

脑衰老可分为生理性增龄变化与病理性,后者与老年性痴呆(AD)等神经退行性疾病的发生有关。病理性脑衰老因素可能促进AD等神经退行性疾病的发生发展。临床前期AD(preclinical AD, PCAD)患者的脑和血液、脑脊液中可以检测到AD特定的生物标记物,但AD的临床症状并没有出现,寻找PCAD阶段早期可诊断的生物标记物、药物靶点将成为研究重点。

——崔德华

脑衰老与阿尔茨海默病症状出现前阶段*

崔德华** 田小生 王贺成 王 维 肖卫忠 樊东升

(教育部和卫生部神经科学重点实验室,北京大学神经科学研究所,北京大学第三医院神经内科,北京100191)

摘要 脑衰老可分为生理性增龄变化与病理性变化,后者与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病的发生有关。生理性脑衰老与AD在发病早期具有相似的表现形式、病变特征、生化改变和发病机制。其共同的分子机制是异常蛋白质蓄积,提示两者有着相似的病理学基础,脑衰老可能是AD等神经退行性改变的最初级阶段,病理性脑衰老因素可能促进AD等神经退行性疾病的发生发展。临床前期AD(preclinical AD, PCAD)患者的脑、血液和脑脊液中可以检测到AD特定的生物标记物,但AD的临床症状并没有出现,因此也被称为“症状出现前AD(presymptomatic AD)”。PCAD和对照组比较,氧化应激指标和高度不溶性A β 42并没有显著性升高,寻找早期PCAD发病过程中新的可用于临床早期诊断的生物标记物、药物靶点将成为我们的关注重点。

关键词 脑衰老,临床前期阿尔茨海默病, β -淀粉样蛋白,磷酸化Tau

学科分类号 R338, Q2

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00351

随着社会的老龄化加剧,老年性痴呆(AD)问题也日趋严重。AD相关基因突变所致的家族遗传性AD很少,绝大多数患者为散发性。目前AD的发病机制尚不明确,诊断、治疗尚不完善。老年人随着增龄,AD发病率升高,在85岁及以上的老年人中,约一半有罹患这种神经退行性疾病的风险,这提示AD发病与脑衰老致病因素密切相关^[1-3]。作者与北京市老年医院合作调研关于“高龄化社会与老年医疗健康体系战略”,强调防治AD必须采取综合性老年医疗健康体系战略^[4],重视老年性痴呆的发病易感因素的防治,亟待加强基础与临床结合的AD防治研究。作者实验室主要以脑衰老因素为切入点研究早期AD发病机制及干预,结合本实验室前期研究工作,从脑衰老及早期AD研究角度进行简述。

1 脑衰老与AD关系

1.1 脑衰老

衰老是人类生命过程的必然规律,神经系统是重要的机能调节系统,也是受衰老影响最大的系统之一。衰老的脑组织会产生一些特征性的改变,了解这些改变及其分子机制对脑衰老及相关的神经退行性疾病的研究具有重要意义。本文仅就近年来脑

* 国家自然科学基金资助项目(30973145, 81171015, 81211140047),科技部重大课题项目(2012CB911000, 2012CB911004),教育部博士点基金资助项目(200900011110058),国家基础科学人才培养基金及北医创新人才基金资助项目和中日合作老年神经退行疾病认知障碍的早期诊断国际合作项目(2012-2014)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-82802920, E-mail: dchui@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2012-07-09, 接受日期: 2012-07-11

衰老的研究进展进行论述,包括脑衰老定义、脑衰老生物学特征、脑衰老的发生机制及相关的AD等神经退行性疾病^[2].人类生长发育到成熟期以后,随着年龄的增长,机体在形态结构和生理功能方面必然会出现一系列的退行性变化,即髓鞘发育生成受损,神经细胞萎缩,细胞内脂褐素蓄积,细胞间突触联系和蕴藏的生化物质减少,接受和传递信息的能力降低,使老年人感觉迟钝、反应缓慢、记忆力下降、思维阻滞、脑功能降低,这就是通常所说的“脑衰老”^[2-4].

