

- [15] 杨建成, 冯颖, 吕秋凤, 等. 牛磺酸对老年雄性大鼠抗衰老作用的研究[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(11): 1020-1022.
- [16] Simchon S, Jan KM, Chien S. Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow[J]. Am J Physiol, 1987, 253(4 pt 2): 898-903.
- [17] Small M, Barr-Nea L, Aronson M, et al. The effects of maximal exercise on blood rheology in normal males with and without beta-adrenoceptor antagonists[J]. Clin Hemorheology, 1985, 5(3): 281-289.
- [18] Liu X, Qin W, Yin D. Biochemical relevance between oxidative/carbonyl stress and elevated viscosity of erythrocyte suspensions[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2004, 31(2): 149-156.
- [19] 张雪琳. 关于运动性疲劳的氧自由基-脂质过氧化理论概述[J]. 河北体育学院学报, 2000, 14(3): 67-71.
- [20] Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress[J]. Med Sci Sports Exerc, 1993, 25(2): 218-224.
- [21] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry[J]. J Gerontol, 1956, 11(3): 298-300.

(收稿日期: 2009-11-10)

脑衰老与认知障碍的研究进展

崔德华

[中图分类号] R 735.7 [文献标识码] A doi:10.3969/j.issn.1003-9198.2010.01.007



崔德华 教授

脑衰老与大脑功能和人体老化有关,衰老是人类生命过程的必然规律,神经系统是重要的机能调节系统,也是受衰老影响最大的系统之一,衰老的脑组织会产生一些特征性的改变,了解脑衰老分子机制

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30570533;30670414;30973145);科技部 973 项目(2006CB500705);科技部 863 项目(060102A4031);教育部博士点基金(20090001110058)

作者单位: 100000 北京市, 北京大学神经科学研究所 北京大学第三医院神经内科

对老年认知障碍的研究具有重要意义。

1 脑衰老特征性变化

随着年龄增长,神经元内沉积脂褐质(老年色素, lipofuscin)为脑衰老特征性金标准。未进行特殊染色也可在光镜和荧光显微镜下观察到神经元内颗粒状脂褐质。造成神经元蓄积脂褐质的主要原因是出现交联物质增生和积聚,某些离子化的分子基团,在生命的早期有其正常代谢和排出途径,老年期这种代谢和排出逐渐减慢并在体内积聚。脂褐质大部分来自线粒体,是由不饱和脂肪过氧化物形成的交联体。由于这种交联体分子量大,不易从细胞内排出,在神经元内沉积,尤以大脑皮质和海马部位为著,是迄今唯一较为明确而公认的正常衰老标志。无论上述交联物质的积聚,或是异常糖基化或自由基的过量生成,最终都能使蛋白质的质和量发生变化,引起生物膜的通透性、受体结构、酶的催化功能改变,引起正常

生化代谢减慢或停滞,出现脂褐质积聚^[1-2]。

2 脑衰老基因

2.1 Klotho 基因 是最初发现的脑衰老基因,该基因断裂可使小鼠表现出类似人类早衰的症状,如活动减少、生育能力丧失、骨质疏松、动脉硬化等,并且通过研究发现,将正常的 Klotho 蛋白注入表达内源性 Klotho 基因的器官,可以改善全身性衰老症状,因此认为 Klotho 蛋白本身就是一种抗衰老体液因子。

2.2 衰老相关基因

2.2.1 早老素基因: (1)早老素基因突变与细胞内 A β : 1995 年,笔者所在的实验室世界首次发现了家族性阿尔茨海默病(FAD)患者的 S182 突变基因(现称为 PS1-H163R)。此后笔者提出了独自の细胞内蓄积 A β 42 可发生阿尔茨海默病(AD)的学说,发现了早老素 1(presenilin 1, PS1)基因突变的脑组织没有形成老年斑阶段,细胞内蓄积的 A β 42 可以促进神经细胞的变

性脱落,并且可引起 AD 发病的论据,引发 AD 的研究引起研究者的极大关注。1998 年,笔者进行了 PS1 对细胞骨架蛋白相互关系的研究,首次发现 PS1-C 与神经元纤维缠结(NFT)结合,PS 基因通过调控 Notch 信号传导从而调控其裂解过程,参与 APP 的代谢。PS 基因的突变使 A β 产生增多,神经元内沉积脂褐质并对凋亡的易患性也增加,成为已证实的脑衰老基因^[3]。

