

文章编号:1003-2754(2024)12-1148-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2024.0220

# 外周免疫在阿尔茨海默病发生发展中作用的研究进展

崔 灿, 何谦益, 丁志方, 岳 悦综述, 赵莘瑜审校

**摘要:** 阿尔茨海默病(AD)是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统变性病变,逐渐成为本世纪负担最重的疾病之一。目前关于AD的发病机制现已较公认的学说是淀粉样蛋白级联假说,但近期的研究表明,免疫系统似乎在AD发病过程中起着举足轻重的作用,本文以现有文献中免疫系统与AD发生发展关系进行总结,着重探讨外周免疫在AD发生发展中的作用,具体阐述外周固有免疫和适应性免疫的作用,为此后AD在免疫方向的相关研究提供了新思路。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 外周免疫; 发病机制

**中图分类号:**R749.1\*6 **文献标识码:**A

**Research advances on the role of peripheral immunity in the development and progression of Alzheimer disease**  
CUI Can, HE Qianyi, DING Zhifang, et al. (The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract:** Alzheimer disease (AD), a degenerative disease of the central nervous system characterized by progressive cognitive dysfunction and behavioral impairment, has gradually become one of the most burdensome diseases in this century. At present, the amyloid cascade hypothesis is a widely recognized theory on the pathogenesis of AD. However, recent studies have shown that the immune system can play an important role in the occurrence of AD. This article summarizes the relationship between the immune system and the development and progression of AD from the existing literature, with an emphasis on the role of peripheral immunity in both the innate and adaptive immune systems, aiming to provide novel ideas for future research on AD in the immunological direction.

**Key words:** Alzheimer disease; Peripheral immunity; Pathogenesis

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统变性病变。AD是痴呆症最主要的原因,并迅速成为本世纪负担最重的疾病之一。AD的发病机制尚未完全阐明,血管异常、线粒体功能紊乱、氧化应激、脑葡萄糖利用减少和神经炎症目前是AD发生和进展的重要因素。目前最经典的AD发病机制为 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )级联反应学说。但一种以较大A $\beta$ 寡聚体或原纤维为靶向的抗体—仑卡奈单抗(Lecanemab)在一项针对1 795例轻度认知障碍或早期AD患者的临床试验中仅减少了27%的认知功能下降。结果表明,使用单克隆抗体降低A $\beta$ 在脑内沉积,为改善患者临床认知功能下降的效果并不理想<sup>[1]</sup>。因此,许多学者将研究方向转向AD发病过程中的免疫炎症反应。既往已有学者表明免疫系统在AD的发生发展中起重要作用,但是大多数论文集中在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的免疫方面。例如Jorfi和Sarlus等<sup>[2,3]</sup>,详细阐述了AD发病过程中

CNS内小胶质细胞参与的免疫反应。小胶质细胞作为CNS内固有免疫的效应细胞,发挥免疫监视作用,识别外源性和内源性CNS损伤并启动免疫应答。除了其经典的免疫细胞功能外,小胶质细胞还能促进吞噬细胞清除死亡细胞碎片、树突棘、细胞外基质和入侵病原体,为神经元胞体及神经纤维提供营养支持,从而确保脑组织修复和维持大脑稳态<sup>[2]</sup>。小胶质细胞可在AD发展过程中发挥吞噬淀粉样蛋白以及清除受损的神经元的作用,但小胶质细胞也可在AD发展过程中表现出促炎活性,同时引起其介导的清除机制也受损。近年来越来越多的研究开始关注外周免疫在AD发生发展中的作用,这为我们针对AD的预防、诊断、治疗提供一个新思路,故而我们做一综述。

收稿日期:2024-07-15;修订日期:2024-11-12

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210301)

