

## · 国家“十二五”时期神经科学成果 ·

# 从全身角度对阿尔茨海默病发病机制及预防与治疗初步探索

王延江 卜先乐 向阳 刘雨辉 矫树生 王庆华 曾凡 金旺盛 王俊 李玲  
陈阳 张涛 朱洁 邓娟 姚秀卿 高长越 张莉莉 张猛 许志强 周华东

**【摘要】** 阿尔茨海默病患病率高,是影响老年人群健康的重要疾病,目前尚无有效预防与治疗方法。传统认为,阿尔茨海默病是中枢神经系统疾病;近年研究显示,系统因素与阿尔茨海默病存在密切关系。我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(简称“十二五”)时期,第三军医大学大坪医院王延江教授研究团体从中枢和外周两种途径探讨阿尔茨海默病发病机制、干预靶点、 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )清除途径和药物:(1)揭示神经营养因子受体 p75 调控脑组织 A $\beta$  过度产生和清除的新机制。(2)发现外源性 A $\beta$  进入脑组织参与阿尔茨海默病的发生与发展,揭示阿尔茨海默病的外周机制。(3)证实外周途径清除 A $\beta$  的有效性,提出外周途径清除 A $\beta$  的阿尔茨海默病预防与治疗新策略。进而在上述研究基础上提出阿尔茨海默病系统观,为从全身角度探讨疾病发病机制及诊断与治疗策略提供新的思路。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 淀粉样 $\beta$ 蛋白; 中国; 综述

## Investigation of pathogenetic mechanism, prevention and treatment of Alzheimer's disease via systemic approaches

WANG Yan-jiang, BU Xian-le, XIANG Yang, LIU Yu-hui, JIAO Shu-sheng, WANG Qing-hua, ZENG Fan, JIN Wang-sheng, WANG Jun, LI Ling, CHEN Yang, ZHANG Tao, ZHU Jie, DENG Juan, YAO Xiu-qing, GAO Chang-yue, ZHANG Li-li, ZHANG Meng, XU Zhi-qiang, ZHOU Hua-dong

Department of Neurology and Center for Clinical Neuroscience, Daping Hospital, the Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400042, China

Corresponding author: WANG Yan-jiang (Email: yanjiang\_wang@tmmu.edu.cn)

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) becomes a major disease affecting the elderly with high prevalence. However, no disease-modifying therapies are currently available. AD has long been regarded as a disease of brain itself, but recent studies found that systemic disorders are associated with risk for AD. During the period of Twelfth Five-Year Plan for National Economic and Social Development, our team tried to reveal the pathogenesis, targets, amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) clearance pathway and drugs from both central and peripheral approaches, and have discovered: 1) the ratio of p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in the brain of AD regulates the over-production and clearance of A $\beta$  in sporadic AD. 2) Peripheral A $\beta$  is able to enter brain, forms AD-type pathologies and induces neuronal deficits, revealing the peripheral mechanism of AD. 3) The effectiveness and safety of brain A $\beta$  clearance by peripheral organs and tissues has been

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.01.004

基金项目: 国家科技部重点研发计划课题(项目编号: 2016YFC1306401); 国家自然科学基金杰出青年科学基金资助项目(项目编号: 81625007); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81671277); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81571239); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81571258); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81470058); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81471296); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81270423); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 30973144); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81701043); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81701046); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81600936); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81600949); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81401055); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81200988)

作者单位: 400042 重庆, 第三军医大学大坪医院神经内科

通讯作者: 王延江 (Email: yanjiang\_wang@tmmu.edu.cn)

verified. Based on these findings, we proposed a systemic view of AD, to understand pathogenesis and develop novel diagnostic methods and therapies from a systemic approach.

**【Key words】** Alzheimer disease; Amyloid beta-protein; China; Review

This study was supported by the National Key Research and Development Plan Project by Ministry of Science and Technology of China (No. 2016YFC1306401), the National Natural Science Foundation of China for Talented Young Scholars (No. 81625007), the National Natural Science Foundation of China (No. 81671277, 81571239, 81571258, 81470058, 81471296, 81270423, 30973144), and the National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (No. 81701043, 81701046, 81600936, 81600949, 81401055, 81200988).

