

王佳,张丽,隗和儒,等. 趋化因子和小胶质细胞在阿尔茨海默病神经炎症中的作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 139-147.

Wang J, Zhang L, Wei HR, et al. Progress in research on the role of chemokines and microglia in the neuroinflammation of Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 139-147.

doi: 10. 3969/ j. issn. 1671-7856. 2021. 06. 022

趋化因子和小胶质细胞在阿尔茨海默病神经炎症中的作用研究进展

王 佳¹, 张 丽², 隗和儒¹, 翟悦怡¹, 刘树锋^{1*}, 张连峰^{2*}

(1.河北省实验动物重点实验室 河北医科大学,石家庄 050017;2.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,卫计委人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)是一种以痴呆为主要症状的慢性进行性神经退行性疾病,主要神经病理学特征包括老年斑、神经原纤维缠结、神经炎症和神经元丢失。AD中的 β -淀粉样蛋白沉积和错误折叠的Tau蛋白诱导小胶质细胞的激活,引起细胞因子、趋化因子的分泌,共同形成神经炎症反应影响AD的发展。本文总结了小胶质细胞激活和趋化因子释放在AD神经炎症中发挥的作用,为AD的治疗提供新的思路。

【关键词】 趋化因子;小胶质细胞;神经炎症;阿尔茨海默病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0139-09

Progress in research on the role of chemokines and microglia in the neuroinflammation of Alzheimer's disease

WANG Jia¹, ZHANG Li², WEI Heru¹, ZHAI Yueyi¹, LIU Shufeng^{1*}, ZHANG Lianfeng^{2*}

(1. Hebei Key Lab of Laboratory Animal Science, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China.

2. Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health and Family Planning Commission of P. R. C, Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College, Beijing 100021)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a chronic progressive neurodegenerative disease characterized by dementia as the main symptom. The main neuropathologic features include senile plaques, neurofibrillary tangles, neuroinflammation, and neuron loss. Deposition of amyloid β -protein and misfolded tau protein in patients with AD induces the activation of microglia; this leads to the secretion of cytokines and chemokines, which jointly induce a neuroinflammatory response and affect the progression of AD. This review briefly summarizes the role of microglial activation and chemokine release in the neuroinflammation of AD and provides new insight into the treatment of AD.

【Keywords】 chemokines; microglia; neuroinflammation; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)是一种常见的慢性进行性神经退行性疾病,主要表现为进行性认知功能障碍、精神和行为异常,逐渐发展为无法进行日常生活的严重痴呆。AD主要病理

【基金项目】河北省科技基础条件建设与科技资源共享专项(18964802D,20567610D);国家自然科学基金面上项目(31970508)。

【作者简介】王佳(1987—),女,硕士,研究方向:人类疾病基因修饰动物模型构建及评价。E-mail: wangjia_hebmu@163.com

【通信作者】张连峰,男,博士,教授,研究员,博士生导师,研究方向:比较医学。E-mail: zhanglf@cnilas.org

刘树锋,男,教授,硕士生导师,研究方向:人类疾病基因修饰动物模型构建及评价。E-mail: liushf@hebmu.edu.cn

* 共同通信作者

学改变有大脑皮质区和海马区的细胞外 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积形成的老年斑 (senile plaques, SP)、神经细胞内过度磷酸化的 Tau 蛋白错误折叠后聚集形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)、神经炎症和神经元丢失^[1]。目前,AD 的发病原因与发病机制尚不明确,经典的病因假说有 A β 级联假说和 Tau 蛋白假说等。越来越多证据显示神经炎症在 AD 发病中具有重要作用,神经炎症是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 针对各种有害刺激 (如损伤或感染) 发生的免疫反应,由 CNS 的神经胶质细胞、内皮细胞和外周的免疫细胞介导并产生细胞因子、趋化因子、活性氧等各种炎性介质共同引起^[2]。AD 病理研究发现 SP 附近存在反应性小胶质细胞,同时检测到 AD 病人脑实质中炎性细胞因子和趋化因子 (chemokine, CK) 的水平升高,揭示 AD 中存在神经炎症,并参与 AD 的发病机制^[1,3]。AD 中的神经炎症主要以 A β 沉积和错误折叠的 Tau 蛋白对小胶质细胞的持续激活,导致细胞因子和趋化因子等炎性介质的不断释放产生的慢性炎症反应,而释放的趋化因子诱导小胶质细胞向神经炎症区域迁移,发挥促炎或抗炎的作用,进而影响 AD 的发展^[4]。因此,本文将重点论述小胶质细胞激活和趋化因子释放在 AD 神经炎症中发挥的作用。

1 小胶质细胞的激活

小胶质细胞是神经胶质细胞的一种,大约占大脑中神经胶质细胞的 10% 左右。研究表明小胶质细胞起源于卵黄囊的原始巨噬细胞,相当于脑和脊髓中的巨噬细胞^[5]。静息的小胶质细胞以休眠模式监视着周围组织的免疫状态,当出现炎症刺激时,小胶质细胞迅速被激活,通过改变形态迁移至病变部位,清除坏死物质,支持和保护神经系统。激活后的小胶质细胞可以极化为促炎或抗炎表型,分别称为经典激活小胶质细胞 (M1 型) 和替代激活小胶质细胞 (M2 型)^[6]。M1 型为促炎状态,释放大促炎因子 (如 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、CCL2) 以及一氧化氮合酶 iNOS、活性氧 ROS 等炎性成分,不断加剧炎症反应,引起神经元变性及脑组织损伤。M2 型为抗炎状态,能够释放抗炎因子 (如 IL-4、IL-10、IL-13、YM-1) 以及神经营养因子促进炎症消退,吞噬细胞碎片,促进组织修复并重建体内稳态^[6-8]。

