

阿尔茨海默病炎症反应发病机制的研究进展

黄东明(综述), 胡才友(审校)

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S201626); 广西卫生医药科研课题(编号:Z2016250)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区江滨医院神经内科

作者简介: 黄东明(1979-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 阿尔茨海默病发病机制。E-mail: 372569307@qq.com

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经系统变性疾病, 炎症免疫反应在 AD 发病机制中具有重要作用。近年来 Ghrelin 被广泛研究, 成为炎症反应及其控制手段的热门研究, 该文就与 AD 炎症反应发病机制相关的 Ghrelin、Toll 样受体和炎症因子的研究进展进行综述。

[关键词] 阿尔茨海默病; Ghrelin; Toll 样受体 4; 炎症因子; 炎症反应

[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)05-0514-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.05.33

Advances in pathogenesis of inflammatory response to Alzheimer's disease HUANG Dong-ming, HU Cai-you.
Department of Neurology, Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Alzheimer's disease(AD) is a common neurodegenerative disorder, and inflammatory immune response plays an important role in the pathogenesis of AD. Ghrelin has been widely studied in recent years, and becomes a research hotspot. The research progress of inflammatory reaction and its control methods related to the pathogenesis of AD inflammation Ghrelin, Toll-like receptors and inflammation factors are reviewed in this paper.

[Key words] Alzheimer's disease; Ghrelin; Toll-like receptor 4; Inflammatory cytokines; Inflammatory response

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经系统变性疾病。AD 最突出的症状为记忆障碍、智能减退, 呈进行性恶化的病程进展。关于 AD 的具体发病机制目前尚未完全明确, 只是存在着许多假说, 早期有胆碱能神经元假说、 β 淀粉样肽(amyloid β -peptides, A β) 毒性假说和微管相关(Tau hypothesis, Tau) 蛋白假说等。在众多关于 AD 致病机制假说中, A β 毒性假说是其中占主导地位的学说。淀粉样 β -蛋白(amyloid β -protein, A β) 聚集目前被公认为是 AD 发病机制的核心, 尤其是 A β 42 (包含 42 个氨基酸长度) 因其能构成不溶毒性纤维, 集聚后构成神经毒性的 β -褶薄片结构, 形成神经突斑的中心核, 这是 AD 发病机制的重要物质基础。A β 具有神经毒性, 同时能激活补体、小胶质细胞, 通过炎症反应加速细胞死亡。当细胞 A β 含量升高后, 机体不能将其代谢掉, 反而会在细胞中大量积累, 形成 A β 老年斑, 促使神经元细胞损伤或死亡。一些研究表明, 在老年斑和神经纤维缠结的周围有胶质细胞增生, A β 可刺激释放一些具有强烈神经毒

性的炎性蛋白, 促使炎症反应的发生^[1]。Serpente 等^[2]研究发现, 在 AD 发病机制中炎症免疫反应具有重要作用。AD 的发生发展可能是脑内免疫炎症反应激活的结果, 超强的免疫反应可引起误导的攻击神经组织, 造成神经元细胞的损伤和死亡^[3]。因为有血脑屏障的存在, 中枢神经系统被认为是免疫豁免的器官, 最近的多个研究发现^[4~6], 通过血脑屏障进入脑内的炎症因子和淋巴细胞可引起 AD 病理炎症反应, 病理机制很可能和细胞间黏附因子-1 的作用相关。

1 Ghrelin 与 AD 发生的关系

1.1 Ghrelin 的概念及作用 Ghrelin 是一种内源性脑肠肽, 由 26~28 个氨基酸构成, 其在外周血浆中大部分为胃底的 A/X 样细胞分泌而来。酰基化的 Ghrelin 是其发挥众多生物学效应的主要结构, 酰基化的 Ghrelin 可以通过血脑屏障。Ghrelin 在机体免疫炎症反应过程中, 可以起到保护机体各组织器官作用^[7,8]。AD 的发病主要机制可能与上调凋亡蛋白 Bcl-2 表达及降低 caspase-3 的表达、抑制核内转录

