

老年性痴呆

的临床和分子学基础

盛树力 裴进京 著

49.1

BL

 科学技术文献出版社

(京)新登字 130 号

责任编辑/阎 岩

策划编辑/陈玉珠

责任校对/李正德

责任出版/李卫东

图书在版编目(CIP)数据

老年性痴呆的临床和分子学基础/盛树力,裴进京著.

北京:科学技术文献出版社,1998.9

ISBN 7-5023-3106-9

I.老… II.①盛… ②裴 III.①阿尔米莫氏病-临床
②阿尔米莫氏病-病理学:分子生物学 IV.R749.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 23027 号

出 版 者/ 科学技术文献出版社

地 址/ 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

发 行 者/ 新华书店北京发行所

印 刷 者/ 北京金特印刷厂

版(印)次/ 1998 年 10 月第 1 版,1998 年 10 月第 1 次印刷

开 本/ 787×1092 32 开

字 数/ 135 千

印 张/ 6.25

印 数/ 1—2000 册

定 价/ 12.00 元

© 版权所有 违法必究

(购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者本社发行部负责调换)

发行部电话/(010)68514035 总编室电话/(010)68515544-2935

社长室电话/(010)68515037

序 言

本书是在给首都医科大学研究生讲授“老年性痴呆”专题讲座的讲义基础上编写的。

老年性痴呆又称阿尔兹海默病 (Alzheimer's Disease, AD), 65 岁以上的老年人中患病率可高达 5%。随着我国在全国范围内进入老龄化社会, 在本世纪末老年性痴呆病人的总数将达 600 万左右, 这将对我国社会和家庭造成巨大的负担。老年性痴呆已成为第 4 位死亡原因。因此, 研究老年性痴呆的防治已是当务之急, 它不仅是医学问题, 而且是一个重要的社会问题。

老年性痴呆以神经元胞内出现神经元纤维缠结和胞外出现老年斑为特征。但病理过程一般可长达数十年, 散发性 AD 病人在 65 岁以后发病, 但家族性老年性痴呆病人由于已知和未知的基因突变而大大加快病理过程的进展。使发病年龄明显提前甚至在三十余岁即可出现明显症状。由于 AD 是一种进行性的神经退变性疾病, 早期临床症状常难以被病人和家庭察觉, 也常被非专科医生所忽视。纠正“老人傻不是病”的认识误区是当前我国正在全面进入老龄化社会的一项重要任务。提高全民对老年性痴呆的认识, 早期诊断才有可能成为现实, 此时也是治疗老年性痴呆的唯一机会, 可以推迟老年性痴呆的发病时间, 一旦进入中晚期的病人很难取得治疗效果。

面对不断增长的病人,对老年性痴呆研究不仅需要大量人力、财力的投入,而且需要在政府规划下解决老年人的保健和社区医疗问题。专业和非专业性的医疗照顾主要应在社区进行,这已经超越了卫生系统的一种政府行为。

西方国家对老年性痴呆的研究已取得了巨大的进展,我国近年来也受到了政府的高度重视,也取得了一些成绩,但与国际上的研究水平比较,还有很大差距。可以预期研究老年性痴呆的队伍将会迅速扩大,它的研究覆盖面几乎涉及医学和生物学的所有领域,因此向读者较全面介绍老年性痴呆就是编写本书的背景。通过介绍国外研究方面的主要进展,能引起研究生对老年性痴呆的研究兴趣并对有关研究工作者和临床医生有一点参考作用的话,也就达到了目的。由于笔者缺乏研究老年性痴呆的实际经验,兼之水平有限,书中错误难以避免,望同道指正。本书在编写过程中,赵志炜同志在整理、排印方面给予帮助,特予感谢,对首都医科大学北京宣武医院领导的大力支持表示感谢,尤应对神经科学专家、首都医科大学徐群渊校长的指点表示衷心感谢。

