加, 相应的致炎因子浓度也增加, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\alpha$ 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)<sup>[22]</sup>。此外, MG 被 A $\beta$ 1-42 激活后, 致炎因子 (如 IL-1 $\beta$  前体、IL-6), MIP-1 $\alpha$  和 M-CSF 的浓度也增加。因此, 可认为 A $\beta$  的病理性聚集是引起 AD 神经炎症反应的关键因素。

体外实验发现, IL-1 $\beta$  是由 MG 被 A $\beta$  刺激后释放的<sup>[8]</sup>, IL-1 $\beta$  在特殊的环境下可通过调节 APP 的表达和蛋白水解作用促进 A $\beta$  的沉积; 也有研究发现, 随着 AD 患者脑脊液中致炎因子 TNF- $\alpha$  浓度的增加和抗炎因子 TGF- $\beta$  浓度的降低, 患者由轻度认知障碍向痴呆转变的风险也是增加的。

**2.2 趋化因子** 趋化因子 (chemokines) 可通过调控 MG 向神

经炎性反应部位迁移,以此增强 AD 的炎性反应。有报道称,在 AD 中,活化的 MG 中 CCL2、CCR3、CCR5 的表达均上调,然而,CCL4 则是在 A $\beta$  斑块周围的活化的星形胶质细胞中被检测到<sup>[23]</sup>。体外实验中,A $\beta$  作用于巨噬细胞及星形胶质细胞可产生 CXCL8 (IL-8)、CCL2、CCL3、CCL4;而从 AD 死亡患者脑内提取的 MG 培养后,应用外源性 A $\beta$  进行干预,则出现 CXCL8、CCL2、CCL3 的表达增加。AD 小鼠模型的研究中提示,通过 CX3CR1/CX3CL1 系统,可调控的神经元存活、斑块沉积和认知功能的改变<sup>[24]</sup>。

**2.3 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶** 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶家族 (caspases) 是细胞内调控凋亡和炎性反应的关键酶,caspase-1 的催化活性依赖于炎性小体的自身活化,随后对 IL-1 $\beta$  及 IL-18 前体进行切割,使之成为有生物活性的细胞因子。A $\beta$  纤维体可通过破坏溶酶体机制激活小鼠 MG 中的 NLRP3 炎性小体。在 AD 患者和 APP/PS1 小鼠的脑内均可检测到高浓度活跃的 caspase-1。相应的,缺乏 NLRP3 和 caspase-1 的 APP/PS1 小鼠则很可能免受记忆力损害、行为混乱等 AD 症状的折磨,提示缺乏 NLRP3 和 caspase-1 的 APP/PS1 小鼠可能使其 MG 由 M1 型转化为起神经保护作用的 M2 型。目前已证实,应用药理学干预 caspases 的活化可成功表现出对 AD 模型小鼠的神经保护作用<sup>[25]</sup>。

**2.4 补体** 补体系统 (complement system) 是机体固有免疫的重要组成部分,其主要作用是抵御外来病原体。补体级联反应的激活引发调理作用,并最终导致微生物的溶解。在脑内,主要负责产生补体的细胞是 MG,其次是星形胶质细胞。在 AD 中,补体系统的激活与 A $\beta$  的沉积密切相关<sup>[26]</sup>。A $\beta$  激活补体途径有经典和旁路两种途径。补体激活后产生的 C3a、C4a 和 C5a 等小片段有炎性刺激作用,其中 C5a 可以通过与 MG 膜上的受体结合产生大量有毒的过氧化物自由基,进而造成神经元损伤。此外,补体还可以激活 MG,使其释放炎性因子而引发炎性反应<sup>[27]</sup>。

### 3 抗炎治疗

目前,多数大型抗炎药物治疗 AD 的临床试验均提示无明显改善作用,尽管应用非甾体类抗炎药物 (NSAIDs) 治疗 AD 的临床试验表现出部分症状改善,但总体来看意义不大<sup>[28]</sup>。早前进行的一项临床试验中,在 AD 早期应用 NSAIDs 明显延缓了病程的进展,但其中有 50% 的受试者退出试验<sup>[29]</sup>。后续的一些抗炎药临床试验也都提示起到 12 ~ 13 个月的保护作用,但由于样本量不足而无临床意义<sup>[30]</sup>。2009 年一项历时 1 年的 NSAIDs 联合胃黏膜保护剂应用于轻中度 AD 患者的临床试验,提示在携带 ApoE4 等位基因的患者可明显改善其认知功能,这与流行病学研究结果相一致<sup>[31]</sup>。导致这些阿尔茨海默病抗炎治疗临床试验 (Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial, ADAPT) 出现阴性结果的可能性有很多,如药物的选择、受试对象年龄的增长、患病风险的增加,或者在应用 NSAIDs 前就已发生炎性反应。尽管 ADAPT 临床试验结束的过早,与此相关的一些调查发现,如果在 AD 出现症状之前就应用 NSAIDs 确实具有保护作用,而在出现认知功能损害

后应用,则是有害的<sup>[32]</sup>。

### 4 总结

证据提示,神经炎性反应在 AD 的发病进程中可能起到驱动作用。在慢性神经退行性疾病中,CNS 微环境中维持正常人 MG 功能稳定的配体-受体发生紊乱,但在 AD 中,这一过程的发生始末仍是未知的。不同 AD 个体在不同疾病阶段 MG 表型的变化是微妙、复杂的。因此,未来研究的重点应更加注重 MG 及其他细胞在 AD 神经炎性反应过程中的表型及功能改变。通过研究细胞活素网络的相互关联及补体系统的参与,可提高个体的免疫调控能力。深入理解炎性反应的调控过程可能是 AD 治疗的重要突破点。