因子(NF- κ B)的激活及炎性介质肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的释放和抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor-4, TLR4)配体高迁移率族蛋白 B1 的释放等多种途径有关^[9~13]。有动物模型实验研究^[14,15]发现,通过使用外源性的 Ghrelin 可以减少小胶质细胞炎性增生,减少炎性因子 IL-1 β 及 TNF- α 的表达,延缓 AD 神经元的退行性改变。Carlini 等^[16]通过外源性 Ghrelin 注射到大鼠杏仁核、中缝背核及海马,实验大鼠的记忆保存时间不同程度延长。有研究^[17]发现,将 Ghrelin 注射到实验鼠脑室内,鼠跳台实验延长了记忆保留时间。此外,Carlini 等发现使用跳台实验佐证了在训练前小量注射 Ghrelin 到实验鼠海马能改善记忆力,但是如果在测试前注射 Ghrelin 对改善记忆力无影响。总结上述的研究结果,Ghrelin 可以改善记忆力获取,对记忆的提取没有影响。

1.2 Ghrelin 对 AD 的保护及作用机制 Ghrelin 可以增强学习记忆能力和保护神经元。在 A β 寡聚体诱导的 AD 动物模型和细胞模型的实验中,发现 Ghrelin 有效缓解海马神经元的退行性病变及提高细胞存活率。发病机制可能有:(1)在 AD 动物模型中研究表明齿状回和 CA3 区小胶质细胞增生,同时神经元减少,胆碱能神经元纤维及海马突触密度降低,另外 Ghrelin 可以抑制小胶质细胞炎性增生从而起到对 AD 海马神经元的保护^[18,19]。(2)Ghrelin 通过抑制线粒体膜电位去极化,从而减低氧自由基的产生,同时抑制糖原合成激酶的产生及激活,改善线粒体功能,可以对 A β 损伤的海马神经元起到保护作用^[20]。另外 Ghrelin 通过改善胰岛素敏感性,增强神经元对糖的摄取,抑制 Tau 蛋白过度磷酸化^[21]。Zhang 等^[22]最先证实 Ghrelin 可以促进大鼠迷走神经背侧运动核神经再生。随后,Johansson 等^[23]的实验证明 Ghrelin 能增强培养的成年大鼠海马神经干细胞的增殖。Zhao 等^[24]发现,海马齿状回区域神经元的再生作用与海马学习及记忆的调节相关。有研究发现^[25],5-羟色胺可以促使海马齿状回区神经元的再生,同时 5-羟色胺参与 Ghrelin 对学习及记忆的影响,而且在过程中有关键的调节作用,这表明 Ghrelin 对海马神经的再生及学习和记忆过程是通过海马 5-羟色胺能神经元增加的投射引起。

1.3 Ghrelin 表达水平与 AD 发病的关系 有研究发现^[26],Ghrelin 在人机体的血浆浓度为(117.0 ± 37.2)pmol/L,而且在人和动物体内静脉注射 Ghrelin 可提高血糖浓度但同时可引起自发的进食食物。

Tschop 等^[27]研究发现,Ghrelin 浓度在神经性厌食症患者体内的浓度较正常人偏高,肥胖症患者体内 Ghrelin 浓度降低,随着体重的逐步恢复正常,Ghrelin 浓度可以逐步恢复到正常范围。流行病学调查显示中年肥胖将增加未来 AD 的发病率,40~45 岁的超重人群(体重指数为 $25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$)日后出现 AD 的概率为正常健康人群的 2 倍,肥胖人群(即体重指数 $>30 \text{ kg/m}^2$)则比正常人群高 3 倍。同时,伴随年龄的增大,人体血浆中 Ghrelin 的含量相应降低,肥胖和衰老是公认的 AD 发病高危因素,和 Ghrelin 的低水平表达相关,这进一步提示了 Ghrelin 的表达可能有助于延缓 AD 的病程。

1.4 Ghrelin mRNA 的含量及 Ghrelin 受体 GHS-Rb 与 AD 的关系 Gahete 等^[28]研究发现,通过荧光定量 PCR 技术进行 6 例死亡的 AD 患者尸体检查,和 6 例正常对照组的尸体相对比,结果显示 AD 患者脑组织的 Ghrelin mRNA 的含量降低明显,另外 Ghrelin 受体 GHS-Rb 也表达异常。Theodoropoulou 等^[29]对男性 AD 患者的外周血 Ghrelin 水平进行了分析,发现 Ghrelin 的曲线下面积明显减少,提示 Ghrelin 的正常动态分泌遭到破坏,因而导致 AD 男性患者代谢状态的改变。Song 等^[30]研究发现,大鼠外侧杏仁核微量注射 Ghrelin($12 \text{ ng}/0.5 \mu\text{l}/\text{side}$)选择性降低 CTA 记忆的获取,这一发现拥有高度的可重复性。另外 Ghrelin 使 CTA 获取的抑制作用可以通过 Ghrelin 受体的拮抗剂完全阻断,提示 Ghrelin 对杏仁核依赖性记忆获取的负性作用是特异性的,由 Ghrelin/GHS-R1a 信号通路被激活引起的。

