

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.015

脂质代谢与阿尔茨海默病*

王鑫 综述 陈敏[△] 审校

(济宁医学院临床医学院; 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013)

摘要 脂质作为细胞膜的基本成分,对人体健康和大脑功能起着重要作用,与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病机制密切相关。深入了解脂质与 AD 的关系对阐释该病的发病机制至关重要,有助于发现该病的干预和治疗的生物标志物。本文系统总结脂类代谢与 AD 发病机制的研究进展,为该病的病因机制研究提供科学依据。

关键词 脂类代谢;阿尔茨海默病;生物标志物;发病机制

中图分类号:R749.1+6 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2022)04-135-05

Research progress on lipid metabolism and pathogenesis of Alzheimer's disease

WANG Xin, CHEN Min[△]

(School of Clinical Medicine; School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013 China)

Abstract: Lipid, as the basic component of cell membrane, plays an important role in human health and brain function. It is closely related to the pathogenesis of Alzheimer's disease. It is very important to understand the relationship between lipid and Alzheimer's disease, and to find biomarkers for intervention and treatment. This article will systematically summarize the research progress of lipid metabolism and the pathogenesis of Alzheimer's disease, and provide scientific basis for the study of the etiological mechanism of Alzheimer's disease.

Keywords: Lipid metabolism; Alzheimer's disease; Biomarkers; Pathogenesis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍与行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变^[1]。65 岁以上的人群中,患 AD 风险已增至 10%;85 岁以上的人群中,接近 50%^[2]。AD 主要神经病理学特征是由于 β -淀粉样蛋白(A β)的过度分泌或清除障碍以及神经原纤维缠结的沉积而导致老年斑内淀粉样蛋白的积聚,从而引起突触的丢失和神经退行性变。除此之外,大脑中的脂质至少占大脑干重的 50%,是仅次于脂肪组织的最富含脂质的器官。近年来,研究发现脑脂质过氧化是 AD 的早期事件,AD 患者脑内胶质细胞脂质颗粒

增多,提示脂质代谢异常^[3-4]。脂质相关基因多态性位点与 AD 发生发展存在关联,如载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)、载脂蛋白 J(Clusterin)和三磷酸腺苷结合盒转运子 A7(ABCA7)基因等^[5]。动物模型和人类研究都有大量证据表明,脂代谢异常与 AD 有关^[3-4]。与 AD 密切相关的脂类主要包括胆固醇(Cholesterol)、鞘磷脂(Sphingolipids)、磷脂(Phospholipids)和神经节苷脂(Gangliosides)。

1 脂质代谢

脂质在化学上被定义为不溶于水但能溶于非极性溶剂(如丙酮)的物质。它们不溶于水是由于存在长疏水的碳氢链,此碳氢链可以是饱和的或不饱和的^[6]。脂质通常分为类脂(磷脂、胆固醇和胆固醇酯等)和脂肪(甘油三酯)。类脂对多种细胞

* [基金项目] 济宁医学院大学生创新训练计划(cx2019091)

[△][通信作者] 陈敏, E-mail: cm7697@163.com

功能至关重要,包括膜构建、信号转导和其他生物活动。甘油三酯(TG)是细胞能量的主要来源。作为维持细胞存活的先决条件,脂质稳态由集成系统协调以快速响应代谢变化^[7]。

2 脂质代谢与 A β

由于丰富的脂质含量和高能量需求,大脑可能比身体其他部位更容易受到氧化损伤,而且氧化应激和线粒体功能障碍都与 A β 病理有关^[8]。APOE 是中枢神经系统主要的载脂蛋白和胆固醇转运体,可增加 A β 纤维的发生率和总数量^[9]。当 A β 过量产生和/或清除效率低时,就会发生 A β 聚集,而且有证据表明 APOE 基因型调节大脑中的淀粉样蛋白病理进展,人类 APOE 亚型主要对 A β 清除和聚集的不同影响来调节 AD 发病机制^[10]。

