

组织型纤溶酶原激活剂与阿尔茨海默病的相关研究进展

王兴鲁 江沛 王海洋 冯清燕 闫中瑞

272067 济宁医学院研究生院(王兴鲁); 272011 济宁市第一人民医院神经内科(王兴鲁、江沛、王海洋、冯清燕、闫中瑞)

通信作者: 闫中瑞, Email: zhongrui@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.017

【摘要】 组织型纤溶酶原激活剂(tPA)在静脉溶栓中起着重要的作用,它也参与调节中枢神经系统的许多其他非纤溶功能,有研究表明, tPA在阿尔茨海默病(AD)病理过程中起着重要的作用,近年来,对 tPA与AD的相关性研究成为热点,但作用机制尚不完全明确,现对 tPA与AD的相关研究进行综述,提高相关认识。

【关键词】 组织型纤溶酶原激活剂; 阿尔茨海默病; 综述

Research progress of tissue-type plasminogen activator and Alzheimer disease Wang Xinglu, Jiang Pei, Wang Haiyang, Feng Qingyan, Yan Zhongrui

Postgraduate, Jining Medical University, Jining 272067, China (Wang XL); Neurology Department, the First People's Hospital of Jining City, Jining 272011, China (Wang XL, Jiang P, Wang HY, Feng QY, Yan ZR)
Corresponding author: Yan Zhongrui, Email: zhongrui@163.com

【Abstract】 Tissue-type plasminogen activator (tPA) plays an important role in intravenous thrombolysis, and it also regulates many other non-fibrinolytic functions in the central nervous system (CNS). Studies have shown that tPA have great effects on the pathological process of Alzheimer disease (AD). In recent years, the correlation between tPA and AD has become a hot spot. However, at present, the mechanism about tPA associated with AD is not fully clear. This article reviews related researches on connection between tPA and AD, so as to improve the awareness of it.

【Key words】 Tissue-type plasminogen activator; Alzheimer disease; Review

组织型纤溶酶原激活物(tPA)是一种丝氨酸蛋白酶,其主要功能是激活纤溶酶原为纤溶酶,并降解纤维蛋白凝块,从而发挥溶栓作用^[1]。机体可定量产生纤溶酶,在中枢神经系统生理和病理过程中发挥重要作用^[2]。阿尔茨海默病(AD)是认知功能障碍最常见的类型,有研究表明, tPA在AD病理过程中发挥重要的作用^[3],而具体作用机制尚不明确,探讨 tPA在AD中的作用和相关机制,对于AD的基础和临床研究具有重要意义。

一、tPA概述

1. tPA的生成与调节: tPA是一种由527个氨基酸组成的蛋白质,由3个糖基化位点和17个二硫键构成,最早在1902年由Conradi在不同的器官中发现,后来Pennica等成功克隆并表达了重组tPA^[4]。tPA

在中枢神经系统中广泛表达,有研究表明,在小鼠中枢神经系统大脑皮层、杏仁核以及海马中均有大量的tPA表达,其中包括星形细胞、小胶质细胞和神经元等细胞^[1], tPA由神经元细胞释放,并在突触中快速表达,其活性受到纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)和神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Neuroserpin)的调控^[5]。PAI-1是中枢神经系统中tPA活性的主要调控因子^[1], Neuroserpin同样参与tPA的调控,其不仅阻断了小鼠中枢神经系统中tPA活性,而且还直接调节小鼠中枢神经系统中tPA活性^[6]。

2. tPA在中枢神经系统中的作用机制: tPA在中枢神经系统中的作用机制尚存在争议,多项研究表明, tPA下游产物可能通过金属蛋白酶9(MMP-9)^[7]、活化蛋白C(APC)^[8]、神经营养因子(pro-NGF和pro-

BDNF)^[9]、血小板源性生长因子(PDGF-CC)^[10]等途径发挥重要作用,还可以通过结合和(或)激活低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)^[11]、NMDA受体^[12]、钙磷脂结合蛋白(annexin)-II^[11]、表皮生长因子受体(EGFRs)^[13]等途径参与生化过程,参与调节神经毒性,参与神经保护过程以及调节脑血管通透性等作用^[1]。

3. tPA的功能: tPA主要功能为溶栓,此外还具有调节神经元发育、调节神经元可塑性、参与轴突再生以及调控血脑屏障等作用^[10]。有研究表明, tPA在脑缺血、AD、焦虑、癫痫发作等疾病病理过程中,也起到了非常重要的作用^[14]。