2 TLR4、炎症反应与 AD 的关系

Smekens 等^[31]研究发现,TLR4 是炎症反应过程中的重要受体,其受体可以和病原识别模式分子相结合,可以激活内核因子 NF- κ B,同时诱导炎症介质的激活,从而引起炎性级联反应,进而加重细胞的损伤。目前认为 TLR4 的信号转导共有两条途径,分别是 MyD88 依赖性转导途径和 MyD88 非依赖性转导途径。前者活化 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路进行信号传递,后者的信号转导主要是通过干扰素调节因子 3(IRF3)进行传递。有研究^[32,33]发现,人类的 TLR4 基因定位在 9q3233,TLR4 广泛表达在脾脏、外周血白细胞和淋巴样组织,此外在中枢神经系统中,TLR4 大部分表达在小胶质细胞及星型胶质细胞,少量在神经元本身也有表达。中枢神经系统的炎症反应过程中,通过 TLR4 信号通路可以活化小胶质细胞,同时产生大量的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等

含有神经毒性的炎症因子,从而加重神经损伤^[34,35]。有研究^[36,37]发现,TLR4 信号通路可以使神经元变性和丢失,从而加速 AD 的发生和发展。张军等^[38]研究发现,在 AD 患者脑中,由于 A β 沉积从而激活的小胶质细胞释放出 TNF- α 使血脑屏障的通透性增加,使外周血的免疫细胞容易透过血脑屏障,进一步引起脑内炎症反应变化加剧。

3 炎症因子与 AD 的关系

Perry 等^[39]研究发现,慢性炎症可能是 AD 发病的诱因之一,小胶质细胞激活以及产生炎性细胞因子与神经免疫炎症密切关联。Galimberti 等^[40]研究发现,神经免疫炎症在 AD 临床症状之前发生,大部分的 AD 患者常见炎症细胞因子调节异常。Bolós 等^[41]的研究表明,TNF- α 为小胶质细胞分泌产生的炎性细胞因子,同时加速 A β 及 tau 蛋白的病理形成过程,因而成为一种 AD 炎症反应机制的关键炎性因子。有研究^[42]表明外周血液中 AD 患者与正常对照组相比,AD 组的转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 水平显著升高,同时 AD 患者中 IL-18 与 TGF- β 1 是负相关关系,而对照组则存在正相关,同时表明外周血中两种细胞因子的水平有可能成为预测 AD 进程的生物学标志物。Griffin 等^[43]的研究发现,IL-1 是 A β 斑块形成的一个重要细胞因子,同时参与了神经纤维缠结 (NFTs) 的聚集,表明了 IL-1 β 在 AD 病程进展中的关键性。Singh 等^[44]研究发现,IL-6 是免疫炎症反应的细胞因子之一,其和许多种神经退行性疾病的发病机制相关,外周血中高水平的 IL-6 可以渗透过血脑屏障进入脑内,从而可以参与 AD 患者的神经病理学过程。

4 展望

综上所述,AD 的发病机制尚未明确,单纯的一个学说并不能完全解释 AD 的发病机制和过程。TLR4 是一个重要的受体,介导多种免疫炎症反应,尤其是在 AD 发病过程中促使免疫细胞产生 TNF- α 、IL-6 等炎症因子,进一步破坏血脑屏障通透性及损伤神经元。Ghrelin 可以通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放,起到保护 AD 神经元的退行性变的作用。但这两者在 AD 发病过程中的相互影响尚无明确报道。有关 AD 患者体内的 TLR4 是如何介导免疫炎症反应的发生,而 Ghrelin 与 AD 的免疫炎症反应究竟是什么样的关系,以及 Ghrelin 是否可以抑制 TLR4 介导的信号通路减轻 AD 患者的免疫炎症反应等问题,均有待进一步探讨。探讨阿尔兹海默病 TLR4 信号通路与 Ghrelin 的相关作用有助于进

