

阿尔茨海默病和内源性因子的综述

朱成岳

山东第一医科大学(山东省医学科学院) 山东济南 250117

摘要:老年痴呆症作为神经退行性疾病中最常见的一种,在全世界范围内的患病率呈逐年上升趋势,已成为世界范围内的一大公共健康问题。随着人口老龄化的加剧,AD 对患者的生活质量造成严重影响的同时,也给家庭和社会造成了经济上的沉重负担。近年来,关于AD 的研究取得了显著进展,特别是对内源性因子在疾病发生和发展中的作用有了更深入的理解。研究显示,在AD 的发病机制中,遗传因素、生物标志物和内分泌系统的改变都起着举足轻重的作用。其中,与AD 风险密切相关的基因被证实为:如位元基因APOE μ 4等;生物标志物如 β -淀粉样蛋白(A β)、磷酸化Tau 蛋白(P-Tau)等,在早期诊断中被发现具有很大的潜力;影响认知功能的关键因素还包括内分泌因素,如胰岛素抵抗(胰岛素抵抗)、甲状腺功能异常(甲状腺功能异常)等。这些内源性因子不仅有助于我们更好地理解AD 的病理机制,还为疾病的早期诊断、干预及预防提供了新的思路。通过对这些内源性因子的深入研究,有望开发出更为有效的治疗策略,从而改善AD 患者的预后。通过对国内外相关文献的综合分析,对内源性因子在AD 中的作用机理进行了探讨,并基于这些因子提出了早期诊断、干预和预防策略,为今后的AD 研究提供了新的视角和方向。

关键词:阿尔茨海默病;内源性因子;遗传因素;生物标志物;内分泌因子

前言

作为世界上最常见的神经退行性疾病之一,老年痴呆症对患者的生活质量造成了严重的影响,给家庭和社会造成了巨大的经济负担。据统计,2019 年全球痴呆症患者约5000 万人,其中60%至70%为老年痴呆症患者。这一数字到2050 年有望翻番至近1.5 亿人。阿尔茨海默病不仅给患者本人带来痛苦,还对其家庭成员造成了极大的心理和经济压力,成为全球公共卫生领域面临的重大挑战之一。

近年来,随着分子生物学和神经科学的发展,人们对阿尔茨海默病的发病原因、病理机制等有了更深入的了解。研究显示,在老年痴呆症的发生和发展过程中,内源性因子起着至关重要的作用。这些内源性因素主要包括遗传因素、生物标记等内源性因素以及内分泌系统的变化。已证实遗传因素如APOE μ 4 等位元基因与老年性痴呆风险升高有很大关系;在疾病早期诊断中, β -淀粉样蛋白(A β)、磷酸化Tau 蛋白(P-Tau)等生物标志物表现出巨大的潜能;阿尔茨海默病的发病也被认为是内分泌系统异常变化的重要因素之一。

对疾病的早期诊断和干预具有重要意义,探索内源性因子与老年性痴呆之间的关系。通过深入了解这些内源性因子的作用机制,不仅可以为阿尔茨海默病的预防提供新的思

路,还可以为临床治疗提供更为精准的靶点。因此,本研究旨在全面分析国内外相关研究,探讨内源性因子在阿尔茨海默病发生和发展过程中的具体作用及其潜在机理,以期为阿尔茨海默病早期诊断和干预策略提供理论基础和技术支撑。

本研究采用文献综述与数据分析相结合的方法,系统梳理了近年来国内外关于阿尔茨海默病及其内源性因子的研究进展。通过对现有文献的详细分析,本文希望能够全面了解内源性因子在阿尔茨海默病中的作用机制,并在此基础上提出一些新的见解和思考。研究还探讨了未来研究的方向和展望,以期结合目前老年痴呆症的治疗现状,为后续研究提供参考和借鉴。

1 研究背景

阿尔茨海默病主要表现为认知功能逐渐衰退,严重影响患者的生活质量和社会功能,是目前世界上最常见的神经退行性疾病之一。据世界卫生组织(WHO)统计,目前全球痴呆症患者约有5000 万人,其中老年痴呆症患者占60%~70%。随着全球人口老龄化加剧,这一数字有望在2050 年增至1.31 亿。老年性痴呆不仅给病人和家庭造成沉重负担,也给医疗体系和社会经济造成不小压力。

