

- link between NAD biology, metabolism, and diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(1): 20-28.
- [4] Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(4): 804-816.
- [5] Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- $\kappa$ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 1939-1948.
- [6] Sun Z, Lei H, Zhang Z. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF), a cytokine with multiple physiological functions [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(5): 433-442.
- [7] Romacho T, Azcutia V, Vázquez-Bella M, et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signaling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2455-2463.
- [8] Wang Y, Harris DC. Macrophages in renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 21-27.
- [9] Yun MR, Seo JM, Park HY. Visfatin contributes to the differentiation of monocytes into macrophages through the differential regulation of inflammatory cytokines in THP-1 cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(4): 705-715.
- [10] Meng XM, Chung AC, Lan HY. Role of the TGF- $\beta$ /BMP-7/Smad pathways in renal diseases [J]. *Clin. Sci (Lond)*, 2013, 124(4): 243-254.
- [11] Song HK, Lee MH, Kim BK, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(5): F1485-1494.
- [12] Busso N, Karababa M, Nobile M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD[J]. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2267.
- [13] Benito-Martin A, Ucerro AC, Izquierdo MC, et al. Endogenous NAMPT dampens chemokine expression and apoptotic responses in stressed tubular cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(2): 293-303.
- [14] Heilig CW, Deb DK, Abdul A, et al. GLUT1 Regulation of the pro-sclerotic mediators of diabetic nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 38(1): 39-49.
- [15] Bae YH, Bae MK, Kim SR, et al. Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 206-211.
- [16] Oita RC, Ferdinando D, Wilson S, et al. Visfatin induces oxidative stress in differentiated C2C12 myotubes in an Akt-and MAPK-independent, NF $\kappa$ B-dependent manner [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(4): 619-630.
- [17] Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis[J]. *Science*, 2009, 324(5927): 651-654.
- [18] Kitada M, Koya D. SIRT1 in type 2 diabetes: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(5): 315-325.
- [19] Kitada M, Kume S, Koya D. Role of sirtuins in kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(1): 75-79.
- [20] Huang X, Wen D, Zhang M, et al. Sirt1 Activation ameliorates renal fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 115(5): 996-1005.
- [21] Huang K, Huang J, Xie X, et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- $\beta$ 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65(3): 528-540.
- [22] Kitada M, Takeda A, Nagai T, et al. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats: a model of type 2 diabetes [J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011(1): 59-61.
- [23] Lim JH, Lee YM, Chun YS, et al. Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(6): 864-878.
- [24] Cyr AR, Domann FE. The redox basis of epigenetic modifications: from mechanisms to functional consequences [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(2): 551-589.
- [25] Baur JA, Ungvari Z, Minor RK, et al. Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(6): 443-461.

(收稿日期: 2015-08-17 修回日期: 2015-10-10)

## 脑小血管疾病与阿尔茨海默病的相关研究\*

柯莉综述, 晏勇<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

[关键词] 脑小血管病; 阿尔茨海默病; 淀粉样  $\beta$  蛋白

[中图分类号] R743.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0701-04

随着人类平均寿命延长和全球人口老龄化, 老年痴呆已成

为各国最重要的健康问题。阿尔茨海默病 (Alzheimer's dis-

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81271222)。 作者简介: 柯莉(1990-), 在读硕士研究生, 主要从事神经内科疾病的诊治研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 13983989050; E-mail: yyanpro@163.com。

ease, AD) 是老年痴呆症的主要病因和临床类型,其病因多样、发病机制复杂。近年来,备受关注的脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 与血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 的研究较多,结果显示 CSVD 可导致患者慢性或隐匿进展的认知、人格、情感及行为障碍,是血管性认知功能损害 (VCD) 的主要原因,也是 36%~67% 的 VaD 患者的病因。同时,CSVD 与 AD 的相关性研究也逐年增多,揭示其与 AD 的发病密切相关,本文就相关研究进展进行综述。

