

## 金属离子在阿尔兹海默症发病机制中的作用

李传盛<sup>1</sup>, 魏文华<sup>1,2</sup>, 沈正荣<sup>1</sup>, 黄文海<sup>1\*</sup> (1.浙江省医学科学院药物研究所, 杭州 310013; 2.杭州医学院, 杭州 310053)

**摘要:** 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)又称原发性老年痴呆症, 是一种中枢神经系统退行性疾病, 主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状。由于其发病机制复杂, 尽管人们已对该病研究百余年, 但关于 AD 发病的具体机制仍不十分清楚。脑内金属离子失衡, 加速  $\beta$  淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白聚集, 与 AD 的发生发展密切相关。本文对金属离子(如锌、铜、铁)在 AD 发病机制中的作用进行概述。

**关键词:** 金属离子; 阿尔兹海默症; 发病机制

中图分类号: R964 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2017)03-0470-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.038

### Role of Metal Ions in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

LI Chuansheng<sup>1</sup>, WEI Wenhua<sup>1,2</sup>, SHEN Zhengrong<sup>1</sup>, HUANG Wenhai<sup>1\*</sup> (1.Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou 310013, China; 2.Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China)

**ABSTRACT:** Alzheimer's disease (AD), also known as primary dementia, is a complex neurodegenerative disorder, with patients develop neuropsychiatric symptoms of progressive memory impairment, cognitive dysfunction, personality change and language disorders, etc. Due to the complexity of its pathogenesis, it is not really clear what the mechanism related to AD works up to now. The aberrant of metal homeostasis in the brain may be one of the main reasons that induce amyloid  $\beta$ -protein deposition and Tau protein aggregation, and accelerate the development of AD. In this paper, the role of metal ions, such as zinc, copper and iron in AD pathogenesis is overviewed.

**KEY WORDS:** metal ions; Alzheimer's disease; pathogenesis

阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病, 据 2010 年世界 AD 学会报告统计, 全世界约有 3 560 万 AD 患者, 预计 2050 年将达到 1.154 亿<sup>[1]</sup>。AD 确诊后的平均存活期为 8 年, 严重影响了患者的正常生活, 并给患者家属带来巨大的精神压力和经济压力<sup>[2]</sup>。目前, 已上市的 AD 治疗药物仅能缓解 AD 症状, 不能阻止疾病的进展<sup>[3]</sup>。在人口老龄化问题日趋严重的今天, 由于有效治疗药物的缺乏、高额的治疗费用以及 AD 患者呈比例上升、发病年龄日益趋小, AD 已成为当今乃至今后整个医药界关注的焦点。

AD 发病机制复杂, 淀粉样蛋白沉积、脑内金属离子动态失衡、氧化应激、线粒体功能障碍以及乙酰胆碱含量降低等因素, 都在其中发挥着重要作用。流行病学研究表明<sup>[4]</sup>, 由于重金属离子, 如铅、镉、汞, 参与了细胞毒性和表观遗传相关机制, 从而与 AD 的发生发展有关。其中一个最重

要的原因是金属离子处于中毒水平或长期暴露于低浓度环境中都可导致大脑缺氧, 从而导致严重的脑外伤<sup>[5]</sup>。另一方面, 被认为是人体健康组成的重要微量元素包括铁、锌、铜、锰、铬、钼, 通常都是一个或多个酶的组成部分, 影响酶正常的生理功能, 进而影响人体的生化过程。特别是铁、锌、铜等出现异常, 可导致认知丧失和神经退行性变<sup>[6]</sup>。研究表明, AD 患者脑内金属离子(铁、锌、铜)含量比正常人脑内含量高出 3~7 倍<sup>[7]</sup>, 在有关还原 AD 患者以及 AD 转基因老鼠脑内金属离子稳态能够逆转抗体聚集、溶解淀粉样蛋白斑和延缓 AD 等报道发布后, 金属离子在 AD 发病机制中的作用再次引起人们的广泛关注。本文对金属离子在 AD 发病机制中的作用进行了系统的概述。

#### 1 金属离子和 AD 的关系

金属离子(特别是锌、铜、铁)是人类中枢神经系统正常运转必不可少的物质。锌参与所有神经

基金项目: 国家自然科学基金(81302646); 浙江省科技计划项目(2015F50015)

