

β 淀粉样蛋白与阿尔茨海默病的新观点

尹文超 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

摘要: 关于 β 淀粉样蛋白与阿尔茨海默病的关系有多种观点,新的观点认为 Aβ 斑与阿尔茨海默病并不相关,Aβ 的生成是神经元损伤的非特异性反应,甚至认为 Aβ 斑沉积是阿尔茨海默病的结果。也有学者认为阿尔茨海默病的发生与 Aβ 状态、分布、性质的改变有关,与 Aβ 斑数量的增多无关。

关键词: 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; 发病机制

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是引起痴呆的最常见原因,被认为是我们这代危害公共健康最大的疾病,其影响了超过 2000 万人,至 2050 年将约有 1.35 亿人患阿尔茨海默病^[1]。自从 1906 年 Alois Alzheimer 报道了首例阿尔茨海默病患者以来,医学工作者一直在努力探索阿尔茨海默病的病因,在阿尔茨海默病发病机制的众多学说中 Aβ 瀑布学说一直占主导地位。

1 Aβ 瀑布学说

阿尔茨海默病典型的病理特征是细胞外 β 淀粉样斑块(β-amyloid plaques, Aβ 斑)沉积和细胞内神经元纤维缠结。Aβ 斑是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)裂解形成的 β 淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)聚合形成,而神经元纤维缠结是由过度磷酸化的 tau 蛋白聚合形成。病理情况下,APP 在 β 分泌酶和 γ 分泌酶的先后作用下形成 Aβ,根据切割位点不同,可形成不同长度的 Aβ,其中以 Aβ1-40(约占 90%)和 Aβ1-42(约占 10%)为主,目前认为 Aβ1-42 的毒性更强。Aβ 瀑布学说认为细胞外 Aβ 斑的毒性作用导致了 tau 蛋白的过度磷酸化及神经元纤维缠结、突触损害,最终导致 AD 的发生。

2 对 Aβ 瀑布学说的质疑

大量的动物实验证明 Aβ 的确可以导致 AD,这也是二十余年来 Aβ 瀑布学说一直占主导地位的原因。但目前针对 Aβ 免疫治疗的临床试验均以失败告终,使越来越多的学者质疑 Aβ 瀑布学说的正确性。

2.1 Aβ 斑与痴呆不相关

如果 Aβ 瀑布学说是正确的,那么痴呆的严重

程度应该与 Aβ 斑的量成正相关,而事实却并非如此,Aβ 斑的密度并不随着疾病的进展而增加^[2],而是一直保持稳定的状态。大约有 20%~40%的正常人有 AD 的病理改变^[3],但却没有痴呆的发生。甚至有一种非典型的 AD 患者,其有痴呆的临床表现,脑内海马区同 AD 患者一样有大量的神经元纤维缠结,却没有或只有少量的 Aβ 斑形成^[4]。早期 AD 患者脑内 Aβ 斑的沉积部位与突触损害及神经元缺失的部位不相关,早期的神经元缺失部位在内嗅皮质及海马,而 Aβ 斑首先在大脑皮质和杏仁核沉积^[5]。上述均说明 Aβ 斑与痴呆不相关,那么有 Aβ 斑的 AD 患者减少 Aβ 斑后其痴呆症状能否改善呢? Aβ42(AN1792) II 期临床试验为期 6 年的随访发现^[6],AD 患者使用 AN1792 免疫治疗后,虽有 Aβ 斑的清除,但却不能阻止神经退行性变的进展,患者的痴呆程度,甚至长期生存率都没有改善。最新研发的 Aβ 单克隆抗体 Bapineuzumab 的 III 期临床试验同样以失败告终^[7],使研究者不得不重新审视 Aβ 斑在 AD 发病机制中的作用。

2.2 Aβ 的生成是神经元损伤的非特异性反应

大约 30% 的颅脑创伤患者脑内有一个或多个区域的 Aβ 沉积,同 AD 患者的病理表现相同,这可能是神经元损伤后的一种急性期反应,神经元损伤导致了 APP 的表达增多,从而导致 Aβ 的沉积^[8]。APP 在维持神经元的生长及存活方面起着重要的作用,且其产物 Aβ 在低浓度时能够维持细胞的存活^[9],促进细胞的生长^[10],对抗氧自由基对神经元的损害^[11]。多种原因的颅脑损伤,包括颅脑手术^[12]、神经化学物质改变^[13]、脑组织缺血^[14]等均

