

A β 对阿尔茨海默病影响机制的研究进展

王金秀^a, 高 凡^a, 孙慧珍^a, 张莎莎^b, 姚丽华^{a, b*}

(江西科技师范大学 a. 生命科学学院; b. 体育学院, 中国江西 南昌 330013)

摘 要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以突触丢失、认知功能衰退和渐进性神经元死亡为特征的退行性神经系统疾病,主要临床表现为认知能力下降和行为障碍。在众多病因学说中,淀粉样蛋白斑块是 AD 病理的主要标志,在 AD 的发病过程中起着相当重要的作用。胞外 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)在脑内的过度沉积会导致线粒体功能障碍、突触功能障碍和炎症反应等病理过程,严重干扰了大脑对信息的处理。目前该疾病仍缺乏有效的治疗方法。本文结合 A β 的毒性作用及其对 AD 的主要影响作一综述,以期为揭示 AD 病理机制及进一步促进 AD 在基础与应用等方面的深入研究提供一定的资料参考。

关键词: 阿尔茨海默病(AD); β -淀粉样蛋白(A β); 突触功能障碍; 炎症反应

中图分类号: Q51, R749.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2021)01-0053-05

Research Progress on Mechanisms of A β Effects on Alzheimer's Disease

WANG Jin-xiu^a, GAO Fan^a, SUN Hui-zhen^a, ZHANG Sha-sha^b, YAO Li-hua^{a, b*}

(a. School of Life Science; b. Institute of Physical Education, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, Jiangxi, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a degenerative nervous system disease characterized by synaptic loss, cognitive decline and progressive neuronal death. Its main clinical manifestations are cognitive decline and behavioral disorders. In many etiological theories, the presence of amyloid plaques is the main marker of AD pathology, and extracellular amyloid β -protein (A β) plays an important role in the pathogenesis of AD. Excessive deposition of A β in the brain will lead to mitochondrial dysfunction, synaptic dysfunction, inflammatory response and other pathological processes, which seriously interfere with information processing in the brain. There is still no effective treatment for AD so far. Herein, the research progress in the pathotoxicological effects of A β is summarized, in the hope of providing theoretical reference for further research on AD.

Key words: Alzheimer's disease (AD); amyloid β -protein (A β); synaptic dysfunction; inflammatory response
(Life Science Research, 2021, 25(1): 053~057)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种不可逆的神经系统疾病,由于其病因机制的复杂性和多样性,目前尚无有效干预手段。AD 早期症状为轻度的记忆障碍,随着病情的发展,患者可出现严重的行为障碍和认知障碍。已有证据表

明, β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)在胞外的过度沉积,将加快氧化应激和神经炎症级联反应等进程,从而诱发神经细胞的凋亡,这提示 A β 在 AD 的发生和发展过程中起着重要作用^[1-4]。近年来,关于 A β 在 AD 多病因机制方面的研究开展甚

收稿日期: 2020-05-14; 修回日期: 2020-07-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31960193, 31660275); 姚丽华江西省“双千计划”科技创新高端人才项目; 江西省自然科学基金重点项目(20202ACBL206029); 江西省教育厅科技项目(GJJ180594); 江西科技师范大学重点培育实验室项目(2017ZDPYJD004); 研究生创新专项资金项目(YC2019-X04)

作者简介: 王金秀(1992—), 女, 河南濮阳人, 硕士研究生, 主要从事神经生物学研究; * 通信作者: 姚丽华(1979—), 男, 江西玉山人, 博士, 江西科技师范大学教授, 主要从事神经电生理研究, Tel: 0791-83815794, E-mail: yaolh7905@163.com。

多,并取得了很大进展,基于此,本文就近年来 $A\beta$ 参与 AD 的多病因机制研究进行回顾与探讨,以期为进一步促进 AD 在基础与应用等方面的深入研究提供一定的资料参考。