盛树力

北京脑老化研究实验室

首都医科大学 北京宣武医院

1998.5.11

前 言

人口老龄化是全世界面临的一大难题,我国 1990 年 11.3 亿人口中超过 60 岁的人群接近 1 亿。而我国大城市早在 10 年前已步入老龄化城市。1987 年北京老龄人口比重已占全市总人口的 10.4%,到 1995 年底,北京 60 岁以上的老人已达 157 万。据预测,2030 年以前,北京市老年人口将逐渐增长,到 2000 年老人将达 174.3 万,占总人口的 14.75%,2030 年将达到 386.67 万,占总人口 28.9%。即 7 个人中有 2 个老人。一个庞大的老年群体将会对社会、经济和文化带来巨大的影响。因此,在为老年人口迅速增长的社会可持续发展作准备,老年疾病的防治是刻不容缓的,不仅是一个医学问题,而且是一个社会问题。一个健康老龄化的人群将对社会的发展起重要作用。

老人痴呆约占老年人群的 10%,其中老年性痴呆 (Alzheimer's Disease, AD) 约占半数。由于痴呆病人对社会和家庭带来的严重负担,因此,研究 AD,推迟 AD 发病和改善病人生活质量是一个紧迫的课题。

痴呆(dementia)系指进行性智力功能、记忆力及获得知识的技巧能力的降低。由于它多见于老年人,又叫老年痴呆,痴呆的发生与年龄相关,但并不是不可避免的脑老化的结果,因为许多老年人并没有显著的智力丧失。痴呆是一种综合征,是以器质性脑病变为基础。病人意识清楚,但记忆损害

(学习新知识或回忆过去学过的知识的能力受损)和一种或一种以上的认知障碍(失语、失用、失认和行为功能障碍)。造成社交和职业职能的明显损害。AD 是以组织选择性损害和以特征性病理改变为基础的一种痴呆。德国学者 Alois Alzheimer 博士(1864.7~1915.12)于 1906 年在德国第 37 届德国西南部精神科医生研讨会上提出“an unusual disease of the cerebral cortex”的论文。介绍老年性痴呆(presenile dementia),以后被人们称为 Alzheimer 病。

60 岁以上和 80 岁以上老年人口增长的速度分别为总人口增长速度的 2 倍和 6 倍。据世界卫生组织估计,今后 20 年中,发展中国家老龄化的形势尤为严峻,到 2020 年,全球 10 余亿以上超过 60 岁的人口中,2/3 生活在这些发展中国家。在美国 AD 病人估计在 250 万~400 万人,全球估计有 1700 万~2500 万人。AD 在美国是引起死亡的第 4 位原因(在心脏病、癌、中风之后),每年死于 AD 超过 10 万人。在确诊后平均生存期约 8 年。西方国家对 AD 的费用可分为二部分,即直接费用(如医疗费用、护理院和社会服务等)和间接费用[如社区照料、家属和雇人照料、死前照料(premature death)、失去工作等]。在美国(1988 年)2 项费用超过 130 亿美元,1994 年为 830 亿美元,平均每人为 4 万美元,其中间接费用高于直接费用。花费最多的是中度严重的 AD 病人。AD 病人住在护理院平均每人为 2.75 年,为其他病人住院时间的 10 倍,仅此项费用需 50 亿美元(1993 年)。

在西方发达国家,约 12% AD 病人住院治疗,大多数病人在社区和家庭照料。1 个严重的 AD 病人需要接受照料的时间每天为 8.06 h,中型病人为 3.2 h。

我国在这方面尚无研究,到 2000 年,北京的 AD 病人比较保守的估计将达到 5 万人以上。如果按直接费用、间接费用估算,每人每年 2000 元,则可高达 1 亿元,全国可能为此付出数十亿元的费用。在我国 AD 病人至少在 400 万以上。由此可见 AD 是一种常见老年病,给社会带来巨大负面影响。如果经过研究,在 10 年后能使患病率下降 1 个百分点,即由 5% 下降到 4%,则可每年减少费用数亿元。因此增加对 AD 研究的投入是十分必要的,不仅具有巨大的社会效益,而且明显减轻国家和家庭的经济负担。

到 50 年代,AD 已引起人们广泛的关注,特别在西方老龄化国家已投入大量资金对 AD 进行广泛和深入的研究。我国传统医学虽无老年性痴呆这一专门名称,但对其症状的描述可见于古代医学文献,并用中医药进行治疗。到现在,中医的辨证施治和中药的开发仍是当代研究 AD 的重点之一。

