

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2010.06.023

阿尔茨海默病的发病机制及治疗

黄延红 王俊杰 综述

(济宁医学院基础医学与法医学院, 山东 济宁 272067)

关键词 阿尔茨海默病; 发病机制; 治疗

中图分类号: R749.1 文献标志码: A 文章编号: 1000-9760(2011)03-211-03

全世界大约有 3500 万人正在遭受着阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的折磨^[1]。阿尔茨海默病是一种进行性发展的致死性神经退行性疾病, 临床表现为认知和记忆功能不断恶化, 日常生活能力进行性减退, 并有各种神经精神症状和行为障碍。

阿尔茨海默病的首要危险因素是年龄。研究发现, 65 岁以上的老年人, 年龄每增加 5 岁, 阿尔茨海默病患者的百分数将上升 2 倍。85 岁以上的老年人中, 大约有 1/3 可能患有阿尔茨海默病。随着人口老龄化的加快, 阿尔茨海默病患病率将显著增加。

已发现阿尔茨海默病的很多分子损害, 但从以往资料看其首要问题是老化大脑中错误折叠的蛋白质的积聚, 这将导致大脑的氧化损害和炎症损害, 而后者反过来又会引起大脑的能量衰竭及突触功能障碍。

1 阿尔茨海默病的蛋白异常

1.1 β -淀粉样蛋白

新皮层内 β -淀粉样蛋白(A β)和营养不良性神经轴突构成的老年斑与内侧颞叶的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)是阿尔茨海默病重要的病理特征。

β -淀粉样蛋白(A β)是机体的正常代谢产物, 源于淀粉样蛋白前体(amyloid protein precursor, APP)的酶解。 β -淀粉样蛋白(A β)能自我聚集成各种物理形式。其中一种形式是寡聚体(2~6 个肽), 寡聚体再合并成中间淀粉样聚合物。可溶性的寡聚体和中间淀粉样聚合物是神经毒性最强的 β -淀粉样蛋白(A β)形式。阿尔茨海默病的认知损害程度是与脑内 A β 寡聚体的量而不是 A β 的总量相关^[1]。

脑啡肽酶和胰岛素降解酶一起调节 β -淀粉样蛋白(A β)水平的相对稳定。脑啡肽酶是一种膜锚定的肽链内切酶, 可降解 A β 单体和寡聚体。脑啡肽酶的减少将引起大脑 β -淀粉样蛋白(A β)的堆积。胰岛素降解酶是一种硫醇金属内肽酶, 可降解胰岛素和 β -淀粉样蛋白(A β)单体等小肽。胰岛素降解酶的缺失使小鼠 β -淀粉样蛋白(A β)的降解量减少 50% 以上。相反, 脑啡肽酶或胰岛素降解酶的过度表达则能预防斑块形成^[2]。

有关积聚阻断剂, A β 接种及针对各种 A β 表位的单克隆抗体的临床试验都在进行中。在一个 2 期临床试验中, A β 接种引起了脑炎。而且免疫病人随访也显示, 尽管有斑块缩小, 病人并没有认知方面的改善和存活率提高。一个 2 期被动免疫试验中, 一部分病人发生了血管源性脑水肿。两个 A β 单克隆抗体(NCT00574132 和 NCT00904683)以及静脉注射 10% 的免疫球蛋白剂的 3 期临床试验正在开展^[1]。

1.2 Tau 蛋白

大脑锥体细胞内的纤维样内容物, 即神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)出现在阿尔茨海默病和其他一些称为 tau 蛋白病的神经退行性病中。神经原纤维缠结的数量是阿尔茨海默病严重程度的病理学标记物。缠结的主要成分是一种异常高度磷酸化的 tau 蛋白所形成的双螺旋纤维(paired helical filament, PHF)。Tau 蛋白是一种可溶性的微管相关蛋白。正常时, tau 蛋白能稳定微管的装配及囊泡运输。Tau 蛋白过度磷酸化形成 PHF 及 NFT。阿尔茨海默病患者脑中过度磷酸化的 Tau 蛋白一部分是可溶的, 另一部分沉积在 PHF 中为不可溶, 称为 PHF Tau。PHF Tau 沉积于脑中导致神经元变性。另有报道, Tau 蛋白基因突变可以导致 Tau 蛋白聚集, 引起痴呆^[3]。

