

阿尔兹海默病的血管因素

高永哲 综述 章军建 审校
武汉大学中南医院神经科, 湖北省武汉市 430071

摘要:近年来血管因素在阿尔兹海默病(AD)的发生、发展中越来越受到关注。AD患者具有血管扭曲、室周静脉壁胶质增生、血管淀粉样变等血管病理结构改变;有肯定的如高血压、糖尿病、肥胖等血管危险因素。神经血管单元和血脑屏障的破坏可导致淀粉样蛋白在脑内的沉积,在AD发病机制中起着重要作用;脑血流量下降以及脑血管反应性的下降均反映AD患者脑血管的“不健康”状态。

关键词:阿尔兹海默病;脑血管病理;血管性危险因素;血脑屏障;脑血流量;脑血管反应

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种在世界范围内发病率快速增长的疾病,它具有病因的复杂性、发生的隐蔽性、进展的缓慢性、神经功能损害的不可逆性等特点。目前发现,多个系统、途径及分子机制参与其中并相互作用,如异常的蛋白加工、信号传导、激活的免疫系统、脂质的转运、内皮的吞噬、凋亡、氧化损害及氧化应激、tau蛋白、神经元及突触的丢失、能量代谢异常等^[1]。随着流行病学、神经影像、病理、药物治疗学以及临床研究的进展,越来越多的证据提示血管因素在AD的发生发展中扮演着重要角色^[2]。本文主要就AD的血管因素研究现状进行综述。

1 阿尔茨海默病的脑血管病理结构改变

1.1 血管扭曲

在老年人及AD患者,颅内小血管存在扭曲(tortuous vessels)现象。大脑表面血管会发出深穿支一直深入到白质区进行供血,行程较长,正常年轻人小血管一般较直,但在老年及AD患者,却发现血管成螺旋状,特别易发生在白质区。螺旋状的结构会造成血流动力学的改变,特别是白质区的低灌注^[3]。

1.2 室周静脉胶原病

1995年Moody等^[4]在老年及脑白质疏松的患者脑内定义了一种新的病理现象称为室周静脉胶原病(periventricular venous collagenosis, PVC),其主要的病理特点为脑室周边静脉壁的胶质增生致血管壁增厚。目前在AD脑中发现也存在PVC,尽管

目前还不清楚静脉壁增厚的原因及PVC在AD中扮演的角色,但在AD患者,室周静脉的胶质增生可以导致血脑屏障的通透性增加,减少组织间液的吸收,最终导致血管源性水肿,并在头部MRI的室周表现为高信号^[5]。

1.3 血管淀粉样病变

越来越多的证据显示AD患者脑血管存在血管淀粉样病变(cerebral amyloid angiopathy, CAA),尽管机制尚不完全清楚,但最新证据显示,载脂蛋白E编码基因通过介导影响脑内不同部位低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)的表达水平,最终可导致淀粉样蛋白β在血管平滑肌的表达增加^[6]。

1.4 其他脑血管改变

其他过往的研究发现AD患者的脑血管病理特征还表现有:①毛细血管的丢失,AD患者的毛细血管网密度减少在16%~30%之间,而且减少的程度往往和临床认知功能评分降低的程度相关,即毛细血管网密度越低,认知功能损害越大。②线样血管(string vessels,由于毛细血管内皮丢失而仅存基膜的一种病理形式)较正常对照的大量出现,正常情况下毛细血管内皮在缺血等损伤因素的影响下丢失后具有的修复与再生功能在AD患者明显受损^[7]。

2 阿尔茨海默病与血管性危险因素

血管危险因素如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、高半胱氨酸血症、吸烟、心房纤颤均已被证实与AD相关。特别是代谢综合征、胰岛素抵抗和糖

基金项目:国家自然科学基金面上项目(30970962)

收稿日期:2012-10-08;修回日期:2012-11-24

作者简介:高永哲(1970-),男,主治医师,硕士,在读博士研究生,主要从事神经心理学研究。

通讯作者:章军建(1963-),男,教授,主任医师,博士,博士生导师,副院长,主要从事神经心理学(痴呆与血管性认知功能障碍)的研究。电子邮箱:wdsjkx@163.com。

糖尿病是发生 AD 的风险因素,AD 发生后又常加重糖尿病发展,形成恶性循环^[8]。甚至肥胖也是 AD 的危险因素,且最新的文献报告外科手术减肥能降低 AD 的风险^[9]。

