

专题综述: 中枢神经系统退变性疾病研究 (Study of systemic degeneration of CNS)

中枢神经系统退变性疾病, 是以原发性神经元变性为主的一组严重危害健康的疾病, 包括阿尔茨海默病 (AD), 帕金森病 (PD), 脊髓小脑共济失调, 运动神经元病以及多发性硬化等各种类型。本专题重点介绍 AD 和 PD 的发病与免疫功能异常的关系和提出通过抑制脑内免疫异常以治疗 AD 和 PD 的论点。并对中枢神经系统疾病的基因治疗以及神经干细胞研究的新进展进行了综述。专题中提到的脑老化可能是神经系统退变性疾病的最初级阶段以及二者发病具有相同基础的新论点尚需进一步深入研究探讨。

文章编号: 1001-6325 (2002) 03-0193-07

## 脑老化与神经系统退变性疾病

李 晔, 刘贤宇, 王晓民\*

(北京大学 神经科学研究所, 北京 100083)

**摘要:** 一般认为正常人或健康的脑老化现象, 脑的结构与功能已发生病变, 与出现以个体行为和认知能力等异常为基本临床表现的神经系统退变性疾病是两个相互独立现象。但是, 已有许多证据表明, 二者具有相互重叠的临床和神经病理特征、相似的生化改变和病因与发病机制。因此, 现在有人认为, 脑老化可能是神经系统退变性疾病的最初级阶段, 与疾病的发生有着相同的基础。对它的认识, 可为神经系统退变性疾病的治疗提出新的思路。本文拟对此作一介绍。

**关键词:** 脑老化; 神经系统退变性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病

中图分类号: R741.05 文献标识码: A

大脑随着年龄的增长可在组织形态学和神经生化方面发生一系列的变化。这些组织形态及生化上的变化必然造成脑功能上的衰退, 是脑老化的基础。神经系统退变性疾病 (Degenerative Diseases of the Central Nervous System) 是一组以原发性神经元变性为基础的疾病。最典型的疾病有阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD)。普遍认为正常的、健康的脑老化现象, 与脑的结构与功能已发生病变, 出现以个体行为和认知能力等异常为基本临床表现的神经系统退变性疾病 (如 AD 和 PD) 是两个相互独立、有显著差异

的生理和病理现象。即脑老化并非引起神经系统退变性疾病的原因。但是, 已有越来越多的证据表明, 二者具有相互重叠的临床和神经病理特征、相似的病因和病变发生机制。如在一些明确的家族遗传性神经系统退变性疾病的人群中, 病变的形态和位置有相当的一致性; 但同时, 其临床症状却存在很大差异, 有 AD 样症状、有 PD 样症状、也有 AD 和 PD 相互重叠的现象<sup>[1]</sup>, 甚至生前“健康”无症状的老年人在死后的尸检中也发现了相同的 AD 或 PD 样病理特征。这些是否意味着大脑的正常老化与神经退变性疾病有共同的病变基础? 或是因为个体的遗传背

收稿日期: 2002 - 03 - 06

基金项目: 国家重点基础研究规划 (G1999054008)

\* 通讯联系人

景、病变的程度以及不同神经元的生存能力相对差异对各种损伤的敏感性不同,导致不同个体才会有健康、疾病之分。

## 1 临床症状

脑老化中最引人关注且研究最多的是智能老化。总的印象是智能随着增龄而渐趋下降;而AD的临床表现以认知功能障碍为主。如果以记忆与学习能力作为评价智能的老化程度,脑老化与AD之间存在着很大的相关性<sup>[2]</sup>。

记忆与学习是大脑重要的高级神经活动。老年人的记忆是随增龄而逐渐衰退的,但也有其特点。老年人主要是机械性记忆的衰退,而逻辑性记忆不但不减退,反而还有所增强。在记忆的内容上,老年人学习新事物的能力下降,而对旧事物的印象则能持久保留。

