

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.029

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.029

正五聚蛋白在阿尔茨海默症中的研究现状

侯思佳, 赵继巍 综述 段淑荣, 于宏丽, 赵敬堃 审核

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是由多种病因所致、多种因素参与其病理发生过程的神经退行性疾病, 目前尚无治愈办法, 且尚缺乏确切的AD相关性血清/脑脊液标志物。正五聚蛋白作为模式识别受体的一个类别, 其在AD的发生发展中同样具有潜在的研究价值。目前研究表明正五聚蛋白可能以多种形式参与AD的发生发展过程。

[关键词] 阿尔茨海默症; β -淀粉样蛋白; 正五聚蛋白

Progress in the study of pentraxins in Alzheimer's disease

HOU Sijia, ZHAO Jiwei, DUAN Shurong, YU Hongli, ZHAO Jingkun

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease caused by a variety of causes and a variety of factors involved in its pathogeny. It cannot be cured at present, and there is no exact AD related serum/cerebrospinal fluid marker. Pentraxin is a class of pattern-recognition receptors. It also has potential research value in the occurrence and development of AD. The present research indicates that it may participate in the occurrence and development of AD in many ways.

Keywords Alzheimer's disease; β -amyloid protein; pentraxin

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见的中枢神经系统退行性疾病, 又称早发性痴呆, 主要表现为进行性认知功能减退和记忆力损伤等, 预后不良。由于AD主要发生在老年人群, 随着社会的发展, 世界人口老龄化不断加剧, AD的发病率在逐年上升。根据2015年国际AD报告^[1]评估, 截至2015年全球有约4 680万AD患者, 预计至2050年全球AD患者将增至1亿3 150万。而中国作为世界人口大国, 预计到2050年65岁以上的人群将达到3.71亿^[2], 这必将导致中国罹患AD的患者随之增加。因此, AD越来越受到人们的

重视。正五聚蛋白(pentraxin, PTX)作为模式识别受体, 其在炎症反应、突触损伤、神经细胞的凋亡等过程中起到不同程度的作用, 且在AD中的研究也越来越多, 不同的PTX家族成员在AD病理发生过程中发挥不同的作用。

1 PTX 结构与分类

PTX是由5个完全相同的亚单位以非共价键形式形成的一种径向对称的环状蛋白质, 其羧基末端存在一个<200个氨基酸长度的PTX结构域, 不

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-27

通信作者 (Corresponding author): 赵敬堃, Email: zjk7486@163.com

同的PTX超家族成员在PTX结构域内均存在8个氨基酸长度的特征性序列(HxCxS/TWxS, x代表任意一种氨基酸)^[3]。根据各成员所含氨基酸残基的不同, 将其分为长PTX(相对分子质量为40~50 kD)和短PTX(相对分子质量为0~25 kD)两类。其中短PTX主要包括血清淀粉样P物质(SAP)和CRP, 长PTX包括PTX-3以及表达于神经系统的神经性正五聚蛋白(neuronal pentraxins, NPTXs), 主要有NPTX-1, NPTX-2和NPTX受体(NPTX receptor, NPTXR)。

2 PTX在AD中的研究现状

AD的病因复杂, 发病机制目前尚不清楚。越来越多的研究提示AD作为中枢神经系统退行性疾病, 其发生发展涉及多种病因、多种病理机制。目前认为AD的发病机制主要有 β 淀粉样蛋白(amyloid β -peptide, A β)过度沉积学说、Tau蛋白异常磷酸化学说、基因突变学说、炎症反应学说、氧化应激及神经元凋亡所致的中枢神经退行性病变等学说。其中以A β 沉积为中心的老年斑(senile plaque, SP)被认为是AD的主要病理特征之一, 而且越来越多的研究^[4]表明: A β 是各种原因诱发AD的共同通路, 其可导致神经元退行性变、诱导细胞凋亡、激活小胶质细胞诱导炎症级联反应、诱导神经细胞钙稳态失调等。大量的研究^[5-7]表明PTX可通过不同机制不同程度地参与AD的病理发生过程。

