

# 阿尔茨海默病与雌激素和褪黑素的相关性研究进展

熊元元<sup>1,2</sup> 李有秋<sup>1△</sup> 彭耀金<sup>1</sup>

(1 湖南师范大学医学院人体解剖学教研室 湖南 长沙 410006; 2 中南大学湘雅医院神经外科 湖南 长沙 410006)

摘要 阿尔茨海默病(AD)是引起痴呆的第一病因,其发病机制尚不十分明确。目前尚无特效的药物可逆转脑功能缺损或阻止病情进展,临床上用胆碱乙酰转移酶抑制剂、抗精神病药物、维生素 E 等均只能轻微改善症状。雌激素和褪黑素在基础和临床研究中都显示对 AD 有治疗作用,且二者的疗效与 AD 的病程有明显相关性。

关键词: 阿尔茨海默病;雌激素;褪黑素

中图分类号: R74 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)12-2376-05

## Correlation of Alzheimer's Disease to Estrogen and Melatonin

XIONG Yuan-yuan<sup>1,2</sup>, LI You-qiu<sup>1△</sup>, PENG Yao-jin<sup>1</sup>

(1 The human anatomy department, Medical School of Hunan normal college, Hunan, Changsha, 410006, China;

2 Xiangya hospital of Central South University, Hunan, Changsha, 410006, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease is the top etiology of dementia, whose pathogenesis is not clear yet. So far, there is no effective drugs to reverse the defect in brain function or prevent its progression. Drugs used in clinical practice nowadays such as the choline acetyltransferase inhibitor, anti-psychotic symptoms of drugs, vitamin E can do only modest improvement in symptoms. Melatonin and estrogen are proved to be useful for AD both in basic and clinical studies and their efficacy both related to the duration of AD. In this paper, estrogen and melatonin for the treatment of AD are reviewed.

Key word: Alzheimer's disease ;Estrogen ;Melatonin

Chinese Library Classification(CLC): R74 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)12-2376-05

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)一种病因尚不明确的以进行性记忆减退、认知障碍、人格改变直至最后丧失生活能力为特征的脑退行性病变。近年来的研究发现:机体中的激素如雌激素、褪黑素、胰岛素、甲状腺素等水平低下是 AD 的重要危险因素,实验研究还表明这些激素用于治疗 AD 有明显疗效。然而,由于激素的长期服用可产生明显副作用,而且这些激素 AD 的作用机制还不太清楚,妨碍了激素治疗 AD 的临床应用,因而积极探索激素治疗 AD 的作用机制,寻找增加激素的治疗作用、减少其副作用的途径,将为临床应用激素治疗 AD 奠定理论基础,也是寻找理想的激素治疗 AD 方案的重要途径。

### 1 AD 的发病机理

AD 病因不明,其基本病理表现为:①Aβ 淀粉样蛋白沉积在脑内神经细胞间形成大量老年斑(SP),引起脑实质尤其是与海马等与智能相关的部分损伤,从而引起学习记忆障碍<sup>[1]</sup>②tau 蛋白过度磷酸化导致神经细胞内出现大量神经纤维缠结(NFT)并伴随神经元数量减少,减少的神经元以 Meynert 基底核的胆碱能神经元为主,而其纤维投射到新皮质,故 AD 常可见弥漫性大脑皮质萎缩(如海马、颞叶、顶叶、额叶皮质等部位),这些区域同时也发现有胆碱乙酰转移酶活性及乙酰胆碱浓度降低,

进而使大脑皮质、海马旁回等的活动减低,临床表现为记忆力下降、痴呆<sup>[2]</sup>。AD 患者脑内皮质和海马的烟碱型胆碱受体(nAChR)数量也被发现显著下降<sup>[3]</sup>。通过基因扫描及定位克隆等方法,目前已筛选出分别位于第 21、19、14 和 1 号染色体上的与 AD 明确有关的致病基因至少有以下 5 个<sup>[4]</sup>:淀粉样前体蛋白(β-APP)基因;早老素(PS- )基因;早老素(PS- )基因;巨球蛋白基因和载脂蛋白 Eε 4 (APOE-ε 4)基因。氧化应激在 AD 发病中的作用一直颇受关注,特别是早期,氧化应激被认为起了主要作用,同时也是 AD 患者脑内关键特征之一<sup>[5]</sup>。Pratico<sup>[6]</sup>报告在 Tg2576 AD 模型鼠中脂质过氧化先于淀粉样蛋白斑的发生,这说明氧化应激有助于 Aβ 沉积之前的淀粉样变性。也有人认为缺氧才是发病的最根本原因<sup>[7]</sup>。

