

阿尔茨海默病与神经炎症: TNF- α 的调控作用

陈梓润¹ 朱骏哲¹ 钱景康¹ 张立涵¹ 潘煦一¹ 苗雪萌² 黄智慧^{1,3*} 许海云^{1*}

(¹温州医科大学精神医学学院, 温州 325035; ²厦门大学医学院, 厦门 361000; ³杭州师范大学医学院, 杭州 311121)

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病, 其相关病变包括淀粉样蛋白 β 在脑内沉积形成老年斑、过度磷酸化的Tau蛋白在神经细胞内聚集形成的神经原纤维缠结、轴突变性等。越来越多的证据表明, AD的发病机制并不局限于神经元, 也与脑组织的神经胶质细胞密切相关。神经胶质细胞中的小胶质细胞和星型胶质细胞在神经炎症过程中发挥多方面的作用, 因此影响AD病理变化的发生、发展和转归。小胶质细胞和星型胶质细胞在神经炎症过程中分泌众多细胞因子和趋化因子, 其中TNF- α 可特异性结合细胞表面受体TNF-R1和TNF-R2, 激活NF- κ B、JNK(c-Jun)等信号通路, 促进更多炎症细胞因子的表达, 参与炎症诱导、细胞凋亡、APP和Tau蛋白的生成等病理过程。该文拟对神经胶质细胞及TNF- α 调控神经炎症在阿尔茨海默病中的作用及机制进行综述。

关键词 阿尔茨海默病; 神经炎症; TNF- α ; 信号通路

Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: the Regulatory Effects of TNF- α

CHEN Zirun¹, ZHU Junzhe¹, QIAN Jingkang¹, ZHANG Lihan¹, PAN Xuyi¹,

MIAO Xuemeng², HUANG Zhihui^{1,3*}, XU Haiyun^{1*}

(¹School of Mental Health, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; ²School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361000, China; ³School of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China)

Abstract AD (Alzheimer's disease) is a neurodegenerative disease, its pathogenesis involves amyloid β deposition leading to senile plaques in the brain, overphosphorylated Tau protein accumulates in nerve cells to form neurofibrillary tangles, axonal degeneration, etc. There is growing evidence, however, showing the pathogenesis of AD is not limited to neurons, but is also closely related to glial cells in brain tissue. Indeed, microglia and astrocytes play multiple roles in the neuroinflammatory process thus influencing the onset, development, and outcome of AD. Microglia and astrocytes secrete many cytokines and chemokines in the process of neuroinflammation, among which TNF- α specifically binds to the cell surface receptors TNF-R1 and TNF-R2, followed by the activation of NF- κ B, JNK (c-Jun) and other signaling pathways promoting the expression of more inflammatory cytokines, what's more, impacting multiple pathological processes such as inflammation induction, apoptosis, APP and Tau protein production. This paper aims to review the role and mechanism of glial cells and TNF- α in regulating neuroinflammation in AD.

Keywords Alzheimer's disease; neuroinflammation; TNF- α ; signaling pathway

收稿日期: 2023-04-01 接受日期: 2023-05-23

国家级大学生创新创业训练计划(批准号: 202210343035)和浙江省人才新苗计划(批准号: 2020R413077)资助的课题

*通讯作者。Tel: 15968715765, E-mail: mxmxuemeng@163.com; Tel: 13706664346, E-mail: huang0069@hznu.edu.cn; Tel: 15913945576, E-mail: hyxu@stu.edu.cn

Received: April 1, 2023 Accepted: May 23, 2023

This work was supported by the National College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program (Grant No.202210343035) and Zhejiang Students Technology and Innovation Program (Grant No.2020R413077)

*Corresponding authors. Tel: +86-15968715765, E-mail: mxmxuemeng@163.com; Tel: +86-13706664346, E-mail: huang0069@hznu.edu.cn; Tel: +86-15913945576, E-mail: hyxu@stu.edu.cn