在AD患者中,痴呆是其最主要的症状。第一阶段:大约1~3年。主要表现为记忆下降,以近记忆下降为主,学习新知识感到困难,第二阶段:发病后的2~10年间。不仅近记忆下降明显,远记忆障碍也逐渐明显。第三阶段:在发病8~12年左右。为全面性痴呆,极度的智力障碍。生活完全不能自理,需人照料。

以上可以看出,正常脑老化和AD患者都会出现记忆和学习能力的衰退。只是在内容上,前者有选择性,而后者是全面衰退;在程度上,前者轻,后者重;在时间上,前者是缓慢下降,而后者呈进行性衰退。对不同年龄人们的记忆和学习能力进行了横向研究的结果显示:此项能力在20~30岁达到顶点后缓慢下降,直至70~80岁时才明显下降,其中经历50年之久;而AD患者,从轻度直至全面痴呆,最多不过8~12年<sup>[3]</sup>。

近来,也有学者研究发现<sup>[4]</sup>,PD患者和正常老年人在近期记忆和短期认知能力的丧失程度上有相关性,并发现其与大脑的整合功能损伤有关。

## 2 神经病理学检查

### 2.1 脑重量的变化

尸解研究表明,脑重量在40岁后随年龄增长而减轻,60岁后变化明显<sup>[7]</sup>,70岁时只有年轻时的95%,80岁时只有90%,90岁时只有80%,一般老年人的脑重量与年轻人(20~30岁)相比,可减少50

~150g。脑的增龄性萎缩的发生率为80%,主要表现为脑回变窄,脑沟加宽,脑室体积扩大,这些变化主要发生在脑皮层的额叶、其次是顶叶和颞叶,与正常脑老化相似,AD患者病理解剖也发现了同样的现象,只不过AD脑萎缩的发生率更高(95%),且呈弥漫性,几乎涉及大脑各部,但仍以额叶最明显。因为某些病例的脑萎缩并不明显。所以这并不是确诊AD的必须条件。至于PD,过去认为脑萎缩不是其特征性病变,但近年来发现它有与AD类似的更为普遍的脑萎缩。

### 2.2 神经元和胶质细胞的变化

多数研究结果表明,随着年龄增长,神经元数量减少,而神经胶质细胞数量增加,这是脑老化的基础性变化。AD主要以脑内隔区、Meynert 基底核等部位的胆碱能神经元明显减少为主。而PD神经元的变性坏死主要集中在黑质的多巴胺神经元,蓝斑的去甲肾上腺神经元等。据报道,脚桥核(pedunculopontine nucleus, NPP)中的胆碱能神经元在不同的神经系统退变性病变中都会引起不同程度的减少,且此病变过程至少在一定程度上与老化过程相关<sup>[6]</sup>。研究发现,神经胶质细胞的数量和体积在60岁后明显增加,这可能是在功能上弥补神经细胞结构和数量的损失<sup>[7]</sup>。值得注意的是,PD和AD患者大多数出现胶质细胞的病理性增生和异常活化,释放自由基等毒性物质增多,加速了神经元的变性。这些结果均提示老年人对新记忆的衰退与神经元数减少有关。有证据显示,人脑枕叶视网膜中央凹的投射区神经元数量在老年人大为减少,这种老年人神经元数的减少与视觉或影象记忆的减弱相符<sup>[5]</sup>。

### 2.3 老年斑、神经元内纤维缠结与路易小体

AD和PD的神经病理学诊断主要是通过观察特定神经元群体的损伤程度,以及尚存的神经元核周体中包涵体存在的情况来实现的。一般认为,脑组织的老年斑(senile plaque, SP)和神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)是AD病理诊断所必备的典型特征;而黑质中出现路易小体(Lewy bodies, LB),则是PD病理诊断的重要依据。在正常老年人脑组织中,研究表明海马CA1区的细胞最易形成NFT,且40岁时在蓝斑、60岁在黑质也有NFT的发现;而大脑皮层和基底节SP密度也随着年龄增长而逐渐增多;同时研究还发现,AD患者

