

[文章编号] 1671-587X(2025)01-0255-11

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250131

阿尔茨海默病中小胶质细胞相关易感基因及其作用机制的研究进展

王 快, 杨 宇

(吉林大学第一医院神经内科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 小胶质细胞作为中枢神经系统固有的免疫细胞, 在阿尔茨海默病(AD)中发挥免疫应答功能, 一方面吞噬清除异常蛋白和凋亡神经元, 避免损伤进一步扩大; 另一方面诱导慢性神经炎症, 进一步加剧病理损伤。既往研究认为小胶质细胞激活后的功能改变是由AD病理引起的, 然而近年来基因组学的发现打破了这一认知。大规模全基因组关联分析(GWAS)和全基因组/外显子测序研究已经明确了70余个AD风险位点。在相关风险基因座中, 大部分基因变体参与编码小胶质细胞功能相关分子或影响小胶质细胞功能基因的转录活性。功能及通路分析发现上述风险位点主要富集于调控小胶质细胞吞噬功能、脂质代谢和免疫应答等功能的信号通路, 提示小胶质细胞不仅是AD病理的“应答者”, 同时也是AD病理发生的“参与者”。对上述易感基因的深入研究有助于进一步拓展小胶质细胞在AD的调控机制和功能谱。现基于遗传学研究对目前发现的小胶质细胞相关AD易感基因及其调节机制进行综述。

[关键词] 阿尔茨海默病; 小胶质细胞; 易感基因; 吞噬作用; 脂质代谢; 免疫应答

[中图分类号] R749.16 **[文献标志码]** A

Research progress in microglia-related susceptibility genes in Alzheimer's disease and their mechanisms

WANG Kuai, YANG Yu

(Department of Neurology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Microglia, as intrinsic immune cells of the central nervous system, play an immune response function in Alzheimer's disease (AD), which prevents further damages by eliminating abnormal proteins and apoptotic neurons while also leads pathological progression via inducing chronic neuroinflammation. The previous studies have suggested that the functional changes of microglia activation are initiated by AD pathologies. However, the recent genomic studies have challenged this understanding. Large-scale genome-wide association analysis (GWAS) and whole genome/exome sequencing studies have identified more than 70 risk loci of AD. Among these risk loci, most gene variants are involved in encoding microglia function-related molecules or affecting the transcriptional activity of genes associated

[收稿日期] 2023-09-05 [录用日期] 2023-10-18

[基金项目] 科技部科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目子课题(2022ZD0211605); 吉林省科技厅自然科学基金面上项目(YDZJ202201ZYTS100)

[作者简介] 王 快(1999-), 女, 吉林省榆树市人, 在读硕士研究生, 主要从事阿尔茨海默病基础与临床方面的研究。

[通信作者] 杨 宇, 教授, 博士研究生导师(E-mail: yang_yu@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

with the microglial biofunctions. The functional and pathway analysis results have revealed that these risk loci are mainly enriched in signaling pathways regulating microglia phagocytosis, lipid metabolism, and immune response, suggesting that microglia not only act as a “responder” to AD pathologies, but also a “participant” in the development of AD pathogenesis. In-depth studies of these susceptibility genes may further expand our understanding of the regulatory mechanisms and functional spectrum of microglia in AD. This review is based on genetic studies and summarizes the current knowledge of microglial-related susceptibility genes related to AD and their regulatory mechanisms.

KEYWORDS Alzheimer’s disease; Microglia; Susceptibility genes; Phagocytosis; Lipid metabolism; Immune response

阿尔茨海默病 (Alzheimer’s disease, AD) 以淀粉样斑块、Tau蛋白过度磷酸化和神经元纤维缠结为主要病理改变^[1]。目前依据有无家族史分为家族性AD (familial AD, FAD) 和散发性AD (sporadic AD, SAD)。FAD遗传负荷高, 主要致病基因为淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因、早老素1 (presenilin 1, PSEN1) 基因和早老素2 (presenilin 2, PSEN2) 基因, 引起APP异常裂解不断产生 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β), 诱导神经原纤维缠结形成, 导致神经元死亡, 突触丢失, 最终表现为早发认知功能减退。多数AD患者无明确家族史, 属于SAD, 不同于FAD具有明显致病基因, SAD发病机制较为复杂, 由多种因素共同影响和多种机制共同调节。随着样本量增多, 几项全基因组关联分析 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 研究对不同严重程度的AD患者与正常人群进行风险基因检测, 对AD遗传结构的认识不断更新。AD遗传负荷, 如携带风险基因数量, 很大程度影响患病风险和疾病进展。基于此 post-GWAS 研究以及功能通路分析进一步发现大部分基因涉及炎症反应、APP代谢、A β 加工和脂质代谢等多个信号通路, 上述通路大部分与小胶质细胞存在密切关联。

小胶质细胞作为中枢免疫系统的重要组成部分, 维护中枢神经系统环境动态平衡。既往在AD患者大脑中观察到许多活化的小胶质细胞, 主要聚集在淀粉样斑块附近, 活化的小胶质细胞具有高度空间和时间异质性, 单细胞测序发现不同小胶质细胞亚群发挥不同生物功能^[2]。在AD病理过程中发现小胶质细胞吞噬淀粉样蛋白和Tau蛋白, 限制病理扩散, 但在病理条件下, 小胶质细胞还可能通过诱导神经炎症加速病理扩散^[3]。小胶质细胞的功能转变是对周围环境的一种应答, 但在AD发生过程中, 相关调节机制如何发挥作用并未得到详细阐

释, 对于这种机制是否具有保护性作用仍然存在较大争议。近年来遗传学研究的发现从另一种角度说明小胶质细胞在AD发生发展中的复杂作用。研究^[4-6]发现: AD多种风险基因富集于小胶质细胞或小胶质细胞特异性分子中, 参与调控小胶质细胞的吞噬、溶酶体功能和脂质代谢等过程, 并在多种模型 (基因敲除模型、基因过表达模型及诱导多功能细胞分化表达特定基因模型等) 研究中得到了进一步证实, 显示小胶质细胞在AD疾病易感性中的重要作用, 表明小胶质细胞参与AD发生, 而非仅仅发挥对病理的免疫应答功能。从基因水平分析有助于阐明小胶质细胞功能的复杂性, 拓展对AD发病机制的理解, 对发现新的AD治疗靶点具有一定意义。现就基因组学最新研究发现的小胶质细胞相关AD易感基因及其调节机制进行综述。

