

· 综 述 ·

## 神经炎症与疾病中的认知功能障碍的关系研究进展

赵梦琦, 廖红\*

(中国药科大学江苏省新药筛选中心重点实验室, 南京 210009)

**摘 要** 神经炎症参与了多种与认知功能障碍相关的大脑系统疾病的发病过程, 且大量研究表明神经炎症参与调节了主要包括学习记忆能力与情绪在内的认知功能。本文通过总结不同疾病动物模型及临床数据探讨神经炎症与学习记忆能力及情绪的关系, 并探讨了以神经炎症作为治疗手段研究的靶点用于改善疾病认知功能障碍的研究进展, 并对此进行了讨论与展望, 从而对中枢神经系统疾病引起的认知功能障碍的研究及其治疗药物的研发进一步提供理论指导。

**关键词** 神经炎症; 认知功能; 神经退行性疾病

**中图分类号** R741 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)04-0497-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190416

**引用本文** 赵梦琦, 廖红. 神经炎症与疾病中的认知功能障碍的关系研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(4): 497-504.

**Cite this article as:** ZHAO Mengqi, LIAO Hong. Researches progress of the relationship between neuro-inflammation and cognitive function[J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(4): 497-504.

## Researches progress of the relationship between neuro-inflammation and cognitive function

ZHAO Mengqi, LIAO Hong\*

*Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*

**Abstract** Dysfunctional learning and memorization ability as well as emotion exist in multiple central nervous diseases, which are disastrous to patients and their family. Reports indicate that neuro-inflammation is involved in various central nervous diseases; additionally, it participates in the regulation of learning and memorization ability as well as emotion. This article reviews data on several human diseases of animal model and clinical researches and discusses the relationship between neuro-inflammation and cognitive function. Some therapeutic researches targeting neuro-inflammation to improve neurological diseases are also summarized, with an attempt to provide inspiration and advice for the development of drugs for diseases alike.

**Key words** neuro-inflammation; cognitive function; neurodegenerative diseases

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81772063, No. 81572240)

学习记忆功能的障碍及情感功能失调对患者及社会都有着严重的危害, 而这些认知功能障碍发生于多种中枢神经系统疾病中, 例如阿尔茨海默病患者及抑郁症患者都会伴有严重的学习记忆功能障碍, 部分患者会表现出一定的情绪失控。神经炎症广泛发生于多种与认知功能障碍有关的中枢神

经系统疾病中, 其中包括了阿尔茨海默病、抑郁症、颅脑损伤后的认知障碍等。内毒素注射、手术等都能引起小鼠发生认知功能障碍<sup>[1]</sup>。神经系统的炎症功能紊乱会引起长时期的学习记忆功能障碍, 其中包括了大量神经炎症因子的释放及免疫系统细胞的激活参与调节神经发生、突触可塑性、神经元

**收稿日期** 2019-02-26 \* **通信作者** Tel: 025-83271043 E-mail: hliao@cpu.edu.cn

**基金项目** 国家自然科学基金资助 (No. 81772063, No. 81572240)

的存活等过程从而影响了学习记忆的形成,还有大量的报道表明高水平的神经炎症与焦虑抑郁成瘾等情绪功能有着同样紧密的联系。因此,神经炎症对不同情况下的学习记忆功能及情绪水平有着重要的调节作用,探讨神经炎症在这些认知功能中的作用对于疾病的治疗有一定的指导作用。

## 1 神经炎症与几种认知障碍相关疾病的关系

### 1.1 神经炎症与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(AD)是一种致死的进行性神经退行性疾病,患者主要的临床症状有伴随老化过程的记忆丢失及进行性的认知功能障碍。淀粉样斑块沉积以及神经元缠结产生后通过介导神经元凋亡及神经毒性等使得患者表现出严重的认知障碍,并随着疾病的加重,认知功能障碍变得更加严重,当这些病理特征被改善后,认知功能障碍也会得到改善。研究显示神经炎症参与了AD的发病进程。TREM2及CD33是AD的高风险基因说明了AD与炎症有一定的相关性,并且AD患病机体的组织及体液中伴有炎症因子的水平升高等现象。神经炎症主要参与了AD的中后期,即A $\beta$ 沉积及tau蛋白的聚集引起了神经炎症<sup>[2]</sup>。AD病程的早期也伴有神经炎症,例如小胶质细胞的活化,星形胶质细胞的激活,A $\beta$ 的沉积以及tau蛋白的聚集,神经元的凋亡等<sup>[3]</sup>,而这一慢性的神经炎症过程主要受到老化的影响。例如,本课题组的研究发现,小胶质细胞上的Nogo/NgR信号通路通过影响淀粉样斑块的形成和神经元缠结的产生介导了AD的发病进程,抑制该信号通路则能够改善这些病理特征。但也有文献报道,小胶质细胞和星形胶质细胞的激活等神经炎症过程可能有助于A $\beta$ 的清除进而对中枢神经系统起到保护作用<sup>[4]</sup>,小胶质细胞被激活后可以通过吞噬降解等作用促进对A $\beta$ 的清除,星形胶质细胞也可以吞噬和降解A $\beta$ ,并且参与血-脑脊液屏障组成的星形胶质细胞可以将转运出中枢神经系统加强A $\beta$ 的清除进而对神经元起保护作用。因此,神经炎症介导AD发病的具体机制仍有待进一步探究。