1 $A\beta$ 及淀粉样前体蛋白简介

1.1 淀粉样前体蛋白的生理作用及致毒作用

淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, A-PP)是一种跨膜蛋白,广泛分布在脑组织,主要由中枢神经系统中的非神经元细胞合成。APP 可以通过调节突触传递和胞内钙稳态来保护神经系统,对维持大脑正常生理活动具有重要作用^[2]。另外,APP 经 α -分泌酶裂解产生的可溶性片段 APPs α ,可以活化突触囊泡结合蛋白,增强囊泡释放效果,影响突触可塑性,同样具有神经保护作用^[2]。有研究表明,在中枢神经系统中,APP 主要在神经元的突触部分和星形胶质细胞中表达^[1,5]。D-丝氨酸是一种重要的胶质细胞递质,也是 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的一种主要内源性配体,其与 NMDAR 的甘氨酸位点结合可以增强谷氨酸对 NMDAR 的激动作用。研究发现,APP 缺陷转基因小鼠在树突棘的结构可塑性方面表现出 D-丝氨酸依赖性损伤^[6]。这提示,APP 可以调节 D-丝氨酸在神经系统内环境中的表达平衡,并且其对神经系统的调节作用可能与神经系统兴奋性水平的调控有关。此外,进一步的研究还发现,APP 介导的 NMDAR 过度激活,可能与其诱发兴奋性神经毒性密切相关。NMDAR 的过度激活可以通过抑制 α -分泌酶活性,提高 β -分泌酶的活性及含量,从而增加 $A\beta$ 的生成,进一步诱发兴奋性神经细胞的死亡^[3]。

1.2 $A\beta$ 来源与分布

$A\beta$ 是通过 β -分泌酶和 γ -分泌酶连续裂解 APP 产生的含有 39~43 个氨基酸残基的多肽^[4]。 β -分泌酶在 $A\beta$ 序列的 β 位点切割 APP,分泌并释放 β -N 端片段(APPs β)和 C99 片段多肽。C99 片段经 γ -分泌酶裂解分泌并释放胞内域片段 AICD (APP intracellular domain)和 $A\beta$ 肽链(图 1),这些 $A\beta$ 肽链最终在胞外形成 $A\beta$ 纤维^[5]。 γ -分泌酶裂解位点不同会产生不同长度的 $A\beta$ 肽链,其中两个最常见的残基亚型是拥有 40 个氨基酸的 $A\beta_{40}$ 和拥有 42 个氨基酸的 $A\beta_{42}$,目前研究表明 $A\beta_{42}$ 的聚集活性和毒性是促使 AD 发展的主要致病因子^[4]。

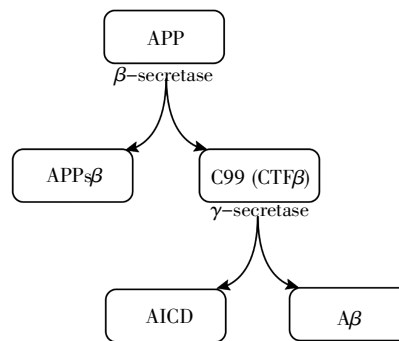


图 1 $A\beta$ 的形成途径

APP 经 β -分泌酶裂解产生一种可溶性的 β -N 端片段 (APPs β)和 C 端片段 C99 片段多肽(CTF β); C99 片段经 γ -分泌酶裂解产生胞内域片段 AICD 和 $A\beta$ 肽链。

Fig.1 The formation pathways of $A\beta$

APP is cleaved by β -secretase, liberating APPs β (N-terminal fragment, a shorter ectodomain, soluble APP β) and C99 (C-terminal fragment- β , CTF β). Then C99 is cleaved by γ -secretase, liberating AICD (APP intracellular domain fragments) and $A\beta$.

大量 $A\beta$ 与伴侣蛋白分子结合形成 $A\beta$ 纤维,少数则以游离状态在血液、脑脊液和脑间质液之间循环。正常生理情况下,脑间质液中 $A\beta$ 的含量较血液和脑脊液中高。有研究表明, $A\beta$ 的生成和清除关系与致毒作用之间存在重要联系,当 $A\beta$ 的生成率高于清除率时,过多的 $A\beta$ 将在脑组织中沉积,从而诱发神经毒性^[7-8]。通常,脑内过多的 $A\beta$ 可以通过血脑屏障、血-脑脊液屏障及脑脊液和脑组织间液的淋巴引流作用转运至外周血液。 $A\beta$ 被转运出脑后,在脑脊液及血液等外周系统降解^[8-9]。另外,血液循环中的 $A\beta$ 可以通过转胞吞作用经血脑屏障进入中枢^[8]。血液、脑脊液和脑间质液之间的循环机制对 $A\beta$ 清除具有很大导向作用,有利于脑间质中 $A\beta$ 的对外转移,进而增强胞内外 $A\beta$ 的清除效果,保护大脑的正常生理机能^[7]。

