

通过靶向小胶质细胞极化干预阿尔兹海默症的药物开发

程倩, 徐翀, 司马健*

中国药科大学 江苏南京

【摘要】随着社会老龄化的加剧, 阿尔兹海默症患者数量呈快速上升的趋势。阿尔兹海默症是一种中枢神经系统退行性疾病, 患者往往伴随着渐进性的认知功能障碍。在阿尔兹海默症的发生与发展中, 小胶质细胞会被激活并发挥重要作用。在疾病发生中, 激活的小胶质细胞通常会极化为促炎的 M1 和抗炎的 M2 两种表型。本文阐述了小胶质细胞的特点及功能, 并介绍了通过靶向小胶质细胞极化从而干预阿尔兹海默症的策略。

【关键词】小胶质细胞; 阿尔兹海默症; 神经炎症

Drug discovery in Alzheimer's Disease by targeting microglia polarization

Qian Cheng, Chong Xu, Jian Sima*

Laboratory of Aging Neuroscience and Neuropharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu

【Abstract】 With the aging of society, the number of patients with Alzheimer's disease (AD) is rapidly increasing. AD is a degenerative disease of the central nervous system, often accompanied by progressive cognitive dysfunction. Microglia are activated and exert crucial function during the pathogenesis of AD. Activated microglial cells are polarized into distinct M1 or M2 phenotype, each play pro-inflammatory or anti-inflammatory function respectively. This review summarizes the feature and function of microglia and introduces the strategies of targeting microglia polarization to intervene AD.

【Keywords】 Microglia; Alzheimer's Disease; Neuroinflammation

1 前言

阿尔兹海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 是以进行性认知功能障碍为特征的中枢神经系统退行性疾病, 在病理上的改变主要为 Tau 蛋白的过度磷酸化和 β -淀粉样蛋白 (Amyloid β -protein, A β) 的沉积^[1]。阿尔兹海默症在发病过程中小胶质细胞会被激活并发生极化现象。小胶质细胞是大脑神经炎症的主要参与者, 它极化后会形成 M1 和 M2 两种类型^[2]。研究表明通过调节小胶质细胞的极化状态, 将 M1 型转化为 M2 型小胶质细胞对干预 AD 有一定的潜力^[3]。本文首先简要介绍了小胶质细胞的特点, 小胶质细胞在 AD 中的作用, 随后对调节小胶质细胞极化状态干预 AD 的策略进行了综述。

2 小胶质细胞的概述

小胶质细胞作为中枢神经系统常驻免疫细胞, 在大脑中发挥免疫和监视的作用。如果小胶质细胞

的功能失调会引发一系列大脑神经元的功能障碍^[4]。

小胶质细胞在静息状态下大多拥有圆形的胞体, 胞体上形成 3-5 级分支, 静息小胶质细胞大约每小时与神经元突触进行一次短暂而直接的接触, 监测其微环境和神经元活性, 调节突触的修剪以维持正常的神经元活性和突触可塑性^[5]。当大脑发生病理性刺激时, 小胶质细胞会被激活。小胶质细胞有两种极化激活状态, 一种是典型的激活表型 (M1 型), 另一种是交替激活的表型 (M2 型)。脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 或 γ -干扰素 (γ -interferon, IFN- γ) 可在体外激活 M1 型小胶质细胞。M1 型小胶质细胞可以释放促炎因子和毒素杀死病原体, 但同时会诱导神经炎症。临床研究表明, 过度激活的 M1 型小胶质细胞可导致神经元损伤^[6]。M2 型小胶质细胞目前被认为是一种分泌抗炎因子和上

