

调控小胶质细胞干预阿尔茨海默病的研究进展

常 远, Mageta Samwel MAGETA, 李倪博文, 汤迎琦, 李黄娟, 钱程根*

(中国药科大学药学院药剂系, 南京 210009)

摘 要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的以痴呆为主要表现形式的神经退行性疾病。以免疫细胞小胶质细胞为靶点的病理调控在治疗 AD 方面显示出独特优势, 能够在早期阻止 AD 的病理进展。本文首先概述小胶质细胞在 AD 发病机制中的作用, 然后总结小胶质细胞在 AD 中与常见关键病理 A β 、tau 蛋白、神经炎症以及能量代谢障碍的关系, 最后综述基于小胶质细胞为靶点以逆转 AD 病理的可行干预策略, 并探讨各项研究目前仍需要改进的问题, 旨在加深对调控小胶质细胞干预 AD 病理的策略了解, 为未来 AD 患者的早期干预和治疗提供新的思路。

关键词 小胶质细胞; 阿尔茨海默病; A β ; tau; 神经保护

中图分类号 R965;R749 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)05-0603-10

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024030201

引用本文 常远, Mageta Samwel MAGETA, 李倪博文, 等. 调控小胶质细胞干预阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 603–612.

Cite this article as: CHANG Yuan, MAGETA Mageta Samwel, LI Nibowen, *et al.* Research advances in modulating microglia for intervening in Alzheimer's disease[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 603–612.

Research advances in modulating microglia for intervening in Alzheimer's disease

CHANG Yuan, MAGETA Mageta Samwel, LI Nibowen, TANG Yingqi, LI Huangjuan, QIAN Chenggen*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease in the world with dementia as its main manifestation. The pathological regulation strategies based on microglia in immune cells have shown their unique advantages in treating AD by preventing the pathological progression of AD at an early stage. This paper firstly introduces the role of microglia in the pathogenesis of AD, then summarizes the relationship between microglia and the common key pathologies of A β , tau proteins, neuroinflammation, and impaired energy metabolism in AD, and finally reviews feasible microglia-targeted intervention strategies against AD with some discussion about some current issues for improvement in each study, in the hope of deepening the understanding of strategies that regulate microglia to block AD pathology and providing some new ideas for the early intervention and treatment of AD patients in the future.

Key words microglia; Alzheimer's disease; A β ; tau; neuroprotection

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82072069) and the Jiangsu Fund for Excellent Young (No. BK20220153)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人多发的以记忆力减退、认知能力受损和功能障碍为主要临床表现的一种神经退行性疾病。

目前 AD 病理特征是脑内 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 斑块沉积和微管相关蛋白 (tau) 神经原纤维缠结, 同时伴有渐进式的神经炎症、脑内相关突触和

收稿日期 2024-03-02 * 通信作者 Tel: 13400063258 E-mail: cgqian@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82072069); 江苏省优秀青年基金项目 (BK20220153)

神经元丢失以及脑萎缩,最终导致患者出现认知和记忆功能缺陷^[1]。在此过程中,痴呆水平以及进行性残疾程度与脑内的病理损伤程度呈现显著的相关性。目前经 FDA 批准的 AD 治疗药物主要是胆碱酯酶抑制剂类的 6 种药物、谷氨酸受体拮抗剂类的 1 种药物和针对 A β 的两种抗体(aducanumab 和 lecanemab)^[2],但这些药物主要短暂性地缓解早期轻度和中度 AD,患者最终在无有效药物可治疗的痛苦中结束生命,这个过程通常持续达 5~12 年^[3]。在全球人口老龄化的背景下,估计 2050 年全球 AD 患者约 1.5 亿^[4],这将是重大的公共卫生负担,因此迫切需要更有效的疗法来治疗这种衰老相关的疾病。AD 作为慢性疾病,病理机制复杂,多种病理临床症状平行,且存在不同病理之间的相互作用,如 A β 协助 tau 蛋白扩散,并加剧小胶质细胞的促炎性激活,加剧的神经炎症反过来又导致 A β 病理的进展^[5]。该领域近几十年也在不断探索和试验并取得一定进展,研究的重点多集中在疾病过程的修饰调整和对症治疗,但 AD 开发药物的临床失败率高达 99%^[6],这也迫切需要进一步阐明 AD 发病机制和创新策略来开发有效的 AD 疗法。

最近基于小胶质细胞的 AD 治疗策略在多项研究中取得进展,小胶质细胞作为核心参与者几乎参与所有的神经退行性疾病的发病过程,并参与神经退行性疾病发生的全流程,尤其是 AD。活化的小胶质细胞响应不同因素和各种微环境变化而切换为不同的活性表型发挥免疫功能,但病理下小胶质细胞可能出现免疫功能失衡而导致疾病的发生和进展,由脑内保护角色转化为致病角色,推动 AD 的病理以不可逆形式不断进展^[7],因此了解小胶质细胞在 AD 病理过程中的角色,对阐明 AD 发病机制以及 AD 治疗有重要意义。在这里,本文阐述了小胶质细胞与 AD 中常见的关键病理之间的关系,并讨论了目前针对小胶质细胞调控以改善 AD 病理的最新研究进展,为未来基于小胶质细胞为靶点的 AD 早期诊断和治疗提供新的参考。

1 小胶质细胞来源与基本功能

小胶质细胞是驻留在中枢神经系统中的巨噬细胞样免疫细胞,占人类脑实质中细胞比例的 0.5%~16.6%^[8]。它源自卵黄囊的细胞,在胚胎发育的早期阶段迁移填充中枢神经系统,进入大脑后逐渐成熟和受局部微环境调控驱动分化为不同表型,

并能够进行自我更新,从而实现对脑内免疫稳态精确调控^[5]。小胶质细胞作为免疫管家参与早期中枢神经系统的发育,到成年期正常功能维持及自我和非自我病理损伤的功能修复,再到衰老期的多阶段和过程的调控,始终发挥着重要的免疫监视、免疫清除和免疫防御的功能,以维持大脑稳态^[9]。因此了解疾病中小胶质细胞参与病理的过程,可能带来潜在的治疗机会。

