

今天是世界阿尔茨海默病日,2050年全球失智症患者将达1.52亿

更换细胞发电厂,新疗法有望逆转大脑衰老吗

9月21日是世界阿尔茨海默病日。作为一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病,阿尔茨海默病正在成为全球公共卫生系统的巨大负担。到2050年,全球阿尔茨海默病患者人数预计将过亿。

神经退行是神经元结构和功能逐渐丧失的表现,会导致痴呆等认知障碍。尽管目前还缺乏有效的治疗方法和药物,但神经退行性疾病“大统一理论”表明,或许可以通过恢复或替换线粒体,来逆转衰老给大脑带来的破坏性影响。

■方陵生/编译

如果你是有车一族,想必会注意到,随着时间的推移,汽车发动机的效率会越来越低,行驶同样里程所需的燃料越来越多。在细胞中,有一种被称为“线粒体”的细胞器。作为人体细胞的发电厂,线粒体所产生的能量支撑着人类思想活动,也是人类体验感知的能量引擎。然而,随着年龄增长,支持我们大脑活动的

能量会越来越来。更糟糕的是,就像老爷车的尾部会排出更多废气,步入老年的人体细胞发电厂也会产生更多废物,慢慢毒害我们的大脑。

这是否意味着,线粒体功能障碍可能就是导致许多最具破坏性的大脑疾病的始作俑者呢?这些大脑退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症和运动神经元疾病等。

随着世界人口老龄化趋势加剧,神经退行性疾病正成为一个日益严重的健康

问题。据最新估算,到2050年,全球失智症患者将达1.52亿,其中大部分由阿尔茨海默病引起。帕金森病虽不如阿尔茨海默病那么普遍,但每37个人中就有1人会受到此病影响。

关于阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的治疗,一些药物虽可减轻其症状,延缓疾病发展,但却无法从根本上治愈。如今,科学家正在寻找导致这类疾病的原因,并试图通过更新线粒体来治疗此类疾病。

线粒体

人体细胞内的微型发电厂

根据神经退行性病变的“大统一理论”(GUTs),我们可以通过恢复神经元的能量库,来为神经元“充电”,从而延长大脑行使健康功能的时间。这一想法激发了与年龄相关大脑疾病的新疗法,多种候选药物正在研究中。一些研究人员尝试将健康线粒体移植到受损或衰老大脑中,希望借此探索让大脑恢复活力的可能性。

“假如你不断更换汽车零件,你的车也许可以一直开下去。”美国休斯敦得克萨斯大学健康科学中心的神经学家克劳迪奥·索托说,“我们是否也可以尝试一下给细胞‘更换零件’呢?”研

究人员越来越意识到,要延缓衰老,抵御神经退行性疾病,从被称为细胞“发电厂”的线粒体入手,可能是关键。

线粒体是一些非常微小的细胞器,但它们却是细胞中最复杂的元素。在漫长的生命进化史中,线粒体被认为是独立的生命存在形式,后来以某种方式进入细菌,并开始与细菌建立起互利关系。线粒体可以为有机体产生能量,为包括人类在内的多细胞生物的进化提供极大帮助。如今,线粒体存在于我们每个人的细胞中,除了红细胞之外,在最活跃细胞中,线粒体的数量可多达200万个。

和任何发电机一样,线粒体也需要燃料,但它们需要的是种特殊燃料——葡萄糖。线粒体利用葡萄糖合成一种叫做三磷酸腺苷(ATP)的分子,为细胞提供可用能量。

大脑是所有身体器官中能量需求最大的,它只占身体质量的2%,却要消耗身体20%的能量。由于神经元需要大量能量来维持生物电信号和突触(神经元之间的连接点)的活动,因此大脑特别容易受代谢功能障碍的影响。近几十年来,越来越多证据表明,即使线粒体效率受到微小干扰,也会导致严重的健康问题。

能量危机

恶性循环导致神经退化

以阿尔茨海默病为例,其病症特点是对脑组织有害的蛋白质积累——tau蛋白和淀粉样斑块堆积。一直以来,研究人员尝试了多种方法试图去除这些有害蛋白质,但都收效甚微。时至今日,几乎所有去除斑块和纤维的治疗方案最终都未能奏效。

不过值得注意的是,一些研究表明,在大脑中有害蛋白质积累的患者中,一些人仍能保持正常的认知功能。这可能有多种原因,其中一个重要原因是,这些人有更大的“认知储备库”,使得他们在智力衰退迹象出现之前,有能力应对有害蛋白质带来的伤害。

