

散发性早发型阿尔茨海默病是阿尔茨海默病的独特亚型

张振涛

武汉大学人民医院神经内科, 武汉 430060

E-mail: zhentaozhang@whu.edu.cn

Sporadic early-onset Alzheimer's disease: a unique subtype of Alzheimer's disease

Zhentao Zhang

Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

E-mail: zhentaozhang@whu.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2024-0992

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能逐渐下降为主要特征的进行性神经退行性疾病,其病理特征是脑内淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)和过度磷酸化的tau蛋白沉积,但具体病理机制仍未完全阐明。根据发病年龄可将AD分为早发型AD(early-onset AD, EOAD)和晚发型AD(late-onset AD, LOAD)。其中,LOAD患者占比在90%以上,而EOAD约占5%~10%。与LOAD患者相比,EOAD患者认知损害的进展速率更快,预后更差^[1]。通常认为,遗传因素在EOAD的发病中起到重要作用。然而,家族性EOAD仅占EOAD的10%,而散发性EOAD(sporadic EOAD, sEOAD)则占到了剩余的90%^[2]。sEOAD患者群体的临床特征尚未完全清楚,导致其在疾病早期经常被忽视和误诊。国际上尚缺乏针对sEOAD人群特征的队列研究。

近期,中国科学技术大学施炯教授团队发表了一项针对中国sEOAD人群的前瞻性队列研究^[3]。该研究在ATN框架下基于生物标志物证据的诊断标准建立了全球首个sEOAD与LOAD的疾病对照队列,系统总结了中国人sEOAD的危险因素、认知功能、脑脊液和外周血生物标志物和多模态分子影像学等多个维度的特征,揭示了sEOAD的独特特征和潜在病理机制。这对理解sEOAD的发病机制以及寻找新的治疗靶点具有重要价值。

该研究通过基因检测排除APP、PSEN1和PSEN2突变的家族性AD患者及非典型AD后,重点探讨了遗忘型sEOAD的临床特征。在常见危险因素(包括吸烟、饮酒、糖尿病和

BMI)方面,sEOAD组与LOAD组相比没有显著差异,而LOAD组的高血压共患病率高于EOAD组。此外,研究发现sEOAD患者在认知功能障碍方面除了记忆损害外,执行功能障碍发生率更高,且双侧楔前叶萎缩更加明显。楔前叶是大脑中的重要结构,参与情绪、记忆、注意等功能。sEOAD患者楔前叶萎缩可能加重患者的认知功能障碍,特别是执行功能障碍^[4]。因此执行功能障碍可能是sEOAD早期诊断的重要指标,提示在临床诊断中应予以重视。同时该研究首次发现sEOAD患者脑脊液和血浆中磷酸化tau-181水平明显高于LOAD患者,而其他生物标志物如A β 42/40、总tau、及血清神经丝轻链(NfL)等则无显著差异,揭示了sEOAD可能存在独特的病理机制。

另外,该研究发现,sEOAD患者的楔前叶萎缩程度与血清胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)水平呈显著正相关。这些结果表明神经炎症参与了sEOAD的病理进程,并与楔前叶萎缩相关。此外,神经炎症与tau蛋白沉积和神经元损伤相关。sEOAD患者的tau蛋白降解机制可能存在缺陷,导致tau蛋白无法正常降解,从而使其具有更强的传播性而在脑内沉积^[5]。神经炎症反应能够激活一系列蛋白激酶,从而加剧tau蛋白的过度磷酸化^[6]。某些基因突变也会影响tau蛋白的结构和功能,使其更加容易发生异常磷酸化^[7]。此外,氧化应激和代谢异常等因素也可能加剧tau蛋白的异常磷酸化^[8]。

在体液生物标志物 and 不同脑区A β 淀粉样蛋白PET中,本

引用格式: 张振涛. 散发性早发型阿尔茨海默病是阿尔茨海默病的独特亚型. 科学通报, 2025, 70: 6-7

Zhang Z. Sporadic early-onset Alzheimer's disease: a unique subtype of Alzheimer's disease (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 6-7, doi: 10.1360/TB-2024-0992

研究未发现sEOAD和LOAD组之间A β 负担的差异性,也未观察到随着疾病进展而出现A β 42/40比率下降。这表明A β 蛋白可能触发疾病的发生,但在疾病病程的监测中不具备诊断价值。结合既往研究^[9,10],本研究提示tau蛋白的异常磷酸化可能是sEOAD诊断和治疗的关键靶点。近年来针对tau蛋白的研究已经取得了一些进展^[11],包括抑制tau蛋白过度磷酸化、阻止tau蛋白的聚集、促进其降解清除等多种策略。通过小分子、抗体、基因疗法等多种策略的结合^[12],靶向tau蛋白的治疗可能在AD特别是EOAD的治疗中展现出巨大的

潜力。

总之,施炯教授团队的开创性研究发现sEOAD是AD的一个独特亚型,其发病机制和临床特征可能与LOAD存在显著差异。未来研究应聚焦于深入了解sEOAD的发病机制,建立大样本的患者队列并进行纵向随访,结合tau蛋白PET成像、多组学分析和纵向研究,深入挖掘sEOAD临床特征、tau病理动态变化及其与神经炎症的关系,重视对sEOAD患者的早期诊断和治疗,特别是楔前叶的功能保护,开发针对sEOAD的新的治疗方法,实现疾病诊疗的突破。

致谢 感谢国家重点研发计划(2019YFE0115900)资助。

参考文献

- 1 Apostolova L G, Aisen P, Eloyan A, et al. The longitudinal early-onset Alzheimer's Disease Study (LEADS): Framework and methodology. *Alzheimers Dement*, 2021, 17: 2043–2055
- 2 Barber I S, Braae A, Clement N, et al. Mutation analysis of sporadic early-onset Alzheimer's disease using the NeuroX array. *Neurobiol Aging*, 2017, 49: 215.e1–215.e8
- 3 Lv X, Cheng Z, Wang Q, et al. High burdens of phosphorylated tau protein and distinct precuneus atrophy in sporadic early-onset Alzheimer's disease. *Sci Bull*, 2023, 68: 2817–2826
- 4 Aghakhanyan G, Vergallo A, Gennaro M, et al. The precuneus – A witness for excessive A β gathering in Alzheimer's disease pathology. *Neurodegener Dis*, 2018, 18: 302–309
- 5 Cho H, Choi J Y, Lee S H, et al. Excessive tau accumulation in the parieto-occipital cortex characterizes early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2017, 53: 103–111
- 6 Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: Interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflamm*, 2023, 20: 165
- 7 Lopera F, Marino C, Chandras A S, et al. Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nat Med*, 2023, 29: 1243–1252
- 8 Liu G, Yang C, Wang X, et al. Oxygen metabolism abnormality and Alzheimer's disease: An update. *Redox Biol*, 2023, 68: 102955
- 9 Li Q, Pan W, Zhou J, et al. Targeting protein aggregation for the treatment of neurodegenerative diseases. *Med Plus*, 2024, 1: 100005
- 10 Lu J, Li Z, Gitler A D, et al. Drugging “undruggable” neurodegenerative disease targets with small molecules. *Sci Bull*, 2023, 68: 1715–1718
- 11 Benn J, Cheng S, Keeling S, et al. Aggregate-selective removal of pathological tau by clustering-activated degraders. *Science*, 2024, 385: 1009–1016
- 12 Barman N C, Khan N M, Islam M, et al. CRISPR-Cas9: A promising genome editing therapeutic tool for Alzheimer's disease. *Neurol Ther*, 2020, 9: 419–434