

磷脂酶 A₂ 在阿尔茨海默病中的作用 机制及运动调控

崔莉莉，李忠堂

(牡丹江师范学院 体育科学学院，黑龙江 牡丹江 157011)

摘要：磷脂酶 A₂ (PLA₂) 是一类催化甘油磷脂 sn-2 酯键水解生成多不饱和脂肪酸的酶，与花生四烯酸 (AA) 一起在阿尔茨海默病 (AD) 的发病机制中起着重要作用。PLA₂ 和 AA 与神经元活性有关，抑制 PLA₂ 和 AA 活性可抑制 A_β 引起的神经毒性，缓解 AD 症状。运动对 AD 的防治已经不言而喻，运动通过抑制 PLA₂ 活性来抑制 A_β 毒性，缓解 AD 学习记忆能力的机理仍需进一步研究。

关键词：阿尔茨海默病；磷脂酶 A₂；花生四烯酸； β -淀粉样蛋白；运动训练

中图分类号：G80-05

文献标志码：A

文章编号：1008-3596 (2017) 01-0067-05

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种进行性发展的致死性神经退行性疾病，临床表现为认知记忆功能不断恶化，日常生活能力进行性减退。调查发现，中国目前 AD 患者约为 600 万，且年龄每增加 5 岁，AD 患病率将上升 1 倍，因此 AD 越来越受到研究人员的重视。AD 发病机制异常复杂，其中 A_β 诱导的神经毒性是其发病的主要机制^[1]，近来研究发现，PLA₂ 参与了 A_β 的毒性作用，在 AD 的发生发展中起着极为重要的作用。

1 PLA₂

PLA₂ 存在于动物各种组织的细胞膜及线粒体膜上，是一类催化甘油磷脂 sn-2 酯键水解生成多不饱和脂肪酸的酶（其中包括 AA）和溶血磷脂的超家族酶系。AA 是一种必需脂肪酸，在神经元细胞、神经胶质细胞的信号传导中起重要作用。由于人体不能合成 AA，必须从食物中摄取。AA 在被运输进入大脑之前，先要在肝中合成脂蛋白，在外层附上一层磷脂质，进入大脑以后由 PLA₂ 分解出 AA。AA 在一系列酶的作用下可以转化成前列腺素、血栓烷、白三烯等。在

正常细胞内，这些代谢产物含量很低，作为第二信使可调节信号转导、基因表达、细胞增殖等细胞功能，但当这些代谢产物大量积聚时又会产生神经毒性^[2]。

PLA₂ 的 N-末端有一个 Ca²⁺ 结合区域，类似于一些信号转导蛋白（如蛋白激酶 C、GTP 酶激活蛋白、磷脂酶 C 等）的 Ca²⁺ 结合区域，是 Ca²⁺ 作用的部位。PLA₂ 有许多磷酸化部位，其中 MAPK 的 Ser505 是体内 PLA₂ 激活的最重要区域^[3]。PLA₂ 具有多个亚型，包括 GIIA、GIVA、GVA、GVIA 等，其中 GIVA-PLA₂ 存在于动物海马中，且含量相对较高，可以分解出较多的 AA^[4]。脑内游离的 AA 水平受到 GIVA-PLA₂ 活性的影响，而 GIVA-PLA₂ 的活性主要受细胞内 Ca²⁺ 浓度以及磷酸化位点的调节^[5]。

2 PLA₂ 与神经元活性

研究发现，脑内的 PLA₂、AA 在突触传递、LTP、学习记忆中起着重要的作用。对注射 GVIA-PLA₂ 抑制剂的小鼠进行 Y 迷宫测试时也发现其学习记忆能力下降^[6]。提示，PLA₂ 参与了脑学习记忆过程。进一步研究发现，磷脂质在