### 1.2 神经炎症与抑郁症的认知功能障碍

抑郁症是一种精神类疾病,主要表现为患者表现出情绪紊乱甚至自杀等异常行为。抑郁症的研究十分复杂,多种生理病理过程参与介导了抑郁症

的发病,而抑郁症患者通常会伴随有不同程度的学习记忆功能障碍,抑郁症缓解后这种功能障碍能得到一定程度的改善。抑郁症的病理机制研究也存在着多种理论,其中包括了神经炎症介导了抑郁症发病进程的理论。抑郁症伴随着机体炎症水平的上调,并且抗炎药物诸如非甾体抗炎药,炎症因子抑制剂及他汀类药物等的使用能够通过改善神经炎症进而改善抑郁患者的行为学评分<sup>[5]</sup>。炎症因子诸如CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平还可作为抑郁症的生物标志物<sup>[6]</sup>,抑郁症小鼠脑内也发现小胶质细胞和星形胶质细胞的激活。因此,改善抑郁症患者的神经炎症可能可以改善抑郁症伴随的学习记忆障碍及情绪紊乱,但目前对于抑郁症与神经炎症的机制及靶点研究仍需更进一步的研究。

### 1.3 神经炎症与颅脑损伤后的认知障碍

颅脑损伤指重物锐物对脑组织的击打损伤并对脑部造成急性损伤及继发性的长期损伤。颅脑损伤后的患者会不同程度的伴有明显的创伤后应激综合征及学习记忆功能障碍。继发性的神经炎症参与调节了大量的继发性的神经损伤,包括兴奋性毒性、脑水肿、氧自由基增加等,并进一步引起了神经细胞的坏死或凋亡。神经炎症对颅脑损伤后的中枢神经系统可能有害但也可能有益。损伤后的炎症反应对中枢神经系统后损伤的清除以及重建都是必不可少的,例如星形胶质细胞的激活清除了谷氨酸,减少神经毒性;形成胶质瘢痕,抑制毒性物质的扩散<sup>[7]</sup>,从而对神经元起了保护作用。不仅如此,有研究发现TNF- $\alpha$ 敲除鼠在颅脑损伤后1个月表现出了更糟糕的功能评分及更严重的脑实质丢失,这表明了TNF- $\alpha$ 对颅脑损伤后的继发性损伤有一定的神经保护作用<sup>[8]</sup>。但同时研究也指出激活的星形胶质细胞形成的胶质瘢痕也会阻碍轴突的再生<sup>[9]</sup>。而小胶质细胞在这个过程中同样发挥着两面的作用,M1型小胶质细胞为促炎性小胶质细胞,抑制中枢神经系统的恢复,增加兴奋性毒性,氧自由基增加,神经细胞的坏死及凋亡等<sup>[10]</sup>。神经炎症对继发性损伤的影响主要受时间影响,在损伤的早期,神经炎症反应包括星形胶质细胞和小胶质细胞的激活都可以通过清除细胞碎片抑制炎症物质及毒性物质的扩散,增加兴奋性递质的重摄取减少兴奋性毒性等帮助中枢神经系统环境的改善,而之后长时间的慢性炎症反应则会促

进神经元坏死和凋亡和抑制突触生长等,进而抑制神经功能及认知功能的恢复<sup>[11]</sup>。因此,神经炎症与创伤性颅脑损伤(TBI)后的功能重建有着紧密的联系,但其与TBI后的认知障碍的关系及具体机制还有待进一步探究。

## 2 神经炎症与认知障碍的机制研究

截至目前,尚未有官方认可的可用于治疗的神经炎症抑制剂,但已有大量关于调节神经炎症治疗各类神经退行性疾病的探究,以下列举了几个常见的研究信号分子及对应的机制研究。

### 2.1 TLR4

Toll样受体是最重要的免疫受体之一,可以与病原相关模式分子(PAMPs)发生特异性结合,介导炎症反应并几乎与所有炎症相关疾病相关。关于小胶质细胞中的信号通路研究较多,TLR4的激活分为几步,以脂多糖(LPS)为例,LPS经膜上的LPS结合蛋白转运出受损细胞后与CD14结合或与MD2结合形成聚合物,再与TLR4结合形成三聚体,从而激活下游两条主要的信号通路,MyD88或TRIF进而促进促炎因子的表达。在初始免疫系统中,TLR4起着重要的保护作用,但在慢性炎症中,TLR4的过度活化常导致慢性炎症类疾病的产生。针对TLR4的靶点开发的药物也有很多既有受体激动剂也有受体阻断剂,但这些受体干预药物都对神经炎症有着显著的调节作用。TLR4除在生理状态会影响学习记忆功能外,还与认知障碍相关的疾病高度相关。

#### 2.1.1 TLR4与阿尔茨海默病中的认知功能障碍

临床数据显示,TLR4基因与AD有着高度的相关性,并有望成为AD的治疗靶点。Balducci等<sup>[12]</sup>研究发现,TLR4的抑制剂能在AD模型鼠中起到改善神经炎症并改善认知的作用。Chen等<sup>[13]</sup>对钩藤散的研究发现其能够通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号抑制神经炎症进而改善AD鼠的认知功能。Wang等<sup>[14]</sup>对阿伐他汀的研究发现其能够通过调节TLR4/TARF6/NF- $\kappa$ B信号改善AD鼠的神经炎症水平进而改善认知功能障碍。Qiang等<sup>[15]</sup>还发现青蒿素B能够通过下调TLR4等炎症相关基因表达水平改善AD鼠的认知行为。He等<sup>[16]</sup>研究发现圣草醇能够通过抑制TLR4,MAPK,PI3K/Akt,并激活sirt1通路进而抑制下游的NF- $\kappa$ B进而

