·综 述·

阿尔茨海默病相关激素卵泡刺激素的研究进展

付帆，陈晓，吕中月，谢国民

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.030
【中图分类号】 R749.1+6 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)07-0767-04

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种发生于老年人群的神经退行性疾病，起病隐匿，是常见的痴呆类型，其主要临床表现包括思维能力和个人日常活动的独立性下降。AD是全球范围内主要致残和致死的疾病之一，预计到2060年，AD患病人数可能会增长到1 380万，且AD的5年死亡率约为35%[1]。在AD患病人群中，老年女性具有更高的发病率，约2/3的AD患者是女性[2]，且女性患AD和认知衰退进展率是男性的2～3倍。有文献报道，更年期过渡期间的激素变化与AD有关[3]。以往学者提出了许多关于AD的发病机制的假说，包括淀粉样蛋白级联假说、Tau假说、乙酰胆碱假说、神经炎症假说和氧化应激假说。最新研究发现，导致老年女性更易患AD的发病机制可能是卵泡刺激素（FSH）促进了C/EBPβ/AEP通路的激活，从而导致AD和增强认知功能障碍并增加绝经后女性对AD的易感性[4]。这说明了女性比男性更容易患AD，并为特异性靶向FSH阻断剂干预C/EBPβ/AEP通路，从而为治疗AD提供了可能。本文将结合FSH对认知功能的影响，阐述FSH导致AD病理的相关分子信号通路发病机制，并对目前正在开发的FSH阻断剂及未来在临床治疗方面的应用前景进行综述，为AD的病因研究和治疗策略提供新的思路和科学依据。

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2021KY1034）；宁波市医学重点学科（2022-F05）；宁波市重点技术研发项目（2023Z196）

作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（付帆、陈晓）；宁波市医疗中心李惠利医院（吕中月、谢国民）

通信作者： 谢国民，Email：drxie01@qq.com

1 FSH对认知功能的影响

以往实验证明雌激素具有保护神经的作用，在两性中与年龄相关的性类固醇激素降低增加了罹患AD的风险[5]。过去多项研究发现，绝经年龄与认知障碍的风险呈正相关，雌激素缺乏可能会引发AD等神经系统疾病的风险，使用雌激素替代疗法（Estrogen Replacement Therapy，ERT）能降低女性患AD的风险[6-7]。然而，对于绝经后血清雌激素降低AD的作用仍有争议，ERT后认知功能也可能无变化[8]，甚至出现恶化[9]。因此，近年来学者们将目光更多地转向下丘脑-垂体-性腺（hypothalamic-pituitary-gonadal，HPG）轴中的另一种激素：FSH。

1.1 FSH对AD动物模型认知功能的影响 血清中高水平的促性腺激素（如FSH）与AD的发病密切相关，因此FSH被认为可能是AD发病的媒介。FSH是一种糖蛋白激素，在哺乳动物的生殖和发育中起着重要作用。在卵巢中，FSH调节卵泡发生、卵母细胞选择和性类固醇激素的合成，从而为受精、着床和怀孕做好生殖道准备[10]。

为了探究FSH在AD发病中作用，Xiong等[11]将FSH阻断剂应用于切除卵巢后AD动物模型（3xTg-AD小鼠），其结果显示去卵巢小鼠除了表现为子宫萎缩和FSH水平升高外，还显示出海马区β-淀粉样蛋白（Aβ）和Tau高水平表达，而注射FSH-Ab可抑制Aβ40和Aβ42在海马区和皮质的蓄积并逆转认知缺陷。Farkas等[12]研究发现，在认知方面无论是AD小鼠还是卵巢切除术后的小鼠总体上都没有出现损害学习和记忆的情况，但在组织学水平上，去卵巢加重了基底外侧杏仁核中淀粉样蛋白β斑块的沉积，并诱导了AD小鼠体感皮层中的早期胆