#### 1.1 Aβ 与 AD 的发生和发展

近年来对 AD 发病的细胞分子机制研究的最主要进展之一是揭示了从 Aβ 致 AD 的病理过程。Aβ 是 AD 患者脑内 SP 的主要成分,在 AD 的发生发展中发挥着关键作用。Aβ 由其前体(APP)裂解而来。生理状态的 Aβ 是可溶性的,可能具有某种生理功能,病理状态下 Aβ 为不可溶性,它们聚集和纤维形成,并在神经组织中沉积,产生毒性作用。在这一过程中,机体过氧化(自由基)、糖基化作用、炎症反应起了重要作用, Aβ 也主要通过自由基发挥其较强的神经毒性作用。Aβ 可在细胞的正常

\* 基金项目 湖南省教育厅科学研究项目(09C632)

作者简介 熊元元,硕士研究生,研究方向:学垂体腺瘤。

△通讯作者 李有秋 电话:13107419768 E-mail:lyq67888@126.com。

(收稿日期 2010-12-06 接受日期 2010-12-30)

代谢中产生,是 $\beta$ -APP的水解产物之一,它有两条水解途径:一是被 $\alpha$ -分泌酶水解,生成可溶性分泌型APP(sAPP),没有神经毒性;二是极少部分的APP在胞质溶酶体经 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶切割水解得到 $A\beta$ 碎片,病理情况下会产生大量的 $A\beta$ 。 $A\beta$ 的神经毒性作用局限在整个肽链中的第25~35位的氨基酸残基上,即 $A\beta_{25\sim 35}$ 片段<sup>[8]</sup>。具有病理意义的是有40个氨基酸和42个氨基酸的 $A\beta$ ( $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ ),其中 $A\beta_{42}$ 因其疏水性强更容易引起聚集而具有较强的细胞毒性。

最新的研究证实,从可溶性 $A\beta$ 到不可溶性 $A\beta$ 的沉积,再到老年斑的形成,大致可分为核化与聚集两个阶段,自由基与过氧化损害始终伴随着 $A\beta$ 的核化与聚集过程。 $A\beta$ 核化与聚集过程产生的自由基损害加速了AD的病理进程,同时诱导APP基因的表达,生成更多的 $A\beta$ ,从而形成恶性循环。由于这一恶性循环作用使得细胞外 $A\beta$ 的沉积和SP形成并迅速积累,最终导致大量神经元的缺失和脑功能损害<sup>[9]</sup>。由于神经元凋亡,神经纤维变性、胶质细胞增生活化又反过来促进了 $A\beta$ 的沉积和SP形成,形成了第二层次恶性循环。这种双重层次的恶性循环也许是促使AD病人病程进行性加重,最终导致各器官衰竭的重要机制之一。AD早期主要是第一层次恶性循环,晚期却以第二层次的恶性循环为主。因此,阻止 $A\beta$ 的核化与聚集过程和抗自由基作用可阻断这一循环,将可能阻止进行性的神经元退变发生,从而阻止AD的病理进程,有效地阻止AD的发生发展,达到治疗AD的目的。在治疗方案上早期病人应以阻止第一层次恶性循环为主,晚期病人则主要防止第二层次的恶性循环发生。

### 1.2 Tau蛋白与AD的发生和发展

AD的另一个病理特征是tau蛋白异常过度磷酸化导致神经纤维缠结(NFT)。tau蛋白的功能是与微管结合促进形成微管,参与神经元的生长发育,维持轴突的形态。AD患者脑中每分子tau蛋白磷酸基团由正常的2~3个增加到5~9个。异常过度磷酸化的tau蛋白聚集成配对螺旋纤维而丧失了促进微管组装的生物活性,导致细胞骨架的结构异常化,进而导致神经细胞的凋亡。蛋白激酶与磷酸酯酶的平衡紊乱可能是导致tau蛋白异常过度磷酸化的重要原因。蛋白激酶可催化Tau蛋白发生磷酸化反应,其中糖原合成酶激酶-3(包括GSK-3 $\alpha$ 和GSK-3 $\beta$ )、周期蛋白依赖性激酶-5(cyclin dependent kinase-5, CDK-5)是最重要的蛋白激酶,而AD中起主导作用的是GSK-3 $\beta$ <sup>[10]</sup>。研究表明:AD患者脑内GSK-3 $\beta$ 水平明显增高,且活化的GSK-3 $\beta$ 聚集于缠结形成前的神经元细胞质中及缠结形成后的神经元纤维缠结中;同时还出现了神经元轴突膨胀,部分髓鞘脱落等,均提示GSK-3 $\beta$ 可能导致了轴突转运障碍<sup>[11]</sup>。

