

失窃的灵魂

Decoding Darkness

中老年痴呆症的致病基因解码

The Search for the Genetic Causes
of Alzheimer's Disease

[美]鲁道夫·谭兹 安妮·帕尔森 著
庄雅婷 范嘉榕 译

汕头大学出版社



前总统里根因患老年痴呆症去世

不完全统计,我国65岁以上的患者达500万人以上。

他们失去记忆,认不出家人,丧失社交和日常生活能力。

谁能体会患者和家人的苦楚和无助感?

遨游致病基因的搜寻之旅 展望药物治疗的曙光

失窃的灵魂

Decoding Darkness

中老年痴呆症的致病基因解码

The Search for the Genetic Causes
of Alzheimer's Disease

[美]鲁道夫·谭兹 安妮·帕尔森 著
庄雅婷 范嘉榕 译

汕头大学出版社



图书在版编目 (CIP) 数据

失窃的灵魂：中老年痴呆症的致病基因解码 / (美) 鲁道夫·谭兹、安妮·帕尔森著；庄雅婷、范嘉榕译. - 汕头：汕头大学出版社，2003.7

书名原文：Decoding Darkness: The Search for the Genetic Causes of Alzheimer's Disease
ISBN 7-81036-599-1

I. 失... II. ①谭...②帕...③庄...④范... III. 阿兹海默症 - 研究 IV. R749.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 049328 号

DECODING DARKNESS by Rudolph E. Tanzi and Ann B. Parson

Copyright©2000 by Rudolph E. Tanzi and Ann B. Parson

Simplified Chinese translation Copyright 2004 by Shantou University Press

Published by arrangement with Perseus Publishing, a member of Perseus Books L.L.C.

ALL RIGHTS RESERVED

本书经城邦文化事业股份有限公司授权，出版中文简体字版本。非经书面同意，不得以任何形式任意重制、转载。

汕头大学出版社常年法律顾问：广东金领律师事务所。

失窃的灵魂：中老年痴呆症的致病基因解码

作 者：鲁道夫·谭兹 安妮·帕尔森

译 者：庄雅婷 范嘉榕

责任编辑：邓祚智 钱 丹 叶 慧

封面设计：郭 炜

责任技编：姚健燕

出版发行：汕头大学出版社

广东省汕头市汕头大学内 邮 编：515063

电 话：0754-2903126 0754-2904596

印 刷：广州大一印刷有限公司

邮购通讯：广州市天河北路 177 号祥龙花园祥龙阁 2205 室

电 话：020-85250785

邮 编：510075

开 本：890×1168 1/16

印 张：17.5

字 数：243 千字

版 次：2004 年 10 月第 1 版

印 次：2004 年 10 月第 1 次印刷

印 数：4500 册

定 价：29.80 元

ISBN 7-81036-599-1/R·60

版权所有，翻版必究

如发现印装质量问题，请与承印厂联系退换

< 出版缘起 >

开创科学新视野

何飞鹏

有人说，是“联考”制度，把台湾读者的读书胃口搞坏了。

这话只对了一半：弄坏读书胃口的，是教科书，不是“联考”制度。

如果“联考”内容不限在教科书内，还包含课堂之外所有的知识环境，那么，还有学生不看报纸、家长不准小孩看课外读物的情况出现吗？如果“联考”内容是教科书占 50%，基础常识占 50%，中国台湾的教育能不活起来、补习制度的怪现象能不消除吗？况且，教育是百年大计，是终身学习，又岂是封闭式的“联考”、十几年内的数百本教科书，可囊括而尽？

“科学新视野系列”正是企图破除阅读教育的迷思，为台湾学子提供一些体制外的知识性课外读物；“科学新视野系列”自许成为一个前导，提供科学与人文之间的对话，开阅读者的新视野，也让离开学校之后的读者，能真正体验阅读乐趣，让这股追求新知欣喜的感动，流荡心头。

其实，自然科学阅读并不是理工科系学生的专利，因为科学是文明的一环，是人类理解人生、接触自然、探究生命的一个途径；科学不仅仅是知识，更是一种生活方式与生活态度，能养成面对周遭环境一种严谨、清明、宏观的态度。

千百年来的人类智慧结晶，在无垠的星空下闪闪发亮、向读者招手，但是这有如银河系，只是宇宙的一角。“科学新视野系列”不但要和读者一起共享大师们在科学与科技所有领域中的智慧之光，更强调未