作者简介: 李传盛, 男, 硕士生 Tel: (0571)88215626 E-mail: lichuansheng0535@qq.com \*通信作者: 黄文海, 男, 副研究员 Tel: (0571)88215626 E-mail: cyj@zju.edu.cn

细胞中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的合成, ALP 在髓鞘的形成和脑的成熟过程中发挥着重要作用。铜储存于神经胶质细胞中, 并可通过含铜酶、神经受体等多种途径来参与和调节神经系统功能。铁在中枢神经系统代谢过程中, 作为一个辅因子参与氧化磷酸化, 神经递质的产生, NO 代谢和氧输送过程, 铁还能催化自由基反应, 这可能是导致神经细胞死亡的原因之一。

单胺氧化酶 B 是在神经递质降解过程中非常重要的酶, 其受到金属铝离子的调节, 这也是 AD 金属离子假说的基础, 即体内金属离子的稳态对于维持神经元的功能是至关重要的<sup>[8]</sup>。很多证据支持金属离子的动态失衡导致神经元死亡。如氧化还原金属离子有助于提高产生活性氧(ROS)<sup>[9]</sup>, 影响细胞的氧化还原平衡(谷胱甘肽的耗竭), 或者造成线粒体功能中断(线粒体内膜耗散), 以及导致细胞信号通路中游离钙离子的失调, 导致细胞死亡。

AD 的病理学特征主要表现为由  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 沉积形成的老年斑和由 Tau 蛋白高度磷酸化所导致的神经纤维缠结。其中 A $\beta$  是一种由淀粉样蛋白前体的 C-末端裂解出来的 39~43 个残基的肽, 含量最多的是 A $\beta$ (1-40)和 A $\beta$ (1-42), A $\beta$ (1-42)的神经毒性更强<sup>[10]</sup>。根据淀粉样蛋白级联假说, A $\beta$  在突触间隙的增加可导致毒性寡聚体的形成, 这些毒性寡聚体进而再聚合成原纤维, 最终导致淀粉样蛋白的沉积。过量 A $\beta$  的沉积可导致一系列的炎症反应, 进而导致神经元的丢失和认知功能的下降<sup>[11]</sup>。然而, A $\beta$  的自聚集特性还不足以解释 AD 患者特定大脑区域内肽的积累<sup>[12]</sup>。相关研究表明, A $\beta$  是金属离子结合蛋白, 其上有金属离子结合位点。金属离子能影响到 A $\beta$  的合成、降解和清除, 如铅能够在特定时期内影响大脑的发育、表达和调节, 并能够在以后的过程中潜在地影响 A $\beta$  的形成和氧化损伤过程<sup>[4]</sup>。A $\beta$  在 AD 中的沉积和神经毒性最主要是由于和金属离子(铜、铁、锌)的不正常反应所引起的。其中不同的金属离子与 A $\beta$  的亲合能力也不同, 这主要取决于聚合的状态, 长度以及 pH。锌, 铜的螯合剂可抑制 AD 患者 A $\beta$  斑块沉积, 进一步表明淀粉样蛋白病理学的出现与这些金属离子的失调有关<sup>[13]</sup>。铁过量可增加 A $\beta$  产生, 并可导致形成环形原纤维并减慢有序交叉  $\beta$  纤维形成短的、较少的有序聚集体, 这被认为有更大的潜在毒性<sup>[14]</sup>。也有研究表明, Mn<sup>2+</sup>

也可结合到 N-末端部分的 A $\beta$ (1-40), 进而影响 A $\beta$  的沉积, 这表明金属离子结合到 A $\beta$  是不仅限于生理上丰富的金属离子<sup>[15]</sup>。Tau 蛋白是主要的微管相关蛋白并稳定其结构, 可联合微管蛋白组合成微管。因此, Tau 蛋白的异常磷酸化将导致 AD 患者大脑的正常功能损失和毒性增加。金属离子也同样参与了 Tau 蛋白异常磷酸化与聚集, 研究表明, 铜和铁可以以一种与 A $\beta$  相似的方式与 Tau 蛋白进行结合, 从而有助于神经元氧化应激<sup>[16-17]</sup>。

