

Alzheimer 病生物标志物表达的研究进展

许琴华¹ 曹 非²

(1 湖北省来凤县人民医院内科 来凤县 445700 2 华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科 武汉 430022)

摘要:目前,对阿尔茨海默病(AD)的诊断和治疗还存在一定的局限性和困难,临床上筛选出敏感性和特异性高的生物标志物有助于对 AD 的诊断和鉴别诊断,本文就与淀粉样变过程、胆固醇代谢过程及氧化应激过程的标志物的研究现状及其对临床的价值作一综述。

关键词:生物标志物;淀粉样蛋白;细胞因子;氧化应激;炎症

中图分类号:R741.04 **文献标识码:**A

Progress on Biomarker of Alzheimer Disease

XU Qin-hua¹, CAO Fei²

(1 Laifeng County People's Hospital, Laifeng County 445700, Hubei;

2 Department of Neurology, the Affiliated Xiehe Hospital hospital, Tongji Medical College, Wuhan 430022, Hubei, China)

ABSTRACT: Biochemical markers proposed for Alzheimer disease (AD) are based on pathophysiologic processes such as amyloid plaque formation, inflammation, oxidative stress, lipid metabolism, and vascular disease. Most proteins examined in plasma or serum are biological correlations of AD, which may be helpful for diagnosis or therapy of AD. This paper reviews the progress on biomarker expression of AD and its value in clinical application.

Key words: Biomarkers; Amyloid protein; Cytokines; Oxidative stress; Inflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)也被称为老年性痴呆,常见于老年人,其发病率随着年龄增加而增加,以进行性痴呆为特征。其病理变化包括老年斑、神经原纤维缠结、神经元减少以及轴索和突触的异常等^[1]。AD 患者的语言、认知、记忆、社会与个人生活和情感等方面深受影响,患者生活质量明显下降。但是,到目前为止,临床对 AD 的诊断还仅仅是基于神经心理学的评估;对 AD 以及其它类型的痴呆的鉴别诊断还只能通过排除的方法进行。为寻找切实可行的早期诊断和鉴别诊断 AD 的生物学标识物,学者们进行了大量的研究。近年发现,与正常人相比,AD 患者体内的一些因子和蛋白水平存在差异,这些物质被称作 AD 的生物标志物。

老年痴呆病的生物标志物是基于其病理生理过程而提出的。如淀粉样斑块形成过程中的淀粉样 β 蛋白(amyloid β -protein, A β)、 β 蛋白自身抗体、血小板淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP),炎症过程中的细胞因子,氧化应激过程中的维生素 E、异前列腺素,脂质代谢过程中的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE)、24S-羟基胆固醇以及血管疾病相关的脂蛋白 a、同型半胱氨酸等。对老年痴呆患者生物标志物的研究有助于发现该病的病理生理机制,可以指导临床进行鉴别诊断和治疗。由于参与 AD 过程的病理生理机制的多因素性,结合一些血浆生物标志物,临床可提高对 AD 诊断的准确率。现就这些生物标志物的研究进展作一阐述。

1 与 APP 和 A β 代谢有关的标志物

1.1 淀粉样 β 蛋白(A β)及其蛋白前体(APP)

神经细胞外周淀粉样斑块形成及脑血管壁淀粉样变性是 AD 的重要病变,淀粉样斑块的主要成分是淀粉样 β 蛋白,而后者是从一类跨膜糖蛋白——淀粉样 β 蛋白前体裂解而来^[2]。

一系列的证据显示,淀粉样 β 蛋白,尤其是含有 42 或 43 个残基的淀粉样 β 蛋白在脑内的聚积,是 AD 发病过程中的一个重要的步骤^[3]。对家族 AD 的基因及生化研究显示,APP 基因与编码早老素(presenilins)的基因的变异可增加 A β 的生成、促进 AD 的早期发作(early-onset of Alzheimer disease)、引起大脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy)^[4]。A β 被认为是一种神经毒性物质。A β 有两种主要类型,一种 C 端包含有 40 个氨基酸(A β 40),一种包含 42 个氨基酸(A β 42)。在对 A β 的研究中,存在着一些不同的研究结果:一项研究发现 AD 患者较对照组的 A β 明显升高^[5];但也有研究没有显示出显著性的差异^[6];因而将其用于临床对 AD 的诊断,还为时尚早。尽管其在诊断价值意义不大,但有研究示其可作为预测进展和治疗效果的一个指标。研究还表明血浆 A β 高水平可作为发展成为 AD 的一个危险因素。那些患有 AD 的患者 5 年内进展为 AD 的患者其血浆 A β 42 水平明显高于正常组^[7]。A β 在临床研究中常被用作影响 APP 进程的药物治疗效应的标志物。但是,由于血浆 A β 水平与痴呆严重程度的相关度较差,因而,其治疗相关的改变并不一定意味着临床的受益。有人推测,A β 随着年老在血浆的升高可能是其在脑中生成与清除平衡的一种外周反应。总之,A β 作为危险因素,预测 AD 进展以及考察药物效应的具体作用尚需进一步研究。

