

- factors [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1999; 11 (3): 118-25.
- 26 Beresin EV. Delirium in the elderly [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1988; 11 (3): 27-43.
- 27 徐建青. 老年病人术后谵妄 [J]. *国外医学·麻醉学与复苏分册*, 1996; 17(2): 109-11.
- 28 Lundström M, Edlund A, Bucht G, et al. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003; 51 (7): 1002-6.
- 29 Inouye SK. Delirium in hospitalized elderly patients: recognition, evaluation, and management [J]. *Corn Med*, 1993; 57 (5): 309-15.
- 30 Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, et al. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2000; 48: 618-24.
- 31 Cole MG, Primeau FJ. Prognosis of delirium in elderly hospital patients [J]. *CMAJ*, 1993; 149 (1): 41-6.

[2009-01-21 收稿 2009-04-17 修回]

(编辑 袁左鸣)

端粒与衰老的流行病学研究进展

政晓果 鞠振宇 肖 峰 陈博文 (首都儿科研究所, 北京 100020)

【关键词】端粒; 高血压; 冠心病; 糖尿病; 老年痴呆

【中图分类号】R339.3+8 【文献标识码】A 【文章编号】1005-9202(2009)21-2831-04

老龄化带来的一系列社会问题将影响到中国经济的发展, 减缓衰老可以预防和减少多种老年病发生与流行, 从而节约大量的卫生资源和社会财富。衰老作为一种生命现象, 由遗传与环境共同导致, 衰老与高血压、2型糖尿病、动脉粥样硬化、老年痴呆、心脑血管意外等疾病密切相关。研究如何减缓衰老, 通过预见其发生而进行有针对性、个体化的预防, 改变环境中可干预可预防的危险因素使“健康的衰老”成为一种可能, 是医学发展的必然方向。端粒被认为是细胞衰老的生物钟, 然而端粒是否能够作为人体衰老的标志还存在争议。本研究将社区人群资源与分子生物学技术结合起来, 研究端粒与社会环境因素之间的关系, 就端粒是否能作为人体衰老及其相关疾病的生物学标志作一简要综述。

1 端粒与端粒酶

端粒是染色体线性 DNA 末端的一种保护性结构, 由蛋白质和端粒 DNA 组成, 端粒 DNA 为简单重复序列, 人类端粒由 5'-TTAGGG-3' 重复序列构成, 不具有编码任何蛋白质功能。每次 DNA 复制均伴有端粒的损耗, 端粒缩短被认为是细胞分裂的生物钟^[1]。端粒具有重要的生物学功能: 稳定染色体; 防止染色体末端融合; 保护染色体结构基因; 决定细胞的寿命。衰老过程中细胞端粒的进行性缩短被认为是一种特殊的 DNA 损伤。相对于其他形式的 DNA 损伤, 这种来自染色体末端的慢性 DNA 损伤很难被修复。在正常人体细胞, 端粒随细胞分裂而进行性缩短, 当达到一定程度, 细胞将凋亡。受损的端粒在细胞内累积, 持续地激活引起细胞衰老的信号通路。

端粒酶是一种由 RNA 和蛋白质构成的核糖核酸蛋白复合体, 具有逆转录酶活性, 能以自身 RNA 为模板, 合成端粒的 DNA

重复序列, 加至染色体末端, 以维持端粒长度的稳定。人类的大多数体细胞缺乏端粒酶的活性, 因此端粒在复制分裂过程中将会逐渐丢失碱基对, 导致端粒逐渐缩短, 从而使细胞老化。

2 端粒与衰老及相关疾病

衰老是生物在生命过程中整个机体形态、结构和功能逐渐衰退的综合现象。生物机体由细胞构成, 生命的衰老起始于细胞。动物实验证明, 端粒缩短激活 DNA 损伤检查点导致成体干细胞的功能受损, 后者直接影响了机体的衰老^[2,3]。在人类, 研究人员通过流行病学方法对端粒长度进行了大量研究, 研究表明端粒长度与糖尿病^[4]、高血压^[5]、动脉粥样硬化^[6]、老年痴呆^[7]、老年性关节炎^[8]、心脑血管意外^[9]等疾病相关。

