综述
Review

金属元素与阿尔茨海默病发病机制的研究进展

何玉琼[1,2]，周灿灿[1]

1. 上海市第十人民医院药学部，上海 200072
2. 上海中医药大学中药研究所，上海 201203

摘要：

阿尔茨海默病（AD）是一种进行性神经退行性疾病，也是导致老年痴呆的最主要原因之一。目前认为β-淀粉样蛋白（Aβ）的过表达和沉积以及Tau蛋白的过度磷酸化在AD发生发展中起着关键性作用，然而AD的发病机制十分复杂，至今也尚未完全阐明。近年来，越来越多的研究表明体内金属元素水平的变化与AD的发生发展密切相关。体内的金属元素可通过影响与Aβ的生成、转运和代谢相关蛋白的表达和活性，调控Aβ在脑内的生成和沉积；此外，金属元素还可通过调控Tau蛋白的过度磷酸化在AD的发生发展中发挥重要作用。本文总结了4种金属元素（铜、铝、铁、铅）在AD发生发展中的作用，阐述了其在Aβ过表达和Tau蛋白过度磷酸化中的机制，希望能为AD的预防和治疗提供一定的理论依据。

关键词：金属元素；阿尔茨海默病；β-淀粉样蛋白；Tau蛋白

Advances on metal elements and mechanisms of Alzheimer's disease

HE Yuqiong[1,2], ZHOU Cancan[1] (1.Department of Pharmacy, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China; 2.Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract:

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and also the leading cause of dementia. The over-expression and deposition of amyloid β (Aβ) and the hyperphosphorylated Tau protein play critical roles in the pathogenesis of AD. However, the underlying mechanisms of AD are complex and still not fully understood. In recent years, increasing studies have found that changes of metal element levels in the body are closely associated with the progression of AD. Metal elements could regulate the production and deposition of Aβ in the brain by affecting the expression and activities of proteins related to the production, transport, and metabolism of Aβ. In addition, metal elements also play an important role in the progression of AD by regulating the hyperphosphorylation of tau protein. In this review, we summarized the roles of four metal elements including copper, aluminum, iron, and lead in the development of AD, and illustrated their mechanisms in Aβ over-expression and Tau protein hyperphosphorylation, aiming to provide new sights and a theoretical basis for the prevention and treatment of AD.

Keywords: metal element; Alzheimer's disease; amyloid β; Tau protein

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种进行性神经退行性疾病，也是导致老年痴呆的最主要原因之一。目前AD影响着全球约4 700万人，预计到2050年AD患者可达到1.15亿[1]。AD患者的主要症状是早期记忆丢失、人格改变以及感觉和运动功能缺陷。但是其发病机制十分复杂，至今也未完全阐明。近些年来，越来越多的研究表明除了遗传因素、衰老因素以及生活习惯等，体内金属元素（铜、铝、铁、铅）水平的变化与AD的发生发展密切相关。本文总结了铜、铝、铁、铅4种金属元素在AD发生中的作用及其在β-淀粉样蛋白（amyloid β，Aβ）生成和Tau蛋白过度磷酸化过程中的相关机制。

1 AD的发病机制

淀粉样蛋白前体（amyloid protein precursor，APP）蛋白是于1987年发现

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20253

基金项目
上海市青年科技英才扬帆计划（20YF1437600）

作者简介
何玉琼（1993—），女，博士生；
E-mail：yuqionghe1993@163.com

通信作者
周灿灿，E-mail: zhoucan3420@qq.com

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2020-05-20
录用日期 2020-12-15

文章编号 2095-9982(2021)02-0190-05
中图分类号 R12
文献标志码 A

▸引用
何玉琼，周灿灿. 金属元素与阿尔茨海默病发病机制的研究进展 [J]. 环境与职业医学，2021，38（2）：190-194.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20253

Funding
This study was funded.

Correspondence to
ZHOU Cancan, E-mail: zhoucan3420@qq.com

Ethics approval Not required
Competing interests None declared
Received 2020-05-20
Accepted 2020-12-15

▸To cite
HE Yuqiong, ZHOU Cancan. Advances on metal elements and mechanisms of Alzheimer's disease[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(2): 190-194.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20253

的一种在细胞内普遍存在的I型跨膜蛋白。目前认为APP蛋白在神经系统主要有两种代谢途径。(1) 淀粉样蛋白生成途径：APP蛋白在限速酶β-分泌酶1 (β-site amyloid precursor protein cleavage enzyme 1，BACE1) 和γ-分泌酶的作用下，通过剪切不同的位点生成$A\beta_{1-40}$或$A\beta_{1-42}$。(2) 非淀粉样蛋白生成途径：APP蛋白还可通过α-分泌酶和γ-分泌酶的作用形成分泌性APP蛋白。

