

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01133

## $\beta$ -淀粉样肽与阿尔茨海默病

李 拓, 赵忠新\*

第二军医大学长征医院神经内科, 上海 200003

**[摘要]** 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年人群中最常见的一种痴呆症,为病因和发病机制尚不清楚的神经系统退行性病变。AD的组织病理学表现主要为老年斑(senile plaques, SP),神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),以及由凋亡引起的区域性神经细胞死亡等。患者脑内老年斑主要是由具有神经毒性和血管毒性的 $\beta$ 淀粉样肽( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )生成。由于AD为多因异质性疾病,目前“ $A\beta$ -淀粉样肽级联假说”引起广泛关注和重视,本文就近年关于 $A\beta$ 与AD的关系作一综述。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;淀粉样 $\beta$ 蛋白;病因学

**[中图分类号]** R 749.16 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)10-1133-05

### $\beta$ -amyloid and Alzheimer disease: recent progress

LI Tuo, ZHAO Zhong-xin\*

Department of Neurology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** Alzheimer disease (AD) is the most common form of dementia in aged population; it is a neurodegenerative disorder with unknown etiology and pathogenesis. The major pathological findings of AD include senile plaques, neurofibrillary tangles, and apoptosis-related regional synaptic and neuronal degeneration. The brain senile plaques are mainly produced by  $\beta$ -amyloid, a peptide with neurotoxicity and vasculotoxicity. Due to the polygenic and heterogeneous characteristics of AD, Amyloid Cascaded Hypothesis is currently drawing increasingly more attention. This paper reviews the relation between  $A\beta$  and AD published recently.

**[Key words]** Alzheimer disease; amyloid beta-protein; etiology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(10):1133-1137]

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是病因和发病机制尚不清楚的神经系统退行性病变。病理表现主要为老年斑(senile plaques, SP)、神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)及区域性神经细胞死亡(神经元与神经突触异常丢失)<sup>[1]</sup>等。老年斑主要由具有神经毒性和血管毒性的 $\beta$ 淀粉样肽( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )生成。已有研究显示淀粉样肽各种因素诱发AD的共同通路。实验证明, $A\beta$ 出现早于神经元纤维缠结、轴索缺乏营养等病理变化及临床症状<sup>[2]</sup>。 $A\beta$ 在AD形成和发展进程中起至关重要的起始和枢纽作用,这就是 $A\beta$ -淀粉样肽级联假说(Amyloid Cascaded Hypothesis)<sup>[3]</sup>。本文就 $A\beta$ 与AD的关系进行综述。

### 1 $A\beta$ -淀粉样肽致病的级联假说

1853年德国病理学家Virchow发现,大脑皮质内含有一种球状斑,其中心为一种细丝状物质,周围则是一些不正常的神经突结构,认为此细丝状物质是一种淀粉样物质,并将

其命名为“Amyloid”。1907年,Alzheimer首次报道老年斑是一种进行性痴呆的病理基础<sup>[4]</sup>。由此,这种以老年斑为病理特点的进行性痴呆被称为AD。1984年,Glenner和Wong<sup>[5]</sup>从AD患者脑膜血管壁中首次分离出Amyloid,发现这种物质的三维结构呈 $\beta$ 型折叠,从而称 $A\beta$ 。1985年,Masters等<sup>[6]</sup>从老年斑中心分离出来了一种蛋白质,与 $A\beta$ 具有相同相对分子质量和氨基酸序列,并能与相同抗体结合,从而证实老年斑中心也由 $A\beta$ 组成。1987年,Kang等<sup>[7]</sup>在21号染色体长臂中段发现一个含有 $A\beta$ 全部密码的基因,该基因编码的一组蛋白被称为 $\beta$ -淀粉样蛋白前体( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)。这组蛋白由695~770个氨基酸组成,是一种跨膜糖蛋白。 $A\beta$ 是APP水解后的一个片段。这一发现奠定了AD的遗传学基础。

1.1  $A\beta$ 的基本结构  $A\beta$ 是一种含有39~42个氨基酸的多肽,其相对分子质量为4 000,又称 $A\beta_4$ 。其中约90%为 $A\beta_{1-40}$ ,其余10%是 $A\beta_{1-42}$ 和 $A\beta_{1-43}$ ,该10%中大部分为

**[收稿日期]** 2010-02-09 **[接受日期]** 2010-05-26

**[基金项目]** 上海市科技发展基金(08411950700)。Supported by the Foundation for Development of Science and Technology of Shanghai (08411950700)。

**[作者简介]** 李 拓,第二军医大学2005级临床医学八年制学员。E-mail: zoe\_leeto@hotmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885451, E-mail: zhaozx@medmail.com.cn

