

难道铁元素会引起人脑痴呆

小溪

人的大脑复杂而神奇,人体的一切生理行为,包括各种感觉、意识、记忆、思维、判断、语言及动作的表达等等都由大脑控制及指挥。从出生到死亡,大自然的规律无法抗拒,但人们都希望自己在身体还好的时候能保持正常的思维。

不幸的是,有一种病症却使一些老年人在没有明确原因的情况下渐渐失去思维能力而成为可怕的痴呆人——俗称老年痴呆,医学名词为阿尔茨海默病。

发现这种病症已有100多年了,但之后有数十年未被医学界重视,直到近几十年,针对这种病症的相关研究才有了较好的进展。目前,虽已研制出某些药物能够减缓这种病的恶化但仍无法根本治愈。可怕的是近年来这种病症不仅在老年人群中蔓延之势,且有向年轻人发展的苗头。

随着科技的发展,基于粒子加速器技术的同步辐射光源性能越来越强大,使生物物理及化学领域的科学家们得以在引起阿尔茨海默病原因、早期诊断、早期干预等方面的研究获得重要突破,他们的某些研究成果令人吃惊。多年以来,人们一直认为铁元素具有造血功能,是人体生命活动不可缺少的,而他们的研究却显示:铁元素很可能是造成人脑变得痴呆的元凶之一。

一、病症的发现

1901年11月,德国法兰克福精神病院的医生阿洛伊斯·阿尔兹海默(Alois Alzheimer)收治了一位50多岁的女性患者奥古斯特·迪特(Auguste Deter)。迪特以前很健康,并没有遗传病及脑部创伤史,但不知为何却逐渐变得记忆力衰退、分不清方向,还出现了语言障碍、理解障碍、偏执幻听等现象,丧失了生活自理能力。阿尔兹海默是研究神经病理学

的,他曾发现某些患有痴呆症的患者脑皮质的初级神经节有退化的迹象,迪特的病状引起他的关注,他详细记录了对迪特的问诊情况,并为她拍了照片。

5个月后,阿尔兹海默离开法兰克福精神病院到慕尼黑大学精神病诊所工作了,但他继续关注着迪特的病情。很不幸,迪特在之后的短短几年内病情不断恶化,最后变得完全糊涂卧床不起。1906年春天,迪特因褥疮和肺炎导致的重度感染去世。

征得患者家属同意后,阿尔兹海默对迪特的大脑进行了解剖。他注意到迪特的大脑严重萎缩,大脑皮层比正常脑组织薄,在光学显微镜下观察迪特的脑皮质切片时,除了能看到他以前曾在老年人脑中发现过的那种畸形的蛋白质团(称为斑块),还发现了一种新的病状,即脑神经纤维病理变化的各个阶段:部分脑神经纤维发生增厚、僵硬,相互靠近后形成粗束,然后渐渐侵入神经细胞,最终将神经细胞胞体与细胞核完全破坏,病态的神经束扭曲在一起(称为缠结)。阿尔兹海默认为,根据此病状可以确定这是一种新的疾病,脑神经细胞被破坏导致了记忆障碍、人格改变、日常活动以及其它相关症状。

1906年11月,阿尔兹海默在第37届德国西南



图1 阿洛伊斯·阿尔兹海默医生(图片来自网络)

部精神病学学术会上报告了他对迪特病例的研究结果,第二年他又以“A characteristic serious disease of the cerebral cortex”为题发表了论文。

1910年,德国的精神病学专家埃米尔·克雷佩林(Emil Kraepelin)在其编写的精神病学教科书中提出将此种病症以发现者阿尔茨海默的名字命名。可惜的是这种疾病在当时并没有得到医学界的充分重视,阿尔茨海默医生于1915年去世。

到了20世纪90年代,统计数字显示:全世界老年失智的患者已达数千万,其中约有2/3是阿尔茨海默病患者,这数据引起医学界对这种病症的特别关注。1995年,为纪念阿尔茨海默医生逝世80周年,医学界在寻找最初的记载文件时发现了阿尔茨海默医生1901年写的对患者迪特的详细问诊记录。

二、研究进展

纵观发现阿尔茨海默病后的百余年,对该疾病的研究始终与科学技术的发展息息相关,有了先进的研究手段,相关的研究才能更加深入。

电子显微镜技术是20世纪30年代发明的,这项技术的不断完善与发展,使研究人员可以获得分辨率更高的观察影像,能更细致地研究人脑的细胞结构,促进了阿尔茨海默病的研究。

