

综 述

氧化应激-炎症-衰老及其与ApoE基因相关性研究进展

俞卓伟^{1,2,*}, 保志军¹, 阮清伟¹, 马永兴^{2,*}¹复旦大学上海医学院附属华东医院中心实验室, 上海 200040; ²上海市老年医学研究所衰老、抗衰老、认知功能研究室, 上海 200040

摘要: 终生的抗原/应激原暴露使机体处于慢性氧化应激状态。氧化应激导致生物分子的氧化损伤, 引起机体产生内源性的损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)和细胞因子的释放。损伤相关的分子模式能激活模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)与非模式识别受体。细胞因子能激活PRRs下游的信号通路。这些受体介导的信号通路的激活, 导致细胞因子和趋化因子释放增加, 招募和激活更多的炎性细胞, 引起机体系统性慢性无菌炎症反应。机体稳态的调节系统, 特别是免疫系统细胞更易因氧化应激遭受损伤, 导致机体稳态平衡的破坏, 因而在炎症衰老中起重要作用。遗传因素是影响氧化应激-炎症-衰老及老年相关疾病的重要因素, 涉及氧化应激、炎症的基因可对炎性衰老产生影响。载脂蛋白ApoE基因多态性明显影响ApoE蛋白的结构与功能, 使不同ApoE蛋白表现出不同的抗氧化和抗炎作用, 从而影响炎性衰老和老年相关疾病的发展和预后。抗炎结合调节ApoE表达是对抗炎性衰老和老年相关疾病有效手段之一。本文结合我们的前期研究, 对以上方面的研究进展作一综述。

关键词: 氧化应激; 炎症; 衰老; 炎症因子; 载脂蛋白E基因多态性; 载脂蛋白E

中图分类号: R339.3+8; R392.11

Oxi-inflamm-aging and its association with the polymorphism of ApoE genes

YU Zhuo-Wei^{1,2,*}, BAO Zhi-Jun¹, RUAN Qing-Wei¹, MA Yong-Xing^{2,*}¹Central Laboratory; ²Aging, Anti-aging and Cognitive Function Laboratory, Shanghai Institute of Geriatrics and Gerontology, Huadong Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: The lifelong exposure of antigens and stressors results in chronic oxidative stress situation in the organism. The free radicals and reactive oxygen species (ROS) with high reactivity produced by our cells under oxidative stress will cause oxidative damage in biomolecules. The oxidative damage leads to the releases of both damage-associated-molecular patterns (DAMPs) and intracellular cytokines. DAMPs activate pathogen recognition receptors (PRRs) and non-PRRs. Intracellular cytokines activate signalling pathways downstream of PRRs. Activation of these receptors results in the upregulation of cytokines and chemokines, which are released to recruit and activate additional inflammatory cells and cause the systemic and chronic sterile inflammation. The regulatory system, especially immune systems play an important role in homeostasis maintenance in the organism. The cells of immune systems are very vulnerable to oxidative damage. Once the homeostasis is destroyed, an imbalance between inflammatory and anti-inflammatory networks will occur. Genetic factor also is an important factor of oxi-inflamm-aging and age-related diseases. Many genes are involved in oxidative stress, inflammation process, and the genomic variations within most of these genes might produce different effects on oxi-inflamm-aging. The polymorphism of ApoE genes can affect the antioxidant and immunomodulatory/anti-inflammatory properties of the organism. ApoE genotype-phenotype is associated with the progress and prognosis of oxi-inflamm-aging, age-related diseases as

Received 2012-10-19 Accepted 2012-12-10

This review was supported by Fudan University 985 Platform Project (No. 985III-YFX0603) and Shanghai Medical Key Subject Construction Project, China (No. 05III015).

*Corresponding author. YU Zhuo-Wei: Tel: +86-21-62483180; E-mail: fdhuadong@163.com; MA Yong-Xing: Tel: +86-21-62483180-63703; E-mail: mayongxinghd@163.com

well. Anti-inflammation together with regulation of the expression of ApoE might be an efficient method against oxi-inflamm-aging. Based on our previous studies, the progresses in these areas are reviewed.

Key words: oxidative stress; inflammation; aging; polymorphism of ApoE gene; ApoE

衰老是生物体生理功能进行性和总体上的下降,降低机体对外界变化适应性反应和维持体内平衡的能力。衰老不是疾病,但能显著增加许多退行性疾病的风险。衰老过程在最大寿限时结束。最大寿限在每个物种是固定的,如人的最大寿限为122岁^[1]。抗衰老的目标是让个体健康地接近最大寿限(即长寿)。人的衰老过程从18岁就已开始,在相同的实际年龄个体中,由于受到环境和遗传因素的作用,衰老过程可表现出明显的差异。生物学衰老(即衰老)能真实反映个体的衰老状况,一些与氧化应激、炎症、免疫衰老相关的指标已作为衰老的生物学标记物^[1,2];某些遗传因素,如ApoEε4基因型,也被作为衰老相关疾病的风险因素^[3]。本文就氧化应激-炎症-衰老的形成机制,该机制与ApoE基因的相关性,以及针对该机制的干预进行综述。

