

病理性 TDP-43 蛋白在常见神经系统变性疾病患者杏仁核中的表达变化

王圆圆 王鲁宁 朱明伟

【摘要】目的 总结病理性 TDP-43 蛋白在常见神经系统变性疾病中的检出率、形态特征及沉积程度,并探讨其病理学意义。**方法** 回顾收集 1994 年 1 月至 2019 年 9 月在解放军总医院第二医学中心住院治疗并行尸检的 15 例病例的脑组织标本,包括 5 例阿尔茨海默病、3 例帕金森病、2 例进行性核上性麻痹和 5 例正常脑老化,行 HE 染色、卢卡斯快蓝染色、Gallyas 银染,以及磷酸化 TDP-43 抗体、 β -淀粉样蛋白抗体、AT8 抗体、 α -突触核蛋白抗体免疫组化染色,光学显微镜下观察病理性 TDP-43 蛋白病理学特征,并采用半定量法对病理性 TDP-43 蛋白沉积进行分级。**结果** 磷酸化 TDP-43 抗体染色阳性见于 5/15 例老年脑组织杏仁核,包括 2 例阿尔茨海默病、1 例帕金森病、2 例正常脑老化。其中,2/5 例阿尔茨海默病杏仁核可见以神经元胞质包涵体为主的重度病理性 TDP-43 蛋白沉积和轻度短神经营养不良线丝;1/3 例帕金森病杏仁核罕见神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝;2/5 例正常脑老化杏仁核可见罕见或轻度神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝;而 2 例进行性核上性麻痹杏仁核磷酸化 TDP-43 抗体染色呈阴性;15 例均未见杏仁核长神经营养不良线丝,帕金森病、进行性核上性麻痹和正常脑老化均未见胶质细胞胞质包涵体和神经元核内包涵体。**结论** 病理性 TDP-43 蛋白在阿尔茨海默病杏仁核的沉积程度最严重,可加速阿尔茨海默病认知功能下降或降低认知功能障碍阈值。

【关键词】 神经系统疾病; TDP-43 蛋白质病; DNA 结合蛋白质类; 杏仁核; 病理学

Observation on pathological TDP - 43 in amygdala of patients with common neurodegenerative diseases

WANG Yuan-yuan, WANG Lu-ning, ZHU Ming-wei

Department of Neurology, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital; National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHU Ming-wei (Email: zhumiw301@163.com)

【Abstract】 Objective To observe the detection rate, morphological characteristics and deposition degree of pathological trans - activation response DNA binding protein 43 (TDP - 43) in several common neurodegenerative diseases, and to explore its pathological significance. **Methods** A total of 15 cases with a history of hospitalization in the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital from January 1994 to September 2019 were retrospectively collected, including 5 cases of Alzheimer's disease (AD), 3 cases of Parkinson's disease (PD), 2 cases of progressive supranuclear palsy (PSP), and 5 cases of normal aging brain. HE staining, Lucas fast blue (LFB) staining, Gallyas-Braak silver staining, and immunohistochemical staining of β -amyloid (A β), AT8, phosphorylated TDP - 43 and α -synuclein (α -Syn) were performed for amygdala tissue sections. The pathological morphological characteristics of pathological TDP-43 protein was observed under a light microscope, and the pathological TDP-43 protein was graded by semi-quantitative method. **Results** Phosphorylated TDP - 43 antibody staining was found in 5/15 of aging brain amygdala tissue, including 2 cases of AD, one case of PD, and 2 cases of normal aging brain. Among them, severe pathological TDP-43 protein deposition and mild short neurodystrophy filaments were found in the amygdala of 2/5 cases of AD, mainly neuronal cytoplasmic inclusion bodies. Cytoplasmic inclusions and short neurodystrophy filaments in rare neurons of amygdala in 1/3 cases of PD. Rare or mild neuronal

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.008

基金项目:全军保健专项科研课题(项目编号:15BJZ38)

作者单位:100853 北京,解放军总医院第二医学中心神经内科 国家老年疾病临床医学研究中心

通讯作者:朱明伟,Email:zhumiw301@163.com

cytoplasmic inclusions and rare short neurodystrophy filaments were found in the amygdala of 2/5 normal aging brain. Two cases of PSP showed negative staining for phosphorylated TDP-43 antibody in amygdala. No long amygdala neurodystrophy filaments were found in the 15 patients. No glial cytoplasmic inclusions and neuronal intranuclear inclusions were found in PD, PSP and normal aging brain. **Conclusions** Pathological TDP-43 protein is most severe in the amygdala of AD and may accelerate cognitive decline in AD or lower the threshold of cognitive dysfunction.

【Key words】 Nervous system diseases; TDP - 43 proteinopathies; DNA - binding proteins; Amygdala; Pathology

This study was supported by Special Scientific Research on Health Care of Chinese PLA (No. 15BJZ38).