的 NFT 和 SP 的密度以及在脑区的分布都超过了正常老年个体,且 NFT 与 SP 的密度与痴呆程度有很好的相关性<sup>[7]</sup>。应用立体测量学技术(如 unbiased stereological sampling techniques)定性、定量分析脑老化的结构变化后发现在正常衰老个体中:这三种包涵体均会出现<sup>[8]</sup>。尽管其数量较少,但 80 岁以后,很难以此来区别 AD、PD 和同年龄正常人的脑。最近的研究发现,大量神经元内纤维缠结中的 tau 蛋白不仅是 AD 病理诊断的典型特征,且病理性的 tau 蛋白基因变异可能是导致神经退变性疾病的发生的主要原因之一,即 Tauopathies 途径<sup>[9~12]</sup>。故有人认为,AD 和 PD 的发生,与这些损害超过了一定的“阈值”水平有关。

### 3 中枢神经递质代谢的生化改变

#### 3.1 乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)

ACh 是研究得较多的神经递质。Ransmayr G 等<sup>[5]</sup>对正常人及 AD、PD 患者脚桥核中乙酰胆碱转移酶(acetyltransferase, ChAT)活性研究发现,正常人 28~70 岁时,此酶活性在达到峰值后即随年龄增长呈线性下降,而 70~101 岁下降并不明显;而 AD 患者在此期却下降 70%~90%,且发现在海马区 ChAT 活性的丧失只见于 AD 患者和有 AD 样症状的 PD 患者,这与认知障碍有关。Perry 等研究发现三者病变部位不同(表 1),并认为此差别反映不同疾病临床主要症状的差异。

以上研究表明,胆碱能系统功能缺陷与 AD 密切相关。AD 脑内隔区、Meynert 基底核等部位的胆碱能神经元明显减少。新近研究证实<sup>[12]</sup>,AD 脑内

一方面正常神经元内乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)活性降低(可能是 ACh 缺乏的继发反应),另一方面 NFT 和 SP 内游离于神经元之外的 AChE 活性显著提高,它们可大量水解 ACh,使皮层 ACh 活性进一步降低。ACh 减少的程度与痴呆的严重性呈正相关,动物实验还提示脑内 ACh 不足主要与学习记忆能力缺陷有关。且胆碱能药物能改变人的记忆和其他认知能力。

#### 3.2 儿茶酚胺类递质

多巴胺等儿茶酚胺类递质在老年人的某些脑区含量下降。研究发现儿茶酚胺类合成酶,如多巴脱羧酶(Dopa decarboxylase, DDC)、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)的活性在基底节和杏仁核等区下降,而其降解酶如单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)的活性在尾状核、菱脑和额皮层等区上升。儿茶酚胺类酶系统的变化表明儿茶酚胺类递质的合成能力在下降,而分解活动却在上升。进一步研究发现,壳核区神经元的多巴胺(dopamine, DA)含量在百岁老人与 20 岁个体相比下降 25%,且该区神经元突触前膜 DA 的再摄入位点数量减少 70%<sup>[7]</sup>。这些与 PD 有相当的相似性。PD 的主要生化异常是由于患者中脑黑质 DA 能神经元损伤,表达的 TH 减少或者活性降低,造成脑内 DA 含量明显减少,引起锥体外系病变,其核心症状是静止性震颤,肌僵直和运动迟缓三大症状;另有发现<sup>[13]</sup>,90 岁老人的尾状核、壳核、黑质等区 DA 能神经元突触 D2 型受体的数量减少 40%,而 D1 型受体没有明显变化。而在 PD 的病理中主要涉及的也就是 D2 受体的损伤。

表 1 几种伴有痴呆的疾病中前脑基底皮层中 ACh 能系统功能障碍、斑块形成及其它组织学改变的比较

Table 1 Comparison of the function loss of acetylcholinergic system, plaque formation and other histological change in the base cortex of forebrain in some diseases with dementia