(2) 早老素基因突变与 Tau 蛋白:随着增龄脑内激酶活性增高或磷酸酶活性降低可引起 Tau 蛋白过磷酸化导致出现 NFT,脑内大量出现 NFT 是 AD 的重要病理特征之一,但早老素基因突变与 NFT 的关联尚不清。笔者首次发现 Tau 蛋白的过磷酸化所产生的 NFT 与早老素有关联,2005 年首次发现早老素促进糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性,导致 Tau 蛋白的过磷酸化^[4,5]。

2.2.2 死亡因子-4(morf-4):1997 年在人的 4 号染色体的一个小片段上,发现一个称做死亡因子-4(mortality factor-4)或称为 morf-4 的基因,由 morf-4 基因所编码的蛋白质可能帮助细胞监控它们的端粒长度,从而达到调控衰老的目的。此外,还有 ced-3、ced-4 及白介素-1 基因激活也可诱发细胞程序性死亡。现在已有大量研究认为,细胞程序性死亡参与 AD 的发病过程^[6-7]。

2.2.3 Werners、p21、p16INK4:该 Werners 基因导入体外培养的成纤维细胞株表现提早衰老。p21(又称 WAF1 或 CIP1)的转录产物在衰老细胞中较年轻细胞增高,相应 p21 蛋白含量也升高,并且在年轻细胞中 p21 过量表达可抑制细胞周期的进程,提示 p21 基因是衰老基因。p16INK4 在衰老成纤维细胞中,其蛋白水平较年轻细胞高,并且

在永生细胞系中常突变或缺失,故认为 p16INK4 也是衰老基因^[8-9]。

2.2.4 clk、daf-2:有研究发现,线虫(*Caenorhabditis elegans*)的寿限与 clk 基因以及 daf 家族的 daf-2 基因相关。daf 基因编码与蠕虫发育相关传递途径中某些蛋白分子的基因,而 clk 则通过影响染色体的结构和功能起作用,它们又称生物钟基因,二者均是与衰老相关的基因^[10-12]。

3 脑衰老机制

衰老是一种多因素、多器官参与的综合性现象,近年来衰老领域研究进展的一个重要部分是有关衰老表观遗传调控的,这一领域的进展对延缓衰老和抗衰老研究具有重要的科学价值,现将这一领域的最新进展讲述如下。

3.1 异常糖基化学说 非酶糖基化是指体内蛋白质中氨基与还原糖的羰基在无酶条件下发生的反应,其高级阶段形成不溶性、不被酶降解的交联体,称晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)。AGEs 可通过作用于细胞受体来影响细胞功能,改变多种细胞因子的表达水平,产生病理生理作用。除信号转导机制外,堆积在老年斑附近的 AGEs 可直接加速氧化应激,破坏谷胱甘肽还原状态。AGEs 阳性的小胶质和星形胶质细胞在 AD 患者的脑组织大量表达 iNOS,并在成熟的老年斑周围诱导氧化应激。现代科学认为自由基反应异常是衰老过程中细胞损害的主要原因,细胞内脂褐质的沉积是细胞膜系统发生过氧化反应的产物,衰老的神经细胞内脂褐质明显增多,当在细胞内积聚到一定程度,会造成核糖核酸的损害,最终将影响细胞的代谢导致细胞死亡。目前已经公认,脂褐质是细胞衰老过程中具有的特征

