



不同干预手段改善神经炎症在治疗 阿尔茨海默病中的效果分析*

单江晖¹⁾ 储超扬¹⁾ 陈是燊¹⁾ 林志成¹⁾ 周钰愉¹⁾ 方甜园¹⁾ 张楚霞¹⁾ 肖彪¹⁾
谢凯²⁾ 王清娟²⁾ 刘志涛³⁾ 李丽萍^{1)**}

(¹⁾ 宁波大学医学部生理与病理学科, 宁波 315211; (²⁾ 宁波大学附属第一医院康复科, 宁波 315211;

(³⁾ 宁波市康复医院科教科, 宁波 315040)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性记忆减退、认知障碍为主要临床表现的中枢神经系统退行性疾病。目前尚无有效手段治疗 AD, 近年来从不同方面探索治疗 AD 的手段, 其中以清除 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 为靶点的药物治疗虽然在临床试验中取得突破性进展, 但仍存在不良事件。神经炎症在 AD 的发病和进展中起着至关重要的作用。持续的神经炎症反应被认为是 AD 的第三大病理特征, 可促进细胞外淀粉样斑块和细胞内神经纤维缠结形成, 同时这些毒性物质又能加速神经炎症发展, 形成恶性循环, 加速疾病进展。通过改善神经炎症, 从而打破神经炎症、A β 斑块沉积、Tau 缠结之间的反馈循环模式, 可能成为一种治疗 AD 的有效途径。传统中草药如何首乌、姜黄, 因其能够对抗神经炎症而被用于治疗 AD; 非甾体类抗炎药物布洛芬 (Ibuprofen)、吲哚美辛 (Indomethacin) 等能降低体内炎症小体水平, 服用非甾体类药物与 AD 低发病率存在关联; 负载催产素的仿生纳米材料, 具有抗吞噬作用, 透过血脑屏障进入脑部持续释放催产素, 发挥抗炎作用。间充质干细胞移植可降低神经炎症和抑制小胶质细胞活化, 其分泌物不仅能改善神经炎症还具有多靶点综合治疗效果, 可能更适于治疗 AD。利用基因编辑技术靶向提高小胶质细胞中 TREM2 基因的表达, 或应用 Ab-T1、hT2AB 等 TREM2 抗体, 可改善小胶质细胞功能, 进而降低神经炎症水平, 是一种治疗 AD 的潜在方法。益生元治疗、粪菌移植治疗、抗生素治疗、饮食干预等能重塑肠道菌群组成, 通过肠-脑机制缓解神经炎症, 但以低聚甘露糖酸钠为主的药物目前尚存争议。运动干预和脑电刺激干预均可潜在减缓神经炎症, 可延缓 AD。本文聚焦于近年来药物治疗、基因治疗、干细胞治疗、肠道菌群治疗、运动干预以及脑电刺激等方面在改善神经炎症中作用, 以期未来通过干预神经炎症作为治疗 AD 的方向提供新的思路。

关键词 阿尔茨海默病, 药物治疗, 基因治疗, 肠道菌群治疗, 神经炎症, 物理干预, 干细胞治疗

中图分类号 R74

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0354

CSTR: 32369.14.pibb.20240354

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性中枢神经系统退行性疾病, 是痴呆的主要类型, 好发于 65 岁以上人群, 并随着年龄增加患 AD 概率随之升高。AD 临床表现为进行性认知功能障碍、记忆障碍、语言功能障碍、社交功能丧失和人格改变^[1]。神经变性是 AD 主要神经病理学, 其经典症状为细胞外 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积变成神经斑块和细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化积聚变成神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[2-3]。持续的神经炎症反应被认为是 AD 的第三大病理特征。根据世界

* 浙江省自然科学基金 (Y23H090004), 浙江省省属高校基本科研业务费专项 (SJLY2023008), 宁波市自然科学基金 (2023J068, 2022J035), 国家自然科学基金 (82001155), 宁波市重点研发计划 (2023Z173), 浙江省医药卫生科技计划 (2022KY1144), 浙江省中医药科技计划 (2023ZL162), 宁波市教育规划课题一般项目 (2023YGH003), 宁波大学教研项目 (JYXMXZD2023030), 浙江省大学生科技创新活动计划 (新苗人才计划) 项目 (2022R405A045, 2024R405A069), 宁波大学大学生科技创新计划 (SRIP) 项目 (2024SRIP1904, 2024SRIP1905) 和高等学校学科创新引智基地 (111计划) (D16013) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609594, E-mail: liliping@nbu.edu.cn

收稿日期: 2024-08-01, 接受日期: 2024-08-28

卫生组织2019年关于AD流行病学调查统计显示,目前全球现存AD患者有5 500万,造成的全球经济损失约为1.3万亿美元,巨大的经济成本使得AD日益成为影响全球公共健康和社会持续发展的重大问题。中国目前有AD患者983万例,随着人口老龄化的加剧,到2050年,预计将达4 550万,AD患者的诊疗和护理将成为一个关系全社会的重大医疗问题^[4]。

AD发病机制假说包括A β 级联^[5]、Tau蛋白病理学^[6]、神经炎症^[7]、突触功能障碍^[8]等,然而AD病因及发病机制尚未明确。近年来治疗AD的手段层出不穷,目前为止仅有两项针对A β 的主动免疫抗体药物被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,其虽能延缓AD的发展,但仍伴随着脑出血、脑水肿等不良反应的发生,其疗效尚未得到广泛认可^[9]。针对A β 的主动免疫抗体药物的长期安全性需要进一步验证。目前尚无特效药治疗AD,现有的治疗手段包括传统的药物治疗和新研发的A β 主动免疫抗体治疗,均只能在一定程度上延缓AD症状,不能阻断和逆转AD的发展^[10]。纵观当下,A β 在AD的发病机制起到很重要的作用,但它可能并不是治疗AD理想的单一靶点,过度磷酸化的Tau蛋白进一步聚集形成不可溶性的NFTs,被认为是导致神经毒性的重要原因之一。神经元中累积的病理性Tau具有传染性,通过外泌体释放、突触传导或直接分泌方式,释放到细胞外,从而被周围正常神经元摄取,导致正常神经元内Tau蛋白发生异常聚集而凋亡。但病理性Tau被视为疾病进展过程中的附带现象或神经元功能丧失的结果,而不是疾病的成因,因而目前临床研究还没有发现靶向Tau蛋白的药物能阻止AD进展。因此,探究治疗AD有效手段是亟待解决的科学问题。随着研究的深入发现,神经炎症可能是AD发展的关键驱动力,可能在AD发病中起着关键核心作用^[11]。神经炎症是AD的主要病理学表现之一,探索基于神经炎症调控AD的分子机制和治疗方法,对预防和治疗AD的发生和发展具有重要意义。本文介绍神经胶质细胞介导的神经炎症在AD进展中作用,总结近年来药物治疗、基因治疗、干细胞治疗、肠道菌群治疗、运动干预以及脑电刺激等手段在改善AD神经炎症中的疗效,以期未来基于神经炎症为靶标治疗AD提供新的思路。

1 神经胶质细胞介导神经炎症在AD中的作用

中枢神经系统中的神经胶质细胞是脑内数量最多、功能最复杂的细胞之一,主要包括星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞。中枢神经系统的炎症反应由各种病理损伤引起。神经胶质细胞在神经炎症反应中发挥重要作用,活化的小胶质细胞和星形胶质细胞释放各种细胞因子、炎性介质和趋化因子,诱导神经炎症的发生^[12],加剧脑部神经变性和认知功能的损伤^[13]。目前研究表明,脑部神经炎症是AD的早期事件,发生在A β 斑块形成和行为障碍之前^[14]。

神经炎症在AD发生中具有双重作用。在AD早期慢性炎症的刺激下,神经胶质细胞被A β 斑块及细胞因子刺激,部分神经胶质细胞被激活,活化为神经抗炎表型,通过吞噬和清除A β 斑块、NFTs来发挥神经保护作用^[15];随着AD发展,由于A β 斑块和NFTs无法被完全清除,神经胶质细胞长期受到炎症因子刺激,处于失代偿状态,神经胶质细胞向促炎表型转化,并进一步促进A β 斑块和NFTs沉积,加速神经炎症发展,形成恶性循环,加剧AD疾病进展^[11]。神经胶质细胞在中枢神经系统炎症中扮演重要角色,参与调控神经系统微环境下抗炎或促炎进程,因此通过改善神经胶质细胞的功能可以调节神经炎症。神经炎症直接参与AD发病,改善神经炎症可能是延缓或预防AD的关键因素之一。

1.1 小胶质细胞与神经炎症

小胶质细胞是中枢神经系统的先天免疫细胞,主要负责监测周围环境变化和吞噬异常分子,维持中枢神经系统的内稳态^[16]。在生理环境下,小胶质细胞处于静息状态,静息的小胶质细胞胞体通常突起长且分支多。小胶质细胞具有可塑性,激活状态的小胶质细胞可分为:促炎型的M1和抗炎型的M2。当内源性损伤或外源性病原体刺激时,小胶质细胞被激活,由定居地迁徙至病灶区,聚集在病灶区域边缘,此时小胶质细胞具有分泌和吞噬功能^[13]。在AD早期病理状态下,A β 原纤维或Tau缠结与小胶质细胞膜上模式识别受体结合,受体包括Toll样受体(如TLR1、TLR2、TLR4和TLR6)、CD14、CD47、 α 6 β 1整合素和清道夫受体(如CD36),从而激活细胞膜内的分子通路,诱导小胶质细胞表型的改变^[11]。活化的小胶质细胞释放细

胞因子、神经毒素白介素 (interleukin, IL) -1 α 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - γ 、补体成分 1q (complement component 1q, C1q), 诱发炎症反应, 此时适度的神经炎症有利于小胶质细胞成熟和活化成 M2 型, 提高吞噬和清除能力, 阻止疾病的进展^[17]。随着 M2 型小胶质细胞在持续高浓度 A β 毒性物质、Tau 缠结的病理刺激下, 被过度活化成 M1 型, 此时 M1 型小胶质细胞处于营养不良状态, 形态分支、长度和覆盖面积均减少, 表明被过度活化的小胶质细胞监视功能的丧失, M1 型小胶质细胞不断释放促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 或产出 A β , 促使微环境处于炎症级联反应, 助推疾病进展。

在 AD 患者体内和死后尸检的神经影像学研究发现, 病理性 NFTs 负荷和 M1 活化型小胶质细胞负荷之间存在关联, 但小胶质细胞形态变性或慢性淀粉样蛋白毒性在时间上均先于 Tau 病变的扩散, 且小胶质细胞激活是导致 Tau 病理性磷酸化和聚集的枢纽^[11]。小胶质细胞持续异常激活和促炎因子释放参与了 Tau 缠结在大脑中的传播和扩散。在 PS19 小鼠模型研究中发现, 持续激活的 M1 型小胶质细胞可通过核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路增强 Tau 缠结的播种和扩散, 病理性 Tau 反过来进一步增强 NF- κ B 信号通路, 形成恶性循环。抑制 NF- κ B 信号通路能够显著降低 Tau 缠结的释放和扩散, 提示小胶质细胞 NF- κ B 信号在 Tau 扩散和 Tau 毒性中发挥重要的作用^[18]。反过来, Tau 原纤维通过经典途径和替代激活途径激活补体系统, 从而参与小胶质细胞活化, 被认为是 Tau 介导的小胶质细胞激活的重要过程^[11]。此外, 小胶质细胞是 Tau 缠结和 A β 毒性蛋白的共同介质或连接因子, A β 通过增强小胶质细胞激活, 可增强磷酸化 Tau (p-Tau) 传播的速度, 加剧 Tau 介导的神经病理^[19]。大脑中 A β 和 p-Tau 存在又是小胶质细胞活化的必要条件, 小胶质细胞激活、A β 沉积与 Tau 病理之间存在协同作用, 三者同时出现会互相协同作用促进 AD 的发生和发展^[19]。小胶质细胞通过形成 M1 和 M2 不同表型, 引起大脑微环境的变化, 在 AD 发展的不同阶段发挥神经保护作用或细胞毒性作用^[20]。全基因组关联研究表明, 小胶质细胞表达载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)、骨髓细胞 2 触发受体 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2), 这两种蛋白质是已知的 AD 风险蛋白, 提示小胶质细胞在

AD 发病中扮演重要角色^[21]。综上, 小胶质细胞在 AD 神经炎症中具有清除和加剧炎症的两面性, 精准调节小胶质细胞的免疫功能可能是治疗 AD 的潜在策略。

1.2 星形胶质细胞与神经炎症

星形胶质细胞起源于神经上皮的神经胶质细胞, 是中枢神经系统中含量最多的神经胶质细胞。星形胶质细胞具有分泌神经递质、调节突触功能、维持血脑屏障、提供营养支持等多种功能^[22]。静息态星形胶质细胞可释放脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等营养因子和细胞因子, 促进邻近神经细胞的生长发育, 也可依靠突起传递神经递质和传导电信号, 参与复杂的神经调节活动。静息态星形胶质细胞被诱导激活, 活化后星形胶质细胞存在 A1 型和 A2 型。A1 型星形胶质细胞分泌大量的神经毒素和炎症因子, 对邻近神经细胞产生高度毒性作用, 并参与神经炎症、A β 沉积和 NFTs 积累的过程^[23]。A2 型星形胶质细胞分泌神经营养因子和细胞因子, 支持神经细胞生长, 还通过摄取和酶解细胞外间隙中 A β 毒性蛋白, 保护神经细胞免受神经毒性损伤。在 AD 病理状态下, 炎症因子和 A β 可诱导星形胶质细胞活化为反应性星形胶质细胞^[12]。A1 反应性星形胶质细胞浸润在 A β 斑块周围, 通过分泌蛋白水解酶清除 A β 斑块, 发挥吞噬作用和神经保护作用。A β 与星形胶质细胞之间存在闭环式正反馈调节。A β 不断刺激星形胶质细胞, 使其处于激活状态, 过度激活的反应性星形胶质细胞分泌 A β 和促炎因子, 促炎因子通过激活炎症相关信号通路增加 A β 的产生^[24]。此时 A1 反应性星形胶质细胞对 A β 清除能力降低, 导致 A β 沉积增多, 如此循环反复, 加剧 A β 沉积, 并恶化神经炎症。A1 反应性星形胶质细胞产生的 A β 相比神经元产生的 A β , 表现出更强的神经毒素和破坏性^[25]。星形胶质细胞也参与 Tau 病理过程, 适度激活的星形胶质细胞通过整合素 α V β 1 受体吞噬和降解病理性 Tau, 但同时 Tau 蛋白也激活星形胶质细胞促使其释放促炎因子^[26]。星形胶质细胞异常通常作为判断脑部神经炎症变化的指标之一, 而 A1 反应性星形胶质细胞介导神经炎症加速了 AD 进展。星形胶质细胞和小胶质细胞也存在相互协调作用, 参与神经炎症。因此, 通过增强神经胶质细胞的吞噬功能并抑制其过度活化, 可能可以降低病理性 A β 和 Tau 蛋白沉积, 并延缓 AD 病理进展。

