

阿尔茨海默病微血管改变及其机制

胡细枚 袁裕钧 马英

【摘要】 阿尔茨海默病发病机制至今尚未完全明确,但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,且局部脑血流量降低先于临床症状的现象已经大量研究证实,提示脑微血管改变可能是阿尔茨海默病进展过程中的催化剂,参与其发生与发展。本文通过对阿尔茨海默病脑微血管结构,以及血管内皮生长因子、氧化应激反应、 β -淀粉样蛋白对微血管影响相关研究进展的概述,以探讨阿尔茨海默病的可能发病机制。

【关键词】 阿尔茨海默病; 血管内皮生长因子类; 氧化性应激; 淀粉样蛋白; 综述

Microvascular changes and the mechanism in Alzheimer's disease

HU Xi-mei, YUAN Yu-jun, MA Ying

Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: MA Ying (Email: mayingwfd@163.com)

【Abstract】 Till now, the pathogenic mechanism of Alzheimer's disease (AD) is not completely clear. Extensive literatures have shown that the local cerebral microvascular disease occurs before neurodegeneration and cognitive impairment, and local blood flow reduction happens before the clinical symptoms of AD. This reveals that the microvascular changes are probably the important pathogenic manifestation in the AD formation and involved in the occurrence and development of AD. In this review, we explore the possible pathogenic mechanism of AD by analyzing the morphological changes of microvasculature, and the effects of vascular endothelial growth factor (VEGF), oxidative stress and amyloid β -protein ($A\beta$) on microvasculature respectively.

【Key words】 Alzheimer disease; Vascular endothelial growth factors; Oxidative stress; Amyloid; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (No. 81200834), Natural Science Foundation of Liaoning Province, China (No. 2013021070), and Shenyang Science and Technology Plan Program of Liaoning Province, China (No. F10-205-1-10).

阿尔茨海默病(AD)发病隐匿,临床主要表现为渐进性记忆力减退、认知功能障碍,以及其他神经精神症状或行为障碍,严重影响生活、工作和社会功能。迄今对其病因尚未完全阐明,发病机制十分复杂,大部分研究聚焦于淀粉样变性学说,即神经炎症斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]、神经原纤维缠结

(NFTs)形成和神经元坏死。然而,微血管网异常亦是其重要发病机制,脑组织低灌注和微血管改变均参与其发病过程^[1],有学者认为,慢性脑血流灌注不足和微血管改变均为阿尔茨海默病的早期临床标记^[2-3]。微血管改变对阿尔茨海默病患者认知功能的影响业已成为目前研究的热点,笔者拟就其微血管改变及其机制概述如下。

一、微血管数目及形态学改变

脑微血管一般指微小动脉和微小静脉之间的毛细血管和微血管网,平均直径7~9 μm ,数目极多,呈三维立体血管网络结构。人脑中的微血管主要起维持血-脑屏障(BBB)完整性、提供持续营养和电解质、输送神经与血管之间代谢产物的作用^[4]。正常老年人可见轻度微血管改变,主要表现为轻度

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.05.011

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81200834);辽宁省自然科学基金资助项目(项目编号:2013021070);辽宁省沈阳市科技计划项目(项目编号:F10-205-1-10)

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院神经内科
通讯作者:马英(Email:mayingwfd@163.com)

毛细血管密度下降,血管萎缩,微血管分支减少、长度缩短等改变^[5-6];而阿尔茨海默病患者则呈现严重的微血管病理改变,如血管变细(管径变小)、血管萎缩^[7]、螺旋血管或球状循环结构形成^[8-9],以及血管分支减少、残缺血管增多^[6]。然而,尽管大量研究已证实罹患阿尔茨海默病后,脑组织微血管密度(MVD)可发生病理改变,然而究竟微血管密度是减少^[10-13]还是增加^[14-16]? 各项研究尚未取得共识。

