

年龄相关性脑白质改变与循环血内皮祖细胞数目及认知功能的关系

潘静 周广喜

【摘要】 目的 探讨年龄相关性脑白质改变的形成机制,以及与循环血内皮祖细胞数目变化和认知功能之间的关系,为年龄相关性脑白质改变及老年人群认知功能障碍的早期防治提供理论依据。**方法** 经 CT 或 MRI 明确诊断的年龄相关性脑白质改变患者 40 例,采用流式细胞术检测循环血内皮祖细胞数目,简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评价认知功能。采用完全随机设计的单因素方差分析和 R×C 表格资料的 χ^2 检验进行单因素筛查, Logistic 回归分析(向后剔除法)确定年龄相关性脑白质改变危险因素。**结果** 流式细胞术检测显示,年龄相关性脑白质改变组患者循环血内皮祖细胞数目减少,且以病情严重者(29.50 ± 6.26)减少更为显著,与正常对照组(70.50 ± 8.71)和轻至中度组(58.99 ± 7.78)比较,差异具有统计学意义(均 $P = 0.000$);循环血内皮祖细胞数目变化与年龄相关性脑白质改变严重程度呈负相关($r = -0.562, P = 0.001$)。重度组患者 MMSE 评分(23.85 ± 2.35)和 MoCA 评分(19.80 ± 3.38)显著低于正常对照组($27.10 \pm 1.80, 26.60 \pm 1.23$)和轻至中度组($25.80 \pm 2.02, 23.30 \pm 2.87$),组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。年龄相关性脑白质改变组患者主要表现为视空间及执行能力、延迟回忆及定向力障碍(均 $P < 0.05$)。**结论** 循环血内皮祖细胞数目变化可作为年龄相关性脑白质改变发生的预测因素,并是反映疾病严重程度的有效指标。其数目减少可能是形成年龄相关性脑白质改变的重要机制,并是导致老年人群认知功能障碍的重要病因。

【关键词】 内皮细胞; 干细胞; 脑白质疏松症; 流式细胞术; 磁共振成像; 神经心理学测验

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.015

The correlation between age-related white matter changes and number of circulating endothelial progenitor cells and cognitive function PAN Jing, ZHOU Guang-xi. Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
Corresponding author: ZHOU Guang-xi (Email: zhougx8888@126.com)

【Abstract】 Objective To explore the pathogenesis of age-related white matter changes (ARWMC), and to investigate the correlation between ARWMC and the number of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) and cognitive function in order to provide evidence for early prevention and treatment of ARWMC and cognitive impairment in elderly people. **Methods** Forty patients with ARWMC were confirmed by CT or MRI. The number of circulating EPCs was measured by flow cytometry. The cognitive function was evaluated by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). One way analysis of variance (ANOVA) of completely random design and χ^2 test of R×C tabular data were used to select single factor. Logistic regression (backward) was performed to determine the risk factors for ARWMC. **Results** Flow cytometry showed that the number of circulating EPCs reduced in patients with ARWMC, especially in severe group (29.50 ± 6.26), and there was statistically significant difference compared with control group (70.50 ± 8.71) and mild-to-moderate group (58.99 ± 7.78 ; $P = 0.000$, for all). The number of circulating EPCs was negatively correlated with the severity of ARWMC ($r = -0.562, P = 0.001$). The scores of MMSE (23.85 ± 2.35) and the scores of MoCA (19.80 ± 3.38) in severe group were significantly lower than control group ($27.10 \pm 1.80, 26.60 \pm 1.23$, respectively) and mild-to-moderate group ($25.80 \pm 2.02, 23.30 \pm 2.87$, respectively), and there was statistically significant difference between groups ($P < 0.05$, for all). Cognitive impairment was mainly presented on visuoconstructional and executive

functions, delayed recall and orientation. **Conclusion** The change of the number of circulating EPCs can be a predictive factor for ARWMC,

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经内科
通信作者:周广喜(Email:zhougx8888@126.com)

and it is a potential predictor of the severity of ARWMC. The decrease of the circulating EPCs may be an important pathogenesis of ARWMC, and also the important causation of cognitive impairment in elderly people.

