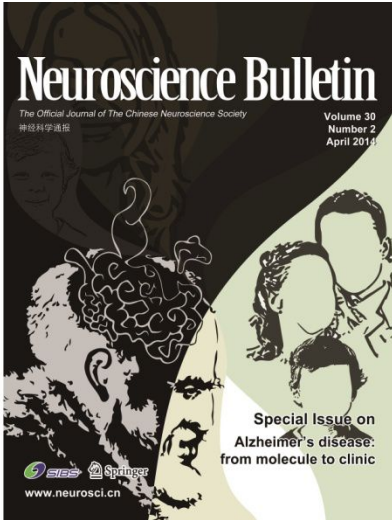


谁“偷”走了“我”？

---Neuroscience Bulletin 2014 年第 2 期出版“阿尔茨海默症：从分子到临床”专辑

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD), 俗称老年痴呆症, 是一种进行性发展的神经退行性

疾病。发病早期的 AD 就像一个小偷, 悄悄“偷”走人的记忆和思考的能力, 直至病人不再是亲人们所熟悉的那个共同生活的人; 在 AD 发病后期, 病人们逐渐丧失了判断、定位、言语、吞咽、行走等基本的生活能力, 直至完全依赖护理者。目前全球有超过 3500 万名的 AD 患者; 预计 20 年后, 该患病数量还会翻番。较高的患病率、痛苦的病程、巨大的社会、经济和家庭压力, 人们迫切需要针对 AD 的有效的治疗方法。鉴于此, Neuroscience Bulletin 第二期 (4 月 1 日) 出版了以“阿尔茨海默症: 从分子到临床”为主题的专辑。本刊副主编、华中科技大学同济医学院的王建枝教授邀请了来自国内外 17 个实验室的研究人员, 对 AD 这一疾病抽丝剥茧, 从病因到临床诊治, 向读者们娓娓道来。



在诱导 AD 的众多因素中, “衰老 (aging)” 首当其冲。中国科学院生物物理研究所赫荣乔研究员和中国科学院心理研究所李娟研究员共同研究发现, 老年人尿中的甲醛含量与认知能力呈负相关关系。在细胞水平上, 培养液中甲醛的含量随培养时间而增高; 细胞的存活率随着甲醛浓度的升高而降低, 细胞无法保持完整的形态。他们的实验结果提示在老年人体内, 高浓度甲醛可能是认知障碍的高风险因子。此外, 中国科学院上海高等研究院黄福德研究员和上海交通大学医学院附属新华医院王文安教授率领研究组共同研究发现, 果蝇神经元内 A β 42 蛋白沉积能降低神经元信号传导的速率, 并且这种作用呈年龄依赖性。

大脑是氧气的“高消费”器官, 但也更易被氧气产生的氧自由基所“攻击”。后者通过氧化脂质、蛋白质和核苷酸, 促进了 A β 蛋白沉积和 tau 蛋白磷酸化, 导致突触退化和神经元死亡。来自美国凯斯西储大学的 Xiongwei Zhu 团队和复旦大学附属中山医院的钟春玖教授详细讨论了脑内氧化应激的形成及其在 AD 发生中的重要作用。在 AD 发生发展过程中, 诸如此类的代谢失调广泛存在: 北京大学的张妍教授研究发现, miRNA-206 水平在 APP/PS1 转基因小鼠海马、脑脊液和血清中均显著提高, 升高的 miRNA-206 又降低了脑源性神经营养因子的表达; 来自美国纽约州立发育障碍基础研究所的 Cheng-Xin Gong 教授详细讨论了大脑胰岛素信号通路失调在 AD 发展中的重要作用; 厦门大学医学院的张云武教授综述了 M1 型毒蕈碱乙酰胆碱受体参与 AD 病理的机制, 并讨论了以其作为治疗靶点的研究现状; 中国科学技术大学的刘强教授系统总结了胆固醇、脂肪酸、甘油磷脂、

