

阿尔茨海默病发病机制及其与三体 21 的联系的可能假说

Endriyas Kelta Wabalo*, Chala Kenenisa Edae

埃塞俄比亚 吉马 吉马大学健康研究所 生物医学科学

摘要：大脑中的“斑块”和“缠结”被认为是阿尔茨海默病的标志。斑块的主要成分是一种蛋白质（“ α - β ”），它是从一种大得多的称为淀粉样前体蛋白（APP）的母蛋白中分离出来的，而缠结的主要成分则是 tau 蛋白，它通常起到稳定神经元轴突内微管的作用。有几种可能阐述了淀粉样蛋白形成的变化及其对神经元死亡带来 AD 的影响；第一种是淀粉样级联假说，它描述了早发性 AD 是如何由 APP、早老蛋白和 apoE4 的突变诱导的。第二种可能性是阿尔茨海默病的钙假说，它论证了阿尔茨海默病中钙诱导的记忆丧失。将 AD 和 DS 中 A β 斑块中存在的 β -淀粉样蛋白（A β ）前体蛋白（APP）编码基因定位到 21 号染色体，有力证明 21 号染色体基因产物是 AD 和 DS 的主要神经源性罪魁祸首。本综述的主要目的是阐明阿尔茨海默病的可能假说，并确定 21 号染色体基因产物是 AD 和 DS 发病机制中的主要神经源性罪魁祸首。总之，本综述中讨论的关于 AD 发病机制的不同假设很好地说明了 AD 的发病机制、其与 DS 的联系以及某些治疗剂作用于 AD 和 DS 治疗的潜在靶点。

关键词：阿尔茨海默病；三体 21；A β 蛋白；A β -Protein 斑块；A β 蛋白缠结

Possible Hypothesis on Alzheimer's Disease Pathogenesis and Its Link to Trisomy 21

Endriyas Kelta Wabalo*, Chala Kenenisa Edae

Biomedical Sciences, Institute of Health, Jimma University, Jimma, Ethiopia

Abstract: The presence of “plaques” and “tangles” in the brain is considered as the hallmark of Alzheimer's disease. The major constituent of the plaques is a protein (“A-beta”) which is split off from a much larger parent protein called Amyloid Precursor Protein (APP), and that of tangles is the protein tau, which normally functions to stabilize microtubules within neuronal axons. There are several possibilities that elaborate the change in amyloid formation and its consequences on the neuronal death to bring AD; the first is the amyloid cascade hypothesis that describes how early-onset AD is induced by mutations in APP, the presenilins and apoE4. The second possibility is the calcium hypothesis of Alzheimer's disease, which argues the calcium-induced memory loss in Alzheimer's disease. Mapping of the gene that encodes the precursor protein (APP) of the β -amyloid (A β) present in the A β plaques in both AD and DS to chromosome 21 was strong evidence that the chromosome 21 gene product was a principal neuropathogenic culprit in the AD as well as DS. The main objective of this review was elucidate the possible hypothesis of Alzheimer's disease and to pinpoint the chromosome 21 gene product as principal neuropathogenic culprit in the pathogenesis of AD and DS. Different articles on pathogenesis of AD and its link to DS were revised. As conclusion, different hypothesis on AD pathogenesis discussed on this review illustrated well about the pathogenesis of AD, its link to DS and potential target for certain therapeutic agents to act on the treatment of AD and DS.

Keywords: Alzheimer's Disease; Trisomy 21; A β Protein; A β -Protein Plaques; A β Protein Tangles

1. 简介

阿尔茨海默病是一种痴呆症，它会逐渐破坏脑细胞，影响人的记忆力和学习、判断、沟通和进行基本日常活动的 ability^[1-3]。它的名字来源于发现者阿洛伊斯·阿尔茨海默（Alois Alzheimer），他第一次在显微镜下描述了一位女士大脑组织中斑块和缠结的外观，这位女士在 1907 年去世前的能力明显下降^[2]。因此，它是一种进行

性神经退行性疾病，其特征是出现神经原纤维缠结（NFT）和淀粉样原纤维和斑块^[1, 2, 14]。

大脑中存在“斑块”和“缠结”被认为是阿尔茨海默病的标志^[1]。斑块的主要成分是一种蛋白质（“ α - β ”），它是从一种大得多的称为淀粉样前体蛋白（APP）的母蛋白中分离出来的，而缠结的主要成分则是 tau 蛋白，它通常起到稳定神经元轴突内微管的作用（图 1）。斑

块在神经末梢外积聚,而神经原纤维缠结在神经元内积聚,也就是说,缠结在受影响的神经细胞内,并且它们可能被细胞外积聚的 A- β 诱导发育^[1, 4, 14]。

此外,糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 可能在缠结和斑块的形成中发挥作用。GSK-3 可能通过使蛋白 tau 过度磷酸化而促进缠结的形成,蛋白 tau 通常用于稳定神经元轴突内的微管,使其与微管分离,然后聚集成缠结(图 1)。一旦 tau 从微管中移除,它们就会解离,从而干扰轴突运输过程。另一方面,斑块是由 β -淀粉样蛋白(A β) 聚合形成的,该蛋白来源于 β -淀粉样前体蛋白(APP),该蛋白由 β -分泌酶和 γ -分泌酶复合物水解(如图 2 和图 3 所示)。因此,当这种淀粉样蛋白的数量或性质发生异常改变而导致神经元细胞死亡时,AD 就会出现^[1, 4]。

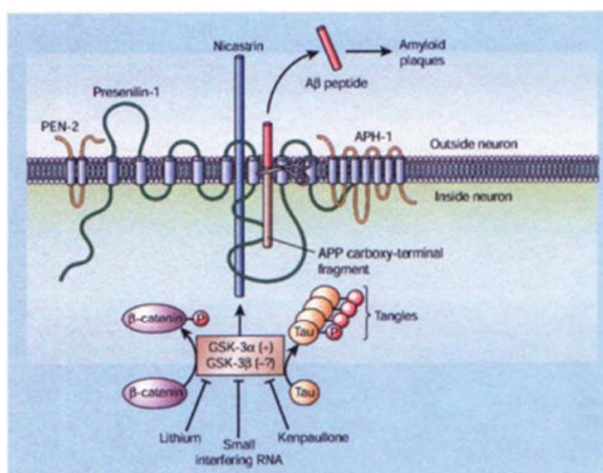


图 1. 淀粉样加工和斑块和缠结的形成^[4]。

阿尔茨海默病(AD)有两种形式:散发性阿尔茨海默病(AD)和家族性阿尔茨海默病(FAD)。许多与家族性和散发性 AD 相关的基因在淀粉样蛋白的形成和释放或在该疾病中被破坏的信号通路中发挥作用。 β -淀粉样蛋白(A β) 加工可能是 AD 的原因,这一观点得到了以下事实的支持:淀粉样蛋白途径的某些成分的突变,如 APP 和处理 APP 的早老蛋白-1 和早老蛋白-2(PS1 和 PS2)酶,是常染色体显性早发家族性阿尔茨海默病(FAD)的原因^[4]。

