

天然免疫和获得性免疫异常在阿尔茨海默病 发生发展中的作用

齐琳 孙秉贵*

(浙江大学脑科学与脑医学学院, 杭州 310058)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病,其典型病理特征包括脑中细胞外沉积的 β 淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)和神经元内由高度磷酸化的tau蛋白组成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。虽然AD的发病机制还没有被完全阐明,但近来越来越多的证据提示,免疫系统失调与AD的发生发展密切相关。该综述总结了AD发病机制中与免疫相关的病理变化,重点关注了天然免疫和获得性免疫的相关机制及其相互作用,以期为AD的发病机制提供新的见解以及为未来AD的免疫相关研究提供新的方向。

关键词 阿尔茨海默病; 天然免疫; 获得性免疫

The Abnormal Innate and Acquired Immunity in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

QI Lin, SUN Binggui*

(School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract AD (Alzheimer's disease) is the most common neurodegenerative disease. The pathological hallmarks of AD include the extracellular deposition of A β (amyloid- β) and the intracellular NFTs (neurofibrillary tangles) composed of hyperphosphorylated tau in the brain. Although the underlying mechanisms of AD remain to be fully elucidated, increasing evidence suggests that dysregulation of the immune system is closely associated with the pathogenesis of AD. This paper reviews the recent progresses regarding the abnormalities of both innate and acquired immunity associated with AD. Hopefully, this review will provide new insights into the mechanisms underlying AD and offer a framework serving as a roadmap for future studies.

Keywords Alzheimer's disease; innate immunity; acquired immunity

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病,也是导致老龄人群痴呆的主要原因。AD的临床表现主要包括学习和记忆在内的认知障碍,其临床前阶段则呈现多种病理变化。

AD的典型病理特征包括脑中细胞外沉积的淀粉样蛋白 β (amyloid- β , A β)和细胞内由高度磷酸化的tau蛋白组成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles,

NFTs)。A β 是由淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -和 γ -分泌酶顺序剪切后的产物。单体A β 聚集可形成寡聚态A β ,然后再扩散到突触间隙,影响突触间的信号转导^[1-2]。正常生理条件下,tau蛋白主要分布在神经元的轴突中,与微管的结合对维持轴突的结构和功能具有重要作用。然而,病理状态下,过度磷酸化的tau蛋白会降低其与微管

收稿日期: 2023-10-28

接受日期: 2023-12-23

国家自然科学基金(批准号: 32271028、32071031)资助的课题

*通信作者。Tel: 0571-88981753, E-mail: bsun@zju.edu.cn

Received: October 28, 2023

Accepted: December 23, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32271028, 32071031)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88981753, E-mail: bsun@zju.edu.cn

结合的能力,并诱导tau蛋白自组装成NFTs,导致突触功能的可逆缺陷^[3-4]。A β 斑块和NFTs会募集并激活小胶质细胞,促进局部炎症反应,导致神经毒性^[5]。A β 和tau蛋白的异常在AD的病理进程中并不是相互独立的,最近有研究发现,A β 聚合物可以促进tau蛋白的过度磷酸化^[6-7]、tau蛋白的迁移以及不溶性NFTs的聚集。

尽管有关人员针对以上两种AD病程中的生物标志物已经研发了一些药物,尤其是针对A β 的几种单抗已经被FDA批准用于特定阶段AD的治疗,但其疗效有待进一步观察,是否能有效减缓病程进展也需要进一步的评估。因此,提高针对A β 和异常tau蛋白药物的临床药效,并研究AD病程中的其他机制对于AD的预防、诊断和治疗具有重要意义。

越来越多的研究发现,天然免疫和获得性免疫在AD中都发生了病理变化,提示免疫系统失调可能与AD的发生发展密切相关。因此,阐明天然免疫与获得性免疫缺陷在AD中的作用和相关机制有助于预防和治疗AD。本综述总结了AD发病机制中与免疫相关的病理变化,重点关注了天然免疫和适应性免疫的相关机制及其相互作用,以期为AD的治疗提供新的见解以及为未来AD的免疫相关研究提供新的方向。

1 脑的免疫保护和AD中的免疫失调

1.1 中枢神经系统和免疫

传统观念认为,中枢神经系统(central nervous system, CNS)与免疫系统之间相互隔离,即CNS具有免疫豁免,在正常情况下不受免疫系统的监视。随着对神经免疫研究的不断深入,人们发现脑内的小胶质细胞,即高度特化的巨噬细胞,一直在对脑内微环境进行动态监视^[8-9];此外,存在于血管周围、脑膜间隙以及血液-脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)屏障中的T细胞和抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs),也可以对CNS进行免疫监视^[10-11]。这些证据提示,CNS中存在天然免疫和获得性免疫,它们共同维持CNS的环境稳态。

CNS不仅受到脑中免疫系统的保护,外周免疫系统在维护其稳定中也发挥了重要作用。目前已知的外周免疫系统与CNS交流的途径有以下四种:(1)血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),由脑毛细血管内皮细胞构成,被基底膜覆盖,在神经血管单元中

被周细胞和星形胶质细胞的端足包围^[12],是外周循环系统进入脑内的通道;(2)脉络丛(choroid plexus, CP),它是血液和CSF之间的一个界面,也是血液-脑脊液屏障和CSF的主要来源,骨髓来源的免疫细胞可以经过CP进入脑内^[13-14];(3)硬脑膜淋巴系统,与外周淋巴系统直接相连,通过淋巴系统从邻近的蛛网膜下腔和脑间质吸收CSF^[15];(4)硬脑膜边界,免疫细胞在颅骨-硬脑膜界面穿过颅骨内皮层的微血管通道迁移到脑内^[16-17]。外周免疫细胞不仅可以以上述途径进入CNS,还可以将包括A β 在内的CNS抗原引流入外周免疫系统,对其进行清除^[18],实现对脑的免疫保护,以确保其正常的功能和稳定性。然而,在AD中,这些保护机制可能会出现失调,导致免疫环境发生变化。

1.2 AD中的免疫保护失调

有研究发现,与正常人相比,AD患者的BBB结构和功能出现障碍,如完整性被破坏、通透性增加、微出血、葡萄糖转运受损、血源性产物在血管周围沉积、白细胞浸润以及周细胞和内皮细胞变性^[19]。BBB的结构和功能障碍不仅会使脑内A β 的清除水平降低,使A β 沉积于脑血管内^[20],造成恶性循环,加快AD的病程进展,还会促使血液中免疫细胞、炎症因子和其他病理物质进入脑内,引发神经炎症和神经免疫反应,造成多种神经退行性病变。已有许多研究表明,BBB功能障碍与人类认知功能障碍有关。

