

# 无症状性临床前期阿尔茨海默病与微量元素组学的关系

王贺成 张韬 崔德华 付瑶韵 童亚伟 田小生 周婷 战锐  
孙阳 赵磊 肖卫忠 樊东升

**【摘要】** 随着老龄化社会的日益加剧,阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)作为一种老年认知障碍性疾病,发病率持续增高,但目前其发病机理还不明确,至今无法根治。AD 是一种与基因突变和环境密切相关的神经退行性疾病,一旦有临床症状则无法逆转。所以最近国际上热点是对该疾病的早期发现、干预,尤其关注无症状性临床前期 AD(Preclinical Alzheimer disease, PCAD)的危险因素。而微量元素是一种关键的 AD 诱发因素。现以微量元素组学为切入点,阐述 PCAD 中微量元素组学稳态的重要意义,以期能对 AD 的治疗以及预防有一定的意义。

**【关键词】** 微量元素组学; 无症状性临床前期阿尔茨海默病; 相关性

doi:10.3969/j.issn.1009-6574.2014.04.001

Development of trace element profiling in preclinical Alzheimer disease WANG He-cheng, ZHANG Tao, CUI De-hua, et al. Neuroscience Research Institute of Peking University, Beijing 100191, China

**【Key words】** Trace element profiling; Preclinical Alzheimer disease; Relationship

随着老龄化社会的日益加剧,全球范围内阿尔茨海默病(AD)的发病率持续增高。中国目前是世界上老年人口最多的国家,对 AD 的干预和治疗已经成为我国亟待解决的问题,也具有重要战略性意义。AD 是一种进行性的神经退行性疾病,其病理特征为:老年斑的出现,神经纤维的缠结以及脑组织弥漫性的神经元死亡。AD 的发病机制十分复杂,在上百年的研究中尚未完全清楚,目前假说有:氧化以及炎症导致的应激、A $\beta$  沉积、tau 蛋白的过度磷酸化、脂类代谢异常等,可以分为家族遗传性以及散发性,其中散发性占了大多数,约 95%。AD 一旦出现临床症状,就会导致脑部不可逆的损伤,所以目前国际研究的热点是无症状性临床前期 AD(PCAD)。现在越来越多的研究认为环境因素,尤其是环境中的微量元素对 PCAD 起到重要作用。所以探讨两者的相关性对于 AD 的干预和机制的阐述有重要的意义。现对 PCAD 对于 AD 的重要作用,以及微量元素组

学失衡在 PCAD 中的意义进行综述。

## 1 PCAD

PCAD 指的是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,以及病理、影像学中的变化,但未出现临床症状的 AD<sup>[1-3]</sup>。该阶段的研究对于 AD 的早期干预非常重要。

1.1 PCAD 的易感基因 研究发现,在家族性 AD 的患者的发病原因,30%~40%是 A 淀粉样前体蛋白(APP)基因、早老素 1、2 基因的突变。而对于散发性 AD 患者,目前比较公认的遗传易感基因仅有载脂蛋白 ApoE4 等位基因<sup>[4]</sup>。同时还有其他基因可能也涉及 PCAD 的发生。例如本课题组发现的 LPL 基因的突变,以及部分载脂蛋白的突变。系统分析结果显示有 600 个基因与 AD 相关,例如 SORRL1 基因,GRB2 相关结合蛋白 2 基因等。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、EPA1、GALP、TNK1、LRAT 及 PCDH11X 等基因均与 AD 发病相关<sup>[5]</sup>。

1.2 PCAD 的病理学改变 在 AD 中一个重要的标志就是 A $\beta$  为主的老年斑的产生。在临床前期就已经发生了老年斑的沉积,同时本课题组发现早老素基因突变的脑组织在未形成老年斑阶段也可以细胞内蓄积 A $\beta_{42}$  引起 AD<sup>[6]</sup>。虽然在脑衰老和 AD 均会出现老年斑的沉积,但是两者在出现部位以及数量

基金项目:科技部重大课题项目:(2012CB911000, 2012CB911004);国家自然科学基金资助项目(81171015);国家基础科学人才培养基金及北医创新人才基金;中日合作老年神经退行疾病认知障碍的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(王贺成、张韬、崔德华、付瑶韵、童亚伟、田小生、周婷、战锐、孙阳、赵磊);北京大学第三医院神经科(崔德华、肖卫忠、樊东升)

