

神经退行性疾病中抗衰老蛋白对小胶质细胞作用

杨丰帆 王志梅 赵心悦 高玉娇 金梅花*
大连大学医学院 辽宁 大连 116622

摘要:随着人类寿命延长,神经退行性疾病发病率也逐渐增加,由此可见衰老是神经退行性疾病最重要的危险因素。故,抗衰老蛋白与神经退行性疾病作用机制越来越受社会重视。在神经退行性疾病发展过程中,脑中常驻特异性巨噬细胞—小胶质细胞在其中发挥了重要作用,而研究发现,抗衰老蛋白也参与了对小胶质细胞的调控。本篇综述尝试总结各神经退行性疾病中相关抗衰老蛋白调控小胶质细胞方面的研究进展,以期对各种神经退行性疾病的治疗提供更多具有可行性的新方法。

关键词:神经退行性疾病;抗衰老蛋白;小胶质细胞;神经炎症

Effects of Anti-aging Proteins on Microglia in Neurodegenerative Diseases

Fengfan Yang Zhimei Wang Xinyue Zhao Yujiao Gao Meihua Jin*

Medical College of Dalian University, Liaoning, Dalian, 116622

Abstract: With the increase in human lifespan, the incidence of neurodegenerative diseases has gradually increased, which shows that aging is the most important risk factor for neurodegenerative diseases. Therefore, more and more attention has been paid to the mechanism of anti-aging proteins and neurodegenerative diseases. Microglia, the resident-specific macrophages in the brain, play an important role in the development of neurodegenerative diseases, and studies have found that anti-aging proteins are also involved in the regulation of microglia. we attempt to summarize the research progress of microglia regulation by related anti-aging proteins in neurodegenerative diseases, which can provide more new methods for the treatment of various neurodegenerative diseases.

Key words: Neurodegenerative diseases; Anti-aging protein; Microglia; Neuroinflammation

前言:

随着人口老龄化加剧,神经退行性疾病(NDDs)的发病率急剧增加,加重了整个社会的负担。NDDs是中枢神经系统(CNS)或周围神经系统(PNS)神经元进行性丢失或功能受损的一组神经系统疾病,NDDs主要因蛋白质动力学异常、氧化应激、线粒体功能障碍和神经炎症等病理生理变化所致。衰老是NDDs发展最重要的危险因素^[1]。已知,衰老与促炎信号的慢性激活相关,增加了机体对NDDs的敏感性。小胶质细胞是CNS中组织特异性巨噬细胞。当CNS损伤或感染时小胶质细胞可清除病原体或组织修复等过程,而在NDDs发生中起重要作用。最近研究报道,衰老相关因子在NDD发生过程中通过调控小胶质细胞影响NDD的发生发展。本文研究抗衰老蛋白基于小胶质细胞对NDDs的影响,以期对神经退行疾病的防治提供新的有效的思路及方向。

一、小胶质细胞

小胶质细胞是常驻CNS组织特异性巨噬细胞,占总脑细胞的5-10%。在CNS中动态观察环境变化,吞噬和去除多余神经元和突触,参与神经回路发育修饰。

在CNS炎症初期小胶质细胞由LPS、IFN- γ 等炎症因子刺激分化为M1型(促炎型),分泌多种不同炎症因子和趋化因子,加剧CNS神经炎症。在炎症消退期细胞则在IL-4和IL-10等因子诱导为M2型(抑炎型),分泌抗炎因子缓解炎症反应,并促进组织生长修复^[2]。近年来,对NDDs等各类疾病中小胶质细胞M1//M2极化研究越来越广泛,对细胞M1//M2极化调控,有望成为新的治疗NDDs方向。

二、小胶质细胞和衰老蛋白

大量研究发现,小胶质细胞在NDDs发生发展中扮演重要角色。由于衰老是NDDs最重要的危险因素,抗衰老蛋白在NDDs中也受到关注。

(一)小胶质细胞和Klotho

Klotho(KL)基因1997年发现的一种与抗衰老相关的基因。其生理作用多样,包括调节磷代谢、抵抗氧化应激、细胞凋亡和抑制炎症等。有研究报道,过表达Klotho的转基因小鼠中诱导NDDs后其认知障碍得到改善^[3]。同时,Klotho的过表达抑制NLRP3和caspase-1通路,减少IL-1 β 的产生,进而促进小胶质细胞从M1型转变为M2型,抑制了神经炎症^[4]。Klotho可抑制TLR4/Myd88/NF- κ B信号通路诱导细胞M2极化,减少衰老相关炎症和氧化应激,降低NDDs发病^[5]。Klotho