性物质,神经元内脂褐质蓄积是神经系统老化的标志之一^[13-15]。

3.2 自由基与线粒体衰老学说 衰老学说中最有影响力的学说就是 1956 年美国学者 Harman 提出的自由基学说,自由基是人体正常的代谢产物,正常情况下人体内的自由基处于不断的产生与消除的动态平衡中,一旦数量过多会引起生物大分子如脂质、蛋白质、核酸的损伤。1980 年, Miquel 和 Cowoker 提出衰老的线粒体假说,认为线粒体的损伤是细胞衰老和死亡的分子基础。线粒体是产生自由基的最主要的亚细胞器,过量的自由基损伤线粒体,影响呼吸功能并且由此增加电子流和活性氧生成,加重氧化应激和线粒体氧化损伤,在活性氧生成和线粒体 DNA(mtDNA)氧化损伤和突变间形成了恶性循环。过多的自由基能造成多种 DNA 损伤,如染色体移位、DNA 单双链断裂、DNA 片段缺失,都随年龄积累。DNA、RNA 变化最明显的部位是上颞回、前中央回、纹状体、脑干黑质及蓝斑海马等。mtDNA 比核 DNA 更易遭受氧化损伤,损伤程度高,mtDNA 的突变是一个很好的衰老生物学指标。有关检测 mtDNA 突变的实验结果显示:在停止分裂的组织细胞中,mtDNA 的多种突变随年龄呈指数增加。mtDNA 突变以片段缺失最普遍,帕金森病、AD 等老年常见病都与 mtDNA 片段缺失有关。氧在代谢过程中产生的多种性质活泼的自由基能使生物膜发生脂质过氧化,生成脂质过氧化物(LPO),LPO 可以分解产生丙二醛(MDA),MDA 是一种有害物质,它可以引起多种生化毒性反应,形成老年斑、脂褐质等异常代谢产物,造成机体衰老和多种疾病。此外,自由基也能造成蛋白质和糖类的损伤。随着自由基

生物学的发展,在自由基学说基础上提出了很多新理论和假说,如自由基氧化-非酶糖基化衰老学说,提出羰基毒化是自由基和非酶糖基化反应衰老机制的共同核心过程,1993 年英国的 Wolff 博士根据他的研究成果提出了“糖基氧化”(glycoxidation),实验证明与氧自由基相关的氧化过程确实加速和促进了糖基化反应的作用^[16-18]。

3.3 氧化衰老和胰岛素受体信号转导 脑内胰岛素主要来自外周,少量由局部(例如海马、额叶前皮质等)分泌。胰岛素在脑内主要分布于神经元,胰岛素受体蛋白密集在海马 CA1 区的锥体细胞轴突、下丘脑肾上腺素能神经末端及嗅球的树-树突触小体的细胞膜表面,在与认知密切相关的皮质脑区表达丰富。对神经元来说磷脂酰肌醇激酶(PI3K)是胰岛素作用的关键因素,研究表明 PI3K 在参与神经元存活的途径中,PI3K/蛋白激酶 B(Akt)途径非常重要,PI3K/Akt 的活化能够抑制神经元的凋亡,而当 PI3K/Akt 不表达时则不能抑制凋亡。目前已经明确,胰岛素的神经保护作用主要通过 Akt 和 GSK-3 β 信号通路,胰岛素能激活 PI3K/Akt 通路,抑制 GSK-3 β 信号通路。Hutter 等在体外培养人神经细胞观察到,外周胰岛素水平下降可以抑制 PI3K 的活性,而 PI3K 可通过自身活性下降来导致下游的 GSK-3 β 由非活化型转变为活化型,从而 Tau 蛋白发生磷酸化,而 Tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 最早出现的病理改变。上述研究均说明,胰岛素是一种神经保护剂,通过调节氧化防御、调节神经代谢、抗凋亡等对抗神经退行性变疾病相关的氧化应激。此外,参与神经系统胰岛素抗衰老的还有细胞外

信号调节激酶(ERK)1/2 通路,且在 PI3K/Akt 和 ERK1/2 通路间存在交叉^[19-21]。

3.4 糖及脂类代谢异常 糖代谢及脂类代谢异常可引起脑衰老,同时促进认知障碍的发生。我们跟北京大学心血管研究室合作研究首次发现脂蛋白脂肪酶缺陷可引起神经突触小胞减少,导致认知障碍。研究结果提示,脂类代谢异常可促进脑衰老认知障碍。

4 脑衰老认知障碍与表观遗传学

4.1 表观遗传学 表观遗传学(epigenetics)是研究表观遗传变异的遗传学分支学科。表观遗传变异是指,在基因的 DNA 序列没有发生改变的情况下,基因功能发生了可遗传的变化,并最终导致了表型的变化。从目前的研究来看,X 染色体剂量补偿、DNA 甲基化、组蛋白密码、基因组印记、表观基因组学和人类表观计划等问题都是表观遗传学研究的内容^[22]。

4.1.1 X 染色体失活:在哺乳动物中,雌雄性个体 X 染色体的数目不同,这类动物需要以一种方式来解决 X 染色体剂量的差异。在雌性哺乳动物中,两条 X 染色体有一个是失活的,称为 X 染色体的剂量补偿(dosage compensation)。X 染色体失活的选择和起始发生在胚胎发育的早期,这个过程被 X 失活中心(X-inactivation center, Xic)所控制,是一种反义转录调控模式。这个失活中心存在着 X 染色体失活特异性转录基因 Xist,当失活的命令下达时,这个基因就会产生一个 17 kb 不翻译的 RNA 与 X 染色体结合,引发失活。X 失活中心还有“记数”的功能,即保持每个二倍体中仅有一条 X 染色体有活性,其余全部失活。X 染色体的失活状态需