脑衰老有早有迟,衰老程度的个体差异也很大.神经元内沉积的脂褐质(老年色素, lipofuscin)为脑衰老的特征性金标准,其蓄积的主要原因是交联物质的增生和积聚,还伴有晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)和丙二醛(malonedialdehyde, MDA)的积聚,最终都能使蛋白质的质和量发生变化,引起生物膜的通透性、酶的催化功能、受体结构改变,导致正常生化代谢减慢或停滞.这种交联体分子及代谢产物量大,或变成难以降解的凝聚体,从而导致其在神经元内沉积,尤以大脑皮质和海马部位为著,是迄今唯一较为明确而公认的生理性脑衰老的标志^[2-4].

1.2 脑衰老与AD

通常认为脑衰老分为生理性脑衰老与病理性脑衰老,后者与AD等神经系统退行性疾病的发生有关.许多研究表明,脑衰老与AD等神经退行性疾病在表现形式、病变特征、生化改变和发病机制等方面都不同程度地相似,提示两者有着相似的病理学基础.脑衰老可能是AD等神经系统退行性改变的最初级阶段,病理性脑衰老因素可能促进AD等神经退行性疾病的发生发展.病理性脑衰老与生理性脑衰老不同,是由于基因突变、表观遗传、分子生物学等生物稳态(biohomeostasis)体系的失稳态(dyshomeostasis),导致脑内组织发生异常的代谢产物沉积,并出现病理性内含体(inclusion body)及相应的临床表现,包括认知、精神、感觉、运动等障碍^[2].AD的病因很复杂,年龄与遗传因素为众所共识.60岁以上人群中AD的患病率为5%~10%,85岁以上为20%~50%.因此,脑衰老因素也可能促使AD等神经退行性疾病的发生^[2-4].

2 阿尔茨海默病临床症状出现前期研究

2.1 临床症状出现前期阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(AD)的临床诊疗重视“早期发

现、早期诊断、早期治疗”,Perrin等提出临床症状出现前期阿尔茨海默病(PCAD)概念,认为对临床症状出现前期阿尔茨海默病(PCAD)和轻度认知障碍(MCI)时期的研究非常重要^[5-8].PCAD患者的脑、血液和脑脊液中能检测到AD特定的生物标记物,但AD的症状并没有出现,因此也被称为“症状出现前AD(presymptomatic AD)”.分子影像学检测发现AD症状出现前老年人脑内出现 β -淀粉样蛋白(A β)的蓄积^[5-8],这表明临床前或症状出现前的疾病状态存在(图1)^[5].

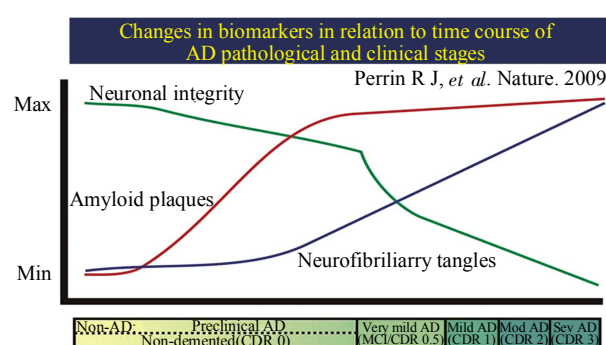


Fig. 1 PCAD stage has appeared AD pathological changes^[5]

图1 PCAD阶段已出现淀粉样老年斑AD病理变化^[5]

AD: 阿尔茨海默病, MCI: 轻度认知障碍, CDR: 临床痴呆分级.