1 氧化应激-炎症-衰老的概述

正常代谢过程中,细胞呼吸链产生的高反应活性的氧自由基和活性氧氧化生物分子(如有害的蛋白质、脂质和DNA分子),即损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)。为了应对氧毒性,细胞通过多种抗氧化机制阻止活性氧的形成或中和代谢过程产生的活性氧。当活性氧的生成量超过细胞抗氧化保护的能力,细胞将出现氧化应激状态和衰老损伤。线粒体既是反应氧的生产者,又是反应氧的损伤靶。线粒体DNA(mtDNA)由于缺乏组蛋白的保护和有效的修复机制,同时靠近反应氧生成位点,因此mtDNA非常容易遭受损伤,而线粒体则是氧化应激损伤的首先受累部位。在高浓度的反应氧暴露下,mtDNA被诱导突变,继而在细胞内积累,形成脂褐素。在损伤初期,缺陷呼吸链通过反馈机制使受损线粒体的呼吸酶活性增强以维持正常水平的ATP,产生更多的反应氧,形成恶性循环。后期线粒体呼吸链,包括电子传递和氧化磷酸化缺陷,导致细胞坏死或凋亡。

免疫系统是机体维持稳态的三大调节系统之一。固有免疫细胞,如单核巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)

等,通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别外来抗原。获得性免疫细胞,包括T和B淋巴细胞,通过表面受体识别细胞外液和抗原呈递细胞上的外来或改变的自身抗原。在免疫激活和效应阶段,消灭外来或改变的自身抗原的同时,机体出现炎症状态。氧化和炎症在维持机体稳态的免疫反应过程中密切相关。适度的活性氧有利于免疫系统执行防卫功能,活性氧产生不仅可作为化学武器消灭恶性细胞和病原体,而且调节免疫反应过程中抗体、细胞因子等表达和释放。由于免疫细胞的细胞膜脆弱的结构特征,比其它细胞更易遭受氧化应激的损伤^[4]。氧自由基是炎症反应的效应器,氧自由基的过度产生也能通过PRRs和非模式识别受体诱导炎症反应^[5,6]。

适度的炎症反应对机体维持完整性,清除外源性和自身变异的抗原有益。然而,终生的抗原/应激原暴露使机体处于慢性氧化应激状态。固有免疫细胞如巨噬细胞激活,使炎症复合物水平超过抗炎复合物的控制,引起机体促炎和抗炎网络不平衡和系统性的低度慢性亚临床促炎状态。氧化应激和炎症反应参与许多衰老相关疾病,如高血压,动脉粥样硬化和神经退行性疾病的病理过程^[1,7]。De la Fuente等^[1]近年据此提出氧化应激-炎症-衰老(oxi-inflamm-aging)学说。氧化应激-炎症-衰老导致免疫系统细胞的衰老最为明显,表现为自身免疫(自身反应性克隆增加)及免疫功能下降(感染抵抗力下降,疫苗接种的有效性降低)。Boren等^[8]探讨了炎症衰老导致的自身免疫及免疫风险的表型,其表现为细胞免疫特别是T细胞功能的下降,与免疫功能下降相伴的是矛盾性地自身抗体频率的增加,甚至导致免疫性疾患。组织衰老时容易产生自身免疫现象,而自身免疫更可进一步加重组织衰老,产生这种现象的机制可能与炎症和免疫衰老有关^[9]。我们曾观察NK细胞活性与衰老及长寿的关系,结果显示,随着年龄的增加,免疫功能下降,出现增龄性促炎细胞因子水平增加而抗炎因子产生减少;与大多数研究结果一致,高NK细胞活性和增加的NK细胞数多见于长寿老人,这被认为是对长寿老

年人机体免疫功能下降的补偿,防止肿瘤细胞的形成^[10,11]。免疫-氧化应激-炎症-衰老是导致衰老及常见的增龄性病理改变的主要驱动力。免疫调节和抗炎治疗能抗衰老和延寿^[7,12,13]。

1.1 氧化应激-炎症-衰老的机制

氧化应激除直接引起细胞坏死,释放原损伤相关的分子模式 (prototypical DAMPs), 如染色质相关蛋白、高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1)、热休克蛋白和嘌呤代谢产物及细胞内细胞因子外,氧自由基可直接氧化 DNA、蛋白质、脂质体等生物分子,产生如晚期糖基化终产物等损

伤相关的分子模式。损伤相关的分子模式能通过 PRRs [如 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)] 与非模式识别受体 (例如晚期糖基化终产物受体) 介导慢性无菌炎症反应。细胞内炎症因子通过调节 PRRs 下游信号通路,包括但不限于 NF κ B、磷酸肌醇 3 激酶 Janus 激酶 (phosphoinositide 3 kinase Janus kinase, JAK)、信号传导和转录激活 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 和 MAPK 信号通路,诱导促炎因子的释放,共同引起慢性无菌炎症,这可能是机体慢性炎症性疾病和衰老的机制 (图 1)^[14]。

