

浅述遗忘型轻度认知功能障碍

那思源

佳木斯大学 黑龙江省 佳木斯市 154007

摘要:轻度认知功能障碍(MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的中间阶段。遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI)和非遗忘型轻度认知功能障碍是轻度认知功能障碍(MCI)的两种亚型,前者发展为阿尔茨海默病(AD)的风险更高。遗忘型轻度认知障碍(aMCI)被认为是阿尔茨海默病的前驱阶段,是阿尔茨海默病(AD)的高危人群,对老年痴呆的发病有较强的预警作用。因此,迫切需要在第一症状出现之前找到有助于早期诊断的生物标记物,并开发新的治疗靶点,以保证改善患者的生活质量。在这篇综述中,我们想总结一些遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI)的病理机制中的发现和有望的生物标志物。

关键词:遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI),阿尔茨海默病(AD),淀粉样蛋白(A β),神经原纤维缠结,生物标志物。

1 引言

目前AD已是影响全世界3500多万人的最常见的神经退行性疾病之一,其发病率估计到2050年将增加三倍。阿尔茨海默病是一种与年龄相关的疾病,其特征是无法阻止的神经退行性病变和脑萎缩而导致记忆和认知功能的逐渐丧失。其中aMCI又是Alzheimer病公认的前期状态,其发展为AD的危险性较高,aMCI已成为目前临床研究的焦点。有报道称,每年有8%-25%的aMCI患者发展为痴呆,比正常人群痴呆的发病率高10倍,关于该疾病的病因和新的潜在生物标记物,新的论文不断发表,结果令人鼓舞。此外,近年来,由于综述和meta分析,我们对生物标志物的开发有了更清晰的认识。

2 讨论

2.1 机制/病理生理学

在过去30年的阿尔茨海默病研究表明异常折叠蛋白质的积累导致神经元死亡,进而导致神经退化过程。AD最早发现的特征是淀粉样斑块和神经原纤维缠结(NFTs),因此,作为病理原因,研究最多的机制是淀粉样级联和NFTs级联。这两种假说是研究最多的假说。由于AD与aMCI有相同的遗传背景,通过尸检,发现大多数的AD和aMCI的病理特征相似。从神经病理学角度而言,aMCI实际上是EAD。尽管多年来一直在寻找该疾病的发病机制或治疗方法,但目前对于AD与aMCI的发病机制和病因尚不清楚。目前的知识水平表明,各种假说可以解释这种疾病的起源。

通讯作者:姜尧佳、男、汉、1976月10日、黑龙江佳木斯、佳木斯大学、学历:硕士研究生、职称:副教授、研究方向:脑血管病发病机制;认知及记忆障碍发病机制、邮箱:jjy761024@163.com。

2.2 淀粉样蛋白假说

老年斑的主要成分是 β 淀粉样蛋白(A β),它是淀粉样前体蛋白APP的不当蛋白水解过程产生的, β 蛋白可以以两种不同的形式存在:A β 40,一种不引起病理性蓄积的蛋白和A β 42,一种淀粉样原蛋白,它是淀粉样斑块的主要成分。APP基因位于染色体21q21上,编码一种1型跨膜蛋白,由三个结构域组成:N端长细胞外区、短内皮段和细胞质中的短C末端片段^[1]。APP蛋白由三种分泌酶的酶复合物处理: α , β , γ 。 α -分泌酶将APP的C端片段(CT83)转化为83个氨基酸的可溶性肽,该片段具有调节功能。 β -分泌酶切割长度为99个氨基酸(CT99)^[2]的N端片段,该片段仍与细胞膜结合。 γ -分泌酶通过异质性蛋白水解将CT83和CT99代谢为A β 40和A β 42形式的A β 肽。A β 42是一种危险的神经毒性形式,因为它具有疏水性,并负责老年斑的形成。大多数小胶质细胞和星形胶质细胞负责产生这种形式。细胞外A β 蛋白沉积在对记忆和认知功能起重要作用的区域。 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein,A β)沉积是AD的主要病理学特征之一,A β 级联假说认为,脑中A β 过度沉积是导致AD与aMCI患者大脑神经元损伤和死亡以及患者记忆功能和认知水平下降的根本原因;而在部分aMCI患者脑中也发现了典型的A β 病理改变。

2.3 神经原纤维缠结假说

aMCI中第二常见的聚集物是NFTs,发现于大脑的不同区域,主要由高磷酸化tau蛋白的成对螺旋丝(PHF)组成。高磷酸化tau蛋白形式的细胞内聚集导致微管功能受损、轴突运输或神经细胞骨架的破坏,从而导致神经元变性。激酶和磷酸酶的活性分别导致tau蛋白的磷酸化和去磷酸化,影响游离tau蛋白和微管相关蛋白之间平衡的调节。磷酸化和蛋白质磷酸化之间的不平衡导致这种蛋白质与微

管的结合受损,并形成PHF和NFT。Kubota Takashi等人在研究中发现NFT的清除机制在rTg4510小鼠10个月大时受损^[1]。关于治疗性干预是否能在早期水平上阻止神经病理学,从而防止神经元死亡和认知能力下降,仍然存在疑问。