二、微血管改变的机制和作用

1. 血管内皮生长因子对微血管的影响 血管内皮生长因子(VEGF)是20余年前发现的一种低氧诱导的分泌性蛋白质,是调节血管功能的主要细胞因子,与内皮细胞表面受体酪氨酸激酶结合促进血管生成并参与血管重建。VEGF亦可直接作用于神经细胞,起神经营养和神经保护作用,促进神经发生,在阿尔茨海默病等神经变性病和脑血管病中起关键作用^[17]。有研究显示,阿尔茨海默病患者脑组织和脑脊液VEGF水平明显高于对照组,推测阿尔茨海默病患者脑组织内诱导生成的VEGF可以通过促血管新生和神经营养、神经保护作用而代偿脑组织低灌注之影响,同时抑制由于缺氧诱发的神经元凋亡^[18-19]。脑血管新生被认为是脑组织低灌注导致的VEGF反应性增加,可引起代偿性血管新生^[20],阿尔茨海默病患者脑组织中可见微血管密度增加。然而,有部分学者指出,阿尔茨海默病早期 β -淀粉样蛋白($A\beta$)表达水平相对较低,VEGF足以抵抗 $A\beta$ 的侵入;随着病情进展, $A\beta$ 生成增多,VEGF与 $A\beta$ 具有高度亲和力,二者共同聚集在淀粉样斑块中,从而失去其原有生物学作用^[18],进而影响毛细血管新生及其形态结构的完整性,使阿尔茨海默病模型小鼠海马区血管新生被破坏,即出现微血管密度减少。与此同时,VEGF还可以通过烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)发挥作用^[21],即通过影响内源性胆碱能系统通路促进血管生成^[22],使脑组织中可用的VEGF减少,严重影响VEGF和胆碱能系统通路的血管生成,导致脑组织灌注降低,继而诱发或加重阿尔茨海默病认知功能障碍。

2. 氧化应激反应对微血管的影响 活性氧(ROS)生成多出现在组织损伤或炎症反应过程中。低水平的活性氧可以作为调节细胞基本活动的信号中间体,如生长和适应性反应^[23];而较高水平的活性氧则可以导致细胞损伤和死亡^[24]。血管内皮细胞(VECs)、神经元和神经胶质细胞均可以合成、

储存、释放活性氧和血管活性物质以应答某些刺激,尤其是慢性缺氧或低灌注时。血管内皮细胞是氧化应激反应的主要靶细胞,并在一些血管性疾病的病理生理学过程中发挥重要作用^[25-26]。血管内皮细胞对氧化应激反应十分敏感,而氧化应激反应在阿尔茨海默病的脑微血管病变过程中可能扮演至关重要的角色。慢性脑血流灌注不足可能是诱发脑血管形态或结构改变的启动因素,慢性脑血流灌注不足可以导致线粒体功能障碍、增加活性氧产物、减少一氧化氮生物利用度,以及破坏脑血管功能并严重影响局部区域脑组织灌注,最终导致认知功能减退和阿尔茨海默病^[26]。人体内的一氧化氮是在其合成酶的催化下由氧气与L-精氨酸反应所合成。当血管内皮细胞功能受损时,一氧化氮的生物利用度即明显降低、血管舒张功能严重受损,从而导致脑微血管管径变小、脑血流量明显减少、血小板和白细胞黏附在脑血管内皮表面使血管内皮损伤、功能减退,促使血管内皮细胞发生凋亡^[27-28]。

3. β -淀粉样蛋白对微血管的影响 (1) $A\beta$ 诱导微血管生成:早期学说认为, $A\beta$ 是 β -淀粉样前体蛋白(APP)所产生的不良产物,严重影响大脑皮质功能,但3亿多年来 $A\beta$ 的进化保守性,说明其在生存和生殖健康过程中发挥重要生物学作用^[29]。Luna等^[30]发现,APP缺陷型石斑鱼胚胎脑组织微血管分支和微血管平均长度较野生型胚胎明显下降,而这种异常的脑血管改变经人类 $A\beta$ 治疗后可逆转;而经 β 分泌酶抑制剂处理的石斑鱼,胚胎脑组织微血管亦可见类似效应,即这种微血管改变经人类 $A\beta$ 治疗后同样可逆转。该项实验从遗传学和药理学角度证实, $A\beta$ 对调节脑组织毛细血管床密度起重要作用。另有研究显示,阿尔茨海默病患者微血管密度增加^[15-16];且微血管生成标志物——整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达水平增加^[16]。高水平的生理性 $A\beta$ 单体可以通过一种保护机制诱导血管生成。阿尔茨海默病早期,脑微血管生成可短暂性恢复脑血流量并减少脑组织 $A\beta$ 生成,但持续高水平的长 $A\beta$ 片段生成最终导致高度血管化、脑组织灌注效率降低。这些病理改变均为脑实质更高水平的 $A\beta$ 聚集创造了条件,老年斑聚集、神经元退化^[28];脑微血管改变尚可阻止 $A\beta$ 清除,随着 $A\beta$ 清除减少,脑微血管改变可进一步加重^[6]。(2) $A\beta$ 抑制脑微血管生成: $A\beta$ 具有抑制脑血管生成活化功能^[11-12,18]。尽管阿尔茨海默病患者脑组织VEGF分泌增加^[18-19],但其脑微血管内 $A\beta$ 沉积