$A\beta_{1-42}$ 。寡聚态  $A\beta_{1-42}$  含有 42 个氨基酸,在老年斑形成中可能起重要作用; $A\beta_{1-40}$  在 C 端少 2 个氨基酸,存在于 AD 患者和正常人群中,它可能是细胞代谢的非病理性产物。研究证明,AD 患者淀粉样蛋白生成途径异常活跃。 $A\beta$  具有很强的自聚性,尤其  $A\beta_{1-42}$  和  $A\beta_{1-43}$  极易纤维化。一旦发生,将在 AD 患者的老年斑中较早地有选择地沉淀,并极难溶解。 $A\beta_{1-42}$  比  $A\beta_{1-40}$  聚集更快,为老年斑主要成分。研究表明,凝集态  $A\beta$  和寡聚态  $A\beta_{1-42}$  都具有神经毒性<sup>[8-9]</sup>。

## 1.2 $A\beta$ 的代谢过程

### 1.2.1 $A\beta$ 的产生

在脑细胞外聚集形成老年斑的  $A\beta$  由 APP 水解生成。位于 21 号染色体上的 APP 基因,含有 19 个外显子,其编码蛋白 APP 的前体蛋白,是一种广泛存在于全身组织细胞上的跨膜蛋白,在脑组织的表达最高。分为 3 部分:膜外区、跨膜区、膜内区。 $A\beta$  由 APP 细胞外的 28 个氨基酸和跨膜部分的 12 个氨基酸组成,位于 APP 的疏水部分。APP 在跨膜分泌过程中共有 2 条水解途径,并生成不同的代谢产物:一般认为高尔基体的功能对于 APP 的成熟和加工是必需的,所以在第一条水解途径中,APP 的蛋白水解及分泌需经过  $\alpha$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶作用,即存在于膜表面的  $\alpha$ -分泌酶在  $A\beta_i$  结构内(赖氨酸 16 和亮氨酸 17 之间)切割 APP,产生各含部分  $A\beta_i$  片段的分泌型 APP(sAPP)和 C 端片段(P3CT),因这一过程破坏了  $A\beta_i$  的完整结构,产生的片段称为可溶性 APP(sAPP),具有细胞营养作用,无神经毒性,该过程称为非淀粉样蛋白生成途径。在正常情况下,该代谢途径占优势。而若经  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶作用,分别在  $A\beta_i$  的 N 和 C 末端切割 APP,首先 APP 由  $\beta$ -分泌酶从  $A\beta$  区的 N 端分泌产生含有  $A\beta$  膜相关性的 C 端片段(CTF $\beta$ ),成为  $\gamma$ -分泌酶的底物,然后经  $\gamma$ -分泌酶裂解,在细胞内引起  $A\beta$  的生理分泌,产生一系列长短不等的  $A\beta$ (39~43 个氨基酸)和 CTF- $\gamma$ ,该过程称为淀粉样蛋白生成途径<sup>[10]</sup>。两种形式中, $A\beta_{1-42}$  更容易引起聚集,具有很强的细胞毒性作用<sup>[8]</sup>。

### 1.2.2 $A\beta$ 的清除

脑内  $A\beta$  的清除主要包括 3 条途径:细胞外酶降解、细胞内吞和通过血脑屏障(BBB)转运出脑。研究表明,AD 的发生与脑内  $A\beta$  清除减少密切相关。 $A\beta$  过量产生或不完全清除可能使 APP 非淀粉样代谢途径减少,因而产生较少的 sAPP。此外, $A\beta$  的跨 BBB 转运决定其在中枢神经系统(CNS)中的溶解度<sup>[11]</sup>,这对形成神经毒性  $A\beta$  低聚物和血管毒性  $A\beta$  高聚体有重要影响<sup>[12]</sup>。前 2 种因素均使神经细胞对许多损伤的敏感性大大增加<sup>[13]</sup>。

### 1.2.3 $A\beta$ 淀粉样肽级联假说

该假说认为, $A\beta$  在大脑皮质的异常聚集和沉积是 AD 发病的最主要原因。正常情况下, $A\beta$  的产生和降解处于动态平衡之中,但当出现 APP 基因突变或降解  $A\beta$  的酶功能异常时, $A\beta$  产生和清除之间的平衡就被打破,引起  $A\beta$  在大脑皮质异常沉积。沉积的  $A\beta$  具有神经毒性,可引发突触变化、Tau 蛋白异常磷酸化、递质丢失、神经胶质增生和炎症反应等一系列变化<sup>[14]</sup>。可导致一系列病理损伤,最终导致 AD 发生。也就是说, $A\beta$  在大脑皮质异常堆积是 AD 形成和发展的关键因素。