### 1.3 炎症与AD

炎症对AD的作用目前是有争论的,有待一步的研究结论。有多项研究指出,AD也可能是中枢神经内免疫活性细胞过度激活而导致的免疫炎症反应,抑制炎症的治疗可能对AD有利,并指出长期使用非甾体抗炎药可以显著降低AD患者的星形胶质细胞和小胶质细胞的活化<sup>[12]</sup>。 $A\beta$ 作为AD中炎症过程中的一个诱发因素可通过活化胶质细胞来加重或加强炎症反应以释放促炎因子,有很多与 $A\beta$ 沉积密切相关的炎症因子

可在AD者的脑内检出,这包括IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , 补体蛋白如C1q, 以及急性期蛋白等。病灶周围存在大量激活的小胶质细胞和星形胶质细胞,产生大量补体、炎症细胞因子、急性期反应物等导致神经细胞损伤、破坏或死亡,这提示小胶质细胞和星形胶质细胞的激活是AD发病的重要环节。AD患者皮质及海马内老年斑数量增加的同时,白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-6(IL-6)等异常增高,其分布与老年斑一致,而AD小脑等非病灶区域细胞因子并无明显增加。免疫检测也发现,AD皮质内IL-1阳性细胞即为小胶质细胞,主要分布在老年斑及其周围,这表明IL-1和IL-6参与了AD脑内神经炎症病变及老年斑形成过程。高水平的IL-1对中枢神经的长期作用可确定无疑的导致慢性老年性疾病如AD的发生。 $A\beta$ 可通过小胶质细胞表面的两种受体介导激活小胶质细胞,使其释放TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、M-CSF等多种细胞因子。也有研究证实刚出生的小鼠骨髓来源的小胶质细胞的活化对 $A\beta$ 有吞噬作用<sup>[13-14]</sup>。有研究证实<sup>[15]</sup>长期使用美满霉素虽然可以抑制AD转基因小鼠脑内小胶质细胞的活化和炎症因子的表达,但是却导致老年斑的扩大。

## 2 AD与激素

目前普遍认为雌激素、褪黑激素、胰岛素、甲状腺素等水平低下是AD的重要危险因素,实验研究也表明这些激素用于治疗AD具有明显疗效。然而,这些激素治疗AD的作用机制还不太清楚,且激素的长期服用可产生明显副作用,妨碍了激素治疗AD的临床应用。因此,积极探讨激素治疗AD的作用机制,寻找增加激素的治疗作用,减少其副作用的途径,将为临床应用激素治疗AD奠定理论基础,也是寻找理想的激素治疗AD方案的重要途径。根据文献综合分析,作者认为针对AD不同病理时期采取雌激素与褪黑素序贯给药来防治AD或许可开辟一条新的途径。

### 2.1 AD与雌激素(E2)

雌激素(estradiol E2)是体内的一种脂溶性类固醇激素,在外周主要由卵巢、睾丸产生,脑内主要由下丘脑、边缘系统的神经元产生。E2是维持青春期女性生理功能的重要激素,卵巢功能减弱后(闭经后)其水平下降,因此青春期末至闭经前应是其发挥生理功能的最佳时期。流行病学研究结果表明,雌激素缺乏可能与AD存在因果关系,已有不少用雌激素治疗AD可改善患者的认知和学习记忆功能的报道:Ming-Xin Tang等<sup>[16]</sup>研究了1124位起初没有阿尔茨海默病、帕金森或中风的绝经后纽约老年女性,发现156位女性(12.5%)在绝经后服用雌激素者AD的发病较未服用组妇女要明显地推迟,而发病的相对风险也显著下降,服用雌激素超过1年的女性,患病风险大大降低;绝经后长期接受雌激素治疗不仅可以降低AD的发病风险,而且可以推迟AD的发病时间。张延霞等<sup>[17]</sup>通过临床动物试验证实雌激素可提高AD动物的智力,并发现这可能与在学习和记忆过程中起重要作用的基底前脑内nAChR表达的增加有关。给予雌激素替代治疗能显著升高nAChR水平,提高胆碱能神经元的功能,从而提高AD的智能水平。赵珩等<sup>[18]</sup>的研究发现,去卵巢及穹窿海马伞切断复合模型大鼠的大脑皮质、基底前脑、海马CA1区雌激素a受体mRNA及蛋白的表达,记忆和学习能力均有下降或减退,提示穹窿-海马伞切断可中止乙酰胆

