

genesis. Hum Mol Genet, 2009, 18(5): 919-930.

- [31] Pagenstecher A, Stahl S, Sure U, et al. A two-hit mechanism causes cerebral cavernous malformations: complete inactivation of CCM1, CCM2 or CCM3 in affected endothelial cells. Hum Mol Genet, 2009, 18(5): 911-918.

- [32] Liquori CL, Berg MJ, Squitieri F, et al. Low frequency of PDCD10 mutations in a panel of CCM3 probands: potential for a fourth CCM locus. Hum Mutat, 2006, 27(1): 118.

营养在阿尔茨海默病中的作用

李志安 综述 艾清龙 审校

昆明医学院第一附属医院神经内科, 云南省昆明市 650032

摘要:阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经系统变性疾病。近年来不断有研究表明,营养物质与AD密切相关,如高热量饮食、脂肪酸、抗氧化物质、维生素类及金属离子对AD的发病具有抑制或促进作用。这些营养物质通过作用于神经细胞膜、神经递质、脑血管、A β 等来干预AD的发病。本文就这方面的研究进展进行综述。

关键词:阿尔茨海默病;营养;饮食

阿尔茨海默病是老年人常见的神经系统变性疾病,为痴呆最常见的病因,其特征性的病理改变为老年斑、神经元纤维缠结、海马锥体细胞颗粒空泡变性和神经元缺失。起病隐袭,以进行性智能衰退为主要临床表现,常伴有人格改变,症状持续进展,病程通常为5~10年。AD的发病机制尚未明了,除遗传因素外,尚与多种因素有关。近年来,营养与AD发病率和患病率风险之间关系的研究越来越多。研究表明,营养可能通过多种途径来干预AD的发生和发展,这为预测营养在改善AD病情进程方面的潜在能力提供了坚实的基础,尤其是在AD的早期阶段。

1 营养、营养缺乏和AD

1.1 营养缺乏与AD

认知能力和营养状况是老年人总体健康水平和功能状态的重要特征,且营养与认知密切相关。近年来的研究表明,营养缺乏是AD的潜在危险因素,而AD的认知障碍反过来又会引起患者饮食习惯的改变,由此导致营养缺乏、体重下降、病情恶化、免疫功能受损、应激能力低下,从而增加发生感染、皮肤溃疡、跌倒等的危险性。Guerin等^[1]研

究发现,营养状况差的AD患者其认知能力和活动能力也较差。有研究表明,AD患者可以从营养干预中获益^[2]。

1.2 高热量与AD

高热量饮食及运动减少易导致肥胖和胰岛素抵抗,甚至代谢综合征。研究表明,代谢综合征同样会增加AD的患病风险。肥胖作为AD患病的危险因素倍受关注。中年肥胖可增加老年患AD的风险,脂肪含量/体重指数与 β -淀粉样肽(β -amyloid peptide, A β)的含量呈正相关,说明肥胖可能与AD的发病及进展有关。大量研究表明,糖尿病也是AD的危险因素,胰岛素的代谢异常,可能通过影响A β 的合成和降解来影响AD的发病,并且糖尿病时出现的无症状性脑局部缺血损伤也可促进认知功能的恶化^[3,4]。

1.3 脂肪与AD

大量饱和及反式不饱和(氢化)脂肪的摄入与AD的发病风险增加呈正相关,而摄入多聚不饱和脂肪酸(poly-unsaturated fatty acid, PUFA)却具有对抗认知能力下降的作用。n-3脂肪酸是重要的多聚不饱和脂肪酸,主要来源于鱼类。n-3脂肪酸系

收稿日期:2010-08-25;修回日期:2010-11-15

作者简介:李志安(1982-),男,硕士研究生,主要从事老年痴呆的基础研究。

通讯作者:艾清龙,男,主任医师,硕士生导师,主要从事神经心理学研究。

列包括十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和 α -亚麻酸, 他们不能在体内合成, 必须由食物供给。研究发现, AD 患者体内 n-3 脂肪酸的含量较低, 降低程度与认知功能损伤直接相关, 相反, 增加 n-3 脂肪酸的摄入可以降低 AD 的患病风险^[5]。动物研究也发现, 与喂养普通食物的动物相比, 喂养富含 n-3 脂肪酸食物的动物有更好的学习、记忆能力^[6]。