APP 为 A β 的前体,是神经细胞产生的正常蛋白,具有促进和维护神经元生长的作用。研究发现,AD 患者血小板中 APP 亚型比率发生变化。血小板中,150kDa 的 APP 可以转化为 120-130kDa 与 110kDa 的羧基缩短的类型。这些类型中高分子量与低分子量的比值即 APP 异构体比率。在 AD 患者及轻微认知损害的患者中,这一比率升高;而其他精神异常疾病

作者简介:许琴华,(1967-),女,本科学历,主治医师

研究方向:老年神经系统疾病。

Email: xuqinhua123@sohu.com

(收稿日期:2006-05-21 接受日期:2006-06-26)

则不存在这一变化,其对 AD 诊断的敏感性和特异性可达 80% - 95%^[8]。而且发现 APP 异构体比率的下降与 AD 的严重程度及进展具有相关性^[9]。其对 AD 的诊断、发展及治疗效果的评价具有一定的应用价值。

1.2 淀粉样蛋白自身抗体

在 APP 转基因鼠中,对 A β 42 的主动和被动免疫可以降低脑淀粉样沉积^[10]。基于这一结论,推测针对人类抗 A β 的自身抗体的获得可以对抗 AD 而使患者获得保护作用。在人体血浆和脑脊液中都可以检测到抗 A β 的自身抗体;但是,其滴度在 AD 患者与对照组中相似^[11]。在一项研究中,那些针对 AD 淀粉样斑块产生抗体的患者在神经精神试验中较体内未产生抗体的患者表现更好,显示针对淀粉样蛋白的抗体可以延缓 AD 患者认知障碍的发展^[12]。可以预测针对 A β 抗体的研究将有助于提高 AD 的治疗效果以及促进抗 AD 疫苗的研制。

2 胆固醇代谢及血管病相关的标志物

2.1 胆固醇

研究发现,包括高血压、APOE 表型及胆固醇水平等心血管危险因素都影响 AD 的发生发展。多项交叉研究和前瞻性研究显示,高胆固醇水平与 AD 或者认知损害等发生的危险性增高有相关性^[13]。有研究提示高胆固醇饮食可能通过自由基作用导致 A β 沉积。血脂可受饮食及药物干预的影响,流行病学数据显示,他汀类药物可以降低发展为痴呆或 AD 的风险^[14]。相关临床研究提示胆固醇与 APP 分解及 A β 产生有关。虽然研究发现他汀类药物对 AD 具有潜在的治疗作用,但他汀药物与胆固醇、APP 及 A β 之间的关系尚需进一步研究。

2.2 载脂蛋白 E(ApoE)

ApoE 是血浆脂蛋白的重要组成部分,主要在肝脏合成,部分为脑、肾上腺等组织合成,另外,单核巨噬细胞也可合成少量 ApoE。神经系统内的 ApoE 主要由星形胶质细胞生成。ApoE 与 AD 风险增加、AD 发作年龄提早、淀粉样斑块负荷及脑中 A β 40 水平升高有关^[15]。有人发现 ApoE 能促进淀粉样斑块的形成,正常情况下 ApoE 可与 A β 结合形成 ApoE - A β 复合物而被神经元上的低密度脂蛋白相关蛋白摄取,继而从神经网络中被清除。如果 ApoE 的质或量发生变化,就可以直接影响到 A β 的清除,从而引起 A β 在体内的平衡失调而导致淀粉样斑块的形成,进一步促进 AD 的发生与发展。但是,目前对 ApoE 的研究还存在着矛盾的结果:有研究显示,AD 患者 ApoE 水平升高^[16];有的研究发现 AD 患者 apoE 水平降低^[17];也有研究未发现显著差异^[18]。这些矛盾结果的获得可能与研究的样本量的多少,检测手段的差别有关。

3 与氧化应激及炎症有关的标志物

3.1 氧化应激的标志物

AD 患者脑内蛋白、脂质、核酸氧化标志物的增加及抗氧化酶的减少,表明 AD 神经退行性病变过程中氧化应激发挥了作用。神经退行性变是氧化应激过程中产生的自由基引起淀粉样蛋白沉积、与细胞膜发生反应、导致细胞内氧化的结果。血浆内抗氧化剂包括维生素 A、维生素 C、维生素 E、尿酸盐和胆红素等。血管性痴呆与 AD 患者都与血浆维生素 A、C、E 下降有关^[19]。研究发现 AD 患者外周循环抗氧化剂活性下降,维生素 A、E 水平较正常水平更低^[20]。研究提示,自由基在 AD 的致病过程中发挥重要作用,减少自由基的生成和保护神