大脑是氧气的“高消费”器官, 但也更易被氧气产生的氧自由基所“攻击”。后者通过氧化脂质、蛋白质和核苷酸, 促进了 A β 蛋白沉积和 tau 蛋白磷酸化, 导致突触退化和神经元死亡。来自美国凯斯西储大学的 Xiongwei Zhu 团队和复旦大学附属中山医院的钟春玖教授详细讨论了脑内氧化应激的形成及其在 AD 发生中的重要作用。在 AD 发生发展过程中, 诸如此类的代谢失调广泛存在: 北京大学的张妍教授研究发现, miRNA-206 水平在 APP/PS1 转基因小鼠海马、脑脊液和血清中均显著提高, 升高的 miRNA-206 又降低了脑源性神经营养因子的表达; 来自美国纽约州立发育障碍基础研究所的 Cheng-Xin Gong 教授详细讨论了大脑胰岛素信号通路失调在 AD 发展中的重要作用; 厦门大学医学院的张云武教授综述了 M1 型毒蕈碱乙酰胆碱受体参与 AD 病理的机制, 并讨论了以其作为治疗靶点的研究现状; 中国科学技术大学的刘强教授系统总结了胆固醇、脂肪酸、甘油磷脂、

鞘脂等四类脂质在 AD 中的代谢变化，以及相关的分子机制。载脂蛋白 E 是人类最重要的载脂蛋白之一，在中枢神经系统内介导脂质的运输和分布。来自加拿大渥太华大学的 Wandong Zhang 教授和卫生部北京老年医学研究所的杨泽研究员一起探讨了 this 多态性蛋白的不同亚型对 A β 炎症不同的调节作用。除了代谢失调，自噬功能障碍也常发生于 AD。然而，刺激自噬功能远没有“一刀切”那么简单，相反，它的“利”与“弊”取决于具体的环境。首都医科大学宣武医院的贾建平教授强调，在实行自噬功能调节疗法中，必须充分考虑个体自噬功能障碍发生的本质、治疗的时机、以及最优化的调节水平和调节时间，方能达到最佳的治疗效果。

作为 AD 两大经典的病理特征，A β 沉积和 tau 蛋白过磷酸化一直是该领域内的研究重点。来自美国纽约城市大学的 Alejandra del C. Alonso 教授系统阐述了一些翻译后修饰（如过磷酸化，乙酰化，糖化等）对 tau 蛋白生物功能的破坏作用，并对以此为治疗靶点的“利弊”做了回顾与分析。此外，鉴于 Tau 基因外显子 10 剪接异常能引发神经退行性疾病和痴呆，南通大学的刘飞教授对调节 Tau 基因外显子 10 剪接的顺式作用元件(cis-acting elements)和反式作用元件(trans-acting factors) 做了非常全面的综述，提示修正其剪接可能成为相关疾病的治疗靶点。华中科技大学同济医学院的王建枝教授认为，阻碍 AD 研究进程的主要因素是对神经细胞退行性变性的本质认识不足，导致研究者常常用“凋亡”或“坏死”的指标来测量“退行性变性”。基于自己的研究成果，王建枝教授提出了 AD 神经退行性病变的本质是细胞逃逸凋亡后的一种慢性死亡，而细胞骨架蛋白 tau 的过度磷酸化是使细胞逃逸凋亡并同时进入退化的关键因素。因此，适当地调控 tau 蛋白磷酸化或许能阻止神经元在短时间内大量凋亡丢失并阻止或延缓 AD 的神经退行性病变。

由于目前还没有有效的治疗方案，AD 的早期诊断尤为重要。首都医科大学宣武医院的韩璠教授和北京师范大学的贺永教授分别介绍了多模态核磁共振和大脑结构/功能网络在 AD 研究中的应用，以期帮助找到 AD 临床诊断的脑成像标志。深圳市疾病预防控制中心的杨细飞研究员则全面介绍了脑脊液中的 AD 生物标记分子，包括经典的 A β 和 tau 蛋白，以及高通量质谱分析筛选出的一些新型标记分子。来自瑞典斯德哥尔摩卡洛琳斯卡研究院的 Hui-Xin Wang 教授系统分析了过去 23 年间开展的 25 个华人流行病学研究，比较了不同华人区域内 AD 的患病率和发病率，并陈述了华人群体中教育、酒精摄入、吸烟、年龄、性别等可能存在的 AD 风险因子。

希望 Neuroscience Bulletin 这期专辑能增强全社会对老年 AD 患者的关爱，促进广大科研人员深化 AD 的研究工作，进一步推动新的研究，找准治疗靶点，开发出新的分子和细胞水平的治疗方法，来有效防止或者至少延缓 AD 的进程。

欲知本期专辑的详细内容，请访问 <http://www.Neurosci.cn> 或 <http://www.springer.com/biomed/neuroscience/journal/12264>。