

阿尔茨海默病中内质网应激与胶质细胞介导的神经炎症之间的联系

任娜[#] 苏中昊[#] 凌子成 周思瑞 秦真侠^{*}

(上海中医药大学基础医学院, 上海 201203)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性的、与年龄相关的神经退行性疾病。科学界普遍认为, AD的主要致病因素是在海马及皮层中异常沉积的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)斑块扩散到整个脑部, 并产生严重的神经毒性作用, 最终导致突触丢失和神经元死亡, 这些病理特征是导致记忆障碍的神经基础。然而, 斑块导致毒性的潜在机制仍不清楚。越来越多的证据表明, 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)参与AD的病理发展, 包括抑制A β 的清除、减少突触传递及诱导神经元细胞损伤等, 而ERS所激活的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)三条途径都可引发促炎信号并促使胶质细胞活化, 过度激活的胶质细胞进而诱导神经元发生炎症反应, 加剧AD病理。因此, 内质网应激和胶质细胞介导的神经炎症之间存在偶联, 对AD病理有明显的影响。该综述将阐述在AD病理中, 内质网应激与胶质细胞介导的神经炎症之间的联系。

关键词 阿尔茨海默病; 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 神经炎症; 胶质细胞

Associations between Endoplasmic Reticulum Stress and Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease

REN Na[#], SU Zhonghao[#], LING Zicheng, ZHOU Sirui, QIN Zhenxia^{*}

(School of Basic Medical Sciences, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract As a progressive, age-related neurodegenerative disease, the major pathogenic factor of AD (Alzheimer's disease) is the abnormal deposition of A β (β -amyloid) plaques in the hippocampus and cortex, which spread throughout the brain and shows severe neurotoxic effects leading to memory impairment, synaptic loss and neuronal death. However, the potential mechanism of A β neurotoxicity has not been elucidated. An increasing body of evidence revealed that ERS (endoplasmic reticulum stress) is involved in the pathological development of AD, including inhibition of A β clearance, reduction of synaptic transmission and induction of neuronal damage. Three UPR (unfolded protein response) pathways activated by ERS can generate pro-inflammatory signals and promote glial activation. Overactivated glial cells induce neuronal inflammatory response and exacerbate AD pathology. Therefore, there is a coupling between ERS and neuroinflammation, which has a significant impact on Alzheimer's disease. This review describes the relationship between ERS and glial cells-mediated neuroinflammation in AD pathology.

收稿日期: 2021-06-18

接受日期: 2021-07-13

国家自然科学基金(批准号: 81703831)和上海中医药大学“杏林学者”计划资助的课题

[#]共同第一作者

^{*}通讯作者。Tel: 021-51323186, E-mail: Zhenxiaq@163.com

Received: June 18, 2021

Accepted: July 13, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81703831) and the Xinglin Scholar Program of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

[#]These authors contributed equally to this work

^{*}Corresponding author. Tel: +86-21-51323186, E-mail: Zhenxiaq@163.com

Keywords Alzheimer's disease; endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; neuroinflammation; neuroglia cell

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是好发于老年人群的神经系统疾病, 随着全球老龄化进程的加快, 患病人数逐年增加, 但迄今尚无有效治愈或控制病情进展的方法^[1-2]。阿尔茨海默病的病理特征包括: 神经细胞胞外产生老年斑 (senile plaques, SPs)、胞内产生神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT)、神经细胞死亡、突触退化、信息传递减少甚至终止^[1]。AD 患者出现一系列临床症状, 如进行性记忆减退和获得性知识丧失, 直至生活不能自理, 给社会和家庭带来沉重的负担。在 AD 发病机制中, 老年斑的主要成分 A β 异常积累会诱导内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 并激活未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), UPR 的三条通路又可通过激活核转录因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 途径来激活胶质细胞, 最终诱导神经炎症的发生^[3]。这些研究显示, 内质网应激偶联胶质细胞介导的神经炎症与 A β 的神经毒性密切相关。基于已有的研究, 本综述将重点阐述阿尔茨海默病中 ERS 与胶质细胞介导的神经炎症之间的关系。

1 AD 中的内质网应激

在真核细胞中, 内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 负责蛋白质的合成和加工, 因此任何对内质网稳态的干扰都可引发 ER 内非折叠或错误折叠蛋白的聚集。非折叠或错误折叠蛋白在 ER 内堆积超过生理条件下 ER 的处理能力, 被称为内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)^[4]。已有研究表明, ERS 涉及多种 AD 病理相关的通路, 包括 A β 的生成、Ca²⁺ 稳态、早老素 (presenilin, PS) 和炎症反应^[5]。为了减轻 ERS 应激, 细胞激活 UPR 反应以恢复内质网功能并确保细胞存活, 其中的肌醇必需酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK)、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 三条途径^[6] 均能够参与调节 A β 的降解、突触可塑性及记忆形成^[7]。然而, 内质网在长时间的应激状态下, 会发生炎症级联反应以恢复机体稳态。