## 1 CSVD 的定义

脑小血管指脑的小穿支动脉和小动脉 (直径 40~200  $\mu\text{m}$ )、毛细血管及小静脉,它们构成了脑组织血供的基本单位,对脑功能的维持起着重要作用。CSVD 泛指上述小血管的各种病变所导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征。根据病理改变,可将 CSVD 分为 6 大类<sup>[1]</sup>: (1) 小动脉硬化,最常见,是与年龄及血管病危险因素特别是高血压相关的小血管病; (2) 散在及遗传性淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA), 以淀粉样蛋白沉积在脑实质和软脑膜、皮质小血管壁为主要病理特征,它与出血性及缺血性脑血管病有关; (3) 其他遗传性小血管病,如伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病、伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病、Fabry 病等; (4) 炎症及免疫介导的小血管病,如韦格纳肉芽肿病、干燥综合征等; (5) 静脉胶原性疾病; (6) 其他小血管病,如放疗后脑病等。由于脑小动脉的特殊解剖结构,病理学资料难以获得,目前临床诊断主要依靠临床和影像学表现。影像学主要表现为腔隙性脑梗死 (lacunar infarction, LI)、脑白质病变 (white matter lesions, WML)、脑微出血 (cerebral microbleeds, CMB) 及扩大的血管周围间隙,4 者可单独或同时存在。

## 2 CSVD 与 AD

AD 是一种以进行性认知障碍、精神行为异常和日常生活能力受损为主的中枢神经系统退行性疾病,其典型病理特征为脑内神经细胞外老年斑 (senile plaque, SP) 沉积和细胞内神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT), SP 的核心成分是  $\beta$  淀粉样多肽 ( $\text{A}\beta$ ) 寡聚体。 $\text{A}\beta$  主要由淀粉样前体蛋白 (APP) 经  $\beta$  和  $\gamma$ -分泌酶分解而成。大量研究显示至少有 1/3 的 AD 患者有明显的脑血管病理改变,其中小血管病变是最主要的特点。流行病学研究表明 AD 与 CSVD 有共同的危险因素,如高血压、糖尿病、ApoE $\epsilon$ 4、高胆固醇血症、高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 和高龄等。卒中易感性自发性高血压大鼠 (stroke-prone spontaneously hypertensive rat, SHRSP) 的病理改变与人类 CSVD 非常相似,被认为是模拟人类 CSVD 最合适的动物模型<sup>[2]</sup>。Schreiber 等<sup>[3]</sup>发现,在 SHR-SP 12 周龄主要表现为血管内皮功能异常及血脑屏障 (BBB) 破坏; 20 周龄时皮质 APP 表达较对照 Wistar 小鼠明显增加,但 tau 蛋白水平无明显变化; >20~44 周龄时则表现出年龄相关的细胞外  $\text{A}\beta$  增加; 在 26~44 周龄时观察到 tau 蛋白过度磷酸化。作者还发现 tau 蛋白过度磷酸化只在 SHRSP 有  $\text{A}\beta$  沉积时才出现,表明  $\text{A}\beta$  沉积在过度磷酸化的 tau 蛋白形成之前,这与  $\text{A}\beta$  级联反应假说提出的  $\text{A}\beta$  沉积驱动了神经元内 tau 蛋白病变的观点一致。

**2.1 CAA 与 AD** 在 AD 尸检脑中 90% 的患者存在 CAA, 较其他非痴呆老年人更常见,其中 1/4 为严重的 CAA。Jellinger 等<sup>[4]</sup>用严格形态学标准回顾性分析 1 110 例 70~100 岁痴呆老人 [平均年龄 (83.3 $\pm$ 5.6 岁)] 的病理资料显示,96.4% 的 AD 患者有相当严重的 CAA, 表明严重的 CAA 可能是导致 AD 的独立危险因素。在 AD 严重程度等同的情况下,CAA 组

