

- vin-T analogs detect Abeta oligomers. *J Neurochem*, 2008, 104(2): 457-468.
- [36] Hirohata M, Hasegawa K, Tsutsumi-Yasuhara S, et al. The anti-amyloidogenic effect is exerted against Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro by preferential and reversible binding of flavonoids to the amyloid fibril structure. *Biochemistry*, 2007, 46(7): 1888-1899.
- [37] Lee HG, Perry G, Moreira PI, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med*, 2005, 11: 164-169.
- [38] 宋锦秋, 陈晓春. MAPK 信号通路与阿尔茨海默病中 tau 蛋白磷酸化的关系. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(4): 339-343.
- [39] Vestergaard M, Kerman K, Kim DK, et al. Detection of Alzheimer's tau protein using localised surface plasmon resonance-based immunochip. *Talanta*, 2008, 74(4): 1038-1042.
- [40] Barrantes A, Sotres J, Hernando-Perez M, et al. Tau aggregation followed by atomic force microscopy and surface plasmon resonance, and single molecule tau-tau interaction probed by atomic force spectroscopy. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18(1): 141-151.
- [41] Guo JP, Arai T, Miklossy J, et al. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(6): 1953-1958.
- [42] Rojo LE, Alzate-Morales J, Saavedra IN, et al. Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(2): 573-589.

小血管病变引起的血管性认知功能障碍动物模型的研究现状

许静 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内科, 河北省石家庄市 050051

摘要: 血管性认知功能障碍 (VCI) 是由于各种脑血管疾病导致的以学习、记忆能力受损为主的获得性认知障碍。目前 VCI 动物模型种类较多, 其中以脑小血管病变为基础的动物模型在实验研究中占有重要地位。脑小血管疾病 (SVD) 是导致认知功能障碍的主要原因之一, 其病理改变主要为以下三类: 小动脉病变、腔隙性梗死和弥漫性脑白质缺血。适宜的动物模型应既便于观察病理改变, 又有助于临床前实验的开展。

关键词: 血管性认知功能障碍; 小血管病变; 动物模型

血管性认知功能障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是由于各种脑血管疾病导致的以学习、记忆能力受损为主的获得性认知障碍。血管性认知功能障碍 (包括血管性痴呆) 是继阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 后引起痴呆的第二大常见疾病。目前血管性认知功能障碍的动物模型较多, 涉及不同发病机制和病理类型。其中, 脑小血管疾病 (small vessel disease, SVD) 是导致血管性认知功能障碍的主要原因之一, 选择合适的动物模型是进行病理学研究及选择临床治疗方法的前提。虽然没有一种模型可以涵盖人类脑小血管疾病的

所有特征, 但可以根据所要研究的内容合理选择有效的动物模型。

1 高同型半胱氨酸血症的啮齿类动物模型

研究证实, 血清中高同型半胱氨酸浓度升高, 即高同型半胱氨酸血症, 是脑血管疾病所致认知障碍的危险因素, 但是目前无法确定其发病机制究竟是代谢因素、神经毒素, 还是血管病变^[1, 2]。

饮食中高同型半胱氨酸或其前体物质甲硫氨酸的水平升高, 以及 B 族维生素的缺乏, 都可以造成啮齿类动物轻到中度的高同型半胱氨酸血症。轻度高同型半胱氨酸血症也可见于同型半胱氨酸代

基金项目: 河北省自然科学基金 (C2009001483); 国家留学人员科技活动择优资助项目 (人社部 2009-11-6)

收稿日期: 2011-11-23; 修回日期: 2012-01-16

作者简介: 许静 (1987-), 女, 在读硕士, 主要从事认知障碍相关研究。

通讯作者: 吕佩源 (1962-), 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 教授。主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究工作。E-mail: peiyuanlu@163.com。

谢酶基因缺陷的小鼠,最常见的是亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因缺陷,即 $Mthfr^{+/-}$ 的啮齿类动物模型^[3]。饮食诱导的高同型半胱氨酸血症模型在相对较短的一段时间(10周)后,动物的空间学习、记忆能力显著受损,并且随着血清同型半胱氨酸含量的升高,动物海马毛细血管的总长度逐渐缩短,而动物在 Morris 水迷宫中逃跑的潜伏期逐渐延长^[4]。富甲硫氨酸饮食喂养的小鼠产生相似结果,但是显著性相对下降。该模型的组织病理学改变包括海马区毛细血管疏松缩短、小胶质细胞数目减少和血管内皮受损等,但尚未发现神经退行性改变。