1.1 IRE1 途径

IRE1 又名内质网核心信号 1 (endoplasmic re-

ticulum to nucleus signaling 1, ERN1), 是存在于内质网膜上的跨膜蛋白, 也是最早与 AD 联系起来的 ER 传感器^[8]。哺乳动物中存在 IRE1 α 和 IRE1 β 两种, IRE1 α 在哺乳动物所有的组织细胞中普遍存在, 而 IRE1 β 则存在于呼吸道、胃肠道消化系统的上皮细胞中^[9]。在正常情况下, IRE1 与其管腔域内的“分子伴侣”免疫球蛋白重链结合蛋白 (immunoglobulin heavy chain binding protein, Bip) 结合, 并保持静止状态。然而, 在内质网应激下, 大量错误折叠或未折叠的蛋白质与 IRE1 竞争结合 Bip, 导致 Bip 解离释放, 触发 UPR 信号^[10]。IRE1 在胞质区具有丝氨酸或苏氨酸激酶和核糖核酸酶结构域, 内质网应激诱导激酶结构域的 IRE1 寡聚化和自磷酸化^[11]。活化的 IRE1 的核糖核酸酶结构域在哺乳动物细胞中进行非常规剪接, 从 X-box 结合蛋白 1 (XBP1) 的 mRNA 中切割出 26 个内含子核苷酸。随后引起翻译移码, 截断的 XBP1 的 mRNA 会编码 XBP1s, XBP1s 在 C-端包含一个基本的亮氨酸拉链 (bZIP) 结构域^[12], 并充当 UPR 相关基因的转录因子^[13], 这些基因包括 ER 伴侣 *ERdj4*, *HEDJ*, *Grp58* 和 *p58^{IPK}* 等。XBP1s 与包含共有序列 TGACGTGG/A 的 UPR 元件 (UPRE) 结合, 并以细胞类型和条件特异性的方式上调内质网相关降解 (ERAD) 途径中涉及的几个 ER 伴侣蛋白和酶的表达, 有助于恢复正常的 ER 功能^[14]。研究发现, 缺乏核糖核酸酶结构域的 IRE1 突变体的 AD 小鼠, 其淀粉样蛋白的含量显著降低, 认知能力提高, 突触传递效能 (long term potentiation, LTP) 增强, 这可能与其下游的 XBP1 有关^[15]。XBP1 是调节整合素金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10) 表达的转录因子之一, 并且在记忆形成中具有重要作用, PARBO 等^[16] 用条件敲除小鼠证明, 中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 缺乏 XBP1 会损害小鼠的长期电位 (LTP) 和记忆, 而 XBP1s 的过表达可以减轻果蝇眼中 A β 的神经毒性并且对 A β 处理的 PC12 细胞也具有保护作用^[17]。此外, CISSE 等^[18] 在三转基因 AD 小鼠模型中发现 XBP1 在海马中的定向表达可以恢复认知缺陷, 并依赖于 Kalirin-7 通路的激活, 而该通路位于 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 激活的下游^[19],

与突触可塑性有关,并且在AD患者和动物模型中会受到损害^[20]。这些发现都表明,在IRE1途径中,IRE1-XBP1s信号通路通过调节ADAM10的表达来调节脑内A β 含量及其神经毒性,参与突触可塑性,在AD病理中发挥关键作用。

1.2 PERK途径

蛋白激酶RNA样内质网激酶(PERK),是唯一驻留在ER内的丝氨酸或苏氨酸激酶,在ER腔内具有应激感应域^[21]。与IRE1相似,在内质网应激下,Bip从PERK的管腔结构域解离,从而激活PERK的寡聚和胞质激酶结构域中的自磷酸化^[9]。然后,PERK使丝氨酸51处的真核翻译起始因子2(eIF2 α)的 α 亚基磷酸化,从而抑制蛋白质翻译^[22]。在应激条件下,减弱翻译对降低内质网的压力至关重要,能在短期内促进细胞存活^[23]。尽管eIF2 α 磷酸化抑制了整体蛋白质的合成并促进了内质网对错误折叠蛋白的降解,但其诱导激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)的翻译^[24]。ATF4的5'非翻译区(5'-UTR)具有两个短的上游开放阅读框(upstream open reading frame, uORF),可防止ATF4在未应激细胞中翻译^[25]。然而,eIF2 α 磷酸化诱导抑制性uORF的核糖体旁路,导致ATF4的ORF翻译增加。ATF4可上调编码C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的表达,从而调控其靶基因转录,其中包括生长停滞和DNA损伤诱导蛋白34(growth arrest and DNA damage-inducible protein 34, GADD34)的表达^[26]。作为一种负反馈机制,GADD34与蛋白质磷酸酶1(PP1)结合并促进eIF2 α 的去磷酸化,从而在压力降低时恢复蛋白质合成^[27]。当内质网应激未得到缓解时,CHOP通过编码死亡受体5(death receptor 5, DR5)和Bim的基因诱导细胞凋亡^[28]。DR5通过募集衔接子蛋白FADD来诱导外源性凋亡途径,激活caspase-8。同时,促凋亡蛋白Bim激活Bax和Bak并诱导线粒体膜透化以释放细胞色素c。研究发现,APP/PS1(APP^{swe}/PS1^{dE9})转基因小鼠和经脑室注射A β 寡聚物的小鼠中,PERK介导的磷酸化的eIF2 α 导致突触损伤和记忆障碍。而条件性PERK缺失可防止APP/PS1转基因小鼠海马eIF2 α 磷酸化,改善小鼠在水迷宫及Y迷宫中表现出的记忆障碍,也可阻止5XFAD小鼠(8~9月龄)晚期BACE1升高,从而抑制A β 的生成。因此,PERK介导的信号途径也参与AD病理的发展。