要表观遗传修饰如 DNA 甲基化来维持。这种失活可以通过有丝或减数分裂遗传给后代。X 染色体失活是表观遗传学研究的很好范例,它能帮助人们认识基因沉默是如何建立和通过遗传而保持的。今后对于 X 染色体失活的研究还要特别关注于哪些因素调控了 Xic 的功能、XistRNA 造成沉默的机制和一些像 BRCA1 的蛋白质在 X 染色体失活中的作用等问题^[23]。

4.1.2 DNA 甲基化:甲基化是基因组 DNA 的一种主要表观遗传修饰形式,是调节基因组功能的重要手段。在脊椎动物中,CpG 二核苷酸是 DNA 甲基化发生的主要位点。CpG 常成簇存在,人们将基因组中富含 CpG 的一段 DNA 称为 CpG 岛(CpG island),通常长度在 1~2 kb 左右。CpG 岛常位于转录调控区附近,DNA 甲基化的研究与 CpG 岛的研究密不可分。在 DNA 甲基化过程中,胞嘧啶突出于 DNA 双螺旋并进入与胞嘧啶甲基转移酶结合部位的裂隙中,该酶将 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)的甲基转移到胞嘧啶的 5'位,形成 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5MC)。体内甲基化状态有 3 种:持续的低甲基化状态,如持家基因;诱导的去甲基化状态,如发育阶段中的一些基因;高度甲基化状态,如女性的一条缢缩的 X 染色体。DNA 甲基化主要是通过 DNA 甲基转移酶家族(DNA methyltransferase, Dnmt)来催化。DNA 甲基转移酶分为 2 种:一种是维持甲基化酶 Dnmt1;另一种是重新甲基化酶 Dnmt3a 和 Dnmt3b,它们使去甲基化的 CpG 位点重新甲基化。在细胞分化的过程中,基因的甲基化状态将遗传给后代细胞。但在哺乳动物的生殖细胞发育时期和植入前胚胎期,其范围内的甲基化模式

通过大规模的去甲基化和接下来的再甲基化过程发生重编程,从而产生具有发育潜能的细胞^[23]。

4.1.3 组蛋白密码:染色体的多级折叠过程中,需要 DNA 同组蛋白(H3、H4、H2A、H2B 和 H1)结合在一起。研究中,人们发现组蛋白在进化中是保守的,但它们并不是通常认为的静态结构。组蛋白在翻译后的修饰中会发生改变,从而提供一种识别的标志,为其他蛋白与 DNA 的结合产生协同或拮抗效应,它是一种动态转录调控成分,称为组蛋白密码(histone code)。这种常见的组蛋白外在修饰作用包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、糖基化、ADP 核糖基化、羧基化等等,它们都是组蛋白密码的基本元素。与 DNA 密码不同的是,组蛋白密码和它的解码机制在动物、植物和真菌类中是不同的。我们从植物细胞保留有发育成整个植株的全能性和去分化的特性中,就可以看出它们在建立和保持表观遗传信息方面与动物是不同的。在组蛋白的修饰中,乙酰化、甲基化研究最多。乙酰化修饰大多在组蛋白 H3 的 Lys9、14、18、23 和 H4 的 Lys5、8、12、16 等位点。对这两种修饰结果的研究显示,它们既能激活基因也能使基因沉默。甲基化修饰主要在组蛋白 H3 和 H4 的赖氨酸和精氨酸两类残基上^[23]。

4.1.4 印记:人们在研究中发现,来自双亲的某些等位基因,在子代的表达不同,由于源自某一亲本的等位基因或它所在染色体发生了表观遗传修饰,导致不同亲本来源的两个等位基因在子代细胞中表达不同。在基因组中的这类现象就是基因组印记(genomic imprinting)。

