

血管因素与血管性认知功能损伤及痴呆

谭子虎, 陈延, 谢文婷, 邱静, 杨琼

(湖北省中医院老年病科, 湖北 武汉 430061)

摘要: 血管因素是诱导阿尔茨海默病等认知功能损伤的独立危险因素, 其与认知功能损伤的相关机制复杂。针对导致认知功能损伤的相关血管因素进行深入研究, 发现可干预治疗认知功能损伤的血管相关因素是目前干预痴呆进展的研究热点。血管损伤、缺血性卒中、免疫系统的激活、脑软膜的侧支循环、遗传和环境因素等是与血管性认知功能损伤相关的重要因素; 另外基因突变、脂质代谢紊乱、血脑屏障等方面的进展, 为发展新药物治疗认知功能损伤提供新的方向和措施。该文将总结血管因素在认知障碍中的相关机制及研究进展。

关键词: 血管因素; 认知障碍; 阿尔兹海默病; 痴呆; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.004

Effects of vascular factors on cognitive impairment and dementia

TAN Zihu, CHEN Yan, XIE Wenting, QIU Jing, YANG Qiong

(Department of Geriatric, Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan, Hubei 430061, China)

Abstract: Vascular factors are independent risk factors for the induction of cognitive impairment such as Alzheimer's disease, which is complicated with related mechanisms of cognitive impairment. Study on the related vascular factors that lead to cognitive impairment, finding correlation factors intervening to treat cognitive impairment are the hot spots in the study of the current development of dementia. Vascular injury, ischemic stroke, immune system activation, collateral circulation, heredity and environmental factors of the soft membrane are important factors related to vascular cognitive injury. In addition, advances in gene mutation, lipid metabolism disorder and blood-brain barrier have been developed to provide new directions and measures for the development of new drugs to treat cognitive impairment. This paper will summarize the mechanisms and research progress of vascular factors in cognitive disorders.

Key words: Vascular factors; Cognitive impairment; Alzheimer's disease; Dementia; Review

脑血管病和认知功能损伤是老年人常见疾病, 给老年人及照料者带来巨大压力^[1]。为更好定义血管因素所带来的认知功能损伤或者痴呆, 目前学者认同血管性认知功能损伤 (vascular cognitive impairment, VCI) 的概念。近期, 美国心脏协会 (AHA) 和美国中风协会 (ASA) 的科学声明也强调血管因素导致认知功能损伤和痴呆 (vascular contributions to cognitive impairment and dementia, VCID) 的重要性, 对血管性认知功能损伤的定义更进一步, 提出“VCID”的概念包括血管性痴呆 (vascular dementia, VD)、血管性认知功能损伤 (vascular cognitive impairment, VCI) 以及与血管因素导致的痴呆 (vascular contributions to dementia)^[2]。本文将重点综述与认知功能损伤和痴呆相关的血管因素研究进展。

1 认知功能损伤相关血管机制

1.1 血管损伤 老年患者多见混合性痴呆, 并随年龄增长越发多见^[3-4], 超半数 AD 患者同时患有

AD 和血管疾病, 教育水平较高可以减低中风后痴呆的发生^[5-6]。研究发现, AD 样病理物质的产生以及血管病变的毒性作用有可能增加痴呆的发生^[7]。

在 AD 研究中观察到脑血流量的减小先于 A β 堆积出现, 因此, 有学者提出脑血流量减少直接导致认知功能损伤, 脉管系统与 AD 病理通过多种途径相互影响, 并可能与多因素导致的神经元死亡相关^[8]。也有研究指出, 脉管系统的改变损伤 A β 的清除过程加速 AD 进展^[8]。除此之外, II 型糖尿病和胰岛素抵抗等代谢疾病, 也与增加血管疾病风险、AD 病理改变、认知功能损伤和痴呆发生相关^[9-10]。

小血管病的相关基因的研究支持血管因素对认知损害和痴呆的重要作用^[10]。一项涉及 7500 例 AD 患者的 meta 分析中发现了 21 个散发型 AD 的风险基因位点^[11], 研究者发现内皮素 1 非翻译区基因多态性与减低缺血性中风后痴呆发生相关^[12], 血液丛蛋白 (clusterin)、血同型半胱氨酸, 同时参与预测痴呆、中风等疾病的发生^[13]。