## 1.1 锌和 AD 的关系

锌参与 AD 相关的多个过程, 如神经传递、早老素的合成、淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的加工、A $\beta$  有关酶的降解和 A $\beta$ -DNA 的相互作用<sup>[18]</sup>。首先, 利用原子吸收光谱等技术手段证实锌离子在 AD 患者的大脑皮质和海马区域内的含量明显高于正常同龄人脑, 有资料显示锌离子水平在 AD 神经纤维网中比正常相邻的神经纤维网高 2~3 倍, 而在斑块中相比正常相邻的神经纤维网更是高 3~4 倍, 提示锌离子在 AD 的发病机制中可能发挥重要作用<sup>[19]</sup>。其次, 通过拉曼光谱发现锌离子与 A $\beta$  的 N 末端的组胺酸残基相结合, 在体外接近生理条件下, 可迅速引起 A $\beta$  聚集。在体内, 锌离子被证明在突触间隙神经元兴奋时可促进 A $\beta$  聚集, 分子动力学研究表明, 锌离子可以与 1~2 个 A $\beta$  分子结合, 有利于 A $\beta$  多态型聚合物的形成, 这大大增加锌离子参与 A $\beta$  的聚合能力<sup>[18]</sup>。另外, 研究表明锌离子主要是促进 A $\beta$  分子的  $\alpha$  螺旋而导致 A $\beta$  的聚合, 而锌螯合剂 TPEN 能使这种聚合体解聚, 而且锌离子绑定到 A $\beta$  上可掩盖其蛋白酶水解切割位点, 抑制金属蛋白酶的降解。这些证据表明锌离子在脑内 A $\beta$  沉积过程中发挥关键性作用<sup>[20]</sup>。

目前关于锌在 AD 中失调的原因并不清楚, 这可能与一个到多个参与锌稳态调节的蛋白有关, 如金属硫蛋白 III, 是神经元细胞内协调结合和释放锌离子的主要蛋白, 是硫醇-金属结合蛋白, 由于其硫醇的非常低的氧化还原电位(-366 mV), 金属硫蛋白 III 很容易被氧化, 而这种氧化将导致束缚中的锌离子被解放出来<sup>[21]</sup>。而目前有关锌在 AD 发病机制中作用的观点则是高浓度和低浓度的锌均能够引起痴呆, 加速衰老。

**1.1.1 高浓度的锌在 AD 发病机制中的作用** 研究表明, 高浓度的锌能增加 A $\beta$  的神经毒性<sup>[22]</sup>。

AD 患者神经病理水平的锌主要来自于大脑中富含锌的谷氨酸突触。氧化应激等各种病态事件发生时直接或间接地促进锌释放,释放出的过量的锌能够快速诱导 A $\beta$  的沉淀,形成蛋白酶抗性的“非结构化”聚集,造成神经元细胞死亡<sup>[23]</sup>。同时,在神经原纤维缠结中也检测出高浓度的锌,锌离子与 Tau 蛋白结合可促进其高度磷酸化,高、低浓度的锌分别诱导粒状集合体和纤维形成<sup>[24]</sup>。

**1.1.2 低浓度的锌在 AD 发病机制中的作用** 研究表明,低浓度的锌能够减缓 A $\beta$  的沉淀,稳定细胞膜的结构和功能,降低 A $\beta$  的细胞毒性。然而,缺锌则导致 SOD 的活性减弱,不易形成 Zn-SOD 系统,进而无法清除体内产生的自由基,导致脑血管损伤,从而导致脑细胞萎缩、衰老、死亡,引发痴呆<sup>[25]</sup>。同时,锌浓度的降低会导致突触前神经元谷氨酸盐的过度释放,引发兴奋性毒性损伤,进而可加速引起衰老型小鼠神经细胞的损伤和脑衰老。

锌离子不能自由通过细胞质膜,必须由锌转运蛋白(ZNTs)家族转运。其中,在锌离子的积聚和 A $\beta$  聚集物形成过程中发挥重要作用的是锌离子转运体 3(ZnT-3)<sup>[25]</sup>。用 Western blot 法检测 APP/PS1 转基因小鼠大脑皮质和海马区的 ZnT-3 表达水平时发现:ZnT-3 在 APP/PS1 转基因小鼠的大脑皮质和海马区的表达均明显高于野生型小鼠,同时还发现 APP/PS1 转基因小鼠大脑内存在大量的 ZnT-3 阳性 A $\beta$  聚集物;而在 ZnT-3 基因敲除的 APP 转基因小鼠的大脑皮质和海马区的神经纤维轴突终末内没有发现锌离子聚集,脑内 A $\beta$  聚集物也明显减少,这为 AD 的治疗提供了新的切入点<sup>[26]</sup>。

