

## • 专题笔谈 •

## 阿尔茨海默病发病机制中的血管性病理因素

David M. A. Mann 田金洲 时晶 尹军祥

全球所有种族人群中脑血管性疾病是一种常见疾病,它是导致发病和死亡的一个主要原因,对老年人更是如此。脑血管的病理改变可以导致中风和痴呆。然而,它们大脑供血的主要血管和脑组织内血管的病理改变并不一样,一种病理改变是动脉粥样硬化,有的主要发生在颅外血管,如基底和颈内动脉,有的可能发生在血管末端引起广泛的脑供血不足导致脑缺氧,或在大脑前、中、后动脉导致局部缺血性改变,有时甚至引起明显的脑梗死。这种血管病变一方面可以导致急性脑死亡,另一方面也是更常见的是引起中风和瘫痪。然而,单次脑梗死发生或者多次脑梗死发生导致痴呆并非罕见。血管性痴呆(vascular dementia),是一种单一因素类型痴呆,与它最相关的是“小血管病”,这种小血管病由于持续升高的血压引起小血管壁的增厚和管腔的狭窄(动脉硬化)导致脑内血管受损,并且引起脑缺血/缺氧。这种病变能影响多个脑皮质区,特别是脑白质,并且引起基底节多个微梗塞灶或微出血灶,多个脑组织丢失病灶积累增多,最后导致脑功能的丢失,即所描述的血管性痴呆。

虽然如此,由单一血管病理因素引起的痴呆人数却相对较少,最多占痴呆总数的10%。大部分情况下,痴呆被认为是一种神经退行性疾病,特别象阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),但也有例外,如路易体病(帕金森病和伴路易体的痴呆)和额颞叶痴呆。作为一种痴呆类型,AD占有痴呆的50%~60%。然而,由于AD和脑血管疾病在65岁以后发病率都增加,在许多痴呆病人中这种情况确实存在

(也许在所有痴呆人群中高达20%),这些病人承受着同时患有AD和脑血管疾病的痛苦。在这些病例中,可能大部分人的AD和血管病理改变的严重程度相当,而一些病人可能有严重的AD病理改变而血管病理改变相对较轻,另一些病例可能存在相反的情况。因此,许多AD病人被诊断同时患有AD和不同程度的血管疾病,尽管有关脑血管疾病的存在可能使晚年更易发生AD,但是,血管性因素作为AD发病机制所必需的观点在多数情况下仍存在着争议。

## 1 AD的血管病理

几乎90%的AD病人同时存在脑皮质和基底节深部白质不同程度的小血管病变,主要的病理改变是 $\beta$ 淀粉样肽(amyloid beta,  $A\beta$ )的沉积,这种病变主要存在软脑膜和脑实质内血管的中层和外膜,常称为脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)。事实上CAA会影响每一个AD病人,但它影响的程度有的非常轻有的却非常重。后顶叶和枕叶供血的血管较额叶和颞叶供血的血管易发生CAA。基底节和脑干供血的血管很少发生,可是小脑血管有时也会出现严重的CAA,血管病变的这种脑区分布的原因现在仍不清楚。这种病变出现进展性平滑肌丢失和 $A\beta$ 沉积替代,血管出现CAA,引起血管壁变薄、出血或血栓形成,直至梗死。

## 2 CAA发病机制

$A\beta$ 的沉积来源于一种,淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)片段的聚集是APP分泌酶切割的结果。有2种酶参与切割, $\beta$ 分泌酶和 $\gamma$ 分泌酶,酶切后生成2种主要的 $A\beta$ 产物,长一些的是 $A\beta_{42}$ 。现在已知CAA和老年斑(senile plaque, SP)存在于许多老年人脑中,而AD病人则常见,但也不是所有AD病人都有。由于受到 $A\beta$ 的损伤,大脑表现一种进展性的可能与年龄相关的衰退,一种新的可溶性 $A\beta$ 从神经细胞释放入细胞液,在局部被酶降解,降解酶如neprilysin,胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme,

收稿日期:2006-10-30

作者单位: Clinical Neuroscience Research Group, University of Manchester, Hope Hospital, UK; (David M. A. Mann); 100700 北京市,北京中医药大学神经病学中心(田金洲、时晶); 430061 武汉市,湖北中医学院基础医学系(田金洲); 100700 北京市,北京中医药大学老年医学研究所(尹军祥)

