

综述

C/EBP β 在阿尔茨海默病中的作用

张歆悦, 白云*, 姜玲, 刘萍, 瞿瑛

(黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为全球范围内普遍存在的神经退行性疾病, 其典型病理特征表现为神经炎症、细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)斑块以及由过度磷酸化tau蛋白构成的细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)等。随着全球人口老龄化进程的加速, AD已演变为重大的公共卫生挑战, 而现有治疗手段在缓解认知功能衰退方面疗效有限。因此, 深入理解AD的发病机制至关重要。近年来, 转录因子C/EBP β 作为调控神经炎症、脂质代谢、A β 代谢以及tau蛋白病理的关键因素, 受到广泛关注。最新研究证据表明, C/EBP β 可作为连接A β 生成机制与tau蛋白过度磷酸化通路的关键分子枢纽。本文系统探讨了C/EBP β 在AD病理生理中的多层次调控作用, 并对靶向调控该转录因子的治疗潜力进行了批判性评估。

关键词: 阿尔茨海默病; C/EBP β ; 神经炎症; 脂质代谢; A β 代谢; tau蛋白磷酸化; 靶向治疗

Roles of C/EBP β in Alzheimer's disease

ZHANG Xinyue, BAI Yun*, JIANG Ling, LIU Ping, QU Ying

(School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD), a prevalent neurodegenerative disorder worldwide, is characterized by hallmark neuropathological features including neuroinflammation, extracellular β -amyloid (A β) plaques, and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) composed of hyperphosphorylated tau protein. With the accelerating global aging population, AD has emerged as a significant public health challenge, while current therapeutic interventions demonstrate only modest effects in mitigating cognitive decline. This underscores the critical importance of elucidating the pathogenic mechanisms underlying AD. Recent scientific attention has focused on the transcription factor C/EBP β , which serves as a pivotal regulator of multiple AD-related processes encompassing neuroinflammation, lipid metabolism, A β homeostasis, and tau pathology. Emerging evidence reveals that C/EBP β functions as a critical molecular hub connecting A β generation mechanisms with tau hyperphosphorylation pathways. This review systematically examines the multi-level regulatory roles of C/EBP β in AD pathophysiology and provides a critical evaluation of its therapeutic potential as a molecular target for AD intervention.

Key Words: Alzheimer's disease; C/EBP β ; neuroinflammation; lipid metabolism; A β metabolism; tau protein phosphorylation; targeted therapy

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以神经细胞逐渐退化和丧失为特征的疾病, 是

收稿日期: 2024-12-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503464); 黑龙江省自然科学基金项目(LH2023H072); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2023-033)

第一作者: E-mail: 594161278@qq.com

*通信作者: E-mail: yaolibaiyun@163.com

全球最常见的神经退行性疾病之一, 已成为全球日益严峻的公共卫生挑战^[1]。流行病学研究表明, 过去二十年间, AD的发病率和死亡率在多个国家显著上升(日本的患病率为11.30%, 韩国为9.20%, 中欧为5.18%等)^[2]。Abdelnour等^[3]的研究指出, 中国痴呆患病率在过去十五年间增加了5.6%, 显著高于全球1.7%的患病率, 这种增长趋势与人口老龄化进程密切相关^[4]。AD的典型脑内病理特征包括淀粉样蛋白- β (amyloid beta, A β)斑块的积聚和细胞内tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs), 伴随神经炎症激活、突触传递障碍、线粒体功能紊乱以及脑血管异常等多种病理过程, 最终导致神经元广泛死亡^[5-7]。临床上, 进行性认知功能衰退是AD的核心症状, 早期症状常伴随抑郁(发病率38.2%)、焦虑(29.6%)、社交退缩以及睡眠障碍等神经精神症状, 其中约60%的轻度认知障碍患者会在五年内进展为AD^[8]。随着病程的进展, 患者表现出严重的记忆丧失、幻觉、妄想等神经精神症状, 晚期阶段还可能出现明显的知觉异常和行为障碍^[9]。然而, 现行治疗方案虽能暂时缓解AD的部分症状, 但对认知功能的改善效果有限。因此, 深入解析AD的发病机制, 特别是其早期病理变化的分子机制, 已成为寻找新型治疗策略的关键。

在当前研究背景下, 转录因子CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBPs)家族, 特别是C/EBP β , 已成为AD研究领域的重要研究对象^[10]。C/EBP β 属于碱性亮氨酸拉链家族, 在细胞增殖、分化、代谢调控以及免疫反应中扮演关键角色。近年来, 多项研究揭示了C/EBP β 在AD病理过程中的多重作用机制。研究指出, C/EBP β 通过转录调控促炎因子(如IL-1 β 、TNF- α)的表达激活小胶质细胞介导的神经炎症反应^[11]; 上调 β 位淀粉样裂解酶1(β -site amyloid cleavage enzyme 1, BACE1, 又称 β -分泌酶1)表达促进淀粉样前体蛋白异常剪切, 导致A β 过度生成^[12]; 同时, 通过激活天冬酰胺内肽酶(asparaginyl endopeptidase, AEP)促使tau蛋白发生病理性切割, 产生神经毒性tau片段, 进而影响tau蛋白的磷酸化状态^[13]。这些异常过程直接促进了AD的病理进展, 并且表明C/EBP β 可能是AD病理过程中的关键驱动因子。此外, C/EBP β 的生物学

