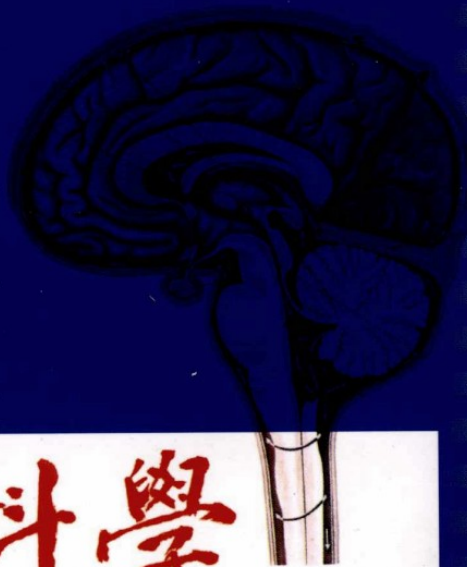


脑老化与老年痴呆 第二卷

AGING OF BRAIN AND ALZHEIMER DISEASE Vol. 2



脑老化科学

BRAIN AGING SCIENCE

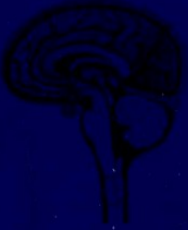
郑观成 编著

Editor Zheng Guancheng



復旦大學出版社

www.fudanpress.com.cn



BRAIN AGING SCIENCE

ISBN 978-7-309-05888-8

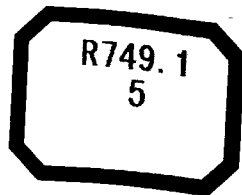


9 787309 058888 >

定价：35.00元

www.fudanpress.com.cn

脑老化与老年痴呆 第二卷
AGING OF BRAIN AND
ALZHEIMER DISEASE Vol. 2



脑老化科学

BRAIN AGING SCIENCE

復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

脑老化科学 / 郑观成编著. 上海: 复旦大学出版社,
2008. 10

ISBN 978-7-309-05888-8

I. 脑… II. 郑… III. ①老年病: 脑病-研究②Alzheimer
病-研究 IV. R749.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 007949 号

脑老化科学

郑观成 编著

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路 579 号 邮编: 200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 肖英

出品人 贺圣遂

印 刷 句容市排印厂
开 本 890 × 1240 1/32
印 张 17
字 数 455 千
版 次 2008 年 10 月第一版第一次印刷

书 号 ISBN 978-7-309-05888-8 / R · 1016
定 价 35.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

序 言

FOREWORD

张香桐 (Hsiang-Tung Chang)

动物的神经组织,同身体上其他组织一样,都是随着年龄的日益增加,从胚胎时期开始,经过童年、少年、成年、老年,终至衰亡。这是自然规律。不仅在身体的组织结构上,而且在其功能上,也要经过这个发育程序。因此可以说,老年性痴呆,也可以被看作是自然发育过程中的一个必然的阶段,只不过脑老化的程度,在人与人之间有相当大的个体差异,并且,会因为所受到内部和外部许多因素影响的不同而有所区别:有的人比较严重,或者发生的早一些;有的人比较轻微,或者发生得迟一些而已。因此,在过去人们并不把它看成为一种病。

记得在数年前,美国全国卫生研究院的神经病理学家,诺贝尔奖金获得者 D. C. Cajdusek 曾到我国云南去考察那里的 Alzheimer 病的分布情况。在返国途中,顺便到上海脑研究所来访问。在我们的交谈中,他提到了一个有趣的故事。据他说,在昆明参观了一些医院,曾询问了那里的医务界人士:在云南省确诊为“Alzheimer 病”的患者有多少,占人口总数的百分率又是如何。他所得到的回答是:“一个也没有。”这使他非常惊讶。其实这并不奇怪。因为我国过去的传统,并不把老年人一些行为上的错乱看作是一种病,只不过认为他(或她)老人家是老糊涂了,不把这些老年人送进医院去治疗。不仅我国是如此,在过去,西方国家也是这样。对于老年性痴呆症的科学认识,应当说

是从1906年开始。

1906年11月3~4日,德国神经病理学家 Alois Alzheimer (1864~1915)在杜平根举行的德国西南部精神病学会会议上提出了一篇论文报告,论文题目是《大脑皮质的一种特异病症》。在这篇论文里,他描述了一个51岁妇女的临床症候。大意说,这个病人患了严重的知觉错乱症。当医生给她一个物体看时,她最初能够给出这个物体的正确名称,重复几次都是一样,但是以后突然间,她把一切都忘掉了。当阅读一本书时,她可能无缘无故地跳过一些句子,她也许会“一个字母、一个字母”地拼读每一个字,也许会读起来完全没有抑扬顿挫。在书写测验时,她将会反复书写同一个音节,而完全忽略其他的音节,变得完全错乱、六神无主。当她讲话时,常常是使用杂乱无章的词句和似是而非的表达方式(例如把牛奶瓶说成是茶杯,等等),有时在说话时会突然停下来,一言不发。她显然不能理解向她提出的任何问题……。

这个病人死后的大脑皮质病理解剖结果显示:有普遍的脑组织萎缩,而无显著的大病灶。脑血管有动脉硬化性变异。在用 Bielschowsky 银染法制备的脑组织切片中,发现神经细胞内神经原纤维有特异的变化。这些神经原纤维直径变粗,染色特别深,或者很多原纤维细丝并列成束,或缠结在一起,甚至把细胞核和细胞质都破坏掉,占据了整个细胞的位置。大脑皮质内有大约 $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{3}$ 的神经细胞都呈现这种病理变化,尤其是在大脑皮质浅层(第一,二,三层)内的细胞,甚至会完全消失。

老年性痴呆的另一个神经病理学特点,即所谓神经炎斑(Neuritic plaque;或老年斑,Senile plaque)。这是1898年另一个德国医生 Redlich 在两个老年性神经病人的大脑皮质上发现的。他当时称之为“粟粒状硬化”(Miliary sclerosis)。

Alzheimer 于1904年在他的老年性神经病人的大脑皮质上证实了 Redlich 的观察。自从那时以后,人们一直把神经原纤维缠结和神经炎斑的形成,看成是老年性痴呆症两个主要的神经病理学特点,用以区别真正的 Alzheimer 病和一般的脑老化。

一般的脑老化应当被看作是神经系统自然发育过程的一部分,严格地说,不能算是一种病症。例如,脑组织内水分含量的降低,脑组织一定程度的萎缩,在 CT 照片上表现为颅骨与大脑皮质间空隙的增大、脑沟的加宽。大脑皮质神经细胞的数目也可能有一定程度的降低。这都是人到中年以后必然会逐渐出现的一种普遍现象。这同人到中年以后生殖器官与性功能衰退一样,都是机体发育过程中的阶段性变化,在没有超过一定限度以前,不应当把它看成是一种病症。真正的病症,例如疟疾、感冒等,应当不受年龄的严格限制。事实上,即使像神经原纤维缠结和神经炎斑这些被公认为是 Alzheimer 型老年性痴呆病的神经病理学特点的形成,也都不一定是与年龄有严格的密切关系。而且,我们知道,其他类型的精神痴呆症,例如 Down 症、Pick 症等,患者的大脑皮质内也有神经原纤维缠结和神经炎斑的出现,而这些患者又都不一定是老年人。

我们注意到这样一个事实:Alzheimer 最初发现老年性痴呆症及其病理学特征神经原纤维缠结现象,是在一个 51 岁病人身上观察到的。而 Redlich 发现“神经炎斑”是在一个 40 岁病人的大脑皮质上发现的。从现代的观点看,年仅四五十岁的人,似乎还不能算是真正的老人,却已患了痴呆病! 这似乎证明了一个道理:真正的 Alzheimer 型老年性痴呆症的发病,并不一定严格地限于老年人。在任何年龄阶段的人中,如果由于某种原因,在脑内出现了神经炎斑或神经原纤维缠结的病理变化,也会发生 Alzheimer 型老年性痴呆症。另一方面,一个年龄在 65 岁以上的真正老人出现了健忘、反应迟钝、行为错乱、性情古怪,看起来很像有痴呆的症状,但却不能把这种人看作是真正的 Alzheimer 型老年性痴呆患者,除非在其死后病理解剖中确证他的大脑皮质细胞内有原纤维缠结和神经炎斑的存在。

在神经老化这个研究领域内,人们早就注意到:在老年性精神病患者的脑内,除上述的两种最著名病理变化以外,还有其他的病理变化。其中之一就是所谓“老年性色素脂褐质(lipofus-

cin)”。细胞化学研究结果证明脂褐质是一种脂肪代谢产物。在某种意义上说,是生物体内一种无用的垃圾。它在细胞内积存过多,若不加排除,就会妨碍神经细胞功能的正常运行。

1954年,我国学者朱亮威曾提出令人信服的资料,证明从一个56岁老人脊髓内分离出来的、未经固定染色的神经细胞内含有大量的色素,而用同样方法从5岁儿童脊髓内分离出来的神经细胞,则几乎完全没有色素的存在。老年人神经细胞内脂褐质色素的积累之多,有时几乎会占据细胞内1/3以上的空间,甚至把细胞核和其他细胞器都给排挤到细胞的边缘上去了。这种细胞结构上的错乱,将会严重地干涉维持神经元的正常功能和代谢过程。

1980年,我们曾用组织培养成活的神经细胞,对于类似脂褐质的物质进行了组织化学和电子显微镜观察研究,可以在细胞发育的不同阶段鉴定出脂褐质的形成与消失的过程。这项研究证明:脂褐质的存在完全局限在溶酶体内。在电子显微镜下,可以追踪出脂褐质在溶酶体内生成与消逝的全过程。这个过程包含着以下的一些步骤:在电镜下观察可以看到,一个正常的溶酶体,本来是内含有无数细粒,外包有一层单层膜的圆形结构。在脂褐质形成的一开始,靠近溶酶体单层膜的内侧,首先有局部片层结构形成,以后层数逐渐增多,终至充满整个溶酶体,看起来很像是洋葱头的横切面。在片层结构完成之后,逐渐看到有一块块高电子密度的黑色物质(即脂褐质),散处在片层结构内。发展到高级阶段,脂褐质逐渐增多,终至完全占据了原溶酶体的全部空间。这时,由于尚未了解的原因,溶酶体内脂褐质的中心部位开始液化,变得透明,形成无结构的空泡,空泡逐渐扩大,终至溶酶体的外膜局部破裂,脂肪样的透明物质逸出到细胞质内,最后通过外吞(exophyocytosis)机理排出到细胞体外,而溶酶体空壳则通过高尔基器官的作用,重新形成新的溶酶体。这样,便完成了溶酶体→脂褐质→溶酶体的变化周期。通过这个周期性变化,可以把神经细胞内的脂肪代谢废物排除出去,以维护神经细胞的健康。

我们相信:这个周期性变化是神经细胞正常发育过程中一个重要的自卫机理。但是,当机体到了衰老时期,或在特殊情况下,由于缺乏必要的营养物质(例如维生素 E),或由于体内某种酶系统的错乱,在上述的那种周期性变化的某一环节上,脂褐质不能液化排出溶酶体并被清除出去,终至积累在细胞质内,破坏了神经细胞的正常功能。

(上述研究结果以及据此提出的假说,曾于 1980 年 12 月世界卫生组织举办的一次“神经元老化及其在人类神经病理中的含意”学术讨论上报告过,全文发表在 1982 年 R. D. Terry, C. L. Bolis and G. Toffano 编著的 Aging 丛书的第 18 卷上)。

从上述这个角度来看,神经细胞内脂褐质的形成,尤其是当它形成的早期,不应当被称为老年性色素;只有当溶酶体-脂褐质周期性变化被中途阻断,不能正常运转时,才变成一种神经病理学实体。正如本文开始所说,也是过去很多学者所屡次指出的那样,我们不应当把作为脑发育过程的一个必然阶段,与 Alzheimer 病症混为一谈,因为在脑细胞发育过程中所出现的脂褐质积累现象,与 Alzheimer 老年性痴呆病中脑细胞内出现的神经原纤维缠结和神经炎斑有着根本的不同。因为前者只不过是自然衰老过程中周期性代谢变化的一个步骤,不应当被看成是一种神经病理学特征。本书作者郑观成医生也反复强调了 Alzheimer 老年性痴呆病与自然脑老化不同这一观点,是有一定道理的。

郑观成医生和国内外学者一起,在上海市《老年痴呆研究系列讲座》的基础上形成本书,综述了迄今为止关于老年性痴呆神经病理学和临床科学研究的新进展,提供了老年性痴呆和脑老化过程各方面的知识,对于我国从事有关脑老化生物学研究人员、医务工作者、有关学习人员和从事老年健康事业的各界人士,都是非常有用的参考书。我愿趁此机会祝贺郑观成医生的成功。

前 言

PREFACE

脑老化科学,是研究脑老化过程、机理、影响因素与其调控规律,研究脑老化病理转化(Alzheimer 病等)的过程,以及研究对其干预策略的专门学科。

“脑老化科学”概念,1997 年建议启用。当时感到“脑老化科学”作为一门新学科已具雏形,及时总结、升华,可以促进“脑老化与老年痴呆”的研究工作——这正是世界人口迅速老龄化的今日所需要的。

对“脑老化”与“老年痴呆”的理解和认识,也许在今日仍然只能够说“刚刚入门”,但是,自 20 世纪 80 年代以来,由于世界经济、科学和文化的迅速发展,包括如神经科学和分子遗传学等现代学科的进步,特别是当今,与“全球化”有同等意义的“人口老龄化”迅速发展的客观需要,近 20~30 年中“脑老化”课题有了相当大的进步,已积累了系统内容。“脑老化科学”新学科已露端倪。

1998 年,用 6 万字篇幅,我们初步勾画了“脑老化科学”概貌(见 2000 年发表的《脑老化科学研究进展》等)。

20 世纪 90 年代初,我们接受了上海市科委“八五攻关”课题:“老年痴呆系统论研究”。

研究工作以“系列专题讲座”(研讨会)为基点展开。系列讲座涉及脑老化和老年痴呆的基础与临床的现代医学和中医药学多方面。讲座由上海地区专家教授主讲,部分邀请北京、广东、香港、湖南、四川等地,以及美、英、德、澳等国内外专家参讲。

讲座参与者热烈研讨交流,并先后多次汇编资料成集。

研讨会每月或每两个月举行一次,持续 10 多年,先后出版了《脑老化与老年痴呆第一卷,老年痴呆与系统工程》(1994)、《老年痴呆答问》(1996)、《脑老化科学研究进展》(2000,合集)和《健脑养生与老年痴呆》(2000)几部专门论著。

本书是“老年痴呆系统论研究”的总结。书中讨论脑老化科学的学科定义、研究内容和脑老化生物学特征等。重点分析 Alzheimer 病病因学,提出“多因异质学说”,并探讨干预策略措施,提出“健脑养生”之路。

“脑老化”学科的内容,至少与“大脑功能”和“人体老化”(衰老)这两大生物学课题有关,其重要性和内容复杂、丰富不言而喻。

正如《脑老化与老年痴呆》第一卷的前言中已经指出的:大脑,以其结构的精致和功能复杂、精巧,向来被人们称之为“生命最大之谜”。诚然,脑老化和智力变化(痴呆)这样一重大课题,并非是用这小小文字所能完全概括,也不是在今天科学技术条件下所能完全阐明。本书仅以我们微薄之力,努力探索,力争逐步深入,以祈抛砖引玉,扩大交流,共同探讨,为脑老化和老年性痴呆的深入理解作出贡献。

第二军医大学长征医院

郑观成

2008 年 2 月 27 日于上海

目 录

第 1 篇 脑老化科学.....	1
第 1 章 脑老化科学的定义、研究对象和内容	2
第 2 章 脑老化的几项生物学性质——脑老化 本质探讨	9
第 3 章 神经细胞与脑老化	17
第 4 章 神经元突起与脑老化	28
第 5 章 脑功能的可塑性与脑老化功能补偿	35
第 6 章 神经胶质细胞与脑老化	44
第 2 篇 老年痴呆“系统论”研究	53
第 7 章 老年痴呆系列专题讲座(研讨会)	54
第 8 章 脑老化的“多因性”——脑老化原因分析	59
第 9 章 老年痴呆流行病学分析	65
第 10 章 多种疾患可能与 Alzheimer 病的发病相 关联	108
第 11 章 与 Alzheimer 病发病有关联的其他因素	150
第 12 章 Alzheimer 病临床“异质多样性”表现	158
第 13 章 Alzheimer 病的病理学及其“异质 多样性”	187
第 14 章 Alzheimer 病的分子生物学及其“异质 多样性”	218
第 15 章 炎症免疫反应与 Alzheimer 病	250
第 16 章 基因缺陷与 Alzheimer 病的多样性	275
第 17 章 Alzheimer 病治疗策略的“多向性”	304

第3篇 Alzheimer病“多因异质学说”	335
第18章 Alzheimer病具有“多因性”特征	336
第19章 Alzheimer病具有“异质性”特征	350
第20章 Alzheimer病的“多因异质学说”	361
第21章 Alzheimer病的“亚型”	368
第22章 中国传统医药学与多因异质学说	375
第4篇 “健脑养生”之路——研者寿	397
第23章 “多因异质学说”的启示	398
第24章 “健脑养生”之一:多动脑子——研者寿	405
第25章 “健脑养生”之一:多动脑子——读书乐	419
第26章 “健脑养生”之二:顺其自然 ——顺其自然,因势利导	433
第27章 “健脑养生”之三:饮食得当 ——三餐为本,重在素质	452
第28章 “健脑养生”之四:动静适宜 ——适当运动,艺术睡眠	463
第29章 “健脑养生”之五:防病治病 ——积极面对,重在自防	478
第30章 脑老化科学展望	488
结论	496
主要参考文献	498
后记	513
作者索引	515
主题索引	521

CONTENT

BRAIN AGING SCIENCE	1
1 Definitions, Objects and Scope of Brain Aging Science	2
2 Biological Characteristics of Brain Aging	
— Analysis of the Essence	9
3 Neurons in Aging Brain	17
4 Synapses and Dendrites in Aging Brain	28
5 The Plasticity and Compensation of Brain Function	
in Aging Brain	35
6 Neurogliaocytes in Aging Brain	44
SYSTEMATIC STUDY ON ALZHEIMER DISEASE	53
7 The Lecture Series on Alzheimer Disease Study	54
8 The Causes of Brain Aging	
— Hypothesis of Multifactors	59
9 The Epidemiology in Alzheimer Disease	65
10 Other Disease Relationships with Alzheimer Disease	108
11 Other Possible Risk Factor for Alzheimer Disease	150
12 The Heterogeneity of Alzheimer Disease and Clinical	
Manifestation	158
13 Pathological Heterogeneity of Alzheimer Disease	187
14 Molecular Heterogeneity of Alzheimer Disease	218
15 Inflammation-Immunization and Alzheimer Disease ...	250
16 The Variety in Gene Mutation in Alzheimer Disease	275
17 Multiple Therapeutic Strategies of Alzheimer Disease ...	304

HYPOTHESIS OF MULTIFACTORS AND HETERO-	
GENEITY OF ALZHEIMER DISEASE	335
18 Multifactors of Alzheimer Disease	336
19 Heterogeneity of Alzheimer Disease	350
20 Hypothesis of Multifactors and Heterogeneity of Alzheimer Disease	361
21 Subtypes of Alzheimer Disease	368
22 Traditional Chinese Medicine and Hypothesis of Multifactors and Heterogeneity in Alzheimer Disease ...	375
STUDY ON THE REGIMEN FROM BRAIN	
— Longevity from Studing	397
23 After the Hypothesis of Multifactors and Heterogeneity of Alzheimer Disease	398
24 “Regimen from Brain” (1) Use Your Brains — Longevity from Studying	405
25 “Regimen from Brain” (1) Use Your Brains — Joy of Reading	419
26 “Regimen from Brain” (2) Go with Nature	433
27 “Regimen from Brain” (3) Eat Properly	452
28 “Regimen from Brain” (4) More Exercise and Sleep Well	463
29 “Regimen from Brain” (5) Disease Prevention and Cure	478
30 The Future of Brain Aging Science	488
CONCLUSION	496
REFERENCES	498
POSTSCRIPT	513
LIST OF CONTRIBUTORS	515
SUBJECT INDEX	521

第 1 篇

脑 老 化 科 学

BRAIN AGING SCIENCE

脑老化科学是一门新兴学科。

脑老化科学专门研究脑老化过程、机理、影响因素及其病理转化和“调控”规律。

脑老化科学的诞生,是强化“脑老化与老年痴呆”研究的需要,是生物医学发展的必然趋势。

第 1 章

脑老化科学的定义、研究对象和内容

Definitions, Objects and Scope of Brain Aging Science

脑老化科学的定义

脑老化科学的研究对象与内容

老年痴呆-脑老化-脑老化科学

一、脑老化科学的定义

脑老化科学(Brain Aging Science),是研究脑老化(aging of brain)过程的专门学科。

脑老化科学,是集中研究脑老化的过程、机理、影响因素与其“调控”规律,研究脑老化的病理转化过程,以及研究对其干预的理论与实践的专门学科。

这一定义,有三点值得注意。

(一) 脑老化科学的提法有其积极意义

定义中的“脑老化病理转化过程”,是指以 Alzheimer 病为代表的¹一大类神经退行性变性疾病。

(二) 脑老化科学有不可替代的地位

脑老化科学,是通过对脑老化机理及其调控的研究,探索脑老化的规律,以便掌握干预脑老化进程的策略和途径。

脑老化科学的任务,是为了充分发挥大脑功能,提高生活质量,为预防和治疗“脑老化相关疾患”(包括“老年痴呆”、Parkinson 病等)提供相关理论依据和策略措施。

脑老化科学的深入研究与发展,必然有助于提高大脑的健康水平。脑老化科学,对于人类怎样才能增进科学、合理运用大脑,怎样预防与治疗脑老化相关疾患,都会有不可替代的意义。

(三) 脑老化科学的提法有其积极意义

脑老化科学,也可以称之为“老年脑科学”或“老龄神经科学”(Aging of Neurology, Neurogerontology)等。

不过,笔者认为,相对来讲,脑老化科学的提法,要比“老年脑科学”和“老龄神经科学”等提法,似乎有更多的积极意义。

(1) 脑老化科学的提法,能够更清楚地表明,该学科的“脑老化”本质及其研究的内容和根本任务。

(2) 脑老化科学的提法,更强调了脑老化是一种“动态”过程,而不是“固定不变”的静止状态。

现代科学已经清楚显示,脑老化是反映一段相当长的时间(20年、30年,以至更长)的生物学过程。

在脑老化这样一个阶段的时间过程中,必然经历着一系列的、连续的发展变化。因此,脑老化过程不是“固定”的、一成不变的。脑老化过程的复杂性,提示着脑老化的各个“小阶段”性质可能不完全相同。

强调脑老化是一个“过程”,而不仅仅是一种“状态”,这对于研究思维的积极性、主动性的立足点,将会有重要意义(见下文)。

(3) 脑老化科学的提法,比“老年脑科学”等提法更全面。

“老年脑科学”等提法,比较偏重于老年脑的“老化”、“退

化”等消极方面,而忽视了脑老化过程中的积极的另外方面,即忽视了在老年人大脑中,依然存在着继续“发展”、“补偿”、“提高”等的另外一个方面。单方面的提法,容易将“老年脑”看成为是一种相对“稳固”的特有状态,容易造成对脑老化是“静止”过程的理解,并带来不恰当的着眼点。

此外,脑老化科学提法,还强调了既包括大脑结构方面的变化过程,同时也强调了包括大脑功能学方面的老化。

二、脑老化科学的研究对象与内容

(一) 脑老化科学的研究对象

脑老化科学的研究对象是“老年脑”,即进入到“老年状态”的脑(主要是大脑)。它是研究以大脑为主的神经系统的“老化”过程。

换句话说,脑老化科学,是研究脑老化过程在生物学和医学中的位置;研究脑老化的发生原因(影响因素)及其调控机理;研究脑老化的病理性转化及其干预。

可以这样说,脑老化科学,就是专门研究脑老化的生理学(“大脑老化生理学”)、病理学(“大脑老化病理学”),以及临床与保健科学等有关问题。

(二) 脑老化科学是一项系统工程

脑老化科学的研究本身就是一项“系统工程”。脑老化科学不仅牵涉到脑本身,而且还牵涉脑以外的其他器官和功能系统;脑老化科学,不仅牵涉与脑老化有关的生物医学各个领域,同时,又必然涉及其他有关学科,如心理学、社会学(特别是人口社会学)、经济学等方面。脑老化科学涉及的方面十分广泛。

从广义上讲,脑老化科学,还应该包括大脑以外的其他神经系统部分的研究。不过,由于当前的脑老化科学是处在刚刚起步阶段,因此,脑老化科学的研究对象,当前主要还应该是强调

对“大脑”的老化过程的研究。

(三) 脑老化科学的研究内容

脑老化科学,是一门诞生于多个学科之间的“边缘科学”。因此,脑老化科学至少与下述学科密切相关:脑的解剖学与组织学、神经生理学、神经生化学、分子遗传生物学、神经病学和临床神经病学、老年医学、人口社会学、社会心理学等。

作为一门专门学科,脑老化科学形成了其独特的科学体系。因此,脑老化科学有自己特别的研究内容。

从神经生物学观点看,脑老化科学主要有以下方面的研究内容:

(1) 脑老化的生物学系统发生学与个体发生学(“脑老化系统发生学”和“脑老化个体发生学”),包括脑老化在系统发生和个体发生中的作用和地位。

(2) 脑老化生理学,包括影响脑老化的因素、过程及其调控。

(3) 老年脑的结构形态学,包括解剖学和组织学。

(4) 脑老化的病理学转化和 Alzheimer 病病理学;此外,还包括其他老年脑退行性疾病及其相关疾病的病理学。

(5) 脑老化与相关疾病的临床学,包括其诊断学与治疗学。

(6) 脑老化及其相关疾病的干预和预防研究等。

其中每一个学科,又可以有许多方面。可见,脑老化科学的内容十分丰富。鉴于编写计划,本卷不作全面讨论,只抛砖引玉,勾其轮廓。

三、老年痴呆—脑老化—脑老化科学

老年痴呆是人类当前普遍关心的课题。

研究工作是从老年痴呆开始。老年痴呆—脑老化—脑老化科学,三者相互联系。这是老年痴呆研究的方向之一,是自然而又必然的思路历程。

(一) Alzheimer 病研究的“静寂期”

Alzheimer 病(AD)是关系到人类健康的重要疾病。早在 1906 年即已首次报道,至今已 100 多年了。但是,一直到 20 世纪 80 年代以前,Alzheimer 病研究进展缓慢。在第一个大半个世纪时间里,Alzheimer 病几乎没有引起人们多大注意。在长达 70~80 年的时间里,Alzheimer 病研究没有大的进展。

近 20~30 年来,Alzheimer 病研究进展较大,有两点很值得注意。

(1) 自 20 世纪 80 年代以来,Alzheimer 病以“淀粉样蛋白”为中心,研究有了许多重要进展。

Alzheimer 病脑内的淀粉样蛋白相继被发现;其淀粉样蛋白的组分与其结构得到了详细分析;对于淀粉样蛋白在脑细胞的功能与毒害作用,相继得到逐步阐明。特别是近 10~20 年来,有关淀粉样蛋白与神经原纤维缠结的关系等分子生物学研究,以及有关 Alzheimer 病遗传分子生物学的研究,陆续得到较大进展(比如,Alzheimer 病与第 21 号等染色体缺陷的相关关系等相继发现)。这些进展,对于 Alzheimer 病的研究,起到了很重要的促进作用。

(2) 同时,近 30~40 年,随着科学技术进步和经济迅速发展,特别是 20 世纪中后期,人类健康水平显著提高,人类寿命普遍延长,人类平均寿命普遍达到 70 岁以上,许多国家和地区陆续进入到老年社会。老年保健事业,已成为人们与社会普遍关心的重点问题。对老年痴呆的干预和防治,也成为人人关注的首当其冲的大事。

这样,一个以研究老年痴呆为中心的“攻关”内容,在全世界得到很大发展。脑老化与老年痴呆研究,已经变成世界范围内的“热点”。

(二) 深化老年痴呆研究,必然要涉足于脑老化阶段

脑老化是大脑生命活动过程中的一个阶段。

老年痴呆是在脑老化基础上发生的,或者反过来说,正是由于脑老化过程进入到“异常”状态——脑老化速度异常地“加快”,脑老化过程发生“病理性转化”,从而引致老年痴呆。

Alzheimer 病与脑老化的关系是这样的密切,以至于在许多方面两者很难完全区别开来。只有对脑老化及其本质了解得越多,老年痴呆才能够阐明得越清楚,对 Alzheimer 病的干预对策措施才能够越接近于疾病本质,预防治疗效果越好。

总之,老年痴呆研究离不开脑老化这一基础问题。只有深入研究脑老化本质,才有可能真正(较好地)解决老年痴呆问题。脑老化的研究,可以为老年痴呆研究奠定基础。深入脑老化研究,是老年痴呆研究不可回避的、带根本性的问题。

因此,在我们对老年痴呆“系统论”研究中,一开始便将“脑老化与老年痴呆”两者联系在一起,列为完整的、相互关联的课题。本系列专著,从第一卷开始,就是以“脑老化与老年痴呆”命名;在研究实施的每一阶段,又以不同主题,紧紧地围绕着脑老化与老年痴呆这两个重点内容展开。

(三) 脑老化科学的提出,是强化脑老化研究的必然趋势

老年痴呆研究的深入,就必然强化脑老化研究,这是科学发展的必然趋势。为此,1997 年笔者建议,启用“脑老化科学”概念。并且认为“脑老化”的研究,实际上已经形成了一门新兴的独特学科,这就是“脑老化科学”。

通过大量的“脑老化与老年痴呆”系统研究,积累了大量“脑老化科学”的素材;作为一门新生学科,脑老化科学已见端倪。

近 20~30 年来,Alzheimer 病与老年痴呆研究得到广泛重视,并引起广泛参与。许多学科,在许多方面,已经取得引人注目的进展。这些成就,又起了很好的相互启发与促进作用,并已逐渐形成相当庞大的“资料网”,正朝着“独特学科”的方向扎实地发展着。这就是 1997 年,笔者之所以建议启用“脑老化科学”的基本思路。并且明确提出脑老化科学这一新学科。

新概念与新生专门新学科,其基本条件一旦形成,是否启用只是一个时间的迟早问题。及时地提出,或者提前预见到,并且有意识地将其深化和研究,却可以大大地促进其发展。这对于“脑老化与老年痴呆”研究,无疑将会有积极作用。

(郑观成)

第 2 章

脑老化的几项生物学性质

——脑老化本质探讨

Biological Characteristics of Brain Aging

— Analysis of the Essence

脑老化过程具有“必然性”和“渐进性”
脑老化现象的“生理性”与“病理性转化”
脑老化状态的“动态平衡”与脑老化速度“差异性”
脑老化影响因素的“社会性”

脑老化是大脑生命活动过程中的一个阶段。脑老化过程，正是“老年脑”（“老年时期大脑”）所具有的一切基本性质的总和。

“老年脑”具有很多生物学特征。其中，以下几点很值得注意。

一、脑老化过程具有“必然性”和“渐进性”

（一）脑老化的自然过程

生、老、病、死是大自然的规律，不可以抗拒。

如同所有生命活动一样，组成大脑的主要细胞——神经元

的胞体和它的突起(轴突与树突),同样是要经历生长发育、成熟和老化的自然阶段,最后进入死亡。脑老化过程,是脑细胞继成熟阶段之后,特别是持续经过成熟阶段的“平台时期”之后,相继转入到另一个重要的生理阶段。

脑老化是生命活动的一个必经阶段。脑老化过程是不可避免的生命活动阶段之一。

大脑最终总是要老化的。脑细胞,最终总是要退化、死亡的。就像任何生命活动一样,大脑最后结果,都一定要“老化”。

脑老化过程的发生,在时间上可以有“迟早”差别,有“进程快慢”的差别,但是不可能有永久“不发生”、“大脑不会老化”的情况。脑老化过程不可避免,更不可能完全避免。

这一点,对于课题的研究思路很重要,是脑老化与老年痴呆研究的基础“立脚点”。

很难想象,以下的研究设想和提法是正确的。比如,有人提出要“治好老年痴呆”。有些人,立足于将脑老化过程“完全‘逆转’过来”,或者“完全‘治愈脑老化’”、“不让脑老化发生”等等,以及相类似的研究思路,都是从根本上违背客观规律。

(二) 脑老化的“渐进”过程

脑老化是一种“渐进”过程,变化是逐渐改变的。

脑老化所经历的时间可以很长。比如说,从50多岁起始,可能到80岁,乃至100岁或更高年龄,跨度可以达30~50年以上。显然,脑老化的“早期”与“后期”相比,大脑的“老化”情况并不会是一样的。在这里,各样的“表征”、“因素”差异必然很多。

值得注意的是,这一切改变都是逐渐演变的,时间可长达数十年,显然是“渐进性”的。注意脑老化这种“渐进性”,对于研究和认识脑老化的机理和本质,有着不应该忽视的意义。这里同时也提示,脑老化的确可能是一个“复杂”过程,而不是一个简单的“单一”状态。

二、脑老化现象的“生理性”与“病理性转化”

(一) 脑老化是一种正常的生理现象——“脑老化生理学”

值得提出的是,在脑老化这样一个渐进的、漫长的过程中,老年脑并未有出现类似于“退行性相关疾病”的症状(至少是表现不明显)。很明显,从本质上讲,脑老化现象并不是“病理”现象,而是属于“正常生理学”范畴。即是说,在脑老化期间,老人依然是处在“老年生理学”的正常状态,具有正常生理学的基本性质。

因此,我们还有理由可以这样说,研究脑老化的学科,从本质上讲,可以称其为“脑老化生理学”。

仍然处在“发育”阶段的神经系统,并未达到“成熟”程度,大脑自然不能够称为“成熟”的大脑。脑老化过程中,并没有出现“退行性相关疾病”表现,自然不应该将脑老化看作是“疾病”过程,不应该将脑老化当成“病理现象”。

这样的基本观点,应该是显而易见、十分明确的。

脑老化是生命活动必然经过的自然阶段。同其他两个阶段——“发育”与“成熟”阶段一样,脑老化是大脑三大生理阶段(发育、成熟、老化)的最后阶段。之后,大脑便进入衰亡时期。

(二) 脑老化开始的年龄

(1) 人类大脑是从什么时候开始进入脑老化阶段? 现今尚没有统一说法。脑老化也还未找到清晰明确的标志。

一般以为,在一般情况下,人类在 50~60 岁以后或再稍后些,大脑便开始进入脑老化过程。其表现在诸如大脑的体积大小和重量变化,大脑的神经元形态与数量上的变化,神经元的神经突起的数量与质量的变化,以及神经元功能方面的变化等。其总的趋向是出现一定程度的负向改变。这些变化,既可以表现在形态结构上,也可以在功能学上。

(2) 大脑老化的早期,甚至到了中期、后期,大脑的结构和功能才显示出相对的下降。这种功能改变,是“渐进”的,并不是表现为大脑功能的丧失(或完全丧失)。

日常例子是很清楚的。许多年逾 100 岁的百岁老人(其大脑早已进入脑老化状态),然而,他们的智力却可以依然相当良好,脑老化进程,并没有严重(或根本上)影响老年人日常生活质量。老年人一些基本的生命活动,包括许多脑力活动(科学的、文化的、艺术的等等),依然可以良好并持续很长时间。这也足以表明,大脑脑老化阶段,依然是具有明显的正常“老年脑生理学”特征,应视为大脑正常功能的一个部分,本质属于生理范围。

(3) 大脑有着以“数百亿个”,乃至以“上千亿个”计数的神经元。这么大数量神经元的老化,即使是在同一生物个体上,也不可能是同时起步走的。因此,究竟多大年龄才算是开始老化,其年龄界限本来就很难确定,以至可能根本没有办法精确划定。脑老化开始的时间,只能是相对界限。更何况,不同生物个体、各人大脑的情况又有很大差异。

(三) 脑老化过程存在“平台期”

一般来说,脑老化开始于脑细胞成熟阶段之后,大脑细胞逐渐出现一系列退行性改变。

随着脑细胞退行性改变,大脑组织学和生理学上,逐渐出现一系列变化,大脑功能逐渐开始下降,认知功能逐渐降低,构成相对稳定的脑老化阶段。

从总体来看,在这一阶段时间里,大脑具有“脑老化生理学”特征,尤其是在脑老化的前期和中期,应该表现出明显的“脑老化生理学”性质。

很显然,“老年脑”在这里构成一个相对稳定的“平台时期”(可以称为“脑老化平台期”)。

“脑老化平台期”时间可以相当长。就正常老人而言,如上所述,这一阶段时间,可以长达 20~40 年,或者更长时间。

直至这相对“平台时期”结束,脑老化才显示出急剧改变,即进入脑老化的“病理性”阶段,表现出“退行性相关疾病”。

从形态学上讲,“脑老化平台期”的大脑,既表现在细胞大小、数量和神经元内含物的多种变化上,也表现在神经元突起(突触和树突)的形态结构上。其中,神经元树突的变化特别值得注意(见第一卷第31—54页)。在功能学上,相应的神经系统功能出现功能减弱,直至消失。

(四) 脑老化“病理性转化”的客观性

老年脑的确存在“脑老化生理学”性质,也的确存在“脑老化平台时期”,但是最终,大脑也必然要从“生理性过程”转化为“病理性过程”,最后为病理性变化所取代。

任何生物的生命活动,都有相对限度,大脑的生命活动不例外。

当人体生长发育(年龄)达到相当高度,大脑老化到一定限度,大脑功能显著减退,认知功能明显下降,表现出“痴呆”症状。于是,Alzheimer病等退行性疾病便发生。这时候的脑老化过程,实际上已经转化为“病理”状态,进入到病理阶段。正常的脑老化过程,转变成为异常的“疾病”过程。这时候的脑老化现象,自然应当视为病理现象。

脑细胞总是要进入脑老化阶段的,都必然要经过组织学“退行性变”,进入到“病理转化”阶段。

(五) 脑老化“病理性转化”的标准

那么,脑老化过程是处于“生理阶段”还是处于“病理阶段”,其区别标准是什么?

理论上讲,似乎可以从两个方面体现:第一,从大脑与其细胞形态结构上来判断;第二,从大脑的功能状态和老人的生活质量改变来判断。但是,其确实划分尺度,今日科学水平还远没有能力可回答清楚。

神经元发生“普遍”的“退行性变”,应该可以视为是老年脑

转入“病理性”阶段的突出改变。不过，“普遍”以什么来衡量，至今也还未见合适标准。

三、脑老化状态的“动态平衡”与脑老化速度“差异性”

(一) 脑老化过程存在3种趋向

脑老化过程的大脑神经元，同时存在3种自然趋向，即神经元的“退化”过程，神经元的继续“发展”和神经元的“自我补偿”。

换句话说，脑老化时期的大脑神经元，一方面进行着退行性改变；另一方面，又依然“同时地”、“不断地”继续在发展，在自我代偿。

神经元的退行性改变(neurodegeneration)，无疑是在脑老化阶段中，最突出、最主要的变化也是脑老化阶段的标志性改变之一。

随着脑老化进程，退行性变表现越来越明显。这是依随“生长—发育—成熟—退化”自然法则，是老年时期大脑的必然表现和结果。

退行性变问题，在脑老化科学中占有重要地位，同时又十分复杂。

(二) 老年脑依然具有自我修复、代偿和再生能力

老年脑内是否还存在“自我修复”、“自我代偿”功能趋向呢？回答是肯定的。已经有大量资料可以证明。

神经元结构功能具有“可塑性”。神经元这种可塑性，既是大脑正常学习记忆的生物学基础，同时，也是神经系统结构功能自我代偿、自我修复的基础。

老年脑的神经元依然具有“可塑性”，依然存在着自我修复与自我代偿能力。这是老年人之所以可以继续学习、记忆，继续自我提高、发展智力的基础保证。同时，老年脑“可塑性”的存

在,也是老年脑修复、补偿由于神经元退化所引起的结构功能减退的必须条件。

在脑老化研究中,老年脑的代偿和修复功能存在,无疑是很值得注意的生物学特征。

大脑的胶质细胞具有一定的再生能力,这基本上是公认的(但胶质细胞不是大脑功能的“主角”)。此外,近年也有资料认为,大脑的某些神经元,也具有一些再生能力(当然,普遍的神经细胞再生现象是不可能存在的)。

(三) 脑老化是一种“动态平衡”

从以上不难看出,老年脑的脑老化过程是一个生物学的“动态平衡”过程,是脑功能形态学的“退化”、“发展”与“自我补偿”3种自然趋向“动态平衡”的结果。3种趋势交错进行,构成老年脑的生物学平衡,这是脑老化阶段大脑的一个根本性生物学特征。

还值得注意的是,这3种趋向虽然同时存在,但是,在脑老化过程的各个阶段,各个趋向在“动态平衡”中的对比是不相同的。分析、了解与掌握、控制这种动态平衡过程,是脑老化科学应该研究的主要内容之一。

(四) 脑老化速度的“差异”

今日时代,已经有大量的长寿老人。他们虽是在很高的“高龄”(比如说,90岁,直至100岁以上),但是,许多老人智力依然相当良好。这提示,脑细胞的退行性变过程,是可以达到相当高的时间临界线。换句话说,至少对于相当多的老年人,脑老化速度是相当缓慢的;30年,40年,以至持续更长时间。

然而,另外有一些人,年龄才不过50、60岁,甚至年纪还要低,智力就已经很差。他们年龄不高,脑老化“速度过快”,脑细胞明显进入到“退行性变”阶段,生理功能、认知能力出现显著减退,以至影响了老年时期日常生活质量。脑老化速度很快已经进入明显的病理性状态。这就是 Alzheimer 病的发生。

可见,在人类不同个体,脑老化速度可以存在明显差异。

脑老化速度的差异性存在,在脑老化与老年痴呆研究中具有重要意义。因为这里提示:第一,干预脑老化过程,使脑老化过程进展“缓慢”一些、程度“减轻”一些,是完全有可能的;第二,研究和干预脑老化与老年痴呆的根本“策略”,就在于怎样可以有效地减缓大脑的老化速度,推迟或减轻老年痴呆的发生、发展。

通过对脑老化速度“差异性”的研究,可能对脑老化原因及其本质有更加深刻的理解。

四、脑老化影响因素的“社会性”

脑老化因素的社会性影响,有以下3点值得注意。

(1) 人类老化过程,受到社会因素的明显影响。人类是“社会动物”。人体上任何器官、任何功能系统,严格来讲,都是离不开“社会因素”对其的影响。这不同于动物,这是明显的、众所周知的公认事实(当然,动物,特别是某些高等动物,是不是就必然没有“社会性”因素影响,这还有待继续观察研究。比如,近年有不少关于大象出现“报复性”行为的报道)。

(2) 大脑老化,所受到社会因素的影响更明显。大脑比人体其他任何脏器、任何系统,受到社会因素的影响要更大一些、更明显一些,以至可能会大得多。这是因为,社会因素直接或间接作用于人体时,大脑(及其感觉功能系统)是首当其冲的“第一站”。一般来讲,感受社会因素影响,大脑是最敏感、最激烈的。这些社会因素,自然会干预大脑的脑老化过程。

(3) 社会因素对于脑老化的影响,又受到经济、科技、文化等“精神因素”和“上层建筑”等制约。

诚然,不应该忽视社会因素对脑老化过程影响的特殊性。越是“现代化”、越“高级”发展,这一种因素的效应,似乎更有特别意义,值得讨论。

(郑观成)

第 3 章

神经细胞与脑老化

Neurons in Aging Brain

脑老化中的形态学和功能学
脑的大小和重量与脑老化
神经元的老化——脑老化的核心问题
脑老化过程中的海马神经元

一、脑老化中的形态学和功能学

脑老化的改变,表现在形态学与功能学两个方面。这两方面相互联系,又相互影响,密切相关。

这两方面的研究近年都有重要进展。

在功能学方面,特别是在分子生物学方面,脑老化科学有许多重大进展。其研究有如下几方面。

其一,脑老化的分子遗传生物学方面研究。

至今为止,至少已经明确,有 4 种染色体缺陷与脑老化速度有关。这些染色体基因缺陷,导致脑老化进程加快。其中 β 淀粉样蛋白及其基因是近 10~20 年的重大进展,已做了大量研究工作。其他还有载脂蛋白 E 及其基因,早老素及其基因等新发现。

分子遗传生物学与脑老化的关系,是近年研究的重要热点

之一。

其二,关于脑老化过程中的胆碱能系统功能下降,以及其他多种递质与 Alzheimer 病关系问题。

这是 Alzheimer 病研究中关于递质的研究,目前依然是一项带有中心性的“经典”研究内容之一,已经并且继续做大量工作。

分子生物学,如关于自由基的氧化应激损害、生物膜脂、老年色素、类固醇类和非类固醇类物质、蛋白质非酶糖化等分子生物学问题,也有了广泛的注意和研究。

其三,在 Alzheimer 病病理学方面,从神经原纤维缠结和神经炎斑(老年斑),特别是有关淀粉样蛋白和 T 形蛋白(tau)及其与双股螺旋细丝结构和神经原纤维的退行性变的关系,已有许多很有意义的报道。同时,在对线粒体、溶酶体系统的影响,细胞周期与细胞凋亡,炎症免疫反应,以及关于神经肽与 Alzheimer 病关系,酶学系统、神经活性物质神经节苷脂等,都引起不少学者们的注意。

关于脑老化科学的功能学方面的内容,放在本书后面章节讨论。

二、脑的大小和重量与脑老化

人类成年人的大脑重量,大约是 1 300 克(标准差约 130 克)。到了 5 岁,人类大脑的大小,已经达到成年人脑重量的 90% 左右。

进入老年期前后,大脑开始老化。脑逐渐缩小,脑重量减轻,脑体积可能逐渐缩小 10% 左右。这情况通常称为“脑萎缩”。用 CT 和磁共振(MRI)等现代脑成像技术,已经比较容易地检查出整个大脑有无脑萎缩改变。

资料表明,大脑萎缩与“细胞数量减少”的确存在着一定关系。尤其是大脑某些重要脑区的萎缩(如海马部分),对于脑老化过程的退行性疾病的诊断,确实很有意义(近年利用脑成像

技术,关于某些局部脑区脑萎缩研究已经积累了大量资料。不过,在脑萎缩程度与脑功能的关系判断上,还有待更深入的统计分析工作)。

有学者注意到年龄与大脑皮质的厚度关系的研究。

据平井俊策报道,人类的大脑皮质厚度,是随增龄而逐渐变薄。50岁以下,3.5 mm;50~69岁,3.4 mm;70~79岁,3.3 mm;80~89岁,3.2 mm;90~99岁,3.1 mm。

关于临床上通常所见到的脑萎缩变化,与神经元数量的减少和神经元功能的丧失程度,是怎样的一种关系,目前尚未能总结到其中的准确判断。以下两点值得注意。

(1) 现在学者一般都以为,临床上普通所看到的脑萎缩,实际上是“全大脑”的脑萎缩。其中,可能主要是由于脑内体液不同程度减少的结果。一般以为,这种脑萎缩表现的根本原因,并非主要是因为“神经元减少”或“神经元死亡”。因此,随意将临床上通常所报道的“脑萎缩”(全脑性),简单地与“神经元死亡”、“神经元消失”等同看待,并不合适。

(2) 有研究者认为,脑老化的神经元消失、神经元数量减少,通常只是发生在海马等某些少数脑区内。甚至,只是发生在其中更小的局部脑区部位。众所周知,海马等脑区的脑组织体积相当有限,这样小范围的脑组织变化,对于整个大脑体积只是占了很小一部分,而大脑的其余大部分神经元,在脑老化过程中,并不一定出现神经元减少或丧失。

三、神经元的老化——脑老化的核心问题

脑内的神经细胞有两大类:一类是神经元(神经细胞);另一类细胞是神经胶质细胞。

神经元,是司行神经系统功能的主体,是实现大脑复杂功能的主要基础成分。脑内神经信息的传递、传导、分析、调节和整合等重要功能,都是依赖于(或主要依赖于)神经元完成。

因此,脑老化问题,实质上是神经元的老化问题。脑老化科

学,实质上,就是研究神经元在脑老化过程中的功能学与形态学变化的科学。

质言之,脑老化科学,主要就是研究大脑“神经元老化”过程的科学。

(一) 神经元数量与脑老化

关于神经元(这里所说的神经元,其实主要指的是大脑皮质神经元)老化,学者们长期十分关注这样一个问题:在脑老化过程中,特别是 Alzheimer 病患者脑内,神经元的数量是否减少了?减少到什么程度?脑内神经元哪些部位的减少最明显?这种神经元减少,对于认知功能下降、痴呆,究竟影响到什么程度?

关于大脑神经元在数量的改变,已经有很多报道;但是,研究的结果与结论并不太一致。

1. 神经元数量问题 早在 20 世纪 50~60 年代,有报道就认为,正常脑老化过程中,大脑皮质的神经元数量是减少的。有学者甚至报道说,神经元丧失竟高达 30% 以上。

但近年研究不太支持这一看法。

当然,从脑老化的整个过程来看,随着人体老化进程,大脑容积逐渐变小,脑的重量逐渐下降,脑室容积扩大,大脑皮质的灰质变薄,脑沟回变宽,等等。这些改变是脑老化的总趋向。脑神经细胞数量减少,似乎是显而易见的事。

然而,令人吃惊的是,近年有不少资料表明,皮质神经元数目、细胞密度,以及神经元所占范围对皮质整体积的百分比等,实际上却没有多大的变化,或者看不到的改变并不显著。

1987 年, Terry 等发现,在脑老化过程中,形体大的神经元出现萎缩现象(atrophy);接着,形体小的神经元数目增加;到了 55 岁以后,萎缩的神经元(atrophied neurons)数目,却逐渐增加起来(虽然参数的差异较大);神经胶质细胞的数量,也随增龄而有所增多。因此,神经元与神经胶质的比率变小。其他学者也有不少类似报道。

大多数的学者现在以为:

(1) 正常老人在脑老化过程中,神经元的数量,虽然有所丧失,但是,总的看来,所减少的数量微不足道。有趣的是,神经元的这种丧失,对于脑的认知功能降低并没有举足轻重的作用。

因此,对于脑老化过程中,“神经元减少,是否就是引起认知功能下降的主要的、直接的原因”,这个问题尚需要谨慎对待。人和动物的大量资料,似乎都越来越说明这一点。

(2) 有不少学者还指出,在讨论“脑老化神经元丧失”的问题时,还应该注意,正常老化的大脑,大脑皮质细胞虽然有所丧失,但是随之而来的,是大脑其他的结构和功能上出现种种方式的“代偿”现象(详见下文)。这些代偿现象往往十分明显,尤其是在神经元已丧失部位的附近的树突形态结构上。

(3) 亦有学者倾向认为,脑老化时,较大的神经元(如 90 μm 以上的神经元),数量上可能进行性减少,但是,小的神经元(包括已经“萎缩”的神经元),并没有改变,或者相对有所增加。

至于非神经元的神经胶质细胞,数量则往往是进行性增加。

2. 不同部位的神经元数量变化差异很大 神经元是否丧失,各报道结果不很一致。这除了研究方法学上的差异外,另一个主要原因是与标本来源上,取材于脑不同部位有关系。资料表明,增龄对脑细胞的影响,不同部位是不相同的。神经元数量的改变,也因为脑部位的不同而有差异。

例如中脑的黑质。据报道,脑内有些部位的神经元的确明显减少,黑质就是很明显的例子。与大脑皮质相比,黑质的多巴胺能神经元,随增龄而逐渐减少。黑质神经元减少,大约从 30 岁左右已经开始。

此外,不同种类的实验动物,其相应部位神经元的丧失程度也有差别,而且可能差别还很大。

就黑质神经元来讲,有人报道,在人类,黑质神经元丧失率可以超过 60%,但是,在大鼠,丧失率只达到 20%,比人类的情况好得多。

近年来,有人研究还发现,人类黑质神经元这种“高丧失

率”，是与环境有密切关系。在社会转型时期，给环境带来污染情况越来越严重的今天，这点似乎值得关注。

3. 神经元数量与突触的关系值得注意 已有的许多报告指出，一般所讲到的“神经元丧失”，不一定就意味着脑内神经元的“功能降低”，其中特别需要注意的是神经元的“突触数目”有没有减少。

众所周知，神经元突触的结构，是完成大脑功能的很重要组成部分。就目前的研究情况，大多数工作，并不是把“神经元数量”与“突触数目”两者联系在一起研究。大多数工作都只是仅仅停留在神经元“数量”的角度上分析，而并没有反映出包括突触在内的所有神经元结构的神经元“质量”水平。因此，在用以说明脑老化本质时，还需慎重应用。

以下例子便是明证：有证据表明，在啮齿类动物的海马部位，发现神经元丧失可以超过20%，但是，其突触的密度却依然保持不变状态。

可见，在研究脑老化过程中，我们除了应该十分注意脑神经元的“数量”变化的同时，还应该认真考虑到“突触”的数量和质量的情况。

似乎还特别值得强调是：第一，“神经元数量的变化”，并不是与“突触数量改变”相平行；第二，根据许多新研究结果提示，两者变化的意义，不是完全相同。有迹象表明，突触（还有其他类型的神经突起），在认知功能中的作用，尤其是在脑老化的早期和中期，似乎还特别重要。我们期待着这方面有更深入研究。

（二）神经元“死亡”与脑老化

首先，关于“神经元死亡”，应该怎样正确理解？神经元“死亡”与衰老、痴呆，是什么关系？这是需要注意的另一个问题。

1. 神经元“死亡”，不应与神经元“老化”等同看待 这是因为以下两个原因。

（1）神经元在何种状态下才算是“死亡”。神经元“没有反

应”是不是神经元“死亡”。这一问题本身在生理学就有争论。

有许多理由可以认为,在功能学上,没有观察到神经元“有反应”,这并不等于神经元已经“死亡”。有专家指出,这是一种神经元的休止“静息”状态,即神经元并没有死亡,而只是神经元对外界“不作反应”。

(2) 神经元是在什么条件下“死亡”的,需要具体分析,要区别死亡的实质。

研究表明,神经元死亡与脑老化过程的确存在一定关系;然而,神经元死亡,并不是只发生在人类的老年时期。早已经有资料表明,神经元死亡,可以发生在生命的任何阶段,而不是只发生在脑老化阶段。资料还显示,神经元的大量死亡,似乎主要还不是发生在“脑老化”阶段,而是出现在神经系统的“生长发育”阶段,即发生在个体发育中的神经元群体与靶之间的匹配过程。

神经元死亡,是神经系统正常发育过程中的一种普遍现象。在个体发育中,神经元死亡还发生在老年期之前的其他时段,而且,其死亡现象还有一定规模。

许多资料提示,神经元死亡原因复杂,目前还不是完全了解。但是,有一点是十分明确的,即现在一般都认为,神经元丧失,主要是一种机体对内外环境适应性的调整方式,它与形成脑(中枢神经系统)复杂的神经环路的过程有关。

显然,神经元死亡,并非是“脑老化”阶段所特有。神经元死亡,往往不是由于脑老化、不是由于神经元“衰老”而引起的,也可能是由于调整形成更精细、更高精度脑环路时出现的。在环路形成中,一些神经元,因不再被需要而被“淘汰”,被“自然”消失了。

2. 动物资料清楚证明这一点 对大白鼠观察表明,大脑皮质细胞,曾一度有不明显的丧失时段。该时期是在大白鼠出生约 100 天之后,以后则没有发现神经元进一步明显丧失。大白鼠的生命期限很少超过 750 天,即使大白鼠生命延续到 900 天之后才因自然因素死亡,除在 100 天前后之外,都不能看到神经元有明显丧失的其他阶段。可见,神经元的死亡原因,似乎并

非由于或不是主要由于脑老化导致的“神经元衰老”。

一般都以为,神经元丧失是一种对机体内外环境的适应性调整,即与形成复杂神经元环路过程有关。也就是说,大脑皮质细胞的大量丧失,正是发生在动物(大白鼠)对环境进行适应和精细的功能调整阶段(“青、壮年”时期),而不是发生在脑的老化阶段。

3. 神经系统功能发育过程中的神经元死亡 这种与神经系统功能发育过程有关的神经元死亡,已有的实验证据似乎都支持发生以下几种假设。

(1) 神经元的死亡是为了使某一个神经元群体,在大小上与其相应的“靶”之间进行数量上的匹配。这种与靶的大小和数量多少上的匹配,是进化过程的结果。不同的遗传或发育,细胞群体的形成过程有差异,相应的神经元死亡情况会不相同。

传入冲动,已证明是神经元存活的辅助条件;去除传入冲动,则会导致相应神经元死亡(在研究“大脑保健”中,这一点值得注意)。神经元要保持健康存活状态,必须与上一级和下一级细胞建立有效的接触,并组合成神经环路。

(2) 在神经环路形成过程中,为了使神经环路更精细,提高神经系统功能活动的精度,一些连接不适当的、或者在功能上有缺陷的神经元,即将被去除。去除的“错误”神经元联系,导致某些神经元死亡。

这种优胜劣汰的竞争,实质上是死亡的细胞缺乏足够的维持能力,不能有效地竞争到突触部位,或获得靶细胞产生的营养因子而导致死亡。

(3) 神经元的死亡还可能是由于体内某些部分的神经结构或功能发生改变后,这些神经元不再被需要而消失。

由此来看,生命过程中,虽然的确出现神经元的死亡现象,但是,就其原因来说,常常是由于神经系统在发育过程中功能完善,或者因“改造”的需要,而不是,至少可能并非主要是由于“脑老化”过程所导致。

4. 神经元“死亡”与“细胞凋亡” 谈到神经元死亡,还应

该注意神经元“死亡”与“细胞凋亡”的区别。两者有显著不同。这是近 10 多年生物科学界注意的焦点之一。有关其很多十分有价值的进展,值得深入研究讨论。

四、脑老化过程中的海马神经元

海马属于大脑边缘系统。海马与学习记忆有密切关系。这些在神经生理学早已清楚。因此,海马神经元在认知功能、在脑老化和老年痴呆中的地位,是学者们历来最关心的问题之一。

1. 海马神经元随增龄而减少 Ball 等(1977)对 18 名各种年龄段的正常人(7~89 岁)的脑海马进行研究。方法是对海马全冠状切面的锥体细胞密度分析。

他们发现,45 岁者,锥体细胞数为 $7\ 800/\text{mm}^3$;95 岁者,则下降为 $5\ 700/\text{mm}^3$,锥体细胞密度降低 27%。即是说,在 45 岁以后,每 10 年,锥体细胞密度递减 5.4%;其神经元的密度,与年龄呈明显负相关关系($R = -0.69, P < 0.01$)。该作者又对比了海马左、右两侧神经元密度,比较了性别不同的个体差异,神经元密度均未发现有差别。但是,海马的尾部和头部相比,尾侧神经元的密度较大。

随后在 1983 年,Anderson 等分析 69~95 岁 19 名正常老年人海马皮质切片,在每一显微视野内,计算直径有 $> 10\ \mu\text{m}$ 的神经元细胞数。结果也发现,海马神经细胞,年龄每递增 10 年,神经元丧失约 10%。其丧失程度比其他报道为高。

1977 年,Sheffer 等曾经对不同部位的脑切片作了对比。他们发现,就脑组织的每容量神经元相对数目来讲,精神状况正常的老年人(平均年龄 77 岁),与正常健康青年人(19~27 岁)并无差异,但是,就神经元的绝对数目而论,老年人的神经元减少近 29%(注意,该研究的作者并没有专门单独区分锥体细胞)。

2. 海马不同区域的神经元密度 不同区域的海马神经元,受增龄的影响程度也不一样。

1986 年,Mani 等报告,把海马锥体细胞,按横切面分为

CA1 ~ CA4 4 个区,以形态学方法,分别测量估计海马锥体细胞的细胞密度。

研究工作在 4 ~ 98 岁无精神疾患的 33 例人脑进行。分别计算和比较研究锥体细胞的细胞容积和细胞密度。结果见表 3-1。

表 3-1 海马(人)左侧后部锥体细胞密度(细胞数/mm³)比较

海马	年轻组(<65岁)	老年组(>65岁)	相差(%)
	n=15	n=8	
CA1	318 ± 94	257 ± 80	19.2
CA2	345 ± 122	291 ± 85	15.7
CA3	282 ± 90	233 ± 55	17.4
CA4	255 ± 54	191 ± 36*	25.1

*: $P < 0.01$ 。

这结果提示,老年人脑的海马 4 个区的锥体细胞密度都有降低;但是,只在 CA4 区有统计学意义。结果还显示,各区细胞的丧失程度,与年龄都不是直线相关关系。可见,在人类的海马部分,脑的不同部位,神经元丧失情况也是不尽相同,不宜一概而论。

为什么老年脑的 CA4 区锥体细胞减少比较多,原因尚不清楚。有人曾证明,正常人的海马 CA4 区,锌的浓度较高;但是,老年人的海马的锌含量,与正常人并未见差异。

又有人认为,作为递质的 P 物质,在海马仅见于 CA4 区内;但是,P 物质在海马中起什么作用,以及老年脑中的 P 物质是否有变化,这些问题尚未见到报道。

还有人以为,CA4 区锥体细胞丧失比较多,可能与脑内单胺类递质系统,即去甲肾上腺素能系统和多巴胺能系统有关。这种看法值得注意。去甲肾上腺素能纤维来源于蓝斑核,多巴胺能纤维来源于脑干的 A9、A10 细胞。这些纤维在海马有分布,且都是以 CA4 区为最密。

有很多人认为,单胺能系统在脑内具有营养作用。现有报道(Sheffer, McGeer 等),老年人的蓝斑(去甲肾上腺素能系统)和黑质(多巴胺能系统)的细胞数目明显减少;CA4 区细胞丧

失,是否是由于这些递质变化引起,还需要进一步研究。

在海马的其他亚区(如 CA1 和 CA3)的神经元中,在增龄状态下,容易因各种代谢性脑病(如脑缺血、脑缺氧和低血糖等),选择性地受到损伤。脑老化过程中,海马是值得注意的脑部位。

此外,这些资料还提示,某些神经元对增龄和病理因素比较敏感;而其他部位的另外一些神经元,就不一定相同。

3. 关于海马的研究方法 关于人类老年时期海马组织结构大小,原有研究方法显得无能为力;在组织学上长期难于取得明确资料。近年现代科学技术为海马研究提供了新的直接手段。

1996年,第5次世界 Alzheimer 病学术大会上,就有学者提出,利用脑成像技术,可以检测患者海马回大小,以判断是否有萎缩变化。

这些年来,已经广泛应用的 CT、MRI、PET 等脑成像新技术,已经开始提供这方面的资料。这些新技术、新手段,不仅为包括对海马的研究提供相当有价值的大量资料,同时,也为“脑老化和老年痴呆”的其他方面研究,以及为 Alzheimer 病早期诊断,提供可能举足轻重的帮助。

(郑观成)

第 4 章

神经元突起与脑老化

Synapses and Dendrites in Aging Brain

突触与脑老化
树突与脑老化
树突突触与脑老化
神经突起引起的更多注意

脑老化科学,主要是研究神经元的老化问题。神经细胞的突起,是神经元的重要组成部分;在神经系统功能的完成中,神经突起的结构和功能,起着不可替代的重要作用。因此,各类型的神经元突起的老化过程,是脑老化科学必须给予充分注意的重要内容。

神经元突起,主要有神经元的轴突、树突、树突侧棘,以及由这些神经突起所构成的各种突触结构。

一、突触与脑老化

突触,是神经元神经冲动信号的“输入—输出”装置。生理学早已阐明,突触是完成大脑功能的重要环节。

学者们普遍接受这样的事实:突触结构功能的改变或丧失,对于人类的认知功能有重大影响。老年人脑老化过程中,学习

记忆力之所以减退,认知功能之所以下降,其主要原因正是由于突触形态学的改变和功能上的减退。

关于认知功能与突触关系的研究报道现在仍然有限。关于突触的研究工作,大多数主要还是停留在对“突触总数”、“突触密度”(突触不分类)等数量上的分析;关于脑老化过程中突触“质”的改变,分析资料很少。这主要是由于突触功能结构的复杂性的缘故。

显然,突触功能的改变,不仅仅与突触的“数量”有关,同时,与突触“质”的变化(突触的功能结构、突触的类型,以及突触实施的功能机理等)有更加密切的关系。因此,研究突触在脑老化过程中的作用,今后可能更需要着重解决这方面的问题。

想清楚地阐明脑老化中突触变化本质,也许为时尚早。这里能够强调的是期待今后脑老化研究中,对突触作用有更多的注意。

二、树突与脑老化

(一) 树突地位的重要性

树突在脑老化过程中,可能具有特殊的重要地位。从树突以下的几个结构功能特点,足以看出这一点。

(1) 有人计算过,树突接受信息的区域的总面积特别大,竟然占整个神经元表面积的90%。换句话说,神经元在接受信息过程中,树突的接受面积占了神经元接受信息的绝大部分。树突的功能地位之复杂、丰富、多样,可见一斑。

(2) 再从树突的数量和结构特点看。神经元树突,依其组成突触的数量、形状和分支情况、功能机理、结合方式等不同,可以将其区分为多种突触类型。结构类型的多样性、复杂性,必然带来神经元群体功能的多样性、复杂性。脑功能之所以如此复杂,究其原因,可能正在于树突及由其构成的神经环路,具有非常的多样性、复杂性的结果。

(3) 还有证据表明,神经元的树突部分是代谢活动非常强烈的部位。生物结构的代谢活跃,预示着功能的重要地位,这提示树突功能在大脑功能中,必然是极为值得注意的重要组分。

总之,不难推想,树突的结构与功能这些特点,在脑老化和老年性痴呆发病过程中,不可能不受到显著影响。种种迹象提示,树突在脑老化过程中,可能占有极其重要的地位。

(二) 树突随增龄的变化

(1) 树突随着年龄增高而变化,这是不争的事实,且已经有不少报道。这些工作包括对树突的数目、长度的研究,以及对树突的横截面积的分析研究。

有报道认为,树突的数目随年龄的增长而减少。还有人报道,老年鼠的神经元的树突,也有随增龄而变短的趋势,其中树突的远端受年龄的影响最大。

有人对比研究过正常成年人、非痴呆老年人和老年痴呆患者的树突,结果发现,处在老年时期的“非痴呆老人”,其树突末梢在数量上和平均长度上,都比成年人(平均年龄 51.2 岁)显著增加。而老年期痴呆患者,其树突的末梢少而短,树突的分布,也不如对照组及成人组广泛。

(2) 树突的这些衰退变化,不仅出现在大脑皮质(如第 V 层锥体细胞的基树突),而且,在齿状回分子层内,也有明显改变。也有报道,人脑的前额叶、上颞叶皮质锥体细胞随年龄变化,这些变化包括细胞体及其相邻的树突轮廓,逐渐崩溃或不规则化,以及横向发生的基树突和顶树突侧支,并出现进行性消失。

还有人报道,人脑的中央前回的 Betz 细胞,也有类似变化;而且, Betz 细胞所受到年龄的影响,要比非 Betz 细胞明显。他们发现,80 岁高龄的 Betz 细胞,有 75% 已经显示出形态学的改变,而与其相邻的非 Betz 细胞,只有 30% 发生形态学变化。

(3) 1977 年, Hinds 用电镜和光镜,系统地观察过 3 月龄至 30 月龄以上不同月龄的大白鼠,研究其嗅球的僧帽细胞的细胞体积、树突长度和树突横断面的变化。结果发现,在 24 ~ 27 月

龄之前,上述3个方面,都是在不断地增长,而且,基本上符合线性变化。以后则明显减小,其中,胞体体积在27~29月龄间,便开始明显下降;树突在24月龄时则开始下降,但是,就每一神经元的树突大小来看,大白鼠24~27月龄间仍然在增长(树突这种增长,可能有“补偿”神经元消失的效果)。类似于这种进行性变化,在人脑也有过报道。

(4) 在脑老化过程中,树突侧棘有重要意义,下一章专门讨论。

(三) 老年脑树突的内含物

有人报道,在老年脑,有的神经元树突内出现一些不平常的内含物。例如,在老年大鼠的外侧前庭核,有人发现含有大量线粒体的树突;有人发现含有囊泡聚集的树突;有人发现内含纤维状物的树突;等等。树突出现的这种种变化,有人以为可能是与神经元所接受到的外界传入冲动情况有关系。

三、树突突触与脑老化

(一) 突触装置的两个类型

1. “轴突—树突”型突触 突触作为神经元“输入—输出”装置,传统理论认为,经轴突下传的冲动,通过轴突的终末输出冲动,激活突触;然后,由树突接受突触的输出,完成神经元的传递程序。

经典的突触概念是由“轴突—树突”构成的组构。大量这样的“轴突—树突”型突触装置构成脑组织。

2. “树突—树突”型突触 20世纪60年代中期以后,人们逐渐发现,树突不仅仅可以构成突触的“后结构”,在某些脑区,树突也可以是突触的“前结构”,即树突可以与其相邻近的细胞,形成“树突—树突”型突触。

(二) 树突并不是只能被动地“接受信息”

研究表明,树突不仅可以接受由轴突传入突触的冲动,同时,树突本身也同样可具有兴奋性,即树突本身也可形成冲动,通过“树突—树突”式突触结构,以实现突触功能。

树突—树突突触的存在,对于神经元回路的形成和大脑的功能,具有很重要的意义,因为,这种“树突—树突”型突触提供了新的可能性。由于突触前的树突具有可兴奋性,那么,在没有外来传入神经冲动(经轴突传入)的条件下,树突本身也可形成“冲动源”,突触的递质可以被去极化的突触电位激活而释放,独立发挥“树突—树突突触”的功能。

这样,便打破了原来神经元输出—输入概念,即再不是像经典说法的那样,必须在存在外来传入冲动的激发下,神经冲动才得以产生和传播;而是可以在没有外来冲动传入的情况下,突触依赖其本身的树突,仍然可以产生信息输出。

可以推想,树突—树突型突触的这种特殊功能表现,可能给脑功能带来更精细、更完整的新意义:树突这种功能,在大脑的生长、发育和脑老化过程中,或者在其他各种大脑疾患的情况下,突触、树突可能含有更多功能变化。在各种特定环境中,树突突触可能发挥其特有作用。

可惜,有关树突—树突型突触的报道至今有限。关于树突—树突型突触在脑老化过程中或其在 Alzheimer 病中的研究,期望有更深入的分析 and 研究。

四、神经突起引起的更多注意

1994年,笔者在《脑老化与老年痴呆》第一卷中提到,神经突起,特别是树突的老化,很可能是“脑老化的更重要环节,对脑老化过程,可能具有更重要意义”。并且推想,神经突起的深入研究,可能为研究“延缓推迟脑老化”和“干预脑老化”的策略措施带来有益启示。

这一思路,主要出于这样考虑:神经突起的结构功能具有明显的某些特殊性。这些特殊性提示以下两个可能。

(一) 脑老化过程,可能主要是从神经突起处开始

神经元分“胞体”和“突起”两部分。神经突起和胞体一样,同样要经历生长、发育、成熟、老化、死亡等自然阶段。

在这些自然过程中,神经元胞体部分的老化过程固然重要,但与胞体相比,神经元突起部分的变化,却要比胞体部分明显得多、活跃得多,尤其是像在脑老化的早期和中期这样的阶段。

进入脑老化阶段以后,神经突起部分其结构的不稳定性和功能活跃的特点,自然使人联想到,在脑老化过程中,神经突起部分所受到的影响可能是最直接、最敏感的,结构功能变化是最先出现的。因而,神经突起部分的变化最容易发生,所受到的影响可能是最大。

由此推想,脑老化过程,很可能首先是从神经突起部分开始老化,然后,才逐渐表现到胞体部分。

当然,这些推想还有待进一步研究和实验证实。

(二) 大脑老化过程的“代偿功能”,可能首先有赖于神经元突起来完成

以下一些现象很为学者们所重视:脑内某一部位,神经元数量已经减少、明显减少,甚至死亡消失了,然而,其相应的脑功能,却往往依然相当完好,不表现出有脑功能缺损的症状。或者,与结构形态相比,其功能缺损的程度往往远比所预料的要轻得多、好得多。

这现象提示,在神经元退化、丧失的同时,脑内还明显存在一些“功能代偿”机理。

研究表明,脑功能代偿现象的确存在。其主要机理之一,就是脑内出现新的神经环路。

在这里,神经环路的组成,正是来自于大量神经元的突起,即轴突、树突及其分支,形成新的突触功能结构。

这种由新突触形成的脑功能代偿现象,在生理和病理过程中普遍存在,在脑老化和神经元退化中(还有在脑外伤中)很有意义。

由此推想,树突、突触等神经突起结构功能,在脑老化研究中是不可忽视的重要部分。在考虑“脑老化与老年痴呆”干预策略,在研究脑老化的调控中,注意促进神经元突起的结构功能恢复,可能会收到良好效果。

(郑观成)

第 5 章

脑功能的可塑性与脑老化功能补偿

The Plasticity and Compensation of Brain Function in Aging Brain

树突侧棘的结构和分布

树突侧棘的功能

脑老化过程中的树突侧棘

树突和突触的可塑性与脑功能的补偿

“脑功能代偿”的研究,在脑老化科学中占有很重要的地位。

论及脑老化的“功能代偿”,树突侧棘的功能结构是不能不涉及的一个主要问题,而且,树突侧棘的生理病理学,还很可能是脑老化代偿功能中的一项很主要方面。

一、树突侧棘的结构和分布

树突侧棘(dendritic spines)是从树突上“生长”出来的“小肢体样”的突出物——侧棘。

侧棘的末端膨大,如同是一个个附着在树突上的扩大了了的终末。

树突侧棘,最早是由 Cajal(用光学显微镜)和 Gray(用电子显微镜)观察到的。

树突侧棘的头部携带有突触的接触点。树突侧棘的柄部则连接着侧棘的头部和树突的亲本,侧棘柄部一般都是细小窄长。侧棘头部的大小和形状各式各样,变化差异颇大。

有时候,从树突侧棘的头部,还可能再伸出1~2个小突出体,称之为树突侧棘的“小刺”。这种小刺在海马和齿状回可以见到。

突触,可以出现在靠近侧棘头部和侧棘柄部的结合处的侧棘部分,也可以出现在棘柄的本身部位。

绝大多数的树突侧棘是突触后成分,即在突触的轴突终末含有多形突触小泡,并形成对称性的“接头特化体”。但是,某些树突侧棘(如嗅球颗粒细胞),也可以构成突触前成分,在其内含有突触小泡,并与僧帽细胞的树突形成交互突触。

树突侧棘主要与树突相连。在皮质锥体神经元上,树突侧棘与神经元的起始段相连接。

在皮质锥体细胞,树突侧棘在树突树上的出现,其部位差别很大:在顶树突的树突侧棘,其密度很高;在基树突或树突的斜行分支上,树突侧棘出现较少;在近端树突上,通常不出现树突侧棘。

二、树突侧棘的功能

树突侧棘给人们许多提示。

(一) 从树突侧棘的形态特点上看其功能位置

就树突侧棘的单个体积或面积而言,树突侧棘的确很细小,但就其在神经系统内的“总表面积”而言,却是非常之大。据推算,由树突侧棘形成的总表面积,相当于神经元的核周体和“树突树”整个联合表面积的43%。可见,树突侧棘在神经元中所具有的功能性是占有着何等重要的地位。研究脑老化过程中,

树突侧棘这样一种特殊形态的特点,无疑值得倍加注意。

(二) 从树突侧棘含有的肌动蛋白上看其功能

树突侧棘内含有相当多的“肌动蛋白”。这一点,近年研究已经得到证明。

在侧棘头部,含有着肌动蛋白细丝的致密网络。侧棘柄部的纵向长度,则决定肌动蛋白细丝的朝向。

研究指出,这些非肌细胞内的“肌动蛋白网”,不仅决定了树突侧棘的独特形状,而且,有助于树突侧棘上的多种功能。这些多种功能的差异,又是由肌调蛋白、肌球蛋白和游离胞质钙的浓度来决定的。

近年研究已经表明,由于非肌细胞的肌动蛋白的作用,树突侧棘柄能够发生收缩。柄的纵向抗力减小,就可能影响传入细胞的兴奋性。

资料显示,在应答各种刺激过程中,树突上的树突侧棘,尤其是树突棘突的柄部分会增大,并已证明,这些增大会增加神经元的兴奋性,调节神经元的兴奋调节过程。

(三) 树突侧棘对刺激具有很高的敏感性

近年发现,树突侧棘对于正常的感觉传入、对于其他各种干扰的变化都十分敏感。同时还观察到,树突侧棘一旦受到某些传入干扰,可以引起侧棘丢失。但是,侧棘的数目虽然减少了,而侧棘本身却并不伴随出现退化现象。

笔者以为,这一点可能很重要。因为,树突侧棘这种只“转化”而并非“退化”的现象,可能是由于树突侧棘内的肌动蛋白网引起的一种特殊现象。这似乎表明,树突侧棘这样的特殊结构,提示树突侧棘在学习记忆过程中、在脑老化过程中和Alzheimer病等疾病的神经退行性病变中,可能是以某种方式发挥其重要作用。

(四) 树突侧棘与认知功能密切相关

已经证实,一些智力低下的患者,在大脑皮质和海马区域,可以观察到广泛的树突侧棘缺失,并且,伴随着出现一些带有“长而细侧棘柄”的树突侧棘。据报道,这些变化的严重程度又同患者的精神神经症状的严重程度成正比。

这些患者的轴突终末部分,却往往表现为正常。“不正常的”树突侧棘,与“正常的”轴突终末,两者对比是鲜明的,这自然使人联想到,患者的智力迟钝的发生,突触传递之所以受阻,其主要原因可能就在于树突的侧棘部分的结构功能改变。

树突侧棘的结构功能,是否就是形成学习记忆的基础?

要想说明学习记忆的脑内变化,首先必须发现或证明一些能代表学习记忆过程的“记忆痕迹”。从电生理学来讲,着力点首先是找寻在突触前和突触后两个方面出现的功能变化。在形态学电镜研究,则着力是寻找,在学习早期或后期出现的有关神经回路形成,或者是其他方面的形态学改变。目前这类工作,多数集中在海马研究。

前文提到,在大脑皮质里,树突干上形成的突触并没有在树突侧棘上形成的突触那么多。从功能上看,有人报道,研究观察到一些树突侧棘突触,可以控制新皮质和海马的大部分。应用快速冷冻固定技术已经发现,当突触活动时,树突侧棘的周长也随之增加,从而导致树突侧棘和母树突之间的电阻降低,结果,增加了突触的电击力。

研究表明,树突侧棘的这种周长增加,可以是暂时性的,也可以是永久性的。这些改变提示,树突侧棘的这些变化很可能成为学习记忆过程的脑内变化的基础。

不过,这些研究仍处在初级阶段。然而,这些资料为学习记忆的研究提供了重要线索。

(五) 树突侧棘变化的机理

树突侧棘是如何变大(“肿胀”)的? 树突侧棘的周长,是如

何变长的？这些机理尚不清楚。目前有两种假设。

(1) 侧棘的细胞质内，存在一种有收缩功能的肌动蛋白骨架；这种肌动蛋白能重建树突侧棘，形成“棘器”，即在树突侧棘的细胞质内，重建一系列的蛋白板层和囊。目前研究已经表明，这一过程，同树突侧棘内的钙离子转运有关。

(2) 在接受刺激的学习过程中，与渗透有关的活性物质，在树突侧棘内有所增加，因而引起水分从细胞外部渗透到树突侧棘内部，从而引起树突侧棘膨胀，树突侧棘周长增大，为暂时的或长期的学习记忆提供基础。

关于树突侧棘在神经元活动中的调节作用，目前已有不少证据。但是，这些证据来源，现在大部分仍然来自于间接的研究方式。树突侧棘的功能意义，最后确定还待进一步研究。

三、脑老化过程中的树突侧棘

脑老化过程中，有报道的有以下现象。

(一) 树突侧棘数目减少

脑老化过程中，锥体神经元的树突侧棘数目减少。有人并且把这一现象视为“脑老化的第一个信号”。

还有人强调，脑老化过程中，在神经元的顶树突、基树突和顶树突的斜支上，都可能普遍地出现这种改变。

这表明，大白鼠皮质的顶树突上，围绕着其周围的树突侧棘，每 $50\ \mu\text{m}$ 长的树突上，有 $20\sim 85$ 个侧棘。据计算，第IV层的顶树突，大白鼠3月龄年轻时，侧棘的平均密度为 14.3 个/ $10\ \mu\text{m}$ 长；到了 $27\sim 29.5$ 月龄的老年时，侧棘数目则下降为 9.2 个/ $10\ \mu\text{m}$ 长，即有 36% 的侧棘是随年龄老化而消失的。

这一结果如果是脑老化过程中的普遍规律，那么，笔者认为，这是老年脑研究中一个十分值得留意的问题。因为众所周知，锥体细胞的树突侧棘是提供突触后受体的主要表面；树突侧棘的数目随年龄增大而减少，甚至消失，这便意味着老年脑的突

触功能降低。这不能不考虑,与老年脑功能衰退有非常密切的关系。

(二) 树突的变化随细胞不同而异

1979年, Scheibel 等对老人(74~102岁)的中央前回 Betz 细胞的树突做过分析。结果发现,随着年龄的增加,树突干出现了不规则膨胀,树突侧棘逐渐消失。其中,基树突的分支和顶树突的侧支减少明显。最后,基树突所有分支都消失。他们还发现,70岁以上老人,75% Betz 细胞发生上述现象,而附近的非 Betz 细胞,发生上述现象的只有30%。

可见,脑老化过程中,树突的改变,在不同的神经元不是完全一样。研究脑老化的树突侧棘问题,需要更细致的研究。

(三) 树突侧棘膜的内陷现象

有人发现,老年大鼠的视皮质锥体细胞的顶树突侧棘的膜上,出现大量的小的“膜内陷”。这种膜内陷,在年轻动物虽然也能看到,但是,随年龄的增高,树突侧棘内陷的数目却显著增多。这种小内陷是否同脑老化有关?这也是值得注意的内容。

(四) 关于树突侧棘脑老化过程中的变化机理

树突侧棘数目减少或消失的机理,除随年龄增长的关系外,还有哪些因素可以引起这些变化?这是应该进一步研究很有探讨价值的问题。也许还关系到怎样才能“延缓脑老化”,怎样干预老年性痴呆的发生和发展的研究问题。

以下资料可以参考。例如:

(1) 有人应用直接“阻断丘脑传入信息”的方法,发现视皮质内出现树突侧棘消失的现象。

(2) 有人用“减少外界刺激”的方法(比如,将动物放在黑暗的环境中饲养,或将动物的眼睑缝合起来后继续饲养),也观察到,动物的视皮质的第IV层(有来自第V层的顶树突在该层分布)的树突侧棘,也随之消失。

(3) 给动物充实的生活环境(比如连续地给动物以光线刺激),可以引起动物大脑皮质的树突侧棘数目增加。

(4) 有人还对正常人和不同病种的患者(Alzheimer病和非Alzheimer型老年痴呆的病患者等)进行对比研究。有人在动物实验中,分析各种因素对树突侧棘的影响。结果表明,外环境(如光线刺激)对树突侧棘的影响情况十分复杂;是否引起树突侧棘变化,可能还有其他多种因素的交互影响。例如,生活年龄便是一个重要因素。

有人发现,尽管影响条件相同,不同鼠龄,其结果并不相同。刚出生的鼠,连续光刺激,可以导致树突侧棘数目增加,而鼠龄较大者却不能;30日龄鼠,一侧眼睑缝合的老鼠,对侧视皮质的树突侧棘消失,90日龄鼠则不能。

至于各种因素造成树突侧棘的变化,与年龄增长所出现的侧棘减少或消失的现象,其机理是否相同,尚待今后研究。

四、树突和突触的可塑性与脑功能的补偿

脑老化过程中,“脑功能代偿”(compensate,补偿)的效果如何,是脑老化科学研究工作者最为关切的问题之一。而这一问题,又与(或)主要与突触和树突等这些突起的形态学和功能学的可塑性密切相关。

突触和树突具有形态学和功能学的可塑性(plasticity),这一点,早在二三十年前已经得到证实。这是中枢神经系统中一种很常见的生物现象,又是很重要的生物现象。对于脑功能研究,特别是脑老化及其对策的研究有着十分重要的意义。

突触和树突的可塑性,在脑老化阶段是否依然出现?在由于脑老化、神经元退化过程中所造成的脑功能损失或降低,或者,在由于Alzheimer病等神经元退行性变以后,树突和突触的可塑性能否弥补、代偿神经元丧失所带来的脑功能缺失?在多大程度上能够补偿脑功能丧失?这些都是人们很自然会想到的,且特别感兴趣的问题。

已有不少研究不断证明,树突和突触的可塑性,在老年时期不仅存在,而且老年脑的树突、突触的可塑性,还具有相当可观的潜在能力。

在观察海马突触的可塑性、脑功能的稳定性,研究老年脑受损时的突触生长情况问题上,1988年 Cotman 等发现,其实验结果十分支持上述观点。结果还提示,这种变化在 Alzheimer 病的发病过程中也有一定意义。

1986年, Coleman 等在关于老化脑的树突是否有生长能力,是否有代偿修复功能的机理研究中,也有过类似出色报道。他发现,在神经元部分丧失的脑区中,树突树(dendritic arbor)的生长,实际上是一直延续到中年时期以后乃至老年时期。他观察了颗粒细胞树突在增龄中的树突长度变化,并作了统计学的分析研究。结果发现如下情况。

平均年龄为 52.3 岁时;每一个颗粒细胞的树突平均长度为 800 μm 左右;

平均年龄为 78.4 岁时,平均长度约为 1 100 μm 。请注意:虽已进入 70 岁以上高龄,即是说,人类进入“脑老化”阶段已多年,树突仍在增长;

平均年龄为 90.2 岁时,树突长度则显著减小,仅为 600 μm 左右。

统计学表明,上述颗粒细胞的树突长度是随年龄的变化而变化的,有统计学意义。值得注意的是,树突生长补偿能力很强,直至老年期相当高龄(70 岁以上),树突与突触的可塑性还十分可观。

目前学者普遍认为,树突这种可重塑性不仅到中年、老年脑仍然存在,而且这种可塑性,可以使得剩留下的神经元的树突,产生更多的交联,形成新的相当数量的神经环路,以至越过已丧失的原有的神经元的位置,使中枢神经系统这一部位形成新的树突网络,为新的树突芽枝(dendritic sprouting)和新的突触所取代。

总之,神经元及其突触的老化,是脑老化科学研究的核心内

容。神经元突起的研究为学者们所关注。其中,关于树突侧棘及其在脑老化过程中的变化,可能还是脑老化科学研究的“前哨”内容,值得注意。

众所周知,形成“神经环路”是大脑学习和记忆的基础。这是神经生理学早有的结论。

中枢神经系统神经元的突触、树突和树突侧棘,是组成和形成脑内神经环路的基础组成部分。由于神经突起的数量多,表面的总面积大,结构复杂多样,这些,不仅提示可以形成重要的、精细多样的环路,完成多样复杂的包括学习记忆和情感等高级脑功能,而且,加上其易变、多变,更加显示其在神经结构和功能上有很强的可塑性。

这种可塑性,对于脑功能的形成、发展、巩固、维持和消退,对于因各种原因造成的神经结构和功能的变化,以及由此所导致的脑功能缺陷的代偿,无疑都起着十分重要的作用。

近一二十年来,不少研究资料已证明,脑老化过程与神经的退行性变(包括 Alzheimer 病等)中,特别是脑内一些与学习记忆有关的重要部位(如海马等),其神经元出现一定程度消失变化。但是,这种神经元变化、丧失,在一定限度以内,还可以依靠突触、树突及其侧棘等神经元突起,形成一定的新环路,从而在功能上可以有效地补偿由于脑老化和退行性变所带来的结构上的缺陷。

令人兴奋的是,近 20 多年来,已陆续发现树突特别是树突侧棘,在形成新环路中可能有重要作用。

这些问题的研究已取得许多进展。但是,就其具体来说,特别是对于哪些因素能影响神经元突触、树突和树突侧棘的结构、功能和存亡这些重要问题上来说,现在还未见有明显突破,值得继续注视和深入研究。

脑老化科学和老年性痴呆研究,对于这些重要问题已引起人们高度重视,这是十分可喜的。

(郑观成)

第 6 章

神经胶质细胞与脑老化

Neurogliaocytes in Aging Brain

小神经胶质细胞
星形胶质细胞

神经胶质细胞(neurogliaocytes),是中枢神经系统的两大细胞成分(神经元和神经胶质细胞)之一。

神经元,是神经系统功能的主体,实现大脑复杂信息的传递、传导、分析、调节和整合等重要功能。从这一意义上说,脑老化过程主要是神经元的脑老化过程。脑老化科学,主要是研究大脑“神经元老化”的学科。

神经胶质细胞,1864年已经发现,命名为“神经胶质”(neuroglia),有“神经腻子”、“神经结合剂”之意。“腻子”是油漆施工中作为填嵌缺陷以平整表面的膏状材料。这一命名,深刻反映当时对神经胶质细胞功能的理解。

近年不少新发现对神经胶质细胞功能有了深刻理解。神经胶质细胞,固然对神经元起营养、支持的基础作用,辅以完成大脑重要功能,而且,在诸如神经生长因子、细胞凋亡等诸多方面,神经胶质细胞有着极其细致复杂的功能作用。

神经胶质细胞主要有 3 大类:

1. 星形细胞(astrocyte,星形胶质细胞) 神经胶质原纤维

酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是其特异性的可靠标识物,星形细胞谱系的所有亚群均能表达。

星形细胞亚类有:

- (1) 纤维性星形细胞,主要在脑白质中;
- (2) 原生质性(或原浆性)星形细胞,主要在脑灰质中;
- (3) 反应性星形细胞,在病理组织中出现。

2. 小胶质细胞(microglia, microgliaocyte, 即小神经胶质细胞或称为微神经胶质细胞)。

3. 少突细胞(oligodendrocyte, oligodendria, oligodendroglia, 少突胶质细胞或少突神经胶质细胞)。

神经胶质细胞尽管没有传导神经冲动的功能,但从数量上看,神经胶质细胞为神经元的10倍。在正常生理活动下,胶质细胞在脑的发育和神经生理病理过程中都具有重要作用。至少在以下3个方面是很显著的。

(1) 放射状胶质细胞(radial glial cells),特异的星形神经细胞株系,具有延伸很长的纤维,在胚胎发育过程中,放射状地从脑室跨越到整个脑壁的软膜表面,以引导神经细胞迁移到达组织适当位置的功能。

(2) 星形胶质细胞,对其功能了解虽然依然有限,但现在足以清楚地看到,其在正常脑功能和在神经退行性疾病中,都起着非常重要的作用。

(3) 少突神经胶质细胞,其功能是形成中枢内轴突的髓鞘。

对神经胶质细胞功能,在《脑老化与老年痴呆》第一卷的“神经胶质细胞的功能”和“星形细胞在退行性疾病中的可能作用”两文中已详细讨论。

一、小神经胶质细胞

(一) “反应性”小神经胶质细胞

小神经胶质细胞,是出现在受损伤或发生炎症部位的一些

游走细胞,也是最有争议的一种细胞。

静止的小神经胶质细胞,一般占全部神经胶质细胞的5%~20%。

一般认为,小神经胶质细胞是胚胎在发育形成血管时,由原来作为中胚层成分的血管周细胞或软膜细胞,后来进入脑内形成。

但是,其来源似乎还不能否定其他可能,如在炎症过程中,是否可能由血液带来的吞噬细胞群侵入到脑内形成。

在非病理情况下,它属于“静止的”小神经胶质细胞;在病理条件下,则变成“反应性”小神经胶质细胞。这种特点,可能是一种普遍存在的组织防御系统,与局部神经系统的功能特点似乎没有关系。

反应性小神经胶质细胞,一般认为具有吞噬细胞性质,并认为,反应性小神经胶质细胞能作阿米巴运动和朝向损伤部位迁移,待满载组织残片后,再转运到血管系统。

静止时,细胞比较小,突起细长多棘。神经炎斑的小胶质细胞呈现激活状态,局部增生聚集,体积变大,突起增多,表达多种抗原,并且分泌细胞因子,包括补体受体、主要组织相容性复合体(MHC I 和 MHC II)、白细胞介素、转移生长因子- α 、酪氨酸激酶相关抗原、整合素相关受体和植物凝集素结合位点等。

各种原因引起的神经组织损伤,均有反应性胶质细胞增生。但一般时间短暂,对清除有害物质和病灶有利。小神经胶质细胞有脑组织“清道夫”之称。

(二) 小神经胶质细胞在 Alzheimer 病中的作用

(1) 值得注意的是小神经胶质细胞与 Alzheimer 病淀粉样蛋白形成有密切关系。

20 世纪 80~90 年代, Mann 等对 Alzheimer 病重要病理标志老年斑的形成中的小神经胶质细胞作用,与对老年斑主要组成 β 淀粉样蛋白(β A4)与小神经胶质细胞的关系作了一系列研究。认为,小神经胶质细胞本身的作用,可能并不是直接分泌

β A4,但是,小神经胶质细胞可能提供一些刺激因素,如白细胞介素 1,进一步促进淀粉样蛋白的沉淀。由此他们认为,在 β A4 蛋白沉淀处有小神经胶质细胞出现,反映该处有一种反应变化存在,这种反应性变化,对于这些蛋白沉淀的发育是重要的。或者,它促进 β A4 蛋白修饰成刚果红性 β 折叠结构;或者,它影响神经元有关变化(T 形蛋白和双股螺旋细丝形成);或者,它促进星形细胞在斑块轴心中的发育。

当时,Springer 等曾认为,小神经胶质细胞作为淀粉样蛋白前体(APP)的起源作用可能性已经排除,其理由是在病损早期,相应部位并没有看到小神经胶质细胞。

Konig 等 1993 年提出相反看法,他们利用轴突切断(axotomy)模型能够显示,APP 的表达迅速产生,呈现出脑内小神经胶质细胞 APP,包括 L-APP 同份异构物。这样,活性(activated)小神经胶质细胞在淀粉样蛋白形成中起重要作用。因为细胞粘连物和细胞之间相互作用的表达,通过小神经胶质细胞引入 APP 分子,可导致更接近神经元位点。小神经胶质细胞表面上产生的基团(radicals),便可以打开通往聚集的 β A4 分子的通道。

笔者以为,这些动向值得重视,因为这些资料都提示,小神经胶质细胞与 Alzheimer 病主要病理学特征神经炎斑和淀粉样蛋白之间的确存在联系。小神经胶质细胞在 Alzheimer 病的发病中,可能起关键作用。

(2) 近年许多证据表明,小神经胶质细胞介导的炎性机理,可能参与 Alzheimer 病的发病机理。

观察表明,激活的小神经胶质细胞,在老年斑周围明显增加,可以见其围绕着淀粉样蛋白核心分布。有人认为,激活的小神经胶质细胞引起老年斑的淀粉样蛋白沉淀,将 β A 加入培养的小神经胶质细胞,可以刺激产生补体 C3。

在 Alzheimer 病脑组织内,激活的小神经胶质细胞表面,有免疫球蛋白受体(Fc γ RI)、补体受体(CR3 和 CR4)和主要组织相容性复合体(MHC)表面糖蛋白 I 类分子和 II 类分子的表达,浓度升高。

大量持续存在的 MHC,增加了小神经胶质细胞与 T 淋巴细胞相互作用的机会。

小神经胶质细胞在神经炎斑中,长期处在激活状态,反而损伤周围组织。

沉积在神经元周围的 βA ,作用于小神经胶质细胞上的 βA 受体,激活小神经胶质细胞,引起小神经胶质细胞增殖,并且分泌 IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)、一氧化氮、过氧化氢和自由基,对神经元产生巨大的毒性作用。

而星形胶质细胞,则被发现具有影响神经元生成,并调控神经元功能及突触间递质传递的作用。

小神经胶质细胞和星形细胞,在脑老化过程中起着重要作用,其形态和数量随年龄都有改变。国外和国内的研究都有报道,在脑老化过程中,星形胶质细胞有不同程度的肥大,而部分小神经胶质细胞由静止型转为活化型。我国许丹和王鲁宁等(2004,2005)的研究就观察到,在老年组患者中星形胶质细胞呈不同程度增生、肥大,小神经胶质细胞出现增生、活化,部分出现在老年斑的正常老龄脑皮质中,可见活化小神经胶质细胞聚集成团,个别病例小血管内外均见到活化小神经胶质细胞。同时认为,星形胶质细胞和小神经胶质细胞的增生、活化是脑老化的重要形态学改变,活化小神经胶质细胞可能参与老年斑形成。

二、星形胶质细胞

星形胶质细胞在数量上非常庞大。神经胶质细胞是神经元的 10 倍,而在神经胶质细胞中,星形细胞的数量又占最多,分布最广。在视皮质,星形细胞占有所有胶质细胞的 61.5%;在丘脑占 30%~40%。星形细胞广泛分布在中枢神经系统的灰质(原浆性星形细胞)和白质(纤维性星形细胞),还存在于神经垂体,担负了胶质细胞的大部分功能。

星形细胞最特殊的,是胞质内含有胶质原纤维。胶质原纤维属于中间丝(intermediate filament),直径介于微管(25 nm)和

微丝(6 nm)之间,由相对分子质量为47 000~50 000的蛋白质组成,参与形成细胞骨骼。胶质原纤维只存在于星形细胞中,不含于少突胶质细胞、小神经胶质细胞和其他类型的神经胶质细胞内。

根据细胞生物学特性,星形细胞分两类:一类是成纤维细胞样星形细胞,另一类为神经元样星形细胞。

(一) 星形细胞具有如下的三大传统功能

(1) 对神经元胞体及其轴突具有机械支持作用。星形细胞在神经系统内,有大量突起广泛分布,构成神经组织网架;

(2) 形成神经系统的胶质修复瘢痕。星形细胞仍然具有分裂能力,在创伤刺激时能够进行有丝分裂;

(3) 参与物质运输和血-脑屏障的形成。这是因为,星形细胞一方面位于神经细胞附近,另一方面,通过突起末端,又附着于毛细血管壁上。

近年对其功能又有了许多新的更详尽深刻地认识。

(二) 星形细胞与脑老化和 Alzheimer 病的关系

现在认为,星形细胞的以下功能与脑老化和 Alzheimer 病有着重要关系。

1. 星形细胞在脑发育过程中有重要作用 这种作用,是在神经细胞轴突生长发育的胚胎过程,星形细胞为建立神经纤维的正确投射,担负了支架、引导和营养支持等关键作用。

胚胎时期,神经细胞轴突之所以能沿着胶质细胞表面生长,可能是因为星形细胞具有层粘连蛋白,使轴突与胶质细胞之间,具有对局部的高度的亲和力。我国学者徐慧君等(1990)在大白鼠胚胎脑层粘连蛋白的观察结果也支持这一看法。

2. 许多方面表明,星形细胞参与神经冲动的传递 已经有越来越多的证据表明,星形细胞参与神经冲动的许多传递过程。

(1) 星形细胞能合成神经活性物质。脑内神经活性物质或神经递质,起初以为只能由神经细胞合成。神经胶质细胞能否

合成神经活性物质,没有肯定证据。20世纪70~80年代发现,胃肠道的内分泌细胞也能产生某些肽类和胺类物质(APUD系统);随后又发现,星形细胞也能合成神经活性物质。

血管紧张素(angiotensin)不仅是在神经细胞内由其前体血管紧张素原(angiotensinogen)生成,而且某些星形细胞,也能够合成和释放,再被神经细胞所摄取。

星形细胞还能合成胰岛素样因子和其他因子,对发育的神经元起营养作用。

(2) 星形细胞存在于突触结构和受体部位。按传统概念,突触的传递方式,只是存在于神经元与神经元之间。以后证明,突触联系方式还存在于神经元与效应器之间(如运动终极),存在于神经细胞与感受器细胞之间(如味蕾和内耳的螺旋器)。现在已经证实,神经元与神经胶质细胞之间,也可以存在突触样联系。

神经细胞内存在受体。现在已经证实,星形细胞也存在多种受体。如乙酰胆碱能受体、儿茶酚胺能受体(肾上腺素能受体包括 α 和 β 受体)、多巴胺能和5-羟色胺能受体,以及P物质、生长抑素、胰岛素等肽类物质受体、表皮生长因子受体等。

(3) 星形细胞参与神经递质的释放和调节。星形细胞是谷氨酸和 γ -氨基丁酸代谢重要场所和关键部位。

谷氨酸(Glu)是一种兴奋性神经递质, γ -氨基丁酸(GABA)是一种抑制性递质,两者可以相互转化。

在神经垂体内的星形细胞(垂体细胞),还可以摄取神经递质和调节神经递质的释放。

3. 星形细胞参与维持离子平衡过程 神经细胞的内外 K^+/Na^+ 离子交换是动作电位,即是神经冲动的基础。星形细胞能调节钾、钠离子的重新分配,使钾离子处在自稳状态。

星形细胞还可以进行 HCO_3^-/Cl^- 交换,调节神经组织离子平衡,对pH也有调节作用。

4. 星形细胞能形成促生长因子 星形细胞有多种促细胞分裂素(mitogens)和细胞因子(cytokines)。星形细胞也具有促

细胞分裂素作用(表 6-1,6-2)。

表 6-1 已报告的星形细胞促细胞分裂素

aFGF	酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor)
bFGF	碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor)
S100 β	蛋白 S100 β
EGF	表皮生长因子(epidermal growth factor)
GGF-BF	牛垂体胶质生长因子(glial growth factor from bovine pituitary)
PDGF	血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor)
VIP	血管激肠肽(vasoactive intestinal peptide)

表 6-2 星形细胞有关的细胞因子

IL-1	白细胞介素 1(interleukin-1)
IL-6	白细胞介素 6(interleukin-6)
TNF	肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)
γ IFN	γ 干扰素(gamma-interferon)

5. 星形细胞在脑的免疫、再生和移植中起重要作用

(1) 星形细胞具有脑内免疫反应。一般认为,脑是与免疫系统“隔绝”的“特免”器官(immunologically privileged organ),许多免疫细胞和物质能被拒之于脑外。

但现在认为,星形细胞能够完成脑免疫应答反应。

星形细胞可以作为抗原介导细胞(antigen presenting cells, APC),将外来抗原“介绍”给特定的内源性分子——主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),使之互相结合,再激发淋巴细胞发生免疫反应,以排斥和破坏入侵的外来物质。

在正常情况下,脑内缺乏 MHC(仅有很少的细胞能表达 MHC 抗原),但在一定条件下,如细胞培养或在干扰素(interferon)作用下,神经元和胶质细胞都能合成 MHC(包括 I 类和 II 类 MHC)。

(2) 星形细胞具有修复神经组织功能。脑的损伤和神经变性,通常导致反应性胶质细胞增生。星形细胞数量增加,有较多的突起和胶质丝,代谢活动也增强。胶质细胞及其突起包围损

伤和变性的神经结构,甚至导致胶质瘢痕形成。过去认为,胶质瘢痕妨碍神经轴突的再生,因而千方百计地防止少突胶质细胞产生髓鞘和包裹轴索。现在认为,至少在损伤的早期阶段,反应的星形细胞实际上就具有修复功能。

星形细胞可释放神经生长因子,支持神经细胞的存活和轴突生长。

星形细胞在神经组织变性和损伤的修复过程,实际上是星形细胞在上述发育过程中的功能再现。

(3) 星形细胞对神经移植有促进作用。神经移植过程中,移植部位有纤维性星形细胞增生,伴有各种形态和来源不同的巨噬细胞,其中一部分来自局部的小神经胶质细胞。它们都参与神经营养反应,促进移植物的存活和损伤细胞的再生。

总之,神经胶质细胞发现已有 100 多年历史。神经胶质细胞在脑老化过程和 Alzheimer 病退行性变中具有微妙和复杂的作用。目前对于胶质细胞功能及其与神经元功能的关系,已有更多了解,更多地肯定其在脑老化中的重要地位,即在营养、维持和协助神经元完成生长、发育,以及司行神经冲动传导与整合等功能过程中,神经胶质细胞有一些重要作用。当中枢神经系统出现创伤或神经退行性变等各种病损时,神经胶质细胞在形态、数量和一系列神经分子生物学方面,发生明显改变,以完成其特有的代偿、再生和修复等功能。其中星形细胞的神经生长因子和细胞因子,都是神经胶质细胞功能在近年的重要进展,有其十分丰富的内容,这为脑老化和神经退行性变的研究,提供了重要思路。

纵观资料,神经胶质细胞的神经分子生物学研究仍处于起步阶段。

(郑观成 郑海安)

第 2 篇

老年痴呆“系统论”研究

SYSTEMATIC STUDY ON ALZHEIMER DISEASE

老年痴呆研究是一项系统工程。应用“系统论”理论,通过“系列专题讲座”(研讨会),有助于深入对Alzheimer 病的研究。

第 7 章

老年痴呆系列专题讲座(研讨会)

The Lecture Series on Alzheimer Disease Study

老年痴呆研究是一项“系统工程”

以“系统论”研究老年痴呆

“系统论”研究方法要点

“系统论”研究方案与实施——“系列专题讲座”

随着人类寿命的延长,老化速度的加速,老年痴呆的研究已成为当今世界上人人关心的重大课题之一。

一、老年痴呆研究是一项“系统工程”

Alzheimer 病自发现和命名以来,至今是 102 年(1906 年)。在这 100 多年时间里,人们观察过其许多有关因素,曾有许多研究设想。综观这些资料,我们不难发现,对 Alzheimer 病已经积累了大量资料,有了很多重要认识。

然而,就能否充分理解、说明 Alzheimer 病的病因学、病理学,从能否有效地干预 Alzheimer 病的角度上来说,至今所知,实际依然还很有限。

至今 Alzheimer 病的病因未明,病理学有许多仍然不明白。其病因病理复杂,对其有效地干预十分困难,许多关于 Alzheimer 病的理论和实践,需继续大力深入研究,已知道的有关认识有待商榷。

有一点是可以肯定的,这就是,老年(前期)痴呆(Alzheimer 病)研究工作相当复杂,实质上是一项“系统工程”。

以下几方面便可以体现这一点。

1. 从生物医学方面看 Alzheimer 病研究,不仅牵涉到 Alzheimer 病的“病理学”,同时,又牵涉到“脑老化”这样一个既古老又复杂的“正常老年生理学”问题。

“衰老”本身属于正常生理学,而“老年痴呆”属于病理学范畴。两者各自独立,都相当复杂,两者又相互联系,构成一个显然是十分广泛、十分复杂的“大系统”——“脑老化与老年痴呆”。

“脑老化”和“老年痴呆”,两者不可以“混作一谈”;但两者关系又极其紧密,分析的时候往往必须联系在一起,否则,就不可能展开工作。这些更显示这一系统工程的繁杂。

2. 从对人体功能影响的角度来看 脑老化与 Alzheimer 病,其影响遍及全身,人体的各个功能系统,无不受其影响。

大脑是神经系统的“中枢”,是全身所有功能的“主帅”;老年痴呆的发生,必然波及全身,其意举足轻重。

3. 从 Alzheimer 病发病因素角度看 按已知材料,对脑老化和 Alzheimer 病的影响因素是多方面的、复杂的(“多因异质学说”)。诸多因素牵涉广泛、复杂,编构成复杂网络,相互交织一起。

4. 从 Alzheimer 病对社会的影响来看 “家家有老人,人人都要老”。老年人都要经过脑老化阶段;脑老化(与 Alzheimer 病)关系千家万户,影响深及每个家庭、每个人。脑老化与老年痴呆对于家庭、社会的影响,牵涉面大,几乎无处不及。

脑老化与 Alzheimer 病的研究是正常生理学问题,也是病理学问题;不仅是生物医学课题,同时,也是人口社会学问题,与科

学、经济、社会、文化艺术诸多方面密切相关。

二、以“系统论”研究老年痴呆

怎样开展这样复杂的课题研究工作？怎样去揭示 Alzheimer 病的本质？

20 世纪 80 年代末、90 年代初，同各国和各地一样，上海地区对老年痴呆工作，投入了巨大精力，做了有益的研究工作。

当时，我们提出用“系统论”研究老年痴呆的研究思路，展开一持续的“老年痴呆系统论研究”。我们认为，除了继续以往原有的各项研究工作之外，很有必要对老年痴呆展开“系统论”研究。

正如前面所述，Alzheimer 病研究工作本身，就是一个复杂的“大系统”。

对于一项复杂事物，可以采用“分析”方法逐步分析研究，它是十分必要的。但是，同时还有必要将其视作为一个紧密相互关联的完整“系统”（整体），利用“综合”的方法展开研究。后者即“系统论”研究。

“分析”方法与“综合”方法研究相辅相成，从两个角度同时开展研究，对于认识复杂事物的本质将可能有更多帮助。

三、“系统论”研究方法要点

“系统论”研究方法，是 20 世纪现代科学研究方法之一，是 20 世纪重大理论成就“三论”（系统论、信息论和控制论）的核心部分。

自从 20 世纪 30 年代提出以后，系统论方法在许多复杂课题与重大工程应用中已经取得巨大成功。系统论方法广泛应用于包括生物医学等广大领域。它对于复杂课题研究，有着不可替代的效果。

笔者理解，系统论方法应该具备以下要点。

1. 系统论首先强调研究要以“整体”着眼 这是系统论的核心与根本。系统论方法强调,无论是考察系统的结构,还是考察系统的功能,无论是分析全体的还是分析局部的,始终都必须注意研究对象的“整体性”。

2. 系统论并不排斥“分析”研究方法 其实,系统论非常注重分析方法。在研究的一定时段或一定的部分,系统论也必须借助于对“子系统”研究(对于“母系统”而言,这则是“分析”方法)。即是说,系统论也必须将整个系统分割成若干个较细部分,对各个“子系统”及其细节进行逐个研究。

当然,同全局研究一样,对于子系统细部的研究,系统论同样要强调其“整体性”,强调且特别注意子系统与整体的相互“关联”,以便能通过对整体与局部的研究,逐步地达到对整个系统的“全局”认识(“逐步推进法”)。

3. 系统论研究方法的最终目的 它是建立最佳“系统模型”。通过对系统模型的“最佳评价”,分析出系统的“最佳功能”状态,作出“最佳选择”。因此,成功的系统论方法应用,可以收到最佳的效果。

4. 系统论要求研究工作必须对“模型”的不断“优化” 系统论强调研究的“渐进性”。这正表明,系统论方法具有很强的实践性与生命力。换句话说,最佳模型只有通过研究的“不断实践”,才能够不断改进、反复提高,才可能最终达到研究的“最佳”目的。

四、“系统论”研究方案与实施

——“系列专题讲座”

(一) 方案

根据“老年痴呆系统论”研究思路,自 20 世纪 80 年代末开始,我们提出了以下研究实施方案。

第一,从整体着眼,对 Alzheimer 病作全面的“系统分析”。

第二,根据各“子系统”,逐一进行分析研究。形成子系统主要内容,探索其实质,并与整体系统的关系作比较研究。

第三,对于多个“子系统”进行再综合分析,提出个别与整体的“初步模型”。

第四,根据整体初步模型,提出“最佳”初步方案。

(二) 实施

1. 以“系列讲座”为主体展开系统研究 系列工作从20世纪80年代末90年代初开始展开一系列的“老年痴呆系列专题讲座”(研讨会)。每1个月或两个月举办1次,持续10多年。

研讨以“系列讲座”为主体,与上海市老年学学会、上海地区相关大专院校、中国科学院等研究所、医院和有关单位合作,共同邀请对专题比较熟悉的国内外专家教授,分别作系列专题演讲。

有关人员在听取每个专题演讲的同时,人手一份“演讲提纲”,阅读研究,引导专题讨论,开展分析研究活动。

工作目的,旨在以“系统论”为指导思想,尽可能多角度、多方面收集资料,反复推敲;尽可能多地集思广益,对“老年(前期)痴呆”(Alzheimer病)各个方面,逐一分析切磋,深入对Alzheimer病本质的认识。

在此期间,我们又与广州、香港和北京等地区开展学术交流讨论活动。

2. 勾画“初步模型”,提出讨论方案 通过对老年痴呆各“子系统”和“整体”的研究,勾画出老年痴呆“初步模型”,进行讨论探索。在“初步模型”的基础上,再研究探索,再实践,再提高,求取“最佳模型”,进行不断总结,主要工作汇编成集。如出版《脑老化与老年痴呆》第一卷等。

该书第二卷则是“老年痴呆系统论研究”的工作总结。

(郑观成)

第 8 章

脑老化的“多因性”

——脑老化原因分析

The Causes of Brain Aging

— Hypothesis of Multifactors

脑老化原因的“客观性”

脑老化原因的“多因性”

脑老化原因与 Alzheimer 病病因学关系密切

促进脑老化的“多因素学说”

老年痴呆研究的首要问题,自然是老年痴呆的发病原因,即 Alzheimer 病的病因学。

众所周知,Alzheimer 病发生的实质是因为大脑的脑老化过程,已经“转化”到病理的疾病过程。

脑老化现象应属于正常的“老年生理学”范畴,而 Alzheimer 病则属于“病理学”过程。脑老化过程与 Alzheimer 病的发病,两者有密切关系,但又并非同一回事。

研究老年痴呆病因学,必须对脑老化的原因作深入分析。

一、脑老化原因的“客观性”

脑老化的发生,必定有其一定原因引起的。换句话说,脑老

化原因具有客观性。

引起脑老化的原因,能够“加速”脑的老化过程。反之,适当地控制这些因素,又可能“延缓”脑老化的发生,或“推迟”脑老化的进程。

因为脑老化原因具有明显的“客观性”,因此,研究脑老化的原因,对于预防大脑“过早老化”(“脑老化过快”),对于健全和提高大脑功能,有着十分重要的理论意义和实用意义。

二、脑老化原因的“多因性”

(一) 影响脑老化的原因多而漫长

人的一生,时间长达数十年,甚至是百余年。在这漫长的生命活动过程中,大脑细胞是生存在各种因素的环境之中。大脑细胞,必然要受到这些来自体外体内的许多因素(体内因素和体外因素)的影响。

(二) 影响脑老化的因素有两大类趋向

在这些因素中,各个因素对于脑细胞的影响不尽相同,其后果也不会一样。

有的因素,对脑细胞的影响是“良性方向”的;有的则可能是有毒害作用。毒害因素,给脑细胞造成不良生存条件,严重的,便可能引起或加速脑细胞的老化、变性、坏死过程,成为脑老化原因之一。

大脑老化的原因之一,实际上,正是由于大脑细胞不断地受到各种不利因素的影响,促使大脑趋向于老化进程。

(三) 因素的影响是动态过程

当然,在这大脑“趋向老化”的“劣性”影响的同时,与之同时又必然存在着的还必然有,是“抗脑老化”的另一个方向的良性影响机理。两者同时存在,必然不断地发生。

脑老化,绝不是单一因素的简单作用,而是一系列多种因素的复杂综合作用结果。

因此,脑老化过程,实质上是一种“促脑老化—抗脑老化”的生物动态,是一个动态的平衡过程。

(四) 影响的趋向在脑老化不同时段和不同区域有差异

还值得注意的是,这种平衡过程及其后果,在人体的不同年龄阶段,或者在大脑的不同结构部位或功能部位,又不是完全一样的。

在人体尚年轻的时期,由于机体代偿能力旺盛,不利因素对脑老化作用的效果会低一些,容易被种种生理过程所代偿,或者替代。

但是,当机体进入到老年时期,由于老年人的各项生理功能已经下降、低下,其不利的因素,对“促脑老化”的作用,将可能变得更为“有效”,结果显得更严重。脑老化多因素的影响,其过程必然变得十分复杂。

(五) 影响脑老化因素的主次与协同

如前文分析,对于脑老化各种影响因素,在脑老化中的作用,并不都是地位系统,等量齐观的,就像AD病因学中一样,各种因素对脑老化过程的影响,也有主次、协同的区别。

(六) 影响因素有“复合”作用

还值得注意的是,脑老化过程受到各个“单独因素”的影响,往往又不可能是单个因素在起作用,而是与其他因素起着“复合”作用。

脑老化原因,可不可能是由“单一种原因”引起的?或者是由“同一种原因”所引起的?应该说,答案已经是很清楚了——脑老化过程,不可能是只由单个因素起作用。

不难看出,对于绝大多数人类个体而言,除了增龄因素、遗传因素的“基本原因”外,脑老化过程还必然有其他因素参与。

脑老化,不大可能只由单独一种原因引起。脑老化具有明显“多因素”特征。

关于 Alzheimer 病发病因素的作用,下面章节还要讨论。

三、脑老化原因与 Alzheimer 病病因学关系密切

(一) 脑老化原因研究与 Alzheimer 病病因学密切相关

脑老化原因的研究,是从 Alzheimer 病病因学研究开始的。换句话说,研究 Alzheimer 病病因学,是研究脑老化原因的重要窗户;只有通过 Alzheimer 病病因学的研究,才有可能了解到脑老化的原因。脑老化原因学与 Alzheimer 病病因学之间,存在高度的密切性。

对于脑老化过程影响的因素,大致上是与影响于 Alzheimer 病发病的病因情况相类似。这是因为,脑老化与 Alzheimer 病有非常密切的关系。事实上,今天已有的研究方法,尚没有办法可将两者绝然分开。

因此,是否可以这样说,首先,凡是能够影响 AD 发病的因素,对于脑老化过程都有影响;其次,其所不同的是影响程度上有差异。

脑老化原因与 Alzheimer 病病因学的这种密切关系,是由于它们的病理学紧密相关所决定的。

前面提到,Alzheimer 病是病理状态,是脑老化从“正常生理”状态,向“病理状态”(Alzheimer 病)转化的结果。或者说,Alzheimer 病的基本病理改变,正是脑老化过程的发展,是大脑细胞“退行性变”进展过快的结果。

无疑,Alzheimer 病与正常脑老化生理现象,两者既有本质上的区别,又有密切的联系。或者可以这样说,两者同样存以脑老化为特征的这样一种基本变化过程。在 Alzheimer 病与脑老化两者之间,在脑组织学上,同是属于退行性变性质;两者只有在脑老化的程度上,即在退行性变的速度上,存在有时间“快”