2 小胶质细胞在 AD 中的角色

当小胶质细胞暴露于病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)或细胞因子时会被激活,活化的小胶质细胞可根据周围环境的信号提示转化为不同的表型^[10]。在 AD 病理中,神经毒性的 A β 和 tau 蛋白会导致小胶质细胞激活并迅速繁殖,同时小胶质细胞会增强吞噬活性来保护神经元,但也有研究发现小胶质细胞由于过度激活加剧神经炎症而损伤神经元。小胶质细胞通过响应各种环境刺激参与 A β 、tau 蛋白、神经炎症及能量代谢障碍等 AD 相关病理中,并与各种病理之间相互作用影响 AD 进展。小胶质细胞功能障碍可能导致 AD 进展,但目前还很难解析 AD 中的小胶质细胞活化是破坏性的还是保护性的以及小胶质细胞在 AD 不同阶段发挥怎样特异性效应。对 AD 中的小胶质细胞研究将更有利于加深对 AD 发病机制和发病过程的理解,以便开发可以根据 AD 疾病的特定阶段的针对性疗法,这也将引导研究人员从 AD 病理后期的神经元修复转向 AD 早期免疫细胞的干预调控以遏制 AD 进展。下面介绍小胶质细胞与 AD 中几种常见病理的关系。

2.1 小胶质细胞与 A β

A β 由 γ -分泌酶和 β -分泌酶通过切割含有 695~770 个氨基酸的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)获得,A β 的不同长度取决于不同的分泌酶对 APP 的切割位点以及外肽酶对 A β 的翻译后修饰,切割可以产生 37~49 个氨基酸残基的 A β ,其中 A β ₄₂ 毒性较大^[11]。A β 除了细胞外积累,也能与多种细胞上的受体的结合,尤其是小胶质细胞。一方面,小胶质细胞可以通过表面受体识别 A β 并内化,例如 CD33 和髓样细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells

2, TREM2)。一些研究表明 CD33 和 TREM2 影响小胶质细胞吞噬 A β 的活性,敲除 CD33 和 TREM2 分别会导致神经毒性的 A β 斑块沉积的减少和增加,抑制 CD33 或激活 TREM2 可能会逆转小胶质细胞清除 A β 能力的丧失^[12]。另一方面, A β 通过与脑内其他细胞相互作用,间接影响小胶质细胞对 A β 的活性。过氧化物还氧蛋白 6(peroxiredoxin 6, Prdx6) 的表达促进星形胶质细胞募集到特定的 A β 斑块并穿透斑块,伴随斑块周围的吞噬性小胶质细胞数量增加,从而降低脑内 A β 斑块负荷,这表明小胶质细胞可以借助星形胶质细胞迂回地引导进一步对 A β 斑块加工。在小鼠模型中, Prdx6 单倍体缺失会降低 A β 斑块周围星形胶质细胞和小胶质细胞的活化效应,从而促进 A β 沉积和神经细胞变性^[13]。AD 病理中多种因素如 A β 、细胞因子、脂质代谢失调、细胞外 ATP 激活 P2X7R 以及早老素-1 (presenilin-1, PS1) 磷酸化异常等都会引起溶酶体的酸化功能失调^[14]。错误折叠的 A β 被小胶质细胞内化后损伤细胞功能,导致 Ca²⁺ 信号通路失调,破坏溶酶体质子泵空泡 ATP 酶 (vATPase), 导致溶酶体腔的碱化,使得溶酶体蛋白酶和水解酶的活性降低或失活,导致病理蛋白在细胞内聚集,也会进一步促进 AD 病理^[15]。Hao 等^[16] 设计的生物工程小胶质细胞靶向分泌体通过增强小胶质细胞溶酶体的活性促进 A β 清除,从而促进 AD 小鼠认知恢复。总之,研究表明小胶质细胞是 AD 潜在的治疗靶点,调控小胶质细胞对减少 A β 沉积以干预 AD 病程具有积极作用,深入研究在未来有望为 AD 提供新的治疗策略。

2.2 小胶质细胞与 tau 蛋白

tau 蛋白是由微管相关蛋白 (MAPT) 基因编码产生,是多种微管相关蛋白之一。该蛋白主要存在于脑内的神经元中,在较小程度上存在于神经胶质细胞中,并在大脑皮层和尾状核中含量最高。tau 蛋白负责维持轴突内部的微管,引导营养物质和分子从细胞体到达轴突和树突^[17]。tau 蛋白的异常变化(如过度磷酸化)会降低其与微管结合的能力,导致其脱离微管并黏附到其他 tau 蛋白分子上,在神经元内部形成丝状物,最终形成缠结(不溶性聚集体),阻碍神经元的运输系统,损害神经元之间的突触传递,引起神经元功能丧失,并导致 AD 的进展^[18]。

目前研究发现 tau 蛋白可从神经元释放到细胞外,被小胶质细胞吸收,最终可能导致慢性的小胶

质细胞活化,这种活化介导 tau 蛋白进一步扩散到周围正常细胞,导致 AD 病程延长^[19]。小胶质细胞吸收 tau 蛋白,但不能完全降解,会激活 NLRP3 炎症小体产生大量炎症因子,同时释放出 tau 蛋白,进一步诱导 tau 蛋白跨细胞传播^[20-21]。tau 蛋白异常缠结作为 AD 晚期病理,与更早期的 A β 积累密切相关, A β 斑块存在情况下加速 AD 患者 tau 蛋白扩散和认知能力下降^[22]。Pascoal 等^[23] 的研究结果支持 A β 也能增强小胶质细胞活化导致的 tau 蛋白扩散。目前,促进 tau 蛋白清除的调控手段,如抗体清除 tau 蛋白,在临床前试验中显示增强的小胶质细胞吞噬效果,能够缓解 AD 病理进程^[24]。因此设计针对 tau 蛋白的疗法以调控小胶质细胞,为控制 AD 进展提供了一个重要的治疗思路。

2.3 小胶质细胞与神经炎症

中枢神经免疫系统通过神经炎症反应抵御脑内的感染和创伤,保证脑内神经细胞正常的结构和功能,同时维持大脑的稳态环境。在 AD 病理中,脑内 A β 和 tau 蛋白的存在会激活小胶质细胞,促进其增殖和迁移,并释放趋化因子和细胞因子,参与炎症反应^[25]。大量研究结果表明,炎症是促进病理进展的重要因素。AD 病理中小胶质细胞处于长期激活状态,通过多种通路如 RAGE、P2X7、NF- κ B、p38MAPK、Akt/mTOR、cGAS-STING、caspase、一氧化氮和 COX 等途径启动炎症级联反应^[26-28],引起大量促炎性的细胞因子释放加剧神经炎症,导致小胶质细胞免疫功能失衡以及神经元死亡,推动 AD 病理不断进展。此外,研究发现肠道微生物群代谢产物可以沿着“微生物群—肠—脑”轴影响神经炎症,如代谢物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)通过单羧酸盐(monocarboxylate, MCT)和钠偶联单羧酸盐(sodium-coupled monocarboxylate transporters, SCMT)转运蛋白影响 BBB 通透性,参与神经炎症^[29]。总之,炎症信号在 AD 中具有复杂作用,多种炎症通路之间存在串扰,抑制小胶质细胞神经炎症以辅助 A β 清除也显示出较单纯的 A β 清除更有益的神经保护作用,因此针对炎症潜在的信号通路有效抑制神经炎症来干预 AD 病理发展是值得进一步探索的方向。