2 $A\beta$ 与 AD 的病理关系

2.1 $A\beta$ 对线粒体功能障碍的作用

线粒体在细胞产能和调控细胞代谢方面具有重要作用,同时还参与了细胞钙稳态、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及细胞凋亡等方面的调节。在 AD 早期患者中,线粒体功能障碍被认为是其潜在的病理性特征^[10],神经细胞伴有严重的线粒体代谢紊乱及动态失衡。研究发现, $A\beta$ 可以利用线粒体外膜复合物转位酶进入线粒体,与多种线粒体蛋白质相互作用。例如: $A\beta$ 可以与线粒体呼吸链重要的复合物 I、络合物 IV 结合,导致 ROS

大量生成,造成线粒体产能障碍,并最终引起突触丢失和细胞死亡^[11]。

最近的研究表明, A β 可以通过介导线粒体功能障碍来加快 AD 进程^[10, 12, 13]。在线粒体外膜结构中, A β 可以通过以下途径来推动 AD 的进程。1) A β 能够与线粒体外膜中的动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 相互作用。Drp1 是促进线粒体正常分裂的重要物质,随着 A β 的累积, Drp1 活性持续升高,使神经元中的线粒体异常分裂,从而诱发线粒体功能障碍并引起突触丢失^[12]; 2) A β 能够与线粒体外膜的电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 直接作用^[13]。该过程由线粒体 VDAC1 的 N-端结构域介导,这将导致抗凋亡的己糖激酶蛋白分离,同时增强通道电导和细胞色素 c 释放,诱发线粒体功能障碍和线粒体凋亡; 3) A β 能与线粒体外膜中的亲环蛋白 D (cyclophilin D, Cyp D) 相互作用,并在 AD 患者脑皮质内形成复合物,引起线粒体功能障碍和神经元素乱。A β 与 Cyp D 的相互作用还将通过降低线粒体膜电位影响线粒体呼吸链的电子传递过程,引起严重的氧化应激并促进细胞色素 c 的释放,从而损害线粒体轴突转运,导致突触丢失和线粒体凋亡^[14](图 2)。

2.2 A β 与神经凋亡

神经细胞的大量凋亡被认为是造成 AD 患者认知功能障碍的主要原因,其中 A β 介导的氧化应激、突触丢失和细胞色素 c 释放是 A β 兴奋性毒性诱导神经细胞凋亡的主要特征^[4]。A β 可以通过多种途径诱导氧化应激反应,如通过增强烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox)活性及其 mRNA 的表达,生成大量 ROS,介导神经细胞氧化应激,引起 Ca²⁺ 浓度升高,从而导致神经细胞损伤、凋亡或坏死^[15]。此外, A β 还可以通过激活神经细胞中丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的信号通路,诱发高水平的氧化应激反应和释放细胞色素 c,介导神经细胞凋亡和神经元结构退化^[16-18]。同时, A β 诱导的氧化应激反应还将提高促神经凋亡蛋白的活性,降低抗凋亡蛋白的活性,从而介导神经细胞凋亡。

在正常生理条件下,脑组织对 A β 引起的氧化应激反应具有一定的抵抗作用,其中抗氧化酶系(主要包括超氧化物歧化酶、硫氧还原蛋白、谷

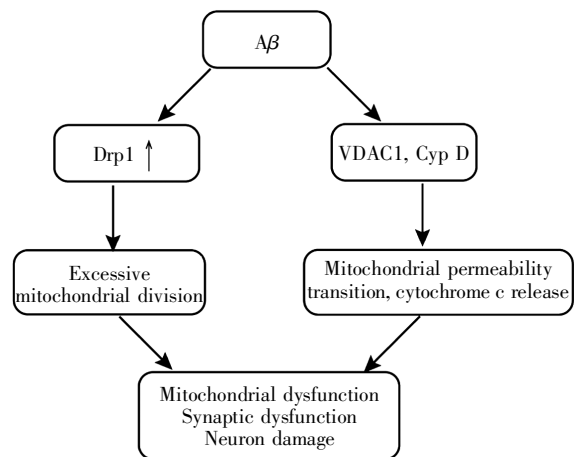


图 2 A β 对线粒体功能紊乱的作用

A β 的累积使 Drp1 活性持续升高,引起神经元中的线粒体异常分裂,从而诱发线粒体功能障碍并引起突触丢失; VDAC1 位于线粒体外膜上,控制线粒体内外的物质转运, A β 与 VDAC1 直接作用可以增强通道电导,改变线粒体膜通透性,并释放细胞色素 c,最终诱发线粒体功能障碍和线粒体凋亡; A β 与线粒体外膜中的 Cyp D 相互作用可以促进线粒体通透性转换孔的形成,释放细胞色素 c,破坏线粒体轴突转运,导致突触丢失和线粒体凋亡。

