

# 外伤性脑损伤诱发阿尔茨海默病的相关机制研究进展

吴迪 许凤燕 孙亮 唐旭东 JPP Kumal 毛东升 李怡萱 吴树亮 刘彬

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)03-0381-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.034

外伤性脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)是导致人类伤残与死亡的主要原因之一,其治疗难度大、并发症多,给社会带来了巨大的经济及医疗负担。许多研究表明,TBI多年后可诱发一系列神经退行性疾病,阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)就是其中之一。研究者们尝试着从不同角度揭示 TBI 诱发 AD 的可能分子机制,并且二者在病理改变方面又有很多相似之处,然而 TBI 诱发 AD 的机制至今仍然不是十分明确。TBI 能够直接损伤脑组织而促进  $\beta$  淀粉样蛋白(Amyloid  $\beta$ , A $\beta$ )及 tau 蛋白在脑内的沉积或干扰 A $\beta$  及 tau 蛋白的清除;除原发损伤外,TBI 还能够诱发中枢神经系统炎症反应,从而形成继发损伤,促进 AD 病理的形成。另外,某些遗传因素在 TBI 诱发 AD 的过程中同样起到重要的作用。本研究就 TBI 诱发 AD 相关 A $\beta$  及 tau 蛋白病理的机制做出综述,并对 AD 的治疗前景做出展望。

TBI 是一种严重致残、致死的脑部外伤性疾病,导致 TBI 的因素众多,其中常见的因素包括交通事故、竞技体育运动(拳击、橄榄球等)、坠伤、服军役(战伤)等。据估计,全球每年约有 6900 万人遭受脑损伤所带来的痛苦<sup>[1]</sup>,给患者及其家庭乃至社会带来不便<sup>[2]</sup>;同时 TBI 患者的治疗、康复、护理等方面都是一笔不菲的花销,由此给家庭及社会带来巨大经济负担<sup>[3]</sup>。尽管现代医学发展迅速,但 TBI 患者的急性期治疗以及远期康复效果仍然不十分理想,并且研究者发现 TBI 数年后能够继发一系列神经退行性疾病,AD 就是其中之一。

AD 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,同时也是导致痴呆最常见的原因。我国是一个痴呆大国,痴呆患者数量逐年增长,AD 严重影响了患者的生活质量,并且尚无特效药物治疗,加之 AD 患者的护理难度之大,这些都为社会造成了巨大的经济负担<sup>[4]</sup>。尽管 AD 治疗难度很大,但研究者们仍然在为攻克 AD 做着不懈的努力,并且也取得了一些可喜的成绩<sup>[5-7]</sup>,故 AD 的治疗仍然是当今人口老龄化时代一个亟待解决的问题。

近年来,业界对 TBI 是否为 AD 的诱因开展了许多研究,结果表明 TBI 可能是非家族性 AD 发病的危险因素之一<sup>[8]</sup>,并且 TBI 能够加速 AD 病理的形成<sup>[9]</sup>;然而亦有文章表明 TBI 或许不是 AD 的危险因素<sup>[10-12]</sup>。TBI 所致 AD 病

理改变的机制至今仍不完全明确。

## 1 TBI 可能是 AD 诱因的客观证据

研究人员通过对患者的观察发现 TBI 与 AD 之间可能存在联系。1928 年 Martland 发现在拳击运动员中常常会出现一些神经系统症状<sup>[13]</sup>。Raul 等人报道了 1 例年轻的 TBI 后痴呆患者,其尸检结果显示脑内存在类似于 AD 病理的神经退行性改变<sup>[14]</sup>。尽管我们不能仅仅通过单一的 TBI 病史来认定 AD 的病因,但通过病理研究或许能揭示 TBI 与 AD 之间的联系。

