

Eur Cytokine Netw, 2013, 24(1): 53-59.

- [22] Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, et al. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(2): e195-e202.
- [23] Sarinnapakorn V, Wanicagool W. Association between hs-CRP and HbA1c in overweight type 2 diabetic female patients[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96 Suppl 3: S54-S58.
- [24] Kumar KR, Ranganath V, Naik R, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease with and without periodontitis—a cross-sectional study [J]. *J Period Res*, 2014, 49(6): 836-844.
- [25] Guzman-Flores JM, Lopez-Briones S. Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity[J]. *Gac Med Mex*, 2012, 48(4): 381-389.
- [26] Esterson YB, Zhang K, Koppaka S, et al. Insulin sensitizing and anti-inflammatory effects of thiazolidinediones are heightened in obese patients[J]. *J Investiq Med*, 2013, 61(8): 1152-1160.
- [27] Surendar J, Mohan V, Pavankumar N, et al. Increased levels of serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with activated peripheral dendritic cells in type 2 diabetes subjects (CURES-99)[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(4): 344-349.
- [28] King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes

and its complications [J]. *J Periodontol*, 2008, 79(8): 1527-1534.

- [29] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2169-2180.
- [30] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. *Na Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [31] Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes; results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 812-817.
- [32] Dey A, Lakshmanan J. The role of antioxidants and other agents in alleviating hyperglycemia mediated oxidative stress and injury in liver [J]. *Food Funct*, 2013, 4(8): 1148-1184.
- [33] McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance; insights into the emerging role of nutritional strategies[J]. *Front Endocrinol*, 2013, 4(1): 52.
- [34] Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 25(1): 1-25.

(收稿日期: 2015-08-08 修回日期: 2015-11-26)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.039

血脑屏障在阿尔茨海默病发病中的作用

文燕综述, 于顾然[△]审校

(南京中医药大学附属医院脑病中心 210029)

[关键词] 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; 血脑屏障

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1116-03

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以进行性全面认知功能损害为特征的老年变性疾病。细胞外老年斑及神经元纤维缠结是其病理学特征^[1]。该病随着年龄增长, 发病率逐年增加。65 岁人群发病率为 1%~2%, 而 85 岁则增加为 35%。2006 年全球有 2.66 亿 AD 患者, 预测到 2050 年会增加 4 倍^[2]。该病现代医学尚无针对病因的治疗方法。临床应用的改善症状药物第一种是胆碱酯酶抑制剂 (AChEI), 另一种是兴奋性氨基酸受体 (NMDA) 拮抗剂, 仅能短期改善症状, 对 AD 发病和疾病病程无改善作用。而针对 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的抗体及减少其生成的药物, 临床研究均证明无效^[3]。因此, 寻找 AD 治疗新的切入点, 是目前 AD 研究工作者一直在努力的方向。血脑屏障保护可能是 AD 防治一个有希望的方法。

1 $A\beta$ 是 AD 病理的启动因子, 血脑屏障正常是维持 $A\beta$ 脑内外平衡的基础

尽管 $A\beta$ 和 Tau 蛋白磷酸化分别是老年斑和神经元纤维

缠结形成的基础, 根据 $A\beta$ 瀑布学说, 脑内 $A\beta$ 寡聚体水平升高, 是 AD 发生的始动因子^[4-5]。大部分 AD 患者脑内 $A\beta$ 升高是由脑组织对 $A\beta$ 清除障碍引起的^[6-7]。AD 患者与健康对照组对比研究发现, AD 患者脑 $A\beta$ 清除率比对照组下降 30%, 而脑 $A\beta$ 产量与对照组无差别^[8]。