1 小胶质细胞与AD的关系

小胶质细胞作为中枢神经系统的主要免疫细胞, 参与大脑生理与病理的全部过程。在生理状态下, 小胶质细胞参与突触修饰、神经环路形成和颅内稳态维持。在疾病不同阶段, 小胶质细胞经历复杂的激活过程, 既发挥保护作用又可以发挥破坏作用, 而小胶质细胞这种“双刃剑”模式取决于疾病分期和空间位置。已识别多种小胶质细胞表型, 如在淀粉样斑块周围发现活化的斑块相关小胶质细胞 (plaque-associated microglia, PAM)/疾病相关小胶质细胞 (disease-associated microglia, DAM)、活化的反应性小胶质细胞 (activated response microglia, ARM) 和干扰素反应性小胶质细胞 (interferon response microglia, IRM) 等。目前认为小胶质细胞适当活化有益于大脑健康, 而长期活化状态引起慢性炎症、释放炎症因子 [肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)] , 导致神经元损伤。此外,

除了淀粉样斑块和神经原纤维缠结之外, 还发现了另一种AD病理特征, 即胶质细胞中广泛的脂质堆积, 反映小胶质细胞吞噬髓鞘及脂质的过程, 具有相关特征的小胶质细胞表征为脂滴积累小胶质细胞 (lipid-droplet-accumulating microglia, LDAM), 其吞噬功能受损, 活性氧自由基和促炎因子增加, 加剧AD发展, 提示小胶质细胞在脂质代谢过程中参与AD发生发展。结合遗传学研究及转录组学研究^[5]发现小胶质细胞吞噬功能、脂质代谢和免疫应答等生物过程是导致疾病发生发展的关键病理机制, 目前将该生物过程概述为小胶质细胞的胞葬作用。

小胶质细胞胞葬作用可以对抗炎症, 促进组织修复, 维持组织稳态和免疫耐受。小胶质细胞识别凋亡神经元、髓鞘碎片及聚集的淀粉样蛋白暴露的脂质信号, 迁移并吞噬碎片及淀粉样蛋白。这个过程包括受体识别结合, 形成吞噬小体, 与内体溶酶体系统相互转化逐渐成熟, 消化吞噬物质并排除多余成分 (胆固醇或其他脂质成分), 同时细胞代谢不断发生改变。任何一个环节出现异常均会影响AD病理改变。近年来GWAS研究及功能通路分析^[7]发现: 多种基因变异体参与小胶质细胞胞葬作用的各个环节, 改变AD患病及进展风险。对小胶质细胞相关AD易感基因深入分析可以帮助预测疾病易感程度和方向, 对发现新的治疗靶点并推动个体化精准治疗具有重要意义。

2 小胶质细胞相关AD易感基因及其作用机制

基于基因组学最新发现的小胶质细胞相关易感基因及其作用机制见表1。

2.1 骨髓细胞触发受体2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 基因

TREM2是免疫球蛋白超家族的单通道跨膜受体, 由TREM2基因编码, 在中枢神经系统中位于小胶质细胞表面, 可与脂质 (磷脂、硫酸盐和载脂蛋白) 和A β 结合, 介导吞噬作用, 对维持组织稳态具有重要意义^[8-9]。单细胞测序结果^[10-11]显示: 围绕在淀粉样斑块周围的小胶质细胞中TREM2表达上调, 提示TREM2参与调控小胶质细胞在AD中的表型与功能。TREM2在AD背景下具有调节小胶质细胞吞噬、增殖、脂质代谢、代谢适应及细胞因子释放等作用^[12-13]。TREM2与小胶质细胞代谢状态有关, TREM2缺陷时小胶质细胞偏向于压力状态, 表现为炎症反应减弱和A β 聚集体吞噬作用降

低。TREM2可以识别并结合淀粉样斑块或A β 寡聚物, 激活TREM2与酪氨酸激酶结合蛋白 (tyrosine kinase binding protein, TYROBP) 依赖的信号通路, 介导DAM表型转变, 促进小胶质细胞向斑块迁移, 形成物理屏障, 减少斑块弥散, 促进A β 清除, 减弱A β 的神经毒性^[14]。研究^[15]显示: 在TREM2基因缺陷或单倍体剂量不足时PAM聚集活化受损, A β 负荷增加, 斑块密度下降, 导致神经营养不良, 加剧神经炎症损伤, 而上调或激动TREM2可改善AD病理, 提示TREM2诱导小胶质细胞神经保护作用^[16]。然而TREM2的保护性作用受到争议。在另一项研究^[17]中则得到相反的结论, 结果显示: 淀粉样蛋白长期激活TREM2并未发现淀粉样蛋白清除增加, 反而进一步加剧A β 诱导的Tau病理, 因此对于TREM2的调节机制仍需要在不同疾病阶段中进一步阐明。

与AD发病风险相关的多种TREM2变异体包括R47H、R62H、D87N、T96K和T66M等, 其中R47H变异体 (一种错义变异) 是研究热点之一, 尽管其等位基因频数较低, 但对AD发病风险影响较大, 可以缩短疾病进程, 并且可以增加AD患病风险。R47H变异体通过影响TREM2的表达、表面转运、配体结合或信号传导进而影响小胶质细胞吞噬功能。在R47H小胶质细胞中发现TREM2受体对脂质亲和力下降, 从而减弱下游通路激活, 降低小胶质细胞清除聚集蛋白的能力, 同时发现R47H小胶质细胞中胆固醇堆积, 提示脂质代谢功能受损^[18]。研究者^[19]通过对SAD携带TREM2 R47H患者、无变异体SAD患者及年龄匹配的正常受试者脑组织进行转录谱分析, 结果显示: 携带R47H的SAD中I型干扰素 (interferon-I, IFN-I) 信号通路上调、促炎因子释放增加和自然杀伤细胞2族成员D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 配体上调, 提示R47H可能影响小胶质细胞免疫应答。在雌性小鼠中发现R47H诱导并加剧Tau病理介导的空间记忆缺陷、促炎因子明显增加及蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 信号通路过度激活, 而抑制AKT信号通路可以挽救Tau病变诱导的突触丢失, 提示AKT是TREM2下游信号通路, 可以作为AD治疗潜在调节靶点^[20]。以上研究提示针对TREM2基因分析有助于阐明TREM2受体在不同遗传背景下发挥的作用, 提供AD疾病修饰治疗的潜在靶点。