通讯作者:崔德华 Email:dchui@bjmu.edu.cn

存在明显的区别<sup>[7-8]</sup>。同时脑内的微量元素均出现了异常,例如锌(Zn)离子的明显缺乏,铜(Cu)离子、镁(Mg)离子会影响 APP 代谢<sup>[9-10]</sup>。由于 AD 发病的危险因素中,胆固醇等脂类代谢异常,载脂蛋白的基因突变证明是与 AD 的发生存在着十分密切的关系<sup>[11-12]</sup>。本课题组同时发现脂蛋白脂肪酶与认知功能水平存在相关性<sup>[13]</sup>。

**1.3 PCAD 的生物标记** 对 PCAD 的诊断中,生物标记物能够明确反映 AD 早期的改变。其中非常重要的标记物是脑脊液中  $A\beta_{42}$  以及 tau 蛋白的含量<sup>[14-16]</sup>,对这两种蛋白进行共同定量能够区分痴呆,在 PCAD 阶段,两种蛋白已经发生了很明显的变化<sup>[17-19]</sup>。其他如皮层糖代谢下降, RNA 神经化学的改变也能够帮助鉴别 PCAD 的患者<sup>[20-21]</sup>。

正电子发射型计算机断层显像(PET)是核医学领域的一种临床检查影像技术,主要是利用匹兹堡化合物 B-PET 来作为  $A\beta$  负载数量上的标记,主要是对体内进行一个半定量的检测。该方法得到的结果与尸检的结果基本一致,并且与脑脊液中  $A\beta_{42}$  呈负相关<sup>[22-23]</sup>。虽然目前存在着部分争议,可能存在着一定的误差<sup>[24]</sup>,同时 PIB 携带不同电子得到结果也存在着差异,但是目前大多数研究还是认可这些发现结合 PIB 结合量高的个体认为具有更高的 AD 发病的风险<sup>[25]</sup>。这些研究也提示 AD 的早期干预措施可以应用于脑内有  $A\beta$  沉积的个体<sup>[26]</sup>。

磁共振成像(MRI)是断层成像的一种,它利用磁共振现象从人体中获得电磁信号,并重建出人体信息。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。目前在 PCAD 的研究中有 MRI 以及功能性磁共振成像(fMRI)两种模式。在 PCAD 的诊断中, MRI 发现海

马的脑容量在发生痴呆的前 2~3 年已经发生变化,甚至更早。同时额颞叶的脑组织、前额叶白质的丢失,这些结果与解剖结果具有一致性<sup>[27-28]</sup>。在 fMRI 的研究中,也发现了在 PCAD 的患者与健康人群存在差异<sup>[29-30]</sup>。笔者研究室和吴景龙实验室首次使用 fMRI 触觉角度辨别技术进行 AD 的早期诊断研究,该技术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<sup>[31]</sup>。对认知障碍患者与健康人的触觉进行检测,发现 AD 患者的触觉角度辨别能力显著低于健康人,而 MCI 患者也比同年龄段健康人要低。这提示触觉检测可能成为 AD 早期诊断的标记物之一。

**1.4 PCAD 中数学模型的应用** PCAD 作为一个全身性系统性疾病,利用系统生物学的手段可以更加明确其机理<sup>[32]</sup>。在系统生物学中一个比较重要的方面就是采用计算机对模型的建立。现对基于数据的建模方法进行主要阐述,该方法的基本原理是收集所有相关的数据,进行整理综合;之后来讨论不同变量之间的关系以及结果。这种建模方法在 1990 年已经应用于系统生物学中,并且在不断的发展中<sup>[33-34]</sup>。在这个过程中采用的计算机语言是申诉式编程语言,与其他的编程语言不同的地方是其主要是通过逻辑学的原理,来更好地分析系统的行为。虽然其自身处理比较慢等问题,但是在建立模型和分析系统生物学的应用中有着很多的优点。尤其是被命名为 maude 的一种方法申诉式编程语言<sup>[35]</sup>,由于其自身的优点,已经应用于在系统生物学分析,以及系统分析 PCAD 的发病机制。通过该建模方法以及 maude 语言,有研究通过整理数据,得出数据的相关关系,描绘出了相关蛋白在 AD 以及  $A\beta$  导致的突触障碍的关系<sup>[36-38]</sup>。见图 1。

