

# 丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用

吴昊 李旭东 彭丹涛 焦劲松 李延峰 于普林 纪勇

**【摘要】** 阿尔茨海默病是一种病因和发病机制尚未明确的神经变性病,其典型病理改变为 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积形成的神经炎性斑(亦称老年斑)和 tau 蛋白异常聚集形成的神经原纤维缠结,常累及胆碱能系统,其中丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病发病与进展过程中发挥重要作用。本文就丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用进行简要综述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 丁酰胆碱酯酶; 综述

## The role of butyrylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease

WU Hao<sup>1</sup>, LI Xu-dong<sup>2</sup>, PENG Dan-tao<sup>2</sup>, JIAO Jin-song<sup>2</sup>, LI Yan-feng<sup>3</sup>, YU Pu-lin<sup>4</sup>, JI Yong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin 300350, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

<sup>3</sup>Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

<sup>4</sup>Beijing Institute of Geriatrics, Beijing Hospital; National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: JI Yong (Email: jiyongusa@126.com)

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease of unknown etiology and pathogenesis. The typical pathological changes of AD include neuritic plaques [NPs, senile plaques (SPs)] with deposition of  $\beta$ -amyloid protein ( $A\beta$ ) and neurofibrillary tangles (NFTs) due to abnormal aggregation of tau protein. Researches show that cholinergic system is related to AD, and butyrylcholinesterase (BChE) plays an important role in AD. This article reviews the important role of BChE in the pathogenesis of AD.

**【Key words】** Alzheimer disease; Butyrylcholinesterase; Review

阿尔茨海默病(AD)的典型病理改变是 $\beta$ -淀粉样蛋白( $A\beta$ )沉积形成的神经炎性斑[NPs,亦称老年斑(SP)]和 tau 蛋白异常聚集形成的神经原纤维缠结(NFTs),以及神经元缺失、轴索突触异常的颗粒空泡形成等<sup>[1-5]</sup>。但其确切病因和发病机制尚未阐明,认为可能是多种因素共同作用所致,包括遗传学机制、 $A\beta$ 机制、tau 蛋白机制、神经递质机制和氧化应激机制等。研究显示,阿尔茨海默病的发病与进展常累及胆碱能系统,其中丁酰胆碱酯酶(BChE)

发挥重要作用<sup>[6]</sup>。本文拟就丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病发病机制中的重要作用进行综述。

一、丁酰胆碱酯酶在中枢神经系统中的功能、组成和分布

胆碱能系统系指合成乙酰胆碱(ACh)并以此作为神经递质的神经网络系统,广泛分布于脊髓、脑干和大脑皮质等。乙酰胆碱的合成主要位于突触前膜,由胆碱乙酰转移酶(ChAT)催化胆碱和乙酰辅酶A合成,并释放至突触间隙,作用于突触后膜毒蕈碱性(M)受体和烟碱性(N)受体,引起生理效应;此后,乙酰胆碱与受体解离,经突触间隙内的胆碱酯酶(ChE)水解为胆碱和乙酸而失活,部分胆碱被突触前膜胆碱转运体(ChT)重新吸收再利用。胆碱酯酶是一类糖蛋白,分为乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶,其中丁酰胆碱酯酶在正常脑组织中仅占20%、乙酰胆碱酯酶占80%<sup>[6]</sup>。丁酰胆碱酯酶是丝

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.12.013

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室(吴昊,纪勇);100029 北京,中日友好医院神经内科(李旭东,彭丹涛,焦劲松);100730 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院神经科(李延峰);100730 北京医院老年医学研究所 国家老年医学中心(于普林)

通讯作者:纪勇(Email:jiyongusa@126.com)

氨酸酯酶家族成员,分为单体(G1)、二聚体(G2)和四聚体(G4)共3种亚型,其中G4亚型在正常脑组织中所占比例较大,G1亚型比例较小<sup>[7-8]</sup>。乙酰胆碱酯酶亦分为G1、G2和G4共3种亚型,且正常脑组织中以G4亚型为主<sup>[9]</sup>。丁酰胆碱酯酶主要表达于神经胶质细胞,分布于大脑皮质底层、海马、杏仁核和丘脑;乙酰胆碱酯酶表达于神经元胞体和轴突,广泛分布于大脑皮质<sup>[6-7,10-11]</sup>。乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶共同作用调节乙酰胆碱的分解。