与“慢”、“轻”与“重”的巨大差别。两者似乎可以比喻为：脑老化“本质”的不同“时相”。

正因为存在这种相似与差异，脑老化原因研究与 Alzheimer 病病因学，两者之间，既有区别（差别），又有着本质上的联系；两者不能混为一谈，又有着密切的难以分割的关系。

（二）Alzheimer 病病因学研究为脑老化原因研究提供重要途径

脑老化与 Alzheimer 病的密切关系，为脑老化原因学研究提供了重要途径。有关脑老化原因的认识，是通过 Alzheimer 病病因学研究取得的。

即是说，通过对 Alzheimer 病病因学研究，研究其脑老化速度为什么会如此加快，我们便可以间接地认识脑老化原因，从而揭开脑老化原因的秘密。以下的讨论，我们将都会看到“脑老化原因”与 Alzheimer 病病因学之间的相似乃至共通性。

（三）“脑老化与 Alzheimer 病”的研究，促进新学科——“脑老化科学”诞生

近 10 多年的工作一再表明，要深入 Alzheimer 病理论和防治策略的研究，就必须深入脑老化课题的专门研究。

脑老化课题的内容与其牵涉面是如此复杂，以至于我们不能不建议，集中精力和目标，专门研究脑老化这样一个科学命题，以便能够更好地集中相连学科，充分拥有和应用这些学科的大量研究成果，从各个方面对“脑老化”进行更深入剖析，以期能更深入地了解“脑老化”的基本规律，阐明“脑老化”本质，以便为干预“脑老化”进程、延迟或减缓大脑的脑老化速度与过程的研究，为提高老年人大脑健康水平，提高人类老年时期的生活质量的研究，同时也是对于老年痴呆（Alzheimer 病）的研究、治疗与预防，提出更为有效的思路和措施。

老年痴呆（Alzheimer 病）课题的研究，必然促进脑老化课题的研究；“脑老化与 Alzheimer 病”课题的研究，必然促进形成一

门新的学科——“脑老化科学”的诞生。

四、促进脑老化的“多因素学说”

1994年,笔者在《脑老化与老年痴呆》第一卷讨论 Alzheimer 病病因学时,提出 Alzheimer 病“多因异质学说”(hypothesis of multifactories and heterogeneity)。同时指出,影响大脑老化的因素也是多种的,而绝对不可能是只由一种或两种因素引起。从研究促进脑老化原因的角度上说,脑老化原因存在“多因素学说”(hypothesis of multifactories)。

1996年,笔者在《自然杂志》(上海出版)中,专文做了老年痴呆“多因异质假说”论述,同时说明了脑老化的多因性。

提出脑老化的“多因素学说”与 Alzheimer 病的“多因异质学说”,都是经过“老年痴呆系统论研究”,是对各方面资料进行“系统分析”以后提出来的。

笔者以为,现在已经有大量资料表明,Alzheimer 病不可能仅有一种因素,即单因素引起的“单因性疾病”,而是由多因素引起的“多因性疾病”。Alzheimer 病还可能存在着“异质性”,即是说,Alzheimer 病存在多个“亚型”(subtypes)。目前资料提示,Alzheimer 病亚型至少可能存在4种以上。

关于脑老化“多因素学说”和老年痴呆“多因异质学说”的要点和主要论据,在此后的《老年痴呆答问》(1996)、《脑老化科学研究进展》(2000)和《健脑养生与老年痴呆》(2000)等专门论著中笔者有过系统阐述。

(郑观成)

第 9 章

老年痴呆流行病学分析

The Epidemiology in Alzheimer Disease

流行病学分析方法

老年痴呆的患病率和发病率

增龄因素——是 Alzheimer 病发病的基础因素

遗传因素——肯定是 Alzheimer 病的关联因素

教育因素——与 Alzheimer 病可能有关联

人口社会学等其他与 Alzheimer 病有关的因素

流行病学分析小结

流行病学是研究疾病的分布,以及影响疾病分布的各种因素,探索疾病的原因,阐明疾病流行规律,提出对于疾病干预策略与措施的基本研究途径。

流行病学对于病因学研究,有着不可缺少的地位。病因学探索,离不开“流行病学”调查研究。

Alzheimer 病流行病学研究,主要开始于 20 世纪后半叶。国内外情况大致相同。

早在 20 世纪 80 年代之前,我国医务工作者,就有过不少关于老年痴呆流行病学的调查报道。不过,在 80 年代以前的报道,大多数的调查,所报告的结果往往相差比较大,可比性不高。

20 世纪 80 年代以后,老年痴呆流行病学研究,在方法学

上有了显著进步,流行病学调查有显著进展。80年代以来,我国在这些方面的研究值得注意(见《脑老化与老年痴呆》第一卷)。

在这里,我们将用比较大的篇幅,详细回顾老年痴呆流行病学研究情况,其重点,是我国近10~20年来,有关老年痴呆流行病学工作的研究报告。

一、流行病学分析方法

(一) 老年痴呆病例的诊断与调查

检出和诊断老年人痴呆与 Alzheimer 病患者,到目前为止,一般依然是采用“二阶段法”方法,即先对“痴呆”病例检出,然后对病例“确诊”。

1. 关于诊断标准 老年痴呆与 Alzheimer 病病例的检出和确诊所使用的诊断工具,当前主要是:

美国 DSM-III-R(1987)或 DSM-IV(1994)诊断标准,以及美国的 NINCDS-ADRDA 标准(1984)。

“老年痴呆”与 Alzheimer 病的诊断标准,我国学者,也有过多个版本和多次深刻的研究讨论,详情可参阅《脑老化与老年痴呆》第一卷第185~199页等。

2. 关于诊断量表 老年痴呆诊断中所用的“量表”,是流行病学调查工作的重要环节。

我国学者近年工作,一般最常用的量表是修改后的“简易智能状态检查量表”(MMSE),以及修改后的“长谷川痴呆量表”(HDS)。

在调查过程中,常常还应用或参考其他的工具,如“Blessed 痴呆量表”(BDS)评定认知功能;用修改的“日常生活功能量表”(ADL)和“Pfeffer 功能活动调查表”(POD),以评定生活功能与社会活动功能;以及应用“Fuld 物体记忆测验”(FOM)等量表,进行心理测验。关于老年痴呆诊断量表及其应用,请参《脑

老化与老年痴呆》第一卷有关章节(第 21 ~ 247 页)和《老年痴呆答问》相应部分。

我国有学者认为,MMSE 作为筛选工具,尚有其不足之处,应结合其他量表如 ADL、POD 等一起使用(赖世隆等,2000)。

另外,为了客观使用量表和研究工作可比性,流行病学调查员,还必须注意安排统一的流行病学训练,尽可能地使检查方法同一规范,尽可能使流行病学调查结果具有可比较性。第一卷与《老年痴呆答问》有相应讨论。

老年痴呆与 Alzheimer 病的诊断均有特异性指征,一直是工作者的共同愿望与追求。即使是非特异性的指征,研究者也已做了大量的广泛的研究工作,包括神经系统功能检查的常用诸多方法,如脑电图和现代影像学等。也许,这依然是今后的努力方向之一。

(二) 诊断工具的标准化

近年,老年人痴呆流行病学报道,在国外,有关严重痴呆患者,在老年人人群中,为 4% ~ 5%,其中半数以上属于 Alzheimer 病,患病率比较高。

在我国,早在 20 世纪 80 年代以前,国内就已有不少痴呆流行病学的调查工作。80 年代以前报道的痴呆患病率大多数为 0.46% ~ 1.80%, Alzheimer 病患病率大多数为 0.07% ~ 0.66%,亦有相当高的报道。各个报道之间差异常常甚大,低的不足 1%,高的超过 20%,资料缺乏可对比性。

20 世纪 80 年代以前的这种差异,究其原因,与痴呆定义的界定和流行病学调查所用的方法有关系。这里包括样本来源的不同,样本年龄结构的差异,以及调查方法,特别是所采用的工具和诊断标准等带来多方面影响。其中诊断标准尤为重要(如前所述,工具量表的正确与准确使用也十分重要)。

20 世纪 80 年代以后,各国研究者的诊断标准,普遍都采用已经“标准化”的诊断工具,这样,痴呆患病率报道的结果趋于

接近。神经心理学测验和临床检查相互结合起来,诊断的准确性明显提高。

20世纪80年代以后,65岁以上老年人痴呆患病率,多数报道在5%左右。

(三) 有关术语

1. 患病率与发病率 在流行病学研究中,“发病率”比“患病率”更为重要。但是,相比而言,已经发表的文献中,以“发病率”报道的并不多,主要原因是“发病率”的研究工作比较复杂,费时间、难度高,需要费大力气,不容易完成。

2. “老年痴呆” 老年时期发生的痴呆综合征,如一般情况那样,本书通常称之为“老年人痴呆”或“老年痴呆”。即包括各种原因引起的老年人痴呆病症。国内学者也有称之为“老年性痴呆”或“老年期痴呆”等等。

老年人痴呆,最常见的有“Alzheimer病”(Alzheimer disease, AD)和血管性痴呆两种。

“Alzheimer病”多发生在65岁以前,特别称为“早发性痴呆”或“早发性Alzheimer病”;发生在65岁以后,即称为“Alzheimer型老年痴呆”,或“晚发Alzheimer病”。

二、老年痴呆的患病率和发病率

(一) 老年痴呆与Alzheimer病的发病率

如前所述,在流行病学中,疾病的“发病率”(年发病率)要比“患病率”更有意义。可是,由于年发病率调查工作难度要难得多,因此,对于痴呆与Alzheimer病研究,无论在国内还是在国外,有关发病率的报道都十分有限。

直到20世纪90年代初,国际上才逐渐出现有关报道(Copeland等,1992; Letenner等,1993; Morgan等,1993; Boothby等,1994; Bickel等,1994)。

在国内,1998年张明园等作了系统报道。在此之前,还有李格等(1991)和其他的少数报道。

上海市精神卫生中心张明园等报道(1998),他们对上海市静安区5年前的工作进行了系统随访复查和深入研究。该工作与美国学者协作,研究过程较严格,研究样本也较大,结果有代表性,很值得注意。

其中有关1987年的工作部分,实际调查年满55岁以上居民5055名;1992年的工作部分,实访年满55岁以上居民3024人。取改良的分层整群抽样法,采用二阶段调查,以MMSE为主要筛选工具,然后临床诊断。

1992年的实访调查结果显示,在55岁以上人群中,痴呆的年发病率为0.71%,Alzheimer病的年发病率为0.42%;在60岁以上的人群中,年发病率分别为0.91%和0.56%;在65岁以上,年发病率分别为1.31%和0.89%(表9-1,引自张明园等)。

表9-1 不同年龄人群痴呆和 Alzheimer 病(AD)的年发病率

年 龄	痴呆年发病率(%)	AD年发病率(%)
55岁以上	0.71	0.42
60岁以上	0.91	0.56
65岁以上	1.31	0.89
70岁以上	1.84	1.34
75岁以上	2.51	1.63
80岁以上	3.86	3.16
85岁以上	3.93	3.93

n=3024。

参照国外报道,20世纪90年代,国外报道的痴呆和 Alzheimer病的年发病率,英国为0.92%~1.50%,法国为1.16%~1.77%,德国为1.54%。与国外报道相比较,张明园等的报告与之相接近。

值得注意的是,在这些研究工作中,其实际的痴呆与 Alzheimer病的年发病率,可能要比这一数字还要高一些。这是因为,这些工作的研究者,在随访复查研究过程中,他们所采用的计算

方法,往往都是以随访时(如张明园等报道的是“在5年以后”)“依然活着的”人员作为基数。这种估算方法,无疑可能偏于保守。又根据朱紫青和张明园等(1997)对社区老年人5年的随访工作中发现的报道来看。不论是哪一种类型的痴呆,其死亡率都是比较高的;如果将这—个因素(“死亡因素”)也考虑加入其内,那么,痴呆与 Alzheimer 病的“年发病率”,当然很可能会比它更高一些。

(二) 老年痴呆与 Alzheimer 病的患病率

20 世纪 80 年代末以来,对 Alzheimer 病患率的研究,国内做了大量十分出色的工作。

上海地区等

1. 1990 年张明园等报道上海静安区老年痴呆患病率 张明园等以 MMSE 为筛选调查工具,对上海市该区 55 岁以上老年人采用了大样本研究(5 055 例)。特别是对于高危年龄(75 岁以上)的实访样本,进行流行病学专题调查。结果发现:

(1) 痴呆患病率

1) 55 岁以上为 2.57% (95% 可信区间为 2.20% ~ 2.94%);

2) 60 岁以上为 3.46% (95% 可信区间为 2.95% ~ 3.97%);

3) 65 岁以上为 4.61% (95% 可信区间为 4.03% ~ 5.19%)。

结果表明,在老年人群中,痴呆相当常见。其报道结果与国外比较,结果相接近(见下述)。但是,与我国 20 世纪 80 年代以前的报道相比较,患病率则比较高。

(2) 按痴呆病因分类。在老年人群的痴呆患者中,Alzheimer 病型痴呆约占 2/3,最为常见;血管性痴呆(以多发梗塞为主)约占 1/4,为其次。其余原因引起的老年人痴呆均比较少见(表 9-2,改写自张明园等)。这一结果与欧美报道相类似。

表 9-2 按病因分类的各类痴呆患病率

痴呆类型	55 岁以上 患病率(%)	65 岁以上 患病率(%)
老年人痴呆 (n=159)	2.57	4.61
AD 型老年痴呆 (n=103)	1.50	2.90
血管性痴呆 (n=42)	0.74	1.26
其他痴呆	少见	

2. 2000 年张展星报道上海市宝山区情况 该研究工作包括上海市宝山区的 3 个镇,55 岁以上常住老年人 1 186 名。结果发现,老年人痴呆 33 例,患病率为 2.78%,以 75~85 岁患病率最高。其中,以工人、农民、文盲人群患病率最高;婚姻状态中,以离婚、分居者为甚。经济状况较差者,患病率相对较高。

报道还认为,低职业、低教育、低收入对老年人痴呆的发生可能具有影响。

3. 1997 年吕书臣等报道舟山市患病率 该报道调查 60 岁以上老年人 1 689 名。结果,老年各类痴呆共 119 例,患病率为 7.04%,其中,AD 型 101 例,脑血管性痴呆 17 例,其他原因所致痴呆 1 例,患病率分别为 5.98%、1.01%、0.06%。以 Alzheimer 病为主(表 9-3,引自吕书臣等的报道)。

表 9-3 老年痴呆患病率

年龄组	痴呆患病率(%) (n=119)	AD 患病率(%) (n=101)
60 岁以上	3.14	2.25
65 岁以上	5.01	4.09
70 岁以上	8.87	7.21
75 岁以上	17.57	14.29
80 岁以上	16.27	13.31
85 岁以上	20.38	19.11
合计	7.04	5.98

该报道认为,痴呆也是海岛居民老年时期常见疾病。而且发现,老年人痴呆患病率和 Alzheimer 病患病率,都是随着年龄

的升高而增加。

该报道还认为,较肯定的社会人口学危险因素有:高龄、女性、低教育、丧偶或离异、独居、伤残、视力或听力障碍、重要病史等。与原来的职业、信仰、兴趣爱好、饮酒也有一定关系,但与吸烟嗜好无关。

4. 2000年范俭雄等报道南京地区痴呆患病率 南京医科大学脑科医院范俭雄等,对南京地区4个居委会和1个乡,60岁以上老年人3268名,进行老年人痴呆流行病学调查。结果发现,老年人痴呆患病率为1.47%,Alzheimer病为0.95%,脑血管性痴呆为0.49%,其他类型痴呆为0.03%。

广东地区等

1. 2000年赖世隆等报道广州城区荔湾区的痴呆患病率 广州中医药大学赖世隆等,1994~1995年期间,调查研究该区75岁以上老年人约3000名。结果发现:

(1) 在75岁以上老年人中,痴呆患病率为8.90%。男性和女性患病率,分别为2.91%和13.11%。其中,Alzheimer病患病率为7.49%,其男性和女性分别为2.01%和11.36%;血管性痴呆(VD)患病率为1.16%(表9-4,引自赖世隆等的报道)。

表9-4 75岁老人老年痴呆患病率(%)

年龄组	痴呆患病率 (n=222)	AD患病率 (n=190)	VD患病率 (n=24)	其他痴呆 (n=8)
75~79岁(n=387)	4.85	3.28	1.47	
80~84岁(n=395)	9.16	7.93	0.94	
85岁以上(n=471)	26.14	25.13	0.27	
合计(n=1254)	8.90	7.49	1.16	

从该组资料上看,广州市城区,75岁以上老年人的痴呆患病率低于上海市的调查结果,但是,比较国内其他研究,Alzheimer病在痴呆患者中所占的比例明显高于国内外的报道。

他们还注意到,在75岁以上老年人中,女性、低教育程度者,Alzheimer病患病率较高。

(2) 痴呆病因分类,75 岁以上老年人中,Alzheimer 病占有痴呆患者的 84.24%,VD 仅为 13.00%,其他类型痴呆只占 2.76% (表 9-5)。

表 9-5 各年龄组痴呆病因分类
(占痴呆总患病率%)

年龄组	AD 患病率 (n=190)	VD 患病率 (n=24)	其他痴呆 (n=8)
75~79 岁	67.51	30.32	2.17
80~84 岁	86.49	10.30	3.21
85 岁以上	96.10	1.04	2.86
合计	84.24	13.00	2.76

从以上资料我们还应该注意到,Alzheimer 病患病率的变化,即在 Alzheimer 病的各个年龄组中,Alzheimer 病的患病率,都是明显地随着年龄的增长而增加,其余类型的痴呆则不然。

2. 1997 年薛冠华等分析广东 3 组人群痴呆发病率 广东省老年医学研究所薛冠华等的工作是在 1991~1993 年,对广州市机关干部、城市居民和农村居民 3 组人群进行研究分析。调查对象 3 285 人,年龄在 60 岁以上。分为低龄组(60~74 岁)与高龄组(75 岁以上)。结果发现,老年人痴呆患病率为 1.47%,其中低龄组为 1.15%,高龄组为 2.10%。Alzheimer 病患病率为 0.67% (23 例),多发梗塞性痴呆患病率为 0.62% (18 例),其他原因痴呆为 0.19% (6 例)。

流行病学特征为高年龄、低文化、较长病程,伴随疾病数相对较少。

此外,广东余金龙等(1998),湖南高至胜等(1994),也分别对广东省沿海地区农村老年期痴呆的患病率,以及对湖南省长沙市老年期痴呆的流行病学进行调查。

北京地区

1. 1997 年北京医院李增金等报道北京建国门街道痴呆发病率 该调查工作,时间为 1994~1995 年期间。调查老年人

1 027名,均为 60 岁以上。结果发现,痴呆患病率为 6.1% (63 例),其中,Alzheimer 病患病率为 3.7% (38 例),VD 患病率为 2.4% (25 例)。

在 63 例痴呆病例中,轻度者 33 例(52.4%),中度者 23 例(36.5%),重度者 7 例(11.1%)。

Alzheimer 病患病率,女性比男性高,而且,女性 Alzheimer 病患年龄提前,而 VD 患病率,男性高于女性。

Alzheimer 病患病率,文盲组(5.4%),明显高于中学组与大专组(1.8%),差异显著。而在 VD 患病率,各组与文盲组相比,均无显著差异。

2. 1998 年汤先镗等报道北京市牛街地区痴呆患病率 该工作调查 60 岁以上居民回族 400 人、汉族 101 人。结果发现,该区老年人痴呆患病率,回族为 4.0% (16 人),汉族为 9.9% (10 人)。数据处理后,全国调整率分别为 3.1% 和 8.4%。

汤等报道中,回族与汉族居民中均以血管性痴呆为主,其中皮质下血管性痴呆多见。这一报道与上海、台湾等报道以 Alzheimer 病型为主不相同。在同族男女性别之间比较,未发现显著差异。

此外,北京地区的痴呆流行病学,还有其他大量工作,包括陈学诗等(1987)、李格等(1991)、陈昌惠等(1992)、沈渔邨等(1994)、张京立等(1998),等等。都很有参考价值。

西安地区

2001 年,屈秋民等报道西安地区痴呆患病率。

西安交通大学屈秋民等调查 55 岁以上 4 850 例,结果发现:

(1) 痴呆患者 171 例,患病率 3.53%。其中 Alzheimer 病 100 例,患病率 2.06%,占痴呆总数 58.48%;血管性痴呆 54 例,患病率 1.11%,占总数 31.58%;其他原因引起的痴呆 17 例,患病率 0.35%。

(2) 分析各年龄段显示,老年人痴呆和 AD、VD 的患病率,都是随着年龄增加而显著地增高,差异显著($P < 0.01$,见表 9-6,引自屈秋民等)。

表 9-6 171 例不同年龄痴呆、Alzheimer 病和 VD 患病率 (%)

年龄	AD 患病率	VD 患病率	其他痴呆患病率
55 ~ 59	0	0.28	0.28
60 ~ 64	0.09	0.60	0.09
65 ~ 69	0.40	1.32	0.20
70 ~ 74	2.27	1.52	0.88
75 ~ 79	4.68	2.81	0.37
80 ~ 84	14.89	1.70	0
85 ~ 96	21.25	0	2.53
合计	2.06	1.11	0.35

分析结果表明,平均年龄每增长 5 岁,痴呆患病率增高大约 1 倍。到 85 岁以后,痴呆患病率平均达到 24.05%。

(3) 痴呆的发病年龄,Alzheimer 病组平均为 75.7 ± 7.0 岁,VD 为 66.8 ± 7.5 岁,Alzheimer 病的发病年龄明显地高于 VD 的发病年龄。

部队离退休干部

1. 2000 年解恒革、王鲁宁等研究情况 解放军总医院解恒革等,对我国部队 60 岁以上离退休干部 1 491 人(均男性)的痴呆患病率和危险因素调查。

结果显示:Alzheimer 病与血管性痴呆的患病率,分别为 1.74% 和 1.21%,总患病率为 3.62%。65 岁以上人群中,Alzheimer 病与 VD 的患病率,分别为 1.84% 和 1.27%,总患病率为 3.82%。认为高龄、文化程度低、精神创伤,是痴呆和 Alzheimer 病的危险因素。电磁场暴露也可能成为 Alzheimer 病的危险因素之一。

2. 2000 年赵兰民等研究情况 该工作报道了济南军区干休所离退休干部老年痴呆患病情况。工作调查干部休养所 34 所,65 岁以上干部 2 186 名。

结果显示:痴呆患病率为 1.18%,其中,Alzheimer 病和血管性痴呆的患病率分别为 0.32% 和 0.68%。发现文盲组的痴呆患病率较高,而且,均是随着年龄的增大而增高,男性与女性患病率相近。报道者认为,该组结果提示,军队的离退休干部,其

老年人痴呆患病率,较我国以往报道(指非部队的地方流行病学调查——引用者注)的患病率低。该组资料显示,血管性痴呆为主要类别,高年龄和低教育程度可能是痴呆的危险因素。

(三) 老年痴呆与 Alzheimer 病患病率的稳定性与可重复性

在时间纵向上,痴呆与 Alzheimer 病患病率,是怎样变化的?

上海市精神卫生中心朱紫青和张明园等(1998),根据上海地区的原有工作,对痴呆和 Alzheimer 病患病率作了“5年纵向研究”。这一工作颇有意义,值得分析思考。

该工作是对5年前(1987年)曾调查过的3083名55岁以上同批老年人群,用相同标准与方法,做了前瞻性调查(上海精神医学,1998,10:6~8),结果发现如下情况。

痴呆的患病率为:

60岁以上3.90%(5年前为3.46%),

65岁以上4.84%(5年前为4.61%),

70岁以上6.98%(5年前为7.23%)。

Alzheimer 病的患病率依次为:

60岁以上,2.21%(5年前为2.05%),

65岁以上,3.00%(5年前为2.90%),

70岁以上,4.69%(5年前为4.66%)。

而且,也同样显示,女性与低文化程度者患病率比较高。

这一报道提示:

(1) 老年人痴呆,尤其是 Alzheimer 病型痴呆,是老年人群中的常见疾病;

(2) 5年时间内,在同一个地区(上海市静安区),其患病率相对稳定。至少从该工作对象的上海市静安区看,老年人痴呆和 Alzheimer 病患病率可重复性是不低的。

看来,老年人痴呆的患病率,在时间纵向上具有稳定性与可重复性,是值得注意的。不过,目前有关这方面的报道还有限,而完成这一项研究工作,也有相当难度。

(四) 发病率和患病率资料比较

1. Alzheimer 病发病率比较 张明园等 1998 年报道,在 1992 年的实访调查结果显示,在 55 岁以上人群中,痴呆的年发病率为 0.71%,Alzheimer 病的年发病率为 0.42%;在 60 岁以上的人群中,年发病率分别为 0.91% 和 0.56%;65 岁以上,分别为 1.31% 和 0.89%。

国外报道,20 世纪 90 年代,Alzheimer 病的年发病率,英国为 0.92% ~ 1.50%,法国为 1.16% ~ 1.77%,德国为 1.54%。与之相比,报道的比例相接近。

2. Alzheimer 病患病率比较 上海市张明园等报道(1990),上海市静安区为 4.61%。

浙江吕书臣等(1997)报道舟山市患病率 65 岁以上为 4.09%。

广州赖世隆等(2000)报道 75 岁以上老年人中,Alzheimer 病患病率为 7.49%。

美国流行病学试点地区(ECA)的 3 个地区调查,其报道(1984)分别为 5.0%,5.1%,4.1%。

英国伦敦报道为 4.6%(1989)。

日本的研究报道为 4.9%(1990)。

R Kenneth 复习了 1993 ~ 1996 年发表的 17 篇老年人痴呆患病率的文章,发现,在世界范围内,痴呆患病率,65 岁以上为 2.2% ~ 8.4%,75 岁以上为 10.5% ~ 16.0%,85 岁以上为 15.2% ~ 38.9%。

L Fratiglioni 等报道(1999),痴呆患病率,65 岁以上老年人,5.8% ~ 15.3%,95 岁以上高达 42.3% ~ 68.3%。

3. 严重程度比较 事实上,痴呆与 Alzheimer 病患病率,尽管已经有许多研究,但是,其流行病学调查的患病率结果,依然未能完全相一致。这首先是因为,对于认知能力下降、患者日常生活功能的定义,至今看法上依然存在着差异,这样,诊断痴呆的标准自然会受到影响。

同时,由于对痴呆症状严重程度的划分,还没有很明确的界限,这也会影响痴呆的患病率。Kenneth 曾经作过分析,他发现,轻型痴呆患病率,要比中度的和重度的痴呆患病率要高,大约要占总痴呆病例的 50%~65%。轻型痴呆的病例,是放于线上还是放在线下,对于患病率影响之大,不言而喻。

4. 痴呆与 Alzheimer 病总的患病率 它是随着年龄的老化而变化的。这一结论,应该说是已经明确的。

一方面,与老年人占总人口数的比例有所增加;另一方面,又由于医学科学和经济的发展,人类健康水平的提高,而推迟脑老化过程。无论是从世界的范围来看,还是单从一个国家来看,Alzheimer 病总的患病率,是随着年龄的老化而变化,流行病学这一结果,都是相一致的。

随着人类平均寿命的延长,以及人口出生率的下降,世界人口趋向将必然是老龄化。这是一个肯定的趋势。随着人类老龄化,老年人痴呆患者相对增多,患病率也会随之升高。

(五) 患病率和发病率小结

自 20 世纪 80 年代以来,各国 Alzheimer 病研究者普遍采用已“标准化”的诊断工具。此后,痴呆患病率研究结果趋于接近。

我国研究工作者在这方面做了大量出色的工作。如上海、广州、北京、西安等地,先后有许多样本大、调查与统计分析都较为严格的科学报道,为我国 Alzheimer 病流行病学提供了宝贵经验。

综观 20 世纪 80 年代以来已有资料,我国张明园报道 Alzheimer 病年发病率,65 岁以上为 0.89%,85 岁以上高达 3.93%;由 65 岁增至 85 岁,其中男性年发病率从 0.23% 升高到 6.02%,女性从 0.51% 提升到 2.33%。Alzheimer 病年发病率都是随着年龄的增加而上升。

在 Alzheimer 病患率方面,20 世纪 80 年代以后,多数报道,我国 65 岁以上老人为 5% 左右。Alzheimer 病患率也是随

着年龄的增加而上升。

老年人的年龄增至 75 岁以上, Alzheimer 病出现明显的发病加速现象。不少学者认为, 75 岁以上, 可能是 Alzheimer 病发病的“高危人群”。这一观点与国外报道相接近。

在所有的、已经见到的痴呆与 Alzheimer 病流行病学报道中, 几乎都一致可以看到一个现象, 即 Alzheimer 病的发病, 都是随着年龄的增长而增高。下面, 我们将会讨论到这一个问题。

三、增龄因素

——是 Alzheimer 病发病的基础因素

Alzheimer 病的发病, 是随着年龄的增长而增高, 这是一个普遍现象。以下资料充分说明这一点。

(一) “增龄因素”与 Alzheimer 病发病率密切相关

前述的流行病学关于“年发病率”部分, 已经明显提示这种关系。

(1) 张明园等在 1992 年的工作中报道了重新随访的 3 024 人。调查中检出痴呆患者共有 141 例, 其中, Alzheimer 病患者占 65.2% (92 例)。

在这些 Alzheimer 病患者中, 55 岁以上年发病率仅为 0.42%; 65 岁以上则升高至 0.89%; 75 岁以上为 1.63%; 85 岁以上则高达 3.93% (参见表 9-1)。

明显可见, 55 岁以上人群中, 年发病率是随着年龄的增长而显著上升的。Alzheimer 病的年发病率与增龄因素(年龄增长因素)密切相关。年龄因素与 Alzheimer 病发病率有肯定的关联。

Alzheimer 病年发病率与老年人痴呆的总年发病率, 都是随着年龄的上升而增加。这一现象足以表明, “生命增龄”乃是老年人痴呆与 Alzheimer 病发病的“基本因素”, 是发病的“基础因素”。

(2) 再细分析该资料, 我们还可以发现这种关系, 男女之间

均是一样的。这一现象与性别没有关系。

在张明园等报道的资料中,男性的 Alzheimer 病年发病率,从 55~59 岁到 85 岁以上;每隔 10 年的变化,分别是:0.00%、0.23%、1.41% 和 6.02%;而女性的 Alzheimer 病年发病率,从 55~59 岁到 85 岁以上,每隔 10 年的变化,分别是:0.12%、0.51%、1.81% 和 2.33% (表 9-7,引自张明园等)。可见,无论是男性还是女性,Alzheimer 病的年发病率,都是随着年龄的增高而上升的。

表 9-7 Alzheimer 病年发病率在不同年龄组和不同性别中比较

年龄(岁)	男	女	合计(%)
55~59	0.00	0.12	0.07
60~64	0.00	0.00	0.00
65~69	0.23	0.51	0.39
70~74	0.24	1.23	0.77
75~79	1.41	1.81	1.63
80~84	2.64	3.51	3.16
≥85	6.02	2.33	3.93
合计	0.28	0.52	0.42

老年痴呆总的年发病率,男性和女性的情况与 Alzheimer 病情况相类似,即也是随年龄的增长而递升的。

(二) “增龄因素”与 Alzheimer 病患率密切相关

再从“患病率”角度看,已有资料同样清楚提示,Alzheimer 病患率也与年龄增长因素密切相关。关于痴呆与 Alzheimer 病患率方面的研究报道,自 20 世纪 90 年代以来,我国研究工作者做了很多工作,其中所有流行病学资料,几乎无一不显示,患病率与增龄因素密切相关。

这里简要归纳以下几个要点。

(1) 老年人痴呆和 Alzheimer 病患率,是随着年龄增长而上升的,张明园等 1990 年的报道为此提供了有力依据。

该工作是对上海市静安区 5 055 人的大样本研究。工作与

报告比较系统、严密,而且有数年后的随访与追踪调查,研究更深入了一步。

表 9-8(引自张明园等)清楚显示,Alzheimer 型老年痴呆的患病率,在 65 岁以上的老年人,只占老年人总数的 2.90%;但是,年龄 75 岁以后,其发病率则明显升高达 2.8 倍;到了 85 岁以后,患病率更高,竟达到 65 岁以上老年人患病率的 6 倍以上。

老年人年龄越高,Alzheimer 病年发病率也越高,该资料显示得非常清楚。

表 9-8 老年人痴呆和 AD 型痴呆患病率随年龄增长而升高

年龄组	痴呆患病率 (n=159)	AD 型老年痴呆患病率 (n=103)
55 岁以上	2.57	1.50
60 岁以上	3.46	2.05
65 岁以上	4.61	2.90
70 岁以上	7.23	4.66
75 岁以上	12.33	8.26
80 岁以上	15.19	11.04
85 岁以上	24.29	19.30

(2) 赖世隆等 2000 年的报道,对广州市荔湾区城区做了较详细的调查报告。报告样本达 3 000 名老人,各个年龄组样本也相当大。该工作则从 75 岁以上的老人起,对于痴呆患病率做了很深入的分析。

结果同样清楚表明,Alzheimer 病患率与年龄关系非常密切(表 9-9,引自赖世隆等)。

从表 9-4 可看到,75 ~ 79 岁老年人,AD 患病率仅为 3.28%;到了 85 岁以上老人,AD 患病率竟高达 25.13%,超过 1/4 以上。结果清楚提示,Alzheimer 病在 75 岁以上的老年人群中,其患病率也是随年龄增长而显著升高。

值得注意的是,血管性痴呆的患病率其结果则与之不同;血管性痴呆的患病率,在 75 岁以后,却是随着年龄的再增高而患病率下降(见表 9-4)。

(3) 对比各类型痴呆患病率在不同年龄层次中所占的比例,也同样清楚显示,Alzheimer 病患病率是随着年龄而升高的变化规律。

表 9-5 引自 2000 年赖世隆等的报道。表中显示,75~79 岁老年人 Alzheimer 病患病率,在各种类型痴呆中只占 67.51%;到 80~84 岁,占 86.49%;到了 85 岁以后,Alzheimer 病患病率在各种类型痴呆患病率中竟高达 96.10%,远远超出其他类型老年痴呆。

血管性痴呆患病率则不然。从 75~79 岁组,血管性痴呆组患病率几乎占 1/3;到了 85 岁以上组,血管性痴呆则下降为 1%。在这里,固然可能还有其他因素影响,但是,就年龄因素来说,从中可以看出,年龄因素对 Alzheimer 病患病率的基础意义。

(4) 引用前一节中的其他各报道的患病率情况,与此大致相类似。

例如,1997 年浙江吕书臣等报道舟山市 60 岁以上 1 689 名老年人调查,其中检出 Alzheimer 病型老年痴呆 101 例。Alzheimer 病的患病率,65 岁以上只占 4.09%,75 岁以上为 14.29%,85 岁以上老年人则增高至 19.11%。Alzheimer 病患病率明显随年龄的升高而增加。

比较这些资料都提示,无论是从 65 岁以上老年人总患病率看,还是从每一年龄段的 Alzheimer 病患病率在各种老年人痴呆患病率所占的比例上看,Alzheimer 病的患病率,也都是明显地随年龄的增长而增加。

(三) 年龄增长期间 Alzheimer 病发病率与患病率的变化

1. 关于发病率的变化——张明园等报道 张明园等(1998)肯定了年龄对于 Alzheimer 病发病率的关系,并用 Logistic 逐步回归分析表方法,在控制其他条件下进行发病率与年龄关系的分析。结果显示,年龄每升高 5 岁,发生痴呆与 Alzheimer 病的相对危险度增加 1 倍左右(OR 分别为 1.74% 和 2.06%,95% 可信区间分别为 1.54%~1.96% 和 1.79%~

2.41%)(表9-9,引自张明园等)。

表9-9 痴呆和 Alzheimer 病发病率的 Logistic 回归分析

	老年人痴呆			AD 型老年痴呆		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄(5岁)	1.74	1.54~1.96	<0.01	2.06	1.79~2.41	<0.01

与年龄因素相比,其他因素,如受教育程度因素,对痴呆和 Alzheimer 病发病率也有肯定联系,而性别因素,则未进入回归方程(关于教育因素在下一节分析)。

2. 关于患病率的变化——西安屈秋民等报道 屈秋民等(2001)根据西安地区 55 岁以上 4 850 例分析。结果表明,平均年龄每增长 5 岁,痴呆患病率增高大约 1 倍。到 85 岁以后,痴呆患病率平均达到 24.05%。

痴呆的发病年龄,Alzheimer 病组平均为 75.7 ± 7.0 岁,血管性痴呆为 66.8 ± 7.5 岁,Alzheimer 病的发病年龄明显地高于血管性痴呆的发病年龄。

3. Jorm 等关于患病率变化 Jorm 等 1987 报道,他们对 1945~1985 年期间所发表的 22 篇老年人痴呆患病率进行综合分析。结果发现,在 60~90 岁的老年人中,患病率随年龄的增长呈指数增加;老年人年龄增加 5.1 岁,痴呆患病率增加 1 倍。

他们在研究中还发现,其患病率依据研究方法学的不同而有差别,但是,痴呆患病率与年龄的关系,两者却是相互一致的。

Hofman 等,1991 年比较了欧洲 11 项的老年人痴呆研究,发现,欧洲老年人痴呆患病率,大约也是每 5 年增长 1 倍。

以上对于 Alzheimer 病和老年痴呆研究,无疑有一定的参考价值。不过,笔者觉得在应用时候还应该注意以下问题。

问题一,从理论上讲,其应用应该是有一定的适用范围,即在高龄超过一定程度以后,脑老化情况要比有关公式的含义复杂得多。

例如,85 岁、90 岁以上老人,是否还适用于“随几何级数升高”?

众所周知,由于人类寿命有一定限度,脑老化过程也有相对的极限(虽然,随着社会进步和科学发展,这限度会向后有一定延长);当到达相当高龄以后,可以推断,脑老化速度很可能要加快,患病率发展速度,将会超过这个“级数”规律。

国外有学者也曾经注意到这一点。

Thomas 等,1994 年在研究一组痴呆患者时发现,70~94 岁间痴呆患病率,遵循指数增长的规律;在 90~94 岁组,患病率高达 42.3%;年龄在 95 岁以上老年人,患病率还是保持在 42.3%;其后,痴呆患病率则再不是按大约每 5 年增长 1 倍的指数模式增长了。

但是,Thomas 又发现,如果把痴呆比较轻微(未达 DSM-III-R 标准者)的患者,也加入到患病率总数内,那么 95 岁以前,老年期痴呆的患病率,也是按年龄呈指数增长趋势;在 95 岁以后,患病率才呈下降趋势。当然,在 95 岁以后,问题是否继续存在? Thomas 没有谈及。

在血管性痴呆患病率中,Thomasz 则发现,各个年龄组的患病率分布却是相似的。

问题二,关于脑老化速度的个体差异。

在实际生活中,由于老年人个体脑老化速度差异很大,患病率会不相同,对于具体的老年人个体来说,出现大脑严重脑老化的迟早,不会完全相同,不能完全依照公式推演。

问题三,关于其他因素。

流行病学显示,Alzheimer 病的年发病率和患病率,是与增龄因素密切相关的。其他因素对其是否也有影响?如果单注意“增龄因素”的作用,而忽略其他因素对 Alzheimer 病的发病的作用,那么,就难免会“以一盖十”,忽视其他可能因素。在这里是不能不注意的。

(四) 增龄因素——Alzheimer 病发病的基础因素不是唯一因素

1. “增龄因素”无疑是 Alzheimer 病发病的基础因素 至少

表现在以下4个方面。

Alzheimer病的年发病率；

Alzheimer病的患病率；

Alzheimer病年发病率无论是在男性还是在女性；

Alzheimer病年患病率无论是在哪一个年龄组。

近年来,我国大量老年痴呆的研究工作一再提示,在我国,Alzheimer病年发病率,65岁以上为0.9%左右,到了85岁以上,发病率高达4%~5%。Alzheimer病患病率,65岁以上为5%左右,随着年龄的增高,Alzheimer病患病率也明显地升高。几乎所有资料都表明,Alzheimer病的“年发病率”和“患病率”,都是随着年龄的增加而上升的。因此,在工作中,现在几乎公认,75岁以上,可能是称为Alzheimer病发病的“高危人群”。

因此,可以肯定地说,“生命增龄”是老年人痴呆与Alzheimer病发病的“基本因素”。

2. “增龄因素”并不是Alzheimer病发病的唯一因素 增龄因素虽然是Alzheimer病发病的基本因素、基础因素,然而,增龄因素又并不是老年痴呆和Alzheimer病发病的唯一因素。

其理由是显而易见的:人到了“高龄”时期,比如说,活到了80岁、90岁,以至100岁或更加高龄,又并不一定都会发生Alzheimer病。Alzheimer病发病还受到其他因素的影响。

关于其他因素与Alzheimer病的关系,我们将在以下继续讨论。

(五) 增龄因素小结

Alzheimer病诊断的标准化,为痴呆流行病学研究提供了较为可靠的工具。

由此可见,“生命增龄”因素,乃是Alzheimer病发病的“基础”,增龄是Alzheimer病发病的基础因素。

然而,增龄又不是Alzheimer病唯一的发病因素。以下各章表明了这一问题。

四、遗传因素

——肯定是 Alzheimer 病的关联因素

早在 20 世纪 60 ~ 70 年代,已有研究者注意到,许多 Alzheimer 病(AD)患者存在着家族性发病倾向,提示 AD 有遗传性存在。随后,学者使用“家族性 Alzheimer 病”(Family Alzheimer Disease, FAD)的专门术语。

今天,至少已经明确,在相当一部分 AD 患者中,的确存在遗传性倾向。可以肯定地说,遗传是 AD 发病的重要因素之一。至少,在 Alzheimer 病某些“亚型”的患者中,遗传因素是发病的重要因素;对于某些 AD“亚型”患者而言,遗传因素还可能是发病的决定性因素。

研究 AD 具有遗传性特征,可以从 3 个方面去分析:①AD 患者的家谱分析;②AD 与 Down 综合征的对比性研究;③从现代遗传分子生物学的基因突变研究。尤其最后者,近年越来越多的研究资料提示,遗传因素在 AD 某些病例的发病中起着重要作用。

(一) 家谱分析研究

Alzheimer 病患者中,许多患者带有家族性发病倾向,这一现象,自 20 世纪 80 年代以来,已经一再被许多证据所证实。在 AD 发病的各种危险因素中,遗传性是 AD 最为肯定的因素之一。

(1) 早在 1983 年 Nee LE 等报道,在一个包括 7 个世代的大家族系中,发现 Alzheimer 病确实存在遗传现象,表明 Alzheimer 病有明显遗传性,即所谓“家族性 Alzheimer 病”。

至今,已经报道有遗传倾向的家族性 AD 的家系,至少有 100 多个。

(2) AD 发病的家族性,还具有明显的“家族聚集”趋势。据报道,在 AD 患者的同胞中,有 3.8% 家族成员患有同病的危险。在 AD 父母的子女中,有 10% 患有同病的危险。

Eurodem(1991)报道发现,在 894 例 AD 患者中,一级亲属有痴呆患者 305 名,与对照组相比,比数比(OR)为 3.5(95% CI 为 2.6~6.9)。

据 van Duijn 等 1991 年报道,在有痴呆家属史患者的一级亲属中,AD 发病的相对危险性增高。有 1 名痴呆患者的家庭,AD 发病的危险性为 2.6;如果有 2 名以上的痴呆患者,其 AD 发病率的危险性便增高为 7.5,危险性 AD 随患者数目而迅速升高,是前者的 3 倍。

综合分析其相对危险性为 3.5。其中,荷兰为 4.8,意大利为 2.6,澳大利亚为 3.8,美国西雅图为 2.5(Bedford 组)和 7.2(德班组)。

另外,在有先天愚型(Down 征)家族史的家族,OR 为 2.7(95% CI 1.2~5.7)。有 Down 综合征家族史的家系,也是 AD 发病的高危人群,其一级亲属的患病率,比对照组明显地高。在有震颤麻痹(Parkinson 病)家族史的,OR 为 2.4(95% CI 1.0~5.8)。

由此可见,AD 某些个体病例,的确存在明显的家族聚集性。提示 AD 患者至少在其某些“亚型”病例,确实存在一定的遗传性趋势。

(3) 关于家族性 Alzheimer 病患者,还有几点值得注意。

1) 家族性 Alzheimer 病患者,其发病时间比较早。很多家族性 AD 患者,在尚年轻时便开始发病。一般 AD 的发病年龄是在 60 岁以后,而家族性 AD 患者,常常是在 60 岁以前便开始发病。有的家族性 AD 病例,甚至在 40~50 岁就开始发病。因此,AD 患者多数属于“早发型痴呆”。

2) Alzheimer 病发病的危险性不低,其遗传比例相当高。据报道,在 Alzheimer 病患者的同胞中,患同种疾病的危险率为 3.8%。在 Alzheimer 病患者父母的子女中,患同种疾病的危险率高达 10%。Alzheimer 病患者近亲患病的危险率,为一般人群的 4.3 倍。家族性危险发病率如此之高,表明遗传因素在 Alzheimer 病发病中占有重要位置。

3) 现代遗传分子生物学的进展,进一步肯定遗传因素在 AD 发病中起着重要作用。

现代遗传分子生物学清楚地证明,在遗传性 Alzheimer 病患者身上,几乎都可以找到相应的某一种染色体缺陷。这是特别发人深思的提示。遗传与 Alzheimer 病发病的确存在着密切的关系。

(二) Alzheimer 病与 Down 综合征的对比分析研究

Down 综合征,即第 21 号染色体“三体畸形”所致的“伸舌样痴愚”。医学上已很明确,Down 综合征是一种具有遗传性的先天性痴呆。

将 Alzheimer 病与具有遗传性的 Down 综合征比较,两者有些重要相似之处,也提示 AD 与遗传有关。

1. Down 综合征与 Alzheimer 病同样具有 21 号染色体的突变 Down 综合征患者,额外多了一条染色体。这一额外染色体是在第 21 号染色体上(21 号染色体三体型)。Down 综合征正是由于第 21 号染色体“三体畸形”所致。Down 综合征额外多了一条 21 号染色体,增加了基因剂量,这是 Down 综合征的主要特点。

家族性 Alzheimer 病的遗传缺陷,也是发现在 21 号染色体长臂头端。这样,AD 与“伸舌样痴愚”具有相同的遗传联系的染色体表现。

2. Down 综合征与 Alzheimer 病具有同样(相类似)病理改变

(1) 病理学发现,家族性 Alzheimer 病与“伸舌样痴愚”不仅有相似染色体表现,而且发现,两者尸检的脑损害也相一致(1987)。

病理显示,几乎所有先天愚型(21-三倍体)患者,能够存活到 40 岁以上时,他们脑部可以发生类似于 Alzheimer 病的神经病理改变,虽然此时不一定伴有痴呆症状。

(2) 细胞免疫化学研究表明,年轻时的 Down 综合征患者,

脑内很难能见到 Alzheimer 病样的病理学改变;但是,年龄超过 35~40 岁以后,则大多数 Down 综合征患者,脑内却可以出现淀粉样蛋白沉着和出现神经炎斑病变(不过,许多 Down 综合征患者,却早在 15~25 岁结束生命)。

关于 Down 综合征病理学改变与 Alzheimer 病病理改变的关系,有人提出以下分析。在 Down 综合征患者,常见到的淀粉样蛋白和淀粉样蛋白前体(APP),是以局灶性沉积的形式存在(称为“弥散性斑”);此时并未能见到(成熟了的)神经炎斑和神经原纤维缠结。对此,人们推想,这种弥散性斑块,正是 Down 综合征患者出现(成熟的)“Alzheimer 病病变”的前奏。换句话说,在这之前 10~20 年,可能实际上已经存在 Alzheimer 病样的病理变化。因此人们认为,淀粉样蛋白病理变化,存在着“不断积累”过程;Down 综合征患者如能继续存活,最终,也必然会显示出 Alzheimer 病病理的全部过程与表现。

(3) Alzheimer 病、Down 综合征和正常老年人病理对比。1986 年有人注意到,Alzheimer 病、Down 综合征和正常老年人,都有类似的病理改变,只不过,在病理变化的程度上、出现的年龄时间上不完全相同而已。

Alzheimer 病的神经病理特征,在 Down 综合征患者,是在 30~40 岁以后才开始出现。而在正常老年人出现比较晚,病理变化分布较为局限,一般仅出现于大脑皮质,程度比较轻微。Alzheimer 病、Down 综合征和正常老年人,三者的病理改变相类似,沉积的淀粉样蛋白氨基酸顺序上也是一致的,只是程度、时间等有所差别。这些提示,两种病态痴呆,以及正常高龄以后出现的记忆力下降以至于痴呆,其病理学表现,可能有相似过程,即淀粉样蛋白沉积。换句话说,淀粉样蛋白沉积,本来可能就是一种“正常”神经细胞的老化过程,只不过,在 Alzheimer 病和 Down 综合征变得过早、异常严重与广泛而已。

现在一般认为,淀粉样蛋白沉着是发生于 Alzheimer 病形成的早期,它就是引起轴突异常生长和其他神经病理学特征的病灶。进一步弄清 APP 基因结构和功能,APP mRNA 水平与

APP 蛋白关系, 以及淀粉样蛋白沉着的机理, 将可能为治疗 Alzheimer 病提供依据。

(三) 现代分子遗传生物学的研究

现代分子遗传生物学发展迅速, 在 Alzheimer 病遗传学方面研究也有重要进展, 有力促进了 Alzheimer 病病因学研究。

1. 近年陆续发现不少 Alzheimer 病患者, 染色体存在基因缺陷 直至目前为止, 已发现与 Alzheimer 病有关遗传学位点缺陷, 至少有 4 个, 分别位于第 21、19、14 和 1 号染色体上。这些遗传位点相应基因、编码蛋白质和突变已基本清楚。

(1) 第 21 号染色体。1987 年对一组家族性 Alzheimer 病的 8 个亲属连锁分析, 结果发现, 其遗传缺陷均是在第 21 号染色体长臂头端。

1987 年 Kang 等发现淀粉样蛋白前体(β -APP)基因。以后陆续弄清楚, 该基因含有淀粉样蛋白(β -AP)的全部密码。基因位于第 21 号染色体长臂中段, 编码由 695 ~ 770 个氨基酸组成的跨膜蛋白。Alzheimer 病常见到的淀粉样蛋白(β -AP)是这个蛋白的一个片段, 由 β -APP 细胞膜外的 28 个氨基酸和跨膜部分的 12 个氨基酸组成。

对家族性 AD 的早发型连锁分析, 发现 β -APP 基因有几种形式的突变, 这些突变导致 β -AP 不同的质与量, 加速神经炎斑的成熟, 促进 AD 的发病。

有 2% ~ 3% 的早发型家族性 Alzheimer 病病例, 是由 APP 基因突变引起。

(2) 第 19 号染色体。缺陷在第 19 号染色体上, 其编码是载脂蛋白 E (apoE)。

apoE 的等位基因有 3 种, apoE2、apoE3、apoE4。其中 apoE4 与 AD 关系最密切。遗传学研究发现, 如果家族成员是 apoE4 的“杂合体”, AD 患病率增加 2 ~ 3 倍; 如果是 apoE4 的“纯合体”, 患病率则增加 8 倍。apoE 的 ϵ 4 等位基因增加了携带者患 Alzheimer 病的危险性。

第 19 号染色体上的 apoE 等位基因,在 AD 发病中有重要作用。ε4 不仅存在家族型 Alzheimer 病患者中,而且存在于散发型 Alzheimer 病患者中,被认为是发病的危险因子。特别是与 AD 的晚发型病例有关,包括家族性晚发型和散发性晚发型病例。这两种晚发型病例,在 AD 全部病例中,占 70% ~ 75%。

apoE4 的表达能增加 β-AP 的凝结。有人还推测,apoE4 能够使神经原纤维蛋白脱离微管系统,促使双螺旋状的神经原纤维缠结形成。

(3) 第 1 号和 14 号染色体。两个 Alzheimer 病相关基因缺陷,位于第 1 号和第 14 号染色体上。其中第 14 号染色体上的 Alzheimer 病基因是“早老素-1”(presenilin-1, PS-1)。在早发型家族性 Alzheimer 病病例中,有 70% ~ 80% 是由于早老素-1 基因突变引起的,约占 Alzheimer 病患者总病例数的 10%。发病年龄通常在 40 ~ 50 岁之间。

第 1 号染色体上的 Alzheimer 病基因,称为“早老素-2”(presenilin-2, PS-2)。除上述的家族性 Alzheimer 病病例外,所余下的病例,多数是与早老素-2 的基因突变有关系。

2. Alzheimer 病具有多基因遗传病特征 Alzheimer 病某些基因突变或异常表达,这是已经明确的。遗传病学证明,AD 是一种多基因遗传病。

不同类型的 AD 患者,所发现的突变基因不完全相同,其关系如表 9-10 所示。

表 9-10 已发现有基因缺陷的 Alzheimer 病类型

AD 有关基因	家族性 AD		散发性 AD (晚发型)
	早发型	晚发型	
第 21 号染色体上的 β-APP 基因	家族性 AD 早发型 +		
第 19 号染色体上的 apoE 等位基因		家族性 AD 晚发型 +	散发性 AD +

续表

AD 有关基因	家族性 AD		散发性 AD (晚发型)
	早发型	晚发型	
第 14 号染色体上的 S182 基因	家族性 AD 早发型 +		
第 1 号染色体上的 STM2 基因	家族性 AD 早发型 +	家族性 AD 晚发型 +	

从 20 世纪 80 年代发现第 21 染色体基因缺陷以来近 10 ~ 20 年,相继又发现其他 3 个基因与 AD 有关。对于 AD 有关的其他基因,近年还值得继续注意。这是因为 AD 病因与病理复杂、病程长期又缓慢有关,与之相关的基因可能将还会继续被发现。

(四) 遗传因素小结

传统家谱分析方法和现代分子遗传生物学研究都提示,AD 与遗传因素有密切关系。遗传因素肯定是某些患者个体发病的重要因素,以至是决定性原因。

但是,这同时也提示,遗传因素只同 Alzheimer 病患者中的某些“亚型”患者有关;而对于另外一些患者,甚至对于大多数 Alzheimer 病患者,却至今未能找到遗传迹象。

这类患者发病年龄比较晚,65 岁以后属于“晚发型 Alzheimer 病”。

散发的晚发型 AD 病人,是否就一定完全没有遗传性?现在还没有确切的否定证据。因此,现在只能是一般地认为,这类患者可能“与遗传因素无关”,而可能有其他原因导致发病。

五、教育因素

——与 Alzheimer 病可能有关联

受教育程度偏低,老年人容易罹患痴呆和 AD。20 世纪 80

年代,已经有学者提出这一问题。

随后,我国许多医务科学工作者,对于受教育因素高低是否影响 AD 发病,继续有许多有益研究。其中,工作样本比较大、工作内容比较详细报告的,有 20 世纪 90 年代初期的上海市精神卫生中心张明园等的报道(1990),有 90 年代后期与 21 世纪初的,北京医院李增金等(1997)、北京汤先镗等(1998)、上海张明园等(1998)、广州中医药大学赖世隆等(2000)、西安交通大学屈秋民等(2001)、南京医科大学范俭雄等(2000),以及解放军部队医务工作者(2000)等报道。这些报道,对于研究“受教育程度因素”与老年人痴呆和 AD 的影响,提供了有价值的参考。

(一) 受教育程度对 AD 患病率有显著影响

已有许多资料提示,受教育程度与痴呆患病率和 AD 的发病率有密切关系。我国不少学者认为,这两者有肯定的联系。

1. 1990 年上海张明园等报道 受过不同程度的教育,对于老年人痴呆与 AD 的患病率,有着显著的影响。

张明园等发现,在对上海市静安区的 5 055 位 55 岁以上老年人的调查中,不仅提示老年人的年龄越高,AD 的患病率越高,而且,人群的受教育程度越低,其痴呆患病率与 AD 患病率,也明显大于文化程度比较高的人群。

该组数据表明,“文盲组”的 AD 患病率为 3.22%,明显高于“小学程度组”的 AD 患病率(0.79%);而小学程度组的 AD 患病率,又明显高于“中学或中学以上程度组”的 AD 患病率(0.23%)(表 9-11,引自张明园等)。

表 9-11 不同教育程度的痴呆和 AD 型痴呆患病率(%)

教育程度	痴呆患病率	AD 患病率
文盲	6.22	3.22
小学	1.95	0.79
中学	0.90	0.23

该报道还显示,老年痴呆的总患病率也同样受到教育因素的明显影响(表 9-11)。

10 年以后,即 1998 年,张明园等又对 10 年前这一工作进行了跟踪复查,并且从“发病率”的角度进行进一步分析,其结果对于受教育因素在 AD 发病中的作用,有更进一步的启发(见后章节)。

2. 2000 年广州中医药大学赖世隆等报道 赖世隆等报道的是 1994 ~ 1995 年在广州荔湾区对 75 岁以上 3 000 名老人的调查结果。他们发现:

(1) 该区的老年人 AD 患病率,都是随着受教育程度的升高而呈下降趋势。受教育程度比较高的老年人,AD 患病率相对比较低(表 9-14,据赖世隆等改写)。

(2) 发现在该区老年人的各个年龄组中,AD 患病率都出现这种随受教育程度升高而下降的趋势(表 9-12)。

表 9-12 75 岁以上老人 AD 患病率 (%)

年龄组	文盲组	小学组	初中以上组	合计
75 ~ 79 岁 (n=42)	5.70	2.26	1.90	3.28
80 ~ 84 岁 (n=63)	11.10	6.63	0.80	7.93
85 岁以上 (n=95)	30.62	21.29	10.22	25.13

而血管性痴呆患者患病率则均没有出现各个年龄组患病率随着受教育程度升高而改变的趋势(表 9-13,据赖世隆等)。

表 9-13 75 岁以上老人 VD 患病率 (%)

年龄组	文盲组	小学组	初中以上组	合计
75 ~ 79 岁 (n=14)	1.04	2.17	0.54	1.47
80 ~ 84 岁 (n=9)	0.94	1.21	0.00	0.94
85 岁以上 (n=1)	0.54	0.00	0.00	0.27

他们进一步比较文盲组、小学组和初中以上等 3 个组,结果表明,低程度受教育,可以导致 AD 发病的危险性增加(见后章节)。

3. 2001 年西安交通大学医学院屈秋民等报道西安地区情

况 该工作是1997~1998年期间,对西安地区4850例55岁以上中老年人痴呆患病情况。结果,检出痴呆患者171例。

屈秋民等发现,从患者受教育水平角度来看,文化程度对老年人痴呆与AD的患病率,有明显的相关关系。文盲组的AD患病率明显高于小学组和初中以上组。其中,文盲组AD患病率为3.47%,而小学组和初中以上组,分别为0.50%和0.79%,均为 $P < 0.01$ (表9-14,引自屈秋民等)。

表9-14 171例不同文化程度各种类型痴呆患病率(%)

文化程度	AD患病率 (n=100)	VD患病率 (n=54)	其他痴呆患病率 (n=17)
文盲	3.47(85)	1.35(33)	0.29(7)
小学	0.50(7)	0.86(12)	0.43(6)
初中及以上	0.79(8)	0.89(9)	0.40(4)

老年痴呆的总患病率,其情况与AD的上述结果相类似。

但单从老年人的血管性痴呆患病率和其他类型痴呆患病率来看,无论是在文盲组、小学组与初中及以上程度组之间,都没有显著差异。

4. 1997年李增金等报道北京市东城区建国门街道情况

该工作报告1994~1995年期间,1027名60岁以上老年人研究结果。资料表明,其中老年人文盲组,AD患病率为5.4%,而文化程度比较高的中学组与大专组,AD患病率只有1.8%。文盲组AD患病率明显高于受过中学教育组和受过大专以上教育组,两者相比,差异显著。而在血管性痴呆患病率,其他各受教育组与文盲组相比较,均没有发现显著差异。

5. 2000年张展星等报道上海市宝山区常住户老人调查

张展星调查在上海市宝山区1186名55岁以上常住户老人,结果发现老年痴呆(包括AD和VD)33例。其痴呆患病率以文盲人群和工人、农民为最高。他认为,低教育、低职业、低收入,对于老年人痴呆的发生可能具有影响作用。

6. 部队报道离退休干部老人情况

(1) 2000年,济南军区赵兰民等报道济南军区干部休养所部队离退休干部的老年痴呆患病情况。

他们在34所休养所,调查65岁以上离退休干部2186人,发现老年人痴呆患病率为1.18%,其中AD患病率为0.32%,VD患病率为0.68%。

赵兰民等认为,该研究资料结果提示,军队的离退休干部中,老年人痴呆患病率比较我国以往报道的患病率要低,而且是以血管性痴呆为主要类别。他们也发现,其中文盲组老人的痴呆患病率比较高,而且均随年龄增大而增高。故认为高年龄和低受教育程度可能是痴呆的危险因素。

(2) 2000年,北京解放军总医院解恒革和王鲁宁等报道部队另外一组资料。该组资料为男性军队离退休干部1491人。结果显示,60岁以上男性军队离退休干部,其AD和VD的患病率分别为1.74%和1.21%,总患病率为3.62%。在65岁以上人群中,AD和VD的患病率分别为1.84%和1.27%,总患病率为3.82%。

解等认为,高年龄、文化程度低、精神创伤是老年人痴呆和AD的危险因素,而且提出电磁场暴露也可能成为AD的危险因素。

(二) 受教育程度对AD发病率有显著影响

1998年,张明园等对10年以前的研究工作进行了跟踪复查。其资料从“发病率”的角度进一步分析了受教育因素与AD的关系,有助于对该问题的理解。

张明园等对比了“年龄”、“性别”和“受教育程度”3个因素与AD年发病率的关系。经过单因素、双因素和Logistic逐步回归方程分析,结果发现,除性别因素对AD发病率的影响不能肯定有联系以外,其余的两个因素,即年龄增长因素和受教育程度因素都肯定与AD年发病率有关联(表9-15,引自张明园等)。

表 9-15 痴呆和 AD 的发病率与性别、年龄
和受教育程度的 Logistic 回归分析

	痴 呆			AD		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄(5岁)	1.74	1.54~1.96	<0.01	2.06	1.79~2.41	<0.01
文化程度						
文盲/小学	2.16	1.44~3.25	<0.01	2.36	1.43~3.90	<0.01
文盲/中学	2.67	1.70~4.20	<0.01	2.94	1.70~5.08	<0.01
小学/中学	1.24	0.77~1.98	>0.05	1.25	0.69~2.27	>0.05

表 9-15 还显示,老年痴呆的总年发病率与 3 个因素的关系,与 AD 的年发病率的情况相类似,即老年痴呆年发病率,与年龄和教育程度肯定有关系,与性别因素则不甚肯定。

因此,张明园等认为,受教育程度与 AD 的发病率有肯定的联系。

(三) 关于受教育程度对 AD 影响的大小

1. 广州赖世隆等 2000 年的报道曾经作过有启发性分析 赖等以受教育是“初中以上程度组”作为基准,同“文盲组”和“小学程度组”作了比较。结果发现,小学程度的 75 岁以上老年人,其患 AD 的相对危险度(RR)为 2.58,95% CI(95% 置信区间)是 1.96~3.40;

文盲组的 75 岁老年人,其相对危险度为 5.00,95% 置信区间为 3.91~6.40。

这一资料表明,低程度受教育可能导致 AD 危险性;其 AD 患病危险度增加了 1.5~4 倍。

2. 对表 9-17 细分析,我们还应该注意到,在控制其他条件的情况下,文盲组与小学组相比,AD 的相对危险度高 1 倍以上(OR 为 2.36);文盲组与中学组相比,AD 的相对危险度 OR 为 2.94 倍。不过,小学组和中学组之间,则 AD 相对危险度差异不显著。

老年痴呆的总年发病率情况与 AD 年发病率大致相似,即

文盲组与小学组相比,文盲组与中学组相比,*OR* 分别为 2.16 和 2.67 倍;小学组和中学组之间,痴呆相对危险度差异不显著。

3. 还值得注意的是,张明园等 1998 年的报道中,又对年发病率的各个年龄组作了比较。结果发现,文盲组的 65~69 岁组,AD 的年发病率超过 1% (1.02%)。文盲组 AD 的这一发病率水平,实际上已经相当于“受过教育组”(小学组和中学以上组)的 75~84 岁的两个组(75~79 岁组和 80~84 岁组)的 AD 发病率。

其具体数据是:受过教育的 75~79 岁的小学组和中学以上组,AD 年发病率分别为 1.11% 和 1.13%;80~84 岁组,AD 年发病率分别为 1.76% 和 1.89% (表 9-16,改写于张明园等)。

表 9-16 3 个不同年龄段的 AD 年发病率 (%) 比较

年 龄	文盲组	小学	中学以上
65~69 岁	1.02	0.26	0.13
75~79 岁	2.67	1.11	1.13
80~84 岁	6.52	1.76	1.89

这是 AD 年发病率的不同受教育因素影响情况。关于痴呆总的年发病率情况与 AD 相似(本文没有引用痴呆总发病率资料,读者请参阅张明园等原文献)。

(四) 受教育因素小结

从这一资料可以得到一个重要提示,即这些资料表明,文盲是痴呆与 AD 的危险因素,这是由于“文盲”使痴呆的发生时间提前了 5~10 年,反之,接受到教育则可以使痴呆发生时间推迟 5~10 年。

就是说,良好的教育对痴呆和 AD 具有保护作用。普及教育,不但可以提高人口素质,而且能够减少与推迟痴呆的发生。

因此,发展教育有着极其重要的内容和战略地位。

教育不仅是人类活动的基础组成部分,而且对于提高人类生活质量有决定性意义。通过良好的教育制度可以提供社会物

质生活和精神世界的必需条件,包括提高经济能力、文化、科学技术、艺术水平等。同时,也是推迟脑老化进程、干预老年痴呆疾患,提高人类健康水平的重要手段。

对于发展中国家来说,加强教育,强化广泛的、普遍的、深入的教育,不仅是提高文化科学水平、富国兴邦的大事,同时也是提高人口素质、有效地提高全民族健康水准、减少与推迟痴呆发生发展的大事。

近来,我国和世界各国许多研究与实践同样反复证实,加强全人类教育(“教育无类”),实行“终身教育”(活到老,学到老),无论在国内外都已经成为人们非常关注的共有认识。

六、人口社会学等其他与 Alzheimer 病有关的因素

Alzheimer 病(AD)的发病是有多种原因的。除了高年龄因素、遗传因素等已经是十分明确的影响因素之外,还有其他多种因素也可能影响 AD 发病。比如,受教育程度、性别(女性)、家庭类型、婚姻状态、职业种类、经济收入、精神创伤、身体伤残与视力或听力障碍,以及城市与农村、民族,等等都可能有关系。关于这方面因素,我国学者近年有不少报道。笔者以为,有些报道内容,对于 AD 病因学的深入研究具有重要的参考价值。

(一) 人口社会学因素与 AD 密切相关

人类是“社会动物”。人的个体总是离不开社会的。任何人都不能离开他人而“单独”生活。因此,人的身体状况、心理状态、大脑的老化,包括老年痴呆与 AD 患病发病等,自然也不可能离开“人口社会学”的各种因素的制约与影响。不言而喻,人口社会学因素,对于老年痴呆和 AD 发病有着密切关系。

老年人痴呆与 AD 发生是因为“大脑老化过快”,大脑老化过程发生的异常结果。人口社会学的许多因素,与人口老化的发生、发展,与大脑的老化过程有着密切关系。

其实,“人口社会学”研究的对象之一就是关于“人口老化”

的发生、发展及其规律。人口社会学研究内容之一正是研究各种影响人口老化的因素,并且研究怎样通过对这些有关因素的干预,以达到“调剂”与“控制”人口老化过程(包括脑老化过程)的目的,以便提供人类健康保障和社会保障。

哪些人口社会学因素对老年人痴呆与 AD 有影响? 这里以回顾我国学者近年工作为主,结合部分国际资料作一比较。

(二) 与 AD 密切相关的人口社会学因素分析

1. 性别与老年痴呆

(1) 许多报道显示,AD 患病率的性别比例,女性显著多于男性,约为 2:1,或者女性略高于男性。

张明园等 1990 年报道,无论是男性还是女性,AD 患病率与年龄有关,同时又指出,AD 患病率以女性为高。从老年痴呆总患病率来看,情况也与之相似。

年龄在 75 岁以上,痴呆与 AD 患病者显著增多(75 岁以上属于 AD“高危年龄”),同时在男女性之间差异也随之更为显著(表 9-17,引自张明园等)。

表 9-17 男女不同性别老年痴呆和 AD 患病率(%)

年 龄	老年痴呆患病率		AD 患病率	
	男	女	男	女
>55 岁	1.21	3.67	0.61	2.22
>60 岁	1.46	5.06	0.85	3.01
>65 岁	1.97	6.62	1.26	4.16
>70 岁	3.02	10.24	2.13	6.37
>75 岁	5.81	16.51	4.08	10.95
>80 岁	9.87	17.98	6.79	13.29
>85 岁	17.24	26.80	13.79	21.65

$n=5\ 055$ 。

广州市有类似报道。赖世隆等 2000 年报道广州荔湾区 75 岁以上老年人调查结果(调查人数 3 000 名)。结果发现,75 岁以上老年人,Alzheimer 病患率为 7.49%,其中男性为 2.01%,女性为 11.36%;老年痴呆总患病率为 8.90%,男性为 2.91%,

女性为 13.11%。这都显示女性高于男性,相差很大。无论是痴呆还是 AD,无论是哪一个年龄段,女性患病率均明显高于男性 1~4 倍。

(2) 也有例外的报道。2001 年西安交通大学屈秋民等报道,西安地区中老年人痴呆的流行调查发现,AD 患病率,女性为 2.63% (AD 例数为 74 例/调查总例数 2 810 人),明显高于男性 1.27% (26/2 040)。两者差异显著 ($P < 0.01$)。而在同时进行的“老年人痴呆总患病率”和“血管性痴呆 (VD) 患病率”调查中男女性之间的差异并没有显著性 ($P > 0.05$)。

因此,屈秋民等的工作结论是:高年龄、女性、低文化水平可能都是 AD 的危险因素。

(3) 综观已有资料,AD 患病率的性别差异目前仍然很难定论。

1998 年,张明园等对其 5 年前的该工作随访,对发病率情况深入研究,并对与 AD 发病率最可能有关联的其中 3 个因素,即性别、年龄和教育程度进行了相关分析。结果发现,经过单因素、双因素和 Logistic 逐步回归分析以后,“年龄”因素和“教育程度”因素,与痴呆和 AD 的年发病率都肯定有联系,但是,对于“性别”因素的影响,依然不能肯定。即是说,女性发病率,虽然是略高于男性,但是,并没有达到显著差异。

国内其他许多报道基本上也是与此相类似。多数报道分析结果表明,男、女 AD 患病率,实际上差异并未达到显著。无论是单独从 AD 患病率来看,还是从老年痴呆总患病率来看,情况与此相似。

笔者以为,究其原因也可能是与老年人口男女年龄结构有关。众所周知,在现实生活中,老年男性的年龄结构与老年女性的年龄构成并不是相同的。在女性人口中,中老年的女性人口比例远高于男性。这是需要注意排除的因素。

因此,仅从患病率的“绝对人数”是不可能完全代表患病率的性别差异的。只有应用 Logistic 逐步回归等数学方法,以控制性别以外的年龄结构等因素的影响,分析性别因素作用才可能

有意义。

(4) 还需要注意到的是由于 VD 多见于男性,而女性以 AD 为多,因此,如 Jorm 等(1987)曾经发现,Alzheimer 病在女性中更为多见,男女患病人数达到 1:3。有些报道认为,即使以年龄、社会经济水平等影响因素加以矫正,女性患病率仍比男性高得多,还是作为应该考虑的因素。

(5) 无论男性还是女性,年龄越大,痴呆与 AD 患病率越高。但是,在年龄高达 75 岁以后,其患病率显著增多(75 岁被认为是“高危年龄”)。此时,男女性别之间差异也随之更为显著。这一方面更加表明 AD 属于“老年期疾患”,另一方面提示,年龄增至 75 岁以后,AD 的发病概率也增高。

2. 家庭类型和婚姻状态与老年痴呆患病率

(1) 不同类型家庭的影响。影响老年人痴呆的人口社会因素中,除了年龄因素与文化程度因素之外,有人认为,老年人所处在的“家庭类型”也与痴呆的发生有关系。张明园等(1990)和汤先镗等(1998)对此作了比较详细的研究。

北京汤先镗等将老年人所处在的家庭分为 4 种类型,即以夫妻为主的“核心型”家庭、三代同堂的“大家庭”、中间家庭,以及“孤寡老人”4 类。并对北京市牛街地区的老年人的不同家庭类型进行调查分析。结果显示,孤寡老人的痴呆患病率比较高;三代同堂的大家庭痴呆患病率比较低;以夫妻为主的核心型家庭痴呆患病率为最低。

(2) 家庭子女“亲情”与 AD 患病率的关系。汤先镗等的报道中还提到,经多元回归分析结果后提示,在患有痴呆的老人中,生活在“大家庭”与“核心家庭”的痴呆患者,其病情比较严重,而在孤寡老人中生活的患者,他们的痴呆症状反而会显得轻一些。

张明园等 1990 年的工作也发现,AD 患病率与老年人的家庭结构和成员有密切关系。他们发现,由 2 人组成的“小家庭”和 5 人以上的“大家庭”中,老年人痴呆与 AD 的患病率比较高,而成员为 3~4 人的“中等家庭”或 1 人“独居者”,AD 患病率比

较低($P < 0.01$)。

张明园还发现,AD患病率与家庭组成的成员不同亲缘有差别:组成家庭成员的亲缘关系与配偶和子女一起住者,患病率远低于只是和配偶或子女同住者。

这些研究结果发人深省。

第一,在我国习俗中,大多数老年人都是与子女同住同生活。根据张明园等1990年报道,约占老年人群的77%。因为同住同生活,老年人的生活和社会活动能得到子女多方面照顾。

汤先镗等以为,这些老年人生活的“亲情关系”,对于老年人的痴呆患病率似乎有着重要的关系。他们认为,老年人不仅需要“老有所养”,同时还需要“老有所伴”。他们强调,在老龄社会,这是很值得关注和认真解决的重大问题。

关于生活内容的“丰富”与“平淡”,对于大脑老化过程有直接相关影响的这个问题,在本书第一卷中,已经有过论述。20世纪80年代动物实验资料已经表明,丰富多彩与和谐生活,对于健康大脑的继续发展、提高与维持,有着十分重要的作用(《脑老化与老年痴呆》第一卷第14~17页)。老年人所处的家庭环境对于老年人痴呆与AD的发生无疑有很大关系。

第二,老年人与子女同住同生活,也使老人的生活存在着另外一种趋势,这就是在汤先镗等报道中的后一种结果:“使痴呆患者病情比较严重”。

这似乎是出人预料的,其实,这正好是给人们重要的启发。

笔者以为,这样的结果出于两个方面思考:首先,与子女共同生活,可以丰富老年人生活,有利于促进与维持老人的智力。老人的许多生活能力与社会活动职能,有了子女和家人的帮助、接替和弥补,使老人生活减少许多困难,生活可以更加方便一些。然而,也正因如此,在生活上和社会活动中,因为同住同生活能够得到子女多方面的照顾,老人由于各种疾病所导致身体功能缺陷(包括一些痴呆表现),由于子女作了接替、弥补,疾患的症状就不容易表现出来。家人对于疾病的发现和观察就容易被忽略。子女对老年人的功能状态(包括痴呆症状的功能缺

陷)忽视,便会延迟作出痴呆诊断。待到发现疾病之时,痴呆病情可能已经相当严重。这一点值得注意。

另一方面,“孤家寡人”的单独生活方式,由于患者缺乏他人更多的帮助,这迫使老人不得不处处“自己动手”,处处自我维持生活,不断地维护、提高和改善自己的生活状态。这种“独立生活方式”,反过来对于痴呆病情的发生发展,又自然起到一种良好的病情延缓作用,有助于老年痴呆症状的减轻。与之相比,与始终有“他人相助”相比,似乎更有利于缓解痴呆的病情发展。

由此看来,预防痴呆的发生与加重,笔者以为,这两个方面都值得同时注意。一方面,我们应该倡导孝敬老人,爱护老人,重视家庭亲情,这有益于帮助老年人提高身体健康水平。但另一方面,我们还应该同时提倡,老年人应该积极地、适当地多参加一些“生活自立”、“家务自理”的各种活动,适当地多参加一些有益的社会活动,以“自主”、“自立”的精神丰富老年人的生活内容。这样,不仅对于继续提高与维持大脑功能和身体健康有益处,同时,对于预防与缓解老年痴呆的发生都有着同样重要意义。反之,将老年人生活全部由他人“全盘包揽”,表面上似乎对于老年人是爱护,其实,这样的生活方式,对于老年人的健康却不一定都有好处。

(3) 婚姻状态。1990年,张明园等在工作中发现,在老年人群中,因为丧偶而单身的老年人,其痴呆患病率与AD患病率都远高于已婚而且配偶仍健在者。这是很值得注意的人口社会学因素之一。孤家寡人的老年人口,在社会上地位比较特殊。在我国社会也是社区救助的重点对象。

3. 经济收入和职业种类与老年痴呆患病率 张明园等1990年报道,个人低收入组,或者家庭平均低收入组,痴呆与AD患病率都比较高,与社会经济水平属于中等水平或收入比较高者相比,患病率增高均有显著意义。而中等收入者,与高收入者比较,两组差别则无显著意义(表9-18,引自张明园等)。

表 9-18 不同经济状况的痴呆和 Alzheimer 型痴呆患病率

经济状况	痴呆患病率(%)	AD 患病率(%)
个人收入		
低	4.88	2.45
中	1.58	0.55
高	1.85	1.01
家庭平均收入		
低	3.72	1.90
中	2.32	1.08
高	1.12	0.72

这些结果显示,老年人的生活困难、经济拮据,对于老年痴呆与 AD 的患病率有着不可忽视的影响。

结合职业与经济收入生活水平,上海市张展星 2000 年报道,在上海宝山区,对 1 186 名 55 岁以上常住户老年人进行了调查研究,该工作除发现 75 ~ 85 岁患病率最高之外,工人、农民和文盲人群痴呆患病率最高。他认为,低职业、低教育、低收入对老年痴呆的发生可能具有影响作用。

西安屈秋民等报道(2001),西安地区 4 850 例 55 岁及以上中老年人研究结果,除了患者受教育水平对老年人痴呆与 AD 的患病率有明显关系以外,不同职业之间痴呆和 AD、VD 患病率也不相同。在各种职业中,痴呆和 AD、VD 患病率在家庭妇女组,都明显高于其他职业(工人、农民、干部军人、知识分子、个体企业商业)。但用年龄分层后分析,差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

在城市和农村之间,痴呆、AD、VD 患病率差异亦无显著性 ($P > 0.05$)。

4. 人口社会学其他因素 关于不同地区与民族之间的 AD 患病率的差异,以及放射性因素与 AD 患病率关系,关于身心疾患、感官功能障碍和精神创伤患病率等对 AD 患病率的影响,目前我国已有少数研究报道,但资料尚不多,目前难于分析研究。

(三) 人口社会学因素的“网络式”结构

值得注意的是,在研究与分析这些“人口社会学”资料时,除了应注意对个别因素分别研究外,还必须注意这些因素影响是相互交叉、相互制约与相互影响的。

这是因为,“社会”是一个“整体”;人口社会学“各因素”也是相互联系的“整体”。各个因素之间往往“互为因果”,既可能相互促进,又可能相互制约,构成一种相当复杂的“网络式”结构关系。

因此,在老年痴呆与 Alzheimer 病研究中,有时候要完全严格区分、认识各种因素,以评价“人口社会学”对其影响,往往是颇为困难的,以致不可能轻易理出其脉络。要完全准确评价各因素关系与实质,本身就十分复杂。研究人口社会学因素与疾病关系不可不注意这一点。

从人口社会学因素这种“网络式”结构再一次表明,“脑老化与老年痴呆”研究的确是一项“系统工程”,应用“系统论”思维方法研究十分必要。

换言之,从这种人口社会学因素的“网络式”结构还可以看出,影响“脑老化”和 Alzheimer 病的“所有因素”之间,其实也同样是“网络式”结构关系(在这里,包括了社会学因素和自然界因素)。

也许,只有认真注意到这些,才有可能更好地揭开“脑老化与老年痴呆”的本质。

七、流行病学分析小结

老年痴呆和 Alzheimer 病流行病学研究,自 20 世纪 80 年代以来做了大量工作,我国研究工作者也有出色记录。

(1) 20 世纪 80 年代以来的资料提示,我国 Alzheimer 病年发病率,65 岁以上为 0.89%,85 岁以上高达 3.93%;由 65 岁增龄至 85 岁,其中男性年发病率从 0.23% 升高到 6.02%,女性从

0.51% 提升到 2.33%。

几乎所有资料都表明,包括“年发病率”和“患病率”,Alzheimer病都是随着年龄的增加而上升。75 岁以上是 Alzheimer 病发病“高危人群”。可见,“生命增龄”因素乃是 Alzheimer 病发病的“基础因素”。

(2) 家谱分析和现代分子遗传生物学研究都提示,遗传因素肯定是 Alzheimer 病发病因素之一。在某些患者个体,遗传是发病的重要因素,甚至是决定性原因。

(3) 资料表明,文盲是痴呆与 Alzheimer 病发病的危险因素;教育因素影响 Alzheimer 病的发病。

(4) 性别、家庭情况、经济与职业状况等人口社会学因素,也可能对 Alzheimer 病发病有影响。

(郑观成)

第 10 章

多种疾患可能与 Alzheimer 病的发病相关联

Other Disease Relationships with Alzheimer Disease

颅脑创伤与 Alzheimer 病再分析

高血压病可能是 Alzheimer 病发病的危险因素

心血管疾病与 Alzheimer 病密切相关

糖尿病合并 Alzheimer 病高发病率

维生素与 Alzheimer 病有关

嗅觉功能障碍与 Alzheimer 病有关

慢性呼吸系统疾病与 Alzheimer 病

Alzheimer 病,是以神经系统“退行性变性”病理变化为主要特征的一组病症。

从理论上讲,凡是能够导致神经系统发生“退行性”改变的因素,都有可能引起 Alzheimer 病发生。换言之,各种内外界因素,包括各种有关“疾患”,凡是能够导致神经系统“退行性”改变的,都是 Alzheimer 病的危险因素。

实际情况怎样?“老年痴呆系统论研究”提示,不少疾病与 Alzheimer 病的发病确实可能存在关联。

以下对其中几种疾患与 Alzheimer 病的可能关系简要叙述,而其他疾患未作分析。

一、颅脑创伤与 Alzheimer 病再分析

在 1994 年《脑老化与老年痴呆》第一卷“颅脑创伤与 Alzheimer 病”专章讨论中,笔者等在全面回顾有关历史文献后,最后对颅脑创伤与 Alzheimer 病的关系作了以下评述:

颅脑创伤的发生是 Alzheimer 病可能的风险因素之一。颅脑损伤,可能是(或)诱发 Alzheimer 病发病,加重或影响 Alzheimer 病病程的原因。至少,直至今天(指当时的 1994 年),还没有见到有文献可以提出明确反证据,即能以充分理由,明确排除颅脑创伤可能是影响 Alzheimer 病的重要因素。

时间又过去 14 年,许多学者又有许多新的研究报道,资料继续提示,颅脑创伤与 Alzheimer 病的发生,确实存在着一定关系;颅脑创伤是 Alzheimer 病病因学研究中一个值得认真注意的风险因素。

(一) 系统复习历史文献的提示

分析颅脑创伤工作,首先是系统回顾历年有关报道。

人们很容易发现,历史上最早、最引人注目的内容之一是“拳击痴呆”。

当时的观察报道已经指出,这些患者中枢神经系统出现病理改变,主要是以大脑灰质和边缘系统的锥体细胞损害为主,同时表现出心理障碍、记忆缺失和痴呆。

1985 年, Mortimer 等报道,在 Alzheimer 型痴呆患者中, 25.6% 患者有意识丧失的颅脑损伤史;而其他对照组只有 5.3% 或 14.6%。Alzheimer 痴呆患者与配对的住院对照病人之间,统计学具有显著意义($P < 0.01$)。

从有关病例对照性或回顾性研究报道可以看出,大多数学者认为,颅脑创伤增加了 Alzheimer 病发病的危险性。

但是,从已有材料看,直至今日,事实还不能完全肯定,头部外伤这一危险因素对于 Alzheimer 病的发生,是否“一定”就具有显著性的统计学意义。仍然有相当多的研究资料提到,颅脑创伤与 Alzheimer 病发生之间并没有明显的关系,或者只是关联很小。

这类报道,在 20 世纪 80 年代出现比较多。1985 年, Sulka-va 等对一个大样本,以 30 岁以上芬兰人,人数达到 8 000 人的大样本进行分析。结果发现,严重痴呆患者 141 例,发病率为 1.8%;65 岁以上的人群中为 6.7%。所有痴呆患者中,50% 为原发性退行性变痴呆,39% 为多发性梗塞或复合性痴呆,11% 为继发性痴呆。Amaducci 等(1986)、Chandra 等(1987)也有类似报道。发现虽然有差异,但无统计学意义。

(二) “拳击性痴呆”——突出的例证

早在 20 世纪 60 年代,已经有人证实脑创伤之一的“拳击伤”,是引发痴呆症状的明显原因之一,是研究颅脑创伤与 Alzheimer 病关系的可以参照的突出例证之一,并将其专门称为“拳击性痴呆”(dementia pugilistical),或者称为“拳击酒醉样综合征”(punch drunk syndrome)。

(1) 拳击性痴呆早在 20 世纪 60 年代, Courville(1962)、Roberts(1969) 等就相继报道。不少学者已明确指出,“拳击手”所受到的伤害,正是由于反复受到不同程度的颅脑创伤的结果。

此后, Corsellis(1973)、Rudelli(1982) 等还进一步明确提出,颅脑创伤是导致脑功能 Alzheimer 型变化的危险因素。

(2) 神经元内出现双股螺旋细丝(paired helical filaments, PHF),以及在细胞外间隙中出现 β 淀粉样蛋白(β -amyloid)是 Alzheimer 病的两大主要特征。

Roberts 等(1990)的研究表明,患有“拳击性痴呆”的拳击手,脑内有大量弥散的、具有 β -蛋白免疫反应活性斑块。这些斑块可能与颅脑创伤后,脑发生 Alzheimer 病样的退行性变有关。为了证实这一假设,Clinton(1991)用 β -淀粉样蛋白特异性

抗体,对一例颅脑创伤后 Alzheimer 病患者死后脑组织进行石蜡切片免疫组化分析,证实,其脑内确有大量弥散的 β -蛋白免疫反应显著增多。

此外,也有人报道,拳击性痴呆患者脑内也出现双股螺旋细丝病理改变。

上述两种改变,即 β -淀粉样蛋白和双股螺旋细丝的病理改变,正是 Alzheimer 病脑内的主要病理学特征。这不仅让人们想到,Alzheimer 病与外伤性拳击性痴呆之间是否的确可能存在着某种因果联系?

(三) 脑功能损伤——颅脑创伤的主要影响因素

颅脑创伤对 Alzheimer 病发病的影响,主要取决于以下几点。

- (1) 颅脑创伤的类型;
- (2) 颅脑创伤对脑功能损伤的程度;
- (3) 创伤后,脑功能的康复程度。

颅脑创伤以后所处的环境、条件,无疑是直接影响着脑创伤后的脑细胞的反应。因此,其创伤后,脑功能受损伤的程度,以及受伤后所处的环境条件,对于以后 Alzheimer 病的发病,关系最为密切。

1. 脑细胞的“可逆性”与周围环境条件 在颅脑创伤过程中,颅内脑组织的运动和变形可以直接造成脑细胞的机械性“不可逆性”破坏。也可以造成脑功能的轻度或中度损伤,但这仅仅只是“细胞功能失调”,属于“可逆性”损伤。一般来说,伤者本人能够直接参与,并提供伤情的病例,大多数的脑细胞属于这一类型。

轻度或中度损伤与失调,虽然是属于一种可逆性改变,但是,由于创伤给细胞功能带来的一种“不稳定”的功能状态,这种不稳定状态可能导致两种不同的后果。

细胞周围是环境良好、功能能够及时改善的,则受损脑细胞功能能够得到及时的良好恢复。反之,脑细胞所处的环境持续

或恶化,细胞趋向死亡。

显然,受损细胞的预后趋向,是与所处的周围“环境因素”密切相关,即还包括损伤后出现的一系列复杂因素,如化学因素、物理因素和生理因素等。

其中如化学因素,便牵涉到脑内的磷酸肌酸、乳酸、各种激素、自由基、活性肽等。脑损伤后的磷酸肌酸含量下降,乳酸积聚,脑组织酸中毒,pH值可能降到危险程度。脑损伤的同时,一些游离脂肪酸,如花生四烯酸释放出来,可以代谢为前列腺素,释放出自由基,引起脑继发性脑损伤。

2. 细胞生长因子的影响 值得注意的是颅脑创伤以后,受伤脑细胞的周围有大量的各种“细胞因子”(细胞的重要调节因子)影响着脑功能。其中,细胞生长因子可能有特别意义。

近年明确,细胞生长因子对于神经系统创伤和某些神经系统疾病,具有重要的神经营养作用,对于中枢神经系统创伤后减少细胞死亡、促进修复都有良好的作用。

细胞生长因子是一个大家族,其中除了如神经生长因子(NGF)之外,还有如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)等。

犹如不少学者所指出,例如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),其神经营养作用就相当广泛,对于许多神经系统损伤与疾病,尤其对于脑脊髓损伤、Alzheimer病、Parkinson病、糖尿病性神经病变和脑卒中等都将会具有广阔的临床应用前景。

3. 难以排除,也难以肯定的因素 颅脑损伤,对于大脑有着不同程度的结构功能损害;一定程度的脑功能损害,给高龄以后可能带来Alzheimer病“易发”、“加重”的可能性影响几乎已成为比较公认的看法。

然而,“颅脑损伤”本身就是一个十分复杂的问题,因颅脑损伤而导致的Alzheimer病发病与影响,其关系就更复杂。显然,试图仅仅通过“病例回顾”等方法,想清楚阐明“颅脑外伤与Alzheimer病”关系似乎不大可能。因此,各家学者大多认为,关于颅脑损伤因素在Alzheimer病发病中作用的研究,其结果与结

论,客观上很难达到“严格对比”的要求。

细言之,颅脑损伤研究具有很大的复杂性,病例之间的“可比性”受到限制。这是因为以下两种情况。

(1) 脑外伤病例的个体差异,以及“颅脑外伤后果”又明显受到颅脑受伤者个体差异的影响,因而,研究结果的“可比性”不高。

病例的这些个体差异包括,颅脑创伤的原因(初发因素、继发因素),创伤的类型和性质(开放型、闭合型、有无骨折),损伤持续的时间长短、损伤的部位、脑功能损伤的严重程度、伤后的救治和处置方法、救治时机的及时急缓,以及伤后的康复等。各种要素都不相同,甚至大不相同,因而,颅脑创伤所导致的“脑功能”影响,其性质和影响程度差异必然很大。

(2) 颅脑外伤的研究病例所选取的材料难于定量分析、难于标定评价、难于统一评价标准。这些研究资料、难于得到较高的“可比性”。

不难想象,仅靠传统的“病历”资料统计研究方法,“颅脑损伤”与 Alzheimer 病的病因学关系难以完全达到研究目的。

在这样的分析基础上,试图仅仅依靠颅脑创伤病例统计学方法来评价颅脑创伤对 Alzheimer 病发病的诱发依赖度,无疑是“不可比”因素太多,明显影响到研究课题的准确评价。

这就不难理解,为什么各个学者的研究结果往往会得出完全相反的结论。

(四) 期待研究的新方法

不过,关于颅脑外伤与 Alzheimer 病病因关系的研究,除了临床病例分析之外,其他研究渠道近年也提供了一些有益资料,值得注意。

例如,近年有证据表明,颅脑外伤之后,可以导致脑内的 β 淀粉样斑块的形成或弥散化。 β 淀粉样斑块本身又可以加重颅脑外伤,构成颅脑外伤的“新致伤因素”。这种互为因果的影响,无疑更成为 Alzheimer 病的危险因素。

这一课题,近年从分子生物学上有了许多新工作。

(五) 课题有其重要意义

(1) 这首先是因为颅脑外伤是极为常见的因素。在不少国家,因外伤而死亡者中,有半数是由于颅脑外伤致死。颅脑外伤是外伤死亡的主要原因之一。

(2) 随着工业化和现代化进程,颅脑外伤发生率,将可能越来越多。其中如交通事故比以前多发就是一个例证。

(3) 颅脑创伤对伤后脑功能的损伤和恢复的预后取决于及时处治。

因此,颅脑伤在 Alzheimer 病发病中的重要性,似乎依然需要重视。

(郑观成 朱 诚)

二、高血压病可能是 Alzheimer 病发病的危险因素

Alzheimer 病是否与高血压病有关系,是人们至为关心的重要内容之一。

高血压是我国中老年人中非常常见的重要疾病。据 1991 年普查,我国高血压病患者占人口总数的 11.88% (以 15 岁以上为标准的人口统计)。迹象表明,我国现有高血压病患者的发病人数每年仍在增加。据估计,我国现有高血压患者已超过 1 亿人。

(一) 关于高血压可能是 Alzheimer 病的危险因素

近年不少流行病学研究资料显示,高血压、糖尿病等是一些能导致“血管病变”的危险因素;同时,这些疾患又都是能够增加 Alzheimer 病患病的因素。其中,又以高血压与 Alzheimer 病的联系最为密切。

1. 高血压病患者中患老年痴呆症可能性增加 Skoog 等

(1997)发现,老年人在70多岁时如果患高血压病,到80岁时患老年痴呆症(包括 Alzheimer 病)的可能性增加。

他们在 *Nature* 报道,瑞典哥得典堡 Sahlgrenska 医院,对 973 名老年居民进行了长达 15 年的研究观察发现,老年人在 70 多岁时如果患高血压病,到 80 岁时患老年痴呆症(包括 Alzheimer 病)的可能性增加。

(1) 那些在 79~85 岁时患有痴呆症的老年人,他们在 70~75 岁时的收缩压,比不发生痴呆的老年人要高。换言之,老年人在 70~75 岁时如果收缩压偏高,到 79~85 岁时,患痴呆症的可能性便会增加,其发病率要比血压正常的同龄老年人要高。

(2) 有痴呆症者,在 70 岁时的舒张压,要比以后没有发生痴呆者高。个体所患高血压病的类型不同,其发生痴呆的类型也不同:舒张压在 75 岁以后偏高的老年人,易患血管性痴呆;舒张压在 70 岁左右偏高的老年人,易患 Alzheimer 病。

(3) Bellew 等(2004)在一个大样本的 AD 患者调查中发现,<65 岁的患者,对其观察 6 个月后,即可以发现,高血压加速了认知功能的下降。

(4) 其他因素,如糖尿病、吸烟、体重、胆固醇水平或服用降压药等,似乎与痴呆的发生均无显著关系。

英国学者 Martyn 在该杂志的评论中指出,由于高龄老年人有血压随年龄下降的趋势,所以,过去人们并没有太注意血压与老年痴呆的联系。

2. 有学者认为“高收缩压”可能是痴呆原因 日本学者最近也发现,高血压与老年痴呆有一定关系。上岛弘等曾用 3 年时间,对日本滋贺县一城镇的 65 岁以上居民 1398 人,持续进行血压和认知功能的同步观察。结果表明如下。

(1) 智力评定(长谷川智力法)结果,可疑痴呆和确定痴呆患者在各年龄组中,两性均随年龄增加而发病率增高,在这一点上男性和女性相似。但在每一个年龄组中,女性发病率均高于男性,而且,在可疑痴呆和确定痴呆总发病率中,女性发病率也高于男性,分别为 17% 和 7%。

(2) 就舒张压而言,随年龄增高舒张压均越来越低,男性和女性无区别;但是,在收缩压,随年龄增高时,男性收缩压并无多大差异,女性收缩压却随年龄增高而越来越高。

因此,上岛弘等明确提出,“高收缩压”可能是痴呆的原因之一。

另有研究显示,中年期高血压、老年期低舒张压和高收缩压,与认知功能下降和痴呆有关。其原因可能是:长期高血压引起的动脉粥样硬化、严重动脉粥样硬化和低血压引起的脑灌注不足(Qiu 等,2005)。

3. 降压药物治疗可降低痴呆的发病率 Syst-Eur 研究表明,尼群地平可降低 Alzheimer 病的发生率。在 Rotterdam 研究的报道中提到,降压药物治疗,可以降低痴呆的发病率,但是,主要是血管性痴呆,其相对危险性降低不显著。

关于降压治疗是否能降低 Alzheimer 病的发生率,以及哪一类药物更为有效,还需要更大标本的临床试验的资料研究。

相关的报道还有其他一些方面。

4. 高血压病史与 Alzheimer 病患者的日常生活能力降低有关 Freels 等(1992)分析了 240 例 Alzheimer 病患者临床表现和功能受损情况之间的关系。回归分析表明,高血压病史和两种主要的精神异常(行为障碍和情感淡漠)与 Alzheimer 病患者的日常生活能力降低有关,而且是不依赖于年龄、性别、种族和认知障碍。

Prince 等(1994)调查了英国医疗研究委员会老年高血压治疗组中 1 545 例患者(1982 ~ 1987),其中,老年痴呆 50 例,31 例为 Alzheimer 病,与 223 例对照分析表明,Alzheimer 病和其他类型老年痴呆,均与家族史及年龄增长有关;但在无痴呆家族史的老年痴呆患者中,Alzheimer 病及所有老年痴呆,均与几种常见的心血管病危险因素,如心电图示心肌缺血、收缩压升高、吸烟等有接近显著的相关性,并可能与孕母高龄及冬季出生有关系。因此推测,除 Alzheimer 病和血管性痴呆之外,存在一种无家族史的老年痴呆类型,具有不同的血管病理学。城市居民更为

多见。

5. 高血压和糖尿病与认知功能下降呈正相关 Knopman 等对超过 1 万例的人群随访 6 年,结果表明,高血压和糖尿病与认知功能下降呈正相关。积极干预这些危险因素,可以降低认知功能下降的发生率。

Bruce 等(2001)认为,糖尿病患者 AD 发病率高,与其合并较高的高血压发生率有关。Bruce 等报道调查结果表明,糖尿病患者 AD 发病率高,是与其合并较高的高血压发生率有关,舒张压和平均动脉压是独立的危险因素。

Harris 等认为,Alzheimer 病患者高血压和糖尿病的发病率较高。Harris 等比较了 83 例美籍非洲女性 Alzheimer 病患者和 46 例血管性痴呆的地理、临床和其他流行病学因素。结果发现,Alzheimer 病患者高血压和糖尿病的发病率较以往报道高。作者认为,这些女性 Alzheimer 病发病中可能有血管因素参与。这一点也说明,Alzheimer 病和血管性痴呆不能截然区分。

Kivipelto 的前瞻性调查治疗显示,收缩压和血清胆固醇浓度增高的中年人群,特别是两者合并存在的人,到老年期后发生 AD 的危险性增加。The Honolulu-Asia aging 研究的结果与此相似。

6. 高血压与 Alzheimer 病发病呈负相关 也有学者持另一看法。比如,1991 年 Kokmen 等发现,高血压与 Alzheimer 病发病呈负相关。

Kokmen 等对明尼苏达州 1960 ~ 1974 年 415 例新发 Alzheimer 病病例,与年龄、性别及社区医疗记录配对的对照组比较,应用 logistic 回归分析的方法,评价 20 多种临床危险因素,包括神经系统疾病(如脑膜炎、脑炎、带状疱疹、周围神经病、帕金森病、癫痫、下背部痛、发作性睡病、眩晕、肌病),精神障碍(如发作性抑郁症、发作性躁狂、妄想狂、人格障碍),全身性疾病(如内分泌腺癌肿、糖尿病、甲状腺疾病等),血管性疾病(如高血压、冠心病、颈动脉粥样硬化、脑卒中等)和既往全身麻醉史等。结果发现,发作性抑郁症和人格障碍有统计学意义。

同时发现,在各种类型血管疾病发生率中 Alzheimer 病组均少于对照组,但是,在这些血管疾患中,仅高血压有显著差异。

不过,笔者认为,这不能据此就判定高血压为 Alzheimer 病的保护因素,因为在实际中,高血压常为血管性痴呆的主要病因,而统计中,将 Alzheimer 病与血管性痴呆截然分开,其在 Alzheimer 病中的作用往往常被低估。

7. 低血压与 Alzheimer 病有关 有些学者则发现,Alzheimer 病与低血压有关。如 1994 年,台湾的 Wang. SJ 观察 Alzheimer 病的自主神经功能,以 RR 间期变异(RRIV)反映副交感神经功能,以交感皮肤反应(SSR)和直立性心血管反射反映交感神经功能。结果发现,Alzheimer 病患者交感皮肤反应与对照组相似,而静息和深呼吸时 RR 间期变异明显降低;Alzheimer 病患者的收缩压,在平卧和站立位时均低于对照组,且与痴呆程度有关。

提示 Alzheimer 病有自主神经,特别是副交感神经损伤,而其血压偏低的病理和临床意义还需要进一步研究。

有趣的是,与前述瑞典学者 Skoog. I 同一医院的 Landin. K 亦有类似的报道。他们发现,Alzheimer 病患者的血压和血糖水平较同龄健康人低,甲状腺功能减退症的发生率较高,而血管性痴呆及其他类型痴呆则无这种现象。

8. AD 可能与高血压有共同的病因 还有学者提出,AD 可能与高血压有共同的病因。

虽然有越来越多的证据表明,AD 可能与高血压有共同的病因,但是,Town 等 1999 年的研究,并未能证明两者之间有共同的基因异常。他们以为,这可能提示,它们之间的临床联系是由于病理生理方面改变的相互作用引起的。

(二) Alzheimer 病对高血压病的影响

前面,我们已经谈到高血压在老年痴呆(包括 Alzheimer 病)的发生和发展中具有重要作用,反过来,Alzheimer 病对高血压的病程也有影响。

1. 高血压合并 Alzheimer 病者预后较差 Kukull. WA 等对 654 例 Alzheimer 病,从首次诊断到死亡作随访研究。结果发现,由于认知障碍,使其不能正确认识主诉症状,自我保健能力和对治疗的配合程度亦较差,对合并高血压者,也必将影响其预后。

Forstl. H 等比较了 30 例 Alzheimer 病,20 例血管性痴呆和 10 例其他类型老年痴呆的病史和尸检特点。结果发现,3 组病例的代谢、感染、退行性疾病和恶性肿瘤的病例发生率相似,而血管性痴呆的心血管病发生率亦仅略高于 Alzheimer 病。笔者认为,Alzheimer 病并不比其他类型老年痴呆“更健康”,在医疗和护理上,应得到同样的重视。

2. 血压昼夜节律消失 Otsuka 等对 Alzheimer 病患者进行动态血压监测,结果发现,其血压和心率在夜间无明显降低,而无痴呆老年人,则仍呈昼高夜低的昼夜节律。血压昼夜节律消失对心、脑、肾等靶器官均有不利影响,但是,其与 Alzheimer 病间的因果关系,则有待进一步阐明。

3. 血压下降 Skoog. I 的报道中还提到,有一小群 85 岁的老人,在 70 岁时血压较高,到 85 岁时血压则明显下降,而这部分老人的 CT 检查发现有脑白质损害,推测是由于脑功能损害影响了血压幅度。

据报道,Alzheimer 病临床表现明显之前短时间内患者的血压常有明显的下降。AD 患者也合并有较高的体位性低血压和低血压发生率(Birkenhager 等,2004)。

(三) 高血压影响 Alzheimer 病的可能机理

1. 脑血流量减少 脑部血流供应是完成各种脑功能的物质基础。Watanbe 等应用单光子发射计算机扫描技术(SPECT)检测人的大脑血流量,发现,为了保证大脑完成各种功能活动,每 100 克脑组织血流量不应少于 50 ~ 55 ml/min。高血压引起的颅内外较大动脉粥样硬化、小动脉硬化、痉挛、管壁增厚、管腔狭窄,以及降压治疗本身,均可导致颅内血流量的减少。高血压

患者常存在的胰岛素抵抗对脑组织葡萄糖的摄取和利用亦可能产生不利影响。

客观的依据有:Heun. R 应用经颅多普勒超声检测无心脑血管疾病的 Alzheimer 病患者,发现脑血流量和流速进行性下降,认为可能与 Alzheimer 病发病有关。Baron. JC 应用正电子发射断层扫描(PET),同时检测同一脑区的血流动力学(流速、流量)及代谢(氧和葡萄糖消耗)参数,结果发现,正常老年人即有氧和葡萄糖消耗量和脑血流量(特别是新大脑皮质)的减少,Alzheimer 病患者皮质和皮质下存在退行性变病灶,其代谢状态低下。而多发血管性病灶对皮质功能不利影响的累积效应,加上退行性神经元减少,可用以解释脑血管性或混合性痴呆及老年人随年龄增长可能出现的认知障碍。

2. 并发有心脏疾患 在《脑老化与老年痴呆》第一卷“心血管疾病与 Alzheimer 病”一文中,我们已讨论到,长期高血压容易引起心室肥厚、心肌缺血、心律失常及心功能下降,并发心绞痛、心肌梗死,上述病变通过慢性脑缺氧等机理,对 Alzheimer 病的发生和发展均产生影响。

3. 小血管病变 Kimura. T 等应用扫描电镜观察脑部血管病变,结果发现,Alzheimer 病患者较大的动脉与正常人无形态学差异,而终末小动脉和毛细血管呈灶性收缩,平滑肌细胞形态不规则,排列紊乱,致使管腔呈不规则性狭窄,而对照组没有这种改变。提示,Alzheimer 病的大脑皮质神经元丧失与微血管循环障碍有关系。值得注意的是高血压病的血管病变,主要是全身小动脉(包括脑部)的管壁肥厚、管腔狭窄和血管舒缩功能障碍,两者之间有诸多相似之处,值得进一步研究。

4. 神经原纤维缠结和神经炎斑(老年斑)影响 神经原纤维缠结(NFT)是大脑受损的标记之一,主要见于 Alzheimer 病和某些神经系统退变性疾病。而神经炎斑(SP),虽可见于正常老年人,其大量出现却是老年痴呆病理变化的另一种突出表现。Sparks 等发现,高血压患者,神经原纤维缠结与神经炎斑的发生率和密度,虽低于 Alzheimer 病,但均高于冠心病患者和对照组。

提示,在 Alzheimer 病和高血压人群中,神经原纤维缠结和神经炎斑的形成,与 AD 的发展有一定关系。

其他可能的解释包括:高血压是脑梗死和缺血性皮质下白质病灶的危险因素;高血压影响血脑屏障。后者与 AD 的病因和发病机理有关。生理应激和氧自由基也是其共同的危险因素。

(四) 结语

越来越多的资料表明,高血压很可能是增加 Alzheimer 病患风险的重要因素,与 Alzheimer 病联系密切。有学者甚至认为,高血压还可作为 Alzheimer 病“预测指标”。其理由是:高血压既可以诱发动脉粥样硬化,导致脑血流改变,同时,还能直接引致 Alzheimer 病神经变性病理改变。

高血压与 Alzheimer 病都是复杂疾患,尚需要继续研究观察。

(郑观成 黄高忠)

三、心血管疾病与 Alzheimer 病密切相关

心血管系统疾病,对老年痴呆发病过程可能起到促进作用,还可能是老年痴呆患者最后死亡的主要原因之一。老年痴呆病症,对心血管系统疾病病情也能产生不良影响(见《脑老化与老年痴呆》第一卷第 210~215 页)。

近年资料也进一步显示,心血管疾患与 Alzheimer 病,两者的确可能存在着密切关系。

(一) 心脏疾患对 Alzheimer 病有明显影响

1. 缺血性心脏病对 Alzheimer 病有明显影响 第一卷中已经注意到,“缺血性心脏病”,如无症状性心肌缺血、心绞痛、心肌梗死和猝死等一些十分常见的心脏疾患,尤其在现代工业化

国家是患病率和病死率最高的疾病。

Blennow 等(1990)明确指出,缺血性心脏病对 Alzheimer 病有明显影响。他们发现如下几种情况。

(1) 伴有缺血性心脏病的 Alzheimer 病患者,其精神错乱发生率显著增高。Blennow 发现,Alzheimer 病患者伴有缺血性心脏病,其精神错乱(confusion)发生率也比较高。Alzheimer 病伴有缺血性心脏病精神错乱发生率为 46% (13/28);而不伴有缺血性心脏病患者,精神错乱仅为 21% (10/47)。显然,带有缺血性心脏病的 Alzheimer 病患者,其精神症状发生率明显高于不伴有缺血性心脏病的 Alzheimer 病患者($P < 0.05$)。由此可见,缺血性心脏病对于 Alzheimer 病有十分显著的影响。

(2) Alzheimer 病的精神错乱出现与发病年龄有关系。Blennow 等还发现,Alzheimer 病晚期发病者,精神错乱发生率为 59% (26/44),比早期发病者发生率(6%)要高得多($P < 0.001$)。Alzheimer 病伴有精神错乱患者,比无精神错乱者的发病年龄要高。可见,年龄较轻者患缺血性心脏病的发生率较低。单纯 Alzheimer 病的患者,几乎没有精神错乱症状出现。Alzheimer 病患者在“年龄较高者”和“有缺血性心脏病者”,Alzheimer 病发病率也较高。

2. 心脏功能不全与 Alzheimer 病有关系 心功能不全,特别是长期慢性心功能不全,是否与 Alzheimer 性老年痴呆有关系? 心功能不全是否会由于长期的慢性脑组织低灌注、长期脑慢性缺氧,从而导致老年痴呆?

