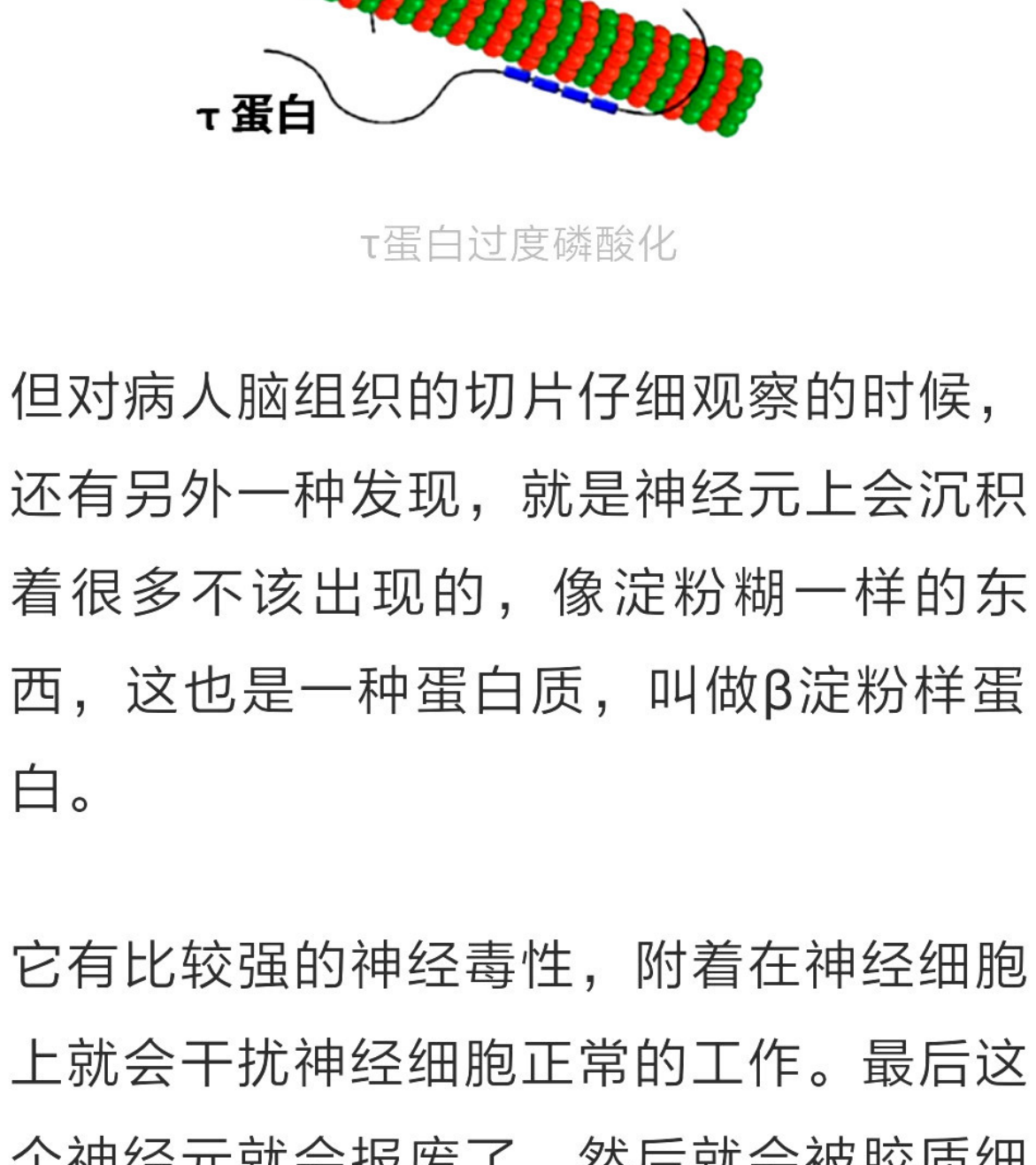


根，带电的特性就因为磷酸根一多，变了。这一变，神经纤维的微管结构也就散落一地，本来做加固用的 τ 蛋白相互手拉手自己拧成了一团。

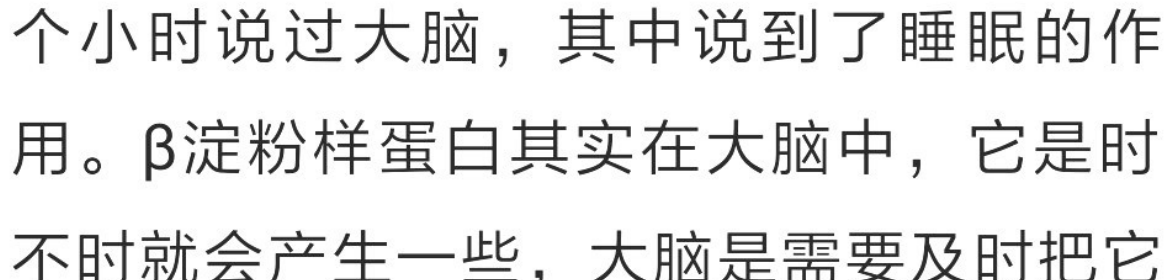
这个变化有一个专有名词叫做 τ 蛋白的过度磷酸化。这个是最早被当做阿尔兹海默症发病原因的一种解释。



但对病人脑组织的切片仔细观察的时候，还有另外一种发现，就是神经元上会沉积着很多不该出现的，像淀粉糊一样的东西，这也是一种蛋白质，叫做 β 淀粉样蛋白。

它有比较强的神经毒性，附着在神经细胞上就会干扰神经细胞正常的工作。最后这个神经元就会报废了，然后就会被胶质细胞清除掉。所以阿尔兹海默症的患者大脑后期都会萎缩很多。

沉积 τ 蛋白是一个很微观的变化，我选了下面这张示意图，大家可以看看，阿尔兹海默症患者的神经元很多都被这种蛋白质糊住了。



β 淀粉样蛋白

如果你仔细听过我去年的专栏《卓老板聊科技》的话，那里面用了一个系列大概几个小时说过大脑，其中说到了睡眠的作用。 β 淀粉样蛋白其实在大脑中，它是时不时就会产生一些，大脑是需要及时把它们清理掉的。