Fig.2 Effects of A β on mitochondrial dysfunction

Accumulation of A β leads to continuously increasing Drp1, causes excessive mitochondrial division in neurons and induces mitochondrial dysfunction and synaptic loss. VDAC1, located in the mitochondrial outer membrane, regulates substance transform between the inner and outer membrane of mitochondria. Direct interaction of A β with VDAC1 can increase the channel conductance, induce mitochondrial permeability transition and cytochrome c release, and cause mitochondrial dysfunction and apoptosis. Interaction between A β and Cyp D enhances the formation of mitochondrial permeability transition pores and the release of cytochrome c, disrupts mitochondrial axon transport, consequently causes synaptic loss and mitochondrial apoptosis.

胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶和过氧化氢酶)可以通过清除自由基、促进过氧化氢分解、清除脂质过氧化物等来降低氧化应激效应,起到关键的保护作用。但是,过量的 A β 沉积却抑制了抗氧化酶系的活性,使胞内氧化应激持续增强,最终诱发神经细胞凋亡和神经系统失调。此外,基于 AD 小鼠模型的研究发现,胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 的异常活化与细胞凋亡之间也存在着重要联系, A β 可以异常活化 ERK1/2,活化后的 ERK1/2 再与胞浆和胞核内的底物蛋白(细胞蛋白、核蛋白、转录因子及几种 MAPK 激活蛋白激酶)作用^[19],引起特定蛋白质的异常表达,进而导致细胞功能紊乱及诱发神经元凋亡^[20]。

2.3 A β 与神经炎症反应

胶质细胞功能缺陷在 A β 聚集诱发的神经毒性机制中扮演着非常重要的角色。小胶质细胞是中枢神经系统的巨噬细胞^[21], A β 经小胶质细胞吞噬后, 可以激活 NLRP3 炎症小体和 caspase-1, 使机体释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), 诱发炎症反应, 进一步引起 AD 的病理变化及功能障碍。星形胶质细胞被过度活化后, 会产生大量的炎症调节因子, 同时合成并分泌大量 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 诱发炎症反应, 使星形胶质细胞自噬能力下降, 阻碍其清除脑内过多的 A β 。小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生是 AD 的重要病理特征^[22]。先天免疫系统在 AD 病理生理学中的重要作用是近年来值得深入研究的领域^[23]。

小胶质细胞是脑组织中的天然免疫细胞, 小胶质细胞未被 A β 活化前, 可以通过调节突触可塑性、修剪不必要的突触连接、清除死亡的神经元和细胞碎片, 与轴突、树突密切接触, 感知神经元微环境的变化, 从而正向调整细胞的生存环境^[24], 对神经系统发育和功能稳定起到重要的调节作用。A β 对小胶质细胞的活化及它们之间的相互作用是介导神经炎症反应的始动因素^[24-25]。炎症反应最初有助于维持体内平衡, 但当这些补偿机制转变为慢性的、不可逆的病理过程时, 脑组织中持续的神经炎症反应将加速 AD 的进程。另外, 有研究表明, A β 可以通过与多个不同受体结合来活化小胶质细胞, 产生促炎症因子, 释放细胞毒性介质 (如 ROS、含氮化合物、花生四烯酸代谢物和组胺等), 从而介导神经炎症和神经元丢失^[26]。体外实验表明, A β 与小胶质细胞的相互作用可以加速 ROS 的生成, 增强胞内氧化应激水平, 诱发神经炎症^[26]。A β 介导的小胶质细胞神经毒性反应可能是间歇性的, 这与 AD 发病缓慢的病理特征具有相似性。A β 与小胶质细胞的持续作用将改变细胞微环境, 促使神经元产生促炎症因子, 从而影响神经元之间正常的信息传递, 加剧神经系统的紊乱^[24]。除此之外, 促炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 还可以通过提高 β -分泌酶的活性来增加 A β 的生成量, 形成一个正反馈调节回路, 持续介导神经炎症反应, 进而加速 AD 进程。