## 二、阿尔茨海默病发病与进展过程中脑组织丁酰胆碱酯酶表达变化

在阿尔茨海默病的发病与进展过程中,丁酰胆碱酯酶的含量、活性和表达部位均有所改变。(1)丁酰胆碱酯酶含量变化:研究显示,在阿尔茨海默病进展过程中,乙酰胆碱酯酶G1亚型含量增加,G4亚型含量减少;丁酰胆碱酯酶G1亚型含量增加,尤其是海马和杏仁核<sup>[8,12]</sup>。阿尔茨海默病患者脑组织丁酰胆碱酯酶G1亚型含量可增加30%~60%,可能是由于胶质细胞源性丁酰胆碱酯酶含量增加,而G4亚型含量减少或无变化<sup>[13-14]</sup>。Ogane等<sup>[15]</sup>的研究显示,与正常对照者相比,阿尔茨海默病患者额顶叶、顶叶和尾状核乙酰胆碱酯酶G4亚型表达下调,分别为71%、45%和47%。随着乙酰胆碱酯酶含量的减少,丁酰胆碱酯酶含量增加,故大脑皮质丁酰胆碱酯酶/乙酰胆碱酯酶比值自0.60升高至11<sup>[16]</sup>。(2)丁酰胆碱酯酶活性变化:研究显示,阿尔茨海默病患者自轻度进展至重度过程中,大脑皮质乙酰胆碱酯酶活性逐渐降低并且较正常脑组织降低10%~15%,而丁酰胆碱酯酶活性逐渐升高,最高可升高120%<sup>[17]</sup>。(3)丁酰胆碱酯酶表达部位变化:丁酰胆碱酯酶表达部位的变化最先出现于大脑皮质。Darvesh<sup>[18]</sup>对认知功能正常组和阿尔茨海默病组患者额叶皮质进行丁酰胆碱酯酶染色,结果显示,认知功能正常组额叶皮质几乎不表达丁酰胆碱酯酶,而阿尔茨海默病组额叶皮质丁酰胆碱酯酶表达水平明显升高。由此可见,随着阿尔茨海默病病程进展,丁酰胆碱酯酶的绝对含量和相对含量增加、活性增强、表达部位自白质扩展至皮质,提示丁酰胆碱酯酶含量、活性和表达部位与认知功能之间存在潜在联系。

有研究显示,阿尔茨海默病患者脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞增生,尤其在神经炎性斑周围增生明显<sup>[19]</sup>。阿尔茨海默病患者神经炎性斑和神

经原纤维缠结中丁酰胆碱酯酶活性均升高,可能是分泌丁酰胆碱酯酶的神经胶质细胞增生所致<sup>[20-21]</sup>。目前认为,A $\beta$ 是阿尔茨海默病发病机制的必要环节,其形成、沉积和降解贯穿疾病的整个过程<sup>[5,22]</sup>。Guillozet等<sup>[23]</sup>对正常人群和阿尔茨海默病患者进行脑组织A $\beta$ 和丁酰胆碱酯酶染色,结果显示,正常对照者大脑皮质A $\beta$ 染色呈阳性,而丁酰胆碱酯酶染色呈阴性;阿尔茨海默病患者大脑皮质A $\beta$ 和丁酰胆碱酯酶染色均呈阳性,表明丁酰胆碱酯酶参与A $\beta$ 致病的重要环节,并且出现于神经炎性斑形成前期,参与A $\beta$ 沉积自良性至恶性的过程。Layer<sup>[24]</sup>认为,丁酰胆碱酯酶可以促进阿尔茨海默病患者脑组织神经炎性斑增殖并上调乙酰胆碱酯酶水平,也可以促进神经元和神经胶质细胞增殖。Reid和Darvesh<sup>[25]</sup>对*BChE*基因敲除和未敲除的阿尔茨海默病小鼠模型进行脑组织丁酰胆碱酯酶染色,结果显示,*BChE*基因敲除小鼠大脑皮质丁酰胆碱酯酶染色呈阴性、乙酰胆碱酯酶染色呈阳性;*BChE*基因敲除组小鼠脑组织A $\beta$ 含量较*BChE*基因未敲除组明显减少(雄性减少70%、雌性减少20%)。此后,他们又对*BChE*基因敲除和未敲除的阿尔茨海默病模型小鼠进行脑组织A $\beta$ 染色,结果显示,*BChE*基因敲除小鼠海马、杏仁核、丘脑和基底节A $\beta$ 沉积明显减少<sup>[26]</sup>,表明抑制丁酰胆碱酯酶生成可以减少A $\beta$ 沉积。因此,阿尔茨海默病发病与进展过程中,增殖的神经胶质细胞可以分泌丁酰胆碱酯酶,且丁酰胆碱酯酶是A $\beta$ 沉积导致阿尔茨海默病的重要环节。

