

阿尔茨海默病生物标记物的研究现状[△]

刘芷^{1*}, 刘爱敬¹, 李晓龙¹, 李欢¹, 毕开顺², 贾英^{1#} (1. 沈阳药科大学中药学院沈阳市中药药效物质基础筛选与评价重点实验室, 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学药学院中药质量控制关键技术国家地方联合工程实验室, 沈阳 110016)

中图分类号 R969;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0546-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.24

摘要 目的:综述目前被公认以及潜在的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)生物标记物的研究现状。方法:在对国内外大量相关文献进行查阅与检索后,从AD的病理机制方面对目前用于早期诊断和评价治疗药物疗效的生物标记物研究现状进行分析和总结。结果与结论:目前对AD患者体内A β 生成和聚合, Tau蛋白的高度磷酸化、聚集,炎症,氧化应激,微血管变化和兴奋性中毒等病理机制有了越来越深入的了解。准确地诊断轻度认知障碍(MCI),以更早地诊断AD,能更加有效地预防和治疗AD。对生物标记物要避免使用单一的标注物,对多个不同机制的生物标记物进行联合分析可以确保诊断的准确度和治疗的合理性。

关键词 阿尔茨海默病;生物标记物;发病机制;展望

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),又称老年性痴呆,是一种中枢神经系统变性疾病,为老年群体常见病。目前,AD的发病机制尚未完全明确,但是可以确定AD是一种在发病过程中受多个发病机制和病理学影响的慢性神经退行性疾病。AD的特征性神经病理标志是细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)沉积,细胞内由磷酸化的Tau蛋白(含量最高的微管相关蛋白,AD患者脑Tau蛋白异常过度磷酸化)形成的神经纤维缠结,突触、树突和神经元减少。进一步来说,分子机制包括免疫学改变、炎症、氧化应激、微血管变化和兴奋性中毒等^[1]。目前对于AD诊断和治疗评价的生物标记物的研究已成为热点。

真正的AD生物标记物必须能反映AD相关的分子机制和神经病理学的发展,包括A β 生成和聚合, Tau蛋白的高度磷酸化、聚集和神经纤维缠结,从而导致神经退化、脑组织丢失和认知障碍等^[1]。下面就AD发病机制方面对其生物标记物的研究现状略作总结和展望。

1 基于 β 淀粉样蛋白级联学说的生物标记物

β 淀粉样蛋白级联学说支持与AD相关的基因如淀粉样前体蛋白(APP)、早老素基因1(PS1)和早老素基因2(PS2)、载脂蛋白E4(ApoE ϵ 4)等位基因发生突变导致A β 形成和消除发生异常,A β 在脑内聚集,造成突触抑制,抑制中间神经元的损伤和异常的谷氨酸受体兴奋,结果导致其兴奋性中毒,进而表现为老年痴呆^[2]。

1.1 突变基因标记物

基因学因素也同样被证实为是一种导致AD形成的病理机制,在常染色体显性遗传的家族性老年性的AD中发现有3个基因(APP、PS1和PS2)发生突变,但是由此引起的AD在总体病例中只占了极少的比例,还不到1%^[3]。常见的迟发性AD

与ApoE ϵ 4等位基因或该蛋白编码的基因有关,占了AD病例中的大部分^[2]。

1.1.1 早发性AD的基因标记物:APP、PS1和PS2^[2]。APP基因突变导致A β 过表达,引起A β 在脑内聚集,A β 沉积形成老年斑,造成突触抑制,兴奋性中毒,表现为记忆丢失和认知功能障碍,即早发性AD。大量研究表明^[4],血小板APP异构体在AD的发病过程中起重要作用。Zainaghi IA等^[5]通过免疫印迹方法(Western blotting)来测定分析AD患者、轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)患者和正常老年对照组外周循环血中血小板APP130-和110-片段的含量比值(APP异构体比值),发现与MCI和正常对照组相比,AD患者中此比值显著降低,而MCI与正常对照组之间却并无显著差异,由此提示APP作为候选标记物的可能性。但由于技术上的局限性及不易于大样本检测,与血浆中A β 水平研究相比,该研究较少受人关注。

