

最新研究发现，阿尔茨海默症与一种口腔细菌有关，这为临床治疗提供了新的思路

好好刷牙,又多了一个重要理由

读了这篇文章，对于牙齿和口腔清洁，相信你已经不会再掉以轻心了。

一项具有里程碑意义的研究表明，口腔细菌可能是导致阿尔茨海默症的罪魁祸首。这一发现或将引发医学领域一系列重大突破，对于如何阻止阿尔茨海默症这种可怕疾病的发生，人类似乎看到了新的希望。

■宇辰 编译

随着世界人口老龄化趋势日益加剧，老年痴呆症已上升为全球第五大死因。阿尔茨海默症（AD）在痴呆症中占了约 70% 的比例（见相关链接“什么是阿尔茨海默症”）。这种疾病会导致患者记忆和认知功能逐渐丧失，对于患者和他们的亲人来说，都是难以承受之痛。最为无奈的是，我们一直不知道它的真正病因，因而始终找不到有效的治疗方法。

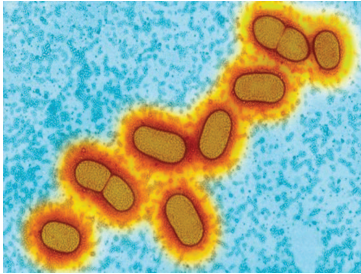
为寻找病因几十年求索：淀粉样蛋白假说

科学家此前发现，阿尔茨海默症最早出现的身体症状之一，是两种类型的蛋白质——淀粉样蛋白和 Tau 蛋白——在大脑中慢慢累积。

自发现该病的几十年以来，医学界的主要假设认为，该病是因为人体对这些蛋白（尤其是淀粉样蛋白）的控制缺陷造成的。淀粉样蛋白在大脑中日积月累，最后形成大而粘的斑块。

之前关于理解和治疗阿尔茨海默症的研究，都集中在在这个“淀粉样蛋白假说”上。比如对基因改造老鼠大脑中产生的淀粉样蛋白进行研究，并开发能阻断或破坏淀粉样蛋白，甚至降解 Tau 蛋白的多种药物等。

尽管投入了大量资金，但所有针对这一顽症的治疗药物一直没有太大起色。仅在 2018 年，美国国立卫生研究院（NIH）在阿尔茨海默症的研究上就投入了 19 亿美元。根据最近一项调查研究，阿尔茨海默症药物研发的失败率高达 99%。



牙龈卟啉单胞菌

在三位阿尔茨海默症患者的
大脑皮层中，研究人员首次发现了一种口腔常见细菌——牙龈卟啉单胞菌的基因物质存在。

已有多项相关研究证实，牙龈疾病是阿尔茨海默症的风险因素之一。

于是，有人开始质疑淀粉样蛋白假说，这究竟是不是引发阿尔茨海默症的真正原因呢？

在淀粉样蛋白假说研究无果的同时，另有研究发现，一些没有患痴呆症的人，其中包括记忆力良好的耄耋老人，其大脑中也可能会产生淀粉样蛋白的斑块和缠结。澳大利亚悉尼科技大学的布莱斯·维塞尔在对迄今为止的研究进行回顾后得出结论认为，没有足够数据表明“淀粉样蛋白在阿尔茨海默症中发挥了核心作用”。

研究人员在 2016 年发现，淀粉样蛋白似乎有一种粘附作用，可以用来防御细菌侵袭，这种蛋白质可作为一种杀死细菌的化合物存在。他们在实验中将细菌注射到产生淀粉样蛋白斑块的转基因鼠的大脑中，随后发现，这些斑块一夜之间就聚集在了细菌细胞的周围。

当时，研究小组仍然相信导致阿尔茨海默症及脑损伤的是淀粉样蛋白本身，而不是细菌。但随后的一系列研究开始将注意力转移到了这些细菌身上，因为在活着的阿尔茨海默症患者的大脑中，不仅发现了淀粉样蛋白，同时也发现了细菌。但其中的因果关系一直不太清楚：究竟是这种细菌导致了疾病，还是细菌侵入了因阿尔茨海默症而受损的大脑呢？

研究发现，进入大脑的细菌叫做“牙龈卟啉单胞菌”——牙龈疾病的一种主要致病菌。这表明，牙龈疾病已成为阿尔茨海默症的风险因素之一。迄今已有多项相关研究发现：牙龈卟啉单胞菌一旦入侵大脑，会刺激受阿尔茨海默症影响的大脑区域；牙龈感染会加重小鼠的阿尔茨海默症症状；

