

中枢神经系统清除路径对阿尔兹海默病的影响及研究进展

李露露 黎钢

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0238-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.024

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种伴有严重的进行性痴呆的神经退行性疾病,该疾病的主要神经病理学特征是具有诊断意义的细胞外淀粉样蛋白 A β 沉积形成淀粉样斑块和细胞内微管相关蛋白 tau(Microtubule-associated protein tau, MAPT)构成的神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)^[1]。淀粉样蛋白 β (Amyloid beta, A β)是由淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)经过错误剪切形成的, A β 累积可引起突触损伤及认知功能下降^[2-4]; Tau 是神经元轴突中大量存在的一种微管相关蛋白,通过其磷酸化状态控制微管的稳定性, tau 蛋白的过度磷酸化和聚集也会对细胞产生毒性作用^[5]。因此,对 AD 的治疗研究主要集中在如何阻止 A β 蛋白和 tau 蛋白的聚集、抑制它们的产生或促进它们的清除。早在 2010 年 Mawuenyega 等研究强有力地表明 AD 患者脑内 A β 累积主要是由于 A β 清除率受损,而不是 A β 生成过多,尤其是对于迟发型 AD^[6-7],这提示脑内内源性 A β 清除机制损伤(而非生成增加)可能为 AD 病理表现的真正原因,所以了解 A β 是如何从大脑中清除有利于减少它的沉积,延缓 A β 沉积引起的一系列病理生理改变甚至预防疾病的发生。

大脑对 A β 等代谢废物的清除途径多样,包括蛋白酶降解、通过血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)和血脑脊液屏障(Blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB)运输、脑组织液(Interstitial fluid, ISF)整体流动和脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)吸收进入循环系统和淋巴系统^[8]。其中近几年连续发现的 glymphatic 通路^[9]及脑膜淋巴管^[10]让我们对大脑代谢废物的清除机制有了新的认识,也对 AD 的治疗提供新的突破点,本研究拟重点介绍 ISF 整体流动与 CSF 吸收入脑膜淋巴管。

1 AD 与 ISF 整体流动

只占体重 2% 的脑组织却消耗身体 20%~25% 的氧气与葡萄糖,这充分说明脑组织新陈代谢旺盛,与之相对应的需要高效的脑代谢废物清除路径,然而血脑屏障主要的扩散和蛋白特异性转运途径可能不足以支持的代谢废物及时有效转运,特别是大分子物质。早在上个世纪有研究已经发现了 ISF 对流的存在,将 69 kD 白蛋白、4KD 和 0.9KD 聚乙二醇注射入鼠尾状核,尽管分子之间的大小和扩散系数不同,

甚至相差 5 倍左右,但却以相似的速度被清除^[11]。这说明 ISF 整体流动是大脑中代谢产物清除的重要途径之一,特别是对于大分子,而血管周围间隙可能为 ISF 整体流动提供解剖上的支持^[12]。

1.1 胶质-类淋巴通路

2012 年 Iliff 等用双光子显微镜研究活鼠大脑中脑脊液流动,提出了血管旁通路,它能够有效地促进 CSF 全脑循环和代谢废物清除,因为类似于身体其他部位的淋巴系统功能,并且星形胶质细胞血管水通道蛋白 4(Aquaporin4, AQP4)在通路中 CSF/ISF 对流有重要作用而被命名为胶质-淋巴系统(Glymphatic system)^[9,13]。简单来说, glymphatic 通路本质上是连续的血管旁间隙,脑脊液从蛛网膜下腔经大软脑膜动脉的血管旁间隙(Virchow-Robin 间隙)流入大脑,随着动脉向大脑内侧延伸分枝,脑脊液也通过这些穿支小动脉旁间隙进入脑实质。在星形胶质细胞血管周围足上大量表达的 AQP4 水通道的帮助下 CSF 进入脑实质与 ISF 溶质混合,而 ISF 携带脑组织代谢产物有一定方向性的经静脉旁间隙或神经旁间隙流出脑实质,最终脑脊液沿着颅/脊神经的神经鞘、脑膜淋巴管和蛛网膜颗粒出脑进入外周血液/淋巴循环^[14]。放射性示踪剂研究表明,40%~80% 的大分子蛋白和溶质通过这一宏观清除途径被从大脑中清除^[15]。

