

小胶质细胞受体与阿尔茨海默病

谢 恒, 游 咏*

(南华大学附属第一医院神经内科, 湖南 衡阳 421001)

摘 要: 阿尔茨海默病(AD)是一种以认知与其它机能进行性减退为主要特征的神经系统退行性病变。越来越多的证据表明,炎症反应在 AD 的病理进程中起了重要的作用。小胶质细胞为脑内固有吞噬细胞,可表达多种受体; β -淀粉样蛋白(A β)通过与上述受体的相互作用促进小胶质细胞的活化,刺激炎症反应产生。本文就近年来关于小胶质细胞受体在 AD 发生发展中的作用作一综述。

关键词: 小胶质细胞受体; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 炎症反应

中图分类号: R741

文献标识码: A

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知与其它机能进行性减退为主要特征的神经系统退行性病变。随着社会的发展,生活方式的转变,人口老龄化进程加速;AD 日益成为一个突出的医学与社会问题,给家庭与社会带来沉重的负担。据世界卫生组织的统计,目前全世界超过 3500 万 AD 患者,并且这个数字仍呈上升趋势^[1]。AD 的特征性病理改变主要包括 β -淀粉样蛋白(Amyloid β -protein A β)的沉积导致的老年斑、tau 蛋白异常聚集形成纤维缠结及神经元缺失和胶质细胞增生^[2]。截止目前,AD 的具体发病机制尚不是很清楚,可能的机制包括 A β 级联假说、Tau 蛋白假说、神经血管假说、细胞周期调节蛋白障碍、氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍等。近年来愈来愈多的研究表明,A β 沉积诱导的炎症反应是导致 AD 发生发展的重要病因;在 AD 模型动物及 AD 患者脑内老年斑周围及核心均可见大量的小胶质细胞聚集,提示小胶质细胞聚集是对 A β 沉积的反应,其机制可能是通过 A β 与胶质细胞受体结合而使其激活并表达相关细胞因子,进而促发 AD 的病理进程。本文就 A β 激活小胶质细胞受体诱导的级联反应及其在 AD 发生发展中的作用作一综述。

1 小胶质细胞

小胶质细胞占脑内神经胶质细胞族群的 5% ~

10%,在正常人的中枢神经系统中呈静息状态^[3]。在病理条件下,活化的小胶质细胞质发生形态学的改变,并产生多种细胞因子和炎症趋化因子,从而对周围的细胞产生影响。研究发现,小胶质细胞可通过清除 A β 沉积、启动吞噬细胞活性及释放毒性细胞介质从而在 AD 发生发展进程中起着重要的作用。在体外,A β 可激活小胶质细胞进而诱导促炎症因子的释放,如白介素类(1L-1、1L-2、1L-6、1L-8)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、趋化因子、炎症因子、活性氧和氮族等,上述促炎症因子均可导致神经元损伤^[4-5]。小胶质细胞可表达多种受体如 Toll 样受体、补体受体、Fc 受体、清道夫受体、CD36、晚期糖基化终产物受体等^[6-7];这些受体相互协同共同参与对 A β 识别、内化与清除及小胶质细胞激活功能。

2 小胶质细胞受体与 AD

2.1 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)

TLRs 是膜蛋白家族一员,可以识别多种病原体表面各种不同模式分子,是非特异性免疫反应中一类重要的模式识别受体;此外 TLRs 还可以识别损伤相关模式分子。在哺乳动物中,目前描述的共有 12 种 TLRs 在各种细胞中表达,包括小胶质细胞和星形胶质细胞^[8-9]。在 APP23 转基因 AD 小鼠脑内 A β 斑块区域脑组织中可以检测到 TLR2、TLR4、TLR5、TLR7 与 TLR9 高水平的 mRNA 的表达^[10]。激活 TLRs 可触发不同的信号转导通路进而导致促炎症因子的产生,同时参与 A β 摄取与清除。