APP 基因也携带在唐氏综合征(Down's syndrome)的额外染色体上,这是一种最常见的遗传疾病,其特征是存在额外的 21 号染色体拷贝,这可能解释了与该疾病相关的早期斑块形成和痴呆症的发病。DS 中阿尔茨海默型痴呆的病理表现归因于位于 21 号染色体长臂的淀粉样前体蛋白(APP)基因的三倍,因为该基因在 DS 中的过度表达可能导致 A β 蛋白的产生和积累增加^[4-6]。

除 APP 外,位于 DSCR 中的 21 号染色体基因编码的星形胶质细胞衍生细胞因子 S100B 在 DS 和 AD 中显著升高,并与营养不良神经元过程的显著无意义生长有关,尤其是在 AD 的神经炎 A β 斑块诊断中,在遗传了

载脂蛋白 E (ApoE) 的 ApoE4 亚型的个体中,发生 AD 的风险显著增加^[4, 6]。本综述的主要目的是讨论 AD 发病机制的可能假设,AD 如何与 DS 染色体 21 上淀粉样蛋白基因突变相关,以及在不同的 AD 可能假设下说明的不同信号通路如何被用作治疗 AD 的治疗靶点。

2. 阿尔茨海默病的发病机制

为了理解 AD 是如何发展的,因此有必要考虑两个相关方面。首先,作为淀粉样蛋白级联假说基础的淀粉样蛋白形成变化的性质是什么?这一假设必须包括对早发性 AD 是如何由 APP、早老蛋白和 apoE4 突变诱导的描述。其次,淀粉样蛋白形成的这种变化如何导致导致 AD 的大量神经元细胞死亡。这一概念下有几种可能性。一种可能性是阿尔茨海默病的钙假说。有人认为阿尔茨海默病中存在钙诱导的记忆丧失。另一种可能性是存在星形胶质细胞诱导的神经元死亡过程。乙酰化变化与阿尔茨海默病之间似乎也存在重要关系^[4]。

2.1 阿尔茨海默病淀粉样级联假说和淀粉样蛋白加工途径

2.1.1 阿尔茨海默病淀粉样级联假说

淀粉样蛋白级联假说的基础是 AD 是由 β -淀粉样蛋白(A β) 正常加工过程中的改变引起的。因此,淀粉样蛋白级联假说的主要假设是 APP 加工过程中的改变导致 β -淀粉样蛋白的积累,是 AD 发病的原因^[4]。

2.1.2 淀粉样蛋白加工途径

β -淀粉样前体蛋白(APP)通过内质网-高尔基分泌途径合成并转移至质膜。APP 进入膜后,参与了神经元迁移和突触可塑性的调节。就突触可塑性而言,APP 的大部分加工在突触区域进行,并可与位于细胞外基质中的 F-响应蛋白结合。此外,APP 可以进入非淀粉样蛋白生成途径,因为它们不会产生 β -淀粉样蛋白,也可以进入淀粉样蛋白形成途径,在该途径中 APP 被加工以释放 β -淀粉样蛋白^[4]。

膜中 APP 的加工有两种非淀粉样蛋白生成途径。首先,APP 被 α -分泌酶如 ADAM-10 和 ADAM-17 裂解,导致可溶性 APP α (sAPP α) 和保留在膜中的 C 末端片段 α (CTF α) 脱落(如图 3 所示)。然后,CTF α 可以被早老素-1 (PS1) 水解,这是 γ -分泌酶复合物的组成部分,导致转录因子 APP 胞内结构域(AICD)的释放。转录因子 AICD 的形成可能导致钙离子信号系统的显著重塑。有迹象表明,它可能促进钙离子信号成分的表达,如 SERCA 泵、ryanodine 受体(RYR)和钙离子缓冲剂结合蛋白 D-28k (CB)。钙离子信号体的这种重塑将导致钙离子信号系统的超敏反应,这是阿尔茨海默病钙假说的基础。其次,与各种低密度脂蛋白受体(LDLRs) (如 LR11) 相关的 APP 可以被内化并进入再循环体内,从而可以返回到膜。这两种非淀粉样蛋白生成途径不会导致 β -淀粉样蛋白的释放^[4, 5]。

在淀粉样蛋白形成途径中,膜中的 APP 首先被内化,

最终进入晚期体内的内化 APP 通过酶 β -分泌酶（也称为 β -位点 APP 裂解酶（BACE））水解，该酶脱落 N 端 sAPP β 区，在膜中留下 C 端片段 β （CTF β ）（如图 2 所示）。CTF β 被含有早老素酶的 γ -分泌酶复合物进一步水解，即 PS1 或 PS2 亚型。这种 γ -分泌酶在两个位点切割 CTF β ，产生释放到囊泡内部的淀粉样 β 1-40（A β 1-40）或淀粉样 β 1-42（A β 2-42），以及释放到细胞质的 APP 胞内结构域（AICD）。淀粉样蛋白通过组成性分泌途径运输并释放到表面，而 AICD 进入细胞核，在那里起转录因子的作用（图 2 和 3）^[4-6]。

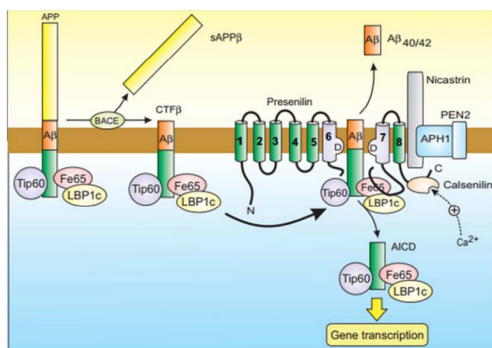


图 2. γ -分泌酶复合物处理淀粉样前体蛋白 (APP)^[4]。

释放到神经元外部的淀粉样 β （A β 1-40 或 A β 1-42）单体有两种命运。它们可以被小胶质细胞释放的胰岛素降解酶（IDE）破坏（图 3），并且可以通过小胶质细胞进行的吞噬过程被去除，并被 neprilysin（NEP）水解。载脂蛋白 E（ApoE）在影响淀粉样 β 的形成和水解过程中起着重要作用。载脂蛋白 E 是大脑中的主要载脂蛋白，其功能是在胶质细胞和神经元之间分配脂质。ApoE 由星形胶质细胞和小胶质细胞合成，一旦被释放，ABCA1 转运蛋白就在其脂质化中发挥作用。当 ApoE 负载脂质时，它会改变构象，这对于其与淀粉样蛋白结合的能力很重要^[4]。

ApoE 可以通过两种方式影响淀粉样蛋白的加工。首先，它可以通过作为伴侣将 β -淀粉样蛋白引导至胰岛素降解酶（IDE）来增加 β -淀粉样蛋白的降解。其次，载脂蛋白 E 可以与低密度脂蛋白受体（LDLR）家族的不同成员结合，该家族控制脂蛋白（如载脂蛋白 e）的内吞作用。其中一些 LDLR 如 LR11 与 APP 相互作用，一旦 APP 进入内吞途径，就会影响其后续处理。特别是，LR11 可以将 APP 引导至再循环内体，从而将其重新引导回表面，并防止其被 β -分泌酶途径水解。通过这种方式，ApoE 通过减少 A β 单体的形成和增强其降解来保护神经元（图 3）^[4]。