Conflicts of interest: none declared

TAR DNA 结合蛋白 43(TDP-43)是一种全身分布的生理性蛋白质,病理状态下构成额颞叶变性(FTLD)及散发性肌萎缩侧索硬化症(ALS)泛素阳性/tau 蛋白阴性的神经细胞内包涵体主要成分^[1],故将此类以病理性 TDP-43 蛋白沉积为主的神经系统变性疾病称为单纯 TDP-43 病(simple TDP-43 protein disease)^[2]。同时亦发现,病理性 TDP-43 蛋白还见于正常脑老化及其他神经系统变性疾病如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、进行性核上性麻痹(PSP)等^[1,3-6],且病程早期即累及杏仁核^[4,6-9],为与单纯 TDP-43 病相区别,将合并病理性 TDP-43 蛋白沉积的神经系统变性疾病称为复合 TDP-43 病(complex TDP-43 protein disease)^[2]。后续研究进一步将额颞叶变性 TDP-43 亚型(FTLD-TDP)中病理性 TDP-43 蛋白沉积特征与临床表型和基因型进行关联,进一步提高对此类疾病的认识^[10]。鉴于国内神经系统变性疾病人脑组织病理性 TDP-43 蛋白研究较少^[11],解放军总医院第二医学中心回顾 15 年来诊断与治疗的 TDP-43 病临床病理学特征,总结常见神经系统变性疾病杏仁核病理性 TDP-43 蛋白检出率、形态特征及沉积程度,并探索其病理学意义。

资料与方法

一、临床资料

1. 诊断标准 (1)阿尔茨海默病的病理诊断符合 1997 年美国国家老龄化研究所-里根研究所工作小组(NIA-Reagen)病理评估指南^[12]和 2011 年美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会(NIA-AA)指南标准^[13]的高概率(high)条件。(2)帕金森病的病理诊断依据 1992 年英国帕金森病协会脑库标准^[14]。(3)进行性核上性麻痹的病理诊断参照 1994 年美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)的标准^[15]。

(4)正常脑老化的诊断依据为临床无神经系统症状与体征,无颅脑创伤史,无神经精神疾病家族史,病理改变无大面积脑梗死和脑实质出血、脑肿瘤、脑炎等,并排除其他神经系统变性疾病的诊断。

2. 纳入与排除标准 (1)符合上述阿尔茨海默病、帕金森病、进行性核上性麻痹的病理诊断标准及正常脑老化诊断标准的尸检病例。(2)排除临床和病理符合其他神经系统变性疾病、脑实质出血或大面积脑梗死、脑肿瘤、脑炎或颅脑创伤,或者病理诊断不明^[16]。

3. 一般资料 选择 1994 年 1 月至 2019 年 9 月在解放军总医院第二医学中心神经内科住院治疗并获得尸体解剖脑组织标本者共 15 例,男性 14 例,女性 1 例;年龄 72~98 岁,平均(85.27±6.69)岁;病程 36~276 个月,中位病程 90(75,96)个月;经病理诊断为阿尔茨海默病 5 例,帕金森病 3 例,进行性核上性麻痹 2 例,正常脑老化 5 例。15 例尸检患者的临床病理学资料参见表 1。

二、研究方法

1. 试剂与仪器 (1)主要试剂:大鼠抗人磷酸化 TDP-43(Ser409/Ser410)单克隆 I 抗(克隆号 1D3,滴度 1:500,浓度 2 μg/ml)购自美国 Millipore 公司,兔抗大鼠 IgG II 抗(滴度 1:200,浓度 25 μg/ml)购自英国 Abcam 公司,小鼠抗人 β-淀粉样蛋白(Aβ)单克隆 I 抗(克隆号 6F/3D,滴度 1:100,浓度 1.27 μg/ml)购自丹麦 Dako 公司,小鼠抗人 PHF-tau 单克隆 I 抗(克隆号 AT8,滴度 1:400,浓度 0.50 μg/ml)购自美国 Thermo 公司,兔抗人 α-突触核蛋白(α-Syn)多克隆 I 抗(滴度 1:1000,浓度 8.30 μg/ml)购自美国 Sigma 公司;PV-6000 和 SP-9000 通用试剂盒及二氨基联苯胺(DAB)显色剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。(2)主要仪器:Olympus BX-53 型光学

表 1 15 例尸检患者的临床病理学特征

Table 1. Clinicopathological features of 15 research objects

序号	性别	年龄(岁)	病程(月)	病理诊断	杏仁核病理性 TDP-43 蛋白沉积程度			
					NCI	GCI	NII	DN
1	男性	93	72	AD 合并 CAA	无	无	无	无
2	男性	83	84	AD	无	无	无	无
3	男性	91	84	AD 合并 AGD、CAA	重度	罕见	无	轻度
4	男性	89	36	AD	无	无	无	无
5	男性	84	96	AD 合并 AGD、CAA	重度	轻度	罕见	轻度
6	男性	90	276	PD	无	无	无	无
7	男性	72	96	PD	无	无	无	无
8	男性	84	96	PD	罕见	无	无	罕见
9	男性	79	60	PSP	无	无	无	无
10	男性	83	132	PSP	无	无	无	无
11	男性	81	—	正常脑老化	罕见	无	无	罕见
12	女性	92	—	正常脑老化	无	无	无	无
13	男性	76	—	正常脑老化	无	无	无	无
14	男性	84	—	正常脑老化	轻度	无	无	轻度
15	男性	98	—	正常脑老化	无	无	无	无

—, no data, 无数据。TDP-43, TAR DNA binding protein 43, TAR DNA 结合蛋白 43; AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默病; CAA, cerebral amyloid angiopathy, 脑淀粉样血管病; AGD, argyrophilic grain disease, 嗜银颗粒病; PD, Parkinson's disease, 帕金森病; PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹; NCI, neuronal cytoplasmic inclusion, 神经元胞质包涵体; GCI, glial cytoplasmic inclusion, 胶质细胞胞质包涵体; NII, neuronal intranuclear inclusion, 神经元核内包涵体; DN, dystrophic neurites, 神经营养不良线丝