改善LPS诱导的认知功能障碍。

2.1.2 TLR4与抑郁症的认知功能异常 TLR4与抑郁症也存在高度的相关性,其既在非中枢神经系统中发挥作用也在中枢神经系统中发挥作用。Pandey等<sup>[17]</sup>发现自杀者脑组织中TLR3和TLR4的水平升高与自杀行为高度相关。TLR4主要分布于小胶质细胞,正电子发射型计算机断层显像发现抑郁症患者海马区小胶质细胞过度活化。Tan等<sup>[18]</sup>发现氯胺酮能够通过下调包括TLR4在内的炎症因子水平改善长期限制小鼠模型的抑郁样行为。Wang等<sup>[19]</sup>研究发现TLR4-NF- $\kappa$ B参与了超重抑郁小鼠的抑郁样行为及空间认知障碍。Gong等<sup>[20]</sup>还通过给予抑郁模型鼠mrp8/14重组蛋白及TLR4抑制剂的方式研究并发现了mrp8/14-TLR4介导的神经炎症参与了抑郁样行为的发展。Saw-san等<sup>[21]</sup>则研究发现TLR4抑制剂能够通过调节前额叶与海马的神经发生及GABA递质系统的平衡状态改善抑郁症大鼠模型的抑郁样行为。

#### 2.1.3 TLR4与颅脑损伤后的认知功能障碍

TLR4参与了继发性的颅脑损伤炎症过程进而影响了颅脑损伤后的认知功能的恢复。Yao等<sup>[22]</sup>发现TLR4敲除后的小鼠相比野生型小鼠在控制性皮层撞击造模后表现出了更高的认知功能评分,并且这个过程可能是通过调节小胶质细胞的极化状态实现的。Braun等<sup>[23]</sup>则通过研究TLR4敲除鼠的颅脑损伤模型发现敲除组的M1型巨噬细胞和TH1/TH17被逆转,进而参与了颅脑损伤后的神经炎症水平的调节及认知功能的恢复。Li等<sup>[24]</sup>研究发现TLR4能够参与调节非NMDA谷氨酸能神经冲动进而影响神经兴奋性及行为学评分。Jiang等<sup>[25]</sup>发现TLR4敲除小鼠在颅脑损伤后相比野生型组有更低水平的神经炎症及更好的行为学的评分并且神经细胞的自噬也相对被抑制。Zhang等<sup>[26]</sup>研究发现TLR4的小分子抑制剂能够明显改善颅脑损伤后的脑水肿及行为学评分水平。但也有报道表明,TLR4在颅脑损伤后的5d内对神经系统起了保护作用,例如颅脑损伤后5d内给予TLR4激动剂能够改善颅脑损伤后的继发性炎症及3个月后的行为学评分<sup>[27]</sup>,因此TLR4与颅脑损伤后的认知障碍的关系仍需进一步探究。

### 2.2 高迁移率族蛋白1(HMGB1)

HMGB1是一种广泛分布的核蛋白,可以由神

经细胞和胶质细胞在炎症小体激活后分泌,并可以激活靶细胞上的糖基化终产物(RAGE)受体和 Toll 样 4 型受体(TLR4),而 HMGB1/TLR4 通路是神经炎症的启动信号。HMGB1 与颅脑损伤、神经炎症微环境、认知功能障碍、癫痫发生都有着高度的相关性。HMGB1 对神经炎症的介导作用已经被大量文献所报道,在多种神经炎症模型中发现抑制 HMGB1 疗法有着明显的神经保护作用。

### 2.2.1 HMGB1 与阿尔茨海默病的认知功能障碍

LPS 诱导的 AD 病理模型中,给予甘草甜素(HMGB1 抑制剂)能够降低神经炎症水平,抑制海马小胶质细胞的激活及相关的炎症因子表达进而改善认知功能<sup>[28]</sup>。Kyota 等<sup>[29]</sup>研究发现过度兴奋及坏死的神经细胞释放出的 HMGB1 与 TLR4 结合,通过 MAPK 激活 MARCKS 的特殊磷酸化进而引发神经退行过程及认知功能的障碍因此可能参与了 AD 的发病进程。Festoff 等<sup>[30]</sup>发现 HMGB1 介导的血-脑脊液屏障功能紊乱可以作为神经炎症的标志并推进了 AD 的神经退行过程。Heidi 等<sup>[31]</sup>研究发现 HMGB1 与 APOE4 的结合可能与皮层的厚度及认知障碍高度相关并可能因此参与了 AD 的发病进程。另一研究表明脑室内注射 HMGB1 会引起认知功能障碍,并且这个效果能够被 TLR4 的抑制剂逆转,说明 HMGB1-TLR4 信号在这个认知功能障碍中起着重要的作用。

