

- [11] Tschopp O, Yang ZZ, Brodbeck D, et al. Essential role of protein kinase B $\gamma$  (PKB $\gamma$ /Akt3) in postnatal brain development but not in glucose homeostasis. *Development*, 2005, 132(13): 2943-2954.
- [12] 杨宁,王恬,惠起源. PI3K-Akt 信号通路与胃癌的研究进展. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(1): 197-200.
- [13] Yuan Y, Guo Q, Ye Z, et al. Ischemic postconditioning protects brain from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through PI3K-Akt pathway. *Brain Res*, 2011, 1367:85-93.
- [14] 邢变枝,陈晖,张苏明. 缺血后处理对脑缺血再灌注损伤后 ERK1/2 和 Akt 磷酸化及神经细胞凋亡的影响. 神经损伤与功能重建, 2012, 7(3): 175-179.
- [15] Wang HY, Wang GL, Yu YH, et al. The role of phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway in propofol-induced postconditioning against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Brain Res*, 2009, 1297: 177-184.
- [16] Rehni AK, Singh N. Role of phosphoinositide 3-kinase in ischemic postconditioning-induced attenuation of cerebral ischemia-evoked behavioral deficits in mice. *Pharmacol Reports*, 2007, 59: 192-198.
- [17] 王维. PI3K/Akt 信号转导通路的研究进展. *现代医药卫生*, 2010, 26(7): 1051-1052.
- [18] Yoshitomi H, Xu Q, Gao M, et al. Phosphorylated endothelial NOS Ser1177 via the PI3K/Akt pathway is depressed in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *J Stroke Cerebrov Dis*, 2011, 20(5): 406-412.
- [19] Liu HQ, Liu XQ, Wei XB, et al. Losartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt-mediated eNOS phosphorylation. *Brain Res Bull*, 2012, 89: 65-70.
- [20] Dmitriy AN, Jeffrey C, Ivan DT, et al. Rapid cerebral ischemic preconditioning in mice deficient in endothelial and neuronal nitric oxide synthases. *Stroke*, 2003, 34: 1299-303.
- [21] Manoury B, Montiel V, Balligand JL. Nitric oxide synthase in post-ischaemic remodelling: new pathways and mechanisms. *Cardiov Res*, 2012, 94: 304-315.
- [22] 方芳,王婉灵,余术宜,等. 后适应对大鼠脑缺血神经细胞凋亡和内皮型一氧化氮合酶与诱导型一氧化氮合酶的影响. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(10): 1106-1109.
- [23] 沈丽明,范业宏. 一氧化氮、一氧化氮合酶与脑缺血性损伤. *黑龙江医学*, 2011, 35(7): 502-503.
- [24] Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British J Pharmacol*, 2006, 147: S193-S201.
- [25] Guo JY, Yang T, Sun XG, et al. Ischemic postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through Akt-eNOSNO-HIF pathway. *J Biomed Sci*, 2011, 18: 79-91.

## 阿尔茨海默病的线粒体功能紊乱机制

李玉梅 综述 付剑亮 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

**摘要:**线粒体对于神经元的生存发挥关键作用,氧化应激引起细胞凋亡是 AD 早期的主要特征。线粒体形态结构发生改变和线粒体 DNA 突变都可以造成线粒体功能紊乱,表现为电子传递链的损伤如细胞色素氧化酶活性降低,线粒体动力学异常如线粒体自噬增加、分裂融合失衡、生物合成障碍、转运功能下降等,淀粉样蛋白生成进一步增加,最终导致不可逆的神经元损伤,散发性 AD 发生。针对线粒体损伤的治疗措施,为 AD 的治疗带来新的选择。

**关键词:**阿尔茨海默病;线粒体; $\beta$ -淀粉样蛋白;氧化应激

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以认知功能下降为主要临床特征的进行性神经退行性病变。在 AD 的发病机制中,淀粉样蛋白瀑布假

说占有一定地位,认为 APP 基因突变异常剪切导致 A $\beta$  过量产生,同时 A $\beta$  自身清除和降解代谢障碍造成 A $\beta$  集聚形成老年斑。但该假说有局限性,

