

• 专家述评 •

神经元衰老在年龄相关痴呆发生发展中研究现状与进展述评^{*}

周良学 周文武

(四川大学华西医院神经外科, 四川 成都 610041)

【摘要】 随着社会和科技水平的进步, 人群寿命普遍延长, 高龄人群增加, 老年人健康状态备受关注。痴呆是困扰老年人群的重要疾病, 由于缺乏有效诊断和治疗措施, 缓解和逆转痴呆是目前老年疾病的重要研究方向之一。它与神经系统衰老所致神经退行性改变的因果关系备受争议, 但二者之间显示出明确的相关性。年龄是痴呆发生的重要危险因素, 衰老过程中神经元代谢、结构、功能状态及微环境变化与痴呆发生发展密切相关。为此, 本文对神经元衰老在痴呆发生发展的研究现状与进展作一述评。

【关键词】 痴呆; 衰老; 神经元; 神经微环境; 免疫损伤

【中图分类号】 R651.1⁺5 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 001

Review for research status and progress of neuronal aging in the development of age-related dementia

ZHOU Liangxue, ZHOU Wenwu

(Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 With the development of society and technology, the life expectancy of the population has been generally extended, the aging population has been increasing, and the health status of the elderly arouses great concern in society. Due to the lack of effective diagnosis and treatment procedures, alleviating and reversing dementia have been one of the important directions in aging diseases. The causal relationship of dementia to neurodegenerative changes in the aging nervous system is controversial, but there is a clear correlation between the two. Changes in neuronal metabolism, structure, functional status and microenvironment during aging are closely related to the occurrence and development of dementia, and age is an important risk factor for dementia. Dementia is one of the important diseases afflicting the elderly population.

【Key words】 Dementia; Aging; Neurons; Neural microenvironment; Immune damage

衰老是年龄增长必经的生命过程, 机体的系统器官相继生理和/或病理变化, 整体机能状态逐渐下降, 随之发生一系列结构和功能的退行性改变。神经功能主导人体生命活动, 痴呆是以认知为核心改变的高

级神经功能障碍, 可出现精神和性格改变, 使患者的日常生活能力和社会适应力降低, 严重影响患者生活质量, 给社会和家庭带来沉重负担。痴呆已成为世界人口老龄化所面临的亟待解决的问题之一。患者除了神经系统自身功能减退异常, 其它系统亦可从多方位和多层面影响神经系统。现代研究显示, 神经系统退行性改变常出现神经元代谢物异常沉积和神经纤维缠结与痴呆的病理生理改变息息相关。因而, 痴呆为表现的疾病可涉及神经系统多种病变, 或者出现共病, 尽管其鉴别诊断困难, 但影响患者认知与行为。此外, 对于衰老与痴呆之间的关系没有明确, 机制也不清楚, 导致研究进展缓慢。解决这些问题的思路之

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772693)

执行编委简介: 周良学, 教授, 博士生导师, 中华医学会神经外科分会第 8 届委员会青年委员会委员兼秘书, 中国医师协会内镜医师分会委员, 中国人体健康科技促进会临床神经科学技术转化专业委员会常委, 四川省神经外科专委会青年委员会前任副主任委员, 《BrainResearch》《西部医学》等杂志的审稿专家。E-mail: zhxl111@163.com

引用本文: 周良学, 周文武. 神经元衰老在年龄相关痴呆发生发展中研究现状与进展述评[J]. 西部医学, 2022, 34(6): 781-784. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 001

一是明确衰老过程中,神经细胞的变化特点及寿命。作为神经系统最主要的细胞,神经元形态及功能的动态变化可能是主要方面,但至今悬而未决,以后应该是一个研究的方向和热点。因此,本文从衰老神经元及其微环境改变方面,述评年龄相关痴呆的发生发展现状与进展。

