

阿尔兹海默症简析

李梦洁

(北京市海淀区外国语实验学校 北京 100095)

摘要: 阿尔兹海默症是一种普遍的老年性疾病, 2016年世界上有4000万人患病, 其中中国有1000万人, 平均每年增长30万例, 预计在2050年将高达3000万人, 因此, 阿尔兹海默症的治疗刻不容缓。AD症包括阿尔兹海默症(AD)、血管性痴呆(VD)、路易体痴呆(LBD)等, 其中阿尔兹海默症占比最大, 55%都是阿尔兹海默症。该病是一种不可逆的慢性进行性中枢神经系统变性导致的痴呆, 多发生于老年或老年前期, 以痴呆为主要表现。病程不等, 平均为7年, 多死于并发症。主要表现为记忆力及生活能力下降, 不爱与人交流等。本研究通过查阅文献、了解、对比及总结其发病机理, 并为该疾病的治疗做些贡献。

关键词: 阿尔兹海默; 机理; 简析

一、背景

阿尔兹海默症最早由德国精神科医师及神经病理学家爱罗斯·阿尔茨海默于1906年描述记录, 之后以他的名字命名此类病症。它是一种不可逆的慢性进行性中枢神经系统变性导致的痴呆, 是老年性痴呆的最常见病因。多发生于老年或老年前期, 85岁以上发病率最高, 女性多于男性, 北方多于南方, 农村多于城市。阿尔兹海默症以痴呆为主要表现, 病程不等, 平均为7年, 多死于并发症。2016年世界上有4000万人患有阿尔兹海默症, 中国有1000万人, 平均每年增长30万, 预计到2050年世界上将有1亿5000万人, 中国将有3000万人^[1]。阿尔兹海默症的发病机制有以下几种, A β 毒性学说(老年斑)、TAU蛋白代谢异常(NFTS)、神经炎症学说、心脑级联学说、胆碱能缺乏及兴奋性氨基酸毒性等^[2]。

A β 蛋白是由APP蛋白被相应的蛋白酶剪切而产生, A β 蛋白可通过胞吐由细胞内释放, 在细胞质中积累。A β 蛋白可被溶酶体消灭, 但随着年龄的增长, 溶酶体膜的通透性改变, 使A β 蛋白更易流出, 导致A β 蛋白累积。同时, 溶酶体内的酶活性也会减低, 导致溶解效率降低, 使A β 蛋白累积。A β 蛋白的累积会导致高尔基体囊泡增加, 使树突肿胀而变短, 阻碍了神经递质的传递^[3]。

二、甘丙肽对神经元的保护作用

甘丙肽可以保护A β 蛋白对细胞的损伤, 利用显微注射的手段向细胞内注射A β 1-42的多肽、A β 42-1的多肽和A β 1-42的cDNA, 通过注射DTR检测细胞被注射的情况并用TUNEL

追踪该细胞的死亡情况。为了检测DTR对细胞是否具有毒性, 并通过注射DTR, 发现DTR对细胞基本无影响, 进一步实验发现被注射A β 1-42的多肽的细胞和A β 1-42的cDNA的细胞的死亡率增多, 而A β 42-1的多肽对细胞基本无影响。说明导致细胞死亡的主要原因是A β 1-42的累积。再向加入A β 1-42的细胞中加入甘丙肽, 发现细胞死亡率降低了, 同时加入甘丙肽和galantide(甘丙肽的受体抑制剂)发现细胞死亡率无明显变化, 说明甘丙肽可以降低细胞的死亡率(如图1)^[4]。