围绕 AD 的一个持续的谜团是 β -淀粉样肽的形成会导致严重的认知衰退。虽然之前的很多关注都集中在斑块上，但越来越多的证据表明，肽本身可能发挥了作用。淀粉样 β 肽可以聚集形成不同大小的复合物，从二聚体和低聚物开始，然后逐渐形成更大的复合物如

原纤维，然后形成大斑块。最近的证据表明，约 12 个 A β 1-42 单体的低聚物可能是导致记忆丧失的神经功能病理改变的原因。A β 低聚物的病理效应可能由细胞膜病毒蛋白（PrPC）介导，这可能导致钙离子信号系统的显著重塑^[4]。

当 APP 被 BACE 水解时形成的 N 端 sAPP β （图 2 和 3）也可能在正常和病理条件下发挥信号作用。sAPP β 被一种未知的酶裂解，形成 N 端 APP（N-APP）片段，该片段可能是孤儿 DR6 受体的配体。DR6 是肿瘤坏死因子（TNF）受体（TNF-Rs）超家族的成员。这种受体的功能之一是通过激活胱天蛋白酶来刺激细胞凋亡。在神经元中强烈表达的 DR6 似乎具有类似的作用，但其作用在神经元的不同区域有所不同。位于轴突上的 DR6 通过激活 caspase 6 对 N-APP 作出反应，caspase 在发育过程中起到控制轴突修剪的作用。另一方面，胞体的 DR6 激活 caspase 3，然后触发凋亡（图 3）。淀粉样蛋白生成途径的增加导致 N-APP 形成的增加，因此可能有助于阿尔茨海默病相关细胞死亡的增加^[4, 7]。

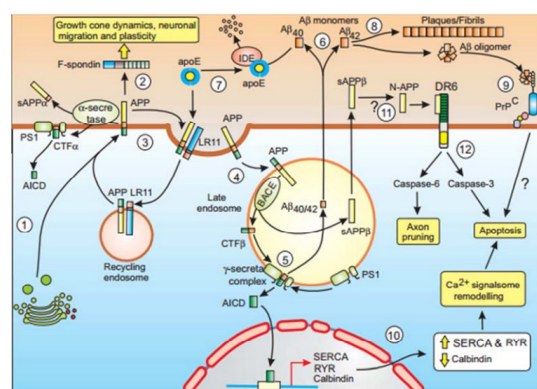


图 3. 淀粉样蛋白加工的非淀粉样和淀粉样途径^[4]。

2.2 阿尔茨海默病的钙假设

阿尔茨海默病钙假设的主要特征是淀粉样蛋白生成途径的增加，导致可溶性淀粉样蛋白的释放，导致神经元钙离子信号通路的改变，最初导致记忆力下降，后来导致神经元细胞死亡。钙离子信号传导与淀粉样变途径之间存在双向关系。当淀粉样蛋白刺激钙离子的增加时，钙离子信号可以刺激 APP 的代谢。钙离子信号传导和淀粉样蛋白形成之间的这种联系也可以解释淀粉样蛋白沉积的区域性变化，在神经元最活跃的区域，淀粉样蛋白的沉积最大，并且将经历更长时间的钙离子升高。这两个过程之间的双向互动引入了一种正反馈元素，这可能会对 AD 和 FAD 的发病和发展至关重要。此外，这提出了一个有趣的问题，即这些过程中的哪一个是 AD 的主要原因^[4]。

AD 期间发生的钙离子信号传导的主要变化之一似乎是从内部储存释放的钙离子量的增加。AD 小鼠模型和许多其他研究表明，钙离子信号的变化是由内部储存释放的钙离子量增加引起的。诱导淀粉样蛋白加工变化

的突变可能导致神经元钙离子释放机制的上调，这有多种机制^[4]。

最近的证据表明，细胞朊病毒蛋白（PrPC）通过糖基磷脂酰肌醇（GPI）锚栓连接到膜外，起到淀粉样 β 受体的作用，因此可能执行 $\alpha\beta 1-42$ 的一些病理作用（图 3）。这些 $A\beta$ 低聚物被认为是导致 AD 的活性成分，可能通过许多其他机制来增加钙离子的水平。它们可以插入膜中以形成通道，或通过各种受体操作的通道（如 NMDA 受体（NMDAR））增强钙离子进入（图 4）。还有证据表明， $A\beta$ 低聚物可以激活钙感受器（CaR），以增加肌醇 1, 4, 5-三磷酸（InsP3）的水平，这将增加钙离子从内部储存的释放。RGS4（图 7）调节 CaR 的活性，RGS4 在阿尔茨海默病（AD）的大脑中降低，因此可能有助于 CaR 诱导的 InsP3 形成的增加。促进外部钙离子进入的钙同质异构酶调节剂 1（CALHM1）也可能在调节淀粉样蛋白代谢中发挥特定作用^[4]。

通过这些淀粉样蛋白依赖机制进入细胞的钙离子随后被肌内质网 ATP 酶（SERCA）泵入内质网。钙离子管腔水平的增加将有助于增加从内部储存释放的钙离子的量。内质网腔内的钙离子水平由这些 SERCA 泵的活性和被动泄漏途径之间的平衡调节。导致这种泄漏的通道仍有待正确描述，但越来越多的证据表明，早老素可能起到这种泄漏通道的作用。在过度表达 PS1 的细胞中，内腔内钙离子的水平和响应 InsP3 释放的钙离子的量显著降低。相反，PS1 的突变形式会导致早发家族性阿尔茨海默病（FAD），从而减少被动泄漏，导致钙离子信号增强。类似地，在质膜和 ER 中表达的钙均化调节剂 1（CALHM1）也可能提供这种泄漏。CALHM1 基因的多态性降低了钙离子通透性，可能会像突变的 PS1 一样增加储存负荷，从而增加钙离子信号^[4]。

除了增强 ER 的钙离子含量外，突变的早老素还可以通过重塑钙离子信号系统来增加钙离子信号。当这些早老蛋白被加工并进入内胚体和高尔基体时，它们有助于 γ -分泌酶复合物，在那里它们增加淀粉样 $\beta 1-42$ （ $A\beta 1-42$ ）的形成，并且它们还释放 APP 胞内结构域（AICD），这是一种转录因子，起到增强 SERCA 泵和 ryanodine 受体（RyR）表达的作用。SERCA 泵的增加将提高钙离子储存的钙离子含量，加上 RyR 数量的增加将大大提高钙离子的释放量，以响应那些通过 InsP3 起作用的受体^[4]。

事实上，AD 中 1 型 InsP3 受体（InsP3R1s）的活性似乎显著增加，这可能通过多种过程产生，如管腔钙离子的增加（图 4）或阿尔茨海默病炎症增加引起的变化（图 7）。炎症增加了活性氧（ROS）的形成，活性氧是已知的 InsP3R 激动剂。炎症反应期间形成的 $TNF\alpha$ 可能会增加 InsP3R 的表达。因此，钙离子信号系统的这种重塑可能是 AD 进展中的一个重要步骤^[4]。