3 非神经性PTX与AD相关性研究

非神经性PTX包括所有的短PTX以及长PTX的代表PTX-3。其中, SAP和CRP是研究最多的短PTX。

SAP作为一种非特异性炎症因子主要由肝细胞产生并参与白介素-6介导的炎症反应。随着对AD炎症相关的发病机制的研究逐渐深入, Al-Shawi等^[5]的研究提示AD患者的脑脊液及脑组织中同样存在SAP且其可以直接作用于神经细胞而发挥神经毒性作用, 这是由于SAP具有促进淀粉样斑块及神经纤维缠结形成的功能^[5]。Cummings等^[6]发现在AD早期SAP可发挥类似于NPTX-1的突触效应, 且SAP和NPTX-1之间存在相互作用, 此外由于在AD患者的海马组织中可以同时检测到SAP和NPTX-1, 因此推测SAP可以突破血脑屏障而进入中枢。这可能是由于在神经退行性疾病发生发展过程中血脑屏障功能不同程度受损所致^[8]。

CRP作为一种急性时相蛋白, 在炎症、损伤的病理过程中发挥重要作用, 虽然越来越多的研究^[9]表明其是心血管疾病强有力的危险因子, 但是近年来随着炎症与神经退行性疾病相关的研究不断增多。有学者^[10-11]发现CRP在多种年龄相关的退行性疾病中具有较高的含量, 且其在AD血清中的含量随着AD的病情进展而逐渐增多, 提示CRP参与AD的发生过程并有可能成为AD的预后相关因子。结合短PTX的生理功能及其在AD发生中的作用可以推测, 短PTX可能通过参与炎症机制而参与AD的病理发生过程。

PTX-3作为长正五聚蛋白的典型代表, 可由小胶质细胞、巨噬细胞、树突状细胞分泌, 并参与多种炎症信号通路^[12], 但是在正常情况下, PTX-3在中枢神经系统无表达, 只有在中枢神经系统炎症反应及神经退行性疾病中才能检测到PTX-3的表达, 且其表达在神经胶质还是神经元上在不同的神经系统炎症/退行性疾病中存在差异^[13]。虽然目前PTX-3与AD的相关性研究鲜有报道, 但是这似乎提示PTX-3可能在AD发生过程中的炎症反应机制中发挥着潜在的作用。

4 神经性PTX与AD的相关性

目前研究^[7,14]表明: 所有NPTXs属于长PTX, 主要选择性地表达于神经元并参与突触的功能过程。NPTX-1和NPTX-2属于突触分泌蛋白, NPTXR是一种缺乏膜内段的II型跨膜蛋白, 它们可以单独参与或者共同作用于突触的形成、突触稳态以及突触可塑性等过程, 并在机体清除突触重构时产生的突触碎片这一过程中起重要作用。

4.1 NPTXs的突触调节功能

NPTX-1是一种分子质量为47 kD的分泌性糖蛋白, 并高表达于小脑、海马和大脑皮质神经元^[15], 其受到A β 寡聚体的调节并由突触前膜分泌^[6,16]。研究^[6]发现NPTX-1存在于淀粉样斑块及其周围受损的神经元内, 可影响突触后膜谷氨酸能神经元的转运功能, 并对 β 淀粉样蛋白的功能起到调节作用而参与AD的病理过程。当用A β 直接处理皮层神经元时, NPTX-1蛋白可发挥其神经毒性作用而使A β 出现明显聚积, 当沉默NPTX-1基因后A β 所诱导的突触缺失及神经元凋亡程度明显降低。此外, Thatipamula等^[17]发现: 在野生大鼠脑组织中可以检测到线粒体促活化的BAX凋亡蛋白、在线粒体中异常堆积的NPTX-1以及NPTX-1与凋亡蛋白酶-3

的共表达现象, 因此进一步提示NPTX-1通过参与线粒体驱动的促凋亡途径而发挥促凋亡作用, 而且这种促凋亡作用多在AD的早期出现^[18]。虽然Thatipamula等^[3,19]认为NPTXs之间具有高度的结构相似性, 但是有研究提出NPTX-2却不具有促进细胞凋亡的功能。这可能与NPTX-2受高神经元活性的诱导和调节, 而NPTX-1受到低神经元活性的诱导和调节有关^[14]。综述研究不难发现: NPTX-1通过参与线粒体驱动的促凋亡途径而发挥促凋亡作用的同时还参与对A β 的调节, 进而在AD的病理过程中发挥重要作用。