实际上APP突变导致的AD只占早发性AD的2%左右,早发性AD主要是由PS1和PS2突变引起的。早老素基因突变携带者早在A β 斑块沉积前20年功能性和结构性磁共振成像(MRI)均有变化,目前用于早期诊断AD。

1.1.2 晚发性AD的基因标记物:ApoE、A2M基因。ApoE和来源于淀粉样前体蛋白的小多肽A β 的亲合力很高。有调查^[6]显示AD患者中携带 ϵ 4等位基因者占46.2%,而对照组占13.2%。还发现携带两个 ϵ 4等位基因的研究对象比携带一个 ϵ 4的研究对象发生AD年龄早,比不携带 ϵ 4等位基因的研究对象发生AD年龄更早。基因组研究鉴定得出ApoE ϵ 4是伴随极高发生率的最迟发AD基因,明显的是,具有ApoE ϵ 4等位基因两个复制品的个体终生就有形成AD的风险^[2]。

A2M基因(一种蛋白酶抑制剂巨球蛋白,抑制多种蛋白酶活性)编码的 α 2-巨球蛋白是一种急性期反应蛋白,沉积于老年斑中,参与和介导A β 的降解和清除。Colacicco AM等^[7]的研究表明A2M基因突变可导致 α 2-巨球蛋白丧失与蛋白酶结合能力,引起A β 在脑内沉积而产生毒性作用,增加AD的患病风险。

1.2 A β 相关标记物

A β 是形成老年斑SPs的主要成分,也是导致AD的首要原

[△] 基金项目:辽宁省科学技术计划项目资助(No.2011412004-1)

* 硕士研究生。研究方向:中药质量控制。E-mail: lauzhi0710@163.com

通信作者:副教授,硕士研究生导师。研究方向:中药药效物质基础与质量控制。电话:024-23986933。E-mail: jiaingsyphu@126.com

因。A β 主要有A β 42和A β 40两种形式。A β 首先在脑内沉积,研究证实AD患者脑内的A β 水平比正常组高很多;A β 还存在于脑脊液和血液中,是目前比较公认的AD生物标记物。

1.2.1 脑脊液中的A β 。AD患者的脑脊液中A β 42水平比正常人降低50%;与A β 42相比,AD患者脑脊液中A β 40的含量不变或略有增加,因此单纯用A β 42或A β 40含量来鉴别检查AD都不是很准确^[9]。有研究^[8]证实AD患者脑脊液中A β 42/A β 40比例降低,且比A β 42水平降低更显著,可以很好地鉴别AD和非AD型痴呆,弥补了A β 42单独用于预测和诊断AD特异性低的不足。

1.2.2 血浆中的A β 。血浆A β 来自于外周组织,不能反映脑内A β 代谢,但是脑脊液和血液之间A β 是可以双向运输而达到动态平衡,因此血浆中A β 水平也能在一定程度上帮助鉴别和检查AD^[6]。

1.2.3 A β 抗体。研究发现正常人血浆中存在活性多样的抗A β IgG、IgM,这些抗体或抗原抗体复合物与A β 的动态平衡有利于维系APP代谢的稳态。AD患者可能存在清除A β 的免疫缺陷,从而加速AD的病理生理进程。有研究者采用抗原-抗体解离技术发现AD患者血清中天然抗A β 抗体的浓度显著高于正常人^[9-10],还发现AD患者血清内解离前后抗A β 抗体的改变量(即解离量)可直接反映AD的病程,即AD病程越早解离量越大^[10],也就更容易检测到。因此血浆中的抗A β 抗体可能成为一个潜在的生物标记物。