和许多科学新想法最初的遭遇一样,“认知储备”理论在很长一段时间内都未引起关注。如今,这方面的研究已累积起了让人难以忽视的大量证据。

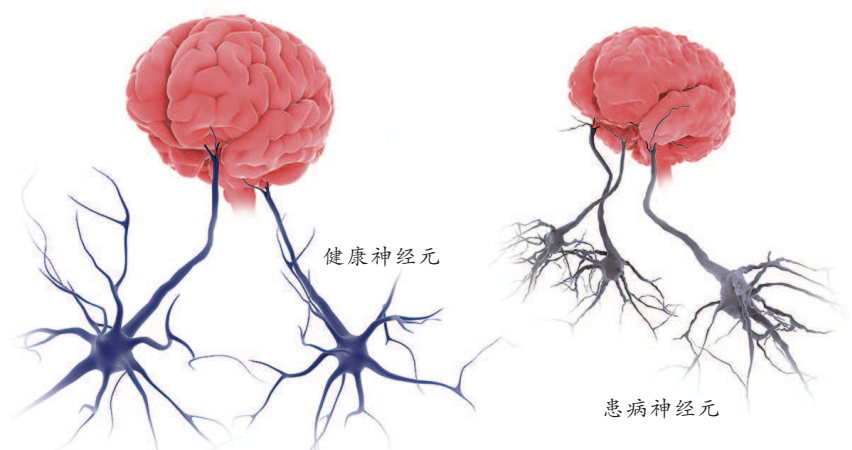
来自动物模型和细胞培养的很多证据表明,老年痴呆症患者通常也伴随线粒体功能降低。更重要的是,增加患阿尔茨海默病风险的主要基因型ApoE4会降低线粒体的效率。例如,一项研究发现,携带这种基因型的老鼠神经元产生的ATP更少,它们的记忆和学习能力也会受到损害。

但是,这些证据仍然没能解决蛋白质堆积和斑块的问题。一种主流观点认为,满足神经元能量需求的压力导致线粒体开始产生更多废物,从而引发tau蛋白和淀粉样蛋白的产生。更糟糕的是,细胞的能量危机还可能影响对有毒蛋白质的快速清除。

美国弗吉尼亚大学的亚萨·卡拉尼指出,当细胞受到代谢压力时,许多

非必要的功能都会减慢,其中之一就是清除废物大分子。实验表明,这些成堆的垃圾会破坏线粒体,从而导致更严重的能量危机,由此引发的恶性循环最终导致广泛的神经退化。充足的认知储备能帮助一些人更好地应对这种情况,但如果其潜在机制与代谢有关,也可解释为什么去除斑块的治疗通常无法让阿尔茨海默病患者的认知能力得到改善。

健康大脑(左)与阿尔茨海默病大脑(右)对比。



健康神经元

患病神经元

线粒体损伤

多数神经退行性疾病的潜在原因

与阿尔茨海默病的发病机制类似,帕金森病由产生神经递质多巴胺的神经元丧失而引起。多巴胺的作用是与控制肌肉的神经系统进行交流,随着这些神经元的死亡和多巴胺的日益减少,帕金森病患者很难控制肌肉执行精确动作。这种神经元的损失与一种叫做“α-突触核蛋白”的蛋白质积累同时发生,这种蛋白质会形成被称为“路易体”的粘性团块,这些团块通常与帕金森病有关。现在有多项证据表明,线粒体功能障碍是导致这些变化的潜在原因。

最初怀疑存在这种联系,是因为研

究人员观察到,一些人在接触某些杀虫剂(如鱼藤酮)后会出现类似于帕金森病的症状,而这些杀虫剂已知会损害线粒体功能。对导致遗传性帕金森病的主要基因分析支持了这一假设:PINK1、parkin和LRRK2基因都与线粒体功能障碍有关。而新陈代谢损伤可能导致路易体中有毒蛋白质形成,从而给线粒体带来更大压力。

能量供应减少可能是大多数神经退行性疾病的潜在原因,这一观点得到了来自亨廷顿舞蹈症和肌萎缩性侧索硬化症(俗称“渐冻症”)中线粒体功能障

延伸阅读

如何让大脑保持年轻

一种叫做“线粒体”的小细胞器时时刻刻在你的身体细胞提供能量。有证据表明,如果大脑中线粒体产生的能量减少,就会导致神经退行性疾病。一些有益的生活方式可保护大脑免于受到年龄增长的影响。

首先是锻炼。我们通常将体育锻炼与心脏健康联系在一起,但大量研究表明,经常性的锻炼还可降低患神经退行性疾病的风险。这是因为运动锻炼可以激发身体各部分线粒体的活性,保证线粒体处于最佳状态,满足大脑对能量的需求。

