

文章编号:1003-2754(2019)11-1037-03

中图分类号:R749.1+6



原发性年龄相关性 Tau 蛋白病(PART)

安 庆, 胡慧玲, 赵 檬, 解 博, 太史叶子综述, 孙 莉审核

关键词: 原发性年龄相关性 tau 蛋白病(PART); 研究进展 开放科学(资源服务)标识码(OSID):**Key words:** Primary age-related tauopathy (PART); Research progress

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)以病理学以特征性的老年斑和神经原纤维缠结为主,故 β 淀粉样蛋白($A\beta$)和过度磷酸化的 tau 蛋白(tau)作为 AD 的主要标志。然而近年来在许多尸检结果中发现,许多有认知障碍的老年人脑组织中,只有神经纤维缠结(NFT)单独存在,没有或仅有少量淀粉样蛋白($A\beta$)斑块,这种“NFT+/ $A\beta$ -”模式不符合 AD 神经病理改变的正式标准。这类病变曾被描述为“缠结型老年痴呆”、“只有缠结的痴呆”、“神经纤维缠结型老年痴呆”等,这些名称意味着患者存在多领域认知障碍,日常生活活动能力也有下降,但大多数此类患者认知障碍较轻,因此,这些描述是不能确切描述该病,从而有学者提出新的术语,即“原发性年龄相关性 tau 蛋白病(PART)”^[1]。

原发性年龄相关性 tau 蛋白病变(PART)是一个神经病理学的诊断,以 tau 蛋白神经纤维缠结同时不伴有或仅有少量 $A\beta$ 沉积为主要特点。PART 不仅可以在老年人尸检中检测到,而且也可出现在青年人中,PART 患者的症状通常从正常到遗忘性认知改变不等,认知障碍往往是温和的,只有少数表现出严重的认知损害。目前,对 PART 进行介绍的文章相对较少,本文将对 PART 目前的研究进展进行归纳总结,介绍此类疾病。

1 患病情况

PART 可以出现在认知正常或者认知障碍的老年人中,在青年人中也可出现。有研究表明脑内可以同时存在多种蛋白沉积,对老年个体的神经病理学研究强调了混合病理学的重要性。Gabor 等人^[2]对 233 例 77~87 岁的患者(包括痴呆和非痴呆)的大脑进行了神经退行性变相关蛋白的研究,在 160 例(68.7%)中观察到了 $A\beta$ 沉积,在 54 例(23.2%)中观察到广泛的 tau 病理,这 54 例中有 4 例为仅有神经纤维缠结。Baner 等^[3]对 485 例[平均死亡年龄(87 ± 4.7)岁]存在认知障碍的患者进行的连续尸检,其中 350 例临床诊断可能为 AD,PART 分别占 4.1%和 5.7%。Ikeda 等^[4]认为老年痴呆患者中存在一个亚群,其中大量的神经纤维缠结(NFTs)主要存在于海马区,没有明显数量的老年斑,被指定为“缠结型老年痴呆(SDT)”,并认为 SDT 一般发生在高龄患者,估计占血管性痴呆除外的老年痴呆患者的 4%左右。还有文章表明^[5] PART 在尸检序列中的发生率为 0.7%~5.

8%。Josephs 等^[6]认为 PART 可能占认知正常老年人病理表现的 18%,认知障碍老年人的 5%。有研究报道^[7]在尸检研究中,年龄在 90 岁以上的人中,PART 占 20%~25%。在一项日本的久山研究^[8]中,分析了 207 例痴呆症患者的尸检病理改变,PART 的患病率为 3.9%(8/207)。目前关于 PART 的患病率的数值不太一致,可能是由于选择标准、纳入研究对象的数量和采用的方法各不相同,所获得的百分比并不完全具有可比性。

2 临床特点

PART 患者可以具有正常的认知能力,也可以存在轻度认知功能障碍或痴呆^[9,10],大部分患者认知损害相对较轻。已发表的数据表明,严重的 PART 可能与衰老中的记忆丧失有关,也有研究^[11]表明 PART 可表现为渐进的认知下降,涉及记忆、处理速度和注意力等方面。Ikeda 等^[4]纵向研究了 4 例尸检后证实为 PART 的患者,观察时间从开始发现记忆力减退到死亡,跟踪时间最短为 6 y,最长为 11 y,这 4 例患者均表现出突出的记忆障碍,近期记忆比长期记忆表现出更明显的紊乱,而对时间和地点的定位、理解、语言交流在最初阶段都得到了很好的保存,甚至在最后阶段也有一定程度的保留。其中第 1、2 和 4 个病例中,患者从记忆力减退到明显出现痴呆这种情况持续了大约 7 y~10 y,病程较长,但也有部分人^[5]认为 PART 的病程较短,这可能与研究对象的数量差别有关。

