

- cerebral blood flow in two subsets of subcortical ischemic vascular dementia: Statistical parametric mapping analysis of SPECT. J Neurological Sciences, 2006, 250 (1-2): 85-91.
- [24] Kato H, Yoshikawa T, Oku N, et al. Statistical parametric analysis of cerebral blood flow in vascular dementia with small-vessel disease using 99mTc-HMPAO SPECT. Cerebrovasc Dis, 2008, 26(5): 556-562.
- [25] Reed BR, Eberling JL, Mungas D, et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. Arch Neurol, 2004, 6(10): 1545-1550.
- [26] Kerrouche N, Herholz K, Mielke R, et al. 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(9): 1213-1221.

氧化应激与阿尔茨海默病

黄丹华, 周珊珊 综述 张黎明 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 氧化应激是阿尔茨海默病发病机制中最早的变化之一, 产生对神经细胞有毒性的活性氧和自由基。活性氧的氧化损伤导致细胞凋亡, 过度的活性氧、脂质过氧化和钙超载之间相互作用, 最终导致不可逆的神经元损伤。自由基过度产生能引起生物分子的氧化损伤, 最终导致衰老和变性疾病。阿尔茨海默病早期, A β 进入线粒体, 诱导活性氧的产生和之后的氧化应激, 自由基的过量产生与线粒体功能障碍、A β 肽类及微量金属离子的存在有关。

关键词: 氧化应激; 阿尔茨海默病; 活性氧; 自由基; 淀粉样蛋白; 线粒体; 细胞凋亡; 金属代谢

阿尔茨海默病 (Alzheimer Disease, AD) 是一种以神经纤维病变和淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 沉积为病理特征的疾病, 它的其它特点如线粒体异常, 异常的蛋白质磷酸化, 代谢障碍, 细胞大分子包括蛋白质、脂质、核酸和碳水化合物的氧化损伤也被越来越多的认识。其中氧化应激是 AD 发病机制中最早的变化之一^[1]。对 AD 病人的尸检发现, 主要是三羧酸循环酶缺乏, 提示线粒体功能受损。在 AD 病人的皮质、血小板和淋巴细胞中, 复合物 I、复合物 II 和复合物 IV 的活性下降^[2]。氧化应激和自由基可以抑制乙酰胆碱酯酶的活性, 这提示氧化应激可能与衰老和痴呆相关^[3]。氧化应激与 A β 沉积、线粒体功能障碍等病理改变相互促进, 在 AD 发生发展中起重要作用^[4]。A β 通过在线粒体内沉积导致线粒体功能障碍, 引起线粒体内钙稳态失调诱导细胞凋亡。同时, 线粒体异常也加重 A β 的毒性^[5]。

1 氧化应激的产生

对于活细胞来说氧不可缺少, 但过量又很危险。氧通过氧化磷酸化作用参与线粒体中葡萄

糖的分解并且产生细胞能量如 ATP。线粒体有它自己的 DNA 去合成氧化磷酸化作用必需的酶和蛋白质。线粒体 DNA 的任何突变都会导致 ATP 生成受损和氧化磷酸化的紊乱, 进一步影响神经元功能。氧化应激的发生是由于氧化剂/抗氧化剂的动态平衡被破坏, 从而产生对神经细胞有潜在毒性的活性氧和自由基。自由基和活性氧的产生激活了有丝分裂原进而激活蛋白激酶级联反应, 导致兴奋性毒素钙动员及最终的细胞凋亡和死亡^[6]。

2 活性氧

生理条件下, 耗氧量的 1% ~ 2% 转变为活性氧, 包括过氧化氢、一氧化氮、超氧阴离子和和高反应性的羟基及一氧化物基团。活性氧来源于损伤的线粒体和活化的小胶质细胞^[6]。活化的中性粒细胞是活性氧的另一个来源。活性氧的产生引起脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤^[7], 在衰老及年龄相关疾病如 AD 中起重要作用。在毒性应激状态下活性氧的产生大大增加^[8]。

收稿日期: 2011-10-13; 修回日期: 2012-01-13

作者简介: 黄丹华 (1982-), 女, 医师, 在读硕士研究生, 从事痴呆及脑血管病的研究。

2.1 活性氧与神经损伤

很多损伤因素如缺氧、氧化应激和血流灌注不足能引起细胞内钙增高。钙超载可使线粒体氧化磷酸化过程被抑制和线粒体膜电位下降,并可通过扰乱细胞 ATP 的生成或释放线粒体凋亡前因子而引发细胞的凋亡。细胞内的钙离子超载导致线粒体的损伤和一系列蛋白水解酶的活化,结果产生过多的活性氧。氧化应激加上 ATP 水平减少导致肌浆钙离子泵 ATP 酶和钠-钾-ATP 酶活性抑制,因而导致钙离子内流增加和线粒体膜电位下降。过度的活性氧、脂质过氧化作用和钙超载之间相互作用,最终导致不可逆的神经元损伤^[9]。