活性受到多种翻译后修饰的调控, 包括磷酸化、乙酰化和泛素化等, 这些多层次调控网络使其在生理和病理状态下呈现功能异质性^[14]。C/EBP β 的异常表达及激活在AD患者大脑组织中, 尤其是在海马和皮层等与认知功能密切相关的区域中得到了广泛验证^[15]。因此, C/EBP β 及其下游信号通路已成为AD的潜在治疗靶点。已有研究显示, 抑制C/EBP β 的异常激活不仅能够缓解神经炎症, 还可能改善A β 沉积和tau蛋白的病理变化, 从而延缓或阻止AD的病理进程^[16]。

本文将深入探讨C/EBP β 在AD中的多维调控机制, 概述其在神经炎症、脂质代谢、A β 代谢及tau蛋白病变中的多层次影响, 并评估通过靶向C/EBP β 的干预策略, 来延缓AD进展的潜力。通过揭示这一转录因子的复杂调控网络, 本研究将为AD的机制研究和治疗开辟新的靶向窗口。

1 AD的发病机制

众多假说被提出以阐释AD的发病机制, 然而, AD发病机制的整合性理论框架尚未建立, 这可能归因于AD的复杂性。除了A β 和tau蛋白的关键作用外, 一系列其他因素也可能促成AD的病理过程, 包括乙酰胆碱缺乏、神经炎症、氧化应激、生物金属平衡失调、谷氨酸失衡、胰岛素抵抗、肠道微生物群异常、胆固醇稳态破坏、线粒体功能障碍、遗传因素以及自噬异常等^[17-27]。这些因素共同构成了AD发病机制的关键基础, 也成为AD诊断和治疗策略的重要依据^[28,29]。AD的病因学研究仍需深入, 特别是基因与环境因素之间复杂的相互作用, 这将是构建AD整合病因学模型的关键突破点^[30]。

2 C/EBP β 的结构、分布及生理功能

C/EBP β 外显子基因是C/EBP家族六大成员之一, 该家族还包括C/EBP α 、C/EBP δ 、C/EBP ϵ 、C/EBP γ 和C/EBP ζ (现称为C/EBP同源蛋白, CHOP)^[31]。各成员在C末端共享两个高度保守的功能模块, 即DNA结合域和碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)结构域, 而在N末端的调控区域存在显著差异^[32]。C/EBP β 基因具有独特的单外显子结构, 虽然它缺乏内含子, 但其具有选择性

启动子和可变聚腺苷酸化位点, 且在不同物种中的基因结构存在一定差异。*C/EBPβ*基因在人类中的编码区长度为1 038 bp, 而在小鼠中为891 bp, 这种差异主要源于物种特异的UTR区域变异。*C/EBPβ*广泛分布于多种细胞、组织和器官中, 包括单核细胞、粒细胞、胰腺β细胞、神经系统、骨骼肌、脂肪组织、肠、肝、肾、肺和脾等^[33]。*C/EBPβ*蛋白包含三个主要功能结构域: N端的转录激活结构域(富含脯氨酸); 中间的调控结构域(负责调节其功能); 以及C端的DNA结合及二聚化结构域。通过这些结构, *C/EBPβ*能够通过疏水键与自身或其他*C/EBP*家族成员结合, 形成同源或异源二聚体, 增强对DNA的亲和力^[34]。未形成二聚体时, *C/EBPβ*对DNA的亲和力显著降低。*C/EBPβ*的mRNA翻译后可生成三种同分异构体: 全长的LAP*或LAP(38 kDa)、肝脏激活蛋白(35 kDa)和肝脏抑制蛋白(20 kDa), 其中后两者在细胞中占主要比例^[35]。

这三种同分异构体共享C末端结构域并具有相似的DNA结合能力, 其N端调控区的结构异质性导致功能发生变化。所有三种同分异构体均具备转录激活的潜力, 其中LAP*和LAP通常作为转录激活剂, 而LIP则充当转录抑制剂。*C/EBPβ*的转录激活潜力受到启动子结构、细胞类型、细胞状态以及翻译后修饰等多种因素的共同调控^[36]。翻译后修饰包括磷酸化、乙酰化、甲基化、糖基化、泛素化和SUMO化, 已被证实能显著影响*C/EBPβ*的稳定性、二聚化、DNA结合能力、转录输出、辅因子结合以及蛋白质降解。这些修饰作用位点分布于钙蛋白的三个结构域中, 并在AD相关病理进

程中(如神经炎症和细胞应激反应等)具有潜在调控作用。尽管*C/EBPβ*翻译后修饰在AD中的具体功能尚未完全明确, 但已有研究指出, 磷酸化、乙酰化和泛素化等修饰可能通过调节*C/EBPβ*的活性, 进一步影响AD相关的病理变化, 如Aβ的积累、tau蛋白的磷酸化和神经炎症等^[37-39]。

3 *C/EBPβ*在AD中的作用

*C/EBPβ*在生物体内扮演着多重角色, 特别是在细胞分化与再生、机体炎症反应和维持代谢稳态过程中发挥着关键作用。实验数据显示, 在3×Tg-AD小鼠模型中, *C/EBPβ*的mRNA和蛋白质表达水平显著提高, 并且在AD患者大脑组织中也发现了其在小胶质细胞和星形胶质细胞中的高水平表达^[40-42]。作为与炎症密切相关的转录因子, *C/EBPβ*能够调节AD中的关键致病因子的表达, 进而促进或加剧AD的病理变化, 这些变化主要包括神经炎症、胆固醇代谢、Aβ和tau蛋白的病理学调控等(图1)。

3.1 *C/EBPβ*在神经炎症中的作用

在探讨*C/EBPβ*基因的作用时, 研究证实, 抑制其表达可以显著缓解海马区神经炎症反应, 并逆转由高脂饮食引起的突触可塑性损伤, 表明*C/EBPβ*可能是一个治疗AD的潜在靶点^[43]。分子机制层面, 泛素连接酶COP1通过降解小胶质细胞中的*C/EBPβ*来抑制神经炎症^[44]。此外, 在星形胶质细胞中, *C/EBPβ*的激活会增加诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达, 促进一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生, 从而引发神经炎症^[45]。星形胶质细胞的超急性促炎反应部分

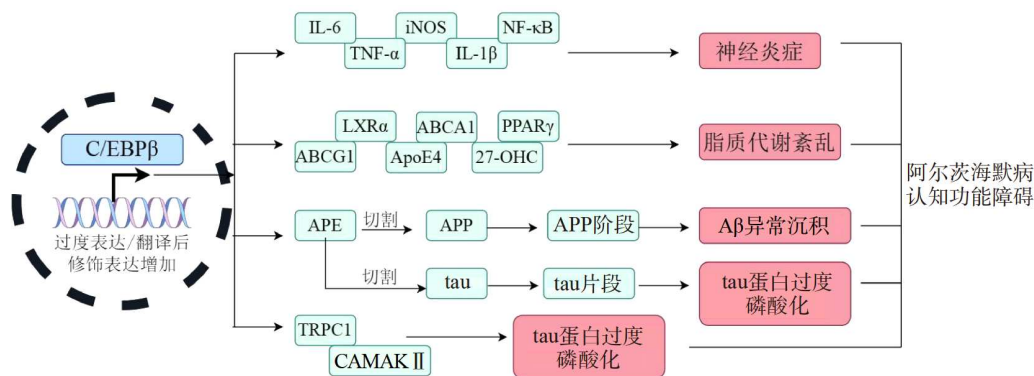


图1 *C/EBPβ*在AD中的作用

由C/EBP β 、Spi1和Rel等转录因子驱动, 占有上调的转录因子靶标相互作用的25%^[46]。另外, BDNF/TrkB信号的缺失会通过JAK2/STAT3通路上调C/EBP β 的表达, 从而促进IL-6、TNF- α 等促炎因子的释放, 驱动AD的病理进程^[47]。AHR-NF- κ B-C/EBP β 信号轴不仅调控T细胞和树突状细胞的炎症反应, 并可能在神经退行性疾病中具有广泛的调节作用^[48]。C/EBP β 还通过负反馈调控I κ B- α 水平来控制NF- κ B相关的信号传导, 这可能是其介导神经炎症的重要机制之一^[49]。综上所述, C/EBP β 在神经炎症的调控中扮演了关键的枢纽角色, 其多靶点调控特性为开发精准干预策略提供了新方向。

3.2 C/EBP β 与脂质代谢调控

在胶质细胞及神经元中, A β 42寡聚物以剂量依赖的方式诱导C/EBP β 上调, 导致ApoE和AEP水平升高^[50]。值得注意的是, 神经元中的ApoE4显著激活C/EBP β , 增强 δ -分泌酶的活性, 导致APP和tau的裂解增加。此外, ApoE4还能通过加重神经炎症并升高A β 水平, 进一步激活C/EBP β ^[51]。这一级联效应加剧了AD样病理, Thy1-ApoE4/C/EBP β 小鼠呈现年龄依赖性的淀粉样蛋白沉积、tau聚集、神经变性、突触功能障碍和认知衰退^[52]。ApoE4与27-羟基胆固醇共同激活神经元中的C/EBP β / δ -分泌酶信号, 介导AD的发病, 该过程依赖于神经元分泌的A β 和炎症细胞因子^[53]。

