

阿尔茨海默病研究进展

李丽娟, 肖轩盛, 郑焱*

首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系, 北京 100069

摘要 综述了阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病机制的胆碱能假说、 $A\beta$ 级联假说、免疫炎症学说、兴奋毒性学说和糖脂代谢学说等的研究进展;介绍了近几年发展起来的新的研究手段,如光遗传及冷冻电镜技术和光、磁、超声技术在AD研究及治疗领域的应用;提出应注重与其他跨界学科交叉,如先进成像/检测技术、精准诊断和防治、可穿戴式物理治疗仪等。

关键词 阿尔茨海默病;衰老;胆碱能假说; $A\beta$ 级联假说;免疫炎症;兴奋毒性

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),也被称为老年痴呆,是发生在老年人群中最常见的神经系统退行性疾病,也是近2/3老年期痴呆的主要病因。1901年,德国精神病医生阿洛伊斯·阿尔茨海默(Alois Alzheimer)(1864—1915)首诊了一位51岁的女性患者Auguste,他意识到这是一例不同寻常的以记忆减退、人格改变为主要表现的精神疾病。Auguste于1906年死于褥疮引发的败血症,之后Alzheimer医生获取了患者的大脑,借助恩斯特·莱茨(Ernst Leitz)与卡尔·蔡斯(Carl Zeiss)的光学显微镜技术和神经病理学家弗朗茨·尼斯(Franz Nissl)所发明的尼氏染色法,观察到了患者大脑叶存在明显萎缩,并有神经元丢失;最为引人注意的

是:神经元里面出现了纤维状病变;许多颗粒团(granular mass)遍布患者的脑组织内^[1]。1906年,阿尔茨海默将他的发现在第37届德国西南部精神病学家会议上宣读,1910年阿尔茨海默的同事克雷佩林(Kraepelin)在他编写的第8版《精神病学》中首次以阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)命名了这类特殊疾病,从此阿尔茨海默病这个医学名词就被一直沿用至今。目前对于AD的病理诊断仍采用上述标志性病理表现:脑萎缩伴有神经元丢失;神经细胞内的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs);细胞外广泛存在 β 淀粉样斑块(β -amyloid plaques),也称为老年斑(senile plaques, SP)。

收稿日期:2021-01-20;修回日期:2021-05-21

基金项目:国家自然科学基金项目(81971004)

作者简介:李丽娟,博士,研究方向为阿尔茨海默病发病机制,电子信箱:lilijuan@ccmu.edu.cn;肖轩盛(共同第一作者),硕士研究生,研究方向为阿尔茨海默病发病机制,电子信箱:xiaoxuansheng@163.com;郑焱(通信作者),副教授,研究方向为阿尔茨海默病发病机制,电子信箱:zhengyan@ccmu.edu.cn

引用格式:李丽娟,肖轩盛,郑焱. 阿尔茨海默病研究进展[J]. 科技导报, 2021, 39(20): 69-79; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.006

1 AD研究的进展

1.1 对AD病因的解释

AD患者中有不到1%为家族性AD^[2],其余均为不明原因的散发病例。家族性AD的遗传基因为突变的A β 前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)基因(位于第21号染色体)、早老素蛋白1(presenilin 1, PS1)基因(位于第14号染色体)和早老素蛋白2(presenilin 2, PS2)基因(位于第1号染色体)。家族性AD符合孟德尔常染色体显性遗传规律,患者发病年龄往往早于65岁,因此也被称为早发性AD(early-onset AD)。其余绝大多数散发性AD患者的病因不明,但毋庸置疑,均为遗传和环境因素综合作用的结果。因此,围绕不同的病因,也产生了诸多关于AD机制的假说。

1.2 AD发病机制的几种学说

1.2.1 胆碱能假说

1976年, Davies等^[3]首次报道在AD患者脑内存在胆碱能神经元特异性丢失,随后其他临床证据表明胆碱能神经元的变性丢失也发生在正常衰老者和老年期痴呆患者的脑内^[4-5]。最重要的是,口服可以增加脑内乙酰胆碱含量的胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱,或在食物中添加磷脂酰胆碱都可以改善AD患者的记忆^[6]。可见,无论是正常老化还是AD造成的脑认知功能衰退,都有胆碱能神经元丢失的原因,因此胆碱能假说为临床治疗AD的药物研发提供了最早的药理学依据。实际上,直至今日,用于临床治疗AD的药物也只限于胆碱酯酶抑制剂和另外一类药物,即NMDA(N-methyl-D-aspartate)受体拮抗剂美金刚。

1.2.2 A β 级联假说

现在已知,构成老年斑的核心成分是A β , A β 是由其前体蛋白APP经由 β -分泌酶和 γ -分泌酶顺序水解产生的中间片段,大部分为39~43个氨基酸的多肽。A β 级联假说的核心是:A β 是造成AD型痴呆的“始作俑者”,过量产生的A β 聚集形成寡聚体或SP,其中尤其是寡聚体形式的A β 不但直接损伤突触,而且还可以激活小胶质细胞和星形胶质细胞,造成补体分子和细胞因子的大量释放,进一