Aron 等^[3]指出,模型动物认知功能障碍的发病机制主要是以海马区为主的脑微血管稀疏,而与神经退行性变无确切关系。Leonie 等^[4]利用 $Mthfr^{+/-}$ 动物模型研究发现,高同型半胱氨酸血症与高脂血症密切相关,且 $Mthfr$ 基因缺陷可能加速脂质堆积及动脉粥样硬化斑块的形成,从而通过影响脑的血液供应增加卒中风险,最终导致认知功能下降。

同型半胱氨酸血症相关的血管性认知功能障碍动物模型,通过将早期的脑小血管病变与神经退行性变(如神经元凋亡和神经细胞的纤维化)的过程独立出来,更加有利于研究脑小血管病变与人类认知功能障碍之间的关系。

2 Notch3 基因突变的 CADASIL 动物模型

伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是脑缺血性小血管疾病导致认知障碍的主要类型之一。由于缺乏良好的动物模型,对本病发病机制至今仍不清楚。

Notch3 基因编码一种出生以后表达的跨膜受体,主要存在于血管平滑肌细胞和周细胞。通过对胚胎和成年小鼠基因表达的研究发现,NOTCH3 胞内区(NOTCH3 ECD)和以非共价形式结合在膜质交界区的胞外区(NOTCH3 TMIC)构成异二聚体复合物。胞内区主要与转录表达因子 RBPJ κ 有关,共同激活目标基因的转录。迄今为止已有 4 种 NOTCH3 基因突变的啮齿类动物模型被报道,分别表达 R90C、R169C、C428S 和 R142C 突变型。NOTCH3 表达水平在 R169C 突变中最高,典型的胞外区 NOTCH3 聚集在 1~2 月龄时即可出现,在大约 5 月龄时出现 COM,且随着年龄增长更为明显^[5]。

研究表明,Notch3 基因显性突变可以导致 CADASIL^[6]。最近的研究报道,Notch3 R169C 基因点突变已成功表达 CADASIL 的动物模型。2010 年 Joutel 等^[7]的动物实验发现,从 5 月龄开始可以见到血管平滑肌细胞上颗粒状嗜银物质(CADASIL 的一种标志物)沉积,从 12 月龄起可以见到星形胶质细胞增生、静息脑血流量降低(约 10%)以及自动调节脑血流量升高(约 40%),但尚未发现血脑屏障相关,而 18~20 月龄动物的胼胝体、纹状体、内囊和海马区则表现出广泛的白质病变。

这些研究表明,脑小血管功能障碍和微循环障碍导致低灌注和白质病变是转基因动物缺血性脑小血管疾病的关键因素。CADASIL 模型是一种较为纯粹的皮质下缺血性血管性痴呆(subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)的动物模型,可用于研究多奈哌齐(donepezil)治疗 SIVD 的有效性,可能有助于血管性痴呆诊断标准的修正^[8]。

但是目前尚缺乏较为完整的认知功能和神经影像学报道,且 Notch3 突变引起小血管病变的具体分子机制有待于进一步研究。

3 M5R^{-/-} 转基因动物模型

乙酰胆碱 M5 受体在协调乙酰胆碱依赖性的脑血管扩张中起关键作用,而对外周血管无效。乙酰胆碱 M5 受体基因敲除后的小鼠脑血管出现结构性血管收缩,导致全脑慢性低灌注。

M5R^{-/-} 实验动物大脑皮质、海马、基底节和丘脑的脑血流量显著下降。与野生型相比,M5R^{-/-} 小鼠海马依赖性的空间和非空间记忆,Y 迷宫、新目标识别任务和社交接触方面的能力均受损,出现认知功能障碍^[9]。M5R^{-/-} 小鼠不同皮质和海马区谷氨酸受体亚单位(与记忆程序相关)的浓度显著下降,因此谷氨酸受体介导的学习能力,同步脉冲易化和长时程增强均受损^[10]。组织病理学方面,M5R^{-/-} 小鼠皮质区树突状神经元减少,皮质和海马区星形胶质细胞肿胀,海马 CA3 区锥体细胞自发的突触后电流减弱^[9,10]。

上述病理生理改变在正常男性和卵巢切除的女性也可以见到,但是在正常女性不会出现,从侧面说明了雌二醇(estradiol receptor)的脑保护作用^[9,11]。实验发现,在传代培养的 M5R^{-/-} 小鼠血管内皮细胞株中,雌二醇可诱导细胞内一氧化氮释放和 ERK 的激活,雌二醇受体激动剂也可以促进 ERK 的激活。经过雌二醇治疗后的雄性 M5R^{-/-}

