

女性更易患阿尔茨海默病,原因竟是它

● 本报记者 刁雯蕙

阿尔茨海默病作为全球最难治愈的疾病之一,有着“脑海中的橡皮擦”之称。

流行病学调查表明,阿尔茨海默病女性患者数量为男性患者数量的2倍,但是造成该现象的原因此前一直不明确。

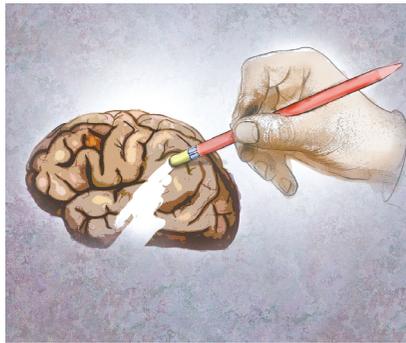
近日,中科院深圳理工大学(暂定名,以下简称深理工)生命健康学院讲席教授叶克强团队发表于《自然》的最新研究成果,对这个困扰人类多年的疑团作出了解释。研究团队首次揭示卵泡刺激素(FSH)增高,是女性比男性更容易罹患阿尔茨海默病的重要原因。

“这一重要发现不但为解答女性为何更易罹患阿尔茨海默病提供了新病因和新机制,也为临床早期筛查和干预阿尔茨海默病提供了新分子靶点。”华中科技大学同济医学院病理生理学系教授王建枝评论道。

女性绝经后更易患病

为何女性更容易患阿尔茨海默病?有人认为睡眠不足、长期压力等可能是造成女性阿尔茨海默病高发的原因;也有人提出携带特定风险基因如ApoE4基因的女性患上阿尔茨海默病的风险更高;还有人认为这跟女性停经后荷尔蒙降低有关,然而上述猜测均未有实质证据证明。

叶克强团队在系统总结了团队上百篇学术论文成果的基础上,提出“大脑中存在一条‘C/EBPβ/AEP神经信



图片来源:JODIE JOHNSON

号通路’,该通路的激活是导致神经退行性疾病的核心推动因素”的研究理论。

基于该结论,研究团队对绝经前后女性体内浓度差异急剧变化的荷尔蒙物质进行了研究。他们在十余种发生重要变化的核心荷尔蒙中发现,卵泡刺激素是导致女性更易患阿尔茨海默病的重要致病因素。

研究显示,女性绝经后,其体内的卵泡刺激素含量会急剧升高至10倍到几十倍,而同年龄段的男性体内的卵泡刺激素仅增高2~3倍。急剧增高的卵泡刺激素与大脑中神经元表面的受体相结合后,会激活大脑中的C/EBPβ/AEP通路,从而诱发阿尔茨海默病。

对女性而言,卵泡刺激素起着促进卵泡发育和成熟的作用,参与正常月经的形成。它的产生也受卵巢雌性激素的反向调控。

“女性月经期间,雌性激素升高,并通过大脑调控抑制卵泡刺激素的升

高,如此循环往复。随着年龄的增长,卵巢功能衰退,女性绝经后,雌性激素减少,卵泡刺激素便不再受到抑制,进而导致女性更易患阿尔茨海默病。”论文共同第一作者熊婧表示。

探寻致病机制

卵泡刺激素是如何影响C/EBPβ/AEP信号通路,导致阿尔茨海默病的?研究团队分别从4个不同角度和方式开展实验。

团队首先通过给阿尔茨海默病小鼠模型注射卵泡刺激素,发现雄性、雌性小鼠均加速了阿尔茨海默病病理的改变。他们通过抑制阿尔茨海默病小鼠模型中的C/EBPβ/AEP通路,降低了卵巢切除小鼠的病理改变。