CP位于脑内四个脑室中,由一层紧密连接的上皮细胞围绕着高度血管化的基质构成。CP中的巨噬细胞位于上皮细胞表面和基质中,参与CNS的免疫监视。此外,CP通过产生淋巴细胞迁移决定因子,并为T细胞提供基质这一增殖环境而调节神经免疫。与对照组相比,AD晚期患者CP中的急性期反应、细胞因子、黏附分子和干扰素(interferon, IFN)表达水平明显上调^[21],这些变化可能会阻断CP介导的免疫保护。CP中的淋巴细胞迁移决定因子由 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)诱导产生。在AD小鼠中,CP内的IFN- γ 水平降低,相关趋化因子和黏附分子如细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、C-X-C基序趋化因子-10(C-X-C motif chemokine 10, CXC10)和趋化因子配体-2(chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)表达量也减少^[22],淋巴细胞募集失常。在5 \times FAD小鼠中,

激活CP内由IFN- γ 诱导的外周淋巴细胞迁移途径使得进入CNS的单核细胞来源的巨噬细胞(monocyte-derived macrophages, MDMs)明显增多、脑中A β 减少,小鼠记忆力得到改善^[23]。这些实验证实了CP作为外周与中枢免疫交流的重要途径在AD病理中的关键作用,然而目前尚待证实CP中的这些改变是脑内神经炎症的原因还是结果,因此需要进一步的研究。

研究发现一部分A β 可以经硬膜外动脉周围引流(intramural peri-arterial drainage, IPAD)途径被清除^[24-25],即CSF沿着脑室穿性动脉周围的血管旁间隙进入脑间质液体,沿着血管旁引流途径流出脑,而星形胶质细胞水通道AQP4(aquaporin-4)基因的缺失会抑制A β 经该途径清除^[25],这可能与AD的发病相关。然而,星形胶质细胞在CSF和间质液体流动之间的具体作用尚不清楚。2018年,DA MESQUITA等^[18]发现,与未切除脑膜淋巴管引流的小鼠相比,在年轻成年的AD转基因小鼠(J20和5 \times FAD模型)中抑制脑膜淋巴引流会导致更严重的脑淀粉样病理变化发生,这与AD患者的情况相似。已知脑膜淋巴功能会随着年龄增长而下降,这些研究为衰老提高患AD的风险提供了又一种可能的解释。然而,未来还需要更多的实验证实脑膜淋巴管是否通过影响神经调节剂——细胞因子的流入和流出,而影响神经和免疫之间的相互作用,从而影响神经退行性疾病。

以上研究为AD患者提供了新的治疗选择,如瞬时打开局部的BBB已在动物实验中被证实可以提高A β 的清除率,尽管这一点在人体内尚未完全得到证实^[26-29];瞬时、局部打开BBB使治疗药物进入特定脑区,可作为提高药效的方法之一,且临床上已证明其安全性^[30];增强脑膜淋巴管的功能以及恢复CP中IFN- γ 的水平,也可作为AD的潜在治疗方法。这些证据还表明,AD并非是局限于脑的疾病,而是一种全身性疾病,中枢与外周免疫系统中的天然免疫和获得性免疫反应可能在AD病程的发生、发展中起重要作用。

2 AD中天然免疫的病理变化及作用

2.1 天然免疫基因对AD的影响

AD分为早发性AD(“early-onset” Alzheimer’s disease, EOAD)和晚发性AD(“late-onset” Alzheimer’s disease, LOAD)。EOAD发病年龄在30岁到60岁之间,通常是由APP和PSEN1/2的显性突变引起的。超过95%的AD为LOAD,发病年龄通常在65岁以上,

虽然病因尚未明确,但是通过全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)等手段,已经确定了30多个AD的风险基因位点,其中,超过50%的位点包括APOE、TERM2、CD33等与天然免疫有关。

APOE是LOAD的最强风险基因,载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)是脑内脂类和胆固醇的主要转运体,主要由星形胶质细胞合成。APOE主要有三种异构体:APOE ϵ 2、APOE ϵ 3和APOE ϵ 4,它们都可以结合脑内的寡聚体A β 和纤维状A β ,并与小胶质细胞上的相关受体结合,激活小胶质细胞的吞噬作用^[31],使A β 通过内吞途径被清除。在APP/PS1小鼠中,APOE缺陷会抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化^[32];而在APOE ϵ 4/ ϵ 4型AD患者中也有类似表现^[33],并且诱导多能干细胞产生的APOE ϵ 4/APOE ϵ 4型小胶质细胞表现出较低的吞噬效率^[34],APOE ϵ 4还会加剧病理tau介导的神经退行性变^[35]。这些证据表明,虽然APOE在维持AD引起的天然免疫中有着重要作用,但APOE ϵ 4似乎并不如此。不同的APOE异构体是通过何种机制影响小胶质细胞活化并造成不同结果的,这是个值得进一步探究的问题。

CD33和髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM2)是小胶质细胞上的吞噬受体,它们通过影响小胶质细胞的吞噬和神经炎症而影响AD的病程,然而二者的影响方向不同。CD33可以抑制小胶质细胞对A β 42的摄取和清除^[36],脑内CD33的表达水平与认知衰退程度和AD的发病率呈正相关^[37-38],AD患者小胶质细胞上的CD33表达水平高于正常人群^[36]。因此,通过基因疗法、小分子疗法或免疫疗法等抑制CD33的活性可作为AD的潜在疗法。TREM2可以检测神经损伤情况,并维持AD中的小胶质细胞反应。TREM2缺陷会阻碍斑块周围的小胶质细胞的正常活化和聚集^[39-40],并破坏小胶质细胞屏障^[41-42],导致病灶无法被限制。相反,过表达人类TREM2可减轻5 \times AD小鼠的淀粉样病理变化、增强吞噬活性并改善认知缺陷^[43]。然而,TREM2的神经保护作用并非是绝对的:有研究发现,TREM2缺陷会显著减少APP/PS1小鼠体内的TREM2⁺炎性巨噬细胞数量和减轻神经炎症,并改善其病理变化^[44]。这些结果表明,TREM2不仅有神经保护作用,还有神经毒性作用,这似乎与疾病的阶段及AD的类型有关,阐明其不同作用下的具体机制对未来开发以TREM2为靶点的疗法具有直接意义。

三磷酸腺苷结合盒转运体(adenosine triphosphate-binding cassette transporter, *ABCA7*)和补体受体1(complement receptor 1, *CR1*)是另外两个重要的AD风险基因。*ABCA7*可以促进巨噬细胞的吞噬作用,敲除*ABCA7*会加重J20和APP/PS1小鼠的A β 沉积^[45-46]。*CR1*参与调节补体级联反应,CR1的变异对认知能力的影响主要与A β 有关^[47]。其他常见的AD风险基因,如集群素(clusterin, *CLU*)^[48]和整合素(integrin subunit alpha M, *ITGAM*)等^[49]也具有相应的天然免疫功能,表明它们与AD之间存在免疫联系。

值得注意的是,这些风险基因并非相互独立,例如,*TREM2*在*CD33*的下游发挥作用,抑制*CD33*会降低单核细胞中*TREM2*的表达^[50];APOE可以与*TREM2*结合发挥作用,缺乏*TREM2*会对表达人类APOE异构体的APP小鼠的表型和脑转录组产生不同程度的影响^[51]。这些结果表明不同风险基因之间可能存在重要的相互作用,对这一机制的阐明或许会帮助我们更好地理解AD的发病机制。