在中枢神经系统中,海马是重要的与学习功能相关的区域,有研究表明, tPA在海马的一些纤维中高度表达,这可能与晚期长时程电位(L-LTP)中,海马神经元活动诱发了其中tPA的mRNA表达,从而导致长时程突触增强有关^[15]。有报道显示,先天大脑发育缺陷的小鼠tPA缺乏,可能造成脑血管异常病变,表明tPA同样在脑血管发育过程中发挥重要作用^[16]。此外, tPA可增强与学习、视觉皮质可塑性和记忆功能相关的神经元细胞活性,同时参与神经血管与神经代谢之间的耦合,以及调节中枢神经系统的血管通透性^[1]。

二、tPA与AD的相关性

AD是一种起病隐袭的进行性发展的神经系统变性疾病,是老年痴呆的首要病因,AD约占痴呆的70%,全世界约有4 600万例,这给家庭及社会带来了很大的经济与护理负担^[17]。AD的两个特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的细胞外斑块和tau蛋白过度磷酸化形成的细胞内神经元纤维缠结^[18],同时还与突触及神经元缺失、神经炎症、基底核胆碱能神经退化有关。AD的可能分子细胞学机制包括BDNF、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与血管内皮生长因子(VEGF)等介导的相关生化作用机制异常^[19]。然而,其潜在的机制非常复杂,目前尚不完全明确^[20]。

目前国内外报道的文献大部分证实了tPA与AD存在相关性,认为tPA影响AD的病理进程,但是作用途径却意见不一,有的研究认为tPA直接参与了AD病理过程,也有研究认为可能与tPA的抑制剂直接参与或间接调控tPA有关^[21]。

1. tPA直接参与AD病理过程: 有研究表明, tPA能够直接破坏A β 的聚集,动物试验发现,将合成

的tPA注射到野生型小鼠中海马中, A β 迅速消失,进一步减慢了神经元的退化过程^[3]。Karim等^[22]证实血液中的tPA可以借助LRP受体信号途径通过血脑屏障,从而到达大脑实质,并且激活小胶质细胞,进一步结合A β 和tau蛋白,有研究甚至直接指出, tPA有可能成为AD的病理标记物^[23]。

Oh等^[3]同样研究发现,在A β 过度表达的小鼠大脑中, A β 周围的tPA表达和活性减弱,突触蛋白的表达显著降低,从而导致这些小鼠的学习和记忆能力下降,并且发现tPA/纤溶酶活性上调可有效降低大脑中A β 的过度沉积,因为tPA可以降解A β 分子,维持大脑中的A β 处于较低水平,从而推迟AD发病。

在另一项研究中, Hanzel等^[23]通过收集主观认知障碍志愿者、轻度认知障碍患者以及AD患者的脑脊液,利用ELISA方法测量脑脊液中tPA水平,发现AD患者中脑脊液中tPA水平显著降低,并且tPA含量增高与MMSE评分增高相关。并指出, tPA可能继A β 和tau病理标志物之后,成为AD的另一项重要病理标记物。

然而,有报道称,纤溶酶缺乏对小鼠大脑内源性A β 水平并没有影响^[3], tPA是否单独调节A β 目前尚无定论。

2. tPA与其自身抑制剂相互调控,参与AD病理过程: 前文已述, PAI-1和Neuroserpin是tPA的重要调控物,有一些研究通过探索AD患者中PAI-1或Neuroserpin水平,进一步分析tPA与AD相关性。

PAI-1由血管内皮细胞、肝细胞和平滑肌细胞合成,是tPA的主要生理抑制剂, Sutton等^[24]证实, AD患者中脑脊液及血浆中的PAI-1水平较健康人均显著升高,他们的研究也同样证明血浆PAI-1水平升高与认知功能下降相关。同样, Wang等^[25]选取162例2型糖尿病患者,根据蒙特利尔认知评估评分分为两组,采用ELISA测定血浆PAI-1、tPA水平,计算tPA/PAI-1比值,分析神经心理测试结果,观察到在2型糖尿病患者中,高PAI-1水平和低tPA/PAI-1比值与2型糖尿病相关的认知障碍显著相关,尤其对记忆功能方面的影响更为明显。Akhter等^[26]在动物试验研究中发现,一种PAI-1的抑制剂可以减少大脑淀粉样蛋白沉积,从而改善动物的记忆功能。

Neuroserpin广泛分布于人体中枢神经系统中,在大脑皮质、海马、杏仁核等区域含量最高,它是tPA的强效抑制剂^[27], Neuroserpin在中枢神经系统

