

阿尔茨海默病的昨天、今天和明天： 痴呆研究的历史、现状与展望

陈生弟 王刚

【关键词】 阿尔茨海默病； 痴呆； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.001

1906 年 11 月 3 日，德国病理学家 Alois Alzheimer 首次在图宾根(Tübingen)举行的第 37 届德国西南精神病学年会上报告了一例 56 岁患严重记忆障碍女性患者的病理所见，即在其脑组织中发现大量“神经炎症性斑[NPs, 即老年斑(SPs)]”和“神经原纤维缠结(NFTs)”，4 年后德国著名精神病学家 Emil Kraepelin 将由此种病理改变引起的临床症状与体征命名为“阿尔茨海默病(AD)”，从此在医学及社会学的字典中增加了一个沉重的名词，揭开了人类研究阿尔茨海默病的序幕^[1-3]。历史发展至今天，回首百余年的历程，我们发现，阿尔茨海默病研究已经从早期简单的临床观察和单一的病理染色发展到目前运用包括分子神经病理学、神经生物学、分子遗传学、神经影像学、神经流行病学等在内的多种研究手段，进入了针对其病因、病理学特征、发病机制、临床表现、生物学标志及治疗进行全面研究的崭新阶段，并在上述领域取得了一系列重要的研究进展，极大地推进了对阿尔茨海默病发病机制的认识，以及临床诊断与治疗水平的提高。然而欣喜之余，我们却不得不面对这样一个现实：一方面，随着全球老龄化和人均寿命的提高，阿尔茨海默病的患病率、发病率及病死率快速增长；另一方面，依靠现有的技术手段，阿尔茨海默病仍无法治愈，甚

至罕有药物可阻断其病程发展。由此而导致的疾病经济负担和社会问题日益严重，不仅事关阿尔茨海默病患者及其家庭，也给整个社会乃至国家的发展带来了难以估量的影响^[4]。因此，我们有必要在回顾阿尔茨海默病研究历史的基础上，客观分析当前面临的困难和挑战，深刻思考阿尔茨海默病研究的未来发展方向和前景。

一、阿尔茨海默病的昨天：阿尔茨海默病研究历史回顾

1. 早期研究 从 1906 年 Alzheimer 医师对一例女性患者的临床症状(记忆力减退、语言障碍、行为异常、偏执和幻觉)及病理所见进行描述和 1910 年 Kraepelin 医师正式在其所编著的“精神病学纲要”中将这一疾病命名为“阿尔茨海默病”开始^[1,3]，到随后类似散发病例的报道，以及 1932 年 Schottky 首次报告常染色体显性遗传性阿尔茨海默病病例^[5]，1940 年 Van Bogaert、1946 年 Essen-Moller 相继报告家族性阿尔茨海默病(FAD)病例等^[5]。这一阶段的研究提出了许多沿用至今的经典概念和方法，奠定了阿尔茨海默病研究的基础(表 1)。然而，由于早期“阿尔茨海默病”概念的模糊和研究方法的局限，近年一些有趣的再研究发现，当时报告的一些阿尔茨海默病病例中可能混入了额颞叶痴呆(FTD)、克雅病(CJD)等其他痴呆类型^[2,5]。即使是对于家族性阿尔茨海默病病例，由于早期遗传学技术的局限，亦无法对其遗传学特征及致病基因进行研究。

2. 近代研究 20 世纪 60-90 年代，以对“老年性痴呆(senile dementia)”和“阿尔茨海默病”概念的再认识为主要标志，阿尔茨海默病研究进入了一个承前启后的关键阶段。这一时期的重要发现和进展主要包括：(1)发现阿尔茨海默病患者脑组织内以

基金项目：国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(项目编号：2006CB500706)；国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(项目编号：2010CB945200)；上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号：07DJ14005)；上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号：09DZ1950400)

作者单位：200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科，上海交通大学医学院神经病学研究所

通信作者：陈生弟(Email: chen_sd@medmail.com.cn)