阿尔茨海默病(AD)是临床最为常见的导致痴呆的神经变性病,发病率高,给家庭和社会带来沉重负担,迄今发病机制尚未完全阐明,缺乏有效的预防与治疗手段。深入探讨阿尔茨海默病发病机制、探寻预防与治疗新靶点和新方法是亟待解决的重要问题。我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(以下简称“十二五”)时期,第三军医大学大坪医院王延江教授研究团体在国家科学技术部重点研发计划课题、国家自然科学基金杰出青年科学基金和国家自然科学基金等 10 余项基金资助下,从中枢和外周两种途径探讨阿尔茨海默病发病机制、干预靶点、 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )清除途径和药物。

一、阿尔茨海默病 $\beta$ -淀粉样蛋白中枢产生和清除机制研究

家族性阿尔茨海默病患者脑组织 A $\beta$  过度产生系 $\beta$ -淀粉样前体蛋白(APP)基因突变所致,而对于占阿尔茨海默病绝大多数的散发性阿尔茨海默病患者而言,脑组织 A $\beta$  过度产生和沉积的发生机制尚未完全阐明<sup>[1]</sup>。正常老龄化过程中,脑组织神经营养因子受体 p75(p75NTR)信号转导通路可以促进 A $\beta$  产生并介导 A $\beta$  神经毒性作用,提示 p75NTR 在散发性阿尔茨海默病发生与发展中发挥重要作用。我们课题组将 APP/早老素 1(PS-1)转基因小鼠与 p75NTR 基因敲除小鼠杂交,从而获得 APP/PS-1/p75NTR<sup>+</sup> 和 APP/PS-1/p75NTR<sup>-</sup> 小鼠,免疫组织化学染色和 Western blotting 法显示, A $\beta$  可以促进 p75NTR 过表达, p75NTR 又反过来促进 A $\beta$  产生,二者形成正反馈环路,导致 A $\beta$  过度产生<sup>[2]</sup>。p75NTR 正常代谢过程中释放 p75NTR 胞外段(p75ECD),其病理生理学意义尚不清楚。我们课题组发现,向 APP/PS-1 转基因小鼠海马组织注射重组 p75ECD,可以竞争性阻断 A $\beta$  与 p75NTR 的正反馈环路,减少 A $\beta$  产生,并具有抑制 A $\beta$  聚集、减少 A $\beta$  沉积的作用( $P < 0.05$ ),表明 p75ECD 具有抗 A $\beta$  聚集和毒

性的作用<sup>[2]</sup>。

我们课题组进一步探讨 p75NTR 在阿尔茨海默病发病机制中的作用,酶联免疫吸附试验(ELISA)和 Western blotting 法显示,阿尔茨海默病患者脑组织 p75NTR 水平升高、p75ECD 水平降低,故 p75NTR/p75ECD 比值失衡( $P < 0.01$ )<sup>[3]</sup>。此后,我们课题组又在 APP/PS-1 转基因小鼠脑组织中转入人 p75ECD 基因以升高神经元 p75ECD 水平、恢复 p75NTR/p75ECD 比值平衡,结果显示,小鼠脑组织 A $\beta$  产生和沉积减少( $P < 0.01$ ),认知功能改善( $P < 0.01$ ),表明 p75NTR/p75ECD 比值失衡是阿尔茨海默病患者脑组织 A $\beta$  过度产生和沉积的重要机制<sup>[3]</sup>。

上述研究从 p75NTR/p75ECD 比值失衡角度揭示阿尔茨海默病的发病机制,为疾病预防与治疗研究提供新的靶点。p75NTR/p75ECD 比值失衡研究作为封面文章发表于 *Mol Psychiatry*<sup>[3]</sup>,并受到美国神经科学学会(ASN)前任主席 Moses V. Chao 教授的专题评论<sup>[4]</sup>。