这一问题,在 Ichibangase 等(1990)关于 83 例受检者(70 岁以上)的心脏功能参数和甲状腺功能与痴呆程度之间的报道中,可见一斑。

他们发现,在脑血管性痴呆患者中,心脏指数和血清游离 T_3 浓度明显低于无痴呆者。其中血管性痴呆者心脏指数和血清游离 T_3 浓度又低于 Alzheimer 型老年痴呆者。

可见,老年痴呆患者认知功能,与心脏指数和血清游离 T_3 的浓度之间,两者有密切关系。

3. Alzheimer 病与血压、心率和心律有关 Alzheimer 病与心脏功能、血压、心率和心律有密切关系。这是因为,有研究资料提示 Alzheimer 病与自主神经系统功能关系密切;而心率比较高等,即其必表现为相对的“高交感神经活动”和“低副交感神经活动”。

(1) Alzheimer 型老年痴呆患者的血压昼夜周期受到损害。Otsuka 等发现(1990),无痴呆症状的老年人,血压和心率表现为“日间高、夜间低”。可是,老年痴呆患者,夜间的血压并不降低。显然,Alzheimer 型老年痴呆的血压昼夜周期变化受到了损害。这是 Otsuka 等使用动态血压监护仪作为观察手段,研究 Alzheimer 型老年痴呆患者血压的昼夜变化时发现的。

(2) 1992 年,Peretz 等用体表心电图,分析心率变异性的能量谱,观察 Alzheimer 病对交感神经系统和副交感神经系统的影响。结果发现,与正常人相比,Alzheimer 病患者的的心率高于正常人,表现为相对的高交感神经活动和低副交感神经活动。

(3) Alzheimer 病自主神经系统功能反应和血压与心率的变化分析。1992 年,Elmstahl 等对 24 例 Alzheimer 病患者和 54 例正常妇女(年龄 75~96 岁)的直立倾斜和屏气时的心血管反应做了研究,以确定副交感神经和交感神经对心率的控制状况。

研究发现,在对照组的健康妇女,对倾斜的心血管系统反应没有出现随增龄而降低现象。在静息状态下,Alzheimer 病患者平均收缩压和舒张压比较低,但心率和正常人一样;直立倾斜后,Alzheimer 病患者心率明显加快,但平均收缩压降低至 16.8 kPa(126 mmHg),而对照组为 21.3 kPa(160 mmHg)。这些反映了副交感神经功能的初始加快后心率的降低,对 Alzheimer 患者则较慢。

可见,Alzheimer 病患者的自主神经系统功能不全,从而容易产生血压及心率改变。

(4) 有学者以为,虽然长期的慢性心律失常,包括缓慢型、快速型和 Q-T 间期延长综合征,都可以因为长期脑缺氧导致痴

呆,但是,如果病情及时发现,并及早去除这些心性病因,由此导致的老年痴呆脑功能症状也可以部分得到恢复。

(二) Alzheimer 病死亡原因与心血管功能有关

(1) 心血管疾病,特别是缺血性心脏病,是 Alzheimer 病病情加重和死亡的重要原因之一,而且,痴呆患者的存活率,也与心血管疾病有关系。

van Dijk 等(1992)研究痴呆患者 606 例,结果表明,Alzheimer 型老年性痴呆的 2 年存活率高于多灶性梗塞性痴呆(57%: 41%);引致存活率降低的疾病有伴发心肌梗死、心力衰竭、心房颤动等。

(2) 半数的痴呆患者,直接死因是心血管疾病和肺炎。

Inagaki 等 1992 年报道,随访的 747 例老年受检者(60 岁以上)5 年,其中 316 例为老年性痴呆,431 例没有智力障碍。随访 5 年中,痴呆组死亡率为 56.3%,明显高于非痴呆组(31.8%)。尸检证实 51.1%的痴呆患者,直接死因是心血管疾病和肺炎;而且,痴呆患者症状加重的主要原因是脑血管疾病。

(3) 当然,就伴发心血管病发生率而言,Alzheimer 病患者则低于血管性痴呆患者。

Forstl 等(1991)比较了 30 例 Alzheimer 病和 20 例血管性痴呆患者的内科疾病发生率。结果发现,两组病人的内科疾病发生率相同;但是,两组病例的心血管疾病的发生率却不一样。在血管性痴呆组中,心血管疾病的发生率高于 Alzheimer 病组。

(三) 血管性疾患与 Alzheimer 病关系

10 年前的第一卷中,笔者曾提到,血管性痴呆与 Alzheimer 病在许多方面存在着相似或相同之处。两者之间还有着许多相关联系。

近 10 多年的不少研究继续支持这一看法,包括病因学、病理学和临床表现方面。

1. 血管疾患与 Alzheimer 病关系密切 许多流行病学研究

提示,一些导致血管病变的危险因素,如高血压、糖尿病、高胆固醇血症、高纤维蛋白原血症、高同型半胱氨酸血症、动脉粥样硬化、血栓形成、心房颤动、吸烟、酗酒和 apoE 基因多态性等,都能增加 Alzheimer 病的患病风险。

在这众多的危险因素中,中年时期的高血压和高胆固醇血症,与 Alzheimer 病的联系最为密切。有学者还认为这两者还可作为 Alzheimer 病的预测指标。其理由是:它们不但可以诱发动脉粥样硬化,从而导致脑血流改变,而且它们甚至能直接导致 Alzheimer 病的神经变性的病理改变。

2. 血管因素在散发性 Alzheimer 病中起重要作用 近年来的研究还发现,血管因素在散发性 Alzheimer 病的发病过程中起着十分重要的作用。

近年根据 Alzheimer 病患者的血管和血流动力学改变研究结果提出,血管病变与 Alzheimer 病的发生发展之间的确存在着密切联系。

更有一些证据表明,Alzheimer 病患者中,一些血管病变,或是血流方面改变,其实还早于以神经变性为特征的 Alzheimer 病的病理出现。

3. 低灌注同样可以导致 Alzheimer 病和心血管性疾病 近年许多资料表明,“脑低灌注”的临界阈值是 Alzheimer 病病理基础触发点之一。人们普遍认为,脑低灌注临界阈值还可能是各种危险因素作用的“共同通路”,其中 Alzheimer 病也不例外。

4. Alzheimer 病和心血管疾病的“同源性” 笔者在 10 年前第一卷中特别提到,缺血性心脏病的动脉粥样硬化是属于老年化的“退行性疾病”,Alzheimer 病也属于老年化的“退行性疾病”。因此,两者似乎都是所谓退行性变的“同源性疾病”。并且指出,以前就曾学者指出,从分子水平上说,两者可能有共同发病的基础。

近年一些研究继续支持这一看法。

例如,人们熟知,人类许多疾病都与“自由基”有关。对于退行性疾病,自由基被认为是造成缺血性心脏病动脉粥样硬化

的重要原因之一。对于 Alzheimer 病而言,自由基也可能是其重要疾病基础(或发病基础之一)。

这些假说如果得到进一步证实。可以预期,临床许多疾病,比如缺血性心脏病、Alzheimer 病和衰老等,将可能为研究工作提供新思路。

5. “一种病理过程”的“两种表现” 众所周知,Alzheimer 病与血管性痴呆,在临床上,有时往往很难完全区别,或者两者兼有,同时存在。这不仅表现在临床症状上,同时,也表现在病因学和病理学上。

事实上,在临床上已经为临床学者公认,在许多血管性痴呆病例中,的确证实同时存在 Alzheimer 病。有的学者,还有所谓“Alzheimer 病合并脑血管病变”的说法。

另一个早已知道的事实是,从病理学而言,在 Alzheimer 病患者脑内,同样可以存在“脑淀粉样血管病”,甚至表现出多种脑血管损害的病理改变。

因此,近年有学者干脆主张,认为两者其实是一种“病理”过程(血管疾患的病理过程)的两个“极端”表现,即两者只区别于相关血管疾病的“隐性”表现,还是“显性”表现的差别而已。

这种见解,值得注意(至少,对于其中不少病例)。

(四) 血管疾患与 Alzheimer 病之间的恶性循环

Alzheimer 病发病有多种学说,βA 学说是当前最重要的学说之一。βA 学说认为,βA 的形成是 Alzheimer 病病理过程的各种危险因素作用的中心通路。

各种异常因素之所以导致 Alzheimer 病发病,是由于它们能导致淀粉样前体蛋白(APP)表达增加,βA 沉积,从而形成神经炎斑(老年斑,neuritic or senile plaque, SP)和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT),最终产生神经细胞变性死亡。

Alzheimer 病的 βA 来源,主要途径可能有 3 个,即来自脑实质、血液循环和血管壁本身。其中,来自血管壁的 βA 成分还可以形成恶性循环——这是很值得注意的一种病理学环节。

这体现在以下 6 个方面。

(1) 血管内皮细胞也可分泌 βA , 可以自我合成 βA 。血管壁上的血管平滑肌细胞自我合成 βA , 聚积-损害-变性。血管壁的清除力也因此而下降, 反过来, 又刺激产生更多的 βA , 形成“恶性循环”而加剧。再分泌 βA -低灌注-产生更多的 βA , Alzheimer 病患者的血浆 βA 浓度明显增高, 形成恶性循环。

有学者将此过程概括称之为“血液起源学说”, 其重要证据之一便是 Alzheimer 病患者的血浆 βA 浓度明显增高。

(2) 血管平滑肌细胞能合成 βA_{40} , 在细胞外, 以纤维形式聚积; 聚积的 βA , 进一步损害血管平滑肌细胞, 使其发生退行性变。最终结果, 血管平滑肌细胞逐渐被 βA 所取代, 血管正常结构发生改变。这在近年不断有新证据。

(3) 实验表明, 外源性 βA 在输入后, βA 能透过血-脑屏障, 并沉积在血管壁和脑实质内。

(4) βA 的血管内皮毒性导致血脑屏障通透性增加, 加速 βA 在血管壁的沉积。

(5) 可溶性 βA 还可以使内皮细胞分泌的内皮素的缩血管作用增强, βA 对血流动力学有影响作用。

(6) 低灌注会活化血管内皮细胞, 使其产生更多的 βA 。

以上每一个环节, 都有可能使过程加剧, 参与恶性循环过程。

总之, 心血管疾患和 Alzheimer 病是当前老年保健中最主要的“撒手锏”, 也是复杂的老年疾患。从病因学、病理学、临床学和干预预防措施等许多方面看, 两者都有接近和相似之处。两者是否是“同源”疾病, 是否两者就是两个“极端”, 还有待继续观察研究。但就已经有的资料来看, 两者关系“密切”, 甚至可以说是“极为密切”, 似乎不会言之过分。又按照以下将要论述到的 Alzheimer 病“多因异质学说”和“健脑养生”对策措施来说, 从老年保健的“综合”方法来说, 多注意 Alzheimer 病与心血管疾病的相似和共同之处, 可能还更为重要。

20 世纪 90 年代末以来, Joosten 等和我国不少学者如张颖

冬等,都注意到血浆中同型半胱氨酸水平升高,以及代谢酶与疾病的关系。人们研究发现,AD 患者血中的同型半胱氨酸水平显著高于一般正常人群。

近年研究一再显示,血浆高水平的同型半胱氨酸血症,正是动脉粥样硬化性“心脑血管病”的独立危险因素之一。与心脑血管病间这样密切关系的血中高水平同型半胱氨酸,同时又是对 Alzheimer 病的发病可能存在促进作用,这更让人们联想到 Alzheimer 病可能的确存在着“血管机理”。

(郑观成 赵 君)

四、糖尿病合并 Alzheimer 病高发率

糖尿病(diabetes)是老年人中常见的多发病,以血糖增高为特点,是多病因性代谢性疾病。糖尿病的发病率还有上升趋势。

糖尿病的慢性并发症是人们普遍关注的问题。糖尿病不仅能引起多种慢性代谢紊乱,会造成眼、肾、心血管疾患等众多慢性损害,而且也会造成大脑神经系统功能损害。

(一) 糖尿病与 Alzheimer 病发病率

糖尿病合并 Alzheimer 病的发病率高。同时,值得注意的是其发病率,又与心血管疾病、高血压发病有着密切关系。

1. 糖尿病患者痴呆发病率高 已有不少报道表明,糖尿病患者的痴呆症状发病率明显高于正常老年人。有资料表明,糖尿病患者老年痴呆发病率大约是正常老年人的两倍。

糖尿病合并脑部病变,与老年人的脑卒中和 Alzheimer 病均有密切联系,并且认为糖尿病是诱发的一个危险因素。

2. 糖尿病和高血压与认知功能和 Alzheimer 病 1995 年, Harris 等比较研究了 83 位美籍非洲女性的 Alzheimer 病患者,对其中 46 例血管性痴呆患者,比较分析了其地理、临床和其他流行病学因素。结果发现,这些 Alzheimer 病患者,其糖尿病和高

血压的发病率都比较高,结果超过以往的报道。Harris 认为,这些美籍非洲女性 Alzheimer 病患者的发病过程,可能有血管因素参与(并且因此认为这一点也许再次说明,Alzheimer 病和血管性痴呆两者不能截然区分)。

2001 年,Knopman 等报道随访超过 1 万例的人群大样本,随访时间 6 年。结果表明,糖尿病和高血压,与认知功能下降呈正相关关系。Knopman 又指出,积极干预这些危险因素可以降低认知功能下降的发生率。

Bruce(2001)等的调查结果也表明,糖尿病患者的 AD 发病率高,并且与其合并较高的高血压发生率有关系。还认为,其舒张压和平均动脉压是糖尿病患者 AD 发病率高的独立危险因素。

这些资料都强烈显示,糖尿病患者的 AD 发病率高。值得特别注意的是,这些患者往往与合并有较高的高血压发生率有关系。这些都意味深长地显示:应及时治疗高血压与糖尿病等相关疾患,它对于 Alzheimer 病的预防和治疗可能有着不可以忽视的后作用。

3. 糖尿病与 Alzheimer 病关系还有待深入探讨 不过,直至今,还有资料不支持以上观点。提示糖尿病等因素与痴呆的发生也许没有显著关系。

例如,Skoog 等对瑞典 973 名老年居民进行长达 15 年的研究观察,结果发现,糖尿病等因素似乎与痴呆的发生无显著关系。

又比如,与 Skoog 同一医院的 Landin 亦曾有过类似报道(1993),他们发现,Alzheimer 病患者的血压和血糖水平,要比同龄健康老人反而低些,而甲状腺功能减退症的发生率较高,但在血管性痴呆和其他类型的痴呆患者则没有这种现象。

因此,糖尿病与 Alzheimer 病的关系,还需要深入观察研究。

(二) 糖尿病性脑病与认知功能障碍

糖尿病性脑病是糖尿病常见的慢性并发症之一。许多糖尿

病病例,存在学习记忆能力减退和认知功能障碍。这从另一角度提示糖尿病与 Alzheimer 病有密切关系。

1. 认知功能障碍是糖尿病并发症之一 糖尿病患者学习能力和记忆能力下降,认知功能呈轻度或中等度障碍,这已有报道。

1997 年,Strachan 等回顾已发表的 19 个有关 2 型糖尿病病人认知功能情况,与对照组作对照临床研究。结果表明,其中 13 个临床 2 型糖尿病病人,至少有一个方面存在着认知功能低下,其障碍普遍的表现是语言记忆能力,而其他 6 个报道则没有统计学上的差异。

我国心理学家许淑莲等(1999)发现,注射胰岛素和口服降糖药后,病人存在认知功能障碍。并且发现病人认知功能障碍与糖尿病的病情严重程度有关。研究还对不同组别认知功能障碍作了详细分析,他们认为,“糖尿病”(以血糖水平为标志)与“认知功能”关系密切,这是显而易见的。以上结果不仅提示胰岛素注射与降糖药服用使病人认知功能有障碍,而且又提示其与糖尿病病情严重程度有关。此时给予病人以饮食控制(调节血糖水平),则病人认知功能可以依然维持在正常范围。

糖尿病患者与认知功能之间的显著相关性,也表现在动物实验中,糖尿病模型鼠存在着学习记忆功能上的障碍。

糖尿病合并脑病变,有人认为与脑老化有密切关系。

2. 动物实验的证据 Nitta 等 2000 年报道,糖尿病动物模型(由链脲佐菌素 streptozotocin 诱发糖尿病的模式鼠)显示,其空间辨别能力和被动回避学习记忆能力均有降低,具有明显的学习记忆功能障碍。

3. 年龄因素影响 Kamal 等(2000)在动物研究中表明,糖尿病引起的学习记忆障碍是随着年龄的增长而加重;老龄糖尿病大鼠,学习记忆的减退和突触可塑性 LTP 的损害较低龄大鼠更为明显。可见,糖尿病引起的认知功能障碍,不仅与糖尿病病情有关,而且与患者的年龄等也有关系。

(三) 糖尿病与 Alzheimer 病的相应表现

糖尿病患者合并 Alzheimer 病发病率高,在形态结构和功能行为上,也有相应多方面的神经系统表现。

1. 神经递质的改变 糖尿病对中枢神经系统神经递质有显著影响。

糖尿病实验动物模型提示,多种神经递质受影响,尤其是单胺类神经递质生成和代谢存在异常。

多巴胺受体数量增加 30% ~ 35%,多巴胺亲和力下降,多巴胺神经递质传递受抑制。一般认为,这些与多巴胺能神经活动降低的代偿反应有关。

经胰岛素治疗后,多巴胺受体数目恢复正常,但多巴胺代谢不能完全恢复正常。

去甲肾上腺素、5-羟色胺在许多脑区含量增加。

糖尿病模型大鼠,纹状体内乙酰胆碱合成和释放均降低;海马内可见胆碱乙酰转移酶活性降低,而乙酰胆碱酯酶活性升高,胆碱能神经传导速度降低。

其他的多肽类递质,如神经肽 Y、P 物质等对行为、情绪、食欲和痛阈均有影响。在糖尿病的情况下,它们的代谢和传递也出现异常。

谷氨酸、 γ -氨基丁酸在大脑皮质细胞内的水平,在糖尿病模型脑缺血大鼠也比正常的非糖尿病对照组显著减少。

2. 电生理学改变 糖尿病合并的脑病表现还在脑电生理学方面。

(1) 2 型老年糖尿病患者,脑电图节律一般减慢,诱发电位的潜伏期一般延长。

(2) “长时程突触效应”出现改变,它有两种表现形式,即“长时程增强电位”(long term potentiation, LTP)和“长时程抑制电位”(long term depression, LTD),显示脑功能的增强效应或抑制效应。它们是反映大脑学习记忆功能的另一个重要指征。

众所周知,大脑完成学习记忆功能,不仅需要足够数量的

神经元参加,还需要在神经元之间形成足够的突触联系。这样,神经冲动的传递、处理、加工和信息储存全过程,才得以完成(突触的可塑性过程)。

“长时程突触效应”电位变化,反映突触水平信息形成与贮存过程,是学习与记忆(突触可塑性)的神经生理基础。例如,实验证明,动物空间学习记忆能力的增强或损伤,就是与海马长时程效应的提高或降低有关。

2003年,我国学者王援朝、朱丽霞等报道,实验性糖尿病大鼠,其海马CA1区接受高频刺激后,引起的突触增强效应要比正常大鼠明显减弱,持续时间明显缩短,突触增强能力明显减退。

Kamal等先后发现(2002,2003),糖尿病大鼠海马CA1区NMDA依赖的突触可塑性的长时程增强电位,是随着糖尿病的病程延长,其表达逐渐减弱,并且与糖尿病病程的长短和病情的严重程度有关。随着糖尿病病程延长和病情严重,长时程增强电位诱导能力下降(100 Hz)、长时程抑制电位增强(1 Hz)。糖尿病明显影响大脑的电生理变化。

大脑的长时程效应还与糖尿病鼠的年龄有关。Kamal等(2000)动物实验中还发现,糖尿病引起的学习记忆障碍,随年龄增长而加重,老龄糖尿病大鼠学习记忆的减退和突触可塑性长时程效应的损害,要比低龄大鼠更为明显。

3. 脑血流的变化 近年应用脑血流检测技术,同样显示糖尿病患者合并Alzheimer病,其脑部血流量要比正常同龄人低。

(1)脑血流灌注技术表明,糖尿病患者某些脑区的脑血流变化比较敏感。

2000年Bingham等报道,用SPECT技术分析了46~59岁2型糖尿病患者,结果发现,患者的额叶、颞叶、顶叶的血流灌注存在不同程度的降低,并且与记忆力、判断力相关。

观察2型糖尿病患者,应用MRI和韦氏量表观察,结果属于正常范围;但是,在这种情况下应用SPECT技术,仍然可以找出多个低灌注的供血区,其中有1/2的病例应用PET技术,还

可以检出额叶、颞叶葡萄糖利用率有轻度的降低。

这些表明,在认知功能依然保持正常的情况下,利用脑血流灌注和某些脑区代谢方法,已经可以检出糖尿病性脑病者的轻度异常改变。

(2) SPECT 检测发现老年糖尿病性脑血流减低。2001 年, Wakisaka 等应用 SPECT 断层照相方法研究并明确证明,老年糖尿病性脑血流减低,而且会因为高血糖而加重。

Wakisaka 等对比检测老年糖尿病患者(平均 72.8 岁)与非糖尿病患者(71.6 岁)。结果发现,正常脑血流与脑组织放射性比,老年糖尿病患者显著低于非糖尿病患者。

(3) 海马与下丘脑血流量减少。糖尿病模型鼠,由链脲佐菌素(streptozotocin)诱发糖尿病。模型大鼠出现认知功能障碍。其后,海马血流量比正常对照鼠减少 30($P < 0.001$),下丘脑血流量减少($P < 0.05$)。

应用血管紧张素转化酶抑制剂依那普利,则能改善动物的认知功能和脑血流状况。

这些资料都强烈提示着,糖尿病患者的 AD 发病率比较高。值得特别注意的是,这些病人往往又与合并较高的高血压发生率有关系。这些都提示:及时治疗高血压与糖尿病等相关疾患对于 Alzheimer 病的预防和治疗,可能有着不可忽视的后作用。

(郑观成)

五、维生素与 Alzheimer 病有关

早已发现,维生素 B₁₂ 与 Alzheimer 病和血管性痴呆有着密切关系。研究资料表明,维生素 B₁₂ 缺乏,不仅与血管性老年痴呆有关,而且,与 Alzheimer 型老年性痴呆也有密切关系。

一般认为,血管型老年性痴呆,维生素 B₁₂ 的脑内浓度减少,而 Alzheimer 型老年性痴呆,则是因为维生素 B₁₂ 代谢出现异常。

(一) 维生素 B₁₂的功能和缺乏症

维生素 B₁₂,相对分子质量为 1 350,含钴原子,化学名为氰钴胺(cyanocobalamine)。

维生素 B₁₂是人体体内组织代谢所必需的因素,对于形成正常的红细胞、神经髓鞘和消化道上皮细胞尤其重要。

维生素 B₁₂有广泛的生理作用。维生素 B₁₂在体内主要是以辅酶形式存在。早已明确,维生素 B₁₂是以辅酶的形式参与体内许多重要的生化代谢反应过程。此外,维生素 B₁₂还参与其他广泛的蛋白质和脂肪代谢过程。

维生素 B₁₂缺乏引起的病态大致可以分为两类:①由于 DNA 合成障碍引起的病变;②由于脂蛋白形成障碍导致的神经系统受损害。

神经系统损害,则多发生在末梢神经、视神经、脊髓(特别是骨髓后索和侧索,出现所谓亚急性联合变性症),以及出现大脑功能障碍等。

(二) 痴呆与维生素 B₁₂的关系

van Triggelen 报道,Alzheimer 型老年性痴呆,无论是早发性(65 岁以下),还是晚发性(65 岁以上)的 Alzheimer 型老年痴呆患者,其血清中的维生素 B₁₂,虽然仍在正常范围,但是,脑脊液内维生素 B₁₂却很低。提示,维生素 B₁₂与 AD 有密切关系。

Gottfries 测定 Alzheimer 病患者的血清维生素 B₁₂含量,结果发现,Alzheimer 型老年性痴呆的病程,尽管比脑血管性痴呆短,但是,其血清维生素 B₁₂含量却更低。这提示,维生素 B₁₂低值并非是非继发性变化,很可能还存在一种带有维生素 B₁₂吸收异常的 Alzheimer 型老年痴呆的“亚型”。

Karnaze 等对 17 例原发性退化性痴呆(primary degenerative dementia)和 11 例已明确有原因的继发性痴呆(secondary dementia)患者,进行血清维生素 B₁₂测定。发现原发性痴呆明显低于继发性痴呆。但该作者发现,血清中维生素 B₁₂呈低值的

5例患者中,血液学检查均正常,维生素 B₁₂吸收试验(schilling test)也无明显异常。提示,在一部分痴呆患者中,是否存在着与通常所了解的维生素 B₁₂缺乏的情况不同而值得注意。

维生素 B₁₂缺乏性痴呆的特征,往往出现为迟发性,表现出精神障碍和谵妄,血小板的单胺氧化酶(MAO)活性增加,脑脊液中的同型香草酚(HVA)浓度正常。

最近,有人对 Alzheimer 型老年性痴呆的脑内维生素 B₁₂测定,结果表明,早期病例的维生素 B₁₂总量与对照没有差别,但是,甲基维生素 B₁₂在枕叶、下侧脑回和扁桃核却明显下降(Alzheimer 型老年性痴呆的早期,这些部位容易受侵害),而且,在生物化学方面出现胆碱乙酰转移酶下降。因此,甲基维生素 B₁₂下降,并不是脑病变引起的单纯继发性变化,而可能与本病的本质病变有关。

没有痴呆的正常老年人,脑内维生素 B₁₂浓度正常,维生素 B₁₂结合蛋白减少,提示,维生素 B₁₂的利用率低,正常老年人可能处于功能性维生素 B₁₂缺乏状态。增龄过程会引起脑内潜在性维生素 B₁₂缺乏。但是,值得注意的是,脑血管性痴呆患者的脑脊液中的维生素 B₁₂浓度正常,尸检却发现脑内维生素 B₁₂浓度和维生素 B₁₂结合蛋白减少,其原因不明。脑血管性痴呆患者脑内维生素 B₁₂浓度明显减少,因此可能是一种本质性变化。

(三) 维生素 B₁₂治疗痴呆的可能性

老年性痴呆患者维生素 B₁₂含量出现低值倾向,而维生素 B₁₂在乙酰胆碱合成过程中,对前体物质胆碱合成起辅酶作用。所以,给痴呆患者维生素 B₁₂,特别是 Alzheimer 型老年性痴呆患者维生素 B₁₂,可能使受障碍的乙酰胆碱系统赋活,很有希望作为痴呆的治疗药。近年一些实验和临床研究,都提供一些令人兴奋的资料。

(1) 维生素 B₁₂在神经系统对磷质合成有促进作用。在培养胶质细胞和神经母细胞(neuroblast)时加入甲基维生素 B₁₂,可以促进卵磷质合成,其中胶质细胞增长 2~3 倍,神经

细胞增长 3~4 倍。

(2) 对学习行为有促进影响。用缺乏色氨酸的饲料喂养小鼠,如果经腹腔内给予维生素 B₁₂,则动物辨别亮度的学习行为正反应率,在 1 个月内从 50% 上升至 85%。

(3) 维生素 B₁₂ 可以向神经组织内转移。中枢神经系统的维生素 B₁₂ 浓度容易因食物中缺乏而下降,给予维生素 B₁₂ 后则上升,而且从体循环向脑内转移,并且可能从毛细血管内皮细胞经星状胶质细胞到达神经细胞。

(4) 临床效果观察:通过临床应用甲基维生素 B₁₂ 的效果试验证明,维生素 B₁₂ 给药治疗有一定效果。但是,Alzheimer 型老年性痴呆的症状改善,不如治疗脑血管性痴呆的改善率高。其中,轻症到中度症状的改善率最好,尤其对改善精神症状、自觉症状和记忆力障碍很有作用。提供甲基维生素 B₁₂ 的常用量效果不理想。现在有人采用更大剂量进行试验治疗。

(四) 同型半胱氨酸升高与维生素 B 族缺乏

血浆中有一种含硫氨基酸,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)人体内含量甚微。

有人发现,同型半胱氨酸升高,不仅与动脉粥样硬化性疾病相关,是动脉粥样硬化性心脑血管病的独立危险因素,而且,也是痴呆和 AD 的重要独立危险因素。

21 世纪初以来,Postiglione 等(2001)先后指出,同型半胱氨酸升高的 AD 患者,是由于疾病进展,致使一些营养因子,包括叶酸、维生素 B 等摄入不足的结果。因此,他们认为与维生素 B 有关。

也有学者持不同看法。Loscalzo(2002)认为,血内同型半胱氨酸水平增高,也可以通过其他途径促进痴呆的发生发展。这些途径包括:①通过促进脑内的小血管病的发展、内皮功能紊乱、氧化应激反应,以及加重淀粉样多肽等依赖性神经毒性和通过神经元凋亡过程;②同型半胱氨酸还可能通过刺激 N-甲基-D-天门冬氨酸受体,引起神经元兴奋性毒性。

对于同型半胱氨酸,我国多位学者,近年对其又有细致分析。

毕胜等(2004)、张颖冬等(2005)和陈盛强等(2005)等发现如下几种情况。

(1) AD 患者的血浆同型半胱氨酸水平,的确是非常显著地高于正常健康的对照组,国内外不少学者的研究结果均相同。

(2) 他们又发现血浆同型半胱氨酸水平升高的 Alzheimer 病患者,与血内同型半胱氨酸水平增高的代谢酶无关。换句话说,他们并没有发现,同型半胱氨酸代谢相关酶出现基因突变,因此与“遗传因素”无关。可以认为,高同型半胱氨酸血症是 Alzheimer 病发病的一个新的危险因素。

(3) 他们有些工作还明确表明,血浆中的叶酸和维生素 B₁₂ 水平,在 Alzheimer 病组也明显低于正常对照组。毕胜等在工作中发现,AD 患者血浆总血内同型半胱氨酸增高水平显著高于正常组,而其血浆中的叶酸和维生素 B₁₂ 水平却明显低于对照组。他们以为,这可能表明,我国国人中的 AD 患者,膳食中的确可能与摄入的叶酸和维生素 B₁₂ 不足有关。AD 患者血浆同型半胱氨酸水平升高,可能是由后天环境因素所引致。

此外,Aisen 等(2003)也报道,血浆中的叶酸和维生素 B₁₂ 浓度,与血浆同型半胱氨酸水平呈负相关;增加这些维生素的摄入,可以降低血浆的同型半胱氨酸水平。

众所周知,一般学者都以为,血浆内同型半胱氨酸水平是受到遗传因素与环境因素的共同影响。因此,研究者几乎一致认为,对于 AD 患者血浆同型半胱氨酸水平的增高,应当补充叶酸和维生素 B₁₂ 等,以期延缓疾病进展,有助于 AD 治疗。

(五) 其他维生素与老年痴呆

关于维生素 E,报道其具有提高机体免疫功能及对抗脂质过氧化效果,以延缓机体衰老,并认为对 AD 有一定的治疗作用。杨杰、钱亦华等(1998)报道,通过模型大鼠发现,应用维生素 E 后,AD 模型大鼠的学习记忆有明显改善;随着用药时间延

长,5个月后效果较3个月前更加突出,海马结构CA1区的淀粉样蛋白免疫反应阳性神经元数目减少, β AP沉积减少和消失。

此外,曾有人报道,AD患者的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶水平和谷胱甘肽过氧化物酶活性增高,表明AD时过氧化物代谢增强,进而提示,本病的神经元损伤在较大程度上可能与氧自由基有关。

鉴于维生素A、维生素E和类胡萝卜素(β -类胡萝卜素、隐黄素、叶黄素和番茄红素)均为自由基清除剂,Zaman等(1992)测定了痴呆病人上述物质的血浆浓度。对象分别为AD型痴呆($n=10$,平均83岁)、多梗塞性痴呆($n=10$,平均85岁)和无痴呆对照者($n=20$,平均80岁)。结果表明,与无痴呆对照组相比,AD和多梗塞性痴呆患者的血浆维生素E浓度均显著降低(分别 $P<0.002$ 和 $P<0.005$)。两痴呆组的维生素A浓度均有降低,但是,仅AD病人的降低具有统计学意义($P<0.044$)。两痴呆组间维生素A或维生素E的血浆浓度无显著差异。此外,两痴呆组血浆 β -类胡萝卜素浓度均显著低于对照组($P<0.02$),但两痴呆组间 β -类胡萝卜素浓度无显著差异。

这些工作表明,AD型痴呆和多梗塞性痴呆病人的血浆维生素A、维生素E和 β -类胡萝卜素浓度均低于正常对照组。因此设想,对于痴呆病人,适当补充上述水溶性维生素,或可改善病人预后。

(六) 小评

一般认为,人类在增龄过程中,高龄老人可以出现脑内“潜在性”的维生素 B_{12} 缺乏。表现为,正常健康老人脑内维生素 B_{12} 浓度正常,只出现一定程度的维生素 B_{12} 结合蛋白减少。这属于“功能性”的维生素 B_{12} 缺乏状态。

但是,高龄人脑内维生素 B_{12} 的潜在性缺乏应该引起重视。现有资料表明,至少在相当一部分痴呆病人中,特别是Alzheimer型老年性痴呆病人中,或者在被称为“原发性退化性痴呆”的非血管性痴呆患者中,已发现其脑内(至少是脑内某些部

位),以及脑脊液内维生素 B₁₂(和(或)其结合蛋白)浓度降低,以至于血清中维生素 B₁₂含量也呈明显低值。

这些又提示,维生素 B₁₂代谢障碍可能与 Alzheimer 型老年痴呆的发病,乃至可能与其本质有关系。

还应该注意的是,已有资料表明,不仅氧化亚氮(N₂O),而且,氟利昂、氯仿等多种同型半胱氨酸族化合物与氯霉素和甲磺霉素等有关的药物,都可引起“维生素 B₁₂灭活”;由此而导致的高龄老人,因使用各种药物可能引起的维生素 B₁₂缺乏症,也会为老年保健带来问题。

近年,我国一些学者十分注意血内同型半胱氨酸水平增高与 Alzheimer 病的关系,并且,从遗传、基因角度,对维生素—Alzheimer 病—血内同型半胱氨酸水平增高的关系,作了有益的深入分析。他们的观察也提示,在 Alzheimer 病的“多因异质学说”的研究中,其中“维生素”这一生命重要性的真实含义也十分值得思考。

(郑观成 郑海安)

六、嗅觉功能障碍与 Alzheimer 病有关

一般认为,嗅觉功能,在人类是属于逐渐“功能退化”的系统。新近基因学研究,似乎更支持这一观点。

研究者发现,现代人类的嗅觉功能,已经退化到只有原来的 50% 左右。人类与嗅觉有关的基因数量大约是 1 000 个左右,半数基因在现代人类已经退化,功能上不起作用。依照科学家推测,这一退化现象,大概在人类发展史上,是在过去的 300 万~500 万年时间内发生的。

研究者认为,嗅觉功能这种退化现象是因为人类的视觉功能已经得到新的进化的结果。学者认为,嗅觉功能的这种退化现象是与人类大脑的演变方向有密切关系。

然而,有意思的是,近年有资料提示,通过嗅觉障碍的测试,

却有可能成为 Alzheimer 病早期诊断的有效手段之一。

(一) 逐渐退化的嗅觉与 Alzheimer 病的早期诊断

据近年研究报道,轻度的 Alzheimer 病患者,其大脑内嗅区皮质的神经元已经丢失 50%,这是神经元凋亡的结果。这提示利用“嗅觉功能”障碍,可以作为 AD 的早期诊断手段。这也许的确有其重要意义。

众所周知,Alzheimer 病早期诊断和早期治疗,具有重要的策略意义。只要能早期诊断,并配合及时治疗,那么,就有可能延缓或者阻滞 Alzheimer 病疾病进程。

美国研究人员,就曾企图探索一种简单易行的 Alzheimer 病预测方法。据 2000 年报道,他们设计的方法是让受试者辨认 40 种不同东西的气味。这些东西包括甲烷、花生、香皂等等。每一种气味测试,允许有 4 种答案的选择性。该研究在为期 20 个月中观察,结果表明,气味辨别能力良好的人,不会患 Alzheimer 病;辨别能力差者,且又意识不到自己有“嗅觉受损”者,即可能是“Alzheimer 病即将来临”。

(二) 嗅觉功能的组成与检测

“嗅觉功能”是由多个功能环节组成。

嗅黏膜上的嗅觉细胞(olfactory cell)是嗅觉功能的感受器。嗅觉神经冲动,经过嗅束传入大脑皮质。在大脑皮质中,嗅觉完成“感知”、“识别”(“认知”)和“记忆”、“命名”等各种高级神经系统功能活动。

如前所述,由于随着动物进化,嗅觉功能有所退化,人类大脑皮质的嗅觉代表区也相对变小。人类嗅觉的有关代表区是在边缘系统的前底部,即梨状皮质前部和杏仁核的一部分。嗅冲动再由此处投射到更高级的大脑皮质。显然,嗅觉功能系统上任何一个环节缺陷,都可以导致嗅觉功能障碍。

因此,研究嗅觉功能变化可通过如下多个途径。

(1) 嗅觉减退或嗅觉丧失的发生率的直接检测。正常老年

人嗅觉障碍(嗅觉减退或嗅觉丧失)的发生率,为半数左右(徐武华 1996 年报道为 50%,程志刚 1989 报道为 47.1%)。

(2) 嗅黏膜退变检查。主要观察神经轴索退变情况。tau 蛋白是神经原纤维缠结的主要成分。泛素(ubiquitin)也是神经原纤维缠结的组成成分之一。

在免疫标记中,缠结形成的早期神经元容易被异常磷酸化 tau 蛋白所标记,而不容易为泛素抗体所标记(Bancher 等,1989; 又见《脑老化与老年痴呆》第一卷第 151 页)。

(3) 大脑嗅觉皮质病损情况检查。

(三) 嗅觉功能障碍与 Alzheimer 病研究

1. 嗅觉障碍的综合检测方法 早在 1974 年,Walden 等发现 Alzheimer 病患者的“气味识别”能力,在与正常对照组相对比是有显著差异。近 10 多年来,关于 Alzheimer 病与嗅觉功能的关系,以及不同检测方法在早期诊断的意义又有了深入认识。本文前述所使用的测定方法,简单易行,可以作为嗅觉功能的总体观察或初步研究。

一般来说,正常老年人嗅觉减退或嗅觉丧失的总发生率不超过半数左右(程志刚 1989 报道为 47.1%,徐武华 1996 年报道为 50%)。然而,AD 患者嗅觉障碍发生率则比较高。

1996 年,徐武华报道检查 16 名 AD 患者,结果,发现 AD 患者存在嗅觉障碍,其发生率为 93.8%(15/16),显著高于正常对照组(为 50%,30/60)。

2. 嗅觉功能的 3 种含义 如上所述,嗅觉是一种综合性功能,其实是十分复杂的。嗅觉功能的具体含义,至少有以下 3 种不同的差异,即“气味感知”功能、“气味识别”功能和“气味再认识记忆”功能。3 种检测方法所测得的结果都反映“嗅觉功能”,但是,其意义则不尽相同。

(1) “气味感知”功能与 Alzheimer 病。气味感知功能是使用“气味感知阈值”方法来测定的。

显然,这一功能指标是指嗅觉一种比较单一的功能,即反映

嗅觉的感知能力。这功能只反映受试者“闻到一种气味”，并把对该气味的“感觉”存入到记忆中的一种嗅觉能力。这种嗅觉功能，显然并没有包含比如“认知”功能、“再记忆”功能等那些更复杂的大脑皮质活动。

在 20 世纪 80 年代末至 90 年代初, Knupfer 等(1986)、Doty 等(1987)、Murphy 等(1991), 陆续报道用气味感知阈值方法测定 AD 患者的嗅觉功能变化, 结果发现, Alzheimer 病患者的“气味感知”功能出现损害。

Murphy 等(1990)还发现, 随着 Alzheimer 病痴呆程度的加重, 气味感知阈值也随之提高; 同时, 气味感知阈值与 MMSE(简易智力状态检查)得分之间, 显示出负相关关系。这一结果表明, “气味感知”功能指标对于 Alzheimer 病病程进展具有监测意义。

然而, 稍后 Morgan(1995)发现, 气味感知功能对于作为 AD 的早期诊断却无多大意义, 因为 Morgan 发现, 在可疑 Alzheimer 病与健康老年人之间, 气味感知阈值并未发现显著差异。

由此看来, 气味感知功能, 对于 Alzheimer 病患者在疾病确定之后, 作为病程进展监督是有意义的, 但作为 Alzheimer 病早期诊断, 其意义值得怀疑。

(2) “气味识别”功能与 Alzheimer 病。正如前所述, Alzheimer 病患者气味识别能力有显著变化的现象。这一发现是比较早的, 但对于气味识别功能的深入认识, 还是近 10~20 年的事。

这主要是因为, 气味识别的功能已经不是单一的, 只是嗅觉的“感知”功能, 而是一组反映多个程序的复合嗅觉功能; 它不仅包括对气味的“感知”, 而且还包括对气味的“辨别”功能、嗅觉的“再认识”功能, 以及对气味的“命名”功能等, 它包括嗅觉的多项有关能力。

因此, 在如何判断气味识别功能的测定结果时, 还需要考虑到结果的“表达”是采用了哪一种方法。不同的表达方法, 其可能会因为另外的其他功能障碍(如语言功能障碍)而掩盖了嗅觉功能的真实本质。

例如,在使用“语言表达方法”来测定气味识别能力时,如果该受试者,因为有其他疾患而存在语言功能障碍,那么,在表达检测结果时就会因为语言障碍,而掩盖了嗅觉功能正常存在的真实情况。

不过,这一不足,可以使用“图片示意”等方法表达气味识别能力,从而排除由于语言功能障碍所造成的错误判断。

1995年,Morgan等应用图片示意表达方法进行气味识别试验,结果显示,Alzheimer病患者的确是存在气味识别功能损害,而且发现,气味识别功能的减退是与MMSE得分和气味感知阈值呈正相关。

1997年,Savic等运用PET葡萄糖代谢率技术,进一步证明气味识别功能障碍,其功能定位是在大脑额叶眶回和颞叶上。

Morgan等用气味识别试验,还能很好区分出“可能Alzheimer病”、“可疑Alzheimer病”和正常对照组,因此能够作出早期诊断。据他报道,其诊断精确率竟达到83.3%~100%。

(3)“气味再认识记忆”功能与Alzheimer病。这种功能检查是以气味作为媒介(嗅觉),既检查嗅觉功能,又检查记忆的能力。显然,该项指标除了包含有“气味感知”(嗅觉)功能和“气味识别”(嗅觉识别)功能以外,还与大脑的“认知”功能和“记忆”功能密切相关。

使用气味再认识记忆功能方法,1984年Staubli就报道,气味再认识记忆功能的缺损是Alzheimer病的早期症状之一。并且他指出,这种气味再认识记忆功能是与海马的功能损伤有关。今天已经清楚,这种与气味记忆有关系的功能的损害是由于海马和颞叶的皮质功能受到损害。

Schiffman等1993年进一步证实,在Alzheimer病家族的危险人群中发现,当气味感知阈值和气味识别功能两项检查都还属于正常时,气味再认识记忆功能已经出现受损害的表现。

Nordin(1996)更深入指出,在相对健康对照组,当存在可疑Alzheimer病病例时,即可出现气味再认识记忆的损害征象,而且他还发现,这种记忆损害要比“对面孔”的再认识和“对符号”

的再认识的记忆的损害还要大。换言之,当患者在人群中,尚不足以诊断为可疑 Alzheimer 病的时候,已经可以窥见气味再认识记忆功能受到损害。

由此看来,在 Alzheimer 病早期,气味再认识记忆功能便受到损害。使用以嗅觉为介导的再记忆功能检查,似乎要比使用由视觉介导的记忆功能检查,在 Alzheimer 病早期诊断上更为有意义。

(四) 嗅黏膜和嗅皮质与 Alzheimer 病研究

1. 嗅黏膜退变 tau 蛋白是神经原纤维缠结的主要成分。泛素(ubiquitin)也是神经原纤维缠结的组成成分之一。

在免疫标记中,缠结形成的早期神经元容易被异常磷酸化 tau 蛋白所标记,而不容易为泛素抗体所标记(Bancher 等,1989; 又见《脑老化与老年痴呆》第一卷第 151 页)。

徐武华等(2001)报道,应用免疫病理染色方法检查老年人鼻咽部嗅黏膜(olfactory mucosa),观察鼻咽部嗅黏膜的神经轴索。

该研究是以抗 tau 蛋白和抗泛素(ubiquitin)血清免疫染色方法,检测神经轴索有无退变(是否出现抗体免疫染色阳性)。

徐武华实验检查 AD 9 例,血管性痴呆 10 例,健康老人 10 例。结果发现,AD 病例神经轴索免疫染色几乎全部为阳性(抗 tau 阳性 8/9 例,抗泛素 9/9 例),但也有 1/10 例阴性。而心血管性痴呆,只有少数阳性(抗 tau 蛋白 3/10 例,抗泛素 4/10 例)。正常对照组也是少数(抗 tau 蛋白 2/10 例,抗泛素 3/10 例)。

徐武华等 2001 年报道,采用特异性抗体,对嗅黏膜进行免疫病理学分析,可以作为 AD 临床诊断的辅助手段,但这一方法特异性怎样,还需进一步研究。

AD 患者嗅黏膜呈现神经轴索抗 tau 蛋白染色病理学阳性反应,即提示神经轴索退变者,这观点在 Mukhan 等(1984)、Tabatom 等(1991)、徐武华等(2001)都曾经报道过。Tabatom 等

还报道,其研究的对照组中,无1例阳性出现。但其研究报道者认为,在非AD患者(心血管性痴呆和正常健康老人),其嗅黏膜也可呈现阳性反应,只不过其阳性率比较低。

2. 嗅觉皮质病损 1985年, Pearson等病理学对照研究,证实AD的嗅觉中枢区域(杏仁核、海马、颞叶等)病损比较严重。

近年研究发现,轻度Alzheimer病患者,其大脑内嗅区皮质神经元丢失50%,是神经元凋亡的结果。这也提示,利用“嗅觉功能”障碍,作为AD的早期诊断,也许的确是有其重要意义的。

(五) 嗅觉功能障碍与退行性疾患

不言而喻,Alzheimer病的嗅觉功能障碍是由于大脑皮质退行性病变的结果。除了Alzheimer病外,其他多种类型神经退行性疾患,如Parkinson病、Huntington舞蹈病、Pick病、Korsakoff综合征等,也可以同样出现类似的嗅觉功能障碍。其中Alzheimer病和Parkinson病的这种相似性,尤其为研究者们注意。Meshulam等(1998)研究显示,这两种疾患,在嗅觉功能损害上并没有发现什么差异。提示,在Alzheimer病所导致的嗅觉功能障碍早期诊断上,似乎还需深入探索。

同时,由于Alzheimer病具有“多因异质”特性,不同原因所致的Alzheimer病不同“亚型”,其嗅觉功能障碍是否完全一样,这还有待今后继续注意。

(郑观成 徐武华)

七、慢性呼吸系统疾病与Alzheimer病

Alzheimer病病因与发病机理目前尚不很清楚。慢性呼吸系统疾患的长期、反复发作,以及因此而导致大脑长期的慢性缺氧或不完全缺氧,对于Alzheimer病的发病和病程发展是否有着一定影响?这也是一个值得注意的问题。

(一) “慢性阻塞性肺疾病”、“低氧血症”和“高碳酸血症”

(1) 慢性呼吸系统的典型疾患,在习惯上是以“慢性阻塞性肺疾病”命名为代表,简称 COPD(chronic obstructive pulmonary disease)。这是一组慢性气道阻塞性疾病的统称。

一般认为,这一综合性名称,包括有慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张,以及体内有持久性气道阻塞的支气管哮喘等一大类临床疾病体系。这类疾病的共同特点是具有慢性气道阻塞,并且由此所引起的一系列病理生理改变。其主要表现都是通气功能受限,导致缺氧和二氧化碳蓄积。应用呼吸生理检测方法可以检出“低氧血症”和“高碳酸血症”。

(2) 有证据证明(Ferrer 等,1990),Alzheimer 病的脑白质损害发生于慢性低氧血症过程。

(3) 根据 Blass 等(1979)报道,神经递质的代谢更容易受到缺氧的影响,而且低氧血症还能使 Alzheimer 病患者,某些内源性色氨酸代谢产物(如 quinolinate)对神经毒性的作用加强(Schurr 等,1993);降低脑局部(如海马区)的葡萄糖代谢,从而影响患者的理解能力和记忆功能(Dent 等,1993)。

(4) Schofield 等 1995 年报道,对 656 例受试者进行了随访工作研究。结果发现,最初诊断为“痴呆”的 90% 的患者,1 年后随访依然诊断为痴呆,特别是那些原来诊断为“可能痴呆者”。其中值得注意的是,凡是有“慢性肺部疾病”历史的患者,或者长期饮酒历史者(“慢性使用酒精”),以及服用有 4 种以上药物历史的患者,都增加了最初被评为痴呆而随访时又不被证实的可能性。提示,慢性呼吸系统疾患,可能与乙醇(酒精)慢性作用那样,会影响认知功能,产生类似于痴呆的表现,因而造成一些误诊。

这些说明,长期的缺氧过程,的确会造成神经系统形态学和代谢学的改变。

由此自然令人想到,脑长期慢性缺氧可能成为 Alzheimer 型老年性痴呆的发病原因之一;慢性阻塞性肺疾病与 Alzheimer 病

可能有密切相关,或者,还可能直接参与 Alzheimer 病发病过程。

老年痴呆是老年人与年龄递增的疾患。Alzheimer 型老年痴呆,一般呈潜隐性经过,它与伴随的慢性阻塞性肺疾病的发病过程,两者极相似。随着年龄递增,慢性呼吸衰竭的低氧/高碳酸血症呈进行性加重,与此同时,认知功能的损害越严重。这种种并行性的病情变化,能否认为慢性阻塞性肺疾病的病情轻重,对 Alzheimer 病的严重程度有部分因果关系参与?有待今后进一步观察。

(二) 慢性阻塞性肺疾病与认知功能

慢性阻塞性肺疾病与认知功能的关系,通过神经心理学方法可以表现出来。

(1) 慢性阻塞性肺疾病的老年人,其一般的神经心理学表现(用 Mental Deterioration Battery 评分),是与多发性梗塞性痴呆组老年人相当。

(2) Krop 等(1973)、Grant 等(1982)、Heaton 等(1982)都曾报道,长期呼吸系统疾病可伴有中枢神经系统功能的损害;许多慢性阻塞性肺疾病的病人,都有一定程度的认知功能减退。

不少作者亦观察到,慢性阻塞性肺疾病患者都有认知功能减退的事实(Krop, Grant, Heaton 等)。其中,较为复杂的认知功能(如抽象思维和构造能力)更容易因此而受损。

(3) 尽管过去曾认为(Grant 等,1982),慢性阻塞性肺疾病病人的这种认知功能减退,与脑老化过程的加速有关系。但是,有资料表明,在通常的老年范围内,人类的增龄,脑老化本身并不意味着认知功能都会均匀一致的下降。有许多高龄老年人,他们的语言表达功能和词义记忆能力依然良好,在相当年龄内,其语言表达能力还可能趋于改善以至有所提高。这是否提示慢性阻塞性肺病病人的认知功能的减退和伴有的中枢神经系统功能损害并不一定是,或者并不完全是由于增龄的结果,而可能是或者部分可能是由于长期慢性呼吸系统疾病,导致大脑的长期慢性缺氧的结果?

(4) 1993年, Incalzi 等人曾对一组慢性阻塞性肺疾病老年病人(69 ± 10 岁, 36例), 进行认知功能的测试研究, 并与同龄正常组老人(69 ± 7 岁, 29例), 高龄正常组老人(72 ± 7 岁, 20例), 多发性梗塞性痴呆组老人(MID, 70 ± 8 岁, 28例), 以及 Alzheimer 病型老年性痴呆组(SDAT, 72 ± 7 岁, 26例)进行了比较研究。结果发现, 慢性阻塞性肺疾病老人, 其认知功能普遍表现出明显减退, 尤其是语言功能方面有明显的退化。其中有 48.5% 病人, 认知功能减退的表现类型比较典型, 其余少数, 亦与多发性梗塞痴呆组和 Alzheimer 病组相似。它与高龄正常组的老年性表现相比, 两者有明显的不同。

Incalzi 等人还发现, 慢性阻塞性肺疾病病人的一般神经心理表现, 与多发性梗塞性痴呆患者相当, 略优于 Alzheimer 病组, 而明显低于同龄及高龄正常组。可见慢性阻塞性肺疾病病人的认知功能下降。

(5) 慢性阻塞性肺部疾病病人的认知功能的表现, 其类型比较复杂。比较典型的病人只占 48.5%。15.2% 与高龄正常老人组相似。另外, 各有 12.1%, 分别与同龄正常老人组、多发性梗塞痴呆组和 Alzheimer 病组相似。

Incalzi 等人对慢性阻塞性肺疾病老人的认知功能作了进一步研究, 将发作性呼吸衰竭病程的长短, 与呼吸衰竭的严重程度对认知功能的影响两者作了对比。结果表明, 慢性呼吸衰竭病程长短对认知功能减退的影响, 要比呼吸衰竭的严重程度对认知功能的影响更大。由此可见, 慢性阻塞性肺疾病老人认知功能的变化与病程时间的长短(慢性长期发作)是不可忽略的因素。

换句话说, 慢性阻塞性肺疾病老人认知功能的下降, 与该疾患的“长期”、“反复”的发作密切相关。因此, 在考虑 Alzheimer 病的发病因素时, 我们不得不考虑到“长期”呼吸功能的不完全或衰竭是引起脑功能变化的可能因素, 或可能是重要因素之一。

(6) 1979年, Blass 等曾经指出脑的神经递质代谢, 要比脑的能量代谢更容易受到缺氧因素的影响。已经有报道表明, 慢

性阻塞性肺疾病的病人,其有较为复杂的认知功能,比如,抽象思维和构造能力等更容易受到缺氧的损害。

(三) 其他问题

1. 关于氧疗对神经系统的保护作用 Heaton 在 1982 年已经报道,持续进行“氧疗”对于慢性阻塞性肺疾病有保护性治疗作用,但是,氧疗并不能完全避免对神经系统的损害,因为,高碳酸血症、酸中毒、过度通气所导致的“低碳酸血症”,以及突然的短暂的氧合血红蛋白去饱和,均可能参与致病过程。

因此,怎样才能减少慢性阻塞性肺疾病老人,减少因为长期呼吸衰竭引起脑认知功能损害,这还是值得继续研究的问题。仅用氧疗法,看来并不可能完全解决这种长期的、慢性缺氧所造成的脑功能损害。

2. 关于石棉肺 还值得注意的是,已经有报道指出,石棉是恶性胸膜间皮瘤和石棉肺的一种强致病因子。虽然,神经系统疾病与石棉的接触有无关系至今尚不明了,但是,石棉作为一种致病因子,它与 Alzheimer 病是否有关系值得注意。

1982 年, Bianchi 等曾经报道,10 例患有石棉相关疾病(胸膜间皮瘤和石棉肺)的患者,其脑内也出现有严重的 Alzheimer 型病理改变。这些患者均有长期石棉接触史。这提示石棉因素的伤害,也可能与 Alzheimer 病的发生有一定关系。

(韩 晔 郑观成 招镜尧)

第 11 章

与 Alzheimer 病发病有关联的其他因素

Other Possible Risk Factor for Alzheimer Disease

吸烟对 Alzheimer 病的影响

乙醇(酒精)导致大脑损害的资料

其他与 Alzheimer 病发病有关的可能因素

以上所讨论的 Alzheimer 病发病的增龄因素、遗传因素、教育因素、高血压等多种疾患影响,以及以下还要讨论的基因缺陷、炎症反应和免疫系统原因,以及吸烟、酗酒等等,都可能与 Alzheimer 病有关。

一、吸烟对 Alzheimer 病的影响

(一) 一个有待观察的问题

吸烟与痴呆,尤其是与 Alzheimer 病的关系,直至今日依然是一个复杂而且仍颇有争议的问题。

1. 吸烟对认知能力的影响 近 10~20 年来,流行病学研究,关于吸烟对一些神经退行变性疾病的影响,究竟是有助于认知功能提高,还是作用相反,意见依然不一。

有不少研究报道提出,吸烟对 Parkinson 病(PD)、精神分裂症和 Alzheimer 病等患者有“改善认知能力”的效用。比如, van Duijn CM 等(1991), Lee PN(1994), Birtwistle J(1996), Spangler JG(1999), Kelton MC(2000), Levin ED(2000)等先后报道。

Lee 等 1994 年总结了 19 个病例—组对照研究,总结果表明,吸烟与 Alzheimer 病呈显著负相关($P < 0.001$)。

Merchant 等 1999 年报道,用前瞻性研究观察了吸烟与 Alzheimer 病的关系,发现吸烟者 Alzheimer 病危险性增加。有吸烟史,但现已戒烟者,Alzheimer 病相对危险性为 0.7,现吸烟者为 1.9。结合基因型分析发现,在吸烟者中,非 ApoE ϵ 4 等位基因携带者较 ApoE ϵ 4 等位基因携带者,Alzheimer 病发病的危险高出一倍。

Levin 等(2000)临床试验结果表明,尼古丁可提高模型动物和临床患者的认知能力。尼古丁的皮肤斑试剂,经皮肤吸收后,可改善正常不吸烟成年人和认知能力损害患者的认知行为。

然而,Ott 等则认为,吸烟可以使痴呆患病的危险性增加,其报道与之相反。

1998 年,Ott 等报道前瞻性研究,当时正常的一般人群 6 870 名(55 岁及以上),平均观察 2.1 年。结果却发现,在一般人群中,吸烟者痴呆发生率是从未吸烟者的 2.2 倍。其中,Alzheimer 病的危险率是从未吸烟者的 2.3 倍,且发病年龄年轻化。如果单就非 ApoE ϵ 4 等位基因携带者人群来看,吸烟者 Alzheimer 病危险率是不吸烟者的 4.6 倍;但对 ApoE ϵ 4 等位基因携带者,吸烟对其发病率不仅没有影响,对已经发病者的症状尚有保护作用。

2. 吸烟对病理学的影响 至于吸烟是否影响到 Alzheimer 病脑的病理学变化过程,目前,有过一些研究报道。但是,其中有价值的资料不多,还未有十分明晰的结果可供作参考。这里不作引述。

(二) 慎重评价“吸烟与 Alzheimer 病”

(1) 据报道,尼古丁及其类似物对于某些疾病,如 Alzheimer 病、精神分裂症、注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)等的认知功能的损害,可能具有一定的治疗作用。

2000 年,Levin 等曾报道,应用含有尼古丁的皮肤斑试剂,具有显著改善正常不吸烟成年人,以及患有上述疾病患者的认知行为的效果。

从这一角度说,尼古丁虽然存在许多不良反应,但是,似乎也还有一些治疗价值。因此,考虑从既有效,而且又安全的途径出发,通过动物模型对神经机理方面进行一些深入研究,也许具有一定价值。

(2) “以吸烟治疗 Alzheimer 病”的思路策略,显然还需要十分慎重。

第一,吸烟有害健康,这是确定无疑的。众所周知,吸烟对于许多严重威胁人类健康的疾患,如癌症、肺气肿、心血管疾病等疾患,都是指数很高的发病危险因子。

第二,吸烟对于人体健康的损害,不仅仅是因为有尼古丁成分,除尼古丁外,香烟中还有其他多种烟雾微粒。这些成分,还会损害大脑和其他各脏器,危害健康,毒害也是明显的。其中如香烟中的一氧化碳等有害气体,对人体的危害早已公认。

第三,吸烟还会降低人体血氧水平,升高血压。这些因素,又可能是促进 Alzheimer 病的发病因子。仅就这一角度说,试图“以吸烟方式降低 Alzheimer 病发病率”,其设想似乎也是一种危险。

第四,即使是有必要利用尼古丁的可能积极作用,“使用尼古丁改善 Alzheimer 病认知能力”,那么,也需要认真注意尼古丁给药方式等。直接以“吸烟”方式提供尼古丁,显然是不合适的,也许可改用经过静脉滴注或口服,或经皮下渗透等方法,以达到给药目的。

总之,对于 Alzheimer 病患者和某些易感者来说,这种一定量的吸烟,也许的确可能存在一定的“预防”或“治疗”作用。但是,对于大多数和一般人群而言,“吸烟有害健康”已经是无可辩驳的事实。

不提倡吸烟,即使是吸烟有某些良好作用,也需要恰当应用,竭力避免其中不良反应,依然是根本性原则。这正如,几乎一切药物都具有双重性,必须正确使用的道理一样。

(姚志彬 王树兴 郑观成)

二、乙醇(酒精)导致大脑损害的资料

酒是人类日常生活中十分广泛接触的饮料之一。许多人有不同程度的饮酒习惯。生活与饮酒关系密切。关于饮酒与健康意义,长期以来,有着难解难分的不同看法。

据报道,有不少资料认为,偶尔少许饮用低度酒有其一定益处。这在我国和国外都有大量正面的研究和报道。

至于长期大量的饮酒、过量的饮酒(一次性,或长期多量的饮酒),会给健康带来危害,这也是众所公认的事实。

实际上,由于长期大量饮酒,以至于引发老年人认知功能低下,出现“酒精中毒型”的老年人痴呆症状,甚至出现严重的老年痴呆(“酒精中毒型痴呆”),这样的病例临床上已经不少见。

关于乙醇对于健康的影响问题,以下报道还是值得重视。

(一) 慢性酒精中毒能导致大脑的广泛性损害

1999年,我国学者胡建等报道了这一值得注意的研究结果。他们对我国东北地区60岁以下(29~59岁)的慢性酒精中毒患者进行了相关研究。

他们采用神经心理测验与CT扫描形态学相结合的研究方法,用“大脑损伤指数”评价大脑功能的受损害程度。结果发现,在88例研究对象中,有63例(72%)大脑功能损伤程度已经

达到中度及其以上程度,神经心理测验的9项内容均出现明显异常;有71例(80%),大脑白质的萎缩程度已经是中度及其以上程度。

在这些患者中,大脑的各个大脑叶皮质均有变性表现。其中,以双侧的顶叶皮质变性程度最为严重,其中82%的患者为中度及其以上损伤。80%的患者第三脑室和侧脑室明显扩大;大脑白质的萎缩程度已经达到中度及其以上程度。这些表明,慢性酒精中毒可以导致大脑的皮质和白质萎缩。

Hayakawa等1992年也曾经有过相类似报道。

(二) 大脑损伤与乙醇量的关系

胡建的研究结果还提示,大脑的萎缩程度与患者对乙醇的依赖程度相关。这表明饮用对乙醇的依赖年数越长、饮酒量越多,其大脑的功能障碍越为严重,大脑萎缩也越为明显。每日饮酒的次数越多,首次住院戒酒的年龄越晚,大脑萎缩的程度也越明显。

神经心理学测验与颅脑CT扫描形态学结合研究同样表明,慢性酒精中毒,对于大脑的功能损害程度与大脑形态学的萎缩程度是明显一致的。

大脑损伤与乙醇量的这种“依赖”关系,更说明乙醇对于大脑的损害作用。

(三) 酒精中毒的“右脑损伤假说”

Ciesielski曾经提出,慢性酒精中毒会导致“右脑损伤假说”。胡建的研究结果也发现,慢性酒精中毒对于大脑皮质的损伤程度,也是右侧大脑重于左侧;右侧大脑顶叶的损害,也重于左侧顶叶。至于是什么机理,目前尚不清楚。

乙醇对于Alzheimer病发病有什么影响,其影响作用有多大,尚待研究观察。

(四) 乙醇慢性长期饮用产生“类似于痴呆”表现

1995年, Schofield 等报道对 656 例受试者随访的研究结果发现, 最初诊断为“痴呆”的患者, 1 年后随访, 90% 依然诊断为痴呆, 特别是那些原来诊断为“可能痴呆者”。其中值得注意的是, 凡有“长期饮酒”历史者(“慢性使用乙醇”), 或者有“慢性肺部疾病”历史的患者, 以及那些服用有 4 种以上药物历史的患者, 都增加了最初被评为痴呆而随访时又不被证实的可能性。这从一定意义上也提示: 乙醇慢性长期饮用会影响到一个人的认知功能, 因而产生“类似于痴呆”的表现, 为此而造成一些误诊。

(郑观成 郑海安)

三、其他与 Alzheimer 病发病有关的可能因素

(一) 头部的大小

头部的大小, 与 Alzheimer 病发病是否有关系?

过去一般人都以为, 头部体积比较大, 就可能为大脑提供更多的“功能储存”, 有利于维护与保持大脑的正常功能, 有利于对抗病理性损害。反之亦然。

持这样看法, 也的确曾经有过这样类似的观察。

曾有人报道, 在同样是有明确 Alzheimer 病病理变化的老年妇女患者中, 其病理变化情况虽然相似, 但在死亡前, 其认知功能依然能够保持比较的正常者, 其脑部的体积要大于那些认知功能受到损害较严重者。因此他们认为, 脑部体积比较大可能对提供大脑更多的“功能储存”、对抗病理损害、维护与保持大脑正常功能起着一定的决定因素。

1995 年, Schofield 等曾经报道用头颅 CT 计算大脑横断面面积, 用这一方法, 研究了 28 例可能 Alzheimer 病患者。结果发

现, Alzheimer 病患者, 首发症状年龄的时间迟早, 与脑部的大小成正相关关系。他们发现, 脑部大小每增加 1 cm^2 , 症状出现时间则延迟 $1/3$ 年; 即使是将教育程度、身高和种族等因素考虑在内, 这种相关的关系依然存在。并且发现, 首次出现记忆障碍的年龄, 与脑部大小也有相类似的正相关关系。

这些提示, 病前脑部的大小可能是 Alzheimer 病患者的首发症状的年龄的一个重要因素。

脑部大小, 是不是提供大脑“功能储备”? 是否影响 Alzheimer 病的发病? 这些问题, 还有待今后继续观察讨论(由此可见, Alzheimer 病病因学研究并非是朝夕之事)。

(二) 重金属元素

重金属元素无疑是最引人注意的环境因素。

铅中毒、汞中毒, 其对于大脑的严重损害是早已为科学界所肯定。其他一些作用慢性的、微量的某些金属元素, 其长期积累和慢性中毒危害同样是 Alzheimer 病病因学中值得注意的内容。

金属“铝中毒”的说法很多, 是人们一直颇为关注的内容。有人甚至怀疑, 长期服用含铝药物, 或者长期过度使用铝制餐具, 都可能导致老年痴呆, 引起 Alzheimer 病发生。但这一说法, 近年为多数研究结果所否定。

有学者以为, 即使是与之有关, 充其量, 铝最多只不过是 Alzheimer 病疾患的“结果”, 而不大可能是 Alzheimer 病的“原因”。

铝是否完全与 Alzheimer 病无关? 目前研究尚无结论。当前, 铝毒性研究上的最大障碍之一是铝元素微量测定技术依然有限。实际上, 今天既不能肯定, 也不能完全排除铝在 Alzheimer 病病因学中的作用。

(三) 环境中毒因素的复杂性

某一些环境因素, 对于大脑的损害和中毒, 对于脑老化进程的加速作用, 是一直引起重视的。其中有的因素, 对于大脑的高

度毒性已经是十分显著(如金属汞、铅等),为人们所重视。

但另一方面,其实所谓“环境因素”,其范围涉及面很广,覆盖面很大,接触时间长短差异很大(包括有的因素,在实际生活中是以间断方式接触的)。因素的杂乱、繁多,影响方式各式各样,并不是简单观察就可以完全清楚的。对于那些至今仍然未知、未认识的环境因素,过去数十年虽然已有大量研究,但实际上到目前为止,依然还是属于继续观察、继续研究的阶段。

(四) 其他因素

关于 Alzheimer 病的病因,以上所讨论到的增龄因素、遗传因素、教育因素、高血压等多种疾患影响,以及以下还要讨论的基因的多种缺陷、炎症反应和免疫系统原因,以及吸烟、酗酒等等,都可能与 Alzheimer 病有关。

其中一些与血管性痴呆关系特别密切的危险因素,比如高血压、过于肥胖、高脂血症等是近年人们十分注意的研究内容。

作为危险因素,有的文献报道,还不止一次地出现过其他的一些方面。但各报道往往不相一致,需待继续观察。

比如,关于甲状腺功能减退的影响;关于母亲生育年龄高于40岁的影响;关于曾经有过晚发性抑郁症病史,最近发生过心肌梗死患者的影响;关于性别对发病率的影响;关于民族与地区的影响;关于家庭与老年人孤单生活或老年丧偶的影响;以及“低位”职业或低经济水平、有过精神创伤、身体伤残、视力或听力障碍、受过长期电磁场暴露的影响,等等。

当然,正如前面一再提到的,在这许多因素之中,有的因素与 Alzheimer 病发病肯定密切相关,或者已经不可能排除;有的至少直至今尚不可能排除;有的因素在发病与病程中,虽然并不可能起主导作用,只可能起着次要、辅助作用等,但都值得适当注意。因为,作为 Alzheimer 病的“多因性”病因学而言,它们正提示着一定信息。

(郑观成 郑海安)

第 12 章

Alzheimer 病临床“异质多样性”表现

The Heterogeneity of Alzheimer Disease and Clinical Manifestation

Alzheimer 病这支“交响乐队”
疾病的“多因性”提示“异质性”存在
神经退行性疾患多种表现掠影
神经退行性疾病的共性与特性
Alzheimer 病精神症状的“多样性”
Alzheimer 病的睡眠障碍
Parkinson 病与 Parkinson 病叠加综合征

Alzheimer 病在病因学上表现为“多因性”特征。那么自然会联想到,在这不同的“多因素”影响下,Alzheimer 病的发病过程是否相同,病理机理是否一样,Alzheimer 病在临床等方面是否也存在“异质性”与“多样性”特征。

首先讨论在临床方面,Alzheimer 病的“异质多样性”表现。

一、Alzheimer 病这支“交响乐队”

Alzheimer 病被命名以来的 80 多年中(指“系列专题讲座”

1992年该次讲座的日期起计算。本节内其他时间计算相同——编者按),特别是近10~20年来,研究者们曾对这一疾病投入巨大的精力和物力来进行探索,但今天我们对该病的认识依然有限。

有人把 Alzheimer 病(AD)和 Parkinson 病(PD)作一类比,颇有启发和兴趣。

两种病都发生在老年期。

两者都具有影响大脑上行索神经核的病理改变:Parkinson 病患者的上行索,是从黑质放射到尾状核的多巴胺能神经通路;Alzheimer 病患者,主要是上行索,包括从 Meynert 基底核到海马及皮质的胆碱能神经支配,另外还涉及从缝核和蓝斑核起始的神经索。

Parkinson 病的生化病理为多巴胺能缺陷,而 Alzheimer 病主要是乙酰胆碱能缺陷,也可有 NE、5-HT、生长抑素的低下,以及其他神经肽,如 P 物质、加压素、 β -内啡肽的不足。因此,Alzheimer 病好像是神经化学“交响乐队”的乐器发生了问题,而我们尚未能找出其症结所在。

最后,两者的治疗都集中于对神经递质缺陷的代替疗法:Parkinson 病应用左旋多巴治疗,获得相当成功;对 Alzheimer 病患者,应用增加胆碱能活力的代替治疗,但迄今未获成功。

Alzheimer 病治疗研究中的难题,一方面是由于在动物中不能建立起与 Alzheimer 病相似的疾病模型,这是药物治疗研究中的主要障碍。一个动物疾病模型,在药理效应研究中可起到诊断、病期和检测的各项控制指标。另一方面,由于 Alzheimer 病的疾病本质未明和临床诊断指标的限制性,在 20 世纪 70 年代的许多研究中发现,有 10%~50% 的 Alzheimer 病诊断不可靠。80 年代后,临床诊断指标的研究、发展和应用,将不断提高对 Alzheimer 病治疗研究的可靠性。

迄今为止,Alzheimer 病的许多实验性研究所获得结果虽颇具启发性,但尚少有临床实用价值。从研究中发现神经递质缺陷的多样性,说明 Alzheimer 病是一个复杂和可能异质性疾病,

治疗方法可能受到对改变一个神经递质系统功能,继以影响其他神经递质系统功能而引起的混淆。

今后研究应着眼于分出神经化学的亚型,以及可能与临床相关的资料。

当代研究资料提示,Alzheimer 病患者治疗措施必须个别化,对每一患者,要考虑用药剂量和合并治疗。临床医师不要盲目乱用尚未研究成熟的药物,而重点应放在心理、社会干预,环境治疗,加强护理和对继发行为症状的及时处理。

中医中药在我国有独特优势,采用国际公认的诊断指标,对中医中药治疗进行认真科学总结,是当前我国开展 Alzheimer 病治疗探索的一条路子。

(摘自“系列讲座”。演讲人:夏镇夷)

二、疾病的“多因性”提示“异质性”存在

1992年6月,我国著名精神病学专家、上海精神卫生中心夏镇夷教授,在上海“老年痴呆系列专题讲座”一次演讲会上,作了上述十分精辟的精彩发言。在这里,夏教授颇有见解地、形象地指出,Alzheimer 病具有“异质多样性”特点。

(一) 默认 Alzheimer 病的“单因-同质”性

1994年,笔者曾写到:“Alzheimer 病的病原、病因、发病机理和治疗等方面的研究,近年取得某些进展,但是,这些基本问题,还远未能清楚地阐明。”

“Alzheimer 病可能是包括有基因缺陷、环境毒素影响和慢性感染等多种病因参与的脑退行性疾病。许多资料还表明,Alzheimer 病具有明显的异质性特征。”(《脑老化与老年痴呆》第一卷第 264 页)

然而,长期以来,正如人们所知,由于对 Alzheimer 病病因还没有充分的了解,因而对于 Alzheimer 病,实际上,人们都一直是

不约而同地、默认了一种看法,即 Alzheimer 病是一种“单因-同质”性疾病。

这种“单因-同质”性观点认为,Alzheimer 病是由“某种”原因所引起的一种疾病过程,其病理机理的“性质相同”,是一种“同质”性疾患。

由于在基本指导思路上形成这样一种“单因”性观点,因此,在 Alzheimer 病的研究和实践中,国内外的医务工作者,很自然而然地以“单因-同质”性作为基本思路,来研究和处理 Alzheimer 病。这是在 Alzheimer 病还没有得到充分研究的时候,难免的、不言而喻的趋向。

(二) 疾病的“多因性”意味着病理的“异质性”

可是,从本书以上各章节中可以看到,大量资料已经明显提示,Alzheimer 病并不是“单因”性疾患,在病因学上,Alzheimer 病明显是受着“多种因素”的制约。

不言而喻,疾病的病理是密切与其病因相互关联。换句话说,某一种疾病的病因,必然影响着该疾病的过程和病理机理(病理学特征)。疾病的病因学和病理学有着必然的“因果关系”。

仅从 Alzheimer 病病因学上具有“多因性”特征来说,不难想象,Alzheimer 病在其病理学上,则意味着很有可能是存在着“多样性”、“异质性”表现的特征。

(三) Alzheimer 病“异质-多样性”研究

那么,Alzheimer 病是否存在“异质多样性”?

自从 20 世纪 90 年代初以来,不少学者对这一问题十分注意。

夏镇夷教授的上述演讲,已经提出“从研究中发现神经递质缺陷的多样性”,并认为从“神经递质”可以“说明 Alzheimer 病是一个复杂和可能异质性疾病”的看法。同时指出,在 Alzheimer 病患者的处理策略上,“应着眼于分出神经化学的亚

型”，“对每一个病人，治疗措施必须个别化”，以区别对待（演讲详细资料参看《脑老化与老年痴呆》第一卷）。

同样，也是在1992年，世界 Alzheimer 病及相关疾病协会，曾在法国马赛召开过一次关于“Alzheimer 病异质性”专题讨论会。在会上，许多学者对 Alzheimer 病的“异质性”这个问题，提出过同样许多类似见解（参阅 F. Boller 等，1992）。

20 世纪末，我国学者毕胜等（2000），在研究低密度脂蛋白受体相关蛋白基因两种多态性与 Alzheimer 病关系时，也曾经指出，“Alzheimer 病具有遗传的异质性”。

那么，Alzheimer 病是不是存在“异质性”特征呢？这种“异质性”特征有哪些方面表现？

为此，10 多年的“系列专题讲座”对 Alzheimer 病“异质性”展开了系列专题研究，从“临床表现”、“分子生物学表现”和“病理学表现”3 个方面，逐一分别探讨。

一系列研究表明，Alzheimer 病的确存在种种“多样性”现象。除了“神经递质缺陷”方面，提示 Alzheimer 病存在“亚型”之外，在其他方面，Alzheimer 病也表现着“异质-多样性”。即使是在 20 世纪 90 年代初，也已经有相当多资料提示着 Alzheimer 病的“多样异质性”存在。

（郑观成 郑海安）

三、神经退行性疾患多种表现掠影

脑老化相关疾患，有不同的分类方法。一般是根据其神经系统“退行性变”的部位、范围、病因和所累及的神经功能等特性来区分。大致可分为 4 大类型。

- （1）以“认知功能障碍”为主的痴呆类疾患。
- （2）以“运动功能障碍”为主的疾患。
- （3）“运动不能”类疾患。
- （4）“特殊病原体传播性的疾病”类。

其中,常见的几种与脑老化相关的重要疾患要点如下。

(一) Alzheimer 病

Alzheimer 病(AD)属于以“认知功能障碍”为主的神经退行性疾病,是最常见的神经变性疾病,它是以痴呆症状为主的神经退行性疾病的代表,是引起“老年痴呆”最常见的原因。

AD 起病缓慢、隐袭。初期,只出现记忆力降低,以后病情加重,智力出现全面减退,以致完全失去生活自理能力。

(1) AD 形态学特点是神经元丢失和脑萎缩。神经元丢失和萎缩的程度,与疾病进程呈相关变化。CT 与 MRI 显示其主要有脑萎缩表征。AD 不同于正常脑老化过程;AD 病变是规律的。发病的早期主要累及大脑内颞叶,包括嗅皮质、海马结构、杏仁核等;以后,病变逐步累及大脑新皮质的其他区域。其中, Meynert 复合体基底核、胆碱能神经元体积缩小,小神经元数目明显增多,海马锥体神经元(APP 积聚)严重脑萎缩,背缝核也存在神经元皱缩。

轻度的 AD 患者,其内嗅区皮质的神经元已经丢失 50%,这是神经元凋亡的结果。

(2) AD 病理学主要特征是脑内出现神经炎斑(老年斑)与神经原纤维缠结。

(3) 突触丢失现象,在 AD 脑内出现比较早。而且,常常是出现在神经元丢失之前。突触丢失比较早的现象,还同痴呆具有相关性,这点值得注意。因为这提示作为 AD 诊断而言,突触丢失,在诊断上可能优于其他病理学指征。

突触没有细胞核,其地位似乎并不是那么重要。其实突触存在有大量线粒体;环境因素作用于线粒体,可使线粒体失去正常功能,从而激活突触凋亡。

失去突触的神经元虽然仍可以存活,但是该神经元,却已经失去与其他神经元交换信息的能力,从而使神经元丧失其功能。

(4) 早期文献以为,神经炎斑是损伤神经元的原因。体外实验也证实,老化和纤丝状的 β A 蛋白对神经元也的确有损伤

作用。

然而,近年实验似乎不支持这一看法。现在一般认为,神经炎斑的出现和大量存在,是神经元老化和神经退行性变的结果。

神经元退行性变的一个原因是由于神经元内 APP 的过度表达,细胞内可溶性 βA 的持续升高。在 AD 脑内,前脑的胆碱能神经元 APP mRNA 增加。

(5) 神经元凋亡是近年很受注意的问题。研究表明,AD 脑内神经元凋亡,可能与多种因素有关。以下几方面颇受人们注意。

1) βA 的增加。体外实验已经提示, βA 增加可引起神经元凋亡。

2) 线粒体在细胞凋亡过程中具有重要作用。

3) 与炎性细胞因子和趋化因子有关。

神经炎斑内伴有炎性因子,后者加重神经元损伤,引起神经元凋亡。其中,TNF- α 和 IL-1 是前炎性因子,也是细胞凋亡中最重要的细胞因子,能阻断神经营养因子和抗炎因子支持神经元存活的信息传导途径。

趋化因子(cytokine, chemokine)是一组比炎性因子小的蛋白质,可以诱发炎症过程的趋化作用,引起组织液外渗,改变各种白细胞的功能。趋化因子在中枢神经系统的作用近年已引起普遍关注,特别是其与 AD 脑的关系。

神经细胞和胶质细胞,都能够产生趋化因子和各种相应受体。AD 脑内, βA 可以刺激星形细胞和单核细胞,产生神经营养作用的趋化因子。因而, βA 可能促进星形细胞和小胶质细胞的积累和迁移,使胶质细胞与炎症过程并存。

4) AD 脑内细胞凋亡与免疫反应有关。神经细胞参与免疫反应,这已为公认。近几年研究证明,神经细胞也是一种能够合成体液免疫成分的细胞,其能够合成多种免疫反应成分,如合成补体调节蛋白 CD46(MCP),合成内源性补体抑制剂 CD59,合成补体成分 C19、C3、C9 和 C19 等。

在 AD 神经炎斑中,存在有来自补体的“膜攻击复合物”

(complement-derived membrane attack complex, MAC)。研究表明,神经炎斑内的 βA , 可以激活神经元的“补体级联反应”;补体级联反应发生在神经元可引起细胞死亡。当缺乏内源性补体抑制剂 CD59 时,补体级联反应便可以引起补体的膜攻击复合物和细胞死亡。

不过,神经元虽然具有合成补体和有关成分,但脑内各种补体成分主要还是来源于“小胶质细胞”。

此外,AD 脑内细胞凋亡还可能受到细胞周期、APOE 等因素的影响。

(二) Parkinson 病与 Parkinson 外加综合征

Parkinson 病,曾名震颤麻痹,是比较常见的神经系统退行性变性疾病,以震颤、肌僵直、运动减少和姿势反射障碍为主要特征。主要病变在脑干含色素核团(黑质、蓝斑和迷走神经背核),神经元变性、缺失,伴有神经元内 Lewy 小体。其中以黑质(尤其致密部)多巴胺能神经元,以及黑质-纹状体通路变性为特异性改变,也是临床症状的主要病理基础。

Parkinson 病属于以“运动功能障碍”为主的神经退行性疾病,是以运动功能障碍为主的神经退行性疾病的代表疾患。运动障碍类疾病的神经变性可以发生在多个系统(见后文)。

Parkinson 病在功能显像诊断方面,近年有了较大进展。PET 和 SPECT,为定量检测黑质-纹状体 DA 能神经系统功能提供了客观诊断的方法。

(三) Pick 病

皮克(Pick)病又称为脑叶萎缩。也是属于以认知功能障碍为主的神经退行性疾病。

Pick 病通常发病于 50~60 岁,临床上酷似 AD。病理上,多是颞叶受累,但是不出现神经炎斑和神经原纤维缠结。CT、MRI 和 PET 显示,额叶、颞叶萎缩,以颞叶更为显著。在影像学上, Pick 病与 AD 鉴别较困难。

(四) 家族性额顶叶痴呆

家族性额顶叶痴呆(FTD),额顶叶痴呆属于以认知功能障碍为主神经退行性疾病。

大脑额叶皮质下进行性胶质增生,导致皮质与皮质下联系破坏,这是一种相当常见的退行性痴呆。用以MRI可与AD相鉴别。

(五) 进行性核上性麻痹

进行性核上性麻痹是一种主要病变位于额叶的原发皮质下,继发皮层失活。属于以运动功能障碍为主的神经退行性疾病。

该病的病理学改变,其大体病理包括中脑和脑桥被盖的脑萎缩。MRI显示,中脑和第三脑室周围却在区域脑萎缩,以此作为其主要形态学特征,并可以与AD相鉴别。

在显微镜下;可见到神经元丢失,星形胶质细胞增生,神经原纤维缠结和颗粒空泡变性。这些病理变化累及到苍白球—丘脑—额叶传导通路的起源,纹状体多巴胺能通路的黑质致密带,以及位于上丘、中脑导水管周围灰质和脑干的控制眼球运动的中枢神经核团。

临床初期表现酷似Parkinson病。但是,其临床主要特点除了有Parkinson病症状群之外,还伴有垂直性凝视麻痹,以及出现明显的平衡障碍。

(六) 纹状体黑质变性

纹状体黑质变性属于以运动功能障碍为主的神经退行性疾病。

病理学改变累及壳核、黑质、蓝斑、丘脑底核、脑桥核团、下橄榄和小脑锥体细胞层,表现为神经元丢失与胶质增生。

临床表现为运动过缓和僵直,没有静止震颤,对左旋多巴反应较差或没有反应。

(七) 慢性进行性舞蹈病

慢性进行性舞蹈病即亨廷顿(Huntington)病,一种成年发病,进行性、遗传性神经变性疾病,也是以运动功能障碍为主的神经退行性疾病。

临床特征是进行性发展的舞蹈样动作和出现痴呆。

这一遗传性神经变性疾病,属于完全外显的常染色体显形遗传,其遗传基因,定位于第4号染色体短臂。携带有这一基因者肯定发病。

神经病理改变主要位于基底节,以基底节和大脑皮质细胞丢失为特征。尾状核和壳核受累最重,大脑皮质、苍白球、丘脑和丘脑底核亦有轻度受累。

von Sattel等400例病理学研究发现尾状核和壳核的神经元大量丢失,局部脑萎缩,胶质增生;大脑皮质的第Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ层神经细胞丢失,伴有胶质细胞增生,尤其以额叶和顶叶为显著。

(八) 肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化属于神经退行性疾病中的“运动不能类”疾病,也是一种最常见的运动神经元变性疾病。

神经退行性疾病中的“运动不能类”疾病除肌萎缩侧索硬化外,还有脊髓或延髓空洞症等。

肌萎缩侧索硬化病变主要在于脑内和脊髓内的运动神经元。临床表现为手和前臂萎缩性肌无力,下肢轻度僵直和反射普遍增高。

病理学特征是广泛的运动神经元顺行性变性,包括从大脑运动皮质的运动神经元,直至脊髓的前角运动神经元。显微镜下,可以见到细胞凋亡表现,细胞核呈现皱缩和固缩现象。运动神经元和轴索缺失,以及胶质细胞轻度增生。

肌萎缩性侧索硬化是很常见的疾病,但是至今原因不明。

(九) 可传播性海绵样脑病

可传播性海绵样脑病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)。这是一类由特殊病原体传播的神经元变性疾病之一,也称为皮质—纹状体—脊髓变性症。

(1)“朊病毒”(prion,又称朊蛋白,PrP)是引起CJD等一类疾病的病原体。朊病毒或称“感染性蛋白质”,能引起人类或动物的可传播性海绵样脑病,即所谓“慢感染”。

CJD是在人类之间传播的一种可传播性海绵样脑病。

在人类能够传播的朊蛋白病(Prion病),还有库鲁(Kuru)病、家族性致死性失眠症、HIV中枢神经痛等。

另外一些朊病毒病只能在动物之间传播疾病,如羊搔病、疯牛病等。

近年发现,原来一些只能在动物内传播的疾病,如疯牛病也可以通过一定途径传播给人类,引起新变异型疾病。

(2)中枢神经系统传播的慢感染疾病是一大组疾患,其中“慢感染”(slow infection)一词,既有“慢性”、“拖延”、“缠绵不断”之意,又有“病程不规律”、“难以预测”等多重含义。中枢神经系统慢感染性疾病是以慢性炎症和脱髓鞘性疾病为特点。

引起中枢神经系统的各种慢感染的病毒有多种,如疱疹病毒、风疹病毒、肠道病毒、沙粒病毒、子弹状病毒、冠状病毒、腺病毒等。

(3)CJD的经典类型是一种少见疾病,其发病年龄平均为64岁。

CJD的神经病理学诊断标准是脑内海绵样变性,并有PrP淀粉样斑沉淀。

海绵样变性在基底神经节为最明显,而在丘脑是以星形细胞的增生最为明显。

长期以来,CJD的诊断只是依赖于尸检方法。然而,从今日的研究来看,根据临床过程和表现也可以给临床诊断提供特征性依据。

(4) CJD 存在有 3 种类型,即散发型(约占 85%)、家族型(约占 15%)和传播型(<1%)。

1996 年以后,有报道新变异型 CJD。

新变异性 CJD 不同于以往的 CJD。主要有以下 4 个方面。

1) 新变异型发病年龄早。新变异性 CJD 病例发病年龄比较轻,年龄在 40 岁以下。

2) 新变异型早期临床表现是以行为改变为主,以感觉迟钝和共济失调为主要特征。而散发型早期症状是以痴呆表现为主。

3) 新变异型临床经过严重,病理学变化更接近于震颤病。

4) 病理学上,新变异性 CJD,其海绵样变性遍布全部大脑皮质,但是,相对于经典 CJD 病变来说,病变比较稀疏。这种病理学差异可能是因为新变异性 CJD 病例的发病,要比以往的 CJD 病例发病年龄比较轻有关系。

(5) 疯牛病是只在牛群和其他动物之间传播的可传播性海绵样脑病。近年发现,只在动物内传播的疯牛病也可以通过一定途径传播给人类,引起新变异型 CJD。不过,其具体传播途径至今还不清楚。

(十) Alzheimer 病的诊断与鉴别

寻找 Alzheimer 病等神经退行性疾病诊断指征,特别是特异性指征作其鉴别诊断有其特殊意义。

脑部形态结构、脑电流活动、脑局部血流状况是脑功能物质基础,也是诊断依据的基础。

在临床实际中,目前除了常用的神经心理学方法(如量表)、脑电图和诱发电位等检查方法外,将脑形态结构、影像学、局部脑血流、各种示踪剂(如 ^{133}Xe)吸入等,与计算机方法结合,并借助计算机技术,以地形图等方式显示脑血流分布等现代影像学,是今日检测、诊断和研究大脑功能结构的先进技术。临床实践已经显示 CT、MRI、PET/SPECT 等与局部脑血流等示踪剂吸入影像学等手段,在 Alzheimer 病和退行性疾病诊断中都有

重要价值。

(摘自“系列讲座”:郑观成,郑海安,陈生弟,严和骏,瞿治平,倪新瑜,谢惠君,林祥通等。编写:郑观成)

四、神经退行性疾病的共性与特性

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases),是一组由于中枢神经系统变性,所导致的神经疾病或神经病症。该组疾病往往多发于中老年人,呈慢性或亚急性起病,进行性加重。

(一) 神经退行性疾病的种类

根据神经变性的部位、范围、病因,以及所累及的神经功能等特性,神经退行性疾病分为以下4大类。

1. 痴呆类 如 Alzheimer 病、唐氏(Down)综合征、皮克(Pick)病、家族性额顶叶痴呆(FTD)、雷维(Lewy)包含小体病等。

2. 运动障碍类 如 Parkinson 病、进行性核上性麻痹(PSP)、多系统变性(MSA)、皮质基底节变性(CBD)、苍白球—脑桥—黑质变性(PPND)、哈斯病(Hallervorder-Spatz 病)、齿状核—红核—苍白球萎缩(DRPLA)、亨廷顿病(Huntington 病)、小脑共济失调(Cerebellar ataxia)等。

3. 运动不能类 如运动神经元疾病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、进行性脊肌萎缩症、原发性侧索硬化症、脊髓或延髓空洞症等。

4. 特殊病原体传播性疾病类 如朊蛋白病(Prion 病)、HIV 中枢神经痛、CJD 等。

(二) 神经退行性疾病与病症特点

神经退行性疾病与病症具有以下特点。

(1) 种类繁多,临床表现各异。

(2) 病因大多未明,而且其发病机理复杂。

(3) 许多疾病与病症之间相互重叠,比如: Parkinson 病症中,有 10%左右的病例是伴有 Alzheimer 病痴呆。太平洋关岛发生的 ALS 病常伴有 Alzheimer 病-Parkinson 病综合征。

(4) 在诊断上,由于缺乏非常特异的病理学生理、生化和影像学等特征,往往主要是依靠临床医师的经验作出诊断。

(5) 在治疗上,除少数疾病(如 Parkinson 病)依靠药物和手术治疗,可以暂时改善临床症状外,对于其他大多数疾病来说,目前尚无治疗方法。

(三) 丝状蛋白与神经退行性疾病

近几年来,由于分子遗传学和分子病理学的研究进展,对于神经退行性疾病的认识,人们有了长足进步。通过归纳比较,对大量的临床、病理、生化和影像学资料的分析,神经病学家和神经科学家,已经从错综复杂的疾病图像中,找到了这些疾病病理学的共同规律,即发现,在中枢神经元和胶质细胞中,存在大量的“丝状蛋白”积聚。这些丝状蛋白的组分,尽管至今人们尚未能全部了解,对其形成机理也未尽明了,但是,这些丝状蛋白的形成,确实对绝大多数神经退行性疾病的发生和病程进展至关重要。

通过大量病理、蛋白组化和分子生物学的研究,现在已经分析出丝状蛋白的主要成分。

(1) 丝状蛋白,按其组成成分的不同和病理特征,可以分为 6 大类。

1) β -淀粉样多肽:是前体蛋白 β -APP 的代谢产物,由 40~42 个氨基酸组成。在病理状态下呈 β -螺旋状,容易形成多聚体和沉积。 β -淀粉样多肽是 Alzheimer 病病理特征神经炎斑(Senile Plaque,老年斑)的主要成分。在家族性 Alzheimer 病,已经发现 β -APP 基因突变,或基因重复,或者 β -APP 代谢障碍。有关的基因突变,如早老素-1 和早老素-2 的基因突变,现在已经公认, β -淀粉样多肽生成过多和积聚是产生 Alzheimer 病的重要

病理生理环节。

2) T形蛋白(tau)已经发现有6种异构体。T形蛋白由352~441个氨基酸组成,高度磷酸化后,形成神经原纤维缠结(neurofilament tangle),是Alzheimer病的另一个重要的神经病理特征。神经原纤维缠结,在PSP、CBD和FTDP等疾病中也很明显,除了在神经元中出现外,在胶质细胞中也常见。FDTP与tau的蛋白基因(17号染色体)突变有关。tau基因位点突变可以引起PSP。

3) α -共核蛋白(α -synuclein):该基因定位在第2号染色体上,由140个氨基酸组成。它是Lewy包含小体的主要成分。近年来,Polymeropoulos等人,在少数家族性Parkinson病病人中发现了两个 α -共核蛋白基因突变位点,认为与Parkinson病发病有关。 α -共核蛋白异常,除了与Parkinson病有密切关系外,它与Lewy包含小体痴呆和MSA也有密切关系。在Parkinson病, α -共核蛋白主要在神经元表达,在MSA则主要见于胶质细胞。

4) 泛素(ubiquitin,泛酸):广泛存在于脑内,是Lewy小体和神经炎斑的主要成分之一。众多的研究显示,泛素代谢异常参与了 α -共核蛋白、 β -淀粉样多肽的异常积聚,导致了Lewy小体和神经炎斑的形成。泛素可能与谷氨酰胺多聚体的生成也有一定关联。

5) 谷氨酰胺多聚体:至少可见于8种遗传性神经退行性疾病,如Huntington舞蹈病、小脑共济失调多种亚型(SCA 1,3,7)、齿状-红核-苍白球萎缩(DRPLA)、脊髓球肌萎缩(SBMA)等。

这些疾病的基因缺陷虽然不同,所受累的物质也不一样,但它们都是由于基因突变,产生了核苷酸(CAG)多次重复,最后导致谷氨酰胺多聚体的形成。

6) 朊蛋白:异常构象的朊蛋白是产生脑海绵状变性和Creutzfeldt-Jakob病的主要根源。朊蛋白很容易聚集,不容易被降解,形成特殊的“Prp小体”。

除了以上的6种丝状蛋白外,其他如神经纤维丝(neurofilament,神经细纤维)也是神经炎斑、Lewy小体、Prp小体等的组成

成分。有关神经纤维丝与这些神经退行性疾病的关系,现在还不明了。

(2) 丝状蛋白,按其所聚积部位,可分为细胞内聚积和细胞外聚积。细胞内聚积又分为细胞核、胞质和细胞突起聚积。

(3) 丝状蛋白,按其聚积出现的细胞种类,又可分为神经细胞和胶质细胞。

(四) 丝状蛋白与常见神经退行性疾病的关系

总结归纳丝状蛋白与常见神经退行性疾病,其关系如图 12-1。

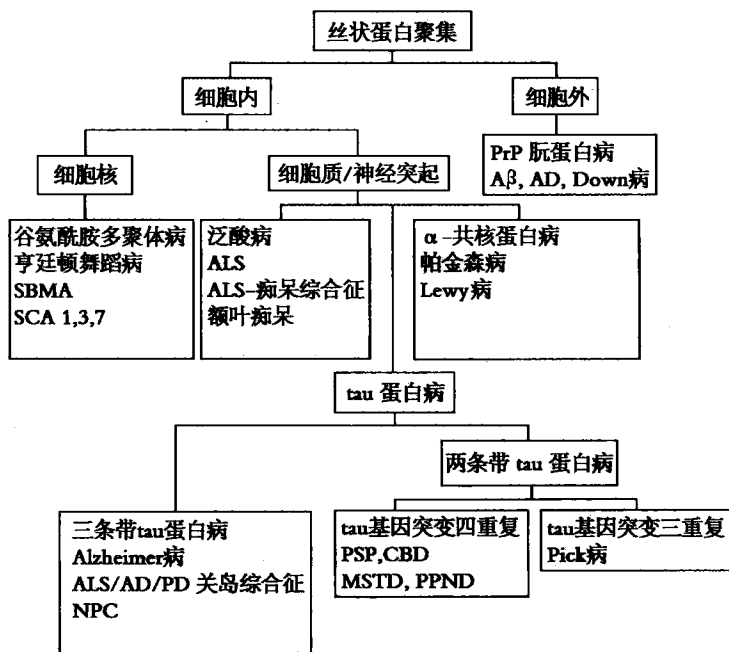


图 12-1 丝状蛋白与常见神经退行性疾病关系

尽管神经退行性疾病的临床征象复杂,病理生理、生化和病因各异,但它们之间有明显的共性,即细胞内或细胞外有细丝蛋白的聚积。这些细丝蛋白的聚积,不仅是神经病理的诊断特

征,它们的形成参与了神经细胞的变性坏死,对疾病产生、发展起着重要作用。

最近对这些丝状蛋白的分析研究,发现了6种细丝蛋白;通过分子遗传学,找到了几十个基因突变位点,主要分布于 β -淀粉样多肽蛋白、早老素蛋白、T形蛋白、共核蛋白、Park的蛋白、泛素、Huntington蛋白、共济失调蛋白等。由于这些基因突变可导致相关蛋白的积聚,最终产生神经细胞变性。

但是,对于大多数神经变性疾病来说,引起这些蛋白积聚的机理现在还不清楚。可以预料,将来对于神经变性疾病的研究,主要集中于对这些相关蛋白的生成、代谢、转运、降解的机理,以及影响他们的因素上。随着这些研究的深入,在不久的将来,人们将会揭开神经变性疾病的神秘面纱,并找到预防和治疗这些疾病的有效方法。

(乐卫东)

五、Alzheimer病精神症状的“多样性”

大脑是高级神经活动的中枢,严重的神经退行性变导致精神症状出现。据报道,痴呆患者在其疾病期间,出现精神症状可多达70%~90%。症状多表现为,变化不定的偏执症状,情绪不稳,无目的徘徊或攻击、破坏等。

Alzheimer病精神障碍,可分为“认知功能”和“非认知功能”两大类。但两者有时重叠,临床上往往很难区别。

1996年,国际老年精神学会(International Psychogeriatric Association)制定“痴呆行为症状”操作定义,即称为“痴呆行为和心理症状”(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD),并将其定义为“痴呆患者经常出现紊乱的知觉、思维内容、心境或行为等症状”。

(一) Alzheimer 病精神症状的多种临床表现

1992 年以前, Alzheimer 病精神症状研究较少, 近年来陆续有报道。但目前国际上对精神症状的概念、分类依然混乱, 多有重叠。参考常用 BPSD 评定量表, “痴呆行为和心理症状”与 Alzheimer 病的情况大致可归纳如下。

1. 精神病性症状 妄想和幻觉, 在精神病性症状中最为常见。据介绍, 痴呆患者出现妄想的比例为 10% ~ 70%。较多见有: 被窃妄想、“住所非自己家”妄想、“家人是冒名顶替”妄想、被遗弃妄想、“认为家人不忠”妄想, 以及猜疑。Alzheimer 病病人幻觉发生率为 21% ~ 49%, 听幻觉最常见, 其次为视幻觉, 其他类型很少见。

2. 情感障碍 据报道, 痴呆病人抑郁比例在 0% ~ 86% 不等。在 Alzheimer 病整个病程中都可以出现抑郁症状群, 具有易缓解、易复发的特点。病情一般较轻, 多见于抑郁心境、哭泣等。痴呆的躁狂症状相当罕见。Burns 等发现, Alzheimer 病患者中有 3.5% 出现躁狂症状。

3. 激越 Cohen-Mansfield 和同事将激越定义为, “病人在要求未获得满足时, 出现不恰当言语和行为, 或来自病人自身的紊乱行为”。他们将激越症状分成 3 大类: 有攻击行为(如打、踢、推、抓、撕破, 或敲打物品、骂人和吐唾沫等)、不恰当的非攻击性行为(如不停徘徊、重复行为、不正常的穿/脱衣服、性行为异常等), 以及不恰当的言语(如抱怨、不断要求别人注意他、尖叫等)。据报道, 痴呆病人激越症状发生率达 80%。其中, 攻击行为发生率达 40%, 不停徘徊发生率为 25% ~ 40%。

4. 身份识别错误 这类现象见于 23% ~ 50% 的患者。多见有 4 种, 如, 坚信“住室内还有其他人”、将电视和现实混淆、误认自己是镜中形象, 以及认错他人身份。这类表现可能提示, 病变涉及顶叶, 对判断预后有一定价值。

5. 其他 有人格改变(发生率为 50%)、焦虑、恐惧、淡漠、睡眠和食欲异常(发生率为 90%)、漫游和谵妄等。

(二) 痴呆的行为和心理症状的几种生物学因素

Alzheimer 病病变侵害大脑的主要部位不同,其所表现的精神症状也就有所区别、多样。

1994 年,Forst 等研究神经病理与 Alzheimer 病病人精神病性症状关系,结果发现:副海马回、海马 CA₁ 区、背侧缝和蓝斑的神经元,Alzheimer 病病组病人少于正常对照组。妄想性错认,与副海马 CA₁ 区神经元减少有关。妄想与副海马回的神经原纤维缠结(NFT)数量增加有关(表 12-1)。

表 12-1 Alzheimer 病的精神病性症状与脑病理组织改变

精神病性症状	脑病理学组织改变			
	神经元数量	神经原纤维缠结	轴突营养不良	老年斑
幻觉和妄想	副海马↓ 背侧缝↓	额、顶叶 皮质↓	/	前脑下角↑、 枕叶↑
妄想性错认	海马 CA ₁ 区↓	/	额、顶、枕 叶皮质↑	/
妄想	/	副海马↓	/	/

在 Alzheimer 病病人的多种神经递质系统功能异常中,5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸(GABA)递质功能下降,去甲肾上腺素递质功能异常。这些中枢神经递质功能与人类的精神活动和行为密切相关。另外,Alzheimer 病病人的雄激素功能异常,雄激素与攻击行为有关。

随着脑影像学技术的发展和运用,人们通过这一技术研究,分析了痴呆病人脑结构、脑代谢改变与 BPSD 的关系。

MRI/CT 检查发现:

- (1) 脑室大小或白质损害程度与抑郁、病态情感、幻觉、妄想性失认有关;
- (2) 妄想与额叶损害有关;
- (3) 抑制病人,常有皮质下损害;
- (4) 错认病人,右前侧脑室增大和前脑区域增大,支持右额

叶退化、左额叶相对保存与妄想性错认有关；

(5) 意识模糊与皮质下病损有关,可能是由于脑干、基底节和皮质失去联系所致。

PET/SPET 的检查发现:

(1) 激越与额叶代谢,焦虑/抑郁与顶叶代谢有关;

(2) Alzheimer 病的精神障碍由局部脑功能失调,而非弥漫性脑损害引起;

(3) 妄想的严重度,与前扣带回和前额叶内侧、背侧面、下侧面的代谢下降显著相关。这种联系在右侧特别明显(除前扣带回在左侧),说明 Alzheimer 病病人的妄想与特定的边缘系统-额叶通路功能失调有关,而这部位被认为能调节情感和思维;

(4) 抑郁主观症状与顶叶低代谢和额叶高代谢有关。抑郁行为阻滞与顶叶高代谢和额叶低代谢有关。说明 Alzheimer 病的抑郁症状群的不同症状亚群的病理机理不同;

(5) Alzheimer 病病人的妄想性错认与额叶眶面、两侧前扣带回低代谢有关。

(三) Alzheimer 病精神障碍的多种诱发因素

Alzheimer 病精神障碍存在着多种诱发因素,不同的诱发因素所诱导的精神症状表现不相同或不完全相同。

常见的诱发因素有以下几方面。

1. 社会心理因素 Alzheimer 病病人对社会心理因素特别敏感。如家庭的搬迁、与照料者的沟通不良等,均可使精神症状恶化。随着社会的变化,这些因素也在变化。在市场经济的条件下,这类因素有时显得更加复杂。

2. 脑动脉硬化 Alzheimer 病病人多数伴有不同程度的脑动脉硬化。这样容易出现抑郁、激惹、欣快、情绪失控等症状。

3. 遗传史 调查结果表明,有家族精神疾病遗传史的 Alzheimer 病病人,其精神症状发生率较无遗传史者的发病率为 35.6%。而且,其精神症状也比较相类似。

4. 性格 病前有性格缺陷的 Alzheimer 病病人,比较易发

生精神障碍。有人指出 Alzheimer 病部分精神障碍,是由病前性格表现的加重所致。

5. 精神药物 部分 Alzheimer 病的精神障碍是由于药物不良反应所致,尤其以抗胆碱能和抗抑郁药物常见,如谵妄、坐立不安、焦虑、抑郁等。

不同诱发因素和不同程度的影响,导致 Alzheimer 病的“异质多样性”更加突出。

(高之旭 郑观成)

六、Alzheimer 病的睡眠障碍

睡眠障碍是 Alzheimer 病(AD)患者很常见的表现。睡眠障碍对大脑功能无疑具有重要影响,对痴呆症状推波助澜,可能成为 AD 的危险因素之一。

(一) Alzheimer 病睡眠障碍表现形式

老年人中不可理解的顽固性失眠,常是痴呆先兆症状。因此,AD 相关性睡眠障碍,一直被研究者关注。据 Tractenberg 等(2003)报道,AD 相关性睡眠障碍发生率高达 34%~82%。

近年,多导睡眠图研究提示,AD 不同病期都可能存在睡眠障碍。采用问卷评定夜间睡眠障碍、日间瞌睡和照料者负担,其结果与多导睡眠图研究一致。

AD 患者存在多种睡眠异常。睡眠-觉醒周期等睡眠结构和昼夜节律障碍,睡眠潜伏期增加,NREM 睡眠第 3、4 期和 REM 睡眠与总睡眠减少,夜间觉醒增多,梦魇或幻觉,睡眠发作和夜间行为爆发,日间打盹,日落激惹等。

1. REM 睡眠行为障碍(RBD) Boeve 等比较 AD 与其他老年神经退变性疾病的睡眠障碍差异后发现,REM 睡眠行为障碍最常见于多系统萎缩、Parkinson 病和 Lewy 小体痴呆组(64%,77/120 例)。

AD、额颞痴呆、皮质基底节萎缩和轻度认知障碍等疾病组相对少见(3%, 7/278 例), 两组间, 多导睡眠图证实的睡眠行为障碍亦有显著差异(39%, 47/120 例; 0%, 1/278 例)。

Parkinson 病和 Lewy 小体痴呆组睡眠行为障碍发生率(56%), 亦高于 AD 和轻度认知障碍组(2%)。

2. 睡眠障碍性呼吸(sleep-disordered breathing, SDB) Gehrman 等(2003)报道, AD 患者(女 29 例, 男 9 例, 平均年龄 82.3 岁, MMSE 平均 6.5 分), 睡眠障碍性呼吸较非痴呆老年人常见。

睡眠障碍性呼吸增加日间睡眠, 其严重性与认知损害程度相关。

睡眠障碍性呼吸还与 AD 患者某些类型的激越表现有关, 尤其是攻击性激越。

严重睡眠障碍性呼吸患者的探究性(searching)和游荡性(wandering)激惹反而减轻。Gehrman 等认为, 在鉴别老年人可逆性痴呆、日间过多睡眠或不明原因的右心力衰竭时, 需要考虑睡眠障碍性呼吸的可能性。

3. 日落综合征(sundowning) 指傍晚日落时分出现的行为症状加重现象。

Volicer 等根据有无日落综合征, 将 25 例 AD 患者分为两组, 测定躯体核心体温(core body temperature)、昼夜节律及运动活动, 并与 9 例正常人比较发现, 患者存在日间运动少、夜间运动多、每日之间的活动稳定性低、活动高峰时间后移等表现。

AD 患者的直肠体温及体温曲线的幅度较对照者更高, 体温高峰阶段(acrophase)延迟。

日落综合征的严重度与延迟阶段体温相关, 与 24h 周期的昼夜温度节律、温度曲线幅度低无相关性。

AD 相关性睡眠障碍加重认知损害, 导致抑郁和生活质量下降, 增加照料者护理负担、应激和健康费用, 夜间失眠、游荡, 尤其是出现日落综合征等错乱常导致患者被送护理机构。

(二) Alzheimer 病睡眠障碍的发病机理

1. 生物钟的老化 正常老年人受增龄、药物、夜尿等多因素影响,睡眠能力明显下降。脑老化导致生物钟(节律)慢性磨损,功能与形态学退变,表现驱动性、节律衰退,环境同步器感受性下降,造成老年人难以适应环境而完成睡眠觉醒-周期障碍。

AD 患者主要病理改变在皮质和海马、脑桥、延髓网状结构(尤其在大网状细胞以及背缝核、中央上核、前庭神经外侧核、蓝斑核、网状被盖核、网状结构和灰翼核等),也存在类似改变。来自前脑 Meynert 核等突触前神经末梢胆碱能低下,且这些变化程度较正常老年人严重。

Skene 等(2003)认为,褪黑素(昼夜节律调节和内源睡眠诱导因子)和视网膜-SCN-松果腺轴(主要通过网状下丘脑通路)功能变化,也是 AD 睡眠-觉醒周期障碍重要机理之一。

2. 精神症状的影响 Lopez 等(2003)研究证实,AD 患者 1 155 例(平均 77 岁,病史 ≥ 3 年)的精神症状中,抑郁、焦虑、错觉最常见(发生率分别为 56%、52%、55%),抑郁与 AD 的睡眠障碍(54%)、行为异常、焦虑、严重体重下降有关。

晚期 AD 患者的抑郁症状减少,但激惹、攻击和幻觉妄想等“精神行为症状”(BPSD)增多,也是导致睡眠障碍的原因之一。这些变化可能是额颞、边缘结构进行性退变的结果。

3. 遗传因素 Caselli 等随访,比较年龄(30~70 岁)、性别、教育和痴呆家族史,失眠主诉相似,在基线记忆分正常的 ApoE ϵ 4 纯合子、杂合子和非携带者(各 42 例)中,Epworth 鼾睡量表分增高,伴随 8 项记忆测验成绩下降的项数分别为 8、2 和 1 项。纯合子和非携带者组,记忆下降速度和 Epworth 鼾睡量表分增高幅度的差异有统计学意义。提示,认知正常的 ApoE ϵ 4 纯合子的慢性日间嗜睡与词语记忆下降有关。

Yesavage 等(2002)通过腕表式动态图(actigraphy)研究 42 例 AD 患者遗传特质对睡眠觉醒的作用,个体间的差异占 55% 以上。

Huitron-Resendiz 等(2002)观察过度表达人突变 β -APP 的转基因年轻鼠,表现选择性非年龄相关的空间学习缺陷,而环型迷宫的随机和系列测验正常。支持转基因鼠表现存在年龄无关和年龄相关的视空间学习缺陷,睡眠觉醒状态昼夜分布、体温调节和运动昼夜节律紊乱。

4. 药物影响 有些 AD 的治疗药物影响睡眠。

Stahl S 等(2003)研究显示,应用多奈哌齐治疗,用药组中使用的催眠药使用率要高于未应用多奈哌齐组(9.78%与3.93%)。多变量分析证实,使用多奈哌齐后催眠药应用要增加。

5. 痴呆程度与睡眠障碍有关 睡眠障碍作为 AD 的症状谱之一,与认知障碍存在一定程度的相关性,并随着疾病进展和认知衰退而加重。

Vitiello 等研究 88 例不同病期和程度的 AD 患者,NREM 睡眠第 3、4 期和 REM 睡眠时间比例减少,且与 MMSE 成绩下降平行,与年龄(67 ± 6.6 岁)、性别、教育和健康状况相同的对照组(46 例)存在显著差异。

另一方面,睡眠障碍又是老年人认知下降的危险因素之一。在控制年龄、性别和随访时间、躯体疾病和基线认知功能影响的情况下,随访 838 例中老年人(≥ 50 岁)3 年,发现主观睡眠障碍,预示认知功能下降。

张明园等流行病学调查结果也证实,睡眠过多是 AD 发病的危险因素之一。

Cricco 等应用简易精神状态问卷调查 6 444 人(≥ 65 岁)社区居民,并随访 3 年。Logistic 回归分析提示慢性失眠等,独立预示老年人认知下降(问卷出现两项以上错误)。按性别和抑郁心境分层,在基线和 3 年后有失眠主诉的非抑郁男性与 3 年后无失眠诉说者比较,其认知下降的相对危险性 OR 是 1.49 (95% CI 1.03 ~ 2.14),仅在随访 3 年时有失眠者,认知下降的危险并不增高(1.16, 95% CI 0.82 ~ 1.65),女性中无这种关系。在随访第 3 年时有抑郁症状者,认知下降的危险性增高,且独立于失眠。

但是,也有人认为 AD 相关性睡眠障碍与性别、年龄、教育及痴呆病期无关。

(黄流清 邵福源 郑观成)

七、Parkinson 病与 Parkinson 病叠加综合征

Parkinson 病是中老年人慢性神经系统退行性疾病之一,多见于老年人,1871 年首先被报道。

据统计,Parkinson 病的发病率随年龄的增长而增高。50 岁以上的发病率为 500/10 万人口,60 岁及 60 岁以上则明显增加,为 1 000/10 万人口。

国内按行政地区划分,中南地区患病率最高,为 210/10 万;华北地区最低,为 9.2/10 万。综合世界各国资料,Parkinson 病的患病率为 10~405/10 万人口之间。我国 Parkinson 病的发病率和患病率,明显低于世界其他地区。

(一) 病因学与分类

Parkinson 病在临床上,可分为原发性、继发性和症状性 3 种。

1. 原发性 Parkinson 病 是慢性神经系统退行性病变,主要是由于中脑的黑质和纹状体的神经介质多巴胺减少所引起。

原发性 Parkinson 病发病与环境有关。由于外源性或内在性毒素,可致黑质或基底节的神经元死亡。

2. 继发性 Parkinson 病 又称“帕金森综合征”,可由脑炎、锰和一氧化碳中毒、药物和脑动脉粥样硬化等所引起。

脑动脉粥样硬化是否能引起 Parkinson 病综合征,意见尚有分歧。

3. Parkinson 病叠加综合征 指的是典型的 Parkinson 病症状和体征,伴有神经系统障碍的体征,以及自主神经、小脑、动眼神经或皮质功能的障碍。Parkinson 病叠加综合征,也称“症状

性 Parkinson 病综合征”,或“异质性系统变性”,约占 15%。

Parkinson 病叠加综合征的早期诊断,很难与原发性 Parkinson 病作鉴别。

Parkinson 病叠加综合征包括下列疾病:进行性核上麻痹、多系统变性(Shy-Drager 综合征、橄榄脑桥小脑变性、纹状体黑质变性)、皮质基底节变性、关岛肌萎缩侧束硬化—Parkinson 病—痴呆复合症、阿尔茨海默病、皮克病和弥散性雷维(Lewy)体病。

15%原发性 Parkinson 病有家族遗传史。遗传分子学研究发现,原发性 Parkinson 病与环境因素有明显的关系,但是未找到有确切的基因缺陷。

Parkinson 病叠加综合征中,已经找到缺陷基因点的定位。

(二) 危险因素

1. 环境因素 越来越多的研究证明,农村居住、田间劳动、饮用井水、杀虫剂、除草剂、工业化学品厂等是帕金森发病的危险因素。

2. 遗传因素 1997 年,美国国立卫生研究院人类基因组研究所的研究结果,首先利用连锁分析的方法,将 1 个源于意大利的家族性 Parkinson 病的基因定位于染色体的 4Q 21 ~ 22 带上。这是 20 世纪继左旋多巴治疗 Parkinson 病后的第 2 个重大发现。

3. 颅脑外伤。

4. 病毒感染。

(三) 临床症状

原发性 Parkinson 病的症状,为静止性震颤、肌强直、少动和体位障碍。

静止性震颤频率为 5 Hz (3 ~ 8 Hz)。静止性震颤主要发生机理,是由于黑质纹状体通路的抑制,引起多巴胺的减少所致。苍白球和丘脑底外侧部,也参与震颤发生机理。此外,与丘脑底

外侧部有联系的皮质运动区和运动前区起维持震颤的重要作用。静止性震颤一般于睡眠时消失,仅于快速眼动期睡眠时(REMS)再次出现。

本病常出现各种少动症状,如冻结、反常动作、开关现象、少动危象和出没现象。

Parkinson 病患者的自主神经系统症状,表现为唾液增多、皮脂外溢、出汗增多、体温增高、下肢水肿、胃纳差和便秘,上述障碍常与昼夜时间有密切关系。

老年患者还容易出现精神症状。常见的精神症状是抑郁症,国外报道有 27%。

在老年人, Parkinson 病早期有时很难发觉,因为老年人患 Parkinson 病常以少动为首发症状,如行走等动作的缓慢。这常被家属甚至医务人员所忽视,错认为老年人动作总是没有年轻人敏捷,是由于年老的关系。

(四) 治疗原则

Parkinson 病的早期为代偿期。此时,脑部黑质和纹状体的神经元虽然有所减少,但存留的神经元尚可起代偿性的多巴胺合成,脑内多巴胺并不减少。

此时期应尽量采用理疗和医疗体育等治疗方法,维持日常生活和工作能力,尽量推迟强力药物的治疗。

Parkinson 病后期为失代偿期,已经显著影响患者的日常生活和工作能力。这时,就需要考虑选择应用左旋多巴、金刚烷胺、抗胆碱能药物、选择性单胺氧化酶抑制剂如 Deprenyl (Selegiline) 和多巴胺激动剂等。

根据我们的经验,提出以下几点:

一是“细水长流,不求全效”。也就是说,以最小剂量获得最好疗效;

二是治疗过程应从小剂量开始,缓慢增加剂量,进行滴定;

三是抗 Parkinson 病药物,不宜多加品种,也不宜突然停药。

Parkinson 病是以黑质多巴胺神经元的消失和 Lewy 小体的

形成为特征。

(摘自“系列讲座”,演讲人:王新德;整理:郑观成)

(五) Parkinson 病的可能致病因素

Parkinson 病的发病情况,涉及的因素较为复杂,在这里,我们可以用“种子”(seed)、“土壤”(soil)和“时间”(time)3个方面,来比喻描述3个因素。

1. 遗传因素(seed) Parkinson 病可能是遗传因素引起的,在意大利就发现一个患 Parkinson 病的家族。

不支持 Parkinson 病是遗传因素引起的例子是:患 Parkinson 病的家族中,有的人发病,而有的人却并不发病。

结论:遗传因素在 Parkinson 病致病中作用不明显。

2. 环境因素(soil) 工业污染、杀虫剂等,可能成为 Parkinson 病致病因素。因为,不少 Parkinson 病患者是居住在与杀虫剂接触较多的农村地区。

3. 时间因素(time) 致病原的早期接触,随着时间的迁移,到了中老年以后才逐渐发病。

猴子和狒狒,当生活在丛林中,寿命一般都短,从来不患 Parkinson 病。在改为人工饲养以后,居住、医疗条件大为改善了,寿命大大延长,但是,有些猴子和狒狒,到了24~25岁以后,出现了 Parkinson 病。

以达尔文的观点看,人类寿命如果是以25~30岁为生命最高峰,那么,到了50岁左右,人的生命便接近尾声,这样,人类就没有多少机会患 Parkinson 病。现代人患 Parkinson 病的比较多了, Parkinson 病发生在中老年人,这是否是因为生命“太长”了的缘故呢?