患者的认知功能更差。CAA 导致脑血管内皮细胞、平滑肌细胞和基膜功能丧失,导致脑灌注慢性受损、细胞和白质纤维等病变。认知功能有赖于白质纤维束连接而成的脑网络功能的效率,CSVD 的病理导致神经网络连通及其功能受损而降低认知功能。严重的 CAA 引起神经元丢失、降低痴呆特别是 AD 的发病阈值<sup>[5]</sup>。 $\text{A}\beta$  沉积在毛细血管壁称作毛细血管 CAA (capCAA), 有研究认为是散发型 AD 的神经病理学特征<sup>[6]</sup>。在 380 例未经筛选的尸检病例中 (71 例 AD, 50 例痴呆对照组, 259 非痴呆对照组), 发现 56.3% 的 AD、20.0% 的痴呆对照组和 15.5% 的非痴呆对照组都表现出 capCAA; 具有 capCAA 的 AD 病例较其他 AD 病例出现更广泛的  $\text{A}\beta$  斑块。CAA 的临床诊断主要依靠 MRI、CT 和临床资料; 有研究结果表明,在诊断可能 CAA 相关出血可由颅内自由活体提高诊断的精确度<sup>[7]</sup>,除浅表层铁质沉着外,脑微出血、皮质微梗死和 MRI 低信号<sup>[8]</sup> PET 的  $\text{A}\beta$  显像等有助于在活体检测出 CAA。

**2.2 LI 与 AD** 虽然 LI 病灶很小但可导致明显的认知功能损害 (CI)。顾克金等<sup>[9]</sup>2012 年报告 120 例 LI 患者,轻度认识功能障碍 (MCI) 发生率为 45.83%, 较对照组 26.19% 增高。David 等<sup>[10]</sup>系统复习 24 份相关文献和 Meta 分析,探讨 LI 后认知障碍,并与其他卒中亚型比较发病率和患病率。共计纳入患者 7 575 例,包括 LI 2 860 例,24% 发生 MCI 或卒中后痴呆; 6 个研究 1 421 例 LI 后痴呆的发病率达 20% (95% CI: 9~33), 4 个研究 275 例 CI 患者 MCI 或痴呆发病率是 37% (95% CI: 23~53)。有研究发现,皮质下梗死导致患者记忆恶化,认为中风可能增加患者发展为 AD 的风险<sup>[11]</sup>; 反之,AD 患者又表现出更高的中风风险。一些研究表明,AD 患者可能存在血栓形成危险。抗血小板制剂阿司匹林可降低 20%~25% 的心肌梗死、中风的死亡风险。最近的研究表明抗血小板制剂也可治疗 AD 患者,服用大剂量阿司匹林的患者有较低的 AD 发病率和较好的认知功能<sup>[12]</sup>; 但是对大脑已有严重损害的较晚阶段 AD 患者没有疗效。

**2.3 WML 与 AD** WML 又称为脑白质疏松、脑白质高信号。随着高分辨率 CT 和 MRI 及特殊成像技术的广泛应用,不同亚型、不同程度的认知障碍和痴呆患者几乎都显示有程度不等的 WML 的影像学改变。AD 患者的 WML 除侧脑室旁白质外,双侧额叶特别是左侧额叶皮质下白质的脱髓鞘损害最严重,WML 的轻重程度与认知障碍程度呈正相关。一项人口研究的 Meta 分析表明,WML 是发展为 AD 的危险因素<sup>[13]</sup>。一项横断面研究,分析 115 例有 CI 和 WML 的患者与 50 例健康者的扩散张量纤维束成像 (DTT) 的数据,表明 CSVD 患者中脑 DTT 的网状连接显著降低、网状连接密度较小; 弥散张力成像 (DTI) 显示白质超微结构的弥散性损伤与 CI 密切相关,而 CI、WML、脑萎缩也与之相关<sup>[14]</sup>。认知功能依赖于白质束的大脑网状连接而高效运转,CSVD 病变通过“断隔式”损伤网状连接功能和认知功能。WML 常与 LI 和 CMB 相伴存在。

**2.4 CMB 与 AD** CMB 是指由微小血管壁严重损害时血液通过血管壁漏出,导致脑实质以微小出血为主要特征的亚临床损害。CMB 在梯度回波序列 (GRE) 和磁敏感加权成像 (SWI) 上表现为 1 个或多个均匀一致的、直径 2~5 mm 的卵圆形或圆形信号丢失灶,周围无水肿。CMB 可见于脑内任何部位,最常见于皮质-皮质下区域、基底节和丘脑,也可见于脑桥和小脑。多数研究认为 CMB 与痴呆和 AD 发病相关。Brundel 等<sup>[15]</sup>用 7.0 T MRI 检查 18 例早期痴呆或认知功能障碍患者和 18 例非痴呆老年人,评价 CMB 的患病率,结果显示: 78% 的 MCI/VaD 患者有 1 个或多个微出血灶,较对照组的 44% 显著增多。作者认为用 7.0 T MRI 检查 MCI/AD 患者显示脑内