1.2 人类脑中的胶质-淋巴通路

Ringstad 等招募了 15 例特发性正常压力脑积水患者和 8 名对照者,经腰椎穿刺将对比剂 gadobutrol 注入脑脊液中,然后在 24 h 内连续进行 T₁ 加权成像扫描,发现脑脊液在入脑中的流动模式类似于啮齿类动物的胶质-淋巴通路,对比剂不是自由的分布在脑凸起周围,而是沿着大软脑膜动脉(大脑前、中、后动脉)顺行流动,而后临近的脑实质内可以优先观察到胶质-淋巴通路的增强,这可能与动脉搏动有关,并且证明了在入脑中胶质-淋巴通路功能与睡眠也有密切关系^[16]。另一项对 9 例特发性正常压力脑积水患者和 8 名健康对照者的研究显示,造影剂从大脑皮层向中心扩散到脑深部区域,所有脑区都显示了显著的信号增强,超过了造影剂仅通过扩散所能到达的距离,因此表明胶质-淋巴途径中的对流运动也是入脑内液体运动的重要驱动因素^[17]。

1.3 胶质-类淋巴通路对 A β 清除的重要作用

目前研究表明胶质-淋巴系统中 AQP4 蛋白介导的 A β 清除与 AD 的发生发展密切相关。动物试验中与正常小鼠比较, Aqp4 基因缺失的小鼠 β 淀粉样蛋白的清除率降低了 55%~65%^[9]。在 APP/PS1 小鼠中 AQP4 的缺失加重了

基金项目:国家自然科学基金(81974161)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科[李露露 黎钢(通信作者)]

12 月龄小鼠海马和皮质的 A β 沉积、血管淀粉样病变,突触蛋白和脑源性神经营养因子的缺乏以及认知障碍^[18]。在脑创伤或脑卒中后 AQP4 蛋白表达有所增加,但蛋白分布的极性消失,它错位表达至星形胶质细胞体部或其它远离脉管系统的地方,胶质-淋巴系统清除可溶性蛋白 A β 等能力下降,这可能是脑创伤、脑卒中后认知下降的机制之一^[19]。

在啮齿动物和人类清醒状态下 A β 的脑组织间质水平高于睡眠时,这可能表明清醒状态下 A β 的产生增加;自然睡眠或麻醉情况下脑组织间质空间增加 60%,导致脑脊液 CSF 与组织间液 ISF 对流交换显著增加, β -淀粉样蛋白的清除率增加^[20],这提示胶质-淋巴通路的介导的清除可能在睡眠时活跃。睡眠是清除清醒时大脑堆积的代谢废物所必需的,一晚上睡眠剥夺之后可以观察到人脑海马和丘脑 A β 的负荷增加^[21]。众所周知,睡眠障碍是导致人类认知功能下降和痴呆的 1 个危险因素,那么这个危险因素可能是由 glymphatic 功能减退引起的。1 个由 Rainey-Smith 及其同事进行的包含 462 名认知功能正常的 60 岁或更大年纪的成年人的调查发现 AQP4 单核苷酸多态性调节了睡眠质量下降和 A β 沉积的关系,为睡眠障碍、glymphatic 障碍和 A β 积累之间的联系提供了进一步的证据^[22]。

动脉搏动对血管周循环和脑脊液转运到间质至关重要。Mestre 等用粒子跟踪来量化活鼠大脑 CSF 在动脉周围的流速,发现脑脊液流动是搏动性的,主要由心动周期驱动。血压升高时动脉直径不变,但改变了动脉壁的搏动,增加了动脉血回流,从而减少了血管周围 CSF 的净流量^[23]。有研究表明单侧颈内动脉结扎后脑动脉搏动指数下降 50%,同时使用体内双光子和体外荧光成像实时评估到血管旁 CSF-ISF 交换减缓,而使用多巴酚丁胺使穿通动脉搏动增加 60%后可以观察到 CSF-ISF 交换率增加^[24]。这些发现表明脑动脉搏动性是血管旁脑脊液流入并通过脑实质的关键驱动因素,并提示动脉搏动性的改变可能导致毒性溶质(包括淀粉样蛋白)在衰老大脑中的积累和沉积。因此,高血压病,1 个已知的阿尔茨海默病的危险因素,可能减少脑实质代谢废物的清除。

