

· 综 述 ·

阿尔茨海默病的危险因素

王 越, 拓西平*

(第二军医大学附属长海医院老年病科, 上海 200433)

【摘 要】近年来研究发现, 阿尔茨海默病(AD)和其他慢性疾病一样, 并非由单一因素引起, 而是多种危险因素相互作用的结果。本文整理了可使AD发病风险增加的一些因素, 包括高龄、吸烟、基因突变、APOE-ε4基因、心脑血管疾病、2型糖尿病和颅脑损伤等。探讨其在AD发生发展中的作用, 为AD的防治工作奠定基础。

【关键词】阿尔茨海默病; 基因突变; 血管疾病; 高血压; 颅脑损伤

【中图分类号】 R592; R741

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.201

Risk factors for Alzheimer's disease

WANG Yue, TUO Xi-Ping*

(Department of Geriatrics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Recent researches show that Alzheimer's disease (AD), like other common chronic diseases, develops as a result of interaction of multiple factors rather than a single cause. This article reviewed some factors that can increase the risk of AD, such as age, smoke, genetic mutations, apolipoprotein E (APOE)-ε4 gene, cardiovascular and cerebrovascular diseases, type 2 diabetes mellitus and traumatic brain injury. We aimed to discuss their roles in the development of AD, and thus provide a foundation for prevention and treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; genetic mutation; vascular diseases; hypertension; traumatic brain injury

This work was supported by the Key Project of Scientific Research of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (201440022).

Corresponding author: TUO Xi-Ping, E-mail: xptuo_01@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的主要临床特征为进行性认知功能下降, 通常最初为近期记忆丢失, 随后影响到所有智力功能, 严重者可导致生活基本功能完全丧失和过早死亡。AD的主要病理特征包括细胞外β淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)沉积所造成的神经炎症斑块和细胞内tau蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结^[1]。近年来研究发现, AD和其他慢性疾病一样, 并非由单一因素引起, 而是多种危险因素相互作用的结果, 包括高龄、吸烟、基因突变、心脑血管疾病、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)等因素。本文将对上述几点作简要阐述。

1 AD的危险因素

1.1 一般情况

1.1.1 高龄 高龄是AD的最大危险因素。不仅AD的患病率随着年龄的增长呈指数增加, 而且危险因素对人群的影响也与年龄有关, 因此对预防性干预的时间也提出了新的要求^[2]。虽然高龄是最高危的因素, 但AD并非正常的老化过程, 单独的高龄并不足以引起AD。

1.1.2 体质量 一些研究发现低体质量指数(body mass index, BMI)或体质量不足是痴呆和年龄相关脑改变(如脑萎缩)的危险因素^[3]。瑞典斯德哥尔摩的“国王计划”研究^[4](Kungsholmen Project)亦发现超重的老年人(BMI ≥ 25.0 kg/m²)较体质量正

收稿日期: 2015-05-20; 修回日期: 2015-07-20

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研重点项目(201440022)

通信作者: 拓西平, E-mail: xptuo_01@126.com

常的老年人 ($20.0\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 24.9\text{kg/m}^2$) AD发生风险降低, 并建议老年人出现不明原因体质量减少时, 可检查其认知功能是否有改变。体质量影响AD发病风险的机制仍未明确, 可能与胰岛素抵抗或合并T2DM有关, 仍需进一步的研究。

1.1.3 吸烟 经常吸烟的老年人在执行能力、处理速度、学习和记忆等方面的表现均不如不吸烟者。2014年发表在《Alzheimers & Dementia》的一篇系统回顾^[5]认为吸烟可明显增加AD的发病风险, 并且与AD的神经病理表现相关。Moreno-Gonzalez等^[6]对AD转基因小鼠模型的研究表明, 吸烟可使AD的典型病理表现增多, 包括A β 沉积、神经炎症和tau蛋白磷酸化。吸烟所导致的氧化应激 (oxidative stress, OS) 可能是促进AD发生发展的机制, 因为吸烟所产生的气体和颗粒中含有极高浓度的长效及短效活性氧、反应性含氮物种和其他氧化剂。除了可增加自由基浓度之外, 吸烟还具有显著提高碳氧血红蛋白水平、改变线粒体呼吸链的功能, 诱导外周和中枢神经系统胶质细胞释放促炎细胞因子, 最终引起大脑OS。

1.2 基因突变和遗传因素

1.2.1 基因突变 编码淀粉样前蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、早老素 (presenilin, PSEN) 1和2的3种基因中任意一种突变都可导致家族早发型AD。这些突变有较高的外显率, 通常以常染色体显性遗传模式遗传给下一代, 通过增强A β_{42} 的相对含量和沉积引起早发型AD。APP突变较为罕见, 在AD中 < 1%, 偶见于家族晚发型AD患者中^[7]。由于APP错义突变位于或接近A β 编码外显子区域, 因此可影响APP蛋白水解过程和(或)沉积。大多数PSEN突变为单核苷酸替换, 也有少数为缺失和插入。PSEN突变改变了 γ 分泌酶对APP的切割和水解过程, 使A β_{42} 增加和(或)A β_{40} 减少, 从而升高A β_{42} /A β_{40} 比值。