现分十一章介绍 AD 和 AD 研究的进展。

目 录

第一章 与 AD 相关的神经解剖	(1)
一、海马结构(hippocampal formation)	(1)
二、内嗅区	(3)
三、经内嗅区	(4)
四、隔核	(6)
第二章 AD 的神经病理	(7)
一、老年斑	(7)
二、神经元纤维缠结	(8)
三、老年斑和神经元纤维缠结之间的关系	(14)
四、病理诊断标准	(17)
第三章 痴呆的早期诊断	(19)
一、痴呆诊断标准	(19)
二、痴呆临床表现	(23)
三、影像学的诊断意义	(29)
四、血管性痴呆	(30)
第四章 流行病学	(35)
一、患病率	(36)
二、发病率	(37)
三、各类痴呆的分布	(39)
四、痴呆的危险因素	(40)
第五章 AD 治疗	(46)
一、药物疗效的评估	(46)
二、影响治疗的因素	(49)

三、早期治疗和临床前干预	(50)
四、药物作用位点的多样化	(50)
五、对中药研究的方法学探讨	(51)
六、对症治疗	(52)
七、AD 的药物治疗研究现状	(52)
第六章 胆碱能神经元与神经生长因子	(57)
一、胆碱能神经元	(57)
二、神经生长因子及其受体	(58)
三、神经营养蛋白	(60)
第七章 胶质细胞	(64)
一、小胶质细胞分型和功能	(64)
二、小胶质细胞在 AD 发病中的作用	(68)
三、A β 激活小胶质细胞的分子机理	(76)
第八章 β-淀粉样肽及其前体蛋白	(81)
一、 β -淀粉样肽和它的前体蛋白	(81)
二、APP 和 A β 的生理功能	(83)
三、A β 的神经毒性问题	(94)
四、基因突变及其后果	(101)
五、ApoE 基因多态性与 AD	(111)
六、老年斑形成的机理	(114)
七、神经轴浆转运障碍和内质网相关结合蛋白 (ERAB)-A β 复合物的毒性	(116)
八、A β 与脑毛细血管	(119)
第九章 tau 蛋白	(122)
一、tau 蛋白结构和功能	(122)
二、tau 蛋白磷酸化	(125)

三、PHF tau 蛋白	(129)
四、有关 tau 蛋白磷酸化的酶类	(134)
五、与 tau 蛋白脱磷酸有关的磷酸酯酶	(139)
六、研究 tau 蛋白磷酸化的常用抗体	(141)
七、tau 蛋白磷酸化和 PHF tau 形成过程	(143)
八、A β 和 tau 蛋白之间的关系	(148)
九、脑脊液中 tau 蛋白浓度测定的诊断意义	(149)
第十章 能量代谢	(152)
一、葡萄糖利用减少	(152)
二、线粒体基因突变	(154)
三、能量代谢障碍	(157)
第十一章 问题和展望	(160)
一、程序化老化和死亡	(160)
二、细胞死亡的外部原因	(161)
三、AD 研究的主要进展	(162)
四、对今后研究 AD 的思考	(165)
五、药物作用靶位的思考	(166)

第一章 与 AD 相关的神经解剖

人大脑皮质是神经系统的高级部分,由大量大小不等、形态各异的神经元、神经胶质细胞和一些神经纤维组成。神经元分层排列,进化上出现较早的原皮质和旧皮质分3层统称异生皮质(allocortex)。出现较晚的新皮质则分6层,又称同生皮质(isocortex)。人类新皮质高度发达,约占全部皮质的96%,异生皮质包括嗅区和边缘系统中枢,如海马结构、前下托(presubiculum)和内嗅区(entorhinal region)。与之密切相关的是扁桃体皮质下核复合体。所有这些边缘部位与记忆功能和人格的情感方面的调节有关^[1]。

一、海马结构(hippocampal formation)

海马几乎埋在颞叶深部,由3个大的亚单位(齿状回、海马和下托)组成(图1)。

(一) 齿状回(fascia dentata)

齿状回主要接受由内嗅区发出的谷氨酸能穿通纤维通路(perforant path)输入,终止在分子层的外2/3。另一重要输入来自基底前脑的胆碱能核团,特别从内侧隔核。人与小啮齿动物不同,仅有从对侧海马来的稀少的胼胝体的输入,所以人的海马联合是一个退化结构。齿状回颗粒细胞发出苔状纤维