有证据证明,PART 患者 Braak 期的严重程度与认知障碍的程度高度相关,这与 AD 中所见非常相似,Braak 分期越高,认知表现越差,而且在 PART 患者中,与完全不存在脑淀粉样变性(确定的 PART)的患者相比,轻度脑淀粉样变性(可能的 PART)的患者认知功能下降的症状性表现更为常见^[6,12]。Kyra 等^[11]分析 226 例神经病理证实为 PART 的患者,研究中根据 NFTs 将患者分为 Braak I/II 和 III/IV 期,文章中观察到,与 Braak I/II 期病理学患者相比,Braak III/IV 期患者年龄更大,认知障碍的诊断频率更高,认知损害的程

收稿日期:2019-09-15;修订日期:2019-10-20

作者单位:(吉林大学第一医院神经内科和神经科学中心,吉林 长春 130021)

通讯作者:孙 莉,E-mail:sjnksunli@163.com

度更重,研究中还得出在 Braak III/IV期的研究病例中,存在脑淀粉样变性的 PART 病例比完全不存在脑淀粉样变性的 PART 病例认知受损更严重,尤其是在连线测试 B 中的表现。

大部分研究者认为 PART 患者的发病年龄及死亡年龄偏高,认知受损程度较 AD 轻,女性发病率较高。Jellinger 等^[5]比较了 51 例 PART 和 244 例经典 AD 病例,得出与 AD 相比,PART 受试者表现出轻度但不明显的女性优势(64.8% vs 62%),发病时年龄明显偏大(79.7 岁 vs 73.8 岁),病程较短(4.8 y vs 9.1 y),死亡年龄略高于 AD,且 PART 患者病情恶化较慢,在死亡前不到 6 m 的最后一次检测中,认知受损程度明显低于 AD 患者。在 Robert 等^[7]比较 PART 与 AD 的研究中,PART 患者认知功能损害的平均发病年龄为 88.4 岁,AD 患者为 86.8 岁,两组患者基线期(第一次评估)时认知表现没有明显差异,但在最后一次访问[与死亡的平均间隔时间为(8.7 ± 6.7) m]中,AD 参与者在记忆力、语言、视觉空间能力和 MMSE 检查方面均比 PART 参与者表现得差。在一项日本^[8]的研究中,认为 PART 的发病年龄为(86.3 ± 7.3)岁,大于 AD(84.4 ± 7.0)岁,发病至死亡时间与 AD 无显著差异,PART 的患病率女性高于男性。

3 神经病理学改变

有研究^[8]认为在 PART 患者中,存在大脑的脑回萎缩和侧脑室对称增大,脑回萎缩不仅发生在颞叶,也发生在额叶和顶叶,大脑的重量比年龄相近的非痴呆患者轻。另外有研究^[13]认为与年龄相仿的正常对照组相比,PART 患者的颞叶内侧有明显萎缩,但与大多数晚期 AD 患者不同,PART 相对保留额叶、顶叶和枕叶皮质,显微镜下,PART 脑表现为严重的内侧颞叶病变,常伴有 NFT。

大部分研究认为 PART 中神经纤维缠结病理的神经解剖学范围主要局限于颞叶及其周围区域,在新皮质分布较少。Ikeda 等^[4]认为 PART 的特点是 NFTs 丰富,老年斑稀少或缺失,大多数 NFTs 分布于海马区,且在含有大量 NFTs 的区域,神经元的丢失和胶质细胞的增殖明显。Jellinger 等^[5]认为 PART 患者的 tau 病理分布规律与无明显痴呆的百岁老人相似,但较无明显痴呆的百岁老人更为严重,尽管认知障碍较轻,PART 患者海马 NFTs 的发生率通常高于大多数 AD 患者,而且 PART 海马 NFTs 密度也明显高于 AD。另一方面,与经典 AD 相比,PART 海马形成中的萎缩、神经元和突触的丢失以及胶质细胞的增殖通常较轻。Robert 等^[7]认为在 PART 中,NFT 的分布局限于海马旁回、海马、杏仁核和基底前脑,在脑干和一些新皮质区域的分布较稀疏,这些观点大致一致。