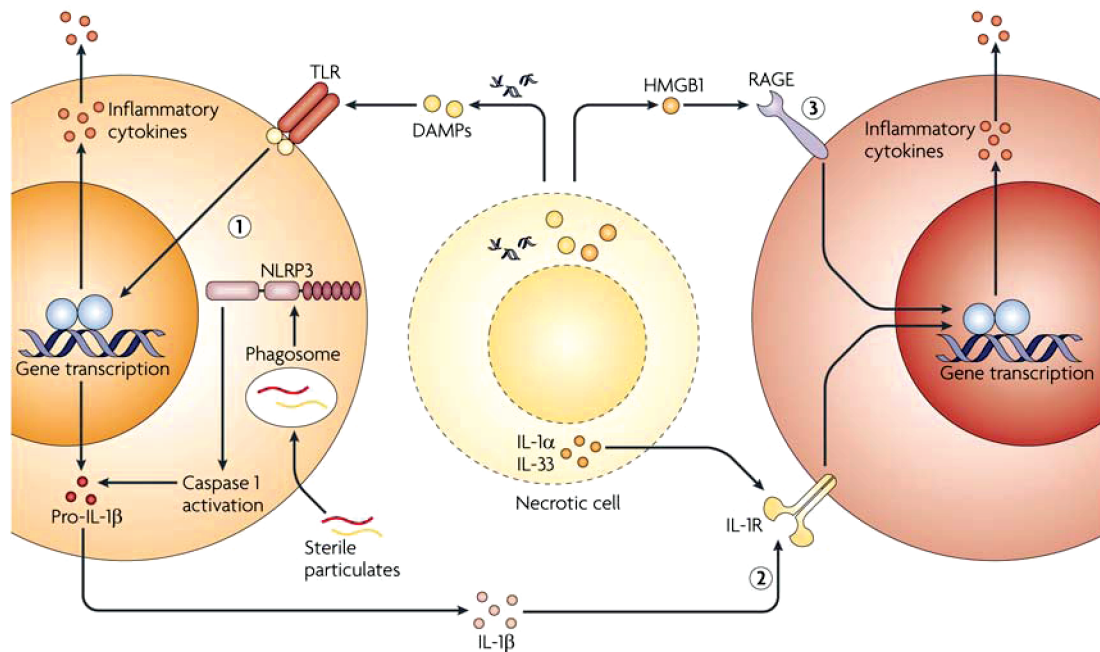


图 1. 诱导无菌炎症的机制

Fig. 1. Mechanisms for inducing sterile inflammation. DAMPs, damage-associated molecular patterns; PRRs, pattern recognition receptors; TLRs, Toll-like receptors; NLRP3, NOD-, LRR- and pyrin domain-containing 3; IL-1 β , interleukin-1 β ; HMGB1, high-mobility group box 1; IL-1R, IL-1 receptor; RAGE, receptor for advanced glycation end-products. This figure is reproduced from reference^[14] with permission.

1.2 遗传因素对氧化应激-炎症-衰老调节

生物学衰老或人的平均寿限约 25% 由遗传因素决定,另 75% 由生活方式与环境因素决定,在 60 岁以后,遗传因素对衰老的影响更为明显^[1]。影响生物学衰老或人平均寿限的候选基因包括炎症和免疫相关基因、应急反应相关基因、糖和脂代谢调节相关基因、DNA 修复和细胞增殖相关基因及线粒体 DNA 单倍体^[2]。某些 HLA 型别与较高的平均寿限高度关联^[15], ApoE ϵ 2 与较高平均寿限、ApoE ϵ 4 与较低平均寿限或较快的生物学衰老高度

相关^[15–18],另外还有一些基因 (如 SirT₁、Klotho、SOD 基因等) 亦与长寿有关^[19,20]。调节脂代谢的载脂蛋白基因,特别是 ApoE 基因多态性能通过调节氧化应激和炎症反应,影响衰老及衰老相关疾病的发生及其预后。

2 ApoE基因型与氧化应激-炎症-衰老的关系

2.1 ApoE基因多态性影响ApoE蛋白抗氧化和抗炎作用

ApoE 是富含精氨酸的蛋白质,其基因位于 19

号染色体。ApoE除了调节脂蛋白代谢，还具有多种不依赖该功能的其它作用，如抗氧化和抗炎作用等(图2)。三个等位基因 ApoEε2、ApoEε3 和 ApoEε4

编码三个 ApoE 蛋白亚型，即 ApoE2、ApoE3 和 ApoE4。ApoE 基因型通过影响 ApoE 蛋白结构而影响其调节脂代谢以外的其它功能，如其抗氧化功能