2.1 胆固醇

胆固醇广泛存在于动物体内,是动物组织细胞所不可缺少的重要物质。高胆固醇水平会增加 AD 患病风险。胆固醇通过结合淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP),影响淀粉样蛋白前 β -分解酶 1(β -site amyloid precursor protein - cleaving enzyme 1, BACE1) 和 γ 分泌酶复合物(γ -secretase)处理 APP 蛋白^[11]。此外,胆固醇与细胞膜中的鞘脂关系密切,参与形成脂肪筏(lipid rafts)。脂肪筏可以锚定许多与 AD 相关的跨膜蛋白,如 BACE1 和 γ 分泌酶复合物^[11]。AD 发病早期阶段,额叶和内嗅皮质的脂肪筏组成发生改变,并伴有 BACE1 在脂肪筏域中的积聚。海马神经元中胆固醇消耗减少 A β 集聚,淀粉样变的发病机制始于 APP 被 BACE1 和 γ -分泌酶破坏,产生不溶性的 A β 原纤维。然后,A β 寡聚,扩散到突触间隙,并干扰突触信号。因此,它聚合成不溶性淀粉样纤维,聚集成斑块。这种聚合导致激酶激活,从而导致微管相关 τ 蛋白的过度磷酸化,并聚合成不溶性神经纤维缠结。斑块和缠结聚集后,小胶质细胞聚集在斑块周围。这促进小胶质细胞活化和局部炎症反应,并可导致神经毒性,进而导致 AD^[12]。因为 A β 在 APP 的两步蛋白水解过程中产生,使用针对淀粉样前体蛋白 β -分泌酶裂解位点的抗体,可降低表达 APP 的人细胞系和培养的原代神经元的内源性 BACE1 活性和 A β 的产生^[13]。因此,通

过针对 BACE1 裂解位点的抗体为治疗 AD 增加了一种潜在方法。有研究表明 APOE4 变异体调控许多脂质代谢和转运基因的表达,并且新陈代谢或运输的改变似乎与多种神经退行性疾病中的多种病理表型有关^[14]。又因为神经元脂质筏的形成和 A β 的产生可能受到大脑中 APOE4 的影响,所以 APOE4 引起的胆固醇代谢异常可能介导 AD 相关的病理过程^[15]。因此,胆固醇可以增强 BACE1 和 γ 分泌酶剪切 APP 蛋白,特别是 AD 患者。由此,胆固醇代谢可能是治疗 AD 的潜在新靶点。

2.2 鞘磷脂

鞘脂对离子通道和神经元表面受体的功能至关重要。鞘磷脂是大脑中最丰富的鞘脂,在髓鞘中含量丰富。采用 ³¹P 核磁共振研究发现 AD 受试者脑组织鞘磷脂增加。关于 AD 大脑的代谢组学分析发现,高浓度的鞘磷脂与 AD 病理严重程度和认知异常风险的增加有关,鞘脂代谢紊乱与临床前和前驱性 AD 的内表型以及尸检时 AD 的病理一致相关。鞘脂类可能是早期发现 AD 的生物学相关生物标志物,纠正鞘脂类代谢紊乱可能是一种合理的、新颖的 AD 治疗策略^[16]。鞘磷脂富集于髓鞘中,与脂肪筏中的胆固醇密切相关,因此,鞘磷脂代谢异常可导致 AD。鞘磷脂途径由许多不同信号的生物活性分子组成,包括鞘磷脂、神经酰胺(ceramide)、磺胺肽(sulfatide)、鞘氨醇(sphingosine)和鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate)^[17]。鞘磷脂可以被酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase)水解产生神经酰胺。神经酰胺可被酸性神经酰胺酶(acid ceramidase, AC)代谢成鞘氨醇,并进一步磷酸化生成 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate)。神经酰胺可以诱导细胞凋亡,同时在大鼠的衰老模型中显著增加。使用鞘脂合成抑制剂治疗小鼠,可以减少鞘脂堆积,有助改善小鼠健康,延长寿命^[18]。并且 A β 与外泌体的细胞外囊泡相关,在一项研究中,来自家族性 AD 转基因小鼠模型(5xFAD)的脑组织和血清以及来自 AD 患者的血清中含有丰富的神经酰胺和来源于星形胶质细胞的外泌体(称为星状体),此研究显示星状体使神经元对 A β 敏感,并表明使用新型神经酰胺类似物干扰 A β 与星状体的结合可能为治疗 AD 提供一种新的治疗策略^[19]。防止星形胶质