1.2.2 家族史和载脂蛋白E- $\epsilon 4$ 基因 父母或兄弟姐妹有AD病史的人群较一级亲属中无AD病史的人群更容易发展为AD^[8]。因为当某种疾病在家族内发展时, 遗传(基因)、共同的生活环境和生活方式都有可能在其中起推动作用。但是否遗传有载脂蛋白E (apolipoprotein E, APOE)- $\epsilon 4$ 风险基因却不能完全用AD家族史这一危险因素来解释。

APOE是 > 65岁的晚发型AD中最常见的基因变异。它有3种常见变异型(或称等位基因), 分别为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 。每人都从父母那里分别遗传到其中的一种,

其中 $\epsilon 3$ 是最常见的一种, $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 较为少见^[9]。在AD发病过程中, $\epsilon 4$ 为高风险基因, 可增加AD的发病风险, $\epsilon 2$ 为保护性基因, 尚未发现 $\epsilon 3$ 可增加或减少其发病风险。和因携带1个已知突变基因而引起AD不同, 携带有APOE- $\epsilon 4$ 基因的个体并不一定会患有AD。这也同样适用于其他一些能引起AD发病风险增高的基因, 由于它们比较罕见或仅轻微增加风险, 因此在所有人口中的整体效应有限。

1.3 心脑血管疾病

1.3.1 心血管疾病 越来越多的证据表明大脑的健康水平与心脏和血管的整体健康水平密切相关。大脑含有人体最丰富的血管网之一, 仅占体质量2%的大脑却接收了心脏15%的总血流量。健康的心脏能保证足够的血液泵入这些血管, 而健康的血管又能保证大脑有充足的氧气和营养丰富的血液, 使其维持正常功能^[10]。

许多增加心血管疾病危险性的因素也可增加AD的发病风险。如吸烟、糖尿病、胆固醇增高和高血压等。相反地, 对心脏有益的因素也可保护大脑和降低AD的发病风险, 例如适当的体育活动^[11]和地中海饮食^[12]。和基因突变不同, 许多心血管疾病危险因素都具有可塑性, 因此改变它们可降低心血管疾病甚至AD的发病风险。

1.3.2 高血压 高血压可引起脑内微出血和大出血, 并促使小血管疾病发生增多, 进而导致腔隙性梗死、脑白质损伤(脑白质疏松)和微小梗死等^[13]。这些脑损伤可通过增加A β 沉积和加重脑血管功能障碍而使AD易感人群发病。高血压还可以影响血管对A β 的清除, 并增加APP的降解。这些作用最终将增加A β 在脑实质和血管壁的沉积, 加重高血压相关神经血管和突触功能障碍^[14]。高血压是一种可治疗的疾病, 对其干预治疗不仅可降低高血压患病率, 同时也可影响痴呆发病率和死亡率, 适当降低痴呆患病率^[15]。

1.3.3 脑血管疾病 流行病学资料显示脑血管疾病 (cerebrovascular disease, CVD) 常与AD共存, 并在临床表现和病理表现上交叉重叠^[16]。CVD是引起老年人认知功能下降的重要因素, 它既可直接导致AD, 又可作为催化剂加速轻度AD向明显痴呆进展。Pendlebury等^[17]的研究显示首次中风后新发痴呆率约为7.4%, 再次中风后痴呆患病率至少是首次中风的2倍, 且与中风前认知功能水平无关。美国1项临床病理研究^[18]发现脑梗死可影响部分认知功能, 包括AD的典型临床表现情景记忆。除此之外,

微血管栓塞、脑内微出血、脂质透明样变性和白质变性等也可能引起年龄相关的认知功能下降。通过衡量CVD病理改变,进一步阐明CVD和AD的改变在AD临床表现中的作用,尚待更深入的研究。

1.4 2型糖尿病

T2DM可使AD的发病风险增加。Šerý等^[19]发现胰岛素可通过提高APP在 α 位点的裂解和降低在 β 位点的裂解,抑制A β 产生,T2DM伴随的胰岛素水平紊乱可由此加速AD的发生与发展。脑内的胰岛素/胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)通路在神经元生长、突触功能维护和神经元保护方面有非常重要的作用。胰岛素/IGF通路的受损可增加A β 沉积、tau蛋白磷酸化、反应性氧/氮物质、促炎因子和促凋亡分子^[20]。

在临床研究上,使用胰岛素或某些口服降糖药物恢复胰岛素水平和功能后,也可改善AD认知功能。美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)早在2012年就将鼻内胰岛素给药作为给予大量经费支持的两种治疗AD的策略之一^[21]。目前降糖药对AD的作用研究还仅限于小规模的试验,能否广泛推广及应用,还有待大规模的临床试验来证明。