*通讯作者: 司马健, 中国药科大学基础医学与临床药学院

调神经保护因子的保护性细胞。研究表明, M2 型小胶质细胞可分为 M2a、M2b 和 M2c3 个亚型, 每个亚型的刺激因子和标记物均有不同^[7]。

3 小胶质细胞在 AD 中的作用

小胶质细胞在 AD 病程中发挥推进作用, 它与 A β 、Tau 蛋白和神经炎症密切相关。一方面, 随着病情的发展, 小胶质细胞吞噬的 Tau 与 A β 蛋白可以引起 M1 型小胶质细胞的过度激活^[8], 之后使 M1 型小胶质细胞内炎性小体的过度活化并释放肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、INF- γ 等炎症因子促进 AD 中的炎症反应。这些炎症因子又会反过来引起 A β 的堆积与 Tau 蛋白的过度磷酸化与聚集, A β 与 Tau 蛋白上调后会进一步刺激 M1 型小胶质细胞的激活, 产生神经毒性并造成突触损伤, 形成恶性循环。另一方面, M2 型小胶质细胞可以通过吞噬作用清除 Tau 与 A β 蛋白发挥神经保护作用, 减少神经损伤^[9]。在这个过程中, 小胶质细胞通过一些酶 (如胰岛素水解酶、 α 分泌酶等) 或者可与 A β 结合的清道夫受体等发挥 A β 吞噬作用, 阻止 A β 在大脑中的扩散。此外, M2 型小胶质细胞还可防止 tau 蛋白的过度磷酸化, 从而改善 AD 中的病理损伤。并且有研究发现, TNF- β 1 和糖皮质激素诱导的 M2 小胶质细胞可抑制谷氨酸的产生, 促进组织修复和突触再生^[10]。在 AD 的神经炎症中, M2 小胶质细胞则可以分泌白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 等抗炎因子对抗神经炎症^[3]。在小胶质细胞极化与 AD 的相关研究中, 有人发现过度激活的 M1 型小胶质细胞可抑制 M2 型小胶质细胞的激活, 并加速 AD 的进展^[12]。因此, 抑制 M1 型小胶质细胞的激活和促进 M2 型小胶质细胞的产生可能是干预 AD 的有效策略^[3]。

3.1 通过药物调节小胶质细胞极化作用并干预 AD

(1) 糖原合酶激酶 3 (Glycogen synthase kinase 3, GSK-3) 信号通路

GSK-3 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 主要有 GSK-3 α 和 GSK-3 β 两种亚型^[13], 其中 GSK-3 β 是引起 Tau 蛋白异常磷酸化的关键亚型^[14]。此外, GSK-3 β

还参与调节 A β 沉积, 调控神经元凋亡和增殖, 并与小胶质极化密切相关^[15]。异荛草素 (Isoorientin) 是 GSK-3 β 的抑制剂, 它可改善 APP/PS1 双转基因小鼠 (APP/PS1 小鼠) 的空间记忆障碍和突触功能障碍, 减少 Tau 蛋白的磷酸化和 A β 的沉积, 并且抑制 M1 型小胶质细胞激活, 降低促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的分泌水平^[16]。在 A β 处理的 BV-2 小胶质细胞中, SLOH (一种与 A β 结合并抑制其聚集的小分子物质) 降低了 TNF- α 、IL-1 β 、环氧化酶-2 (Cyclooxygenase, COX-2)、一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 水平, 增加了 IL-10 水平。SLOH 抑制了 APP/PS1/tau 三转基因 AD (3xTg-AD) 模型小鼠中 M1 型小胶质细胞的激活。抑制 3xTg-AD 小鼠中 GSK-3 β 活性可抑制脑内 A β 水平、tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症和认知障碍^[12]。厚朴酚 (Magnolol, MN) 通过调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 和 NF- κ B 通路来抑制神经炎症和突触功能障碍, 从而改善 CRND8APP 转基因 (TgCRND8) 小鼠的认知功能。MN 可抑制 TgCRND8 小鼠海马和大脑皮层中 M1 型小胶质细胞的激活, 增加 IL-10 的表达, 降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 A β 的水平^[17]。姜黄素 (Curcumin) 可以抑制 tau 蛋白的过度磷酸化和 M1 型小胶质细胞的过度激活, 并通过抑制 AKT/GSK3 β 通路有效改善冈田酸 (Okadaic acid, OA) 诱导的 AD 小鼠的认知功能障碍^[18]。

(2) 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferators-activated Receptor γ , PPAR γ) 信号通路

