

阿尔茨海默病的脑微血管改变及其对治疗的潜在影响

尹静茹 宋婷 马英

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院第一神经内科

通信作者: 马英, Email: mayingwfd@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.12.011

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆类型,其发病机制至今尚未完全明确。研究表明,在AD病变过程中伴随大量脑微血管结构和功能异常,提示脑微血管改变可能参与了AD的发生与发展。现就AD的脑微血管改变及其对治疗可能的影响作一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白; 血脑屏障; 综述

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81200834); 辽宁省自然科学基金项目(2013021070); 沈阳市科学技术计划项目(F10-205-1-10)

Microvasculature changes in Alzheimer disease and their potential impact on therapy Yin Jingru, Song Ting, Ma Ying

The First Ward of Neurology Department, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Ma Ying, Email: mayingwfd@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is the most common type of dementia, and its pathogenesis is complex and has not been completely clear to date. Studies have shown that a large number of abnormalities in the structure and function of brain microvasculature are associated with AD lesions, suggesting that the changes of brain microvasculature may be involved in the occurrence and development of AD. This article reviews the microvascular changes of AD and its effect on the treatment.

【Key words】 Alzheimer disease; Amyloid; Blood-brain barrier; Review

Fund programs: Youth Project of National Natural Science Foundation of China (81200834); Natural Science Foundation of Liaoning Province (2013021070); Shenyang Science and Technology Plan Project (F10-205-1-10)

阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病,表现为记忆力逐渐减退,性格及行为改变,极端的情绪波动,判断力及定向力异常,语言障碍,最终各项身体功能逐渐丧失,严重影响老年人的生活质量^[1]。

AD的病因及发病机制复杂,其特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白(amyloid β peptides, A β)沉积形成的老年斑,tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结(NFT)以及神经元丢失^[2]。多年来,许多研究者都在探索其发病机制,其中A β 毒性假说是目前研究最多的。近年来,血管因素及血管病变在AD的发生及发展中发挥的作用引起越来越多的关注,脑血管病变如脑梗死、脑白质疏松、微出血等均伴随着AD的神经病理改变,其与淀粉样斑块和NFT共同作用降低认知功能^[3-4]。曾有学者提出了AD的血管假说:血脑屏障发生功能障碍,神经毒性分子

的分泌以及血管血流调节障碍引起微循环受损而引发神经功能障碍,同时血脑屏障的功能障碍使A β 清除机制受损,A β 积累于大脑中,最终导致AD的发生^[5]。本文则就AD微血管改变的相关研究进展作一综述,为进一步研究AD的发病机制及治疗方法提供线索。

一、AD的微血管结构及功能改变

脑微血管一般指微小动脉和微小静脉之间的血管成分,管腔直径在100 μ m以下,包括毛细血管及其传入和传出结构等。血脑屏障由微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cell, BMEC)、BMEC的紧密连接(tight junction, TJ)、基底膜、星形细胞和血管周围的小胶质细胞等构成,其中BMEC尤为重要,主要起到限制血液和脑间质液(interstitial fluid, ISF)之间的物质交换,输送神经与血管之间代谢产

物的作用^[1]。

AD 患者进行尸检后可发现大脑微血管异常,在光镜下表现为血管萎缩以及血管扭曲、残缺血管增多^[6-7]。AD 大脑微血管超微结构研究中发现的主要血管形态畸变包括:负责血管收缩的平滑肌细胞局灶性收缩^[8];变性的星形胶质细胞终足经常出现肿胀^[5];内皮细胞表现为萎缩、肿胀或细胞核不规则^[8];脑毛细血管基底膜表现为明显增厚和局部破坏,血管周围神经丛常常消失^[8]。微血管的病理改变会严重影响血脑屏障的功能,造成脑循环化合物无限制地进入, A β 清除障碍,脑血管和脑实质中有害物质的积累,同时还可通过脑灌注损伤引起神经元损伤^[5]。

二、AD 的微血管病理改变的机制

随着免疫学及相关学科的发展,许多研究证实大脑局部微血管改变发生于神经退行性变和认知功能障碍之前,许多因素参与了微血管的病理改变,并与其相互作用参与 AD 的发生及发展,AD 的微血管病理改变机制可能有以下几点。