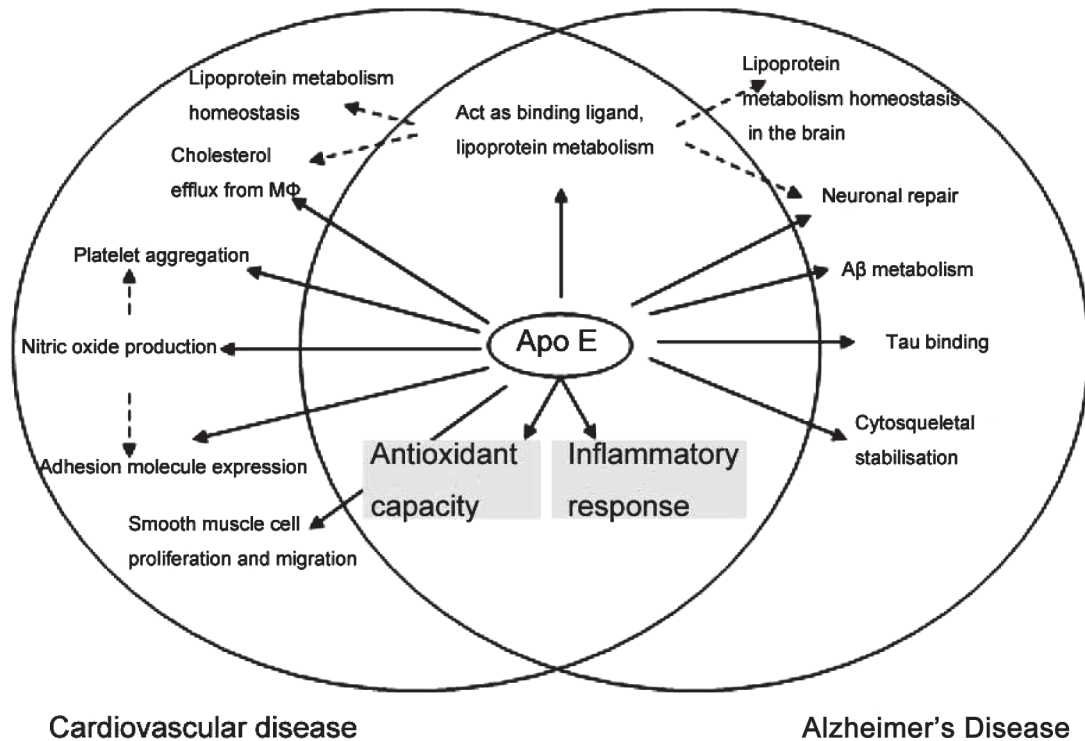


图 2. ApoE 的多种功能

Fig. 2. The multifunctional roles of ApoE. MΦ, Macrophage; Aβ, Amyloid beta. This figure is reproduced from reference^[21] with permission.

表现为基因型产物依赖的方式 (ApoE2 > ApoE3 > ApoE4)。阿尔茨海默病 (AD) 患者死亡后尸检显示，ApoE4 与脑内增加的脂质过氧化和升高的血羟自由基密切相关^[21,22]。在体外，β 淀粉样蛋白 (Aβ) 能诱导小鼠突触体发生氧化反应，表达 ApoE4 的突触体比表达 ApoE3 的突触体产生更高的活性氧^[23]。巨噬细胞在动脉粥样硬化中起关键作用，血管壁巨噬细胞还可以分泌 ApoE。体外实验显示，ApoE 基因型对过氧化物诱导的巨噬细胞的细胞毒性和胞内谷胱甘肽水平等抗氧化保护作用无影响，但巨噬细胞在受到脂多糖和 PMA (phorbol myristate acetate) 刺激后分泌的 ApoE4 显示较高的膜氧化水平，产生较高的 NO 和超氧阴离子自由基^[24]。ApoE 抗氧化的分子机制尚未完全阐明。Pham 等^[25] 的研究显示，ApoE 抑制低密度脂蛋白氧化是通过受体结合域 (141~155 氨基酸残基) 实现的，该阳离子氨基酸的富集区具有自由基清除活性。Pedersen 等^[26]

的研究显示，ApoE 通过与脂质过氧化产物 4-hydroxynonenal (HNE) 结合，从而起着解毒作用；不同的基因型产物与 HNE 结合能力的顺序为 ApoE2 > ApoE3 > ApoE4。ApoE 蛋白亚型对炎症的调节表现不同的影响。大多数研究结果显示，ApoEε4 基因型产物表现较高的促炎因子和较低的抗炎因子的释放。基因型产物对炎症拮抗的强度顺序为 ApoE2 > ApoE3 > ApoE4^[21]。

2.2 ApoE 基因型多态性与衰老及长寿关系及可能机制

研究表明，ApoE 基因型多态性与衰老及长寿有关。长寿的候选基因和基因组相关研究 (genome-wide association studies, GWAS) 至今仅取得有限的进展。一项有关长寿的 GWAS 显示，ApoEε4 不利于延迟衰老和增加健康的平均寿命^[27]。该结论被另一个独立进行的德国裔长寿个体的 GWAS 研究证实^[28]。通过对 1 385 个样本 (年龄从 58~108 岁)，10 个与迟发 AD 密切相关的基因 (ApoE, CLU, PICALM,

CR1, BIN1, ABCA7, MS4A6A, CD33, CD2AP, EPHA1) 单核苷酸多态性分析, 研究结果显示仅 ApoE 位点 (rs2075650) 单核苷酸多态性与寿命明显相关^[3]。但最近 Vasunilashorn 等^[29]对我国台湾地区 1 000 多例老年人进行了 8 年的随访研究, 结果显示, 与其他非高加索人相同, ApoE 基因型与较短的平均寿命没有相关性, 但 ApoE ϵ 2 携带者具有较低的高密度脂蛋白和胆固醇; 而 ApoE ϵ 4 携带者具有较低的 C 反应蛋白 (C response protein, CRP) 水平。Schachter 等^[30]调查了 325 例百岁老人和 161 例 20~70 岁对照组, 结果显示 ApoE ϵ 4 等位基因频率在百岁老人 (0.052) 中较对照组 (0.112) 少见; ApoE ϵ 2 在百岁老人中的频率 (0.128) 显著高于对照组 (0.068)。另有对长寿老人及年龄较轻的对照组研究显示, 长寿 (90~99 岁) 老人 ApoE ϵ 4 频率显著低于青、中年组, 提示 ApoE ϵ 4 可能减少长寿的概率^[31]。华东医院、上海市老年医学研究所调查 1 800 名上海地区健康汉族人, 亦显示 ApoE ϵ 4 与衰老相关 (ApoE ϵ 4 等位基因频率在中青年组为 0.84, 而在长寿组为 0.28)^[15,16], 显示中国人衰老也与 ApoE ϵ 4 关联, 与早期欧洲研究结果^[30]相符。另外, 有研究显示 ApoE ϵ 2 组 TSH 水平显著高于 ApoE ϵ 4 基因型, ApoE ϵ 4 血浆胆固醇水平显著高于 ApoE ϵ 2 基因型, 提示 ApoE ϵ 2 可能通过促进下丘脑-垂体轴效应及降低血脂水平, 从而有利于长寿; 而 T3、FT3、T4、FT4 水平在 ApoE ϵ 2、 ϵ 4、 ϵ 3 基因型中无明显差异, 提示 ApoE ϵ 2 基因型的 TSH 水平较高并非由于反馈作用的结果^[32]。

