

文章编号: 1004-0374(2013)11-1071-06

## 炎症因子与阿尔茨海默病

侯宛祺<sup>1</sup>, 戴雪伶<sup>2,3</sup>, 姜招峰<sup>2,3\*</sup>

(1 首都师范大学生命科学学院, 北京 100048; 2 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191; 3 北京联合大学功能食品科学技术研究院, 北京 100191)

**摘要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中老年人易患的中枢神经系统退行性疾病, 其主要临床表现为不可逆性、进行性的记忆力衰退, 目前发病机制不清。AD 患者脑内存在异常高水平的炎症因子及其受体、补体、调节蛋白以及化学因子等免疫炎性的标志物, 提示炎症因子可能与 AD 的发病过程密切相关。综述了近年来有关炎症因子与 AD 发生发展关系的研究进展。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 致炎性细胞因子; 抗炎性细胞因子

**中图分类号:** Q51; R749.16      **文献标志码:** A

## Inflammatory cytokines and Alzheimer's disease

HOU Wan-Qi<sup>1</sup>, DAI Xue-Ling<sup>2,3</sup>, JIANG Zhao-Feng<sup>2,3\*</sup>

(1 College of Life Sciences, Capital Normal University, Beijing 100037, China; 2 Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing Union University, Beijing 100191, China; 3 Functional Food Research Institute of Science and Technology, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder of the central nervous system and predominantly occurs in the elderly, but so far the pathogenesis is still unknown mostly. Previous studies indicate that abnormally high levels of inflammatory cytokines and their receptors, complements and regulatory proteins as well as immune inflammatory markers have been observed in AD brains, suggesting a potential correlation between inflammatory cytokines and AD. Herein in this paper we reviewed the correlation between inflammatory cytokines and the occurrence and development of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease; proinflammatory cytokine; anti-inflammatory cytokine

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经系统退行性疾病, 其主要临床表现为进行性认知能力减退、学习和记忆能力障碍等<sup>[1]</sup>; 其病理学特征包括细胞外出现大量老年斑 (senile plaques, SPs)、神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 以及突触和神经元缺失等。老年斑的主要成分是  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid peptide, A $\beta$ )<sup>[2]</sup>, 由其前体物质  $\beta$  淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 剪切而成。AD 患者脑组织内的 A $\beta$  生成增多或清除减少, 可通过激活胶质细胞, 诱发氧化应激反应等途径, 产生炎症细胞因子、补体蛋白以及其他的免疫分子等, 产生神经毒性<sup>[3]</sup>。

研究提示, 免疫炎症反应与 AD 发病过程存在

密切关系。无论在 AD 动物模型还是 AD 患者尸检中, 均发现在变性的神经元周围聚集大量被激活的小胶质细胞和星形胶质细胞, 这些小胶质细胞和星形胶质细胞释放大量的炎症因子, 包括白介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等。这些高表达的炎症因子主要存在于 AD 患者老年斑的中心<sup>[4]</sup>。最新证据表明, 炎症介质会通过上调  $\beta$ -

收稿日期: 2013-07-05; 修回日期: 2013-09-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31071512); 北京市教委科技计划面上项目(KM201211417013)

\*通信作者: E-mail: zhaofeng@buu.edu.cn

分泌酶刺激 APP 的加工过程,使病情不断加剧。本文就近年来有关炎症因子与 AD 发生发展的相关性研究进行综述。

## 1 炎症因子的产生

神经胶质细胞是神经组织中除神经元以外的另一大类细胞,主要包括小胶质细胞 (microglia, MG) 和星形胶质细胞 (astrocyte, AS) 等。正常情况下, MG 全部处于静息状态,当它受到某种刺激后被激活,伴随着细胞表面受体上调和炎症因子高表达,脑内异常的 TNF- $\alpha$ 、IL-1、一氧化氮合酶 (NOS)、补体、氧自由基、兴奋性氨基酸及神经毒素等促进脑内的炎症反应,导致神经元凋亡或死亡,加速 AD 进程<sup>[5]</sup>。脑内 A $\beta$  浓度升高又进一步诱使 MG 激活,并通过 p38MAPK 途径释放炎症细胞因子,包括炎症因子前体、TNF- $\alpha$ 、IL-1 及 IL-6 等<sup>[6]</sup>。激活的 MG 释放炎症因子不仅引起炎症反应,也加速了神经原纤维缠结的形成<sup>[7]</sup>,进一步恶化 AD。