(六) 关于干细胞

干细胞存在于各种组织内,它具有向多个方向分化的潜在可能。干细胞可以用于治疗脑老化疾病。

现在发现,干细胞不仅存在于胚胎组织中,也存在于成年脑组织中。

(七) 胚胎脑细胞的神经递质类型发育的选择性

我们发现,脑源性的神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)与神经递质多巴胺的协同作用,可以诱导胚胎大鼠和人的大脑皮质细胞,表达酪氨酸羟化酶(多巴胺细胞的标志)。在正常情况下,胚胎大鼠和人的大脑皮质细胞,表达酪氨酸羟化酶的细胞的数量极少。

新近发现,Forskolin 也有类似的诱导酪氨酸羟化酶表达的作用。

(八) 关于 James Parkinson

James Parkinson 是英国伦敦的一位家庭医师。他曾经写过许多反对政府,呼吁公平、民主等的文章,后来,他专心致志于医疗工作。1817年,他写了题为 *An essay on the shaking palsy* 的书,第一次系统地观察了 Parkinson 病的临床表现,并提到今后如果有谁能找到治疗 Parkinson 病的方法,那么,将是对他撰写此书的最好报答。

(摘自“系列讲座”,演讲人 Gerald Stern,英国;
翻译:杨雄里,周嘉伟;整理:周嘉伟,郑观成)

第 13 章

Alzheimer 病的病理学 及其“异质多样性”

Pathological Heterogeneity of Alzheimer Disease

神经炎斑与淀粉样蛋白
神经原纤维缠结与 tau 蛋白
老年色素与脑老化
增龄对溶酶体系统的影响
线粒体与 Alzheimer 病
Lewy 小体
细胞周期
细胞凋亡

实质上, Alzheimer 病表现出“临床异质多样性”, 显然是因为 Alzheimer 病在病因学上存在“多因性”、在病理学上存在“异质多样性”的结果。

Alzheimer 病在病理学的“异质多样性”表现是多方面的。其中以其两大主要病理学改变, 即“神经炎斑”(老年斑)和“神经原纤维缠结”病理学改变为其主要内容。除此以外, Alzheimer 病还出现老年色素、溶酶体系统功能变化、线粒体功

能和 Lewy 小体病理改变等多种现象,以及细胞周期和细胞凋亡改变等。这种种改变,《脑老化与老年痴呆》第一卷曾有过不同程度讨论,本章将其汇总,并结合近年来的新进展作简要归纳。

一、神经炎斑与淀粉样蛋白

(一) 神经炎斑形态

Alzheimer 病脑内出现比较多的神经炎性斑块,我们称其为“神经炎斑”(neuritic plaques,亦称为“老年斑”,senile plaques^①)。

神经炎斑是 Alzheimer 病脑内主要组织病理学微观的表现之一,也是当今为止,作为 Alzheimer 病诊断的主要标准之一。

神经炎斑,Blocq 在 1892 年首先描述,1907 年由 Simchowit 命名。Alzheimer 和 Simchowit 第一次提出作为 Alzheimer 病的鉴定标准。这一标准沿用至今。

神经炎斑形成于神经细胞外间隙。在神经纤维网周围发生小块状组织破坏。传统上,神经炎斑被描述为以含“刚果红阳性淀粉样物质”的中央核心,其周边由退化先兆的放射状轴突和树突等组成。

1. 神经炎斑的核心组成成分是淀粉样蛋白 Alzheimer 病神经炎斑上的异常神经轴突,其周围包绕着的主要是由多肽 β 淀粉样蛋白组成的淀粉样蛋白核心。这是神经炎斑形态学上的主要特点。

2. 神经炎斑最小的是由细小尘粒状嗜银物质组成的“原始斑”稍大的为含有较粗纤维和由微细淀粉样蛋白组成中心区

^① 病理学“neuritic plaques”一词,笔者以为,译作“神经炎斑”比较切近原意。本书第一卷(1994)中,笔者等曾建议少用或不用旧称“老年斑”,以减少同平常所见于老年人脸部等处的皮肤“老年斑”(色素沉着,脂褐质,lipofuscin)相混淆。为此,该词译法曾经请教张香桐院士,张先生同感(见《脑老化与老年痴呆》第一卷第 58 页)。

的“纤维斑”，附近有演变自中胚层细胞的成分（如小胶质细胞）。

较大的神经炎斑中心有广泛、稠密、无细胞成分的淀粉样蛋白。周围包绕少数变性树突，纤细纤维束可以从中心区向周围放散。树突附近有时可看到以 22 毫微米小管为特征的神经原纤维缠结。

神经炎斑可以孤立分布，也可相互融合，直径为 10 ~ 100 毫微米。

神经炎斑形成的初期，是从小部分树突变性开始；随着病变扩大，出现面积越来越大的树突变性和局部淀粉样蛋白沉积。各种大小神经炎斑以中心区有淀粉样蛋白染色反应为特征。

3. 神经炎斑周围常出现神经胶质细胞 常见的为少量肥大的小神经胶质细胞。有时出现纤维性星形细胞。Mann 认为，淀粉样蛋白沉积周围出现小胶质细胞，表明该区域发生反应性变化，认为这种反应性变化对于淀粉样蛋白沉淀的进一步“发育”和淀粉样蛋白形成可能有重要作用。

（二）神经炎斑的分布

Alzheimer 病脑内神经炎斑很常见，病理分布广，个体差异也很大。似乎比较集中在边缘系统，特别是海马和内嗅皮质部分。大脑其他部分，包括大脑新皮质、间脑、脑干和脊髓，也可广泛存在，其中又以颞叶或额叶皮质较多。

正常老年人脑内也可出现神经炎斑。但是，与 Alzheimer 病患者相比，数量相差甚远，一般是一个数量级。

一般认为，痴呆病人脑内的神经炎斑数量同病人临终前的认知程度呈正相关关系。多数研究证实，智力衰退程度同脑区神经炎斑数量的增加有关，这一现象为人们所重视。尽管，这一说法近年受到一些研究资料怀疑。

有报道认为，非痴呆老人脑中出现神经炎斑，比出现神经原纤维缠结更为常见。但也有相反报道。

(三) 神经炎斑的形成

神经炎斑的形成,无疑是受遗传和环境两大因素影响。其中淀粉样蛋白基因突变,引起 β 淀粉样蛋白生成增加,是公认的主要机理。

此外,早老蛋白基因突变、ApoE ϵ 4 基因突变是促进 β 淀粉样蛋白生成增加,影响细胞内信号传导,使细胞易于凋亡而导致AD发病的遗传学危险因素。

按照多年来的观点,神经炎斑结构来源有两种看法。

1. 认为是免疫反应的结果 神经炎斑内含有 β 淀粉样蛋白和大量的免疫球蛋白G(IgG),提示,神经炎斑首先是一种抗原-抗体复合物;或者是球蛋白通过受损的血脑屏障,泄漏入脑组织内,并将神经元错误地当作“外来抗原”而攻击的结果。

2. 认为是胆碱能突触前终末退化的结果 有资料证明,神经炎斑是一些退化的胆碱能突触前终末。有学者发现,在前脑基底部(特别是 Meynert 基底核)有胆碱能神经元缺损出现,一般认为,该部位的胆碱能神经元缺损不仅与正常脑老化有关,而且与痴呆的发生也有密切关系。

关于神经炎斑来源近年还有一些其他资料,不过,这些观点看法似乎仅仅是问题研究的开端,因为它仍然存在不支持的资料,同时,关于神经炎斑的淀粉样蛋白等基础问题有些还有待进一步揭开。

况且,关于神经炎斑的形成,究竟是 Alzheimer 病的发病“原因”还是“结果”?神经炎斑在神经元损伤中处在什么样的地位和作用?似乎依然有待深入研究。

这就是说,早期文献认为神经炎斑是神经元损伤的原因,但近年有实验不大支持这种说法。而认为神经炎斑的出现和大量存在是神经元的老化、退变的结果。也就是说,后一看法认为神经炎斑本身并不重要;重要的是出现神经炎斑的深层次原因,即神经元退行性变是重要原因,而神经元胞体内的 APP 过度表达,细胞内可溶性 β A 的持续升高是神经元变性的结果。

(四) β 淀粉样蛋白及其研究史

β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, β A) 是神经炎斑的核心组成成分。

有研究者还发现, β 淀粉样蛋白除了与神经炎斑形成有关外, 同时也参与神经原纤维缠结 (NFT) 的形成, 即当神经炎斑形成以后, 可溶性的 β 淀粉样蛋白进入神经元, 可以使与微管蛋白相结合的 tau 蛋白过多地磷酸化, 过度磷酸化的 tau 蛋白脱离了微管蛋白, 从而形成神经原纤维缠结。

1906 年, Alzheimer 首次报道 Alzheimer 病, 并且指出神经炎斑是 AD 的病理学基础。

大脑内存在淀粉样物质, 其实在这之前已经有人报道, 病理学家已经知道, 在大脑皮质中有许多球形斑块, 斑块的中央是一些细丝样沉积物质。到了 1853 年, 德国病理学家 Virchow 将这种物质命名为“淀粉样物质” (amyloid)。

不过, 对于淀粉样物质的大量研究已有突破性进展, 还是在大半个世纪之后的 20 世纪 80 年代。自那以后, 淀粉样蛋白立即引起学术界高度重视, 而且取得重要进展。

1. β 淀粉样蛋白组分的确定 1984 年, Glenner 和 Wong 等首次对 AD 患者的脑膜血管里分离出淀粉样物质, 并且指出其相对分子质量约为 4 000, 含有 39 ~ 43 个氨基酸, 同时说明, β 淀粉样蛋白在三维结构中, 分子呈现出 β 型折叠, 因而称之为“ β 淀粉样蛋白”。

2. β 淀粉样蛋白在神经炎斑中的证明 1985, Masters 等证实神经炎斑的中心部分, 也是由 β 淀粉样蛋白组成。从神经炎斑的中心, 他们分离出分子量和氨基酸序列与 β 淀粉样蛋白完全相同的蛋白质, 并且能与相同的抗体相结合。这样 AD 的病理基础又向前推进一步。

以前以为, 只有长的 β A 才能形成神经炎斑, 但近 3 ~ 4 年有资料表明, 含有 31 ~ 35 个氨基酸的 β A 是较小的有效功能片段。

3. β 淀粉样蛋白的生物学遗传学基础的发现 紧接着 1987 年, Kang 等对 β 淀粉样蛋白的遗传学基础作出具有历史意义的阐明。Kang 等发现, 在第 21 号染色体的长臂中段, 包含有 β 淀粉样蛋白全部密码的基因。这个基因的编码是一组蛋白质, 这组蛋白质被称为“ β 淀粉样蛋白前体” (β -amyloid protein precursors, β APP)。

(五) β 淀粉样蛋白的结构组成

β 淀粉样蛋白来源于大分子 β 淀粉样蛋白前体 (β -amyloid protein precursor)。 β APP 水解而产生 β A。

β 淀粉样蛋白是 β APP 的一个片断, 相对分子质量为 4 000, 由 40 ~ 42 (39 ~ 43) 个氨基酸残基组成。 β 淀粉样蛋白均为跨膜糖蛋白, 由 β APP 在细胞膜外的 28 个氨基酸和在跨膜部分的 12 个氨基酸组分中 12 ~ 15 个氨基酸残基所组成。因而, 也有 β A39、40、41、42、43 类型的区别。其中, 沉积在神经炎斑核心区的多数是 β A42 ~ 43, 沉积在血管壁的多数是 39 ~ 40 的酸性多肽 (Brennan, 1997; Fuller, 1995)。

β 淀粉样蛋白结构为一种 β 折叠蛋白 (“刚果红型 β 褶皱蛋白”, congophilic β -pleated structure), 所以称其为 β A, 或 β A4。在淀粉样轴心周围, 尤其是在一些“未成熟”神经炎斑, 用银染色法可找到营养不良的轴突。

β 淀粉样蛋白位于 β APP 的疏水部分, 具有很强的聚集性, 容易形成极难溶解的沉淀。

正常情况下, APP 经过 α -分泌酶作用, 产生分泌型 APP ($sAPP\alpha$)。

分泌型 APP 有以下影响:

1) 分泌型 APP 具有降低细胞内 Ca^{2+} 浓度的作用, 并且能维持神经元突触的可塑性, 对神经元起保护作用。

2) 在转录因子 NF- κ B 的作用下, 分泌型 APP 可以防止早老素 1 基因突变所引起的神经元凋亡。

在某些家族性 AD 患者中因为 APP 基因发生错义突变, 使

APP 容易被 γ 分泌酶和 β 分泌酶所分解,因而产生过量的、有很强自聚性的 β 淀粉样蛋白,这样,在神经细胞间可以聚集沉淀而形成神经炎斑。

APP 通过两条途径进行加工:其一为分泌途径, α 分泌酶裂解后不会形成完整的 β A,而经 β 、 γ 分泌酶作用,则会形成完整的 β A,导致神经炎斑的出现;其二为近年发现的胞内体——溶酶体的途径。

(郑观成)

二、神经原纤维缠结与 tau 蛋白

脑细胞要完成正常功能必须有物质基础保证。这些物质的转运运输是由“微管系统”(microtubule system)完成。即微管系统完成由神经元胞体到突触末梢之间的“轴突运输”功能。微管系统的完整性对于神经元功能无疑是至关重要的。

脑内神经元“神经原纤维缠结”(neurofibrillary tangles, NFT)的形成,是 Alzheimer 病患者主要病理改变之一,是神经原纤维退化的结果。

神经原纤维缠结的异常螺旋结构形成破坏了微管系统完整性,微管功能障碍干扰神经元功能,最终可能导致神经元死亡,这是 Alzheimer 病病理的重要命题之一。

(一) 神经原纤维缠结与双股螺旋细丝

1. 双股螺旋细丝(paired helical filaments, PHF) 在 Alzheimer 病脑神经元的细胞质内,成束地异常堆积,构成缠结的异常成分。

缠结由双股螺旋细丝束组成,双股螺旋细丝,在形态学完全不像正常情况下的任何一种神经原纤维(neurofibrils)成分。电子显微镜下,可以看到缠结内的双股螺旋细丝粗 22 毫微米,两股之间疏松地相互缠绕,两细丝间距离约 80 毫微米,显示出

一系列具有特征性局部扭曲。这种原纤维缠结是神经元胞体内的交联蛋白原纤维的高度积聚,即使是对于能溶解大多数蛋白质的条件,缠结也具有明显耐受性。

双股螺旋细丝,也可以以神经纤维网线(neuropil threads)形式沉积在受累的神轴突上和沉积在轴突斑(老年斑)上。

在斑块上,带有双股螺旋细丝的轴突常常被神经元外的 β 蛋白淀粉样原纤维细丝(amyloid fibrils of β -protein)所包绕。这种 β 蛋白淀粉样原纤维细丝成捆地出现,或者作为中心核而存在。淀粉样蛋白沉积在伴有刚果红着色的血管病理物(conophilic angiopathy)的 Alzheimer 病病例的脑血管壁上也可见到。

2. 缠结的分布 带有双股螺旋细丝的神原纤维缠结,主要见于大脑皮质。多见于新皮质锥体细胞、海马、杏仁核,存在于神经元的胞体及其神经突起。

特别是在 Sommer 部分的海马锥体细胞,以及额、颞叶皮质外层的小锥体细胞。Ball 证实,海马的后部较前部严重。在小脑皮质、脊髓、外周神经系统,或神经组织以外则见不到。同双股螺旋细丝不同,淀粉样蛋白沉淀,在 Alzheimer 病病例的大脑和小脑都能见到。

缠结在不同神经元中的密集形式有差异,反映出不同神经元对形成双股螺旋细丝的不同易感性。在 Alzheimer 病中,有些神经元不出现易感性变化,如小脑 Purkinje 细胞、背根神经节细胞和脑干的初级感觉核等,而海马和大脑皮质的大锥体细胞却经常出现神经原纤维变性。

神经原纤维缠结不仅出现在神经细胞体内,在突触末端和神经炎斑中也能见到。其由来与成分可能同正常的神经纤维丝(neurofilaments)和神经小管(neurotubules)有关,是正常神经纤维蛋白亚单位化学改变的产物。

神经原纤维缠结的细丝是怎样起源的依然还不能确定。

最初认为,其细丝是由卷曲的微管而来,后来发现,它可能是由神经细丝成对地呈螺旋状相互缠绕而成。目前有人认为,双股螺旋细丝由神经细丝和微管组成,也有人认为,纤维缠结似

乎并非是由其所取代的微管或神经细丝直接派生而来。值得注意的是:组成微管物质基础,即微管蛋白的抗体与神经原纤维缠结具有交叉反应,但神经细丝抗体与其却不具有交叉反应。

关于神经原纤维缠结,特别是其神经分子生物学本质,著名学者 K. Iqbal, H. M. Wisniewski 等做了大量工作,有兴趣的读者请参阅《脑老化与老年痴呆》第一卷 K. Iqbal 等为本书撰写的专门章节。

3. 发现历史 神经原纤维缠结,最初是由 Alzheimer 和 Simch-Owitz 描述。Alzheimer 最初指出,所谓神经原纤维变性指的是老年性痴呆病人的神经元内的嗜银神经纤维的堆积,并以此作为确定是否因“Alzheimer 病”而死亡的病人的两大微观指标之一。

直到 20 世纪 60 年代早期,超微结构研究才搞清楚,缠结并不是由淀粉样蛋白构成。进一步研究揭示,这些神经细丝具有小管状外观,它们被扭曲成一种螺旋结构,是由双股卷曲的神经细丝以一周为 80 nm 的螺旋方式结合在一起。这样,便证实了 Alzheimer 等人的长期猜想:这些缠结可能是由正常细胞骨架成分发育而成,是一种异常结构。

4. 关于缠结与 Alzheimer 病等疾病 神经原纤维缠结是 Alzheimer 病患者主要病理改变之一是很明确的。此外,在许多种不同病因引起的脑病中,人类神经元内也可以出现双股螺旋细丝。比如:拳击性痴呆(dementia pugilistica)、患有 Down 综合征的成年脑内、脑炎后 Parkinson 神经功能障碍、Guam-Parkinson 神经功能障碍的复合型痴呆、青少年脑脊髓与交感神经系统的脂类沉积病等。

可见,对于神经原纤维缠结与 Alzheimer 病诊断问题还应考虑其他因素。因为,神经原纤维变性,可能与许多因素和疾病有关。这些因素和不同疾病与双股螺旋细丝的形成呈特异性关系,还是双股螺旋细丝代表着多种损伤后的一种非特异反应; Alzheimer 病常伴有神经胶质增生,这与蛋白质结构和神经胶质纤维的变化是什么关系等等,这些问题尚不清楚。

还值得注意的是,至今在任何年龄的动物,或者任何实验条件下的动物实验中,尚没有发现自然条件下形成神经原纤维缠结神经元的报道。据说,以实验方式给猫和兔脑内注入铝可以产生类似结构,但其与人类的神经原纤维缠结又不完全相同。

(二) tau 蛋白

1. 双股螺旋细丝的组成成分——tau 蛋白 tau 蛋白 (protein tau) 是双股螺旋细丝的主要组成成分。深入研究提示, tau 蛋白是构成双股螺旋细丝的唯一必需成分。量化免疫细胞化学研究表明,异常磷酸化 tau 蛋白堆积是缠结形成过程中最早出现的细胞骨架改变的现象之一。

tau 蛋白是一种微管状结合蛋白,至少有 4 种同型物。在 Alzheimer 病脑中,其同型物被“异常磷酸化”。在缠结中可见到被异常磷酸化的高分子量神经元丝状物积聚。

目前, T 形物蛋白基因已定位于人第 19 号染色体上,该基因在种间有高度保守性。其有几个转录子,能编码几种同分异构体蛋白质。在 Alzheimer 病患者脑中尚未发现 T 形物蛋白 mRNA 水平的改变。

2. tau 蛋白的功能 tau 蛋白是微管系统功能的保证。

微管相关蛋白 tau, 通过与微管蛋白 (tubulin) 相结合, 刺激微管形成, 维持微管的正常结构, 具有促进微管集聚的能力, 保证微管系统的功能稳定。

实验证明, tau 蛋白是体外微管蛋白聚合的有力助催化剂。

由“非 Alzheimer 病”死亡后获得的新鲜尸脑细胞液 (5 小时内, 视作“正常”对照), 在离体情况下, 其 T 形蛋白可使微管形成。

tau 蛋白与微管结合, 降低微管系统动力学的不稳定性, 提高微管生长端微管蛋白分子的连结速率, 降低微管蛋白分子的分离速率, 抑制微管向缩短的方向转化。

多个实验室工作表明, 在体内 tau 蛋白同样有类似功能。转染 tau 基因进入正常并不表达 tau 蛋白的细胞后在转染细胞

中的 tau 蛋白与微管结合,增强微管稳定性,有时还诱导微管成束。

3. tau 蛋白分子结构的磷酸化 tau 蛋白是一种磷酸蛋白。其磷酸化水平,随着发育程度的不同而有差异。未成熟脑的 tau 蛋白,磷酸化位点有 6~8 个,而成熟脑的 tau 蛋白,被磷酸化的位点,即平均只有 2~3 个。可见,在成熟过程中,tau 蛋白是有选择性地“去磷酸化”。

tau 蛋白的异构体有多种,是由单基因通过不同的 mRNA 剪接而产生。成人脑可找到 6 种异构体,含有 352~441 个氨基酸残基。其共同结构特征是每种 tau 蛋白分子的羧基端一侧,都有 3~4 个由 31~32 个氨基酸残基组成的重复序列。研究表明,tau 蛋白分子中的这些重复序列,在正常生理条件下是微管的结合部位。

(三) tau 蛋白与 Alzheimer 病

1. Alzheimer 病微管系统的瓦解与双股螺旋细丝取代 在 Alzheimer 病脑内的某些神经元中,微管系统被瓦解,并为双股螺旋细丝的神经原纤维缠结所取代,形成缠结。

Alzheimer 病脑内的双股螺旋细丝,其主要蛋白亚单位的 tau 蛋白,其以异常的“过度磷酸化 tau 蛋白”的形式出现。

除此之外,Alzheimer 病脑内,还可以以“可溶性”形式存在一定量的异常磷酸化 tau 蛋白。

这样,Alzheimer 病脑内的 tau 蛋白,便有 3 种形式:

- 1) 易溶型非磷酸化 tau 蛋白(C tau);
- 2) 易溶型磷酸化 tau 蛋白(ADP tau);
- 3) 以双股螺旋丝聚合 tau 蛋白(PHF tau,双股螺旋细丝 tau)。

根据双股螺旋细丝 tau 在 2% SDS 中的溶解性,又可将其分为双股螺旋细丝 I 型 tau 蛋白(PHF I tau)和双股螺旋细丝 II 型 tau 蛋白(PHF II tau)。

也就是说,在 Alzheimer 病脑中的神经原纤维缠结的双股螺

旋细丝可以分为两种：易溶型 AD 神经原纤维缠结/双股螺旋细丝 I (ANT/PHF I)；难溶型 AD 神经原纤维缠结/双股螺旋细丝 II (ANT/PHF II)。后者被部分泛素化所修饰。

2. tau 蛋白的异常磷酸化 异常磷酸化的蛋白 tau,是缠结双股螺旋细丝的主要蛋白亚单位。Alzheimer 病脑内的微管聚合功能障碍就是由于神经元细胞液内的 tau 蛋白被异常磷酸化的结果。

(1) 研究表明,Alzheimer 病脑内的 tau 蛋白磷酸化水平增高。从 Alzheimer 病脑中分离出来的异常 tau 蛋白,每一分子含有 5~9 个磷酸分子,大约相当于正常脑 tau 蛋白磷酸化水平的 3~4 倍。当神经原纤维缠结发展到一定程度,可以使神经元细胞变性、破坏,残留下嗜银的原纤维斑块。

(2) 异常 tau 蛋白抑制了微管集合过程和微管功能。异常 tau 蛋白不与微管蛋白结合,抑制了微管集合过程和微管功能。不仅如此,Alzheimer 病 tau 蛋白异常磷酸化,还抑制了正常 tau 蛋白促进微管集聚的能力。这是因为,异常 tau 蛋白还与微管蛋白竞争结合,将正常的 tau 蛋白结合,削弱了正常蛋白 tau,促进微管集聚与稳定微管系统的功能。

实验表明,Alzheimer 病病人的脑细胞液标本,失去了正常新鲜尸体脑细胞液所具有的,即在离体情况下可以使微管形成的功能。这就是说,Alzheimer 病脑细胞液的 tau 蛋白,由于被异常磷酸化,抑制了 tau 蛋白促进微管集聚的能力。Alzheimer 病脑内 tau 蛋白的这种改变可能就是微管集聚缺陷的原因。

神经原纤维缠结对神经元的详细影响目前还不完全清楚。有人设想,缠结形成可能是由于神经细胞的输送代谢能力发生故障所致,因而猜测,神经原纤维缠结的形成和发展可能会妨碍轴突和树突的胞内运输功能,从而影响神经元正常活动。

现已证实,神经原纤维缠结的数量与痴呆程度有明显关联。有人证实,Alzheimer 病患者的痴呆程度与神经原纤维缠结成正比。因此,人们一般地把神经原纤维缠结与神经炎斑作为 Alzheimer 病病理诊断的主要依据。

不过,无论是双股螺旋细丝的缠结,还是神经炎斑或 β 淀粉样蛋白的神经组织外沉积,对 Alzheimer 病来讲都不是独一无二的。

(3) 可溶性异常磷酸化 T 形蛋白也抑制微管集聚。Alzheimer 病脑中的可溶性异常磷酸化 T 形蛋白,也抑制微管集聚。

从 Alzheimer 病脑中分离的可溶性异常磷酸化 T 形蛋白,也能与正常 T 形蛋白相结合(但不与微管蛋白结合),从而抑制了微管集聚。

(4) T 形蛋白异常磷酸化作用,可能先于其聚合为双股螺旋细丝(双股螺旋细丝)。

(5) 双股螺旋细丝型 T 形蛋白和非双股螺旋细丝型可溶性异常磷酸化 T 形蛋白,在用碱性磷酸酯酶进行脱磷酸化处理后都能刺激微管集聚。

而且,从 Alzheimer 病脑中分离的可溶性异常磷酸化 T 形蛋白,能与正常 T 形蛋白结合(但不与微管蛋白结合),从而抑制微管集聚。

这些发现,进一步肯定了异常磷酸化在 Alzheimer 病微管集合缺陷中的作用。

(6) 神经原纤维缠结,并非只在 Alzheimer 病患者脑内才出现。在正常老年人脑内也可以看到少量,其量甚少。在 Alzheimer 病脑中则常见且数量多。例如, Matsuyama 等曾对正常老年人的尸检研究,发现 50~59 岁 50% 以上, 60~69 岁 80% 以上, 70 岁以上 100% 有神经原纤维缠结。

3. 磷酸酯酶与 Alzheimer 病 蛋白质的磷酸化水平,除了上面讲到的, tau 蛋白是随着发育程度不同而有差异之外,还取决于与其有关的蛋白激活酶和磷蛋白磷酸酯酶的相对活性。

蛋白磷酸酯酶系统紊乱影响 T 形蛋白磷酸化过程异常。Alzheimer 病脑神经元受累,“蛋白磷酸酯酶”活性降低,导致 T 形蛋白的异常过磷酸化。蛋白磷酸酯酶系统在 T 形蛋白异常磷酸化中起作用。这在离体情况下去磷酸化实验也证实这一点。同时,随着神经原纤维的退行性变,也可能抑制脑内的蛋白

磷酸脂酶活性。

4. 缠结的泛素等其他异常蛋白 泛素(ubiquitin)是参与神经原纤维缠结的蛋白质组成成分。

在难溶型双股螺旋细丝 II 型中有少量的泛素存在 (<5%),而在易溶型双股螺旋细丝 I 型和非双股螺旋细丝的可溶性异常磷酸化的 T 形蛋白中泛素与之无关。

泛素是一种由 76 个氨基酸组成的多肽,该肽具有高度恒定性,在已检查的各种真核细胞中均可发现,且它能参与蛋白质的二价修饰;泛素是一种与其他结构蛋白变性有关的蛋白。

在形成缠结的早期神经元中,有异常磷酸化 tau 蛋白存在,但不存在泛素,因为应用免疫标记方法,在形成早期缠结的神经元中,容易被“异常磷酸化 tau 蛋白抗体”所标记,而没有发现为“泛素抗体”所标记。

此外, Lee 等曾发现, Alz68 是双股螺旋细丝的一种主要成分,它是可以用 Alz50 进行鉴别的多肽链的一族。

通过氨基酸序列分析和免疫学研究证明, Alz68 和 T 形物蛋白的形成有极密切关系。Alz68 可能通过磷酸化作用而修饰。Alz68 包括 tau 的抗原决定部位,它在 Alzheimer 病脑中增多,但在正常衰老的脑中不增多。

最近有人建议,将一些蛋白试验作为脑尸检时诊断 Alzheimer 病的另一种方法,这些异常的神经元内蛋白具有临床意义,它们不仅能表达细胞内小体和神经元纤维缠结,而且能表达神经炎性块外变性的轴索。这些异常的蛋白可见于 Alzheimer 病病人,但不常见于认知功能正常老年人的脑中。

5. tau 蛋白检测意义及其治疗药物的开发 tau 蛋白是属于细胞内成分,在细胞外液浓度极低,在血液或血清中一般测不到 tau 蛋白。

值得注意的是,由于 tau 蛋白的病理变化是出现在 Alzheimer 病早期,能检测到 Alzheimer 病脑内 tau 蛋白水平明显增高,tau 蛋白 AD 早期诊断无疑有特别意义。

近年应用敏感的 ELIS 技术,大多数 Alzheimer 病病人早期

可以检测到脑脊液 tau 蛋白升高,因此,脑脊液 tau 蛋白测定可能成为 Alzheimer 病早期诊断的一项指标。

Alzheimer 病目前尚无特异预防治疗手段,早期诊断很有意义。特别对于那些只有轻微认知功能损害而未达到诊断标准的确诊,或者利用“脑脊液 tau 蛋白”水平作为预测或追踪观察 Alzheimer 病的发生和发展都有其意义。

不过,目前报道的脑脊液 tau 蛋白测定结果,水平范围从 1 pg/ml 到 600 pg/ml,差异很大。关于 Alzheimer 病脑脊液 tau 蛋白升高的特异性和敏感性,以及 Alzheimer 病脑脊液 tau 蛋白水平与认知功能减退程度和神经元变性程度是怎样的关系,还需要进一步研究。

Alzheimer 病的最合理的治疗途径之一是抑制神经原纤维退行性变。从策略上说,提高磷蛋白磷酸酯酶的相对活性可能有助于 Alzheimer 病的防治。因此,针对 tau 蛋白的磷酸化和去磷酸化机理,如何开发相关药物治疗也是学者们正在研究的课题。

本节关于缠结和 tau 蛋白,请参阅《脑老化与老年痴呆》第一卷中有关论述(郑观成等, β 淀粉样蛋白与 Alzheimer 病,第 134 ~ 148 页;郑观成,Alzheimer 病的脑形态学,第 61 ~ 65 页;Iqbal K 等,神经原纤维退行性变在 Alzheimer 病中的作用,第 149 ~ 156 页)和有关主要参考文献。

(摘自“系列讲座”:郑观成, K Iqbal, AC Alonso, ChengXin Gong(龚成新), H Niloufar, K Sabiha, JinJing Pei(裴进京), S Toolsee, T Toshihisa, JianZhi Wang(王建枝), Inge Grundke-Iqbal, 何晓龙等。编写:郑观成)

三、老年色素与脑老化

Alzheimer 病(AD)和 Parkinson 病(PD)是重要的脑老化相关疾病。其神经元退行性变后期的表现,主要为神经炎斑(老

年斑)的堆积、淀粉样蛋白病变和神经原纤维缠结形成,直至神经元细胞的死亡。

现有研究发现,多种正常蛋白的损伤产物的积累都可能造成类似 β A的神经毒性。因此,给脑老化研究描绘出一个非常复杂的局面,即在《脑老化与老年痴呆》第一卷中所提出的,脑老化的“多因”和“异质”的复杂性状。

毋庸置疑,动物种系之间极大的寿命差异是由于某些所谓“衰老基因”的调控在起作用。

统计学研究结果表明,“环境因子”,如环境污染、生活方式、饮食起居,甚至精神状况,对于人类和动物寿命的影响,甚至超过了遗传因子的影响。环境对寿命的影响为60%,而遗传因子的影响仅为30%。环境对寿命的影响起到了很大作用。

(一) 氧自由基与老年色素类荧光物质

自由基衰老学说是当前从生化角度解释老年色素形成机理的最重要理论之一。

构成生命的基本单位是细胞,细胞膜由脂双层组成。氧自由基造成细胞膜脂过氧化,进而导致细胞损伤。氧自由基损伤很可能就是AD和PD主要病因,也是神经炎斑形成的起始因素之一。

超氧化物阴离子自由基(O_2^-)和羟自由基($\cdot OH$)等活性氧中间体是典型的氧自由基。这些活性氧基团有很高的反应势能,能导致脂膜不饱和脂肪酸,形成脂过氧化物和环化过氧化物的产生,而这些物质往往分解成饱和与不饱和的羰基化合物。不饱和醛酮化合物是形成荧光色素产物的主要前体。

在这些前体物中,丙二醛(malondialdehyde, MDA)和4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, HNE)的研究最为深入。MDA、HNE可以与氨基化合物反应形成荧光物质。此外,其他脂类过氧化产物也可与氨基化合物反应,形成脂褐质(lipofuscin)类荧光物质。

许多单醛也能与氨基化合物反应形成荧光聚合物,如:甲

醛、乙醛、戊二醛等似乎也能与生物分子形成交联反应,形成大分子荧光产物。

(二) 与碳水化合物相关的老年色素

近来发现,糖类与氨基化合物反应能形成另一类与老化相关的脂褐质类荧光聚合物。这样的聚合物主要通过糖基化/美拉德反应产生。

糖基化终产物,主要是含氮的共轭环状化合物或聚合物,并命名为类黑色素蛋白质(melanoidins)。与美拉德反应相关的生物老化,被认为是因羰基化合物与生物大分子(特别是蛋白质)交联而造成的。

(三) 蛋白质的氧化改变与老年色素

通常,蛋白质在老年色素类聚合物形成过程中起着十分重要的作用。与蛋白质相关的生物分子,如氨基酸、多肽、各类酶类等,无论是作为结构蛋白还是功能蛋白,都可能参与了老年色素的形成。

Pirie 认为,蛋白质的氧化(特别是色氨酸的氧化产物——犬尿氨酸的形成)是脂褐素(lipofuscin)形成的可能机理。

与脂过氧化物相关的、具有老年色素类聚合物光谱特性的二聚酪氨酸,已被确认为是酪氨酸及含酪氨酸的蛋白质,是在生命活动中形成的一种氧化产物。

不少氨基酸的氧化产物都有老年色素类荧光特性,但笔者认为,蛋白的直接氧化产物一般可与腊黄素(ceroid)相提并论,而不宜列入脂褐素类荧光物质的范畴。

腊黄素-脂褐素症(Batten's disease,也称 Ceroid-lipofuscinosis),是一种遗传性溶酶体脂褐素贮积症,它会导致失眠、癫痫、痴呆和早逝。这种病之所以这样命名,是因为患者脑内贮积了大量的腊黄素与脂褐素。

许多老化疾病中,都发现有非荧光的高蛋白贮积物的存在。包括 AD 患者大脑中的淀粉样变性,2 型糖尿病患者体内的胰岛

淀粉样变性,以及各类慢性炎症,如:肺结核、类风湿关节炎、慢性骨髓炎患者体内的各类淀粉样变性等。如前所述,蛋白氧化伤害的程度,又如赖氨酸、组氨酸、精氨酸等氨基酸残基的存在量,对这些富含蛋白的、与老化相关的贮积物的荧光特性起着十分重要的作用。

(四) 其他与老年色素相关的生物物质

一些多烯化合物,如类维生素 A、类胡萝卜素、多萜醇,也与棕黄色老年色素类聚合物相关。类维生素 A、类胡萝卜素的分子结构中存在共轭双键,这对于色谱吸收及荧光的发射是很重要的结构基础。

各类核酸的碱基,如鸟嘌呤、腺嘌呤和胞嘧啶与丙二醛及花生四烯酸的过氧化物,共同培养时也能产生老年色素类聚合物。这一类荧光物质是由于 DNA 分子中的氨基与脂过氧化产生的羰基化合物反应形成的。

最近,我们将多种不同的生物材料置于紫外光下进行氧化损伤和老化研究,结果在这些生物材料的反应终产物中,都发现有大量老年色素类聚合物的生成。这表明绝大多数生物材料,在遭受环境伤害时,都有褐变成复杂荧光物质的趋势。虽然,氧化伤害能加速老年色素类聚合物的生成速率,但羰-氮交联则被发现是老年色素类聚合物形成中极为重要的生化过程。

(五) 老年色素形成与脑老化和衰老生化

综合各种与老年色素形成相关的生化过程,我们确信它与熵增原理相应的、缓慢进行的“羰-蛋白交联”,是老年色素形成的很重要的机理。羰基毒化反应揭示了贯穿于衰老过程的最普遍、最关键的生化副反应。

目前,老化是“多因”、“异质”的生物副反应的必然结果。这一观点已逐步得到广泛认同。由诸如抗氧化、羰基清除及细胞修复,这样一些数量有限的、基因群所调控的生物防御系统是影响寿命的控制因素,这些基因群即是所谓的“衰老基因”。而

糖基化、蛋白交联、自由基导致的过氧化、核苷酸变异,以及其他生物副反应,都能导致与衰老密切相关的老年色素类聚合物的形成。

总之,老年色素形成的机理,为解释复杂的老化过程提供了重要的线索,其生化反应机理无疑在脑老化和 β -淀粉样蛋白的形成中起着关键的作用。

(印大中)

四、增龄对溶酶体系统的影响

在动物的整个生命过程中,溶酶体(Lysosome)是代表着一切细胞赖以维持蛋白质转化所必需的蛋白水解的两大途径之一。很显然,正常脑老化过程是与由于溶酶体蛋白质水解途径而导致的老年化相关困扰有密切关系。溶酶体系统的这种功能改变能够导致蛋白质聚集和细胞内沉积,结果最终可以促进细胞改变。这种链式反应,被人们认为是导致以微管蛋白(microtubule)为基础的传输功能障碍,并因此随之而引起突触变性。

随着年龄增长,人大脑组织的发展和成熟规律对神经元结构和功能都产生影响,这些影响也包括对溶酶体系统的细胞水平 and 分子水平变化的影响(参见郑观成《脑老化与老年痴呆》第一卷第4页、第66页,1994)。

溶酶体的分解提供了一个关键性蛋白降解通路,这一降解过程,包括自溶性迁移和高效催化酶解的整合。自溶是一个溶酶体的主要代谢通路。自溶的激活感应可以导致保护性效应或者破坏性作用,这取决于细胞的反应与致病状态有关(参见Butler和Bahr,2006)。随着年龄老化,溶媒体细胞器发展成为一种以不完全代谢的越轨方式形成自由基的趋向性。这些最终导致破坏重要的蛋白质合成与降解之间的平衡。超负荷的溶酶体能力和有效降解功能的逐渐衰减,便构成神经退行性链式反应的老龄化风险因素。

与年龄有关的溶酶体功能紊乱削弱了细胞通道,这些通道包括其对蛋白质的处置、降解,以及清除损伤与折叠错误蛋白质的通路。实验性诱导溶酶体功能紊乱可引起神经退行性变的独特特征,包括细胞骨架的破裂、营养不良型神经炎和细胞死亡(Bendisike 等,2002)。实验模型支持这样说法:神经退行性变过程,是由于蛋白质积聚结果所驱动。与溶酶体功能紊乱及其与生成物蛋白质沉积物有关的最早病理表现之一,是突触的退变。

值得注意的是,突触的不稳定可以在正常的脑老化过程中发生,而这样的恶化情况也可以发生在 Alzheimer 病例。这些便提示,突触是一个早期的靶标,由此而导致记忆功能紊乱和进行性认知功能下降。在 Alzheimer 病脑,一个疾病转基因小鼠模型,以及在海马溶酶体功能紊乱样品条模型中,淀粉样物质有一种倾向,即在突触连接处,发生细胞内积聚,这种积聚又是与突触病理的表征有关(Bahr 和 Bendisike,2002;Bahr,2003)。

含有另外一些类型蛋白质沉积的神经元(包括神经纤维缠结)内含有失常 tau 蛋白质类物质凝聚的神经元,突触的标识也出现减少(Callahan 等,1999;Bendisike 等,2002)。蛋白质和信息水平在突触前和突触后的标志(marker)下降,而且突触功能也降低,诱发的兴奋性反应逐渐递减就是证明。值得注意的是,在组织条模型中,溶酶体功能紊乱导致的蛋白质沉积是与突触的衰变程度有关。

因此,有人认为,激活溶酶体系统可以消除与神经退行性疾病有关的老年性蛋白质积聚。

(美国,Ben A. Bahr。中文翻译:郑海安)

五、线粒体与 Alzheimer 病

线粒体(mitochondrion)是细胞质内的一种细胞器,真核细

胞具有线粒体。线粒体“呼吸链”与人体能量代谢息息相关。脑细胞线粒体的异常,在 Alzheimer 病散发型发病中可能起到重要作用。

(一) 线粒体——细胞能量生产的主要场所

1. 线粒体,是细胞生命活动提供能量的基地 线粒体是细胞进行氧化磷酸化能量生产的主要场所。人体能源 ATP 的 90% 都是由线粒体通过其中的氧化磷酸化反应生成的。线粒体是人体三大营养素(糖、脂肪和氨基酸)最终氧化释放出能量的场所。

线粒体通过氧化磷酸化过程,将底物氧化产生的能量转变成细胞可利用的 ATP,为生命各种活动提供所需能量。因此可以说,线粒体是细胞功能正常发挥的调控者与实施者。

自然线粒体的耗氧量,也占去机体总耗氧量的 90%。其将所摄取氧的 1%~4% 转变为氧自由基。

2. 线粒体的“呼吸链”与能量储存 线粒体的“呼吸链”(电子传递链)与人体的能量代谢息息相关。

1925 年,Keillin 首次提出线粒体“呼吸链”概念。生命活动所吸收的氧分子,其中 90% 最终是由线粒体“电子传递链”的末端的细胞色素氧化酶(复合体 IV)接受 4 电子还原生成水。在电子传递的过程中,逐步释放出氧化还原的自由势能。这一过程是由线粒体内膜的呼吸链(电子传递链)完成。

线粒体内膜中的电子传递链(呼吸链)内含有 4 个呼吸酶系复合体(复合体 I、II、III、IV)。泛醌在酶复合体 I 与 II,或在复合体 III 与 IV 之间传递电子。细胞色素 C 在复合体 III 与 IV 之间传递电子。

通过呼吸链上的酶系复合体,完成传递电子、释放能量,将 ADP 磷酸化生成高能磷酸键 ATP,储存于体内,供机体使用。

3. 线粒体的其他重要功能 线粒体除了“呼吸链”是细胞生命活动的能量基地外,近年又发现,线粒体还有其他一些极其重要的功能。例如,线粒体能够产生超氧阴离子等活性氧;线

粒体能调节细胞氧化还原电势,以及完成信号的转导;线粒体可以调控细胞凋亡和基因的表达等。

因此,线粒体事实上是成为“细胞代谢网络”和“细胞信号转导网络”的一个调控中心。这样,线粒体对生命过程很重要的生长、发育、代谢、老化与衰老、疾病、死亡,以及生物进化等多个方面,都有十分显著的重要意义。

4. 神经细胞的代谢异常 在正常情况下,线粒体对神经细胞代谢出现的异常可以代偿性调整,以对抗一些不良反应。但是,由于 mtDNA 受到氧自由基侵害,而它本身修复功能较弱,所以神经细胞代谢出现异常,线粒体内钙沉积增多,又加大了氧自由基的侵害,使 mtDNA 对氧化变得非常敏感。正常细胞呼吸链被打乱,与细胞呼吸有关的酶系统退化,会进一步增加氧化的损伤。

(二) 线粒体在散发型 Alzheimer 病中可能起重要作用

脑细胞线粒体异常,在 Alzheimer 病散发型发病中可能起重要作用。特别是从 20 世纪 80 年代以来,有越来越多的证据这样提示(Murphy,2000)。

脑细胞线粒体异常,其表现在:①线粒体 DNA 缺陷;②线粒体氧化磷酸化异常,特别是呼吸链电子传导酶系异常(如细胞色素氧化酶异常)。

1. 线粒体的呼吸链电子传导酶系紊乱导致 Alzheimer 病脑能量代谢异常 研究证实,Alzheimer 病的脑能量代谢异常是由于线粒体的呼吸链电子传导酶系出现紊乱,致使线粒体的氧化磷酸化酶系异常。

线粒体的氧化磷酸化酶系异常,除了如线粒体的细胞色素氧化酶出现异常之外,线粒体的三羧酸循环酶系也出现异常。

众所周知,三羧酸循环是人体 3 大营养素的根本性代谢系统,对于人体新陈代谢具有举足轻重的意义。其中有两种酶系统与 Alzheimer 病发病有着密切关系。

一是丙酮酸脱氢酶系,这一酶系统功能异常,会直接影响重要神经递质乙酰胆碱的合成。

另一是 α -酮戊二酸脱氢酶系,该酶系统功能障碍会影响到另一个神经递质——谷氨酸的神经毒性作用。

可见,线粒体的这些酶复合体的变异,以及线粒体的 DNA 突变,对于 Alzheimer 病的发病和病情进展都可能有很值得注意的关系。

还有一些病例研究工作表明,脑内线粒体的一些酶系复合体的某些基因突变与 Alzheimer 病发病有着密切联系。

2. 散发型 Alzheimer 病,脑内存在线粒体 mtDNA 突变 Alzheimer 病脑内线粒体 mtDNA 突变,可以分为“遗传性 mtDNA 突变”和“体细胞 mtDNA 突变”(后天获得)两类。

目前认为,后者“体细胞 mtDNA 突变”主要是由于自由基的毒性作用引起的 mtDNA 损伤;损伤的积累导致线粒体损伤,最终导致细胞死亡。

由线粒体 DNA 缺陷引起的疾病通常是遗传性的,后天性的“体细胞 mtDNA 突变”可能加剧其致病效应。不过,大多数学者认为,Alzheimer 病的发生常常是两种突变共同作用的结果。

21 世纪初,美国科学家还发现线粒体基因的异常,与散发型 Alzheimer 病的淀粉样蛋白有着直接联系。淀粉样蛋白被认为是 Alzheimer 病的“中心环节”,可因此而引起细胞损伤和细胞死亡。

线粒体基因异常和 Alzheimer 病关系的这些研究结果更加令人注目。

总之,目前普遍认为,由于 mtDNA 突变引起线粒体生物能力的功能下降,可能导致人体老化(衰老)、神经退行性疾病等多种疾病发生。线粒体的功能障碍可能是构成 Alzheimer 病发病“多因异质性”特征的重要原因之一。

因此,近年有些学者已提出所谓“氧化还原疗法”(redox therapy)。这一思路,其实质就是基于线粒体参与 Alzheimer 病

发病的机理。并认为线粒体的酶系统功能与 Alzheimer 病发病密切相关。

这一疗法的确已经有相当大量的研究基础,从以保持机体和细胞中的氧化还原状态平衡的思路出发,从而调节机体的生长、发育、老化(衰老)和细胞凋亡等重要的功能过程,这可能有利于缓解由于线粒体异常所导致的许多疾病,包括 Alzheimer 病等退行性疾病、肿瘤、艾滋病等。

当然,关于线粒体与 Alzheimer 病的关系,还有许多需要继续深入研究。例如,在 Alzheimer 病发病过程中,线粒体的氧化磷酸化异常是怎样启动的,开始在哪一个环节;神经元中哪一些因素是导致线粒体 DNA 发生缺陷的基础因素;氧自由基和氧化应激反应对于其中有关的大蛋白分子修饰,这种修饰是怎样进行的;作为 Alzheimer 病的两大主要病理特征,淀粉样蛋白和神经原纤维缠结,特别是其中的 tau 蛋白是怎么样的关系;以及线粒体在细胞凋亡过程中是如何促进或加速 Alzheimer 病的发生,这些都是我们在研究中所期待的。

(郑观成)

六、Lewy 小体

怎样准确区分和正确理解路易小体型痴呆与 Alzheimer 病的病理学关系,目前仍需研究。

1. 路易小体型痴呆的病理。路易小体型痴呆(Dementia with Lewy bodies, DLB)是一种脑变性疾病。路易小体(Lewy bodies, LB)是病脑神经元细胞质内的嗜酸性同心圆玻璃样球体。路易小体型痴呆病人的大脑皮质和皮质下区域均发现有广泛 Lewy 小体。Lewy 小体是诊断路易小体型痴呆的基本病理特征。

路易小体型痴呆病脑内还出现斑块和神经元丢失等其他病理表现。

Lewy 小体在脑区的局部分布密度,以基底黑质最常见,其次为边缘系统(嗅内区皮质 > 扣带回 > 杏仁核 > 脑岛 > 海马),再次为新皮质(前额叶皮质 > 枕叶皮质和顶叶皮质)。

2. 路易小体型痴呆在痴呆病人中占 15% ~ 20%,在脑退行性病变所致的痴呆发生率排第 2 位,仅次于 AD。

病理组织学特征为大脑皮质 Lewy 小体(LB)。

临床症状特征为波动性认知功能损害、反复发作的幻视和自发性帕金森综合征。

路易小体型痴呆的黑质和 Meynert 基底核细胞缺失严重,而且较 AD 严重,其 Meynert 核背侧的胆碱能神经元丢失达 75% ~ 80%,缺失程度较 AD 严重,结果是新皮质乙酰胆碱转移酶减少,从而导致认知功能的损害。

路易小体型痴呆的诊断标准还有待补充和修改。

3. 路易小体型痴呆的病理学,与 Alzheimer 病、帕金森病存在重叠现象;如何正确理解三者的关系,明确区分三者,还需要更多的研究。

病理学提示,路易小体型痴呆不是帕金森病的一种亚型。

有许多路易小体型痴呆病人(55%)可以存在 Alzheimer 病的病理表现;但是,与 AD 相比路易小体型痴呆的神经炎斑和神经原纤维缠结改变程度较轻,皮质区缠结的数量也远少于 AD 病人。

伴 AD 病理者的嗅内区皮质,Lewy 小体的数量和分布密度高;脑区其他部位的 Lewy 小体数量和分布,对伴与不伴 AD 病理的患者相比,无显著差异。

虽然,路易小体型痴呆与 AD 都存在神经炎斑病理改变,但两者神经炎斑的淀粉样蛋白成分是有差别的:路易小体型痴呆的 βA_{1-40} 较少,AD 的 βA_{1-40} 较多。目前认为,路易小体型痴呆与 AD 并非同一疾病。

4. 路易小体型痴呆目前尚无有效治疗方法。这方面报道也非常少见。除了现有胆碱酯酶抑制剂对路易小体型痴呆有确切疗效外,其他的治疗方法均缺乏大规模的双盲对照试验验证,缺

少有效的治疗手段。

(摘自“系列讲座”:盛建华 高之旭)

七、细胞周期

Alzheimer 病与细胞周期有关,是近年人们注意的又一个方面。

(一) 神经元的细胞周期

正常的细胞有丝分裂分为 5 期(“细胞周期”),即除 G₀ 期(静态期)外,有 G₁ 期(细胞分裂前期)、S 期(DNA 复制期)、G₂ 期和 M 期(有丝分裂期)。

有丝分裂生长因子(mitotic growth factor, MGF)能够触发处于静态 G₀ 期的细胞进入细胞分裂周期。

1. G₀ ~ G₁ 转化(静态期向细胞分裂前期转化) 细胞从 G₀ 期转入 G₁ 期,受 cyclin D/cdk4,6 复合物控制(cyclin 即周期蛋白。周期蛋白 cyclin D 是细胞周期依赖激酶 cdk4 和 cdk6 的调节亚单位)。有丝分裂生长因子可以诱导这些复合物的表达和活化。

2. G₁ ~ S 转化(细胞分裂前期向 DNA 复制期转化) 只有在周期蛋白 cyclin E/cdk2 复合物活化的条件下才能进行这一时相转化。

一些蛋白质如 P21、P27、P53 等,可抑制周期蛋白 cyclin E/cdk2 复合物的活化。

这类抑制蛋白在 G₁ ~ S 转化点有两方面的作用,即促进细胞的再分化,或者诱导细胞凋亡。

细胞最终是分化还是凋亡取决于周期蛋白 cyclin A 的调控。当周期蛋白 cyclin A 表达,可使滞留在 G₁ 期的细胞走向凋亡;反之,可使细胞转入 G₀ 期进行分化。

3. S ~ G₂ 转化(DNA 复制期转入 G₂ 期) 由周期蛋白 cy-

clin A/cdk2 复合物的活性所控制。

一些参与 DNA 合成的蛋白,在这一时期也大量生成,如 PCNA(proliferating cell nuclear antigen)。

DNA 复制期 S 期之后,周期蛋白 cyclin B(cdk-2 调节亚单位[非 cdc2])增加,很快进入有丝分裂期 M 期。

4. G2 ~ M 转化(G2 期转入有丝分裂期) G2 向 M 转化的主要调节物为周期蛋白 cyclin B/cdc2 复合物[应该为 cdk-2]。在 G1 的早期,周期蛋白 cyclin A 还没产生时,细胞将能脱离周期进行分化。但是,如果处在周期蛋白 cyclin A 已经表达的 G1 晚期,或处在 G2 期,那么细胞将通过凋亡相关机理死亡。

(二) AD 细胞周期假说

在一定的外界条件下,成年脑内的神经元可以重新进入细胞周期。

一般正常对照个体,神经元进入细胞周期后并不越过 G1 期,因为它们只表达 cyclin E。有理由相信,停滞于 G1 期的神经元,并非必定通过凋亡途径而死亡,它们可以脱离细胞周期进行再分化。

该病理机理假说认为,AD 病理过程的触发点,为年龄依赖的内嗅皮质的突触联系的重塑。一旦启动,通过突触在内的神经元之间的联系不断扩散。这个概念能够解释散发型 AD 随年龄增加,AD 易感性增加的现象,它同样为 AD 脑损伤的脑区选择性提供了依据。因为 AD 脑内,首先使一些联合的皮质受损,如内嗅皮质,以后不断累积并向海马及新皮质发展。另外,该假说也解释了 AD 早期的突触缺失至以后的病理结构形成之间的联系,而内嗅皮质神经循环通路中某些结构(如齿状回)没有明显的神经纤维缠结损伤的现象,可能因为那里的神经元容易通过 Bax 导致细胞凋亡。

神经退化性变的细胞周期假说,或许并不完善,但这一假说否定以前的成年中枢神经系统的神经元只停滞在静态 G0 期的

观点,提出成年中枢神经系统的神经元可以重新进入细胞周期,并且用该假说,能够对神经退行性疾病的病理变化作出较多的合理解释。

(裴爱玲 朱粹青 郑观成)

八、细胞凋亡

细胞凋亡,是近年 Alzheimer 病研究普遍关注的病理变化。研究发现,Alzheimer 病脑内有较多的神经元细胞凋亡,而正常脑内几乎没有或很少有凋亡细胞。

(一) 细胞凋亡是主动的细胞死亡

(1) 细胞凋亡 (apoptosis, Apop) 是在生理或病理条件下,细胞的一种主动死亡方式的生物过程。

1951 年 Gluchksmann 观察到细胞凋亡现象。1972 年英国 Kerr 等正式提出细胞凋亡概念,其意思是,像秋天树叶凋谢一样,细胞遵循自身程序结束生命过程,最后细胞脱落、离体或裂解至若干凋亡小体,被其他细胞所吞噬,用以描述一种在形态学上有别于细胞坏死的细胞死亡过程。

细胞凋亡是一种主动的细胞死亡过程,是细胞受局部环境生理或病理刺激引起的一种受基因调控的自身程序性细胞死亡,而与细胞坏死 (necrosis) 不同;细胞坏死是一种被动的细胞死亡过程,是指细胞在外界某些致病因素刺激下,发生的细胞快速死亡的过程。两者在形态学、生物化学和分子生物机理等方面有本质差别。

(2) 凋亡细胞首先出现胞核内染色质浓缩,形成帽状或新月状密集颗粒,邻近核孔消失。随后,核内染色质固缩成不均一结构,核内物质浓缩和裂解,细胞膜皱折,胞质内的一些细胞器,如内质网、高尔基复合体与核被膜膨大,形成细胞质膜包被的“凋亡小体”(apoptosis body)。

在生化上,核酸内切酶活化,在核小体连接处将 DNA 链切断,形成不连续的核小体片段,在琼脂糖凝胶电泳测定细胞 DNA 时出现特征性的梯状谱带(DNA ladder)。

(3) 1980 年提出“程序化细胞死亡”(programmed cell death,PCD)概念。严格来说,凋亡是形态学概念,程序化死亡是一个代谢异常的过程。前者是后者的结果。程序化细胞死亡是一个涉及很多种代谢异常过程,处在程序化细胞死亡过程的细胞并不一定产生凋亡。

(4) 细胞凋亡过程,存在 3 种细胞特殊状态:生长停滞、细胞数扩增和细胞凋亡。

(二) Alzheimer 病与细胞凋亡有关

研究一再显示,AD 与神经元凋亡密切相关;AD 脑内海马等脑区,凋亡细胞数量显著高于对照老年脑。

Georgeann 等(1995)尸检发现,8 例病人中有 7 例在海马 CA1 区看到大量凋亡细胞。其次部位是 CA3 区、下角区和海马旁回。非 AD 病人以上部位几乎没有发现凋亡细胞。

Su(1994)、Smale(1995)和 Dragunow(1995)等也发现,AD 病人海马区的细胞凋亡明显增加,正常脑内则几乎没有或很少有凋亡细胞。

1995 年,Lassmann 等发现 AD 脑内有大量凋亡细胞,包括神经元和神经胶质细胞(主要是小胶质细胞和少突胶质细胞)。凋亡神经元比老年对照组高 55 倍,凋亡胶质细胞比老年对照组高 23 倍。

(三) 影响细胞凋亡的因素

细胞凋亡是一个复杂过程。细胞凋亡受细胞内基因和细胞外许多因子调控。

细胞发生凋亡,既受内源性因素的激活或抑制,也受外源性多种理化因素和生物因素影响。内外界各种因素的死亡信号通过细胞信息传递的一系列途径,被细胞所接受后,便启动细胞凋亡。

1. 细胞凋亡受基因调控 β 淀粉样蛋白(βA)在 AD 发病中被公认起到重要作用。研究发现,在皮质和海马神经元培养过程中,加入淀粉样蛋白 $\beta 1 \sim 42$ 和 $\beta 25 \sim 35$ 可引起培养细胞凋亡。可见,淀粉样蛋白可能是通过细胞凋亡引起或促进神经元退行性变。

多种基因参与了细胞凋亡。c-myc、bcl-2 等基因对细胞凋亡调控都具有重要作用。

c-myc 是作为一个增殖的调控因子存在,它对细胞凋亡具有双重调节作用。

细胞凋亡 3 种状态不同:生长停滞、c-myc 关闭、生长因子缺乏;细胞数扩增、c-myc 开启、生长因子存在,以及细胞凋亡、c-myc 开启、生长因子关闭。

AD 病人 Bcl-2 表达蛋白比非痴呆老年人高 3 倍。

2. AD 的神经元退变还与钙平衡失调有关 AD 患者可见钙调节紊乱。 Ca^{2+} 是调节神经生长、突触形成和轴突极化的重要离子。衰老时神经细胞内 Ca^{2+} 增多,持续高钙又使钙依赖性蛋白激酶激活,损害正常细胞结构,导致神经元的细胞凋亡。因此,应用钙拮抗剂,治疗 AD 显示良好效果。

3. 细胞类型不同,受影响的因素也不同 某些因素可特异性地影响某类细胞凋亡。细胞凋亡过程中,某一环节失调可引起生理功能紊乱或疾病。因此,从细胞凋亡的不同环节着手,可以开发细胞凋亡的调节药物。比如 Ca^{2+} 调节剂(Ca^{2+} 通道阻滞剂为双氢吡啶类药物)、胆碱酯酶抑制剂(如毒蕈碱)、磷脂酶 A2 抑制剂、光敏剂等。

(四) 细胞凋亡与细胞周期有关

细胞凋亡过程还与细胞分裂(细胞周期)有关。

近年研究表明,细胞凋亡和细胞周期之间的联系同样与老化神经变性疾病有密切关系。

研究表明,Alzheimer 病脑内神经元大量出现异位的细胞周期成分,这意味着 Alzheimer 病神经元可能开始基因表达的级联

反应(出现各个细胞周期成分)。已经失去了正常周期特征的神经元,便在正常分裂后,细胞周期重新被激活,或导致细胞死亡。

通过细胞凋亡和细胞周期调节的分析,可能有助于阐明 Alzheimer 病病理机理和疾病过程。

(郑观成)

第 14 章

Alzheimer 病的分子生物学 及其“异质多样性”

Molecular Heterogeneity of Alzheimer Disease

胆碱能与多种神经递质的异常
神经肽与 Alzheimer 病
自由基与 Alzheimer 病
Alzheimer 病的酶学
脂类、生物膜脂与 Alzheimer 病
胆固醇
雌激素与 Alzheimer 病
蛋白质非酶糖化与 Alzheimer 病
Alzheimer 病分子生物学的“异质多样性”

Alzheimer 病“异质多样性”在分子生物学方面的表现十分明显。其中,有如胆碱能递质系统功能、各种神经肽、神经节苷脂等在 Alzheimer 病分子生物学的多种变化表现,在“系列专题讲座”和《脑老化与老年痴呆》第一卷中已有讨论。

一、胆碱能与多种神经递质的异常

Alzheimer 病在神经递质存在明显的功能紊乱,在 Alzheimer 病病理过程与机理的分子生物学“多样性”中呈非常突出的表现之一。

(一) 胆碱能系统障碍可能是 Alzheimer 病病理学的“中心环节”

胆碱能递质系统是神经系统功能最重要的递质,在大脑起极其重要的作用。这是神经生理学早已明确的经典理论。Alzheimer 病胆碱能系统功能异常,反过来也更显示这一点。

前脑基底核(basal forebrain nucleus)胆碱能神经元、海马神经元和它们之间的通路是学习记忆功能重要结构基础。Alzheimer 病脑内这些结构损毁,引起这些区域退化是导致 Alzheimer 病患者智能严重缺损的主要根源。资料已经提示,中枢神经系统内胆碱能细胞丧失的程度,可以视为 Alzheimer 病神经病理损伤的程度,同时又与记忆损害和认知伤害程度相关。

Alzheimer 病尸脑和脑活检分析结果显示,前脑基底核内胆碱能神经元 70% ~ 80% 损毁以致死亡。突触前乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)合成、乙酰胆碱酯酶(acetylcholin esterase, AChE)与胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)活力,以及烟碱受体、突触前 M 受体和胆碱摄取功能都明显减少。患者脑脊液内 ACh 和胆碱水平,与痴呆的严重程度很好关联,健康志愿者服用东莨菪碱(scopolamine)后产生记忆障碍,其症状表现与老年人的健忘症非常近似。这些研究结果已经为临床应用拟胆碱药物治疗 Alzheimer 病提供了一定的理论依据。

一般可以认为,在 Alzheimer 病脑中,胆碱能系统功能受损最为显著。在 Alzheimer 病发病机理中,胆碱能系统的损坏,即使不是起着决定性作用,至少也占有极为重要的地位。这一观点大多比较明确。

胆碱能系统损坏可能是 Alzheimer 型痴呆发病的“中心环节”。之所以这样说,第一是指胆碱能损伤是“首当其冲”,同时也是说,导致 Alzheimer 病的其他因素,几乎都是,或者其中大多数可能都是通过这“中心环节”起作用。

因此,胆碱能系统成为人们对 Alzheimer 病病理机理最关注的环节,至今也提供了十分丰富的资料。

(二) 非胆碱能的其他递质系统的损伤

除了胆碱能递质系统外,其他递质系统,如 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺、 γ -氨基丁酸(GABA)和去甲肾上腺素等中枢递质功能系统,与人类躯体功能和精神活动行为也密切相关。

Alzheimer 病病理分子生物学“多样性”改变,胆碱能系统障碍首当其冲,其他递质也有不同程度损害,该报道已经不少。特别应该提到的是引人注目的最近(2006年)中国科学院上海生命科学研究院裴钢院士课题组的发现。研究指出,肾上腺素应激反应可能在激发 Alzheimer 病中起重要作用。

该课题组应用“水迷宫法”的小鼠动物模型实验证明, β_2 肾上腺素受体被激活以后,实验模型“老年痴呆”小鼠的记忆下降,明显低于正常小鼠。对“老年痴呆”小鼠模型应用 β_2 受体抑制剂治疗一段时间以后,则“水迷宫”实验记分有好转。

众所周知,近 10 年来,研究工作已经发现,神经元内的 γ -分泌酶异常变化,可以导致 β -淀粉样蛋白产生,促进神经炎斑沉积形成。有学者认为,这是 Alzheimer 病发病很重要的途径。

中科院上海生命科学院研究组工作表明, γ -分泌酶活性与 β_2 肾上腺素有密切关系。细胞膜上这种 β_2 肾上腺素被激活,则促进“ β 淀粉样蛋白”形成沉积,导致 Alzheimer 病的发生;抑制 β_2 肾上腺素受体,则能推迟老年痴呆发生或延缓症状发生。

由此裴钢院士等认为,日常生活工作中,焦虑、紧张、抑郁等不良情绪会引起人体内过激反应,进而激活 β_2 肾上腺素受体,导致淀粉样蛋白老年斑增加,患老年痴呆的风险较高。

可见,在治疗策略中,除了“胆碱能系统”是重要药物“靶

点”之外,其他递质系统也不可忽视,还应该有其他多种药物治疗方案。其中“肾上腺素能系统”障碍就是一个很值得注意的“靶点”。

(郑观成)

二、神经肽与 Alzheimer 病

脑内多种神经肽出现不同程度紊乱,这是 Alzheimer 病脑分子生物学“异质多样性”的突出表现。

神经系统的神经肽种类繁多,对于脑的功能影响多样复杂,有大量资料报道。《脑老化与老年痴呆》第一卷已有两篇文章详细讨论(第 105 ~ 121 页,第 122 ~ 133 页)。近年又有许多进展,这里只列要点叙述。

1. β -淀粉样蛋白 β -淀粉样蛋白改变是 Alzheimer 病两大主要病理学特征之一的神经炎斑(老年斑)的基础组成成分变化。

β -淀粉样蛋白(β -Amyloid, β A4)是脑肽的一种,是 β APP 一个片断,由 40 ~ 42(39 ~ 43)个氨基酸组成。 β A4 被公认可能是 Alzheimer 病病理学的“中心环节”,有特别重要的意义。这些,本书在有关章节已专门论述。

2. 生长抑素 Alzheimer 病神经肽功能障碍另一个重要特征表现是大脑皮质和脑脊液中的生长抑素含量显著减少。

生长抑素(somatostatin, SS),或称为生长激素释放抑制因子(somatotropin release-inhibitory factor, SRIF),是含双硫键的 14 肽。

在非 Alzheimer 病大脑,即仅是处在“脑老化”或“衰老”状态的大脑内,大脑皮质的生长抑素含量并没有改变。这表明脑脊液内的生长抑素含量是不随年龄增长而变化的。

可见,生长抑素神经元变性并不是“增龄”所引起的现象。因此,生长抑素改变,在 Alzheimer 病的发病机理中可能起着很

重要的作用。

3. 加压素和催产素 Alzheimer 病时,海马、苍白球和副核的加压素含量减少。提示,加压素可能在 Alzheimer 病记忆障碍中起决定性作用。而人类衰老时,脑内的加压素和催产素含量却很少发生改变。可见,加压素-催产素系统的平衡失调,也可能是 Alzheimer 病的特征性病理改变,在痴呆症状的发生上可能起重要作用。

4. 神经肽 Y 和阿片样递质 某一些脑神经肽,其含量和调节在 Alzheimer 病时有所改变,但在衰老过程,同样出现特征性改变。

比如,随着年龄增长,脑内许多区域内的神经肽 Y 含量减少;基底节内阿片样递质受体改变,即 M-受体数量减少和 X-受体数量增加,对于 Alzheimer 病和衰老都是典型的。显而易见,这些衰老所特有的改变,并在发生痴呆时有加重变化,在 Alzheimer 病的临床症状中,可能起一定的作用,但未必是 Alzheimer 病发病机理中的决定性环节。

5. P 物质, β -内啡肽和催乳激素 还有 3 种脑神经肽,即 P 物质、 β -内啡肽和丘脑下部的催乳激素的含量,在 Alzheimer 病时没有改变,但随年龄的增长而显著减少。虽然,关于这些脑神经肽直接参与病理过程的资料还缺乏,但是,当衰老时其递质系统的功能也发生障碍,则应考虑其对老年性痴呆发病机理的某些环节是否可能起间接作用。

其他脑神经肽是否直接参与 Alzheimer 病的发病机理,现在也尚未完全明确。这些脑神经肽也可能通过复杂过程,间接地参与 Alzheimer 病某些症状的形成。

6. 神经肽与认知功能和运动功能 对不同类型神经退行性疾病(Alzheimer 病、Parkinson 病和 Huntington 病等),对比分析发现,不同神经肽对大脑功能有不同影响。

生长抑素不足,同患者“认知功能”障碍有显著关系。资料表明,Alzheimer 型老年性痴呆病人的生长抑素明显减少。Parkinson 病患者的新皮质生长抑素也减少。

而P物质水平下降,同病人“运动功能”障碍关系密切。Huntington病和Parkinson病患者,其基底神经节的P物质水平均下降。

(摘自“系列讲座”:郑观成,邓辉等。编写:郑观成)

三、自由基与 Alzheimer 病

自由基(游离基)是指具有很强活性、含有不成对价电子的原子或原子团。通常条件下,自由基不稳定,容易自行结合成稳定的分子,或与其他物质起反应而产生新的自由基。

很多化合物(如食用油)加热后,均裂变反应生成活泼的自由基。

(一) 自由基的双重性作用

1. 自由基对健康具有有利与有害的双重性 低浓度的自由基是维持身体健康所必需。例如,参与细胞免疫功能,扑杀入侵异物、癌细胞,调节细胞生长和分化,舒张血管,促使精子超激动性活动,以及保证胚胎正常发育等。

然而,自由基特别是过量的自由基,又因为其活性强、不稳定,很容易与人体内重要生物分子,如蛋白质、核酸、脂肪和碳水化合物发生反应,改变多种重要生物功能,引起各种疾病直至死亡。

2. 氧在促进生物进化中起着关键性作用 氧有“活命分子”之称,从氧衍生出来的自由基及其产物称为“活性氧”。活性氧是指生物分子 O_2 及其衍生物,如过氧化氢(H_2O_2)、超氧化物阴离子(O_2^-)、羟基(OH^-)或单态氧(O_2)等。细胞在正常的代谢过程中可产生活性氧,活性氧与医学关系密切。

氧也有其毒害作用的另一方面。活性氧对于人体内一些关键性生物分子组成,如蛋白质、核酸、脂肪和碳水化合物会发生反应,可以改变生物的多种重要功能,甚至引起多种疾病,直至

死亡。

自由基在一些心血管病、中枢神经系统损伤和缺血再灌注损伤中的作用曾引起人们广泛关注。其中,大脑的氧化损伤和大脑的退行性变,就是人们非常注意的方面。

3. 防止氧有害的防御系统 长期的生物进化过程,生物体在防止氧有害作用方面,也形成了一整套十分复杂而良好的多道防御系统。

第一道防线,是细胞色素氧化酶,它能使氧直接还原为水,通过十分复杂而精巧的途径(“细胞呼吸链”),有效地免除在营养物质氧化分解过程中产生的活性氧。

第二道防线,是抗氧化酶,继续清除过多的活性氧。

第三道防线,是清除剂,即抗氧化剂。人体内存在很多抗氧化剂功能系统。食物进食中也能够增添许多外来的清除剂。

第四道防线,是人体的自我修复。长期进化中,人体形成一整套“修复系统”。其功能是清除已经受自由基损伤的组织,同时合成原来的物质。包括蛋白质的降解和修复、DNA 的降解和修复,以及脂类的降解和修复。

(二) AD 脑中的自由基氧化应激损伤

大脑的氧化程度随增龄而加剧。老龄化是公认的 AD 风险因素。

大脑含有大量易被氧化的脂质,含有多聚不饱和脂肪酸;脑组织的氧代谢率极高,却又缺乏高效的抗氧化防御机理,抗氧化能力低及再生能力差,因此,大脑比机体其他组织对氧化损伤更敏感,更易遭受氧自由基的损伤。

AD 大脑对氧化反应敏感的另一因素是脑内铁离子的堆积。铁是产生自由基的关键元素。神经病理研究证实,AD 脑内铁离子堆积是自由基来源之一,并与 AD 的特征性神经病理改变有关。

1. 线粒体功能障碍在 AD 发病机理中的重要病理作用 线粒体可产生细胞内大多数的自由基,是体内自由基的主要来源。

AD 病因学的过氧化学说认为,在有氧代谢过程线粒体不断产生副产物活性氧。当机体正常的防御功能衰退时,氧化损伤就会发生,活性氧对神经元和其他细胞的核酸产生损伤。这一过程可能是 AD 发病机理的原发或继发性事件。

线粒体功能障碍导致 AD 神经元变性的机理,主要包括几个方面:ATP 产生减少、改变钙离子内稳态、增加活性氧、激活线粒体通透性转运,以及兴奋性毒作用等。

2. AD 脑的 DNA 氧化作用 氧化应激产生神经元退行性变化的机理是 DNA 氧化、脂质过氧化和蛋白质氧化作用。

AD 大脑中 DNA 的氧化比无痴呆症的老人为高。脑组织线粒体 DNA (mtDNA) 比较核 DNA (nDNA) 的氧化损伤重,AD 病人 mtDNA 氧化损伤较对照组增加 3 倍。

在区域性分布中,以顶叶皮质变化最为明显,AD 早期即可见顶叶皮质的葡萄糖代谢降低;mtDNA 的氧化损伤随着年龄的增长而加重,AD 大脑细胞核 DNA 氧化较对照组显著增高,差异有显著性,进一步提示 AD 脑中对 DNA 氧化应激显著升高。

DNA 氧化损伤的增强可通过淀粉样蛋白和 τ 蛋白沉积导致 AD 发生。氧化损伤导致蛋白交联和 β 淀粉样蛋白聚集,促进 τ 蛋白和其他细胞骨架蛋白聚集等。

DNA 的氧化可导致 DNA 链的断裂、姐妹染色体互换、DNA 与蛋白交联,以及碱基修饰。

研究提示,AD 存在 DNA 损伤增加的同时伴有 DNA 修复机理障碍。

3. AD 脑脂质过氧化作用的证据 脂质的过氧化作用是使神经元退行性变的原因。

神经元细胞膜具备脂质过氧化的两个重要条件,即氧气与不饱和脂肪酸。处在细胞的最外层最先受到各种损伤因素攻击,成为脂质过氧化最容易发生的靶物质和场所。 OH^- 通过与多不饱和脂肪酸侧链反应来破坏膜脂质。

AD 脑脂质过氧化损伤增多的区域也是退行性变的最显著区域。已有的研究提示,脂质过氧化作用是 AD 脑细胞膜功能

障碍和随后的细胞死亡的主要原因。这支持其在 AD 病理生理中的作用。

脑细胞膜磷脂由不饱和脂肪酸构成。不饱和脂肪酸易受自由基攻击而产生醛。

对 AD 患者尸检研究显示,其脑组织、海马及颞上回的蛋白质中,膜磷脂和胆固醇量明显减少。进一步的研究表明,脂质过氧化在 AD 患者的额皮质中明显增多,但小脑中并不见增多。提示,过氧化作用发生在 AD 患者的皮质中。

4. AD 脑蛋白质氧化作用的证据 自由基氧化蛋白质也可能与 AD 有关。有研究表明,AD 多处脑区和缠结的蛋白碳酰增加。

谷胱甘肽合成酶和肌酸激酶对氧化修饰特别敏感,它们在 AD 脑的含量显著降低。

缠结特征是 tau 蛋白过度磷酸化,聚集后形成成对螺旋丝。离体实验表明 tau 蛋白的半胱氨酸的氧化能控制成对螺旋丝的装配。因此,氧化损伤也可能在形成缠结中发挥作用。

5. AD 脑与糖氧化关系密切 高级糖化终产物是蛋白质氨基酸与单糖通过非酶促反应生成的转录后修饰形成的,它与 β A 和 tau 蛋白的氧化修饰有关。神经炎斑含有高级糖化终产物,高级糖化终产物修饰的 β A,可加速可溶性 β A 的聚集形成纤维。 β A 与高级糖化终产物受体结合可产生活性氧,激活核转录因子,从而诱导巨噬细胞克隆刺激因子表达,增加星状细胞增殖,活化的星状细胞能够产生超氧化物阴离子 O_2^- 和 NO。

(三) 自由基在 AD 脑内神经炎斑及神经原纤维缠结形成中的作用

1. 自由基在 AD 脑内神经炎斑形成中的作用 神经炎斑是 AD 脑的主要病理特征之一。典型的神经炎斑,包括异常的神经突起、胶质突起和淀粉样核心。

淀粉样核心是神经炎斑形成的基础和重要组成成分。它的产生主要与 β A 的聚积有关,其对 AD 的影响也与 β A 的毒性紧

密联系。

β A 来自于淀粉样蛋白前体 (APP)。在 APP 的代谢过程中,由金属离子所催化的氧化作用能够诱发 β A 的聚集。在此过程中也伴有氧自由基的产生。

这表明,神经炎斑的形成与氧化过程有关。 β A 的毒性机理之一,可能是通过自由基对敏感细胞的损伤作用,因为 β A 能引起培养细胞中 H_2O_2 的水平增高和脂质过氧化物在细胞中的积累,利用抗氧化酶,如过氧化氢酶 (CAT) 则能对抗 β A 的这种作用;另一方面的实验也证实,选择性耐受 β A 毒性的克隆细胞系也能耐受 H_2O_2 的细胞溶解作用。

在 β A 中最具活性的片断是 β A25 ~ 35,它是一种强有力的脂质过氧化作用的始动剂,能在几分钟内诱导出可探测到的自由基,而对于其他的 β A 片断,则可能要几小时或几天。它不仅可调节 SOD、GSH-Px 的活性,使过氧化产物成倍增加,而且还可加强 Fe^{2+} 所诱导的氧化作用。

自由基参与了神经元损伤的过程,同时也可诱导 APP 基因的表达,在一定范围内自由基所致的神经元损伤和 APP 的形成,也是内源性神经修复的一部分,但过多的自由基就会破坏 APP 的正常加工,而产生可刺激更多自由基形成的 β A 片段,从而导致更多的神经退变和更多的 APP 的产生。这种“APP-自由基的连锁循环”,最终导致大量神经元的缺失和脑功能的损害。阻断这一循环也许可以阻断进行性的神经退变及 AD 的症状出现。

2. 自由基在 AD 脑内缠结形成中的作用 神经原纤维缠结是一种细胞内异常的神经丝聚集。在神经细胞体内发展,由此延伸到树突,其母体细胞形态可以消失,而缠结仍可保持“幽灵般”缠结。

超微结构上,缠结主要由双股螺旋细丝 (PHF) 构成,双股螺旋细丝周期性间距为 80 nm。双股螺旋细丝是不可溶的共价结合的高度稳定的骨架成分,能够干扰神经元内轴突的转运和细胞骨架的代谢。

生化及免疫化学分析表明,双股螺旋细丝包含3种成分:微管相关蛋白、tau蛋白和泛素。

至今尚无明确的机理来解释缠结的形成,氧化损伤是促进缠结形成的可能因素之一。

有资料表明,在神经原纤维缠结形成的部位,同时也伴有蛋白质的氧化产物、羰基和脂质过氧化物的增加。一些抗氧化酶,如Cu/ZnSOD、MnSOD和过氧化氢酶(CAT)及Fe、Al(铝)等与缠结的存在部位相关。这表明在氧化过程与缠结的形成之间存在某种内在的联系。

tau蛋白对细胞内微管的稳定和物质转运起着非常重要的作用。异常高度磷酸化的tau蛋白则会自我聚集形成双股螺旋细丝。正常tau蛋白与双股螺旋细丝-tau蛋白的不同在于磷酸化状态,对蛋白水解酶的耐受力是否与微管结合、聚合能力和糖基化状态等方面。这些差异似乎都与其蛋白质的翻译后修饰有关。除了磷酸化、糖基化修饰之外,氧化修饰在缠结形成过程中也有一定的作用。

氧化应激损伤学说在AD发病中具有重要的指导意义,它能解释在AD脑中所出现的累积性结构退变过程。无论它是神经退变的原因,或是其他因素作用的结果,它的存在都有力地加速了导致神经元死亡的退变过程。

因此,在AD的治疗上,合理使用抗氧化剂或自由基捕捉剂,不仅可消除或减轻AD脑中的高应激状态,减低氧化损伤的程度,而且还可阻止 β A的产生、交联和聚集,对抗 β A的神经毒性,中止AD的病理反应过程,阻断或延缓AD的进程,保护神经元的功能,从而达到治疗的目的。

（“系列讲座”：汪华侨，姚志彬，郑观成，
郑海安。编写：郑观成）

四、Alzheimer 病的酶学

Alzheimer 病由“多因素”参与,其病理是个“多元化”过程。目前公认, β 淀粉样蛋白在其中起“主轴”作用。

β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, β A)被视为神经炎斑(老年斑)的主要结构物质,对神经元有毒性作用,还可能是 Alzheimer 病发生的早期触发因素(“起始物质”)。显然,关系到 β A “来源去路”的酶学研究,可以看作是 Alzheimer 病研究的轴心问题之一。

(一) 淀粉样蛋白中的有关蛋白酶

β 淀粉样蛋白是由 β 淀粉样蛋白前体蛋白(APP)上“酶切”下来的片段。定位第 21 号染色体的 APP 基因通过 mRNA 水平不同剪辑,最终形成 3 种含 β A 氨基酸序列的多肽。

1. APP 裂解途径 APP 裂解至少有两条途径,即“ β A”形成途径和“非 β A”形成途径。

“ β A”形成途径,通过 β 分泌酶(β -secretase)与 γ 分泌酶先后作用下,形成酶解产物 β A(包括膜外得 28 个氨基酸序列和 12~15 个跨膜序列)和 sAPP- β 分泌片段和 P7。

“非 β A”形成途径是经 α 分泌酶与 γ -分泌酶,先后酶解形成 sAPP- α 分泌片段, P3 和 P7(β A 肽段内虽然含 α 位点,但通常 β A 不被 α 裂解)。酶解产物 sAPP- α 、sAPP- β 、 β A 和 P3 释放出细胞。

在生理条件下,APP 的酶解以非 β A 形成途径为主。在非 β A 形成途径受抑制,或 β A 形成途径激活,或 APP 表达增加,都导致 β A 形成增多。

APP 酶切下来的 β A 是脑内神经炎斑形成的起始物质和主要成分。 β A 聚集后有明显细胞毒性,导致细胞凋亡并增敏神经元在兴奋性毒素诱导下的凋亡。一般认为,这与 β A 可引起细胞的氧化代谢性应激(oxidative stress)和钙稳态破坏有关。

有研究表明, β A 的细胞毒性机理在于 β A 主要通过 caspase-12(半胱-天冬酰内肽酶-12)介导,内质网应激途径引起细胞凋亡。还有人发现, β A 可导致神经元 tau 蛋白磷酸化,超磷酸化的 tau 蛋白是 AD 神经原纤维缠结的主要结构物质。

2. α 分泌酶 APP 肽 α 位裂解过程主要在细胞表面和高尔基体上进行。资料反映, α 分泌酶对 APP α 位的氨基酸序列要求并不严格(相对)。

通过含 α 位点的片段缺失突变研究发现, α 分泌酶在 APP 上切割的位点与该点至膜的距离有关。由此推测, α 分泌酶可能有一端挂在质膜上,并且其酶活性基团与质膜有一定距离。

用去垢剂处理可有效地抑制 α 酶切的现象也支持 α 分泌酶可能是一种或一类金属蛋白酶。

细胞 α 分泌酶活性还受细胞信号机理的调节,PKC、PKA 和 MAPK 活性的上调或磷酸酯酶的抑制都将促进 α 酶切的作用。

3. β 分泌酶 β 分泌酶与 γ 分泌酶直接参与 β A 的形成,其中 β 分泌酶是 β A 形成的限速酶。

β 分泌酶对 APP 的 β 位点氨基酸序列的要求比较严格, β 位点附近的大部分突变都会抑制 β 分泌酶的作用。

用重组技术提示, β 分泌酶没有 α 分泌酶样的“酶切点至膜距离”的依赖性。实验提示, β 分泌酶可能存在于细胞膜上。

关于形成 β A 的酶切过程的细胞器,曾有人认为主要在溶酶体中进行,但资料提示,溶酶体不是形成 β A 的主要细胞器。用于干扰高尔基体功能的方法,以及能破坏早期内质网,都能抑制 β A 形成。

研究表明, β 分泌酶可能是一种膜结合的天冬氨酸蛋白酶,最适 pH 5.5。

4. γ 分泌酶 APP 经 β 位裂解后的羧基片段进一步经 γ 分泌酶的作用形成 β A。

γ 分泌酶的作用位点会有两个氨基酸位移,从而产生 β A1~42 或 β A1~40。前者较后者更易聚集并具有更明显的神经毒性。

APP 的 γ 位裂解可以在细胞内进行,也可在细胞表面进行,不同的细胞可能有所不同。

自 1995 年早老蛋白-1,早老蛋白-2(PS-1,PS-2)被克隆后不久,有研究者发现,早发性家族性 Alzheimer 病相关的早老素基因突变可导致 $\beta A1 \sim 42/\beta A1 \sim 40$ 的比例升高,使人联想到早老素与 γ 分泌酶的关联。

PS 蛋白是多次跨膜的多肽,研究提示,PS 可能参与 APP 的 γ 位酶切。

一些研究者相信,PS 蛋白就是 γ 分泌酶。

也许 γ 分泌酶的作用需要某些协同因子,PS1 通过与 Nicastrin 的协同作用,参与 β 淀粉样蛋白形成中的 γ 分泌酶的作用,最终肯定了 PS1 的 γ 分泌酶作用。

5. 对 βA 生成的干预 干预 βA 的设想很多,包括,抑制 βA 的聚集和毒性;加速 βA 的代谢;抑制 βA 的前体 APP 的表达;调节 APP 的酶解通路,减少 βA 形成(如上调 α 分泌酶活性)等。其中最后这种方式似乎更具预防 AD 的意义。

βA 是 Alzheimer 病仅一种最为重要的可导致神经元损伤的多肽,通过对分泌酶的调节,抑制 βA 的产生是防治 AD 研究的重要方向之一。

(二) 蛋白磷酸激酶和磷酸酶

T 型蛋白(tau 蛋白)的过度磷酸化,被公认为是 Alzheimer 病重要发病因素之一。而蛋白的磷酸化/去磷酸化,又是神经系统中传递细胞内信息的重要信使。

在体外,正常脑组织的 tau 蛋白可与多种磷酸激酶作用而磷酸化,如 PKC、PKA、Ca/CaM 依赖性激酶,酪蛋白激酶 I、II, MARK I、II, GSK3 α 、3 β , cdc-2, cdk-5 等。

许多人推测,在 Alzheimer 病等变性疾病脑中,PHF-tau(双股螺旋细丝-tau 蛋白)的形成与体内的磷酸酶/磷酸激酶系统缺陷有关。由于蛋白磷酸激酶/磷酸酶活性的平衡失调,都可以导致双股螺旋细丝生成的加速或阻碍。

另一方面,PHF-tau 的降解可以通过各种蛋白磷酸酶,如 1, 2A,2B,组织蛋白酶(cathepsin)等起作用。

在胎儿、成人或 Alzheimer 病病人脑内,以上磷酸激酶/磷酸酶的活性都有相应变化,反映了双股螺旋细丝中 tau 蛋白生成的速度不同。因此,应用酶学知识以限制 PHF-tau 蛋白生成,已成为当前研究 Alzheimer 病等变性疾病发病机理和治疗的又一关键。

(三) 蛋白酶

1. 蛋白酶半胱-天冬酰内肽酶 蛋白酶半胱-天冬酰内肽酶(cysteinyI aspartase-specific protease, caspase)家族,在哺乳动物脑中现有 16 种不同类型。其中, casp-1,2,4,5,8,9,10 等参与了靶向和调控其他酶的活化作用;而 casp-3,6,7,12,14 等则是参与神经细胞凋亡的效应物。近年已经阐明 caspase 在神经变性中的一些作用。

casp-3 能降解 β A 前体蛋白 APP, 衰老蛋白 PS-1、PS-2 等。提示, casp 类与 β A 的生成和 PS 类对 Alzheimer 病的发病机理有联系。实验证明,抗 caspase 物质 DEVD-fmk 等抗肽物能抑制 PS 生成。提示,抗 caspase 物质有可能用于 AD 的预防或治疗。

casp 可能参与神经细胞凋亡的各个过程,包括诱导期、传播期和实现期,并使 procaspase 转变为 caspase。

兴奋性氨基酸(EAA)毒性与缺血性神经元凋亡有密切关系。其中, casp 能与兴奋性氨基酸毒性有协同作用。

2. 丝氨酸蛋白酶 丝氨酸蛋白酶(serine protease)可导致血脑屏障的完整性受到破坏,通透性明显增高,并可促进神经细胞的水肿、变性,以及坏死和胶质细胞增生。

3. 酸性蛋白酶 D 酸性蛋白酶 D(cathapsin D, Cat D)——天冬酰蛋白酶,在病人脑中淀粉样蛋白聚集区域内,以及在细胞外液中的活力较为明显。

有人对 30 例 AD 病人尸体脑室 CSF 中 Cat D 进行研究,发现其比对照组老年人脑中酶活力高出 1 000 倍以上,比因其他

神经变性病死亡者也显著增高。

4. 其他类型蛋白酶 在 AD 病人 CSF 中,其他类型蛋白酶类,如酸性磷酸酶(与微管相关蛋白类的降解有关)、 Ca^{2+} 激活中性蛋白酶及其他溶酶体蛋白水解酶等,也可有一定程度的升高。不过这些酶活性的变化,在其他神经-肌肉疾病时也有变化明显的报道,似乎这些蛋白酶对于 Alzheimer 病不具备诊断特异性价值。

(四) 抗蛋白酶

1. 抗丝氨酸蛋白酶物质 抗丝氨酸蛋白酶物质有多种,如抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -antitrypsin)、 $\alpha 1$ -抗糜蛋白酶($\alpha 1$ -antichymotrypsin, $\alpha 1$ -ACT)、神经蛇形蛋白(neuroserpin)等。抗丝氨酸蛋白酶物质都可致蛋白的异常聚集或折叠,生成神经系统的分子构象性异常。

多种神经变性病,如 AD、Pick 病、帕金森病等都伴有细胞内包涵体沉积,因此,有人主张这似乎与丝氨酸蛋白酶的活力异常有关。

目前认为,丝氨酸蛋白酶抑制物可能是调控细胞内和细胞外途径信息传递的关键成分之一。

2. $\alpha 1$ -抗糜蛋白酶 $\alpha 1$ -抗糜蛋白酶(antichymotrypsin, ACT)是丝氨酸蛋白酶抑制物,也是一种淀粉样物质相关蛋白。可以促进淀粉样蛋白聚合成神经丝,沉积在老年斑的核心。有资料推测, α -ACT 可能是老年斑核心部分的主要成分之一。

有人发现, $\alpha 1$ -ACT 与载脂蛋白 E(ApoE)的 $\epsilon 4$ 等位基因,两者有协同作用,其中任何一种与 βA 相加,可使神经丝生成增高 10~20 倍。但也有人否定这种伴随作用。

在一组 38 例拟诊为 AD 的血清和脑脊液中,测出 $\alpha 1$ -ACT 水平,比其他类型痴呆、其他神经变性疾病,以及正常年龄匹配组明显增高。

有学者发现, $\alpha 1$ -ACT 在 AD 病人中具有严重的认知能力障碍者,血浆和脑脊液中的水平往往增高较显著。

有报道称,在各种年龄组 Alzheimer 病病人中,CSF 中 α 1-ACT 水平的增高与晚发型病人关系尤其密切。

因而提示, α 1-ACT 可能是协助 Alzheimer 病诊断的一项生化指标。

(五) P35/cdk5 复合物与 Alzheimer 病

影响 tau 蛋白过度磷酸化的因素包括蛋白激酶和磷酸酯酶系统。

在调节蛋白 P35、P25 等参与下,cdk5 (cyclin-dependent kinase 5,细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶 5) 也影响 Alzheimer 病脑内 tau 蛋白的异常磷酸化过程。

1. P35/cdk5 P35/cdk5 复合物具有十分广泛的生理作用,在神经系统发育与再生中尤其重要。

在 Alzheimer 病脑内 tau 蛋白磷酸化过程中,P35/cdk5 通过对神经纤维丝(neurofilament)蛋白和 tau 蛋白磷酸化,调节细胞骨架可塑性,限定神经元极性,参与神经元迁移过程、皮质结构整合及神经轴突的生长等。

β A 沉积导致 cdk5 激酶活性失调,可能是 AD 病人脑内 P35/cdk5 活性失调的主要原因。

P35/cdk5 活性失调可导致 tau 蛋白异常磷酸化。根据这一思路进一步研究用 cdk5 抑制剂,可能阻止 β A 诱导的神经元死亡。

2. P25 蛋白 P25 蛋白是从 P35 降解下来的羧基端多肽片段。P25 蛋白可与 cdk5 结合,并激活其蛋白激酶活性。

研究发现,P25 蛋白比 P35 蛋白更稳定、更不易降解,可游离在胞质内,因此,P25/cdk5 的蛋白激酶活性更高,可导致 tau 蛋白磷酸化增加。人们发现,Alzheimer 病脑内 P25 含量较高。在 P25 的作用下 cdk5 蛋白激酶活性异常增高,从而导致 tau 蛋白的过度磷酸化。因此,有观点认为, β A 通过诱导 P35 转化为 P25,激活 cdk5,是 β A 影响 tau 蛋白的磷酸化的另一重要途径。

不过,也有相反报道认为,P25 蛋白既不能过度磷酸化 tau

蛋白,也不能引起神经元的凋亡。Bian 等对 P25 转基因动物分析则发现,在这转基因动物脑内,神经元尽管没出现明显 NFT 结构,但仍然有明显的突触变性和 tau 蛋白异常变化。

(“系列讲座”:薛启莹,裴爱玲,朱粹青,
郑观成,孙凤艳等。编写:郑观成)

五、脂类、生物膜脂与 Alzheimer 病

脂质是生物膜结构的重要成分。生物膜在维持生命活动中起着必不可少的重要作用。一切细胞和亚细胞结构都是由生物膜包围所形成。

生物膜的基本成分是脂质和蛋白质。其中脂质是构成生物膜脂质“双层脂结构”的基础。磷脂(phospholipids)、中性脂(neutral lipids)和糖脂(glycolipid)都是生物膜的主要脂质成分。

神经节苷脂(gangliosides)在中枢神经系统内含量非常丰富。近年为人们所注意的营养食物 DHA 就属于脂类物质。

生物膜里的蛋白质,主要是各种酶。酶以非极性分子形式镶嵌于双层结构的脂质生物膜上。

中枢神经系统内有含量非常丰富的脂类物质。脑老化和神经退行性疾病与脂类物质关系非常密切。

(一) 大脑磷脂与 Alzheimer 病

早在 1965 年, Suzuki 等已采用经典磷脂提取分离方法,检出 Alzheimer 病脑内磷脂酰乙醇胺含量明显减少。1987 年 Ellison 等测定 AD 尸检标本,大脑皮质颞叶、额叶和海马组织的磷酸乙醇胺含量分别减少 64%、48% 和 40%,磷酸乙醇胺是合成磷脂酰乙醇胺的底物。

与之相反, Miatto 等发现 AD 患者脑中甘油磷酸胆碱明显增多。甘油磷酸胆碱是磷脂酰胆碱分解的产物,表明膜性磷脂酰胆碱分解加速。

AD 患者活体研究表明,早期 AD 患者大脑的磷酸单酯含量上升。

一些研究还证实,AD 晚期磷酸二酯含量增多,这种情况与正常老龄化时表现不一致。

有人发现,AD 大脑组织的心磷脂和鞘磷脂含量升高,这种升高与 AD 脑中的老年斑数目呈正比关系。在生物膜中仅含有少量的心磷脂,但其主要定位于线粒体内膜,并被认为是线粒体的标志。心磷脂的增加,可能伴有线粒体的改变。AD 心磷脂含量增多,表明线粒体数目和功能代偿性增高。

也有人发现,缩醛磷脂酰胆碱含量降低。

Stockes 等 1986 年发现,磷酸肌醇浓度降低。磷酸肌醇的缺乏可以损伤受体功能。我们研究发现,AD 大脑皮质磷脂总量较同龄对照组减少,磷脂减少的种类是磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱,其中缩醛磷脂酰乙醇胺(脂酰乙醇胺的一种)含量减少尤为明显。其他磷脂,如心磷脂、鞘磷脂等未见异常改变。AD 患者大脑海马区域,也观察到类似表现,但大脑髓质未发现磷脂组成改变,表明磷脂的改变是发生在特定的脑组织受损区域。

在神经细胞中胆碱具有多种作用,它不仅是乙酰胆碱递质的前身,还参加膜性脂质,如磷脂酰胆碱和鞘磷脂的合成,某些情况下,膜性磷脂也会释放胆碱。

有一种假说认为,由于生物膜性磷脂的生成缺陷,从而使老年斑这种退变形式产生。后者反过来又引起膜性磷脂的降解。

已经发现,AD 脑组织中磷脂脂肪酸的组成出现明显异常。例如,大脑皮质磷脂分子中,不饱和脂肪酸组成下降;大脑皮质、髓质、海马和脑桥部位,磷脂酰乙醇胺分子中,多不饱和脂肪酸组成减少,而饱和脂肪酸比例增高。生物膜磷脂脂肪酸组成的改变,不利于保持细胞膜的稳定性。多不饱和脂肪酸(如花生四烯酸)的减少,势必影响某些重要的活性物质(如前列腺素和白三烯等)的产生。

但是另一些研究结果则表明,AD 患者脑组织中,磷脂分子脂肪酸的异常表现在多不饱和脂肪酸组成中明显升高。

我们的一组研究结果显示,AD 大脑皮质的磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱分子的多不饱和脂肪酸比例升高,缩醛磷脂酰乙醇胺分子的脂肪醛组成有显著改变。

磷脂脂肪酸种类的正常组成,对于维持生物膜功能有非常重要的意义。

(二) 大脑磷脂酶与 Alzheimer 病

神经元中的磷脂酰胆碱降解有以下通路:

(1) 由磷脂酶 D 直接水解出胆碱。该酶受游离脂肪酸刺激。多种病理状态,磷脂酶 A2 活性增加。磷脂酶 A2 被激活,则引起游离脂肪酸积累。后者反过来激活磷脂酶 D,加速磷脂酰胆碱释放胆碱。

(2) 在磷脂酶 A1 和磷脂酶 A2 作用后,生成溶血磷脂酰胆碱,由溶血磷脂酶 D 水解,进一步游离出胆碱。

(3) 溶血磷脂酰胆碱,由溶血磷脂酶水解为甘油磷酸胆碱,然后由甘油磷酸胆碱磷酸水解酶,或者由甘油磷酸胆碱二酯酶,分解出游离的胆碱。

(4) 磷酸胆碱,也可以由磷酸胆碱磷酸酶水解出游离的胆碱。

AD 患者中已发现,磷脂酰胆碱磷酸酶活性明显升高,这与游离胆碱代偿性释放增多和磷脂酰胆碱含量减少密切相关。

Kanfer 等 1986 年发现,AD 大脑组织中磷脂酶 D 活性比正常降低 63%,他指出,这可能是 AD 大脑胆碱代谢受到损害的原因,从而造成乙酰胆碱合成时缺乏胆碱。

磷酸胆碱的产生受到以下几方面的作用:

- 1) 胆碱激酶直接作用使胆碱磷酸化;
- 2) 甘油磷酸胆碱-磷酸胆碱磷酸二酯酶水解甘油磷酸胆碱;
- 3) 磷脂酶 C 水解磷脂酰胆碱;
- 4) 磷酸乙醇胺甲基化后,生成磷酸胆碱。磷酸胆碱又由磷酸胆碱磷酸单脂酶水解为胆碱和无机磷。

AD 时胆碱酯酶活性明显降低。磷酸胆碱增加,可能使甘油磷酸胆碱-磷酸胆碱磷酸二酯酶活性升高。在 AD 时磷酸胆碱磷酸单酯酶活性降低,导致游离胆碱减少。从甘油磷酸胆碱来源的游离胆碱是胆碱能神经元中乙酰胆碱的主要来源,从而影响乙酰胆碱的生成。

神经细胞膜和细胞突起的生物膜均含有单乙酰或二乙酰油脂酶,其活性以胞突膜为高。

已经发现,AD 患者大脑基底核部位的酯酶活性较正常高 6~8 倍,AD 患者大脑海马区域,单乙酰或二乙酰酯酶的活性也明显高于正常。

还有人发现,AD 患者大脑溶血磷脂酶的活性升高。这些脂解酶活性升高的原因可能与 AD 某些神经肽(如 β -内啡肽、舒缓激肽、血管紧张素等)水平升高有关。这些神经肽已知可以增加脂解酶的活性。

有报道表明,脂质过氧化在 AD 的发病机理中起着重要的作用。而脂质过氧化则刺激脂解酶的活性,尤其是磷脂酶 A2 和磷脂酶 C。脂解酶类活性的增强可能代表使胆碱产生增加的代偿机理,可以通过磷脂酶 A2/溶血磷脂酶,或磷脂酶 C/二乙酰甘油酯酶/磷酸胆碱磷酸酶等瀑布式酶性反应来实现。

Horrocks 等发现,AD 患者大脑髓质缩醛磷脂酶活性高于正常,而缩醛磷脂含量比正常低,这可能涉及 AD 时的脱髓鞘改变。

磷脂酰肌醇,分别由磷脂酰肌醇激酶和磷脂酰肌醇磷酸激酶转化为磷脂酰肌醇单磷酸和磷脂酰肌醇二磷酸。研究表明,AD 患者的磷脂酰肌醇磷酸化水平降低,这可能抑制磷脂酰肌醇二磷酸和二乙酰甘油作为第二信使的功能,并明显改变受体-G 蛋白-磷脂酶 C 的信号传递过程。

(三) 生物膜性脂质结构和代谢与 Alzheimer 病

AD 患者脑组织的生物膜性脂质结构和代谢发生异常改变。其主要表现在磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和缩醛磷脂的减

少;磷脂脂肪酸组成异常,多萜醇和胆固醇水平降低;辅酶 Q 含量升高;生物膜的完整性也出现异常变化。

已经证实,受 AD 影响的脑组织区域,受体功能、递质含量、离子通道、膜性酶活性等方面都有异常变化;源于膜性磷脂的前列腺素和脂质过氧化水平升高;神经元膜性磷脂的降解可以激活胶质细胞分泌细胞激素,包括肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1α 和 β 。

这些细胞激素可以增强炎症反应,使神经元和触突丧失,引起异常的 β 淀粉样蛋白沉积。

(四) 神经节苷脂与 Alzheimer 病

中枢神经系统内还含有非常丰富的神经节苷脂。大脑皮质灰质的神经节苷脂浓度最高,它是周围神经的 8 ~ 20 倍。在突触联结处,神经节苷脂尤其丰富。

神经节苷脂(gangliosides)是一族脂类分子,固定在质膜内的脂类部分与突出于细胞外表面的糖类部分组成脂类分子。

脑细胞表面的神经节苷脂最为集中,与细胞外物质或质膜内的其他分子相互作用。

神经节苷脂在 Alzheimer 病的发生、发展过程中起到一定作用。资料表明,在 Alzheimer 病脑内,不仅脑脂(lipid)成分变化,神经节苷脂的组成也发生改变。在 Alzheimer 病等神经系统变性疾患中,神经节苷脂出现显著积累。

脑内神经节苷脂与神经炎斑(老年斑)发生密切关系。

Alzheimer 病病人脑中的神经炎斑在海马区域最明显,大多数以点丛状出现。应用抗 GD1a 神经节苷脂的单克隆抗体标记神经炎斑可以发现,Alzheimer 病病人的 GD1a 神经节苷脂在神经炎斑中积聚,GD1a 有助于神经炎斑形成。

应用外源性神经节苷脂,Alzheimer 病的临床表现有所改善。

这在《脑老化与老年痴呆》第一卷“神经节苷脂与 Alzheimer 病”一文中已作详细讨论。

(五) DHA 与脑功能和脑老化

DHA 是一种重要的结构脂肪,也是机体各种膜结构的主要成分之一。

DHA 属于 ω -3 型多不饱和脂肪酸,化学名“二十二碳六烯酸”(C₂₂:6 ω ₃)。在海产品等天然食物中主要存在于海产鱼、贝类,是含有大量鱼油的脂肪类食物。陆地植物油几乎不含有 DHA,一般陆地动物油中含量也测不出。在一些高等动物,仅在眼、脑、睾丸等中含有较高的 DHA。

大脑中 60% 以上为脂质。据报道,其中的不饱和脂肪酸是以 DHA 和 AA 为主。

DHA 大量存在于磷脂内,在脑组织和视网膜的磷脂中,分别占 24% ~ 37% 和 18% ~ 22%,是大脑灰质和视网膜形成的必需结构脂肪。大脑中生物电反应活动发生较多的部位,如脑皮质、突触膜、视网膜感光细胞等,集结有高浓度的 DHA。

DHA 对老年人脑运转功能有直接影响。

神经生理学常以诱发电位“P300”作为神经元学习记忆功能指标之一。在脑老化过程中,P300 传播速度随年龄增加而下降。老年痴呆患者 P300 下降明显。

有实验发现,补充 DHA 后 P300 传播速度提高,对大脑正常功能有促进作用。有研究者认为,DHA 在促进大脑和神经系统功能的发育和完善上起到一定作用。一些心理健康方面的研究也支持将 DHA 用于智力下降情况的改善。有人将 DHA 视为提高大脑功能的兴奋剂。

一系列研究表明,DHA 在一些神经功能失调疾病的防治中发挥了积极作用,如对于诵读困难、抑郁、痴呆、精神分裂症、儿童多动症和攻击性行为等。

随着年龄的增长,人体清除体内氧化自由基的能力减弱。有人认为,这也是衰老的原因之一。适量补充 DHA,对脑和神经系统的发育和完善都有着重要作用。

除此之外,DHA 还具有其他多方面功用,如抑制血小板凝

集、减少血栓形成,预防心肌梗死和脑梗死,降血脂,预防和治疗动脉粥样硬化,抑制肿瘤,抗炎,抑制变态反应。这些也被认为可有助于老年人的多发病或常见病的补充营养品。

(六) 生物膜脂质氧化应激的易发环节

生物氧化应激反应,主要是发生在 DNA 氧化、脂质过氧化和蛋白质氧化这些主要环节上。已有资料提示脂质过氧化作用,在 AD 脑细胞膜功能障碍和随后的细胞死亡的病理过程中起着重要作用。

大脑特别是神经元的细胞膜具备脂质氧化的易发条件。这是因为:①生物膜有氧气环境,生物膜内含有大量容易被氧化的脂质多聚不饱和脂肪酸;②生物膜处在细胞最外层,最先受到各种损伤因素袭击;③大脑组织的氧代谢率极高,却又缺乏高效的抗氧化防御机理,大脑抗氧化能力低,再生能力差。因此,大脑比机体其他组织对氧化损伤更为敏感,更易受氧自由基损害。

HO[·]通过与多不饱和脂肪酸侧链反应来破坏膜脂质。而神经元退行性变与生物氧化应激反应密切相关。许多实验表明,脑老化过程和 AD 患者脑中,脂质氧化、蛋白质氧化和 DNA 氧化增强。

AD 患者尸检显示,其脑组织、海马及颞上回的白质中,膜磷脂和胆固醇量明显减少。脂质过氧化在 AD 患者的额皮质中明显增多。过氧化作用发生在 AD 患者皮质。脂质的过氧化作用是使神经元退行性变的原因。AD 脑脂质过氧化损伤增多的区域也是退行性变最显著的区域。

这一系列的病理改变与生物膜的结构和完整性的异常密切相关。因此,生物膜性脂质结构和代谢的改变可能涉及 AD 的发病机理和发生发展的病理过程。

(“系列讲座”:郑观成,官志忠,刘莉等。编写:郑观成)

六、胆固醇

(一) 胆固醇与脑组织

胆固醇是脂肪的类脂质中的一个重要组成部分。神经组织里富含胆固醇,其含量约占体内总胆固醇的 1/4。在生物学医学上有重要地位。

(1) 胆固醇以游离的两极分子形式参与生物膜的“双重结构”,在维持质膜的功能和流动性方面起着重要作用。

(2) 神经细胞内,胆固醇能影响细胞囊泡的活性,胆固醇水平增高能加快囊泡的胞吐作用。

(3) 脑内胆固醇的代谢是一种主动过程。

由胆固醇 24-羟化酶(CYP46)启动。CYP46 主要在脑内神经元表达,能将来自损害或死亡神经元的胆固醇转化为 24S-羟胆固醇(hydroxycholesterol, 脑甾醇, cerebrosterol)。后者能通过血-脑屏障经低密度脂蛋白(LDL)转运至肝脏,随后作为胆汁酸被排泄。

胆固醇的代谢途径是维持脑内胆固醇内环境稳定的重要机理。胆固醇转化为 24S-羟胆固醇是脑内清除胆固醇的主要途径。由于血浆 24S-羟胆固醇主要来自脑内胆固醇,所以其水平高低,能很好地反映脑内胆固醇的代谢状况。

(4) 脑内胆固醇的代谢过程受年龄影响。未成年动物因形成髓鞘等需要,胆固醇合成代谢旺盛。成年动物的脑组织则不再合成胆固醇。

(二) 胆固醇代谢与痴呆

(1) 高胆固醇饮食,血清胆固醇增高,不仅是冠心病的危险因素,也是 Alzheimer 病发病的危险因素。

脑内胆固醇过高,可沉积于海马内,促使淀粉样前体蛋白降解为 β -淀粉样蛋白,造成神经元变性,从而导致 AD。

(2) 喂食高胆固醇的兔和鼠,其脑内呈现出许多类似 AD 的病理改变,包括胆固醇增高, β A 免疫反应性、超氧化物歧化酶-1(SOD-1)活性和血-脑屏障通透性增强及小胶质细胞激活。这些改变随内自由基水平增高而趋明显。自由基的增多,造成内皮细胞和神经元损害,并促使 β A 形成。动物长期给予高胆固醇饮食后若停止再喂以胆固醇,则脑内的 β A 免疫反应性可减弱。

(3) AD 和血管性痴呆患者血中,24S-羟胆固醇含量增加,反映了脑内胆固醇内稳态受损。24S-羟胆固醇增加可作为 AD 起病和进展的指标,并可能是 AD 的危险因素。

另有报道,AD 患者脑脊液中,24S-羟胆固醇含量增加,提示中枢神经系统胆固醇的转化增强。由于轻微认知功能障碍者也有如此变化,表明 CSF 中 24S-羟胆固醇含量增加发生在认知功能障碍的早期。

有人认为,AD 的 24S-羟胆固醇主要来自脑内变性的神经元,由于 AD 早期以变性为主,而萎缩较轻,故 24S-羟胆固醇增高明显。

(4) 研究表明,脑内胆固醇的代谢产物 24R-和 24S-羟胆固醇,在体外有神经毒性作用。在儿童 Niemann-Pick 病,可见因胆固醇转运障碍引起的脂质沉积、神经退变及 AD 样病理改变,也提示胆固醇在 AD 淀粉样斑块形成中起重要作用。

非痴呆冠心病患者,脑内也存在与 AD 相同的病理损害。

(三) 胆固醇与他汀治疗

临床和流行病学证据提示,他汀类在降低血清胆固醇的同时能降低痴呆的发病率和患病率,稳定或改善认知功能,延缓病程进展。

他汀类药物的主要药理作用是抑制胆固醇合成的限速酶 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶),从而能降低胆固醇,稳定动脉硬化斑块,并能预防缺血性脑卒中。

最近一项非随机的群体(cohort)研究表明,服用洛伐他丁

和普伐他汀者,AD 的患病率较总人数及服用高血压或心脏病药物者降低 60% ~ 73%。

临床上应用普伐他汀治疗,能够明显改善脑小血管病变者血管的反应性,20 mg/d 可使皮质下小血管病变减轻,脑血流量(CBF)显著增加。

此外,他汀类还具有抗氧化、抗炎症、抗血小板聚集、抗肿瘤生长、抑制血管增殖和调节免疫系统,以及通过增加 NO 的生物合成,改善内皮细胞等多种功能,呈现出生物效应的多效性(pleiotropic),因而具有神经保护作用。

(黄流清 郑观成)

七、雌激素与 Alzheimer 病

雌激素与 Alzheimer 病发病可能有密切关系,这是近 10 多年来人们十分注意的课题。

(一) AD 发病有明显的性别差异

男女比例为 1:2 ~ 1:3。同样是 AD 患者,女性认知功能障碍比男性重。

有人认为,这与女性绝经后雌激素水平降低(甚至低于同龄男性)有关,而同龄男性仍可继续产生睾酮,睾酮在脑内可经 P-450 芳香化酶作用转变成雌激素。

在脑内特定神经元表达有雌激素受体(ER),其脑内分布与 AD 脑内发生病理学改变部位相一致。

研究提示,雌激素缺乏可导致学习记忆功能障碍,增加患 AD 的危险性。给予雌激素替代可降低或延缓 AD 发生,发病率下降约 50%,且与服用剂量和时间呈正相关。这些表明雌激素在 AD 的发生发展过程中具有重要作用。

(二) 雌激素是天然的抗氧化剂

近年发现,雌激素是膜磷脂过氧化反应的天然抗氧化剂。蒙古沙土鼠局部缺血动物模型观察提示,雌激素对脑组织脂质过氧化抑制作用比维生素 E 要强。

(三) 雌激素与神经递质

1. 雌激素影响胆碱能系统功能 学习记忆和认知功能与胆碱能神经元正常发挥密切相关。研究表明,大鼠学习记忆行为出现的可逆性损伤,与大鼠海马和前皮质高亲和力的胆碱摄取和胆碱乙酰化转移酶(ChAT)的活性受到抑制有关,而雌激素具有改善作用。

实验大鼠卵巢切除后,主动回避行为下降,给予雌激素可恢复正常。卵巢切除的大鼠有正常的空间学习获得能力,但缺乏空间记忆能力,雌激素替代后明显改善。

还有研究表明,雌激素体外应用可增加胚胎大鼠中隔胆碱能神经元轴突数目和平均轴突长度。

2. 雌激素影响 5-羟色胺功能 AD 患者脑内 5-羟色胺(5-HT)含量下降,雌激素无论是体内还是体外应用均可置换与血浆白蛋白结合的色氨酸,使更多游离色氨酸进入脑内,从而使脑内 5-HT 浓度升高。

3. 雌激素对多巴胺的影响 小鼠切除卵巢后给予雌激素替代,可拮抗纹状体多巴胺(DA),高香草酸(HVA),3,4-二羟基乙酸(DOPA)的耗竭,改善纹状体多巴胺能神经元功能。

4. 神经营养因子和神经生长因子,是胆碱能神经元存活所必需 雌激素可提高脑源性神经营养因子(BDNF)mRNA 和中隔 trkA mRNA 的表达,改善胆碱能神经元的老化和损伤。Toran 等报道,在啮齿类和灵长目动物基底前胆碱能神经元内,雌激素受体与低亲和力神经生长因子受体位于细胞同一位点,表明它们作用于同一神经元可以通过协同作用共同调节神经元的存活、分化、再生和可塑性的基因表达。实验提示,中枢胆碱能神

经元受神经营养因子和雌激素的双重调节,雌激素缺乏可导致这些神经元的萎缩和死亡。

(四) 雌激素与基因缺陷

1. 雌激素与淀粉样蛋白 β -淀粉样蛋白(β A)异常沉积形成神经炎斑(老年斑),是 Alzheimer 病的重要病理特征。

女性绝经前, β A 水平明显低于同龄男性。绝经后,雌激素水平下降,可溶性 β A 明显升高,给予雌激素替代后,可溶性 β A 量显著降低,提示雌激素是通过影响 APP 的分泌代谢机理,促进可溶性淀粉样蛋白生成。

研究表明,由于基底前大脑皮质和海马部位雌激素受体与神经生长因子受体位于同一位点,雌激素通过神经生长因子介导激活 PKC,PKC 又增强 α -分泌酶的活性,因而激活可溶性淀粉样蛋白生成途径。 β A 在脑内沉积可导致神经元细胞死亡,雌激素无论是在 β A 作用之前、之后,还是两者同时给予,均可阻断 β A 的神经毒性作用,提前给予时作用最为显著。提示雌激素不但可防止 β A 沉积,还可阻断 β A 沉积后对神经元的毒性作用。

2. 雌激素与早老素 早老蛋白-1 和 -2(presenilin-1 和 -2, PS-1、PS-2)基因突变,可使神经元细胞对各种有害因素所致细胞凋亡的敏感性增强,从而引起神经元变性。

最近研究发现,雌激素能保护表达变异 PS-1 的 PC12 细胞,免受 β A 等有害物质诱导的细胞凋亡。其作用机理与雌激素保护线粒体功能、抑制氧应激反应和消除变异 PS-1 引起的前凋亡有关。

3. 雌激素与载脂蛋白 近年来发现,载脂蛋白 E(ApoE)和异构体等位基因与散发性、家族性 AD 有密切关系。现已表明,位于 19 号染色体的 ApoE 位点系高胆固醇血症的危险因子。ApoE-4 与 β A 呈特异性、高亲和力结合,影响星形细胞和神经元对 β A 的清除,导致 β A 沉积,形成老年斑。

资料提示,雌激素可降低 ApoE-4 含量,改善 AD 患者的病

理损伤。

另有文献报道,雌激素可促进脑内 ApoE-2、3 的 mRNA 表达,并可通过 ApoE 依赖机理促进神经突触生长。

4. 雌激素与 $\alpha 2$ -巨球蛋白 研究表明,脑内 $\alpha 2$ -巨球蛋白的过度表达与 AD 的发病密切相关,其可通过多种途径影响 AD 的发生发展,如抑制胆碱乙酰化转移酶活性、影响海马神经突触可塑性(LTP),通过与 βA 结合形成稳定复合物从而干扰了 βA 的清除等。

Bell 等报道,大鼠卵巢切除后血浆中 $\alpha 2$ -巨球蛋白的含量明显升高,外源性给予雌激素后可明显改善。

(五) 雌激素与神经内分泌免疫网络

雌激素不仅对中枢神经系统与 AD 发生直接作用,雌激素还可通过神经内分泌免疫网络起着多环节的间接调节作用。

文献报道,下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元分泌的 CRH,可以抑制促性腺激素释放激素、黄体生成激素的分泌。雌激素可以调节盐皮质激素、糖皮质激素受体表达,影响 CRH 基因转录。可见 AD 的发生,亦可能与雌激素介导的神经内分泌免疫调节网络的平衡失调有密切关系。

雌激素的缺乏与 AD 的发生具有密切关系。雌激素的作用可以是直接的,还可能通过其他神经内分泌免疫等多途径、多环节起作用。

(郑观成 聂伟 张永祥等。编写:郑观成)

八、蛋白质非酶糖化与 Alzheimer 病

1. 非酶糖化反应 体内蛋白质在不用酶参与催化下,可以与“还原性糖”(主要是葡萄糖,还有果糖、半乳糖等)发生反应,这是“非酶糖化反应”即 Maillard 反应。

蛋白质非酶糖化反应是蛋白质一种化学修饰形式,其最终

生成物称为“高级糖化终末产物”(advanced glycation endproducts, AGEs)。

近年研究表明, Alzheimer 病脑内异常的蛋白交联沉积、氧化应激、神经元丧失等病理过程, 与非酶糖化也有关系。

2. 高级糖化终末产物 体内长寿命(long-life)蛋白质容易发生非酶糖化, 生成高级糖化终末产物(AGEs)。

由于高级糖化终末产物具有不可逆性, 组织中的长寿命蛋白质-AGEs 的沉积是随着年龄的增加而增加, 因此, 有人认为糖化终末产物是老化的标志(“老化糖化理论”)。

非酶糖化除了影响被修饰蛋白质的结构和功能之外, 更重要的是在形成和清除糖化终末产物的过程中, 以及在老化组织中, 积聚的高级糖化终末产物激活胶质细胞产生自由基(过氧化物和 NO), 释放神经毒性促炎细胞因子(肿瘤坏死因子、白细胞介素等), 诱导 iNOS 的表达(增加 NO 形成), 导致细胞慢性氧化应激。

脑是代谢最活跃的器官之一, 脑完全依赖糖的有氧氧化供应能量。还原性糖增加, 容易发生蛋白质非酶糖化。人类和多种动物脑内均发现与躯体其他部位相似的、随年龄增加的高级糖化终末产物增加与沉积现象。因此, 糖化终末产物被认为是与正常脑老化有关系。

3. 选择性特异反应 Alzheimer 病是由于脑老化速度过快导致的疾患。病理改变部位有一定选择性, 主要见于海马、杏仁核、大脑皮质等。已经证实, Alzheimer 病脑内的糖化终末产物明显高于同龄对照组, 而且其分布有一定特征。

然而, AD 患者的血浆中, 糖化终末产物及其前体含量却呈现低于对照组的趋势。因而, 有人认为, AD 脑内非酶糖化是选择性特异反应。

4. 高级糖化终末产物的相关因素 已知高级糖化终末产物与活性氧的产生有关, 与神经炎斑和神经原纤维缠结有关。

有学者认为, 氧化应激的机理是通过高级糖化终末产物出现在 AD 脑的缠结的双股螺旋细丝的 tau 蛋白中。

与正常的老年对照相比,AD 病人神经炎斑中的高级糖化终末产物的含量增加。离体实验中,高级糖化终末产物修饰的 β A 累积可导致可溶性非原纤维性 β A 聚集。

(黄流清 郑观成)

九、Alzheimer 病分子生物学的“异质多样性”

营养素中,糖是人类食物来源。脑能量代谢需要量大,占机体总能量 34%,而且完全依靠葡萄糖有氧氧化。通过三羧酸循环等途径提供大脑所需的能量和乙酰辅酶 A 等原料,合成神经递质等等。

与此同时,在氧化过程中又产生大量自由基,参与氧化应激反应,在非酶糖化反应过程中形成糖基化物质等,都与脑老化过程有关。

类似于神经退行性变发病与糖代谢异常等有关问题,其实已经是既古老而又新兴的课题。许多表现都提示,Alzheimer 病脑功能下降,同时存在脑能量代谢下降;散发性 AD 和血糖水平,以及与胰岛素系统功能等都往往密切相关。这些都提示,糖与其他营养素质及各种生物化学过程,与 Alzheimer 病有着千丝万缕的关系。

按通俗比喻,人体是“化学大工厂”。新陈代谢是由一系列的“生物化学反应”过程组成。作为人体“中枢系统”的大脑及其退行性变,其中所参与的分子生物学反应具有明显“多元性”、“多样性”,这其实是不言而喻的。这里尚未谈到、未能列举的,甚至还没有发现和认识的自然可以想象而知,但仅从上面的扼要事实已足以表明,Alzheimer 病在分子生物学上的确是具有如此丰富内容的“异质多样性”。

(郑观成)

第 15 章

炎症免疫反应与 Alzheimer 病

Inflammation-Immunization and Alzheimer Disease

Alzheimer 病炎症免疫反应表现
炎症反应细胞
细胞因子
补体系统激活
慢感染性疾病等与 Alzheimer 病

近 20 ~ 30 年来,人们一直注视着炎症免疫反应与 Alzheimer 病病理过程的关系。

淀粉样变斑块中存在一种“反应性小胶质神经细胞”。这是 1987 年 McGeer 等的报道。

这种细胞是一种炎症性反应细胞,与免疫系统的单核细胞和巨噬细胞相类似,功能是清除死亡的神经元。反应性小胶质神经细胞能分泌补体蛋白。补体系统受激活时,对正常神经细胞有杀伤作用,这就加重了脑组织损伤。因此有人提出,AD 可能也是一种“慢性炎症性疾病”,如同关节炎那样。