AD 产生的 A β 沉积、错误折叠的 Tau 蛋白及损

伤的神经元会吸引小胶质细胞的聚集并引起其激活,同时引起细胞因子和趋化因子的释放,这些因素与 A β 持续相互作用形成 AD 中的神经炎症^[9-10]。AD 病理研究中发现 A β 可以诱导小胶质细胞的聚集并浸润在淀粉样斑块周围,A β 可以作为危险相关分子模式激活小胶质细胞表面模式识别受体如 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR),髓样细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM2),清道夫受体 (scavenger receptor, SR-AI/II),补体受体,受体晚期糖基化终产物 (receptor advanced glycosylation end product, RAGE) 等,引起小胶质细胞的活化、分泌、吞噬等作用^[11-12]。A β 还可以直接以浓度依赖的方式与淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 相互作用,共同诱导小胶质细胞的激活并分泌炎性因子 TNF- α ^[13]。Nussbaum 等^[14]发现 A β 还能诱导 Tau 蛋白异常聚集,并在细胞内形成 NFTs 而引发慢性神经炎症。相关报道在 AD 患者海马体的 NFTs 和带有缠结的神经元附近,以及 Tau 蛋白转基因动物模型 (TAU^{SHR72} 转基因大鼠和 Tau^{R406W} 转基因小鼠) 中,常出现小胶质细胞的激活,可能的原因是当 Tau 蛋白发生错误折叠后,不断聚集并在神经元中形成 NFTs,破坏神经元的功能并导致细胞最后死亡,引发的炎症激活小胶质细胞。这些均表明炎症反应与 NFTs 之间存在密切关系^[10,15-16]。同时激活的小胶质细胞释放的 TNF- α 会在体外诱导 Tau 蛋白的聚集^[17]。因此,A β 沉积和错误折叠的 Tau 蛋白可以通过多种途径激活小胶质细胞炎症反应路径,并进一步影响 AD 的发生、发展。

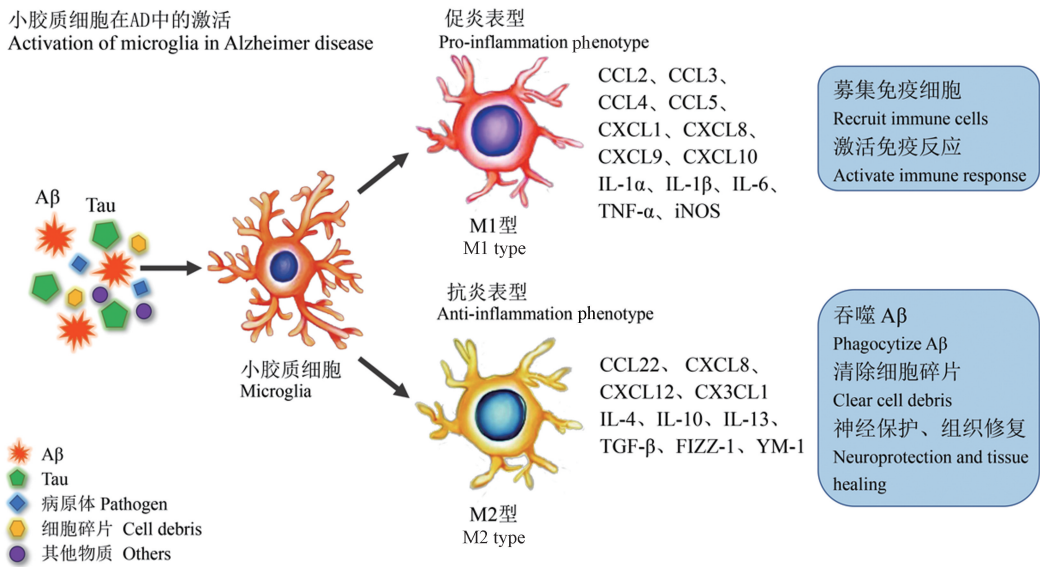
静息的小胶质细胞在 AD 产生的病理中可以诱导激活为 M1 型和 M2 型。目前的研究认为在 AD 的早期,A β 沉积将静止的小胶质细胞激活为 M2 型,M2 型极化的小胶质细胞表现出神经保护和抗炎作用,分泌抗炎因子,吞噬、降解、去除 A β 和 Tau,抑制炎症反应。随着 AD 病理发展,A β 和 A β 诱导的促炎因子持续相互作用使小胶质细胞过度活化转变为 M1 型,M1 型的小胶质细胞表现出神经毒性和促炎作用,释放大促炎因子,运动能力下降,吞噬、降解能力减弱,加剧炎症反应^[18-19]。图 1 为小胶质细胞在 AD 中的激活。从图中发现,AD 中激活的 M1 型小胶质细胞可以引起促炎性趋化因子 (CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL1、CXCL8、CXCL9、CXCL10) 的分泌,M2 型小胶质细胞引起抗炎性趋

化因子 (CCL22、CXCL8、CXCL12、CX3CL1) 的分泌^[20-23]。由此可见,小胶质细胞的极化过程中会引起大量趋化因子的分泌,这些趋化因子与小胶质细胞相互作用,共同影响 AD 的进程。因此,下文将对趋化因子分类总结并分别展开论述。

2 趋化因子的分泌

趋化因子是一类促使细胞分化、迁移和运输功能的多肽,能够激活趋化因子受体,在炎症过程中诱导趋化、组织外渗以及调节白细胞的功能^[24]。趋化因子及其受体在大脑中以低水平表达,受到炎症刺激才会发生调节作用,其表达主要来源于小胶质细胞及其他神经细胞^[25]。趋化因子根据分子中 N-末端半胱氨酸的不同位置分为四个亚家族,包括 CXC、CC、C 和 CX3C。其中 CXC 趋化因子亚族 17 个成员,C 趋化因子亚族 2 个成员,CX3C 趋化因子