2.1 端粒与衰老 研究证实不同年龄者的体细胞寿命明显不同, 其端粒的长度也不相同。不同年龄时期的端粒长度不同, 随年龄的增长端粒逐步变短, 老年人的端粒长度明显短于青年人, 这种端粒长度随细胞分裂次数增多而缩短, 被认为是细胞衰老发生的一种内在机制^[10]。由于细胞端粒的长度受氧化应激、炎症反应、组织修复、运动、吸烟、个性心理以及慢性病等多种与衰老相关因素的综合影响, 因此端粒长度能够更好地反映了人的生物年龄。相对于实际年龄, 生物年龄可以更准确地评价人的衰老程度。2003年, 《Lancet》上发表的报告称端粒或许可以预测人类生存期限, 认为端粒的缩短通过促进多种衰老相关疾病的发生而影响寿命。在小于 65 岁的人群中, 端粒长度短于平均值的人比端粒长于平均值者寿命短 4~5 年^[11]。尽管同一年龄组的人端粒长度的变异很大, 大量研究证明端粒长度与年龄呈负相关。与此不同的是, 在年龄很大 (大于 85 岁) 的人群中, 端粒长度的变异逐渐缩小。研究表明在大于 85 岁的人群中, 端粒长度与平均寿命不相关^[12]。该现象的解释为: 端粒长度短的人过早地死于衰老相关的疾病, 剩下的端粒较长的长寿老人中端粒已经不再是决定寿命的主要因素。

另外, 有关端粒与衰老的证据来自于许多罕见的遗传性早

1 中国医学科学院实验动物研究所

通讯作者: 陈博文 (1960-), 男, 研究员, 硕士生导师, 主要从事社区卫生绩效评价的研究。

第一作者: 政晓果 (1984-), 女, 硕士, 主要从事流行病学研究。

老性疾病。罹患先天性角化不良^[13]、遗传性肺纤维化^[14]等疾病的人都伴有明显端粒长度异常缩短和端粒酶基因的突变,提示端粒缩短可能在早衰症的发病或者病情进展中起重要作用。

2.2 端粒与高血压 高血压病具有明显的家族背景和遗传倾向,是老年人最常见的疾病,是多种心脑血管病的重要危险因素,但其发病机制目前还没有明确。随着年龄的增长,端粒长度逐渐缩短,导致染色体不稳定,端粒功能失调可能参与高血压的发病过程。Benetos等通过对高血压患者外周血白细胞端粒长度的检测,发现同龄男性中脉压越大,其端粒长度越短^[15]。另外,高血压大鼠模型证实了端粒可能参与高血压的发病过程^[16,17]。

2.3 端粒与糖尿病 糖尿病是最常见的慢性病之一。年龄是2型糖尿病的一个重要危险因素。研究发现胰岛素依赖型糖尿病患者白细胞端粒长度较非糖尿病人的短,而非胰岛素依赖型糖尿病患者白细胞端粒长度与非糖尿病人的没有明显差别,认为白细胞端粒缩短在胰岛素依赖糖尿病的发病机制中可能起一定作用^[4]。2005年有研究第一次明确了端粒与胰岛素抵抗和肥胖症的关系,通过对同一个体追踪研究其活体内的端粒活性,证明胰岛素抵抗和肥胖加速了白细胞端粒损耗^[18]。2型糖尿病人的端粒长度明显较对照组的短,并且端粒长度与胰岛素抵抗的程度呈反比^[19]。