步损伤神经元和突触;进行性的突触变性和神经炎症互为因果,恶性循环,加之随后出现的神经元离子稳态失衡和氧化性损伤,使神经元内激酶/磷酸酶活性失衡,导致tau蛋白过度磷酸化,NFTs形成;终至神经元丢失、突触变性及递质缺乏,由此引发痴呆^[7-8]。

1984年, Glenner等^[9]从AD患者脑组织中分离了A β ,并观察到A β 沉积在脑实质和脑血管管壁。之后, Glenner等^[10]及 Masters等^[11]相继报道了AD患者与唐氏综合征(21三体综合征)患者具有共同的病理学表现,即血管壁淀粉样蛋白沉积,这一临床证据是对“A β 级联假说”的有力支持,因为唐氏综合征的患者多携带了1条可以编码APP的21号染色体,可以造成A β 的过量产生。虽然“A β 级联假说”引导了过去29年的AD药物研发的主流方向,但是至今仍未有药物在临床试验中获得成功。

1.2.3 免疫炎症学说

在AD患者脑组织中致密的SP核心,存在表达人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DR的反应性小胶质细胞^[12-13];除小胶质细胞外,星形胶质细胞也出现在SP周围,并且在A β 作用下的星形胶质细胞活化与炎症通路和补体激活有关^[14-17],这些证据为免疫炎症学说的建立提供了临床病理学的依据。小胶质细胞作为脑内常驻的免疫监视细胞,在AD的发生发展中是一把双刃剑^[18],当血脑屏障被破坏或有害物质入侵时,小胶质细胞可以立刻由静息态转为激活态^[15],由此即可以清除A β 等过量的病理蛋白^[19-21],也可以引起过度的炎症反应,加重AD病理^[22]。随着超高分辨率显微成像技术的发展,小胶质细胞被发现在AD样病程早期即可吞噬神经突触^[23],又为免疫炎症学说增加了新的实验证据。最近的一项研究显示,炎症激活的干扰素诱导的跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)通过直接调节 γ -分泌酶的活性促进A β 的产生,且IFITM3在迟发性AD患者脑内上调^[24],这一工作提示固有免疫反应直接参与了AD的发病过程,或许可以为从免疫调节角度防治AD提供新的思路。但另一方面,抗炎药物干预的临床试验因心脑血管事件而被终止^[25],提示

对单纯抗炎策略的应用来说,应予以谨慎对待。

1.2.4 脂质代谢学说

代谢学说应追溯到AD的风险基因,位于第19号染色体的载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因的发现^[26-29],即携带ApoE $\epsilon 4$ 等位基因的人较携带 $\epsilon 2$ 或 $\epsilon 3$ 的人更易患AD,因此ApoE $\epsilon 4$ 等位基因常被用来预测晚发型AD。另外,携带ApoE $\epsilon 4$ 等位基因的人由于更容易出现高脂血症和高胆固醇血症而成为脑动脉粥样硬化、冠心病和脑卒中的高危人群^[30],这些临床证据提示脂质代谢参与了AD的病程。在脑内,ApoE主要来源于星型胶质细胞的合成和分泌^[31],是一种载脂蛋白,通过作用于低密度脂蛋白受体向神经元输送胆固醇,对神经元生理功能的维持具有重要的作用;另外,ApoE还可以促进A β 进入细胞降解。ApoE $\epsilon 4$ 较另外两种ApoE来说,上述作用减弱,从而使神经元胆固醇稳态受损;A β 更容易在细胞外沉积^[30]。

此外,糖代谢紊乱与AD的发病也有密切关系,其中II型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),尤其是胰岛素抵抗(insulin resistance)阶段与AD关系最为密切^[32]。据报道,糖尿病患者罹患AD的几率高于正常血糖者65%^[32-34]。另一方面,81%的AD患者罹患T2DM或发生空腹血糖异常(impaired fasting glucose, IFG)现象^[32]。T2DM的标志性前期事件胰岛素抵抗在AD患者和动物模型脑内普遍存在,且被认为是AD认知功能障碍的最常见独立危险因素之一^[32, 35-36]。但脑内胰岛素信号通路与外周胰岛素信号通路如何相互作用,影响认知功能,仍需探讨。

1.2.5 兴奋毒性学说

来源于临床的证据表明,在无症状的AD遗传因素携带者和轻度认知功能障碍(MCI)患者的海马区出现神经元活动增强,且其与A β 的沉积呈相关性,对痴呆症状的出现具有预警作用^[37-38]。基于这些临床现象,探究AD脑内海马区SP周围神经元异常兴奋的分子机制及如何早期干预这一异常的神经网络活动已经成为近几年AD研究的热点问题^[38-39]。Holtzman实验室先后报道了突触活性增强可以引起A β 产生和释放增多,这一过程依赖于细胞膜的内吞机制,可能是突触前神经元兴奋时,细