进一步研究认为, 通过血脑屏障将 $A\beta$ 转移出脑组织是 $A\beta$ 清除的主要途径。正常生理状态下, $A\beta$ 在脑内和血液循环中交换以保持动态平衡。 $A\beta$ 清除有 3 个路径: (1) 通过血脑屏障转移出脑组织; (2) 在脑组织内通过降解酶降解; (3) $A\beta$ 被动地通过由脑室脉络丛 (choroid plexus, ChP) 上皮和脉络丛毛细血管内皮共同构成血-脑脊液屏障 (blood cerebrospinal fluid barrier, BCSF) 进入脑脊液 (CSF), 再通过蛛网膜颗粒、脉络丛及颈部深淋巴自 CSF 返回血液^[9]。由于至今没有发现调节 $A\beta$ 降解酶而对 AD 有治疗作用药物。因此, 血脑屏障、血脑脊液屏障作为 $A\beta$ 非酶转运的脑外降解途径引起研究者广泛重

视。但研究显示,90%的 $A\beta$ 通过血脑屏障转移入血液,并经过肝脏降解,而只有 10%通过脑脊液再回流到血液,最后被降解。因此,血脑屏障在 $A\beta$ 脑内外转运中起主要作用^[10]。

2 血脑屏障破坏是 AD 的早期表现

血脑屏障由血管内皮细胞及其基底膜、周细胞和星形胶质细胞足突共同构成,其在保持中枢神经系统内环境稳定方面发挥重要作用。

脑内毛细血管非常丰富,研究发现,几乎每个神经元都有自己的毛细血管,脑毛细血管内皮细胞之间通过紧密连接(tight junctions, TJs)和黏附连接(adherens junctions, AJs)控制各种分子进入脑组织,以维持血脑屏障的功能完整性。通过脑组织影像标记、免疫组化,以及脑脊液清蛋白/血清清蛋白比例等方法研究 AD 患者,很多研究发现 AD 患者存在明显的血脑屏障破坏^[9]。AD 动物模型研究显示,在老年斑形成之前,即存在血脑屏障通透性增加^[11]。另外,最近通过转基因的方法突变 Slit2 基因制作动物模型,由于 Slit2 基因突变可使毛细血管壁通透性增加,从而血脑屏障通透性增加,与传统增加 $A\beta$ 产生的 Tg2576 转基因模型比较,其脑组织均具有 AD 病理特征,即 Slit2 转基因鼠脑组织也存在海马萎缩及 $A\beta$ 沉积^[12]。可见,血脑屏障损伤在 AD 发生中起重要作用。

3 血脑屏障及其载体功能异常在 AD 发生中起重要作用

血脑屏障和脉络丛屏障控制脑内外物质交换。对于 $A\beta$ 转运,则是通过存在于血脑屏障和脉络丛屏障上的载体起作用的。目前发现,低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1)和 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是将 $A\beta$ 转出脑组织的主要载体;而高度糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是 $A\beta$ 由血管内转入脑组织的主要载体^[13]。在 AD 转基因和非转基因动物研究中均发现, $A\beta$ 可减少 LRP-1 和 P-gp 在脑微血管上的表达^[14-15];而 RAGE 介导 $A\beta$ 自脑微血管内转入脑组织,阻断 $A\beta$ 与 RAGE 结合,明显减少模型脑组织中老年斑的形成^[16]。对 AD 患者尸检也发现,其脑微血管 RAGE 表达上调^[17]。另外,体外血脑屏障模型研究显示: $A\beta$ 通过 RAGE 影响血脑屏障通透性,应用抗体阻断 RAGE,可以减轻 $A\beta$ 诱导的血脑屏障通透性改变, $A\beta$ 通过 RAGE,一方面破坏血脑屏障,增加其通透性;另一方面,促进 RAGE 将 $A\beta$ 转入脑组织内^[18]。

总之,血脑屏障上存在 LRP-1、P-gp 两个载体蛋白可将 $A\beta$ 转出脑组织,同时存在 RAGE 载体蛋白将 $A\beta$ 转入脑组织,血脑屏障及其载体功能异常在 AD 发生中起重要作用。因此,调节血脑屏障载体功能,使 $A\beta$ 通过 LRP-1、P-gp 转出脑组织增加,通过 RAGE 转入脑组织减少,可能成为 AD 治疗的研究方向之一。