体内生成的Aβ同时可以通过三种途径被代谢清除。(1) 酶降解途径：Aβ可被胰岛素降解酶和脑啡肽酶等降解。(2) 细胞内吞途径：Aβ可通过自噬-溶酶体途径被内吞降解[2]。(3) 转运途径：Aβ可被脑血管内皮细胞上的低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1，LRP-1) 转运出血脑屏障，进而被肝脏细胞摄取、降解。在这一过程中，脑血管内皮细胞上的晚期糖基化终产物受体也可以将外周的Aβ重新摄入脑中[3]。当出现病理状态时，体内Aβ的生成、代谢和清除发生异常，则会导致脑内Aβ的过表达和沉积，进而引起神经损伤。

Tau蛋白是一种微管相关蛋白，是神经细胞骨架的重要组成部分。当细胞内的Tau蛋白过度磷酸化会逐渐聚集形成神经纤维缠结[4]。Tau蛋白的异常磷酸化还会导致突触可塑性的异常，细胞活力的下降，最终引起神经细胞的死亡。在神经元中，丝裂原活化蛋白激酶、糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β) 等多种蛋白酶和蛋白激酶参与调节Tau蛋白磷酸化和去磷酸化[5]。

2 铜与AD

铜是人体必需金属元素，是机体多种氧化还原酶和单氧化酶的重要组成部分。中枢神经系统铜稳态的改变是神经退行性疾病患者的一个典型特征。研究发现，AD患者脑中Aβ斑块铜浓度高达390 μmol·L^{-1}，而同龄健康人脑中铜的浓度仅约79 μmol·L^{-1}[6]。Hutchinson等[7]发现脑内Aβ的聚集依赖于铜的水平。当铜水平升高后，其脑中Aβ的聚集和老年斑的形成均明显增加[8]。因此，脑中铜分布的异常与AD的发生发展密切相关。

在APP蛋白上有两个铜的结合位点，一个在Aβ片段区，一个在APP蛋白的N-末端结构域，其中His147、His151、Tyr168和Met170是铜与APP蛋白N-末端结合的关键配体[9]。Kitazawa等[10]发现慢性铜暴露还可提高APP蛋白的稳定性。此外，BACE1同样受到铜的调节。铜可与BACE1蛋白的C-末端的铜 (I) 结合位点结合，促进*BACE1* mRNA表达的下调，从而降低APP蛋白的β裂解[11]。铜还可以抑制脑血管内皮细胞上LRP-1的表达，抑制Aβ从中枢神经系统向外周的转运，从而导致Aβ在脑中的蓄积[12]。通过乙酸锌阻断Tg2576小鼠胃肠道对铜的吸收后，可降低脑中铜的水平，并抑制Aβ在脑中的表达[13]。

铜在Tau蛋白的调节中也发挥重要作用。Tau蛋白表达相关基因中微管相关蛋白基因可被特异性蛋白1 (special protein 1，Sp1) 所调控，而Sp1被证实是一种铜依赖的转录调节因子[14]。在人神经母细胞瘤细胞中发现，铜可以增加Tau蛋白的磷酸化水平，而通过铜螯合剂四硫代钼酸盐处理后Tau蛋白的过度磷酸化水平降低[15]。因此，铜可通过多种机制诱导Aβ的生成以及上调胞内Tau蛋白的过度磷酸化，参与AD的发生发展。

3 铝与AD

铝具有很强的神经毒性，是导致AD、脊髓侧索硬化症及帕金森综合征等神经退行性疾病的重要环境危险因素之一。1986年挪威的一项研究发现饮用水中铝含量相对较高的地区痴呆症的死亡率明显增加[16]。随后在英格兰和威尔士的一项横断面研究中也发现，与饮用水中铝质量浓度低于0.01 mg·L^{-1}的地区相比较，饮用水中铝质量浓度高于0.11 mg·L^{-1}的地区居民患AD的风险明显升高[17]。与正常人相比较，AD患者脑中铝质量浓度增加[18]。在动物实验中，通过免疫组织化学方法同样观察到了铝暴露的动物脑中与AD患者相似的成对螺旋丝状结构[19]。Murayama等[20]进一步证实具有成对的螺旋丝状结构的Tau蛋白可与铝结合。Praticò等[21]利用*AβPP*基因转染小鼠发现铝暴露增加了小鼠脑中Aβ的表达和老年斑的形成。但也有报道表明铝对Tg2576小鼠的学习记忆和Aβ的表达并无影响[22]。综上研究结果表明，铝作为一种人体的非必需金属元素，与AD的患病密切相关，通过减少铝的摄入，可有效降低AD的发生发展。