脑内富含胆固醇, 胆固醇主要集中在细胞膜的脂质中, 参与突触连接的形成与维持。随着年龄的增长膜胆固醇也会增加, 膜胆固醇的增加会导致淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 裂解成 $A\beta$ 的过程加速^[7]。尽管胆固醇可以在脑内合成, 同时通过血脑屏障转运有限, 但脑内胆固醇的平衡不能完全独立于血胆固醇之外。有研究表明, 饱和脂肪酸与 PUFA 比值高的饮食可导致低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白降低、血胆固醇含量升高。高胆固醇血症可以引起认知损伤、胆碱能神经功能紊乱、炎症以及增加 $A\beta$ 在脑内的沉淀^[8]。因此, 应用降低胆固醇的药物可降低患 AD 的风险^[9]。然而, 膜胆固醇的耗损也会激活淀粉样蛋白的产生, 说明在神经细胞膜中, 胆固醇必须在最适量水平才能维持其正常功能^[10]。

1.4 抗氧化物、维生素与 AD

近年来, AD 发病的氧化应激学说以及抗氧化剂在 AD 中的应用越来越受到学术界的广泛重视, 其中维生素 E 和维生素 C 是受到充分研究的抗氧化剂。维生素 E 为脂溶性, 可溶于中枢神经系统的脂质结构。有研究表明, 维生素 E 可延缓 AD 的发展进程^[11]。维生素 C 又称抗坏血酸, 是一种水溶性抗氧化剂。维生素 C 与维生素 E 合用, 可以使维生素 E 的氧化产物还原, 使血浆和脑脊液中的浓度显著提高, 从而加强维生素 E 的作用。维生素 E 或维生素 C 与维生素 E 合用现已成为 AD 一级或二级预防及治疗的常用方法。也有研究表明, 维生素 B1、维生素 B2、尼克酸、维生素 B6、叶酸、维生素 B12 等 B 族维生素的缺乏均与认知功能受损有关。尽管血浆同型半胱氨酸含量增高可引起记忆障碍及 $A\beta$ 的沉积等病理损伤^[12], 但降低同型半胱氨酸的含量未必就能改善痴呆症状, 可能因为认知是与叶酸水平相关而不是与同型半胱氨酸水平相关^[13]。尽管抗氧化物质和维生素在动物实验

中显示比较明显的作用, 但在临床实验中却没有发现其有明显的作用, 或仅有很小的作用, 对此值得进一步研究。

1.5 金属离子与 AD

适当含量的金属离子对维持神经系统的正常功能非常重要。研究发现, AD 患者体内金属离子平衡破坏, 血浆中 Mg、Cu、Zn、Fe 和 Se 的浓度降低, $A\beta$ 中铜、锌、铁等金属元素的含量明显增高。 $A\beta$ 肽中组氨酸的 N 端有与铜、锌等金属离子配位的位点。此外, 金属离子可介导氧化应激反应, 导致神经细胞氧化损伤, 氧化损伤直接参与了 AD 等多种神经变性疾病病理过程。去铁胺等金属离子螯合剂与金属离子形成螯合物, 能够减缓 AD 的认知下降, 抑制 $A\beta$ 肽的聚集。以上表明, 金属离子在诱导 $A\beta$ 肽沉淀及神经变性病变方面起重要作用^[14-16]。

2 营养干预 AD 的可能途径

2.1 营养与神经细胞膜

神经细胞膜可被营养调节的事实表明, 膜的形成和完整性可作为营养调节的靶目标。神经细胞膜的形成及膜成分的维持是一个动态过程, 此过程所需的物质基础或前体由食物供应。由于神经细胞膜中脂质内环境的稳定是维持突触可塑性、防止细胞死亡和神经退行性病变所必须的, 所以脑内脂质合成或代谢的增加或减少的改变, 将导致内环境稳态失衡, 最终导致神经退行性变^[17]。磷脂是神经细胞膜的重要成分, 也是受体、酶等蛋白发挥功能所必需的。卵磷脂 (phosphatidylcholine, PC) 是神经细胞膜中磷脂最多的一种, 它在脑内合成需要利用循环中的 3 种饮食成分: 胆碱、尿苷和多聚不饱和脂肪酸 (如 DHA) 等物质, 这些成分跨越血脑屏障及 PC 的合成速度是受合成底物的利用率和限速酶的限制。因 PC 合成酶多为低亲和力酶, 在脑内正常合成底物浓度下并没有饱和, 同时合成前体又是从循环中获得, 因此增加以上 3 种物质的血循环含量就会影响 PC 在脑内的合成^[18]。同样, 用 DHA、EPA 和花生四烯酸培育细胞, 可刺激卵磷脂的合成增加, 而饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸则无此作用^[19]。