表 1 阿尔茨海默病研究的历史进程简表

年代	代表人物	重要发现和事件
1906 年 ^[2]	Alzheimer	首次在一例女性患者的脑组织中发现大量老年斑和神经原纤维缠结
1910 年 ^[1]	Kraepelin	Alzheimer 报告的病例被正式命名为“阿尔茨海默病”
1932 年 ^[5]	Schottky	首次报告常染色体显性遗传性阿尔茨海默病病例
1963 年 ^[5]	Kidd	电子显微镜观察发现双螺旋细丝样物质组成神经原纤维缠结
1964 年 ^[5]	Terry	电子显微镜观察发现淀粉样蛋白纤维组成老年斑
1968 年 ^[5]	Blessed	确认为老年人群常见疾病
1976 年 ^[6]	Davies 和 Maloney	提出胆碱能缺陷学说
1984 年 ^[8,9]	Glennner 和 Wong	命名 A β 并发现相关序列
1986 年 ^[10]	Wood 等	确认 tau 蛋白为神经原纤维缠结的主要成分
1989 年 ^[11]	Goate 等	克隆 APP 基因并定位于第 21 号染色体
1990 年 ^[13]	St George-Hyslop 等	发现阿尔茨海默病的遗传异质性
1991 年 ^[19]	Goate 等	在家族性阿尔茨海默病病例中发现 APP 基因错义突变
1993 年 ^[7]		首个胆碱酯酶抑制剂 Tacrine 被批准用于治疗阿尔茨海默病
1993 年 ^[15]	Strittmatter 等	发现阿尔茨海默病相关基因 ApoE ϵ 4
1995 年 ^[16]	Games 等	建立 APP 转基因小鼠模型
1999 年 ^[17]	Vassar 等	定位克隆 β 分泌酶
1999 年 ^[21]	Schenk 等	A β 主动免疫治疗在动物实验中获得成功
1999 年 ^[23]	Petersen 等	提出“轻度认知损害”概念
2003 年 ^[20]		NMDA 受体激动剂 Memantine 被 FDA 批准用于治疗中重度阿尔茨海默病
2003 年 ^[22]		A β 主动免疫治疗的临床试验因出现无菌性脑膜炎而终止

注: A β , β -淀粉样蛋白; APP, β -淀粉样蛋白前体; ApoE, 载脂蛋白 E; NMDA, N-甲基-D-天冬氨酸; FDA, 美国食品与药品管理局

胆碱能神经突触传递障碍和乙酰胆碱递质缺失为核心的神经生化改变,同时为研制开发胆碱酯酶抑制剂(AChEI)治疗阿尔茨海默病提供了许多重要依据^[6,7]。(2)对阿尔茨海默病病理学标志(老年斑和神经原纤维缠结)分子结构的认识和以 β -淀粉样蛋白(A β)为核心发病机制学说的创立^[5,8-10]。(3)以定位克隆 β -淀粉样蛋白前体(APP)基因为代表开始对阿尔茨海默病相关基因及其功能进行研究^[11-14]。从这一时期开始,阿尔茨海默病研究发生了质的飞跃,取得了许多原创性成果,并真正成为了全世界共同关注的课题。