胞内Ca²⁺浓度增加,触发了突触囊泡与突触前膜的融合,与此同时内吞活动增强,突触前膜上的APP也发生内吞,进而在内体(endosome)里被 β -分泌酶水解,随后经 β -分泌酶水解产生A β ;且这种突触活性依赖的A β 产生和释放可以被GABAA受体阻断剂(抑制GABA功能)或mGluR2/3阻断剂(增加谷氨酸的释放)增强^[40-41],提示降低兴奋性递质谷氨酸或激活抑制性递质GABA的功能是阻止A β 过量产生的有效途径。这些临床和基础研究证据曾经为药物研发人员指出了一个新的方向,即从抗癫痫药物中筛选能够抑制神经元过度放电并由此平衡AD脑内神经网络的有效药物,例如曾经在美国进入临床三期试验的丙戊酸钠^[42]和应用于动物实验中的另一抗癫痫药左乙拉西坦。研究结果显示,左乙拉西坦通过抑制神经网络的异常活跃保护了神经元突触功能并改善了AD转基因鼠的认知行为^[43]。但这些化学药物对AD这样一种发病机制复杂,病程长且逐渐发展的神经退行性疾病来说存在公认的缺陷:靶点单一,调节神经网络平衡的效果“过犹不及”;长期应用会对肝、肾等外周器官造成毒副作用。

1.2.6 其他蛋白相关

在A β 被成功分离的同一时期,磷酸化tau蛋白也被发现是构成NFTs的主要成分^[44-46],此后围绕tau蛋白展开的研究在AD研究领域里也占有重要的地位。AD患者较同年龄正常对照者脑脊液中的A β 减少,而tau蛋白升高,这2个蛋白在脑脊液中的水平也被作为临床诊断AD的生物标记物^[47-49]。尽管tau蛋白过度磷酸化是AD病程中神经元变性的关键环节,但是如果只有tau蛋白的改变,例如编码tau蛋白的基因突变是另外一种痴呆性疾病,即前额叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的病因,而非AD型痴呆的病因^[50-52]。可见,虽然SP和NFTs二者的共存是AD病理学诊断的金标准,但是如果只有NFTs尚不能诊断为AD。因此,A β 事件对于AD来说更特异,但是tau蛋白过度磷酸化导致的NFTs与AD病程的进展相关性更强^[53]。此外, β -突触核蛋白(β -synuclein)和反式反应DNA结合蛋白(transactive response DNA binding protein, TDP-43)等病理性蛋白的错误折叠和异常聚集也参与了

AD的发病或病程进展^[54-55],这些证据都提示了AD病因的复杂性和异质性。

1.3 AD治疗策略及药物研发

1991年,旨在治疗AD的第一个药物Tacrine进入多中心临床试验^[56],但接受药物治疗的患者与给予安慰剂患者组比较,在AD认知量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale)中仅有2.4分的降低,说明该药物的疗效是非常有限的。除此之外,令人担忧的事情在于这一胆碱酯酶抑制剂的副作用,有些受试者表现出了胃肠症状、转氨酶升高、头痛等。但尽管如此,Tacrine还是作为第一个FDA批准上市的药物用于临床治疗AD,自此开辟了胆碱酯酶抑制剂治疗AD的历史。虽然Tacrine已因副作用严重不再应用于临床,但是目前处于临床治疗AD的药物依然以胆碱酯酶抑制剂为主。另外一类用于中晚期AD患者的药物,基于兴奋毒性假说,即NMDA受体的拮抗剂美金刚。遗憾的是,这些药物也只是暂时改善症状,对疾病进程并无阻止甚至延缓作用。

随着A β 级联假说的提出,以减少或清除A β 的策略占据了过去29年AD药物研发的主要管线。其他处于临床前期研究或临床试验的药物包括抵抗NFTs形成的药物、突触和神经元保护药物、作用于炎症过程的药物、干预血管因素的药物、表观遗传调控的药物等,其中43%处于临床试验的药物属于“老药新用”(repurposed agents)^[57],说明从疾病的共性角度探寻AD的治疗策略或许是一条捷径。虽然作用机制不同,但目前药物研发的目的却殊途同归,即针对AD病程的早期事件。但对于AD早期究竟发生了什么,依然是本领域的未解之谜。

2 新技术带来的新进展

对一种疾病认识的深入需要科技进步的支撑,对AD的精准解析包括近几年超高分辨率的分子显像技术、光遗传及化学遗传学技术、冷冻电镜技术、基因编辑技术及组学/多组学等(表1)。