2.2 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 基因

APOE 是一种胆固醇载体, 由 APOE 基因编码, 在脑、肝脏及髓系细胞中广泛表达, 在运输脂质、维持胆固醇稳态、调节免疫和修复脑组织损伤等方面发挥重要作用。APOE 有 3 个等位基因 ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$), 分别编码 3 种亚型 (APOE2、APOE3 和 APOE4) 载脂蛋白。大规模 GWAS 研究^[21] 确认 APOE $\epsilon 4$ 基因为 SAD 相关的最强遗传风险因素, 而 APOE $\epsilon 2$ 等位基因可降低 AD 发病风险, 2 种罕见 $\epsilon 3$ 错义变异体 V236E 和 R251G 具有保护性作用。携带 APOE $\epsilon 4$ 等位基因的 AD 患者发病年龄较早, 疾病进展快, 淀粉样斑块、Tau 蛋白负荷及脑萎缩程度更为严重^[22]。在生理状态下, APOE 主要由星形胶质细胞分泌, 而在 AD 患者脑中反应性星形胶质细胞表达减少, ARM 或 PAM 中 APOE 基因表达上调。在 APOE 基因缺陷的 APP/PS1 小鼠中观察到聚集在斑块周围的小胶质细胞减少, 淀粉样斑块增多且更为弥散, 类似 TREM2 缺乏时 AD 大脑出现斑块沉积及其周围小胶质细胞聚集的情况, 此外斑块中 APOE 可被 TREM2 受体识别、结合并介导小胶质细胞吞噬, 提示 APOE 与 TREM2 共同参与小胶质细胞表型转变, 调节其迁移和吞噬功能^[21]。在 AD 患者中 APOE 影响小胶质细胞脂质代谢、免疫应答及吞噬功能。APOE 与胆固醇和其他脂质结合形成脂蛋白, 介导胶质细胞内胆固醇和磷脂流出, 而 APOE4 结合胆固醇和磷脂的能力弱于 APOE3 及 APOE2, 对胆固醇外排及脂质运输下降, 导致脑内脂质堆积。除脂质流出受损外, APOE $\epsilon 4$ 基因型小胶质细胞表达 APOE 蛋白减少, 吸收外部脂质成分能力下降, 反馈调节从头生物合成胆固醇增多, 导致胆固醇在细胞内不断堆积, 吞噬功能下降, 活性氧自由基增加, 进一步加重 AD 病理进展^[23]。小胶质细胞形态可以反映其功能状态, 静息状态下表现为分枝状形态, 而激活状态下呈阿米巴样。通过对诱导多功能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 分别导入 APOE $\epsilon 3$ 和 APOE $\epsilon 4$ 等位基因后分化的小胶质细胞进行形态学及转录分析, 结果显示: 与 APOE $\epsilon 3$ 基因组比较, APOE $\epsilon 4$ 基因组小胶质细胞的突起更少、更短, 其转录谱呈促炎相关基因上调、细胞移动相关基因表达下调, APOE $\epsilon 4$ 基因的小胶质细胞较 APOE $\epsilon 3$ 基因吞噬 $A\beta$ 能力下降, 而通过基因编辑技术成簇规律间隔短回文重复序列 (clustered

regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) /CRISPR 相关蛋白 9 (CRISPR-associated protein 9, Cas9) 将 APOE $\epsilon 4$ 基因型转为 APOE $\epsilon 3$ 基因型后发现小胶质细胞吞噬 $A\beta$ 能力增加, 进而改善 AD 病理^[24]。基于 APOE 不同基因型的小胶质细胞功能分析, 提示恢复胶质细胞脂质稳态分布和炎症调节是 AD 疾病修饰治疗的潜在通路, 并且对 APOE $\epsilon 4$ 基因携带者的治疗可能更为有效。

2.3 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合盒转运 A7 (ATP-binding cassette transporter A7, ABCA7) 基因

ABCA7 基因包含 47 个外显子, 全长 3.6 kb, 编码 ATP 结合盒转运受体 A7。ABCA7 蛋白是典型的 ABC 转运蛋白, 具有 2 个核苷酸结合域和 2 个疏水跨膜域, 广泛分布于人体各种组织, 生理状态下于人类脑组织小胶质细胞中表达含量最高。作为 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的同源相似物, ABCA7 蛋白参与调节脂质代谢, 主要介导胆固醇和磷脂的向外运送, 维持细胞内外脂质稳态。ABCA7 蛋白还与吞噬、APP 加工和免疫细胞功能相关^[25]。在基于大样本量的 GWAS 研究^[26] 中确定多种 ABCA7 基因变异体与 AD 患病风险存在关联, 包括 GWAS 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP)、过早终止密码子变异 (premature termination codon, PTC)、错义变异体 (rs3752246 和 rs4146929)、可变数目串联重复 (variable number of tandem repeat, VTNR) (rs3764650 和 rs78117248) 以及选择性剪接。上述变异体通过影响 ABCA7 蛋白表达含量、增强子活性或因 ABCA7 基因单倍性不足, 导致 ABCA7 蛋白丧失功能而增加 AD 患病风险。ABCA7 基因中常见和罕见的 SNPs 与种族存在关联。一项针对中国人群的研究^[27] 发现 4 种新的风险位点, 包括 rs3764648、rs3752229、rs150594667 和 rs4147914。ABCA7 基因变异体在 AD 患者中可能的分子机制在体内及体外研究中得到进一步验证。在 APP/PS1 小鼠中 ABCA7 基因缺陷破坏脂质稳态, 引起内质网应激, 激活蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase) /真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor-2 α , eIF2 α) 信号通路, β 分泌酶 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 和固醇原件结合蛋白 2 (sterol regulatory element-binding protein 2,