4 铁与AD

铁是人体必需的微量元素之一，在机体内参与各种生理生化活动，包括细胞的能量代谢，DNA的合成和修复等。Crespo等[23]发现，与同龄健康人相比较，

AD患者血清中铁的水平也同样明显偏低。动物实验发现，幼年时期的铁缺乏会诱导其体内与AD发生发展相关的基因出现明显上调[24]。

然而，不仅是铁的缺乏，铁的蓄积也与AD的发生发展密切相关。早在1953年就发现铁的蓄积与Aβ的沉积密切相关。利用定量核磁共振成像技术证实与正常人相比较，AD患者皮层和海马组织中铁含量明显升高[25]。Cho等[26]通过体外实验发现，在SH-SY5Y细胞内铁可以通过调节铁应答元件上调*APP*的表达，而铁螯合物又可以促进铁调节蛋白-1的表达，选择性抑制APP的翻译，抑制APP的表达。铁还可以通过调节APP的表达，影响Aβ的聚集。细胞内的Fe^{2+}和Fe^{3+}可与$A\beta_{42}$和$A\beta_{40}$相互作用，促进Aβ聚集成纤维状的程度和速度[27]。在Aβ聚集过程中，铁可以延缓Aβ从非结构化构象向有序的交叉β原纤维转变，阻碍Aβ的聚集，从而降低其对神经系统的毒性[28]。此外，Aβ的聚集也会改变脑中铁水平的稳态。转铁蛋白主要负责铁的转运，其主要在少突胶质细胞和脉络丛细胞上表达[29]。有研究发现，AD患者脑白质中转铁蛋白的表达明显降低[30]。转铁蛋白受体1和二价金属调节转运蛋白1主要调节脑组织对铁的摄取[31]。而Aβ可以增加线虫和SH-SY5Y细胞中铁的含量，其机制可能与上调转铁蛋白受体1和二价金属调节转运蛋白1的表达有关[32]。因此，铁在Aβ的生成和聚集中发挥了重要作用。

5 铅与AD

铅是一种常见的环境污染物，越来越多的研究发现铅是导致阿尔茨海默病的重要环境危险因素之一。早在1975年就证实患者发育期铅暴露后，其脑组织中出现大量的神经纤维缠结和老年斑的沉积[33]。研究发现小鼠生命早期的铅暴露可引起脑组织中*APP* mRNA和蛋白的表达升高[34]。Wu等[35]也发现食蟹猴生命早期铅暴露可导致其老年期脑组织中*APP*和*BACE1* mRNA表达升高，促进Aβ在脑中的沉积，并推测其原因可能是由于DNA甲基转移酶活性减少以及DNA氧化损伤水平升高引起的。此外，铅不仅影响脑中Aβ的生成，还导致脉络丛组织中与Aβ转运相关蛋白LRP-1的表达明显降低[36]。同时，铅暴露还抑制脉络丛组织中胰岛素降解酶的活性，从而降低Aβ在脑中的降解[37]。在铅与AD方面，本课题组也进行了相关研究，发现大鼠发育期铅暴露可在早期就引起脑组织中*APP*、*BACE1* mRNA和蛋白水平的升高，促进Aβ的表达和老年斑的形成，并且这种改变可能与铅改变脑胆固醇稳态，激活SREBP2-BACE1通路相关[38]。

铅同样也影响Tau蛋白的表达。铅暴露不仅能增加老年期食蟹猴大脑皮层中*Tau* mRNA和蛋白表达，并且还增加了Tau蛋白的磷酸化[39]。Gassowska等[40]认为铅通过增加GSK-3β和细胞周期依赖性蛋白激酶5的活性，促进了Tau蛋白Ser396和Ser199/202的磷酸化。通过转基因小鼠模型进一步证实，当Tau蛋白被敲除后，铅暴露不会引起小鼠的认知功能下降，也不会导致脑中APP蛋白和Aβ表达改变[41]。因此，铅主要通过促进Aβ的生成，抑制Aβ的降解，并且上调Tau蛋白的磷酸化在AD的发生发展中发挥重要作用。