【Key words】 Endothelial cells; Stem cells; Leukoaraiosis; Flow cytometry; Magnetic resonance imaging; Neuropsychological tests

自从Hachinski等^[1]于1987年根据影像学表现首次提出“脑白质稀疏”的概念以来,脑白质稀疏在老年人的影像中已十分常见,而且随着年龄的增长其发生率呈逐渐升高趋势。因此,1998年,Scheltens等^[2]提出“年龄相关性脑白质改变(ARWMC)”这一影像学术语,特指脑室周围深部脑白质区域的斑点状或斑片状异常信号改变,CT表现为低密度影,T₂WI则呈高信号影。虽然目前的研究已经显示,年龄相关性脑白质改变与年龄、血压等危险因素相关,但其确切的发病机制尚不十分清楚,可能与颅内小动脉病变导致的血管内皮功能紊乱有关^[3]。而循环血内皮祖细胞(EPCs)作为血管内皮细胞前体细胞,不仅参与人胚胎血管的生成,同时在内皮修复和血管新生中亦发挥重要作用;其数目变化是反映内皮损伤的指标,因此探讨循环血内皮祖细胞数目与年龄相关性脑白质改变的相关性有助于揭示年龄相关性脑白质改变的发病机制。目前,国内有关内皮祖细胞与年龄相关性脑白质改变的研究鲜有文献报道,而且这种改变是否会引起老年性认知功能障碍尚存争议。为了探究年龄相关性脑白质改变与认知功能障碍之间的关系,我们选择2009年6-10月在天津医科大学总医院神经内科门诊就诊的连续病例40例,进行循环血内皮祖细胞检测及认知功能评价,旨在探讨年龄相关性脑白质改变与循环血内皮祖细胞数目及认知功能之间的关系,探求年龄相关性脑白质改变形成的可能机制,为年龄相关性脑白质改变及老年性认知功能障碍的早期防治提供一些参考依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 年龄相关性脑白质改变的影像学诊断标准 T₂WI或PD/FLAIR成像表现为边界模糊、直径≥5 mm的高信号;CT呈边界模糊、直径≥5 mm的中等程度的低密度区域。

2. 纳入标准 (1)影像学检查符合年龄相关性脑白质改变的诊断标准,并排除多发性硬化、一氧

化碳中毒等特定原因所引起的影像学改变。(2)年龄>60岁。

3. 排除标准 (1)糖尿病或空腹血糖水平>7.10 mmol/L。(2)脑血管病急性期。(3)近期曾服用他汀类降血脂药物或血管紧张素转换酶抑制剂。(4)近期有手术或严重外伤史。(5)近期曾有全身或颅内感染病史。(6)恶性肿瘤病史。(7)颅内动脉重度狭窄病史。(8)痴呆病史。

二、研究方法

1. 年龄相关性脑白质改变评分 根据CT或MRI检查,参照Wahlund等^[4]报告的“标准化年龄相关性脑白质改变评分系统”进行评分。所有受试者每侧大脑半球均划分为5个区域:额叶,顶枕叶,颞叶,幕下区域(包括小脑和脑干),基底节区(包括纹状体、苍白球、丘脑、内囊、外囊、岛叶),每一区域均单独评分,分为0~3分共4级:零分,无损害;1分,局限性损害;2分,初始融合损害;3分,弥漫性融合损害。其中基底节区为:零分,无损害;1分,1个局限性损害;2分,局限性损害病灶>1个;3分,融合性损害。最终评分为双侧大脑半球各个脑区评分的总和(0~30分),参照文献^[5]中的分级方法,依据总评分将年龄相关性脑白质改变组(ARWMC组)再分为轻至中度组(1~10分)和重度组(>10分)。