MCI特指记忆或者认知功能下降,但未达到痴呆标准,被认为是正常生理性脑衰老向AD过渡的阶段,其转归为AD的危险性比正常人群高10倍^[6].1年随访12%和6年随访80%的痴呆转变率有力地支持了MCI病理分型有效性^[7-8].及早发现和干预,可以减轻患者AD症状,延缓AD病情发展,极大地改善老年人的生活质量,可减轻患者家庭和社会负担^[7-8].MCI诊断要求具备抱怨记忆差、目标记忆受损、总体认知保留、功能活动正常并且没有痴呆症状.除了上述的记忆受损外,还有其他认知领域的下降,伴或不伴失忆症.MCI的诊断研究主要沿两条线进行——横向(寻找指标更好地区分认知正常人群中的MCI患者)和纵向(研究哪些基线特点能更好地预测MCI患者转变为痴呆)^[8-10].AD研究应该着眼于PCAD和MCI时间窗及易感因素、阐明PCAD相关始动因素的特定改变导致AD相关蛋白质结构与功能异常,寻找PCAD发病过程中新的可用于临床早期诊断的生物标记物、药物靶点^[8].

2.2 PCAD 的分子病理学变化

最近《自然》杂志(*Nature*)报道^[5], 在临床痴呆发生前脑内就已经开始出现老年斑沉积等 AD 病理性变化(图 1)。老年斑主要由 β -淀粉样蛋白(A β)组成, 而后者是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β 和 γ 分泌酶的连续水解生成的^[6]。作者发现了早老素基因突变的脑组织在未形成老年斑阶段, 细胞内蓄积 A β 42、上调细胞核内 p53 的表达、促进神经细胞的变性脱落, 并且可引起阿尔茨海默病发病的论据^[11-13]。作者实验室于佳等^[14]又证明了镁元素以一种时间和浓度依赖性的方式调节 APP 的代谢。作者等发现, 在细胞外老年斑形成前, 早老素(presenilin, PS)突变引起神经细胞内 A β 42 的蓄积, 导致糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)活性增高、Tau 的磷酸化等改变, 导致神经细胞功能紊乱和神经细胞退行性改变^[11, 15-16]。Metalloproteinase 10 (ADAM10)有切割 APP 的 α 分泌酶活性, 将 AD 小鼠与 ADAM10 转基因小鼠杂交发现, 淀粉样斑块明显减少, 而 α 分泌酶切割 APP 产生的可溶性产物 sAPP- α 增多^[17]。SIRT1 通过组蛋白去乙酰化作用提高 ADAM10 转录水平, 增强 α 分泌酶活性, 增加 sAPP α 生成, sAPP α 通过调节海马 NMDA 受体功能调节空间记忆^[8, 18]。作者提出铜离子通过影响中性内肽酶(NEP)的降解途径下调了 NEP 的活性^[19]。我们的研究结果提示了铜、镁等微量元素稳态失衡影响淀粉样蛋白产生及降解的新机制, 开拓了一种新的视角^[14, 19]。

在 AD 发病的危险因素中, 脂类及其相关蛋白质起到了十分重要的作用。胆固醇代谢异常、24S-hydroxycholesterol 水平的改变、ApoE 对胆固醇代谢的调节以及 ApoE 自身与 A β 的相互作用等已经被证实与痴呆的发生有密不可分的关系^[20]。脂类相关的治疗, 如低脂饮食、降脂药物 Statin 的使用, 可抑制 A β 生成通路, 改善痴呆的发生和发展^[20]。作为中枢神经系统脂代谢的关键酶, 脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)分子质量为 61 ku, 成熟 LPL 分子含 448 个氨基酸残基^[21]。近来 LPL 非脂类水解功能域的作用逐渐受到重视^[21-22]。LPL 在中枢神经系统内亦广泛表达, 尤其在海马中的表达量很高, 提示 LPL 和认知功能可能存在密切联系^[20]。我们发现, LPL 基因敲除导致 Omega-3 不饱和脂肪酸家族中的重要成员二十二碳六烯酸(DHA)减少, 使突触小泡功能受损, 引起学习记忆功能障碍^[22-23]。最近也有研究发现, LPL 能结合 A β 并在

小鼠原代星形胶质细胞中促进 A β 在细胞表面的关联和摄取, 为 LPL 在 AD 中如何作用提供了一条机制^[24]。此外, 我们发现甲醛可引起大鼠行为学异常, 并且海马突触小体中 SNAP25 和 VAMP2 SNARE 蛋白水平下降, 这为解析甲醛导致记忆障碍机制提供了科学依据^[25]。