6 小结与展望

随着对阿尔茨海默病研究的深入，金属元素在AD发生发展中的作用逐步受到关注。尽管目前关于金属元素在AD中的确切作用尚无最后定论，甚至尚有争议，但可以肯定金属元素在AD的发生发展中发挥了重要作用。有学者提出通过测定体内金属元素水平作为预测和诊断AD的方法之一，也有人提出通过金属螯合剂调节体内金属稳态来缓解和治疗AD。尽管以上问题仍需进一步研究，但为AD的预防和治疗提供了新的靶点和思路。

参考文献

[1] BONDI M W，EDMONDS E C，SALMON D P. Alzheimer's disease：past，present，and future [J]. J Int Neuropsychol Soc，2017，23 (9/10)：818-831.

[2] FUNDERBURK S F，MARCELLINO B K，YUE Z. Cell “self-eating” (autophagy) mechanism in Alzheimer's disease [J]. Mt Sinai J Med，2010，77 (1)：59-68.

[3] DEANE R，YAN S D，SUBMAMARYAN R K，et al. RAGE mediates amyloid-β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain [J]. Nat Med，2003，9 (7)：907-913.

[4] NEVE R L，HARRIS P，KOSIK K S，et al. Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2 [J]. Brain Res，1986，387 (3)：271-280.

[5] DREWES G，TRINCZEK B，ILLENBERGER S，et al. Microtubule-

associated protein/microtubule affinity-regulating kinase (p110mark). A novel protein kinase that regulates tau-microtubule interactions and dynamic instability by phosphorylation at the Alzheimer-specific site serine 262 [J]. J Biol Chem, 1995, 270 (13): 7679-7688.

[6] MOT A I, WEDD A G, SINCLAIR L, et al. Metal attenuating therapies in neurodegenerative disease [J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11 (12): 1717-1745.

[7] HUTCHINSON R W, COX A G, MCLEOD C W, et al. Imaging and spatial distribution of β-amyloid peptide and metal ions in Alzheimer's plaques by laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry [J]. Anal Biochem, 2005, 346 (2): 225-233.

[8] SPARKS D L, SCHREURS B G. Trace amounts of copper in water induce β-amyloid plaques and learning deficits in a rabbit model of Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100 (19): 11065-11069.

[9] BARNHAM K J, MCKINSTRY W J, MULTHAUP G, et al. Structure of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein copper binding domain. A regulator of neuronal copper homeostasis [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (19): 17401-17407.

[10] KITAZAWA M, CHENG D, LAFERLA F M. Chronic copper exposure exacerbates both amyloid and tau pathology and selectively dysregulates cdk5 in a mouse model of AD [J]. J Neurochem, 2009, 108 (6): 1550-1560.

[11] GERBER H, WU F, DIMITROV M, et al. Zinc and copper differentially modulate amyloid precursor protein processing by γ-secretase and amyloid-β peptide production [J]. J Biol Chem, 2017, 292 (9): 3751-3767.

[12] SINGH I, SAGARE A P, COMA M, et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid-β homeostasis by altering its production and clearance [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (36): 14771-14776.

[13] HARRIS CJ, VOSS K, MURCHISON C, et al. Oral zinc reduces amyloid burden in Tg2576 mice [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41 (1): 179-192.

[14] HEICKLEN-KLEIN A, GINZBURG I. Tau promoter confers neuronal specificity and binds Sp1 and AP-2 [J]. J Neurochem, 2000, 75 (4): 1408-1418.

[15] VOSS K, HARRIS C, RALLE M, et al. Modulation of tau phosphorylation by environmental copper [J]. Transl Neurodegener, 2014, 3 (1): 24.

[16] MARTYN C N. The epidemiology of Alzheimer's disease in relation to aluminium [J]. Ciba Found Symp, 1992, 169: 69-79.

[17] MARTYN C N, BARKER D J, OSMOND C, et al. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water [J]. Lancet, 1989, 1 (8629): 59-62.

[18] CRAPPER D R, KRISHNAN S S, DALTON A J. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration [J]. Science, 1973, 180 (4085): 511-513.

[19] SAVORY J, HUANG Y, HERMAN M M, et al. Tau immunoreactivity associated with aluminum maltolate-induced neurofibrillary degeneration in rabbits [J]. Brain Res, 1995, 669 (2): 325-329.

[20] MURAYAMA H, SHIN R W, HIGUCHI J, et al. Interaction of aluminum with PHFτ in Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration evidenced by desferrioxamine-assisted chelating autoclave method [J]. Am J Pathol, 1999, 155 (3): 877-885.