ABCA1作为关键的脂质转运蛋白, 主要负责将胆固醇从细胞转运至ApoE等载脂蛋白, 维持细胞膜脂质平衡^[54]。现有研究表明, LXR是ABCA1的重要调控因子, C/EBP β 可能通过与LXR等转录因子的相互作用, 间接促进ABCA1的表达^[55]。抑制C/EBP β 可能通过影响LXR的激活及相关信号通路, 进一步促进ABCA1的表达, 进而影响脂质代谢^[56]。然而, 目前直接证明C/EBP β 调控ABCA1以治疗AD的证据仍然有限, 未来需要更深入的研究来揭示二者之间的具体关系。

综上所述, C/EBP β 通过构建脑内脂质代谢调控网络, 在AD病理进程中发挥中枢作用。通过与ApoE、PPAR γ 和LXR等关键分子的相互作用, C/EBP β 可能放大这些分子在AD病理中的协同效应。因此, 打破这一恶性循环或许能够有效遏制AD的病理进程。

3.3 C/EBP β 与A β 病理的调控

淀粉样斑块沉积作为AD的标志性病理特征, 主要由A β 肽组成。A β 的生成和积累由 β -和 γ -分泌酶介导的APP裂解过程所驱动, 神经毒性A β 的过量积累被认为是AD发病的关键步骤^[57]。异常积累的A β 不仅会促进斑块的形成、诱发神经元损伤, 还会引发突触功能障碍, 影响树突棘和突触可塑性, 最终导致认知功能损害^[58]。近年来的研究表明, C/EBP β 转录因子在A β 和tau蛋白病理的形成和进展中起着至关重要的作用。C/EBP β 的激活可诱导半胱氨酸蛋白酶AEP(δ -分泌酶)的转录, 而AEP进一步切割APP和tau蛋白, 促进其沉积, 从而加剧AD的病理进程^[59]。

C/EBP β 通过多种机制调控A β 的代谢及其沉积。首先, C/EBP β 通过AEP调节A β 病理。AEP是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶, 在酸性环境中被激活, 并在特定的天冬酰胺残基(N373和N585)处切割底物APP^[60]。产生的APP片段(N373和N585)更容易被 β -和 γ -分泌酶裂解, 从而加速A β 的生成^[61]。而APP片段(1-373)则对神经元具有毒性, 进一步加剧AD病情进展^[62]。研究发现, 在APP/PS1和5XFAD小鼠模型中敲除AEP可显著减轻突触丧失、A β 沉积及认知功能障碍, 验证了AEP在A β 生成过程中的关键作用^[63]。

此外, C/EBP β 还通过上调BACE1基因的表达促进A β 的生成, 并通过调节促炎性细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β)放大神经炎症反应, 进一步增强APP裂解, 推动A β 沉积^[64,65]。值得注意的是, 小胶质细胞在A β 的清除过程中发挥重要作用, 而C/EBP β 可能通过抑制小胶质细胞清除功能, 促进A β 沉积, 并增强炎症因子释放, 形成恶性循环^[66]。

因此, C/EBP β 通过AEP在A β 生成、清除及相关炎症反应中的作用, 使其在A β 病理的形成过程中起着关键作用。作为一种新兴酶, AEP在AD中的具体作用机制仍需通过更多的实验进一步验证, 但其在A β 代谢中的潜力已被初步证实, 未来可能成为AD治疗的一个重要靶点。

3.4 C/EBP β 与tau病理的调控

tau蛋白异常磷酸化及聚集是AD的另一核心病理特征。tau蛋白在正常情况下主要参与微管稳定性调控, 而其异常磷酸化会增强聚集能力, 形成

NFTs, 从而加剧神经毒性并推动AD的发生和发展^[67]。研究发现, 在tau P301S转基因小鼠模型中, 敲除AEP可显著缓解tau沉积及记忆损伤^[68], 进一步验证了C/EBP β -AEP轴在tau病理中的重要作用。此外, C/EBP β 通过介导TRPC1基因表达, 在AD的发生发展中发挥重要作用。TRPC1过表达可导致CaMK II 磷酸化水平升高, 而CaMK II 能够靶向tau蛋白Ser262的磷酸化, 加剧AD病理进展^[69]。研究还表明, 过表达htau能上调C/EBP β 表达, 继而增强TRPC1 mRNA转录和蛋白质表达^[70]。相反, C/EBP β 的下调可减少htau诱导的TRPC1的转录和翻译。htau的过表达也通过激活转录因子C/EBP β 导致TRPC1转录水平升高, 而C/EBP β -TRPC1信号通路的正反馈调控进一步加剧了AD病情^[71]。此外, C/EBP β 还通过p38 MAPK和JNK信号通路, 增强GSK-3 β 和CDK5等激酶活性, 促进tau蛋白的异常磷酸化^[71]。

尽管已有研究证实, C/EBP β 可调控p-tau蛋白的形成^[72], 但目前主要基于小鼠模型和体外实验, 对其与其他tau调控激酶(如MARK、PP2A)间的具体作用机制仍需进一步探索。