牙龈卟啉单胞菌在健康小鼠中可引起类似阿尔茨海默症的脑部炎症，并导致神经损伤以及淀粉样斑块的产生。

细菌致病的惊人发现：一种全新假设

于是，研究人员得出了一个全新假设：大脑中的细菌不是阿尔茨海默症的结果，很可能是致病病因。

不久前，位于美国旧金山的皮质酶制药公司（Cortexyme）和几所大学的研究人员报告称，从 54 名阿尔茨海默症患者的大脑海马体样本中，发现了牙龈卟啉单胞菌用于分解人体组织的两种有害酶，所占比例分别为 96% 和 99%。这些蛋白降解酶被称为“牙龈蛋白酶”，它们在大脑海马体中的含量越高，Tau 蛋白斑块就越多，患者认知能力下降就越严重，因为海马体是对记忆非常重要的大脑区域。研究人员还在三位阿尔茨海默症患者的大脑皮层中发现了牙龈卟啉单胞菌的遗传物质，大脑皮层是与概念思维有关的大脑区域。

英国中央兰开夏大学的西姆·辛哈劳指出：“这份报告首次显示牙龈卟啉单胞菌 DNA 存在于人脑中，以及牙龈蛋白酶与斑块共存的现象。”她的团队之前还研究发现，牙龈卟啉单胞菌病毒会通过牙龈感染侵入老鼠的大脑。

皮质酶制药公司的凯西·林奇和她的同事对健康人的大脑样本进行观察后发现，其中有些人的大脑里也有牙龈卟啉单胞菌和淀粉样蛋白积累，但含量较低。我们已经知道，淀粉样蛋白和 Tau 蛋白可以在阿尔茨海默症出现之前，在大脑中长期积累 10 年或 20 年。健康人大脑中发现牙龈卟啉单胞菌表明，这种病菌并不是因为出现了阿尔茨海默症才进入大脑，而很有可能就是该病的致病因。

研究小组通过老鼠实验发现，牙龈卟啉单胞菌会导致老鼠大脑感染，淀粉样蛋白生成，Tau 蛋白缠结，以及通常受阿尔茨海默症影响的大脑区域和神经受损。林奇说，这些都很能说明其中的因果关系。

目前，研究人员尚不清楚牙龈卟啉单胞菌是如何进入大脑的，但有一些可能的途径。正常情况下，我们的口腔里有一个种类繁多且相对稳定的细菌群落，但当牙菌斑在牙龈边缘形成时，就会形成一些局部炎症小环境，牙龈卟啉单胞菌就可以在这些小环境中繁殖，并释放毒素。

这些炎症会导致慢性牙周炎和牙齿脱落。一些研究表明，牙齿少的人更易患痴呆症，这可能并非没有道理。牙龈卟啉单胞菌引起的炎症和毒素会破坏口腔内壁，导致口腔细菌进入血液和其他器官。林奇还指出，即使你



“ 牙龈卟啉单胞菌可能不是在大脑因阿尔茨海默症受损后才入侵的，而是导致阿尔茨海默症脑损伤的根本原因。”

没有牙龈疾病，吃东西或刷牙时对口腔粘膜的短暂损害，也有可能让口腔细菌进入血液循环中。

一般来说，血脑屏障可以起到保护大脑免受微生物侵袭的作用，但牙龈卟啉单胞菌却拥有可侵入白细胞和血管内壁细胞的能力，因此有可能会穿过血脑屏障。牙龈卟啉单胞菌也可能入侵口腔附近的脑神经，然后在几年时间内从一个细胞进入另一个细胞，最后抵达大脑。

至于牙龈卟啉单胞菌进入大脑后是如何导致痴呆的，有两种比较明确的可能性：一是它可能会触发淀粉样蛋白的释放，这是大脑试图抑制感染的一种机制，但与此同时也可能误杀神经元；二是牙龈卟啉单胞菌有可

能直接损伤大脑。

现在已经知道，阿尔茨海默症与炎症有关，炎症是一种免疫过度反应导致的结果，最终会杀死神经元而不是保护神经元。牙龈卟啉单胞菌会引起牙龈组织炎症，当然它也可能在大脑里引发炎症。

