

脑小血管病与阿尔茨海默病

蔡志友 胡志涛 陈 然 晏 勇

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病。主要病理特征是大脑萎缩、老年斑(senile plaques, SP)、神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)、脑血管沉淀样变、颗粒空泡变性。大量研究也显示至少有1/3的AD患者有明显的脑血管病理改变,其小血管病(small vessel disease, SVD)为其明显的特征。AD的脑小血管病变的主要病理特征为脑淀粉样血管病和微血管的变性,导致脑血管的内皮细胞、平滑肌细胞和基膜功能的丧失,发生小血管的透明样变和纤维素样变。这些病理变化也会伴随周围血管旁神经元功能的丧失,出现认知功能下降。AD的脑通透性小动脉和毛细血管的变性也破坏了血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)结构和功能上的完整性,影响了 $A\beta$ (beta-Amyloid protein)的代谢。AD的脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)也会促进NFT的形成,参与了AD的发生。CSVD的神经影像学表现为脑白质损害、腔隙性梗死和陈旧性脑微出血,这些表现可在AD患者中单独或同时存在,流行病学研究也发现CSVD神经影像学表现和AD的认知功能损害有着明显的联系。所以CSVD在AD病理生理的发生和发展中起着重要作用^[1],本文就CSVD和AD发病机制做一简要综述。

一、CSVD破坏BBB结构和功能上的完整性影响 $A\beta$ 的代谢

CSVD系指直径为30~300 μ m的脑内皮质/穿髓小动脉病变,该小动脉只有内皮和少量平滑肌,没有外层。CSVD的病理学表现包括纤维素样变性、淀粉样变性、出血、闭塞等改变^[2, 3]。CSVD越来越受到广大神经科学研究者的重视,在国际卒中会议和欧洲卒中会议上都提出了“小血管病引起大问题”的论点。

AD的脑小血管病变的主要病理特征为脑淀粉样血管病和微血管的变性,导致脑血管的内皮细胞、平滑肌细胞和基膜功能的丧失,发生小血管的透明样变和纤维素样变。BBB主要由脑毛细血管内皮细胞、血管基膜以及胶质细胞终足构成。CSVD破坏了BBB的完整性,作为“神经血管单元”一部分的脑小血管影响了 $A\beta$ 的代谢。AD是以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经退行性疾病,主要病理特征是大脑萎缩、老年斑(senile plaques, SP)、神经元纤维缠结、脑血管沉淀样变、颗粒空泡变性为特征。其中老年斑的主要成分为 $A\beta$, $A\beta$ 的沉积是AD的始发因素,而神经原纤维缠结和神经元的缺失是继发性改变。大量的基础和临床研究肯定了 $A\beta$ 沉积在AD发病机制的核心作用,所以对 $A\beta$ 形成、代谢、清除及其相关的研究尤为深入。脑内 $A\beta$ 聚集和沉积促发炎症级联反应、神经元纤维缠结、轴突损伤,最终导致神经元凋亡、突触丢失和AD发生。

外周循环 $A\beta$:外周循环中的 $A\beta$ 不仅来源于外周器官和组织,也有通过血脑屏障而来的脑内的部分。虽然脑内ISF游离的 $A\beta$ 浓度高于生理血浆浓度的60%^[4, 5],但通过血脑屏障交换运输的游离 $A\beta$ 绝对量是脑内间质液(interstitial fluid, ISF)和CSF中 $A\beta$ 总量的2倍左右。AD大鼠模型外周血浆游离 $A\beta$ 高于正常值^[6];即使给与外周 $A\beta$ 结合剂处理后的大鼠外周血浆游离 $A\beta$ 仍高于正常值。AD血浆中水平增高的 $A\beta$ 主要和脂蛋白以及相关血浆蛋白相结合^[7, 8]。给与 $A\beta$ 酸变性和色析法处理,使得 $A\beta$ 和其蛋白载体,AD患者循环的 $A\beta$ -42和 $A\beta$ -40浓度分别是54nmol/L和8.6nmol/L^[7],然而外周静脉血中的游离 $A\beta$ 仅仅是血浆总 $A\beta$ 极小的一部分(60~120pmol/L)^[9]。

脑间质液 $A\beta$ 水平的调节:在脑间质液中的正常 $A\beta$ 浓度维持主要有以下几个途径:①外周组织产生的 $A\beta$ 、 $A\beta$ 的系统性清除、脑内产生的 $A\beta$;②通过BBB快速受体介导的游离 $A\beta$ 运输交换^[4, 10, 11];③在细胞外液(ISF、CSF、血浆) $A\beta$ 与其载体蛋白(apoE、