## 三、丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病病理生理学机制中的作用

多项研究结果显示,丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病发病与进展过程中具有重要的病理生理学机制<sup>[6,13,16,27-29]</sup>。一方面,正常脑组织中丁酰胆碱酯酶表达于神经胶质细胞,主要分布于皮质下;而阿尔茨海默病进展过程中,神经胶质细胞增生、迁移,自皮质下扩展至皮质,其分泌的丁酰胆碱酯酶绝对数量和相对数量增加、活性增强,表达部位扩展至皮质,促使乙酰胆碱分解增加、表达下调,从而引起胆碱能神经递质传递障碍,导致并加重阿尔茨海默病。另一方面,丁酰胆碱酯酶与A $\beta$ 相互作用导致阿尔茨海默病发病与进展,丁酰胆碱酯酶出现于神经炎性斑形成前期,介导A $\beta$ 沉积,并增加神经炎性斑毒性,参与A $\beta$ 致病的重要环节;而A $\beta$ 可以损伤胆碱能神经元突触功能,且神经炎性斑周围神经胶质细

胞增生、丁酰胆碱酯酶活性增强,二者相互作用促进阿尔茨海默病的发病与进展。

#### 四、丁酰胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔茨海默病

随着越来越多的证据表明丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用,丁酰胆碱酯酶抑制剂逐渐成为阿尔茨海默病的治疗靶点之一。利斯的明是目前唯一的乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶双重抑制剂。Birks 和 Grimley<sup>[30]</sup>进行的 Meta 分析纳入 13 项随机对照临床试验,结果显示,与安慰剂相比,利斯的明可以改善轻中度阿尔茨海默病患者认知功能和日常生活活动能力。亦有研究显示,利斯的明可以改善阿尔茨海默病患者精神症状<sup>[31]</sup>。尚待大样本随机对照临床试验证实丁酰胆碱酯酶抑制剂的临床疗效,同时也亟待研发新型药物。

综上所述,越来越多的证据表明丁酰胆碱酯酶在阿尔茨海默病的发病机制中发挥重要作用,但尚待更多基础与临床研究阐明这一机制,有助于揭示阿尔茨海默病的病因和发病机制,为疾病的预防、诊断与治疗提供新的思路。

#### 参 考 文 献

[1] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82:239-259.

[2] Braak H, Del Tredici K. Alzheimer's disease: intraneuronal alterations precede insoluble amyloid- $\beta$  formation. *Neurobiol Aging*, 2004, 25:713-718.

[3] Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease - associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*, 2006, 112:389-404.

[4] Tatarnikova OG, Orlov MA, Bobkova NV. Beta-amyloid and tau-protein: structure, interaction, and prion-like properties. *Biochemistry (Mosc)*, 2015, 80:1800-1819.

[5] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 2012, 148:1204-1222.

[6] Cai ZY, Zhao B. Alzheimer's disease molecular biology. Beijing: Science Press, 2016: 5-20. [蔡志友, 赵斌. 阿尔茨海默病分子生物学. 北京: 科学出版社, 2016: 5-20.]

[7] Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4:131-138.

[8] Arendt T, Bruckner MK, Lange M, Bigl V. Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development: a study of molecular forms. *Neurochem Int*, 1992, 21:381-396.

[9] Atack JR, Perry EK, Bonham JR, Candy JM, Perry RH. Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system. *J Neurochem*, 1986, 47:263-277.

[10] Mesulam M, Guillozet A, Shaw P, Quinn B. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis*, 2002, 9:88-93.

[11] Darvesh S, Grantham DL, Hopkins DA. Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal

formation. *J Comp Neurol*, 1998, 393:374-390.

[12] Siek GC, Katz LS, Fishman EB, Korosi TS, Marquis JK. Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer disease brain. *Biol Psychiatry*, 1990, 27: 573-580.

[13] Giacobini E. Selective inhibitors of butyrylcholinesterase: a valid alternative for therapy of Alzheimer's disease? *Drugs Aging*, 2001, 18:891-898.

[14] Moral-Naranjo MT, Cabezas-Herrera J, Vidal CJ, Campoy FJ. Muscular dystrophy with laminin deficiency decreases the content of butyrylcholinesterase tetramers in sciatic nerves of Lama2dy mice. *Neurosci Lett*, 2002, 331:155-158.