碱向海马和皮层的投射,使大鼠脑内胆碱能神经元功能下降、退变或坏死,造成神经元的丢失, nAChR 减少,因而智能水平下降。给予倍美力可上调雌激素  $\alpha$  受体 mRNA 及蛋白的表达,大鼠的学习、记忆能力有明显改善,他们推测倍美力发挥作用是依赖于 ER $\alpha$ 。商秀丽等<sup>[19]</sup>研究也表明雌激素替代治疗可以改善 AD 动物模型的认知功能,其神经保护作用机制可能与上调海马 MAPK 蛋白表达有关。雌激素治疗可改善 A $\beta$  诱导的大鼠学习记忆障碍及海马神经元损伤,可能通过作用 GSK-3 $\beta$  导致 Tau 蛋白去磷酸化,从而达到保护神经的目的。段立晖等<sup>[20,21]</sup>根据实验结果推测雌激素可能作用于 GSK-3 $\beta$  导致 Tau 蛋白去磷酸化,同时抑制 GSK-3 $\beta$  的合成,进而抑制 A $\beta$  诱导的 Tau 蛋白异常磷酸化。雷德亮等<sup>[22]</sup>发现 E2 抑制 A $\beta$  在海马内沉积,降低海马内 A $\beta$  斑的总体积,并抑制老年斑的形成,提示 E2 防治阿尔茨海默病可能与 E2 抑制 A $\beta$  在脑内沉积并聚集形成老年斑有关。蒋波等<sup>[23]</sup>观察到长期 E2 缺乏导致了大鼠海马结构内  $\beta$ -APP 含量的增加,长期口服复方尼尔雌醇和小剂量 17 $\beta$ -雌二醇补充治疗可减少  $\beta$ -APP 的含量,且二者效果相当,因而认为 E2 神经保护的重要机制之一可能是促进  $\beta$ -APP 分解、减少  $\beta$ -APP 的含量,进而减少 A $\beta$  的沉着。Zheng H 等<sup>[24]</sup>进行细胞培养研究发现 E2 可以增加培养细胞分泌 sAPP,提示 E2 降低 A $\beta$  形成可能是通过促进非 A $\beta$  形成途径而发挥作用。E2 对 AD 的防治作用是多方面的,其中 E2 对 A $\beta$  形成并聚集的抑制效应可能是其关键性的作用。另有研究<sup>[25]</sup>认为 E2 无论是在 A $\beta$  作用之前、之后,还是二者同时给予,均可阻断 A $\beta$  的神经毒作用,提前给予时,作用最为显著,提示 E2 不但可防止 A $\beta$  沉积,而且还可阻断 A $\beta$  沉积后对神经元的毒性作用。细胞培养显示 E2 可减少氧化剂诱导的细胞损伤和死亡,改变淀粉样前体蛋白(A $\beta$ PP)的加工过程和阻断  $\beta$  淀粉样肽的神经毒性作用<sup>[26]</sup>。但 Mulnard 等<sup>[27]</sup>在 AD 协作研究报告了一组随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,研究对象为 120 名已行子宫切除的轻到中度的 AD 女性患者,结论是为期 1 年的 E2 治疗并不能延缓 AD 的进展,也不能改善患者的认知、空间等方面的障碍。Hideo 等认为这可能是因为他们的分组中, E2 治疗组其 E2 基础水平治疗前就较高,额外补充 E2 的治疗效果可能就不明显。

综上所述, E2 可增强胆碱能神经元的功能,促进胆碱能神经元生长和生存,减少脑内 A $\beta$  的沉积和 SP 形成,对抗  $\beta$  淀粉样蛋白的毒性,抑制老年斑的形成,具有抗氧化、抗炎症、调节胆碱能神经递质作用,是理想的抗自由基损害作用物质,有调节脑内神经营养因子的分泌,促进变性神经元及神经纤维修复的作用,因而其对 AD 的防治效果已得到认可,但长期使用有可能诱发乳腺癌和子宫癌,因而限制了 E2 的长期和广泛的临床应用<sup>[18-17]</sup>。