	Acetylcholinergic system function	Amount of neurons	Histo-pathologic change
Normal aging	Lightly ChAT loss, mainly in paleocortex (hippocampus)	Neurons loss	SP formation in most 70~100 years individuals, NFT and LB are rare.
AD patients	ChAT loss, most serious in paleocortex (hippocampus), which happened in the initial phase of disease and related to the level of dementia; AChE loss	Widely neuron loss	NFT and SP exit in whole neocortex
PD patients	ChAT loss obviously in PD cases with alzhemia; M receptors increase mainly in frontal lobe	Neurons loss in all PD cases, more serious in cases with dementia	Low density of LB; more SP than normal aging; NFT is rare

### 3.3 氨基酸及肽类递质

在正常脑老化过程中  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 递质系统受年龄影响较小。有报道,在年老过程中 GABA 合成酶-谷氨酸脱羧酶的活性在丘脑和基底节下降,此外在颞叶处也有下降,而额皮层无变化。Allen 等<sup>[7]</sup>同时也发现颞叶皮层的 GABA 受体的数量有增加。但在 AD 患者脑内发现 GABA 浓度显著降低,皮层 GABA 受体也明显减少。脑内 GABA 受体分布于相关递质系统的突触前后,调节谷氨酸 (glutamic acid, Gu), DA, 去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE), 5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT)<sup>[12]</sup>等递质的释放,损伤后可引起严重的皮层功能障碍。这可能是 AD 患者智能减退的原因之一。

此外,人们<sup>[14,15]</sup>还发现老龄鼠前脑的 Gu 释放量随年龄变化均有不同程度下降。Gu 作为神经元的保护剂,在 PD 的发生中举足轻重。Gu 缺乏,直接导致过氧化物生成过多,产生的氧自由基既可以直接损伤神经元,也可以通过损伤线粒体复合物 I 而影响神经元的能量代谢。

### 3.4 神经递质之间的调节

随着年龄增长,神经递质系统内酶的活性出现不平衡,导致不同递质系统间的协调活动随之出现不平衡。例如正常人大脑中锥体外系运动功能的调节取决于 DA、ACh 和 GABA 的平衡,随着年龄增长,基底神经节内上述三个递质系统间的协调活动逐渐失衡,使运动能力减退,甚至出现运动性障碍等 PD 症状。由此可见,某些疾病,不仅取决于单一神经递质的增减,而与几个递质之间是否取得平衡有关。

## 4 病因与发病机制

### 4.1 氧化应激与线粒体基因变异

越来越多的证据表明<sup>[16-21]</sup>,氧化应激和线粒体异常参与了神经系统退变性疾病的发生。线粒体 DNA 的变异,无论是先天遗传,还是后天所致,都可引起线粒体内电子传递链功能损伤,从而引起 ATP 生成减少,产生破坏性的自由基和病理性的钙超载。这些毒性结果又可引起线粒体的进一步损伤,以致造成细胞死亡。线粒体的变异和氧化应激反应在神经系统退变性疾病的作用已被许多实验模型所证明<sup>[16]</sup>。在 AD 模型中发现线粒体复合物 IV 活性下降,抗氧化酶活性增加,线粒体膜电位下降和病理性的

钙超载;在 PD 模型中发现线粒体复合物 I 活性下降,对 DA 能神经元特异的毒素 MPP<sup>+</sup> 的敏感性增加,抗氧化酶活性增加和病理性的钙超载<sup>[22]</sup>。在正常脑衰老过程中,同样也发现轻微但持续性的能量生成下降及能量需求增加,紧张情况下能量缺乏加重,线粒体 ATP 生成和释放下降及神经元胰岛素受体失敏。如果这种状态长时间持续,会导致大脑糖代谢失调及脑细胞能量不足、功能降低,这种异常可能是散发性迟发型 AD 发病的危险因素。