亚族 1 个成员。而 CC 趋化因子则是趋化因子家族中最大的亚类,包括 28 个成员,分别为 CCL1 ~ CCL28。CXC 趋化因子家族成员中 CXCL1、CXCL9、CXCL10 在 AD 中上调,参与促炎反应^[22-23]。CX3C 家族的唯一成员 CX3CL1 发现具有抑制 Tau 蛋白病理改变,增加神经信号传导和神经保护作用^[26]。更多的研究发现大量的 CC 趋化因子在 AD 中上调,少量因子存在下调或者不变^[27],且其受体 CCR3、CCR5 阳性反应的小胶质细胞与 A β 沉积密切相关^[28]。提示了 CC 趋化因子在 AD 中可能的重要作用和未来研究方向。因此,本文重点论述 CC 趋化因子在 AD 神经炎症和小胶质细胞的激活中的重要作用。28 个 CC 趋化因子的受体、功能和在 AD 中的表达变化总结见表 1。根据 28 个 CC 趋化因子目前已发现的炎症调节作用将其分为三类:促炎性、抗炎性和双重功能的趋化因子。分述见表 1。



注:A β 沉积、Tau 蛋白、病原体、凋亡细胞碎片等在 AD 疾病中均可激活小胶质细胞,激活后小胶质细胞可以极化为 M1 型和 M2 型。M1 型小胶质细胞释放 CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL1、CXCL8、CXCL9、CXCL10、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS 等促炎因子;M2 型小胶质细胞释放 CCL22、CXCL8、CXCL12、CX3CL1、IL-4、IL-10、IL-13、TGF- β 、FIZZ-1、YM-1 等抗炎因子。M1 型小胶质细胞募集免疫细胞,激活免疫反应,进一步释放炎症因子,导致炎症级联反应,加速细胞死亡、组织损伤。M2 型小胶质细胞吞噬 A β ,清除细胞碎片,加强神经保护,促进组织修复,维持稳态平衡。

图 1 小胶质细胞在 AD 中的激活过程

Note. Deposition of A β , Tau protein, pathogens, apoptotic cell debris, etc. can all activate microglia in AD disease. After activation, microglia can be polarized into M1 and M2 types. M1 type microglia release CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , iNOS, and other pro-inflammatory factors; M2 type microglia release CCL22, CXCL8, CXCL12, CX3CL1, IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , FIZZ-1, YM-1, and other anti-inflammatory factors. M1 type microglia recruit immune cells, activate the immune response, and further release inflammatory factors, leading to an inflammatory cascade, accelerating cell death and tissue damage. M2 type microglia phagocytize A β , clear cell debris, enhance neuroprotective effects, promote tissue repair, and maintain homeostasis.

Figure 1 Activation process of microglia in AD

表 1 CC 趋化因子的功能及其受体
Table1 CC Chemokines function and its receptors

CC 趋化因子 CC Chemokines	受体 Receptors	功能 Function	吞噬作用 Phagocytosis	与 AD 有关的变化 AD /A β induce	参考文献 References
CCL1	CCR8	双重功能 Dual-function	促进 Promote	下调 Reduce	[6,29-30]
CCL2	CCR2	双重功能 Dual-function	无 Not exist	上调 Increase	[31-33]
CCL3	CCR1 CCR5	促炎 Pro-inflammatory	无 Not exist	上调 Increase	[9, 30, 33-34]
CCL4	CCR5	促炎 Pro-inflammatory	——	上调 Increase	[9, 30, 34]
CCL5	CCR1 CCR3 CCR5	促炎 Pro-inflammatory	无 Not exist	上调 Increase	[30, 33, 35]
CCL6	CCR1	促炎 Pro-inflammatory	——	上调 Increase	[9, 36]
CCL7	CCR1 CCR2 CCR3	双重功能 Dual-function	——	上调 Increase	[37-39]
CCL8	CCR1 CCR2 CCR3 CCR5	促炎 Pro-inflammatory	——	不变 Unchanged	[40-41]
CCL9/CCL10	CCR1	促炎 Pro-inflammatory	——	上调 Increase	[42-43]
CCL11	CCR2 CCR3 CCR5	促炎 Pro-inflammatory	——	上调 Increase	[44-45]
CCL12	CCR2	促炎 Pro-inflammatory	——	上调 Increase	[46-47]
CCL13	CCR2 CCR3 CCR5	双重功能 Dual-function	——	不变 Unchanged	[31, 48-50]
CCL14	CCR1	双重功能 Dual-function	——	——	[48, 51]
CCL15	CCR1 CCR3	促炎 Pro-inflammatory	——	上调 Increase	[8, 52-53]
CCL16	CCR1 CCR2 CCR5 CCR8	促炎 Pro-inflammatory	——	——	[54]
CCL17	CCR4	抗炎 Anti-inflammatory	——	——	[8, 55-56]
CCL18	CCR8 PTPN3 GPR30	抗炎 Anti-inflammatory	促进 Promote	——	[8, 57]
CCL19	CCR7	促炎 Pro-inflammatory	促进 Promote	——	[39, 58-59]
CCL20	CCR6	促炎 Pro-inflammatory	——	下调 Reduce	[48, 60-61]
CCL21	CCR7 CXCR3	促炎 Pro-inflammatory	促进 Promote	不变 Unchanged	[39, 58-59]
CCL22	CCR4	抗炎 Anti-inflammatory	——	上调 Increase	[62-64]
CCL23	CCR1	双重功能 Dual-function	——	上调 Increase	[65-66, 48, 67]
CCL24	CCR3	双重功能 Dual-function	——	——	[39, 68]
CCL25	CCR9	促炎 Pro-inflammatory	——	下调 Reduce	[39, 69]
CCL26	CCR3	双重功能 Dual-function	——	上调 Increase	[31, 48, 70-71]
CCL27	CCR10	促炎 Pro-inflammatory	——	上调 Increase	[22, 72-73]
CCL28	CCR3 CCR10	促炎 Pro-inflammatory	——	——	[74]

注:CCL;趋化因子配体;CCR;趋化因子受体;AD;阿尔茨海默病。CCL10 和 CCL9 相同。—;尚未找到相关研究报道。
Note. CCL, CC Chemokine ligand. CCR, CC Chemokine receptor. AD, Alzheimer disease. CCL10 is the same as CCL9. —, Unknown。