## 1.2 铜和 AD 的关系

近期已有研究表明,血液中游离铜(血液中未与血浆铜蓝蛋白结合的铜离子)的水平与 AD 患者的认知能力成负相关,并可预测认知能力丧失的速度,加重 AD 患者和轻度认知障碍者的病情<sup>[27-28]</sup>。

**1.2.1 铜与 A $\beta$  和 Tau 蛋白的关系** 铜与 A $\beta$  之间是相互作用的关系:一方面,铜离子可与 A $\beta$  结构中长链酰胺肽结合(相互作用的实验和计算研究表明,铜离子既可结合 A $\beta$  的 N 末端也可绑定 A $\beta$  的 C 末端<sup>[29]</sup>),导致肽链间发生交联而聚集,进而产生神经毒性。但该结合受到 pH 的调节:在中性条件下,铜离子与 A $\beta$  结合形成可溶性复合物;在弱酸性条件下,铜离子与 A $\beta$  结合形成不溶性 A $\beta$  聚

集物<sup>[30]</sup>。体外研究表明,铜离子在低于等摩尔金属离子/肽比率条件下可诱导 A $\beta$ (1-42)聚集成硫磺素 T 阳性原纤维,而在超等摩尔比率条件下可形成对神经元细胞有毒性的非纤维状椭圆形低聚物<sup>[31]</sup>。铜还可促进二酪氨酸与 A $\beta$  交联诱导加速 A $\beta$  的聚集,而另一方面, A $\beta$  也可将铜离子排出脑外,并猝灭由铜离子诱导产生的羟基自由基,降低脑内因氧化作用而所带来的损伤<sup>[32]</sup>。

铜还可诱导 Tau 蛋白聚集和磷酸化。在体外实验中显示铜可与 Tau 蛋白某些区域确定的 4 个重复的微管片段结合,促进 Tau 蛋白的聚集,此外,铜与 Tau 蛋白结合还可以诱导过氧化物的产生<sup>[33]</sup>。铜和神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)也显示出一种氧化还原依赖性的方式结合。慢性的铜暴露依然可以导致 Tau 蛋白高度磷酸化,进而促进 AD 的发生发展。

**1.2.2 铜与氧化应激** 氧化应激是指体内产生的氧自由基等超过了机体内源性抗氧化能力的代偿而引起组织氧化损伤的过程。1956 年,Harman 首次提出氧化损伤可能与衰老有关的观点。此后的研究发现:自由基不仅与细胞的衰老有关,而且与细胞的损伤、神经元的凋亡以及某些神经退行性疾病的发生和发展都有着密不可分的关系。在 AD 中,氧化损伤过程发生在早期,在老年斑和神经纤维缠结出现之前就已发生。人们已在 AD 患者的神经纤维缠结中发现了大量的氧化应激标记物如硫代巴比土酸和丙二醛,此外还发现了过氧化亚硝酸盐、糖化终末产物等与氧化应激有关的产物<sup>[34]</sup>,这一系列的发现都直接或间接地证明了氧化应激与 AD 病理改变直接相关。

AD 的神经病理学特征是氧化损伤的 DNA、RNA、蛋白质和磷脂。过渡态金属元素 Cu 和 Fe 在与 A $\beta$  结合的过程中能够促进过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)的释放,体内释放较多的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 则可通过 Fenton 反应产生大量高度活性的羟基自由基,而羟基自由基则可引发一系列的脂质过氧化和蛋白质修饰过程<sup>[35-36]</sup>。



铜与锌类似,高浓度和低浓度的铜均能够引起老年痴呆。过多的铜离子与 A $\beta$  结合被还原为亚铜离子的同时,分子氧也催化变成 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,诱导产生有害的活性氧簇,进而氧化损伤 AD 脑组织。铜缺乏时对 AD 的作用主要是通过含铜酶和蛋白实现的。APP 生成 A $\beta$  过程中有 2 种关键酶:  $\beta$ -分泌