PLA₂ 的作用下产生 AA、DHA 等代谢物, AA 通过增强神经元的兴奋性, 增强海马的 LTP 功能, 提高学习记忆能力^[7], 提示 PLA₂ 参与学习记忆过程可能与 AA 有关。对外源性 PLA₂ 注射大鼠海马切片时发现, 其表面 AMPA 受体增多, 而如果抑制 PLA₂ 的活性, 表面 AMPA 受体水平降低^[8]。提示, PLA₂ 可通过调节 AA 表达, 提高神经元细胞膜上 AMPA 受体水平, 来增强神经元的活性, 调节海马 LTP 以及学习记忆功能。但是又有学者提出疑问: PLA₂ 与 AA 过多, 是否会引发神经元毒性呢? 大脑齿状回 PLA₂ 活性增强, AA 释放增多, 神经元活性增强, 反过来神经元活性增强又可刺激谷氨酸盐产生 Ca²⁺, 更多的 Ca²⁺ 透过 NMDA 受体与 AMPA 受体进入胞内, 使得 PLA₂ 活性增强, AA 水平提高。正是通过这种正反馈调节作用, PLA₂ 活性增强使神经元活性出现了异常状态。

3 PLA₂ 与 A_β 介导的神经毒性

A_β 又称 β-淀粉样蛋白, 由 39—43 个氨基酸组成, 是大脑皮质老年斑的主要成分。A_β 的可溶性二聚体可以有效削弱突触结构和功能, 这种二聚体是最小的突触毒性物质, 是引起 AD 的核心物质。在 AD 中, A_β 诱导 IL-1_β、IFN-γ、TNF-α 等促炎性因子增加, 过度激活 PLA₂, 释放大量的 AA, 导致神经细胞的凋亡。Bate 等^[9] 发现, 大鼠皮质神经元内 A_{β42} 增加, IFN-γ 增加, PLA₂ 活性增强, 前列腺素增加, 导致细胞凋亡。在 AD 中, A_β 引起 ROS 产生增多, ROS

也会增强 PLA₂ 活性, 增加 AA 释放, 引起细胞凋亡。同时过量的 ROS 会导致氧化应激, 引起神经元损伤。Kriem 等^[10] 发现, 大鼠星形胶质细胞中的 H₂O₂ 刺激了 PLA₂ 的磷酸化, 增加 AA 的释放。且 A_β 还可以通过 NADPH 氧化酶与 MAPK 激活 PLA₂ 的活性, 诱导线粒体损伤, 导致活性氧增加, 引起氧化应激损伤。Gottfried 等^[11] 发现: AA 以及 ROS 会抑制星形胶质细胞摄入谷氨酸盐, 使得突触间隙内的谷氨酸盐水平升高, 过度激活 NMDA 受体, 增加 Ca²⁺ 内流, 激活 PLA₂ 的活性, 同时激活对 Ca²⁺ 敏感的各种酶类, 产生活性氧, 造成线粒体损伤, 致使认知功能障碍。

在 AD 中, A_β 诱发的促炎性因子、ROS 等物质可以激活 PLA₂ 活性, 同时活性氧使得进入细胞内的 Ca²⁺ 增多, 激活 MAPK 酶, 增强 GIVA-PLA₂ 活性, 并将 GIVA-PLA₂ 转运到高尔基体、内质网、核膜上, 使其接近磷脂质, 促进 AA 的释放, AA 通过 AMPA 受体与 NMDA 受体水平的升高增强神经元活性, 过量的 AA 过度激活 AMPA 受体与 NMDA 受体, 就会出现兴奋性中毒; 且 AA 与其代谢产物的扩散也会使其周围区域血压升高, 引起脑血管损伤; 同时 AA 增多使脑内活性氧增加, 从而引起氧化损伤^[12]; GIVA-PLA₂ 的活性过强, 致使过量的磷脂水解, 膜上磷脂的迅速水解导致脂复合物来不及补充细胞膜的缺失, 将直接导致神经元的丢失及损坏(图 1)。