2.3 ApoE 基因型与氧化应激-炎症-衰老相关疾病关系及可能机制

ApoE 与氧化应激-炎症-衰老相关疾病 (如心血管疾病、认知功能障碍和 AD) 密切相关^[33]。ApoE ϵ 4 等位基因型是 AD 最主要的风险因素, 与 AD 患者脑内减少的 ApoE 蛋白密切相关; 在健康的 ApoE ϵ 4 纯合子基因型人群, 心血管病风险因素如糖尿病、高血压、高胆固醇血症及吸烟等明显加重年龄相关的临床前 AD 记忆力下降^[34]。ApoE、胰岛素降解酶 (IDE) 和 IL-1 β 基因的多态性在轻度到中度 AD 患者影响基于酮症的治疗所导致的认知反应^[35]。真核起始因子 -2 α (eIF2 α) 是代谢应激反应, 控制各种细胞, 包括神经细胞翻译的启动, 影响认知功能。与 ApoE3 基因型小鼠相比, 过度表达人 ApoE4 的小鼠, eIF2 α 磷酸化, 在出生后早期即出

现轻度的认知功能障碍。eIF2 α 可能是干预 ApoE4 基因型 AD 高风险的重要靶点^[36]。

在体外, ApoE 受体能启动和调节 A β 诱导的炎症反应。胆碱能刺激能激活烟碱型受体介导的抗炎通路, 显著改进 ApoE ϵ 4 基因型年轻人群的认知能力^[37]。大量在细胞、转基因鼠和志愿患者上进行的研究显示, ApoE ϵ 4 基因型与氧化应激和慢性炎症密切相关 (与 ApoE ϵ 3 相反), ApoE ϵ 4 等位基因型显示出更严重的促炎状态 (图 2)^[21], 包括氧化还原敏感的转录因子 NF- κ B 激活, 伴随较高水平的促炎分子 (TNF α 、IL-1 β 和 MIP1 α) 和较低的抗炎分子 IL-10^[38]。金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 具有抗氧化和抗炎作用, MT 过表达能增加实验小鼠的寿命。ApoE ϵ 4 基因型能显著减少组织 MT 表达, 导致炎症衰老^[39]。ApoE ϵ 4 基因型缺乏 ApoE ϵ 2 和 ApoE ϵ 3 抗炎特性, 激活胶质细胞产生神经炎症反应, 因此与 AD 及其它老年病发生密切相关^[40]。在 AD 的形成过程中, 多个基因产物存在相互作用, 应激原如 IL-1 诱导的胶质细胞激活和超兴奋性能提高促炎细胞因子, ApoE、谷氨酸、 β 淀粉样前体蛋白 (β APP) 和 A β 表达水平。由于这些成分各自均能促进胶质细胞激活和神经超兴奋性, 因此它们的相互作用导致神经退变的不断加重。在 ApoE ϵ 4 等位基因频率高的患者中, 这种相互作用更为显著^[41]。趋化因子 (CCL3 和 CXCL8) 和脂质代谢因子 (如 ApoE) 协同地调节血管炎症和动脉粥样硬化形成^[42]。关于 ApoE ϵ 4 基因型与炎症因子的关系也存在不一致的报道。如 März 等^[43]在对 739 例稳定血管造影的冠状动脉病和 570 例对照患者研究显示, ApoE ϵ 2 和 ApoE ϵ 3 基因型 CRP (炎症反应指标) 显著高于 ApoE ϵ 3/4 和 ApoE ϵ 4/4 基因型患者。Vasunilashorn 等^[29]在 1 000 多例老年人 ApoE 基因型与炎症关系研究中, 也得到类似结果。ApoE ϵ 4 基因型老人 CRP 和 IL-6 水平与非 ApoE ϵ 4 老人相比, 反而显著下降。为了进一步探索与判定 ApoE 基因型如何通过促炎细胞因子及抗炎细胞因子的平衡而影响衰老与长寿, 需要增加大系列百岁老人的相关性研究。

3 氧化应激-炎症-衰老的干预

氧化应激-炎症-衰老的干预主要包括调节维持机体稳态的调节系统 (如神经内分泌和免疫系统)、抗氧化干预、抗炎干预及衰老相关的遗传因素干预。我们曾采用中药淫羊藿总黄酮 (EF) 和淫

羊藿苷 (Ica) 对老年大鼠进行干预, 结果显示, 老年大鼠由于维持稳态调节系统衰老, 体内存在促炎细胞因子表达上调, 导致促 - 抗炎细胞因子网络和促 - 抗炎性反应体系平衡失调, 这可能是炎症衰老中出现高促炎性反应状态的原因。EF 和 Ica 通过下调内源性促炎性细胞因子表达和上调内源性抗炎性细胞因子表达, 重塑促 - 抗炎性细胞因子网络和促 - 抗炎性反应体系新的平衡, 达到干预炎症衰老的目的^[44,45]。