2.2 营养与神经递质

中枢神经系统功能的发挥及信息的交流, 不仅依赖神经元之间的结构联系保持最佳, 而且还需神经递质的充足合成和释放。AD 与多种神经递质,

如乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh)、5-羟色胺、多巴胺、兴奋性氨基酸等的异常有关,其中胆碱能神经元的功能缺陷尤为突出。与膜形成一样,神经递质,如 ACh 的合成速率,也受合成底物摄入量及限速酶的控制。胆碱主要来自饮食,当摄入不足时也可来自膜磷脂。胆碱的补充充足可增加 ACh 的释放,并且能够阻止膜磷脂水平的降低。在胆碱含量正常的饮食中加入充足的单磷酸尿苷 (uridine monophosphate, UMP) 也会增加鼠纹状体中 ACh 的含量和释放,直接改善胆碱能神经元的功能^[20]。

2.3 营养与血管

人脑最佳神经功能的发挥,需要足够的营养供给。营养为神经结构和功能的维持提供物质基础。脑内营养的足够供应,主要依赖于脑血管的功能及完好的血脑屏障功能。饮食中高饱和脂肪及胆固醇的摄入可增加心脑血管病和动脉粥样硬化发生的危险性,并且饮食中过多脂肪和能量的摄入可增加氧化应激的程度,从而导致动脉硬化和脑损伤的发生。B 族维生素、抗氧化剂可以分别预防或改善由高同型半胱氨酸或氧化应激反应所导致的脑血管损害。n-3 脂肪酸也可通过改变血管因素,如脑的血供应、血脑屏障的完整性和转运效率,来改善脑营养的利用率^[21]。

2.4 营养与 A β

神经功能的改善还可通过减少神经病理损伤来实现。AD 主要的病理标志为 A β 沉淀,它由神经细胞膜内 APP 的异常水解和错误的折叠所致。APP 有 2 条水解途径:第一条是先由 α -分泌酶水解,再由 γ -分泌酶水解,此途径不产生 A β ;第二条是先由 β -分泌酶水解,再由 γ -分泌酶水解,此途径产生 A β 40 和 A β 42。A β 40 可积聚在小血管和毛细血管的血管壁上导致淀粉样脑血管病,增加脑出血的危险,并影响营养的转运。而 A β 42 沉淀形成老年斑,在阿尔茨海默病的发病过程中起到至关重要的起始及枢纽作用。研究表明,n-3 不饱和脂肪酸尤其是 DHA,可以通过 4 条途径影响脑内淀粉样水解:①促进 α -分泌酶水解,减少 A β 沉淀;②通过阻断 γ -分泌酶的水解位点,抑制 γ -分泌酶水解;③减轻氧化损伤和降低 γ -分泌酶活性;④直接抑制 A β 聚集^[22]。

3 影响营养作用发挥的因素

饮食是多种营养成分的结合,目前大多数临床干预实验主要集中在对单营养成分控制的探讨,这

也许可以解释临床实验迄今还未获得营养确切疗效证据的原因。多营养成分结合种类不同,食用时间、量的不同及其营养的选择性,都可能影响营养作用的发挥。

大量证据表明,地中海式饮食对认知损伤有明显的保护作用,并与 AD 较低的死亡率有关^[23],这表明多营养成分比单一营养成分更有效,营养成分之间可能有协同作用或允许作用。在临床中,营养成分的联合应用确实比单一营养成分作用明显,例如,维生素 E 和维生素 C 联合应用比单一应用确实有明显减少脂蛋白氧化的作用^[24]。

营养成分之间的比例问题同样也受到重视。例如,在脑血管病研究中就发现 n-3 脂肪酸与 n-6 脂肪酸比例的重要性^[25]。同样,饮食习惯的持续时间也可能是一个关键因素。一项调查研究发现,食用鱼的人与不食用鱼的人相比,在头 2.1 年,AD 的患病率明显较低,但继续食用 4 年,这种有益作用却没有统计学意义^[26]。研究还发现,富含多聚不饱和脂肪酸的饮食可明显增加毒蕈碱 M1 受体的数量,但是 5-羟色胺能 1A 受体功能,只有在摄入大量脑所需的营养物质才可能有明显的改变^[27],这说明营养可选择性地改善受体的功能。上述结果的原因不清楚,有待进一步证实。