2 基于神经递质失调的生物标记物

在AD患者的脑部发现一些经典神经递质的失调^[11],与AD关系较为肯定的有乙酰胆碱(ACh)、单胺类、氨基酸类(主要是谷氨酸)及神经肽类,且这些递质对学习和记忆等认知功能有特殊作用^[12-13]。因此通过评价这些神经递质的变化在一定程度上可以预防AD。

2.1 胆碱能递质:乙酰胆碱(ACh)

ACh是一种神经递质,是脑组织中重要的化学物质,AD患者脑内ACh含量降低,从而引起记忆丢失和认知障碍,是目前较公认的发病机制。目前市面上大部分治疗AD的药物也是基于这一机制,多为胆碱酯酶抑制剂,如西药盐酸多奈哌齐和中药石杉碱甲等。

AD患者脑组织中ACh含量与乙酰胆碱转移酶(ChAT)活性呈显著正相关,提示脑组织中ACh含量的降低可能是由于可溶性A β 导致其合成酶ChAT活性降低所致。研究表明,AD患者的新皮质和海马区域ACh含量减少,ChAT活性也明显降低,基底前脑投射到海马和新皮质的胆碱能神经元数目显著减少,并与认知功能障碍程度密切相关^[14]。提示早期AD降低脑组织中可溶性A β 以及减少其对中枢胆碱能系统的损害可能有助于防治AD的发生和发展^[15]。

2.2 单胺类递质

中枢单胺类神经系统是最重要的中枢递质系统,其神经递质包括去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和5-羟色胺(5-HT)^[16],且具有广泛的生物学效应,对睡眠、感觉、情绪、认知等有广泛的影响。随着年龄的增加,中枢神经递质含量发生明显变化,DA、NE、5-HT等神经递质的活性和转换率有不同程度的降低,从而出现学习、情绪和高级认知功能等障碍。测量脑或脑脊液内单胺类递质及其代谢产物的含量是反映脑内单胺类代谢的重要指标^[11]。有研究表明,与正常人相比,AD患者脑内5-HT和DA含量均显著降低^[16]。然而一些抑郁、焦虑和帕金森患者脑

脊液和血浆中这些单胺类递质含量也显著降低^[17-18],因此单纯地以单胺类递质的含量来预测AD具有一定的局限性和盲目性,而将其开发为AD生物标记物还有待进一步研究。

2.3 谷氨酸能相关生物标记物:D-[3H]门冬氨酸

很早就有学者提出AD神经元损伤机制的谷氨酸能神经元学说^[19],即过量的谷氨酸对其受体的过度激活,可使神经毒性作用产生,导致神经元变性死亡,从而出现相应的学习记忆障碍^[20]。有研究显示AD患者脑内谷氨酰胺酶活性及谷氨酸浓度显著下降,脑中D-[3H]门冬氨酸的结合和摄取也有减少^[21]。D-[3H]门冬氨酸通常被认为是谷氨酸能神经末梢的良好标记物,有望被开发为AD的生物标记物。

2.4 神经肽类生物标记物

神经肽是泛指存在于神经组织并参与神经系统功能作用的内源性活性物质,是一类特殊的信息物质,在体内调节多种多样的生理功能,如痛觉、情绪、学习与记忆等^[22]。有研究发现在AD患者脑内血浆生长抑素(Somatostatin, SS)、精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)、促肾上腺皮质激素(Corticotropin, ACTH)、B啡肽(B-endorphin, B-EP)及神经肽Y等神经肽含量均有所减少。其中AVP和SS含量减少较为明显,且痴呆程度越重,含量越低^[22-24]。因此,AVP和SS可作为AD患者早期的生化指标对AD进行早期诊断和干预^[25-26]。