来性。它将有如宇宙般深邃的人类创造力与想像力，跨过时空，一一呈现出来，这些丰富的资产，将是人类未来之所倚。

我们有个梦想：

在波光粼粼的岸边，亚里士多德、伽利略、祖冲之、张衡、牛顿、弗洛伊德、爱因斯坦、普朗克、霍金、沙根、祖宾、平克……他们或交谈，或端详捡拾的贝壳。我们也置身其中，仔细聆听人类文明中最动人的篇章……

(本文作者为城邦文化商周出版事业部发行人)

推荐一则有关遗忘的故事

罗时成 教授

《失窃的灵魂》是本很棒的科普书，内容叙述原著作者之一，谭兹博士，由音乐领域跨入神经科学研究，追寻失智疾病阿兹海默症（Alzheimer's Disease）发病的基因基础，故事充满知性与感性。两位译者均具生物学背景，对科学故事掌握精准，加上译笔流畅，读起来轻松愉快，是一本值得推荐给年青学子和喜爱科普的人士阅读的书。

虽然我们每个人未必有一目十行、过目不忘的本领，但大都有考前临时抱佛脚、强记的经验。我们也有遗忘的经验，少时，在考试时有些题目就是想不起答案；老时，遇到一张熟悉的脸孔却叫不出他的名字。

我们为什么会有记忆？又为什么会遗忘？记忆是否有什么基本物质？若有，当这些物质被破坏或消失后，记忆是否就消失了？就如细胞是生物表现生命现象最基本的单位，神经细胞（神经元）是表现记忆最基本的单位。但神经元所构成的网络是如何透过不同突触连接，又经何种神经传导物质的刺激来表现记忆，至今仍然存留它未揭开的面纱。大脑是人类产生记忆的器官，同时，它也是人类语言、情绪的中枢，由于它太多的奥秘未被揭开，所以生命科学家认为 21 世纪是“脑科学的世纪”。

遗忘作用有时在我们生活中会产生一些小困扰，若遗忘作用严重到失智，忘记了日常生活的词汇，出门经常迷路，连亲人都认不得，那不止困扰失智的本人，也影响到周围一起生活的亲人。这种遗忘失智的现象，于上个世纪初由阿兹海默医生观察到患者的案例，并于精神科学会议上宣布此失智病症为阿兹海默症。

阿兹海默症的研究虽然将近百年，但在前数十年对此疾病的病因所知有限，直到分子生物学技术的突破，透过遗传学与生物化学的研究，方

有重大突破。研究阿兹海默症不但可以预防及解除这种病症的痛苦，也可以替人类揭开记忆与失忆的秘密。

上个世纪人类的性命仍受流行性疾病传染的威胁，例如 1918 年爆发流行性感冒病毒的传染，夺走了全球将近 3000 万人的性命，数目远超过一次大战的死亡人数。随着医药卫生的进步，粮食及营养的改善，人类平均寿命逐年攀升，威胁人类死亡的杀手变成了慢性疾病，诸如心血管疾病、糖尿病和癌症。

阿兹海默症的罹患率也随着人类平均寿命的增加而增加，本世纪初预测：全球将有 4000 万人罹患阿兹海默症。起初此病大都发现于年长者，因此被认为是一种老化现象，经科学家从遗传学及分子生物学的探讨，发现此病可分成早发型及晚发型，前者在 60 岁之前就发病，后者则在 60 岁之后，且随年龄增长比例也增加。这两型疾病发病的基因也有所不同。本书十分详尽地描述有关科学家追寻基因时的竞争，同时也暴露科学家人性的一面，包括抢功、伪造数据。

本书引用了不少遗传、生化及分子生物学的专有名词，诸如：核酸、蛋白质、寡核苷、南方杂交法，初接触者可能需要花些功夫理解，但相信这些名词慢慢将成为“后基因时代”人类的一般知识。对有兴趣投入神经科学研究的学子，本书也有清楚指引如何找到基因、如何以快速筛选自动分析的方式，找到有效治疗或预防的药物。

本书内容为半自传式的叙述，主角谭兹是如何放弃喜爱的音乐工作，投入神经科学研究，在念博士期间虽有许多重要发现并且发表于一流期刊，但因无法符合博士论文原订的方向而延宕毕业，以后他自己主持实验室如何坚持阿兹海默症的研究，对年青人确实有励志和启发的作用。

