

- [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29:1065-1071.
- [17] Tuc T, Yang TC, TSAI HJ. Nkx 2.7 and Nkx 2.5 function redundantly and are required for cardiac morphogenesis of zebrafish embryos[J]. *PLOS One*, 2009, 4:e42-49.
- [18] 夏慧苏, 余细勇, 林秋雄, 等. RNA 干扰 Rbl-2 基因调控 DNA 甲基化转移酶介导的心脏干细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(12):2306-2310.
- [19] Zhu C, Yu ZB, Chen XH, et al. DNA hypermethylation of the NOX5 gene in fetal ventricular septal defect[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(5):1011-1015.
- [20] Gao X, Tate P, Hu P, et al. ES cell pluripotency and germ-layer formation require the SWI/SNF chromatin remodeling component BAF250a[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(18):6656-6661.
- [21] Hang CT, Yang J, Han P, et al. Chromatin regulation by
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.039
- Brg1 underlies heart muscle development and disease[J]. *Nature*, 2010, 466(7302):62-67.
- [22] Lange M, Kaynak B, Forster UB, et al. Regulation of muscle development by DPF3, a novel histone acetylation and methylation reader of the BAF chromatin remodeling complex[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(17):2370-2384.
- [23] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis[J]. *Nature*, 2005, 436(7048):214.
- [24] Wilson KD, Hu S, Venkatasubrahmanyam S, et al. Dynamic microRNA expression programs during cardiac differentiation of human embryonic stem cells; role for miR-499[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(5):426-435.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-06-18)

血管性痴呆病理机制研究进展

陈浪^{1,2}综述,王学峰¹审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016; 2. 重庆市合川区人民医院神经内科 401520)

[关键词] 痴呆, 血管性; 认知障碍; 神经; 病理

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)26-3709-03

血管性痴呆是由脑血管因素导致脑组织损害引起的痴呆综合征, 包括缺血性脑血管病、出血性脑血管病以及急慢性缺氧脑血管病引起的痴呆, 约占老年认知障碍病因的 20%, 仅次于处于首位的阿尔茨海默病^[1], 严重影响患者生存质量, 所以对其机制的研究显得比较迫切。最早关于认知受损机制的观点是由 Tomlinson 等提出, 认为认知障碍是由于积累性的灰质和白质受到破坏^[2], 这已经成为目前业内共识, 但准确机制尚不清楚。最新的临床病理学研究强调血管性疾病不仅会造成血管性痴呆, 还会辅助其他致病因素导致患者痴呆^[3-4], 揭示了神经元、神经胶质细胞与血管内皮细胞之间存在着功能与致病性方面的协同作用, 从而需要重新评估脑血管疾病在痴呆性认知障碍中所起的作用^[5-6]。近年伴随各项技术的发展, 对血管性痴呆的病理机制研究也逐渐成为热点与难点, 同时也有许多创新性观点, 本综述重点阐述了血管性痴呆的病理机制的新进展。

1 血管性痴呆病理机制的特殊性

血管性痴呆所致的认知障碍病理机制可能与普通认知障碍、其他痴呆所致的认知障碍机制有所相似, 但也有其特殊性。血管因素导致的认知受损来源于多种形式的血管病变, 但由于常和神经系统及其他系统的多种损害同时存在, 从而很难确定其对认知功能障碍形成的具体作用方式, 如脑血流量减少与认知功能障碍密切相关, 但这种受损在脑血流量正常后是否可以恢复与病因密切相关, 在心脏疾病、颈内动脉狭窄等原因导致的全脑血流灌注量降低与单纯的脑局部缺血结果是不同的^[7-8], 并且血管内皮细胞与脑神经细胞间存在功能间的协同性, 互相影响, 这些因素使得血管性痴呆病理机制显得比较

复杂^[9]。

血管性痴呆所致的认知障碍还与脑损害的部位、程度和大小密切相关。研究表明, 当脑梗死容积大于或等于 100 mL 时, 绝大多数的脑梗死将发展为痴呆, 而某些重要部位如角回、丘脑、海马结构等仅数毫升脑梗死容积就可能发生痴呆^[10]。

