

阿尔茨海默病

从全身角度来认识阿尔茨海默病

王 俊, 王延江

(第三军医大学大坪医院神经内科, 重庆 400042)



【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆的最常见类型,其发病率高,但缺乏有效的防治措施。传统观点认为 AD 是一种中枢神经系统疾病,而近年来研究提示,系统因素与 AD 存在密切关系。AD 的主要致病物质 β -淀粉样蛋白和 Tau 蛋白在中枢和外周进行代谢,中枢和外周代谢共同参与了 AD 的发生发展。本文对从全身角度来探索 AD 发病机制和防治策略进行讨论。

【关键词】阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白;Tau 蛋白;外周机制

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-27

A systemic view of Alzheimer's disease: A new understanding of disease pathogenesis

Wang Jun, Wang Yanjiang

(Department of Neurology and Center for Clinical Neuroscience, Daping Hospital, the Third Military Medical University of Chinese PLA)

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is the most common type of senile dementia with a high prevalence rate, but there are still no effective prevention and treatment measures. AD is regarded as a central nervous system disease in traditional views, but recent studies have shown that systemic factors are closely associated with AD. Two major pathogenic substances of AD, β -amyloid and tau protein, are metabolized in both central and peripheral pathways, and the central and peripheral clearance pathways are involved in the development and progression of AD. This article discusses the pathogenesis of AD and related prevention and treatment strategies from a systemic view.

【Key words】Alzheimer's disease; β -amyloid; Tau protein; peripheral pathogenesis

作者简介:王 俊, Email: qywangjun@163.com,

研究方向: 阿尔茨海默病及 Tau 蛋白病的防治研究。

通信作者:王延江, 医学博士(中国), PhD(澳大利亚), 主任医师、教授, 第三军医大学大坪医院神经内科主任。获国家杰出青年科学基金, 入选教育部“长江学者”特聘教授, 国家“万人计划”领军人才。担任中国老年医学会认知障碍分会副会长、中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组委员、中国医师协会神经内科医师分会委员、亚洲血管性认知障碍学会(Vas-Cog Asia)理事(Director)、Neuroscience Bulletin 副主编等学术任职。以通讯作者在 *Nature Reviews Neurology*、*Acta Neuropathologica*、*Molecular Psychiatry*、*PNAS*、*J Neurosci* 等杂志发表论文 50 余篇。参与获得国家科技进步二等奖 1 项, 军队和省部级一等奖 3 项。Email: wayajia@163.com, 研究方向: 老年认知障碍。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81671277, 81571239, 81571258, 81470058, 81471296, 81270423, 30973144); 国家自然科学基金杰出青年科学基金资助项目(编号:81625007); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(编号:81701043, 81701046, 81600936, 81600949, 81401055, 81200988); 国家科技部重点研发计划资助项目(编号:2016YFC1306401)。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是临床最常见的导致老年期痴呆的神经退行性疾病。我国 AD 患病总人数预计 700~900 万, 给家庭和社会带来沉重负担, 然而其发病机制目前尚未完全阐明, 且缺乏有效的早期诊断和防治措施。降低 AD 的发病率, 实现其早期诊断和有效干预是我国“脑计划”的一个重要目标。因此, 深入阐明 AD 的发病机制、寻找有效的防治新措施是 AD 领域亟待解决的重要问题。

过去对于 AD 修饰性治疗的临床试验均未通过三期临床试验, 提示临床医师需要新思维, 从新的角度进行探讨。传统观点认为 AD 是一种中枢神经系统异常, 过去对于 AD 发病机制和防治探索主要针对大脑本身的异常。近年来研究表明, AD 相关病理改变并不局限于脑部异常, 也涉及外周脏器和系统。这些外周的变化不仅仅是 AD 中枢病变的继发效应, 也可能反应 AD 进展的潜在过程, 甚至参与 AD 的发生。本课题组近年来从外周角度探讨 AD 的发生发展机制和防治方法, 以期从全身角度来理解 AD 的发病机制和防治策略。