收稿日期:2015-08-10;修回日期:2015-10-19

作者简介:尹文超(1987-),女,硕士在读,主要从事 Alzheimer 病的研究。E-mail:060711yinwenchao@163.com。

通讯作者:曹云鹏(1963-),男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事 Alzheimer 病的研究。E-mail:ypengcao@yahoo.com。

会引起 APP 的表达增多及 A β 沉积,说明上述反应是对神经元损伤的一种保护性反应,是一种非特异性的现象。包括 AD 在内的任何原因导致的神经元损伤后,APP 的大量表达是为了维持细胞的稳定状态,同时也导致了其产物 A β 的大量产生,A β 于细胞外沉积形成 A β 斑。目前针对 A β 的免疫治疗主要是减少 A β 的产生或者清除 A β 斑,是削弱了一种对神经元的保护作用,从而导致病情加重^[15]。

2.3 A β 是 AD 的结果

传统的用于研究 AD 的转基因小鼠,如 APP/PS1(表达人突变的 PS1(M146L)基因和 APP(KM670/671NL, V717I)基因)双转基因小鼠等,被认为是家族型 AD 的动物模型,其基因突变导致 A β 的生成增多,从而导致 AD 的发生,但也有可能是基因突变导致 AD 的发生,从而导致 A β 的增多^[15]。新近研究的一种衰老加速的非转基因大鼠(OXYS rats)与 AD 有相同的神经病理特征,被认为是散发型 AD 的动物模型,OXYS 大鼠有加速衰老的特征,这种特征会使大鼠在早期发生认知功能障碍和行为异常,并伴随着突触损伤、神经元缺失、tau 蛋白过度磷酸化、APP 和 A β 水平升高,而 A β 沉积要晚于神经元缺失和行为异常,说明 A β 沉积可能是神经元缺失后导致的^[16]。

A β 斑、tau 蛋白过度磷酸化、突触损伤被认为是 AD 的主要病理特征,相比之下,tau 蛋白过度磷酸化^[17]和突触损伤^[18]与 AD 的联系更为密切。tau 蛋白是一种微管相关蛋白,可以调节物质经由轴突向突触传递。通过对 AD 转基因小鼠或 AD 患者的研究发现,轴突肿胀和淀粉样斑块沉积是相伴随的^[19],而淀粉样斑块附近总是有磷酸化的 tau 蛋白相伴随^[20]。传统的 A β 瀑布学说认为,A β 斑通过诱导 tau 蛋白过度磷酸化、突触损伤从而导致 AD 的发生。但也有可能是神经毒性物质诱导了 tau 蛋白过度磷酸化从而使其失去正常调节物质传输的功能,神经营养物质无法向突触传递,造成突触损伤,同时 A β 也无法向突触传递,便在传输功能障碍处(即 tau 蛋白过度磷酸化处)沉积,造成轴突肿胀。tau 蛋白过度磷酸化及突触损伤才是造成 AD 的真正原因,而任何导致 tau 蛋白过度磷酸化及突触损伤的因素均可导致 AD 的发生,也就是说 AD 是一种临床症状,可以有多种病因,A β 斑仅仅是 AD 患者轴突传输障碍的结果,可以用于诊断 AD,而并非是 AD 的特异性病因。这同时也说明以

过度磷酸化的 tau 蛋白为靶标的治疗有可能会改善 AD 患者的症状,目前动物实验已证明针对过度磷酸化的 tau 蛋白的主动及被动免疫治疗可改善转基因小鼠的认知功能和运动功能^[21,22],以 tau 蛋白为靶标的药物治疗已进入临床试验阶段^[23],部分取得可喜成果^[24]。