目前认为, E2 治疗及延缓 AD 的可能机制是: ①调节中枢神经递质; ②促进神经突触的生长和重塑,增加其受体的表达,这种作用是通过雌激素受体介导的基因组机制起作用的; ③通过信号转导途径减少淀粉样  $\beta$  蛋白的沉积; ④通过其抗炎、抗氧化机制拮抗  $\beta$  淀粉样蛋白的毒性作用; ⑤抗自由基作用; ⑥维持胞内钙平衡; ⑦增加脑血流量; ⑧促进神经元的恢复,刺激葡萄糖代谢和输送; ⑨调节脂质代谢等。⑩调节载脂蛋白 E 的

表达。

## 2.2 AD 与褪黑素(MT)

褪黑素(melatonin, MT)由 Lerner 等人于 1958 年分离提取,为脂溶性吲哚类松果体激素,分子量 232.3Da,半衰期约 10min。MT 在哺乳动物主要由松果体腺分泌,但也可能由非松果体细胞产生。MT 的生理学作用广泛,参与调节昼夜觉醒状态、内分泌系统、免疫系统和抗炎作用。MT 通过以下主要方面发挥重要作用: ①抗自由基损害作用; ②免疫调节作用; ③调节生殖反应; ④睡眠调节作用。人类松果体从出生 3 个月开始分泌 MT, 6 岁时达高峰, 12 岁时降至成人水平,以后随着年龄的增长而分泌减少, 16 岁左右松果体钙化,血液中 MT 维持在一个低水平。在已经发现的 AD 患者中此激素下降的幅度更大。

MT 治疗 AD 的作用机制: MT 富有电子的芳香族吲哚环可以提供电子,与亲电子自由基发生反应,是内源性抗氧化剂和自由基清除剂。由于 MT 不能被循环利用,是一种不可逆抗氧化反应,而且在其被氧化过程中形成的各级中间代谢产物都具有显著的抗氧化能力,有的作用甚至超过 MT 本身,故形成了 MT 级联放大的抗氧化机制,少量的褪黑素即可以取得明显的抗氧化效果,可以清除包括活性氧和活性氮在内的几乎所有种类的自由基,对 AD 病程中的 ONOO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, SOH 等均有抑制作用,而这些基团可能是构成 AD 的病因,其中 ONOO 被认为是最可能导致 AD 病理变化的原因<sup>[28]</sup>。NOS 是促进细胞氧化的激酶,抑制 NOS 可以达到细胞保护的作用。最近研究表明 MT 可以抑制 NOS 的活性,还可上调其他抗氧化酶的活性,如谷胱甘肽的相关酶类<sup>[29]</sup>。Zheng Feng 等<sup>[30]</sup>发现 AD 模型鼠在给予 4 个月的 MT 后脑内丙二酰硫脲类物质(TBARS)水平有上升而 GSH 含量下降,超氧化歧化酶的减少,而这些显著的变化可被 MT 逆转,同时凋亡相关因子的上调,提示 MT 对神经元凋亡有抑制作用。CNS 表达 2 种 MT 受体 MT1 和 MT2,人们发现 AD 患者海马中 MT1 受体是上调的,而 MT2 受体则下调<sup>[31]</sup>。MT2 受体参与海马的突触可塑性和记忆过程<sup>[32]</sup>。不过,后来却有人发现老年人下丘脑交叉上核表达 MT1 的神经元数量和密度比年轻对照组减少,并且表达 MT1 的神经元在 AD 的晚期病理病程(Braak stages V-VI)中大大地减少,而在早期病程(Braak stages I-II)中并不明显<sup>[33]</sup>。也有研究发现 Tg2576 小鼠在 14 月龄的时候开始给予褪黑素治疗,经过 4 个月的治疗, MT 治疗组和非治疗组在皮层组织 A $\beta$  和过氧化水平上没有差别。这可能说褪黑素在 AD 病理过程中只在早期作用明显。

褪黑素可能有二种机制来阻止 A $\beta$  淀粉样变性, ①阻止 A $\beta$  的形成; ②抗氧化作用。前者减少  $\beta$  片层的形成,因其可堆积并产生神经毒性;后者减少或减弱 A $\beta$  引起氧化应激所致的神经元损害。MT 通过破坏 A $\beta$  肽侧链中组氨酸和天冬氨酸残基形成的咪唑-羧酸盐桥而起抑制次级  $\beta$  片层结构形成的作用,而这种盐桥对  $\beta$  片层结构的形成和稳定都是十分关键的。通过电镜的超微结构分析技术发现<sup>[34-35]</sup> MT 在分子摩尔比为 1:1 时对 A $\beta$ 40/42 纤维形成有抑制作用。而在载脂蛋白 E 存在的情况下此种形成过程会加速。李夏春<sup>[36]</sup>等的实验验证 MT 对花萼海綿诱癌素(CA)引起的 tau 蛋白过度磷酸化有保护作用, MT 同时对抗 CA 诱导的 GSK-3 活性升高和 P-Ser9-GS