3. 现代研究 20 世纪 90 年代至今,随着科学技术整体水平的突飞猛进,特别是生物学领域的进

步,带动了阿尔茨海默病病因学、病理学、发病机制、诊断及治疗等领域的全面发展。这一时期的研究主要包括:(1)定位克隆了家族性阿尔茨海默病的若干突变基因,建立健全了转基因动物模型,确立了遗传因素在阿尔茨海默病发病中的作用,以及根据上述研究进一步了解了散发性阿尔茨海默病(SAD)的某些发病机制^[3,15-19]。(2)进一步明确了胆碱能缺陷学说以及氧化应激和兴奋性氨基酸(EAA)毒性在阿尔茨海默病发病中的作用,并针对性地研制开发了目前广泛应用于临床的以胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体阻断剂为主的促智药物^[7,20]。(3)以 PET、SPECT 和 fMRI 为代表的功能影像学诊断技术的发展,开展了一系列的阿尔茨海默病早期诊断、鉴别诊断、病情进展预测与评价研究^[4]。(4)开展了 A β 主动免疫治疗阿尔茨海默病的临床试验,尽管由于部分患者出现无菌性脑膜炎而被迫终止,但仍成为阿尔茨海默病研究的一项里程碑性研究^[21,22]。(5)提出了“轻度认知损害(MCI)”的概念,美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)和美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)制订的阿尔茨海默病诊断标准不断得到完善和充实^[23]。

二、阿尔茨海默病的今天:阿尔茨海默病研究现状分析

在回顾阿尔茨海默病研究辉煌历史的同时,我们也不得不承认这样一个客观事实:百余年的探索和研究带给我们的丰富成果和资源尚不足以使人类摆脱阿尔茨海默病的困扰,如同天平的两端,一端是不断增长的压力和负担,另一端是有限的出路和措施。最新的流行病学资料显示,至 2010 年,全球阿尔茨海默病患者将增至 3500 万例,较 2005 年增加约 10%,无论是发达国家,还是发展中国家,痴呆的患病率、发病率和病死率均呈快速增长;以美国为例,目前已有约 500 万例阿尔茨海默病患者,平均每 70 s 即新增一例阿尔茨海默病患者,与阿尔茨海默病相关的费用支出高达 1480 亿美元,2005 年全球阿尔茨海默病的疾病经济负担已高达 3154 亿美元^[24,25]。因此,阿尔茨海默病导致的疾病经济负担和社会问题日益严重,业已成为 21 世纪全人类共同面临的巨大挑战。

聚焦阿尔茨海默病研究现状,目前存在的问题主要体现在:(1)对阿尔茨海默病发病机制的了解仍十分有限,以 A β 为核心的学说仍有许多疑问和争

论。尽管目前认为 $A\beta$ 和 tau 蛋白在体内的异常聚集是阿尔茨海默病发病的核心因素,但对于这种异常改变的发生机制仍未阐明,细胞水平所观察到的 $A\beta$ 神经毒性及神经元死亡与整体记忆及认知功能破坏之间的联系尚缺乏令人信服的解释,种种不确定和争论使我们徘徊在最终揭示阿尔茨海默病发病机制的边缘。(2)由于缺乏客观的特异性生物学标志,目前还无法真正做到对阿尔茨海默病的早期诊断;在阿尔茨海默病缓慢而长期的神经变性过程中,我们尚无法抓住症状前期或临床前窗口期进行必要的诊断和干预,至今仍未找到这一过程中的特异性生物学标志,这也在一定程度上影响了新型靶点药物的研制与开发。(3)对于以载脂蛋白 E (ApoE) 为代表的遗传因素和环境因素与阿尔茨海默病发病的相关性尚缺乏深入、明确的阐释,阿尔茨海默病的早期干预仍然无从下手,缺乏针对性的治疗措施。(4)对于轻度认知损害与阿尔茨海默病之间的相关性,以及病程的演化仍有许多问题有待阐明,用于常规诊断的影像学检查和神经心理学测验量表,其特异性和敏感性尚不尽如人意,迫切需要更为敏感的诊断手段和方法^[4]。(5)药物治疗还未走出对症治疗的局限性,无论是临床上已广泛应用的胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体阻断剂,还是正在进行临床试验的 γ 分泌酶调节剂 (γ -secretase modulators)、 $A\beta$ 聚集抑制剂 ($A\beta$ -aggregation inhibitors) 等^[26],都仅是对某些病程的阿尔茨海默病的部分症状有所改善,在全面、有效改善痴呆患者临床症状上尚显得力不从心。(6)干细胞和基因治疗遥遥无期, $A\beta$ 被动免疫治疗的临床试验仍缺乏突破性进展,目前无法应用于临床治疗。