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是发生于老年和老年前期, 以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变。临床上表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间能力损害、抽象思维和计算力损害、人格和行为改变等。组织病理学上的典型改变为 β 淀粉样物质在神经细胞外沉积形成的神经炎性斑 (neurotic plaques, NP)、过度磷酸化的 Tau 蛋白在神经细胞内聚集形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT)、神经元缺失和胶质细胞增生。AD 的病因尚不明确, 主要的危险因素包括衰老和遗传等。早发性 AD (early-onset AD, EOAD) 是一种常染色体显性遗传疾病, 约占所有病例的 1%~2%, 涉及淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、早老素 1 (*presenilin-1*) 或早老素 2 (*presenilin-2*) 的基因突变。迟发性 AD (late-onset AD, LOAD) 的最大危险因素是衰老, 其次是载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *ApoE*) 基因突变、AD 家族史、胰岛素抵抗、糖尿病、高血压、脑血管和心血管疾病、癫痫、不良饮食、头部损伤和压力等^[1]。在中国, 60 岁以上老年人 AD 的发病率为 3.9%^[2], 在欧美国家, 每年有超过 500 万的老年人患此病^[3]。由于 AD 病程长且没有特效的治疗药物, 病人无法得到有效医治, 严重影响病人的生活质量, 并增加家庭和社会的照护工作和经济负担。

AD 的神经病理学标志包括 β 淀粉样蛋白 (amyloid, A)、磷酸化 Tau 蛋白 (phosphorylated tau, T) 和神经退行性变 (neurodegeneration, N), 此即所谓的 ATN 框架^[4]。ATN 框架为 AD 分期前诊断奠定基础, 并能有效支持未来进一步对轻度认知障碍的个性化风险分析^[5]。较小的老年斑可能干扰神经元间的突触信号传递, 由 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结 (NFT) 阻碍神经元营养物质和维持其正常功能的分子运输, 这些病理机制损害了神经元的正常功能和存活^[6]。然而, β 淀粉样蛋白和磷酸化 Tau 蛋白的传统假说并不能完全解释 AD 的病理机制。越来越多的证据表明 AD 患者脑内存在炎症, 提示神经炎症在 AD 的进展中可能发挥着重要作用。

中枢神经系统中存在的免疫细胞 (小胶质细胞和星形胶质细胞) 在神经组织受到损伤或其他刺激时发生响应, 可产生炎症相关的细胞因子, 激活相关信号通路, 导致神经炎症^[7]。在 AD 病人中, 有毒的 β 淀粉样蛋白和磷酸化 Tau 蛋白可以刺激脑组织

中的免疫细胞, 减少此致病因素的危害。此外, 响应的免疫细胞产生大量的炎症相关细胞因子如白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等, 进一步刺激大量小胶质细胞或 A1 星形胶质细胞并调控 NF- κ B、JNK 等信号通路及下游生理和病理反应, 导致神经炎症和产生神经毒性, 因而进一步加剧 A β 和 Tau 病理变化, 诱导神经元坏死性凋亡, 导致神经元的丢失。本文拟对神经胶质细胞及 TNF- α 调控神经炎症在阿尔茨海默病中的作用及机制进行综述。

1 小胶质细胞在 AD 病理进程中的作用

小胶质细胞是一种在脑内普遍分布的先天免疫细胞, 它们发挥检测环境变化的哨兵作用、维持生理稳态的管家作用和对损伤性刺激的防御作用, 与脑组织的免疫炎症、衰老以及神经退行性变息息相关^[8]。小胶质细胞接收环境刺激后产生响应, 通过改变其分子特征、形态和超微结构以及运动和功能, 在一定程度上影响细胞因子的表达情况。小胶质细胞产生的 TNF- α 等促炎细胞因子和趋化因子, 可诱发炎症, 并损害其他神经细胞; 同时, 小胶质细胞也可合成和释放 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子, 分泌神经营养因子, 发挥抗炎和促进愈合的作用^[7]。过去, 常根据小胶质细胞的不同功能状态与表面标志物, 将其简化分类为促炎型 M1 和抗炎型 M2。随着单细胞技术的发展与应用, 小胶质细胞已被证明不会表现为其中的任一分型, 通常同时表达 M1 和 M2 标志物^[9-10], 故这种过度简化和极化的二分类法逐渐不再适用。