[15] Ogane N, Giacobini E, Struble R. Differential inhibition of acetylcholinesterase molecular forms in normal and Alzheimer disease brain. *Brain Res*, 1992, 589:307-312.

[16] Nordberg A, Ballard C, Bullock R, Darreh-Shori T, Somogyi M. A review of butyrylcholinesterase as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2013, 15(P II):pcc.12r01412.

[17] Giacobini E. *Butyrylcholinesterase: its function and inhibitors*. Berlin Heidelberg: Springer, 2003: 199.

[18] Darvesh S. Butyrylcholinesterase radioligands to image Alzheimer's disease brain. *Chem Biol Interact*, 2013, 203:354-357.

[19] Meda L, Baron P, Scarlato G. Glial activation in Alzheimer's disease: the role of A $\beta$  and its associated proteins. *Neurobiol Aging*, 2001, 22:885-893.

[20] Wright CI, Geula C, Mesulam MM. Neurological cholinesterases in the normal brain and in Alzheimer's disease: relationship to plaques, tangles, and patterns of selective vulnerability. *Ann Neurol*, 1993, 34:373-384.

[21] Mesulam M, Carson K, Price B, Geula C. Cholinesterases in the amyloid angiopathy of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1992, 31:565-569.

[22] Lorenzen A, Samosh J, Vandewark K, Anborgh PH, Seah C, Magalhaes AC, Cregan SP, Ferguson SS, Pasternak SH. Rapid and direct transport of cell surface APP to the lysosome defines a novel selective pathway. *Mol Brain*, 2010, 3:11.

[23] Guillozet AL, Smiley JF, Mash DC, Mesulam MM. Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Ann Neurol*, 1997, 42:909-918.

[24] Layer PG. Nonclassical roles of cholinesterases in the embryonic brain and possible links to Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1995, 9 Suppl 2:29-36.

[25] Reid GA, Darvesh S. Butyrylcholinesterase - knockout reduces brain deposition of fibrillar  $\beta$ -amyloid in an Alzheimer mouse model. *Neuroscience*, 2015, 298:424-435.

[26] Darvesh S, Reid GA. Reduced fibrillar  $\beta$ -amyloid in subcortical structures in a butyrylcholinesterase - knockout Alzheimer disease mouse model. *Chem Biol Interact*, 2016, 259:307-312.

[27] Greig NH, Utsuki T, Yu Q, Zhu X, Holloway HW, Perry T, Lee B, Ingram DK, Lahiri DK. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin*, 2001, 17:159-165.

[28] Ballard CG. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur Neurol*, 2002, 47: 64-70.

[29] Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9:101-124.

[30] Birks JS, Grimley EJ. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10(4):CD001191.

[31] Gauthier S, Juby A, Dalziel W, Rehel B, Schechter R;

EXPLORE Investigators. Effects of rivastigmine on common symptomatology of Alzheimer's disease (EXPLORE). *Curr Med*

*Res Opin*, 2010, 26:1149-1160.

(收稿日期:2017-10-06)