二、阿尔茨海默病 $\beta$ -淀粉样蛋白外周来源和清除机制研究

传统观点认为,阿尔茨海默病患者脑组织 A $\beta$  系神经元产生,外周系统亦产生 A $\beta$ <sup>[5-9]</sup>,外源性 A $\beta$  是否参与阿尔茨海默病的发生尚不清楚。为探讨外周系统产生的 A $\beta$  在阿尔茨海默病发病机制中的作用,我们课题组将 APP/PS-1 转基因小鼠与同龄野生型小鼠并联(parabiosis,系将两只实验动物通过手术进行外科连接的模型,使两只动物的循环系统合为一体),使得野生型小鼠能够从 APP/PS-1 转基因小鼠获得稳定的 A $\beta$ ,并联 12 个月后发现,APP/PS-1 转基因小鼠产生的 A $\beta$  经血液循环进入野生型小鼠脑组织并沉积,形成神经炎症斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]、淀粉样脑血管病(CAA)等阿尔茨海默病特征性病理改变,诱导神经炎症和神经元变性死亡,首次证实外源性 A $\beta$  参与阿尔茨海默病的发生<sup>[10]</sup>。

此后,我们课题组在临床实践中发现,阿尔茨海默病或认知功能障碍相关疾病如慢性肾功能障碍、肝功能障碍、肺功能障碍和慢性感染等患者血清 A $\beta$  水平升高<sup>[11-14]</sup>,提示外周系统功能障碍可能通过影响外周血 A $\beta$  水平而参与或促进阿尔茨海默病的发生与发展。2017 年, *Nat Rev Neurol* 对该项研究进行研究亮点介绍<sup>[15]</sup>。

我们课题组同时探讨脑组织 A $\beta$  在外周系统的代谢能力和机制。共纳入 30 例认知功能正常的房室折返性心动过速患者,在接受射频消融(RFA)时收集不同循环部位(上腔静脉、下腔静脉、股动脉)血液,ELISA 法检测 A $\beta_{40}$  和 A $\beta_{42}$  水平,结果显示,上腔静脉 A $\beta$  水平高于股动脉( $P < 0.01$ ),下腔静脉 A $\beta$  水平低于股动脉( $P < 0.05$ ),表明脑组织 A $\beta$  通过血液循环流向外周血而被外周系统清除,揭示人体具有生理性 A $\beta$  外周清除机制<sup>[16]</sup>。为揭示生理性 A $\beta$  外周清除机制对脑组织 A $\beta$  的清除作用,我们课题组将 *APP/PS-1* 转基因小鼠与同龄野生型小鼠并联,结果显示,并联后 *APP/PS-1* 转基因小鼠脑组织 A $\beta$  水平减少 68%,根据公式[外周系统 A $\beta$  清除量 = 并联阿尔茨海默病小鼠脑组织 A $\beta$  减少量 / (并联阿尔茨海默病小鼠脑组织 A $\beta$  原有量 + 并联阿尔茨海默病小鼠脑组织 A $\beta$  减少量)]计算, *APP/PS-1* 转基因小鼠脑组织约 40% 的 A $\beta$  经外周系统清除,表明生理性 A $\beta$  外周清除机制是脑组织 A $\beta$  清除的重要机制<sup>[16]</sup>。

### 三、 $\beta$ -淀粉样蛋白清除途径和药物研究

清除脑组织 A $\beta$  是预防与治疗阿尔茨海默病的重要策略,既往研究聚焦于药物进入脑组织而发挥 A $\beta$  清除作用,即中枢途径清除<sup>[17]</sup>。针对 A $\beta$  的免疫治疗是具有代表性的 A $\beta$  清除方法,包括接种 A $\beta$  疫苗 AN1792、静脉注射抗 A $\beta$  抗体和静脉注射免疫球蛋白(IVIg)。但在临床试验中发现,抗 A $\beta$  抗体进入脑组织可以诱发自身免疫性脑炎、微血管出血等一系列中枢神经系统损害<sup>[18]</sup>。我们课题组将抗 A $\beta$  抗体与 A $\beta$  纤维共孵育,采用硫磺素 T(ThT) 荧光分析法、透射电子显微镜和 Western blotting 法检测抗 A $\beta$  抗体对 A $\beta$  纤维的解聚作用,结果显示,针对 A $\beta$  氨基末端(N 末端)的抗体可以促进 A $\beta$  纤维解聚为毒性更强的可溶性 A $\beta$  寡聚体( $P < 0.05$ ),进而加重 A $\beta$  毒性作用( $P < 0.01$ ),并将此种作用命名为“扬尘效应(dust-raising effect)”<sup>[19]</sup>。由此可见,中枢途径清除 A $\beta$  存在诱导神经损害的潜在作用,因此,外周途径清除脑组织 A $\beta$  成为值得探讨的重要研究方向。