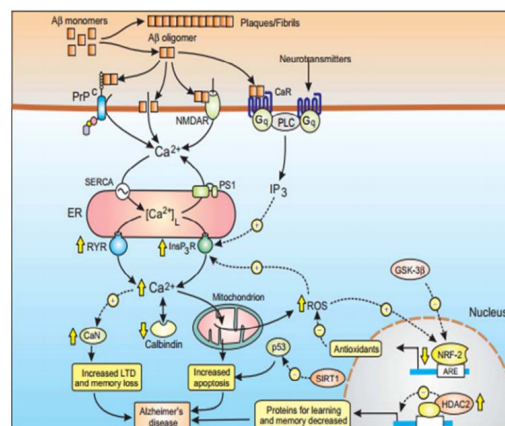


图 4. 淀粉样蛋白和钙离子信号在 AD 发病机制中的作用^[4]。

一段时间以来，人们已经知道，在正常衰老过程中，某些钙离子信号成分会逐渐变化，从而增加神经元对诱导细胞死亡的刺激的脆弱性。例如，钙离子缓冲剂钙结合蛋白 D-28k（CB）的水平逐渐下降，其通常用于限制钙离子信号的振幅。这种缓冲液的下降也可能是 AD 的后果之一，因为表达突变 APP 的小鼠淀粉样蛋白 $\beta 1-42$ （ $A\beta 1-42$ ）水平显著升高，同时显示钙结合蛋白 D-28k（CB）水平下降，特别是在海马的齿状回区域，该区域在学习和记忆中起作用。这可能取决于突变 APP 水解时发生的 APP 胞内结构域（AICD）的形成（图 4）^[4]。

由于迄今为止所述的钙离子信号系统的超敏反应导致钙离子的输出增加，因此钙离子从内部储存中的释放比正常情况大得多，这可能会产生两个严重后果。首先，它会降低负责学习和记忆的突触可塑性。其次，过量的钙离子将激活线粒体，启动钙离子诱导的细胞凋亡的内在途径。线粒体对钙离子的摄取刺激细胞色素 c 的释放，从而触发细胞凋亡的发生。神经元的死亡在基底前脑尤为明显，皮层胆碱能神经元在记忆和注意力的认知过程中发挥作用。这些胆碱能神经元的选择性脆弱性因钙结合蛋白 D-28k（CB）表达的年龄依赖性下降而加剧，钙结合蛋白通常能缓冲细胞抵抗过量钙离子的有害影响。在 AD 发作期间，该缓冲液也出现了类似的下降^[4]。

2.3 LTD 阿尔茨海默病假说

阿尔茨海默病的 LTD 假说表明，钙离子信号系统的淀粉样依赖性重塑可能持续激活 LTD 的过程，（图 4），LTD 用于擦除记忆。白天记忆的形成和储存取决于激活长期增强（LTP）过程的短暂高浓度（约 1000 nM）钙离子（图 5）。然后，在睡眠的某些阶段，放置在这个临时存储器中的信息被上传并整合到更永久的存储器中。在睡眠的另一个阶段，钙离子升高到约 300nM 时，会激活长期抑郁（LTD）过程，然后从临时存储器中擦除信息。根据迄今为止讨论的阿尔茨海默病的钙假说，AD 中异常的淀粉样代谢导致钙离子的静息水平永久升高到 300nM 范围，然后在这些记忆得以巩固之前，将其从临时记忆库中快速擦除^[4]。

因此，这一假设将注意力集中于钙离子信号的淀粉样依赖性重塑如何通过永久激活 LTD 来破坏学习和记忆。由于 LTD 是由钙离子相对较小的升高驱动的，因此，钙离子信号小的淀粉样蛋白依赖性上调将选择性地增强 LTD，以持续擦除 LTP 启动的任何记忆^[4]。

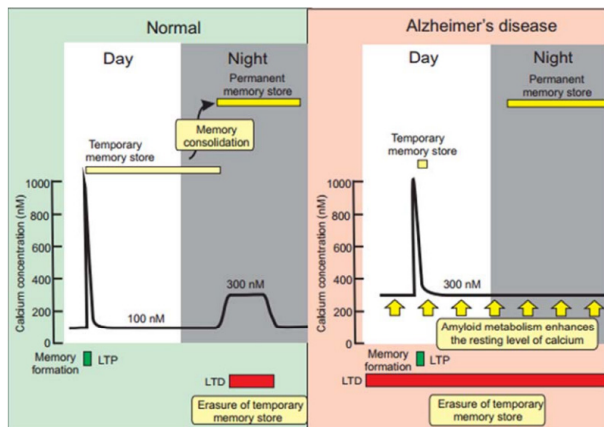


图 5. 阿尔茨海默病的 LTD 假说^[4]。

2.4 自噬与阿尔茨海默病

AD 的一个显著特征是自噬下降，这似乎与哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR) 活性的增加有关 (图 6)。已知 InsP3R 通过组包装含调控因子如 Beclin-1、Bcl-2 和 hVps34 的复合物在自噬中发挥作用。已知 Beclin-2 是自噬复合物的关键成分，在 AD 中的水平降低。AD 中自噬的下降可能与 InsP3 水平的增加有关，后者通过与 InsP3R 结合而破坏自噬复合物。AD 中的自噬也可能通过钙离子水平的升高而减少，钙离子水平可以通过激活 hVps34 来破坏复合物。hVps32 的这种激活也可以解释 mTOR 的增加，这可以解释 AD 中自噬的下降。雷帕霉素可以抑制 mTOR 活性，从而降低 AD 小鼠模型的认知能力下降。mTOR 的另一个作用是磷酸化 Tau 以增加其在 AD 中的病理作用。钙离子的升高还可以刺激 CaMKK2 增加 AMP 激酶 (AMPK) 的活性，从而增强 Tau 的磷酸化，从而导致 AD 的症状^[4]。

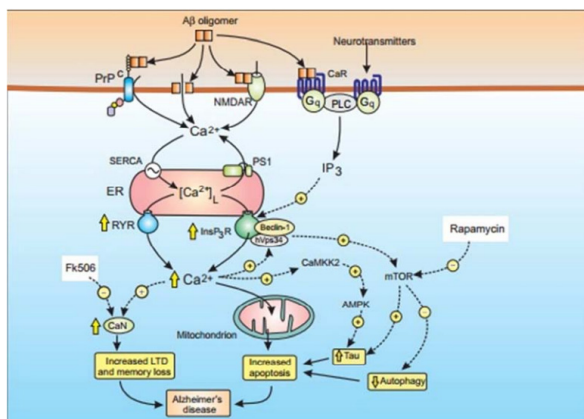


图 6. 自噬和阿尔茨海默病^[4]。

2.5 乙酰化与阿尔茨海默病

蛋白质乙酰化有一些明显的变化，可能导致记忆缺陷，也可能导致阿尔茨海默病中神经元细胞死亡的增加。关于记忆丧失，有迹象表明，组蛋白脱乙酰酶 2 (HDAC2) 活性的增加导致了对学习和记忆功能蛋白转录的表现遗传抑制 (图 4)^[4]。

2.6 阿尔茨海默病的炎症

负责 AD 的淀粉样蛋白-β (Aβ) 的积累对钙离子信号传导的影响主要由邻近的小胶质细胞驱动的局部炎症反应增强，在较小程度上由星形胶质细胞驱动。因此，淀粉样蛋白 β (Aβ) 可能被认为是一种致病性神经元衍生因子，具有多种作用^[4, 6]。