存在微出血灶是十分普遍的结果而不是例外发现。CMB 与高血压明显相关,也与缺血性卒中、溶栓、抗凝及抗血小板治疗、CAA、遗传性多发性梗死性痴呆、皮质下动脉硬化性脑病和烟雾病间存在一定的相关性。

### 3 CSVD 与 AD 相关性的可能机制

散发型和部分家族性 CAA 的主要特征是在软脑膜和大脑皮质小动脉、毛细血管中膜和外膜间的 A $\beta$  沉积;CAA 的 A $\beta$  沉积过程影响了神经血管单元的功能,神经血管单元是微血管和神经退行性病变过程的关键<sup>[16]</sup>、对支撑正常神经元结构很重要。越来越多的临床和实验证据表明血管功能异常将导致 A $\beta$  的清除路径损害;而 SHRSF 的研究证实了这个假说<sup>[17]</sup>。沿脑血管基底膜的血管周围引流路径是颅内 A $\beta$  的一种清除机制,理论模型表明,A $\beta$  等其他可溶性溶质经血管周围引流的动力来自于血管搏动<sup>[5]</sup>。一项关于 AD 和 CAA 模型的 Tg2576 小鼠研究发现,年龄及 CSVD 导致动脉硬化、搏动减弱,损害了血管周围可溶性 A $\beta$  的引流,可能造成了 AD 和 CSVD 大脑 A $\beta$  的沉积<sup>[18]</sup>。以往有研究发现,ApoE $\epsilon$ 4 可能与 A $\beta$  异常沉积及 tau 蛋白异常磷酸化有关,其可能为 AD 的 A $\beta$  沉积和 tau 蛋白异常磷酸化这两条通路的共同上游通路<sup>[19]</sup>;最近有研究表明 ApoE 参与 A $\beta$  的血管周围引流排泄,首先是 ApoE-A $\beta$  复合物形成,然后是星形胶质细胞通过星形胶质细胞膜摄取复合物并通过这些细胞分泌到血管周围空间<sup>[20]</sup>;capCAA 与 ApoE $\epsilon$ 4 显著相关,有证据表明在人类 cap CAA 与 ApoE $\epsilon$ 4 的关系表现为使 ApoE $\epsilon$ 4-A $\beta$  复合物跨越 BBB 减少<sup>[20]</sup>,导致大脑 A $\beta$  沉积。A $\beta$  周围血管引流障碍和 A $\beta$  沉积在动脉壁可带来两个主要的后果:(1)与 CAA 中 A $\beta$  负载的动脉破裂相关的颅内出血,(2)AD,细胞间液 A $\beta$  和其他可溶性介质的引流障碍改变大脑动态平衡和神经元环境导致认知功能下降和痴呆<sup>[20]</sup>,病理改变表现为 APP 表达上调和神经元过度磷酸化的 tau 蛋白<sup>[3]</sup>。有研究观察到在 AD 患者晚期大脑平滑肌肌动蛋白(SMA)活性降低,而在观察到有较多 A $\beta$  斑块出现的非痴呆患者中 SMA 表达增加,表明 SMA 表达增加可能代表神经退行性疾病的生理反应,该生理反应可阻止或延缓仅有大脑 AD 病理学改变的患者发展为临床痴呆<sup>[21]</sup>;而 CAA 破坏大脑平滑肌细胞、导致其功能丧失,间接的促进了临床痴呆的进展。病理研究显示 CSVD 破坏大脑恒定的脑灌注压,降低脑血流量,加速和促进了大脑淀粉样病变及皮质和海马内异常磷酸化 Tau 的表达<sup>[22]</sup>。