4 影响血脑屏障载体功能的途径

如上所述, $A\beta$ 可减少 LRP-1 和 P-gp 在脑微血管上的表达^[14-15],则 $A\beta$ 转出脑组织减少。而影响 RAGE 的通路机制较复杂,目前研究的通路有:(1)血脑屏障上 RAGE 与 $A\beta$ 相互作用活化细胞内信号转导通路引起细胞损伤,并通过激活 NF- κ B 正反馈上调 RAGE 表达,进一步促进 $A\beta$ 沉积及细胞损伤,破坏 BBB-TJ^[19-20]。(2) $A\beta$ -RAGE-MAPKs-MMPs 信号通路。研究^[21-23]证实,血脑屏障通透性增加与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达增加有关,而抑制或敲除 MMP 基因,表现出对大脑的保护作用。(3) $A\beta$ -RAGE- Ca^{2+} 信号通路。TJ 信号调节以 Ca^{2+} 调节为主,能直接或间接引起

Ca^{2+} 向细胞质内流^[24], Ca^{2+} 浓度改变影响 TJ 的形成或导致结构稳定性破坏^[25],因此 RAGE 诱导 $A\beta$ 损伤 TJ 也可能与改变 Ca^{2+} 浓度有关。(4) $A\beta$ -RAGE-炎症信号通路。 $A\beta$ 作为配体识别 RAGE 的胞外 V 域,激活细胞内信号转导途径,一方面而激活 NADPH 氧化酶途径产生 ROS,另一方面而激活 NF- κ B,引起内皮素因子-1(endothelin-1, ET-1)、促炎症细胞因子白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达增加,同时 NF- κ B 的活化又能上调 RAGE 表达而形成炎症损伤的正反馈效应^[25-28]。因此, $A\beta$ 与 RAGE 相互作用触发氧化应激,并激活炎症通路,损伤脑组织从而促进 AD 发病。

总之,AD 的发生与 $A\beta$ 脑内聚集和沉积是密不可分的,后者引起血脑屏障通透性的改变,促进 $A\beta$ 脑内聚集和沉积,二者互为因果。探讨作用于血脑屏障的药物,可能是 AD 治疗的一个切入点。由于,血脑屏障通透性的研究方法脑组织影像标记、免疫组化,以及脑脊液清蛋白/血清清蛋白比率等还存在敏感性不是太强等问题,开发新的高敏感性评价血脑屏障通透性方法,结合血脑屏障载体表达指标,对研究针对调节 AD 血脑屏障及其载体功能的药物,至关重要。

参考文献

- [1] Manji H, Kato T, Di Prospero NA, et al. Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(5):293-307.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. forecasting the global burden of alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2007, 3(3):186-191.
- [3] Corbett A, Ballard C. New and emerging treatments for Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2012, 17(2):147-156.
- [4] Dinamarca MC, Rios JA, Inestrosa NC. Postsynaptic receptors for amyloid- β oligomers as mediators of neuronal damage in alzheimer's disease [J]. Front Physiol, 2012 (3):464.
- [5] Allsop D, Mayes J. Amyloid β -peptide and Alzheimer's disease[J]. Essays Biochem, 2014, 56(2):99-110.
- [6] Deane R, Zlokovic BV. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2007, 4(2):191-197.
- [7] Kook SY, Seok Hong H, Moon M, et al. Disruption of blood-brain barrier in Alzheimer disease pathogenesis[J]. Tissue Barriers, 2013, 1(2):e23993.
- [8] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS beta-Amyloid in alzheimer's disease[J]. Science, 2010, 330(612):1774.
- [9] Erickson MA, Banks WA. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(10):1500-1513.
- [10] Bell RD, Sagare AP, Friedman AE, et al. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system [J]. J Cereb Blood Flow Meta, 2007, 27 (5):909-918.
- [11] Ujiie M, Dickstein DL, Carlow DA, et al. Blood-brain bar-