显微镜购自奥林巴斯(深圳)工业有限公司。

2. 标本制备 于阿尔茨海默病、帕金森病、进行性核上性麻痹和正常脑老化患者死后 6~24 h 内进行尸体解剖,取全脑组织,以体积分数为 10% 的中性甲醛溶液固定 2 周后,间隔 1 cm 冠状切开脑组织,于杏仁核最大切面切取脑组织,脱水、包埋,制备层厚 8 μm 连续切片。

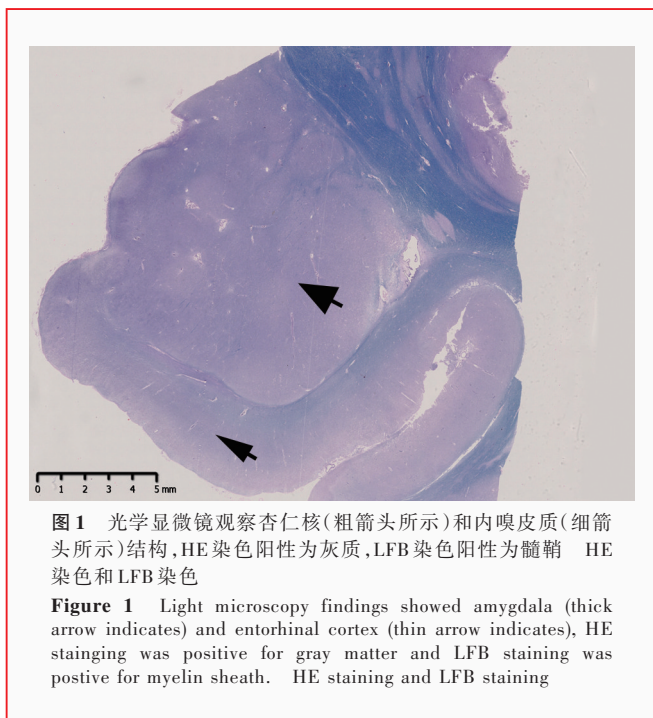
3. 组织染色 (1)HE 染色:观察组织学形态。(2)卢卡斯快蓝(LFB)染色:区分杏仁核与周围结构(图 1)。(3)Gallyas 银染:观察嗜银病理结构,如神经原纤维缠结(NFTs)、嗜银颗粒、丛状星形细胞等。(4)磷酸化 TDP-43 抗体免疫组化染色:采用 EnVision 二步法,观察神经元胞质包涵体(NCI)、胶质细胞胞质包涵体(GCI)、神经元核内包涵体(NII)和神经营养不良线丝(DN)结构,胞质呈棕色为阳性细胞。(5)其他染色:阿尔茨海默病标本加做 AT8 和 A β 抗体免疫组化染色,AT8 抗体染色观察神经原纤维缠结、嗜银颗粒和神经营养不良线丝;A β 抗体染色观察神经毡内弥散斑、神经炎性斑(NPs,亦称为老年斑)以及淀粉样血管变性。帕金森病标本加做 α -Syn 抗体免疫组化染色,观察神经元胞质内路易

小体(LB)和路易轴索。进行性核上性麻痹标本加做 AT8 抗体免疫组化染色,观察丛状星形细胞。

4. 病理学结果评价 观察病理性 TDP-43 蛋白在上述病例杏仁核中的沉积和病理学形态特征,半定量法分别计数光学显微镜下($\times 200$)0.80 mm \times 0.56 mm 视野内磷酸化 TDP-43 抗体染色阳性神经元胞质包涵体、胶质细胞胞质包涵体和神经元核内包涵体沉积数目,并评估其沉积程度,共分 5 级,无沉积;1~3 个,罕见沉积;4~6 个,轻度沉积;7~10 个,中度沉积;>10 个,重度沉积^[7-8,16]。同样方法观察磷酸化 TDP-43 抗体染色阳性的长神经营养不良线丝和短神经营养不良线丝沉积数目,并评估其严重程度,共分 5 级,无沉积;1~3 个,罕见;4~10 个,轻度;10~20 个,中度;>20 个,重度^[7]。

结 果

病理学检查显示,5 例磷酸化 TDP-43 抗体染色呈阳性,分别为 2 例(例 3、例 5)阿尔茨海默病病例、1 例(例 8)帕金森病病例、2 例(例 11、例 14)正常脑老化病例。其中,2 例阿尔茨海默病病例内嗅皮质及杏仁核均可见重度神经元胞质包涵体,罕见(例



3)或轻度(例5)胶质细胞胞质包涵体,仅1例(例5)罕见神经元核内包涵体,2例内嗅皮质及杏仁核均可见轻度短神经营养不良线丝(图2),而未见长神经营养不良线丝;1例帕金森病病例内嗅皮质未见磷酸化 TDP-43 抗体染色阳性,杏仁核罕见神经元胞质包涵体(图3)和短神经营养不良线丝,而未见胶质细胞胞质包涵体、神经元核内包涵体和长神经营养不良线丝;2例正常脑老化病例中1例(例11)内嗅皮质磷酸化 TDP-43 抗体染色呈阴性,杏仁核罕见神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝(图4a),1例(例14)内嗅皮质和杏仁核可见轻度神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝(图4b),2例均未见胶质细胞胞质包涵体、神经元核内包涵体和长神经营养不良线丝;2例进行性核上性麻痹内嗅皮质及杏仁核磷酸化 TDP-43 抗体染色均呈阴性。阿尔茨海默病、帕金森病、进行性核上性麻痹及正常脑老化病理性 TDP-43 蛋白沉积类型及程度参见表 1。