在此基础之上,Allen 等^[10]最近提出 AD 的微中风学说 (micron stroke hypothesis),微中风学说首先定义的血管直径在 8~30 μm,此直径造成的中风灶传统影像学往往不能发现。Allen 列举了 AD 历史上的各种学说,从 1990 年的自由基学到 1998 年的淀粉样蛋白学说再到 2004 年的线粒体联级学说,发现微中风学说可以最大程度地解释融合上述各种学说的核心要件。微中风学说总结 AD 的发生包含首要因素和次要因素,首要因素包括脑基础状态、心房纤颤、高凝状态、低密度脂蛋白、颈动脉狭窄、吸烟、高血压、糖尿病、炎性反应(高 C 反应蛋白及抗凝血因子Ⅲ)等 9 个要素;次要因素则包含更广,如阻塞性睡眠呼吸暂停、脑外伤、脑缺氧、肾炎综合征等等数十个因素。加权处理这些危险因素可以在神经影像和神经心理测量出现异常前预测发生 AD 的危险性。

国际阿尔兹海默病协会 (Alzheimer's Association) 2012 发表在《Alzheimer's & Dementia》杂志的报告“2012 阿尔兹海默病现状与数据”在涉及 AD 危险因素部分论述中列举了目前证据较充分的除年龄之外的共 6 个因素,分别为①家族史;②具有载脂蛋白基因 Eε4 (APOEε4) 的个体;③轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI);④具有心血管疾病危险因素的人群;⑤社交与饮食;⑥脑损伤与脑外伤。可以看出危险因素 4 涵盖我们上述的高血压、糖尿病、高血脂、肥胖等等我们关注的血管危险因素,并且是 AD 为数不多的医生可干预的危险因素,而危险因素 5 实际上是与危险因素 4 存在密切相关的病理过程联系,也是可干预调整的危险因素^[11]。

3 阿尔茨海默病与血管性痴呆的基因相关性研究

正因为 AD 与血管性痴呆 (VaD) 有如此多相同的危险因素以及很多患者表现为混合性痴呆,有理由推测 AD 与 VaD 的发生同样有某些共同的基因因素,但目前证据不多,特别是与 VaD 发生相关的基因研究较少。目前比较确定的是载脂蛋白 E 编码基因的等位基因 APOEε4 的功能紊乱与两种痴呆的易感性均相关,它可以致 AD 的发病率提高 7~10 倍,也可以使 VaD 的易感性大为提高^[12, 13]。

最近有学者应用对已知的与 AD 易感性相关的 13 个单核苷酸多态性(包括 rs4420638、rs2254958 等)与 VaD 进行基因关联分析,也未能发现同时影响 AD 和 VaD 易感性的基因,但作者也承认,过往研究的不同结果可能与研究样本种族的不同有关^[14]。

4 阿尔茨海默病患者神经血管单元和血脑屏障的功能障碍

神经血管单元 (neurovascular unit) 包含血管细胞(血管内皮细胞、周细胞、血管平滑肌细胞)、胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞、少突神经胶质细胞)以及神经元细胞。上述所有血管周的细胞是形成血脑屏障膜的结构基础,可以限制血液中的成分如红细胞、白细胞进入脑内,同时也通过循环调节、供给维持神经元及突触功能所需的能量和营养。神经血管单元成员共同维护血脑屏障的通透性,阻止血液中神经毒性及大分子血管毒性物质进入脑脊液,同时能够从脑内清除这些物质。通过血脑屏障将 Aβ 从脑内清除则是这一功能的典型代表。血脑屏障破坏后,各种神经毒性、血管毒性物质在脑内聚集,产生如脑水肿、微循环障碍、微血栓等病理变化,最终影响认知功能。

在 AD 患者,某些调节分子和粘附连接蛋白水平下降,神经单元各成分之间的紧密连接出现障碍,直接导致血脑屏障功能下降。而有证据显示这些黏附连接分子蛋白水平的下降,与血管相关的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的活性上调有关^[15]。

实验研究发现,在多种啮齿类和灵长类动物,外周血管的 Aβ 沉积往往是脑内 Aβ 沉积的前奏^[16]。AD 以及 AD 的动物模型中,在外周的这种“富 Aβ 化”的环境下,糖基化终产物受体 (RAGE) 在血脑屏障以及神经元的表达明显增加,而 RAGE 的主要生理效应是介导 Aβ 通过血脑屏障向脑内的转运以及增加 Aβ 的毒性效应^[17]。

在通过血脑屏障自身清除 Aβ 方面,低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 起到关键角色。正常情况下,LRP1 除在血脑屏障介导 Aβ 由基底面向内皮细胞面的清除外,循环中可溶性 LRP1 还可阻止外周血浆中 Aβ 的活性。在 AD 患者,一方面脑微血管的 LRP1 水平下降,另一方面,LRP1 被氧化,而氧化的 LRP1 是不具备转运清除 Aβ 的生理效应的。在已知的研究中 APOE4 可以阻断 LRP1