2.4 小胶质细胞与能量代谢障碍

大脑是一个能量高度依赖性的器官,占人体体重 2% 的大脑却消耗着总能量的 20%^[30]。小胶质细胞作为脑内的免疫管家,时刻运动扫描着脑内的异

常变化,需要消耗大量的能量来维持自身的需求。葡萄糖代谢是小胶质细胞能量供应的主要来源,AD 中脑内葡萄糖代谢以进行性、区域特异性和疾病特异性的方式恶化,导致葡萄糖利用率降低并引起小胶质细胞功能的改变^[30]。在 A β 或 tau 蛋白的刺激下,一方面小胶质细胞的线粒体功能障碍,出现氧化应激、钙流失和线粒体自噬障碍等^[31];另一方面小胶质细胞伴随代谢功能障碍,小胶质细胞代谢出现氧化磷酸化向糖酵解的转化增加,糖酵解代谢的持续激活会导致线粒体 ROS 大量生成驱动氧化应激,三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环异常和 ATP 产生效率低下,乳酸积累以及促炎细胞因子的产生和释放,小胶质细胞能量代谢被扰乱,导致其免疫保护功能尤其是吞噬作用降低,对毒性 A β /tau 蛋白清除能力随之下降,引起神经炎症和神经元损伤,从而加剧 AD 进展^[32–33]。此外,AD 中葡萄糖代谢能力的弱化又进一步引起脑内的其他能量底物代谢改变来代偿脑内能量供应^[34],脂质

代谢、氨基酸代谢以及乳酸代谢水平改变的研究已被发现。总之,在 AD 的病理条件, A β /tau 蛋白引起线粒体毒性和代谢障碍影响着小胶质细胞的免疫功能,因此调控小胶质细胞能量代谢恢复小胶质细胞免疫功能正常化,是改善 AD 的病理进展的可行策略。

3 目前调控小胶质细胞干预 AD 的研究进展

小胶质细胞高度参与 A β 的识别、吞噬、降解和跨细胞传播过程,但同时伴有炎症激活加剧神经炎症,和伴随吞噬损伤难以清除 A β 等功能障碍,这些是推动 AD 的不断进展的关键因素,因此调控小胶质细胞干预 AD 进展的研究主要集中在对这些病理过程的干预上(如图 1)。

3.1 抗体介导小胶质细胞对 A β 的识别

AD 病因复杂,近些年 A β 作为 AD 的关键致病蛋白和病理标志物被广泛研究,抗 A β 的治疗在逆转 A β 斑块积累的 AD 转基因小鼠模型认知和记

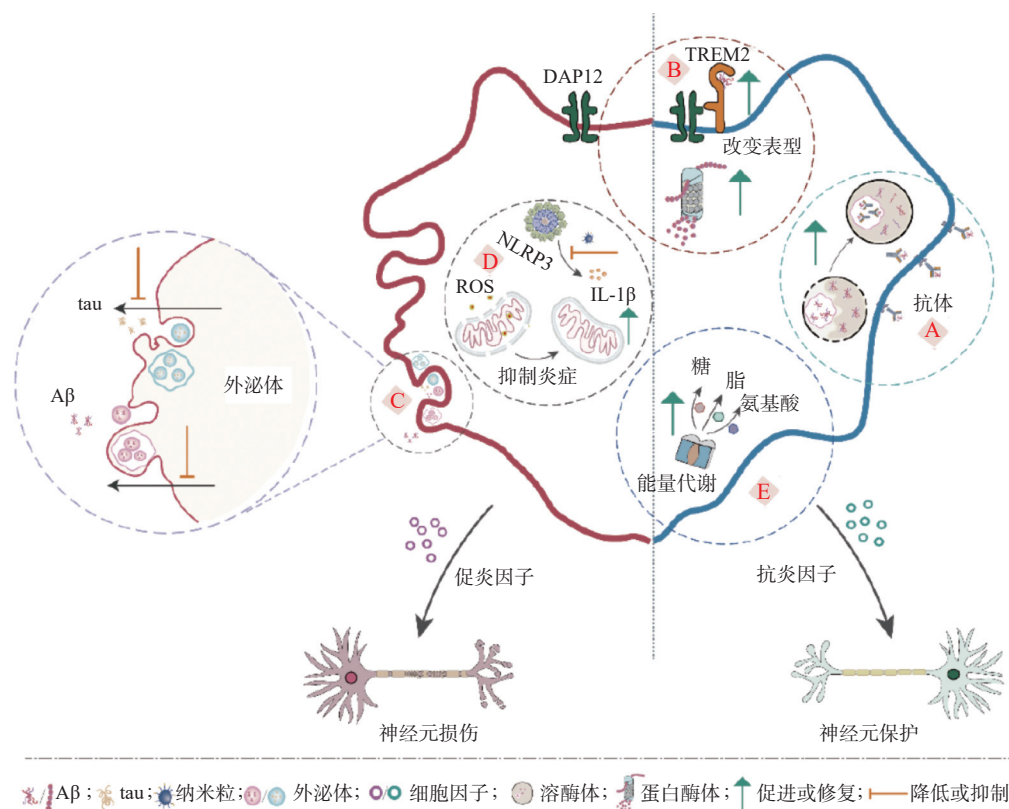


图 1 调控小胶质细胞干预 AD 病理进展途径的示意图

A: 抗体介导小胶质细胞对 A β 的识别; B: 调控小胶质细胞的表型(如 TREM2)促进其吞噬和降解 A β 的能力; C: 抑制小胶质细胞外泌体途径介导 A β /tau 蛋白的再传播; D: 抑制小胶质细胞的神经炎症减少神经损伤; E: 调控小胶质细胞的能量代谢途径恢复其功能,通过干预异常变化的葡萄糖、脂质、氨基酸代谢过程,恢复小胶质细胞正常功能