2. 循环血内皮祖细胞检测 采用流式细胞术检测循环血内皮祖细胞数目。采集受试者空腹肘静脉血2 ml,置乙二胺四乙酸(EDTA)-K₂抗凝试管、摇匀,加入0.01 mmol/L磷酸盐缓冲液(PBS)2 ml充分混匀,缓慢滴加至6 ml人淋巴细胞分离液中,室温静置,离心半径为13.40 cm、2400 r/min高速离心20 min,汲取中间白膜层,加入磷酸盐缓冲液,重复吹打、混匀并离心数次,加入质量分数为0.5%牛血清白蛋白(BSA)缓冲液,吹打、混匀,获得单个核细胞悬液;取100 μl滴至由异硫氰酸荧光素(FITC)标记的抗体CD34(CD34-FITC)及由藻红蛋白(PE)标记的抗体CD133(CD133-PE)各10 μl(美国Sigma公司)中,同型抗体作为阴性对照,轻微振荡30 s,混匀,避光孵育10 min;加入质量分数为0.5%牛血清

白蛋白缓冲液吹打、混匀,离心后弃上清液,加入质量分数为 0.5% 牛血清白蛋白缓冲液,吹打、混匀、过滤,流式细胞仪(美国 BD 公司)分析 200×10^3 个细胞中循环血内皮祖细胞数目。

3. 认知功能评价 采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA, 中文版)对受试者进行认知功能评价。其中,MMSE 总评分为 30 分, >28 分者为正常;MoCA 总评分为 30 分, >26 分者为正常。轻度认知损害(MCI)的诊断标准参考美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)中轻度认知损害研究所采用的诊断标准^[6]:(1)有记忆力减退的主诉。(2)有轻度认知损害的客观检查证据,MMSE 评分受教育程度为中学及以上者 25~27 分,小学 21~24 分,文盲 18~21 分;老年抑郁量表(GDS)为 2~3 级。(3)日常生活活动能力(ADL)及社会功能降低,日常生活活动能力问卷(ADL, 20 项)评分 <26 分。(4)Hachinski 缺血评分(HIS) ≤ 4 分,排除抑郁及特定原因引起的认知功能减退。(5)病程 >3 个月。(6)不符合痴呆诊断标准。

4. 相关危险因素筛查 对相关危险因素的筛查包括性别、年龄、受教育程度、体质量指数(BMI)、高血压、脑卒中病史、吸烟史、饮酒史、血清脂质[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)]和血清 C 反应蛋白(CRP)等项因素。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据计算及分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个样本均数间的比较采用完全随机设计的单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,各组之间的比较采用 R \times C 表格资料的 χ^2 检验;两变量之间的关联性行偏相关分析;采用 Logistic 回归分析(向后剔除法)确定年龄相关性脑白质改变的危险因素。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、社会人口学资料的比较

1. 一般资料 (1)ARWMC 组:根据病例选择标准,选择 2009 年 6~10 月天津医科大学总医院神经内科门诊就诊的年龄相关性脑白质改变患者 40 例,男性 22 例,女性 18 例;年龄 60~82 岁,平均(70.95 \pm 6.66)岁;受教育程度 0~18 年,平均

(9.48 \pm 4.40)年。CT 和(或)MRI 检查均明确显示脑白质改变,根据标准化年龄相关性脑白质改变评分系统,总评分 6~18 分,平均(12.23 \pm 3.74)分,其中轻至中度组评分 6~10 分,重度组评分 11~18 分。(2)正常对照组(对照组):选择同期在天津医科大学总医院接受体格检查的健康老年人共 20 例,男性 13 例,女性 7 例;年龄为 62~80 岁,平均(69.80 \pm 5.09)岁;受教育程度为 6~16 年,平均(10.15 \pm 3.57)年。CT 和(或)MRI 检查未见年龄相关性脑白质改变的影像学表现。

2. 均衡性比较 ARWMC 组与对照组受试者进行比较,年龄($t=0.678, P=0.500$)及受教育程度($t=0.595, P=0.554$)差异无统计学意义(均 $P>0.05$),资料具有可比性。但是 3 组受试者高血压发生率差异有统计学意义($P=0.020$, 表 1),其中对照组与重度组($\chi^2=7.619, P=0.006$)、轻至中度组与重度组($\chi^2=4.800, P=0.028$)之间,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其余各项观察指标组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$, 表 1),表明社会人口学资料基本均衡可比。

