

# The Relationship between CD14 and Microglia in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Alzheimer's Disease

Xue Zhao, Aiqin Zhu

Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai  
Email: 15164681628@163.com

Received: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2017; accepted: May 23<sup>rd</sup>, 2017; published: May 26<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease common in older people. Alzheimer's disease pathogenesis is not very clear; the research found that the inflammation of amyloid deposition caused by activation of glial cells is the core pathogenesis. Recent studies show that the CD14 signal transduction pathway and gene polymorphism in microglia activation plays a role in this paper research in recent years. The relationship between CD14 cells and MG in Alzheimer's patients in peripheral blood mononuclear cells was reviewed.

## Keywords

Alzheimer's Disease, Microglia, CD14

---

## 阿尔茨海默病外周血单核细胞CD14与小胶质细胞的关系

赵雪, 朱爱琴

青海省人民医院, 青海 西宁  
Email: 15164681628@163.com

收稿日期: 2017年4月23日; 录用日期: 2017年5月23日; 发布日期: 2017年5月26日

---

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人常见的一种神经退行性疾病。AD发病机制还不是很清

楚, 研究发现淀粉样蛋白沉积激活神经胶质细胞所导致的炎症反应是其核心病理机制。近期研究表明 CD14 信号传导通路及其基因多态性在小胶质细胞(Microglia, MG)激活过程中发挥着一定的作用。本文主要就近年来阿尔茨海默病人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中 CD14 细胞与 MG 之间关系的研究进行综述。

## 关键词

阿尔茨海默病, 小胶质细胞, CD14

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着老龄化人口进程的不断加速, 阿尔茨海默病(Alzheimer disease)以情景记忆障碍为早期突出的表现, 逐渐出现认知功能全面衰退、精神和行为症状的老年常见神经退行性疾病[1]。AD 主要病理特征为神经炎性斑块和过度磷酸化 tau 蛋白构成的神经原纤维缠结。近年来愈来愈多的研究表明脑内的慢性炎症反应可能是其重要发病机制之一, 参与炎症反应的细胞有星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞等, 其中小胶质细胞(Microglia, MG)是其主要的炎症细胞。AD 患者脑内  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )的周围存在大量被激活的小胶质细胞, 另外在其脑内还发现大量由 MG 产生的细胞因子和其它免疫介质, 共同形成了 AD 病人脑内的慢性炎症环境, MG 依存性脑炎症是 AD 发病机制的关键[2],  $A\beta$  已被公认是 MG 依存性脑炎症的重要诱导物, 被其激活的 MG 分泌促炎症因子和释放神经毒素, 在 AD 的病程中引起大脑炎症及增强细胞毒性。

## 2. CD14 在 AD 患者脑内 MG 激活中的作用

近期研究利用正电子发射断层扫描(position emission tomography, PET)技术可以使激活的小胶质细胞在人类活体大脑内成像, 为研究 MG 以及何时被激活提供了一个新的视角[3]。Edison 最近研究发现大脑皮层内被激活的 MG 数目的增多不仅与  $A\beta$  淀粉样斑块含量密切相关, 而且与逐渐下降的认知能力有关[4]。Okello 等研究认为在轻度认知缺损的病人认知能力的降低与 MG 的激活有关[5]。AD 小鼠模型使用高灵敏度的放射性配体进行分析后显示 MG 的激活与  $A\beta$  的沉积有极大的相关性[6]。以上研究结果可能与实验中使用的放射性配体的灵敏度有关, 灵敏度越高分析得到的结果可能就越准确[7]。

白细胞分化抗原 14 (CD14)是一种特异性单核细胞和巨噬细胞表面标记物, 在机体免疫、防御系统引起的一系列病理反应中起关键作用。CD14 为革兰阴性细菌细胞壁成分脂多糖(LPS)的受体, 是体内一种促炎细胞因子, 属细胞表面糖蛋白家族成员之一, 主要由成熟的单核巨噬细胞所产生, CD14 的主要功能是在 LPS 结合蛋白的协助下结合 LPS 并引起细胞活化, 活化的单核巨噬细胞可释放前炎症反应性细胞因子 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 等, 参与炎症反应导致组织器官损伤。CD14 基因位于第 5 号染色体 5q23-31 区, 全长约为 3900 bp, 编码含有 375 个氨基酸的糖蛋白, 分子质量为 55000。在其基因启动子区上游-159 bp 处存在 C-159T 基因多态性[8], 这种基因多态性可影响 CD14 基因转录和表达, 进而影响到 CD14 的生物学功能, 从而影响一些相关疾病的发生、发展和转归[9]。