收稿日期:2012-10-08;修回日期:2012-11-16

作者简介:李玉梅(1986-),女,在读硕士研究生,主要从事痴呆及脑血管病的研究。

通讯作者:付剑亮,男,博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事痴呆及脑血管病的研究。E-mail:fujianliang@163.com。

如在部分散发性 AD 中并没有 APP 基因突变;在 AD 临床症状出现之前,淀粉样蛋白就早已存在,升高的 A $\beta$  不是 AD 的生化 and 临床标志物,与痴呆的严重程度没有相关性;部分老人 A $\beta$  水平升高而无痴呆发生<sup>[1]</sup>。基于此,Swerdlow 等<sup>[2]</sup> 提出线粒体瀑布假说,即线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 决定线粒体功能和对活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 等氧化应激信号的反应。神经元线粒体形态异常并发生变性,钙稳态破坏,生物能合成缺陷。一些线粒体相关酶活性降低,线粒体结构和功能紊乱,进而 A $\beta$  生成增多,导致 AD 的发生。

## 1 AD 的线粒体功能紊乱

大量研究证实 AD 患者及动物模型的细胞线粒体存在电子传递链损伤、mtDNA 突变等,与氧化应激、A $\beta$  沉积等病理改变相互促进,在 AD 的发生发展中扮演重要角色。

### 1.1 线粒体电子传递链损伤

线粒体是具有核外遗传物质的细胞器,mtDNA 编码细胞色素氧化酶 (cytochrome oxidase, COX) 3 个最大的亚基 (COXI、COXII、COXIII)。COX 是线粒体呼吸链末端氧化酶,主要作用是将电子转移给氧分子形成水并产生 ATP,普遍认为其活性同神经元的功能活动呈正相关。由于 mtDNA 缺乏组蛋白的保护,且位置靠近易产生自由基的线粒体内膜附近,所以极易受到自由基的攻击发生突变,进而影响 COX 的活性。

由于 COX 是电子传递链 (electron transfer chain, ETC) 的关键酶,其活性下降会直接导致电子渗漏加剧以及 ATP 水平下降。A $\beta$  刺激神经细胞,大量 Ca<sup>2+</sup> 内流超载,线粒体肿胀功能紊乱,造成 mtDNA 缺失或突变,导致 AD 患者血小板和脑中 COX 发生特异性下降<sup>[3]</sup>。除了 A $\beta$ ,一些金属离子也影响 COX 的催化活性。在 AD 兔模型脑内注射 1.4% AlCl<sub>3</sub>、FeCl<sub>3</sub>、CaCl<sub>2</sub> 或 MgCl<sub>2</sub>,10 d 后,线粒体 COX 催化活性明显降低,线粒体内的金属离子增加了内膜空隙,减慢了 COX 和其底物-细胞色素 C 的反应,导致大量氧自由基产生,破坏酶本身和周围结构,减少 ATP 生成<sup>[4]</sup>。AD 患者脑内金属离子代谢失衡,金属作为辅因子催化体内很多细胞代谢和细胞信号转导系统的酶促反应,包括 COX 酶等活性受金属离子的影响<sup>[5]</sup>。所以,AD 患者体内 COX 活性减低,除了 A $\beta$  的直接作用外,也可能与金属离子代谢失衡有关。总之,COX 的表达和活性下降

可以导致细胞色素 C 释放和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 活化,启动了神经元的凋亡过程。