小胶质细胞在 AD 的病理发展和神经炎症中扮演着双重角色。接收 A β 错误折叠蛋白信号后, 小胶质细胞进一步响应并发挥巨噬细胞的吞噬作用, 以清除 A β 淀粉样沉积和 Tau 蛋白^[11], 同时产生神经保护因子, 包括脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等^[12-13], 起到保护神经元的哨兵和管家作用。此外, 小胶质细胞发生响应, 产生多种促炎细胞因子, 包括 TNF- α 、IL-1 等, 还有趋化因子、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等自由基^[14]。促炎细胞因子激活下游 NF- κ B、JNK (c-Jun)、p38 MPK 等炎症通路, 启动神经炎症, 发挥防御功

能^[15]。小胶质细胞表达多种可以结合 A β 并引发炎症的受体,如 CD36、TLR2、TLR4、TLR6和 NLRP3。这些受体参与诱导 TNF- α 和 IL-1 β 的释放,从而介导神经炎症和神经毒性^[16],导致神经元凋亡^[17]和神经退行性变^[18],并且加速神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)过程。这些改变被认为与 AD 的认知能力下降相关^[19]。此外,小胶质细胞介导的突触丢失也与 AD 的认知障碍相关^[20]。

小胶质细胞代谢障碍可导致 A β 的沉积, A β 和 A β 诱导的促炎细胞因子之间持续的相互作用可抑制小胶质细胞对 A β 的清除作用,提示小胶质细胞在淀粉样斑块的形成及扩散中也发挥一定作用^[18]。小胶质细胞的一种表型——疾病相关小胶质细胞(disease associated microglia, DAM)位于 A β 斑块附近,高表达脂代谢和吞噬相关基因,在 AD 早期起神经保护作用^[21]。TREM2 依赖性的 DAM 表型激活对于延迟 A β 诱导的病理性 tau 增殖至关重要,能显著促进 Tau 蛋白在斑块周围的播种和扩散^[11]。小胶质细胞也表达谷氨酸离子受体,如 AMPA 和 NMDA 受体,抑制 TNF- α 的释放;但是,它们表达谷氨酸代谢受体,如 mGlutR2,促进 TNF- α 的释放和神经毒性^[22]。

2 星形胶质细胞在 AD 病理进程中的作用

星形胶质细胞在中枢神经系统起到维持神经元结构、代谢和营养并调节突触传递的作用。当中枢神经系统受到损害或出现炎症时,星形胶质细胞从静止变为激活状态,以 A1(神经毒性)和 A2(神经保护)两种形式存在,具有损伤和保护的双重功能^[23]。反应性小胶质细胞分泌的 IL-1 α 、TNF- α 和 C1q 诱导星形胶质细胞分化为 A1 型细胞,后者失去了许多典型的星形胶质细胞功能,如维持神经元结构、调节突触传递等;同时 A1 细胞可分泌一种神经毒素,诱导神经元和少突胶质细胞的快速死亡^[24-25]。在 AD 的发生初期,激活的星形胶质细胞 A2 围绕在 A β 周围,摄取并清除 A β ,因而抑制 A β 的沉积,这些数量众多且包含吞噬物质的星形胶质细胞在 A β 周围形成胶质瘢痕。同时, A2 细胞生成的神经营养因子具有神经保护作用,可提高神经功能和该个体的认知能力^[26]。星形胶质细胞通过高亲和力谷氨酸转运蛋白兴奋性氨基酸转运蛋白 1(excitatory amino acid transporter 1, EAAT1)和 EAAT2 从突触裂中去除突触间隙谷氨酸,参与突触间谷氨酸循环对神经元活性的调控,因

而影响 AD 的发生发展^[27]。此外,在炎症状态下,星形胶质细胞表达的神经生长因子和细胞因子(包括 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等)可以调节血脑屏障的通透性,从而帮助免疫细胞进入中枢神经系统^[28]。这些活化的星形胶质细胞的数量与 NFTs 的数量和 NFT 形成的阶段相关,提示星形胶质细胞活化在 AD 的 NFTs 进展中发挥作用^[29]。