TLR4 不仅能被脂多糖(Lipopolysaccharide

LPS)激活也能识别多种内源与外源性分子。研究显示,TLR4 在小胶质细胞活化过程中发挥着重要作用;其中 A β 刺激诱导的小胶质细胞活化依赖于 TLR4 与 CD14 及骨髓分化蛋白 2 的功能捆绑。体外实验表明,经 LPS 激活 TLR4 的小胶质细胞其对 A β 的摄取明显增加;而在脂多糖应答缺陷的小鼠体内显示 A β 负荷增加,表明了 TLR4 参与了 A β 的清除过程^[11]。此外,TLR4 基因突变的 AD 模型小鼠脑内 A β 水平明显升高且表现出空间学习能力损伤^[12]。最近的一项研究表明,TLR4 受体激动剂单脂质 A 不仅可诱导小胶质细胞轻微的炎症反应同时可增强小胶质细胞对 A β 的摄取,其机制可能与 P38 的活化及 SR-AI 的表达相关^[13]。

TLR2 同样参与了 A β 刺激诱导的小胶质细胞活化及后续的炎症反应。在 AD 模型大鼠和 AD 病人脑中均可见 TLR2 mRNA 表达水平显著增加^[14]。TLR2 受体缺失的 AD 模型大鼠表现出空间与非空间记忆损伤^[15]。在 A β 刺激条件下,TLR2 受体敲除的小鼠小胶质细胞中 TNF- α , iNOS β , IL-1, IL-6、CD68 的表达显著下调^[16]。此外,A β 42 和 TLR2 共存于小胶质细胞上,肽聚糖诱导的 TLR2 激活可增加小胶质细胞对 A β 的摄取^[17]。TLR9 是 TLRs 家族另一个成员,当小胶质细胞受 A β 刺激时其表达也会上调。TLR9 的激动剂非甲基化胞嘧啶鸟嘌呤(cytosine phosphate guanine, CpG)可激活小胶质细胞增加其对 A β 的摄取^[18]。侧脑室注射 CpG 可改善转基因 AD 模型小鼠认知功能损伤^[19]。上述研究结果表明,TLRs 在 AD 的发生发展进程中扮演着双重角色;一方面,TLRs 激活触发的炎症反应可以导致神经毒性作用,另一方面,TLRs 激活也能促使小胶质细胞对 A β 摄取进而加速 A β 的清除。

2.2 补体受体(Complement receptors, CRs)

补体系统是对微生物诱导的炎症反应作出免疫应答,并使其易感性消退的一类膜蛋白质类^[20]。在 AD 病人中若干的补体蛋白与相应的 mRNA 出现了上调,可能与 A β 诱导的炎症反应、老年斑的形成以及 A β 吞噬过程相关。补体系统的激活主要有 3 个途径:经典途径、旁路途径和 MBL 途径。A β 可激活经典与旁路途径导致 C3 活化、C5a 的产生及膜攻击复合物的形成。补体系统移除传染性病原体是通过活化多种受体来完成的,这些受体包括 CR1 (CD35)、CR2 (CD21)、CR3 (CD11b/CD18)、CR4 (CD11c/CD18)和 C5aR (CD88 和 C5L2)。

CR1 是一种跨膜受体,主要的作用是调节补体的级联反应;CR1 可以结合补体因子 C3b 和 C4b。AD 病人脑脊液中可见 CR1 水平显著增加^[21]。最近一项全基因组关联性研究显示,CR1 突变与迟发性 AD 发生风险密切相关。小胶质细胞的活化可以增加 CR1 的表达,而活化的 CR1 可进一步诱导神经元的凋亡,其机制可能与活性氧、TNF- α 和 IL-1B 的生成增加相关^[22]。CR1 在红细胞上的表达参与了外周 A β 的清除,提示 CR1 可能与 AD 病人 A β 的清除有关^[23]。基因多态性研究也显示了 CR1 与 AD 发生风险之间的关联^[24]。

补体因子 C3 是补体系统的重要成份,通过与 CR3 的相互作用诱导对病原体的吞噬。临床研究发现 CR3 与老年斑共存于 AD 患者脑内,且 AD 患者小胶质细胞 CR3 表达显著上调^[25]。CR3 可通过与清道夫受体 A 的协同作用参与对 A β 的摄取和清除^[26]。此外,CR3 也参与 A β 刺激诱导的小胶质细胞活化及随后自由基的产生。