3 基于Tau蛋白学说的生物标记物: Tau蛋白

Tau蛋白是微管相关蛋白,是形成神经原纤维缠结(NFTs)的主要成分。AD患者脑内Tau蛋白高度磷酸化,易于聚集形成NFTs导致神经元微管破坏,导致胞体轴突营养物质运输及传递障碍,神经元退化死亡。AD患者脑脊液中总Tau(T-Tau)和磷酸化的Tau(P-Tau)蛋白水平均显著升高。

虽然脑积液中Tau蛋白水平增加并不是AD疾病所特有的现象,但是该症状也反映了Tau蛋白的病理变化和神经元损伤,与临床疾病轻重程度有关^[27]。

AD患者中T-Tau和P-Tau含量均增加,NFTs也增加。NFTs数量可以作为临床检测AD的一个重要指标,因此P-Tau蛋白也就有可能成为AD的生物标记物^[4]。Tau蛋白至少存在30个磷酸化位点,正常成熟脑中Tau蛋白分子含2~3个磷酸基,目前检测到的磷酸化位点主要是苏氨酸181(P-Tau181)、苏氨酸231(P-Tau231)和丝氨酸199(P-Tau199)。研究发现其中P-Tau199在诊断AD方面敏感性和特异性可达85%,P-Tau181的敏感性也很强,可达83%。A β 42/P-Tau181比值和T-Tau联合使用在鉴别AD方面大大提高了其特异性和敏感性,可作为AD生物标记物^[28]。

4 炎症、氧化应激等分子机制的生物标记物

目前有报道认为炎症、免疫功能异常、自由基和氧化应激作用、胰岛素相关糖代谢异常、钙稳态失调、脂质代谢异常等因素也与AD的发生有关,与此同时,诸多相关的潜在生物标记物也相继被发现。

4.1 炎症相关的生物标记物

已有研究表明炎症反应参与AD发病,炎症激活的小胶质细胞和星形胶质细胞产生大量的炎性细胞因子包括白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以及一些急性时相反应蛋白如C反应蛋白(CRP)、 α 1抗糜蛋白酶(ACT)等。有试验表明AD患者血清IL-1、IL-3、IL-11和CRP水平显著升高,且随着病情加重而增加,可以用于诊断AD,判断AD病情和药物疗效^[29]。

4.1.1 CRP。CRP被认为是第一个急性时相反应蛋白,其直接

参与炎症反应。Schmidt R等^[30]对一组人群(1 050例)进行25年的随访,发现AD患者血清中非特异性CRP量比正常高出3倍,故认为可溶性CRP也可作为诊断痴呆的生物指标,且有临床症状出现前就已长期存在。

4.1.2 AD相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)。AD7c-NTP存在于神经细胞发出的轴突中,并且大量存在于AD患者脑中的NFTs中。AD7c-NTP主要与诱发神经炎症及细胞死亡有关,参与神经元的修补与再生,AD患者脑中AD7c-NTP基因表达水平异常增高^[31]。AD7c-NTP已被确定为诊断AD的生化指标,在AD患者的脑组织和脑脊液中都选择性升高。与A β 和Tau蛋白等相关指标相比,AD7c-NTP变化在AD的更早阶段就能检测到,也许更适合作为AD早期诊断的标记物^[32];并且AD7c-NTP水平变化可以直接通过测定尿液达到,相对测定脑脊液和血液比较简便易行,是一种比较有前景成为AD生物标记物的蛋白质。

4.1.3 载脂蛋白J(ApoJ)。ApoJ又称为簇集蛋白,由神经元和星形胶质细胞分泌,为脑内第二大糖蛋白,存在于血浆HDL和极高密度脂蛋白(vHDL)中。研究发现ApoJ通过多种途径在AD的病理生理过程中起保护作用,通过对AD患者和正常人不同脑区进行比较,发现只有AD患者额叶皮质和海马区ApoJ含量显著升高,且AD患者血浆中ApoJ含量也升高,表明血浆ApoJ对诊断AD具有一定的特异性和可靠性,有望成为AD生物标记物。