印记基因在发育过程中扮演重要的角色,它们一般在染色体上成

簇分布。在小鼠和人体中已知有 80 多种印记基因。等位基因的抑制(allelic repression)被印记控制区(imprinting control regions, ICRs)所调控,该区域在双亲中的一个等位基因是甲基化的。ICR 在不同区域中对印记的调控存在差异。在一些区域中,未甲基化的 ICR 组成一个绝缘子阻止启动子和增强子间的相互作用;在其他区域中,可能有非编码 RNA(non-coding RNAs)的参与,这种沉默机制与 X 染色体失活相似。在配子形成时期,非组蛋白和附近的序列单元可以影响到差异甲基化的建立。在基因印记维持的研究中,人们注意到表观印记的反常可能在人体中导致复杂的疾病。一些环境因素,比如食物中的叶酸也会破坏印记。人们知道环境可以影响到由遗传因素所决定的表型^[23-24]。

4.2 表观遗传在脑衰老中所起的作用 近年来衰老领域取得了令人鼓舞的进展,其中一个重要方面就是衰老的表观遗传学,包括表观遗传在细胞和器官衰老中的角色。有一些实验证据显示表观遗传改变在细胞和器官衰老中起关键决定作用,研究人员发现染色质重塑的失衡会启动增殖细胞和组织的不可逆生长停滞,使用针对特异染色质重塑酶的药物可以发展预防和减少一些衰老相关疾病发生的治疗方法。衰老的表观遗传失调节,几种与衰老相关分子的表观遗传学,如 PASG、EZH2、PcG 和端粒酶等表观遗传调控脑衰老,这一领域的进展对延缓衰老和抗衰老研究具有重要的科学价值。

4.3 表观遗传在认知障碍中所起的作用 认知障碍疾病中,以 AD 为常见,AD 是多基因有关的疾病,NFT、胆碱能神经元丢失、老年斑等

为其主要病理特征。该病以 β -淀粉样蛋白(A β)聚集在神经细胞内影响神经突触传递功能乃至神经细胞凋亡并引起认知障碍为特征,其中家族遗传性占 5%~10%,而绝大多数的 AD 是属散发性与表观遗传有关^[23]。

饮食、遗传基因多态性和环境中的化学物质的作用,均可导致 DNA 的甲基化状态改变。饮食中的蛋氨酸和叶酸是 DNA 甲基化甲基基团的供体。如果饮食中缺乏叶酸、蛋氨酸或硒元素,就会改变基因的甲基化状态,因此环境因素和个体遗传特性共同作用,决定了潜在的表观遗传疾病的危险性。例如缺乏叶酸和维生素 B12 可导致高浓度的总同型半胱氨酸和 DNA 甲基化异常,促使 AD 的发生。大脑中蛋氨酸/同型半胱氨酸代谢中叶酸和维生素 B12 是必不可少的辅助因子。以 N5-甲基四氢叶酸为甲基的供体,维生素 B12 为辅因子,在蛋氨酸合成酶催化下,再甲基化形成蛋氨酸,或以甜菜碱为甲基供体,在甜菜碱 Hey 甲基转移酶的作用下生成蛋氨酸,其中 N5-甲基四氢叶酸是在 N5、N10-亚甲基四氢叶酸还原酶(N5、N10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)催化下,通过叶酸循环生成的。近年来,伴随同型半胱氨酸(Hcy)在脑部疾病中的研究日益增多,研究者发现,Hcy 血浆水平可能与 AD 的发生发展有密切关系,高 Hcy 血症是 AD 独立的且强有力的危险因素。在排除了 AD 的一般危险因素后,随着 Hcy 的浓度升高,AD 的患病风险逐渐增加。研究发现 AD 病人高血浆 Hcy 水平促进了神经退行性变,并且一旦这些病理过程被诱发,血浆 Hcy 水平将会独立于生理性年老

所诱发的水平升高。关于 Hcy 如何参与 AD 致病过程目前还未明了。但一些研究提示了 Hcy 在 AD 病理过程中可能发挥作用。Rima Obeid 等发现 Hcy 缺乏将会导致甲基化和(或)氧化还原过程紊乱,进而促进 Ca^{2+} 内流,淀粉样蛋白和 Tau 蛋白积聚,进而造成细胞凋亡和神经元死亡。Hcy 的这些作用可能是通过激活 N-methyl-D-aspartate 受体亚型来介导的。Hcy 的神经毒性可以被叶酸、谷氨酸受体拮抗剂或其他抗氧化剂来阻断。将外源性 Hcy 与 $\text{A}\beta(1-40)$ 结合,发现会促进后者在离体和在体两种条件下 β -sheet 构象形成,进而促进 β -纤维形成和产生神经毒性,提示了 $\text{A}\beta$ 在脑内的活动会被异常代谢信号如胞外高 Hcy 水平影响,成为 Hcy 参与 AD 发病的一个可能机制。这一研究提示了 Hcy 神经毒性的新机制,揭示了 Hcy 在 AD 发生过程中具有一定的作用,并且为未来的药物开发提供了新的方向。