K-3 $\beta$  表达水平降低。MT 可减轻 CA 引起的 tau 蛋白过度磷酸化,其机制可能与调节细胞内 P-Ser9-GS K-3 $\beta$  的表达水平和改变 GSK-3 活性有关。高曲文等<sup>[7]</sup>观察到用 MT 治疗阿尔茨海默病的治疗效果 24 周,对照组 MMSE 评分呈下降趋势,同时 ADL 评分呈上升趋势,而 MT 组则均呈现相反的趋势,2 组间 MMSE 及 ADL 评分在治疗前及治疗 12 周时无显著差异,治疗 24 周时出现显著性差异( $P < 0.05$ ),认为长时间服用褪黑素能有效改善男性轻型 AD 患者 MMS E 及 ADL 的评分,在 AD 早期阶段给予褪黑素能有效延缓 AD 病情的发展。

### 3 展望:MT 与 E2 联合序贯用药防治 AD

MT 与 E2 的体外、内实验均表明应是一个理想的治疗老年性痴呆物质,然而真正应用于临床有效治疗 AD 病人的报道却并不多见。分析其原因,可能与以下因素有关:①AD 病人脑内 A $\beta$  的生成、沉积、SP 形成及其伴随的神经元损害是由多个环节引发的病理过程,受许多因素的影响,而在实验研究中,研究者多采用某一种模型进行研究,实际上等于只针对 AD 病人病理过程中某一环节起治疗作用,评价出的治疗效果较单一,而临床病例却无法选择只用某些病理环节为主的 AD 病人;②AD 是慢性病,需要长期治疗,而激素长期使用却会出现明显副作用,妨碍了激素的临床应用;③激素的应用可能存在副作用,如有人担心 E2 的应用可能增加血栓、乳腺癌、子宫内膜癌的风险;④临床 AD 病人多数已是老年人,激素对这个年龄段的病人治疗效果究竟怎样有待进一步探讨。这自然使我们联想到:联合多种激素,缩短单一激素的用药时间和用量,根据 AD 病人病程,选择激素治疗更为适合的年龄段连续给药可能会使其发挥更好的作用。已有证据支持褪黑激素和雌激素联合用药这一思路:①褪黑激素有抑制 A $\beta$  的生成、沉积作用和较强的抗自由基损害作用,而雌激素有减少 A $\beta$  的沉积和 SP 形成,促进变性神经元及神经纤维修复的作用。前者作用靶点主要集中在 A $\beta$  的生成、沉积到 SP 形成及其伴随的神经元损害的 AD 病理过程前半部分,阻止第一层次恶性循环。后者作用靶点主要集中在该病理过程的后半部分,阻止第二层次恶性循环,形成了联合用药的作用靶点和用药疗程上的互补作用;②雌激素可以对 A $\beta$  造成的自由基损害、神经元凋亡、神经炎症以及 Tau 蛋白异常过度磷酸化起抑制作用,MT 作用主要在早期阻止 A $\beta$  的形成,并可透血脑屏障;③机体内褪黑激素和雌激素主要分泌期分别是在青春期前和青春期至闭经前,这应是它们分别发挥最佳正常生理作用的时期,尽管它们在阻止 AD 病人的病理进程中发挥最佳作用是什么时期还不清楚,至少我们可以认为有可能在不同的年龄段发挥最佳作用,提示我们是否可针对两者在不同病理时期的作用特点采取序贯给药。

当前,世界各国为寻找治疗 AD 的药物投入了大量的人力、物力,也提出了许多治疗方法和药物,大致可归纳为对症治疗、生物学治疗和对因治疗,但成果十分有限。究其原因,一是由于 AD 的病因未明,病理变化复杂,而目前在临床上使用的西药大都只对某一特定的病理环节进行干扰,只对某一种或某些病理现象有效,相对于 AD 的整体病理变化带有片面性;二是一些化学合成药半衰期短、治疗窗窄、外周毒副反应严重,有的造价昂贵,不利于临床广泛使用。因此,针对不同激素对 AD