### 2.2.2 HMGB1 与抑郁症的认知功能异常

Wang 等<sup>[32]</sup>研究发现 HMGB1 通过激活犬尿氨酸通路介导了由慢性束缚引发的抑郁样行为。Lian 等<sup>[33]</sup>研究发现 HMGB1 的不同氧化还原形式也有一定的引发抑郁样行为的效果,例如 Ds-HMGB1 和 fr-HMGB1 能够通过引发神经炎症诱导抑郁样行为。Franklin 等<sup>[34]</sup>研究在抑郁小鼠模型的脑内发现海马小胶质细胞的 HMGB1 的 mRNA 水平持续性上调推测小胶质细胞上的 HMGB1 的持续性高表达可能与抑郁样行为有关。研究发现 LPS 诱导的抑郁样行为小鼠脑内 HMGB1 释放增加,并且给小鼠 HMGB1 的抑制剂后抑郁样行为得到改善。

### 2.2.3 HMGB1 与颅脑损伤后的认知功能障碍

Yu 等<sup>[35]</sup>研究发现甘草甜素能够减少 HMGB1 与 RAGE 的结合进而改善颅脑损伤后的炎症水平及认知功能障碍。Yu 等<sup>[36]</sup>还研究发现给予颅脑损

伤小鼠 HMGB1 的单抗能够改善颅脑损伤的神经炎症水平及认知功能障碍。Yam 等<sup>[37]</sup>研究发现 HMGB1/TLR4/RAGE 信号影响了多种手术模型及损伤模型的神经功能及认知功能,但具体机制仍需进一步探究。

### 2.3 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱( $\alpha 7$ nAChR)

$\alpha 7$ nAChR 广泛分布于中枢神经系统,被激活后介导胆碱能神经元上的炎症反应。研究发现皮层  $\alpha 7$ nAChR 的激活能够抑制 TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-6, IL-18 的产生,还能抑制 TLR4 及 NF- $\kappa$ B 的核转位,进而抑制氧自由基(ROS)和促炎因子的产生, $\alpha 7$ nAChR 激动剂对神经炎症的改善作用说明其可以被开发成神经炎症疾病的治疗药物,但仍需要更深入的病理机制研究及药效学实验。

#### 2.3.1 $\alpha 7$ nAChR 与阿尔茨海默病的认知功能障碍

AD 患者的时间报告显示  $\alpha 7$ nAChR 水平下调,并且现已大量的临床及临床前研究数据表明了这个受体对 AD 的治疗价值,但其具体机制仍需进一步研究。Nakaizumi,等<sup>[38]</sup>通过同位素标记法检测了 AD 患者脑内的  $\alpha 7$ nAChR 在前额叶的水平有所降低,并且与认知功能评分的下降高度相关。Pirttimaki 等<sup>[39]</sup>发现 A $\beta$  可以激活星形胶质细胞上的  $\alpha 7$ nAChR 影响其激活及谷氨酸递质的释放,这一过程解释了 A $\beta$  如何引起认知功能障碍。Nibaldo 等<sup>[40]</sup>研究发现,烟碱可以激活  $\alpha 7$ nAChR 抑制由于 A $\beta$  寡聚体诱导的突触损伤及认知功能障碍。Wang 等<sup>[41]</sup>研究发现辛伐他汀能够抑制 A $\beta$ 25-35 引起的神经发生受损并且改善 AD 小鼠的认知功能而给予  $\alpha 7$ nAChR 抑制剂或升高焦磷酸尼泊金酯(FPP)水平能够逆转这种损伤。

#### 2.3.2 $\alpha 7$ nAChR 与抑郁症的认知功能异常

$\alpha 7$ nAChR 与抑郁症的研究仍相对较少,Peter 等<sup>[42]</sup>在对抑郁样患者的研究发现  $\alpha 7$ nAChR 可能参与了抑郁样行为及认知功能的改变。Zhao 等<sup>[43]</sup>研究发现,对 CUMS 模型小鼠腹腔注射  $\alpha 7$ nAChR 激动剂与对照组相比能够改善小鼠的抑郁样症状及神经炎症水平,其具体机制仍有待进一步探究。

#### 2.3.3 $\alpha 7$ nAChR 与颅脑损伤后的认知功能障碍

控制性皮层造模后的小鼠脑内  $\alpha 7$ nAChR 水平上调可能参与了颅脑损伤后的抑郁样行为的调控,仍需要足够的研究来探究  $\alpha 7$ nAChR 与颅脑损伤后的认知功能的关系。

## 2.4 大麻素 2 型受体(CB2R)

大麻素 2 型受体(CB2)广泛分布于脑中各类细胞,是一种与神经退行性疾病高度相关的受体,它对中枢神经系统的炎症反应,突触可塑性等起着重要的调节作用。其中不同的 AD 模型鼠中发现给予不同的 CB2 受体的抑制剂能够下调包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1ra 等炎症因子水平,减少 NO 产生,下调核内 NF- $\kappa$ B 的水平以及改善认知功能障碍等,在帕金森综合征(PD)鼠的不同模型中给予不同的 CB2 受体抑制剂发现能够获得类似的结果以及抑制小胶质细胞的激活等。CB2 受体与中枢神经系统疾病有着密切的关系,同时对神经炎症有调节作用,因此开发 CB2 受体的抑制剂用于治疗伴有认知功能障碍的神经炎症类疾病十分具有前景,但该靶点的作用机制仍需要进一步深入探究。

