

老年神经退行性疾病阿尔茨海默病病因分析的研究

罗莲枢 何明静 谢其军 周靖尧 李梦瑶 陈川江

(攀枝花学院基础医学院 四川攀枝花 617000)

摘要: 目前中国老龄化严重, 神经退行性疾病成为老年人一大类的首要问题, 尤其以阿尔茨海默病为首, 其发病病因并不明确, 以此病因的综述以进一步探索神经退行性疾病阿尔茨海默病的病因。本文将从阿尔茨海默病与 β 淀粉样蛋白沉淀、神经胶质细胞、miRNA、肠道菌群、体内血脂水平、遗传因素等深入分析探索为治疗预防以及早期发现提供一定的理论基础。

前言

根据中国科学院调查统计, 中国老龄化严重。神经退行性疾病成为老年人一大类的首要问题, 阿尔茨海默症发病人数不断增加, 已经成为据心血管疾病、恶性肿瘤之后的第三大死亡原因, 主要表现为记忆损失、认知障碍、丧失自理能力等。如今阿尔茨海默病的发病病因还尚未明确, 可用于治疗的药物非常少, 并且只能减轻症状^[1]。因此开展对神经退行性疾病阿尔茨海默病的研究, 探索疾病发生发展机制, 寻找有效的早期诊断、预防和治疗途径具有重要现实意义。

一、 β 淀粉样蛋白(A β)沉积与AD

β -淀粉样蛋白(A β)级联假说是目前其发病机制中最经典的学说, 其中A β 异常积聚与病情发生发展密切相关, 其在细胞外形成的淀粉样蛋白斑块可导致突触功能障碍和神经元破坏^[2]。

β 淀粉样蛋白沉积是AD主要病因之一, 通过淀粉样途径由 β -分泌酶和 γ -水解酶先后水解APP, 释放A β 40和A β 42。A β 可影响不同脑部位的神经递质系统的突触传递调节认知功能。研究显示, A β 单体聚集成寡聚体, A β O具有更大的神经毒性^[2]。A β Os可引起星形胶质细胞膜Ca²⁺内流, 使还原型II氧化酶产生活性氧, 诱使自由基攻击神经元和胶质细胞, 使其处于氧化与抗氧化作用失衡的状态, 产生氧化应激反应, 脑和神经是耗氧率较高的器官, 含有大量的脂质, 容易由于自由基引起氧化与抗氧化状态的失衡, 诱发脂质的过氧化并消耗大量谷胱甘肽, 导致胶质细胞向神经元传递的谷胱甘肽减少, 谷胱甘肽可以增加大脑对多巴胺的敏感性, 其强大的抗氧化活性保护大脑免受自由基的损伤^[3]。氧化应激反应和谷胱甘肽的缺乏, 最终引发了神经元的死亡。A β Os可以间接使突触丢失, 通过影响神经突触间信息传递, 最后致神经元死亡^[3]。

二、神经胶质细胞对AD的影响

中枢神经系统内胶质细胞主要包括小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞。近期研究发现, 由神经胶质细胞介导的免疫应答与AD等多种神经退行性疾病的发生发展密切相关^[4]。

其中激活的小胶质细胞早期通过摄取、降解或释放溶酶体等机制清除细胞外A β 。但当神经元分泌的A β 超过一定浓度, 小胶质细胞对A β 的清除与A β 的累积之间失去平衡可能会形成长期的慢性炎症^[4]。相较于大脑的其他细胞, 大多数风险基因在小胶质细胞中会相对优先表达, 小胶质细胞是中枢神经系统的固有免疫细胞, 研究证实了小胶质细胞介导的神经炎症在AD病变中具有重要作用, 其“双重作用”可能与AD促使小胶质细胞多样性和功能异质性相关^[4]。

另外AD的总风险主要与胶质细胞的基因表达相关, 星形胶质细胞表达了sortilin相关受体、Fermitin家族成员以及AD的危险因子载脂蛋白E, 因而可能会影响AD的进程, 且AD的发生发展中涉及了星形胶质细胞正常生理结构和功能的变化, 表明星形胶质细胞在AD的发病机制中具一定的主要作用^[5]。研究表明, 星形胶质细胞在应对AD大脑慢性神经炎症时会根据刺激因子的不同而表现出保护表型或是破坏表型。同时, 神经胶质细胞在体内神经炎症过程中受到各种因子的刺激, 从而形成复杂的反应网络, 对AD发生发展的多重作用, 不仅会对分解A β 的聚集而出现有利作用, 而且会因为细胞毒性物质的产生而增多A β 的聚集, 从而引起神经元的功能失调, 表现星形胶质细胞对AD的发生具有一定的影响力^[5]。