4.1.4 补体激活。补体激活在AD发病机制方面起很重要的作用,是A β 斑块的主要成分,在AD早期就已经发生^[33]。研究表明在AD患者脑内补体基因表达显著增加,可在一定程度上用于诊断AD^[34]。然而有试验证实其他神经退行性疾病中也发现补体通路的异常激活,例如年龄相关性黄斑变性(AMD),该病可导致视力损害和老年变盲^[35]。AMD和AD有共同的病理特征,如A β 沉积。生化学研究表明,AMD中的细胞外玻璃疣包括炎症中介物,还有与AD相似的补体系统的活性成分^[36]。因此补体可能会成为这些疾病进程中的生物标记物,而不是特异性地作为AD生物标记物还需要进一步的验证。

4.2 氧化应激相关的生物标记物

氧化应激损伤产生的代谢产物堆积,引发细胞损伤及神经元的凋亡,也是AD发病的重要危险因素。但是由于对其的定量不好控制,氧化应激只能作为一个辅助手段来诊断疾病。有研究显示晚期糖基化终末产物受体(Receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)是A β 的特异性受体,通过与A β 结合增强神经元氧化应激水平,使RAGE表达增多,尤其在A β 聚集区^[37]。免疫组化研究发现,AD患者大脑RAGEs明显高于正常人^[38],但也有研究表明AD患者血清RAGE水平低于正常人^[39],因此目前RAGE对于早期AD患者的预测和诊断的辅助作用还需进一步研究证实。

5 影像学标记物

近年来影像学已经广泛用于AD的诊断和检查,其中最常用的是磁共振成像(MRI)和正电子发射型计算机断层显像(PET)。依据此技术可以清晰地显示AD患者大脑的结构和功能上的变化,从而进行早期AD的诊断。

5.1 MRI影像学标记物

MRI是一种生物磁自旋成像技术,利用原子核自旋运动,在外加磁场内,经射频脉冲激发后产生信号,用探测器检测并输入计算机,经过计算机处理转换后在屏幕上显示图像,包括

结构性MRI(sMRI)和功能性MRI(fMRI)。调查发现AD患者功能性和结构性MRI异常,如海马区和海马旁回功能活动较强,而楔前叶以及扣带回后部的活动则受抑制,并且在一些顶叶区域的灰质较薄^[40-41]。MRI显示AD患者的脑部结构的主要改变表现为全脑体积减小,海马区和内嗅皮质萎缩,体积减小。且有报道指出脑内这些萎缩变化在AD患者发生A β 沉积和记忆丢失、认知障碍前20年就已经出现,因此MRI成像技术在早期预测AD方面有重大意义,能够尽早地预防、治疗AD^[42]。

5.2 PET

PET是一种反映分子代谢的显像。当疾病早期处于分子水平变化阶段,病变区的形态结构尚未呈现异常,MRI、CT检查还不能明确诊断时,PET检查即可发现病灶所在,并可获得三维影像,还能进行定量分析,达到早期诊断目的,这是目前其他影像检查所无法比拟的。PET可用于AD早期诊断与鉴别。目前常用的PET方法主要包括氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET)和匹兹堡复合物B正电子发射断层扫描(PIB-PET)^[42]。

5.2.1 FDG-PET。葡萄糖是脑的主要能源物质。18FDG是葡萄糖的类似物,FDG-PET可以用于研究AD患者的脑代谢变化。实验发现AD患者的18FDG-PET显像呈现特征性皮层代谢减低,减低程度和范围与症状严重性呈正相关,所以FDG-PET可以用来对AD早期进行诊断和检查;然而其特异性不是很高,存在炎症或缺血情况下也会产生代谢降低的现象,因此作为AD生物标记物还有待进一步研究证实^[42]。