### 2.4.1 CB2 与阿尔茨海默病的认知功能障碍

AD 患者的尸检报告结果显示,CB2 的表达水平明显上升,并且主要分布在老年斑周围的小胶质细胞上。AD 动物模型的研究显示 CB2 受体的激动剂能够缓解 AD 相关的神经炎症并改善认知功能,但其确切机制探讨仍不够深入。但也有报道表明 CB2 受体在 AD 中可能不参与认知功能障碍的形成。近期,Caroline 等<sup>[44]</sup>发现即使 APP/PS-1 模型鼠中 CB2 的敲除可以降低其脑内的神经炎症水平减少 A $\beta$  的沉积等,但不会影响学习记忆功能。Stumm 等<sup>[45]</sup>研究则发现 CB2 敲除的 A $\beta$ PP23 小鼠 A $\beta$  的沉积减少,但其认知功能障碍也被加重,具体原因仍未被解释这可能与 AD 模型的不同有关。Jayant 等<sup>[46]</sup>研究发现,STZ 诱导的 AD 鼠模型中抑制 CB2 受体能够改善认知功能并减少淀粉样斑块沉积等病理症状。Wu 等<sup>[47]</sup>研究发现使用 MDA7 激动 CB2 受体能够抑制小胶质细胞激活改善 APP/PS-1 小鼠的认知功能以及淀粉样斑块沉积的等病理学指标,并且该过程可能是通过上调 Sox 的表达实现。

2.4.2 CB2 与抑郁症的认知功能异常 先前已有大量研究报道了大麻素既有促抑郁作用也有抗抑郁作用,在抑郁动物模型上的研究发现大麻素受体系统(包括 CB1 受体和 CB2 受体)可以通过调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴状态,神经递质的释放及神经炎症水平而起到抗抑郁的作用,但其具体机制仍不清楚。Mirzaian 等<sup>[48]</sup>发现社交孤立

模型小鼠表现出了抑郁样行为并且小鼠脑内 CB1 和 CB2 受体水平均上调,而给予 CB 受体抑制剂后抑郁样行为会被改善。Marta 等<sup>[49]</sup>研究则发现大麻素受体激动剂 JWH133 与抑制剂 AM630 均有明显的改善抑郁样行为的作用。CB2 对于抑郁症的病理机制研究及治疗前景的探讨仍需要进一步深入。

2.4.3 CB2 与颅脑损伤后的认知功能障碍 TBI 小鼠模型中研究发现,创伤导致的脑内活动异常能被 CB2 受体激动剂 SMM-189 部分逆转,可能是由于 CB2 受体促使小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转变。

## 3 讨论与展望

神经炎症是属于神经系统的炎症反应,由一系列的信号引发,包括感染、外伤、毒性代谢物以及自身免疫反应等,由于血-脑脊液屏障的阻隔,中枢神经系统被认为是免疫优势环境。在中枢神经系统中,小胶质细胞是主要的初始免疫细胞。认知功能是大脑中枢神经系统的主要功能,受脑内微环境、神经细胞的数量及结构、突触形态、脑内能量水平及各种因素所影响。神经炎症广泛存在于各种中枢神经系统疾病中,并与疾病的认知功能障碍有着紧密的联系。生理情况下,小胶质细胞在大脑的发育和成熟过程中通过炎症信号的调控对突触修剪及吞噬进而调节神经元的功能与结构,除此之外,病理情况下小胶质细胞的激活能够释放大量炎症因子进而引发神经元的凋亡或坏死。星形胶质细胞在炎症环境中也对认知功能的调节发挥着巨大的作用,小胶质细胞被激活后脑内炎症微环境形成,星形胶质细胞受到炎症因子及其他有毒物质的刺激增殖分化最后形成胶质瘢痕从而抑制炎症微环境的进一步扩大而起到保护作用同时还可以增加对兴奋性递质的重摄取进而减少兴奋性毒性。但神经炎症对中枢神经系统的保护作用有着一定的两面性,不同的疾病模型中都发现由于不同的时间点及微环境的损伤程度不同,炎症反应对损伤周围的修复和损伤加剧的结果都有所不同。例如在脑卒中和颅脑损伤中,急性期小胶质细胞的激活可能对神经元起了保护作用但在恢复期的慢性炎症中,小胶质细胞的激活会进一步减少神经元的数量,例如在敲除小胶质细胞的动物模型发现,敲除组的脑

卒中模型的神经元数量相对更多。颅脑损伤中星形胶质细胞的激活和增殖可以保护脑内微环境并抑制炎症的进一步扩散,但后期形成的胶质瘢痕会抑制突触的伸长进而抑制认知功能的恢复。慢性神经炎症在抑郁症、神经退行性疾病以及颅脑损伤后的继发性损伤中都有着推进疾病进程的作用,例如通过增加氧自由基水平,促进神经元凋亡,调节神经毒性物质例如  $A\beta$ 、 $\tau$ 、兴奋性递质的产生和扩散等进一步加剧脑损伤进而加重认知功能障碍。神经炎症的靶点也很丰富,上文所列举的几个神经炎症相关靶点都在不同疾病动物模型中通过不同的研究手段发现了不同的作用效果及机制,尤其是颅脑损伤中,神经炎症在不同时期对神经功能的作用是不同的。通常而言,早期炎症对神经功能有保护作用而后期则会加重神经功能损伤,例如 TLR4 激动剂能在颅脑损伤后的 5 d 内起到保护作用,改善之后的行为学评分,而其抑制剂能在 5 d 后的恢复中起神经保护作用,除此之外, CB2 的激动剂和抑制剂均能改善小鼠的抑郁样行为。因此,通过神经炎症对疾病认知功能障碍的治疗应该在神经炎症所处的疾病病程有所区别。此文对神经炎症及中枢神经系统疾病和认知障碍的关系的阐述旨在推动相关科学研究对疾病和病理机制进行深入探讨,找到最为核心的治疗靶点,用于改善神经炎症参与的中枢神经疾病伴随的认知功能障碍。