2.1 促炎性趋化因子

促炎因子对炎症的发展有促进作用。大多数表现出促炎作用的趋化因子在 AD 及其产生的神经炎症中是上调的,如表 1 中 CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL6、CCL9、CCL11、CCL12、CCL15,这些趋化因子不单表现参与炎症反应,也在 AD 的病理机制中发挥特有的作用,并且和其本身的氨基酸序列同源性密切相关。

CCL2,又称为单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein,MCP-1),由淀粉样斑块相关的小胶质细胞产生,Kiyota 等^[75]的研究发现 CCL2 过表达的 Tg2576(APP^{swe})/CCL2 转基因小鼠表现出小胶质细胞的聚集和促进 A β 沉积和淀粉样斑块形成,并加速了认知障碍。CCL2 过表达使 rTg4510(tauP301L)转基因小鼠模型的 Tau 蛋白病理恶化,表现以 NFTs 和磷酸化 Tau 阳性包涵体的大量增加,并伴有胶质细胞增生和明显的炎症反应^[76]。另一研究表明 CCL2 在遗忘性轻度认知障碍(amnesic

mild cognitive impairment,aMCI)、AD 及同样具有痴呆、脑萎缩特征的额颞叶型失智症(frontotemporal dementia,FTLD)患者的脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)中均明显升高^[77-78]。CCL12(MCP-5)是与 CCL2(MCP-1)同源的单核细胞趋化因子,具有 66%的氨基酸同一性。CCL2 与 CCL12 都是 Tau 病理相关神经炎症的压力应激反应基因^[46]。CCL2 和 CCL12 还可以同时与 CCR2 受体结合,CCR2 在小胶质细胞上具有迅速促进嘌呤能受体(purinergic receptor,P2RX4)转运到细胞表面的能力,进而促进小胶质细胞的胞吐作用^[79]。脊髓中星形胶质细胞表达的 CCL7(MCP-3)和 CCL2(MCP-1)具有大于 60%的氨基酸同一性,也可以通过 CCR2 激活小胶质细胞,产生更多炎症介质引起神经性疼痛^[37,80]。根据以上证据说明具有同源性基因的趋化因子可以与同一种受体结合,对炎症刺激发挥同样的促炎功能。

然而这一现象并不是完全一致的,有研究报道

在 212 名 FTL D 患者与 203 名年龄匹配的对照人群观察 CCL2 (MCP-1) A-2518G 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), FTL D 患者脑脊液中 MCP-1 水平显著高于对照组, MCP-1 A-2518G SNP 可能通过影响 MCP-1 的产生而成为 FTL D 的保护因子^[81]。CCL2 和 CCL8 (MCP-2) 同样具有相似序列的趋化因子, 其氨基酸序列同源性为 62%, 均会在神经退行性疾病中升高^[80]。在 CCL8 中发现 SNP 与 CCL2 都位于同一连锁区, 其中 rs1163763 会导致氨基酸的取代, 对蛋白质功能产生潜在的影响, 对 219 名 AD 患者和 209 名 FTL D 患者进行了 rs1133763 关联测试, 并与 231 名年龄相匹配的对照组进行比较, 发现 CCL8 rs1133763 的分布在患者和对照组之间没有显著差异。这种 SNP 相关的连锁不平衡基因变异对神经退行性疾病并无明显作用^[40]。因此, 即使是具有同源性基因的趋化因子在神经疾病中也会发挥各自不同的功能。

CCL3/巨噬细胞炎性蛋白-1 α (Macrophage inflammatory protein, MIP-1 α) 和 CCL4/巨噬细胞炎性蛋白-1 β (Macrophage inflammatory protein, MIP-1 β) 是巨噬细胞炎性蛋白 (MIP-1) 的两种形式, 二者相互作用, 共用同一受体 CCR5, 其功能与炎症反应有关^[82]。5XFAD 转基因小鼠中淀粉样斑块相关的小胶质细胞表现出免疫反应过度和炎症的高反应性, 同时发现促炎因子 CCL3、CCL4、CCL6 的表达^[9]。Passos 等^[83]的研究也发现在小鼠侧脑室注射 A β 1-40 后, CCL3 及其受体 CCR5 的表达水平升高, 小胶质细胞的数量也显著增加。遗传方面 CCL3/MIP-1 α 的基因多态性影响中国人对 AD 的敏感性, 其中 MIP-1 α -906 (TA) 6/(TA) 6 基因可能是 AD 的遗传危险因素^[84]。研究发现 AD 患者的外周血单核细胞控制着 CCL4 的产生^[85], AD 的 APP^{swe}/PS1dE9 转基因小鼠大脑的 CCL4 水平升高与大脑 A β 沉积呈年龄依赖性相关, 并增加淀粉样斑块周围星形胶质细胞的活化, 放大了炎症反应^[86]。

2.2 抗炎性趋化因子

抗炎因子被认为可以减轻炎症反应。目前明确具有抗炎作用的趋化因子 CCL17、CCL18、CCL22 在有关 AD 疾病中的研究较少, 但在影响大脑认知、神经炎症、小胶质细胞的激活等神经系统相关研究中发现了很多可能会影响 AD 疾病发展的抗炎作用。

CCL17, 即胸腺和激活调节趋化因子 (thymus and activation-regulated chemokine, TARC), 是 M2 型

巨噬细胞的标志物, IL-4 可以诱导其在巨噬细胞中形成和上调, 激活的 M2 型巨噬细胞参与吞噬细胞碎片以及抑制炎症反应^[55]。维生素 D3 可选择性地增强小胶质细胞 HMO6 中细胞因子 IL-10 和 CCL17 的表达, 使小胶质细胞具有抗炎活性, 保护神经进行免疫修复^[56]。在应对 LPS 诱导的急性炎症刺激时, 与记忆认知有关的海马 CA1 区小胶质细胞的 CCL17 上调, CCL17 可以维持小胶质细胞的静息状态, CCL17 基因敲除小鼠 (CCL17^{-/-}) 的小胶质细胞体积减少, 并呈现出分枝减少、极性增强的反应形态^[87]。一项针对高罹患 AD 疾病风险的墨西哥裔美国人关于遗忘性轻度认知障碍的生物标记物检测发现在 aMCI 病例中血液生物标记物以炎性因子为主, 排列前三的标记物分别为 TNF α , IL-10 和 TARC, 这些发现提示了炎性因子和 aMCI 发展至 AD 的代谢过程可能存在相互作用, 还需要对上述炎性因子进一步研究^[88]。