老年痴呆症病因复杂,涉及多种因素的相互影响。近

年来，随着分子生物学和神经科学的发展，研究者们更加深入地了解老年痴呆症的发病规律。研究表明，阿尔茨海默病的发生与多种内源性因子密切相关，这些因子主要包括遗传因素、生物标志物以及内分泌系统的变化等。遗传学研究显示，某些基因的变异（如 APOE ϵ 等位元基因）使阿尔茨海默氏症的患病几率明显增高；生物标志物（如 β -淀粉样蛋白、TAU 蛋白）在早期疾病诊断中表现出极大的潜能；内分泌系统的改变也被认为与老年痴呆症认知功能失调有关。

因此，深入探讨内源性因子与阿尔茨海默病之间的关系对于疾病的早期诊断、干预和预防具有重要意义。通过对内源性因子的系统研究，不仅可以揭示阿尔茨海默病的发病机制，还可以为开发新的治疗方法提供理论依据。结合现代医学技术的进步，如基因编辑技术和精准医疗的发展，未来有望实现对阿尔茨海默病更为有效的预防和治疗。

2 国外文献综述

引言部分，首先回顾阿尔茨海默氏症 (Asydhidrome) 在全球范围内流行的现状和对社会的影响。AD 是以记忆力减退、认知能力下降和日常生活能力下降为主要特征的逐渐发展的神经退行性疾病。在全球人口老龄化加剧的情况下，AD 发病率持续走高，给社会造成了巨大的经济负担，也给医疗带来了不小的挑战。

研究背景方面，世界卫生组织 (WHO) 数据显示，2015 年全球痴呆症患者约 4700 万人，这一数字到 2050 年有望翻倍至 1.3 亿人。其中，AD 在所有痴呆病例中所占比例高达 60% 至 70%，成为其中最常见的一种表现形式。美国疾病控制与预防中心 (CDC) 指出，AD 每年造成数十万人死亡，是美国死亡人数第六多的疾病。AD 患者的护理成本也十分高昂，包括直接的医疗费用、家庭照护和社会支持服务等。

从研究目的来看，科学家近年来对 AD 发病原因进行了广泛研究，发现内源性因素在 AD 发病过程中起到了决定性作用。这些内源性因子包括遗传因素、生物标志物和内分泌系统等。例如，APOE4 基因变异被认为是 AD 发病的重要基因风险因素，而早期 AD 诊断中大量使用的 Tau 蛋白和 β -淀粉样蛋白 (A β) 则是生物标记。

研究的意义在于通过深入探讨内源性因子对 AD 的影响，提供疾病早期诊断和干预的新思路。例如，生物标志物如 A β 和 tau 蛋白可用于早期检测 AD，从而实现早期干预。为了防患于未然，遗传学研究也有助于对高风险人群

的识别。

在研究内容方面，本文重点关注了内源性因子的种类及其在 AD 发病过程中的具体作用。例如，遗传学研究显示 APOE4 等基因变异使 AD 风险明显升高。在早期 AD 诊断中应用 A β 和 TAU 蛋白等生物标记也有了明显的进步。在胰岛素抵抗与 AD 的关系等 AD 发育过程中，内分泌系统的调节也发挥了重要作用。

在研究方法上，文献综述结合了多种研究方法，包括分子生物学技术、遗传学分析以及临床试验数据。这些方法夯实了对 AD 发病规律的全面认识。例如，通过对 A β 和 tau 蛋白的研究，科学家们揭示了 AD 的病理变化过程。遗传学研究则有助于对高危人群进行识别并提供预防依据。

概述老年痴呆症 AD 主要表现为进行性神经退行性病变，以脑内淀粉样斑块及神经纤维缠结为主要病理特征。这些病理性的改变造成神经元的死亡，从而造成认知功能的紊乱。流行病学数据表明，随着年龄的增长，AD 的发病率越来越高，特别是 65 岁以上的老年人群，AD 的发病率更显著。临床表现为记忆力减退，语言障碍，判断力下降等症状，对患者的生活质量造成严重影响。