3 TNF 的种类及作用

TNF 超家族(tumor necrosis factor superfamily, TNFSF)由 19 个成员组成,它们与 TNF 受体超家族(TNF receptor superfamily, TNFRSF)的相应受体结合^[30]。由于它们在细胞激活、增殖和程序性死亡以及免疫反应的启动、维持和终止中具有重要作用, TNFSF/TNFRSF 成员正常功能的失调可能导致疾病。在 AD 中显著影响疾病发生发展的细胞因子包括 TNF- α 、TNFR2 和 CD40L(TNF 家族的主要成员及其作用见表 1),其中 TNF- α 和肿瘤坏死因子受体 TNFR1 和 TNFR2 是 TNFSF/TNFRSF 系统中最常见的成员。通过激活 NF- κ B 信号通路, TNF- α 促进炎症发生,并同时引发细胞凋亡和其他形式的细胞死亡。

TNF- α 主要由单核细胞系的小胶质细胞-巨噬细胞合成^[31]。在慢性应激的刺激下,小胶质细胞可以产生 TNF- α 和 IL-1 β 等细胞因子,引起并加剧神经炎症,并诱导其他细胞(如星形胶质细胞等)进一步促进炎症反应^[32-33]。研究表明,在 CSF 中 TNF- α 水平随年龄增加而增加^[34],在血清中 TNF- α 水平的升高与 AD 患者认知能力的下降相关,并可能与疾病进展相关^[35]。这种 TNF- α 介导的炎症也可能导致 A β 斑块和 Tau 蛋白过度磷酸化。研究显示,部分由 TNF- α 介导的系统性炎症疾病增加了 AD 的风险,这些炎症疾病也被认为是阻断 TNF 作用的适应症^[36]。研究表明,阻断 TNF 的作用能够改善 AD 患者的认知,减少淀粉样斑块和 Tau 缠结^[37]。新出现的证据表明, TNF- α 能够调节血脑屏障通透性和促进 A β 肽积累,未来针对血脑屏障处血管炎症的治疗干预可能具有减缓 AD 进展的治疗潜力^[38-39]。

4 TNF- α 调控 AD 的病理进程

TNF- α 通过神经炎症对 AD 的病理进程发挥着调控作用。TNF- α 可调控 NF- κ B、JNK 等信号通路引发神经炎症,还可诱导激活大量小胶质细胞或 A1

表1 TNF家族主要成员及作用

Table 1 Main members and roles of TNF family

配体 Ligand	受体 Receptor	作用 Function
TNF- α (TNFSF2)	TNFR1 (TNFRSF1A, DR1); TNFR2 (TNFRSF1B)	Initiates inflammation and induces apoptosis; myelination and neuroprotection, etc
CD40L (TNFSF5)	CD40 (TNFRSF5)	Activation of B cells, production of various cytokines, dysregulation can cause autoimmune disease
FasL (TNFSF6, Apo1L, CD95L)	Fas (TNFRSF6, Apo1, CD95, DR2)	Various: NF- κ B activation, RIPK1 ubiquitination causes cell survival; apoptotic bodies form and drive apoptosis
Amyloid peptide (APP) (non- TNFSF member)	DR6 (TNFRSF21)	Axon pruning and apoptosis of neurons

表2 TNF- α 调控AD的病理进程Table 2 TNF- α regulates the pathological process of AD

炎症因子 Inflammatory factors	主要来源 Primary sources	主要结合受体 Mainly binds to recep- tors	相关信号通路 Correlated signaling path- ways	参与AD病理发展的机制 Roles in AD pathology mechanisms
TNF- α	Microglia	TNF-R1, TNF-R2	NF- κ B, JNK(c-Jun), p38 MPAK, ERKs, A-SMase and other signal paths	TNF-R1-mediated inflammatory activation and apoptosis; TNF-R2-mediated antagonism and neuropro- tective effects

型星形胶质细胞, 发挥着免疫监视与防御作用^[40]。同时, TNF可在炎症环境中诱导神经元坏死性凋亡, 导致神经元的丢失^[41]。

4.1 TNF- α 相关受体及作用机制

TNF- α 通过特异性结合位于细胞表面的两种受体 TNF-R1和 TNF-R2起到信号传导与调节作用^[42]。TNF-R1和 TNF-R2存在着相似的信号级联, TNF-R1在大多数组织中表达, 与 TNF结合后产生经典的促炎反应, 激活 NF- κ B、JNK(c-Jun)、p38 MPAK、ERKs、A-SMase等信号通路, 使 AP-1和 NF- κ B的表达上调, 同时促进 IL-1、IL-6和 IL-8等炎症因子的表达, 参与炎症诱导和 APP的生成。与 TNFR1不同, TNFR2仅限于胸腺 T淋巴细胞、内皮细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞表面, 并且只有 mTNF- α 可以完全激活 TNFR2。TNFR2的主要作用是促进细胞活化、迁移和增殖。当 TNF与 TNFR2结合时, 细胞内结构域会募集 HOIP和 cIAP。cIAP具有泛素连接酶活性, 可抑制半胱天冬酶和其他细胞凋亡诱导因子活性, 从而激活经典和非经典 NF- κ B信号通路^[43]。

以往的研究普遍认为 TNF-R1介导的信号通路发挥促凋亡作用, 而 TNF-R2介导的信号通路则起到保护作用^[44]。在 Caspase-8的共同作用下, 激活 TNF-R1所介

导的信号级联能够促进细胞凋亡, 而 TNF-R2的激活能够拮抗这一凋亡作用。但在 AD的病理状态下, 细胞外 A β 水平升高, 激活神经胶质细胞促使 TNF- α 大量释放, 高水平的 TNF- α 引起 TNFR1强激活, 解除了 TNF-R2的抗凋亡作用。但也有观点认为, 两种受体都能起到促凋亡与神经细胞保护的双重作用^[42](表2)。

4.2 TNF- α 结合 TNF-R1调控神经炎症

TNF- α 是一种多效性促炎细胞因子, 可以通过激活 NF- κ B和 MAPK/JNK信号通路, 或刺激 RIPK介导的 Caspase-8依赖性细胞凋亡或坏死性凋亡等方式调节神经炎症^[45]。具体机制见图1。

TNF- α 可通过调控下游 NF- κ B途径诱导神经炎症。同时, NF- κ B活性也受抑制蛋白 I κ B调节。之前的研究发现, 通过干预 TNF- α 、I κ B的表达可抑制 NF- κ B的活性, 从而减轻炎症反应^[46]。AD患者脑组织的 NF- κ B蛋白水平升高, 且活化的 NF- κ B主要分布在 A β 斑块周围的神经元和胶质细胞中^[47]。但对于 NF- κ B在 AD发病机制中的作用, 既有研究显示它有促炎和促凋亡作用, 也有研究发现它具有神经保护作用。部分研究表明, NF- κ B的活性与神经细胞凋亡相关, 且与 AD的病理发展过程一致, 提示激活 NF- κ B可促进神经元的凋亡。此外, 神经元中 NF- κ B的活化可促进神经

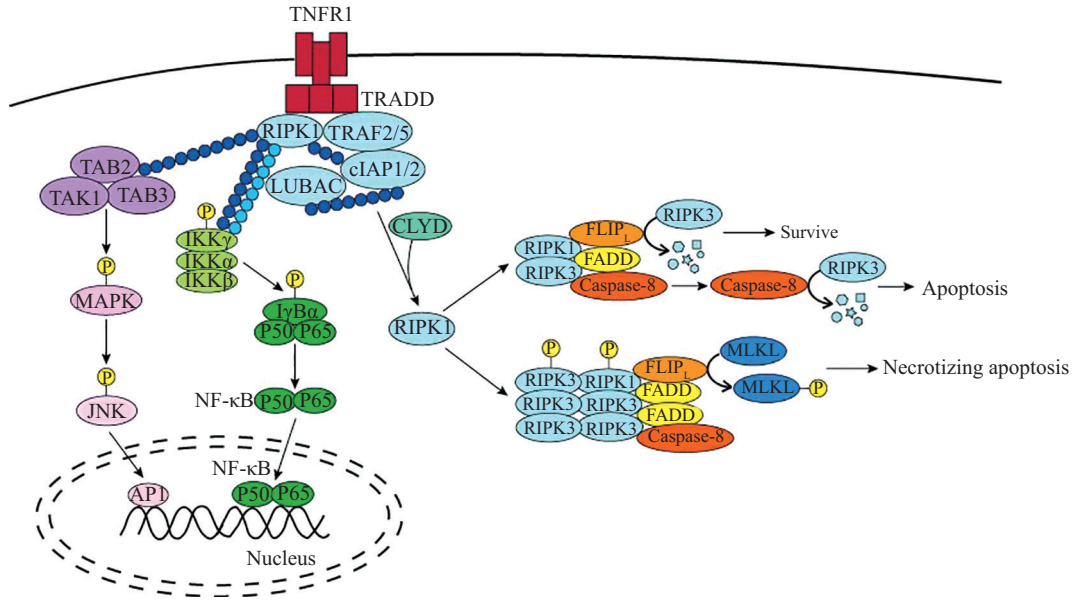


图1 TNFR1介导的促凋亡信号通路(根据参考文献[51]修改)