4 C/EBP β 在AD治疗中的潜力

随着对C/EBP β 在AD发病机制中研究的深入, 靶向C/EBP β 及其相关信号通路的干预策略正逐步成为新兴治疗方向。C/EBP β 不仅在神经炎症和蛋白质错误折叠中发挥关键作用, 还通过调控A β 生成、tau磷酸化、脂质代谢紊乱和自噬缺陷, 驱动AD病理恶化链条。因此, 抑制C/EBP β 的活性或干预其下游信号通路, 可能为AD治疗提供突破性策略。

多项临床前研究已验证C/EBP β 靶向干预的治疗潜力。例如, Secukinumab通过IL-17RA/C/EBP β 轴抑制星形胶质细胞增生, 改善神经功能^[73]。Pruni Cortex是一种来自日本开花樱桃Prunus jamasakura或Prunus verecunda树皮的草药, 其中成分Sakura下调C/EBP β 磷酸化, 抑制神经炎症^[74]。广藿香醇能够显著降低C/EBP β 与AEP表达, 抑制A β 斑块的沉积和tau蛋白的过度磷酸化, 改善AD模型小鼠的认知功能^[75]。此外, 益生元R13能调节肠道菌群, 诱导Lactobacillus salivarius表达, 间接抑

制C/EBP β , 显示出肠脑轴干预AD的新思路^[76]。

虽然专门针对C/EBP β 的拮抗剂尚未开发, 但小干扰RNA、CRISPR-Cas9基因编辑等策略已展现出精准调控C/EBP β 的过度表达、抑制A β 生成和tau异常磷酸化的潜力^[77,78], 进而改善细胞内的信号传导, 降低tau蛋白聚集和A β 沉积的风险^[79]。然而, C/EBP β 作为广泛参与细胞功能的转录因子, 其靶向干预面临特异性与毒性的挑战。如何在保证药物能效的同时, 避免对正常生理功能的干扰, 是转化研究中的关键难题。此外, C/EBP β 活化涉及多种AD亚型及共病, 探索其在不同病程阶段、病理类型中的作用差异, 将为靶向干预提供更精细的策略依据。

尽管面临挑战, C/EBP β 依然是极具前景的AD治疗靶点。靶向C/EBP β 的干预策略不仅可能打破AD的“炎症-神经毒性-代谢失衡”恶性循环, 还可能拓展至其他神经退行性疾病的治疗领域。未来的研究应聚焦于优化靶向策略、明确临床适应症和评估长期疗效, 推动C/EBP β 靶向干预从实验室走向临床, 为AD及其他相关疾病提供新型精准治疗方案。

5 结论与展望

C/EBP β 是一种多功能转录因子, 在细胞增殖、分化以及调控机体炎症和代谢方面发挥着核心作用, 近年来已成为AD研究的重要焦点。在中枢神经系统中, 不同亚型C/EBP β 引发的细胞效应存在显著差异, 其复杂的空间与时间特异性尚未被完全解析。C/EBP β 诱导神经毒性 δ -分泌酶活化, 促进A β 生成与tau蛋白异常磷酸化, 驱动“炎症-神经毒性”正反馈循环, 加剧神经元损伤。同时, C/EBP β 与APOE、TRPC1、ANP32A等关键基因的转录调控, 进一步放大脂质代谢紊乱与内质网应激, 推动AD病理恶化。尽管C/EBP β 的致病机制已初步揭示, 但其翻译后修饰调控网络、细胞类型特异性及病程阶段依赖性仍未完全阐明, 限制了其作为靶点的转化潜力。未来研究应聚焦C/EBP β 翻译后修饰的功能塑性, 探索小分子调控剂与蛋白质降解技术的靶向干预策略, 打破AD“多通路级联恶化”的病理困局, 为精准治疗提供新思路。

尽管C/EBP β 在AD病理中的作用已初步显现,

但其背后的复杂调控网络与动态功能仍存在重大未解之谜。未来研究应聚焦于揭示C/EBP β 在AD不同阶段的功能塑性,特别是解析其从早期神经保护向晚期促炎效应转变的分子机制,结合多时点、跨层次的纵向研究设计,整合单细胞多组学与空间转录组学技术,系统描绘C/EBP β 在神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞等关键细胞群中的时空动态图谱,探究其在AD进程中由“功能适应”向“病理驱动”转化的关键节点与调控因子,为疾病分期与个性化干预提供科学依据。

进一步探索C/EBP β 作为靶向治疗突破口的潜力具有重要临床转化意义。当前靶向C/EBP β 的小分子调节剂仍处于探索阶段,未来研究可借助结构生物学与AI驱动的药物设计策略,开发高效、特异性更高的C/EBP β 拮抗剂或激动剂,精准干预其在不同细胞亚型中的功能失衡。同时,结合靶向蛋白降解技术和分子胶技术,探索降解或稳定C/EBP β 的精准调控策略,为AD干预提供更灵活、更高效的靶向手段。C/EBP β 的翻译后修饰(post translational modifications, PTMs)作为其功能调控的重要维度,尚未被充分挖掘。未来应超越传统修饰模式,聚焦泛素链类型多样性的精细解析,以及新型翻译后修饰(如乳酰化、巴豆酰化等)在C/EBP β 活性调控中的潜在作用,揭示其PTMs“密码”如何驱动AD病程发展,探索“PTMs组学”视角下的新型干预策略。