1 年龄与痴呆

流行病学报道显示,随着人群生活寿命的延长,痴呆患者人数明显增加,发病率随着年龄增长而升高^[1]。柳叶刀公共卫生杂志报道 2019 年全球估计痴呆患者人数约 5740 万,预计至 2050 年全球将超过 1.5 亿,女性患病率高于男性^[2]。我国 60 岁以上人群痴呆患者估计约 1507 万,年龄性别调整后发病率约 6%,部份国家地区 80 岁以上高龄人群发病率可高达 20%^[3-5]。年龄相关痴呆多数以 60 岁以上人群为主,主要以阿尔海默病(Alzheimer disease, AD)和血管性痴呆(Vascular dementia, VD)为主,AD 约占总体痴呆人数三分之二,而其它如额叶痴呆、路易痴呆、帕金森病痴呆(Parkinson disease, PD)等类型约占 3%~8%,以上多数痴呆类型与衰老过程中神经退行变所致的基础疾病相关,部分由肿瘤、感染、血管、外伤、积水等其它因素所致。另外,流行病学研究显示,年龄相关痴呆的发生发展与年龄、性别以及家族家族史密切相关。我们认为,上述调研均忽视了痴呆的另外一个原因,即特发性正常压力脑积水,而且也未对其临床表现与 AD、VD、PD 等常重叠而找寻到明确的特异性标志物,容易误诊和漏诊,导致错失外科治疗的机会。女性绝经后卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)激活 CEBP β /AEPt 通路所致痴呆相关病理生理改变是性别差异的重要因素^[6]。APOE 基因多态性与痴呆,其中 APOE 4 所有基因型可预测痴呆进展,而其它 APOE 2/3 等位基因相对具有保护作用^[7],如 APOE3 突变体(V236E)与路易体痴呆和 AD 密切相关,可减少淀粉样斑块聚集^[8]。研究者从基因组水平分析痴呆与基因位点多态性发现 RIMS2、TMEM108、WWOX、APOE 等基因可用于痴呆风险预测^[9-10]。基因组和激素在痴呆发生发展中的作用远未彻底阐释,有待后续继续深入研究。

2 神经元衰老与痴呆

随着年龄增长,脑组织开始逐渐萎缩,神经干细胞逐渐衰老。衰老神经干细胞在部分神经干细胞亚群中占比明显增加,成熟神经干细胞数量减少,活性降低,使神经元的更新与补充能力明显下降^[11]。神经系统中神经元数量减少和功能下降,细胞之间突触连接减少,树突密度降低,细胞间接触所形成的突触减

少,神经元之间信息传递障碍导致认知衰退^[12],这与痴呆发生发展关系密切。不同部位神经元功能异常可与不同类型痴呆相关,如皮质神经元与老年性痴呆和额叶痴呆相关,皮质下神经元与帕金森病痴呆、路易体痴呆相关,以及混合型神经元异常相关痴呆^[13]。尽管那些容易导致或者加速神经元衰老的因素或者衰老神经元后续生理、病理功能如何也有部分研究,但相应机制仍不明确。

3 衰老神经元代谢变化与痴呆

神经元衰老将出现去周期化、线粒体功能异常、大分子结构损伤及分泌型转化等改变,导致基因组受损、能量代谢异常、细胞形态结构改变、代谢产物异常聚集、异常分泌等表现,无法发挥正常神经生理功能。基因组完整性是维持神经元重要结构与功能的重要因素,在衰老细胞内 DNA 损伤修复机制失衡无法维持基因组的稳定性。这种神经元无法维持正常基因组稳定性而出现细胞异常与神经退行疾病密切相关,如随着年龄增加,HDAC1 减少或丢失将会出现 DNA 的 8-氧代-鸟嘌呤损伤,这类损伤机制在 AD 患者中很常见^[14]。