抗氧化和抗炎干预已广泛应用于衰老及衰老相关疾病的防治^[1]。Franceschi 等^[7,46]反复强调防治炎症衰老的重要性, 百岁老人中虽有高水平的促炎标记物, 但同时体内存在抗炎标记物, 从而可以延缓疾病的发生, 降低慢性炎症水平; 而在遇到致病菌时仍可产生急性反应, 是成功老龄化的前提, 以此达到健康衰老及长寿。如此, 机体内不但炎症反应较低, 且伴有有效的抗炎网络, 从而可充分中和氧化应激损伤相关的分子模式介导的慢性炎症复合物。Franceschi^[46]提出到达成功老龄化及长寿的钥匙是降低慢性炎症反应而不干扰当暴露于病原体时的急性反应。炎症衰老在增龄性病理过程中最常见、最重要, Franceschi 等^[47]提出去除慢性感染、恢复胸腺活力, 在伴有促炎反应的人群中给予抗炎药物以作为对抗免疫衰老与炎症衰老的可能策略。衰老的标志之一是乙酰胆碱酯酶活性的增加, 如慢性给予 *D*-半乳糖将引起负责突触间隙乙酰胆碱降解的乙酰胆碱酯酶增加。本课题组最新研究显示, 乙酰胆碱酯酶抑制剂石杉碱甲能抑制活性氧的产生、DNA 氧化损伤、及核因子 (NF- κ B) 调节的促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF α 释放; 抑制衰老引起的 P16 的表达, 增强胆碱能抗炎功能, 调节促炎和抗炎因子的平衡, 从而抑制 *D*-半乳糖诱导的肝细胞炎症衰老^[48]。石杉碱甲还通过抑制 *D*-半乳糖诱导的衰老大鼠海马血管内皮细胞和胶质细胞的激活 (ICAM-1 和 VCAM-1 等粘附分子 mRNA 的高表达), 抑制炎症细胞核因子的核转移及促炎因子释放, 减轻 *D*-半乳糖引起的海马神经血管组织炎症损伤、细胞凋亡和血脑屏障紧密连接相关蛋白 ZO-1、occludin 和 cludin-5 等的低表达, 拮抗 *D*-半乳糖引起的脑微血管血脑屏障结构和功能改变。我们前期研究也显示, 联合廿碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) + 二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、心脑血管舒通及小剂量非甾体类抗炎药阿司匹

林灵活用于中老年保健及抗衰老^[49]。非甾体类抗炎药通过结合并激活核受体过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ), 抑制小胶质细胞的激活、促炎基因的表达和 A β 前体蛋白的加工等^[50,51]。在 AD 小鼠模型上, 口服核受体 PPAR γ 激动剂匹格列酮或非甾体类抗炎药异丁苯丙酸能减少皮质和海马活性的小胶质细胞以及反应性星形胶质细胞数目, 降低环氧化酶 2 和可诱导的一氧化氮合酶活性, 同时显著减少 A β_{1-42} 阳性的淀粉样沉淀^[50]。

Franceschi 等^[47]通过百岁老人人群的研究, 认为炎症衰老受遗传学控制。对 ApoE 基因多态性引起的 ApoE 缺乏, 我们推测可通过提高 ApoE 表达而达到抗炎和逆转 AD 脑病理改变。如上文提到的核受体 PPAR γ 激动剂匹格列酮的抗炎作用, 其机制是 PPAR γ 在耦合的代谢周期中与肝 X 受体作用, 刺激小胶质和星形胶质细胞 ApoE 分泌, 增加脑 ApoE 蛋白含量; ApoE 促进蛋白裂解, 清除可溶性的 A β ; 胶质细胞也从促炎的 M1 期转化为抗炎的 M2 期, 提高淀粉样沉淀的吞噬。以上这些改变与记忆缺陷的逆转相一致^[51]。与对照组相比, 短期或长期的肝 X 受体激动剂 TO901317 处理的 AD 小鼠不溶性和可溶性的 A β 分别减少 80% 和 40%, 不过水迷宫实验显现空间学习仅轻度的改善^[52]。肝 X 受体激动剂 TO901317 主要提高星形胶质细胞 ApoE 的分泌, ApoE 则提高小胶质细胞对 A β 的吞噬^[52]。核受体 PPAR γ 与肝 X 受体需要在维甲酸核受体协调作用下, 在转录水平调节 ApoE 表达^[53]。AD 模型小鼠口服维甲酸核受体 RXR 激动剂蓓萨罗丁数小时内, 表现为 ApoE 依赖的方式对可溶性的 A β 清除增加; 72 h 内 A β 斑块区面积缩小 50% 以上; 而且蓓萨罗丁能快速逆转认知、社交和嗅觉缺陷, 改进神经环路功能^[53]。

4 结语

氧化应激 - 炎症 - 衰老与增龄性慢性病 (包括心血管病、脑血管病、AD、骨质增生及骨质疏松等) 的发生密切相关, 如 AD 的发生涉及到位于 A β 斑块附近的小胶质细胞激活, 产生活性氧, 通过模式识别受体与非模式识别受体介导的无菌炎症反应和促炎症因子的释放^[54]。抗氧化, 抗炎治疗在衰老相关疾病防治中已取得了较大进展^[55,56]。ApoE 基因型与氧化应激 - 炎症 - 衰老的相关性近年已取得明显进展, 但仍存在一些相互矛盾的结论。如能进一

