

临床前期阿尔茨海默症的早期诊断与干预

孙洋 童亚伟 崔德华 肖卫忠 樊东升

【摘要】 随着人口老龄化的加剧,以阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)为主的老年认知障碍问题日趋严重。作为一种多因素、多阶段并有伴随疾病的临床综合征,老年认知障碍在临床症状出现后将进展成不可逆性痴呆。因此,在无症状性临床前期 AD 症(PCAD)阶段进行早期诊断与干预成为了国内外研究的热点。现对 PCAD 的危险因素和针对其诊断干预的探索性研究进行综述,试图寻找在早期病理进程中新的可用于临床早期诊断的生物标记物及早期干预的药物靶点。

【关键词】 认知障碍; 临床前期阿尔茨海默症(PCAD); 危险因素; 生物标记物; 药物干预
doi:10.3969/j.issn.1009-6574.2014.03.001

Early diagnosis and intervention of preclinical Alzheimer disease SUN Yang, TONG Ya-wei, CUI De-hua, et al. *Neurology Research Institute of Peking University, Beijing 100091, China*

【Key words】 Cognitive dysfunction; Preclinical Alzheimer Disease (PCAD); Risk factors; Biomarkers; Drug intervention

阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)又称老年性痴呆,是一种以记忆障碍为核心的慢性、进行性老年疾病,主要神经病理特征为老年斑、神经纤维缠结和神经元丢失。AD 相关基因突变所致的家族遗传性 AD 很少,大多数患者为散发性。老年人随着年龄的增加,AD 发病率升高,在 85 岁及以上的老年人中患病率约 50%^[1]。然而目前 AD 的发病机制还存在争议,其临床症状出现后的不可逆病变使得现有的诊断治疗手段乏力。鉴于在临床诊断为痴呆之前的 5~10 年 AD 的病理进程就已经开始^[2],AD 的研究重点逐渐从痴呆阶段转移到痴呆前阶段,即无症状性临床前期阿尔茨海默症(Preclinical Alzheimer Disease, PCAD)和轻度认知障碍(Mild Cognition Impairment, MCI)期,而该时段成为了早期诊断干预的关键时间窗。笔者与北京市老年医院合作调研关于“高龄化社会与老年医疗健康体系战略”^[3],强调防治必须采取综合性老年医疗健康体系战略,重视老年性痴呆的发病易感因素的防治,亟待加强基础与临床结合的防治研究。因此,对于 AD 的研究应着眼于 PCAD 的各项危险因素,通过临床筛查找出明确的生物标记物,通过基础研究探索相应危险因素的促神经元损伤凋亡机制,阐明关键蛋白间的相互作用机理及可能的靶向调控通路,为早期干预寻

找药物靶点。

我国现有约 1.7 亿老龄人口,超过总人口的 10%,到 2050 年这一比例将增至 25%,是世界上老年人口最多的国家^[4]。在 2010 年之前我国已进入深度老龄化社会,与之伴随的脑衰老相关疾病急剧增多,比如 AD、老年人手术后认知障碍症(Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD)等。环境污染、老年免疫力低下、老年各种代谢障碍及氧化应激所引起的老年认知障碍严重影响老年人的生命健康及生活精神质量^[5],但尚无特效根治药物,已成为中国亟待解决的重大社会问题,党的十八大为此做出“积极应对人口老龄化”的重要战略部署。

AD 的确诊只能通过临床可观察的痴呆症状伴随尸检的两个神经病理指标:老年斑和神经纤维缠结,以及其他指标。PCAD 定义为能够在患者的脑和血液、脑脊液等检测到 AD 特定的生物标记物,但 AD 的症状并没有出现,因此也被称为“症状出现前 AD(Presymptomatic AD)”^[6]。AD 病理进程复杂,从认知正常个体的大脑尸检中发现 SPs、NFTs 广泛负载,表明临床前或症状出现前的疾病状态存在的可能性。

在国际生物医学领域,老年认知障碍相关疾病(AD、POCD)的研究也成为热点趋势。崔德华早年开始从事脑衰老及老年认知障碍的研究,最近参编出版高教出版社《神经生物学》第七篇《脑衰老生物学》中详细论述了脑衰老及老年认知障碍的生物学机制。脑衰老的特征性金标准为神经元内沉积的脂褐质(Lipofuscin),晚期糖基化终产物(Advanced Glycation End Products, AGEs)和丙二醛(Malonal-

基金项目:科技部 973 重大课题项目(2012CB911000, 2012CB911004),国家自然科学基金资助项目(81171015),中日合作老年神经退行性疾病认知障碍早期诊断国际合作项目(81211140047)

作者单位:100191 北京大学神经科学研究所 教育部和卫生部神经科学重点实验室(孙洋、童亚伟、崔德华);北京大学第三医院神经内科(崔德华、肖卫忠、樊东升)