体系,此体系以富含锌的大突触扣结为特征。苔状纤维终止在 Ammon 角 CA₄ 和 CA₃ 部分的锥体细胞。

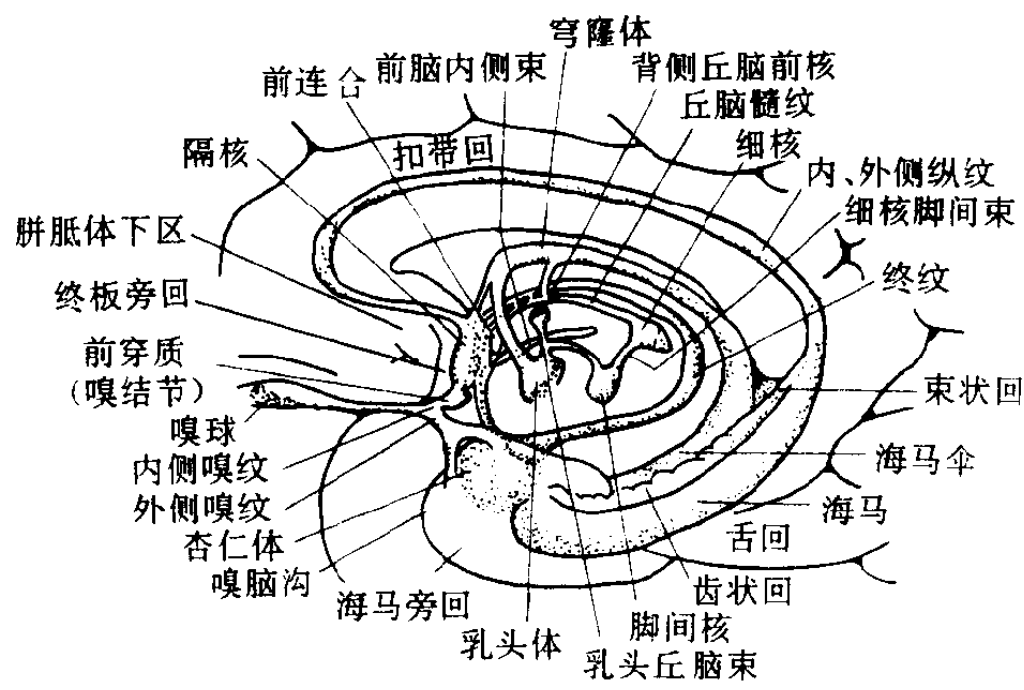


图 1 嗅脑和边缘系统图解

(二) 海马

又称 Ammon 角,位于侧脑室下角底部,额切面上呈 C 字形,与齿状回相连,共同形成 S 形的结构。海马前端较宽,表面覆有室管膜,膜的深面是 1 层白质,称室床。室床的纤维向后内方聚集形成纵行的海马伞,向后续于穹隆脚。齿状回是 1 条狭长的皮质带,除内侧面外皆为海马所包绕,在内侧游离面上有许多横沟,形如齿状,故此得名。海马大锥体细胞排列规则,似乎决定了整个海马的结构模式。它分为 CA₁、CA₂、CA₃、CA₄ 4 个区。CA₁ 与下托相接,CA₄ 紧邻齿状回。

(三) 下托

指海马旁回皮质和海马之间的过渡区域,相当于海马旁回的上部,大部分海马旁回的皮质属6层型,而海马和齿状回的为3层,下托为居于二者之间的移行区。细长的下托锥体细胞发出长而尖的树突,含有不常见的梭形脂褐素团聚块。由于这个特征而很易正确确定下托的边缘。海马输出主要产生在下托,主要投射到内嗅区(Pri- α 层)、小脑扁桃体、乳头核、边缘丘脑和后夹肌区(retrosplenial region)。丘脑 reunien 核强烈受海马输入影响和通过前下托直接或间接投射到内嗅区。因而构成短的异生皮质-丘脑环路的中心,稍大和更精细的环路(修改后的 Papez 环路)以下托信息传递到丘脑前核开始,这些核团与后夹肌区和前下托区联系。下托分固有前下托、旁下托和转下托(transsubiculum),起边缘环路皮质和皮质下界面的作用。前下托区可视为异形皮质的锥形皮质(Allocortical coniocortex),主要构成接受由不同来源的输入纤维,然后通过短袂联系投射到邻近的内嗅皮质。然后边缘环路的信息在内嗅区加工和通过穿通纤维通路传递到海马。