综上所述,神经炎症反应与A β 斑块、病理性Tau蛋白存在紧密联系。在AD的早期阶段,神经胶质细胞介导的神经炎症反应发挥神经保护作用,但是随着AD的进展,不断沉积的A β 斑块、Tau缠结通过激活一系列模式识别受体,进而激活细胞内相关炎症信号通路,使神经胶质细胞处于持续活化状态,释放促炎因子,助推慢性神经炎症环境形成。同时,持续暴露于A β 斑块、Tau蛋白的小胶质细胞及星形胶质细胞可通过表面受体,间接或直接调节A β 斑块形成和病理性Tau蛋白的扩散和传播,加剧A β 斑块和NFTs沉积,这两种毒性蛋白被认为是AD发生发展中两大核心致病因素。小胶质细胞的活化、A β 和Tau蛋白三者不是单一的线性过程,而是存在协同作用。A β 斑块和NFTs通过诱

导神经胶质细胞活化以及促进炎症因子释放进一步促进神经炎症反应,逐渐形成恶性循环,最终加重AD病理进展(图1)。目前研究表明,神经炎症是AD早期事件,但并不是诱发AD的主要病因,神经胶质细胞过度激活导致的神经炎症不仅仅是疾病进展的结果,而且可能是AD发病机制上游不可或缺的关键环节。通过改善神经炎症可在一定程度上打破神经炎症、淀粉样斑块和Tau蛋白三者形成的闭环式正反馈,从而降低A β 和NFTs的作用,为改善AD病理提供治疗基础。因而,在AD治疗中,多靶点综合治疗改善A β 、Tau缠结和神经炎症,也许比单靶点治疗清除A β 或抗病理性Tau蛋白的效果更理想^[27]。

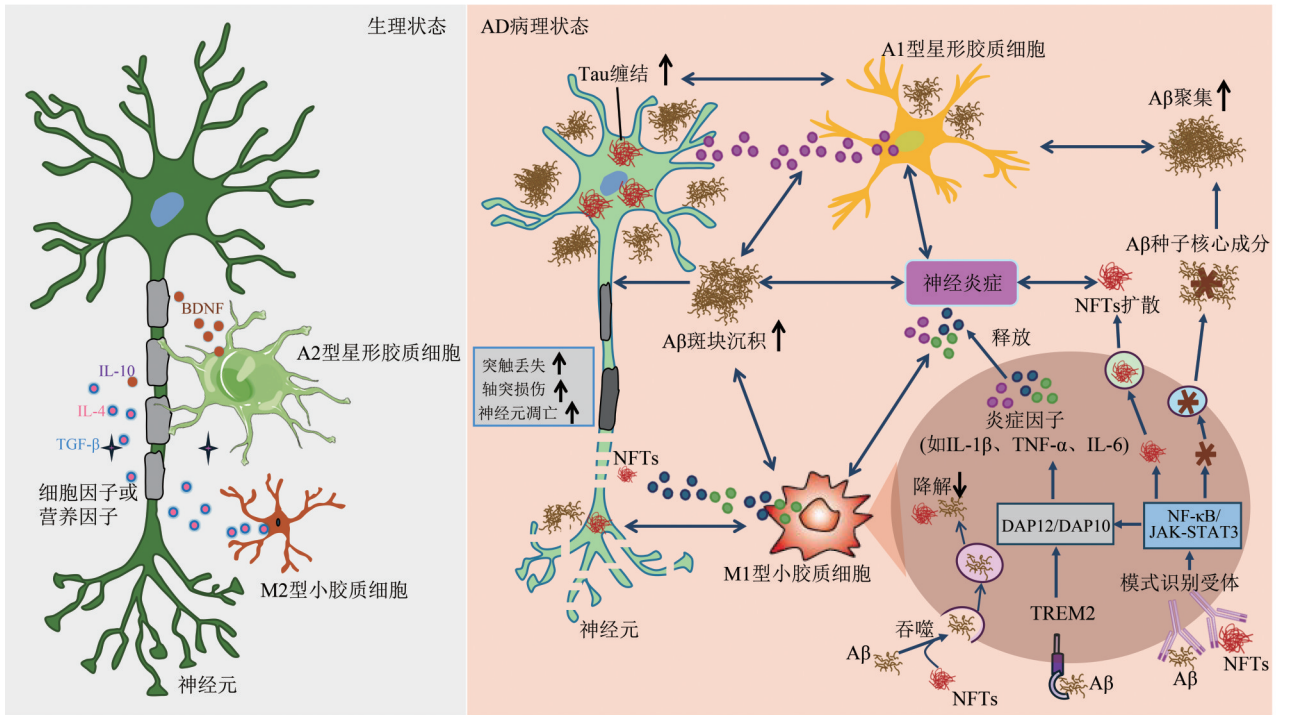


Fig. 1 The main functions of glial cells in physiological and pathological conditions
图1 在生理状态和病理状态下神经胶质细胞的主要功能

2 药物治疗改善AD神经炎症的作用机制

药物治疗是当前临床治疗AD的主要方法,目前临床治疗药物主要有:他克林(Tacrine)、卡巴拉汀(Rivastigmine)、加兰他敏(Galanthamine)、多奈哌齐(Donepezil)等乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase, AchEI)和美金刚(Memantine)等N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂

(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA),这两类药物主要对症治疗,只治标不治本,仅减缓AD患者的精神症状,并伴有恶心、呕吐等副作用,不能逆转或阻止AD疾病进展^[28]。近年来靶向A β 的免疫抗体药物,如阿杜那单抗(Aducanumab或Aduhelm)和仑卡奈单抗(Lecanemab),相继于2021年和2023年批准上市。阿杜那单抗和仑卡奈单抗同属人源免疫球蛋白单克隆抗体,可靶向清除

可溶性和不溶性 A β [29-31], 但副作用很明显, Aducanumab 的脑水肿发生率超过 30%, 而 Lecanemab 的脑水肿率为 12.6%, 脑微出血率为 17.3% [32]。因而, 以清除 A β 为单一靶点的治疗方法可能并不是治疗 AD 的理想方向。针对改善神经炎症的药物, 目前主要有中草药、传统非甾体类抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 和抗炎类激素。

2.1 中草药治疗

中草药治疗炎症具有悠久的临床治疗史, 其安全性和耐受性良好。中草药具有多靶点、多系统、多链路、多通路的优点 [33], 显示出其在 AD 治疗中的独特优势, 是一种不可忽视的潜在治疗药物 [34]。何首乌是一种传统的抗炎抗衰的中草药, 四羟基二苯乙烯葡萄糖苷 (tetrahydroxy stilbene glucoside, TSG) 是何首乌的主要活性成分。目前研究发现, 何首乌提取物 TSG 具有抗炎、神经保护、改善记忆功能等多种药理作用 [35]。5 月龄 APP/PS1 小鼠通过管饲法连续 5 个月给予何首乌提取物 TSG 治疗, 结果发现, TSG 药物治疗后的 APP/PS1 小鼠皮层和海马中小胶质细胞聚集减少, 小胶质细胞表型从 M1 型向 M2 型的转化, 进一步研究发现 TSG 通过抑制 cGAS-STING 信号通路抑制脑内和外周组织促炎细胞因子水平, 提示 TSG 有助于减缓 APP/PS1 小鼠全身促炎因子的水平 [36]。对 γ 射线电离辐射诱导的认知障碍模型小鼠进行何首乌提取物 TSG 治疗发现, TSG 通过炎症相关的含 Pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3 (NOD-like receptors family pyrin domain containing 3, NLRP3) 分子信号通路显著抑制小胶质细胞活化, 减弱了小胶质细胞分泌炎症细胞因子的水平, 有效缓解认知障碍, 提示 TSG 在治疗认知障碍产生积极的作用 [37]。另一项研究结果表明, 经何首乌提取物 TSG 治疗后的 APP/PS1 小鼠体内 NLRP3 表达显著下降, TSG 可通过抑制神经胶质细胞活化和炎症因子释放, 逆转 AD 疾病进程中的神经炎症因子水平 [38]。上述实验提示, TSG 治疗通过 cGAS-STING 信号通路和 NLRP3 信号通路抑制炎症水平, 显著改善了 AD 神经炎症。姜黄素作为姜黄的主要活性成分, 也具有对抗神经炎症的作用, 体外实验研究结果显示, 姜黄素能够抑制小胶质细胞活化, 降低促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌水平 [39]。2 月龄大鼠经链脲佐菌素 (Streptozotocin) 诱导成 AD

模型, 给予负载姜黄素的纳米胶囊治疗, 为期 14 d, 发现相比于对照组, 姜黄素纳米胶囊治疗组星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达显著下降, 同时受损的记忆能力明显恢复, 提示姜黄素可能通过星形胶质细胞介导的神经炎症改善认知 [40]。此外, 目前研究表明, 姜辣素可通过抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症通路, 抑制小胶质细胞过度激活, 从而发挥对抗神经炎症的功能 [41]。其他传统中草药如银杏 [42]、人参 [43] 等都因其具有抗炎作用, 存在对抗 AD 神经炎症的治疗潜力。未来应进一步推动中草药在抗 AD 中的临床试验分析, 同时开展中草药在抗 AD 中的有效剂量、具体化学成分、潜在靶点和作用机制等方面的研究, 挖掘中草药的治疗优势。

2.2 传统非甾体类抗炎药治疗

NSAIDs 是用于缓解疼痛、发热和炎症的最常用药物之一, 这类药物包括布洛芬 (Ibuprofen)、阿司匹林 (Aspirin)、吲哚美辛 (Indomethacin)、塞来昔布 (Celecoxib)、罗非昔布 (Rofecoxib)、萘普生 (Naproxen) 等, 其药理作用是抑制体内环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 活性而减少前列腺素的生物合成, 减轻体内炎症水平。先前的一项流行病学研究证明, 长期服用 NSAIDs 与 AD 低风险存在一定联系 [44]。一项 1995~2016 年间共计 236 022 名参与者的 Meta 分析显示, 正在服用 NSAIDs 或有既往服用史的参与者发生 AD 概率显著减少 [45]。另一项涉及 246 199 名参与者的流行病学研究也发现, 长期使用 NSAIDs 可预防 AD, 其中布洛芬的治疗效果最突出 [46]。综上, 流行病学统计和 Meta 分析提示服用 NSAIDs 可降低患 AD 风险。一项研究对链脲佐菌素诱导的 AD 模型小鼠进行吲哚美辛治疗, 每 2 天腹腔注射吲哚美辛一次, 持续 60 d, 治疗后可显著降低炎症因子 IL-1 β 和炎症小体 Caspase-1 表达水平, 改善神经炎症和记忆损伤, 而 IL-1 β 、Caspase-1 低表达与抑制炎症小体 NLR 家族 CARD 域蛋白 4 (NLR-family CARD-containing protein 4, NLRC4)、NLRP3 基因表达有关, 提示吲哚美辛可通过抑制神经炎症改善 AD [47]。另一项动物实验研究结果发现, 布洛芬能够显著降低小鼠海马组织中促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 水平, 同时改善脂多糖诱导的模型小鼠的焦虑和抑郁行为, 但水迷宫测试和新物体识别测试评估结果显示其空间记忆和识别能力未得到改善, 表明

布洛芬治疗可减轻脑部炎症和焦虑抑郁行为, 但对空间记忆和识别功能的改善没有显著性影响^[48]。研究发现, 一种包裹的布洛芬和他克莫司 (Tacrolimus) 混合试剂的纳米颗粒 Ibu&FK@RNPs 能够通过血脑屏障, 可抑制星形胶质细胞介导的神经炎症。对 APP/PS1 小鼠进行每 2 天一次静脉给药 Ibu&FK@RNPs, 为期 21 d, 发现 Ibu&FK@RNPs 通过 NF- κ B 信号通路抑制脑组织 GFAP 表达和炎症细胞因子 IL-1 β 表达水平, 显著减少 A β 斑块数量和提高 APP/PS1 小鼠认知能力, 提示纳米颗粒 Ibu&FK@RNPs 治疗通过抑制星形胶质细胞介导的炎症对抗 AD^[49]。一项研究旨在探究非甾体抗炎药 卡洛芬 (Carprofen) 对 5 $\times$ FAD 小鼠神经病理学的影响, 发现经腹腔注射卡洛芬治疗能减轻 5 $\times$ FAD 小鼠皮层和海马中神经炎症, 但同时也加速了 A β 单体向原纤维的转化, 增加 A β 负荷, 提示卡洛芬对神经炎症和 A β 斑块的治疗展现出截然相反的效果^[50]。塞来昔布也被证明能降低神经胶质细胞表达水平和改善小鼠的认知障碍^[51]。

在临床试验方面, 一项双盲、安慰剂对照试验评估低剂量阿司匹林对老年人发生的全因痴呆、AD、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 和认知能力下降的影响。将 19 114 名参与者随机分成阿司匹林组和安慰剂组, 阿司匹林组接受肠溶阿司匹林片剂 100 mg/d, 安慰剂组每天接受等量的安慰剂片剂, 服药时间中位数为 4~7 年, 定期随访发现, 阿司匹林治疗对记忆、语言、执行功能等特定认知领域没有影响, 提示在老年人中使用低剂量阿司匹林不能有效降低 AD 风险^[52]。另一项双盲药物预防试验涉及 195 名 60 岁以上有 AD 家族史群体, 进行持续 2 年的萘普生钠 (Naproxen sodium) 治疗, 给予萘普生钠 2 次/d, 220 mg/次, 结果显示其对认知功能和 AD 病理学标志物水平都没有产生有益影响^[53]。为确定选择性 COX-2 抑制剂罗非昔布或非选择性 NSAIDs 萘普生对轻中度 AD 患者的认知能力的影响, 招募了 351 名参与者分别给予罗非昔布、萘普生和安慰剂治疗, 结果显示, 使用罗非昔布和萘普生治疗的参与者的认知水平与安慰剂组无差异, 并且由于药物自身副作用, 相比于安慰剂组, 药物治疗组表现出更严重的不良事件^[54]。综上, 动物实验证据表明, NSAIDs 在抗炎中具有一定的治疗效果, 多项流行病学临床研究的结果表明, 长期使用 NSAIDs 与 AD 低发病率存

在关联。然而, 后续临床试验测试多种 NSAIDs 在治疗 AD 患者中的作用, 发现大多数结果未能显示出改善认知障碍的疗效, 推测可能原因是两者研究针对人群不同, NSAIDs 在临床试验中的疗效仍需进一步验证。

2.3 抗炎类激素治疗

激素类药物广泛应用于临床抗炎治疗, 糖皮质激素和催产素都具有抗炎作用, 然而因血脑屏障的存在, 一般给药方式无法较好地维持药物在脑中的浓度, 应用仿生纳米材料给药方式可较好穿透血脑屏障。利用巨噬细胞膜仿生纳米材料负载药物是一种新兴的治疗策略。通过巨噬细胞固有的抗吞噬和炎症趋向性的特点, 改善脑内神经炎症, 从而治疗 AD。目前, 一种负载催产素 (oxytocin, OT) 的多功能巨噬细胞膜载体仿生纳米材料 (OT-loaded versatile macrophage cell membrane-biomimetic nanoantidote, OT-Lipo@M) 不仅具有炎症趋向作用和抗吞噬能力, 还具有防止小胶质细胞活化的作用, 研究显示, OT-Lipo@M 能够有效抑制神经毒素诱导的免疫识别和促炎反应, 而且 OT-Lipo@M 缓慢释放 OT, 进而下调小胶质细胞上免疫识别位点 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 的表达水平, 抑制 TLR4 介导的促炎信号级联反应, 从而抑制神经炎症, 改善 AD 小鼠认知障碍^[55]。另一种负载 OT 的血管肽 2 修饰的壳聚糖纳米凝胶 (angiopep-2-modified chitosan nanogels, AOC NGs) 也可抑制神经炎症, 使用 AOC NGs 旨在治疗早期 AD。利用血管肽 2 特异性靶向脑组织的特点, 使 AOC NGs 穿过血脑屏障, 并富集在大脑的广泛区域, 随后释放 OT, OT 与特异性受体相结合, 通过阻断 ERK/p38 MAPK 和 COX-2/iNOS NF- κ B 信号通路, 有效抑制小胶质细胞活化和降低炎症细胞因子水平, 进而明显减缓 A β 沉积和神经元凋亡, 并改善海马萎缩和 AD 认知障碍^[56]。褪黑素^[57]、甲状腺旁腺激素^[58] 等激素也被证明能够改善神经炎症。