大鼠海马注入 A $\beta$  后发现 AS 增殖、增生,故 A $\beta$  在激活 MG 的同时也激活了 AS<sup>[8]</sup>。一系列的转基因 AD 动物模型显示, AS 激活引起的 TNF- $\alpha$  过度表达导致慢性炎症和 A $\beta$  沉积,引起行为异常和神经退行性病变<sup>[9]</sup>。

## 2 致炎性细胞因子

### 2.1 IL-1与AD

IL-1 是多功能免疫调节细胞因子,在细胞及体液免疫中起始动作用。IL-1 家族包括配体、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-1 受体蛋白拮抗剂。IL-1 $\alpha$  主要位于细胞内或表达于细胞表面,发挥自分泌信使功能,IL-1 $\beta$  则由细胞释放出来,通过作用于其他细胞而发挥效应。

Griffin 等<sup>[10]</sup>首先在 1989 年提出,AD 患者脑过度表达 IL-1,随后在 AD 患者的脑脊液、血清中也发现 IL-1 水平明显增高。IL-1 在脑内的过度表达在斑块形成早期就已发生,它可以促进弥散的淀粉斑转变为神经炎斑,并协助这些神经炎斑在皮层蔓延<sup>[11]</sup>。IL-1 还可以通过促进 APP 降解,产生更多的 A $\beta$ 。

在 AD 患者脑中,A $\beta$  激活小胶质细胞,活化的小胶质细胞可以产生大量包括 IL-1 $\beta$  在内的细胞因子<sup>[11]</sup>。IL-1 $\beta$  又可以通过自分泌作用使小胶质细胞增殖,上调其对细胞因子、补体、活性氧、活性氮的表达,造成神经元损伤。IL-1 还可以通过旁分

泌作用激活星形胶质细胞,上调 IL-6、TNF- $\alpha$ 、巨噬细胞集落刺激因子等。这些产物本身可造成神经元损伤,并激活小胶质细胞,形成恶性循环<sup>[12]</sup>。

向 SD 大鼠海马 CA2 和 CA3 区缓慢注入 IL-1,发现神经元和轴突磷酸化的神经微丝免疫反应性明显增加,轴突变大,这两区的神经元胞体 Tau 蛋白免疫反应性增加<sup>[13]</sup>。另外, Li 等<sup>[14]</sup>研究发现,IL-1 可活化有丝分裂原激活的蛋白激酶 p38,导致 Tau 蛋白过度磷酸化并进一步使 IL-1 表达增加,形成恶性循环,从而加重 AD。

IL-1 在 AD 发病中还有许多重要作用:IL-1 是 AD 中胆碱酯酶功能紊乱的根源<sup>[15]</sup>;与纤维性 A $\beta$  沉积及营养不良性神经突的形成有关;可刺激神经元合成 APP,导致 A $\beta$  表达增加<sup>[16]</sup>;可刺激星形胶质细胞表达 S100- $\beta$  上调,后者是一种重要的致病因子,具有神经毒效应,参与 AD 的病理过程<sup>[17]</sup>。

AD 患者的激越行为 (agitation behaviors) 发生率较高,在 AD 患者激越行为形成过程中,血液中 IL-1 $\beta$  含量有所升高而自然杀伤细胞下降,可能由于 IL-1 $\beta$  这种致炎性细胞因子引起炎症反应导致病变,从而造成 AD 患者行为缺陷<sup>[18]</sup>。

### 2.2 IL-6与AD

IL-6 主要由单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞及胶质细胞等在炎症或其他刺激后产生,可刺激活化 B、T 细胞增殖,分泌抗体,参与炎症反应<sup>[19]</sup>。IL-6 可使急性反应蛋白在神经炎症斑块中聚集,并与 APP 的合成相关。另外,小鼠 IL-6 过度表达可以导致神经元变性<sup>[20]</sup>。