可以通过抑制血管生成而使微血管密度减少。有研究表明,转基因阿尔茨海默病小鼠脑血管密度减少^[11-13]。对鼠龄 4~18 个月转基因 Tg2576 小鼠的脑微血管密度检测发现,大脑皮质 A β 沉积较多区域较 A β 沉积较少区域的微血管密度减少,提示 A β 对微血管具有毒性作用^[31]。关于 A β 引起的血管损伤,有多种假说,即 A β 可以通过多条途径使脑微血管受损:通过加速血管内皮细胞凋亡,抑制脑微血管再生^[32];通过与晚期糖基化终产物受体(RAGE)相互作用而产生对血管内皮细胞的毒性作用,同时可以诱导活性氧生成,破坏内皮细胞间紧密连接和血-脑屏障完整性^[33];通过促进氧化应激反应和炎症反应以诱导红细胞粘附于脑微血管内皮,从而影响氧气输送使脑血管内皮功能异常^[34];通过氧化应激反应途径,降低一氧化氮的生物利用度而损害脑微血管结构^[35];通过与 VEGF 高亲和力结合而破坏血管新生^[18];通过抑制免疫细胞中蛋白激酶 B(PKB)、蛋白激酶 C(PKC)等信号转导通路,从而抑制 VEGF 的合成和表达^[36]。

4. 微血管改变对 A β 代谢的影响及其与阿尔茨海默病进展的关系 脑微血管壁 A β 沉积可以引起血管弯曲、管径减小,这些结构变化伴随着脑微血管的进行性功能障碍。Dorr 等^[37]对转基因阿尔茨海默病小鼠和转基因非阿尔茨海默病小鼠脑组织微血管网运输时间进行比较,结果显示,转基因阿尔茨海默病小鼠脑微血管网运输时间明显延长($P=0.029$),说明脑微血管结构变化可影响脑血流灌注程度。随着病情进展,A β 生成增多,持续高水平的长 A β 片段最终导致高度血管化,脑血流灌注效率降低^[29];另一方面,转基因阿尔茨海默病小鼠脑组织中密度减少、构象异常的微血管网亦可引起脑组织低灌注^[38]。由此可见,转基因阿尔茨海默病小鼠脑微血管增加或减少均可导致脑组织低灌注,而长时间低灌注可使神经元和神经胶质细胞氧气和葡萄糖供应不足、ATP 生成减少,直接损伤神经元;与此同时,异常蛋白质生成和 APP 异常代谢过程可以加速 A β 产生、聚集和沉积,使清除减少,从而加速阿尔茨海默病进展^[39-41]。此外,脑微血管改变亦可使 A β 清除减少,随着 A β 的聚集可进一步加重脑微血管改变,二者互相促进,使阿尔茨海默病进展^[6]。

三、 β -淀粉样蛋白分布对阿尔茨海默病的影响

A β 在脑微血管内外的分布与阿尔茨海默病的发生与发展密切相关。对 Tg-5xFAD 和 Tg-SwDI 两

种转基因阿尔茨海默病小鼠进行比较,其结果显示,3 月龄 Tg-5xFAD 小鼠脑组织微血管 A β 沉积可导致其行为学改变,而 3 月龄 Tg-SwDI 小鼠虽然其脑实质中可溶性 A β 和 A β 表达水平均较高,但并未出现行为学改变^[42],表明早发性脑微血管 A β 沉积,尤其是在脑实质 A β 沉积之前,可能是阿尔茨海默病早期进展的重要影响因素。