星形胶质细胞与小胶质细胞的生理功能类似, 在未被激活时可以通过释放神经递质调节大脑皮层电位活动和突触可塑性, 参与维持脑环境

稳态、神经发生及构建灰质的调节, 对神经系统起到调节作用^[24]。局部切除小鼠大脑特定区域的星形胶质细胞会使得谷氨酸不能被有效清除, 从而加剧细胞的兴奋性毒性, 使神经发生退行性变。然而, 有研究表明, 星形胶质细胞的数量在衰老或 AD 病人的大脑^[27]及 AD 小鼠模型^[28]中并没有显著减少。这提示, 星形胶质细胞对 AD 神经退行性变的作用比单纯的星形胶质细胞退行性变更为复杂。星形胶质细胞被 A β 活化后, 对神经细胞产生毒性作用, 严重干扰神经递质的正常释放, 使信息传递受阻, 从而破坏突触可塑性和诱发氧化应激反应, 最终导致神经炎症和神经元死亡^[24]。基于 AD 小鼠模型的相关研究发现, 活化后的星形胶质细胞可以通过提高胶质纤维酸性蛋白活性来上调中枢神经系统的免疫应答, 而这种高强度的应答机制在神经变性或创伤性脑损伤组织中更加显著, 并能产生大量的细胞毒性介质, 引发氧化应激和神经炎症反应^[29]。

2.4 A β 与谷氨酸神经毒性效应

在哺乳动物脑组织中, 谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 是主要的兴奋性神经递质。其参与了突触兴奋性信号传导, 维持神经系统的正常生理功能^[30]。谷氨酸受体分为离子型和代谢型两类, 离子型受体包括 NMDAR、AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) 受体家族, 代谢型受体分为 8 个亚型, 即 mGlu1~8。研究表明, A β 在脑组织中异常集聚时, 会诱发兴奋性神经递质大量释放, 过度激活突触后膜谷氨酸受体, 从而介导神经元的持续性兴奋反应, 诱发突触功能障碍, 破坏突触可塑性, 最终引起神经元的死亡^[31]。

NMDARs、AMPA 和 Kainate 等离子型谷氨酸受体过度激活后将导致相关离子通道对钠、钾和钙的通透性增强^[32]。进一步研究发现, mGlu5R 和 NMDAR 受体过度激活在介导谷氨酸神经毒性效应方面同样具有重要作用^[33-34], mGlu5R 和 NMDAR 受体被 A β 过度活化后, 将诱发神经元持续兴奋和突触丢失^[33-35]。同时, A β 还可以通过抑制突触周边谷氨酸转运体的活性, 增加细胞外谷氨酸浓度, 使细胞环境稳态失衡, 从而进一步诱发神经毒性^[34]。mGlu5R 和 NMDAR 在长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 与长时程抑制 (long-term depression, LTD) 方面也具有重要影响^[33]。正常生理条件下, LTP 能够增强突触间连接, 使其保持稳定生

长, 而 LTD 则会降低突触连接强度, 诱发树突棘死亡。有研究发现, $A\beta$ 可以通过过度激活 mGlu5R 来抑制 LTP^[34], 促进 LTD, 从而导致突触功能障碍; 而敲除 mGlu5 相关基因则可以减轻这种神经毒性损伤^[35]。此外, NMDAR 被过度激活后, 可以通过与甘氨酸结合抑制 LTP 的生成, 同时通过多种未发现的途径促进 LTD, 引起突触功能障碍^[34-35]。

3 小结与展望

研究证明, $A\beta$ 通过介导持续性连锁反应对神经细胞产生毒性作用, 如参与线粒体功能障碍、突触丢失、神经细胞凋亡、神经炎症反应等过程, 使神经系统的正常功能发生紊乱。这些连锁反应与 AD 病理特征之间存在重要联系, 但目前的研究进程离全面揭示 AD 分子层面的病理机制尚有较大距离。