ROS: 活性氧; NLRP3: 炎症小体; IL-1 β : 白细胞介素-1; DAP12: DNAX 活化蛋白 12; TREM2: 髓样细胞触发受体 2

忆方面取得显著成效。A β 免疫疗法中, 主动免疫疗法(疫苗)相对被动免疫疗法(抗体)具有多克隆抗体的表位特异性低的特点, 具有更高风险的免疫不良反应如脑膜脑炎和脑微出血, 且难以在发生不良反应及时停药, 因此 A β 疫苗疗法的发展比抗体疗法的进展更缓慢。目前不同 A β 抗体识别结合不同聚集状态的 A β , 如 A β 单体、原纤维和寡聚体等, 但在 AD 治疗中也可能存在一定不良反应, 如 bapineuzumab 和 gantenerumab 治疗伴随一定量的血管源性脑水肿, 这可能与 BBB 的泄漏有关。Crenezumab 治疗后引起血管风险增加。此外一些 A β 抗体(如 bapineuzumab)存在临床上改善认知程度不足或有限的问题^[2,35]。小胶质细胞上表达多种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), A β 可与多种 PRRs 相互作用并引起其激活^[36], 此外小胶质细胞也会通过机械敏感性离子通道 Piezo1 感知 A β 硬度进行识别并激活^[37]。抗体-A β 结合物一定程度上可改变小胶质细胞对 A β 的识别方式, 抗体-A β 结合后通过 Fc- γ 受体被小胶质细胞识别并调理小胶质细胞对 A β 的内源性清除, 抗体介导的 A β 清除会减轻小胶质细胞降解 A β 过程中的损伤, 并增强小胶质细胞的吞噬 A β 功能^[38]。此外抗体介导的 A β 清除还可能与直接抑制 A β 的聚集以及促进 A β 的外周转运清除有关^[39]。目前的 A β 抗体差异在于可识别 A β 蛋白不同的抗原位点, 且与 A β 蛋白结合形式不同, 表现出不同的清除能力和临床疗效^[40]。整体来说, 针对 AD 的被动免疫研究在过去十几年里虽然取得进展, 但依然存在很多待解决的问题, 比如抗体难以透过 BBB 入脑的问题, 抗体在脑内作用机制不明晰, 如何精准靶向 A β 毒性结构域和提高抗体特异性以及如何促进 A β /A β -抗体免疫复合物的清除等, 开发出更精细的安全高效的治疗性抗体仍是未来值得深入探索的问题。

3.2 调控小胶质细胞的表型增强对 A β 吞噬和降解

小胶质细胞是脑内高度可塑性的细胞, 能够响应不同的刺激因素切换到不同功能表型, 如促炎的 M1 表型与抗炎的 M2 表型, 但 AD 病理下过度的促炎反应引起神经炎症并导致神经网络损伤。此外, 最近发现一种具有独特转录表型的新小胶质细胞亚群, 在 AD 中高度参与到 A β 病理, 被称为疾病相关小胶质细胞。在 AD 中, 衰老、A β 聚集体和 tau 蛋白聚集体等因素都会直接诱导或增强小胶质细胞的 M1 活化, 导致小胶质细胞极化失调^[41]。AD 中调控

小胶质细胞表型转化的研究集中在降低小胶质细胞的促炎表型或者增强促吞噬表型研究上。Ren 等^[42]设计了一种线粒体靶向纳米酶(TPP-MoS₂QDs)通过将小胶质细胞从促炎 M1 表型转化为抗炎 M2 表型来挽救神经元损伤, 减轻 A β 聚集体介导的神经毒性, 并逆转 AD 小鼠神经元丢失的病理。Liu 等^[43]受聚合物-药物偶联物启发设计了一种肽递送系统(APBP), APBP 通过与小胶质细胞上 RAGE 结合, 释放治疗性肽 p-Nrf2 激活 Nrf2 信号通路抑制炎症反应, 缓解小胶质细胞过度活化和促进 A β 的吞噬, 逆转 AD 小鼠的认知和记忆障碍。此外, TREM2 是针对 AD 风险基因靶向调节小胶质细胞表型的重要研究靶点。Lee 等^[44]的研究表明 TREM2 可以与 A β 结合, 介导激活下游的 TREM2/DAP12 信号通路, 诱导小胶质细胞去极化和 A β 降解, TREM2 缺乏引起体内 A β 清除率降低以及 A β 诱导小胶质细胞迁移、增殖和凋亡的反应性弱化。提高 TREM2 基因表达可以恢复小胶质细胞对 A β 反应性并改善 AD 病理表型^[45]。总而言之, 这些研究表明调控小胶质细胞由神经毒性的炎症表型转化为神经保护性的吞噬表型可以有效改善 AD 病理。目前小胶质细胞表型调控的研究靶点见表 1。

3.3 调控小胶质细胞外泌体途径干预 A β /tau 蛋白再传播

小胶质细胞作为脑内免疫细胞, 对异常的病理蛋白具有吞噬功能, 但是吞噬病理蛋白的小胶质细胞由于损伤出现吞噬功能衰竭, 并通过多种途径外排病理蛋白, 其中外泌体途径被广泛关注。据报道, APP 的 β 裂解产生的一部分 A β 被嵌入多泡体(multivesicular bodies, MVB)中, MVB 与质膜融合后, MVB 的腔内囊泡以外泌体的形式释放到细胞外^[58]。具体来说, A β 可以与外泌体膜上积累和聚集的鞘糖脂结合, 从而伴随外泌体进行转移。外泌体上存在的细胞朊病毒蛋白同样可以与 A β 结合诱导神经毒性信号传导并破坏突触可塑性^[59]。此外有研究发现外泌体也可以传播 tau 蛋白病理, 一项研究发现 tau 蛋白在外泌体中被差异磷酸化, 且 tau 转基因小鼠的外泌体携带的 tau 蛋白是野生型小鼠的约 10 倍^[60]。另一项研究发现多种神经元摄取这些外排的外泌体, 并诱导线粒体聚集以及半胱天冬酶激活, 进一步导致神经元细胞死亡^[61]。