碱能神经元纤维丢失。

尽管目前有关于 FSH 与 AD 的实验仍然有限，但上述实验结果表明 FSH 可能参与 AD 病理过程，并加剧小鼠脑中 Aβ沉积，但是否会进一步影响认知仍需要更多的实验证明。

1.2 FSH 对围绝经期和绝经期女性认知功能的影响 在女性围绝经期和绝经后早期，雌激素水平持续下降，而血清 FSH 急剧上升。FSH 浓度随着年龄的增长而显著增加，年龄越大，FSH 浓度增加越陡峭[13-14]。已有多个研究发现，在这个阶段女性通常会出现认知下降[15-16]。Zhang 等[17]对绝经早期妇女行磁共振成像（MRI）扫描、血液生化检查和神经心理学检查，发现绝经期妇女双侧杏仁核皮质下体积减少，FSH 水平与较低的工作记忆准确性和较长的工作记忆反应时间有关，还可能导致更年期和抑郁症状更明显，睡眠质量下降，工作记忆和执行功能下降。Neill Epperson 等[18]为了探究更年期对言语记忆的影响，调查了从绝经前到绝经后每年接受内分泌、行为和认知评估的女性，其结果发现绝经对即时和延迟回忆影响显著。

总之，FSH 与认知功能损害存在相关性，目前已经发现 FSH 水平的升高可能对语言流畅性、注意和执行能力以及视空间能力等认知域产生影响。

2 FSH 导致 AD 的可能发病机制

老年人群中 AD 发病率以女性居多，绝经过渡期是女性特有的神经内分泌过渡状态，血清 FSH 高水平与 AD 的发病高度相关[19-20]。

2.1 FSH 通过 C/EBPβ/AEP 信号转导驱动 AD 发病机制 研究发现，利用经 FSH 处理后的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞和原代大鼠皮质神经元可增加 C/EBPβ和激活 AEP，并在激活 AEP 的同时切割淀粉样蛋白前体蛋白（APP）和 Tau[11]，这表明了 FSH 可作用于卵泡刺激素受体（FSHR）并激活 C/EBPβ/AEP 途径。C/EBPβ是一种 CCAAT 增强结合蛋白转录因子，主要参与神经炎症，是炎症介质的启动子[21]。该转录因子可以激活半胱氨酸蛋白酶天冬酰胺内肽酶（AEP）的转录[22]。AEP 可以在天冬酰胺残基的 C 端切割 APP 和 Tau，其切割后产生的 APP 片段更易被分泌酶裂解成 Aβ[23-24]。AEP 切割后产生 Tau 碎片破坏其微管组装活性，导致 Tau 聚集和神经毒性[25]。此外，研究发现 FSH 通过 Gαi 蛋白偶联激活 ERK1/2、SRPK2 和 AKT，促进 C/EBPβ/AEP 通路[26]。

综上所述，在人和大鼠神经元中，FSH 与神经元质膜上的 FSHR 和 Gαi 蛋白偶联体结合，诱导了 AKT-SRPK2 和 ERK1/2 磷酸化，促进 C/EBPβ/AEP 通路激活，加速 Aβ和 Tau 沉积以及神经元纤维缠结，从而促进 AD 病理发展并增加绝经后女性对 AD 的易感性。

2.2 FSH 联合 ApoE4 附加激活 C/EBPβ/AEP 驱动 AD 发病机制 流行病学研究表明，载脂蛋白 E（Apolipoprotein E，ApoE）4 等位基因与女性之间存在性别特异性关联。与 ApoE3 等位基因纯合子相比，具有一个 ApoE4 等位基因的女性患 AD 的风险增加了 4 倍，而具有两个 ApoE4 等位基因拷贝的女性则增加了 15 倍[27]。