- rier permeability precedes senile plaque formation in an Alzheimer disease model [J]. *Microcirculation*, 2003, 10 (6):463-470.
- [12] Li JC, Han L, Wen YX, et al. Increased permeability of the blood-brain barrier and Alzheimer's disease-like alterations in slit-2 transgenic mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2):535-548.
- [13] Pascale CL, Miller MC, Chiu C, et al. Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2011(8):21.
- [14] Deane R, Wu Z, Sagare A, et al. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Abeta isoforms [J]. *Neuron*, 2004, 43(3):333-344.
- [15] Park R, Kook SY, Park JC, et al. A β 1-42 reduces P-glycoprotein in the blood-brain barrier through RAGE-NF- κ B signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2014(5):e1299.
- [16] Deane R, Singh I, Sagare AP, et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1377-1392.
- [17] Jaynes B, Provias J. Evidence for altered LRP/RAGE expression in Alzheimer lesion pathogenesis [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(5):432-437.
- [18] Kook SY, Hong HS, Moon M, et al. A β -RAGE interaction disrupts tight junctions of the blood-brain barrier via Ca⁺-calcineurin signaling [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(26):8845-8854.
- [19] Origlia N, Arancio O, Domenici L, et al. MAPK, beta-amyloid and synaptic dysfunction; the role of RAGE [J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(11):1635-1645.
- [20] Maczurek A, Shanmugam K, Munch G. Inflammation and the redox-sensitive AGE-RAGE pathway as a therapeutic target in Alzheimer's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008 (1126):147-51.
- [21] Hu Q, Chen C, Yan J, et al. therapeutic application of gene silencing MMP-9 in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia rat model [J]. *Exp Neurol*, 2009, 216(1):35-46.
- [22] Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(19):7724-7732.
- [23] Yang Y, Rosenberg GA. MMP-mediated disruption of claudin-5 in the blood-brain barrier of rat brain after cerebral ischemia [J]. *Methods Mol Biol*, 2011 (762):333-345.
- [24] Kagan BL, Hirakura Y, Azimov R, et al. The Channel hypothesis of Alzheimer's disease: current status [J]. *Peptides*, 2002, 23(7):1311-1315.
- [25] Cruzalegui FH, Bading H. Calcium-regulated protein kinase cascades and their transcription factor targets [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57(3):402-410.
- [26] Origlia N, Arancio O, Domenici L, et al. MAPK, beta-amyloid and synaptic dysfunction; the role of RAGE [J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(11):1635-1645.
- [27] Arancio O, Zhang HP, Chen X, et al. RAGE potentiates Abeta-induced perturbation of neuronal function in transgenic mice [J]. *EMBO J*, 2004, 23(20):4096-4105.
- [28] Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer disease mice [J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (33):8354-8360.

(收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-11-06)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.040

PM_{2.5} 与肺癌相关关系及防治策略研究*

涂庆¹, 王宇¹, 黄莉^{2Δ}

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院医学与社会发展研究中心/健康领域社会风险预测治理协同创新中心 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院人事处 400016)

[关键词] PM_{2.5}; 雾霾; 肺肿瘤; 污染

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1118-04

据卫生统计数据,全球的肺癌人数不断攀升,以每年140万人的速度增长^[1]。近20年来,肺癌已经成为人类的常见癌症之首。众所周知,导致肺癌的两大因素是职业暴露和吸烟。但是,在中国多数大城市,随着吸烟人数的下降和工作环境的改善,肺癌发生率仍然呈现上升趋势。中国学者渐渐意识到肺癌与颗粒物污染有关联,并且怀疑雾霾严重程度与肺癌发

生率增长有密切关系。

目前,中国PM_{2.5}污染状况堪忧。2013年,我国对74个城市进行空气检测,接近92%的城市PM_{2.5}年均浓度未达到国家标准。中国卫计委和流行病学专家通过调研发现,中国目前正处于肺癌的高发时期,近几年,肺癌发病率持续上升。究其原因,多数专家认为,肺癌的高发率与大气污染有密切关

* 基金项目:美国国家卫生研究院基金资助项目[(R01)RFA-WT-003];2013年重庆市社会科学规划一般项目(2013YBGL138);2015年度重庆市社会科学规划一般项目(2015YBGL108);2015年重庆教育委员会人文社会科学研究一般项目(15SKG025)。 作者简介:涂庆(1988-),硕士在读,主要从事医院管理,公共卫生政策分析。 Δ 通讯作者, E-mail:lh2015@sina.com。