[21] PRATICÒ D, URYU K, SUNG S, et al. Aluminum modulates brain amyloidosis through oxidative stress in APP transgenic mice [J]. FASEB J, 2002, 16 (9): 1138-1140.

[22] RIBES D, TORRENTE M, VICENS P, et al. Recognition memory and β-amyloid plaques in adult Tg2576 mice are not modified after oral exposure to aluminum [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2012, 26 (2): 179-185.

[23] CRESPO Â C, SILVA B, MARQUES L, et al. Genetic and biochemical markers in patients with Alzheimer's disease support a concerted systemic iron homeostasis dysregulation [J]. Neurobiol Aging, 2014, 35 (4): 777-785.

[24] CARLSON E S, MAGID R, PETRYK A, et al. Iron deficiency alters expression of genes implicated in Alzheimer disease pathogenesis [J]. Brain Res, 2008, 1237: 75-83.

[25] ZHU W Z, ZHONG W D, WANG W, et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease [J]. Radiology, 2009, 253 (2): 497-504.

[26] CHO H H, CAHILL C M, VANDERBURG C R, et al. Selective translational control of the Alzheimer amyloid precursor protein transcript by iron regulatory protein-1 [J]. J Biol Chem, 2010, 285 (41): 31217-31232.

[27] ROTTKAMP C A, RAINA A K, ZHU X, et al. Redox-active

iron mediates amyloid-β toxicity [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 30 (4): 447-450.

[28] LIU B, MOLONEY A, MEEHAN S, et al. Iron promotes the toxicity of amyloid beta peptide by impeding its ordered aggregation [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (6): 4248-4256.

[29] KANNINEN K, HEIKKINEN R, MALM T, et al. Intrahippocampal injection of a lentiviral vector expressing Nrf2 improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106 (38): 16505-16510.

[30] REILLY J F, GAMES D, RYDEL R E, et al. Amyloid deposition in the hippocampus and entorhinal cortex: quantitative analysis of a transgenic mouse model [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100 (8): 4837-4842.

[31] PARDRIDGE W M, EISENBERG J, YANG J. Human blood-brain barrier transferrin receptor [J]. Metabolism, 1987, 36 (9): 892-895.

[32] WAN L, NIE G, ZHANG J, et al. β-Amyloid peptide increases levels of iron content and oxidative stress in human cell and *Caenorhabditis elegans* models of Alzheimer disease [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50 (1): 122-129.

[33] NIKLOWITZ W J, MANDYBUR T I. Neurofibrillary changes following childhood lead encephalopathy: case report [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1975, 34 (5): 445-455.

[34] BASHA M R, MURALI M, SIDDIQI H K, et al. Lead (Pb) exposure and its effect on APP proteolysis and Abeta aggregation [J]. FASEB J, 2005, 19 (14): 2083-2084.

[35] WU J, BASHA M R, BROCK B, et al. Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): evidence for a developmental origin and environmental link for AD [J]. J Neurosci, 2008, 28 (1): 3-9.

[36] BEHL M, ZHANG Y, MONNOT A D, et al. Increased β-amyloid levels in the choroid plexus following lead exposure and the involvement of low-density lipoprotein receptor protein-1 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 240 (2): 245-254.

[37] BEHL M, ZHANG Y, ZHENG W. Involvement of insulin-degrading enzyme in the clearance of beta-amyloid at the blood-CSF barrier: consequences of lead exposure [J]. Cerebrospinal Fluid Res, 2009, 6: 11.

[38] ZHOU C C, GAO Z Y, WANG J, et al. Lead exposure induces Alzheimers's disease (AD)-like pathology and disturbes cholesterol metabolism in the young rat brain [J]. Toxicol Lett, 2018, 296: 173-183.

[39] BIHAQI S W, ZAWIA N H. Enhanced taupathy and AD-like pathology in aged primate brains decades after infantile exposure to lead (Pb) [J]. Neurotoxicology, 2013, 39: 95-101.

[40] GASSOWSKA M, BARANOWSKA-BOSIACKA I, MOCZYDŁOWSKA J, et al. Perinatal exposure to lead (Pb) promotes Tau phosphorylation in the rat brain in a GSK-3β and CDK5 dependent manner: Relevance to neurological disorders [J]. Toxicology, 2016, 347-349: 17-28.

[41] WRIGHT K, BIHAQI S W, LAHOUEL A, et al. Importance of tau in cognitive decline as revealed by developmental exposure to lead [J]. Toxicol Lett, 2018, 284: 63-69.

（英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣）