

· 综 述 ·

肝X受体在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展

刘贺琼^{1,2}, 马超颖^{1,2}, 郭会彩^{1,2}综述; 王磊³, 刘诣^{1,2}审校

1.河北医科大学公共卫生学院, 河北 石家庄 050017; 2.河北省环境与人群健康重点实验室, 河北 石家庄 050017;
3.河北医科大学, 河北 石家庄 050017

摘要: 阿尔茨海默病(AD)是一种以 β 淀粉样蛋白沉积为特征的神经退行性疾病。肝X受体(LXR_s)是核受体转录因子超家族的一员, 在大脑中广泛表达, 可能参与AD的发生发展。本文检索2010—2022年LXR_s与AD发病相关的国内外研究文献, 围绕LXR_s在AD发病机制中参与调控胆固醇代谢、炎症反应和突触形成的研究进展进行综述, 为AD防治提供理论依据。

关键词: 肝X受体; 阿尔茨海默病; 胆固醇代谢; 炎症反应; 突触形成

中图分类号: R749.16 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2023) 03-0215-04

The role of LXRs in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a review

LIU Heqiong^{1,2}, MA Chaoying^{1,2}, GUO Huicai^{1,2}, WANG Lei³, LIU Yi^{1,2}

1.School of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China;

2.Hebei Key Laboratory of Environment and Human Health, Shijiazhuang, Hebei 050017, China;

3.Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by deposition of β -amyloid (A β). Liver X receptors (LXR_s), a member of the nuclear receptor transcription factor superfamily, are widely expressed in brain, which may be involved in the development and progression of AD. Based on the international and national publications pertaining to the association between LXRs and AD from 2010 to 2022, this review summarizes the advances on the involvement of LXRs in the regulation of cholesterol metabolism, inflammatory response and synapse formation in the pathogenesis of AD was reviewed, so as to provide insights into the prevention and treatment of AD.

Keywords: liver X receptor; Alzheimer's disease; cholesterol metabolism; inflammatory response; synapse formation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病, 全球范围内AD确诊病例已达到5 000万例, 并将持续增加^[1]。研究表明, 大脑中的胆固醇代谢异常和炎症反应是AD的重要发病机制^[2]。肝X受体(liver X receptors, LXRs)作为核受体转录因子超家族的一员, 有LXR α (由NR1H3基因编码)和LXR β (由NR1H2基因编码)2种亚型, 在大脑中广泛表达, 参与多种生理和病理过程, 包括全身脂质代谢和炎症反应^[3]。研究显示, LXRs敲除小鼠表现出广泛的神经元丢失、星形胶质

细胞增殖异常和脂质沉积过多^[4]; LXRs激动剂可减少 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)的形成, 改善突触可塑性的损伤和神经炎症, 从而显著改善AD小鼠的学习记忆能力^[5-6]。因此, LXRs与AD发病的关系日益受到关注。本文检索中国知网、PubMed等数据库中2010—2022年有关LXR_s对AD影响的国内外文献, 对LXR_s在AD发病机制中的研究进展进行综述。

1 LXRs参与调控胆固醇代谢

1.1 LXRs与胆固醇代谢的关系 LXRs可被内源性胆固醇激活, 通过调控神经元和神经胶质细胞中的三磷酸腺苷结合盒转运蛋白1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)水平, 影响脑内胆固醇的转运和代谢^[7-8]。在正常大脑神经元中表达的细胞色素P450

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.03.007

基金项目: 国家自然科学基金(82073681); 河北省自然科学基金(B2020206008, H2020206584); 河北省省级科技计划资助(19274801D); 河北省教育厅重点项目(ZD2019044)