C5a 是补体激活过程中产生的一种强促炎症反应分子。CD88 是 C5a 的受体,主要表达在免疫细胞包括小胶质细胞表面;CD88 是一种趋化性受体,其功能与小胶质细胞的聚集与活化有关,CD88 的激活可导致炎症细胞因子、活性氧、生物活性胺类及其它炎症介质的产生^[27]。在 AD 模型小鼠,可观察到 A β 斑块附近的小胶质细胞上 CD88 表达水平显著上升^[28]。此外,CD88 拮抗剂可显著性减少 AD 模型小鼠 A β 斑块形成与胶质细胞活化,同时改善场景记忆损伤^[29]。

2.3 Fc 受体(Fc receptors, FcRs)

FcRs 与免疫球蛋白恒定域结合,不同免疫球蛋白及其亚型均有相对应的 FcRs。小胶质细胞可表达所有 FcRs 类型。主动与被动免疫研究表明,抗 A β 抗体可影响 AD 模型动物 A β 清除及认知功能减退^[30-32];在抗 A β 抗体存在条件下,小胶质细胞中 FcRs 激活介导了对 A β 的吞噬作用^[30,32]。然而也有研究发现,在抗 A β 抗体存在条件下 A β 的清除并不依赖于 FcRs 激活介导的吞噬作用^[33],表明除了 FcRs 介导的吞噬作用外还存在不依赖于 FcRs 的通路,该通路也介导了在抗 A β 抗体存在条件下对 A β 斑块的清除作用^[34]。临床数据表明 AD 患者脑脊液中 IgG 水平明显升高;有人认为在 AD 病理状态下血脑屏障功能受损进而使得免疫球蛋白进入中枢引起后续反应;也有人认为可能存在血脑屏障内的免

疫球蛋白合成途径。因此,关于 FcRs 在 AD 发生发展中的作用及机制尚有待进一步研究。

2.4 甲酰肽受体(Formyl peptide receptors, FPRs)

FPRs 为七次跨膜、G 蛋白偶联受体,其功能主要是参与宿主防御病原体及某些内源性分子。人类主要存在两种 FPRs,即 FPR1 与 FPRL1;小鼠也表达两种 FPRs,即 FPR1 与 FPR2。其中,FPRL1 可与几种宿主源性趋化激动剂相互作用,包括 HIV-1 包膜蛋白,血清淀粉样蛋白 A 和 A β 42^[35-37]。在单核吞噬细胞,FPRL1 和 FPR2 参与 A β 42 诱导的 IL-1 β 和超氧化物的分泌过程^[35,38]。A β 可诱导转染 FPRL1 的 HEK293 细胞迁移和钙动员^[35];过表达 FPRL1 的 HEK293 细胞可内吞 A β 42/FPRL1 复合体入胞进而导致胞内 A β 42/FPRL1 复合体的聚集^[39]。进一步实验结果表明,FPRL1 与 FPR2 均参与对 A β 42 内吞过程调节^[39]。LPS 处理不仅可刺激 FPR2 在小胶质细胞的表达增加也可以引起小胶质细胞的钙动员及对 A β 42 的趋化反应^[40]。此外,干扰素处理也可增加小胶质细胞 FPR2 表达水平及 A β 42 诱导的细胞迁移^[41]。上述结果表明,内源或外源性因子可通过调节小胶质细胞质 FPRs 的表达进而调制机体对 A β 的反应,提示 FPRs 可能参与 AD 的病理进程。

2.5 清道夫受体(Scavenger receptors, SRs)

SRs 为细胞表面受体,主要参与细胞粘附和配体内吞过程。中枢神经系统中 SRs 主要有两类:SR-A 与 CD36;SR-A 主要表达在小胶质细胞和星形胶质细胞,而 CD36 主要表达在小胶质细胞和内皮细胞上。已有的实验结果表明,SRs 可通过与 A β 结合促进 A β 内化引发炎症反应参与 AD 病理进程^[42]。

SR-A 有三个亚型:SR-AI,SR AII 和 SR AIII。SR-AI 最初被描述为一个乙酰化的低密度脂蛋白受体;现在已经知道,SR-AI 可以与多种配体结合,如微生物配体、乙酰化低密度脂蛋白、内毒素和 A β 等^[43-45]。在 AD 患者脑组织老年斑附近的已激活的小胶质细胞上可检测到 SR-AI 表达^[44]。随后证据显示,SR-AI 可通过与 A β 结合促进 A β 内化和清除^[44,46-47]。