2.2 AD中中枢天然免疫细胞的变化

2.2.1 小胶质细胞的变化 小胶质细胞是脑内最重要的天然免疫细胞,主要履行免疫保护和维持稳态两大功能,在神经发育和维持神经元的正常功能方面也有着重要作用。一旦静息状态下的小胶质细胞检测到脑的异常或病理变化,便迅速进入活化状态。在AD的早期阶段,小胶质细胞迁移聚集在AD患者的A β 斑块和异常tau蛋白周围,从静息状态转变为疾病相关小胶质细胞(disease-associated microglia, DAM)。DAM可以形成小胶质细胞屏障,限制病灶;它还参与A β 斑块和异常tau蛋白的吞噬和分解,具有神经保护作用。然而,这一过程也会激活小胶质细胞内的*TREM2*-APOE通路,造成APOE表达量增加,稳态基因受到抑制^[52],使小胶质细胞向促炎表型转变。促炎表型的小胶质细胞会释放促炎因子,一方面引发星形胶质细胞向促炎表型活化^[5],另一方面促炎反应程度会由A β 介导的CD36/Toll样受体4(Toll-like receptor4, TLR4)/TLR6复合物的活化而放大^[53],从而加重神经损伤。

近来有研究报道,AD中的A β 及tau或者衰老可导致小胶质细胞中线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)泄漏至细胞质,这些mtDNA通过cGAS-STING信号通路诱导IFN表达上调^[54-56],进而引起炎症反应并导致神经元损伤,这些研究提示阻断

cGAS-STING信号通路或许是延缓老年AD的一种潜在策略。

此外,小胶质细胞还有扩散A β 和异常tau蛋白的作用:吞入DAM的tau会在少数情况下组合成外泌小体,被释放到细胞外空间,一旦被神经元摄取,tau会扩散到整个脑内^[57];A β 的沉积和NFTs的形成还会促使小胶质细胞中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体活化和凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC specks)的释放,从而促进A β 斑块的形成与扩散^[53,58];另外,AD中的促炎因子会提高小胶质细胞的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平,使脑内NO和3NTyr¹⁰-A β 含量增加,加速A β 聚集^[59],但是该机制目前还存在争议,一些实验得出了与此完全相反的结论^[60-61]。这些复杂机制表明,AD中小胶质细胞的活化具有神经保护和神经毒性两种截然相反的作用,这可能取决于小胶质细胞激活的时间、刺激类型和小胶质细胞的类型等。同时未来亟需开展更多相关研究,以探明iNOS在AD发展中的具体作用和相关机制,帮助我们更好地理解AD的发展。

2.2.2 星形胶质细胞的变化 星形胶质细胞是CNS中数量最多的胶质细胞,在调节脑内的免疫反应中起着重要作用,也参与A β 和tau蛋白的清除。在AD小鼠中,星形胶质细胞出现多种变化,如清除A β 的能力遭到破坏,扩散神经毒性tau蛋白,破坏BBB的完整性,释放过多异常的 γ 氨基丁酸。星形胶质细胞分泌的磷脂酰肌醇蛋白聚糖4(glypican-4, GPC-4)通过与APOE结合,驱动tau蛋白的过度磷酸化^[62];A β 还会激活星形胶质细胞中NF- κ B相关通路,促进C3释放,使其与小胶质细胞上的C3aR结合,致使细胞向促炎表型转变^[63]。这些机制都会直接或间接影响AD的病理进展,造成神经毒性,一些干扰相关通路的药物如C3aR拮抗剂可能会成为AD的潜在治疗靶点。

然而,AD中的星形胶质细胞并不总是有害的。有研究发现,AD诱导的星形胶质细胞特异性Nrf2的表达可以抑制A β 和tau蛋白的沉积^[64];星形胶质细胞还可以通过IKK2/NF- κ B信号通路抑制A β 的沉积^[65];一些星形胶质细胞还可以释放转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和IL-13等抗炎因子,促进

小胶质细胞的自噬,减轻AD的认知损伤^[66-67]。最近研究还发现,BAG3在AD患者疾病相关星形胶质细胞(disease-associated astrocytes, DAAs)中的表达水平明显增加,而BAG3的过表达可以减轻tau蛋白的病理变化^[68]。这些研究证实了部分星形胶质细胞具有神经保护作用,这意味着星形胶质细胞对AD的影响可能更加复杂,对其复杂机制的理解和研究或许会为AD的治疗提供一种新的思路。

2.3 外周天然免疫与AD

2.3.1 中性粒细胞的变化 中性粒细胞是人体的第一道防线,在外周免疫细胞中占比最多。在AD患者和AD小鼠的脑内均发现有中性粒细胞的渗入。A β 42会引发渗入脑内的中性粒细胞附着于血管,阻断脑部的血流,导致神经退行性进展^[69]。此外,中性粒细胞还会释放IL-2、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIF)等炎症因子和中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophils extracellular traps, NETs),诱发神经炎症和神经毒性。相反,在AD小鼠中去除渗入的中性粒细胞,可改善脑血流量,减轻与AD相关的神经病理学和行为学变化^[70-71]。最近有研究发现,CD14⁺Ly6G^{low}亚群的中性粒细胞有利于CNS中神经元的存活和轴突再生^[72],这意味着该种中性粒细胞可以作为一种治疗方法应用于包括AD在内的多种CNS疾病。不同亚群的中性粒细胞在AD中的不同作用是由何种机制决定的,这是个关键的问题,它的解决将会加深我们对AD病理的理解。

2.3.2 单核细胞的变化 外周的单核细胞起源于造血干细胞,在吞噬异物、呈递抗原和分泌细胞因子等免疫活动中发挥着关键作用。研究发现,在AD小鼠中,循环系统中的单核细胞(CD14⁺/CD16⁻)会渗入脑,渗入CNS的单核细胞可以与A β 沉积的血管黏附,将A β 内化并运送到血液中,降低脑内的A β 水平^[73]。值得一提的是,在AD患者中,与单核细胞的吞噬和迁移有关的黏附分子和趋化因子水平下降,单核细胞上与A β 吸收相关的受体如TLR2的表达量减少^[74],并且AD后期外周单核细胞会由抗炎表型向促炎表型转变^[75],这些变化会影响单核细胞摄取降解A β 的能力。因此,能否将单核细胞介导的A β 的清除作为改善AD病理的治疗方法依然是未知的,未来需要更多的实验探明单核细胞在AD中的直接作用和相关机制。

单核细胞还可以分化为MDMs,在AD小鼠中,

MDMs的数量显著上升,并且在A β 病理晚期,MDMs会渗入CNS并包围在A β 周围,由高度表达的相关受体如CD14、CD11c、CD36等介导对A β 的清除^[76]。有研究发现,阻断外周MDMs的TGF- β -Smad2/3通路会使MDMs渗入和A β 清除水平增加^[77]。这表明该通路可能参与调控MDMs向CNS渗入这一过程,TGF- β 受体拮抗剂或许会成为AD新的治疗靶点。巨噬细胞还可以根据所处环境表现出M1促炎表型和M2抗炎表型,M2巨噬细胞又可以在不同的细胞因子作用下分化为M2a、M2b、M2c、M2d四个亚群。在AD患者中,M2b数量减少,M1数量增加,其中M2b的减少与认知能力的恶化有关^[78]。这意味着调控M2巨噬细胞的分化或许会为AD的治疗提供新思路,但是该研究并未将巨噬细胞的分化与其吞噬功能的变化以及A β 和tau蛋白的水平改变联系起来,因此未来还需要对大量类似病例进行进一步分析。