作者单位:(郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

通信作者:赵莘瑜, E-mail:cindy\_zhaoxinyu@163.com

## 1 外周免疫的分类

免疫系统根据免疫应答的速度和特异性可分为固有免疫和适应性免疫,固有免疫是抵抗微生物病原体的第一道防线,并且参与适应性免疫应答的激活以及组织修复。固有免疫识别和应答的特征为快速、非特异性、非适应性和无记忆性。固有免疫系统由中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、补体、细胞因子和急性期蛋白等组成。与固有免疫不同,适应性免疫系统对其靶抗原表现出高度的特异性。适应性免疫反应主要基于T淋巴细胞和B淋巴细胞表面表达的抗原特异性受体来识别特异性抗原。T淋巴细胞主要参与细胞免疫,不同类型的T淋巴细胞在免疫应答中发挥不同的功能。例如,辅助性T细胞(helper T lymphocyte, Th)具有协助或增强细胞免疫和体液免疫的作用;与辅助性T细胞作用相反,调节性T细胞(regulatory cell, Treg)抑制细胞免疫和体液免疫;细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL),也称杀伤性T细胞,可以特异性杀伤带有靶抗原的细胞。B淋巴细胞主要参与体液免疫。B淋巴细胞活化后形成浆细胞,浆细胞产生的特异性抗体与抗原结合,形成抗原抗体复合物,最后通过激活补体系、调理作用或者抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)被机体清除。在生理及病理条件下,固有免疫及适应性免疫均可发生,且免疫系统在机体中时时刻刻都在工作。近年的研究发现,免疫系统参与了多种疾病的发生和发展,成为了多种疾病的研究热点。

## 2 外周固有免疫在AD中的作用

### 2.1 单核细胞

单核细胞在外周主要发挥吞噬作用。在AD的发生发展中,外周单核细胞通过吞噬功能清除循环中的A $\beta$ 。根据Yuede等<sup>[4]</sup>报道,大脑中约60%的A $\beta$ 可转运至外周。在AD小鼠模型的研究中也证实这一点,大脑中约40%的A $\beta$ 通过转运至外周而被单核细胞清除<sup>[5]</sup>。除A $\beta$ 可通过血脑屏障转运至外周外,单核细胞也可通过血脑屏障进入CNS。在A $\beta$ 聚集的过程中,小胶质细胞分泌的趋化因子可将外周单核细胞募集到CNS的A $\beta$ 周围,单核细胞通过其表面趋化因子受体2(the C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)介导的趋化作用透过血脑屏障进入中枢发挥

清除A $\beta$ 的作用。尽管AD发生过程中外周血单核细胞可侵入脑组织并将A $\beta$ 清除,但清除效率明显低于正常人的单核细胞,因为AD源性单核细胞的吞噬功能受到抑制<sup>[6]</sup>。小胶质细胞是中枢非常独特的免疫细胞,充当组织驻留的巨噬细胞,它可以清除A $\beta$ 肽和受损脑细胞,且清除A $\beta$ 的能力强于外周来的单核细胞<sup>[7]</sup>。

散发性AD的高危基因包括白细胞分化抗原33(cluster of differentiation 33, CD33)、髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed in myeloid cells 2, TREM2)、载脂蛋白E(APOE)等,而这些基因与单核细胞或巨噬细胞的吞噬功能密切相关。CD33编码的蛋白质是神经炎症的“开关”,促进促炎性小胶质细胞的激活。因此,表达CD33的小胶质细胞抑制A $\beta$ 的吞噬作用。TREM2基因编码的蛋白是免疫球蛋白超家族的单通道跨膜受体,在CNS中位于小胶质细胞表面,可以与脂质(磷脂、硫酸盐和载脂蛋白)及A $\beta$ 结合,主要发挥抗炎作用,促进小胶质细胞吞噬和清除碎片。

### 2.2 中性粒细胞

中性粒细胞是在炎症发生时最先被募集到炎症部位的细胞,并通过吞噬作用、脱颗粒作用和中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)参与宿主防御。在AD患者和AD转基因动物模型的脑组织中发现有浸润性中性粒细胞<sup>[8,9]</sup>。AD小鼠模型显示中性粒细胞向脑中的A $\beta$ 斑块趋化迁移<sup>[9]</sup>。一些研究表明,中性粒细胞能通过血管内黏附聚集、损伤血脑屏障、侵袭CNS,进而参与AD早期阶段的发展<sup>[3]</sup>。中性粒细胞不仅可在血管壁上黏附,也可以在脑毛细血管中停滞,阻碍血液流动。在缺血性脑卒中和AD的动物实验模型中,诱导中性粒细胞耗竭不仅可促使毛细血管再灌注还可减少脑损伤<sup>[10]</sup>。在两种AD小鼠模型(5xFAD和3xTg-AD小鼠)中,使用抗淋巴细胞抗原6复合位点G6D(lymphocyte antigen 6 complex locus G6D, Ly-6G)或抗淋巴细胞抗原6复合位点G6D/抗淋巴细胞抗原6复合位点C(lymphocyte antigen 6 complex, locus C, LY-6C)抗体(抗Gr-1抗体)去除中性粒细胞可显著减少淀粉样蛋白的负荷及小胶质细胞的激活,并改善小鼠在Y迷宫自发交替任务和情境恐惧调节测试中的表现,这表明中性粒细胞能够促进AD的病理进展<sup>[8]</sup>。当CNS