### 4.2 神经细胞凋亡

凋亡 (apoptosis) 或称细胞程序性死亡 (programmed cell death),是一种由基因控制的主动的细胞死亡方式。近年来,脑老化被看作是环境因素作用于神经元,引起神经元凋亡的结果。研究表明,神经细胞在发育过程中有 50% 的细胞凋亡,这是具有重要生理意义的细胞自然死亡。它在与年龄有关的衰老过程中可能是正常的。但是,不适当的或者是加速的细胞凋亡在的慢性神经退变性疾病的细胞死亡发生发展中可能起着一定作用。Mochizuki 等<sup>[23]</sup>用 TUNEL 法检测正常人和 PD 病人脑黑质中 DNA 降解片段,在 7 例晚发的散发性 PD 病例中发现有 4 例显示出 TUNEL 标记阳性的神经元,在对照组和 4 例早发 PD 病人 (年龄 < 40 岁) 则无类似发现。提示至少在部分 PD 病人中,凋亡可能参与了黑质细胞的死亡过程。一些黑质 DA 能神经元的毒素 (nigral toxins), 如 MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine)、复合物 I 抑制剂、线粒体呼吸链抑制剂、甚至是左旋多巴都可能是强有力的细胞凋亡诱导剂。同样有证据表明,AD 患者出现的脑神经细胞大量死亡也属于细胞凋亡<sup>[14]</sup>,可引起病理性改变。

Bcl-2 是一种已知的凋亡抑制基因 bcl-2 的表达产物。在研究 AD 和 PD 中发现, Bcl-2 在特定脑区表达异常增加,这种表达上调可能是机体对神经退变性疾病的一种补偿机制;同样,用 ELISA 和半定量蛋白检测技术 (Semiquantitative Western Blotting) 研究正常人大脑皮层发现正常衰老过程中也伴随着 Bcl-2 的表达增加。在脑老化过程中,自由基等引起的慢性氧化应激反应逐渐增多,更易诱发细胞凋亡, Bcl-2 的高表达也是神经细胞为了保持自身功能的一种自稳机制<sup>[24]</sup>。

### 4.3 脑内免疫学假说

过去认为,中枢神经系统属于免疫豁免器官,不

易发生免疫反应。近年来研究发现<sup>[14]</sup>,在老年人脑内也存在细胞因子及其受体、抗体、补体等自身免疫反应物质。并推测脑内自身免疫反应与其脑内病理变化的形成存在密切关系,如 NFT、SP 与 LB 的形成就可能存在免疫复合物的参与。最新的研究表明<sup>[25]</sup>,免疫系统异常也可能与 PD 的发病有关。PD 病人的黑质往往含有异常活跃的小胶质细胞。一般来说,大脑对小胶质细胞具有抑制作用。无论何种原因引起的小胶质细胞的活性过度增高,都会产生一氧化氮,进而引起黑质 DA 神经元的氧化性死亡。一氧化氮或其它自由基释放还可加重这一损伤。此外,脑内免疫系统异常可引起神经元死亡,神经信息网络传递中断,从而导致 AD 样痴呆的发生。

#### 4.4 糖皮质激素的细胞毒性作用

近年研究表明,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴与脑老化和 AD 的发生密切相关。海马是 SP 及 NFT 等神经退变性病形成的主要部位,对 HPA 轴具有调节作用,参与肾上腺-垂体系统的负反馈调控,对肾上腺分泌糖皮质激素具有抑制作用,而 HPA 激活产生的糖皮质激素则对海马神经元具有毒性作用。随着年龄增长,海马神经元的丢失与糖皮质激素水平升高呈正相关<sup>[26]</sup>。有人认为,在脑老化过程中,海马神经元因富含糖皮质激素受体而对此激素特别敏感,故正常浓度糖皮质激素的长期慢性作用足以使海马神经元的一些细胞退化,直至脱失,使海马对肾上腺-垂体系统的负反馈调控功能减弱,使糖皮质激素的分泌增多。因此,随着年龄增长,海马神经元脱失越多,则血浆糖皮质激素浓度越高。这提示海马在糖皮质激素病理性增高时可能会引起恶性循环,引发疾病。许多研究表明,AD 患者肾上腺皮质功能亢进,其脑内可的松、皮质醇的糖皮质激素水平明显增高,一项新的研究表明<sup>[27]</sup>,皮质醇能引起海马退化和健康人衰老相关的认识能力降低。此外,研究显示,皮质醇浓度较高的受试者对依靠海马功能的记忆方面的工作完成得很差。这些证据证明,糖皮质激素与 AD 的发生密切相关。

