

心血管危险因素与迟发型阿尔茨海默病

张 祥 郝亚荣

摘 要 随着年龄的增长,老年痴呆症的发生率显著上升 20% ~ 40%。据统计,在这些老年痴呆症患者中阿尔茨海默病(AD)的发生率约为 70%。当前尚无有效的药物能够显著改善这种大脑神经退行性病变,且在动物模型中表现出有效治疗 AD 的药物也未能在患者身上显示出可观的临床疗效。然而,近期研究表明,旨在减少心血管疾病的治疗策略有可能降低老年痴呆症的流行率。 β_{42} -淀粉样蛋白被认为是老年痴呆症的早期标志,并增加了随后认知功能下降和老年痴呆症进一步发展的风险。纵向研究表明,高血压与 β_{42} -淀粉样蛋白的病理沉积之间存在显著关联,而在老年人中,血管硬化和 β_{42} -淀粉样蛋白沉积之间存在着更强的联系。本文总结了心血管疾病与迟发型 AD 之间联系的证据,以期临床防治迟发型 AD 提供新的治疗思路。

关键词 迟发型阿尔茨海默病 老年痴呆症 β_{42} -淀粉样蛋白

中图分类号 R74, R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.040

年龄被认为是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)最重要的危险因素之一,随着年龄的增长,在 65 ~ 85 岁人群中 AD 的发生率急剧上升。据估计,65 ~ 70 岁的普通人口中有 5% 人群存在不同程度的痴呆情况,AD 的发生率在 65 岁以后每 5 年增加 1 倍,每 10 万名 65 岁以上的老年人中每年新发 AD 患者 1275 例,使 AD 在 85 岁人群中的发生率达到 30% ~ 50%。然而对于这种神经退行性疾病,当前尚无有效的药物治疗^[1]。在动物模型中表现出有效治疗老年痴呆症的药物最近未能在患者身上显示出显著的临床疗效^[2]。近期研究表明,旨在减少心血管疾病的治疗策略有可能降低 AD 的流行率。本文将讨论近期相关研究,分析心血管危险因素和 AD 之间的联系。

一、阿尔茨海默病

明确 AD 的定义和正确认识 AD 病理特征及发病进程是治疗该疾病的前提,且有利于通过控制心血管因素有效的预防 AD 的发生和进展。

1. AD 的发生、发展:AD(>65 岁患者)是一种渐进的神经退行性疾病,AD 主要的病理学特征是脑内 β -样淀粉蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积,神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[3]。相关脑区中还存在神经元和脑白质的丢失以及炎症反

应^[4]。AD 从无症状的阶段(临床前老年痴呆症)开始,由于机体代偿机制的作用,神经元的丧失不会导致患者明显的症状。最新研究指出,无症状阶段可持续 5 ~ 15 年,进而患者逐渐发展到具有轻度认知和行为障碍的阶段,但患者认知能力并未完全丧失。随着病程发展,患者认知功能的进一步丧失,独立功能受损,这一阶段被定义为 AD。目前,AD 被分为 3 个阶段(轻度、中度和重度)。在轻度 AD 阶段,患者可以在家庭护理人员的帮助支持下生活。例如,一些患者保持了做饭、购物甚至开车的能力。在重度 AD 阶段,由于患者几乎丧失所有的基本认知、独立功能(穿衣、吃饭、洗衣服),并且失去大、小便自理能力,故需要 24h 专业护理人员护理。

2. 预防 AD:当前对于预防老年性痴呆(本质上是迟发型 AD 的晚期阶段)主要有以下两个方面:(1)预防疾病本身的发生,即预防神经退行性疾病,但由于 AD 致病因素复杂,发病机制仍有待于进一步研究,故无法从根源上预防 AD 的发生。(2)预防疾病从无症状或轻微症状到痴呆的发展过程。该预防措施旨在减缓 AD 病程进展或降低神经退行性病变对认知功能的影响,即推迟中、重度 AD 的发作年龄会大幅减少疾病造成的社会负担,这在社会层面上具有极大积极意义^[5]。

3. 迟发型 AD:区分迟发型 AD 和家族性(遗传)老年性痴呆早期发病形式对于预防 AD 具有重要意义。这两种疾病的重要病理特征是寡聚物 β_{42} -淀粉样蛋白在老年斑区域的大量聚集,影响大脑的记忆和认知功能。家族性老年性痴呆是一种罕见的常染色

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(面上项目)(2016CFB673)

作者单位:430060 武汉大学人民医院

通讯作者:郝亚荣,教授,硕士生导师,电子信箱:984022801@qq.com

com

体显性遗传性疾病(占有病例的5%),研究发现多个基因突变参与了 β_{42} -淀粉样蛋白的产生及过度积聚过程,从而引起家族性老年性痴呆^[6,7]。相比之下,常见的(95%)迟发型AD,即散发性的老年性痴呆,与单一的显性遗传变化无关。