表1 新技术在AD研究领域中的应用

新技术	研究结论	年份	参考文献
冷冻电镜技术	人 γ 分泌酶的结构	2015	[58]
	揭示AD患者脑中tau蛋白聚集的不同结构	2017	[59]
	人 γ 分泌酶与Notch蛋白作用的复合结构	2019	[60]
	人 γ 分泌酶与APP跨膜段作用的复合结构	2019	[61]
	AD患者脑内A β 纤维体的结构特征	2019	[62]
	人 γ 分泌酶与小分子抑制剂和调节剂结合的结构	2021	[63]
光遗传学	AD小鼠在病程早期出现的情景记忆下降源自海马齿状回印记细胞介导的记忆提取障碍	2016	[64]
	Gamma频段(40 Hz)光激活PV神经元可降低A β 的沉积,并诱导小胶质细胞的形态转变	2016	[65]
	40 Hz光激活PV神经元可诱导恢复海马Gamma节律,从而恢复AD小鼠空间记忆损伤	2019	[66]
	AD小鼠情景记忆提取障碍是由于海马CA1印记细胞受到了新奇细胞(novelty-like cell)的干扰	2020	[67]
物理性刺激	扫描超声(SUS)可以清除AD小鼠脑内沉积的A β 并改善记忆和认知行为	2015	[68]
	40 Hz的磁刺激(DMS)可改善AD小鼠的认知行为以及AD样病理表型	2017	[69]
	40 Hz的多感官刺激(GENUS)可以改善AD小鼠的认知能力,减少皮层和海马内A β 的沉积	2019	[70]
	磁共振引导的低强度聚焦超声(FUS)可以安全、无创、瞬时、可重复以及精准地调控海马/内嗅皮层血脑屏障的开放	2020	[71]
组学研究	不同AD病理阶段的前额叶皮层单细胞转录组分析,提示性别和髓鞘形成在AD病理中的作用	2019	[72]
	空间转录组和原位测序的联合应用鉴别了AD中的一个斑块诱导基因(PIG)网络和少突胶质细胞基因(OLIG)髓鞘形成反应	2020	[73]

2.1 冷冻电镜技术引领了小分子药物的研发

A β 的过量产生是AD病程进展的关键事件,因此解析其前体蛋白APP水解过程的细节对于深入了解AD发病机制及靶向性药物设计非常关键。施一公采用冷冻电镜技术率先在国际上解析了 β 分泌酶的结构,分辨率达到3.4 Å^[58];在此基础上,继续揭示了 β 分泌酶与APP跨膜段相互作用的模式,分辨率达到2.6 Å^[61],并解构了人 γ 分泌酶与小分子抑制剂和调节剂结合的结构^[63]。这一系列的工作为以 γ 分泌酶为靶点设计防治AD的小分子药物提供了结构生物学基础。另外,随着冷冻电镜技术日益应用于结构生物学,之前对tau蛋白和A β 构成的病理性结构的认识也不断被更新。例如,从AD患者脑组织中提取到的tau蛋白的双股螺旋丝和直细丝状tau,分辨率达3.4~3.5 Å^[59];来自于AD患者脑膜的A β 纤丝体具有右手扭曲的结构特征,有别于以往在体外形成的A β 纤丝体的左手扭曲状结构,将冷冻电镜图像进行三维重构后,分辨率达到4.4 Å,这样可以在z轴方向上清晰辨识单分子的A β ^[74]。这些研究将AD患者的病理学特征精细化到了原子水平,为未来更精细地解读AD病理性蛋白的成因及设计药物奠定了结构基础。

2.2 光遗传学技术在解答基础性科学问题中的应用

以往囿于技术的局限性,科学家对一些认知领域的问题一直没有找到直接答案。例如,记忆储存在哪里?以何种形式储存?是否会在某些特定类型的神经元中打入印记,需要时被激活?光遗传学技术的发明将神经科学带入了操控神经元的电活动从而解析神经环路工作原理的新纪元。Tonegawa团队^[64]采用光遗传学技术结合新型神经示踪等技术,发现小鼠的记忆储存在海马印迹细胞里,在AD样病程早期,AD小鼠对记忆的提取出现困难,他们认为这是造成AD小鼠病程早期情景式记忆丢失的部分原因。对于AD患者来说,在病程早期往往首先出现对熟悉的场地甚至自己多年居住的住所都无法识别的情况。Tonegawa等的基础研究发现或许对理解AD患者早期记忆丢失的机制提供了重要的线索。另外,脑区特异性的节律性脑电

活动,如gamma节律(30~80 Hz)以往被认为参与了多种行为的编码,但是一直到光遗传学实验实现了特异性操控某一类型神经元的放电频率后方实验证明了这种推测,现在已知具有快速放电特性的parvalbumin阳性(PV⁺)抑制性神经元是贡献gamma节律的主要神经元,并且通过调控环路中的兴奋性神经元活动,对输入信息进行滤波处理,使信息的编码过程更加精确^[75-76]。既然PV⁺神经元可以通过特定频率的活动参与调控脑电节律,其是否参与AD这样的神经环路功能性障碍呢? Etter等^[66]将光敏感通道ChETA特异性表达入PV⁺神经元,采用40 Hz光激活内侧隔阂的PV⁺神经元,J20-APP AD转基因小鼠已经下降的海马gamma节律得以恢复,并且其空间记忆能力得到改善。总之,光遗传学技术的问世,将认知神经科学研究领域带入了一个全新的阶段,使一些老的科学问题得以解答或正在被解答。