不过，英国阿尔茨海默症慈善机构的大卫·雷诺兹对牙龈卟啉症是否会引发阿尔茨海默症表示怀疑。有证据表明，个人基因在这种疾病中扮演着至关重要的角色。他在一项声明中指出：“强有力的遗传证据表明，细菌感染以外的其他因素对阿尔茨海默症的发展至关重要，所以这些新发现尚需结合现有研究的背景加以考虑。”

然而，阿尔茨海默症的细菌假说与遗传学证据其实并不矛盾。人体炎症倾向会随着影响免疫系统的基因变异而变化，这种变化可能会对牙龈卟啉单胞菌对大脑的损伤程度产生影响。

阿尔茨海默症最大的遗传风险因素是产生 ApoE 免疫蛋白的基因变异。去年，瑞典的一个研究小组发现，牙龈卟啉单胞菌释放的牙龈蛋白酶会在 ApoE 蛋白的特定氨基酸位置将其分解成碎片，产生的这些碎片最终可能会损害脑神经。研究发现，ApoE4 免疫蛋白变体中含有更多这种特定氨基酸，表明有这种基因变异的人患上阿尔茨海默症的风险可能更高，ApoE 蛋白碎片在他们大脑中累积到有害水平的速度比其他人更快。

治愈阿尔茨海默症：未来大有希望

大脑损伤的累积速度是阿尔茨海默症这种疾病发展的一个关键因素。虽然许多人的口腔里都含有牙龈卟啉单胞菌，但事实上只有其中一部分人会患上这种病。因为阿尔茨海默症的症状可能要历时几十年才会逐渐显现，所以一个人是否会患上这种病，可能取决于他在死于其他原因之前大脑受到了多大伤害。

“阿尔茨海默症患者牙龈和大脑受损的累积速度之快，足以导致在他们有生之年里出现症状。”林奇说。她的研究团队的发现阐述了一个“普遍发病机理假说”，充分解释了阿尔茨海默症的病因。但维塞尔告诫说，阿尔茨海默症是一种复杂的疾病，病因不太可能是单一的，人们需要保持开放的心态。

然而他说，这项新研究还是“非常令人兴奋的”，阿尔茨海默症在老年人群中非常普遍，“我认为它要么是

大脑的某些内蕴特性，要么就是一种感染。”

如果这一新假设得到证实，好消息是它可能导致对阿尔茨海默症这种

●几十年来，大多数关于阿尔茨海默症（AD）的研究，都集中在“淀粉样蛋白假说”上，并投入了大量资金，但结果令人沮丧：AD 药物研发的失败率高达 99%。

●美国《科学进展》杂志近期刊登的一份研究报告，为人类对抗 AD 提供了一个新思路。该报告指出：引起口腔疾病的一种细菌——牙龈卟啉单胞菌，可能是导致 AD 脑损伤的罪魁祸首。而且，这种病菌在很多人的口腔里都有。

●这一新发现如果能在未来得到进一步的研究证实，不仅将为 AD 的治疗指明方向，还有可能改变我们对这一疾病的整体看法。

息是它可能导致对阿尔茨海默症这种疾病的有效治疗。虽然现代医学有很多办法可以降低牙龈疾病的风险，但皮质酶公司希望用他们开发的可阻止牙龈发炎的分子药物，来阻止甚至逆转阿尔茨海默症的病情。该公司研究发现，给被牙龈卟啉单胞菌感染的老鼠服用这些药物可减少大脑感染、阻止淀粉样蛋白的产生、降低大脑炎症，甚至修复受损的大脑神经元，这为将来治疗或预防阿尔茨海默症带来了新的希望。

皮质酶公司去年报告说，他们研发的牙龈素阻滞剂已通过了初步人体安全测试。临床试验表明，它似乎能改善阿尔茨海默症患者的症状。该公司计划在今年晚些时候，进行更大规模的临床试验。

“ 当牙菌斑在牙龈边缘形成时，会形成发炎的肿包，牙龈卟啉单胞菌在其中繁衍生长并释放毒素。这种炎症会导致慢性牙周炎和牙齿脱落。此前确有研究表明，牙齿少的人似乎更容易罹患阿尔茨海默症。”

该公司还计划就这种药物对牙龈疾病本身的治疗效果进行测试。澳大利亚的一个团队研发了一种牙龈卟啉单胞菌疫苗，并于 2018 年开始进行临床试验。一种治疗牙龈疾病的疫苗本就会大受欢迎，但如果它同时也能阻止阿尔茨海默症的发展，其影响将更为巨大。