1 AD 脑内 β -淀粉样蛋白沉积的外周来源

脑内 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)在神经元外沉积形成的神经炎性斑[neurotic plaque, NPs; 亦称老年斑(senile plaques, SPs)]是 AD 的病理特征。A β 不仅在神经元和胶质细胞等脑细胞中产生,近年来发现外周脏器组织也产生 A β , 比如血小板、骨骼肌细胞、破骨细胞和皮肤成纤维细胞等^[1-3]。外周源性 A β 是否能进入脑内参与 AD 的病理过程呢? 这是一个未知的问题。

为探讨该问题,本课题组将 APP/PS-1 转基因小鼠与同窝野生型小鼠并联,使其循环系统融合互通,使得野生型小鼠能够通过血液循环从转基因小鼠获得稳定的 A β 来源。并联 12 个月后发现,APP/PS1 转基因小鼠产生的 A β 进入野生型小鼠脑内并在脑组织沉积,形成 NPs、淀粉样脑血管病(amyloid cerebrovascular disease, CAA)等 AD 的特征性病理改变,并诱导神经炎症和神经元变性死亡。这一发现证实外源性 A β 本身可进入脑内,参与 AD 相关病理的发生,并诱发神经损害,引起 AD 的发生^[4]。这一研究提示外周脏器组织产生的 A β 会进入脑内参与 AD 的发生。那么,是否有可能在特定条件下(比如外周慢性炎症),外周 A β 产生增加,从而进入脑内参与 AD 的发生? 这是今后需要关注和回答的一个重要科学问题。

上述研究对 CAA 的发生机制具有重要的提示作用。本课题组发现血液中的 A β 首先沉积在血管壁,诱发 CAA 的形成,并出现 CAA 相关的微出血。CAA 中沉积在血管壁的 A β 主要成分是 A β 40,而外周脏器产生的 A β 也以 A β 40 为主^[5]。同时,在部分 CAA 患者中没有脑内 A β 的过度沉积。这些发现提示 CAA 的发生可能来源于外周,值得进一步探索。

2 脑内 A β 的外周清除

过去对于脑内产生 A β 的清除主要关注于大脑本身的清除功能,比如小胶质细胞的吞噬、蛋白酶的水解。研究也发现血脑屏障(BBB)能将脑内的 A β 转运到外周血液^[6]。同时,新近发现的脑类淋巴系统及淋巴系统在脑内大分子和 A β 的清除中发挥作用^[5-7]。这表明外周系统参与了脑内 A β 的清除。那么,外周系统清除脑内 A β 的贡献大小和作用机制尚不清楚。

本课题组在临床研究发现,外周脏器功能障碍与 A β 代谢密切相关^[8-10],如慢性肾功能障碍、肝功能障碍、肺功能障碍和慢性感染等患者血清 A β 水平较健康对照者升高,提示外周系统功能障碍可能通过影响外周血 A β 水平而参与或促进 AD 的发生发展^[11-16]。那么外周系统是否具有 A β 清除

功能? 若有,其清除障碍是否可影响脑内 A β 水平进而影响 AD 的发生发展? 为解答该问题,课题组探讨了中枢源性 A β 在外周系统的代谢能力和机制。通过对比 30 例认知功能正常的受试者不同循环部位(上腔静脉、下腔静脉和股动脉)血液的 A β 水平,发现上腔静脉 A β 水平高于股动脉,而股动脉 A β 水平高于下腔静脉,表明中枢源性 A β 通过血液循环流向外周血并在外周系统被清除,揭示了人体具有生理性 A β 外周清除机制^[17]。为进一步探讨生理性 A β 外周清除机制对中枢 A β 的清除作用,本课题组利用 APP/PS1 转基因小鼠与同窝野生型小鼠的并联模型,这一模型相当于给 APP/PS1 转基因小鼠增加一套外周脏器组织。发现并联后 APP/PS1 转基因小鼠脑内 A β 水平显著减少。经计算,APP/PS1 转基因小鼠脑内产生的 A β ,除了脑内细胞和蛋白酶本身会吞噬和降解一部分之外,剩余的 A β 中约 40%是通过流向外周而被清除的^[17]。这一工作表明生理性 A β 外周清除机制是脑内 A β 清除的重要机制。本课题组进一步发现,肝脏、肾脏、肠道和皮肤可能是 A β 在外周的主要代谢部位,值得今后进一步深入探索。