2.3 PCAD 的生物标记

随着 AD 治疗手段的不断进步, AD 诊断开始更多地转移到 PCAD 的鉴别诊断^[6]。下面将从生物标记物、PET、MRI 三个方面综述鉴别 PCAD、MCI 和 AD 的研究进展。并非所有的 MCI 患者都会进展为 AD, 因此有必要寻找可靠的预测 MCI 进展的方法^[8, 26]。当前临床标准准确区分这些危险人群的无力, 也使得寻找可靠生物标记物支持或取代临床手段显得尤为迫切。生物标记物能够明确反映 AD 最早期就已经出现的进展性改变, 这有利于特定痴呆药物疗效的判定。如相关皮层糖代谢下降、白质通路的缺陷、RNA 神经化学改变和 CSF 中 Tau/磷酸化 Tau/A β 42 的升高等都有助于鉴别人群中的 MCI 和 PCAD 患者^[17-8, 26](图 2)。

正电子发射型计算机断层显像(PET)是核医学领域比较先进的临床检查影像技术。利用 ¹¹C-PIB (匹兹堡化合物 B)-PET 作为 A β 负载数量上的标记物, 发现 97% 的 AD 患者、61% 的 MCI 患者和 22% 的正常衰老者皮质结合 PIB 增多, 表明 A β 斑块的存在^[8, 27]。在 MCI 和 Non-AD 老年人中, 结合 PIB 量和情节记忆障碍密切相关; 在 AD 中, 这种关系则较弱。在无症状衰老中, A β 沉积与情节记忆障碍有关。这些研究表明皮质 PIB 结合量增加的个体可能处于向 AD 发展的阶段, 也提示 AD 的早期干预措施可以应用于脑内有 A β 沉积的个体^[8, 27]。

磁共振成像(MRI)是断层成像的一种, 它利用磁共振现象从人体中获得电磁信号, 并重建出人体信息。利用 MRI 技术获得脑颞顶叶体积可以准确区分 MCI、可能的 AD 以及认知正常的个体^[8, 28]。Chang 等的研究结果表明, 利用 MRI 得到的颞顶叶体积可以用来准确地预测哪些认知正常的个体有未来出现记忆下降及 AD 的风险^[8, 29]。作者实验室和吴景龙实验室使用 fMRI 触觉角度辨别技术进行 AD 的早期诊断研究^[30]。fMRI 触觉角度辨别设计的设备和任务对患者来说易于接受, 检测结果的客观性也高于认知量表^[30]。对认知障碍患者与正常人的触觉进行检测, 发现 AD 患者的触觉角度辨别能力显著低于正常人, 而 MCI 患者也比同年龄段正常

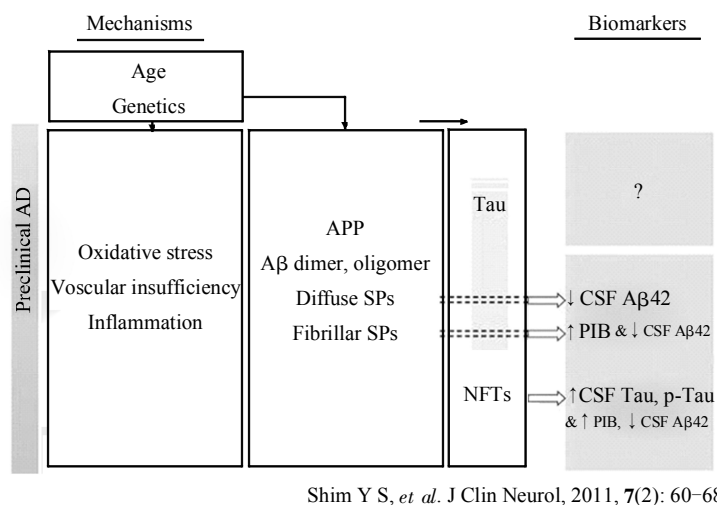


Fig. 2 Pathophysiology and related biomarkers in PCAD^[26]

图 2 PCAD 的病理机制及相关生物标记^[26]

APP: β -淀粉样蛋白前体蛋白; CSF: 脑脊液; A β : β -淀粉样蛋白; SP: 老年斑; NFT: 神经原纤维缠结; PIB: 匹兹堡化合物 B(Pittsburg compound B); p-Tau: 磷酸化 Tau.