在接下来的几十年内研究者们分别从临床和动物实验方面开展了一系列的研究来探究 TBI 与 AD 之间的联系。Hayes 等人的研究显示,相对于没有 TBI 病史的 AD 高危遗传因素个体而言,曾有轻度 TBI 的个体,其大脑 AD 易感区皮层厚度显著下降<sup>[15]</sup>;Plassman 等人对二战老兵进行临床研究,发现中-重度 TBI 能够显著增加 AD 及痴呆的发病率<sup>[16]</sup>;一项以人群为基础的研究显示,65 岁前曾罹患 TBI 的患者,AD 发病平均时间较无 TBI 病史患者显著提前<sup>[17]</sup>;TBI 伴有意识障碍或携带有载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE) $\epsilon$ 4 基因亦可能使 AD 患者的平均发病年龄提前<sup>[18]</sup>;影像学证据提示伴有认知障碍的 TBI 患者较无认知障碍的 TBI 患者脑内 A $\beta$  的量更多<sup>[19]</sup>。基础实验同样得到了类似结论,TBI 能够加速 AD 小鼠海马内 A $\beta$  的沉积,并且能够促进 tau 蛋白的磷酸化,从而导致认知功能障碍及神经退行性疾病的发生<sup>[9,20]</sup>。尽管大量临床与基础实验证实了 TBI 可能是诱发 AD 的一项环境危险因素,但其中的病理机制仍然不是十分明确。

## 2 TBI 诱发 AD 的病理机制

AD 的病理主要围绕 A $\beta$  与 tau 蛋白展开,A $\beta$  与 tau 蛋白的产生、沉积与清除都关乎 AD 的发生。TBI 发生后脑内正常结构遭到破坏,可能会影响 A $\beta$  与 tau 蛋白在脑内的代谢,从而促进了 AD 的发生;同时某些遗传因素又可能是 AD 发病的高危因素。另外,TBI 与 AD 都存在中枢神经系统的慢性炎症反应。上述都可能成为 TBI 诱发 AD 的病理机制,下面将对以上内容展开详述。

### 2.1 TBI 后 A $\beta$ 及 tau 蛋白分子的堆积促进了 AD 病理的发生

淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)基因是一种在进化过程中高度保守的基因,其在神经系统的发

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科[吴迪 刘彬(通信作者)];哈尔滨医科大学人体解剖学教研室[许凤燕 孙亮 唐旭东 JPP Kumal 毛东升 李怡萱 吴树亮(通信作者)]

育、神经细胞的增殖与分化以及神经细胞损伤与修复中起着重要的作用<sup>[21]</sup>。

TBI 可以导致神经系统的轴索与实质不同程度的损伤,而 APP 又主要表达于神经细胞的轴突上,这可能导致大量的 APP 在损伤部位的积聚,并循  $\beta$  分泌酶代谢途径生成大量  $A\beta$ ,为老年斑的形成提供了丰富的原料。有实验证实,当神经系统受到损伤后早期就可观察到损伤动物脑内 APP 基因表达水平及 APP 分子含量的增加<sup>[22]</sup>。同时,TBI 能够导致损伤同侧的脑组织  $\beta$  分泌酶的表达在短时间内上调<sup>[23]</sup>,这也为  $A\beta$  的产生提供便利。Washington 等人利用 AD 模型鼠 TBI 实验证实,在损伤的第 1 d,脑内可溶及不可溶性  $A\beta$  水平都有不同程度的一过性升高,基于伤后第 3 d 回落至正常水平<sup>[24]</sup>,以上  $A\beta$  在脑内随时间的变化规律也与 Blasko 等人所证实的  $\beta$  分泌酶活性变化的时间规律相一致<sup>[23]</sup>。

与此同时,轴索中含有的大量的微管蛋白同样会因 TBI 而破坏。TBI 导致脑局部组织缺血坏死,细胞膜稳定性下降,累及细胞骨架的微管蛋白而导致 tau 蛋白从微管蛋白上脱落,从而引发 tau 蛋白的错误折叠、过度磷酸化等病理变化<sup>[25]</sup>。