1.3 ATF6途径

ATF6是一种II型ER跨膜蛋白,在细胞质中包含bZIP结构域,在ER腔内包含应激感应结构域。当内质网处于非应激状态时,由于Bip对谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的抑制作用,ATF6和Bip形成稳定的复合物并停留在ER上^[29]。在内质网应激条件下,ATF6与Bip解离,然后ATF6被转运至高尔基体,并在高尔基体内被两个局部蛋白酶水解酶site-1(S1P)和site-2(S2P)水解,形成p50ATF6(50 kDa)的活化形式。与XBP1s一样,活化后的ATF6是一种活跃的转录因子,指导蛋白质折叠相关基因的表达和ERAD^[30]。活化的ATF6 N-端切割段可转移到核内促进含内质网压力相应元件(ERSE)的转录因子(如XBPI)及UPR靶分子(如Bip)等基因转录。有研究发现,ATF6位点介导的基因转录可能完全依赖于IRE1剪接系统,XBP1比ATF6有更高的ATF6位点亲和力,ATF6在核因子NF- κ B存在时对ERSE有更高的亲和力。有证据表明,IRE1 α -XBP1和ATF6通路紧密相连。XBP1的表达部分受ATF6调控。此外,IRE1 α -XBP1和ATF6途径调节一组相似基因的转录诱导,其特征是在其启动子区域中存在特定的顺式作用元件^[31]。尽管有证据支持IRE1 α -XBP1和ATF6通路参与AD,但它们在疾病中的特定作用仍然需要进一步的研究来证明。

内质网应激条件下,UPR的每个分支都可以增加促炎介质的产生和释放,这三个途径激活核转录因子NF- κ B,并进一步促进细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6的表达,进而激活中枢神经系统中的小胶质细胞和星型胶质细胞^[32]。

2 AD与胶质细胞介导的神经炎症

中枢神经系统(CNS)的炎症主要由激活的小胶质细胞及星型胶质细胞介导,是AD的标志性诊断特征。一方面,激活的小胶质细胞释放支持神经元细胞存活的多种神经营养因子^[33];另一方面,活化的小胶质细胞释放促炎细胞因子如白介素-1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等分子间接激活星型胶质细胞,随后引起神经炎症,最终可能导致神经元细胞死亡和突触功能障碍,从而加剧AD病理^[34]。反过来,这可能会进一步激活NF- κ B通路。除了中枢神经系统的胶质细胞(星型胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞)之外,周围神经系统中的胶质细胞包括施万细

胞也参与神经炎症的发生^[35]。因此, 阐明神经胶质细胞活化和失活的调节机制可以为治疗AD提供潜在的治疗策略。

2.1 小胶质细胞与AD

小胶质细胞是胚胎造血起源的中枢神经系统常驻髓细胞, 能够在大脑中寻找病原体, 并支持中枢神经系统的稳态和可塑性。正常情况下, 小胶质细胞能够感知所谓的危险信号, 如AD中的蛋白质聚集, 并通过采用一系列的形态学和功能属性来对神经元健康的变化作出反应, 这种细胞被称为“反应性”或“启动性”细胞。在生理条件下, 小鼠大脑中一半的小胶质细胞可能存活于动物的整个生命周期^[36], 这说明炎症条件与迟发性AD有关。越来越多的证据支持炎症反应在AD病理中发挥关键作用, 神经炎症和炎症介质的释放越来越成为AD的病理特征^[37]。事实上, 小胶质细胞某种程度的激活有助于清除淀粉样蛋白。在AD发病过程中, 由于A β 等致病因子的刺激, 小胶质细胞被激活, 释放促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-1 α 、IL-6、IL-4、IL-10、IL-13和转化生长因子TGF- β 1、一氧化氮等来清除并吞噬A β 。在AD中观察到, 可溶性A β 的寡聚物和A β 纤维可以结合小胶质细胞表达的各种受体, 包括CD14、CD36、CD47、6 α β 1整合素、A类清道夫受体、晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)和toll样受体(toll-like receptors, TLRs)^[38]。例如, A β 与CD36或TLR4结合后, 会在体外产生炎症细胞因子和趋化因子。在AD动物模型或在AD患者的脑脊液中均可检测到白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-12和IL-23以及肿瘤坏死因子(TNF)等炎症标志物的上调。同时, 炎症刺激又会诱发小胶质细胞过度激活, 引起异常反应。研究发现, 在APP^{swe}/PS1L166P小鼠的整个淀粉样蛋白病理学过程中, 小胶质细胞数量增加了三倍^[39]; 并且临床相关的炎症性疾病如严重抑郁症、创伤性脑损伤、牙周炎、感染以及代谢紊乱等也与AD发病率的增加相关。因此, AD的炎症成分是一个有价值的治疗靶点。在转基因AD小鼠模型的研究中, 积聚的A β 通过诱导CD40与CD40L的相互作用激活小胶质细胞, 使其释放TNF^[35]。除了在与不同的小胶质细胞受体结合时产生炎症介质外, 在体外, 小胶质细胞也可以通过受体介导的吞噬和降解作用清除A β ^[40]。A β 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor

protein, APP)在不同的位点被PS1和PS2切割产生的。在健康大脑中, A β 是可溶性的, 并且其半衰期很短, 能够被特定酶或小胶质细胞吞噬而降解。而在AD患者中, A β ₁₋₄₂是不溶性的, 并在细胞外环境中积累形成A β 斑块沉积, 进而触发tau蛋白的积累, 导致神经元中神经纤维缠结的形成^[41], 最终导致突触丢失、神经元死亡和神经递质信号失调。研究发现, 在小鼠小胶质细胞系中, 不可溶性的A β 能够以吞噬依赖的方式诱导NLRP3炎性小体活化。被吞噬的A β 积累在溶酶体中, 引起溶酶体失衡并破裂, 随后, 组织蛋白酶B被释放到胞质^[42], 大量的组织蛋白酶B存在于在A β 斑块组织中, 而抑制蛋白酶B能够改善AD病理^[43]。由A β 内化引起的溶酶体破坏使得NLRP3激活, 凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CRAD, ASC)形成、caspase-1活化和IL-1 β 分泌。研究表明, 与APP/PS1小鼠相比, 敲除NLRP3的APP/PS1小鼠大脑中, A β 斑块的量减少, IL-1 β 的总水平降低, caspase-1并未活化, 记忆功能明显改善, 因此, NLRP3基因的缺失抑制AD病理进程。此外, 响应NLRP3激活形成的ASC斑点由小胶质细胞分泌, 并与A β 结合使其寡聚化, 促进它们在大脑不同区域的传播。ASC基因敲除、抗体靶向或ASC中pyrin结构域的突变均能够减少A β 积累并改善AD模型小鼠的认知功能^[37,44]。除了淀粉样斑块外, 由于tau蛋白的积累, AD患者的大脑中也可观察到神经纤维缠结^[45]。类似于A β 斑块, tau蛋白也能够激活小胶质细胞中的NLRP3炎性小体, 诱导ASC分泌, 加剧Tau寡聚化^[46], 在这些因素的单独或共同作用下, AD病理过程受到影响。

2.2 星形胶质细胞与AD

星形胶质细胞是大脑和脊髓中最丰富的胶质细胞类型, 其数量是神经元的四倍多。星形胶质细胞负责维持神经元的营养、突触传递和信息处理的神经回路功能、支持内皮细胞形成血脑屏障(BBB)、为神经组织提供营养、维持细胞外离子平衡, 以Ca²⁺依赖的方式释放递质(称为胶质递质), 并在创伤后大脑和脊髓的修复和瘢痕形成过程中发挥作用^[47]。AD最显著的病理特征是A β 的沉积和老年斑的形成。在细胞外空间中, A β 的积累取决于其产生和清除之间的平衡。而星形胶质细胞在A β 的清除和降解过程中扮演重要角色, 从脑实质穿过血脑屏障进入血管周围空间, 或通过酶被降解^[48]。血脑屏障是一种分裂

屏障, 在物质的极性和分子大小的基础上阻碍某些分子进入脑实质。血脑屏障的主要细胞成分包括毛细血管内皮细胞、血管周细胞和星形胶质细胞端足。维持星形胶质细胞的正常生理功能将在转运 $A\beta$ 穿过血脑屏障进入循环中发挥关键作用, 该转运主要由内皮细胞中的晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)介导, 因为RAGE作为一种重要的转运蛋白, 通过调节 $A\beta$ 循环进入大脑, 而脑源性 $A\beta$ 通过血脑屏障进入循环是通过LRP1实现的^[49]。另外, 反应性星形胶质细胞可能促进了 β 分泌酶和 γ 分泌酶的活性, 从而导致了 $A\beta$ 的过量产生。众所周知, $A\beta$ 是由淀粉样蛋白前体蛋白(APP)分裂产生的。最近的研究表明, 在Tg-ArcSwe小鼠AD模型中, $A\beta$ 区域中星形胶质细胞内的水通道蛋白4(AQP4)显著上调^[50], 提示星形胶质细胞AQP4参与了 $A\beta$ 的生成和沉积。与小胶质细胞一样, 反应性星形胶质细胞在对各种损伤作出反应时, 产生促炎性和细胞毒性介质。受损的星形胶质细胞能量传递也会诱发神经细胞氧化应激和神经炎症, 而这两个因素是导致 $A\beta$ 病理的原因。星形细胞功能障碍会诱发 $A\beta$ 的积聚, 而 $A\beta$ 病理反过来会触发星形细胞激活或星形细胞功能障碍。因此, 在 $A\beta$ 病理和星形细胞发病机制之间存在着一个恶性循环。在 $A\beta$ 斑块相关的星形胶质细胞增生之前, 星形胶质细胞发生萎缩(斑块周围的星形胶质细胞表现为肥大), 最终导致谷氨酰胺传递不足, 并可能导致认知功能障碍^[51]。大量的研究结果证实了星形细胞发病机制在神经认知障碍中的作用。星形细胞功能障碍会破坏神经元的正常生活环境, 而神经元在维持认知功能中起着至关重要的作用^[52]。由于突触传递和信息处理的失败, 星形细胞功能障碍会导致与认知功能密切相关的神经回路的丢失^[53]。星形胶质细胞的代谢功能障碍可能是认知障碍的起始因素。除了星形细胞功能障碍导致 $A\beta$ 穿越血脑屏障转运失败的直接因素外, 星形细胞功能障碍还可能间接导致其他与脑组织疏通失败有关的途径, 如间质游离引流异常和小胶质细胞吞噬功能失败。星形细胞功能障碍可能导致神经信息和氧化应激的发生; 然后, 神经信息和氧化应激共同导致间质水引流异常和小胶质细胞吞噬功能失效, 最终导致 $A\beta$ 清除失败。因此, AD的发病机制可能导致星形胶质细胞功能的改变, 这可能被认为是神经炎症反应的一个组成部分。