三、阿尔茨海默病的明天:阿尔茨海默病研究的未来展望

鉴于目前在阿尔茨海默病研究中所遇到的瓶颈和挑战,当务之急需要进一步了解阿尔茨海默病病理生理过程中神经元变性死亡的确切分子学机制,发现阿尔茨海默病早期诊断的生物学标志和寻求可延缓或阻断疾病发展的有效方法和药物,实现真正的对因治疗。展望阿尔茨海默病研究的明天,我们有理由期待在下述方向和领域中将取得进展和突破:(1)以 $A\beta$ 异常沉积及微管相关蛋白 tau 蛋白异常磷酸化和聚集为着眼点,跳出单一 $A\beta$ 学说的束缚,进一步研究与家族性阿尔茨海默病相关的 APP、PSEN1 和 PSEN2 基因突变,以及与散发性阿尔茨

海默病相关的 ApoE ϵ 4 等位基因多态性在阿尔茨海默病发病中的作用,深入探讨阿尔茨海默病的选择性变性机制。(2)应用新型神经影像学技术早期显示脑组织内胆碱能系统功能损害和 $A\beta$ 异常沉积,借助新型神经心理学检查量表评价不同阶段阿尔茨海默病患者的神经心理学特征,以及建立检测 $A\beta$ 和 tau 蛋白的有效生化方法,包括脑脊液中不同位点的磷酸化 tau 蛋白和血小板中 β 分泌酶,建立多系统平台,早期发现和诊断阿尔茨海默病及轻度认知损害,为早期干预和治疗提供可能。(3)进一步研究老龄化在阿尔茨海默病发病中的作用,探讨遗传因素与环境因素的交互作用,比较正常生理性老龄化和病理状态下脑神经变性及其主要分子成分的异同。(4)在已知靶点 $A\beta$ 、ApoE、tau 蛋白和细胞炎性因子等之外寻找并鉴定新型药物靶点,发挥祖国中医药的特色,研发新型药物和治疗方法。(5)在诱导型多能干细胞 (iPSs) 基础和应用研究进展的基础上,进一步探讨诱导型多能干细胞移植治疗阿尔茨海默病的可能和机制^[27]。

作为阿尔茨海默病研究成果最终转化和具体实施的阵地,临床实践同样需要不断创新和发展:(1)更新阿尔茨海默病临床诊断与治疗的理念,从“以治疗为主”逐渐向“防治并重”发展,并期待在不久的将来转变为“以预防为主”。(2)进一步规范和统一轻度认知损害和阿尔茨海默病的诊断标准,提高病理学诊断的比例,认识阿尔茨海默病变异型 (variant) 的不同临床表现,以及与其他神经变性疾病,例如帕金森病 (PD)、额颞叶痴呆、克雅病、皮质基底节变性 (CBD) 的鉴别诊断^[28]。(3)进一步规范和统一阿尔茨海默病临床试验的流程和方法,提高进入临床 I ~ III 期药物研制与开发的效率和质量,尽可能避免结果的偏倚。(4)引入药物经济学和社会心理学研究,采用成本-效果分析 (CEA) 指导临床用药和评价药物远期疗效,以及适时干预照料者负担 (CB),减轻家庭及社会压力。

追溯昨天,设想如果首例阿尔茨海默病患者生存至今,也许她仍然只能面对悲惨而不容乐观的预后,而我们所期待的明天则是让千千万万像她一样的阿尔茨海默病患者能够摆脱阴影,走出混沌,再塑人生。