人要低^[30]. 这提示触觉检测可能成为 AD 早期诊断的标记物之一.

3 PCAD 的干预研究进展

当前 AD 药物主要针对胆碱和谷氨酸递质传递从而改善症状, 然而其神经保护作用依然存在争议^[31–32]. AD 目前尚无有效的治疗和预防方法, 因此研究 PCAD 及早期干预显得异常重要. 近来, AD 天然药物的研究备受瞩目, 银杏树提取物, EGb761, 已经被临床应用于改善脑功能特别是衰老相关的痴呆和 AD 中. Luo 等^[33]研究表明, EGb761 能够抑制 A β 的聚集和 caspase-3 的激活, 从而起到神经保护作用. 作者实验室与屠鹏飞实验室合作研究发现伊桐昔(XG)能够减轻 A β 对细胞活性的损伤以及其诱导的 ROS 上升^[34]. 崔德华实验室于艳等^[35]进一步的研究表明, XG 通过抑制 NF- κ B 核转移和 JNK 磷酸化, 来对抗 A β 诱导的炎症反应和神经细胞的凋亡, 起到神经保护作用. 中药芒柄花黄素(formononetin)对 AD 有疗效, 但确切机制不明. 作者实验室孙邈等^[36]发现, Formononetin 能够在转录水平上调 ADAM10 进而增加可溶性 APP α 分泌, 减轻缺氧导致的细胞毒性, 从而保护神经细胞. 上述研究结果为 PCAD 的早期干预及防治提供了新途径, 但有待于进一步

深入研究^[8].

4 小结与展望

尽管 AD 的发病因素和机制十分复杂, 如基因变异^[37–38]、表观遗传学^[39]、内外环境因素^[40–41]、蛋白质异常修饰^[42]及在脑内的沉积^[43]、神经营养及可塑性改变^[44–45]、氧化应激^[46–47]、离子通道^[48]、金属离子代谢^[49]及能量代谢紊乱^[50]等等, 但脑老化依然是 AD 最为重要的危险因素. 同时, 国际上在细胞及动物实验水平有作用的 AD 药物, 在临床实验中未能获得理想结果而失败, 因而 AD 尚仍无有效治疗和预防的方法, AD 临床症状一旦出现则难以阻止其进展. 因此, 重视 AD 脑衰老和 PCAD 诱发因素及其早期干预的研究显得更为重要.

参 考 文 献

- [1] Chen Z, Yu J, Song Y, *et al.* Aging Beijing: Challenges and strategies of health care for the elderly. Ageing Res Rev, 2010, 9(Suppl 1): S2–5
- [2] 寿天德. 神经生物学. 北京: 高等教育出版社, 2011
- [3] Shou T D. Neurology. Beijing: Higher Education Press, 2011
- [4] 张蕾, 王丽娜, 樊东升, 等. 阿尔茨海默病与脑老化因素. 神经疾病与精神卫生, 2008, 8(2): 83–87
- [5] Zhang L, Wang L N, Pan D S, *et al.* Nervous Disease and Mental Health, 2008, 8(2): 83–87
- [6] 崔德华. 脑衰老与认知障碍的研究进展. 实用老年医学, 2010,