在脉络丛大脑和免疫系统间的界面处起到保护屏障的作用。在衰老或疾病中 Klotho 耗尽会削弱这种屏障并促进神经炎症^[6]。

阿尔茨海默病 (AD) 是以淀粉样蛋白- β (A β) 斑块为特征的 NDDs。A β 产生可以降低小胶质细胞对 A β 的清除, 引起小胶质细胞活化产生促炎因子引起神经炎症, 促进氧化应激加剧 AD 症状。Klotho 高表达诱导小胶质细胞自噬激活并抑制 AKT/mTOR 信号通路, 从而促进 A β 自噬清除, 防止 AD 认知缺陷^[7]。帕金森病 (PD) 特征是黑质纹状体通路中多巴胺能神经元丢失和神经元中 α 突触核蛋白 (α -syn) 聚集体形成。错误折叠的 α -syn 参与病原体或损伤相关分子模式 (DAMP) 介导小胶质细胞 TLR2 或 TLR4 导致的信号通路失调, 最终激活髓系分化初级反应和 NF- κ B, 触发促炎因子产生, 活化小胶质细胞, 导致神经炎症^[8]。随着帕金森病的进展, 代偿机制失效, 神经退行性变和神经炎症扩散, 随后抑制 CNS 的 Klotho 表达, 同时出现甚至恶化临床症状^[9]。多发性硬化症 (MS) 的特征是慢性炎症、脱髓鞘以及 CNS 轴突和神经元丧失。可引起 CNS 急性炎症病变和慢性炎症, 导致组织损伤。疾病前期小胶质细胞以 M1 表型为主, 加剧了神经炎症。恢复期又以 M2 表型为主促进了组织修复。有研究发现 MS 动物模型 (EAE) 中, 大脑和脊髓抗氧化防御与 Klotho 表达呈显著正相关^[10]。

(二) 小胶质细胞和 SIRT1

Sirtuin 蛋白家族是属于 III 类组蛋白脱乙酰酶的保守蛋白质, 由七个亚型组成。由于大部分亚型研究较少, 这里只讨论定位在细胞核中的 SIRT1。SIRT1 在特定情况下穿梭到细胞质中, 参与多种生理过程。研究报告, SIRT1 抑制小胶质细胞过度活化导致的神经毒性和神经变性^[11]。有研究表明缺氧导致小胶质细胞线粒体损伤, 产生过量 ROS, 最终诱导神经炎症, 而 SIRT1 过表达后, 激活 SIRT1/PGC-1 α 途径, 改善线粒体损伤和减少神经炎。

SIRT1 通过调节淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 加工

过程来调节 A β 代谢, SIRT1 缺失与 A β 生成和沉积密切相关, SIRT1 过表达可减少 A β 产生。A β 可通过抑制 SIRT1/NRF2 途径来加速人类小胶质细胞衰老。反之 SIRT1 可以改善小胶质细胞衰老, 抵消 A β 的病理作用。SIRT1 等的表达 / 释放可使暴露于 A β 的小胶质细胞抗炎激活。同时, SIRT1 与小胶质细胞对神经元的营养和保护有关。激活 SIRT1 可增加抗炎因子表达、上调 PPAR- γ 共激活因子 1 α 来促进 Th2 分化, 继而分泌大量 M2 型细胞因子^[12]。有研究结果揭示, 在体外神经炎症模型中, 补充外源性 SIRT1 (SRT172) 激活 Sirt1/PGC-1 α 通路, 显著提高包括小胶质细胞在内的神经元细胞活力^[13]。SIRT1 还可以通过去乙酰化热休克因子 1 来上调热休克蛋白, 从而增加 α -Syn 降解^[14]。NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶 SIRT1 在 EAE 病变中显示出更高的表达, 并有助于增强小胶质细胞生成。在 EAE 中, 橄榄叶提取物通过降低 MD 浓度降低了氧化应激, 上调了 SIRT1 等蛋白表达, 增加了 M2 型细胞比例, 保护髓鞘完整性缓解 EAE 症状^[15]。

(三) 小胶质细胞和 CISD2

CISD 蛋白是铁硫 (2Fe-2S) 结合基序的一部分, 与衰老、神经退化和癌症有关。CISD2 的活性不仅对正常发育至关重要, 也与 NDDs 相关。已有研究表明, CISD2 过表达会保护线粒体功能, 减缓衰老。

A β 沉积和线粒体等受损细胞器的积累是 AD 的重要发病机制。线粒体损伤会阻断去除 ROS 和防止氧化应激的抗氧化机制, 加重氧化应激和神经元死亡。CISD2 过表达可有效维持线粒体正常和辅助突触功能来减弱 AD 的发病机制, 同时也可以减轻神经元损失并抑制 AD 早期活化小胶质细胞对神经元的损伤^[16]。在脊髓损伤的神经炎症中 CISD2 调控 PPAR- β , 抑制下游 NF- κ B 活性, 抑制线粒体功能障碍和细胞凋亡, 缓解疾病症状^[17]。CISD2 可诱导 M2 型小胶质细胞。在 CISD 缺乏的模型中, 脂多糖可激活 NF- κ B, 诱导大量小胶质细胞 M1 型的极化, 减少 M2 型表达^[18]。