鉴于AD病理的多维复杂性,未来研究应突破单一细胞类型和单路径探索的局限,推动跨学科融合,整合神经科学、代谢组学、免疫学与微环境学前沿技术,构建多细胞互作网络图谱,解析C/EBP β 在神经元-胶质细胞-免疫细胞轴中的核心调控枢纽作用,揭示其在细胞跨网络重编程中的作用机制。与此同时,结合空间蛋白质组学与多维代谢成像技术,解析C/EBP β 调控胆固醇代谢的空间异质性,捕捉AD早期胆固醇稳态失衡的“分子指纹”,挖掘具有诊断价值的“空间特异性生物标志物”,为个性化早期诊断与干预策略提供理论支撑。未来研究不仅应致力于揭示C/EBP β 在AD中的功能本质,更应从系统层面整合多组学数据,构建C/EBP β -胆固醇代谢-神经炎症轴的网络调控模型,探索其在AD病程中的“驱动者”与“响应

者”角色,最终实现从基础研究到精准医疗的跨越式转化。

作者贡献声明:

张敬悦:设计论文框架,起草论文;研究过程的实施;

白云:拟定写作思路,指导撰写论文并定稿;

姜玲:修改论文;

刘萍:绘制图表;

瞿瑛:数据收集。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Cataldi R, Sachdev PS, Chowdhary N, et al. A WHO blueprint for action to reshape dementia research. *Nat Aging*, 2023, 3(5): 469-471
- [2] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671
- [3] Abdelnour C, Agosta F, Bozzali M, et al. Perspectives and challenges in patient stratification in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 112
- [4] Maciejewska K, Czarnecka K, Szymański P. A review of the mechanisms underlying selected comorbidities in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(6): 1565-1581
- [5] Gunes S, Aizawa Y, Sugashi T, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease in the current state: a narrative review. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4962
- [6] Yao Q, Long C, Yi P, et al. C/EBP β : a transcription factor associated with the irreversible progression of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2024, 30(4): e14721
- [7] Xia Y, Wang ZH, Zhang J, et al. C/EBP β is a key transcription factor for APOE and preferentially mediates ApoE4 expression in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 6002-6022
- [8] Xia Y, Wang Z, Zhang J, et al. C/EBP β is a key transcription factor for APOE and preferentially mediates ApoE4 expression in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 6002-6022
- [9] Dittmar G, Hernandez DP, Kowenz-Leutz E, et al. PRISMA: protein interaction screen on peptide matrix reveals interaction footprints and modifications-dependent interactome of intrinsically disordered C/EBP β . *iScience*, 2019, 13: 351-370
- [10] Wang ZH, Gong K, Liu X, et al. C/EBP β regulates delta-