小鼠大脑皮质和海马神经树突的萎缩较前恢复, 认知测试成绩较前提高。

因此, M5 受体信号通路受损可能在脑血管病变导致认知受损的病理生理过程中发挥重要作用, 阻断 M5 受体信号通路可作为一种改善由脑血管功能受损引起的认知障碍的潜在治疗方法^[10]。

4 糖尿病相关认知障碍动物模型

近年来提出了糖尿病相关认知障碍的概念, 这一概念并不涉及发病机制, 而是指轻中度的糖尿病引起的认知功能障碍, 主要表现为思维活动缓慢及情绪适应性下降^[12]。

慢性实验性糖尿病的啮齿类动物模型的建立可以用单纯腹腔注射链脲菌素模型(一种 1 型糖尿病模型), 也可以用如 KK-Ay 或者 ob/ob 的转基因小鼠^[13, 14]。糖尿病脑病以认知功能受损、神经生化改变和结构异常为特征, 主要由于胞内葡萄糖过多通过氧化应激和炎症反应引起神经元损害, 使实验动物空间^[15]和非空间^[12]记忆受损。其具体机制包括线粒体中一氧化氮和一氧化氮合酶的水平升高, 谷胱甘肽氧化酶的活性和超氧化物歧化酶含量下降等。

实验证明, 给予 KK-Ay 小鼠血管紧张素转换酶拮抗剂坎地沙坦治疗, 在不导致低血压的剂量下, 动物的认知功能较前改善, 且年龄依赖性的血糖和胰岛素升高被抑制。坎地沙坦改善认知障碍可能具有多重机制: 上调甲基磺酸敏感蛋白 2 (methylmethanesulfonate sensitive-2, MMS2) 的表达, MMS2 作为一种神经分化基因, 其表达上调有助于神经元的分化和受损 DNA 的修复; 改善血糖耐受; 促进 NO 的释放, 从而改善内皮功能的调节; 降低脑血管的炎性反应, 减少巨噬细胞的渗入; 还可以降低血清胆固醇的含量^[14]。

因此, 血管紧张素受体拮抗剂坎地沙坦, 在不导致低血压的剂量下, 可能逆转认知障碍^[12]。但目前这些研究尚不成熟, 日后仍需进一步研究坎地沙坦在糖尿病相关认知障碍中的作用。

5 脑淀粉样血管病动物模型

脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA), 即脑血管系统内淀粉样蛋白沉积, 与免疫、遗传、感染等多种因素有关, 引起脑低灌注以及认知功能受损。动物模型研究证实, 免疫方法治疗 CAA 会导致脑内多发微出血^[16]。研究 CAA 导致的神经血管单元损害的病理类型以及免疫治疗后微

出血的潜在原因对于制定正确的治疗措施至关重要。

转基因小鼠品系可模拟包括 CAA 在内的脑淀粉样蛋白失调模型, 如表达人类 Dutch 基因突变型 APP 的小鼠中可以观察到血管特异性抗体沉着物聚集形成的微小实性斑块^[17]。但在不同转基因动物模型中, 淀粉样血管病变的程度及其对神经血管单元的损害类型不尽相同^[18]。

β 淀粉样蛋白型脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy of the β -amyloid type, $A\beta$ -CAA) 是出血性卒中的独立危险因素, 也是痴呆的危险因素。但是目前相应的动物模型较少, 通过对转基因小鼠模型的研究发现: $A\beta$ -CAA 易引起脑出血, 其发病机制与神经免疫相关; $A\beta_{40}:42$ 测定 $A\beta$ 聚集位于脑血管细胞内壁或脑实质的重要因素, 高比率则倾向于血管内; 血管内淀粉样物质主要是神经元^[17]。

目前, 针对 CAA 的治疗措施十分匮乏, 对模型的不断改进有助于理解 CAA 在痴呆中的重要性, 寻找生物学标记物以及制定合理治疗策略。

6 老龄动物模型

对啮齿类动物模型的大量研究已经证实, 与人类疾病相似, 老龄的动物 (指年龄大于正常寿命的一半) 可以出现认知功能障碍和神经病理学改变^[19, 20]。

近年来, “犬类认知障碍综合征” 已经被认识到, 老龄的犬类常常出现注意力和活动力下降、睡眠紊乱、空间定向障碍和情绪失控。与幼龄的对照组相比, 老龄狗在目标识别、逆向学习和空间学习测试中成绩明显下降。最常见的神经病理学改变是血管壁纤维化伴局部小血管管壁增厚, 其它还包括小血管纤维化、CAA、实质性抗体沉积、脑室脑沟增宽等病理学改变, 但尚未发现神经原纤维缠结^[21]。年龄相关的犬类神经系统改变涉及神经元、神经胶质、脉络丛和血管系统。在老龄狗的脑组织中泛素化小体十分常见, 泛素化小体的出现与鞘磷脂功能失调密切相关; 星形细胞肿胀是神经胶质中最重要的改变, 研究发现, 星形胶质细胞肿胀的根本原因是神经胶原纤维酸性蛋白 (GFAP) 的增多; 前列腺素 B (PGB) 在几乎所有老龄狗的脑组织中可以观察到, PGB 的作用涉及多种包涵体的形成, 如拉福拉体 (Lafora bodies) 和淀粉样小体 (corpora amylacea)^[21]。