CD36 是一种 B 型清道夫受体,存在包括小胶质细胞在内的多种类型的细胞中。已有的研究结果表明,CD36 参与多种疾病的病理进程如 AD、动脉粥样硬化和疟疾等。其中,CD36 在 AD 病理进程中的作用主要表现在 CD36 可以影响 A β 刺激诱导的小胶质细胞聚集与激活过程^[48-49]。比如,在 CD36 受体缺陷小鼠中 A β 刺激诱导的小胶质细胞中细胞

因子和趋化因子表达显著降低^[49]。因此有人认为抑制 A β 与 CD36 结合可能是阻断 A β 诱导病理进程的一个有效靶点。

2.6 晚期糖基化终产物受体(Receptor for advanced glycosylation endproducts, RAGE)

RAGE 是免疫球蛋白超级家族成员受体,是一种多配体受体;除晚期糖基化终末产物外,RAGE 还可以与多种配体结合如 A β 、神经轴突生长因子、S100 蛋白、淀粉 p 肽以及甲状腺素转移酶等^[50]。RAGE 在内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞和神经元中均有表达;在中枢神经系统,RAGE 主要存在于神经元、小胶质细胞以及构成血脑屏障的内皮细胞上^[51]。在 AD 患者脑中,A β 与 RAGE 结合可促使小胶质细胞向淀粉样斑块迁移并激活核因子 κ B (Nuclear factor κ B NF- κ B) 继而引起后续炎症反应^[52]。RAGE 与 A β 相互作用亦可激活蛋白激酶、c-Jun 氨基末端激酶和 ERK 激酶^[53],这些信号通路的激活可促进内皮基质金属蛋白酶 2 的生成,而后者与血管炎症反应产生密切相关。进一步实验证据表明,通过 RAGE 与 A β 相互作用诱导的小胶质细胞活化涉及 p38MAPK 信号转导途径^[54]。目前,正在发展以阻断 RAGE 与 A β 相互作用为靶点的治疗 AD 的小分子药物。

3 小结与展望

AD 发生发展的炎症反应机制是近年来的研究热点。小胶质细胞受体在 A β 与小胶质细胞活化及后续炎症反应之间扮演了重要角色。本文列举了几种小胶质细胞受体及其在 AD 发病中的作用,为 AD 的治疗提供了新的思路。在今后研究中,需要进一步详细阐明小胶质细胞受体介导 AD 病理进程的分子机制及不同受体间的相互作用,为设计新的靶向药物提供理论依据。

参考文献:

- [1] Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2012, 4(5): 40.
- [2] Price DL, Tanzi RE, Borchelt DR, et al. Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models [J]. *Annu Rev Genet*, 1998, 32: 461-493.
- [3] Liu B. Modulation of microglial pro-inflammatory and neurotoxic activity for the treatment of Parkinson's disease