- secretase expression and mediates pathogenesis in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5452
- [11] Guo T, Zhang D, Zeng Y, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 40
- [12] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590
- [13] Ramji DP, Foka P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J*, 2002, 365(Pt 3): 561-575
- [14] Spike AJ, Rosen JM. C/EBP β isoform specific gene regulation: it's a lot more complicated than you think. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2020, 25(1): 1-12
- [15] Bégay V, Baumeier C, Zimmermann K, et al. The C/EBP β LIP isoform rescues loss of C/EBP β function in the mouse. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8417
- [16] Kim MS, Baek JH, Lee JA, et al. Deubiquitinase USP1 enhances CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP β) stability and accelerates adipogenesis and lipid accumulation. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 776
- [17] Xu J, Li H, Hu Y, et al. Lumbar puncture increases Alzheimer's disease biomarker levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys. *iScience*, 2024, 27(4): 109436
- [18] Nardone E, D'Alessandro T, De Stefano C, et al. A Bayesian network combiner for multimodal handwriting analysis in Alzheimer's disease detection. *Pattern Recognition Lett*, 2025, 190: 177-184
- [19] Chai GS, Feng Q, Wang ZH, et al. Downregulating ANP32A rescues synapse and memory loss via chromatin remodeling in Alzheimer model. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 34
- [20] Strohmeyer R, Shelton J, Loughheed C, et al. CCAAT-enhancer binding protein- β expression and elevation in Alzheimer's disease and microglial cell cultures. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86617
- [21] Wang H, Liu X, Chen S, et al. Spatiotemporal activation of the C/EBP β / δ -secretase axis regulates the pathogenesis of Alzheimer's disease *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, Dec 17, 116(51): 26090
- [22] Wang Q, Yao H, Liu W, et al. Microglia polarization in Alzheimer's disease: mechanisms and a potential therapeutic target. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 772717
- [23] Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2018, 4(1): 575-590
- [24] Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-120
- [25] Thakur S, Dhapola R, Sarma P, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics. *Inflammation*, 2023, 46(1): 1-17
- [26] Xiong J, Zhang Z, Ye K. C/EBP β /AEP signaling drives Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurosci Bull*, 2023, 39(7): 1173-1185
- [27] Wang ZH, Xiang J, Liu X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease. *Cell Rep*, 2019, 28(3): 655-669
- [28] Hu HM, Tian Q, Baer M, et al. The C/EBP bZIP domain can mediate lipopolysaccharide induction of the proinflammatory cytokines interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1. *J Biol Chem*, 2000, 275(21): 16373-16381
- [29] Cloutier A, Guindi C, Larivee P, et al. Inflammatory cytokine production by human neutrophils involves C/EBP transcription factors. *J Immunol*, 2009, 182(1): 563-571
- [30] Ejarque-Ortiz A, Medina MG, Tusell JM, et al. Upregulation of CCAAT/enhancer binding protein β in activated astrocytes and microglia. *Glia*, 2007, 55(2): 178-188
- [31] Straccia M, Dentesano G, Valente T, et al. CCAAT/enhancer binding protein β regulates prostaglandin E synthase expression and prostaglandin E₂ production in activated microglial cells. *Glia*, 2013, 61(10): 1607-1619
- [32] Straccia M, Gresa-Arribas N, Dentesano G, et al. Proinflammatory gene expression and neurotoxic effects of activated microglia are attenuated by absence of CCAAT/enhancer binding protein β . *J Neuroinflamm*, 2011, 8(1): 156
- [33] Li Y, Chen H, Wang J, et al. Inflammation-activated C/EBP β mediates high-fat diet-induced depression-like behaviors in mice. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1068164
- [34] Ndoja A, Reja R, Lee SH, et al. Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP β in microglia. *Cell*, 2020, 182(5): 1156-1169
- [35] Ivraghi MS, Zamanian MY, Gupta R, et al. Neuroprotective effects of gemfibrozil in neurological disorders: focus on inflammation and molecular mechanisms. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14473
- [36] Yamauchi Y, Okuyama T, Ishii T, et al. Sakuranetin downregulates inducible nitric oxide synthase expression by affecting interleukin-1 receptor and CCAAT/enhancer-binding protein β . *J Nat Med*, 2019, 73(2): 353-368
- [37] Tang Y, Wei J, Wang XF, et al. Activation of autophagy by citri reticulatae semen extract ameliorates amyloid-beta-induced cell death and cognition deficits in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Res*, 2024, 19(11): 1-12

- 2467-2479
- [38] Sanmarco LM, Chao CC, Wang YC, et al. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. *Nature*, 2022, 611(7937): 801-809
- [39] Cappello C, Zwergal A, Kancierski S, et al. C/EBP β enhances NF- κ B-associated signalling by reducing the level of I κ B- α . *Cell Signal*, 2009, 21(12): 1918-1924
- [40] Bjorkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 806-815
- [41] Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein Cell*, 2015, 6(4): 254-264
- [42] Li D, Zhang J, Liu Q. Brain cell type-specific cholesterol metabolism and implications for learning and memory. *Trends Neurosci*, 2022, 45(5): 401-414
- [43] Horváth Á, Erostyák J, Szöke É. Effect of lipid raft disruptors on cell membrane fluidity studied by fluorescence spectroscopy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13729
- [44] Chen C, Ahn EH, Kang SS, et al. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model. *Sci Adv*, 2020, 6(31): eaba0466
- [45] Xiong H, Callaghan D, Jones A, et al. Cholesterol retention in Alzheimer's brain is responsible for high beta- and gamma-secretase activities and A β production. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(3): 422-437
- [46] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*, 2021, 20(2): e2
- [47] Liu CC, Zhao N, Fu Y, et al. ApoE4 accelerates early seeding of amyloid pathology. *Neuron*, 2017, 96(5): 1024-1032
- [48] Shi Y, Yamada K, Liddel SA, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature*, 2017, 549(7673): 523-527
- [49] Hauser PS, Narayanaswami V, Ryan RO. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(1): 62-74
- [50] Montagne A, Nation DA, Sagare AP, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*, 2020, 581(7806): 71-76
- [51] Yan H, Li Q, Li M, et al. Ajuba functions as a co-activator of C/EBP β to induce expression of PPAR γ and C/EBP α during adipogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 539: 111485
- [52] Kim MS, Baek JH, Lee J, et al. Deubiquitinase USP1 enhances CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP β) stability and accelerates adipogenesis and lipid accumulation. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 776
- [53] Wang H, Yang Y, Sun X, et al. Sonodynamic therapy-induced foam cells apoptosis activates the phagocytic PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway and promotes cholesterol efflux in advanced plaque. *Theranostics*, 2018, 8(18): 4969-4984
- [54] van der Kant R, Langness VF, Herrera CM, et al. Cholesterol metabolism is a druggable axis that independently regulates Tau and amyloid- β in iPSC-Derived Alzheimer's disease neurons. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(3): 363-375
- [55] Xu M, Zhang DF, Luo R, et al. A systematic integrated analysis of brain expression profiles reveals YAP1 and other prioritized hub genes as important upstream regulators in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(2): 215-229
- [56] Ramberg V, Tracy LM, Samuelsson M, et al. The CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) δ is differently regulated by fibrillar and oligomeric forms of the Alzheimer amyloid- β peptide. *J Neuroinflamm*, 2011, 8(1): 34
- [57] Wang ZH, Xia Y, Wu Z, et al. Neuronal ApoE4 stimulates C/EBP β activation, promoting Alzheimer's disease pathology in a mouse model. *Prog Neurobiol*, 2022, 209: 102212
- [58] Wang Y, An Y, Ma W, et al. 27-Hydroxycholesterol contributes to cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice through microbiota dysbiosis and intestinal barrier dysfunction. *J Neuroinflamm*, 2020, 17(1): 199
- [59] Na Y, Ke L, Jie Z, et al. Amelioration of cholesterol rich diet-induced impaired cognition in AD transgenic mice by an LXR agonist TO901317 is associated with the activation of the LXR- β -RXR- α -ABCA1 transmembrane transport system and improving the composition of lipid raft. *Exp Aging Res*, 2023, 49(3): 214-225
- [60] Rahman SM, Choudhury M, Janssen RC, et al. CCAAT/enhancer binding protein β deletion increases mitochondrial function and protects mice from LXR-induced hepatic steatosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(1): 336-339
- [61] Luo Y, Tan X, Zhang X, et al. Effect of liver X receptor agonist TO901317 on cognitive function in APP/PS1 double transgenic mice with Alzheimer's disease and the underlying mechanism. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 47(10): p, 1324-1331
- [62] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016, 8(6): 595-608
- [63] Xu QQ, Su ZR, Yang W, et al. Patchouli alcohol attenuates the cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via modulating neuropathology and gut microbiota through suppressing C/EBP β /AEP pathway. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 19