脑脊液内磷酸化 tau 蛋白及总 tau 蛋白含量的增加与认知衰减有关。脑脊液中增多的磷酸化氨基酸 T181, T231 和总 tau 蛋白一起构成一个较精确的生物标记试验,以预测有轻微认知损害的初期阿尔茨海默病。而且,β 淀粉样蛋白(Aβ)能诱发培养的神经细胞发生退行性变,也使患有阿尔茨海默病样疾病的小鼠产生认知缺陷,而这两者都需要有内源性 tau 蛋白的存在^[4]。

氧化应激的增加,内质网蛋白折叠功能的受损及蛋白酶与自噬溶酶体介导的受损蛋白清除能力的缺损,所有这些都与老化相关的,也都能加速阿尔茨海默病脑内 β 淀粉样蛋白(Aβ)和 tau 蛋白的积聚^[5]。能抵消这些变化的药物仍未可得,但有关 β 淀粉样蛋白(Aβ)的小分子抑制剂(例如 scylloinositol)和 tau 蛋白氧化及聚集抑制剂(例如亚甲蓝)的试验都在进行中。从葡萄籽中提取的多酚提取物(例如白藜芦醇)能刺激老化抑制基因,也有希望成为治疗用药。

2 阿尔茨海默病的突触

2.1 突触衰退

在有轻度认知损害(通常出现在痴呆之前的有限的认知缺陷)的病人,其海马部位的突触首先开始逐渐衰竭。海马部位残存的突触轮廓表明突触发生了代偿性增加^[6]。

在对有斑块的阿尔茨海默病小鼠的脑切片应用了 β 淀粉样蛋白(Aβ)后,其长时程增强受损。长时程增强是突触记忆形成的实验指标。此外,突触前神经递质的释放和突触后谷氨酸受体离子通道也发生了部分损坏。而神经元内的 β 淀粉样蛋白(Aβ)能促使这些突触缺陷更早发生^[7]。

2.2 神经营养因子和神经递质的耗竭

神经营养因子可促进神经元和神经胶质细胞的增殖、分化和存活。它们调节学习、记忆和行为能力。晚期的阿尔茨海默病人,其基底前脑部位的胆碱能神经元上丰富的神经营养因子受体大为减少。动物模型实验中,注射神经生长因子能挽救其基底神经元。对阿尔茨海默病进行神经生长因子基因治疗的 1 期临床试验也显示出认知功能和脑代谢的改善。在阿尔茨海默病和轻度认知损害时,脑源性神经营养因子的水平降低。这个结果也重现在应用 Aβ42 寡聚物的实验中^[7]。啮齿类和灵长类动物应用脑源性神经营养因子治疗后,其神经元的存活、突触功能及记忆能力都获得改善。这表

明脑源性神经营养因子替代疗法可能成为阿尔茨海默病的另一种选择^[8]。

3 线粒体功能紊乱

β 淀粉样蛋白(Aβ)对线粒体有强烈的毒性。在阿尔茨海默病中,β 淀粉样蛋白(Aβ)能抑制大脑关键线粒体酶及离体线粒体的关键酶。其中,细胞色素 C 氧化酶被特异性攻击。结果,电子传递、ATP 生成、O₂ 的消耗及线粒体膜电位都受到损伤。线粒体内增多的超氧自由基及其转换产物过氧化氢都能引起氧化应激、细胞色素 C 释放和细胞凋亡。

阿尔茨海默病人和转基因小鼠的大脑分离出来的结构受损的线粒体中有 β 淀粉样蛋白(Aβ)的堆积^[9]。同样的变化也出现在用散发的阿尔茨海默病人的线粒体 DNA 改造后的正常细胞中^[10]。动力蛋白样运输蛋白氧化时所产生的线粒体碎片可能引起阿尔茨海默病的突触缺失。已报道抗组胺剂 2,3,4,5-四氢-2,8-二甲基-5-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(Hydrochloride Dimebon),一种推定的线粒体兴奋剂能改善轻中度阿尔茨海默病人的认知和行为能力^[11]。