5.2.2 PIB-PET。PIB-PET能与A β 蛋白进行特异性结合,因此能评价脑内A β 沉积情况。因为A β 在脑内沉积是AD的一个特异的病理特征,因此PIB-PET在AD诊断方面特异性很强,是一个很有前景的AD生物标记物^[42]。

6 结语

目前研究人员已经将目光集中在MCI。MCI是正常健康状态和早期AD之间的过渡状态^[43],每年都有6%~25%的MCI发展成为AD,MCI记忆丢失的子类型代表AD的前驱症状。因此应该准确地诊断MCI^[44],以此来更早地诊断AD,更加有效地预防和治疗AD。后续研究应努力寻找诊断MCI和AD的有效、合适的生物标记物,并且在寻找生物标记物时要注意需要标准化和验证在动物模型和人类研究中的定量测定方法和分析方法。要避免使用单一的标记物,对多个不同机制的生物标记物进行联合分析可以确保诊断的准确性和治疗的合理性。

参考文献

- [1] Hampel H, Wilcock G, Andrieu S, *et al.* Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials[J]. *Progress in Neurobiology*, 2011, 95(4): 579.
- [2] Wang IF, Guo BS, Liu YC, *et al.* Autophagy activators rescue and alleviate pathogenesis of a mouse model with proteinopathies of the TAR DNA-binding protein 43[J]. *PNAS*, 2012, 109(37): 15 024.
- [3] Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future[J]. *Neuron*, 2010, 68(2): 270.
- [4] Borroni B, Di Luca M, Padovani A. Predicting Alzheimer dementia in mild cognitive impairment patients. *Are*