### 1.2 氧化应激导致 A $\beta$ 生成增加

氧化应激被认为是 AD 早期的一个特征。线粒体氧化应激抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原态 (nicotinamide adenine denucleotide reduced form, NADH) 向氧化态 NAD<sup>+</sup> 的转化,细胞内 NAD<sup>+</sup>/NADH 比例明显下降。糖酵解等细胞生物能相关路径需要 NAD<sup>+</sup> 参与,NAD<sup>+</sup> 可以激活去乙酰化酶 (sirtuins, SIRT1s),其中 SIRT1 具有依赖于 NAD<sup>+</sup> 的组蛋白去乙酰化酶活性,SIRT1 蛋白在 APP 代谢过程中发挥重要作用。SIRT1 过表达, $\alpha$ -分泌酶蛋白水平升高。转基因 AD 鼠过表达 SIRT1 可以降低淀粉样斑块和 A $\beta$ 42 水平。APP 和 PS 基因突变鼠,在 3~5 个月时特异性敲除 SIRT1,死亡率增加。细胞 NAD<sup>+</sup>/NADH 氧化平衡破坏,NAD<sup>+</sup> 数量减少,从而 SIRT1 利用减少, $\alpha$ -分泌酶水平降低,导致 APP 代谢向 A $\beta$  生成方向发展<sup>[6]</sup>。

APP 代谢  $\alpha$  分泌酶路径减少,可溶性 APP 生成下降, $\beta$  分泌酶活性增强,A $\beta$  产生增加,其机制是 ROS 直接使硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 氧化,硫氧还蛋白从凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 分离,ASK1 磷酸化,激活下游靶蛋白,如 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)<sup>[7]</sup>。除此之外,谷胱甘肽巯基转移酶 (glutathione s-transferase, GST) 被氧化,氧化的 GST 不再结合 JNK, GST 对 JNK 的抑制作用减弱<sup>[8]</sup>。Guo 等<sup>[9]</sup> 利用 SH-SY5Y 成神经细胞瘤细胞证实茴香毒素诱导 JNK 活化,明显增加 A $\beta$  的产生。JNK 激活,通过启动子去甲基化和组蛋白去乙酰化等机制, $\beta$ -分泌酶、PS-1 基因和 APP 表达上调,导致 A $\beta$  生成增加。

## 2 AD 的线粒体生物质量和内稳态

神经元对能量需求大,依赖于线粒体动力学,严格控制线粒体的生物质量。当神经元线粒体功能紊乱或代谢、生物能合成需求增加时,自噬可以清除功能异常的线粒体,分裂和融合将异常的线粒体运输到自噬路径,生物合成产生新的线粒体。神经细胞严格控制线粒体的分裂融合、自噬、生物合成,以维持正常的线粒体数量<sup>[10]</sup>。

### 2.1 AD 的线粒体自噬异常

线粒体在生物氧化和能量转换过程中会产生 ROS,而且 mtDNA 比核 DNA 更容易发生突变,故线

粒体易受损伤。细胞自噬是细胞依赖溶酶体对蛋白和细胞器进行降解,可以清除细胞内受损的线粒体。当 mtDNA 包含吞噬了的线粒体,AD 海马神经元 mtDNA 水平升高,提示线粒体自噬比例在 AD 中增加<sup>[11]</sup>。对 AD 神经元进行超微结构分析,大多数细胞器是自噬小体,进一步支持 AD 自噬增加。AD 自噬流受损,可能是由于 AD 神经元中自噬小体数目增加的原因,在健康的神经元中很少见到自噬小体积聚<sup>[12]</sup>。

细胞能量剥夺,降低生物能产生,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号,诱导自噬小体形成,促进自噬发生<sup>[13]</sup>。线粒体功能紊乱,细胞 AMP/ATP 比例升高,激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP activated protein kinase, AMPK),调整细胞功能维持能量内稳态<sup>[14]</sup>。AMPK 可以抑制 mTOR 信号路径,上调自噬,提示 AMP 水平增高激活线粒体内的自噬清除路径。

## 2.2 AD 存在线粒体分裂和融合失衡

线粒体是高度动态变化的细胞器,线粒体的融合与分裂协同进行,过程高度保守,需要在多种蛋白质的精确调控下完成,两者保持动态平衡,维持线粒体正常形态、分布和功能<sup>[10]</sup>。敲除线粒体融合蛋白 2 (mitofusin-2, mfn-2) 导致线粒体功能严重紊乱,继而发生神经退行性改变<sup>[15]</sup>。分裂障碍影响细胞自噬小体的清除,分裂产生两个不同的线粒体,功能异常的线粒体被自噬小体包裹,健康的线粒体将会自由融合<sup>[16]</sup>。AD 病人 19% 的纤维母细胞线粒体大多位于核周围区域而且明显延长。线粒体分裂蛋白 (dynamin-related protein 1, Drp-1) 参与线粒体分裂,凋亡早期线粒体出现明显的分裂过程增强,Drp1 mRNA 和 Drp1 蛋白在 AD 病人尸检脑中增加<sup>[17]</sup>。以上研究都提示 AD 存在线粒体分裂融合紊乱。