20世纪60年代,应用电子显微镜观察到阿尔茨海默病患者大脑中神经纤维缠结的双螺旋丝状体结构、畸形蛋白质团斑块的超微结构,并发现大脑

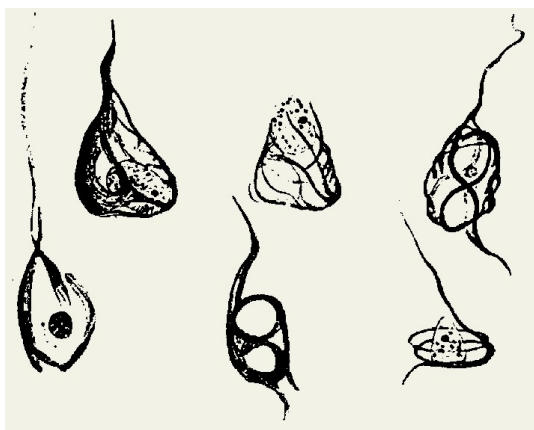


图2 阿尔茨海默手绘的大脑神经纤维缠结(图片来自网络)

痴呆的程度与斑块和脑神经纤维缠结的数量相关。

1984年,在阿尔茨海默病患者大脑中发现了 β 淀粉样蛋白,普遍认为这就是阿尔茨海默医生在20世纪初所描述的“神经细胞周围反常的沉积物”的主要成分。 β 淀粉样蛋白假说成为阿尔茨海默病病理机制的主流理论。

1988年,从阿尔茨海默病患者大脑中分离出了造成病状神经纤维缠结的关键组分——Tau蛋白,这是阿尔茨海默病的另一个病理机制的标记物。

1993年发现了首个阿尔茨海默病的易感风险基因(APOE-e4),随着人类基因组学技术的发展,已发现的可能引发阿尔茨海默病的潜在风险基因有20余个。

基于不同的病理假说,世界各大制药巨头纷纷投入巨资研发治疗阿尔茨海默病的药物。然而,研制出来的多种药物并不能治愈阿尔茨海默病,甚至延缓疾病进展的效果也比较有限。这种现象引起医学界的质疑:除了已知的两种病理机制以及潜在的风险基因,是否还存在其它引发阿尔茨海默病的元凶呢?

三、新的突破

粒子加速器技术的发展使新一代的同步辐射光源具有高亮度、高通量、高准直度、精确可控等特点,可研究生物细胞细微结构的X射线成像技术有了质的飞跃,为解开阿尔茨海默病之谜带来了新的希望。

美国石溪大学生物物理化学家丽莎·米勒(Lisa Miller)领导的研究团队对于在分子尺度上阐明产生阿尔茨海默病的复杂机制很感兴趣。多年前,他们就参与了对阿尔茨海默病患者脑组织的样本研究,并发现其淀粉样斑块中含有金属元素。从那时起,他们一直在设计新的实验,希望能找出金属离子与大脑中淀粉样斑块形成的关系。他们使用X射线荧光显微技术(X-ray fluorescence microscopy, XFM),因为这种独特的技术可同时成像和定量给出生物样品中的铁、铜和锌的水平。

对于XFM成像,更亮的光子源可以获得更高的空间分辨率。米勒研究团队转向布鲁克海文国家实验室的同步辐射光源NSLS上运用XFM技术,这样可实现更高的空间分辨率。研究团队系统研究了患阿尔茨海默病小鼠和人类患者的脑组织样本,观察分析每种金属元素含量的变化对阿尔茨海默病发展进程的相关作用及病理,获得了全新的结果。为了对大脑皮层和海马进行更精确的成像,研究团队后来又将目光投向美国阿贡国家实验室亮度更高的先进光子源APS,可在更大面积样品上获得更精细的实验结果。

2011年,米勒研究团队在神经影像学顶尖期刊*NeuroImage*上发表文章,报告了他们的实验结果:大脑中铁元素的含量与导致阿尔茨海默病患者神经元退化的淀粉样斑块形成相关。

米勒这样评价自己团队的工作:阿尔茨海默病患者脑组织中淀粉样斑块的形成与其铁元素的含量升高呈相关性,并且脑组织中的铁元素含量在患者出现阿尔茨海默病症状之前就有升高的迹象,这使大脑组织中铁元素的含量成为早期阿尔茨海默病诊断的一个潜在的重要生物标志物,可提供非常



图3 美国布鲁克海文国家实验室的同步辐射光源NSLS(图片来自网络)



图4 美国阿贡国家实验室的先进光子源APS(图片来自网络)