我们课题组进一步探讨外周途径清除 A $\beta$  的策略。分别向 *APP/PS-1* 转基因小鼠肌肉组织转染抗 A $\beta$  抗体基因和人 *p75ECD* 基因,通过降低血清 A $\beta$  水平而促进脑组织 A $\beta$  流向外周血,从而显著降低脑组织 A $\beta$  水平( $P < 0.01$ )<sup>[20-22]</sup>。腹膜透析常用于清除血液和脑组织有毒物质。我们课题组首先探讨腹膜透析对血浆 A $\beta$  水平的影响,结果显示,接受腹膜透析的慢性肾功能衰竭患者在腹膜透析后血浆 A $\beta$  水平显著降低( $P < 0.001$ )。为进一步探讨腹膜透析对脑组织 A $\beta$  水平的影响,我们课题组通过手术方法建立 *APP/PS-1* 转基因小鼠腹膜透析模型,同时采用微透析技术对接受腹膜透析的小鼠进行脑组织动态微量生化取样,获得可以反映脑组织可溶性 A $\beta$  水平的样本,结果显示,腹腔透析在清除血浆 A $\beta$  的同时亦可有效清除脑组织可溶性 A $\beta$ ( $P < 0.001$ ),长期腹腔透析可以有效清除小鼠脑组织 A $\beta$ ( $P < 0.01$ )、改善认知功能( $P < 0.05$ )<sup>[23]</sup>,证实外周途径清除脑组织 A $\beta$  的有效性。我们课题组提出外周途径清除 A $\beta$  的阿尔茨海默病预防与治疗新策略<sup>[24]</sup>。2017 年, *Nat Rev Neurol* 对此项研究进行专题介绍,认为外周途径清除 A $\beta$  是一项有前景的阿尔茨海默病预防与治疗途径<sup>[25]</sup>。

抑制 A $\beta$  聚集是清除 A $\beta$  的重要策略。我们课题组予月龄 3 个月的 *APP/PS-1* 转基因小鼠葡萄籽多酚口服 9 个月,采用免疫组织化学染色和 ELISA 法检测脑组织 A $\beta$  水平,结果显示,服用葡萄籽多酚可以明显降低小鼠脑组织 A $\beta$  水平( $P < 0.05$ )<sup>[26]</sup>;进一步通过结构分析解析出儿茶酚基团是上述天然多酚抗氧化应激和抑制 A $\beta$  聚集的共同基团<sup>[27]</sup>,提示可以从抗氧化剂中探寻新型抗 A $\beta$  聚集药。依达拉奉是临床用于急性缺血性卒中的氧自由基清除剂,我们课题组发现依达拉奉具有较强的抑制 A $\beta$  聚集作用,并进行依达拉奉预防与治疗阿尔茨海默病的动物实验,予 *APP/PS-1* 转基因小鼠腹腔注射或口服依达拉奉,结果显示,两种方法均可以有效抑制脑组织 A $\beta$  沉积( $P < 0.01$ ),减轻氧化应激和神经元变性死亡( $P < 0.01$ ),改善认知功能( $P < 0.05$ )<sup>[28]</sup>。阿尔茨海默病的发病机制涉及脑组织 A $\beta$  沉积、氧化应激等多个病理环节,应协同干预。抗氧化应激和抑制 A $\beta$  聚集共同基团的揭示,为阿尔茨海默病多靶点协同药物研发提供新的思路。鉴于此我们课题组提出阿尔茨海默病预防与治疗应采用综合干预的策略<sup>[29]</sup>。