酶和  $\gamma$ -分泌酶。铜原子可以与  $\beta$ -分泌酶的 C 末端 24-肽残基端结合, 而  $\beta$ -分泌酶胞浆区则结合超(过)氧化物歧化酶 1(SOD1)。超氧化物歧化酶(SOD)是由 2 个亚基构成的金属酶, 每个亚基含一个铜原子和一个锌原子, 故又称“铜锌超氧化物歧化酶”(Cu/Zn-SOD)。Cu/Zn-SOD 是体内非常重要的一种生物活性物质, 能够及时消除机体新陈代谢过程中所产生的自由基等有害物质, 具有抗衰老的作用, 是一种重要的抗氧化酶。铜缺乏的情况下可引起 Cu/Zn-SOD 和铜蓝蛋白这 2 种抗氧化物质的含量下降, 而肝线粒体和微粒体的脂质过氧化作用增强, 从而造成肌体损伤, 这也可能是 AD 的神经元退行性变的因素之一<sup>[37]</sup>。

### 1.3 铁和 AD 的关系

AD 中的高铁含量最早是于 1953 年开始有报道的。进一步研究发现在 NFTs 和神经元老年性斑块(Senile plaques, SPs)中铁的含量非常丰富, 其浓度估计为 3 倍于正常神经纤维的水平。铁主要以铁蛋白的形式存储于大脑中, AD 患者的海马组织完整性的丧失与铁蛋白的增加和膜铁转运蛋白的蛋白水平降低有关<sup>[38-39]</sup>, 铁的含量还随着年龄增加, 铁的不断蓄积将导致有关铁调节的蛋白失调, 进而加速 AD 的发生发展。

**1.3.1 铁与 A $\beta$  和 Tau 蛋白的关系** 体内研究表明铁能够引起 A $\beta$  的沉积, 加速 AD 的发生发展。Bijani 等通过核磁法证明了铁可以与 A $\beta$  上的 ASP1, Glu3 和组氨酸位点结合<sup>[40]</sup>。与铜一样, 在另一方面, A $\beta$  与铁结合的同时也能够降低由铁所引起的氧化应激效应, 降低脑内氧化损伤。

铁也结合 Tau 蛋白, 利用铁-螯合亲和层析柱, 可以清楚地表明 Tau 蛋白与 Fe<sup>3+</sup>结合, 而不是 Fe<sup>2+</sup>。因此可以通过铁螯合剂或将 Fe<sup>3+</sup>转化为 Fe<sup>2+</sup>, 从而减缓 Tau 蛋白的磷酸化和聚集<sup>[33]</sup>。

**1.3.2 铁与氧化应激** 神经系统中过量的铁沉积可导致活性氧簇的产生, 进而损坏各种生物大分子的结构, 破坏细胞的正常生理功能, 最终导致细胞的死亡。体外实验研究发现, Fe<sup>3+</sup>能够直接与 A $\beta$ (1-40)和 A $\beta$ (1-42)相互作用产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 产生的这些 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 如果没有及时被抗氧化酶充分地清除, 就会使 Fe<sup>2+</sup>发生 Fenton 反应生成羟基自由基。羟基自由基在体内比 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 具有更大的毒性, 它能够导致脂质的过氧化、蛋白的羧基修饰和核酸加和物的生成<sup>[41]</sup>。铁与 NFTs 绑定, 则也可作为一个神

经元内活性氧的来源, 进而产生一系列的氧化应激反应。铁除了参与体内活性氧的产生外, 自身在氧化还原过程中与氧结合形成的复合物也能够导致脂质、DNA 和各种蛋白的氧化损伤。

## 2 总结和讨论

AD 自 1906 年被首次提出以来, 在其发病机制等方面已作了大量的研究。随着研究的深化, 金属离子(尤其是锌、铁、铜)在其中所起的作用越来越受人们关注。而金属离子螯合剂能够清除过量的金属离子, 减慢 A $\beta$  的沉积、Tau 蛋白的异常磷酸化与聚集, 降低体内氧化应激带来的损伤。从而在缓解 AD 患者的记忆和认知功能衰退中起到巨大作用<sup>[42]</sup>。更是给研究者以启示: 类药性的金属螯合剂或许可以成为治疗 AD 的可能药物。

然而, 要找到能够有效治疗 AD 的类药性金属螯合剂并非易事: 首先, 绝大多数金属螯合剂无法顺利通过血脑屏障; 其次, 绝大多数金属螯合剂不具有靶向性, 最后, 往往具有单一靶向功能的金属螯合剂不足以达到治疗 AD 的理想效果。研究者们也采用了各种方法, 如将金属螯合剂设计成预金属螯合剂, 以使其顺利地通过血脑屏障, 针对 AD 的多个靶点设计多靶点的金属螯合剂, 从而改善治疗效果<sup>[43]</sup>。目前, 在类药性金属螯合剂治疗 AD 的这一类中, PBT2 已进入 AD 治疗的二期临床研究, 并显示出比较好的效果<sup>[33]</sup>。

