

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.05.054

营养因素与阿尔茨海默病的相关性研究进展*

陈非¹综述,陈恩²△审校

(重庆市精神卫生中心:1.老年一科;2.门诊部 400000)

关键词:营养; 阿尔茨海默病; 认知功能

中图分类号:R592

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)05-0731-04

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的进行性中枢神经系统退行性疾病。AD的主要病理改变为 β -淀粉样蛋白(A β)在神经细胞外沉积形成的老年斑和过度磷酸化的tau蛋白在神经细胞内沉积形成的神经元纤维缠结^[1]。另外氧化应激、线粒体功能障碍、炎症蛋白毒性作用,以及基因表达的改变等也参与了AD的发病过程^[2]。AD患者除认知功能逐渐衰退、生活自理能力下降的特征外,还常伴有营养状态异常^[3]。有研究提示营养不良与AD患者认知功能的减退存在密切联系,二者可能互为因果^[4]。为此,本文将目前AD与营养因素关联性研究进行综合分析。

1 营养元素对AD的影响

1.1 维生素类

1.1.1 B族维生素 B族维生素是水溶性维生素,参与蛋白质代谢,是改善大脑机能的重要物质。近年来,B族维生素缺乏,尤其是叶酸和维生素B₁₂缺乏与认知功能衰退的关系日益受到重视。叶酸和维生素B₁₂缺乏,可使血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平升高^[5]。而高Hcy与AD发病关系密切,其可能机制:Hcy具有神经血管毒性作用,对线粒体有兴奋毒性作用,可导致细胞凋亡;Hcy还具有增强 β -淀粉样蛋白和谷胱甘肽的神经毒性作用^[6]。国内魏伟等^[7]对老年大鼠模型的研究提示高Hcy血症对大鼠空间记忆能力有明显影响,通过补充叶酸及维生素B₁₂可降低Hcy水平,使大鼠的空间记忆能力得到一定程度的改善。王金东等^[8]对77例AD患者的研究发现叶酸、维生素B₁₂水平的降低与AD的发病有关,且维生素B₁₂水平与简易智力状态检查量表得分呈正相关。国外SMITH等^[9]的研究提示B族维生素在Hcy升高的轻度认知功能障碍患者中可延缓认知功能下降。以上均提示在临床上使用维生素B₁₂、叶酸来降低血Hcy的水平,对防治AD可能有重要意义。

1.1.2 维生素D 维生素D为固醇类的衍生物,通过与维生素D受体(VDR)结合共发挥作用,而VDR为亲核蛋白,广泛存在于中枢神经系统中^[10]。这提示

维生素D与中枢神经系统疾病可能有密切关系。DURK等^[11]对AD模型小鼠的研究提示,长期予以维生素D治疗小鼠大脑后,海马区的A β 水平降低,小鼠记忆相关的行为表现有所改善。在另一项对脑老化模型大鼠的研究中发现,补充维生素D可以提高大鼠的学习和记忆能力,减少A β 蛋白的沉积,增加A β 蛋白的清除^[12]。MIZWICKI等^[13]研究也提示维生素D很可能具有使巨噬细胞恢复对A β 的吞噬功能。由此可以推断在低维生素D状态下会增加A β 蛋白在大脑的沉积,而充足的维生素D会减少A β 蛋白的沉积,并增加A β 蛋白的清除,对与A β 蛋白相关的认知下降有保护作用。另一方面BRIONES等^[12]的研究也提示了维生素D可以修复tau蛋白的脱磷酸酶——蛋白磷酸酶2A(PP2A),从而减少tau蛋白的过度磷酸化,补充维生素D可以减少与年龄相关的tau蛋白过度磷酸化。在成人临床研究方面,近年来美国两项大型前瞻性和回顾性研究提示了维生素D在预防认知功能衰退和痴呆方面有潜在作用^[13-14]。丹麦一项对10186例研究对象的30年随访队列研究发现,血浆中低水平的维生素D将会增加患AD及血管性痴呆的风险^[15]。2015年在德国对1373例大于65岁受试者的横断面研究发现其中75例痴呆患者均缺乏维生素D^[16]。BARNARD等^[17]的观察性随机对照研究也提示维生素D的补充对认知功能的改善是有利的。这些都说明维生素D对AD的治疗有一定的应用价值。

1.1.3 维生素E 维生素E是体内最有效的抗氧化剂,维生素E缺乏时机体抗氧化功能发生障碍,细胞膜结构和功能受损,导致细胞功能紊乱。经体外细胞培养发现,维生素E能抑制小胶质细胞的激活,降低炎症反应,保护神经细胞^[18]。一项对神经退行性疾病动物模型的研究提示,维生素E对神经退行性疾病有改善作用^[19]。LI等^[20]从Meta分析得出抗氧化剂能降低AD风险,其中维生素E作用最显著。管细红等^[21]经Meta分析显示AD患者血浆中的维生素E

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研面上项目(2016MSXM097)。

△ 通信作者,E-mail:cksss1993@163.com。

水平低于对照组,提示低水平的维生素 E 可能是 AD 的危险因素。

1.2 矿物质 矿物质是无机盐和微量元素的总称,其中有些元素是维持正常生理功能所必需的。在 AD 患者中大脑神经元微管发生改变,其数量及长度减少、结构改变^[22],这提示大脑神经元微管的改变可能是 AD 的重要发病机制。而 SHELKOVNIKOVA 等^[23]资料表明,大脑中金属元素的累积(如铁、铝、锌),使得大脑神经元微管系统功能失调,干扰大脑神经元微管介导的细胞内过程,可能会导致 AD 病程的发展。SHEVTSOV 等^[24]的研究也表明,Al³⁺和 Fe³⁺的存在是 AD 患者微管结构异常的可能原因,且 Al³⁺离子是 AD 最可能的病因,但可基本排除 Zn²⁺的致病因素。同时 KOSEOGLU 等^[25]采用电感耦合等离子体质谱法测定 62 例不同临床分期的 AD 患者的头发和指甲微量金属水平,患者组与对照组指甲中铁、铜、镉、汞、锌水平比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);在头发中钠、铝、铅、钴、铁、磷、汞、铜、镉、钾比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),镁和钙、指甲钠水平差异无统计学意义($P > 0.05$),这提示过渡金属元素及过渡期后金属元素、碱性金属可能对 AD 疾病进程有作用。

Ca²⁺与 AD 的发病存在一定关系。AD 的早期病理改变可能就是钙代谢异常, Ca²⁺的升高可以使低聚 A β 肽生成增加,而稳定的 Ca²⁺和丹曲林(Ryanodine 受体拮抗剂)共同作用可以恢复突触的正常功能,减少 AD 模型小鼠大脑的淀粉样蛋白沉积。可以推测高钙血症可能导致 Ca²⁺稳态失调,使 Ca²⁺超载,大量 Ca²⁺沉积于线粒体,干扰氧化磷酸化,使能量产生障碍;并且过度激活细胞内 Ca²⁺依赖性酶,使神经细胞骨架破坏等,从而导致神经细胞的损伤与凋亡,影响认知功能和记忆功能。

硒也是一种必需的营养物质,具有广泛的有益的生化 and 药理特性。有研究报道,痴呆患者大脑内的硒水平与认知功能呈负相关,低水平的硒可以增加 AD 患病风险^[26]。国内有研究对 8 月龄 AD 模型小鼠予以硒蛋氨酸治疗 3 个月后发现,硒蛋氨酸能显著减少 A β 蛋白的生产及沉积,下调 β -分泌酶水平^[27]。

1.3 蛋白质 蛋白质是构成机体组织和器官的重要组成部分,实验室常以清蛋白下降作为主要检测指标。目前有诸多研究提示清蛋白通过多种途径与 AD 的发生密切联系。STANYON 等^[28]指出,清蛋白可以抑制 A β 蛋白的纤维生长。一项对 AD 模型小鼠的研究提示,通过向侧脑室泵入清蛋白,可以减少小鼠脑部 tau 蛋白的总量及过度磷酸化的 tau 蛋白,增加微管蛋白,从而提高微管的稳定性;并降低 A β 1-42,减少小鼠脑部老年斑块总面积^[29]。其次鉴于 AD 的病