在神经系统退行性病变过程中,炎症反应是普遍的诱因。越来越多的实验证明神经系统炎症与 AD 的病理过程有紧密联系。Attems 等<sup>[20]</sup>在 Tg-SwDI 小鼠模型的研究中发现 capCAA 参与神经元炎症的发生与发展。人类 capCAA 病例显示有神经元炎症伴随血管周围积聚过度磷酸化的 tau 蛋白<sup>[23]</sup>。Wilcock 等<sup>[24]</sup>敲除 Tg-SwDI 小鼠一氧化氮合酶 2 基因(NOS2 -/-)后导致鼠脑内 NOS 总活性减少 50%,与未敲出基因的 Tg-SwDI 小鼠一样也发展为 capCAA 和神经元炎症,且血管周围还积聚过度磷酸化的 tau 蛋白。伴随着这种过度磷酸化 tau 蛋白病理的 CapCAA 的是血管周围的神经细胞死亡和更大的行为损害。这些研究表明增加 NOS 的活性和 NO 产物可阻止 capCAA 沉积引起的进一步病理改变。

### 4 展 望

近年来许多研究证明 CSVD 是引起 VaD 的主要病因,但同时与 AD 病理及发病机制密切相关,是 AD 发病的重要的危险因素,防治血管性危险因素十分必要。深入了解 CSVD 与 AD 的相关性,寻找有效、便捷、价廉的检查 CSVD 方法,探索防治 CSVD 药物或非药物疗法如给予外源性 NO 或增加 NOS

活性等是否可以阻断 capCAA 加重 AD 的病理改变,从而减缓 AD 的发病,有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (7): 689-701.
- [2] Hainsworth AH, Markus HS. Do in vivo experimental models reflect human cerebral, small vessel disease? A systematic review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(12): 1877-1891.
- [3] Schreiber S, Drukarch B, Garz C, et al. Interplay between age, cerebral small vessel disease, parenchymal amyloid- $\beta$  and pathology: longitudinal studies in hypertensive stroke-prone rats [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(3): 205-215.
- [4] Jellinger KA, Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1/2): 150-154.
- [5] Hawkes CA, Jayakody N, Johnston DA, et al. Failure of perivascular drainage of  $\beta$ -amyloid in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(4): 396-403.
- [6] Thal DR, Papassotiropoulos A, Saito TC, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct APOE epsilon4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(2): 169-183.
- [7] Charidimou A, Peeters AP, Jager R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2013, 81(19): 1666-1673.
- [8] Gurol ME, Greenberg SM. A physiologic biomarker for cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2013, 81(19): 1650-1651.
- [9] 顾克金,李相元,杨燕,等.老年腔隙性脑梗死的轻度血管性认知功能障碍 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(14): 3088-3089.
- [10] David S, Makin J, Turpin S, et al. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 893-900.
- [11] Cumming TB, Amy B. Can stroke cause neurodegenerative dementia? [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(5): 416-424.
- [12] Zhang W, Huang W, Jing F. Contribution of blood platelets to vascular pathology in Alzheimer's disease [J]. *J Blood Med*, 2013, 8(4): 141-147.
- [13] Dobbie S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 26(341): c3666.
- [14] Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease [J]. *Neurology*, 2014, 83(4): 304-311.
- [15] Brundel M, Heringa SM, de Bresser J, et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(2): 259-263.
- [16] 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.

- [17] Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, et al. Cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination-failure angiopathies (PE-FA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(6):593-611.
- [18] Thomason LA, Stefanovic B, McLaurin J. Cerebrovascular contributions to Alzheimer's disease pathophysiology and potential therapeutic interventions in mouse models [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(12):1994-2004.
- [19] Glodzik-Sobanska L, Pirraglia E, Brys M, et al. The effects of normal aging and Apo E genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimers disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(5):672-681.
- [20] Attems J, Jellinger K, Thal DR, et al. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1):75-93.

- [21] Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology [J]. *BMC Med*, 2014, 12(1):206.
- [22] Brickman AM, Guzman VA, Gonzalez-Castellon M, et al. Cerebral autoregulation, beta amyloid, and white matter hyperintensities are interrelated [J]. *Neurosci Lett*, 2015 (592):54-58.
- [23] Eurelings LS, Richard E, Carrano A, et al. Dyschoric capillary cerebral amyloid angiopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *J Neurol Sci*, 2010;295(1/2):131-134.
- [24] Wilcock DM, Lewis MR, Van Nostrand WE, et al. Progression of amyloid pathology to Alzheimer's disease pathology in an amyloid precursor protein transgenic mouse model by removal of nitric oxide synthase 2 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(7):1537-1545.