CCR4 是 CCL17 和 CCL22/巨噬细胞来源的趋化因子 (macrophage-derived chemokine, MDC) 的共同受体, CCR4 的基因敲除小鼠 (CCR4^{-/-}) 表现出运动和探索行为受损, 此时的 CCR4 与其配体 CCL22 可能参与了神经元和神经胶质细胞的功能调节^[89]。CCL22 在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠的大脑中由小胶质细胞产生, 通过诱导 TH2 细胞的归巢来调节 Th1 细胞介导的神经炎症^[90]。CCL22 同样具有抗炎活性, 在神经系统疾病的脱髓鞘、神经元损伤中, 都检测到了 M2 型小胶质细胞标志物 IL-10、CCL18、CCL22, 激活的 M2 型小胶质细胞有助于免疫抑制, 促进神经修复和髓鞘的再生^[91]。Movsesyan 等的研究团队^[92-93]设计以 CCL22 作为分子佐剂的 AD 疫苗 PMDC-3A β ₁₋₁₁-PADRE, 通过诱发细胞免疫及体液免疫, 产生抗炎作用, 减轻炎症反应, 协同疫苗产生的抗 A β 抗体共同促进 APP^{swe}/PS1M146V/tauP301L 转基因小鼠大脑中 A β 沉积物的清除, 抑制 A β 病理学的积累。

CCL18 也称为替代巨噬细胞活化相关趋化因子-1 (alternative macrophage activation associated chemokine, AMAC-1) 和巨噬细胞炎性蛋白-4 (MIP-4), 它与 CCL3 关系最密切, 共享 64% 的序列同一性, 却没有激活与 CCL3 相同的受体, 因为 CCL18 具有独特的四级结构, 可以和 CCR8、PITPNM3、GPR30 三种受体结合, 表现出抗炎性趋化因子的作用。CCL18 作为人和灵长类动物独有的趋化因子, 从死亡后人脑组织分离出来的小胶质细胞在 IL-4 刺激

下培养,发现了 CCL18 上调^[94]。在没有 IL-4 的刺激,CCL18 也可以诱导单核细胞成为 M2 型巨噬细胞,上调抗炎因子 IL-10,并增强巨噬细胞的吞噬能力,清除细胞碎片^[57]。

2.3 双重功能趋化因子

有学者在炎症相关研究中发现个别趋化因子具有促炎和抗炎的双重作用,即在不同的炎症环境中可以表现出促炎状态也可以表现出抗炎状态,如 CCL1、CCL2、CCL7、CCL13、CCL14、CCL23、CCL24、CCL26。CCL1、CCL2、CCL7 在神经炎症中表现出以促炎作用为主,而另外一些具有双重功能的趋化因子在 AD 和神经炎症中的作用并不十分明确。

CCL23 是具有促炎和抗炎双重功能的趋化因子,在单核细胞中既能被 IL-1 β 和 IFN- γ 诱导表达,也能由 IL-4 和 IL-13 诱导表达,在树突状细胞由 IL-10 诱导使其表达^[65]。临床研究表明 AD 患者血液中的 CCL23 高于健康对照者,从轻度认知障碍(mild cognitive impaired, MCI)发展到 AD 患者的血液及脑脊液检测数据中发现 CCL23 呈高进展性,并且在 AD 遗传易感因素 ApoE ϵ 4 等位基因携带者血液中检测到高水平的 CCL23,可能与血浆中的炎症反应有关,预测 CCL23 可能是轻度认知障碍发展到 AD 的血液生物炎症性标志物^[66]。CCL23 的受体 CCR1,只在与 A β 42 阳性的神经炎斑和营养不良性神经元中表达,并且随临床疾病的严重程度而增加,因此成为 AD 特有的神经炎症性标志物^[95]。

CCL26 又称嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin-3),已证明 IL-4 和 IL-13 可通过 JAK1-STAT6 途径上调 CCL26 的表达,表现出抗炎作用,但同时 TNF- α 对 IL-4 增强的 CCL26 产生协同作用^[96]。在 EAE 大鼠的神经炎症反应中,CCL26 结合 CCR3 发挥促炎作用,加重脑组织损伤^[70]。在轻度认知障碍发展至 AD 的临床随访研究中发现前驱性 AD 患者脑脊液中的 CCL26 显著高于健康对照者^[31]。

3 小结与展望

无论是衰老、遗传或者环境因素造成的痴呆,都会在 AD 病理形成的过程中产生神经炎症。小胶质细胞是大脑中免疫监视器,也是神经炎症反应的核心。小胶质细胞作为 AD 清除 A β 的主要途径,可以抑制淀粉样蛋白的沉积延缓 AD 的发展;但炎症持续激活的小胶质细胞会分泌更多的促炎因子,引起神经元的损伤,加速 AD 的进展。小胶质细胞是 AD 疾病发展的一把双刃剑,如何抑制 M1 型小胶质细胞的炎症激活,减轻炎症反应,增加 M2 型小胶质