理学特征之一为大脑的炎性反应,EZRA 等^[29]发现通过清蛋白的治疗,能有效地影响星形胶质细胞和小胶质细胞,减少大脑炎症,进而影响 AD 的发展,同时他们还发现组织液中清蛋白可以阻止 A β 诱导的压力,可能有助于保持血脑屏障的完整性。在临床研究方面,刘欣艳等^[30]的研究也发现 AD 患者的清蛋白水平低于健康体检者,AD 患者清蛋白与简易智力状态检查量表评分呈正相关,清蛋白水平与认知功能关系密切。

1.4 脂肪 脂肪是指甘油和脂肪酸组成的三酰甘油,又分为饱和脂肪酸及不饱和脂肪酸。目前有许多研究提示,高脂饮食是 AD 的危险因素,动物实验提示高脂饮食会影响语言理解及空间记忆等方面^[31];其原理可能是高脂饮食会导致包括海马在内的多个脑区的氧化应激,激活星形胶质细胞,产生脑促炎性细胞因子,从而影响认知功能。反之也有研究实验发现,通过限制热量或胃旁路术减轻体质量后能改善海马相关的记忆学习能力和海马炎症^[32]。进一步研究发现,富含不饱和脂肪酸饮食可能防止神经退行性疾病^[33]。高 n-3 脂肪酸饮食能减少氧化应激、淀粉样沉积,缓解 AD 的发展;但是高水平的 n-3 脂肪酸使多巴胺能、肾上腺素能、胆碱能等过度活跃,可能会产生某些不利影响:如引发躁郁症、精神分裂症和自杀倾向等^[34]。

1.5 糖类 糖类与 AD 的关联性与胰岛素抵抗密切相关。最近有研究结果表明高糖饮食会导致认知障碍,诱发神经退行性疾病如 AD,其原因可能高糖饮食促进体质量增加和胰岛素抵抗加重诱发糖尿病。而胰岛素不仅调节血糖,它还参与细胞存活和学习记忆形成,并且抑制细胞凋亡,出现胰岛素信号转导障碍进而导致认知功能障碍^[35]。成人临床研究方面,TAKEDA 等^[36]研究提示葡萄糖的口服摄入会增加 AD 患者血浆 A β 水平。REIJMER 等^[37]研究发现与健康老年人相比,2 型糖尿病患者认知功能下降更快。即便血糖控制良好的 2 型糖尿病患者也表现出语言陈述性记忆障碍,以及海马体积缩小。以上都支持高糖饮食引起代谢改变,从而增加 AD 风险。

2 AD 的营养现状及影响因素

陈玉辉等^[38]发现我国的 AD 患者中常见的营养不良类型特点是消瘦型营养不良,其次为蛋白质型营养不良,混合型营养不良少见;消瘦型营养不良是由热量摄入不足导致肌肉组织和皮下脂肪消耗,从而引起体质量下降,但血清蛋白维持正常。蛋白质型营养不良由蛋白质摄入不足或丢失过多引起,患者血清蛋白下降,表现为水肿和(或)贫血;混合型营养不良多见于 AD 终末期。存在营养不良的 AD 患者更易出现跌倒、骨折、感染、压疮等并发症,使住院时间延长,病

死亡率增加,增加了家庭和照料者的精神负担和经济负担。

AD 患者由于认知功能受损,记忆力减退,饥饿感缺失,主动进食差,拒食或忘记进食,导致进食不足,易发生营养不良。其次认知功能下降与机体吞咽障碍关系密切,自我意识、定向力、注意力、语言、感知觉等认知加工成分障碍都会影响吞咽功能^[39]。而吞咽障碍和(或)咀嚼功能下降,使患者更偏好食用软性饮食,可能造成饮食不均衡,导致营养不良。另外,AD 患者日常生活能力减退,自行选择食物或自行饮食的能力下降,食欲会受影响;自行清洁保护牙齿能力下降,较健康老人更容易出现牙龈松动、脱落、牙周炎等,影响进食和消化。部分 AD 患者伴有抑郁情绪或精神行为症状等,也会影响食欲。AD 患者多合并其他躯体疾病,长期联合多种用药也会影响食欲和营养的吸收。以上因素都可能影响 AD 患者进食,导致营养不良的发生。