讨 论

本研究发现,病理性 TDP-43 蛋白见于 2/5 例阿尔茨海默病、1/3 例帕金森病、0/2 例进行性核上性麻痹、2/5 例正常脑老化病例共 5/15 例老年脑组织,尤以神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝最为多见,其他病理形态少见,且阿尔茨海默病杏仁核病理性 TDP-43 蛋白沉积程度较帕金森病、进行性核

上性麻痹和正常脑老化更加严重。

既往多项研究显示,阿尔茨海默病病理性 TDP-43 蛋白检出率为 26%~74%,其综合检出率 44.25% (354/800) [7-8,17-20]。本研究阿尔茨海默病病理性 TDP-43 蛋白检出率为 2/5,与上述综合检出率接近 [7-8,17-20]。阿尔茨海默病病理性 TDP-43 蛋白形态主要包括神经元胞质包涵体、短神经营养不良线丝、胶质细胞胞质包涵体、神经元核内包涵体、长神经营养不良线丝,但是后三者出现频率较低。本研究 5 例阿尔茨海默病病例均未见长神经营养不良线丝,仅 1 例(例 5)罕见神经元核内包涵体,2 例(例 3、例 5)轻度或罕见胶质细胞胞质包涵体,而以神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝最为多见,与既往研究结果相一致 [7-8,20]。Josephs 等 [4] 将病理性 TDP-43 蛋白在阿尔茨海默病中的分布模式分为 6 个阶段:第一阶段始于杏仁核,第二阶段扩展至内嗅皮质和海马下托,第三阶段累及海马齿状回和颞枕皮质,第四阶段累及岛叶、腹侧纹状体、基底前脑、下颞叶皮质,第五阶段累及黑质、下橄榄核和中脑顶盖,第六阶段扩展至基底节区和额中回。由于本研究仅涉及杏仁核,未纳入其他区域,故无法界定所处阶段,但是根据病理性 TDP-43 蛋白在局部沉积的严重程度与其受累范围的相关性 [20],可以推测 2 例(例 3、例 5)阿尔茨海默病病例的病理性 TDP-43 蛋白播散范围已超出杏仁核。关于阿尔茨海默病中病理性 TDP-43 蛋白的临床意义, Makkinejad 等 [21] 研究发现,病理性 TDP-43 蛋白沉积与认知功能下降有关;推测是由于病理性 TDP-43 蛋白沉积与阿尔茨海默病海马萎缩及情景记忆下降有关,进而加速认知功能下降 [22-23]。但本研究样本量较小,未将临床症状及海马区影像学纳入评估范畴,尚待进一步研究。

既往关于病理性 TDP-43 蛋白在帕金森病中检出率及分布的研究较少, Nakashima-Yasuda 等 [24] 对路易体病的海马及内嗅皮质行病理性 TDP-43 蛋白检测,发现 7.25% (5/69) 帕金森病可见少量 TDP-43 抗体染色阳性的神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝,而未见其他病理性 TDP-43 蛋白形态,提示帕金森病中病理性 TDP-43 蛋白形态可能相对简单且沉积程度相对较轻。文献报道的帕金森病病理性 TDP-43 蛋白检出率偏低可能与未涉及杏仁核结构抑或与未应用磷酸化 TDP-43 抗体相关 [25]。本研究 1/3 例帕金森病病例杏仁核罕见磷酸化 TDP-43