通常采用 Braak 分期对 NFT 进行评价,该评价体系分为 6 期,改良后的 Braak 分期将 6 期精简为 4 期,1 期:无 NFT;2 期(Braak I ~ II):NFT 主要见于内嗅皮质及其周边区域;3

期(Braak III ~ IV):NFT 更多见于海马及杏仁核,并可延及皮质联合区;4 期(Braak V ~ VI):NFT 广泛分布于皮质联合区,最终侵犯皮质运动和感觉区^[14]。PART 的 Braak 分期相对较低。在一项 PART 与 AD 的比较中^[5],得出 PART 的 Braak 分期(采用 6 分期法)范围为 2 ~ 4.5(均值 4.0),而 AD 的 Braak 分期为 4 ~ 6(均值 5.3)。Gabor 等^[2]对 233 例 77 ~ 87 岁的患者(包括痴呆和非痴呆)研究也表明大多数 tau 蛋白病变患者的 Braak 分期(采用 6 分期法)较低(54 例中有 47 例为 Braak 分期 III 或更低)。

43-kDa TAR DNA 结合蛋白(TDP-43)是额颞叶变性(FTLD-TDP)和肌萎缩侧索硬化症(ALS)最常见的病理亚型的主要成分。近年来,免疫组化检查显示,除了 FTLD-TDP 和 ALS 外,神经退行性疾病中细胞内 TDP-43 的积累异常,其中包括 AD(20% ~ 50%)、帕金森病(7%)、Pick's 病(33%)、海马硬化症(70%)、亨廷顿病和嗜银颗粒病(占少数)。Zhang 等^[15]研究了 PART、AD、pre-AD、年龄相近的正常对照组的 TDP-43 分布,得出 PART 病例中包含的磷酸化 43-kDa TAR DNA 结合蛋白(PTDP-43)病理学的分布模式与 AD 中报道的早期 TDP-43 相似,但往往更局限于边缘系统。而且分布情况与 Braak NFT 分期相关,PTDP-43 包涵体的密度在 Braak I ~ II 期低,III 期中等,IV 期高,差异具有统计学意义。通过对 PTDP-43 在 PART 中的分布规律的分析,可能可以更好地阐明 PART 与 AD 的区别。

4 遗传学

有研究者比较了 PART 与 AD 的 apoE 等位基因频率,认为两者的 apoE 等位基因频率有区别。在 Jellinger 等^[5]比较的 51 例 PART 和 244 例经典 AD 病例中,PART 受试者的 apoE ϵ 4 的基因频率较 AD 患者低(9.4% vs 35%), ϵ 3 和 ϵ 2 的基因频率较高(分别为 78% 和 12.6% vs 65% 和 0%),差异具有统计学意义。Baner 等^[3]重点分析了 18 例 PART 患者的 apoE 等位基因频率,其中 14 例(78%)为 apoE ϵ 3/3 基因型,2 例为 apoE ϵ 2/3 基因型(11%),1 例为 apoE ϵ 3/4 基因型(5.5%),1 例为罕见基因型 ϵ 2/2 基因型(5.5%),这对应于载脂蛋白 E 等位基因频率为 0.11 ϵ 2、0.86 ϵ 3 和 0.03 ϵ 4,与年龄相近的 AD 患者的等位基因频率的差异具有统计学意义。Robert 等^[7]比较了 37 例 PART 和年龄相近的 94 例 AD 的 apoE 等位基因频率,结果为 apoE ϵ 4 等位基因频率在 PART 和 AD 中分别为 4.0% 和 17.5%,有显著差异,而 apoE ϵ 2 等位基因在 PART 和 AD 中的频率为 12.2% 和 5.3%,差异不显著。

Tau 蛋白根据微管相关蛋白 Tau 基因剪切不同分为 6 种同型异构体,外显子 9、10、11、12 各编码一个微管结合序氨基酸重复序列,有外显子 10 编码氨基酸序列的 Tau 蛋白异构体为 4R,其他的异构体为 3R。不同种类的 Tau 蛋白

病中4R及3R的比例不同,研究表明^[6] PART和AD之间的NFT生物化学是相同的,两者都同时存在3R和4R亚型,形态和超微结构特征(成对螺旋丝)几乎相同^[12]。

