

· 综 述 ·

炎症因子在阿尔茨海默病发病机制中的作用

王士博, 王 越, 于晓雯, 杨 玲, 龚江波, 拓西平*

(第二军医大学附属长海医院老年病科, 上海 200433)

【摘 要】 阿尔茨海默病(AD)是老年人中最常见的、但病因尚未明确的渐进性神经系统退行性疾病,其主要临床表现为进行性认知功能障碍、学习记忆能力减退、日常行为异常、生活能力下降以及人格改变等症状。神经元外淀粉样 β 蛋白($A\beta$)沉积、神经元内神经原纤维缠结(NFT)、神经突触及神经元丢失等为其主要病理学特征性变化,这些变化诱发了神经炎症反应。AD发病机制及病因复杂多样,目前主要有 $A\beta$ 级联假说、tau蛋白异常磷酸化、神经炎症反应等,越来越多的研究表明炎症反应在AD发病进程中扮演重要角色。本文将对部分炎症因子[IL-1 β 、IL-6、IL-4、IL-10、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等]与AD的关系做一综述。

【关键词】 炎症因子;阿尔茨海默病;发病机制

【中图分类号】 R592;R741 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.170

Role of inflammatory cytokines in pathogenesis of Alzheimer's disease

WANG Shi-Bo, WANG Yue, YU Xiao-Wen, YANG Ling, GONG Jiang-Bo, TUO Xi-Ping*

(Department of Geriatrics, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) has been regarded as one of the most common neurodegenerative diseases, and is mainly manifested as progressive cognitive dysfunction, memory and learning decline, abnormal daily behavior, personality changes and decline in activities of daily living though its cause remains unclear. The main pathological features of AD have been revealed as deposition of amyloid β -protein ($A\beta$), neurofibrillary tangles (NFTs), synaptic and neuronal loss etc., and these changes contribute to neurological inflammatory responses. The etiology and pathogenesis of AD are quite complex and diverse, and current most prevailing hypotheses include $A\beta$ cascade hypothesis, abnormal phosphorylation of tau protein, nerve inflammation and so on. Much evidence showed that the inflammation response played important roles in the development and progression of AD. In this paper, we reviewed the relationship of some inflammatory cytokines [IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and others] with AD.

【Key words】 inflammatory factors; Alzheimer's disease; pathogenesis

This work was supported by the Key Project of Scientific Research of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning in the Year of 2014 (201440022).

Corresponding author: TUO Xi-Ping, E-mail: xptuo_01@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人最常见的渐进性神经系统退行性疾病,其典型特征性变化是神经炎症、神经元丢失、学习记忆能力下降等^[1]。尽管其发病机制尚未阐明,但淀粉样 β 蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)异常沉积引起的神经炎症反应与AD病变密切相关的观点已得到共识。 $A\beta$ 不断激活星形胶质细胞和小胶质细胞分泌白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-4、IL-6、IL-10、转化生长因

子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子诱发持续的炎症级联反应并促进突触功能障碍以及神经元死亡。流行病学资料表明^[2,3],使用非甾体抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID)可能具有降低AD发生风险的作用,也从另一方面支持了神经炎症反应参与了AD的发病过程。

收稿日期: 2016-03-15; 修回日期: 2016-05-12

基金项目: 2014年度上海市卫生和计划生育委员会科研课题重点项目(201440022)

通信作者: 拓西平, E-mail: xptuo_01@126.com

1 炎症反应与 AD 病理变化

在 AD 主要特征性病理变化中, A β 沉积被认为是其病理过程中的关键环节。A β 由两种膜结合蛋白连续分裂淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 生成^[4], 而 A β 沉积发生在 AD 早期 (临床症状出现前 20 年)^[5]。神经胶质细胞增殖、炎性因子活化等均可由 A β 异常沉积引起; A β 还可激活胶质细胞释放促炎因子, 而促炎因子又在神经胶质细胞、神经元和老年斑 (senile plaques, SP) 间相互诱导, 诱发中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 炎症级联放大反应, 进一步损伤神经元; 炎症反应又能促进 A β 生成, 形成正负反馈效应和炎症级联瀑布效应。

2 神经胶质细胞与 AD 炎症反应

越来越多的证据表明, AD 发病机制并不仅仅局限于神经元间, 而且包括大脑炎症免疫学机制间强烈的相互作用。特异性基因表达分析也显示^[6], 不少与 AD 相关的基因在星形胶质细胞和小胶质细胞中出现过表达。