我们课题组对阿尔茨海默病 A $\beta$  中枢和外周清除机制以及清除途径和干预靶点进行初步探讨,发现 A $\beta$  中枢和外周清除机制共同参与疾病的发生与发展,二者均是潜在的阿尔茨海默病干预靶点。据此我们课题组提出阿尔茨海默病系统观<sup>[30]</sup>,为从全身角度探讨阿尔茨海默病的发病机制及诊断与治疗策略提供新的思路。

### 参 考 文 献

- [1] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennow K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de Leon MJ. Clearance systems in the brain - implications for Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11:457-470.
- [2] Wang YJ, Wang X, Lu JJ, Li QX, Gao CY, Liu XH, Sun Y, Yang M, Lim Y, Evin G, Zhong JH, Masters C, Zhou XF. p75NTR regulates Abeta deposition by increasing Abeta production but inhibiting Abeta aggregation with its extracellular domain[J]. *J Neurosci*, 2011, 31:2292-2304.
- [3] Yao XQ, Jiao SS, Saadipour K, Zeng F, Wang QH, Zhu C, Shen LL, Zeng GH, Liang CR, Wang J, Liu YH, Hou HY, Xu X, Su YP, Fan XT, Xiao HL, Lue LF, Zeng YQ, Giunta B, Zhong JH, Walker DG, Zhou HD, Tan J, Zhou XF, Wang YJ. p75NTR ectodomain is a physiological neuroprotective molecule against amyloid-beta toxicity in the brain of Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20:1301-1310.
- [4] Chao MV. Cleavage of p75 neurotrophin receptor is linked to Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21:300-301.
- [5] Citron M, Vigo-Pelfrey C, Teplow DB, Miller C, Schenk D, Johnston J, Winblad B, Venizelos N, Lannfelt L, Selkoe DJ. Excessive production of amyloid beta-protein by peripheral cells of symptomatic and presymptomatic patients carrying the Swedish familial Alzheimer disease mutation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:11993-11997.
- [6] Kuo YM, Kokjohn TA, Watson MD, Woods AS, Cotter RJ, Sue LI, Kalback WM, Emmerling MR, Beach TG, Roher AE. Elevated abeta42 in skeletal muscle of Alzheimer disease patients suggests peripheral alterations of AbetaPP metabolism[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156:797-805.
- [7] Li S, Liu B, Zhang L, Rong L. Amyloid beta peptide is elevated in osteoporotic bone tissues and enhances osteoclast function[J]. *Bone*, 2014, 61:164-175.
- [8] Li QX, Evin G, Small DH, Multhaup G, Beyreuther K, Masters CL. Proteolytic processing of Alzheimer's disease beta A4 amyloid precursor protein in human platelets[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270:14140-14147.
- [9] Evin G, Zhu A, Holsinger RM, Masters CL, Li QX. Proteolytic processing of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein in brain and platelets[J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74:386-392.
- [10] Bu XL, Xiang Y, Jin WS, Wang J, Shen LL, Huang ZL, Zhang K, Liu YH, Zeng F, Liu JH, Sun HL, Zhuang ZQ, Chen SH, Yao XQ, Giunta B, Shan YC, Tan J, Chen XW, Dong ZF, Zhou HD, Zhou XF, Song W, Wang YJ. Blood-derived amyloid-beta protein induces Alzheimer's disease pathologies [J]. *Mol Psychiatry*, 2017.[Epub ahead of print]
- [11] Liu YH, Xiang Y, Wang YR, Jiao SS, Wang QH, Bu XL, Zhu C, Yao XQ, Giunta B, Tan J, Zhou HD, Wang YJ. Association between serum amyloid-beta and renal functions: implications for roles of kidney in amyloid-beta clearance[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52:115-119.
- [12] Wang YR, Wang QH, Zhang T, Liu YH, Yao XQ, Zeng F, Li J, Zhou FY, Wang L, Yan JC, Zhou HD, Wang YJ. Associations between hepatic functions and plasma amyloid-beta levels: implications for the capacity of liver in peripheral amyloid-beta clearance[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 54:2338-2344.