近年来, 研究者的关注点逐渐从 $A\beta$ 介导的宏观病理特征转到微观分子机制方向, 但研究仍有许多不完善的地方。例如: 目前仍缺乏实验和理论依据来揭示具体哪种形式的 $A\beta$ 发挥了关键介导作用。同时, $A\beta$ 在线粒体内部的作用机制还不清晰。此外, 线粒体功能障碍与突触丢失之间是如何相互影响的? 谷氨酸神经毒性与神经凋亡之间存在何种联系? 等等。诸多问题还需要更多的研究来揭示其分子机制。而这些问题的解决对于揭示 $A\beta$ 对 AD 的影响机制及 AD 的治疗具有重要推动作用。

总之, $A\beta$ 介导的持续性连锁反应是推动 AD 进展的重要原因, 未来在该方向上的进一步研究有望解决或逆转 AD 患者的认知障碍和记忆衰退。

参考文献(References):

- [1] LONG J M, HOLTZMAN D M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
- [2] LOPEZ SANCHEZ M I G, VAN WIJNGAARDEN P, TROUNCE I A. Amyloid precursor protein-mediated mitochondrial regulation and Alzheimer's disease[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2019, 176(18): 3464-3474.
- [3] RUSH T, BUISSON A. Reciprocal disruption of neuronal signaling and $A\beta$ production mediated by extrasynaptic NMDA receptors: a downward spiral[J]. *Cell and Tissue Research*, 2014, 356(2): 279-286.
- [4] BONDA D J, LEE H G, CAMINS A, *et al.* The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: mechanistic and therapeutic considerations[J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(3): 275-279.
- [5] MULLER U C, DELLER T, KORTE M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18(5): 281-298.
- [6] ZOU C, CRUX S, MARINESCO S, *et al.* Amyloid precursor protein maintains constitutive and adaptive plasticity of dendritic spines in adult brain by regulating D-serine homeostasis[J]. *The EMBO Journal*, 2016, 35(20): 2213-2222.
- [7] MAWUENYEGA K G, SIGURDSON W, OVOD V, *et al.* Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2010, 330(6012): 1774.
- [8] 范春兰, 唐民科. $A\beta$ 中枢及外周清除机制[J]. *生理科学进展* (FAN Chun-lan, TANG Min-ke. The clearance mechanisms of $A\beta$ in central nervous system and peripheral[J]. *Progress in Physiological Sciences*), 2016, 47(2): 139-143.
- [9] 洪亮, 黄汉昌, 姜招峰, 等. β -淀粉样蛋白的体内清除机制[J]. *生命科学* (HONG Liang, HUANG Han-chang, JIANG Zhao-feng, *et al.* Mechanisms on clearance of amyloid- β peptide *in vivo*[J]. *Life Science Research*), 2013, 17(2): 169-173.
- [10] SORRENTINO V, ROMANI M, MOUCHIROUD L, *et al.* Enhancing mitochondrial proteostasis reduces amyloid-beta proteotoxicity[J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 187-193.
- [11] LIN M T, BEAL M F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases[J]. *Nature*, 2006, 443(7113): 787-795.
- [12] QI Z, HUANG Z, XIE F, *et al.* Dynamin-related protein 1: a critical protein in the pathogenesis of neural system dysfunctions and neurodegenerative diseases[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(7): 10032-10046.
- [13] SHOSHAN-BARMATZ V, NAHON-CRYSTAL E, SHTEINFER-KUZMINE A, *et al.* VDAC1, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. *Pharmacological Research*, 2018, 131: 87-101.
- [14] DU H, SHIDU Y S. Unlocking the door to neuronal woes in Alzheimer's disease: $A\beta$ and mitochondrial permeability transition pore[J]. *Pharmaceuticals*, 2010, 3(6): 1936-1948.
- [15] OGUCHI T, ONO R, TSUJI M, *et al.* Cilostazol suppresses $A\beta$ -induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through inhibition of oxidative stress and MAPK signaling pathway[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 337.
- [16] MATTSON M P. Apoptosis in neurodegenerative disorders[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2000, 1(2): 120-129.
- [17] ZHENG L, TERMAN A, HALLBECK M, *et al.* Macroautophagy-generated increase of lysosomal amyloid β -protein mediates oxidant-induced apoptosis of cultured neuroblastoma cells[J]. *Autophagy*, 2011, 7(12): 1528-1545.
- [18] 周阳, 严丽荣, 袁少飞, 等. 氧化应激与阿尔茨海默病[J]. *生命科学研究* (ZHOU Yang, YAN Li-rong, YUAN Shao-fei, *et al.* Oxidative stress in Alzheimer disease[J]. *Life Science Research*), 2015, 19(3): 265-275.
- [19] VAUDRY D, STORK P J S, LAZAROVICI P, *et al.* Signaling pathways for PC12 cell differentiation: making the right connections[J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1648-1649.
- [20] YUAN S, LI H, YANG C, *et al.* DHA attenuates $A\beta$ -induced necroptosis through the RIPK1/RIPK3 signaling pathway in THP-1 monocytes[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 126: 110102.
- [21] ALLENDORF D H, PUIGDELLIVOL M, BROWN G C. Activated microglia desialylate their surface, stimulating complement receptor 3-mediated phagocytosis of neurons[J]. *Glia*, 2020, 68(5): 989-998.
- [22] GUI Y, MARKS J D, DAS S, *et al.* Characterization of the 18 kDa translocator protein (TSPO) expression in post-mortem normal and Alzheimer's disease brains[J]. *Brain Pathology*, 2020, 30(1): 151-164.
- [23] FULOP T, MUNAWARA U, LARBI A, *et al.* Targeting infectious agents as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34: 673-695.
- [24] DE STROOPER B, KARRAN E. The cellular phase of Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2016, 164(4): 603-615.
- [25] GRATHWOHL S A, KALIN R E, BOLMONT T, *et al.* Formation and maintenance of Alzheimer's disease beta-amyloid plaques in the absence of microglia[J]. *Nature Neuroscience*, 2009, 12(11): 1361-1363.
- [26] AGOSTINI A, YUCHUN D, LI B, *et al.* Sex-specific hippocampal metabolic signatures at the onset of systemic inflammation with lipopolysaccharide in the APPsw/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 83: 87-111.