不同病理时期的作用特点采取序贯给药来防治 AD 或许可开辟一条新的途径。

### 参考文献(References)

- [1] StoH S, Muller WE. Melatonin. Hormone or wonder drug [J]. *Me d Monatgh Pharm*, 2003, 16 (1):65-78
- [2] Selkoe DJ. Alzheimers'disease:genes,proteins,and therapy[J]. *Physiological Rev*, 2001, 81(2): 741-766
- [3] Evers A, Burghaus L, Moser N, et al. Expression of niconic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: postmortem investigations and experimental approaches [J]. *Behav Brain Res*, 2000, 113(1):207-215
- [4] Dodart J C, Mart RA. Gene delivery of human apolipoprotein E4 to the brain AB burden in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(4):1211-1216
- [5] Feng Z, Qin C, Chang Y, et al. Early melatonin supplementation alleviates oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(1):41-49
- [6] D. Pratico et al. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis [J]. *J Neurosci*, 2001, 21 (12):4183-4187
- [7] Sun X, He G, Qing H, et al. Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by upregulation of BACE1 gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (49):18727-18732
- [8] Meda L, Baron P, Prat E, Scarpini E, Scarlato G, Cassatella M, et al. Proinflammatory profile of cytokine production by human monocytes and murine microglia stimulated with beta-amyloid [25e35] [J]. *J Neuroimmunol*, 1999, 93:45-52
- [9] Janus C, Pearson J, McLaurin J. A $\beta$  peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2000, 408: 979-982
- [10] Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Metabolic Hypothesis mechanism and therapeutic targets of Alzheimer neurofibrillary degeneration [J]. *Neurosci News*, 2000, 3:14
- [11] Nuydens R, Van Den Kieboom G, Nolten C, et al. Expression of GSK-3 $\beta$  corrects phenotypic aberrations of dorsal root ganglion cells, cultured from adult transgenic mice overexpressing human protein tau [J]. *Neurobiol Dis*, 2002, 9(1): 38-48
- [12] Alafuzoff I, Overmyer M, Helisalmi S, et al. Lower counts of astroglia and activated microglia in patients with Alzheimer's disease with regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Alzheimers Dis*, 2000, 2(1): 37-46
- [13] Malm TM, Koistinaho M, Parepalo M, et al. Bone-marrow-derived cells contribute to the recruitment of microglial cells in response to beta-amyloid deposition in APP/PS1 double transgenic Alzheimer mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(1): 134-142
- [14] Floden AM, Combs CK. Beta-amyloid stimulates murine postnatal and adult microglia cultures in a unique manner [J]. *J Neurosci* 2006, 26 (17): 4644-4648
- [15] Seabrook TJ, Jiang L, Maier M, et al. Minocycline affects microglia activation, A $\beta$  deposition, and behavior in APP-tg mice [J]. *Glia*, 2006, 53(7): 776-782
- [16] Ming-Xin Tang, Diane Jacobs, Yaakov Stern, Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease [J]. *Lancet* 1996, 348: 429-32