突触功能的减退以及突触缺失是AD早期特征性的病理改变。以往认为这与A β 寡聚体异常沉积所产生的神经毒性有关。近期研究^[7]表明: NPTXs在突触可塑性以及突触活性中同样起重要作用。在蛋白多糖4(Gpc-4)的调控下, NPTX-1可以诱导功能性突触的形成^[20], 而NPTXR在不同的条件下对兴奋性突触和抑制性突触均可以产生诱导作用^[21]。Figueiro-Silva等^[14]认为NPTX-1通过调节钾离子通道蛋白Kv7.2的表达而参与神经元兴奋性的调节过程, 敲除NPTX-1基因可以增强突触的兴奋性并上调兴奋性突触的数量。但是Schaukowitch等^[22]却认为NPTX-1受到T型电压门控钙通道以及转录因子SRE和ELK1的共同调控而参与突触活性的调节, 当突触兴奋性受到抑制时NPTX-1上调, 下调NPTX-1可以降低突触的兴奋性。这种差异可能是由于在不同的实验条件下, NPTX-1受到不同因素的调控所致; 此外NPTX-1亚型的不同也可能是导致实验差异的原因所在^[23]。这也进一步提示机体内NPTX-1表达及功能的发挥是多种因素共同作用的结果。

NPTX-2又叫神经元活性调节蛋白, 属于即刻早期基因(immediate-early genes, IEGs)之一, 参与突触活性的动态调节。Chang等^[24]研究发现: NPTX-2在表达小清蛋白的中间神经元(parvalbumin-expressing interneurons, PV-INs)内高度富集, 且其表达量受到突触活性的动态调节。这些高度富集的NPTX-2是由突触前兴奋性神经元分泌并依赖于PV-INs周围的神经纤维连接的存在。NPTX-2以活性依赖的方式通过调节AMPA受体GluR4亚基的水平而参与PV-INs突触活性的调节过程。此外, Cho等^[25]的研究不仅进一步揭示了NPTXR在突触内富集的现象, 还发现其可参与AMPA受体通路相关的突触发生过程。同时还通过实验证实了NPTXR的跨膜区在细胞外金属蛋白酶TACE活化过程中被裂解并参与mGluR5-LTD过程

的调节, 进而促进了神经元对NPTXR和AMPA的胞吞作用。

4.2 NPTXs 是 AD 潜在的生物学标志物

中枢神经系统血脑屏障的存在, 其给对为AD特异性血清或脑脊液标志物的研究及确立带来一定的困难。Brinkmalm等^[26]和Bilousova等^[27]通过不同的方法在AD患者的脑脊液中分别检测到NPTX-1及NPTXR的表达, 并认为其可以作为AD潜在的脑脊液生物学标志物。目前普遍认为载脂蛋白E4(APOE4)是家族性以及散发性AD的高风险基因, 因此依赖于APOE4的AD血清标志物逐渐被认识及研究^[28]。为了探索突触相关的AD血清标志物, Ma等^[16]发现APOE4阳性的轻度认知障碍患者较APOE4阴性患者血清内NPTX-1的水平明显增高, 这种现象在AD患者中的表现更为明显, 因此认为NPTX-1可作为AD患者突触相关性血清标志物, 具有较高的临床价值^[16]。此外, 由于NF- κ B作为一种转录因子在炎症的免疫反应中起到重要的调节作用, 而APOE4基因启动子含有NF- κ B的功能性结合位点^[29-30], 因此认为NPTX-1可能通过APOE4-NF- κ B途径参与AD的慢性炎症机制而发挥作用。此外还有研究^[3]表明: 依赖于NF- κ B进行转录调节的低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)可以通过低氧反应元件反式激活NPTX-1的启动子结构域而调控NPTX-1的表达, 这也进一步提示NPTX-1在神经退行性疾病的炎症机制中具有潜在的研究价值。

Xiao等^[31]发现: NPTX-2在脑组织中的表达量与患者的认知能力以及海马体积具有显著相关性。通过对AD患者与健康志愿者脑脊液中NPTX-2含量进行定量分析发现, 健康志愿者脑脊液中NPTX-2的含量为1 067 pg/mL, 而AD患者脑脊液中NPTX-2的含量仅为296 pg/mL, NPTX-2有望成为AD的脑脊液生物学标志物^[32]。此外该研究还发现: 随着NPTX-2在脑组织及脑脊液中表达水平的变化NPTX-1和NPTXR也相应的改变。这可能与NPTXs之间在特定的条件下可形成同源异构体有关, 因为有研究^[33-34]发现: NPTX-1和NPTX-2常以低聚复合物的形式被分泌并存在于神经组织, 且两者在低聚复合物中所占的比例取决于其参与病理生理过程以及神经元活性及神经元的状态。