最后祝阅读愉快。

罗时成于阳明大学

2002 年元月 18 日

< 专文推荐 >

揭开阿兹海默症遗传之谜

叶炳强 医师

失智症（传统中译为痴呆症）是指中枢神经系统的疾病，影响病人的认知功能，特别是记忆、判断力及抽象思考能力，使患者的工作、社交及日常生活功能减退，过去大家耳熟能详的老年痴呆症（Senile dementia），其实就是指“老年期（晚发型）的阿兹海默症”（Late-onset Alzheimer's Disease）。根据流行病学的统计，65岁以上的失智症盛行率约为3%~8%，随着年龄层的增高而倍增，80岁以上的比率可高达20%~40%，根据2000年的估计，全球约有1800万个失智症患者，随着人口结构老化的影响，到公元2025年，全球的失智人口将达3500万。在众多失智症的原因当中，以阿兹海默症所占的比例最多，其次是血管性（或中风后）失智症。若以60岁为发病的分界点，60岁以前发病的称作早发型失智症（Early-onset dementia），以阿兹海默症的病理变化较多。最广受大家注意的是，早发型阿兹海默症的遗传倾向较高，而晚发型则较不明显。《失窃的灵魂》一书就是以揭开早发型阿兹海默症遗传之谜为主轴，带领大家进入这个神秘疾病的迷宫，一窥其奥秘。

其实失智症的相关描述在远古时代已有记载，但真正将“阿兹海默症”完整描述、研究及提出可能的治疗方法，却是上一个世纪的史实及科技进步的重要见证。这个故事始于1901年，德国神经精神医学家阿兹海默所治疗及长期追踪的一位51岁女性病人。5年后，病人过世，阿兹海默医师做病理解剖时，发现两项重要的病理变化，包括微小的团块（Plaque）及紧密成束的纤维（Tangle）。后来这些脑部的块斑及缠结被认为是老年失智症不可或缺的病变，其中块斑的组成是以类淀粉蛋白为核心，再被神经胶质细胞及肿胀的神经元包围。到1983年，格蓝纳

医师 (G. Glenner) 更研究出类淀粉蛋白的氨基酸组成。

从 20 世纪 80 至 90 年代的 20 年间, 神经科学家利用“早发型家族性阿兹海默症”病人的研究, 对产生人类淀粉蛋白的基因变异有空前的成就及了解, 其中包括类淀粉 β 蛋白先质 (Beta-amyloid precursor protein, APP) 在第 21 对染色体的变异、早老素 I (Presenilin I) 在第 14 对染色体的变异及早老素 II (Presenilin II) 在第 1 对染色体的变异, 以及这些基因变异如何产生堆积在脑斑的 APP 蛋白片段 A- β 。科学家目前正在研究如何预防、减少 A- β 的堆积来治疗阿兹海默症。

常见于老年期的晚发型阿兹海默症, 虽然遗传基因的祸首并不如早发型家族性遗传来得直接清楚, 但科学家也找到部分遗传危险因子, 如载脂蛋白 E (Apolipoprotein E; APOE) 及 α 2- 巨球蛋白 (alpha 2-macroglobulin, A2M), 说明晚发型的部分故事。这些基因或称作“易感基因”, 会增加个体患病的几率, 但并不代表一定会发病, 即并非充分条件, 也非必要条件, 它的作用似乎需要其它遗传式环境因素参与, 才会发病。