SREBP2) 水平升高, 促进APP加工生成A β , 加剧淀粉样蛋白沉积^[28]。有研究^[29]在AD小鼠ABCA7基因单倍性不足组中发现小胶质细胞免疫应答下降, 并且干扰A β 在小胶质细胞内体溶酶体运输及进一步降解, 从而积聚于小胶质细胞内, 提示ABCA7可调节小胶质细胞免疫反应及内吞作用。ABCA7基因缺陷减弱小胶质细胞吞噬A β 能力^[30], 但具体机制尚未完全阐明。

2.4 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素3(sialic acid binding Ig-like lectin 3, Siglec-3)基因 Siglec-3基因也称CD33基因, CD33基因已被确认为AD相关风险基因, 其编码并表达位于小胶质细胞表面的一种跨膜唾液酸结合受体CD33蛋白。该蛋白胞外域与不同配体结合激活, 导致免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)或免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activatory motif, ITAM)磷酸化, 调节小胶质细胞的免疫应答, 是神经炎症的“开关”。CD33基因多态性与AD易感性有关联, 被认为是AD治疗的潜在靶点。CD33处显子-2的SNPs可能影响pre-mRNA的选择性剪接, 产生不同长度的CD33单体, 影响小胶质细胞吞噬功能, 从而增加或降低AD风险。研究^[31]显示: rs386544影响外显子-2剪接效率, 与晚发性AD存在关联。rs12459419与rs386544共遗传, 影响外显子-2排除频率进而改变长度短的CD33单体(D2-CD33/hCD33m)与CD33长单体(hCD33M)的比例。AD易感等位基因rs12459419C(与rs386544C连锁不平衡)导致CD33蛋白表达水平升高, 其中D2-CD33占10%, 而AD保护性等位基因rs12459419T与rs386544T共遗传, 可以降低CD33蛋白表达水平, 增加D2-CD33比例至30%。研究^[32-33]显示: hCD33M抑制小胶质细胞吞噬功能, 而D2-CD33可增强小胶质细胞对A β 的吞噬作用。因此通过减少CD33或增加D2-CD33比例可能促进小胶质细胞吞噬A β , 进而降低AD患病风险。一项意大利人群队列研究^[34]发现rs2455069与AD患病风险存在关联。rs2455069G可能通过额外的唾液酸结合位点增加唾液酸的适应性和特异性, 导致CD33对淀粉样斑块降解的抑制作用增强。CD33位于TREM2信号通路上游, 与唾液酸结合, 拮抗TREM2/DNAX活化蛋白12(DNAX-activating protein of 12 000, DAP12)信号通路激活, 调节小

胶质细胞吞噬功能。在5 \times FAD小鼠中敲除CD33基因可以减轻A β 病理改变, 改善认知功能, 但在进一步敲除TREM2基因后该作用消失。在TREM2基因敲除小鼠中A β 病理加重, 并且不能通过敲除CD33基因挽救。CD33可能参与小胶质细胞脂质代谢过程。不同于hCD33M, hCD33m更多定位于胞浆内过氧化物酶体(脂质代谢的关键细胞器), 可能对小胶质细胞脂质代谢具有潜在影响。目前针对CD33靶向调节小胶质细胞功能的策略有抗CD33抗体的免疫治疗, 调整CD33mRNA剪接向hCD33m转化等以改善AD病理改变^[35-36]。CD33基因多态性在不同种族之间具有差异性, 并且受环境和生活方式等因素的影响, 因此需要谨慎解读实验结果及应用转化。

2.5 4次跨膜蛋白家族亚家族A成员(membrane-spanning 4 domain family subfamily A, MS4A)基因 MS4A基因编码4次跨膜蛋白家族, 包括MS4A4A、MS4A4E、MS4A6A和MS4A6E, 广泛表达于小胶质细胞和外周免疫细胞表面, 参与钙离子调控、内吞作用和免疫信号调节等过程。MS4A4A、MS4A4E、MS4A6A和MS4A6E已被证实与AD患病风险有关联, 但其具体机制尚不清楚。当免疫细胞激活时, MS4A蛋白4次跨膜结构聚集在富含胆固醇的区域, 形成微结构域, 与其他模式识别受体(Dectin-1和TREM2等)相互作用并调节下游信号通路。可溶性TREM2(soluble TREM2, sTREM2)是TREM2经由金属蛋白酶切割释放到胞外的部分, 是小胶质细胞活化的生物标志物之一, 与AD病程存在密切关联。sTREM2可以与A β 低聚物结合, 诱导小胶质细胞激活, 可能是一种AD保护性因子。研究^[35]显示: MS4A蛋白与TREM2在脂筏上共定位, 其基因变异体rs1582763与MS4A4A和MS4A6A水平降低、脑脊液中sTREM2水平升高、AD风险降低、发病年龄延迟存在关联, 而MS4A基因变体rs6591561与MS4A蛋白表达水平升高、sTREM2水平降低、AD发病风险增加和发病年龄提前存在关联, 提示MS4A可能通过影响sTREM水平调控小胶质细胞功能, 影响AD进程, 并且不同基因变异体表达蛋白功能存在差异, 需要进一步深入研究。单核RNA测序结果显示: 携带rs1582763A的小胶质细胞特定炎性状态比例(Mic. 3)增加, 而与DAM相似的激活状态(Mic. 1)比例降低, 补体级联基

因改变,表达补体C3增加,对AD具有保护作用,提示MS4A可能独立于TREM2发挥作用^[37]。MS4A除对小胶质细胞功能调节之外,对外周免疫细胞也有影响,因此需要进一步研究AD患者中MS4A对外周免疫与中枢免疫的串扰作用。