1991 年 Kalaria 发现,有多种补体因子及其抑制因子参与了 AD 淀粉样斑块的形成过程,同时发现在 Downs 综合征的脑组

织中,也有同样的补体参与。

1992年,Johnson等认为淀粉样变斑块可能以“非自身补体”性质激活补体系统,并加速补体因子和各种抑制因子的作用,从而加剧脑组织损伤。

1994年McGeer等提出,Alzheimer病神经退行性变,可能是脑内免疫反应与炎症反应“不适当激活”的结果,认为,Alzheimer病的炎症免疫反应,是一种“超强”反应是“方向错误”性地攻击了神经组织,造成细胞损伤死亡。

近10多年越来越多的证据表明,在Alzheimer病病因学中,炎症过程与免疫反应,依然是十分值得注意的重要因素。

一、Alzheimer病炎症免疫反应表现

至少在以下4个方面,提示Alzheimer病的炎症免疫反应的存在。

(一) β 淀粉样蛋白可能激活炎症免疫过程

Alzheimer病患者脑内的 β 淀粉样蛋白(β A)中的不溶性淀粉样蛋白分子,以及在细胞外形成的神经原纤维缠结(NFT)容易为吞噬细胞所吞噬,与此同时, β A逐渐积累沉积,又构成炎症反应的慢性刺激物,加强炎症免疫反应,形成Alzheimer病持续的炎症免疫状态。这已经提示炎症免疫的可能性。

(二) 急性期反应物水平升高,特别是细胞因子的存在和含量增高

从症状学而言,Alzheimer病病例并无明显的炎症症状表现,然而,通过血清学和免疫学检查,却可以发现炎症表现迹象。例如,在血清和脑脊液中,急性时相蛋白 α_1 -抗糜蛋白酶升高;在神经炎斑中,含有 α_1 -抗糜蛋白酶和 α_2 -微球蛋白(蛋白酶抑制剂)等。

APP本身也是正常血清蛋白之一,能接受IL-1、IL-6等细胞

因子影响,也可以被看作是一种近似的急性时相蛋白。

急性时相反应物,无论是系统的或局部的,都可以影响 APP 水解与 β A 的形成过程,影响 β A 裂解。

大量工作已表明,脑细胞内存在大量、多种的炎症细胞因子。在 Alzheimer 病脑内有多种细胞因子过度表达,比如 IL-1 β 、IL-6、TNF α 、TGF β 等,以及补体蛋白等其他免疫分子。

(三) 小胶质细胞等免疫细胞被激活

正常情况下,大脑内的小胶质细胞、巨噬细胞、树突状细胞等,都具有吞噬淀粉样蛋白的功能。

2005 年,郭振华等应用流式细胞仪,分析 Alzheimer 病患者血清淋巴细胞水平,并与正常老年人做了对照。结果发现,与对照组相比较,Alzheimer 病组的血清中,淋巴细胞中的 CD3、CD4 细胞明显降低($P < 0.05$),CD8 明显增高,CD4/CD8 降低。

还有类似的其他报道。这些结果表明,Alzheimer 病患者血清中的辅助性 T 淋巴细胞阳性 CD4 细胞数目明显减少,抑制性 T 淋巴细胞 CD8 明显升高,辅助性 T 淋巴细胞与抑制性 T 淋巴细胞的比值降低。这些提示,老年痴呆患者,血液和脑脊液中存在 T 细胞亚群失调,细胞免疫功能紊乱,导致脑组织慢性炎症和退行性变发生。

(四) 补体系统被激活,抗体形成

β A 的沉积, β A 和 NFT 构成免疫原,会激活脑内局部炎症反应,包括 β A 特异性免疫功能低下,以及脑内非特异性炎症反应失控,导致神经元死亡。

脑内的血管周细胞和小胶质细胞都是抗原递呈细胞,具有较强的抗原递呈功能,可以在中枢神经系统和血管界面启动中枢神经系统的免疫反应和免疫应答。

AD 免疫功能异常在抗体系统的表现可以出现在抗体生成,以及 IgG、IgA、IgM 和 IgE 的形成等多个方面。

(五) Alzheimer 病可能与先天性免疫缺陷有关

这是 2005 年以来,人们注意到的这样一种可能性。

据 2005 年报道,美国加州大学洛杉矶分校科学家认为,先天性老年痴呆患者可能存在有先天性免疫缺陷。他们以为,正常人体的免疫系统中的巨噬细胞可以将 β 淀粉样蛋白作为人体“垃圾”吞噬掉。而部分老年痴呆病患者,这类巨噬细胞不能充分从事这一清理工作。先天性免疫系统异常,引致患者脑内 β 淀粉状蛋白饱和度过高,形成淀粉样蛋白块,导致痴呆症发生。

此外,在如非类固醇抗炎药物作用和慢感染的可能性等方面也是值得注意的内容。而这些都支持 Alzheimer 病神经元退变的“免疫炎症学说”。

二、炎症反应细胞

(一) 多种细胞参与 AD 炎症反应

在参与 AD 炎症反应细胞中,小胶质细胞和星形胶质细胞起着主导作用,小胶质细胞和星形胶质细胞是参与脑内炎症反应的主要免疫细胞。

外周体循环的淋巴细胞参与 Alzheimer 病的炎症免疫过程。脑内神经元细胞本身也参与其中。

脑内炎症反应,除神经细胞和细胞因子参与之外,还与环氧酶、磷脂酶、NO 生成和自由基等密切相关。

研究表明,AD 免疫功能异常,其主要表现之一是免疫细胞的激活,脑内的胶质细胞的激活,特别是小胶质细胞过度激活。

其中尤其值得重视的是小胶质细胞(microglia, MG)、星形细胞(astrocyte, AC)和淋巴细胞(lymphocyte)。

(二) 小胶质细胞

小胶质细胞可吞噬淀粉样蛋白,激活补体系统,释放大量炎

性介质,激活星形胶质细胞。

小胶质细胞约占大脑细胞总量的 12%,在脑中以两种形式存在。

在正常情况下,大部分小胶质细胞是以静息态存在,细胞呈分支状。

AD 等神经退行性病变和脑部炎症时,小胶质细胞过度活化,转为反应态(活化)。细胞形态呈变形虫状,具有抗原呈递功能和吞噬功能,同时,大量表达及释放 MHC II 和细胞因子、趋化因子、补体,以及其他急性期蛋白和神经毒素,导致局部的或广泛的神经损伤。

活化的小胶质细胞聚积在 β A 沉积部位,其密集程度最高的部位在炎性神经炎斑。终末型神经炎斑通常检测不到小胶质细胞的存在。活化的小胶质细胞,其巨噬细胞清道夫受体(macrophage scavenger receptor, MSR)、高级糖化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、甲酰肽受体(formyl peptide receptor, FPR)等表达水平升高,它们都是 β A 的受体。小胶质细胞通过 RAGE、FPR 等受体,经 β A 趋化,聚集至 β A 沉积周围,引起强烈的炎症反应。

尽管小胶质细胞吞噬 β A 的功能是有益的,但仅靠其吞噬能力并不能完全清除 β A,而且,它们之间的相互作用又可以导致各种信号转导途径的激活,使小胶质细胞产生大量的前炎症性因子、神经毒性物质和兴奋性神经毒性分子,造成中枢神经系统损伤。

小胶质细胞的功能改变:细胞表面表达的 CR3 补体受体和主要组织相容性复合体(MHC)分子水平上调,合成和分泌细胞因子速度加快。

活化的小胶质细胞能产生和释放潜在的毒性物质,包括蛋白酶、补体、反应性氧、氮介质和细胞因子,导致神经变性、 β A 沉积及随后的炎症斑块形成。

(三) 星形胶质细胞

星形胶质细胞活化后,参与吞噬淀粉样蛋白和其他沉积物,也释放某些炎性细胞因子,部分反馈性抑制小胶质细胞活性。

星形胶质细胞是中枢神经系统中的主要吞噬细胞,活化后有吞噬功能,同时分泌一些酶,参与降解神经炎斑、降解双股螺旋细丝和淀粉样蛋白。

星形胶质细胞活化后,胶质细胞原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达上升,细胞膨胀、肥大,可见胶质增生。

在 AD 大脑中常见病灶性和弥散性的星形胶质细胞吞噬发生,星形胶质细胞数量大大增加。

在神经炎斑、NFT、损伤的毛细血管周围与缺血区均发现星形胶质细胞存在。神经炎斑中星形胶质细胞的增多,可能是对病灶部位 A β 沉积反应的结果,其反应仅局限于大脑皮质和皮质下灰质。尽管在所有的弥散性神经炎斑内,均发现反应性星形胶质细胞,其密度最高的部位也位于炎性神经炎斑。

星形胶质细胞和小胶质细胞在 AD 大脑中的相似组织定位,为它们提供了细胞间炎症反应信号传递的可能。小胶质细胞释放的细胞因子,在损伤神经细胞的同时,可以活化星形胶质细胞,而活化的星形胶质细胞在吞噬、清除 β A 沉积的同时,释放一些细胞因子反馈性地抑制小胶质细胞的活化。

(四) 淋巴细胞

(1) 2005 年,郭振华等应用流式细胞仪,分析 Alzheimer 病患者血清淋巴细胞水平,并与正常老年人做了对照。结果发现,与对照组相比较,Alzheimer 病组的血清中,淋巴细胞中的 CD3、CD4 细胞明显降低($P < 0.05$),CD8 明显增高,CD4/CD8 降低。

还有类似的其他报道。这些结果表明,Alzheimer 病患者血清中的辅助性 T 淋巴细胞阳性 CD4 细胞数目明显减少,抑制性 T 淋巴细胞 CD8 明显升高,辅助性 T 淋巴细胞与抑制性 T 淋巴

细胞的比值降低。这些提示,老年痴呆患者,血液和脑脊液中存在 T 细胞亚群失调。

(2) 其中有淋巴细胞(T_0 细胞和 T_c 细胞)对 βA 的清除。

1) 淀粉样蛋白的加工和沉积,通过组织相容性抗原(MHC)分子的互相识别,激活 T_0 细胞。

2) T_0 细胞,一方面协助 B 细胞产生特异性抗体,抗体与可溶性 βA 结合后,促进其降解;另一方面,激活特异 T_c 细胞, T_c 细胞通过血-脑屏障进入脑组织,杀灭形成淀粉样蛋白过多的细胞。

3) AD 患者, βA 清除机理受损, βA 沉积, βA 和 NFT 构成免疫原,都能激活脑内局部炎症反应。致使 βA 特异性免疫功能低下,脑内非特异性炎症反应失控,导致神经元死亡。

4) 脑内的脑血管内皮细胞和淋巴细胞,通过它们表面的细胞黏附分子及其受体,以及细胞因子、趋化因子等一系列分子发挥其作用。

(3) 进入脑实质的 T 淋巴细胞的 T_0 细胞(幼稚的 $CD4^+$ Th), T_0 细胞识别抗原(由抗原呈递细胞呈递的抗原)后,分化为两种效应细胞,即 Th1 和 Th2 细胞。

Th1 细胞分泌促炎因子(这些因子调节神经元和神经胶质细胞的激活、增生、分泌、存活),使脑血管内皮细胞的细胞间黏附分子上调,并激活巨噬细胞和小胶质细胞(使其分泌一系列细胞毒性物质)。

Th2 细胞主要分泌 TGF- β (β -转化生长因子)、IL-4、IL-10 细胞因子(这些细胞因子促进 B 淋巴细胞合成免疫球蛋白;同时抑制 Th1 细胞发育,抑制巨噬细胞和小胶质细胞活化,发挥抗炎作用)。

Th1 和 Th2 细胞之间的数量和功能平衡,控制脑的免疫反应在正常水平。

(4) 在脑内,至少已经发现有两种具有提供抗原功能的“抗原递呈细胞”:血管周细胞和小胶质细胞。这些细胞可以在中枢神经系统和血管界面启动中枢神经系统的免疫反应和免疫

应答。

(五) 炎症细胞和细胞因子相互作用

多种炎症细胞因子参与,比如,IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子TNF- α 和转化生长因子TGF- β 。这些细胞因子可以激活小胶质细胞和星形细胞;活化的小胶质细胞和星形细胞又可以引起炎症细胞因子产生,共同参与脑内炎症过程。这一过程和神经斑与神经原纤维缠结的形成,与 β A和tau蛋白的沉积紧密相关。

有些研究,甚至将炎症同SP和NFT共同并列为AD的三大主要特征。

(郑观成 郑海安)

三、细胞因子

细胞因子(cytokine),主要由免疫活性细胞分泌,是一组具有广泛生物功能的多肽组分。不仅调节免疫等生理功能,还具有病理学作用。

脑内存在多种、大量炎症性细胞因子。Alzheimer病脑内有许多细胞因子表达,这在组织培养和分子生物研究工作中已经广泛表明。

(1) 脑细胞可产生许多种炎症细胞因子,如,IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF- α)和转化生长因子(TGF- β)、补体蛋白及其他免疫分子。

(2) 细胞因子作用。这些细胞因子在AD患者的脑中表达都明显地增加,可以激活神经小胶质细胞(microglia, MG)和星形细胞(astrocyte, AC)。活化的小胶质细胞和星形细胞,可引起炎症细胞因子产生,它们共同参与了脑局部炎症过程,与神经原纤维缠结和老年斑的形成密切相关。

(3) 类似的脑细胞能够启动和放大脑特异性的炎症反应

AD 中参与脑特异性的炎性级联反应的成分显著增加,如细胞因子、急性期蛋白、补体蛋白、前列腺素和氧自由基,而且神经小胶质细胞和星形细胞处于活化状态。其中细胞因子在 AD 炎性级联反应中起重要作用。跟其外周作用相似,能促进小胶质细胞和星形细胞胞间以及胞内信号转导过程。

炎症细胞因子可以激活小胶质细胞和星形细胞等炎症细胞,反之,活化的小胶质细胞和星形细胞可引起炎症细胞因子产生,它们又共同参与了脑局部炎症过程,与 βA 和 tau 蛋白的沉积紧密相关。

(4) IL-1 是细胞因子循环的重要启动者和调节者。细胞因子有多种,其中白细胞介素(interleukin, IL)、转化生长因子(TGF)和肿瘤坏死因子(TNF)等对 Alzheimer 病关系十分密切。

白细胞介素(interleukin, IL)家族,有 IL-1 (IL-1 α 、IL-1 β)、IL-2、IL-4L、IL-6、IL-8 等。其中特别值得注意的主要有白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-2(IL-2)。

IL-1 促进神经元合成和加工 β -APP,有助于 βA 沉积;激活星形胶质细胞,促进星形胶质细胞合成和释放许多炎性和神经活性分子。

由细胞因子诱导对神经元的侵袭,可以激活小胶质细胞,进一步小胶质细胞过度表达 IL-1,从而形成细胞因子循环的反馈放大和自我传播。

因此,IL-1 在细胞因子循环中,具有重要的“启动者”与“调节者”的地位,尤其引人注目。

许多细胞因子在 AD 的发病过程中发挥重要作用,其中 IL-1 与 IL-6 值得注意。

(郑观成)

(一) IL-1 和 IL-6

1. IL-1 和 IL-6 的神经生物学效应

(1) IL-1 和 IL-6 的生物学功能。IL-1 和 IL-6 主要由单核

巨噬细胞和淋巴细胞分泌。此外,树突状细胞、血管内皮细胞、星形胶质细胞、神经元、成纤维细胞、中性粒细胞等受到刺激后,均可合成和分泌细胞因子。

细胞因子在外周主要起介导免疫功能和炎症反应作用。IL-1 可促进胸腺细胞和外周血 T 淋巴细胞增殖。

IL-6 促进 B 细胞增殖与分化。IL-1、IL-6 感染和炎症过程中具有相似的作用,如激活中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞,并作为趋化因子,使白细胞集中于炎症局部,使其活化,增强杀伤作用。

IL-1 为研究最广泛的细胞因子。

(2) 中枢神经系统细胞因子来源。神经细胞本身可合成大量的细胞因子及受体,同时表达多种细胞因子受体。现已证实,胶质细胞与神经元可分泌 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-6、TNF、TGF 等,这表明脑内具有细胞因子合成、效应及调控系统。

(3) IL-1 和 IL-6 与神经损伤修复。IL-1 可促进星形胶质细胞的增生与成熟,脑损伤及炎症时,局部 IL-1、IL-6、TNF 及 mRNA 受体水平显著升高,促进胶质细胞进行有丝分裂,形成胶质瘢痕与新血管,IL-6 转基因小鼠 CNS 中也存在明显的星形胶质细胞增生。

细胞因子在体外培养中可促进神经元的突起生长,表明其在神经损伤修复与再生中具有重要的作用。

(4) IL-1 和 IL-6 参与学习与记忆。IL-1 注入大鼠侧脑室 14 天后,海马脑区乙酰胆碱转移酶活性急剧下降,海马胆碱能活性明显受影响。IL-6 转基因小鼠自身 IL-6 表达过量时,膈-海马胆碱能通路的功能活动受损。IL-1、IL-6 还刺激星形胶质细胞分泌神经生长因子,在维持膈-胆碱能通路正常功能中发挥作用,从而可能影响与胆碱能系统有关的学习与记忆。

2. IL-1、IL-6 与 Alzheimer 病

(1) Alzheimer 病脑内 IL-1 和 IL-6 异常增高。大脑皮质为 Alzheimer 病的发病部位(AD 的主要病理特点是皮质神经原纤维缠结、神经炎性斑(老年斑)和神经元死亡)。

最初,在AD的脑脊液中发现细胞因子水平增高,进一步使用免疫组化证明,AD皮质内IL-1阳性胶质细胞数比对照组高6倍。AD皮质和神经炎斑中同时存在IL-1 β 、IL-1和IL-6及其mRNA,而AD小脑等非病灶脑区的IL-1、IL-6则无明显增高。免疫荧光检测发现,AD脑内75%的IL-1阳性细胞为小胶质细胞,而IL-1阳性胶质细胞则主要分布在神经炎斑中和周围。皮质与海马中也存在大量IL-6阳性星形胶质细胞,而AD神经元IL-1阳性率则与对照组无明显差别,说明小胶质细胞和星形胶质细胞的激活是AD发病的一个重要环节。

Griffin等报道,在AD神经炎斑形成早期中,淀粉样蛋白含量最少,且呈弥散状广泛分布,但包含较多IL-1小胶质细胞。随着神经炎斑的发展,IL-1小胶质细胞增多,至神经炎斑成熟后,淀粉样蛋白沉积,而不能检出IL-1小胶质细胞。Huell等报道,在AD神经炎斑形成早期过程中,存在大量IL-6,其含量远较成熟神经炎斑高,而在非痴呆型患者神经炎斑中则无IL-6检出。以上结果表明,IL-1、IL-6在AD神经炎斑形成过程中具有重要作用,同时,小胶质细胞的激活为淀粉样蛋白沉积的必需条件。

(2) IL-1和IL-6与神经元死亡。生理剂量的IL-1、IL-6、TNF促进神经元及胶质细胞增殖与分化,增加突起的生长,增加血-脑屏障的通透性。当在体外培养的神经细胞中加入过量的IL-1、IL-6后,则减少神经元的存活率,引起50%以上的神经元死亡。同时也导致胶质细胞瘤的发生。TNF还对少突状胶质细胞具有毒性作用,导致神经脱髓鞘,增强IL-1破坏血-脑屏障的作用。

脑缺血实验表明,缺血局灶IL-1、IL-6 mRNA水平迅速提高,其不仅与脑水肿程度、梗死灶大小及急性神经元死亡有关,还介导迟发性神经元死亡。使用细胞因子抗体和受体拮抗剂后,可减少梗死灶的50%及神经元死亡数量,表明细胞因子与神经元死亡密切相关。

证据表明,细胞因子介导神经元死亡与其刺激花生四烯酸

和自由基的形成,促进兴奋性氨基酸神经毒性损害作用及一氧化氮的合成,细胞内钙离子的浓度及亲神经因子的释放等有关。

(3) IL-1 和 IL-6 与神经细胞凋亡。细胞凋亡为衰老及 AD 等神经退行性疾病神经元丢失的原因之一。

研究证实,小胶质细胞对神经细胞凋亡起着重要作用,小胶质细胞的激活可产生多种细胞因子,包括 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF α 等。IL-1 β 逆转酶也在激活的小胶质细胞中大量产生。

(4) IL-1 和 IL-6 促进 APP mRNA 表达。Brugg 等应用 LPS 注射于小鼠腹腔后,见不同脑区 IL-1、IL-6 mRNA 显著升高,随后 APP 751 770 mRNA 增加,而 APP 695 却显著下降,KP1-APP/APP-695 比例显著升高,这一改变可能与淀粉样蛋白衍生沉积及神经元死亡有关。

离体试验证实,IL-1 和 IL-6 可改变内皮细胞、星形胶质细胞和神经元等 APP 基因调节与表达。进一步研究发现 APP 基因具有与 IL-1、IL-6 所诱导的多数急性期蛋白相同的转录因子 AP-1。Gray 等实验也证实,IL-1 体外诱导星形胶质细胞 APP 的表达以 APP 751 和 APP 770 为主,而 Forloni 等应用 IL-1 于体外培养的细胞中发现,它可显著增加内皮细胞和神经元 APP 的表达量,而对胶质细胞却不明显。表明 IL-1 和 IL-6 在 AD 神经炎症形成与神经元死亡的级联反应中具有重要作用。

Del-Bo 等应用 Northern 杂交发现,在大鼠皮质神经元和胶质细胞原代培养中分别加入 IL-1、IL-6,6 小时以后,神经元 APP mRNA 增加一倍,而 IL-1、IL-6 对胶质细胞 APP mRNA 无明显影响。联合应用 IL-6 和 IL-1 后,其对神经元 APP 表达作用增加。IL-1 还能调节 PC12 细胞株 APP 的转化与分泌。

应用淀粉样蛋白加入培养的星形胶质细胞后也发现,淀粉样蛋白对 IL-1 的表达具有强烈的促进作用,而对 IL-6 则无明显影响。淀粉样蛋白还促进小胶质细胞增殖,激活补体系统,因此,淀粉样蛋白为 AD 发病的必需因素,但不足以引起发病,而补体系统的激活为 A β 沉积于神经炎症的重要过程。

(5) IL-1 和 IL-6 促进急性期蛋白表达。急性期蛋白抗胰

凝乳蛋白酶 (ACT)、 α -2M、补体及 C 反应蛋白等,在 AD 脑内 APP 转化为淀粉样蛋白沉淀过程中起着重要作用。AD 神经炎性斑内及周围存在大量活性星形胶质表达 ACT。体外培养也证明,星形胶质细胞是表达 ACT 的主要细胞,在体外培养的混合胶质细胞中加入细胞因子可诱导 ACT 表达增加,对不同脑区的细胞诱导 ACT 作用相同,而加入细胞因子抗体后,则显著抑制 ACT 的表达。在皮质混合培养中,可自发表达 ACT mRNA,而小脑、脑干等脑区尽管细胞相同,却不能表达。表明 AD 病人不同脑区 IL-1 分泌能力不同,而星形胶质细胞是 IL-1 的反应细胞。AD 病人小脑无淀粉样沉淀。这一证据也表明小脑胶质细胞 IL-1 分泌能力较皮质低下,而不足以刺激星形胶质细胞分泌 ACT。

IL-1 还可促进星形胶质细胞大量分泌 IL-6,两者均在体培养中刺激海马神经元合成大量的 α -2M。免疫组化检测发现,AD 病人神经炎斑内及周围 α -2M 水平高于同龄对照组,海马神经元核周 α -2M 染色最深。此外,细胞因子也促进胶质细胞产生 C 反应蛋白及补体 C1q、C3、C4、C5b 水平及 mRNA 的合成。这些蛋白在 AD 脑内的表达部位与 IL-1、IL-6 一致也说明细胞因子在脑内的急性期反应,导致的一系列免疫反应,构成了 AD 发病的原因之一。

(黄 诚)

(二) 转化生长因子 β

转化生长因子 β (TGF- β) 是一类多功能的肽类生长因子,在组织发育、稳定内环境和修复组织中起重要作用。

转化生长因子 β 在哺乳动物有 3 种异构体: TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3。

TGF- β 1 是胶质细胞激活及其功能的调节因子,并且可以抑制胶质细胞的增殖。

TGF- β 2 和 TGF- β 3 存在于正常中枢神经系统的星形细胞

和神经元中,在神经退行性病变和脑卒中病变后增加。

1. 转化生长因子 $\beta 1$ 的功能 转化生长因子 β 由多种细胞产生,具有多种功能作用,是重要的内源性免疫调节物。具有抑制 B 细胞增殖和下调 (IgG、IgM) 免疫球蛋白分泌、IFN- γ 和 IL-4,拮抗 TNF- α 功能,抑制自身抗原特异性 T 细胞产生,干扰淋巴细胞对血管内皮的黏附,是下调免疫反应主要的 CK 之一。

TGF- β 能调节星形胶质细胞和小神经胶质细胞的活性; TGF- $\beta 1$ 和 TGF- $\beta 2$,能抑制 IL-3 诱导的人星形神经胶质瘤细胞和大鼠星形神经胶质细胞类组织相容分子表达,抑制大鼠星形神经胶质细胞增殖,并对大鼠星形神经胶质细胞和小神经胶质细胞有趋化作用。

2. 转化生长因子 $\beta 1$ 与 Alzheimer 病 Alzheimer 病脑内存在转化生长因子 $\beta 1$ 。TGF- $\beta 1$ 存在于 Alzheimer 病脑内的淀粉样蛋白中。血清和脑脊液中的浓度也明显高于非 Alzheimer 病患者。脑皮质 TGF- $\beta 1$ mRNA 水平与脑血管中 βA 的沉积呈明显的正相关。

TGF- $\beta 1$ 可诱导胞外基质蛋白、蛋白酶和蛋白酶抑制剂的产生,很多还可以与 βA 一起沉淀于淀粉样蛋白之中。

已经发现,TGF- $\beta 1$ 在 AD 患者表达增多,TGF- $\beta 1$ 的同种异型与 AD 的病变同时存在。

在转基因鼠模型已经证实,TGF- $\beta 1$ 可以启动或促进淀粉样蛋白的合成。TGF- $\beta 1$ 在 AD 的过度表达可能是 AD 发生或进展的一个危险因素。星形胶质细胞过度表达 TGF- $\beta 1$,可以诱导 βA 在脑血管和脑膜的沉积。TGF- $\beta 1$ 的过度表达可以启动或促进在 AD 实验模型的淀粉样蛋白合成机理。

3. 转化生长因子 β 与脑淀粉样血管病 脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) 是脑内出血主要原因,病死率高,也是一种与 Alzheimer 病密切相关的疾患,原因未明。

近年发现,脑淀粉样血管病患者的脑血管有淀粉样物沉积和脑微血管退变的脑内,其脑血管和周围的星形细胞,TGF- $\beta 1$ 免疫活性也大大增高,非 Alzheimer 病患者则没有出现。此外,

部分含有神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 的神经元,以及活化的星形细胞和小胶质细胞中还见到 TGF- β 3 持续升高。

一般以为, TGF- β 1 是血管淀粉样沉淀的诱导剂。TGF- β 1 慢性过度表达可以触发级联反应,导致 Alzheimer 病脑血管淀粉化、微血管退变和脑局部代谢改变。

TGF- β 1 激活星形细胞。星形细胞持续表达有生物活性的 TGF- β 1,引发血管淀粉样沉积和内皮细胞退变,调节其积累、再分布或消除 (在转基因小鼠的研究中发现, TGF- β 1 是血管淀粉样沉淀的诱导剂,与神经毡 β A 聚集的调节因子,能够表达人类 APP/ β A 的小鼠,如果过度表达 TGF- β 1,人 β A 在其血管中的沉淀就可大大加速)。

值得注意的是大鼠模型实验发现,单独注射 β A 不能产生 β A 沉积,只有将 β A 和 TGF- β 1 同时注入脑内,才能形成脑内 β A 沉积。这进一步提示 TGF- β 1 在 β A 沉积和淀粉样形成中起调节作用。

4. 转化生长因子 β 与瘢痕形成 在胶质细胞瘢痕形成中,转化生长因子 β 1 起重要作用。在中枢神经系统内受损伤的相应反应细胞群体局部, TGF- β 1 明显升高。实验中发现, TGF- β 1 注射到大鼠受损脑内,能引起强烈成瘢反应;而 TGF- β 1 与其抗体混合后注射,则没有纤维化的瘢痕组织沉积。

值得注意的是中枢神经系统创伤性损伤后,纤维瘢痕形成,是导致功能丧失的重要原因之一。

5. 关于 TGF- β 对神经元的保护作用 亦有研究者观察到相反结果,即发现 TGF- β 有保护神经元的作用。

研究者注意到, TGF- β 可以保护神经元免受 β A、FeSO₄、Ca²⁺ 离子载体、谷氨酸盐、谷氨酸受体激动剂等的损伤作用。这可能是通过上调抗凋亡因子和 Ca²⁺ 稳定因子的表达有关,如 Bcl-2、Bcl-xl 和钙结合蛋白,以保持线粒体电位来实现。

不过,有人以为, TGF- β 对 β A 毒性作用的对抗可能仅限于 β A 短暂处理的情况,对于长期处在 β A 的结果可能相反。

(三) 肿瘤坏死因子

1. 肿瘤坏死因子(TNF)可分为两大类 TNF- α 和 TNF- β 。TNF- α 由巨噬细胞产生, TNF- β 由活化型淋巴细胞分泌, 又称为淋巴毒素(lymphotoxin, LT)。

2. TNF- α TNF- α 在 AD 患者的血清、脑脊液、大脑皮质和 β A 激活的胶质细胞中浓度都显著升高。

TNF- α 具有多样性病理生理作用。

(1) TNF- α 对人皮质神经元和类神经细胞具有毒性作用(这种多样性作用, 同其在中枢神经系统其他疾病, 如脑外伤、多发性硬化症、缺血损伤和帕金森病(PD)等中的作用一样)。

在外周, TNF- α 既是一种炎性细胞因子, 又是一种细胞毒性多肽。

TNF- α 能增强细胞毒的活性。高浓度 TNF- α 能明显地损伤人皮质神经元; 转基因小鼠的 TNF- α 过度表达可发生严重炎症和神经退行性病变, 病死率很高。

在炎症反应过程中, TNF- α 是激活细胞因子级联反应的主要物质, 而且是早期出现的细胞因子。在多样感染和非感染性炎症性中早期出现, 迅速达到高峰。TNF- α 其本身半衰期虽然很短, 但其诱发“次级”细胞因子, 如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等而引发炎症连锁反应。

TNF- α 也能直接作用于星形胶质细胞和少突神经胶质细胞, 具有多方面功能。在体外, TNF- α 能介导髓鞘和少突神经胶质细胞损伤, 使少突神经胶质细胞死亡。

(2) TNF- α 对神经元的营养性作用。在大鼠海马, TNF- α 则显示对其神经元有营养性作用, 可以对抗谷氨酸、氧自由基和 β A 对原代培养神经元的毒性。

中枢神经系统的这种双向作用, 可能与研究资料所使用的细胞种属类型不同有关。也有资料显示, TNF- α 可以激活两类截然不同的 I 型和 II 型受体, 发挥不同的生物学效用。I 型受体有胞内“死亡域”, 被激活后可引起细胞死亡; II 型受体则对

神经元有营养保护作用。

3. TNF- β TNF- β 可激活各类细胞,在遗传和功能上与 TNF- α 相关。但是, TNF- β 还可以通过诱导少突神经胶质细胞凋亡,来发挥比 TNF- α 更大的细胞毒性。

(四) 趋化因子

趋化因子(chemokine)是分子小于炎性因子的一组蛋白质(8-10kDa)。其主要功能是将白细胞募集到炎性部位,具有诱发炎症过程的趋化作用,引起组织液外渗、调节各类白细胞功能等。

炎症因子和趋化因子,两者与炎症过程有密切关系,而且两者又都参与 Alzheimer 病疾病过程。还值得注意的是,一些趋化因子与 Alzheimer 病关系密切。

1. 趋化因子的两大家族 可分为趋化因子 CXC 家族和趋化因子 CC 家族。

CXC 家族:其家族成员有 IL-8、Gro/MGSA 和 PF4 等。

趋化因子 IL-8 有两种受体:IL-8RA(只和 IL-8 结合);IL-8RB(能结合 IL-8、Gro α 、Nap2 和 Ena78)。

趋化因子 CXC 家族具有趋化和活化中性粒细胞功能。IL-8RA 和 IL-8RB,均能介导中性粒细胞的趋化和活化。IL-8 和 IL-8RB 参与 AD 病变形成。

CC 家族:其家族成员有 ANTES、MCP-1 和 MIP-1 等。

趋化因子 CC 家族的受体有 CCR3 和 CCR5。MIP-1 α 与 MIP-1 β 均是 CCR5 或 CCR3 的配体。MIP-1 α 主要位于神经元上,在小胶质细胞中分布较少。IP-1 β 主要位于反应性星形胶质细胞中的一个亚群。

趋化因子 CC 家族,在机体防御与调节免疫细胞中具有重要作用。在神经元与神经胶质细胞的相互作用过程中发挥作用,可能潜在影响 AD 发展。在正常人与 AD 脑内的小胶质细胞均存在 CCR3 和 CCR5 表达,但伴随 AD 一些反应性小胶质细胞的表达而增加。CCR3⁺ 或 CCR5⁺ 的反应性小胶质细胞和 MIP-

1 β^+ 的反应性星形胶质细胞,与淀粉样蛋白沉积有关(王琳,2002)。

2. 趋化因子诱发脑内炎症过程 一般来说,Alzheimer 病脑内存在有内在炎症反应现象,但其血-脑屏障,似乎依然保持完整,脑内通常缺乏浸润的白细胞。但是,在趋化因子和其他细胞因子介导下,AD 脑内的血-脑屏障可以发生透过性和趋化性变化,允许外周细胞募集,并跨越血-脑屏障进入到脑实质。

研究显示,AD 脑内那些由神经细胞产生的趋化因子的受体表达为明显上调(比如编码 CXCR2 受体),而这种受体蛋白其定位恰好却是在神经炎斑的营养不良性的神经轴突的异常反应上。可见,有着诱发炎症作用的趋化因子与 Alzheimer 病脑有着密切关系。

也有资料提示,Alzheimer 病脑内的 βA 可以刺激星形细胞和单核细胞,产生具有神经营养作用的趋化因子 IL-8 和 MCP1 (monocyte chemotactic protein 1),因而, βA 可能促进星形细胞和小胶质细胞的积累和迁移,使胶质细胞等参与炎症过程,与其并存。

人们已经注意到以下现象:

- 1) 神经元和胶质细胞都能产生趋化因子及其相应受体;
- 2) 在中枢神经系统内就可能存在有“趋化因子配体-受体网络”,在功能上起调整炎症过程的作用,成为神经炎性的调节物;
- 3) 趋化因子还可以在细胞间进行“信息交换”;
- 4) 对神经元和少突胶质细胞,趋化因子起着营养支持的作用。

已有资料详细论述,在脑组织中,神经元、星形细胞和小胶质细胞都能表达不同的各种趋化因子及其受体(盛树力等,2003)。这样,脑组织内的神经元、星形细胞、小胶质细胞等细胞,便能通过产生各种趋化因子起趋化引导作用,并产生信息交流,调节小胶质细胞等细胞转移。此外,还认为趋化因子与神经

元凋亡有关系。

(郑观成)

四、补体系统激活

(一) 免疫成分参与 Alzheimer 病病理过程

1. 多种细胞参与 Alzheimer 病的病理免疫过程 近年许多工作一再表明,神经系统内的细胞,包括神经元细胞和神经胶质细胞,不仅与免疫反应有关,而且直接参与免疫反应。不过,神经元虽然具有合成补体和有关成分,但脑内各种补体成分主要还是来源于“小胶质细胞”。

资料已经证实,神经细胞是能合成体液免疫成分的细胞。这些成分包括细胞因子、急性期蛋白、补体蛋白、前列腺素等。脑细胞可产生多种炎症细胞因子,如 IL-1 β , IL-6, TNF α , TNF β 等。这些成分参与 Alzheimer 病淀粉样斑块形成过程。

有资料证实,神经细胞也能够合成体液免疫系统的多种成分,如合成补体调节蛋白 CD46(MCP),合成内源性补体抑制剂 CD59,合成补体成分 C19、C3、C9 等。资料表明,神经炎斑中存在来自补体的膜攻击复合物(complement-derived membrane attack complex, MAC)。

活化的小胶质细胞、星形细胞和神经元都可能参与补体、补体调节蛋白的合成和分泌。活化的胶质细胞还可以释放大量的细胞因子、自由基等炎性介质。小胶质细胞、星形细胞及上调表达的补体和细胞因子等,共同形成一个复杂的炎症损伤网络。补体在这种炎症损伤中可能发挥重要作用,它可以直接诱发神经细胞损伤或死亡。

有人甚至干脆指出,AD 的免疫功能异常主要表现是小胶质细胞过度激活,特定脑区细胞因子水平升高。

2. 大量补体参与 Alzheimer 病免疫过程 AD 大脑内,存在

大量的补体及其受体等免疫标志物。而且其中有经典补体通路的全部补体成分、多种补体调节蛋白及其受体等,在 Alzheimer 病脑内存在和上调表达,况且,其与含 β A 的 Alzheimer 病病理结构密切之间存在相关关系。近年研究显示,补体系统介导是 β A 细胞毒性作用机理中的重要环节之一。

研究表明,经典补体通路中的补体成分在 Alzheimer 病脑病灶中,C1q、C4d、C3c、C3d 和 C5b-9 都存在,C1q 经过激活而活化,活化的 C1q 随之活化 C4、C3 因子等,使补体裂解生成多种生物活性片段,最终形成主要组织相容性复合体(MAC)(C5b-9 复合物)。MAC 可以结合并插入细胞膜的损害或细胞死亡。

3. β A 在补体系统的介导作用 β A 可能作为补体表达与活化的重要介质。

β A 不溶性大分子本身,细胞外的神经原纤维缠结(NFT)都极易被吞噬细胞所发现。作为慢性刺激物刺激炎症反应加强,造成 AD 慢性炎症。

β A 可以激活补体系统,激活神经元“补体级联反应”。补体系统活化,伴随 AD 整个神经病理过程。

Alzheimer 病脑内大量的 β A 释放与沉积可导致脑内补体、补体调节蛋白、补体受体等的过量表达和释放,从而在 Alzheimer 病脑内产生类似于经典补体通路的自身免疫性炎症反应。

有证据表明,AD 脑内神经炎性斑块及其周围存在 β A 补体激活产物和表达一些受体的激活小胶质细胞。离体研究也表明,星形胶质细胞可以合成一系列补体因子和激活补体的调节因子。

β A 是淀粉样蛋白斑块的主要成分。C1q 是由淀粉样斑块周围激活的小胶质细胞产生。 β A 与 C1q 的直接作用可以激活补体。

补体活化后,形成 C5-9 膜攻击复合体(MAC),在细胞膜上形成跨膜通道最终导致细胞溶解、死亡。

通过与 β A 结合或者通过淀粉样斑块其他成分,例如血清淀粉样蛋白 P(serum amyloid P component)结合,既可以增强 β A

诱导人类小胶质细胞分泌炎性细胞因子,使 IL-1、IL-6、TNF α 等释放水平显著升高,又可以启动补体激活的经典路径。

4. 外周免疫系统淋巴细胞等参与 Alzheimer 病的免疫反应 这在老年痴呆患者血清中的检测情况,也许就是一个明显的提示。

21 世纪前后,Scanlan 等报道 AD 患者血清中 CD4 阳性 T 细胞减少,CD8 增加。2003 年 Schindowski 等报道,AD 患者容易出现 CD4 阳性 T 细胞凋亡。

2005 年,郭振华等对老年痴呆患者血清中的 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 水平检测。结果也发现,老年痴呆患者血清中 CD3、CD4 阳性细胞减少,CD8 增加,CD4/CD8 减小。

血清中的辅助性 T 淋巴细胞 CD4 阳性数明显减少,抑制性 T 淋巴细胞 CD8 明显升高,辅助性 T 淋巴细胞与抑制性 T 淋巴细胞比值(CD4/CD8)降低,老年痴呆患者存在细胞免疫功能紊乱,T 细胞亚群失调。

Robinson 等 2001 年指出,AD 患者存在有细胞免疫功能失调,血液和脑脊液中的 T 细胞亚群发生显著改变。

因此可以认为,AD 患者可能细胞免疫功能下降,发生慢性炎症,导致神经细胞退行性变。

(郑观成)

(二) 补体蛋白可能参与 Alzheimer 病病理

1. 补体蛋白可能参与 Alzheimer 病病理 神经病理学研究表明,补体蛋白可能参与 Alzheimer 病病理变化。

补体系统是人体防御感染抵抗机理之一。补体激动,通过经典的和侧支通路增加一些炎症调节因子的产生,动员更多吞噬细胞,最后通过形成“膜攻击蛋白”(membrane attack protein)来溶化靶细胞。此外,“终端补体复合体”(terminal compleme complexes)在不溶化细胞的情况下,能引起膜通透性的瞬时变化,从而导致 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 的流动和细胞因子的释放。

许多补体糖蛋白,实际上起着一种连锁反应,来调节吞噬和细胞溶解功能。C1q 蛋白(补体经典通路的启动因子)和免疫球蛋白 Fc 区的结合,可以抑制经典补体的激活,而且触发一系列的酶水解连锁反应,导致 C5 转录酶的激动。C5 转录酶可以把 C5 蛋白切成 C5a 和 C5b。C5b 结合 C6、C7、C8 形成 C5b-9 复合体。随着 C9 级量增多,以及 C9 分子结合到 C5b8,形成 C5b-9“膜攻击蛋白”。

这种蛋白是在细胞膜上打洞。随着 C9 分子在复合体中增加,膜上的洞也随之增大,导致细胞膜损伤,形成大量不可控制的离子内流,最后细胞发生水肿、死亡。如果这种损伤是瞬时性的,可以改变膜电位和细胞离子组成成分,从而激活细胞信号的传导通路。

2. 补体激活 Alzheimer 病病理主要证据

(1) 用免疫组织化学方法发现,在 Alzheimer 病病人脑中的溃变神经元附近,以及老年斑块和缠结中,存在多种补体因子,例如 C1q、C4d、C3b、C3c、C3d 和 C5b-9。但在正常老年人的脑内,并没有发现这些补体分子。

(2) 补体的起始分子 C1q 在 Alzheimer 病病人脑中,如前额皮质与小脑的表达要更多些。

(3) C1qB、C3 和 C4 mRNA,在 Alzheimer 病病人脑中表达显著增加。

(4) 在小胶质细胞培养中, β A 可以促进 C3 补体因子释放。

(5) β A 可以结合上 C1q,并且以抗体无关的形式激活经典补体通路。因此,在淀粉样斑块中的 β A 成分,可能激活了经典补体通路,并参与了 Alzheimer 病的发病机理。

3. 我们的工作 人血清中含有极丰富的多种补体因子。我们实验室利用人血清进行补体毒性研究,观察到人血清(5%、10%、20%),可以导致分化的大鼠 PC12 神经类细胞溃变和细胞死亡。这种形态上的细胞溃变具有典型的神经细胞溃变特征:细胞体肿大,轴突-树突消失或肿大。随着时间推移,这些溃变的细胞脱离培养皿死亡。

为进一步验证人血清造成的细胞损伤和死亡主要是由补体激活所引起,我们还利用提纯的不同的补体因子,例如 C5-6、C7、C8、C9 在细胞上装配成“膜攻击蛋白复合体”(membrane attack complex,MAC)。实验结果表明,C5b-9 对 PC-12 细胞具有时间依赖性毒性作用。

我们的工作提供证据证明,补体的激活可以导致神经细胞的死亡。并且证明同源性限制在由补体调节的神经溃变过程中起重要作用。

这种在离体细胞培养上的发现,如果能够代表着整体动物的补体-神经元的关系,那么,对于治疗 Alzheimer 型老年痴呆将有重要意义。

(“系列讲座”:Yong Shen(申勇),Li Ren(李人))

五、慢感染性疾病等与 Alzheimer 病

(一) 慢感染性疾病与朊病毒蛋白

神经系统“慢感染”性疾病,是人体或动物的神经系统一大类疾患。

现已明确,这一类神经系统疾病是因为受到致病因子“朊病毒”的感染。这类疾病包括:在人身上发生的“库鲁病”,在羊等动物身上发生的“羊搔病”等。这类疾病的共同特点是:发病缓慢、潜伏期长,数月乃至数年后才出现以痴呆症状为主的神经系统退行性疾病,统称为中枢神经系统“慢感染”性疾病。

典型代表之一是库鲁(Kuru)病。库鲁病只发生在新几内亚巴布亚岛某部落人群内。20 世纪 50~60 年代,库鲁病成为当地居民死亡的主要原因。后来研究发现,库鲁病的病原因子是类病毒样物质“朊病毒蛋白”(prionprotein,PrP)。

找到致病因子,库鲁病很快得到控制。病原发现者格都斯特因此而获得 1976 年度诺贝尔奖。随后相继证明,羊搔病等

一类慢感染疾病也是由“朊病毒”(prion)所引起。这一类致病因子并不是“病毒”，而是一些具有病毒致病作用的，而组分则属于“大分子结构蛋白质”(关于库鲁病详情，请参阅《健脑养生与老年痴呆》)。

(二) Alzheimer 病与慢感染疾病有许多相类似

1. β A 与朊病毒蛋白 在正常情况下，朊病毒蛋白可以存在于神经元和胶质细胞表面。当其空间构象发生改变，则形成“朊病毒”。

感染朊病毒的相应疾病又称为“朊病毒病”。其病理特征为神经元退行性死亡，并伴有脑胶质细胞增生，脑细胞空泡样变或海绵样变等，并有典型的淀粉样斑块沉积。有资料提示，朊病毒蛋白可以调节细胞内自由钙的浓度，并且是通过与电压敏感的钙通道相互起作用(这一点与 AD 细胞调亡的钙代谢紊乱机理相一致)。

朊病毒蛋白实际上是一种“变异蛋白”，而 β 淀粉样蛋白显然也可以理解为相类似的“变异蛋白”。现在一般都公认，正是由于 β 淀粉样蛋白脑内沉积，才导致中枢胆碱能神经元退行性变、死亡，Alzheimer 病发生、发展。

2. Alzheimer 病与朊病毒病比较 Alzheimer 病为神经性退行性疾病，库鲁病也是神经系统退行性疾病。

库鲁病潜伏期时间很长，数年数月，Alzheimer 病发病时间缓慢，会不会也是由于“朊病毒感染”后“潜伏期”很长的结果？

Alzheimer 病两大病理特征之一是出现神经炎斑(即老年斑)，库鲁病脑内也出现神经炎斑。

库鲁病有“局部地区发病”特点，Alzheimer 病部分患者亦有“家族内遗传”倾向。Alzheimer 病是否也是由于类病毒样物质在“家庭内感染”的结果，而表面看来似乎是“遗传性”？

此外，也曾有报道，发现某些病毒与 Alzheimer 病可能有关系。如此等等，于是，也有人提出过 Alzheimer 病“病毒感染学说”。

尽管至今还没有肯定的报道,证实从 Alzheimer 病脑内分离出病原体,许多研究结果似乎也不支持这一学说,但是,找不到病原体,并不足以否认“引起 Alzheimer 病发病存在病原体”的可能性。从 Alzheimer 病“多因异质学说”观点来看,更不能由此否认某些 Alzheimer 病“亚型”个体存在某种病原体的可能性。

当然,这里所说的“炎症反应”与“慢感染性疾病”在本质上也许不尽相同,然而,当 Alzheimer 病在病因病理学还没有完全弄清楚之前,适当对其思考,不会是无益的。

(三) 非类固醇抗炎药物与 Alzheimer 病炎症免疫反应

近年来连续有报道关于“非类固醇抗炎药物”对 Alzheimer 病有预防性治疗效果。Jeffrey 等报道非类固醇抗炎药物和雌激素等对 Alzheimer 病有预防作用。这些资料也从另一侧面提示炎症反应与 Alzheimer 病有关系。

(四) 中医学与 Alzheimer 病的炎症免疫反应

还值得注意的是,在中国传统医药学实践中,对类似于 Alzheimer 病的“辨证施治”治疗效果,与 Alzheimer 病炎症反应和免疫反应存在的启示。

中医中药是以“辨证施治”过程中,往往以“清热解毒”、“活血化痰”或“温法”来处置急性或慢性炎症现象,以“补法”、“固本”等办法应对与“免疫”有关的疾患等。在讨论 Alzheimer 病与炎症-免疫关系时,这些经验体会都可能会提供新的思路。

(郑观成)

第 16 章

基因缺陷与 Alzheimer 病的多样性

The Variety in Gene Mutation in Alzheimer Disease

淀粉样蛋白与第 21 号染色体

载脂蛋白 E 与第 19 号染色体

早老素-1 和早老素-2 与第 14 号和第 1 号染色体

第 10 号、第 12 号染色体等其他有关基因

人们早就注意到 Alzheimer 病患者发病有家族性遗传倾向。20 世纪 80 年代开始,分子遗传生物学迅速发展。Alzheimer 病分子遗传学研究也随之有巨大进步。

人们首先发现,第 21 号染色体与 Alzheimer 病密切相关。以后相继发现第 19 号、第 14 号和第 1 号染色体等基因,也与 Alzheimer 病有关。以后相继清楚了这些基因的编码、结构等有关性质,使许多工作研究得比较充分。

至少,以下 4 个基因已公认与 Alzheimer 病有关:

第 21 号染色体上的 β 淀粉样蛋白前体(β -APP)基因;

第 19 号染色体上的载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 基因;

第 14 号染色体上的早老素-2 (presenilin-2, PS-2) 基因 (S182);

第 1 号染色体上的早老素-1 (presenilin-1, PS-1) 基因 (STM2)。

现在一般都认为:

第 21 号染色体基因与家族性 Alzheimer 病早发型患者有关;

第 19 号染色体基因与晚发型(包括家族性晚发型和散发性晚发型)病例有关;

第 14 号染色体基因与家族性 Alzheimer 病早发型患者有关,而且似乎更重要;

第 1 号染色体基因,则与家族性 Alzheimer 病(包括早发型和晚发型)病例关系密切。

一、淀粉样蛋白与第 21 号染色体

β 淀粉样蛋白与神经炎斑是 Alzheimer 病的两大病理特征之一。

β 淀粉样蛋白脑内沉积,可能还是 Alzheimer 病发病的“中心环节”。 β 淀粉样蛋白沉积源于第 21 号染色体缺陷,并与 Alzheimer 病发病关系密切,这些观点已为人们广泛接受。《脑老化与老年痴呆》第一卷《 β 淀粉样蛋白与 Alzheimer 病》等文已有专门论述。

(一) 淀粉样蛋白及其前体

Alzheimer 病病理学主要基础之一的神经炎斑,其核心组成成分是 β 淀粉样蛋白(β amyloid protein, β A)。

β 淀粉样蛋白是由其“前体”, β 淀粉蛋白前体(β amyloid protein precursors, β APP)水解产生。

β 淀粉样蛋白前体这组蛋白质,相对分子质量为 105 000 ~ 140 000。为跨膜糖蛋白,由 695 ~ 770 个氨基酸组成。

淀粉样蛋白由 β APP 的细胞外组分的 28 个氨基酸,以及跨膜组分中的 12 ~ 15 个氨基酸残基所组成。因此有 β A39、40、41、42、43 类型的区别。其中,沉积在神经炎斑核心区的多数是 β A42 ~ 43,沉积在血管壁的多数是 β A39 ~ 40 的酸性多肽 (Brennan,1997; Fuller,1995)。

(二) 淀粉样蛋白前体基因与基因突变

1. 基因定位 β 淀粉样蛋白前体基因,定位于第 21 号染色体长臂中段(21q21.3 ~ q22.05)。

转录过程中,APP 基因能生成的 β 淀粉样蛋白有 3 种亚型,即 APP 695、APP 751 和 APP 770,在人体多种组织中表达,Alzheimer 病脑内表达的主要是 APP 695 异型体。APP 770 在人体其他组织中也偶尔可以发现。

神经细胞的 β APP 是以跨膜受体蛋白结构的形式存在于细胞膜内外。其细胞内段较短,细胞外段较长,延伸的是氨基端在细胞外,并包含有两个糖基化位点(542,571 位)和一段 Kunitz 丝氨酸蛋白酶抑制物(KPI)。

该基因与家族性 Alzheimer 病和 Down 综合征(21 三倍体)都有关系。目前,至少有 12 种错义突变,分别和早发型 Alzheimer 病或晚发型 Alzheimer 病相关。

2. 首先发现的有关基因 在 Alzheimer 病分子遗传学研究中,人们首先注意到第 21 号染色体可能与早发性家族性 Alzheimer 病发生有关。

1987 年,对一组家族性 Alzheimer 病的 8 个亲属进行连锁分析研究,结果发现,其遗传缺陷均在第 21 号染色体的长臂头端。同年 Kang 等发现, β APP 基因、APP 基因突变导致 APP 水解产物 β AP 产生,从而形成神经炎斑。以后工作陆续弄清这些基因全部密码,以及有关结构、性质、产物等。

1999 年 Martin 报道,直至 20 世纪末,世界发现 β APP 基因突变家系 21 个。

通过早发型 FAD 家系研究,已发现 7 种类型的 β APP 错义

突变。突变的3个碱基定位于外显子的17位同一密码子上(密码子717)。密码子717是 β 淀粉样蛋白肽链C末端的3个氨基酸残基,可导致形成比较长的C末端延长型 β 淀粉样蛋白。这种延长型 β 淀粉样蛋白比普通的短构型 β 淀粉样蛋白,可发生更为稳定的聚集。

所有7种突变 β 淀粉样蛋白,使 β 淀粉样蛋白的产物大量表达,在脑内聚集沉积,最终导致神经元毒性损伤。

3. β APP基因突变频率 初期研究就发现家族性AD早发型与第21号染色体有联系。有2%~3%的早发型家族性Alzheimer病病例是由 β APP基因突变引起的。

不过,现在还明确,APP基因突变,虽然是家族性AD早发型的原因,但只约占已报道的早发型FAD家系的5%。有人认为不超过所有早发型FAD病例的1%。

值得注意的是,在晚发型FAD,还没有证据说明与第21号染色体有联系。晚发型FAD或散发性AD病例中,也未发现有APP基因突变。

4. β APP相关的年龄遗传特征 APP基因突变引起的早发型AD,其遗传特征是常染色体显性遗传,外显率基本上都是在60岁以前。还没有报道发现,APP基因突变携带者是在67岁以后才发病的。

对家族性Alzheimer病的早发型连锁分析,发现 β APP基因有几种形式突变,这些突变导致 β A有不同的质与量,加速神经炎斑的成熟,促进AD的发病。

2003年,贾建平等报道,在研究的两个家系家族性Alzheimer病中,没有发现淀粉样蛋白前体(APP)基因第16、17外显子基因突变。他们认为,APP基因编码区突变,在我国并不是突变“热点”,在我国AD发病中并不普遍(脑和神经病杂志,2003,11:201~204)。

近几年已有许多学者利用 β 淀粉样蛋白的免疫特性,研究对Alzheimer型痴呆进行试验治疗。

(三) 淀粉样蛋白前体基因与 Alzheimer 病

1. 淀粉样蛋白与 Alzheimer 病 各类型的家族性与散发性的 Alzheimer 病, 尽管发病起因病程可以各异, 但他们有大致相同的病理特点。提示, 它们发病机理可能大致相似。

发病的可能机理: 基因异常(或其他因素异常), 使 β APP 表达增加或代谢紊乱, 致使 β 淀粉样蛋白的产生与清除过程不平衡。长年累月不平衡, 造成 β 淀粉样蛋白沉淀积累, 导致神经炎斑和缠结形成, 最后导致神经元变性、脑细胞的死亡。

这个过程, β 淀粉样蛋白可能起着“中心”作用或“共同通道”作用。

没有痴呆症状的正常老年人, 脑内也含有 β 淀粉样蛋白沉积现象, 但是, 在 β 淀粉样蛋白沉积方式上, 两者有所不同。

正常老年人大脑内的 β 淀粉样蛋白沉积是弥散形式, 不是斑块形成。AD 患者形成神经炎斑的“成熟”斑块。以免疫组织化学方法检查, 正常老年人大脑中很少能发现破坏性神经突起。

有人把 β 淀粉样蛋白在 AD 发病中的作用与胆固醇在动脉粥样硬化中的作用作为对比理解, 认为这有如胆固醇在动脉壁弥散沉积, 不一定与心脑血管病有直接联系。然而, 如果胆固醇粥样硬化斑块过早地出现于关键部位, 严重时便直接诱发心脑血管病。

2. β 淀粉样蛋白对神经元的作用 体外实验表明, β 淀粉样蛋白对神经元有直接作用。

对于处在溶解状态的 β 淀粉样蛋白, 在时间不长的短时段内, β 淀粉样蛋白能促进神经突起的生长, 提高神经元的存活力。

但是, 沉积状态的 β 淀粉样蛋白, 对神经元的作用相反, 则其能引起神经突起退缩、神经元变性。

除直接作用外, β 淀粉样蛋白还能增强神经元的中毒性反应, 增强低糖代谢对神经元的损伤。

脑内注射 β 淀粉样蛋白也能引起神经元变性, 这种作用在

衰老哺乳类动物大脑中最明显。Frauschy 等 1991 年发现,从 AD 患者脑中提取的 β 淀粉样蛋白,将其注入老鼠的海马和其他皮质中,均能引起神经元变性(但有人在体内试验得到相反结果)。

3. β 淀粉样蛋白激发神经元凋亡 一般认为, β 淀粉样蛋白激发神经元凋亡过程。

体外培养实验表明,用 β A4 处理海马神经元,神经元接触 β 淀粉样蛋白 24 小时后,胞质内出现空泡,染色体浓缩成斑片状,神经突起消失,细胞膜形成突起,随着时间延长,突起变大变多,最后,神经细胞被这些突起分裂成多个小体(“自杀”小体)。 β 淀粉样蛋白处理 24 小时后的神经元提取 DNA,琼脂糖电泳技术得到典型的 DNA 梯形带,提示细胞凋亡。

2000 年高曲文等报道,以微量 β A1 ~ 40 注射到大鼠海马 CA1 脑区,用 TUNEL 染色和透射电镜技术观察,结果证实, β A1 ~ 40 在脑内能引起神经元凋亡。

一般认为, β APP 的基因突变产生的 β 淀粉样蛋白,在触发细胞凋亡中起重要作用,而神经细胞的凋亡参与 AD 的发病。即 β APP 基因突变 \rightarrow β 淀粉样蛋白 \rightarrow 细胞凋亡 \rightarrow AD 发病。

在 AD 发病中的作用, β 淀粉样蛋白既能直接引发细胞凋亡,又能协同其他致病因素导致细胞凋亡。

β A4 对于促进细胞凋亡的作用机理现在还不是很明确。有报道表明, β A4 诱导神经元凋亡与许多因素有关,比如,氧自由基、兴奋性毒性因素、 Ca^{2+} 的稳态失衡、线粒体功能紊乱、神经生长因子受体、其他基因缺陷(如早老素-1、-2 等)和一些细胞因子(如白细胞介素等)影响。

1993 年 Mullan 等已发现,在家族性 AD(FAD)中,存在有几种类型的 β APP 突变。提示,AD 的发病过程可能还与 β 淀粉样蛋白的质和量有关。

1992 年, Citron 等应用双突变的 β APP 基因模型,发现 β 淀粉样蛋白的量增加 5 ~ 8 倍。1994 年, Citron 等在家族性 AD 中证实,由于 β APP 基因突变引起 β 淀粉样蛋白增加。

β 淀粉样蛋白的质的异常,也与 AD 发病有关。Jarrett 等 1993 年应用 β APP 突变基因模型研究发现,细胞分泌的 β 淀粉样蛋白具有较大的疏水性,以其作为 β 淀粉样蛋白沉积“引子”,会加速其他短链 β 淀粉样蛋白的沉积过程,使斑块沉积现象更加明显,引起或者加速 AD 的发病。

聚集性的 β 淀粉样蛋白对神经细胞毒性更大。其他的致病因素又几乎都是通过 β 淀粉样蛋白对神经元起作用,并有相互加深的作用。

还值得注意的是 β A4 在诱导神经细胞凋亡的同时,凋亡的细胞又可以促进 β A4 的生成。

2000 年 Ohyagi 等报道,以 ELISA 和免疫细胞化学技术检测神经细胞内的 β A42, 结果发现,凋亡细胞(以 H_2O_2 、Eetoposide 或苯丙氨酸氮芥诱导)的细胞内, β A42 含量增加,而导致坏死的细胞(用叠氮化钠处理)在坏死细胞内的 β A42 含量则没有增加。而对于分泌型 β A4,在凋亡细胞和坏死细胞内,其含量均减少。

研究发现,细胞受到轻微损伤以后,即可以导致细胞内 β A4 增加。依据 β A4 阳性反应,在 TUNEL 染色中为阴性的细胞表现,提示可能是在细胞凋亡的早期,其中的某些机理,促进了 β A4 增加。由此推测,神经细胞凋亡与细胞内 β A4 增加,两者相互关联,可能在 AD 发病的病理损害过程中有共同促进的作用。

(四) β 淀粉样蛋白的毒性作用途径

β 淀粉样蛋白毒性的具体作用途径,已有多种报道。例如有如下几个。

1. β A4 的氧化作用 众所周知,Alzheimer 病发生与年龄密切相关。而衰老的机体,氧自由基生成增多,抗氧化作用降低,造成机体内细胞成分损伤,进而发生蛋白质分子键的断裂、交联、积聚和沉积。

另外,脑组织中神经元葡萄糖代谢率高,谷胱甘肽含量低,

抗氧化酶含量少,多不饱和脂肪酸多,以及神经纤维和骨架蛋白中富含赖氨酸等原因,致使神经元对氧化损伤更为敏感。

2. β A4 与离子通道关系 β A4 对短暂性外向钾电流和电压依赖性钠电流有明显抑制作用,高浓度 β A4 对延迟整流钾电流有明显抑制作用。推测 β A4 可通过对钾通道的抑制而延长细胞去极化,电压依赖性钙通道开放,导致细胞内钙超载而使细胞凋亡。

3. β A4 与线粒体关系 β A4 引起的 Alzheimer 病中,线粒体膜电位降低,并有线粒体通透性转运孔(permeability transitionpore, PTP)形成,致使一系列凋亡启动因子释放,进而出现细胞核染色体凝聚、DNA 断裂等形态学改变。

线粒体受损,会产生氧化应激,氧化应激又加剧线粒体损害。

4. β A4 与朊病毒病 “朊病毒病”由“朊病毒”(prion)引发(见下)。在正常情况下,神经元和胶质细胞表面可以存在“朊病毒蛋白”(prionprotein, PrP),但当其空间构象发生改变时便形成“朊病毒”(变异蛋白),导致“朊病毒病”发生。

朊病毒病的病理特征是神经元退行性死亡,伴有脑胶质细胞的增生、脑细胞空泡样变或海绵样变,有典型淀粉样斑块沉积。

Alzheimer 病在病因学、发病机理、病理改变方面,与朊病毒病相似,即 β 淀粉样蛋白(“变异蛋白”)脑内沉积,导致中枢的胆碱能神经元退行性变和死亡。

5. 其他途径

1) 已有报道显示,神经生长因子,有高亲和力的酪氨酸激酶和低亲和力的 p75 两种受体。酪氨酸激酶受体介导的存活信号与 p75 受体介导的凋亡途径相互制约、相互平衡。

1997 年,Yaar M 等报道 β A4 较先引起含有相对分子质量 75 神经营养因子受体表达(p75NTR)的细胞发生凋亡,说明 β A4 与 p75NTR 相互作用参与了细胞凋亡的发生机理。

2) 小分子热休克蛋白(small heatshockproteins, sHSPs)在

β A4 积聚过程中起分子伴侣的作用,它可识别未呈纤维状的 β A4 并且阻止其进一步纤维化。

(五) 外周系统的淀粉样蛋白前体

李巧心、Masters 等注意到,外周系统,比如血小板、血浆和脑脊液中也存在 APP。他们指出,对其功能和代谢研究,将有助于阐明 Alzheimer 病病人大脑中的淀粉样蛋白的生成与沉积过程的机理。

他们研究表明,血小板内含有大量的 APP,而且可分为与膜联系形式和可溶性形式。其中,可溶形式 APP 的产生可能是通过与存在于大脑相似的分泌途径。在血浆和脑脊液中,则只存有可溶性 APP。同时,他们还注意到,可溶性 APP(类似于 pro-fease nexin II)是血小板凝固因子 XIa 的抑制剂,提示 APP 在血中可能有一定作用。

(六) 淀粉样蛋白“中心”学说与 Alzheimer 病防治策略

Alzheimer 病是常染色体多基因遗传、多种基因缺陷,都可能导致 AD 发病。值得注意的是许多资料提示,这些基因的致病作用都与 β 淀粉样蛋白有关。

因此,对于 Alzheimer 病发病机理的认识,目前许多意见认为,主要是以“ β 淀粉样蛋白学说”占主导地位。该学说认为,淀粉样蛋白沉积是 Alzheimer 病发病的中心环节,减少 β 淀粉样蛋白的沉积,或清除已经形成的淀粉样蛋白斑块,可以预防和治理 Alzheimer 病。

考虑到 β 淀粉样蛋白沉积在 Alzheimer 病发病中的关键作用,人们已经设计一系列防治策略,预防淀粉样蛋白沉积,以清除已经形成的斑块而防止 Alzheimer 病的发病(第十七章专题论述)。

(“系列讲座”:郑观成,CL Masters,李巧心,
K Beyreuter 等。编写:郑观成)

二、载脂蛋白 E 与第 19 号染色体

Alzheimer 病呈常染色体多基因遗传。其中载脂蛋白和第 19 号染色体与 Alzheimer 病值得关注。

(一) 载脂蛋白 E 与 Alzheimer 病发病风险

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是人体几种常见的载脂蛋白之一,其重要功能是调节脂蛋白代谢,帮助脂类特别是胆固醇的运输与再分布,同时在 Alzheimer 病发病中有重要作用。

1. 载脂蛋白 E 基因 20 世纪 80 年代后期证明,第 21 号染色体的 β 淀粉样蛋白前体蛋白基因突变与家族性 Alzheimer 病密切相关,然而很快又发现,有些家族性 AD 并不出现 APP 基因突变,而发生 21 号染色体缺陷者,在 Alzheimer 病的家族性患者中也只约占 5%;占大多数的散发型 Alzheimer 病患者,21 号染色体无缺陷。于是,人们注意寻找是否存在其他致病基因位点。

1991 年 Roses 等发现,晚发性家族性 Alzheimer 病与 19 号染色体某一区域有关,进一步研究证明,这一位点为 ApoE 的一个等位基因,即 Apo ϵ 4。

2. ApoE 的 3 种等位基因 ApoE 基因位于第 19 号染色体,19q12 ~ q13。

19 号染色体的 ApoE 位点是高胆固醇血症的危险因子,含 4 个外显子。多态性分析表明,由 128 和 158 两位的突变导致异构体。

人类 ApoE 有 3 个等位基因,即 Apo ϵ 2、Apo ϵ 3 和 Apo ϵ 4。3 个等位基因,可以组合成 ϵ 2/ ϵ 2、 ϵ 3/ ϵ 3 和 ϵ 4/ ϵ 4 3 个“纯合子”,以及 ϵ 2/ ϵ 3、 ϵ 2/ ϵ 4 和 ϵ 3/ ϵ 4 3 个“杂合子”。

3. Alzheimer 病的“风险因素”和“保护性因子” 遗传学发现,如果是 Apo ϵ 4 的“纯合子”,Alzheimer 病患率增加 8 倍;如果家族成员是 Apo ϵ 4 的“杂合子”,患病率增加 2 ~ 3 倍。Apo ϵ 4 等位基因增加携带者 Alzheimer 病发病危险性。第 19 号染色体

上的 ApoE 等位基因在 Alzheimer 病发病中有重要作用。

Corder 等在对晚发性 Alzheimer 病患者家庭成员调查分析时发现含双剂量 $\epsilon 4$ 等位基因 ($\epsilon 4/\epsilon 4$) 病人, 平均发病年龄为 69 岁, 单剂量 ($\epsilon 2/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 3/\epsilon 4$) 的为 75 岁, 零剂量 ($\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 和 $\epsilon 3/\epsilon 3$) 则为 83 岁。随着 Apo $\epsilon 4$ 遗传剂量的增加, AD 发病风险增高, 并且发病年龄降低; 增加一个 Apo $\epsilon 4$ 剂量, AD 发病年龄就提早 6~8 岁。

以后资料继续表明, Apo $\epsilon 4$ 是 AD 发病的一个“风险因素”。

值得注意的是 Apo $\epsilon 4$ 发病风险因素, 不仅存在于家族型 Alzheimer 病患者中, 而且, 存在于散发型 Alzheimer 病患者中。Apo $\epsilon 4$ 作为 Alzheimer 病发病的“危险因子”, 特别是与 Alzheimer 病的“晚发型”病例有关。这里所指的“晚发型”病例, 既包括家族性 Alzheimer 病的晚发型病例, 也包括散发性 Alzheimer 病的晚发型病例。两种晚发型病例, 在 Alzheimer 病全部病例中占 70%~75%。

与 Apo $\epsilon 4$ 相反, Apo $\epsilon 2$ 降低 AD 的发病风险, 并且延迟其发病年龄。带有 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 杂合子的 AD 病人, 发病年龄平均在 90 岁以上。因此, Apo $\epsilon 2$ 被认为是 AD 发病的“保护性因子”。

其中 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 对于维护 tau 蛋白的稳定性有帮助, 并阻止 AD 发生, 而 $\epsilon 4$ 是 Alzheimer 病发生的危险因素。 $\epsilon 4$ 等位基因频率的增加, 常伴有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 的减少。有报道, Apo $\epsilon 4$ 与 $\beta A 4$ 呈特异性高亲和力结合, 影响星形细胞和神经元对 $\beta A 4$ 的清除, 导致 $\beta A 4$ 沉积, 形成神经炎斑。

4. 不同种族人群的 Apo $\epsilon 4$ 分布频率差别不大 Roses 等 1993 年首次报道的晚发家族性 Alzheimer 病病人中, Apo $\epsilon 4$ 的频率 (0.52) 比对照组 (0.16) 有非常显著意义地增高。不久, 他们在散发性 AD 病例中也发现了 Apo $\epsilon 4$ 频率的类似增高 (0.40 : 0.16)。这种 $\epsilon 4$ 基因频率的增高, 也在 80 例临床诊断为 AD 的病例中同样存在。但是, 没有在由于 APP 基因突变或第 14 号染色体基因突变引起的早发性家族性 AD 病例中发现。

这结果在包括美欧亚数洲内的几个地区人群中得到证实。

(二) ApoE 与 Alzheimer 病病理两大特征相关

神经炎斑(老年斑)和神经原纤维缠结是 Alzheimer 病神经病理两大特征。资料提示, ApoE 与这两种病理特征密切相关。

1. ApoE 基因与神经炎斑淀粉样蛋白沉积 神经炎斑的主要成分 β 淀粉样蛋白(β A4)的沉积, 以及其前体 APP 代谢异常, 在 Alzheimer 病发病中起重要作用。

ApoE 是一种血浆脂蛋白。研究发现, ApoE 能与 β 淀粉样蛋白结合, ApoE4 过度表达, 能增加 β 淀粉样蛋白积聚。

1993 年 Schmechel 等报道, 它是 ApoE4“纯合子”的个体, 其血管壁和神经炎斑中的 β 淀粉样蛋白显著增加。即使只是 ApoE4“杂合子”, β 淀粉样蛋白也出现中等量增加。

在病理组织学上, ApoE4/ ϵ 4 纯合子的 AD 患者要比 ApoE3/ ϵ 3 纯合子患者脑中的 β A4 神经炎斑要大, 染色要深些。ApoE3/ ϵ 4 杂合子则介于两者之间。

据认为, ApoE4 增加 β 淀粉样蛋白的沉积可能是由于其降低了组织清除 β 淀粉样蛋白的能力。

Strittmatter 等通过体外实验生化证据解释 ApoE 亚型与 β A4 沉积的关系。他们发现, ApoE4 比 ApoE3 能更快地与 β A4 结合。这样, 存有 ApoE4 基因的 AD 患者, 脑中有更多的 ApoE- β A4 复合物, 从而形成沉积斑。

这一结果为 Rebeck 等证实并补充, 都得出结论为 ApoE4 明显增加组织 β A4 含量。Rebeck 等还指出, ApoE4 可能影响 β A4 的清除, 因为他们在神经炎斑中发现一种 ApoE 受体, 即 LDL 受体相关蛋白的免疫染色增高。

ApoE 是 Alzheimer 病患者脑部神经炎斑中主要成分 β A4 的伴存物, 而且在神经炎斑复合体中, 大多数都存有 ApoE4 异构体。这也提示 ApoE 多态性与神经炎斑的可能关系。

体外实验发现, ApoE 和 β A4 结合区域, 与它同脂蛋白结合的区域相一致, 都是在 242 ~ 272 残基之间。发现 ApoE 能与 β A4 结合存在异构体特异性, 那就不难理解它们的关系。事实

上,有实验发现 Apoε3 与 βA4 的亲合力高于 Apoε4,这可以解释为什么 Apoε3 比 Apoε4 更有效地清除 βA4,从而阻止 βA4 的神经毒性作用。

有意义的是 Apoε4 与 βA4 的结合所形成的复合体,却比 Apoε3 结合者要致密、稳定性强,且抗水解发生,从而不断地形成交错纤丝沉积。这样,Apoε4 也就成了神经炎斑形成的更有效的“促进剂”。这体外实验结果,似乎更支持 Apoε4 等位基因作为 Alzheimer 病易感基因的观点。

2. ApoE 与神经原纤维缠结形成 神经原纤维缠结是 Alzheimer 病有重要诊断价值的另一病理改变。有人推测,Apoε4 能使神经原纤维蛋白脱离微管系统,促使双股螺旋状的神原纤维缠结形成。

缠结的基本结构单位是成对的双股螺旋细丝,这些螺旋细丝的组成成分是 tau 蛋白。

tau 蛋白是细胞微管形成的相关蛋白质,具有稳定微管结构和促进微管组装的功能。脑组织的微管在轴突的延伸和轴突、树突间的物质传递过程起到重要作用。

tau 蛋白存在异构体,异构体分别是含有 3~4 个短微管结合区的重复序列。tau 蛋白的高度磷酸化可以降低其与微管的亲和性,引起微管的不稳定和神经元退化,与 Alzheimer 病发生有关。

Roses 等在提出 ApoE 促使 βA4 沉积的假说后不久,又提出关于 ApoE 与 tau 蛋白关系的假说。假说认为,Apoε3 或 Apoε2 与 tau 蛋白相结合,可以“保护”tau 蛋白,使其不被过度磷酸化,因而促进和稳定微管形成的生理功能。tau 蛋白的异常过度磷酸化以后聚集为双股螺旋细丝,进而形成神经原纤维缠结,是 AD 细胞骨架蛋白退行性变化的主要机理。Apoε4 不能与 tau 结合,tau 蛋白未被“保护”,从而易被异常过度磷酸化。这样,携有 Apoε4 基因的个体比 Apoε3 或 Apoε2 的个体容易患 AD。

用免疫反应可以检测神经原纤维缠结中 ApoE 的阳性表达。研究表明,ApoE 异构体同 tau 蛋白的结合存在差别:Apoε3

易与 tau 蛋白紧密结合,而 Apoε4 则不能。因此,Apoε4 就不具备有保护神经原纤维的功能,神经原纤维的基本组分 tau 蛋白更容易发生异常高度磷酸化。通过解聚微管,影响微管的稳定性,不仅导致细胞骨架结构的改变,也损伤轴突的生长,进而产生神经原纤维缠结。

进一步体外研究还提示,Apoε3 和 Apoε2 是通过 Cys 残基与 tau 蛋白的 Cys 残基结合的,从而阻止 tau 蛋白自发形成反向平行的双体结构,保护了 tau 蛋白,防止异常磷酸化,保证 tau 蛋白正常生理功能。而 Apoε4 的 Cys 残基较 Apoε3 为少,不能有效地同 tau 蛋白结合,从而促使 tau 蛋白的异常磷酸化,并最终导致其聚合形成双股螺旋细丝和神经原纤维缠结。

此外,体外实验还发现,Apoε3 可以促进轴突的生长;而 Apoε4 却抑制轴突生长。Apoε3 和 Apoε4 在神经元中积累水平也不相同:Apoε3 大多分布在神经元周围和轴突上,Apoε4 主要积聚在胞质中。这样的分布特点,也可以解释它们功能上的差异。

值得一提的是敲除内源性 ApoE 的小鼠,使它们表达人 Apoε3 和 Apoε4 异构体,结果发现,表达人 Apoε3 异构体的小鼠的智力水平要比表达人 Apoε4 异构体的小鼠高。雌鼠更容易受 Apoε4 的损伤。转基因小鼠的研究,可以解释 ApoE 基因多态性与 Alzheimer 病的关系,以及 Apoε4 的特异性。

(三) ApoE 基因多态性与 Alzheimer 病的“亚型”

第 19 号染色体基因突变的发现与研究是 20 世纪 90 年代 Alzheimer 病研究热点之一。当时正逢“系列专题讲座”研讨会,对此有多次专题讨论。这里综合一二,可见其一斑。

值得注意的是以下两个方面。

1. 关于 Alzheimer 病病理机理的多样性与复杂性 ApoE 是 Alzheimer 病形成两大病理改变(神经炎斑和缠结)的有效“促进剂”。这可以解释为什么 Apoε4 等位基因是 Alzheimer 病的“易感基因”。

然而, ApoE 基因的多态性却只能说明晚发 Alzheimer 病病例的 50%。这自然会联想到 Alzheimer 病的发生一定还存有其他原因机理。

事实也提示,除了上述的第 21 号染色体基因和本节 ApoE 基因外,目前已报道的 Alzheimer 病易感候选基因还有多个,如糜蛋白酶(α 1-chymotrypsin)基因、巨球蛋白(α -2-macroglobulin)基因、低密度脂蛋白受体(LRP1)基因等,分别与第 6 号、9 号、10 号、12 号等其他染色体有关。

2. 关于 Alzheimer 病的“亚型”问题 同样道理, Apo ϵ 4 虽是 Alzheimer 病易感基因,但 Apo ϵ 4 只能说明其中的晚发型患者的部分病例;这不禁让人联想到 Alzheimer 病是否存在多个“亚型”(subtypes)的问题。

Alzheimer 病与 Apo ϵ 4 有关, Alzheimer 病也与 APP 有关, Alzheimer 病是否就只有这两种疾病类型? Alzheimer 病是否还有其他“亚型”?

Alzheimer 病发病受着许多因素的影响,因而,其病理机理可能存在多样性,也就可能存在多种“亚型”(“亚型”问题本书第三篇详细讨论)。

[“系列讲座”:Gong Chengxin(龚成新), Wu Qiongli(吴琼莉), 夏永静, 沈霞, 江三多, 汤国梅, 郑观成等。编写:郑观成]

三、早老素 1 和早老素 2 与第 14 号和第 1 号染色体

Alzheimer 病病因复杂,其中单从遗传因素的基因缺陷方面来说,除了上述的第 21 号染色体和第 19 号染色体外,第 14 号和第 1 号染色体突变也是 Alzheimer 病发病的重要因素。

第 14 号染色体上的是早老素 2 (presenilin-2, PS-2) 基因(S182),第 1 号染色体上的基因是早老素 1 (presenilin-1, PS-1) 基因(STM2)。

现在认为,第14号染色体基因早老素2与家族性 Alzheimer 病早发型患者有关;第1号染色体上的早老素2基因,则与家族性 Alzheimer 病(包括早发型和晚发型)关系密切。早老素1基因突变(第14号染色体),在家族性 Alzheimer 病发病中起重要作用。

PS-1 基因与 PS-2 基因具有高度同源性,它们的核苷酸顺序、基因组组成和编码蛋白氨基酸顺序等都相似,因此,PS-1 和 PS-2 功能上有许多相似之处,但是,两者的功能作用又不尽相同。

(一) 早老素的发现与第14和第1号染色体遗传

在家族性 Alzheimer 病(FAD)研究中,Sherrington 等通过遗传连锁分析,将其中一个引起早发型家族性 Alzheimer 病基因定位在14q24.3位点。通过定位克隆,进一步确定该位点的可能遗传区域。将基因组 DNA 与人脑逆转录而来的 cDNA 用直接杂交等方法,得到该位点内 AD 可疑区域转录的小片段序列,从中挑选保守性强,而且有复杂剪切结构的候选基因,再寻找出这些基因在 AD 家族中,患者成员与非患者成员之间的差异。终于在1995年找到了与 AD 发生密切相关的基因突变。这一突变的基因就是 S182 基因。

之后不久,Rogaev 等将 S182 基因命名为早老素1。这是人们期待已久的又一发现。

另一个由 Schellenberg 领导的小组,多年来一直在追踪发生于伏尔加-日耳曼家族的 AD 基因。这些家族的共同祖先是18~19世纪从德国迁徙到伏尔加流域的日耳曼人。遗传连锁分析结果将这一基因定位于1q31-41部位。在 PS-1 发现后不久,Levy-lahad 等人(1995)通过比较与 PS-1 具有同源序列的基因,发现了寻找已久的早老素2。早老素2是位于第1号染色体上的 AD 基因。

(二) 早老素的分子结构

PS-1 的分子结构,1995 年首先由 Levy-lahad 等人说明。Levy-lahad 等根据 cDNA 序列,推测 S182 编码的 PS-1,一个 467 氨基酸残基的蛋白质。该分子可能含 7 个疏水跨膜区。

这是一个膜受体、离子通道、G-蛋白等膜结构蛋白的典型结构。其中,连接第 6 疏水跨膜区(TM6)和第 7 疏水跨膜区(TM7)之间的第 6 亲水环(HL-VI)较长。PS-1 的 N-末端,由于选择性剪切不同,产生含有或不含有 VRSQ 这段 4 个氨基酸残基的两种异型体。该序列是 Casein kinase II 和 PKC 的作用位点。这一序列在酪氨酸羟化酶和 GABA 受体的一个亚基上存在,该序列与 AD 是否有关尚不得而知。

PS-2 含有 448 个氨基酸残基,其拓扑结构与 PS-1 很相似,这也是一个 7 次跨膜蛋白,两者具有很高的同源性(67%),尤其是跨膜区序列更相似(84%)。因而,最初被命名为 STM2,意思是第二个与 AD 相关的 7 次跨膜蛋白基因(the second seven transmembrane gene associated with AD)。PS-2 的 N-末端约有 80 个氨基酸残基序列,与 PS-1 区别较大。连接 TM6 与 TM7 之间的疏水环(HL-VI),亦比 PS-1 短 24 个氨基酸残基。

PS-1 与 PS-2 分子结构有相似性,这提示:

- 1) 两者具有相似的生化活性(但配基或底物可能不同);
- 2) 两者可能处于同一生化通路,表现为不同(但相连接的)活性;
- 3) 两者属于一个多聚体(如谷氨酸受体)的不同亚基。

总之,这类蛋白质对 AD 生物学极其重要。

与早老素有同源序列的蛋白质,目前知道两个,即 *spe-4* 和 *SEL-12*,都是一种称为 *C. elegans* 的线虫体内发现的膜蛋白。后者与早老素具有更高的同源性。对 *spe-4* 和 *SEL-12* 的研究有助于对早老素生物学功能的了解。

PS-1 的基因组结构也已清楚,其编码区由 10 个外显子组成(外显子 3~12)。PS-2 的基因组结构与 PS-1 也极相似(Clark

等,1995)。Northernblot 发现,两者的 mRNA 分别为 2.7kb 和 2.3kb。在多种组织广泛表达,但是,选择性剪切方式与脑中的有些区别。

(三) 发生在早老素基因上的突变

Sherrington 等在最初的 7 个家族中共找到该基因的 5 个错义突变,分别是 Met146 → Leu、His163 → Arg、Ala246 → Glu、Leu286 → Val 和 Cys410 → Tyr。这些错义突变,确实是引起这些家族 AD 发作的原因,因为突变只发生在家族中已发病或处于危险状态的成员,而非 AD 家属成员和正常人群中均未发现这些突变。其次,这些突变发生在 PS-1 分子进化上的高度保守部位,位于或靠近分子的跨膜区域。

自从 PS-1 报道后又陆续发现多个错义突变。直至 1997 年,至少在 40 个家族中发现了 22 个突变(参见 Rogaev 等,1995;Clark 等,1995;Wasco 等,1995;Cruts 等,1995)。这些突变分布在 PS-1 的 5 个疏水跨膜区和 3 个亲水环上,其中 TM-II (30%)和 HL-IV(37.5%)最多。就外显子而言,5 和 8 外显子(分别编码 TM-II 与 HL-IV 的一部分)上的突变占总数的 65%。HL-IV 是突变热点之一,又在不同组织选择性剪切说明该区功能上有特殊性。

另外,在“不列颠家族”中还发现一个剪切位点突变(Perez-Tur 等,1995)。这一位于 PS-1 外显子 8 的 3' 侧的内含子上的点突变导致了该家族的 AD,这一点突变发生在该内含子的 3' 最末端 G → T,其结果破坏了 RNA 剪切所必需的剪切受体位点上的最小一致序列(AG → AT),产生了不含外显子 9 的 PS-1 mRNA,表达的 PS-1 的 HL-IV 短于正常 PS-1。

发生在 PS-2 上的突变目前仅发现两个。在最初的 7 个伏尔加-日耳曼家族中发现了相同的点突变,即 141 密码子的 AAC → ATC,使 Ile 取代了 Asn,称为 N141I 突变。Rogaev 等(1995)除发现了上述相同突变外,还在一个意大利家族发现了另一个突变,即 Met239 → Val。

发生在 PS-1 和 PS-2 上的突变,至今已知的均为点突变,而且都位于两个分子进化上的保守部位,其中的绝大多数是在 SEL-12 也是保守性残基。

(四) 早老素与 Alzheimer 病的关系

1. 早老素 1、2 参与淀粉样蛋白积聚过程 PS-1 基因与 PS-2 基因具有高度同源性,相似的核苷酸顺序和基因组组成编码蛋白质的相似氨基酸顺序,PS-1 和 PS-2 在功能上也相似。

PS-1 和 PS-2 都通过参与细胞内 APP 的加工过程,同样影响 β A 积累沉积。PS-1 基因和 PS-2 基因都与家族性 Alzheimer 病发病有密切关系。

在 PS-1 与 PS-2 基因变异的 AD 患者成纤维细胞中, β A42 的分泌增加。这可能与 PS 基因突变导致的 APP 基因转录增加,以及 APP 可以与 PS-1 和 PS-2 的基因产物形成稳定的非共价结合体有关。这些都提示 PS-1 和 PS-2 参与细胞 APP 加工过程,影响 β A 积聚。

2. 早老素 1、2 两者功能相似但作用不尽相同 早老素 PS-1 与 PS-2 两者同时参与细胞凋亡的调控,但实验显示的作用不尽相同。

实验发现,反义 PS-1 表达使神经元分化失败,并在神经元分化初期加速神经细胞凋亡;而转染反义 PS-2 的细胞分化正常。提示 PS-1 和 PS-2 在细胞分化和退变过程中所起的作用不同。

关于 PS-1 与 PS-2 之间的相关性,目前尚未很清楚。一般认为,PS-1 基因突变,在家族性 Alzheimer 病发病中起重要作用;PS-2 突变和某些家系的家族性 Alzheimer 病有关。

3. PS-1 对 Alzheimer 病有重要作用 早发型 Alzheimer 病发病机理,至少与 APP、PS-1 和 PS-2 基因突变有关。其中 PS-1 基因突变(第 14 号染色体)在家族性 Alzheimer 病发病中起重要作用。

PS-1 基因突变可导致 APP 裂解、 β A 沉积、tau 蛋白过度磷

酸化、par4 大量表达和细胞凋亡。PS-1 基因突变能够诱导凋亡。

PS-1 基因的功能似乎又是抗凋亡的,两种促凋亡蛋白 P53 和 P21 可使 PS-1 的表达减少,从而促进细胞凋亡。

研究发现,在神经元凋亡过程中的 PS-1 蛋白可以被 Caspases 裂解。因此,维持 PS-1 蛋白的正常表达水平可能是抑制神经细胞凋亡的途径之一。

4. PS-2 与家族性 Alzheimer 病的早发型和晚发型相关 PS-1(第 14 号染色体)基因突变和 PS-2(第 1 号染色体)基因突变,都与早发型的家族性 Alzheimer 病有关。而 PS-2 基因突变,不仅与家族性 Alzheimer 病的早发型有关,而且与其晚发型也有密切关系。

对 PS-2 有研究提示,其过度表达可促进神经细胞的凋亡,并且提示,PS-2 不但与早发型家族性 Alzheimer 病有关,而且与晚发型家族性 Alzheimer 病也有关系。

PS-2 突变和某些家系的家族性 Alzheimer 病有关,其病理学还不太清楚,但研究表明,PS-2 过表达可促进神经细胞凋亡。这可能提示 PS-2 之所以不但与早发型家族性 Alzheimer 病有关,而且与晚发型家族性 Alzheimer 病也有关的可能机理所在。

此外还有报道称,突变型 PS-2 可以通过抑制细胞周期来诱导 Heia 细胞凋亡。有人认为,其机理可能与干扰内质网 Ca^{2+} 的释放,以及增加氧化应激水平等有关。

(五) PS-1 突变的作用及其作用途径

PS-1 基因突变可能是通过多途径诱发细胞凋亡。

1. PS-1 直接参与 APP 代谢 PS-1 蛋白直接参与 APP 的加工代谢过程,影响 βA 生成。

PS-1 基因突变可能主要通过抑制 APP 的正常裂解,影响 APP 加工和代谢过程。其选择性地使具有高度纤维原性的 βA_{1-42} (43) 生成增加,加速脑内淀粉样蛋白的沉淀,导致早发性家族性 Alzheimer 病发病。

对于大多数细胞而言,APP可在 α -分泌酶作用下产生N端截短的 β A。

在 β -分泌酶和 γ -分泌酶的酶解作用下,APP可以产生完整的 β A。因为 γ -分泌酶特异性低,导致APP剪切时可能产生两种不同的 β A,即 β A40和 β A42。较长的 β A42片断更易形成纤维集聚沉积,有更强的神经毒性,被认为是Alzheimer病的主要危害者。

PS-1蛋白还可能是 γ -分泌酶(对APP加工过程不可缺少)的重要成员,因为,如被敲除PS-1基因的小鼠, α -分泌酶和 β -分泌酶功能正常, γ -分泌酶功能出现异常,导致 β A40和 β A42的产量下降近70%。

也有人认为,PS-1蛋白本身就具有 γ -分泌酶活性,或者PS-1蛋白本身就是一种分泌酶。

2. PS-1通过tau蛋白形成缠结 tau蛋白(T蛋白)是一种能与微管蛋白相结合,并对微管的形成有促进和稳定作用的蛋白质(微管相关蛋白)。tau蛋白的过度磷酸化,其功能异常,导致微管正常结构破坏,产生双股螺旋细丝(PHF)。

PS-1基因突变,突变的PS-1蛋白转运功能异常,能增加tau蛋白磷酸化,使tau蛋白在细胞内异常堆积,形成神经原纤维缠结和神经炎斑,轴浆运输紊乱,神经元功能丧失,产生退行性变。PS-1基因突变通过tau蛋白,促进神经原纤维缠结形成。

有研究发现,PS-1突变高表达不会增加在有丝分裂后期的大脑皮质细胞的凋亡,提示早老基因突变导致细胞凋亡的作用,可能与细胞分化类型有关。

3. PS-1突变影响轴突生长 Notch是一种较大的细胞表面蛋白,作为受体,它与数种细胞的发育分化有关系。Notch通路传递,在细胞发育过程中是决定细胞去向的必需信号。

PS-1基因与细胞骨架和Notch1信号传导有关。PS-1可能直接或间接参与Notch信号传导,即,或PS-1可能在Notch的生物合成、转运和蛋白水解方面发挥作用,或通过与其分泌通路中的受体间接调节Notch信号传导,PS-1参与导致细胞发育和分

化障碍,控制轴突生长。

研究表明,在神经元发育过程中,正常 PS-1 基因促进 Notch1 细胞内区域的核易位,抑制轴突生长。PS-1 发生突变,通过诱导 PS-1 与细胞骨架之间相互作用,便减少了 Notch1 细胞内区域的核易位,显著促进轴突生长。

4. PS-1 基因突变诱导凋亡 PS-1 对细胞凋亡可能有调节作用。

PS-1 突变使细胞存活因子 Akt/PKB 下调,导致活化转录因子 NF- κ B 调节紊乱。

PS-1 基因突变对 β 链蛋白(beta-catenin)作用减弱,改变其稳定性,增加大分子物质 β 链蛋白的含量,提高 β 链蛋白的磷酸化(突变的 PS-1 抑制 Wnt3A 诱导的) β 链蛋白的聚集,从而增加 β A 肽的产生,增加了神经细胞对营养缺陷、代谢障碍及 β A 毒性所致细胞凋亡的敏感性,促进神经元凋亡。

PS-1 基因的功能似乎是抗凋亡的,两种促凋亡蛋白 P53 和 P21 可使 PS-1 的表达减少,从而促进细胞凋亡。

两种促凋亡蛋白 P53 和 P21,可以使 PS-1 表达减少,更有利于细胞凋亡。

在神经细胞凋亡过程中,PS-1 蛋白可被 caspase-3 等切割;PS-1 基因某些位点突变,或 PS-1 蛋白的表达水平降低,可以导致神经细胞的异常凋亡。

PS-1 基因突变诱导凋亡,而且伴随有 Par 4 高表达,在 AD 发病中起重要作用。

Par 4 (Prostateapoptosisresponse 4)是一种分子量为 38 000 蛋白,被认为是一个新型的神经凋亡调节剂。Par 4 在损伤细胞和凋亡细胞中表达增加,在各种细胞凋亡过程中起关键作用。

Par 4 参与了 PS-1 基因突变引起的神经退变。

实验证明,Par 4 涉及神经退变级联反应的起步阶段,与神经退行性变紊乱有关。随着神经细胞凋亡,可以在神经突触末端检测 Par4 蛋白表达水平,提示 Par4 在神经突触的功能中可能起到一定的作用。

5. PS 突变影响钙通道功能 突变的 PS 自身,可起到钙通道的作用,使内质网钙释放机理发生紊乱,还可抑制钙泵的作用,即抑制钙镁 ATP 酶的作用,使细胞内发生钙超载。同时细胞外钙浓度下降,会影响到细胞的通透性、细胞间相互作用,以及干扰细胞的生长发育,特别是低血清钙使脂质过氧化水平增高,自由基生成增加,并在 AD 的发生、发展中起作用。

还有报道称,Alzheimer 病患者脑内能鉴定出一种既可以与钙,又可以与早老蛋白结合的蛋白质,称为 Calsenilin。在培养细胞中,该蛋白可与 PS-1、PS-2 相互作用,调节它们蛋白水解产物的量。由此,Calsenilin 在诱导 PS 突变,进而引起细胞凋亡中发挥作用。

除上述之外,PS-1 作用的途径还可以通过 ApoE 发生影响。在 PS-1 基因突变与 β A 肽之间,PS-1 基因突变能影响 ApoE 的基因型。不过,ApoE 基因多态性与 PS-1 基因多态性是否相互影响,以及它们与 Alzheimer 病关系等还需进一步研究。

总之,Alzheimer 病病因复杂。单就遗传基因因素方面说,除第 21 染色体突变与早发型家族性 Alzheimer 病有关、第 19 染色体遗传与迟发型 AD 相关外,第 14 号和第 1 号染色体突变也是引发早发型家族性 Alzheimer 病发病的重要因素。而第 1 号染色体上的早老素 2 基因,还与家族性 Alzheimer 病的早发型和晚发型病例都有关系。

(“系列讲座”:顾拥军,郑观成,孙凤艳等。编写:郑观成)

四、第 10 号、第 12 号染色体等其他有关基因

(一) 定位于第 10 号染色体的晚发 Alzheimer 病相关位点

已经发现, β 淀粉样蛋白前体基因,早老素-1、-2 基因的病理突变,可导致常染色体显性遗传的“早发型 Alzheimer 病”。但早发型 AD 病例,只占有所有 AD 病例的一小部分。与早发型不

同,绝大多数 AD 病历的发病年龄超过 65 岁,并且没有明显清晰的遗传型,这些病例通常归为“晚发型 Alzheimer 病”。

尽管晚发型 Alzheimer 病的风险基因有很多,但载脂蛋白 E 基因的 Apoε4 等位基因,是先前发现的唯一的、最为明显和重要的晚发型 Alzheimer 病高风险基因因素。即便如此,目前发现至少还有 50% 晚发型 Alzheimer 病病人,未携带 Apoε4 等位基因,这提示,应还有其他与晚发型 Alzheimer 病相关的高风险基因因素存在。

2000 年 12 月, *Science* 杂志上同时刊登两篇论文指出,第 10 号染色体上有晚发型 Alzheimer 病相关位点。

Holman、Goate 领衔的由多单位组合的研究体,针对患 AD 高加索人的子代配对样本(affected caucasian sibling pairs, ASPs)进行两步基因筛选。

结果强劲支持,第 10 号染色体有一个晚发型 Alzheimer 病的相关位点。

我们知道,在 AD 脑病理变化中,β 淀粉样蛋白(β-amyloid, βA)起着非常关键作用。βA 不仅参与神经炎斑的形成,而且可诱导神经元的 tau 蛋白磷酸化,以及神经元凋亡。

βA 肽是 APP 上酶切下来的片段,长短有所不同,其中 βA1~42 比 βA1~40 更易聚集,有更强的神经毒性。值得注意的是 APP 和早老素-1、-2 三个基因病理突变都会影响 APP 代谢的异常,导致 βA42 形成增多。Hutton、Younkin 为首的 AD 研究联合体首先用夹心 ELIAS 证明,在晚发型 Alzheimer 病患者的血浆,βA、βA1~40 也增多,在此基础上,以血浆 βA、βA1~40 含量作为 AD 的定量替代特征,筛选晚发型 Alzheimer 病关联位点。他们先从掌握的 10 个晚发型 Alzheimer 病家族中选出 5 个家族,这 5 个家族已有 AD 先证者,并且他们有高 βA 血症。以 βA 为定量特征的基因筛选资料,经 SOLAR 分析发现,在第 10 号染色体有一 MLS 最大值 3.93,在 81cM (D10S227 ~ D10S1211)。用血浆 βA1-40 作为定量特征的基因筛选分析显示,第 10 号染色体的一个区域,MLS 最大值为 1.36,而其他区

域 MLS 都小于 0.30。由此提示,第 10 号染色体有一区域与 β A 的产生有关联。

这两个报道都一致认为,这一晚发型 Alzheimer 病的相关位点在第 10 号染色体的邻近 D10S1225 标记的区域。

在这一区域没有发现明显的候选基因,但距该区域大约 30 cm 的胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE) 基因,被认为可能参与晚发型 Alzheimer 病的发病机理。

与此同时, Bertram 等也发现,在晚发型 Alzheimer 病家族,与在第 10 号染色体 IDE 基因附近的标记 (D10S1671、D10S583、D10S1710、D10S566),存在明显的连锁关系,其中 D10S583 被 Ait-Ghezala 等的研究进一步证实。

尽管在第 10 号染色体的晚发型 Alzheimer 病相关基因还未得到明确解释,但这一位点的明显晚发型 Alzheimer 病外显性表明,它是继 Apos4 之后的又一个在晚发型 Alzheimer 病病理形成中具有重要意义的基因因素。

由于晚发型 Alzheimer 病病例,占有 AD 病例的绝大部分,对于这部分病例的发病机理的了解又相对于早发型 Alzheimer 病要少。所谓 AD 发病因素的“多因性”(多元性),在晚发型 Alzheimer 病中有更明显的体现。在研究环境因素、文化和习惯因素、老化因素等对晚发型 Alzheimer 病影响的同时,基因因素是不可忽视的研究方面,它体现了 AD 发病的内在因素。

(朱粹青)

(二) 第 12 号染色体上的 α 2-巨球蛋白基因

第 12 号染色体上的 α 2-巨球蛋白 (α 2-macroglobulin, α 2MG) 基因,在脑内的过度表达是近年来人们注意到的另一个内容。

研究发现,Alzheimer 病病因复杂,目前已经发现与 AD 相关的基因除本章前面谈到的 5 种基因缺陷外,还与第 12 号染色体上的 α 2-巨球蛋白基因有关。

$\alpha 2$ -巨球蛋白对 Alzheimer 病发生发展过程的影响,可能是通过多途径起作用的。

众所周知,长时程突触增强电位(long-term potentiation, LTP)是反映神经突触的可塑性的一项电生理学的观察指征。应用这一实验方法研究结果表明, $\alpha 2$ -巨球蛋白具有抑制胆碱乙酰化转移酶的活性,影响海马神经突触可塑性。

又有资料表明, $\alpha 2$ -巨球蛋白能够通过和 βA 结合形成稳定复合物,从中干扰 βA 的清除过程等。

有报道注意到,血浆中 $\alpha 2$ -巨球蛋白含量与卵巢功能密切相关,卵巢一旦被切除,血浆内 $\alpha 2$ -巨球蛋白明显升高。补充外源性雌激素, $\alpha 2$ -巨球蛋白含量明显改善。

有资料还提示,染色体 12 位点与迟发性家族性 Alzheimer 病有关。

Pericak-Vance 等发现,在迟发性家族性 Alzheimer 病与染色体 12 位点有新的连锁。在缺乏 Apo $\epsilon 4$ 等位基因个体的家族,其连锁更强。

Mayeux 等认为,第 12 号染色体连锁与 Alzheimer 病的始发年龄和 Apo $\epsilon 4$ 等位基因相关。

但最近广州中医药大学陈云波、赖世隆等报道(2005),调查广州市荔湾区 75 岁以上老年居民 3 825 例的调查结果,从人群中筛选的散发性 AD 患者 190 例,与该人群健康老人作对照研究,结果发现,AD 组与对照组,低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)或 $\alpha 2$ -巨球蛋白($\alpha 2$ -MG)的基因型频率及等位基因频率,分布上的差异均无显著性($P > 0.05$),因此他们认为,广州市荔湾区 75 岁以上老年人群,低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)和 $\alpha 2$ -巨球蛋白($\alpha 2$ -MG)基因,可能均不足为 AD 发病的遗传危险因素。

(三) α -共核蛋白

α -共核蛋白(α -synuclein)是 1993 年在 Alzheimer 病脑内神经炎斑中发现的一种新多肽。 α -共核蛋白被称为一种“非 βA

成分”。

人类的共核蛋白基因包括 α 、 β 、 γ -共核蛋白基因,分别位于染色体 4q22、5q35、10q23 上,这些基因结构有高度保守性。

1. 共核蛋白的功能

(1) 20 世纪 90 年代中后期,已经有资料表明, α -共核蛋白在生理条件下可能参与突触功能和神经可塑性。在神经元发育及突触形成过程中, α -共核蛋白起到一定作用。

(2) 共核蛋白家族成员的同时表达,在造血细胞分化过程可能起到关键作用。

(3) 共核蛋白家族成员还可能有调节神经细胞分泌过程的作用。

2. α -共核蛋白在 Alzheimer 病病理中的作用

(1) 众所周知,突触的丧失与 Alzheimer 病的主要临床认知功能障碍密切相关。 α -共核蛋白是一种突触前蛋白,主要位于神经细胞胞液内和突触前神经末梢部位,且可能通过调节信号传导过程,参与突触功能调节。

(2) 有人认为在 Alzheimer 病中, α -共核蛋白的代谢改变,可能促进 β A 积聚。加上其本身的自我积聚,可能促进神经炎斑形成,对于 Alzheimer 病的突触病理变化起一定作用。

不过,关于 α -共核蛋白与 Alzheimer 病的关系也有相反的报道。有人以为这可能是由于 α -共核蛋白在早期神经变性过程中起作用,而对于晚期淀粉样蛋白形成并没有多大作用。

α -共核蛋白在 Alzheimer 病的神经炎斑形成中,以及在突触功能改变等过程中起重要作用,但其作用大多数是通过其他成分协同作用而发生的。

3. 关于丝状蛋白

近年有人提出,中枢神经退行性疾病有其共同规律,其中之一是由于中枢神经元和胶质细胞中积累了大量“丝状蛋白”。这些丝状蛋白的组分和形成机理都有待深入研究,但有人认为,这些丝状蛋白对于大多数神经退行性疾病的发生和病程至关重要。

这类丝状蛋白有多种,包括 β -淀粉样多肽、T 形蛋白、泛素

(ubiquitin, 泛酸)、谷氨酰胺多聚体、朊蛋白(prion, Prp)等。 α -共核蛋白(α -synuclein)则为其中一种。

(四) 其他基因与 Alzheimer 病

(1) 基因突变是自然界的一种随机现象,是人类几千万年来基因组进化过程中经常发生的现象,是一个不间断的生物学过程。人群中某些基因之所以表现出多态性,也起因于那些没有导致功能改变的基因突变的遗传。但是,如果这种变异发生在外显子上,那么,对基因功能影响比较大,并可能因此导致各种遗传疾病的发生。

近 10~20 年现代分子生物学技术得到巨大进展。对于神经系统退行性变遗传病的研究已能掌握有关手段,对其作比较深入的研究,包括确定突变基因的定位、突变的性质等。

应用位点克隆等技术,近年对 10 多种神经遗传病已经阐明或初步阐明其与突变基因的关系,其中对 Alzheimer 病,特别是对家族性 Alzheimer 病有许多新认识。这也是近年 Alzheimer 病研究的公认进展之一。

(2) 现代学者认为,Alzheimer 病也是一种常染色体“多基因”性遗传性疾病。分子生物遗传学研究表明,至少有 4 种以上基因突变可能导致 Alzheimer 病。并且不断有所发现,还有其他基因可能参与 Alzheimer 病的发病过程。

例如,2006 年齐艳飞等人报道,在神经型尼古丁胆碱能受体 $\alpha 4$ 亚单位(CHRNA4)基因外显子的 3 个新发现的 3 个多态性位点,也可能与散发型 Alzheimer 病的发病存在相关性。

(3) 有学者曾以其中与 Alzheimer 病关系最明确基因为序,将其排列为 AD1、AD2、AD3、AD4……等基因系列。

其中 AD1、AD2、AD3、AD4 分别代表位于 21 号染色体上的 β -淀粉样前体蛋白(APP)突变基因,代表位于第 19 号染色体的载脂蛋白(ApoE)等位基因,代表位于第 14 号染色体的早老素 1(PS-1)突变基因,以及代表位于第 1 号染色体上的早老素 2(PS-2)突变基因。现在普遍公认,AD1、AD3、AD4 是家族性

Alzheimer 病相关基因,突变时引起早发型家族性 Alzheimer 病,而 AD2 是与散发的 Alzheimer 病相关的基因。

加上近年又陆续发现的其他基因,如家族性迟发型 Alzheimer 病,与染色体 12 位点连锁;染色体 10q 与胰岛素降解酶基因临近等多个位点。由此又作出相应的排序,例如 AD5…AD8、AD9、AD10、AD11……10 多个基因排序。

究竟有多少个基因与 Alzheimer 病相关? 其中各个基因,哪些在 Alzheimer 病中分别起怎样作用? 其作用的重要性、主次、大小如何? 等等,随研究深入发展有了更多认识,也将会越来越明朗。不过依目前资料,似乎尚未能完全细致分析。关于 Alzheimer 病相关基因编号排序等还待今后讨论。

(4) 应重新提及的是,Alzheimer 病呈常染色体“多基因”遗传,多种基因缺陷都能导致 Alzheimer 病。值得注意的是,这许多基因似乎都直接或间接地与 β 淀粉样蛋白这个“中心环节”有关。

总之,Alzheimer 病病因复杂。单就遗传基因因素方面来说,除第 21 号染色体突变与早发型家族性 Alzheimer 病有关、第 19 号染色体遗传与迟发型 AD 相关外,第 14 号和第 1 号染色体突变也是引发早发型家族性 Alzheimer 病发病的重要因素,而第 1 号染色体上的早老素 2 基因还与家族性 Alzheimer 病的早发型和晚发型病例都有关系。

(郑观成)

第 17 章

Alzheimer 病治疗策略的“多向性”

Multiple Therapeutic Strategies of Alzheimer Disease

Alzheimer 病药物研究进展概况
Alzheimer 病治疗学上的“多向性”
胆碱能药物治疗
非胆碱能的其他递质系统药物治疗
非递质系统的其他治疗方案
治疗 Alzheimer 病的其他方案

一、Alzheimer 病药物研究进展概况

Alzheimer 病早期的治疗药物是基于认为 Alzheimer 病是一种脑动脉硬化,应用的有扩血管药物,如双氢麦角碱(海特琴);改善脑功能、脑能量代谢,如吡拉西坦(脑复康)等;钙拮抗剂,如尼莫地平等多种治疗策略,但它们的治疗效果均未得到确认。

目前(指报告时间的 20 世纪末,编者按),普遍被接受的观点认为,Alzheimer 病是一种多病因参与的渐进性脑功能退化疾病,相当多的研究集中于 β -淀粉样肽参与 Alzheimer 病的发病过程,也有较多的研究指出,第 14 号、第 19 号及第 21 号染色体

上等 4 个基因的异常表达与 Alzheimer 病发病有关。期望通过干扰此两途径,达到防治 Alzheimer 病的效果。

始于 20 世纪 70 年代的研究,发现 Alzheimer 病患者脑内存在严重的胆碱能功能退化缺损,并认为它与 Alzheimer 病的认知功能减退密切相关。基于这一假说开展的胆碱能补偿策略。至 90 年代已取得明显进展,以应用胆碱酯酶抑制剂(AChEI)对症治疗 Alzheimer 病取得明显效果。美国 FDA 于 1993 年及 1996 年,分别批准他克林(tacrine)、Aricept,以及我国于 1994 年开发的石杉碱甲即是例证。已有的 ChEI 治疗 Alzheimer 病,由于受到外周胆碱能不良反应的干扰,无法通过提高剂量获得治疗效果。因此,开发新一代 ChEI 是当前世界上各大制药厂的研究热点。目前开发的有近 40 个。

早期应用毒蕈碱激动剂治疗 Alzheimer 病,由于选择性不高,产生严重的不良反应而受阻。

近年来,开发了多个毒蕈碱亚型 1 受体激动剂,取得了较大进展,但其临床应用前景,在很大程度上取决于其外周胆碱能不良反应。

基于自由基引起的氧化损伤,在 Alzheimer 病发病过程中起一定的作用,开发抗氧化剂治疗 Alzheimer 病正受到关注。有报道,长期服用维生素 E 或司立吉林能延缓 Alzheimer 病的发展。

基于雌激素对脑内神经细胞有营养作用,应用激素取代疗法,以及认为 Alzheimer 病有炎症病理参与,开发抗炎药物治疗正引起人们的注意,但仅处于起始阶段。

近年来动物研究表明,ChEI 对 Alzheimer 病的治疗有多种作用环节参与。除了通过抑制脑内 AChE,减缓突触间释放的 ACh 的水解而扩大后者的作用外,ChEI 还具有提高脑内去甲肾上腺素、多巴胺神经递质水平,对抗高浓度谷氨酸、过氧化氢、 β -淀粉样肽对神经细胞产生的毒性,翻转脑缺血产生的脑内多种异常生化反应。提示,长期应用 ChEI 治疗 Alzheimer 病,除了达到对症治疗,还可能有保护神经细胞的治疗作用,对血管痴呆

可能也有治疗作用。

(摘自“系列讲座”1999年11月19日

唐希灿同题演讲)

二、Alzheimer 病治疗学上的“多向性”

(一) Alzheimer 病治疗学上的“多靶位”

如上所述,Alzheimer 病治疗已有大量探索研究,特别是近半个世纪以来,以下几方面十分注目。

20 世纪 70 年代,主要集中乙酰胆碱(ACh)研究;

80 年代,主要是胆碱酯酶抑制剂研究;

90 年代,扩展到 ACh 受体激动剂研究、雌激素和消炎药物研究,以及有关影响自由基代谢药物和抑制蛋白沉淀的药物;

90 年代末至 21 世纪初,开始了疫苗防治研究。

目前,人们的注意力已经放在包括延缓病情发展的各种治疗药物、症状治疗和代替治疗,以及其他多种靶位治疗。

有学者分析后认为,目前世界上市的有关药物,最常见的主要有 20 多种。其实,就其有关 Alzheimer 病的治疗预防方案,要比上述还要多样、复杂得多。

正由于 Alzheimer 病病因“多因性”和病理“异质多样性”,这势必影响其治疗策略。不难想象,其治疗策略上必然存在“多方向”、“多途径”、“多靶位”特点。

很久以来,已有资料表明,Alzheimer 病患者的多个神经递质系统受到不同程度累及。Alzheimer 病患者治疗的“多向性”在“递质系统功能障碍”上有明显突出表现。

又如,早有资料表明,在病理学上,Alzheimer 病病理往往涉及多个脑区、核团。同时,一般还涉及多种类型的神经元。也就是说,在治疗预防中,不得不考虑需要针对多个“靶位”。

何况,即使只对于其同一的某一“靶位”而言,可以用来的

干预药物,一般又有多种。

许多资料提示,Alzheimer 病防治策略务必要注意其“多向性”。

(二) Alzheimer 病药物开发的“多层次”

我国著名学者盛树力教授 2003 年指出,“面对异常复杂和不甚了解的发病机理,是药物开发的最大难题,找不到有效的药物作用靶位,但同时又有很多靶位可供选择”。因此他指出,为从发病机理研究药物开发的领域,将 Alzheimer 病发病过程,人为划分为以下几个层次或阶段。

(1) 基因和环境使 NGF 与 Tr-kA 表达下调。

(2) NGF 信号,作用于胆碱能神经元减弱。 β A 增加和神经元处于能量应激状态。

(3) ACh 合成减少,影响胆碱能神经元突触传递和突触可塑性。

(4) 1-3 形成恶性循环,胆碱能神经元功能低下更为明显,并出现其他类型神经元损害,病人出现认知功能障碍。

(5) 大量神经炎斑和缠结出现,小胶质细胞激活(参见:盛树力,老年痴呆发病机理和药物开发的研究领域. 盛树力主编,老年痴呆发病机理和药物研究. 科学技术文献出版社,第 123 ~ 145 页,2003)。

Alzheimer 病治疗策略“多向性”、“多样性”研究,近年非常活跃。不仅在神经递质药物治疗方面有大量研究,“抗氧化剂”、“疫苗”、“基因”和“神经干细胞”治疗等都有多种途径的有意义探索。Alzheimer 病“多向性”治疗策略的研究刻不容缓。

诚然,Alzheimer 病发病复杂而过程尚不完全清楚,人为地将其研究策略归纳而简单化是必要的,尽管其中可能带来不少问题。但这样做,有利于将药物开发的重点寄希望于定位在“发病早期”和“重要靶位”上——这可能是今后研究开发的方向。

仅以此单列一章节,详细讨论 Alzheimer 病治疗策略“多向

性”显然不可能。这里只侧重一二,以能阐明治疗策略“多向性”主题为止。

(郑观成 郑海安)

三、胆碱能药物治疗

(一) 胆碱能系统障碍——Alzheimer 病病理的“中心环节”

Alzheimer 病累及多个神经递质系统及其外领域。但是,一般学者都公认,脑内胆碱能系统功能受累可能是 Alzheimer 型痴呆中最重要的中心环节,损害最突出、最严重。胆碱能系统功能缺损,在 Alzheimer 病发病机理中即使不是起决定性作用,至少也占有极为重要的地位。自然,胆碱能系统成为人们最注意的环节,也是研究资料最多的内容。

中枢神经系统内胆碱能细胞丧失程度,与 Alzheimer 病神经病理改变、记忆损害和认知伤害程度相关。研究表明,前脑基底核(basal forebrain nucleus)的胆碱能神经元、海马神经元和它们之间的通路,是学习记忆功能的重要结构基础;毁损这些结构或老化可引起这些区域退化,导致智能严重缺损。

Alzheimer 病患脑尸检和脑活检分析结果都显示,前脑基底核内胆碱能神经元有 70% ~ 80% 损毁以至死亡;突触前乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)合成,乙酰胆碱酯酶(acetylcholin esterase, AChE)与胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)活力,以及烟碱受体、突触前 M 受体和胆碱摄取功能均明显减少;患者脑脊液内 ACh 和胆碱水平,与痴呆的严重程度很好关联;健康志愿者服用东莨菪碱(scopolamine)后产生记忆障碍,其症状表现与老年人的健忘症非常近似。这些研究结果都为临床应用拟胆碱药物治疗 Alzheimer 病提供一定理论依据。

此外,5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)和去甲肾上腺

素递质系统,以及雄激素功能等也有异常。

(二) 胆碱能药物治疗 Alzheimer 病的途径

提高脑内 ACh 水平有多种途径。

(1) 补充脑内 ACh 合成的前体(突触前药物),如胆碱、卵磷脂。

(2) 提高突触间 ACh 水平(突触药物),包括多种胆碱酯酶抑制剂(AChEI)。

(3) 应用胆碱能受体激动剂(突触后药物, M 与 N 胆碱受体激动剂)。

(4) 间接加强脑内胆碱能功能的药物。

胆碱酯酶抑制剂治疗

乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitor, AChEI),一直是 Alzheimer 病治疗药物的主要研究方向,也是至今研究最多、最广泛、成果最丰硕的一类抗痴呆药物。

脑内胆碱能神经元的突触间隙内存有丰富乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE),其功能是水解并释放出乙酰胆碱,将乙酰胆碱灭活,以保持突触正常功能。