小胶质细胞通过外泌体传播 A β 和 tau 蛋白, 加剧 AD 病理进程, 因此抑制外泌体合成以减少

表 1 参与 AD 病理的小胶质细胞免疫受体靶点

靶点	表达水平	机制	动物模型	作用效果	参考文献
TRPV1	功能失调	介导钙信号转导, 调控细胞生理活动	1. SpragueDawley 大鼠 2. TRPV1 ⁺ 的 C57BL/6J	1. 过度激活引起线粒体损伤和细胞色素 c 释放引起损伤; 2. 诱导自噬, 增加突触可塑性, 降低 A β /tau 蛋白水平	[46–47]
CD33	表达上调	结合唾液酸并募集蛋白磷酸酶 SHP1 和 SHP2 传递细胞内抑制信号	APPswe/PS1dE9	AD 风险基因, 抑制摄取 A β	[48–49]
TREM2	功能缺陷	通过相关的信号转导接头 DAP12 传输细胞内信号	APPswe/PS1dE9	促进对 A β 吞噬清除, 降低 A β 沉积和神经炎症	[45, 50]
TLR	功能改变	识别 PAMPs 和 DAMPs, 激活干扰素调节因子 (IRF) 和 NF- κ B 通路	TLR ^{-/-} 的 C57BL/6J	TLR2 参与 A β 引起的小胶质细胞活化并介导神经炎症	[51–52]
P2X7R	表达上调	感知炎症相关的细胞外 ATP 水平, 调控多种生理过程	P2X7 ^{EGFP} APPswe/PS1dE9 P301S	参与激活诱导 ROS 产生放大神经炎症, 降低对 A β 的吞噬, 加剧神经元损伤, 阻断可以减少 tau 蛋白积累	[53–55]
RAGE	表达上调	通过多种途径上调炎症通路	5xFAD mhAPP	1. 介导 A β 引起的应激相关激酶的激活加剧突触缺陷; 2. 驱动 A β 的线粒体靶向加剧炎症	[56–57]

A β 和 tau 蛋白的传播被关注。中性鞘磷脂酶 2 (neutral sphingomyelinase 2, nSMase2) 是一种催化鞘磷脂裂解产生神经酰胺参与外泌体形成的关键调节酶, 抑制 nSMase2 可以阻止外泌体分泌^[62]。Dinkins 等^[63] 发现在 5xFAD 小鼠中用 GW4869 抑制 nSMase2 阻断外泌体分泌, 可以减少脑内 A β 斑块负荷。Asai 等^[64] 发现小胶质细胞来源的 tau 蛋白的外泌体比游离 tau 蛋白更容易传导到神经元, 抑制外泌体合成显著降低了 tau 蛋白在体外和体内的繁殖。Zhu 等^[65] 发现 TREM2 功能障碍引起小胶质细胞经外泌体途径运输 tau 蛋白增加, 引起 tau 蛋白从内嗅皮层到海马体的扩散, 并伴随相应的突触功能和记忆行为受损, 这表明外泌体失调可能受 AD 风险基因变化的扰动。P2X7R 作为一种在小胶质细胞上表达的阳离子通道并能触发外泌体分泌, Ruan 等^[55] 发现口服 P2X7R 特异性抑制剂显著抑制体内外泌体的分泌和减少 tau 蛋白的积累, 并改善认知功能。因此, 抑制小胶质细胞的外泌体合成以减少 A β /tau 蛋白的扩散传播具有改善 AD 病理的疗效。此外, 受内源性外泌体启发的外泌体递送药物的研究也被关注, 外泌体递送也显示出增强的小胶质细胞吞噬 A β 能力, 但目前外泌体哪些蛋白参与 AD 病理的过程和机制仍有待进一步阐明。

3.4 抑制小胶质细胞的神经炎症减轻神经损伤

在 AD 病理进展中也伴随着免疫系统的激活即神经炎症。最近的研究表明脑内免疫系统的激活出现在 AD 早期并伴随着 AD 的病理进展, 神经炎症加剧神经元的损伤。因此, 一些研究通过减少小胶质细胞介导的神经炎症来保护神经元改善 AD 病理^[66]。小胶质细胞在 PAMPs 和 DAMPs 刺

激下会通过炎性小体介导炎症反应以抵御感染和损伤, 其中 NLRP3 炎性小体的研究最为广泛。NLRP3 激活后引起凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 自缔合成螺旋纤维状组件, 进一步导致效应蛋白酶半胱天冬酶 1 前体 (pro-caspase1) 裂解为活化形式 caspase-1, caspase-1 进一步控制两种重要的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟, 调控脑内的炎症反应^[67]。有研究发现小胶质细胞释放的 ASC 斑点可以与 A β 结合, 并增加 A β 寡聚体和聚集体的形成, 这揭示了小胶质细胞炎症驱动的 A β 病理播种与传播^[68]。Park 等^[69] 发现小分子药物通过抑制 NLRP3 炎性小体相关蛋白的表达, 可以降低神经炎症并增强小胶质细胞的吞噬能力, 起到保护神经元作用, 并改善 AD 小鼠认知缺陷。Pan 等^[70] 发现芦丁钠给药可以减轻 AD 小鼠神经炎症, 增强小胶质细胞介导的 A β 清除率, 同时改善突触可塑性损伤, 增强神经保护作用。Zhang 等^[71] 建立了一种仿生小胶质细胞纳米颗粒, 可以透过 BBB 靶向小胶质细胞释放黄素单核苷酸 (flavin mononucleotide, FMN), FMN 是核黄素的中间产物, 可以通过赖氨酸特异性甲基转移酶 2B (lysine-specific methyltransferase 2B, KMT2B) 途径抑制核黄素激酶 (riboflavin kinase, RFK) 的表达, 从而抑制 TNFR1/NF- κ B 信号通路减轻神经炎症, 并改善 AD 小鼠认知障碍和功能失调突触的可塑性。上述表明, 调节小胶质细胞介导的神经炎症是 AD 治疗的关键靶点之一。

3.5 调控小胶质细胞的能量代谢途径恢复功能

葡萄糖代谢是小胶质细胞能量的重要来源, 调

控小胶质细胞的葡萄糖代谢诱导小胶质细胞代谢重编程以改善 AD 病理的研究被广泛关注。基于葡萄糖代谢的调控,促进小胶质细胞由糖酵解向氧化磷酸化转变成为研究焦点。Yang 等^[72]设计的靶向小胶质细胞的免疫代谢重编程纳米调节剂(GAFNPs)通过阻断 Akt/mTOR/HIF-1 α 信号通路促进小胶质细胞由糖酵解向氧化磷酸化的主导代谢转变,GAFNP 治疗恢复脑葡萄糖的利用和代谢,并促进小胶质细胞向 M2 转化,最终缓解神经炎症及其导致的神经变性。Van Lengerich 等^[73]设计一种基于转铁蛋白 ATV: TREM2 新型激活抗体,可增强 TREM2 信号转导。在 AD 模型中结果显示,ATV: TREM2 增加脑内小胶质细胞的吞噬活性、线粒体功能和葡萄糖代谢。Shan 等^[74]研究发现,骨钙素通过减少 A β 负担和上调小胶质细胞的有氧糖酵解来改善 AD 小鼠的认知功能缺陷,从而发挥神经保护作用。Fairley 等^[75]发现线粒体转位蛋白(translocator protein, TSPO)缺失后导致己糖激酶-2(hexokinase2, HK2)募集到线粒体,诱导糖酵解并导致吞噬功能障碍,这提示可以恢复小胶质细胞代谢改善小胶质细胞的吞噬作用。