2.3.3 NK细胞的变化 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)是一种细胞毒性淋巴细胞,无需预先刺激便可在激活后迅速反应并杀死细胞。早在AD发病前,人们在AD小鼠中就观察到了NK细胞的比例和细胞毒性发生改变的现象^[79]。在AD的脑脊液中NK细胞的比例增加^[80],外周循环系统中的NK细胞会进入脑内并被激活,释放组织蛋白酶D(cathepsin D, CSTD)等细胞毒性分子和CCL3、CCL4等促炎趋化因子^[81],导致神经炎症变化。但是,AD中NK细胞的活性改变目前仍存在争议。一些研究发现,AD患者中的NK细胞活性增强,例如对IL-2和 β 干扰素(interferon- β , IFN- β)的毒性反应增强^[82],自发释放和IL-2诱导释放的IFN- γ 和TNF- α 的水平有所增加^[83],并且这些改变与患者的认知状态下降有关。此外,AD小鼠中的NK细胞表现出促炎表型,利用抗NK1.1抗体消耗3xTg-AD小鼠中的NK细胞,可显著缓解神经炎症,促进神经发生,并改善认知障碍^[84]。与此相反,有研究发现,与正常小鼠相比,AD小鼠的外周NK细胞的比例下降,细胞毒性降低^[79],这与NK细胞上5-羟色胺受体2C(5-HT2C)的过度表达结果一致^[85],并且NK细胞的毒性降低似乎也与认知损害密切相关。这些看似矛盾的实验结果说明尽管在AD中NK细胞的活性变化尚无定论,但无论何种改变似乎都对疾病有害,NK细胞可能会成为改善AD的新靶点,但是我们对NK细胞在AD中的作用了解仍然很有限,因此未来有必要开展更多的实验加深对这

一领域的理解。

2.3.4 补体系统的变化 补体系统是天然免疫的重要组成部分,由40多种蛋白组成,包括调节因子和细胞表面受体。补体系统能够快速识别和清除病原体,并通过清除凋亡和坏死的细胞及其碎片来维持体内平衡。CNS中的星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元都能产生补体成分。补体系统在CNS中的作用包括早期发育过程中的突触消除、突触可塑性的维持、细胞迁移以及清除折叠错误的蛋白质等。体内外实验均已证实补体系统在AD病理学中有重要作用。在AD患者的CSF中,凝集素、C3的浓度显著升高^[86],C1q、C3和C4与A β 斑块的共定位水平也有所提高^[87]。在缺乏临床症状的AD早期阶段,补体系统可以与神经胶质细胞一起成功清除A β ;当A β 斑块出现时,C1q与A β 斑块共定位会激活小胶质细胞和经典途径^[88],导致胶质细胞病变、神经炎症和神经退行性变,对神经元造成不利影响。相反,抑制C1q、C3或小胶质细胞补体受体C3aR和C5aR可减少吞噬性小胶质细胞的数量,并降低早期突触丧失的程度^[89-90],改善记忆缺陷。此外,与其他AD小鼠相比,C3基因缺陷的AD小鼠尽管在AD晚期存在大量A β ,但是,促炎因子水平明显降低,小胶质细胞活化程度降低,认知能力更强^[91]。这些实验表明,补体系统对AD的影响与AD的阶段有关,然而,补体系统究竟是AD发病的原因还是结果还需要更多实验探究,阻断补体系统的下游活化途径在治疗AD中是否具有可行性也需要进一步的实验验证。

3 AD中获得性免疫的病理变化及作用

3.1 AD中T细胞的变化及作用

T细胞是获得性免疫的关键细胞,T细胞在AD中常常出现功能失调等变化,并参与AD的病理进程。与对照组相比,AD患者和AD小鼠外周血中CD4⁺/CD8⁺ T细胞的值升高,同时CD8⁺ T细胞的数量减少,总体CD3(T细胞的标志物)的表达水平降低^[92]。此外,与健康人体相比,AD患者的脑组织和CSF中CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞的数量显著升高,并且渗入脑内的T细胞与tau病理关系更加密切^[93-94]。在THY-tau22小鼠中用抗CD3抗体阻止T细胞浸润海马,可以逆转空间记忆缺陷,并且tau病理不受影响^[95],这意味着T细胞可能在驱动不依赖A β 病理的AD发展中有着重要作用。最近的一些研究还表明,增强

外周T细胞的免疫效应似乎对AD中A β 的清除和脑损伤的修复意义重大:一些提高外周T细胞数量或活性的物质如红细胞膜相关蛋白(erythroid membrane-associated protein, ERMAP)、重组叉头盒N1蛋白(recombinant forkhead box N1, rFOXN1)、卡介苗和抗PD1抗体可以减轻AD的病理变化,它们发挥作用的机制与CP内产生IFN- γ 的T细胞的比例上升、CP活性增强以及脑内MDMs数量增加有关^[23,96-98];将小鼠胚胎干细胞诱导产生的胸腺上皮细胞移植到AD小鼠体内也表现出类似改变^[99]。这些实验展示了外周免疫与中枢免疫之间的联系,为研究免疫细胞和分子在AD中的作用提供了一种新视角,同时也为AD的治疗提供了新靶点。

在AD中,不同亚型的CD4⁺ T细胞如Th1、Th2、Th17和Treg均表现出不同程度的病理变化。Th17在AD中数量显著增加,Th17可以释放多种促炎因子加重神经炎症,还可以通过Fas/FasL凋亡途径直接作用于神经元导致神经变性,影响AD的进展^[100]。Th1和Th2可以接受APCs呈递的错误折叠的A β ,并诱导A β 特异性Th1和Th2的活化和扩增,但是这两类细胞在AD中的作用目前仍存在争议。向5 \times FAD小鼠中注射A β 特异性Th1细胞会诱导其分化出吞噬能力更强的主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex class II, MHCII)小胶质细胞^[101];在APP/PS1小鼠中输入A β 特异性Th2细胞可以使IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子的水平降低,斑块相关小胶质细胞数量减少^[102]。它们的共同结果是A β 清除水平增多,AD的病理得到改善,认知功能障碍得到逆转。但是,一些实验的结果与此相反,例如在APP/PS1小鼠中输入A β 特异性Th1细胞,星形胶质细胞和小胶质细胞会被其分泌的IFN- γ 活化,且细胞稳态遭到破坏,导致A β 沉积,突触可塑性受损,认知障碍恶化^[103]。这些发现表明,A β 特异性T细胞在AD中的作用可能与T细胞的类型以及下游活化的胶质细胞的类型有关,未来还需要更多实验对此进行证实。

