

· 综述 ·

阿尔茨海默病的发病机制研究进展

翟雅莉¹, 王晓明^{2*}

(¹ 第四军医大学西京医院九八六医院第五门诊部, 西安 710061; ² 第四军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)的发生随着人口老龄化的进程加剧而增加,给老年人的健康造成了极大的威胁,已成为全球性重大公共卫生健康问题。因此,积极探讨其发病机制,对AD的早期筛查、预防、诊断及治疗具有非常重要的意义。本文综述了近年来AD相关机制的研究进展,认为年龄是AD发生的最主要的危险因素,β-淀粉样蛋白沉积和tau蛋白高度磷酸化、基因突变、炎症、微血管病变、代谢紊乱、胆碱能系统损伤等因素是AD的重要发病机制。

【关键词】 阿尔茨海默病; 发病机制; 危险因素

【中图分类号】 R741.02

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.02.028

Research progress in pathogenesis of Alzheimer's disease

Zhai Yali¹, Wang Xiaoming^{2*}

(¹Fifth Outpatient Department, 986 Hospital, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710061, China;

²Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 The incidence of Alzheimer's disease (AD) increases with the aging of population, posing a great threat to the health of the elderly and becoming a major global public health problem. Therefore, active exploration of its pathogenesis is of great significance to its early screening, prevention, diagnosis and treatment. This paper reviews the research progress in the AD-related pathogenesis in recent years, and it is believed that age is the most important risk factor for the development of AD and that factors such as β-amyloid deposition and high tau phosphorylation, gene mutation, inflammation, microangiopathy, metabolic disorders, and cholinergic system damage constitute the important pathogenesis of AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; pathogenesis; risk factor

This work was supported by the National Key Research and Development Project (2020YFC2008000).

Corresponding author: Wang Xiaoming, E-mail: xmwang@fmmu.edu.cn

老年性痴呆又称阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),是一种老年慢性进展性中枢神经系统退行性疾病,以认知障碍为主要临床表现,给老年人的健康造成了严重的危害。国际阿尔茨海默病协会估计,预计到2050年,全球痴呆症患病率将增加3倍,其中2/3的人生活在低收入和中等收入国家^[1]。根据AD生物学定义,85岁时的AD患病率是临床定义的AD患病率的3倍^[2]。研究表明,AD是全世界致残率最高、负担最严重的疾病,它不仅使老年患者的生活能力、社会交往、精神心理受到严重影响,甚至使患者生命受到严重威胁,也给家人和社会造成了很大的救助困难和经济、社会负担,已被世界卫生组织认为是全球性重大公共卫生健康问题。因此,积极探讨AD的发病机制,对早期筛查、预防、诊断

及治疗具有非常重要的意义,本文就近年来有关AD发病相关机制的研究进展综述如下。

1 分子生物学机制

AD的主要病理特征是淀粉样斑块和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),此外,还可见相关的星形胶质细胞增生和小胶质细胞激活^[3]、脑淀粉样血管病变等。β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)和tau蛋白是AD发病机制的两大分子标志物。

1.1 β-淀粉样蛋白

实验表明,β-淀粉样前体蛋白(amyloid beta precursor protein, AβPP)是一种跨膜糖蛋白,在淀粉样变途径中β和γ分泌酶的作用下,产生Aβ,随着

收稿日期: 2022-04-16; 接受日期: 2022-05-30

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFC2008000)

通信作者: 王晓明, E-mail: xmwang@fmmu.edu.cn

A β 浓度的增加,形成寡聚体,最终凝聚成细胞外斑块^[4]。虽然 A β 最初被认为是 AD 发展的关键,但也有研究发现,可溶性 A β 寡聚体可能是与疾病最相关的病理形式,导致突触功能障碍,损伤树突棘,并导致神经元死亡^[5]。NFTs 的形成是由于 A β 活化、神经炎症和细胞因子释放以及 A β 诱导的轴突运输受损^[6]。

1.2 tau 蛋白

有研究表明,tau 蛋白是一种与突触丢失和功能障碍相关的微管相关蛋白,与 A β 相比,tau 蛋白与认知障碍的关系更为密切^[7]。它通过突触损伤等机制导致神经退行性变,并通过 tau 和肌动蛋白之间的相互作用改变线粒体结构和功能^[8]。轻微的认知缺陷可能发生在淀粉样蛋白早期形成之前或同时发生,这表明 AD 可能在淀粉样蛋白病理形成之前开始发生^[9]。在利用正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 示踪剂观察研究中,tau 信号的整体强度可预测 AD 早期的脑组织萎缩率^[10]。