2.4 端粒与冠心病 最近的研究提示冠状动脉粥样硬化患者冠状动脉内皮细胞端粒长度随着年龄增长而缩短,并认为端粒的缩短与冠心病的发生有密切关系^[20]。2003年,美国学者首次报道了端粒可能限制人类寿命^[11]。研究发现那些端粒短的人比那些端粒较长的人早死4~5年,而且死于心脏病的几率比后者高3倍多。该结果的死因数据来自于并不十分准确的美国死亡记录,因此端粒长度在心脑血管病中的实际作用可能会更突出。英国研究人员利用巢氏病例对照研究方法对1542名年龄在45~64岁之间的男子进行了5年时间跟踪调查,期间有484人患上了心脏病。对比研究发现,端粒较短的人患心脏病的几率是其他人的两倍,研究还发现具有降胆固醇功效的他汀类药物可能减少端粒损耗,甚至可以使端粒不退化从而预防心脏病的发生^[21]。Starr等人对190例出生于1921年的老人(其中33%患有心脏病)进行外周血粒细胞中端粒长度的检测,发现心脏病患者与正常人相比,其端粒长度明显缩短。不包括其他的心电图异常,心电图有心肌缺血表现者端粒长度明显缩短。这也证实了端粒缩短与缺血性心脏病之间的关系^[22]。

2.5 端粒与老年痴呆 老年痴呆是大脑慢性功能障碍,起病较隐蔽,早期不易发现。脑动脉粥样硬化的发生发展和由此引起的脑卒中是引起血管性痴呆最常见的原因之一,但血管性痴呆的发病机制目前还不清楚。端粒长度可能是血管性痴呆发生风险的一个独立预测因子,在186例受试者(包括149例年龄超过55岁的老人,41个已经被诊断为血管性痴呆的患者)中,血管性痴呆患者的外周血中白细胞端粒长度明显短于对照组,血细胞中端粒短的人发生血管性痴呆的危险是一般人的三倍^[23]。Martin等人通过对195例脑卒中患者进行外周血中单核细胞端粒长度的测定,认为端粒长度可预测卒中后的死亡率、痴呆发生

和认知能力的下降;3个月内和卒中后2年分别检测端粒长度发现,较长的端粒长度者对应较低的死亡和认知下降的风险,而短于正常端粒长度者死亡、痴呆和认知下降的风险较高;患者端粒长度每减低一个碱基对,其死亡风险提高将近一倍^[24],提示端粒长度也许可以作为生物学衰老的标记之一。

3 影响端粒长度的因素

端粒的长度不但取决于遗传因素^[25,26],还和环境因素密切相关^[27-29]。不健康的行为和生活方式如吸烟、酗酒、不良饮食习惯、缺乏体育锻炼、长期超负荷的心理压力等,与我国高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病等慢性疾病的患病率不断上升有密切关系。肥胖和抽烟是许多与年龄有关疾病的重要危险因素^[30]。这两个因素增加了氧化应激,每次DNA复制和炎症感染均可使端粒损耗率增加。同时,随着年龄的增长,这些过程也可能加速端粒的损耗。Zannoni等人的一项研究得出肥胖成年人的端粒长度比体重正常的对照组要短,而这一差别在儿童不明显^[31]。英国的双胞胎及遗传流行病学研究中心进一步研究得出业余时间的体育运动水平同外周血白细胞端粒长度存在相关性的结论^[32]。此项研究调查2401对双胞胎(2152对女性和249对男性),问卷调查了他们的体力活动水平,吸烟状况,社会经济地位等。结果发现体力活动水平与端粒长度呈正相关,这一联系在调整了年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟、社会经济状况等后仍有显著性;每周精力充沛地运动3h的人端粒长度都较长,而且从生物学方面来说,比运动不足15min的人要年轻9岁。因此惰性的生活方式影响端粒长度,可以加速老化过程。