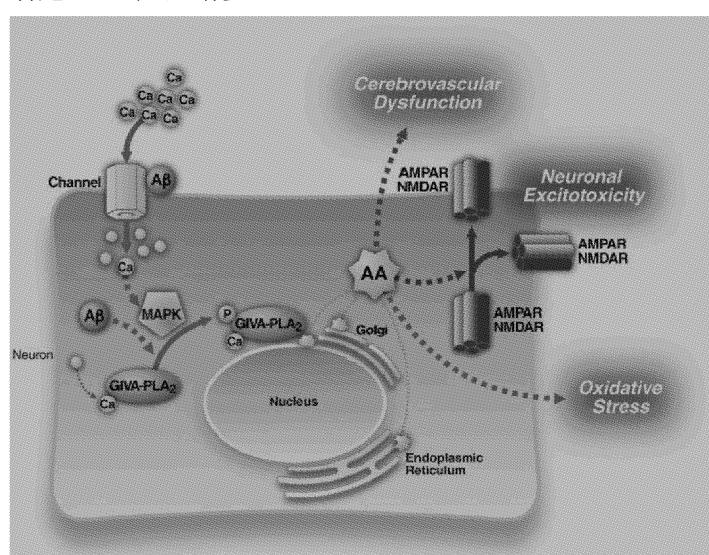


图 1 PLA₂ 在 AD 中的作用机制^[13]

对APP转基因小鼠及同窝野生型小鼠进行液相色谱分析与质谱分析发现, AD小鼠海马中游离脂肪酸增多, 脑内A_β释放增加, GIVA-PLA₂活性增强, AA含量增加, 小鼠空间学习记忆能力下降, 而敲除APP转基因小鼠的GIVA-PLA₂基因, 发现其空间学习记忆能力又有所缓解^[4]。提示, A_β可提高海马内GIVA-PLA₂磷酸化水平, 诱导神经毒性, 而抑制PLA₂活性可抑制A_β毒性。此外, AD小鼠学习记忆能力下降也可能与钙调蛋白等突触活性蛋白下降有关。

4 运动、PLA₂与AD

A_β是导致AD的最重要致病因素, A_β在脑内过度沉积可激活GIVA-PLA₂活性, 增加AA及其代谢产物释放, 过度增强GIVA-PLA₂活性, 破坏神经元结构功能, 导致神经元毒性。同时, AA可引起脑血管的损伤以及活性氧的过多释放, 引起氧化损伤, 导致脑内学习记忆能力下降, 从而引发AD。

传统治疗AD的方法主要集中在药物疗法, 该疗法毒副作用较强且无良好疗效。运动科学领域发现, 积极的有氧运动可以有效延缓AD的发病。跑轮运动是一种可以规避强制性刺激带来的不利影响的自主运动方式, 国外有关脑健康运动干预的研究多集中于该运动模式。Garcia等^[14]对6月龄3XTg-AD转基因小鼠进行6个月自主跑轮运动干预, 结果显示, 长期自主跑轮运动降低了A_β水平, 抑制了AD转基因小鼠的认知功能下降。Rao等^[15]研究了7个月跑轮运动对APP/PS1小鼠认知功能的影响, 发现运动提高转基因小鼠认知功能与A_β含量减少有关。提示, 长期自主跑轮运动可以降低转基因AD小鼠的A_β蛋白表达水平, 抑制其认知功能的下降。研究人员也研究了短期自主运动对AD的影响, 但其结果仍存在争议, 如3周的自主跑轮运动可以抑制Tg2576AD小鼠脑内可溶性A_{β40}表达^[16], 但是有研究^[17]却发现, 3周跑轮运动仅仅提高了该小鼠的认知功能, 并没有改变A_{β40}或A_{β42}的表达。随后, 研究人员比较了1个月和6个月自主运动对AD小鼠A_β表达的影响, 发现短期和长期运动均可以抑制A_{β40}表达, 且长期运动效果更好^[18], 提示自主跑轮运动强度较低, 长期运动效果好于短期运动。针对于自主