通讯作者:崔德华 Email:dchui@bjmu.edu.cn

dialdehyde, MDA)的积聚,其蓄积的主要原因是交联物质的增生和积聚,导致脑衰老变化。因此世界科学家热衷于研究脑衰老的病理性改变和PCAD的生物学共性机制及其干预。现从PCAD的早期诊断干预着手,以期防治老年认知障碍相关疾病,提高老年人生活质量,减轻社会医疗经济负担,契合国家十二五战略方针,具有重要的科学、经济和社会意义。

1 PCAD的危险因素

过去关于AD的研究关注点多在于在痴呆阶段,即发病阶段,而在此阶段中患者的神经元已经大量死亡,脑病的病理性斑块已经大量沉积,并已产生神经纤维缠结,针对此阶段进行AD的治疗往往难以达到理想效果,难以逆转病程。近年来,国际学术界逐渐认识到AD的发生是一个连续的病理生理过程,这一过程发生在临床诊断为痴呆之前的5~10年,AD的研究重点逐渐从痴呆阶段转移到痴呆前阶段,即PCAD,该阶段对于AD的研究和预防及其重要。研究表明,基因因素、脑衰老、缺血/血管因素、高脂血症/代谢异常、免疫及炎症和微量元素稳态失衡均为PCAD的危险因素,本文集中于以上6个方面分别对于PCAD的危险因素进行阐述。

1.1 基因因素与PCAD

AD可以分为家族遗传型以及散发型两种形式。现在研究发现,在家族性AD的患者的发病原因,30%~40%是淀粉样前体蛋白(APP)基因、早老素1、2基因的突变。近年来,虽然不断报道新发现的与散发性AD相关的一些危险基因,但是它们在AD发病中的作用和显著性仍备受争议。而位于19号染色体编码载脂蛋白(ApoE)的基因,被公认为是至今所发现的散发性AD的最主要的危险因子^[7]。

ApoE是一种与胆固醇类物质运输相关的血浆蛋白,在生物体内起着十分重要的作用。ApoE最主要的合成和分泌场所是肝脏,其次为大脑^[8]。在脑内,ApoE由星形胶质细胞、少突细胞以及激活的神经胶质细胞合成,近年来研究表明,中枢神经系统的神经元同样能够合成ApoE。ApoE存在3种异构体,即分别为由19号染色体长臂上的3个等位基因 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 所编码的ApoE $\epsilon 2$ 、ApoE $\epsilon 3$ 和ApoE $\epsilon 4$ 。从结构的稳定性方面来说,ApoE $\epsilon 2$ 最稳定,ApoE $\epsilon 3$ 其次,最不稳定的是ApoE $\epsilon 4$,它存在着某种过渡态结构。ApoE $\epsilon 4$ 常以一种称为溶化小球的形态存在,这种形态往往具有很高的致病活性,如造成膜结构的破坏以及对蛋白水解酶的敏感性增加等^[9]。ApoE $\epsilon 4$ 与AD的关系已得到明确,携有ApoE $\epsilon 4$ 等位基因的个体,AD发病率升高,发病年龄提前。等位基因ApoE $\epsilon 4$ 是发病年龄的调节因子并具有剂量相关性,

而等位基因ApoE $\epsilon 2$ 具有保护性^[10]。

除ApoE $\epsilon 4$ 等位基因外,近年来有多篇关于其他基因与PCAD关系研究报道,其中胆固醇24羟化酶(CYP46A1)多态性与认知功能的快速下降相关^[11]。脑源性神经营养因子基因(BDNF)Val/Met多态性和脑体积的相关性分析表明,Met携带者可以出现明显的时间相关边缘叶的体积减小,认知功能减退和进展为痴呆的风险增加^[9]。胆碱乙酰转移酶(rs3810950)多态性与MCI及AD痴呆阶段的发病相关^[12]。此外例如本组发现的LPL基因突变以及部分脂载蛋白的突变均与PCAD的发生发展有着密切的关系。而系统分析结果表示SORRL1基因,GRB2相关结合蛋白2基因等。通过全基因组关联研究(Genome-wide Association, GWAS)的出现,为寻找AD易感基因提供了一个很好的手段。目前发现如:CLU、PICALM、CD2AP、CD33、EPHA1、GALP、TNK1、LRAT及PCDH11X等基因与AD发病相关^[13]。

1.2 脑衰老与PCAD

随着年龄的增长,人类机体在形态结构和生理功能方面必然会出现一系列的退行性变化,在神经系统表现为髓鞘发育生成受损,神经细胞萎缩,细胞内脂褐素蓄积,细胞间突触联系和蕴藏的生化物质减少,接受和传递信息的能力降低,使老年人感觉迟钝、反应缓慢、记忆力下降、思维阻滞、脑功能降低,这就是通常所说的“脑衰老”。脑衰老有早有迟,衰老程度的个体差异也很大。神经元内沉积的脂褐质为脑衰老的特征性金标准,其蓄积的主要原因是交联物质的增生和积聚,还伴有AGEs和MDA的积聚,最终都能使蛋白质的质和量发生变化,引起生物膜的通透性、酶的催化功能、受体结构改变,导致正常生化代谢减慢或停滞。这种交联体分子在神经元内沉积,尤以大脑皮质和海马部位为著,是迄今唯一较为明确而公认的生理性脑衰老的标志^[14-16]。