2.6 Spi-1原癌基因或转录因子PU.1(Spi-1 proto-oncogene or transcription factor PU.1, SPI1/PU.1)基因 多项GWAS研究^[34]发现:CUG结合蛋白1, Elav样家族成员1(CUG-BP, Elav-like family, CELF1)/SPI1基因座被证实与AD相关。其中,编码转录因子PU.1的SPI1被确定为CELF/SPI1基因座介导AD易感性的风险基因。SPI1/PU.1广泛表达于免疫细胞,特别是小胶质细胞和巨噬细胞。SPI1/PU.1与髓系细胞中的活性增强子和启动子结合,是小胶质细胞发育、稳态及多个AD遗传风险基因(ABCA7、CD33、MS4A、TREM2和APOE基因等)表达的主要调节因子。SPI1/PU.1高表达与AD患病风险增加有关,而其低表达具有保护作用。r1057233G与SPI1低表达有关联,并且与AD发病延迟存在关联。SPI1/PU.1参与小胶质细胞免疫应答(吞噬作用和抗原呈递),影响小胶质细胞转录谱以及DAM转变。PU.1调节AD小鼠中白细胞介素33(interleukin-33, IL-33)依赖性DAM转变,并促进小胶质细胞吞噬清除活性。在体外,降低PU.1水平可调节小胶质细胞基因的表达,模拟DAM反应,减少吞噬细胞摄取,并增加小胶质细胞系细胞毒性条件下的细胞死亡。相反,PU.1的上调增加了吞噬细胞的摄取,减少了细胞毒性条件下的细胞死亡,同时小胶质细胞中促炎基因表达上调。SPI1基因对AD小胶质细胞的影响较为复杂,完全敲除SPI1基因可阻止小胶质细胞分化。目前认为PU.1表达减少可促进小胶质细胞抗炎状态转化,对AD有保护作用,可能通过肝X受体(liver X receptor, LXR)/类视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)信号通路、维生素C的抗氧化作用和(或)真核起始因子2(eukaryotic initiation factor 2, EIF2)蛋白翻译介导,类似于DAM。LXR/RXR激动剂可以调节脂质代谢和炎症反应,被用于AD的治疗。LXR/RXR转录因子的几个靶基因[APOE、丛生蛋白(clusterin, CLU)、ABCA1、ABCA7和TREM2基因等]与AD患病风险有关。SPI1/PU.1敲除后上述靶基因表达上调,可以保留脂质和碎片的清

除。脂代谢途径和免疫应答途径的损伤促进AD进展,而抵消上述途径缺陷的后果将对AD有益,支持小胶质细胞中PU.1表达减少的保护作用,提示SPI1/PU.1基因作用抑制或低表达可作为AD潜在治疗靶点^[38]。

2.7 小胶质细胞内体溶酶体相关基因 小胶质细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)感知各种刺激信号,迁移并吞噬,最后通过内体溶酶体途径降解吞噬物质,以恢复颅内稳态。近年来遗传学研究^[39]发现内体溶酶体基因与AD患病风险存在关联,调节小胶质细胞内体溶酶体降解途径。桥联接整合蛋白1(bridging integrator 1, BIN1)基因与AD相关性仅次于APOE,编码桥接整合蛋白,参与动力蛋白向神经末梢网格蛋白包被的凹陷募集,与动力蛋白共同在内体溶酶体系统膜重塑中发挥作用。动力蛋白是胞葬作用与吞噬体成熟的关键组成部分。BIN1中AD相关的SNPs降低BIN1增强子活性,使小胶质细胞表达BIN1减少,增加AD患病风险。BIN1蛋白在小胶质细胞中的功能作用尚未得到深入研究。目前认为BIN1调节小胶质细胞促炎通路与疾病相关反应激活。小胶质细胞沉默BIN1基因后吞噬作用减弱,脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的促炎激活,并且在体内和体外实验中发现BIN1缺失使小胶质细胞对抗促炎产生IFN- γ 反应的能力受损,改变DAM相关基因表达谱^[40]。前粒蛋白(progranulin, PGRN)由颗粒体蛋白(granulin, GRN)基因编码,在中枢神经系统中主要由神经元和小胶质细胞表达,是小胶质细胞活化的生物标志物之一。PGRN具有营养神经、抗炎及调节溶酶体功能等多种作用。GRN基因已被提名为AD候选风险基因,大部分功能丧失型变异体增加AD易感性。rs5848T存在于GRN的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR),介导PGRN mRNA无义衰变,通过降低PGRN水平,增加AD患病风险。GRN缺失可能导致小胶质细胞溶酶体功能障碍、脂质失调和葡萄糖代谢降低,同时诱导小胶质细胞过度激活,补体分泌增加,进而增强吞噬突触。过度表达PGRN可以增强小胶质细胞对A β 原纤维的内吞作用,提示提高GRN活性,增加PGRN表达可以作为新型的AD治疗策略。但在GRN基因敲除小鼠中发现DAM相关转录谱上调(TREM2/DAP12通路),并可在消除TREM2后降低,提示

GRN 敲除可能发挥 TREM2 依赖的 DAM 神经保护作用, 同时 PGRN 水平升高可能诱发肿瘤发生^[41]。在选取 GRN 基因和 PGRN 蛋白作为 AD 治疗靶点时, 需要平衡其在 AD 中的治疗效应以及 PGRN 的潜在不良影响, 同时选择正确的治疗时机。

还有许多与内体溶酶体系统相关的基因, 被发现为 AD 候选基因, 如 Ras 和 Rab 交互器 3 (Ras and Rab interactor 3, RIN3) 基因和磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白 (phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein, PICALM) 基因与内体溶酶体运输有关联, CD2 关联蛋白 (CD2 associated protein, CD2AP) 基因与吞噬小体形成有关联, Ras 相关蛋白 (Ras-associated protein, RAB10) 基因参与内体运输和融合, 信号肽酶样 2A (signal peptide peptidase-like 2A, SPPL2A) 基因编码内体溶酶体蛋白酶, 分拣蛋白相关受体 1 (sortilin-related receptor L1, SORL1) 基因与分拣内体有关联, 适配器相关蛋白复合物 4 亚基 epsilon 1 (adaptor related protein complex 4 subunit epsilon 1, AP4E1) 基因和适配器相关蛋白复合物 4 亚基 mu 1 (adaptor related protein complex 4 mu-1 subunit, AP4M1) 基因与高尔基体反面网络结构的分拣蛋白作用有关联。对于上述基因对小胶质细胞内吞作用/内体溶酶体功能的影响需要进一步深入研究。