经元免受自由基影响的药物可能延缓病程的发展。有研究发现,严重 AD 患者服用大剂量的维生素 E,可延缓病情恶化速度。这些研究为我们在临床上对 AD 患者的治疗提供了一些途径及依据。

3.2 炎症标志物

近年来,不少研究认为,脑内炎症可能是 AD 的发病机制之一。AD 患者脑内淀粉样物沉积可引起一系列的炎症反应,包括:星形细胞增生、促炎症细胞因子上调、补体反应以及急性期反应^[21]。不管脑内细胞因子的聚集及急性期反应并不能由血浆直接反映出来,因为许多炎症蛋白不能够轻易的通过血脑屏障。研究发现,AD 内炎症因子包括 C - 反应蛋白、IL - 1、TNF - α 、IL - 6、IL - 6 受体复合物、抗胰凝乳蛋白酶、 β 转化生长因子等升高;但也有研究并未显示出差异。AD 研究中 IL - 6 研究最深入。IL - 6 是参与炎症、急性期反应及细胞增殖的细胞因子。其效应是由包含 IL - 6 α 亚型及糖蛋白 130 的 IL - 6 受体复合物介导。有研究显示 AD 血浆内 IL - 6 增加^[22]。但也有研究并未显示出 IL - 6 在 AD 患者的差异性^[23]。已有报道,抗炎药能抑制 A β 刺激的小胶质细胞激活。流行病学调查表明,关节炎患者或经常服用抗炎药者罹患 AD 的风险降低或 AD 的病程进展延缓^[24]。这被认为与炎症介质的多态性及 A β 生成降低有关。目前,对炎症在 AD 发生发展过程中的作用机制,我们的认识还很模糊,对炎症因子在 AD 患者体内的表达情况的研究还很有限。

4 问题与展望

对血浆生物标志物的研究还没有发现一个一致的、容易重复的、敏感或特异生物标志物来作为 AD 诊断、危险因素、发展或治疗效果评价。APP 代谢、炎症、胆固醇代谢、氧化应激及同型半胱氨酸的水平似乎在 AD 患者较对照发生了变化,但是不具有足够的区分能力。想要提高诊断的精确度,有两种方法:一是不同病理生理过程的联合检测,二是同一生物过程的多个生物标志物的联合检测。更大样本的对轻微 AD 患者,症状前患者以及其它痴呆的生物标志物的研究可提高这些生物标志物的敏感性和特异性,将有助于我们进行早期诊断 AD,同时还可以鉴别 AD 与其它类型的痴呆。

参考文献

- [1] Moreira PI, Zhu X, Liu Q, et al. Compensatory responses induced by oxidative stress in Alzheimer disease[J]. Biological research, 2006, 39 (1): 7 - 13
- [2] Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell - surface receptor[J]. Nature, 1987, 325(6106): 733 - 736
- [3] Small DH, McLean CA. Alzheimer's disease and the amyloid beta protein: What is the role of amyloid? [J]. Journal of neurochemistry, 1999, 73(2): 443 - 439
- [4] Rovelet - Lecrux A, Hannequin D, Raux G, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early - onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy[J]. Nature genetics, 2006, 38(1): 24 - 26
- [5] Mehta PD, Pirttila T, Mehta SP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1 - 40 and 1 - 42 in Alzheimer disease [J]. Archives of neurology, 2000, 57(1): 100 - 105
- [6] Fukumoto H, Tennis M, Locascio JJ, et al. Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid beta - protein levels[J]. Archives of neurology, 2003, 60(7): 958 - 964