发生炎症反应时,中性粒细胞在外周血中扩增,增多的中性粒细胞表达典型活化标志物人类白细胞抗原-DR (human leukocyte antigen, HLA-DR)和白细胞分化抗原 11b(cluster of differentiation 11b, CD11b)并释放炎症介质,如促炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、髓过氧化物酶(MPO)和NET。在AD发生时,中性粒细胞在趋化因子作用下通过细胞表面的CCR2和CXC基序趋化因子受体2(CXC motif chemokine receptor 2, CXCR2)趋化浸润CNS。中枢浸润的中性粒细胞可通过释放NET、活性氧(ROS)、MPO和基质金属蛋白酶(MMP)导致神经炎症和组织损伤。

### 3 外周适应性免疫在AD中的作用

#### 3.1 T淋巴细胞

T淋巴细胞作为免疫系统的重要组成成分,在细胞免疫与免疫调节中发挥主导作用。在AD发展过程中T淋巴细胞由A $\beta$ 和微管相关蛋白(tau蛋白)激活,A $\beta$ 和tau蛋白首先被抗原提呈细胞内吞加工处理成一定大小的多肽片段,使之与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子结合,以抗原肽-MHC复合物的形式表达于抗原提呈细胞表面,在抗原提呈细胞与T淋巴细胞接触的过程中,表达于抗原提呈细胞表面的抗原肽-MHC复合物被T淋巴细胞识别,从而将抗原呈递给T淋巴细胞。随后,T淋巴细胞经历活化、增殖并发挥效应。抗原呈递给CD4<sup>+</sup>Th细胞将刺激B淋巴细胞活化,并由浆细胞产生A $\beta$ 特异性自身抗体。A $\beta$ 特异性Th1细胞产生 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )和TNF- $\alpha$ 等细胞因子,同时刺激细胞毒性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞分化,继而清除过度产生A $\beta$ 的细胞。在AD病理过程中,外周T淋巴细胞主要作用在于清除外周A $\beta$ 。由于脑内的A $\beta$ 与外周的A $\beta$ 保持动态平衡,所以各种原因导致的外周A $\beta$ 清除障碍均可导致脑内A $\beta$ 浓度升高,进而促进AD发生发展。

#### 3.1.1 CD4<sup>+</sup>T细胞

3.1.1.1 Th1细胞 Th1细胞能够增强细胞免疫,促进巨噬细胞吞噬作用,分泌IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 。Th1细胞还能够促进小胶质细胞过度活化和A $\beta$ 在脑内沉积,从而导致脑组织损伤,而这些过程均与认知障碍的进展有关。相关动物实验研究证明,用A $\beta$ 特异性CD4<sup>+</sup>Th1细胞诱导MHC II类小胶质细胞群增

殖,然后通过IFN- $\gamma$ 信号通路减少5xFAD小鼠模型中的A $\beta$ 斑块沉积。相比之下,向APP/PS1 AD小鼠脑内注射A $\beta$ 特异性CD4<sup>+</sup>Th1和CD4<sup>+</sup>Th17效应细胞(effector T cell, T<sub>eff</sub>)可提高A $\beta$ 负荷,促进小胶质细胞增生,导致神经炎症及加重认知障碍<sup>[3]</sup>。Th1细胞和A $\beta$ 的关系不止于此,在动物模型中,当接种A $\beta$ 疫苗后,虽然产生的A $\beta$ 特异性Th1细胞可渗入J20 AD小鼠脑组织并清除A $\beta$ ,但同时也会诱导小鼠产生脑膜脑炎<sup>[11]</sup>。综上所述,Th1细胞在不同的条件下发挥不同作用,其具有致病性和保护性的双重作用。