2.8 其他小胶质细胞相关基因 除了上述基因之外, GWAS 研究还发现其他可能调节小胶质细胞胞葬过程的 AD 易感基因, 如吞噬配体相关基因 CLU/载脂蛋白 J (apolipoprotein J, APOJ) 基因, 与 A β 原纤维化和调理相关清除有关, 研究^[9] 发现: 在低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein,

LDL) 和 APOJ 蛋白存在的情况下, 小胶质细胞可能更有效地吞噬 A β , 并且此过程依赖 TREM2 受体。补体相关基因 [补体受体 1 (complement receptor 1, CR1) 基因], 抑制小胶质细胞激活相关基因配对免疫球蛋白样 2 型受体 α (paired immunoglobulin like type 2 receptor alpha, PILRA), 与胆固醇水解相关基因脂蛋白 2 (perilipin 2, PLIN2) 有关联, 与 TREM2 下游信号通路激活相关基因 [B 细胞接头蛋白 (B-cell linker protein, BLNK) 基因、磷脂酶 C γ 2 (phospholipase C gamma 2, PLCG2) 基因和肌醇多磷酸-5-磷酸酶 (inositol polyphosphate-5-phosphatase D, INPP5 D) 基因] 有关联, 与迁移和细胞骨架重塑相关基因 [NCK 衔接蛋白 2 (NCK adaptor protein 2, NCK2) 基因、ras 同系家族成员 H (ras homolog family member H, RHOH) 基因、胚胎外胚层发育 (embryonic ectoderm development, EED) 基因、ABI 家族成员 3 (ABI family member 3, ABI3) 基因、钾钙激活通道亚家族 N 成员 4 (potassium calcium-activated channel subfamily N member 4, KCNN4) 基因、FERMT2 (Kindlin-2) 基因、Cas 支架蛋白家族成员 4 (Cas scaffold protein family member 4, CASS4) 基因和 CD2AP 基因] 及小胶质细胞线粒体代谢相关基因 [线粒体外膜脂质代谢调节因子 (outer mitochondrial membrane lipid metabolism regulator, OPA3) 基因和内酰胺酶 β 2 (lactamase beta 2, LACTB2) 基因等] 有关联, 考虑其可能参与调节小胶质细胞胞葬过程^[42-43], 但具体机制尚未明确阐明, 需要在小胶质细胞功能通路研究中进一步验证。

表 1 小胶质细胞相关的 AD 易感基因及其功能调节

Tab. 1 Microglia-related AD susceptibility genes and their functional regulation

Gene	Protein function in AD	Risk variant	Variants effect on microglial function	AD risk	Reference
TREM2(6p21.1)	Phagocytosis	rs75932628	Impaired phagocytosis	Increase	[4, 44]
	Immune response	rs143332484	Neuroinflammation		
	Metabolic fitness	rs10947943	Reduces mitochondrial respiratory capacity and glycolytic metabolic		
SORL1(11q24.1)	Functions as endosomal trafficking receptor and mediates endocytosis	rs11218343	Impaired endocytosis	Increase	[4, 45]
	Intracellular APP transportation and proteolysis	rs74685827	Affects DAM transition		
CD33(19q13.41)	Binds sialic acids and inhibits phagocytosis mediated by TREM2	rs3865444	Alteration in alternative splicing of CD33	Increase/ Decrease	[31]
	Immune response	rs12459419	Affects activation of TREM2/DAP12 signaling pathway		

续表

Gene	Protein function in AD	Risk variant	Variants effect on microglial function	AD risk	Reference
CRI(1q32.2)	Complement receptor for C3b/C4b and C1q	rs679515 rs3818361	Reduces induced A β clearance by complement	Increase	[4,46]
PLCG2(16q24.1)	Promotes phagocytosis as an opsonin Acts downstream of TREM2 signaling pathway Intracellular calcium release	rs6656401 rs72824905 rs12446759	Affects complement system cascade Regulates phagocytosis Regulates DAM related genes expression	Increase/ Decrease	[47]
MS4A(11q12.2)	Intracellular protein trafficking Lipid sensing Phagocytosis	rs6591561 rs1582763	Related to TREM2 processing Associated with the level of sTREM2 Immune response /complement system	Increase/ Decrease	[36]
PILRA(7q22.1)	Binds sialic acids and inhibits phagocytosis mediated by TREM2 Mediates invasion of HSV-1 into cells	rs1859788	Reduces inhibitory signaling in microglia Reduces microglial infection during HSV-1 recurrence	Increase	[48]
CLU/APOJ(8p21.1)	Bind A β and lipids Phagocytosis Lipids metabolism Immune response	rs11787077 rs11136000 rs2279590	Reduces A β phagocytic clearance	Increase	[4,49-50]
PICALM(11q14.2)	Endo-lysosomal trafficking Lipids metabolism	rs3851179	Rescues endocytic defects caused by APOE4 Regulates microglial lipid droplet formation	Increase	[49]
ABI3(17q21.32)	Cytoskeleton rearrangement Focal adhesion Cell migration Phagocytosis	rs616338	Impairs microglial migration and phagocytosis Increases A β deposition	Increase	[51]
B1N1(2q14.3)	Endo-lysosomal trafficking Cytoskeleton	rs6733839	Impaired phagocytosis Promotes inflammation	Increase	[40]
ZYX(7q34-q35)	Actin cytoskeletal rearrangement Cell migration Synaptic development and plasticity	rs11771145	Affects immune response and endocytosis Disruption of the blood-brain barrier integrity	Increase	[52]
GRN(17q21)	Lysosomal degradation	rs5848	Lysosomal dysfunction Lipid dysregulation Microglial hyperactivation	Increase	[41]
APOE(19q13.2)	Acts as an opsonin and facilitates phagocytosis Mediates cholesterol efflux	rs429358 rs7412	Affects lipid transportation and cholesterol efflux Affects immune response Enhances or reduces A β phagocytosis	Increase/ Decrease	[21]
ABCA7(19p13.3)	Lipids metabolism/Lipids homeostasis Immune response A β phagocytosis and clearance	rs12151021 rs3752246 rs115550680	Abnormal lipid metabolism Promotes APP processing into A β Reduced microglial clearance of A β	Increase	[4,25]
INPP5D(2q.37.1)	Interacts with DAP12 and inhibits downstream of TREM2 signaling pathway	rs10933431	Reduces inhibitory signaling of TREM2	Increase	[52]
SPI1/PU.1(11p11.2)	Regulates microglial transcriptome	rs10437655 rs3740688	Decreases PU.1 expression and regulates microglial inflammatory response	Increase	[52]
HLA-DRB1(6p21.32)	Involves in immune responses including antigen processing and presentation, as well as immune cell self-recognition	rs9271058	Induces microglial activation	Increase	[52]

