

·综述·

阿尔兹海默病 β 淀粉样蛋白形成和沉积的发病机制及中医药干预的可能途径

闫 蓉, 常 翔, 杨 从, 苏如玉, 侯雪芹, 张 磊, 张春霞, 方淑环, 陈云波, 王 奇 (广州中医药大学临床药理研究所 DME 中心, 广东 广州 510405)

摘要: 阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是以认知功能障碍和记忆损害为主要临床特征的神经退行性疾病, 其病因复杂, 并缺乏有效的诊断、治疗和预防手段。 β 淀粉样蛋白($A\beta$)被认为是 AD 治疗的关键靶标。 $A\beta$ 是 AD 形成和发展的关键因素, 以 $A\beta$ 为靶标可能是 AD 预防和治疗的有效策略。中药对减少 $A\beta$ 生成和沉积、促进 $A\beta$ 清除方面已取得了系列的研究成果。中医药治疗 AD 应创新研究思路, 以 $A\beta$ 为靶标, 开展方药配伍、临床试验研究, 从而提高中医药治疗 AD 的疗效。

关键词: 老年性痴呆; β -淀粉样蛋白; 中药

中图分类号: R741.02; R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)06-0629-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.06.027

Pathogenesis of Amyloid β Formation and Deposition in Alzheimer's Disease and Possible Intervention Strategies of Traditional Chinese Medicine

YAN Rong, CHANG Xiang, YANG Cong, SU Ruyu, HOU Xueqin, ZHANG Lei, ZHANG Chunxia, FANG Shuhuan, CHEN Yunbo, WANG Qi (DME Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Alzheimer's disease(AD) is a progressive neurodegenerative disorder which is characterized by pathological dementia and memory damage in clinic. Due to its complex pathogenesis, there is no effective method for its diagnosis, prevention and treatment. Recently, amyloid β ($A\beta$), the key factor of the formation and development of AD, is considered as the possible targeted path of effectively preventing and treating AD. Traditional Chinese medicine has been demonstrated to be effective in reducing $A\beta$ formation and deposition and in promoting $A\beta$ clearance, indicating traditional Chinese medicine can be expected to treat AD more effectively through the research of $A\beta$ -targeted Chinese herbal medicine compatibility and the clinical trial.

Keywords: Alzheimer's disease; Amyloid β ; Traditional Chinese medicine

老年性痴呆症即阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是发生在老年期及老年前期的一种慢性进行性退化性脑变性疾病, 以进行性记忆减退、认知障碍、人格改变为主要特征。研究发现^[1], AD 患者脑组织内 β -淀粉样蛋白(Amyloid β -protein, $A\beta$)明显增多, 并形成大量的老年斑。现有大量的实验结果和临床资料表明, $A\beta$ 是 AD 形成和发展的关键

因素。本文针对 AD 的 $A\beta$ 形成和沉积发病机制, 探讨中医药治疗 AD 的可能途径。

1 $A\beta$ 的生成、沉积

$A\beta$ 是 I 型跨膜蛋白淀粉样前体蛋白(amyloid precursor, APP) 的酶解产物。APP 主要含有 2 个细胞膜外蛋白酶剪切位点 α 、 β , 1 个跨膜区域的位点

收稿日期: 2013-06-17

作者简介: 闫蓉, 女, 博士研究生, 研究方向: 脑病的临床与实验研究。Email: 188934709@qq.com。通讯作者: 王奇, 教授, 研究方向: 脑病的临床与实验研究。Email: wqitem@qq.com。

基金项目: 广东省科技计划项目(2010A030100009); 广东省重大科技专项(2012A080202017); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(2011442110007); 广东省高等学校科技创新项目(2012KJCX0032)。

γ , 分别位于氨基酸 687~688, 671~672, 711~714 之间。APP 可能有两条剪切途径: 一是非 $A\beta$ 途径, 该途径在 α 位点发生剪切, 产生由 612 个氨基酸残基组成的可溶性蛋白 sAPP α , 它对神经元的损伤具有保护作用, 调节神经元的可塑性和存活, 保护海马神经元免受兴奋性毒性的损伤; 二是 $A\beta$ 途径, APP 首先被 β -分泌酶在 671 位点水解, 再由 γ -分泌酶在 711~713 位点水解, 则会产生 39~43 个氨基酸残基构成的 $A\beta$ 。 $A\beta$ 主要有 2 类, $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ ^[2-3]。研究表明^[4], $A\beta$ 含有疏水氨基端和亲水的羧基端, $A\beta$ 的聚集与 β -片层结构密切相关。在溶液中 $A\beta_{42}$ 更易于形成典型的纤维。