二、内嗅区

内嗅区在海马和经内嗅区(transentorhinal region)之间,扩展到复回和旁海马回的前部。前后为嗅沟和侧小沟,人内嗅皮质显示复杂的成层模式和许多构筑亚单位,所有各层均与同生皮质不同,内嗅区由宽的分子层构成:外主层(lamina principalis externa, Pre);细胞稀少带(lamina dissecans);内主

层(lamina principalis interna, Pri)和白质内的深细胞层。染尼氏体和脂褐素的切片易于区分主层 3 个外层和 3 个内层(Pre- α 、 β 、 γ 和 Pri- α 、 β 、 γ)。形成表面细胞层 Pre- α 的神经细胞,一些大岛特别明显,是该区域的特征,Pre- α 岛的清晰模式是人脑的标识,Pre- α 层对内嗅区输出通过穿通纤维途径到海马特别重要,由于它的独特结构,内嗅皮质必然产生与同生皮质不同的 EEG 或 MEGH 模式。

三、经内嗅区

经内嗅区是人脑另一明显特征,它沿内嗅皮质侧缘介于内嗅异生皮质(Brodmann 区 28 和 34)和嗅周区(Brodmann 区 35)之间。经内嗅区主要隐藏在嗅沟的深部,人脑经内嗅区的区域最大,随着灵长类内等级下降而明显减少。

内嗅区域接受同生皮质、边缘系和嗅区输入,几乎所有同生皮质相关区的投射通过许多中继站而汇入内嗅区。因此丰富的躯体运动、躯体感觉、听觉和视觉信息被传递到内嗅区。经内嗅区或许是这些信息的进入口岸(图 2)^[1]。

从扁桃体基底侧核和边缘环路的另外强烈的输入是通过前下托,而通过嗅区的输入是很少,是进化过程中的遗迹。

内嗅区层外 Pre- α 和 Pre- β 发出穿通纤维途径,从而将同形皮质和边缘系信息转运到海马。通过深部内嗅层 Pri- α , 下托反馈投射到同形皮质。在人和高级灵长类,内嗅区在同生皮质和海马间主要起界面作用。另外在海马和内嗅区与扁桃样复合体相互密切联系,它们都投射到腹侧纹状体,通过腹侧苍白球和丘脑内背侧核,它们对穿通纤维相关区施加重