- [20] CHAKRABORTY S, DAKLE P, SINHA A, *et al.* Genetic variations in olfactory receptor gene *OR2AG2* in a large multigenerational family with asthma[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 19029.
- [21] FORNO E, LASKY-SU J, HIMES B, *et al.* Genome-wide association study of the age of onset of childhood asthma[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 130(1): 83–90.e4.
- [22] MOFFATT M F, GUT I G, DEMENAI S F, *et al.* A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 363(13): 1211–1221.
- [23] GUDBJARTSSON D F, BJORNSDOTTIR U S, HALAPI E, *et al.* Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction[J]. *Nature Genetics*, 2009, 41(3): 342–347.
- [24] GU Z, SHEN Y, TANG X Y, *et al.* Genetic risk of *FCRL3* and *FCRL5* polymorphisms in children with asthma and allergic rhinitis in a Chinese Han population[J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2019, 120: 58–63.
- [25] GUO S L, LIU F, REN C J, *et al.* Correlations of *LTα* and *NQO1* gene polymorphisms with childhood asthma[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(17): 7557–7562.
- [26] LASKY-SU J, HIMES B E, RABY B A, *et al.* HLA-DQ strikes again: genome-wide association study further confirms *HLA-DQ* in the diagnosis of asthma among adults[J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2012, 42(12): 1724–1733.
- [27] HALAPI E, GUDBJARTSSON D F, JONSDOTTIR G M, *et al.* A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma[J]. *European Journal of Human Genetics*, 2010, 18(8): 902–908.
- [28] SVEJGAARD A, PLATZ P, RYDER L P, *et al.* HL-A and disease associations— a survey[J]. *Transplantation Reviews*, 1975, 22: 3–43.
- [29] SHIINA T, HOSOMICHI K, INOKO H, *et al.* The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease[J]. *Journal of Human Genetics*, 2009, 54(1): 15–39.
- [30] MISHRA M N, DUDEJA P, GUPTA R K. Association of HLA-Class II and IgE serum levels in pediatric asthma[J]. *Iranian Journal of Immunology*, 2014, 11(1): 21–28.
- [31] NOGUCHI E, SAKAMOTO H, HIROTA T, *et al.* Genome-wide association study identifies *HLA-DP* as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations[J]. *PLoS Genetics*, 2011, 7(7): e1002170.
- [32] CARABALLO L, MARRUGO J, JIMENEZ S, *et al.* Frequency of *DPB1*0401* is significantly decreased in patients with allergic asthma in a Mulatto population[J]. *Human Immunology*, 1991, 32(3): 157–161.
- [33] GAO J, LIN Y, QIU C, *et al.* Association between *HLA-DQA1*, *-DQB1* gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects[J]. *Chinese Medical Journal*, 2003, 116(7): 1078–1082.
- [34] MOVAHEDI M, MOIN M, GHARAGOZLOU M, *et al.* Association of HLA class II alleles with childhood asthma and total IgE levels[J]. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 2008, 7(4): 215–220.
- [35] WEI CHOO C Y, YEH K W, HUANG J L, *et al.* Oxidative stress is associated with atopic indices in relation to childhood rhinitis and asthma[J]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2020. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.01.009.
- [36] DE CASTRO MENDES F, PACIÊNCIA I, CAVALEIRO RUFO J, *et al.* The inflammatory potential of diet impacts the association between air pollution and childhood asthma[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2020, 31(3): 290–296.
- [37] KOZELA E, JUKNAT A, GAO F, *et al.* Pathways and gene networks mediating the regulatory effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, in autoimmune T cells[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13: 136.
- [38] LICARI A, MANTI S, CASTAGNOLI R, *et al.* Immunomodulation in pediatric asthma[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, 7: 289.
- [39] BOUKHALED G M, CORRADO M, GUAK H, *et al.* Chromatin architecture as an essential determinant of dendritic cell function[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1119.
- [40] JIN P, HAN T H, REN J, *et al.* Molecular signatures of maturing dendritic cells: implications for testing the quality of dendritic cell therapies[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2010, 8: 4.
- [41] WU M, LENG W, PAN H, *et al.* The reduced expression of *EO-LA1* may be related to refractory diabetic foot ulcer[J]. *Mediators of Inflammation*, 2019, 2019: 6705424.
- [42] AQUIME J R H S, ZAMPIERI L C D P, KATAOKA M S D S, *et al.* Metallothionein expression and its influence on the *in vitro* biological behavior of mucoepidermoid carcinoma[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 157.
- [43] BOSSLER F, KUHN B J, GÜNTHER T, *et al.* Repression of human papillomavirus oncogene expression under hypoxia is mediated by PI3K/mTORC2/AKT signaling[J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02323–18.
- [44] PEI Y Y, LI G C, RAN J, *et al.* Kinesin family member 11 enhances the self-renewal ability of breast cancer cells by participating in the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Journal of Breast Cancer*, 2019, 22(4): 522–532.
- [45] OU X H, LI S, XU B Z, *et al.* p38 α MAPK is a MTOC-associated protein regulating spindle assembly, spindle length and accurate chromosome segregation during mouse oocyte meiotic maturation[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(20): 4130–4143.
- [46] LIANG Y J, YANG W X. Kinesins in MAPK cascade: how kinesin motors are involved in the MAPK pathway?[J]. *Gene*, 2019, 684: 1–9.