作者简介: 刘贺琼, 硕士研究生在读

通信作者: 刘诣, E-mail: liuyi78@hebmu.edu.cn

46A1 (cytochrome P450 family 46 subfamily A member 1, CYP46A1) 可将胆固醇转化为 24-羟胆固醇 (24-OHC), 这是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中胆固醇的主要排泄途径。LXRs 作为转录因子可与 24-OHC 结合, 通过诱导 ABCA1 基因表达促进细胞内过量的胆固醇流出^[9], 这一过程也离不开三磷酸腺苷酶家族蛋白 3A (ATPase family AAA-domain containing protein 3A, ATAD3A) 的调控。当 ATAD3A 过度寡聚化, 可在线粒体相关内质网膜 (mitochondria-associated ER membranes, MAMs) 上积累, 抑制 CYP46A1 基因表达, 从而诱导胆固醇积累^[10]。所以, LXRs 是维持大脑内部胆固醇平衡的主要调节器。

1.2 LXRs 与 AD 的脂质侵入模型 脂质代谢失衡与 AD 的发生发展密切相关。近年研究新提出关于 AD 形成的脂质入侵模型, 在 AD 发病过程中, 血脑屏障遭到破坏, 游离脂肪酸和富含脂质的脂蛋白从外周穿越血脑屏障进入大脑, 扰乱胆固醇稳态, 进而干扰 A β 的形成和清除过程^[11]。

在成人脑中, 外周的脂蛋白几乎不能穿透血脑屏障进入 CNS, 因此 CNS 中几乎所有的胆固醇都来源于星形胶质细胞和小胶质细胞的合成, 并通过 ApoE 和 ABCA1 转运到神经元中发挥作用^[12]。通过血脑屏障进入大脑的脂蛋白通常比大脑本身存在的脂蛋白富含更多脂质, 特别是胆固醇含量更高, 可促进 A β 形成^[13]。大量研究证据表明胆固醇水平的升高会激活淀粉样蛋白生成途径, 同时抑制非淀粉样蛋白生成途径, 导致 A β 升高; 而大量消耗胆固醇可以抑制淀粉样蛋白生成途径并促进非淀粉样蛋白生成过程, 导致 A β 降低^[14]。这可能是因为淀粉样蛋白的形成过程发生在富含胆固醇的脂筏中, 而非淀粉样蛋白的形成过程主要发生在神经元质膜富含磷脂的区域。胆固醇可作为脂筏的主要成分参与 A β 的形成过程, 胆固醇水平升高可能导致 AD 患者大脑中淀粉样蛋白生成增加。

A β 合成增加、清除减少均会导致斑块积聚, 促进 AD 的发生发展。有研究发现 LXRs 激动剂在 A β 介导的人神经干细胞功能障碍中具有保护作用, 有可能成为 AD 的有效治疗剂^[6]。在 APP23 小鼠 (人淀粉样蛋白前体蛋白过表达模型) 中, LXRs 激动剂治疗也可减少 A β 沉积并促进其清除^[15]。在 APP/PS1 转基因小鼠 (A β 积聚模型) 中, 抑制 LXR α 或 LXR β 基因的表达会导致淀粉样斑块负荷增加^[2]。综上所述, 由 LXRs 调控的胆固醇代谢若发生异常,

可按照脂质入侵模型促进 AD 的标志性病理特征淀粉样蛋白的形成, 进而促进 AD 发展。

2 LXRs 参与调控炎症反应

LXRs 具有神经保护作用, 参与调节胶质细胞激活后触发的神经炎症过程。体外模型研究发现, LXRs 的激活可使培养的神经胶质细胞产生的促炎因子减少, 包括一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧化物酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等^[16]。AD 转基因小鼠实验发现, 活化的 LXRs 也可有效抑制神经胶质细胞中 COX-2、MCP-1 和 iNOS 的表达^[17]。LXRs 还可通过直接与核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的靶基因相互作用来抑制促炎症基因的转录^[18]。在 APP/PS1 AD-Tg 小鼠中 LXR α 或 LXR β 的缺失可引起脑胆固醇代谢异常和神经炎症, 导致淀粉样斑块负荷增加并加剧 AD 病理发展^[19]。