另外,研究还发现白细胞的端粒长度与社会经济状况和生活压力及营养摄入相关。英国的一项研究证明低社会经济状况与低期望寿命相关^[33],社会经济状况差的人群中白细胞端粒明显缩短,衰老的快,因此和同龄的上层社会人士相比,社会经济地位低的人生理年龄要老。为了找出社会地位和衰老的关系,研究人员招募了1552名女性双胞胎进行研究,年龄从18岁到75岁。根据英国国家统计局社会经济分类,分为5个不同的社会阶层。研究人员排除了收入、吸烟、体重和锻炼等这些对衰老有影响的因素后,发现经济状况差的的妇女染色体端粒长度要短很多,和同龄的上层人士相比,穷人的染色体端粒长度缩短的程度相当于老化了7年,这意味着穷人的生理年龄要老7岁。研究人员认为处在社会底层导致不安全感 and 自卑心理,而这种心理又会引起较大的压力。压力过大可能会增加细胞受损的情况,加速人体的自然衰老过程。一项关于心理压力的研究结果显示^[28],高心理压力组的端粒明显比低压力组的要短,即使校正了年龄和BMI也得一样的结果。另外,高压力的端粒酶活性明显较低压力组低,氧化应激程度相对要高,压力持续的时间对端粒的长度影响很大。结果证实他们的研究假设:长期的心理压力会导致外周血单核细胞端粒长度缩短,降低端粒酶活性和增加氧化应激程度。

美国的一项研究发现^[34],美国黑人的白细胞端粒长度比美国白人的要长。研究人员横断面研究了2453名(1742名白人和711名黑人)研究对象,在调整了年龄和BMI以后发现美

国黑人的白细胞端粒长度比美国白人的要长,认为种族对端粒长度有一定的影响;但是在调整了性别和 BMI 以后,黑人的端粒长度随着年龄的增长,长度缩短的速度比白人快。他们认为种族差异对端粒长度的影响来源于一系列互动的生物因子,包括干细胞的复制率。从这项研究知道,种族对白细胞端粒的长度有影响,那么发达国家和不发达国家的人端粒长度是否存在差异,这需要研究人员进一步的研究。在血清维生素 D 低的人群中端粒明显缩短^[35],而维生素 D 可以通过膳食或其他途径补充,这就提示可能通过补充维生素 D 来改善端粒的长度。

4 展 望

目前国内外关于端粒的研究,主要集中在端粒酶与肿瘤的病理机制上。国内尚无从年龄评估的角度进行系统的群体研究的报道,也没有在社区人群中进行端粒的流行病学研究。

我国“未富先老”的国情决定了我国中老年人群在社会经济状况、运动和饮食等方面与发达国家差别很大。另外,我国慢性病的疾病谱及其遗传和环境危险因素与西方国家也并不相同。目前对端粒研究还存在一些争议:疾病过程中的端粒缩短是疾病的原因还是结果没有统一的说法;端粒与非遗传因素的关系还不明确;端粒与端粒酶能否成为各种肿瘤诊断与治疗的希望也没有明确;作为细胞衰老的生物学标记的端粒和端粒酶,是否可以作为中国人某些疾病进展的独立危险因素仍然需要进一步的研究;国内外对端粒的研究缺乏大规模的人群前瞻性研究。了解衰老的分子机制,有助于推迟生物学意义上的衰老,实现“老而不衰”,从根本上预防和减少与衰老相关的疾病。因此,在我国社区人群中研究中国人的端粒与衰老及其社会环境因素的关系显得非常必要,将社区人群资源与分子生物技术结合起来,研究端粒与社会环境因素之间的关系,为预防衰老提供参考依据,在中国具有极其重要的意义。