1. 血管内皮生长因子对微血管的影响:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)最初被认为是一种促血管生成因子,能够促进血管内皮细胞增殖并维持内皮功能完整性,促进新生血管及侧支循环的建立。当发生局部缺血时 VEGF 大量表达以修复损伤脑血管,促进新的血管生成,减少缺血性神经损伤^[9]。在缺血缺氧、兴奋毒性或氧化应激条件下,VEGF 可以保护海马神经元、皮质神经元、小脑颗粒细胞、多巴胺能神经元、自主神经元和感觉神经元的存活,并刺激神经膜细胞增殖和存活,促进小胶质细胞和少突胶质细胞再生和迁移,由此可见,VEGF 在退行病变中起关键作用^[10]。

研究证明,AD 脑内和脑脊液中 VEGF 水平增加,由此推断 VEGF 反应性增高可促进新生血管的形成来代偿脑的低灌注,并且通过其对神经细胞的营养作用及直接保护来抑制由于缺氧诱发的神经元凋亡^[10]。当 AD 脑内 VEGF 减少时,不仅影响血管新生,导致大脑处于缺血缺氧状态,同时 VEGF 无法发挥神经保护及营养作用,神经元大量凋亡丢失,加重病情进展^[11]。

2. 血脑屏障受损学说:血脑屏障在维持中枢神经系统稳态中起关键作用,其功能障碍将导致多种疾病发生,这其中就包括 AD。血脑屏障的功能障碍包括:血脑屏障破裂,导致具有神经毒性的循环物质进入中枢神经系统;转运功能障碍^[12]。微血管

参与构成了血脑屏障,微血管内皮在维持血脑屏障完整性及功能中发挥着重要的作用。

脑实质中 A β 主要通过血脑屏障清除,其中 BMEC 上的低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1)发挥着重要作用^[13]。A β 的外向转运主要是依靠 BMEC 上的 LRP1 和 P 糖蛋白介导, A β 与 LRP1 结合后通过转胞吞作用外向转运, P 糖蛋白是一种 ATP 依赖性外排泵,主要集中在微血管内皮细胞的近腔面, A β 与 P 糖蛋白结合后被泵到血管腔一侧,将 A β 移出血脑屏障^[13]。糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)则摄取血液循环中的 A β 进入中枢神经^[14]。因此可见,AD 患者由于血管低灌注及 A β 沉积,导致微血管出现病理改变,血脑屏障上的 A β 清除受体(LRP)水平降低或流入受体(RAGE)水平增加导致 A β 在脑组织中大量沉积,加重认知功能损害,同时也将进一步加重大脑微血管病理改变,形成恶性循环^[12]。

3. 线粒体及氧化应激学说:氧化应激是指活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)一类的高活性分子产生过多,氧化程度超出氧化物的清除能力,使体内氧化与抗氧化作用失去了平衡,倾向于氧化,产生大量的氧化中间产物,导致蛋白酶分泌增多,引起组织损伤,被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素^[15]。线粒体是 ROS 的主要细胞来源,被认为是细胞存活和死亡的关键调节器,线粒体代谢下降和线粒体氧化应激直接与衰老有关^[15],也是神经变性疾病的危险因素。血管内皮细胞对氧化应激十分敏感,慢性缺血/缺氧时,血管内皮细胞、神经元和神经胶质细胞都可合成、储存并释放 ROS 并刺激血管活性物质产生^[16-17]。伴随 AD 病情逐渐进展,大脑逐渐呈现低灌注状态,导致线粒体代谢功能下降,氧化应激反应增加使 ROS 增多,血管内皮细胞受损,同时降低一氧化氮生物利用度。不断形成的 ROS 可继续诱导细胞损伤,破坏抗氧化防御系统,同时一氧化氮生物利用度下降使血管舒张功能严重受损,导致脑微血管收缩管径变小、脑血流量明显减少^[17]。

4. A β 对微血管的影响: A β 是由 39~43 个氨基酸残基组成的多肽,为 β 淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)的水解产物,主要来源于血液循环、血管平滑肌细胞或神经细胞^[18]。在 AD 的病理发展过程中,微血管因素及 A β 沉积可能均起到作用,二者相互影响。(1) A β 诱导血管形