- [J]. AAPS J, 2006, 8(3): E606-621.
- [4] Van Eldik LJ, Thompson WL, Ralay Ranaivo H, et al. Glia proinflammatory cytokine upregulation as a therapeutic target for neurodegenerative diseases: function-based and target-based discovery approaches [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 82: 277-296.
 - [5] Zaheer A, Zaheer S, Thangavel R, et al. Glia maturation factor modulates beta-amyloid-induced glial activation, inflammatory cytokine/chemokine production and neuronal damage [J]. *Brain Res*, 2008, 1208: 192-203.
 - [6] Fernandez PL, Britton GB, Rao KS. Potential immunotargets for Alzheimer's disease treatment strategies [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(2): 297-312.
 - [7] Crehan H, Hardy J, Pocock J. Microglia, Alzheimer's disease, and complement [J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2012, 2012: 983640.
 - [8] Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS; the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury [J]. *Glia*, 2010, 58(3): 253-263.
 - [9] Hanke ML, Kielian T. Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121(9): 367-387.
 - [10] Frank S, Copanaki E, Burbach G J, et al. Differential regulation of toll-like receptor mRNAs in amyloid plaque-associated brain tissue of aged APP23 transgenic mice [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(1): 41-44.
 - [11] Tahara K, Kim H D, Jin J J, et al. Role of toll-like receptor signalling in Abeta uptake and clearance [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 11): 3006-3019.
 - [12] Song M, Jin J, Lim J E, et al. TLR4 mutation reduces microglial activation, increases Abeta deposits and exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 92.
 - [13] Michaud J P, Halle M, Lampron A, et al. Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(5): 1941-1946.
 - [14] Chen K, Iribarren P, Hu J, et al. Activation of Toll-like receptor 2 on microglia promotes cell uptake of Alzheimer disease-associated amyloid beta peptide [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(6): 3651-3659.
 - [15] Richard KL, Filali M, Prefontaine P, et al. Toll-like receptor 2 acts as a natural innate immune receptor to clear amyloid beta 1-42 and delay the cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(22): 5784-5793.
 - [16] Jana M, Palencia CA, Pahan K. Fibrillar amyloid-beta peptides activate microglia via TLR2; implications for Alzheimer's disease [J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 7254-7262.
 - [17] Liu S, Liu Y, Hao W, et al. TLR2 is a primary receptor for Alzheimer's amyloid beta peptide to trigger neuroinflammatory activation [J]. *J Immunol*, 2012, 188(3): 1098-1107.
 - [18] Iribarren P, Chen K, Hu J, et al. CpG-containing oligodeoxynucleotide promotes microglial cell uptake of amyloid beta 1-42 peptide by up-regulating the expression of the G-protein-coupled receptor mFPR2 [J]. *FASEB J*, 2005, 19(14): 2032-2034.
 - [19] Doi Y, Mizuno T, Maki Y, et al. Microglia activated with the toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid {beta} neurotoxicity in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(5): 2121-2132.
 - [20] Walport MJ. Complement. Second of two parts [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(15): 1140-1144.
 - [21] Daborg J, Andreasson U, Pekna M, et al. Cerebrospinal fluid levels of complement proteins C3, C4 and CR1 in Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*, 2012, 119(7): 789-797.
 - [22] Crehan H, Hardy J, Pocock J. Blockage of CR1 prevents activation of rodent microglia [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 54: 139-149.
 - [23] Rogers J, Li R, Mastroeni D, et al. Peripheral clearance of amyloid beta peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(12): 1733-1739.
 - [24] Brouwers N, Van Cauwenberghe C, Engelborghs S, et al. Alzheimer risk associated with a copy number variation in the complement receptor 1 increasing C3b/C4b binding sites [J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(2): 223-233.
 - [25] Strohmeyer R, Ramirez M, Cole G J, et al. Association of factor H of the alternative pathway of complement with agrin and complement receptor 3 in the Alzheimer's disease brain [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 131(1-2): 135-146.
 - [26] Fu H, Liu B, Frost J L, et al. Complement component C3 and complement receptor type 3 contribute to the phagocytosis and clearance of fibrillar Abeta by microglia [J]. *Glia*, 2012, 60(6): 993-1003.
 - [27] Woodruff T M, Ager R R, Tenner A J, et al. The role of the complement system and the activation fragment C5a in the central nervous system [J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12(2): 179-192.
 - [28] Ager R R, Fonseca M I, Chu S H, et al. Microglial C5aR (CD88) expression correlates with amyloid-beta deposition in murine models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2010, 113(2): 389-401.
 - [29] Fonseca M I, Ager R R, Chu S H, et al. Treatment with a C5aR antagonist decreases pathology and enhances behavioral performance in murine models of Alzheimer's disease [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 1375-1383.