除了葡萄糖代谢,小胶质细胞的脂质代谢和氨基酸代谢也进一步被研究。Leng 等^[76]的研究表明小胶质细胞 HK2 抑制或敲除后通过增加脂质代谢和 ATP 产生促进 A β 清除并减轻 AD 小鼠的认知障碍。TREM2-R47H 突变的 AD 嵌合模型中斑块相关的小胶质细胞内脂滴的积累,并对 A β 斑块的整体反应性降低^[77]。Victor 等^[78]使用人源的诱导多能干细胞证实了携带 APOE4 的小胶质细胞由于脂质代谢稳态受损而表现促炎表型,同时小胶质细胞外排脂质进一步影响神经元的兴奋性和神经回路功能活动并产生神经毒性。

据报道,谷氨酸的代谢与小胶质细胞功能和表型转化有关。激活的小胶质细胞通过谷氨酰胺转运蛋白吸收谷氨酰胺并转化为谷氨酸和氨(NH $_4^+$)^[79],谷氨酸通过“GABA 分流”途径引起细胞内琥珀酸的增加,进一步生成的琥珀酸盐通过调节 HIF-1 α 诱导细胞炎症因子 IL-1 β 的产生^[80]。此外,谷氨酸过量还会引起兴奋性毒性,导致异常突触信号转导和突触功能障碍,进而导致突触损伤、神经元死亡和认知功能障碍^[81]。有研究发现 AD 中活化的小胶质细胞可能会改变色氨酸代谢向犬尿氨酸通路,色氨酸通过该通路进一步被代谢为喹啉酸,

喹啉酸作为 NMDA 受体激动剂进一步引起兴奋性毒性,加剧神经变性^[82],这些表明调控小胶质细胞氨基酸代谢显著影响小胶质细胞功能^[83]。此外,调控小胶质细胞乳酸代谢也被关注。Pan 等^[84]报道了小胶质细胞中的 glycolysis/H4K12la/PKM2 正反馈回路会加剧 AD 中葡萄糖代谢紊乱和小胶质细胞的促炎性激活,小胶质细胞糖酵解的增加进一步导致了 AD 中的乳酸代谢紊乱,抑制该环路可以显著改善 5xFAD 小鼠的 A β 负担和认知缺陷,这提示小胶质细胞乳酸代谢也可作为 AD 的潜在治疗靶点。总之,这些研究结果表明调节小胶质细胞生物能量途径和代谢状态可能是治疗 AD 有前途的策略,但整体来说针对小胶质细胞的代谢调控是复杂的,未来仍需要深入探究。

4 结语与展望

整体来说,小胶质细胞是 AD 病理的核心参与者,贯穿 AD 病理发生的全过程。小胶质细胞通过多种机制参与 AD 的病理进展,可以通过吞噬降解 A β 和 tau 蛋白来限制这些病理蛋白传递,但也可能由于吞噬衰竭而功能失调加剧突触结构和神经元损伤。AD 动物模型的大量研究表明,调控病理小胶质细胞功能恢复正常化可以成为清除 A β 斑块和预防相关病理事件(如 tau 蛋白病理、突触损伤和神经元丢失)的有力策略。本研究综述了调控小胶质细胞干预 AD 进展的研究进展,但 AD 病理中小胶质细胞的功能变化是复杂的,仍有很多有待解决的问题,如小胶质细胞在疾病进展过程中的异质性和动力学过程,引起小胶质细胞由保护性到致病性转变的关键机制,精确调控小胶质细胞的代谢重编程过程,借助小胶质细胞与其他细胞间的串扰促进神经元的内源性修复,和开发靶向功能障碍的小胶质细胞而不影响稳态小胶质细胞或巨噬细胞群的治疗药物等。总之,调控小胶质细胞功能和免疫状态改善脑内免疫微环境来治疗 AD 是一种十分有前景的治疗方法,这将 AD 的治疗策略从病理后期神经元的损伤修复转向参与病理全过程的脑内免疫细胞的研究上,理解小胶质细胞在 AD 病程中的机制并进行调控,这或许有利于在更早期阶段有效干预 AD 的病理进展,在未来提供 AD 治疗新手段。

References

- [1] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, *et al.* Alzheimer dis-