- [17] 张延霞等.雌激素对阿尔茨海默病的干预作用[J].中风与神经疾病杂志,2006,23(2):183-186  
ZHANG Yan-Xia,LUO Gang, GUO Zong-jun,et al. The effect of estrogen on Alzheimer's disease [J].Journal of Apoplexy and Nervous Diseases,2006,23(2):183-186
- [18] 赵珩等.去卵巢及穹窿海马伞切断复合模型大鼠不同脑区雌激素受体 mRNA 的表达及倍美力的干预作用[J].中风与神经疾病杂志,2007,24(6):665-667  
ZHAO Heng, et al. Expression of estrogen receptor alpha mRNA in different cerebral regions of rats with ovariectomized and transected hippocampal fimbria-fornix and effect of Premain [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2007,24(6):665-667
- [19] 商秀丽等.雌激素对阿尔茨海默病大鼠模型 MAPK 蛋白表达的影响[J].解剖科学进展,2009,15(2):164-167  
SHANG Xiu-li,et al.The Influence of Estrogen on the Expression of MAPK Protein inAD Model Rats [J]. Progress of Anatomical Sciences, 2009, 15(2):164-167
- [20] 段立晖,周国庆,夏树开等. $\beta$  淀粉样蛋白诱导大鼠海马神经元 Tau 蛋白异常磷酸化及雌激素的保护作用[J].医学研究生学报,2008,21(5):486-490  
DUAN Li-hui,et al.Estrogen inhibits  $\beta$  -amyloid-induced abnormal phosphorylation of tau in rat hippocampal neurons [J]. Journal of Medical Postgraduates,2008, 21(5): 486-490
- [21] 段立晖等,周国庆,夏树开等.雌激素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及海马神经元损伤保护作用的研究[J].医学研究生学报.2008,21(10):1040-1043  
DUAN Li-hui,et al. Estrogen protects learning memory and hippocampus neurons in rats with Alzheimer's disease[J].Journal of Medical Postgraduates, 2008,21(10) :1040-1043
- [22] 雷德亮,廖丽民,潘爱华等.雌激素对 app/ps1 双转基因阿尔茨海默病模型小鼠海马老年斑形成的抑制作用 [J]. 解剖学杂志.2005,28(1):5-7  
LEI De-Liang,et al.Estrogen inhibiting neuritic plaque formation in hippocampus of app/ps1 double transgenic mice of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Anatomy,2005,28(1):5-7
- [23] 蒋波等,长期口服雌激素对去卵巢大鼠海马结构内  $\beta$  - 淀粉样前体蛋白及其 mRNA 表达的影响 [J]. 中国老年医学杂志.2006,26:1491-1494  
JIANG Bo,et al. Effects of long-term replacement therapy estrogen on the expression of beta-amyloid precursor protein and mRNA in OVX rat hippocampal formation [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2006,26:1491-1494
- [24] Zheng H,Xu H,Uljon SN,et al. Modulation of A (beta) peptides by estrogen in mouse models[J]. J Neurochem,2002,80(1),191-196
- [25] Hong-Goka BC,Chang FL.Estrogen receptors alpha and beta in choroids plexus epithelial cells in Alzheimer's disease [J].Neurosci Lett,2004,360(3):113-116
- [26] Zhang X Zhou K ,Wang R ,et al.Hypoxia - inducible factor 1alpha (HIF-1alpha — med iated hypoxia increases BACE 1 expression and beta -amyloid generation [J]. Biol Chem , 2007 282 (15) : 10873-10880
- [27] Mulnard et al. R.A. Mulnard, C.W. Cotman, C. Kawas, C.H. van Dyck, M. Sano, R. Doody, E. Koss, E. Pfeiffer, S. Jin, A. Gamst, M. Grundman, R. Thomas, L.J. Thal, Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease A randomized controlled trial[J]. J Am Med Assoc,2000,283: 1007-1015
- [28] M.A. Smith, et al. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease[J], J Neurosci,1997, 17:2653-2657
- [29] Tanmra EK ,Silva CL ,Markus RP. Melatonin inhibits endothelin . alnitric oxide production in vitro [J].J Pineal Res,2006 41 ( 3 ) : 267-274
- [30] Zheng Feng, Chuan Qin, Yang Chang, Jun-tian Zhang.Early melatonin supplementation alleviates oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease Free [J].Radical Biology & Medicine,2006, 40:101-109
- [31] E.Savaskan, G.Olivieri, F.Meier,L.Brydon, R. Jockers, R. Ravid, A. Wirz-Justice, F Mü ller-Spahn. Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients [J].J Pineal Res,2002,32:59-62
- [32] J Larson, RE Jessen,T Uz,AD Arslan,M Kurtuncu,M Imbesi,H Manev.Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice[J].Neuroscience Letters,2006, 393:23-26
- [33] YH Wu,JN Zhou,J Van Heerikhuize,R Jockers,DF Swaab.Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease [J].Neurobiology of Aging,2007, 28: 1239-1247
- [34] M.A. Pappolla, et al. Inhibition of Alzheimer h-fibrillogenesis by melatonin[J]. J Biol Chem,1998,273:7185-7189
- [35] B.Poeggeler,et al.Melatonin reverses the profibrillogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid Ah peptide [J]. Biochemistry,2001, 40: 14995-15001
- [36] 李夏春,王建.褪黑素对花萼海绵诱癌素诱导的 tau 蛋白过度磷酸化的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2007,28(4):354-357  
Li Xiachun,et al.Effect of melatonin on calyculin A-induced tau hyperphosphorylation. Journal of Xi'an Jiaotong University(Medical Sciences, 2007,28(4):354-357
- [37] 高曲文,刘雁,罗高权.褪黑素治疗老年男性轻型阿尔茨海默病的疗效观察[J].实用老年医学,2009,23(1):56-58  
GAO Qu-wen,et al. Effect of melatonin on mild Alzheimer's disease in elderly male patients[J]. Practical Geriatrics,2009,23(1):56-58