如阿尔茨海默病的钙假说所述，在患病神经元外积累的淀粉样 β (Aβ) 低聚物可以作用于神经元，导致钙离子升高 (图 4)。它们可以插入膜中形成通道，也可以激活钙敏感受体 (CaR) 以增加肌醇 1, 4, 5-三磷酸 (InsP3) 的水平。CaR 通过 G 蛋白 Gq 与磷脂酶 C 偶联，G 蛋白信号传导 4 (RGS4) 的调节因子对其进行抑制 (图 7)。人类 AD 脑中 RGS4 的水平降低，这可能进一步增强 InsP3 的生成。InsP3 作用于内质网 (ER) 上的 InsP3 受体 (InsP3Rs) 以释放钙离子，这可能导致钙离子的静息水平持续升高^[4]。

在 AD 的早期阶段，典型的记忆丧失可能是由激活长期抑郁 (LTD) 的钙离子水平持续升高引起的 (图 5 和 6)。在疾病进展中，钙离子的升高将开始激活细胞凋亡 (图 6)。此外，Aβ 可以作用于邻近的小胶质细胞和星形胶质细胞，从而引发炎症反应。β 诱导的钙离子信号可以通过增加细胞因子和活性氧 (ROS) 的释放来增强小胶质细胞的炎症反应。Aβ 还通过钙离子传感受体 (CaRs) 产生 InsP3，然后从内部储存中释放钙离子。这些存储的耗尽随后触发存储操作的钙离子通过 Orai1 通道进入，该通道由钙激活的钾通道 KCa3.1 诱导的超极化维持 (图 7)。通过用三芳基甲烷-34 (TRAM-34) 抑制这些 KCa3.1 通道，可以在体内降低小胶质细胞依赖性神经毒性，从而强调钙离子在调节神经炎症中的重要性^[4, 6]。

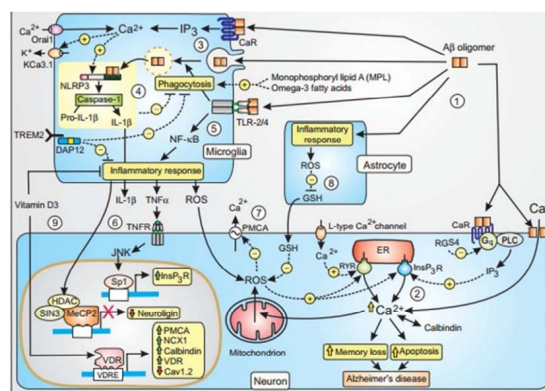


图 7. 炎症和阿尔茨海默病^[4]。

小胶质细胞钙离子的 Aβ 依赖性升高的后果之一是

炎症小体的激活。吞噬小泡中摄取的低聚物进入胞质溶胶以增加 NLRP3 活性，从而刺激半胱氨酸蛋白酶 1，其裂解前白细胞介素-1 β (IL-1 β) 形成 IL-1 β 。炎症小体抑制 A β 的吞噬清除，并与 AD 密切相关 (图 7)。髓系细胞 2 (TREM-2) 中表达的触发受体作为先天免疫的负调节因子，抑制小胶质细胞释放炎症介质如 TNF α 的能力。TREM2 是一种与 DNAX 激活蛋白 12 (DAP12) 相关的跨膜糖蛋白。降低 TREM2 抗炎作用的 TREM2 变体与患 AD 的风险显著增加相关^[4]。

小胶质细胞还对通过 toll 样受体 (TLR) 起作用的淀粉样 β (A β) 作出反应。toll 样受体 (TLR-2 和 TLR-4) 受体的多态性与 AD 的易感性增加和进展有关。TLR-2/4 受体的激活与两个重要功能有关，TLR-2/ 受体可以具有有益和有害的作用。首先，它们激活 NF- κ B 信号通路，该通路有多种促炎介质如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和活性氧 (ROS) 耦合，所有这些都可能对神经元功能产生显著的有害影响。其次，它们还可以产生有益的效果，因为它们刺激吞噬作用，从而清除和破坏淀粉样 β (A β)。单磷酸脂 A (MPL) 和 Omega-3 脂肪酸可以增强 A β 的吞噬作用，以减少促炎细胞因子的形成 (图 7)^[4]。

小胶质细胞的炎症反应也会对许多神经功能产生显著影响。从小胶质细胞释放的 TNF α 可以与肿瘤坏死因子 (TNF) 受体 (TNF-R) 结合，通过激活凋亡促进神经元细胞死亡 (图 8)。TNF α 还可以激活 JNK 信号通路，这可能通过促进 InsP3R 的表达对钙离子信号的失调产生影响。JNK 磷酸化转录因子特异性蛋白 1 (Sp1)，其作用是增加 InsP3R 的表达 (图 7)^[4]。

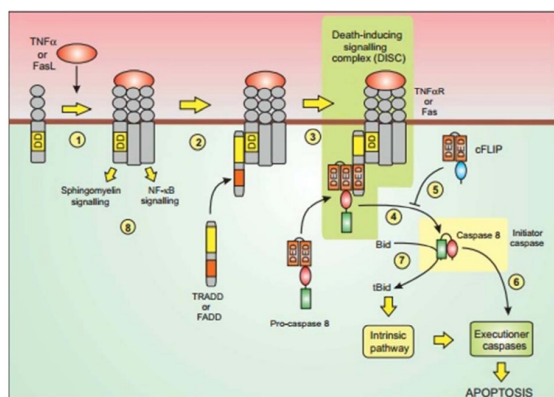


图 8. 肿瘤坏死因子 α (TNF α) 激活外源性凋亡途径^[4]。

扩散到神经元中的外源性 ROS 将与线粒体产生的 ROS 结合。在 AD 中，凡士林水平降低，导致线粒体功能障碍和 ROS 形成增加。ROS 水平的增加将通过增加 GSSG 形式存在的谷胱甘肽 (GSH) 的比例来改变氧化还原平衡。ROS 增加的一个后果是诱导钙离子信号的氧化还原信号效应，包括 InsP3R 和质膜钙离子-ATPase (PMCA) 敏感性活性的增加。如阿尔茨海默病的钙假说所述，ROS 的这两种作用将提高钙离子的静息水平，

钙离子负责诱导 AD (图 4)。ROS 的升高会增加钙离子的静息水平，这可能会建立一个正反馈系统，因为过量的钙离子会增加线粒体 ROS 的形成^[4]。

2.7AD 的星形胶质细胞诱导的神经元死亡假说

星形胶质细胞也在 AD 的发病中发挥作用。星形胶质细胞诱导的神经元死亡的机制被假定为依赖于淀粉样 β (A β) 激活 ROS 形成的增加 (图 7)。在最初的提议中，ROS 的形成被认为是通过钙离子进入的增加而发生的，但它也很可能是通过激活类似于小胶质细胞中发生的炎症反应而发生的。无论结果如何，星形胶质细胞中 ROS 形成的增加将降低抗氧化剂谷胱甘肽 (GSH) 的水平，这将对神经元产生严重影响，因为它从星形胶质细胞接收 GSH。由于氧化还原信号在凋亡中起着重要作用，GSH 的这种下降将使神经元对凋亡非常敏感。氧化应激在 AD 中的作用得到以下事实的支持：核因子红细胞 2 相关因子 2 (NRF-2) 的活性似乎降低，NRF-2 是一种关键转录因子，其功能是维持神经元和星形胶质细胞的抗氧化防御。对于星形胶质细胞，GSH 的下降可以通过 NRF-2 维持产生 GSH 的酶表达的能力下降来解释^[4]。