- ease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 33.
- [2] Huang LK, Kuan YC, Lin HW, *et al.* Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020-2023 update[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 83.
 - [3] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
 - [4] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446.
 - [5] Leng FD, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here[J]? *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172.
 - [6] Cummings J, Feldman HH, Scheltens P. The “rights” of precision drug development for Alzheimer’s disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 76.
 - [7] Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1018-1027.
 - [8] Askew K, Li KZ, Olmos-Alonso A, *et al.* Coupled proliferation and apoptosis maintain the rapid turnover of microglia in the adult brain[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(2): 391-405.
 - [9] Hickman S, Izzy S, Sen P, *et al.* Microglia in neurodegeneration[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1359-1369.
 - [10] Lauro C, Limatola C. Metabolic reprogramming of microglia in the regulation of the innate inflammatory response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 493.
 - [11] Chen GF, Xu TH, Yan Y, *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(9): 1205-1235.
 - [12] Griciuc A, Patel S, Federico AN, *et al.* TREM2 acts downstream of CD33 in modulating microglial pathology in Alzheimer’s disease[J]. *Neuron*, 2019, 103(5): 820-835. e7.
 - [13] Pankiewicz JE, Diaz JR, Martá-Ariza M, *et al.* Peroxiredoxin 6 mediates protective function of astrocytes in A β proteostasis[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 50.
 - [14] Quick JD, Silva C, Wong JH, *et al.* Lysosomal acidification dysfunction in microglia: an emerging pathogenic mechanism of neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 185.
 - [15] Mustaly-Kalimi S, Gallegos W, Marr RA, *et al.* Protein mishandling and impaired lysosomal proteolysis generated through calcium dysregulation in Alzheimer’s disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(49): e2211999119.
 - [16] Hao YN, Su C, Liu XT, *et al.* Bioengineered microglia-targeted exosomes facilitate A β clearance via enhancing activity of microglial lysosome for promoting cognitive recovery in Alzheimer’s disease[J]. *Biomater Adv*, 2022, 136: 212770.
 - [17] Sjölin K, Kultima K, Larsson A, *et al.* Distribution of five clinically important neuroglial proteins in the human brain[J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1): 52.
 - [18] Moloney CM, Lowe VJ, Murray ME. Visualization of neurofibrillary tangle maturity in Alzheimer’s disease: a clinicopathologic perspective for biomarker research[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(9): 1554-1574.
 - [19] Brunello CA, Merezko M, Uronen RL, *et al.* Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1721-1744.
 - [20] Hopp SC, Lin Y, Oakley D, *et al.* The role of microglia in processing and spreading of bioactive tau seeds in Alzheimer’s disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 269.
 - [21] Ising C, Venegas C, Zhang SS, *et al.* NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 669-673.
 - [22] Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer’s disease[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1183-1193.
 - [23] Pascoal TA, Benedet al, Ashton NJ, *et al.* Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages[J]. *Nat Med*, 2021, 27(9): 1592-1599.
 - [24] Congdon EE, Ji CY, Tetlow AM, *et al.* Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(12): 715-736.
 - [25] Wang CC, Zong S, Cui XL, *et al.* The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer’s disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117172.
 - [26] Zhang WF, Xiao D, Mao QW, *et al.* Role of neuroinflammation in neurodegeneration development[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 267.
 - [27] Dhapola R, Hota SS, Sarma P, *et al.* Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer’s disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(6): 1669-1681.
 - [28] Thawkar BS, Kaur G. Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer’s disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326: 62-74.
 - [29] Bairamian D, Sha S, Rolhion N, *et al.* Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer’s disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 19.
 - [30] Cunnane SC, Trushina E, Morland C, *et al.* Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 609-633.
 - [31] Li Y, Xia XH, Wang Y, *et al.* Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer’s disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 248.
 - [32] Baik SH, Kang S, Lee W, *et al.* A breakdown in metabolic reprogramming causes microglia dysfunction in Alzheimer’s disease[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 493-507. e6.
 - [33] Hu YL, Mai WH, Chen LH, *et al.* mTOR-mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and ATP[J]. *Glia*, 2020, 68(5): 1031-1045.
 - [34] Toledo JB, Arnold M, Kastenmüller G, *et al.* Metabolic net-