在 AD 患者的老年斑中存在大量的 IL-6,并且 IL-6 的表达先于老年斑的形成,而在非痴呆型患者的老年斑中则未检出 IL-6,提示 IL-6 参与 AD 患者脑内老年斑的形成过程。Su 等<sup>[21]</sup>研究发现,IL-6 促进神经元上调表达 APP,同时 IL-6 诱导急性期蛋白 (如  $\alpha$ -巨球蛋白、补体及 C 反应蛋白等) 的表达,其中  $\alpha$ -巨球蛋白的多态性使 APP 的正常酶解受到抑制,因此,可能导致 A $\beta$  的生成与沉积异常增加,从而诱发 AD。Orellana 等<sup>[22]</sup>研究表明,IL-6 和 Tau 蛋白异常磷酸化有关,后者依赖于 JAKs/STATs 通路和 NMDA 受体蛋白,而 IL-6 的升高会诱发一连串分子事件,导致钙离子流入由 NMDA 受体介导的 JAKs/STATs 通路,从而引起 Tau 蛋白磷酸化的改变。

AD 患者 5 年病程以内,随病程延长血浆 IL-6 水平增加,而一旦病程超过 5 年,血浆 IL-6 水平则

随病程延长而下降, 提示可能在 AD 患病初期炎症反应逐渐增强, 而患病后期炎症反应减弱<sup>[23]</sup>。尽管大多数研究显示 IL-6 损害神经系统, 但 Chakrabarty 等<sup>[24]</sup>研究表明, IL-6 可促进胶质细胞增生, 大量增生的胶质细胞有助于减少 A $\beta$  的沉积, 并且增加斑块的间隙。

### 2.3 TNF- $\alpha$ 与AD

TNF- $\alpha$  是由小胶质细胞受刺激后产生的, 不仅可以明显激活培养的星形胶质细胞, 还可促进其释放 TNF- $\alpha$ 、一氧化氮、谷氨酸等物质<sup>[25]</sup>, 对神经元产生毒性作用。TNF- $\alpha$  可以刺激单核细胞产生 IL-6 和 IL-1 $\beta$ , 也可诱导 IL-8, 并诱导小胶质细胞合成集落刺激因子, 进一步放大炎症。在 AD 患者血清、脑脊液、脑皮质及 A $\beta$  激活的胶质细胞中, TNF- $\alpha$  水平均显著升高。TNF- $\alpha$  还可直接损伤 AD 患者的髓鞘, 表现为脱髓鞘作用<sup>[26]</sup>。

AD 患者脑中 A $\beta$  可以刺激胶质细胞产生 TNF- $\alpha$ , 反过来 TNF- $\alpha$  也可以诱导 A $\beta$  的产生, 减少可溶性 A $\beta$  淀粉样前体蛋白 (sAPP) 的清除, 而抑制 sAPP 的清除将导致神经纤维缠结的增加。另外, TNF- $\alpha$  与 AD 患者的年龄有一定的关系, 随着年龄的增长, TNF- $\alpha$  水平可能升高。作为具有多种生物学功能的炎症因子, TNF- $\alpha$  在 AD 的炎症反应过程中具有诱发 AD 起始并调节细胞因子级联反应的重要作用, 影响 AD 病变中的保护性因素、增强炎症反应, 在 AD 的发病中起着重要作用<sup>[27]</sup>。

### 2.4 转化生长因子与AD

转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 是一个多态性细胞因子, 在哺乳动物中它有三种亚型: TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2、TGF- $\beta$ 3。研究显示 TGF- $\beta$ 1 基因多态性在 AD 发病中发挥一定作用。TGF- $\beta$ 1 是一种重要的炎症因子, TGF- $\beta$ 1 可能通过影响细胞的增殖分化、神经元转移及轴突形成、抗原表达及细胞毒等作用, 参与 AD 的发生<sup>[28]</sup>。