- 24(1): 19-23
Cui D H. *Prac Geriat*, 2010, **24**(1): 19-23
- [5] Perrin R J, Fagan A M, Holtzman D M. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 2009, (461): 916-922
- [6] Henry W, Querfurth M D, Frank M, *et al.* LaFerla. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 2010, **362**(4): 329-344
- [7] Chong M S, Lim W S, Sahadevan S. Biomarkers in preclinical Alzheimer's disease. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006, **7**(7): 600-607
- [8] 王威, 崔德华, 童亚伟, 等. 阿尔茨海默病症状出现前阶段的研究战略意义. *神经疾病与精神卫生*, 2012, **12**(2): 109-113
Wang W, Cui D H, Tong Y W, *et al.* *Nervous Disease and Mental Health*, 2012, **12**(2): 109-113
- [9] Petersen R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 2004, **256**(3): 183-194
- [10] Chong M S, Sahadevan S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol*, 2005, **4**(9): 576-579
- [11] Chui D H, Tanahashi H, Ozawa K, *et al.* Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation. *Nature Medicine*, 1999, **5**(5): 560-564
- [12] Chui D H, Dobo E, Makifuchi T, *et al.* Apoptotic neurons in Alzheimer's disease frequently show intracellular Abeta42 labeling. *J of Alzheimer's Disease*, 2001, **3**(2): 231-239
- [13] Ohyagi Y, Asahara H, Chui D H, *et al.* Intracellular Abeta42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2005, **19**(2): 255-257
- [14] Yu J, Sun M, Chen Z, *et al.* Magnesium modulates amyloid precursor protein trafficking and processing. *J Alzheimer's Disease*, 2010, **20**(4): 1091-1106
- [15] Chui D H, Shirofani K, Tanahashi H, *et al.* Both N-terminal and C-terminal fragments of presenilin 1 colocalize with neurofibrillary tangles in neurons and dystrophic neurites of senile plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 1998, **53** (1): 99-106
- [16] Tanemura K, Chui D H, Murayama M, *et al.* Formation of tau inclusions in knock-in mice with familial Alzheimer disease (FAD) mutation of presenilin 1 (PS1). *J Biol Chem*, 2006, **281**(8): 5037-5040
- [17] Postina R, Schroeder A, Dewachter I, *et al.* A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest*, 2004, **113**(10): 1384-1387
- [18] Donmez G, Wang D, Cohen D E, *et al.* SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell*, 2010, **142**(2): 320-332
- [19] Li M, Sun M, Liu Y, *et al.* Copper downregulates neprilysin activity through modulation of neprilysin degradation. *J Alzheimers Dis*, 2010, **19**(1): 161-169
- [20] Liu T, Yu J, Xiao W Z, *et al.* Role of age related factor for Alzheimer's disease; the important role of lipid. *Proceedings of the international conference on aging*. Springer Wien NewYork. ISSN 0043-5325. 2009, S43-44
- [21] Chui D H, Marotta F, Rao M L, *et al.* Cholesterol-rich LDL perfused at physiological LDL-cholesterol concentration induces platelet aggregation and PAF- acetylhydrolase activation. *Biomed Pharmacother*, 1991, **45**(1): 37-42
- [22] Xian X, Liu T, Yu J, *et al.* Presynaptic defects underlying impaired learning and memory function in lipoprotein lipase-deficient mice. *J Neurosci*, 2009, **29**(14): 4681-4685
- [23] Chui D, Zhou T, Zhou L, *et al.* Implication of lipid metabolism disturbance and Alzheimer's disease: focus on the lipoprotein lipase plays an important role in learning and memory function. *Mol Neurodegener*, 2012, **7**(Suppl 1): O9
- [24] Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, *et al.* Lipoprotein lipase is a novel amyloid beta (Abeta)-binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of Abeta in astrocytes. *J Biol Chem*, 2011, **286**(8): 6393-6401
- [25] Liu Y, Ye Z, Yang H, *et al.* Disturbances of soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment proteins in hippocampal synaptosomes contribute to cognitive impairment after repetitive formaldehyde inhalation in male rats. *Neuroscience*, 2010, **169**(3): 1248-1254
- [26] Shim Y S, Morris J C. Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. *J Clin Neurol*, 2011, **7**(2): 60-68
- [27] Pike K E, Savage G, Villemagne V L, *et al.* Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, **130**(Pt 11): 2837-2844
- [28] Killiany R J, Gomez-Isla T, Moss M, *et al.* Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2000, **47**(4): 430-439
- [29] Chang Y L, Bondi M W, McEvoy L K, *et al.* Alzheimer's disease neuroimaging initiative. global clinical dementia rating of 0.5 in MCI masks variability related to level of function. *Neurology*, 2011, **76**(7): 652-659
- [30] Yang J, Han H, Chui D, *et al.* Prominent activation of the intraparietal and somatosensory areas during angle discrimination by intra-active touch. *Hum Brain Mapp*, 2011 (DOI: 10.1002/hbm.21419)
- [31] Nordberg A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, **20**(Suppl 1): S12-18
- [32] Wenk G L, Parsons C G, Danysz W. Potential role of N-methyl-D-aspartate receptors as executors of neurodegeneration resulting from diverse insults: focus on memantine. *Behav Pharmacol*, 2006, **17**(5-6): 411-424
- [33] Luo Y, Smith J V, Paramasivam V, *et al.* Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGB761. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(19): 12197-12202
- [34] Ge J, Yu Y, Chui D H, *et al.* Protective effect of Xylocoside G on A β 25-35 -induced neurotoxicity in PC12 cells. *Chin Pharm J*, 2008, (18): 21-26
- [35] Yu Y, Zhou L, Sun M, *et al.* Xylocoside G reduces amyloid- β induced neurotoxicity by inhibiting NF- κ B signaling pathway in neuronal cells. *J Alzheimers Dis*, 2012, **30**(2): 263-275
- [36] Sun M, Zhou T, Zhou L, *et al.* Formononetin protects neurons