在新陈代谢的过程中产生的蛋白质废物，在身体的其他部分也是需要清除的，它们是靠淋巴系统负责运输的，那些废的蛋白从淋巴管汇入血管中，最终排出体外。

可是很久以来，科学家们在大脑中一直没有找到淋巴系统，后来才发现，脑部清除废弃的蛋白质是由血脑屏障外层的星形胶质细胞完成的，而且它只在人睡眠的时候工作，深度睡眠之后胶质细胞的间隙就会增加，脑脊液会以清醒的时候10倍、20倍的效率流速，把不该出现在大脑中的蛋白质清理出去，其中就包含 β 淀粉样蛋白。

所以患神经性退行疾病的人，往往也是发病之前长年睡眠有问题的人。所以说睡觉也是非常重要的，当然这些只是相关因素。

那现在已经发现有2个发病的嫌疑犯了，其实它们在病人脑中总是同时出现的，那到底是 τ 蛋白过度磷酸化导致的阿尔兹海默症，还是 β 淀粉样蛋白沉积导致的阿尔兹海默症呢？

这两方最初谁也说服不了谁。

但是到了二零零几年，更有力的证据出现了，它的大概意思是说：

是因为先出现了 β 淀粉样蛋白的沉积，这个沉积的毒性后来才引发了 τ 蛋白成团纠结在一起。

在研究跟争论的20年里，世界上知名的药企都尽了最大努力推出过阿尔兹海默症的药物，但非常可惜，从1998年到现在，一共有123款申请上市的药物，但到现在只有3种通过批准了，通过率只有2.4%，非常非常低。而且就算是这3种，治疗的效果也非常差。