支持该假说的证据最主要集中在过量  $A\beta$  与 AD 病理间的紧密联系:首先,在几乎所有 AD 患者脑中发现了 AD 病

理特征。其次,在已发现的 AD 相关基因 APP、PS-1、PS-2、ApoE4 中,前三者变异导致  $A\beta$  生成增多,ApoE4 则导致  $A\beta$  清除减少并诱导沉积<sup>[15]</sup>。Down 综合征患者可出现早老性痴呆症状,早年即可产生过量  $A\beta$  并有斑块沉积,而纤维缠结和其他生化病理变化出现较晚<sup>[16]</sup>。同时,大量过度表达  $A\beta$  的动物模型亦可模拟出 AD 样病理特征。另外,国内外随访调查发现,家族性和散发性 AD 中观察到  $A\beta$  的明显增加及典型的神经元凋亡现象,而近年来大量体内外实验亦证明  $A\beta$  对神经元有毒性作用,能引起胶质细胞炎症反应,阻止  $A\beta$  聚集可使这种毒性消失。

## 2 $A\beta$ 在 AD 发病中的作用

### 2.1 $A\beta$ 神经毒性

$A\beta$  的神经毒性作用在 AD 的病程进展中起着主要作用<sup>[8]</sup>。1991 年 Kowall 等<sup>[17]</sup>报道,给实验动物脑内灌注  $A\beta$ ,发现脑注射部位局灶性坏死、神经元缺失和胶质增生。而  $A\beta$  对神经系统的毒性作用是使血管壁淀粉样变直接导致血管硬化,弹性变差,甚至容易破裂或形成血栓,还诱使神经细胞过早凋亡。动物实验显示, $A\beta$  对神经元的作用与其状态有关<sup>[18]</sup>。溶解状态的  $A\beta$  在短时间内能促进神经突生长,提高神经元的存活率,而沉积状态的  $A\beta$  对神经元呈现相反的作用,引起与 AD 相似的病理改变——神经突退缩和神经元变性<sup>[19]</sup>。与体外研究相一致,脑内注射  $A\beta$  也引起神经元的变性,最明显的改变发生在衰老的哺乳类动物大脑<sup>[20]</sup>。此外,近年发现有 3 种能与  $A\beta$  特异结合的受体,即糖基化蛋白终产物受体(RAGE)、清除剂受体(SR)和丝氨酸蛋白酶抑制剂复合物受体(SEC-R), $A\beta$  与这 3 种受体结合可直接或间接激活小胶质细胞和星形细胞,释放补体、细胞因子、自由基、细胞毒性物质等<sup>[21]</sup>。

### 2.2 $A\beta$ 神经毒性作用机制

虽然 AD 的起因各异,但是相同的病理特点提示发病机制相似,根据目前研究推测,在 AD 发病机制中, $A\beta$  起到了中心和共同通道的作用。对这一观点提出挑战的是,在无痴呆老年人的脑中也发现有  $A\beta$  沉积,但正常老年人大脑中  $A\beta$  沉积是一种弥散形式,而不形成“成熟”的老年斑<sup>[22]</sup>。用免疫组化方法检查正常老年人大脑,很少发现有破坏的神经突。

#### 2.2.1 细胞内钙稳态的破坏

钙离子是机体的第二信使之一,其在细胞外液浓度为  $10^{-3}$  mol/L,而细胞内浓度较低,约为  $10^{-7} \sim 10^{-8}$  mol/L,因而细胞内外钙浓度相差  $10^4 \sim 10^5$  倍。细胞内  $Ca^{2+}$  的稳定对细胞发挥正常生理功能十分重要, $Ca^{2+}$  平衡被破坏,就会改变信号转导系统。 $A\beta$  能在细胞膜上形成极小的隧道或者破坏  $K^+$  通道,可使钙离子通透并可以被锌离子阻断,导致大量外  $Ca^{2+}$  内流,使细胞内  $Ca^{2+}$  超载,破坏了神经元内钙稳态。研究<sup>[23]</sup>发现,在体外培养的神经细胞, $A\beta$  能诱导  $Ca^{2+}$  内流,导致  $Ca^{2+}$  稳态失调。胞内  $Ca^{2+}$  超载会引起严重后果,一方面损伤了氧化磷酸化<sup>[1]</sup>,另一方面导致钙依赖性 ATP 酶的超常活动,结果导致细胞能量不足甚至耗竭,细胞结构和功能破坏,影响了长时程突触增强效应,突触可塑性降低。同时,胞内  $Ca^{2+}$  超载还促进了脂质过氧化和自由基生成,增加细胞对氧化应激和兴奋性毒性的易感性,加剧细胞损伤<sup>[24]</sup>。反过来,紊乱的钙离子又可