目前研究表明 CD14 信号传导通路及其基因多态性在小胶质细胞(Microglia, MG)激活过程以及  $A\beta$  清

除过程中发挥着一定的作用, CD14 信号传导通路及其基因多态性成为 AD 的研究热点[10]。近年单核细胞 CD14 被认为参与了 MG 对 fA $\beta$  (fibrillar A $\beta$ , fA $\beta$ ) (也可能是寡聚体)的反应。这个重要发现证实了 fA $\beta$  确实是 MG 的免疫刺激物, 可以通过 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)激活小胶质细胞 TLR 在功能上可以与其它细胞表面受体相互作用, 包括 CD36、 $\alpha$ 6 $\beta$ 1 整联蛋白、CD47 和清道夫受体 A, fA $\beta$  与这些受体结合后激活了 MG 内信号转导途径, 进而触发细胞内的多个并联的信号级联放大反应[11]。这是 fA $\beta$  能够诱发 MG 产生和释放炎症(Th1-type)细胞因子以及活性氧和氮自由基的机制之一。近期研究发现 TLR 辅助受体 CD14 和 A $\beta$  之间来相互作用可以通过 fA $\beta$  和 CD14 重组体共同孵育、实时表面等离子共振光谱法、荧光寿命显微成像技术基础上的荧光共振能量转移技术(FRET)以及抗体封闭等技术[12]。无论是 AD 动物模型还是 AD 患者, 脑中 CD14、TLR2 和 TLR4 的表达都会增高[12]。结果提示 TLR 参与了 AD 脑内 MG 表型转化和反应的调节作用。

MG 表面除含有 CD14 固有免疫受体外, 还有晚期糖化终产物受体(receptor of advanced glycation endo production, RAGE)、清道夫受体(scavenger receptor, SR)和丝氨酸蛋白酶抑制剂酶复合物受(SEC-R), 在体外及动物实验已经证实它们可通过 A $\beta$ <sub>42</sub> 介导 MG 的活化[13] [14]。研究报道 A $\beta$ <sub>42</sub> 诱导的大鼠 MG 的 CD14 激活途径是神经毒性产物产生并最终导致神经元死亡的重要原因[15]。近期, Liu 等[16]用多种方法证实转基因鼠 A $\beta$ <sub>42</sub> 诱导 MG 表达 CD14, 并对 AD 患者的额叶和枕叶皮质及海马进行免疫组化法检测, 发现 CD14 在 AD 患者脑内的 MG 中过度表达。Fassbender 等[10]发现在 CD14 受体功能缺失的 APP 转基因大鼠脑内 A $\beta$ <sub>42</sub> 沉积物的增加, MG 的 CD14 受体对 A $\beta$ <sub>42</sub> 的吞噬作用明显减少。Reed-Geaghan 等[17]研究认为 CD14 缺失的转基因小鼠在 7 个月大时小鼠脑内不溶性的散发的硫磺素-S 染色阳性的蛋白斑的大小和数量均降低, 这可能与活化的 MG 的数量总体下降有关。上述研究提示 CD14 在 A $\beta$  沉积导致小胶质细胞激活的过程中发挥了重要的作用。

### 3. CD14 在 MG 清除 A $\beta$ 中的作用

CD14 与 fA $\beta$ <sub>42</sub> 在小胶质细胞表面有着共同的结构域, fA $\beta$  与小胶质细胞表面的 CD14 结合后进入到细胞内, 然后被转运到溶酶体参与了小胶质细胞吞噬 A $\beta$  的过程。[11]许多研究采用 AD 动物模型来评价 TLR2、TLR4 和 CD14 在 A $\beta$  清除中的作用。APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup> 双转基因 AD 小鼠模型具有(8888TLR2, TLR4)基因的特点, 它可以促进宿主细胞表面 CD14 和髓系分化的蛋白质(MD)-2 相互结合[16], 而这对下游信号分子活化起着关键作用。Tahara 等利用这种 AD 小鼠模型研究活体内 TLR4 在淀粉样病变中的作用[18], 发现与有完整 TLR4 基因的小鼠相比 TLR4 缺失的 APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup> 小鼠大脑皮层和海马内 A $\beta$  含量要高。这些研究认为 MG 介导的 A $\beta$  清除机制有赖于 TLR4 功能的完整性。相反地, APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup> 小鼠与 TLR2<sup>-/-</sup>小鼠交配后出生的 TLR2<sup>-/-</sup>转基因小鼠在出生后 6 个月内显示 A $\beta$  沉积延迟。这是由于 TLR 基因、CD14 信号传导通路对 A $\beta$  的清除作用导致的还不是很清楚。Hickman 等[19]发现 8 个月 APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup> 小鼠各种不同 A $\beta$  结合受体的表达和各种降解酶都减少, 同时炎症因子的基因表达明显增高。