- [30] Bard F, Cannon C, Barbour R, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *Nat Med*, 2000, 6(8):916-919.
- [31] Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2000, 408(6815):979-982.
- [32] Wilcock DM, Dicarlo G, Henderson D, et al. Intracranially administered anti-Abeta antibodies reduce beta-amyloid deposition by mechanisms both independent of and associated with microglial activation[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(9):3745-3751.
- [33] Das P, Howard V, Loosbrock N, et al. Amyloid-beta immunization effectively reduces amyloid deposition in FcRgamma-/- knock-out mice[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(24):8532-8538.
- [34] Bacskai BJ, Kajdasz ST, McLellan ME, et al. Non-Fc-mediated mechanisms are involved in clearance of amyloid-beta in vivo by immunotherapy[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(18):7873-7878.
- [35] Le Y, Gong W, Tiffany H L, et al. Amyloid (beta)42 activates a G-protein-coupled chemoattractant receptor, FPR-like-1[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(2):RC123.
- [36] Le Y, Li B, Gong W, et al. Novel pathophysiological role of classical chemotactic peptide receptors and their communications with chemokine receptors[J]. *Immunol Rev*, 2000, 177:185-194.
- [37] Lee MS, Yoo SA, Cho CS, et al. Serum amyloid A binding to formyl peptide receptor-like 1 induces synovial hyperplasia and angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2006, 177(8):5585-5594.
- [38] Tiffany HL, Lavigne MC, Cui YH, et al. Amyloid-beta induces chemotaxis and oxidant stress by acting at formylpeptide receptor 2, a G protein-coupled receptor expressed in phagocytes and brain[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(26):23645-23652.
- [39] Yazawa H, Yu Z X, Takeda, et al. Beta amyloid peptide (Abeta42) is internalized via the G-protein-coupled receptor FPRL1 and forms fibrillar aggregates in macrophages[J]. *FASEB J*, 2001, 15(13):2454-2462.
- [40] Cui Y H, Le Y, Gong W, et al. Bacterial lipopolysaccharide selectively up-regulates the function of the chemotactic peptide receptor formyl peptide receptor 2 in murine microglial cells[J]. *J Immunol*, 2002, 168(1):434-442.
- [41] Chen K, Iribarren P, Huang J, et al. Induction of the formyl peptide receptor 2 in microglia by IFN-gamma and synergy with CD40 ligand[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3):1759-1766.
- [42] Murgas P, Godoy B, Von Bernhardt R. A beta potentiates inflammatory activation of glial cells induced by scavenger receptor ligands and inflammatory mediators in culture[J]. *Neurotox Res*, 2012, 22(1):69-78.
- [43] Collier S P, Paulnock D M. Signaling pathways initiated in macrophages after engagement of type A scavenger receptors[J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 70(1):142-148.
- [44] Hickman S E, Allison E K, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(33):8354-8360.
- [45] Kodama T, Reddy P, Kishimoto C, et al. Purification and characterization of a bovine acetyl low density lipoprotein receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85(23):9238-9242.
- [46] Husemann J, Loike J D, Anankov R, et al. Scavenger receptors in neurobiology and neuropathology: their role on microglia and other cells of the nervous system[J]. *Glia*, 2002, 40(2):195-205.
- [47] Yang C N, Shiao Y J, Shie F S, et al. Mechanism mediating oligomeric A beta clearance by naive primary microglia[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42(3):221-230.
- [48] Bornemann K D, Wiederhold K H, Pauli C, et al. A beta-induced inflammatory processes in microglia cells of APP23 transgenic mice[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(1):63-73.
- [49] El Khoury J B, Moore K J, Means T K, et al. CD36 mediates the innate host response to beta-amyloid[J]. *J Exp Med*, 2003, 197(12):1657-1666.
- [50] Schmidt A M, Yan S D, Yan S F, et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(7):949-955.
- [51] Chen X, Walker D G, Schmidt A M, et al. RAGE: a potential target for A beta-mediated cellular perturbation in Alzheimer's disease[J]. *Curr Mol Med*, 2007, 7(8):735-742.
- [52] Lue L F, Walker D G, Brachova L, et al. Involvement of microglial receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism[J]. *Exp Neurol*, 2001, 171(1):29-45.
- [53] Du H, Li P, Wang J, et al. The interaction of amyloid beta and the receptor for advanced glycation endproducts induces matrix metalloproteinase-2 expression in brain endothelial cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(1):141-147.
- [54] Origlia N, Righi M, Capsoni S, et al. Receptor for advanced glycation end product-dependent activation of p38 mitogen-activated protein kinase contributes to amyloid-beta-mediated cortical synaptic dysfunction[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(13):3521-3530.