4 氧化应激

氧化应激在阿尔茨海默病、糖尿病及其他相关的神经疾病的发病中发挥重要作用。参与氧化应激的主要是过量的活性氧族(ROS)和活性氮族(RNS),其主要来源是线粒体的功能障碍。细胞内氧化应激增强是活性氧族(ROS)/活性氮族(RNS)与细胞的氧化防御机制之间的平衡失调所致。包括超氧自由基和羟自由基的活性氧族(ROS)能调节糖化作用和脂质过氧化作用,并产生大量的活性羰基化合物。这些羰基化合物进一步与细胞内的蛋白、脂质及核酸反应,导致蛋白交联和 DNA 损伤。这对阿尔茨海默病有直接的毒害作用。同时,反应中生成了各种晚期糖基化终产物和晚期脂质过氧化物(AGE 和 ALE)^[12]。AGE 和 ALE,通过与晚期糖基化终产物受体(RAGE)的相互作用,进一步激活了信号转导,后者能诱发炎症细胞因子如 IL-6 等的生成,甚至导致细胞凋亡。RAGE 是多配体受体,它们也能和 β 淀粉样蛋白(Aβ)相互作用而增加神经元应激和神经元炎症,这将引起学习能力的受损。因此,阻断 RAGE 以及 AGE/ALE 抑制剂可能为阿尔茨海默病的治疗提供了一种较

有前景的方法。

5 炎症

慢性炎症过程一直被认为是阿尔茨海默病的神经病理学发病机制之一。激活的小胶质细胞和纤维斑块反应性星形胶质细胞及其生化标记物在阿尔茨海默病人的大脑中增加。小胶质细胞表达晚期糖基化终产物受体,后者结合 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$),由此增加了细胞因子、谷氨酸和一氧化氮的生成。实验结果表明,趋化因子能促进单核细胞从外周血向有斑块的大脑进行迁移^[13]。

纤维状 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 和神经胶质细胞的激活也能刺激经典的补体途径。缠结和斑块包括补体分裂产物 C1q 和 C5b-9,这表明调理作用和自溶性作用正在发生。受刺激的星形胶质细胞也能释放急性期反应物蛋白, $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白, $\alpha 2$ -巨球蛋白和 C-反应蛋白,它们能加重或者改善阿尔茨海默病^[14]。非甾体类抗炎药已经被报道能降低阿尔茨海默病的风险及其进展,但仅是在前瞻性观察研究中得到证实^[15]。

6 结语

除了我们所讨论的几种机制,阿尔茨海默病的发病还包括异常的细胞周期折返、胰岛素信号转导的异常、胆固醇代谢缺陷及钙调节受损等途径。而且,没有任何一条途径是触发和促进阿尔茨海默病发生发展的独立因素。每个机制中除了包含一些病理性的改变,也可能包含一些反应性的或者是保护性的改变。因此,阿尔茨海默病的治疗有赖于我们所讨论的发病机制、其它的分子途径或新的危险基因(例如载脂蛋白 P 等)被翻译转换成特异的药理学靶标^[1]。而且,其治疗也应采用多方面的综合措施。

参考文献:

- [1] Henry W. Querfurth, Frank M. LaFerla. Alzheimer's Disease [J]. The new england journal of medicine, 2010, 362(4): 329-344.
- [2] Leissring MA, Farris W, Chang AY, et al. Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death [J]

- . Neuron, 2003, 40(6): 1087-1093.
- [3] 庄莹, 陈杰. 阿尔茨海默病病因及发病机制研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2008, 29(2): 101-104.
- [4] Roberson ED, Searce-Levie K, Palop JJ, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model [J]. Science, 2007, 316(5825): 750-754.
- [5] Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES, et al. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol (Berl), 2005, 110(2): 165-172.
- [6] Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment [J]. Neurology, 2007, 68(18): 1501-1508.
- [7] Garzon DJ, Fahnestock M. Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells [J]. J Neurosci, 2007, 27(10): 2628-2635.
- [8] Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease [J]. Nat Med, 2009, 15(3): 331-337.
- [9] Gouras GK, Almeida CG, Takahashi RH. Intraneuronal A-beta accumulation and origin of plaques in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2005, 26(9): 1235-1244.
- [10] Cardoso SM, Santana I, Swerdlow RH, et al. Mitochondria dysfunction of Alzheimer's disease cybrids enhances A-beta toxicity [J]. J Neurochem, 2004, 89(6): 1417-1426.
- [11] Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al. Effect of donepezil on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. Lancet, 2008, 372(9634): 207-215.
- [12] Sayre LM, Lin D, Yuan Q, et al. Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and one [J]. Drug Metab Rev, 2006, 38(4): 651-675.
- [13] Simard AR, Soulet D, Gowing G, et al. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease [J]. Neuron, 2006, 49(4): 489-502.
- [14] Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Science, 2005, 307(5713): 1282-1288.
- [15] Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, et al. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease [J]. Neurology, 2008, 70(19): 1672-1677.

(收稿日期 2011-03-23)