$A\beta$ 具有神经毒性作用, 它通过破坏膜的完整性及增加细胞内离子的渗透性导致细胞损伤。不溶性的 $A\beta$ 聚集可能在细胞膜上形成非特异性的离子通道, 并引起细胞内 Ca^{2+} 浓度增加。 $A\beta$ 还可阻滞膜的 Na^+-K^+-ATP 酶的活性, Na^+-Ca^{2+} 交换增加, 并导致细胞内 Ca^{2+} 浓度增高。另外, $A\beta$ 可使细胞膜磷脂超氧化, 从而抑制磷酸化过程并减少 ATP 的形成及降低细胞内的 pH 值, 最终导致细胞损伤和死亡。

$A\beta$ 增高可引起斑块沉积, 还能激活小胶质神经细胞, 从而触发炎症反应, 引起神经退行性变。正常情况下, 小胶质细胞通过清除淀粉样沉积物, 对减少和防止斑块的形成起到了积极的作用。但在 AD 情况下, 不溶性 $A\beta$ 过度产生, 可造成 $A\beta$ 生成和吸收、降解之间的平衡产生紊乱, 从而促进斑块形成。

2 $A\beta$ 的清除

$A\beta$ 是 APP 的代谢产物之一, 正常人体脑内存在着有效的清除机制, 使其在生理条件下保持动态平衡^[5-6]。一方面, 由 APP 经 β -分泌酶和 γ -分泌酶相继酶切后产生 $A\beta$, 进而可以形成寡聚体并且沉积形成老年斑; 另一方面, $A\beta$ 可以被相应的酶所降解, 如脑啡肽酶 (neprilysin, NEP)、胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE)、血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE)、内皮素转化酶 (endothelin-converting enzyme, ECE) 等, 其中 NEP 和 IDE 是目前认为最主要的 $A\beta$ 降解酶^[7]。

由于遗传、年龄增加及病理诱因的影响, 脑内的这一动态平衡被打破, $A\beta$ 分泌增多或降解减少导致 $A\beta$ 浓度增高, 且逐步由 α 螺旋转变为 β 折叠, 成为不可溶性蛋白, 并在细胞外不断聚集进而形成老年斑。 $A\beta$ 的神经毒及其诱发的炎症反应、自由基释放、tau 蛋白磷酸化等引起多条神经通路功能紊乱,

诱导神经元凋亡, 最终导致 AD 的发病。这一学说被称为 AD 发病的 $A\beta$ 级联学说, 由 Hardy 等人^[8]于 1992 年在 Science 上撰文提出。

鉴于 $A\beta$ 在 AD 发病中的重要作用, 针对 $A\beta$ 的 AD 防治药物研发一直是医学工作者的研究重点。抑制 APP 的过表达, 选择性地升高 α -分泌酶或抑制 β 、 γ -分泌酶的活性, 增强 $A\beta$ 降解酶的活性, 抑制 $A\beta$ 聚集, 以及 $A\beta$ 疫苗等均是防治 AD 的重点策略。

3 中药干预的可能途径

近一、二十年间, 有关 AD 治疗药物的报道很多, 人们从多个角度、多个靶点研究开发防治 AD 的药物, 包括改善胆碱系统功能的药物、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂类药物、抗炎药物、纠正钙稳态失调药物、抗氧化物、抗感染剂、干扰 $A\beta$ 形成和沉积药物、神经营养剂、促代谢药物等, 在研的 AD 防治药物有上千种之多^[8-10]。但一些原本预期不错的候选药物在后期的临床试验中对患者的认知功能没有表现出明显的改善作用。

中医药在 AD 的临床治疗中, 和西医相比, 有自己的特色和优势, 强调整体调治, 在改善 AD 病人的临床症状、延缓病情发展、提高生活质量方面, 有较好的疗效。中医古籍文献中对 AD 的相关临床症状记载颇多, 如《灵枢·海论》说: “髓海不足, 则脑转耳鸣, 胫酸眩暈, 目无所见, 懈怠安卧”。《血证论》云: “心有瘀血, 其人喜忘”。对此认识最为详尽的当属明代的《景岳全书》, 认为: “痴呆证, 凡平素无痰而或以郁结, 或以不遂, 或以思虑, 或以疑惑, 或以惊恐而渐至痴呆”。该书首次将“痴呆”作为独立的疾病加以论述。清·陈士铎的《辨证录》首立呆病门, 《辨证录·健忘门》云: “人有年老而健忘者, 近事多不记忆, 虽人述其前事, 犹若茫然, 此真健忘之极也”。使中医对痴呆的认识逐渐完善。

