



# 传染性 与 非传染性 痴呆症

## 朊病毒病与阿尔茨海默病

Infectious & Non-Infectious Dementia  
Prion & Alzheimer's Disease

洪 涛 主编



科学出版社



传染性  
与  
非传染性

痴呆症

疾病与阿尔茨海默病

Understanding the Relationship Between Infectious and Non-infectious Diseases and Dementia

疾病与痴呆

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 传染性与非传染性痴呆症

## 朊病毒病与阿尔茨海默病

**Infectious & Non-Infectious Dementia**

Prion & Alzheimer's Disease

洪 涛 主 编

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

长期以来,人们对细菌、病毒能引起各种疾病耳熟能详,而对纯粹由蛋白质组成的传染性朊病毒却知之甚少。近几十年,朊病毒引起的海绵状脑病肆虐全球,尤其是疯牛病和克-雅病的暴发造成了重大经济损失和社会恐慌。无独有偶,成为老年社会“克星”的阿尔茨海默病从另一个侧面向人类袭来,引起了医学界和社会的极大关注!现在已知,这两种痴呆症都是蛋白质构型变性的恶果,然而两者的性质却不同。前者具有传染性,后者“自发”并有看似与前者相同、实际迥异的发病机制,匪夷所思,耐人寻味,因而激起了研究者极大的兴趣。

本书从朊病毒入手,全面介绍了传染性与非传染性痴呆症国际国内研究的热点和展望,可供临床医学工作者、生物医学基础研究人员,以及神经科学和分子病毒学、临床检验、流行病学预防工作者阅读和参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

传染性与非传染性痴呆症:朊病毒病与阿尔茨海默病 / 洪涛主编. —北京:科学出版社,2011

ISBN 978-7-03-030345-5

I. 传… II. 洪… III. 痴呆-诊疗 IV. R749.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 026360 号

责任编辑:沈红芬 黄 敏 / 责任校对:鲁 素

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2011年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011年3月第一次印刷 印张:30 1/2 插页:4

印数:1—1 500 字数:718 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

谨以此书献给

**中国疾病预防控制中心**

**病毒病预防控制所**

**北京交通大学**

**生命科学与生物工程研究院**

本专著中的部分内容是以下基金资助的  
课题研究成果的总结,在此表示感谢

**“九五”国家“863”计划“朊病毒与老年痴呆症”(102-11-03-05)**

**“十一五”国家“863”计划子课题“抗阿尔茨海默病抗体药物”和“抗 prion 抗体药物”(2006AA02A247)**

**传染病防治科技重大专项“我国传染病监测预警新策略与新技术研究”(2009ZX10004-216)**

## 主编简介



洪涛, 中国工程院院士, 第三世界科学院 (TWAS) 院士, 全国五一劳动奖章获得者, 中国疾病预防控制中心首席专家, 我国生物医学电镜技术和朊病毒研究的主要开创者。1955 年山东医学院毕业; 1960 年罗马尼亚科学院病毒学研究所获博士学位, 同年归国从事医学病毒学研究, 专长是病毒形态学和医学超微结构学。首次发现人类 B 组轮状病毒 (成人腹泻轮状病毒 ADRV), 首次发现肾病综合征出血热病毒的形态, 解决了该病毒的归属, 并获得世界验证和公认。与黄祯祥院士一起创建中华医学病毒学会和《中华实验和临床病毒学杂志》, 并任总编辑。在国内外发表科学论文 300 多篇, 著书 10 部。先后获何梁何利科技进步奖、自然科学奖、WHO 贡献功勋奖等 18 项。现任中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所洪涛院士实验室主任、博士生导师, 北京交通大学生命科学与生物工程研究院荣誉院长、基因工程研究所所长; 兼任北京协和医学院教授、太平洋科协医学委员会主席。

## 编写人员

主 编 洪 涛

副主编 (按姓氏笔画排序)

于常海 马贵平 王 军

王得新 何金生 盛树力

编 者 (按姓氏笔画排序)

于常海 北京大学医学部

马贵平 北京出入境检验检疫局疯牛病检测实验室

王 军 国际 AD 协会中国委员会;北京交通大学理学院

王志珍 中国科学院生物物理研究所

王志亮 中国动物卫生与流行病学中心国家疯牛病参考实验室

王宏娟 首都医科大学燕京医学院

王健伟 中国医学科学院病原生物学研究所

王得新 首都医科大学附属北京友谊医院

王蓬文 北京中医药大学中医内科学教育部重点实验室

尹绍满 中国科学院微生物所

田 波 中国科学院微生物所

刘雨田 中国动物卫生与流行病学中心国家疯牛病参考实验室

孙维敏 北京交通大学理学院

杜志强 美国西北大学芬堡医学院

杨春章 美国国立卫生研究院神经疾病和中风研究中心(NIH/NINDS)

李丽明 美国西北大学芬堡医学院

李炎鑫 北京出入境检验检疫局疯牛病检测实验室

吴小梅 香港中文大学医学院

何金生 北京交通大学理学院

张 莹 北京交通大学理学院

张 斌 美国宾夕法尼亚大学医学院

张永强 中国动物卫生与流行病学中心国家疯牛病参考实验室



张丽姝	北京交通大学理学院
张连峰	中国医学科学院医学实验动物研究所
林华型	香港中药和天然药物研究所
周 烨	北京大学医学部
郑妍鹏	北京交通大学理学院
赵 丽	山东大学公共卫生学院
赵 睿	北京大学医学部
赵玉琪	美国马里兰大学医学院
赵伟秦	首都医科大学附属北京友谊医院
胡红刚	北京交通大学理学院
柯 亚	香港中文大学医学院
侯玲玲	北京交通大学理学院
洪 涛	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所;北京 交通大学理学院
秦克锋	美国芝加哥大学神经科学系
钱忠明	香港理工大学应用生物和化学技术系
徐世明	首都医科大学燕京医学院
黄金玲	北京大学医学部
曹传海	美国 Johnnie B Byrd, Sr 老年痴呆研究所
盛树力	首都医科大学附属宣武医院
脱厚珍	首都医科大学附属北京友谊医院
彭丹涛	卫生部北京医院
彭向雷	北京交通大学理学院
董小平	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所
韩 俊	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所
程 汉	中国科学院生物物理研究所
O'Donnell ME	美国马里兰大学医学院
Telling GC	美国肯塔基大学微生物免疫与分子遗传学系

学术秘书 张 莹  
编写秘书 刘 莉

# 前 言

把最初研究朊病毒的兴趣发展成编著这本能与读者最终见面的书,经历了一段相当长的时间。促成本书写作的是国际国内近年来在朊病毒和痴呆症研究方面的重大发现和进展。这些标志性发现包括:

- 变性的蛋白质——朊病毒,具有传染性,成为致死性海绵状脑病的病因和(或)多种“构象病”的病因。在“慢病毒”和朊病毒的研究里孕育和产生了两个诺贝尔生理学/医学奖。

- 20世纪80年代暴发于英国、蔓延到全欧洲、波及北美和日本的疯牛病(BSE),造成至今“谈牛色变”的世界性“疯牛病危机”。

- 继日本和西方发达国家之后,我国于20世纪90年代步入了“老年社会”之行列,数以千万计的老年痴呆症患者已成为重大的社会负担,备受关注。

- 21世纪被公认为生命科学世纪,在“人类”基因组成功剖析的背景下,认知科学或脑科学将有突破性发展。


- 以淀粉样变和海绵样变为主要特征的痴呆症主要标记物已被阐明,它们在发病机制、实验室诊断和治疗诸多方面起到了“敲门砖”的作用,甚至用以预防和治疗痴呆症的“疫苗”已被设计,延缓和消除痴呆症的曙光在即!