小胶质细胞是 CNS 中固有的免疫效应细胞, 可介导 CNS 损伤和疾病的内源性免疫反应, 发挥神经保护或神经毒性作用^[20]。有研究指出, AD 的发病机制包括小胶质细胞过度活化引起的神经炎症^[21], 活化的小胶质细胞释放大量炎症因子, 这些炎症因子可激活 NF- κ B 通路, NF- κ B 过度激活会进一步促进炎症因子的释放^[22]。在脑出血小鼠模型中, 使用 LXRs 的合成激动剂 T0901317 治疗可以减轻神经元的丢失和死亡, 并抑制 A β 介导的炎症反应^[23]。

3 LXRs 参与突触形成

LXRs 在突触功能方面也发挥重要作用。海马是控制认知和情绪功能的主要大脑区域, 具有终身可塑性的能力且易受到各种刺激的损伤, 是 AD 患者受损最严重的部位, 炎症反应被过度激活后, 可破坏大脑海马的突触可塑性^[24-25]。在脑卒中模型中, LXRs 激动剂 GW3965 促进突触蛋白表达和轴突生长, 并增加血管重塑, 这可能有助于卒中后神经系统功能的恢复^[26-27]。

为研究 LXRs 在 AD 发病机制中对突触功能的影响, BÁEZ-BECERRA 等^[28] 培养原代海马神经元, 并将其暴露于 A β ₁₋₄₂ 中, 结果发现 A β ₁₋₄₂ 显著降低了成熟树突棘的密度和突触点的数量, 并改变了突触相

关蛋白基因的表达, 而用合成的 LXR_s 激动剂 GW3965 预处理神经元后, 树突棘的密度和突触点数有所改善。这提示 LXR_s 激动剂可以调节突触蛋白的基因组表达, 有助于树突棘的稳定和突触之间的相互连接, 预防 A β 暴露诱导的突触缺陷。

4 小 结

LXR_s 可通过调控胆固醇代谢、神经炎症和突触可塑性降低大脑中的 A β 水平。LXR_s 作为胆固醇内源性的传感器, 是 CNS 中胆固醇的“守门员”, 可能通过调节胆固醇的转运和排泄的关键基因的表达水平, 通过脂质入侵模式参与维持脂质代谢平衡, 进一步参与 A β 蛋白的形成和清除过程, 影响 AD 的发生和发展。LXR_s 在 CNS 中具有抗炎作用, 其激活可减少促炎因子的产生, 促进胶质细胞对 A β 的吞噬, 并抑制 A β 介导的炎症反应。此外, LXR_s 参与调节突触蛋白基因组的表达、轴突的生长和血管的重塑过程, 参与突触形成的过程。阐明 LXR_s 在调节神经系统胆固醇稳态、神经炎症和突触功能方面的机制, 进一步探索内源性 LXR_s 配体的作用将有助于更好地了解其在 AD 发病中的作用, 以期预防 AD 及其他神经退行性疾病。