作者单位:237005 安徽省六安市人民医院神经内科/安徽医科大学第五临床学院(蔡志友、胡志涛、陈然);400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科/重庆市神经病学重点实验室(晏勇)

apoJ、 $\alpha 2$ - macroglobulin、transthyretin、albumin) 结合和分离的能力以及其对于 BBB 分子生物膜的影响; ④蛋白酶对 $A\beta$ 降解(脑啡肽酶^[12]、胰岛素酶、纤溶酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、金属基质蛋白酶^[13]等); ⑤ $A\beta$ 通过 ISF - CSF 大量持续缓慢流入血流中^[14]; ⑥脑内 $A\beta$ 寡聚化和聚集^[15, 16]。脑内 ISF $A\beta$ - 42 水平增高导致了神经毒性 $A\beta$ 寡聚体的形成和进行的神经元、突触功能丧失。

BBB 对维持中枢神经系统内环境的稳定具有重要意义。研究表明, 贴近内皮细胞的血管周围细胞具有巨噬细胞样的吞噬功能和抗原递呈作用。它可作为抗原渗透到中枢神经系统的一道防线。BBB 的转运系统使极性 $A\beta$ 物质进出脑组织, 维持中枢神经系统内环境的稳定性^[17]。 $A\beta$ 在 BBB 部位的转运主要是低密度脂蛋白受体相关蛋白(low - density lipoprotein receptor related protein, LRP) 和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) 介导支配的。LRP 能够把脑内产生的 $A\beta$ 通过 BBB 迅速转运到血流中^[10, 18], RAGE 能够把血液中游离循环的 $A\beta$ 迅速转运到脑内^[11]。 β 淀粉样肽经特定受体介导的内吞作用转运入脑, 具有立体异构性^[19, 20]。BBB 外排转运系统 BBB 的外排转运系统, 可主动将毒性代谢物和异源性物质外排, 以维持大脑正常的生理功能。CSVD 与维持血脑屏障的完整性有关, 所以 CSVD 破坏了血脑屏障的完整性, 影响了 $A\beta$ 的代谢, 与老年斑的发生有着密切的联系。

二、CSVD 脑白质损害是 AD 的认知功能损害原因

CSVD 不仅通过影响 $A\beta$ 的代谢机制导致 AD 的认知功能损害, CSVD 也可以通过脑白质损害影响 AD 的认知功能^[21]。AD 的脑白质损伤不仅在细胞病理学上被证实, 在神经化学、电生理学、活体成像技术方面也被证实。尽管脑白质损伤是脑血管疾病的病理标志, 但已有证据显示脑白质损伤和 AD 有联系, 特别是表现在 AD 患者脑白质损伤和海马萎缩相互联系, 二者均与认知功能下降有关, 其病理生理机制表现为 $A\beta$ 沉积在血管壁周围和继发性的缺血, 少突胶质细胞对此病理过程是特别敏感, 最易受损。CSVD 的神经影像学表现为脑白质损害、腔隙性梗死和陈旧性脑微出血, 这些表现可在 AD 患者中单独或同时存在, 流行病学研究也发现 CSVD 神经影像学表现和 AD 的认知功能损害有着明显的联系。大量研究证实 AD 患者表现为脑白质的选择性损害, 且损害程度与认知功能密切相关^[22], 而且在 AD 早期阶段, 患

者不仅有认知功能的改变, 而且还有白质结构的变化, 两者存在一定的相关性, 表现为脑白质的选择性损害, 这种损害反映了 AD 病理机制中皮质间联系的丢失^[23]。脑白质损伤属于脑小血管疾病, CT 和 MRI 的广泛使用使医学研究人员发现脑白质损伤在 AD 人群中普遍存在, 脑小血管疾病不仅与 AD 的认知功能损伤的相关, 而且可能会影响肢体的灵活性、步态、认知功能等多个方面。脑白质损伤对 AD 患者的日常生活能力产生一定的影响, 这与脑白质损伤加重了 AD 患者的锥体外系损伤相关, 可能与 CSVD 脑白质损伤主要影响执行功能。

三、CSVD 是神经元纤维缠结原因

NFT 是含磷酸化 Tau 蛋白(一种微管相关蛋白) 和泛素的细胞内沉积物, 是异常细胞骨架组成的神经元内结构, 为磷酸化 Tau 蛋白的变异型, 是微管相关糖蛋白的主要成分。大量研究证明脑缺血促进 AD 皮质和海马内异常磷酸化 Tau 的表达, 进一步可促进神经元纤维缠结的形成。Tau 蛋白是微管正常组装必需的胞质蛋白, 与老年斑相比, 神经元纤维缠结更密切地联系着 AD 的严重程度。CSVD 作为脑缺血的直接原因参与了 Tau 蛋白的异常磷酸化。CSVD 可以通过能量代谢失衡, 减低 ATP 合成, 不仅激活蛋白激酶, 促使 Tau 蛋白异常磷酸化, 还能使 Tau 蛋白的翻译后修饰过程异常。CSVD 可以通过 $A\beta$ 毒性作用和 Tau 基因突变均可导致异常 Tau 生成增多^[15]。过量 $A\beta$ 使胞内钙离子增多, 从而激活钙激活中性蛋白酶(分解 p35 - p25 蛋白), p35 控制神经元生长必需的 cdk5 的活性, p35 - p25 的水解使 cdk5 永久激活, 使 Tau 蛋白异常磷酸化, 从而阻止其与微管结合, 使细胞骨架受损, 细胞死亡。在 AD 脑中, CSVD 导致的 Tau 蛋白异常磷酸化和 tau 蛋白的聚集, Tau 蛋白异常聚集对 CSVD 的影响, 这些对 AD 发病的具体机制目前仍不清楚, 也未见大量报道, 但研究推测 CSVD 的 Tau 蛋白聚集可以导致神经系统变性疾病。