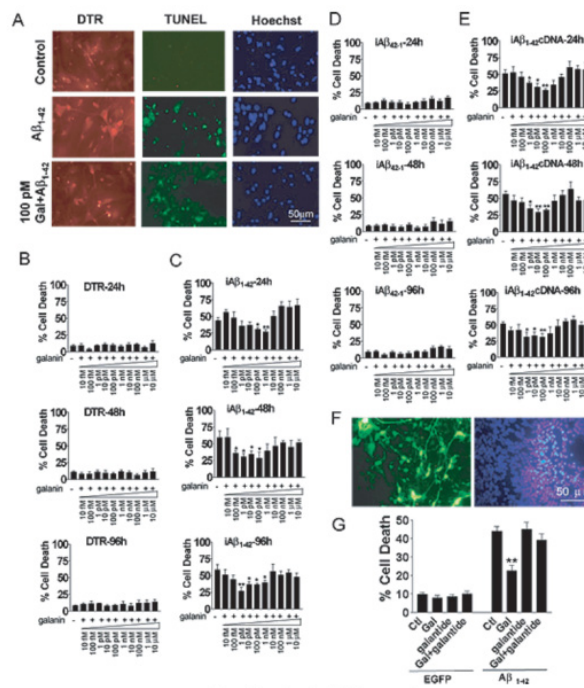


图1 甘丙肽可保护神经元死亡

研究表明, 细胞内有三个甘丙肽受体R1、R2及R3, 其中R2和R3在细胞中表达更多一些。向加入A β 1-42的细胞中分别加入R1、R2及R3的特异性抗体, 发现三者的抗体对细胞死亡无影响, 再分别加入甘丙肽, 发现此时加入R2抗体组细胞的死亡率没有降低, 说明主要是R2受体在发挥主要作用(如图2)^[4]。

才是真正的赢家。针对国内综艺节目“抄袭”盛行、原创性不足等痛点, 笔者建议国内综艺节目的制作方应尽快摆脱对外依赖的心理, 树立自主创新意识, 打造通过电视节目模式、电视节目名称等全方位自主知识产权保护体系。

注释:

①北京知识产权法院民事裁定书(2016)京73行保1号。

②新修订的《反不正当竞争法》中将“知名商品特有名称”改为“有一定影响的商品名称”。

③《最高人民法院关于审理商标民事纠纷案件适用法律若干问题的解释》第九条。

④《商标审查及审理标准》规定:“如果商标标志本身系描述客观存在的事物, 不会使公众误认的; 商标含有与我国国

家名称相同或近似的文字, 但其整体是报纸、期刊、杂志名称或者依法登记的企事业单位名称的; 我国申请人申请商标所含我国国名与其他具备显著特征的标志相互独立, 国名仅起表示申请人所属国作用的, 上述三种情形可以认定不属于同我国国家名称相同或者近似。”

参考文献:

[1]高静.“荣华月饼”的未注册驰名商标与知名商品的特有名称之辩[J]. 中华商标, 2009(9): 71.

[2]阮开欣.从“中国好声音案”看商标权纠纷的若干问题[J]. 法治社会, 2017(2): 93-94.

[3]杨静安.“中国好声音”中英文标识是否具备受保护的基础[J]. 中华商标, 2016(7): 23-26.

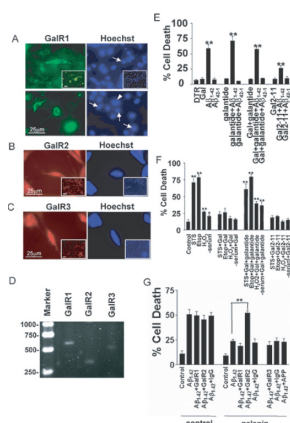


图2 甘丙肽可通过相应的受体发挥作用

为了进一步揭示甘丙肽降低细胞死亡率的原因,根据研究表明,在细胞凋亡过程中主要是Bax主要发挥作用,分别向Bax (2D2)、Bax (6A7) 中加入A β 1-42、A β 1-42和甘丙肽、A β 1-42和甘丙肽和甘丙肽受体抑制剂,发现甘丙肽可以显著降低Bax (2D2)、Bax (6A7) 的含量,说明甘丙肽通过抑制细胞凋亡发挥作用(如图3) [4]。

甘丙肽降低Bax表达有两种可能,一种可能是降低了Bax的表达量,亦或是Bax的降解更多了。通过观察启动子的变化,发现加入甘丙肽后Bax启动子的活性降低了,所以Bax的表达降低,再加入与Bax无关的启动子,发现Bax的表达也降低,说明Bax降解的也多了(如图3) [4]。

