

综述

阿尔茨海默病血液分子诊疗生物标志物的开发应用

赵东岳 林丹枫*

(福建省发育与神经生物学重点实验室, 福建师范大学生命科学院, 福州 350108)

摘要 目前, 阿尔茨海默病(老年痴呆症)的早期诊断分型以及早期介入治疗尚无好的办法与手段, 因此急需开发具备个性化分子诊断的血液分子诊疗生物标志物。为解决以上问题, 可以对血浆中已存在的与炎症免疫相关或者免疫抑制相关的因子加以甄别鉴定以确定血浆中可用的分子诊疗生物标志物, 并检测其与痴呆症基因风险因子的关联性, 从而探讨个体化分子诊断的可行性。通过上述研究可发现新的临床检测阿尔茨海默病的血浆生物标志物组合, 还可能阐明阿尔茨海默病病程中免疫抑制的调控作用, 为进一步的研究及开发应用奠定坚实的基础。

关键词 阿尔茨海默病; 生物标志物; A β 淀粉样蛋白; Tau蛋白; 炎症小体

The Development and Application of Blood Biomarkers in Molecular Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease

Zhao Dongyue, Lin Danfeng*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neuro Biology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract The means used for personalized diagnosis and intervention of Alzheimer's disease (AD) is currently lacking. Therefore, it is urgent to develop biomarkers for blood biomarkers for personalized diagnosis. To solve this problem, validated plasma biomarkers with emphasis on the factors involved in inflammation and immune-suppression will possibly be screened. The potential blood biomarkers will be further confirmed by investigating the link between these biomarkers and AD-associated genetic risk factors to explore the possibility of personalized molecular diagnostics in AD. The study described in above will provide significant evidence for the personalized clinical use of blood biomarkers and may lead to the discovery of novel therapeutic target for preventing or treating AD.

Keywords Alzheimer's disease; biomarkers; amyloid β ; Tau protein; inflammasomes

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年性痴呆的最主要形式, 随着老龄化社会的到来, 老年

人口以及双独家庭的增加, 庞大老年性痴呆人口的赡养与看护已经成为非常严峻的社会问题, 且这一问题将持续恶化。阿尔茨海默病的病理进程时序很长, 而早期诊断分型以及早期介入治疗尚无好的办法与手段, 解决这一问题已成为相关领域科学家及卫生部门的当务之急。

美国卫生局在2011年对阿尔茨海默病(AD)的临床诊断分型提出了相应的标准, 将其分为临床症状、轻度认知障碍、可能的阿尔茨海默病以及较

收稿日期: 2018-04-27 接受日期: 2018-07-16

福建省教育厅(A类)项目(批准号: JAT170137)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-22860765, E-mail: mountain@fjnu.edu.cn

Received: April 27, 2018 Accepted: July 16, 2018

This work was supported by the Education Department of Fujian Province (Category A) (Grant No. JAT170137)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22860765, E-mail: mountain@fjnu.edu.cn

网络出版时间: 2018-10-29 15:21:16

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181029.1521.010.html>

确定的阿尔茨海默病四种程度的类型,同时也对病理检测依据提出了标准^[1]。目前,确诊AD的最有效手段仍需依赖于病变组织的检测,其检测指标包括以 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)为主要蛋白组分的老年斑(senile plaques, SP, 也称淀粉样斑块)和细胞内高度磷酸化的微管相关蛋白(Tau)构成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)^[2]。AD病理诊断的研究主要集中在颅脑影像学及体液生物标记两方面,目前影像学及脑脊髓液生物标记物的检测有了较大的进展,而血液生物标记物的检测虽未有较明确的结论,但随着技术的发展也进展迅速^[3]。相比而言,血液标志物的检测具有简便易行、创伤微小、与AD病理过程联系较紧密、检测敏感度及特异度较高等显著优势,特别是伴随着血液分析技术的迅速发展如微流体、复用型以及小型化芯片,可通过血液诊断对AD的分型进行综合评估^[4]。AD患者的病程变化主要由以下多种因素造成,如淀粉样前体蛋白的加工和 β 淀粉样蛋白代谢、Tau蛋白的高度磷酸化、氧化应激、炎症反应和脂质代谢失调等^[5]。这些病理变化过程中所形成的代谢产物能否在血液中准确地反映出来并成为可用的血浆生物标志物是人们关注的热点问题。