的生理效应^[18, 19]。

根据上述研究,有学者提出AD血管性假说的两条基本路径。脑微循环障碍作为两条路径的共同始动因素,一个方向为微循环障碍致血脑屏障功能下降,致毒性物质聚集以及清除Aβ能力下降所致的Aβ沉积;另一个方向为微循环障碍导致APP表达及合成增加最终致Aβ沉积,同时微循环障碍所致的脑低灌注致p-tau增加,两条路径的结果最终影响认知功能^[20]。

5 阿尔茨海默病患者的脑血流量与脑血管反应变化

5.1 阿尔茨海默病局部脑血流量的降低

已有的有关AD脑血流量(CBF)的研究大部分支持AD患者存在不同区域、不同程度的脑血流量下降。较早的研究已发现在海马、扣带回后部灰质、颞叶皮质在临床早期即表现出CBF的下降,随着症状的加重,双侧额叶也受累及。较近的一个纵向研究则进一步提示在左侧颞叶、扣带回后部、双侧额叶出现CBF下降的AD患者,将会有更快的认知下降病程、进一步恶化的脑局部血流量紊乱病理生理过程^[21]。有趣的是,如果将CBF的下降与临床特征关联起来看,可能会有更多的发现,比如那些表现为异常运动行为(aberrant motor behaviour, AMB)的AD患者,特征性地表现双侧额叶CBF的下降^[22]。

如同AD一样,MCI患者也存在脑血流量的改变,并且在某种程度上,某种认知功能(如记忆)的下降与脑血流量的下降程度呈相关性,测定rCBF甚至在某种程度上可以作为预测判断发展为AD的MCI。有研究表明,结合神经心理量表和神经影像学技术测定脑血流量,可以将进展型MCI(PMCI)即发展为AD的MCI的诊断率由传统的82%提高到92%,甚至设想可以把rCBF作为监测病情进展或评价认知功能障碍治疗疗效的指标^[23],当然具体的研究还未进行,我们理想获得的AD的某种影像学生物标志物(biomarker)尚未而得。

有关AD与VaD脑血流量比较的研究目前并不多。Zimny等^[24]应用灌注CT比较AD、VaD以及混合型痴呆rCBF的变化特征发现,AD与VaD在额叶及颞叶rCBF存在显著性差异,主要表现在前者rCBF更低,而与混合性痴呆比较无明显差异,这个事实使人有理由把这种差异作为鉴别这两种痴呆手段。Schuff等^[25]则应用ASL技术比较了AD与皮

质下缺血型血管性痴呆(subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)在脑血流和脑体积之间的区别,结果发现,相对于正常对照组,AD与SIVD在额叶、顶叶、颞叶均表现出rCBF的明显下降,但两者之间下降的幅度并没有显著性差异,rCBF的下降与脑体积(萎缩)并不成相关性。可见,目前AD与VaD之间rCBF变化比较特征还不十分明确,有待更多的资料、研究去进一步探讨。

5.2 阿尔茨海默病的脑血管反应变化

脑血管反应(cerebrovascular reactivity, CVR)是指脑动脉对血管活性物质慢性刺激的代偿性反应,包括血管的收缩舒张、口径改变而影响血流动力学,此功能对维持脑循环血量的稳定性至关重要。

研究AD患者VCR变化的文献还较少见,Yezhuvatha等^[26]最新的研究比较了AD患者与正常对照各脑区VCR的变化,结果发现,在前脑(包括额叶、扣带回前部、岛叶皮质)出现了明显的CVR下降,而且CVR受损的区域与CBF下降的区域(更明显的是在颞叶和顶叶)在空间分布上并不一致,原因作者并未作更多的解释,不过,他赞同如下观点:CBF的下降更多反映的是组织代谢的紊乱,而CVR更能反映血管的健康状态。

6 结论及展望

综合上述实验室及临床的证据,血管因素在AD的病理生理过程中扮演的重要角色毋庸置疑,但我们需展望及进一步研究的问题是:第一,无论是脑血管的病理改变还是血流动力学的变化,在AD的发生中到底是作为和其他因素如淀粉样沉积并列的、共同的始动因素,还是AD脑变性之后继发的结果;第二,既然AD脑存在明显的CBF的减低,循环改善剂是否具有治疗、改善AD症状的潜在可能性。

参 考 文 献

- [1] Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, et al. The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(4): 718-728.
- [2] van Norden AG, van Dijk EJ, de Laat KF, et al. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(3): 340-349.
- [3] Thore CR, Anstrom JA, Moody DM, et al. Morphometric analysis of arteriolar tortuosity in human cerebral white matter of preterm, young, and aged subjects. *J Neuropathol Exp*

Neurol , 2007 , 66 (5) : 337-345 .