3 A β 参与 AD 的发病过程

目前有众多的证据质疑 A β 瀑布学说,而支持 A β 瀑布学说的学者也在不断的修正其学说,并提出 A β 状态、分布、性质的改变才是导致 AD 的真正原因,而不是 A β 斑数量的增多。

3.1 A β 寡聚体是主要毒性成分

A β 的存在形式分为可溶性的单体、寡聚体和不溶性的纤维状斑块。A β 单体相互聚集形成 A β 寡聚体,A β 寡聚体进一步聚集形成 A β 斑。一种新型的 APP(表达突变的 APP 基因)转基因鼠,可以产生大量的 A β 寡聚体,却不产生 A β 斑,8~24 月龄时可以观察到 tau 蛋白过度磷酸化、突触可塑性降低、记忆功能损害及神经元缺失^[25],说明 A β 寡聚体可以导致 AD。A β 寡聚体与细胞膜表面的受体结合^[26],通过影响胞内的分子信号通路诱导炎症反应、氧化应激、tau 蛋白过度磷酸化、突触损害等导致认知功能障碍。目前有多种药物可阻止 A β 寡聚体与细胞膜表面的受体结合,但迄今为止,作用于这些受体的药物对疾病的疗效却并不明确^[27]。

3.2 细胞内 A β

研究发现细胞内同样存在 A β ,且细胞内 A β 的出现先于细胞外 A β 斑沉积和细胞内神经元纤维缠结,APP/PS1/TAU(表达突变的 APP^{swe} 基因、PS1(M146V)基因和 tau(P301L)基因,3xTg)三转基因小鼠在出现认知功能障碍时,只有海马和杏仁核细胞内有 A β 沉积,A β 斑和神经元纤维缠结还没有出现,清除细胞内 A β 可以挽救早期的认知功能障碍,细胞内 A β 再次聚集时又可重新导致认知功能障碍^[28],这强烈提示了细胞内 A β 同认知功能障碍关系密切。将 A β 注入神经细胞内,可明显抑制细胞的突触传递和长时程增强效应。阻止细胞外 A β 进入细胞内后,细胞外 A β 虽可引起突触抑制和长时程增强效应的抑制,但对突触传递和突触可塑性没有影响^[29],说明细胞内 A β 对突触的损害作用更为明显。

3.3 A β 的磷酸化

A β 有 3 个磷酸化位点,包括 8 位、26 位的丝氨

酸残基和 10 位的酪氨酸残基。最初,在人恶性多发性畸胎瘤细胞 (human embryonal carcinoma stem cells, NT-2) 诱导分化的神经细胞和 AD 患者的脑内均发现 A β 26 位丝氨酸残基的磷酸化,同时也发现细胞分裂周期蛋白 2 (cell division cycle 2, cdc2) 可以促进此位点的磷酸化,使用 cdc2 激酶的抑制剂后可以同时抑制 A β 的磷酸化和减轻 A β 引起的毒性作用^[30]。但后来研究最多的是 8 位丝氨酸残基的磷酸化,与 8 位磷酸化的丝氨酸特异性结合的 A β 抗体证明了 AD 小鼠和 AD 患者脑内均有磷酸化的 A β 存在,磷酸化的 A β 和非磷酸化的 A β 相比,表现出更强的聚集性和更大的毒性^[31]。

3.4 A β 截断

A β 1-40 及 A β 1-42 生成后会在某些作用下切去 N 末端的几个氨基酸形成 A β 片段,其中包括 A β 2-x、A β 3-x、A β 4-x、A β 5-x、A β 11-x 等。AD 患者脑内 A β 斑主要由 N 末端截断的 A β 片段组成,而认知功能正常的老年人脑内 A β 斑主要是由 A β 1-42 组成^[32]。有研究表明,与 A β 1-x 相比,N 末端截断的 A β 片段与认知功能障碍的关系更为密切^[33]。