本书在以上科学发展的背景下应运而生,旨在将最新的科学发现和进展予以全面综述、归纳和评价,并为专业同道提供未来发展方向的预测和展望。

读者从书名上已经能够看出,本书主要由传染性痴呆症和非传染性痴呆症两大部分组成,前者是由朊病毒造成的传染性海绵状脑病(TSEs),后者为经典的非传染的老年性痴呆,即阿尔茨海默病(AD)。

为了丰富和完善本书的内涵,我们特邀了国内外几位知名学者为本书撰稿,其中有王志珍院士、田波院士、Telling博士、李丽明博士和王志亮博士等,他们的热情奉献,为本书增加了不可或缺的内容和光彩,在此向他们致以最诚挚的谢意!同时也要感谢屈建国、宋敬东、马玉梅及何平对图文处理等工作付出的辛勤劳动!

中国工程院院士



2010年9月

# 目 录

## 第一部分 传染性海绵状脑病

### 第一篇 朊蛋白与朊病毒的发现及其重大意义

第一章 传染性海绵状脑病概论	(3)
一、朊病毒研究的历史渊源——沉默的历史孕育重大发现	(4)
二、朊病毒研究中出现的术语和分类问题	(6)
三、研究的突破性发现	(14)
四、问题与挑战	(21)
五、应对的措施	(24)
六、朊病毒研究显现的科学问题	(26)
第二章 库鲁病研究启示录	(29)
一、研究历史 学习历史	(29)
二、从库鲁再研究中收益	(34)
第三章 从库鲁到“核晶”理论	(42)
一、库鲁	(42)
二、分子铸型：纳米水平的“核晶”	(42)
第四章 蛋白质异常折叠——蛋白质聚集——构象病	(45)
一、引言	(45)
二、蛋白质折叠的固有问题和细胞的应对机制——蛋白质质量控制体系	(45)
三、构象病	(47)
四、淀粉样沉淀	(48)
五、分子伴侣与神经退行性疾病	(50)

### 第二篇 朊病毒的生物学特征

第五章 朊蛋白的基因及其功能	(53)
一、朊蛋白的基因	(53)
二、朊蛋白的功能	(54)
三、构象转变与朊蛋白的功能缺失	(56)
四、朊蛋白功能缺失引起的病理改变	(57)
第六章 朊蛋白的细胞生物学	(60)
一、朊蛋白的生物合成与胞内转运	(60)
二、朊蛋白的拓扑形式	(60)
三、泛素-蛋白酶体系统与朊蛋白代谢	(61)
四、自噬与朊蛋白代谢和朊病毒感染	(61)
第七章 朊病毒学说	(63)
一、朊病毒学说的概念	(63)

二、朊病毒学说的内容 .....	(63)
<b>第八章 朊蛋白构象转变</b> .....	(72)
一、哺乳动物朊蛋白构象转变 .....	(72)
二、酵母朊蛋白构象转变 .....	(75)
三、小结 .....	(76)
<b>第九章 Doppel 蛋白结构与功能</b> .....	(78)
一、作为 PrP 类似物的 Doppel 蛋白 .....	(78)
二、Doppel 蛋白拮抗朊蛋白功能 .....	(80)
三、Doppel 蛋白的调节作用及潜在的新功能 .....	(82)
四、结束语 .....	(83)
<b>第十章 “唯蛋白质论”的重要证据——真菌朊病毒及朊蛋白</b> .....	(84)
一、哺乳动物朊病毒概念的提出 .....	(84)
二、真菌朊病毒蛋白的发现及蛋白质构象遗传概念的建立 .....	(85)
三、真菌朊病毒结构域、朊病毒蛋白质的聚集及不溶性纤维状聚集物的形成 .....	(90)
四、分子伴侣在朊病毒形成与复制中的作用 .....	(92)
五、酵母朊病毒是“疾病”还是适应性的体现 .....	(94)
六、小结 .....	(95)