跑轮运动, 跑台运动可以很好地模拟人体训练, 但是该运动模式是一种强制性运动, 结果易受强制性刺激的干扰。研究发现, 4个月中等强度跑台运动可以降低13月龄APP转基因AD小鼠的A_{β42}水平, 提高认知功能^[19]。Lin等^[20]发现10周的跑台运动可以通过促进A_β清除减少A_β含量来提高4月龄APP/PS1小鼠空间学习记忆能力。以上研究表明, 长期中等强度运动可以降低脑内A_β的蛋白表达水平, 提高认知功能。但是有研究将17月龄的APP/PS1转基因AD小鼠作为研究对象, 对其进行5个月的跑台运动, 发现运动可以减少海马内可溶性A_β含量, 增强突触可塑性, 提高小鼠空间学习记忆能力, 但是运动并没有改变海马内A_β斑块的数量^[21]。提示运动对AD的防治效果可能与年龄有关, 推测在AD初期进行运动干预可以有效延缓AD的发病, 但是随着年龄的增加, AD病情加重, 运动的缓解作用减弱。以上研究结果提示, 自主运动和被动运动均对AD转基因小鼠具有积极效应, 且干预效果与年龄、运动的强度、时间等有关。

运动可以预防及延缓AD的发病, 但是其机制并不清楚。随着研究的深入, 发现PLA₂在A_β的神经毒性中起了重要作用。但是目前为止, 研究人员并没有检测AD小鼠脑内的PLA₂的表达水平。仅Wu等^[22]研究了运动及DHA联合干预对脑外伤大鼠PLA₂的影响, 发现脑外伤后脑内PLA₂减少, 膜脂质减少, 突触可塑性被抑制, 认知功能下降, 而运动和DHA补充均可以抑制PLA₂的减少。该小鼠模型导致了PLA₂表达的下降, 而运动可以抑制脑外伤小鼠脑内PLA₂的下降, 维持膜脂质代谢。而AD模型脑内A_β含量急剧增加, 过多的A_β增加了PLA₂的活性, 促进AA的释放, AA通过AMPA受体与NMDA受体水平的升高增强神经元活性, 过量的AA过度激活AMPA受体与NMDA受体, 引起了兴奋性中毒, 因此并不清楚运动是否会抑制AD脑内PLA₂的活性的增高。推测, 运动可以通过减少A_β含量将GIVA-PLA₂活性、AA及其代谢产物维持在正常水平, 从而提高学习记忆能力。但是, 目前并没有通过AD动物模型来探讨运动对PLA₂活性影响的相关研究, 因此, 其确切机制仍需进一步研究。

5 结论

我国已开始进入老龄化社会, AD的发病率

正在逐年增加，AD越来越受到人们的重视，目前研究发现A β 是导致AD的最主要原因，A β 可通过过度激活PLA₂来诱导神经元毒性，引起学习记忆损伤。运动作为一种积极有效的干预方式在预防及缓解AD中起了重要作用，但是运动缓解AD的分子机制不甚清楚，其确切机制仍需进一步研究。