- [4] Moody DM , Brown WR , Challa VR , et al . Periventricular venous collagenosis : association with leukoaraiosis . Radiology , 1995 , 194 (2) : 469-476 .
- [5] Gao F , Noor R , Keith J , et al . Relationship between collagenesis of the deep medullary veins and periventricular white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in Alzheimer ' s disease : Does one size fit all ? Alzheimers Dement , 2012 , 8 (4) : 297-305 .
- [6] Ruzali WAW , Kehoe PG , Love S . LRP1 expression in cerebral cortex , choroid plexus and meningeal blood : Relationship to cerebral amyloid angiopathy and APOE status . Neurosci Lett , 2012 , 525 (2) : 123-128 .
- [7] Brown WR , Thore CR . Review : Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration . Neuropathol Appl Neurobiol , 2011 , 37 (1) : 56-74 .
- [8] 刘郁东 , 孙圣刚 . 阿尔茨海默病与糖尿病之间关系的研究进展 . 国际神经病学神经外科学杂志 , 2010 , 37 (5) : 477-481 .
- [9] Bosco D , Fava A , Plastino M , et al . Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer ' s disease pathogenesis . J Cell Mol , 2011 , 15 (9) : 1807-1821 .
- [10] Orehek AJ . The Micro Stroke Hypothesis of Alzheimer ' s Disease and Dementia . Medical Hypotheses , 2012 , 78 (5) : 562-570 .
- [11] Alzheimer ' s Association . Alzheimer ' s Association Report : 2012 Alzheimer ' s disease facts and figures . Alzheimers Dement , 2012 , 8 (2) : 131-168 .
- [12] Ballard C , Gauthier S , Corbett A , et al . Alzheimer ' s disease . Lancet , 2011 , 377 (9970) : 1019-1031 .
- [13] Baum L , Apolipoprotein E . Epsilon4 allele is associated with vascular dementia . Dement Geriatr Cogn Disord , 2006 , 22 (4) : 301-305 .
- [14] Kim Y , Kong M , Lee C . Lack of common genetic factors for susceptibility to vascular dementia and Alzheimer ' s disease . Gene , 2012 , 497 (2) : 298-300 .
- [15] Rosenberg GA . Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases . Lancet Neurol , 2009 , 8 (2) : 205-216 .
- [16] Sutcliffe JG , Hedlund PB , Thomas EA , et al . Peripheral re-

duction of β -amyloid is sufficient to reduce brain β -amyloid : implications for Alzheimer ' s disease . J Neurosci Res , 2011 , 89 (6) : 808-814 .

- [17] Yan SF , Ramasamy R , Schmidt AM . The RAGE axis : a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature . Circ Res , 2010 , 106 (5) : 842-853 .
- [18] Zlokovic BV , Deane R , Sagare AP , et al . Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 : a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer ' s amyloid β peptide elimination from the brain . J Neurochem , 2010 , 115 (5) : 1077-1089 .
- [19] Owen J . Oxidative modification to LDL receptor-related protein 1 in hippocampus from subjects with Alzheimer disease : implications for A β accumulation in AD brain . Free Radic Biol Med , 2010 , 49 (11) : 1798-1803 .
- [20] Zlokovic BV . Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer ' s Disease and other disorders . Nature Rev Neurosci , 2011 , 12 (12) : 237-738 .
- [21] Hanyu H , Sato T , Hirao K , et al . The progression of cognitive deterioration and regional cerebral bloodflow patterns in Alzheimer ' s disease : A longitudinal SPECT study . J Neurol Sci , 2010 , 290 (1) : 96-101 .
- [22] Reilly TJ , Staff RT , Ahearn TS , et al . Regional cerebral blood flow and aberrant motor behaviour in Alzheimer ' s disease . Behav Brain Res , 2011 , 222 (2) : 375-379 .
- [23] Huang C , Eidelberg D , Habeck C , et al . Imaging markers of mild cognitive impairment : Multivariate analysis of CBF SPECT . Neurobiol Aging , 2007 , 28 (7) : 1062-1069 .
- [24] Zimny A , Sasiadek M , Leszek J , et al . Does perfusion CT enable differentiating Alzheimer ' s disease from vascular dementia and mixed dementia ? A preliminary report . J Neurol Sci , 2007 , 257 (2) : 114-120 .
- [25] Schuff N , Matsumoto S , Kmiecikb J , et al . Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer ' s disease , measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging . Alzheimer ' s and Dementia , 2009 , 5 (6) : 454-462 .
- [26] Yezhuvath US , Jinsoo Uh , Cheng Y , et al . Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer ' s disease . Neurobiol Aging , 2012 , 33 (1) : 75-82 .