综上所述, 传统抗炎中草药具有多靶点、耐受性好的特点, 具有治疗 AD 的潜力。传统抗炎中草药何首乌和姜黄素能降低神经胶质细胞活化水平、减少促炎因子释放, 在临床前研究中显示中草药具有巨大的抗炎潜力, 但其在 AD 患者临床试验中的疗效仍需评估, 以及进一步加深对其具体有效成分、作用机制等方面的认识; 非甾体类抗炎药物如吲哚美辛、布洛芬能通过调低 NLRC4、NLRP3

等炎症基因表达, 以及NF- κ B等炎症相关信号通路水平, 发挥抗炎作用。先前的流行病学研究也显示非甾体类抗炎药物治疗与AD低发病率存在一定关联, 然而其在AD的临床治疗中的疗效甚微, 需进一步探究该结果背后更深层次的原因。通过生物工程制造仿生纳米材料负载催产素的方法改善神经炎症, 在治疗AD的方面具有靶向抗炎的优势, 但临床试验的效果有待进一步证实。

3 间充质干细胞移植治疗改善AD神经炎症的作用机制

干细胞是指具有多向分化潜能、自我更新能力的细胞。干细胞移植治疗可促进神经系统的神经元再生和修复, 同时还能改善神经炎症, 有助于恢复脑功能, 因此干细胞疗法被认为是一种潜力巨大的治疗AD方法^[59]。用于治疗神经退行性疾病的干细胞通常包括间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、神经干细胞、胚胎干细胞, 以及诱导多功能干细胞^[60]。MSCs由于其来源广泛、易于获取、抗炎、免疫调节特性、免疫原性低、不涉及相关伦理问题等优点, 被认为是干细胞治疗中最具潜力、使用最广泛的材料^[61]。MSCs治疗AD分为两种形式, 包括基于MSCs的治疗和基于MSCs衍生分泌物的治疗(表1)。

3.1 间充质干细胞治疗

根据国际细胞治疗学会的定义, MSCs是指一类在标准培养条件下表达CD105、CD73和CD90, 同时缺乏表达表面分子CD45、CD34、CD14、CD11b、CD79 α 、CD19和HLA-DR的细胞, 能在体外分化为成骨细胞、脂肪细胞或成软骨细胞的可塑性干细胞^[62]。MSCs来源于骨髓、脂肪组织、脐带组织、牙齿、羊水等组织, 研究表明来源于不同组织的MSCs具有不同的自我更新能力^[63]。不同组织来源的MSCs都显示出对神经炎症的改善作用。在5月龄3 $\times$ Tg AD模型小鼠中多次静脉注射骨髓来源的MSCs, 发现注射MSCs显著降低海马中小胶质细胞标志物——离子钙接头蛋白1(ionized calcium binding adaptor molecule 1, Iba1)和星形胶质细胞标志物GFAP的水平, 减少神经炎症发生, 降低Tau蛋白磷酸化的水平, 提示MSCs对3 $\times$ Tg AD模型小鼠的神经保护作用^[64]。在A β ₂₅₋₃₅诱导的AD模型大鼠中, 妊娠期静脉注射骨髓来源的MSCs发现, MSCs治疗抑制小胶质细胞的活化,

显著降低IL-1 β 和TNF- α 炎症细胞因子表达水平, 增加了树突长度, 并逆转了后代鼠大脑中促炎因子、A β 和p-Tau蛋白的升高, 提示MSCs治疗对A β ₂₅₋₃₅诱导神经炎症和神经损伤具有改善作用^[65]。将来源于第三颗磨牙中的牙髓干细胞注射于海马区, 发现移植牙髓干细胞治疗明显减少海马神经变性模型小鼠A1反应性星形胶质细胞和Iba1阳性小胶质细胞的数目和表达水平, 表明牙髓干细胞移植抑制了神经炎症的发生^[66]。此外, 与骨髓来源MSCs相比, 牙髓来源的MSCs能显著抑制神经炎症和改善认知障碍能力, 表明牙髓来源MSCs相比于骨髓来源MSCs具有更好治疗前景^[66]。水合氯化铝诱导的AD模型大鼠出现严重的神经元损伤和神经胶质细胞浸润, 将脂肪组织来源的MSCs静脉注射治疗, 1个月后观察到脑皮层有较完整的神经元, 仅少量神经元出现衰退和轻度神经胶质细胞浸润, AD大鼠认知能力得到了改善, 提示脂肪组织来源的MSCs治疗能减少神经炎症和提高神经元存活^[67]。人脐带来源MSCs通过诱导调节性T细胞和抗炎细胞因子IL-10的产生, 选择性抑制精神分裂症相关的炎症变化和小胶质细胞激活, 提示人脐带来源MSCs通过抑制神经炎症减轻精神分裂症状^[68]。

在AD患者中注射MSCs治疗显示出安全性及抗炎的积极结果。近期一项临床试验研究评估一种MSCs制剂Lomecel-B治疗早期AD的疗效, 参与研究的33名AD患者被分成Lomecel-B低剂量组、Lomecel-B高剂量组和安慰剂组, 治疗26周, 结果发现, 与安慰剂组相比, 虽然Lomecel-B低剂量组和高剂量组的参与者认知功能评估都没有显著改变, 但Lomecel-B高剂量组的抗炎细胞因子IL-4、IL-10、IL-12水平均显著提高, 低剂量组也显示出潜在的改善趋势, 提示MSCs具有促进抗炎细胞因子释放的潜力^[69]。9例轻度至中度AD患者脑室内注射人脐带血来源MSCs治疗, 3例患者接受低剂量MSCs, 6例患者接受高剂量MSCs, 每4周注射一次, 连续注射3次, 首次注射后随访至12周, 结果显示, 人脐带血来源MSCs降低了AD患者脑脊液中总Tau、p-Tau、A β ₄₂等毒性蛋白质表达水平, 但在后续延长观察随访至36个月中发现毒性蛋白质表达水平又出现上升趋势, 推测可能是MSCs的寿命短, 其所发挥的治疗作用可能不会持续长时间, 提示MSCs治疗需要重复给药来维持治疗效

果^[70]。值得注意的是, MSCs 移植后观察到由于细胞存活率低和归巢率低影响治疗效果, 经体外预处理的 MSCs 可以增强脑内 MSCs 的分化能力以及旁分泌功能, 提高细胞存活率和归巢率^[71]。MSCs 体外预处理方式主要包括药物、细胞因子、物理因素、缺氧等预处理方法^[72], 其中 MSCs 的缺氧预处理是最重要的预处理方法^[73]。

3.2 MSCs 分泌物治疗

利用 MSCs 分泌物治疗, 是一种非细胞治疗的重要方法。与 MSCs 治疗本身相比, 来源于 MSCs 的分泌物具有与 MSCs 相似的治疗特性, 却没有过度增殖诱导肿瘤形成的风险, 且分泌物易处理, 因而能更好地在复杂机体环境中发挥治疗作用, 在治疗 AD 上具有广阔的前景^[74]。MSCs 分泌物包含细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)、细胞因子、趋化因子以及生长因子等。EVs 是指由 MSCs 分泌的一类直径为 30~200 nm 小脂质囊泡, 外泌体 (exosomes) 是 EVs 其中的一种^[75]。

MSCs 分泌物能改善小胶质细胞表型、降低炎症相关细胞因子表达。APP/PS1 小鼠通过尾静脉注射人脐带来源的 MSCs 分泌的外泌体溶液, 每 2 周注射 1 次, 治疗 8 周, 发现其降低皮层和海马中促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达水平, 抑制小胶质细胞的活化, 同时能分泌 A β 降解酶, 加速清除 A β 斑块, 明显改善 APP/PS1 小鼠的神经炎症和认知功能, 提示外泌体可以模仿人脐带 MSCs 的治疗效果^[76]。另一项研究显示, MSCs 分泌的 EVs 能够通过抑制 M1 型小胶质细胞极化, 并促进 M2 型小胶质细胞极化, 从而抑制 AD 中小胶质细胞的促炎作用^[77]。非侵入性的鼻内递送给药是 MSCs 分泌物给药方式之一, 一项研究通过鼻内递送给药的方式将 EVs 递送到 3 $\times$ Tg AD 小鼠大脑, 发现鼻内递送 EVs 降低了脑部小胶质细胞的数量和活化, 抑制小胶质细胞向促炎 M1 型的极化, 从而降低 3 $\times$ Tg AD 小鼠脑内的神经炎症水平^[77]。此外, EVs 还诱导神经元突触形成, 并增加树突棘密度, 减少突触丢失^[77], 提示 MSCs 分泌物不仅能改善神经炎症, 还具有多靶点综合治疗 AD 效果。

来自炎症细胞因子预处理的 MSCs, 其分泌的 EVs, 能增强免疫调节作用, 具有更强的抑制神经胶质细胞活化的功能。2 月龄的 5 $\times$ FAD 小鼠通过鼻内递送给予炎症细胞因子预处理后 MSCs 分泌的 EVs 干预, 每周给予 1 次, 治疗 10 周, 结果显示,

治疗后显著增加具有增强免疫调节潜力的 miRNA, 抑制了神经胶质细胞的激活, 并减少 A β 的产生和沉积, 改善了 AD 模型小鼠的认知缺陷, 提示经炎症细胞因子预处理 MSCs 分泌的 EVs 能有效对抗神经炎症^[78]。值得注意的是, MSCs 分泌物 EVs 能够穿透血脑屏障, 除了直接发挥抗炎作用, 还可作为递送物质的载体靶向进入大脑, 展示了 MSCs 分泌物治疗 AD 的巨大潜力。酪氨酸磷酸酶 2 (tyrosine phosphatase-2, SHP2) 是一种能够上调线粒体自噬能力的蛋白质, 其稳定性差、难以渗透血脑屏障, 通过基因工程技术将 SHP2 包装到 MSC 分泌的 EVs 中, 使 SHP2 能充分透过血脑屏障, 递送入海马, 并保持 SHP2 化学活性。将负载 SHP2 的 EVs 静脉注射入小鼠体内, 发现脑部线粒体的自噬活动增强, 同时神经炎症得以改善, 并减缓 A β 诱导的 AD 模型小鼠认知功能障碍^[79]。另一项研究将负载 miRNA22 的外泌体 (Exo-miRNA-22) 注射到 4 月龄 APP/PS1 小鼠脑部, 发现 miRNA22 和 EVs 可协同作用抑制细胞焦亡和小胶质细胞活化, 减少炎症因子的释放, 提示 Exo-miRNA-22 通过抑制焦亡来减少炎症因子的释放, miRNA22 与外泌体对 AD 起到协同治疗效果^[80]。目前为止, 动物实验研究显示出 MSCs 分泌物在 AD 治疗中具有良好的效果, 其中 MSCs 分泌的 EVs 成为治疗 AD 的主要研究趋势, 可能逐渐替代 MSCs 治疗。但由于临床开展试验较少, 目前仅有几项处于 I 期临床试验的研究, 其在 AD 患者中的安全性和有效性未知。

综上所述, 尽管动物实验结果显示, MSCs 及其分泌物在 AD 治疗中呈现出积极的疗效, 其能显著降低小胶质细胞和神经胶质细胞的活化水平, 降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的表达水平, 但 MSCs 在临床试验中的疗效仍不理想。MSCs 自身存在的潜在致癌、致畸风险以及干细胞低存活率和归巢率, 限制了其临床应用。相比于 MSCs 治疗, MSCs 衍生的分泌物治疗呈现低风险、高效通过血脑屏障、特异性靶向脑组织等特点, 其还能作为载体负载 miRNA22、SHP2 发挥抑制细胞焦亡、线粒体自噬的作用, 从而实现多靶点治疗的效果, 因而是一种更具前景的治疗 AD 的策略。然而, 目前基于 MSCs 分泌物治疗 AD 的临床研究仍处于起步阶段, 临床应用的实用性尚未得到证实, 目前尚未引入临床治疗方案中。

Table 1 Effects of mesenchymal stem cells and its derivatives on neuroinflammation in mouse models of Alzheimer’s disease

表1 间充质干细胞及其衍生分泌物对AD模型小鼠神经炎症的作用机制							
小鼠品系	月龄	类别	来源	干预方式	炎症相关细胞因子改变	神经胶质细胞改变	参考文献
3×Tg AD ¹⁾	3	间充质干细胞	骨髓	静脉注射	/	小胶质细胞和星形胶质细胞活化水平下降	[64]
CF-1 ²⁾	2~3	间充质干细胞	骨髓	脑内注射	/	反应性星形胶质细胞数目下降	66]
CF-1	2~3	间充质干细胞	牙髓	脑内注射	/	神经胶质细胞数目显著减少	[66]
Sprague Dawley ³⁾	2	间充质干细胞	脂肪组织	静脉注射	IL-1β、IL-6表达水平受抑制	神经元周围神经胶质细胞浸润程度减轻	[67]
APP/PS1 ⁴⁾	7	间充质干细胞分泌物	脐带	静脉注射	IL-1β、TNF-α表达水平降低，IL-10表达水平升高	小胶质细胞表型向M2抗炎表型转变	[76]
3×Tg AD	7	间充质干细胞分泌物	骨髓	鼻内递送	IL-10表达水平升高，IL-1β、IL-6表达水平降低	抑制小胶质细胞向M1促炎表型转变	[77]
5×FAD ⁵⁾	2	间充质干细胞分泌物	骨髓	鼻内递送	/	抑制神经胶质细胞激活	[78]

“/”表示无数据；¹⁾ 3×Tg AD: PS1M146V/APPSwe/tauP301L转基因小鼠；²⁾ CF-1: 注射红藻氨酸 (kainic acid) 诱导CF-1小鼠为AD模型小鼠；³⁾ Sprague Dawley: 注射氯化铝 (aluminum chloride) 诱导Sprague Dawley大鼠为AD模型大鼠；⁴⁾ APP/PS1: APP/PS1双转基因小鼠背景为C57BL/6；⁵⁾ 5×FAD: APPSwFILon, PSEN1*M146L*L286V转基因小鼠背景为B6/SJL。

4 基因治疗改善AD神经炎症的作用机制

从遗传学上讲，AD通常有两种形式，分为家族性AD (familial Alzheimer’s disease, FAD) 和散发性AD (sporadic Alzheimer’s disease, SAD)。目前已确定染色体21q上的淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、染色体14q上的早老素1基因 (presenilin 1, PSEN1) 以及染色体1q上的早老蛋白2基因 (presenilin 2, PSEN2) 是FAD遗传相关风险因素^[81]。然而绝大多数AD患者属于SAD，其遗传病学更为复杂。目前认为SAD的易感性是许多遗传风险因素综合叠加的结果^[82]。通过全基因组测序和全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 分析确定了与SAD相关的几种遗传相关风险基因：*TREM2*、*APOE*、集落刺激因子1受体 (colony-stimulating factor 1 receptor, *CSF1R*)、*NLRP3*等^[13, 83]。