一步了解 AD 的发病机制及 Ghrelin 的作用机制。

参考文献

- Lueg G, Gross CC. Clinical relevance of specific T-cell activation in the blood and cerebrospinal fluid of patients with mild Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(1): 81-89.
- Serpente M, Bonsi R. Innate immune system and inflammation in Alzheimer's disease: from pathogenesis to treatment[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2014, 21(23): 79-87.
- Ceccom J, Loukh N. Reduced sphingosine kinase-1 and enhanced sphingosine 1-phosphate lyase expression demonstrate deregulated sphingosine 1-phosphate signaling in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 27(2): 2-12.
- Minogue AM, Jones RS, Kelly RJ, et al. Age-associated dysregulation of microglial activation is coupled with enhanced blood-brain barrier permeability and pathology in APP/PS1 mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(6): 1442-1452.
- Cudaback E, Jorstad NL, Yang Y, et al. Therapeutic implications of the prostaglandin pathway in Alzheimer's disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 565-572.
- DSolberg NO, Chamberlin R, Vigil JR, et al. Optical and SPION-enhanced MR imaging shows that trans-stilbene inhibitors of NF- κ B concomitantly lower Alzheimer's disease plaque formation and microglial activation in A β PP/PS-1 transgenic mouse brain[J]. *Alzheimers Dis*, 2014, 40(1): 191-212.
- Wang G, Wang W, Zhao J, et al. Ghrelin prevents neuronal apoptosis and cognitive impairments in spesis-associated encephalopathy[J]. *Neuroreport*, 2011, 22(18): 959-964.
- Peng Z, Zhu Y, Zhang Y, et al. Effects of ghrelin on pulmonar-y NOD2 mRNA experssion and NF- κ B activation when pritects against acute lung injury in rats challenged with cecal ligation and puncture[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(4): 440-445.
- Song M, Jin J, Lim JE, et al. TLR4 mutation reduces microglial activation, increases A β deposits and exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroinflammation*, 2011, 8(4): 92-101.
- Zhou X, Xue C. Ghrelin inhibits the development of acute pancreatitis and nuclear factor kappaB activation in pancreas and liver[J]. *Pancreas*, 2009, 38(7): 752-757.
- Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembinski A, et al. Therapeutic effect of ghrelin in the ourse of cerulein-induced acute pancreatitis in ratsp [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 61(4): 419-427.
- Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrol trial[J]. *PLos One*, 2012, 12(5): 357-368.
- Theil MM, Miyake S, Mizuno M, et al. Suppression of exprimental autoimmune encephalomyelitis by ghrelin[J]. *J Immunol*, 2009, 183(4): 2859-2866.
- MoonM, Choi JG, NamDW, et al. Ghrelin ameliorates cognitive dysfunction and neurodegeneration in intrahippocampal amyloid-b-eta1-42 oligomer-injectedmice[J]. *Alzheimers Dis*, 2011, 2(3): 147-159.