总之，假设作用于星形胶质细胞的 β -淀粉样肽 (A β) 导致钙离子进入增加，并可能激活 NADPH 氧化酶生成超氧化物 ($O_2^{\bullet-}$)，从而严重消耗星形胶质细胞中的 GSH 水平，神经元 GSH 相应减少，因为神经元从星形胶质细胞接收其 GSH。神经元 GSH 的这种下降将大大增加其对氧化诱导的细胞死亡的敏感性 (图 9)^[4]。

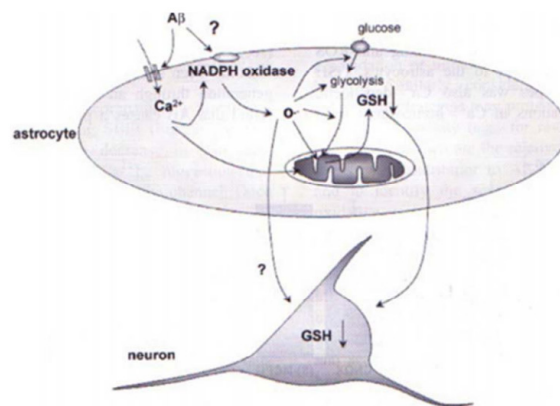


图 9.AD 的星形胶质细胞诱导的神经元细胞死亡假说^[4]。

3. 三体 21 的阿尔茨海默病神经发病机制

唐氏综合征是一种复杂的病理学，其特征是颅面形态改变、心脏缺陷和智力低下。它发生在大约 700 名婴儿中，由 21 号染色体的三体性引起。人们注意到，21 号染色体基因产物的三倍体会导致阿尔茨海默病 (AD) 的神经病理学和认知改变。将 AD 和 DS 中 A β 斑块中存在的 β -淀粉样蛋白 (A β) 前体蛋白 (APP) 编码基因定位到 21 号染色体，有力地证明了该 21 号染色体基因产物是 AD 和 DS 的主要神经源性肇事者，鉴定和表征有助于和或调节 DS 中这些三倍体 21 号染色体基因

产物表达的早期事件对于了解神经退行性循环的方式及其在促进 DS 中 AD 的神经病理学进展中所采用的机制至关重要^[4, 6, 8, 9, 12, 13]。

DS 中已经报道了三种这样的早期事件, 其中包括两种 21 号染色体基因产物 APP 和 S100B 的过度表达, 以及由此产生的多能性神经炎性细胞因子 IL-1 的过度表达 (由 2 号染色体基因 IL-1A 和 IL-1B 编码)。这些早期事件在诱导时相互关联, 并由彼此和神经炎症变化后的细胞因子诱导。APP、S100B 和 IL-1 之间的复杂相互作用包括 APP 和 S100B 上调 IL-1 α 和 β 的表达, 以及 IL-1 β 诱导 APP 和 S100B 的表达。这种相互作用已被证明是由小胶质细胞相关的神经炎症引起的, 其特征是 AD 的特征性神经病理学变化的风险^[6, 10, 11, 13]。

小胶质细胞被证明是多能免疫细胞因子 IL-1 的主要来源, 这与星形胶质细胞衍生的神经源性细胞因子 S100B 一起被认为是 DS 发展早期的神经炎症反应的原因, 类似地, 可能是 AD。实验证据支持这样一种观点, 即过度水平的细胞因子, 如 IL-1 和 S100B, 是 AD 神经病理学变化发展的关键因素。例如, 在过量 IL-1 的存在下, 无论是在实验动物的大脑中还是在培养物中纯化的啮齿动物神经元中, APP 都会过度表达。最近, 星形胶质细胞和神经元以及少突胶质细胞和血管周细胞被认为是 DS 和 AD 的细胞因子相关神经炎症过程的参与者^[6, 13]。

即使是 21 号染色体短臂上的一个小区域 (称为唐氏综合征临界区 (DSCR)) 的三联应用也足以导致 DS 表型, 主要包括智力低下、生长迟缓以及 DS 的肌肉、关节和面部特征。认识到 21 号染色体这一精确区域的额外拷贝在 DS 病理学中的重要性, 并不能降低位于该区域之外的 21 号染色体基因在神经发生中的三倍体的潜在重要性^[6, 11, 12, 15]。

APP 基因并不定位于 21 号染色体的关键区域, 但比 21 号染色体上的任何其他基因都更重要, APP 在我们理解 AD 和 DS 的神经病理学变化以及导致 AD 早期发展的神经疾病中发挥了原创性作用。尽管 APP 基因三倍体在 DS 阿尔茨海默病发病机制中的全部意义仍在研究中, 但很明显, 胎儿 DS 中 APP 基因产物的显著过度表达, 伴随着 IL-1 和 S100B 水平的显著增加, 已知在体外和体内诱导 APP 过度表达的两种神经炎症促进细胞因子^[6]。唐氏综合征患者制造的 APP 是其他人群的 1.5 倍, 同时这些人制造的淀粉样蛋白比其他人群多得多。可能的原因可能是 DS 患者 21 号染色体存在额外拷贝^[10, 12, 15]。

21 号染色体 APP 基因的定位, 从中切割了 DS 和 AD 斑块中存在的 A β 片段, 同时发现了与家族性 AD 相关的 21 号染色体基因突变, 以及 21 号染色体三体患者中存在的 AD 早期发展的基本确定预测, 使人接受了 21 号染色体在 AD 发展中的重要性。通过将 β -淀粉样蛋白裂解酶 2 (BACE2) 定位到 21 号染色体的 DS 临界区,

这一观点得到了加强, 根据 γ -分泌酶复合物, 该复合物对于从 APP 中裂解 A β 1-40 和 1-42 至关重要。另一方面, 未编码在 21 号染色体上的 α -分泌酶发挥重要作用, 因为它在 A β 部分的中间切割细胞外 APP, 阻止 A β 的释放, 作为神经保护剂, 促进小胶质细胞的激活, 诱导促炎细胞因子 IL-1 β 的合成和释放。如果 BACE2 诱导的 IL-1 受体 2 (IL-1R2) 的脱落起到为 IL-1 诱饵受体的大脑服务的作用, IL-1 的水平可能会降低, 因此 DS 和 AD 的神经炎症反应会减弱^[4, 6, 7]。

除 APP 外, 位于 DSCR 中的 21 号染色体基因编码的星形胶质细胞衍生细胞因子 S100B 在 DS 和 AD 中显著升高, 并与营养不良神经元突起的显著无意义生长有关, 尤其是在 AD 的神经炎 a β 斑块诊断中^[6, 9]。