2.3 少突胶质细胞与AD

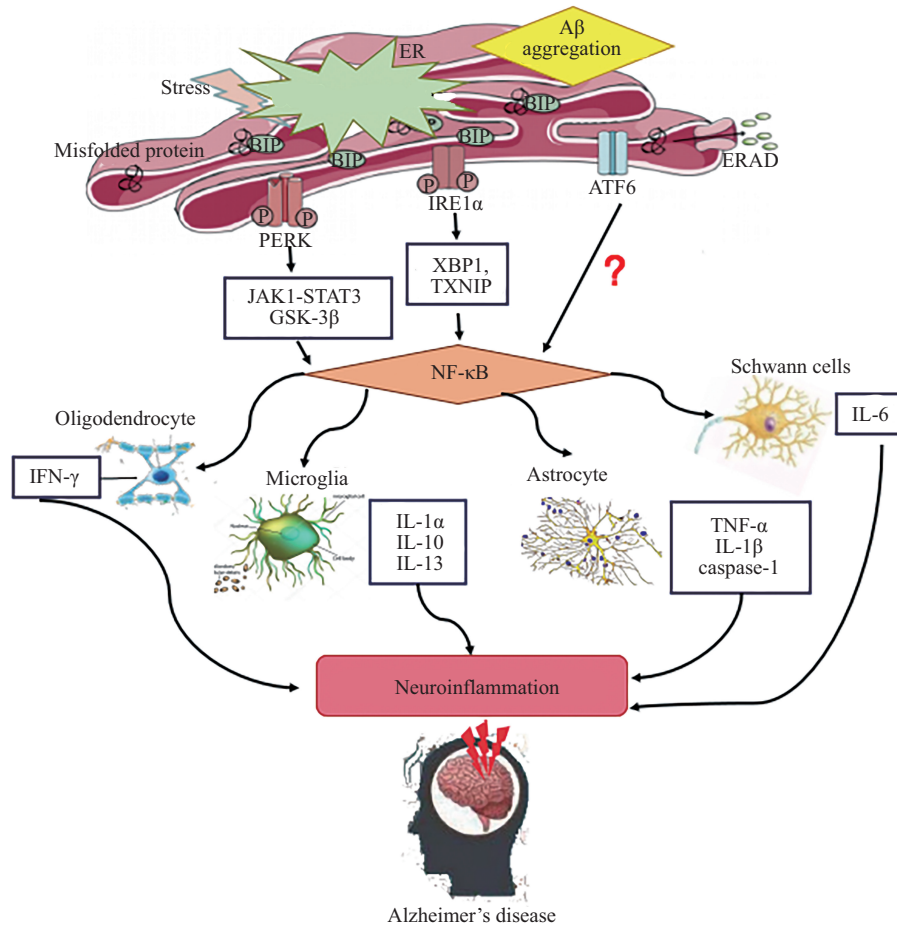
少突胶质细胞是负责为CNS中轴突产生髓鞘的细胞, 负责维持和支持神经系统细胞, 表达CNS中主要的神经递质谷氨酸和GABA^[54], 因此对蛋白质的错误折叠和分泌紊乱高度敏感。AD病理中, 少突胶质细胞被 $A\beta$ 或NFTs破坏。因此, 在AD的大脑中已经检测到髓鞘损伤, 随后引起 $A\beta$ 增加, 脑损伤, 脱髓鞘和反应性小胶质细胞增生。研究发现, 3XTg-AD小鼠的整体髓鞘化模式和少突胶质细胞状态在淀粉样蛋白和tau病理出现之前已经受损^[55]。此外, 经 $A\beta_{1-42}$ 诱导的小鼠少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)中caspase-3表达增加。这说明OPCs修复受损而导致髓鞘破裂可能是AD病理的起始步骤^[56]。然而, 尽管 $A\beta$ 介导的少突胶质细胞和髓磷脂功能障碍可能是由神经炎症、氧化应激或凋亡引起的, 但有关AD中导致少突胶质细胞和髓磷脂破坏的确切机制尚未有定论。在此情况下, 阐明这些具体的机制有助于更好地预防和治疗AD。

2.4 雪旺细胞与AD

雪旺细胞属于周围神经系统中的胶质细胞, 在整个发育过程中与轴突密切接触。雪旺细胞产生绝缘髓鞘, 并为它们包裹的神经元提供重要的营养支持^[57]。在AD大脑中检测到的髓鞘损伤已经证明雪旺细胞与AD病理的密切关联^[58]。研究发现, 在雪旺细胞中高度表达的睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)通过激活信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和诱导感觉神经元中的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)介导神经炎症反应。CNTF缺乏可减轻背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)和脊髓中的神经炎症, 并减轻受伤后的疼痛^[59]。因此推测雪旺细胞可能参与AD中的炎症反应。

3 内质网应激与神经炎症的关系

ER应激诱导的炎症反应与AD的发病机制密切相关(图1)。已经发现, 星形胶质细胞、小胶质细胞、周细胞、内皮细胞、雪旺细胞等其他神经胶质细胞的继发性损伤反应会加剧 $A\beta$ 生成, 且破坏内质网稳态^[60]。一方面, 中枢神经系统(CNS)的胶质细胞介导的NF- κ B信号转导可以增强BACE1的表达, 从而增加淀粉样蛋白的生成, 形成一种与AD有关的慢性前馈循环机制。另一方面, 活化的IRE1可与传感器



阿尔茨海默病中,异常积聚的 $A\beta$ 导致内质网压力增大,激活UPR反应,并通过PERK调控JAK1-STAT3和GSK-3 β ,及IRE1 α 调控XBP1和TXNIP激活NF- κ B途径,从而诱导中枢胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞)及周围胶质细胞(雪旺细胞)分泌产生炎症因子(如TNF- α 、L-1 β 、caspase-1、IL-6、IL-1 α 、IL-10、IL-13和IFN- γ)等触发神经炎症反应,加剧AD病理。

In Alzheimer's disease, abnormal accumulation of $A\beta$ leads to increased endoplasmic reticulum pressure, activation of UPR response and activation of NF- κ B pathway by PERK-regulated JAK1-STAT3 and GSK-3 β , and IRE1 α -mediated XBP1 and TXNIP, which induces central glia (astrocytes, microglia and oligodendrocytes) and peripheral glia (Schwann cells) secreting inflammatory factors (such as TNF- α , L-1 β , caspase-1, IL-6, IL-1 α , IL-10, IL-13 and IFN- γ) and triggering neuroinflammatory responses to aggravate AD pathology.