通常认为脑衰老分为生理性脑衰老与病理性脑衰老,后者与AD等神经系统退行性疾病的发生有关。许多研究表明,两者在表现形式、病变特征、生化改变和发病机制等方面都不同程度地相似,提示两者有着相似的病理学基础。脑衰老可能是AD等神经系统退行性改变的最初级阶段,病理性脑衰老因素可能促进AD等神经退行性疾病的发生发展。病理性脑衰老与生理性脑衰老不同,是由于基因突变、表观遗传、分子生物学等生物稳态体系的失稳态,导致脑内组织发生异常的代谢产物沉积,并出现病理性内含体及相应的临床表现,包括认知、精神、感觉、运动等障碍^[14]。因此,脑衰老因素也可能促使

PCAD 向临床 AD 病变发展。

1.3 缺血/血管因素与 PCAD 现在越来越多的证据表明 AD 与脑血管病变的关系密切,脑血管病变促进 AD 的发生,加速 AD 的病程,各种加重血管病变的因素也是 PCAD 阶段的危险因素,其研究为探讨 AD 的病因、治疗和预防提供了新的思路和方法。

在 AD 患者中其脑血管均发生病理性的变化,如血管扭曲、室周静脉胶原病、血管淀粉样病变、毛细血管丢失以及线样血管出现等^[17-20]。实验研究发现,在多种啮齿类和灵长类动物,外周血管中的 A β 沉积往往是脑内 A β 沉积的前提。在 AD 以及有关 AD 动物模型的研究中发现,在外周血富含 A β 时,糖基化终产物受体(RAGE)在血脑屏障以及神经元中的表达量明显的上升,而 RAGE 最主要的生理学效应则是介导 A β 由血脑屏障向脑内的转运以及增加 A β 的生理毒性。在通过血脑屏障介导自身清除 A β 方面,关键的因子为低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1)。AD 患者脑内微血管的 LRP1 的含量明显下降,同时 LRP1 的发生氧化反应,而氧化的 LRP1 不具备转运清除 A β 的生理效应。此外在已知的研究中发现 APOE ϵ 4 可以阻断 LRP1 正常生理学效应^[21-22]。

高血压是最重要的血管危险因素,文献报道高血压能促进 AD 的发病,血压越高,患 AD 的危险越大,认知功能检查发现中年高血压病患者延迟回忆能力明显不如对照组。可见高血压近期即可损伤记忆能力,远期可增加 AD 的发病率。其原因可能是高血压导致动脉硬化和微血管病变,使脑灌注不足,能量供应障碍^[23]。在 AD 与血管动脉粥样硬化的相关性研究中发现,患有临床下血管病的患者在认知功能检查中完成能力差。具有颈总动脉和外周大血管动脉粥样硬化的受试者与没有动脉粥样硬化者相比,患 AD 的概率增加 3 倍,硬化程度越重,发病率越高,如与 ApoE ϵ 4 联合,则患 AD 的风险将增加 20 倍。脑底 Willis 环动脉粥样硬化是 AD 的危险因素,提示动脉粥样硬化引起的低灌注是导致 AD 病理改变和临床表现的原因之一^[24]。

1.4 高脂血症/代谢异常与 PCAD 研究发现在血液中,胆固醇含量高的中年人群较胆固醇含量低的中年人群更易罹患 AD,而此过程与 ApoE 无关^[25]。此外 AD 患者脑皮质中胆固醇含量显著高于同龄无痴呆的对照组^[26]。提示胆固醇代谢可能在 AD 病理进程中发挥重要的作用,早期的检测具有重要意义。流行病学调查研究发现高胆固醇血症是 AD 的早期危险因素尤其是低密度脂蛋白胆固醇^[27],服用降胆固醇药物(他汀类)可降低 AD 的发病。给转基因小

鼠或兔子服用高胆固醇食物,同样会促进 AD 的发生^[28]。但是,如若给予正常食物加用降胆固醇药物则降低 AD 的发生。

细胞中胆固醇代谢受控于一些转录因子(核受体)。AD 患者脑组织中与胆固醇代谢的关键核受体有 LXR、RXR、PPAR 和 TR 等,其活性或表达均有显著异常。如用药物刺激这几个核受体,则能促进细胞胆固醇转入高密度脂蛋白,使细胞胆固醇含量降低、 β -和 γ -分泌酶活性降低。这些研究提示胆固醇能调节 β -和 γ -分泌酶活性和 A β 产生。脑组织中胆固醇代谢紊乱,可使胆固醇堆积、从而刺激 β -和 γ -分泌酶活性进而促进 A β 蛋白的大量产生^[29]。此外,ApoE ϵ 4 等位基因也可能通过提高血液中的胆固醇含量,加速动脉粥样硬化的形成,引起脑组织缺血,促发和加重 AD。