### 参考文献

- [1] Tripathi A, Paliwal P, Krishnamurthy S, et al. Piracetam attenuates LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairment in rats[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, **37**(8):1373–1386.
- [2] Yin F, Sancheti H, Patil I, et al. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, **100**:108–122.
- [3] Regen F, Hellmann-Regen J, Costantini E, et al. Neuroinflammation and Alzheimer's disease; implications for microglial activation[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, **14**(11):1140–1148.
- [4] Fang YQ, Yan J, Li CH, et al. The Nogo/Nogo receptor (NgR) signal is involved in neuroinflammation through the regulation of microglial inflammatory activation[J]. *J Biol Chem*, 2015, **290**(48):28901–28914.
- [5] Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment[J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2016, **14**(7):732–742.
- [6] Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2014, **169**:15–20.
- [7] Tuttolomondo A, Pecoraro R, Pinto A. Studies of selective TNF inhibitors in the treatment of brain injury from stroke and trauma: a review of the evidence to date[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, **7**(8):2221–2238.
- [8] Burda JE, Bernstein AM, Sofroniew MV. Astrocyte roles in traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2016, **275**(3):305–315.
- [9] Xu C, Fu F, Li XH, et al. Mesenchymal stem cells maintain the microenvironment of central nervous system by regulating the polarization of macrophages/microglia after traumatic brain injury[J]. *Int J Neurosci*, 2017, **127**(12):1124–1135.
- [10] Jassam YN, Izzy S, Whalen M, et al. Neuroimmunology of traumatic brain injury; time for a paradigm shift[J]. *Neuron*, 2017, **95**(6):1246–1265.
- [11] Pimplikar SW. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: from pathogenesis to a therapeutic target[J]. *J Clin Immunol*, 2014, **34**(Suppl 1):S64–69.
- [12] Balducci C, Frasca A, Zotti M, et al. Toll-like receptor 4-dependent glial cell activation mediates the impairment in memory establishment induced by  $\beta$ -amyloid oligomers in an acute mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, **60**:188–197.
- [13] Chen L, Hu LJ, Zhao JJ, et al. Chotosan improves  $A\beta$ 1-42-induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses through the inhibition of TLR-4/NF- $\kappa$ B signaling in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, **191**:398–407.
- [14] Wang S, Zhang XW, Zhai LY, et al. Atorvastatin attenuates cognitive deficits and neuroinflammation induced by  $A\beta$ 1-42 involving modulation of TLR4/TRAF6/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, **64**(3):363–373.
- [15] Qiang WJ, Cai WY, Yang Q, et al. Artemisinin B improves learning and memory impairment in AD dementia mice by suppressing neuroinflammation[J]. *Neuroscience*, 2018, **395**:1–12.
- [16] He PD, Yan SK, Zheng JJ, et al. Eriodictyol attenuates LPS-induced neuroinflammation, amyloidogenesis, and cognitive impairments via the inhibition of NF- $\kappa$ B in male C57BL/6J mice and BV2 microglial cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, **66**(39):10205–10214.
- [17] Pandey GN, Rizavi HS, Ren XG, et al. Toll-like receptors in the depressed and suicide brain[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, **53**:62–68.
- [18] Tan SJ, Wang Y, Chen K, et al. Ketamine alleviates depressive-like behaviors via down-regulating inflammatory cytokines induced by chronic restraint stress in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, **40**(8):1260–1267.
- [19] Wang YH, Xu JJ, Liu Y, et al. TLR4-NF- $\kappa$ B signal involved in depressive-like behaviors and cytokine expression of frontal cortex and hippocampus in stressed C57BL/6 and ob/ob mice[J]. *Neural Plast*, 2018, **72**(54):7254016.
- [20] Gong H, Su WJ, Cao ZY, et al. Hippocampal mmp8/14 signaling