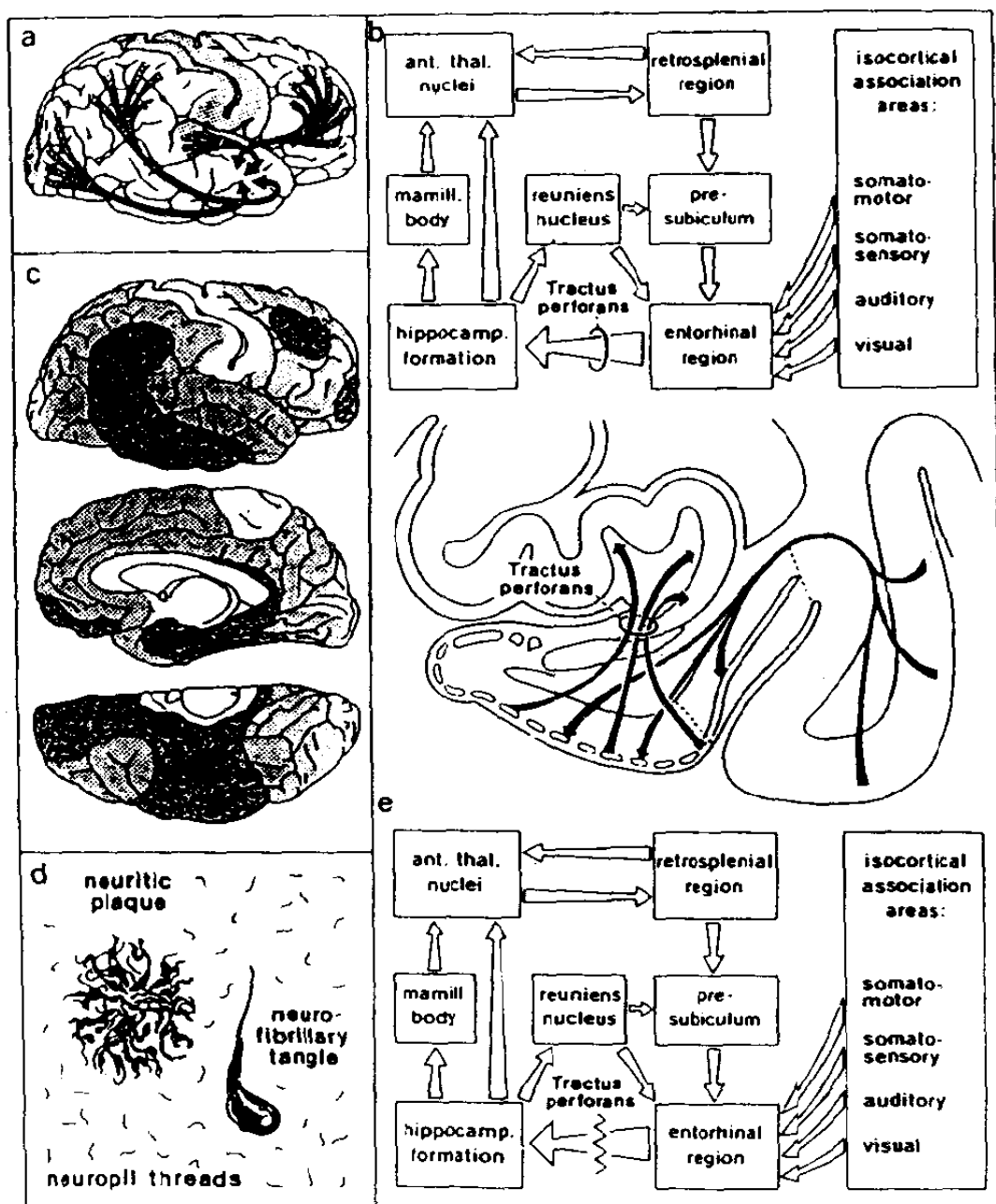


图2 a. b. 同生皮质相关区纤维支汇集到内嗅区皮层后通过穿通支投入到海马结构；
 c. 阿尔兹海默相关皮质改变的分布,内嗅区是最严重的受损区；
 d. 3种损害构成的神经元纤维改变:神经炎斑、神经元纤维缠结和神经网状细丝；
 e. 同生皮质相关区信息转运到海马结构,由于双侧穿通途径起始的细胞所破坏,导致边缘环路中信息转运的障碍

要的边缘系的影响。

四、隔核

通常将胼胝体下区和终板旁回的皮质部合称为隔区(septal area),隔区形成侧脑室前角内侧壁。在灵长类以下的哺乳动物,根据隔区与前连合位置可分为2部分:前连合以上的部分,在人类由于新皮质和胼胝体的高度扩展,通常认为它可能相当于基本上无神经细胞的透明隔,而前连合以前的部分,大概相当于终板旁回,通常在此回深方称为隔核。隔核是许多纤维系统来往贯穿的区域。外侧隔核似乎是主要接受传入纤维的地点,内侧隔核是发出纤维的主要地点。止于外侧隔核的纤维包括海马、下托以及中脑中央灰质、蓝斑、中缝核及被盖腹侧核。后三者系儿茶酚胺神经元。内侧隔核发出隔核海马纤维,分布于海马全部区域,属胆碱能纤维,此外尚有其它传出纤维。

第二章 AD 的神经病理

AD 病理以神经元内大量出现双股螺旋细丝(PHF)和细胞外间隙出现 β -淀粉样肽(β A4)的沉积为主要结构改变。AD 脑组织病理改变见表 1。但这些改变并不限于 AD,正常人也出现这些变化。

表 1 AD 脑组织病理改变

出现	消失
斑块和 β 淀粉样肽沉积	神经元丢失
神经元纤维缠结和 PHF	突触丢失
神经纤维网状纤丝	
激活的小胶质细胞	

虽然 AD 是一种破坏性过程,但并不弥散,而是具有发生改变的顺序和部位特异,神经细胞层特异,甚至细胞型特异的分布模式。

一、老年斑

β A4 沉积(弥漫性老年斑)常常(虽然不是必然的)存在于认知正常的老年人脑。典型的老年斑(senile plaque, SP),即神经炎斑(neuritic plaque, NP)以 β A4 沉积为核心,核心周边是更多的 β A4 和各种细胞成分(来自神经或胶质细胞),肿胀