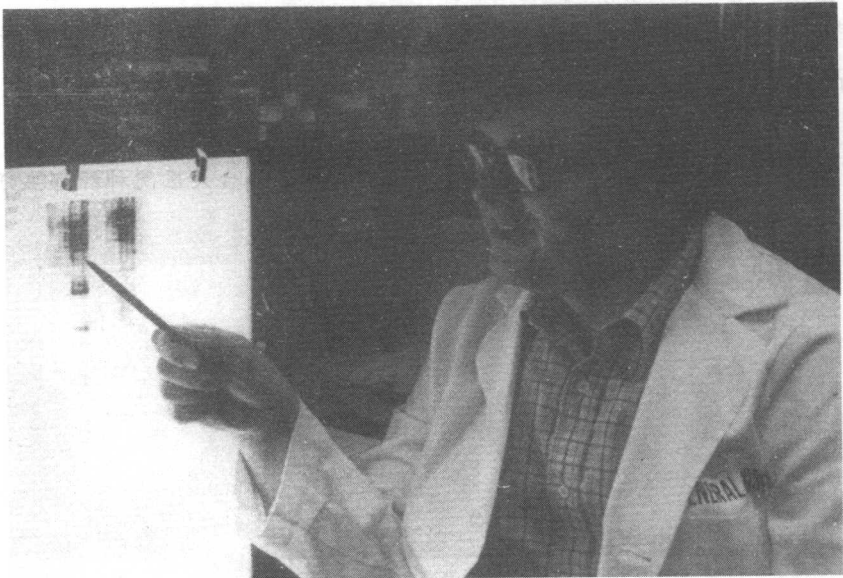
上述有关阿兹海默症的百年发展史, 在《失窃的灵魂》一书的作者谭兹博士口中娓娓道来, 可说是深入浅出。因为谭兹博士是一位非常杰出的哈佛大学神经科学家, 他本人就是上述许多基因突变的发现者, 书内相关故事、过程他自己都有亲身或间接参与其中。许多书中人物是他的研究伙伴、科学竞赛中的对手及朋友。再由科普作家帕尔森以侦探小说般的回忆式文体呈现, 让读者有如阅读侦探小说般, 追寻阿兹海默症的致病主因; 又如冒险家寻宝般, 寻找治疗此疾的“长生不老”之药, 破解这个使人类走入黑暗之谜 (正如本书原著书名: *Decoding Darkness*)。但整个世纪故事或“世纪之病” (阿兹海默症曾被喻作 Disease of the Century) 的发展史中, 有三位神经科学家值得大家致敬及学习, 他们是 (一) 阿兹海默医师本人; (二) 加州大学圣地亚哥分校病理学教授——格蓝纳医师; 及 (三) 本书作者——谭兹博士。

阿兹海默医师拥有传统临床神经精神科医师所有的特质, 他细心倾听及观察病人的病史、临床症状及演变经过, 并与病人及家属建立良好

原书缺页



阿兹海默医师(1864-1915)



古斯勒，摄于1983年。麻省综合医院提供。

失窃的灵魂 目录

C o n t e n t s

出版缘起 开创科学新视野 / 何飞鹏 1

专文推荐 推荐一则有关遗忘的故事 / 罗时成教授 3

专文推荐 揭开阿兹海默症遗传之谜 / 叶炳强医师 5

绪论 13

早发型及晚发型阿兹海默症 / 基因国王与蛋白质奴隶 / 神经遗传学的新纪元

第一章 遗传连锁字谜 19

21 岁的迷惘 / 梦想的开端 / 第一类接触 / 基因搜猎计划 / 初试啼声 / 白天做实验，晚上玩乐团 / 意外的胜利

第二章 块斑核心 39

恶名昭彰的入侵者 / 神秘的沉淀物 / 阿兹海默医师 / 电子显微镜揭露块斑与缠结的真貌 / 胆碱激导假说 / 绝望无助的受害者 / 特立独行的格蓝纳 / 如何诊断阿兹海默症? / 建立大脑组织库 / 成立阿兹海默症安养之家 / 失智者的典型症状 / 如何照顾失智症患者? / 解开核心序列

第三章 嫌疑染色体 67

第 21 对染色体的基因图谱 / 染色体步行 / 科学里没有不可能的事 / 与牛津学者的争端 / 失望与希望

第四章 落空的钓饵 81

进入哈佛大学 / 基因钓饵 / 错综复杂的大脑 / 大脑变奏曲 / 失窃的灵魂 / 基因捕手 / 神经科学盛会 / 误投罗网 / D21S1 标记

第五章 难以捉摸的基因 105

矛盾的真相 / 重复基因假说 / 奇怪的插入序列 / 蛋白酶抑制子

第六章 从饥荒到盛筵 119

科学生涯的另一面 / 冷泉港的火爆冲突 / 延宕毕业 / 大脑的丧钟 / 另一个基因? / 最后的插曲

第七章 突变现形 133

流星的默示 / C 变 T / 怀疑的声浪 / A- β 的神经毒性: 毒, 不毒? / 大脑研究的黄金十年 / 失落的突变 / 至死不渝的热情

第八章 人与鼠 151

基因转殖 / 动物会患阿兹海默症吗? / 老鼠纪元 / 世纪之病 / 两派对垒 / 伪造的报告

第九章 基因竞赛 163

第 14 对染色体 / 谁是剥夺者? / 晚发型阿兹海默症易感基因 / A- β 是正常细胞的产物! / 基因竞赛 / 炸弹怪客 / 歧见与紧张关系 / 谣言纷传 / 染色体上的百慕达三角洲 / 意外的终点