转基因动物实验表明, TGF- $\beta$ 1 能够诱导形成血管淀粉样沉积和神经纤维缠结。转基因小鼠星形胶质细胞表达具有活性结构的 TGF- $\beta$ 1, 使脑血管内血液淀粉样沉积和内皮细胞变性<sup>[29]</sup>, 另外, 过度表达 TGF- $\beta$ 1 能够使人 APP 蛋白和 A $\beta$  蛋白表达增加, 从而加速神经元 A $\beta$  沉积。TGF- $\beta$ 1 还可使星形胶质细胞产生神经黏附因子 L1, 降低幼稚星形胶质细胞黏附分子的表达, 后者可介导胶质细胞与神经元之间的相互作用, 影响神经元转移及轴突形成, 参与神经系统发育及组织修复过程<sup>[30]</sup>。另外,

TGF- $\beta$ 1 还有免疫抑制作用, 抑制 T、B 淋巴细胞的增殖和活性, 明显抑制了巨噬细胞的吞噬能力, 机体不能及时清除损伤或衰老的自身细胞, AD 患者脑皮质及皮层下的神经元不能正常的生长和凋亡而出现退行性变, 可能与 TGF- $\beta$ 1 的免疫抑制作用有关<sup>[31]</sup>。

### 2.5 巨噬细胞移动抑制因子与AD

巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种重要的促炎因子, 能够对抗糖皮质激素的抗炎作用, 并结合于 A $\beta$ 。AD 患者脑脊液中 MIF 水平明显高于正常组脑脊液中的 MIF 水平<sup>[32]</sup>。AD 患者大脑激活的小胶质细胞和星形胶质细胞中 MIF 高表达, 应用高浓度的甾体类抗炎药后 MIF 表达减少, MIF 可作为一种免疫调节细胞因子通过细胞表面特异性受体发挥作用, 造成脑内邻近细胞炎症及死亡<sup>[33]</sup>。

MIF 还可促进巨噬细胞在炎症局部浸润、增殖和激活, 并促进巨噬细胞分泌 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、NO 等, 这些细胞因子进一步促使 APP 生成增加, 促进 A $\beta$  聚集并激活补体损伤神经细胞, 参与 AD 脑内的炎症改变。MIF 可形成淀粉样蛋白原纤维与 A $\beta$  结合, 并阻止巨噬细胞对 A $\beta$  的清除, 导致 A $\beta$  无法及时有效清除进而发生免疫反应, 提示 MIF 在 AD 老年斑的形成和聚集中起到重要作用<sup>[34]</sup>。

## 3 抗炎性细胞因子

### 3.1 白介素4与AD

白介素 4(IL-4) 是一个重要的抗炎性细胞因子, 能够抑制致炎性细胞因子的产生。IL-4 能够减少经 A $\beta$  诱导的星形胶质细胞表达 TNF- $\alpha$  及 IL-6<sup>[35]</sup>。

体内细胞免疫反应分为两种类型, I 型即 Th1, 其主要细胞因子产物有白介素 2 (IL-2) 和干扰素 - $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 等, 通过 Th1 反应, 在脑内可引起小胶质细胞活化增生, 清除 A $\beta$  的同时, 也破坏了周围神经元。IL-4 是 II 型辅助 T 细胞 (Th2 细胞) 分泌的细胞因子。Th2 反应通过分泌 IL-4、IL-10 和表达 CD40, 辅助 B 细胞合成 IgG1、IgG3 和 IgE 等抗体, 以及刺激人 B 细胞产生 IgG2、IgG4、IgA 和 IgE 等抗体, 以清除细胞外的 A $\beta$ , 对周围组织细胞无损害作用<sup>[36]</sup>。

IL-4 能够通过主要的 II 型小胶质细胞选择性的清除 A $\beta$ 1-42, 其主要机制是增加清除受体 CD36 的表达和脑啡肽酶 (neprilysin, NEP)、胰岛素降解酶

