

载脂蛋白 E 促进 β -淀粉样蛋白的清除*

杨红旗^{1, 2)**}

⁽¹⁾ 河南省人民医院神经内科, 郑州 450003; ⁽²⁾ 郑州大学人民医院神经内科, 郑州 450003)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00320

β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)在海马的沉积是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)特征性的病理改变之一。家族性 AD (familial Alzheimer's disease, FAD)的发生与淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因、早老素 1 (presenilin 1, PS1)基因和早老素 2 (presenilin 2, PS2)基因突变有直接的关系, 此 3 种基因的异常均导致体内产生过多的 $A\beta$ 。FAD 占 AD 的极少部分, 分子遗传学的研究提供了强有力的证据: 即过多 $A\beta$ 的沉积是 FAD 发病的重要机制之一。而占 AD 发病绝大部分的散发性 AD (sporadic Alzheimer's disease, SAD)的发生则与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)基因有关: ApoE ϵ 4 等位基因促进 AD 的发病, 而 ApoE ϵ 2 等位基因降低 AD 发病的危险性。但 ApoE 如何参与 SAD 的发病过程, 是发挥了毒性作用(a gain of toxic function), 还是保护作用的缺失(a loss of neuroprotective function), 目前尚不清楚。

经历数十年的研究, 目前还没有一种有效的治疗手段能够延缓 AD 的进展, 也没有一种安全的药物能够根本改变 AD 的发病过程。现在认为, 在 AD 发病过程中, 较之 $A\beta$ 生成/沉积增多(减少 $A\beta$ 的生成/沉积或者促进其清除已成为 AD 治疗的重要策略之一), $A\beta$ 清除或降解减少作用更为重要^[1]。ApoE 是否也对 $A\beta$ 清除有一定的作用呢?

最近, Cramer 等^[2]发表了一篇题为《载脂蛋白 E 介导的治疗手段能迅速清除脑内 $A\beta$ 蛋白并改善痴呆小鼠模型的行为缺陷》(ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models)的文章, 部分回答了这个问题, 并对 AD 治疗提出了新的设想。

ApoE 基因的转录受核受体(nuclear receptor)的精细调控。两个核受体, 即过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor gamma, PPAR γ)和肝 X 受体(liver X receptors, LXRs)必须与类视黄醇 X 受体(retinoid X receptors, RXRs)结合, 形成异二聚体, PPAR γ /RXR 或者 LXR/RXR, 才能激活 ApoE 基因的转录^[3]。LXR 或者 PPAR γ 激活后, 通过三磷酸腺苷结合盒 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)促进 ApoE 的脂化, 脂化状态的 ApoE 使 $A\beta$ 清除增加^[2, 4-6]。

研究显示, 给予 Tg2576 小鼠 LXR 激动剂 GW3965, 通过 ABCA1 使 ApoE 脂化, 后者促进小胶质细胞对 $A\beta$ 的降解。如果敲除 ApoE 基因, 上述作用消失, 提示 ApoE 是 $A\beta$ 清除所必需的^[7]。对转基因小鼠给予 PPAR γ 激动剂罗格列酮(rosiglitazone), 能够减少内嗅皮层和海马淀粉样斑块的沉积, 使 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的降解增加, 促进小胶质细胞的激活并改善痴呆小鼠的认知行为缺陷^[8]。

Cramer 等假设, RXR 激动剂能够通过 PPAR γ /RXR 或者 LXR/RXR 诱导 ApoE 的表达并促进 $A\beta$ 的清除。体外实验显示, 在小胶质细胞和星形胶质细胞, RXR 激动剂蓓萨罗丁(bexarotene)增加 ABCA1 和 ApoE 的表达, 并以 PPAR、LXR 和 ApoE 依赖的方式促进 $A\beta$ 42 的降解。分别给予 2、

* 河南省医学科技攻关计划资助项目(201203130)。

** 通讯联系人。

Tel: 0371-65580601, E-mail: ericyng@163.com

收稿日期: 2012-06-27, 接受日期: 2012-07-17

6 和 11 月龄的 APP/PS1 小鼠和野生型小鼠 bexarotene, 均能迅速增加 ABCA1、ApoE 和 HDL 的水平, 给药 6 h 即可使 A β 清除增加, 进而使脑组织间液(brain interstitial fluid, ISF) A β 水平下降; 急性和慢性给药使小鼠海马和皮层 A β 清除增加 30%以上, 使淀粉样斑块的沉积减少 30%~75%。在 APP/PS1 和 Tg2576 小鼠, bexarotene 显著改善淀粉样斑块沉积所致的动物认知行为缺陷, 如水迷宫(Morris water maze performance)、筑巢行为(nest construction)和场景性恐惧条件反射(contextual fear conditioning)的测验。如果敲除 ApoE 基因, bexarotene 的上述保护作用消失, 即 ApoE 是 bexarotene 发挥作用必不可少的, 提示 ApoE 对 A β 清除的重要作用^[2]。