## 2.3 AD 线粒体生物合成异常

线粒体生物合成是细胞产生新线粒体的过程,包括核编码和 mtDNA 编码蛋白的协同表达。过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC1 $\alpha$ ) 是线粒体生物合成的主要调控因子,在某些组织如肌肉、心脏、肝脏、胰腺中共激活不同的转录因子,使线粒体的生物合成顺利进行<sup>[18]</sup>。PGC1 $\alpha$  被一些代谢反应元件调控,如 NAD<sup>+</sup> 激活 SIRT1 和 PGC1 $\alpha$  脱乙酰基,活化的脱

乙酰基帮助线粒体生物合成。大鼠 AMPK 激活 PGC1 $\alpha$ , 增加视皮质神经元线粒体体积。AMPK 也可以激活 mTOR 和分叉头框转录因子 (forkhead box-containing protein O, FOXO) 等,进一步影响 PGC1 $\alpha$  的活性。在 AD 病人脑中发现 PGC1 $\alpha$  mRNA 和 PGC1 $\alpha$  蛋白水平明显降低<sup>[19]</sup>,提示 AD 存在线粒体生物合成异常。

## 2.4 AD 线粒体转运功能下降

线粒体可以被快速转运到神经元生物合成的区域,对于突触、树突棘的发育、功能稳定非常重要。用荧光标记 AD 病人转线粒体细胞 (cybrids), 与对照组比较发现线粒体转运体数目明显减少,提示 AD 病人线粒体转运功能下降<sup>[20]</sup>。AD 鼠和经 A $\beta$  处理的细胞线粒体转运功能也明显下降<sup>[21]</sup>。以上研究提示 AD 发生线粒体转运功能障碍。

## 3 线粒体是治疗 AD 的靶点之一

线粒体动力学和功能异常在 AD 病理进程中发挥重要作用,如果抗淀粉样蛋白治疗效果不理想,改善线粒体功能的治疗策略是非常重要的。

### 3.1 抗氧化剂

目前有很多机制不同的抗氧化剂应用于 AD 病人和动物模型。硫辛酸是丙酮酸脱氢酶和  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶的辅酶,可以穿透血脑屏障,螯合氧化还原转换金属,减轻炎症反应,增加乙酰胆碱的水平,还可以再生其它抗氧化剂如 VitC、VitE、谷胱甘肽等。APP 基因突变 Tg2756 转基因 AD 鼠,用硫辛酸处理可以改善认知功能和 AD 相关的病理改变<sup>[22]</sup>。硫辛酸能降低纤维母细胞的氧化应激和凋亡标志物水平<sup>[23]</sup>。43 例 AD 病人,每天给予 600 mg 硫辛酸,1 年后神经心理学评估发现疾病进展减缓<sup>[24]</sup>。辅酶 Q10 (CoQ10) 参与 ETC 电子转运,是一种内源性抗氧化剂。老年 APP/PS1 双转基因鼠,CoQ10 可以减轻氧化损伤以及 tau 相关的病理改变,降低 A $\beta$  水平和淀粉样斑块的沉积<sup>[25]</sup>。艾地苯醌 (idebenone) 是一种水溶性 CoQ10 变体,300 例轻中度 AD 病人连续应用艾地苯醌 6 个月到 1 年 (90 mg/d),患者认知功能明显改善<sup>[26]</sup>。

上述抗氧化剂反应场所是细胞溶质,可能对线粒体 ROS 作用有限。考虑到真核细胞的区域化,以线粒体为作用靶点的抗氧化剂,可以发挥更大的生物学作用。譬如一种新型抗氧化剂-MitoQ,是由亲脂的三苯基阳离子与辅酶 Q10 结合而成,其阳离子的特性允许负性调节线粒体基质,其在分离线