其次少突胶质细胞是中枢神经系统的髓鞘形成细胞, 其功能异常不仅会导致髓鞘病变, 还会导致神经元损伤或多种神经退行性疾病。研究表明, 少突胶质细胞及髓鞘的形成参与了学习记忆功能^[6]。由此可能是AD患者出现记忆功能下降的重要因素。研究发现, 少突胶质细胞基因表达变化与阿尔茨海默症病程密切相关, 但更加详细的机制有待研究

[6]。

三、miRNA与AD

除了神经胶质细胞以外miRNA也可能参与了AD的病理过程, 且miRNA可能通过调控BACE1蛋白、tau蛋白磷酸化、血脑屏障的破坏等过程参与AD的整个疾病过程。

miRNA可调节淀粉样蛋白前体蛋白表达来调控A β , 影响AD的作用。miRNA还可直接调节APP使其水平下降, miR-106a和miR-520c的过度表达使得APPmRNA的翻译抑制。miRNA通过抑制ATP结合盒转运蛋白A1, 将外排的胆固醇和磷脂介导到低密度脂蛋白上, 从而降低A β 水平^[7]。A β 可以促进炎症因子的分泌, 加重神经炎症, miR-24-3p的上调, 阻止炎症因子的分泌, 一定程度上减轻神经炎症。miRNA-34a通过特异性靶向多聚腺苷酸化(APA)的较长变体调节, 控制Tua的表达^[8]。

四、肠道菌群与AD

除了以上几点, 肠道菌群也与AD有关, 人类中的细菌类群数量非常多, 特别在消化道的细菌品种数最多和构造最为复杂。占体内细菌总数的78.68%。大部分可归于厚壁菌门、放线菌门等^[9]。

在肠道菌群中, 芽孢杆菌、葡萄球菌等, 也能够产生淀粉样蛋白及其产物, 可诱发老年痴呆发作。此外, 胃肠革兰阴性菌的细胞壁最主要的成分脂多糖, 而脂多糖也会损伤胃肠黏膜屏障, 进而直接危害机体产生免疫力反馈, 使机体内出现较低水平的炎症^[10]。有动物实验表明老年供体粪便对中枢神经控制系统有侵害功能, 且肠道菌群变异与A β 斑块的形成直接相关^[11]。

在肠内微生物菌群的有益代谢物中, 如短链脂肪酸, 能够保护网格蛋白通透完整性, 从而抑制脂多糖、免疫因子等, 从而维持人类认知能力, 它还能够相互作用于肠内的内分泌细胞, 形成血清素, 从而保持中枢神经传递结构的稳定。其中, 丁酸、戊酸和丙酸可在体外有效的抑制A β 肽转变为中枢神经毒性聚集物质, 而丁酸盐能提高神经系统的可塑性和对长期记忆形成的功能^[11]。

五、体内血脂水平与AD

越来越多的研究表明痴呆的发作与体内血脂的水平有密切关系, 例如TC、HDL等^[12]。目前, 多数研究者都相信提高TC水平可以增加AD病的发生可能性。在人体中, HDL主要存在于血清中的脂蛋白之中, 功能主要在于将外周细胞内的TC运转至肝脏, 再转化为胆汁酸或是直接经由胆汁在小肠中排泄, 也因此由于HDL能够运送TC并促进其新陈代谢, 故其也成为了TC升高患者的重要防治因素而受到重视^[13]。一份源于丹麦的最新研究成果已经证实: 在正常人体内的HDL水平远远超过向痴呆和AD发展的程度人^[14]。但LDL则和HDL的功能相反, 只能运送TC至周围组织细胞。因为大量的类脂含量和高能量需要, 脑部可能比人体的其他部位更易于遭受氧化破坏, 而氧化应激和线粒体功能障碍也都和A β 的病理相关APOE也是中枢精神体系必不可少的载脂蛋白和胆固醇传递体, 可增加A β 纤维的发生率和总数量^[14]。当A β 过量产生或清除效率低时, 就会发生A β 聚集。

六、遗传性危险因素(基因)

据了解, 遗传性危险因素是除年龄外AD最明确危险因素可影响脑中淀粉样蛋白的基因发生罕见显性遗传性突变, 以及APOE e4等位基因^[15]。

在早发型阿尔茨海默病中, 以下3个基因常发生致病性突变: 淀粉样前体蛋白、早老蛋白1、早老蛋白2、21三体等等。整体上APP、PSEN1和PSEN2基因突变占家族性常染色体显性AD病例的约2/3, 在早发型AD病例中的比例小于10%。其他基因位点的罕见变异可能有导致早发

