免疫细胞在阿尔茨海默病神经炎症中作用的研究进展

童灵佳[1,2]，高国生[3]
1. 宁波大学医学部，浙江宁波　315211；2. 宁波市第九医院检验科，浙江宁波　315020；3. 宁波市第二医院检验科，浙江宁波　315010

[摘要] 阿尔茨海默病是一种以β-淀粉样斑块沉积、神经原纤维缠结及持续神经炎症为主要病理特征的神经退行性疾病。神经炎症是阿尔茨海默病病理级联反应的重要调控环节。本文重点解析小胶质细胞在维持中枢免疫稳态及调控神经炎症中的核心作用，涉及相关免疫受体、基因变异及炎症信号通路；探讨T细胞、中性粒细胞、单核细胞在阿尔茨海默病病程中的双向效应，包括促炎、病理蛋白清除及神经保护等；梳理中枢与外周免疫细胞之间的通讯网络及关键分子节点，为阿尔茨海默病的早期诊断和靶向免疫治疗提供理论依据。

[关键词] 阿尔茨海默病；神经炎症；免疫细胞；小胶质细胞；β-淀粉样蛋白
[中图分类号] R749.1+6　　[文献标识码] A　　[DOI] 10.3969/j.issn.1673-9701.2026.23.032

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是最常见的神经退行性痴呆，以进行性记忆障碍和认知功能下降为主要临床特征。AD典型病理特征包括β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）胞外沉积、过度磷酸化tau蛋白构成的神经原纤维缠结，同时伴随神经元与突触丢失、慢性神经炎症及氧化应激等[1]。2018年，有研究机构基于AD核心病理机制提出AT（N）框架，将相关生物标志物分为Aβ沉积、病理性tau蛋白和神经变性三类[2]。2024年，AT（N）框架进一步拓展完善，纳入神经炎症标志物，强调神经免疫调控在AD中的核心作用[3]。研究显示神经炎症与临床前期Aβ负荷高度关联，可在AD典型临床症状出现前被检测到[4]。本文聚焦免疫细胞，系统总结神经炎症在AD发病机制中的作用，梳理AD关键免疫相关生物标志物，并探讨其临床转化潜力，以期为制定多维度靶向免疫调控治疗方案提供理论依据与新思路。

1　小胶质细胞在AD神经炎症中的作用

小胶质细胞是中枢神经系统驻留固有免疫细胞，常聚集于AD患者Aβ斑块周围，根据活化状态可分为①M1型（促炎型）：分泌白细胞介素（interleukin，IL）-1β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-6等炎症因子；②M2型（抗炎/修复型）：促进组织修复、清除病理性蛋白。中枢神经系统稳态依赖于二者的动态平衡。

1.1　小胶质细胞免疫相关受体

小胶质细胞表达多种免疫相关受体。Toll样受体（Toll-like receptor，TLR）是其关键模式识别受体。Aβ可通过TLR2激活小胶质细胞，诱导TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子的释放。在外周感染状态下，病原体相关分子模式可激活小胶质细胞TLR家族信号通路，驱动神经退行性损伤；尤其革兰阴性菌来源内毒素可特异性结合TLR4，诱导小胶质细胞释放炎症介质，加剧中枢神经炎症反应[5]。相反，TLR9功能缺失突变可削弱机体抗炎调控能力及小胶质细胞对Aβ等毒性蛋白的清除功能[6]。

小胶质细胞可表达晚期糖基化终末产物受体，与Aβ等配体结合，诱导炎症因子及活性氧的产生，推动炎症级联反应，促进AD进展[7]。拮抗晚期糖基化终末产物受体可抑制tau蛋白病变模型小鼠的神经炎症反应，改善认知障碍[8]。

核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3，NLRP3）炎症小体是小胶质细胞介导神经炎症的重要组成部分。病理性tau蛋白可激活小胶质细胞中的NLRP3炎症小体；炎症小体的活化又进一步促进tau蛋白的过度磷酸化与聚集，释放大量促炎因子，持续放大中枢神经炎症[9]。在APP/PS1小鼠中，NLRP3炎症小体缺失或抑制可增强小胶质细胞对Aβ的吞噬能力，具有神经保护效果[10]。

1.2　小胶质细胞相关基因变异与AD风险的相关性

通信作者：高国生，电子信箱：495926922@qq.com

小胶质细胞免疫相关受体的遗传变异是影响AD风险的关键因素。髓系细胞触发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cell 2，TREM2）、CD33和补体受体1（complement receptor 1，CR1）是具有代表性的风险或保护基因。