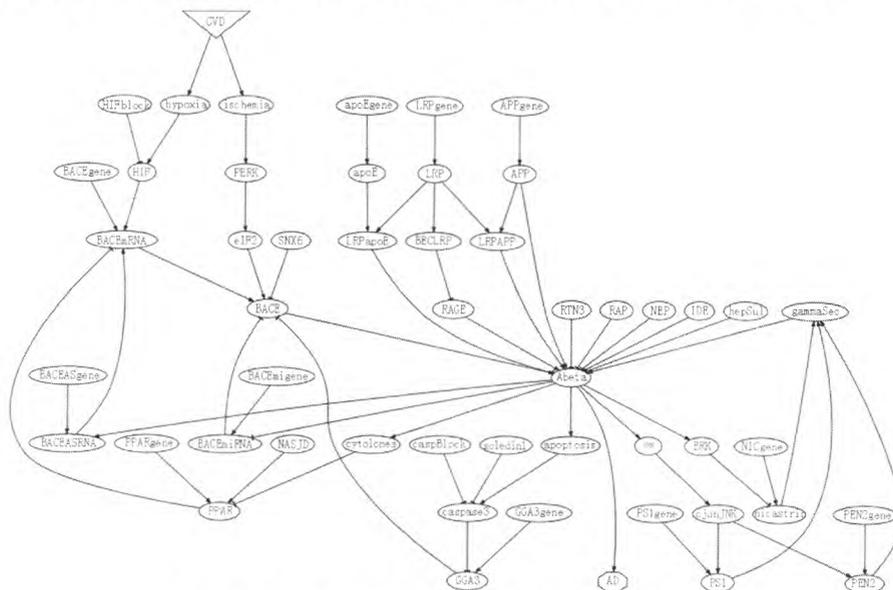


图 1 采用 maude 方法绘制的 AD 中相关蛋白的作用网络<sup>[38]</sup>

## 2 PCAD 中微量元素组学的平衡关系

微量元素是环境中一个重要的组成部分。在 PubMed 网站中检索可知近年来研究微量元素以及 PCAD 的关系的文章逐年增多,说明其重要的意义也被学术界广泛的认可和关注,尤其是以过渡金属元素等代表的微量元素。

**2.1 PCAD 与 Zn 的关系** Zn 是大脑中含量较高的一种金属元素,目前研究认为 Zn 与 PCAD 密切相关<sup>[39]</sup>。首先在流行病学调查中发现了 Zn 与 AD 患者有直接的关系。Zn 是许多金属蛋白的重要组成部分,例如:Zn 缺乏会导致髓鞘的产生异常,影响认知功能以及海马的功能,导致认知功能的障碍<sup>[40]</sup>; Zn 可以直接与 APP 结合,直接影响其相关代谢;Zn 也是 APP 的一种切割蛋白 ADAM-10 的重要组成部分<sup>[41]</sup>。Zn 也是降解老年斑中 A $\beta$  的脑啡肽酶 (NEP) 和胰岛素降解酶 (IDE) 的重要组成部分<sup>[42]</sup>。Zn 的缺失会导致相关 A $\beta$  降解酶的失活,进而导致了 A $\beta$  的生成降解的平衡发生异常。同时 Zn 是作为 Cu/Zn-SOD 酶的组成成分,与脑部的氧化应激损伤密切相关<sup>[43]</sup>。目前 Zn 转运蛋白得到了广泛的研究,发现其转运蛋白具有多种亚型,与 AD 的发病密切相关<sup>[44]</sup>。同时高浓度的 Zn 会导致 A $\beta$  的凝聚<sup>[45]</sup>。

**2.2 PCAD 与 Cu 的关系** Cu 是一种必需微量元素,Cu 与 PCAD 的关系也成为一个问题。Cu 是铜蓝蛋白以及 Cu/Zn-SOD 酶的重要组成部分,直接参与氧化应激,如果其异常会直接导致脑部的氧化应激的异常<sup>[46]</sup>。Cu 的长期暴露会导致 APP 基因的表达上调,影响 APP 的转运<sup>[47]</sup>。APP 以及 A $\beta$  斑块对于 Cu 具有较高的亲和力,这说明其与 APP 的代谢以及 A $\beta$  斑块的产生直接相关<sup>[48]</sup>。Cu 还会与 A $\beta$  的产生、转运与降解酶相关,影响了其产生和代谢、降解<sup>[49]</sup>。细胞内的 Cu 也与 tau 蛋白以及其磷酸化酶相关,直接影响 tau 蛋白的过度磷酸化<sup>[50]</sup>。