中的作用机制尚不完全明确,有研究发现,其可能参与AD患者的A β 聚集,有生化研究同样表明,Neuroserpin与A β 可以形成复合物,并改变它的传导通路,从而降低A β 毒性^[28]。

有研究表明,在Neuroserpin缺乏的小鼠大脑中注入A β_{42} 后,与野生型小鼠相比,大脑中A β_{42} 清除地更快;在患有AD的小鼠模型中,去除Neuroserpin基因显著降低了A β_{40} 与A β_{42} 水平,并且能够降低这些小鼠的记忆缺陷^[29]。而且tPA和Neuroserpin可能对突触活动和神经再生产生直接影响,但其具体作用机制尚不明确^[30]。

Subhadra等^[31]将AD患者大脑与健康人群大脑进行比较,排除年龄干扰,发现AD患者大脑组织中Neuroserpin增高,然而,其中tPA是否参与及参与机制尚不完全明确。

三、tPA影响AD的可能作用机制

tPA参与AD的病理机制非常复杂,目前尚不完全明确,可能包括:(1)tPA激活纤溶酶可能会抑制A β 聚集,并减弱其神经毒性,从而阻止AD进展^[3]。有研究表明,A β 聚集可以取代正常的纤维蛋白聚集,从而激活tPA^[25]。(2)tPA通过作用于神经营养因子从而参与AD病理^[18]。(3)PAI-1通过BDNF-JNK/c-Jun途径调节A β 沉积和tau蛋白过度磷酸化,从而对认知功能产生影响^[32]。去除PAI-1可以抑制A β 降解,从而促进A β 的沉积,A β_{41-42} 沉积同样可以激活tPA系统^[25]。(4)tPA通过L-LTP影响认知功能。Hébert等^[33]在研究中发现,tPA通过BDNF和NMDAR作用于海马LTP,从而影响大脑远距空间处理,并证实这一过程与衰老有关,并参与空间认知损害。但tPA与AD相关作用的具体机制仍有待进一步研究。

综上所述,虽然近年来对tPA与AD相关性的研究越来越多,但对其具体机制尚不完全明确,还需要更多更深入的基础与临床研究,这或许能为临床工作中进一步诊疗AD提供新的靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计为闫中瑞、江沛,资料收集为王兴鲁、冯清燕,论文撰写为王兴鲁,论文修订为王兴鲁、王海洋,审校为闫中瑞

参 考 文 献

[1] Fredriksson L, Lawrence DA, Medcalf RL. tPA Modulation of the Blood-Brain Barrier: A Unifying Explanation for the Pleiotropic Effects of tPA in the CNS[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43

(2): 154-168. DOI: 10.1055/s-0036-1586229.

[2] Chevilly A, Lesept F, Lenoir S, et al. Impacts of tissue-type plasminogen activator (tPA) on neuronal survival[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 415. DOI: 10.3389/fncel.2015.00415.

[3] Oh SB, Byun CJ, Yun JH, et al. Tissue plasminogen activator arrests Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(3): 511-519. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.020.

[4] Vivien D. Can the benefits of rtPA treatment for stroke be improved? [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(9): 566-571. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.07.003.

[5] Hanzel CE, Iulita MF, Eyjolfsson H, et al. Analysis of matrix metallo-proteases and the plasminogen system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(3): 667-678. DOI: 10.3233/JAD-132282.

[6] Fredriksson L, Stevenson TK, Su EJ, et al. Identification of a neurovascular signaling pathway regulating seizures in mice[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(7): 722-738. DOI: 10.1002/acn3.209.

[7] Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa M, et al. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(3): 240-253. DOI: 10.5551/jat.RV16006.

[8] Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C: biased for translation[J]. *Blood*, 2015, 125(19): 2898-2907. DOI: 10.1182/blood-2015-02-355974.

[9] Chen S, Jiang H, Liu Y, et al. Combined serum levels of multiple proteins in tPA-BDNF pathway may aid the diagnosis of five mental disorders[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6871. DOI: 10.1038/s41598-017-06832-6.

[10] Stefanitsch C, Lawrence AL, Olverling A, et al. tPA Deficiency in Mice Leads to Rearrangement in the Cerebrovascular Tree and Cerebroventricular Malformations[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 456. DOI: 10.3389/fncel.2015.00456.

[11] Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa M, et al. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(3): 240-253. DOI: 10.5551/jat.RV16006.

[12] Hébert M, Anfray A, Chevilly A, et al. Distant Space Processing is Controlled by tPA-dependent NMDA Receptor Signaling in the Entorhinal Cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(10): 4783-4796. DOI: 10.1093/cercor/bhw275.