2.2 活性氧与凋亡

活性氧在脑和神经组织中特别活跃,它攻击有丝分裂后的胶质细胞和神经元,导致神经损伤,并以氧化损伤导致细胞凋亡结束。神经细胞微环境的过度氧化引起脂质、蛋白质和 DNA 的氧化而产生很多副产物,如过氧化物、醇类、醛类、酮类和胆固醇氧化物。它们中的大多数对血液淋巴细胞和巨噬细胞有毒性,而使体内防御系统瘫痪。例如丙烯醛(氧化修饰的脂质)妨碍谷氨酸盐和糖的吸收,NHE(钠氢交换蛋白)阻碍神经元离子转运蛋白并且激活 MAP 激酶途径而引起细胞凋亡。丙烯醛和 NHE 通过迈克尔加成交联蛋白质胱氨酸、赖氨酸和组氨酸的残基。蛋白质的异常修饰导致调节氧化平衡的酶类即谷氨酰胺合酶和超氧化物歧化酶功能的缺失。在 AD,活性氧诱导细胞钙内流导致谷氨酸盐受体的激活和细胞的凋亡^[6]。

3 自由基

正常条件下,自由基可来源于酶、线粒体及氧化还原金属离子衍生物还有炎症反应^[10]。在 AD,自由基的过量产生与线粒体的功能障碍、A β 本身和微量金属离子有关^[11]。染色的晚期糖基化终产物是自由基氧化作用的一种产物,它与 AD 的脑损害及 AD 的进展有关^[12]。

4 金属代谢、A β 与氧化应激

失衡的金属代谢是导致氧化应激和神经细胞死亡的最终原因。金属作为辅因子催化体内很多细胞代谢和细胞信号系统的酶促反应。A β 肽段与过渡金属离子(铜离子、锌离子和铁离子)螯合形成淀粉样蛋白沉积。A β 的 6、13 和 14 位置的组氨酸残基是过渡金属元素结合的结构位点,可结合铜

离子和铁离子产生毒性化学反应,改变金属的氧化状态,从而催化生成过氧化氢并且最终产生毒性羟自由基。在年老大脑内任何线粒体 DNA 的突变或是金属的超载都会导致氧化应激和自由基介导的神经元病变。在 AD 中,由于氧化应激神经蛋白质发生变化而导致神经炎症和认知功能的损害^[6]。神经炎症包括显著的星形细胞增生、促炎症反应细胞因子水平的提高和小神经胶质细胞的激活^[13]。由 A β 低聚体、A β 纤维和老年斑激活的小神经胶质细胞,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,与细胞外和细胞内的活性氧产生有关,而活性氧对神经元有直接的毒性作用并可持续的产生一些促炎症反应和毒害神经的细胞因子^[14]。

氧化应激与 A β 沉积、线粒体功能障碍、失衡的金属代谢等相互作用,导致神经元病变、认知功能损害,最终形成阿尔茨海默病。

参 考 文 献

- [1] Smitha MA, Zhua XW, Tabatonb M, et al. Increased Iron and Free Radical Generation in Preclinical Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis*, 2010, 19: 363-372.
- [2] Spindler M, Beal MF, Henchcliffe C. Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5: 597-610.
- [3] Jha R, Rizvi SI. Age-Dependent Decline In Erythrocyte Acetylcholinesterase Activity: Correlation With Oxidative Stress. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2009, 153(3): 195-198.
- [4] 李玲玲,刘蓉,叶兰,等.抗氧化剂在阿尔茨海默病治疗中的地位和临床应用前景. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(6).
- [5] 刘蓉,叶兰.阿尔茨海默病中 β 淀粉样多肽与线粒体异常及靶向治疗. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 270-274.
- [6] Uttara B, Singh AV, Zamboni P, et al. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7: 65-74.
- [7] Akiyama Y, Miwa S. Improvement of Posts ischemic Dopaminergic Dysfunction by Edaravone, a Free Radical Scavenger. *J Pharmacol Sci*, 2007, 104: 99-102.
- [8] Liu YB, Schubert DR. The specificity of neuroprotection by antioxidants. *J Biomed Sci*, 2009, 16: 98-111.
- [9] Wu T, Ding XS, Wang W, et al. MCI-186 (3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) Attenuated Simulated Ischemia/

- Reperfusion Injury in Cultured Rat Hippocampal Cells. Biol Pharm Bull, 2006, 29(8): 1613-1617.
- [10] Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. Biochem Soc Trans, 2007, 35: 1147-1150.
- [11] de la Monte SM, Wands JR. Molecular indices of oxidative stress and mitochondrial dysfunction occur early and often progress with severity of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 2006, 9: 167-181.
- [12] Nomoto J, Kuroki T, Nemoto M, et al. Effects of Edaravone on a Rat Model of Punch-Drunk Syndrome. Neurol Med Chir (Tokyo), 2011, 51(1): 1-7.
- [13] Jaeger LB, Dohgu S, Sultana R, et al. Lipopolysaccharide Alters the Blood-brain Barrier Transport of Amyloid Beta Protein: A Mechanism for Inflammation in the Progression of Alzheimer's Disease. Brain Behav Immun, 2009, 23(4): 507-517.
- [14] Giuseppina Candore, Matteo Bulati, Calogero Caruso, et al. Inflammation, Cytokines, Immune Response, Apolipoprotein E, Cholesterol, and Oxidative Stress in Alzheimer Disease: Therapeutic Implications. Rejuvenation Res, 2010, 13: 301-313.

包涵体肌病伴 Paget 骨病和额颞叶痴呆临床及病理特点

石志鸿 综述 纪勇 审校

天津市环湖医院神经内科一病区, 天津市 300060

摘要:包涵体肌病伴 Paget 骨病和额颞叶痴呆 (IBMPFD) 是缬酪肽结合蛋白 (VCP) 基因突变引起的常染色体显性遗传累及多系统的少见疾病, 主要累及肌肉、骨骼和中枢神经系统。患病率不清楚, 目前已有超过 40 个家族的病例报道。肌病是 IBMPFD 最常见的表现, 发病年龄在 30 ~ 50 岁之间。90% 患者在 45 岁出现明显肌无力, 肌肉受累范围较广泛, 变异较大。肌肉病理表现为包涵体肌病特点。51% 病人出现骨病, 与肌病出现年龄相似。中枢神经系统主要表现为额颞叶痴呆, 出现年龄平均 54 岁。病理特点为神经元胞核内泛素和交换反应脱氧核糖核酸结合蛋白 (TDP-43) 阳性包涵体。IBMPFD 临床的误诊率很高。

关键词:缬酪肽结合蛋白; 包涵体肌病; 额颞叶痴呆; Paget 骨病; 病理

包涵体肌病伴 Paget 骨病和额颞叶痴呆 (inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia, IBMPFD) 是常染色体显性遗传的累及多系统的疾病。本病在 2000 年和 2001 年首先由 Kimonis 等^[1] 和 Kovach 等^[2] 报道, 包括一个常染色体显性遗传的大家系和 3 个其他的家系, 并将基因定位在 9p13.3-12 位点上。近年来陆续在世界各地都有报道。临床主要累及肌肉、骨骼和脑, 表现为包涵体肌病、早发的 Paget 骨病和额颞叶痴呆^[2,3]。IBMPFD 是进行性疾病, 多在 50 ~ 60 岁左右死于呼吸和心脏衰竭。致病基因为缬酪肽结合蛋白 (valosin-containing protein, VCP) 基因, 已于 2004 年被明确。现对 IBMPFD 的流行病学、临床及病理特征进行综述, 以提高临床医生对本病的认识。

的认识。

1 流行病学特征

IBMPFD 是少见疾病, 患病率尚不清楚。目前已有共超过 40 个家族的病例报道, 多集中在南北美洲、欧洲和澳大利亚, 韩国最近有 1 个家系病例报道^[4]。日本国立神经精神研究所对肌病或肌肉疾病的数据库进行 VCP 基因筛查, 发现 6 个不同的家系 7 个亚裔病例, 其中 6 例是日本人, 1 例是韩国人^[5]。因而提出 IBMPFD 是全世界范围的疾病, 并且在亚洲人群同样存在。国内尚未见到报道。学者们普遍认为本病有较高的误诊率。

2 临床特点

2.1 肌病

肌病是 IBMPFD 最常见的表现, 发病年龄在 30 ~

收稿日期: 2011-11-22; 修回日期: 2012-03-12

作者简介: 石志鸿 (1972-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事神经肌肉病及肌肉病理的研究。

通讯作者: 纪勇 (1962-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事神经变性病的研究。E-mail: jiyongusa@yahoo.com。