结 语:

在神经退行性疾病中, 抗衰老蛋白可通过调控氧化应激、细胞再生、炎症反应等, 减轻 NDDs 症状, 甚至抑制疾病发生。本文主要阐述经典抗衰老蛋白对 NDDs 的影响, 并讨论了其在不同 NDDs 的调控作用。抗衰老蛋白是 NDDs 重要防治靶点, 但目前尚未发现基于上述抗衰老蛋白有效治疗方法。而此论文将为研究 NDDs 治疗方法提供新思路。

参考文献:

- [1] ARMSTRONG R. What causes neurodegenerative disease? [J]. Folia Neuropathol, 2020, 58(2): 93-112.
- [2] LURATI A M, LARIA A, MARRAZZA M, et al. The macrophages in rheumatic diseases [J]. Journal of Inflammation Research, 2016, 9: 1-11.
- [3] 田昊, 李扬. Klotho 参与阿尔兹海默病发病的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(06): 618-622.
- [4] HANSON K, FISHER K, HOOPER NIGEL

M. Exploiting the neuroprotective effects of α -klotho to tackle ageing- and neurodegeneration-related cognitive dysfunction [J]. *Neuronal Signaling*, 2021, 5(2).

[5] WANG Y, WANG K, BAO Y, et al. The serum soluble Klotho alleviates cardiac aging and regulates M2a/M2c macrophage polarization via inhibiting TLR4/Myd88/NF- κ B pathway [J]. *Tissue and Cell*, 2022, 76: 101812.

[6] ZHU L, STEIN L R, KIM D, et al. Klotho controls the brain-immune system interface in the choroid plexus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(48): E11388-E11396.

[7] ZENG C Y, YANG T T, ZHOU H J, et al. Lentiviral vector-mediated overexpression of Klotho in the brain improves Alzheimer's disease-like pathology and cognitive deficits in mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 78: 18-28.

[8] BASURCO L, ABELLANAS M A, AYERRA L, et al. Microglia and astrocyte activation is region-dependent in the alpha-synuclein mouse model of Parkinson's disease [J]. *Glia*, 2023, 71(3): 571-587.

[9] SANCESARIO G M, DI LAZZARO G, GRILLO P, et al. Biofluids profile of alpha-Klotho in patients with Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 90: 62-64.

[10] EMAMI ALEAGHA M S, HARIRCHIAN M H, LAVASANI S, et al. Differential Expression of Klotho in the Brain and Spinal Cord is Associated with Total Antioxidant Capacity in Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(4): 543-550.

[11] BATIHA G E, AL-KURAI SHY H M, AL-GAREEB A I, et al. SIRT1 pathway in Parkinson's disease: a faraway snapshot but so close [J]. *Inflammopharmacology*,

2023, 31(1): 37-56.

[12] MERLO S, CARUSO G I, BONFILI L, et al. Microglial polarization differentially affects neuronal vulnerability to the beta-amyloid protein: Modulation by melatonin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115151.

[13] YANG Y, GONG Z, WANG Z, et al. Activation of Sirt1/PGC1alpha pathway attenuates neuroinflammation injury in Parkinson's disease [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020: 1-4.

[14] LI X, FENG Y, WANG X X, et al. The Critical Role of SIRT1 in Parkinson's Disease: Mechanism and Therapeutic Considerations [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(6): 1608-1622.

[15] GIACOMETTI J, GRUBIC-KEZELE T. Olive Leaf Polyphenols Attenuate the Clinical Course of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Provide Neuroprotection by Reducing Oxidative Stress, Regulating Microglia and SIRT1, and Preserving Myelin Integrity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6125638.

[16] CHEN Y F, CHOU T Y, LIN I H, et al. Upregulation of Cisd2 attenuates Alzheimer's-related neuronal loss in mice [J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 299-311.

[17] KUNG W M, LIN C C, KUO C Y, et al. Wild Bitter Melon Exerts Anti-Inflammatory Effects by Upregulating Injury-Attenuated CISD2 Expression following Spinal Cord Injury [J]. *Behav Neurol*, 2020, 2020: 1080521.

[18] KUNG W M, LIN C C, CHEN W J, et al. Anti-Inflammatory CDGSH Iron-Sulfur Domain 2: A Biomarker of Central Nervous System Insult in Cellular, Animal Models and Patients [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4).

项目：辽宁省教育厅高等学校基本科研项目（LJKMZ20221842）。

作者简介：* 通讯作者：金梅花，副教授。