1 AD病理特征蛋白作为血浆生物标志物

1.1 β 淀粉样蛋白(A β)

A β 是由淀粉样前体蛋白在 β -分泌酶和 γ -分泌酶的连续作用下分解产生的由39~43个氨基酸组成的片段^[6]。目前,介入诊断脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的A β 表型是作为AD诊断的主要手段,其诊断的准确率可达80%~90%^[7],但是介入诊断所存在的创伤性限制了其在临床上的推广。然而,外周血中A β 的浓度变化与AD病程诊断的相关性尚无定论,其原因如下:(1)血浆中A β 的来源不明确,如血液中有大脑来源的A β ,血小板也可产生A β ^[9];(2)血浆中A β 的代谢、脑活动以及睡眠等因素,也可导致血浆中A β 的浓度会随时间而波动^[10];(3)A β 抗体的特异性、敏感性以及A β 与白蛋白、脂蛋白等多种血浆蛋白结合等因素也可影响检测结果^[11];(4)单核细胞/巨噬细胞对大脑来源与血小板来源A β 吞噬的差异,也可影响与AD的相关性^[12]。因此,如何准确地反映出血液中脑内来源的A β ,是开发血液检测技术所需重点解决的难题。

1.2 Tau蛋白相关的标志物

Tau蛋白是脑特异性蛋白质,Tau蛋白高度磷酸化不仅存在于AD,还存在于脑血管疾病中(例如缺血性卒中)。目前,AD的诊断可通过脑脊液中的Tau蛋白和磷酸化Tau蛋白来进行,但是血浆中Tau蛋白含量变化与AD的相关性尚不完全清楚(例如血清中Tau231的变化^[13])。此外,关于AD患者Tau蛋白相关的研究主要集中在Tau蛋白磷酸化(或去磷酸化)调节酶上,包括糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)^[14]、细胞周期蛋白依赖性激酶5(cell division protein kinase 5, Cdk5)^[14]和微管亲和力调节激酶(microtubule affinity-regulating kinase, MARK)^[14]、蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2, PP2A)^[15]以及蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的活性变化^[16],有可能成为AD的早期预测指标。

2 血浆中炎症标志物的研究

AD患者大脑的神经炎症是该病的主要病症之一^[17],可促进神经元细胞死亡,进而影响AD的致病过程。脑内与外周血中细胞因子和趋化因子的浓度关联尚不清楚,因为大多数蛋白因子是不能轻易穿越血脑屏障的。有研究表明,白细胞介素IL-1 β 在AD患者的血浆和血清中升高^[18]。其他与炎症相关的因子如IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF α)在AD患者血清中浓度的变化也有不同研究报道^[19-22]。有报道指出,A β 可诱导神经细胞分泌对中枢神经系统炎症病变过程中起重要作用的单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)^[23],并且MCP-1蛋白在AD患者的血浆中浓度升高^[24-25],而在激活的外周血单核细胞中表达减少^[26]。此外,其他在AD患者血浆中与正常对照有差异的炎症相关因子还包括干扰素- γ 诱导的单核因子(monokine induced by interferon gamma, MIG)、巨噬细胞炎性蛋白-1 δ (macrophage inflammatory protein-1 δ , MIP-1 δ)等^[27-28]。Ray等^[29]在AD患者的血浆样本中分析了120个炎症相关的蛋白及其信号分子,包括趋化因子、细胞因子、生长因子和结合蛋白等,并且成功地筛选出18个生物标志物;在临床上发现,该生物标志物组合能够预测从轻度认知障碍个体到AD病例的准确率近90%,其中部分生物标志物在其他团队的Searchinglight多重ELISA系统测试研究中也得到证实^[30-31]。这一研究使血浆生物