- against hypoxia-induced cytotoxicity through upregulation of ADAM10 and sA β PP α . *J Alzheimers Dis*, 2012, **28**(4): 795–808
- [37] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348–355
- [38] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54–62
- [39] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *AGE*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [40] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399–1404
- [41] Tong Z, Zhang J, Luo W, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 31–41
- [42] Liu Y Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biology*, 2011, **3**(4): 239–249
- [43] Sajjad Haider Naqvi, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成“孔道样”聚集结构. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(11): 1195–1203
- Naqvi S H, Wang W S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(11): 1195–1203
- [44] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322–329
- [45] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 315–321
- [46] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112–124
- [47] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112–124
- [48] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 342–347
- [49] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(6): 527–534
- [50] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚锴, 等. 淀粉样肽 A β 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(2): 154–160
- Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(2): 154–160

The Relationship Between Brain Aging and Preclinical Alzheimer's Disease

CHUI De-Hua, TIAN Xiao-Sheng, WANG He-Cheng, WANG Wei, XIAO Wei-Zhong, FAN Dong-Sheng

(Neuroscience Research Institute & Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract This article reviews the relationship between brain aging and Alzheimer's disease (AD). Specific issues addressed include the question of whether AD and brain aging should be conceptually lumped or split, the extent to which AD and brain aging potentially share common molecular mechanisms, whether beta amyloid should be primarily considered a marker of AD or simply brain aging, and the definition of AD itself. A small percentage of individuals with normal antemortem psychometric scores meet the neuropathological criteria for AD termed "preclinical" AD (PCAD). PCAD and control subjects were compared for oxidative stress markers, amyloid beta-peptide, and identification of protein expression differences, and observed a significant increase in highly insoluble monomeric A β 42, but no significant differences in oligomeric A β nor in oxidative stress measurements between controls and PCAD subjects. Expression proteomics identified proteins whose trends in PCAD are indicative of cellular protection, possibly correlating with previous studies showing no cell loss in PCAD.

Key words brain aging, preclinical Alzheimer's disease (PCAD), β -amyloid (A β), p-Tau

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00351

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30973145; 81171015; 81211140047), Doctoral Fund of Ministry of Education (20090001110058) and NHRD of China (2012CB911000, 2012CB911004).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-82802920, E-mail: dchui@bjmu.edu.cn

Received: July 9, 2012

Accepted: July 11, 2012