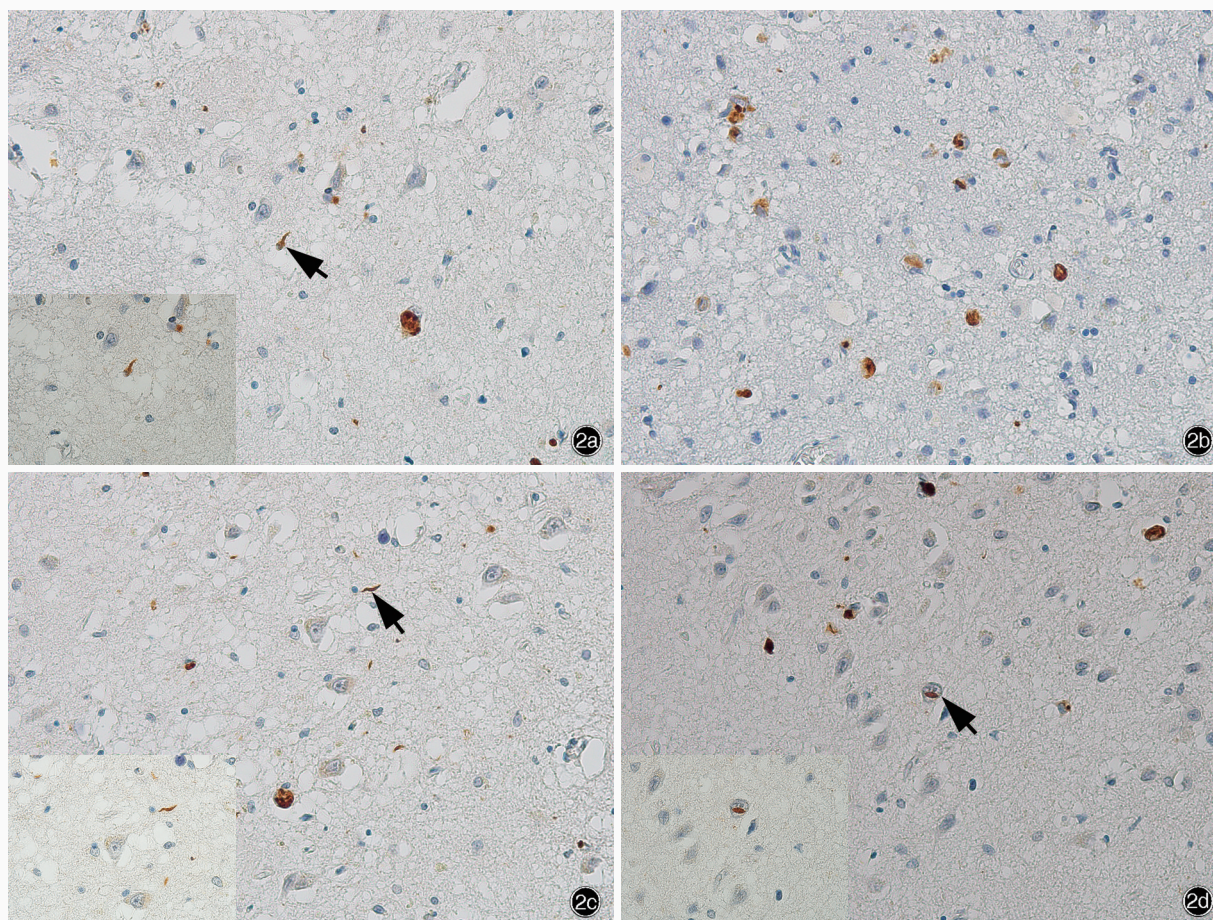


图2 阿尔茨海默病患者(例3、例5)杏仁核磷酸化TDP-43抗体免疫组化染色(EnVision二步法)所见(左下图为局部放大) 高倍放大 2a 例3磷酸化TDP-43抗体染色阳性,可见胶质细胞胞质包涵体(箭头所示) 2b 例5磷酸化TDP-43抗体染色阳性,神经元胞质球形包涵体重度沉积 2c 例3磷酸化TDP-43抗体染色阳性,短神经营养不良线丝轻度沉积(箭头所示) 2d 例5磷酸化TDP-43抗体染色阳性,可见神经元核内包涵体(箭头所示)

Figure 2 Immunohistochemical staining (EnVision) of phosphorylated TDP-43 antibody in the amygdala of Alzheimer's disease (the lower left imaging was partially enlarged) High power magnified Phosphorylated TDP-43 antibody was positive in Case 3 (arrow indicates, Panel 2a). Phosphorylated TDP-43 antibody was positive in Case 5, and the neuronal cytoplasmic spheroid contained body mass deposition (Panel 2b). Phosphorylated TDP-43 antibody was positive in Case 3, short neurodystrophy filaments mild deposition (arrow indicates, Panel 2c). Phosphorylated TDP-43 antibody was positive in Case 5 (arrow indicates, Panel 2d).

抗体染色阳性的神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝,而未见其他病理性TDP-43蛋白形态,与既往研究结果基本一致^[24],但病理性TDP-43蛋白检出率较既往研究偏高,可能与样本量小、杏仁核标本的选取、应用磷酸化TDP-43抗体有关。

进行性核上性麻痹病理性TDP-43蛋白检出率为6%~26%^[6,16,26],综合检出率为6.80%(69/1015),其差异与样本量、筛查部位、死亡年龄、是否合并其他病理改变如阿尔茨海默病、海马硬化等有关。进行性核上性麻痹的病理性TDP-43蛋白形态主要为神经元胞质包涵体、短神经营养不良线丝,亦可见神经元核内包涵体、胶质细胞胞质包涵体,罕见长神经营养不良线丝^[6,16]。Koga等^[6]依据进行性核上

性麻痹病理性TDP-43蛋白在各部位的出现顺序进行分级:第一阶段仅见杏仁核或局限于海马、内嗅皮质;第二阶段杏仁核、海马和内嗅皮质均可见;第三阶段扩展至颞枕回内侧;第四阶段额叶背外侧受累。与阿尔茨海默病分级不同,进行性核上性麻痹基底节区易受累,提示可能受丛状星形细胞分布的影响。由此可见,病理性TDP-43蛋白在进行性核上性麻痹中最早累及杏仁核或海马,缺少二者中任何一个解剖部位均可使病理性TDP-43蛋白检出率降低。本研究2例(例9、例10)老年进行性核上性麻痹病例杏仁核磷酸化TDP-43染色均呈阴性,可能与样本量小、未筛查海马结构等有关。