上述发现还表明,增强 A β 的外周清除能力是 AD 防治的一个潜在途径。为了探索这一设想,本课题组通过腹膜透析来增强外周 A β 的清除,来进一步验证外周 A β 清除机制对脑内 A β 水平的影响。通过建立 APP/PS1 转基因小鼠腹膜透析模型,同时采用微透析技术采集可反映脑组织间液 A β 水平的样本,发现腹膜透析在清除血浆 A β 的同时亦可有效清除脑内可溶性 A β ,且长期腹膜透析可以有效清除小鼠脑内 A β 负荷、改善认知功能。这一工作证实了外周途径清除脑内 A β 的有效性^[18]。新近西班牙开展 1 项 II b/III 期临床试验,发现血浆置换可增强 A β 的外周清除,并显著延缓 AD 患者认知和生活能力的减退^[19]。这些工作表明,A β 的外周清除是 AD 防治的一个潜在途径。与 A β 的中枢清除(使药物进入脑内发挥清除作用,但可破坏大脑内环境稳态而诱发副作用)比较,外周清除更为易行和安全^[20]。

3 脑内病理性 Tau 蛋白的外周清除

Tau 蛋白是一种细胞内微管相关蛋白,与微管蛋白结合以维持微管稳定性。病理状态下,Tau 蛋白过度磷酸化并聚集形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFTs)。神经元内的 NFTs 是 AD 的另一个重要病理特征。清除脑内的病理性 Tau 蛋白是 AD 防治的一个重要策略。近年来,一些针对 Tau 蛋白的主动和被动免疫治疗研究提示 Tau 可从中枢流向外周^[21-23];给人 Tau 转基因小鼠静脉注射抗 Tau 抗体可减轻脑内 Tau 病理并改善小鼠的认知功能,提示外周清除机制的存在^[24-26]。

为了证实外周系统是否具有生理性 Tau 蛋白清除机制,课题组首先将放射性核素 ^{131}I 标记的 Tau 蛋白 (^{131}I -tau) 注射到小鼠的小脑延髓池,并观察其在全身脏器的分布,结果发现,在注射后 15 min,血液内已可检测到较高的放射活性,证明 Tau 蛋白可以从中枢流向外周;外周的放射性活性主要集中在血液、肾脏和肝脏,且血液及肾脏内的放射性随时间延长而降低,提示血液、肾脏和肝脏是 Tau 蛋白的主要外周代谢部位^[27]。另外,通过对比人体不同循环部位(股动脉和下腔静脉)血液内 Tau 蛋白的水平,发现动脉血中 Tau 蛋白水平高于下腔静脉,提示血液在流经外周脏器时被清除,即同 $\text{A}\beta$ 一样,人体存在生理性 Tau 外周清除机制^[27]。

为进一步证实外周 Tau 的清除是否可影响脑内 Tau 的水平,我们分别进行了急性期和慢性期实验。急性期实验中,采用了腹膜透析方法,发现腹膜透析在清除血液 Tau 蛋白水平的同时,可降低脑组织间液内可溶性 Tau 蛋白水平,提示降低外周血 Tau 蛋白水平可以促进中枢 Tau 的外流;另外,通过将同龄同性别野生型小鼠并联,并给其中一只小鼠脑室内注射 ^{131}I -tau,通过对比并联注射侧和未并联小鼠脑内放射活性的下降速度,发现增加一套外周脏器可加快脑内 Tau 的清除,再次证实了加强 Tau 的外周清除可加速脑内 Tau 的外流^[27]。慢性期实验中,为探讨生理性 Tau 蛋白清除机制对脑内 Tau 病理的影响,课题组将 P301L Tau 转基因小鼠(pR5 小鼠)与同种野生型小鼠并联,在并联 3 个月后,发现并联后 pR5 小鼠脑内 Tau 病理显著减少,经计算,脑内约 19% 的病理性 Tau 蛋白经外周系统清除^[27]。