2.3 物理性刺激在AD治疗策略研发中的应用

既然可以用一定频率的光刺激操控神经元及其所处神经环路的电活动,那么,可否利用光刺激治疗AD呢? MIT的Tsai团队尝试用非侵入性40 Hz频闪的光刺激治疗AD转基因鼠,发现光刺激显著减少了视觉皮层A β 的水平^[65]。40 Hz处于海马脑电的gamma频段内,gamma节律的脑电活动与学习记忆关系密切,本研究组与Tsai实验室同期的工作显示,用40 Hz的磁刺激也可以改善AD小鼠的认知行为,并减轻了AD样病理表型^[69]。之后,Tsai实验室联合应用gamma节律声音和光刺激对AD转基因小鼠进行干预,发现多感官刺激可以改善AD小鼠的新物体识别能力和空间参考记忆,并且发现了一个引人关注的现象:在给予gamma节律的听觉或听觉+视觉联合型感官刺激后,AD小鼠感觉皮层和海马CA1区的小胶质细胞的反应性升高,吞噬A β 的能力增强^[70]。尽管gamma节律物理性刺激如何引起神经元或胶质细胞的反应尚需阐明,但这样的无创性联合型感官刺激方法在临床有效性的验证,倒是值得期待的事情。在对中枢神经系统的疾病治疗中,靶向性精准治疗不但可以规避外周器官和系统的副作用,还可以大大提高治疗的效率,

有证据表明不但重复性的扫描超声可以帮助清除脑内沉积的 $A\beta$, 还可以改善 AD 小鼠的认知能力^[68]。另外, Rezai 等^[71]利用磁共振引导的靶向性超声可以短暂打开处于 AD 病程早期患者的海马组织血脑屏障(BBB), 借此可以帮助治疗药物准确进入发生功能障碍的局部脑区, 实现精准治疗。上述无创性的物理干预方式或许可以成为未来 AD 防治的主流策略。

2.4 组学研究

随着测序技术的不断进步, 对疾病病因和发病机制的解析也逐渐进入到分子网络水平。近几年发展起来的 RNA 测序、转录组分析及单细胞水平的测序技术使基础研究日益精准化。Tsai 实验室对 48 个处于 AD 病程不同阶段患者的前额叶皮层的 80660 个单细胞核转录组进行了测序, 提示性别和髓鞘形成在 AD 病理中的作用^[72]。在这样的单细胞 RNA 测序中, 虽然可以通过特异性标志物区分细胞类型, 例如兴奋性神经元、抑制性神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、内皮细胞和周细胞等, 但即使这样, 也无法解读神经元构成的环路信息和不同脑区信息相关的空间差异基因表达。为了更好地回答神经系统疾病相关的分子网络机制, 原位解析差异基因表达应该是最好的策略。最近, 有一项研究采用了空间转录组和原位测序技术^[73], 在 AD 小鼠模型脑内发现相关基因转录水平的改变发生在距离 $A\beta$ 斑块周围 100 μm 范围内, 在病程早期发生改变的是少突胶质细胞基因(OLIG)网络, 这些基因是髓鞘形成相关的基因; 而斑块诱导基因(plaque-induced gene, PIG)共表达网络与补体系统、氧化应激、溶酶体途径、炎症有关, 这些基因的表达改变反而出现在病程的晚期, 重点是这些基因网络的变化在 AD 患者的脑组织中也得到了验证。这些组学研究的未来采用生物信息学分析方法, 并联合生物学实验进行功能验证提供了数据库, 使疾病的病因和机制的研究有的放矢。

总之, 新技术的涌现为 AD 的基础和临床研究提供了无限可能, 可以想象, 或许在未来的某一天, 每一位 AD 患者的发病机制都一目了然, 然后实现

一人一策, 精准施治。

3 问题和挑战

3.1 所见并非所属

诊断 AD 的病理标志是 $A\beta$ 聚集形成的 SP 和源于 tau 蛋白过度磷酸化的 NFTs, 那是否意味着 $A\beta$ 和 tau 蛋白也是始作俑者呢? 在过去的 20~30 年间, 以此为靶点的 AD 药物研发屡遭失败, 是否提示近几十年的研究走向了一个错误的方向? $A\beta$ 和 tau 就像是偶尔出现在犯罪现场的两个潜在的无辜嫌疑人, 其罪行被越来越多的专家学者予以彻底否认。但从另一个角度看, 似乎认为这两个蛋白并非致病的关键因素还为时尚早, 毕竟二者是 AD 存在的标定物。在大脑里面错综复杂的案发过程中, $A\beta$ 和 tau 各自扮演了怎样的角色? 是在对抗外环境入侵的细菌、病毒等病原微生物过程中无力回天而牺牲^[77], 又被冤枉为犯罪份子, 还是一开始就做为主谋启动了一系列的连环病理事件? 如果事实如此, 那么这些病理性蛋白作案的动机, 即脑内的触发机制又是什么? 这些问题尚待进一步研究。

3.2 AD 或许是一种极端衰老

顺着犯罪动机这个思路继续梳理下去, 自然联想到的就是衰老这个因素, 毕竟 AD 是发生在老年人群中的疾病。在正常的老年人脑内也会出现 $A\beta$ 聚集^[78], 提示 AD 与正常衰老之间共享了一些机制。氧化应激反应、炎症效应的累积、免疫系统功能异常、脑内 $A\beta$ 等病理性蛋白的清除障碍等都是伴随增龄而逐步加重的事件, 这些事件彼此联系, 共同加速了脑衰老的进程。从这些脑老化的共性事件来看, AD 或许是一种加速了的衰老或者是一种极端的衰老? 如果事实如此, 那么又如何防控 AD 呢? 首先, 我们需要知道脑老化的机制。