细胞过多分泌外泌体是治疗 AD 值得进一步研究的切入点。鞘氨醇-1-磷酸(S1Ps)是一组结构简单、具有明确代谢途径的单酰化生物活性脂类, S1P 介导的受体信号可调节中枢神经系统多种过程,如神经元的分化、存活和兴奋性、星形胶质细胞介导的神经炎症的激活以及淀粉样前体蛋白的加工。AD 患者 S1P 信号发生改变, S1P 水平可作为 AD 或脑血管疾病驱动过程的生物标志物,其介导的通路可作为改善慢性神经炎症的新治疗靶点,慢性神经炎症可能导致或加剧 AD 和血管性认知障碍^[20]。此外,与健康老年人相比,AD 患者的血浆酸性鞘磷脂酶(Acid sphingolipase, ASM)水平显著增加。而 ASM 水平恢复正常可改善 AD 样病理,这表明抑制 ASM 水平是 AD 患者潜在的新治疗手段^[21]。口服生物利用的中性鞘磷脂酶 2 抑制剂可用于临床治疗 AD^[22]。因此,靶向鞘脂代谢可能是治疗 AD 等神经系统疾病的重要靶点。

2.3 磷脂

磷脂是主要的膜形成脂质家族,影响许多复杂的细胞过程,包括膜蛋白的增殖、运输和调节及其功能。AD 患者大脑中不同种类的磷脂减少,包括磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇、磷脂酰乙醇胺和血浆激素^[23]。血清和脑脊液中磷脂水平与 AD 患病密切相关。脑脊液中,AD 前驱期患者的鞘磷脂、神经酰胺以及磷脂水平均显著升高。血液中,鞘磷脂、磷脂水平均在 AD 患者中显著降低^[24]。磷脂是细胞膜的主要成分之一,对其功能至关重要,并且在 AD 发病机理中起着重要作用,并且在磷脂中,缩醛磷脂在维持最佳脑功能中起着更大作用。大脑缩醛磷脂水平随着年龄的增长而急剧下降,血清和脑缩醛磷脂缺乏与年龄相关的神经退行性疾病(如 AD 和帕金森病)的疾病进展密切相关^[25]。乙醇胺缩醛磷脂(PlsEtns)是磷脂的一种亚型,AD 患者 PlsEtns 水平降低,并且与认知缺陷和疾病严重程度相关。PlsEtns 对 AD 有益作用的潜在机制可能与催化 A β 合成的 γ -分泌酶活性的降低有关^[26]。并且某些磷脂双层可对 A β 原纤维形成有抑制性作用,而脂质双分子层影响 A β 原纤维的生长和稳定性^[27]。这种联系机制为治疗 AD 提供了潜在的一个治疗方向。口服缩醛磷脂在 AD 患者中显示出可喜的健康益处,这表明缩醛磷脂在神经

退行性疾病中可能具有治疗潜力^[28]。利用小鼠模型,发现异常升高的神经元磷脂酶 D(PLD1)是寡聚淀粉样蛋白驱动的突触功能障碍和潜在的记忆缺陷的关键,并且证明了使用耐受性良好的 PLD1 特异性小分子抑制剂进行的长期抑制,可防止小鼠模型早期阶段的突触功能障碍。这些研究提供了抑制 PLD1 作为预防与 AD 和相关痴呆相关的认知功能减退进展的潜在治疗策略的证据^[29]。

2.4 神经节苷脂

神经节苷脂是脊椎动物中普遍存在的细胞膜成分,在中枢神经系统中含量最高,在中枢神经系统中发挥神经保护和恢复功能。神经节苷脂调节信号传导,影响细胞功能和参与疾病发病机制^[30]。AD 患者大脑中神经节苷脂水平出现显著变化。AD 患者的额叶皮质中可以观察到神经节苷脂 GM2、GM3 和 GM4 的增加^[30]。神经节苷脂能与 A β 蛋白结合,促进 AD 患者大脑内 A β 聚集。中枢神经系统中的神经节苷脂缺乏或过量均可导致神经退行性变,维持最佳神经节苷脂水平对神经元功能是必要的^[31]。AD 发病早期,在 APP 转基因小鼠模型及人类大脑中可以检测到神经节苷脂锚定的 A β (GM1-ganglioside-bound A β , GA β) 表达^[32]。临床试验研究表明神经节苷脂 GM1 治疗 AD 患者可改善患者的认知症状和幸福感^[30]。这项研究的样本量很小,并且设计不受控制,因此,无法就 GM1 治疗 AD 的疗效得出任何明确的结论。然而 AD 的发病率很高,对新的治疗方法的医疗需求很高,尽管 GM1 在 AD 中的临床经验还不确定,但对 GM1 在 AD 中的神经保护潜力的新见解可能会重振这一领域的临床研究^[33]。