5 结语

AD的发病率随着年龄的增长而增加, 虽然目

前各研究中心对AD的研究^[18,26,35]不断深入,但是由于其病因多样发病机制复杂,且不同的病理机制之间存在相互联系,同时由于中枢神经系统血脑屏障的存在,目前尚缺乏用于AD早期诊断和治疗的特异性外周或中枢性生物标志物,这为预防AD的发生和有效治疗AD带来了困难。由于PTX超家族成员NPTXs主要表达于神经系统,并且参与对突触功能和A β 形成过程的调节及神经细胞的凋亡等过程(表1),因此目前研究^[16]认为NPTXR以及NPTX-1在成为AD外周或中枢性标志物方面具有潜

在的价值。随着研究的不断深入,PTX的生理功能以及其参与的病理生理过程不断得到研究,有学者^[7,21]发现PTX家族不同成员之间还存在相互作用,因此认为PTX在机体内是以信号蛋白复合体的形式存在而参与多种病理生理过程^[21]。随着不同研究中心实验的开展以及研究的不断深入,相信在不久的将来对PTX超家族的认识会更加明确,其在AD发生发展中的作用机制会更加清晰,在AD的早期诊断及早期治疗中的作用将会取得突破性进展。

表 1 PTX超家族成员特点及功能摘要

Table 1 Features and functions of PTX superfamily members

PTX	表达部位	所属类别	分子量/kD	结构特点	在AD发生发展中的作用
SAP	细胞质	短PTX	25	径向对称的环状蛋白;	参与炎症机制;发挥突触效应;促进淀粉样斑块及神经纤维缠结形成
CRP	细胞质	短PTX	25	羧基末端均存在PTX结构域;另	参与炎症机制;与AD的进展具有相关性
PTX-3	细胞质	长PTX	40	(仅NPTX-1及NPTX-2)	参与炎症机制;在中枢神经系统的表达与AD的发展具有相关性
NPTX-1	分泌囊泡	长PTX	47	分泌性糖蛋白,可形成	参与突触调节、细胞凋亡途径;受低神经元活性的调节
NPTX-2	细胞质	长PTX	47	低聚复合物	参与突触活性的动态调节;受高神经元活性的调节
NPTXR	细胞膜	长PTX	52		II型跨膜蛋白,参与突触发生过程

参考文献

- Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, et al. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 76: 45-52.
- Li F, Otani J. Financing elderly people's long-term care needs: Evidence from China[J]. *Int J Health Plann Manage*, 2018, 33(2): 479-488.
- Botlagunta M. Neuronal pentraxin 1 expression is regulated by hypoxia inducible factor-1 α [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(2): 662-665.
- Su C, Zhao K, Xia H, et al. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychogeriatrics*, 2019, [Epub ahead of print].
- Al-Shawi R, Tennent GA, Millar DJ, et al. Pharmacological removal of serum amyloid P component from intracerebral plaques and cerebrovascular A β amyloid deposits in vivo[J]. *Open Biol*, 2016, 6(2): 150202.
- Cummings DM, Benway TA, Ho H, et al. Neuronal and peripheral pentraxins modify glutamate release and may interact in blood-brain barrier failure[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(6): 3437-3448.
- Veszelka S, Laszy J, Pázmány T, et al. Efflux transport of serum amyloid P component at the blood-brain barrier[J]. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2013, 3(4): 281-289.
- Ridker PM. A test in context: High-sensitivity C-reactive protein[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(6): 712-723.
- Alexandrov PN, Kruck TP, Lukiw WJ. Nanomolar aluminum induces expression of the inflammatory systemic biomarker C-reactive protein (CRP) in human brain microvessel endothelial cells (hBMECs)[J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 152: 210-213.
- Song IU, Chung SW, Kim YD, et al. Relationship between the hs-CRP as non-specific biomarker and Alzheimer's disease according to aging process[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(8): 613-617.
- Takashi Y, Koga M, Matsuzawa Y, et al. Circulating pentraxin 3 is positively associated with chronic hyperglycemia but negatively associated with plasma aldosterone concentration[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196526.
- Fornai F, Carrizzo A, Ferrucci M, et al. Brain diseases and tumorigenesis: The good and bad cops of pentraxin3[J]. *Int J Biochem*