胆碱酯酶抑制剂抑制胆碱酯酶可以延缓 ACh 被水解,提高 ACh 在突触间隙水平内发挥作用。

1. 毒扁豆碱与庚基毒扁豆碱 毒扁豆碱(physostigmine, PHY)是可逆性胆碱酯酶抑制剂。临床最早用于治疗 Alzheimer 病的第一代药物。

1979 ~ 1986 年有临床治疗研究报道 33 篇,其中 20 篇报道用药后记忆功能改善,日常生活自理能力提高,8 篇报道用药后无效,5 篇报道用药后症状恶化。毒扁豆碱有某些效果,但其毒性副反应出现过早,药物作用持续时间短暂,限制了其临床应用价值。为了克服缺点,有人应用改变剂型的方法(如以 0.5% 油酸配制),明显促进毒扁豆碱的皮下透入率,其控释剂的作用可维持 7 小时,取得一定进展。

毒扁豆碱能短时期内显著改善 Alzheimer 病的认知能力,有

某些效果。但其毒性副反应出现过早,药物作用持续时间短暂,对胆碱系统的不良反应大,给药次数多,且血浓度变化大,对应的治疗范围小等缺点,限制其临床应用价值,多不被使用。

毒扁豆碱衍生物有氨基甲酸酯类典型药物多种,药效不理想,其中比较为人们注意的有依斯的明。

庚基毒扁豆碱(heptylphysostigmine),即依斯的明(eptastigmine)。酒石酸庚基毒扁豆碱,毒扁豆碱的亲脂性衍生物。

庚基毒扁豆碱属于乙酰胆碱酯酶抑制剂,因为脂溶性高,口服后能够迅速广泛分布于脑组织。半衰期长,对血浆和红细胞的乙酰胆碱酯酶活性有持久适度的抑制作用,可以持续24小时,提高脑内乙酰胆碱水平,使患者认知能力和行为能力达到最大程度改善。其毒性仅为毒扁豆碱的1/60。

2. 他克林 他克林(Tacrine, tetrahydroaminoacridene, THA),即1,2,3,4-四氢-单盐酸-1-羟-9-吡啶氨,属于吡啶类药物。

他克林,在《脑老化与老年痴呆》第一卷中已专文论述。

Tacrine具有抗胆碱酯酶活性功能,是一种可逆的乙酰胆碱酯酶抑制剂,对中枢乙酰胆碱酯酶有强烈抑制作用。次要作用还能促进单胺类递质合成、更新和释放,抑制重新摄取;抑制单胺氧化酶;激动M和N受体等。能改善大鼠、小鼠和老年猴的学习记忆能力,口服有效,能穿透血-脑屏障。1945年合成的老药,美国1993年上市。用于临床麻醉40余年。第一个用于治疗Alzheimer病,是世界上使用最广泛的Alzheimer病药。

不过,其对肝毒副作用比较大,有25%~50%服用者的氨基转移酶升高。

3. 安理申 安理申(Donepezil, E2020)是第二代胆碱酯酶抑制剂,效果优于他克林,是目前轻度到中度Alzheimer病首选药物,全球处方最多,临床使用最广。

在脑内是选择性抑制乙酰胆碱酯酶抑制剂(胆碱酯酶抑制剂),增加细胞间和细胞外乙酰胆碱含量。选择性比他克林好,临床使用认为,能够有效地治疗轻度、中度老年性痴呆,改善认知功能,改善痴呆严重程度,改善日常生活自理能力,提高生活

质量。

耐受性好,安全性高,没有肝毒副作用。有人预言,可能成为 Alzheimer 病的“标准”产品,供其他药物作为比较。

不过其仅能够延缓 Alzheimer 病的发病症状,不能够根本治疗。

4. 石杉碱甲 石杉碱甲(Huperzine A)是一种强效乙酰胆碱酯酶抑制剂,选择性和可逆性强。对乙酰胆碱酯酶的抑制活性是毒扁豆碱的3倍,抑制作用强于他克林。作用点在胆碱能神经突触处。

作用时间长,无明显毒副作用,没有肝毒性。

因其治疗指数高、作用时间长,已被国际列为第二代乙酰胆碱酯酶抑制剂之一。

石杉碱甲是生物碱衍生物,为我国开发的首创 Alzheimer 病药物。首先由刘嘉森等从石松科植物千层塔(蛇足石杉)提取的酸性部分,分离提纯获得的生物碱。

药理学证明,对正常大小鼠和老龄大小鼠的学习记忆均有明显促进作用。该药20世纪80年代中期开始临床试验,已证明能提高 Alzheimer 病患者记忆、认知功能和行为,改善患者记忆力。1995年一项多中心试验再次显示,服用石杉碱甲片,改善了患者所有的记忆、认知行为能力,均无不良反应。

与其他5种乙酰胆碱酯酶抑制剂比较,按作用强度仅次于E2020,而大于他克林、毒扁豆碱和加兰他敏。但因其抑制乙酰胆碱酯酶需要很高的浓度,因此,其选择性则优于E2020。另外,其对乙酰胆碱酯酶的抑制是可逆的。

1994年和1996年,北京和上海分别有药物“哈伯因”与“双益平”上市。

国内外又有许多新研究工作发现了一些相似或效果更好的类似药物。其中,他克林和石杉碱组合而成的二联体衍生物“ZT-1”(由中国药物所、香港和西班牙等联合开发)具有石杉碱甲类似作用,药效更好,毒性更小。有关单位已联合开发申请专利。

5. 加兰他敏 加兰他敏(Galanthamine)是第二代开发的乙酰胆碱酯酶抑制剂。适用于临床治疗轻度、中度 Alzheimer 病。临床有效率达 50% ~ 60%。疗效与他克林相似,但没有肝毒性。

加兰他敏是胆碱酯酶的竞争性抑制剂,对神经元中的胆碱酯酶有高度选择性。选择性高,对神经元和红细胞中的乙酰胆碱酯酶的抑制活性,是对血浆中丁酰胆碱酯酶抑制活性成 50 倍(丁酰胆碱酯酶被抑制后,将导致外周胆碱样不良反应发生)。

加兰他敏在突触后等胆碱能缺乏区能够产生最大活性。不与蛋白质结合,也不受同时进食的影响。

最早是由石蒜科植物雪莲和水仙提取,属生物碱衍生物。现有合成类似物。

30 多年来,一直用于治疗小儿麻痹后遗症和肌无力。治疗痴呆是老药新用。1987 年在美国获得专利。

本品可能成为 Alzheimer 病治疗的首选药物。

6. 艾斯能 艾斯能(Exelon)是第二代胆碱酯酶抑制剂,能选择性抑制大鼠大脑皮质和海马中的胆碱酯酶活性,而对纹状体、脑桥髓质及心脏中的胆碱酯酶活性抑制力小。

多次临床试验证明,艾斯能能改善各期老年性痴呆认知功能、日常生活自理能力和精神行为,均有明显改善作用。最显著的效果表现在认知能力,如记忆力、注意力和方位感的改善上。病情越重,疗效似乎越好。

多次临床试验证明,艾斯能有耐受性好、安全性高、无毒等优点,且无外周活性,对伴有心脏、肝脏和肾脏等疾病的 Alzheimer 病患者也有独特的疗效,它是目前唯一对日常生活中认知行动和综合能力都有显著疗效的胆碱酯酶抑制剂。有紧迫安理申之后,后来居上之势。

其他胆碱能药物治疗

1. 作用于胆碱能受体药物 胆碱能受体激动剂(突触后药物),兴奋突触后 M 受体,促进 ACh 在突触间隙释放。

Alzheimer 病尸检显示,脑内突触前 N 及 M 受体明显丧失

减少,突触后胆碱能受体未受太大影响。

因此,胆碱酯酶抑制剂只适用于轻度和中度 Alzheimer 病病情,因为其疗效依赖于胆碱能神经元的完整程度,随着病情发展,能够释放 ACh 神经元越来越少。而突触后的 M-受体(M-胆碱受体,毒蕈碱型受体)和 N-受体的数目,在 Alzheimer 病的整个病程中变化不大,因此,应用 N 或 M 胆碱能受体激动剂,可以直接作用于突触后的受体部位,有效地提高脑内胆碱能系统功能,因而受到人们的注意,应用范围更为广泛。

曾经用过的 M-受体激动剂,有槟榔碱(arecoline)、匹罗卡品(Pilocarpinum,毛果云香碱),RS-86 等,结果并不令人满意。

M-受体有 5 种亚型,即 M1 ~ M5。具有 M1 激动作用的药物和具有 M2、M4 拮抗作用的药物,似乎是目前作用于毒蕈碱受体潜在的抗痴呆药物中最有前途的化合物。

M1 胆碱受体激动剂有萘必西坦新型促智药等。

M2 受体拮抗剂,通过阻止反馈过程,可以使神经递质释放增强。

N 型受体(烟碱型胆碱受体)也为人们所重视。虽然在传递认知行为中,M-胆碱能受体起着重要作用,但在 Alzheimer 病人中 N-胆碱能受体可能也起着很重要的作用。因为尸检发现,Alzheimer 病脑内的额叶、颞叶、海马皮质和尾状核等脑区的 N-受体数量减低。因此,烟碱(Nicotine)、ABT-418 等药物也应用于 Alzheimer 病治疗。

2. 乙酰胆碱释放增强剂 这类药物,可以通过增加激活态的胆碱能神经元,或者刺激 ACh 合成等途径,促进 ACh 释放,起着中枢胆碱能的作用。

(“系列讲座”:郑观成,郑海安,唐希灿,
Israel Hanin 等。编写:郑观成)

四、非胆碱能的其他递质系统药物治疗

Alzheimer 病病理“多样性”改变,胆碱能系统障碍首当其冲。然而,除了胆碱能系统外,其他递质系统,如 5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)递质功能都下降,去甲肾上腺素递质功能异常,这些中枢神经递质功能与人类的精神活动和行为同样密切相关。

引人注目的例子之一是最近(2006 年),中国科学院上海生命科学研究院裴钢院士课题组发现,肾上腺素应激反应可能在激发 Alzheimer 病中起重要作用。

该课题组应用“水迷宫法”的小鼠动物模型实验证明, β_2 -肾上腺素受体被激活以后,实验模型老年痴呆小鼠的记忆下降,明显低于正常小鼠。对老年痴呆小鼠模型应用 β_2 -受体抑制剂治疗一段时间以后,则“水迷宫”实验记分有好转。

众所周知,近 10 年来,研究工作已经发现神经元内的 γ -分泌酶异常变化,可以导致 β -淀粉样蛋白产生,促进神经炎斑沉积形成。有研究者认为,这是 Alzheimer 病发病很重要的途径。

生命科学学院该研究组工作表明, γ -分泌酶活性与 β_2 -肾上腺素有密切关系。细胞膜上这种 β_2 -肾上腺素受体被激活,则促进 β 淀粉样蛋白形成沉积,导致 Alzheimer 病的发生;抑制 β_2 肾上腺素受体,则能推迟老年痴呆发生或延缓症状发生。

由此,裴钢院士等认为日常生活工作中,焦虑、紧张、抑郁等不良情绪会引起人体内过激反应,进而激活 β_2 -肾上腺素受体,导致 β 淀粉样蛋白老年斑增加,患老年痴呆风险较高。

可见,除了胆碱能系统障碍是治疗策略中的一个重要的药物“靶点”之外,其他递质系统也不可忽视;其中,肾上腺素能系统障碍,就是一个很值得注意的药物“靶点”。

Alzheimer 病治疗,除了胆碱和其他神经递质系统药物外,还有其他多种药物和治疗方案。

(郑观成 郑海安)

五、非递质系统的其他治疗方案

Alzheimer 病治疗,除上述胆碱等药物外,还有其他多种治疗方案。

(一) 关于抗炎治疗

其理论基础是病脑内的确存在过度炎症现象。

脑内炎症反应细胞和炎症蛋白的存在、多种细胞因子的参与、小胶质细胞和星形细胞被细胞因子激活等都提示炎症在致病过程中的重要作用。有研究者甚至认为,Alzheimer 病炎症现象应该与神经炎斑和缠结并列为“三大病理学特征”。可见,抗炎治疗乃是治疗的又一策略思路。

1. 起初,抗炎治疗主要集中于传统非甾体抗炎药物的应用。流行病学与临床回顾性研究提示,特异性环氧合酶-2 (Cyclooxygenase, COX-2) 抑制剂,比如 rofecoxib 和 celecoxib 等,对延缓病程和改善症状并无明显疗效,但在对长期服用的回顾性调查中发现,其对 Alzheimer 病发病相对危险系数明显低于对照组。

可是,应用非甾体抗炎药物作为 Alzheimer 病抗炎治疗,其所用的剂量要比平常用量大。该药对胃肠道存在严重不良反应,这都限制其价值。开发高效、特异性强、安全性和耐受性好的抗炎药物显得很必要。

2. 近年已发现的多种天然抗炎药物 这些天然植物药具有抗炎活性,其机理可能是抑制细胞因子、趋化因子或黏附分子合成。现述如下几个药物。

(1) 川芎提取物 川芎嗪和阿魏酸是从川芎分离出的抗炎成分。研究提示,其能防止小鼠皮质 β 淀粉样蛋白诱导的乙酰胆碱水平降低,降低海马中 β 淀粉样蛋白诱导的炎症过程,改善认知功能。

(2) 旋覆花内酯 是从中药旋覆花中分离的单体成分,具

有抑制炎症疼痛和镇痛作用。这在小鼠热板、甩尾,或身体扭动,以及用甲醛(福马林)舔足等实验中得到证实。体外细胞培养还证实,旋覆花内酯通过抑制核因子 β (nuclear factor- β , NF- β)与相应作用位点相结合,降低环氧合酶-2和诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)基因表达活性,降低前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)和一氧化氮的合成,发挥抗炎效果。

(3) 吴茱萸次碱 吴茱萸具有强心和镇痛作用。其活性成分是去氢吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬苷。体外实验证实,吴茱萸次碱抑制 COX-2 活性具有抗炎活性。

(4) 醉茄根 醉茄根是睡茄属植物南非醉茄的根,具有增强胆碱能、促智、抗氧化、抗炎等多种生物活性。用于治疗 AD;其中豆甾烯醇叫喙苷 VII-X (Sitoinoside VII-X)和醉茄皂苷元 A 为其活性成分。

(二) 关于雌激素替代治疗

近年发现,Alzheimer 病发病与雌激素缺乏有密切关系。其理由是:

第一,AD 发病有明显性别差异,男女比例为 1:2~1:3。这与女性绝经后雌激素水平降低(甚至低于同龄男性)有关。同龄男性仍可继续产生睾酮,睾酮在脑内可经 P-450 芳香化酶作用转变成雌激素。

第二,在脑内特定神经元表达有雌激素受体,其在脑内分布与 AD 患者脑内发生病理学改变的部位相一致。

第三,同样是 AD 患者,女性认知功能障碍比男性重。

此外,还有资料提示,雌激素缺乏可导致学习记忆功能障碍,增加患 AD 危险性。

雌激素可能通过多个环节延缓 Alzheimer 病的发生发展。比如,能促进可溶性 β A 生成,维持中枢神经元组织结构,影响中枢神经递质含量和酶的活性,影响 ApoE 生成和具有抗氧化作用等。因此,以雌激素作为预防和治疗 Alzheimer 病的药物也

受到重视。

给予雌激素替代后可降低或延缓 AD 发生,发病率可下降约 50%,且与服用剂量和时间呈正相关。这表明雌激素在 AD 发生、发展过程中具有作用。

此外,有资料提示,AD 病人的雄激素功能异常,而雄激素与攻击行为有关。

同样值得注意的是一些植物成分中也具有雌激素样作用。这是一类具有类似雌激素结构和生物活性的异黄酮类化合物。这类化合物能改善动物“记忆功能”,对 Alzheimer 病防治可能有效。例如以下 4 种。

(1) 大豆异黄酮 是大豆生长中一类次生代谢物。小鼠被动回避反应和信号方位辨别实验结果显示,大豆异黄酮能明显改善 AD 模型小鼠学习记忆功能、信号方位辨别能力和记忆保持能力。

(2) 芹黄素 它从芹菜提取,其与雌激素雌二醇有相同功能,能明显改善小鼠学习记忆功能。

(3) 大黄素 具有雌激素样结构与活性,有保护培养的神经元和抗 β A 毒性蛋白作用。

(4) 丹参酮 也具有弱雌激素活性。

(三) 关于对抗 β A 的生成与积聚的防治策略

即抑制、减少 β -淀粉样蛋白(β A)的形成,或者消除已有积累。这也许是最理想的“根治”办法(假如,淀粉样蛋白确实是 Alzheimer 病病理的“唯一中心环节”)。方法有以下两种。

1. 通过酶系抑制 APP 水解过程,减少 β A 产生

APP 水解过程,依赖于蛋白水解酶。依据水解位点不同,这些分泌酶分为 α 、 β 、 γ 三类。

α 分泌酶,其水解位点于 β A 序列内。水解产物不含有 β A,是正常人体 APP 的主要代谢途径。

β 分泌酶,其作用点在 β A 序列的氨基末端,可以产生完整的 β A 序列。

γ 分泌酶,可水解 β A39 ~43 间的任一肽键上,可产生多种 β A 片段。

在 Alzheimer 病病程中, β 和 γ 分泌酶的活性升高,因此抑制 β 和 γ 分泌酶活性便可能减少 β A 生成。

然而,“分泌酶”遍布于人体各组织;其作用底物也不限于 APP,长期服用分泌酶抑制剂,将导致体内许多重要功能严重不良反应。况且,大多数 Alzheimer 病患者,当其被确诊为 AD 时,脑内已存有大量 β A,此时再应用酶抑制剂,实际已无能为力。

现在也有证据表明,使用 γ 和 β 分泌酶抑制剂,或增强 α 分泌酶的活性,可以减少 β A 的形成、积聚,在培养细胞、抑制 γ 和 β 分泌酶方面能有效降低 β A 产生,但是,几种有效的分泌酶抑制剂都因毒性过大而无法应用于临床。

可见,使用抑制 β 和 γ 分泌酶活性作为靶点的策略思路,其效果可能有限制。

2. β A 多肽疫苗接种

即 Alzheimer 病免疫治疗法。免疫治疗为了清除脑内有神经毒的 β A,似乎这是“治本”策略。

免疫治疗分主动免疫和被动免疫方法。

(1) 主动免疫治疗 应用人工合成的 β A,与弗氏佐剂一起免疫动物或人体,使体内产生 β A 抗体,通过血脑屏障与脑内 β A 结合,增强小胶质细胞和星形胶质细胞吞噬效果,抑制 β A 沉积和神经炎斑的生成。

主动免疫治疗在转基因动物模型取得良好效果。这类多肽疫苗也曾进入临床试验(比如 AN-1792 等)。但由于少数接受治疗的病人,应用后并诱发脑膜脑炎强烈反应,试验不得不终止。

散发性 AD 患者年龄都是在高龄或接近高龄时段。年龄越大,疫苗抗体反应能力越低下,主动免疫效果受限制;况且,老年人自身免疫反应也更强烈。 β A 引起炎症是难以逾越的障碍。

(2) 被动免疫治疗 被动免疫治疗动物模型试验和 AD 病人试用效果令人鼓舞。应用人多克隆抗 β A 抗体被动免疫治

疗,在少数散发性 AD 病人取得疗效,没有发现不良反应。但目前病例少、观察时间短,是否有不良反应仍需观察。同时,这里还面临抗体选择等多个问题。比如,AD 被动免疫治疗,需要反复给予抗 β A 抗体。现在市场上绝大多数单克隆抗体是鼠源性。为避免出现对鼠类单克隆抗体免疫反应,AD 被动免疫治疗还必须使用人抗 β A 抗体。这些都还待继续深入。

(摘自“系列讲座”:郑观成,郑海安,聂伟等。编写:郑观成)

(四) Alzheimer 病的抗氧化剂治疗

近来研究证实,许多抗氧化剂能保护中枢神经系统免受自由基损伤。

抗氧化剂是指当其以低于氧化底物浓度存在时,可以明显推迟或抑制底物的氧化。换句话说,它是能够预防像自由基等活性氧类产生氧化应激损害的物质。

一类为预防性抗氧化剂,如超氧化物歧化酶(superoxi dismutase, SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等,可以清除脂质过氧化链启动阶段的自由基等引发剂。抗氧化酶如 SOD 和 CAT 能减轻 β A 的神经毒性。

另一类为脂质过氧化链式反应的阻断剂,它可以捕捉脂质过氧化链式反应中产生的自由基,减少脂质过氧化链长度,阻断或延缓脂质过氧化的进行。如维生素 E(α -生育酚)、维生素 C(抗坏血酸)、维生素 A(视黄酸)、胡萝卜素(carotene)、辅酶 Q、司来吉兰(丙炔苯丙胺 L-deprenyl, Selegiline)、MAOI-B 和 TA99 系列等,后一类抗氧化剂在 AD 治疗研究中特别有意义。

1. 抗氧化剂在 AD 治疗中的作用

(1) SY-L 李莉(1998)报道,五味子酸、丹酚酸 A 和 SY-L 对在脑细胞遭受不同氧化性损伤实验条件下均表现出明显的保护作用。SY-L 为一种新的、全合成的化合物,且毒性很低,可能是一种有研究前景的抗氧化剂。

(2) 维生素 E(tocopherol, α -生育酚) 维生素 E 为一种强

抗氧化剂,能捕获氧自由基,阻止脂质过氧化。在动物实验和细胞培养中,它可以减缓神经细胞损伤和死亡。补充维生素 E 可清除或减慢脂质过氧化反应。 α -生育酚等一类抗氧化剂和其他增加过氧化氢酶活性物质的神经保护作用的潜力很大。

(3) 单胺氧化酶抑制剂 包括司来吉兰 (Selegiline)、拉扎贝胺 (Lazabemide) 和 MDL-72974A, 后两者正处研究阶段。Selegiline 是一种选择性抑制 MAO-B 酶的药物,是一种具有神经保护作用的抗氧化剂,长期服用可降低自由基和其他神经毒素的浓度。但目前研究结论并不一致。

(4) 去铁胺 (Deferoxamine, 去铁敏, Desferrioxamine) 是一种铁的螯合剂,它可防止铁参与生成 $\text{OH}\cdot$ 的反应。目前尚在研究中。

(5) 银杏制剂 EGB761 EGB761 是一种银杏叶 (ginkgo biloba, EGB) 提取物,对中枢神经系统的作用与其抗炎、抗氧化从而提供膜保护作用有关,也与其神经递质调节作用有关。因此,其很多特性都可能对治疗 AD 有益。银杏的低费用和耐受性及可能疗效,使得它成为 AD 治疗研究中非常有吸引力的候选者。

(6) 抗氧化剂 TA99 系列 TA9901 和 TA9902 是整体、多系统、多靶点治疗 AD 的药物。它是一种有前景的治疗药物。

TA9901 是一种植物中提取成分,含酚羟基,有强抗氧化作用。姚志彬等对其进行了系列研究。结果提示,TA9901 不仅可以特异性地阻止 βA 的生成和沉积,还可能保护神经元免受因衰老而引起的过氧化损害,有可能成为一种有前景治疗 AD 的药物。

TA9901 不仅作为安全、可靠、价廉、源广的抗氧化剂的研究材料,而且是一种高效、低毒且经济的天然抗氧化剂。

为了更好加强 TA9901 的药效作用,发挥其整体、多部位、多靶点治疗 AD。中山医学院脑研究室又从几百种中药中筛选出 Egb761 与 TA9901 有协同增效作用,两者按一定比例组成 TA9902,初步显示 TA9902 治疗 AD 的作用,研究 TA9902 治疗 AD 机理将会开拓一个治疗 AD 的全新领域。

(7) 其他抗氧化剂 褪黑素(MT)也具有对抗氧自由基作用,它是松果体分泌的高活性吲哚胺化合物。MT可以清除自由基,减少自由基破坏细胞膜结构。体外实验中,MT可阻止 β A诱导的细胞氧化性损害和细胞内 Ca^{2+} 增高,但其AD治疗疗效有待进一步临床研究。

另外,枸杞、人参等中草药及其提取物也有清除自由基的作用。

2. 存在问题与展望

AD可能是一类多病因疾病。目前看来,有令人信服的证据支持氧化应激作用,尤其是脂质过氧化在AD病理生理变化中的作用。

对AD而言,已有许多已知的危险因素(例如头部创伤)加速了氧化应激。AD脑内在神经炎斑(SP,老年斑)中 β A的聚积可产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),而ROS又可促进 β A的聚积,这样就将这种病理特征与氧化破坏联系起来。

临床前的证据提示,抗氧化剂治疗可有效地预防自由基和 β A引起的神经元死亡。尽管在临床试验中还未证实,但有希望。

存在的问题有以下几点:

1) 氧化应激产生神经元退行性变有几种不同的机理。对AD发病机理仍需研究;

2) 评价抗氧化剂治疗AD的效果仍需深入临床试验;

3) 不同抗氧化剂协同增效机理的研究问题。

在天然植物抗氧化剂筛选过程中,往往会发现某一单体的抗氧化效果不如其溶剂提取物的复合体。而且也发现,在天然植物提取物里添加某些抗氧化剂,其抗氧化效果往往大大增强。

曾经有人把这种作用称为加合作用或相乘作用。研究发现,这既不是各种抗氧化剂抗氧化作用的简单加合,也不是它们的相乘关系,而是各种抗氧化剂在抗氧化的不同方面发挥作用,从而在整体上表现为抗氧化效果大大增强,即协同增效作用,其

机理不明。

应重视对抗氧化成分之间抗氧化协同作用的研究,寻找并合成高效、低毒的复合型抗氧化剂。

(汪华侨 姚志彬)

(五) Alzheimer 病的免疫学治疗

1. β A 与老年性痴呆免疫治疗 AD 发病过程的细胞分子学机理,最重要的进展是发现 AD 两大分子标志物, β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白。两者被视为重要的 AD 致病因子,分别与神经炎斑(老年斑)和神经原纤维缠结相联系。

β A 是由 β A 的前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)剪切加工后生成,进一步研究发现,AD 患者脑内有广泛 β A 沉积。 β A 的前体加工 \rightarrow β A 生成 \rightarrow β A 沉积 \rightarrow 神经炎斑的形成,及其伴随的神经元损害是老年痴呆病理机理的中心环节。尽管这一过程尚有许多细节没有彻底搞清楚,但现有资料明显提示,对抗 β A 的形成和沉积是治疗 AD 的一个重要方向。

免疫学疗法是将细菌、病毒或其重要的功能蛋白,经灭活或减毒后,制成疫苗注射入机体内,刺激免疫系统产生特异性抗体,该抗体再与病原体进行特异性结合,进一步激活炎症细胞和淋巴细胞,从而发挥治疗作用。在人类征服结核、脊髓灰质炎和天花的过程中,疫苗发挥了重要作用。

由于 AD 的发病机理与 β A42 的沉积和神经炎斑的生成密切相关, β A42 又是神经炎斑的主要组成成分,因此,利用特异性抗体与 β A42 结合来干预 β A42 的沉积和神经炎斑的生成,甚至清除已经存在的神经炎斑,将成为治疗 AD 的一条新思路(图 17-1)。

用免疫疗法干预神经炎斑的形成,或清除已形成神经炎斑的机理可能是多方面的。

第一, β A42 抗体进入脑内后,可与 β A42 形成稳定的复合物,抗体破坏了 β A42 分子间的相互作用力,使之不能互相黏附

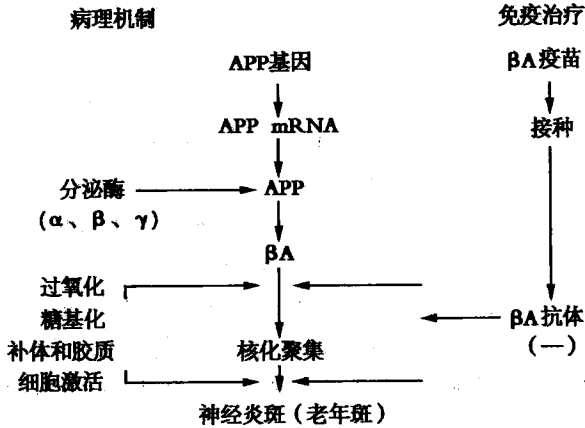


图 17-1 靶向 βA 的免疫学治疗示意图

和形成沉积。

第二, βA₄₂ 抗体可能阻止 βA₄₂ 由可溶的 α 结构向具有毒性的 β 片层结构转化, 进而减少 βA₄₂ 对神经细胞的毒害作用。

第三, βA₄₂ 抗原抗体复合物可激活补体系统, 对生成 βA 的神经胶质细胞进行攻击, 从而阻断了 βA₄₂ 的生成。

第四, 抗 βA₄₂ 的抗体与沉积的 βA₄₂ 结合后, 还可能激活脑内网状内皮系统, 激活的小胶质细胞能吞噬沉积的 βA₄₂ 并将之清除。

2. Alzheimer 病免疫治疗的策略和方法

(1) βA₄₂ 多肽疫苗和 βA₄₂ 多肽变构疫苗 人工合成的 βA 多肽为 α 螺旋结构, 但 AD 患者脑内的 βA 沉积为 β 片层结构。许多证据表明, βA 的 β 片层结构具有更强的毒害作用, 而 β 片层结构又促进 βA₄₂ 的不断沉积, 从而加重了 AD 患者脑组织的病理损害。

βA₄₂ 是以单体状态存在的, 而 β 片层结构是以沉积的多聚体形式存在的。两种结构形式的 βA₄₂ 多肽可能提供不同的表面抗原决定簇, 从而影响相应疫苗清除 AD 病人脑内 βA₄₂ 沉积多聚体的效率。

AD 的免疫学治疗需要一种特异性抗原。目前, 尚不能提

供与 AD 患者脑内 β A42 沉积多聚体相同或相似的结构形式。理想的 AD 免疫治疗疫苗抗原,应含有与 AD 患者脑内 β A42 沉积多聚体相同或相似的结构,以提高其对神经炎斑的清除效率。

(2) β A 亚单位疫苗 由于 β A42 肽合成费用昂贵,且含 β A 毒性片段(25 ~ 35 位氨基酸),其用作疫苗治疗 AD 将受到限制,因此,有必要改进疫苗结构,减低毒性和降低成本。

已有报道,选择由 β A42 肽羧基末端 7 个氨基酸或其有效片段,与牛血清白蛋白(BSA)连接制成 β A 亚单位合成疫苗。这样很可能既保留了 β A42 的有效性抗原决定簇,去除了 β A 的毒性片断,又大大降低了合成肽成本,有利于将来广泛应用于临床。

(3) AD 免疫学治疗研究的动物模型选择 由于 AD 免疫治疗是以 β A 为靶的病理干预,其 AD 动物模型的先决条件是脑内有广泛的 β A 沉积。转基因 AD 模型鼠和自然衰老的灵长类为较合适的免疫治疗 AD 动物模型。

转基因 Alzheimer 病模型小鼠有不同种类。一般可分两类:一类为 APP 变异基因过量表达转基因小鼠,另一类为多种基因联合转基因小鼠。第二类转基因小鼠,可同时插入 APP 基因和 PS-1 基因或 APOE 基因,模拟与 AD 更相似的神经病理学变化及行为学改变。

近来采用的 TgCRND8 转基因小鼠和 APP + PS-1 转基因小鼠,都具备脑内典型淀粉样斑块沉积和增龄性行为与记忆改变这两大特征,是用来研究 AD 免疫学治疗的理想动物模型。

随着多基因联合转基因小鼠技术的不断成熟,与 AD 发病相关的不同基因将在小鼠体内表达,产生同人类 AD 更为相似的病理特征。

自然衰老的灵长类动物也将在 AD 免疫学治疗的基础研究中发挥一定作用。

3. Alzheimer 病免疫治疗现状 目前,多个实验已提示,采用 β A42 制作的疫苗治疗 AD 是可能的。采用 β A 多肽疫苗对 AD 样转基因鼠的治疗结果乐观。

这些工作包括,利用过量表达人类变异 APP 的转基因小鼠,能进行 β A 疫苗免疫治疗。实验不仅证明, β A42 多肽疫苗能清除 PDAPP 鼠脑内的神经炎斑及 β 样淀粉沉积,而且发现腹腔直接注射特异性 β A 抗体后,PDAPP 转基因鼠的认知能力得到迅速的改善。

在可溶性 β A 疫苗和变构疫苗疗效的比较研究中发现,分别采用两种不同结构的 β A42 多肽疫苗,都产生了明显的对学习 and 记忆促进作用,说明两种疫苗对转基因鼠具有相似的治疗效果。

当然,免疫治疗 AD 病人的研究工作,仍有几个问题。

1) 人类经过免疫治疗后,脑脊液(CSF)中的抗体是否能达到高效价的滴度。

2) 在人类的治疗中,怎样避免免疫耐受和自身免疫。

3) 实验 AD 免疫治疗试验中,怎么样评估人类与动物之间的种属差异。

4) 免疫治疗过程中,体内抗原和抗体的激活,可能会提高网状内皮系统的活性,导致抗原抗体复合物炎症反应。这种炎症反应,极有可能对周围的脑细胞产生不利影响,进而减弱了免疫治疗的效果。

5) 在 AD 免疫治疗过程中,为了能产生持续高效价抗体的疫苗,需要开发一种可用于临床实验的高效疫苗佐剂如免疫刺激复合物(ISCOMs),也是免疫治疗 AD 关键问题之一。

4. Alzheimer 病免疫学治疗的展望 AD 免疫治疗是一个有创见的发现。上述的问题采用当前先进技术可以得到不同程度解决。因此确实给 AD 患者带来新希望。

首先,目前有方法在不破坏血-脑屏障的情况下,产生 CSF 内的高滴度抗体。高滴度抗体是清除神经炎斑的重要条件。

Paul(Helmuth L,2000)指出,脑内正常的微环境,支持由抗原引起的体液免疫反应,B 细胞有能力穿过血-脑屏障与抗原结合,并在附近分化为产生抗体的浆细胞,从而产生大量特异性抗体。

本实验室在正常免疫基础上,行尾状核区埋管注射 BSA (牛血清白蛋白)术,在不破坏血脑屏障情况下,产生 CSF 中的高滴度抗体。可见,脑实质内抗原的存在是产生鞘内高滴度抗体的重要因素。这个结果支持了 Paul 的观点,同时也为 AD 免疫治疗提供了重要的理论依据。

在研究高效疫苗中,有两点非常重要:一是具有高度特异性的抗原;二是低毒的高效佐剂。

β A42 多肽变构疫苗和亚单位疫苗的研制,将提供针对神经炎斑的高度特异性的抗原,而免疫刺激复合物 (ISCOMs) 将为人用 β A 疫苗的一种理想候选佐剂。

近来的实验表明, β A 疫苗不但可以清除转基因模型鼠脑内的神经炎斑沉积,而且提高了小鼠的学习记忆能力。

迄今为止,尚未见到 β A 疫苗对实验动物产生明显毒副作用的报道。

AD 免疫治疗研究另外一重要意义是它将验证“Amyloid β cascade”(β A 级联)假说的正确性。如果病人在接受疫苗接种,并在 CSF 中产生高滴度抗体后,临床痴呆症状明显改善,这也将为“ β A 是 AD 发病机理的中心环节”假说提供有力支持。

总之,AD 的免疫治疗方法,不论是在探讨 AD 发病机理,还是在探索今后的临床治疗方向上都有重要的理论和实践意义。

(姚志彬 顾怀宇 林 贤)

(六) Alzheimer 病的基因治疗

1. 基因治疗 (gene therapy) 它是应用分子生物学理论,针对疾病的病因,以明确的靶向性,使用“转基因”专门技术,进行持续治疗,以便使有缺陷的基因得以恢复,达到从根本上根治遗传疾病的目的。

也就是说,基因治疗在策略上就是要补充丢失了的、损伤了的或失效的基因,或者是对靶细胞提供本来不存在的新基因 (比如抵制异常基因),通过基因的转入来增强残存神经元的存

活和功能(或抵制异常神经元)。

基因治疗是近代分子遗传生物学的一项重大进展。

2. 应用现代分子生物学(位置克隆技术) 近10多年来已阐明10多种神经遗传病。阐明其突变基因的位点、突变的性质,以及其基因产物等。其中之一就是家族性 Alzheimer 病(FAD)。

对家族性 Alzheimer 病的研究有许多重要进展。研究表明, Alzheimer 病病因相当复杂,与许多内源性和外源性因素都可能有关。

家族性 Alzheimer 病不是单纯的“均一性”基因突变。已经发现的至少有4种以上基因突变与家族性 Alzheimer 病有关。即:

第21号染色体上 APP 基因的突变;

第14号染色体上 presenlin-1 基因的突变;

第1号染色体上 presenlin-2 基因的突变;

第19号染色体上长臂近侧的 APOE 等位改变;

第12号染色体上编码 α -2 大球蛋白的基因突变或多态性。

3. 有关基因治疗的方法学 目前还是处在探索阶段,依然留有局限性。至少有以下3个方面。

(1) 前面已经指出, Alzheimer 病出现的功能缺陷,不是“单一”的,而是“多样性”的;单就递质功能障碍而言,就牵涉到胆碱能系统递质、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)递质与肾上腺素和去甲肾上腺素递质等多个系统。

可是转基因方法,目前还仅仅是在促进胆碱能神经元存活、再生和变性后,恢复功能方面提供了一些试验范例。

由于建立与 Alzheimer 病相类似的转基因动物模型还有种种困难,至今还未能取得完全符合 Alzheimer 病神经病理学特征动物模型。因此,现在转基因方法尚有许多关键性问题未能突破。

(2) 基因治疗的靶向牵涉的病变损伤范围“模式”呈多样化。众所周知, Alzheimer 病是一种原发性神经元退化性疾患。

受损的神经元往往是某一特定脑区,形成一定的损伤“模式”。

例如,损伤新皮质和内嗅区,主要累及谷氨酸能的大锥体细胞(新皮质的中间神经元也受损害)。

损伤海马,特别是 CA1 和 CA2 区,选择性累及锥体细胞。

损伤基底核、内侧隔核和 Broca 斜带核,该区向新皮质和海马发出投射的胆碱能神经元。受其损害,其投射部位的乙酰胆碱(ACh)水平下降,包括胆碱能标记物,如胆碱乙酰基转移酶也下降。

可以累及位于丘脑前核、蓝斑和中锋核等部位的神经元等等。

这些损伤“模式”的阐明,无疑为基因治疗提供有力的“靶向”,具有重要意义。同时从在病理损伤角度上,同样也显示出 Alzheimer 病治疗策略的“多向性”。

另外值得注意的是除了表现各种特定脑区特定损伤“模式”之外,实际在临床上,同时又往往引起有其他脑区的一连串病理改变,而涉及的范围可以相当广泛。在治疗策略的“多向性”上显得更为复杂。

(3) Alzheimer 病治疗策略“多向性”的最大难点是在制造动物模型上。这是由于病理学存在“异质多样化”的结果。

比如,单就其“基底核群胆碱能神经元变性”的这一方面的损伤来说,其牵涉的内容已经相当复杂(但至今也还不是了如指掌)。至于其他神经递质系统损害和“递质系统”以外的损伤,尚未阐明的依然很多。要复制出一个“完全”与 Alzheimer 病确切相似的动物模型的困难可想而知。

(郑观成)

(七) Alzheimer 病的神经干细胞治疗

1. 中枢神经系统变性疾病治疗策略可以从两方面入手:一是,在已经有部分神经细胞死亡的情况下,如果余下的脑细胞其功能依然有代偿能力,可以采取措​​施阻止或延缓病程进一步发

展;二是,如果几乎所有的神经细胞都已死亡,则设法修复遭到损伤的神经回路。神经干细胞和干细胞在这两方面都可能发挥重要作用。

干细胞(stem cells)包括“全能干细胞”和“多能干细胞”。前者能发育分化形成完整的机体,如人的“胚胎干细胞”(embryonic stem cells, ES),可以发育成个体的几乎所有组织和细胞类型。后者则是一种或几种组织的起源细胞,如“神经干细胞”(neural stem cells)能分化成为神经元和胶质细胞;“造血干细胞”形成血细胞等。

神经干细胞具有三大特征:①可以在体外无限增殖;②长期保持未分化状态;③具有分化成中枢神经系统各主要细胞类型的潜能。这些特征决定它们在中枢神经系统变性疾病的临床治疗中具有显著应用前景。

2. 神经干细胞,除了存在于胚胎脑组织外,大量研究显示,哺乳动物的嗅球和海马齿状回等区域,动物到了成年仍然有新的神经元不断产生。这种现象甚至也存在于很老的大鼠(20月龄)的脑内(大鼠生存期限通常不超过25月龄)。同时发现齿状回的神经干细胞增殖速度,随年龄的增长而明显下降,唯独脑室下区的神经干细胞,其增殖速度在中老年的动物仍然维持稳定状态(Seki等,1995;Kuhn等,1996)。这些研究修正了“只有在胚胎发育期才有神经元产生”的传统观点。

在其他脑区(如大脑皮质、脊髓等)也发现,疾病和损伤的刺激,能激活局部神经干细胞;局部损伤大脑皮质神经元,能激活该区域神经干细胞进一步分化为神经元,甚至能与神经投射区的丘脑神经元重新建立神经通路。这提示成年的中枢神经系统仍然具有再生的能力。

在中枢神经系统受损时,成年神经干细胞会加速增殖、再生,以替代损伤中死去的脑细胞。

Kempermann(1997)报道,将小鼠分别饲养在有丰富刺激的环境中(即有多种玩具、有更大活动空间等的动物生活条件)和饲养在单调的环境中。小鼠生活过了一段时间以后,前一组小

鼠的海马齿状回产生的新生神经元的数目显著多于后一组,而且,伴随有小鼠空间记忆能力的提高。这提示,如果能为 Alzheimer 病患者,创造类似的、能提供丰富良性刺激的优良环境,或许能为其他的治疗手段的成功提供某种有意义的生理基础。可见,神经干细胞不仅与神经损伤有关,而且与学习和记忆也有关。

在成人脑内,已经确定有前体细胞存在,并确定产生了新的神经元。

人们已经认识到,细胞外环境因素和细胞内在因素的共同作用,调节了神经干细胞的增殖与分化。在许多情况下,细胞外环境因素甚至起更强大的作用。

在成熟的中枢神经系统,许多胚胎干细胞调节因子仍然发挥作用。这正是调动神经干细胞的各种调节机理,成为可以人为控制其增殖、分化,进而利用进行神经系统变性疾病治疗的基础。

神经干细胞的作用,不仅起细胞或组织的替代作用,而且也可用于神经系统基因治疗的载体细胞,是目前已知最理想的载体细胞。

3. 尽管目前神经干细胞研究发展迅速,但也面临着大量没有解决的问题,集中是:①神经干细胞的来源问题;②神经干细胞的增殖问题;③神经干细胞的分化问题;④成年神经干细胞与神经再生和神经活动的基本过程。

近年来,人们除了在关注神经干细胞向神经细胞分化的同时,也极为关注胚胎干细胞定向分化(包括向神经细胞转化)的问题。

胚胎干细胞为发育生物学、遗传学等基础研究提供了极好的实验模型;尤其是胚胎干细胞可以取代,在以人胚作为实验材料会因法律、伦理约束而被列为禁区的领域,能得到深入的研究。人类胚胎干细胞不仅在生命科学的理论基础研究方面具有重要意义,而且在应用基础研究方面,拥有更为广阔的前景。

人类胚胎干细胞经体外定向诱导,分化成有特定功能的细

胞,为有同种细胞死亡或功能缺陷的患者进行细胞替代治疗。

干细胞的另一个未来应用前景是利用干细胞,有可能培育出一系列的组织和器官,用于替代因疾病或外伤而受损的组织和器官。未来甚至有可能像“机器更换”。

尽管如此,我们对神经干细胞,尤其是对成年脑组织的神经干细胞本身所表现的复杂性认识仍然有限。已获得的资料或许只是“冰山一角”。

进一步揭示其本质,在技术上保证这类治疗方法的成功,最大限度地减少不良反应,这些都向神经干细胞的研究提出了新的挑战。

(周嘉伟)

(八) 强化溶酶体是否是干预脑老化的一种新方法

近年有人建议,将溶酶体系统激活,以作为消除与神经退行性疾病有关的老年性蛋白质积聚的处置策略。

以降代谢水平上调为指征的溶酶体激活,既可以发生在正常老化过程,也可以看作为 Alzheimer 病的一项病理性特征。这些激活补偿系统的存在表明,大脑并非是一个老年化疾病的被动接受者。在实验模型中,增强溶酶体反应已经显现出其能清除蛋白质的沉积,重建传输机理,并且恢复突触的完整性,就是这样一种概念的证明。正当人口老龄化以惊人速度猛增的今天这个时代,显然,这是一种能对蛋白质沉积作早期清除的处置策略,无疑有其关键意义。的确,溶酶体的调剂也许是一种有益的治疗策略,应用这一方法可以减轻由于蛋白质积聚而引起的许多与老化相关的大脑所受到的损害。

明白了溶酶体功能紊乱和选择性神经退行性变之间的联系,一种合乎逻辑的治疗干预方案便是增强溶酶体的酶催化过程。最近,增强溶酶体功能,以作为治疗老年相关疾病(如 Alzheimer 病和 Parkinson 病)的治疗策略已经提出(Bahr 和 Bendiske,2002; Bendiske 和 Bahr,2003; Lee 等,2004; Batey 等,

2005)。许多研究表明,溶酶体激活出现在脑老化和大脑病变中,这已经为溶酶体及其内含酶的增多而得到证明(参见 Cataldo 等,1995; Callahan 等,1999)。而溶酶体及其酶系水平的提高,一般是反映了溶酶体障碍。溶酶体的这一反应也被认为是一种修复机理。溶酶体酶水平的选择性调节也许代表着对蛋白质积聚的补偿信号的反应。

为了验证补偿性溶酶体信号的假说,一个独特的正向调节化合物(激活剂)被应用。氯喹(Chloroquine)是通过其对溶酶体质子(proton)梯度的分裂作用,启动溶酶体的激活;而特异性组织蛋白酶抑制剂也能引起水解酶上调。据 2003 年报道,N-Cbz-L-phenylalanyl-L-alanyl-diazomethylketone(PADK)选择性地抑制了组织蛋白酶的 B 和 L,但在低浓度情况下,该化合物增强了海马在组织条模型和在活体的溶酶体酶水平和功能(Bendiske 和 Bahr,2003 年;Butler 等,2005)。PADK 导致组织蛋白酶异构体的增加,超出了由氯喹诱导溶酶体反应强度的少量增加的 2~8 倍。以 PADK 处理的组织条,在数周内,突触前和突触后的蛋白质水平依然保持在稳定浓度;而组织蛋白酶水平则显著增加。这便提供了一个可调控的、非病理性强化的溶酶体系统新药理学大道。

强化溶酶体已经用作为测试对抗蛋白质积聚和同时发生的突触退变的效果。PADK 显现出可以促进对事前已经存在的蛋白质沉积。这一实验应用于海马组织条培养,将其用氯喹浸泡数天,便引起对双股螺旋细丝 T 型蛋白(PHF-tau)和淀粉样蛋白片段免疫阳性反应的神经元细胞内积聚。在氯喹撤除 6 天以后,蛋白质积聚状况依然明显。另一方面,用 PADK 替换氯喹,溶酶体调剂结果,蛋白质积聚被清除。这一清除效果主要是由溶酶体系统完成,而几乎没有介入由蛋白酶体(proteasomes)来替代的加工处理。

正如从细胞内沉积与微管蛋白破裂之间关系所预料到的那样,以 PADK 为媒介的溶酶体强化也维护了微管蛋白的稳定性。氯喹诱导的蛋白质积聚是与微管蛋白完整性的指标,即乙酰化

微管蛋白 (acetylated tubulin) 的显著减少有联系。不仅微管蛋白破裂与证实传输功能消失的证据越来越多,而且,乙酰微管蛋白水平的降低,这些都出现在与蛋白质积聚现象联系非常密切之中 (Bendiske 等, 2002)。与之相一致的是乙酰化微管蛋白的下降,同时也显示其与突触衰退有显著相关关系。有趣的是乙酰化微管蛋白和运输能力,可以因应用 PADK 处理而逐渐得到恢复,而且是与对照组织条的那些表达水平相似 (Bendiske 和 Bahr, 2003)。因而溶酶体的正向调剂,恢复了微管蛋白的完整性和功能。微管蛋白稳定性和相应的传输功能恢复,不仅是溶酶体强化的后果,而且也是由于关键因素,即突触完整性的恢复。溶酶体反应的正向调剂,恢复了突触的完整性,并恢复了突触前和突触后的标志。

恰如所料,溶酶体功能的强化,通过与细胞内蛋白质积聚毒害效应相对抗的补偿作用而起到对突触的保护。可见,蛋白质积聚—微管的不稳定性—传输能力的丧失—突触衰退这一连锁反应链,并非是永久性的。也许在老化的大脑和 Alzheimer 病例中,虽然内源性补偿的意义还不足以达到防止蛋白质积聚、保证维护突触的水平。许多研究实际上表明,在老化大脑和在老化相关疾患中,溶酶体反应十分活跃。这样的补偿反应,也许在减缓早期病理改变,因而拖长潜伏时间和延迟临床发作,以及延长病程而能够发挥作用。强化正常溶酶体反应,正如上述在脑老化和相关疾患所见到的,也许可以预防或终止老年性记忆功能障碍和渐进性突触发病机理。

(Ben A. Bahr. 中文翻译:郑海安)

六、治疗 Alzheimer 病的其他方案

除以上讨论外,Alzheimer 病治疗还有其他治疗方案。

第一,仅就药物方面而言,胆碱能递质系统功能等药物固然值得继续深入研究,其他还有多种药物也曾经或继续在探索。

例如,应用脑细胞代谢激活剂如吡拉西坦(脑复康)、茴拉西坦(三乐喜),脑血循环促进剂如麦角碱类药物双氢麦角碱(喜得镇)和尼麦角林(脑通),以及都可喜、银杏叶提取液等。这些种类的药物治疗是基于认为,Alzheimer病可能由于脑动脉硬化等原因影响脑功能,应用扩血管药物如双氢麦角碱(海特琴)、脑能量代谢改善药物等,有益于脑功能改善。此外还有应用钙拮抗剂(如尼莫地平)、神经营养因子(神经生长因子、脑源性神经营养因子)、肽类激素(促甲状腺激素释放激素、加压素)等多种治疗策略。

这其中,许多是在早期研究中应用。未能完全确认有确实疗效,或者在继续探索中。近年的溶栓疗法,对于防治心源性脑损伤也有重要意义。

第二,药物外的治疗策略。例如,组织移植(脑移植)、干细胞的研究与应用等。

第三,各种传统医学治疗。包括中医中药治疗。

这也是重要的策略途径,有广泛的探索内容。事实上也已经有了大量的研究探索,后面将在专门章节讨论。

第四,综合干预防治途径,从根本上提高机体(病体)的抗病能力和免疫能力。

适当干预和延缓脑老化进程,对Alzheimer病的对症治疗、延长生命治疗,以及功能的部分康复,对于机体(病体)整体身心健康而采取的各种基础康复治疗措施也是值得注意的方面。

后面第四篇,将专门讨论“健脑养生”之路,则是其中之一。

不言而喻,这样的“多层次”、“多靶位”、“多向性”治疗方案,正是源于Alzheimer病病因病理学的“多因性”和“异质性”本质特征。

(摘自“系列讲座”:郑观成,郑海安,
唐希灿,涂通今,胡国汉,廖德宁等。编写:郑观成)

第 3 篇

Alzheimer 病“多因 异质学说”

HYPOTHESIS OF MULTIFACTORS AND HETEROGENEITY OF ALZHEIMER DISEASE

“老年痴呆系统论”研究提示, Alzheimer 病具有“多因性”和“异质性”特征,从而提出 Alzheimer 病“多因异质学说”。

第 18 章

Alzheimer 病具有“多因性”特征

Multifactors of Alzheimer Disease

Alzheimer 病研究史

Alzheimer 病病因学的“单因素”分析

Alzheimer 病可能病因的分类

Alzheimer 病的“多因性”与“异质性”

一、Alzheimer 病研究史

1906 年,德国神经病理学家 A. Alzheimer 首次报道 Alzheimer 病(AD)。当时他就明确指出,AD 患者病脑内出现“神经原纤维缠结”(neurofibrillary tangles, NFT)与“神经炎斑”(neuritic plaque, 又称“老年斑”, Senile plaque)。这是该疾病病理学上的两大主要病理学改变。时至 2006 年,整整过去 100 年了。然而,直至今日,这两大特征依然是 Alzheimer 病研究与临床诊断学的最权威性病理学基础。

Alzheimer 病提出以后的半个多世纪里,AD 研究未有太多进展。可以说,是处在基本“静息”状态。直至 20 世纪 80 年代,Alzheimer 病研究才引起人们的广泛注意,AD 研究工作也取得了比较迅速的发展。

近 20 ~ 30 年来,Alzheimer 病研究进展比较迅速,主要原因

有两个方面。

一是,近 20~30 年来,世界经济、科学又有了突飞猛进发展,人类健康水平显著提高,人类寿命显著延长,世界人口老龄化明显加速,相应的老年医学发展,包括 Alzheimer 病的研究,提升到一个新高度。老年健康保健摆上更重视位置。“脑老化与老年痴呆”研究,提升到议程上来,大大促进了脑老化与老年痴呆研究。

二是,自 20 世纪 80 年代以后,关于 Alzheimer 病病理学的某些重要内容,相继取得了许多有价值的发现。比如,关于 β 淀粉样蛋白的研究,有了一系列新进展。 β 淀粉样蛋白在 Alzheimer 病病理学中,无疑是一个很主要的病理变化方面。在基因分子生物学和现代遗传生物学方面都有惊人的进步,有力地促进了 Alzheimer 病研究工作。

1984 年,Glennner 和 Wong 等首先阐明 Alzheimer 病患者脑内含有“ β -淀粉样蛋白”,并且先后阐明其组成、分子量,及其蛋白质的三维结构,说明其分子呈现为 β 型折叠状态。

1985 年, Masters 等证实神经炎斑(“老年斑”)的中心部分,就是由 β 淀粉样蛋白组成。

1987 年, Kang 等紧接着阐明了 β 淀粉样蛋白的遗传学基础,即发现,第 21 号染色体内包含有 β 淀粉样蛋白全部密码基因。其基因编码是一组被称为“ β 淀粉样蛋白前体”(A β APP)的蛋白质。这些重要发现,鼓舞了 Alzheimer 病研究工作者,立即引起学术界的高度重视。

之后,不少学者还从免疫学等角度,又做了大量十分精彩的工作。 β 淀粉样蛋白似乎已经变成为 AD 研究的可能“突破口”。许多新发现应运而生,为 AD 研究提出一些新思路、新设想。

与此同时,在其他染色体和其他分子生物学方面,以及在预防策略思路等方面,也相继有了许多新发现、新思路。近 20~30 年来,世界学者形成对 Alzheimer 病多角度、多学科的大量研究。

二、Alzheimer 病病因学的“单因素”分析

Alzheimer 病病因学既是十分复杂,又是人们最关心的课题之一。这是因为,病因学研究直接影响到对疾病本质的认识,直接关系到对疾病发病机理的研究,直接关系到对疾病的预防和治疗策略和措施等基本问题。

纵观影响 Alzheimer 病发病的各种因素,许多人体的内外原因,对于 Alzheimer 病发病可能有着不同程度的密切关系。对于这些相关因素,以下逐一进行简要分析——“单因素”分析。

(一)“年龄增龄”因素

年龄增长因素与 Alzheimer 病患者发病密切相关,这是十分明确的。本书(第二卷)前面已经有专章论述。

简言之,凡是 Alzheimer 病患者,几乎都是发生在相对“高年龄”的老年人时期。一般 60 岁以后,可能至少也是在 40~50 岁以后。

特别值得注意的是随着年龄越高,AD 发病率越高。年龄因素在 Alzheimer 病发病中的作用已显而易见。

以上海市的一组调查研究资料为例,可以更清楚地说明这一点。

1987 年,上海市精神卫生中心张明园教授等,与美国科学家合作,对上海市静安区 5 055 位 55 岁以上的老年人进行了系统调查研究。结果见表 18-1。

表 18-1 痴呆和 Alzheimer 型痴呆患病率(%)统计

年 龄	痴呆患病率	Alzheimer 型老年痴呆患病率
55 岁以上	2.57	1.50
60 岁以上	3.46	2.05
65 岁以上	4.61	2.90
70 岁以上	7.23	4.66

续表

年 龄	痴呆患病率	Alzheimer 型老年痴呆患病率
75 岁以上	12.33	8.26
80 岁以上	15.19	11.04
85 岁以上	24.29	19.30

表 18-1 的数据表明,年龄越高老年痴呆发病率越高。

65 岁以上老人,Alzheimer 型老年痴呆患者只占老人总数的 2.9%;但是,增加 10 岁,即到了 75 岁以后,其发病率则为 65 岁以上老人的 2.8 倍;年龄到了 85 岁以后,患病率竟高达 19.3%,为 65 岁以上老人的 6 倍多,几乎占同龄老人的 1/5。年龄更高,发病率也更高。

国内外类似的报道是大量的、普遍的。美国 1992 年有人报道,65~69 岁痴呆患者,其患病率为 0.9%;75~79 岁为 3.6%;到了 85~93 岁,患病率高达 27.8%。

国内有某些资料,其 Alzheimer 病患率数据,虽然可能比例没有上述资料那么高,但其 Alzheimer 病患率也是“随着年龄而逐渐增高”;这一现象却都是完全相一致的。国内外研究资料,未见有一例外。

Alzheimer 病患者,主要发生在 65 岁的老年时期以后(称为“Alzheimer 型老年痴呆”)。但是,也有少数患者是发生在较早的 65 岁以前或 60 岁以前(称为“早老性痴呆”)。值得注意的是,即使是“早老性痴呆”患者,其年龄也已经是在 40~50 岁以后,年龄也达到了一定高度。

可见,年岁增龄是 Alzheimer 病发病的重要因素,是其发病的基本因素。还可以说,增龄因素是 Alzheimer 病发病“不可缺少”的“基础因素”。

(二) 增龄因素并不是唯一因素

增龄因素是发病的基础因素,但增龄因素,又并不是 AD 发病的唯一因素。除了增龄因素以外,一定还有其他因素参与。

这一论证是非常清楚的。

众所周知，“脑老化”是生命过程中不可避免的、必然要出现的“生理现象”。但“脑老化”又不等于是“老年痴呆”。

在人类的实际生活中，有许多老年人，虽然年过 80、90、100 岁，但是，依然智力良好，不仅是生活自如，而且许多老年人，还是依然能吟诗作画，言谈举止思路清晰，智力上几乎没有困难。这已经是司空见惯的常见现象。特别是近些年来，我们常常可以见到，在社区，许多老人年过 80、90 岁，甚至年龄高达 100 岁或更高，他们依然没有“痴呆”表现，认知功能依然良好。这些表明，高龄并非是 Alzheimer 病发病的唯一因素。

再从医学角度上来讲，也可以显示这一问题。

人类大脑的老化，是由 50 ~ 60 岁以后开始的。然而，在这以后相当漫长的大脑老化期间，大多数老人，他们的智力依然正常，他们的生活、活动仍然良好。这充分显示，在大脑的“正常脑老化”过程中，脑功能、智力活动，应该依然是良好的，而不会出现痴呆现象。

可是，Alzheimer 病患者却发生在 60 岁或 70 岁，年龄很低，认知功能已经出现明显减退的痴呆表现。这表明 Alzheimer 病患者的发生，是由于脑老化过程“速度过快”而引起的，是由于大脑“过早”地发生了严重的“脑细胞退行性变”的结果。这仅仅用“增龄因素”是无法予以解释的。

简言之，“高龄”是 Alzheimer 病发病的基础因素；但人类到了“高龄”，并不一定会发生 Alzheimer 病。Alzheimer 病的发生，一定还有其他因素参与。

(三) 遗传因素

Alzheimer 病与遗传因素有关，这是早已为学者们所公认的。

至少可以认为，在部分 Alzheimer 病患者中，Alzheimer 病发病肯定与遗传因素有关。近 10 ~ 15 年，许多 Alzheimer 病分子遗传生物学的研究更进一步证明这一点。

早在1988年,就有人报道了一组包括7代人在内的 Alzheimer 病大家系。患者的分布显示,Alzheimer 病有明显的遗传性。这类患者称为“家族性 Alzheimer 病”(FAD)。

这类家系报道的已经有100多个。据统计,家族性 Alzheimer 病患者,在同胞家系中的发病危险性为3.8%,在其子女发病危险性则高达10%。

现代分子遗传生物学提供的有力证据是,在许多的 AD 患者中,可以找到染色体缺陷表现。特别是在 FAD 病人。

应用不同的基因连锁技术还提示,在家族性 Alzheimer 病患者中,并不是单纯的“均一性基因突变”,至今,至少发现有4种基因突变与 AD 有关。即 β 淀粉样蛋白前体(APP)基因、载脂蛋白 E(apoE)基因、早老素-1(PS-1)基因和早老素-2(PS-2)基因。

可见,已有足够的证据可以肯定,遗传因素是 Alzheimer 病发病的“重要因素”。在 Alzheimer 病的某些“亚型”患者中,遗传因素还可能是其发病的决定性主要因素。

(四) 炎症-免疫因素

Alzheimer 病患者脑内存在各种“炎症性改变”,有的学者将其归纳为 AD“炎症学说”,这是多年来为学者们所注意的。越来越多地观察提示,炎症学说值得注意。

换句话说,炎症学说提示各种可能引起炎症反应发生的因素(或者其中的部分因素),都有可能是导致或者促进 AD 发生发展的因素。

支持炎症学说的资料有多方面。这些资料包括在 Alzheimer 病脑内出现的各种炎症现象、炎症“反应性细胞”,以及与炎症现象有密切关系的“补体因子”等。

近2~3年来,陆续有人报道,“非类固醇抗炎药物”对 Alzheimer 病有预防性治疗效果,“非类固醇抗炎药物”和雌激素等药物,对 AD 有预防作用等。

从祖国中医中药学近年对老年痴呆患者的治疗经验上看,

对于炎症学说似乎也有提示。众所周知,中医学是以“辨证施治”为治疗原则的。中医学者应用那些具有类似于“抗炎”作用与“活血化瘀”等方面的药物治疗老年性痴呆也收到一定治疗或预防效果。在讨论炎症学说时,从中医中药学研究角度似乎也为我们提供不少新思路。

总之,许多学者认为,Alzheimer 病与炎症反应和免疫反应有密切关系。AD 与“炎症-免疫反应”至少存在一定的关系,值得继续关注(请参阅有关章节)。

(五) “慢感染”因素

慢感染因素,即指一些类病毒因子(朊病毒 prion)感染。

至今为止,还没有证据表明,类病毒是 Alzheimer 病的致病因子。但是,这不等于说 Alzheimer 病不可能性由类病毒引发;至少还不能完全排除,类病毒可能在某些“亚型”Alzheimer 病患者中可能是致病因子。

令人深思的是,作为一种神经退行性疾病,Alzheimer 病的一个显著特征是病程进展缓慢。而在人类疾患中就存在很多种类病毒感染的“慢感染性疾病”。它们的病程与 AD 十分相似。比如,Creutzfeldt-Jakob 病、羊搔病(scripe)、Kuru 病(一种 50 ~ 60 年代曾流行于新几内亚巴布亚岛某一部落人群,而且只发生在该部落人群中的一种类病毒感染性疾病,参见《健脑养生与老年痴呆》第 31 ~ 33 页)等疾患。

这些疾患,在病理表现上都表现为神经退行性疾病,发病也很缓慢,病情与 Alzheimer 病十分相似。研究已经证明,它们是由类病毒感染引起的。而且,往往都是经反复调查研究,经过相当长的时间以后才找出病原病毒。

可见,Alzheimer 病虽然还未能找到确实的类病毒样“感染因子”存在的证据,但是,“未找到”,不等于“不存在”;在许多病例中“找不到”,也不等于在“其他”(所有的)病例中,都不可能存在。如果由此轻易否定,“Alzheimer 病可能由类病毒感染引起”的可能性,似乎又有待于继续关注。

(六) 其他因素

参与 Alzheimer 病(AD)发病过程还有其他多种可能因素。目前已经提出过的危险因素,有人统计可能多达数十种。列举几个主要的如下。

1. 重型颅脑外伤 是人们十分注意的有关因素。颅脑创伤,特别是重型的、持久的、慢性的脑创伤,是否会导致 Alzheimer 病,依然是难以排除的因素。“拳击性痴呆”是众所周知的事实。因为脑创伤可能导致或加速 Alzheimer 病发生的可能性,自然是被考虑之列。

2. 心脏功能低下、心脑血管疾患,以及呼吸系统疾病对 AD 发病的影响 长期以来,已经引起过人们的注意。脑缺氧,特别是大脑长期缺血缺氧,慢性脑血管功能缺陷,近几年来,从分子生物学角度也陆续出现一些相关证据。

3. 重金属元素 其中有些具有毒性,例如金属元素铅,对于中枢神经系统具有严重毒性,这是早已为人所共知的。

重金属元素中,铝等元素的毒性,以及铝元素摄入的过多,是否会引起 AD 发病,铝是否是 AD 的“危险因素”,这一问题曾经引起人们的非常注意。

一般认为,铝元素对神经系统是有一定的毒性。据报道,长期给动物过量地摄入铝,动物脑内会观察到与 Alzheimer 病脑相似的病理改变。还有报道,Alzheimer 病患者的脑内,铝含量要比正常老人脑内含量高十到数十倍。这些提示,铝可能与 AD 发病有关。不过,目前许多学者以为,AD 脑内铝的积聚和增多,可能不是 Alzheimer 病的病因,而可能是脑细胞死亡的结果。怎样恰当地评估铝对于 AD 发病的危险性,至今还无法肯定或明确否定(其中包括技术上的困难),但是,铝对 AD 的危险性依然要引起注意。

4. 长期酒精慢性中毒 可以引起老年痴呆,临床上早已屡见不鲜。临床上的“酒精中毒性痴呆”是众所周知的事实。因此,酒精中毒在 Alzheimer 病中的促进与加速作用现在依然难以

排除。

5. 受教育因素 是人们近年来注意得比较多的又一个有关因素。不少资料支持这一观点。

此外,社会人口学的各种因素、大气辐射、电磁场辐射,以及服入的乙醇(酒精)、有毒食物、药物,或代谢中毒、体内自由基过多、载脂蛋白 E、一氧化氮、过量硅和某些微量元素等等,其中的一种或多种搭配,都可能与 Alzheimer 病发病有关(以上其中的许多因素,有的已经在相关章节中讨论过,请参考有关章节)。

三、Alzheimer 病可能病因的分类

Alzheimer 病是神经元退行性疾患,这同仅由单独一种“病原因子”所引起的疾患,其病因学显然不相同。因此,在研究分析 Alzheimer 病病因学的时候,除了必须“单因”分析之外,我们还必须对其各种可能病因作用的相互关系再作一次纵向分析。

可以料想到,在研究 Alzheimer 病病因学时,我们除了要注意各个因素在 Alzheimer 病发病与疾病过程中是否起作用之外,我们还应该注意到某一个“单因素”在 AD 中的作用,与其他因素不可能都是同等并列的;它们在 AD 发病或促进疾病过程中,其作用不会完全一致,而是存在着区别与差异。

对于不同的患病个体,或者在 Alzheimer 病病程的不同时段,各个“单因素”的作用,其影响疾病的位置主次可能有差别,或者其在疾病中的作用大小可能有所不同,在 AD 病因学研究中,我们不应该一概而论地认识,应该分析地对待。

因此,在这里我们有必要对 Alzheimer 病的各个“单因素”作用做一些“分类”研究。

Alzheimer 病病因学的单因素作用的分类研究是根据各个因素作用的差异进行。

1. 按照因素的“影响效果”而分类 各个单因素,对大脑功能的影响方面并不完全相同。

一个人的一生,生命可长达数十年、上百年之久。大脑细胞,无时无刻不受到来自体外和体内大量因素的影响。这种影响是不可能避免的。

不同的因素,对大脑细胞影响的效果、对大脑功能影响方向不相同。其效果方向至少可以分为4个种类。

(1) 良性因素(正性影响) 许多因素具有促进大脑细胞生长、发育与成熟的良好作用,属于大脑“良性刺激”。

这些刺激是大脑细胞生长—发育—稳固的良性环境条件。适当提供这些良性营养条件,促进大脑细胞及其突触结构生长—发育—稳固,同时也是防止AD发病的“正性因素”。

这些因素对于促进和维持大脑正常功能,无疑是极为有益的,是一类“必须”的环境条件。比如,“经常学习与记忆训练”,正是属于这一类有利于“大脑细胞发育成长”和有利于“神经细胞功能稳定”的重要因素(请参看《脑老化与老年痴呆》第一卷第13~17页)。

(2) 恶性因素(不利影响) 有的因素,其效果可能恰恰相反。它们不仅可能不利于脑细胞的发育、生长,不利于大脑功能的健全维护,而且可能不利于神经元的生理活动与细胞正常功能的维持,甚至对于脑细胞造成伤害,或者使脑细胞易于受损伤(即提高脑细胞对伤害性刺激的“易感性”)等等。

对于脑细胞有害的因素是多种多样的。有些因素还可能起到经常影响的作用。在这许多因素中,对中枢神经系统有损害作用,是为人类早已知道的。例如,一些神经毒气、毒剂,以及铅、汞等重金属元素,它们具有严重的神经毒性,这在医学上早已经证实。许多有机溶剂的神经毒性,包括现代使用于房屋和家具装修装饰的某些有机溶剂等,对于大脑与神经系统有害,则是与我们的日常生活息息相关。其复杂多样性,几乎可以说防不胜防。许多因素实际上至今还未完全清楚。

值得注意的是这些正在逐步被认识的、对大脑和神经系统有害的未知“潜在因素”,其数量并非少数。这种种因素有待深入观察、研究。其中有些不为我们平常注意的可能因素,它们很

可能就是影响脑细胞正常功能、影响着脑细胞的老化进程,直接或间接地影响着神经元退化进程的因素。它们正在促进着 AD 的发生和发展。

(3)“中性”因素 当然,有的因素可能对神经元的生长、发育与退化并无多大影响。

(4)“两重性”因素 还值得注意的因素是,有些因素其作用具有“两重性”,即随着“背景条件”的不同,该因素对于脑细胞,既可能出现有益的促进、强化的“正性”作用,又可能出现有害、损伤的“负性”效果。这在现代神经学实验研究中,已经有大量的例子。

2. 按照因素在 AD 发病中的“作用大小、主次”分类 各个单因素,在 AD 发病中的作用,有作用大小之分、有地位主次之分。

上述所列举的因素是多年来,特别是近 10~20 年来为科学家们所注意的。这些因素对于其与 AD 发病关系的可能性,目前还有不同的认识。

但仔细分析这些因素不难发现,各个因素在 AD 中的作用是不会相一致的。其作用有主次之分、大小的差异。对于不同的 AD 患者个体,其作用会有主次,在疾病的不同进程,不同因素可能起着不同的作用。许多研究结果逐渐形成了这样的一种认识。

(1)“基础因素” 有些因素,不仅是与 AD 肯定有关,而且还可能是 AD 发病的“基础因素”,是对于 Alzheimer 病有着“根本性”的影响作用。例如“增龄因素”,这是可以肯定的基础因素。

AD 患者绝大多数都是在老年时期发病的,或者是接近于老年时期(50 岁以后),这是不言而喻的。老年痴呆与 AD 流行病学的研究一再证明了这一点。年纪进入“老年状态”这一因素无须置疑。这些因素不仅是 AD 发病可以肯定的因素,而且可以肯定地说,它是 AD 发病的基础。这已经是非常明确的,可以视之为发病的“基本因素”、“基础因素”。

(2) “肯定因素” 有的因素已经是学术界所一致公认,或者是已经“大致公认”的“肯定因素”。比如“遗传因素”。

对于“家族性老年痴呆”(FAD)患者来说,其AD发病具有显著的“遗传性”。这已经是大多数学者所肯定了的。近10多年来,遗传分子生物学的研究,往往从患者中找到一定的基因缺陷。世界上的许多学者,也已经一再发现FAD发病的家族系列,并且证明FAD常常以很高的遗传系数传给下一代亲属。

尽管现有资料同时又表明,许多AD患者并未能找到家族遗传征象(根据报道,发现有基因缺陷的AD患者,大约在10%以内。在临床实际中,大多数AD病例似乎还没有找到遗传性征象,尤其是那些“散发型”AD患者),但是,至少对于“家族性AD”的这一个“亚型”患者来说,遗传因素是可以肯定为其AD的发病因素。

由此可见,有些因素虽然不是在所有AD病患者所共同具有,甚至在许多病例中还不明确,或者根本找不到。但是,对于另外的某些AD患者(本书称之为某些“AD亚型”患者),对于某些具体个体病例而言,其发病原因却已经是十分清楚明确。因而,至少对这一部分(“亚型”)的患者来说,这些因素应该视作其是“明确的病因”,是对Alzheimer病有作用的“肯定因素”。

(3) “辅助因素” 有些因素,虽然可能不是,或不一定是发病的“启动因素”或基本因素,但是,这些因素很可能是AD发病的“辅助因素”、“促进因素”。比如受教育水平因素。

是的,有许多因素,就其因素本身而言,虽然与AD发病可能没有直接的关联,或者单独由这些因素也不可能导致AD发病,但是,这些因素可能在以下两种情况有协同作用,或辅助作用,或促进作用。

1) 因为有这些因素存在,使机体AD发病的“易感性”增加。换句话说,这类因素与其他的因素(包括其他“辅助因素”)可能起“协同”作用而促进AD发病。

2) 因为有了这类“辅助因素”存在,使AD病程加重。换句话说,这类“辅助因素”可以对AD发病的病程起“促进”作用。

值得注意的是这类“辅助因素”可能会不少。比如严重颅脑外伤因素,酒精中毒,一些毒物、某些药物作用等。

以拳击损伤为例。拳击本身就可以引起严重颅脑外伤,导致痴呆发生。在医学上,“拳击性痴呆”是在临床上早已肯定了的颅脑损伤后并发症。那么,其他各种原因引起的中度或重度颅脑外伤是否也可能作为一种“辅助原因”,诱发或促进 AD 的发生呢?

又例如,过量的慢性酒精中毒可以导致“酒精性老年痴呆”,这在临床上并不少见。那么,长期的或过多的饮酒,是否也可能作为一种“辅助原因”诱发或促进 AD 的发生呢?

此外,一些对大脑功能有损害作用的许多毒物、多种重金属元素,以及各种有害的药物,或各种化学物质,由于长期的积聚损伤,是不是也很可能成为 AD 发病或病情发展的促进因素呢?等等。

(4) 尚难以排除或难于确定的因素 有些因素一时还无法确定。或者由于现时实验研究技术的限制,或者由于研究观察条件与方法的限制等,某些因素一时还难以下出明确结论,还没有办法足以排除其对 AD 的致病作用。然而,又有一些实验或观察提示,这些因素值得继续注意。

比如,铝元素的毒性作用。由于目前铝元素定量检测方法的精度还有限,尚没有办法满足 AD 病因学研究的要求,这样铝元素在 AD 的作用暂时就无法排除,且目前依然存在争论。有学者以为可能是 AD 发病以后出现的“结果”,有的学者以为可能是引起 AD 的“原因”。

比如,AD 是否是一种“类病毒物质”的“慢感染”性疾病?目前尚无法绝对否认。

另外有些因素之所以长期一直为学者们注意,而各学者的报道又不相一致,甚至全然相反,无法得出结论,构成 AD 病因学至今还有待讨论的主要原因。

比如,关于颅脑外伤与 AD 发病的关系。由于颅脑外伤本身十分复杂,在颅脑创伤的分类与统计方法上目前不容易,以其

作为 AD 发病因素的研究,其难度是显而易见的。尚很难找到理想而恰当的分类与判定方法。这给 AD 病因学研究带来很大的困难。

应该看到,对脑老化过程不利的因素可能会更多,但是,其中能起决定性作用的主要因素应该是有限的,是可以知道、可以分析的。这些主要因素正是我们研究的主要着眼点。在注意 AD 病因学“多因性”的同时,对于其中“主要因素”需要更多注意。

3. 按照影响因素的“来源”而分类 各个单因素,按其来源可以分为来自机体内部的内环境因素和来自体外的外环境因素。

由于机体内氧自由基的产生与清除失去平衡,导致人体内氧化应激损伤,这是内环境因素的作用。而各种来自外部的环境因素,特别如慢性酒精中毒性痴呆、拳击性痴呆等,均属于外环境性因素。

4. 按照影响因素“出现先后”而分类 各个单因素可以分为“先天性因素”和“后天性因素”。

很明显,遗传性因素是先天性因素。各种环境与代谢因素等则是来自于后天性影响。

四、Alzheimer 病的“多因性”与“异质性”

还有值得注意的是,某一疾病如果在病因学上存在“多因性”特征,那么,这往往提示其在病理学上可能存在着病理机理上的差异,即可能存在着病理机理的“多样性”特征。

换句话说,Alzheimer 病在病因学上具有“多因性”,这本身就提示 Alzheimer 病在病理学上可能存在着“多样性”、“异质性”,即在病理机理上可能存在着差异。

(郑观成)

第 19 章

Alzheimer 病具有“异质性”特征

Heterogeneity of Alzheimer Disease

Alzheimer 病病因病理学概貌——疾病“模型”

Alzheimer 病病因学再分析

Alzheimer 病病理学机理分析

“同质性”与“异质性”——研究回顾

Alzheimer 病存在“异质性”特征

在病因学上, Alzheimer 病具有“多因性”特征。不难理解, 这已经意味着 Alzheimer 病在病理学上还可能存在着“异质性”表现。这一点在上一章已经提到。

下面我们将对 Alzheimer 病的病因学和病理学进行概括的综合分析。

首先, 我们通过对比的方法, 以“图解分析”的方式勾勒一下 Alzheimer 病的病因病理各侧面的概貌。

也许可以说, 这是“脑老化与老年痴呆”系统论研究 10 多年工作的一个初步小结。

或者说, 从系统分析角度来看, 这可以视作为 Alzheimer 病的一个初步“模型”。

笔者期望, 通过这一模型, 依照“分析-综合-再分析-再综合”的思路, 继续 Alzheimer 病病因病理学的探讨, 进一步切磋干预脑老化与老年痴呆的策略措施。

一、Alzheimer 病病因病理学概貌——疾病“模型”

图 19-1 简要显示了 Alzheimer 病发病的可能原因, 以及其病理学概貌。

图解分析的基本思路是依据下文将要详细论及的 Alzheimer 病“多因异质学说”。

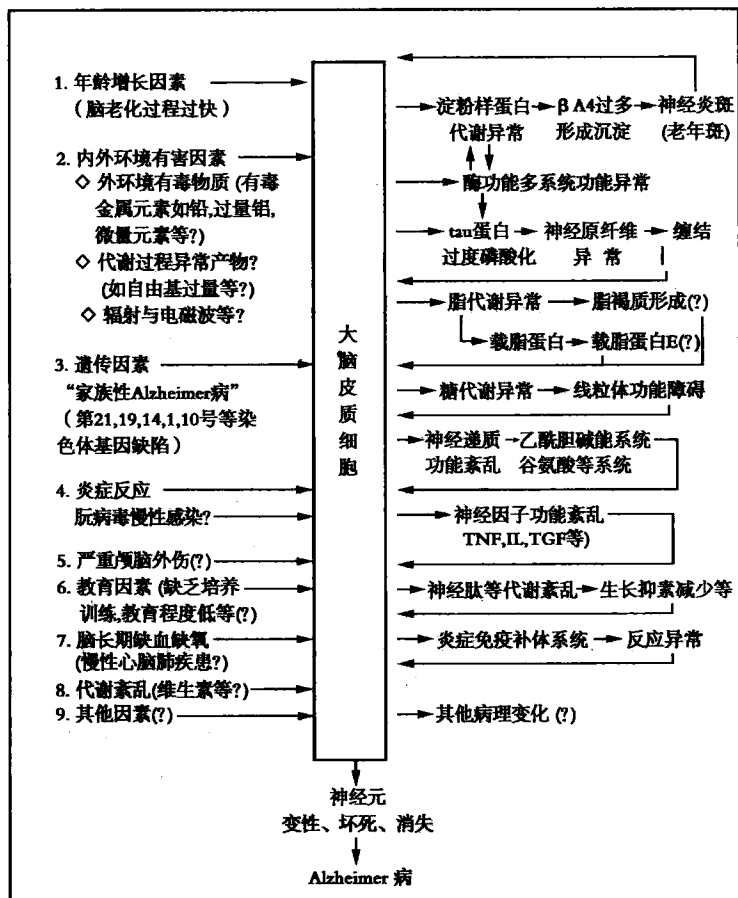


图 19-1 Alzheimer 病发病的可能原因与病理概貌分析 (图解)

图解内容分3个部分显示。正中部分,分析 Alzheimer 病脑内神经元的病理组织学要点;左侧部分,显示 Alzheimer 病病因学要点;右侧部分,显示 Alzheimer 病病理学要点。

Alzheimer 病的主要病理组织学特点是大脑皮质神经元“退行性”病理改变,即神经元发生变性、退化,直至神经元死亡、神经元消失的一系列变化,其中包括近年学者们已经注意到而且大量论述到的有关出现“细胞凋亡”等病理过程。由此,大脑的高级神经系统功能下降,包括认知功能有不同程度的减弱、减退,以至最后,大脑功能丧失,患病老人“认知功能”下降,临床上出现不同程度的“痴呆”症状。

二、Alzheimer 病病因学再分析

图解的左侧部分,显示 Alzheimer 病病因学的要点。

关于影响 Alzheimer 病发病的可能因素,以上章节已经详细分析;图解左侧部分列出的是至今为止我们所知道的 Alzheimer 病病因学的可能状况。

显然,下列几点需要注意。

(一) Alzheimer 病的发病受到多种因素影响

图解清楚提示了这一点。

一个人的个体,一生长达数十年之久,大脑细胞无时无刻不受到来自体外、体内的大量因素影响。这种影响是不可避免的。有许多因素能够促进大脑细胞生长、发育与成熟;有的因素则相反,可能不利于脑功能的健全维护,甚至对脑细胞造成伤害。有的因素对神经元的生长、发育与退化可能并无影响。

(二) 各种因素在 Alzheimer 病发病中的作用并不是平行等同

有一些因素可能是 Alzheimer 病发病的“基础因素”(如增龄因素)。

有一些因素,虽然不是在所有 Alzheimer 病患者都是必有的因素。比如“遗传因素”,并不是所有的 Alzheimer 病患者都能够找到遗传关系,但是,对于那些“家族性老年痴呆(FAD)”患者来说,其遗传关系则是十分明确。家族性老年痴呆病例具有显著“遗传性”,这早已为学者们所公认。因此,这些因素对于 AD 来讲(至少是对于 AD 某些个体病例来讲),则是“肯定因素”。对于这些“家族性老年痴呆”类型病例而言,遗传因素是肯定相关的。

有一些因素,可能只起“辅助因素”作用。这些因素看来并不是 AD 发病的“启动因素”或“基本因素”,但对 AD 发病可能有“辅助”、“促进”或“加速”病程发展的作用。比如,严重颅脑外伤因素,酒精中毒,某些毒物、药物等。

(三) 许多所标出的因素还有待深入研究

有许多因素,也许还有相当多的因素,至今尚难于排除,有待继续观察研究。比如,有关“类病毒物质”感染的“慢感染”等。

(四) 这些病因病理学变化是“动态”过程

这些病因学因素与病理学变化,在 AD 发病过程中,实际上是在连续不断变化与不断平衡的“动态”过程,而不是固定一成不变的。所有这些因素与病理变化不是简单的、孤立的,而各种病因病理之间存在相互关联,以及连续而复杂的变化。这一点,在阅读这个模型时值得注意。

比如,在病因学方面,对于某一个具体病例而言,可能是以“甲因素”引起为主,其他原因为辅;而对于另一个体病例,则可能以“乙因素”为主,其他为辅,成为另外一种模式(“亚型”, types)。

对于病理学也相似。也正因为是“动态”过程,在 AD 发病的不同时期,起主导影响作用的机理,可能也是发展变化的,不是一成不变的。特别是由于 AD 发病与病程缓慢,在其漫长的

时间中还可能受到不同的条件因素影响,这些因素广泛而多样,由此而导致 AD 发病与病情产生种种差异,容易表现为多种类型,同样可能因此产生多种 AD“亚型”。

三、Alzheimer 病病理学机理分析

图解的右侧,显示 Alzheimer 病病理变化的主要情况。

Alzheimer 病病理过程中,在蛋白质、脂肪与糖类都有病理改变。特别是有关 AD 的蛋白质方面变化,在 AD 病理学中值得注意。

有关其 β 淀粉样蛋白与 tau 蛋白的变化,是当前最为人们所关注的两个焦点。这两项变化中,又正好与 AD 病理学两大病理组织特点,即 AD 脑内出现的“神经炎斑”(老年斑)与“神经原纤维缠结”的病理学实质相呼应。

AD 中的生物酶改变是近年为学者们十分关注的内容之一。生物酶的变化,直接与间接影响着 β 淀粉样蛋白与 tau 蛋白的病理过程,同时也影响着其余的病理过程。生物酶的病理改变在 AD 病理学上改变中可能起着重要的“开关”的控制作用。

对于脂代谢和糖代谢方面的影响,近年已有不少报道。尤其对于载脂蛋白 E 的影响,前几年曾经引起学者们很大的注意,做了大量的研究探讨工作。

以下方面亦有大量报道:关于神经递质系统,其中最为突出的是关于“胆碱能系统”在 AD 发病与病程中的作用,成为近 10 多年来研究学者最为关注的焦点之一。从已有资料来看,AD 发病的胆碱能系统改变并不是 AD 病理学的全部内容,但是,胆碱能系统的改变,似乎在 AD 发病与病理过程中起着十分突出的重要作用,可能还是“关键性”作用,甚至还可能起着“决定性”作用。大量工作似乎都支持这种可能性。

因为 AD 患者多有胆碱能系统功能明显减退的改变,因此,过去 10 多年中,有相当数量的学者,支持 AD“胆碱能系统学

说”。以至有不少学者常常使用“胆碱能系统功能不足”的动物,作为 AD 病理研究的动物“简化模型”;在 AD 治疗策略上,许多工作也是从“纠正胆碱能系统功能低下”着眼,进行大量的探讨研究。可以认为胆碱能系统的病理改变是多年来最引起学者们注意的主要病理改变之一。

其实,已有充分理由可以认为,AD 对于神经递质的影响,胆碱能系统并不是唯一的影响系统;对于其他神经递质系统,即肾上腺素能系统、5-羟色胺能系统、谷氨酸能系统等,都有不可忽视的变化。其中谷氨酸能系统的改变,近年亦曾引起相当多学者的注意。

关于神经因子。AD 病理过程中许多神经因子发生改变,近 10 多年来的报道已经是屡见不鲜,尤其是关于神经生长因子(NGF)、白细胞介素 1 与 6 因子(IL-1、IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等等继续有许多新报道。

关于免疫补体系统已经有大量报道在 AD 病理学过程中产生改变。

在 AD 病理过程中,以上各种病理变化改变在发病过程所起的作用的主次可能不同,而且其在各个具体病人的病理变化中,各种不同的病理变化还可能会有差别。这些改变的详细情况,目前还不是完全清楚,这里的图解主要是根据近年的资料,做一个基本的概貌分析。

四、“同质性”与“异质性”——研究回顾

(一) 传统看法:Alzheimer 病是“同质性”疾病

自从 A. Alzheimer 于 1906 年首次报道 AD 以来,100 多年的时间里,在研究和分析 AD 的时候,人们一般似乎都已经默认 AD 是“同质性”疾病,即基本上都认为,AD 无论是发生在哪一个患者个体,其疾病的本质都是“相同”的。

依据这一出发点,很自然在研究思路都是着眼于“由某

一原因所引起”的,在治疗预防对策上,都以“同一种”方式(药物治疗或措施),且都是以“同一类”方法开展预防与治疗工作。

因此可以这样认为,现有的关于 Alzheimer 病的各种理论,如遗传学说、微量元素假说、慢感染学说、递质学说等等,实际上只是反映了 Alzheimer 病性质的某一个侧面,即最多只能够阐明 Alzheimer 病的某一种“亚型”。

(二) Alzheimer 病“异质性”的思考

可是,如果 Alzheimer 病不只是“同质性”疾病,而是具有“异质性”本质,那么上述种种假说,其不足之处,明显在于未有涉及 Alzheimer 病“多因性”和“异质性”本质。因而,在预防治疗对策措施上,无法符合或切近 AD 本质,收到良好预防和治疗效果。

回到 20 世纪 80 年代,已曾有学者注意到“AD 异质性”问题。一些学者,从临床角度出发,提出过 AD 存在异质性方面的可能性,在一些国际会议上有过一些相关讨论。

近年,有许多研究迹象表明,在病因学上有多种因素与 Alzheimer 病有关,提示 AD 具有明显的“多因性”性质;在病理学上,AD 病理机理复杂,提示 AD 很可能具有“异质性”特征,提示 AD 很可能存在着不同“亚型”。

20 世纪 90 年代初期,笔者与上海市等一些学者,在“脑老化与老年痴呆”系列专题讲座研讨会上,多次研究讨论过 AD 的病因学“多因性”与病理学“异质性”问题。

在“试论老年痴呆的研究与系统工程和中国医药学”一文中,笔者指出 AD 的病因学多因性和病理学的异质性,明确提出 AD“多因异质学说”(《脑老化与老年痴呆》第一卷,1994 年,第 23 页)。

1996 年,笔者在上海《自然杂志》发表了“老年痴呆症具有多因性和异质性特征——多因异质假说”。

之后,在《老年痴呆答问》(1996)和《健脑养生与老年痴呆》(2000)两书中,笔者对多因异质学说再次讨论,并且分别指出

AD 至少可能存在着 3 种或 4 种以上的“亚型”(分别为第 85 页和第 178 页)。2000 年,在“脑老化科学研究进展”一章中,笔者在分析脑老化原因时,阐述了 AD 病因学与脑老化原因的关系,并且提出了促进脑老化的“多因素学说”(《中华抗衰老医药学》,北京:科学出版社,2000 年,第 1550 页)。

五、Alzheimer 病存在“异质性”特征

许多现象表明,Alzheimer 病疾病过程和病理机理,可能具有“多样异质性”特征。

(一) 病因学的预示

引致 Alzheimer 病发病的原因有多种多样。病因学的“多因性”,首先就预示着其疾病病理上可能存在“异质性”。

一般来讲,不同原因引致的病理改变,固然可能具有相同的性质(“同质性”),然而,更多的是可能引起性质不同的病理过程(“异质性”)。

脑细胞退行性变也应该这样。在变性部位上、在受损害的组织类型上、在病理机理环节上,其病理机理就可能不一样。

(二) 临床差异现象上的提示

首先,Alzheimer 病患者不同个体,其症状表现差别可以很大。其病变部位可以不一样,病情差异也可以很大。

其次,国内外临床有许多资料提示,AD 不仅其临床表现十分复杂多样,而且临床治疗效果也往往显示种种差异。

同样是“AD”,应用同一药物(或用同一种治疗方法),不同的 Alzheimer 病个体效果并不一致。用同一药物或同一方法,其治疗效果可以完全不相同。不同 Alzheimer 病个体,对药物与治疗措施反应不一。

临床这些现象提示 Alzheimer 病“异质性”,应注意 AD 存在“亚型”的可能性。

(三) 诊断手段上的提示

至今,还没有能找出其中一种或多种具有特征性的生物化学变化可以作为 Alzheimer 病的病理判断指征。

多样复杂的变化,与其他疾病病理变化表现相类似或交叉出现,使 Alzheimer 病好似“交响乐”的复杂乐章。这正提示 Alzheimer 病病理“异质性”存在的可能性。

(四) 病理多样性的启示

首先,是 Alzheimer 病病理表现复杂,具有明显的“多样性”改变。

图解 19-1 的右侧清楚地显示这一点。病脑内有大量的神经原纤维缠结、神经炎斑(老年斑)、脂褐质、细胞颗粒空泡样变性,以及溶酶体、线粒体等多种多样的病理改变。近年神经分子生物学研究还继续发现,Alzheimer 病病理上有更多的复杂变化。

在神经递质损害方面,AD 脑内的胆碱能活动明显减弱,与此同时,脑内其他神经递质系统也出现改变,比如去甲肾上腺能系统、谷氨酸能系统及其他多种递质功能系统,也有不同程度的减弱。

在脑内活性物质方面,病脑表现出许多功能紊乱,如脑内生长抑素、血管加压素等含量减少,催产素等含量增高;其他多种活性物质,如 IL-1、IL-6、aFGF、bFGF、S100 蛋白、 γ 干扰素等细胞因子出现功能异常。人体免疫系统也都有变化。

与其他许多疾病相比(如与 Parkinson 病相比),Alzheimer 病的病理改变,要比其复杂得多。这显然提示,Alzheimer 病可能存在“异质性”。

(五) 大脑退行性病变发生于弥散部位的启示

大脑有上百上千亿个大脑细胞,大脑的各类型神经元又各具有不同的复杂功能。大脑各不同部位、不同类型的神经元受

到不同因素的影响和制约,其情况自然十分复杂;其病理改变自然可能并不是完全一样。

(六) 脑老化是缓慢过程的提示

人类大脑,一般是在 50 ~ 60 岁开始进入“脑老化”阶段。其后,脑老化时间,短则持续 20 ~ 30 年(如从 60 岁开始到 80 岁),长则可能有 40 年或更长(如到 100 岁或者以上)。

在这样漫长的时间历程中,大脑神经元在各段时期的生命活动过程频繁、多样,大脑所受到的影响、制约因素复杂,由此所引发的病理改变自然可能存在着差异。这预示着 AD 存在“异质性”的可能性。

(七) Alzheimer 病疾病过程漫长的提示

脑老化过程转化为 Alzheimer 病病理改变以后,依然是个漫长的疾病过程,这同样提示病理异质多样性存在的可能性。

(八) 多种类型基因缺陷的重大提示

最后,从现代分子遗传生物学发现,即 Alzheimer 病存在多种类型基因缺陷上看,这更有力地提示 Alzheimer 病存在“异质多样性”特征。

近 10 多年来,现代遗传分子生物学陆续发现,不少 Alzheimer 病患者存在多种染色体缺陷。不同的 Alzheimer 病患者个体基因缺陷的位点往往并不相同。

到目前为止,已发现 Alzheimer 病有关染色体缺陷位点,至少有 4 种情况,即分别出现在第 21 号、第 19 号、第 14 号或第 1 号染色体上。这些缺陷的相应基因、编码蛋白质和突变情况都基本清楚,而且可以预见,随着分子遗传生物学工作的深入,还可能会继续发现其他相关的新基因缺陷位点。

不同的基因缺陷,强烈提示不同 Alzheimer 病患者,其“病理学不完全相同”;也强烈提示 Alzheimer 病病理存在“异质性”,且 Alzheimer 病可能存在着多个“亚型”。

多基因缺陷现象的发现,无疑是对 Alzheimer 病存在“异质性”的极有力支持。

由上述来看,脑老化和 Alzheimer 病,无论是从其病因学、病变部位、病变性质,还是从临床表现上来看,都是十分复杂多样的。因此,大脑老化和 Alzheimer 病,作为“神经退行性变”、“神经退行性疾病”来认识,其实质应该是属于“一个大组”的疾病。

Alzheimer 病具有“异质性”特征,而并非是简单的一种“同质性”疾病。

(郑观成)

第 20 章

Alzheimer 病的“多因异质学说”

Hypothesis of Multifactors and Heterogeneity of Alzheimer Disease

Alzheimer 病的“单因-同质”理论
“系统论研究”不支持“单因-同质”理论
Alzheimer 病“多因异质学说”

一、Alzheimer 病的“单因-同质”理论

(一) Alzheimer 病的两个基本问题

研究 Alzheimer 病(AD),有两个突出的基本问题。

第一,Alzheimer 病的病因是什么? AD 是不是单独由“同一种”原因所引起? 换句话说,Alzheimer 病是不是“单因性”疾病?

第二,所有 Alzheimer 病患者,其疾病过程和病理机理是否都是相同的? 换句话说,Alzheimer 病是不是“同质性”疾病?

这两个问题关系到 Alzheimer 病的研究、预防与临床治疗的决策。

长期以来,这两个问题始终是个谜。从 1906 年 A. Alzheimer 提出这个疾病算起,在所有已见的文献资料中,对于这两个问题还未见有满意回答。

（二）传统的 Alzheimer 病“单因性”理论

值得注意的是,只要稍加分析便能发现,自 Alzheimer 病提出以来的 100 多年里,无论是 Alzheimer 病的研究者,还是 Alzheimer 病的临床实践家,有关 Alzheimer 病的各种各样理论与实践,实际上,无一不都是不约而同地总是把 Alzheimer 病,视为由“某一种原因”所引起的;对于其病理性质,都不约而同地视为具有“相同病理性质”的疾患。

换句话说,长期以来,人们的传统看法是将 Alzheimer 病看成为“单因”的、“同质性”的疾病;无论是“有意”的,还是“无意”的,这种观点与认识无不是这样一种观点认识。

这样一来,人们在进行研究、认识和实践干预 Alzheimer 病的过程中,尽管其初衷并不一定是那么清晰明确地将 Alzheimer 病视为“单因-同质性”疾病,但是,在实际研究与临床工作中,几乎无一能摆脱“单因-同质”这一“习惯”观念影响。

长期以来,人们基本上都是依据“单因性”与“同质性”的原则来研究、处理 Alzheimer 病。“单因-同质”传统理论,始终是作为 Alzheimer 病研究与实践的指导。因此研究 Alzheimer 病,应该注意到这一现实。

二、“系统论研究”不支持“单因-同质”理论

10 多年的老年痴呆“系统论研究”启示,许多资料不支持 Alzheimer 病的“单因-同质”传统观点。对于 Alzheimer 病的“单因-同质”理论应该重新认识。

第一,Alzheimer 病疾患的病情是一个十分缓慢的过程;源于数十年的疾患,其所受到的因素影响不可能是单一的。

10 多年系统论研究工作,这是一个很深刻的印象。

正如在本卷其他章节中已经分析的,Alzheimer 病资料给人们越来越深刻的印象是,Alzheimer 病似乎并不是由单独一种病因所引起的,而很可能是有多种原因参与或促进 Alzheimer 病的

发病与疾病过程。

在这许多因素中,有的因素可能是“引起”Alzheimer 病发病的“基本原因”;有的因素可能是只起“促进”作用,仅仅是参与或加剧 Alzheimer 病疾病的过程,属于“辅助因素”。这些因素在 Alzheimer 病发病与病程中,可能是多种因素的“联合”作用,也可能是以其中的一种、两种或更多种“为主”,其他因素则可能只是协同或加剧基本因素的作用。

当然,对于不同 Alzheimer 病患者个体,其病因可能有所不同;或者其各种病因在其中所起作用的地位不完全相一致。但是,不管是以哪一种因素为主,或哪几种因素协同,看来都是不大可能只由“单一因素”引起 Alzheimer 病的发病;至少,对于大多数 Alzheimer 病病例来说,是“多因性”的可能性更大。

第二,Alzheimer 病的研究工作,进展如此缓慢,究其原因,很可能就是由于没有摆脱“单因-同质”理论局限性的影响。“单因-同质”理论的局限性,妨碍了切入疾病本质的研究。

Alzheimer 病第一次提出至今,已经有百余年了。然而,与 Parkinson 病(PD)相比较,Alzheimer 病研究防治工作进展得十分缓慢。特别是近 20~30 年来,世界各国学者虽然投予大量人力物力,许多生物医学研究学者和临床专家,对 Alzheimer 病进行多学科、多方面的探索,但是,至今对于 Alzheimer 病的认识,总的来看依然十分肤浅。

Alzheimer 病与 Parkinson 病在许多方面十分相似,然而,Alzheimer 病的研究进展却远慢于 Parkinson 病。这是什么原因呢?

原因有多个方面的。除了 Alzheimer 病病因病理学,要比 PD 复杂之外,笔者以为,其最主要原因之一很可能是研究思路上,过去基本思路被局限在于以“单因-异质”理论作为基本点上。思路的基本点不切合实际,导致 Alzheimer 病研究与临床实践的误导。

长期以来,对于 Alzheimer 病已经提出过的理论与学说很多。诸如遗传学说、微量元素假说、慢感染学说、递质学说、各种

中毒理论等等,然而,所有这些理论学说几乎无一不是只孤立于强调其中的单一个因素。或者在病理学上,主要强调了其中的某一样主要病理过程。没有注意或不大注意到其他因素、其他病理机理在 Alzheimer 病发病与病情中的作用(哪怕是“辅助性”作用)。

建立于“单因”、“同质”理论与实践,只能反映出 Alzheimer 病性质的其中的某一个侧面。单因-同质学说,即使其学说理论是实际客观存在的,但因为它也只涉及了 Alzheimer 病的某一个方面性质,这样,用单因、同质,“以一代十”,而不是“有的放矢”,对准其本质性的病因、病理,自然不可能真实地反映 Alzheimer 病的全部本质,相对的研究与临床工作必然难以奏效。

明确提出并依据多因异质学说,将可能纠正与全面地补充“单因-同质”理论的“不足”,为 Alzheimer 病研究提出了新思路。

第三,另一个印象是,不同 Alzheimer 病患者个体的临床表现与疗效不尽相同。

过去许多临床资料已经提示,不同个体的 Alzheimer 病患者,临床表现具有多样性,在治疗上,不同个体疗效有时候差异很大。Alzheimer 病的病理机理和疾病过程,同样也是多样而复杂。提示不同患者个体的病理和疾病过程可能存在着多样性、异质性。

“系统论研究”的这些印象都提示不支持 Alzheimer 病是“单因-同质”疾病的理论原则。

第四,从理论上讲,脑老化与神经退行性变过程本身就具有复杂性、多样性,这构成了“多因-异质”的潜在底蕴基础。

神经系统退行性变疾病,完全可能具有病因学多因性和病理学的多样性,以及异质性的底蕴基础。

本书已经多处反复指出,“脑老化”实际上是生命活动过程中的一个生理阶段,而且,脑老化又是一个十分复杂的生理过程。这是因为,从大脑的发生起,到大脑发育、成熟,直至脑老化,时间经历有数十年之久。在频繁生命活动过程中,大脑无法

避免各种各样有害因素的侵扰。大脑的不同部位又有着 140 亿左右的大脑细胞,它们受到许多不同因素的影响、制约。其复杂性是显而易见的。再加上在生命活动的不同阶段,脑细胞发生“退行性变”,其病理改变程度、过程不可能完全相同。因此,以退行性变为主要表现的 Alzheimer 病,其表现自然不会完全一致的,完全可能存在“多因”、“异质性”特征。这是完全可以想象的。

三、Alzheimer 病“多因异质学说”

(一)“假说”的提出

1994 年,笔者在《脑老化与老年痴呆》第一卷中提出 Alzheimer 病“多因异质学说”(Hypothesis of Multifactorial and Heterogeneity)。

该学说认为,Alzheimer 病在病因学上具有显著的“多因性”特征,在病理学上具有明显的“异质性”特征。

Alzheimer 病“多因异质学说”主要有 3 项内容。

第一,在病因学上,Alzheimer 病很可能并不是仅由单独的“一种”原因引起的,而可能是由多种原因引起,具有“多因性”性质。因此,学说认为,Alzheimer 病并不是“单因性”疾病,而是“多因性”疾病。

第二,在病理学上,Alzheimer 病可能不是完全一样的“单一性质”疾病,而很可能是具有不同病理学性质,即是“异质性”疾患。因此认为,Alzheimer 病不是“同质性疾病”,而是“异质性疾病”。

第三,也因此认为 Alzheimer 病很可能存在有多个“亚型”。不同的 Alzheimer 病患者个体可能属于不同的 Alzheimer 病亚型。

(二)“学说”的论述

1995 年,上海《自然科学》杂志详细发表了笔者“Alzheimer

病具有多因性和异质性特征——多因异质假说”专文,对该学说提出了详细具体论证。

1996年,笔者在出版的《老年痴呆答问》一书中,对 Alzheimer 病多因异质学说,从病因学、病理学、临床诊断与治疗各个方面作了系统的叙述与讨论。

(三)“学说”引申的对策措施——“健脑养生”

2000年,笔者在新版的《健脑养生与老年痴呆》一书中,进一步阐述“Alzheimer 病多因异质学说”理论。同时,根据多因异质学说再次提出,“全面提高健康素质、积极预防老年痴呆”的策略措施——“健脑养生”之路的设想。

在该版中,笔者认为,“健脑养生,不仅突出了大脑是‘中枢’的关键作用,认为‘健脑养生’之路,有充分的现代医学理论和中国传统的养生理论依据,而且尽可能汲取了古今中外有关养生的经验,有较强可操作性,是较为现实的对策措施。”

笔者从多角度论述了“健脑养生”之路的具体设想,探索性提出许多“健脑养生”措施的具体操作建议。笔者以为,“健脑养生,不仅是防治老年痴呆的重要策略措施,同时又是强健体魄、确保身心健康、增强人们素质、提高生活质量的重要举措。”

(四)“学说”的系统探索——“新学科”

2000年,笔者在“Alzheimer 病多因异质学说”的基础上,正式发表了近5万余字的《脑老化科学研究进展(初论)》。

同年,以研究进展参考资料,“脑老化科学”一词列入正常生理学大学课程(见朱妙章主编·大学生理学·北京:高等教育出版社,2000年,第109~110页)。

“脑老化科学”起用概念原于1997年。笔者以为,启用这一概念有利于强化“脑老化与老年痴呆”研究。当时又指出,有关“脑老化与老年痴呆”研究,近10余年(指1997年当时)已积累了大量丰富资料,实际上,一门新学科——“脑老化科学”已具雏形。1998年,笔者将此勾出学科概貌(《初论》)。

在《初论》中,笔者系统讨论了“脑老化科学”学科定义、学科研究对象、研究范围,脑老化过程的生物学特征,以及简要阐述了“脑老化科学”的基本内容。《初论》还对 Alzheimer 病、多因异质学说及其研究,提出进一步展望(《初论》见:中华抗衰老医药学. 张洪泉等主编. 北京:科学出版社,2000 年,第 1530 ~ 1560 页)。

本书是对上述系列研究的总结和再思考。

(郑观成)

第 21 章

Alzheimer 病的“亚型”

Subtypes of Alzheimer Disease

Alzheimer 病很可能存在“亚型”
“多因异质学说”和“亚型”的启示
“多因异质学说”有待探讨的问题

一、Alzheimer 病很可能存在“亚型”

(一) Alzheimer 病的“亚型”

Alzheimer 病病因上具有明显“多因性”，在病理学上很可能具有“异质性”。这些特征提示，Alzheimer 病很可能存在多个“亚型”。

换句话说，Alzheimer 病实际上是“一组”疾病、“一类”疾病，或者说是“一大类”疾病群（病征群），而不是简单的一种“单因-同质”疾患。

Alzheimer 病这组疾患，其病因学与病理学性质相类似，但又不完全相同。它们之间可能由于病因学原因，或者由于个体差异（比如，基因上这样那样差异），或者由于病程过程差异，或者由于发病环境条件差异等等，引起发病个体之间的差别。在相同或相似的 Alzheimer 病个体之间，其病理病情基本相似，但

与另外其他的一些 Alzheimer 病个体,其病理病情又可能不完全相同,甚至可能差异很大。

这样,Alzheimer 病便可以形成多个不同的“亚型”。

单从 Alzheimer 病“基因缺陷”的研究进展来说,现代分子生物学已有力提示:Alzheimer 病可能存在“亚型”。

我们都知道,基因在个体生物遗传学上、在蛋白质合成及结构功能上起着十分重要的作用。现代遗传分子生物学一再证明,许多 Alzheimer 病患者不仅存在“基因缺陷”,而且不同 Alzheimer 病病例个体,其基因缺陷的表现又不相同,或不完全相同。这意味着不同 Alzheimer 病患者可能有不同“亚型”存在。况且,目前还继续不断地发现新类型的基因缺陷。

(二) 载脂蛋白 E 等缺陷与 AD 发病率关系的启发

关于载脂蛋白 E 等与 Alzheimer 病的关联,前面提到 ApoE ϵ 4 等位基因时,多数学者以为,它既是作为 Alzheimer 病的“易感基因”,却又只能说明其中晚发 Alzheimer 病病例中的 50%。这也很自然使人联想到 Alzheimer 病可能存在其他(“亚型”的)原因和机理。

换句话说,载脂蛋白 E 的分布情况也提示,AD 很可能存在着“亚型”问题。

在其他几种相关的基因缺陷中,同样有相类似现象,即在 AD 患病率中,某种基因缺陷只是占有 AD 的相对部分或一小部分比例。

(三) Alzheimer 病有多少类型

Alzheimer 病的“亚型”有多少种类型?各个亚型有什么特征?各个类型之间怎样区分的?已有的资料还欠充分,这些问题目前还远未清楚,有待今后研究。但是,已有资料一再提示,AD 的确很有可能存在多个“亚型”。

如果仅就 Alzheimer 病患者“基因缺陷”来看,不同 Alzheimer 病病例个体基因缺陷已发现类型至少在 4 种以上。那么,

这是否提示, Alzheimer 病的亚型也至少有 4 种以上?