PPAR γ 是调控炎症反应的关键物质之一, 也参与了小胶质细胞的极化^[19]。罗格列酮 (Rosiglitazone) 是 PPAR γ 的激动剂, 可改善 AD 小鼠的认知和记忆缺陷, 减少小鼠大脑中 A β 的沉积和 tau 蛋白的磷酸化。罗格列酮 (Rosiglitazone) 可以减少 AD 模型小鼠中 M1 小胶质细胞的活化, 降低促炎因子的表达, 增加 M2 小胶质细胞的吞噬能力^[20]。 β -石竹烯 (β -Caryophyllene) 可激活大麻素受体 2 (Cannabinoid receptor 2, CB2) 和 PPAR γ , 改善认知功能, 减少 APP/PS1 小鼠脑内 A β 沉积, 抑制 M1 型小胶质细胞激活, 降低 COX-2、TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平^[21]。和厚朴酚 (Honokiol) 是 PPAR γ 的天然激动剂, 可改善 APP/PS1 小鼠的认知功能障碍, 增强

小胶质细胞的吞噬功能, 使小胶质细胞从 M1 型极化到 M2 型, 减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生, 抑制神经炎症^[22]。

(3) c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK) 途径

JNK 参与了小胶质细胞的促炎作用和 AD 的早期发展^[23]。格列本脲 (Glibenclamide) 是一种治疗 2 型糖尿病的药物, 研究发现在 5XFAD 小鼠体内可减轻 A β 沉积与炎症反应, 体外可通过抑制 JNK 和 NF- κ B 信号通路, 降低 LPS 刺激的小胶质细胞中 TNF α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平, 减少 M1 型小胶质细胞的促炎反应^[24]。一种短链脂肪酸乙酸盐 (Short-chain fatty acid Acetate, SCFA Ace) 可减轻 APP/PS1 小鼠的认知功能障碍, 通过上调 Gpr41 抑制 NF- κ B p65、ERK 和 JNK 的磷酸化, 降低小胶质细胞中 COX-2 和 IL-1 β 的水平, 从而抑制 M1 型小胶质细胞的激活^[25]。SCM-198 改善了注射 A β ₁₋₄₀ 的 SD 大鼠的认知缺陷。它可减少小胶质细胞的活化, 抑制小胶质细胞中 JNK 和 NF- κ B 信号通路, 降低小胶质细胞中一氧化氮 (NO), TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的表

达^[26]。

(4) 其他信号通路

靶向与小胶质细胞极化密切相关的其他途径的抑制剂也显示出一定的治疗作用。如 ROCK 通路抑制剂法舒地尔 (Fasudil) 可提高 APP/PS1 小鼠的认知水平, 降低 A β 的沉积和 Tau 蛋白的磷酸化, 使 M1 型小胶质细胞极化为 M2 型, 从而抑制神经炎症。法舒地尔通过抑制 TLR4、Myd88 和 NF- κ B 的下调, 降低补体 1q (Complement 1q, C1q)、IL-6 和 IL-1 β 的水平^[27, 28]。用组蛋白脱乙酰化酶 (Histone deacetylases, HDACs) 抑制剂 MS-275 给 APP/PS1 小鼠灌胃, 可显著改善其社交行为, 抑制大脑皮层和海马小胶质细胞的激活, 以及 A β 的沉积^[29]。多奈哌齐 (Donepezil) 是一种经典的胆碱酯酶抑制剂, 广泛用于 AD 的治疗, 可抑制 AD 小鼠 M1 小胶质细胞的激活和炎症因子的释放, 提示其抗神经炎症的特性可能也有助于多奈哌齐对 AD 的治疗效果^[30]。由此可见小胶质细胞的激活和极化在 AD 中起着至关重要的作用, 我们需进一步研究 AD 发病过程中小胶质细胞激活的潜在机制。