3.1.1.2 Th2细胞 Th2细胞能够介导体液免疫,促进B淋巴细胞增殖分化,同时分泌IL-4、IL-5和IL-13,其主要作用是调节体液免疫和中和Th1应答。阻断Th2细胞上高表达的 $\alpha$ V和 $\beta$ 3整合素可降低Th2细胞抑制小胶质细胞活化的能力。此外,小胶质细胞上血小板衍生生长因子受体 $\beta$ 亚基(platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  subunit, PDGFR $\beta$ )会破坏Th2细胞抑制小胶质细胞炎症的能力。因此, $\alpha$ V、 $\beta$ 3整合素和PDGFR $\beta$ 是调节Th2细胞抗炎活性的关键因子<sup>[12]</sup>。APP-PS1 AD小鼠Th2细胞可以促使可溶性A $\beta$ 从脑内排除,增加血浆可溶性A $\beta$ 水平,从而起到了保护脑组织的作用,进而减轻小鼠认知障碍程度。A $\beta$ 特异性Th2细胞可改善APP-PS1 AD小鼠的短期记忆,同时可减少全身炎症反应和血管淀粉样变性<sup>[13]</sup>。或许,在未来的研究中Th2细胞可以成为治疗AD的新靶点。

3.1.1.3 Th17细胞 Th17细胞主要起增强固有免疫的作用,同时可以分泌IL-17、IL-21、IL-22等细胞因子。Th17细胞与AD患者的认知损害程度呈正相关。Th17细胞在AD病程进展中的主要作用归因于分泌的IL-17。IL-17抗体可以降低AD小鼠模型中的认知障碍水平。AD患者脑组织中的CD25<sup>+</sup>和CCR6<sup>+</sup>Th17细胞的百分比升高,这些细胞是活化的促炎性Th17细胞<sup>[14]</sup>。Th17细胞向脑组织迁移也会导致神经细胞凋亡。当Th17细胞浸润海马后,可导致神经元丢失和胶质细胞增殖。此外,Th17细胞表达的Fas配体(fas ligand, FasL)可以与海马神经元上的Fas结合,导致海马神经元凋亡。综上,AD小鼠Th17细胞分化增多,且可浸润脑实质,一方面分泌IL-17和IL-22细胞因子产生炎症损伤,另一方面可通过Fas途径促神经元凋亡。

**3.1.1.4 Treg 细胞** Treg 细胞是抑制免疫反应和维持免疫耐受的关键 T 细胞亚群。Treg 细胞由于其免疫调节特性在多种神经炎症和神经退行性疾病中发挥重要作用。但在 AD 中的作用尚有争议, Treg 细胞的作用可能随着 AD 疾病的进展而变化。在一项研究中, 外周血中的 Treg 细胞耗竭加速了 AD 小鼠模型中认知障碍的发展并减少了斑块相关小胶质细胞的数量。因此, Treg 细胞可以抑制 A $\beta$  相关认知障碍的进展。有研究报道, 扩增 Treg 细胞可以增强 I 型 IFN 依赖性小胶质细胞的激活, 并能够恢复 >7 个月 APP/PS1 AD 小鼠的认知功能, 但在侵袭性淀粉样变性疾病晚期模型中, Treg 细胞的耗竭却抑制了认知障碍的发展, 这表明 Treg 细胞对 AD 样疾病的影响也许与疾病发展所处的阶段密切相关<sup>[14]</sup>。Treg 细胞在 AD 发生发展中的作用还需要更进一步的研究。

#### 3.1.2 CD8<sup>+</sup> T 细胞

CD8<sup>+</sup> T 细胞, 也称为 CTL, 能识别和杀伤细胞内病原体 and 肿瘤细胞。最近的研究指出, 相较于 CD4<sup>+</sup> T 细胞, CD8<sup>+</sup> T 细胞更易迁移至脑组织。研究发现, 在 AD 小鼠的海马体中, 存在与早期趋化因子 (尤其是 CCL3) 相关的 CTL 浸润<sup>[11]</sup>。除此之外, 在 AD 患者的脑脊液 (CSF) 中检测到 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞<sup>[15]</sup>。外周血免疫检测结果显示, AD 患者和健康人群中, 激活的 HLA-DR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 细胞比例较高, 并伴随炎症细胞因子的释放增加。这提示了 AD 患者外周血中的 CTL 处于激活状态。以上这些证据均提示 CD8<sup>+</sup> T 细胞参与 AD 的发生发展。