血管性痴呆发生机制与阿尔茨海默病应该有所不同, 研究表明磁共振脑室周围高信号提示, 明显的皮层下病灶和脑室周围高信号则血管性痴呆可能性大; 脑白质脱髓鞘改变, 其他表现有多发脑梗死, 可为多发小灶皮质下梗死, 也可见大梗死, 当痴呆患者脑白质病变较轻或基本不存在时, 患者更象阿尔茨海默病^[11]。

2 血管性痴呆病理机制研究新进展

2.1 白质损伤 尸检研究表明, 血管性痴呆患者的脑白质缺血区域存在缺氧诱导因子的表达以及缺氧诱导相关基因的表达, 提示其存在长期、慢性缺氧; 通过对高危人群的随访, 发现患者在痴呆发生前就有脑白质血流量减少现象发生; 由于深部白质常处在不同血管远端细小分枝的交界处, 血流动力学较不稳定, 易缺血; 高血压及糖尿病等高危人群的血管对高碳酸血症的反应性降低, 白质的血管大多是末端血管, 反应性更低, 这些因素都使白质易受损。白质病变会导致远端神经出现营养失调, 出现认知障碍^[12]。

越来越多的证据表明, 在血管性认知受损发生时白质血供有受损的情况^[13], 且最新研究通过脑成像、尸检及相关动物模型等先进技术的应用, 结果提示动脉闭塞所致血管性痴呆患者的深部白质在供血受损程度上最为严重, 且所致的多发性梗死灶多因深部小血管病变影响到深部半球白质有关^[14]; 且有学

者认为脑部缺血时形成的高碳酸血症虽然可使血管扩张,但会更大幅度地降低脑室周围白质的血供,提示白质受损与认知障碍间的关系日渐密切。

通过常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病患者的前瞻性研究,观察到白质病变与局灶性皮质变薄共存的现象,提示白质病变与皮质萎缩之间存在因果关系^[15]。众多结果都提示早期、长期、慢性的白质受损可能是认知障碍发生的主要原因,且与灰质共同起作用,这与以往的主流观点不同^[16-17]。

2.2 血管病变(尤其是微血管病变) 血管性痴呆患者的白质病变时血液循环中 NO 合成酶抑制剂的非对称二甲基精氨酸(NO synthetase inhibitor asymmetric dimethyl arginine, AD-MA)的水平升高^[18],损害脑动脉 NO 依赖性血管的舒张功能,使其僵硬度增高^[19];研究表明大动脉血管弹性降低的同时,微血管搏动应会增加,尤其是直接从 Willis 环分支出的,包括白质病变部位底层的微血管,最终可使微血管功能衰竭,这可能是全身性血管病变的表现之一^[20]。

白质内的小动脉壁发生玻璃样变、纤维增生和变厚等改变,可引起皮质下(特别是脑室周围深部白质区)供血障碍,导致其髓鞘脱失,这种损害可导致皮层和皮层下区域的联系通路中断,出现不同程度的认知功能障碍^[21]。

在存在血管性痴呆危险因素和存在微小血管病变的患者体内,血管性 T 细胞数量减少,而其可保护内皮依赖性血管的舒张功能,最终可使微血管退行性变,出现脑白质缺血与腔隙性脑梗死^[22-23],这也可以解释在血管性认知障碍患者的白质受损和正常部位均可见毛细血管密度降低^[24]。有的患者血管缺乏内皮细胞,反映了血管内皮修复功能受损,可能是由于神经元和(或)神经胶质源性生长因子的水平降低所致^[25]。

2.3 遗传机制 目前研究中发现多种基因可能是血管性痴呆的分子机制,其中载脂蛋白 E(ApoE)对维持细胞膜的完整性和突触可塑性起重要作用,其基因有多态性,其等位基因 ApoEε4 可能是血管性痴呆的危险因素,Deborah 等检测高龄老年人 ApoE 基因多见于痴呆组,而少见于无痴呆组,且胆固醇水平要高于无痴呆组^[26]。