小胶质细胞通常会像“哨兵”一样保护神经元, 但在 AD 中可能变成不适当的反应促进神经病理学变化^[7]。小胶质细胞 M-1 型 (参与神经退行性变) 同 M-2 型 (与神经保护有关) 在 AD 进展中经历了从 M-2 型到经典活化 M-1 型的转换^[8], 而促炎和抗炎因子或神经毒性和神经保护的微妙平衡决定了小胶质细胞在 AD 进程中的作用。星形胶质细胞起源于神经外胚层, 是 CNS 中最常见细胞类型, 通过缝隙连接进行长程相互通信^[3]。Couturier 等^[9]的研究证实 A β 可激活星形胶质细胞炎性体, 且认为星形胶质细胞可能是清除淀粉样蛋白的强效因子。A β 激活星形胶质细胞释放 IL-1 β 、IL-6、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和补体等炎性介质, 进一步加重神经炎症反应。而神经胶质细胞激活可能发生在 AD 早期, 甚至在 A β 聚积前^[10]。

3 炎性因子与 AD

部分常见的炎性因子在 AD 的发生发展过程中发挥重要作用, 这里我们重点关注 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 和 TGF- β 在 AD 进展中的作用 (表 1)。

3.1 IL-1 β

IL-1 β 是 AD 进展中发挥关键作用的重要促炎因子, 主要由小胶质细胞和星形胶质细胞分泌, 其产

生依赖于核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的激活^[11]。IL-1 β 过表达通过 MAPK-p38 和糖原合成激酶 3 的异常激活诱导 Tau 蛋白异常磷酸化和合成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT), 而限制 IL-1 β 可减少纤维状 A β 合成, 进而减少促炎因子合成和分泌。IL-1 β 释放可能是 AD 脑内 tau 蛋白病理学变化的一个重要触发点。

3.2 IL-6

IL-6 基因谱定位于 7p21 号染色体上, 可刺激小胶质细胞和星形胶质细胞释放促炎因子, 是 AD 重要的危险因子。Wu 等^[12]的研究揭示了 AD 早期的神经炎症变化, 并提示 IL-6 在 AD 很早期已开始升高。IL-6 的生成依赖于小胶质细胞内 Toll 样受体 2-MyD88 信号通路和人脑内皮细胞 JNK-AP1 通路, 可通过 cd k5/p35 或通路失调促进 NFT 形成, 还可激活酪氨酸激酶/信号传导与转录激活子、N-甲基-D-天冬氨酸受体和 MAPK-p38 蛋白激酶参与 tau 蛋白高度磷酸化^[11]。考虑到 AD 发病机制的复杂性, 在未来应对 IL-6 在 AD 发病中的可能作用进行全面评估。

3.3 TNF- α

TNF- α 在健康脑内表达水平较低, 而在 AD 患者脑内和血浆中显著升高, 在脑内 SP 附近发现的大量 TNF- α 可能反映了 AD 的严重程度。TNF- α 有 TNF-R1 和 TNF-R2 两种同源跨膜受体, 可通过同源 TNF-R 受体引出细胞增殖、细胞迁移和细胞凋亡等不同的细胞反应, 这些细胞反应通过几种下游信号转导级联参与 NF- κ B、C-Jun N 端激酶、p38 和神经酰胺-鞘磷脂酶通路的激活实现^[11]。A β 可促进 TNF- α 生成, 而 TNF- α 又促进 A β 沉积, 减少可溶性淀粉样前体蛋白 (soluble amyloid precursor protein, sAPP) 清除并导致 NFT 形成, 这样使 TNF- α 表达和 A β 沉积形成恶性反馈环路。

3.4 IL-4

IL-4 有 3 个重要基因型: IL-4 + 33C/T、IL-4 VNTR 和 IL-4-590 C/T, 均被认为参与了 IL-4 表达调节。Soosanabadi 等^[13]对迟发型 AD 人群基因多态性 (IL-4-590, DDX39B-22) 研究后发现, IL-4-590 T 等位基因与 AD 保护作用显著相关, 且保护作用不受载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 状态的影响, T 等位基因与 IL-4 表达的增加相关; DDX39B 基因在 -22 和 -348 位点的基因多态性影响转录和核因子结合, -22 GC 基因型对 AD 易感型患者具有保