为了研究 ApoE4 是否与 FSH 激活 C/EBPβ/AEP 通路有关，Xiong 等[28]使用重组人 FSH 在 rApoE3 或 rApoE4 重组蛋白下刺激原代神经元培养物，其结果证明 FSH 能显著提高神经毒性，ApoE4 进一步增强了神经毒性，ApoE4 增加了 FSH 的作用。此外，他们还在动物实验中发现 ApoE4 和 FSH 通过激活 C/EBPβ/AEP 信号共同触发 AD 样发病机制。ApoE4 和 FSH 激活 APP 和 Tau 蛋白水解片段的 C/EBPβ/AEP 通路，刺激 Aβ 和神经原纤维缠结。

上述实验结果验证了 ApoE4 和 FSH 在 AD 发病机制中的协同作用，共同激活 C/EBPβ/AEP 通路，触发 APP 和 Tau 蛋白水解裂解，导致 Aβ和 p-Tau 增强和神经元细胞死亡。

3 FSH 作为治疗 AD 的靶点

3.1 促性腺激素释放激素激动剂 亮丙瑞林（Leuprolide）是一种强有力的促性腺激素释放激素激动剂，被证明可以有效地降低促性腺激素如促黄体生成素（LH）、FSH 的分泌，减少 Aβ沉积[29-30]，并上调 CaMKII 等认知相关通路，改善卵巢切除小鼠的认知功能[31-32]。临床研究显示，联合乙酰胆碱酯酶抑制剂（AChEI）时，高剂量亮丙瑞林可延缓 AD 女性认知障碍[33]。

使用抗促性腺激素药物抑制与年龄相关的血清

促性腺激素增加可能是AD预防和治疗的一种新策略。然而目前对于以亮丙瑞林为主的抗促性腺激素药物治疗AD的临床试验仍然较少，并且亮丙瑞林对于认知功能的作用以及 Aβ的作用仍然存在争议[34-36]，将来还需要更多的实验以及更大规模的临床研究来验证。

3.2 FSH阻断剂 FSH阻断剂可以改善AD小鼠认知并抑制斑块和神经原纤维缠结的形成[11]，这种FSH阻断作用可以同时施加于中枢和外周，逆转卵巢切除3xTg AD小鼠的认知能力。

2020年Gera等[37]首创了人源化FSH阻断抗体。他们通过对鼠单克隆抗体 Hf2 进行了人源化，并从中选择了具有最高亲和力和最低解离常数的先导分子Hu6。发现Hu6能阻断FSH与FSHR结合，并建议将Hu6作为先导分子用于体内疗效和安全性测试以及临床开发，最终达到使用单一药物治疗AD、肥胖症、骨质疏松症及高脂血症的目的。

此后，该团队在2023年使用新配方开发了一种稳定、可制造和可运输的高浓度FSH抗体MS-Hu6[38]，并验证了其稳定性、结构完整性以及与配体FSH的有效结合，并且MS-Hu6的理化特性已通过可接受的行业标准确认，这也为将来进一步临床前和临床试验提供了基础。

4 总结与展望

目前，FSH与AD的相关性研究取得了显著进展。FSH不仅是生殖系统的关键调控激素，还可能通过多种机制参与AD的病理过程。动物模型和临床研究进一步表明，FSH可以改善AD小鼠认知，高水平的FSH可通过激活C/EBPβ/AEP通路参与AD的发病机制，并且FSH可以联合ApoE4协同激活C/EBPβ/δ-分泌酶从而促进Aβ沉积、Tau蛋白过度磷酸化以及神经炎症反应，从而加剧AD的神经退行性病变。此外，FSH的阻断剂在AD动物模型中显示出改善认知功能的作用，为AD治疗提供了新的干预思路和防治AD的靶点。