目前精神科的神经递质研究是热点,研究发现脑内各种单胺类神经递质是记忆形成和保持不可缺少的环节之一,张保平等^[27]研究发现 NE 和 5-HT 可通过脑内乙酰胆碱的交互作用直接与记忆发生联系,DA 通过调节精神、情绪、思维和推理的过程间接影响记忆,尸检发现脑组织内 5-HT 代谢失调,含量显著下降,白质内单胺氧化酶活性显著增高。脑内缺血缺氧使单胺类神经递质的分泌和代谢紊乱,从而引起痴呆,而单胺类神经递质某种程度上与遗传有关。

2.4 连锁的氧化应激和炎症反应 病理学研究已经表明在血管性认知障碍患者的损伤白质中,氧化应激的标志物(如异前列烷)和炎症标志物(如细胞因子和黏附分子)均增加^[28]。无论是在动物模型还是在人类,血管性认知障碍的血管危险因素都会增加脑血管发生氧化应激和炎症反应的概率。

脑血管疾病发生时血浆蛋白质外渗,如纤维蛋白原、免疫球蛋白和补体,这些蛋白是炎症反应和产生自由基的强效激活剂,特别是纤维蛋白原作用于整联蛋白和非整联受体,激活炎症通路,激活小胶质细胞和星形胶质细胞;而血管内皮细胞因缺氧发生形态及功能的破坏,同时产生了一系列应激因子^[29],

损伤神经细胞的传导功能及相互营养作用^[30]。

通过阻止氧化应激和炎症反应,可在一定程度上降低脑部损伤,推测可能会减轻认知障碍,如清除自由基或抑制炎症反应可以降低白质损伤和啮齿动物模型因脑血流灌注不足而导致的行为缺陷^[31];抑制血管氧化应激的主要物质还原型辅酶 II (triphosphopyridine nucleotide, NADPH)可明显改善血管功能障碍^[32]。

2.5 营养解耦联作用 脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)对血管细胞具有营养支持作用,而血管性痴呆患者的血管性疾病可释放活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和加重炎症反应,这均会降低 BDNF 水平,抑制神经元内皮细胞的促存活作用,阻碍整联蛋白连接激酶信号传导^[33],损伤了神经元和神经胶质细胞的功能,造成了血管内皮细胞的萎缩及微血管稀疏,从而导致了认知下降。

3 展 望

如上所述,本综述总结了近年国内外关于血管性痴呆病理机制的研究新观点,但因血管性痴呆病理学因素众多,新的研究方法和推测层出不穷,作用方式也可能不是单一生效,使得其变得复杂难辨,并且还有许多的内容等待研究,如血管性痴呆与其他类型的痴呆在病理机制方面是否有相似性和重叠性,值得进一步探讨;因导致血管损伤的原因很多,所以血管性痴呆的病理机制也许有许多种,或者重点机制不同;因为神经元损伤的分子机制最终环节是相同的,所以有必要将神经系统其他疾病的病理机制引入血管性痴呆病理机制的研究过程中;在血管性痴呆的进展过程中,病程不同可能导致病理机制的不同,这有待进一步考证;年龄、性别、文化及地域等的差别也可能在一定程度上影响此种疾病的病理机制;在更深入的研究中,可以结合神经影像学的新技术进行定位,可能会得出血管性痴呆患者大脑不同部位的神经元损伤机制也是不同的,这些研究方向给科研工作者带来了机遇和挑战,也给血管性痴呆的诊断治疗带来了新希望,使进一步提高患者的生存质量成为可能。

参考文献

- [1] Aho L, Jolkkonen J, Alafuzoff I. Special characteristics of the cerebral circulation [J]. Fed Proc, 2006, 40: 2296-2300.
- [2] Appelman AP, Exalto LG, van der Graaf Y, et al. White matter lesions and brain atrophy: more than shared risk factors; a systematic review [J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 28: 227-242.
- [3] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A [J]. Nature, 2013, 485(7399): 512-516.
- [4] Black S, Gao F, Bilbao J. Sites of transition between functional systemic and cerebral arteries of rabbits occur at embryological junctional sites [J]. Science, 2009, 204(4393): 635-637.
- [5] Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, et al. Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease: an immunohistochemical study [J]. Acta Neuropathol, 2013, 95(1): 78-84.