细胞的神经保护作用,维持稳态的正性平衡成为治疗 AD 疾病的方向。

趋化因子在 AD 的神经炎症反应中具有双向调节的作用,一方面具有促炎作用的趋化因子可以持续激活 M1 型小胶质细胞分泌更多炎症因子及毒性物质,使小胶质细胞失控,加重炎症反应,形成恶性循环;另一方具有抗炎作用的趋化因子可以维持 M2 型小胶质细胞的稳态,增加 A β 内化及降解,减轻炎症的活跃程度。这是一个高度动态的过程,神经炎症中的促炎和抗炎因子对于正常细胞组织代谢的动态平衡至关重要,如何维持稳态平衡决定了炎症反应的发展。AD 疾病中的神经炎症活跃程度由趋化因子、细胞因子等炎症介质所反应,抗炎因子和促炎因子的平衡影响着 AD 的预后。很多研究将促炎性趋化因子 CCL2、CCL3 作为 MCI 发展到 AD 早期的炎症因子标志物,也有将具有抗炎作用的 CCL22 作为分子佐剂的 AD 疫苗,但更多关于趋化因子的研究只是检测其在 AD 中的水平变化,并没有深入探索这些趋化因子对于小胶质细胞或者 A β 诱导神经炎症的作用机制研究。因此需要明确抗炎性趋化因子控制小胶质细胞表型转换的机制,进而可以通过增加抗炎性趋化因子的正向作用和减少促炎性趋化因子的负向作用来改善 AD 的神经炎症程度,为 AD 的治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Azizi G, Navabi SS, Al-Shukaili A, et al. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2015, 15(3): e305-e316.
- [2] DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details [J]. J Neurochem, 2016, 139(2): 136-153.
- [3] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease [J]. Clin Biochem, 2019, 72: 87-89.
- [4] Guedes JR, Lao T, Cardoso AL, et al. Roles of microglial and monocyte chemokines and their receptors in regulating Alzheimer's disease-associated amyloid- β and tau pathologies [J]. Front Neurol, 2018, 9: 549.
- [5] Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. Science, 2010, 330(6005): 841-845.
- [6] Varnum MM, Ikezu T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2012, 60(4): 251-266.
- [7] Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2

- polarization and metabolic states [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4): 649-665.
- [8] 李晶文, 张丽, 张连峰. 小胶质细胞在神经发育和神经退行性疾病中的吞噬作用与调节机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(4): 120-126, 102.
- [9] Yin Z, Raj D, Saiepour N, et al. Immune hyperreactivity of A β plaque-associated microglia in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2017, 55: 115-122.
- [10] Kovac A, Zilka N, Kazmerova Z, et al. Misfolded truncated protein τ induces innate immune response via MAPK pathway [J]. J Immunol, 2011, 187(5): 2732-2739.
- [11] El Khoury J, Luster AD. Mechanisms of microglia accumulation in Alzheimer's disease; therapeutic implications [J]. Trends Pharmacol Sci, 2008, 29(12): 626-632.
- [12] Yu Y, Ye RD. Microglial A β receptors in Alzheimer's disease [J]. Cell Mol Neurobiol, 2015, 35(1): 71-83.
- [13] Manocha GD, Floden AM, Rausch K, et al. APP regulates microglial phenotype in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2016, 36(32): 8471-8486.
- [14] Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS. Alzheimer disease: a tale of two prions [J]. Prion, 2013, 7(1): 14-19.
- [15] Ikeda M, Shoji M, Kawarai T, et al. Accumulation of filamentous tau in the cerebral cortex of human tau R406W transgenic mice [J]. Am J Pathol, 2005, 166(2): 521-531.
- [16] Zilka N, Stozicka Z, Kovac A, et al. Human misfolded truncated tau protein promotes activation of microglia and leukocyte infiltration in the transgenic rat model of tauopathy [J]. J Neuroimmunol, 2009, 209(1-2): 16-25.
- [17] Gorlovoy P, Larionov S, Pham TT, et al. Accumulation of tau induced in neurites by microglial proinflammatory mediators [J]. FASEB J, 2009, 23(8): 2502-2513.
- [18] Jimenez S, Baglietto-Vargas D, Caballero C, et al. Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease; age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic [J]. J Neurosci, 2008, 28(45): 11650-11661.
- [19] Shen Z, Bao X, Wang R. Clinical PET imaging of microglial activation; implications for microglial therapeutics in Alzheimer's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 314.
- [20] Domingues C, da Cruz E Silva OAB, Henriques AG. Impact of cytokines and chemokines on Alzheimer's disease neuropathological hallmarks [J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14(8): 870-882.
- [21] Zuena AR, Casolini P, Lattanzi R, et al. Chemokines in Alzheimer's disease; new insights into prokineticins, chemokine-like proteins [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 622.
- [22] Gongora-Rivera F, Gonzalez-Aguines A, Ortiz-Jiménez X, et al. Chemokine profile in Alzheimer's disease; Results from a Mexican population [J]. J Clin Neurosci, 2020, 73: 159-161.
- [23] 罗飘, 楚世峰, 朱天碧, 等. 趋化因子参与阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1051-1055.
- [24] Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation [J]. N Engl J Med, 1998, 338(7): 436-445.
- [25] Liu C, Cui G, Zhu M, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease; chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8342-8355.
- [26] Finneran DJ, Nash KR. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 30.
- [27] Azizi G, Khannazer N, Mirshafiey A. The potential role of chemokines in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2014, 29(5): 415-425.
- [28] Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, et al. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains [J]. Am J Pathol, 1998, 153(1): 31-37.
- [29] Akimoto N, Ifuku M, Mori Y, et al. Effects of chemokine (C-C motif) ligand 1 on microglial function [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436(3): 455-461.
- [30] Jorda A, Cauli O, Santonja JM, et al. Changes in chemokines and chemokine receptors expression in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(2): 453-463.
- [31] Westin K, Buchhave P, Nielsen H, et al. CCL2 is associated with a faster rate of cognitive decline during early stages of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30525.
- [32] Selenica ML, Alvarez JA, Nash KR, et al. Diverse activation of microglia by chemokine (C-C motif) ligand 2 overexpression in brain [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 86.
- [33] Skuljec J, Sun H, Pul R, et al. CCL5 induces a pro-inflammatory profile in microglia *in vitro* [J]. Cell Immunol, 2011, 270(2): 164-171.
- [34] Kan AA, de Jager W, de Wit M, et al. Protein expression profiling of inflammatory mediators in human temporal lobe epilepsy reveals co-activation of multiple chemokines and cytokines [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 207.
- [35] Tripathy D, Thirumangalakudi L, Grammas P. RANTES upregulation in the Alzheimer's disease brain; a possible neuroprotective role [J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(1): 8-16.
- [36] Kanno M, Suzuki S, Fujiwara T, et al. Functional expression of CCL6 by rat microglia; a possible role of CCL6 in cell-cell communication [J]. J Neuroimmunol, 2005, 167(1-2): 72-80.
- [37] Li J, Deng G, Wang H, et al. Interleukin-1 β pre-treated bone marrow stromal cells alleviate neuropathic pain through CCL7-mediated inhibition of microglial activation in the spinal cord [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42260.
- [38] Ito S, Sawada M, Haneda M, et al. Amyloid-beta peptides induce several chemokine mRNA expressions in the primary microglia and Ra2 cell line via the PI3K/Akt and/or ERK pathway [J]. Neurosci Res, 2006, 56(3): 294-299.
- [39] Xuan W, Qu Q, Zheng B, et al. The chemotaxis of M1 and M2 macrophages is regulated by different chemokines [J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(1): 61-69.
- [40] Villa C, Venturelli E, Fenoglio C, et al. CCL8/MCP-2