综上所述,营养因素在 AD 的发病及疾病进展中占有一定地位,AD 患者的认知功能减退、日常生活能力降低、精神行为症状等则促进营养不良的发生,两者关系密切,相互影响。虽然目前在药物领域中尚没有安全、有效的抗 AD 药物来预防、阻止或逆转 AD 的发生、发展,但是在日常生活辅助中也许可以通过营养素的干预(补充有益的营养成分,避免进食可能加重 AD 的食物),降低 AD 风险,延缓 AD 发展。考虑到各类营养元素在饮食准备中的易得易备和易料理,故而在近期国内较流行的老年痴呆家庭医疗干预模式中更值得积极推广。

参考文献

[1] VIGNINI A, GIULIETTI A, NANETTI L, et al. Alzheimer's disease and diabetes: new insights and unifying therapies[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9(3): 218-227.

[2] CHAKRABARTI S, MOHANAKUMAR K P. Aging and neurodegeneration: a tangle of models and mechanisms [J]. *Aging Dis*, 2016, 7(2): 111-113.

[3] BURTON A. Preventing alzheimer's disease: could a new kind of trial be the key? [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 850-851.

[4] LEE J, LAM L, WOO J, et al. Lower fluid and fruits/vegetable intake in questionable dementia among older Hong Kong Chinese[J]. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14(1): 45-49.

[5] 周田田, 崔红梅, 牛娟, 等. 同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 与痴呆精神行为症状的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2015, 13(1): 89-91.

[6] JYVAKORPI S K, PURANEN T, PITKALA K H, et al. Nutritional treatment of aged individuals with Alzheimer disease living at home with their spouses: study protocol

for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2012, 13(1): 66.

[7] 魏伟, 刘恭平. 叶酸和维生素 B12 有效改善阿尔茨海默样记忆障碍[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2012, 41(4): 453-456.

[8] 王金东, 郑占杰, 孔伶俐, 等. 阿尔茨海默病精神障碍与叶酸和维生素 B12 的相关性[J]. *国际老年医学杂志*, 2014, 35(5): 200-202.

[9] SMITH A D, SMITH S M, DE JAGER C A, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(9): e12244.

[10] 范晓雪, 王乐, 王春燕, 等. 维生素 D 与阿尔茨海默病的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(14): 2780-2782.

[11] DURK M R, HAN K, CHOW E C, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of alzheimer's disease[J]. *J Neuro Sci*, 2014, 34(21): 7091-7101.

[12] BRIONES T L, DARWISH H. Decrease in age-related tau hyperphosphorylation and cognitive improvement following vitamin D supplementation are associated with modulation of brain energy metabolism and redox state [J]. *Neuroscience*, 2014, 262(6): 143-155.

[13] MIZWICKI M T, MENEGAZ D, ZHANG J, et al. Genomic and nongenomic signaling induced by 1 α , 25(OH) 2-vitamin D3 promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(1): 51-62.

[14] LITTLEJOHNS T J, HENLEY W E, LANG I A, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2014, 83(10): 920-928.

[15] AFZAL S, BOJESEN S E, NORDESTGAARD B G. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(3): 296-302.

[16] NAGEL G, HERBOLSHEIMER F, RIEPE M, et al. Serum vitamin D concentrations and cognitive function in a Population-Based study among older adults in South Germany[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(4): 1119-1126.

[17] BARNARD K, COLON-EMERIC C. Extraskelatal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010, 8(1): 4-33.

[18] 黄鹤, 向田, 解媛媛. 维生素 E 的抗氧化机制在阿尔茨海默病中的应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(8): 173-174.

[19] WU A G, YING Z, GOMEZ-PINILLA F. Vitamin E protects against oxidative damage and learning disability after mild traumatic brain injury in rats[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(3): 290-298.