近些年,人们发现Treg细胞也参与到了AD的进程中,但是它们的作用尚未明确。许多实验发现了Treg在A β 斑块清除中的有益作用:在6~8周龄的APP/PS1小鼠中短暂耗竭外周Treg会减少A β 斑块周围小胶质细胞的募集,加速认知损伤,而低剂量IL-2治疗可选择性地提高外周Treg细胞频率并恢复APP/PS1小鼠的认知功能,增加斑块相关小胶质细

胞的数量^[104]; 将纯化的Tregs通过尾静脉注入4月龄的3xTg-AD小鼠体内, 脑内小胶质细胞和促炎因子的数量显著减少, A β 斑块的沉积量减少, 认知功能得到改善^[105]; 最新实验表明, Treg通过抑制AD小鼠中与晚期A β 斑块沉积有关的C3⁺星形胶质细胞的表达, 从而抑制有害的神经炎症和认知障碍^[106]。但是, 一些实验的结果并不支持该观点。例如, 在5x FAD小鼠中短暂耗竭外周的Treg会恢复CP中淋巴细胞迁移分子的表达, 从而使免疫细胞募集增多和A β 斑块清除水平升高^[22], 认知能力下降逆转, 这可能与IFN- γ 来源水平增加有关。这些实验表明, Treg可以通过影响其他免疫细胞的数量、功能甚至迁移改变脑内的免疫环境, 但是目前的实验还缺乏对于CNS内Treg的改变与AD进展之间的关系探究, 因此有必要开展更多相关实验以揭示其在AD中的确切作用和潜在机制以及评估通过调控Treg来治疗AD的可行性。

CD8⁺ T细胞的浸润与AD的恶化相关, 许多实验为此提供了有力证据: AD小鼠脑实质中的CD8⁺ T细胞与NFTs呈正相关, 并且浸润AD脑内的CD8⁺ T似乎可以通过调节突触可塑性直接导致神经元功能障碍^[107]; AD患者的外周血和CSF中, 与认知能力负相关的CD8⁺效应记忆T细胞(CD8⁺ T effector memory CD45RA⁺, CD8⁺ T_{EMRA})数量有所增加^[108]。最近的一项研究为CD8⁺浸润对AD的不利影响的原因提供了一种可能解释: 在三维人体神经免疫轴模型中, 将CD8⁺细胞渗入AD培养物会导致小胶质细胞活化, 加剧神经退行性变, 这与IFN- γ 的产生和胶质细胞诱导的神经炎症有关^[109]。值得一提的是, 对CD8⁺ T细胞在AD中的关键致病机制的研究仍比较有限, 未来还需要其他模型对此进行补充, 以探明CD8⁺ T细胞与脑细胞之间的相互作用, 加深对这一领域的理解。

3.2 AD中B细胞的变化及作用

B细胞也是获得性免疫的重要部分, 不仅可以产生抗体调节体液免疫, 还可以将抗原提呈给T细胞以及分泌抗炎因子和促炎因子调节免疫反应。在AD中, 循环系统中活化的B细胞数量会增多, 但是B细胞总数会减少, 并且外周血中B细胞的数量与AD的严重程度呈负相关; 外周血中的B细胞还会渗入到脑实质中, 并且脑内B细胞数量增加与A β 的沉积趋势一致。除了数目发生变化之外, B细胞的功能也有所改变。在AD患者中, B细胞表达的神经退行性相关蛋白^[110]、促炎因子受体^[111]如C-C基序趋化

因子受体6(C-C motif chemokine receptor 6, CCR6)和CCR7]的数量会增多; 此外, B细胞具有相似的BCR转换序列, 表明它们可能已被共同的抗原如A β 和tau刺激^[112]。B细胞产生的IgG会聚集在A β 斑块周围, 阻碍斑块形成和疾病进展, 但是IgG也会诱导小胶质细胞功能失调, 使其清除A β 的能力受到影响^[112], 因此关于B细胞在AD中的作用尚未得出一致结论。有实验发现, 在AD小鼠发病初期去除B细胞可以减少A β 负担和疾病相关小胶质细胞的数量, 恢复TGF- β ⁺小胶质细胞(一种可以显著清除A β 且在AD中减少的小胶质细胞)的数量, 逆转行为和记忆缺陷^[113]。但是, 一些实验的结果与此相反^[114-116], 并且有研究发现B细胞对AD的有益作用可能与IL-35的产生增多有关^[115]。迄今为止, 关于B细胞在AD中的具体作用尚未明确, 为了更全面地理解获得性免疫与AD之间的关系, 未来有必要开展更多实验对此进行深入研究。

4 AD中天然免疫和获得性免疫之间的相互作用

天然免疫和获得性免疫的相互作用也会影响AD的进展。如上文所述, 仅少数实验表明AD中的B细胞似乎会影响小胶质细胞的数目或表型, 所以天然免疫和获得性免疫间的相互作用主要围绕T细胞展开。在健康状态下, T细胞和胶质细胞间的相互作用有助于维持细胞稳态。脑内驻留的CD4⁺ T细胞在脑部发育和小胶质细胞成熟中具有重要作用, CD4⁺ T缺陷会使小鼠产生过多不成熟的神经元突触, 导致行为异常^[117]。CD4⁺ T细胞产生的IL-10和IL-4是两大免疫调节因子, 具有重要的神经保护特性, 可以抑制小胶质细胞NO和TNF- α 的产生, 还可以诱导星形胶质细胞分泌脑源性营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达。在慢性神经退行性疾病中, T细胞和胶质细胞之间的相互作用则会影响神经免疫稳态和神经炎症。如上文所述, 在AD中, 不同亚型T细胞的耗竭和输入会对小胶质细胞和星形胶质细胞产生不同影响。AD中的T细胞还会分泌多种细胞因子, 影响天然免疫细胞, 加重神经炎症, 例如T细胞分泌的IFN- γ 可以诱导星形胶质细胞的分化和增生; Th17产生的IL-17可以有效刺激星形胶质细胞和iNOS活化, 调控巨噬细胞的炎症反应^[118]; T细胞分泌的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6可以活化树突状细胞(dendritic cells, DCs)和巨噬细胞^[119], 这些促炎途径的

激活进一步加剧了AD的进展。此外,一些研究发现,在神经退行性疾病中,一些脑实质中的小胶质细胞会表现出与APCs类似的表型^[120-121]。这意味着AD中T细胞渗入脑内可能是一个主动的过程^[122],未来还需要更多实验探究在AD病理状态下,这种小胶质细胞能否将抗原呈递给T细胞以及与T细胞不同亚群之间的相互作用。

5 总结与展望

综上所述,天然免疫和获得性免疫在AD的发生和发展中具有重要作用。AD患者体内免疫细胞的数量和表型在AD的发展过程中呈现动态变化,并且可能早于A β 和异常tau蛋白的出现。在AD小鼠的研究中也表现出类似结果,并且免疫成分的改变大多呈现出双重性——既可能减缓AD的进展,又可能加重AD的病情。这种双重性可能与AD的不同阶段相关,但更多的潜在机制尚待进一步研究和验证。另外,这些免疫成分的改变究竟是AD的发病原因还是其结果,仍需进行更多实验证实。