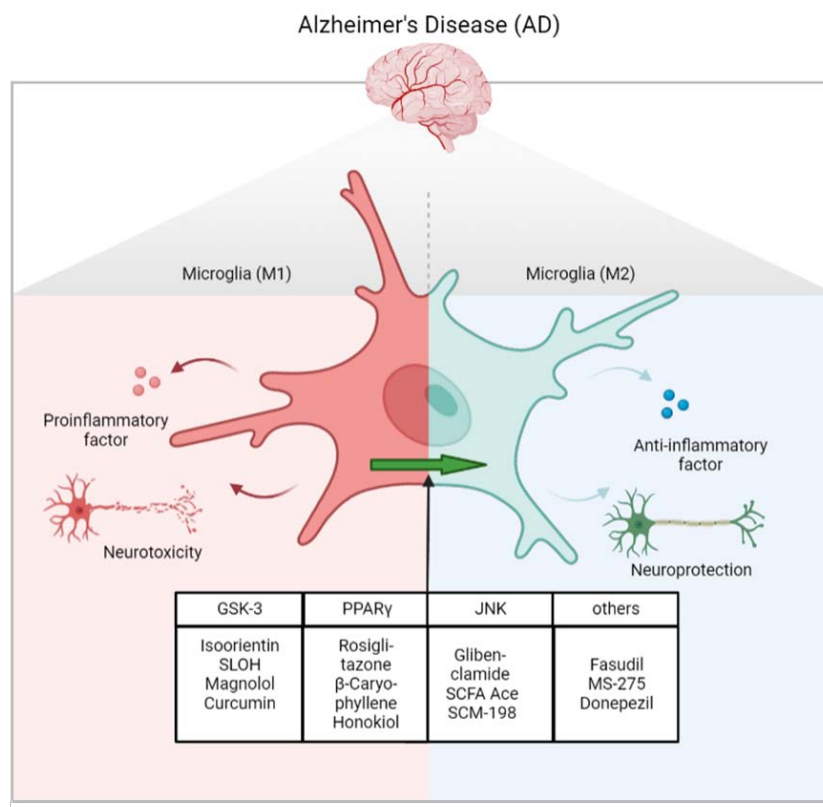


图 1 药物靶向小胶质细胞极化干 AD 小胶质细胞极化后具有 M1 与 M2 型两种表型

M1 型小胶质细胞分泌促炎因子, 具有神经损伤的作用; M2 型小胶质细胞分泌抗炎因子, 发挥神经保护作用。图中展示了靶向 GSK-3, PPAR γ 等信号通路的药物通过调节小胶质细胞极化干预 AD 的策略。

4 结语与展望

小胶质细胞极化在神经退行性疾病中的作用受到越来越多的关注, 可通过药物使小胶质细胞的极化趋向于抗炎的 M2 型小胶质细胞以达到干预 AD 的作用 (图 1)。但小胶质细胞极化的机制十分复杂, 研究者需进一步掌握小胶质细胞极化作用的分子基础, 以便更好地开发以其为靶点的药物, 并为干预 AD 提供新的策略。