作者简介: David M. A. Mann, 男, 1948年8月生, 医学博士, 英国皇家科学院院士

通讯作者: 田金洲, E-mail: Johnstontian@hotmail.com

IDE)或组织蛋白酶 D(cathepsin D)。其它的清除机制包括通过血脑屏障转运,参与的转运蛋白如载脂蛋白 E 和血管表面受体蛋白如脂蛋白受体蛋白(lipoprotein receptor protein)。然而,A $\beta$ 清除的主要途径似乎是通过血管周边的清除通常进入脑脊液。当局部酶降解减少而血脑屏障正常时,细胞外液的 A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42 浓度升高,当它们的浓度达到临界水平时,A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42 能聚合形成纤维,随后聚集成团(淀粉样物),由于 A $\beta$ 40 较 A $\beta$ 42 不易溶,所以它先聚集,产生含 A $\beta$ 42 丰富的 SP,而可溶性好一些的 A $\beta$ 40 继续随细胞外液排出,最后在血管壁形成沉积物而引起 CAA,细胞外液沿血管周边清除过道从脑组织进入蛛网膜下腔(和进入脑脊液)这一通路依赖血压的推动作用。由高血压引起的小血管病导致动脉的这种推动作用消失,并且这可以部分解释为什么如此多的老年 AD 病人也患有这种脑血管病。事实上,这种小血管病可能是引起 CAA 所必需的。通过观察,与额叶和颞叶动脉硬化发生较少相比较,动脉硬化则多发生于大脑的后顶叶和枕叶,并且有时极严重,这种分布发生的差异与 CAA 的血管病变分布非常相似,这更说明了 CAA 和小血管病之间的相关性。

伴有早发性家族性 AD 和 Down's 综合症的病人脑中 A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42,或单一 A $\beta$ 42 过量生成,最终超过了脑清除这些过量 A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42 的能力,随后出现 A $\beta$  沉积如 SP 和 CAA(但程度较散发性 AD 轻)。对这种早发性家族性 AD,小血管病将不是 CAA 形成前所必需的(如迟发性 AD),而事实上这些早发性病例中没有见到小血管病变。

### 3 基因因素

带有编码 A $\beta$  蛋白的基因突变与 AD 危险性升高密切相关,如 APOE $\epsilon$ 4 等位基因,它可减少 A $\beta$  通过血脑屏障清除而加速其沉积,形成 SP。组织蛋白酶(或 neprilysin 和 IDE)基因改变可以减少 A $\beta$  的降解,并且很可能促进它的沉积而形成 SP。事实上,在导致 A $\beta$  沉积过程,许多其它的涉及其转运或降解的蛋白的突变都很可能发挥重要作用,已经知道血管紧张素转化酶 1 变异与 AD 相关,最新的报道认为此基因的 D 等位基因可加重 AD 和血管性痴呆中小血管病的严重程度,通过尸检发现,伴随缺血时髓鞘丢失增加了,影像学上脑室周围透明度增加,特别是深部白质更明显。因此,伴有 ACE-D 等位基因可能对 AD 病人大脑形成额外的病理损伤。反过来,同时通过伴有高血压相关性病理性改变的血管推动作用消失又加重 A $\beta$  沉积。

### 4 结论

血管病变,不论是由于年龄和高血压相关的小血管病或还是 CAA,在 AD 发病机制和病程进展中均发挥了重要的作用。通过引起脑供血进行性衰退和其它不同病理机制,它们不但会加重病人主要功能损伤,而且将导致所有的临床功能缺陷。CAA,与同 AD 的其它病理变化一样,如 SP 和神经纤维缠结,也会影响脑皮质的神经功能,诱发 AD 的一些经典症状(记忆缺失,视空间障碍,语言能力丢失)。而小血管病可影响皮质下白质和基底节,使病人反应速度、想象力和决断力方面会受到抑制。

## • 专题笔谈 •

# 祖国医学对老年性痴呆的认识和治疗策略

张伯礼 王晓辉

老年性痴呆又称阿尔茨海默病(Alzheimer's

disease, AD),是发生在老年阶段的中枢神经系统原发性退行性病变,以记忆障碍、智力减退和行为人格退化为主要临床表现,是严重危害老年人身心健康的重大疾病之一。其病理特征为相对特异性的老年斑、神经纤维缠结并伴有神经元的丧失。

收稿日期:2006-10-30

作者单位:300193 天津市,天津中医药大学

作者简介:张伯礼,男,1948年2月生,天津市人,教授,中国工程院院士,天津中医药大学校长。Tel:022-27493265