(下转第69页)

(上接第 67 页)

型 AD 的风险,包括一些也可导致 LOAD 的基因突变及与内溶酶体通路相关的其他基因突变。

晚发型阿尔兹海默病 (LOAD) 的遗传学基础较复杂,其易感性是由多种较常见但外显不全的遗传因素导致的,这些因素可能与环境和表观遗传影响相互作用。迄今为止,LOAD 最明确的遗传学危险因素是 APOE 基因突变,这也可能是血管性痴呆的危险因素。除此之外,与之相关的基因包括 ApoAI、ApoAII、ApoCII、ApoCIII,溶菌酶以及纤维蛋白原 A- α ^[16]。

七、获得性危险因素

多种多基因或获得性因素可能影响 AD 风险,包括高血压、脑血管疾病、周围动脉粥样硬化、糖尿病、肥胖、生活方式和活动、某些药物类别的使用、葡萄糖代谢改变和脑部创伤等对 AD 均有影响^[17]。

八、环境危险因素

环境因素对于 AD 也是一个重要因素,据一项横断面研究表明发现二手烟与 AD 风险增加有关联,此外空气污染、农药的职业或环境暴露是 AD 的一种危险因素,其中动物研究和有限的人类流行病学研究数据支持空气污染是 AD 的一种潜在危险因素^[17]。

总结

综上所述,与 AD 发病相关的因素众多,其中 A β 蛋白沉积、神经胶质细胞、miRNA、肠道菌群、体脂水平 (HDL、TC)、基因以及一些获得性和环境危险因素。在目前 AD 病因尚不明确的情况下,对于以上病因对症治疗或预防,例如以 A β 蛋白为例,围绕降低其环绕或沉积浓度以寻找治疗的突破口。如果临床实验效果不佳,可以以减缓患者病情恶化为目标研发药物。

AD 病的病因对于人类目前的医疗科技水平来说仍是一团迷雾,我们只能在星星点点中寻找那点微弱的可能性,希望人类可以早日攻克这个横亘在寿命上的难题。

参考文献

[1]唐丽娜,许小明,李艳红.炎症因子与阿尔兹海默病的相关性研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(17):4378-4380.

[2]王昊,李博,李哲,劳可静.A β 受体在阿尔兹海默病中的研究进展[J].现代医药卫生,2021,37(04):588-591.

[3]张钰,马兰. β 淀粉样蛋白寡聚体参与阿尔兹海默病发病机制的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2021,20(8):628-631.

[4]张莹林,姚俊岩.神经炎症在阿尔兹海默病中作用的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2022,43(01):90-94.

[5]吴丹,唐栋,于淑云.星形胶质细胞在 AD 的发病机制及治疗中的研究进展[J].武警后勤学院学报(医学版),2021,30(05):129-133.

[6]姚忠祥,胡波.少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能的研究进展[J].第三军医大学学报,2020,42(09):887-890.

[7]陈阳,张卓伯.MicroRNAs 在阿尔兹海默病的发病机制方面的研究进展[J].卒中与神经疾病,2021,28(06):702-704.

[8]王定琪. MiR-24-3p/STING 通路调控阿尔兹海默病模型小鼠神经炎症的作用和机制[D].华中科技大学,2019.

[9]付佳佳,邓爱萍,刘焦,等.阿尔兹海默病、载脂蛋白 E、肠道菌群三者相关性分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(1):1-5.

[10]于恩彦,廖峥变.肠道菌群与阿尔兹海默病[J].中华精神科杂志,2021,54(05):386-389.

[11]何沛嵘,张艺军.老年肠道功能改变与神经退行性疾病的关系[J].实用老年医学,2019,33(08):823-826.

[12]杨滔,秦琳,谭道鹏,吴迪,何芋歧.低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 与阿尔兹海默病[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(11):1227-1229.

[13]王鑫,陈敏.脂质代谢与阿尔兹海默病[J].济宁医学院学报,2022,45(02):135-139.

[14]王新,王海峰,张维杰,张莉,王平,邢成名.阿尔兹海默病和轻度认知功能障碍患者血脂分析及与痴呆程度的评估[J].中国临床医生杂志,2014,42(12):33-35.

[15]Rick Sherva, PhD, Neil W Kowall, MD. 阿尔兹海默病的遗传学.UpToDate 临床顾问

[16]Peter D Gorevic, MD. Genetic factors in the amyloid diseases.UpToDate 临床顾问

[17]C. Dirk Keene, MD, PhD, Thomas J Montine, MD, PHD, Lewis H Kuller, MD, DrPH. 阿尔兹海默病的流行病学、病理学和发病机制.UpToDate 临床顾问