神经元衰老后能量代谢及物质转运能力下降,致使细胞内代谢产物异常沉积,产生神经毒性作用。其中, Tau 蛋白和 A β 是痴呆密切相关的两个蛋白。Tau 蛋白参与细胞骨架构成维持正常细胞形态,衰老神经元内 Tau 蛋白异常磷酸化而不能参与细胞骨架合成,并在细胞内异常聚集和传递,使神经元突触缠结,抑制神经元功能,是痴呆形成重要原因^[15]。Tau 蛋白不仅影响神经元功能,若传递、聚集至神经胶质细胞,亦可产生毒性作用使其死亡或凋亡,影响神经元微环境^[15-16]。Tau 蛋白在不同脑叶分布聚集可产生不同神经功能异常,可影响记忆、执行、视空、言语等高级认知功能^[17]。脑淀粉样蛋白(A β)由机体代谢产生,神经元内 A β 为外周和神经细胞自身代谢所产生^[18],早期少量蛋白可能不会出现明显的功能异常,当后期聚集超出神经元所能承担的负荷后将会影响神经元功能,患者将会出现痴呆的表现^[19],但其致病机制尚不清楚。

4 衰老神经元环境及周围细胞与痴呆

神经干及神经元衰老后细胞向分泌型转变,细胞炎性因子、趋化因子等导致细胞微环境改变、异常激活神经胶质细胞及诱导聚集免疫细胞。它们之间相互作用可产生神经毒性反应或免疫杀伤作用,使神经元数量减少和功能异常,出现认知障碍。星形胶质细胞作为神经元周围环境中庞大的细胞群体,参与神经连接,对维持神经元功能具有重要作用。然而,在神

经退行性疾病中星形胶质细胞可被异常激活形成炎性反应性细胞,通过小胶质细胞或异常脂质代谢通路产生神经毒性或介导免疫杀伤神经元^[20-21]。少突胶质细胞可参与激活异常星形细胞和自身代谢,引发阿尔茨海默病的炎性小体激活和神经病理学改变^[22-23]。研究^[24]显示年龄相关痴呆,外周免疫细胞可介入干预神经元更新和补充,干细胞群周围 NK 细胞可随着年龄的增长而增加,其具体聚集机制尚不清楚,它可通过炎性介质及介导免疫杀伤清除衰老神经干细胞^[25]。如海马神经干细胞周围有害的 NKp46 细胞随着年龄增加而增加,在衰老过程中加快了神经干细胞清除,影响了海马神经元的更新发生^[26]。在路易体痴呆(LBD)中中枢神经特有 CD4+T 细胞群(CXCR4、CD69、TSC22D 上调)可参与介导多巴胺能神经元死亡^[27]。衰老神经元与周围微环境改变、细胞间作用机制尚不清楚,目前研究显示胶质细胞异常活化与慢性炎症介导免疫清除机制作用关键。

5 抗衰老与痴呆治疗

逆转和延缓细胞衰老,增强细胞活性或维持细胞正常活力、改变微环境间接作用神经元、调节机体免疫状态等方式维持神经元数量和活力是目前常见的药物开发研究理论基础。多数研究尚处于理论阶段,如日本科学家影山教授从基因组水平使 Plagl2 表达和抑制 Dyrk1a 实现逆转衰老神经干细胞,促使其分化增殖补充海马神经元可改善认知功能^[24, 28]。目前临床痴呆的治疗药物主要以激发兴奋神经元为主的胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 抑制剂,如多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚等。Tau 蛋白和 A β 清除是目前针对神经退行疾病及相关痴呆类型药物开发的重要理论之一^[29-30]。研究者以通过细胞内化自噬加快蛋白代谢、细胞间物质交换和转运清除异常沉积物,实现痴呆的改变和逆转,多数研究目前尚处于理论或实验室阶段^[31]。抗-tau 蛋白药物对痴呆治疗缺乏疗效,而抗 A β 药物 donanemab 是近年来治疗早期痴呆和轻度认知功能障碍有效药物^[32-33]。目前针对细胞衰老 TP53 与 mTor 信号通路相关药物在痴呆的临床应用较少。此外,有学者尝试通过调节肠道菌群结构,从而调整部分有益物质吸收,进而延缓或者逆转痴呆,但备受质疑且疗效不佳。因而,当前及今后研究痴呆预防、治疗、监测的药物和器械是重要的研究方向和热点。