(insulin-degrading enzyme, IDE) 的表达。抗炎细胞因子表达实验显示, IL-4 能有效提高 CD36、NEP、IDE 的表达, NEP 和 IDE 也参与 IL-4 对 A $\beta$ 1-42 的清除<sup>[37]</sup>。

### 3.2 白介素10与AD

白介素 10 (IL-10) 在中枢神经系统内主要通过抑制致炎因子及其受体的表达、活化, 发挥其抗炎作用; 通过调节神经生长因子的表达或启动神经元内的抗凋亡信号, 促进神经元的存活。中枢神经系统内的星形胶质细胞及小胶质细胞, 外周血中的 Th2 细胞、B 细胞及单核-巨噬细胞等, 均可被激活产生 IL-10。IL-10 可抑制 IL-6 及 TNF- $\alpha$  的产生, 还可抑制单核-巨噬细胞产生 NO、活性氧 (ROS) 及其他细胞因子, 抑制小胶质细胞产生炎性因子<sup>[38]</sup>。除调节炎症反应外, IL-10 也能抑制由小胶质细胞、谷氨酸及缺氧诱导的神经元凋亡。

IL-10 可以减轻 A $\beta$ 1-42 诱导的大鼠模型学习记忆功能减退, 减少 A $\beta$ 1-42 诱导的 APP 蛋白表达增加<sup>[39]</sup>。

IL-10 的基因多态性与 AD 也有密不可分的联系。IL-10-1082A 等位基因可降低 IL-10 的表达, 导致 TNF- $\alpha$  及 IL-6 表达水平升高, 促使 AD 进一步加剧<sup>[40]</sup>。Combarros 等<sup>[41]</sup> 研究发现, 同时携带 IL-10-1082AA 及 IL-6-174CC 的个体患 AD 的风险可增加 11 倍, 提示 IL-10 和 IL-6 基因多态性的交互作用可能是 AD 炎症反应失调的原因之一。致炎性细胞因子与抗炎性细胞因子的产生和作用特点总结如下表 1 和表 2。

## 4 总结与展望

综上, 炎性因子与 AD 的发生发展存在联系, 致炎性细胞因子对 AD 有促进作用, 而抗炎性细胞

**表1 致炎性细胞因子产生及其作用特点**

致炎性因子	产生来源	作用特点
IL-1	小胶质细胞	可致Tau蛋白过度磷酸化 导致A $\beta$ 表达增加, 与A $\beta$ 沉积有关 刺激星形胶质细胞表达S100- $\beta$ 上调
IL-6	单核巨噬细胞、Th2细胞 血管内皮细胞、成纤维细胞、 胶质细胞	过度表达使神经元变性 加速神经原纤维缠结 参与AD炎症病变与老年斑形成 可能参与促胶质细胞增生, 减少A $\beta$ 沉积
TNF- $\alpha$	小胶质细胞	刺激单核细胞产生IL-6、IL-1 $\beta$ 合成集落刺激因子, 放大炎症 诱导A $\beta$ 产生 随年龄增长TNF- $\alpha$ 水平上升 通过多条途径损伤神经组织, 损伤AD患者髓鞘
TGF	星形胶质细胞	通过影响细胞增殖分化、神经元转移及轴突形成等作用参与AD发生 使人APP和A $\beta$ 表达上升 具有免疫抑制作用, 抑制巨噬细胞的吞噬能力
MIF	小胶质细胞、星形胶质细胞	促进巨噬细胞分泌炎性因子, 如IL-6, TNF- $\alpha$ 阻止巨噬细胞对A $\beta$ 的清除

**表2 抗炎性细胞因子产生及其作用特点**

抗炎性因子	产生来源	作用特点
IL-4	II 型辅助T细胞(Th2)	抑制致炎性细胞因子的产生 辅助B细胞合成抗体, 清除A $\beta$ 选择性清除A $\beta$ 1-42
IL-10	星形胶质细胞、 小胶质细胞、 Th2细胞、 B细胞、 单核巨噬细胞、	抑制IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎性因子产生 抑制神经元凋亡 减轻A $\beta$ 1-42诱导的AD样变化