TREM2作为中枢小胶质细胞特异性固有免疫受体可调节小胶质细胞活化、迁移、存活和吞噬等。研究显示TREM2通过调节下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路促进小胶质细胞向淀粉样斑块聚集并参与Aβ吞噬过程[11]；TREM2功能失常可削弱小胶质细胞包裹和清除Aβ的能力，加速AD进展[12]。

CD33属于唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素家族，具有抑制小胶质细胞吞噬与调控炎症的作用。研究发现抗CD33抗体HuM195可下调CD33胞内抑制性信号，提高小胶质细胞对Aβ42的吞噬能力[13]。携带不同CD33异构体的小胶质细胞对Aβ沉积的反应呈现截然不同的影响[14]。这些研究提示靶向CD33的下调或功能阻断可成为提高小胶质细胞清除能力的潜在治疗策略。

CR1是参与补体系统调节的重要跨膜蛋白，其高表达于小胶质细胞。体外细胞研究发现*CR1*2*变异体通过增强胶质细胞对调理靶点的吞噬能力增加AD风险[15]。

2 T细胞在AD神经炎症中的作用

适应性免疫细胞通过脑膜及颅骨通道进入硬脑膜区参与神经元功能调节、脑发育等；其主要依赖T细胞分泌的IL-4、IL-17和γ干扰素等细胞因子[16]。

2.1 $CD8^+$T细胞与AD病程的关系

在AD模型小鼠中，$CD8^+$T细胞可通过CXC基序趋化因子配体（CXC motif chemokine ligand，CXCL）16-CXC基序趋化因子受体（CXC motif chemokine receptor，CXCR）6与小胶质细胞相互作用，限制Aβ沉积；CXCR6或$CD8^+$T细胞缺失则可增强小胶质细胞的促炎反应[17]。在AD患者中，尤其是轻度认知障碍患者外周血和脑脊液中终末分化效应记忆T细胞显著增多[18-19]。

在APP/PS1和WT野生型小鼠中，$CD8^+$T细胞被证实可浸润AD脑组织，并通过影响突触可塑性直接造成神经元缺失[20-21]。AD患者外周血抗原特异性$CD8^+$T细胞水平降低，且该指标与认知衰退显著相关；此类T细胞在AD脑组织中大量浸润，并与Aβ、tau蛋白病理沉积密切相关[22]。

2.2 $CD4^+$T细胞亚群在AD中的复杂作用

现有研究提示AD脑内$CD4^+$T细胞的作用呈明显双向性，其与小胶质细胞存在双向免疫调控互作。在5XFAD模型小鼠中，Aβ特异性辅助性T细胞（helper T cell，Th细胞）1可诱导产生主要组织相容性复合体Ⅱ类+小胶质细胞亚群，促进脑内Aβ斑块的清除[23]；相反在APP/PS1模型小鼠中，过继输注Aβ特异性Th1或Th17效应T细胞可增加小鼠脑内淀粉样斑块负荷并激活小胶质细胞，加重小鼠认知损伤[24]。在3×Tg-AD转基因小鼠中，外周$CD4^+$T细胞高水平表达整合素α4β1，应用特异性抗体阻断整合素α4β1可减少白细胞黏附、抑制小胶质细胞活化并改善小鼠认知障碍[25]。另有研究发现在雌性3×Tg-AD转基因小鼠中，脑实质和脑膜中IL-17分泌细胞大量积累，表现为海马突触可塑性损伤及短期认知能力下降[26]。

研究发现对APP/PS1小鼠过继输注表达Aβ特异性T细胞受体的调节性T（regulatory T，Treg）细胞，其可显著降低小鼠脑内淀粉样蛋白负荷，减轻中枢神经炎症[27]。该结果为AD靶向Treg细胞免疫疗法提供临床前证据支撑。另有研究证实Treg细胞可通过免疫检查点相关信号通路调控小胶质细胞功能[28]。但同时有研究发现AD患者外周循环Treg细胞比例与脑脊液总tau蛋白等水平显著相关[29]，抑制$Foxp3^+$Treg细胞可减少5XFAD小鼠模型Aβ斑块并改善认知能力[30]。