### 第三篇 朊病毒研究的模型

<b>第十一章 朊病毒研究的细胞模型</b> .....	(98)
一、目前报道的朊病毒细胞模型 .....	(99)
二、朊病毒细胞模型的应用 .....	(101)
<b>第十二章 经典的朊病毒动物模型</b> .....	(104)
一、经典动物模型的建立 .....	(104)
二、实验室常用动物模型分类、特征及表现 .....	(106)
三、国内朊病毒动物模型研究现状 .....	(107)
四、经典动物模型在朊病毒研究中的应用 .....	(109)
五、经典动物模型的优缺点及潜力 .....	(112)
<b>第十三章 朊病毒转基因小鼠模型</b> .....	(114)
一、显微注射转基因方法 .....	(114)
二、基因敲除小鼠动物模型 .....	(121)
三、基因打靶的方法 .....	(123)

### 第四篇 人与动物朊病毒病各论

<b>第十四章 人类朊病毒病</b> .....	(125)
一、库鲁病 .....	(125)
二、克-雅病 .....	(125)
三、变异型克-雅病(人的“疯牛病”) .....	(130)
四、格-斯综合征 .....	(132)
五、致死性家族失眠症 .....	(132)
<b>第十五章 疯牛病</b> .....	(136)
一、概述 .....	(136)

二、病原	(137)
三、流行病学	(139)
四、临床表现	(141)
五、病理变化	(142)
<b>第十六章 羊搔痒病及其他动物朊病毒病</b>	(143)
一、羊搔痒病	(143)
二、传染性水貂脑病	(151)
三、鹿的慢性消耗性疾病	(154)
<b>第五篇 朊病毒病的检测与诊断研究</b>	
<b>第十七章 朊病毒病检测概况</b>	(160)
一、检测的样本	(160)
二、检测的方法	(161)
<b>第十八章 人类朊病毒病的常规实验室诊断</b>	(168)
一、基因诊断	(168)
二、免疫学诊断	(168)
三、神经病理学	(169)
四、神经影像学	(170)
<b>第十九章 疯牛病的检测</b>	(172)
一、免疫组织化学检测	(172)
二、ELISA 检测	(174)
三、Prionics <sup>®</sup> -Check LIA 检测方法	(179)
四、Western blot 检测方法	(180)
<b>第二十章 毛细管电泳与朊病毒检测</b>	(184)
一、毛细管电泳简介	(184)
二、毛细管电泳在朊病毒检测中的应用	(185)
<b>第六篇 朊病毒病的预防和治疗</b>	
<b>第二十一章 朊病毒的灭活与生物安全</b>	(190)
一、朊病毒的理化性质	(190)
二、朊病毒检测的安全防护	(191)
<b>第二十二章 朊病毒治疗方法的研究</b>	(198)
一、化学药物	(198)
二、治疗方法的新进展	(199)
<b>第七篇 控制朊病毒病的相关政策法规及国内研究现状</b>	
<b>第二十三章 疯牛病的影响及控制朊病毒病的相关政策法规</b>	(202)
一、疯牛病对经济、社会的影响	(202)
二、控制朊病毒病的相关政策法规	(206)
<b>第二十四章 我国人类朊病毒病检测监测和研究体系及主要进展</b>	(220)
一、我国克-雅病检测监测体系的建立	(220)
二、朊病毒病相关基础研究	(222)

三、展望 .....	(223)
<b>第二十五章 我国疯牛病研究现状</b> .....	(226)
一、病原的研究 .....	(226)
二、临床症状和病理变化的研究 .....	(229)
三、致病机制 .....	(229)
四、诊断 .....	(230)