4.1 *TREM2*基因治疗

*TREM2*是一种小胶质细胞中表达的与AD密切关联的风险基因^[84]。通过靶向*TREM2*基因改善小胶质细胞介导的神经炎症，是治疗AD的热点领域。*TREM2*基因位于人类6号染色体p21.1上，在外周系统中*TREM2*由巨噬细胞、树突状细胞、破骨细胞等骨髓细胞表达，在中枢神经系统中特异性

在小胶质细胞中表达。*TREM2*是一种跨膜蛋白受体，由细胞外结构域、跨膜区域和细胞内结构域三部分组成，细胞外结构域与配体结合，通过激活DNAX活化蛋白12 (DNAX-activation protein 12, DAP12) 或DNAX活化蛋白10 (DNAX-activation protein 10, DAP10) 依赖性细胞信号通路，调节小胶质细胞功能^[85]。与*TREM2*受体结合的配体，包括载脂蛋白ApoE、Aβ、细菌成分、脂质、核酸等外源性病原体和内源性蛋白^[86]。针对SAD的GWAS发现，小胶质细胞中*TREM2* R47H突变是SAD患者最常见的且遗传风险较高的变异，*TREM2* R47H突变导致小胶质细胞无法增殖并聚集在Aβ斑块周围^[87]。

在APP/PS1小鼠脑中注射过表达*TREM2*的慢病毒，结果发现，APP/PS1小鼠皮层和海马组织中促炎细胞因子TNF-α、IL-1β和IL-6表达水平降低，抗炎细胞因子IL-10、Arg-1和Ym1表达水平升高，小胶质细胞从M1表型转变为M2表型，进一步发现JAK/STAT/SOCS信号通路被激活，行为学结果显示过表达*TREM2*显著提高小鼠筑巢和探索能力，提示通过提高*TREM2*增强小胶质细胞功能，可以缓解APP/PS1小鼠认知缺陷^[88]。通过细菌人工染色体 (bacterial artificial chromosome, BCA) 技术构建*TREM2*高表达5×FAD/BAC-*TREM2*转基因模型小鼠，研究发现，相比于5×FAD小鼠，

5×FAD/BAC-TREM2 小鼠表现出更低的 A β 斑块负荷水平, 脑中 M1 型小胶质细胞显著减少, M2 型小胶质细胞显著增多, 同时观察到吞噬功能相关标志物 CD68 表达水平上调, 脑内 A β 斑块负荷减少, 行为学结果显示海马依赖的情境恐惧得到改善, 上述结果提示, 靶向提高小胶质细胞 TREM2 表达, 可以挽救 AD 模型小鼠的认知缺陷^[89]。将上述 BAC-TREM2 转基因小鼠与 APP/PS1 小鼠杂交, 发现杂交小鼠脑内 M2 型小胶质细胞增多同时表现出更好的认知水平, 提示过表达 TREM2 在 APP/PS1 小鼠中也能产生有益作用^[89]。相反, TREM2 缺失会抑制小胶质细胞的聚集和吞噬能力, 加剧神经元轴突营养不良和树突棘丢失, 加重神经毒性更强的不可溶性 A β_{42} 沉积, 提示 TREM2 影响小胶质细胞的清除功能和神经保护作用^[90]。TREM2 缺失导致 PS2/APP 转基因小鼠大脑中 A β 斑块周围的小胶质细胞聚集受损, A β 斑块更加弥散, A β_{42} /A β_{40} 比值和可溶性纤维状 A β 低聚物的数量升高, 表明 A β 紧实成致密斑块依赖于 TREM2, TREM2 介导的 A β 致密斑可能减少神经元暴露于有毒的 A β ^[90]。此外, TREM2 功能的丧失导致早期阶段 A β 斑块种子的吞噬清除减少, 从而加速了 A β 的扩散传播和形成, 表明 TREM2 在 AD 疾病早期起神经保护作用^[91]。

可溶性的骨髓细胞 2 触发受体 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2, sTREM2) 是由 TREM2 细胞外域蛋白分解生成的可溶性产物, 细胞外域脱落是不可逆的翻译后蛋白质水解修饰的结果, 脱落酶在其跨膜结构域外切割膜蛋白底物, 导致可溶性 N 段细胞外结构域从膜中释放, 并留下与膜结合的 C 端片段^[92]。sTREM2 与神经炎症和神经元损伤存在相关性, 作为 AD 的生物标志物之一, sTREM2 在早期 AD 诊断方面发挥关键作用^[93-95]。利用腺病毒 (adeno-associated virus, AAV) 作为基因治疗载体, 将编码 EGFP-2A-sTREM2-3×FLAG 的 AAV 病毒注射到早期 5×FAD 小鼠的脑室中, 使大脑皮层和海马体过表达 sTREM2, 发现 5×FAD 小鼠脑内小胶质细胞的数量显著增加, 小胶质细胞吞噬和清除 A β 能力增强, A β 斑块负荷减少, 水迷宫评估显示 5×FAD 小鼠认知功能有所改善, 表明 AAV 介导的 sTREM2 过表达通过增强小胶质细胞增殖和吞噬功能, 改善 AD 模型小鼠学习认知缺陷^[96]。H157Y 突变是 TREM2 基因的另一种突变类型, 被发现可增加 AD 风险。

通过 CRISPR/Cas9 技术构建 TREM2 H157Y 敲入模型小鼠, 并与 5×FAD 模型小鼠杂交, 获得具有 TREM2 H157Y 突变的 5×FAD 小鼠, 发现 8.5 月龄杂交小鼠皮层中小胶质细胞标志物 Iba1 和吞噬标志物 CD68 的表达区域显著减少, 表现出低水平的神经突营养不良和纤维状 A β 负荷水平, 血清中 sTREM2 增加, 皮层 RNA 测序显示神经炎症相关基因 TREM2、Tyrobp 等下调^[97], 推测 H157Y 突变在降低 A β 斑块负荷和整体神经炎症水平具有有益的作用, 但 TREM2 H157Y 可能通过淀粉样蛋白非依赖性途径增加 AD 风险^[97]。

靶向 TREM2 的抗体也是一个研究热点。一种新型 TREM2 单克隆抗体 Ab-T1, 通过诱导小胶质细胞活化和减轻慢性神经炎症, 改善 AD 小鼠认知功能。将抗 TREM2 蛋白抗体 Ab-T1 抗体脑内注射到 sTREM2 诱发的炎症模型小鼠海马体中, 结果显示, Ab-T1 治疗显著下调了 TNF- α 、IL-6 和 INF- γ 等炎症细胞因子表达水平, 还提高增强小胶质细胞吞噬和清除细胞碎片的能力^[98]。为进一步探究 Ab-T1 的全身治疗对 AD 模型小鼠的脑内神经炎症和认知功能的影响, 对 5×FAD 模型小鼠进行腹腔内注射 Ab-T1 治疗, 2 次/月, 结果显示, Ab-T1 有效降低神经炎症因子水平, 减少 A β 斑块数量及减轻 5×FAD 模型小鼠的认知障碍^[98]。值得注意的是, Ab-T1 抗体与 sTREM2 相互拮抗, 可减弱神经炎症功能, 但同时 Ab-T1 抗体也加强了小胶质细胞活化, 提示 Ab-T1 在炎症反应中的双重效应。后续实验探究 Ab-T1 抗体对 Tau 蛋白和神经炎症的影响, 发现 Ab-T1 不仅改善神经炎症水平和认知功能, 还减少了 Tau 蛋白磷酸化及其后续的扩散、聚集, 说明 Ab-T1 抗体改善神经炎症能产生抗 A β 、抗 p-Tau 等多靶点的治疗效果^[99]。TREM2 是稳态小胶质细胞向疾病相关小胶质细胞状态转变的必要条件, 通过增强小胶质细胞 TREM2 的表达, 从而将稳态的小胶质细胞驱动到疾病相关状态来发挥神经保护作用。一种针对 TREM2 的激动性单克隆抗体 hT2AB, 将抗 TREM2 抗体 hT2AB 腹腔注射到 20 周龄 R47H 突变的 5×FAD 模型小鼠体内, 发现 hT2AB 治疗导致小胶质细胞活化, 增殖相关标志物 IL-1 β 、CXCL10、CCL4 表达水平提高, 表明对 R47H 突变小鼠使用激动性抗体 hT2AB 可显著增加小胶质细胞增殖, 并诱导后续小胶质细胞分化, 可逆转 R47H 突变带来的高 AD 风险^[100]。对于另一种 TREM2 激动性单克隆抗体 4D9 的研究发现, 其能

够激活下游磷酸化 SYK 信号通路,使稳态小胶质细胞的标志物 P2RY12 表达水平降低,促使稳态小胶质细胞向激活态转变^[101]。经 TREM2 的激动性拮抗单抗 AL002c 治疗后,小胶质细胞亚群增殖能力提高,小胶质细胞吞噬 A β 能力增强,同时表现出低炎症相关因子 Spp1 水平,进一步研究发现,长期给药还可减少丝状斑块和神经突损伤,挽救 AD 模型小鼠行为障碍^[102]。后续在一项涉及 56 名健康参与者的 I 期临床试验中,应用不同剂量的 AL002 单抗进行治疗,随访的 12 周内未出现任何与治疗相关的严重不良事件,基于脑脊液评估结果显示, sTREM2 表达水平呈剂量依赖性下降,反映小胶质细胞增殖水平的 sCSF-1R 标志物则呈剂量依赖性上升,表明 AL002 通过靶向 TREM2 发挥治疗效果,提示 AL002 单抗是一种潜在治疗 AD 候选药物^[102]。通过改变抗体结构也许是一种新的治疗策略,实验人员制造了一组基于单价转铁蛋白受体结合位点改造的一种新的 TREM2 激动性抗体,其能通过非特异性转运机制通过血脑屏障,表现出更高的脑内浓度同时靶向小胶质细胞,从而发挥更好的治疗效果^[103]。

4.2 APOE2 和 CSF1R 基因治疗

值得注意的是, GWAS 已经确定 APOE 基因突变为 AD 发病危险因素之一,该基因位于人类 19 号染色体上,包括 APOE2、APOE3、APOE4 三个等位基因。目前研究表明,相比于通常被认为是“中性基因”的 APOE3 基因纯合子, APOE4 基因携带个体患 AD 风险大大提高,而 APOE2 基因携带个体则表现出更低的 AD 患病率^[104]。一项研究通过脑内注射的方法,将负载 APOE2 基因的 AAV 注入 APP/PS1/APOE4 模型小鼠脑中,结果显示, APOE2 过表达小鼠 A β 斑块沉积水平显著降低,同时 A β 斑块周围小胶质细胞活化水平降低,进而改善神经炎症^[105]。一项临床研究旨在评估 LX1001 (一种携带 APOE2 基因的 AAV 制剂) 在治疗 APOE4 基因携带患者中的安全性和有效性,该试验由 3 个不同剂量的队列组成,通过单次鞘内注射的方式来过表达 APOE2。试验数据显示, LX1001 治疗在低剂量队列中显示出积极的治疗效果,同时中高剂量组也未报告严重不良事件,显示出良好的耐受性,提示 LX1001 在减缓疾病进展中的潜在治疗作用^[106]。CSF1R 是一种酪氨酸激酶受体,在小胶质细胞中特异表达,调控小胶质细胞分裂增殖水

平。目前靶向 CSF1R 基因的研究开展较少,针对 CSF1R 的研究多集中在 CSF-1R 抑制剂方面,例如 CSF-1R 抑制剂 PLX5622 通过抑制小胶质细胞增殖,在一定程度上改善 AD 中神经炎症介导的神经损伤^[107]。

综上,上调 TREM2 基因可重新编码小胶质细胞功能,增加小胶质细胞吞噬清除能力,减轻 A β 斑块负荷、降低炎症因子水平以及改善 Tau 蛋白磷酸化,从而延缓神经炎症和认知功能障碍,达到治疗 AD 的目的。目前临床前研究显示,缺失 TREM2 基因会促进 A β 种子播散速度、轴突营养不良和树突棘丢失,加剧神经炎症水平,缺失 TREM2 基因将加速疾病进展。针对 TREM2 蛋白的抗体, Ab-T1、hT2AB、4D9、AL002 等多种抗体被证明能够改善小胶质细胞功能,并降低神经炎症水平,并发挥神经保护作用,是一种潜在的候选药物。另外,通过对 TREM2 的抗体结构修饰,提高脑内抗体浓度和靶向性,也是一种优化 AD 疗效的策略。此外,针对 APOE2 基因的治疗也不失为一个潜在抗炎方向。

5 肠道菌群治疗改善 AD 神经炎症的作用机制

肠道菌群 (gut microbiome, GMB) 由定植在人体肠道中的数万亿细菌组成,诸多证据表明 GMB 与 AD 病因有关,其中的理论基础为肠-脑轴调控作用,肠-脑轴是指肠道中的 GMB 通过分泌神经递质以及传导神经信号等方式调节免疫系统,进而影响脑部功能^[108]。临床统计数据表明,AD 患者和健康人群之间存在 GMB 差异,AD 患者肠道中促肠炎拟杆菌的丰度增加而肠道益生菌的双歧杆菌丰度减少^[109],在 MCI 患者中肠道细菌群落也有类似的改变,提示肠道菌群的生态失调可能是 AD 的临床前症状^[110]。研究显示,肠道菌群失调可能会增加肠道和血脑屏障通透性,促进全身炎症和免疫反应,导致神经炎症和 A β 斑块沉积,最终诱发 AD 的发生^[111]。通过调节肠道菌群改善神经炎症,可能是探索治疗 AD 的另一方向。通过改善肠道菌群组分改善神经炎症治疗 AD 的疗法,包括益生元制剂治疗、粪便菌群移植治疗、抗生素治疗、饮食干预等 (表 2)。

5.1 益生元制剂治疗

通过补充益生元制剂来调节肠道菌群多样性的

治疗方法兼具安全性和有效性。一项研究发现, 益生元制剂中低聚果糖 (fructo-oligosaccharides, FOS) 和低聚半乳糖 (galacto-oligosaccharides, GOS) 可刺激有益的肠道细胞菌, 改善神经炎症, 对AD患者的产生积极治疗效果。对6月龄的野生型 (WT) 和APP/PS1小鼠分别给予口服FOS、GOS、FOS+GOS组合治疗以及水灌胃对照治疗, 为期6周, 结果显示, GOS治疗能显著降低A β 负荷和促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6水平, 同时改变大脑中神经递质 γ 氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 和5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的浓度, GOS或FOS均可下调结肠和皮层中TLR4-Myd88-NF- κ B通路蛋白的表达水平, 但FOS治疗只产生轻微抗炎作用, 与FOS单独或FOS+GOS联合使用相比, GOS治疗对APP/PS1小鼠认知功能障碍的逆转效果最好。16S rRNA测序发现, 益生元制剂改变了肠道菌群的组成, 使益生菌乳酸杆菌的相对丰度增加, 提示肠-脑机制参与神经炎症的缓解^[112]。以甘露聚糖 (mannan oligosaccharide, MOS) 为主要成分的益生元制剂也能通过重塑肠道菌群减轻AD认知行为障碍。6月龄5 $\times$ FAD小鼠给予的MOS口服治疗, 为期2个月, 评估发现, MOS治疗的5 $\times$ FAD小鼠海马体和杏仁核中小胶质细胞活化水平和炎症因子水平降低, 虽然5 $\times$ FAD小鼠工作记忆障碍未显著改善, 但明显减轻长期记忆的缺陷^[113]。后续对小鼠粪便进行16S rRNA测序分析肠道菌群, 结果显示, 5 $\times$ FAD小鼠乳酸杆菌的相对丰度升高, 而幽门螺旋杆菌相对丰度降低, 同时与肠道菌群重塑和维持肠道屏障的完整性密切相关的短链脂肪酸的产生增多, 提示MOS治疗介导肠道菌群重塑抑制神经炎症, 并改善认知功能障碍。低聚甘露糖酸钠是一种海洋来源的低聚糖混合物, 研究表明, 其可抑制肠道菌群失调以及相关氨基酸的异常积累, 治疗神经炎症并逆转AD临床表现^[114]。一种以低聚甘露糖酸钠为主要成分的GV-971药物, 旨在通过重构肠道菌群来改善神经炎症, 该药物于2019年在中国上市, 并应用于临床治疗, 但该药目前尚存争议且相关临床试验处于停滞状态。此前开展的一项III期临床试验探究GV-971对AD患者的神经炎症和认知功能的改善效果, 在818名年龄在50~85岁之间的轻中度AD确诊患者中进行为期36周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的平行临床试验, 这些