表1 与AD发病机制相关的重要炎症因子

Table 1 Key inflammatory factors associated with AD pathogenesis

Inflammatory factor	Inflammatory response	Receptor involved	Detectable human sample	Gene associated with AD risk	Relevance to AD pathogenesis
IL-1	↑	sIL-1R	Brain (NP); cerebrospinal fluid; plasma	IL-1 α (-899); IL-1 β (-511), IL-1 β (+3953); IL-1Ra(+2018)	Proinflammatory; relevance to A β deposition, abnormal tau protein, loss of synaptic ↑, NFTs ↑
IL-4	↓	sIL-4R	Brain (IL-4 mRNA); blood monocyte	IL-4(+33) C/T; IL-4 VNTR; IL-4-590 C/T	Anti-inflammatory; may be induced by AChE inhibitors; decrease peripheral IL-1
IL-6	↑	sIL-6R, gp130	Brain (NP); CSF; plasma	IL-6(174); IL-6 VNTR	Proinflammatory; may act in early plaque development; association with abnormal tau and ↓ synapse function
TNF- α	↑	TNFR1 (Tnfrsf1a/p55, CD120a); TNFR2 (Tnfrsf1b/p75, CD120b)	Brain (NP); CSF; plasma	TNF- α 1(-308) G; TNF- α 1(-308) A	Proinflammatory; expression of A β ↑; sAPP removal ↓; may inhibit the activation of choline-acetylation enzyme, increase the activation of cholinesterase; tau protein phosphorylation ↑
IL-10	↓	sIL-10R α	Brain (IL-10 mRNA); blood monocyte	IL-10(-1082); IL-10(-819); IL-10(-592)	Anti-inflammatory; may inhibit the expression of IL-1
TGF- β	↓	TGF- β I; TGF- β II (T β RII, ActR-II, ActR-IIIb, AMHR-II, BMPR-II)	Brain (NP); CSF; plasma	TGF- β 1(-10); TGF- β 1(-25)	Anti-inflammatory? APP ↓, protein phosphatase 2A ↑

AD: Alzheimer's disease; IL: interleukin; NP: neuritic plaques; A β : amyloid β -protein; NFTs: neurofibrillary tangles; VNTR: variable number tandem repeat; AChE: acetylcholinesterase; TNFR: tumor necrosis factor receptor; CSF: cerebrospinal fluid; TNF: tumor necrosis factor; sAPP: soluble amyloid precursor protein; APP: amyloid precursor protein

护作用。IL-4 通过抑制促炎因子来调节 AD 神经炎症反应,其表达减少或功能减弱,神经炎症对神经元和突触的损伤可能会进一步加重,而且 IL-4 在学习记忆等高级功能中可能还扮演了重要角色。通过 p(A β 3-10)10-mIL-4 免疫疗法,可使 APP/PS1 鼠脑内炎症反应减弱并改善认知能力^[12],另有实验证实 IL-4 能减少 A β 介导的神经炎症反应,还可通过小胶质细胞清除可溶性 A β ^[14]。

3.5 IL-10

IL-10 参与抗炎作用的基因位点主要是 IL-10(-592, -819, -1082),在细胞存活和神经元内稳态中起重要作用,IL-10 可能减少 AD 进展中的炎症反应,促进神经元和胶质细胞增殖,调低炎症因子表达水平。有研究显示^[15,16],在海马区注射 A β 1-42 后,IL-10 的基因和蛋白表达水平下降。Asselineau 等^[17]的研究显示,IL-10-1082 多态性与 AD 风险呈相关性,-1082GG 高 IL-10 基因型具有保护作用,而 -1082AA 低 IL-10 基因型与 AD 进展的高风险相关。

3.6 TGF- β 1

TGF- β 1 是 TGF- β 家族(TGF- β 1,2,3)的重要亚型之一,在脑发育、神经内分泌作用、突触功能、神经保护中均发挥重要作用。有研究发现 AD 组脑内细胞因子 TGF- β 1 水平同 Treg 细胞转录因子 Foxp3 mRNA 一样显著下降^[18]。TGF- β 1 的影响包括 3 个方面:(1)其影响作用取决于神经胶质细胞是否存在于炎症和损伤环境中;(2)在神经胶质细胞中作用取决于 TGF- β 1 信号传导;(3)其表达水平也可限定其影响^[19]。TGF β 通过结合一种 RNA 蛋白络合物降低 APP mRNA 衰减的比率来维持 APP mRNA 的稳定;在 TGF- β 1/SR-A-/-小鼠中 TGF- β 1 过表达时,参与淀粉样血管病在额叶皮质和脑膜的扩散;而 Tg 2576 小鼠 TGF- β 1-II 受体显性失活限制了 Smad2/3 信号,降低小胶质细胞处理损伤的能力,抑制有益反应,诱导衰老的大脑向更多炎症状态发展^[20]。

4 NSAID 与 AD

AD 是主要影响老年人的一种尚不可治愈的慢

性疾病,而 NSAID 的抗炎作用在降低 AD 发生风险方面可能成为潜在选择。NSAID 的抗炎性能主要在于能抑制 COX-2。胡毓洪等^[20]的研究提示,NSAID 可能通过抑制 NF- κ B 通路发挥作用。Wang 等^[21]的研究表明,观察性研究支持长期使用 NSAID 可防治 AD,但随机对照试验显示,使用 NSAID 对 AD 风险无显著影响。Doost Mohammadpour 等^[22]的动物实验也证实,长期使用 NSAID 才能发挥抗炎作用。因此 Miguel-Álvarez 等^[23]认为 NSAID 可能对预防 AD 有一定效果,而不是治疗方面的作用。