5 参 考 文 献

- Shay JW, Wright WE. Hallmarks of telomeres in ageing research [J]. *J Pathol*, 2007; 211 (2): 114-23.
- Choudhury AR, Ju Z, Djajsubroto MW, et al. Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation [J]. *Nat Genet*, 2007; 39 (1): 99-105.
- Ju Z, Jiang H, Jaworski M, et al. Telomere dysfunction induces environmental alterations defects limiting hematopoietic stem cell function and engraftment [J]. *Nat Med*, 2007; 13 (6): 742-7.
- Obana N, Takagi S, Kinouchi Y, et al. Telomere shortening of peripheral blood mononuclear cells in coronary disease patients with metabolic disorders [J]. *Intern Med*, 2003; 42 (2): 150-3.
- Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study [J]. *Aging Cell*, 2006; 5 (4): 325-30.
- Samani NJ, Boulby R, Butler R, et al. Telomere shortening in atherosclerosis [J]. *Lancet*, 2001; 358 (9280): 472-3.
- Danjanovic AK, Yang Y, Glaser R, et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients [J]. *J Immunol*, 2007; 179 (6): 4249-54.
- Zhai G, Aviv A, Hunter DJ, et al. Reduction of leukocyte telomere length in radiographic hand osteoarthritis: a population-based study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65 (11): 1444-8.
- Oh H, Wang SC, Prahara A, et al. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003; 100 (9): 5378-83.
- Harley CB. Human ageing and telomeres [J]. *Ciba Found Symp*, 1997; 211: 129-39.
- Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, et al. A association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older [J]. *Lancet*, 2003; 361 (9355): 393-5.
- Martin-Ruiz CM, Gussekloo J, Van Heemst D, et al. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study [J]. *Aging cell*, 2005; 4 (6): 287-90.
- Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita [J]. *Nature*, 2001; 413 (6854): 432-5.
- Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104 (18): 7552-7.
- Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity [J]. *Hypertension*, 2001; 37 (2 Part 2): 381-5.
- Hamet P, Thorin-Trescases N, Moreau P, et al. Workshop: excess growth and apoptosis: is hypertension a case of accelerated aging of cardiovascular cells [J]? *Hypertension*, 2001; 37 (2 Part 2): 760-6.
- Cao Y, Li H, Mu FT, et al. Telomerase activation causes vascular smooth muscle cell proliferation in genetic hypertension [J]. *FASEB J*, 2002; 16 (1): 96-8.
- Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition [J]. *Circulation*, 2005; 111 (17): 2171-7.
- Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Mohan V. Telomere shortening occurs in Asian Indian Type 2 diabetic patients [J]. *Diabet Med*, 2005; 22 (9): 1151-6.
- Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24 (3): 546-50.
- Brouillette SW, Moore JS, Mc Mahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study [J]. *Lancet*, 2007; 369 (9556): 107-14.
- Starr JM, Mc Gum B, Harris SE, et al. Association between telomere length and heart disease in a narrow age cohort of older people [J]. *Exp Gerontol*, 2007; 42 (6): 571-3.
- Von Zglinicki T, Serra V, Lorenz M, et al. Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor [J]? *Lab Invest*, 2000; 80 (11): 1739-47.
- Martin-Ruiz C, Dickinson HO, Keys B, et al. Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline [J]. *Ann Neurol*, 2006; 60 (2): 174-80.
- Njajou OT, Cawthon RM, Dancott CM, et al. Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104 (29): 12135-9.

- 26 Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, *et al.* Telomere length and possible link to X chromosome [J]. *Lancet*, 2004; 363 (9408): 507-10.
- 27 Huda N, Tanaka H, Herbert BS, *et al.* Shared environmental factors associated with telomere length maintenance in elderly male twins [J]. *Aging Cell*, 2007; 6 (5): 709-13.
- 28 Epel ES, Blackburn EH, Lin J, *et al.* Accelerated telomere shortening in response to life stress [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101 (49): 17312-5.
- 29 Von Zglinichi T. Oxidative stress shortens telomeres [J]. *Trends Biochem Sci*, 2002; 27 (7): 339-44.
- 30 Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, *et al.* Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women [J]. *Lancet*, 2005; 366 (9486): 662-4.
- 31 Zannolli R, Mohn A, Buoni S, *et al.* Telomere length and obesity [J]. *Acta Paediatr*, 2008; 97 (7): 952-4.
- 32 Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, *et al.* The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length [J]. *Arch Intern Med*, 2008; 168 (2): 154-8.
- 33 Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, *et al.* The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length [J]. *Aging Cell*, 2006; 5 (5): 361-5.
- 34 Hunt SC, Chen W, Gardner JP, *et al.* Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study [J]. *Aging Cell*, 2008; 7 (4): 451-8.
- 35 Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, *et al.* Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007; 86 (5): 1420-5.