增加细胞对  $A\beta$  的敏感性, 阻碍 APP 转运和剪切过程, 由此形成一种恶性循环。

**2.2.2 氧化应激作用** 研究表明, 氧自由基与  $A\beta$  神经毒性有关; 用多光子成像技术, 无论在活体内还是 AD 转基因模型及相类似的 AD 患者组织体外实验, 结果都提示  $A\beta$  沉积与氧自由基产生量有直接关系,  $A\beta$  沉积形成的淀粉斑聚集物能够产生氧自由基。

当 APP 断裂出  $A\beta$  时, 释放出自由基,  $A\beta$  还可通过诱导神经细胞产生氧自由基, 自由基形成后即可引起神经细胞脂质过氧化, 自由基及脂质过氧化的某些降解产物可以氧化修饰亚细胞结构并对生物大分子造成损伤<sup>[25]</sup>, 从而影响神经细胞膜结构与功能, 引起神经组织一系列病理生理变化。当高浓度  $A\beta$  作用于原代培养神经元, 电镜下可明显观察到膜结构破坏和膜的快速崩解。另外, 通过进展性糖基化终产物受体 (RAGE) 激活胶质细胞产生自由基, 如 NO 和炎症因子 IL-1 和 TNF 等表达增加, 释放至细胞外, 作用于与之相邻小胶质细胞的 c-Fos 受体, 诱导细胞清道夫受体和 ApoE4 表达增加<sup>[26]</sup>, 而且 M-CSF 可激活小胶质细胞增殖、迁移, 产生更高水平的活性氧。多数学者认为, 在 AD 发展过程的某一阶段, 脑组织中  $A\beta$  与氧自由基存在着一种链式循环<sup>[27]</sup>。

氧自由基代谢从正常到失衡, 再从失衡到新的平衡, 是动态的调节过程。在无外界干预情况下,  $A\beta$  沉积是不可逆的, 它作为始终存在的刺激因素, 对氧自由基代谢系统产生持续影响, 导致代谢紊乱, 形成恶性循环。这就可能形成神经炎症斑, 最终结果是活性氧作用使神经元功能丧失, 甚至死亡。 $A\beta_{1-42}$  能损害体内抗氧化系统, 实验发现, 连续注射  $A\beta_{1-42}$  2 周, 大脑海马、皮质、黑质等部位抗氧化物质超氧化物歧化酶、谷胱甘肽等减少。抗氧化剂 (VitE 等) 能预防  $A\beta$  引起的大鼠学习与记忆障碍<sup>[28]</sup>。

**2.2.3 胆碱能神经损害** 学习和记忆障碍是 AD 早期主要临床症状, 而脑内乙酰胆碱 (ACh) 被认为与近事记忆相关。 $A\beta$  不仅损害 ACh M 型受体与三磷酸鸟嘌呤效应蛋白结合, 同时能抑制胆碱能神经元摄取胆碱和抑制胆碱能乙酰转移酶 (chAT) 活性, 抑制 ACh 的产生。早期研究已经显示<sup>[29]</sup>, chAT 活性降低程度与 SP、NFT 正相关, 这表明 ACh 功能低下, 不是非特异性的濒死改变, 而是 AD 病理生理的主要因素。AD 患者基底前脑区的胆碱能神经元丢失<sup>[30]</sup>, chAT 和乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性明显降低, 造成 ACh 的合成、储存和释放减少, 皮质受体数目也相应减少, 从而产生痴呆症状<sup>[31]</sup>。因此有学者提出了 AD 的胆碱能假说, 即各种原因引起的基底前脑胆碱能神经元损伤, 相关皮质及海马等脑区的胆碱能神经传递受损<sup>[32-33]</sup>, 都会导致 chAT 减少, 进而引起合成 ACh 减少。故在 AD 患者记忆及认知功能损伤过程中起重要作用。不过, ACh 减少是否是引起本症的启动原因, 还是疾病的发展结果, 或者是其他可能性, 有待进一步研究。

**2.2.4 炎症免疫作用** 研究发现并证实 AD 患者脑部易损区域的小胶质细胞大量表达其活化标志——主要组织相容性复合体 II 类分子 (MHC-II), 作为 AD 两个发病机制中潜在的中介物, 小胶质细胞已经受到越来越多的关注<sup>[34]</sup>。这两大发病机制其一是伴随 AD 特征性病理改变的局部炎症反