二、危险因素分析

1. 年龄相关性脑白质改变评分与分级 影像学

表 1 各组受试者社会人口学资料的比较($n=20$)

观察项目	对照组	ARWMC 组		χ^2 或 <i>F</i> 值	<i>P</i> 值
		轻至中度组	重度组		
性别 例(%)				2.194	0.334
男	13(65.00)	13(65.00)	9(45.00)		
女	7(35.00)	7(35.00)	11(55.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.80 \pm 5.09	70.35 \pm 6.81	71.55 \pm 6.64	0.413	0.664
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	10.15 \pm 3.57	9.30 \pm 4.12	9.65 \pm 4.76	0.209	0.812
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.37 \pm 1.64	24.60 \pm 2.93	25.30 \pm 3.01	0.534	0.589
高血压 例(%)	10(50.00)	12(60.00)	18(90.00)	7.800	0.020
脑卒中病史 例(%)	5(25.00)	4(20.00)	10(50.00)	4.775	0.092
吸烟史 例(%)	7(35.00)	7(35.00)	8(40.00)	0.144	0.931
饮酒史 例(%)	4(20.00)	3(15.00)	3(15.00)	0.240	0.887
血脂($\bar{x} \pm s$, mmol/L)					
TC	4.67 \pm 1.00	4.55 \pm 1.09	4.83 \pm 0.88	0.403	0.670
TG	1.53 \pm 0.40	1.31 \pm 0.59	1.59 \pm 0.67	1.422	0.250
LDL	2.64 \pm 1.05	2.66 \pm 1.07	2.81 \pm 0.90	0.180	0.836
HDL	1.65 \pm 0.65	1.39 \pm 0.61	1.35 \pm 0.51	1.546	0.222
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	3.35 \pm 2.07	3.72 \pm 2.02	4.23 \pm 1.50	1.116	0.335

注: BMI, 体质量指数; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白; CRP, C 反应蛋白