· 临床医学图像 ·

弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M-突变

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.12.015

Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

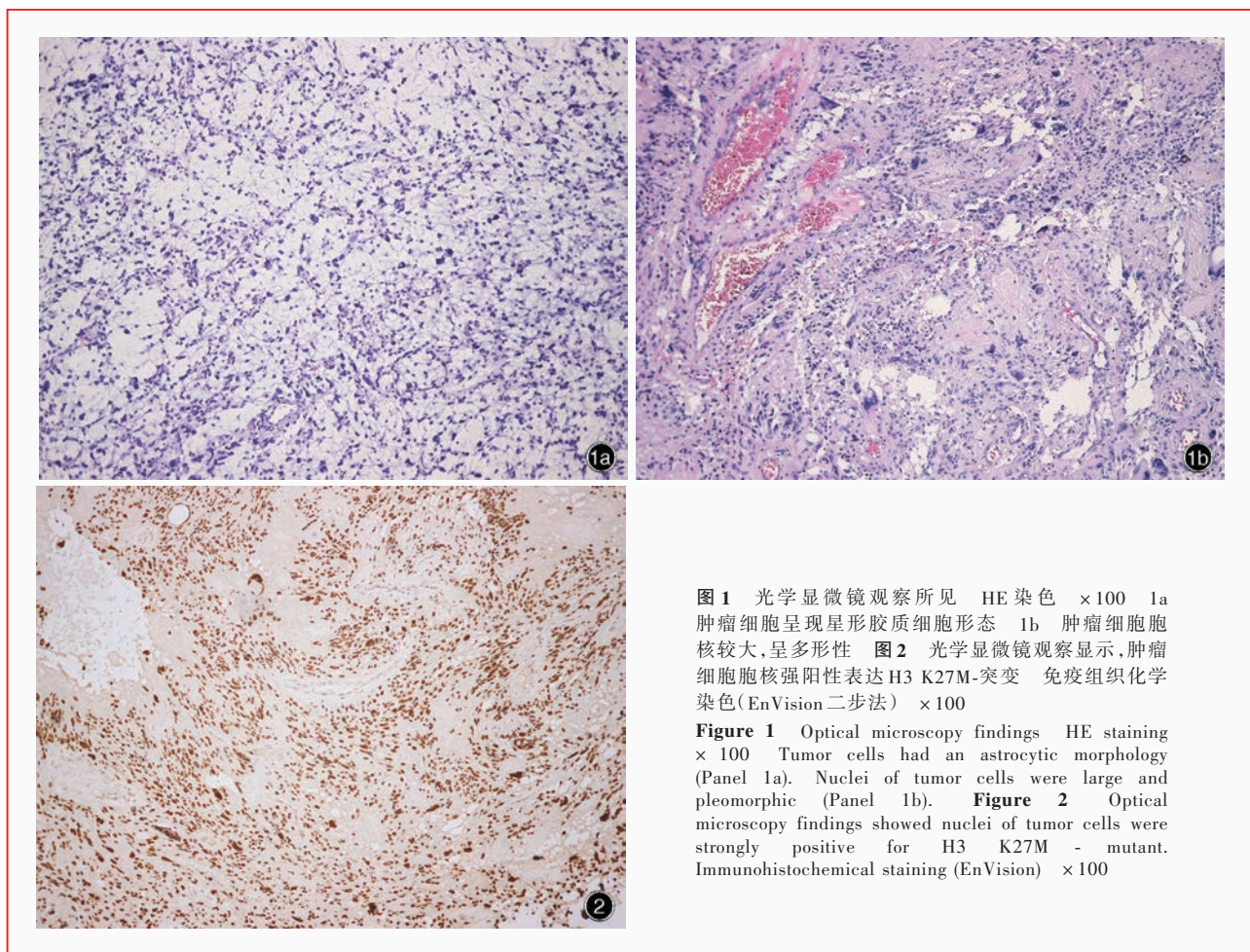


图1 光学显微镜观察所见 HE 染色 ×100 1a 肿瘤细胞呈现星形胶质细胞形态 1b 肿瘤细胞胞核较大,呈多形性 图2 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞胞核强阳性表达H3 K27M-突变 免疫组织化学染色(EnVision二步法) ×100

Figure 1 Optical microscopy findings HE staining × 100 Tumor cells had an astrocytic morphology (Panel 1a). Nuclei of tumor cells were large and pleomorphic (Panel 1b). Figure 2 Optical microscopy findings showed nuclei of tumor cells were strongly positive for H3 K27M - mutant. Immunohistochemical staining (EnVision) × 100

2016年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类将弥漫性中线胶质瘤,H3 K27M-突变定义为弥漫性浸润中线的高级别胶质瘤,以星形胶质细胞分化和组蛋白H3基因H3F3A或更为少见的HIST1H3B K27M-突变为主要特征。H3 K27M-突变型弥漫性中线胶质瘤好发于儿童,亦可见于成人,常见发生部位为脑干、丘脑和脊髓,通常预后不良。组织学形态观察,典型病例呈现星形胶质细胞形态特点,肿瘤细胞较单一、体积较小(图1a),亦可见多形性大细胞(图1b)。此类肿瘤组织学形态谱系广泛,包括少突胶质细胞瘤样、巨细胞、上皮样细胞和横纹肌样细胞以及原始神经外胚层肿瘤(PNET)样区域、神经毡样岛、毛细血管黏液样特征、室管膜样区、肉瘤样区域、神经节细胞分化以及多形性黄色瘤型星形细胞瘤(PXA)样区域。约25%的肿瘤细胞可见坏死和核分裂象。免疫组织化学染色可见肿瘤细胞胞质表达神经细胞黏附分子-1(NCAM-1),胞质和胞核表达S-100蛋白(S-100),胞核表达少突胶质细胞转录因子-2(Olig-2),胞质常表达微管相关蛋白-2(MAP-2)。H3 K27M-突变可以采用免疫组织化学染色,肿瘤细胞胞核呈阳性表达(图2)。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)