图1 内质网应激偶联胶质细胞介导神经炎症反应参与阿尔茨海默病的病理机制

Fig.1 The pathological mechanism of ER stress coupled with glial cell-mediated neuroinflammatory response involved in Alzheimer's disease

蛋白TNF受体相关因子2(TRAF2)结合并招募I κ B激酶(IKK)复合体。这个信号通路中结合了多种途径并通过磷酸化I κ B激活NF- κ B, NF- κ B通常不活跃,局限于细胞质中,而磷酸化的I κ B容易发生泛素化降解,离开NF- κ B,游离到核内,并驱动炎症基因的表达^[61-62],反过来激活胶质细胞,形成恶性循环。

研究发现,携带IRE1突变的AD小鼠的海马星形胶质细胞增生明显减少,而5XFAD小鼠的IRE1核糖核酸酶结构域出现缺失,这表明其核糖核酸酶结构域的剪切子-XBP1s可能直接或间接推动炎症在AD中发展^[63]。此外,在AD小鼠海马中,星形胶质细胞中激活的PERK通过JAK1-STAT3途径增加IL-6的

表达而产生炎症^[64],也可以直接使糖原合成酶激酶(GSK-3 β)磷酸化,这种酶不仅可以调节炎症通路,包括NF- κ B,而且与AD病理相关,作为主要的tau激酶之一,能够影响 $A\beta$ 合成和功能。这些研究结果说明,内质网应激通过IRE1和PERK介导的UPR信号通路影响星型胶质细胞功能来诱导神经炎症的发生,加剧AD病理。

实验证明,小胶质细胞中的硫氧还原蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)同时也在神经元中表达,过度激活的IRE1 α 能够增加TXNIP mRNA的稳定性,并有助于激活AD海马中的NLRP3炎症级联反应^[65]。更进一步的动物实验发现,

APP/PS1转基因小鼠脑中, TXNIP的阳性染色信号增加, 在蛋白和转录水平上高表达且与AD海马的病理标志物如A β 和NFTs密切相关^[66]。具体来说, ERS相关标志物Bip、eIf2 α 和CHOP以及NLRP3炎症小体激活的效应分子如ASC、活化的caspase-1和IL-1 β 在AD海马中表达上调。这说明小胶质细胞中与IRE1 α 相关的TXNIP可能是将内质网应激与神经炎症联系起来的关键分子, 并且TXNIP可能是减轻AD发病机制中神经炎症进展的治疗靶点。

研究发现, 在PERK功能丧失的AD突变小鼠中, γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的过度表达导致动物存活率降低, 少突胶质细胞死亡, CNS髓鞘形成不足^[67]。而由于IFN- γ 能够通过靶向少突胶质细胞而导致免疫介导的脱髓鞘疾病, 因此, 我们认为, PERK功能异常可能通过调节IFN- γ 表达进而参与神经炎症诱导的脱髓鞘疾病。此外, XBP1的缺失导致小鼠少突胶质细胞(OL)祖细胞中的ATF4/CHOP信号通路失活, 破坏ER稳态^[68]。然而, 关于少突胶质细胞与内质网应激及神经炎症参与AD病理的机制仍需进一步研究。

4 总结

综上所述, 内质网应激和胶质细胞介导的神经炎症共同参与了AD病理。异常积聚的A β 导致内质网压力增大, 激活UPR反应。其中的IRE1-XBP1s信号通路通过损害星型胶质细胞功能来激活炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 、caspase-1等诱导神经炎症的发生, IRE1 α 也可通过增加小胶质细胞中的TXNIP在mRNA水平的稳定性来激活NLRP3炎症级联反应; PERK可通过JAK1-STAT3和GSK-3 β 途径增加星型胶质细胞中的IL-6表达而影响A β 合成, PERK功能紊乱也会通过调节IFN的表达影响少突胶质细胞参与的神经免疫疾病。同时, 周围神经系统中的雪旺细胞也会分泌IL-6等炎症因子来触发神经炎症反应, 加剧AD病理, 但其与ERS的具体关系仍需进一步研究。总之, 这些发现都提示, 在AD中, ERS与胶质细胞介导的炎症反应密切联系(图1)。因此, 如果能够有效控制功能失调的UPR, 从而打破内质网应激-炎症循环, 使胶质细胞功能发挥正常, 就可以针对AD的炎症成分开发新的药理学方法, 从而为临床患者带来福音。

参考文献 (References)

[1] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease [J].

Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70.

[2] HODSON R. Alzheimer's disease [J]. Nature, 2018, 559(7715): S1.

[3] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. ER stress activates immunosuppressive network: implications for aging and Alzheimer's disease [J]. J Mol Med, 2020, 98(5): 633-50.

[4] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, HAZARI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 927-47.

[5] ULLAND T K, SONG W M, HUANG S C, et al. TREM2 maintains microglial metabolic fitness in Alzheimer's disease [J]. Cell, 2017, 170(4): 649-63, e13.

[6] MISHRA P K K, MAHAWAR M. PIMT-mediated protein repair: mechanism and implications [J]. Biochemistry, 2019, 84(5): 453-63.

[7] WANG S, WANG L, QIN X, et al. ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-prompted cardiac anomalies through cGAS-STING-TBK1-mediated regulation of mitophagy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 119.