- association analysis in patients with Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration [J]. *J Neurol*, 2009, 256(8): 1379–1381.
- [41] Lu Y, Jiang BC, Cao DL, et al. Chemokine CCL8 and its receptor CCR5 in the spinal cord are involved in visceral pain induced by experimental colitis in mice [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 135: 170–178.
- [42] Ravindran C, Cheng YC, Liang SM. CpG-ODNs induces up-regulated expression of chemokine CCL9 in mouse macrophages and microglia [J]. *Cell Immunol*, 2010, 260(2): 113–118.
- [43] Akhtar F, Rouse CA, Catano G, et al. Acute maternal oxidant exposure causes susceptibility of the fetal brain to inflammation and oxidative stress [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 195.
- [44] Parajuli B, Horiuchi H, Mizuno T, et al. CCL11 enhances excitotoxic neuronal death by producing reactive oxygen species in microglia [J]. *Glia*, 2015, 63(12): 2274–2284.
- [45] Zhu C, Xu B, Sun X, et al. Targeting CCR3 to reduce amyloid- β production, Tau hyperphosphorylation, and synaptic loss in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 7964–7978.
- [46] Novak P, Cente M, Kosikova N, et al. Stress-induced alterations of immune profile in animals suffering by tau protein-driven neurodegeneration [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(1): 243–259.
- [47] Yeo IJ, Lee MJ, Baek A, et al. A dual inhibitor of the proteasome catalytic subunits LMP2 and Y attenuates disease progression in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18393.
- [48] Martinez FO, Gordon S, Locati M, et al. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression [J]. *J Immunol*, 2006, 177(10): 7303–7311.
- [49] Stuart MJ, Singhal G, Baune BT. Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 357.
- [50] Mendez-Enriquez E, García-Zepeda EA. The multiple faces of CCL13 in immunity and inflammation [J]. *Inflammopharmacology*, 2013, 21(6): 397–406.
- [51] Jaguin M, Houlbert N, Fardel O, et al. Polarization profiles of human M-CSF-generated macrophages and comparison of M1-markers in classically activated macrophages from GM-CSF and M-CSF origin [J]. *Cell Immunol*, 2013, 281(1): 51–61.
- [52] Shimizu Y, Dobashi K. CC-chemokine CCL15 expression and possible implications for the pathogenesis of IgE-related severe asthma [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 475253.
- [53] Hochstrasser T, Marksteiner J, DeFrancesco M, et al. Two blood monocytic biomarkers (CCL15 and p21) combined with the mini-mental state examination discriminate Alzheimer's disease patients from healthy subjects [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2011, 1(1): 297–309.
- [54] Cappello P, Fraone T, Barberis L, et al. CC-chemokine ligand 16 induces a novel maturation program in human immature monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2006, 177(9): 6143–6151.
- [55] Staples KJ, Hinks TS, Ward JA, et al. Phenotypic characterization of lung macrophages in asthmatic patients: overexpression of CCL17 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1404–1412.
- [56] Verma R, Kim JY. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 facilitates M2 polarization and upregulates TLR10 expression on human microglial cells [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23(2): 75–80.
- [57] Schraufstatter IU, Zhao M, Khaldoyanidi SK, et al. The chemokine CCL18 causes maturation of cultured monocytes to macrophages in the M2 spectrum [J]. *Immunology*, 2012, 135(4): 287–298.
- [58] Iijima N, Yanagawa Y, Clingan JM, et al. CCR7-mediated c-Jun N-terminal kinase activation regulates cell migration in mature dendritic cells [J]. *Int Immunol*, 2005, 17(9): 1201–1212.
- [59] Le Page A, Bourgade K, Lamoureux J, et al. NK cells are activated in amnesic mild cognitive impairment but not in mild Alzheimer's disease patients [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(1): 93–107.
- [60] Serafini B, Columba-Cabezas S, Di Rosa F, et al. Intracerebral recruitment and maturation of dendritic cells in the onset and progression of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(6): 1991–2002.
- [61] Sun Y, Guo Y, Feng X, et al. The behavioural and neuropathologic sexual dimorphism and absence of MIP-3 α in tau P301S mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 72.
- [62] Dogan RN, Long N, Forde E, et al. CCL22 regulates experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling inflammatory macrophage accumulation and effector function [J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(1): 93–104.
- [63] Xiao T, Kagami S, Saeki H, et al. Both IL-4 and IL-13 inhibit the TNF- α and IFN- γ enhanced MDC production in a human keratinocyte cell line, HaCaT cells [J]. *J Dermatol Sci*, 2003, 31(2): 111–117.
- [64] Trombetta BA, Carlyle BC, Koenig AM, et al. The technical reliability and biotemporal stability of cerebrospinal fluid biomarkers for profiling multiple pathophysiologies in Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193707.
- [65] Novak H, Müller A, Harrer N, et al. CCL23 expression is induced by IL-4 in a STAT6-dependent fashion [J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4335–4341.
- [66] Faura J, Bustamante A, Penalba A, et al. CCL23: a chemokine associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4): 1585–1595.
- [67] Kim J, Kim YS, Ko J. CK beta 8/CCL23 induces cell migration via the Gi/Go protein/PLC/PKC delta/NF-kappa B and is involved in inflammatory responses [J]. *Life Sci*, 2010, 86(9–10): 300–308.
- [68] Makita N, Hizukuri Y, Yamashiro K, et al. IL-10 enhances the