- work failures in Alzheimer's disease: a biochemical roadmap[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, **13**(9): 965-984.
- [35] Lemere CA. Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles[J]. *Mol Neurodegener*, 2013, **8**: 36.
- [36] Solito E, Sastre M. Microglia function in Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2012, **3**: 14.
- [37] Hu J, Chen Q, Zhu HR, *et al*. Microglial Piezo1 senses A β fibril stiffness to restrict Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2023, **111**(1): 15-29. e8.
- [38] Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, *et al*. An effector-reduced anti- β -amyloid (A β) antibody with unique a β binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of A β [J]. *J Neurosci*, 2012, **32**(28): 9677-9689.
- [39] Morgan D. Mechanisms of A β plaque clearance following passive A β immunization[J]. *Neurodegener Dis*, 2005, **2**(5): 261-266.
- [40] Jucker M, Walker LC. Alzheimer's disease: from immunotherapy to immunoprevention[J]. *Cell*, 2023, **186**(20): 4260-4270.
- [41] Wang QQ, Yao HM, Liu WY, *et al*. Microglia polarization in Alzheimer's disease: mechanisms and a potential therapeutic target[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 772717.
- [42] Ren CX, Li DD, Zhou QX, *et al*. Mitochondria-targeted TPP-MoS₂ with dual enzyme activity provides efficient neuroprotection through M1/M2 microglial polarization in an Alzheimer's disease model[J]. *Biomaterials*, 2020, **232**: 119752.
- [43] Liu PX, Zhang TY, Chen QJ, *et al*. Biomimetic dendrimer-peptide conjugates for early multi-target therapy of Alzheimer's disease by inflammatory microenvironment modulation[J]. *Adv Mater*, 2021, **33**(26): e2100746.
- [44] Daniel Lee CYD, Daggett A, Gu XF, *et al*. Elevated TREM2 gene dosage reprograms microglia responsivity and ameliorates pathological phenotypes in Alzheimer's disease models[J]. *Neuron*, 2018, **97**(5): 1032-1048. e5.
- [45] Jiang T, Tan L, Zhu XC, *et al*. Upregulation of TREM2 ameliorates neuropathology and rescues spatial cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **39**(13): 2949-2962.
- [46] Wang CF, Huang W, Lu J, *et al*. TRPV1-mediated microglial autophagy attenuates Alzheimer's disease-associated pathology and cognitive decline[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 763866.
- [47] Kim SR, Kim SU, Oh U, *et al*. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates microglial cell death *in vivo* and *in vitro* via Ca²⁺-mediated mitochondrial damage and cytochrome c release[J]. *J Immunol*, 2006, **177**(7): 4322-4329.
- [48] Linnartz-Gerlach B, Mathews M, Neumann H. Sensing the neuronal glycocalyx by glial sialic acid binding immunoglobulin-like lectins[J]. *Neuroscience*, 2014, **275**: 113-124.
- [49] Griciuc A, Serrano-Pozo A, Parrado AR, *et al*. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta[J]. *Neuron*, 2013, **78**(4): 631-643.
- [50] Lanier LL. DAP10- and DAP12-associated receptors in innate immunity[J]. *Immunol Rev*, 2009, **227**(1): 150-160.
- [51] Reed-Geaghan EG, Savage JC, Hise AG, *et al*. CD14 and toll-like receptors 2 and 4 are required for fibrillar A β -stimulated microglial activation[J]. *J Neurosci*, 2009, **29**(38): 11982-11992.
- [52] Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, *et al*. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, **14**(8): 546-558.
- [53] Brandao-Burch A, Key ML, Patel JJ, *et al*. The P2X7 receptor is an important regulator of extracellular ATP levels[J]. *Front Endocrinol*, 2012, **3**: 41.
- [54] Martínez-Frailes C, di Lauro C, Bianchi C, *et al*. Amyloid peptide induced neuroinflammation increases the P2X7 receptor expression in microglial cells, impacting on its functionality[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, **13**: 143.
- [55] Ruan Z, Delpech JC, Venkatesan Kalavai S, *et al*. P2RX7 inhibitor suppresses exosome secretion and disease phenotype in P301S tau transgenic mice[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, **15**(1): 47.
- [56] Sbai O, Djelloul M, Auletta A, *et al*. AGE-TXNIP axis drives inflammation in Alzheimer's by targeting A β to mitochondria in microglia[J]. *Cell Death Dis*, 2022, **13**(4): 302.
- [57] Criscuolo C, Fontebasso V, Middei S, *et al*. Entorhinal Cortex dysfunction can be rescued by inhibition of microglial RAGE in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Sci Rep*, 2017, **7**: 42370.
- [58] Rajendran L, Honsho M, Zahn TR, *et al*. Alzheimer's disease β -amyloid peptides are released in association with exosomes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, **103**(30): 11172-11177.
- [59] Yuyama K, Sun H, Sakai S, *et al*. Decreased amyloid- β pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice[J]. *J Biol Chem*, 2014, **289**(35): 24488-24498.
- [60] Polanco JC, Scicluna BJ, Hill AF, *et al*. Extracellular vesicles isolated from the brains of rTg4510 mice seed tau protein aggregation in a threshold-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2016, **291**(24): 12445-12466.
- [61] Elsherbini A, Kirov AS, Dinkins MB, *et al*. Association of a β with ceramide-enriched astrosomes mediates a β neurotoxicity[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, **8**(1): 60.
- [62] Wang GH, Dinkins M, He Q, *et al*. Astrocytes secrete exosomes enriched with proapoptotic ceramide and prostate apoptosis response 4 (PAR-4): potential mechanism of apoptosis induction in Alzheimer disease (AD)[J]. *J Biol Chem*, 2012, **287**(25): 21384-21395.
- [63] Dinkins MB, Dasgupta S, Wang GH, *et al*. Exosome reduction *in vivo* is associated with lower amyloid plaque load in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, **35**(8): 1792-1800.
- [64] 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): 1584-1593.
- [65] Zhu B, Liu Y, Hwang S, *et al.* Trem2 deletion enhances tau dispersion and pathology through microglia exosomes[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, **17**(1): 58.
- [66] Philippens IH, Ormel PR, Baarends G, *et al.* Acceleration of amyloidosis by inflammation in the amyloid-beta marmoset monkey model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, **55**(1): 101-113.
- [67] Yao J, Wang Z, Song WH, *et al.* Targeting NLRP3 inflammasome for neurodegenerative disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, **28**(11): 4512-4527.
- [68] Venegas C, Kumar S, Franklin BS, *et al.* Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2017, **552**(7685): 355-361.
- [69] Park MH, Lee MS, Nam G, *et al.* N, N'-Diacetyl-p-phenylenediamine restores microglial phagocytosis and improves cognitive defects in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(47): 23426-23436.
- [70] Pan RY, Ma J, Kong XX, *et al.* Sodium rutin ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by enhancing microglial amyloid- β clearance[J]. *Sci Adv*, 2019, **5**(2): eaau6328.
- [71] Zhang MR, Chen HQ, Zhang WL, *et al.* Biomimetic remodeling of microglial riboflavin metabolism ameliorates cognitive impairment by modulating neuroinflammation[J]. *Adv Sci*, 2023, **10**(12): e2300180.
- [72] Yang F, Zhao DJ, Cheng M, *et al.* mTOR-mediated immunometabolic reprogramming nanomodulators enable sensitive switching of energy deprivation-induced microglial polarization for Alzheimer's disease management[J]. *ACS Nano*, 2023, **17**(16): 15724-15741.
- [73] van Lengerich B, Zhan LH, Xia D, *et al.* A TREM2-activating antibody with a blood-brain barrier transport vehicle enhances microglial metabolism in Alzheimer's disease models[J]. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(3): 416-429.
- [74] Shan C, Zhang D, Ma DN, *et al.* Osteocalcin ameliorates cognitive dysfunctions in a mouse model of Alzheimer's Disease by reducing amyloid β burden and upregulating glycolysis in neuroglia[J]. *Cell Death Discov*, 2023, **9**(1): 46.
- [75] Fairley LH, Lai KO, Wong JH, *et al.* Mitochondrial control of microglial phagocytosis by the translocator protein and hexokinase 2 in Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, **120**(8): e2209177120.
- [76] Leng LG, Yuan ZQ, Pan RY, *et al.* Microglial hexokinase 2 deficiency increases ATP generation through lipid metabolism leading to β -amyloid clearance[J]. *Nat Metab*, 2022, **4**(10): 1287-1305.
- [77] Claes C, Danhash EP, Hasselmann J, *et al.* Plaque-associated human microglia accumulate lipid droplets in a chimeric model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, **16**(1): 50.
- [78] Victor MB, Leary N, Luna X, *et al.* Lipid accumulation induced by APOE4 impairs microglial surveillance of neuronal-network activity[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, **29**(8): 1197-1212. e8.
- [79] Bordone MP, Salman MM, Titus HE, *et al.* The energetic brain—A review from students to students[J]. *J Neurochem*, 2019, **151**(2): 139-165.
- [80] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, *et al.* Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, **496**(7444): 238-242.
- [81] Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11677.
- [82] Chen HL, Guo ZC, Sun YX, *et al.* The immunometabolic reprogramming of microglia in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2023, **171**: 105614.
- [83] Yang S, Qin C, Hu ZW, *et al.* Microglia reprogram metabolic profiles for phenotype and function changes in central nervous system[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, **152**: 105290.
- [84] Pan RY, He L, Zhang J, *et al.* Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2022, **34**(4): 634-648. e6.



[专家介绍] 钱程根, 博士, 中国药科大学药学院副教授, 博士生导师。江苏省优秀青年基金、江苏省双创博士、江苏省优秀博士论文和南京大学优秀博士论文获得者。从事药物制剂、生物功能材料及化学生物学等交叉领域的研究, 近年主要关注肿瘤免疫治疗和阿尔茨海默病早期诊断和治疗研究。近年来在 *National Science Review*、*PNAS*、*Science Advances*、*Advanced Materials*、*Advanced Functional Materials*、*Angewandte Chemie International Edition*、*ACS Nano*、*Nano Letters* 等国际权威杂志共发表同行评议论文 43 篇, 其中(共同)第一或通信作者发表论文 14 篇(8 篇 IF>10), 总引用 3 400 余次, 单篇最高引用 438 次, H-index 为 29(来源: Google scholar), 申请中国发明专利 5 项。其中, 发表在 *Advanced Materials*、*Angewandte Chemie International Edition*、*Chemistry-A European Journal* 的文章分别被选为封面文章或热点文章; 目前 3 篇文章曾被选为 ESI 高被引论文。