1.2 免疫系统的激活 人体免疫系统是 AD 及血管疾病之间的重要纽带,在患脑血管疾病的 AD 中存在免疫系统的激活,包括淋巴细胞的激活^[14]。在解剖研究中发现,老年斑和神经纤维缠结周围的慢性炎症表现为大量活化的小胶质细胞和浸润的单核细胞,Doyle, Buckwalter^[15] 报道指出,只有同时存在炎症反应时,老年斑和神经纤维缠结才会导致神经退行性改变。然而,免疫系统的参与是否是对损伤和病理改变的自然反应仍是未知。研究表明,神经小胶质细胞、单核细胞等免疫细胞,可能能够通过血管相关机制驱动 AD 病理进展^[16]。在 AD 相关认知功能损伤的脑组织解剖中发现,免疫浸润和 VCID 的密切联系可能与血脑屏障(the blood brain barrier, BBB)的破坏相关,但对其治病机制和发病时机仍待进一步研究。

1.3 脂质代谢 大脑是人体含有脂质最多的器官,已经成为脂质代谢过程中的特殊组成部分,脂质和脂蛋白的代谢可能对我们了解 VCID 起重要作用。脂质代谢长期影响着 AD,载脂蛋白 E(APOE)即是散发型 AD 的危险基因,又是大脑主要的脂质载体。ApoE4 是 APOE 的等位基因,对中枢神经系统有多种神经病理影响,包括脑血管完整性损伤和 BBB 破坏^[17]。APOE4 敲除的转基因小鼠模型周皮细胞中,促炎性环素 A(CypA)-基质金属蛋白酶 9(MMP-9)信号通路的激活,通过内皮紧密连接和基膜蛋白退化损伤 BBB^[18]。与此一致的研究发现,与非 APOE4 携带者相比,认知功能正常的 APOE4 携带者表现出年龄相关的 BBB 损伤,并伴有 CSF 及血浆中 CypA 和 MMP-9 水平增加^[19]。无论何种机制导致 BBB 损伤,最终将脑实质暴露给一些潜在的神经毒性血液蛋白,包括凝血酶、纤维蛋白、血纤维蛋白溶酶、血红蛋白等。ApoA-I 和 HDL 保护大血管的内皮功能^[20], HDL 修复内皮损伤,影响免疫系统活性^[21],并具有抗炎和抗氧化作用^[21-22]。因此, ApoA-I 和 HDL 在神经血管生理所起的作用非常重要。

1.4 血流循环 软脑膜的侧支循环可以减少脑血管阻塞导致的损伤,遗传和环境因素都会影响脑软膜侧支循环的发育及对血流灌注的影响,以至于在阻塞性脑血管病发生时明显增加大脑损伤的严重程度。老龄化引起侧支循环的减少,伴随 NO 合成酶信号的失调,并增加侧枝血管迂曲和阻力,增加脑缺血损伤的严重性,而遗传基因的变异限制或者影响侧支循环代偿缺血的能力^[23]。对脑血流循环研究的兴起,将有助于发现药物通过淋巴系统清除薄壁组织的垃圾到 CSF 的新靶点。Xie 等^[24] 发现

淋巴系统在睡眠期间清除 A β ,与发现 AD、CVID 与睡眠障碍有关的研究一致^[25]。在 AD 转基因模型中发现^[26], BBB 存在从神经组织转运 A β 到血液循环功能的严重受损。当白细胞由于炎症粘附到内皮管腔,引起小部分大脑微血管出现明显的血流下降^[27]。