- phenotype of M2 macrophages induced by IL-4 and confers the ability to increase eosinophil migration [J]. *Int Immunol*, 2015, 27(3): 131–141.
- [69] Ferguson SA, Varma V, Sloper D, et al. Increased inflammation in BA21 brain tissue from African Americans with Alzheimer's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(1): 121–133.
- [70] Shou J, Peng J, Zhao Z, et al. CCL26 and CCR3 are associated with the acute inflammatory response in the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 333: 576967.
- [71] Chen C, Perry TL, Chitko-McKown CG, et al. The regulatory actions of retinoic acid on M2 polarization of porcine macrophages [J]. *Dev Comp Immunol*, 2019, 98: 20–33.
- [72] Blatt NL, Khaiboullin TI, Lombardi VC, et al. The skin-brain connection hypothesis, bringing together CCL27-mediated T-cell activation in the skin and neural cell damage in the adult brain [J]. *Front Immunol*, 2017, 7: 683.
- [73] Khaiboullin T, Ivanova V, Martynova E, et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 531.
- [74] Ogawa H, Iimura M, Eckmann L, et al. Regulated production of the chemokine CCL28 in human colon epithelium [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(5): G1062-G1069.
- [75] Kiyota T, Yamamoto M, Xiong H, et al. CCL2 accelerates microglia-mediated A β oligomer formation and progression of neurocognitive dysfunction [J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6197.
- [76] Joly-Amado A, Hunter J, Quadri Z, et al. CCL2 overexpression in the brain promotes glial activation and accelerates tau pathology in a mouse model of tauopathy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 997.
- [77] Galimberti D, Schoonenboom N, Scheltens P, et al. Intrathecal chemokine synthesis in mild cognitive impairment and Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(4): 538–543.
- [78] Galimberti D, Schoonenboom N, Scheltens P, et al. Intrathecal chemokine levels in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration [J]. *Neurology*, 2006, 66(1): 146–147.
- [79] Toyomitsu E, Tsuda M, Yamashita T, et al. CCL2 promotes P2X4 receptor trafficking to the cell surface of microglia [J]. *Purinergic Signal*, 2012, 8(2): 301–310.
- [80] Proost P, Wuyts A, Van Damme J. Human monocyte chemotactic proteins-2 and -3: structural and functional comparison with MCP-1 [J]. *J Leukoc Biol*, 1996, 59(1): 67–74.
- [81] Galimberti D, Venturelli E, Villa C, et al. MCP-1 A-2518G polymorphism: effect on susceptibility for frontotemporal lobar degeneration and on cerebrospinal fluid MCP-1 levels [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17(1): 125–133.
- [82] Guan E, Wang J, Norcross MA. Identification of human macrophage inflammatory proteins 1 α and 1 β as a native secreted heterodimer [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(15): 12404–12409.
- [83] Passos GF, Figueiredo CP, Prediger RD, et al. Role of the macrophage inflammatory protein-1 α /CC chemokine receptor 5 signaling pathway in the neuroinflammatory response and cognitive deficits induced by beta-amyloid peptide [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(4): 1586–1597.
- [84] Li K, Dai D, Yao L, et al. Association between the macrophage inflammatory protein-1 α gene polymorphism and Alzheimer's disease in the Chinese population [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 433(2): 125–128.
- [85] Verite J, Janet T, Julian A, et al. Peripheral blood mononuclear cells of Alzheimer's disease patients control CCL4 and CXCL10 levels in a human blood brain barrier model [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017 14(11): 1215–1228.
- [86] Zhu M, Allard JS, Zhang Y, et al. Age-related brain expression and regulation of the chemokine CCL4/MIP-1 β in APP/PS1 double-transgenic mice [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(4): 362–374.
- [87] Fülle L, Offermann N, Hansen JN, et al. CCL17 exerts a neuroimmune modulatory function and is expressed in hippocampal neurons [J]. *Glia*, 2018, 66(10): 2246–2261.
- [88] Edwards M, Hall J, Williams B, et al. Molecular markers of amnesic mild cognitive impairment among Mexican Americans [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(1): 221–228.
- [89] Ambre O, Klassen I, Förster I, et al. Reduced locomotor activity and exploratory behavior in CC chemokine receptor 4 deficient mice [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 314: 87–95.
- [90] Columba-Cabezas S, Serafini B, Ambrosini E, et al. Induction of macrophage-derived chemokine/CCL22 expression in experimental autoimmune encephalomyelitis and cultured microglia: implications for disease regulation [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 130(1–2): 10–21.
- [91] Peferoen LA, Vogel DY, Ummenthum K, et al. Activation status of human microglia is dependent on lesion formation stage and remyelination in multiple sclerosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(1): 48–63.
- [92] Movsesyan N, Ghochikyan A, Mkrtichyan M, et al. Reducing AD-like pathology in 3xTg-AD mouse model by DNA epitope vaccine – a novel immunotherapeutic strategy [J]. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2124.
- [93] Davtyan H, Mkrtichyan M, Movsesyan N, et al. DNA prime-protein boost increased the titer, avidity and persistence of anti-A β antibodies in wild-type mice [J]. *Gene Ther*, 2010, 17(2): 261–271.
- [94] Melief J, Koning N, Schuurman KG, et al. Phenotyping primary human microglia: tight regulation of LPS responsiveness [J]. *Glia*, 2012, 60(10): 1506–1517.
- [95] Halks-Miller M, Schroeder ML, Haroutunian V, et al. CCR1 is an early and specific marker of Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(5): 638–646.
- [96] Kagami S, Saeki H, Komine M, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance CCL26 production in a human keratinocyte cell line, HaCaT cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 141(3): 459–466.