这一研究表明对于脑内病理性的 Tau 蛋白也存在外周清除机制。与 $\text{A}\beta$ 比较,Tau 主要存在于胞内。过去认为神经元内病理性 Tau 蛋白的清除主要依赖于胞内的清除系统,比如自噬机制。近年来发现胞内病理性 Tau 蛋白可分泌到胞外,并发挥病理性 Tau 蛋白在中枢的传输作用。本研究表明,对于神经元胞内 Tau 蛋白来讲,存在胞内→胞外和中枢→外周的清除机制。降低外周血 Tau 蛋白将促进中枢→胞外 Tau 的外流,而胞外 Tau 的降低将进一步导致胞内 Tau 的释放,从而实现脑内 Tau 的清除。这一发现不仅对于 AD 和其他 Tau 蛋白相关疾病(如额颞叶痴呆、进行性核上性麻痹、多系统萎缩等)的防治具有重要意义。

4 从系统角度探索 AD 的展望

前述发现表明,机体中枢和外周的 $\text{A}\beta$ 代谢密切相关,共同参与了脑内 $\text{A}\beta$ 的聚集和清除。从 AD 的发生机制上讲,一方面,脑内 $\text{A}\beta$ 不仅在脑内清除,相当一部分 $\text{A}\beta$ 也流向外周而被清除。如果 $\text{A}\beta$ 外流障碍,或者外周脏器组织的 $\text{A}\beta$ 清除能力降低,也将导致脑内 $\text{A}\beta$ 清除障碍,从而导致 AD 的发

生。另一方面,脑内沉积的 $\text{A}\beta$ 不仅由大脑细胞本身产生,外周脏器组织也会产生并进入脑内积聚。某些条件下外周脏器产生的 $\text{A}\beta$ 增多,可能会导致 AD 的发生。从防治的角度上讲,要清除脑内的 $\text{A}\beta$,不仅需要加强脑内本身的 $\text{A}\beta$ 清除能力,促进外周的 $\text{A}\beta$ 清除也能有效清除脑内 $\text{A}\beta$,从而发挥防治作用。由于大脑神经元功能的正常运行需要高度稳定的内环境,促进药物进入脑内存在破坏脑内环境稳态、诱发毒副作用的风险,因此外周清除是更为安全和方便的途径。值得进一步的探索。

近年来欧美国家的流行病学研究表明,在过去 30 年间 AD 的发病率下降了约三分之一^[28-29]。这是一个非常喜人的趋势。可能的主要原因是医疗条件的改善、生活和教育水平的提高,民众整体身体状况更为健康,从而使得大脑也更为健康^[29]。表明维持机体的整体健康,有助于 AD 的防治。这一发现也表明从系统角度来理解 AD 发生机制和开展防治的重要性。为此,本课题组提出了 AD 系统观^[30],即 AD 不仅仅是一种脑部疾病,而可能是一种系统性疾病,其异常广泛涉及全身系统,中枢和外周清除机制共同参与调控疾病的发生与发展。该观点为深入理解 AD 的发病机制提供了新的视角,并为疾病的诊断及防治提供了新的思路,也为从整体角度探讨局部(大脑)疾病提供了借鉴。

本课题组从系统角度对 $\text{A}\beta$ 和 Tau 蛋白外周代谢机制的研究发现,不仅对于理解 AD 的发生机制和防治具有意义,对于其他病理性蛋白相关的中枢神经系统退行性疾病(比如帕金森病、额颞叶痴呆、运动神经元病等)的探索也具有提示意义。

参 考 文 献

- [1] Yankner BA, Mesulam MM. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. beta-Amyloid and the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 1991, 325(26): 1849-1857.
- [2] Roher AE, Esh CL, Kokjohn TA, et al. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2009, 5(1): 18-29.
- [3] Bu XL, Xiang Y, Jin WS, et al. Blood-derived amyloid-beta protein induces Alzheimer's disease pathologies[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(9): 1-9.
- [4] Zlokovic BV, Yamada S, Holtzman D, et al. Clearance of amyloid beta-peptide from brain: transport or metabolism?[J]. Nat Med, 2000, 6(7): 718-719.
- [5] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 147ra111.