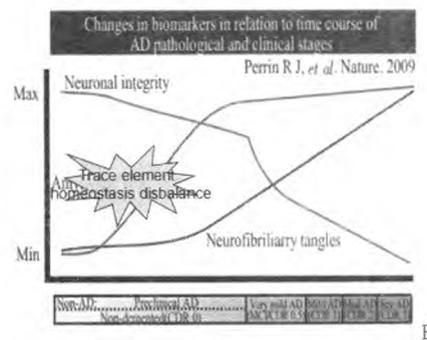
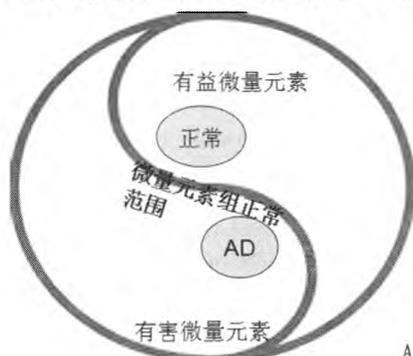
**2.3 PCAD 与锰的关系** 锰 (Mn) 是人体必需的微量元素,在大分子代谢中具有广泛作用,也是许多金属酶的组成成分,高浓度的 Mn 暴露会导致神经功能的损伤<sup>[51]</sup>。Mn 对线粒体的活性具有破坏作

用<sup>[52]</sup>;Mn 的慢性暴露会导致多巴胺能的神经元的损伤,影响 GABA 能神经元的功能<sup>[53]</sup>,同时会影响胶质细胞的功能<sup>[54]</sup>。Mn 也会导致细胞内的炎性应激<sup>[54]</sup>。同时童亚伟等<sup>[55]</sup>发现高浓度的 Mn 是 AD 的一个风险因素,会影响 A $\beta$  的代谢,从而导致认知功能的损伤。

**2.4 PCAD 与其他微量元素** 流行病学调查中显示铝、铁、铅、镉等金属与 AD 的发病相关<sup>[56]</sup>,其机理一般为氧化应激、APP 的代谢和 tau 蛋白的过度磷酸化有关。综上所述,目前根据已有的研究显示了多种微量元素与 AD 的相关,微量元素的运输以及降解均是通过转运蛋白来完成的,有研究认为单一元素的过量摄取可能导致整个微量元素组学的失衡。目前的在 AD 的发病机理研究中多集中在单一的元素中,而很少的研究将微量元素组学作为一个整体。所以笔者认为应该将微量元素视为统一的整体,即微量元素组学,才能正确的反映 AD 的发病机理。

## 3 小结与展望

综上所述,PCAD 是一个多因素导致的涉及多方面的疾病,我们综述了 PCAD 与微量元素组学的关系。其中微量元素组学与 PCAD 的发病密切相关,在其机制研究、诊断以及干预都有着十分重要的意义,微量元素之间的平衡关系与 PCAD 等疾病的关系十分密切,即不能单纯观察一种微量元素的改变,而应该观察整体微量元素的平衡,如图 2 所示。微量元素组的稳态的异常,会导致脑部微环境的改变,直接引起脑内的级联反应,最终导致 PCAD 发生。而研究手段上应在采用传统的生物学手段的基础上,加上组学的概念以及计算机的辅助,能够得到更多的信息,给予更好的启示。在未来的研究中,微量元素学科的热点应该从单一的微量元素的量以及定位的改变的研究,进而发展到微量元素组学的研究,即将微量元素作为一个整体进行研究,探讨其整体的平衡和变化,才能够正确的反映生物体正常的情况,从而对阐明 PCAD 的机制,实现对 PCAD 实现干预和预防,最终实现对于 AD 的根治。