接着,他们将阿尔茨海默病小鼠模型神经元中的受体敲除,使卵泡刺激素不能与受体结合进而无法激活C/EBPβ/AEP通路,这减轻了摘除卵巢后的阿尔茨海默病小鼠病理症状,并加强了记忆恢复。进一步,他们将卵泡刺激素的特异性抗体注射至切除卵巢的阿尔茨海默病小鼠腹腔中,发现阻断卵泡刺激素的功能后,C/EBPβ/AEP通路无法被有效激活,降低了小鼠的病理行为且小鼠认知水平得到一定程度的恢复。

围绕卵泡刺激素这一关键因素,研究团队从受体基因敲除、卵泡刺激素的特异性阻滞、外源性补充以及信号通路

的抑制等多个环节,充分证实了卵泡刺激素通过C/EBPβ/AEP通路导致了阿尔茨海默病相关病理的改变,进一步揭示了女性阿尔茨海默病发病率高于男性的具体机制。

降低患病风险的新策略

那么,女性又该如何降低阿尔茨海默病的发生风险?对此,论文通讯作者叶克强表示,均衡饮食、保持乐观心态、合理锻炼、保障充足睡眠,有助于降低体内炎症,并适当延缓绝经期的到来,这在一定程度上降低该病的发生风险。

据了解,研究团队下一步将针对特定风险基因如ApoE4与卵泡刺激素的关系进行机制层面的深入研究,以解释为何ApoE4女性携带者更容易患病。此外,团队针对卵泡刺激素的特异性抗体开展临床前研究,以期阿尔茨海默病带来新的治疗策略。

“我们此前的大量研究表明,C/EBPβ/AEP信号通路是年龄依赖性疾病的核心因素和主要矛盾,围绕这一假设,我们希望能够揭示各种各样的风险因子如何通过激活这一通路,从而介导神经退行性疾病的发生。”叶克强表示,目前团队正在深理工的新实验室,围绕糖尿病、动脉粥样硬化、癌症和衰老等各种年龄依赖性的慢性疾病展开验证。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04463-0>

阿尔茨海默病短时记忆损伤有了治疗新思路

本报讯 阿尔茨海默病是一种典型的神经退行性疾病,常伴随着物体识别记忆等认知功能障碍。目前,导致短时记忆损伤的神经环路机制尚不明确。

近日,中国科学院院士、华中科技大学教授骆清铭团队,利用自主研发的荧光显微光学切片断层成像技术(MOST),并结合神经示踪、光遗传、钙成像等多种方法,以模型小鼠为对象,揭示了阿尔茨海默病导致短时记忆损伤的内侧前额叶皮层环路

机制。相关论文近日在线发表于《自然—通讯》。

研究人员使用病毒示踪和MOST技术解析了前额叶皮层投射神经元的形态和输入环路结构,分析了5×FAD模型小鼠神经环路结构的变化,确定了上下游环路的关键脑区核团。研究人员通过光遗传和化学遗传等技术,分别调控了内侧前额叶的投射神经元及其上游胆碱能神经输入环路的活

动,缓解了5×FAD小鼠物体识别记忆表达障碍的症状,为进一步研究和治疗阿尔茨海默病短时记忆损伤提供了新思路。

据介绍,小鼠内侧前额叶对储存和表达短时记忆至关重要。研究人员通过光纤记录发现,当小鼠执行新旧物体识别任务时,相比于对照组,病理模型小鼠内侧前额叶的皮层下投射神经元对物体的响应有所下降。通过光遗传等技术激活5×FAD小鼠内侧前额叶的皮层下投射神经元或其乳头体

上核的投射,可以缓解物体识别记忆障碍的症状。

结合病毒示踪、MOST和光纤记录等技术,研究人员发现5×FAD小鼠内侧前额叶的皮层下投射神经元上游的胆碱能长程输入环路,表现出随病程发展的进行性退化。激活内侧前额叶的皮层下投射神经元上游的胆碱能长程输入环路,可以改善模型小鼠的内侧前额叶皮层投射神经元活动水平及物体识别记忆功能。(荆淮桥)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28493-4>