1.3 基因突变

经大量研究认为,AD 的发生和发展与至少 4 种基因的突变或多型性有关,这 4 种基因分别是:第 21 号染色体上的淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因、第 14 号染色体上的早老素-I (presenilin-1, *Ps-I*) 基因、第 1 号染色体上的早老素-II (presenilin-II, *Ps-II*) 基因及第 19 号染色体上的载脂蛋白蛋白 E (apolipoprotein E, *ApoE*) 基因。APP、*Ps-I* 和 *Ps-II* 的突变导致早发性 AD^[11],影响 A β 和 APP 处理的基因变异也与晚发性痴呆 (65 岁后痴呆) 相关^[12]。研究发现,APP、*Ps-I* 和 *Ps-II* 3 个基因的突变导致了罕见的 (<0.5%) 家族性 AD (familial form of AD, fAD), 症状比散发性 AD 更早出现,通常在 30~50 岁,散发性 AD 可能是由遗传和环境因素之间复杂的相互作用驱动的,目前认为约 70% 的 AD 风险归因于遗传因素^[13]。载脂蛋白 E4 (apolipoprotein E4, *ApoE4*) 基因在 50% 以上的 AD 患者中表达,是最常见的 AD 遗传风险因素,通过影响 γ -分泌酶活性、损害溶酶体 A β 的降解及通过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 运输 A β 的能力受损而增加 A β 的产生^[14]。这些基因突变和相应的生物标志物可能先于 tau 蛋白沉积、组织萎缩、葡萄糖代谢低下和认知能力下降等病理改变和临床表现多年^[15]。

2 炎症

小胶质细胞是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的免疫细胞,它可以对周围的淀粉样蛋白沉积起保护作用,将纤维丝压缩成毒性较小的形式,并阻止斑块生长,但也可能通过释放炎症介质伤害神经元^[16],这种双重作用凸显了组织对 AD 反应的复杂性。研究表明,AD 患者的大脑表现出慢性炎症和小胶质细胞激活^[17],炎症状态与 A β 相关,在淀粉样变和神经元损伤后发生小胶质细胞激活,并可能促进 tau 蛋白的累积^[18]。

白介素和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 触发神经元信号传导,导致磷酸酶失活和激酶活化,导致 tau 蛋白过度磷酸化,聚集成毒性形式,最终导致神经元丧失和功能障碍,这种神经元丢失与神经递质浓度的改变及星形胶质细胞和小胶质细胞的增殖有关^[19]。炎症引起的血液屏障渗漏增加了对环境污染物的敏感性,肺泡吸收的微小颗粒在血流中循环,它们可能进入大脑,引发进一步的炎症^[20]。同时,血液屏障渗漏导致血浆蛋白 (包括纤维蛋白原) 等进入脑实质,产生神经炎症,作用于神经元和胶质细胞,损伤轴突^[21]。

3 微血管病变

研究表明,AD 患者脑中的 β 淀粉样蛋白产生活性氧,促进内皮素的释放,造成脑毛细血管的收缩,降低脑血流量 (cerebral blood flow, CBF),使大脑灰质的血流下降幅度达 42% 左右,同时导致脑细胞和突触的损伤^[22]。Cruz Hernández 等^[23] 通过 AD 小鼠的血管和中性粒细胞成像及数学血流模型证明,脑毛细血管中的中性粒细胞粘附减少了皮质毛细血管血流并损害 AD 小鼠模型中的记忆功能,通过中性粒细胞的抗体靶向性恢复 CBF,改善了 AD 小鼠 16 个月大时的短期记忆功能^[24]。Hecht 等^[25] 研究发现,在 AD 中,沉积物位于脑内毛细血管中,与海马组织微梗死和认知能力下降有关。

4 代谢紊乱

研究发现,代谢紊乱与 AD 的发生发展密切相关。在 AD 的早期病理状态下,葡萄糖利用率下降高达 45%,这与胰岛素信号的改变密切相关。在 AD 患者许多大脑区域,如海马体,发现有大量的胰岛素受体。Mullins 等^[26] 研究发现,A β 与代谢功能障碍之间存在潜在的相互作用,葡萄糖利用率低和