尽管AD与免疫相关研究越来越多,但以下领域仍然值得深入探究。(1)天然免疫基因作为AD的风险基因,它们之间有何相互作用以及具体机制是什么?(2)在AD中,iNOS如何调控小胶质细胞的活化,使其表现出神经毒性和神经保护两种截然相反的表型?(3)在AD中,与APCs类似表型的小胶质细胞能否将抗原呈递给T细胞,该过程与外周T细胞渗入脑内有何关联?(4)能否寻找到新的与免疫相关的AD标志物并推广到临床,以提高其早期诊断的准确性。相信随着研究工作的不断进行,我们有可能发现更多治疗AD的关键靶点,更好地对AD进行干预和治疗。

参考文献 (References)

- [1] CHEN J X, YAN S S. Role of mitochondrial amyloid-beta in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2): S569-78.
- [2] CREWS L, MASLIAH E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(R1): R12-20.
- [3] VAN DER JEUGD A, HOCHGRAFE K, AHMED T, et al. Cognitive defects are reversible in inducible mice expressing pro-aggregant full-length human Tau [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(6): 787-805.
- [4] SEO J, KRITSKIY O, WATSON L A, et al. Inhibition of p25/Cdk5 attenuates tauopathy in mouse and iPSC models of frontotemporal dementia [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(41): 9917-24.
- [5] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-54.
- [6] WU H, WEI S, HUANG Y, et al. Abeta monomer induces phosphorylation of Tau at Ser-214 through beta2AR-PKA-JNK signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5092-105.
- [7] HURTADO D E, MOLINA-PORCEL L, IBA M, et al. Abeta accelerates the spatiotemporal progression of tau pathology and augments tau amyloidosis in an Alzheimer mouse model [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(4): 1977-88.
- [8] NIMMERJAHN A, KIRCHHOFF F, HELMCHEN F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo* [J]. *Science*, 2005, 308(5726): 1314-8.
- [9] LAWSON L J, PERRY V H, DRI P, et al. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain [J]. *Neuroscience*, 1990, 39(1): 151-70.
- [10] OUSMAN S S, KUBES P. Immune surveillance in the central nervous system [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(8): 1096-101.
- [11] RANSOHOFF R M, KIVISAKK P, KIDD G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(7): 569-81.
- [12] YAMAZAKI Y, KANEKIYO T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1965.
- [13] CUI J, XU H, LEHTINEN M K. Macrophages on the margin: choroid plexus immune responses [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(11): 864-75.
- [14] GIAO T, TEIXEIRA T, ALMEIDA M R, et al. Choroid plexus in Alzheimer's disease-the current state of knowledge [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 224.
- [15] ASPELUND A, ANTILA S, PROULX S T, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(7): 991-9.
- [16] HERISSON F, FRODERMANN V, COURTIES G, et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(9): 1209-17.
- [17] CUGURRA A, MAMULADZE T, RUSTENHOVEN J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma [J]. *Science*, 2021, 373(6553): eabf7844.
- [18] DA MESQUITA S, LOUVEAU A, VACCARI A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-91.
- [19] SWEENEY M D, SAGARE A P, ZLOKOVIC B V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-50.
- [20] ELLIS R J, OLICHNEY J M, THAL L J, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XV [J]. *Neurology*, 1996, 46(6): 1592-6.
- [21] STOPA E G, TANIS K Q, MILLER M C, et al. Comparative transcriptomics of choroid plexus in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and Huntington's disease: implications for CSF homeostasis [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2018, 15(1): 18.
- [22] BARUCH K, ROSENZWEIG N, KERTSER A, et al. Breaking immune tolerance by targeting Foxp3⁺ regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7967.

- [23] BARUCH K, DECZKOWSKA A, ROSENZWEIG N, et al. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 135-7.
- [24] KIM S H, AHN J H, YANG H, et al. Cerebral amyloid angiopathy aggravates perivascular clearance impairment in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 181.
- [25] ILIFF J J, WANG M, LIAO Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra11.
- [26] LIPSMAN N, MENG Y, BETHUNE A J, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2336.
- [27] MENG Y, GOUBRAN M, RABIN J S, et al. Blood-brain barrier opening of the default mode network in Alzheimer's disease with magnetic resonance-guided focused ultrasound [J]. *Brain*, 2023, 146(3): 865-72.
- [28] D'HAESE P F, RANJAN M, SONG A, et al. beta-amyloid plaque reduction in the hippocampus after focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease [J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 593672.
- [29] REZAI A R, RANJAN M, D'HAESE P F, et al. Noninvasive hippocampal blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease with focused ultrasound [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(17): 9180-2.
- [30] WANG J, LI Z, PAN M, et al. Ultrasound-mediated blood-brain barrier opening: an effective drug delivery system for theranostics of brain diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 190: 114539.
- [31] PODLESNY-DRABINIOK A, MARCORA E, GOATE A M. Microglial phagocytosis: a disease-associated process emerging from Alzheimer's disease genetics [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(12): 965-79.
- [32] ULRICH J D, ULLAND T K, MAHAN T E, et al. ApoE facilitates the microglial response to amyloid plaque pathology [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(4): 1047-58.
- [33] KLOSKE C M, DUGAN A J, WEEKMAN E M, et al. Inflammatory pathways are impaired in Alzheimer's disease and differentially associated with apolipoprotein E status [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2021, 80(10): 922-32.
- [34] LIN Y T, SEO J, GAO F, et al. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types [J]. *Neuron*, 2018, 98(6): 1141-54.e7.
- [35] SHI Y, YAMADA K, LIDDELOW S A, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy [J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 523-7.
- [36] GRICIUC A, SERRANO-POZO A, PARRADO A R, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta [J]. *Neuron*, 2013, 78(4): 631-43.
- [37] WALKER D G, WHETZEL A M, SERRANO G, et al. Association of CD33 polymorphism rs3865444 with Alzheimer's disease pathology and CD33 expression in human cerebral cortex [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 571-82.
- [38] KARCH C M, JENG A T, NOWOTNY P, et al. Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50976.
- [39] ULRICH J D, FINN M B, WANG Y, et al. Altered microglial response to A β plaques in APPPS1-21 mice heterozygous for TREM2 [J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 20.
- [40] WANG Y, CELLA M, MALLINSON K, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model [J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1061-71.
- [41] YUAN P, CONDELLO C, KEENE C D, et al. TREM2 haploinsufficiency in mice and humans impairs the microglia barrier function leading to decreased amyloid compaction and severe axonal dystrophy [J]. *Neuron*, 2016, 90(4): 724-39.
- [42] WANG Y, ULLAND T K, ULRICH J D, et al. TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(5): 667-75.
- [43] LEE C Y D, DAGGETT A, GU X, et al. Elevated TREM2 gene dosage reprograms microglia responsiveness and ameliorates pathological phenotypes in Alzheimer's disease models [J]. *Neuron*, 2018, 97(5): 1032-48.e5.
- [44] JAY T R, MILLER C M, CHENG P J, et al. TREM2 deficiency eliminates TREM2⁺ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(3): 287-95.
- [45] SAKAE N, LIU C C, SHINOHARA M, et al. ABCA7 deficiency accelerates amyloid-beta generation and Alzheimer's neuronal pathology [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(13): 3848-59.
- [46] KIM W S, LI H, RUBERU K, et al. Deletion of Abca7 increases cerebral amyloid-beta accumulation in the J20 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(10): 4387-94.
- [47] CHIBNIK L B, SHULMAN J M, LEURGANS S E, et al. CR1 is associated with amyloid plaque burden and age-related cognitive decline [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(3): 560-9.
- [48] CUNIN P, BEAUVILLAIN C, MIOT C, et al. Clusterin facilitates apoptotic cell clearance and prevents apoptotic cell-induced autoimmune responses [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(5): e2215.
- [49] SALIH D A, BAYRAM S, GUELFY S, et al. Genetic variability in response to amyloid beta deposition influences Alzheimer's disease risk [J]. *Brain Commun*, 2019, 1(1): fcz022.
- [50] CHAN G, WHITE C C, WINN P A, et al. CD33 modulates TREM2: convergence of Alzheimer loci [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(11): 1556-8.
- [51] FITZ N F, WOLFE C M, PLAYSO B E, et al. Trem2 deficiency differentially affects phenotype and transcriptome of human APOE3 and APOE4 mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 41.
- [52] KRASEMANN S, MADORE C, CIALIC R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Immunity*, 2017, 47(3): 566-81.e9.
- [53] MERIGHI S, NIGRO M, TRAVAGLI A, et al. Microglia and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12990.
- [54] GULEN M F, SAMSON N, KELLER A, et al. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration [J]. *Nature*, 2023, 620(7973): 374-80.
- [55] XIE X, MA G, LI X, et al. Activation of innate immune cGAS-STING pathway contributes to Alzheimer's pathogenesis in 5 \times FAD mice [J]. *Nat Aging*, 2023, 3(2): 202-12.
- [56] UDEOCHU J C, AMIN S, HUANG Y, et al. Tau activation of