#### 3.2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞能够分泌针对病原体和抗原的免疫球蛋白, 在获得性免疫中具有精准杀伤功能。在 AD 病理过程中, 外周的 B 淋巴细胞具有通过血脑屏障进入脑脊液或脑实质的能力。B 淋巴细胞在 AD 发生发展中所起的作用取决于炎症信号的组成成分和免疫环境的性质。通常认为, A $\beta$  在脑内沉积, 导致神经元受损, 进而启动机体的体液免疫, 促使 B 淋巴细胞产生针对 A $\beta$  的抗体, 阻止斑块聚集。研究显示, 成熟的 B 淋巴细胞分泌的免疫球蛋白 G (IgG) 能够和小胶质细胞上的 Fc 受体结合, 激活小胶质细胞的吞噬作用从而加速 A $\beta$  的清除<sup>[16]</sup>。但也有报道表明, IgG 及其免疫复合物也可激活小胶质细胞极化成促炎表型, 通过分泌炎症细胞因子发挥神经毒性作

用<sup>[14]</sup>。不仅如此, 活化的 B 淋巴细胞能通过释放 TNF- $\alpha$  促进 A $\beta$  斑块形成<sup>[17]</sup>。动物模型研究发现, 当 B 淋巴细胞浸润 3xTg AD 小鼠模型的脑实质后, 会导致 A $\beta$  斑块周围的 IgG 升高, 激活小胶质细胞成促炎表型, 加速 AD 的进展。而耗竭 B 淋巴细胞可以减少 A $\beta$  斑块负荷和 AD 相关小胶质细胞的激活。从而延缓小鼠 AD 的进展, 这表明耗竭 B 淋巴细胞也可能使 AD 患者受益<sup>[18]</sup>。

在针对 AD 的治疗中, 靶向 A $\beta$  蛋白的免疫疗法显示出了潜在的前景。在 AD 动物模型中静脉注射丙种球蛋白 (IVIG) 可实现 A $\beta$  清除和小胶质细胞激活。在人类 III 期临床试验中, IVIG 治疗并未明显减缓 AD 引起的认知能力下降。然而, 与接受安慰剂治疗的患者相比, 接受 IVIG 治疗的患者血清 A $\beta$ 42 水平降低<sup>[19]</sup>。A $\beta$  抗体无疑是当前备受关注的 AD 治疗手段之一。A $\beta$  单克隆抗体阿杜那单抗 (Aducanumab) 展现出通过免疫相关机制治疗 AD 的初步前景, 一项随机、双盲、安慰剂对照的 1b 期研究显示, 患者 A $\beta$  斑块的减少水平与 Aducanumab 的给药剂量呈正相关。与对照组相比, 最高剂量 10 mg/kg 组在第 52 周时的临床痴呆评定量表-各域总分 (the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CDR-SB) 和简易精神状态检查表 (Mini Mental State Examination, MMSE) 得到明显改善<sup>[20]</sup>。而两项不完整的 III 期试验表明, 该药物可以清除大脑中的 A $\beta$ , 但只有一部分参与者表现出认知能力下降的减缓。另一种抗 A $\beta$  单克隆抗体 Lecanemab 的 III 期试验, 不仅减少了患者脑中的 A $\beta$  含量, 而且治疗组患者在接受治疗 18 个月时的 CDR-SB 评分平均比安慰剂组高 0.45 分<sup>[21]</sup>。Lecanemab 单抗显示出较前者稍明显的减缓认知下降的趋势, 但也只有不足 1 分的改善认知功能下降的效果, 更没有发挥治愈疾病的作用<sup>[22]</sup>。这引发了我们的思考, A $\beta$  可能只是 AD 发病机制的一部分, 另外一种极具危害性的 tau 蛋白, 也需要我们着手解决<sup>[10,11]</sup>。

#### 4 总结与展望

当前对 AD 研究的热点仍集中于以淀粉蛋白级联假说为基础的 A $\beta$  沉积, 以期通过清除或中和 A $\beta$  来逆转 AD 的进展。目前已研究出 A $\beta$  特异性单克隆抗体, 如 Aducanumab 单抗、Lecanemab 单抗, 虽然该方法能有效减少 AD 患者脑中 A $\beta$  沉积, 但针对 AD