- [6] Akinyemi RD, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, et al. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias; Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(6):642-653.
- [7] Allosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure[J]. *Congest Heart Fail*, 2013, 19(4):E29-E34.
- [8] Andresen J, Shafi NI, Bryan RM. Flow detection and calcium signalling in vascular endothelial cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 99(2):260-268.
- [9] Armulik A, Genové G, Mäe M. Pericytes regulate the blood-brain barrier[J]. *Nature*, 2010, 468(7323):557-561.
- [10] 张良书. 重用附子治疗帕金森综合征体会[J]. *中医药临床杂志*, 2015, 27(3):301-304.
- [11] 黎胜强. 阿尔茨海默病和多发梗死性痴呆患者脑影像学改变与临床智能精神检查相关性研究[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(11):2867-2869.
- [12] Carare RO, Hawkes CA. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 39(6):593-611.
- [13] Auriel E, Greenberg SM. The neural basis of functional brain imaging signals[J]. *Trends Neurosci*, 2012, 25(4):621-625.
- [14] Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, et al. SRF and myocardin regulate LRP-mediated amyloid-beta clearance in brain vascular cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 11(2):143-153.
- [15] Cohen RA, Tong X. Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: a pilot study using transcranial Doppler[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 17(3):621-629.
- [16] Bertram L, Tanzi RE. Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 34(11):2488-2494.
- [17] Back SA, Kroenke CD, Sherman LS, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia[J]. *Neurosci*, 2011, 22(2):455-463.
- [18] Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP, et al. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2013, 40(Suppl):S48-S52.
- [19] Bowler JV. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 16(7):889-897.
- [20] Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, et al. Modern concept of vascular cognitive impairment[J]. *Br Med Bull*, 2011, 83(3):291-305.
- [21] Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(1):5-13.
- [22] Chu K, Jung KH, Lee ST, et al. Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis[J]. *Stroke*, 2008, 43(10):2567-2573.
- [23] Bagher P, Segal SS. White matter lesions defined by diffusion tensor imaging in older adults[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(3):465-476.
- [24] Chui HC, Zheng L, Reed BR, et al. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology[J]. *Ann Neurol*, 2012, 60(6):677-687.
- [25] Cipolla MJ. Vascular risk factors and Alzheimer's disease: are these risk factors for plaques and tangles or for concomitant vascular pathology that increases the likelihood of dementia: an evidence-based review[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2009, 4(1):1.
- [26] Webb NR, De Beer MC, Wroblewski JM, et al. Deficiency of endogenous acute phase serum amyloid A does not affect atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice/significance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2014, 34(2):255-261.
- [27] 张保平, 刘畅, 姜秀云. 补肾活血化痰法对血管性痴呆大鼠单胺氧化酶及单胺类神经递质的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 4(8):694-696.
- [28] Butler R, Radhakrishnan R. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex well[J]. *Neurol Sci*, 2012, 257(1):62-66.
- [29] Candelario-Jalil E, Thompson J, Taheri S, et al. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 10(2):138-146.
- [30] Arai K, Lo EH. White matter lesions and lacunar infarcts are independently and differently associated with brain atrophy: the SMART-MR study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 29(1):28-35.
- [31] Castellano JM, Deane R, Gottesdiener AJ, et al. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2013, 473:298-307.
- [32] Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. VEGF ligands and receptors: implications in neurodevelopment and neurodegeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 70(12):1763-1778.
- [33] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 8:643-653.