应; 其二是  $A\beta$  的清除。大量的在体、原位及离体研究结果提示这两个机制是相互联系的, 即  $A\beta$  能使 Meynert 核、海马区和皮质区的神经胶质细胞增生, 其中以小胶质细胞为主, 星形胶质细胞次之, 小胶质细胞聚集并吞噬变性神经细胞及血管周围可见增生活跃的小胶质细胞聚集<sup>[34]</sup>, 在体外的实验中,  $A\beta$  诱导小胶质细胞 IL-1、IL-6 和 IFN- $\alpha$  等多种细胞因子的表达, 产生炎性介质, 其中一些反过来诱导更多的小胶质细胞趋化、活化, 另一些则导致局部的组织损伤<sup>[35]</sup>。有研究者将聚合形式的  $A\beta_{1-42}$  注入大鼠大脑膜能够引起刚果红染色样沉积以及小神经胶质细胞和星形胶质细胞激活、渗透而引起强炎症反应, 并发现因炎症反应而产生的巨噬细胞和胶质细胞炎症因子——IL-1 $\beta$ , 而 IL-1 $\beta$  是一种强有力的前炎症因子<sup>[36]</sup>。在  $A\beta$  沉积部位, 一旦活化的小胶质细胞吞噬清除  $A\beta$ , 过度表达的 IL-1 和 IL-6 能增加 APP 的合成, 导致 APP 过高表达, 使其进一步活化, 这样就形成了一个恶性循环。已有实验证明, IL-6 对体外培养的神经元几乎没有有意义的损伤, 但在  $A\beta$  和 NMDA 存在情况下, IL-6 对神经元的损伤远大于  $A\beta$  和 NMDA 单独和联合处理组<sup>[37]</sup>。细胞因子可引起炎症反应, 老年斑不能直接造成学习与记忆障碍, 但它可能引发炎症反应, 对突触功能和学习记忆造成有害效应<sup>[24]</sup>。另一方面, TNF- $\alpha$  可引起细胞死亡, 而致记忆减退和认知障碍。AD 患者的  $A\beta$  抗体增加, 体液免疫应答增强, 亦促进神经元变性<sup>[38]</sup>。

**2.2.5 神经细胞的凋亡** 目前认为, 细胞凋亡在 AD 的发病中起重要作用。一般来说细胞凋亡过多会引起退行性变或早衰<sup>[39]</sup>。AD 患者的海马神经元中有 TRPM-2RNA 表达, 是神经细胞凋亡的一种表现, 表明 AD 患者脑内神经元丢失机制与细胞凋亡有关。AD 的细胞凋亡机制与  $A\beta$  过量表达、氧自由基损伤、早老蛋白基因突变、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶 (caspase) 激活、细胞周期中诸多因素调节异常及能量代谢障碍等有关, 认为其激发了神经细胞凋亡过程<sup>[40]</sup>。扫描电镜观察接触  $A\beta$  24 h 的神经元, 发现神经突消失和细胞膜突起, 随着时间延长突起变多、变大, 最后神经细胞被这些突起分裂成多个小体, 即“自杀”小体。透射电镜观察  $A\beta$  处理过的神经元, 胞质内出现空泡, 染色体浓缩成斑片状, 继而分裂成一定长度的片段进入“自杀”小体。这些形态学变化符合细胞的凋亡过程, 生物化学特点也支持这一观点。从接触  $A\beta$  24 h 的神经元提取 DNA, 然后应用琼脂糖电泳, 可得到典型的 DNA“梯形带”<sup>[41]</sup>。

细胞凋亡的具体机制非常复杂, 不同细胞存在不同的机制。一方面,  $A\beta$  对凋亡基因的表达也有影响,  $A\beta_{1-40}$  和  $A\beta_{1-42}$  均下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平, 但  $A\beta_{1-42}$  降低 Bcl-2 的速度远快于  $A\beta_{1-40}$ 。同时,  $A\beta_{1-42}$  还上调促凋亡蛋白 Bax 的表达, 在神经细胞的凋亡中 Bcl-2 家族扮演着主要角色, Bax/Bcl-2 组成一个平衡体系, 促进 Bax 的表达进而改变 Bax/Bcl-2 间的平衡导致神经元凋亡。此外, Bax 还可嵌入线粒体形成通道, 使细胞色素 C 溢出到胞质, 而活化 caspase 级联反应, 引起细胞凋亡。另一方面, 通过 caspase 起作用<sup>[42]</sup>。 $A\beta$  过量产生可能导致 APP 非淀粉样代谢途径的减少, 因而可溶性 APP 产生较少, 神经细胞对损伤的敏感性增加, APP 突变体、PS-1

和 PS-2 可能与其他蛋白结合而引起细胞死亡,如 huntingtin-he 和 SOD 可不正常地与其他蛋白交互作用,引起细胞死亡<sup>[40]</sup>。