综上所述,单纯以神经变性不能完全解释阿尔茨海默病的病理生理学进展和微血管改变,目前对阿尔茨海默病的微血管改变尚存争议,有待进一步研究证实。微血管改变可以促进阿尔茨海默病的发生与发展,其具体机制尚未完全明确,尚待进一步研究。早期干预微血管改变可能对逆转或阻止阿尔茨海默病进展具有重要意义,或可成为阿尔茨海默病预防与治疗的新方向。

参 考 文 献

- [1] Østergaard L, Aamand R, Gutiérrez-Jiménez E, Ho YC, Blicher JU, Madsen SM, Nagenthiraja K, Dalby RB, Drasbek KR, Møller A, Brændgaard H, Mouridsen K, Jespersen SN, Jensen MS, West MJ. The capillary dysfunction hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:1018-1031.
- [2] Bourasset F, Ouellet M, Tremblay C, Julien C, Do TM, Odde S, LaFerla F, Calon F. Reduction of the cerebrovascular volume in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2009, 56:808-813.
- [3] Bu QY, Gao TK, Li F, Gao Y, Xue WC. Related study on the clearing of β -amyloid protein through blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 11:663-668. [步青云, 高堂珂, 李芙, 高杨, 薛卫国. 阿尔茨海默病脑内 β -淀粉样蛋白经血-脑屏障清除相关研究概况. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11:663-668.]
- [4] Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 2001, 64:575-611.
- [5] Mann DM, Eaves NR, Marcyniuk B, Yates PO. Quantitative changes in cerebral cortical microvasculature in ageing and dementia. *Neurobiol Aging*, 1986, 7:321-330.
- [6] Buée L, Hof PR, Bouras C, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH, Fillit HM. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol*, 1994, 87:469-480.
- [7] Bell MA, Ball MJ. Morphometric comparison of hippocampal microvasculature in ageing and demented people: diameters and densities. *Acta Neuropathol*, 1981, 53:299-318.
- [8] Hassler O. Vascular changes in senile brains: a micro-angiographic study. *Acta Neuropathol*, 1965, 5:40-53.
- [9] Ravens JR. Vascular changes in the human senile brain. *Adv Neurol*, 1978, 20:487-501.
- [10] Buée L, Hof PR, Delacourte A. Brain microvascular changes in Alzheimer's disease and other dementias. *Ann NY Acad Sci*, 1997, 826:7-24.
- [11] Paris D, Townsend K, Quadros A, Humphrey J, Sun J, Brem S, Wotoczek - Obadia M, DelleDonne A, Patel N, Obregon DF, Crescentini R, Abdullah L, Coppola D, Rojiani AM, Crawford F, Sebti SM, Mullan M. Inhibition of angiogenesis by Abeta