### 参考文献

- [1] Cacabelos R. Molecular pathology and pharmacogenomics in Alzheimer's disease: polygenic-related effects of multifactorial treatments on cognition, anxiety, and depression [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007, 29 Suppl A: 1-91.
- [2] Leszek J, Sochocka M, Gasiorowski K. Vascular factors and epigenetic modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 323 (1/2): 25-32.
- [3] Zhang B, Gaiteri C, Bodea LG, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease [J]. *Cell*, 2013, 153 (3): 707-720.
- [4] Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, et al. Physiology of microglia [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91 (2): 461-553.
- [5] Sierra-Filardi E, Puig-Kröger A, Blanco FJ, et al. Activin A skews macrophage polarization by promoting a proinflammatory phenotype and inhibiting the acquisition of anti-inflammatory macrophage markers [J]. *Blood*, 2011, 117 (19): 5092-5101.
- [6] Colton CA, Mott RT, Sharpe H, et al. Expression profiles for macrophage alternative activation genes in AD and in mouse models of AD [J]. *J Neuroinflammation*, 2006, 3: 27.
- [7] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes [J]. *Trends Immunol*, 2002, 23 (11): 549-555.
- [8] Koenigsnecht-Talboo J, Landreth GE. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines [J]. *Neurosci*, 2005, 25 (36): 8240-8249.
- [9] Paresce DM, Ghosh RN, Maxfield FR. Microglial cells internalize aggregates of the Alzheimer's disease amyloid beta-protein via a scavenger receptor [J]. *Neuron*, 1996, 17 (3): 553-565.
- [10] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease [J]. *Science*, 2010, 330 (6012): 1774.
- [11] Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice [J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (33): 8354-8360.
- [12] Gate D, Rezai-Zadeh K, Jodry D. Macrophages in Alzheimer's disease: the blood-borne identity [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2010,

- 117(8):961-970.
- [13] Chakrabarty P, Jansen-West K. Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses Abeta deposition in vivo; evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition[J]. *FASEBJ*, 2010, 24(2):548-559.
- [14] Streit WJ, Braak H, Xue QS, et al. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(4):475-485.
- [15] Krabbe G, Halle A, Matyash V, et al. Functional impairment of microglia coincides with beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60921.
- [16] Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation[J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(12):638-647.
- [17] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology[J]. *Acta Neuropathol* 2010, 119(1):7-35.
- [18] Medeiros R, LaFerla FM. Astrocytes: conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239:133-138.
- [19] Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, et al. Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2010, 58(7):831-838.
- [20] Kummer MP, Hammerschmidt T, Martinez A, et al. Ear2 deletion causes early memory and learning deficits in APP/PS1 mice[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(26):8845-8854.
- [21] Beauquis J, Pavía P, Pomilio C, et al. Environmental enrichment prevents astroglial pathological changes in the hippocampus of APP transgenic mice, model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239:28-37.
- [22] Patel NS, Paris D, Mathura V, et al. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2(1):9.
- [23] Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, et al. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains[J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(1):31-37.
- [24] Cho SH, Sun B, Zhou Y, et al. CX3CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(37):32713-32722.
- [25] Biscaro B, Lindvall O, Tesco G, et al. Inhibition of microglial activation protects hippocampal neurogenesis and improves cognitive deficits in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2012, 9(4):187-198.
- [26] Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(14):1592-1603.
- [27] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4):388-405.
- [28] Latta CH, Brothers HM, Wilcock DM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease; a source of heterogeneity and target for personalized therapy[J]. *Neuroscience*, 2015, 302:103-111.
- [29] Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1993, 43(8):1609-1611.
- [30] de Jong D, Jansen R, Hoefnagels W, et al. No effect of one-year treatment with indomethacin on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial[J]. *PLoS one*, 2008, 3(1):e1475.
- [31] Pasqualetti P, Bonomini C, Dal Forno G, et al. A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2009, 21(2):102-110.
- [32] Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial[J]. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7(4):402-411.

收稿日期:2015-10-25 编辑:王国品

(上接第 129 页)

- [39] Siitonen T, Timonen T, Juvonen E, et al. Valproic acid combined with 13-cis retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Haematologica*, 2007, 92(8):1119-1122.
- [40] Voso MT, Santini V, Finelli C, et al. Valproic acid at therapeutic plasma levels may increase 5-azacytidine efficacy in higher risk myelodysplastic syndromes[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(15):5002-5007.
- [41] Garcia-Manero G, Yang H, Bueso-Ramos C, et al. Phase 1 study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid[SAHA]) in patients with advanced leukemias and myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2008, 111(3):1060-1066.
- [42] Galimberti S, Canestraro M, Khan R, et al. Vorinostat and bortezomib significantly inhibit WTI gene expression in MO7-e and P39 cell lines[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):628-631.
- [43] Naqvi K, Verstovsek S, Kantarjian H, et al. A potential role of ruxolitinib in leukemia[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(8):1159-1166.
- [44] Padron E, Painter JS, Kunigal S, et al. GM-CSF-dependent pSTAT5 sensitivity is a feature with therapeutic potential in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(25):5068-5077.
- [45] Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. Ras protein farnesyltransferase; a strategic target for anticancer therapeutic development[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(11):3631-3652.
- [46] Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, et al. On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2008, 22(9):1707-1711.
- [47] Kurzrock R, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Farnesyltransferase inhibitor R115777 in myelodysplastic syndrome: clinical and biologic activities in the phase 1 setting[J]. *Blood*, 2003, 102(13):4527-4534.
- [48] Fenaux P, Raza A, Mufti GJ, et al. A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate- to high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2007, 109(10):4158-4163.

收稿日期:2015-08-03 修回日期:2015-08-10 编辑:周永彬