- [13] Bu XL, Cao GQ, Shen LL, Xiang Y, Jiao SS, Liu YH, Zhu C, Zeng F, Wang QH, Wang YR, He Y, Zhou HD, Wang YJ. Serum amyloid-beta levels are increased in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Neurotox Res*, 2015, 28:346-351.
- [14] Jin WS, Bu XL, Wang YR, Li L, Li WW, Liu YH, Zhu C, Yao XQ, Chen Y, Gao CY, Zhang T, Zhou HD, Zeng F, Wang YJ. Reduced cardiovascular functions in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58:919-925.
- [15] Starling S. Alzheimer disease: blood-derived A $\beta$  induces AD pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017.[Epub ahead of print]
- [16] Xiang Y, Bu XL, Liu YH, Zhu C, Shen LL, Jiao SS, Zhu XY, Giunta B, Tan J, Song WH, Zhou HD, Zhou XF, Wang YJ. Physiological amyloid-beta clearance in the periphery and its therapeutic potential for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130:487-499.
- [17] Wang YJ, Zhou HD, Zhou XF. Clearance of amyloid-beta in Alzheimer's disease: progress, problems and perspectives[J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11(19/20):931-938.
- [18] Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report[J]. *Nat Med*, 2003, 9:448-452.
- [19] Liu YH, Bu XL, Liang CR, Wang YR, Zhang T, Jiao SS, Zeng F, Yao XQ, Zhou HD, Deng J, Wang YJ. An N-terminal antibody promotes the transformation of amyloid fibrils into oligomers and enhances the neurotoxicity of amyloid-beta: the dust-raising effect [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:153.
- [20] Wang YJ, Pollard A, Zhong JH, Dong XY, Wu XB, Zhou HD, Zhou XF. Intramuscular delivery of a single chain antibody gene reduces brain Abeta burden in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30:364-376.
- [21] Wang YJ, Gao CY, Yang M, Liu XH, Sun Y, Pollard A, Dong XY, Wu XB, Zhong JH, Zhou HD, Zhou XF. Intramuscular delivery of a single chain antibody gene prevents brain Abeta deposition and cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24:1281-1293.
- [22] Wang QH, Wang YR, Zhang T, Jiao SS, Liu YH, Zeng F, Li J, Yao XQ, Zhou HD, Zhou XF, Wang YJ. Intramuscular delivery of p75NTR ectodomain by an AAV vector attenuates cognitive deficits and Alzheimer's disease-like pathologies in APP/PS1 transgenic mice[J]. *J Neurochem*, 2016, 138:163-173.
- [23] Jin WS, Shen LL, Bu XL, Zhang WW, Chen SH, Huang ZL, Xiong JX, Gao CY, Dong Z, He YN, Hu ZA, Zhou HD, Song W, Zhou XF, Wang YZ, Wang YJ. Peritoneal dialysis reduces amyloid-beta plasma levels in humans and attenuates Alzheimer-associated phenotypes in an APP/PS1 mouse model[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134:207-220.
- [24] Liu YH, Giunta B, Zhou HD, Tan J, Wang YJ. Immunotherapy for Alzheimer disease: the challenge of adverse effects[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8:465-469.
- [25] Wood H. Alzheimer disease: peripheral Abeta clearance, a therapeutic strategy for AD[J]? *Nat Rev Neurol*, 2017, 13:386.
- [26] Thomas P, Wang YJ, Zhong JH, Kosaraju S, O'Callaghan NJ, Zhou XF, Fenech M. Grape seed polyphenols and curcumin reduce genomic instability events in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease[J]. *Mutat Res*, 2009, 661(1/2):25-34.