胰岛素抵抗增加了 $A\beta$ 的沉积并降低了其清除率,相反, $A\beta$ 的过量产生导致胰岛素抵抗并且直接抑制胰岛素受体的活性,降低葡萄糖利用率。

在 AD 患者中三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环受到限制或阻断,导致三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 产生减少,ATP 合成减少的神经元能量代谢障碍,造成离子泵功能紊乱、信号传导中断、神经传递失败,APP 断裂增加,随后产生 $A\beta$ 、微管损伤、tau 过度磷酸化,从而导致神经和胶质变性,及 AD 患者大脑中的氧化应激和 $A\beta$ 沉积^[27]。

5 胆碱能系统损伤

乙酰胆碱与学习和记忆有关,海马是学习记忆的重要解剖基础。正常情况下,存在于基底前脑的胆碱能神经元可以大量合成乙酰胆碱,并经过投射纤维输送至大脑皮质和海马形成学习和记忆。在 AD 的早期阶段,与边缘系统海马神经元相关的记忆功能首先被损害,尤其是与记忆相关的胆碱能神经元。在疾病进展的中期,边缘系统继续恶化,这些包括海马神经元的丢失及边缘系统其他区域的丢失^[28],乙酰胆碱水平急剧下降,特别是在静脉端脑(存储长期记忆信息)^[29]。在疾病发展的第三和终末阶段,边缘系统的很大一部分,包括 90% 的海马神经元受到损害,由于边缘系统的这种巨大损害,几乎不可能恢复信息^[28,30],在这一阶段,大脑皮层胆碱能神经系统受到影响,随后大脑皮层记忆储存遭到破坏,AD 患者会忘记过去的信息,甚至是家人和朋友。

另外,还有研究发现,AD 的发病机制还与支链氨基酸代谢异常^[31]、参与胰岛素调节的氨基肽酶/葡萄糖转运蛋白 4^[32]、瘦素系统功能障碍^[33]、高血压促使的 Willis 环动脉粥样硬化^[34] 等因素相关。

总而言之,AD 的发病机制非常复杂,涉及分子生物学、基因遗传学、基础医学、临床医学等多个方面,需要多领域研究探讨,进一步研究发现其发病的确切机制及相关的分子生物标志物,从而早期发现疾病,并从发病早期开始干预或阻断其病程的进展,减少患者的痛苦,降低家庭和社会负担。

【参考文献】

[1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018 — the state of the art of dementia research; newfrontiers [EB/OL]. [2018-09-21]. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>.
[2] Jack Jr CR, Thorneau TM, Weigand SD, *et al.* Prevalence of

biologically *vs* clinically defined Alzheimer spectrum entities using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association research framework [J]. JAMA Neurol, 2019, 76 (10): 1174-1183. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1971.
[3] De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease [J]. Cell, 2016, 164 (4): 603-615. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.056.
[4] Stakos DA, Stamatiopoulos K, Bampatsias D, *et al.* The Alzheimer's disease amyloid-beta hypothesis in cardiovascular aging and disease: JACC focus seminar [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (8): 952-967. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.033.
[5] Forloni G, Artuso V, La Vitola P, *et al.* Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases [J]. Mov Disord, 2016, 31 (6): 771-781. DOI: 10.1002/mds.26624.
[6] Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, *et al.* Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measure [J]. J Biomed Sci, 2019, 26 (1): 33. DOI: 10.1186/s12929-019-0524-y.
[7] Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, *et al.* Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. Brain, 2017, 140 (12): 3286-3300. DOI: 10.1093/brain/awx243.
[8] Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease [J]. Front Neurosci, 2018, 12: 25. DOI: 10.3389/fnins.2018.00025.
[9] Thomas KR, Bangen KJ, Weigand AJ, *et al.* Objective subtle cognitive difficulties predict future amyloid accumulation and neurodegeneration [J]. Neurology, 2020, 94 (4): e397-e406. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008838.
[10] La Joie R, Visani AV, Baker SL, *et al.* Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET [J]. Sci Transl Med, 2020, 12 (524): eaau5732. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau5732.
[11] Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, *et al.* APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: a genetic screening study of familial and sporadic cases [J]. PLoS Med, 2017, 14 (3): e1002270. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002270.
[12] Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, *et al.* Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates $A\beta$, tau, immunity and lipid processing [J]. Nat Genet, 2019, 51 (3): 414-430. DOI: 10.1038/s41588-019-0358-2.
[13] Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, *et al.* Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease [J]. Alzheimer's Res Ther, 2011, 3 (1): 1. DOI: 10.1186/alzrt59.
[14] Safieh M, Korczyn AD, Michaelson DM. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. BMC Med, 2019, 17 (1): 64. DOI: 10.1186/s12916-019-1299-4.
[15] Walsh DM, Selkoe DJ. Amyloid β -protein and beyond: the path forward in Alzheimer's disease [J]. Curr Opin Neurobiol, 2020,