[2008-10-23收稿 2009-05-05修回]

(编辑 袁左鸣)

轻度认知障碍的生物学标志

高欣 高芳堃 (卫生部北京医院 北京老年医学研究所,北京 100730)

【关键词】 轻度认知障碍;阿尔茨海默病;生物学标志

【中图分类号】 R749.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9202(2009)21-2834-03

随着社会人口的老龄化,阿尔茨海默病(AD)的高患病率已成为损害公共健康的一个严重问题。轻度认知功能损害(MCI)是与老年痴呆密切相关的轻微认知功能损害状态,平均每年有10%~15%的MCI发展为痴呆^[1],因此,MCI是AD的高危人群,早期确诊MCI,尽早采取积极干预措施将有助于阻止或减缓MCI发展为AD。目前如何识别MCI正在成为老年痴呆防治研究中的热点,寻找和研发敏感、特异的生物学标志物具有十分重要的作用,本文仅对MCI的生物学标志物的研究进展做一综述。

1 淀粉样蛋白、tau蛋白和神经丝蛋白

老年痴呆的神经病理学特点是大脑皮层和海马出现大量的老年斑(SP)和神经元纤维缠结(NFTs),并伴随出现神经元丧失。

1.1 淀粉样蛋白(A_β) A_β是SP的主要成分,由淀粉样前体蛋白(APP)经分泌酶剪切而成。A_β有两种主要的C端变异体,即含40(A_β40)和42(A_β42)个氨基酸的多肽,A_β42最先沉积于脑中且毒性更大。1992年首次报道检测脑脊液(CSF)中的A_β水平可用于诊断AD,被认为是AD研究中的重要进展之一^[2]。越来越多的证据表明,A_β是各种原因诱发AD的共同通路,是AD形成和发展的关键因素,目前多数学者认为,A_β在大脑皮层内的蓄积是AD病理发生过程中的一个早期必然

事件,超前于其他脑区损伤和临床症状数年。在发生顺序上,A_β的出现早于NFTs、轴索缺乏营养等病理变化以及临床症状。目前研究认为^[3],AD组CSF中的A_β42比对照组明显减少,提示为AD组病人的CSF中可溶性A_β减少,而脑组织中不可溶性A_β增加并形成弥漫性和典型SP之故。对MCI的追踪研究发现,进展型MC较稳定型MC病人CSF中A_β42水平为低^[4]。这些研究结果具有互补效应,表明CSF中A_β42水平的变化与MCI的进展、与AD的病程变化密切相关。

AD病人和MC病人血浆中的A_β42并不与CSF中同步变化,这种不同步变化可能与脑部淀粉样物的沉积打破了血和CSF中A_β的平衡有关。在对AD和MC病人血浆中A_β水平的几个有代表性的及长期研究^[5-7]中,有的研究表明AD病人与正常对照之间无显著差异^[5],而MC病人血浆A_β42水平较年龄匹配的正常对照增高^[6]。血浆中A_β42水平增高是进展为AD的危险因素。进展为AD的个体有较高的血浆A_β42水平,对进展为AD的病人进行跟踪观察发现,3年后其血浆A_β42水平下降很快^[7]。将血浆中A_β40、A_β42结合起来进行评估,追踪结果发现血浆A_β42/A_β40比值低的个体,进展为MC或AD的危险性更高^[8]。

1.2 tau蛋白 AD病人的神经病理特征之一就是NFTs,而tau蛋白是NFTs的主要组成成分。在病理状态下,与神经元轴突中的微管结合的tau蛋白过度磷酸化,形成双股螺旋细丝(PHF),使微管失去了在神经元中的物质转运功能,沉积在细胞内形成NFTs。CSF中的tau蛋白作为AD的生物学标志于1993年首次报道^[9]。随后大量研究表明,AD病人CSF中总tau蛋白(T-tau)浓度较正常对照高2~3倍。目前广泛认为

基金项目:国家自然科学基金项目(No30400361)

第一作者:高欣(1971-),女,硕士,助理研究员,主要从事老年免疫学研究。