## 第二部分 阿尔茨海默病

### 第八篇 阿尔茨海默病的临床研究

<b>第二十六章 阿尔茨海默病的临床特征</b> .....	(235)
一、发病率和流行病学 .....	(235)
二、临床表现 .....	(235)
三、病理改变 .....	(238)
<b>第二十七章 阿尔茨海默病的诊断和治疗</b> .....	(241)
一、辅助检查 .....	(241)
二、诊断 .....	(242)
三、鉴别诊断 .....	(243)
四、治疗 .....	(245)
<b>第二十八章 阿尔茨海默病体液生物学标记物的研究进展</b> .....	(259)
一、体液中 $A\beta$ 水平 .....	(261)
二、脑脊液中 t-tau、p-tau 水平 .....	(263)
三、脑脊液中 $A\beta_{42}$ 和 tau 的联合分析 .....	(265)
四、血小板中 APP 异构体比值 .....	(265)
五、血浆中细胞因子与趋化因子水平 .....	(265)
六、红细胞中蛋白激酶 C 的构象改变 .....	(265)
七、其他血浆、血清蛋白水平 .....	(266)
八、笔者实验室的相关工作 .....	(266)

### 第九篇 阿尔茨海默病的发病机制

<b>第二十九章 APP 蛋白代谢异常与阿尔茨海默病</b> .....	(271)
一、淀粉样肽前体蛋白 .....	(271)
二、参与 APP 加工的酶类 .....	(272)
<b>第三十章 <math>A\beta</math> 寡聚体及其对神经细胞损伤的机制</b> .....	(276)
一、 $A\beta$ 寡聚体的形成和种类 .....	(276)
二、 $A\beta$ 寡聚体的结构特征及其与神经细胞损伤的关系 .....	(277)
三、 $A\beta$ 寡聚体对神经细胞损伤的机制 .....	(279)
四、 $A\beta$ 寡聚体毒性作用的抑制物 .....	(282)
<b>第三十一章 tau 蛋白代谢异常与阿尔茨海默病</b> .....	(285)
一、tau 蛋白的正常功能 .....	(285)
二、tau 基因的变异 .....	(285)
三、tau 蛋白的致病机制 .....	(286)

四、tau 病变的治疗研究方向 .....	(288)
<b>第三十二章 阿尔茨海默病发病的家族遗传性</b> .....	(289)
一、遗传背景 .....	(289)
二、相关的致病基因 .....	(290)
<b>第三十三章 ApoE 与阿尔茨海默病</b> .....	(295)
一、概述 .....	(295)
二、ApoE 的流行病学意义 .....	(295)
三、ApoE 的生理功能及病理机制 .....	(295)
四、ApoE 在阿尔茨海默病中作用机制的实验室研究进展 .....	(296)
五、ApoE 基因型与治疗的关系 .....	(298)
六、ApoE 与阿尔茨海默病的研究前景和展望 .....	(298)
<b>第三十四章 表观遗传学与阿尔茨海默病</b> .....	(300)
一、DNA 甲基化与甲基化 DNA 结合蛋白 .....	(301)
二、组蛋白修饰 .....	(305)
三、siRNA 介导的基因沉默 .....	(307)
四、基因表达调控的新途径:miRNA 介导的基因沉默 .....	(309)
五、表观遗传学与阿尔茨海默病研究 .....	(311)
六、从表观遗传学角度出发研究阿尔茨海默病的意义 .....	(319)
<b>第三十五章 脑内胰岛素与阿尔茨海默病</b> .....	(326)
一、脑内胰岛素/胰岛素样生长因子 .....	(327)
二、胰岛素与阿尔茨海默病病理 .....	(329)
三、研究的相关思考 .....	(332)
四、小结 .....	(334)
<b>第三十六章 神经胶质细胞与阿尔茨海默病</b> .....	(336)
一、星形胶质细胞概述 .....	(336)
二、星形胶质细胞与阿尔茨海默病 .....	(337)
三、其他神经胶质细胞在阿尔茨海默病病变过程中的作用 .....	(341)
四、小结 .....	(342)
<b>第三十七章 神经炎症在阿尔茨海默病发病中的作用</b> .....	(345)
一、阿尔茨海默病与神经炎症 .....	(345)
二、阿尔茨海默病神经炎症的分子生物学和细胞生物学 .....	(349)
三、 $A\beta$ 诱导的阿尔茨海默病性神经炎症 .....	(354)
四、细胞因子和化学趋化因子的释放及其在阿尔茨海默病中的作用 .....	(358)
五、细胞因子和趋化因子的遗传多态性与阿尔茨海默病 .....	(368)
六、氧化应激和阿尔茨海默病中的神经炎症 .....	(372)
七、谷氨酸循环障碍与阿尔茨海默病的免疫性神经炎症 .....	(375)
<b>第三十八章 脑铁代谢紊乱与阿尔茨海默病</b> .....	(387)
一、脑铁的分布、功能和含量变化 .....	(387)
二、脑铁代谢紊乱与阿尔茨海默病的关系 .....	(388)