AD的发病人群多为老年患者(65岁以上),而突变因素几乎导致100%的疾病发生、发展。它被认为是由多种因素(遗传和环境因素)导致 β_{42} -淀粉样蛋白的产生和降解不平衡进而引发的疾病。尽管一些基因变异与迟发型AD有关,但这些变异并不能合理解释这种疾病的发生、发展。与家族形式比较,迟发型AD在发病年龄和疾病进展率方面有更大的差异。但当前AD的研究大多基于家族性疾病的模型或已知突变的动物模型,故不利于深入研究迟发型AD的内在发病机制。

二、心血管因素与迟发型AD

1. 流行病学证据:迟发型AD流行病学研究发现,高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、心房颤动、冠状动脉疾病、吸烟、肥胖和代谢综合征是导致AD的重要危险因素^[8,9]。多项研究表明,中年时期的血压升高与晚年认知能力下降或AD之间存在密切联系^[10,11]。然而在众多血管危险因素中,高血压可能是AD最严重的危险因素^[12]。虽然这些联系当前并无直接证据证明心血管疾病和AD之间的因果关系,但这些研究为有效预防和治疗迟发型AD提供了新的靶标。

由于在多数情况下,AD的临床诊断作为流行病学的唯一数据来源,故无法排除可能存在的错误诊断(例如将血管性痴呆诊断成AD)。此外,由于缺乏临床前或轻度认知障碍阶段信息,故无法证实血管疾病和AD早期阶段之间的关系。然而,通过对近期的研究进展进行分析,将有可能为深入阐述AD早期阶段的病理过程提供可靠依据。

2. 血管疾病与 β_{42} -淀粉样蛋白的积累:早期确诊AD主要通过对大脑进行尸检,检测淀粉样蛋白斑块聚积程度。但现在可运用核磁共振成像技术,即使与 β_{42} -淀粉样蛋白相结合的放射性标记配体,量化机体淀粉样蛋白水平。研究发现,在无症状的65~69岁老年人群中,淀粉样蛋白的含量异常升高近30%,在年龄80~84岁的人群中淀粉样蛋白的含量增加到了55%^[13]。目前将这些所谓的淀粉阳性但无症状的老年人归类于临床前AD。纵向研究初步数据显示,与淀粉-阴性对照组比较,淀粉阳性组老年患者的认知功能显著下降^[14]。

3. 高血压与淀粉样蛋白的积累:最近的一项调查研究显示,在无症状(无痴呆)老年人群中,其淀粉样蛋白摄取异常增高(表明淀粉样蛋白积累的相关因素)。患有非药物性高血压的老年受试者比正常血压者(正常血压或药物性高血压)淀粉样蛋白积累显著增加。然而,这种明显改变只出现在患有晚期老年痴呆症的受试者中,且都具有遗传相关基因APOE- $\epsilon 4$ 的变异^[15]。APOE- $\epsilon 4$ 基因的纯合子携带者(占总人口的14%)在75岁时患老年痴呆症的风险增加了15倍(与APOE- $\epsilon 3$ 携带者比较,占总人口的78%)。已知APOE- $\epsilon 4$ 涉及胆固醇代谢,在大脑组织中,促进胆固醇转运至星形胶质细胞,但APOE- $\epsilon 4$ 如何导致AD的风险显著增加的具体内在机制仍待研究。这项研究表明高血压、APOE- $\epsilon 4$ 和 β_{42} -淀粉样蛋白之间存在着重要的相互作用。与长期有效控制高血压或者正常血压人群比较,未经治疗的高血压APOE- $\epsilon 4$ 携带者大脑中的 β_{42} -淀粉样蛋白水平明显增加。虽然并无充分证据证明高血压与迟发型AD的因果关系,但两者之间的内在联系仍不可忽视。

4. 血管硬化与淀粉样蛋白的积累: Hughes等^[16]研究发现,独立于高血压或APOE基因变异状态,在中重度血管硬化且认知功能正常的老年人体内淀粉样蛋白积累率较高。血管硬化与年龄增长和动脉粥样硬化有关,并导致脉压升高和末端器官损伤(例如在肾脏和大脑),但血管硬化如何促进大脑组织淀粉样蛋白积累仍有待研究。然而,通过心血管干预减缓或阻止血管硬化的发展(治疗动脉粥样硬化、高度紧张、适当运动等措施),进而减少淀粉样蛋白的积累,改善迟发型AD的病程进展仍可能作为一项重要的治疗策略。

5. 糖尿病与淀粉样蛋白的积累:两项纵向研究发现,糖尿病与大脑淀粉样蛋白的积累并无直接关系。第1项研究中的患者通过口服葡萄糖耐量试验对体内葡萄糖水平进行了纵向评估。结果显示葡萄糖水平、胰岛素水平、胰岛素抵抗及淀粉样蛋白之间没有显著关系^[17]。第2项研究通过糖尿病对照试验比较了认知功能正常人群中体内淀粉样蛋白的积累情况。结果显示在糖尿病患者和非糖尿病患者中,淀粉样蛋白的积累差异无统计学意义^[18]。研究结果表明,糖尿病导致的认知功能障碍可能与AD无关。但如前所述,这并不能排除糖尿病治疗对改善晚期认知能力障碍无积极意义,因为糖尿病可能对大脑损伤有直接影响^[19]。