2.4 aMCI的诊断

aMCI的诊断是现代医学的一个重大挑战,不仅在疾病的早期阶段症状不明显,而且在最晚期的痴呆阶段也很难确诊。即使痴呆症状明显时,也只有尸检才能确定诊断。近年来,aMCI的诊断主要根据患者临床症状及知情者证实,结合神经心理学分析(AVLT,MMSE,MoCa,痴呆评定量表等)来评估患者的状态。因此,有必要采用一种多学科的方法,包括使用影像学 and 临床生化方法,并结合神经心理学分析来评估患者的状态。生化和影像学诊断标准是基于aMCI的主要特征: $A\beta$ 斑块和tau NFTs。放射性标记的分子能够通过血脑屏障并与 $A\beta$ 斑块或tau NFTs结合,从而可以评估人脑中的聚集物。使用靶向正电子发射断层扫描(PET)或脑脊液(CSF)测量, $A\beta$ 斑块沉积在监测病程中具有高度预测性和特异性。相反,高磷酸化的tau在不同成熟水平的神经元中积累。在这一成熟过程中,神经原纤维角度(NFT)的形成会影响神经元的稳定性,从而损害营养成分和细胞信号通讯。先进的InPetimag技术有助于检测活体大脑中积累的正常tau。这项研究有助于识别无症状的老年患者和轻度认知障碍患者的早期变化。在生化测试中,评估了两种 $A\beta$ 亚型: $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 和两种tau蛋白亚型:磷酸化的tau亚型和总的tau蛋白浓度。 $A\beta_{42}$ 在细胞中的表达被广泛接受为AD的生物标志物,脑脊液中较低的水平与大脑中较高的 $A\beta$ 斑块存在相关。为了提高 $A\beta_{42}$ 作为生物标记物的特异性,几年前人们发现,在检测大脑中的淀粉样蛋白沉积时, $\beta_{42}/A\beta_{40}$ 的比例明显优于 $A\beta_{42}$ 浓度,主要是在疾病早期,因此此项研究也有助于在aMCI阶段诊断的应用。脑脊液中的总tau蛋白,包括磷酸化和非磷酸化,是神经退行性变的常见生物标志物,但对AD没有特异性。相反,脑脊液磷酸化tau水平似乎反映了大脑神经纤维缠结的形成。

2.5 有前途的生物标志物

考虑到AD会导致大量的神经退行性变,这种退行性变在症状出现之前就已经开始了,因此aMCI的早期识别,对痴呆的防治意义重大。目前对于引发疾病症状的分子机制的特定生物标志物还没有一定的知识。来自世界各地的研究人员正在寻找能够在不同的生物体液中识别的生物标志物,筛查外周血中的生物标志物适于在广大人群中开展,成为aMCI有前景的研究方向。近年来,新出现的微小RNA(miRNAs)和长链非编码RNA(LncRNAs)被认为是各种疾病的有效生物标志物,因为它们具有稳定性、

抗RNA酶消化和抗循环液中许多极端条件的特点^[4]。近年来在检测AD的循环网络中异常表达的miRNAs和LncRNAs有很多研究进展。aMCI作为前驱性AD,通过检测异常表达的miRNAs和LncRNAs也将成为今后aMCI的早期诊断与治疗,预防及延缓其转化为AD的有效方法。然而,这些非编码RNA的具体作用机制在很大程度上仍是未知的。miRNA是一种短的非编码RNA,其序列高度保守。在中枢神经系统中,miRNA含量丰富,并参与细胞分化,增殖,凋亡等多个过程,miRNA的异常表达(上调或下调)会影响其所调控的靶基因功能,造成中枢神经系统功能紊乱,最终导致神经退行性疾病的发生。长链非编码RNA(LncRNA)通常被定义为长度超过200个核苷酸的转录本。LncRNA可在表观、转录和转录后水平调控基因表达。越来越多的研究发现,LncRNA与神经退行性疾病间存在密切关系。例如: MALAT1或CNR1的上调改善了大鼠海马的神经元缺陷,增强了神经元的活力。NEAT1的沉默减少了 $A\beta$ 诱导的对神经元活力的抑制以及对凋亡和p-Tau浓度的诱导。ANRIL的沉默减少了细胞凋亡,增强了神经突起的生长^[5]。这些研究表明了miRNA与LncRNA作为神经退行性疾病标志物的潜在应用价值。

3 结论

aMCI作为AD的前驱阶段,虽然目前还不清楚发病的原因,但最重要的分子标志物被描述为淀粉样斑块和神经纤维缠结。这些蛋白质的积累引发细胞死亡,导致神经变性。目前,基于实验证据,已经提出了各种可以解释该病发病的假说,包括淀粉样蛋白假说、神经纤维缠结假说等。然而,这些假设现在似乎都是合理的,但研究工作不仅旨在了解aMCI的病因,而且还旨在改进该病早期诊断测试。

参考文献:

- [1] Isbert, S.; Wagner, K.; Eggert, S.; Schweitzer, A.; Multhaup, G.; Weggen, S.; Kins, S.; Pietrzik, C.U. APP dimer formation is initiated in the endoplasmic reticulum and differs between APP isoforms. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012, 69, 1353–1375.
- [2] Roher, A.; Maarouf, C.; Kokjohn, T.; Whiteside, C.; Macias, M.; Kalback, W.; Sabbagh, M.; Beach, T.; Vassar, R. Molecular Differences and Similarities Between Alzheimer's Disease and the 5XFAD Transgenic Mouse Model of Amyloidosis. *Biochem. Insights.*
- [3] Kubota Takashi and Kirino Yutaka. Age-dependent impairment of memory and neurofibrillary tangle formation and clearance in a mouse model of tauopathy[J]. *Brain Research*, 2021, 1765(prepublish): 147496-.