DS 和 AD 中 APP 和 S100B 表达的显著增加表明, 21 号染色体上的某些基因产物显著诱导了 DS 和 AD 的 APP 和 S100B 合成, 或者 21 号染色体的某些基因通过诱导另一染色体上的基因产物间接诱导了这种过度合成, 进而诱导了 APP 和 S200B 的过度表达。这两种可能性已在各种细胞类型中得到验证, 包括神经元细胞。例如, 在第一种情况下, S100B 诱导神经元 APP mRNA 的合成和 APP 的产生。在第二种情况下, 神经元应激、APP 表达、神经炎症和 α -分泌酶裂解片段 sAPP α 释放增加之间的联系, 伴随着应激诱导的 APP 神经元表达增加, 激活小胶质细胞并诱导其表达 IL-1 β 。因此, 可以得出结论, 21 号染色体基因产物 S100B 和 2 号染色体基因产品 IL-1 β 对 21 号三体中 APP 表达的促进作用远大于基因加载的预期作用 (图 10)^[5, 6, 11]。

发现过表达 APP、S100B 和 IL-1 β 之间的关系导致了一系列实验, 以探索小胶质细胞的激活以及由此产生的过量神经 IL-1 β 和 S100B 水平影响 AD 的神经发生以及 DS 的 AD 的机制。这可能是特别的情况, 因为预测 DS 中 APP 的显著过度表达会促进神经炎性细胞因子 IL-1 和 S100B 的越来越多的产生和释放的自我繁殖周期, 并导致 APP 的增加^[6, 11, 12]。

更重要的是, 21 三体中三倍的 21 号染色体基因通过过度表达和释放促炎细胞因子 (尤其是 IL-1 β) 激活小胶质细胞, 进而诱导 β -淀粉样蛋白 (APP) 前体蛋白进一步增加, 有利于 β -淀粉样蛋白 (A β) 斑块沉积, 以及在丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) -p38 依赖性磷酸化和磷酸化 tau 的产生中, 有利于神经原纤维缠结的形成, 并通过核因子 κ B (NF κ B) 活性, 这些变化维持 AD 和 DS 的神经炎症反应和随后的神经病理学变化 (图 10)^[6, 14, 15]。

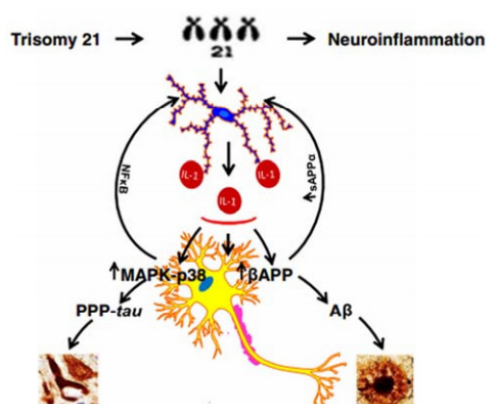


图 10. 炎症相关基因在 21 三体中促进阿尔茨海默病神经发生^[6]。

4. 阿尔茨海默病的治疗目标

如果钙离子的持续升高是早期记忆缺陷和随后的神经元细胞死亡的原因，那么应该可以通过将钙离子还原到其静止水平来逆转这种钙离子依赖性神经变性，而不干扰正常的钙离子信号通路。在阿尔茨海默病的情况下，已经有一些证据表明，过量钙离子的有害影响可以通过使用锂离子、Bcl-2、丹曲烯、他可莫斯和 mitoQ 等治疗来调节钙离子水平或其下游信号事件来逆转（图 11）。锂离子、Bcl-2、mitoQ 和他可莫斯对神经退行性变的这些抑制作用不仅支持了钙离子上调可能是 AD 发病的原因这一观点，而且还证明了针对神经元钙离子信号通路的治疗可以减轻这种衰弱性神经退行病的概念。神经变性中维生素 D 和钙离子调节之间的关系表明了另一种潜在的治疗策略，可以减少包括 AD 在内的多种神经疾病的症状^[4]。

有迹象表明，锂离子可以降低患阿尔茨海默病的风险。在 AD 中，其作用可能取决于其降低 InsP3/ 钙离子信号通路活性的能力（图 11）。锂离子将起到减少 InsP3 形成的作用，这将减少从内部存储器释放的钙离子的量。另一种可能性是，锂离子可能会抑制糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β），后者抑制负责维持抗氧化防御的核因子红细胞 2 相关因子 2（NRF-2）（图 4）。在 AD 动物模型中，GSK-3β 的表达和激活增强，这可能是 NRF-2 功能降低的原因^[4]。

另一种降低阿尔茨海默病发病风险的方法是使用基于 Bcl-2 超家族控制钙离子信号传导的机制，通过肌醇 1, 4, 5- 三磷酸受体（InsP3R）调节抑制神经元钙离子从内部储存释放。当在 AD 小鼠模型中表达时，抗凋亡因子 Bcl-2 能够改善认知并防止神经元凋亡。这与 AD 的钙假设一致，因为已知 Bcl-2 与 InsP3R 结合以可逆地抑制 InsP3 依赖性通道开放（图 11）。丹曲烯还可以减少小鼠模型中的 AD 症状，丹曲烯通过赖氨酸受体（RyR）抑制钙离子的释放（图 11）。如果这种机制在神经元中起作用，则钙离子从内部储存中释放的减少以及随后钙离子水平的下降将支持钙离子信号的上调是导致 AD 记

忆丧失的原因这一观点^[4]。

因为，活性氧（ROS）（已知为 InsP3R 激动剂）的形成增加有助于细胞内钙离子的升高，而 ROS 的来源之一是线粒体；线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 对线粒体 ROS 形成的抑制可能是降低 AD 发病风险的另一种方法（图 11）。这防止了 AD 转基因小鼠模型的认知能力下降^[4]。

降低 AD 发病风险的另一种方法可能是通过降低钙离子激活其下游靶点（如钙调神经磷酸酶（CaN））的能力来抵消钙离子的升高，钙调神经蛋白负责增加长期抑郁（LTD）的过程，而长期抑郁被认为会导致 AD 的早期记忆丧失（图 5 和 11）。发现老年大鼠和显示认知缺陷的 APP 转基因 AD 小鼠模型中 CaN 水平升高。在转基因小鼠的情况下，认知缺陷可以被可莫斯逆转，它是 CaN 的抑制剂^[4]。

越来越多的研究表明，维生素 D 缺乏可能导致阿尔茨海默病（AD）的发病。在 AD 中，老年人正常出现的认知能力下降也可能与维生素 D 缺乏有关。一项针对老年妇女的研究表明，增加膳食维生素 D 摄入量可降低患 AD 的风险。由于 AD 似乎是由钙离子的异常升高引起的，维生素 D 缺乏的有害影响可以通过其在调节细胞内钙离子同质化中的正常作用的改变来解释^[4, 11]。

大脑拥有负责维生素 D 形成和代谢的所有酶（维生素 D325- 羟化酶和 25- 羟基维生素 D3-1α- 羟化酶以及维生素 D325 羟化酶）。神经元还表达维生素 D 受体（VDR），VDR 多态性已被确定为 AD 的危险因素。有大量证据表明，维生素 D 和神经变性中钙离子调节之间存在关系^[4, 11]。