注: A 在正常情况下,微量元素组保持在平衡的状态;如果失衡会导致 AD 等疾病的发生;B 微量元素失衡的发生在 PCAD 之前

图 2 微量元素组学稳态与 PCAD 的关系

## 参 考 文 献

- [1] Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2009, 461(7 266):916-922.
- [2] Langbaum JB, Fleisher AS, Chen K, et al. Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(7):371-381.
- [3] Fortea J, Vilaplana E, Alcolea D, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid and phospho-tau biomarker interactions affecting brain structure in preclinical Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2014.
- [4] Mormino EC, Betensky RA, Hedden T, et al. Amyloid and APOE epsilon4 interact to influence short-term decline in preclinical Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2014, 82(20):1760-1767.
- [5] Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1):17-23.
- [6] Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, et al. Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation[J]. *Nat Med*, 1999, 5(5):560-564.
- [7] Mann DM. The pathogenesis and progression of the pathological changes of Alzheimer's disease[J]. *Ann Med*, 1989, 21(2):133-136.
- [8] Brayne C, Calloway P. Normal ageing, impaired cognitive function, and senile dementia of the Alzheimer's type: a continuum? [J]. *Lancet*, 1988, 1(8 597):1 265-1 267.
- [9] Yu J, Sun M, Chen Z, et al. Magnesium modulates amyloid-beta protein precursor trafficking and processing[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(4):1 091-1 106.
- [10] Li M, Sun M, Liu Y, et al. Copper downregulates neprilysin activity through modulation of neprilysin degradation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(1):161-169.
- [11] Di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 12(5):284-296.
- [12] Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 10(5):333-344.
- [13] Xian X, Liu T, Yu J, et al. Presynaptic defects underlying impaired learning and memory function in lipoprotein lipase-deficient mice[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(14):4 681-4 685.
- [14] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8):734-746.
- [15] Seppala TT, Nerg O, Koivisto AM, et al. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings[J]. *Neurology*, 2012, 78(20):1 568-1 575.
- [16] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3):228-234.
- [17] Fagan AM, Mintun MA, Shah AR, et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1(8/9):371-380.
- [18] Fagan AM, Head D, Shah AR, et al. Decreased cerebrospinal fluid Abeta(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(2):176-183.
- [19] Li G, Sokal I, Quinn JF, et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. *Neurology*, 2007, 69(7):631-639.
- [20] Chong MS, Lim WS, Sahadevan S. Biomarkers in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006, 7(7):600-607.
- [21] Shim YS, Morris JC. Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging[J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(2):60-68.
- [22] Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia[J]. *Neurology*, 2007, 68(20):1 718-1 725.
- [23] Linzasoro G. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia[J]. *Neurology*, 2008, 70(18):1 649; author reply 1 650.
- [24] Chetelat G, Villemagne VL, Villain N, et al. Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high beta-amyloid deposition[J]. *Neurology*, 2012, 78(7):477-484.
- [25] Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, et al. Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(1):181-192.
- [26] 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.
- [27] Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults[J]. *Neurology*, 2012, 78(2):84-90.
- [28] Fox NC, Crum WR, Scahill RI, et al. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images[J]. *Lancet*, 2001, 358(9 277):201-205.
- [29] Bondi MW, Houston WS, Eyler LT, et al. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2005, 64(3):501-508.
- [30] Bassett SS, Yousem DM, Cristinzio C, et al. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns[J]. *Brain*, 2006, 129 Pt 5:1 229-1 239.
- [31] 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.
- [32] McAdams HH, Arkin A. Simulation of prokaryotic genetic circuits[J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 1998, 27:199-224.
- [33] Klamt S, Saez-Rodriguez J, Lindquist JA, et al. A methodology for the structural and functional analysis of signaling and regulatory networks[J]. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7:56.
- [34] Klamt S, Saez-Rodriguez J, Gilles ED. Structural and functional analysis of cellular networks with CellNetAnalyzer[J]. *BMC Syst Biol*, 2007, 1:2.
- [35] Clavel M, Durán R, Eker S, et al. All About Maude—A High-Performance Logical Framework: How to Specify, Program, and Verify Systems in Rewriting Logic[M]. Springer, Berlin, 2007.
- [36] St George-Hyslop PH, Petit A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease[J]. *C R Biol*, 2005, 328(2):119-130.