- Cell Biol, 2015, 69: 70-74.
13. Pribrag H, Stellwagen D. Neuroimmune regulation of homeostatic synaptic plasticity[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 78: 13-22.
 14. Figueiro-Silva J, Gruart A, Clayton KB, et al. Neuronal pentraxin 1 negatively regulates excitatory synapse density and synaptic plasticity[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(14): 5504-5521.
 15. Guzeloglu-Kayisli O, Basar M, Shapiro JP, et al. Long-acting progestin-only contraceptives enhance human endometrial stromal cell expressed neuronal pentraxin-1 and reactive oxygen species to promote endothelial cell apoptosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10): E1957-E1966.
 16. Ma QL, Teng E, Zuo X, et al. Neuronal pentraxin 1: a synaptic-derived plasma biomarker in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 114: 120-128.
 17. Thatipamula S, Al RM, Zhang J, et al. Genetic deletion of neuronal pentraxin 1 expression prevents brain injury in a neonatal mouse model of cerebral hypoxia-ischemia[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 75: 15-30.
 18. 曹玉成, 宋炜熙, 王哲. 线粒体功能障碍与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(3): 308-313.
CAO Yucheng, SONG Weixi, WANG Zhe. Research progress of the relationship between mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(3): 308-313.
 19. Thatipamula S, Hossain MA. Critical role of extracellularly secreted neuronal pentraxin 1 in ischemic neuronal death[J]. *BMC Neurosci*, 2014, 15: 133.
 20. Farhy-Tselnicker I, van Casteren ACM, Lee A, et al. Astrocyte-secreted glypican 4 regulates release of neuronal pentraxin 1 from axons to induce functional synapse formation[J]. *Neuron*, 2017, 96(2): 428-445.
 21. Lee SJ, Wei M, Zhang C, et al. Presynaptic neuronal pentraxin receptor organizes excitatory and inhibitory synapses[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(5): 1062-1080.
 22. Schaukowitz K, Reese AL, Kim SK, et al. An intrinsic transcriptional program underlying synaptic scaling during activity suppression[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(6): 1512-1526.
 23. Hooper AWM, Alamilla JF, Venier RE, et al. Neuronal pentraxin 1 depletion delays neurodegeneration and extends life in Sandhoff disease mice[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(4): 661-673.
 24. Chang MC, Park JM, Pelkey KA, et al. Narp regulates homeostatic scaling of excitatory synapses on parvalbumin-expressing interneurons[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1090-1097.
 25. Cho RW, Park JM, Wolff SB, et al. mGluR1/5-dependent long-term depression requires the regulated ectodomain cleavage of neuronal pentraxin NPR by TACE[J]. *Neuron*, 2008, 57(6): 858-871.
 26. Brinkmalm G, Sjödin S, Simonsen AH, et al. A parallel reaction monitoring mass spectrometric method for analysis of potential CSF Biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(1).
 27. Bilousova T, Taylor K, Emirzian A, et al. Parallel age-associated changes in brain and plasma neuronal pentraxin receptor levels in a transgenic APP/PS1 rat model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 74: 32-40.
 28. 杨小惠, 吴芹, 石京山. ApoE4在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(3): 627-631.
YANG Xiaohui, WU Qin, SHI Jingshan. Research progress of apolipoprotein E4 in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(3): 627-631.
 29. Srinivasan M, Lahiri DK. Significance of NF- κ B as a pivotal therapeutic target in the neurodegenerative pathologies of Alzheimer's disease and multiple sclerosis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(4): 471-487.
 30. Lanzillotta A, Porrini V, Bellucci A, et al. NF- κ B in innate neuroprotection and age-related neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 98.
 31. Xiao MF, Xu D, Craig MT, et al. NPTX2 and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Elife*, 2017, 6: e23798.
 32. Noel-Storr AH, McCleery JM, Richard E, et al. Reporting standards for studies of diagnostic test accuracy in dementia: The STARDdem initiative[J]. *Neurology*, 2014, 83(4): 364-373.
 33. Ferrer-Ferrer M, Dityatev A. Shaping synapses by the neural extracellular matrix[J]. *Front Neuroanat*, 2018, 12: 40.
 34. Xu D, Hopf C, Reddy R, et al. Narp and NP1 form heterocomplexes that function in developmental and activity-dependent synaptic plasticity[J]. *Neuron*, 2003, 39(3): 513-528.
 35. 石雁, 陈勇新. 刺五加注射液合并氟西汀治疗阿尔茨海默病伴发抑郁的效果[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(1): 56-61.
SHI Yan, CHEN Yongxin. Effect of acanthopanex injection combined with fluoxetine in the treatment of senile dementia with depression[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(1): 56-61.

本文引用: 侯思佳, 赵继巍, 段淑荣, 于宏丽, 赵敬堃. 正五聚蛋白在阿尔茨海默症中的研究现状[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2288-2292. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.029

Cite this article as: HOU Sijia, ZHAO Jiwei, DUAN Shurong, YU Hongli, ZHAO Jingkun. Progress in the study of pentraxins in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2288-2292. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.029