灵长类动物, 老年松鼠猴 (> 13 岁), 皮质灰质

可以出现CAA的典型病变,尤其在毛细血管中可见CAA的证据,但实质性抗体斑块形成的进展减慢,即使是在严重CAA的老齡动物,微出血、纤维蛋白原渗出和白质病变仍较为少见。中年(10~12岁)和老年(15~17岁)的短尾猴认知功能没有显著差异,且老年动物在经过5个月的日常生活训练之后认知功能增强,同时运动皮质的血管供应也随之有一定程度的增多^[22]。

将正常衰老的动物作为模型,有助于研究年龄相关的脑小血管病变在认知功能障碍中的作用,为延缓认知功能的下降开发有效的治疗药物。

7 结语

动物模型作为模拟人类疾病的一种工具,为更好地研究人类疾病提供了一个易于操控且干扰因素相对较少的良好平台。鉴于血管性认知功能障碍涉及疾病范围较广,虽然很难找到一种最佳的动物模型,但是不同模型能针对模拟人类血管性痴呆某一特定分型,因此笔者认为,提高各种VCI分型动物模型质量及分类,能为日后的研究提供更多的帮助。

参 考 文 献

[1] Castro R, Rivera I, Blom HJ, et al. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia and vascular disease: an overview. *J Inher Metab Dis*, 2006, 29(1): 3-20.

[2] 赵广珍,曹霞.高同型半胱氨酸在认知障碍中的作用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2007, 34(3): 280-283.

[3] Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, et al. B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(34): 12474-12479.

[4] Mikael LG, Wang XL, Wu Q, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with hypertriglyceridemia in mice with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2009, 98(1-2): 187-194.

[5] Ayata C. CADASIL. *Experimental Insights from Animal Models*. *Stroke*, 2010, 41(suppl 1): 129-134.

[6] Hainsworth AH, Markus HS. Do in vivo experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(12): 1877-1891.

[7] Joutel A, Monet-Lepretre M, Gosele C, et al. Cerebrovascular dysfunction and micro-circulation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease. *J Clin Invest*, 2010, 120

(2): 433-445.

[8] Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke*, 2008, 39(2): 838-844.

[9] Araya R, Noguchi T, Yuhki M, et al. Loss of M5 muscarinic acetylcholine receptors leads to cerebrovascular and neuronal abnormalities and cognitive deficits in mice. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(2): 334-344.

[10] Yamada M, Lamping KG, Duttaroy A, et al. Cholinergic dilation of cerebral blood vessels is abolished in M(5) muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(24): 14096-14101.

[11] Kitamura N, Araya R, Kudoh M, et al. Beneficial effects of estrogen in a mouse model of cerebrovascular insufficiency. *PLoS One*, 2009, 4(4): 5159.

[12] Tsukuda K, Mogi M, Li JM, et al. Amelioration of cognitive impairment in the type-2 diabetic mouse by the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan. *Hypertension*, 2007, 50(6): 1099-1105.

[13] Huber JD, VanGilder RL, Houser KA. Streptozotocin-induced diabetes progressively increases blood-brain barrier permeability in specific brain regions in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(4): 2660-2668.

[14] Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A-beta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(15): 7036-7041.

[15] Kuhad A, Chopra K. Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences. *Eur J Pharmacol*, 2007, 576(1-3): 34-42.

[16] Wilcock DM, Colton CA. Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8(1): 50-64.

[17] Herzig MC, Van Nostrand WE, Jucker M. Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol*, 2006, 16(1): 40-54.

[18] Hamel E, Nicolakakis N, Aboukassim T, et al. Oxidative stress and cerebrovascular dysfunction in mouse models of Alzheimer's disease. *Exp Physiol*, 2008, 93(1): 116-120.

[19] Park L, Anrather J, Girouard H, et al. Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(12): 1908-1918.

[20] Storozheva ZI, Proshin AT, Sherstnev VV, et al. Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-

induced amnesia. BMC Pharmacol, 2008, 8(1): 1.