既往研究显示,病理性TDP-43蛋白在认知功能

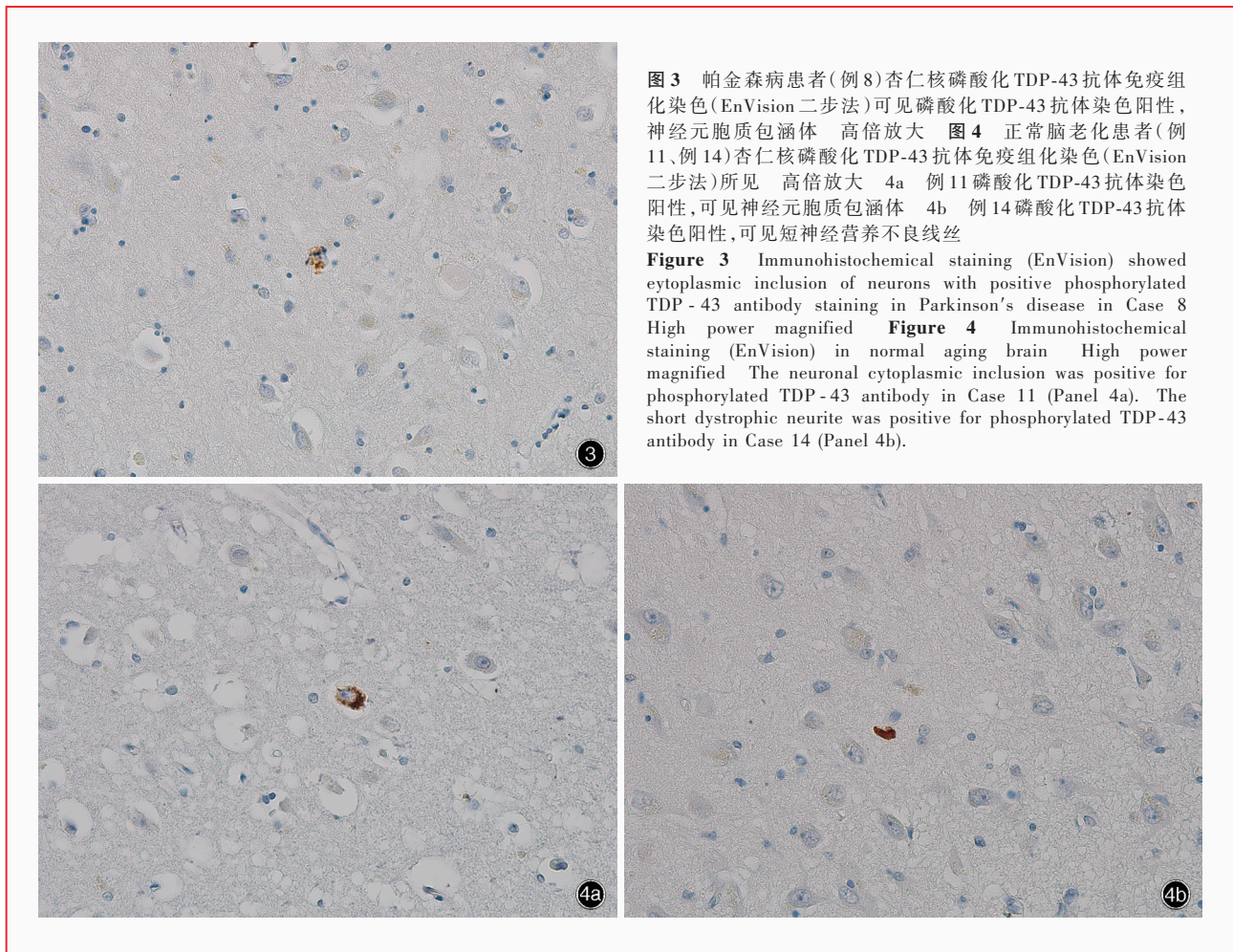


图3 帕金森病患者(例8)杏仁核磷酸化TDP-43抗体免疫组化染色(EnVision二步法)可见磷酸化TDP-43抗体染色阳性,神经元胞质包涵体 高倍放大 **图4** 正常脑老化患者(例11、例14)杏仁核磷酸化TDP-43抗体免疫组化染色(EnVision二步法)所见 高倍放大 4a 例11磷酸化TDP-43抗体染色阳性,可见神经元胞质包涵体 4b 例14磷酸化TDP-43抗体染色阳性,可见短神经营养不良线丝

Figure 3 Immunohistochemical staining (EnVision) showed cytoplasmic inclusion of neurons with positive phosphorylated TDP - 43 antibody staining in Parkinson's disease in Case 8 High - power magnified **Figure 4** Immunohistochemical staining (EnVision) in normal aging brain High power magnified The neuronal cytoplasmic inclusion was positive for phosphorylated TDP - 43 antibody in Case 11 (Panel 4a). The short dystrophic neurite was positive for phosphorylated TDP - 43 antibody in Case 14 (Panel 4b).

正常的老年人中检出率为8%~52%^[7,27-29]。Nascimento等^[25]的Meta分析纳入7项临床研究计1196位认知功能正常的老年人,赋予不同权重整合后病理性TDP-43蛋白综合检出率为24.00%(287/1196),其影响因素主要包括人种、样本量、抗体类型、海马硬化等。本研究有2/5例正常脑老化病例磷酸化TDP-43抗体染色呈阳性,较既往研究结果偏高,可能与样本量小、应用磷酸化抗体且筛查杏仁核结构等有关;同时发现,病理性TDP-43蛋白在正常脑老化病例中以罕见或轻度神经元胞质包涵体、短神经营养不良线丝为主,未见其他病理性TDP-43蛋白形态,与既往研究结果相一致^[7]。Uchino等^[7]对136例认知功能正常的老年人脑组织行磷酸化TDP-43抗体免疫组化染色,40%(55/136)呈阳性,主要为轻度短神经营养不良线丝,仅1例94岁女性内嗅皮质观察到胶质细胞胞质包涵体,1例98岁女性海马下托和锥体细胞层观察到神经元胞质包涵体,均未见神经元核内包涵体和长神经营养不良线丝。