2.2.6 参与 NFTs 的形成  $A\beta$  除与老年斑形成有关外,也参与 NFTs 形成<sup>[43]</sup>。当老年斑形成后,可溶的  $A\beta$  进入神经细胞,激活 Tau 蛋白激酶 I,使与微管蛋白相结合的 Tau 蛋白过多磷酸化,过多磷酸化的 Tau 蛋白脱离微管蛋白,促进双螺旋丝 (PHF) 和 NFTs 形成,同样导致神经元退行性变<sup>[43-44]</sup>。

### 3 展望

综上所述,虽然 AD 起因各异,但是相同的病理特点提示其发病机制相似,即  $A\beta$  与 AD 的发病有着密切的关系:

(1)  $A\beta$  是老年斑的重要成分;(2)  $A\beta$  引起多维神经毒性;(3)  $A\beta$  的出现早于 AD 其他已知病理表现。而 APP 作为一种广泛存在于全身组织细胞膜上的跨膜糖蛋白,已在脑组织、血液和其他组织中发现。 $A\beta$  为 APP 的跨膜分泌产物,AD 患者淀粉样蛋白生成途径异常活跃,并在中枢神经系统聚集形成老年斑,推断 AD 患者血液及脑脊液中  $A\beta$  含量会发生不同改变,为 AD 的一个外周生物标志物。因此,测定血液及脑脊液中的  $A\beta$  含量有一定的临床意义。

如今,大量临床及基础研究均指向针对  $A\beta$  毒性作用是治疗 AD 的研究热点,靶点针对  $A\beta$  整个代谢及作用过程,包括抑制生成、促进清除、抑制聚集和沉积及抑制其神经毒性作用。但是多方面研究<sup>[1,8,25,32-34,43]</sup>亦证明, $A\beta$  在 AD 发病过程中具体机制涉及面很广,临床上难以确定其主要切入点。但 Glenner 等<sup>[5]</sup>、Skovronsky 等<sup>[45]</sup>均认为,老年期痴呆患者多属迟发的、非家族型 AD,这也是被大众所普遍接受的。即主要发病原因是  $A\beta$  的不完全清除(大于 98% AD 病例)<sup>[46]</sup>。所以,作者认为,临床上应以阻止或减少脑内  $A\beta$  的数量为目标进行治疗,即以  $A\beta$  为靶点防治 AD:(1)抑制  $A\beta$  的生成:增加  $\alpha$ -分泌酶活性<sup>[47]</sup>, $\beta$ -分泌酶抑制剂—— $\beta$ -位点淀粉样前体蛋白剪切酶 1 (BACE-1)<sup>[48]</sup>, $\gamma$ -分泌酶抑制剂<sup>[49]</sup>;(2)促进  $A\beta$  的清除:激活降解  $A\beta$  的酶类<sup>[50]</sup>,阻断 BBB 中  $A\beta$  与 RAGE 相互作用<sup>[21]</sup>,激活星形胶质细胞<sup>[34]</sup>,加强  $A\beta$  与 LRP、脂蛋白受体配基、 $A\beta$  伴侣蛋白的捆绑<sup>[38]</sup>,加强 BBB 中 LRP 的活性。

近年,在 AD 的治疗方面已进行大量研究工作,并取得一定成绩,但对  $A\beta$  神经毒性及其清除与降解机制的认识还不十分清楚。因此,AD 治疗研究取得突破性进展仍有待于对 AD 发病机制的进一步深入研究。

### [参考文献]

[1] Selkoe D J. Biochemistry and molecular biology of amyloid beta-protein and the mechanism of Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*,2008,89:245-260.  
 [2] Barnham K J, Ciccotosto G D, Tickler A K, Ali F E, Smith D G, Williamson N A, et al. Neurotoxic, redox-competent Alzheimer's  $\beta$ -amyloid is released from lipid membrane by methionine oxidation[J]. *J Biol Chem*,2003,278:42959-42965.  
 [3] Skovronsky D M, Lee V M, Trojanowski J Q. Neurodegenerative diseases new concepts of pathogenesis and their therapeutic