从内源性因素的种类和作用来说，遗传因素是 AD 发病的一个重要危险因素。多项研究证实，像 APOE4 那样的基因变异，明显增加了患病的机会。在早期诊断 AD 时，A β 和 TAU 蛋白等生物标志物发挥了重要作用，有助于识别早期病变。内分泌系统的调节机制也与 AD 密切相关，如胰岛素抵抗可能通过多种途径促进 AD 的发展。

从内源性因子与 AD 的关系上看，AD 的发病风险显著提高，如 APOE 的 4 等基因变异。生物标志物如 A β 和 tau 蛋白在早期诊断中显示出巨大潜力，可有效检测 AD 的早期病变。胰岛素抵抗等内分泌因子也对认知功能产生影响，对 AD 的发展起到了进一步的促进作用。通过利用内源性因子，可以制定更有效的预防策略，降低 AD 的发病率。

就目前的治疗情况来看，尽管目前尚无根治 AD 的良方，但药物治疗已取得一定进展。如胆碱酯酶抑制剂，如多奈哌齐等，现在已在提高认知功能方面得到普遍应用。非药物治疗如认知训练和生活方式干预也被证明对延缓病情进展有益。新出现的治疗手段，如免疫疗法、基因编辑技术等，也让 AD 疗法看到了希望。然而，治疗效果的评估仍然面临诸多挑战，需要进一步研究来确定最佳评估标准。

在未来的研究方向和展望方面，内源性因子在AD研究中的重要性日益凸显。个性化治疗方案的可行性正在被积极探索，有望为AD患者提供更精准的治疗选择。跨学科研究有助于更全面地理解AD的复杂性，推动治疗方法的进步。社会支持在早期干预中的作用也是不可忽视的，这对于改善病人的生活质量意义重大。

在老年痴呆症的研究和发展过程中，内源性因子起着至关重要的作用。通过深入探讨这些因子的作用机理，更好地理解AD的发病过程，为早期诊断和早期介入提供了新的思路。未来的研究将进一步揭示内源性因子在AD中的具体作用，为制定更有效的预防和治疗策略奠定基础。

3 国内外研究结论（述评）

老年痴呆症（老年痴呆症，AD）是一种病因复杂、涉及多种内源性因素作用的老年性神经退行性疾病之一。近年来，AD研究在国内外学者中持续深入，取得了显著进展，其中内源性因素的研究尤为突出。下面综合分析国内外研究结论：

国外研究结论 1. 遗传因素：

- 国外研究显示，在AD发病过程中，遗传因素扮演着重要角色。例如，载脂蛋白E(APOE)等位元的基因被认为是AD的重要危险因素之一，例如：载脂蛋白E(APOE)家族性AD患者中发现了早老素-1(PSEN1)、早老素-2(PSEN2)、淀粉样前体蛋白(APP)等多个致病基因突变。

2. 生物标志物：

- AD生物标志物的早期诊断应用成为研究的热点。 β -淀粉样蛋白(A β)和磷酸化tau蛋白(p-tau)在脑脊液(CSF)中的水平变化被广泛用于AD的早期诊断。作为新的血液标志物，神经丝轻链(NFL)也显示了不错的诊断价值。

3. 内分泌因子：

- 在AD发展过程中，内分泌系统有潜在的影响。研究发现，胰岛素抵抗与AD的发生和发展之间存在着极大的关联。AD的重要因素还被认为是甲状腺激素水平的变化。维持正常的认知功能，内分泌系统的调节是这些研究提示必不可少的。

4. 治疗现状：

- 目前针对AD的药物治疗主要有胆碱酯酶抑制剂（如多奈哌齐、加兰他敏）和谷氨酸受体拮抗剂（如美金刚）等，但效果都是有限的，目前针对AD的药物治疗。（完）非药物

治疗方式如认知训练、生活方式干预等也显示出一定效果。新的治疗研究方向为免疫治疗（免疫治疗）、基因编辑技术（基因编辑技术）等。

国内研究结论 1. 遗传因素：

- 国内的研究也证实了AD发病过程中遗传因素的重要性。比如APOE等位元基因，虽然在中国人群中与西方人群分布有差异，但仍是AD面临的重要风险因素。一些新的遗传位点也被发现与AD相关，如CR1、CLU和PICALM基因。