- [7] Mayeux R, Honig LS, Tang MX, et al. Plasma A[β] 40 and A[β] 42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk[J]. *Neurology*, 2003,61(9):1185 - 1190
- [8] Padovani A, Borroni B, Colciaghi F, et al. Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *Archives of neurology*, 2002,59(1):71 - 75
- [9] Baskin F, Rosenberg RN, Iyer L, et al. Platelet APP isoform ratios correlate with declining cognition in AD[J]. *Neurology*, 2000,54(10):1907 - 1909
- [10] Bard F, Cannon C, Barbour R, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *Nature medicine*, 2000,6(8):916 - 919
- [11] Du Y, Dodel R, Hampel H, et al. Reduced levels of amyloid β -peptide antibody in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2001,57(5):801 - 805
- [12] Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al. Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2003,38(4):547 - 554
- [13] Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women[J]. *Archives of neurology*, 2002,59(3):378 - 384
- [14] Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people[J]. *Archives of neurology*, 2002,59(2):223 - 227
- [15] Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease[J]. *Annals of neurology*, 1996,39(1):62 - 70
- [16] Taddei K, Clamette R, Gandy SE, et al. Increased plasma apolipoprotein E (apoE) levels in Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience letters*, 1997,223(1):29 - 32
- [17] Siest G, Bertrand P, Qin B, et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. ApoEurope group[J]. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC*, 2000,38(8):721 - 730
- [18] Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, et al. Apolipoprotein E (APOE) polymorphism influences serum APOE levels in Alzheimer's disease patients and centenarians[J]. *Neuroreport*, 2003,14(4):605 - 608
- [19] Polidori MC, Mecocci P. Plasma susceptibility to free radical-induced antioxidant consumption and lipid peroxidation is increased in very old subjects with Alzheimer disease[J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2002,4(6):517 - 522
- [20] Straface E, Matarrese P, Gambardella L, Vona R, Sgadari A, Silveri MC, Malorni W. Oxidative imbalance and cathepsin D changes as peripheral blood biomarkers of Alzheimer disease: a pilot study[J]. *FEBS Lett*, 2005,579(13):2759 - 2766
- [21] Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases[J]. *Nature*, 2002,420:879 - 884
- [22] Licastro F, Pedrini S, Caputo L, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? [J]. *Journal of neuroimmunology*, 2000,103(1):97 - 102
- [23] Angelis P, Scharf S, Mander A, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience letters*, 1998,244(2):106 - 108
- [24] McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies[J]. *neurology*, 1996,47(2):425 - 432

(上接第99页)

参考文献

- [1] 张吉强,蔡文琴.雌激素 β 受体研究进展[J].*生理科学进展*, 2001,32(1):68 - 70
- [2] Tina T, Robert M. Estrogen regulation of dopamine release in the nucleus accumbens: Genomic and Nongenomic Mediated Effects[J]. *Neurochem*, 1994,62:1750 - 1756
- [3] Gu Q, Moss L. 17- β estradiol potentiates kainate-induced currents via activation of the cAMP cascade[J]. *Neurosci*, 1996,16:3620 - 3629
- [4] Revelli A. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues [J]. *Endocrine Review*, 1998,19:3 - 17
- [5] 张晓春,左萍萍,葛秦生.雌激素类药物对于去卵巢大鼠认知功能的影响[J].*生殖医学杂志*,2001,10(3):135 - 140
- [6] Singh M, Meyer M, Millard J, et al. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female SD rats[J]. *BrainRes*, 1994,644:305 - 312
- [7] 张劭,陈助华,陈培熹.17 β -雌二醇对大鼠海马神经元延迟整流型钾离子通道活动的影响[J].*生理学报*,1998,50(5):581 - 586
- [8] Fink G, Sumner E, McQueen JK., et al. Sex steroid control of mood, mental state and memory[J]. *Clin Exp pharmacol physiol*, 1998,25:764 - 775
- [9] Miller B, Ali F, Callaghan O, et al. The Impact of Gender and Estrogen on Striatal Dopaminergic Neurotoxicity[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998,844:153 - 167
- [10] Henderson W. Estrogen cognition and a woman's risk of Alzheimer's disease[J]. *Am Med*, 1997,103:11 - 17
- [11] Lathe R. Hormone and the hippocampus[J]. *Endocrinol*, 2001,169:205 - 231
- [12] Vouimba M, Foy R, Foy G, et al. 17 β -estradiol suppression of long-term depression in aged rats[J]. *Brain Res Bull*, 2000,53:783 - 787
- [13] Singh M, Meyer M, Simpkins W, et al. The effects of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal regions of the Sprague-Dawley rat[J]. *Endocrinology*, 1995,136:2320 - 2324
- [14] Brownley A, Hinderliter L, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004,190(4):1052 - 1058
- [15] Ahokas J, Kaukoranta J, Wahlbeck K. Estrogen deficiency in severe postpartum depression successful treatment with sublingual physiologic 17 β -estradiol, a preliminary study[J]. *Clin psychiatry*, 2001,62(5):332
- [16] Jarkova B, Martenyi F, Massanauskaitė D, et al. Mood effect of raloxifene in post-menopausal women[J]. *Maturitas*, 2002,42(1):71 - 75
- [17] 章婷婷,刚君,方小玲.雌激素替代疗法的利与弊[J].*医学与哲学*,2006,1(27):46 - 48
- [18] Luine V, Villegas M, Martinez C, et al. Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance[J]. *Brain Res*, 1994,639:167 - 170
- [19] Moor N, Gottipati S, Mallet T, et al. A putative mitochondrial mechanism for antioxidative cytoprotection by 17 β -estradiol[J]. *Exp Eye Res*, 2004,78(5):933 - 941