3 总结与展望

小胶质细胞在AD病理变化中起到关键作用。转录组学研究发现:在AD不同阶段及不同区域富集许多特征不同的小胶质细胞,多种特异基因表达上调或下调,证实在AD病程中小胶质细胞功能的环境依赖性及时空异质性,并且多种基因参与调控小胶质细胞表型及功能改变。通过对大规模人群进行GWAS研究发现许多AD风险基因与髓系细胞,特别是与小胶质细胞功能存在关联,提示小胶质细胞特异性基因遗传变异可能是AD致病因素,参与改变AD患病风险及疾病进程。通过post-GWAS和功能通路分析等技术发现:上述风险基因主要富集于小胶质细胞吞噬、脂质代谢和免疫应答的功能通路,其中TREM2和APOE在多数通路中参与调控。AD风险基因有助于预测疾病易感的方向性,区分识别AD高风险人群。目前有多种风险评估方法,如基于存在的风险等位基因数量计算多基因风险系数(polygenic risk score, PRS)/遗传风险评分(genetic risk score, GRS),根据风险基因影响大小进行加权,预测总体遗传负担,推动疾病基因分型以及个体精准化治疗的发展。然而需要注意的是GWAS及风险基因功能验证研究受实验技术、样本量、地域和种族等多因素限制,因此还不能将研究结果转化应用。未来仍然需要根据我国人群谨慎设置对照组与AD组,基于年龄、性别和环境等多因素进一步探讨AD相关的遗传变异及其功能改变,以利于疾病基因分型,促进AD诊断、生物标志物以及治疗靶点的发展。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

王快负责论文的撰写,杨宇负责课题指导、论文审阅与修改。

[参考文献]

- [1] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 33.
- [2] LI M L, WU S H, SONG B, et al. Single-cell analysis reveals transcriptomic reprogramming in aging primate entorhinal cortex and the relevance with Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(11): e13723.
- [3] GAO C, JIANG J W, TAN Y Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 359.
- [4] BELLENGUEZ C, KÜÇÜKALI F, JANSEN I E, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(4): 412-436.
- [5] ANDREWS S J, RENTON A E, FULTON-HOWARD B, et al. The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions [J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104511.
- [6] NOVIKOVA G, KAPOOR M, TCW J, et al. Integration of Alzheimer's disease genetics and myeloid genomics identifies disease risk regulatory elements and genes [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1610.
- [7] SCHWARTZENTRUBER J, COOPER S, LIU J Z, et al. Genome-wide meta-analysis, fine-mapping, and integrative prioritization implicate new Alzheimer's disease risk genes [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(3): 392-402.
- [8] DECZKOWSKA A, WEINER A, AMIT I. The physiology, pathology, and potential therapeutic applications of the TREM2 signaling pathway [J]. *Cell*, 2020, 181(6): 1207-1217.
- [9] YEH F L, WANG Y Y, TOM I, et al. TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of amyloid-Beta by microglia [J]. *Neuron*, 2016, 91(2): 328-340.
- [10] FRANK S, BURBACH G J, BONIN M, et al. TREM2 is upregulated in amyloid plaque-associated microglia in aged APP23 transgenic mice [J]. *Glia*, 2008, 56(13): 1438-1447.
- [11] KEREN-SHAUL H, SPINRAD A, WEINER A, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1276-1290.e17.
- [12] ULLAND T K, SONG W M, HUANG S C C, et al. TREM2 maintains microglial metabolic fitness in Alzheimer's disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 649-663.e13.
- [13] RIVEST S. TREM2 enables amyloid β clearance by microglia [J]. *Cell Res*, 2015, 25(5): 535-536.
- [14] WANG Y M, ULLAND T K, ULRICH J D, et al. TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(5): 667-675.
- [15] YUAN P, CONDELLO C, KEENE C D, et al. TREM2 haploinsufficiency in mice and humans impairs the microglia barrier function leading to decreased amyloid