[13] Harris-White ME, Frautsch SA. Low density lipoprotein receptor-related proteins (LRPs), Alzheimer's and cognition[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005, 4(5): 469-480.

[14] Louessard M, Lacroix A, Martineau M, et al. Tissue Plasminogen Activator Expression Is Restricted to Subsets of Excitatory Pyramidal Glutamatergic Neurons[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 5000-5012. DOI: 10.1007/s12035-015-9432-7.

[15] Qian Z, Gilbert ME, Colicos MA, et al. Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation[J]. *Nature*, 1993, 361(6411): 453-457. DOI: 10.1038/361453a0.

[16] Stefanitsch C, Lawrence AL, Olverling A, et al. tPA Deficiency

- in Mice Leads to Rearrangement in the Cerebrovascular Tree and Cerebroventricular Malformations[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 456. DOI: 10.3389/fncel.2015.00456.
- [17] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 640-651. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.024.
- [18] Iulita MF, Bistué MMB, Pentz R, et al. Differential deregulation of NGF and BDNF neurotrophins in a transgenic rat model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 108: 307-323. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.08.019.
- [19] Heneka MT, Carson MJ, El KJ, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
- [20] Schmitz TW, Mur M, Aghourian M, et al. Longitudinal Alzheimer's Degeneration Reflects the Spatial Topography of Cholinergic Basal Forebrain Projections[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(1): 38-46. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.001.
- [21] Bi OS, Suh N, Kim I, et al. Impacts of aging and amyloid- β deposition on plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2015, 1597: 159-167. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.042.
- [22] Karim B, Vincen B, Carine A, et al. Tissue-type plasminogen activator crosses the intact blood-brain barrier by low-density lipoprotein receptor-related protein-mediated transcytosis [J]. *Circulation*, 2005, 111: 2241-2249. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163542.48611.A2.
- [23] Hanzel CE, Iulita MF, Eyjolfssdottir H, et al. Analysis of matrix metallo-proteases and the plasminogen system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(3): 667-678. DOI: 10.3233/JAD-132282.
- [24] Sutton R, Keohane ME, VanderBerg SR, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in the cerebrospinal fluid as an index of neurological disease[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1994, 5(2): 167-171.
- [25] Wang J, Yuan Y, Cai R, et al. Association between Plasma Levels of PAI-1, tPA/PAI-1 Molar Ratio, and Mild Cognitive Impairment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 835-845. DOI: 10.3233/JAD-171038.
- [26] Akhter H, Huang WT, van Groen T, et al. A Small Molecule Inhibitor of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Reduces Brain Amyloid- β Load and Improves Memory in an Animal Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2): 447-457. DOI: 10.3233/JAD-180241.
- [27] Lee TW, Tsang VW, Loef EJ, et al. Physiological and pathological functions of neuroserpin: Regulation of cellular responses through multiple mechanisms[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 62: 152-159. DOI: 10.1016/j.semedb.2016.09.007.
- [28] Fabbro S, Seeds NW. Plasminogen activator activity is inhibited while neuroserpin is up-regulated in the Alzheimer disease brain [J]. *J Neurochem*, 2009, 109(2): 303-315. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05894.x.
- [29] Fabbro S, Schaller K, Seeds NW. Amyloid-beta levels are significantly reduced and spatial memory defects are rescued in a novel neuroserpin-deficient Alzheimer's disease transgenic mouse model [J]. *J Neurochem*, 2011, 118(5): 928-938. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07359.x.
- [30] Lee TW, Tsang VW, Loef EJ, et al. Physiological and pathological functions of neuroserpin: Regulation of cellular responses through multiple mechanisms[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 62: 152-159. DOI: 10.1016/j.semedb.2016.09.007.
- [31] Subhadra B, Schaller K, Seeds NW. Neuroserpin up-regulation in the Alzheimer's disease brain is associated with elevated thyroid hormone receptor- β 1 and HuD expression[J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(5): 476-481. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.08.010.
- [32] Gerenu G, Martisova E, Ferrero H, et al. Modulation of BDNF cleavage by plasminogen-activator inhibitor-1 contributes to Alzheimer's neuropathology and cognitive deficits[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(4): 991-1001. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.01.023.
- [33] Hébert M, Anfray A, Chevilly A, et al. Distant Space Processing is Controlled by tPA-dependent NMDA Receptor Signaling in the Entorhinal Cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(10): 4783-4796. DOI: 10.1093/cercor/bhw275.

(收稿日期: 2018-09-18)

(本文编辑: 赵金鑫)