- microglial cGAS-IFN reduces MEF2C-mediated cognitive resilience [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(5): 737-50.
- [57] TAMBURINI B, BADAMI G D, LA MANNA M P, et al. Emerging roles of cells and molecules of innate immunity in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15).
- [58] HANSLIK K L, ULLAND T K. The role of microglia and the Nlrp3 inflammasome in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 570711.
- [59] KUMMER M P, HERMES M, DELEKARTE A, et al. Nitration of tyrosine 10 critically enhances amyloid beta aggregation and plaque formation [J]. *Neuron*, 2011, 71(5): 833-44.
- [60] COLTON C A, WILSON J G, EVERHART A, et al. mNos2 deletion and human NOS2 replacement in Alzheimer disease models [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(8): 752-69.
- [61] COLTON C A, WILCOCK D M, WINK D A, et al. The effects of NOS2 gene deletion on mice expressing mutated human A β PP [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 15(4): 571-87.
- [62] SAROJA S R, GORBACHEV K, JULIA T, et al. Astrocyte-secreted glypican-4 drives APOE4-dependent tau hyperphosphorylation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(34): e2108870119.
- [63] LIAN H, LITVINCHUK A, CHIANG A C, et al. Astrocyte-microglia cross talk through complement activation modulates amyloid pathology in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(2): 577-89.
- [64] JIWAJI Z, TIWARI S S, AVILÉS-REYES R X, et al. Reactive astrocytes acquire neuroprotective as well as deleterious signatures in response to Tau and A β pathology [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 135.
- [65] YANG S, MAGNUTZKI A, ALAMI N O, et al. IKK2/NF-kappaB activation in astrocytes reduces amyloid beta deposition: a process associated with specific microglia polarization [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2669.
- [66] LIDDELOW S A, BARRES B A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential [J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 957-67.
- [67] QIN Z, GU M, ZHOU J, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 activation downregulates toll-like receptor 4 expression and ameliorates cognitive impairment in the A β (1-42)-induced Alzheimer's disease mouse model [J]. *Synapse*, 2020, 74(10): e22161.
- [68] SHEEHAN P W, NADARAJAH C J, KANAN M F, et al. An astrocyte BMAL1-BAG3 axis protects against alpha-synuclein and tau pathology [J]. *Neuron*, 2023, 111(15): 2383-98, e7.
- [69] WU K M, ZHANG Y R, HUANG Y Y, et al. The role of the immune system in Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101409.
- [70] CRUZ HERNANDEZ J C, BRACKO O, KERSBERGEN C J, et al. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 413-20.
- [71] ZENARO E, PIETRONIGRO E, DELLA BIANCA V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 880-6.
- [72] SAS A R, CARBAJAL K S, JEROME A D, et al. A new neutrophil subset promotes CNS neuron survival and axon regeneration [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(12): 1496-505.
- [73] MICHAUD J P, BELLAVANCE M A, PREFONTAINE P, et al. Real-time *in vivo* imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(3): 646-53.
- [74] CHEN S H, TIAN D Y, SHEN Y Y, et al. Amyloid-beta uptake by blood monocytes is reduced with ageing and Alzheimer's disease [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 423.
- [75] THOME A D, FARIDAR A, BEERS D R, et al. Functional alterations of myeloid cells during the course of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 61.
- [76] MARTIN E, BOUCHER C, FONTAINE B, et al. Distinct inflammatory phenotypes of microglia and monocyte-derived macrophages in Alzheimer's disease models: effects of aging and amyloid pathology [J]. *Ageing Cell*, 2017, 16(1): 27-38.
- [77] TOWN T, LAOUAR Y, PITTENGER C, et al. Blocking TGF-beta-Smad2/3 innate immune signaling mitigates Alzheimer-like pathology [J]. *Nat Med*, 2008, 14(6): 681-7.
- [78] HSIEH S W, HUANG L C, CHANG Y P, et al. M2b macrophage subset decrement as an indicator of cognitive function in Alzheimer's disease [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 74(7): 383-91.
- [79] MATE I, CRUCES J, GIMENEZ-LLORT L, et al. Function and redox state of peritoneal leukocytes as preclinical and prodromic markers in a longitudinal study of triple-transgenic mice for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(1): 213-26.
- [80] BUSSE S, HOFFMANN J, MICHLER E, et al. Dementia-associated changes of immune cell composition within the cerebrospinal fluid [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 14: 100218.
- [81] LU Y, LI K, HU Y, et al. Expression of immune related genes and possible regulatory mechanisms in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 768966.
- [82] SOLERTE S B, FIORAVANTI M, PASCALE A, et al. Increased natural killer cell cytotoxicity in Alzheimer's disease may involve protein kinase C dysregulation [J]. *Neurobiol Aging*, 1998, 19(3): 191-9.
- [83] SOLERTE S B, CRAVELLO L, FERRARI E, et al. Overproduction of IFN-gamma and TNF-alpha from natural killer (NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917: 331-40.
- [84] ZHANG Y, FUNG I T H, SANKAR P, et al. Depletion of NK cells improves cognitive function in the Alzheimer's disease mouse model [J]. *J Immunol*, 2020, 205(2): 502-10.
- [85] MARTINS L C, ROCHA N P, TORRES K C, et al. Disease-specific expression of the serotonin-receptor 5-HT(2C) in natural killer cells in Alzheimer's dementia [J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 251(1/2): 73-9.
- [86] KRANCE S H, WU C Y, ZOU Y, et al. The complement cascade in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 5532-41.
- [87] ROGERS J, COOPER N R, WEBSTER S, et al. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(21): 10016-20.
- [88] FONSECA M I, ZHOU J, BOTTO M, et al. Absence of C1q leads to less neuropathology in transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(29): 6457-65.
- [89] HERNANDEZ M X, JIANG S, COLE T A, et al. Prevention of C5aR1 signaling delays microglial inflammatory polarization, favors clearance pathways and suppresses cognitive loss [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 66.