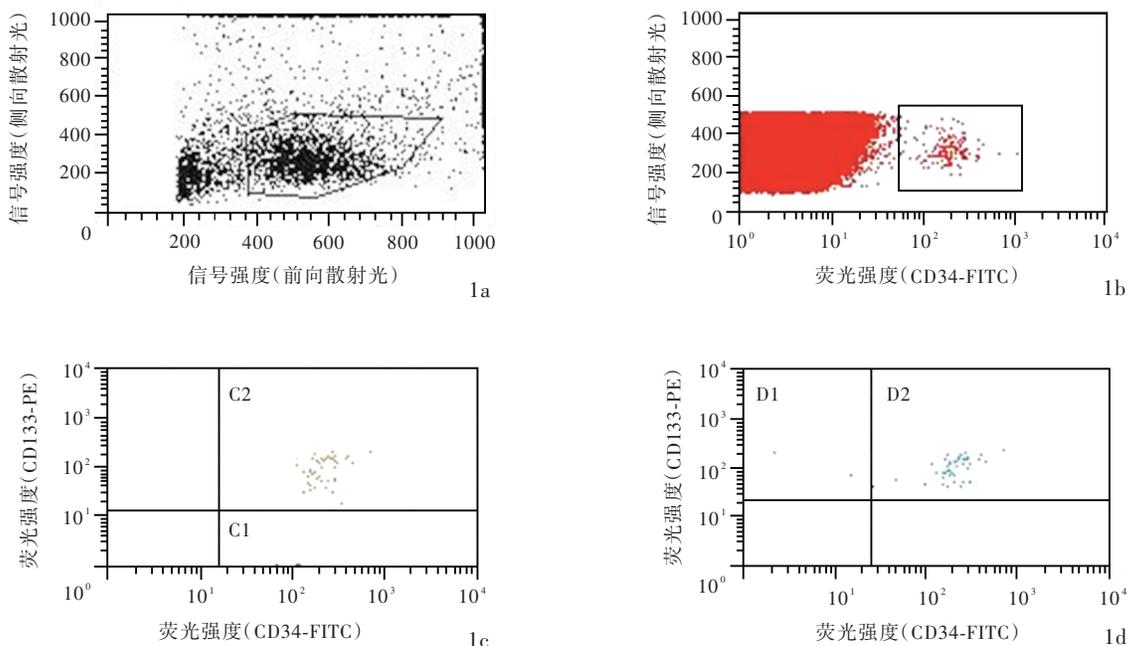


图1 流式细胞术检测循环血内皮祖细胞 1a 实框圈选的散点区为单个核细胞区域 1b 实框圈选的散点区为 FITC-CD34⁺细胞团 1c C1 区为 CD34 单阳性细胞团, C2 区为 CD34 和 CD133 双阳性细胞团, 即内皮祖细胞 1d D1 区为 CD133 单阳性细胞团, D2 区为 CD34 和 CD133 双阳性细胞团, 即内皮祖细胞

表2 各组受试者循环血内皮祖细胞数目的比较($\bar{x} \pm s$, 个)

组别	样本例数	EPCs
对照组(1)	20	70.50 ± 8.71
ARWMC 组		
轻至中度组(2)	20	58.99 ± 7.78
重度组(3)	20	29.50 ± 6.26
F 值		152.707
P 值		0.000

表3 各组受试者循环血内皮祖细胞数目的两两比较

组间两两比	t 值	P 值
(1) : (2)	4.757	0.000
(1) : (3)	16.942	0.000
(2) : (3)	12.185	0.000

注: 本组资料的组间两两比较行 LSD-t 检验

检查显示, ARWMC 组 40 例患者脑白质改变以额叶(40 例, 100.00%) 最为多见, 其次依次为顶叶(38 例, 95.00%)、枕叶(36 例, 90.00%)、基底节区(29 例, 72.50%) 和颞叶(3 例, 7.50%), 幕下极少见(2 例, 5.00%), 所有脑白质改变均基本双侧对称。根据标准化年龄相关性脑白质改变评分系统, 本组患者总评分为 6~18 分, 平均(12.23 ± 3.74) 分, 其中轻至中度组评分为 6~10 分, 重度组评分 11~18 分。对照组受试者无一例发现脑白质异常改变。

2. 内皮祖细胞鉴定 流式细胞术检测所显示的 CD34 和 CD133 双阳性细胞即为循环血内皮祖细胞数目(图 1), 各组细胞计数分别为: 对照组(70.50 ± 8.71) 个、轻至中度组(58.99 ± 7.78) 个、重度组(29.50 ± 6.26) 个, 组间比较差异具有统计学意义

(均 $P = 0.000$; 表 2, 3)。

3. Logistic 回归分析 以年龄相关性脑白质改变评分作为因变量, 性别、年龄、受教育程度、体质指数、高血压、脑卒中病史、吸烟史、饮酒史、总胆固醇、甘油三脂、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、C 反应蛋白、循环血内皮祖细胞数目为自变量, 进行全变量模型 Logistic 回归分析, 其结果显示, 循环血内皮祖细胞数目、血清高密度脂蛋白水平为年龄相关性脑白质改变的预测因素, 且为保护性因素(均 $P < 0.05$, 表 4)。

三、认知功能评价

ARWMC 组与对照组受试者 MMSE 评分和 MoCA 评分比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$; 表 5, 6); 各单项评分比较, 以视空间及执行能力、延迟