- compaction and severe axonal dystrophy [J]. *Neuron*, 2016, 90(4): 724-739.
- [16] Daniel LEE C Y, DAGGETT A, GU X, et al. Elevated TREM2 gene dosage reprograms microglia responsiveness and ameliorates pathological phenotypes in Alzheimer's disease models[J]. *Neuron*, 2018, 97(5): 1032-1048.e5.
- [17] JAIN N, LEWIS C A, ULRICH J D, et al. Chronic TREM2 activation exacerbates A β -associated tau seeding and spreading[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(1): e20220654.
- [18] HOU J, CHEN Y, GRAJALES-REYES G, et al. TREM2 dependent and independent functions of microglia in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 84.
- [19] KORVATSKA O, KIIANITSA K, RATUSHNY A, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cell 2 R47H exacerbates immune response in Alzheimer's disease brain[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 559342.
- [20] SAYED F A, KODAMA L, FAN L, et al. AD-linked R47H-TREM2 mutation induces disease-enhancing microglial states via AKT hyperactivation[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(622): eabe3947.
- [21] SERRANO-POZO A, DAS S, HYMAN B T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches [J]. *The Lancet, Neurol*, 2021, 20(1): 68-80.
- [22] LIU C C, LIU C C, KANEKIYO T, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy [J]. *Nat Rev, Neurol*, 2013, 9(2): 106-118.
- [23] TCW J, QIAN L, PIPALIA N H, et al. Cholesterol and matrisome pathways dysregulated in astrocytes and microglia[J]. *Cell*, 2022, 185(13): 2213-2233.e25.
- [24] LIN Y T, SEO J, GAO F, et al. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types [J]. *Neuron*, 2018, 98: 1141-1154.e7.
- [25] QIAN X H, CHEN S Y, LIU X L, et al. ABCA7-associated clinical features and molecular mechanisms in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5548-5556.
- [26] ROECK A D, VAN BROECKHOVEN C, SLEEGERS K. The role of ABCA7 in Alzheimer's disease: evidence from genomics, transcriptomics and methylomics[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(2): 201-220.
- [27] JIAO B, XIAO X W, YUAN Z H, et al. Associations of risk genes with onset age and plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a large case-control study in mainland China [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(5): 1121-1127.
- [28] SAKAE N, LIU C C, SHINOHARA M, et al. ABCA7 deficiency accelerates amyloid- β generation and Alzheimer's neuronal pathology [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(13): 3848-3859.
- [29] AIKAWA T, REN Y X, YAMAZAKI Y, et al. ABCA7 haplodeficiency disturbs microglial immune responses in the mouse brain[J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2019, 116(47): 23790-23796.
- [30] FU Y, HSIAO J H T, PAXINOS G, et al. ABCA7 mediates phagocytic clearance of amyloid- β in the brain[J]. *J Alzheimers Dis: JAD*, 2016, 54(2): 569-584.
- [31] ESKANDARI-SEDIGHI G, JUNG J, MACAULEY M S. CD33 isoforms in microglia and Alzheimer's disease: friend and foe[J]. *Mol Aspect Med*, 2023, 90: 101111.
- [32] GRICIUC A, SERRANO-POZO A, PARRADO A R, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta[J]. *Neuron*, 2013, 78(4): 631-643.
- [33] BHATTACHERJEE A, JUNG J, ZIA S, et al. The CD33 short isoform is a gain-of-function variant that enhances A β 1-42 phagocytosis in microglia [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 19.
- [34] TORTORA F, RENDINA A, ANGIOLILLO A, et al. CD33 rs2455069 SNP: correlation with Alzheimer's disease and hypothesis of functional role [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3629.
- [35] MATTIOLA I, MANTOVANI A, LOCATI M. The tetraspan MS4A family in homeostasis, immunity, and disease[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(9): 764-781.
- [36] DEMING Y, FILIPELLO F, CIGNARELLA F, et al. The MS4A gene cluster is a key modulator of soluble TREM2 and Alzheimer's disease risk [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(505): eaau2291.
- [37] BRASE L, YOU S F, D'OLIVEIRA ALBANUS R D, et al. Single-nucleus RNA-sequencing of autosomal dominant Alzheimer disease and risk variant carriers [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2314.
- [38] PIMENOVA A A, HERBINET M, GUPTA I, et al. Alzheimer's-associated PU.1 expression levels regulate microglial inflammatory response [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105217.
- [39] VAN ACKER Z P, BRETOU M, ANNAERT W. Endo-lysosomal dysregulations and late-onset

- Alzheimer's disease: impact of genetic risk factors [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 20.
- [40] SUDWARTS A, RAMESHA S, GAO T W, et al. BIN1 is a key regulator of proinflammatory and neurodegeneration-related activation in microglia [J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 33.
- [41] MENDSAIXHAN A, TOOYAMA I, WALKER D G. Microglial progranulin: involvement in Alzheimer's disease and neurodegenerative diseases [J]. *Cells*, 2019, 8(3): 230.
- [42] ROMERO-MOLINA C, GARRETTIF, ANDREWS S J, et al. Microglial efferocytosis: Diving into the Alzheimer's disease gene pool [J]. *Neuron*, 2022, 110(21): 3513-3533.
- [43] ULRICH J D, ULLAND T K, COLONNA M, et al. Elucidating the role of TREM2 in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2017, 94(2): 237-248.
- [44] CAMPION D, CHARBONNIER C, NICOLAS G. SORL1 genetic variants and Alzheimer disease risk: a literature review and meta-analysis of sequencing data [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(2): 173-186.
- [45] ZHU X C, YU J T, JIANG T, et al. CR1 in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 753-765.
- [46] LI K, RAN B, WANG Y, et al. PLC γ 2 impacts microglia-related effectors revealing variants and pathways important in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 999061.
- [47] RATHORE N, RAMANI S R, PANTUA H, et al. Paired immunoglobulin-like Type 2 Receptor Alpha G78R variant alters ligand binding and confers protection to Alzheimer's disease [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(11): e1007427.
- [48] HAROLD D, ABRAHAM R, HOLLINGWORTH P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1088-1093.
- [49] PADHY B, KAPUGANTI R S, HAYAT B, et al. Wide-spread enhancer effect of SNP rs2279590 on regulating epoxide hydrolase-2 and protein tyrosine kinase 2-beta gene expression [J]. *Gene*, 2023, 854: 147096.
- [50] KARAHAN H, SMITH D C, KIM B, et al. Deletion of Abi3 gene locus exacerbates neuropathological features of Alzheimer's disease in a mouse model of A β amyloidosis [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(45): eabe3954.
- [51] LI Y H, LAWS S M, MILES L A, et al. Genomics of Alzheimer's disease implicates the innate and adaptive immune systems [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(23): 7397-7426.
- [52] SMITH A M, DAVEY K, TSARTSALIS S, et al. Diverse human astrocyte and microglial transcriptional responses to Alzheimer's pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 143(1): 75-91.