6 小结

衰老与痴呆二者之间因果关系尚不明确,但从流行病学看,痴呆的发病率随着年龄增加呈递增趋势。临床实践中痴呆早期部分可得有效缓解和控制,痴呆

后期往往缺乏有效药物控制和逆转。轻度认知障碍和早期痴呆识别困难,难以早期诊断得到有效治疗,因此诊断和鉴别诊断的标志物尤为重要。衰老及抗衰老相关研究有望揭示痴呆发生机制及发展规律,以期实现年龄相关认知功能障碍的早期诊治,以及为抗痴呆治疗提供科研与临床的理论基础,有望为抗痴呆治疗研发新药,改善痴呆患者自理能力及社会适应力,减轻家庭和社会负担。对特殊类型的痴呆如特发性正常压力脑积水,一种可通过外科治疗的脑积水,需要找出有效的临床、影像、分子生物学等方面的标志物,对 AD、VD、PD 等常见疾病的鉴别诊断极其重要,也必将成为研究的热点。

【参考文献】

- [1] OLFSO M, STROUP T S, HUANG C, *et al.* Age and Incidence of Dementia Diagnosis[J]. J Gen Intern Med, 2021, 36(7):2167-2169.
- [2] GBD 2019 DEMENTIA FORECASTING COLLABORATORS. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Public Health, 2022, 7(2):105-125.
- [3] CHUNG S C, PROVIDENCIA R, SOFAT R, *et al.* Incidence, morbidity, mortality and disparities in dementia: A population linked electronic health records study of 4.3 million individuals[J]. Alzheimers Dement, 2022, doi:10.1002/alz.12635.
- [4] SUNG K H, WHI J Y, HYUN K S, *et al.* Annual Incidence of Dementia from 2003 to 2018 in Metropolitan Seoul, Korea: A Population-Based Study[J]. J Clin Med, 2022, 11(3):819.
- [5] JIA L, DU Y, CHU L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12):661-671.
- [6] XIONG J, KANG S S, WANG Z, *et al.* FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease[J]. Nature, 2022, 603(7901):470-476.
- [7] SERRANO-POZO A, DAS S, HYMAN B T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(1):68-80.
- [8] LIU C C, MURRAY M E, LI X, *et al.* APOE3-Jacksonville (V236E) variant reduces self-aggregation and risk of dementia [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(613):eabc9375.
- [9] DEVYATKIN V A, REDINA O E, KOLOSOVA N G, *et al.* Single-Nucleotide Polymorphisms Associated with the Senescence-Accelerated Phenotype of OXYS Rats: A Focus on Alzheimer's Disease-Like and Age-Related-Macular-Degeneration-Like Pathologies [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 73(3):1167-1183.
- [10] LIU G, PENG J, LIAO Z, *et al.* Genome-wide survival study identifies a novel synaptic locus and polygenic score for cognitive