第十章 病灶 42 187

早老素 I / 第一对染色体 / 最难打的一仗 / 早老素 II / 阿兹海默症研究领域的吹笛人 / 接连出现的阿兹海默症遗传基因 / 42 的秘密 / 科学与信仰 / 轰动全世界的老鼠

第十一章 解开串联 207

戏剧性的转变 / 阿兹海默症人类遗传研究计划 / 容易导致阿兹海默症的环境因子 / 延缓阿兹海默症 / 病理变化的串联 / 诸多嫌疑犯

第十二章 希望的曙光 223

阿兹海默症研究领域的三剑客 / 生物科技的利器 / 百家争鸣的制药时代 / 里根罹患阿兹海默症 / 乙酰胆碱药物上市 / 新药筛选与设计 / 雅典娜神经科学 / A- β 疫苗 / 金属结合剂 / 新统计方法搜寻易感基因 / γ -分泌酶药物 / τ 基因突变 / 质疑与挑衅 / 站在巨人的肩膀上 / 捷报频传 / 因缘际会

结语 255

致谢 263

参考书目 265



绪论



在这个世界上，大概没有比阿兹海默症还要恐怖的梦魇了。这种致命的脑部疾病不仅彻底摧毁一个人的心智，最阴险的是，它在夺走患者生命的前几年，便已开始逐步蚕食鲸吞他的意识。阿兹海默症的初期症状看起来稀松平常，诸如健忘和性格上的改变等，以致于常常被忽略；而且一旦发现，也难以回溯。随着受害者的理解力一点一滴流失，患者与家属都陷入痛苦的混乱中。还有什么会比眼睁睁地看着你所爱的人慢慢丧失认知能力，最后连周遭的人、事、物、甚至是自己，都不再认识还要来得糟糕呢？

相较于阿兹海默症对身体的摧残，更让人心如刀割的是患者与家属在情绪上所承受的苦楚及无助感。正如茱莉·卢南-罗森（Julie Noonan-Lawson）所说：“不曾深受其害的人很难体会，即使是我最好的朋友也一样。”茱莉连同她的四个姊妹、五个兄弟，亲眼目睹了母亲茱莉亚死于一种罕见的阿兹海默症，这种阿兹海默症主要发生于中年人，而且平均有 50% 的几率会遗传给下一代。茱莉亚的十个孩子目前年纪都介于 36~58 岁之间，也就是说，他们正处于遗传性发病的危险期。

在卢南家孩子的记忆中，他们的母亲非常喜爱唱歌。小时候，每当炎炎夏日，他们一家人就会挤进家庭用的旅行车中，带着游泳衣，在茱莉亚一首接着一首的轻快歌声下，一路开车到马萨诸塞州南岸的马诺梅特海滩（Manomet Beach）。过了 40 岁之后，茱莉亚不知怎的开始愈来愈少唱歌，整个人陷入忧郁的情绪中，而她的孩子们也跟着掉入焦虑、忧愁和伤痛的泥沼里。茱莉亚失去了歌声，她的孩子们也失去了歌声。

然而，卢南一家人并没有向这种疾病屈服。令人敬佩的是，他们和其他数百个遗传性家族一样，对这个疾病的研究作出了宝贵的贡献，帮助数千个研究阿兹海默症的科学家探讨此疾病的分子机制。若非他们的帮助，我们根本不可能在这么短的时间内有如此大的进展，而这本书的故事也就不会存在。面对这个疾病在他们家族遗传中可能带来的伤害，卢南家族提供他们的 DNA 给波士顿麻省综合医院（Massachusetts General Hospital）的研究者。从 20 世纪 80 年代初期，我便加入麻省综合医院的阿兹海默症研究工作，直到目前担任麻省综合医院遗传暨老化研