标志物应用于AD的早期诊断成为可能^[29-31]。

由于大多的炎症因子无法跨越血脑屏障,因此,血液中出现的炎症与免疫应答反应可能与脑血管及血脑屏障损伤有关^[32]。细胞黏附分子参与了单核细胞跨越血脑屏障的转运,基质金属蛋白酶参与细胞与细胞间以及细胞与细胞外基质间的相互作用^[33],如细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)等,这些因子在脑损伤、炎症以及氧化应激后在血浆中的表达会升高^[34],但是ICAM-3和P-选择素(P-selectin)在痴呆症患者的血浆中浓度相对较低^[35];其他还有MMP-2与MMP-9在AD患者的血浆或血小板中浓度变化的报道^[37],因此,检测与脑损伤相关的细胞因子或者趋化因子可能有助于AD的个性化诊断分型。此外,C-反应蛋白被认为能有效预测认知功能减退和AD^[38]。另外,同型半胱氨酸浓度的增高是血管疾病的风险因素^[39],血浆同型半胱氨酸的增加伴随着叶酸和维生素B12的降低也许可作为血管性痴呆的生物标志物,用于区分AD患者^[39]。其他AD生物标志物的筛选还可通过对生长因子、泛素-蛋白酶体的功能以及细胞衰老途径等研究进行甄别^[40]。除了蛋白分子外,血浆中还存在着RNA、DNA、脂类以及其他小分子代谢产物等,均有可能作为生物标志物。

3 炎症小体(inflammasome)与免疫抑制途径

3.1 炎症小体及其作用机制

炎症小体是细胞内多种蛋白质组成的蛋白复合体,其形成可导致炎症性天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶自我剪切,后者通过对促炎因子IL-1 β 和IL-18的激活,引起宿主炎症反应,并抵御病原微生物的入侵^[41]。炎症小体的主要成分包括分子感受器蛋白如经典的NLRs(NOD1、NOD2、NLRP3、NLRC4等)或非经典的non-NLRs(如AIM2、RIG-I以及IFI16)、含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speck-like protein containing a CARD, ASC)以及caspase-1三个部分^[41]。目前,研究最透彻的是包含NALP1(NACHT-LRR-PYD containing protein 1)、NALP3或IPAF(ICE-protease-

activating factor)的炎症小体^[42]。NLRs具有三个明显特征的结构域:亮氨酸高度重复结构域作为配体感受器,核苷酸结合寡聚化结构域(NACHT domain)促使自身发生寡聚化以及感受PYD、CARD或者BIP的效应结构域^[42]。NLRP3炎症小体的活化需要TLR信号作为第一信号,NLRP3活化特异的激动剂作为第二信号,为了响应病原相关分子模式(PAMPs)激活的宿主防御反应和损伤相关的分子模式(DAMPs)激活的自身防御反应,NLRP3通过NACHT结构域相互作用自身寡聚化,通过其PYD与ASC-N端PYD结构域以疏水力的方式相互结合,ASC则以CARD结构域招募pro-caspase-1,招募后的procaspase-1进行自剪切后变为成熟的caspase-1激活NLRP3炎症小体^[43]。因此,寻找活化NLRP3上游的共同受体、阐明NLRP3活化的具体机制,已经成为研究NLRP3炎症体的重要课题。