(上接第 57 页)

- [27] PELVIG D P, PAKKENBERG H, REGEUR L, *et al.* Neocortical glial cell numbers in Alzheimer's disease. A stereological study[J]. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2003, 16: 212–219.
- [28] OLABARRIA M, NORISTANI H N, VERKHRATSKY A, *et al.* Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2010, 58(7): 831–838.
- [29] KATSSOURI L, BIRCH A M, RENZIEHAUSEN A W J, *et al.* Ablation of reactive astrocytes exacerbates disease pathology in a model of Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2020, 68(5): 1017–1030.
- [30] OZAWA S, KAMIYA H, TSUZUKI K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system[J]. *Progress in Neurobiology*, 1998, 54(5): 581–618.
- [31] BRITO-MOREIRA J, PAULA-LIMA A C, BOMFIM T R, *et al.* A β oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons[J]. *Current Alzheimer Research*, 2011, 8(5): 552–562.
- [32] WANG Y, QIN Z H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death[J]. *Apoptosis*, 2010, 15(11): 1382–1402.
- [33] HU N W, NICOLL A J, ZHANG D, *et al.* mGlu5 receptors and cellular prion protein mediate amyloid- β -facilitated synaptic long-term depression *in vivo*[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3374.
- [34] ZHANG D, QI Y, KLYUBIN I, *et al.* Targeting glutamatergic and cellular prion protein mechanisms of amyloid β -mediated persistent synaptic plasticity disruption: longitudinal studies[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 121: 231–246.
- [35] BORTOLOTO Z A, COLLETT V J, CONQUET F, *et al.* The regulation of hippocampal LTP by the molecular switch, a form of metaplasticity, requires mGlu5 receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 49(Suppl. 1): 13–25.