限制饮食中的卡路里也有类似效果。动物实验和研究发现,限制卡路里可延长寿命、改善老年大脑健康,有助于提高线粒体效率。

另外,白藜芦醇也可起到延缓衰老的作用,这是一种在葡萄皮中发现的化合物。研究表明,白藜芦醇可促进线粒体的新陈代谢。其他如姜黄、人参和银杏叶等,也可起到降低患神经退行性疾病风险的作用。

人类对阿尔茨海默病“独特易感”

阿尔茨海默病是最常见的神经退行性疾病。其病因多样,且长期缺乏有效治疗药物,临床治疗通常只能延缓症状,从某种意义上说,它甚至比癌症还可怕。

神经元丢失是阿尔茨海默病的一个决定性特征,但其潜在发生机制尚不清楚。9月14日,比利时VIB-KU鲁汶脑与疾病研究中心的巴特·德·斯特鲁珀团队在国际顶尖学术期刊《科学》上发表论文提出,长链非编码

RNA-MEG3可能是导致阿尔茨海默病病变的罪魁祸首。

该研究表明,在移植了人类或小鼠神经元的阿尔茨海默病小鼠模型的大脑中,只有人类神经元表现出严重的阿尔茨海默病病理,包括神经原纤维缠结和神经元坏死性凋亡。而长链非编码RNA-MEG3在阿尔茨海默病病变的人类神经元中被强烈上调,通过药理或遗传手段下调MEG3,可挽救异种移植人类神经元中的神经元丢失。

这一发现揭示了人类神经元对阿尔茨海默病的独特易感性,并提示了阿尔茨海默病的潜在治疗靶点。

一直以来,关于Aβ病理是否可以诱导tau缠结,以及

神经元如何在阿尔茨海默病中死亡等基本问题尚未得到解答。有两种模型可以较好复制阿尔茨海默病的人类病理特征——3D人脑类器官,以及在小鼠大脑中异种移植人类神经元。

在这项最新研究中,研究团队改进了先前实验常用的小鼠异种移植模型,将人类于细胞来源的神经祖细胞移植到这些含有Aβ的小鼠大脑中,两者整合良好并发育出神经元树突棘。

移植两个月后,与移植小鼠神经元的对照组相比,移植人类神经元的小鼠表现出严重的阿尔茨海默病病理。这表明存在未知的人类特异性特征定义了人类神经元对Aβ病理的敏感性。

转录组学分析显示,一种长链非编码RNA——神经元特异性母源表达基因3(MEG3)在病变的人类神经元中被强烈上调了约10倍。值得一提的是,这种神经元特异性长链非编码RNA在阿尔茨海默病患者中也有2-3倍的上调。

进一步研究表明,MEG3在体外过表达足以诱导人类神经元坏死性凋亡,而通过药理或基因操控来下调MEG3,可抑制神经元凋亡,挽救异种移植动物模型中的神经元细胞损失。

这项最新研究表明,Aβ病理可诱导人类神经元发生坏死性凋亡,而MEG3的急剧上调是其关键因素。这也为阿尔茨海默病的防治带来了全新的潜在靶点和方法。

抵御衰老

提高线粒体活性至关重要

神经科学家已经开始寻找提高线粒体活性以防止或延缓神经退行性病变的方法。他们兴奋地发现,一些现有药物可能有效。

一种是特拉唑嗪,通常用于治疗前列腺肥大引起的泌尿系统疾病。据了解,这种药物能够与一种名为PGK1的酶结合,这种酶参与分解葡萄糖和产生ATP,通过提高PGK1的活性,从而提高线粒体的整体能量产出。另两种相关药物——多沙唑嗪和阿呋唑嗪,也能增加线粒体的能量产出。

2021年,研究人员发现,与服用

其他不能促进能量产生药物的男性相比,服用以上三种药物的男性,患帕金森病的风险降低了37%。“我们还发现,服用这些药物的时间越长,风险越低。”美国爱荷华大学的雅各布·西默林说。除帕金森病外,其他与年龄相关的退行性疾病是否也能够通过这种途径降低风险?西默林认为值得一试。

研究人员越是努力寻找提高线粒体活性的药物,带来的惊喜就越多。促红细胞生成素是另一种可提高线粒体活性的药物。这是一种在体育运动中被禁用的药物,有运动员用它来提

高成绩,因为它可以增加红细胞数量,而红细胞可起到向肌肉输送氧气的作用。动物研究表明,这种药物可逆转帕金森病和阿尔茨海默病导致的线粒体损伤。

开罗德国大学的研究人员正在研究一氧化氮的作用,适当剂量的一氧化氮可以促进线粒体的生物合成,改善线粒体的生物功能。为此,他们设计了可生物降解的纳米颗粒,以可控方式将这种气体送入大脑。早期测试发现,一氧化氮可以改善患有类似阿尔茨海默病的神经退化老鼠的记忆能力。