最后, 金属离子通过作用于神经细胞代谢, 参与氧化应激以及氧化损伤过程, 促进 A $\beta$  沉积以及老年斑形成等方面与 AD 的发病机制相关。然而金属离子是否还与 AD 的其他发病机制有关, 在未来仍还需要更加深入的研究。

## REFERENCES

- [1] PRINCE M, BRYCE R, ALBANESE E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1): 63-75.
- [2] HORT J, O'BRIEN J T, GAINOTTI G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(10): 1236-1248.
- [3] KULIKOVA A A, MAKAROV A A, KOZIN S A. Roles of zinc ions and structural polymorphism of  $\beta$  Amyloid in the development of Alzheimer's disease [J]. *Mol Biol*, 2015, 49(2): 249-263.
- [4] MAGDALENA S, CRAIG W, RITCHIE, et al. Metal ions in Alzheimer's disease brain [J]. *Jsm Alzheimers Dis Related Dementia*, 2015, 2(1): 1014-1019.
- [5] BELYAEVA E A, SOKOLOVA T V, EMELYANOVA L V, et al. Mitochondrial electron transport chain in heavy metal-induced neurotoxicity: effects of cadmium, mercury, and copper [J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 136063.
- [6] SALVADOR G A, URANGA R M, GIUSTO N M. Iron and