implications[J]. *Annu Rev Pathol*,2006,1:151-170.  
 [4] Selkoe J D. Amyloid protein and Alzheimer disease[J]. *Scientific Am*,1991,265:68.  
 [5] Glenner G G, Wong C W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1984,120:885-890.  
 [6] Masters C L, Simms G, Weinman N A, Multhaup G, McDonald B L, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1985,82:4245-8249.  
 [7] Kang J, Lemaire H G, Unterbeck A, Salbaum J M, Masters C M, Grzeschik K H, et al. The precursor of Alzheimer disease amyloid A 4 protein resembles a cell-surface receptor[J]. *Nature*,1987,325:733.  
 [8] White J A, Manelli A M, Holmberg K H, Van Eldik L J, Ladu M J. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid- $\beta$ 1-42 on astrocyte-mediated inflammation[J]. *Neurobiol Dis*,2005,18:459-465.  
 [9] Tamagno E, Bardini P, Guglielmotto M, Danni O, Tabaton M. The various aggregation states of beta-amyloid<sub>1-42</sub> mediate different effects on oxidative stress, neurodegeneration, and BACE-1 expression[J]. *Free Radic Biol Med*,2006,41:202-212.  
 [10] Tebbenkamp A T, Borchelt D R. Protein aggregate characterization in models of neurodegenerative disease[J]. *Methods Mol Biol*,2009,566:85-91.  
 [11] Yi L, Chui D H. Markers in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease diagnosis[J]. *Nerv Dis Ment Health*,2007,412:265-272.  
 [12] Ito K, Ishibashi K, Tomiyama T, Umeda T, Yamamoto K, Kitajima E, et al. Oligomeric amyloid beta-protein as a therapeutic target in Alzheimer's disease: its significance based on its distinct localization and the occurrence of a familial variant form [J]. *Curr Alzheimer Res*,2009,6:132-136.  
 [13] Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M. Blood-brain barrier permeability correlates with medial temporal lobe atrophy but not with amyloid-beta protein transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*,2007,23:241-245.  
 [14] Butterfield D A, Reed T, Newman S F, Sultana R. Roles of amyloid  $\beta$ -peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Free Radic Biol Med*,2007,43:658-677.  
 [15] Mehta P D. Amyloid beta protein as a marker or risk factor of Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*,2007,4:359-363.  
 [16] Zana M, Janka Z, Kalnan J. Oxidative stress Abridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*,2007,28:648-676.  
 [17] Kowall N W, Beal M F, Busciglio J, Duffy L K, Yankner B A. An *in vivo* model for the neurodegenerative effects of  $\beta$ -amyloid and protection by substance P[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88:7247-7251.  
 [18] Calhoun M E, Wiederhold K H, Abramowski D, Phinney A L, Probst A, et al. Neuron loss in APP transgenic mice[J]. *Nature*,1998,395:755-756.  
 [19] Bates K A, Sohrabi H R, Rodrigues M, Beilby J, Dhaliwal S S, Taddei K, et al. Association of cardiovascular factors and Alzheimer's disease plasma amyloid-beta protein in subjective memo-