成。有学者曾提出一个假说,在AD病理过程中A β 可能发挥血管重塑的作用^[19]。早期AD患者A β 水平较低,可促进血管生成暂时恢复脑灌注,减少A β 沉积,但持续时间较长的A β 沉积则会导致超血管化减少灌注效率,同时血管会发生萎缩、扭曲、缠绕等病理改变^[5-6]。A β 对血管也具有一定的保护作用,AD患者可见脑淀粉样血管病变(cerebral amyloid angiopathy, CAA)的病理改变,而CAA被认为是脑叶出血的主要原因,而Atwood等^[20]认为,A β 在出血早期可以起到封闭血管裂口的作用,从而避免凝血级联反应,间接减轻凝血级联反应各阶段生成物(如凝血酶)所产生的“毒性”作用。(2)A β 抑制血管形成。A β 不仅减少紧密连接蛋白的表达,并且增加基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9的表达,这些蛋白参与细胞外基质的降解及重塑、损害血管壁的完整性、增加病变血管的脆性^[21]。A β 引起微血管损伤有多种机制,主要包括:①A β 与VEGF具有较高亲和力,可抑制VEGF促进血管新生作用^[22];②A β 可促进氧化应激反应及炎症反应,ROS生成增多破坏血管紧密连接,影响血管内皮细胞功能,一氧化氮利用率下降破坏血管结构^[23];③A β 具有血管内皮毒性,可使血脑屏障的通透性增加,同时使血管内皮细胞分泌的内皮素的血管收缩作用进一步增强^[6]。

三、AD的微血管改变对于治疗的影响

胆碱酯酶抑制剂治疗AD是目前国际公认的治疗方法,针对A β 斑块清除的免疫治疗以及干细胞治疗正处于研究中。伴随AD病情及患者年龄的进展,大脑微血管的变化是否会对胆碱酯酶及免疫治疗产生影响,而干细胞治疗能否通过干预微血管病理变化达到治疗目的是目前研究的重点。

1. 免疫疗法及胆碱酯酶抑制剂:免疫治疗清除A β 斑块的机制为抗A β 抗体通过与A β 斑块结合而使其溶解,然后通过血管周围通路进行引流清除^[2]。因此有研究证明免疫治疗是将A β 在大脑中进行再分配,而不是从大脑中完全移除,免疫治疗可清除脑实质中的A β ,但却加重了血管淀粉样变,认知功能并没有得到改善^[24]。同样有研究指出阻滞胆碱能传入神经可降低沿血管周围途径的A β 引流及清除^[2],因此胆碱酯酶抑制剂也是通过影响A β 沉积与清除达到治疗效果^[25]。脑微血管系统的变化将对胆碱酯酶抑制剂治疗及免疫治疗产生潜在影响,当A β 沿着微血管及血管周围通路的引流得到改善时,便可最大限度地提高胆碱酯酶抑制剂治疗及免

疫疗法改善认知功能的潜力^[26]。

2. 干细胞治疗:目前干细胞移植治疗已成为AD治疗的研究热点,干细胞主要特点为自我更新快、并可诱导分化成多种表型细胞^[27]。有研究报道在缺血性脑组织中进行干细胞移植可明显增加小鼠脑内血管密度及VEGF和碱性成纤维细胞生长因子的表达,从而发挥神经功能修复作用^[28]。因此,干细胞是否可通过干预微血管的病理变化来达到治疗作用将成为今后研究的热点。

综上所述,传统的神经变性理论已不能完全解释AD的病理生理过程,越来越多的AD动物模型及临床研究发现了微血管形态以及功能的改变可能参与了AD的发生及病情发展,这一发现对于AD防治具有重要的意义,目前医学界尚无治疗AD的有效方法,是否可以通过干预甚至逆转微血管病变来治疗甚至预防该疾病,这一问题值得进一步研究探讨。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为尹静茹,论文构思及修订为尹静茹、宋婷、马英

参 考 文 献

- [1] Festoff BW, Sajja RK, Cucullo L. Proximate Mediators of Microvascular Dysfunction at the Blood-Brain Barrier: Neuroinflammatory Pathways to Neurodegeneration[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1549194. DOI: 10.1155/2017/1549194.
- [2] Qosa H, Abuasal BS, Romero IA, et al. Differences in amyloid- β clearance across mouse and human blood-brain barrier models: Kinetic analysis and mechanistic modeling [J]. Neuropharmacology, 2014, 79: 668-678. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.023.
- [3] Toledo JB, Arnold SE, Raible K, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre [J]. Brain, 2013, 136(9): 2697-2706. DOI: 10.1093/brain/awt188.
- [4] Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease- lessons from pathology [J]. BMC Med, 2014, 12(1): 206. DOI: 10.1186/s12916-014-0206-2.
- [5] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders [J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(12): 723-738. DOI: 10.1038/nrn3114.
- [6] Hunter JM, Kwan J, Malek-Ahmadi M, et al. Morphological and Pathological Evolution of the Brain Microcirculation in Aging and Alzheimer's Disease [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36893. DOI: 10.1371/journal.pone.0036893.
- [7] Yang P, Pavlovic D, Waldvogel H, et al. String Vessel Formation is Increased in the Brain of Parkinson Disease [J]. Synthese, 2015, 9(1): 274-288. DOI: 10.3233/JPD-140454.
- [8] Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration [J]. Neuropathol Appl Neurobio, 2011, 37(1): 56-74. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x.