因子则存在抑制作用;但是,致炎性细胞因子的增多是否是导致A $\beta$ 沉积、AD发生的原因,还是AD的发生发展使机体产生炎症,才导致了炎性细胞因子数量的异常,还有待进一步的研究。目前AD的病因与发病机制不清,而炎症反应在AD发病过程中的确切作用尚无定论,对炎症反应的深入研究无疑将有助于揭示AD的发病机制。

### [参 考 文 献]

- [1] Ye X, Tai W, Zhang D. The early events of Alzheimer's disease pathology: from mitochondrial dysfunction to BDNF axonal transport deficits. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(6): 1122.e1-10
- [2] Findeis MA. The role of amyloid  $\beta$  peptide 42 in Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*, 2007, 116(2): 266-86
- [3] Giro G, Sakakura CE, Gongalves D, et al. Effect of 17  $\beta$ -estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Pedodontol*, 2007, 78(7): 1316-21
- [4] Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller JM, et al. Neuroinflammation and regeneration in the early stages of Alzheimer's disease pathology. *Int J Dev Neurosci*, 2006, 24: 157-65
- [5] Vehams A, Kamas C, Stewart W, et al. Immune reactive cells in senile plaques and cognitive in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 321-31
- [6] Culbert A, Skaper D, Howllet R, et al. MAPK activated protein kinase 2 deficiency in microglia inhibits proinflammatory mediator release and resultant neurotoxicity. Relevance to neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 2006, 281 (33): 23658-67
- [7] Jaworski T, Lechat B, Demedts D, et al. Dendritic degeneration neurovascular defects, and inflammation precede neuronal loss in a mouse model for tau-mediated neurodegeneration. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 2001-15
- [8] 李培春, 凌雁武, 陈秉朴.  $\beta$ -淀粉样蛋白诱导大鼠行为学改变及星形胶质细胞变化. *神经解剖学杂志*, 2004, 20(3): 251-6
- [9] Minghetti L, Ajmone-Cat MA, De Berardinis MA, et al. Microglial activation in chronic neurodegenerative disease: roles of apoptotic neurons and chronic stimulation. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 48(2): 251-6
- [10] Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(19): 7611-5
- [11] Mrak RE, Griffin WS. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(3): 349-54
- [12] Griffin WS, Sheng JG, Royston MC, et al. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain Pathol*, 1998, 8(1): 65-72
- [13] Sheng JG, Zhu SG, Jones RA, et al. Interleukin-1 promotes expression and phosphorylation of neurofilament and tau proteins *in vivo*. *Exp Neurol*, 2000, 163(2): 388-91
- [14] Li Y, Liu L, Barger SW, et al. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci*, 2003, 23(5): 1605-11
- [15] Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Microglial interleukin-1  $\alpha$  expression in brain regions in Alzheimer's disease: correlation with neuritic plaque distribution. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1995, 21(4): 290-301
- [16] Griffin WS, Sheng JG, Gentleman SM, et al. Microglial interleukin-1 $\alpha$  expression in human head injury: correlations with neuronal and neuritic  $\beta$ -amyloid precursor protein expression. *Neurosci Lett*, 1994, 176(2): 133-6
- [17] Griffin WS, Sheng JG, Roberts GW, et al. Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1995, 54(2): 276-81
- [18] Higuchi M, Hatta K, Honma T, et al. Association between altered systemic inflammatory interleukin-1b and natural killer cell activity and subsequently agitation in patients with Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(6): 604-11
- [19] 王淼霞, 陈钢, 任翔, 等. 脑舒通胶囊对阿尔茨海默病患者外周血中IL-6和TNF- $\alpha$ 水平的影响. *现代生物医学进展*, 2012, 17(12): 3267-70
- [20] Kojro E, Gimpl G, Lammich S, et al. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the  $\alpha$ -secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(10): 5815-20
- [21] Su JH, Anderson AJ, Cribbs DH, et al. Fas and Fas ligand are associated with neuritic degeneration in the AD brain and participate in  $\beta$  amyloid-induced neuronal death. *Neurobiol Dis*, 2003, 12(3): 182-93
- [22] Orellana DI, Quintanilla RA, Gonzalez-Billault C, et al. Role of the JAKs/STATs pathway in the intracellular calcium changes induced by interleukin-6 in hippocampal neurons. *Neurotox Res*, 2005, 8(3-4): 295-304
- [23] 王延辉, 曹云鹏, 郑敏, 等. 阿尔茨海默病患者血清IL-6水平变化研究. *亚太传统医药*, 2009, 12(5): 8-9
- [24] Chakrabarty P, Jansen-West K, Beccard A, et al. Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses A $\beta$  deposition *in vivo*: evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition. *FASEB J*, 2010, 24(2): 548-59
- [25] Suk K, Lee J, Hur J, et al. Activation induced cell death of rat astrocytes. *Brain Res*, 2001, 900(2): 342-7
- [26] 吴映曼, 蔡毅. 阿尔茨海默病患者血清和脑脊液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及IL-6和IL-8水平研究. *中国全科医学*, 2010, 13(11): 3738-9
- [27] Lio D, Annoni G, Licastro F, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -308A/G polymorphism is associated with age at onset of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(6): 567-71
- [28] Arosio B, Bergamaschini L, Galimberti L, et al. +10 T/C