除高脂血症外,糖尿病以及同型半胱氨酸等代谢异常均会影响 AD 的发生,是 PCAD 的危险因素。流行病学研究发现糖尿病患者发生 AD 的风险是非糖尿病人群的 1.6~2 倍^[30]。2 型糖尿病患者患 AD 的危险性更高,2 型糖尿病和 ApoE ϵ 4 联合,危险性更强,同时具有两个危险因素的患者大脑皮质和海马的 NFTs 和 SPs 数量明显增多^[31]。AD 患者体内同型半胱氨酸明显高于对照组,而当血清同型半胱氨酸 $>14 \mu\text{mol/L}$ 比 $<11 \mu\text{mol/L}$ 时,患 AD 的危险性明显增加。同时同型半胱氨酸增强内皮细胞和神经元的氧化损害,降低海马神经元 DNA 的修复功能,增加海马神经元对 A β 毒性的敏感性,从而增加患 AD 的危险^[32]。

1.5 免疫及炎症与 PCAD 促炎因素是促使 AD 及 POCD 发生的重要危险因素,在 AD 和 POCD 发病机制及早期干预研究中备受世界同领域专家关注。国内外主要研究的促炎因素包括促炎因子(如 IL-1 β 、IFN、TNF- α 、PGE2 等)、炎症反应相关酶(如 COX-2、LOX、MMP-9 等)和异常蛋白聚集(如 A β 等)等^[33]。随着机体的衰老,促炎因素会增加 AD 的易感性,而手术及吸入性麻醉后,促炎性因子在脑内的表达增加;促炎性因素引起血脑屏障及脑神经回路损伤,导致老年性 POCD。研究发现脑衰老过程中花生四烯酸(AA)代谢通路上调,脑组织炎症和免疫相关分子也上调,进一步研究发现促炎因子 PGE2 等可以引起脑神经元-胶质细胞级联反应,上调衰老标志分子 p53 蛋白及 p16 蛋白的表达,从而加剧脑衰老慢性炎症相关性疾病的发生^[34]。机体内同时也存在内源性抗炎系统,Konishi 和崔德华等^[35] 早年首次发现白细胞介素 IL-3 及其受体具有抗脑老化及神经保护作用。脑衰老过程中 IL-10 水平下降,

而 IL-10 可以减少促炎因子的生成, 干预认知障碍。上述发现提示调控体内促炎因子与抗炎因子平衡可防治老年认知障碍相关疾病, 维持老年人健康长寿。

此外细胞炎症信号通路的研究也是目前国际研究的热点, 其中两条信号通路被目前学术界公认: AMPK - Sirt1 - NF - κ B/p53 与 PI3K - Akt - mTOR。在脑老化过程中 AMPK 活性水平下降^[36], 而活化 AMPK 可以促进脑内聚集的 A β 的清除, 并减缓认知功能障碍。Sirt1 活化后能够降低衰老标志分子 p53, 诱导细胞凋亡。此外 Sirt1 的活化可以增加 ADAM10 的转录和翻译, 提高细胞内 sAPP α 的生成, 而 sAPP α 可调节神经前体细胞的增殖, 促进树突的生长, 增强突触传递。炎症过程中 AA 代谢通路产物 PGE2 及下游促炎因子(如 TNF- α 等)能够促进 APP 的 β 代谢通路, 加重认知障碍。在炎症性脑衰老的病理进程的具有重要作用。mTOR 也是作为脑衰老及脑衰老相关疾病的关键调控分子, 通过干预 mTOR 通路级联反应有望减缓脑衰老及相关疾病的病理进程。促炎脑衰老因素可激活 mTOR 通路, 进而参与 AD、POCD 等脑衰老慢性炎症相关疾病进程^[37]。

1.6 微量元素稳态失衡与 PCAD AD 是一种基因与环境共同控制的神经退行性疾病, 微量元素失衡是 PCAD 的重要危险因素, 会影响 AD 的发生发展。其中镁、锌、锰等微量元素得到了较为深入的研究。崔德华实验室发现, A β PP 的非淀粉样代谢过程与镁离子呈现剂量依赖的关系。高浓度的镁离子可以提高细胞内 CTF 的水平, 增加可溶性 A β PP 的浓度, 降低 A β 的聚集, 而低浓度的镁离子则会降低细胞内 CTF 的水平, 增加 A β 的聚集。这为 AD 的治疗提供一种新的思路与方法^[38]。锌与 AD 也存在着密切的关系。锌的缺失会导致相关 A β 降解酶的失活, 进而导致了 A β 生成、降解的平衡发生异常, 影响认知功能以及海马的功能, 导致认知功能的障碍^[39], 同时高浓度的锌会导致 A β 的凝聚; 此外, 锌与 APP、切割蛋白 ADAM-10 存在着一定的联系。崔德华实验室童亚伟等^[40]发现高浓度的锰是 AD 的一个风险因素, 会影响 A β 的代谢, 从而导致认知功能的损伤。此外, 当神经元处于高浓度的锰环境中, 会导致神经功能的损伤^[41]。锰的慢性暴露会导致多巴胺能神经元的损伤, 影响 GABA 能神经元的功能^[42], 同时会影响胶质细胞的功能。锰也会导致细胞内的炎症应激。除镁、锌、锰之外, 流行病学调查中显示铝、铁、铅、镉等金属与 AD 的发病相关^[43], 其机理一般与氧化应激、APP 的代谢和 tau 蛋白的过度磷酸化