- biomarkers useful[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 545(1):73.
- [5] Zainaghi IA, Forlenza OV, Gattaz WF. Abnormal APP processing in platelets of patients with Alzheimer's disease: correlations with membrane fluidity and cognitive decline[J]. *Psychopharmacology:Berl*, 2007, 192(4):547.
- [6] Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(12):1 048.
- [7] Colacicco AM, Solfrizzi V, D'Introno A, et al. Alpha-2-macroglobulin gene, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 Locus, and sporadic Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol of Aging*, 2009, 30(9):1 518.
- [8] Lewczuk P, Kornhuber J, Vanmechelen E, et al. Amyloid beta peptides in plasma in early diagnosis of Alzheimer's disease: a multicenter study with multiplexing [J]. *Exp Neurol*, 2010, 223(2):366.
- [9] Gustaw KA, Garrett MR, Lee HG, et al. Antigen-antibody dissociation in Alzheimer disease: a novel approach to diagnosis[J]. *J Neurochem*, 2008, 106(3):1 350.
- [10] Gustaw-Rothenberg KA, Siedlak SL, Bonda DJ, et al. Dissociated amyloid-beta antibody levels as a serum biomarker for the progression of Alzheimer's disease: a population-based study[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(1):47.
- [11] 秦川,常洋,张文明,等.APP转基因小鼠脑内单胺类递质的变化[J].上海实验动物科学,2001,21(2):79.
- [12] 贾建平.临床痴呆病学[M].北京:北京大学医学出版社,2008:160-201.
- [13] 郑世铎,徐海荣,段永强,等.抗衰益智胶囊对衰老大鼠脑组织胆碱能神经递质及单胺类神经递质的影响[J].中国中医药信息杂志,2013,20(7):33.
- [14] Ikonovic MD, Abrahamson EE, Isanski BA, et al. Superior frontal cortex cholinergic axon density in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(9):1 312.
- [15] 叶芸,张文均,刘柳,等.APP\PS1双转基因小鼠早期记忆功能障碍与胆碱能系统的关系研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(2):112.
- [16] 陈建平.阿尔茨海默病患者脑神经递质的无创性研究[J].广州医药,2008,39(1):7.
- [17] 袁勇贵,张心保,张石宁.抑郁症和焦虑症患者血浆单胺类神经递质浓度对照研究[J].中国行为医学科学,2004,13(1):30.
- [18] 王丽敏,刘中霖,陶恩祥,等.帕金森病患者血浆单胺类神经递质的变化水平[J].中国临床康复,2005,9(5):60.
- [19] Palmer AM, Gershon S. Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamatergic[J]. *FASEB J*, 1990, 4(10):2 745.
- [20] Hynd MR, Scott HL, Dodd PR, et al. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem International*, 2004, 45(5):583.
- [21] Parameshwaran K, Dhanasekaran M, Suppiramaniam V. Amyloid beta peptides and glutamatergic synaptic dysregulation[J]. *Experimental Neurology*, 2008, 210(1):7.
- [22] 姜杰,熊忠,胡健饶.神经肽与学习记忆[J].生物学通报,2002,37(3):12.
- [23] 陈圣祺,许家驹,伍毅,等.阿尔茨海默病患者服用达纳康前后血浆4种神经肽的动态变化[J].中国神经精神疾病杂志,2000,26(6):359.
- [24] 李德强,蔡巍,李旭娟,等.血管性痴呆大鼠学习记忆及脑内神经肽的改变[J].浙江大学学报,2008,37(5):468.
- [25] 李永生,阎学安,邵福源.中枢神经递质与学习记忆的相关性研究进展[J].实用医药杂志,2006,23(7):864.
- [26] Wang CM, Xiang J, Wang JZ, et al. Effects of buchang naoxintong on cognitive function and contents of angiotensin I and arginine vasopressin in brain tissues of vascular dementiarats [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2006, 10(43):48.
- [27] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects[J]. *Annals of Neurology*, 2009, 65(4):403.
- [28] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. *Lancet Neurology*, 2006, 5(3):228.
- [29] 熊杰,白生华,徐万清,等.阿尔兹海默病患者血清C反应蛋白、载脂蛋白E和同型半胱氨酸检测的临床意义分析[J].中国卫生检验杂志,2011,21(8):1 987.
- [30] Schmidt R, Schmidt H, Cuth JD, et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study[J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(2):168.
- [31] Goodman I, Golden G, Flitman S, et al. A multicenter blinded prospective study of urine neural thread protein measurements in patients with suspected Alzheimer's disease[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2007, 8(1):21.
- [32] 白春艳,孙宏侠,刘敏,等.阿尔茨海默病患者尿中AD7c-NTP含量的研究[J].中风与神经疾病杂志,2010,27(1):8.
- [33] Loeffler DA, Camp DM, Bennett DA. Plaque complement activation and cognitive loss in Alzheimer's disease [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5:9.
- [34] Aiyaz M, Lupton MK, Proitsi P, et al. Complement activation as a biomarker for Alzheimer's disease[J]. *Immunobiology*, 2012, 217(2):204.
- [35] Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States[J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(4):564.
- [36] Anderson DH, Mullins RF, Hageman G, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2002, 134(3):411.
- [37] Lue LF, Yan SD, Stern DM, et al. Preventing activation

吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展

张彬^{1,2*}, 李明春^{1#} (1. 解放军第401医院药剂科, 山东青岛 266071; 2. 青岛大学药学院, 山东青岛 266071)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0550-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.25

摘要 目的: 总结吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展, 为该药的临床应用提供参考。方法: 通过检索 PubMed 中近10年来关于吉非替尼的文献, 对吉非替尼的作用机制、药理特点以及临床应用等方面进行归纳分析。结果和结论: 吉非替尼治疗非小细胞肺癌的疗效确切但易产生不良反应、获得性耐药性; 吉非替尼基因组学研究和临床上联合用药以及个体化用药是未来的研究热点。
关键词 吉非替尼; 表皮生长因子; 酪氨酸激酶; 非小细胞肺癌