# 心理治疗的神经影像学研究

李晓白 王艳

【关键词】 心理治疗； 神经影像学； 强迫症； 焦虑症； 抑郁症  
doi:10.3969/j.issn.1009-6574.2014.04.002

Neuro-imaging studies of psychological treatment LI Xiao-bai, WANG Yan. Department of Psychiatry, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

【Key words】 Psychological treatment; Neuro-imaging; Obsessive-compulsive disorder; Anxiety; Depression

## 1 概述

心理治疗是一个由受过专业训练的治疗师通过与来访者建立一种职业性的关系,进而帮助来访者解决情绪上的困扰、纠正其错误认知、改变不良行为、促进其人格的成长和发展的过程<sup>[1]</sup>。尽管心理治疗已经经历了较长的发展史,但是,从实证的角度

证明心理治疗对精神疾病的有效性还是最近十几年的事情。近年来,通过临床试验研究,发现认知行为疗法以及人际关系疗法能够有效地治疗轻、中度抑郁症,而且,心理治疗合并药物治疗比这两种治疗方法中任何单一治疗都更有效,疗效也更持久<sup>[2-3]</sup>。即便是针对比较严重的精神障碍,如精神分裂症,心理教育或者认知-行为治疗也能增加患者服用药物的依从性从而减少患者住院的频度<sup>[4]</sup>。

作者单位:110001 中国医科大学附属第一医院精神医学科

- 
- [37] Anastasio TJ. Computational identification of potential multi-target treatments for ameliorating the adverse effects of amyloid-beta on synaptic plasticity[J]. *Front Pharmacol* 2014,5: 85.
  - [38] Anastasio TJ. Data-driven modeling of Alzheimer disease pathogenesis[J]. *J Theor Biol*,2011,290:60-72.
  - [39] McCord MC, Aizenman E. The role of intracellular zinc release in aging, oxidative stress, and Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*,2014,6:77.
  - [40] Sun MK, Alkon DL. Carbonic anhydrase gating of attention, memory therapy and enhancement[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002,23(2):83-89.
  - [41] Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases[J]. *Mol Aspects Med*,2008,29(5):258-289.
  - [42] Perlman RK, Rosner MR. Identification of zinc ligands of the insulin-degrading enzyme[J]. *J Biol Chem*,1994,269(52): 33 140-33 145.
  - [43] Murakami K, Murata N, Noda Y, et al. SOD1 (copper/zinc superoxide dismutase) deficiency drives amyloid beta protein oligomerization and memory loss in mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*,2011,286(52):44 557-44 568.
  - [44] Beyer N, Coulson DT, Heggarty S, et al. Zinc transporter mRNA levels in Alzheimer's disease postmortem brain[J]. *J Alzheimers Dis*,2012,29(4):863-873.
  - [45] Bush AI, Pettingell WH, Jr Paradis MD, et al. Modulation of A beta adhesiveness and secretase site cleavage by zinc[J]. *J Biol Chem*,1994,269(16):12 152-12 158.
  - [46] Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J]. *Toxicology*, 2011, 283 (2/3): 65-87.
  - [47] Hung YH, Robb EL, Volitakis I, et al. Paradoxical condensation of copper with elevated beta-amyloid in lipid rafts under cellular copper deficiency conditions: implications for Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*,2009,284(33):21 899-21 907.
  - [48] Fang CL, Wu WH, Liu Q, et al. Dual functions of beta-amyloid oligomer and fibril in Cu(II)-induced H2O2 production [J]. *Regul Pept*,2010,163(1/3):1-6.
  - [49] Singh I, Sagare AP, Coma M, et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid-beta homeostasis by altering its production and clearance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110 (36):14 771-14 776.
  - [50] Crouch PJ, Hung LW, Adlard PA, et al. Increasing Cu bioavailability inhibits Abeta oligomers and tau phosphorylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2009,106(2):381-386.
  - [51] 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.
  - [52] Ham D, Schipper HM. Heme oxygenase-1 induction and mitochondrial iron sequestration in astroglia exposed to amyloid peptides[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*,2000,46(3): 587-596.
  - [54] 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.
  - [55] Tong Y, Yang H, Tian X, et al. High Manganese, A Risk for Alzheimer's Disease: High Manganese Induces Amyloid-beta Related Cognitive Impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014.
  - [56] Adlard PA, Bush AI. Metals and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*,2006,10(2/3): 145-163.

(收稿日期:2014-06-11)

# 无症状性临床前期阿尔茨海默病与微量元素组学的关系

作者: [王贺成](#), [张韬](#), [崔德华](#), [付瑶韵](#), [童亚伟](#), [田小生](#), [周婷](#), [战锐](#), [孙阳](#)  
作者单位: [王贺成, 张韬, 付瑶韵, 童亚伟, 田小生, 周婷, 战锐, 孙阳 \(100191, 北京大学神经科学研究所教育部和卫生部神经科学重点实验室\)](#), [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(4)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_sjjbyjsws201404001.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_sjjbyjsws201404001.aspx)