- [64] Xiong J, Kang SS, Wang M, et al. FSH and ApoE4 contribute to Alzheimer's disease-like pathogenesis via C/EBP β / δ -secretase in female mice. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6577
- [65] Liu Z, Jang SW, Liu X, et al. Neuroprotective actions of PIKE-L by inhibition of SET proteolytic degradation by asparagine endopeptidase. *Mol Cell*, 2008, 29(6): 665-678
- [66] Zhang Z, Song M, Liu X, et al. Delta-secretase cleaves amyloid precursor protein and regulates the pathogenesis in Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2015, 6: 8762
- [67] Rossner S, Sastre M, Bourne K, et al. Transcriptional and translational regulation of BACE1 expression-implications for Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 2006, 79(2): 95-111
- [68] Pan HC, Yang CN, Hung YW, et al. Reciprocal modulation of C/EBP- α and C/EBP- β by IL-13 in activated microglia prevents neuronal death. *Eur J Immunol*, 2013, 43(11): 2854-2865
- [69] Xia Y, Xiao Y, Wang ZH, et al. Bacteroides fragilis in the gut microbiomes of Alzheimer's disease activates microglia and triggers pathogenesis in neuronal C/EBP β transgenic mice. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5471
- [70] Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 69: 131-138
- [71] Zhao X, Kotilinek LA, Smith B, et al. Caspase-2 cleavage of tau reversibly impairs memory. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1268-1276
- [72] Chen HH, Liu P, Auger P, et al. Calpain-mediated tau fragmentation is altered in Alzheimer's disease progression. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16725
- [73] Zhang Z, Song M, Liu X, et al. Cleavage of tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1254-1262
- [74] Zhang Z, Song M, Liu X, et al. Cleavage of tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1254-1262
- [75] Sironi JJ, Yen SH, Gondal JA, et al. Ser-262 in human recombinant tau protein is a markedly more favorable site for phosphorylation by CaMKII than PKA or PhK. *FEBS Lett*, 1998, 436(3): 471-475
- [76] Ye J, Yin Y, Yin Y, et al. Tau-induced upregulation of C/EBP β -TRPC1-SOCE signaling aggravates tauopathies: a vicious cycle in Alzheimer neurodegeneration. *Aging Cell*, 2020, 19(9): e13209
- [77] Liu SS, Lv XX, Liu C, et al. Targeting degradation of the transcription factor C/EBP β reduces lung fibrosis by restoring activity of the ubiquitin-editing enzyme A20 in macrophages. *Immunity*, 2019, 51(3): 522-534
- [78] Chen WT, Lu A, Craessaerts K, et al. Spatial transcriptomics and *in situ* sequencing to study Alzheimer's disease. *Cell*, 2020, 182(4): 976-991
- [79] Liu SP, Huang L, Flores J, et al. Secukinumab attenuates reactive astrogliosis via IL-17RA/(C/EBP β)/SIRT1 pathway in a rat model of germinal matrix hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(10): 1151-1161