- plays a critical role in the manifestation of depressive-like behaviors in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, **15**(1):252.
- [21] Aboul-Fotouh S, Habib M, Asaad T, et al. Behavioral effects of toll-like receptor-4 antagonist ‘eritoran’ in an experimental model of depression; role of prefrontal and hippocampal neurogenesis and  $\gamma$ -aminobutyric acid/glutamate balance [J]. *Behav Pharmacol*, 2018, **29**(5):413–425.
- [22] Yao XL, Liu SW, Ding W, et al. TLR4 signal ablation attenuated neurological deficits by regulating microglial M1/M2 phenotype after traumatic brain injury in mice[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, **310**:38–45.
- [23] Braun M, Vaibhav K, Saad N, et al. Activation of myeloid TLR4 mediates T lymphocyte polarization after traumatic brain injury [J]. *J Immunol*, 2017, **198**(9):3615–3626.
- [24] Li Y, Korgaonkar AA, Swietek B, et al. Toll-like receptor 4 enhancement of non-NMDA synaptic currents increases dentate excitability after brain injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, **74**:240–253.
- [25] Jiang HS, Wang YZ, Liang X, et al. Toll-Like receptor 4 knock-down attenuates brain damage and neuroinflammation after traumatic brain injury via inhibiting neuronal autophagy and astrocyte activation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, **38**(5):1009–1019.
- [26] Zhang DD, Li H, Li T, et al. TLR4 inhibitor resatorvid provides neuroprotection in experimental traumatic brain injury; implication in the treatment of human brain injury[J]. *Neurochem Int*, 2014, **75**:11–18.
- [27] Ye YQ, Xu HY, Zhang X, et al. Association between toll-like receptor 4 expression and neural stem cell proliferation in the hippocampus following traumatic brain injury in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(7):12651–12664.
- [28] Corrigan F, Arulsamy A, Collins-Praino LE, et al. Toll like receptor 4 activation can be either detrimental or beneficial following mild repetitive traumatic brain injury depending on timing of activation [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, **64**:124–139.
- [29] Fujita K, Motoki K, Tagawa K, et al. HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer’s disease[J]. *Sci Rep*, 2016, **6**:31895.
- [30] Festoff BW, Sajja RK, van Dreden P, et al. HMGB1 and thrombin mediate the blood-brain barrier dysfunction acting as biomarkers of neuroinflammation and progression to neurodegeneration in Alzheimer’s disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, **13**(1):194.
- [31] Foo H, Ng KP, Tan J, et al. Interaction between APOE- $\epsilon$ 4 and HMGB1 is associated with widespread cortical thinning in mild cognitive impairment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, **89**(2):225–226.
- [32] Wang B, Lian YJ, Su WJ, et al. HMGB1 mediates depressive behavior induced by chronic stress through activating the kynurenine pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, **72**:51–60.
- [33] Lian YJ, Gong H, Wu TY, et al. Ds-HMGB1 and fr-HMGB1 induce depressive behavior through neuroinflammation in contrast to nonoxid-HMGB1 [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, **59**:322–332.
- [34] Wu TY, Liu L, Zhang W, et al. High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced depressive-like behavior[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, **64**:99–106.
- [35] Okuma Y, Liu KY, Wake H, et al. Glycyrrhizin inhibits traumatic brain injury by reducing HMGB1-RAGE interaction[J]. *Neuropharmacology*, 2014, **85**:18–26.
- [36] Okuma Y, Liu KY, Wake H, et al. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury[J]. *Ann Neurol*, 2012, **72**(3):373–384.
- [37] Paudel YN, Shaikh MF, Chakraborti A, et al. HMGB1: a common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction [J]. *Front Neurosci*, 2018, **12**:628.
- [38] Nakaizumi K, Ouchi Y, Terada T, et al. In vivo depiction of  $\alpha$ 7 nicotinic receptor loss for cognitive decline in Alzheimer’s disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, **61**(4):1355–1365.
- [39] Pirttimäki TM, Codadu NK, Awni A, et al.  $\alpha$ 7 Nicotinic receptor-mediated astrocytic gliotransmitter release: A $\beta$  effects in a preclinical Alzheimer’s mouse model [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(11):e81828.
- [40] Inestrosa NC, Godoy JA, Vargas JY, et al. Nicotine prevents synaptic impairment induced by amyloid- $\beta$  oligomers through  $\alpha$ 7-nicotinic acetylcholine receptor activation [J]. *Neuromolecular Med*, 2013, **15**(3):549–569.
- [41] Wang CH, Chen TT, Li GX, et al. Simvastatin prevents  $\beta$ -amyloid (25-35)-impaired neurogenesis in hippocampal dentate gyrus through  $\alpha$ 7nAChR-dependent cascading PI<sub>3</sub>K-Akt and increasing BDNF via reduction of farnesyl pyrophosphate [J]. *Neuropharmacology*, 2015, **97**:122–132.
- [42] Niemegeers P, de Boer P, Schuermans J, et al. Digging deeper in the differential effects of inflammatory and psychosocial stressors in remitted depression; effects on cognitive functioning[J]. *J Affect Disord*, 2019, **245**:356–363.
- [43] Zhao D, Xu X, Pan L, et al. Pharmacologic activation of cholinergic  $\alpha$ 7 nicotinic receptors mitigates depressive-like behavior in a mouse model of chronic stress[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, **14**(1):234.
- [44] Schmöle AC, Lundt R, Ternes S, et al. Cannabinoid receptor 2 deficiency results in reduced neuroinflammation in an Alzheimer’s disease mouse model [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, **36**(2):710–719.
- [45] Stumm C, Hiebel C, Hanstein R, et al. Cannabinoid receptor 1 deficiency in a mouse model of Alzheimer’s disease leads to enhanced cognitive impairment despite of a reduction in amyloid deposition[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, **34**(11):2574–2584.
- [46] Jayant S, Sharma BM, Bansal R, et al. Pharmacological benefits of selective modulation of cannabinoid receptor type 2 (CB<sub>2</sub>) in

experimental Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, **140**:39-50.

- [47] Wu J, Hocevar M, Foss JF, et al. Activation of CB2 receptor system restores cognitive capacity and hippocampal Sox2 expression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, **811**:12-20.