例如, 小胶质细胞的激活即可以是清除异己保护自身的过程, 也会过犹不及, 引发炎症反应和补体激活等一系列的病理事件。如果能追溯小胶质细胞最初是如何被激活的, 又会发现什么呢? 既然其作为免疫监视细胞, 那就一定发现了可以被列入监视对象的有害物质, 这个过程可能因为迅速、隐

匿而无迹可寻。但随着更精准更便捷的活体成像技术的发展,动态解析疾病的进展将不再是遥不可及的事情。

3.3 AD最适合的靶点

AD的诊断标准虽然比较明确,但是从病因来看,却是千人千面。如果有一个针对所有AD患者的共同药物靶点,那么这个靶点应该是离A β 和tau最近的蛋白或环节,甚至就是它们本身。但是从药物研发的结果来看,似乎这个共同靶点是站不住脚的,而且尚存在一个不能忽视的事实:A β 聚集也会出现在认知功能正常的老年人脑内。总之,AD的病因和机制复杂,触发因素绝不只限于某个或某几个分子,因此从病因入手,个性化治疗,联合治疗或许是治疗AD的一个普遍思路。

3.4 AD被逆转的可能性

假如以上3个问题得到了答案,那么这个问题就显得多余了。但笔者依然认为这个问题应该在现阶段提出来,毕竟越来越多的老年人正在面临记忆和人格的逐渐衰退甚至是丧失,同时也有越来越多的家庭正在负担生活中不堪承受之重。这个问题或许也可以这样问:“衰老可以被逆转吗?”有科学家正在尝试寻找年轻个体血液中及脑屏障功能相关的,有可能逆转脑组织衰老的因子^[79],但是,未来的应用前景如何,仍未可知。即便AD不可以被逆转,如果能在可行的范围内尽量改善生活的质量,如鼓励老年人参与丰富的社会活动,从事一些力所能及的具有挑战性的工作等,或许也是值得尝试的途径。

4 结论

没有哪一种疾病是孤立存在的,2020年新冠病毒肆虐,阿尔茨海默病协会国际会议(AAIC)虚拟会议中的2个报告都提到了全身新冠病毒感染促进了AD病理表现,流感疫苗的使用和AD的患病风险降低有关^[80]。虽然这些流调结果尚需在更多的人群中证真,而且还需要捋清楚这两者之间真正的相关性。无论如何,AD是一种全身性、系统性疾病,因此面对日益剧烈变化的外部生存压力,人

类对各种疾病的病因、机制和转归的探索已经不属于某一学科专属的使命。未来的研究不但应该由医学领域内多学科集体攻关,而且应注重与其他跨界学科交叉,将前沿科技积极应用于AD科研及诊疗领域,如开发宏观、介观、微观尺度的先进成像/检测技术并应用于AD基础和临床研究领域,帮助实时、动态研究疾病进程,以准确揭示AD的关键致病环节;基于更先进、快捷的测序技术及组学大数据库检索和应用的精准诊断和防治;可穿戴式物理治疗仪及人工智能化的AD患者照护系统等。这些方向的研究进展或许能为攻克人类共同疾病指明道路。

参考文献(References)

- [1] Graeber M B, Kosel S, Egensperger R, et al. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: Historical, histological and molecular genetic analysis[J]. *Neurogenetics*, 1997, 1(1): 73-80.
- [2] Alzheimer's A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers & Dementia*, 2016, 12(4): 459-509.
- [3] Davies P, Maloney A J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 1976, 2(8000): 1403.
- [4] Perry E K, Perry R H, Blessed G, et al. Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia[J]. *Lancet*, 1977, 1(8004): 189.
- [5] White P, Hiley C R, Goodhardt M J, et al. Neocortical cholinergic neurons in elderly people[J]. *Lancet*, 1977, 1(8013): 668-671.
- [6] Thal L J, Fuld P A, Masur D M, et al. Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer disease[J]. *Annals of Neurology*, 1983, 13(5): 491-496.
- [7] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1991, 12(10): 383-388.
- [8] Hardy J, Selkoe D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, 297(5580): 353-356.
- [9] Glenner G G, Wong C W. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1984, 120(3): 885-