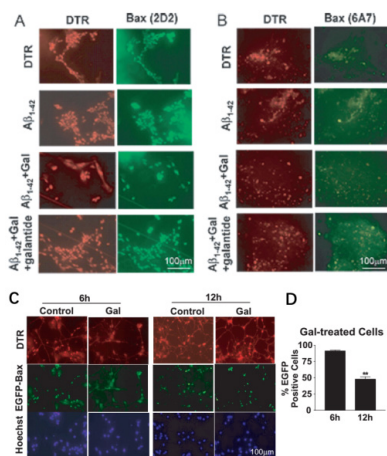


图3 甘丙肽提高Bax的降解水平

以上实验共同表明,甘丙肽可以通过降低Bax的表达量来降低细胞凋亡,从而降低由于A β 蛋白累积促使细胞死亡的死亡率。

三、吗啡对神经元的保护作用

吗啡可以保护A β 蛋白对细胞的损伤,利用显微注射的手段向细胞内注射A β 1-42的同时并注射吗啡,发现吗啡可以降低细胞的死亡率,分别加入不同浓度的吗啡,发现吗啡在0.5-5 μ mol/L都可以有效降低死亡率,其中1 μ mol/L效果最好。分别注射EM-1(吗啡的代谢产物)及EM-2(吗啡的代谢产物),对细胞死亡无影响,再分别注射A β 1-42,发现都可以降低细胞的死亡率。直接将吗啡、EM-1及EM-2加入到小鼠脑内,发现细胞死亡率降低了。用EGFP染色,发现加入A β 1-42和吗啡后的Bax含量比对照组的含量低。除此之外,加入吗啡后也可以明显的提高由于A β 造成的神经功能的衰退(如图4) [5]。

进一步探究吗啡对神经元的保护机制,发现吗啡中有三

种受体,加入三种受体MOR、DOR及KOR的抑制剂后发现吗啡作用效果降低了,说明是吗啡受体起主要作用,再分别加入三种受体的特异性抑制剂,发现MOR受体对吗啡影响最大。进一步通过加入干扰RNA确定了吗啡的MOR受体发挥主要作用。除此之外,雌性激素受体也可对神经元有保护作用,加入雌性激素的同时加入吗啡,发现细胞的死亡率没有降低,此时吗啡丧失了保护作用(如图4) [5]。

雌性激素受体发挥作用的机制是怎样的,有研究表明,雌激素能激活雌激素受体,加入吗啡后活化的雌激素含量升高说明吗啡可以增加雌激素的表达。那么,吗啡又是如何增加雌激素的含量呢,研究表明,雌激素含量与P450有关,同时加入P450-RNAi(P450抑制剂)、A β 及吗啡,发现细胞死亡率没有降低,说明P450确实参与该过程,并且加入吗啡后P450含量升高,以上结果说明吗啡可以通过增加P450的含量,从而增加雌激素的含量,进而活化雌激素受体,从而发挥保护神经元的作用(如图4) [5]。

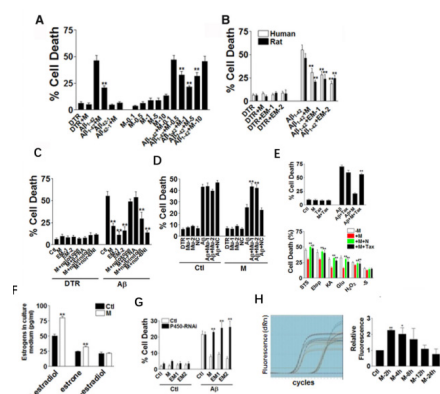


图4 吗啡可通过促进雌激素的释放保护神经元

四、讨论

阿尔兹海默症是多发于老年的一种神经系统病,目前可以通过药物缓解,但不能根治。随着老龄化越来越严重,阿尔兹海默症也会越来越多,因此,治疗阿尔兹海默症很重要。本研究通过查阅文献的方式发现甘丙肽和吗啡都可以通过不同的机制降低由于A β 蛋白的累积造成的神经元的死亡,从而减少阿尔兹海默症发病率,是否可以利用甘丙肽或吗啡作为药物来治疗阿尔兹海默症呢,该假设的实现仍需进一步实验的验证。本研究将会对阿尔兹海默症的治疗提供些许建议。

参考文献:

- [1] 来兰梅,凌翠霞,张向飞, et al. 阿尔兹海默症发病机制的研究进展[J]. 商丘师范学院学报, 2018, 34(12):33-35.
- [2] Sun X, Meng X, Zhang J, et al. GABA Attenuates Amyloid Toxicity by Downregulating its Endocytosis and Improves Cognitive Impairment[J]. JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE, 2012, 31(3):635-649.
- [3] Laferla F M, Green K N, Oddo S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2007, 8(7):499-509.
- [4] Cui J, Chen Q, Yue X, et al. Galanin Protects Against Intracellular Amyloid Toxicity in Human Primary Neurons[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2010, 19(2):529-544.
- [5] Cui J, Wang Y, Dong Q, et al. Morphine Protects against Intracellular Amyloid Toxicity by Inducing Estradiol Release and Upregulation of Hsp70[J]. Journal of Neuroscience, 2011, 31(45):16227-16240.