AD参与者被随机分配为治疗组 (408名) 和安慰剂组 (410名), 接受GV-971 (450 mg/d) 或安慰剂治疗, 结果显示治疗组在整个治疗期间均存在AD评估量表认知分量表 (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive, ADAS-Cog) 评分降低, 表明治疗后AD患者认知障碍得到改善。治疗组出现的不良事件发生率与安慰剂组无显著差异, 提示GV-971是安全且耐受性良好。临床试验提示GV-971对肠道菌群失调、外周和中枢神经炎症以及A β 沉积具有治疗效果^[115]。但基于不完整的研究数据、科研伦理问题和潜在的可疑研究实践等原因, GV-971在国际多中心开展的III期临床试验提前终止, 也意味着其不能在国外获批上市, 对GV-971的批准目前仅限于中国^[116]。另外尚不清楚GV-971在AD中作用的相关分子靶点, 也阻碍了药物的进一步研发和优化^[116]。

5.2 抗生素治疗

通过抗生素调节紊乱的肠道菌群, 也是一种治疗AD的潜在方法。一项研究结果显示, 用卡那霉素 (kanamycin)、庆大霉素 (gentamicin)、黏菌素 (colistin)、甲硝唑 (metronidazole)、万古霉素 (vancomycin) 组成的广谱抗生素混合物治疗APP/PS1模型小鼠, 改善了紊乱的GMB, 并抑制了星形胶质细胞活化及其数量, 减少星形细胞补体C3, 诱导星形胶质细胞呈现出稳定的抗炎表型, 表明广谱抗生素介导GMB在改善神经炎症中发挥作用^[117]。另一项研究用卡那霉素、庆大霉素、黏菌素组成的广谱抗生素鸡尾酒 (antibiotic cocktail) 治疗APP/PS1小鼠, 可干扰肠道微生物菌群, 进而减少A β 病理和促进脑部小胶质细胞从M1促炎型向M2抗炎型转变, 提示抗生素鸡尾酒介导的微生物群在A β 淀粉样变性和小胶质细胞形态中发挥作用^[118]。上述研究表明, 抗生素治疗能通过改善神经胶质细胞功能发挥治疗AD的效果, 但由于存在个体差异性和耐药性, 限制了抗生素临床应用的价值。

5.3 粪菌移植治疗

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 全称为粪便菌群移植, FMT是一种把健康供体的粪便肠道菌群移植到患者或患病动物肠道内, 以重构健康肠道菌群生态环境的治疗方法, 相比于单一益生菌治疗, FMT具有更安全、广泛的治疗效果^[119]。将野生型小鼠粪便菌群移植到

APP/PS1 模型小鼠肠道内, 治疗4周, 发现脑内A β 斑块沉积减少, 神经炎症相关COX-2和CD11b的表达水平降低, 并改善APP/PS1小鼠认知缺陷, 表明FMT治疗可抑制神经炎症和改善认知水平^[120]。在锰诱导的神经退行性模型大鼠中, 通过填喂法服用来自供体健康大鼠的粪便菌群, 发现FMT不仅显著抑制模型大鼠脑中A β 和Tau蛋白的表达水平, 还显著降低神经炎症因子IL-1 β 、IL-18表达水平和炎症小体NLRP3、TLR4的表达水平, 提示FMT通过抑制炎症改善神经病理^[121]。另外, FMT可通过调控甘油磷脂代谢水平影响神经炎症。给予9月龄APP/PS1模型小鼠FMT干预, 发现FMT治疗显著改善脑组织中GFAP阳性星形胶质细胞和TMEM119阳性小胶质细胞的水平, 减少神经胶质细胞增殖和活化, 并降低小鼠血清中甘油磷脂水平, 进一步分析发现神经炎症相关因子和甘油磷脂相关代谢产物的表达水平之间存在一定相关性, 上述结果表明FMT治疗可逆转神经胶质细胞介导的神经炎症^[122]。目前FMT在AD临床试验中研究相对较少, 其对神经炎症的影响尚未有具体临床研究, 但先前的几项研究表明FMT或许是一种潜在治疗AD的手段。一名90岁AD患者接受来自另一名27岁健康男子的粪便肠道菌群移植, 治疗一个月后, 认知功能量表评估显示该AD患者认知功能、情绪状况和日常生活能力明显改善^[123]。另一项临床试验中, 5名不同病理程度AD患者接受FMT治疗, 认知功能量表评估结果显示与移植前相比, 2名轻度认知障碍AD患者认知评分保持或得到改善, 其余3名中重度认知障碍AD患者未发现显著差异, 提示FMT可能仅对早期AD具有治疗效果^[124]。

5.4 饮食干预治疗

食疗是塑造肠道菌群组成和多样性的主要因素之一。不良的饮食模式可通过肠道生态失调, 诱发相关炎症反应, 可能是导致AD发病的机制之一。许多研究表明, 健康饮食模式包含更多抗炎物质成分, 并可改变肠道菌群组成^[125-126], 从而改善神经炎症, 降低AD发病率。素食饮食者肠道菌群中表现出较高的拟杆菌门比例, 而拟杆菌可提高炎性物质的分解, 素食饮食者同时表现出更低的TNF- α /IL-10比值, 提示其炎症水平更低^[127]。一项涉及

36名素食饮食和36名混合饮食的横断面研究结果显示, 长期素食饮食可能与低炎症水平相关^[128]。地中海饮食被公认为是一种健康的饮食模式, 以全麦谷物、蔬菜水果、鱼类、橄榄油为主, 被认为具有对抗炎症的功能。研究显示地中海饮食者呈现较低的AD风险, 一项研究针对56名认知正常参与者和31名MCI患者进行地中海饮食干预, 为期4周, 发现相比于传统西式饮食, 坚持地中海饮食的参与者脑部A β_{40} 表达水平和炎症水平降低, 地中海饮食干预与认知功能障碍呈负相关^[129]。最近一项研究针对604名有AD家族史但未患AD的参与者, 开展地中海饮食与正常饮食对照试验, 结果显示, 长期进行地中海饮食的参与者在认知测试表现出更高的认知水平, 但该研究未测定参与者的全身炎症和神经炎症水平, 提示地中海饮食可能在预防人群发病中具有一定的作用, 可能通过肠-脑轴发挥治疗效果, 其确切作用机制尚不可知^[130]。上述研究结果表明, 健康的饮食模式能降低体内全身炎症和炎症因子的水平, 从而降低患AD风险。

综上所述, 在动物实验中通过口服益生元制剂展示出良好疗效, 益生元中的低聚半乳糖通过脑-肠轴, 降低炎症因子IL-6、IL-1 β 水平, 缓解神经炎症。GV-971等低聚糖药物通过调节肠道菌群失衡、重塑机体免疫稳态, 进而降低脑内神经炎症, 可能达到阻止AD病程进展的目的, 但其在临床研究中治疗效果仍存争议。先前的III期临床试验中, GV-971显示出良好的安全性和耐受性, 同时具有对抗神经炎症的效果, 但由于临床试验入组率低、没有达到预设的疗效指标等种种原因, 其国际多中心III期临床试验提前终止, 也凸显出GV-971治疗的局限性。此外, 目前尚不清楚GV-971在AD治疗中的作用靶点, 也成为阻碍药物的进一步研发和优化的问题。FMT是一种新兴的治疗方法, 在动物实验中显示出巨大治疗潜力, 目前相关临床研究仍处探索阶段, 如何将现有的动物实验结果转换为临床应用仍有挑战。广谱抗生素治疗通过改善神经胶质细胞发挥一定治疗效果, 但由于存在个体差异性和耐药性, 限制了其临床应用的价值和进一步发展。长期的健康饮食与低炎症水平、低AD患病率之间存在联系, 但其是否存在确切治疗效果仍需进一步临床验证。

Table2 Effects of gut microbiome on neuroinflammation in mouse models of Alzheimer’s disease

表2 肠道菌群干预对AD模型小鼠神经炎症的作用机制

小鼠品系	月龄	干预方式	肠道菌群改变	神经炎症改变	参考文献
APP/PS1 ¹⁾	6	口服强饲法给予半乳糖	乳酸杆菌的相对丰度增加	神经胶质细胞活化水平降低, 促炎细胞因子IL-1β、IL-6水平下降	[112]
5×FAD ²⁾	6	口服甘露聚糖	乳酸杆菌相对丰度升高, 而幽门螺旋杆菌相对丰度降低	海马体和杏仁核中小胶质细胞活化水平降低, 炎症因子TNF-α和IL-6水平降低	[113]
APP/PS1	2~3	口服卡那霉素、庆大霉素、黏菌素、甲硝唑、万古霉素组成的广谱抗生素	厌氧支原体属、普雷沃氏菌属、内脂气味杆菌属相对丰度降低	星形胶质细胞数量减少和活化程度降低, 补体C3成分减少	[117]
APP/PS1	1~2	口服卡那霉素、庆大霉素、黏菌素、甲硝唑、万古霉素组成的广谱抗生素	雄性小鼠阿克曼菌属、别样棒菌属相对丰度降低, 雌性小鼠则为上升	小胶质细胞从M1促炎型向M0静息表型转变	[118]
APP/PS1	6	非转基因野生型小鼠粪便菌群移植	阿克曼菌属、脱硫弧菌属相对丰度降低, 拟杆菌门相对丰度增加	神经炎症相关COX-2和CD11b的表达水平降低	[120]
Sprague Dawley ³⁾	/	SpragueDawley大鼠粪便菌群移植	/	IL-1β、IL-18表达水平显著下降, NLRP3和TLR4表达水平下调	[121]
APP/PS1	9	非转基因野生型小鼠粪便菌群移植	假单胞菌属相对丰度降低	减少神经胶质细胞增殖和活化	[122]

“/”表示无数据; ¹⁾ APP/PS1: APPswc/PS1dE9双转基因小鼠; ²⁾ 5×FAD: APPSwFILon, PSEN1*M146L*L286V转基因小鼠背景为C57BL6; ³⁾ 长期口服氯化锰 (manganese chloride) 诱导Sprague Dawley大鼠为AD模型大鼠。

6 物理干预治疗改善AD神经炎症的作用机制

目前AD临床药物治疗效果十分有限, 物理干预作为非药物治疗方式是一种具有代表性的治疗策略。物理干预在AD治疗中引起广泛关注和研究兴趣, 也成为近年来国内外AD治疗研究探索的热点。研究显示, 科学合理的运动可以延缓AD患者认知退化, 改善日常生活质量和认知功能, 缓解精神症状^[131]。其中运动干预和脑电刺激在改善神经炎症和认知水平方面具有治疗效果。

6.1 运动干预治疗

体育运动锻炼被认为是一种改善精神状况和认知功能的有效手段。最新研究表明, 运动能够维持脑部健康和提升认知水平, 提示运动在保持个体认知功能中的重要作用^[132], 其中跑步运动是临床前实验中最常用的干预手段^[133]。运动干预可减少炎症相关细胞因子释放以及增加抗炎细胞因子释放。在一项动物实验研究中, 对2月龄Aβ诱导的AD模型小鼠进行跑步机跑步运动干预, 持续1个月, 结果显示, 运动干预后小鼠海马组织中促炎因子IL-1β、TNF-α显著降低, 抗炎细胞因子IL-4、IL-10显著增加, 并改善了AD模型小鼠的记忆障

碍^[134]。对3×Tg模型小鼠进行抗阻力运动训练, 为期4周, 发现抗阻力运动训练的小鼠脑中神经胶质细胞活化程度和炎症相关细胞因子TNF-α、IL-1β表达水平明显降低, 抗炎细胞因子IL-10表达水平上升, 并改善3×Tg模型小鼠认知缺陷。此外, 发现抗阻力运动导致信号转导蛋白p-JNK表达水平显著下降, 提示运动干预可能通过抑制炎症反应的JNK通路, 产生神经保护作用^[135]。另一项研究发现运动干预还可重塑小胶质细胞形态, 10月龄APP/PS1模型小鼠经过3个月自愿跑轮运动干预, 发现运动干预后与神经炎症相关的细胞因子CD68表达水平降低, 小胶质细胞呈多分支的低激活状态, 脑中Aβ斑块沉积减少, 同时预防了APP/PS1模型小鼠认知能力下降, 表明运动干预可通过抑制神经炎症防治AD^[136]。

在AD临床研究中, 开展运动治疗广泛且多样, 如有氧运动、力量训练、太极拳等, 其中有氧训练最常用。一项临床研究对90名平均年龄为65岁的AD患者进行为期3个月的自行车运动干预, 发现运动干预后AD患者机体血清中炎症细胞因子IL-1β、TNF-α以及IL-6表达水平显著下降, AD患者平均简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 评分增加, ADAS-Cog和神

经精神量表问卷 (neuropsychiatric inventory-questionnaire, NPI-Q) 评分下降, 提示运动可能有助于减轻神经炎症和改善认知功能^[137]。另一项随机对照临床试验在 80 名 65 岁以上 AD 患者中开展, 发现为期 3 个月的自行车有氧运动训练治疗减轻了 AD 患者机体内炎症反应并改善认知水平^[138]。一项非随机临床研究对 15 名 AD 患者进行体能训练, 2 次/周, 为期 6 周, 发现体能训练干预后患者抗炎细胞因子 IL-4 表达水平显著提高, 记忆能力相比于干预前明显提高, 表明运动干预可以提高抗神经炎症能力, 阻止 AD 进展^[139]。先前的一项研究将 100 名 AD 患者随机分为对照组和进行跑步等有氧运动训练的有氧运动锻炼组, 运动组进行 16 周中高强度有氧训练, 3 次/周, 结果显示运动组 AD 患者血浆中的炎症因子水平并未产生明显变化^[140]。上述研究提示, 运动干预对 AD 神经炎症的影响仍需进一步研究。太极拳作为一种传统非物质文化遗产, 在中国有很广泛的受众。有趣的是, 最近一项临床研究结果显示, 66 例患老年遗忘性 MCI 的老年人参与太极拳训练, 每周 3 次, 持续 6 个月, 发现太极拳对机体内炎症细胞因子 TNF- α 、IL-10 水平无显著性改变, 但对患者认知能力 (尤其记忆和执行功能) 有改善作用, 提示太极拳可能对早期 AD 的预防产生有益的影响^[141]。同样的, 另一项杯子运动堆叠临床试验中也显示了类似的结果, 运动干预增加 BDNF 表达, 增强神经可塑性, 改善了 MCI 患者和轻度 AD 患者的神经认知功能, 但炎症细胞因子没有显著性差异, 提示杯子运动堆叠可能仅通过 BDNF 改善大脑的可塑性^[142]。