有关。

2 PCAD 的早期诊断

随着 AD 研究的深入, AD 诊断开始更多地转移到 PCAD 的鉴别诊断上来^[4]。鉴定出有效的生物标记物将有利于 PCAD 早期低创伤性的诊断和更精确的诊断。现将从生物标记物和影像学诊断两个方面综述诊断 PCAD 的探索性研究进展。

2.1 PCAD 与生物标记物 生物标记物能够明确反映甚至 AD 最早期就已经出现的进展性改变, 这有利于特定痴呆药物疗效的判定。临床研究发现脑脊液中 A β 42 和 tau 随着认知障碍从轻度到重度发展而变化, 是极具潜力的生物标记物^[44]。其他生物标记物如相关皮层糖代谢下降、白质通路的缺陷和 RNA 神经化学改变等都有助于鉴别人群中的 MCI 和 PCAD 患者^[4, 45]。对脑脊液的蛋白组学检测, 可准确区分 AD 患者和非 AD 患者, 甚至可以判断出 MCI 患者是否会发展成 AD^[46]。

通过脑脊液鉴定出的生物标记物具有较高的准确度, 但因为其需通过创伤性获取的本质, 临床应用仍很困难。近些年的研究转向了外周血液的分析, 外周血可通过近乎无创的方法获取, 经济方便, 同时可以为 AD 及其他神经疾患提供具有预测性的或诊断作用的生物信号^[47-48]。已有许多针对血清蛋白组学和 RNA 变化的研究^[49]。通过 SOMAscan 蛋白组学技术, 研究者筛查了 21 项研究中共 163 个基于血液的蛋白生物标记物, 最终验证了 94 个蛋白, 其中有 9 个蛋白与 AD 的病理表型直接相关^[50]。崔德华实验室近期发现血液中锰的含量随着临床认知障碍的加重而增高^[40], 提示微量元素的稳态可能参与 AD 的病理进程, 而血液成分如锰可以作为认知障碍的生物标记物, 为 PCAD 的低创诊断提供了可能。

2.2 PCAD 与影像学诊断 当前用于诊断 AD 的影像学手段分两大类: 结构性脑成像(CT/MRI)和代谢性成像(PET/SPECT)^[51]。随着技术的革新, 神经影像的性能在不断的进步, 其界定 PCAD 的能力也将不断增强^[49]。

结构性磁共振成像(sMRI)通过神经影像探查与中枢神经系统相关的临床病变。随着硬件和软件的改善, sMRI 适用于区分健康和疾病状态下脑实质和血管性的解剖学改变。通过分析脑体积和皮层厚度可以用来预测哪些 MCI 个体最终将会发展为 AD^[52]。最近有研究表明, 利用 MRI 技术获得脑颞顶叶体积可以准确区分 MCI、可能的 AD 以及认知正常的个体^[53]。Chang 等^[54]的研究结果表明, 利用 MRI 得到的颞顶叶体积可以用来准确地预测哪些认知正常的个体有未来出现记忆下降的风险。然而在

很多情况下,单独应用 sMRI 的诊断精度并不符合临床实用的预期^[55],而需要一种复合的多模式的评价体系以达到足够的敏感性和特异性^[56]。为此,崔德华实验室和吴景龙实验室^[57]使用 fMRI 触觉角度辨别技术进行 AD 的早期诊断研究。fMRI 触觉角度辨别设计的设备和任务对患者来说易于接受,检测结果的客观性也高于认知量表,这提示触觉检测可能成为 AD 早期诊断的标记物之一。

正电子发射型计算机断层显像(PET)是核医学领域比较先进的临床检查影像技术。FDG-PET 可检测区域性的糖代谢变化,而 SPECT 则主要检测脑灌注的变化^[51]。FDG PET 在区分 AD 与额颞叶痴呆(FTD)方面具有很高的临床应用前景^[58]。利用 11C-PIB(匹兹堡化合物 B)-PET 作为 A β 负载数量上的标记物,发现随着认知障碍临床表现的加重,皮质结合 PIB 增多,表明 A β 斑块的存在^[59]。在 MCI 和正常衰老者中,结合 PIB 量和情节记忆障碍密切相关;在 AD 中,这种关系则较弱。在无症状衰老中,A β 沉积与情节记忆障碍有关。这些发现以及 PIB 结合与 MCI 记忆障碍严重程度的相关性,表明皮质 PIB 结合量增加的个体可能处于向 AD 发展的阶段。因此,在鉴别 AD 及不同认知障碍程度方面,PET 斑块的放射标记这一方法具有很高的敏感性和特异性^[49]。这些研究也提示 AD 的早期干预措施可以应用于脑内有 A β 沉积的个体。