3 中性粒细胞和单核细胞在AD神经炎症中的作用

3.1 中性粒细胞在AD中的病理作用

中性粒细胞是机体固有免疫应答中最早反应的效应细胞。外周血中，中性粒细胞/淋巴细胞比值升高与AD患者认知下降呈显著相关性[31]。中性粒细胞可通过介导血–脑脊液屏障破坏、增强血管内黏附及进入中枢神经系统参与AD早期病理阶段。在AD脑组织中，斑块周围可观察到中性粒细胞浸润、髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）沉积[32]。在AD患者脑脊液和外周血中，IL-8、MPO等中性粒细胞相关可溶性因子水平升高，其与血–脑脊液屏障破坏和执行能力下降相关[33-34]。

尽管大量证据支持促炎性、浸润性中性粒细胞在AD中具有致病作用的观点，但有研究鉴定出一种新的可促进神经元存活的中性粒细胞亚群，提示其具有潜在保护作用[35]。中性粒细胞主要分布于外周循环，相对易于靶向调控，“有益型”中性粒细胞可为AD治疗提供新方向。

3.2 单核细胞在Aβ清除与神经炎症中的作用

在多种AD小鼠模型（APP/PS1、5XFAD）中发现，外周循环中的单核细胞可进入脑组织并分化为巨噬细胞，显著减轻Aβ负担并改善认知功能[36]。在AD患者中发现外周单核细胞表面Aβ水平与认知功能评分呈正相关，并直接证实单核细胞可迁出大脑重新进入血流，提示单核细胞参与Aβ清除过程，其表面Aβ有望成为AD诊疗的血液生物标志物[37]。

单核细胞募集与功能调控的重要因子之一是单核细胞趋化蛋白-1（monocyte ehemoattractant protein-1，MCP-1），主要由活化的单核巨噬细胞、内皮细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞分泌。MCP-1/CC趋化因子受体（CC chemokine receptor，CCR）2轴不仅介导单核细胞向脑内迁移、影响Aβ清除，也与tau蛋白过度磷酸化和神经炎症加剧有关，表现出“双刃剑”效应[38]。

4 免疫细胞之间的对话

小胶质细胞作为中枢神经系统内主要的固有免疫细胞，与外周免疫细胞通过多种机制形成动态、双向通讯网络，共同调节神经免疫稳态与病理进程。T细胞可通过CXCL16-CXCR6和主要组织相容性复合体依赖性抗原呈递与小胶质细胞相互作用[17,39]；小胶质细胞亦可通过CXCL1/2-CXCR2途径及IL-6、IL-8等细胞因子招募中性粒细胞[40-41]；而MCP-1/CCR2轴则在单核细胞浸润中发挥关键作用[38]。

不同外周免疫细胞进入中枢后的功能存在明显差异。中性粒细胞主要通过中性粒细胞胞外诱捕网、细胞因子风暴及直接接触加剧炎症与组织损伤[42]。单核细胞分化为巨噬细胞后可清除Aβ，发挥保护作用，但在特定条件下其也可加剧炎症反应。早期轻度认知障碍患者的单核细胞可产生更多的促炎细胞因子，如IL-1β、TNF-α等[43]。不同T细胞亚群在疾病各阶段呈现不同功能，亦可通过γ干扰素、IL-17等影响中枢神经系统功能[44]。

5 小结

各类免疫细胞在AD病理进程中构成复杂而动态的调控网络。在病理状态下，小胶质细胞对Aβ、tau蛋白及其他刺激产生炎症应答，早期具有保护作用；但其长期激活可导致促炎因子持续释放，加剧神经元损伤。AD脑内可观察到T细胞浸润，其功能取决于细胞亚型、疾病阶段及中枢微环境。中性粒细胞多发挥促炎和组织破坏作用。单核细胞在分化为巨噬细胞后，既可参与Aβ清除，也可在特定条件下加重炎症。总体而言，AD中的神经炎症既可能驱动疾病进展，也可能是对病理累积的继发反应。免疫失调可通过放大病理级联反应影响疾病进展和临床表现。阐明不同病程阶段免疫细胞的功能特征有助于推动AD早期诊断和个体化治疗方案的发展。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Botella Lucena P, Heneka M T. Inflammatory aspects of Alzheimer’s disease[J]. Acta Neuropathol, 2024, 148(1): 31.

[2] Jack C R J R, Bennett D A, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535–562.

[3] Jack C R J R, Andrews J S, Beach T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer’s disease: Alzheimer’s association workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8): 5143–5169.