粒体、细胞、组织等氧化应激和凋亡研究中都有较为理想的保护作用<sup>[10]</sup>。N2a 成纤维细胞瘤细胞和 Tg2576 小鼠原代培养神经元经 MitoQ 处理后, A $\beta$  的毒性作用减轻:包括改变过氧化物氧化还原酶和线粒体结构基因的表达,减轻线粒体氧化损伤,增加 COX 活性等<sup>[27]</sup>。

### 3.2 PGC1 $\alpha$

PGC1 $\alpha$  是调控线粒体生物合成和呼吸功能的关键蛋白,AD 病人脑中 PGC1 $\alpha$  mRNA 和 PGC1 $\alpha$  蛋白表达水平明显下降<sup>[19]</sup>。PGC1 $\alpha$  表达与 AD 老年斑和 A $\beta$  水平呈负相关,在原代培养的 Tg2576 小鼠皮层-海马神经元中,PGC1 $\alpha$  可以逆转 A $\beta$  肽产生。PGC1 $\alpha$  过表达可以保护神经元被氧化应激或亨廷顿蛋白突变诱导的退行性改变,增加轴突线粒体的密度<sup>[28]</sup>。A $\beta$  产生受 PGC1 $\alpha$  影响,减少淀粉样蛋白生成是 PGC1 $\alpha$  的下游调控效应。逆转 AD 的 PGC1 $\alpha$  缺陷,或增强 PGC1 $\alpha$  活性或表达,是行之有效的 AD 治疗策略。

## 4 结语

综上所述,线粒体形态异常,钙稳态破坏,细胞色素氧化酶缺失或活性下降,线粒体自噬紊乱,分裂融合动力学及生物合成障碍等,影响细胞能量合成,增加淀粉样蛋白形成,促使 AD 发生。以线粒体为靶点的抗氧化剂给 AD 的治疗带来了更多的选择。

### 参 考 文 献

- [1] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292.
- [2] Swerdlow RH, Khan SM. A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*, 2004, 63(1): 8-20.
- [3] Bosetti F, Brizzi F, Barogi S, et al. Cytochrome c oxidase and mitochondrial F1F0-ATPase (ATP synthase) activities in platelets and brain from patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(1): 105-110.
- [4] Alleyne T, Mohan N, Joseph J, et al. Unraveling the role of metal ions and low catalytic activity of cytochrome C oxidase in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 2011, 43(3): 284-289.
- [5] 黄丹华,周珊珊,张黎明. 氧化应激与阿尔茨海默病. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(3): 268-

269.

- [6] Zhang F, Wang S, Gan L, et al. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(3): 373-395.
- [7] Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*, 2011, 194(1): 7-15.
- [8] Adler V, Yin Z, Tew KD, et al. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling. *Oncogene*, 1999, 18(45): 6104-6111.
- [9] Guo X, Wu X, Ren L, et al. Epigenetic mechanisms of amyloid- $\beta$  production in anisomycin-treated SH-SY5Y cells. *Neuroscience*, 2011, 194: 272-281.
- [10] 刘蓉,叶兰,徐运. 阿尔茨海默病中  $\beta$  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): 270-273.
- [11] Hirai K, Aliev G, Nunomura A, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2001, 21(9): 3017-3023.
- [12] Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease locating the primary defect. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(1): 38-45.
- [13] Crespo JL, Díaz-Troya S, Florencio FJ. Inhibition of target of rapamycin signaling by rapamycin in the unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii*. *Plant Physiol*, 2005, 139(4): 1736-1749.
- [14] Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(9): 1016-1023.
- [15] Chen H, McCaffery JM, Chan DC. Mitochondrial fusion protects against neurodegeneration in the cerebellum. *Cell*, 2007, 130(3): 548-562.
- [16] Twig G, Elorza A, Molina AJ, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J*, 2008, 27(2): 433-446.
- [17] Manczak M, Calkins MJ, Reddy PH. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(13): 2495-2509.
- [18] Onyango IG, Lu J, Rodova M, et al. Regulation of neuron mitochondrial biogenesis and relevance to brain health. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(1): 228-234.
- [19] Sheng B, Wang X, Su B, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2012, 120(3): 419-429.
- [20] Trimmer PA, Borland MK. Differentiated Alzheimer's disease trans-mitochondrial hybrid cell lines exhibit reduced organelle movement. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(9-10): 1101-1109.