AD 主要发生在老年人群中, 其机体的生理特征是脏腑功能疲惫, 气血津液渐亏, 以致肝肾精血亏虚或心肾水火不济, 髓海空虚无以养脑守神, 清窍失灵, 形成以虚为主的痴呆; 或脾气虚弱, 健运失职, 痰浊内生, 蒙蔽清窍; 或气虚血瘀, 脉络痹阻, 脑髓失养, 形成虚实夹杂的痴呆; 或外伤后血瘀气滞, 脉络阻滞, 脑不得荣而致实多虚少的痴呆。病机可归纳为肝肾精血亏虚, 脑髓清窍失养; 心脾气血不足, 痰瘀蒙蔽脑窍; 气滞血瘀, 脑络失荣。病位在脑, 与肾心肝脾等脏腑关系密切, 多属本虚标实、虚实夹杂证, 且虚多实少。本虚为诸脏亏损, 气血精津不足,

尤以肾精亏虚为主,标实为气郁痰瘀阻滞,以瘀血为主。

我国传统中医药在防老抗衰、益智防痴方面有丰富的理论与实践经验,许多古方、名方经现代临床应用和药理实验证实都具有一定的疗效,其中大都含有当归、黄芪、何首乌、枸杞、芍药、茯苓、远志、白术、生地、人参、淫羊藿、菖蒲、熟地等中药。这些方药能不同程度改善实验性记忆障碍或增加老年人记忆能力。石杉碱甲是一种从石杉科植物千层塔中提取的生物碱,作为一种选择性、可逆性的乙酰胆碱酯酶抑制剂,在我国已批准上市用于 AD 的治疗,并取得较好的效果。因此,从中药中寻找、研发防治 AD 的有效药物是有根据和基础的。现将中医药治疗 AD 研究进展简述如下。

3.1 减少 A β 的生成、聚集 APP 作为 A β 的前体蛋白,其表达量的多少将直接决定可以生成 A β 的多少,目前已经发现的家族性 AD 病人,多是 APP 基因突变的结果^[10]。高洁等^[11]采用 D-半乳糖致亚急性衰老合并 Meynert 核损毁复制 AD 大鼠模型,用免疫组织化学检测及电镜学分析方法研究补肾益智方对模型大鼠脑内 APP 的影响。结果发现补肾益智方能显著降低 AD 模型大鼠脑内顶叶皮质、海马 CA1 区、齿状回 APP 免疫阳性神经元的细胞数、积分光密度值。罗焕敏等^[12]采用腹腔注射 D-半乳糖和灌胃三氯化铝(AlCl_3)制备老年性 AD 小鼠模型进行研究,显示模型小鼠脑内 APP 基因表达明显上调,而海风藤提取物(HS_2)抑制了 APP 基因的转录,降低了 APP mRNA 的含量,并表现出一定量效关系。张癸荣等^[13]发现红花黄酮对大鼠海马孵育模型海马脑片释放分泌型淀粉样前体蛋白(sAPP)分泌量的调节呈现出双向性作用:小剂量促进 sAPP 释放,大剂量则抑制 sAPP 释放。丹酚酸 B(Salivianolic acid B, SalB)是丹参的主要成分之一,对 A β_{1-40} 纤维形成有明显抑制作用,能明显减轻 A β 对 PC12 细胞毒性作用^[14]。陈勤等^[15]发现知母皂苷元对单侧基底核内联合注射 A β_{25-35} 片段和兴奋性氨基酸的动物脑片 A β 沉积斑块面积和数量明显减少, A β 沉积斑块周围及较远区域神经细胞数量明显增多。

3.2 促进 A β 的清除 几乎在所有家族性 AD 中, A β 生成增加被认为是引起 A β 沉积的主要原因,但在散发性病人中则较少有证据支持 A β 生成增多。因此, A β 降解减少在 AD 发病中的作用逐渐引起人们的重视,与 A β 降解有关的酶也得到了广泛的研究。