4 小结

综上所述,随着有关各种营养成分及饮食影响认知的研究不断取得令人瞩目的进展,人们对营养与 AD 关系的认识和理解,将日趋全面与深刻,营养在神经变性疾病防治中将会发挥越来越重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Guerin O, Soto ME, Brocker P, et al. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease. *J Nutr J Health Aging*, 2005, 9(2): 81-84.
- [2] Shatenstein B, Kergoat MJ, Reid I, et al. Dietary intervention in older adults with early-stage Alzheimer dementia: early lessons learned. *J Nutr Health Aging*, 2008, 12(7): 461-469.
- [3] Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(6): 505-512.
- [4] Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age Ageing*, 2010, 39(2): 278-279.
- [5] Kroger E, Verreault R, Carmichael PH, et al. Omega-3 fat-

- ty acids and risk of dementia : the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90 : 184-192.
- [6] Lim SY, Suzuki H. Effect of dietary docosahexaenoic acid and phosphatidylcholine on maze behavior and fatty acid composition of plasma and brain lipids in mice. *Int J Vitam Nutr Res*, 2000, 70 : 251-259.
- [7] Zinser EG, Hartmann T, Grimm MO. Amyloid beta-protein and lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768 : 1991-2001.
- [8] Celine U, Michael P, Christian H. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 45 (4) : 408-417.
- [9] Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80 : 13-17.
- [10] Abad-Rodriguez J, Ledesma MD, Craessaerts K, et al. Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. *J Cell Biol*, 2004, 167 : 953-960.
- [11] Pavlik VN, Doody RS, Rountree SD, et al. Vitamin E use is associated with improved survival in an Alzheimer's disease cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 28 (6) : 536-540.
- [12] Hasegawa T, Mikoda N, Kitazawa M, et al. Treatment of Alzheimer's Disease with Anti-Homocysteic Acid Antibody in 3xTg-AD Male Mice. *Plos One*, 2010, 5 (1) : 1-6.
- [13] de Lau LM, Refsum H, Smith AD, et al. Plasma folate concentration and cognitive performance : Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86 : 728-734.
- [14] Vural H, Demirin H, Kara Y, et al. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol*, 2010, 24 (3) : 169-173.
- [15] Marino T, Russo N, Toscano M, et al. On the metal ion (Zn (2 +), Cu (2 +)) coordination with beta-amyloid peptide : DFT computational study. *Interdiscip Sci*, 2010, 2 (1) : 57-69.
- [16] Liu G, Men P, Perry G, et al. Nanoparticle and iron chelators as a potential novel Alzheimer therapy. *Methods Mol Biol*, 2010, 610 : 123-144.
- [17] Pfrieger FW. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60 : 1158-1171.
- [18] Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, et al. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimer Dement*, 2008, 4 (1 Suppl 1) : S153-S168.
- [19] Richardson UI, Wurtman RJ. Polyunsaturated fatty acids stimulate phosphatidylcholine synthesis in PC12 cells. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771 : 558-563.
- [20] Wang L, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary supplementation with uridine-5'-monophosphate (UMP), amembrane phosphatide precursor, increases acetylcholine level and release in striatum of aged rat. *Brain Res*, 2007, 1133 : 42-48.
- [21] Hooijmans CR, Rutters F, Dederen PJ, et al. Changes in cerebral blood volume and amyloid pathology in aged Alzheimer APP/PS1 mice on a docosahexaenoic acid (DHA) diet or cholesterol enriched Typical Western Diet (TWD). *Neurobiol Dis*, 2007, 18 : 18-31.
- [22] Boudraut C, Bazinet RP, Ma DW. Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem*, 2009, 20 (1) : 1-10.
- [23] Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2009, 66 : 216-225.
- [24] Kontush A, Mann U, Arlt S, et al. Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31 : 345-354.
- [25] Stanley JC, Elsom RL, Calder PC, et al. UK Food Standards Agency Workshop Report : the effects of the dietary n-6 : n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *Br J Nutr*, 2007, 98 (6) : 1305-1310.
- [26] Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Study. *Ann Neurol*, 1997, 42 (5) : 776-782.
- [27] Farkas E, de Wilde MC, Kiliaan AJ, et al. Dietary long chain PUFAs differentially affect hippocampal muscarinic 1 and serotonergic 1A receptors in experimental cerebral hypoperfusion. *Brain Res*, 2002, 954 : 32-41.