2. 生物标志物：

- 国内在生物标记方面的研究也有了一定的进展。例如，在早期诊断AD时，用血清中 β 值的变化辅助AD。一些新的生物标记也被用于诊断和AD预后评估，如核糖核酸(miRNA)。

3. 内分泌因子：

- 国内的研究也很重视内分泌系统在AD中的作用。比如大家都很关心的糖尿病和AD的关系问题。AD的重要因素还被认为是甲状腺激素水平的变化。这些研究进一步证明了内分泌系统对认知功能的作用，内分泌系统对认知功能的作用是有影响的。

4. 治疗现状：

- 国内对AD的治疗也进行了大量探索。在药物治疗上，除传统的胆碱酯酶抑制剂外，传统的中药如石杉碱甲等也在AD的治疗中得到应用。非药物治疗方面，针灸和太极拳等传统方法也显示出一定的疗效。新兴治疗研究方向包括干细胞疗法和中药复方的研究。

综合分析

无论是国内还是国外的研究都显示，AD的发生和发展过程中，内源性因子的作用举足轻重。与AD有千丝万缕的联系，无论是基因因素、生物标记还是内分泌系统。虽然目前的治疗手段有限，但新兴的治疗方法如免疫疗法、基因编辑技术和传统中医药疗法等为未来的AD治疗提供了新的希望。未来研究应继续关注内源性因子在AD中的作用机理，以及更为有效的诊断和治疗手段。

通过综合国内外研究成果，可以进一步深化对AD的理解，并为临床实践提供科学依据。

参考文献：

[1] On the etiopathogenesis and pathophysiology of Alzheimer's disease: A comprehensive theoretical review.

TO Tobore – Journal of Alzheimer’ s Disease, 2019 – content. iospress.com

[2]Effect of involuntary chronic physical exercise on beta-amyloid protein in experimental models of Alzheimer’ s disease: Systematic review and meta-analysis.FSL Vasconcelos-Filho, LC da Rocha Oliveira… – Experimental …, 2021 – Elsevier

[3]Metals Dyshomeostasis in Alzheimer’ s Disease: A Systematic Review.F Lucaroni, C Ambrosone, F Paradiso… – Biomed …, 2017 – biomedicineandprevention.com

[4]The biological pathways of Alzheimer disease: A review.M Calabrò, C Rinaldi, G Santoro, C Crisafulli – AIMS neuroscience, 2021 – ncbi.nlm.nih.gov

[5]Head injury as a risk factor for dementia and Alzheimer’ s disease: a systematic review and meta-analysis of 32 observational studies.Y Li, Y Li, X Li, S Zhang, J Zhao, X Zhu, G Tian – PloS one, 2017 – journals.plos.org