[4] Zhang W, Xiao D, Mao Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 267.

[5] Ganz T, Fainstein N, Ben-Hur T. When the infectious environment meets the AD brain[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 53.

[6] Cacace R, Zhou L, Hendrickx Van de Craen E, et al. Mutated Toll-like receptor 9 increases Alzheimer’s disease risk by compromising innate immunity protection[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(12): 5380–5389.

[7] MacLean M, Derk J, Ruiz H H, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and DIAPH1: Implications for vascular and neuroinflammatory dysfunction in disorders of the central nervous system[J]. Neurochem Int, 2019, 126: 154–164.

[8] Kim Y, Park H, Kim Y, et al. Pathogenic role of RAGE in tau transmission and memory deficits[J]. Biol Psychiatry, 2023, 93(9): 829–841.

[9] Ising C, Venegas C, Zhang S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. Nature, 2019, 575(7784): 669–673.

[10] McManus R M, Komes M P, Griep A, et al. NLRP3-mediated glutaminolysis controls microglial phagocytosis to promote Alzheimer’s disease progression[J]. Immunity,

2025, 58(2): 326–343.

[11] Ulland T K, Song W M, Huang S C, et al. TREM2 maintains microglial metabolic fitness in Alzheimer's disease[J]. Cell, 2017, 170(4): 649–663.

[12] Wang S, Sudan R, Peng V, et al. TREM2 drives microglia response to amyloid-β via SYK-dependent and -independent pathways[J]. Cell, 2022, 185(22): 4153–4169.

[13] Wong E, Malviya M, Jain T, et al. HuM195 and its single-chain variable fragment increase Aβ phagocytosis in microglia via elimination of CD33 inhibitory signaling[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(7): 2084–2094.

[14] Eskandari-Sedighi G, Crichton M, Zia S, et al. Alzheimer's disease associated isoforms of human CD33 distinctively modulate microglial cell responses in 5XFAD mice[J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 42.

[15] Daskoulidou N, Shaw B, Zelek W M, et al. The Alzheimer's disease-associated complement receptor 1 variant confers risk by impacting glial phagocytosis[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(7): e70458.

[16] Salvador A F, De Lima K A, Kipnis J. Neuromodulation by the immune system: A focus on cytokines[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(8): 526–541.

[17] Su W, Saravia J, Risch I, et al. CXCR6 orchestrates brain $CD8^+$ T cell residency and limits mouse Alzheimer's disease pathology[J]. Nat Immunol, 2023, 24(10): 1735–1747.

[18] Gate D, Saligrama N, Leventhal O, et al. Clonally expanded $CD8^+$ T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease[J]. Nature, 2020, 577(7790): 399–404.

[19] Van Olst L, Kamermans A, Halters S, et al. Adaptive immune changes associate with clinical progression of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 38.

[20] Unger M S, Li E, Scharnagl L, et al. $CD8^+$ T-cells infiltrate Alzheimer's disease brains and regulate neuronal- and synapse-related gene expression in APP-PS1 transgenic mice[J]. Brain Behav Immun, 2020, 89: 67–86.

[21] Chen X, Firulyova M, Manis M, et al. Microglia-mediated T cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy[J]. Nature, 2023, 615(7953): 668–677.

[22] Panwar A, Rentsendorj A, Jhun M, et al. Antigen-specific age-related memory $CD8^+$ T cells induce and track Alzheimer's-like neurodegeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(29): e2401420121.

[23] Mittal K, Eremenko E, Berner O, et al. $CD4^+$ T cells induce A subset of MHC Ⅱ-expressing microglia that attenuates Alzheimer pathology[J]. iScience, 2019, 16: 298–311.

[24] Machhi J, Yeapuri P, Lu Y, et al. $CD4^+$ effector T cells accelerate Alzheimer's disease in mice[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 272.

[25] Pietronigro E, Zenaro E, Bianca V D, et al. Blockade of α4 integrins reduces leukocyte-endothelial interactions in cerebral vessels and improves memory in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 12055.

[26] Brigas H C, Ribeiro M, Coelho J E, et al. IL-17 triggers the onset of cognitive and synaptic deficits in early stages of Alzheimer's disease[J]. Cell Rep, 2021, 36(9): 109574.

[27] Yeapuri P, Machhi J, Lu Y, et al. Amyloid-β specific regulatory T cells attenuate Alzheimer's disease pathobiology in APP/PS1 mice[J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 97.