到目前为止,还没有特定的tau基因突变与PART有关,尽管至少有一项研究发现,MAPT H1单倍型作为PART的危险因素,与PART有很强的相关性。然而,这种关联并不是唯一的,MAPT H1单倍型也是进行性核上性麻痹(PSP)和嗜银颗粒病(4R tau蛋白病)发生的危险因素,这表明H1单倍型增加了晚期tau蛋白病相关神经退行性变的可能性,但对任何特定的tau蛋白病相关通路或机制的遗传影响没有特异性^[12,13]。

5 影像学表现

PART患者中Braak神经原纤维缠结(NFT)分期与MRI表现是否存在相关性? Josephs等^[6]收集了30例神经病理证实为PART且尸检前完成头部MRI的患者,认为Braak NFT分期与左侧海马前部及小脑一些分散的区域灰质体积相关,Braak NFT分期每增加一期,左侧的海马头部体积下降6.02%,而海马总体积、海马体部、尾部与Braak NFT分期无显著相关。

PART与AD在临床表现、神经病理学等方面有相似之处,也存在不同的地方,PART与AD的关系一直存在争议,PART是不是早期的AD? PART会不会随着时间发展为AD,也就是说,PART的患者随着时间的推移会不会出现A β 沉积?因为目前诊断PART的唯一方法是尸检,现在的病理研究不能回答这个问题。“原发性年龄相关性tau蛋白病(PART)”这个新的概念框架将为神经内科内科医师和基础研究人员提供一种新的方法,对AD神经病变患者进行分层,尤其是在干预措施最有可能取得治疗成功的早期阶段。近年随着正电子发射计算机断层显像(PET)的发展,学者们开始利用以Tau蛋白为靶点的选择性PET影像技术在活体水平检测脑内Tau蛋白病变。Tau PET影像为检测脑内Tau蛋白病变的分布与变化提供了重要的客观指标,可能有助于PART的诊断以及各类型痴呆的鉴别,也可能有效评估Tau蛋白靶向治疗的效果^[16]。

[参考文献]

- [1] Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 755-766.
- [2] Kovacs GG, Milenkovic I, Wöhler A, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(3): 365-384.
- [3] Bancher C, Egnesperger R, Kösel S, et al. Low prevalence of apolipoprotein E ϵ 4 allele in the neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia [J]. *Acta Neuropathol*, 1997, 94(5): 403-409.
- [4] Ikeda K, Akiyama H, Arai T, et al. Clinical Aspects of “Senile Dementia of the Tangle Type” - A Subset of Dementia in the Senium Separable from Late-Onset Alzheimer's Disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999, 10(1): 6-11.
- [5] Jellinger KA, Attems J. Neurofibrillary tangle-predominant dementia: comparison with classical Alzheimer disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 113(2): 107-117.
- [6] Josephs KA, Murray ME, Tosakulwong N, et al. Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinico-imaging-pathological study of primary age-related tauopathy (PART) [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(5): 705-715.
- [7] Jellinger KA. Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 15(5): 1-9.
- [8] Noda K, Sasaki K, Fujimi K, et al. Quantitative analysis of neurofibrillary pathology in a general population to reappraise neuropathological criteria for senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): The Hisayama study [J]. *Neuropathology*, 2006, 26(6): 508-518.
- [9] Besser LM, Crary JF, Mock C, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with primary age-related tauopathy [J]. *Neurology*, 2017, 89(16): 1707-1715.
- [10] Crary JF. Primary age-related tauopathy and the amyloid cascade hypothesis: the exception that proves the rule [J]. *J Neurol Neuromedicine*, 2016, 1(6): 53-57.
- [11] Jefferson-George KS, Wolk DA, Lee EB, et al. Cognitive decline associated with pathological burden in primary age-related tauopathy [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(9): 1048-1053.
- [12] Jicha GA, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis, Argyrophilic Grain Disease, and Primary Age-Related Tauopathy [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(1): 208-233.
- [13] Santa-Maria I, Haggiagi A, Liu X, et al. The MAPT H1 haplotype is associated with tangle-predominant dementia [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(5): 693-704.
- [14] 赵忙所, 乔立艳. 阿尔茨海默病的神经病理学诊断 [J]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2013, 3(4): 223-227.
- [15] Zhang X, Sun B, Wang X, et al. Phosphorylated TDP-43 Staging of Primary Age-Related Tauopathy [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(2): 193-202.
- [16] 沈雪宁, 谭兰, 郁金泰. tau PET影像在痴呆中的临床应用 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(11): 863-866.