线粒体移植

或成失智症治疗新方案

其他研究人员提出了一个令人耳目一新的治疗方案:通过移植线粒体来补充大脑能量,即从健康机体组织中提取细胞移植到受损大脑中。

这听起来似乎有些异想天开。以色列耶路撒冷哈达萨大学医学中心的凯伦·尼赞领导的一个研究小组发现,注射来自人类的健康线粒体可以改善患有类似阿尔茨海默病的老鼠的记忆和学习能力,效果至少可持续13天。

目前,线粒体移植已进入临床试验阶段,尽管不是移植在大脑上。例如,2018年,美国马萨诸塞州波士顿儿童医院的医生报告说,通过线粒体移植帮助心脏病手术后缺氧患者恢复,已获得成功。

卡拉尼尝试用这种疗法来治疗大脑老化,他是第一位在中风患者身上尝试

线粒体移植的科学家。“在进行外科手术时,可以在切口附近取一小块肌肉提取线粒体,大约20分钟就可完成。”肌肉中富含线粒体,一块很小的活组织切片就能提供大约10亿个线粒体,通过一种特别导管可以直接将这些线粒体输入大脑,以帮助缺氧组织的恢复。

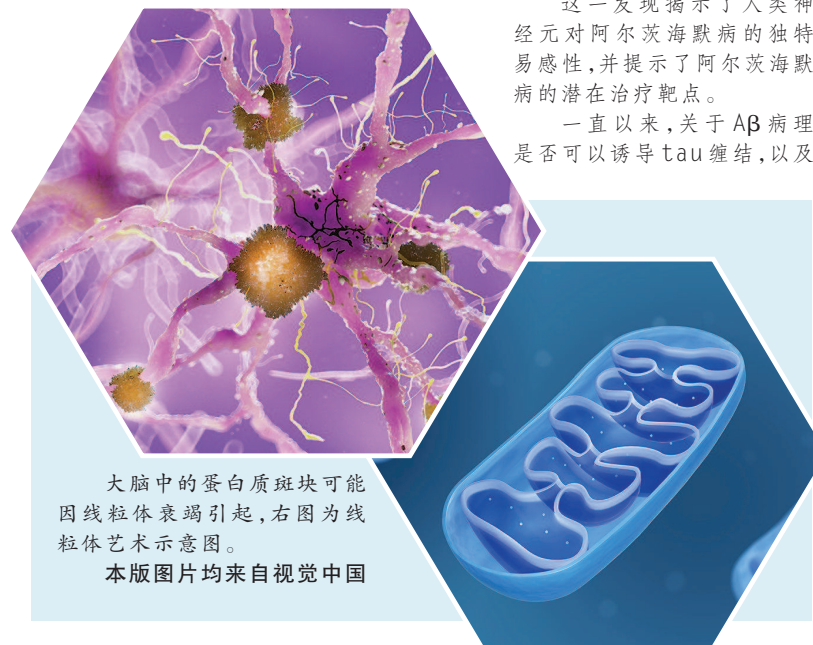
卡拉尼说,如果这种方法有效,就同样可用于帕金森病或阿尔茨海默病等神经退行性疾病的患者身上,将线粒体释放进这类患者的大脑中。

一个重要问题是,如何让线粒体穿过几乎不可渗透的大脑血管壁。为解决这个问题,卡拉尼使用了聚焦超声来干扰“血脑屏障”,使其暂时变得多孔可渗透。还有一种可能的做法是将线粒体喷射到鼻腔中,或者从鼻子吸入,通过嗅觉细胞和三叉神经通路进入大脑。

他的研究实验表明,线粒体可以绕过血脑屏障进入大脑。2021年发表的一项早期可行性研究发现,线粒体移植可减轻患有帕金森病大鼠的症状。

最后一个问题是线粒体的来源。目前有人从病人肌肉中提取,来自健康的捐赠者、从干细胞中培养这几种途径,但各种方法的利弊还需通过试验才能确定。卡拉尼指出,这些手术的安全性、效果和持续时间仍需进一步研究确定,但他对线粒体移植的潜力和前景表示乐观。

随着对大脑机制的深入理解,研究人员还将发现让大脑保持顺畅运行的更多方法,即使只有其中的少数方法能够获得成功,也可以让无数退行性疾病患者的症状得到极大缓解。“对这一天的到来,我们充满信心。”索托说。



大脑中的蛋白质斑块可能因线粒体衰竭引起,右图为线粒体艺术示意图。

本版图片均来自视觉中国