(收稿日期:2015-07-03 修回日期:2015-10-21)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.045

## 炎症性肠病血液高凝状态的研究进展

郭易娟 综述, 梅浙川<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010)

[关键词] 炎症性肠病; 血液高凝状态; 静脉血栓栓塞

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0704-03

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)。IBD的病因和发病机制目前还未完全明确, 近年研究发现 IBD 患者存在血栓栓塞风险, IBD 炎症反应的存在导致凝血物质及凝血过程异常, 同时凝血级联反应促进炎症反应形成恶性循环。此外, 几乎所有用于治疗 IBD 的药物均可影响患者的凝血功能。在 2014 年加拿大 IBD 与静脉血栓防治共识意见中提出: IBD 住院患者如果没有合并活动性出血或非大量出血推荐予以抗凝治疗<sup>[1]</sup>。本文就 IBD 血液高凝状态的研究进展进行综述。

### 1 IBD 血液高凝风险

Bargen 等<sup>[2]</sup>在 1936 年首次意识到 IBD 与静脉血栓之间可能存在一定联系, 他们发现就诊的 1 000 多例 IBD 患者中有 18 例合并有血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)。2008 年美国胸内科医师学会(ACCP)中明确提出 IBD 是 VTE 的危险因素<sup>[3]</sup>, IBD 患者肺栓塞(pulmonary embolism, PE)及深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)发生率与普通人群相比明显增加<sup>[4-5]</sup>, 而这种风险似乎在青少年中更高。Kappelman 等<sup>[6]</sup>报道, IBD 年轻患者相比老年患者有着相对更高的 VTE 风险, 尤其是在疾病的活动期。由于血液高凝状态的存在, 肠道微血栓形成增加, 进而引起肠黏膜坏死, 促进溃疡形成, 加重 IBD 炎症反应。因此, 应警惕 IBD 血液高凝风险, 避免出现血栓栓塞等致命性并发症的发生。

### 2 IBD 血液高凝状态的机制

#### 2.1 炎症的影响 尽管 IBD 静脉血栓栓塞风险增加的原因

还未完全明确, 大多数研究表明, 在很大程度上与凝血系统中炎症通路激活后产生大量促炎性细胞因子有关。实际上, 炎症和 VTE 有着紧密的联系, 除了 IBD 外, 许多炎症性疾病都会增加 VTE 的风险<sup>[7]</sup>。炎症对凝血系统的影响在于炎症机制打破了止血平衡, 激活了血液凝固系统进而导致 VTE。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、CD40 配体(CD40L)以及 C 反应蛋白(CRP), 可以诱导组织因子(TF)在白细胞表面表达<sup>[8]</sup>, 而白细胞介素-6(IL-6)和 TNF- $\alpha$  可以诱导凝血酶的生成, 从而使血液处于高凝状态。也有研究表明, CRP 可以提高纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)、减少组织纤溶酶原激活物(t-PA)的表达<sup>[9]</sup>。炎性介质, 如 IL-6, 可以增加血小板数量, 而新合成的血小板更易形成血栓, 且容易被较低浓度的凝血酶所激活。同时, 促炎性细胞因子还可以导致内皮细胞功能障碍, CRP 已被证明可以引起血管性血友病因子(vWF)的释放, 并且减少内皮细胞一氧化氮(NO)的产生<sup>[10]</sup>, 这在炎症和 VTE 之间起着重要的作用。

#### 2.2 凝血系统的异常 在 IBD 患者中, 若凝血级联反应的关键步骤发生变化将会导致异常血凝块形成<sup>[11]</sup>。这种变化包括血浆中循环微粒(如 TF)、Ⅱa 因子、Ⅲa 和 XIa 因子、Xa 和 Va 因子、凝血酶原和纤维蛋白原的增加, 而抗凝血酶(AT)的水平则显著降低。TF 作为外源性凝血途径的启动者, 也同样显示出在 IBD 患者肠黏膜微血管中增多, 这多与肠黏膜损伤后暴露组织因子有关。同时, IBD 患者凝血途径的激活也存在异常, 如血浆凝血酶原片段 1+2(F1+2)、凝血酶原复合物(TAT)、纤维蛋白肽 A(FPA)及纤维蛋白肽 B(FPB)表达水平