[6]宫荟萃 王运良 王红卫. 阿尔兹海默病的表观遗传学机制及相关药物研究. 药科学报, 2013-07-12

[7]陈非 陈恳. 营养因素与阿尔兹海默病的相关性研究进展. 检验医学与临床, 2018-03-14

[8]仲丽丽 赵秦娟 路鑫 倪雪妍 张静 刘彤慧 刘宏. 阿尔兹海默病作用机制研究进展与治疗 网络首发. 中医学报, 2023-11-16 11:34

[9]马冉 孔立红 齐凤军 沈峰 郑清 马洋. DNA 甲基化与阿尔兹海默病病理的相关性研究. 华中科技大学学报 (医学版), 2018-12-15

[10]柴岳. 结合人源 iPSC 和基因编辑技术的阿尔兹海默症发病机制研究. 中国科学院大学 (中国科学院深圳先进技术研究院), 2022-06-01

[11]盛树力 王军. 散发性阿尔兹海默病发病机理与药物开发的思考. 阿尔兹海默病及相关病, 2018-04-15

[12]李海员 徐雪 刘敏 韦伶郁 古钊林 宋汉聪 陈秋蕾 徐嘉. 阿尔兹海默病外周血内皮祖细胞数量及功能的研究. 新医学, 2020-08-13

[13]闫清伟 徐波 季浏. 表观遗传学视角下运动干预阿尔兹海默病的机制分析. 体育科学, 2015-06-15

[14]檀春玲 王桦 张艳芳. 老年人阿尔兹海默病生物标志物研究进展. 医学新知杂志, 2019-06-28

[15]闫勇江 郑永才. 阿尔兹海默症运动干预的研究进展. 职业与健康, 2020-11-01

[16]程静. 阿尔兹海默病和轻度认知障碍流行病学及早期血液生物标志物的研究. 武汉科技大学, 2018-11-01

[17]邱杨平. 面向阿尔兹海默症的影像遗传学数据挖掘方法及其应用研究. 华东交通大学, 2022-06-02

[18]杨妍. 灵芝抗阿尔兹海默症活性因子的挖掘及谱效关系研究. 上海海洋大学, 2020-05-26

[19]卞莉. 阿尔兹海默病候选基因的连锁不平衡分析. 中国科学院研究生院 (上海生命科学研究院), 2006-05-20

[20]侯芬 刘霞. 结构 MRI 诊断早期阿尔兹海默病的进展. 中国医学影像技术, 2018-10-20

[21]李晓莹 张敏. 阿尔兹海默病发病机制分析. 世界最新医学信息文摘, 2019

[22]邱富泉. 阿尔兹海默病的研究现状. 发现, 2018

[23]刘菊. 阿尔兹海默病发病机制研究进展. 黔南民族医学学报, 2018

[24]窦凯昕 谭兰 郁金泰. 阿尔兹海默病的风险因素及其预防. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019

[25]王瑞璇 满进劲 李兴义 陈娟. 阿尔兹海默病遗传学研究进展. 神经损伤与功能重建, 2019

[26]刘铮 魏成喜. 阿尔兹海默症的发病机制探究. 世界最新医学信息文摘 (电子版), 2019

[27]王慧敏 汤其强. 早发型阿尔兹海默病危险因素和认知损害特点分析. 中国现代医生, 2022

[28]蒋平静 陈非 谭小林 程雪. 阿尔兹海默病患者生存质量及其影响因素. 中国老年学杂志, 2022

[29]陈庆华 张凤强 李立新 凌丽 薛文翠. 阿尔兹海默病发病机制和诊断技术研究进展. 中华老年心脑血管病杂志, 2018

[30]王天佐 张莹 薛真真 朱启顺. 阿尔兹海默病发病机理概述及治疗策略展望. 临床医学进展, 2018

[31]孙梦莎 顾鸣敏. 阿尔兹海默病早期诊断研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2018

[32]荣翠平 侯雪芹. 阿尔兹海默病淡漠症状的基因遗传因素和药物治疗. 中国老年学杂志, 2018

[33]陈观群 韩璿. 阿尔兹海默病临床前期研究的兴起、挑战及思考. 中华神经科杂志, 2018

- [34] 蒋宁 张林 徐玫 刘港 周文霞. 阿尔茨海默病患者来源的诱导性多能干细胞的建立及其在发病机制及新药研究中的初步应用. 中国药理学与毒理学杂志, 2018
- [35] 其勒木格 呼日勒特木尔 张春雨. 阿尔茨海默病和DNA 甲基化相关研究进展. 中华神经医学杂志, 2018
- [36] 杨超 王梦 马明. 阿尔茨海默病与心脏类疾病的关系研究进展. 卒中与神经疾病, 2019
- [37] 张庆娥. 阿尔茨海默病的对症治疗. 家庭医学: 上半月, 2019
- [38] 何永利 陈阳美. 阿尔茨海默病基因与自噬的研究进展. 重庆医学, 2018
- [39] 曹敏 刘静 王培昌. 阿尔茨海默病与神经胶质细胞研究进展. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019
- [40] 李倩倩 李兰珺 丁单华 张爽 吴军. 炎性因子的基因多态性在阿尔茨海默病中的研究进展. 中华神经医学杂志, 2018

作者简介:

朱成岳(2006—), 男, 汉, 高中, 山东第一医科大学, 职称: 无 研究方向: 脑科学。