Fig. 1 TNFR1-mediated pro-apoptotic signaling pathway (modified from reference [51])

退行性变, NF- κ B的活性与AD等神经退行性疾病存在相关性^[48]。然而,有部分研究表明,机体内NF- κ B的调节与突触可塑性及记忆过程密切相关^[49],并能分泌神经营养因子修复神经元^[50],起到保护神经作用。

当TNF与TNFR1结合时, TNFR1招募TRADD, 然后与RIPK1、TRAF2/5以及cIAP1/2结合形成复合物。同时, cIAP1/2和LUBAC, 分别将Met1和Lys63连接的多泛素链添加到RIPK1中, 起到稳定RIPK1并放大其信号的作用。RIPK1上的Lys63连锁链招募TAK1结合TAB2/3形成复合物, TAK1复合物激活MAPK促进JNK形成, JNK进入细胞核作用于转录因子AP1。RIPK1复合物还作用于IKK复合物, 促进NF- κ B的形成。转录因子AP1和NF- κ B易位到细胞核中, 导致靶基因的转录。

RIPK1由CYLD脱泛素, 促进其从RIPK1复合物解离形成复合物IIb, 由RIPK1、RIPK3、FADD、Caspase-8和cFLIP组成。cFLIP调节细胞凋亡和坏死途径, 防止Caspase-8活化以避免细胞凋亡。cFLIP与Caspase-8复合物作用, 切割RIPK1和RIPCK3以抑制它们的聚集和MLKL的活化, 导致神经元坏死性凋亡, 神经元丢失。

5 TNF- α 影响Tau蛋白的过磷酸化、聚集和NFT

TNF- α 不仅在与AD相关的炎症中起关键作

用, 还可以加剧Tau蛋白在神经元内的过度磷酸化, 并诱导其聚集、形成缠结, 加速NFT的生成^[40]。Tau蛋白的过磷酸化、聚集、形成缠结这一过程, 可能是通过ApoE诱导进行的。在中枢神经系统中, ApoE主要由星形胶质细胞表达和分泌, 在较小程度上由小胶质细胞表达和分泌^[52], 其作用于目标神经元细胞表面的ApoE受体, 如低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low-density lipoprotein-receptor-related protein 1, LRP1), 这一过程可加剧Tau蛋白过度磷酸化, 促进NFT与A β 斑块的形成。此外, 降低TNF- α 水平的抗炎治疗, 包括使用英夫利昔单抗、依那西普、姜黄素等治疗后, 可在AD啮齿动物模型中显示出A β 沉积和Tau积聚的减少、脑病理和认知功能的改善^[53]。ApoE存在不同亚型, 主要为ApoE2、ApoE3、ApoE4三种亚型, 分别由APOE * ϵ 2、APOE * ϵ 3、APOE * ϵ 4等位基因控制。在体外实验中, ApoE已被证明可以在体外直接结合Tau蛋白, 且不同亚型间的结合能力存在差异^[54]。由于不同亚型ApoE的结合能力存在差异, ApoE4相较于常见的ApoE3表现出更强的神经毒性作用并诱导炎症, 而ApoE2则表现出神经元保护作用并缓解炎症。此外, ApoE对Tau蛋白缠结过程的影响具有剂量相关性^[55]。ApoE在神经元中表达剂量的不同, 会导致不同程度的Tau过磷酸化、聚集和缠结形成。

6 总结与展望

在过去的几十年里,淀粉样级联假说一直是AD研究领域的主要致病假说,神经炎症反应在AD发病机制中的重要性直到最近才被认识到。神经炎症由广泛的上游刺激物触发并受许多下游效应因子的反馈调节,对神经细胞及认知功能具有不同的影响。在A β 沉积周围及中心可见大量的小胶质细胞和星形胶质细胞,这些炎症细胞在疾病的不同阶段扮演着保护或损害的双重角色,当抗炎和促炎平衡被打破时,持续炎症使得AD的病理发展陷入恶性循环。