维生素 D3 至少有两种作用。首先，它可以抑制炎症反应，并可能通过减少 TNFα 的形成来实现。维生素 D 还可以通过增加合成氧化还原缓冲谷胱甘肽（GSH）的 γ- 谷氨酰转肽酶的表达来减轻 ROS 的有害影响。其次，维生素 D3 可以通过维生素 D3 受体（VDR）促进降低细胞内钙离子水平的蛋白质的表达（图 7 和图 11）。AD 患者海马中维生素 D 受体（VDR）的表达减少。有证据表明，Aβ 可降低 VDR 的表达，同时增加 Cav2.1 L 型钙离子通道的表达。维生素 D3 的施用可以逆转 Aβ 诱导的许多变化。在培养的初级神经元中，维生素 D3 可增加 VDR 的表达，并降低 Cav1.2 L 型钙离子通道的表达^[4]。

以上概述的所有证据表明，维生素 D 通过帮助维持钙离子和 ROS 均化，在大脑中具有重要的保护作用。这种作用与维生素 D 可以调节那些负责降低钙离子水平的钙离子信号工具包组件的表达的事实一致（图 11）。例如，维生素 D 刺激质膜钙离子 ATP 酶（PMCA）、Na⁺/ 钙离子交换剂（NCX）和钙离子缓冲液（如钙结合蛋白（CB）和小白蛋白）的表达。已知 AD 中 CB 的神经元水平降低。除了增强这些降低钙离子水平的机制外，维生素 D 还可以通过减少 L 型电压敏感通道的表达来抑制外部钙离子

的流入^[4, 11]。

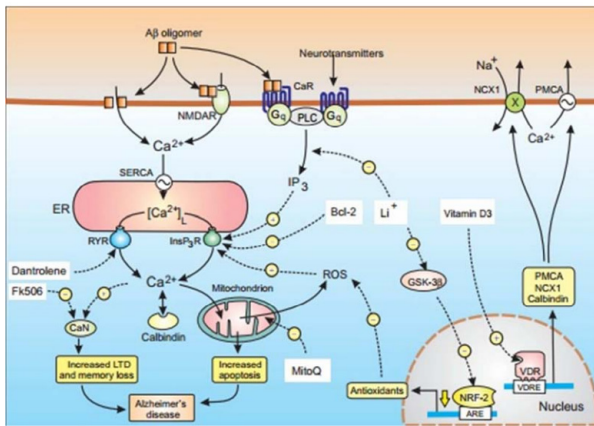


图 11.AD 的潜在治疗靶点^[4]。

5. 结论

淀粉样蛋白形成变化的性质以及淀粉样蛋白的形成变化如何导致大量神经元细胞死亡是 AD 发病机制的基础。在这两个概念下有几种可能性。淀粉样级联假说、钙假说、星形胶质细胞诱导的神经元死亡假说、LTD 假说以及乙酰化变化与阿尔茨海默病之间的关系是 AD 发病机制的一些可能性，本文对此进行了很好的综述。

根据淀粉样蛋白假说，衰老蛋白和 apoE4 在 AD 发病机制中起着核心作用。将 AD 和 DS 中 Aβ 斑块中存在的 β-淀粉样蛋白 (Aβ) 前体蛋白 (APP) 编码基因定位到 21 号染色体，有力证明 21 号染色体基因产物是 AD 和 DS 的主要神经源性罪魁祸首，由位于 DSCR 中的 21 号染色体基因编码的基因在 DS 和 AD 中显著升高，并与营养不良神经元过程的显著无意义生长有关，尤其是在 AD 的神经性 aβ 斑块诊断中。

阿尔茨海默病可以通过使用锂离子、Bcl-2、丹曲烯、他可莫斯和 mitoQ 等治疗来调节钙离子水平或其下游信号事件来逆转。锂离子、Bcl-2、mitoQ 和他可莫斯对神经退行性变的这些抑制作用不仅支持了钙离子上调可能是 AD 发病的原因这一观点，而且还证明了针对神经元钙离子信号通路的治疗可以减轻这种衰弱性神经退行病的概念。

参考文献

- [1] Alzheimer Society of Canada (2010). Down syndrome and Alzheimer's disease. pp. 1-8.
- [2] Alzheimer's Association (2012). Down syndrome and Alzheimer's disease. A topic in the Alzheimer's Association series on understanding dementia; pp. 1-4.
- [3] Alzheimer's Australia (2012). Down syndrome and Alzheimer's disease. Help sheet; pp. 1-2.

[4] Berridge M. J. (2014). Signalling Defects and Disease. Cell Signalling Biology; doi: 10.1042/CSB0001012.

[5] Conti E., Galimberti G., Piazza F., Raggi E. M., and Ferrarese C. (2010). Increased sAPPα, Abeta 1-42, and Anti-Abeta 1-42 Antibodies in Plasma from Down syndrome Patients. www.alzheimerjournal.com. Alzheimer Dis Assoc Disord; 24(1):96-100.

[6] Wilcock M. D. and Griffin T. W. (2013). Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. Journal of Neuroinflammation; 10(84): 1-10.

[7] Ancker J. and Sistonen L. (2011). Regulation of HSF1 Function in the Heat Stress Response: Implications in Aging and Disease. Annu. Rev. Biochem.; 80:1089 - 115.

[8] Coppus W. M., Schuur M., Vergeer J., Janssens W. J., Oostra A. B., Verbeek M. M. and van Duijn M. C. (2012). Plasma amyloid and the risk of Alzheimer's disease in Down syndrome. Neurobiology of Aging; 33: 1988 - 1994.

[9] Head E., Powell D., Gold T. B., and Schmitt A. F. (2012). Alzheimer's disease in Down's syndrome. Eur J Neurodegener Dis.; 1(3): 353 - 364.

[10] Moran J., Hogan M., Srsic-Stoehr K., and Rowlett S. (2013). Aging and Downs Syndrome: A Health & Well-Being Guidebook. National Down's syndrome Society; pp. 1-44.

[11] Rafii S. M. (2014). Pro: Are we ready to translate Alzheimer's disease modifying therapies to people with Down syndrome? Alzheimer's Research & Therapy; 6 (60): 1-4.

[12] Down syndrome and Alzheimer's disease (2018). Review on Dementia Australia help sheet dementia.org.au.P1-5.

[13] Dekker, A. D., Vermeiren, Y., Carmona-Iragui, M., Benejam, B., Videla, L., De Deyn, P. P. (2018). Monoaminergic impairment in Down syndrome with Alzheimer's disease compared to early-onset Alzheimer's disease. Alzheimer's and dementia (Amsterdam, Netherlands), 10, 99-111. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.11.001

[14] Cheon M. S., Fountoulakis M., Cairns N. J., Dierssen M., Herkner K., and Lubec G. (2018). Decreased protein levels of stathmin in adult brains with Down syndrome and Alzheimer's disease. Protein Expression in Down syndrome Brain © Springer-Verlag/Wien.p 281-282.

[15] Pogacar S. and Rubio A. (2010). Morphological Features of Pick's and Atypical Alzheimer's Disease in Down's syndrome. Acta Neuropathol (Berl), 58:249-254.