三、铁在阿尔茨海默病病理过程中的作用 .....	(390)
四、阿尔茨海默病防治的新途径——降铁疗法 .....	(391)
<b>第三十九章  朊蛋白对阿尔茨海默病的双重作用</b> .....	(395)
一、关于阿尔茨海默病发病机制的新观点 .....	(395)
二、朊蛋白在阿尔茨海默病发病过程中的双重作用 .....	(397)
<b>第十篇  阿尔茨海默病研究的模型</b>	
<b>第四十章  阿尔茨海默病动物模型</b> .....	(400)
一、无脊椎阿尔茨海默病动物模型 .....	(400)
二、鱼类阿尔茨海默病动物模型 .....	(402)
三、哺乳类阿尔茨海默病动物模型 .....	(403)
四、模型的选择与发展 .....	(407)
<b>第十一篇  阿尔茨海默病治疗药物开发现状及思路</b>	
<b>第四十一章  阿尔茨海默病的治疗现状及发展方向</b> .....	(410)
一、阿尔茨海默病的治疗现状 .....	(410)
二、阿尔茨海默病的治疗发展方向 .....	(415)
<b>第四十二章  阿尔茨海默病免疫治疗的研究进展</b> .....	(421)
一、抗体作用机制 .....	(422)
二、主动免疫治疗 .....	(422)
三、被动免疫治疗 .....	(425)
四、免疫治疗进一步阐明了阿尔茨海默病的发病机制 .....	(428)
五、目前进入临床试验的免疫治疗方法 .....	(429)
<b>第四十三章  神经退行性疾病新型药物载体研究进展</b> .....	(432)
一、基因药物载体 .....	(432)
二、非基因药物载体 .....	(435)
<b>第四十四章  小 RNA 与神经退行性疾病</b> .....	(438)
一、小 RNA 概述 .....	(438)
二、siRNA 技术与神经退行性疾病研究 .....	(440)
三、miRNA 与神经退行性疾病 .....	(444)
<b>第四十五章  干细胞与神经退行性疾病</b> .....	(449)
一、干细胞在神经退行性疾病治疗中的应用 .....	(449)
二、干细胞移植在神经退行性疾病治疗中存在的问题 .....	(453)
<b>第十二篇  思考与启示</b>	
<b>第四十六章  对我国阿尔茨海默病的现状和若干问题的思考</b> .....	(455)
一、阿尔茨海默病的现状 .....	(455)
二、阿尔茨海默病的影响 .....	(457)
三、国际对策 .....	(458)
四、挑战与建议 .....	(462)
<b>附录一  CJD 和 BSE 大事简表</b> .....	(465)
<b>附录二  相关溶液、试剂配制方法</b> .....	(466)
<b>中英文名词索引</b> .....	(471)
<b>彩图</b>	



# 第一部分

## 传染性海绵状脑病