6.2 脑电刺激治疗

脑电刺激包括侵入性脑刺激和非侵入性脑刺激两种, 其中以非侵入性脑刺激为主, 包括重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)、单脉冲经颅磁刺激 (single-pulse TMS, sTMS)、经颅脑交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS)、非侵入性迷走神经刺激^[143]。先前多项研究表明, 脑电刺激能改善 AD 临床症状^[144-145], 其中研究和应用最为广泛的是 rTMS 和 tDCS。经颅磁刺激分为 rTMS 和 sTMS, rTMS 因其能够在刺激后产生相当持续的调节作用, 而广泛用于神经系统疾病的治疗。rTMS 装置主要由包裹于塑料中的高强度线圈组成, 通过将线圈放置于患者头皮上方, 产生变化

的磁场脉冲作用于目标大脑区域产生电刺激, 诱导神经细胞发生电位活动的改变从而发挥治疗效果^[146]。6~8 月龄的 3×Tg AD 小鼠进行 25 Hz rTMS 治疗, 为期 21 d, 发现 25 Hz rTMS 治疗通过 PI3K/Akt/GLT-1 途径降低了 A β 水平, 减轻了神经炎症反应和氧化应激, 增强突触功能, 改善 3×Tg AD 小鼠认知功能, 而用 PI3K 特异性抑制剂 LY294002 干预后, rTMS 无治疗效果^[147], 提示 25 Hz rTMS 能减轻 3×Tg AD 小鼠神经炎症发生, 具有多靶点治疗作用。间歇性爆发磁刺激 (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 是一种新兴高效的 rTMS 形式, 6 月龄 APP/PS1 小鼠进行 50 Hz iTBS 治疗, 为期 30 d, 2 个月后进行检测评估, 发现 iTBS 治疗组小鼠的海马体和新皮质中 A β 斑块生成和沉积减少, 神经胶质细胞活化水平和炎症因子水平降低, 提示 iTBS 治疗或许能长期降低 A β 水平同时减少神经炎症的发生^[148]。另一项研究通过应用 50 Hz iTBS 对三甲基锡诱导的 2 月龄认知障碍和神经炎症模型大鼠进行干预, 发现 iTBS 干预通过 PI3K/Akt/mTOR 途径减少三甲基锡诱导的攻击性行为 and 焦虑症状, 改善认知障碍, 减少了神经炎症和神经元死亡^[149]。上述结果表明, iTBS 是一种潜在治疗 AD 的非侵入性干预形式。经颅磁声刺激 (transcranial magneto-acoustic stimulation, TMAS) 是一种将经颅磁刺激和经颅超声刺激结合起来的新型无创电刺激系统, 与传统 TMS 相比, TMAS 利用超声的高聚焦特性具有更高的空间分辨率, 其具有广阔前景和研究价值。Piezo1 是一种对机械力敏感的阳离子通道, 先前的研究结果显示 Piezo1 具有改善小胶质细胞吞噬作用的功能^[150]。一项研究利用 1 kHz TMAS 干预 5×FAD 小鼠, 为期 4 周, 发现通过 1 kHz TMAS 干预通过通道蛋白 Piezo1 调节脑中小胶质细胞的吞噬能力, 促进小胶质细胞向 M2 抗炎表型分化, 降低神经胶质细胞相关的慢性神经炎症, 并缓解了 5×FAD 小鼠的认知障碍, 然而使用 Piezo1 拮抗剂 GsMTx-4 干预后, 其有益效果受到抑制, 提示 Piezo1 是 1kHz TMAS 改善神经炎症治疗 AD 的靶点之一^[151]。

tDCS 是一种利用直流电刺激大脑特定部位, 产生促进或抑制效果的非侵入性脑电刺激。目前关于 tDCS 改善神经炎症治疗 AD 的研究开展较少, 但现有研究结果表明 tDCS 对改善 AD 患者认知水平有帮助^[152], 提示 tDCS 可作为一种 AD 的潜在治疗手段。tACS 是另一种经颅电刺激方式, 关于

tACS 缓解神经炎症治疗 AD 方面的数据也很少, 一项临床病例研究发现 4 名轻中度 AD 患者经 40 Hz tACS 治疗后 Tau 蛋白沉积减少, PET-CT 影像学结果显示, 其中的 1 名参与者脑部小胶质细胞活化程度显著减少, 但其余 3 名参与者未表现出显著差异^[153], 目前对于 tACS 能否抑制小胶质细胞活化仍不可知。

综上所述, 跑步运动干预可以降低炎症因子水平、重塑小胶质细胞形态, 抗阻力训练干预可以通过抑制 JNK 炎症反应通路, 抑制神经胶质细胞活化, 自行车训练也能在一定程度上改善神经炎症水平。不同运动干预疗法均能通过降低炎症因子水平、重塑神经胶质细胞形态等形式, 达到抑制神经炎症、改善认知功能的目的, 然而对运动干预的类型、强度、持续时间等尚无定论。脑电刺激干预改善神经炎症方面的研究主要以 rTMS 干预为主, 研究结果显示, rTMS、iTBS、TMAS 等多种形式均能发挥抗炎作用, 减轻神经炎症, 但存在治疗的脑区范围、深度等局限性, 其疗效效果仍有局限, 且目前在临床应用方面仍处探索阶段。关于 tDCS 和 tACS 的临床试验数据较少, 其能否通过改善神经炎症治疗 AD 仍存在争议。

7 展 望

2023 年中国国家统计局数据显示, 目前中国 AD 患者约 983 万, AD 患者的诊疗和护理给家庭和社会带来沉重的经济负担。随着人口老龄化的加剧, AD 将成为一个严重影响公众健康和社会可持续发展的重大问题。目前尚未出现有效方法治疗 AD, 现有的临床治疗药物仅能控制部分症状, 仍无法逆转疾病进程, 疗效甚微。最近几年靶向 A β 的单抗生物制剂治疗效果尚存争议。目前迫切需要一种有效的 AD 治疗手段来改变现状。神经炎症具有双重作用, 在 AD 早期能维护机体内环境稳定, 然而晚期阶段神经胶质细胞处于失代偿状态, 会进一步加剧 AD 病理发展和认知障碍。虽然目前尚未明确 AD 的发病原因和发病机制, 但是研究表明, 神经炎症可能是 AD 的早期事件, 直接参与 AD 的发生发展。神经胶质细胞在神经炎症反应中发挥关键作用。在疾病早期, 活化的神经胶质细胞通过分泌促炎因子, 诱导病理性 A β 和 Tau 蛋白产生, 促进细胞外 A β 斑块和细胞内 NFTs 形成。同时, A β

斑块和 NFTs 沉积又能加速神经炎症发展, 形成恶性循环, 加剧疾病进展。通过调节神经胶质细胞功能, 可改善神经炎症, 也许能预防 AD 或延缓 AD 的进程。神经炎症作为 AD 发病机制的关键因素, 伴随 AD 发生发展的整个进程, 通过改善神经炎症可以打破神经炎症、A β 斑块沉积、Tau 缠结之间的恶性循环, 为进一步改善 AD 病理和认知功能提供治疗基础。目前研究发现多种干预手段可改善神经炎症延缓 AD 发展, 包括抗炎药物治疗、干细胞及其分泌物治疗、TREM2 基因治疗、肠道菌群治疗、物理干预等手段 (图 2), 通过调节神经胶质细胞表型、调控神经胶质细胞活化和增殖能力、降低炎症相关细胞因子水平、促进抗炎细胞因子释放等途径降低机体内神经炎症水平, 改善神经炎症, 达到治疗 AD 的目标。在诸多治疗方法中, 药物治疗中中草药治疗和生物工程纳米制剂是一个有前景的干预方法, MSCs 及其分泌物治疗表现出显著的治疗效果, 但其临床试验中尚处于探索阶段, 以调节 TREM2 基因表达为主的基因治疗, 通过基因编辑技术和靶向 TREM2 蛋白的单抗来调节 TREM2 表达水平, 可调节小胶质细胞功能, 肠道菌群治疗是一个新兴治疗疾病的领域, 应用益生元制剂、FMT 等重构肠道菌群组成, 通过机体内在脑-肠轴调控脑内神经炎症, 发挥治疗效果, 运动干预作为一种相对安全且应用广泛的非药物干预形式, 其能降低神经炎症水平, 脑电刺激可以减轻脑内神经炎症, 但对于其确切治疗效果仍待探索。总之, 必须意识到神经炎症不是诱发 AD 的主要病因, 神经炎症、淀粉样斑块和 Tau 蛋白三者形成闭环式正反馈共同决定了认知退化。通过改善神经炎症, 可打破神经炎症诱发的 A β 斑块沉积、Tau 蛋白病理学等恶性循环途径, 但在临床试验中发现单一针对神经炎症的药物并不能治疗 AD。因此, 提倡一种多靶点、多机制的综合性、整体性的治疗方法。采取多靶点策略 (单一药物多靶点、多种药物联合治疗或药物联合物理干预融合治疗) 将是未来 AD 治疗的重要方向, 多靶点治疗模式极有可能给复杂病因的 AD 带来实质性的治疗突破。神经炎症在 AD 整个病理进程中的作用不容小觑, 将神经炎症理论纳入多靶点综合疗法也许能改变未来 AD 的治疗模式, 并最终成为未来预防和治疗 AD 的重要组成部分。

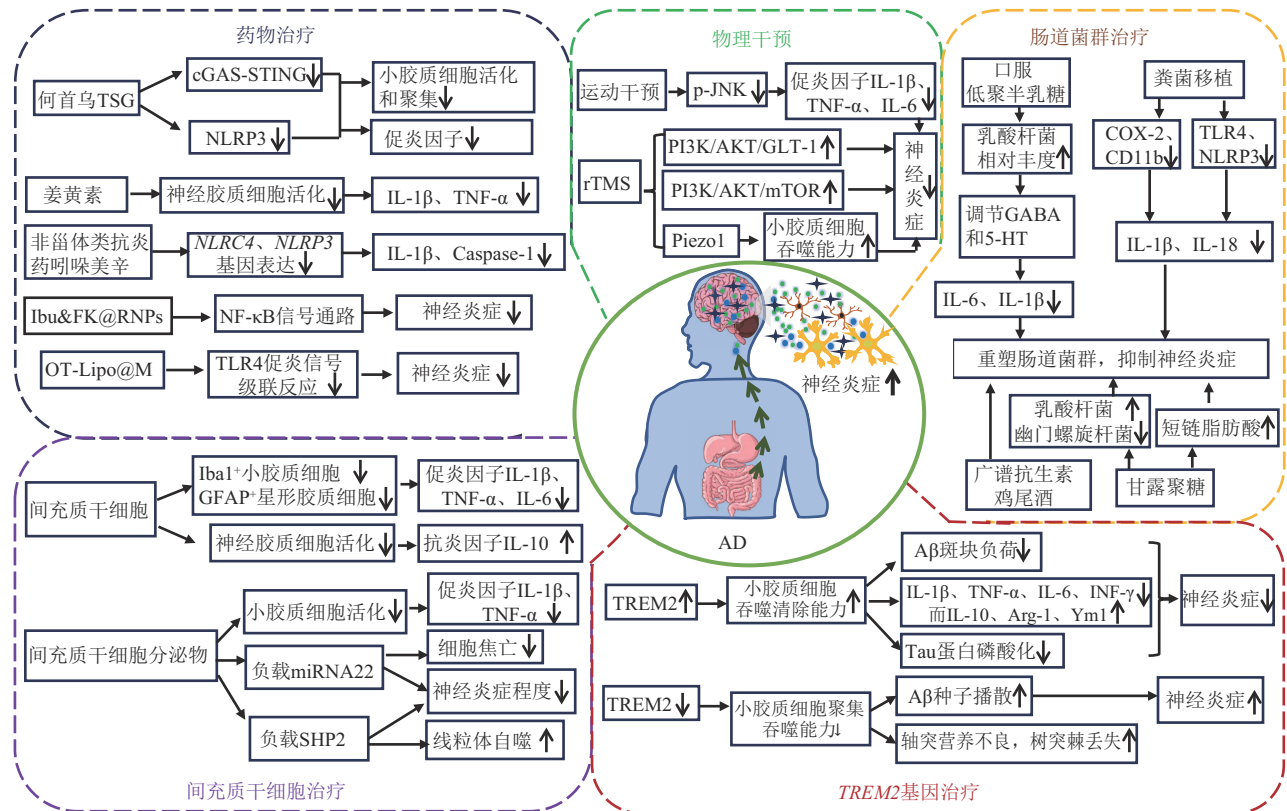


Fig. 2 The mechanism of multiple interventions to alleviate neuroinflammation in the treatment of Alzheimer's disease

图2 多种干预手段改善神经炎症治疗阿尔茨海默病的作用机制

参 考 文 献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10284): 1577-1590
- [2] Long J M, Holtzman D M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 2019, **179**(2): 312-339
- [3] Jack C R, Bennett D A, Blennow K, *et al.* NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, **14**(4): 535-562
- [4] GBD 2019 dementia forecasting collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, 2022, **7**(2): e105-e125
- [5] Hardy J A, Higgins G A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992, **256**(5054): 184-185
- [6] Arnsten A F T, Datta D, Del Tredici K, *et al.* Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(1): 115-124
- [7] Wareham L K, Liddelow S A, Temple S, *et al.* Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegener*, 2022, **17**(1): 23
- [8] Selkoe D J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002, **298**(5594): 789-791
- [9] Knopman D S, Amieva H, Petersen R C, *et al.* Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, **7**(1): 33
- [10] Zhang Y, Chen H, Li R, *et al.* Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 248
- [11] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?. *Nat Rev Neurol*, 2021, **17**(3): 157-172
- [12] Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 206
- [13] Cai Y, Liu J, Wang B, *et al.* Microglia in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease and related therapeutic targets. *Front Immunol*, 2022, **13**: 856376
- [14] Hanzel C E, Pichet-Binette A, Pimentel L S B, *et al.* Neuronal driven pre-plaque inflammation in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, **35**(10): 2249-2262
- [15] Dhapola R, Hota S S, Sarma P, *et al.* Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, 2021, **29**(6): 1669-1681
- [16] Kettenmann H, Hanisch U K, Noda M, *et al.* Physiology of microglia. *Physiol Rev*, 2011, **91**(2): 461-553