3 PCAD 的早期干预

到目前为止,AD 的治疗选择仍然十分有限。美国 FDA 批准的 5 种 AD 治疗药物能靶向增加胆碱能突触传递或减少谷氨酸能突触传递,但都无法阻止甚至减缓神经退行性病变,因为 A β 的沉积会导致广泛的多焦点的神经退化,而这些药物不能治本^[60]。近千项临床实验检测了各类药物,包括 β 和 γ 分泌酶抑制剂、生长因子、钙离子拮抗剂、静脉免疫球蛋白、 α 分泌酶激动剂、A β 寡聚体抑制剂、金属螯合剂、降胆固醇药和抗炎药等^[61],针对了各种危险因素,但对于 AD 仍无有效的治疗和预防方法,因此研究 PCAD 及其早期干预显得异常重要。

近来,AD 天然药物的研究备受瞩目。例如 EGb761,一种从银杏树中提取的物质,已经被临床应用于改善脑功能特别是衰老相关的痴呆和 AD 中。研究表明 EGb761 能够抑制 A β 的聚集和 caspase-3 的激活从而起到神经保护作用^[62]。崔德华实验室与屠鹏飞研究室^[63]合作研究发现伊桐苷(XG)能够减轻 A β 对细胞活性的损伤以及其诱导的 ROS 上升。崔德华实验室于艳等^[64]进一步的研究表明 XG 通过抑制 NF- κ B 信号通路从而减弱 A β

介导的神经毒性,进而起到神经保护作用。中药芒柄花黄素(Formononetin)对 AD 有一定疗效,崔德华实验室孙邈等^[65]深入研究发现该药能够在转录水平上调 ADAM10 进而增加可溶性 APP α (sAPP α)分泌,减轻缺氧导致的细胞毒性,从而保护神经细胞。上述研究结果提示为 PCAD 的早期干预及防治提供了新途径,但有待于进一步深入研究其机制。

干预金属离子的稳态也是防治 AD 的途径之一。崔德华实验室发现镁离子以一种时间和浓度依赖性的方式调节 APP 的代谢。高于生理浓度的镁含量可增加 CTF α 和 sAPP α 的水平,升高细胞膜上 APP 的含量,进而减少 A β 的生成^[38],提示镁具有神经保护作用。而针对毒性金属离子的研究,如锰,崔德华实验室通过在体应用锰离子螯合剂,降低脑内锰离子含量,发现其能显著改善 AD 模型鼠的认知水平,同时减少了可溶性和不可溶性 A β 的生成^[40]。这些结果提示金属离子稳态的调节可作为 PCAD 早期干预的有效途径。近期研究^[66]还发现应用糖皮质激素受体拮抗剂能诱导 APP 代谢产生 C 端 17 kDa 片段,减少 β 分泌酶产物及 A β ,进而减轻痴呆模型鼠的认知障碍,也为 PCAD 干预提供了新的药物靶点。

4 小结与展望

本文总结了 PCAD 的危险因素,其早期诊断和干预是防治 AD 的重要途径。在老年痴呆的临床中晚期,对于此阶段不可逆的神经退行性病变现有药物已无效用,因此,在临床前期和早期,针对危险因素的诊断干预显得尤为重要。但是,临床标本(如尸检脑组织或脑脊液)获取困难并且资源有限,而且临床早期病例收集困难,这些都极大地限制了生物标记物的鉴别诊断。可以选择的改善方法就是采集血液标本进行监测,对于人体的创伤微小而且样本较易收集,更重要的是血液成分可以反映脑内代谢状态^[40]。当然,多种生物标记物联合检测,再结合神经影像学技术,将大大提高早期诊断的敏感性和特异性。另一方面,正如前文所提到的,AD 的药物试验已不下千项,针对了各种危险因素用药,包括代谢异常、炎症反应及微量元素稳态失常等,但每种药都有各自的局限。如何调控好药物的有效剂量使之在体内发挥最大的效用,这就需要研究者更深入的探索药物的作用机制或作用靶点,明确药物的核心基因以寻找合适的衍生物,或者联合用药(如中药复方)进行多靶点的强效干预。总之,PCAD 的危险因素与其诊断干预密切相关,需要基础和临床相结合进行更深入的研究和探索,以减少老年痴呆的发病率,减轻老龄化社会的负担。