- 890.
- [10] Glenner G G, Wong C W. Alzheimer's disease and Down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1984, 122(3): 1131-1135.
- [11] Masters C L, Simms G, Weinman N A, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome[J]. *PNAS*, 1985, 82(12): 4245-4249.
- [12] Itagaki S, McGeer P L, Akiyama H, et al. Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 1989, 24(3): 173-182.
- [13] Rogers J, Luber-Narod J, Styren S D, et al. Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: Relationship to the pathology of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 1988, 9(4): 339-349.
- [14] Bales K R, Du Y, Dodel R C, et al. The NF-kappaB/rel family of proteins mediates Abeta-induced neurotoxicity and glial activation[J]. *Molecular Brain Research*, 1998, 57(1): 63-72.
- [15] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*[J]. *Science*, 2005, 308(5726): 1314-1318.
- [16] Abdul H M, Sama M A, Furman J L, et al. Cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with selective changes in calcineurin/NFAT signaling[J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(41): 12957-12969.
- [17] Lian H, Yang L, Cole A, et al. NFkappaB-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 101-115.
- [18] Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: Driving force, bystander or beneficial response? [J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(9): 1005-1015.
- [19] Wyss-Coray T, Lin C, Yan F, et al. TGF-beta1 promotes microglial amyloid-beta clearance and reduces plaque burden in transgenic mice[J]. *Nature Medicine*, 2001, 7(5): 612-618.
- [20] Bolmont T, Haiss F, Eicke D, et al. Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque maintenance[J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(16): 4283-4292.
- [21] Koenigsknecht-Talboo J, Meyer-Luehmann M, Parsadanian M, et al. Rapid microglial response around amyloid pathology after systemic anti-Abeta antibody administration in PDAPP mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(52): 14156-14164.
- [22] Heneka M T, Carson M J, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurology*, 2015, 14(4): 388-405.
- [23] Hong S, Beja-Glasser V F, Nfonoyim B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models[J]. *Science*, 2016, 352(6286): 712-716.
- [24] Hur J Y, Frost G R, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates gamma-secretase in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 735-740.
- [25] Group A R. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT)[J]. *PLoS Clinical Trials*, 2006, 1(7): e33.
- [26] Strittmatter W J, Saunders A M, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease[J]. *PNAS*, 1993, 90(5): 1977-1981.
- [27] Saunders A M, Strittmatter W J, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1993, 43(8): 1467-1472.
- [28] Corder E H, Saunders A M, Strittmatter W J, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families[J]. *Science*, 1993, 261(5123): 921-923.
- [29] Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 1993, 342(8873): 697-699.
- [30] Liu C C, Liu C C, Kanekiyo T, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy [J]. *Nature Review Neurology*, 2013, 9(2): 106-118.
- [31] Pitas R E, Boyles J K, Lee S H, et al. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1987, 917(1): 148-161.
- [32] Bomfim T R, Forny-Germano L, Sathler L B, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Abeta oligomers[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(4): 1339-1353.
- [33] Kukull W A, Higdon R, Bowen J D, et al. Dementia and

- Alzheimer disease incidence: A prospective cohort study [J]. Archives of Neurology, 2002, 59(11): 1737–1746.
- [34] Akomolafe A, Beiser A, Meigs J B, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: Results from the Framingham study[J]. Archives of Neurology, 2006, 63(11): 1551–1555.
- [35] Huang C C, Chung C M, Leu H B, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: A nationwide population-based study[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87095.
- [36] Ma L, Wang J, Li Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 444: 18–23.
- [37] Dickerson B C, Salat D H, Greve D N, et al. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD[J]. Neurology, 2005, 65(3): 404–411.
- [38] Bowen D M, Smith C B, White P, et al. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies[J]. Brain, 1976, 99(3): 459–496.
- [39] Zott B, Simon M M, Hong W, et al. A vicious cycle of beta amyloid-dependent neuronal hyperactivation[J]. Science, 2019, 365(6453): 559–565.
- [40] Cirrito J R, Yamada K A, Finn M B, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels *in vivo* [J]. Neuron, 2005, 48(6): 913–922.
- [41] Cirrito J R, Kang J E, Lee J, et al. Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid- β *in vivo*[J]. Neuron, 2008, 58(1): 42–51.
- [42] Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: Clinical trials and drug development[J]. Lancet Neurology, 2010, 9(7): 702–716.
- [43] Sanchez P E, Zhu L, Verret L, et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model[J]. PNAS, 2012, 109(42): E2895–E2903.
- [44] Nukina N, Ihara Y. One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein[J]. Biochemical Journal, 1986, 99(5): 1541–1544.
- [45] Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, et al. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments[J]. Journal of Biological Chemistry, 1986, 261(13): 6084–6089.
- [46] Kosik K S, Joachim C L, Selkoe D J. Microtubule-associated protein tau (τ) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease[J]. PNAS, 1986, 83(11): 4044–4048.
- [47] McKhann G M, Knopman D S, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers & Dementia, 2011, 7(3): 263–269.
- [48] Albert M S, DeKosky S T, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers & Dementia, 2011, 7(3): 270–279.
- [49] Sperling R A, Aisen P S, Beckett L A, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers & Dementia, 2011, 7(3): 280–292.
- [50] Hutton M, Lendon C L, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17[J]. Nature, 1998, 393(6686): 702–705.
- [51] Poorkaj P, Bird T D, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia [J]. Annals of Neurology, 1998, 43(6): 815–825.
- [52] Spillantini M G, Murrell J R, Goedert M, et al. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia[J]. PNAS, 1998, 95(13): 7737–7741.
- [53] Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes[J]. Acta Neuropathologica, 1991, 82(4): 239–259.
- [54] Wong Y C, Krainc D. Alpha-synuclein toxicity in neurodegeneration: Mechanism and therapeutic strategies[J]. Nature Medicine, 2017, 23(2): 1–13.
- [55] Spires-Jones T L, Attems J, Thal D R. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases[J]. Acta Neuropathologica, 2017, 134(2): 187–205.
- [56] Davis K L, Thal L J, Gamzu E R, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease[J]. The New England Journal of Medicine, 1992, 327(18): 1253–1259.
- [57] Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020[J]. Alzheimers & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions,