- [9] Kunze R, Zhou W, Veltkamp R, et al. Neuron-specific prolyl-4-hydroxylase domain 2 knockout reduces brain injury after transient cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2748-2756. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.669598.
- [10] 韩娜.阿尔茨海默病退行性病变和血管因素复合损伤及血管内皮生长因子的作用[J]. *医学综述*, 2012, 18(17): 2740-2743. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2012.17.004.
Han N. Degeneration in Alzheimer Disease, Vascular-mediated Injury and Function of Vascular Endothelial Growth Factor[J]. *Medical Recapitulate*, 2012, 18(17): 2740-2743.
- [11] Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system[J]. *Development*, 2012, 139(8): 1371-1380. DOI: 10.1242/dev.072348.
- [12] Erickson MA, Banks WA. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease[J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2013, 33(10): 1500-1513. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.135.
- [13] Shinohara M, Tachibana M, Kanekiyo T, et al. Role of LRP1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: evidence from clinical and preclinical studies[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(7): 1267-1281. DOI: 10.1194/jlr.R075796.
- [14] Deane R, Singh I, Sagare AP, et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1377-1392. DOI: 10.1172/JCI58642.
- [15] Lonati E, Brambilla A, Milani C, et al. Pin1, a new player in the fate of HIF-1 α degradation: an hypothetical mechanism inside vascular damage as Alzheimer's disease risk factor[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 1. DOI: 10.3389/fncel.2014.00001.
- [16] Dede DS, Yavuz B, Yavuz BB, et al. Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease[J]. *Am Geriatr Soc*, 2007, 55: 1613-1617. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01378.x.
- [17] Misiti F, Carelli-Alinovi C, Sampaiole B, et al. β -amyloid decreases detectable endothelial nitric oxide synthase in human erythrocytes: a role for membrane acetylcholinesterase[J]. *Cell Biochem Funct*, 2012, 30(6): 474-479. DOI: 10.1002/cbf.2822.
- [18] Reijmer YD, Fotiadis P, Charidimou A, et al. Relationship between white matter connectivity loss and cortical thinning in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(7). DOI: 10.1002/hbm.23629.
- [19] Ethell DW. An amyloid-notch hypothesis for Alzheimer's disease[J]. *Neuroscientist*, 2010, 16: 614-617. DOI: 10.1177/1073858410366162.
- [20] Atwood CS, Bishop GM, Perry G, et al. Amyloid- β : a vascular sealant that protects against hemorrhage?[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70: 356. DOI: 10.1002/jnr.10388.
- [21] Hartz AM, Bauer B, Soldner EL, et al. Amyloid- β contributes to blood-brain barrier leakage in transgenic human amyloid precursor protein mice and in humans with cerebral amyloid angiopathy[J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 514-523. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.627562.
- [22] Patel NS, Mathura VS, Bachmeier C, et al. Alzheimer's beta-amyloid peptide blocks vascular endothelial growth factor mediated signaling via direct interaction with VEGFR-2 [J]. *J Neurochem*, 2010, 112(1): 66-76. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06426.x.
- [23] Di ML, Venneri A, Farkas E, et al. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease - A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 593-606. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.014.
- [24] Weller RO, Boche D, Nicoll JAR. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1): 87-102. DOI: 10.1007/s00401-009-0498-z.
- [25] Moss DE, Perez RG, Kobayashi H. Cholinesterase Inhibitor Therapy in Alzheimer's: The limits and tolerability of Irreversible CNS-selective Acetylcholinesterase Inhibition in Primates[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(3): 1285-1294. DOI: 10.3233/JAD-160733.
- [26] Sakai K, Boche D, Carare R, et al. A β immunotherapy for Alzheimer's disease: effects on apoE and cerebral vasculopathy[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 777. DOI: 10.1007/s00401-014-1340-9.
- [27] Cherry ABC, Daley GQ. Reprogramming cellular identity for regenerative medicine [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1110-1122. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.031.
- [28] Liao W, Xie J, Zhong J, et al. Therapeutic Effect of Human Umbilical Cord Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in a Rat Model of Stroke[J]. *Transplantation*, 2009, 87(3): 350-359. DOI: 10.1097/tp.0b013e318195742e.

(收稿日期: 2018-10-16)

(本文编辑: 赵金鑫)