## 2.2 TBI 后 ApoE $\epsilon$ 4 基因对 $A\beta$ 和 tau 蛋白代谢的影响

ApoE 主要功能为调节人体脂质平衡,在中枢神经系统内 ApoE 主要表达于小胶质细胞及星形胶质细胞上,并通过 ApoE 受体为神经细胞提供胆固醇。ApoE 包含  $\epsilon$ 2、 $\epsilon$ 3 与  $\epsilon$ 4 三种亚型,其中 ApoE $\epsilon$ 4 与 AD 发病关系最为密切。业已证实,脂化的 ApoE 能够促进  $A\beta$  的清除,但 ApoE $\epsilon$ 4 对  $A\beta$  的清除能力弱于其他两型,这为携带有 ApoE $\epsilon$ 4 基因的人群 AD 发病风险增高奠定了基础<sup>[26]</sup>。一项以 TBI 老兵为研究对象的实验结果显示,相对于不携带 ApoE $\epsilon$ 4 基因的个体来说,携带该基因的个体认知功能更差<sup>[27]</sup>;动物实验同样证实了携带 ApoE $\epsilon$ 4 基因的转基因小鼠 TBI 后脑内  $A\beta$  沉积量更多,并且沉积的  $A\beta$  不能被药物所诱生的 ApoE $\epsilon$ 4 所清除<sup>[28]</sup>。ApoE 的功能接受三磷酸腺苷结合转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette protein A1, ABCA1) 的调控,ABCA1 能够将细胞内的胆固醇外排至载脂蛋白,从而合成高密度脂蛋白,在脑内主要由 ApoE 接受脂质,ABCA1 是这一过程的限速分子<sup>[29]</sup>。在携带有 ApoE $\epsilon$ 4 基因的 AD 转基因模型小鼠中 ABCA1 基因单倍剂量不足将导致脑内  $A\beta$  清除障碍,然而这一现象在携带有 ApoE $\epsilon$ 3 亚型的转基因小鼠中则不会出现<sup>[30]</sup>。ABCA1 基因单倍剂量不足的 ApoE $\epsilon$ 4 转基因小鼠 TBI 后其脑内基因表达数量明显高于其他对照组<sup>[31]</sup>。

近年来的研究成果同样提示 ApoE $\epsilon$ 4 基因同样能够影响 tau 蛋白的代谢,从而促进神经退行性疾病的发生<sup>[32]</sup>,Rachel 等人的实验证实,TBI 后携带有 ApoE $\epsilon$ 4 基因的 AD 小鼠海马 CA1 区 tau 蛋白的总量显著高于携带 ApoE $\epsilon$ 2 与 ApoE $\epsilon$ 3 基因的小鼠<sup>[33]</sup>。

以上结果证实了 ApoE $\epsilon$ 4 能够同时影响  $A\beta$  与 tau 蛋白的代谢过程,并且 ApoE 基因的多样性以及相关基因的表达量的差异可能使得个体对 TBI 的反应及预后不尽相同。总之,TBI 可能是携带 ApoE $\epsilon$ 4 基因的个体患 AD 的始动因素,

同时也提示了 ApoE $\epsilon$ 4 基因亚型可能对携带者个体的智能减退起到推动作用。然而,ApoE $\epsilon$ 4 是如何在 tau 蛋白病理中发挥作用的,并且是否会加重 TBI 后 tau 蛋白磷酸化,仍需要大量实验证实。

## 2.3 TBI 后神经炎性改变与 AD 的关系

TBI 与 AD 脑内都存在神经炎性反应,在 TBI 急性期脑内即有小胶质细胞的激活伴有促炎因子的释放,并可持续存在数年<sup>[34]</sup>。然而,TBI 所诱发的神经炎性改变是否会促进 AD 病理的发生或者加速 AD 病理的进程仍不十分清楚。

小胶质细胞在 AD 的疾病进程中起着十分重要的作用,一方面它可以被脑内的  $A\beta$  活化,并将  $A\beta$  吞噬,从而延缓  $A\beta$  的沉积;另一方面小胶质细胞的持久激活将导致大量促炎因子的释放,从而导致中枢神经系统炎性改变,形成继发性损伤<sup>[35]</sup>。小胶质细胞作为脑内的免疫细胞,只在其表面表达的髓细胞触发受体 2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 影响着其存活、增生、感知及识别配体的功能,并能够调节脑内  $A\beta$  的沉积<sup>[36]</sup>。虽然 TREM2 不直接参与小胶质细胞对  $A\beta$  的吞噬与降解,但当 TREM2 基因发生突变时将影响其与脂质配体的识别,从而影响小胶质细胞对  $A\beta$  的处理,促进老年斑的形成<sup>[36]</sup>。TREM2 在 TBI 中少有研究,Saber 等人利用 TREM2 缺陷小鼠证实,TBI 急性期 TREM2 缺陷促进了病灶处炎症细胞的活性,然而在 TBI 的慢性期 TREM2 缺陷能够延缓海马萎缩及认知功能的减退<sup>[37]</sup>。这表明 TREM2 也可能是一把“双刃剑”,通常情况下 TBI 后脑内 TREM2 的表达量增加<sup>[37]</sup>,但在 AD 伴有 TBI 的背景下 TREM2 缺陷或突变是否会加速 AD 病程发展仍有待于进一步研究。