- [6] Pappolla M, Sambamurti K, Vidal R, et al. Evidence for lymphatic Abeta clearance in Alzheimer's transgenic mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 71: 215–219.
- [7] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain—implications for Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(8): 457–470.
- [8] Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1337–1346.
- [9] Chen SH, Bu XL, Jin WS, et al. Altered peripheral profile of blood cells in Alzheimer disease: A hospital-based case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6843.
- [10] Jin WS, Bu XL, Wang YR, et al. Reduced Cardiovascular Functions in Patients with Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(3): 919–925.
- [11] Liu YH, Xiang Y, Wang YR, et al. Association between serum amyloid-Beta and renal functions: Implications for roles of kidney in amyloid-Beta clearance[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 115–119.
- [12] Wang YR, Wang QH, Zhang T, et al. Associations between hepatic functions and plasma amyloid-Beta levels—implications for the capacity of liver in peripheral amyloid-Beta clearance[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2338–2344.
- [13] Bu XL, Cao GQ, Shen LL, et al. Serum amyloid-Beta levels are increased in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Neurotox Res*, 2015, 28(4): 346–351.
- [14] Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(12): 1519–1525.
- [15] Sun HL, Li WW, Zhu C, et al. The correlations of plasma and cerebrospinal fluid amyloid-Beta levels with platelet count in patients with Alzheimer's disease[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7302045.
- [16] Jin WS, Bu XL, Liu YH, et al. Plasma amyloid-beta levels in patients with different types of cancer[J]. *Neurotox Res*, 2017, 31(2): 283–288.
- [17] Xiang Y, Bu XL, Liu YH, et al. Physiological amyloid-beta clearance in the periphery and its therapeutic potential for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(4): 487–499.
- [18] Jin WS, Shen LL, Bu XL, et al. Peritoneal dialysis reduces amyloid-beta plasma levels in humans and attenuates Alzheimer-associated phenotypes in an APP/PS1 mouse model[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(2): 207–220.
- [19] Grifols. Grifols demonstrates a significant reduction(61%) in the progression of moderate Alzheimer's disease using its AMBAR treatment protocol[R]. Barcelona; Clinical Trials on Alzheimer's Disease. 2018.
- [20] Liu YH, Giunta B, Zhou HD, et al. Immunotherapy for Alzheimer disease: the challenge of adverse effects[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(8): 465–469.
- [21] Asuni AA, Boutajangout A, Quartermain D, et al. Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(34): 9115–9129.
- [22] Boutajangout A, Ingadottir J, Davies P, et al. Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain[J]. *J Neurochem*, 2011, 118(4): 658–667.
- [23] Chai X, Wu S, Murray TK, et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: Reduction of tau pathology and delay of disease progression[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(39): 34457–34467.
- [24] Yanamandra K, Jiang H, Mahan TE, et al. Anti-tau antibody reduces insoluble tau and decreases brain atrophy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(3): 278–288.
- [25] Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, et al. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo[J]. *Neuron*, 2013, 80(2): 402–414.
- [26] Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Guerrero-Munoz MJ, et al. Passive immunization with Tau oligomer monoclonal antibody reverses tauopathy phenotypes without affecting hyperphosphorylated neurofibrillary tangles[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(12): 4260–4272.
- [27] Wang J, Jin WS, Bu XL, et al. Physiological clearance of tau in the periphery and its therapeutic potential for tauopathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(4): 525–536.
- [28] Binder N, Schumacher M. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 92–93.
- [29] Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time—current evidence[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(6): 327–339.
- [30] Wang J, Gu BJ, Masters CL, et al. A systemic view of Alzheimer disease—insights from amyloid-beta metabolism beyond the brain[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(10): 612–623.

(责任编辑:冉明会)