- [17] Xue F, Du H. TREM2 mediates microglial anti-inflammatory activations in Alzheimer's disease: lessons learned from transcriptomics. *Cells*, 2021, **10**(2): 321
- [18] Wang C, Fan L, Khawaja R R, *et al.* Microglial NF- κ B drives tau spreading and toxicity in a mouse model of tauopathy. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 1969
- [19] Pascoal T A, Benedet A L, Ashton N J, *et al.* Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages. *Nat Med*, 2021, **27**(9): 1592-1599
- [20] Kigerl K A, Gensel J C, Ankeny D P, *et al.* Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci*, 2009, **29**(43): 13435-13444
- [21] Kunkle B W, Grenier-Boley B, Sims R, *et al.* Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet*, 2019, **51**(3): 414-430
- [22] Arranz A M, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(4): 406-414
- [23] Liddelow S A, Guttenplan K A, Clarke L E, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, **541**(7638): 481-487
- [24] Lee H G, Wheeler M A, Quintana F J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(5): 339-358
- [25] Oberstein T J, Spitzer P, Klafki H W, *et al.* Astrocytes and microglia but not neurons preferentially generate N-terminally truncated A β peptides. *Neurobiol Dis*, 2015, **73**: 24-35
- [26] Wang P, Ye Y. Filamentous recombinant human Tau activates primary astrocytes *via* an integrin receptor complex. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 95
- [27] Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation*, 2023, **20**(1): 165
- [28] Yu T W, Lane H Y, Lin C H. Novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease: an updated review. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(15): 8208
- [29] Dhillon S. Aducanumab: first approval. *Drugs*, 2021, **81**(12): 1437-1443
- [30] Hoy S M. Lecanemab: first approval. *Drugs*, 2023, **83**(4): 359-365
- [31] Lancet T. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. *Lancet*, 2022, **400**(10367): 1899
- [32] Walsh S, Merrick R, Milne R, *et al.* Aducanumab for Alzheimer's disease?. *BMJ*, 2021, **374**: n1682
- [33] Chen S Y, Gao Y, Sun J Y, *et al.* Traditional Chinese medicine: role in reducing β -amyloid, apoptosis, autophagy, neuroinflammation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 497
- [34] Moreira J, Machado M, Dias-Teixeira M, *et al.* The neuroprotective effect of traditional Chinese medicinal plants—a critical review. *Acta Pharm Sin B*, 2023, **13**(8): 3208-3237
- [35] Jiao C, Gao F, Ou L, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glycoside (TSG) antagonizes A β -induced hippocampal neuron injury by suppressing mitochondrial dysfunction *via* Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Biomed Pharmacother*, 2017, **96**: 222-228
- [36] Gao D, Hao J P, Li B Y, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease *via* cGAS-STING. *Eur J Pharmacol*, 2023, **953**: 175809
- [37] Miao B B, Gao D, Hao J P, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glucoside alters neurogenesis and neuroinflammation to ameliorate radiation-associated cognitive disability *via* AMPK/Tet2. *Int Immunopharmacol*, 2022, **110**: 108928
- [38] Gao Y, Li J, Wu Q, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates Alzheimer's disease in APP/PS1 mice *via* glutathione peroxidase related ferroptosis. *Int Immunopharmacol*, 2021, **99**: 108002
- [39] De Lorenzi E, Franceschini D, Contardi C, *et al.* Modulation of amyloid β -induced microglia activation and neuronal cell death by curcumin and analogues. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(8): 4381
- [40] Savall A S P, de Mello J D, Fidelis E M, *et al.* Nanoencapsulated curcumin: enhanced efficacy in reversing memory loss in an Alzheimer disease model. *Brain Sci*, 2024, **14**(2): 130
- [41] Liu C, Zhao Y, Zhao W J. Positive effect of 6-gingerol on functional plasticity of microglia in a rat model of LPS-induced depression. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2024, **19**(1): 20
- [42] Liu M, Peng Y, Che Y, *et al.* MiR-146b-5p/TRAF6 axis is essential for *Ginkgo biloba L.* extract GBE to attenuate LPS-induced neuroinflammation. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 978587
- [43] Shin S J, Nam Y, Park Y H, *et al.* Therapeutic effects of non-saponin fraction with rich polysaccharide from Korean red ginseng on aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 2021, **164**: 233-248
- [44] Stuve O, Weideman R A, McMahan D M, *et al.* Diclofenac reduces the risk of Alzheimer's disease: a pilot analysis of NSAIDs in two US veteran populations. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, **13**: 1756286420935676
- [45] Zhang C, Wang Y, Wang D, *et al.* NSAID exposure and risk of Alzheimer's disease: an updated meta-analysis from cohort studies. *Front Aging Neurosci*, 2018, **10**: 83
- [46] Vlad S C, Miller D R, Kowall N W, *et al.* Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*, 2008, **70**(19): 1672-1677
- [47] Karkhah A, Saadi M, Pourabdolhossein F, *et al.* Indomethacin attenuates neuroinflammation and memory impairment in an STZ-induced model of Alzheimer's like disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, **43**(6): 758-766
- [48] Salmani H, Hosseini M, Baghchehgi Y, *et al.* The brain consequences of systemic inflammation were not fully alleviated by ibuprofen treatment in mice. *Pharmacol Rep*, 2021, **73**(1): 130-142
- [49] He X, Wang X, Yang L, *et al.* Intelligent lesion blood-brain barrier

- targeting nano-missiles for Alzheimer's disease treatment by anti-neuroinflammation and neuroprotection. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(4): 1987-1999
- [50] Lee D, Ryoo J E, Hong S, *et al.* Carprofen alleviates Alzheimer-like phenotypes of 5XFAD transgenic mice by targeting the pathological hallmarks induced by amyloid- β aggregation. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 10889
- [51] Mhillaj E, Morgese M G, Tucci P, *et al.* Celecoxib prevents cognitive impairment and neuroinflammation in soluble amyloid β -treated rats. *Neuroscience*, 2018, **372**: 58-73
- [52] Ryan J, Storey E, Murray A M, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. *Neurology*, 2020, **95**(3): e320-e331
- [53] Meyer P F, Tremblay-Mercier J, Leoutsakos J, *et al.* INTREPAD: a randomized trial of naproxen to slow progress of presymptomatic Alzheimer disease. *Neurology*, 2019, **92**(18): e2070-e2080
- [54] Aisen P S, Schafer K A, Grundman M, *et al.* Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, **289**(21): 2819-2826
- [55] Cheng M, Ye C, Tian C, *et al.* Engineered macrophage-biomimetic versatile nanoantidotes for inflammation-targeted therapy against Alzheimer's disease by neurotoxin neutralization and immune recognition suppression. *Bioact Mater*, 2023, **26**: 337-352
- [56] Ye C, Cheng M, Ma L, *et al.* Oxytocin nanogels inhibit innate inflammatory response for early intervention in Alzheimer's disease. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(19): 21822-21835
- [57] Nopparat C, Boontor A, Kutpruek S, *et al.* The role of melatonin in amyloid beta-induced inflammation mediated by inflammasome signaling in neuronal cell lines. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 17841
- [58] Chen L, Xiong L, Yao L, *et al.* Attenuation of Alzheimer's brain pathology in 5XFAD mice by PTH(1-34), a peptide of parathyroid hormone. *Alzheimers Res Ther*, 2023, **15**(1): 53
- [59] Jeyaraman M, Rajendran R L, Muthu S, *et al.* An update on stem cell and stem cell-derived extracellular vesicle-based therapy in the management of Alzheimer's disease. *Heliyon*, 2023, **9**(7): e17808
- [60] de Jesus Gonçalves R G, Vasques J F, da Silva-Junior A J, *et al.* Mesenchymal stem cell- and extracellular vesicle-based therapies for Alzheimer's disease: progress, advantages, and challenges. *Neural Regen Res*, 2023, **18**(8): 1645-1651
- [61] Hu J, Wang X. Alzheimer's disease: from pathogenesis to mesenchymal stem cell therapy - bridging the missing link. *Front Cell Neurosci*, 2021, **15**: 811852
- [62] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006, **8**(4): 315-317
- [63] Zavatti M, Gatti M, Beretti F, *et al.* Exosomes derived from human amniotic fluid mesenchymal stem cells preserve microglia and neuron cells from A β . *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(9): 4967
- [64] Neves A F, Camargo C, Premer C, *et al.* Intravenous administration of mesenchymal stem cells reduces Tau phosphorylation and inflammation in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 2021, **341**: 113706
- [65] Gaber A, Elbakry A M, Aljarari R M, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and γ -secretase inhibitor treatments suppress amyloid- β 25-35-induced cognitive impairment in rat dams and cortical degeneration in offspring. *Stem Cells Int*, 2023, **2023**: 2690949
- [66] Venugopal C, Shobha K, Rai K S, *et al.* Neurogenic and cognitive enhancing effects of human dental pulp stem cells and its secretome in animal model of hippocampal neurodegeneration. *Brain Res Bull*, 2022, **180**: 46-58
- [67] Nabil M, Kassem D H, Ali A A, *et al.* Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate cognitive impairment in Alzheimer's disease rat model: emerging role of SIRT1. *Biofactors*, 2023, **49**(6): 1121-1142
- [68] You M J, Bang M, Park H S, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate schizophrenia-relevant behaviors in amphetamine-sensitized mice by inhibiting neuroinflammation. *Transl Psychiatry*, 2020, **10**(1): 123
- [69] Brody M, Agronin M, Herskowitz B J, *et al.* Results and insights from a phase I clinical trial of Lomecel-B for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2023, **19**(1): 261-273
- [70] Kim H J, Cho K R, Jang H, *et al.* Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase I clinical trial. *Alzheimers Res Ther*, 2021, **13**(1): 154
- [71] Qazi T H, Mooney D J, Duda G N, *et al.* Biomaterials that promote cell-cell interactions enhance the paracrine function of MSCs. *Biomaterials*, 2017, **140**: 103-114
- [72] Hu C, Li L. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Mol Med*, 2018, **22**(3): 1428-1442
- [73] Zhang K, Du X, Gao Y, *et al.* Mesenchymal stem cells for treating Alzheimer's disease: cell therapy and chemical reagent pretreatment. *J Alzheimers Dis*, 2023, **93**(3): 863-878
- [74] Liu S, Fan M, Xu J X, *et al.* Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 35
- [75] Garcia-Contreras M, Thakor A S. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles modulate lipopolysaccharide activated human microglia. *Cell Death Discov*, 2021, **7**(1): 98
- [76] Ding M, Shen Y, Wang P, *et al.* Exosomes isolated from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and reduce amyloid-beta deposition by modulating microglial activation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2018, **43**(11): 2165-2177
- [77] Losurdo M, Pedrazzoli M, D'Agostino C, *et al.* Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exerts

- immunomodulatory and neuroprotective effects in a 3xTg model of Alzheimer's disease. *Stem Cells Transl Med*, 2020, **9**(9): 1068-1084
- [78] Markoutsas E, Mayilsamy K, Gulick D, *et al.* Extracellular vesicles derived from inflammatory-educated stem cells reverse brain inflammation-implication of miRNAs. *Mol Ther*, 2022, **30**(2): 816-830
- [79] Xu F, Wu Y, Yang Q, *et al.* Engineered extracellular vesicles with SHP2 high expression promote mitophagy for Alzheimer's disease treatment. *Adv Mater*, 2022, **34**(49): e2207107
- [80] Zhai L, Shen H, Sheng Y, *et al.* ADMSC Exo-MicroRNA-22 improve neurological function and neuroinflammation in mice with Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(15): 7513-7523
- [81] Tanzi R E, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, 2005, **120**(4): 545-555
- [82] Bertram L, Lill C M, Tanzi R E. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, 2010, **68**(2): 270-281
- [83] Jansen I E, Savage J E, Watanabe K, *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet*, 2019, **51**(3): 404-413
- [84] Andrews S J, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2020, **19**(4): 326-335
- [85] Qin Q, Teng Z, Liu C, *et al.* TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, 2021, **195**: 111438
- [86] Kober D L, Stuchell-Brereton M D, Kluender C E, *et al.* Functional insights from biophysical study of TREM2 interactions with apoE and A β (1-42). *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(3): 475-488
- [87] Song W M, Joshita S, Zhou Y, *et al.* Humanized TREM2 mice reveal microglia-intrinsic and-extrinsic effects of R47H polymorphism. *J Exp Med*, 2018, **215**(3): 745-760
- [88] Ruganzu J B, Zheng Q, Wu X, *et al.* TREM2 overexpression rescues cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice by reducing neuroinflammation *via* the JAK/STAT/SOCS signaling pathway. *Exp Neurol*, 2021, **336**: 113506
- [89] Daniel Lee C Y, Daggett A, Gu X, *et al.* Elevated TREM2 gene dosage reprograms microglia responsivity and ameliorates pathological phenotypes in Alzheimer's disease models. *Neuron*, 2018, **97**(5): 1032-1048.e5
- [90] Meilandt W J, Ngu H, Gogineni A, *et al.* Trem2 deletion reduces late-stage amyloid plaque accumulation, elevates the A β 42: A β 40 ratio, and exacerbates axonal dystrophy and dendritic spine loss in the PS2APP Alzheimer's mouse model. *J Neurosci*, 2020, **40**(9): 1956-1974
- [91] Parhizkar S, Arzberger T, Brendel M, *et al.* Loss of TREM2 function increases amyloid seeding but reduces plaque-associated ApoE. *Nat Neurosci*, 2019, **22**(2): 191-204
- [92] Lichtenthaler S F, Lemberg M K, Flührer R. Proteolytic ectodomain shedding of membrane proteins in mammals: hardware, concepts, and recent developments. *EMBO J*, 2018, **37**(15): e99456
- [93] Yang J, Fu Z, Zhang X, *et al.* TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2020, **17**(1): 204
- [94] Knapskog A B, Henjum K, Idland A V, *et al.* Cerebrospinal fluid sTREM2 in Alzheimer's disease: comparisons between clinical presentation and AT classification. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 15886
- [95] Henjum K, Quist-Paulsen E, Zetterberg H, *et al.* CSF sTREM2 in delirium-relation to Alzheimer's disease CSF biomarkers A β 42, t-tau and p-tau. *J Neuroinflammation*, 2018, **15**(1): 304
- [96] Zhong L, Xu Y, Zhuo R, *et al.* Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1365
- [97] Qiao W, Chen Y, Zhong J, *et al.* Trem2 H157Y increases soluble TREM2 production and reduces amyloid pathology. *Mol Neurodegener*, 2023, **18**(1): 8
- [98] Fassler M, Rappaport M S, Cuño C B, *et al.* Engagement of TREM2 by a novel monoclonal antibody induces activation of microglia and improves cognitive function in Alzheimer's disease models. *J Neuroinflammation*, 2021, **18**(1): 19
- [99] Fassler M, Benaim C, George J. TREM2 agonism with a monoclonal antibody attenuates tau pathology and neurodegeneration. *Cells*, 2023, **12**(11): 1549
- [100] Ellwanger D C, Wang S, Brioschi S, *et al.* Prior activation state shapes the microglia response to antihuman TREM2 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(3): e2017742118
- [101] Schlepckow K, Monroe K M, Kleinberger G, *et al.* Enhancing protective microglial activities with a dual function TREM2 antibody to the stalk region. *EMBO Mol Med*, 2020, **12**(4): e11227
- [102] Wang S, Mustafa M, Yuede C M, *et al.* Anti-human TREM2 induces microglia proliferation and reduces pathology in an Alzheimer's disease model. *J Exp Med*, 2020, **217**(9): e20200785
- [103] van Lengerich B, Zhan L, Xia D, *et al.* A TREM2-activating antibody with a blood-brain barrier transport vehicle enhances microglial metabolism in Alzheimer's disease models. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(3): 416-429
- [104] Brookhouser N, Raman S, Frisch C, *et al.* APOE2 mitigates disease-related phenotypes in an isogenic hiPSC-based model of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(10): 5715-5732
- [105] Jackson R J, Keiser M S, Meltzer J C, *et al.* APOE2 gene therapy reduces amyloid deposition and improves markers of neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Mol Ther*, 2024, **32**(5): 1373-1386
- [106] Ortega A, Chernicki B, Ou G, *et al.* From lab bench to hope: emerging gene therapies in clinical trials for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2024. DOI: 10.1007/s12035-024-04285-3
- [107] Adhikari A, Chauhan K, Adhikari M, *et al.* Colony Stimulating Factor-1 Receptor: an emerging target for neuroinflammation PET imaging and AD therapy. *Bioorg Med Chem*, 2024, **100**: 117628