参考文献：

- [1] Querfurth H W, LaFerla F M. Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (4) : 329-344.
- [2] Farooqui A A, Horrocks L A. Phospholipase A₂ generated lipid mediators in the brain: the good, the bad, and the ugly[J]. *Neuroscientist*, 2006, 12 (3) : 245-260.
- [3] Sitaraman R, Israel D A, Romerogallo J, et al. Cell-associated hemolysis induced by Helicobacter pylori is mediated by phospholipases with mitogen-activated protein kinase-activating properties[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(3):75-78.
- [4] Sanchez M O, Newman J W, Toh S, et al. Phospholipase A₂ reduction ameliorates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(11):1311-1318.
- [5] Ahn K, McKinney M K, Cravatt B F. Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system[J]. *Chem Rev*, 2008, 108(5): 1687-1707.
- [6] Fujita S, Ikegaya Y, Nishiyama N, et al. Ca²⁺-independent phospholipase A₂ inhibitor impairs spatial memory of mice[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2000, 83(3): 277-278.
- [7] Nomura T, Nishizaki T, Enomoto T, et al. A long-lasting facilitation of hippocampal neurotransmission via a phospholipase A₂ signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2001, 68(25):2885-2891.
- [8] Massicotte G. Modification of glutamate receptors by phospholipase A₂: its role in adaptive neural plasticity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57 (11): 1542-1550.
- [9] Bate C, Kempster S, Last V, et al. Interferon-gamma increases neuronal death in response to amyloid-beta-42[J]. *J Neuroinflammation*, 2006, 3 (3):23-28.
- [10] Kriem B, Sponne I, Fifre A, et al. Cytosolic phospholipase A₂ mediates neuronal apoptosis induced by soluble oligomers of the amyloid-beta peptide[J]. *FASEB J*, 2005, 19(1):85-87.
- [11] Gottfried C, Tramontina F, Gonçalves D, et al. Glutamate uptake in cultured astrocytes depends on age: a study about the effect of guanosine and the sensitivity to oxidative stress induced by H₂O₂ [J]. *Mech Ageing Dev*, 2002, 123 (10): 1333-1340.
- [12] Palop J J, Chin J, Mucke L. A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases [J]. *Nature*, 2006, 443(7113):768-773.
- [13] Sanchez-Mejia R O, Mucke L. Phospholipase A₂ and arachidonic acid in Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(8):784-790.
- [14] Garcia-Mesa Y, Gimenez-Llort L, Lopez L C, et al. Melatonin plus physical exercise are highly neuroprotective in the 3xTg-AD mouse[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(6):1113-1124.
- [15] Rao S K, Ross J M, Harrison F E, et al. Differential proteomic and behavioral effects of long-term voluntary exercise in wild-type and APP-overexpressing transgenics[J]. *Neurobiol Dis*. 2015, 78: 45-55.
- [16] Nichol K E, Poon W W, Parachikova A I, et al. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid[J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5(1):13.
- [17] Parachikova A, Nichol K E, Cotman C W. Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 30(1):121-129.
- [18] Garcia-Mesa Y, Lopez-Ramos J C, Gimenez-Llort L, et al. Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(3):421-454.
- [19] Um H S, Kang E B, Leem Y H, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(4):529-539.
- [20] Lin T W, Shih Y H, Chen S J, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 118:189-197.
- [21] Zhao G, Liu H L, Zhang H, et al. Treadmill exercise enhances synaptic plasticity, but does not alter β -amyloid deposition in hippocampi of aged

- APP/PS1 transgenic mice[J]. Neuroscience, 2015, 298(9):357-366.
- [22] Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercise facili- tates the action of dietary DHA on functional recovery after brain trauma [J]. Neuroscience, 2013, 248(38):655-663.

Functional Mechanisms of Phospholipase A₂ in Alzheimer Disease and Sport Exercise Regulation

CUI Li-li, LI Zhong-tang

(School of Sport Sciences, Mudanjiang Normal University, Mudanjiang 157011, China)

Abstract: Phospholipase A₂ (PLA₂) is a kind of enzyme catalyzing hydrolysis of glycerol phospholipid sn-2 ester bonds to produce polyunsaturated fatty acids. Together with arachidonic acid (AA), it plays an important role in the pathogenesis of Alzheimer disease. PLA₂ and AA are associated with neuronal activity. Inhibition of PLA₂ and AA activity could inhibit A_β-induced neurotoxicity and alleviate AD. The function of sport exercise on AD prevention and cure has been self-evident. Sport exercise inhibits PLA₂ activity by inhibiting A_β toxicity, while the mechanisms to alleviate AD learning and memory capacity still need further study.

Key words: Alzheimer disease; Phospholipase A₂; Arachidonic acid; β-amyloid; sport training

(上接第 45 页)

The Forming Mechanism and Enlightenment of the Pop Culture of Top Four Campus Sport Events

LIU Lu¹, WANG Li-guo², SONG Yuan-ping¹

(1. School of Physical Education, Suzhou University, Suzhou 215006, China;
2. School of Sport Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

Abstract: On the basis of explaining the concept and connotation of pop sport culture on campus, this paper analyzes the formation background and mechanism of campus popular sports in the different periods of table tennis, volleyball, basketball and soccer by methods of literature and logical analysis. It is noted that the development of campus sport events should be combined with the event's characteristics, and the development of schools. It is necessary to pay attention to the guiding role of media, sports stars and put emphasis on government decision-making and administrative intervention. It aims to provide references for schools in China to carry out and promote campus sport events.

Key words: campus sports culture; table tennis; volleyball; basketball; soccer; media; government