- peptides. *Angiogenesis*, 2004, 7:75-85.
- [12] Paris D, Patel N, DelleDonne A, Quadros A, Smeed R, Mullan M. Impaired angiogenesis in a transgenic mouse model of cerebral amyloidosis. *Neurosci Lett*, 2004, 366:80-85.
- [13] Lee GD, Aruna JH, Barrett PM, Lei DL, Ingram DK, Mouton PR. Stereological analysis of microvascular parameters in a double transgenic model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*, 2005, 65:317-322.
- [14] Richard E, van Gool W, Hoozemans JJ, van Haastert ES, Eikelenboom P, Rozemuller AJ, van de Berg WD. Morphometric changes in the cortical microvascular network in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22:811-818.
- [15] Perlmutter LS, Chui HC. Microangiopathy, the vascular basement membrane and Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull*, 1990, 24:677-686.
- [16] Desai BS, Schneider JA, Li JL, Carvey PM, Hendey B. Evidence of angiogenic vessels in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 2009, 116:587-597.
- [17] Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:11946-11950.
- [18] Yang SP, Bae DG, Kang HJ, Gwag BJ, Gho YS, Chae CB. Co-accumulation of vascular endothelial growth factor with beta-amyloid in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2004, 25:283-290.
- [19] Tarkowski E, Issa R, Sjögren M, Wallin A, Blennow K, Tarkowski A, Kumar P. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF-beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging*, 2002, 23:237-243.
- [20] Pogue AI, Lukiw WJ. Angiogenic signaling in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 2004, 15:1507-1510.
- [21] Cooke JP. Angiogenesis and the role of the endothelial nicotinic acetylcholine receptor. *Life Sci*, 2007, 80:2347-2351.
- [22] Heesch C, Weis M, Aicher A, Dimmeler S, Cooke JP. A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest*, 2002, 110:527-536.
- [23] Aliev G, Obrenovich ME, Reddy VP, Shenk JC, Moreira PI, Nunomura A, Zhu X, Smith MA, Perry G. Antioxidant therapy in Alzheimer's disease: theory and practice. *Mini Rev Med Chem*, 2008, 8:1395-1406.
- [24] Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280:719-741.
- [25] Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev*, 1998, 78:53-97.
- [26] Zhu X, Smith MA, Honda K, Aliev G, Moreira PI, Nunomura A, Casadesus G, Harris PL, Siedlak SL, Perry G. Vascular oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neurol Sci*, 2007, 257:240-246.
- [27] Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*, 2001, 357:593-615.
- [28] Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24:998-1005.
- [29] Cameron DJ, Galvin C, Alkam T, Sidhu H, Ellison J, Luna S, Ethell DW. Alzheimer's - related peptide amyloid - β plays a conserved role in angiogenesis. *PLoS One*, 2012, 7:E39598.
- [30] Luna S, Cameron DJ, Ethell DW. Amyloid - β and APP deficiencies cause severe cerebrovascular defects: important work for an old villain. *PLoS One*, 2013, 8:E75052.
- [31] Kouznetsova E, Klingner M, Sorger D, Sabri O, Grossmann U, Steinbach J, Scheunemann M, Schliebs R. Developmental and amyloid plaque-related changes in cerebral cortical capillaries in transgenic Tg2576 Alzheimer mice. *Int J Dev Neurosci*, 2006, 24:187-193.
- [32] Donnini S, Solito R, Cetti E, Corti F, Giachetti A, Carra S, Beltrame M, Cotelli F, Ziche M. Abeta peptides accelerate the senescence of endothelial cells in vitro and in vivo, impairing angiogenesis. *FASEB J*, 2010, 24:2385-2395.
- [33] Carrano A, Hoozemans JJ, van der Vies SM, Rozemuller AJ, van Horsen J, de Vries HE. Amyloid Beta induces oxidative stress-mediated blood-brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15:1167-1178.
- [34] Nakagawa K, Kiko T, Kuriwada S, Miyazawa T, Kimura F, Miyazawa T. Amyloid β induces adhesion of erythrocytes to endothelial cells and affects endothelial viability and functionality. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75:2030-2033.
- [35] Park L, Anrather J, Zhou P, Frys K, Pitstick R, Younkin S, Carlson GA, Iadecola C. NADPH - oxidase - derived reactive oxygen species mediate the cerebrovascular dysfunction induced by the amyloid beta peptide. *J Neurosci*, 2005, 25:1769-1777.
- [36] Solerte SB, Ferrari E, Cuzzoni G, Locatelli E, Giustina A, Zamboni M, Schifino N, Rondanelli M, Gazzaruso C, Fioravanti M. Decreased release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor in Alzheimer's disease: recovering effect with insulin and DHEA sulfate. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19:1-10.
- [37] Dorr A, Sahota B, Chinta LV, Brown ME, Lai AY, Ma K, Hawkes CA, McLaurin J, Stefanovic B. Amyloid- β -dependent compromise of microvascular structure and function in a model of Alzheimer's disease. *Brain*, 2012, 135:3039-3050.
- [38] Pimentel - Coelho PM, Rivest S. The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*, 2012, 35:1917-1937.
- [39] Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β - amyloid cascade. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39:712-728.
- [40] de la Torre JC. Vascular risk factors: a ticking time bomb to Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2013, 28:551-559.
- [41] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*, 2012, 322:141-147.
- [42] Xu W, Xu F, Anderson ME, Kotarba AE, Davis J, Robinson JK, Van Nostrand WE. Cerebral microvascular rather than parenchymal amyloid - β protein pathology promotes early cognitive impairment in transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38:621-632.

(收稿日期:2016-02-29)

下期内容预告 本刊2016年第6期报道专题为神经心理学研究,重点内容包括:身心痛楚是一体的还是分离的?;帕金森病轻度认知损害;多系统萎缩与认知功能障碍;抑郁障碍对颅脑创伤患者反应抑制功能的影响;轻度认知损害患者氢质子磁共振波谱随访研究