

β -淀粉样蛋白的两种结局:淀粉样脑血管病及阿尔茨海默病

陆正齐 李钰

【摘要】 年龄相关认知功能障碍主要与神经退行性变和脑血管病有关。衰老引起的认知功能障碍如淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病的病理改变均为 β -淀粉样蛋白(A β)沉积,但其导致脑损伤的作用机制存有差异。本文阐述 A β 沉积这一共同作用机制导致淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病的致病途径、两种疾病病理学机制的相互影响以及如何共同导致认知功能障碍和神经功能障碍。

【关键词】 脑淀粉样血管病; 阿尔茨海默病; 淀粉样 β 肽类; 综述

Progress in the study of the correlation between cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease

LU Zheng-qi, LI Yu

Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: LU Zheng-qi (Email: lzq1828@aliyun.com)

【Abstract】 Age - related cognitive dysfunction is mainly related to neurodegenerative and cerebrovascular disease. The major pathological changes of cognitive dysfunction caused by aging such as cerebral amyloid angiopathy (CAA) and Alzheimer's disease (AD) are β -amyloid protein (A β) deposition, however, there are differences in the mechanism of its effect on brain damage. This article described how the common mechanism of A β deposition leads to the pathogenesis of CAA and AD, the mutual influence of the pathological mechanisms of the two diseases, and how A β deposition simultaneously cause cognitive dysfunction and neurological dysfunction.

【Key words】 Cerebral amyloid angiopathy; Alzheimer disease; Amyloid beta-peptides; Review

This study was supported by the Guangzhou Science and Technology Program Key Project (No. 202007030010).

Conflicts of interest: none declared

年龄相关认知功能障碍主要与神经退行性变和脑血管病有关。衰老(aging)引起的认知功能障碍如淀粉样脑血管病(CAA)和阿尔茨海默病(AD)的病理改变主要为 β -淀粉样蛋白(A β)沉积。A β 主要包括 40 个氨基酸(A β_{40})和 42 个氨基酸(A β_{42})两种形式。A β_{40} 倾向于血管沉积, A β_{42} 则优先沉积于海马、大脑皮质等神经元和毛细血管。淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病的共同致病途径为 A β 生成、

代谢、经血管周围引流和壁内动脉周围引流(IPAD)通路清除、沉积,但在脑损伤的作用机制方面存有差异。两种疾病的病理改变均由 A β 清除障碍所驱动,表现为血管 A β 沉积增加、血管周围 A β 清除减少、血管结构破坏,又进一步加剧 A β 清除障碍。尽管血管 A β 沉积与神经炎性斑[NPs, 亦称老年斑(SPs)]A β 沉积之间存在密切关系,但不同因素如肽的羧基末端(C-端)位点和特定的共沉积蛋白对不同部位 A β 沉积的影响不同。本文阐述 A β 沉积这一共同作用机制导致淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病的致病途径、两种疾病病理学机制的相互影响以及如何共同导致认知功能障碍和神经功能障碍。

一、A β 致淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病
淀粉样脑血管病分为散发性(sCAA)和家族性

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.10.001

基金项目:广东省广州市重点领域研发计划项目(项目编号:202007030010)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科

通讯作者:陆正齐, Email: lzq1828@aliyun.com

(fCAA) 两种类型。fCAA 系 β -淀粉样前体蛋白 (APP) 基因突变所致^[1]。sCAA 是常见的年龄相关性脑血管病, 重型 sCAA 的发病率随年龄的增长逐渐增加。随着衰老, $A\beta$ 清除障碍并沉积于软脑膜动脉、皮质小动脉和毛细血管^[2]。除衰老外, 载脂蛋白 E (ApoE) 等位基因是 sCAA 唯一的遗传因素, 携带 $\epsilon 4$ 和 $\epsilon 2$ 等位基因均对淀粉样脑血管病的发生发展有一定影响^[3]。淀粉样脑血管病主要表现为自发性脑叶出血, 其他非出血性症状如认知功能障碍^[4]、短暂性局灶性神经系统症状和淀粉样脑血管病相关炎症 (CAA-RI) 等^[5] 逐渐引起重视。T₂*-梯度回波序列 (GRE) 是诊断淀粉样脑血管病的重要影像学方法, 可以反映出陈旧性出血遗留的含铁血黄素 (铁磁性物质) 沉积导致的低信号磁敏感伪影区 (susceptibility artifacts), SWI 较 T₂*-GRE 更敏感^[6], 这些影像学技术可以识别多个出血区域以支持淀粉样脑血管病的诊断。除外疑似淀粉样脑血管病相关炎症, 脑组织活检术较少用于淀粉样脑血管病的诊断。 $A\beta$ 免疫组化染色或刚果红染色可以识别脑组织 $A\beta$ 沉积, 亦支持淀粉样脑血管病的诊断^[7]。

≥65 岁人群中阿尔茨海默病是认知功能障碍或痴呆的最常见原因, 截至 2030 年, 阿尔茨海默病病例数将增长 35%^[8]。阿尔茨海默病死亡率较高, 位居老年人死因的第 7 位。致病基因除参与早发性阿尔茨海默病的编码 APP 或者早老素 1 和 2 (PS-1 和 PS-2) 的基因外, ApoE 基因亦参与其中^[9]。阿尔茨海默病特征性病理改变为广泛但区域特定的脑实质内弥漫性和神经炎性斑 $A\beta$ 沉积和神经原纤维缠结 (NFTs), 此种病理改变在阿尔茨海默病致轻度认知损害 (MCI) 或痴呆症状出现的数十年前即已发生。轻度认知损害阶段, 如果日常生活活动能力和精神行为未受明显影响, 阿尔茨海默病的典型表现为健忘症^[10]。此类患者临床表现多样, 病情加重可出现 1 个或多个认知域轻至中度损害, 并且变化模式可能重叠, 但不属于正常认知老化^[11]。虽然无法直接行脑组织活检术以观察特征性病理改变, 但脑脊液 $A\beta$ 和 tau 蛋白测定以及 $A\beta$ -PET 在阿尔茨海默病途径致轻度认知损害和痴呆的诊断中发挥重要作用^[12]。

二、淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病相关脑损伤

淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病的病理改变常同时出现, 二者的共同致病途径为 $A\beta$ 生成、代

谢、经血管周围引流和 IPAD 通路清除、沉积。晚近研究显示, 淀粉样脑血管病与阿尔茨海默病严重程度之间的相关系数为 0.68^[13]。来自美国国家阿尔茨海默病症协调中心 (NACC) 数据库的脑组织尸检结果显示, 呈中至重度淀粉样脑血管病表现的大脑占无神经炎性斑大脑的 5.3%, 占存在轻度神经炎性斑大脑的 16.1%, 占存在中度神经炎性斑大脑的 31.7%, 占存在重度神经炎性斑大脑的 45.3%^[14]。脑叶微出血可以作为淀粉样脑血管病的影像学标志物。有研究显示, 脑叶微出血的患病率和发病率在症状性阿尔茨海默病患者以及认知功能正常但 $A\beta$ -PET 阳性患者中增加, 表明症状性和无症状性阿尔茨海默病患者均可能发生淀粉样脑血管病相关脑微出血^[15]。上述研究提示, 尽管淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病的发生并不完全同步, 但二者同时发生的概率远高于其他血管病变和神经退行性变。

淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病导致脑损伤的机制并不重叠。阿尔茨海默病相关脑损伤的确切机制尚不清楚, 目前主要集中于 $A\beta$ 沉积引起的突触和神经元丢失。临床主要采用脑萎缩程度及含过磷酸化 tau 蛋白的神经纤维病变程度 (tau-PET) 评估阿尔茨海默病相关脑损伤^[16]。淀粉样脑血管病相关脑损伤更倾向于血管功能障碍、血管完整性破坏和出血或者脑低灌注所致^[17]。淀粉样脑血管病相关出血性病变包括脑叶内出血、脑微出血和蛛网膜下腔出血 (皮质表面铁沉积症)。T₂*-GRE 序列可以高敏感性检出这些出血性标志物, 这也是淀粉样脑血管病 Boston 诊断标准的基础。淀粉样脑血管病的缺血性脑损伤主要表现为 T₂WI 白质高信号、扩散张量纤维束示踪成像 (DTT) 白质纤维束连接缺失和微梗死灶, 这些非出血性脑损伤, 尤其是结构连接缺失与认知功能障碍和步速减慢直接相关, 表明结构连接缺失在血管性认知损害和血管性痴呆中发挥重要作用^[18]。晚近针对淀粉样脑血管病结构连接缺失潜在解剖学研究揭示轴突和髓鞘缺失在脑微梗死中的作用, 髓鞘缺失是最难在体内检测到但可能是最显著的局灶性淀粉样脑血管病相关脑损伤^[19]。

尽管阿尔茨海默病的神经退行性脑损伤与淀粉样脑血管病的血管性脑损伤存在诸多区别, 但二者的致病机制存在重叠。神经血管单元损伤是 sCAA 和 fCAA 最早检测到的标志物^[20], 并被确定为阿尔茨海默病发病机制的早期表现^[21]。尽管 tau 蛋

白沉积并非淀粉样脑血管病的特异性病理学特征,但是在 sCAA 和 fCAA 患者 A β 沉积的血管周围观察到 tau 蛋白沉积^[22]。此外,脑萎缩和皮质变薄同时是阿尔茨海默病和淀粉样脑血管病的特征性影像学标志物^[23]。中晚期淀粉样脑血管病并发阿尔茨海默病与更严重的认知功能障碍和(或)更迅速的认知老化相关,证实二者对认知功能障碍具有协同作用^[24]。

三、 β -淀粉样蛋白清除机制

脑组织可溶性 A β 清除机制包括跨血-脑屏障运输、吞噬、酶促降解、血管周围引流和 IPAD 通路^[25],其中 IPAD 通路是 A β 清除的主要途径之一^[26]。IPAD 通路由动脉壁血管平滑肌细胞(VSMC)基底膜形成,是脑组织液(间质液和溶质)的生理性淋巴引流途径^[27]。在动物模型中,将可溶性荧光 A β 注射至小鼠枕大池,以多标记免疫细胞化学技术和荧光共聚焦显微镜定量分析 A β 随时间变化的传递曲线,发现 A β 示踪剂分布于大脑皮质动脉中膜的平滑肌细胞基底膜,即 IPAD 通路,表明 IPAD 通路是脑组织 A β 清除的主要途径^[26]。因此认为,该通路功能障碍与神经退行性变的发生机制密切相关。亦有学者认为,淀粉样脑血管病随着年龄的增长而患病风险增加,也与 IPAD 通路功能障碍有关,老年人产生的更多 A β 进一步促进脑组织 A β 沉积与 IPAD 通路功能障碍之间的恶性循环^[27]。晚近一项基于计算机分析的研究提供 IPAD 通路作用机制的首个理论证据,以一种新的多尺度动脉模型确定 IPAD 通路的驱动力,该模型将动脉壁模型和基底膜模型耦合,动脉壁模型用于记录大脑中动脉(MCA)弹性反应相关参数,基底膜模型用于记录流体流速参数,结果显示,血管平滑肌细胞收缩可以产生血管舒缩波(收缩延血管传播所形成的波形)和收缩振荡(单次收缩所形成);此外,与动脉壁模型相比,动脉壁-基底膜耦联模型显示出更适宜的振幅和波长参数,更适用于生理学显著流速下的流体引流,表明血管平滑肌细胞收缩和舒张循环刺激的血管舒缩是 IPAD 通路的驱动力^[28]。另一项研究在野生型和 APP/PS-1 小鼠模型中,采用荧光示踪剂葡聚糖和体内双光子共聚焦显微镜阐明血管平滑肌细胞收缩和舒张循环刺激的血管舒缩作用以及脑血管溶质清除作用,结果显示,脑组织葡聚糖清除率与血管舒缩显著相关,血管舒缩是脑组织 A β 清除的主要驱动力;此外,随着 APP/PS-1 小鼠模型淀粉样脑

血管病的进展和血管平滑肌细胞的丢失,脑血管反应性(CVR)逐渐降低,溶质清除障碍加重^[29]。上述研究结果强调这样一个观点,即血管平滑肌细胞活性降低可以导致 A β 沉积于血管,血管平滑肌细胞收缩和舒张功能有可能成为淀粉样脑血管病的有效治疗靶点。

四、 β -淀粉样蛋白沉积

神经病理学研究显示,形成神经炎性斑的 A β 最初沉积于大脑新皮质,随后,脑实质 A β 沉积逐渐扩展至皮质、丘脑和基底节,血管 A β 沉积逐渐扩展至皮质和小脑^[30]。沉积于脑膜和脑实质血管壁的 A β 通常影响后部脑区(特别是枕叶)功能,较少影响脑深部灰质核团、白质和脑干^[31]。淀粉样脑血管病特征性 A β 斑片状和节段性分布表明,血管 A β 沉积优先发生于初始 A β 沉积或“播种”部位,并在转基因小鼠模型中借助多光子显微镜直接实时观察到甲氧基-X04 标记的血管和神经炎性斑 A β 呈现出这一现象^[32]。另一项动物实验向青年 APP23 小鼠海马注射来自罹患阿尔茨海默病的人类或老年 APP 转基因小鼠的富含 A β 的脑组织提取物,并诱导 APP23 小鼠脑组织淀粉样变性,发现小鼠基因型和试剂来源可以同时影响外源性淀粉样变性的表型^[33]。有病例报告描述 3 例患儿分别于神经外科手术中和肿瘤栓塞术中暴露于外科手术材料来源的尸体硬脑膜后,出现淀粉样脑血管病临床和影像学表现^[34-35]。上述研究均提示最初沉积的 A β 在淀粉样脑血管病的发病机制中具有朊病毒样作用。因此认为,A β “播种”和扩增是 sCAA 发生发展的病理学基础^[35]。向 R1.40 小鼠脑组织接种人脑来源 A β ,发现 A11 阳性寡聚体和高分子量 A β 寡聚体比例较高的脑组织具有更高的接种活性,表明人脑 A β 沉积的早期 A β 寡聚体比例增加,提示 A β 寡聚体在 A β 沉积早期阶段发挥重要作用^[36]。采用傅里叶变换红外光谱(FTIR)观察 Dutch(E22Q)/Iowa(D23N)突变啮齿动物血管 A β 纤维(A β fibrils),发现 A β 纤维存在一种反平行 β -折叠结构,进一步采用激光显微技术自 sCAA 患者脑血管中分离出 A β 纤维,透射电子显微镜下可观察到 A β 纤维为紧密的网状结构,FTIR 显示这些 A β 纤维可以作为“种子”扩增 A β_{40} 纤维的结构^[37]。阿尔茨海默病患者脑实质中的 A β 纤维是典型的平行、对齐 β -折叠结构,血管 A β 扩增形成的 A β 纤维则是平行、对齐 β -折叠结构与反平行 β -折叠结构的混合体,与动物实验结果相

符。表明驱动淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病的 Aβ 不仅存在片段长度差异,其空间结构也存有差异,形成这种差异的原因及影响目前尚不清楚^[38]。沉积于血管和神经炎性斑的 Aβ 常伴随 Aβ 相关蛋白沉积,包括补体蛋白、血清淀粉样蛋白 P 组分(SAP)、α1-抗胰凝乳蛋白酶、糖胺聚糖、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)以及各种载脂蛋白如 ApoE、ApoJ (亦称凝聚素)和 ApoA~I 等^[39],这些 Aβ 相关蛋白何时、何种表达水平、如何与 Aβ 共沉积尚待进一步研究,可以肯定的是其中一些成分可加速或抑制 Aβ 纤维的生成^[40]。

综上所述,淀粉样脑血管病与阿尔茨海默病的病理生理学机制之间存在复杂的相互作用关系,二者共同点为,均存在 Aβ 生成、代谢、经血管周围引流和 IPAD 通路清除、沉积。众多交叉途径中,阿尔茨海默病途径和淀粉样脑血管病途径在 Aβ 致脑损伤方面仍存差异:Aβ 促进阿尔茨海默病病理改变中突触和神经元丢失,而通过出血性和缺血性以及促炎症反应引发淀粉样脑血管病的局灶性病变。

尽管 Aβ 清除和沉积是淀粉样脑血管病和阿尔茨海默病复杂病理生理学机制的一部分,但未来有望指导以下关键领域的研究:(1)早期发现具有患病风险的个体。(2)积极的生活方式干预,包括控制血管病危险因素、良好的睡眠习惯、积极锻炼身体、健康的饮食等。(3)开发潜在的治疗方法。在显著的神经退行性变发生前重塑基底膜、恢复血管平滑肌功能未来将成为高度活跃的研究领域。干预 Aβ 沉积进程、延缓 Aβ 病理改变、降低早期人脑 Aβ 接种活性,或者阻止或减缓 Aβ 扩增和播散,以控制疾病的进展;同时,有必要开发体外 Aβ 接种活性的灭活方法,以防止 Aβ 通过神经外科手术进行医源性播散。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Kuhn J, Sharman T. Cerebral amyloid angiopathy[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.

[2] Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83: 124-137.

[3] Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, Shoamanesh A, Hilal S, Yates PA, Boulouis G, Na HK, Pasi M, Biffi A, Chai YL, Chong JR, Wahlund LO, Clifford JR, Chen C, Guro ME, Goldstein JN, Na DL, Barkhof F, Seo SW, Rosand J, Greenberg SM, Viswanathan A. APOE and cortical superficial

siderosis in CAA: meta-analysis and potential mechanisms[J]. Neurology, 2019, 93:e358-371.

[4] Piazza F, Greenberg SM, Savoirdo M, Gardinetti M, Chiapparini L, Raicher I, Nitri R, Sakaguchi H, Brioschi M, Billo G, Colombo A, Lanzani F, Piscoquito G, Carriero MR, Giaccone G, Tagliavini F, Ferrarese C, DiFrancesco JC. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies[J]. Ann Neurol, 2013, 73:449-458.

[5] Saito S, Yamamoto Y, Ihara M. Mild cognitive impairment: at the crossroad of neurodegeneration and vascular dysfunction[J]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12:507-512.

[6] Cheng AL, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, Smith EE. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds[J]. Stroke, 2013, 44:2782-2786.

[7] Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82:20-26.

[8] Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimer Dement, 2018, 14:367-429.

[9] Revesz T, Ghiso J, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Frangione B, Holton JL. Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2003, 62:885-898.

[10] Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Knopman DS, Mielke M, Pankratz VS, Roberts R, Rocca CWA, Weigand S, Weiner M, Wiste H. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community[J]. Ann Neurol, 2013, 4: 199-208.

[11] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7:263-269.

[12] Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease[J]. Neurology, 2009, 73:674-680.

[13] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons[J]. Ann Neurol, 2011, 69: 320-327.

[14] Brenowitz WD, Nelson PT, Besser LM, Heller KB, Kukull WA. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36:2702-2708.

[15] Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria[J]. Stroke, 2018, 49: 491-497.

[16] Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2003, 60:729-736.

[17] Greenberg SM, Al-Shahi Salman R, Biessels GJ, van Buchem M, Cordonnier C, Lee JM, Montaner J, Schneider JA, Smith EE, Vernooij M, Werring DJ. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy [J]. Lancet Neurol, 2014, 13:419-428.

[18] Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, Salat DH, Schultz A, Shoamanesh A, Ayres AM, Vashkevich A, Rosas D, Schwab

- K, Leemans A, Biessels GJ, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Guro ME, Greenberg SM. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 1):179-188.
- [19] van Veluw SJ, Scherlek AA, Freeze WM, Ter Telgte A, van der Kouwe AJ, Bacskai BJ, Frosch MP, Greenberg SM. Different microvascular alterations underlie microbleeds and microinfarcts[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86:279-292.
- [20] Dumas A, Dierksen GA, Guro ME, Halpin A, Martinez-Ramirez S, Schwab K, Rosand J, Viswanathan A, Salat DH, Polimeni JR, Greenberg SM. Functional magnetic resonance imaging detection of vascular reactivity in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72:76-81.
- [21] Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Pérez JM, Evans AC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11934.
- [22] Grabowski TJ, Cho HS, Vonsattel JP, Rebeck GW, Greenberg SM. Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy[J]. *Ann Neurol*, 2001, 49:697-705.
- [23] Fotiadis P, van Rooden S, van der Grond J, Schultz A, Martinez-Ramirez S, Auriel E, Reijmer Y, van Opstal AM, Ayres A, Schwab KM, Hedden T, Rosand J, Viswanathan A, Wermer M, Terwindt G, Sperling RA, Polimeni JR, Johnson KA, van Buchem MA, Greenberg SM, Guro ME; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cortical atrophy in patients with cerebral amyloid angiopathy: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:811-819.
- [24] Goos JD, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P, van der Flier WM. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition[J]. *Stroke*, 2009, 40:3455-3460.
- [25] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennow K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de Leon MJ. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11:457-470.
- [26] Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, Weller RO, Verma A, Hawkes CA, Carare RO. Convective influx/lymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periaxonal basement membrane pathways[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:139-152.
- [27] Tanaka M, Saito S, Inoue T, Satoh A, Asahara N, Ihara M. Potential therapeutic approaches for cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:1992.
- [28] Aldea R, Weller RO, Wilcock DM, Carare RO, Richardson G. Cerebrovascular smooth muscle cells as the drivers of intramural periaxonal drainage of the brain[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:1.
- [29] van Veluw SJ, Hou SS, Calvo-Rodriguez M, Arbel-Ornath M, Snyder AC, Frosch MP, Greenberg SM, Bacskai BJ. Vasomotion as a driving force for paravascular clearance in the awake mouse brain[J]. *Neuron*, 2020, 105:549-561.e5.
- [30] Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of a beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD[J]. *Neurology*, 2002, 58:1791-1800.
- [31] Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62:1287-1301.
- [32] Attems J, Jellinger KA. Only cerebral capillary amyloid angiopathy correlates with Alzheimer pathology: a pilot study[J]. *Acta Neuropathol*, 2004, 107:83-90.
- [33] Robbins EM, Betensky RA, Domnitz SB, Purcell SM, Garcia-Alloza M, Greenberg C, Rebeck GW, Hyman BT, Greenberg SM, Frosch MP, Bacskai BJ. Kinetics of cerebral amyloid angiopathy progression in a transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Neurosci*, 2006, 26:365-371.
- [34] Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, Kaeser S, Schaefer C, Kilger E, Neuenschwander A, Abramowski D, Frey P, Jaton AL, Vigouret JM, Paganetti P, Walsh DM, Mathews PM, Ghiso J, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host[J]. *Science*, 2006, 313:1781-1784.
- [35] Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, Alistair Lammie G, Turner B, Wani M, Sawhney IMS, Houlden H, Mead S, Brandner S, Werring DJ. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85:284-290.
- [36] Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9:151.
- [37] Petkova AT, Leapman RD, Guo Z, Yau WM, Mattson MP, Tycko R. Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils[J]. *Science*, 2005, 307:262-265.
- [38] Irizarry BA, Davis J, Zhu X, Boon BDC, Rozemuller AJM, Van Nostrand WE, Smith SO. Human cerebral vascular amyloid contains both anti-parallel and parallel in-register A β 40 fibrils[J]. *J Biol Chem*, 2021.[Epub ahead of print]
- [39] Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16:30-42.
- [40] Camacho J, Moliné T, Bonaterra-Pastra A, Ramón Y Cajal S, Martínez-Súez E, Hernández-Guillamon M. Brain ApoA-I, ApoJ and ApoE immunodetection in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:187.

(收稿日期:2021-10-11)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊2021年第11期报道专题为痴呆及相关认知功能障碍,重点内容包括:痴呆诊断中PET临床合理化应用中国专家共识(2021版);应重视早期阿尔茨海默病非药物治疗;睡眠障碍与阿尔茨海默病研究进展;脑胆固醇稳态失衡对阿尔茨海默病影响及分子机制研究进展;癌症相关认知功能障碍研究进展;A β_{1-42} 诱导KATP亚基Kir6.2/SUR1蛋白表达的信号传导通路研究;红系前体细胞在阿尔茨海默病中作用机制研究;阿尔茨海默病自主神经功能障碍特征;阿尔茨海默病并发脑白质病变患者认知功能及精神行为特征;PS-1基因突变致早发性阿尔茨海默病两例报道并文献复习;额颞叶变性患者认知功能和嗅觉功能特点