[20] LI F J, SHEN L, JI H F. Dietary intakes of vitamin E, vi-

- tamin C, and β -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31(2): 253-258.
- [21] 管细红, 陈军喜, 唐霞珠. 维生素 E 与阿尔茨海默病关系的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(12): 2126-2131.
- [22] IQBAL K, LIU F, GONG C X, et al. Tau in alzheimer disease and related tauopathies [J]. Curr Alzheimer Res, 2010, 7(8): 656-664.
- [23] SHELKOVNIKOVA T A, KULIKOVA A A, TSVETKOV F O, et al. Proteinopathies--forms of neurodegenerative disorders with protein aggregation-based pathology [J]. Mol Biol (Mosk), 2012, 46(3): 402-415.
- [24] SHEVTSOV P N, SHEVTSOVA E F, BURBAEVA G S H. Effect of Aluminum, Iron, and Zinc Ions on the assembly of microtubules from brain microtubule proteins[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 161(4): 451-455.
- [25] KOSEOGLU E, KOSEOGLU R, KENDIRCI M, et al. Trace metal concentrations in hair and nails from Alzheimer's disease patients: Relations with clinical severity [J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 39: 124-128.
- [26] CARDOSO B R, ONG T P, JACOB-FILHO W, et al. Nutritional status of Selenium in Alzheimer's disease patients[J]. Br J Nutr, 2010, 103(6): 803-806.
- [27] SONG G, ZHANG Z, WEN L, et al. Selenomethionine ameliorates cognitive decline, reduces tau hyperphosphorylation, and reverses synaptic deficit in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41(1): 85-99.
- [28] STANYON H F, VILES J H. Human serum albumin can regulate amyloid- β peptide fiber growth in the brain interstitium; implications for Alzheimer disease [J]. J Biol Chem, 2012, 287(33): 28163-28168.
- [29] EZRA A, RABINOVICH-NIKITIN I, RABINOVICH-TOIDMAN P, et al. Multifunctional effect of human serum albumin reduces alzheimer's disease related pathologies in the 3xTg mouse model [J]. J Alzheimers Dis, 2016, 50(1): 175-188.
- [30] 刘欣艳, 刘闻莺, 余雪君, 等. 营养状况与阿尔兹海默病的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(18): 62-65.
- [31] KOSARI S, BADOER E, NGUYEN J C, et al. Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat [J]. Behav Brain Res, 2012, 235(1): 98-103.
- [32] PEPPING J K, FREEMAN L R, GUPTA S, et al. NOX2 deficiency attenuates markers of adiposopathy and brain injury induced by high-fat diet [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304(4): E392-E404.
- [33] GRAYSON B E, FITZGERALD M F, HAKALA-FINCH A P, et al. Improvements in hippocampal-dependent memory and microglial infiltration with calorie restriction and gastric bypass surgery, but not with vertical sleeve gastrectomy [J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(3): 349-356.
- [34] CHANG C Y, KUAN Y H, LI J R, et al. Docosahexaenoic acid reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats [J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(12): 2127-2137.
- [35] MOREIRA P I. High-sugar diets, type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013, 16(4): 440-445.
- [36] TAKEDA S, SATO N, UCHIO-YAMADA K, et al. Oral glucose loading modulates plasma β -amyloid level in alzheimer's disease patients: potential diagnostic method for Alzheimer's disease [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2012, 34(1): 25-30.
- [37] REIJMER Y D, VAN DEN BERG E, DE BRESSER J A, et al. Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes; MRI correlates and risk factors [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(2): 195-202.
- [38] 陈玉辉, 龚涛. 老年性痴呆的营养支持 [J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18(3): 178-181.
- [39] 叶芊, 单春雷. 认知功能对吞咽障碍的影响初探 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(12): 958-960.

(收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2017-10-06)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.05.055

药物对相关检验结果的影响

任江红 综述, 范征莉[△] 审校
(重庆市精神卫生中心 401147)

关键词: 药物; 临床检验; 结果差异; 解决对策
中图分类号: R965 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)05-0734-03

在临床上, 饮食、药物、标本采集和实验方法均可影响检验结果, 而药物是一个非常重要的因素。药物

[△] 通信作者, E-mail: Fanzl29@163.com。