步明确该基因与氧化应激 - 炎症 - 衰老的关系, 将有助于全面考虑衰老及衰老相关疾病的风险, 为 ApoE 相关老年疾病易感人群提供及早防治的新靶标。

参考文献

- De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 3003–3026.
- Naumova E, Ivannova M, Pawelec G. Immunogenetics of ageing. *Int J Immunogenet* 2011; 38: 373–381.
- Shi H, Belbin O, Medway C, Brown K, Kalsheker N, Carrasquillo M, Proitsi P, Powell J, Lovestone S, Goate A, Younkin S, Passmore P; Genetic and Environmental Risk for Alzheimer's Disease Consortium, Morgan K; Alzheimer's Research UK Consortium. Genetic variants influencing human aging from late-onset Alzheimer's disease (LOAD) genome-wide association studies (GWAS). *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1849. e5–e18.
- De la Fuente M, Hernanz A, Vallejo MC. The immune system in the oxidation stress conditions of aging and hypertension. Favorable effects of antioxidants and physical exercise. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1356–66.
- Kulinsky VI. Biochemical aspects of inflammation. *Biochemistry* 2007; 72: 595–607.
- Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. *Free Radic Biol Med* 2010; 48: 1121–1132.
- Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 92–105.
- Boren E, Gershwin ME. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 401–406.
- Cavanagh MM, Weyand CM, Goronzy J. Chronic inflammation and aging: DNA damage tips the balance. *J Curr Opin Immunol* 2012; 24(4): 488–493.
- Ma YX, Zhu Y, Wang ZS. Physiological basis for long life span. *Mech Ageing Dev* 1997; 98: 47–55.
- Espino J, Pariente JA, Rodríguez AB. Oxidative stress and immunosenescence: therapeutic effects of melatonin. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 670294.
- Yu ZW (俞卓伟), Bao ZJ, Ma YX. The relationship of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine and aging, cognitive impairment, and the effects after anti-inflammatory intervention. *Chin J Gerontol* (中国老年学杂志) 2011; 31: 2129–2131 (Chinese, English abstract).
- Giunta S. Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): anti-inflamm-aging remodeling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflamm Res* 2008; 57: 558–563.
- Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Rev Immunol* 2011; 10: 826–83.
- Ma YX (马永兴), Yu ZW, Zhuo Y. Aging, longevity mechanism—The latest progress of the multiple and complex mechanisms of aging and longevity. Beijing: Science and Technology Literature Press (科学技术文献出版社), 2008, 504–615 (Chinese).
- Ma YX (马永兴), Wang CF, Lu PF, Wang ZS, Zhang JG, He L. ApoE gene and the relationship with both longevity and aging in Chinese people. Shanghai: Shanghai Medical University Press (上海医科大学出版社), 1999, 201–205 (Chinese).
- Zhang JG, Ma YX, Wang CF. Apolipoprotein E and longevity among Han Chinese population. *Mech Ageing Dev* 1998; 104: 159–167.
- Corbo RM, Ulizzi L, Piombo L, Scacchi R. Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR-gamma, and APOE) on human fertility. *Biogerontology* 2008; 9: 317–323.
- Salminen A, Ojala J, Huuskonen J, Kauppinen A, Suuronen T, Kaarniranta K. Interaction of aging-associated signaling cascades: inhibition of NF-kappaB signaling by longevity factors FoxOs and SIRT1. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1049–1058.
- Salminen A, Kauppinen A, Suuronen T, Kaarniranta K. SIRT1 longevity factor suppresses NF-kappaB-driven immune responses: regulation of aging via NF-kappaB acetylation? *Bioessays* 2008; 30: 939–942.
- Jofre-Monseny L, Minihane A, Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 131–145.
- Ramassamy C, Averill D, Boffert U, Theroux L, Lussier-Cacan S, Cohn JS, Christen Y, Schoofs A, Davignon J, Poirier J, Theroux L, Lussier-Cacan S, Cohn JS, Christen Y, Schoofs A, Davignon J, Poirier J. Oxidative insults are associated with apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 23–37.
- Lauderback C M, Kanski J, Hackett J M, Maeda N, Kindy MS, Butterfield DA. Hackett JM, Maeda N, Kindy MS, Butterfield DA. Apolipoprotein E modulates Alzheimer's Abeta(1-42)-induced oxidative damage to synaptosomes in an allele-specific manner. *Brain Res* 2002; 924: 90–97.
- Jofre-Monseny L, de Pascual-Teresa S, Plonka E, Huebbe P,