- [108] Morais L H, Schreiber H L 4th, Mazmanian S K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, 2021, **19**(4): 241-255
- [109] Vogt N M, Kerby R L, Dill-McFarland K A, *et al*. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 13537
- [110] Li B, He Y, Ma J, *et al*. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement*, 2019, **15**(10): 1357-1366
- [111] Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*, 2016, **59**(10): 1006-1023
- [112] Zhang S, Lv S, Li Y, *et al*. Prebiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and ameliorate cognitive impairment in APP/PS1 mice. *Eur J Nutr*, 2023, **62**(7): 2991-3007
- [113] Liu Q, Xi Y, Wang Q, *et al*. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model *via* regulating the gut microbiota-brain axis. *Brain Behav Immun*, 2021, **95**: 330-343
- [114] Syed Y Y. Sodium oligomannate: first approval. *Drugs*, 2020, **80**(4): 441-444
- [115] Xiao S, Chan P, Wang T, *et al*. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*, 2021, **13**(1): 62
- [116] Yeo-Teh N S L, Tang B L. A review of scientific ethics issues associated with the recently approved drugs for Alzheimer's disease. *Sci Eng Ethics*, 2023, **29**(1): 2
- [117] Chandra S, Di Meco A, Dodiya H B, *et al*. The gut microbiome regulates astrocyte reaction to A β amyloidosis through microglial dependent and independent mechanisms. *Mol Neurodegener*, 2023, **18**(1): 45
- [118] Dodiya H B, Kuntz T, Shaik S M, *et al*. Sex-specific effects of microbiome perturbations on cerebral A β amyloidosis and microglia phenotypes. *J Exp Med*, 2019, **216**(7): 1542-1560
- [119] Juul F E, Garborg K, Bretthauer M, *et al*. Fecal microbiota transplantation for primary clostridium difficile infection. *N Engl J Med*, 2018, **378**(26): 2535-2536
- [120] Sun J, Xu J, Ling Y, *et al*. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Transl Psychiatry*, 2019, **9**(1): 189
- [121] Wang H, Yang F, Xin R, *et al*. The gut microbiota attenuate neuroinflammation in manganese exposure by inhibiting cerebral NLRP3 inflammasome. *Biomed Pharmacother*, 2020, **129**: 110449
- [122] Qian X, Hai W, Chen S, *et al*. Multi-omics data reveals aberrant gut microbiota-host glycerophospholipid metabolism in association with neuroinflammation in APP/PS1 mice. *Gut Microbes*, 2023, **15**(2): 2282790
- [123] Park S H, Lee J H, Shin J, *et al*. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report. *Curr Med Res Opin*, 2021, **37**(10): 1739-1744
- [124] Chen X, Zhang W, Lin Z, *et al*. Preliminary evidence for developing safe and efficient fecal microbiota transplantation as potential treatment for aged related cognitive impairments. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, **13**: 1103189
- [125] David L A, Maurice C F, Carmody R N, *et al*. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, **505**(7484): 559-563
- [126] Losno E A, Sieferle K, Perez-Cueto F J A, *et al*. Vegan diet and the gut microbiota composition in healthy adults. *Nutrients*, 2021, **13**(7): 2402
- [127] Franco-de-Moraes A C, de Almeida-Pititto B, da Rocha Fernandes G, *et al*. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, **9**: 62
- [128] Menzel J, Biemann R, Longree A, *et al*. Associations of a vegan diet with inflammatory biomarkers. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 1933
- [129] Hoscheidt S, Sanderlin A H, Baker L D, *et al*. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: a randomized trial. *Alzheimers Dement*, 2022, **18**(3): 457-468
- [130] Barnes L L, Dhana K, Liu X, *et al*. Trial of the MIND diet for prevention of cognitive decline in older persons. *N Engl J Med*, 2023, **389**(7): 602-611
- [131] Tabei K I, Satoh M, Ogawa J I, *et al*. Cognitive function and brain atrophy predict non-pharmacological efficacy in dementia: the mihama-kiho scan Project2. *Front Aging Neurosci*, 2018, **10**: 87
- [132] Karssemeijer E G A, Aaronson J A, Bossers W J R, *et al*. The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation *via* exergaming in people with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*, 2019, **11**(1): 3
- [133] Ayari S, Abellard A, Carayol M, *et al*. A systematic review of exercise modalities that reduce pro-inflammatory cytokines in humans and animals' models with mild cognitive impairment or dementia. *Exp Gerontol*, 2023, **175**: 112141
- [134] Zhang L, Liu Y, Wang X, *et al*. Treadmill exercise improve recognition memory by TREM2 pathway to inhibit hippocampal microglial activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease model. *Physiol Behav*, 2022, **251**: 113820
- [135] Liu Y, Chu J M T, Yan T, *et al*. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *J Neuroinflammation*, 2020, **17**(1): 4
- [136] Zhang S S, Zhu L, Peng Y, *et al*. Long-term running exercise improves cognitive function and promotes microglial glucose metabolism and morphological plasticity in the hippocampus of APP/PS1 mice. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 34
- [137] He Y, Qiang Y. Mechanism of autonomic exercise improving cognitive function of Alzheimer's disease by regulating lncRNA SNHG14. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2021, **36**: 15333175211027681
- [138] Li Z, Chen Q, Liu J, *et al*. Physical exercise ameliorates the cognitive function and attenuates the neuroinflammation of Alzheimer's disease *via* miR-129-5p. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2020, **49**(2): 163-169

- [139] de Farias J M, Dos Santos Tramontin N, Pereira E V, *et al.* Physical exercise training improves judgment and problem-solving and modulates serum biomarkers in patients with Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2021, **58**(9): 4217-4225
- [140] Jensen C S, Bahl J M, Østergaard L B, *et al.* Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Exp Gerontol*, 2019, **121**: 91-98
- [141] Sungkarat S, Boripuntakul S, Kumfu S, *et al.* Tai Chi improves cognition and plasma BDNF in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, **32**(2): 142-149
- [142] Yang Z, Zhang W, Liu D, *et al.* Effects of sport stacking on neuropsychological, neurobiological, and brain function performances in patients with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 910261
- [143] Chang C H, Lane H Y, Lin C H. Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, 2018, **9**: 201
- [144] Menardi A, Rossi S, Koch G, *et al.* Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, **75**: 101555
- [145] Huang P, Lin L, Zhang J, *et al.* Efficacy analysis of three brain stimulation techniques for Alzheimer's disease: a meta-analysis of repeated transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, and deep brain stimulation. *Expert Rev Neurother*, 2024, **24**(1): 117-127
- [146] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, **58**(4): 208-213
- [147] Cao H, Zuo C, Gu Z, *et al.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates cognitive deficits in 3xTg-AD mice by modulating the PI3K/Akt/GLT-1 axis. *Redox Biol*, 2022, **54**: 102354
- [148] Huang H, Zhu Y, Liao L, *et al.* The long-term effects of intermittent theta burst stimulation on Alzheimer's disease-type pathologies in APP/PS1 mice. *Brain Res Bull*, 2023, **202**: 110735
- [149] Stekic A, Zeljkovic M, Zaric Kontic M, *et al.* Intermittent theta burst stimulation ameliorates cognitive deficit and attenuates neuroinflammation via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in Alzheimer's-like disease model. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 889983
- [150] Jäntti H, Sitnikova V, Ishchenko Y, *et al.* Microglial amyloid beta clearance is driven by PIEZO1 channels. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 147
- [151] Chu F, Tan R, Wang X, *et al.* Transcranial magneto-acoustic stimulation attenuates synaptic plasticity impairment through the activation of Piezo1 in Alzheimer's disease mouse model. *Research (Wash DC)*, 2023, **6**: 0130
- [152] Lu H, Chan S S M, Chan W C, *et al.* Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, **6**(10): 1938-1948
- [153] Dhaynaut M, Sprugnoli G, Cappon D, *et al.* Impact of 40 Hz transcranial alternating current stimulation on cerebral tau burden in patients with Alzheimer's disease: a case series. *J Alzheimers Dis*, 2022, **85**(4): 1667-1676

Effect Analysis of Different Interventions to Improve Neuroinflammation in The Treatment of Alzheimer's Disease*

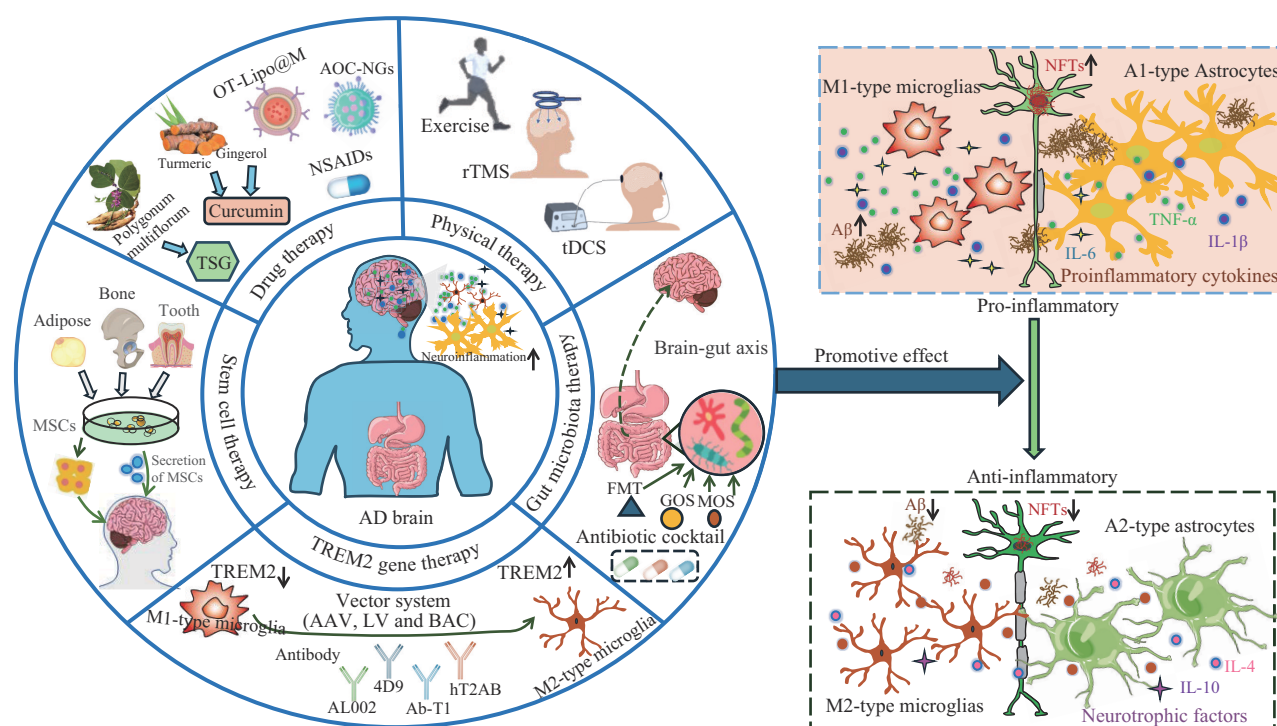
SHAN Jiang-Hui¹⁾, CHU Chao-Yang¹⁾, CHEN Shi-Yu¹⁾, LIN Zhi-Cheng¹⁾, ZHOU Yu-Yu¹⁾,
FANG Tian-Yuan¹⁾, ZHANG Chu-Xia¹⁾, XIAO Biao¹⁾, XIE Kai²⁾, WANG Qing-Juan²⁾,
LIU Zhi-Tao³⁾, LI Li-Ping^{1)**}

¹⁾Department of Physiology and Pharmacology, Health Science Centre, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²⁾Rehabilitative Department, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315211, China;

³⁾Department of Science and Education, Ningbo Rehabilitation Hospital, Ningbo 315040, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Y23H090004), the Fundamental Research Funds for the Provincial Universities of Zhejiang (SJLY2023008), the Natural Science Foundation of Ningbo (2023J068, 2022J035), The National Natural Science Foundation of China (82001155), Ningbo Key Research and Development Plan Project (2023Z173), the Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission (2022KY1144), Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science and Technology Planning Project (2023ZL162), Ningbo Education Science Planning Project (2023YGH003), Ningbo University Teaching and Research Project (JYXMXZD2023030), College Students' Scientific and Technological Innovation Project (Xin Miao Talent Plan) of Zhejiang Province (2022R405A045, 2024R405A069), the Student Research, Innovation Program (SRIP) of Ningbo University (2024SRIP1904, 2024SRIP1905), and National 111 Project of China (D16013).

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609594, E-mail: liliping@nbu.edu.cn

Received: August 1, 2024 Accepted: August 28, 2024

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a central neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive decline and memory impairment in clinical. Currently, there are no effective treatments for AD. In recent years, a variety of therapeutic approaches from different perspectives have been explored to treat AD. Although the drug therapies targeted at the clearance of amyloid β -protein ($A\beta$) had made a breakthrough in clinical trials, there were associated with adverse events. Neuroinflammation plays a crucial role in the onset and progression of AD. Continuous neuroinflammatory was considered to be the third major pathological feature of AD, which could promote the formation of extracellular amyloid plaques and intracellular neurofibrillary tangles. At the same time, these toxic substances could accelerate the development of neuroinflammation, form a vicious cycle, and exacerbate disease progression. Reducing neuroinflammation could break the feedback loop pattern between neuroinflammation, $A\beta$ plaque deposition and Tau tangles, which might be an effective therapeutic strategy for treating AD. Traditional Chinese herbs such as *Polygonum multiflorum* and *Curcuma* were utilized in the treatment of AD due to their ability to mitigate neuroinflammation. Non-steroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen and indomethacin had been shown to reduce the level of inflammasomes in the body, and taking these drugs was associated with a low incidence of AD. Biosynthetic nanomaterials loaded with oxytocin were demonstrated to have the capability to anti-inflammatory and penetrate the blood-brain barrier effectively, and they played an anti-inflammatory role *via* sustained-releasing oxytocin in the brain. Transplantation of mesenchymal stem cells could reduce neuroinflammation and inhibit the activation of microglia. The secretion of mesenchymal stem cells could not only improve neuroinflammation, but also exert a multi-target comprehensive therapeutic effect, making it potentially more suitable for the treatment of AD. Enhancing the level of TREM2 in microglial cells using gene editing technologies, or application of TREM2 antibodies such as Ab-T1, hT2AB could improve microglial cell function and reduce the level of neuroinflammation, which might be a potential treatment for AD. Probiotic therapy, fecal flora transplantation, antibiotic therapy, and dietary intervention could reshape the composition of the gut microbiota and alleviate neuroinflammation through the gut-brain axis. However, the drugs of sodium oligomannose remain controversial. Both exercise intervention and electromagnetic intervention had the potential to attenuate neuroinflammation, thereby delaying AD process. This article focuses on the role of drug therapy, gene therapy, stem cell therapy, gut microbiota therapy, exercise intervention, and brain stimulation in improving neuroinflammation in recent years, aiming to provide a novel insight for the treatment of AD by intervening neuroinflammation in the future.

Key words Alzheimer's disease, drug therapy, gene therapy, gut microbiome therapy, neuroinflammation, physical intervention, stem cell therapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0354

CSTR: 32369.14.pibb.20240354