#### 4.5 细胞内钙稳态及细胞钙调节能力

近年来,大量证据表明<sup>[28,29]</sup>,脑老化伴随着神经细胞内钙稳态的失调和细胞钙调节能力降低而发生。随年龄的增加,胞内 $[Ca^{2+}]$ 呈渐进性增加。其途径主要是通过细胞膜上钙通道开放和细胞内钙库

的释放而引起。研究发现,随着老龄化的发生,细胞内的 $Ca^{2+}$ 调控能力逐渐衰退。首先,细胞膜钙泵活性随年龄增加而显著降低,外排 $Ca^{2+}$ 的能力明显降低;内质网膜钙泵活性是否随年龄变化,现仍不清。但已经证实,线粒体摄钙能力也随着年龄增长逐渐衰退,结果导致细胞内游离钙持续增加,钙稳态被破坏。钙超载使兴奋性氨基酸过度释放,产生自由基造成线粒体能量代谢障碍,此外, $Ca^{2+}$ 超载也可直接损伤线粒体,最终导致神经元死亡。

近年来钙代谢及其体内平衡与老化及神经系统退变性疾病之间的联系的研究格外引人注目。研究发现维生素 D 依赖型 28Da - D 钙结合蛋白(Calbindin-D28K,CB28K)广泛分布于神经组织,骨组织等。脑内的 CB28K 活性并不需要维生素 D 的调节,与神经元凋亡有关。采用放射免疫等方法测定了 PD 大鼠和 PD 病人 CB28K 的含量,用 CB28K 的 cDNA 探针测定了 CB28K 的 mRNA 含量,在老年大鼠的纹状体、脑干、和小脑内 CB28K 及其 mRNA 的含量降低 60%~80%,而在大脑皮层及海马却未降低。与正常人比较发现,PD 患者黑质、海马和中缝背侧核的 CB28K 及其 mRNA 含量明显降低,提示该结合蛋白的基因表达降低可导致细胞内的钙缓冲失去平衡,导致 $Ca^{2+}$ 介导的细胞毒作用<sup>[28]</sup>。提示钙结合蛋白具有神经保护作用。另有学者已证明神经细胞内的游离 $Ca^{2+}$ 浓度增高可导致神经细胞变性,而增加细胞内钙离子的结合可减轻这一损害<sup>[7]</sup>。

## 5 药物防治

从以上的论述可以看出,脑老化与 PD、AD 之间尽管在临床症状上有较大的差异,但在其病理改变和发病机制上有一定的内在的关联,因此在药物防治方面,可互为借鉴。

### 5.1 钙拮抗剂

脑老化是伴随着神经内钙稳态的失调和细胞钙调节能力降低而发生。钙拮抗剂可阻断细胞外钙内流,促进细胞内钙库摄钙,改善脑细胞内钙平衡和脑细胞结构,增加脑血流量,保证细胞的营养供应。已有学者提出,使用钙拮抗剂可以延缓衰老和部分地预防由于钙调节障碍所造成的细胞损伤。