- [27] Bu XL, Rao PP, Wang YJ. Anti-amyloid aggregation activity of natural compounds: implications for Alzheimer's drug discovery[J]. Mol Neurobiol, 2015, 53:3565-3575.
- [28] Jiao SS, Yao XQ, Liu YH, Wang QH, Zeng F, Lu JJ, Liu J, Zhu C, Shen LL, Liu CH, Wang YR, Zeng GH, Parikh A, Chen J, Liang CR, Xiang Y, Bu XL, Deng J, Li J, Xu J, Zeng YQ, Xu X, Xu HW, Zhong JH, Zhou HD, Zhou XF, Wang YJ. Edaravone alleviates Alzheimer's disease - type pathologies and cognitive deficits[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112:5225-5230.
- [29] Wang YJ. Alzheimer disease: lessons from immunotherapy for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10:188-189.
- [30] Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang YJ. A systemic view of Alzheimer disease: insights from amyloid-beta metabolism beyond the brain[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13:612-623.
- (收稿日期:2017-12-25)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(三)

国际运动障碍学会 Movement Disorder Society(MDS)

含 DIX 螺旋结构域蛋白 1

DIX domain containing 1(DIXDC1)

核因子- $\kappa$ B nuclear factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)

横贯性脊髓炎 transverse myelitis(TM)

回波时间 echo time(TE)

获得性免疫缺陷综合征

acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)

肌酸激酶 creatine kinase(CK)

肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)

基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)

基质金属蛋白酶-9 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)

基质细胞衍生因子-1 stromal cell-derived factor-1(SDF-1)

基质相互作用因子 stromal interaction molecule(STIM)

激励次数 number of excitation(NEX)

脊髓空洞症 syringomyelia(SM)

脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)

脊髓性肌萎缩症 spinal muscular atrophy(SMA)

N-甲基-D-天冬氨酸受体

N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)

间变性淋巴瘤激酶 anaplastic lymphoma kinase(ALK)

间充质干细胞 mesenchymal stem cells(MSCs)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

胶质瘤干细胞 glioma stem cells(GSCs)

胶质细胞源性神经营养因子

glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

睫状神经营养因子 ciliary neurotrophic factor(CNTF)

解整合素-金属蛋白酶 12

a disintegrin and metalloproteinase 12(ADAM12)

进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)

进行性核上性麻痹步态冻结型

PSP with progressive gait freezing(PSP-PGF)

进行性核上性麻痹额叶症状型

PSP with predominant frontal presentation(PSP-F)

进行性核上性麻痹孤立性眼球活动障碍型

PSP with predominant ocular motor dysfunction(PSP-OM)

进行性核上性麻痹孤立性姿势不稳型

PSP with postural instability(PSP-PI)

进行性核上性麻痹皮质基底节综合征型

PSP with corticobasal syndrome(PSP-CBS)

进行性核上性麻痹小脑共济失调型

PSP with predominant cerebellar ataxia(PSP-C)

进行性核上性麻痹言语障碍型

PSP with predominant speech or language disorder(PSP-SL)

经颅脑实质超声 transcranial sonography(TCS)

精神分裂症断裂基因 1

disrupted in schizophrenia 1(DISC1)

跨膜蛋白 230 transmembrane protein 230(TMEMP230)

扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)

扩散张量纤维束示踪成像

diffusion tensor tractography(DTT)

利鲁唑治疗帕金森叠加综合征的神经保护和自然史研究

Neuroprotection and Natural History in Parkinson's Plus Syndromes (NNIPPS) study

连枷臂综合征 flail arm syndrome(FAS)

连枷腿综合征 flail leg syndrome(FLS)

类动力蛋白 1 dynamic-like protein 1(DLP1)

粒细胞集落刺激因子

granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)

良性家族性新生儿惊厥

benign familial neonatal convulsion(BFNC)

磷酸二酯酶 phosphodiesterase(PDE)

磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)

硫磺素 T thioflavin T(ThT)

路易小体 Lewy body(LB)

慢性肾脏病 chronic kidney disease(CKD)

酶联免疫吸附试验

enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)

美国国立神经病学与卒中研究所-进行性核上性麻痹学会

National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP)

美国国立卫生研究院卒中量表

National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)