- Boesch-Saadatmandi C, Minihane AM, Rimbach G. Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on markers of oxidative status in macrophages. *Br J Nutr* 2007; 97: 864–871.
- 25 Pham T, Kodvawala A, Hui DY. The receptor binding domain of apolipoprotein E is responsible for its antioxidant activity. *Biochemistry* 2005; 44: 7577–7582.
- 26 Pedersen WA, Chan SL, Mattson MP. A mechanism for the neuroprotective effect of apolipoprotein E: isoformspecific modification by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *J Neurochem* 2000; 74: 1426–1433.
- 27 Corder EH, Lannfelt L, Viitanen M, Corder LS, Manton KG, Winblad B, Basun H. Apolipoprotein E genotype determines survival in the oldest old (85 years or older) who have good cognition. *Arch Neurol* 1996; 53: 418–422.
- 28 Murabito TM, Yuan R, Lunetta KL. The search for longevity and healthy aging genes: insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 470–479.
- 29 Vasunilashorn S, Gleib DA, Lan CY, Brookmeyer R, Weinstein M, Goldman N. Apolipoprotein E is associated with blood lipids and inflammation in Taiwanese older adults. *Atherosclerosis* 2011; 219: 349–354.
- 30 Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet* 1994; 6: 29–32.
- 31 Smith JD. Apolipoproteins and aging: emerging mechanisms. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 345–365.
- 32 Ma YX, Lu PF, Zhuo Y. Certain probable mechanisms of longevity and ageing associated gene APOE. Abstract book of the 8th Asia/Oceania Regional congress of Gerontology and Geriatrics. Beijing, 2007, 188.
- 33 Izaks GJ, Gansevoort RT, van der Knaap AM, Navis G, Dullaart RP, Slaets JP. The association of APOE genotype with cognitive function in persons aged 35 years or older. *PLoS One* 2011; 6: e27415.
- 34 Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, Sabbagh MN, Ahern GL, Rapsak SZ, Baxter LC, Yaari R, Woodruff BK, Hoffmann-Snyder C, Rademakers R, Findley S, Reiman EM. Cerebrovascular risk factors and preclinical memory decline in healthy APOE 4 homozygotes. *Neurology* 2011; 76: 1078–1084.
- 35 Henderson ST, Poirier J. Pharmacogenetic analysis of the effects of polymorphisms in APOE, IDE and IL1B on a ketone body based therapeutic on cognition in mild to moderate Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Medical Genetics* 2011; 12: 137.
- 36 Segev Y, Michaelson DM, Rosenblum K. ApoE ε4 is associated with eIF2α phosphorylation and impaired learning in young mice. *Neurobiol Aging* 2013; 34(3): 863–872.
- 37 Marchant NL, King S, Tabet N, Rusted JM. Positive effects of cholinergic stimulation favor young ApoE 4 carriers. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1090–1096.
- 38 Huebbe P, Lodge JK, Rimbach G. Implications of apolipoprotein E genotype on inflammation and vitamin E status. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 623–30.
- 39 Graeser AC, Huebbe P, Storm N, Höppner W, Döring F, Wagner AE, Rimbach G. Höppner W, Döring F, Wagner AE, Rimbach G. Apolipoprotein E genotype affects tissue metallothionein levels: studies in targeted gene replacement mice. *Genes Nutr* 2012; 7: 247–255.
- 40 Zhu Y, Nwabuisi-Heath E, Dumanis SB, Dumanis SB, Tai LM, Yu C, Rebeck GW, LaDu MJ. ApoE genotype alters glial activation and loss of synaptic markers in mice. *Glia* 2012; 60: 559–569.
- 41 Liu L, Abound O, Jones RA, Mrak RE, Griffin WS, Barger SW. Apolipoprotein E expression is elevated by interleukin 1 and other interleukin1-induced factors. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 175–187.
- 42 Murphy AJ, Akhtari M, Tolani S, Pagler T, Bijl N, Kuo CL, Wang M, Sanson M, Abramowicz S, Welch C, Boehm AE, Kuivenhoven JA, Yvan-Charvet L, Tall AR. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation, monocytosis, and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 4138–4149.
- 43 März W, Scharnagl H, Hoffmann MM, Boehm BO, Winkelmann BR. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *Eur Heart J* 2004; 25: 2109–2119.
- 44 Xia SJ (夏世金), Shen ZY, Yu ZW, Li YM, Wang HD, Huang JH. The experimental study of inflammatory aging mechanism and intervention. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)* 2009; 29: 2595–2598 (Chinese, English abstract).
- 45 Xia SJ (夏世金), Yu ZW, Shen ZY. The study of intervention of immunosenescence and inflammatory aging by reconstructing the homeostasis with renal nutrition. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)* 2010; 30: 265–267 (Chinese, English abstract).
- 46 Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* 2007; 65: (12Pt2): S173–S176.
- 47 Franceschi C, Bonafe M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 457–461.
- 48 Ruan Q, Liu F, Gao Z, Kong D, Hu X, Shi D, Bao Z, Yu Z. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of huperzine A in D-galactose-treated rat. *Mech Ageing Dev* 2013; 134(3–4): 89–97.
- 49 Ma YX (马永兴), Zhu Y, Yu ZW, Li J. The use of

- EPA+DHA” in combination with xinnaoshutongjiaonang and low-dose aspirin for elderly health and anti-aging. *Chin J Gerontol* (中国老年学杂志) 2012; 32: 3098–3101 (Chinese, English abstract).
- 50 Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Hanke A, Dewachter I, Kuiperi C, O’Banion K, Klockgether T, Van Leuven F, Landreth GE. Acute treatment with the PPAR-gamma agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain* 2005; 128: 1442–1453.
- 51 Mandrekar-Colucci S, Karlo JC, Landreth GE. Mechanisms underlying the rapid peroxisome proliferator-activated receptor- γ -mediated amyloid clearance and reversal of cognitive deficits in a murine model of Alzheimer’s disease. *J neurosci* 2012; 32: 10117–10128.
- 52 Terwel D, Steffensen KR, Verghese PB, Kummer MP, Gustafsson JÅ, Holtzman DM, Heneka MT. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial A β phagocytosis. *J Neurosci* 2011; 31: 7049–7059.
- 53 Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, Casali BT, Restivo JL, Goebel WD, James MJ, Brunden KR, Wilson DA, Landreth GE. ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science* 2012; 335: 1503–1506.
- 54 Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer’s disease. *Nature Rev Immunol* 2006; 6: 404–416.
- 55 Dawe DE, Ariyaratnam V, Khadem A. Is there a role for statins in atrial fibrillation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 1063–1072.
- 56 Ghittoni R, Lazzarini PE, Pasini FL, Baldari CT. T lymphocytes as targets of statins: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6: 3–16.