在 AD 的发病及进展中, MG 的作用有两面性。一方面 A $\beta$  激活的 MG 过量产生多种促炎因子如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 及增加 A $\beta$  生成导致神经元损伤、另一方面 MG 反应性产生部分抗炎因子参与抑制 MG 依存性脑炎症。AD 早期 MG 能够有效地清除形成的 A $\beta$ , 但在 AD 晚期, 由于 A $\beta$  的不断累积 MG 参与 A $\beta$  清除机制的基因下调[20]。本组最新研究发现, 慢性缺氧可上调 MG 线粒体内 ROS 及 DNA 损伤, 诱发其产生 IL-1 $\beta$  等促炎因子导致 MG 活化依存性脑炎症[21]。Herber 等[22]的研究发现向 AD 动物模型的海马内注射 TLR4 的配体 LPS, 可以清除散发的而不是紧密分布的 A $\beta$ , 而在这个过程中伴随着 CD14 促进 MG 的激活。另外外周注射 LPS 可以激活大脑皮层的 MG 并且导致 A $\beta$  含量的降低, 也为 TLR、CD14 有

助于 A $\beta$  清除提供了依据[23]。近期研究表明 AD 发病是由于 A $\beta$  清除受损导致的, 而与 A $\beta$  的生成增多无关[24]。导致 A $\beta$  清除减弱的原因是与年龄相关的 MG 功能障碍, 这种功能障碍并不意味着细胞活性的降低, 而是指活化后表型的转变[25]。有研究发现炎症细胞因子能够抑制 MG 的吞噬功能, 但是否是因为 CD14 在 MG 吞噬作用被损坏仍有待于进一步研究[26]。

#### 4. 结语

近年来神经病理学、临床流行病学及动物模型等多项研究证实神经炎症机制与 AD 的发生发展逐步成为本领域的研究热点。CD14 在 MG 的激活和 MG 对 A $\beta$  的清除方面均发挥着重要作用, MG 介导的炎症反应在 AD 发病病程中起双刃剑作用, 活化的 MG 一方面会导致细胞因子和神经毒性介质的释放增加从而使疾病恶化, 同时也可以通过增强对 A $\beta$  的吞噬及蛋白降解功能发挥神经保护作用。综上所述, 通过 CD14 细胞与 MG 之间关系及其在 AD 发病中的作用的研究, 为 AD 的诊治提供了新的思路。同时 CD14 单核细胞在感染和炎症中均起到重要作用, 但其在其他疾病中的发挥何种作用以及如何更合理的论证并诠释与 AD 之间的关系, 也是我们今后所要研究的方向。

#### 基金项目

人力资源和社会保障部留学人员科技活动项目: 项目编号人社函[2012]258。

#### 参考文献 (References)

- [1] Reitz, C. and Mayeux, R. (2014) Alzheimer Disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 640-651.
- [2] McGeer, P.L. and McGeer, E.G. (2013) The Amyloid Cascade-Inflammatory Hypothesis of Alzheimer Disease: Implications for Therapy. *Acta Neuropathologica*, **126**, 479-497. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1177-7>
- [3] Cagnin, A., et al. (2007) Positron Emission Tomography Imaging of Neuroinflammation. *Neurotherapeutics*, **4**, 443-452.
- [4] Edison, P., et al. (2008) Microglia, Amyloid and Cognition in Alzheimer's Disease: An [11C](R)PK11195-PET and [11C]PIB-PET Study. *Neurobiology of Disease*, **32**, 412-419.
- [5] Okello, A., et al. (2009) Microglia Activation and Amyloid Deposition in Mild Cognitive Impairment: A PET Study. *Neurology*, **72**, 56-62. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338622.27876.0d>
- [6] Maeda, J., et al. (2007) Longitudinal, Quantitative Assessment of Amyloid, Neuro Inflammation, and Anti-Amyloid Treatment in a Living Mouse Model of Alzheimer's Disease Enabled by Positron Emission Tomography. *Journal of Neuroscience*, **27**, 10957-10968. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0673-07.2007>
- [7] Doorduyn, J., et al. (2009) [(11)C]-DPA-713 and [(18)F]-DPA-714 as New PET Tracers for TSPO: A Comparison with [(11)C]-(R)-PK11195 in a Rat Model of Herpes Encephalitis. *Molecular Imaging and Biology*, **11**, 386-398. <https://doi.org/10.1007/s11307-009-0211-6>
- [8] Griga, T., Kleinw, E.J.T., et al. (2005) CD14 Expression on Monocytes and Soluble CD14 Plasma Levels in Correlation to the Promoter Polymorphism of the Endotoxin Receptor CD14 Gene in Patients with Inactive Crohn's Disease. *Hepatology*, **52**, 808-811.
- [9] Cao, L., Tanga, F.Y. and Deleo, J.A. (2009) The Contributing Role of CD14 in Toll-Like Receptor 4 Dependent Neuropathic Pain. *Neuroscience*, **158**, 896-903.
- [10] Fassbender, K., Walter, S., Kuhl, S., et al. (2004) The LPS Receptor (CD 14) Links Innate Immunity with Alzheimer's Disease. *The FASEB Journal*, **18**, 203-205.
- [11] Reed-Geaghan, E.G., et al. (2009) CD14 and Toll-Like Receptors 2 and 4 Are Required for Fibrillar A $\beta$ -Stimulated Microglial Activation. *Journal of Neuroscience*, **29**, 11982. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3158-09.2009>
- [12] Walter, S., et al. (2007) Role of the Toll-Like Receptor 4 in Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **20**, 947-956. <https://doi.org/10.1159/000110455>
- [13] Coracii, S., Husemann, J., Berman, J.W., et al. (2002) CD36, Aclass Bscavenger Receptor, Is Expressed on Microglia in Alzheimer's Disease Brain Sand Can Mediate Production of Reactive Oxygen Species in Response to Be Ta-Amyloid Fibrils. *American Journal of Pathology*, **160**, 101.