近几年,法国和美国的学者已将二氢吡啶类钙拮抗剂尼莫地平试用于 AD 和其它的老年期痴呆症治疗。结果表明<sup>[28]</sup>,尼莫地平是老年期痴呆治疗的

较为理想的药物。尼莫地平改善记忆功能的机理和其强有效的钙拮抗作用有关。

## 5.2 神经营养因子

神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)涉及神经元的生长、分化以及凋亡、神经损伤与修复、神经再生等等。在衰老过程中,NTFs对神经元的营养保护功能可延缓神经元死亡<sup>[15]</sup>。离体和在体实验均证明神经生长因子(NGF)、睫状神经营养因子(CNTF)、脑源性神经营养因子(BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)对特异性损伤DA能神经元的毒素MPP+造成的DA能神经元损伤具有很强的保护作用;而在PD病人中脑黑质部位,NGF、BDNF、GDNF的含量均明显降低,实验也证实在PD模型动物脑内,外源性地给予上述神经营养因子或者促进它们的表达,可以延缓甚至逆转PD的进程,改善异常行为症状。同样,许多实验事实支持NGF对中枢胆碱能神经元的营养作用。NGF能有效防止模拟AD病变的动物基底前脑胆碱能神经元变性和死亡,改善老年动物胆碱能功能<sup>[30]</sup>。由于神经生长

因子是大分子,难以通过血脑屏障,故当今尚不能用于临床,但神经营养因子治疗的策略的最终实施无疑会给PD和AD的防治带来了曙光。

## 6 结论与展望

综上所述,脑老化与神经系统退变性疾病虽然是生理和病理两个范畴的概念,但在两者的表现形式、病变特征、生化改变和发病机制等方面都存在着不同程度的相似之处。这提示我们两者有着相同的基础,脑老化可能是神经系统退变性变的最初级阶段,AD与PD也可能是在同一背景下的不同表现形式<sup>[1]</sup>。AD与PD相比,前者与脑老化在临床症状、病理改变和发病机制等方面更为接近。目前对AD和PD的治疗大多只限于缓解症状,却无法阻止受损伤的神经元继续退变、死亡,既然脑老化与神经系统退变性疾病有着相同的病变基础,那么研究脑老化在健康状况下是如何维持“自稳”,或机体在老化过程中的自我补偿机制,有助于从根本上预防和治理神经系统退变性疾病的发生。

## 参考文献:

- [1] 梁希彬, 罗涌, 李丰桥, 等. 帕金森病与阿尔茨海默病[J]. 中国神经科学杂志, 2000, 16: 276 - 278.
- [2] de la Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis[J]. Neurobiology of Aging, 2000, 21: 331 - 342.
- [3] Almkvist O. Functional brain imaging as a looking glass into the degraded brain: reviewing evidence from Alzheimer disease in relation to normal aging[J]. Acta Psychologica, 2000, 105: 255 - 277.
- [4] Minamoto H, Tachibana H, Sugita M, et al. Recognition memory in normal aging and Parkinson's disease: behavioral and electrophysiological measures[J]. Cognitive Brain Research, 2001, 11: 23 - 32.
- [5] Rummy NJ. The aging eye and vision appliances[J]. Ophthalmic and Physiological Optics, 1998, 18:191 - 196.
- [6] Ransmayr G, Faucheux B, Nowakowski C, et al. Age-related changes of neuronal counts in the human pedunculo-pontine nucleus[J]. Neuroscience Letters, 2000, 288: 195 - 198.
- [7] 刘昌, 李德明. 大脑老化研究及其进展[J]. 自然杂志, 1996, 18(5): 286 - 290.
- [8] Ingram DK, Jucker M. Developing mouse models of aging: a consideration of strain differences in age-related behavioral and neural parameters[J]. Neurobiology of Aging, 1999, 20:137 - 145.
- [9] Forman M, Lee V, Trojanowski J. New insights into genetic and molecular mechanisms of brain degeneration in tauopathies[J]. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2000, 20: 225 - 244.
- [10] Schwab C, DeMaggio A, Ghoshal N, et al. Casein kinase 1 delta is associated with pathological accumulation of tau in several neurodegenerative diseases[J]. Neurobiology of Aging, 2000, 2: 503 - 510.
- [11] van Slegtenhorst M, Lewis J, Hutton M. The molecular genetics of the tauopathies[J]. Experimental Gerontology, 2000, 35(4): 461 - 471.
- [12] Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, et al. Serotonin in Aging, Late-Life Depression, and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging[J]. Neuropsychopharmacology, 1998, 18:407 - 430.
- [13] 王坚, 吕传真, 蒋雨平, 等. 多巴胺能D1和D2受体与帕金森病[J]. 国外医学神经病学神经外科分册, 1997, 24(5):247 - 252.