星形胶质细胞在中枢神经系统中主要起到信息传递、损伤修复、物质代谢及维持血脑屏障稳定等作用。在损伤刺激下星形胶质细胞将被持续活化,从而导致神经氧化应激损伤、脑水肿、血脑屏障破坏、 $A\beta$  沉积等病理改变<sup>[38]</sup>。水通道蛋白 4 (Aquaporin 4, AQP4) 表达在星形胶质细胞表面,其能将例如可溶性的  $A\beta$  等代谢废物通过脑部类淋巴系统排出<sup>[39]</sup>。TBI 将导致 AQP4 在星形胶质细胞的表面异常分布,损害了脑部类淋巴系统,从而引起  $A\beta$  与 tau 蛋白在脑内的沉积<sup>[40-41]</sup>。

在神经炎性改变过程中,促炎因子释放同样十分重要。在 TBI 急性期年轻 AD 小鼠脑内小胶质细胞活性、脑内炎症因子白介素-1 $\beta$ 、白介素-6 及肿瘤坏死因子的释放以及脑内  $A\beta$  沉积量都有显著增加<sup>[42]</sup>。AD 患者血浆中抑制炎症反应的白介素-10 水平普遍高于对照组,并且与脑内  $A\beta$  沉积正相关,说明了 AD 患者脑内存在着炎症反应,且  $A\beta$  沉积水平与炎症反应的程度相一致<sup>[43]</sup>。另外,抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  能够减轻 AD 模型动物脑内的  $A\beta$  沉积及神经元纤维缠结<sup>[44]</sup>。

在 AD 的病理改变中同样存在着由  $A\beta$  导致的中枢神经系统炎性反应,这种炎性反应能够激活更多的小胶质细胞,由此引发更重的炎性反应,加重 AD 病理改变。类似的,TBI 同样能够引发中枢神经系统炎性反应,这可能是 TBI 诱发或加重 AD 病理的机制之一。

## 2.4 TBI后其他相关机制促进AD病理形成

TBI所造成的血管损伤将会导致损伤区域的出血及低灌注,由此造成脑缺血及缺氧损害,导致神经功能损害,并且能够上调 $\beta$ 分泌酶的活性,从而促进了A $\beta$ 的产生与堆积;脑缺血性损害同样能够改变tau蛋白基因的表达,并且促进tau蛋白在海马区域的沉积<sup>[45]</sup>。故TBI造成的血管损伤可能是AD病理形成的一种诱因。

## 3 总结与展望

TBI给患者及家庭乃至社会带来了巨大的经济与医疗负担,并且现有医疗手段对TBI的治疗及患者的预后并不理想,严重TBI的患者尽管通过及时抢救及治疗能够挽回生命,但在TBI远期仍有可能继发例如AD这样的神经退行性疾病,同样影响着患者的生活质量。

TBI与AD之间的关系至今仍不十分明确,尽管大量基础及临床实验证实了TBI是AD发病的危险因素之一,并且现有研究证实TBI诱发AD的相关机制纷繁复杂,但仍有部分研究不支持这样的观点。所以,有必要进一步了解TBI对脑内例如A $\beta$ 及tau蛋白等这类能够导致神经退行性疾病的分子代谢的影响,并且试图通过药物等方式干涉这些过程,从而达到预防类似AD等神经退行性疾病的发生,减少TBI患者认知障碍等症状,从而提高TBI患者生存质量。