3.5 朊病毒蛋白样作用的 A β

朊病毒蛋白 (prion protein, PrP) 是一种具有传染性的蛋白,引起传递性的神经系统变性病^[34]。朊病毒蛋白有两种异构体,一个是具有生理作用的 PrP (PrP^c),一个是具有病理作用的 PrP (PrP^{sc}),两者只有空间构象不同。PrP^c 只有 α 螺旋结构,PrP^{sc} 则有多个 β 折叠结构,其溶解度低,且可抵抗蛋白酶的水解作用。分子水平 A β 与朊病毒蛋白有相似的特点,正常的 A β 为 α 螺旋结构,而病理作用的 A β 其 β 折叠结构增加,溶解度降低,易相互聚集形成 A β 斑,并可抵抗蛋白酶的作用。

最近研究显示,A β 也有可能像朊病毒蛋白那样传播,将 A β 注入小鼠脑内,使用生物发光成像技术于体外监测 A β 在脑内的沉积,跟踪观察近 1 年时间,发现外源性 A β 注入后会引发全脑 A β 沉积,破坏整个大脑结构^[35]。Domert 等^[36] 发现 A β 可直接在细胞间传递。以上表明,A β 可能与朊病毒蛋白类似,会感染脑组织,但 A β 是否会像朊病毒蛋白那样具有传染性,目前还不清楚。

4 小结与展望

目前对于 A β 是否参与 AD 发病的核心环节仍没有定论,有越来越多的证据表明 A β 并未参与 AD 发病的核心环节,认为 A β 斑与阿尔茨海默病

不相关,A β 的生成是神经元损伤的非特异性反应,甚至认为 A β 斑沉积是阿尔茨海默病的结果。支持 A β 参与 AD 发病核心环节的学者也在逐渐修正其学说,认为 A β 状态、分布、性质的改变而非 A β 斑数量的增加才是导致 AD 的真正原因。随着 AD 患者的增加,需要更多的研究来探讨 AD 的发病机制,这样我们才有可能攻克这一危害人类健康的疾病。

参 考 文 献

- [1] Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapeutic Approaches for Alzheimer's Disease. *Neuron*, 2015, 85(6): 1162-1176.
- [2] Hyman BT, Marzloff K, Arriagada PV. The lack of accumulation of senile plaques or amyloid burden in Alzheimer's disease suggests a dynamic balance between amyloid deposition and resolution. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993, 52(6): 594-600.
- [3] Price JL, McKeel DW, Buckles VD, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(7): 1026-1036.
- [4] Ulrich J. Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia. *Neurodegeneration*, 1992, 1: 257-264.
- [5] Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1992, 42(3): 631-639.
- [6] Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 2008, 372(9634): 216-223.
- [7] Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2014, 370(4): 322-333.
- [8] Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, et al. β amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(4): 419-425.
- [9] Regland B, Gottfries CG. The role of amyloid β -protein in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1992, 340(8817): 467-469.
- [10] López-Toledano MA, Shelanski ML. Neurogenic effect of β -amyloid peptide in the development of neural stem cells. *J Neurosci*, 2004, 24(23): 5439-5444.
- [11] Bishop GM, Robinson SR. Physiological roles of amyloid- β and implications for its removal in Alzheimer's disease. *Drugs aging*, 2004, 21(10): 621-630.
- [12] Murakami N, Yamaki T, Iwamoto Y, et al. Experimental