参考文献

- [1] MORISHIMA-KAWASHIMA M, HARA Y. Alzheimer's disease: beta-amyloid protein and tau [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(3): 392-401.
- [2] SOLITO E, SASTRE M. Microglia function in Alzheimer's disease [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2012, 3.
- [3] YAO K, ZU H B. Microglial polarization: novel therapeutic mechanism against Alzheimer's disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 95-110.
- [4] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441-68.
- [5] WAKE H, MOORHOUSE A J, JINNO S, et al. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(13): 3974-80.
- [6] MARTINEZ F O, GORDON S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment [J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 13.
- [7] TANG Y, LE W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1181-94.
- [8] SPANIC E, LANGER HORVAT L, HOF P R, et al. Role of Microglial Cells in Alzheimer's Disease Tau Propagation [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 271.
- [9] GOLD M, EL KHOURY J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease [J]. *Seminars in Immunopathology*, 2015, 37(6): 607-11.
- [10] SCHL ACHETZKI J C, HULL M. Microglial activation in Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2009, 6(6): 554-63.
- [11] WU X, KOSARAJU J, TAM K Y. Anti-neuroinflammatory effects of SLOH in Abeta-induced BV-2 microglial cells and 3xTg-AD mice involve the inhibition of GSK-3 β [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 687: 207-15.
- [12] FRAME S, COHEN P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery [J]. *Biochem J*, 2001, 359: 1-16.
- [13] SAYAS C L, AVILA J. GSK-3 and Tau: A Key Duet in Alzheimer's Disease [J]. *Cells*, 2021, 10(4).
- [14] FAN X H, ZHAO Z Y, WANG D M, et al. Glycogen synthase kinase-3 as a key regulator of cognitive function [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2020, 52(3): 219-30.
- [15] TAN X, LIANG Z, LI Y, et al. Isoorientin, a GSK-3 β inhibitor, rescues synaptic dysfunction, spatial memory deficits and attenuates pathological progression in APP/PS1 model mice [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 398: 112968.
- [16] XIAN Y F, QU C, LIU Y, et al. Magnolol Ameliorates Behavioral Impairments and Neuropathology in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5920476.
- [17] WANG H, SUI H J, ZHENG Y, et al. Curcumin-primed exosomes potentially ameliorate cognitive function in AD mice by inhibiting hyperphosphorylation of the Tau protein through the AKT/GSK-3 β pathway [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(15): 7481-96.
- [18] LANDRETH G, JIANG Q G, MANDREKAR S, et al. PPAR γ agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(3): 481-9.
- [19] ESCRIBANO L, SIMON A M, GIMENO E, et al. Rosiglitazone Rescues Memory Impairment in Alzheimer's Transgenic Mice: Mechanisms Involving a Reduced Amyloid and Tau Pathology [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(7): 1593-604.
- [20] CHENG Y J, DONG Z, LIU S. beta-Caryophyllene Ameliorates the Alzheimer-Like Phenotype in APP/PS1 Mice through CB2 Receptor Activation and the PPAR γ Pathway [J]. *Pharmacology*, 2014, 94(1-2):

- 1-12.
- [21] WANG D, DONG X, WANG C. Honokiol Ameliorates Amyloidosis and Neuroinflammation and Improves Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Transgenic Mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(3): 470-8.
- [22] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405.
- [23] JU Y J, KIM N, GEE M S, et al. Glibenclamide modulates microglial function and attenuates Abeta deposition in 5XFAD mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884: 173416.
- [24] LIU J M, LI H J, GONG T Y, et al. Anti-neuroinflammatory Effect of Short-Chain Fatty Acid Acetate against Alzheimer's Disease via Upregulating GPR41 and Inhibiting ERK/JNK/NF-kappa B [J]. *J Agr Food Chem*, 2020, 68(27): 7152-61.
- [25] HONG Z Y, SHI X R, ZHU K, et al. SCM-198 inhibits microglial overactivation and attenuates Abeta(1-40)-induced cognitive impairments in rats via JNK and NF-small ka, CyrillicB pathways [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 147.
- [26] GUO M F, ZHANG H Y, LI Y H, et al. Fasudil inhibits the activation of microglia and astrocytes of transgenic Alzheimer's disease mice via the downregulation of TLR4/Myd88/NF-kappaB pathway [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 346: 577284.
- [27] YU J Z, LI Y H, LIU C Y, et al. Multitarget Therapeutic Effect of Fasudil in APP/PS1transgenic Mice [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16(2): 199-209.
- [28] ZHANG Z Y, SCHLUESENER H J. Oral administration of histone deacetylase inhibitor MS-275 ameliorates neuroinflammation and cerebral amyloidosis and improves behavior in a mouse model [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(3): 178-85.
- [29] GUO H B, CHENG Y F, WU J G, et al. Donepezil improves learning and memory deficits in APP/PS1 mice by inhibition of microglial activation [J]. *Neuroscience*, 2015, 290: 530-42.

收稿日期: 2022年9月12日

出刊日期: 2022年11月25日

引用本文: 程倩, 徐翀, 司马健, 通过靶向小胶质细胞极化干预阿尔兹海默症的药物开发[J]. *国际医药研究前沿*, 2022, 6(6): 4-8

DOI: 10.12208/j.imrf.20220193

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS