

# 阿尔茨海默病患者血-脑屏障功能障碍神经影像学 研究进展

徐琴 柏峰

**【摘要】** 近年研究表明血-脑屏障功能障碍在认知功能障碍和痴呆的病理生理学机制中扮演重要角色。血-脑屏障可以调节脑微环境稳态,调控营养物质(如葡萄糖和氨基酸)转运,阻止血源性产物、病原体 and 神经毒性物质进入脑组织。神经影像学技术可以实现血-脑屏障完整性破坏的定位和定量分析,为阐明阿尔茨海默病发病机制提供新的切入点。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 血脑屏障; 磁共振成像; 综述

## Research progress of neuroimaging of blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's disease patients

XU Qin<sup>1</sup>, BAI Feng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Seven-Year Program, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

Corresponding author: BAI Feng (Email: baifeng515@126.com)

**【Abstract】** Recent studies indicate that blood-brain barrier (BBB) breakdown may play an important role in the pathophysiology of cognitive dysfunction and dementia. BBB regulates the homeostasis of brain microenvironment, controls the transfer of required nutrients (e.g., glucose and amino acids), and limits entry of blood-derived products, pathogens and neurotoxins into the brain tissue. Recent advances in neuroimaging techniques offer new possibilities to realize positioning and quantitative detection of BBB disruption. It provides a new insertion point for elucidating the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD).

**【Key words】** Alzheimer disease; Blood-brain barrier; Magnetic resonance imaging; Review

This study was supported by Major Research Project of National Natural Science Foundation of China (No. 91332104).

阿尔茨海默病(AD)是以进行性认知功能障碍和行为异常为特征的神经变性病,发病机制尚不明确,早期诊断困难,缺乏有效治疗方法<sup>[1]</sup>。轻度认知损害(MCI)定义为阿尔茨海默病谱中痴呆前期有症状阶段。研究显示,约38.2%轻度认知损害患者于5~10年内进展为阿尔茨海默病,超过1/3转化为认知功能正常<sup>[2]</sup>。

近年的组织学和生物学研究间接证实阿尔茨海默病患者颅内微血管系统存在血-脑屏障(BBB)

功能障碍,提示血-脑屏障功能障碍在阿尔茨海默病发病机制中扮演重要角色<sup>[3]</sup>。血-脑屏障阻挡血源性产物、病原体和神经毒性物质进入脑组织,从而维持神经元正常功能。因此,探讨血-脑屏障病理改变对研究阿尔茨海默病发病机制、阿尔茨海默病临床前阶段和轻度认知损害的转归可能具有重要意义。神经影像学技术的发展实现在体检测血-脑屏障功能障碍,有助于阿尔茨海默病的诊断与鉴别诊断<sup>[4]</sup>。本文拟综述阿尔茨海默病患者血-脑屏障功能障碍的神经影像学研究进展。

### 一、神经血管单元和血-脑屏障

2001年,美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)提出“神经血管单元(NVU)”概念,旨在强调内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞、基底膜、小胶质细胞、神经元和细胞外基质(ECM)之间的动态相

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.06.013

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划项目(项目编号:91332104)

作者单位:210009 南京,东南大学医学院七年制(徐琴); 210009 南京,东南大学附属中大医院神经内科(柏峰)

通讯作者:柏峰(Email:baifeng515@126.com)

互作用,神经血管单元将微血管系统与神经元紧密联系,共同维持脑组织微环境稳态<sup>[5]</sup>。神经血管单元中内皮细胞、基底膜和星形胶质细胞脚板共同构成血-脑屏障。生理条件下,血-脑屏障既可以阻挡病原体和其他大分子物质经血液循环进入脑室和脑组织,也可以将脑组织内代谢产物排出,同时参与脑脊液调节、物质转运和免疫应答等,是维持中枢神经系统微环境稳态的重要结构<sup>[6]</sup>。血-脑屏障功能障碍可以增加 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )生成和沉积、减少 A $\beta$ 清除,诱发病理改变<sup>[7]</sup>。导致血-脑屏障完整性破坏的因素有多种,如活性氧(ROS)和基质金属蛋白酶(MMPs)表达水平升高,主要表现为血-脑屏障通透性增加,从而导致神经元功能异常、神经炎症反应和神经退行性变<sup>[6]</sup>。

二、阿尔茨海默病血管性假说两条基本路径和血-脑屏障功能障碍

神经血管单元的血管功能障碍表现为血-脑屏障完整性破坏、脑脊液减少、脑组织低灌注和脑内外 A $\beta$ 转运紊乱等<sup>[8]</sup>。Zlokovic<sup>[8]</sup>提出阿尔茨海默病血管性假说的两条基本路径,血管性危险因素(如高血压、糖尿病、冠心病和脑卒中等)导致血-脑屏障功能障碍和脑脊液减少,从而引发一系列级联反应:(1)神经毒性物质聚集和血-脑屏障清除 A $\beta$ 能力下降导致早期神经元功能障碍<sup>[9]</sup>。(2) $\beta$ -淀粉样前体蛋白(APP)合成和表达增加引起 A $\beta$ 沉积,同时其与毛细血管低灌注协同作用诱发 tau 蛋白过磷酸化,最终导致神经元功能障碍,进而诱发认知功能障碍和神经退行性变。

三、血-脑屏障功能障碍检测方法

1. 解剖学研究 最早用于证实阿尔茨海默病患者脑组织内存在微血管病理改变的方法是解剖学研究,迄今其仍是诊断的“金标准”。Sengillo 等<sup>[10]</sup>和 Halliday 等<sup>[11]</sup>发现,阿尔茨海默病患者海马和大脑皮质存在血源性蛋白产物(如免疫球蛋白、白蛋白、纤维蛋白原和凝血酶)聚集现象,以及血-脑屏障内皮细胞之间紧密连接改变,表明阿尔茨海默病患者存在血-脑屏障功能障碍。虽然解剖学研究能够发现阿尔茨海默病发病根本原因,但其在研究血-脑屏障功能障碍方面存在两个弊端:(1)血-脑屏障功能障碍可能是由于活体死亡后脑组织低灌注和平衡紊乱所致,无法明确其与阿尔茨海默病病理改变之间的时间顺序。(2)阿尔茨海默病患者出现临床症状后仍能生存数年,无法早期获得脑组织标本,

同时,老龄化亦影响血-脑屏障功能<sup>[12]</sup>。解剖学更适用于研究疾病终末状态的病理改变,因此,阿尔茨海默病早期阶段仍需其他研究方法和技术。

2. 动物模型研究 阿尔茨海默病动物模型研究较多,如应用转基因模型小鼠研究家族性阿尔茨海默病发病机制<sup>[13]</sup>。动物模型在研究脑微血管病变、血管性危险因素对脑实质损害及其导致认知功能障碍和痴呆机制方面具有巨大潜能<sup>[14]</sup>,而且动物模型联合其他技术能够阐明 A $\beta$ 与血-脑屏障之间相互作用的多条通路<sup>[15]</sup>。尽管动物模型使血-脑屏障检测和脑组织活检术研究阿尔茨海默病变得可行,但其研究结论用于解释人体病理学发病机制仍存在一定局限性,且阿尔茨海默病患者认知功能障碍是多因素的<sup>[16]</sup>。

3. 白蛋白指数 白蛋白指数是评价血-脑屏障完整性的常用生物学标志物,即脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值。血-脑屏障受损时经血液进入脑脊液的蛋白质增加,即白蛋白指数升高。与认知功能正常的老年人群相比,阿尔茨海默病患者血-脑屏障功能障碍发生率更高<sup>[17]</sup>。但是白蛋白指数不能准确定位血-脑屏障受损部位,且该项指标并非血-脑屏障完整性破坏的特异性标志物,脊髓或蛛网膜下隙血管病变发生白蛋白漏出时同样可以出现白蛋白指数增加。

4. 神经影像学技术 现有的解剖学、动物模型和白蛋白指数研究业已充分证实阿尔茨海默病患者存在血-脑屏障功能障碍及其病理学作用机制,但均为间接研究,神经影像学技术能够在体无创性直接对血-脑屏障进行定量分析和空间分辨研究<sup>[18]</sup>。(1)MRI:目前广泛应用于在体研究的 MRI 技术主要为动态对比增强 MRI(DCE-MRI)<sup>[19]</sup>。DCE-MRI 可以在体无创性半定量或定量分析血-脑屏障通透性改变,结合 T<sub>1</sub>WI 数据获得血流灌注图像,是一种能够反映脑组织微血管分布和小分子物质进出组织血管间隙的新型成像技术,其原理是血-脑屏障通透性增加使对比剂自血管内渗出至血管外细胞外间隙(EES),从而导致周围组织纵向弛豫时间(T<sub>1</sub>值)缩短,因此,T<sub>1</sub>WI 增强信号可以反映局部组织血管渗透性。最常用的对比剂是顺磁性钆对比剂(GBCAs),相对分子质量 0.60 × 10<sup>3</sup>,血-脑屏障受损时可以穿透其紧密连接<sup>[19]</sup>。与碘对比剂相比,顺磁性钆对比剂更安全,肾脏系统毒性作用较罕见<sup>[20]</sup>。动态成像可以描述对比剂随时间变化在组织中的

扩散情况,获得时间信号-强度曲线,并通过信号强度变化计算出对比剂浓度变化。目前广泛应用于临床的还有 Tofts 等<sup>[21]</sup>提出的双室动力学模型<sup>[22]</sup>,通过描述兴趣区(ROI)确定相对信号增强区域<sup>[23]</sup>,兴趣区信号增强越明显、对比剂浓度越高,即存在血-脑屏障完整性破坏。通过计算顺磁性钆对比剂自血管渗出到血管外细胞外间隙的容积转移常数( $K_{trans}$ )、血管外细胞外间隙容积比( $V_e$ )和速度常数( $K_{ep}$ )以反映血-脑屏障通透性和完整性。生理状态下,由于脑组织受血-脑屏障保护,对比剂无法自血管渗出至血管外细胞外间隙,故  $K_{trans}$  值、 $V_e$  值和  $K_{ep}$  值近似于零,数值越高、血管渗透性越强。 $K_{trans}$  值表示对比剂自血管渗出至血管外细胞外间隙的通过率,可以反映对比剂单方向通过血管壁的能力,即血管壁通透性,故  $K_{trans}$  值与血管壁通透性有直接关系。目前关于  $K_{trans}$  值的研究较多, $K_{trans}$  值可以反映正常老年人群、临床前阿尔茨海默病和轻度认知损害患者血-脑屏障细微受损,而在中枢神经系统肿瘤、复发型多发性硬化发作期和脑卒中后局部缺血致血-脑屏障完整性破坏等情况下, $K_{trans}$  值高 1~2 个数量级<sup>[24]</sup>。2006年,Wang 等<sup>[25]</sup>进行 DCE-MRI 研究,发现轻度认知损害患者海马信号增强区域较正常对照者更明显,提示海马存在血管病变但不能确定是否存在血-脑屏障通透性改变。2015年,Montagne 等<sup>[3]</sup>采用高分辨力 DCE-MRI 同步区域性和定量检测并绘制海马不同区域  $K_{trans}$  值图,结果显示,整个海马、CA1 区和齿状回  $K_{trans}$  值均随年龄的增长呈线性增加趋势,而与年龄相匹配的认知功能正常人群相比,轻度认知损害患者  $K_{trans}$  值增加 60%;认知功能正常人群海马存在年龄相关性和区域选择性血-脑屏障完整性破坏,轻度认知损害患者血-脑屏障完整性破坏更严重,支持阿尔茨海默病早期即存在血-脑屏障受损且其加剧临床前阿尔茨海默病和阿尔茨海默病早期病情进展的论点。值得注意的是,应考虑到上述各项研究图像采集和分析方法之间的异质性;同时,软件分析技术的发展及其对数据采集较强的依赖性,使不同研究结果之间缺乏可比性。无论从理论角度还是实验研究角度<sup>[26]</sup>,选择适宜的数据处理方法和药代动力学模型至关重要<sup>[27]</sup>。而且,MRI 信号强度与对比剂浓度不呈线性相关,故 DCE-MRI 数据后处理复杂,同时,噪声和伪影仍是 MRI 的主要问题,对该项技术的可重复性具有一定程度的影响。(2)CT:CT

业已用于研究缺血性卒中患者的血-脑屏障功能障碍<sup>[28]</sup>,特别是动态对比增强 CT(DCE-CT),通常用于血-脑屏障受损引起的脑卒中后并发症研究<sup>[29]</sup>。DCE-CT 经过静脉注射碘对比剂后快速采集系列图像,通过分析对比剂在血管和组织内的时间密度变化以评价血流动力学和功能改变,但该项技术在动态扫描图像质量和对脑组织各区域鉴别方面均不及 DCE-MRI。此外,与其他动态增强成像技术相比较,DCE-CT 注射对比剂后成像时间较短(持续约 35 秒),不易发现血-脑屏障损伤部位。Caserta 等<sup>[30]</sup>采用双室动力学模型评价灰质与白质之间兴趣区信号强度变化,结果显示,阿尔茨海默病患者与正常对照者无明显差异。关于 DCE-CT 检测阿尔茨海默病患者血-脑屏障功能障碍的研究较少,尚待进一步深入研究。(3)PET:PET 是一种应用放射性对比剂的新型影像学技术,对比剂通过发射高能光子(能量 511 keV)而被检测到。临床最常用的对比剂是  $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG),可用于检测脑组织葡萄糖代谢。葡萄糖转运体 1(GLUT1)是介导葡萄糖透过血-脑屏障的主要转运蛋白,其表达水平与脑组织对葡萄糖的代谢和转运密切相关。生理状态下,脑组织对  $^{18}\text{F}$ -FDG 呈高摄取,而阿尔茨海默病患者部分脑区  $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取降低,特征性表现为典型边缘系统及相关区域葡萄糖代谢降低。然而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 无法辨别葡萄糖代谢降低是血-脑屏障功能障碍致葡萄糖转运体 1 表达下调,还是脑组织本身葡萄糖代谢降低。亦有研究显示,葡萄糖转运体 1 表达下调可能是阿尔茨海默病的病理改变,而非发病原因<sup>[31]</sup>。根据阿尔茨海默病血管假说提出的基本路径,血-脑屏障功能障碍致  $\text{A}\beta$  清除能力下降。脑组织经血-脑屏障清除  $\text{A}\beta$  存在多条通路,主要转运受体为低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)、糖基化终产物受体(RAGE)和 P-糖蛋白(P-gp)<sup>[32]</sup>。van Assema 等<sup>[33]</sup>采用  $^{11}\text{C}$ -维拉帕米(可与血-脑屏障 P-糖蛋白结合位点相结合)作为对比剂,发现阿尔茨海默病患者灰质与 P-糖蛋白的结合能力更强,提示该区域  $\text{A}\beta$  清除能力下降。PET 为探讨阿尔茨海默病患者血-脑屏障功能障碍与  $\text{A}\beta$  清除通路之间的关系提供了独特的研究视角。

#### 四、总结与展望

探寻延缓阿尔茨海默病进展的治疗方法尤为重要,这种挑战驱使神经影像学不断发展。神经影像学技术对阿尔茨海默病病理生理学机制的阐明

具有其他方法不可替代的地位。针对血-脑屏障通透性的神经影像学研究主要集中于 DCE-MRI, 新改进的动态对比增强技术能够更敏感地检测血-脑屏障通透性。目前对阿尔茨海默病患者血-脑屏障功能障碍的神经影像学研究尚处早期阶段, 在体血-脑屏障成像研究较少<sup>[34]</sup>。动态对比增强技术应纳入临床应用, 通过评价血-脑屏障完整性破坏细微变化, 鉴别早期阿尔茨海默病患者。随着高质量图像和快速计算技术的发展, 对血-脑屏障在中枢神经系统疾病中病理学机制的认识不断推进, 血-脑屏障通透性检测有望成为临床常规检验方法。

### 参 考 文 献

- [1] Qi ZG, Li KC, Wang J. To differentiate Alzheimer's disease earlier: introduction of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:277-280. [齐志刚, 李坤成, 王军. 为更早识别阿尔茨海默病: 阿尔茨海默病神经影像学计划简介. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:277-280.]
- [2] Mitchell AJ, Shiri F, Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia: meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 119:252-265.
- [3] Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z, Toga AW, Jacobs RE, Liu CY, Amezcua L, Harrington MG, Chui HC, Law M, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, 2015, 85:296-302.
- [4] Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Tau PET imaging in Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14:500.
- [5] Zlokovic BV. Neurodegeneration and the neurovascular unit. *Nat Med*, 2016, 16:1370-1371.
- [6] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 2013, 19:1584-1596.
- [7] Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the  $\beta$ -amyloid cascade. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39:712-728.
- [8] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12:723-738.
- [9] Bu QY, Gao TK, Li F, Gao Y, Xue WG. Related research of beta-amyloid protein clearance by blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 12:663-668. [步青云, 高堂珂, 李芙, 高杨, 薛卫国. 阿尔茨海默病脑内 $\beta$ -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, 12:663-668.]
- [10] Sengillo JD, Winkler EA, Walker CT, Sullivan JS, Johnson M, Zlokovic BV. Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2013, 23:303-310.
- [11] Halliday MR, Rege SV, Ma Q, Zhao Z, Miller CA, Winkler EA, Zlokovic BV. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36:216-227.
- [12] Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2016. [Epub ahead of print]
- [13] Wang YH, Ji Y. Recent advances in Alzheimer's disease all over the world. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:507-511. [王荫华, 纪勇. 世界阿尔茨海默病发展现状. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:507-511.]
- [14] Madigan JB, Wilcock DM, Hainsworth AH. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: topical review of animal models. *Stroke*, 2016, 47:1953-1959.
- [15] Burgmans S, van de Haar HJ, Verhey FR, Backes WH. Amyloid- $\beta$  interacts with blood-brain barrier function in dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35:859-873.
- [16] de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*, 2004, 3:184-190.
- [17] Bowman GL, Kaye JA, Quinn JF. Dyslipidemia and blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2012:ID184042.
- [18] Li KC, Qi ZG. Pay attention to the application of neuroimaging in the research of Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:152-155. [李坤成, 齐志刚. 重视神经影像学在阿尔茨海默病中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:152-155.]
- [19] Nitta T, Hata M, Gotoh S, Seo Y, Sasaki H, Hashimoto N, Furuse M, Tsukita S. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol*, 2003, 161:653-660.
- [20] Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, Clement O, Leander P, Heinz-Peer G, Reimer P, Stacul F, van der Molen A, Webb JA; ESUR Contrast Medium Safety Committee. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 2013, 23:307-318.
- [21] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10:223-232.
- [22] Artzi M, Liberman G, Nadav G, Blumenthal DT, Bokstein F, Aizenstein O, Ben Bashat D. Optimization of DCE-MRI protocol for the assessment of patients with brain tumors. *Magn Reson Imaging*, 2016, 34:1242-1247.
- [23] Hussain NS, Moisi MD, Keogh B, McCullough BJ, Rostad S, Newell D, Gwinn R, Foltz G, Mayberg M, Aguedan B, Good V, Fouke SJ. Dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast-enhanced MRI characteristics to distinguish microcystic meningiomas from traditional Grade I meningiomas and high-grade gliomas. *J Neurosurg*, 2017, 126:1220-1226.
- [24] Larsson HB, Courivaud F, Rostrup E, Hansen AE. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI at 3 tesla. *Magn Reson Med*, 2009, 62:1270-1281.
- [25] Wang H, Golob EJ, Su MY. Vascular volume and blood-brain barrier permeability measured by dynamic contrast-enhanced MRI in hippocampus and cerebellum of patients with MCI and normal controls. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24:695-700.
- [26] Barnes SR, Ng TS, Montagne A, Law M, Zlokovic BV, Jacobs RE. Optimal acquisition and modeling parameters for accurate assessment of low Ktrans blood-brain barrier permeability using

- dynamic contrast-enhanced MRI. Magn Reson Med, 2016, 75: 1967-1977.
- [27] Cramer SP, Larsson HB. Accurate determination of blood-brain barrier permeability using dynamic contrast - enhanced T<sub>1</sub> - weighted MRI: a simulation and in vivo study on healthy subjects and multiple sclerosis patients. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34:1655-1665.
- [28] Edgell RC, Vora NA. Neuroimaging markers of hemorrhagic risk with stroke reperfusion therapy. Neurology, 2012, 79(13 Suppl 1):100-104.
- [29] Ozkul - Wermester O, Guegan - Massardier E, Triquenot A, Borden A, Perot G, Gérardin E. Increased blood-brain barrier permeability on perfusion computed tomography predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Eur Neurol, 2014, 72:45-53.
- [30] Caserta MT, Caccioppo D, Lapin GD, Ragin A, Groothuis DR. Blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease patients and elderly control subjects. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1998, 10:78-84.
- [31] Erickson MA, Banks WA. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33:1500-1513.
- [32] Deane R, Bell RD, Sagare A, Zlokovic BV. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood - brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009, 8:16-30.
- [33] van Assema DM, Lubberink M, Bauer M, van der Flier WM, Schuit RC, Windhorst AD, Comans EF, Hoetjes NJ, Tolboom N, Langer O, Müller M, Scheltens P, Lammertsma AA, van Berckel BN. Blood - brain barrier P - glycoprotein function in Alzheimer's disease. Brain, 2012, 135:181-189.
- [34] van de Haar HJ, Burgmans S, Hofman PA, Verhey FR, Jansen JF, Backes WH. Blood-brain barrier impairment in dementia: current and future in vivo assessments. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 49:71-81.

(收稿日期:2017-03-30)

## · 临床医学图像 ·

### 脑膜黑色素细胞瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.06.015

#### Meningeal melanocytoma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

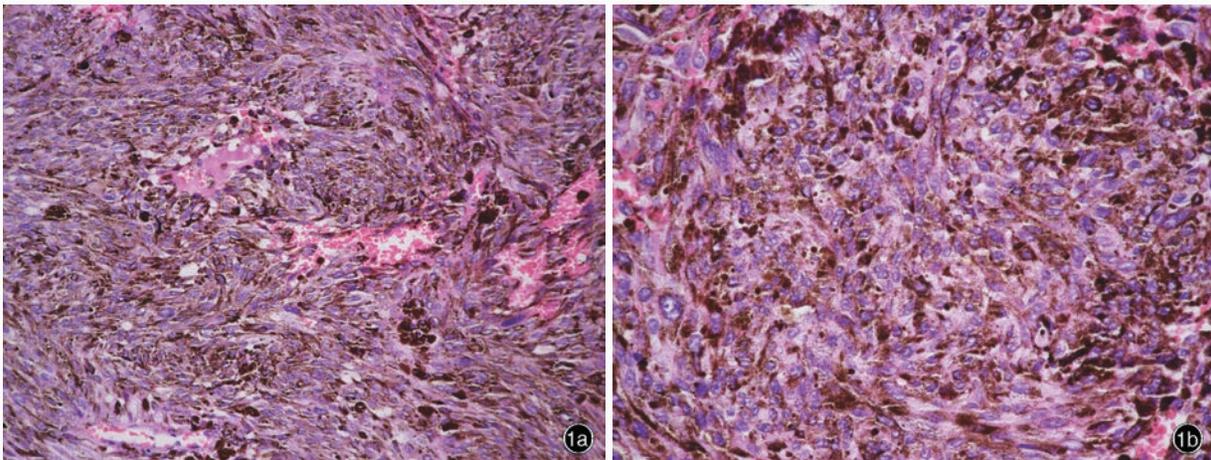


图1 光学显微镜观察所见 HE染色 1a “编织”状间质内可见巢片状富含黑色素的梭形肿瘤细胞 ×200 1b 肿瘤细胞胞核呈椭圆形或豆形,核仁可见,呈嗜酸性 ×400

Figure 1 Optical microscopy findings HE staining Spindle tumor cells rich in melanin were arranged in nests within "braided" mesenchyma (Panel 1a). ×200 The nuclei of tumor cells were oval or bean-shaped, with eosinophilic nucleoli (Panel 1b). ×400

脑膜黑色素细胞瘤是一种源于软脑膜黑色素细胞,组织学形态分化良好,呈实性、非浸润性的黑色素细胞瘤,是一种孤立性、不伴周围组织浸润的低级别肿瘤。组织学形态特征性表现为上皮样、纺锤形、多形或梭形黑色素细胞,无间变、坏死,核分裂象少见;梭形或椭圆形肿瘤细胞内含有数目不等的黑色素,呈紧密巢状,类似脑膜瘤“漩涡”样结构(图1a),边缘可见富含黑色素的肿瘤细胞和巨噬细胞;胞核呈椭圆形或豆形,偶见核沟,核仁可见,呈嗜酸性(图1b)。偶可见肿瘤复发。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)