Nelson等^[22]发现,病理性TDP-43蛋白与颞叶内侧(包括杏仁核、海马)萎缩和认知功能下降有关,提示病理性TDP-43蛋白可降低认知功能障碍阈值。

根据Mackenzie等^[10]对额颞叶变性TDP-43亚型(FTLD-TDP)中病理性TDP-43蛋白形态及分布特征制定的分型标准:A型为大量神经元胞质包涵体和短神经营养不良线丝主要分布在皮质第二层,偶见神经元核内包涵体;B型为中等量神经元胞质包涵体和少量短神经营养不良线丝分布于皮质全层;C型为大量长神经营养不良线丝和少量神经元胞质包涵体主要分布于皮质第二层;D型为大量短神经营养不良线丝、大量梭型神经元核内包涵体和少量神经元胞质包涵体分布于皮质全层。本研究病例均未见长神经营养不良线丝,仅1例(例5)阿尔茨海默病罕见神经元核内包涵体,故C型和D型均不符合;2例(例3、例5)阿尔茨海默病磷酸化TDP-43抗体染色阳性杏仁核均可见大量神经元胞质包涵体和轻度短神经营养不良线丝,且呈皮质全层分布,

病理数量上符合 A 型、分布范围符合 B 型;而 1 例(例 8)帕金森病和 2 例(例 11、例 14)正常脑老化磷酸化 TDP-43 抗体染色阳性杏仁核则可见罕见或轻度短神经营养不良线丝和神经元胞质包涵体,不符合任何分型。究其原因,可能与该分型标准以 FTLD-TDP 额颞皮质中病理性 TDP-43 蛋白形态及分布划分^[10],而未将其他神经系统变性疾病内侧颞叶病理性 TDP-43 蛋白特点纳入分类有关,说明其他神经系统变性疾病病理性 TDP-43 蛋白形态及分布特点与 FTLD-TDP 病理类型存在一定差异,也许可以从病理上与部分 FTLD-TDP 亚型区别开来,同时也需更新 TDP-43 蛋白病理亚型分类标准。

综上所述,本研究有 5/15 例老年脑组织杏仁核检出病理性 TDP-43 蛋白,可见病理性 TDP-43 蛋白在老年脑组织中并不少见^[30]。尽管病理性 TDP-43 蛋白出现与增龄有关,但阿尔茨海默病检出率明显偏高,且沉积程度更严重,提示病理性 TDP-43 蛋白在阿尔茨海默病进展或降低认知功能障碍阈值方面可能起一定作用。此外,应更新 TDP-43 蛋白病理亚型分类标准,将复合 TDP-43 病中病理性 TDP-43 蛋白的形态及分布特点纳入;还应深入探讨病理性 TDP-43 蛋白对复合 TDP-43 病的意义。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Takeda T. Possible concurrence of TDP-43, tau and other proteins in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration[J]. *Neuropathology*, 2018, 38:72-81.
- [2] Cui Z, Xu Y, Zhang LM. Research progress of TDP-43 and TDP-43 proteinopathies[J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2016, 24:351-356.[崔政, 徐毅, 张黎明. 反式激活应答 DNA 结合蛋白-43 及其相关疾病的研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24:351-356.]
- [3] Spires-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134:187-205.
- [4] Josephs KA, Murray ME, Whitwell JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Petrucelli L, Liesinger AM, Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW. Updated TDP-43 in Alzheimer's disease staging scheme[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:571-585.
- [5] Nag S, Yu L, Boyle PA, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. TDP-43 pathology in anterior temporal pole cortex in aging and Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6:33.
- [6] Koga S, Sanchez-Contreras M, Josephs KA, Uitti RJ, Graff-Radford N, van Gerpen JA, Cheshire WP, Wszolek ZK, Rademakers R, Dickson DW. Distribution and characteristics of transactive response DNA binding protein 43 kDa pathology in progressive supranuclear palsy [J]. *Mov Disord*, 2017, 32:246-255.
- [7] Uchino A, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Nakano Y, Nogami A, Saito Y, Arai T, Nishiyama K, Murayama S. Incidence and extent of TDP-43 accumulation in aging human brain [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:35.
- [8] McAleese KE, Walker L, Erskine D, Thomas AJ, McKeith IG, Attems J. TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing [J]. *Brain Pathol*, 2017, 27:472-479.
- [9] Nelson PT, Abner EL, Patel E, Anderson S, Wilcock DM, Kryscio RJ, Van Eldik LJ, Jicha GA, Gal Z, Nelson RS, Nelson BG, Gal J, Azam MT, Fardo DW, Cykowski MD. The amygdala as a locus of pathologic misfolding in neurodegenerative diseases [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77:2-20.
- [10] Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Trojanowski JQ, Mann DM, Lee VM. A harmonized classification system for FTLD - TDP pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122:111-113.
- [11] Zhang X, Sun B, Wang X, Lu H, Shao F, Rozemuller AJM, Liang H, Liu C, Chen J, Huang M, Zhu K. Phosphorylated TDP-43 staging of primary age-related tauopathy [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35:183-192.
- [12] The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 1997, 18(4 Suppl):S1-2.
- [13] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:263-269.
- [14] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:181-184.
- [15] Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, McKee A, Tabaton M, Litvan I. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele - Richardson - Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy) [J]. *Neurology*, 1994, 44:2015-2019.
- [16] Yokota O, Davidson Y, Bigio EH, Ishizu H, Terada S, Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Sikkink S, Pickering-Brown S, Mann DM. Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120:55-66.
- [17] Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, Personett D, Davies P, Duara R, Graff-Radford NR, Hutton ML, Dickson DW. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61:435-445.
- [18] Uryu K, Nakanishi-Yasuda H, Forman MS, Kwong LK, Clark CM, Grossman M, Miller BL, Kretschmar HA, Lee VM, Trojanowski JQ, Neumann M. Concomitant TAR-DNA-binding protein 43 pathology is present in Alzheimer disease and corticobasal degeneration but not in other tauopathies [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67:555-564.
- [19] Arai T, Mackenzie IR, Hasegawa M, Nonaka T, Niizato K, Tsuchiya K, Iritani S, Onaya M, Akiyama H. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 117:125-136.
- [20] Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Murray ME, Tosakulwong N, Liesinger AM, Petrucelli L, Senjem ML,