TNF- α 通常由以小胶质细胞为主的神经胶质细胞分泌,可特异性结合位于细胞表面的两种受体TNF-RI和TNF-RII,起到信号传导与调节作用。与TNF交联产生的经典促炎反应,激活NF- κ B、JNK(c-Jun)、p38 MPAK等信号通路,促进炎症因子的表达,参与炎症诱导与APP生成。同时,两种受体都能够起到促凋亡与神经保护作用。此外,TNF- α 可加剧Tau蛋白在神经元内的过度磷酸化,并诱导其聚集,形成缠结,加速NFT的生成。更好地理解TNF- α 介导的神经炎症在AD发病机制中的作用将为该疾病提供新的治疗靶点和具有吸引力的生物标志物,有助于该疾病的诊断和治疗。

参考文献 (References)

- [1] ZHANG X X, TIAN Y, WANG Z T, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(3): 313-21.
- [2] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e71.
- [3] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70.
- [4] JACK C R, Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-62.
- [5] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-90.
- [6] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, doi: 10.1002/alz.13016.
- [7] AL-GHRAIYBAH N F, WANG J, ALKHALIFA A E, et al. Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10572.
- [8] ASAI H, IKEZU S, TSUNODA S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(11): 1584-93.
- [9] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here [J]? *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-72.
- [10] RANSOHOFF R M. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist [J]? *Nat Neurosci*, 2016, 19(8): 987-91.
- [11] GRATUZE M, CHEN Y, PARHIZKAR S, et al. Activated microglia mitigate A β -associated tau seeding and spreading [J]. *J Exp Med*, 2021, doi: 10.1084/jem.20210542.
- [12] ALLEN S J, WATSON J J, SHOEMARK D K, et al. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(2): 155-75.
- [13] 张琼, 刘文娟. 小胶质细胞特性及其功能的研究进展[J]. *医学研究生学报(ZHANG Q, LIU W J. Characteristics and functions of microglia: advances in studies [J]. Journal of Medical Postgraduates)*, 2017, 30(2): 216-9.
- [14] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441-68.
- [15] 王丁, 张海波, 宫平, 等. 小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及机制[J]. *中国新药杂志(WANG D, ZHANG H B, GONG P, et al. Pathological roles and mechanisms of microglia in Alzheimer's Disease [J]. Chinese Journal of New Drugs)*, 2018, 27(10): 1144-8.
- [16] NIRAULA A, SHERIDAN J F, GODBOUT J P. Microglia priming with aging and stress [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 318-33.
- [17] KAUR D, SHARMA V, DESHMUKH R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(4): 663-77.
- [18] HICKMAN S, IZZY S, SEN P, et al. Microglia in neurodegeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1359-69.
- [19] FAKHOURY M. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: implications for therapy [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 508-18.
- [20] LEE D C, RIZER J, SELENICA M L, et al. LPS-induced inflammation exacerbates phospho-tau pathology in rTg4510 mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 56.
- [21] DA MESQUITA S, KIPNIS J. DAMed in (Trem) 2 steps [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1172-4.
- [22] SPAMPINATO S F, COPANI A, NICOLETTI F, et al. Metabotropic glutamate receptors in glial cells: a new potential target for neuroprotection [J]? *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 414.
- [23] ESCARTIN C, GALEA E, LAKATOS A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(3): 312-25.
- [24] XU X, ZHANG A, ZHU Y, et al. MFG-E8 reverses microglial-induced neurotoxic astrocyte (A1) via NF- κ B and PI3K-Akt pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 904-14.
- [25] 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.
- [26] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [27] LEE H G, WHEELER M A, QUINTANA F J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5): 339-58.
- [28] HAN R T, KIM R D, MOLOFSKY A V, et al. Astrocyte-immune cell interactions in physiology and pathology [J]. *Immunity*,