参考文献

- [1] VILLAIN N, DUBOIS B. Alzheimer's disease including focal presentations [J]. *Semin Neurol*, 2019, 39 (2): 213-226.
- [2] KANG J, RIVEST S. Lipid metabolism and neuroinflammation in Alzheimer's disease: a role for liver X receptors [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33 (5): 715-746.
- [3] 韩汶润, 张丹丹, 朱彦, 等. 肝 X 受体调控脂代谢研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35 (5): 10.
- [4] CUI W, SUN Y, WANG Z, et al. Liver X receptor activation attenuates inflammatory response and protects cholinergic neurons in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Neuroscience*, 2012, 210: 200-210.
- [5] NA Y, KE L, JIE Z, et al. Amelioration of cholesterol rich diet-induced impaired cognition in AD transgenic mice by an LXR Agonist TO901317 is associated with the activation of the LXR- β -RXR- α -ABCA1 transmembrane transport system and improving the composition of lipid raft [J/OL]. *Exp Aging Res*, 2022 [2023-01-17]. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2022.2095605>.
- [6] CHIANG M C, NICOL C J B, CHEN S J, et al. TO901317 activation of LXR-dependent pathways mitigate amyloid- β peptide-induced neurotoxicity in 3D human neural stem cell culture scaffolds and AD mice [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 178: 57-68.
- [7] UDDIN M, KABIR M, AL MAMUN A, et al. ApoE and Alzheimer's disease: evidence mounts that targeting ApoE4 may combat Alzheimer's pathogenesis [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (4): 2450-2465.
- [8] RAWAT V, WANG S, SIMA J, et al. ApoE4 alters ABCA1 membrane trafficking in astrocytes [J]. *J Neurosci*, 2019, 39 (48): 9611-9622.
- [9] HAN M, WANG S, YANG N, et al. Therapeutic implications of altered cholesterol homeostasis mediated by loss of CYP46A1 in human glioblastoma [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12 (1) [2023-01-17]. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910924>.
- [10] ZHAO Y, HU D, WANG R, et al. ATAD3A oligomerization promotes neuropathology and cognitive deficits in Alzheimer's disease models [J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1) [2023-01-17]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28769-9>.
- [11] RUDGE J D. A new hypothesis for Alzheimer's disease: the lipid invasion mode [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2022, 6 (1): 129-161.
- [12] MAHLEY R W. Central nervous system lipoproteins: ApoE and regulation of cholesterol metabolism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (7): 1305-1315.
- [13] DI PAOLO G, KIM T W. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12 (5): 284-296.
- [14] HABCHI J, CHIA S, GALVAGNION C, et al. Cholesterol catalyses A β_{42} aggregation through a heterogeneous nucleation pathway in the presence of lipid membranes [J]. *Nat Chem*, 2018, 10 (6): 673-683.
- [15] 崔卫刚. 激活 LXR 通过减少膜胆固醇含量下调 β -分泌酶活性 [D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [16] PATERNITI I, CAMPOLO M, SIRACUSA R, et al. Liver X receptors activation, through TO901317 binding, reduces neuroinflammation in Parkinson's disease [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12 (4) [2023-01-17]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174470>.
- [17] 崔卫刚, 彭裕文, 李瑞锡. 肝 X 受体激活剂抑制 APP/PS1 转基因 AD 小鼠脑内炎症反应 [C] // 中国解剖学会. 中国解剖学会 2012 年年会论文文摘汇编. 上海: 解剖学杂志编辑部, 2012: 78.
- [18] FESSLER M B. The challenges and promise of targeting the liver X receptors for treatment of inflammatory disease [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2018, 181 [2023-01-17]. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.010>.
- [19] ZELCER N, KHANLOU N, CLARE R, et al. Attenuation of neuroinflammation and Alzheimer's disease pathology by liver X receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (25): 10601-10606.
- [20] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441-468.
- [21] SUBHRAMANYAM C S, WANG C, HU Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-120.
- [22] 李静, 祝佩林, 黎悦, 等. 肝 X 受体激动剂 GW3965 对小鼠海马小胶质细胞活化的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2022, 38 (2): 163-170.
- [23] 高碧聪, 陈泉, 孙婷, 等. 肝 X 受体与炎症相关疾病关系的研究进展 [J]. *生理学报*, 2018, 70 (3): 335-341.