1.5 颅脑损伤

流行病学研究显示颅脑损伤(tramatic brain injury, TBI)可增加AD的发病风险。1项对台湾纵向健康保险数据库(Taiwan's Longitudinal Health Insurance Database)的数据分析^[22]显示,TBI诊断5年后,AD的发病风险增加了1.49倍。

TBI可使脑内的生化物质、分子和细胞发生急剧改变,从而引起神经元损伤和死亡。TBI造成的脑损伤可分为直接和间接损伤。直接损伤指直接对脑组织造成的机械性损伤;间接损伤也称延迟损伤,包括急性炎性反应以及随后的血脑屏障功能障碍、脑水肿、白细胞浸润、白细胞介素和趋化因子释放增多等,最终可引起受损脑组织的细胞凋亡^[23]。Johnson等^[24]对经历1次TBI后长期存活者死后尸检的研究报告显示,与无TBI的对照组比较,TBI组有更多且分布广泛的神经原纤维缠结和A β 斑块,提示即使仅受到1次TBI也可引起大脑神经病理学的长期改变,甚至出现与神经退行性疾病相似的tau蛋白和A β 病变。

2 小 结

AD是痴呆的最常见类型。由于老龄化危机,AD

的患病率在全世界范围内都将增加,并将对社会产生沉重的经济负担。神经元功能障碍和死亡是AD出现一系列症状的原因,然而现有的药物治疗措施并不能减缓或阻止这一病理改变,AD仍是一种不可治愈的疾病^[25]。这更加凸显了AD预防工作的重要性,因此我们应明确AD的危险因素,并对高危人群进行及时教育、引导和治疗,减少其发病风险。

【参考文献】

- [1] Jembrek MJ, Hof PR, Šimić G. Ceramides in Alzheimer's disease: Key mediators of neuronal apoptosis induced by oxidative stress and A β accumulation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 346783.
- [2] Sindi S, Mangialasche F, Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease[J]. *F1000Prime Rep*, 2015, 7: 50.
- [3] Sobów T, Fendler W, Magierski R. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(11): 1216-1219.
- [4] Atti AR, Palmer K, Volpato S, *et al*. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(1): 111-116.
- [5] Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(3 Suppl): S122-S145.
- [6] Moreno-Gonzalez I, Estrada LD, Sanchez-Mejias E, *et al*. Smoking exacerbates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1495.
- [7] Athan ES, Williamson J, Ciappa A, *et al*. A founder mutation in presenilin 1 causing early-onset Alzheimer's disease in unrelated Caribbean Hispanic families[J]. *JAMA*, 2001, 286(18): 2257-2263.
- [8] Mayeux R, Sano M, Chen J, *et al*. Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders[J]. *Arch Neurol*, 1991, 48(3): 269-273.
- [9] Chouraki V, Seshadri S. Genetics of Alzheimer's disease[J]. *Adv Genet*, 2014, 87: 245-294.
- [10] Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(2): e47-e92.
- [11] Schlosser Covell GE, Hoffman-Snyder CR, Wellik KE, *et al*. Physical activity level and future risk of mild cognitive impairment or dementia: a critically appraised topic[J]. *Neurologist*, 2015, 19(3): 89-91.
- [12] Shea TB, Remington R. Nutritional supplementation for Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2015,

- 28(2): 141–147.
- [13] Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia[J]. *Hypertension*, 2013, 62(5): 810–817.
- [14] Thorin E. Hypertension and Alzheimer's disease: another brick in the wall of awareness[J]. *Hypertension*, 2015, 65(1): 36–38.
- [15] Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, *et al.* 20-year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(6): 493–502.
- [16] Toledo JB, Arnold SE, Raible K, *et al.* Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 9): 2697–2706.
- [17] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1006–1018.
- [18] Bennett DA, Wilson RS, Arvanitakis Z, *et al.* Selected findings from the religious orders study and rush memory and aging project[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(Suppl 1): S397–S403.
- [19] Šerý O, Hlinecká L, Balcar VJ, *et al.* Diabetes, hypertension and stroke—does Alzheimer protect you[J]? *Neuro Endocrinol Lett*, 2014, 35(8): 691–696.
- [20] de la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(12): 1954–1960.
- [21] Wadman M. US government sets out Alzheimer's plan[J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 426–427.
- [22] Wang HK, Lin SH, Sung PS, *et al.* Population based study on patients with traumatic brain injury suggests increased risk of dementia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(11): 1080–1085.
- [23] Yang ST, Hsiao IT, Hsieh CJ, *et al.* Accumulation of amyloid in cognitive impairment after mild traumatic brain injury[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 349(1–2): 99–104.
- [24] Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread tau and amyloid-beta pathology many years after a single traumatic brain injury in humans[J]. *Brain Pathol*, 2012, 22(2): 142–149.
- [25] Venkatesan R, Ji E, Kim SY. Phytochemicals that regulate neurodegenerative disease by targeting neurotrophins: a comprehensive review[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 814068.

(编辑: 周宇红)