有价值的信息。医生可根据脑部核磁共振的检测结果来了解受检者大脑中铁元素的含量,从而能在脑神经被永久性损伤之前尽早诊断出是否患有阿尔茨海默病的潜在因素,对早期干预(这是最理想的措施)这种疾病的发展有重要的帮助作用。

具有挑战性的问题是:铁元素具有造血功能,是人体生命活动不可缺少的,也是大脑不可缺少的重要元素,但为何铁元素又可能是造成人脑变得痴呆的元凶之一呢?深入了解铁元素在阿尔茨海默病进程中究竟起了怎样的作用至关重要,相关的研究在继续进行中。

英国与美国多所大学组成的国际合作团队在美国劳伦斯伯克利国家实验室ALS光源以及英国DIAMOND光源上使用扫描透射X射线显微技术(Scanning transmission X-ray microscopy, STXM),可以实现多类探测器同时从实验样品上获取不同的信息。他们对从已死亡阿尔茨海默病患者大脑提取的淀粉样斑块核进行了扫描分析,以确定其中矿物质的化学性质。实验发现当铁元素与淀粉样蛋白相互作用时会形成某些化合物,还发现了人类大脑中并不常见的铁元素的磁性状态。研究团队获取了这些反应导致阿尔茨海默病进程的极有价值的的数据,研究成果发表在2018年的国际知名期刊*Nanoscale*上。

从100多年前第一例阿尔茨海默病被报道至今,科学界对该疾病的认识已取得了质的飞跃,但还未能找到真正治愈的方法。近些年来,基于粒子加速器技术的高性能光源为阿尔茨海默病的研究提供了更精准的技术手段。因铁元素对人体维持正常造血功能有特殊的作用,关于铁元素可能是造成人脑变得痴呆的元凶之一的研究结果令人关注,对研究阿尔茨海默病的成因、早期诊断、早期干预,以及探索如何有效地控制与治疗有十分重要的意义(锌、铜、铅、汞等元素可能导致阿尔茨海默病发生的研究结果也有报道)。

期待随着科学技术的不断发展及研究手段的不断创新,人类攻克阿尔茨海默病的时刻能早日到来。



图5 英国DIAMOND光源(图片来自网络)

(本文来自高能所微信公众号,
略有修改)

参考文献

① Synchrotron studies shed light on Alzheimer's disease
<https://www.symmetrymagazine.org/breaking/2011/07/18/synchro-tron-studies-shed-light-on-alzheimers-disease>

② Auguste D and Alzheimer's disease
<https://alzheimer.neurology.ucla.edu/pubs/alzheimerLancet.pdf>

③ Alzheimer's Disease - Symptoms & Causes

<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>

④ Nanoscale synchrotron X-ray speciation of iron and calcium compounds in amyloid plaque cores from Alzheimer's disease subjects
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/nr/c7nr06794a#!divAbstract>

⑤ The case described by Alois Alzheimer in 1911 Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections
<https://www.ixueshu.com/download/4927971e983897d791ab55d347ea66b0318947a18e7f9386.html>

封面说明

“天鲲号”重型自航绞吸船

“天鲲号”是我国首艘从设计到建造拥有完全自主知识产权的重型自航绞吸船,是继“天鲸号”之后又一挖沙填海的利器,是目前亚洲同类型中最大的重型自航绞吸船。“天鲲号”于2019年3月12日已完成通关手续,从江苏连云港首航,这标志着由我国自主研发、建造的疏浚重器“天鲲号”正式投产首航。2019年11月30日,被评为第二届优秀海洋工程。“天鲲号”为双桨、双转动导流管、全电力驱动、无限航区的自航绞吸挖泥船。全船长140米,宽27.8米,最大挖深35米,总装机功率25843千瓦,设计每小时挖泥沙6000立方米。装配有:通用、黏土、挖岩及重型挖岩4种不同类型的绞刀,可以应对淤泥、黏土、密实砂质土、砾石、珊瑚礁等不同土质。先进的智能集成控制可以实时显

示工作面土质的三维影像,还可以进行无人操控模式并实时监控。在作业时,挖掘系统将泥沙切碎后经泥泵输送到指定地方,同时也可以将吸挖出来的泥沙用于填海造陆,做到两全其美,这都得益于该船装备了功能强大的挖掘系统及先进的自动控制系统。这些自主研发制造的先进系统为其高效率工作提供了保障,同时也使我国疏浚船舶的建造水平进入到世界一流水平的行列,从而具有里程碑式的意义。“天鲲号”已成为我国发展经济,建设海疆的利器。同时,由于其强大的疏浚与造陆功能,出于一些考虑,国家商务部已明令禁止该型船的出口。

(博文/供稿)