3.2 炎症小体与AD的关系

炎症小体在自身免疫性疾病、感染性疾病和癌症中所起的重要作用在过去数年已有大量的研究。目前普遍认为,AD的炎症是由淀粉样蛋白- β 寡聚体引起的,其炎症是对病理损伤作出的继发反应^[44]。结合与先天免疫相关的研究可以发现,淀粉样蛋白- β 寡聚体和原纤维可以通过模式识别受体(PRRs),如Toll样受体(TLRs)^[45]诱导炎症过程中的关键细胞因子IL-1 β 和IL-18^[46]。此外,与从正常人细胞中分离得到的纤维状淀粉样蛋白A β_{1-42} 相比,AD患者大脑来源的A β_{1-42} 更强烈地诱导小胶质细胞分泌IL-1 β ^[47];与原纤维肽A β_{1-42} 相比,低聚体淀粉样蛋白肽A β_{1-42} 更有效地诱导IL-1 β 的分泌^[48]。IL-1 β 在不同类型的细胞中可诱导不同的信号。比如在胶质细胞中,IL-1 β 可以激活NF- κ B信号使细胞因子上调^[49];相反,在神经元中,IL-1 β 激活MAPK-p38信号级联反应增加了BACE1裂解APP进而形成A β 的能力^[50];IL-1 β 可以激活其他类型细胞,尤其星型胶质细胞和小胶质细胞,并进一步诱导细胞因子的释放(如IL-1 β 、IL-6和IL-18),同时诱导一氧化氮合成酶(iNOS)活性增加而产生大量的NO自由基,引发神经毒性^[51]。越来越多的证据显示,IL-1 β 和IL-18可能作为一种反馈因子维持准炎症状态,对进一步诱导中枢神经系统中小胶质细胞和星型胶质细胞的异常活化、释放出更多的炎症因子并引起神经元的损伤起重要作用^[49]。由此推测,IL-1 β 和IL-18可能导致神经纤维生成淀粉样蛋白和神经纤维缠结重要因素之一,因此,通过寻找到激活炎

症小体上游的受体有可能发现新的AD治疗药物。

4 免疫抑制途径与免疫亲和素FKBP12

免疫亲和素蛋白家族是生物体内的免疫抑制剂的特异性受体, 在免疫调节、蛋白质折叠、组装和转运过程中发挥着重要作用。免疫亲和素家族成员FKBP12具有PPIase酶活性, 能与免疫抑制剂他克莫司(FK506)、雷帕霉素(Rapamycin)等结合而使其活性受抑制^[52]。FKBP12包括两个结构域: 一个结合结构域和一个暴露结构域。前者包括pipecolinyl和吡喃糖环, FK506结合在二者之间的二羧基域中从而干扰FKBP12异构酶活性, 而后者主要负责与其他分子间的相互作用^[52]。FK506和Rapamycin在临床上作为免疫抑制剂, 广泛用于减少或阻断外科移植、移植抗宿主病以及自身免疫疾病治疗中产生的免疫排斥反应, Rapamycin是通过mTOR信号通路起作用的^[52]。这些结果表明, FKBP12是免疫抑制剂作用过程中的一个靶向目标。

孔繁璐教授研究小组^[52]首先发现了FKBP12与APP(A β 前体蛋白)的胞内基团(AICD)相互作用, 在A β 生成过程中起调控作用。研究发现, FKBP12在患有神经退行性疾病的病人脑中的表达量升高, 同时, FKBP12能促使淀粉样前体蛋白APP水解产生A β ^[53], 而FK506能阻止FKBP12促使APP进入病理性的加工途径^[54]。因此, FKBP12可能直接或间接参与AD致病过程中的免疫炎症反应, 有可能作为一种新的生物标志物及AD药物的靶。

5 问题与展望

综上, 由于血液检测的明显优势, 目前报道的血浆生物标志物有不少, 然而其可靠性有待进一步的确认。此外, 国内有很多的研究集中在基因风险因子的分析上, 尚未见血浆生物标志物及与基因风险因子关联的系统性研究。炎症小体在AD中的作用以及FKBP12-FK506结合途径产生的免疫抑制功能与生物标志物的相关性也尚未见到相关的报道。因此, 围绕中国人种研究、找寻AD血浆特异性分子标志物, 并研究这些分子的来源及相关的功能与调控机制对于AD早期筛查与诊断是非常重要而且必要的。

参考文献 (References)

1 Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strat-

egies. *Cell* 2012; 148(6): 1204-22.

- 2 Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol* 2007; 208(1): 1-25.
- 3 Salminen A, Ojala J, Suuronen T. Amyloid- β oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology. *J Cell Mol Med* 2008; 12(6A): 2255-62.
- 4 Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Jama* 2009; 302(4): 385-93.
- 5 Wu G, Sankaranarayanan S, Wong J, Tugusheva K, Michener MS, Shi X. Characterization of plasma beta-secretase (BACE1) activity and soluble amyloid precursor proteins as potential biomarkers for Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2012; 90(12): 2247-58.
- 6 Epis R, Marcello E, Gardoni F, Di Luca M. Alpha, beta-and gamma-secretases in Alzheimer's disease. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4(3): 1126-50.
- 7 Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2012; 8(2): 131-68.
- 8 Batsch N, Mittelman M. World Alzheimer Report 2012: overcoming the stigma of dementia. *Acta Astronomica* 2012; 54(4): 361-7.
- 9 Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008; 65(11): 1509-17.
- 10 Johnston H, Boutin H, Allan S. Assessing the contribution of inflammation in models of Alzheimer's disease. *Biochem Soc T* 2011; 39(4): 886-90.
- 11 Thomas T, Nadackal TG, Thomas K. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit amyloid- β aggregation. *Neuroreport* 2001; 12(15): 3263-7.
- 12 Sudduth TL, Schmitt FA, Nelson PT. Neuroinflammatory phenotype in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013; 34(4): 1051-9.
- 13 Schneider P, Hampel H, Buerger K. Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS Neurosci Ther* 2010; 15(4): 358-74.
- 14 Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2010; 45(1): 30-40.
- 15 Hye A, Kerr F, Archer N, Foy C, Poppe M, Brown R, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 is increased in white cells early in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005; 373(1): 1-4.
- 16 de Barry J, Liégeois CM, Janoshazi A. Protein kinase C as a peripheral biomarker for Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2010; 45(1): 64-9.
- 17 Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol* 2015; 16(3): 229-36.
- 18 Irizarry MC. Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. *NeuroRx*, 2004, 1(2): 226-34.
- 19 Hochstrasser T, Ehrlich D, Marksteiner J, Sperner-Unterwieser B, Humpel C. Matrix metalloproteinase-2 and epidermal growth factor are decreased in platelets of Alzheimer patients. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9(8): 982-9.
- 20 Brosseron F, Krauthausen M, Kummer M, Heneka MT. Body flu-