- 15 Lee J, Lim E, Kim Y, et al. Ghrelin attenuates kainic acid induced neuronal cell death in the mouse hippocampus [J]. *J Endocrinol*, 2010, 20(5): 263–270.
- 16 Carlini VP, Varas MM, Cragnolini AB, et al. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 31(3): 635–641.
- 17 Carlini VP, Monzon ME, Varas MM, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 29(9): 739–743.
- 18 Moon M, Choi JG, Nam DW, et al. Ghrelin ameliorates cognitive dysfunction and neurodegeneration in intrahippocampal amyloid-beta1-42 oligomer-injected mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(1): 147–159.
- 19 Dhurandhar EJ, Allison DB, VanGroen T, et al. Hunger in the absence of caloric restriction improves cognition and attenuates Alzheimer's disease pathology in a mouse model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): 604–613.
- 20 Martins I, Gomes S, Costa RO, et al. Leptin and ghrelin prevent hippocampal dysfunction induced by Aβ oligomers [J]. *Neuroscience*, 2013, 24(1): 41–51.
- 21 Chen Y, Cao CP, Li CR, et al. Ghrelin modulates insulin sensitivity and tau phosphorylation in high glucose-induced hippocampal neurons [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(7): 1165–1169.
- 22 Zhang W, Lin TR, Hu Y, et al. Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus [J]. *J Physiol*, 2004, 55(9): 729–737.
- 23 Johansson I, Destefanis S, Aberg ND, et al. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells [J]. *Endocrinology*, 2008, 14(9): 2191–2199.
- 24 Zhao C, Deng W, Gage FH, et al. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis [J]. *Cell*, 2008, 13(2): 645–660.
- 25 Gardier AM. Mutant mouse models and antidepressant drug research; focus on serotonin and brain-derived neurotrophic factor [J]. *Behav Pharmacol*, 2009, 1(20): 18–32.
- 26 Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, et al. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers [J]. *Endocrinology*, 2002, 14(3): 155–162.
- 27 Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity [J]. *Diabetes*, 2001, 50(3): 707–709.
- 28 Gahete MD, Rubio A, Córdoba-Chacón J, et al. Expression of the ghrelin and neurotensin systems is altered in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(3): 819–828.
- 29 Theodoropoulou A, Metallinos IC, Psyrrianni A, et al. Ghrelin and leptin secretion in patients with moderate Alzheimer's disease [J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 1(6): 472–477.
- 30 Song L, Zhu Q, Liu T, et al. Ghrelin modulates lateral amygdala neuronal firing and blocks acquisition for conditioned taste aversion [J]. *PLoS One*, 2013, 1(8): 654–662.
- 31 Smekens SP, Gresnigt MS, Becker KL, et al. Over-expression of TLR4-CD14, pro-inflammatory cytokines, metabolic markers and NEFAs in obese non-diabetic Mexicans [J]. *J Inflamm*, 2014, 11(1): 29–39.
- 32 Nasef NA, Mehta S, Murray P, et al. Anti-Inflammatory Activity of Fruit Fractions in Vitro, Mediated through Toll-Like Receptor 4 and 2 in the Context of Inflammatory Bowel Disease [J]. *Nutrients*, 2014, 6(11): 5265–5279.
- 33 Cho JS, Kang JH, Um JY, et al. Lipopolysaccharide Induces Pro-Inflammatory Cytokines and MMP Production via TLR4 in Nasal Polyp-Derived Fibroblast and Organ Culture [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): 345–352.
- 34 Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 918–934.
- 35 Smith PD, Shimamura M, Musgrove LC, et al. Cytomegalovirus Enhances Macrophage TLR Expression and MyD88-Mediated Signal Transduction To Potentiate Inducible Inflammatory Responses [J]. *J Immunol*, 2014, 193(11): 5604–5612.
- 36 Zhang W, Wang LZ, Yu JT, et al. Increased expressions of TLR2 and TLR4 on peripheral blood mononuclear cells from patients with Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 315(12): 67–71.
- 37 Walter S, Letiembre M, Liu Y, et al. TLR4 and TRIF dependent stimulation of B lymphocytes by peptide liposomes enables T cell-independent isotype switch in mice [J]. *Blood*, 2013, 121(1): 85–94.
- 38 张军, 柯开富, 邱一华, 等. 神经炎症在阿尔茨海默病发病机制中的作用 [J]. *南通大学学报: 医学版*, 2012, 32(1): 44–47.
- 39 Perry VH. Contribution of systemic inflammation to chronic neurodegeneration [J]. *Acta neuropathol*, 2010, 120(3): 277–286.
- 40 Galimberti D, Fenoglio C, Lovati C, et al. Serum MCP-1 levels are increased in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(12): 1763–1768.
- 41 Bolós M, Perea JR, Avila J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease [J]. *Biomol Concepts*, 2017, 8(1): 37–43.
- 42 Malaguarrera L, Motta M, Di Rosa M, et al. Interleukin-18 and transforming growth factor-beta 1 plasma levels in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Neuropathology*, 2006, 26(4): 307–312.
- 43 Griffin WS, Mrak RE. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(2): 233–238.
- 44 Singh VK, Guthikonda P. Circulating cytokines in Alzheimer's disease [J]. *J Psychiatr Res*, 1997, 31(6): 657–660.

[收稿日期 2018-02-05] [本文编辑 谭毅 韦颖]