- progression in Parkinson's disease[J]. *Nat Genet*, 2021,53(6):787-793.
- [11] IBRAYEVA A, BAY M, PU E, *et al*. Early stem cell aging in the mature brain[J]. *Cell Stem Cell*, 2021,28(5):955-966. e7.
- [12] GRAMUNTELL Y, KLIMCZAK P, COVIELLO S, *et al*. Effects of Aging on the Structure and Expression of NMDA Receptors of Somatostatin Expressing Neurons in the Mouse Hippocampus[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021,23(13):782737.
- [13] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(七):阿尔茨海默病的危险因素及其干预[J]. *中华医学杂志*, 2018,98(19):1461-1466.
- [14] PAO P C, PATNAIK D, WATSON L A, *et al*. HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):2484.
- [15] TRACY T E, MADERO-PÉREZ J, SWANEY D L, *et al*. Tau interactome maps synaptic and mitochondrial processes associated with neurodegeneration[J]. *Cell*, 2022,185(4):712-728. e14.
- [16] NARASIMHAN S, CHANGOLKAR L, RIDDLE D M, *et al*. Human tau pathology transmits glial tau aggregates in the absence of neuronal tau [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(2):e20190783.
- [17] VOGEL J W, YOUNG A L, OXTOBY N P, *et al*. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2021,27(5):871-881.
- [18] SUN H L, CHEN S H, YU Z Y, *et al*. Blood cell-produced amyloid- β induces cerebral Alzheimer-type pathologies and behavioral deficits[J]. *Mol Psychiatry*, 2021,26(10):5568-5577.
- [19] TAHMI M, RIPPOB, PALTA P, *et al*. Brain Amyloid Burden and Resting-State Functional Connectivity in Late Middle-Aged Hispanics[J]. *Front Neurol*, 2020,6(11):529930.
- [20] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, *et al*. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017,541(7638):481-487.
- [21] GUTTENPLAN K A, WEIGEL M K, PRAKASH P, *et al*. Neurotoxic reactive astrocytes induce cell death via saturated lipids[J]. *Nature*, 2021,599(7883):102-107.
- [22] MARSCHALLINGER J, IRAM T, ZARDENETA M, *et al*. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain[J]. *Nat Neurosci*, 2020,23(2):194-208.
- [23] XINWEN Z, RIHUA W, DI H, *et al*. Oligodendroglial glycolytic stress triggers inflammasome activation and neuropathology in Alzheimer's disease[J]. *Sci Adv*, 2020,6(49):eabb8680.
- [24] FATT M P, TRAN L M, VETERE G, *et al*. Restoration of hippocampal neural precursor function by ablation of senescent cells in the aging stem cell niche[J]. *Stem Cell Reports*, 2022, 17(2):259-275.
- [25] DULKEN B W, BUCKLEY M T, NAVARRO NEGREDO P, *et al*. Single-cell analysis reveals T cell infiltration in old neurogenic niches[J]. *Nature*, 2019,571(7764):205-210.
- [26] JIN W N, SHI K, HE W, *et al*. Neuroblast senescence in the aged brain augments natural killer cell cytotoxicity leading to impaired neurogenesis and cognition[J]. *Nat Neurosci*, 2021,24(1):61-73.
- [27] GATE D, TAPP E, LEVENTHAL O, *et al*. CD4(+) T cells contribute to neurodegeneration in Lewy body dementia [J]. *Science*, 2021,374(6569):868-874.
- [28] KAISE T, FUKUI M, SUEDA R, *et al*. Functional rejuvenation of aged neural stem cells by Plagl2 and anti-Dyrk1a activity[J]. *Genes Dev*, 2022,36(1-2):23-37.
- [29] BOURDENX M, MARTÍN-SEGURA A, SCRIVO A, *et al*. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome[J]. *Cell*, 2021,184(10):2696-2714. e25.
- [30] DÜZEL E, ZIEGLER G, BERRON D, *et al*. Amyloid pathology but not APOE ϵ 4 status is permissive for tau-related hippocampal dysfunction[J]. *Brain*, 2022, 30:awab405. doi:10.1093/brain/awab405.
- [31] BUSSIAN T J, AZIZ A, MEYER C F, *et al*. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline[J]. *Nature*, 2018,562(7728):578-582.
- [32] LOWE S L, WILLIS B A, HAWDON A, *et al*. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2021,7(1):e12112.
- [33] MINTUN M A, LO A C, DUGGAN EVANS C, *et al*. Donanemab in Early Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2021,384(18):1691-1704.

(收稿日期:2022-04-01;编辑:王小菊)