[8] ZHAO N, CAO J, XU L, et al. Pharmacological targeting of MYC-regulated IRE1/XBP1 pathway suppresses MYC-driven breast cancer [J]. J Clin Invest, 2018, 128(4): 1283-99.

[9] DURAN-ANIOTZ C, CORNEJO V H, ESPINOZA S, et al. IRE1 signaling exacerbates Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Acta Neuropathol, 2017, 134(3): 489-506.

[10] GRANDJEAN J M D, MADHAVAN A, CECH L, et al. Pharmacologic IRE1/XBP1s activation confers targeted ER proteostasis reprogramming [J]. 2020, 16(10): 1052-61.

[11] CUBILLOS-RUIZ J R, BETTIGOLE S E, GLIMCHER L H. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer [J]. Cell, 2017, 168(4): 692-706.

[12] TESKE B F, WEK S A, BUNPO P, et al. The eIF2 kinase PERK and the integrated stress response facilitate activation of ATF6 during endoplasmic reticulum stress [J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(22): 4390-405.

[13] SPANGENBERG E, SEVERSON P L, HOHSFIELD L A, et al. Sustained microglial depletion with CSF1R inhibitor impairs parenchymal plaque development in an Alzheimer's disease model [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3758.

[14] LOI M, RAIMONDI A, MORONE D, et al. ESCRT-III-driven piecemeal micro-ER-phagy remodels the ER during recovery from ER stress [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5058.

[15] GAMBARDELLA G, STAIANO L. GADD34 is a modulator of autophagy during starvation [J]. Sci Adv, 2020, doi: 10.1126/sciadv.abb0205.

[16] PARBO P, MADSEN L S, ISMAIL R, et al. Low plasma neurofilament light levels associated with raised cortical microglial activation suggest inflammation acts to protect prodromal Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 3.

[17] MENG H, GONZALES N M, LONARD D M, et al. XBP1 links the 12-hour clock to NAFLD and regulation of membrane fluidity and lipid homeostasis [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6215.

[18] CISCHE M, DUPLAN E, LORIVEL T, et al. The transcription factor XBP1s restores hippocampal synaptic plasticity and memory by control of the Kalirin-7 pathway in Alzheimer model [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(11): 1562-75.

- [19] ZHU B, JIANG L, HUANG T, et al. ER-associated degradation regulates Alzheimer's amyloid pathology and memory function by modulating γ -secretase activity [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1472.
- [20] BRUCH J, XU H, ROSLER T W, et al. PERK activation mitigates tau pathology *in vitro* and *in vivo* [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(3): 371-84.
- [21] VÖLGYI K, BADICS K, SIALANA F J, et al. Early presymptomatic changes in the proteome of mitochondria-associated membrane in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(10): 7839-57.
- [22] XIANG C, WANG Y, ZHANG H, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disease [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(1): 1-26.
- [23] BUCHANAN H, MACKAY M, PALMER K, et al. Synaptic loss, ER stress and neuro-inflammation emerge late in the lateral temporal cortex and associate with progressive tau pathology in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8): 3258-72.
- [24] MORADI MAJD R, MAYELI M. Pathogenesis and promising therapeutics of Alzheimer disease through eIF2 α pathway and correspondent kinases [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(8): 1241-50.
- [25] TANG X, SUN L, WANG G, et al. RUNX1: a regulator of NF- κ B signaling in pulmonary diseases [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19(2): 172-8.
- [26] WANG D, ZHANG J, JIANG W, et al. The role of NLRP3-CASP1 in inflammasome-mediated neuroinflammation and autophagy dysfunction in manganese-induced, hippocampal-dependent impairment of learning and memory ability [J]. *Autophagy*, 2017, 13(5): 914-27.
- [27] CHEN S, HENDERSON A, PETRIELLO M C, et al. Trimethylamine N-oxide binds and activates PERK to promote metabolic dysfunction [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(6): 1141-51, e5.
- [28] EGGERT S, THOMAS C, KINS S, et al. Trafficking in Alzheimer's disease: modulation of APP transport and processing by the transmembrane proteins LRP1, sorLA, sorCS1c, sortilin, and calyntenin [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 5809-29.
- [29] LEONARD A, GROSE V, PATON A W, et al. Selective inactivation of intracellular BiP/GRP78 attenuates endothelial inflammation and permeability in acute lung injury [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2096.
- [30] ZHOU Y, LI Y, ZHOU B, et al. Inflammation and apoptosis: dual mediator role for toll-like receptor 4 in the development of necrotizing enterocolitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(1): 44-56.
- [31] RADFORD H, MORENO J A, VERITY N, et al. PERK inhibition prevents tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of frontotemporal dementia [J]. *Acta Neuropathologica*, 2015, 130(5): 633-42.
- [32] ZHANG H, YU P, ZHONG S, et al. Gliocyte and synapse analyses in cerebral ganglia of the Chinese mitten crab, *Eriocheir sinensis*: ultrastructural study [J]. *Eur J Histochem*, 2016, 60(3): 2655.
- [33] FAKHOURY M. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: implications for therapy [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 508-18.
- [34] CAI Z, WAN C Q, LIU Z. Astrocyte and Alzheimer's disease [J]. *J Neurol*, 2017, 264(10): 2068-74.
- [35] TAN J, TOWN T, CRAWFORD F, et al. Role of CD40 ligand in amyloidosis in transgenic Alzheimer's mice [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(12): 1288-93.
- [36] ZETTERBERG H, BURNHAM S C. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 26.
- [37] GIRIDHARAN V V, COLLODEL A, GENEROSO J S, et al. Neuroinflammation trajectories precede cognitive impairment after experimental meningitis-evidence from an *in vivo* PET study [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 5.
- [38] WANG X, LIU D, HUANG H Z, et al. A novel microRNA-124/PTPN1 signal pathway mediates synaptic and memory deficits in Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(5): 395-405.
- [39] JABER V R, ZHAO Y, SHARFMAN N M, et al. Addressing Alzheimer's disease(AD) neuropathology using anti-microRNA(AM) strategies [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(12): 8101-8.
- [40] SINGH A, RAJ P, SINGH A, et al. Metal-organocatalyst for detoxification of phosphorothioate pesticides: demonstration of acetylcholine esterase activity [J]. *Inorg Chem*, 2019, 58(15): 9773-84.
- [41] RAZALI N N M, NG C T, FONG L Y. Cardiovascular protective effects of *Centella asiatica* and its triterpenes: a review [J]. *Planta Med*, 2019, 85(16): 1203-15.
- [42] PUTTARAK P, DILOKTHORNSAKUL P, SAOKAEW S. Effects of *Centella asiatica*(L.) Urb. on cognitive function and mood related outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10646.
- [43] ROGERS C, ERKES D A, NARDONE A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1689.
- [44] KATZMARSKI N, ZIEGLER-WALDKIRCH S, SCHEFFLER N, et al. A β oligomers trigger and accelerate A β seeding [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(1): 36-45.
- [45] MAITI P, PLEMMONS A, DUNBAR G L. Combination treatment of berberine and solid lipid curcumin particles increased cell death and inhibited PI3K/Akt/mTOR pathway of human cultured glioblastoma cells more effectively than did individual treatments [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225660.
- [46] TAM A B, ROBERTS L S, CHANDRA V, et al. The UPR activator ATF6 responds to proteotoxic and lipotoxic stress by distinct mechanisms [J]. *Dev Cell*, 2018, 46(3): 327-43 e7.
- [47] CHEN V C, HSIEH Y H, CHEN L J, et al. Escitalopram oxalate induces apoptosis in U-87MG cells and autophagy in GBM8401 cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 1167-78.
- [48] FOTUHI S N, KHALAJ-KONDORI M. Long non-coding RNA BACE1-AS may serve as an Alzheimer's disease blood-based biomarker [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(3): 351-9.
- [49] CHOI I, ZHANG Y, SEEOBIN S P. Microglia clear neuron-released α -synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1386.
- [50] AITHAL M G S, RAJESWARI N. Bacoside a induced Sub-G0 arrest and early apoptosis in human glioblastoma cell line U-87 MG through notch signaling pathway [J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2019, 7(1): 25-32.
- [51] ZHOU Y, WANG S, ZHAO J, et al. Asiaticoside attenuates