- [14] 魏小龙, 张永祥. 老年性痴呆发病机理研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 1999, 23: 62 - 67.
- [15] Siegel G, Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain[J]. Brain Research Reviews, 2000, 33: 199 - 227.
- [16] Cassarino D, Bennett J. An evaluation of the role of mitochondrial in neurodegenerative disease: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration [J]. Brain Research Review, 1999, 29: 1 - 25.
- [17] Martinez M, Hernandez AI, Martinez N. N-Acetylcysteine delays age-associated memory impairment in mice: role in synaptic mitochondria[J]. Brain Research, 2000, 855: 100 - 106.
- [18] Squier TC. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging[J]. Experiment Gerontology, 2001, 36: 1539 - 1550.
- [19] Cantuti-Castelvetri I, Shukit-Hale B, Joseph JA. Neurobehavioral aspects of antioxidants in aging [J]. International Journal Development Neuroscience, 2000, 18: 367 - 381.
- [20] Brewer G. Neuronal plasticity and stressor toxicity during aging[J]. Experimental Gerontology, 2000, 35: 1165 - 1183.
- [21] Albers DS, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in progressive supranuclear palsy[J]. Neurochemistry International, 2002, 40(6): 559 - 564.
- [22] Martinez BM. N-Acetylcysteine elicited increase in complex I activity in synaptic mitochondria from aged mice: implications for treatment of Parkinson's disease [J]. Brain Research, 2000, 859: 173 - 175.
- [23] Naoi M, Maruyama W. Cell death of dopamine neurons in aging and Parkinson's disease [J]. Mechanisms of Ageing and Development, 1999, 111: 175 - 188.
- [24] Jarskog L, Gilmore JH. Developmental expression of Bcl2 protein in human cortex [J]. Developmental Brain Research, 2000, 119: 225 - 230.
- [25] Ye SM, Johson RW. Increased interleukin 6 expression by microglia from brain of aged mice [J]. Journal of Neuroimmunology, 1999, 93: 139 - 148.
- [26] De Leon M. Abnormal cortical response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy [J]. Lancet, 1998, 2: 391 - 397.
- [27] 静雨. 应激激素加速大脑老化 [J]. 国外医学情报, 1999, 20: 24 - 28.
- [28] Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2000, 175(2): 124 - 134.
- [29] Landfield PW, Cadwallader-Neal L. Long-Term Treatment with Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub> vit D<sub>3</sub>) Retards a Biomarker of Hippocampal Aging in Rats [J]. Neurobiology of Aging, 1998, 19: 469 - 477.
- [30] Aebischer P, Ridet JL. Recombinant proteins for neurodegenerative diseases: the delivery issue [J]. Trends in Neurosciences, 2001, 24(9): 533 - 540.

## Brain aging and neurodegenerative diseases

LI Yie, LIU Xian-yu, WANG Xiao-min

(Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100083, China)

**Abstract:** Normal brain aging is different from neurodegenerative diseases which are defined as a pathologic process. However, there is mounting evidence showing normal brain aging involvement in such diseases like Alzheimer's and Parkinson's disease. The two processes share clinical and neuropathological properties, biochemical changes and pathogenies. Therefore, the neurodegenerative diseases are age-associated pathologic processes, in which brain aging is probably the primordial phase.

**Key words:** brain aging; neurodegenerative disease; Alzheimer's disease (AD); Parkinson's disease (PD)