- ry complainers[J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17: 305-318.
- [20] Masliah E, Sisk A, Mallory M, Games D. Neurofibrillary pathology in transgenic mice over expressing V 717F beta-amyloid precursor protein[J]. *J Neurothol Expl Neurol*, 2001, 60: 357-368.
- [21] Donahue J E, Flaherty S L, Johanson C E, Duncan J A III, Silverberg G D, Miller M C, et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 112: 405-415.
- [22] Krone M G, Baumketner A, Bernstein S L, Wytttenbach T, Lazo N D, Teplow D B, et al. Effects of familial Alzheimer's disease mutations on the folding nucleation of the amyloid beta-protein [J]. *J Mol Biol*, 2008, 381: 221-228.
- [23] Núez L, Senovilla L, Sanz-Blasco S, Chamero P, Alonso M T, Villalobos C, et al. Bioluminescence imaging of mitochondrial  $Ca^{2+}$  dynamics in soma and neurites of individual adult mouse sympathetic neurons[J]. *J Physiol*, 2007, 580(Pt2): 385-395.
- [24] Ondrejcek T, Klyubin I, Hu N W, Barry A E, Cullen W K, Rowan M J. Alzheimer's disease amyloid beta-protein and synaptic function[J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12: 13-26.
- [25] Reiter R J. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin[J]. *Prog Neurobiol*, 1998, 56: 359-384.
- [26] Rodrigo J, Fernández-Vizarrá P, Castro-Blanco S, Bentura M L, Nieto M, Gómez-Isla T, et al. Nitric oxide in the cerebral cortex of amyloid-precursor protein (SW) Tg2576 transgenic mice [J]. *Neuroscience*, 2004, 128: 73-89.
- [27] Andersen J K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence[J]? *Natu Rev Neurosci*, 2004, 5: S18-S25.
- [28] 冯荣芳, 冯亚青, 吕佩源. 阿尔茨海默病动物模型研究进展[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2008, 16: 724-726.
- [29] Dournaud P, Delaere P, Hauw J J, Epelbaum J. Differential correlation between neurochemical deficits, neuropathology, and cognitive status in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 1995, 16: 817-823.
- [30] Wu M N, Li X Y, Guo F, Qi J S. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in amyloid beta-fragment-induced intracellular  $Ca^{2+}$  elevation in cultured rat cortical neurons[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2009, 61: 517-525.
- [31] Piccard I M, Conginu D, Squassina A, Manconi F, Putzu P F, Mereu R M, et al. Alzheimer's disease: case-control association study of polymorphisms in AchE, ChAT, and BchE genes in a Sardinian Sample[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144: 895-899.
- [32] Sberna G, Sez Valero J, Beyreuther K, Masters C L, Small D H. Amyloid beta-protein of Alzheimer's disease increase acetylcholinesterase expression by increasing intracellular calcium in embryonic carcinoma P19 cells [J]. *J Neurochem*, 1997, 69: 1177-1184.
- [33] Hu W, Gray N W, Brimijoin S. Amyloid-beta increases acetylcholinesterase expression in neuroblastoma cells by reducing enzyme degradation[J]. *J Neurochem*, 2003, 86: 470-478.
- [34] Halle A, Hornung V, Petzold G C, Stewart C R, Monks B G, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9: 857-865.
- [35] Aisen P S. The inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: dead or alive[J]? *Alzheimer Dis Assoc Discord*, 2008, 22: 4-5.
- [36] Casamenti F, Prosperi C, Scali C, Giovannelli L, Colivicchi M A, Fausone-Pellegrini M S, et al. Interleukin-1b activates fore-brain glial cells and increases nitric oxide production and cortical glutamate and gamma-aminobutyric acid release *in vivo*: implications for Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 1999, 91: 831-842.
- [37] Qiu Z, Gruol D L. Interleukin-6, beta-amyloid peptide and NMDA interactions in rat cortical neurons[J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 139: 51-57.
- [38] Jaeger L B, Dohgu S, Hwang M C, Farr S A, Murphy M P, Fleggal-DeMotta M A, et al. Testing the neurovascular hypothesis of Alzheimer's disease: LRP-1 antisense reduces blood-brain barrier clearance, increases brain levels of amyloid-beta protein, and impairs cognition[J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17: 553-570.
- [39] Albrecht S, Bourdeau M, Bennett D, Mufson E J, Bhattacharjee M, LeBlanc A C. Activation of caspase-6 in aging and mild cognitive impairment[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170: 1200-1209.
- [40] Zhang C, Browne A, Kim D Y, Tanzi R E. Familial Alzheimer's disease mutations in presenilin 1 do not alter levels of the secreted amyloid-beta protein precursor generated by beta-secretase cleavage[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7: 21-26.
- [41] Forioni G, Chiesa R, Smirardo S. Apoptosis mediated neurotoxicity induced by chronic application of beta amyloid fragment 25-35[J]. *Neuro Report*, 1993, 4: 523.
- [42] Cotton P. Constellation of risks and processes seen in search for Alzheimer disease[J]. *JAMA*, 1994, 271: 89.
- [43] Banwait S, Galvan V, Zhang J, Gorostiza O F, Ataie M, Huang W, et al. C-terminal cleavage of the amyloid-beta protein precursor at Asp664: a switch associated with Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 13: 1-16.
- [44] Klementiev B, Novikova T, Novitskaya V, Walmod P S, Dmytriyeva O, Pakkenberg B, et al. A neural cell adhesion molecule-derived peptide reduces neuropathological signs and cognitive impairment induced by  $A\beta_{25-35}$  [J]. *Neuroscience*, 2007, 145: 209-224.
- [45] Skovronsky D M, Doms R W, Lee V M. Detection of a novel intraneuronal pool of insoluble amyloid beta protein that accumulates with time in culture[J]. *J Cell Biol*, 1998, 141: 1031-1039.
- [46] 岩井晃彦. Alzheimer 病治疗药的开发方向[J]. *日本医学介绍*, 2007, 28: 510-513.
- [47] 熊 鲲, 邓小华, 罗学港, 严小新, 王 慧.  $\beta$ -位点淀粉样前体蛋白剪切酶-1 与阿尔茨海默病[J]. *解剖学杂志*, 2008, 31: 864-866.
- [48] Grimwood S, Hogg J, Jay M T, Lad A M, Lee V, Murray F, et al. Determination of guinea-pig cortical  $\gamma$ -secretase activity *ex vivo* following the systemic administration of a  $\gamma$ -secretase inhibitor[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48: 1002-1011.
- [49] Vardy E R, Catto A J, Hooper N M. Proteolytic mechanisms in amyloid-beta metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease[J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11: 464-472.
- [50] Makioka K, Yamazaki T, Kakuda S, Okamoto K. Variations in the effects on synthesis of amyloid beta protein in modulated autophagic conditions[J]. *Neurol Res*, 2009, 31: 959-968.