患者认知障碍症状的缓解并未观察到显著的效果。随着对AD发病机制的不断探索,免疫系统在AD病理生理中的作用逐渐引起学者们的关注。在AD发展过程中,外周免疫系统从监视者转变为参与者。这种参与性表现在AD病理条件下外周血免疫细胞的促炎性免疫应答,即当外周免疫细胞浸润到CNS中时,外周免疫细胞在CNS产生的强烈和持续的免疫应答。如果将这些免疫相关变化映射到AD发病机制和进展的预测模型中,不仅有助于AD的早期诊断,而且为AD的免疫治疗提供了新的思路。因为不同类型的免疫细胞发挥不同的作用,所以神经免疫系统的研究依赖于单细胞测序的发展。同时,在细胞水平上分析DNA、RNA、转录组和其他组分的特定机制可能会成为一种常用技术。综上所述,随着各种技术的快速发展,将进一步阐明AD病理生理过程中相关的神经免疫机制,有利于AD的早期诊断和治疗<sup>[12,13]</sup>。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 崔灿负责拟定写作思路、文献收集、撰写及修改论文;何谦益负责指导写作思路、指导撰写及修改论文;丁志方、岳悦负责文献收集、提供修改意见;赵莘瑜负责指导撰写论文并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] The Lancet. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope[J]. Lancet, 2022, 400(10367): 1899.
- [2] Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease[J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3240-3249.
- [3] Jorfi M, Maaser-Hecker A, Tanzi RE. The neuroimmune axis of Alzheimer's disease[J]. Genome Med, 2023, 15(1): 6.
- [4] Yuede CM, Lee H, Restivo JL, et al. Rapid in vivo measurement of  $\beta$ -amyloid reveals biphasic clearance kinetics in an Alzheimer's mouse model[J]. J Exp Med, 2016, 213(5): 677-685.
- [5] Cheng Y, He CY, Tian DY, et al. Physiological  $\beta$ -amyloid clearance by the liver and its therapeutic potential for Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2023, 145(6): 717-731.
- [6] Qin Q, Teng Z, Liu C, et al. TREM2, microglia, and Alzheimer's disease[J]. Mech Ageing Dev, 2021, 195: 111438.
- [7] Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, et al. Physiology of microglia[J]. Physiol Rev, 2011, 91(2): 461-553.
- [8] Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin[J]. Nat Med, 2015, 21(8): 880-886.
- [9] Aries ML, Hensley-McBain T. Neutrophils as a potential therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1123149.
- [10] Santos-Lima B, Pietronigro EC, Terrabuio E, et al. The role of neutrophils in the dysfunction of central nervous system barriers[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 965169.
- [11] Monsonego A, Imitola J, Petrovic S, et al. Abeta-induced meningo-encephalitis is IFN-gamma-dependent and is associated with T cell-dependent clearance of Abeta in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(13): 5048-5053.
- [12] Liu Y, Tan Y, Zhang Z, et al. Neuroimmune mechanisms underlying Alzheimer's disease: insights into central and peripheral immune cell crosstalk[J]. Ageing Res Rev, 2023, 84: 101831.
- [13] Su F, Bai F, Zhang Z. Inflammatory cytokines and Alzheimer's disease: a review from the perspective of genetic polymorphisms[J]. Neurosci Bull, 2016, 32(5): 469-480.
- [14] Yang H, Qin Q, Wang M, et al. Crosstalk between peripheral immunity and central nervous system in Alzheimer's disease[J]. Cell Immunol, 2023, 391-392: 104743.
- [15] Xu H, Jia J. Single-cell RNA sequencing of peripheral blood reveals immune cell signatures in Alzheimer's disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 645666.
- [16] Hirakawa M, Matos TR, Liu H, et al. Low-dose IL-2 selectively activates subsets of CD4<sup>+</sup> Tregs and NK cells[J]. JCI Insight, 2016, 1(18): e89278.
- [17] Dezfulian M. A new Alzheimer's disease cell model using B cells to induce beta amyloid plaque formation and increase TNF alpha expression[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 59: 106-112.
- [18] Kim K, Wang X, Ragonnaud E, et al. Therapeutic B-cell depletion reverses progression of Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2185.
- [19] Sabatino JJ Jr, Pröbstel AK, Zamvil SS. B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(12): 728-745.
- [20] Vaillancourt DE. Aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease[J]. Mov Disord, 2016, 31(11): 1631.
- [21] Prillaman M. Alzheimer's drug slows mental decline in trial-but is it a breakthrough?[J]. Nature, 2022, 610(7930): 15-16.
- [22] Chatanaka MK, Sohaei D, Diamandis EP, et al. Beyond the amyloid hypothesis: how current research implicates autoimmunity in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2023, 60(6): 398-426.

---

引证本文: 崔 灿, 何谦益, 丁志方, 等. 外周免疫在阿尔茨海默病发生发展中作用的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(12): 1148-1152.