2 AD 与脑脊液吸收清除途径

脑实质内 A β 可以经血管旁通路和脑-脑脊液屏障进入脑脊液。传统观点认为脑脊液是由大脑脉络膜丛产生的,在蛛网膜下腔及脑实质内循环,最终被蛛网膜绒毛吸收入脑静脉窦,而后者是脑组织代谢废物如 A β 等从大脑扩散到全身循环的“水槽”。在衰老或者 AD 患者中脉络膜丛经历了许多结构变化如钙化、纤维化和 A β 沉积,所有这些都会阻碍脑脊液的生成,使脑脊液周转率下降,A β 清除受损,CSF 中高水平的 A β 负荷,进一步蛛网膜绒毛的淀粉样沉积和纤维化使得脑脊液流出受损,形成恶性循环^[25-26]。

现在越来越多的研究发现脑脊液不仅可以经蛛网膜绒毛进入血液循环,还可以随颅神经、脑膜淋巴管等流入外周淋巴结^[14]。

2.1 脑脊液的淋巴引流

脑脊液的淋巴引流对 A β 清除至关重要。有研究发现

脑脊液可以沿着颅神经周围路径(蛛网膜下腔延伸包裹颅神经)通过颅骨的小孔快速到达淋巴结。在小鼠中使用非侵入性成像技术量化注入脑脊液的示踪剂经血液和淋巴结的运输,发现脑脊液中的大、小分子主要被引流入外周淋巴结而不是经蛛网膜绒毛回收入血液系统,并且发现年老小鼠的 CSF 的淋巴引流途径较年轻小鼠明显下降^[27]。这可能是 AD 中衰老为其重要发病危险因素的原因之一。在转基因小鼠中发现,随着年老小鼠大脑中 A β 40 和 A β 42 的产生过量,颈部和腋窝淋巴结中 A β 随之增加,但血浆中 A β 40 水平未见明显改变。颈部和腋窝淋巴结中 A β 水平增高反映了大脑中 A β 水平增高^[28]。

2.2 脑膜淋巴管的重新发现

Louveau 等在寻找进出中枢神经系统脑膜的免疫 T 细胞再循环通道时发现了 2~3 条位于硬脑膜窦旁与之平行的呈现明显管腔化的功能性淋巴管,并命名为脑膜淋巴管^[10]。Aspelund 等进一步发现了广泛分布于硬脑膜的淋巴管网,主要位于动脉、静脉窦和颅神经旁,表达了淋巴管内皮细胞的所有分子特征,包括 CD31、淋巴管内皮透明质酸受体 1 (Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor, Lyve-1)、Prospero 相关同源异型盒蛋白 1 (Prospero-related homeobox protein 1, Prox1) 转录因子、Podoplanin 蛋白、血管内皮细胞生长因子受体 3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)、免疫细胞趋化蛋白 (Immune cell chemoattractant C-C motif chemokine ligand 21, CCL21), 可以引流蛛网膜下腔中的 CSF, 携带 ISF/CSF 中的大分子溶质及免疫细胞, 伴行脑静脉、动脉、颅神经, 经颅骨孔流出颅骨, 最终与外周淋巴结相连^[29]。Ji Hoon Ahn 等发现了位于颅底的脑膜淋巴管, 临近蛛网膜下腔, 并且拥有类似于外周淋巴管的淋巴瓣膜, 相比颅骨侧部脑膜淋巴管, 脑脊液可能更倾向经颅底淋巴管出颅, 并且当手术结扎颈深淋巴结后可以看到脑膜 T 细胞数量增加, 颅底脑膜淋巴网络的示踪剂填充信号增强^[30]。

2.3 人脑中的脑膜淋巴管

那么人脑中有没有类似的脑膜淋巴管呢? 有研究运用无创性 MRI 证明了人类和非人灵长类动物(常见的狨猴)脑中脑膜淋巴管的存在^[31], 并且证明了人脑中胶质-淋巴系统与脑膜淋巴系统引流的上下游关系, 因为脑实质内的示踪剂总是先于硬脑膜淋巴管中示踪剂充盈, 或者同时充盈; 胶质-淋巴通路中示踪剂清除速度快的患者硬脑膜淋巴管更早表现为示踪剂充盈^[32]。

2.4 脑膜淋巴管与阿尔兹海默病关系

Da Mesquita 等使用光动力药物 Visudyne 破坏脑膜淋巴管内皮细胞, 结扎颈深淋巴结和 5x3FAD 转基因小鼠模型三种方式证明了脑膜淋巴管功能的损害或增强会影响脑脊液大分子血管旁内流、ISF 大分子外排和认知功能^[33]。