陈洪华等^[16]观察中药方剂活忆饮对实验性 AD 模型大鼠海马 CA1 区 A β_{1-40} 表达和学习能力的影响,结果发现该方剂可降低 A β_{1-40} 阳性细胞数,同时在 MG-2 迷宫实验中,活忆饮治疗组大鼠被电击次数显著少于模型组,表明活忆饮通过抑制 A β_{1-40} 的表达,提高学习能力,从而具有抗 AD 的作用。代剑锋等^[17]通过比较补肾益智方与多奈哌齐对老年性痴呆大鼠的治疗作用,观察大鼠学习记忆能力及中药对大鼠脑组织海马 CA1 区锥体细胞的影响。结果中药组和多奈哌齐组与模型组比较,大鼠记忆功能改善明显($P < 0.01$)。而金丽英等^[18]研究发现,活忆饮通过提高 AD 模型大鼠脑内不同部位的烟碱型胆碱受体表达,从而抑制 A β 的表达。张建民等^[19]发现熟地石菖蒲、远志等 7 味中药对 Wistar 大鼠脑内的 A β_{1-40} 纤维形成有明显干预作用,能够明显降低 PDAPPV717I 转基因小鼠脑组织内淀粉样蛋白沉淀。李光武等^[20]研究发现银杏叶提取物能明显抑制 A β_{1-42} 的 β 折叠形成,也使 A β_{1-42} 侧链基团发生了化学修饰,表明其有很强的抑制 A β_{1-42} 聚集和纤维形成的作用。苏南湘等^[21]在大鼠海马内注射 A β_{1-42} 建立 AD 大鼠模型,观察脑灵汤对大鼠转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)表达的影响。脑灵汤组大鼠脑组织切片在 CA1 区与齿状回之间未发现明显 A β 沉积, TGF- $\beta 1$ 的表达较 AD 模型大鼠增加, Y 型电迷宫实验表明,脑灵汤能明显改善模型大鼠的学习记忆能力。

在中医传统治疗方面,罗玳红^[22]针刺观察 AD 患者,取穴:(1)大椎、肾俞(双);(2)太溪(双)、足三里(双)。2 组穴位交替使用,施以电针连续波。结果显示电针治疗组在改善病人血清 A β 指标方面略优于喜得静对照组。姬锋养等^[23]针刺百会、内关穴治疗老年性痴呆 47 例,对照组给予口服都可喜。于治疗前后按 HDS-R 评分进行 4 级智力评价,治疗组总有效率 89.3%,对照组总有效率 63.6%。

4 讨论

综上所述,从抑制 A β 的合成、促进 A β 的清除到促进神经元损伤的修复,中药对 AD 的防治已取得了一定的进展,越来越多的传统中药被开发利用。大量研究表明, A β 是 AD 病理中的中心环节,故应在此基础上,充分利用中药多成分、多途径、多靶点作用且毒副作用小的特点,通过影响中枢胆碱能系统和神经递质受体、抗氧化、抗自由基损伤等多个途径对抗 A β 的毒性作用,实施以 A β 为靶标的 AD 治疗策略,直接干预 AD 的病理过程,从而阻止 AD 病变的

发生和发展。

纵观国内近年来的文献报道,临床大都局限于小样本的观察,实验研究也欠深入。虽然根据各种痴呆动物模型,已初步从整体到细胞、分子,从形态到功能、代谢诸方面进行了有益的探索,但对发病机制阐述过于笼统,表现出主观随意及经验化倾向,因而在统一证型、客观评估远期疗效及预后方面,尚有待于进一步深入研究。鉴于以上情况,今后中医药以 A β 为靶标的 AD 的研究可着重从以下几个方面进行:

4.1 整理 AD 相关的中医文献 对传统中医文献资料进行系统的搜集、整理,系统分析中医药治疗 AD 的潜在优势,为临床和实验研究提供有用的资料。

4.2 探讨具有独创性研究思路 积极吸收现代医学有关诊断和治疗的研究成果,总结中医药治疗 AD 的临床成果与进展,借鉴国内外先进医疗技术、方法,提出中医药治疗 AD 研究独创性、科学性的思路与方法。

4.3 开展方药配伍机制研究 不少中药可以明显改善 AD 的临床症状,但其作用机理、量效关系、配伍效应、药物动力学等尚待深入研究,这些都可以选择合适的动物模型,从微观上寻求中医药以 A β 清除为靶标的治疗 AD 的确切机制。