但是在2016年，阿尔兹海默症为什么会出现，理论上有了新的突破。

哈佛大学的一个团队在科学子刊《科学-转化医学》上发表了对 β 淀粉样蛋白的研究，简单地说：

这种蛋白质在脊椎动物体内早就有了，但它们一般都是以溶于水的形式存在，只有这个蛋白异常折叠的时候才会凝结成淀粉样的斑块。

你还记得我之前说的朊粒吧，它也是一种蛋白质异常折叠之后成团的情况。

人们最初以为这些斑块就是致病原因，是不好的，其实并不是，因为哈佛这个团队发现，异常折叠之后，它表现出了很强的抗菌性，这种杀菌效果甚至比青霉素还要好。于是怀疑点这次就到了血脑屏障上了。

所以这节课开始，我才要详细地介绍一下血脑屏障是什么。

理论上它是不应该有漏洞的，但实际生活里，就算是ApoE基因表现正常的人，上了岁数之后，都难保这一辈子屏障都能固若金汤，说不定就会有微生物冲破封锁进入大脑。

而 β 淀粉样蛋白就是在应对大脑的细菌或者病毒感染的时候才出现了所谓的错误折叠，其实人家根本就没有错误折叠，人家是自动生成的抗菌结构。

之后这组科学家拿小鼠做了实验，他们用的是沙门氏菌感染的小鼠大脑，凡是在48小时里大脑出现了 β 淀粉样斑块的小鼠，它们最终的寿命比那些始终在大脑都没有出现斑块的小鼠寿命长得多得多。然后他们再把斑块拿出来，显微镜下一看，每一个斑块的中心都是一个微生物。

这一下就解释了很多问题，一个就是我们很可能错怪了 β 淀粉样蛋白，因为如果完全没有它们的话，一次大脑的细菌感染，如果在没有任何对抗机制的情况下，一个人两到三个星期，整个大脑就会被微生物毁掉，人就没有命了。但是就因为有了 β 淀粉样蛋白的存在，虽然血脑屏障出现了漏洞，但是微生物还是被糊住了，我们的命保住了。

也许因为 β 淀粉样蛋白的出现大脑会渐渐地退化，10几年中人就渐渐地不行了，但是这起码也比几个星期人就挂掉好得多得多，它实际可能保护住了我们的大脑。

当然也有另外一种作用，就是大脑对入侵的过度反应，比如说并没有实际的入侵发生，但是就像过敏一样， β 蛋白自己已经开始自顾自地错误地折叠起来形成了斑块，久而久之，它好心办错事的次数太多了，大脑神经元被它侵蚀得差不多了，人也就不行了。

—— 今日内容小结 ——

所以今天这节课，我们可以感受到，一个不知道结果的问题，同时出现了两种可能的答案，到底哪个是正确的呢？还是说都是正确的呢？

在猜测的过程中发现，原来其中一个现象是另一个现象之所以发生的原因。于是这两个嫌疑犯终于可以合并了。

但就算按照这个理由研发药物，效果也很差，后来竟然从“血脑屏障并不一定一直几十年如一日这么坚韧”这个角度出发，发现原来那些斑块并不是造成病变的元凶，如果没有斑块，人死得更快，斑块有可能还是英雄呢。

但是从免疫的角度看，这个英雄也会防卫过当，会过激反应。这个算是阿尔兹海默症发病原理上最近10年来最大的突破，也许之后会根据这个原理研发出更多的新药，效果会比从前好很多。

—— 今日思考题 ——

每节课开始都有这么一段，“知识这东西就得经常地核实和订正……”那么我给你留一个思考题，你能不能想到在自己的学习经历中遇到的一个问题的答案反复更新过很多次的例子呢？

如果你想到了，就留在评论里。

划重点

添加到知识账本

1.医学界的共识：人类平均寿命会继续提高，癌症死亡率会持续下降，但大脑的使用寿命跟不上身体寿命的增长。

2.当下的观察与发现，总结的规律与经验，总会有它的局限和范围，科学方法之所以是人类知识迭代最好的方法，就在于它总是能不断的进行更新，不断的纠错。

卓克

我是卓克，咱们明天再见。