血管内皮生长因子 C/D-血管内皮生长因子受体 3 (Vascular endothelial growth factor C/D-Vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFC/D-VEGFR3) 信号通路对淋巴管生成具有重要调控作用。在 VEGF-C/D 缺陷的转基因小鼠中显示硬脑膜淋巴管发育不全, 脑脊液中高分子从

蛛网膜下腔引流到颈深淋巴结的功能大幅度下降。同样的,角蛋白 14 启动子-血管内皮生长因子受体 3-免疫球蛋白(Keratin 14 promoter-Vascular endothelial growth factor receptor 3-Immunoglobulin, K14-VEGFR3-Ig)转基因小鼠表达可溶性血管内皮生长因子受体 3,影响 VEGFC/D-VEGFR3 信号通路介导的淋巴管生成,故该小鼠缺乏脑膜淋巴系统功能,将标记 tau 注入脑实质后可以观察到 tau 在脑内滞留,清除时间较对照小鼠明显延迟^[34]。

Louveau 等将重组 VEGF-C 注射入小鼠枕大池 7 d 后可以观察到脑膜淋巴管直径的增加^[10]。因为在老年鼠脑中可以看到脑膜淋巴管的完整性受到损害,所以他们进一步用携带有 VEGF-C 基因的腺病毒表达载体治疗年老小鼠(20~24 月龄),1 月后发现引流到颈深淋巴结的 CSF 中示踪剂明显增加,改善了脑灌注和学习记忆能力^[33]。脑膜淋巴管功能障碍可能是 AD 患者淀粉样蛋白病理恶化和认知功能障碍的潜在因素之一,那么 VEGF-C 改善淋巴管功能可能作为治疗方法,以缓解与年龄相关的认知功能下降。

3 结束语

A β 等代谢产物的清除需要酶降解、血脑屏障、脑组织液 ISF 整体流动和脑脊液(CSF)吸收进入循环系统和淋巴系统等多条途径的共同作用,任一环节的受损都可能导致代谢产物的沉积继而导致疾病的发生或病情发展。最近研究热点的胶质-淋巴通路和脑膜淋巴管对大脑中 A β 等代谢产物的清除作用,为治疗 AD 等神经退行性变疾病提供了新的靶点。然而目前我们对类淋巴通路和脑膜淋巴管清除 A β 等的详细机制还不甚了解,还有问题等待解决,如除了 AQP4 水通道外,星形胶质细胞中是否有其他离子通道参与 CSF-ISF 液体交换?脑膜淋巴管、颅骨孔和蛛网膜颗粒对 CSF-ISF 清除的相对贡献是什么?无创 MRI 能否在临床中评估胶质-淋巴通路功能?由于蛛网膜屏障的存在,CSF 进入脑膜淋巴管的机制是什么?未来需要更多的研究去进一步探索 A β 的清除路径及提高清除效率的方法^[35]。

对 A β 和磷酸化 tau 的研究,无论是减少生成,还是促进清除,最终目标都是希望可以延缓阿尔兹海默病的发展或者说预防及治愈它,然而 AD 的发病机制复杂,目前诸多治疗药物都在临床实验中宣告失败。那么在进一步研发新药的同时我们也需要重视阿尔兹海默病的预防,由复旦大学华山医院郁金泰教授团队牵头的对 AD 的 243 项观察性前瞻性研究和 153 项随机对照试验的系统回顾和荟萃分析提示,糖尿病、高同型半胱氨酸血症、体重指数(Body mass index, BMI)管理不善、受教育程度低、中年高血压病、直立性低血压、头部创伤、认知活动减少、压力和抑郁是 AD 的十大危险因素,这对指导预防阿尔兹海默病提供了强有力的循证医学证据^[36]。

参 考 文 献

[1] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. Cell, 2019, 179(2): 312-339.

[2] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo[J]. Nature, 2002, 416(6880): 535-539.

[3] Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models[J]. Science, 2016, 352(6286): 712-716.

[4] Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, et al. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(10): 4012-4017.

[5] Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(9): 663-672.

[6] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS beta-Amyloid in alzheimer's disease[J]. Science, 2010, 330(612): 1774.

[7] Patterson BW, Elbert DL, Mawuenyega KG, et al. Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics[J]. Ann Neurol, 2015, 78(3): 439-453.

[8] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8): 457-470.

[9] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 147ra111.

[10] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. Nature, 2015, 523(7560): 337-341.