- [90] HONG S, BEJA-GLASSER V F, NFOYOYIM B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models [J]. *Science*, 2016, 352(6286): 712-6.
- [91] SHI Q, CHOWDHURY S, MA R, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(392): eaaf6295.
- [92] DAI L, SHEN Y. Insights into T-cell dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(12): e13511.
- [93] MERLINI M, KIRABALI T, KULIC L, et al. Extravascular CD3⁺ T cells in brains of alzheimer disease patients correlate with tau but not with amyloid pathology: an immunohistochemical study [J]. *Neurodegener Dis*, 2018, 18(1): 49-56.
- [94] TOGO T, AKIYAMA H, ISEKI E, et al. Occurrence of T cells in the brain of Alzheimer's disease and other neurological diseases [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 124(1/2): 83-92.
- [95] LAURENT C, DOROTHEE G, HUNOT S, et al. Hippocampal T cell infiltration promotes neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of tauopathy [J]. *Brain*, 2017, 140(1): 184-200.
- [96] LIU H, ZHAO J, LIN Y, et al. Administration of anti-ERMAP antibody ameliorates Alzheimer's disease in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 268.
- [97] ZHAO J, ZHANG Z, LAI K C, et al. Administration of recombinant FOXP1 protein attenuates Alzheimer's pathology in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 113: 341-52.
- [98] ZUO Z, QI F, YANG J, et al. Immunization with bacillus calmette-guerin (BCG) alleviates neuroinflammation and cognitive deficits in APP/PS1 mice via the recruitment of inflammation-resolving monocytes to the brain [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 101: 27-39.
- [99] ZHAO J, SU M, LIN Y, et al. Administration of amyloid precursor protein gene deleted mouse esc-derived thymic epithelial progenitors attenuates Alzheimer's pathology [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1781.
- [100] ZHANG J, KE K F, LIU Z, et al. Th17 cell-mediated neuroinflammation is involved in neurodegeneration of abeta1-42-induced Alzheimer's disease model rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75786.
- [101] MITTAL K, EREMENKO E, BERNER O, et al. CD4 T cells induce a subset of MHCII-expressing microglia that attenuates alzheimer pathology [J]. *iScience*, 2019, 16: 298-311.
- [102] CAO C, ARENDASH G W, DICKSON A, et al. Abeta-specific Th2 cells provide cognitive and pathological benefits to Alzheimer's mice without infiltrating the CNS [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 34(1): 63-70.
- [103] BROWNE T C, MCQUILLAN K, MCMANUS R M, et al. IFN-gamma production by amyloid beta-specific Th1 cells promotes microglial activation and increases plaque burden in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2241-51.
- [104] DANSOKHO C, AIT AHMED D, AID S, et al. Regulatory T cells delay disease progression in Alzheimer-like pathology [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1237-51.
- [105] BAEK H, YE M, KANG G H, et al. Neuroprotective effects of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in a 3xTg-AD Alzheimer's disease model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 69347-57.
- [106] STYM-POPPER G, MATTA K, CHAIGNEAU T, et al. Regulatory T cells decrease C3-positive reactive astrocytes in Alzheimer-like pathology [J]. *J Neuroinflamm*, 2023, 20(1): 64.
- [107] UNGER M S, LI E, SCHARNAGL L, et al. CD8⁺ T-cells infiltrate Alzheimer's disease brains and regulate neuronal- and synapse-related gene expression in APP-PS1 transgenic mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 67-86.
- [108] GATE D, SALIGRAMA N, LEVENTHAL O, et al. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2020, 577(7790): 399-404.
- [109] JORFI M, PARK J, HALL C K, et al. Infiltrating CD8⁺ T cells exacerbate Alzheimer's disease pathology in a 3D human neuro-immune axis model [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(9): 1489-504.
- [110] NATAF S, GUILLEN M, PAYS L. Common neurodegeneration-associated proteins are physiologically expressed by human B lymphocytes and are interconnected via the inflammation/autophagy-related proteins TRAF6 and SQSTM1 [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2704.
- [111] BULATI M, BUFFA S, MARTORANA A, et al. Double negative (IgG⁺IgD-CD27⁻) B cells are increased in a cohort of moderate-severe Alzheimer's disease patients and show a pro-inflammatory trafficking receptor phenotype [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(4): 1241-51.
- [112] PARK J C, NOH J, JANG S, et al. Association of B cell profile and receptor repertoire with the progression of Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(12): 111391.
- [113] KIM K, WANG X, RAGONNAUD E, et al. Therapeutic B-cell depletion reverses progression of Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2185.
- [114] VAN DER HOVEN J, VAN HUMMEL A, PRZYBYLA M, et al. Contribution of endogenous antibodies to learning deficits and astrogliosis in human P301S mutant tau transgenic mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13845.
- [115] FENG W, ZHANG Y, DING S, et al. B lymphocytes ameliorate Alzheimer's disease-like neuropathology via interleukin-35 [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 108: 16-31.
- [116] XIONG L L, XUE L L, DU R L, et al. Single-cell RNA sequencing reveals B cell-related molecular biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(12): 1888-901.
- [117] PASCIUTO E, BURTON O T, ROCA C P, et al. Microglia require CD4 T cells to complete the fetal-to-adult transition [J]. *Cell*, 2020, 182(3): 625-40, e24.
- [118] TRAJKOVIC V, STOSIC-GRUJICIC S, SAMARDZIC T, et al. Interleukin-17 stimulates inducible nitric oxide synthase activation in rodent astrocytes [J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 119(2): 183-91.
- [119] TOWN T, TAN J, FLAVELL R A, et al. T-cells in Alzheimer's disease [J]. *Neuromol Med*, 2005, 7(3): 255-64.
- [120] SCHETTERS S T T, GOMEZ-NICOLA D, GARCIA-VALLEJO J J, et al. Neuroinflammation: microglia and T cells get ready to Tango [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1905.
- [121] MATHYS H, ADAIKKAN C, GAO F, et al. Temporal tracking of microglia activation in neurodegeneration at single-cell resolution [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(2): 366-80.
- [122] BATTERMAN K V, CABRERA P E, MOORE T L, et al. T Cells actively infiltrate the white matter of the aging monkey brain in relation to increased microglial reactivity and cognitive decline [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 607691.