三、展 望

高血压和血管硬化作为心血管疾病的两个重要病理标志,与 AD 的核心特征即 β_{42} - 淀粉样蛋白的异常积累密切相关。淀粉样蛋白的异常聚积先于认知功能障碍和迟发型 AD 的临床发展。研究发现大脑淀粉样蛋白水平异常增高的老年患者人口比例与 10 ~ 20 年后 AD 发生率的人口比例惊人相似^[20]。在此基础上,提出了一种假设,即有效控制和治疗动脉粥样硬化、高血压和血管硬化等心血管疾病可以预防、减少或延缓淀粉样蛋白的堆积。因此,下一步的推测是,针对心血管疾病的靶标治疗可能会减少 AD 的发生率或推迟迟发型 AD 的发病年龄。

最近流行病学研究亦指出,AD 的发生率有所下降,但由于老龄化人口迅速增长,AD 患者的绝对数量继续上升^[21]。同时,最近一项通过评估有效控制心血管疾病危险因素与 AD 的发生率之间关系的研究指出,与对照组比较,以改善饮食、适当锻炼和有效心血管控制的实验组人群认知功能显著改善^[22]。但后续仍需进一步确定这是否与对 AD 的影响有关。尽管如此,这项研究中认知能力下降的发生率表明,心血管疾病危险因素的控制不仅能推迟血管性痴呆的发生,同样对 AD 有改善作用。

综上所述,相较于传统的抗淀粉样蛋白治疗策略,针对心血管疾病的预防更有可能有效地延缓 AD 的发作。因此,有效控制心血管危险因素可以作为改善 AD 发生、发展的有效临床治疗策略。

参考文献

- Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease[J]. J Biomed Sci, 2017,24(1):47-53
- 张琳琳,宋宛珊,王凯,等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗研究进展[J]. 世界中医药, 2017,12(5):1200-1203
- Kimbra K, Diego I, Brian LE, *et al.* Dementia after moderate-severe traumatic brain injury: coexistence of multiple proteinopathies[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2018,77(1):102-110
- 李晓莹,张敏. 阿尔茨海默病发病机制分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019,12(44):27-28
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update[J]. J Neural Transm (Vienna), 2002,109(5-6):813-836
- Tanzi RE. A brief history of Alzheimer's disease gene discovery[J]. J Alzheimers Dis, 2013,33(8):S5-S13
- Deming Y, Li Z, Kapoor M, *et al.* Genome-wide association study identifies four novel loci associated with Alzheimer's endophenotypes and disease modifiers[J]. Acta Neuropathol, 2017,133(5):839-856
- Esfandiarei M, Hoxha B, Talley NA, *et al.* Beneficial effects of resveratrol and exercise training on cardiac and aortic function and structure in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2019,13(7):1197-1211
- Nagai M, Dote K, Kato M, *et al.* Visit-to-visit blood pressure variability and Alzheimer's disease: links and risks[J]. J Alzheimers Dis, 2017,59(2):515-526
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, *et al.* Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study[J]. BMJ, 2001,322(7300):1447-1451
- Zoe A, WCA. Author response: late-life blood pressure association with cerebrovascular and Alzheimer disease pathology[J]. Neurology, 2019,92(15):147-151
- Agustí M, Cristina S, Miguel C, *et al.* High blood pressure, Alzheimer disease and antihypertensive treatment[J]. Panminerva Med, 2018,60(1):38-45
- Teunissen CE, Chiu MJ, Yang CC, *et al.* Plasma amyloid- β (A β 42) correlates with cerebrospinal fluid A β 42 in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer's Dis: JAD, 2018,13(2):1132-1140
- Wirth M, Oh H, Mormino EC, *et al.* The effect of amyloid beta on cognitive decline is modulated by neural integrity in cognitively normal elderly[J]. Alzheimers Dement, 2013,9(6):687-698
- Chien I, Yang Y. Effects of the APOE ϵ 4 allele on therapeutic response in Alzheimer's disease[J]. Translat Neurosci Clin, 2016,2(01):46-49
- Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, *et al.* Arterial stiffness and beta-amyloid progression in nondemented elderly adults[J]. JAMA Neurol, 2014,71(5):562-568
- Thambisetty M, Jeffrey ME, Yang A, *et al.* Glucose intolerance, insulin resistance, and pathological features of Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging[J]. JAMA Neurol, 2013,70(9):1167-1172
- Khalaf SS, Hafez MM, Mehanna ET, *et al.* Combined vildagliptin and memantine treatment downregulates expression of amyloid precursor protein, and total and phosphorylated tau in a rat model of combined Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2019,392(6):362-371
- Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, *et al.* Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2014,161(11):785-793
- Jack CJ, Wiste HJ, Weigand SD, *et al.* Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study[J]. Lancet Neurol, 2014,13(10):997-1005
- Doblhammer G, Fink A, Fritze T. Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009[J]. Alzheimers Dement, 2015,11(3):291-299
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015,385(9984):2255-2263

(收稿日期:2019-06-19)

(修回日期:2019-07-10)