

- 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。

50 岁之间。90% 病人在平均 45 岁时发现明显的肌肉无力, 大约 30% 的 IBMPFD 病人只表现为肌肉无力, 超过 50% 的病人因肌肉无力而首次就诊。这提示了 IBMPFD 病人可能会仅因肌肉无力, 而没有其他系统的症状在神经肌肉门诊就诊^[6,7]。IBMPFD 病人肌无力的典型表现为进行性肢带肌无力, 也可以表现为近端和远端都无力。通常表现为下肢近端肌无力并累及肢带肌群; 肩胛型肌无力伴有明显的翼状肩胛; 中轴性肌无力伴有头下垂和明显的脊柱前凸; 上下肢远端无力或这些形式的混合型。躯干肌受累相对较多见。其中一个特点是翼状肩胛伴有远端肌肉受累, 这在其他肌肉病中较少见。肌无力的形式变异很大, 将来需要更大人群的研究来明确 IBMPFD 的表型特征^[6,8,9]。另外, 也有报道面肌和舌肌无力。肌无力可以是对称的, 而不对称的表现更为常见, 提示肌群的“斑片状”受累。肌无力逐渐进展, 多数在发病后 10~15 年不能独立行走, 但也有只表现为轻度的肌无力, 并能长期保持行走能力的病人。后期呼吸肌和心肌受累, 多数病人死于呼吸衰竭, 部分病人死于心肌病, 心力衰竭。腱反射通常减弱或消失, 但感觉检查正常。由于肌肉无力表现的多样性, 临床上经常误诊为肢带型肌营养不良、肩胛型肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、远端型肌病, 如 Weland-er 型或 Miyoshi 病、肌萎缩侧索硬化、脊肌萎缩症、糖尿病周围神经病^[8,9]。

受累肌肉的肌电图表现为低幅短潜伏期的小的多相动作电位, 伴有纤颤电位和正相波。一部分病人表现为神经源性损害的特点, 或肌源性合并神经源性损害^[5,8]。神经传导正常。肌酸激酶多数正常, 18% 病人轻度升高。肌肉磁共振在一些病人表现为多组肌群的弥漫性异常信号, 包括中轴的肌肉。

2.2 骨病

51% 的病人出现早发性 Paget 骨病, 发病年龄 31~61 岁, 平均 42 岁。最常累及颅骨、脊柱和骨盆, 主要是破骨细胞活性增加, 骨转化加速。表现为骨骼疼痛, 长骨局限性疼痛扩张和变形, 颅骨变形, 骨触痛, 身高减低, 可出现病理性骨折。由于颅骨的过度生长压迫第八对颅神经可出现耳聋^[6,7]。典型的表现是腰痛或髋部疼痛。部分病人只是表现为血清碱性磷酸酶升高, 而没有临床症状。

诊断主要依靠血清碱性磷酸酶升高, 尿的吡啶 (pyridinolin) 和脱氧吡啶 (deoxypyridinoline) 升高, 但脱氧吡啶和吡啶的比率与正常人群没有区别。骨

骼 X 线发现骨小梁粗糙; 皮质增厚; 颅骨、骨盆、脊柱、肩胛骨斑点状硬化, 后期出现广泛的硬化具有诊断意义。放射线检查通常在临床症状诊断前 10~15 年前就可以发现典型的表现。放射性核素扫描表现为局限性骨吸收增加, 在对 Paget 骨病的诊断上比骨骼 X 线检查更敏感^[10]。

2.3 额颞叶痴呆

认知改变表现为额颞叶痴呆。大约 32% 患者出现额颞叶痴呆, 平均发病年龄 54 岁, 一般在肌病和骨病出现后的 10 年左右。在初期表现为命名困难、计算困难、理解障碍、语言困难, 记忆障碍早期很少出现。失语逐渐进展到不能讲话, 不能理解单个词语, 明显的失读和失写。但是也有一些不典型的病例。一项大的临床研究发现在 19 例来自 10 个家族的 IBMPFD 患者, 其中 4 例有明显的痴呆, 在其他的没有明显痴呆的患者中, 通过神经精神评定发现 33% 患者判断力、注意力和推理能力下降^[9]。另一项研究, 16 例患者中 81% 有额颞叶痴呆的表现, 其中 4 例有明显的早期精神改变的表现, 其中 1 例在 35 岁时就被诊断为偏执型精神分裂症^[11]。

影像学显示有不同程度的额叶和颞叶脑沟增宽, 脑室扩大, 进行性发展的额颞叶萎缩。FDG-PET 成像发现双侧对称性纹状体、丘脑和额颞叶皮质的代谢减低。

2.4 其他系统的表现

其他一些临床表现包括扩张型心肌病、肝硬化、白内障和感觉运动轴索性周围神经病。但这些表现的出现频率还不清楚^[12,6]。最近, Miller 等^[13]报道了一个家系, 其中多个病人出现了括约肌功能障碍和扩张型心肌病。

最近的研究发现少部分 VCP 突变的病人表现为肌萎缩侧索硬化, 主要为明显的上下运动神经元受累的体征, 肌电图表现为典型的慢性失神经和神经再支配, 而没有肌源性损害的特点^[14,15]。Johnson 等^[16]利用外显子测序的方法, 在一个意大利家族性 ALS 患者中, 发现了 VCP R191Q 突变。同时, 筛选了 78 个家族性和 210 个散发性 ALS 病人, 在 5 个家族性肌萎缩侧索硬化病人中也发现了 VCP 基因突变, 因此, 提出 ALS 是 VCP 突变的新表型。

3 病理特点

3.1 肌肉

部分病人的肌肉活检组织学检查与包涵体肌病 (IBM) 一致。Kimonis 等^[8]进行的多中心的临床

研究中,18 例病人进行了肌肉活检,7 例(39%)病人有肌肉空泡,有 2 个家族被诊断为遗传性包涵体肌病。Weihl 等^[6]研究的 11 例病人中有 8 例具有 IBM 的病理特点。Stojkovic 等^[9]研究的 19 例病人中有 11 例肌肉病理检查提示具有镶边空泡。IBMPFD 病人部分表现出 IBM 病理特点的原因可能是 IBMPFD 病人的肌群呈“斑片状”受损,也提示了肌肉活检表现为 IBM 的病理特点对于诊断 IBMPFD 不是必须的条件。

IBMPFD 还具有许多其他肌病的特征,包括肌纤维大小的变异和肌肉内的结缔组织斑片样增生。一些病人可有大片肌源性成组肌萎缩,其中包含有明显的空泡,这一特点在散发性包涵体肌炎不常见。空泡出现在肌浆和肌膜下。空泡的形状不规则,周围可以有嗜碱性蛋白碎片,称为镶边空泡。还有一些病人可出现散在肌纤维内的嗜酸性小体。肌营养不良相关的免疫染色正常,包括肌营养不良素(dystrophin)、emerin、(α , β , γ , δ)-sarcoglycan 和 α -dystroglycan。氧化酶染色正常,提示没有明显的线粒体异常。

肌纤维内蛋白包涵体是包涵体肌病的主要免疫组化特点。这些包涵体中包含有多种蛋白,在 IBMPFD 最常见的是泛素(ubiquitin)、p62/sequestosome、结蛋白和 TDP-43^[17-19]。泛素化的包涵体在肌核和肌膜下一样明显。泛素免疫染色在胞浆和镶边空泡部位都可以看到。然而, Guyant-Marechal 等^[12]报道了两例带有 R155C 突变的病人缺乏镶边空泡,泛素化的包涵体阴性。TDP-43 存在于正常胞核中,IBMPFD 病人的 TDP-43 阳性包涵体存在于正常、萎缩和空泡的肌纤维中,胞浆和胞核中都可出现。在含有 TDP-43 胞浆包涵体的纤维中,有明显的 TDP-43 从胞核中的清除。大多数肌浆的 TDP-43 包涵体与泛素共同标记,与脑组织相似^[5,19]。

VCP 正常情况下存在于肌细胞核内和周围,也存在于肌膜下和弥漫于胞浆中。在 IBMPFD 的肌组织中,也可发现少量的 VCP 阳性胞浆内的包涵体。VCP 包涵体 TDP-43 和泛素共同标记。除了在包涵体肌炎中存在肌纤维的炎症,这种病理表现与散发性包涵体肌炎相似。VCP 和肌纤维特有的中间丝蛋白、结蛋白的可溶性在 IBMPFD 没有改变,但是 TDP-43 蛋白水平增加,并且有迁移更慢的 TDP-43 的异构体^[19]。这可能是与额颞叶变性-泛素型(frontotemporal lobar degeneration-ubiquitin, FTLD-U)一样的脑中高度磷酸化的形式。

IBMPFD 病人骨骼肌电镜显示肌原纤维排列紊乱、空泡化和髓样小体,在肌纤维和肌细胞核内存在 15 ~ 21 nm 管丝样包涵体。与其它包涵体肌病不同的是更常见胞核内的包涵体,并伴有细胞核的凋亡和变性。

3.2 中枢神经系统

在 IBMPFD 作为单独的临床疾病和明确 VCP 突变是致病原因以前,许多病人被分类为额颞叶痴呆,这种分类缺乏明确的病理学证据。自 2004 年,IBMPFD 的致病基因明确后,其被分类为 FTLD-U 型(4 型)。Forman 等^[20]研究了 5 个不同家系的 8 例携带 VCP 突变病人。其中 6 例临床诊断为额颞叶痴呆的病人中发现了不同程度的脑萎缩,从额叶和颞叶内侧的局限性萎缩到严重的弥漫性萎缩和巨脑室,而皮质下核团、小脑和脑干不受影响。显微镜下表现为受累脑区的神经元丢失和胶质增生,在皮质上层最明显,与痴呆的表现相一致。没有额颞叶痴呆临床表现的两例病人没有明显的萎缩。 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白免疫组化在少数病人表现为低密度的老年斑和神经纤维缠结。 α 共核蛋白免疫组化只在一个病人证实有非常少量的皮质路易小体。泛素抗体免疫染色在所有病人,可发现明显的神经元核内包涵体、萎缩的神经突起和神经元胞浆内包涵体,但与痴呆的状态无关。这些泛素化的包涵体 tau 蛋白、 α 共核蛋白、 β -淀粉样蛋白、神经丝蛋白(neurofilament)、 α -丝联蛋白(α -internexin)或多聚谷氨酸扩增染色阴性。VCP 阳性神经元核内包涵体也很罕见。相反 TDP-43 包涵体和泛素病理出现在相同的脑区,在胞核内很明显,伴随在有受累区域许多没有包涵体的神经元胞核 TDP-43 染色的降低^[21]。这种 TDP-43 染色的形式明显的与其他的 FTLD-U 和 ALS 不同,在这些疾病中 TDP-43 包涵体存在于受累的神元胞浆中^[22,23]。Forman 等^[11]对神经病理的描述与两个携带 R159H 突变的家族的病人相似。IBMPFD 的神经病理特点泛素和 TDP-43 阳性的神经元胞核内的包涵体。进一步的研究在患者的脑中并没有发现 VCP 的蛋白水平和可溶性的变化^[20]。相反,IBMPFD 的中枢神经系统裂解液中 TDP-43 的病理性片段和过度磷酸化的形式的 TDP-43 尿素不溶的组分增多。Guyant-Marechal 等的研究^[12]在三个 R155C 突变的患者脑中并没有发现泛素化的包涵体,却发现可溶性的高分子量的泛素化的蛋白增加,提示可溶性和不溶性的泛素化的蛋白在

IBMPFD 病人脑组织中的聚集。

3.3 骨骼

IBMPFD 的病理研究较少。因为 PDB 的诊断主要通过影像学。在 1 个携带有 R155P 突变的家族,4 个有 PDB 的家族成员进行了骨活检^[8]。发现了典型的 PDB 的改变,正常骨皮质和骨松质的破坏,骨髓部位纤维结缔组织增生,骨小梁呈斑片状的增生,和局部新骨的形成。超微病理分析发现胞核内的包涵体含有直径 15 nm 直的管样结构,也常见于散发的 PDB 的患者。

4 诊断及鉴别诊断

由于 IBMPFD 临床表现的多样性,确诊需要 VCP 基因的检测。鉴别诊断包括肢带型肌营养不良、遗传性包涵体肌病、散发性包涵体肌炎、面肩肱型肌营养不良、肌萎缩侧索硬化、Paget 骨病、额颞叶痴呆、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆帕金森综合征-17^[6]。目前还没有发现 VCP 基因突变与其它的疾病相关。

5 总结

IBMPFD 临床表现变异很大,肌肉、骨骼和中枢神经系统同时受累的典型病例很少,误诊率很高,即使同一家系中临床表型也存在很大差异,相同位点的基因突变可以引起不同的临床表现^[8,11]。因此临床医生对成年肌病患者要重视到多系统受累的家族史。病情缓慢进展,死因多为呼吸衰竭或终末期痴呆。虽然 VCP 突变在不同的组织有不同的病理改变,但是有明显的共同的病理特点:进展性的组织变性;泛素化蛋白的聚集;明显的细胞核的病理;TDP-43 包涵体。

参 考 文 献

- [1] Kimonis VE, Kovach MJ, Waggoner B, et al. Clinical and molecular studies in a unique family with autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and Paget disease of bone. *Genet Med*, 2000, 2(4): 232-241.
- [2] Kovach MJ, Waggoner B, Leal SM, et al. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four families; hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. *Mol Genet Metab*, 2001, 74(4): 458-475.
- [3] Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*, 2004, 36(4): 377-381.
- [4] Kim EJ, Park YE, Kim DS, et al. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia linked to VCP p. Arg155Cys in a Korean family. *Arch Neurol*, 2011, 68(6): 787-796.
- [5] Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, et al. Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol*, 2012, 19(3): 501-509.
- [6] Weihl CC, Pestronk A, Kimonis VE. Valosin-containing protein disease: inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(5): 308-315.
- [7] Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J, et al. VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: review of a unique disorder. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782(12): 744-748.
- [8] Kimonis VE, Mehta SG, Fulchiero EC, et al. Clinical studies in familial VCP myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(6): 745-757.
- [9] Stojkovic T, Hammouda el H, Richard P, et al. Clinical outcome in 19 French and Spanish patients with valosin-containing protein myopathy associated with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(5): 316-323.
- [10] Nalbandian A, Donkervoort S, Dec E, et al. The Multiple Faces of Valosin-Containing Protein-Associated Diseases: Inclusion Body Myopathy with Paget's Disease of Bone, Fronto-temporal Dementia, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Mol Neurosci*, 2011, 45(3): 522-531.
- [11] van der Zee J, Pirici D, Van Langenhove T, et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to VCP p. Arg159His. *Neurology*, 2009, 73(8): 626-632.
- [12] Guyant-Marechal L, Laquerriere A, Duyckaerts C, et al. Valosin-containing protein gene mutations: clinical and neuropathologic features. *Neurology*, 2006, 67(4): 644-651.
- [13] Miller TD, Jackson AP, Barresi R, et al. Inclusion body myopathy with Paget disease and frontotemporal dementia (IBMPFD): clinical features including sphincter disturbance in a large pedigree. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(5): 583-584.
- [14] DeJesus-Hernandez M, Desaro P, Johnston A, et al. Novel p. Ile151Val mutation in VCP in a patient of African American descent with sporadic ALS. *Neurology*, 2011, 77(11): 1102-1103.
- [15] Kumar KR, Needham M, Mina K, et al. Two Australian families with inclusion-body myopathy, Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: novel clinical and genetic findings. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(5): 330-334.
- [16] Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron*, 2010, 68(5): 857-864.
- [17] Hubbers CU, Clemen CS, Kesper K, et al. Pathological

- consequences of VCP mutations on human striated muscle. *Brain*, 2007, 130 (Pt 2) : 381-393.
- [18] Ju JS, Weihl CC. Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia: a disorder of autophagy. *Hum Mol Genet*, 2010, 19 (R1) : R38-45.
- [19] Weihl CC, Temiz P, Miller SE, et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 (10) : 1186-1189.
- [20] Forman MS, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al. Novel ubiquitin neuropathology in frontotemporal dementia with valosin-containing protein gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65 (6) : 571-581.
- [21] Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol*, 2007, 171 (1) : 227-240.
- [22] Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (10) : 995-1007.
- [23] 王丽玲, 王刚, 陈生弟. 额颞叶变性的遗传学研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37 (4) : 340-345.

2 型糖尿病与老年痴呆患者认知损害的相关生物学标记物研究进展

葛夏 综述 徐晓云 审校

同济大学附属上海市东方医院神经内科, 上海市 200120

摘要:对 2 型糖尿病与老年痴呆患者认知损害的相关生物学指标的研究仍在探索阶段。脑脊液中已确定的 $A\beta$ 、Tau 蛋白等老年痴呆的生化改变近来被认为与 2 型糖尿病认知损害有相关性;血中 $A\beta$ 、抗 RAGE、脂类物质及尿液中尿蛋白、8-羟基脱氧鸟苷等亦被陆续发现与 2 型糖尿病认知有一定联系。MRS 技术开始运用于对脑内代谢物质的测定,2 型糖尿病认知损害的波谱分析结果提示海马及相关脑区肌酸、肌醇等水平显著升高,MRS 有望成为糖尿病认知障碍和老年痴呆患者的分子影像学标记物。

关键词:认知损害;阿尔茨海默病;2 型糖尿病;生物学标记

通过不同生物学指标检测 AD 认知水平的变化,正在成为目前的研究热点。但对于 2 型糖尿病老年痴呆患者认知损害和相关生物学指标的研究,尚在探索初始。2 型糖尿病不但是 AD 危险因素,更有研究提示 AD 与 2 型糖尿病认知功能障碍共病。而 2 型糖尿病自身,作为一种代谢性疾病,早期的认知功能损害具有隐匿性,若能适时干预,则效果明显。寻找特异、敏感且尽可能便捷的生物学标记物,用以对 2 型糖尿病患者早期认知损害的诊治和研究,有必要而且有前景。本文就 AD 与 2 型糖尿病患者认知功能损害患者的相关生物学标记物研究现状和进展作一综述。

1 脑脊液

脑脊液被认为是获取生物学标记物的可行途

径,因为它与脑组织紧密接触,脑部的许多病理改变常常可以反映到脑脊液的变化。在一些有研究前景的诊断性标记物中,几个在脑脊液被公认的含量变化最稳定的物质有 β 淀粉蛋白 (beta-amyloid, $A\beta_{42}$)、总 tau 蛋白 (total tau protein, T-tau) 以及磷酸化 tau 蛋白 (phospho-tau protein, P-tau)。

$A\beta_{42}$ 是淀粉样前体蛋白 (amyloid protein precursor, APP) 引起淀粉样病变以及老年斑形成过程的一个副产物。 $A\beta_{42}$ 浓度的下降可以反映它在脑内的沉积, $A\beta_{42}$ 沉积诱导 tau 蛋白的过度磷酸化,引发微管系统稳态的破坏,造成细胞骨架变化,并最终导致轴突功能障碍及神经元死亡。因此它们和 AD 的密切关系,能直接体现在病理方面双螺旋纤维细丝 (parhelical filaments, PHFs) 形成和神经元纤

收稿日期:2011-11-23;修回日期:2012-03-08

作者简介:葛夏(1986-),女,在读研究生。

通讯作者:徐晓云。E-mail: xxy195211@163.com。