- 61; 116–124. DOI: 10.1016/j.conb.2020.02.003.
- [16] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease[J]. J Cell Biol, 2018, 217(2): 459–472. DOI: 10.1083/jcb.201709069.
- [17] Liu PP, Xie Y, Meng XY, *et al.* History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4: 29. DOI: 10.1038/s41392-019-0063-8.
- [18] Hemonnot AL, Hua J, Ulmann L, *et al.* Microglia in Alzheimer disease: well-known targets and new opportunities[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 233. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00233.
- [19] Scheiblich H, Trombly M, Ramirez A, *et al.* Neuroimmune connections in aging and neurodegenerative diseases[J]. Trends Immunol, 2020, 41(4): 300–312. DOI: 10.1016/j.it.2020.02.002.
- [20] Peeples L. News feature: how air pollution threatens brain health[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(25): 13856–13860. DOI: 10.1073/pnas.2008940117.
- [21] Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease[J]. J Clin Invest, 2018, 128(2): 556–563. DOI: 10.1172/JCI97509.
- [22] Nortley R, Korte N, Izquierdo P, *et al.* Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease signaling to pericytes[J]. Science, 2019, 365(6450): eaav9518. DOI: 10.1126/science.aav9518.
- [23] Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen CJ, *et al.* Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(3): 413–420. DOI: 10.1038/s41593-018-0329-4.
- [24] Bracko O, Njiru BN, Swallow M, *et al.* Increasing cerebral blood flow improves cognition into late stages in Alzheimer's disease mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(7): 1441–1452. DOI: 10.1177/0271678X19873658.
- [25] Hecht M, Krämer LM, von Arnim CAF, *et al.* Capillary cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: association with allo-cortical hippocampal microinfarcts and cognitive decline[J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(5): 681–694. DOI: 10.1007/s00401-018-1834-y.
- [26] Mullins RJ, Diehl TC, Chia CW, *et al.* Insulin resistance as a link between amyloid-beta and tau pathologies in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 118. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00118.
- [27] Dong Y, Brewer GJ. Global metabolic shifts in age and Alzheimer's disease mouse brain pivot at NAD⁺/NADH redox sites[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 71(1): 119–140. DOI: 10.3233/JAD-190408.
- [28] Lanctot KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, *et al.* Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: new treatment paradigms[J]. Alzheimers Dement (NY), 2017, 3(3): 440–449. DOI: 10.1016/j.trci.2017.07.001.
- [29] Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, *et al.* Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(1): 101–115. DOI: 10.2174/1570159x13666150716165726.
- [30] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, *et al.* Neuropathological alterations in Alzheimer disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011, 1(1): a006189. DOI: 10.1101/cshperspect.a006189.
- [31] Polis B, Samson AO. Role of the metabolism of branched-chain amino acids in the development of Alzheimer's disease and other metabolic disorders[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1460–1470. DOI: 10.4103/1673-5374.274328.
- [32] Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Martos JM, Cantón-Habas V, *et al.* Putative involvement of endocrine disruptors in the Alzheimer's disease *via* the insulin-regulated aminopeptidase/GLUT4 pathway[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 23: 19(7): 939–956. DOI: 10.2174/1570159X18666201111103024.
- [33] Hamilton K, Harvey J. The neuronal actions of leptin and the implications for treating Alzheimer's disease[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(1): 52. DOI: 10.3390/ph14010052.
- [34] Eglit GML, Weigand AJ, Nation DA, *et al.* Hypertension and Alzheimer's disease: indirect effects through circle of Willis atherosclerosis[J]. Brain Commun, 2020, 2(2): fcaa114. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa114.

(编辑: 郑真真)