目前已有研究将 MS-Hu6应用于小鼠模型中，并发现FSH-Ab可以改善认知功能障碍、增加骨量、降低体脂、胆固醇和冠状动脉粥样硬化，这为治疗AD的临床研究提供了基础。未来这种高度靶向的抗FSH抗体可在临床测试用于骨质疏松症、肥胖症、血脂异常和AD的联合治疗。这些发现为治疗年龄相关性认知能力下降以及治疗和预防AD的发展提供了潜在的新型保护策略，未来还需更多的临床前和临床试验来验证FSH抗体MS- Hu6治疗AD的安全性、有效性及长期疗效，探索其单独或联合治疗的潜力。综上，FSH作为AD潜在治疗靶点的发现，不仅为疾病机制研究提供了新方向，也为开发性别特异性疗法带来了希望。未来需深入分子机制精细化研究和临床实践验证，推动其从基础研究向实际应用的转化，最终为AD患者提供更精准、有效的治疗策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] LANCTÔT K L, HVIID HAHN-PEDERSEN J, EICHINGER C S, et al. Burden of illness in people with Alzheimer's disease: A systematic review of epidemiology, comorbidities and mortality[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2024, 11(1): 97-107.

[2] 2023 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(4): 1598-1695.

[3] ROBUSTO-LEITAO O, FERREIRA H. Hormones and dementia-a comparative study of hormonal impairment in post-menopausal women, with and without dementia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2006, 2(2): 199-206.

[4] XIONG J, ZHANG Z T, YE K Q. C/EBPβ/AEP signaling drives Alzheimer's disease pathogenesis[J]. Neurosci Bull, 2023, 39(7): 1173-1185.

[5] LI R N, SINGH M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(3): 385-403.

[6] 费佳欢. 围绝经期阿尔茨海默病患者雌激素水平与认知功能的相关性及认知功能下降危险因素分析[J].中国妇幼保健,2025,40(9):1724-1727.

[7] 张延霞,骆刚,郭宗君,等.雌激素对阿尔茨海默病的干预作用[J].中风与神经疾病杂志,2006,23(2):183-186.

[8] O'BRIEN J, JACKSON J W, GRODSTEIN F, et al. Postmenopausal hormone therapy is not associated with risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease[J]. Epidemiol Rev, 2014, 36(1): 83-103.

[9] ESPELAND M A, RAPP S R, SHUMAKER S A, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study[J]. JAMA, 2004, 291(24): 2959-2968.

[10] CASARINI L, CRÉPIEUX P. Molecular mechanisms of action of FSH[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 305.

[11] XIONG J, KANG S S, WANG Z H, et al. FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease[J]. Nature, 2022, 603(7901): 470-476.

[12] FARKAS S, SZABÓ A, TÖRÖK B, et al. Ovariectomy-induced hormone deprivation aggravates Aβ1-42 deposition in the basolateral amygdala and cholinergic fiber loss in the cortex but not cognitive behavioral symptoms in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 985424.

[13] RANDOLPH J F Jr, ZHENG H Y, SOWERS M R, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: Effect of age at the final menstrual period[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 746-754.

[14] 俞智敏,陈小萍,章思纯.老年女性遗忘型轻度认知功能障碍的认知缺损特征及与性激素水平的相关性[J].中国妇幼保健,2021,36(18):4234-4236.

[15] GREENDALE G A, HUANG M H, WIGHT R G, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women[J]. Neurology, 2009, 72(21): 1850-1857.

[16] 赵玲娟,孔祥茹,王凯,等.雌激素与围绝经期记忆力减退的相关性研究进展[J].解放军医药杂志,2021,33(8):109-112.

[17] ZHANG S, FAN W J, HU H, et al. Subcortical volume changes in early menopausal women and correlation with neuropsychological tests[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 738679.

[18] NEILL EPPERSON C, SAMMEL M D, FREEMAN E W. Menopause effects on verbal memory: Findings from a longitudinal community cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3829-3838.

[19] SHORT R A, BOWEN R L, O'BRIEN P C, et al. Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease[J]. Mayo Clin Proc, 2001, 76(9): 906-909.

[20] 李慧,李晓舒,高子雯,等.健康中老年人性激素、神经血管耦合及认知功能的相关性[J].中国医学影像技术,2023,39(3):326-330.