- 2020, 6(1): e12050.
- [58] Bai X C, Yan C, Yang G, et al. An atomic structure of human gamma-secretase[J]. *Nature*, 2015, 525(7568): 212–217.
- [59] Fitzpatrick A W P, Falcon B, He S, et al. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 185–190.
- [60] Yang G, Zhou R, Zhou Q, et al. Structural basis of Notch recognition by human gamma-secretase[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 192–197.
- [61] Zhou R, Yang G, Guo X, et al. Recognition of the amyloid precursor protein by human gamma-secretase[J]. *Science*, 2019, 363(6428): eaaw0930.
- [62] Kollmer M, Close W, Funk L, et al. Cryo-EM structure and polymorphism of Abeta amyloid fibrils purified from Alzheimer's brain tissue[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4760.
- [63] Yang G, Zhou R, Guo X, et al. Structural basis of gamma-secretase inhibition and modulation by small molecule drugs[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 521–533.e14.
- [64] Roy D S, Arons A, Mitchell T I, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 531(7595): 508–512.
- [65] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia[J]. *Nature*, 2016, 540(7632): 230–235.
- [66] Etter G, van der Veldt S, Manseau F, et al. Optogenetic gamma stimulation rescues memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 5322.
- [67] Poll S, Mittag M, Musacchio F, et al. Memory trace interference impairs recall in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(8): 952–958.
- [68] Leinenga G, Gotz J. Scanning ultrasound removes amyloid-beta and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(278): 278ra33.
- [69] Zhen J, Qian Y, Weng X, et al. Gamma rhythm low field magnetic stimulation alleviates neuropathologic changes and rescues memory and cognitive impairments in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2017, 3(4): 487–497.
- [70] Martorell A J, Paulson A L, Suk H J, et al. Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 256–271.e22.
- [71] Rezaei A R, Ranjan M, D'Haese P F, et al. Noninvasive hippocampal blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease with focused ultrasound[J]. *PNAS*, 2020, 117(17): 9180–9182.
- [72] Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 332–337.
- [73] Chen W T, Lu A, Craessaerts K, et al. Spatial transcriptomics and in situ sequencing to study Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 976–991.e19.
- [74] Yeh J Z. Sodium inactivation mechanism modulates QX-314 block of sodium channels in squid axons[J]. *Biophysical Journal*, 1978, 24(2): 569–574.
- [75] Sohal V S, Zhang F, Yizhar O, et al. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance[J]. *Nature*, 2009, 459(7247): 698–702.
- [76] Cardin J A, Carlen M, Meletis K, et al. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses[J]. *Nature*, 2009, 459(7247): 663–667.
- [77] Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease?[J]. *Nature*, 2020, 587(7832): 22–25.
- [78] Funato H, Yoshimura M, Kusui K, et al. Quantitation of amyloid beta-protein (A beta) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease[J]. *American Journal of Pathology*, 1998, 152(6): 1633–1640.
- [79] Yang A C, Stevens M Y, Chen M B, et al. Physiological blood-brain transport is impaired with age by a shift in transcytosis[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 425–430.
- [80] Could common vaccines protect against Alzheimer's disease?[EB/OL]. (2020-07-29)[2021-01-03]. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/could-common-vaccines-protect-against-alzheimers-disease>.

Alzheimer's disease: Shackling the width of life

LI Lijuan, XIAO Xuansheng, ZHENG Yan*

Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University School of Basic Medical Sciences,
Beijing 100069, China

Abstract The Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder most commonly found in elderly people, which imposes a massive burden on both the families and the society. It is not only one of the most serious health issue facing the mankind, but also a major social problem restricting the sustainable development of the social economy in the 21st century. Unfortunately, there is no reliable method to treat or even to delay the process due to the unknown pathogenesis of the AD. Therefore, to precisely elucidate the mechanisms of the AD and thereby to find a way of treating the disease is a hot topic in the AD research field. This paper reviews representative studies of the AD mechanisms related to the cholinergic system, the A β cascade hypothesis, the immune inflammation, the excitatory toxicity and the glucolipid metabolism, as well as recent studies by using novel techniques including the optogenetics, the cryo-electron microscopy imaging, the photo- and magnetic stimulation, and the ultrasonic drug delivery. It is suggested that we should pay attention to other interdisciplinary fields, such as the advanced imaging/detection technology, the accurate diagnosis and prevention, and the wearable physical therapy instrument.

Keywords Alzheimer's disease; ageing; acetylcholine hypothesis; β -amyloid hypothesis; immune inflammation; excitatory toxicity ●



(责任编辑 王志敏)