- Knopman DS, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr, Parisi JE, Petersen RC, Dickson DW. TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127:811-824.
- [21] Makkinejad N, Schneider JA, Yu J, Leurgans SE, Kotrotsou A, Evia AM, Bennett DA, Arfanakis K. Associations of amygdala volume and shape with transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43) pathology in a community cohort of older adults[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 77:104-111.
- [22] Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Coyle-Gilchrist ITS, Chui HC, Fardo DW, Flanagan ME, Halliday G, Hokkanen SRK, Hunter S, Jicha GA, Katsumata Y, Kawas CH, Keene CD, Kovacs GG, Kukull WA, Levey AI, Makkinejad N, Montine TJ, Murayama S, Murray ME, Nag S, Rissman RA, Seeley WW, Sperling RA, White CL 3rd, Yu L, Schneider JA. Limbic - predominant age - related TDP - 43 encephalopathy (LATE): consensus working group report [J]. *Brain*, 2019, 142:1503-1527.
- [23] Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, Weigand SD, Murray ME, Petrucelli L, Liesinger AM, Senjem ML, Spychalla AJ, Knopman DS, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR Jr, Whitwell JL. Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:917-924.
- [24] Nakashima-Yasuda H, Uryu K, Robinson J, Xie SX, Hurtig H, Duda JE, Arnold SE, Siderowf A, Grossman M, Leverenz JB, Woltjer R, Lopez OL, Hamilton R, Tsuang DW, Galasko D, Masliah E, Kaye J, Clark CM, Montine TJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114:221-229.
- [25] Nascimento C, Di Lorenzo Alho AT, Bazan Conceição Amaral C, Leite REP, Nitirini R, Jacob - Filho W, Pasqualucci CA, Hokkanen SRK, Hunter S, Keage H, Kovacs GG, Grinberg LT, Suemoto CK. Prevalence of transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43) proteinopathy in cognitively normal older adults: systematic review and meta-analysis [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44:286-297.
- [26] Robinson JL, Lee EB, Xie SX, Rennert L, Suh E, Bredenberg C, Caswell C, Van Deerlin VM, Yan N, Yousef A, Hurtig HI, Siderowf A, Grossman M, McMillan CT, Miller B, Duda JE, Irwin DJ, Wolk D, Elman L, McCluskey L, Chen-Plotkin A, Weintraub D, Arnold SE, Brettschneider J, Lee VM, Trojanowski JQ. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated [J]. *Brain*, 2018, 141:2181-2193.
- [27] Arnold SJ, Dugger BN, Beach TG. TDP-43 deposition in prospectively followed, cognitively normal elderly individuals: correlation with argyrophilic grains but not other concomitant pathologies[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126:51-57.
- [28] Kovacs GG, Milenkovic I, Währer A, Höftberger R, Gelpi E, Haberler C, Hönigschnabl S, Reiner - Concina A, Heinzl H, Jungwirth S, Krampla W, Fischer P, Budka H. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126:365-384.
- [29] Nascimento C, Suemoto CK, Rodriguez RD, Alho AT, Leite RP, Farfel JM, Pasqualucci CA, Jacob - Filho W, Grinberg LT. Higher prevalence of TDP-43 proteinopathy in cognitively normal Asians: a clinicopathological study on a multiethnic sample[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26:177-185.
- [30] Geser F, Robinson JL, Malunda JA, Xie SX, Clark CM, Kwong LK, Moberg PJ, Moore EM, Van Deerlin VM, Lee VM, Arnold SE, Trojanowski JQ. Pathological 43 - kDa transactivation response DNA-binding protein in older adults with and without severe mental illness[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67:1238-1250.

(收稿日期:2022-09-06)

(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

人脐带间充质干细胞

human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs)

乳酸脱氢酶 lactate dehydrogenase(LDH)

三级淋巴结构 tertiary lymphoid structures(TLS)

Stroop 色词测验 Stroop Color-Word Test(SCWT)

少突胶质前体细胞 oligodendrocyte precursor cells(OPCs)

神经干细胞 neural stem cells(NSCs)

神经系统免疫相关不良反应

neurologic immune-related adverse events(NirAEs)

神经炎性斑 neuritic plaques(NPs)

[老年斑 senile plaques(SPs)]

神经元胞质包涵体 neuronal cytoplasmic inclusion(NCI)

神经元核内包涵体 neuronal intranuclear inclusion(NII)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)

肾上腺脑白质营养不良 adrenoleukodystrophy(ALD)

实验性自身免疫性脑脊髓炎

experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)

视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)

视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)

视神经脊髓炎谱系疾病

neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)

视神经炎 opticneuritis(ON)

室管膜下区 subventricular zone(SVZ)

水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)

瞬时受体电位 M 通道

transient receptor potential melastatin(TRPM)

髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白

myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)

髓鞘相关糖蛋白 myelin-associated glycoprotein(MAG)

胎牛血清 fetal bovine serum(FBS)