[参考文献]

- [1] Li M, Sun M, Liu Y, et al. Copper down-regulates neprilysin activity through modulation of neprilysin degradation[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(1):161-169.
- [2] Liu Y, Ye ZL, Luo HZ, et al. Inhalative formaldehyde exposure enhances aggressive behavior and disturbs monoamines in frontal cortex synaptosome of male rats[J]. Neurosci Lett, 2009, 464(2):113-116.
- [3] Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, et al. Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation[J]. Nat Med, 1999, 5(5):560-564.
- [4] Chui DH, Dobo E, Makifuchi T, et al. Apoptotic neurons in Alzheimer's disease frequently show intracellular Abeta42 labeling[J]. J Alzheimers Dis, 2001, 3(2): 231-239.
- [5] Chui DH, Shirotani K, Tanahashi H, et al. Both N-terminal and C-terminal fragments of presenilin 1 colocalize with neurofibrillary tangles in neurons and dystrophic neurites of senile plaques in Alzheimer's disease[J]. J Neurosci Res, 1998, 53(1):99-106.
- [6] Dowling GJ, Weiss SR, Condon TP. Drugs of abuse and the aging brain [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(2):209-218.
- [7] Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, et al. Changes in the structural complexity of the aged brain [J]. Aging Cell, 2007, 6(3):275-284.
- [8] Esiri MM. Ageing and the brain[J]. J Pathol, 2007, 211(2):181-187.
- [9] Galluzzi S, Beltramello A, Filippi M, et al. Aging [J]. Neurol Sci, 2008, 29(Suppl 3):296-300.
- [10] Garcia-Rodriguez B, Fusari A, Ellgring H. Emotional processing of facial expressions in normal and pathological ageing [J]. Rev Neurol, 2008, 46(10):609-617.
- [11] Katyal S, McKinnon PJ. DNA strand breaks, neurodegeneration and aging in the brain[J]. Mech Ageing Dev, 2008, 129(7/8):483-491.
- [12] Keller JN. Age-related neuropathology, cognitive decline, and Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2006, 5(1): 1-13.
- [13] Head E. Oxidative damage and cognitive dysfunction: antioxidant treatments to promote healthy brain aging [J]. Neurochem Res, 2009, 34(4): 670-678.
- [14] Liu L, van Groen T, Kadish I, et al. DNA methylation impacts on learning and memory in aging [J]. Neurobiol Aging, 2009, 30(4):549-560.
- [15] Migliore L, Copped F. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases [J]. Mutat Res, 2008, 667(1/2):82-97.
- [16] Migliore L, Coppede F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging [J]. Mutat Res, 2009, 674(1/2): 73-84.
- [17] Ohnogi Y, Asahara H, Chui DH, et al. Intracellular A β 42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. FASEB J, 2005, 19(2):255-257.
- [18] Pascale A, Amadio M, Govoni S, et al. The aging brain, a key target for the future: the protein kinase C involvement[J]. Pharmacol Res, 2007, 55(6):560-569.
- [19] Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, et al. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration [J]. Prog Neurobiol, 2007, 83(6):375-400.
- [20] Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease[J]. PLoS ONE, 2008, 3(7):1-11.
- [21] Tanemura K, Chui DH, Fukuda T, et al. Formation of tau inclusions in knock-in mice with familial Alzheimer disease (FAD) mutation of presenilin 1 (PS1) [J]. J Biol Chem, 2006, 281(8):5037-5041.
- [22] Xian X, Liu T, Yu J, et al. Presynaptic defects underlying impaired learning and memory function in lipoprotein lipase-deficient mice [J]. J Neurosci, 2009, 29(14):4681-4685.
- [23] Yankner BA, Lu T, Loerch P. The aging brain [J]. Annu Rev Pathol, 2008, 3: 41-66.
- [24] 张蕾, 王丽娜, 樊东升, 等. 阿尔茨海默病与脑老化因素[J]. 神经疾病与精神卫生, 2008, 8(2):83-87.

(收稿日期:2009-11-05)