- [21] Calkins MJ, Manczak M, Mao P, et al. Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria, abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(23): 4515-4529.
- [22] Quinn JF, Bussiere JR, Hammond RS, et al. Chronic dietary alpha-lipoic acid reduces deficits in hippocampal memory of aged Tg2576 mice. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(2): 213-225.
- [23] Moreira PI, Harris PL, Zhu X, et al. Lipoic acid and N-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. *J Alzheimers Dis*, 2007, 12(2): 195-206.
- [24] Hager K, Kenkies M, McAfoose J, et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease—a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl*, 2007, (72): 189-193.
- [25] Yang X, Dai G, Li G, et al. Coenzyme Q10 reduces beta-amyloid plaque in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 2010, 41(1): 110-113.
- [26] Gutzmann H, Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl*, 1998, 54: 301-310.
- [27] Manczak M, Mao P, Calkins MJ, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease neurons. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2): S609-631.
- [28] Wareski P, Vaarmann A, Choubey V, et al. PGC-1 $\alpha$  and PGC-1 $\beta$  regulate mitochondrial density in neurons. *J Biol Chem*, 2009, 284(32): 21379-21385.

## 晚期糖基化终末产物受体及其配体在阿尔茨海默病发病机制中的作用及其临床意义

罗姝旖 综述 徐书雯 审校

广东省人民医院东病区神经科、广东省医学科学院、  
广东省老年医学研究所、广东省神经科学研究所,广东省广州市 510080

**摘要:**晚期糖基化终末产物(AGEs)受体(RAGE)是一种免疫球蛋白超家族的多配体受体,其配体包括AGEs、S100/Ca<sup>2+</sup>、 $\beta$ 淀粉样蛋白和两性蛋白B等。位于细胞膜表面的RAGE与配体结合后可启动若干信号通路,导致持续的细胞功能紊乱,参与了多种疾病的发生、发展。近年来,越来越多研究发现RAGE及其配体对阿尔茨海默病的主要病理改变——A $\beta$ 沉积存在一定影响。可通过拮抗RAGE与其配体结合来阻断其在AD发生发展中的作用。

**关键词:**阿尔茨海默病;晚期糖基化终末产物受体;配体; $\beta$ -淀粉样蛋白

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆最常见的类型,60岁以上人群年龄每增加5岁,AD的新发病例就增加1倍,85岁以后老年人AD患病率明显增加,达到30%以上。这严重增加社会及家庭经济及精神负担。AD主要病理特征是大脑皮质和海马神经元的炎性斑块及神经纤维缠结。 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )是神经炎性斑块的主要成分,A $\beta$ 40、A $\beta$ 42被认为是AD患者发生神经变性的主要原因,但具体的发病机制还未明确。

近几年来,越来越多的证据发现晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)及其配体在AD的早期病理改变过程中起到重要的作用,RAGE直接或间接与A $\beta$ 发生作用,对AD的病理改变产生影响,如血管内皮细胞表面RAGE是A $\beta$ 通过血脑屏障进入颅内的主要形式;神经元表面RAGE与A $\beta$ 结合可引起神经元毒性和突触损害;调节A $\beta$ 诱导的小胶质细胞的增殖和迁移,刺激并放大炎症反应。另外,在富含配

**基金项目:**广州市科技计划项目基金(2010Y1-C101)

**收稿日期:**2012-11-05;**修回日期:**2013-01-20

**作者简介:**罗姝旖(1987-),女,硕士研究生,主要从事阿尔茨海默病的研究。

**通讯作者:**徐书雯(1962-),女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,主要痴呆的基础和临床研究。