- 2021, 54(2): 211-24.
- [29] CAI Z, WAN C Q, LIU Z. Astrocyte and Alzheimer's disease [J]. *J Neurol*, 2017, 264(10): 2068-74.
- [30] DOSTERT C, GRUSDAT M, LETELLIER E, et al. The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 115-60.
- [31] XU Y J, AU N P B, MA C H E. Functional and phenotypic diversity of microglia: implication for microglia-based therapies for Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 896852.
- [32] PIIRAINEN S, YOUSSEF A, SONG C, et al. Psychosocial stress on neuroinflammation and cognitive dysfunctions in Alzheimer's disease: the emerging role for microglia [J]? *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 77: 148-64.
- [33] 雷洪涛, 王筠, 马淑骅, 等. IL-1 β 、TNF- α 与阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国老年学杂志*(LEI H T, WANG Y, MA S H, et al. Research progress of IL-1 β , TNF- α and Alzheimer's disease [J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2014, (24): 7115-7.
- [34] HU W T, HOWELL J C, OZTURK T, et al. CSF cytokines in aging, multiple sclerosis, and dementia [J]. *Front Immunol*, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00480.
- [35] HOLMES C, CUNNINGHAM C, ZOTOVA E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2009, 73(10): 768-74.
- [36] ZHOU M, XU R, KAELBER D C, et al. Tumor necrosis factor (TNF) blocking agents are associated with lower risk for Alzheimer's disease in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229819.
- [37] TORRES-ACOSTA N, O'KEEFE J H, O'KEEFE E L, et al. Therapeutic potential of TNF- α inhibition for Alzheimer's disease prevention [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(2): 619-26.
- [38] VERSELE R, SEVIN E, GOSSELET F, et al. TNF- α and IL-1 β modulate blood-brain barrier permeability and decrease Amyloid- β peptide efflux in a human blood-brain barrier model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10235.
- [39] CHANG R, KNOX J, CHANG J, et al. Blood-brain barrier penetrating biologic TNF- α inhibitor for Alzheimer's disease [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(7): 2340-9.
- [40] DECOURT B, LAHIRI D K, SABBAGH M N. Targeting tumor necrosis factor alpha for Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 412-25.
- [41] JAYARAMAN A, HTIKE T T, JAMES R, et al. TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 159.
- [42] FISCHER R, MAIER O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 610813.
- [43] BORGHI A, HAEGMAN M, FISCHER R, et al. The E3 ubiquitin ligases HOIP and cIAP1 are recruited to the TNFR2 signaling complex and mediate TNFR2-induced canonical NF- κ B signaling [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 153: 292-8.
- [44] LI X, YANG Y, ASHWELL J D. TNF-RII and c-IAP1 mediate ubiquitination and degradation of TRAF2 [J]. *Nature*, 2002, 416(6878): 345-7.
- [45] TUMMERS B, GREEN D R. Caspase-8: regulating life and death [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 76-89.
- [46] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [47] FEMMINELLA G D, DANI M, WOOD M, et al. Microglial activation in early Alzheimer trajectory is associated with higher gray matter volume [J]. *Neurology*, 2019, 92(12): e1331-e43.
- [48] NIU Y L, ZHANG W J, WU P, et al. Expression of the apoptosis-related proteins caspase-3 and NF-kappaB in the hippocampus of Tg2576 mice [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(1): 37-46.
- [49] DAVIES D A, ADLIMOGHADDAM A, ALBENSI B C. Role of Nrf2 in synaptic plasticity and memory in Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1884.
- [50] ZHONG Z, CHEN A, FA Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells upregulate PI3K/AKT pathway and down-regulate NF- κ B pathway by secreting glial cell-derived neurotrophic factors to regulate microglial polarization and alleviate deafferentation pain in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 143: 104945.
- [51] HOLBROOK J, LARA-REYNA S, JAROSZ-GRIFFITHS H, et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease [J]. *F1000Res*, 2019, doi: 10.12688/f1000research.17023.1.
- [52] SERRANO-POZO A, DAS S, HYMAN B T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 68-80.
- [53] BAJ T, SETH R. Role of curcumin in regulation of TNF- α mediated brain inflammatory responses [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2018, 12(1): 69-77.
- [54] STRITTMATTER W J, SAUNDERS A M, GOEDERT M, et al. Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(23): 11183-6.
- [55] YAMAZAKI Y, ZHAO N, CAULFIELD T R, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(9): 501-18.