二、“多因异质学说”和“亚型”的启示

(一) 学说, 提示了对 Alzheimer 病病理学基本点应该再思考

对于某一疾病的控制而言, 从生物医学角度上讲, 最重要的莫过于弄清楚其主要病因、搞明白其主要病理过程。病因、病理一旦清楚了, 对该疾病便可以采取针对性措施, 并将其迅速控制。在医学史上, 许多疾病, 包括一些极严重的传染性疾病之所以能被迅速控制, 都是由于突出了这一点。

Kuru 病在病情上与 Alzheimer 病相似, 是曾经发生在新几内亚的一种慢性感染性疾患。Kuru 病只发生在新几内亚某一部落人群中。20 世纪 50 ~ 60 年代, 该病成为当地居民死亡的主要原因。人得病后, 手颤抖得非常厉害, 不久, 病人智力衰退, 出现痴呆症状, 数月或 1 ~ 2 年后难免于死亡。这也是一种神经系统退行性疾病。后来, 由于找到了病原(一种类病毒, 朊病毒), 很快 Kuru 病立即得到控制。可见, 病因病理学研究对于疾患控制, 有着不可替代的首选位置。

Alzheimer 病“多因异质学说”, 即认为 Alzheimer 病并非是“单因”、“同质”疾患, 而是“多因”、“异质”疾病。这正是针对 Alzheimer 病最基本要点——病因病理而言的, 符合于关键意义命题, 这一“学说”具有重大意义, 值得再思考。

(二) 学说, 为 Alzheimer 病研究工作展开了新视野

关于 Alzheimer 病病因学, 过去人们曾提出种种学说, 但是, 过去的理论学说无一不是建立在“单因-同质”的理论基础上。只能强调 Alzheimer 病某一原因或某一方面病理过程, 却有意无意地将所有 Alzheimer 病患者都千篇一律归载于“同一病型”之中。这显然引来以下两种错误趋向:

第一,患者即使是符合于 Alzheimer 病部分病因病理,但因为未能涵盖病理变化的“全过程”,这容易导致研究与治疗上,不能取得预期效果。

研究与临床实践中这种“似是而非”的对策,显然妨碍了对 Alzheimer 病的深入研究与认识。过去的工作,比如用“胆碱类药物治疗”等,之所以治疗效果不理想,是否也正因为出于这种难于免除的“似是而非”的“苦头”。

第二,“单因”与“同质”的分析思路,把本来十分复杂的 Alzheimer 病事物“简单化”了。这样,在 Alzheimer 病研究与临床实践中,也难免存在“简单化”的不足。

如前所述,“脑老化”与“老年痴呆”(“速度过快”的脑老化),乃是在生命活动过程中,一种极其复杂的生理学与病理学现象,其研究工作是一项“系统工程”。其研究工作不仅牵涉的病因多,它所引致的生理与病理变化也复杂,加上一个人的生命活动时段漫长,人个体之间又存在差异,疾病过程必然存在许多不同。如果仅遵循“简单化”思维方式从事 Alzheimer 病研究,其方向很难不走入歧途。

过去 100 多年来(从 Alzheimer 病发现算起),Alzheimer 病研究进展之所以如此缓慢,其困难也许就在于这里。在还没有搞清病因、病理的时候,又一直局限于传统的“单因”、“同质”指导思想,因而始终是难以进入疾病本质。

正确的学说理论,特别是有关病因学理论,可以解除对疾病本质的上述掩盖。“多因异质学说”不同于传统种种“单因-异质”理论,有可能克服那种只注意“单因”、“同质”的盲目性。

以动物实验模型为例,“多因异质学说”,已经为 Alzheimer 病动物模型提出了一个十分尖锐的问题。

我们都知道,动物模型,是生物医学研究中极重要的环节。一个理想的动物疾病模型,对于疾病研究的分析(包括理论、诊断、治疗与预防),特别是对药理效应研究起到举足轻重的作用。只有具备理想动物模型,才有可能取得突破。

然而,Alzheimer 病理想动物模型至今没能找到。这也是当

今“脑老化与老年痴呆”研究中的最大难题。

Alzheimer 病“理想动物模型”的难点在哪里？其最大难点莫过于至今还没有找到，一种能“全面”反映 Alzheimer 病病理过程的模式。至今还没有一种动物模型，可以比较“全面地涵盖”Alzheimer 病所有病理过程（至少涵盖其中的“主要”病理机理）。

怎样建立这种理想的 Alzheimer 病动物模型？显然，如果继续沿用传统的“单因-同质”理论，是不大可能突破的。

“多因异质学说”，显然为设计“理想模型”指出了重要的新思路。

（三）学说，为临床实践提出了新的方向

多因异质学说的立论，例如，学说指出 Alzheimer 病可能存在多个“亚型”。这便提醒我们，在临床诊断和治疗 Alzheimer 病的过程中，是否已注意到不同患者个体的“亚型”，已经做到“有的放矢”、“区别对待”？

过去临床对 Alzheimer 病治疗曾有效仿 Parkinson 病治疗的道路，即应用神经递质“替代疗法”。事实表明，替代方法在 Parkinson 病相当成功，而在 Alzheimer 病中，几乎没有获得任何所期望的效果。

为什么呢？这是因为，过去几乎把所有 Alzheimer 病只视为“同质”疾病，而并没注意到 Alzheimer 病的“异质性”特征。

“亚型”思路不但表现在 Alzheimer 病的“治疗效果”上，同时也表现在“诊断”和“鉴别诊断”上。

目前临床的 Alzheimer 病诊断，不仅“确诊”很困难，在与其他类型相类似疾病的鉴别诊断上同样存在诸多问题。“多因异质学说”为这些难点展现了一些新前景。

（四）学说，为老年保健提出了可行且有意义的策略措施

医学理论学说的提出，目的是指导更科学地实践，提高健康水平，提高生活质量。理论学说是否正确，又由实践来检验、补

充和修正。老年痴呆研究遵循了这一原则。

“多因异质学说”为老年保健提供了什么“新思路”？

“多因异质学说”表明, Alzheimer 病具有“多因性”、“异质性”特征,“延迟脑老化”过程、“防治老年痴呆”就得采用“多途径”、“综合性”的预防干预措施,即从多个方面、全面地预防和消除各种有害因素的伤害。这即是本书后文将要专门讨论的“健脑养生”之路。

三、“多因异质学说”有待探讨的问题

Alzheimer 病“多因异质学说”和“亚型”研究,现正处于起步阶段。许多问题有待深入。

(一) 关于 Alzheimer 病的“多因性”

虽然已有许多资料提示, Alzheimer 病具有“多因性”特征,但资料尚待继续深入分析、发掘、补充与论证。比如:

- 1) 与 Alzheimer 病有关的主要因素还有哪一些;
- 2) 各个因素对 Alzheimer 病影响及其作用的大小、主次、具体位置如何,以及其病理过程、机理是怎样的关系;
- 3) 各个影响因素的促进与制约是怎么样的关系,如何调整与控制,等等。

(二) 关于 Alzheimer 病的“异质性”

Alzheimer 病“异质性”的详细表现形式和证据等,依然是今后研究的主要内容。

另外,关于引起 Alzheimer 病“异质性”产生的原因、形成过程和机理,关于“多因性”与“异质性”中,这些不同原因与不同病理性质之间所起作用的大小与主次,以及其他问题等等,都有待继续观察研究。

(三) 关于 Alzheimer 病“亚型”的具体分类和各亚型特点

如上所述,比如,AD 有多少种“亚型”? 各亚型占有多大比例? 在各亚型中,哪些病理机理起关键作用? Alzheimer 病亚型分类应按照什么标准? 各种亚型有什么特征? 各亚型相互是什么关系? 这些问题目前都还远未清楚。这些问题与 Alzheimer 病“异质性”关系密切,但目前还缺乏深入分析的条件。

“多因异质学说”和“亚型”问题刚刚起步。笔者以为,在所有这些问题中,摆在当前首要地位的仍然是需要继续首先深入论证“多因异质学说”是否存在这一基础问题。因为,这一问题关系到“脑老化与老年痴呆”的本质,也关系到我们应以怎样的策略方针去干预脑老化与老年痴呆。

(郑观成)

第 22 章

中国传统医药学与多因异质学说

Traditional Chinese Medicine and Hypothesis of Multifactors and Heterogeneity in Alzheimer Disease

论老年痴呆“从瘀辨治”思路和方法

调心补肾治疗老年性痴呆

论 Alzheimer 病中医治疗目的的拓展

中草药与 Alzheimer 病治疗

中国传统医药学关于“老年痴呆”等记载与
认识

从中医“辨证论治”看“多因异质学说”

现代医学与中国医药学的朴素“系统论”

一、论老年痴呆“从瘀辨治”思路和方法

老年痴呆是一种进行性精神衰退疾病,临床表现以痴呆症状最为突出。近来中医学对老年痴呆基础和临床研究正不断深入,大量的实践证明中医药预防和治疗对本病的发生和预后具有十分重要的意义。

我们对老年性痴呆“从瘀辨治”近年取得一定疗效。现将我们的研究思路和方法总结如下。

(一) 瘀血是导致老年性痴呆的原因

中医中药治病的基本原则之一是审因论治。虽然现代医学对老年性痴呆的病因还没有完全清楚,但这并不影响从中医学角度去探讨老年性痴呆的病因。我们在临床研究中提出,瘀血是导致老年性痴呆的主要原因,具体理由如下。

(1) 癫狂一证,自古就认为其发病与气血失常有关。如《素问·调经论》谓:“血并于阴,气并于阳,故为惊狂”。《伤寒论》中,热结膀胱、热入血室、蓄血等令人发狂的条文确立了瘀血与发狂的关系。而《医学衷中参西录》则更明确提出:“癫狂之证,乃痰火上泛,瘀塞其心与脑相连窍络,以致心脑不通、神明皆乱”。

(2) 近代研究提出,老年性痴呆所具有的神经细胞内脂褐质增多,神经原纤维缠结等病理改变,可能由微血管结构混乱,血管内皮细胞病变所致,而这种血管血液的病变,在中医病因学说中,与瘀血的表现最为接近。

(3) 老年性痴呆患者的主要临床表现是记忆力下降,即是瘀血指征,如《伤寒论》谓:“其人喜忘者,必有蓄血”。《景岳全书》谓:“凡心有瘀血,亦令健忘”。本病其他的一些症状和体征,如表情淡漠、反应迟钝、忧郁易怒,甚至发狂、面色晦暗、肌肤甲错、巩膜瘀丝累累、舌黯有瘀点瘀斑、脉弦涩等,也是瘀血导致的结果。

(4) 医学文献表明,颅脑创伤是诱发和加重老年性痴呆风险的原因之一,职业拳击手出现痴呆这一现象早已被人发现,并将其称之为“拳击性痴呆”。而中医学认为,脑外伤的直接病理产物即为瘀血,拳击外伤,虽未见出血,但瘀血已成病证。正如《明医指掌·瘀血篇》所谓:“跌扑损伤,或被人打踢,或物相撞,瘀血……一时不觉,过到半日或一、二、三日而发者有之,十数日或半月,一月而发者有之”。

(5) 常用的活血化瘀药物,如川芎、葛根、丹参、赤芍、当归、地龙、水蛭等,对老年性痴呆有良好治疗作用。实验研究也提示,这类药物能显著提高神经元的代谢功能,减轻神经细胞的水肿和变性,增加脑血流量,促进脑循环,有利于脑功能的改善。活血化瘀方池药散(当归、赤芍、白术、茯苓、泽泻、川芎),实验证实,能显著改善老年性痴呆患者的脑电图,改善短期记忆。日本学者曾报道,本方对老年性痴呆认识智力有效率为63%。

我们认为,脑位于颅内,由精髓汇聚而成,其性正无邪,有气血滋养,精髓充实,才能发挥“元神之府”的功能。人到老年,长期受到六淫七情干扰,或反复感上邪,或思虑不逐,恼怒惊恐,或跌仆损伤,皆会导致脏腑功能失调,气血循环失常,而产生血瘀,若瘀血随经脉流入入脑,与精髓错杂,致使清窍受蒙、灵机呆钝、则出现神识不清、表情痴呆、日夜颠倒、癫狂时作等症。同时,由于瘀血内阴,使脑气与脏气不接,气血无法上注于头,脑失所养,日久则精髓逐渐枯萎。故而病情一旦临床所及,老年性痴呆患者出现种种虚弱症状。究其原因,当属因实致虚。根据治病求本的原则,当以活血化瘀为治,方能获得祛生新之效。

(二) 老年性痴呆“从瘀论治”四法

老年性痴呆当忌蛮补。《景岳全书》谓:“瘀血有所留脏,病久到羸,似乎不足,不知病本未除,还当治本。”瘀血不去,盲目进补,反招气血壅滞,加重其害。治宜疏通脉道,祛除瘀血,俾气畅通,脑得其养。主要分4个证。

1. 痰瘀交阻型 表情迟钝,遇事善忘,性格抑郁,呆如木鸡,或易烦易怒,哭笑无常,伴有头重痛徘徊不眠,口流黏沫,胸胁痞满,不知饥饱,舌紫红,苔白腻黄,脉弦滑或滑数。治以活血化瘀,豁痰开窍。方用黄连温胆,报合通窍活血汤出入,药用:黄连3g,枳实10g,法半夏10g,茯苓10g,川芎15g,赤芍10g,红花10g,桃仁10g,生甘草3g。若痰瘀化热,狂躁无知者,加礞石滚丸6g,或加生大黄10g,钩藤12g。

2. 气滞血瘀型 表情呆滞,顾前忘后,反应迟钝,妄思离

斤,语言蹇涩,或情绪躁扰,恼怒多言,行为古怪,伴有颜面晦暗,肌肤甲错,胸胁胀闷,入夜乱梦纷纭,舌紫,苔滋白,脉弦细或涩。治以行气活血,祛瘀开窍。方用癫狂梦醒汤化裁,药用:赤芍 15g、桃仁 20g,柴胡 10g,香附 6g,法半夏 6g,苏子 12g,木通 10g,青皮 6g,生甘草 3g。若瘀蒙心窍,昼日嗜卧,入夜难眠者加远志 10g,丹参 15g。

3. 气虚血瘀型 表情痴呆,沉默寡言,记忆减退,计算错误,口齿含糊,言不达意,伴有神萎气短,食少纳呆,口涎外溢,四肢温,舌胖色紫,苔薄白,脉细弱。治以益气荣阳,活血开窍。方用益气聪明汤合桃红四物汤加减。药用:黄芪 15g,党参 10g,白术 10g,升麻 6g,葛根 10g,川芎 10g,赤芍 10g,红花 10g,蔓荆子 10g。若气血虚弱、头晕失聪者,加天麻 6g,枣仁 10g。

4. 髓空血瘀型 表情呆板,双目无神,懒惰思卧,行动迟缓,记忆衰退,思维丧失,伴有脑转耳鸣,腰酸膝软,四肢震颤,步履不稳,舌嫩而淡紫,苔薄白,脉沉细而弱。治以补肾填精,活血化瘀,当用自拟醒脑益智汤。药用:人参 3g,熟桃 15g,龟板 15g,枸杞子 10g,益智仁 10g,远志 10g,丹参 15g,红花 10g,桃仁 10g,若肾虚不纳,二便自遗者,加补骨脂 10g,桑螺蛸 10g。

一般而言,老年性痴呆早期以气滞血瘀为主,继之出现痰瘀交阻,后期则表现为气虚血瘀、髓空血瘀型。若患者在病程中出现精神行为症状,则多按痰瘀交阻、气滞血瘀型辨治。不论什么类型,由于瘀血内阻是老年性痴呆病机的中心环节,所以活血化瘀法应贯穿在老年性痴呆的整个治疗过程中。

血气者,人之神。人体十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于头而走空窍,脑唯有血气滋养,精随纯正充实,才能发挥神明功能。若气血乖违,脑窍闭塞,则脑失所养,神明失灵,正如《医林绳墨》所谓:“血乱而神明失常也”。因此,对老年性痴呆从阙辨治,从调整理气血入手,以疏其血气,令其条达,而致和平,是一条行之有效的治疗方法,值得深入研究。

(颜德馨 颜乾麟)

二、调心补肾治疗老年性痴呆

老年性痴呆是与脑老化有关,并以患者智力下降、记忆力进行性衰退乃至部分或全部丧失为主症。常伴有精神、行为异常表现的一种病症。

根据发病主要临床表现及不同的兼证,有学者把它归入中医“呆病”、“健忘”、“虚劳”、“郁证”、“癫狂”等范畴。作者认为,患者各种临床表现都是在进行性健忘的基础上发展而来的,因此,似仍宜归入“神病”范畴和以“健忘”为主,兼及其他进行中医辨证施治。

国内近年治疗方法主要用活血化瘀、化痰开窍、补肾健脾等。在日本有报道,用当归芍药散和黄连解毒汤治疗血管性痴呆取得疗效。中国传统医学认为,“健忘”在脏腑主要与心、脾、肾有关。从病邪来看,健忘又与痰和气血逆乱有关。

结合老年人的生理病理特点和本病的临床表现,我们认为,心气不足、肾水虚衰为其本,痰瘀内生为其标。因此,采取调心滋肾法进行治疗,按其兼挟,佐以涤痰活血、清热泻火之品。

我们遵循中医辨证论治的原则,并从便于掌握应用的考虑出发,在临床上,把老年期痴呆分为“阳虚型”和“阴虚型”两大类型。阳虚痴呆以调心法治疗,阴虚型以补肾法治疗,并在此基础上随主加减,取得了较为理想的疗效。

(一) 心气不调型

临床上以阴证表现为主,除出现痴呆的主症外,可兼见神情呆滞、表情淡漠、反应迟钝、少言懒语、静则嗜睡、心悸惊惕、喃喃自语、面色苍白或萎黄少华,苔薄白或白腻,脉左寸细弱为主要证候。乃心气不足、痰浊上阻,以致心气不调、机窍不和。

治疗:拟益气养心、化痰通窍为法。可用孔圣枕中丹合四君子汤加减。见幻觉梦游者,加白金丸;二便失禁者,加附子、桂枝;气血两虚者加当归、白芍;如收缩压低于 13 kPa(97 mmHg),

可合补中益气汤出入。

(二) 肾阴不足型

除痴呆主症外,可兼见阴虚阳亢的表现,常有坐立不安、烦躁多怒、无效劳作、夜不安眠、两足无力、腰膝酸软、行则振掉、面色潮红、舌红苔干、脉象弦细等证候。乃肾阴不足、君相火亢,以致髓海不满、神不守舍。

治疗:拟滋阴补肾、清热泻火为法。可选知柏八味丸合三黄泻心汤加减。见幻觉夜游者,加礞石滚痰丸;苔黄膩、多痰者加胆星、竺黄;打骂无常加生铁落、导赤散;不避亲疏、随地作厕,加安宫牛黄丸。但苦寒直折之类及香窜开窍之品只可暂用而不可久用,否则反易伤正而不利病情。

(林水森 杨柏灿)

三、论 Alzheimer 病中医治疗目的的拓展

长期以来,人们对 Alzheimer 病认知功能的减退给予高度重视,现代文献也都以认知功能改善与否,作为临床与实验的观察指标。我们根据 10 余年的临床实践,发现 Alzheimer 病发病隐匿,病程缠绵,症状多变。如果把提高认知功能障碍作为唯一的治疗目的,不仅不能体现中医辨证论治的特点,而且,也很难达到预期的治疗效果。

为此,我们认为,本病的治疗方案,应根据其病程的进展,采取分期论治:早期治疗目的,是控制患者的抑郁、焦虑症状;中期治疗重点,是认知功能障碍与行为和精神症状;后期则以改善患者生存质量为主。

早期,本病患者除记忆力减退外,多有抑郁症状。表现为情绪不佳、闷闷不乐、烦躁易怒、胸胁闷胀、夜寐多梦等,中医辨证多属肝气郁结。现代文献也有相似报道。如万氏观察到,本病早期患者记忆障碍相对较轻,但患病意识相对保存,往往因此产

生明显的抑郁焦虑情绪,自己难以排遣,以致心中惴惴、郁闷失眠,绝少明显的肝肾亏虚之象。神志活动虽总归于心,但与肝的疏泄功能密切相关,肝气郁结,升发不足,气机疏通和畅达受阻,从而出现焦虑、抑郁等症状。我们在临床实践中体会到,施以疏肝法,可以阻止病情进一步发展。临证多从柴胡剂加减,辨证选用丹栀逍遥散、小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤。非药物疗法也颇为可取,如收听悦耳的音乐,参加社区组织的活动,到户外参加体育锻炼等。患者的其他家庭成员应给予其格外的关照,经常与患者谈论他感兴趣的话题,使之能感受到家庭的温馨。总之,早期改善、解除抑郁症状,可以起到阻止本病进一步发展的目的。

中期,则以改善认知功能障碍、行为和精神症状为主要治疗目的。

中医界目前对认知功能障碍研究很多,兹不赘述,而对行为和精神症状尚缺乏研究。自1992年以来,人们对痴呆的精神障碍逐渐加以重视,且陆续有文献报道。1996年国际老年精神学会召开专题讨论会,把痴呆的精神障碍,统一称为“痴呆行为和 精神症状”(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)。其定义为:痴呆患者经常出现的紊乱的知觉、思维内容、心境或行为等症状。现在人们已认识到BPSD极为常见,是痴呆的关键组成部分,有学者研究指出,其总发生率为70%~90%。笔者的临床实践也证实行为和 精神症状极为多见,尤以中期最多。我们认为,借鉴传统中医对“癫狂”的论治经验治疗Alzheimer病的行为和精神症状有良好疗效。

后期,以改善生存质量为主要治疗目的。

本病的终末期患者表现为全面性痴呆,患者与周围环境已无正常接触,无法进行交流,语言支离破碎,毫无意义,表情淡漠,无任何情感交流,终日卧床不动,动作明显减少,肢体痉挛,二便失禁,部分患者有癫痫发作。但据我们的临床观察,终末期的患者,也并非毫无任何的情感交流,仍应给予温馨的护理、感情的交流。而且,中医药在改善患者的生存质量方面仍有可为。

我们临证常用温补之法为治。如用补肺益气固表的方法扶助正气,使患者减少肺部感染的机会,用补肾温阳收涩的方法治疗患者的尿便失禁,多有治愈。

(颜乾麟 邢斌)

四、中草药与 Alzheimer 病治疗

我国古代文献中涉及抗衰老、延年益寿药物的资料,在医学专著中、在道家著作、文学作品、随笔杂记,以及养生专著中均有记载。中草药在 Alzheimer 病的治疗中应该大有可为。

(一) 中药抗衰老简介

世界上第一部国家药典——唐代《新修本草》收载药物 850 种,其中指明有益寿作用的达 235 种之多。明代李时珍《本草纲目》中记有“耐老”、“增年”功效的药物也有 237 种。

现存最早的一部中药学专著《神农本草经》将药物分为三品:

(1) 上品药,以扶正、补益为主,多属摄生、保健的药物,可以长期服用;

(2) 中品药,既可以“补虚”,又可“遏病”;

(3) 下品药,以祛邪攻邪为主,多属治病、愈病的药物。

抗衰老的中药,大部为上品与中品药物,如:茯苓,柏子仁,白术,地黄,泽泻,菊花,人参,杜仲,槐实,枸杞,菟丝子,女贞子,麦冬,黄精,远志,菖蒲,肉桂,石决明。

中医用药是以复方为主。如果以四味中药为一简单的复方,在 230 种对象中,可以选用的搭配组合是多不胜数的。这种随机的筛选方法很可能劳而无功。

可以参考的选途径有两个:①脏腑阴阳治则;②常用方剂的启发。

(二) 研究报告

在符合国际诊断标准的 26 例 Alzheimer 型老年痴呆 (senile dementia of Alzheimer type, SDAT) 病例中,应用中药 I 号方治疗 3 个月,进行临床与基础研究。

病例治疗组 26 例,其中轻度痴呆 2 例,中度 15 例,重度 9 例;对照组 20 例,应用双氢麦角碱(喜得镇),长春西丁,一般中药治疗。

课题组将初步从文献资料中选出的多味中药,应用神经细胞老化实验模型(小鼠神经母细胞瘤细胞无血清培养,以脂褐素积累为细胞老化的客观指标)进行复筛,最后确定,由六味中药组成 I 号方,用于治疗组 26 例病员,每日一剂,早晚分服,连服 12 周。治疗期内停用吡拉西坦(脑复康)、都可喜、双氢麦角碱等药物。

在神经科学基础研究,除乙酸胆碱外,神经肽在正常老化与 SDAT 中的重要意义已愈来愈受到注意。神经-精神-内分泌-免疫-应激活动的中间机理都与各种神经肽有联系。课题中,在治疗前后进行血浆中生长抑素(somatostatin, SS), ACTH 与血管加压素(vaso-pressin, AVP)测定。

课题治疗组 26 例经过 I 号方 3 个月治疗,5 例(19.2%)有显效,9 例(34.6%)有效,9 例(34.6%)无效,3 例(11.5%)恶化。

脑电图的好转与临床疗效似有一致趋势。

SDAT 病例中,血浆生长抑素及 ACTH 浓度明显低于正常对照组,经 I 号方治疗后,生长抑素浓度明显见回升($P < 0.01$),ACTH 浓度亦有所回升($0.01 < P < 0.05$)。

1. 临床精神状况 26 例病人,服中药 I 号方治疗后,病人 5 例(19.2%)主观感觉及家属客观观察均有明显改善,如记忆力好转,主动活动能力增强,情绪稳定,回答问题较前切题,二便失控好转,精神量表检查评分升级,平均提高分数 41.7 分(26~56 分)属于显效;9 例(34.6%)有效(级内分数提高);总有效率为 14 例(53.8%);无效及恶化共 12 例(46.2%)。

26 例中,有 11 例患者停药 12 周后再次复查,评分:轻度组 2 例情况不变;中度组 2 例显效转为 2 例恶化,有效 4 例中 2 例转为无效;重度组 1 例从有效转为无效。

2. 脑电图 26 例病人中,有 18 例完成二次脑电图检查。显效组 5 例中有 3 例脑电图从轻度异常转为正常,有效组 5 例中有 1 例轻度异常变为正常。

3. 脑干诱发电位 21 例病人治疗前的检测结果基本正常,未作复查。

4. 正常老年人及 SDAT 患者治疗前后血浆中生物肽含量的比较 治疗前,SDAT 患者血浆中生长抑素低于正常人($0.01 < P < 0.05$),用中药 I 号方治疗 12 周后,其含量上升,明显高于患者均值,接近正常人水平($P < 0.01$)。

SDAT 患者的 ACTH 浓度明显低于正常人水平($P < 0.01$)。ACTH 的含量,经中药治疗及停药 12 周后复查,有一定程度的回升($0.01 < P < 0.05$)。

AVP 在正常人和 SDAT 患者治疗前后血浆中的含量均无显著性差别($P < 0.05$)。

(三) 结论

(1) 应用中药 I 号方,治疗 26 例 SDAT 患者 12 周,5 例(19.2%)有显效,9 例(34.6%)有效,9 例(34.6%)无效,3 例(11.5%)恶化。

(2) 临床疗效和脑电图的改变,与血浆中 SS 及 ACTH 的变动相应。

(3) 祖国医药学历代医药专著和各类文献中,大量涉及抗衰老、延年益寿药物的资料,遵循中西医并举的指导方针,采用国际 SDAT 临床诊断标准,开展中草药治疗应用,并配合电生理与神经肽的基础研究,中草药在 SDAT 的治疗应用与基础研究上是大有可为的。

(蔡 瑛)

五、中国传统医药学关于“老年痴呆”等记载与认识

Alzheimer 病是 1906 年以后才被发现的。“脑老化科学”一语更是晚至 1997 年才出现。因此,现代医学术语,比如“老年痴呆”、“Alzheimer 病”、“脑老化”和“脑老化科学”等,在古代医药学文献中不可能直接出现。在传统中医药学中,不可能找到直接表达。

然而,关于人体“脑老化”种种现象,关于老年人“痴呆”种种病症表现和观察,以及对于有关老年痴呆病症的认识和处理原则方法等,在中国医药学传统文件中,却留下大量的记载。

(一) 中国传统医学中有大量相关记载

“痴呆”的病名,早在 400 年前的明代就已经出现。我国明代著名医学家张景岳在医籍中已经使用了这一名称。

对于那些与痴呆病症十分相类似的各种症状表现,更是早在 2000 年以前的《内经》中就已经有明确记载。《内经》以“癫狂”症命题,并且作了详细分析。在以后的一两千年中,历代的中医药学家,根据各自对类似病症的发病过程、临床表现,及其不同的兼证,也进行过各自的研究观察,并在他们的著作中,分别以其他不同的分类方法、命名方法作过类似表达。

类似于老年痴呆病症的提法,至少有:“健忘”、“呆病”、“痴呆”、“癫狂”、“狂证”、“郁证”、“文痴”、“武痴”、“虚劳”,等等。历代中医药学家对于这些老年痴呆类似症状,作过丰富观察研究,对于这些病症的处治,作过大量的尝试和观察,内容十分丰富。不过由于当时文化水平和科学技术条件的限制,各医学家的研究和记录分散,各自认识和提法存在差异,各自归入中医流派的理论范畴,亦往往不相同,表述方式不一样,没有能够达到统一的理论和认识。这些都需要后人加以研究、直接、归纳和提高。

（二）传统中医药学家的几个典型记载

在两千多年前的《内经》是以“癫狂”病证描述。在《内经》中，还专门将其列出《灵枢·癫狂》专篇。

《灵枢·癫狂》篇中指出：“癫疾始生，先不乐，头重痛，视举目赤，甚作极，已而烦心。”又说“狂始发，不卧不饥，自高贤也，自辨智出，自尊贵出，善骂詈，日夜不休。”这些描述，与今日所说的“Alzheimer病”、“老年痴呆”的基本症状是何等相类似。

明代张景岳首先提出“痴呆”病名。同时，他还将“痴呆”症与“癫狂”症合之为—。他观察到，“痴呆症，凡平素无痰，而或以郁结，或以不遂，或心思虑，或以疑惑，或心以惊恐，渐致痴呆，言辞颠倒，举动不经，或多汗，或善悲。其证则千奇百怪，无所不至。”张景岳对于痴呆症状表现描绘得相当细致。张景岳还特别指出，“此其逆气在心，或肝胆二经。”从中医理论角度，对“痴呆”的病理机理提出阐释。

到了清代，医家陈士铎在其《辨证录》一书中，专门立有“呆病门”。对于“呆病”，书中不仅症状描绘详细，对其成因也作了分析，认为这是“大约其始也，起于肝气之郁。”

清代医家王清任，在《医林改错》中也论述了老年人痴呆的机理。王清任即提出，“灵机记性在脑”；“高年无记性者，脑髓渐空所致”，老年人因此才产生痴呆病。到了数百年前的清代，对于“老年痴呆”的提法已经不仅仅是说为“心”、“肝”之疾，而且已经与“脑”联系起来。这与今日“脑老化”、“老年痴呆”等提法更加相靠近了。

（三）现代中医药学者对“老年痴呆”的研究

近代中医药学学者对脑老化和老年痴呆研究，做了大量出色的观察和研究。

“脑老化与老年痴呆”是十分复杂的课题，它牵涉到自然科学各个学科，以至社会科学等许多方面。无论是传统中国医药学，还是现代医药学，要想对“脑老化”与“老年痴呆”达到深度

认识,都还需要相当长的时间过程;也许,是几代人努力之后的事;也许,将是一个无限长时间的认识过程。

对于老年痴呆,我国中医药学者做了大量的研究探讨工作。例如,1990年,中华全国中医学会老年医学会与内科学会,就专门联合研究与制定了《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)》。按照该文件,将“老年呆病”分为虚实2类6型。即,虚型:髓海不足、肝肾亏虚、脾肾两虚;实型:心肝火旺、痰浊阻窍、气滞血瘀。

对于老年痴呆,现代有的中医药学者建议将其归列为“神病”范畴。较多学者认为,老年痴呆的核心症状首先应该明确是“健忘”症状。

一般以为,老年痴呆患者的其他临床表现最突出、最主要的还是“进行性健忘”;其余的症状,似乎还是在这一基础上发展而来的。因此,对于老年痴呆的认识和临床实践,都应以“健忘”为主干,再兼及其他症状表现。

对老年痴呆施行“辨证论治”,这是中医学者普遍持有的基本看法。应该以健忘为主要症状,与现代医学结合起来研究。

按照中医传统“脏腑”理论,大多数现代中医药学家,都把老年痴呆主要归因于“肾”、“心”、“脾”(特别是前两者),或以(强调)其中之一脏腑为主,并以此作为基础“辨证论治”。

有的中医学者还主张,强调老年人由于脏腑功能失调导致的机体阴阳失衡,强调由此导致“气血瘀滞”、“痰蒙清窍”,以至出现神志种种异常。认为这是老年痴呆主要病机。因此,也有的学者强调“瘀”、“滞”为老年痴呆的主要特征;有的学者则强调以“痰蒙”为主要方面。

许多学者依据各自对传统医学理论的理解和临床实践,对老年痴呆提出自己的理论观点。

比如,在《脑老化与老年痴呆》第一卷中,我国著名中医药学家颜德馨先生明确提出,“我们在探讨气血和衰老关系的同时,从理论上、临床上和实验中,证实了‘老年性痴呆’与‘瘀血’直接相关。”颜先生强调老年痴呆的“从瘀辨治”的思路与方法。

又如,上海中医药大学林水森教授等则认为,“中国传统医学认为,‘健忘’在脏腑主要与心、脾、肾有关。从病邪来看,健忘又与痰和气血逆乱有关。结合老年人的生理病理特点和本病的临床表现,我们认为,心气不足、肾水虚衰为其本,痰瘀内生为其标。因此,采取调心滋肾法进行治疗,按其兼挟,佐以涤痰活血清热泻火之品。”林水森等教授则强调以“调心补肾”等原则治疗老年痴呆。

此外,上海蔡琰等教授还认为,我国古代文献中涉及抗衰老、延年益寿药物的资料,在医药学专著、道家著作、文学作品、随笔、杂记,以及养生专著中均有记载,中草药在治疗 Alzheimer 病的过程中应该大有可为。

正像以上学者那样,我国许多中医和西医学者应用中医药(中草药)对 Alzheimer 病治疗,在动物实验和临床研究中做了大量工作。这些也为祖国医学宝库又增添了丰富珍贵的资料。

还有其他许多相类似资料,这里只列一二,举一反三。

(郑观成 郑海安)

六、从中医“辨证论治”看“多因异质学说”

(一) 中医“辨证论治”的思路

“辨证论治”,又称“辨证施治”。

第一,“辨证”是指根据中医学方法(“四诊”、“八纲”),辨别疾患的证候,根据中医药学的理论(“脏腑”学说、“经络”学说等),从“整体”观点出发,分析病人的体质特点及其对疾病的反应。同时结合发病的时令季节、地区环境等因素,研究其致病原因和发病机理,研究其中的“普遍性”和“特殊性”,在“异中求同”,在“同中求异”,对疾病作出确切的诊断和治疗方案。

“辨证”是建立在“客观”的基础上,是在成分调查研究的基

础上,而并非是“凭空想象”、“想当然”,或者寄托于什么“上帝”、“老天爷”的宗教、迷信的基础上。“辨证”过程就是客观、符合辩证法的态度和方法。认真“辨证”,足以可见中医学具有“科学性”的第一根基。

第二,“论治”、“施治”是根据辨证的结果,针对疾病情况,分别不同,区别对待,分别以一定原则治疗与预防,选择适当方法以应对。

认真分析病人的体质特点及其对疾病的反应,同时结合发病的时令季节、地区环境等因素,研究其致病原因和发病原理,研究其中的“普遍性”和“特殊性”,在“异中求同”,在“同中求异”,对疾病作出确切的诊断。

第三,从“整体”观点出发,这“整体”、“系统”正是现代“系统论”的核心要点。中医学显然具有朴素的“系统论”特质。

辨证论治包括其系统的理论、方法、方剂、药物的内容,其对于“病因”、“病理”的分析,以及其研究机体抗病能力与病邪之间的关系等都有深入的研究。“辨证论治”这一思路与方法,无疑体现着中国医药学的客观性和科学性,也正体现着现代“系统论”的朴实思维。

可见,“辨证论治”思路,不愧为中国医药学宝库中的一颗灿烂明珠。

(二) 关于老年痴呆的“分型”

对于老年痴呆必须“辨证论治”。对于任何一位现代中医学者,这一点是肯定无疑的。即是说,任何一位中医学者,都必须以自己的理解认识对其“分型”,以便区别对待,“辨证论治”。这正是中国传统医学的最主要特色。

对老年痴呆将怎样“分型”?老年痴呆应该分几个“类型”?在这些问题上,各专家见解不尽相同,看法往往独特,有时差异很大。按笔者的比较和认识,总的来看,现代中医学者对老年痴呆辨证论治的“分型”,比较多的着眼点大致有以下几个方面(请参看《脑老化与老年痴呆》第一卷)。

1. 肾虚不足型 根据中医传统观念,许多中医药学者认为,老年痴呆与“肾虚”有密切关系。大多数中医学专家都持这样观点。

中医认为,人的精神、思维、记忆和聪明智慧等,都是与“脑”密切相关。

《医学心悟》说:“肾主智,肾虚则智不足”。肾主骨,骨生髓,上通于脑。临床上,肾虚患者常有脑功能减退。《灵枢·海论》中说,“脑为髓之海”,“髓海有余,则轻劲多力,自过其度;髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”。很多学者都十分强调,“肾水虚衰”、“髓海不足”是引起老年痴呆的主要因素。

有医家还特别强调,肾虚不足,是老年痴呆之“本”。

在治法上,中医主张“补肾填精法”、“滋阴补肾法”为主。有的人还主张,应该同时适当地“健脾补肾”,才能收到更好的效果。

2. 心气不足型 老年痴呆是神经系统的精神方面疾患。中医理论中有“心主神明”这样一个很重要的基本观点。又认为气血乃是神志活动的物质基础。因此,有“神为血气之性”的说法。气血充盈,才能神切相关等。

中医以为,如果“心血不足,神不守舍”。老年人由于气血两虚,脑失所养,而出现健忘、智力减退,甚则为痴呆。临床则表现出终日沉默、不饮不食、说前忘后等精神症状。这在老年痴呆病人中是常见症状。

因此有人认为,心气不足是老年痴呆之“本”。

在治法上,主要是采用“益气养心”、“益气养血”的办法。

3. 血瘀型 《医林改错》认为,“血”是“精神之所依附者”,“血乱而神即失常出”。因此,中医把老年痴呆视为“血乱”的结果。

认为,老年人情怀不顺、生湿代痰、痰浊郁而扰清窍,常表现出一种烦躁、言语罗嗦,或多疑善虑、哭笑无常等症状。

4. 痰滞型 老年痴呆病人,中医书上有称为“呆病”。清代

名医家陈士铎说：“呆病其始也，起于肝气之郁”，“痰不能消，于是痰积于胸中，盘踞于心外，使神不清而成呆病矣”。有的中医学家将呆病归于“痰积”之内。

关于老年痴呆“痰滞”病机的理解，近年有学者应用现代医学方法，对“痰滞”观点专门进行分析研究。他们注意到，中医的所谓“痰滞”理论可能是与体内的“粘多糖”类物质的代谢过程出现障碍有关系。

亦有学者合称之为“痰滞血瘀型”。

一般认为，“痰瘀内生”、“气血瘀滞”只是老年痴呆的“标”；但是痰滞、血瘀也是老年痴呆的重要方面，也不可以不注意。因此，在治法上，除了主要应该“补肾”、“养心”之外，还应该佐以涤痰活血、清热泻火的治疗原则。

（三）老年痴呆“辨证论治”分型的意义

1. “亚型”的相对性 以上的“分型”，显然只是一个概貌。

在老年痴呆“辨证分型”问题上，由于各中医药学家、各流派理解不完全相同，各学者经历有差异，对于老年痴呆类型会有不同理解。或者，可以从更细的内容区分，或者从其他的角度出发，进行另外的分型。

其中，以某一基本特征为主，兼有其他一种或多种特征相辅，就可以形成某一分型方法。有些中医名家特别强调老年痴呆与“瘀血”的关系，更多地注意到对病家的“活血通窍”治疗。临床上，也的确收到很好的治疗效果，就是一例。

细细比较以上各种分型的差异，其实也有许多相类似之处，只是由于各学者观察角度不同，传统、专长、提法有区别等，目前尚不容易完全统一。这是很自然的过程。

2. 分型的目的 辨证论治“分型”，目的是为了更深入、更接近于疾病本质，以便更好地“区别对待，分而治之。”

笔者以为，对于老年痴呆的分型和分型差异的存在，除了是与各学者对其观察、理解、侧重点有不同之外，也是与今天我们对老年痴呆的认识仍然处在起步阶段有关系。笔者相信，经过

一段实践研究,其结果是可以统一或接近统一的。

这些来自实践的不同见解,对于老年痴呆实质的研究其实是十分宝贵、有益的。正因为老年痴呆的十分复杂性,通过“辨证论治”等途径“分型”、区别对待,恰恰才能深化老年痴呆本质的研究。

(四) 多因异质学说的“亚型”与辨证论治“分型”的“巧合”

根据“多因异质学说”,Alzheimer 病很可能存在多个“亚型”。

根据现代中医药学家对“老年痴呆”辨证论治,老年痴呆也有数个“分型”。

Alzheimer 病“多因异质学说”的“亚型”,与中医对老年痴呆“辨证论治”的“分型”,两者似乎是“不谋而合”,有其相似之处。

两者是什么样的关系?是恰好类似?仅仅是一种“偶然”现象?还是两者的确反映着 Alzheimer 病本质上的某些方面?

要清楚回答这些问题,今日还为时过早。这主要是因为,第一,中国医药学所使用的“理论体系”同现代医学中所使用的“理论体系”,在思维方法上还有巨大差异,以至于今天还难以进行深入的直接研究对比;第二,“多因异质学说”才刚刚问世,其中有许多理论和实践问题还有待继续研究和深化。

认真注意这一现象是必要的。

现在不可能对两者做更多直接、具体的对比分析,但是这并不排除两者可能有本质上的联系。笔者推想,中医药家对于老年痴呆“辨证施治”的“分型”思路,至少提示 Alzheimer 病可能的确存在着“亚型”。

我们期望今后能更深入地研究讨论。

(郑观成)

七、现代医学与中国医药学的朴素“系统论”

讨论“脑老化科学”，还必然涉及中国传统医药学中是否也存在相关内容？

回答是肯定的。

因为，中国传统医学与现代医学一样，同样是“世界医学”的一个组成部分。对于“脑老化”这一重要生命现象，自然也具有相应的学科内容。

（一）世界医学体系的“多元化”现象

医学是研究生命活动的科学，即研究生命活动及其与自然环境的和谐过程，包括研究生命活动与疾病斗争过程的科学。

医学是研究与实践的总结，是通过长期实践，对于人体生命活动及其与外界环境关系的认识形成一定的医学理论体系。

各种医学理论体系都同样是研究生命活动现象和本质，然而，由于研究“切入”点与方法不同，因之形成各自的医学理论体系。换句话说，由于研究思路不一样，各自的医学理论体系可以有区别，但同样都具有有效地指导医学实践的价值。

地球是偌大的“人类世界”，地区广阔、民族（人群）众多、条件情况不一样，各自的研究思路、方法不尽相同。长期实践，人类自然便形成多种医学理论体系，而每一体系又各具有一定的独到之处，各有其特色，是很自然的、不足为奇的。这正像世界其他许多文化现象一样，人类医学同样具有“多样性”、“多元化”特征。

（二）中国医药学是历史悠久的一朵奇葩

中国医药学，在某些方面就不完全相同于现代医学。中国传统医药学有着不可忽视的价值和内容。中国医药学是一个巨大宝藏。

1. 中医学养育中华民族的巨大贡献 中华民族有 5000

多年文明史。中国是世界上人口最多的国家。中国传统医药学,养育人类1/4人口的庞大群体。在完成养育这伟大民族和指导中华大地健康事业中,中国医药学有着了不起的巨大贡献。

2. 中医悠久的医学理论体系 尤其难得的是,早在两千多年以前,中国医药学就已形成医学理论系统(《黄帝内经》)。相对于西方医学体系,中国传统医学理论体系的形成在时间上要比西方要早得多(西方医学形成理论体系只是近500~600年的事)。

3. 中医药学的“辨证论治”是一朵奇葩 中国医药学体系有许多独到之处,其中之一是“辨证论治”,它是中国医药的一朵精华。

中医药学根据“辨证”结果,便能针对疾病“论治”、“施治”。根据中医药学原则选择适当方法,区别对待,指导治疗预防。这为几千年来的中华医学保健事业立下了丰功伟绩。

(三) 中国医药学中的朴素“系统论”

中国医药学和西方医药的理论体系不完全相同。两者的确存在差异,其中“差异”之一就是中国医药学的基本观点特别强调“整体性”。

中国医药学强调人体是“统一整体”,强调“人与自然”的和谐统一,强调要从“整体”角度认识和分析生命活动和疾病,强调在“整体”原则“辨证论治”,强调方法学上要“综合”分析。

从整体角度“辨证论治”实质就具有明显朴素“系统论”思维方法。中医“辨证论治”的朴素“系统论”思维方式,正是中医药学的特色,是中国医药学的独特优点。

现代西方医学,一般来讲主要着力于“病因”、“病理进程”方面分析,更着重于对疾病作出“病种诊断”的分析方法。比较强调单方面的研究分析。从传统西医理论角度来说,某一疾病如果未能找到病因,或者病因机理不明,“传统西医”处置比较为难。然而,中医却利用“整体”思维方式,“依因论治”、“辨证论治”,却可以从中施治,并不影响医疗进行。这也正体现了中国医药学的客观性和科学性。

(四) 走广纳百川的“世界医学”之路

现代医学,其主要部分来源于“西方医学”。“西方医学”成为现代医学的基石。西方医学无疑有丰富的科学合理内核,具有极其重要的价值和地位,应该继续发展和发挥其先进作用。

然而,世界各国、各地的民族医学、地方医学也有其许多合理内核。各种医学体系、各种医学流派,有许多特色、长处。充分发掘各种医学体系的特色、长处,充分利用各医学体系的长处、特色,取长补短,这样就可以让以西方医学为基础的现代医学更丰富、更完善,甚至有效地弥补其弱点不足,其意义是十分明显的。充分发挥各种医学体系的长处,不断丰富、补充,必将形成水平更高的“世界医学”。

(五) 老年痴呆研究、系统工程和中国医药学

因此,在《试论老年痴呆的研究与系统工程和中国医药学》一文中(《脑老化与老年痴呆》第一卷,第19~30页)特别讨论三者关系。

笔者在文中指出,“在 Alzheimer 病研究中,应用现代医学方法,从形态学、神经分子生物学和临床研究等方面,国内外都做了大量工作。今后应该,而且一定能继续发挥其重要作用。这无疑是正确的、必要的研究途径。”

同时指出,还应“从整体(系统)入手,研究 Alzheimer 病的表现特征和干预效果。”即展开“Alzheimer 病系统论”研究,“这也是一条不可忽视的有效研究途径。”

同时又认为,在老年痴呆研究中,中国传统医药学研究将是又一重要方面。比如,应用中医“辨证论治”原则,参考现代实验研究资料,应用中草药治疗 Alzheimer 病患者,然后根据其治疗结果,再逐步深入分析 Alzheimer 病的病因和发病机理,对 Alzheimer 病的研究也可能作出重要的贡献。应该同时给予足够重视。

(郑观成 郑海安)

第 4 篇

“健脑养生”之路

——研者寿

STUDY ON THE REGIMEN FROM BRAIN

— Longevity from Studying

“多因异质学说”提示,对于脑老化与 Alzheimer 病的干预策略,不仅应继续努力从病因学和治疗学上研究入手,同时,还应大力提倡走“健脑养生”之路。

在当前研究进展的条件下,“健脑养生”之路具有可行性。“研者寿”,这有利于时代文明,有益于提高生活质量,又是便于推广的综合性有效干预措施。

第 23 章

“多因异质学说”的启示

After the Hypothesis of Multifactors and Heterogeneity of Alzheimer Disease

对疾病干预策略的思考

“多因异质学说”给防治策略的启发

“综合性”措施成功防治范例

从“多因异质学说”到“健脑养生”的提出

一、对疾病干预策略的思考

(一) 防治疾病的基本策略

对于一种疾病的预防和治疗,无疑有两大方向。

第一是“针对病因”,切断疾病“源头”,即从“病因学”入手。这是医学首选原则。

第二是“对症下药”、“救死扶伤”,让患者“康复治愈”,即从“治疗学”入手。这是医务工作者的又一重大责任。

然而,除了这两条途径之外,还有一个很重要的方面,即是从对身体“增强免疫力与抗病能力”入手,提高“抗病能力”入手的“自我强身健体”的综合措施。让身体“固若金汤”,致病原因难以“得逞”;即使是一时得逞,也很快能够“自我康复”——这

是有效防治疾病的另一条重要途径。

(二) 提高机体“自我抗病能力”的措施具有重要意义

1. “三管齐下”的策略是最佳选择 既切断源头,对症治疗,同时又努力提高身体的抗病能力和免疫力,努力争取“自我抗病”,这无疑是最优的选择。

即使是对于已经有了“针对病因”和“对症施治”的办法措施,积极增强与提高身体的“免疫”能力和“抗病”能力,依然是必不可少的应对措施。

2. 加强自身体质的“基础性”预防和治疗是医学的根本原则 不仅如此,医学临床上还有一项基本原则是特别不容忽视的,就是“基础性”的预防和治疗。

任何疾病的预防和治疗工作中,基础性的预防和治疗措施从来都是非常重要的,有其特殊意义。诸如适当的“卧床休息”、“加强饮食营养”、“增加维生素等基本需要的摄取”,注意和加强适当的身体活动和锻炼等,都是预防和治疗疾病的一些基本措施,都是有效地通过全面提高人体体质,提高机体免疫力和自身抗病能力,而达到防病治病的良好作用。

特别是在某些情况下必须选择从“内因”入手的途径。

例如,因为种种原因,一时无法“切断疾病源头”(或尚未找出病原)的情况下,增强“免疫力”,提高“抗病能力”,则显得特别重要。

3. “外因通过内因起作用”是哲学的根本原理 对于疾病干预,当然也不例外。

对事物的“外部因素”影响,总是要通过事物“内部因素”起作用的。内部因素充分、强大,就有可能抵挡或延缓外部因素的侵害,就有可能抵御住病因,或者削减病因的危害作用。

尤其当人们尚无力,或者尚未能完全控制或成功干预外来因素的时候,充分调动和发挥内因自我条件便显得更加有必要。

这是医学上一条极重要的观念。这种“内因起根本作用”的理念,在中国传统医学早有体现。祖国医学早就形成“固本

强身治病”的朴素思想,并且在中华民族保健事业中已经收到良好效果。

4. 关于病因的寻找 首先,“寻找病因”是方向性途径。然而,寻找病因,常常并非容易之事。尤其是当一种新疾病刚刚露面,或者该疾病情况十分复杂的时候。

对于某些疾患,其病因往往是多样的,其病理过程复杂,在这种情况下,要很快找出疾病病因很不容易;要清楚地弄明白其中各病因、各病理机理的作用和地位主次都不是轻而易举能够达到。Alzheimer 病正是这样。在这样的时刻,采取正确、适时的对策思路需加倍予以注意。

众所周知,2003 年一度来势汹汹的流行性非典型性肺炎(SARS,“非典”),曾一时威胁神州大地。因为是世界上首次大流行,病因不知,病情险恶,威胁巨大。此时此刻,采取果断措施,隔离传染,极力“针对病因”、“切断源头”,刻不容缓,这是大方向。但是,仅靠“针对病因”而忽略了从提高患者的免疫力和抗病能力入手,显然是不足够、不全面的。同时,采取群众性的广泛的“全民预防”入手,既切断源头,又全面提高了“人体的抗病能力”,取得很好效果。

Alzheimer 病是复杂疾病,可能致病因素很多,病理过程复杂,想短期内完全搞清楚病因、病理,分出主次,显然不可能。在这样“过渡时期”内,适时、适当地采取可行合理地对策措施,以便更有效地应对,显然有特别的需要。

何况,“针对病因”的直接干预,并非是唯一出路。

针对病因的预防治疗的确是“最佳”对策,但并不等于说,其他非直接措施就“一无可取之处”,根本“不值得重视”。

实际上,对于许多疾患的防治,“综合性防治性”措施依然有其十分重要的价值;在某些情况下,综合防治措施往往还起着一种“不可替代”的作用。医学史曾经有过许多类似的成功例子。下面要谈到的,我国克山病防治成功也是其中一例。

二、“多因异质学说”给防治策略的启发

Alzheimer 病“多因异质学说”认为,在病因学上,Alzheimer 病很可能是由多种原因引起的,属于“多因性”疾患;在病理学上,Alzheimer 病具有“异质性”特征,实际上是一组“异质性”疾患,可能存在着多个“亚型”。

因此,在 Alzheimer 病的研究上,至少应该特别注意以下两点。

1. Alzheimer 病存在“亚型” 在 Alzheimer 病的研究、预防和治疗中,不仅要注意 Alzheimer 病的“共性”,还必须注意不同个体之间的“个性”。对于不同的个体这种“差异”(不同的“亚型”),应采取相应的适当对策措施,区别对待。

2. 脑老化和老年痴呆的“多因性”和“异质性”特征 由于脑老化和老年痴呆具有“多因性”和“异质性”,因此,在研究其对策上,除了应该继续在其病因学和治疗学上需要继续采取“直接”研究和寻找防治措施之外,同时还应该认真注意,在“自我强身健体”方面采取相应的“综合性”对策措施。

三、“综合性”措施成功防治范例

“自我强身健体”的“综合性”对策措施,在我国医务工作有过许多成功先例。

(一) 克山病的成功防治

克山病是一种地方性心肌病,首先发现在我国东北的黑龙江克山县。20 世纪 40~50 年代,曾在我国东北这一带地区流行严重。当时原因未明。

克山病有急重型、亚急型、缓慢型和潜在型。其主要危害是发作性心力衰竭。急性者,有严重心源性休克;缓慢者,也出现充血性心力衰竭。即使是潜在型患者,心脏功能虽然有比较好

的功能代偿,但心脏功能不良,也给健康人群带来巨大威胁。

由于克山病病因复杂,原因一时无法弄清楚,当时我国大批医学专家,虽然花费大量人力物力,开展研究、处置,但初始并没有收到很好效果。

后来,有关专家提出,采取“群策群治”方针,开展“综合性”对策措施。在政府的大力支持下,全民动员我国医务工作者和广大群众一起,在东北克山等地区,从爱国卫生运动入手,推广群众性预防克山病的“综合性”对策措施,有效地控制了克山病。

这一“综合”防治方针的成功就是从多个角度出发,采取多种方法开展预防和治疗对策。既尽可能预防病因的可能来源,又从强身健体、提高抗病能力、增强免疫力等方面入手,全面提高群众性的卫生水平和健康水平,达到提高体质和抗病能力的目的。经过多年努力,东北地区克山病发病得到了很好控制,取得了相当理想的效果。

(二) 新中国成立初期“增强体质”的医疗卫生事业的经验

新中国成立初期,我国以“爱国卫生运动”为契机,广泛地开展了以“增强体质”、“预防为主”,全面动员这一系列综合性的医疗卫生措施,曾经多年为我国的健康卫生事业做出了显著成效,是我国医疗卫生事业的十分成功的宝贵经验之一。

从1949~1978年,短短30年,中国人平均寿命从35岁提高到68岁(68岁的平均寿命水平,已经与世界发达国家的平均寿命水平相接近)。在满目疮痍、经济依然十分落后的国度条件下,中国人之所以能够取得如此巨大成就,原因是多方面的,而其中最重要的原因之一,就在于有赖当年卫生防治策略的准确定位。

自解放以来,历届政府十分强调“增强体质”、“预防为主”方针,依靠全民动员、大力开展“爱国卫生运动”为基础,实行一系列医疗方针政策。这样,尽管在那段时间里,经济水平依然相当落后,医疗卫生与医疗技术水平依然很低,许多方面还远落后

于发达国家水平。但是,有了全民动手、全面覆盖、医疗互助,包括大力提倡和发展“赤脚医生”等适合国情的种种有效措施,使数亿人口到10多亿人口的大国得到一定的、基础性的卫生医疗保障,仍然可以十分有效地保障和提高全民健康水平。

在 Alzheimer 病“病因未明”、“机理不清”,还缺乏“根本对策”的今日状态下,及时、适当地借用以上经验显然并非多余。其实,这在国内外历史上,还有许许多多这种类似的保健实践。

四、从“多因异质学说”到“健脑养生”的提出

(一) 研究过程回顾

“老年痴呆系列专题研讨会”的研究工作提示,Alzheimer 病具有“多因性”和“异质性”特征,是研讨会的基础内容之一。

1994年,在《脑老化与老年痴呆》第一卷(第23页)中,我们提出了 Alzheimer 病“多因异质学说”。

1996年,笔者在《自然杂志》发表了“多因异质假说”。

2000年,在《脑老化科学研究进展》(见:《中华抗衰老医药学》,科学出版社)和《健脑养生和老年痴呆》两书中,我们分别进一步全面论述了“多因异质学说”。

与此同时,1997年我们提出了“健脑养生”之路,探讨其在“延缓脑老化”过程与“干预 Alzheimer 病”的可行性。2000年,在《健脑养生和老年痴呆》一书中,详细讨论了“健脑养生”的可行性和具体措施,并且认为,“健脑养生”之路是在当前研究进展条件下,重要的干预老年痴呆(Alzheimer 病)的可行性对策之一。

(二) “健脑养生”措施要点

“健脑养生”之路(“The brain healthcare”, The way from brain to keep in good health),可以简单概要为5条20个字(《健脑养生歌》,按重要性排序)。

多动脑子
顺其自然
饮食得当
动静结合
贵在自防(防病治病)

“健脑养生”之路,其要旨是从“综合措施”入手(包括从平常生活、学习、工作做起),以“健脑”为主点,全面增强脑功能和人体体质,加强抗病能力、免疫能力和抗脑老化能力,干预“脑老化与老年痴呆”的发生与进程,以保障和提高老年人的生活质量。

“健脑养生”之路,1997年提出,经“系列专题研讨会”等多方面研究交流,经多年实践探索,得到了大量的补充、修改、深化,丰富了可行性措施,形成了一系列内容。

2000年,《健脑养生与老年痴呆》一书出版(上海科学技术文献出版社)。该书在详细列举老年痴呆(Alzheimer病)的病因学和病理学研究进展基础之后,对于“健脑养生”之路的构想、提出过程和可行性对策具体措施,已经作了系统阐述。本书以下只介绍其要点。

当然,“健脑养生”也是一项复杂的“系统工程”,其内容具体多样,而且,随着研究深入发展,其内容和对策也将会更加完善、丰富。

(郑观成 郑海安)

第 24 章

“健脑养生”之一：多动脑子

——研者寿

“Regimen from Brain” (1)

Use Your Brains

—— Longevity from Studying

“研”者，研磨，研究，学习，钻研探究。

研究者，多动脑，肯开动脑筋，长期追求学问。
获知识，得智慧，理智处事，不断总结、升华，能够科学地生活，生活质量比较高，人亦长寿。

“狼孩”的启示

关于大脑细胞的“过度疲劳”

“用进废退”——生物界的根本法则

一、“狼孩”的启示

人类的智慧来源于大脑的开发和充分应用。——最具有说服力的例子，莫过于“狼孩”、“猪孩”。这给人们许多启示和教训。

(一) 多动脑子——促进大脑充分发育的根基

因为种种原因,孩子从小就跟着狼(或猪)一起生活。一年、数年之后,孩子身体成长了,却有着“似狼像猪”一样的生活方式和习惯。孩子既不会说话(不能使用语言),只会像狼似猪一样嗷嗷号叫;也不会立起身来行走,只会依地爬行。几乎完全失去一个普通小孩子起码的生活能力和基础智力。这种现象,世界各地已经有多次个案报道。

“狼孩”、“猪孩”的大脑,原来都是健全的,为什么会出现这样的后果?

原因就在于不能够“多动大脑”,不能够充分发挥“大脑功能”。

“狼孩”、“猪孩”长期与狼、猪一起生活,虽有了必要的进食,甚至可能得到了充分的营养,体格长高长大了,但是,孩子的大脑并没有得到足够的应有训练。智力、语言不能开发,得不到人类应有的教育。十年八年,大脑错过了充分运用和发育的时机,小孩便只具有“似狼”、“像猪”那样的低智能水平。

大脑细胞,只有在不断运用中才能充分发育、发展,成熟了的大脑才可能得到充分维持,脑子动得越多,脑细胞发育发展越充分,大脑功能才开发得越好。青少年时期,良好的教育对于大脑发育成长尤其具有重要的意义——科学早已一再证明了这一点^①。

(二) 动物实验的证据

“多动脑子”对于大脑功能发展和维持的重要性,在动物实验研究方面也有许多资料。

^① 不少学者认为,婴幼儿在7岁以前,大脑发育成长尤其迅速,因而,这一时期婴幼儿教育有特别意义,是一个人成长的“黄金阶段”。可惜,在现实生活中,由于种种原因,婴幼儿这一时期的教育往往不理想,得不到充分保证。一些年轻父母,因怕带养孩子、因“业务学习忙”或其他各类主客观原因,而使孩子失去了此“黄金教育”时段。

早在 20 世纪 80 年代,美国学者就有过一组出色的动物实验报道。

将大白鼠按不同年龄组,分别饲养在各种不同的生活环境中。观察分析大白鼠的大脑发育情况和大脑组织的结构维持状况。

即是说,大白鼠的生活环境,分为生活内容“丰富”与生活环境“单调”两种类型。内容丰富的一组,大脑不断地接受到各种外界刺激,保证大脑的神经元充分活动;环境单调的另一组,外来刺激很少,大脑不能处在经常的、足够的兴奋状态。除此以外,两组动物的条件、饲养方法和生存环境都没有任何差异。

一种生活环境,笼子大,每笼放老鼠 12 只,动物之间能不断地相互影响;笼内有多种玩物,生活内容丰富多样。这样,笼内动物经常接受到各种各样刺激,老鼠的大脑皮质经常处在不停的活动状态。

另一种生活环境,笼子小,每笼只放 1 只老鼠,单独饲养;笼内无动物玩具,内容贫乏,生活环境单调,动物受到刺激少,用脑的机会少。

两种环境的其他条件,如所供食物、饲养方法和其他实验条件等都相同,唯独用脑机会不相同。经过一定时间以后,分别测量大脑皮质的厚度,以观察大脑发育和大脑组织结构的维持情况(又见于《神经生理学百科全书》,杨雄里主译)。

结果发现:

1. 丰富的外界刺激有利于大脑的发育

(1) 生活在受到刺激少、大脑活动少的单笼单个大白鼠,大脑皮质厚度没有多大变化;而生活在玩物多、环境内容丰富、用脑频繁的大白鼠,脑皮质厚度明显增厚,大脑发育比较好。

(2) 大白鼠在丰富的环境中,生活持续时间越长,大脑皮质增厚得越为明显。生活的环境越丰富(所用实验方法是不断更换动物玩物,提供更多新鲜刺激),动物脑皮质厚度增加越明显。可见,刺激越多(环境变化多,玩物新鲜,刺激时间长),对大脑皮质发育越有利。

2. 丰富的外界刺激是维持大脑发育必不可少的基础条件
实验中,我们还可以看到引人深思的有趣现象:

动物大脑皮质厚度增加以后,只要笼子里玩物不断更新(每周至少更换两次),老鼠皮质继续增厚,直至第40天。

如果玩具不再更换,动物虽然依然留在大笼子里,皮质却不会再增厚;不仅不增厚,原来已增厚了的大脑皮质,也会逐渐退化萎缩。因为玩具不更换,已发育起来的皮质,也没有再维持下去,原来增厚的皮质萎缩变薄,已发育的大脑逐渐退化。

可见,环境不断改变(不断更换玩物),给动物以丰富刺激,以便让大脑活动不断加强,是维持大脑皮质发育、增厚的必要条件,是保持大脑健康状态所必不可少的基本因素。

由此不难得出结论:

多动脑,对于动物大脑发育具有密切关系。

多用脑,可以促进动物大脑皮质增厚;多动脑,还保证已增厚了的大脑皮质,能否继续保持其健康状态的必须条件、基本条件。

3. 外界刺激对于老年大白鼠的大脑发育和维持同样重要
大白鼠寿命通常很少超过750天。一般经历过寿命的2/3时间后,大白鼠便进入老年期。

实验证明,在丰富环境中生活,已经776天的老年大白鼠,甚至是904天大白鼠(早已是老年期),其大脑皮质依然可以增厚;其皮质增厚的程度,与60~90天年轻的成年动物相比,两种年龄动物所受到的影响基本相似。

可见,如果没有疾病状态干扰,丰富环境对于老年脑,如同对年轻成年鼠一样,同样可以获得促进大脑发展、维持的保健效果。

实验还提示以下几点:

(1) 与成年动物相比,十分年轻的大白鼠,其大脑发育受到“贫乏环境”的影响特别敏感。这一点值得注意。幼年动物的大脑皮质,更容易受到环境因素的影响。即是说,贫乏生活环境,对年老动物不利,对于幼年大脑发育更为不利。提示,对于

青少年的大脑保健尤其需要倍加注意。

(2) 实验还证明,动物经历过丰富环境生活以后,其后代的大脑发育也受到良好影响。实验中看到,丰富环境使大白鼠体重增加,如果动物双亲都受过丰富环境训练,经历三代以上处理,其幼仔的枕部皮质厚度也有增加,实验统计显示增厚有统计学意义。

(3) 高龄大脑皮质,可以因为生活环境丰富而增厚,其增厚程度能否逆转恢复到老年期以前的状态呢?这个问题至今还缺乏资料。但问题的核心是,“多动脑”对大脑皮质的发育和维持,确实是有重要意义的。这点已确信无疑。

这些资料为脑发育、老化、脑保健和后代的研究提供了令人鼓舞的前景。

这一组实验,在《脑老化与老年痴呆》第一卷中有过详细论述。

(三) 具有说服力的人体实际观察

“多用脑有益”是否对于人类同样适用?答案也是肯定的。下面一组人体详细研究有力表明了“多动脑筋”能够有效地防止大脑功能的衰退。

美国研究人员,在20世纪80年代进行过一项长达4年的人体试验的追踪调查研究。这项研究结果颇具说服力。

结果支持这样一种观点:“多动脑筋有益于保持智力”。

该项研究雇请老年人83位,年龄65岁左右。试验开始以前,研究人员先对每位老人进行标准化的神经科学和心理科学测试,并检查每个老人的脑部血流量。检查确认所有老人的脑功能都正常。

随后,80多位老人分为3组:

其中1/3的老人继续工作,为第一组。

第二组的1/3老人,让其退休,但是,这些老人,每天都必须完成一定的作业。每天仍然必须保持灵敏的思维活动。

其余的第三组的1/3老人,退休后,则无专门组织活动,基

本上是处在不大用脑的生活环境中。

4年过去了。

4年来的测试结果表明,老人在用脑之时,大脑细胞的生物化学发生一些变化,同时,在大脑有关区域的脑血流量随之增加。完成了各种认知活动,注意力和记忆力等有所增强。

4年来的结果还表明,不勤用脑的第三组老年人,大脑内的血流量明显地减少,智力测验成绩都比前两组的老人差。

不难看出,大脑老化速度与是否“退休”关系不大,但是,与老人退休以后,是否继续运用大脑、是否继续“动脑筋”、是否继续“勤于用脑”关系却非常密切。只有勤学习、多动脑,才可能推迟脑老化进程。退休以后,继续多学习、多用脑,十分必要。

类似的观察报道不少。老年人所处的生活环境和工作环境,对脑老化速度的影响是十分明显的。

多动脑子,有益于智力的保持,这种结果从医学的角度来讲是不难理解的。因为进入老年期以后,有许多人会出现脑动脉硬化、血管腔变窄、血流缓慢、血流量减少等。这就可能使那些与记忆有关的大脑部位,比如大脑的颞叶、边缘系统和乳头体等供血不足和缺氧,从而加速了脑细胞的变性、萎缩,导致记忆力减退。倘若我们能经常工作,多动脑筋,脑血液循环和各种代谢活动得到不断加强,脑功能可以得到一定的锻炼、保持或者发展,敏捷的思维得以保持。这就可以预防或者延缓脑功能退缩。

因此,科学家建议,老年人应该适当地多参加脑力活动和体力活动。科学家指出,常用脑的人可以比普通人的生活得更愉快更幸福,身体各个方面可以得到一系列的调节。

在祖国医学“养生之道”中,实际上也积累了大量经验。一千多年以前,荀子“乐易者常寿长”说法,就是“良好生活环境”有利于大脑功能保持良好心理状态,可以促进身体健康,可以延长寿命的经验总结之一。

二、关于大脑细胞的“过度疲劳”

用脑“过多”，不会把脑细胞“累坏”了吗？——这是一些人之所以“不敢多动脑”的顾虑。

这是一种误解。

（一）大脑具有良好的“自我保护”机理

“用脑过度把脑细胞累死了。”这一说法，没有多大医学依据。

首先，大脑具有很强、很敏感的“自我保护机理”。

一旦出现“威胁”大脑功能的因素，大脑会作出迅速反应，以保护大脑的健康安全。

大脑是人体的“中枢”，是人体整个功能的“统帅”结构，司理着人体最高级功能。

这一特殊位置，使得大脑在长期“种系发生”和“个体发育”过程中，已经形成和发展出一套既能执行复杂精巧的高级神经系统功能，同时又形成种种十分敏感的“自我保护”机理，以保证大脑功能实施和健康安全。

有了这些自我保护机理，大脑细胞一旦“负荷过重”，或者“供血不足”，或其他意外，脑细胞与供血系统立即作出反应，自我调整，或让人产生“不适”感觉，以便及时休息或自我安排，达到保护大脑细胞安全的目的。

脑神经生理学早已证实，大脑具有这样“自我保护”机理。不仅在大脑的“头颅结构”方面（包括头皮血管结构和头部内部的血流供应）有许多这样的机构，同时，在大脑细胞本身的生理功能上，也有许多相应的“自我保护”机理反应。

例如，在脑细胞实验研究中，我们经常可以看到这样的生理现象：当脑细胞受到一次或一连串过强的“刺激”（实验中，一般常用电刺激），或者当脑细胞受到不适当刺激，脑细胞会立即以“抑制”形式作出应答。这种“抑制性反应”，就是大脑神经元本

身强大的“自我保护”方式之一。

此外,大脑还具有“防御性条件反射”等保护性机理,大量存在,这是众所周知的。

通过这一系列“抑制”、“躲避”伤害刺激等自我保护机理,就能避免伤害,保证其结构功能完整,保证神经元安全。

神经元的这些长期种系发生和个体发生的生物进化而来的机理,也是生物学进化的必然结果。从中可以体现出其中意义。由此也不难理解,为什么有人称,“大脑”是人体内发育发展“最高级”、“最完善”的器官。

可见因种种原因,大脑细胞有时也难免出现一时性“过度劳累”或“精神过于紧张”。但是,这些“过分精神紧张”,不等于就是“用脑过度”,两者并不相同(精神紧张,完全可以由意识控制,就足以说明这一点)。

怕用脑“过度”而不敢用脑、不敢勤于用脑没有科学根据。

(二) 大脑具有巨大潜在力

生理学早已经很明确表明,现代人类的大脑,潜力依然很大。大脑许多功能还有待继续努力开发。

有科学家估算过,即使是最会用脑的人,动用的脑细胞总量也不会超过脑细胞总数的10%左右。一般人用脑,自然还不到或远不到10%。

人类大脑的脑细胞有140亿左右,潜力巨大。大量脑细胞等待我们去开发、使用。

充分开发脑细胞功能,实际上是一个人一辈子的艰巨任务。哪里还谈得上“用脑过度”、“用脑会加快大脑细胞死亡”呢。

(三) “科学用脑”,不是“蛮用脑”

况且,提倡“多动脑子”,并不是要“乱用脑”、“蛮用脑”。我们不仅提倡“勤用脑”、“多用脑”,更提倡要“合理用脑”、“科学用脑”。

“多动脑子”不是“蛮用脑”,不是靠“堆时间”、“拼时间”、

“疲劳战”。这完全不是一回事。

“勤用脑”，不仅仅在于“用脑多少”，而且，还特别强调“用脑方法”，强调用脑要“科学”。

的确，社会上也有过一些用脑不恰当、用脑过度、过度疲劳等现象，甚至也有因“用脑过度”而亡的个例，但这绝不是主要方面。从当前情况而言，大脑动用得不是太多了、过度了，而是大脑潜力发挥不足，对认真学习、认真用脑不重视，或者是因为认识误解，妨碍着大脑的健康开发和发展。

（四）“英年早逝”并非是因为“用脑过多”

还有一种说法是，传媒曾不止一次地报道，有些优秀的年轻科学家和精英，就是因为“用脑过度”而不幸“英年早逝”的。

这也是一种误解。

的确是曾经报道过一些优秀人才英年早逝。应该从中吸取教训。

这些很优秀的科学工作者，年轻时候一直努力，埋头苦干，无私奉献，做出许多成绩。他们过早离开人世，十分可惜，应引以为诫。

但是他们早逝的原因，往往是多方面的。

细细分析这些早逝，我们很容易发现，他们并不是因为“用脑过多”的缘故，而可能是因为长期工作过于繁重、生活压力大，或加上其他原因，使身体的整体健康受到损害，又得不到及时检查、及时发现，贻误病情，错过纠正的机会。同“勤于用脑”、“科学用脑”、“用脑过度”没有直接关系。

“多用脑”、“勤用脑”，重视用脑方法，重视科学用脑，“勤于思考”，“创造性劳动”，提高“用脑效率”，这是重要的努力方向。同时，“文武之道，乃一张一弛。”注意生活、工作节奏，注意劳逸结合，注意充分调整、休息，讲究“科学用脑”，讲究“创造性”，讲究“用脑效率”，才是真正“勤用脑”、“多用脑”。

（五）也说说广告

近年来，市场上有些人为了牟利，大肆鼓吹“大脑疲劳论”。到处大谈所谓“学习太紧张”、“学生用脑过度”、“用脑疲劳”等，小则散布不正确观念，不利于宣传学习进步，大则蒙骗钱财，而且在精神文化认识上，害人不浅。

大脑细胞真的就“疲劳”了吗？

大脑作为一个生物体，其生命活动当然总是有一个限度，但就当前我国大多数人用脑频度来说，离“脑疲劳”限度，实际上都是很远。

这里所引用的所谓“脑疲劳”概念，只不过是牵强附会、东拉西扯、张冠李戴而已。

值得注意的是，有些不良广告，都是一些商业炒作，它的不择手段、不顾影响，摆出一副“权威”架势，“诱惑”加“恐吓”，给人们带来心理混乱，造成精神压力，引起精神心理误导。

比如，每年高考时间将到，一些广告大肆鼓吹“高考脑疲劳”论。本来，不断用脑、正确用脑是大脑的正常需要，是大脑保健中“必要”的训练过程（本书前面已经说到）。青年人读书学习、科学用脑、认真思考、接受考试检验，这是积极上进的态度，应该大力提倡的。市场商家把正常学习考试说成是“脑疲劳”。其精神污染、心理污染，对社会十分有害。我们不仅不应该听信，还应该干涉、抵制和制止。

三、“用进废退”——生物界的根本法则

（一）多动脑子，符合“生物进化论”法则

“生物进化论”是现代生物学的核心。进化论之所以被恩格斯称为“19世纪自然科学三大发现”之一，是因为“环境条件”的影响，“用进废退”，对于生物机体的生长、发育和生命活动的维持具有非常重要的作用。

大脑的生长、发育当然不会例外。动物和人类的大脑发育过程,已经充分体现了这一点。“狼孩”、“猪孩”的表现是“用进废退”原则在生物个体中的再次表现。

“用进废退”是自然界的一条根本性法则。

(二) 多动脑子,可以增长智力、维持身心健康、提高生活质量

多动脑、勤学习,既有利于延缓脑老化过程,同时还可以有效提高智力、增加智慧、丰富生活内容、提高生活质量。

多动脑可以丰富我们的生活内容,可以提高身心健康、提高人的素质修养,实在是“一箭双雕”、“一箭多雕”的大快事。

学习—学习—再学习,这本来就应该是人类生活不可缺少的重要部分。“流水不腐,户枢不蠹”、“温故而知新”、“学而时习之,不亦说(yue)乎”。只有多动脑子,才可能推迟脑老化的过程。勤用脑,有助于维持大脑细胞的正常功能,有助于防止大脑过早老化,有助于推迟大脑过早衰老。“少壮努力聪明在,老大散懒退亦悲”。勤学习,多动脑,对年轻人重要,对成年、老年人同样很重要。多动脑,任何年龄都不可缺少。

现在,我国和世界上很多国家,都大力提倡“终身教育”,这是很有见地的策略措施,很有必要。活到老、学到老,用脑不停止,是件非常重要的事情。长期不用脑,脑子加速退化萎缩,实在是一条下策。

所以,我们把“多动脑子”摆在“健脑养生”的第一条。

(三) 两种根本对立的认识论

“进化论”是否正确?“用进废退”理论站得住脚吗?这是科学界的一个根本性分歧。

1. “进化论”是认识史上的巨大进步 世界是不是由“神”“创造”的?还是由“进化”而来的?自有人类以来,在认识历史上,从来就有两种根本不同的认识,这是哲学上两个根本对立的观点。

从“神”到“进化论”，是人类认识史上的一大进步。

在人类数千年，乃至数万年，数十万、数百万年的历史中，直至最近的250多年前，拉马克才第一次最先提出“生物进化”的观点。拉马克认为，生物在“新环境”的直接影响下，经常使用的器官“逐渐发达”，不使用的器官“逐渐退化”；而且指出，这些获得的后天性状“可以传给后代”，使生物逐渐“演变”。

这一划时代意义的推论，在那100多年后，才由达尔文的《物种起源》(1859)里，以丰富的资料所证实。这就是著名的，以“自然选择”为基础的“进化学说”。

“进化论”的出现是生物学史的大转折点。对于当时各个领域的概念和观念，引发了根本性的改变。进化论的观点从根本上摧毁了各种形式的唯心的“特创论”、“目的论”和“物种不变论”。这就不难理解，“进化论”为什么被恩格斯称之为是“19世纪自然科学三大发现”之一。

2. “进化论”的现代证据 现代生物学，继续在生命起源、物种分化和物种形成等方面有力地促进了进化论的进一步发展。现代生物学认为，生物最初是从非生物发展而来，现代地球上生存的各种生物有其共同的祖先；它们在进化过程中，通过变异、遗传和自然选择，由低级到高级、由简单到复杂、种类由少到多。

随着人类对世界和对自己的认识不断提高，世界绝大多数人已经摒弃“上帝创造世界”的神话观点，而替代以唯物辩证法。尊崇于进化论、辩证法，已经成为世界科学与文化知识的核心内容。

(四) “智能设计论”与认识的长期过程

1. “智能设计论” 这种所谓“新论”的中心命题是“生命如此复杂，其背后肯定有(所谓)超常的‘设计’者”。

“智能设计论”今日在美国等西方国家相当流行。

无论“新论”“设计者”是怎样煞费苦心遮掩，怎样打上“现代的”、“科学的”等各种旗号，其实质依然是“造世者”，离不开

“神”的幽灵,这同数百年前的所谓“特创论”、“目的论”又有什么区别?

“智能设计论”有十分清楚的宗教色彩,是新宗教的又一变种,是典型的“保守神学”。

很明显,“智能设计论”中心要旨,不外就是换个说法,掩盖住提法的本质,重新拾取不得人心的种种“特创论”、“目的论”等旧调子,对抗“进化论”,与科学、文明相抗衡。

据美联社 2006 年 2 月 19 日报道,美国科学促进协会年会的科学家,已经成立了一个名为“科学同盟”的新组织,专门针对“智能设计论”的逆流,以反击保守神学界,以对抗“智能设计论”攻击进化论。对于这样不正确的思想体系,正如科学家、美国科学促进协会理事长、《科学》杂志执行发行人艾伦·莱什纳说:“在这件事上,我们不会姑息。”

2. 和谐共处,走向文明 世界是复杂的。人类认识世界有一个过程。要正确反映世界、认识世界是一个十分长期的、漫长的过程。

直至 21 世纪的今天,科学技术虽然已经相当发达,但是落后陈旧的思想认识,依然以种种形式,包括应用唯心的,以及种种宗教迷信的形式,顽固地抵制“进化论”和各种先进科学理论。

随着文明进步、科学技术文化的发展,“神”、“神灵”、“迷信”已经越来越不为人们所仰慕,声誉越来越不好了。于是乎,种种“新神学论”不断地变换着方式,在散布、悄悄地流行着,不足为奇。

认识,从来都是由“低级”到“高级”的认识过程。经过半个多世纪的一再研究和证实,“生物进化论”已经深入人心。

不可能要求一切人,都立即地、很快地接受最先进理论。还会长期存在两种根本不同的认识,并长期磨合着、较量着。

当然,人们希望能早日摆脱落后、迷信、愚昧,乃至宗教等等观念,走上科学文明的新时代。这要求人们从现实出发,应该自觉地抛弃落后认识,积极追求先进思想。但是,世界是复杂的、

多样性的,不同的认识难免依然继续存在,难免依然有其相当大的市场和影响,各种认识和思想体系依然会长期存在,并长期与之较量。

只有互相尊重,求同存异,取长补短,和谐共处,再经过千万年的努力,才能逐步地走向更加文明、更加进步的美好明天。

(郑观成)

第 25 章

“健脑养生”之一：多动脑子

——读书乐

“Regimen from Brain” (1)

Use Your Brains

—— Joy of Reading

读书学习,人生的动力源泉与方向盘。

养成良好读书习惯,多读书,可以增强生活信心和事业心,可以增加智慧,保持大脑青春,保持积极进取的精神心理状态。

“多动脑子”是生活乐园

记忆力与“遗忘”

记忆的原动力——“主动记忆”

“勤学习,巧记忆”——保护大脑青春

一、“多动脑子”是生活乐园

“多动脑子”,是一个颇有意义的“生活乐园”。

(一) “多动脑子”有许多方式

1. 体育运动,“多动脑子”的基础 积极参加体育运动,对

于健全体格、添加生活趣味十分有益。

大脑支配全身功能。全身任何部位的活动,在大脑都有反映。全身活动,可使全身的所有器官系统功能增强,能直接或间接地促进大脑。“大汗淋漓”,能增进体格健康,同时给人们生活带来“运动乐趣”。体育运动对人的心理精神带来的良好作用,不是其他方式可以替代的。

体育锻炼,是增强人体体质、有效改善精神心理状态的良好“大本营”,是人的“加油站”和“润滑剂”。

“多动脑子”的机会和方式有许多。体育运动、各种生活娱乐与社会活动,也是“多动脑子”的乐园。有趣的谈话交流,听听音乐,出外旅游,经常跳跳舞、看书写字练书法、画国画等等都有助于多动脑子。

2. 语言和手指运动,“多动脑子”的营养添加剂

(1) 语言、文字和艺术活动是人类之所以区别于动物的特殊标志。通过声音信号、形象(文字)符号或其他形式,能够表达极其深刻的内容意义,是人类大脑高度、充分地发育和发达的结果。

不言而喻,充分地应用语言、文字和艺术活动,对于运用和开发大脑功能具有非常意义。其中道理很清楚,这里暂且不详细论述。

(2) 手指动作是人体运动的精华。多活动手指,巧妙地运用手指,是促进大脑活动、加强大脑功能很有效的方法。

我们都知道,身体任何部分的动作,其指挥中心都是在大脑皮质。人体各种不同的功能活动,在大脑皮质都有“代表区”。指挥身体这每一运动的皮质代表区,各功能有所不同。生理学家百年前已经发现,指挥人类各手指活动的大脑皮质代表区,其所占的皮质面积特别大。尤其是大拇指动作,其在大脑皮质的代表区,所占有的面积更大。因此,注意加强手指运动,也是锻炼大脑功能的有效方法。

筷子进餐是我们中华民族很具有特色的一种生活习惯。使用筷子,动作灵巧,技巧性强,是对大脑功能的一种良好锻炼。

我国人民善于使用毛笔,讲究书法技巧,中国传统艺术还有善于用刻刀的篆刻等,这些都是一些十分精巧细致的手部运动和动作,这对于大脑功能锻炼和大脑皮质的发育与维持都非常有益。

3. 读书,“多动脑子”的首选途径 读书学习,更是“多动脑子”的重要方法。

许多活动方式都有助于“多动脑子”,但是,最要紧的是要“勤学习,多读书”。通过经常的读书学习,可以最有效地、系统地提高大脑功能。读书学习是提倡“多动脑子”的最重要手段。

读书学习,人生的“动力”和“方向盘”。“好读书,勤学习”,努力养成良好读书习惯,可以不断地增强“生活信心”、增强“事业心”,使人始终保持一种“积极进取”的精神面貌。

“活到老,学到老”,许多前辈为我们作出榜样。继续努力学习,不仅是健康长寿的需要,也是让人生更充实、更有意义的行为。活到老、学到老并不是“权宜之计”,而是人生之大计。

(二)“读书乐”

1. 多读书,大有裨益 读书,可以获得大量科学文化知识。书读得越多越深,知识获得越多越广泛。

书籍是知识的源泉。“知识就是力量”。读书会我们的生活、工作、学习带来信心和力量。

“学无止境”,读书会给我们带来无限的收获。

多读书,多动脑,不仅推迟脑老化过程,而且,读书可以有效地提高文化科学知识水平,可以提高素质修养,跟上时代步伐,提高生活质量。书读得越多越聪明(只有那些读书方法不对头的所谓“钻牛角尖”、学而不用、不联系实际的,或利用得不好的“书呆子”,才会是“书读得越多越愚蠢”)。

2. 读书,简单易行 读书方法简单,条件易行。

读书可便于个人或者集体推行。长期坚持实践是最方便、最有效的“多动脑子”。只要下决心,读书就容易实施下去。

3. 多读书,乐处无穷 通过“多研究”、“多思考”,“打破沙

盘问到笃(底)”,既使生活更加充实,又解决了学习生活工作中种种难题。读书不仅消除生活“空虚”感,而且可以找到智慧和力量,增加生活工作信心,体会其中的乐趣和愉快。

在还没有把读书养成一种“习惯”以前,常常会有“坐不住”的感觉,会有“读书苦”的错觉。其实,一旦将读书学习形成了习惯,就自然尝到读书“甜头”。就会体会到读书犹如“空气”和“水”,我们一刻也难以离开。

只要将读书养成“习惯”,就能体会“读书乐趣”。只要做到读书“认真”二字,那么就能品尝到其中的“读书乐”。

每个人都应该学会有计划、有系统地经常读点书,养成“好读书”良好习惯。可以这样说,“读书乐”是我们应该养成的一种优良基本素质。

只要把书“读进去”,你便能享受“其乐无穷”。

二、记忆力与“遗忘”

提高记忆力,是人们共同的追求。那么,怎样提高记忆力?

(一) 记忆是学习的基础

1. “记忆”是大脑的基本功能 “记忆力”好坏的确是大脑基本功能很重要的标志之一。

“记忆”能力是形成日常生活、工作和学习的基础元素,是不可或缺的。

人之所以具有无限“创造力”,无不是在“记忆”这一基本条件下完成的。因此,可以毫不夸张地说,记忆是人类文明进步的“柱石”,是人体功能的最主要基础素质之一。

2. “强化”是记忆的基础 “记忆”是什么?记忆是大脑皮质的功能活动。记忆过程是把曾经“经历过”的事情或看见过的物体,在大脑皮质内留下“踪迹”,得到反映。

著名神经生理学家巴甫洛夫早已证明这一“学习记忆”规律。信号“强化”过程是建立条件反射的基础。近年也一直为

世界生理学家和心理学家所肯定。

生理学表明,记忆是“信号”(语言、文字或其他信息)“强化”的结果。只有通过多次“强化”,才有可能形成对这一信息的“记忆”。强化次数越多、越强烈,记忆的可能性就越大越深;反之亦然。隔离强化得越久远,留下的记忆就越浅薄。

形成“记忆”的过程,必须有足够的“强化”。

有人做过记忆研究实验。教育学家发现,要记住一个概念或一条公式,一般来讲,要反复接触10~13次。

对于事物,也有“一见钟情”的时候。第一次接触,就给记忆者留下特别深刻的印象,产生十分强烈的“记忆痕迹”。实际上,“一见钟情”之后,还必须继续强化;只不过,其“再强化”是用不同的方式(如“相思”、“回忆”等)。如果得不到继续强化,时间长久了,照样也会记忆淡薄。

“强化”是记忆形成的基本要素,“强化”是增强记忆力的重要手段。

(二) 有“遗忘”,不必大惊小怪

在还没有养成读书习惯和方法之前,往往会感到自己“记忆力差”,以为自己“容易遗忘”。其实,这往往是一种错觉。对于“遗忘”与记忆力关系,需要具体分析。

1. 记忆的“选择性” 不能以为不管大事小事、鸡毛蒜皮,凡是“过目者”必“不忘”,这才叫做记忆力好。不能以为只要“能记住”,记得越多越牢越好。

这种想法会以为记忆力好的人,就不应该有“遗忘”;一旦发现一时一事“遗忘”了,就感到害怕,以为脑子出了毛病。其实,这是对记忆过程缺乏正确理解。

“遗忘”是“记忆”的对立面。对遗忘现象要具体分析,不能够一概而论。

严重的遗忘是一种病理现象。过分易于遗忘,记忆力很差,是不正常现象。但是,对于任何人(包括健康人),什么事情都不出现遗忘,也是不可能的。

2. “遗忘”，“记忆”的伴侣 为什么呢，因为，只有将某些事情事件（不重要的，或相对不重要的事情事件）“遗忘”了，对于（“必须学习记忆”的）学习记忆过程，实际上就具有促进作用。

这一点，一千多年前的古人也已经注意到。

“一心以为有鸿鹄将至”，这是我国一句古话。鸿鹄是一种鸟。古时候，劝人们要好好读书，读书时就应该专心致志，要把注意力集中在书本上，即使是有鸿鹄已经飞到你窗边了，它们的啼唱是那么的美妙动听，你也千万不应该去理睬它，应该把它们“遗忘”掉，专心读自己的书。

用现在话讲，就是只有干干净净、彻彻底底地“遗忘”了窗外的鸿鹄，我们才能读好书，记住学习内容。

这种经验，其实每一个人都是有的，并不难理解。

3. “善于遗忘”，才有“善于记忆” 也可以这么讲：有时候，一个人如果不善于“遗忘”，他就不可能善于“记忆”。

有一位伟人说得好，书上有的、笔记本上有的，我何必浪费脑子去记它呢。伟大科学家爱因斯坦也讲过：“我只记住书本上没有的东西”。他们都是善于记忆的巨匠，同时，又是善于“遗忘”的大师。

有意识地把次要的事情“遗忘”了，专心把重要的事情记住，从这个意义上讲，只有“善于遗忘”才能“善于记忆”。

4. 记忆力的复杂性 当然，“记忆力”，是一个十分复杂的能力概念，记忆力受许多因素制约。记忆包含的内容、所具有的多种不同性质，不是三言两语可以阐述清楚的。因此，衡量和评定记忆力的好坏还需要有其他具体分析。

拿“阅读记忆力”来讲，由于经历和工作专业的不同，由于职务上的需要和区别，对所阅读的书籍和内容，与自己工作有关的、有兴趣的，阅读记忆力就会特别好。文化素质高、表达能力强的人，记忆力测验时所得的分数也比较高，等等。因此，记忆力好坏是不能仅以一时一事来简单衡量的。

一提起“记忆力”好坏，有人就以为，有了“遗忘”现象都是

病症吗？不一定。

（三）排除“易于遗忘”的原因

当然，如果发现自己记忆力的确差了，也应该分析原因，区别对待。

1. 排除身体上的原因 如果感到遗忘现象比较严重，应该找医生作必要的检查和治疗，包括排除疾病，适当服药或试验性治疗，及时改善记忆力等。

2. 排除心理上的原因 请医生排除了身体疾病后，还应该在其他方面作些分析。

正如前面说到的，略有遗忘，特别对于印象不是深刻的，或者记忆对象并非是重要性的内容，偶尔忘记，不应该过于注意。

此外，对于绝大多数健康老人，有轻度遗忘现象是常见的，这是老年生理现象，属于正常范围。一位六七十岁老人，偶尔有遗忘，或多或少出现记忆减退，都是正常的，无需专门使用药物，不应该视为病理。

对于健康老年人生理性记忆稍微减退，绝大多数医学家都不主张用药。因为，凡是针对记忆的药物，或多或少都带有不同程度的其他不良反应，应该尽量少用、避免多用。如果确实需要使用药物帮助，也只能选择那些作用比较平和、不良反应比较小、效果比较肯定的帮助记忆的药物。

3. 再考虑一下记忆方法。

（四）记忆力好坏，还有方法上的原因

“记忆力好坏”，常常与记忆方法有关系。提高记忆力，还应该注意记忆方法问题。采用适当的记忆方法帮助记忆，可以弥补记忆力的降低。

有许多方法可以提高记忆效果。这些方法包括通过增加娱乐活动、调节合理饮食、使用食疗方式等。这里主要是指改变记忆方式、提高记忆效果。

许多记忆方法有些尚待深入研究。这些方法没有什么副作

用,既可以帮助提高记忆,又能强身健体。因此,对于记忆力下降不严重,不到非用药不可的情况,应改进记忆方法。“巧记忆”比用药好。

改变学习记忆的方法,也许你将能收到“事半功倍”效果。

(五)“巧记忆”方法种种

“易遗忘,巧记忆”,学习记忆方法很多,下面列举10种。

1. 笔头法 “脑子好,不如笔头快”。笔记非常可靠,能帮助你有效记忆。这是一种很重要的特别方法,可以说“成功者都离不开它”。

日常生活的各类事情都可以使用这种方法。比较重要的事情,笔记效果更好。对于从事复杂多变工作的人(搞学术的、领导的、经济的),这种办法尤其重要。虽然我们都是聪明人,但也不能过于相信脑子了。何况,有些时候忙不过来;或者人已到老年,记忆力难免有不足之处。“勤可以补拙”、“笨鸟可以先飞”,勤做笔记,可以非常有效补充“容易遗忘”。

2. 抓西瓜法 “抓西瓜,放芝麻”法——抓住西瓜不放,放掉芝麻。

凡事都应该分清主次。凡事都有主次。尽(全)力去抓住主要内容。抓住了与工作生活有关的最重要的东西,记忆后,一般都忘不了。

“少则得,多则惑”,记忆不能搞“多多益善”。不要以为,什么都能“记住”了才是“记忆好”。记忆也是“有所不为”,方能“有所为”。记忆也应该是“有所大为”、“有所小为”、“有所不为”。眉毛胡子一把抓,不是聪明的学习记忆方法。

“抓主要矛盾”人人都知道应该抓;能不能抓得住,各人差别就很大。这里也正反映了一个人的能力大与小。只要把主要的抓住了,次要的,提纲挈领,很容易全部都记住,或将大部分记住。有时候,有些东西即使记不住了,芝麻丢了,并不可惜。

3. 点将法 或叫“点将报数法”,或“口头点名报数法”。

在进行某一件工作,或办某一件事情,或进行某一操作的时候

候,特意地用“口头上”,同时“报”出其中的具体内容,或者“读”出其中的数目,可以收到很好的记忆效果。

例如,“锁门”、“关煤气”、“吃药”的时候,口里同时说一句话,报出相应的动作,或事物的名称。同时报出数目、日期、时间、动作、物品等,起到很好的“强化”作用。事后就可以比较清晰地记住。

出门去买东西,事前先点点要买物品的名字,可以帮助你记忆。要做某一件事情,或者想记住所见的某一物品等等,都可以用点名报数法试一试。

采用口头“点名”、“报数”方式复诵一次,具有很好的强化记忆效果。

4. 联想法 或叫“推记法”。将一件东西、一个数据或一事物,与其他的事物联系起来,一起记忆,可以提高记忆效果。

许多的数据、号码、日期、形象,都可以通过联想的方式记忆。

比如,要记住某一个密码,可以用自己的生日日期,或重大节日日期,或自己已经常用的数码联系起来记忆。因为这些日期数码是现成的、已经记住了的,不会忘记。

记住号码、数据,还可以用谐音、简化等办法记住,如“76883”,可以用谐音“记住巴巴响”来帮助记忆(数字-声音联想)。又如,我的办公室电话号码的分机是“73336”,前后为7与6,中间三个都是3,简化可以帮助记忆。现在各种卡多,用密码机会多,简化、联想方法,可以减少记忆负担。

记日期,可以用自己生日或重大节日,还可以用“前推”或“后退”方法来记。大数难记,只记忆其中数目已经变小了的差数,或其中剩余下的尾数,容易记。

记门牌、地址、地物,可以找某一个大的建筑物或地物,作为参照性标记,对照记忆可以帮助你。

5. 提醒法 备忘,请别人到时候打个招呼,提醒一下。让周围亲人、同事、服务员帮助一下,互相提醒,虽然事情很小,但不会因此误事。

6. 温故知新法 有些重要的知识、理论、指导原则,或者虽然学会了,但尚未有深刻巩固的时候,应该经常复习。

“日习,则学不忘。”复习对于提高记忆或提高准确记忆很要紧。

“温故而知新”,孔子两千多年前就这么讲了,是很有道理的。这也是学习与记忆中一条很重要的方法。很多人都知道这一方法,但不是人人都能体会其中的重要,不一定都能自觉地好好运用。

7. 主动记忆法 是有意识地主动法,这是一种“强化记忆法”,很有用、很重要。

遇到必须记住的重要内容要主动去记,尽量想办法去记。

只要“主动记忆”,再加上采用恰当方法(如“笔头法”、“点将报数法”等),经过几次反复,一定能记住。

有些数码或事情(例如,每个家人的电话号码等),为什么一般都能牢牢地记住?这是因为,大多数人都采用了“主动强化记忆法”。

8. 节约记忆法 “节约记忆”法——各式各样的号码、磁卡、密码(银行密码)、日期、数据等往往很多,可以用一带二、一带三的办法记忆。

如用生日数据作为银行密码,以月数后加日数方法记忆多个日期等,容易记牢、有效。

9. 规律化法 “规律化、程序化”记忆,这对于记忆非常有帮助。

生活、学习、工作,还有许多事情,都可以将其“程序化”、“规律化”。

按“程式化”工作生活,可以省去你许多精力和时间,避免许多麻烦。同时程式化生活工作,又能帮助你记忆,防止遗忘。在不知不觉中,能够提高你的工作效率和生活工作信心。

黎明即起,洒扫庭除。按时饮食起居,生活规律,养成良好的生活作息习惯,首先对健康有益。同时,也培养一个人的良好作风性格,能够体现出一个人的素质修养。而且,对于学习记忆

也有许多好处。

此外,常用的工作与生活物品,放置要“定位化”、“规律化”,用好了即回原位,用起来省事三分。上班、工作“程序化”,生活、活动“规律化”,既提高效率,又避免遗忘。

规律程序化,开始时似乎很麻烦,需要作些分析、研究。其实,长期养成习惯,则是最经济、最方便的。对于良好性格作风的养成十分有益。

10. 放松记忆法 寄记忆于娱乐之中,这是很有效的记忆方法,而且可以提高学习记忆的兴趣。这里不详细说明。

方法简单有效,不可小视。

三、记忆的原动力

——“主动记忆”

上面提到的10种记忆方法,几乎每个方法都含有记忆“强化”这一基本要素。第1~7种,“强化记忆”的要素尤其明显。

(一) 记忆要“主动”

记忆力,源于有“记忆欲望”。“主动记忆法”是典型的记忆强化方法。所谓“硬记忆”,就是有意识地“主动强化”或“连续强化”。强化记忆就能够收到良好记忆效果。

主动记忆很重要。主动记忆之所以很有效,首先是因为学习记忆,本来就是一个“主动”过程。任何事物,如果不是太复杂,只要主动去记,用心“自觉”去记,一般都很容易记住。

反之,“心不在焉,(则)视而不见,听而不闻,食而不知其味”,根本学不进去、听不进去,记忆何从谈起?

主动记忆容易记住,还因为所记忆的对象往往是与记忆者切身利益有密切关系。因此有比较强烈的记忆欲望,能用心去记。主动权就掌握在自己手里,记所需、记之有用,这是很理智的。

可以这样说,一位善于学习、善于记忆、十分用心的人,对于

他所需要记忆的内容，“遗忘”会大大减少。

（二）记忆要“有信心”

不要害怕忘记。忘记了，可以再重新记忆，做不怕遗忘的“勇士”。

精神状态对于记忆效果有很大的直接影响。信心不足，老害怕忘记越容易忘。当我们排除了身体疾病影响记忆力的可能性以后，对自己记忆力就应该充满信心。

要认识，存在有“必要的遗忘”。要相信遗忘是“偶尔”的。只要不是经常遗忘、严重遗忘，都应该视为正常。

能够记住，实际上是“努力的结果”（有意识的努力，或并没有意识到的努力）。不要幻想，可以毫不费力就可以完成学习记忆的过程。

（三）不要忽视“巧记忆”

“巧记忆”是注意“学习方法”、“认识方法”，注意“科学用脑”。

学习方法、记忆方法也是一门学问。可以说是一门大学问（所谓“治学”）。每个人在实际生活中，已经长期积累了大量学习方法和记忆经验。有的人，在学习记忆方法上比较注意，因而方法好些，记忆力强些；有的人则注意总结不够。

记忆能力同个人经常学习、努力程度，同文化水平、修养素质和生活经历等有关，它同一个人的专业、兴趣和爱好等主客观条件环境有关。不断学习、终身学习、努力提高素质情操是提高记忆力、强化大脑功能的最重要举措。

从这里也就不难理解，本书前面论述“老年痴呆病因学”时，“文化水平”为什么也可能成为老年痴呆发病的原因之一。记忆能力是在学习中“练”出来的。记忆能力和内容同一个人的职业、文化水平、素质修养等密切相关。

四、“勤学习，巧记忆”

——保护大脑青春

勤动脑、善于动脑、多做事、勤活动，这种事例很多。随着文明进步，老人、高龄老人、百岁老人，比比皆是。

我国著名学者、政治家，我国著名大型工具书《辞海》主编夏征农先生，2007年103岁，依然思路敏捷，继续热衷于学术与社会各项事业。

上海市“闸北好人”、百岁老人刘惠成，退休前是原上海第八钢铁厂工人。退休后40年，一息不闲，想办法，做小事、多做事，为普通人做了40年普通事、好事，被评为“上海市精神文明十佳好人好事”。大善如常、人善其流，让人感动，闸北区以“惠成志愿服务队”命名，自动成立了一支有3万志愿者的服务大军。

世界著名脑生理学家、中国科学院上海脑研究所创始人张香桐院士，2007年100岁，思路依然很清晰，且依然天天到办公室。这么大的年纪，即使是在电话里谈话依然可以交流自如。

记得前几年，有一次，他得知我第二天要在电台里谈“勤学习、脑有益”《健脑养生》节目，张教授在电话里特地提醒我，要我代他转告离休退休的同志们、朋友们：上了年纪了，离退休了，应该好好休养生息，但是，适当的读书学习不要停止，用脑不能停止。

的确，这对“健脑养生”太重要了。勤学习、多用脑，不能停下来。秋霞无限好，晚霞亦光辉；扬长避短，自有新路长。

有些同志说：“工作已经退下来了，怎么办呢？”

有人说：“没有空，怎么学呢？”

有些人说：“我学不进去，怎么办呢？”

各有各的具体情况，各有各的困难。但是，有一条是相同，这就是，无论如何，每个人都要在学习读书中继续“加油”提高。这其实是件大事情，年轻人应该这样做，中年人需要这样做，老

年人也必须这样做。因为,只有多动脑、勤学习,才可能使大脑保持健全;只有大脑健全,才能身心健康,生活才可能有较高质量。

实际上,不管是在什么时候,机会总是掌握在自己手中。书再多读一点,学习再勤奋一点,脑子再多动一点,“加油站”上好再多加点“油”,功夫总不会辜负有心人。

(郑观成)

第 26 章

“健脑养生”之二：顺其自然

——顺其自然，因势利导

“Regimen from Brain” (2)

Go with Nature

“顺其自然，直面对待；因势利导，主动为之。”
这样，我们则有可能始终保持一种比较平稳、健康的良好心理状态。

顺 其 自 然

什么是“顺其自然”

“顺其自然”的几道门槛

能否“顺其自然”，后果大不一样

顺其自然与“宁静致远”

因 势 利 导

顺其自然有“积极”与“消极”之分

积极“顺其自然”——人生“必修课”

逐步学会“心理调整”

顺其自然

一、什么是“顺其自然”

“顺其自然”是什么意思？

“顺其自然”，好比“顺水行舟”。生命这只“舟船”，总是要向前进的；不是顺水而下，就是逆水而上。顺水行舟的反面就是“逆水行舟”。

逆水行舟，结果将可能会怎样？

第一种情况是当能力可以“超过”水的流力时，“逆水而上”，战而胜之，“更上一层楼”，十分可喜。这是一种英雄作为，值得大力提倡、发扬。

这种情形，在实际生活中是很多很多、可歌可泣的，我们应该这样努力去做。

尤其是当一个人正年富力强、朝气蓬勃的时候，我们更应该努力克服困难、创造条件，去争取更大胜利。

即使是到了老年，只要有可能、能力足够、身体条件允许，也应该适当努力，恰当地处理，争取“有一分热”，多“发一分光”（当然因为自己已经是老年人、上年纪了，下决心时就需要充分利用“老马识途”的智慧，“更加谨慎些”）。

第二种情况是能力抵挡不过洪流，或者是根本无法扭转事态。在这个时候，即使用尽平生之力，也无法挽回局面，我们应该怎么办呢？是“逆其而行”，必将以失败告终好，还是“顺其而行”，另辟新径，换个新天地好？

人的一生，第二种情形是很多见的。经常可能会发生，而且常常还是“出其不意”地出现。

有许多事情，人生根本无法将其“逆转”。条件不允许，条件不成熟，人人可能碰到。在一些似有可能，而实际上不可能的时候，也常常会碰到。本来应该可能，而实际上已经变成了不可

能的时候,也不是不可能碰到。在这各种情形下,“顺其自然”很重要,必须有这种认识和思想准备。

比如,意外交通事故,突然灾难危害,生老病死的困惑,事情一旦发生,往往无法弥补。还有,生活中许多机遇,常常是“可遇而不可求”。如果这个时候一定要求其“逆转”,“反其道而行之”,非但不能成功,反而会越陷越深,以致最后无法自拔。

对于这种种情形,唯一出路是“顺其自然”、“因势利导”,另辟新径。

二、“顺其自然”的几道门槛

一个人的一生,其实总是波澜起伏、五彩缤纷的。喜怒哀乐,千奇百怪,往往相当复杂,意外和不幸,防不胜防。

那么,怎样才能做到事事“顺其自然”、“万事如意”呢?怎样才能让情况变得更好一些呢?

许多事情,虽然是难以预料,但只要细细分析,其实也可以找到一定规律。

一般来说,人们所碰到的事情很多,但似乎有4条“门槛”,人人都必须通过,是每个人的“必答题”。注意“顺其自然”,细心过好4道门槛,比较好地应对,后果会好一些。这4道“门槛”是:

怎样对待人生中的“不幸”和“意外”
怎样处理好家庭,特别是“小家庭”
怎样看待财富、荣辱与地位升迁
怎样对待疾病、年老与死亡

(一) 直面人生的“意外”和“不幸”

人生中的“不幸”和“意外”,这是“顺其自然”的第一道“门槛”。谁能保证没有意外和不幸,谁又能够预料何时将可能发生意外与不幸。

因此,我们应该理智地做好应对通过“第一道门槛”的思想认识和准备。

1. 不幸,往往是无法避免 要清晰地知道,人生中的意外和不幸是件大事情,会令人心焦。但是,意外和不幸,往往是无法避免的。

每个人对客观的认识,总有个过程,总得有一定距离。“天下不如意事,恒之十居有八九”、“人生八九不如意”,这是很普遍的现象。不能都寄希望于“一帆风顺”、“万事如意”。事情出在“意料之外”,一点也不奇怪;突然来的“不幸”,有谁能事先避免?

“人有悲欢离合,月有阴晴圆缺,此事古难全。”(苏东坡词)自古如此。

悲欢离合,人之常情;生老病死,自然规律,怎么能避免了?这是无法抗拒的。幻想、回避都是不现实的。后悔也没有意义。“世界上,从来就没有卖‘后悔药’的”。

意外灾难、人体老化、身体疾病、死亡,种种不幸,是十分悲痛的,但又是人生道路上一定会碰到的。应该有这样的思想认识和准备。“顺其自然”,首先要承认人生这种种不如意、不幸和意外。

2. 唯一出路是直面对待 要清楚地认识,对于不幸和意外,唯一出路是直面对待。

一个理智的人,应该把自己放在风雨中锻炼。不要像温室中的鲜花,要学做悬崖峭壁中经风冒雨的松柏。在平时,就要不断地培养锻炼自己面对困难和意外的能力,磨炼自己(“应变能力”)。

不管我们是否愿意,每一个人都必须上好“顺其自然”这一课,都不得不得学会这个“基本功”。只不过,有的人比较自觉地去意识到,去学会这项基本功;有的人还没有意识到,还不是那么自觉、有意识去学、去实践罢了。

这一项基本功掌握得慢一些,掌握得不好,苦头就要吃得多一些。

3. 直面对待,可能减少损失 要清楚地认识到,许多意外与不幸是无法弥补的;忍痛直面对待,往往还可能减少些损失。

有些事情,很多时候也许还可以从其他方面补救。

其实,有许多事情在很多时候,生活又是丰富多彩的;东边不亮西边亮,过了南乡有北村,路子还是很多的。“山重水尽疑无路,柳暗花明又一村”(陆游诗),人生道路常常不正是这样的吗?

对于生活、对于学习和工作,应该富有理想、高标准,力争最好结果。然而,同时又不应该寄予过多的幻想、过高的希望。不能采用侥幸心理。

困难要多想一些,多准备走点弯路。“多准备几手”、“只问耕耘,不问收获。”持这样的认识,作好这样的心理准备,反而能取得更多应变能力。无论何人,无论什么时刻,都应该持这种态度。要有“忧患意识”,特别是在顺利、有利的环境条件下。

4. 祸兮福所伏,福兮祸所倚 对于意外与不幸,不一定需要那么悲观。面对意外、面对紧张,前人有许多经验可以借鉴。

鲁迅说,“真的猛士,敢于直面惨淡人生,敢于正视淋漓的鲜血。”

还有成功者的经验说,为了避免临场精神过于紧张,当你进入到“竞赛”现场时,就不要再考虑胜败、得失了。善于把握自己的优秀运动员,常常有意识地把自己的全部精力都集中到自己的“动作要领”上,等等。

也有人介绍说,不妨自问自答:为什么要紧张呢?怕得失吗?怕失败了就不会失败吗?

有人用呼吸调整方法,使自己冷静下来:先深吸一口气,再慢慢地呼出去,等等。

“退一步,海阔天高。”很多时候,只要不背包袱,不钻牛角尖,思想解放一些,“堤内损失堤外补”,路子可能还会多得是。来日方长,未来的日子,机会还多着呢。

（二）驾驭好家庭这叶“小舟”

“顺其自然”的第二道“门槛”是怎样对待与安排好“小家庭”。

1. 家庭,人生的“小巢穴”,人生的“避风港” 有人说,家庭是“加油站”,有人叫它是“避风港”,这不是没有道理的。家庭对于一个人来说,的确是太重要了,尽管有许多人出于无奈,说自己“无所谓”。

在家庭中,也必须“顺其自然”。

家庭,这的确是人生又一“必修课”,是人生的“必答卷”。这一课,既简单又复杂,但都是不能回避的,也需要“直面对待”,也需要“顺其自然”。

理想的家庭,会给人生历程增添许多欢乐;不理想的家庭,人生将会失去许多欢乐。“家书值万金”,何况还是一个实实在在的“家”呢。

夫妻相爱,互帮互助,其作用之大的确是不可估量的,是其他任何事物所不可替代的。

许多国内外社会学家、医学家、养生学家,都非常肯定家庭在人生中的作用,在“养生之道”中的作用。对于一个人的大脑功能活动来说,对于充分发挥一个人的聪明才智来说,对于“健脑养生”来说,都非常重要,很值得注意。

哺育好你的小家庭,促进你的事业,为你提供无穷无尽的动力,也是添加“健脑养生”的重要条件。

2. 让它漂流在溪流上 家庭里的“口舌”、“矛盾”是避免不了的,就让它漂流在温暖的流溪上。

不错,“家大、人多、口杂乱”,家庭是少不了种种口舌、矛盾的。“从来没有过矛盾、口角”,精神可嘉,不过,恐怕是安慰多于实际,也无须过分追求。

要紧的,是要“顺其自然”。

现在,人们生活水平提高了,对于在沙发上、安乐椅上,静静地坐着、躺着,兴趣情味似乎是少一点了。人们喜欢去漂流,在

那上下上下、颠颠簸簸中漂流,在那摇摇摆摆、忽高忽低中漂流。“花了钞票,还自得其乐”,人们都是这样说的,也是这样做的。我们为什么不能,让小小的家庭,也顺着弯弯曲曲的小爱河,“顺其自然”地漂流呢?

添加了如此之多的此等波折,有时,是有几分不快乐与痛苦的。然而,一旦“顺其自然”了,漂流过了一村又一村,到那时又将是怎样的一种感受呢。家庭,“顺其自然”,矛盾、口舌也许又添人间几分乐趣吧。

3. 同舟共济在一家 花由众人栽,花得众人爱。小家庭里,一切靠共同努力;勤耕多织,换来满园百花齐放。有福同享,更体会轻舟那魅力;风险同担,才品味出那聚在一起的温馨。只图“收益”,损害了难得的因缘、机会;多献少取,可以换来片片真心。

4. “家和万事兴” 我们家乡珠江三角洲就流传有这样一句动人名言。

尊老爱幼,老幼同堂,其所带来的力量和好处不是金钱、物质可以替代的了的,是不可以换来的。中华民族素有“和睦兴邦”、“世代同堂”、和睦相处的优良传统。

“以和为贵”、“和而不同”是我们国家的传统。提倡和睦、和谐是中华文化的传统美德。和谐凝聚力量、和谐成就事业,对于一个家庭来说更是一样。

(三) 正确对待财富、荣辱与升迁

生活在社会上,其实每一个人几乎都必然要经历一道道“名誉”、“财富”与“地位升迁”等“门槛”。都要应对好各种环境的变更和转换。

这是没有办法回避得了的人生“考试”。

怎样应对好这些环境的“转变”?怎样才能“回答”出比较好的“成绩”呢?

这是一个很重要,又很复杂的问题。与人生观、世界观都有密切关系。不是三言两语能说清楚的。

且不说这“一切”应该如何认识对待,不讨论是否可以达到、可以满足等问题。但是,有一条是可以清楚的,这就是,即使这“一切”要求都“达到”了、“满足”了,也依然不能说就不需要注意“顺其自然”,就可以不必注意心理调整了。

就在前不久,英国一媒体报道某国一位首富,其身价拥有高达172亿美元的财富,在全世界排名第11。人也年仅40岁。他年轻,拥有巨额财富,可谓“足”矣。但是,这位大富豪,也遇到“心病”,是因为与“压力”和精神紧张有关。因此,不得不专门远道到另一个国家去做“精神减压”治疗。

俗话说,每个人心里都有一块“骨头”,每家都有一本“难念的经”,就是说,不管条件再好,满足了一个又一个的“要求”,也是不可能做到“事事顺心”的。“万事如意”,用于期望祝福,是可以鼓舞志气和信心的,但是不可能完全办到。

其实,每一个人在不同的条件下,总会遇到这样那样的精神问题,都需要随时注意,努力做到“顺其自然”,注意心理调整。

(四)“人间重晚晴”

“顺其自然”,怎样才能正确对待疾病与安排好人生晚年?

生、老、病、死,一切生物的自然规律,谁也躲避不了。

年老多病,健康上种种不幸与意外,应客观认识,直面对待,坦然处之;因势利导,可以发挥最大潜力,争取最佳效果。

人到晚年,“夕阳无限好,只是到黄昏。”疾病连绵,诸多不便、不幸,难免而至。因此,“顺其自然”,正确准备与处理晚年生活,是不容小视的“门槛”。

1. “第三人生”——人生宝贵时段 “天意怜幽草,人间重晚晴。”(李商隐诗)

人生,都必须经过“学习成长”的青少年的黄金时代,都要经历“火热贡献”的青壮年阶段,还要经过“休养生息”的老年阶段。老年,“第三人生”,人生旅途必然阶段,难得阶段,又是极其宝贵的阶段。

“顺其自然”，就要善于过好“第三人生”，既要休养生息，又要充实、丰富多彩。老年人应该充分注意这一点，成年时，就需要开始注意这一点。

2. 足可珍贵的“第三人生” 人到60岁，退休了；活到70岁，“第三人生”还有10年，有2个“五年计划”可作贡献；活到80岁，则有20年，可以定4个“五年计划”；能到90岁，还有6个“五年计划”……多么宝贵。

聂耳，中国人引为骄傲的音乐家。连未懂事的娃娃时段都算到一起，聂耳只不过才生活了20来个春秋。然而，聂耳在这么短短的时段里，却能唱出这么震撼人生、令人热血沸腾的《国歌》来。

唐代著名诗人王勃，活了才26年，留下“落霞与孤鹜齐飞，秋水共长天一色”等许多名句。朗朗上口，传唱千古。

3. “霜叶红于二月花” 黄昏秋日，不及早晨春天那么丰富灿烂。然而，冷静重视“晚晴”，充分发挥“霜叶”的纯丽，依然有可能“大器晚成”，结出一些甜香秋果的。

萧乾先生，我国著名大作家，90岁时出版了《萧乾文集》十大卷，320万字。而其中一半以上的作品，则是收集了70岁以后的新创作。

白寿彝教授，我国著名的少数民族历史学家，享年90高龄。白教授是从70岁开始主持编写我国第一部历史巨著《中国通史》的。我国是世界人口最多的国家，是历经五千年文明史的而且能够一直保持历史不断的世界唯一文明古国。然而，直至白教授的《中国通史》一书出版之前，堂堂这样的大国，竟然没有一部通史。白教授深感遗憾，发奋完成巨著。全书23卷，洋洋1000多万字，在他90岁高龄时，终于全部出版。真是：

前人学问无遗力，少壮功夫老始成；
第三人生歌正在，只欠一抹小东风。

可不要小视和错过那“第三人生”这样宝贵的日子啊。充

分地利用“第三人生”，往往可以再建惊人的贡献。

我们许多老人，步履行经八方，十分艰难，转战东西南北，见闻无数。纸墨熏陶，书卷过目，少说也有30~40年吧。他们贡献了许多智慧、汗水，知识、经验丰富，多么可贵呵。让这些想法、经验、知识“再上一层楼”，将这些精华、血泪、结晶保留下来，发扬下去，不是很好吗？10年、20年，甚至可能是30年、40年，时间还短吗？难道不值得倍加珍惜吗？

让一切霜红都自豪地说吧：

梦想，

无论什么时候开始，都为期不晚，

——只要不言放弃。

4. 鲜花更有绿叶扶 鲜花是美丽可爱的，绿草、枫叶不见得不好看、不艳丽。就看你放在哪里，就看我们怎么对待。

机会与困难同在，扬长与避短齐开。

第三人生，确实有不少困难、问题，但是，晚晴的辉光也的确是不可多得，确实有其灿烂。

人是老了，路，依然是有的，关键还是在自己。生命之火不息，光与热就可以利用，不值得悲观。

人是老了，生活、工作、各方面，都会添加许多不便、麻烦，但是走过几十年漫长历程的老人，积累的大量经验与许多长处是老年人所独特具有，十分难得、宝贵的，应该好好珍惜利用，尽量发挥出来。

当然，

岁老岂能谋千里，力微还当慎前程。

量力而行，非常必要；过低、过高估计自己，都不利于安度

晚年。

5. 订好老年人的“自我规划” 晚年生活怎样安排呢？

许多老龄学学家做了很多调查研究，提出许多方案。专家们普遍认为，最要紧的是要将晚年的老年人生活提前做好，要有一个“自我规划”。

未来学家特别提醒老年人，应该有自己的“新世纪计划”。

年纪是老了。老年人自己也还要做个“未来学家”。

怎样制订和实施老人“新世纪规划”呢？关于这个问题，在《健脑养生与老年痴呆》一书的“世纪展望篇”中，我们已有专章讨论，有兴趣者可一读。

三、能否“顺其自然”，后果大不一样

（一）“有准备”与“无准备”大不相同

“顺其自然”，在这里“有准备”与“无准备”其效果会大不一样。

在人的一生中，有许多事情是带有比较规律性的、普遍性的；有些事情，是必然要碰到的，或者说，迟早总会碰到的。

对于这类带有“规律性”的事情，我们应该认识其规律，最好，事先有所准备，争取比较充分的思想准备。这样，可以“临危不惧”，比较好的应对。事情会办得好一些。

对于某些本来自己就处在劣势的情况，更需要多加注意，恰当地“顺其自然”。

能够事先有所认识、有所准备，“顺其自然”，届时就好办多了。

（二）试卷不同，效果有差异

人的一生中，遇到的事情真是五花八门、千变万化。

不同时代、不同社会、不同生活环境、不同个体和不同时期，人们碰到的事情不相同。凡事都能处理得很好，都能做到“顺

其自然”，不是很容易的事。路，“一帆风顺”的机会是有限的；不能要求“万事如意”。

但是，努力做到更能“顺其自然”一些。特别是在那些大事上、在重要时刻、在“节骨眼”里。我们应该努力做到顺其自然。这却是可能的、办得到的。

能做好这4个方面，一般人可以减少许多不能“顺其自然”的盲目性，“麻烦”可能会少一些。

（三）各自不同，功在自我

当然，每个人都有各自的特殊情况。各人碰到的情况不可能相同，各人有其需要“顺其自然”的地方。

例如，有的人在经济上困难多一些，有的人在业务技术上看得重一些，有的人在晋升、提级或荣誉问题上看得比较重一些，有的人对物质钱财更注意一些，等等。这需要各人根据自己情况，有自己“顺其自然”的准备。

但大致来讲，以上4个方面，似乎每个人都不能回避，都应该认真地思考一下。不妨思考得多一些，准备得更充分一些。

（四）不背包袱，保持朝气

“胜不骄，败不馁”，这是事业胜利的基本保证，对于生活中的强者是一种“必须具备”的基本素质和起码要求。

胜而不骄，败而不馁，要做到这两方面，都需要很多因素，其中必须做到“顺其自然”、“因势利导”，就是其中一个重要方面。

需要“顺其自然”的地方很广很多。有些情形，几乎是人人都必然要碰到，或者可能经常碰到，时时遇到。对于这些，我们在平时学习、思考中，不妨多下点功夫，早有准备。

四、顺其自然与“宁静致远”

“人生苦短”，有时候是必须学会“退一步，海阔天空”的。什么事情都只是“直行”，往往“无路可走”；能上能下，变通一条

路,往往“化不利为有利”,前途无限。

“顺其自然,直面对待;因势利导,主动为之。”只要能这样,便可能帮助我们,始终保持一种比较平稳的、健康的良好心理状态。

顺其自然有新道,墨守硬闯路难行。头脑“清醒”时应该很容易理解。这的确是人生道路上一条重要的基本规律。

头脑“清醒”在哪里呢?怎么样才能“顺其自然”?

“宁静致远,淡泊明志。”中国伟大军事思想家诸葛亮这一“教子名言”,值得体味借鉴。

的确,只有“宁静”,才能想得高、望得远,才能“顺其自然”。这样,前面才有路可走。

遇到“意外”与“不幸”,如果心里一下子被“焦躁”、“悲观”、“失望”所充满了,给消极东西全占据了,那么,不妨先安静下来,然后“顺其自然”、“因势利导”、积极应对。否则,我们又如何能够去冷静分析思考、逐个应对、逐个处理呢?又怎么样才能想出积极办法来,有良好结果呢?