VCID 领域的研究需要模拟血管损伤的危险因素,目前常见的研究血管病导致痴呆的模型包括:大脑中动脉阻塞的中风模型(MCAO),双侧颈总动脉狭窄(BCAS)的慢性脑灌注不足模型;另外,在转基因模型中,APP 基因突变转基因小鼠表现出脑实质 A β 病理表现,以及 CAA 和 CAA 相关脑血管损伤,APP 突变的 CAA 荷兰老年鼠模型表现出大量的 A β 血管沉积,但少见脑实质的 A β 斑块^[28]。Rosenberg 等发现通过低蛋白和高盐的日本宽松饮食喂养大鼠造模,这些模型出现自发性高血压/中风,伴有单侧颈动脉阻塞和白质损伤发展超过数周至数月^[29]。另外, B6、B12 和叶酸与痴呆发生密切相关^[30],野生型小鼠喂食缺乏 B6、B12 和叶酸的饮食后,诱导出现高同型半胱氨酸血症,作为心血管疾病、中风、T2DM、VD 和 AD 的潜在危险因素^[31]。由于脑血管的主要危险因素之一是高血压^[32],高血压动物模型具有非常重要的价值,特别是一些具有白质疾病表现的模型^[33]。

1.5 遗传和环境因素 痴呆作为一种多样化的神经退行性疾病,与基因和环境因素密切相关。在一项对 VD 患者的病例对照研究中发现, BBB 紧密连接蛋白 claudin-1 的两个单核苷酸多态性 rs17501010 和 rs893051 与 VD 发病相关^[34]。另外,在 200 例痴呆患者的研究中发现,血管相关基因 APOE4 等位基因增加 4.32 倍痴呆发生率, ACE I 和 PON1-L55M T 等位基因也可增加 2 倍的痴呆发生率^[35]。对苯二胺类药物的使用,任何年龄的抑郁症,各种类型痴呆患者的社会接触频率,以及 2 型糖尿病等对血管性痴呆和阿尔茨海默症等都有影响^[36]。

2 VCID 的标志物

标志物能够提前预测疾病的发生以及显示小血管疾病相关脑损伤的程度或者进展情况,这样的标志物将能在很大程度促进对 VCID 干预措施的研究,将对 AD 和血管相关的混合性痴呆产生重大影响。磁共振弥散加权(DWI-MRI)成像鉴别急性或者亚急性的小梗死^[37],功能磁共振(fMRI)评估 CAA 相关血管活性^[38];另外,CAA 特异性淀粉样蛋白 PET 成像示踪剂或许有助于 CAA 在症状明显之前提前诊断,在症状出现时定量 CAA 的程度,监控

CCA 随着时间的进展情况,或者对 CAA 治疗的反应。这些研究或许有助于对 VCID 疾病进展机理的发现。另外,其他领域标志物的研究也有助于 VCID 标志物的发现,像腔梗、微小血管出血、铁质沉着、脑白质病、微观结构的改变、BBB 损伤^[39],内皮激活,以及多方面的免疫炎症功能失调等。对这些生理基础的理解,将对 VCID 标准物的发现起到重要作用。

3 讨论和展望

脑血管疾病特别是小血管疾病随着年龄增大越来越普遍,并且通常与 AD 相关。AD 与血管相关痴呆存在广泛的共存疾病谱,包括高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖、体育活动不足、抑郁、抽烟等。对本研究的发展,需要注重对血管疾病导致 AD 或者痴呆的细胞或者分子机制的理解,以及对导致认知功能损伤或者神经损伤的重要血管进展无创性标志物的发掘。这就需要研究新的技术来成像或者依赖体液来诊断或者治疗,包括外周的非编码 RNA、外泌体等的研究,以及与人代谢类似的动物模型的研究。