维塞尔说：“这个新假说还处于早期阶段。如果说过去几十年对淀粉样蛋白分解药物的研发教会了我们什么的话，那就是，一种复杂疾病可能不会只有一种简单的机制。即使牙龈卟啉单胞菌被证实是阿尔茨海默症的一个致病因，我们仍然不知道它是导致这种疾病的唯一原因，还是其中的几个因素之一。”

“这篇研究论文非常重要，”美国德克萨斯大学圣安东尼奥分校的乔治·佩里说，“病原体可能是导致阿尔茨海默症的几个途径之一的观点，符合我目前的想法，即淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的产生是大脑应对损伤的一种重要反应，而不是引发损伤的原因。”

他说，这也是为什么多年来通过去除这些蛋白质来治疗阿尔茨海默症的努力收效甚微，因为它们只是疾病的症状，而不是病因。认识到感染和炎症可能是阿尔茨海默症的核心，是人类对这种疾病的认识更进一步的转折点。

从过敏症到糖尿病 都有微生物在作祟

科学研究越来越多地认识到，细菌对于我们健康的重要性。

最新研究发现，引起牙龈疾病的细菌可能是导致阿尔茨海默症的根本原因，这一发现具有里程碑意义。

过去十年中，我们惊讶地发现，肠道和皮肤上的微生物在影响和决定我们的健康方面发挥着广泛的作用。人体微生物群中物种间的微妙平衡关系，影响着我们健康的方方面面，从过敏到糖尿病，都有微生物暗中活动的神秘身影。

从某种意义上说，口腔是原始微生物群的家园。早在人体微生物成为一个热门研究领域之前，我们就已经知道，口腔是各种细菌的滋生地，在合适的生存环境下，这些细菌就会大量繁殖起来，导致蛀牙和牙龈疾病。

最新研究发现，这种细菌可能也在阿尔茨海默症的发病机制中发挥作用，这之前人们对阿尔茨海默症的认识有所不同。

目前还需要进一步的研究才能告诉我们，牙龈疾病背后的细菌——牙龈卟啉单胞菌——在多大程度上导致了阿尔茨海默症。未来几年的研究可能会更多揭示微生物群与一系列我们之前认为不具传染性的疾病之间的关系。

随着人类寿命的延长，阿尔茨海默症困扰老年人群的形势日益严峻，这是一种导致认知能力部分甚至全部丧失的可怕疾病，而这一最新发现将为人类最终攻克和治愈这种疾病带来新的希望。

延伸阅读



什么是牙龈疾病？

牙龈疾病，也被称为轻度症状牙龈炎。口腔细菌聚集起来形成牙菌斑，从而导致炎症、牙龈萎缩和出血等症状。如果发展到更严重的牙周炎，可导致脓肿和牙齿脱落。

最新研究发现，引起牙龈疾病的一种细菌——牙龈卟啉单胞菌，可能也是引起阿尔茨海默症的罪魁祸首。

怎么知道自己是否患有牙龈疾病？

在你刷牙或用牙线清洁牙齿时，牙龈偶尔会出血，这并不意味着你一定患有牙龈疾病，用力过大也有可能

患了牙龈疾病该怎么办？

牙医建议每天刷牙两次，用牙线洁牙或用牙缝棒清除牙菌斑。但刷牙太猛会导致口腔细菌进入血液中，因此不可太过用力。

如果牙菌斑积累起来变成牙结石，仅靠刷牙是无法解决问题的，必须去医院通过洗牙去除。

如何预防牙龈疾病？

如果你是烟民，请尽快停止吸烟。因为吸烟会使牙龈疾病变得更糟，更难治疗。

牙龈疾病有什么新的治疗方法？

研究人员正在研制一种针对牙龈卟啉单胞菌的疫苗和一种特殊的抗毒素，但要进入临床，还需要几年时间。

有牙龈疾病是否意味着一定会得老年痴呆？

也不一定。大多数成年人都患有有一定程度的牙龈疾病。虽然对于阿尔茨海默症这种疾病我们仍有很多不了解的地方，但牙龈疾病是否会导致这一疾病，可能取决于你体内有多少细菌，或者取决于你的身体对抗这些细菌的能力有多强。

阿尔茨海默症在人类学会刷牙之前更常见吗？

如果牙龈卟啉单胞菌真是导致老年痴呆症的原因，人们也许会认为我们祖先糟糕的口腔卫生会让他们更容易受到这种疾病的影响。但事实并非如此，因为过去人类平均寿命远低于现代人，能活到阿尔茨海默症的高发年龄，是非常罕见的。