- [21] Tapp PD, Chu Y, Araujo JA, et al. Effects of scopolamine challenge on regional cerebral blood volume. A pharmacological model to validate the use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to assess cerebral blood volume in a canine

model of aging. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(3): 399-406.

- [22] Elfenbein HA, Rosen RF, Stephens SL, et al. Cerebral beta-amyloid angiopathy in aged squirrel monkeys. Histol Histopathol, 2007, 22(2): 155-167.

脂质筏在阿尔茨海默病发病机制中的作用

刘丽 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科,辽宁省沈阳市 110001

摘要: β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 是阿尔茨海默病 (AD) 的特征病理改变之一, $A\beta$ 的产生和聚集是 AD 发生和进展的重要因素之一。脂质筏为膜脂双层内含有特殊脂质和蛋白质的微区, 具有低流动性, 呈现有序液相, 富含胆固醇, 鞘脂和神经节苷酯 GM1。细胞膜的脂质筏参与 $A\beta$ 的产生及 $A\beta$ 聚集形成低聚体, 脂质筏及其组成成份的异常影响 $A\beta$ 的产生及 $A\beta$ 聚集形成低聚体。以脂质筏为靶点可能为 AD 患者的治疗提供一种新的途径, 选择性干预 APP 在脂质筏内的加工过程以调节 $A\beta$ 的生成可能为一种有效的治疗方法。

关键词: 阿尔茨海默病; 脂质筏; β 淀粉样蛋白

阿尔茨海默病 (AD) 是痴呆中最常见的一种类型, 是以渐进性记忆力和智能减退为特征的弥漫性中枢神经系统退行性疾病。年龄是阿尔茨海默病的主要危险因素。在 65 岁以上人群, 阿尔茨海默病的发生率为 4.4%, 而在 95 岁以上人群则为 40% ~ 50%^[1]。截至 2010 年, 全球约有 35.6×10^6 例阿尔茨海默病患者。预计此数字每 20 年增加近 1 倍, 至 2050 年, 世界上约有 65.7×10^6 例患者^[2]。阿尔茨海默病显著的神经组织学病理特征为大脑皮质和海马神经细胞外 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, $A\beta$) 沉积形成的老年斑和神经细胞内 tau 蛋白异常聚集形成神经元纤维缠结。虽然目前关于阿尔茨海默病的具体发病机制仍不十分明确, 但脑组织内 $A\beta$ 片段异常增加或聚集是导致神经元死亡的主要原因, 因此 $A\beta$ 的产生和聚集被认为是 AD 发生和进展重要因素之一。目前研究表明胆固醇的体内平衡影响 $A\beta$ 的产生, 对于中年患高胆固醇血症的个体, 其晚年发生淀粉样蛋白沉积及患阿尔茨海默病的风险增高, 而应用降脂类药物可降低阿尔茨海默病的发病率, 但其具体分

子机制仍不明确^[3,4]。最近研究认为 $A\beta$ 的产生、代谢及聚集依赖于细胞膜上的富含胆固醇的微区——脂质筏^[5]。而且还发现作为脂质筏的另一个主要组成成份——神经鞘磷脂同样参与 APP 的加工^[6]。因此研究脂质筏与 AD 发病机制的相关性是极其必要的, 本文将对此进行综述。

1 $A\beta$ 的产生

1.1 淀粉样蛋白生成途径

$A\beta$ 由两种膜结合酶—— β -及 γ -分泌酶裂解淀粉样前体蛋白 (APP) 产生^[7]。 β -分泌酶的主要成分为淀粉样蛋白前体 β 位点剪切酶-1 (BACE-1), 其在 $A\beta$ 序列的氨基末端 (N 末端) 裂解 APP 产生一可溶性片段 sAPP β , 之后由 γ 分泌酶裂解剩余羧基端片段 β CTF 上 $A\beta$ 39-43 残基的任一肽键, 生成长短不等的 $A\beta$ 分子^[8]。 γ -分泌酶由早老素 (PS)、nicastrin (NCT)、APH-1 (anterior pharynx defective-1) 和早老素增强因子-2 (PEN-2) 四种蛋白组成, 其中早老素为 γ 分泌酶的主要成份, 分为早老素-1 (PS-1) 和早老素-2 (PS-2)^[8]。

收稿日期: 2011-08-02; 修回日期: 2011-11-14

作者简介: 刘丽 (1980-), 女, 在读博士, 主要从事阿尔茨海默病的诊断与治疗研究。E-mail: liuli800519@sohu.com。

通讯作者: 曹云鹏 (1963-), 男, 教授, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事阿尔茨海默病的研究。E-mail: ypengcao@yahoo.com。