“老骥伏枥,志在千里。”化消极为积极,常常会有良好的结果。不然,恐怕寸步难行。

因 势 利 导

一、顺其自然有“积极”与“消极”之分

(一)“顺其自然”,不是“随波逐流”

20世纪末,广州某中医药大学的一个研究组,在广州一个社区对数千人作了一次75岁以上老年人老年痴呆流行病学调查研究。其中目的之一是观察采取“顺其自然”心态的人群对预防老年痴呆发病究竟是有利还是不利。

统计结果发现,抱有“顺其自然”心态的人群,老年痴呆发病率反而比较高。

这是2000年10月21日,在广州市一次关于脑老化与“健脑养生”学术报告会上,一位广州教授提出来的问题。我请他们介绍了研究工作的命题内容和调查方式。

最后表明,这结果同调查提问的“命题内容”有关。

我们发现,当时调查中所提问的“顺其自然”,提问方式不是“积极的”顺其自然,而是“消极的”所谓“顺其自然”,是带有“听天由命”的消极心态。心态不同,导致结果自然完全相反。这是可以理解的。

可见,“顺其自然”,有“积极”与“消极”之分。

积极的“顺其自然”,不是“放弃原则”、“随波逐流”、“不求上进”,而是要“因势利导”、“积极上进”,是“随机应变”,“随机应对”,“随遇而安”。

(二) 学会“随遇而安”——起码要求

要做到“顺其自然”,要认真注意学会“随遇而安”。

冷静下来,让心态先平静,莫让消极因素“自由泛滥”,这是进一步应对不利条件的基础。

“顺其自然”,不仅仅是必须“直面现实”,承认客观的结果,更重要的是为了化解消极因素,化“消极”为“积极”,努力争取将“坏事”变成“好事”,创造出“最好”的后果。

许多人都有这样的经历:同样的环境条件,因为所持态度不同,所采用的方法不一样,结果不一样。认真做到“随遇而安”,是继“面对现实”之后的重要一步。有了这一步,才能“随机应对”、“随机应变”,“主动”为之。才能充分利用积极因素,使情况尽可能更好一些。这样,往往收到预想不到的效果。

(三) “因势利导”——“顺其自然”的精华

“顺其自然”,并非是“放弃原则”、“随波逐流”、“不求上进”,而是“面对现实”,承认客观实在;“随遇而安”,冷静地调整好心理状态;以便能够集中精力,细心研究分析,努力化“消极因素”为“积极因素”,努力把“坏事”变成“好事”,或者“因势利

导”，另辟蹊径，“东山再起”，创造出“最好”乃至“更好”的后果。

人生，应该是勤动脑、努力上进、克服困难，充分发挥光和热，争取更多的成功。这是人生的主导方面，很重要，应该这样努力。

但是，与此同时，还必须看到，人生总有另外的一个方面，也是十分重要的方面，这就是在实际生活中，有很多情况，虽尽其全力而不能达到的，或不可以挽回的损失。

在这个时候，如果“逆向行之”，不但行之无效，还可能使后果不堪设想。“顺其自然”，正是既考虑到主观的需要和愿望，又考虑到客观实际和客观可能，是依据主、客观作为对策出发点的。

“曲则全，枉则直。”这种依据主、客观实际所作出的新选择是正确的选择。这同那种眼光短浅、不求上进的“随波逐流”相比，当然是完全不同的。“顺其自然”，正是一种“依势利导”，充分利用事物发展规律，在规律许可的范围内争取更好的结果。

“顺其自然”是为了更好、更适应自然、适应社会，跟上变化了的现实前进。

“顺其自然”是一种积极向上的对策，是一种力争上游的积极主张；与“随波逐流”、“不求上进”全然不同，是绝然相反两种处世态度。

应该大力提倡积极“顺其自然”的健康心态。

二、积极“顺其自然”

——人生“必修课”

(一) 人类健康的新概念

怎么样才能够说是身体“健康”呢？

过去医学对“健康”的概念主要放在“身体强壮”、“躯体健康”，一般不太注意到“心理精神”方面。

新时代的“健康”概念有所不同。人类文明程度高了,人体健康的概念也提高到一个新水平。根据联合国卫生组织的健康定义,健康不仅应该包含躯体的体格因素,还应该包括“心理精神”因素。实际上,精神心理因素常常还影响到非精神心理因素的“躯体”健康素质。心理健康有着“举足轻重”的作用。

因此,现代人们开始非常注意自我精神心理因素。努力在调整心理平衡、保持“良好心态”方面,投以更多的注意力和精力。

(二) “顺其自然”——学会保持良好心态的“必修课”

“顺其自然”是学会心理调整,学会保持良好心态、保持精神健康的“必修课”。

“顺其自然”的能力,就是通常人们所说的“应变能力”。

一个人只有当心理状态平衡、稳定的时候,才可能充分发挥出自己的聪明才智,才能有较好的应变能力。

人生活与社会与自然界之中。社会和自然界都是不断地变化、发展。任何一个人,都必然会受到来自外界的这些不断变化的社会因素与自然界因素的影响,包括生活、工作环境、名誉、地位、财富等变化的影响。

社会和自然的变化很容易引起心理的种种改变和不平衡,这是很自然的,而心理状态出现一时的变化、不平衡,是绝对的,可以理解的。这就要求我们,对于自己的心理状态,要不断地注意、及时地调整,以便适应新的变化。始终保持心理状态的“相对平衡”,使精神情绪得到稳定、健康发展。

因此,要顺其自然,就必须努力学会“心理调整”,必须掌握好这个心理调整的“基本功”。

(三) 当今时代学会“心理调整”更重要

当今社会更需要我们注意自己的“心理调整”,注意提高“自我心理调整”能力。这是时代的需要,要努力迎接这种需要。

我们国家正处在经济转型时期,市场竞争激烈,经济、政治、文化,各种矛盾都在显现、较量。这就更需要我们努力提高心理应对能力,更需要学会心理调整方法。

人生之路,绝无平坦。生活不会一帆风顺。在市场经济的今天,转型时期的社会,各种各样事情对心理常常会有更多冲击。当人们情绪处在悲伤、低落的时候,人体的自主神经系统等各种功能,必然会受到影响,心脑血管首当其冲,自然会发生种种反应。心脑血管供血情况,就有可能受到影响。“心利而长寿”,“五难不去,长寿不成”。心态不平衡,对于大脑,还有心脏,自然不利。

现代医学研究认为,在影响人类生命活动的各种因素中,人的生活方式、行为情况,以及社会环境因素等要素所起的作用达到66.5%以上。这些因素都同我们在日常生活中怎样看待、怎样处理密切相关。这时候,注意“顺其自然”、注意保持心理平衡,就显得十分必要。

研究资料表明,善于调整心态,不断保持心理动态平衡,这有利于心、脑血管保持良好状态。

大脑,主管协调着全身所有系统的功能。大脑是人类所有心理活动、思维活动、学习记忆等各种高级神经活动的基础。只要及时地、适当地调整好心理状态,心理就会取得平衡(动态的平衡),大脑的血流就可以回到良好功能状态。因此,不怕生活风浪多,只怕心理不能及时调整。

这一点很重要,有时也很不容易做到。但是,应该努力体会,主动积极地去摸索,尽力实行。只要坚持努力,久而久之,养成习惯以后,对于大脑养生,对于“健脑养生”是大有用处的。

三、逐步学会“心理调整”

怎样才能学会“心理调整”呢?

（一）“心理调整”，入门不难

学会“心理调整”是一辈子的事情。

逐步学会心理调整也不难。我们可以通过各种办法，通过日常实践，逐步地培养起心理“自我调整”能力。

（1）首先，要充分意识到，注意培养“应变能力”对于任何人都是非常重要、非常必要的。要重视它，不要轻视它、轻易放弃它。

要承认事物总是有好的一面，也必然有不好的一面。要承认意外与不幸常常是不可避免的。不能对事情过于幻想。要承认客观已出现的现实，用自己的能力和现有条件适应其现实的变化，这样才有可能立于不败之地。

（2）要自觉地、有意识地培养“心理适应能力”的素质，并且在实际生活工作中，不断接受现实的锻炼，逐渐的就能提高自己。

生活与工作实践是心理素质的源泉。加强实践，在现实实践中磨炼自己，提高自己，这是最有效的提高“心理素质”的办法。

（3）凡事都要有“两手准备”，尽量考虑到意外的一面，不幸的一面。有这种思想准备和没有这种思想准备，对于心理的承受力、对于情绪的稳定就大不一样。

（4）心理调整是建立在对事物认识的基础上。

努力提高自己的素质，要提高应对事物的能力，就需要不断地学习、努力地学习。

终身致力于学习，是提高心理调整能力的根本途径。

（5）高修养，来自高素质；高素质，来自正确的人生观、世界观、荣辱观、价值观。

（二）“以和为贵”，“和而不同”

“心理不平衡”常表现之一是在人事上、社会上。构建“和谐”关系，这里显得十分必要。

我的故里中山市,近年提出做“新中山人”的口号,“创新,博爱,包容,和谐”。“新中山人精神”提得多么好。

“天下为公”,孙中山这一题词无人不知晓。早在二千多年前《礼记》就有“大道之行也,天下为公”的记载。“天下为公”,“和而不同”。这些都是我们中华儿女所遵循、追随的崇高理想。

顺其自然,创建“天下为公”的和谐社会,正是我们全民族和全世界人民渴望已久,并为之奋斗的伟大事业。

(郑观成)

第 27 章

“健脑养生”之三：饮食得当

——三餐为本，重在素质

“Regimen from Brain” (3)

Eat Properly

按身心健康需要而饮食。

既要色、香、味，也重视素质、科学、合理与文明。

三餐为本，注意“质”和“量”
注意老年人饮食的特殊性
色、香、味与重在素质
提倡戒烟限酒

两三千年以前，《黄帝内经·素问》已明确提出，“食饮有节，起居有常，不妄劳作”是健康长寿之道。自古以来，人们都把“饮食得当”放到养生之道很重要的位置。此外，自古还有其他说法，如“民以食为天”，“已饥方食，未饱先止”，饮食“勿过而伤正”、“病从口入”，等等。

食物，生命活动能量的基础。食物不足，生命难以维继；饮食过剩、不合理、不得当，身体新陈代谢，同样无法正常进行。

中医有“脾胃为后天之本”的说法,以为,“脾胃气旺,则各脏自强。”全身功能就有了基础。大脑功能要充分开发,“健脑养生”要正确展开,有赖于“饮食得当”。

一、三餐为本,注意“质”和“量”

饮食“得当”,表现在“质”和“量”两个方面。

人人每天都要进食,饮食似乎是“最简单不过”的事情。实际上,在日常饮食生活中,要完全做到饮食“质”与“量”都“得当”不容易。“饮食不当”的情况很常见。

当前最易发生的,一是饮食有时“过量”,饮食过量的情况,比较普遍突出;二是有时又可能某些营养素补充“不足”;三是有些人有喜烟爱酒,习有不良嗜好,不符合“健脑养生”要求。

对于那些营养状况比较脆弱的人群,更应该注意“饮食得当”。老年人、婴幼儿,或者身体有病、体质比较差的人,都容易因为饮食“质”或“量”不恰当而损害健康。

(一)“三餐为本”,立稳“根基”

正常人体的营养来源应该立足于三餐,这是“饮食得当”最要紧的一条。只要三餐安排得好,吃得合理科学,食物“量”足够,食物“质”均衡,一个人的饮食问题就基本解决。

三餐饮食,可以提供足够的蛋白质、脂肪、糖类、维生素、无机盐、纤维素等几大基本营养成分。加上每天饮用足够水分,人体所需物质,基本上可以达到全面、均衡。

山珍海味,固然名贵,各种“补药”、“营养品”固然对身体不是没一点好处,但这些并不一定是人体饮食所必不可少的。三餐以外的其他“进补”之类,可以作为辅助的、次要的营养途径,可以为某些特殊人群所补充,但是,绝不应该作为首选方法或主要饮食途径。更不应该随便滥用。许多长寿老人的养生经验也提示这一点。

(二) “按需而吃”,勿误认识“享受”

“家有余粮,心里不慌”。我国人口 13 亿,占世界总人口的 1/5。中国今天初步解决了 13 亿人的温饱问题,这是了不起的事,值得引为骄傲。

然而,物质丰富了、食品有了,还需要“饮食合理”、“饮食科学”。饮食过量,即所谓“营养过剩”,超体重,体重过度肥胖,今日已开始成为相当多人群比较突出的问题。

“饮食过度”带来高血压、糖尿病、心脑血管等种种疾病,会带来许多危害。人们已经普遍意识到这一点。对于大多数人而言,适当控制饮食,已经开始成为当今健康的突出问题。

过于肥胖主要来自两个方面:一是“吃得过多”;二是“运动太少”。因此避免过量进食,有足够大的运动量,是两者需要注意的因素。

适当节制饮食,有益于健康长寿。这类实验报道已经很多。20~30 年前已有大量报道。动物实验(主要是鼠类实验)一再提示,减少动物食物摄入量(适当的“节食”),动物寿命要比按常规进食的动物活得时间更长。在健康长寿老人调查研究中,也有类似报道。

“减肥”是当今热门话题。但是,过分追求身材“苗条”、“瘦身”,以至于造成身体营养供应不足也是应该防止的倾向。

经济要发展,社会要进步。丰衣足食、安定和谐、愉快欢乐是人类的共同追求。社会进步了,不应该再过“苦日子”,不应该过于“卡”自己,当那“苦行僧”。人生该乐应当乐,“莫待无花空折枝”。但是,也没有必要“今朝有酒今朝醉”,不讲究“合理”、“科学”地过好每一天。饮食问题上最容易有这样的误解,并不是,越“多”吃越好,吃得越“名贵”越对健康有利。这并不是“享受”的真正内涵,这样的做法并不科学。

(三) 要有“纤维素”,食物不能全都在“精”

饮食中要有足够量的果蔬“纤维素”,这对于健康非常重

要。因此，“纤维素”近年被营养学家列为“第7营养素”。

食物中纤维素这样重要，主要是因为食物纤维素具有独特的物理特性，在消化道内完成一些重要功能。

(1) 食物纤维素能促进大肠蠕动，食物在大肠里停留的时间缩短；饮食中有足够量的纤维素，有助于胃肠道充盈，有助于粪便的形成和排出，防止便秘发生。平日饮食中纤维素太少了，食物残渣量少，大便量少，胃肠道充盈度差，容易引起便秘。

(2) 肠内食物代谢产生许多有毒物质和废物，还有一些随食物进入人体内的有毒有害物质，食物纤维素能够像海绵一样，在体内吸附这些毒物废物，及时排出体外，缩短有毒物质肠内停留时间，减少肠对废物毒物的吸收。

(3) 一些废物毒物和有害菌，可以黏藏在肠壁上，食物纤维素能够起“刷子样”作用，将肠壁上的废物毒物和有害菌去除，有利于食物残渣快速排出体外，使大肠内壁清洁光滑。

平日食物纤维素进食不足的现象很常见。不爱食果蔬等不良习惯，容易造成纤维素摄入量不足。

人到了老年，胃肠道功能减退，蠕动功能减弱，饮食中更需要注意有足够量的纤维素。老年人应该多吃些富含纤维素的食物，多吃点蔬菜水果。老年人容易便秘，其主要原因之一就是没有注意每天进食足够量的带纤维素的食物。

粪便与有毒物质在胃肠道内停留时间过长、反复吸收，特别是在直肠部分，长期受毒素刺激，容易引发直肠癌等疾患。

(四) “进补”虽好，不当则有害

现在，生活水平提高了，大家都注意加大“健康投资”、促进健康、增强体质，成为今日时尚。商店超市，各式各样的“营养液”、“口服液”琳琅满目。“进补”成为许多人的热门话题。

调整饮食方式、改善饮食质和量、适当增加营养是合理思路，是社会发展趋势。

中国传统医学注意药物“进补”。“进补”也是中华文化传统之一，它是民间一种保健方式。按风俗习惯和传统医学，根据

情况适当通过食物或服用中草药“进补”，其中有许多有益内容。数千年的经验积累，对保健、对提高民族体格素质具有重要意义。

但是，进补有原则，哪些人需要进补，怎样进补，进补些什么，什么时间进补，以什么方式进补等等，需要因人而异、因具体情况而定，不能一概而论。

正确的“进补”，应该是“有虚则补”，有虚才“补”。不应该为补而乱补，乱补则“壅”，不对证而补则“滞”，效果都是相反的。“水能载舟，也能覆舟。”

有两点还值得注意。

第一，补充营养素，应以“三餐为本”。三餐是人体摄取营养的主要途径。无论是正常人，还是需要特殊补充营养的人，都应该是这样。不应该主要依靠药物等其他方式“进补”。

第二，要正确看待市场“炒作”。营养液、口服液之类，有其好作用一面，也有许多因炒作过度而引起的不良误导的另一面，需要认真对待。市场条件下，怎样看待令人眼花缭乱的“营养液”、“口服液”进补？这些东西，是不是应该成为“时髦营养品”？值得研究。

(五) “细嚼慢咽”事小，其实得益不浅

细嚼慢咽，至少有两大好处：一是便于消化；二是可以减少进食量，有利于“减肥”。

1. “细嚼慢咽”有利于食物充分消化 改善饮食状态，提高食物消化功能和营养吸收功能，除了在食物上要注意选择“容易消化”的食物，以及注意食物烹调方法等，还应该注意进食过程中“细嚼慢咽”。这也是容易忽略的饮食环节。

今日流行所谓“现代快餐”，大量的油炸食物、煎炒食物进入市场。这类食物能促进食欲，诱惑不小。但是，这类食物有对进食过程不利的一面。比如，不容易消化，高脂肪、高蛋白、高热量等。或者，进食时赶速度，狼吞虎咽，不注意细嚼慢咽。

2. “细嚼慢咽”有益于减肥 “细嚼慢咽”可以减少进食

量,有助于减肥,这是多年来许多营养学家所一再提倡的。近来(2006年),美国罗得岛大学再一次实验又作了证实。

营养学家对30位女大学生进行了一组午餐实验。午餐吃意大利面(加一瓶水),以吃饱为限,但不要吃得有“撑”的感觉。研究发现,进餐快速时(9分钟),平均每人进食的食物量,相当于646千卡。如果是“细嚼慢咽”进食(约29分钟),平均每人进食量只有579千卡。按一天饮食量算来,“细嚼慢咽”对限制饮食“减肥”的好处的一目了然。

(六) “粗细搭配”,身心都有益

饮食,既需要有细粮,也应该多食些粗粮,多进食一些高营养食物。饮食“杂食”,相互搭配、取长补短,可以弥补饮食中的相互不足。从各种食物中,可以调节饮食的质和量,达到营养学中要求的“不缺”、“全面”与“均衡”。

饮食杂食,还可调剂饮食的花式花样,可以陶冶自我情趣和心情,满足身心的更高要求。

二、注意老年人饮食的特殊性

不同年龄,身体处在不同的发育阶段,对于饮食应该有不同的要求。

青少年正处在发育成熟期,各种营养素要求更多。老年人各方面功能逐渐下降,对食物的要求不完全一样。

1. 老年人消化吸收功能逐渐在变化 老年人饮食应以淡素、软松、富营养、易消化为好。煎、炒、油腻之类食品,更是以少吃、不吃为宜。有些食物,青少年时代随便吃无所谓,而上了年纪,乱饮食,就可能产生许多麻烦。海鲜吃多了,尿酸升高,会导致痛风就是一个例子。

2. 老年人要切实注意保持大便通畅 老年人食物不能过于精细。食物中纤维素太少,食物残渣就少,容易引起便秘。多吃点蔬菜水果,适当吃些杂粮,增加食物纤维素量和营养是老年

人“饮食得当”的重要一环。

3. 老年人营养需要有特殊性 应该注意老年人在营养方面的特殊需要。比如人到老年,体内蛋白质分解加强,合成相对比较少,应该适当补充些优质蛋白质。老人平日饮食过于随便,蛋白质补充不够了,时间一长,对于身体、脑的正常功能不利。

4. 不可小看几颗牙齿的作用 随着年龄增高,牙齿功能会明显下降。牙齿缺失是老年人的常见现象。对牙齿缺失,老年人往往以为是小事,不以为然,认为都七老八十了,来日可数,牙齿装不装没有关系,还得花钱。这是常听到的话。

其实,牙齿缺失,不利于食物消化吸收,同时,对精神心理状态也会带来不良影响。仔细分析老年人可以发现,有些老年人年纪不太高,身体却虚弱,营养状况不好。究其原因,问题往往出现在牙齿上。牙齿缺失了,假牙没及时安装上,咀嚼功能差,吃东西只能对付。时间一长,营养不足,体质下降。

牙齿缺失不仅对营养,而且说话也不清楚,脸面容貌改变,给老年人精神心理带来无形压力。精神心理的负面影响,恶性循环,久而久之,对生活 and 健康失去信心,造成沉重的精神负担。

生活信心对于老年人极其重要,信心不足是大敌。不跨过“牙齿缺失”带来的“拦路虎”(其实弥补牙齿缺失并不困难),消除生活和精神压力,“健脑养生”就难以做到。

三、色、香、味与重在素质

(一) “色、香、味”与“垃圾食品”

盐,俗话乃称之为“百味之王”。“淡而无味”,往往作为贬义词。寻求“色、香、味”(“口舌之欲”),乃是人的天性。饮食,给人们带来满足、欢娱、休闲、交友、论事行商、友谊相待,高乃至国宴,低至小酌便餐,有无限新鲜与风味,也是人类进步、文明的一种体现。

然而,“饮食”又有科学与不科学、合理与不合理、文明与非

文明的区别,以及对健康是“有益”与“有害”之差别。

饮食,至少应该是以“健康”为基准,不可以脱离健康基准,过于贪图“口感”,会破坏自己的身体健康(其他不良的“饮食方式”,就姑且不论了)。

2006年,世界卫生组织提出了10大“垃圾食品”概念,认为以下食品应该不吃或者少吃:油炸类食品,腌制类食品,肉类加工食品(肉松、香肠等),饼干类食品(不包括低温烘烤和全麦饼干),汽水可乐类食品,方便类食品(方便面、膨化食品等),罐头类食品,蜜饯话梅类食品,冷冻甜品类食品和烧烤类食品。

为什么被称为“垃圾食品”呢?一是这些食品中,除了能够供应热量之外,并不含有其他营养成分;二是提供超过了人体的需求,并且造成多余的成分。此外,这些食品在加工过程中,都加入了香料、色素、调味剂等人工添加剂,有的产品添加量还不少。

“垃圾食品”的确定往往是口感甚好,色香味俱全,从外形到色香味都十分诱人食欲,令人难以拒绝。

这些食品对人的视觉、味觉都强烈刺激,甚至容易使人上瘾。油炸鸡、汉堡包、炸薯片,已经成为我国青少年重要消费品。上了年纪的人,则喜欢炸油条、酱咸菜,有些人喜爱煎炒烧烤。四川的“麻辣烫”、山西的“羊杂割”,都诱人食欲。

低脂食品,相对是“淡而无味”一些,而过于讲求“色香味”,其实对身体健康无益。人们饮食,一定要有意识地养成“清淡饮食”的习惯。

(二) “饮食文明”的内涵究竟在哪里?

“饮食文化”应遵从“科学、文明、合理”。

近年,许多地方大搞各种“饮食文化”,提高饮食“品位”。但是,“饮食文明”究竟是在哪里?

随着经济和社会的发展,人们生活水平的提高,多安排些休闲各类活动,并与饮食结合在一起,丰富生活,有积极意义。充分发掘弘扬各种“饮食文化”内涵,对于社会和谐、对于中老年

人生活、对于“健脑养生”都有好处。广东人喜欢上茶楼“饮茶”，既可以休闲，又可以聚会交流，为中老年人提供好去处，就很适合中老年人生活。

不过在市场经济下，有许多时候提倡的所谓“饮食文化”，却过于在“饮食”两字上做文章，值得商榷。

食品过分追求吃得“新”、“奇”、“珍贵”，过分讲求“有滋有味”，将饮食过于“形式化”，甚至“排场化”，变成了“为吃而吃”，忽视饮食按“身体所需”、按“营养需要”的基本原则，就不一定合理科学。

饮食产业，又是国民经济“第三产业”的重要组成部分，大力发展饮食产业，于国于民，大有益处，饮食业贡献不言自明。但是，曲解了所谓的“饮食文化”，甚至只注意“市场”、“收益”，而不及早地注意广泛的群众“饮食健康”、不注意“饮食对于文明”等基础性问题，都可能走向“饮鸩止渴”的歪路，对身体和身心健康弊多利少。不是“为健康而饮食”、“科学合理地饮食”，就不应该提倡。

（三）饮食也“重在文明”

饮食，人生“素质”的重要体现之一。

如何看待和对待“饮食”，不客气地讲，往往体现着一个人的品格、素质。素质高低，怎样对待饮食，通常就能体现其中。想想看，通常一场小电影、小演戏，还能通过“饮食”刻画出人物品格中的一二。饮食，并非只是具有“物质”属性。

饮食能否做到“得当”，能否做到“科学”、“合理”，要紧的也是在于提高自我的饮食“素质修养”。

要想调剂好饮食，既简单，又复杂。调剂饮食，需要一定的营养知识，还需要不断地提高饮食方面的素质修养。

很多时候，饮食习惯、要求，往往同一个人怎样看待物质生活、生活上追求什么等基本观念联系在一起。例如从以下几方面问自己：

1) 怎样安排好饮食？是否能够按时、定量、有规律地、按时

进食？

2) 要吃什么？选择什么样的食物？

3) 是“为吃而食”，还是“以营养需要”而饮食？

从中可以看到，健康长寿来源于科学生活饮食，能够坚持科学生活饮食，来自于一个人的良好素质修养。

一个事业心强、素质高、自我要求严格的人，对饮食与物质生活会看得比较平淡，对饮食会适当节制，调节比较适度，更不会暴饮暴食。反之，如果饮食只凭喜恶、凭兴趣，不依据身体营养需要，不根据科学去摄取饮食，饮食不可能“得当”，身体也难以健康。

四、提倡戒烟限酒

“烟”和“酒”都是人的身体内所没有的外来物质。人体正常功能也不需要这些物质。何况，烟酒的一些成分对人体还有害处。

烟、酒进入人体以后，增加了身体对其解毒负担，其中有些毒素成分人体是不可能解毒的。这些物质对心、肺、血管无益，还可引发肿瘤、脉管炎等严重疾患，其害处人所共知（见第11章）。

但对于饮酒，可能有些不同的看法。如：“少量饮红酒，可能减少心脏病的发病率”，国内外有这方面的报道。我国传统医学中也有用酒浸泡药物，以酒为药引，有些中医医学家甚至主张长期少量喝点酒，以促进身体健康的说法。这些应如何评价，可以继续讨论研究。但是，有以下两点还是很明确的。

第一，大量乙醇（酒精）进入人体后，肯定弊多利少。因为乙醇是“体外异物”。乙醇进入人体内，全靠肝脏将其分解、解毒后才能排泄出体外。饮用过多的乙醇制品，必然增加肝脏负担。长期慢性酒精中毒是老年人“酒精性痴呆”的原因，这在临床上十分明确。

第二，少量饮点酒，对人体即使是有点益处，也需因人而异，

分别对待。对于身体尚好、肝脏代偿功能也好、能耐受一定乙醇量的人,少喝一点酒影响不大。但是,有些人肝脏功能本来就不是太好,或原来有过肝脏疾患,或年老体弱等,甚至已经有了多少潜在性肝脏疾患的人,乙醇对于他们无疑是“雪上加霜”,将是一种十分危险的威胁。啤酒里有大量嘌呤,对于尿酸增高症或有痛风病症的人是绝对不适宜饮用的。

吸烟,对人体有害无益是人所共知的,即使是“瘾君子”,嘴里不承认烟草有害,烟没有戒掉,但是,他们心里也十分明白,吸烟有害健康。他们所缺的是还没有足够戒烟的决心、勇气和毅力而已。

当然,“戒烟环境”对戒烟成败很有关系。应该创造更多这样良好的“戒烟环境”。

加强社会戒烟力度,形成更多更广泛的禁烟区、无烟区;

戒烟期间,尽量减少参加一些社会交往活动;

对戒烟的朋友要多鼓励,不要对戒烟朋友刺激、嘲讽;

外出时不带烟或少带烟,可以用瓜子、糖果等替代;

与陌生人接触时,应该说自己不吸烟,对熟识者则说已经戒烟了;

多请家人朋友监督,督促完成戒烟计划;

常与家人亲友在一起,减少一个人独处等。

吸烟、嗜酒,绝非好的爱好。

戒除烟酒,你完全可以做到。

而且,你会因此“远离疾病”。

同时,你还会因戒烟、戒酒的成功,增添许多“毅力”和“骄傲”:想想看,连烟酒我都“不沾边”了——还有什么事情,是我办不到的呢!

(郑观成)

第 28 章

“健脑养生”之四:动静适宜

——适当运动,艺术睡眠

“Regimen from Brain”(4)

Exercise More and Sleep Well

运动锻炼,有助于增强体质和大脑功能,增强免疫能力和抗病能力,有益于身心健康。

睡眠,重要的是高质量。以“艺术”安抚心态,睡眠质量可以提高。

生命在于运动

体育运动——人生“必修课”

老年人也需要经常运动

持之以恒在于人生追求

用“艺术”心态睡眠

睡眠知多少

养成良好的睡眠习惯

午睡有益

“适度”助“和谐”

提高睡眠质量也是一种“艺术”

“动以养形,静以养神”

生命在于运动

“生命在于运动”这概括了体育运动对于健康的重要。

一、体育运动——人生“必修课”

(一) “健脑养生”需要体育锻炼

“流水不腐，户枢不蠹。”经常进行体育锻炼，可以有效增强体质，增强大脑功能和身体灵活性，起到很好的健身、防病、祛病效果。体育锻炼能增强身心健康、性格培养、提高工作效率、提高生活质量。

体育锻炼的后效应是其他途径所没有办法替代的。——千百年来人类实践和科学研究都一再证明这一真理。

1. 大脑的发育、发展和维持需要运动锻炼 体育锻炼，对于大脑和整个神经系统功能的发育、发展与维持具有同样的良好作用。坚持适当的运动锻炼，可以增强大脑功能，全面提高人体的体格和素质，延缓脑老化过程，防止大脑老化过早、过快。

运动锻炼，有助于注意力集中，缓和与消除生活中的紧张与焦虑不安情绪，令人身心愉快、精力充沛，改善精神心理状态。运动锻炼有助于提高用脑效力，增强记忆力，提高工作效率。

长期坚持运动，有助于良好休息睡眠，是有效的“自然安眠药”。对长期从事脑力劳动人员，体育运动会起到更好的作用。

体育运动，可以有效地调整大脑和皮质下各级中枢的兴奋和抑制过程，提高两者平衡，是大脑功能的有效“调节剂”。

体育运动能增加人的活力和生活乐处，是人们心理的“润滑剂”。

2. 意志和性格在体育运动中得到培养 经常参加体育锻炼，不仅增强人体体质，而且可以锻炼一个人的信心、毅力和敢

于拼搏的精神,养成坚毅、果断的良好性格作风和习惯。

3. 体育运动能增强体质和提高抗病能力 体育锻炼,对人体各个系统和器官的生理功能,都有良好的促进作用。

(1) 提高心血管和呼吸系统功能。长期坚持锻炼,最显著的效果是提高心血管和呼吸系统功能。

心肌纤维变得粗大有力,心脏收缩力增强,心率减慢,排血量增加,冠状动脉管腔增粗,管壁弹性增强,侧支血管增多。心脏血液供给良好,心血管耐受力提高,使心脏和循环系统处在更良好的功能状态。

经常锻炼,使呼吸肌强壮有力,胸廓充分扩展,呼吸加深,次数减少,氧和二氧化碳交换功能加强,肺活量增加,肺功能改善。

(2) 加强消化系统功能,促进新陈代谢。运动时,膈肌腹肌运动,有利于胃肠道蠕动,促进食欲增加。运动改善胃肠道血液循环,促进消化液分泌,有利于食物消化吸收。对胃下垂、便秘等病症更有治疗改善的作用。

运动加快体内新陈代谢的过程;促进肝功能;肌肉葡萄糖充分利用,血糖降低,有利于糖尿病治疗;增加肾血液供给,提高肾脏排泄能力,加强对水分和有用物质重吸收。

过于肥胖是心血管大敌。运动太少、饮食过度充裕,则各类疾病易发生。过于肥胖、冠心病、高血压、糖尿病、脑血管疾病、骨质增生导致颈椎病、关节骨质增生等,人们戏称“富贵病”、“文明病”,与运动量过少有关。运动锻炼可防止肥胖,有利于降低血压,以及降低血脂、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇,预防或推迟老年人常见的心血管疾病。

(3) 运动可以改善骨髓血液循环,增强造血系统功能。运动增强皮肤血液循环,促进皮肤新陈代谢,提高皮肤感觉灵敏度,增强皮肤对冷热刺激适应能力,提高人体防御能力和抵抗力。

运动锻炼还可以增强身体种种自我调节能力,提高对外界环境的适应和抗病能力。运动能增强人体的免疫功能。

(4) 动作的灵活和稳定需要运动锻炼。人体动作的稳定度

和灵敏度是人一切行为动作的基础；稳定性和灵活性差，动作不协调，身体容易失去平衡，容易摔跤跌伤。提高行动的稳定性和灵活性对于老年人是十分必要的。

运动锻炼可以增强骨关节弹性和韧性，改善骨关节功能，有效提高大脑和全身肌肉、骨关节活动的协调和反应能力，提高动作灵敏度和稳定度。

经常运动，能够增强肌肉和骨组织的血液循环代谢，使骨皮质密度增加、骨质加固、延缓骨质疏松发生。适当运动，能提高身体的抗疲劳耐力等，这些都有利于防止骨折的发生。

经常运动对于其他器官、系统同样有很好的促进作用。

（二）现代生活更要求注意多运动

现代社会生活，更要求人们多参加一些运动。这是因为以下几个原因。

第一，现代社会进步了，物质丰富了，生活水平提高了，“出门有车坐，入门饭做好”。人们体力劳动活动相对地越来越轻，运动机会越来越少，运动量越来越减少。如果不能自觉地注意经常参加运动锻炼，新陈代谢缓慢，脂肪堆积，过于肥胖，各种冠心病、高血压、糖尿病等随之而生，会带来越来越多的“文明病”。

第二，社会进步了，人们要求有更丰富的生活、更高的生活质量。不仅需要丰富的物质生活，还需要有丰富的精神文化生活，需要通过各种体育运动和社会活动来丰富我们的精神文化生活，并提高到一个新水平。

经常参加运动和体育锻炼，也是社会文明进步的又一重要体现。人们需要更多的体育锻炼和活动，特别是中老年人更是如此。

加强体育运动，也必然是 21 世纪对提高青少年身体素质的又一重要内容。

二、老年人也需要经常运动

(一) 老年人更需要注意经常运动

步入成年、老年,经常适当的运动更重要。这是因为以下4个原因。

1. 进入到老年时期,人体的活动减少了 退休前,因为工作在职,学习工作生活负担重,占去大量时间,往往把运动时间挤占掉。退休后,人到老年,不再像青少年那样喜欢运动锻炼,活动量小了;工作岗位退下来后,压力减轻,运动活动量也减少了,这是普遍现象。

2. 老年人,全身的功能开始衰退 年老了,人体的许多系统功能开始减退。

加上年纪老了,容易有这样那样的疾病,如肌肉关节劳损、心脑血管疾病、骨质疏松等,参加活动容易疲劳吃力,影响参加运动的积极性,容易“懒于”运动锻炼。

如果再不注意“有意识”地适当增加运动,不仅运动量不够,而且许多疾病更加难以治愈(比如肌肉关节退化性劳损、心脑血管疾病、糖尿病等)。毛病越来越重,身体素质和抗病能力越来越低,影响其生活质量。

3. 老年人动作的稳定度下降 老年人身体各系统功能减退,体力下降,行动灵敏度降低,比较容易摔倒跌跤。据对上海市静安区的一老年组健康研究报道发现,老年人因摔倒跌跤导致身亡的案例竟高达60%(其他有的报道为60%~80%不等)。

经常保持运动锻炼,可以提高动作的稳定度、灵敏度、反应速度,能有效减少因动作不协调所致意外伤。这无疑是老年人更需要注意运动锻炼的理由。

国内外都有研究指出,太极拳运动对于老年人提高“动作平衡”,提高动作的稳定度和灵活性很有帮助。太极拳是一项十分可取的运动项目。经常打太极拳的老人,摔跤跌倒的比例

大大减少。

4. 老年时期锻炼也有效果 到了老年,再参加体育锻炼会收到效果吗? 现代医学研究表明,答案是肯定的。

有学者对一组 60~70 岁健康老人进行系统研究。这组老人均是男性,近 20~30 年来从不参加任何运动锻炼。平时也无任何明显体力劳动。经过为期 8 周的体育锻炼后,体格检查发现,这些老人的心肺功能都有显著改善,工作能力有所增加,肌肉细胞内的各种酶活性也增高了。

研究还表明,人虽然已经到了老年,但是,老年人的身体功能依然可以进一步改善提高。资料提示,中老年人的身体依然存在相当潜力,只要能够适当的参加运动,善于掌握方法,持之以恒,不仅身体素质提高了,各种功能有效地改善,而且,对已有的一些疾患也可以收到一定的治病防病效果。

(二) 中等运动量对于老年人比较适宜

运动量以中等强度、中等运动速度等缓慢运动项目对于老年人强身健体更为适合。用不着为了“提高运动量”而参加一些过于剧烈的运动。

“中等强度运动”对老年人锻炼是否有效? 已经为许多学者用现代医学的方法研究一再证明。实验表明,中等强度运动项目可以改善人体内血浆去甲肾上腺素含量、5-羟色胺含量,提高心血管系统功能、神经系统功能等,收到良好的运动效果。

中等强度的,甚至轻微的缓慢运动,对于改善脂代谢过程、降低血脂、控制高血压恶化,对于全面增强人体体质,都有十分肯定的效果。

竞赛体育,往往在运动技巧和运动量上处于过度的极限状态。过强过高的竞赛活动,对于增进身体健康不一定有益处。特别是对中老年人,作为健身项目,运动量需要注意,不宜过量。

(三) 身体有病的人也需要适当运动

包括老年人,由于疾病,或者由于精神体力下降等原因,原

来很少参加运动锻炼,甚至一些人平时对运动是“望而生畏”者,老年以后才开始锻炼,抱着“试试看”态度参加。但是,只要能坚持下去,根据自己的条件按部就班、量力而行,选择适当运动方式和运动量,就能尝到运动带来的乐处,尝到甜头,从中受益。

三、持之以恒在于人生追求

(一) 体育锻炼的选择

1. 运动方式——因人而异 青少年全身功能旺盛,各种代偿能力很强,适应能力很强,锻炼强度即使一时过度一些,身体能很快恢复,不会产生不良后果。

老年人就大不同。由于老年人生理功能下降,代偿能力、适应能力越来越低,过分负荷劳累会造成身体损伤,严重的可能导致不可逆损失。

因此,严格控制运动量,量力而行,是老人运动的基本原则。年岁越高,越要注意。

散步、太极拳就很适合中老年人采用。

散步是一种怡情抒怀的锻炼方式。散步缓慢、轻松,能有效放松身心,有效地提高身体体质。散步有助于改善和提高骨关节的稳定性和灵敏度。经常散步可以改善全身的功能状态,它也是比较全面的有益处。

“太极拳”非常适合于中老年人运动健身。太极拳是我国传统健身项目中的精华,具有健身强体、祛病治病、延年益寿的效果。对于许多慢性疾患,太极拳还有治疗强身的作用。

适当的体操动作、快步行走等,只要适合自己的生活习惯,持之以恒,都是可行的。

2. 运动条件——因地制宜 身体锻炼的方式多种多样,根据可能和有效灵活性开展。只要能达到躯体各部位运动的、能调节身心的都可取。

只要结合实际,结合自己的身体情况、时间、兴趣,充分利用现有场地,就是最良好的锻炼选择。只要持之以恒,都能取得锻炼的效果。

相反,脱离实际条件,例如,为了赶“时髦”,非要追求“现代化”运动方式,甚至不惜行动不便,乘车十数里外赶“运动中心”等,就不一定是因地制宜的合适锻炼方法。

3. 运动量必须适当 每天坚持锻炼(或者隔天一次),每次有足够的运动时间和运动量,锻炼效果就会很好。

(二) 体育锻炼要讲究科学

老年人在公园草地上锻炼,有时可以看到一些锻炼动作,其强度、方法不见得合理,不见得都符合中老年的生理特点。

例如,过于强调“表演式”的锻炼,或者倒退着走的所谓“散步”,特别是上了年纪的人,动作比较迟钝,容易摔跤,就不宜提倡,不应该勉强跟着而为。

还有些锻炼动作过猛、过度,做超过自己限度的动作,对身体健康有害。

有的运动是故弄玄虚,甚至夸大其词,牵神附教,搞些封建迷信色彩活动等,形形色色的不科学行为应该认真对待,拒绝参加。否则“养生之道”路不正,便会收到不良后果。

(三) 体育锻炼贵在持之以恒

只有持之以恒,体育锻炼才能培养出兴趣,收到良好效果。

1. 持之以恒是参加锻炼的必备因素 “流水不腐,户枢不蠹。”运动锻炼必须长期坚持,才能够收到效果。只偶尔为之,不是持之以恒,则无法得到切实锻炼。

应以战略眼光对待锻炼。没有了水和氧气生命立即终止;不参加体育锻炼,似乎没有立竿见影后果。其实,身体锻炼有如水和空气一样,是人体所不可或缺的。

体育运动对生命活动的影响,其效应时间上要表现得长一些、慢一些,常常容易为人们所忽略,以为运动锻炼“可有可

无”，而失去战略眼光。

2. 持之以恒帮助你在运动中陶冶品格性情 体育锻炼是很好锻炼毅力、作风、性格、品德的有效途径。长期的体育锻炼会增加生活乐趣，增加战胜困难的信心和勇气。

“经常运动”、“持之以恒”，需要在长期实践中培养磨炼。认真下番功夫，才能收到效果。能不能坚持、能不能持之以恒，这同一个人的认识修养水平有关系。在体育锻炼中，不断地提高自觉性和锻炼效果，培养优良的品质性格。

关于“体育运动保健”和“太极拳”的锻炼方法与保健效果，在《太极拳、气功与老年保健》一文已作专门详细论述（中华抗衰老医药学，北京，科学出版社，2000年第1357—1373页）。

用“艺术”心态睡眠

一个人的一生，有1/3的时间在休闲，有1/3的时间在睡眠。合理科学的休闲，充足、“高质量”的睡眠，使身心得到休息、调养。“动静适宜”，“静”也是“健脑养生”之路的重要方面。

合理科学休闲有丰富的内容。这里只讨论“艺术睡眠”。

一、睡眠知多少

一天睡多少时间才“足够”？各人情况不同，需要睡眠时间的长短差异可以很大。

不同年龄，需要睡眠的总时间也不一样。

新生儿睡眠时间长达16~20小时，儿童需要睡眠10~12小时，到了青春期，每天睡眠需要7~7.5小时。

一般认为，成年人每一昼夜需要睡眠6~8小时。到了老年，睡眠每天9~10小时，略长于成年人。

各人的遗传因素不同，各人存在着先天差异。各人工作性质不同，每天工作量、活动量不同、心态不同，睡眠时间的长短不会一样。有的人每天必须睡10小时以上。有些人，每天只需要

睡眠4小时就足够了。极个别的人,甚至每晚只睡2小时,第二天工作依然精力充沛。

睡眠怎样才能“高质量”?

医学家一再提醒,不要拘束于每晚“睡几个小时”,只要第二天身体没有不适感,不感觉疲劳,头脑清醒、精力充沛、办事有效率,就说明睡眠质量不错。

足够的睡眠是必要的,注意自己“睡眠质量”是需要的。但是过度注意睡眠,反而造成精神紧张,从而影响睡眠质量是常有的事,应引以为戒。

二、养成良好的睡眠习惯

(一) 按时睡眠

“饮食有节,起居有常。”这是自古的养生法则。睡眠是一种自然生理现象,是人体“生物钟”的重要组成部分。睡眠本来就是很有规律的,必须注意养成良好的睡眠作息习惯。

比如:

1) 按时上床、起床,容易形成自己的睡眠规律,周末、节假日也不要改变。

2) 一般不要在床上看书、看电视。

3) 睡觉前,不要吸烟、饮酒、喝茶、喝咖啡,不要过饱,也不要饥饿感。

4) 不要养成无事卧床的不良习惯。

5) 不要动不动就使用安眠药。安眠药容易养成依赖性。确实需要用安眠药,也必须严格按照医嘱服用。

(二) 创造良好的睡眠环境

周围环境宁静有助于入睡。应注意周围环境是否有安全感。环境舒适、温度适宜、避免噪声和过强亮光有助于入睡。

(三) 轻松心情依靠自我创造

上床之前,保持轻松的心理状态有助于入睡。以下方法有助于精神放松。

1) 睡前及时停止工作、学习和活动,适当静坐或散步,适当做点轻微运动,有助身心放松。

2) 睡前可用热水淋浴或泡脚。

3) 上床后,如果 20 ~ 30 分钟仍没有入睡,不妨下床走走,换个休息方式,或者做一点不易激动的单调事情。待有睡意时再上床睡觉。

4) 睡觉时不要分散精力。不应该想“是否睡得着”。消除紧张心理,更不要经常看看钟点等。平静心理状态有助于入睡。

5) 有些人睡前饮点牛奶有时也有助于入睡。

(四) 睡眠的“治疗”

1) 最好的“治疗”方法在于“自我调整”。自我调整的基本要点是:自我放松,以“艺术”的心情“自我放松”。

年轻人,一般没有睡眠困难问题。一旦偶尔出现睡眠不好,只要稍作调整、方法得当,很快就回到正常的睡眠规律上来。

因偶尔一两次没睡好,如果瞌睡了,有条件而又不影响工作学习的,不妨“顺其自然”,先打个盹,睡一会儿。醒过来了,会有更好的学习工作效果。不要“自背包袱”,自成负担。

碰到夜晚睡眠不良时也不用着急,应心情放平,学会用“艺术”调整心情。

放松的调整睡眠方法很多,只要能够将心态调整到宁静状态(即所谓“放松睡眠法”),睡眠就会很好。

2) 必要时,可以请医生指导,做一些心理学治疗、行为学治疗,或在医生的指导下,适当地正确使用一些帮助睡眠的药物。

三、午睡有益

午睡好不好？历来有不同看法。近年依然如此。

其实，正如前面所说的，睡眠规律，各不相同，无须千篇一律。

不过，从睡眠的昼夜节律和生活习惯来看，似乎午睡还是有其可取之处的；只要工作、职业等允许，午睡有其好处。

从足月婴儿开始，出生数周后的婴儿就开始出现白天清醒、夜晚睡眠的“昼夜睡眠”规律了。随着婴儿长大，白天睡觉的时间缩短，出现“睡午觉”现象。出生后4~5年，儿童的睡眠变成一种单纯的长时间夜间休息，日间睡眠才逐渐减少，或日间不再有睡觉现象。

有人做过估计，在全球大约有半数或更多的人口都有“午睡”习惯，并以此成为终身的“睡眠-觉醒”类型。这种睡眠与觉醒交替类型，可贯穿于整个青春期和成年期。

到了晚年，出现了睡眠类型的变更：夜间，觉醒次数逐渐变多了；到了白天，觉醒时间往往可以被持续数分钟到数秒钟的所谓“发作性睡眠”所打断，或者采用了一些时间比较长的“瞌睡”形式，来达到老年人的“日间休息”。应该说，这也可以有很好的睡眠效果。

是否可以这样说，适当的“午睡”习惯也是老年人的一种“睡眠模式”？

因此，对于老年人来说，白天和夜间，维持清醒时间逐渐“延长”，睡眠时间逐渐“变短”，倾向于“喜欢”短暂瞌睡，把整个24小时睡眠，表现为一系列的不同程度的“短暂式”瞌睡。但就睡眠“总体数量”而言并没有多大减少。——似乎，这也十分符合于“老年睡眠生理学”。

四、“适度”助“和谐”

“男女搭配，干活不累。”

“饮食男女，人之大欲”。两千多年前的《礼记》就已明白这一道理。适度性生活能使生活更和谐，增加生活信心，提高生活质量。性生活，不仅是青年男女需要，老年人同样需要。

从“增加生活信心”角度上讲，老年人“适度”、“和谐”的性生活，并不亚于年轻人所需要的。

人老了，各方面的人体功能都在下降，容易让人失去生活信心。老年人的性功能依然存在，如能得到“和谐”又“满足”，可以提高生活信心，有其特殊意义。

性生活并不是老年人的“禁区”。老年人不宜禁性欲。对老年性欲不适当的认识与限制是个误区。“顺其自然”，适度地进行性生活，让其变成生活活力的象征。同时，这又是长寿的一种“添加剂”。

适当性生活，老人从中得到乐处，夫妻更亲密，生活更和谐，以至“不知老之将至”，增强自我生活的活力和信心，何乐而不为？

当然，年事高了，房事需“谨慎”、“节制”。“乐而忘道”，忘记了年纪的规律，任意纵欲，超出限度，“逆”了自然，只会适得其反。过度，不仅不乐，反是火上加油，损害身体，不言而喻。

五、提高睡眠质量也是一种“艺术”

良好睡眠，也是具有一定“艺术性”的。调整好睡眠需要一种“艺术”，掌握好“睡眠艺术”就容易获得“高质量睡眠”。——这样说并不过分。

现有医学和心理学研究都表明，有许多自诉“失眠”者，或者自我感觉“睡眠不好”，其中往往有其心理原因，常常是因为自我“过分地注意睡眠”引起的。换句话说，由于各种原因引起

了一些心理变化,都可能影响睡眠质量。

可见,只要“调整”好心态,就能很好睡眠;而“心态调整”主要是依靠“自我调整”。善于摸索和注意掌握好心理变化,注意摸索自己的睡眠习惯,就容易取得“高质量的睡眠”。

不妨,你自我好好体会一下“艺术睡眠”的威力。

谁都知道,良好安静环境有助于入睡。一般讲,应该创造合适的、最好的睡眠环境条件。

然而,要想获得良好睡眠,有时候你又不妨“反其道而行之”,试一试“艺术睡眠”,如果应用“得法”,往往会获得意想不到的睡眠效果。

你也许曾听说过“边行军、边睡觉”的故事吧。没有亲身经历过,似乎不可思议。然而,有过实践就能体会其中的真谛。

环境条件十分“恶劣”,显然是不允许你安安静静地睡眠的。但是,你确实很需要好好“睡一觉”,那时候,睡眠就能显示“威力”无比了。你是否有过这样的经历体会?

比如,对于“上班族”而言,最尴尬的、最不能接受的莫过于在“顶头上司”眼皮底下打起“瞌睡”来了。然而,这样的尴尬常常由不得你而发生了,这是为什么呢?

在旅途、在火车上,有人是在坐着、挤着,甚至因为买不到座位票而拥挤不堪地站立着,条件差极了,不是也有人照样呼噜噜地睡着的吗?

这是什么现象呢?太疲劳了!“非睡不可”了!结果睡着了。这个时候,“条件”是最差的、环境是最恶劣的,但都退居到第二位、三位了。我自安然睡大觉。

这说明了什么?这说明“环境”、“条件”不是绝对的,“嘈杂”、“明亮”可以“置之脑后”。莫把“事情”放在“心”上,心理上完全“放开”,能把握住它,你就有了睡眠“艺术”。

你不妨锻炼一下:在“恶劣”的睡眠环境中试一试,领略一下睡眠“艺术”,体会一下“艺术睡眠”之威力。

六、“动以养形，静以养神”

中国传统的养生之道，少说也有两三千年的历史了。可以毫不夸张地说，我国养生之道，既内容丰富多彩、理论方法层出不穷，又精深博大，众说纷呈。不过，只要细细分析其中要旨，大致可以归纳为两大模式：“清静养生”与“运动养生”。

“动”与“静”两种养生方法，都有良好的效果，这是长期大量实践证明了的。

两种模式各有长处，各得其益。有些人往往只强调其一，也未尝不可。但其实，这里的“动”与“静”养生，两者各有其理，各有其长处。两者相互蕴涵包容、相互促进又相互变化转换，是一种“矛盾统一”的辩证关系。

“动以养生”，比如，各种体育运动活动都能劳其筋骨，全身肌肉、身心功能加强，心、脑、血液循环功能得到锻炼，呼吸肺活量功能充分发挥，各项生理活动得到普遍锻炼、提高、改善，新陈代谢旺盛，全身体格和功能强壮。——“动以养形”，这是以“动”养生的概括。

“清静养生”，能节制形体与心神的消耗劳损，在“开流”之中尽量“节源”。宁静使神情稳定、体内代谢平稳、旺盛，血气畅通，全身功能系统得到恢复、增强、发展，于养生有利。而且又静中有动，外静内动、静动互助互补，并非是绝对的“静”、越静越好。——“静以养神”，这是以“静”养生的概括。

自古以来，许多明智的养生家均体会到，“动”与“静”对于养生都同样必要；“静以养神，动以养形”，神形兼顾，相辅相成是科学的提法。这里的“神”，我们可以理解为精神、神情、心理状态，大脑的高级神经系统功能。“形”是形体，是筋骨体格、人的整体结构。运动能有效增强体质、体质，同时带来毅力、性格、意志和体质的磨炼。静息与运动，两者相辅相成是科学的“健脑养生”之道。

(郑观成)

第 29 章

“健脑养生”之五：防病治病

——积极面对，重在自防

“Regimen from Brain” (5) Disease Prevention and Cure

有准备与无准备大不一样
“防病治病”依靠谁
“防病治病”讲究科学
积极应对健康问题
“研者寿”——健脑养生小结

“凡事预则立，不预则废。”

“有病要治，无病要防。”“有备无患”。要有充足的思想准备，预防意外，将损失降低到最小限度。——“健脑养生”必由之路。

一、有准备与无准备大不一样

现在条件好了，各方面医疗保健条件都有很大改善，人们的身心健康水平有很大提高，人们的寿命也普遍延长。国人近年的健康水平和平均寿命已接近世界先进国家水平，而且会越来越

越好。

遗憾的是,有些时候,一些人由于种种原因,以及不必要的疏忽,造成不必要的损失。

年轻的时候,人体各方面功能都很好、很健全,抵抗力、代偿能力很高,偶尔有点缺陷疾病容易治疗痊愈,健康能够迅速恢复。但上了年纪,各方面功能要差一些,抗病能力低一些,疾病比较多一些。年龄越高,健康问题越突出,定期检查,及时发现尤为需要。

无病要防,有病要治。思想有所准备,能预防意外,可以争取到最佳结果。

对于疾病,不应该草木皆兵,也不可疏忽大意。适当注意健康,认真注意自我保健,按期检查,及早处理,是“健脑养生”之路的基本原则。

“重在预防”,有没有思想准备大不一样。

二、“防病治病”依靠谁

(一)“防病治病”依靠谁?

“防病治病”主要依靠社会进步,主要靠医院、医疗机构和医护人员的帮助,但也得依靠自我。

医生、医院是防病治病的主力军。身体检查,疾病诊断、治疗都需要医护人员和医学的帮助。国家富强了,社会进步了,我国社会医疗保险正在紧锣密鼓地探索和执行。人民生活与健康水平逐步改善,并得到保证。特别值得高兴的是自2006年以来,我国正实行全民性“老有所医”医疗制度。70岁以上(有的地方实行从60岁开始)的老年人,健康得到了切实保障,从经济和制度上逐步地解决了民生中的一项了不起的大事。

(二)防病治病,“贵在自防”

“健在自防”,重在自防。“健脑养生”之路的主旨精神就在

于提高自我努力的力度。许多时候，“自我保健”起着决定性作用。这包括以下几方面。

(1) 对疾病的发现、求医主要还得靠自己。定期体格检查，做好自我健康“监护人”。不能因为工作多、学习忙而疏忽大意。

(2) 病情的发展需要自己注意、观察、分析，配合医生、护士诊断治疗。药物疗效的观察、比较和选择，药物最合适的治疗剂量，自我用心起到重要作用。

(3) 多学点医学知识，更好地自我健身防病。常见疾病知识是防病治病的基础，“久病成良医”。现在人们的文化水平高了，医学科普读物得到普及，并有各种各样的健康讲座，应主动学习、充分利用。

(4) 身心健康调养，更是主要靠自己。主观能动性发挥得好，注意身心健康、心理调整、心理平衡是最重要、最有效的调理措施。这些往往都主要是依靠自己的素质提高，靠自己把身体和心理调整到最佳状态。

(5) 慢性病预防和治疗需要时间和耐心。对于慢性病，有没有战胜疾病的信心情况很不一样。许多人有这样的经验：对于慢性疾病，医生再高明，药物最上乘也只起了部分作用。这个时候，自我努力、主观因素，往往更重要。

潜力在于自己。只有加上自我信心和毅力才可能收到最佳效果。

三、“防病治病”讲究科学

(一) 养生、预防与治疗三环节同样必要

防病治病，功夫在平时。健康的身体来自平时的锻炼和积累。

注意平日起居饮食，注意身心调整，增强体质，提高免疫力和抗病能力，是防病的最有效途径。

经常运动,持之以恒,常常会起到预想不到的效果。

有些时候,谨慎特别重要。防止“病从口入”,注意气候变化,及时自我保护等是防病治病的基本要点。

头脑清醒,主动积极,充分发挥“大脑潜力”和身体各种有利因素,扎扎实实做好“健脑养生”,持之以恒,功夫不负有心人。

(二) “三分药物七分养”

有病要治,要吃药,但是,“三分药物七分养”,过于看重药物、迷信药物、依赖药物,反而会导致不必要的损失。

药物过量使用对健康不利。“凡药三分副作用”,用药并不是越多越好。

在任何情况下,注意饮食起居,休养生息,改善生活方式,注意全身调养,加强了全身抵抗力、免疫力和抗病能力,才是“健脑养生”的上策。

(三) 适合于自己的往往“最好”

许多生活方式、锻炼内容、饮食习惯和睡眠艺术等等,都可以达到强身健体、提高健康水平的效果。哪一些生活方式最好呢?“最好”的是能结合自己实情,适合自己的环境条件,适合自己的身体健康条件、兴趣和需要,这就是最好。

(四) “过分在意健康”反而不利于健康

对健康的追求是需要的。对身体健康要求稍高一点,也是可以的。不过对于健康,还需要正确理解。对健康过度在意,往往适得其反,造成不必要的负担,甚至造成不必要的损失,反而对健康不利——这道理,人人皆知,但要真正做到并不容易。

之所以会“过分在意”于健康,往往是由于听了偏见或议论。还常因为受市场广告炒作和一些不正确舆论所误导。

人们对于健康的追求不可能是没有限度的。对于疾病和健康的理解,一定要恰当、准确。太在意了,容易动不动就产生是

不是“自己患有这种疾病、那种疾病”的心理偏向。有时候,因为听说某一疾病怎么样危险,不注意正确理解,常常可能会“自动”把自己列入“病人”行列,造成不必要的精神负担甚至损失。这样的例子并不少见。

其实,一般来说,大多数人都是处在“健康状态”或者“比较健康”状态的。对疾病既要重视又不过于畏惧。在注意“防病治病”的同时,应该更好地安安静静、愉愉快快的放心过好生活。对于健康过度在意了,恰恰对健康无益。

(五) 防病治病靠科学

1. 要警惕不良误导 为了抢占市场,一些企业的广告常常利用人们对健康的追求和热切希望,“捕风捉影”,制造出一些模模糊糊的错误“疾病”概念,有意作出误导,为的是赢得更多利润。

为此,广告往往把一些正常生理过程也说成“病症”,把一些轻微症状夸大成为“严重疾病征兆”。有些广告还把平常的生理性“学习疲劳”说成是“用脑过度”、“慢性疲乏症”,将一些普通的精神心理现象,轻率地、空洞地制造出所谓这样那样的“疾病”,动不动还用什么“恐惧症”、“空闲病”、“思乡病”等,试图误导别人相信“处处是病”,都得买他的药。

错误宣传搞乱了人们的心理状态,不注意、不抵制,潜在害处不小。

2. 不可轻信 靠道听途说,靠单方、秘方、小摆摊,轻信广告宣传,导致健康保健损失的常有发生。

受条件所限,使用些单方、秘方可以减轻经济负担,有时候也确实解决一些疑难杂症,但慎用还是必要的。尽可能从正常的医疗制度、医疗机构中解决问题,这是根本方向。

有的农村或医疗条件还不理想的地方,可能存在一些封建迷信,需要更多的普及教育。随着国家制度改革和社会的发展,这些问题都会得到解决。

保健卫生教育书籍、报刊,以及电视媒体等医学知识讲座,

都是提高自我保健水平的有效渠道。其中,绝大多数内容起了极好作用。不过,人们也意识到,这些普及宣传,特别是一些带有追求商业利益的小报刊之类,依然存在一些不正确或不太科学的宣传误导。甚至有些原本品位并不低下的报纸杂志,有时候也会出现误导,或者千篇一律、张冠李戴,作出一些并不一定适合于自己情况的健康说法。对于这些误导,也不可以盲目轻信。

拒绝医疗、拒绝用药是没有道理的。药物是数千年来人类用辛勤劳动和生命代价换来的智慧结晶。我们应该充分利用这些科学成果,为健康服务,为治病服务。

迷信,巫婆搞什么“仙水”、“灵丹妙药”治病,甚至胡说什么“有病不用治,心诚练功就会好”等等反科学的东西。这些现象现在和以后相当长时期内依然还会继续存在,需要警惕。不相信科学、不相信医学,完全不相信药物作用,是没有道理的。

四、积极应对健康问题

一旦得了病,心理总会有压力的,完全不考虑是不可能的。但是,不应该太紧张;因为紧张解决不了问题。顺其自然,直面对待,积极采取措施,充分发挥积极的因素,过好每一天,才对健康有利。

(一) 直面对待,急躁无用

“既来之,则安之。”这是对待疾病的重要原则,急躁无用。

我认识几位八九十岁高龄的老先生和百岁老人。他们平日精神抖擞,满脸笑容,身心始终轻松愉快,有的老师、老同志,在他(她)们脸上,看不到“晚霞”的影子。但是,据我所知,他们实际上并不是什么病都没有,他们的身体存在或多或少这样那样毛病,有的病还不轻。但是他们既“承认疾病”,积极治疗,又“轻装上阵”,没有将疾病变为包袱。

这样的生活才可以说是真正过得愉快。在这里,疾病的威

胁已降到最低限度。

要做到这一点不容易,但是它是可以做到的。

记忆力下降是“脑老化”过程中比较突出的问题。如果记忆力有所下降,但没有明显快速、加重,对工作、生活影响不大,心里就不必过虑,可以想些方法来补偿一下。

如果记忆力下降明显、下降速度快,对工作、生活产生影响,就应该及时找医生检查,作出相应处理。

(二) 既不应惧怕,又不可消极

有了疾病,积极治疗、疗养,同时又无须过分紧张,不可“一日被蛇咬,十年怕草绳。”能积极面对,战胜疾病,从而争取了健康,恢复了健康。这些例子很多,值得借鉴。

在过去的日子里,有些人生活一直艰难,但从没有向“命运”低头。有了病痛或受到损失,他们依然勇敢地同疾病和困难作斗争。

有些人尽管疾病缠身多年,生活有数不尽的困难,但他们始终以坚强毅力,积极乐观应对,甚至当生命即将走到尽头,依然是那么勇敢。“只要还有一天,活着就得绚丽,像焰火一样灿烂。”“即使是有一千个痛楚,我也要有一千个笑。”这些人,坚强、超然、乐观、豁达。他(她)们是这样说的,也是这样地生活着的。他(她)们的确是十分“平凡”,但却很令人钦佩,不得不令人肃然起敬。

(三) “节省灯油”,发出更多光和热

张香桐院士曾多次对我说过,要爱护自己的身体,要注意“节省灯油”。

张先生1997年已整整100岁了。这是张先生积累的一个世纪的生活保健的宝贵经验。很值得学习、借鉴。

人老了,体力、精力都有限。古人说,“老来莫发少年狂”,这说法很有道理。人贵有“自知之明”。“知己知彼,百战不殆。”老年人“晚晴”时间有限,体力、精力有限,更需要注意灯

油“省着用”。更需要科学地生活,认真地“节省灯油”。

当然,“晚霞”可贵、可爱,“灯”的光彩还是要争取明亮一些、灿烂一些、用得长久一些的。“节省灯油”的指导思想,很有其现实意义。只要时刻注意,认真做到,积少成多,是可以既“光彩夺目”,又“适时”、“宜人”的。

让大脑青春常在,发出更多的光和热。

五、“研者寿”

——健脑养生小结

(一)“健脑养生”要义

1. “多动脑子”、“顺其自然”——健脑养生的基石 多动脑子,不仅是因为大脑细胞健康发育、发展和成熟所必需,而且也是维持大脑健康正常所必须的。不动脑子、少动懒动脑子,健脑养生就无从谈起。

多读书、多学习,是人生的动力与方向盘。

“读书乐”,养成良好的读书习惯,可增强生活信心和事业心,增加智慧,保持积极、进取的精神状态,保持大脑青春。

顺其自然,学会心理调整是健脑养生的“基本功”。能做到顺其自然,便能充分调动大脑的“主观能动性”,取得最佳效果。生活、学习、工作,不顺其自然,不能将心理调整到良好状态,心理压力太大,精神上总处在紧张状态,健脑养生则难以实施。

2. “饮食得当”、“经常运动”——健脑养生的物质与机能保证。

3. “防病治病”——抵御疾病的城堡。

(二)“健脑养生”的精髓

1. 全面增强体质,提高抗病能力——“健脑养生”的主攻方向之一。

脑老化过程与 Alzheimer 病的发生是多种原因综合作用的

结果。虽然,尽可能地、尽快地搞清 Alzheimer 病的病因和病理依然是当前首要的目标任务,但是,“健脑养生”对策措施对于延缓脑老化过程、对抗推迟向病理转化(老年痴呆)有积极作用。

2. “多用脑”、“多读书”具有策略意义 “勤用脑”、“多用脑”是大脑发育、发展不可缺少的基础条件,同时也是抗衰老、抗脑老化带有策略意义的重要措施。身体健康是基础,心理健康是身体健康的“灵魂”。脑统帅全身的功能,脑保健促进全身的健康。只要认真做好脑保健,生活质量就会更上一层楼。

3. 创造良好条件,尽可能减少不利因素的损害 尽可能创造优良条件,养成良好的生活习惯,尽可能消除不利因素,这是应对脑老化和 Alzheimer 病的重要方面,至少在还没有完全弄清楚其病因病理之前是十分必要的。

(三) “健脑养生”是一项“系统工程”

“健脑养生”内容丰富。“健脑养生”对策措施是针对“大脑功能”与“老化”(衰老)两个大课题的复杂问题。人类几千年文明史已经积累了大量的“健脑养生”经验,但是,也还有众多尚未认识的地方。因此,“健脑养生”认识,依然是一个长期过程,需要继续深入、补充和完善。“顺其自然”有“积极”与“消极”之分的认识,就是例子。

(四) “健脑养生”——现代医学和我国传统文化的继承和发扬

西方医学十分重视对“病因”的研究和对策。这是很重要的策略思路。

与之相比,中国传统医药学更偏重于“整体”、“固本”、“强身”。这种干预策略更多地突出“内在为主”,偏重于“综合措施”。中国的传统医药思路已经给人类健身保健带来良好作用,应该继承发扬中国传统医药学这一特色。

“健脑养生”策略措施有其可行性,更符合我国国情。特别是在当前,还一时无法采取其他有效措施应对 Alzheimer 病的时候,“健脑养生”之路无疑有特殊意义。

(郑观成)

第 30 章

脑老化科学展望

The Future of Brain Aging Science

21 新世纪需要“脑老化科学”和发展机遇
脑老化科学面临的挑战和应对

20 世纪是动荡的世纪,又是有巨大进步的世纪。人类经历伟大的 20 世纪,以全新步伐跨向 21 世纪新时代。

随着经济科技文化的巨大进步,人类文明日新月异,以越来越快的速度逐步取代落后、愚昧、无知,给人类带来了更美好、更和谐的时代。

生活在 21 世纪的人是幸运的。

“脑老化科学”诞生在这样一个美好的时代也是一种幸运。

一、21 世纪需要“脑老化科学”和发展机遇

脑老化科学,将越来越显示其意义。

(一) 世界“人口老龄化”速度加快,要求加强脑老化科学研究

2000 年,世界老年人人口比例已突破 10%。世界各国名副

其实地进入了“人口老龄化”时代。人口老龄化是人类发展史上的必然趋势。

人类刚踏入“人口老龄化”社会。人口老龄化对各国政府和人民都是一项巨大挑战。面临人口老龄化挑战,自然需要加强“老年学”、“脑老化科学”等基础理论和相关学科研究。脑老化科学研究是时代所需,势在必行。可以预料,在新世纪必然会有更多的研究和更大的发展。

我国拥有世界 1/5 人口,人口老龄化速度又比较快,我们应有所准备。

人口老龄化要求脑老化科学诞生和发展。与此同时,人口老龄化又为脑老化科学发展提供了良好机遇。

(二) 经济的发展,“知识经济”时代的到来,要求加强脑老化科学研究

20 世纪启动了“信息时代”。日新月异,千变万化,人类进入惊人的“知识经济”时代。21 世纪将充满活力和希望。新世纪巨大的发展,信息大爆炸、知识大爆炸,要求人们应该拥有健康的大脑,应该更有效、更充分调动自己的大脑潜力,加快步伐,赶上时代的潮流。

脑老化科学研究,正满足这样的需要。

同时,全球经济与高新技术的迅速发展,又为“脑老化科学”提供了丰厚的基础。新兴学科,如分子生物学、基因工程学等相关学科都为脑老化科学的发展,提供了良好的基地和条件。

21 世纪,是我国“科技兴国”的关键时代。国家政府对生命科学研究与发展非常关心重视。改革开放以来,科技发展和基础研究为脑老化科学发展提供了良好机会。

(三) “生命科学世纪”的突现,要求脑老化科学紧跟时代步伐

20 世纪 80 年代以后,分子生物学等生命学科有了惊人发展。科学家们预测,到 21 世纪,生命科学在整个科学技术领域

中将可能占据主导地位,21世纪将成为“生命科学世纪”。其中,脑(神经)科学、分子生物学等学科,又是生命科学的先导。

笔者认为,“脑老化科学”不能“拖”生命科学发展的后腿,而应该抓住时机、积极主动,将“脑老化科学”放到重要位置,及时充分研究,作出贡献。

(四)“市场经济”大潮冲击,要求必须加强脑老化科学研究

21世纪将是“市场经济”大潮继续兴起的世纪。在中国,在第三世界国家,市场经济将得到空前发展。市场经济大潮给社会、给人们带来了巨大冲击。

研究资料表明,近年来,我国“心理性和精神性”疾病患病率明显上升,已经显露患病率增高趋势。据报道,全国精神病患者率,在20世纪80年代我国仅为10.54%,到了90年代,已上升为14.05%,其中,重症精神病患者,已经由9.33%上升为10.67%。在21新世纪将会更高。

这些表明,在大力发展经济时期,经济大潮对人们的经济、生活、职位、名誉、地位、观念等,有着多种形形色色的心理上和精神上的冲击,不可避免影响人们的心理精神状态。市场经济要求人们在精神素质和心理耐受性上,有必要加强精神素养,提高心理协调能力,适应市场经济形势的需要。素质不高、心理不适应,就可能心理精神不平衡,不及时调整就可能出现心理精神上的障碍。

这种心理精神上的要求,对于青年人、成年人如此,对于老年人也是一样。老年人面临退休离休、工作环境和经济条件的变化,面临生老病死等种种问题,容易导致大脑功能紊乱,引起心理性精神性疾病的发生。

加强脑老化科学研究,提高大脑功能,探索“健脑养生”对策措施,提高中老年人心理承受能力,可以帮助人们适应经济大潮。这是历史的需要。

(五) “小康水平”生活的创现,人们更需要脑老化科学知识

在21世纪,我国将进入“小康社会”。随着我国人们进入全面“小康”的生活水平,提高生活质量必然成为全民的普遍希望。

脑老化科学研究,为“健脑养生”提供了更深刻的理论基础,提供了更好、更多、更切实可行的科学用脑和延缓推迟脑老化进程的有效措施。脑老化科学使人们得以行为更科学化和更高生活质量。这是当今之众望所求。

(六) “第三人生”呼吁脑老化科学加速研究

人的一生,如果把以学习为主要内容的青少年时期看作“第一人生”,把工作奋斗为主的青壮年时期看成为“第二人生”,那么,一个人的老年时期和退休以后,就可以称为“第三人生”。

“第三人生”对于一个人的一生无疑十分珍贵和重要。这是因为:

第一,“第三人生”所占的时段相当长。人的一生,老年时期所占时间,按现在人们一般寿命(75岁左右)计算,是占人生时间的1/5。如果是长寿到80、90、100岁,那么,其占有人一生的1/4~1/3,甚至是更长^①。

第二,“第三人生”是广阔天地。到了“第三人生”,老年人已积累半个多世纪的丰富经历,沉积大量甜、酸、苦、辣智慧,可供老人充分“品尝”,继续发挥,进一步描绘灿烂人生。可见,第三人生实际上依然留有丰富巨大的潜在能力。充分发挥“第三人生”潜力,既是老年人自我需要,也是社会历史的需要。

① 以75年计算,15年/75=1/5(20%);
以80岁计算,20年/80=1/4(25%);
以90岁计算,30年/90=1/3(33%);
以100岁计算,40年/100=2/5(40%)。

这就要求继续保持有健康的大脑,充分发挥大脑巨大潜力。这是“脑老化科学”义不容辞的责任。脑老化科学将帮助老人提高科学用脑效率,提高老人生活质量。这是“第三人生”的希望,是21世纪老年保健的普遍要求。

人们广泛的“健脑养生”实践,反过来又为脑老化科学的研究发展提供了持久推动力,提供了良好机遇,为脑老化科学发展铺开大路。

二、脑老化科学面临的挑战和应对

(一) 脑老化科学面临着巨大而复杂生命课题的挑战

脑老化科学是一门既古老又新兴的学科,是牵涉面既广泛又复杂的课题。

“脑老化”牵涉到“大脑”与“老化”(衰老)两大生命科学命题。无论是从其基础理论上讲,还是从临床实践角度上来说,其都是内容多、范围广、问题复杂、尚未清楚的领域大的课题。其研究的难度高、需涉及的学科领域广泛、研究需要投入的经费巨大,是不言而喻的。脑老化科学的发展,必然需要历经漫长的道路。

(二) 我国的国情上还具有一定的难度

21世纪中国社会老龄化速度很快,给我国脑老化科学研究的工作者提出了巨大挑战。

然而,据世界经济分析,世界上发达国家进入老龄化社会时期,他们的人均生产总值水平一般都在10 000美元左右;而在我国,现在已经全面进入老龄化社会,但是目前我国人均生产总值却只有约1 000美元,我国经济水平和科技水平仍然很低。低经济、低科技水平为我国脑老化科学研究带来了更多困难。

怎样在我国低经济、低科技水平特殊条件下,更有效地加强脑老化科学研究,以便适应我国社会老龄化迅速到来的需要?

我国脑老化科学工作者将面临巨大挑战。

(三) 脑老化科学面临反科学的挑战

“健脑养生”的普及教育是脑老化科学的重要组成。在这个普及教育过程中,一定还会受到诸如“命运”、“上帝主宰一切(包括生命)”等意识谬论的对抗;各种落后意识、宗教迷信和愚昧无知等依然有相当市场。这些错误的、反科学的意识形态,必然要与“脑老化科学”的研究发展继续挑战。

科学事业是不能倒退的。通过与反科学抗衡,将显示“脑老化科学”与“健脑养生”的生命力。牙牙学语的脑老化科学将会更快成长。

脑老化科学研究,需要有多学科的全面合作,需要从脑老化过程、机理及其调控规律、病理转化、脑老化延迟策略等多方面的研究,需要从基础理论和实践研究展开,需要系统全面地阐述。

(四) 多学科多层次结合推进脑老化科学发展

1. 多学科研究的结合 脑老化科学研究是综合学科的研究。脑老化科学研究基于生物医学、社会心理学、社会道德伦理学、人口社会学等学科的基础上。脑老化科学必须走医学、生物学、神经心理学、社会人口学等多学科结合的道路。将生物医学、自然科学与社会科学等多学科紧密结合起来,以达到一个新的高度。

2. 微观研究与宏观研究的结合 分子生物学、基因工程、分子遗传生物学研究等,有助于探讨和阐明“脑老化”的生命现象和有关疾病的本质,有助于解决大量有关疾病的病因、机理、诊断与治疗等问题,是脑老化科学必不可少的研究途径。

宏观研究有利于揭露各种生命现象和疾病的影响因素和相互制约的复杂机理,以便从宏观乃至整体的角度阐明脑老化的本质。宏观综合性研究有助于促进各学科充分协作,促进学科综合发展,从分子、细胞、组织、器官和整体等多个水平,促进交

流、促进总体综合发展。

21 世纪为微观研究与宏观研究相互结合,为分析研究与综合研究相互结合,为医学与社会学相互结合,它为中西医结合的研究(系统论研究)提供了机遇。“脑老化科学系统论研究”将发展到一个新的水平。

3. 现代医学与中国传统医学相结合 关于“脑老化科学”与“健脑养生”的相关内容,在中国传统医学中也有许多意味深长的反映。怎么样从中国传统医药学中来分析、研究和理解“脑老化科学”和“健脑养生”?如何从“现代医学”角度和“中国传统医学”的角度,更完善地发展“脑老化科学”学科和“健脑养生”的探索?是值得注意的问题,也是脑老化科学研究工作者义不容辞的责任。

4. “提高”与“普及”相结合 脑老化科学的“健脑养生”之路有利于广泛全面提高健康素质。在大力展开“脑老化科学”研究、阐明脑老化本质的同时,努力加强“健脑养生”措施的研究和普及教育,走“健脑养生”实践之路,有其重大的实际意义。

“健脑养生”普及教育,应该成为“终身教育”的组成部分。特别是在广大农村和边远地区,包括第三世界广阔地域,加强脑老化科学和健脑养生普及教育,提高素质,提高全民生活质量,应该列为新世纪方向之一。

在“健脑养生”普及教育、提高全民生活质量的同时,又将必然促进“脑老化科学”学科本身的发展。

对于像脑老化科学这样复杂庞大的学科,多层次、多学科的结合研究,无疑有特别重要意义。或者说,脑老化研究本身就是一项“系统工程”。脑老化科学研究应该是一项“系统工程研究”。

一门新学科,之所以还未能完全展开其“青春容貌”,这是因为其虽然十分重要,且又有无限“精彩”风姿,但是,其中有许多根本“症结”(如病因学与病理学等)依然“潜藏”在未知的霞雾之中。

“脑老化科学”今日初露端倪。等到其“青春容貌”完全展

现,那么人类最复杂、最精巧的“大脑”之谜,以及对人类最神秘、最期盼解决的“老化”(衰老)两大问题,将会为人类展现出其厚重的一幕。

(郑观成)

结 论

CONCLUSION

一、“脑老化科学”是新兴学科

脑老化科学是专门研究“脑老化”的科学。

脑老化科学研究的主要内容,是研究脑的老化过程、机理、影响因素及其调控规律,是研究脑老化的病理转化(Alzheimer病的发生发展),以及探索对脑老化及其病理转化过程的干预对策措施。

二、“脑老化科学”的概念

在“老年痴呆系统论”研究工作中,深感“脑老化与老年痴呆”研究,已经发展到了一定高度,作为一个专门学科,“脑老化科学”已现端倪。

脑老化科学的概念 1997 年提出。脑老化科学概念的出现,是 20 世纪“脑老化与老年痴呆”研究发展的自然结果。脑老化科学的发展,是 21 世纪生物医学发展的必然趋势。

三、“老年痴呆系统论”研究的提示

脑老化的原因是多方面的。Alzheimer 病在病因学上具有“多因性”,在病理学上具有“异质性”特征。从而提出 Alzheimer 病“多因异质学说”,并由此认为,Alzheimer 病存在“亚型”。

四、“多因异质学说”的意义

1. Alzheimer 病存在“亚型”,提示在 Alzheimer 病预防治疗中,必须注意不同患者个体之间可能存在的差异。对于 Alzheimer 病不同的个体,在研究工作和防治实施中应该“区别对待”,根据“亚型”的不同分别采取不同措施。这样才符合 Alzheimer 病的实际情况。如果都以“单一”相同的方案去处理 Alzheimer 病不同个体,就可能背离该病本质。

2. 多因异质学说的“多因性”与“异质性”还提示,干预脑老化和老年痴呆,不仅应该继续加强已展开的病因学、治疗学等研究,而且,还应该注意综合性对策,采取强身健体等综合措施。

五、“健脑养生”之路是干预脑老化和老年痴呆的可行性策略措施

“健脑养生”不仅有利于延缓推迟大脑脑老化过程、防治老年痴呆(特别是对 Alzheimer 型老年痴呆),而且,可以提高中老年人体质和生活质量。

“健脑养生”之路符合于现代医学和祖国传统医药学的基本观念。

六、脑老化科学的诞生将促进脑老化与老年痴呆研究工作,促进“健脑养生”之路的探索和实施

脑老化科学的每一步前进,必然为文明进步和人类长寿健康添砖添瓦。

然而,生命又是“有限度”的。因此,诸如“治好老年痴呆”之类说法(如同“长生不死”提法一样),不符合“脑老化科学”原则,因为这违背了自然法则。

主要参考文献

REFERENCES

(本参考文献按引用文献条目的内容先后排序)

张香桐. 开展大脑研究提高民族智力. 《红旗》杂志, 1980, (8): 36 ~ 48

张香桐. 要重视我国民族智力的发展. 中国科学院院刊, 1991, (2): 107 ~ 114

张香桐. 自然脑老化与 Alzheimer 型老年性痴呆有别. 郑观成主编. 老年痴呆与系统工程. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 1 ~ 6

郑观成. 脑老化神经生物学和老年痴呆的几个问题. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 7 ~ 18

郑观成. 试论老年痴呆的研究与系统工程和中国医药学. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 19 ~ 30

郑观成. 老年痴呆症具有多因性和异质性特征——“多因异质假说”. 自然杂志(上海), 1996, 18(5): 301 ~ 304

郑观成. 脑老化科学研究进展. 张洪泉, 余文新主编, 中华抗衰老医药学. 北京: 科学出版社, 2000, 1530 ~ 1560

郑观成. 健脑养生与老年痴呆. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2000

郑观成. 老年痴呆答问. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1996

郑观成. 脑老化科学与老年痴呆. 朱妙章主编·大学生理

学·北京:高等教育出版社,2000,109~110

世界卫生组织编,李格译.老年痴呆:研究和对策.北京:人民卫生出版社,1986

Iqbal K, Mortimer JA, Winblad B, Wisniewski HM. eds, Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York: Wiley, 1995

Adelman G 主编,杨雄里等翻译.神经科学百科全书.上海:伯克豪伊萨尔出版社,上海科学技术出版社,1992

夏镇夷,徐韬元,张明园等主编.实用精神医学.上海:上海科学技术出版社,1990

王德新主编.老年神经病学.北京:人民卫生出版社,1990

盛树力主编.老年痴呆发病机理和药物研究.北京:科学技术文献出版社,2003

盛树力主编.老年痴呆,从分子生物学到临床诊断.北京:科学技术文献出版社,1998

盛树力主编.临床神经科学前沿.北京:北京大学出版社,2003

沈渔邨主编.神经病学.第二版.北京:人民卫生出版社,1987

姚志彬,陈以慈主编.脑研究的进展.广州:广东科技出版社,1995

耿德章主编.中国老年保健全书.第二版.北京:人民卫生出版社,1997

钱学森等.一个科学新领域——开放的复杂巨系统及其方法论.自然杂志(上海),1990,13(1):3~10

夏镇夷. Alzheimer 病进展简介.见:郑观成主编.老年痴呆与系统工程,脑老化与老年痴呆第一卷.上海:上海科学技术文献出版社,1994,185~199

张明园,瞿光亚,王征宇等.痴呆与 Alzheimer 病的患病率研究.中华医学杂志,1990,70:424~428

沈渔邨,李格,李淑然等.北京市城区老年期痴呆三年随访

研究. 中国心理卫生杂志, 1994, 8: 165 ~ 166

张明园, Katzman R, 陈佩俊等. 痴呆与阿尔茨海默病的发病率. 中华精神科杂志, 1998, 31: 195 ~ 198

李榕等. 老年痴呆简易测试方法研究——MMSE 在城市老年居民中的测试. 中国心理卫生杂志, 1988, 2: 13

陈学诗, 张继志, 姜佐宁等. 北京市城区老年期精神疾病流行病学调查. 中华神经精神科杂志, 1987, 20: 145 ~ 149

赖世隆, 温泽淮, 梁伟雄等. 广州市城区 75 岁以上老年人痴呆患病率调查. 中华老年医学杂志, 2000, 19(6): 450 ~ 455

解恒革, 王鲁宁, 王晓红等. 军队离退休干部痴呆患病率及危险因素初步研究. 解放军医学杂志, 2000, 25(5): 365 ~ 367

屈秋民, 乔晋, 杨剑波等. 西安地区中老年人的痴呆患病率调查. 中华老年医学杂志, 2001, 20(4): 283 ~ 286

Liu HL, Lin KN, Teng EL, et al. Prevalence and subtypes of dementia in Taiwan. A community survey of 5297 individuals. J Am Geriatr Soc, 1995, 43(2): 144 ~ 149

陈昌惠, 沈渔邨, 李淑然等. 北京市西城区老年期痴呆流行病学调查. 中国心理卫生杂志, 1992, 6: 49 ~ 52

吴楨, 孟家眉, 王默力. 北京市长椿街地区老年人痴呆的流行病学调查. 中华老年医学杂志, 1992, 11: 131 ~ 133

高至胜, 盛小奇, 单飞豹. 湖南省长沙市老年期痴呆流行病学调查. 湖南医学, 1994, 11: 195 ~ 196

薛冠华, 邵也常, 朱高华等. 广东省老年痴呆流行病学研究. 实用医学杂志, 1997, 13: 371 ~ 372

李增金, 佟之复, 吕少俊等. 北京市东城区建国门街道老年人痴呆患病率的现状. 中华老年医学杂志, 1997, 16: 372

朱紫青, 张明园, Katzman R 等. 社区老年人 5 年随访中痴呆等疾病的死亡率分析. 中华神经科杂志, 1997, 30: 231 ~ 234

汤先镗, 田大政, 刘令申等. 北京市牛街地区回汉族居民老年期痴呆流行病学调查. 中华老年医学杂志, 1998, 17: 307 ~ 310

张京立, 张红红, 陶国枢等. 北京海淀区 1390 名老年人老年

期痴呆流行病学调查. 中华流行病学杂志, 1998, 19: 18 ~ 20

余金龙, 冯容妹, 方少心等. 广东省沿海地区农村老年期痴呆的患病率调查. 中国神经精神疾病杂志, 1998, 24: 30 ~ 32

朱紫青, 陈建新, 张明园等. 痴呆和 Alzheimer 病患率的 5 年纵向研究. 上海精神医学, 1998, 10: 6 ~ 8

吕书臣, 余海民, 陈勇华等. 舟山市定海城区老年痴呆的流行病学调查. 中华精神科杂志, 1998, 31(4): 225 ~ 227

范俭雄, 言镜玲, 陈震华等. 南京地区老年期痴呆流行病学调查. 临床精神医学杂志, 2000, 10(3): 137 ~ 138

赵兰民, 刘晓辉, 崔淑芳等. 军队离退休干部老年期痴呆患病调查. 前卫医药杂志, 2000, 17(3): 156 ~ 158

张展星. 上海宝山区老年痴呆患者分布状况调查. 健康心理学杂志, 2000, 8(5): 536 ~ 538

龚建兵, 何忠炎, 李德芬等. 海南省儋州市老年痴呆的流行病学调查. 海南医学, 2002, 13(6): 52 ~ 53

汤哲, 孟聚, 陈彪等. 北京地区老年痴呆流行病学研究. 中华流行病学杂志, 2003, 24(8): 734 ~ 736

李曙. 晚发性 Alzheimer 病的遗传病因学研究. 国外医学·遗传学, 2003, 26(4): 242 ~ 245

解恒革, 王鲁宁. 电磁场暴露与老年痴呆的流行病学研究进展. 中华流行病学杂志, 2003, 24(11): 1064 ~ 1065

Li G, Shen YC, Chen CH, et al. A three year follow up study of age-related dementia in an urban area of Beijing. Acta Psychiatr Scand, 1991, 83: 99 ~ 104

Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. Drugs Aging, 1999, 15: 365 ~ 375

郑观成, 周小平, 朱诚等. 颅脑外伤与 Alzheimer 病. 见: 郑观成主编. 老年痴呆与系统工程, 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 200 ~ 209

赵君, 郑观成, 陈思聪. 心血管疾病与 Alzheimer 病. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 210

徐武华. 阿尔茨海默病患者的嗅觉调查. 中国神经精神疾病杂志, 1996, 22: 97 ~ 98

徐武华, 陆强益, 黄晓明. 阿尔茨海默病患者嗅黏膜免疫病理观察. 中华老年医学杂志, 2001, 21: 300 ~ 301

王黎萍, 孙新芳. 嗅觉功能检查与 Alzheimer 病的早期诊断, 现代诊断与治疗, 2002, 13(2) 90 ~ 91

刘树良, 李坤成, 王亮等. MRI 体积测量内嗅皮层萎缩诊断的价值. 中华放射学杂志, 2000, 34: 374 ~ 377

Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, et al. Usefulness of MRI measures of endorhinal cortex versus hippocampus in AD. Neurology, 2000, 54: 1760 ~ 1776

Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, et al. Olfaction in neurodegenerative disease. Arch Neurol, 1998, 18: 622 ~ 623

Ivanka Savic. Olfactory Bedside Test. Arch Neurol, 1997, 54: 162 ~ 168

Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, et al. Volumes of endorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. Neurobio aging, 1998, 19: 15 ~ 22

Ferrer I, Bella R, Serrano MT, et al. Arteriolosclerotic leucoencephalopathy in the elderly and its relation to white matter encephalopathy and Alzheimer's disease. J Neurol Sci, 1990, 98(1): 37 ~ 50

Boller F, Forette F, Khachaturian Z, et al, eds. Heterogeneity of Alzheimer's Disease. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1992

郑观成. 脑老化过程中神经元的形态学. 见: 郑观成主编, 老年痴呆与系统工程, 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 31 ~ 41

郑观成. 脑老化过程中突触和树突的形态学. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 42 ~ 54

郑观成. Alzheimer 病的脑形态学. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 55 ~ 69

郑观成, Xuemin Ye, 郑海安等, 神经胶质细胞的功能. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 70 ~ 85

郑观成, 何晓龙. β 淀粉样蛋白与 Alzheimer 病. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 134 ~ 148

Iqbal K, A. del Alonso C, Cheng-xin Gong (龚成新) 等, 神经原纤维退行性变在 Alzheimer 病中的作用. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 149 ~ 156

Qiao-Xin Li (李巧心), Beyreuter K, Masters CL. 人体血小板, 血浆和脑脊液中的 Alzheimer 病淀粉样蛋白前体. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 157 ~ 166

郑观成, 邓辉. 神经肽与 Alzheimer 病. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 105 ~ 121

邓辉. 神经肽与 Alzheimer 病动物模型. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 122 ~ 133

郑观成, 陈志刚, 朱诚. 神经节苷脂与 Alzheimer 病. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 167 ~ 181

郑观成. 胆碱能系统和 Tacrine 与老年痴呆的治疗. 脑老化与老年痴呆第一卷. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 264 ~ 276

郝怡鑫, 郑惠民, 谢惠君等. $\alpha 1$ -抗糜蛋白酶及 $\alpha 2$ -巨球蛋白基因多态性与帕金森病的相关研究. 中华老年医学杂志, 2003, 22: 83 ~ 86

Leake A, Ferrier IN. Alterations in neuropeptides in aging and disease, Pathophysiology and potential for clinical intervention. *Drugs Aging*, 1993, 3(5): 408 ~ 427

Dovey HF, John V, Anderson JD, et al. Functional γ -secretase inhibitors reduce β -amyloid peptide levels in brain. *J Neurochem*, 2001, 76: 173 ~ 181

Michikawa M. Cholesterol paradox: Is high total or low HDL

cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? J Neurosci Res, 2003,72:141 ~ 146

Tang MX, Mayeux G, Andrews H, et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet, 1996, 348:429 ~ 432

黄流清. Alzheimer 病与糖代谢异常. 国外医学·神经病学神经外科学, 2001, 28(5):383 ~ 385

Horrobin, D. F. Overview: The Role of Brain Lipids in Schizophrenia Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids, 1997, 57:208

祖衡兵, 陈生弟. 补体系统与 Alzheimer 病. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2001, 8:56 ~ 58

韩杰. Alzheimer 病与细胞因子. 中风与神经疾病杂志, 2001, 18:254 ~ 256

廖文辉, 王文杰. 阿尔茨海默病中的炎症反应. 生理科学进展, 2004, 35(2):181 ~ 184

王庆利, 刘耕陶. 炎性细胞因子与阿尔采末病. 中国药理学通报, 2002, 18(1):1 ~ 5

王琳, 王文昭. Alzheimer 病的免疫学研究进展. 中风与神经疾病杂志, 2002, 19(1):62 ~ 64

Gelinas DS, DaSilva K, Fenili D, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(suppl. 2):14657 ~ 14662

Weksler ME. The immunotherapy of Alzheimer's disease. Immun Ageing, 2004, 1:2 ~ 9

Mackenzie IR. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer-type pathology in aging. Neurology, 2000, 54(3):732 ~ 734

耿红梅, 王云志, 张嫡群. 治疗阿尔茨海默病的天然药物. 中国药房, 2006, 17(13):1019 ~ 1021

马春, 王爱民. 阿尔茨海默病的免疫治疗. 国际免疫学杂志, 2006, 29(1):5 ~ 6

李龙宣,许志恩,赵斌等. AD 患者脑脊液中炎前和抗炎细胞因子以及凋亡信号分子的变化. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2005,12(4):211~215

苗建亭,林宏. Alzheimer 病与免疫治疗综述. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2005,12(1):31~33

郭振华,冯亚青,赵大卫等. 老年痴呆患者血清中 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 水平及其意义的研究. 中风与神经疾病杂志,2005,22(5):464

王玲. 中医药对 Alzheimer 病免疫系统干预途径的探讨. 中医药学,2004,22(11):2116~2118

罗南萍. Alzheimer 病的实验室研究进展. 国医学临床生物化学与检验学,2004,25(4):322~324

张媚,张临洪. Alzheimer 病与炎症因子基因多态性关系的研究进展. 临床神经病学杂志,2003,16(6):382~383

王辉,李林等. Alzheimer 病中枢和外周的炎症改变. 中国老年学杂志,2003,23(10):636~638

田季雨,李斌,刘澎涛. Alzheimer 病转基因动物模型的研究进展. 中国老年学杂志,2003,23(11):796~798

田杰,高旭玲. Alzheimer 病与免疫功能变化关系的研究. 中国老年学杂志,2002,22:469~470

王琳,王晔,郭大文等. Alzheimer 病患者脑脊液 Tau 蛋白水平的检测及其临床意义. 临床神经病学杂志,2002,15:352~354

Hock C, Konietzko U, Stinfor JR, et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2003,38(4):547~554

Nixon JA, Wilkinson D, Holmes C, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*, 2003,9(4):448~452

Vehmas A, Kawas C, Stewart W, et al. Immune reactive cells in senile plaques and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:321~331

韩杰. 炎症与 Alzheimer 病. 国外医学·神经病学和神经外科学, 1998, 25: 291 ~ 294

曾琦, 葛立松. 阿尔茨海默病的炎症机制与抗炎治疗. 国外医学·老年医学, 1998, 19: 176 ~ 179

尹兆宝等. 炎症与阿尔茨海默病. 国外医学·老年医学, 1998, 19: 247 ~ 250

林煜. 阿尔茨海默病的抗炎治疗. 国外医学·老年医学分册, 1999, 20: 254 ~ 258

朱涛. 脑创伤与炎症细胞因子. 中国神经精神疾病杂志, 1999, 25: 191 ~ 192

彭国光, 董为伟. 阿尔茨海默病的抗炎治疗进展. 国外医学·精神病学, 1998, 25: 228 ~ 231

秋军. 衰老的免疫机理研究进展. 国外医学·老年医学, 1993, 14: 193 ~ 196

高翼之. 朊病毒病. 国外医学·分子生物学. 1998, 20: 267 ~ 270

江新梅, 宋晓南. 朊蛋白病动物传递的研究进展. 中华与神经疾病杂志, 1999, 16: 124 ~ 126

Gentleman SM, Graham DI, Lynch A, et al. Head trauma Alzheimer's disease and β -amyloid protein deposition. In: Alzheimer's Disease: Advances in Clinical and Basic Research. Ed by Corain B, Iqbal K, Nicolini M, Winblad B, Wisniewski H and Zatta P. 1993, John Wiley and Sons Ltd, 171 ~ 178

Guterman A, Smith RW. Neurological sequelae of boxing. Sports Med, 1987, 4: 194 ~ 210

Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. J Neurosurg, 1984, 61: 241 ~ 253

Bellew KM, Pigeon G, Stang PE, et al. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer

type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*,2004, 18(4):208 ~ 213

Birkenhager WH, Staessen JA. Blood pressure and dementia. *Panminerva Med*,2004, 46(4):227 ~ 237

Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 2001,56(1):42 ~ 48

Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*,2000,21(1):49 ~ 55

Skoog I. The relationship between blood pressure and dementia: a review. *Biomed Pharmacother*,1997,51(9):367 ~ 375

张洁, 闰福岭. Alzheimer 病的血管病因假设. *国外医学·脑血管疾病*,2004,12:918 ~ 921

陈莲珍, 李林, 王育琴. 糖尿病引起脑神经病变的研究进展. *脑与神经疾病杂志*,2004:474 ~ 475

Aisen PS, Egelko S, Andrews H, et al. A pilot study of vitamins to lower plasma homocysteine levels in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003,11(2):246 ~ 249

Zaman Z. Alzheimer 病时血清维生素 A、E 及胡萝卜素含量. *国外医学·老年医学*,1993,14:48

Rdgland B. 脑脊液维生素 B₁₂ 含量与痴呆. *Acta Neurol Scand*,1992,85:276 ~ 281

毕胜, 潘尚哈, 张昱等. 叶酸、VitB 及血浆同型半胱氨酸水平对 Alzheimer 病的影响. *中国康复医学杂志*,2004,19(1):40 ~ 42

Schurr A, Rigor BM. Quinolinat pntiates the neurotoxicity of excitatory amino acids in hypoxic neuronal tissue in vitro. *Brain Res*,1993,617(1):76 ~ 80

Dent GM, Rule BL, Tam SW, et al. Effects of the memory enhancer Linopirdine (Dup 996) on cerebral glucose metabolism in naive and hypoxia-exposed rats. *Brain Res*,1993,620(1):7 ~ 15

Incalzi RA, Gemma A, Marra C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148:418 ~ 424

Gibson T. Effects of hypoxapnia on psychomotor and interlectual performance. *Aviat Space Environ Med*, 1986, 56:758 ~ 764

De Marco Fs. Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the "Blue and bloated" syn drow. *Chest*, 1981, 79: 621 ~ 625

van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ*. 1991, 302(6791):1491 ~ 1494

Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: A review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology*, 1994, 13 (4) : 131 ~ 144

Birtwistle J, Hall K. Does nicotine have beneficial effects in the treatment of certain diseases? *Br J Nurs*, 1996, 5 (19) : 1195 ~ 1202

Spangler JG. Smoking and hormone-related disorders. *Prim Care*, 1999, 26(3):499 ~ 511

Kelton MC, et al. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 2000, 43(1-3):274 ~ 282

Levin ED, Rezvani AH. Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol*, 2000, 393(1-3):141 ~ 146

Ott A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study; the Rotterdam Study. *Lancet*, 1998, 351(9119): 1840 ~ 1843

胡建, 杨德森, 郝伟. 慢性酒精中毒导致大脑损害及其相关因素. *中国精神科杂志*, 1999, 32:154 ~ 156

Hayakawa K, Kumagai H, Suzuki Y, et al. MR imaging of chronic alcoholism. *Acta Radiol*, 1992, 33:201 ~ 206

Ciesielski KT, Waldrof AV, Jung RE. Anterior brain deficits in chronic alcoholism; cause or effect? *J Nerv Ment Dis*, 1995, 183:

Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 920:16 ~ 27

Tractenberg RE, Singer CM, Cummings JL, et al. The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *J Sleep Res*, 2003, 12(4): 331 ~ 337

Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11(4):426 ~ 433

刘军. β 淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中的作用. *国外医学·老年医学*, 2000, 21:198 ~ 200

曲喜英. 早老蛋白 1 基因突变与 Alzheimer 病. *广东医学院学报*, 2003, 21(4):502 ~ 204

赵海峰, 肖荣. Alzheimer 病基因突变及病理改变的研究进展. *中国公共卫生*, 2002, 18(7):881 ~ 882

吴琪. AD 病神经原纤维缠结与 tau 蛋白研究. *中国神经精神疾病杂志*, 2000, 26(1):63 ~ 64

Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores. *Free Radic Biol Med*, 1996, 21:871 ~ 888

Bahr BA. Dysfunction and activation of the lysosomal system: Implications for and against Alzheimer's disease. In: Welsh EM (ed), *Focus on Alzheimer's Disease Research*. New York: Nova Science Publishers, Hauppauge, 2003, 115 ~ 150

Bahr BA and Bendiske J, The neuropathogenic contributions of lysosomal dysfunction. *J. Neurochem.* 83, 2002, 481 ~ 489

高之旭, 郑观成. 尼莫地平与老年痴呆的治疗. 郑观成主编. *老年痴呆与系统工程, 脑老化与老年痴呆第一卷*. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1994, 277 ~ 291

Roses AD. The practice of neurology back from the future.

Arch Neurol,2001,58:1766

Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med,1997,23:134 ~ 147

Pitchumoni SS, et al. Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's disease. J Amer Geriatrics Society, 1998, 46 (12) : 1566 ~ 1572

Brekke OH, Leset GA. New technologies in therapeutic antibody development. Curr Opin Pharm,2003,3(5):544 ~ 550

Racile MM, Borne LI, Hepburn DL, et al. Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms amyloid β . J Neurosci, 2005, 25 (3) : 629 ~ 636

Dodel RC, Du Y, Depbeyh C, et al. Intravenous Immunoglobulins containing Antibodies against b-amyloid for the Treatment of Alzheimer's Disease. Journal Neurol Neurosurg Psychiatry,2004,75 (10) : 1472 ~ 1474

Wilcock DM, Rojiani A, Rosenthal A, et al. Passive amyloid immunotherapy clears amyloid and transiently activates microglia in a transgenic mouse model of amyloid deposition. J Neurosci, 2004, 24(270):6144 ~ 6151

Vincent VA, Selwood SP, Murphy GM Jr. Proinflammatory effects of M-CSF and A beta in hippocampal organotypic cultures. Neurobiol Aging,2002,23:349 ~ 362

李莉. 五味子酸等三种抗氧化剂对氧化应激损伤中枢神经细胞的保护作用及其作用机理研究. 生理科学进展, 1998, 29 (1) : 35 ~ 38

Wang Huaqiao, Yao Zhibin. Inhibitory effect of antioxidants TA9902 on the amyloid granules of brain in senescence-accelerated mouse P/8. Chin J Anat,2002,25:159 ~ 160

王树兴,姚志彬. 阿尔茨海默病的主动免疫. 国外医学·老

年医学,2001,22(1):19~23

Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. β A peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*,2000,408:979~982

Dave Morgan, David M. Diamond, Paul E, et al. β A peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*,2000,408:982~985

Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*,2000,408:979~982

Tang MX, Mayeux G, Andrews H, et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*,1996,348:429~432

Gome M, Ogawa N. Clinical applications of neurotransmitter-receptor studies in geriatric neuropharmacology. *Acta Med Okayama*, 1996,50:173~190

Miller DB, Ali SF, Callaghan O, et al. The impact of gender and estrogen on striatal dopaminergic neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*,1998,844:153~165

王飞,李世亭.神经干细胞移植治疗中枢神经系统疾病的研究进展. *临床神经病学杂志*,2005,18(3):230~232

白琳琳,杨春,章茜等.神经干细胞移植入 Alzheimer 病模型鼠脑内的存活和分化. *实用神经疾病杂志*,2005,8(2):36

颜德馨.老年性痴呆的中医治疗.郑观成主编.老年痴呆与系统工程,脑老化与老年痴呆第一卷.上海:上海科学技术文献出版社,1994,336~343

林水森,杨柏灿.中医学调心补肾治疗老年期痴呆的研究.脑老化与老年痴呆第一卷.上海:上海科学技术文献出版社,1994,323~335

蔡琰.中草药与 Alzheimer 病的治疗.脑老化与老年痴呆第一卷.上海:上海科学技术文献出版社,1994,344~350

陈可冀. 老年性痴呆基础和临床研究进展思考. 中国中西医结合杂志, 1998, 18: 323 ~ 326

郑观成, 蒋松柏. 太极拳、气功和老年保健. 张洪泉, 余文新主编. 中华抗衰老医药学. 北京: 科学出版社, 2000, 1357 ~ 1373

后 记

POSTSCRIPT

本书内容是以上海地区“老年痴呆系列专题讲座”作为基础。从1990年到2001年最后一次讲座的多年研讨会中,上海地区和国内外专家教授无私献讲,有关人士热烈切磋讨论,都留下了美好回忆。笔者再次向一切支持者和帮助者,包括各位首长、老师和同事,第二军医大学长征医院,兄弟大学、医院与研究所,以及上海市老年学学会、上海市老年基金会、上海市科委等,深表感谢。

《脑老化与老年痴呆》的第一卷(1994)已总结了讲座最初几年工作,主题是“老年痴呆与系统论”研究。

第二卷,主题讨论“脑老化科学”新兴学科。本书重点探讨Alzheimer病“多因异质学说”,以及相应的干预对策措施——“健脑养生”之路。

数百万年的人类史,对于人类自身已有逐步的许多认识,然而,就“脑老化科学”这座优美庞杂的大厦而言,今天,充其量也只能说,我们仍然如同在汪洋大海之中,微微看到一线光色而已;等到我们能细细欣赏其色彩斑斓的构筑,欢愉地步入其辉煌殿堂之前,还有许多事情需要我们努力去做。

1993年9月,第15届世界神经病学大会在加拿大温哥华召开。会上讨论了关于Alzheimer病防治对策。我们与会者不约而同地形成一个基本共识,即“完全治愈”Alzheimer病是不可能的,因为,“脑老化”(衰老)是自然规律,自然规律是不可能违背的。然而,怎么样进一步推迟“脑老化”进程,怎么样在一定限度内提高机体“抗脑老化”潜在力,尽可能缓减脑老化速度,

以预防和治疗“老年痴呆”，造福于人类，则是大有可为。

“脑老化科学”这一新兴学科，正是朝着这个方向研究。笔者深信，认准方向、全力以赴，人类必将会有效地提高其生活质量，愉快地迎接“脑老化科学”的光辉未来。

限于科学发展水平、知识水平，以及人力、物力限制，本书只起“穿针引线”之力。在“系列专题讲座”中已提及过的内容，有许多也未能引入，不得不割爱。笔者深知，本书必有不全面、不准确，甚至错误之处。“抛砖引玉”，期求更多讨论、指正，以不断总结提高是本书目的。

郑观成

2008年5月9日于上海

作者索引

LIST OF CONTRIBUTORS

(按文章先后,后附为参与章节)

张香桐(Chang Hsiang Tung) 中国科学院上海生命科学研究院,
上海 200031

Shanghai Life Science Institute, Academia Sinica, Shanghai
200031, China. 序言

郑观成(Zheng Guancheng) 第二军医大学附属长征医院,上海
200003

Changzheng Hospital, Second Military Medical University,
Shanghai 200003, China. 第1~30章

郑海安(Zheng Hai'an) Albany College of Pharmacy, Albany, NY
12208. 第6, 10~17, 22, 23章

朱诚(Zhu Cheng) 第二军医大学附属长征医院,上海 200003

Changzheng Hospital, Second Military Medical University,
Shanghai 200003, China. 第10章

黄高忠(Huang Gaozhong) 同上。第10章

赵君(Zhao Jun) 同上。第10章

韩晞(Han Xi) 同上。第10章

招镜尧(Zhao Jingyao) 同上。第10章

徐武华(Xu Wuhua) 广州市红十字会医院,广州 510220

Guangzhou The Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China.
第10章

姚志彬(Yao Zhibin) 中山大学中山医学院,广州 510089

Sun Yatsen Medical College, Sun Yatsen University, Guangzhou

- 510089, China. 第 11, 14, 17 章
- 汪华乔(Wang Huaqiao) 同上。第 14 章
- 王树兴(Wang Shuxing) 同上。第 11 章
- 顾怀宇(Gu Huaiyu) 同上。第 17 章
- 林贤(Lin Xian) 同上。第 17 章
- 夏镇夷(Xia Zhenyi) 上海市精神卫生中心, 上海 200030
Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China. 第 12 章
- 高之旭(Gao Zhixu) 同上。第 12, 13 章
- 严和骏(Yan Heqin) 同上。第 12 章
- 陈生弟(Chen Shengdi) 上海交通大学附属瑞金医院, 上海 200030
Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China. 第 12 章
- 倪新瑜(Ni Xinyu) 华东医院, 中国上海 200040
Huadong Hospital, Shanghai 200040, China. 第 12 章
- 谢惠君(Xie Huijun) 第二军医大学附属长海医院, 上海 200433
Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. 第 12 章
- 林祥通(Lin Xiangtong) 复旦大学附属华山医院, 上海 200040.
第 12 章
Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China.
第 12 章
- 瞿治平(Qu Zhiping) 同上。第 12 章
- Weidong Le(乐卫东) Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030, USA. 第 12 章
- 黄流清(Huang Liuqing) 第二军医大学附属长征医院, 上海 200003
Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China. 第 12, 14 章
- 邵福源(Shao Fuyuan) 同上。第 12 章

- 王新德(Wang Xinde) 北京医院,北京 100730
Beijing Hospital, Beijing 100730, China. 第 12 章
- Gerald Stern(外籍人) Univ London Imperial Coll Sci Technol &
Med, London SW7 2AZ, England. 第 12 章
- K Iqbal(外籍人) New York State Institute for Basic Research in
Developmental Disabilities, Staten Island, New York 10314,
USA. 第 13 章
- AC Alonso 同上。第 13 章
- Gong Chengxin(龚成新) 同上。第 13 章
- H Niloufar 同上。第 13 章
- K Sabiha 同上。第 13 章
- Pei Jinjing(裴进京) 同上。第 13 章
- S Toolsee 同上。第 13 章
- T Toshihisa 同上。第 13 章
- Wang Jianzhi(王建枝) 同上。第 13 章
- Inge Grundke-Iqbal 同上。第 13 章
- Wu Qiongli(吴琼莉) 同上。第 16 章
- 何晓龙(He Xiaolong) 第二军医大学,上海 200433
Second Military Medical University, Shanghai 200433, China.
第 13 章
- 印大中(Yin Dazhong) 湖南师范大学,湖南长沙 410081
Hunan Teachers University, Hunan Changsha 410081, China.
第 13 章
- Ben A. Bahr(外籍人) University of Connecticut, Storrs, Con-
necticut 06269-3092, USA. 第 13, 17 章
- 盛建华(Sheng Jianhua) 上海市精神卫生中心,上海 200030
Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China. 第 13
章
- 朱粹青(Zhu Cuiqing) 复旦大学上海医学院,上海 200032
Shanghai Medical University, Fudan University, Shanghai
200032, China. 第 13, 16 章

- 裴爱玲(Pei Ailing) 同上。第 13 章
- 邓辉(Tang Fai) 香港大学医学院生理学系, 香港
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of
Hong Kong, Hong Kong, China. 第 14 章
- 薛启冀(Xue Qiming) 首都医科大学北京友谊医院, 北京 100050
Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing
100050, China. 第 14 章
- 官志忠(Guan Zhizhong) 贵阳医学院, 贵阳 550004
Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China. 第 14 章
- 刘莉(Liu Li) 复旦大学上海医学院, 上海 200032
Shanghai Medical University, Fudan University, Shanghai
200032, China. 第 14 章
- 聂伟(Nie Wei) 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850
Pharmacological and Toxicological Institute in Academy of Mili-
tary Medical Sciences, Beijing 100850, China. 第 14, 17 章
- 张永祥(Zhang Yongxiang) 同上。第 14 章
- 黄诚(Huang Cheng) 上海中医药大学, 上海 200032
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
200032, China. 第 15 章
- Yong Shen (申勇) Abbott Lab, Abbott Park, IL 60064-3500,
USA. 第 15 章
- Li Ren(李人) 同上。第 15 章
- Colin L Masters University of Melbourne, and Mental Health Re-
search, Instiute of Victoria, Royal Park Hospital, Parkville,
Victoria 3052, Australia. 第 16 章
- Qiao-Xin Li(李巧心) 同上。第 16 章
- Konrad Beyreuter Center for Molecular Biology, University of Hei-
delberg, Heidelberg, Germany. 第 16 章
- 夏永静(Xia Yongjing) 北京医院, 北京 100730
Beijing Hospital, Beijing 100730, China. 第 16 章
- 沈霞(Shen Xia) 上海交通大学附属新华医院, 上海 200092

- Xinhua Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200092, China. 第16章
- 汤国梅(Tang Guomei) 上海市精神卫生中心,上海 200030
Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China. 第16章
- 江三多(Jiang Sanduo) 同上。第16章
- 孙凤艳(Sun FengYan) 复旦大学上海医学院,上海 200032
Shanghai Medical University, Fudan University, Shanghai 200032, China. 第16章
- 顾拥军(Gu Yongjun) 同上。第16章
- 唐希灿(Tang Xican) 中国科学院上海药物研究所,上海 200031
Shanghai Pharmacy Research Institute, Academia Sinica, Shanghai 200031, China. 第17章
- Israel Hanin(外籍人) Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Maywood, IL USA. 第17章
- 周嘉伟(Zhou Jiawei) 中国科学院生物化学研究所,上海 200031
Shanghai Biochemical Research Institute, Academia Sinica, Shanghai 200031, China. 第17章
- 涂通今(Tu Tongjin) 中国人民解放军军事医学科学院,北京 100850
Academy of Military Medical Sciences of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100850, China. 第17章
- 胡国汉(Hu Guohan) 第二军医大学附属长征医院,上海 200003
ChangZheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China. 第17章
- 廖德宁(Liao Dening) 同上。第17章
- 颜德馨(Yan Dexin) 上海同济大学医学院附属铁路医院,上海 200072
Shanghai Railway Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China. 第22章
- 颜乾麟(Yan Qianlin) 同上。第22章

邢斌(Xing Bin) 同上。第 22 章

林水淼(Lin Shuimiao) 上海中医药大学, 上海 200032

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
200032, China. 第 22 章

杨柏灿(Yang Baican) 同上。第 22 章

蔡琰(Cai Yan) 上海交通大学附属仁济医院, 上海 200001

Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai
200001, China. 第 22 章

主题索引

SUBJECT INDEX

- A
- ACTH, 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotropin, ACTH 383-384
Alzheimer 型老年痴呆 Senile Dementia of Alzheimer
Type, SDAT 68, 383-384
- B
- 白细胞介素 interleukin, IL 46-47, 258-262
 β -内啡肽 β -endorphin 222
- C
- 雌激素 estrogen 244-247, 316-317
催产素 oxytocin, OT 222
催乳激素 galactin 222
- D
- 定义, 脑老化科学 definition, Brain Aging Science 2
多因异质学说 Hypothesis of Multifactors and
Heterogeneity 335-395, 388-
392, 398-401
- 淀粉样蛋白 β amyloid protein, β A4 18, 188-
193, 221, 229-231, 251, 276-
283, 317-319
- 胆碱能系统 cholinergic system 219-221,
308-313
- 蛋白酶 protease 229-234
蛋白质非酶糖化 Maillard's reaction 247-249

- 胆固醇 242-244
 代谢中毒 poisoning 343
 “多动脑子” Use Your Brains 405-431
 “动静适宜” Exercise Well and Sleep Well 463-476
 “第三人生” The Third Life 440-442
- F
- 胶质细胞 glial cells 44-52
 泛素 ubiquitin 200
 “防病治病” Disease Prevention and Cure 478-484
- G
- 高血压病 Hypertension 114-121
 α -共核蛋白 α -synuclein 300-301
- H
- 海马 hippocampus 25-27
 呼吸系统疾病,“慢性阻塞性肺疾病” chronic obstructive pulmonary disease, COPD 145-149
 婚姻状态(见家庭因素) marriage(family)
- J
- “健脑养生” Regimen from Brain 397-486
 基因(见染色体) gene(chromosome)
 基因治疗 gene therapy 326-328
 α 2-巨球蛋白 α 2-macroglobulin, α 2MG 299-300
 记忆方法 method of memory 421-431
 进化论 evolution 414-417
 精神症状 psychosis 174-177
 激素替代疗法 hormone replacement 316-317
 教育因素 education 92-99, 344
 家庭因素 family 102-105, 437-438

K

可塑性(与脑功能补偿)
库鲁病
抗氧化剂
抗炎治疗

plasticity (of brain) 41-43
Kuru disease 272-274
antioxidant 319-321
antiinfective 315-316

L

流行病学
颅脑创伤
Lewy 小体, 路易小体
老年斑(见神经炎斑)
老年色素(见脂褐质)

epidemiology 65-107
head trauma 109-114, 343
Lewy bodies, LB 210-211
senile plaque, SP (neuritic plaque)
lipofuscin

M

模型, Alzheimer 病

model, Alzheimer disease 57-58, 351-352

酶学

enzymology 229-235

慢感染性疾病

chronic infectious disease 272-274, 342

N

年龄因素

age 338-340

P

P 物质

substance P, SP 222

Pakinson 病

Pakinson disease 158-160, 165, 173, 182-186

Q

趋化因子

chemokine 266-268

R

溶酶体

lysosome 序言 4-5, 205-206, 331-333

染色体

chromosome 275-303, 351, 359-360

朊病毒,朊蛋白或朊病毒蛋白	prion, prionprotein, Prp 272-274,282
人口老龄化	aging of population 488-489
人口社会学因素	population sociology 99-107
S	
神经元	neurons 18-25
神经炎斑(老年斑)	neuritic plaque; senile plaque, SP 18, 187-193, 194, 201-205, 210-211, 220, 226-228, 239, 246, 248, 276-284, 286-288, 295, 298, 300-301, 336-337
神经原纤维缠结	neurofibrillary tangles 18, 187-201, 206, 279, 286-288, 295
双股螺旋细丝	paired helical filaments, PHF 18, 193-201, 287-288
神经干细胞	neural stem cells 328-331
神经肽	neuropeptide 221-223
神经肽 Y	neuropeptide Y 222
神经节苷脂	gangliosides 239
神经胶质原纤维酸性蛋白	glial fibrillary acidic protein, GFAP 44-45
神经胶质细胞	neuroglia 44-52
少突神经胶质细胞,少突细胞 或少突胶质细胞	oligodendrocyte 45
树突	dendron 29-31
树突侧棘	dendritic spines 28, 31, 35-41
树突突触	dendritic synapse 31-32
生长抑素	somatostatin, SS 221-222, 382-384
生长激素释放抑制因子	somatotropin release-inhibitory

“顺其自然”

睡眠

factor, SRIF 221

Go with Nature 433-451

sleep 178-182, 471-476

T

突触

T形蛋白, tau 蛋白

糖尿病

头部大小

synapses 28-29

protein tau 18, 193-201

diabetes 128-133

size of brain 155-156

W

“网络式”结构, 影响因素的

维生素

微量元素

晚年

network factors 106-107

Vitamin 133-139

microelement 156, 351

old age 439-443

X

系统工程, 系统论研究

系列专题讲座

小神经胶质细胞, 小胶质细胞

或微神经胶质细胞

星形胶质细胞, 或星形细胞

细胞因子

心血管疾病

嗅觉

线粒体

细胞周期

细胞凋亡

加压素(血管加压素)

吸烟

性别

性生活

system engineering, systematic study 54-58, 393-395

The Lecture Series 54-58

microglia 45-48

astrocyte 48-52

cytokine 257-268

cardiovascular disease 121-128

olfaction 139-145

mitochondrion 206-210

cell cycle 212-213

programmed cell death 214-217

vasopressin, VP 222, 383

cigarette 150-153, 461-462

sex 100-102

sex life 475

Y

- “研者寿” Longevity from Studying 405-417
- “饮食得当” Eat Properly 452-462
- 饮酒 wine 27, 6 153-155, 343-344, 461-462
- 亚型 subtypes 288-289, 368-374
- 遗传 heredity 17, 86-93, 337, 340-341, 351
- 炎症免疫 inflammation-immunity 250-274, 341-342
- 遗忘 forget 422-425
- 运动 exercise, 28, 1-5 463-470

Z

- 早老素 presenilin, PS 275, 289-297
- 展望, 脑老化科学 prospects for Brain Aging Science 488-493
- 自由基 free radicals 202-203, 223-228, 344, 351
- 脂类, 生物膜脂 membrane lipids 235-239
- 脂褐质(老年色素) lipofuscin 序言 3-4, 187, 201-205
- 载脂蛋白 apolipoprotein, Apo 284-289, 344, 351
- 重金属元素 heavy metal element 156, 343
- 治疗策略 therapeutic Strategies 304-334, 398-404
- 中草药 Chinese Herb Medicines 382-384
- 中国传统医药学 Chinese Traditional Medicine 375-395, 476