近年来随着人们对AD认识的不断深入,人们尝试着从不同角度寻找AD的病因,并且针对AD的药物研究也不断的展开,并取得可喜的成就。大量研究结果表明AD可以由种种因素所诱发,并且有可能通过某种靶点治疗。相似的,揭示TBI诱发AD可能的机制加深了我们例如AD这类的神经退行性疾病的发病的认识,同时为我们预防TBI后AD的发生提供了一系列可能的靶点,并且为提高TBI患者生活质量提供可能的治疗策略。

## 参 考 文 献

- [1] Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2018, 1-18.
- [2] Hawley L, Hart T, Waldman W, et al. Living well after traumatic brain injury[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2018, 99(7):1441-1442.
- [3] Timmons SD. The challenges of estimating the cost of traumatic brain injury worldwide[J]. Neurosurgical Focus, 2018, 44(5):1-2.
- [4] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(4):459-509.
- [5] Readhead B, Haure-Mirande JV, FUNK CC, et al. Multiscale analysis of Independent alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus [J]. Neuron, 2018, 99(1):64-82.
- [6] Da Mesquita-s, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018, 560(7717):185-191.
- [7] Abbasi J. Promising results in 18-Month analysis of alzheimer drug candidate[J]. JAMA-Journal of the American Medical Association, 2018, 320(10):965.
- [8] Mortimer JA, Vanduijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as a risk factor for alzheimers-disease - a collaborative reanalysis of case-control studies[J]. International Journal of Epidemiology, 1991, 20(2):S28-S35.
- [9] Shishido H, Kishimoto Y, Kawai N, et al. Traumatic brain injury accelerates amyloid-beta deposition and impairs spatial learning in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neuroscience Letters, 2016, 629:62-67.
- [10] Weiner MW, Crane PK, Montine TJ, et al. Traumatic brain injury May not increase the risk of Alzheimer disease[J]. Neurology, 2017, 89(18):1923-1925.
- [11] Julien J, Joubert S, Ferland MC, et al. Association of traumatic brain injury and Alzheimer disease onset: A systematic review[J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2017, 60(5, SI):347-356.
- [12] Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor KA, et al. Association of traumatic brain injury with Late-Life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings[J]. JAMA Neurology, 2016, 73(9):1062-1069.
- [13] Parker HL. Traumatic Encephalopathy. ('Punch drunk') of professional pugilists[J]. The Journal of Neurology and Psychopathology, 1934, 15(57):20-28.
- [14] Rudelli R, Strom JO, Welch PT, et al. Posttraumatic premature Alzheimer's disease. Neuropathologic findings and pathogenetic considerations[J]. Archives of Neurology, 1982, 39(9):570-575.
- [15] Hayes J, Logue M, Sadeh N, et al. Mild traumatic brain injury is associated with reduced cortical thickness in those at risk for Alzheimer's disease[J]. Brain Injury, 2017, 31(6/7):885-886.
- [16] Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias[J]. Neurology, 2000, 55(8):1158-1166.
- [17] Nemetz PN, Leibson C, Naessens JM, et al. Traumatic brain injury and time to onset of Alzheimer's disease: a population-based study[J]. American Journal of Epidemiology, 1999, 149(1):32-40.
- [18] Lobue C, Wadsworth H, Wilmoth K, et al. Traumatic brain injury history is associated with earlier age of onset of Alzheimer disease[J]. Clinical Neuropsychologist, 2017, 31(1):85-98.
- [19] Yang Shun-tai, Hsiao I T, Hsieh C J, et al. Accumulation of amyloid in cognitive impairment after mild traumatic brain injury[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2015, 349(1/2):99-104.
- [20] Hu W, Ye T, Zhang Y, et al. Involvement of activation of asparaginyl endopeptidase in TauHyperphosphorylation in repetitive mild traumatic brain injury[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2018, 64(3):709-722.
- [21] 吴琼, 温咪咪, 李娜, 等. 淀粉样前体蛋白生理功能研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(2):103-107.
- [22] Van DEN Heuvel C, Blumbergs P C, FINNIE J W, et al. Up-regulation of amyloid precursor protein messenger RNA in response to traumatic brain injury: an ovine head impact model [J]. Experimental Neurology, 1999, 159(2):441-450.