肺癌在所有癌症中死亡率最高, 每年有118万人死于肺癌^[1], 其中因非小细胞肺癌(NSCLC)死亡的患者约占肺癌死亡总人数的80%, 1/3的NSCLC患者被诊断为晚期或疾病Ⅲ级^[2]。铂类化疗对晚期NSCLC患者有一定的疗效, 但是中位生存期只有8~11个月, 1年和2年的生存率分别为35%~40%和10%~20%。

随着人们了解到某些信号转导通路可以促进肿瘤细胞生长, 人们已经发现新的作用靶点: 表皮生长因子受体(EGFR)及其信号通路的酪氨酸激酶。它已经成为NSCLC治疗中重要的靶点。很多实体瘤发现有EGFR的过量表达, 有过量表达的患者预后较差、生存期缩短、肿瘤转移可能性增大。

吉非替尼(Gefitinib)是合成的小分子苯胺喹啉类化合物, 是一种口服药物, 是第一个上市的可逆性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs), 用于治疗既往接受过化疗或不适合化疗的局部晚期或转移性NSCLC。笔者通过检索PubMed中近10年来关于吉非替尼的文献, 根据国内外的研究现状对吉非替尼的作用机制、药动学和药效学、临床用药和疗效的影响因素、药物的耐药性及其不良反应最新研究进展进行综述。

1 药物概况

1.1 作用机制

表皮生长因子家族EGF(Epidermal growth factor)有4个不同的受体即erbB1、erbB2、erbB3、erbB4^[3]; 这些受体通过与表皮生长因子(EGF)结合以后被激活, EGFR与配体结合后发生二聚化, 导致其胞质区中的酪氨酸残基磷酸化, 激活受体中酪氨酸激酶的活性, 并进一步激活下游的信号通路, 从而调节细胞对外界刺激的反应、细胞增生、存活、黏附、迁移和分化等。EGFR信号通路对于各种实体瘤的增长和存活有重要的作用^[4]。EGFR基因位于人的7号染色体的短臂7p12-4区, 含有28个外显子。外显子18~1是EGFR基因的酪氨酸激酶的三磷酸腺苷(ATP)结合位点的编码区, 影响吉非替尼疗效的基因突变多在此处。

吉非替尼作为一种EGFR-TKIs, 通过竞争性结合细胞内的EGFR-TK催化区域的镁-三磷酸腺苷(Mg-ATP)结合位点, 阻断蛋白激酶的自身磷酸化和底物磷酸化, 进而阻断EGFR信号转导通路, 同时还可以抑制有丝分裂原活化蛋白激酶的活化和肿瘤细胞血管的形成, 最终导致肿瘤细胞的凋亡。

1.2 药动学和药效学

吉非替尼的吸收相对缓慢, 给药后3~5 h达到血药峰浓度; 清除半衰期为48 h, 给药7~10 d后达稳态血药浓度, 血浆蛋白结合率为90%, 癌症患者的生物利用度为58%。Swaisland HC等^[5]提出饮食对吉非替尼的药动学有影响, 吉非替尼

- of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005, 4(3):249.
- [38] Wang MY, Ross-Cisneros FN, Aggarwal D, et al. Receptor for advanced glycation end products is upregulated in optic neuropathy of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(3):381.
- [39] Leszek J, Malyszczak K, Bartys A, et al. Analysis of serum of patients with Alzheimer's disease for the level of advanced glycation end products[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2006, 21(5):360.
- [40] Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component

- analysis[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(40):10222.
- [41] Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(3):497.
- [42] Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia[J]. *Neurology*, 1991, 41(7):1006.
- [43] Peterson RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment: an evidence-based review[J]. *Neurology*, 2001, 56(9):1133.
- [44] Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? [J]. *The Lancet Neurol*, 2004, 3(4):246.

* 硕士研究生。研究方向: 分子免疫药理学。电话: 0532-5187904。E-mail: zhangbin7@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 分子免疫药理学。E-mail: lmc401y@163.com

(收稿日期: 2013-05-21 修回日期: 2013-08-26)