总之, CSVD 在 AD 病理及发病机制有着重要的意义, CSVD 可以通过多种途径影响 AD, 但具体机制有待进一步阐明。AD 的预防和治疗中应重视血管性因素, 加强早期无痴呆症状人群高血压病、糖尿病等脑血管病危险因素的控制。所以, CSVD 与 AD 的相关性研究不仅在对 AD 发病机制上提供理论依据, 而且为 AD 防治提供了新思路。

参考文献

- Schmidtke K, Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it pro-

- gress?. J Neurol Sci, 2005,229-230:13-20
- 2 Lesnik Oberstein SA, Haan J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Panminerva Med, 2004,46:265-276
- 3 Hund-Georgiadis M, Norris DG, Guthke T, *et al.* Characterization of cerebral small vessel disease by proton spectroscopy and morphological magnetic resonance. Cerebrovasc Dis, 2001,12:82-90
- 4 DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, *et al.* Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Science, 2002,295:2264-2267
- 5 Cirrito JR, May PC, O'Dell MA, *et al.* In vivo assessment of brain interstitial fluid with microdialysis reveals plaque-associated changes in amyloid-beta metabolism and half-life. J Neurosci, 2003,23:8844-8853
- 6 Kawarabayashi T, Younkin LH, Saido TC, *et al.* Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci, 2001,21:372-381
- 7 Kuo YM, Emmerling MR, Lampert HC, *et al.* High levels of circulating Abeta42 are sequestered by plasma proteins in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun, 1999,257:787-791
- 8 Matsubara E, Ghiso J, Frangione B, *et al.* Lipoprotein-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome. Ann Neurol, 1999,45:537-541
- 9 Holtzman DM. Potential role of endogenous and exogenous amyloid-beta binding molecules in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2003,17:151-153
- 10 Shibata M, Yamada S, Kumar SR, *et al.* Clearance of Alzheimer's amyloid-beta(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. J Clin Invest, 2000,106:1489-1499
- 11 Deane R, Du Yan S, Subramanyam RK, *et al.* RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. Nat Med, 2003,9:907-913
- 12 Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, *et al.* Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. Science, 2001,292:1550-1552
- 13 Selkoe DJ. Clearing the brain's amyloid cobwebs. Neuron, 2001,32:177-180
- 14 Silverberg GD, Mayo M, Saul T, *et al.* Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. Lancet Neurol, 2003,2:506-511
- 15 Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science, 2002,297:353-356
- 16 Ghiso J, Frangione B. Amyloidosis and Alzheimer's disease. Adv Drug Deliv Rev, 2002,54:1539-1551
- 17 Begley DJ, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood-brain barrier. Prog Drug Res, 2003,61:39-78
- 18 Herz J, Marschang P. Coaxing the LDL receptor family into the fold. Cell, 2003,112:289-292
- 19 Corder EH, Huang R, Cathcart HM, *et al.* Membership in genetic groups predicts Alzheimer disease. Rejuvenation Res, 2006,9:89-93
- 20 Poduslo JF, Curran GL, Sanyal B, *et al.* Receptor-mediated transport of human amyloid beta-protein 1-40 and 1-42 at the blood-brain barrier. Neurobiol Dis, 1999,6:190-199
- 21 Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, *et al.* Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. Brain, 2005,128:2034-2041
- 22 段金海, 汪华侨, 陈少琼, 等. 阿尔茨海默病患者脑白质损害与认知功能的关系[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(2): 76-79
- 23 倪红艳, 王明时, 祁吉. 早期阿尔茨海默病脑白质改变和认知功能损伤的相关性[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(2): 53-55

(收稿:2009-10-26)

(修回:2010-02-05)

蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发生机制及治疗新进展

王嘉炜 高觉民

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)的发病率约为每年 10/10 万人,占脑血管病总

发病率的 12%~20%,而其病因有动脉瘤、动静脉畸形、高血压动脉硬化等,其中动脉瘤出血占 52%^[1]。50% 的动脉瘤患者发病当时死亡,其余大多数患者可得到有效的治疗,如开颅动脉瘤夹闭术或血管内介入栓塞治疗等^[2]。尽管动脉瘤术后已无再出血的风险,但 SAH 后有高达 17%~40% 的患者因脑血管痉

作者单位:210046 南京中医药大学研究生院(王嘉炜);210029 南京,江苏省中医院神经外科(高觉民)

通讯作者:高觉民,电子信箱:886611gao@126.com