- [23] Blasko I, Beer R, Bigl M, et al. Experimental traumatic brain injury in rats stimulates the expression, production and activity of Alzheimer's disease beta-secretase (BACE-1)[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2004, 111(4):523-536.
- [24] Washington PM, Morffy N, Parsadanian M, et al. Experimental traumatic brain injury induces rapid aggregation and oligomerization of amyloid-beta in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2014, 31(1):125-134.
- [25] Abisambra JF, Scheff S. Brain injury in the context of tauopathies[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2014, 40(3): 495-518.
- [26] Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, et al. Apolipoprotein E and alzheimer disease; risk, mechanisms and therapy[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9(2):106-118.
- [27] Merritt VC, Clark AL, Sorg SF, et al. Apolipoprotein E (APOE)  $\epsilon$ 4 genotype is associated with reduced neuropsychological performance in military veterans with a history of mild traumatic brain injury[J]. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2018, 40(10):1050-1061.
- [28] Washington PM, Burns MP. The effect of the APOE4 gene on accumulation of A $\beta$ 40 after brain Injury Cannot be reversed by increasing apoE4 protein[J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2016, 75(8):770-778.
- [29] Hirsch-Reinshagen V, Burgess BL, Wellington CL. Why lipids are important for Alzheimer disease? [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2009, 326(1/2):121-129.
- [30] Fitz NF, Cronican AA, Saleem M, et al. Abca1 deficiency affects Alzheimer's disease-like phenotype in human ApoE4 but not in ApoE3-targeted replacement mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(38):13125-13136.
- [31] Castranio EL, Wolfe CM, Nam KN, et al. ABCA1 haplo deficiency affects the brain transcriptome following traumatic brain injury in mice expressing human APOE isoforms[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2018, 6(1):69.
- [32] Shi Y, Yamada K, Liddelow SA, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Nature*, 2017, 549(7673):523.
- [33] Bennett RE, Esparza TJ, Lewis HA, et al. Human apolipoprotein E4 worsens acute axonal pathology but not amyloid-beta immunoreactivity after traumatic brain injury in 3xTG-AD mice[J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2013, 72(5):396-403.
- [34] Giunta B, Obregon D, Velisetti R, et al. The immunology of traumatic brain injury; a prime target for Alzheimer's disease prevention[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:185.
- [35] Jiang T, Tan L, Zhu XC, et al. Upregulation of TREM2 ameliorates neuropathology and rescues spatial cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(13):2949-2962.
- [36] Wang Y, Cella M, Mallinson K, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model[J]. *Cell*, 2015, 160(6):1061-1071.
- [37] Saber M, Kokiko-Cochran O, Puntambekar S S, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 deficiency alters acute macrophage distribution and improves recovery after traumatic brain injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2017, 34(2): 423-435.
- [38] Acosta C, Anderson HD, Anderson CM. Astrocyte dysfunction in alzheimer disease [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, 95(12):2430-2447.
- [39] Nedergaard M. Garbage truck of the brain[J]. *Science*, 2013, 340(6140):1529-1530.
- [40] Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? [J]. *Stroke*, 2013, 44(6, 1):S93-S95.
- [41] Iliff JJ, Chen MJ, Plog B A, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes Tau pathology after traumatic brain injury [J]. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(49): 16180-16193.
- [42] Cheng WH, Stukas S, Martens KM, et al. Age at injury and genotype modify acute inflammatory and neurofilament-light responses to mild CHIMERA traumatic brain injury in wild-type and APP/PS1 mice[J]. *Exp Neurol*, 2018, 301(Pt A): 26-38.
- [43] Danna L, Abu-Rumeileh S, Fabris M, et al. Serum interleukin-10 levels correlate with cerebrospinal fluid amyloid Beta-Deposition in Alzheimer disease patients[J]. *Neuro-degenerative Diseases*, 2017, 17(4/5):227-234.
- [44] Shamim D, Laskowski M. Inhibition of inflammation mediated through the tumor necrosis factor  $\alpha$  biochemical pathway can lead to favorable outcomes in Alzheimer disease[J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2017, 9:1-10.
- [45] Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C A, et al. Traumatic brain injury and alzheimer's disease; the cerebrovascular Link[J]. *EBIOMEDICINE*, 2018, 28:21-30.

(2018-10-24 收稿)