- brain injury induces expression of amyloid precursor protein , which may be related to neuronal loss in the hippocampus. *J Neurotrauma* , 1998 , 15(11) : 993-1003.
- [13] Wallace WC , Bragin V , Robakis NK , et al. Increased biosynthesis of Alzheimer amyloid precursor protein in the cerebral cortex of rats with lesions of the nucleus basalis of Meynert. *Brain Res Mol Brain Res* , 1991 , 10(2) : 173-178.
- [14] Pluta R , Furmaga-Jabłońska W , Maciejewski R , et al. Brain ischemia activates β - and γ -secretase cleavage of amyloid precursor protein: significance in sporadic Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* , 2013 , 47(1) : 425-434.
- [15] Lee HG , Casadesus G , Zhu X , et al. Challenging the amyloid cascade hypothesis: Senile plaques and amyloid- β as protective adaptations to Alzheimer disease. *Ann NY Acad Sci* , 2004 , 1019(1) : 1-4.
- [16] Stefanova N , Kozhevnikova O , Vitovtov A , et al. Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease. *Cell Cycle* , 2014 , 13(6) : 898-909.
- [17] Giannakopoulos P , Herrmann FR , Bussiere T , et al. Tangle and neuron numbers , but not amyloid load , predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* , 2003 , 60(9) : 1495-1500.
- [18] Coleman PD , Yao PJ. Synaptic slaughter in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* , 2003 , 24(8) : 1023-1027.
- [19] Adalbert R , Nogradi A , Babetto E , et al. Severely dystrophic axons at amyloid plaques remain continuous and connected to viable cell bodies. *Brain* , 2009 , 132(2) : 402-416.
- [20] Takahashi RH , Capetillo-Zarate E , Lin MT , et al. Co-occurrence of Alzheimer's disease β -amyloid and tau pathologies at synapses. *Neurobiol Aging* , 2010 , 31(7) : 1145-1152.
- [21] Dai C , Chen X , Kazim SF , et al. Passive immunization targeting the N-terminal projection domain of tau decreases tau pathology and improves cognition in a transgenic mouse model of Alzheimer disease and tauopathies. *J Neural Transm* , 2015 , 122(4) : 607-617.
- [22] Troquier L , Caillierez R , Burnouf S , et al. Targeting phospho-Ser422 by active Tau Immunotherapy in the THY22 mouse model: a suitable therapeutic approach. *Curr Alzheimer Res* , 2012 , 9(4) : 397-405.
- [23] Hampel H , Schneider LS , Giacobini E , et al. Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future. *Expert Rev Neurother* , 2015 , 15(1) : 83-105.
- [24] Wischik CM , Staff RT , Wischik DJ , et al. Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory Phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* , 2015 , 44: 705-720.
- [25] Tomiyama T , Matsuyama S , Iso H , et al. A mouse model of amyloid β oligomers: their contribution to synaptic alteration , abnormal tau phosphorylation , glial activation , and neuronal loss in vivo. *J Neurosci* , 2010 , 30(14) : 4845-4856.
- [26] Benilova I , De Strooper B. Promiscuous Alzheimer's amyloid: yet another partner. *Science* , 2013 , 341(6152) : 1354-1355.
- [27] Anand R , Gill KD , Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past , present and future. *Neuropharmacology* , 2014 , 76: 27-50.
- [28] Billings LM , Oddo S , Green KN , et al. Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron* , 2005 , 45(5) : 675-688.
- [29] Ripoli C , Cocco S , Puma DDL , et al. Intracellular Accumulation of Amyloid- β (A β) Protein Plays a Major Role in A β -Induced Alterations of Glutamatergic Synaptic Transmission and Plasticity. *J Neurosci* , 2014 , 34(38) : 12893-12903.
- [30] Milton NGN. Phosphorylation of amyloid- β at the serine 26 residue by human cdc2 kinase. *Neuroreport* , 2001 , 12(17) : 3839-3844.
- [31] Kumar S , Rezaei-Ghaleh N , Terwel D , et al. Extracellular phosphorylation of the amyloid β -peptide promotes formation of toxic aggregates during the pathogenesis of Alzheimer's disease. *EMBO J* , 2011 , 30(11) : 2255-2265.
- [32] Piccini A , Russo C , Gliozzi A , et al. β -Amyloid is different in normal aging and in Alzheimer disease. *J Biol Chem* , 2005 , 280(40) : 34186-34192.
- [33] Morawska M , Schilling S , Kreuzberger M , et al. Glutaminyl Cyclase in Human Cortex: Correlation with (pGlu) -Amyloid- β Load and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* , 2014 , 39: 385-400.
- [34] Prusiner S B. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. *Annu Rev Genet* , 2013 , 47: 601-623.
- [35] Stöhr J , Watts J C , Mensinger Z L , et al. Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (A β) prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2012 , 109(27) : 11025-11030.
- [36] Domert J , Rao SB , Agholme L , et al. Spreading of Amyloid- β Peptides via Neuritic Cell-to-cell Transfer Is Dependent on Insufficient Cellular Clearance. *Neurobiol Dis* , 2014 , 65(3) : 82-92.