参考文献

- [1] THE LANCET N. The shared burden of stroke and dementia [J]. The Lancet Neurology,2016,15(9):891.
- [2] GORELICK PB, SCUTERI A, BLACK SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. Stroke,2011,42(9):2672-2713.
- [3] GAO CY, LIAN Y, ZHANG M, et al. Association of dementia with death after ischemic stroke: a two-year prospective study [J]. Experimental and Therapeutic Medicine,2016,12(3):1765-1769.
- [4] PONTES-NETO OM, AURIEL E, GREENBERG SM. Advances in our understanding of the pathophysiology, detection and management of cerebral amyloid angiopathy [J]. European Neurological review Summer,2012,7(2):134-139.
- [5] MIRZA SS, PORTEGIES ML, WOLTERS FJ, et al. Higher education is associated with a lower risk of dementia after a stroke or tia [J]. Neuroepidemiology,2016,46(2):120-127.
- [6] JAMES BD, BENNETT DA, BOYLE PA, et al. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old [J]. JAMA,2012,307(17):1798-1800.
- [7] SMITH EE, SCHNEIDER JA, WARDLAW JM, et al. Cerebral microinfarcts; the invisible lesions [J]. The Lancet Neurology,2012,11(3):272-282.
- [8] IHARA M. Post stroke dementia [J]. Brain Nerve,2016,68(7):743-751.
- [9] VIJAYAN M, REDDY PH. Stroke, Vascular dementia, and alzheimer's disease: molecular links [J]. Journal of Alzheimer's disease,2016,54(2):427-443.
- [10] 朱春丽, 欧阳存, 彭一鹏, 等. 基底节脑梗死和皮层脑梗死血管

性认知功能障碍对比研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016,30(6):575-577.

- [11] HAFNER C, MALIK R, DICHGANS M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia [J]. Journal of Cerebral Blood Flow And Metabolism,36(1):158-171.
- [12] LAMBERT JC, IBRAHIM-VERBAAS CA, HAROLD D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease [J]. Nature Genetics,2013,45(12):1452-1458.
- [13] 王俊玲, 马丽娜, 张立华, 等. 老年高血压患者血清同型半胱氨酸水平对认知功能的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015,29(12):1198-1199.
- [14] WEINSTEIN G, BEISER AS, PREIS SR, et al. Plasma clusterin levels and risk of dementia, Alzheimer's disease, and stroke [J]. Alzheimer's & Dementia,2016,3:103-109.
- [15] DOYLE KP, BUCKWALTER MS. Does B lymphocyte-mediated autoimmunity contribute to post-stroke dementia? [J]. Brain Behav Immun,2017,64:1-8.
- [16] RANSOHOFF RM. Microglia and monocytes: 'tis plain the twain meet in the brain [J]. Nat Neurosci,2011,14(9):1098-1000.
- [17] BERNSTEIN KE, KORONYO Y, SALUMBIDES BC, et al. Angiotensin-converting enzyme overexpression in myelomonocytes prevents Alzheimer's-like cognitive decline [J]. The Journal of Clinical Investigation,2014,124(3):1000-1012.
- [18] ZLOKOVIC BV. Cerebrovascular effects of apolipoprotein E: implications for Alzheimer disease [J]. JAMA Neurology, 2013, 70(4):440-444.
- [19] BELL RD, WINKLER EA, SINGH I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A [J]. Nature,2012,485(7399):512-516.
- [20] RIWANTO M, LANDMESSER U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease [J]. Journal of Lipid Research,2013,54(12):3227-3243.
- [21] RIWANTO M, ROHRER L, ROSCHITZKI B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling [J]. Circulation, 2013, 127(8):891-904.
- [22] STUKAS S, ROBERT J, WELLINGTON CL. High-density lipoproteins and cerebrovascular integrity in Alzheimer's disease [J]. Cell Metabolism,2014,19(4):574-591.
- [23] SEALOCK R, ZHANG H, LUCITTI JL, et al. Congenic fine-mapping identifies a major causal locus for variation in the native collateral circulation and ischemic injury in brain and lower extremity [J]. Circulation Research,2014,114(4):660-671.
- [24] XIE L, KANG H, XU Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J]. Science,2013,342(6156):373-377.
- [25] MOST EI, ABOUDAN S, SCHELTENS P, et al. Discrepancy between subjective and objective sleep disturbances in early- and moderate-stage Alzheimer disease [J]. The American Journal Of Geriatric Psychiatry,2012,20(6):460-467.
- [26] CASTELLANO JM, DEANE R, GOTTESDIENER AJ, et al. Low-density lipoprotein receptor overexpression enhances the rate of brain-to-blood Aβ clearance in a mouse model of β-amyloidosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(38):15502-15507.