[28] Zuo Z, Xiao Z, Zhang L, et al. Engineered peripheral $CD4^+$ T cells delivery across the BBB promote intracerebral Treg conversion unleashes microglial phagocytotic activity for Alzheimer's disease treatment[J]. Biomaterials, 2026, 325: 123574.

[29] Oberstein T J, Taha L, Spitzer P, et al. Imbalance of circulating Th17 and regulatory T cells in Alzheimer's disease: A case control study[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1213.

[30] Baruch K, Rosenzweig N, Kertser A, et al. Breaking immune tolerance by targeting $Foxp3^+$ regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7967.

[31] Song L, Yang Y T, Guo Q, et al. Cellular transcriptional alterations of peripheral blood in Alzheimer's disease[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 266.

[32] Smyth L C D, Murray H C, Hill M, et al. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2022, 10(1): 38.

[33] Bowman G L, Dayon L, Kirkland R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(12): 1640–1650.

[34] Bawa K K, Krance S H, Herrmann N, et al. A peripheral neutrophil-related inflammatory factor predicts a decline in executive function in mild Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 84.

[35] Sas A R, Carbajal K S, Jerome A D, et al. A new neutrophil subset promotes CNS neuron survival and axon regeneration[J]. Nat Immunol, 2020, 21(12): 1496–1505.

[36] Baruch K, Deczkowska A, Rosenzweig N, et al. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2016, 22(2): 135–137.

[37] Huang X, Fowler C, Li Y, et al. Clearance and transport of amyloid β by peripheral monocytes correlate with Alzheimer's disease progression[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7998.

[38] Nie W, Yue Y, Hu J. The role of monocytes and macrophages in the progression of Alzheimer's disease[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1590909.

[39] 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.

[40] Yoon S H, Kim C Y, Lee E, et al. Microglial NLRP3-gasdermin D activation impairs blood-brain barrier integrity through interleukin-1β-independent neutrophil chemotaxis upon peripheral inflammation in mice[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 699.

[41] Park J, Baik S H, Mook-Jung I, et al. Mimicry of central-peripheral immunity in Alzheimer's disease and discovery of neurodegenerative roles in neutrophil[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2231.

[42] Liu J, Li T, Sun W, et al. CXCR2 mediates rotenone-induced neuroinflammation and neurodegeneration through neurotrophil infiltration and extracellular traps formation in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 330 (Pt 4): 148305.

[43] Munawara U, Catanzaro M, Xu W, et al. Hyper-activation of monocytes and macrophages in MCI patients contributes to the progression of Alzheimer's disease[J]. Immun Ageing, 2021, 18(1): 29.

[44] Schwartz M, Abellanas M A, Tsitsou-Kampeli A, et al. The brain-immune ecosystem: Implications for immunotherapy in defeating neurodegenerative diseases[J]. Neuron, 2022, 110(21): 3421–3424.

（收稿日期：2025–12–12）
（修回日期：2026–03–17）

（上接第118页）

[9] 符宇, 邵明义, 赵瑞霞, 等. 基于中医证据的中医临床疗效评价方法探讨[J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1124–1129.

[10] Feng C, Zhou S, Qu Y, et al. Overview of artificial intelligence applications in Chinese medicine therapy[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6678958.

[11] 潘小丽, 白丽丽, 金舒文, 等. 智能针灸临床决策支持系统研究现状及发展策略[J]. 中华针灸电子杂志, 2024, 13(2): 50–55.

[12] 马欣欣, 万生芳, 魏昭晖, 等. 医疗大数据背景下的人工智能在中医诊断中的应用研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1579–1582.

[13] Moor M, Banerjee O, Abad Z S H, et al. Foundation models for generalist medical artificial intelligence[J]. Nature, 2023, 616(7956): 259–265.

[14] 杜若琪. 算法解释权规制困境与纾解——基于双向驱动型算法解释工具的分析[J]. 重庆科技大学学报(社会科学版), 2024(5): 42–52.

[15] Hasani N, Morris M A, Rhamim A, et al. Trustworthy artificial intelligence in medical imaging[J]. PET Clin, 2022, 17(1): 1–12.

[16] 吴冬, 孙汉旭, 荣培晶, 等. 针灸与人工智能学科交叉的现状与策略探讨[J]. 针刺研究, 2021, 46(6): 541–545.

（收稿日期：2026–01–26）
（修回日期：2026–02–24）