3 小结与展望

AD 是由多种风险因素所引起的,其诊断通常取决于临床表现和某些脑脊液中的生物标志物。大脑中脂质含量很高,脂质代谢与 AD 患者 β -淀粉样蛋白斑块等特征的形成密切相关,并且 A β 在 AD 的发病机制、以 A β 为靶点治疗 AD 等是目前研究的热点和讨论的焦点。可以针对脂质代谢中的脂质寻找特异性的生物标志物,既往研究鉴定出 AD 患者脂类水平发生变化,证明血脂可以作为 AD 早期诊断的生物标志物,也可能有助于预测预

后和疾病的严重程度。此外,脂质代谢导致 AD 与 A β 的产生关系密切,抑制 A β 寡聚物形成或促进 A β 寡聚物解聚,是目前开发治疗 AD 的主要策略,并且多靶点药物已经成为抗 AD 药物研发的新热点,这也为今后 AD 药物的研发提供参考和思路。但脂质如何参与 AD 的发生发展的确切机制仍有待进一步研究。未来研究可以从以下几个方面着手。首先,鉴定可预测 AD 患病风险的脂质标志物。今后研究需要通过比较 AD 患者与正常人群脂类水平的纵向变化,鉴定出可预测 AD 患者患病风险的可靠生物标志物。同时有待探究生物标志物与其他 AD 病理标志物的关系,如 β -淀粉样蛋白斑块、Tau 蛋白以及影像学标志物等。同样,可以将整合不同维度的生物标志物,提高多种标志物对 AD 患病风险的预测能力。其次,识别可预测治疗 AD 药物反应的脂质标志物。目前,脂质组学分析已经被应用于心脑血管疾病和糖尿病等药物反应预测。但是,该分析尚未广泛应用于 AD 研究中,未来可以将其应用于药物靶点筛选以及药物反应预测。随着脂质组学平台不断发展,改良的提取和分析技术将可用于评估患病风险和药物反应预测。最后,血脂异常可能与认知功能的减退并不是完全呈线性相关关系,此机制可能比较复杂,需要更多研究进一步阐明这其中的机制。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Chen YG. Research progress in the pathogenesis of alzheimer's disease[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(13):1618-1624. DOI: 10.4103/0366-6999.235112.
- [2] Ryu JC, Zimmer ER, Rosa-Neto P, et al. Consequences of metabolic disruption in alzheimer's disease pathology[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(3):600-610. DOI: 10.1007/s13311-019-00755-y.
- [3] Kao YC, Ho PC, Tu YK, et al. Lipids and alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4):1505. DOI: 10.3390/ijms21041505.
- [4] S  iz-Vazquez O, Puente-Martínez A, Ubillos-Landa S, et al. Cholesterol and Alzheimer's disease risk: A meta-meta-analysis[J]. Brain Sci, 2020, 10(6):386. DOI: 10.3390/brainsci10060386.
- [5] Giri M, Zhang M, L   Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 665-681. DOI: 10.2147/CIA.S105769.
- [6] Judge A, Dodd MS. Metabolism[J]. Essays Biochem, 2020, 64(4):607-647. DOI: 10.1042/EBC20190041.
- [7] Li H, Feng Z, He ML. Lipid metabolism alteration contributes to and maintains the properties of cancer stem cells[J]. Theranostics, 2020, 10(16):7053-7069. DOI: 10.7150/thno.41388.
- [8] Sun Y, Ma C, Sun H, et al. Metabolism: A novel shared link between diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020:4981814. DOI: 10.1155/2020/4981814.
- [9] Chen Y, Strickland MR, Soranno A, et al. Apolipoprotein E: structural insights and links to Alzheimer disease pathogenesis[J]. Neuron, 2021, 109(2):205-221. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.10.008.
- [10] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, et al. Apolipoprotein E and alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(9):501-518. DOI: 10.1038/s41582-019-0228-7.
- [11] Wang C, Shou Y, Pan J, et al. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/A β metabolism[J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(7):453-463. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1416942.
- [12] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5541-5554. DOI: 10.2147/IJN.S200490.
- [13] Ord  n  ez-Gutiérrez L, Wandosell F. Nanoliposomes as a therapeutic tool for Alzheimer's disease[J]. Front Synaptic Neurosci, 2020, 12: 20. DOI: 10.3389/fnsyn.2020.00020.
- [14] Lin YT, Seo J, Gao F, et al. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human ipsc-derived brain cell types[J]. Neuron, 2018, 98(6):1141-1154. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.05.008.
- [15] Jeong W, Lee H, Cho S, et al. ApoE4-induced cholesterol dysregulation and its brain cell type-specific implications in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Mol Cells, 2019, 42(11):739-746. DOI: 10.14348/molcells.2019.0200.
- [16] Varma VR, Oommen AM, Varma S, et al. Brain and

- blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study [J]. *PLoS Med*, 2018, 15 (1): e1002482. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002482.
- [17] Mielke MM, Haughey NJ, Bandaru VV, et al. Plasma sphingomyelins are associated with cognitive progression in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27 (2): 259-269. DOI: 10.3233/JAD-2011-110405.
- [18] Petit CS, Lee JJ, Boland S, et al. Inhibition of sphingolipid synthesis improves outcomes and survival in GARP mutant wobbler mice, a model of motor neuron degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (19): 10565-10574. DOI: 10.1073/pnas.1913956117.
- [19] Elsherbini A, Kirov AS, Dinkins MB, et al. Association of A β with ceramide-enriched astrosomes mediates A β neurotoxicity [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8 (1): 60. DOI: 10.1186/s40478-020-00931-8
- [20] Chua XY, Chai YL, Chew WS, et al. Immunomodulatory sphingosine-1-phosphates as plasma biomarkers of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12 (1): 122. DOI: 10.1186/s13195-020-00694-3.
- [21] Park MH, Jin HK, Bae JS. Potential therapeutic target for aging and age-related neurodegenerative diseases: the role of acid sphingomyelinase [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52 (3): 380-389. DOI: 10.1038/s12276-020-0399-8.
- [22] Šála M, Hollinger KR, Thomas AG, et al. Novel human neutral sphingomyelinase 2 inhibitors as potential therapeutics for alzheimer's disease [J]. *J Med Chem*, 2020, 63 (11): 6028-6056. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00278.
- [23] Wong MW, Braidy N, Poljak A, et al. The application of lipidomics to biomarker research and pathomechanisms in Alzheimer's disease [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30 (2): 136-144. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000303.
- [24] Agarwal M, Khan S. Plasma lipids as biomarkers for alzheimer's disease: A systematic review [J]. *Cureus*, 2020, 12 (12): e12008. DOI: 10.7759/cureus.12008.
- [25] Senanayake V, Goodenowe DB. Plasmalogen deficiency and neuropathology in Alzheimer's disease: Causation or coincidence? [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2019, 5: 524-532. DOI: 10.1016/j.trci.2019.08.003.
- [26] Su XQ, Wang J, Sinclair AJ. Plasmalogens and Alzheimer's disease: a review [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18 (1): 100. DOI: 10.1186/s12944-019-1044-1.
- [27] Chaparro SA, de Oliveira DSS, Morgan GP, et al. Mixed phospholipid vesicles catalytically inhibit and reverse amyloid fibril formation [J]. *J Phys Chem Lett*, 2020, 11 (17): 7417-7422. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.0c02074.
- [28] Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Biological functions of plasmalogens [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1299: 171-193. DOI: 10.1007/978-3-030-60204-8_13.
- [29] Bourne KZ, Natarajan C, Perez C, et al. Suppressing aberrant phospholipase D1 signaling in 3xTg Alzheimer's disease mouse model promotes synaptic resilience [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 18342. DOI: 10.1038/s41598-019-54974-6.
- [30] Sipione S, Monyor J, Galleguillos D, et al. Gangliosides in the brain: Physiology, pathophysiology and therapeutic applications [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 572965. DOI: 10.3389/fnins.2020.572965.
- [31] Yanagisawa K. GM1 ganglioside and Alzheimer's disease [J]. *Glycoconj J*, 2015, 32 (3-4): 87-91. DOI: 10.1007/s10719-015-9579-5.
- [32] Hong S, Ostaszewski BL, Yang T, et al. Soluble A β oligomers are rapidly sequestered from brain ISF in vivo and bind GM1 ganglioside on cellular membranes [J]. *Neuron*, 2014, 82 (2): 308-319. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.027.
- [33] Magistretti PJ, Geisler FH, Schneider JS, et al. Gangliosides: treatment avenues in neurodegenerative disease [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 859. DOI: 10.3389/fneur.2019.00859.

(收稿日期 2021-05-27)

(本文编辑:石俊强)