ApoE2 对 A β 清除的促进作用最强, 使 A β 沉积减少; ApoE4 对 A β 清除的促进作用最弱^[7, 9], A β 沉积相对增加, 因此 ApoE ϵ 2 等位基因降低 AD 的发病危险性, 而 ApoE ϵ 4 等位基因增加 AD 的发病危险性。该研究的意义在于: a. 明确了 A β 的清除依赖于 ApoE 及其基因型, 这就部分解释了 ApoE 与散发性 AD 发病危险性的关系; b. RXR 激动剂 bexarotene 能迅速促进 A β 清除并改善痴呆小鼠的行为缺陷, 由于 RXR 在记忆形成中的重要作用^[10], RXR 可能作为治疗 AD 的潜在药物靶点。

由于 A β 在 AD 的早期(MCI 阶段)甚至正常人即开始沉积, 沉积的 A β 不但加速了海马的萎缩, 还增加了发展为 AD 的危险, 且增加 MCI 向 AD 的转化^[11-12]。如果通过激活核受体(PPAR γ 、LXR 或者 RXR)提高 ApoE 活性, 使 A β 被迅速清除, 将有望在一定程度上改变 AD 的发病进程(disease modifying effect)。

Cramer 等在研究中所用的 RXR 激动剂 bexarotene 是一种被美国 FDA 批准用于皮肤 T 细胞淋巴瘤的治疗药物, 可通过血脑屏障, 有望扩大其适应症, 用于治疗 AD。但该研究只是痴呆小鼠模型的试验结果, 由于人类和小鼠基因的差异, 该药物对于 AD 患者的治疗是否有效, 将通过临床试验进行验证。

参 考 文 献

- [1] Mawuenyega K G, Sigurdson W, Ovod V, *et al.* Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, 2010, **330**(6012):1774
- [2] Cramer P E, Cirrito J R, Wesson D W, *et al.* ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*, 2012, **335**(6075): 1503-1506
- [3] Lefebvre P, Benomar Y, Staels B. Retinoid X receptors: common heterodimerization partners with distinct functions. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, **21**(11): 676-683
- [4] Donkin J J, Stukas S, Hirsch-Reinshagen V, *et al.* ATP-binding cassette transporter A1 mediates the beneficial effects of the liver X receptor agonist GW3965 on object recognition memory and amyloid burden in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. *J Biol Chem*, 2010, **285**(44): 34144-34154
- [5] Fitz N F, Cronican A, Pham T, *et al.* Liver X receptor agonist treatment ameliorates amyloid pathology and memory deficits caused by high-fat diet in APP23 mice. *J Neurosci*, 2010, **30**(20): 6862-6872
- [6] Mandrekar Kar-Colucci S, Landreth G E. Nuclear receptors as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, **15**(9): 1085-1097
- [7] Jiang Q, Lee C Y, Mandrekar S, *et al.* ApoE promotes the proteolytic degradation of A β . *Neuron*, 2008, **58**(5): 681-693
- [8] Escribano L, Simón A M, Gimeno E, *et al.* Rosiglitazone rescues memory impairment in Alzheimer's transgenic mice: mechanisms involving a reduced amyloid and tau pathology. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(7): 1593-1604
- [9] Suon S, Zhao J, Villarreal S A, *et al.* Systemic treatment with liver X receptor agonists raises apolipoprotein E, cholesterol, and amyloid- β peptides in the cerebral spinal fluid of rats. *Mol Neurodegener*, 2010, **5**: 44
- [10] Nomoto M, Takeda Y, Uchida S, *et al.* Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity. *Mol Brain*, 2012, **5**: 8
- [11] Chételat G, Villemagne V L, Villain N, *et al.* Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high β -amyloid deposition. *Neurology*, 2012, **78**(7): 477-484
- [12] Villemagne V L, Pike K E, Chételat G, *et al.* Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 2011, **69**(1): 181-192