- neonatal hypoxic-ischemic brain damage through inhibiting TLR4/NF- κ B/STAT3 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(10): 641.
- [52] GUPTA S, BHATT P, CHATURVEDI P. Determination and quantification of asiaticoside in endophytic fungus from *Centella asiatica*(L.)Urban [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2018, 34(8): 111.
- [53] EFTEKHARZADEH M, SIMORGH S, DOSHMANZIARI M, et al. Human adipose-derived stem cells reduce receptor-interacting protein 1, receptor-interacting protein 3, and mixed lineage kinase domain-like pseudokinase as necroptotic markers in rat model of Alzheimer's disease [J]. *Indian J Pharmacol*, 2020, 52(5): 392-401.
- [54] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-7.
- [55] HABERMACHER C, ANGULO M C. Glutamate versus GABA in neuron-oligodendroglia communication [J]. *Glia*, 2019, 67(11): 2092-106.
- [56] XU W F, ZHANG Q, DING C J, et al. Gasdermin E-derived caspase-3 inhibitors effectively protect mice from acute hepatic failure [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 68-76.
- [57] BRAY E R, CHÉRET J, YOSIPOVITCH G, et al. Schwann cells as underestimated, major players in human skin physiology and pathology [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(1): 93-101.
- [58] MONJE P V. The properties of human Schwann cells: lessons from *in vitro* culture and transplantation studies [J]. *Glia*, 2020, 68(4): 797-810.
- [59] CHANG E H, MO W M, DOO H M, et al. Aminosalicic acid reduces ER stress and Schwann cell death induced by MPZ mutations [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 125-34.
- [60] ROTHMAN S M, TANIS K Q, GANDHI P, et al. Human Alzheimer's disease gene expression signatures and immune profile in APP mouse models: a discrete transcriptomic view of A β plaque pathology [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 256.
- [61] CHEN Z, ZHONG C. Oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 271-81.
- [62] CHOI J H, MOON C M. *Lactobacillus paracasei*-derived extracellular vesicles attenuate the intestinal inflammatory response by augmenting the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(3): 423-37.
- [63] LYNCH D R, FARMER J, HAUSER L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(1): 15-26.
- [64] MEARES G P, LIU Y, RAJBHANDARI R, et al. PERK-dependent activation of JAK1 and STAT3 contributes to endoplasmic reticulum stress-induced inflammation [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(20): 3911-25.
- [65] MATHYS H, DAVILA-VELDERRAIN J, PENG Z, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 332-7.
- [66] ARRANZ A M, DE STROOPER B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 406-14.
- [67] YEUNG M S Y, DJELLOUL M, STEINER E, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis [J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 538-42.
- [68] LI P, YANG S, HU D, et al. Enterovirus 71 VP1 promotes mouse Schwann cell autophagy via ER stress-mediated PMP22 upregulation [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 759-67.