5 小 结

尽管 A β 激活神经胶质细胞并释放各种炎症因子、趋化因子参与 AD 的神经系统病理学变化已得到共识,但各类抗炎因子、促炎因子与神经胶质细胞及其相互间复杂的关系仍不完全清楚,需进一步研究阐明其发病机制。NSAID 可能在防治 AD 方面具有一定作用,但其作用机制有待深入研究,再者,其临床使用的起始时间、剂量、存在的不良影响等诸多问题也需要深入探索。总之,对炎症因子在 AD 发病机制中的作用进行深入研究,对今后防治 AD 及研发防治药物具有重要的现实意义。

【参考文献】

- [1] Nuzzo D, Picone P, Caruana L, *et al.* Inflammatory mediators as biomarkers in brain disorders[J]. *Inflammation*, 2014, 37(3): 639–648.
- [2] Wang J, Tan L, Wang HF, *et al.* Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 385–396.
- [3] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 388–405.
- [4] Kummer MP, Heneka MT. Truncated and modified amyloid-beta species[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 28.
- [5] Lloret A, Fuchsberger T, Giraldo E, *et al.* Molecular mechanisms linking amyloid β toxicity and Tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 83: 186–191.
- [6] Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(1): 43–51.
- [7] Villegas-Llerena C, Phillips A, Garcia-Reithoeck P, *et al.* Microglial genes regulating neuroinflammation in the progression of Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2016, 36: 74–81.
- [8] Sil S, Ghosh T, Ghosh R. NMDA receptor is involved in neuroinflammation in intracerebroventricular colchicine-injected rats[J]. *J Immunotoxicol*, 2016, 20: 1–16.
- [9] Couturier J, Stancu IC, Schakman O, *et al.* Activation of phagocytic activity in astrocytes by reduced expression of the inflammasome component ASC and its implication in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 20.
- [10] 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.
- [11] Wang WY, Tan MS, Yu JT, *et al.* Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(10): 136.
- [12] Wu YY, Hsu JL, Wang HC, *et al.* Alterations of the neuroinflammatory markers IL-6 and TRAIL in Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2015, 5(3): 424–434.
- [13] Soosanabadi M, Bayat H, Kamali K, *et al.* Association study of IL-4-590 C/T and DDX39B-22 G/C polymorphisms with the risk of late-onset Alzheimer's disease in Iranian population[J]. *Curr Aging Sci*, 2015, 8(3): 276–281.
- [14] Xing XN, Sha S, Chen XH, *et al.* Active immunization with DNA vaccine reduced cerebral inflammation and improved cognitive ability in APP/PS1 transgenic mice by *in vivo* electroporation[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(5): 1032–1041.
- [15] Latta CH, Sudduth TL, Weekman EM, *et al.* Determining the role of IL-4 induced neuroinflammation in microglial activity and amyloid- β using BV2 microglial cells and APP/PS1 transgenic mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 41.
- [16] Shen WX, Chen JH, Lu JH, *et al.* TGF- β 1 protection against A β 1-42-induced neuroinflammation and neurodegeneration in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22092–22108.
- [17] Asselineau D, Benlhassan K, Arosio B, *et al.* Interleukin-10 production in response to amyloid- β differs between slow and fast decliners in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(4): 837–842.
- [18] Zhang Y, Liu M, Sun H, *et al.* Matrine improves cognitive impairment and modulates the balance of Th17/Treg cytokines in a rat model of A β 1-42-induced Alzheimer's disease[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(4): 411–419.
- [19] von Bernhardi R, Cornejo F, Parada GE, *et al.* Role of TGF β signaling in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 426.
- [20] Hu YH, Tuo XP, Luo L. Effect of aspirin on learning and memory abilities and brain expression of IL-6, IL-1 β and TNF α in Alzheimer's model rats[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2014, 13(5): 344–348. [胡毓洪, 拓西平, 罗 颢. 阿司匹林对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力的保护作用及其对炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF α 表达的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(5): 344–348.]
- [21] Wang J, Tan L, Wang HF, *et al.* Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 385–396.
- [22] Doost Mohammadpour J, Hosseinmardi N, Janahmadi M, *et al.* Non-selective NSAIDs improve the amyloid- β -mediated suppression of memory and synaptic plasticity[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 132: 33–41.
- [23] Miguel-Álvarez M, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of treatment effect[J]. *Drugs Aging*, 2015, 32(2): 139–147.

(编辑: 吕青远)