参 考 文 献

- [1] Burns A, Byrne EJ, Maurer K. Alzheimer's disease. Lancet,

- 2002, 360:163-165.
- [2] Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*, 1997, 349:1546-1549.
- [3] Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science*, 2006, 314:777-781.
- [4] 陈生弟, 王刚. 防治并重——痴呆研究的挑战和展望. *内科理论与实践*, 2009, 4:245-246.
- [5] Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*, 2006, 52:3-13.
- [6] Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1976, 2:1403.
- [7] Francis PT, Palmer AM, Snape M, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66:137-147.
- [8] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 122:1131-1135.
- [9] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120:885-890.
- [10] Wood JG, Mirra SS, Pollock NJ, et al. Neurofibrillary tangles of Alzheimer disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau (tau). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83:4040-4043.
- [11] Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet*, 1989, 1:352-355.
- [12] Cooper DN, Niemann SC, Gosden JR, et al. Regional localization and characterization of a DNA segment on the long arm of chromosome 21. *Hum Genet*, 1987, 75:129-135.
- [13] St George-Hyslop PH, Haines JL, Farrer LA, et al. Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogeneous disorder: FAD Collaborative Study Group. *Nature*, 1990, 347:194-197.
- [14] Farrer LA, Myers RH, Cupples LA, et al. Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Neurology*, 1990, 40(3 Pt 1):395-403.
- [15] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90:1977-1981.
- [16] Games D, Adams D, Alessandrini R, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature*, 1995, 373:523-527.
- [17] Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*, 1999, 286:735-741.
- [18] Wan Y, Wang G, Chen SD. Genetic predisposition to inflammation: a new risk factor of Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*, 2008, 24:314-322.
- [19] Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1991, 349:704-706.
- [20] FDA approves memantine drug for treating AD. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2003, 18:329-330.
- [21] Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, 400:173-177.
- [22] Winblad B, Blum KL. Hints of a therapeutic vaccine for Alzheimer's? *Neuron*, 2003, 38:517-518.
- [23] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56:303-308.
- [24] Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet Neurol*, 2009, 8:1082-1083.
- [25] 王刚, 程琦, 陈生弟. 阿尔茨海默病疾病经济负担的国内外研究比较和分析. *内科理论与实践*, 2009, 4:275-277.
- [26] Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science*, 2006, 314:781-784.
- [27] Lee G, Studer L. Induced pluripotent stem cell technology for the study of human disease. *Nat Methods*, 2010, 7:25-27.
- [28] Hu WT, Rippon GW, Boeve BF, et al. Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord*, 2009, 24:1375-1379.

(收稿日期:2010-03-09)

第七届帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会征文通知

为了推动我国帕金森病及其他运动障碍性疾病研究领域的进一步发展,提高全国神经科医师对此类疾病的认识和诊断与治疗水平,由中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和中华神经科杂志编辑委员会联合举办的第七届帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会拟定于2010年5月26-29日在上海召开。届时将邀请陈生弟、陈海波、梁秀龄、张振馨、陈彪、蒋雨平、程焱、唐北沙、王振福、刘振国、王丽娟等著名专家作专题讲座,并进行大会论文交流。欢迎大家积极投稿。参会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分 10 分。

1. 征文内容 帕金森病及其他运动障碍性疾病(包括帕金森病、小舞蹈病、肝豆状核变性、肌张力障碍、特发性震颤、亨廷顿病、抽动秽语综合征、迟发性运动障碍等)相关基础与临床研究。

2. 投稿要求 尚未公开发表的论文(不接受综述类文章)摘要 1 份(Word 格式),字数 800~1000 字,按照目的、方法、结果和结论格式书写,请于文题下注明作者姓名、工作单位,并于文后注明通信作者联系电话及 Email 地址。请 Email 投稿至: cjn@cma.org.cn 或 zhshjkzz@126.com,并于主题中注明“帕金森病会议征文”字样。

3. 截稿日期 2010 年 3 月 30 日,以 Email 发送时间为准。

4. 联系方式 北京市东四西大街 42 号《中华神经科杂志》编辑部。邮政编码:100710。联系电话:(010)85158265,85158264,85158266。联系人:高蓓蕾。