[11] Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, et al. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain[J]. Am J Physiol, 1981, 240(4): F319-F328.

[12] Cserr HF, Ostrach LH. Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran 2000 [J]. Exp Neurol, 1974, 45(1): 50-60.

[13] Iliff J, Simon M. CrossTalk proposal: The glymphatic system supports convective exchange of cerebrospinal fluid and brain interstitial fluid that is mediated by perivascular aquaporin-4 [J]. J Physiol, 2019, 597(17): 4417-4419.

[14] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11): 1016-1024.

[15] Nedergaard M. Garbage truck of the brain[J]. Science, 2013, 340(6140): 1529-1530.

[16] Ringstad G, Vatnehol S, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. Brain, 2017, 140(10): 2691-2705.

[17] Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI[J]. JCI Insight, 2018, 3(13): 121537.

[18] Xu Z, Xiao N, Chen YL, et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits[J]. Mol Neurodegener, 2015, 10(1): 58.

[19] Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? [J]. Stroke, 2013, 44(6, 1): S93-S95.

- [20] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377.
- [21] Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(17): 4483-4488.
- [22] Rainey-Smith SR, Mazzucchelli GN, Villemagne VL, et al. Genetic variation in Aquaporin-4 moderates the relationship between sleep and brain A β -amyloid burden[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 47.
- [23] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4878.
- [24] Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18190-18199.
- [25] Serot J, Zmudka J, Jouanny P. A possible role for CSF turnover and choroid plexus in the pathogenesis of late onset Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 30(1):17-26.
- [26] Silverberg GD, Mayo M, Saul T, et al. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(8): 506-511.
- [27] Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, et al. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1434.
- [28] Pappolla M, Sambamurti K, Vidal R, et al. Evidence for lymphatic A β clearance in Alzheimer's transgenic mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 71: 215-219.
- [29] Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(7): 991-999.
- [30] Ahn JH, Cho H, Kim JH, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid[J]. *Nature*, 2019, 572(7767): 62-66.
- [31] Absinta M, Ha SK, Nair G, et al. Human and nonhuman Primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI[J]. *Elife*, 2017, 6: e29738.
- [32] Zhou Y, Cai J, Zhang WH, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 357-369.
- [33] Da MS, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191.
- [34] Patel TK, Habimana-Griffin L, Gao XE, et al. Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 11.
- [35] Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(7): 458-466.
- [36] Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(11):1201-1209.

(2020-08-31 收稿)

(上接第 237 页)

- [29] Zhu D, Yang N, Liu YY, et al. M2 macrophage transplantation ameliorates cognitive dysfunction in amyloid-beta-treated rats through regulation of microglial polarization[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016, 52(2):483-495.
- [30] Das R, Chinnathambi S. Microglial priming of antigen presentation and adaptive stimulation in Alzheimer's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(19): 3681-3694.
- [31] Zhang H, Wang XJ, Xu P, et al. Tolfenamic acid inhibits GSK-3 β and PP2A mediated tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease models[J]. *J Physiol Sci*, 2020, 70(1): 29.
- [32] Nishizaki T. IL-33 suppresses GSK-3 β activation through an ST2-independent MyD88/TRAF6/RIP/PI3K/Akt pathway [J]. *Heliyon*, 2018, 4(11): e00971.
- [33] Kanno T, Tsuchiya A, Tanaka A, et al. Combination of PKC ϵ activation and PTP1B inhibition effectively suppresses A β -Induced GSK-3 β activation and Tau phosphorylation[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4787-4797.
- [34] Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development[J]. *Science*, 2018, 359(6381): 1269-1273.
- [35] Fairlie-Clarke K BM, Function of IL-33/ST2 Axis in the Central Nervous System Under Normal, Diseased C. *Front Immunol*[Z], 2018;2596.
- [36] Dohi E, Choi EY, Rose IV, et al. Behavioral changes in mice lacking interleukin-33[J]. *eNeuro*, 2017, 4(6): ENEURO.0147-ENEU17. 2017.
- [37] Carlock C, Wu J, Shim J, et al. Interleukin33 deficiency causes tau abnormality and neurodegeneration with Alzheimer-like symptoms in aged mice[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(8): e1191.
- [38] La Rosa F, Saresella M, Baglio F, et al. Immune and imaging correlates of mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16760.
- [39] Liang CS, Su KP, Tsai CL, et al. The role of interleukin-33 in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 86.

(2020-09-01 收稿)