- mechanisms of neurotoxicity [J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2011(2): 720658.
- [7] ZATTA P, DRAGO D, BOLOGNIN S, et al. Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy [J]. *Trends Pharmac Sci*, 2009, 30(7): 346-355.
- [8] BUSH A I. The metal theory of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(1): S277-S281.
- [9] UTTARA B, SINGH A V, ZAMBONI P, et al. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7(1): 65-74.
- [10] SELKOE D J. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 1999, 399(6738 Suppl): A23-31.
- [11] WANG G, CHEN L, WU F, et al. Effect of trans-resveratrol on learning and memory abilities in Alzheimer's disease mice induced by A $\beta$ <sub>25-35</sub> [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2015, 32(7): 785-790.
- [12] BUSH A I. Drug development based on the metals hypothesis of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2008, 15(2): 223-240.
- [13] NGUYEN M, ROBERT A, SOURNIA-SAQUETA, et al. Characterization of new specific copper chelators as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Chemistry*, 2014, 20(22): 6771-6785.
- [14] BECERRILORTEGA J, BORDJI K, FRERET T, et al. Iron overload accelerates neuronal amyloid- $\beta$  production and cognitive impairment in transgenic mice model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(10): 2288-2301.
- [15] WALLIN C, KULKARNI Y S, ABELEIN A, et al. Characterization of Mn(II) ion binding to the amyloid- $\beta$  peptide in Alzheimer's disease [J]. *Trace Elem Med Biol*, 2016(38): 183-193.
- [16] IQBAL K, LIU F, GONG C X. Alzheimer disease therapeutics: focus on the disease and not just plaques and tangles [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 631-639.
- [17] CRISTOVAO J S, SANTOS R, GOMES C M. Metals and neuronal metal binding proteins implicated in Alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(1): 1-13.
- [18] KULIKOVA A A, MAKAROV A A, KOZIN S. A roles of zinc ions and structural polymorphism of  $\beta$  Amyloid in the development of Alzheimer's disease [J]. *Mol Biol*, 2015, 49(2): 217-230.
- [19] SUH S W, JENSEN K B, JENSEN M S, et al. Histochemically-reactive zinc in amyloid plaques, angiopathy, and degenerating neurons of Alzheimer's diseased brains [J]. *Brain Res*, 2000, 852(2): 274-278.
- [20] ISTRATE A N, KOZIN S A, ZHOKHOV S S, et al. Interplay of histidine residues of the Alzheimer's disease A $\beta$  peptide governs its Zn-induced oligomerization [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 21734.
- [21] MCCORD M C, AIZENMAN E. The role of intracellular zinc release in aging, oxidative stress, and Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014(6): 77.
- [22] MEZENTSEV Y V, MEDVEDEV A E, KECHKO O I, et al. Zinc-induced heterodimer formation between metal-binding domains of intact and naturally modified amyloid-beta species: implication to amyloid seeding in Alzheimer's disease? [J]. *J Bio Struct Dyn*, 2015, 34(11): 1-34.
- [23] FREDERICKSON C J, KOH J Y, BUSH A I. The neurobiology of zinc in health and disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(6): 449-462.
- [24] SUN X Y, WEI Y P, XIONG Y, et al. Synaptic released zinc promotes tau hyperphosphorylation by inhibition of protein phosphatase 2A (PP2A) [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(14): 11174-11182.
- [25] MARCHETTI C. Interaction of metal ions with neurotransmitter receptors and potential role in neurodegenerative diseases [J]. *Biomaterials*, 2014, 27(6): 1097-1113.
- [26] ZHANG L H, WANG X, ZHENG W, et al. Expression of zinc transporter 3 in the brain of APP/PS1 transgenic mice [J]. *J China Med Univ* (中国医科大学学报), 2008, 37(2): 145-147.
- [27] SQUITTI R. Copper subtype of Alzheimer's disease (AD): Meta-analyses, genetic studies and predictive value of non-ceruloplasmin copper in mild cognitive impairment conversion to full AD [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2014, 28(4): 482-485.
- [28] HORDYJEWSKA A, POPIOLEK L, KOCOT J. The many "faces" of copper in medicine and treatment [J]. *Biomaterials*, 2014, 27(4): 611-621.
- [29] VERED W F, DANIEL N B, YIFAT M. Challenges in studying the structures of metal-amyloid oligomers related to type 2 diabetes, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease [J]. *Coord Chem Rev*, 2016(s327-328): 20-26.
- [30] LIM K H, KIM Y K, CHANG Y T. Investigations of the molecular mechanism of metal-induced A $\beta$ (1-40) amyloidogenesis [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(47): 13523-13532.
- [31] RYAN T M, KIRBY N, MERTENS T, et al. Small angle X-ray scattering analysis of Cu<sup>2+</sup> induced oligomers of the Alzheimer's amyloid  $\beta$  peptide [J]. *Metallomics*, 2015, 7(3): 536-543.
- [32] NADAL R C, RIGBY S E J, VILES J H. Amyloid  $\beta$ -Cu<sup>2+</sup> complexes in both monomeric and fibrillar forms do not generate H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalytically but quench hydroxyl radicals [J]. *Biochemistry*, 2008, 47(44): 11653-11664.
- [33] AYTON S, LEI P, BUSH A I. Metallostatics in Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62(4): 76-89.
- [34] NICOLAS G, BENNOUN M, DEVAUX I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(15): 8780-8785.
- [35] JOMOVA K, BAROS S, VALKO M. Redox active metal-induced oxidative stress in biological systems [J]. *Transition Met Chem*, 2012, 37(2): 127-134.
- [36] HAMULAKOVA S, POPRAC P, JOMOVA K, et al. Targeting copper(II)-induced oxidative stress and the acetylcholinesterase system in Alzheimer's disease using multifunctional tacrine-coumarin hybrid molecules [J]. *J Inorg Biochem*, 2016(161): 52-62.
- [37] DINGWALL C. A copper-binding site in the cytoplasmic domain of BACE1 identifies a possible link to metal homeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(3): 571-573.
- [38] RAVEN E P, LU P H, TISHLER T A, et al. Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected *in vivo* with magnetic resonance imaging [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(1): 127-136.
- [39] RAHA A A, VAISHNAV R A, FRIEDLAND R P, et al. The systemic iron-regulatory proteins hepcidin and ferroportin are reduced in the brain in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1(1): 55.
- [40] BOUSEJRA-ELGARAH F, BIJANI C, COPPEL Y, et al. Iron(II) binding to amyloid- $\beta$ , the Alzheimer's peptide [J]. *Inorg Chem*, 2011, 50(18): 9024-9030.
- [41] JOMOVA K, VALKO M. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(31): 3460-3473.
- [42] BAREGGI S R, CORNELLI U. Cloquinol: review of its mechanisms of action and clinical uses in neurodegenerative disorders [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(1): 41-46.
- [43] HINDO S S, MANCINO A M, BRAYMER J J, et al. Small molecule modulators of copper-induced A $\beta$  aggregation [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(46): 16663-16665.

收稿日期: 2016-09-19  
 (本文责编: 李艳芳)