- id cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2014; 50(2): 534-44.
- 21 Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, Susín C, Felici E, Gil P, *et al.* Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunol Lett* 2008; 117(2): 198-202.
- 22 Hua Y, Guo X, Huang Q, Kong Y, Lu X. Association between interleukin-6-174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2013; 123(9): 626-35.
- 23 Blasko I, Lederer W, Oberbauer H, Walch T, Kemmler G, Hinterhuber H, *et al.* Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(1): 9-15.
- 24 Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, Boxer A, Blennow K, *et al.* Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007; 13(11): 1359-62.
- 25 Hochstrasser T, Marksteiner J, DeFrancesco M, Deisenhammer Deisenhammer EA, Kemmler G, Humpel C. Two blood monocytic biomarkers (CCL15 and p21) combined with the mini-mental state examination discriminate Alzheimer's disease patients from healthy subjects. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011; 1(1): 297-309.
- 26 Iarlori C, Gambi D, Gambi F, Lucci I, Feliciani C, Salvatore M, Reale M. Expression and production of two selected betachemokines in peripheral blood mononuclear cells from patients with Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2005; 40(7): 605-11.
- 27 Marksteiner J, Kemmler G, Weiss EM, Knaus G, Ullrich C, Mechtcheriakov S, *et al.* Five out of 16 plasma signaling proteins are enhanced in plasma of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; 32(3): 539-40.
- 28 Lee KS, Chung JH, Lee KH, Shin MJ, Oh BH, Hong CH. Bio-plex analysis of plasma cytokines in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Immunol Lett* 2008; 121(2): 105-9.
- 29 Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, Boxer A, Blennow K, *et al.* Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007; 13(11): 1359-62.
- 30 Marksteiner J, Kemmler G, Weiss EM, Knaus G, Ullrich C, Mechtcheriakov S, *et al.* Five out of 16 plasma signaling proteins are enhanced in plasma of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; 32(3): 539-40.
- 31 Soares HD, Chen Y, Sabbagh M, Roher A, Schrijvers E, Breteler M. Identifying early markers of Alzheimer's disease using quantitative multiplex proteomic immunoassay panels. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1180(1): 56-67.
- 32 Floris S, Ruuls SR, Wierinckx A, van der Pol SM, Döpp E, van der Meide PH, *et al.* Interferonbeta directly influences monocyte infiltration into the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2002; 127(1/2): 69-79.
- 33 Zhang W, Xiong H, Callaghan D, Liu H, Jones A, Pei K, *et al.* Blood-brain barrier transport of amyloid beta peptides in efflux pump knock-out animals evaluated by *in vivo* optical imaging. *Fluids Barriers CNS* 2013; 10(1): 1-12.
- 34 Nielsen HM, Londres E, Minthon L, Janciauskiene SM. Soluble adhesion molecules and angiotensin-converting enzyme in dementia. *Neurobiol Dis* 2007; 26(1): 27-35.
- 35 Hochstrasser T, Weiss E, Marksteiner J, Humpel C. Soluble cell adhesion molecules in monocytes of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Exp Gerontol* 2010; 45(1): 70-4.
- 36 Zuliani G, Cavalieri M, Galvani M, Passaro A, Munari MR, Bosi C, Zurlo A, Fellin R. Markers of endothelial dysfunction in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurol Sci* 2008; 272(1): 164-70.
- 37 Lorenzl S, Albers DS, Relkin N, Ngyuen T, Hilgenberg SL, Chirichigno J, *et al.* Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2003; 43(3): 191-6.
- 38 Ewers M, Mielke MM, Hampel H. Blood-based biomarkers of microvascular pathology in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2010; 45(1): 75-9.
- 39 Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci* 2004; 226(1): 25-9.
- 40 Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4(6): 371-80.
- 41 Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* 2007; 14(1): 10-22.
- 42 Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2007; 19(6): 615-22.
- 43 Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, Rozemuller AJM, Van Gool WA, Hoozemans JJM. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Trans* 2006; 113(11): 1685-95.
- 44 Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2007; 184 (1): 69-91.
- 45 Udan MLD, Ajit D, Crouse NR, Nichols MR. Toll-like receptors 2 and 4 mediate A β ₁₋₄₂ activation of the innate immune response in a human monocytic cell line. *J Neurochem* 2008; 104(2): 524-33.
- 46 Walter S, Letiembre M, Liu Y, Heine H, Penke B, Hao W, *et al.* Role of the toll-like receptor 4 in neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20(6): 947-56.
- 47 Zuliani G, Ranzini M, Guerra G, Rossi L, Munari MR, Zurlo A, *et al.* Plasma cytokine profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Psychiatric Res* 2007; 41(8): 686-93.
- 48 Ojala J, Alafuzoff I, Herukka S, Van Groen T, Tanila H, Pirttila T. Expression of interleukin-18 is increased in the brains of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 2009; 30(2): 198-209.
- 49 Taylor JM, Minter MR, Newman AG, Zhang M, Adlard PA, Crack PJ. Type-1 interferon signaling mediates neuro-inflammatory events in models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35(5): 1012-23.
- 50 White JA, Manelli AM, Holmberg KH, Van Eldik LJ, LaDu MJ. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid- β ₁₋₄₂ on astrocyte-mediated inflammation. *Neurobiol Dis* 2005; 18(3): 459-65.
- 51 Hafner A, Glavan G, Obermajer N, Živin M, Schliebs R, Kos J. Neuroprotective role of γ -enolase in microglia in a mouse model

- of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. *Aging Cell* 2013; 12(4): 604-14.
- 52 Liu FL, Liu PH, Shao HW, Kung FL. The intracellular domain of amyloid precursor protein interacts with FKBP12. *Biochem Bioph Res Co* 2006; 350(2): 472-7.
- 53 Liu FL, Liu TY, Kung FL. FKBP12 regulates the localization and processing of amyloid precursor protein in human cell lines. *J Biosci* 2014; 39(1): 85-95.
- 54 Avramut M, Achim CL. Immunophilins and their ligands: insights into survival and growth of human neurons. *Physiol Behav* 2002; 77(4): 463-8.

中国细胞生物学学报