参 考 文 献

- [1] 崔德华, 田小生, 王贺成, 等. 脑衰老与阿尔茨海默病症状出现前阶段[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(8): 741-746.
- [2] Morris JC. Early-stage and preclinical Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2005, 19(3): 163-165.
- [3] Chen Z, Yu J, Song Y, et al. Aging Beijing: Challenges and strategies of health care for the elderly[J]. *Ageing Res Rev*, 2010, 9 Suppl 1: S2-S5.
- [4] 王威, 崔德华, 童亚伟, 等. 阿尔茨海默病症状出现前阶段的研究战略意义[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2012, 12(2): 109-113.
- [5] 张韬, 童亚伟, 崔德华, 等. 脑衰老与慢性炎症所致老年认知障碍症的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2013, 13(1): 5-8.
- [6] Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2009, 461(7 266): 916-922.
- [7] Richard F, Amouyel P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 412(1): 1-12.
- [8] Scott J. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 1993, 342(8 873): 696.
- [9] Muller HW, Rothe T. Putative Role of Apolipoprotein E and Lipoproteins in Peripheral Nerve Repair [J]. *Post-Lesion Neural Plasticity*, 1986, 83: 125-129.
- [10] Spinney L. Alzheimer's disease: The forgetting gene. [J]. *Nature*, 2014, 510(7 503): 26-28.
- [11] Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, et al. Effect of the brain-derived neurotrophic factor and the apolipoprotein E polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Genes Brain Behav*, 2009, 8(1): 43-52.
- [12] Tang M, Rao D, Ma C, et al. Evaluation of choline acetyltransferase gene polymorphism (2384 G/A) in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(1): 9-14.
- [13] Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database [J]. *Nature genetics*, 2007, 39(1): 17-23.
- [14] 寿天德. 神经生物学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2011.
- [15] 张蕾, 王丽娜, 樊东升, 等. 阿尔茨海默病与脑老化因素[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2008, 8(2): 83-87.
- [16] 崔德华. 脑衰老与认知障碍的研究进展[J]. *实用老年医学*, 2010, 24(1): 19-23.
- [17] Thore CR, Anstrom JA, Moody DM, et al. Morphometric analysis of arteriolar tortuosity in human cerebral white matter of preterm, young and aged subjects[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(5): 337-345.
- [18] Moody DM, Brown WR, Challa VR, et al. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis[J]. *Radiology*, 1995, 194(2): 469-476.
- [19] Gao F, Noor R, Keith J, et al. Relationship between collagenosis hyperintensities on magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease: Does one size fit all? [J]. *Alzheimer's Dement*, 2012, 8(4): 297-305.
- [20] Ruzali WA, Kehoe PG, Love S. LRP1 expression in cerebral cortex, choroid plexus and meningeal blood: Relationship to cerebral amyloid angiopathy and APOE status[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 525(2): 123-128.
- [21] Zlokovic BV, Deane R, Sagare AP, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid β ? Peptide elimination from the brain[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(5): 1 077-1 089.
- [22] Owen J. Oxidative modification to LDL receptor-related protein 1 in hippocampus from subjects with Alzheimer disease: implications for A β accumulation in AD brain[J]. *Free Radic Bio Med*, 2010, 49(11): 1 798-1 803.
- [23] Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study[J]. *Neurology*, 2001, 56(12): 1 683-1 689.
- [24] Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein-E and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study[J]. *Lancet*, 1997, 349(9 046): 151-154.
- [25] Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E ϵ 4 allele, and Alzheimer's disease [J]. *Neuroepidemiology*, 1998, 17(1): 14-20.
- [26] Fukumoto H, Deng A, Irizarry MC, et al. Induction of the cholesterol transporter ABCA1 in central nervous system cells by liver X receptor agonists increases secreted Abeta levels[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(50): 48 508-48 513.
- [27] Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(3): 378-384.
- [28] Li L, Cao D, Kim H, et al. 2006. Simvastatin enhances learning and memory independent of amyloid load in mice[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(6): 729-739.
- [29] McKenna NJ, Bert W, O'Malley BW. Nuclear receptors and coregulators: an introduction [J]. *NURSA e-J*, 2003, 1(1): 16-21.
- [30] Arvantakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(5): 661-666.
- [31] Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, et al. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4): 1 256-1 262.
- [32] Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study [J]. *Neurology*, 2001, 56(12): 1 683-1 689.
- [33] Jylhava J, Hurme M. Gene variants as determinants of longevity: focus on the inflammatory factor [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(2): 239-246.
- [34] Lee YH, Kim GE, Cho HJ, et al. Aging of in vitro pulp illustrates change of inflammation and dentinogenesis[J]. *J Endod*, 2013, 39(3): 340-345.
- [35] Konishi Y, Chui DH, Kunishita T, et al. Demonstration of interleukin-3 receptor-associated antigen in the central nervous system[J]. *J Neurosci Res*, 1995, 41(5): 572-582.
- [36] Vingtdoux V, Giliberto L, Zhao H, et al. AMP-activated

- protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid- β peptide metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (12): 9 100-9 013.
- [37] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaerberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease[J]. *Nature*, 2013, 493(7 432): 338-345.
- [38] Yu J, Sun M, Chen Z, et al. Magnesium Modulates Amyloid- β Protein Precursor Trafficking and Processing[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(4): 1 091-1 106.
- [39] Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases[J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(5): 258-289.
- [40] Tong Y, Yang H, Tian X, et al. High Manganese, A Risk for Alzheimer's Disease: High Manganese Induces Amyloid- β Related Cognitive Impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014.
- [41] Melov S, Schneider JA, Day BJ, et al. A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase[J]. *Nat Genet*, 1998, 18(2): 159-163.
- [42] Crittenden PL, Filipov NM. Manganese modulation of MAPK pathways: effects on upstream mitogen activated protein kinase kinases and mitogen activated kinase phosphatase-1 in microglial cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2011, 31(1): 1-10.
- [43] Adlard PA, Bush AI. Metals and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2006, 10(2/3): 145-163.
- [44] Craig-Schapiro R, Fagan AM, Holtzman DM. Biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 35(2): 128-140.
- [45] Rapoport SI, Nelson PT. Biomarkers and evolution in Alzheimer disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(4): 510-513.
- [46] Simonsen AH, McGuire J, Hansson O, et al. Novel panel of cerebrospinal fluid biomarkers for the prediction of progression to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(3): 366-370.
- [47] Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 10(1): 115-131.
- [48] Rembach A, Ryan TM, Roberts BR, et al. Progress towards a consensus on biomarkers for Alzheimer's disease: a review of peripheral analytes[J]. *Biomark Med*, 2013, 7: 641-662.
- [49] Fiandaca MS, Mapstone ME, Cheema AK, Federoff HJ. The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(3 Suppl): S196-S212.
- [50] Kiddle SJ, Sattler M, Proitsi P, et al. Candidate blood proteome markers of Alzheimer's disease onset and progression: a systematic review and replication study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(3): 515-531.
- [51] Román G, Pascual B. Contribution of neuroimaging to the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(8): 671-676.
- [52] Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(4): 430-439.
- [53] McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC, et al. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment[J]. *Radiology*, 2009, 251(1): 195-205.
- [54] Chang YL, Bondi MW, McEvoy LK, et al. Global clinical dementia rating of 0.5 in MCI masks variability related to level of function[J]. *Neurology*, 2011, 76(7): 652-659.
- [55] Devanand DP, Liu X, Brown PJ, et al. A two-study comparison of clinical and MRI markers of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2012, 2012: 483-469.
- [56] Spulber G, Simmons A, Muehlboeck JS, et al. An MRI-based index to measure the severity of Alzheimer's disease-like structural pattern in subjects with mild cognitive impairment[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(4): 396-409.
- [57] Yang J, Han H, Chui D, et al. Prominent activation of the intraparietal and somatosensory areas during angle discrimination by intra-active touch[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(12): 2 957-2 970.
- [58] Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2006, 2(1): 36-42.
- [59] Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2007, 130 Pt 11: 2 837-2 844.
- [60] Hayes CD, Dey D, Palavicini JP, et al. Striking reduction of amyloid plaque burden in an Alzheimer's mouse model after chronic administration of carmustine[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 81.
- [61] Townsend M. When will Alzheimer's disease be cured? A pharmaceutical perspective [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24 Suppl 2: 43-52.
- [62] Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, et al. Inhibition of amyloid- β aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(19): 12 197-12 202.
- [63] Ge J, Yu Y, Chui DH, et al. Protective effect of Xylocoside G on A β 25-35-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Chin Pharm J*, 2009, 1: 73-78.
- [64] Yu Y, Zhou L, Sun M, et al. Xylocoside G Reduces Amyloid- β Induced Neurotoxicity by Inhibiting NF- κ B Signaling Pathway in Neuronal Cells[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(2): 263-275.
- [65] Sun M, Zhou T, Zhou L, et al. Formononetin protects neurons against hypoxia-induced cytotoxicity through upregulation of ADAM10 and sA β PP α [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(4): 795-808.
- [66] Baglietto-Vargas D, Medeiros R, Martinez-Coria H, et al. Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid beta and also reduces tau pathology[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(5): 357-366.

(收稿日期: 2014-05-12)

临床前期阿尔茨海默症的早期诊断与干预

作者: [孙洋](#), [童亚伟](#), [崔德华](#), [肖卫忠](#), [樊东升](#)

作者单位: [孙洋, 童亚伟\(100191, 北京大学神经科学研究所教育部和卫生部神经科学重点实验室\)](#), [崔德华\(100191 北京大学神经科学研究所教育部和卫生部神经科学重点实验室; 北京大学第三医院神经内科\)](#), [肖卫忠, 樊东升\(北京大学第三医院神经内科\)](#)

刊名: [神经疾病与精神卫生](#) 

英文刊名: [Journal of Neuroscience and Mental Health](#)

年, 卷(期): 2014, 14(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_sjbyjsws201403001.aspx