- polymorphisms in the gene of transforming growth factor- $\beta$ 1 are associated with neurodegeneration and its clinical evolution. *Mech Ageing Dev*, 2007, 128(10): 553-7
- [29] Rosenberg RN. Translational research on the way to effective therapy for Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(11): 1186-92
- [30] 吴学玲, 曾孟兰, 周志明, 等. TGF- $\beta$ 1在神经精神疾病患者血清中的含量变化及分析. *实用预防医学*, 2004, 11(4): 685-6
- [31] 吴学玲, 王先酉, 周志明, 等. 阿尔茨海默病患者血清TGF- $\beta$ 1含量观察与分析. *实用心脑血管病杂志*, 2003, 11(3): 139-40
- [32] Bacher M, Deuster O, Aljabari B, et al. The role of macrophage migration inhibitory factor in Alzheimer's disease. *Mol Med*, 2010, 16(3-4): 116-21
- [33] 韩冰莎, 王丽娟, 赵洁皓, 等. 阿尔茨海默病患者外周血巨噬细胞移动抑制因子的表达. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(4): 201-4
- [34] Zeng FY, Gerke V, Gabius HJ. Characterization of the macrophage migration inhibitory factor-binding site of sarcolectin and its relationship to human serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 200(1): 89-94
- [35] Shimizu E, Kawahara K, Kajizono M, et al. IL-4-induced selective clearance of oligomeric  $\beta$ -amyloid peptide (1-42) by rat primary type 2 microglia. *Immunol*, 2008, 181(9): 6503-13
- [36] 胡金家, 李国营, 汪华侨, 等. A $\beta$  (1~15)疫苗预防Tg2576小鼠脑病理变化和认知退化的研究. *中国科学C辑: 生命科学*, 2008, 38(6): 500-6
- [37] Apelt J, Schiebs R.  $\beta$ -amyloid-induced glial expression of both pro- and anti-inflammatory cytokines in cerebral cortex of aged transgenic Tg2576 mice with Alzheimer plaque pathology. *Brain Res*, 2001, 894(1): 21-30
- [38] Swarup V, Ghosh V, Duseja R, et al. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL-10 production: correlation with microglial activation and neuronal death. *Neurosci Lett*, 2007, 420(2): 144-9
- [39] 李冰, 张军, 吴蓓, 等. IL-10对A $\beta$ 1-42诱导的阿尔茨海默病模型大鼠的保护作用. *江苏医药*, 2012, 38(18): 2116-8
- [40] Barrantes FJ, Borroni V, Valles S. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor-cholesterol crosstalk in Alzheimer's disease. *FEBS Lett*, 2010, 584 (9): 1856-63
- [41] Combarros O, van Duijn CM, Hammond N, et al. Replication by the Epistasis Project of the interaction between the genes for IL-6 and IL-10 in the risk of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2009, 6: 22