- [14] Golde, S., Chandran, S., Brown, G.C., *et al.* (2002) Different Pathways for iNOS-Mediated Toxicity *in Vitro* Dependent on Neuronal Maturation and NMDA Receptor Reexpression. *Journal of Neurochemistry*, **82**, 269. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00973.x>
- [15] Hubacek, J.A., PH'ha, J., Skoclova, Z., *et al.* (1999) C(-260)T Polymorphism in the Promoter of the CD14 Monocyte Receptor Genes a Risk Factor for Myocardial Infarction. *Circulation*, **99**, 3218-3220. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.25.3218>
- [16] Liu, Y., Walter, S., Stagi, M., *et al.* (2005) LPS Receptor (CD14): A Receptor for Phagocytosis of Alzheimer' Amyloid Peptide. *Brain*, **128**, 1778-1789.
- [17] Reed-Geaghan, E.G., *et al.* (2010) Deletion of CD14 Attenuates Alzheimer's Disease Pathology by Influencing the Brain's Inflammatory Milieu. *Journal of Neuroscience*, **30**, 15369-15373. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2637-10.2010>
- [18] Tahara, K., *et al.* (2006) Role of Toll-Like Receptor Signalling in  $A\beta$  Uptake and Clearance. *Brain*, **129**, 3006-3019. <https://doi.org/10.1093/brain/awl249>
- [19] Hickman, S.E., *et al.* (2008) Microglial Dysfunction and Defective Beta Amyloid Clearance Pathways in Aging Alzheimer's Disease Mice. *Journal of Neuroscience*, **28**, 8354-8360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008>
- [20] Zhang, W., Wang, L.Z., Yu, J., *et al.* (2012) Increased Expressions of TLR2 and TLR4 on Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, **315**, 67-71.
- [21] Wu, Z., Zhu, A., Takayama, F., Okada, R., Liu, Y., Harada, Y., Wu, S. and Nakanishi, H. (2013) Brazilian Green Propolis Suppresses the Hypoxia-Induced Neuroinflammatory Responses by Inhibiting NF- $\kappa$ B Activation in Microglia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, Article ID: 906726.
- [22] Herber, D.L., *et al.* (2006) Diverse Microglial Responses after Intrahippocampal Administration of Lipopolysaccharide. *Glia*, **53**, 382-391. <https://doi.org/10.1002/glia.20272>
- [23] Quinn, J., *et al.* (2003) Inflammation and Cerebral Amyloidosis Are Disconnected in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmunology*, **137**, 32-41.
- [24] Mawuenyega, K.G., Sigurdson, W., Ovod, V., *et al.* (2010) Decreased Clearance of CNS Beta-Amyloid in Alzheimer's Disease. *Science*, **330**, 1774. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>
- [25] Minogue, A.M., Jones, R.S., Kelly, R.J., *et al.* (2014) Age-Associated Dysregulation of Microglial Activation Is Coupled with Enhanced Blood-Brain Barrier Permeability and Pathology in APP/PS1 Mice. *Neurobiology of Aging*, **35**, 1442-1452.
- [26] Michaud, J.P., Halle, M., Lampron, A., *et al.* (2013) Toll-Like Receptor 4 Stimulation with the Detoxified Ligand Monophosphoryl Lipid A Improves Alzheimer's Disease-Related Pathology. *PNAS*, **110**, 1941-1946. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215165110>

#### 期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [ijpn@hanspub.org](mailto:ijpn@hanspub.org)