- [48] Haj-Mirzaian A, Amini-Khoei H, Haj-Mirzaian A, et al. Activa-

tion of cannabinoid receptors elicits antidepressant-like effects in a mouse model of social isolation stress [J]. *Brain Res Bull*, 2017, **130**:200-210.

- [49] Kruk-Slomka M, Michalak A, Biala G, et al. Antidepressant-like effects of the cannabinoid receptor ligands in the forced swimming test in mice; mechanism of action and possible interactions with cholinergic system [J]. *Behav Brain Res*, 2015, **284**:24-36.

## · 校园信息 ·

### 中国药科大学 2019 年 1~7 月获授权专利情况(2)

申请(专利)号	名称	发明(设计)人
CN201610806932.4	含沙格雷酯的药物组合物用于治疗或预防脂肪肝、肝纤维化和/或肝损伤的用途	傅继华
CN201610854491.5	4,6-二苯基嘧啶类化合物、其制备方法和医药用途	向华;吴成喆;唐智超;劳可静;陈明琪;陈德英;赵儒恒;胥骞;尤启冬
CN201610205613.8	双敏感两性性多糖-阿霉素偶联物及其药学组合物的制备和应用	霍美蓉;殷婷婕;汪艳艳;周建平;王红兰
CN201710057257.4	硫代乙内酰脲三元并环类雄激素受体拮抗剂及其用途	李志裕;卞金磊;徐熙;葛晓玲
CN201610321501.9	4-取代苯胺唑啉类衍生物及其制备方法和用途	孙丽萍;张海琪;张弛;龚飞虎;徐云根
CN201710029917.8	甾醇类衍生物及其制备方法和应用	柳文媛;冯锋;崔少煜;曲玮;陈全;谢昕睿;孙文卓
CN201610108427.2	丹参酮 II A 衍生物作为 MAGL(单酰甘油酯酶)抑制剂的用途	王进欣;黄志鹏;何龙;何玲;尤启冬;李頔楠
CN201610294183.1	一种生物转化制备二氢去氢双松柏醇葡萄糖单糖苷(HMZG)的方法	刘吉华;余伯阳;盖晓红
CN201610814472.X	一种针对 EML4-ALK 融合突变型非小细胞肺癌治疗的复合型智能纳米载药系统及其制备方法	李斯文;顾月清;刘雨溪
CN201611119509.3	Fex-3 在制备抗肥胖症药物中的应用	徐小为;郝海平;王洪;赵洲;赵小艾
CN201610932535.1	一种全人源的抗人死亡受体 5 的激动剂单链抗体及应用	谭树华;雷高新;徐智盼;徐梦龙;陆陈晨
CN201710182024.7	柠檬苦素衍生物、其制备方法及医药用途	徐云根;何广卫;贾成舒;朱启华;储昭兴;嵇莹莹;龚国清
CN201611058353.2	一种气分板及惰性粒子流化床干燥器	黄德春;章京;戴琳;史益强;王志祥
CN201710186157.1	超临界压缩溶剂沉淀法制备依泽替米贝超微粒粒的方法	王志祥;王为彦;陈震;徐文博;宋雅琴;高赵华
CN201610624390.9	一种吡咯并[2,1-a]异吲哚酮类化合物及其合成方法	周庆发;张立;张北辰;陆涛
CN201610120895.1	一种调节人结肠肿瘤细胞的表达载体、制备方法及其应用	窦洁;周长林;毛珂;彭光勇;王洲;李承琴
CN201710403742.2	一种 NO 供体型齐墩果酸衍生物及其制备方法和用途	黄张建;张奕华;巩岩;孔辉;钱帅;程玉生;解卫平;王虹
CN201611101728.9	人尿液中儿茶酚胺类物质和其甲氧基代谢物含量的检测方法	孙敏;杨功俊;廖雪琴;陶凯丽;徐宽枫;杨涛
CN201510014403.6	齐墩果酸与胆碱的共晶、其制备方法及其药物组合物	孙宏斌;林超;柳军;温小安
CN201610463300.2	N-(噻吩-2)酰胺类衍生物在耐吡嗪酰胺结核病及结核病治疗中的医药用途	林克江;支运宝;陈萍萍
CN201811289651.1	对羟基肉桂酸或磷脂酰乙醇胺在大肠癌早期诊断方面的应用	来茂德;李健康;齐炼文;朱益民;李菁;王欢
CN201610116883.1	一种单克隆抗体及其应用	王旻;张娟
CN201610114516.8	单克隆抗体及其应用	张娟;王旻;罗晨
CN201810091417.1	一种阵列式电化学发光传感器及采用电化学发光法测定青蒿素类化合物的方法	齐炼文;唐晓冲
CN201611019652.5	一类新型的吴茱萸碱类衍生物、其制备方法及用途	徐进宜;裘杨溢;徐盛涛;王艺玮;刘彦鹏;陶睿;徐飞杰;谢唯佳;姚和权;吴晓明
CN201710219609.1	一种 Tau 蛋白抑制剂及在制备治疗阿尔兹海默症的药物中的应用	姜正羽;尤启冬;焦琼;陆滕辰;冀建爱;周海山;谭世界
CN201510014295.2	一种热变性制备稳定白蛋白纳米颗粒的方法	李芳;辛俊勃;刘建平;朱家璧;施秦
CN201510626374.9	一种 CD24 抗体融合蛋白的设计及其应用	张娟;王旻;王彤;孙福谋

(图书与信息中心 顾东蕾)