(下转第 223 页)

调查对象仅为肠镜检查人群,结论外推到一般人群仍有待验证。

参考文献

- [1] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 2 (1): 1-9.
- [2] 李昱剑, 买买提依力·阿布都瓦依提, 崔博豪, 等. 新疆地区维吾尔族居民结直肠癌结肠镜筛查依从性及其影响因素研究 [J]. 中国社会医学杂志, 2022, 39 (3): 324-328.
- [3] 郑沛, 卢丽微, 朱福乾, 等. 永嘉县结直肠癌筛查结果分析 [J]. 预防医学, 2022, 34 (7): 727-731.
- [4] KOI M, OKITA Y, CARETHERS J M. Fusobacterium nucleatum infection in colorectal cancer: linking inflammation, DNA mismatch repair and genetic and epigenetic alterations [J]. J Anus Rectum Colon, 2018, 2 (2): 37-46.
- [5] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 (2020, 北京) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43 (1): 16-38.
- [6] 安锦慧, 孙治平, 李云涛, 等. 我国结直肠癌筛查的影响因素文献分析及思考 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (23): 2877-2882.
- [7] 刘宇英, 李艳红, 严岳, 等. 结直肠癌发病风险预测模型的建立及应用 [J]. 护理学报, 2020, 27 (16): 65-69.
- [8] 郭兰伟, 张韶凯, 刘曙正, 等. 2013—2019年河南省城市癌症早诊早治项目地区人群结肠镜筛查结果和依从性分析 [J]. 中

华预防医学杂志, 2021, 55 (3): 353-358.

- [9] SUNG J J Y, WONG M C S, LAM T Y T, et al. A modified colorectal screening score for prediction of advanced neoplasia: a prospective study of 5 744 subjects [J]. J Gastroentero Hepatol, 2018, 33 (1): 187-194.
- [10] BUTTERLY L F. Proven strategies for increasing adherence to colorectal cancer screening [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2020, 30 (3): 377-392.
- [11] 郭晔, 王洪丽, 刘莹, 等. 社区居民结直肠癌筛查认知及肠镜检查依从性影响分析 [J]. 中国社区医师, 2022, 38 (13): 126-128.
- [12] ZHU X, PARKS P D, WEISER E, et al. Barriers to utilization of three colorectal cancer screening options - data from a national survey [J/OL]. Prev Med Rep, 2021, 24 [2023-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101508>.
- [13] 郑树, 张苏展, 蔡三军, 等. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21 (10): 1081-1086.
- [14] 彭晨, 蒋小华, 姜景蔚, 等. 多靶点粪便基因检测在社区结直肠癌筛查中的应用价值研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (25): 3132-3135.
- [15] 马志刚, 朱晓麟, 马丽红, 等. 基于多靶点粪便 FIT-DNA 联合检测技术的结直肠癌早期筛查结果分析 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8 (6): 616-621.

收稿日期: 2022-11-01 修回日期: 2023-01-19 本文编辑: 徐文璐

(上接第 217 页)

- [24] XU X, XIAO X, YAN Y, et al. Activation of liver X receptors prevents emotional and cognitive dysfunction by suppressing microglial M1-polarization and restoring synaptic plasticity in the hippocampus of mice [J]. Brain Behav Immun, 2021, 94: 111-124.
- [25] DAYALAN S, MONICA S, SAMUEL N. Cognitive dysfunction in major depression and Alzheimer's disease is associated with hippocampal-prefrontal cortex dysconnectivity [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 1509-1519.
- [26] CHEN J, ZACHAREK A, CUI X, et al. Treatment of stroke with a synthetic liver X receptor agonist, TO901317, promotes synap-

tic plasticity and axonal regeneration in mice [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30 (1): 102-109.

- [27] CUI X, CHOPP M, ZACHAREK A, et al. The neurorestorative benefit of GW3965 treatment of stroke in mice [J]. Stroke, 2013, 44 (1): 153-161.
- [28] BÁEZ-BECERRA C, FILIPELLO F, SANDOVAL-HERNÁNDEZ A, et al. Liver X receptor agonist GW3965 regulates synaptic function upon amyloid beta exposure in hippocampal neurons [J]. Neurotox Res, 2018, 33 (3): 569-579.

收稿日期: 2022-09-01 修回日期: 2023-01-17 本文编辑: 徐文璐