[21] BECHARA R, AMATYA N, BAILEY R D, et al. The m6A reader IMP2 directs autoimmune inflammation through an IL-17- and TNFα-dependent C/EBP transcription factor axis[J]. Sci Immunol, 2021, 6(61): eabd1287.

[22] WANG Z H, GONG K, LIU X, et al. C/EBPβ regulates delta-secretase expression and mediates pathogenesis in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1784.

[23] LI D N, MATTHEWS S P, ANTONIOU A N, et al. Multistep autoactivation of asparaginyl endopeptidase in vitro and in vivo[J]. J Biol Chem, 2003, 278(40): 38980-38990.

[24] ZHANG Z T, SONG M K, LIU X, et al. Delta-secretase cleaves amyloid precursor protein and regulates the pathogenesis in Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8762.

[25] QUINN J P, CORBETT N J, KELLETT K A B, et al. Tau proteolysis in the pathogenesis of tauopathies: Neurotoxic fragments and novel biomarkers[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 63(1): 13-33.

[26] LIU P, JI Y T, YUEN T, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat[J]. Nature, 2017, 546(7656): 107-112.

[27] JIANG L X, LIN H, INITIATIVE A D N, et al. Sex difference in the association of APOE4 with cerebral glucose metabolism in older adults reporting significant memory concern[J]. Neurosci Lett, 2020, 722: 134824.

[28] XIONG J, KANG S S, WANG M M, et al. FSH and ApoE4 contribute to Alzheimer's disease-like pathogenesis via C/EBPβ/δ-secretase in female mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6577.

[29] BOWEN R L, ISLEY J P, ATKINSON R L. An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease?[J]. J Neuroendocrinol, 2000, 12(4): 351-354.

[30] BOWEN R L, VERDILE G, LIU T B, et al. Luteinizing hormone, a reproductive regulator that modulates the processing of amyloid-beta precursor protein and amyloid-beta deposition[J]. J Biol Chem, 2004, 279(19): 20539-20545.

[31] BRYAN K J, MUDD J C, RICHARDSON S L, et al. Down-regulation of serum gonadotropins is as effective as estrogen replacement at improving menopause-associated cognitive deficits[J]. J Neurochem, 2010, 112(4): 870-881.

[32] PALM R, CHANG J, BLAIR J, et al. Down-regulation of serum gonadotropins but not estrogen replacement improves cognition in aged-ovariectomized 3xTg AD female mice[J]. J Neurochem, 2014, 130(1): 115-125.

[33] BOWEN R L, PERRY G, XIONG C J, et al. A clinical study of lupron depot in the treatment of women with Alzheimer's disease: Preservation of cognitive function in patients taking an acetylcholinesterase inhibitor and treated with high dose lupron over 48 weeks[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(2): 549-560.

[34] PALOMBA S, ORIO F, FALBO A, et al. Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas[J]. Fertil Steril, 2008, 90(1): 165-173.

[35] TAN W W, HECKMAN M G, VISHNU P, et al. Effect of leuprolide on serum amyloid-β peptide levels and memory in patients with prostate cancer with biochemical recurrence[J]. Urology, 2013, 81(1): 150-154.

[36] GANDY S, ALMEIDA O P, FONTE J, et al. Chemical andropause and amyloid-beta peptide[J]. JAMA, 2001, 285(17): 2195-2196.

[37] GERA S, SANT D, HAIDER S, et al. First-in-class humanized FSH blocking antibody targets bone and fat[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(46): 28971-28979.

[38] ROJEKAR S, PALLAPATI A R, GIMENEZ-ROIG J, et al. Development and biophysical characterization of a humanized FSH-blocking monoclonal antibody therapeutic formulated at an ultra-high concentration[J]. eLife, 2023, 12: e88898.

收稿日期:2025-02-19

(本文编辑:方能)