4.4 提高临床研究质量 在微观辨证的基础上,设立恰当的对照组,有针对性地研究不同中医药治疗方法(如针灸、中药等)对 AD 的临床疗效,为寻找中医药治疗 AD 有效方药进行有益的探索。

参考文献:

- [1] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1984, 120(3): 885-890.
- [2] Sinha S, Lieberburg I. Cellular mechanisms of beta-amyloid production and secretion[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States, 1999, 96(20): 11049-11053.
- [3] Clippingdale AB, Wade JD, Barrow CJ. The amyloid-beta peptide and its role in Alzheimer's disease[J]. Journal of Peptide Science, 2001, 7(5): 227-249.
- [4] da Cruz ESOA, Vieira SI, Rebelo S, et al. A model system to study intracellular trafficking and processing of the Alzheimer's amyloid precursor protein[J]. Neurodegener Dis, 2004, 1(4-5): 196-204.
- [5] Bates KA, Verdile G, Li QX, et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid-beta peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests[J]. Mol Psychiatry, 2009, 14(5): 469-486.
- [6] Evin G, Weidemann A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease A β amyloid peptides [J]. Peptides, 2002, 23(7): 1285-1297.
- [7] Malito E, Hulse RE, Tang WJ. Amyloid beta-degrading cryptidases: insulin degrading enzyme, presequence peptidase, and neprilysin[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(16): 2574-2585.
- [8] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. Science, 1992, 256: 184-185.
- [9] Aisen PS. The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors [J]. CNS Drugs, 2005, 19(12): 989-996.
- [10] Ling Y, Morgan K, Kalsheker N. Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2003, 35(11): 1505-1535.
- [11] 高洁, 赖世隆, 饶燕. 补肾益智方对 Alzheimer 病模型大鼠脑内 β -淀粉样前体蛋白的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(9): 677-679.
- [12] 罗焕敏, 肖飞, 李晓光. 广东海风藤提取物对痴呆鼠脑内 β -淀粉样前体蛋白基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(6): 360-361.
- [13] 张葵荣, 高登莲, 曹龙光, 等. 红花黄酮对孵育海马脑片分泌型淀粉样前体蛋白释放的影响[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(1): 30-32.
- [14] 唐民科, 张均田. 丹酚酸 B 体外抑制淀粉样 β 蛋白的纤维形成及其细胞毒作用[J]. 中国药理学报, 2001, 22(4): 380-384.
- [15] 陈勤, 夏宗勤, 胡雅儿. 知母皂苷元对拟痴呆大鼠 β 淀粉样肽沉积及胆碱能系统功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(1): 30-32.
- [16] 陈洪华, 郭宗君, 金丽英. 活忆饮对阿尔茨海默病模型大鼠 β 淀粉样肽 1-40 表达和学习能力的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2008, 14(8): 42-43.
- [17] 代剑锋, 高建青, 方三华. 补肾益智方对老年性痴呆大鼠脑组织海马 CA1 区锥体细胞的影响[J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(11): 671-672.
- [18] 金丽英, 郭宗君, 张延霞, 等. 活忆饮对阿尔茨海默病模型大鼠 β -淀粉样肽 1-40 和烟碱型胆碱受体的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 370-373.
- [19] 张建民, 胡愉, 王红, 等. 中药复方 CHPII 对 PDAPP717I 转基因小鼠脑组织病变的影响[J]. 解剖学报, 2005, 35(6): 622-625.
- [20] 李光武, 汪华侨, 姚志彬. 银杏叶提取物干预 A β ₁₋₄₂ β 折叠形成及其分子机制[J]. 中风与神经疾病杂志, 2004, 21(4): 329-331.
- [21] 苏南湘, 葛小平, 何明大, 等. 脑灵汤对阿尔茨海默病模型大鼠 TGF- β 1 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(4): 35-38.
- [22] 罗玳红. 电针对肾虚型老年性痴呆的疗效及 β 淀粉样蛋白的影响临床观察[J]. 医药世界, 2006, 9(3): 63-65.
- [23] 姬锋养, 高红涛, 王锋, 等. 针灸百会、内关穴治疗老年性痴呆 [J]. 甘肃中医, 2007, 20(7): 14-15.

(编辑: 梁进权)