表 4 年龄相关性脑白质改变相关影响因素的向后剔除法 Logistic 逐步回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2 值	df	P值	OR值	95%CI
性别	1.301	2.006	0.420	1	0.517	3.672	0.072~187.242
年龄	-0.016	0.203	0.006	1	0.937	0.984	0.661~1.466
受教育程度	-0.057	0.266	0.046	1	0.830	0.944	0.560~1.592
BMI	-0.534	0.434	1.517	1	0.218	0.586	0.250~1.372
高血压	1.145	1.924	0.354	1	0.552	3.144	0.072~135.458
脑卒中病史	0.720	2.007	0.129	1	0.720	2.054	0.010~104.927
吸烟史	-0.796	1.478	0.290	1	0.590	0.451	0.025~8.168
饮酒史	0.950	3.002	0.100	1	0.752	2.585	0.007~927.795
TC	0.613	1.173	0.273	1	0.601	1.846	0.185~18.390
TG	-2.938	2.522	1.357	1	0.244	0.053	0.000~7.432
LDL	-1.827	1.226	2.222	1	0.136	0.161	0.015~1.777
HDL	-5.195	2.488	4.359	1	0.037	0.006	0.000~0.727
CRP	-0.159	0.497	0.103	1	0.748	0.853	0.322~2.257
EPCs	-0.540	0.232	5.436	1	0.020	0.583	0.370~0.918
常数项	63.259	28.316	4.991	1	0.025		

注: BMI, 体质指数; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三脂; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白; CRP, C 反应蛋白; EPCs, 内皮祖细胞

回忆、定向力等因素差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$; 表 5, 6)。轻度认知损害发生率分别为: 对照组 10.00% (2/20)、ARWMC 组 47.50% (19/40), 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.242, P = 0.004$), ARWMC 组轻度认知损害发生率高于对照组。

四、年龄相关性脑白质改变评分与循环血内皮祖细胞数目和认知功能间的相关性分析

简单相关分析结果显示, 年龄相关性脑白质改变评分与循环血内皮祖细胞数目、MMSE 评分、MoCA 评分均呈高度负相关 ($r = -0.744, P = 0.000; r = -0.490, P = 0.001; r = -0.498, P = 0.001$)。为了排除多个变量之间的相互作用, 体现某两个变量之间的真实相关关系, 偏相关分析结果显示, 年龄相关性脑白质改变评分与循环血内皮祖细胞数目呈高度负相关 ($r = -0.562, P = 0.001$), 而与 MMSE 评分和 MoCA 评分之间未呈现出相关关系 ($r = -0.319, P = 0.085; r = -0.220, P = 0.242$)。

讨 论

随着当前社会老龄化进程的加剧, 年龄相关性脑白质改变这一病理变化已成为人们关注的焦点, 大量文献报道年龄相关性脑白质改变可以直接导致认知功能障碍、步态异常和共济失调等病症, 严

重影响了老年人的生活质量, 甚至增加了老年人的死亡率。据 Pantoni 和 Garcia^[7] 报告, 年龄是年龄相关性脑白质改变的独立危险因素; 也有研究显示, 年龄相关性脑白质改变与高血压、高脂血症、吸烟等有关^[8,9]。但其确切的发病机制仍不十分清楚, 推测与血管内皮功能紊乱有关^[2]。Werner 等^[10] 经多因素分析发现, 内皮功能与内皮祖细胞数目呈明显相关关系, 因此内皮祖细胞数目的变化可以作为内皮损伤的一项重要观测指标。为此, 我们根据 CT 或 MRI 筛查结果, 选择年龄相关性脑白质改变患者, 并采用 CT 与 MRI 评分结果具有较好一致性的年龄相关性脑白质改变评分系统^[3], 对年龄相关性脑白质改变进行评价, 通过测定年龄相关性脑白质改变患者循环血内皮祖细胞数目, 以进一步明确循环血内皮祖细胞数目的减少是否为导致年龄相关性脑白质改变发生的重要机制之一。研究结果表明, 与正常对照组比较, 年龄相关性脑白质改变组患者的循环血内皮祖细胞数目显著减少, 且与病变严重程度相关; 经多因素 Logistic 回归分析显示, 循环血内皮祖细胞数目可以作为年龄相关性脑白质改变的预测因素, 且为保护性因素, 此与 Jickling 等^[5] 的研究结果一致。

一、年龄相关性脑白质改变患者循环血内皮祖细胞数目减少的原因

根据我们的研究结果并结合国外的一些研究, 年龄相关性脑白质改变患者循环血内皮祖细胞数目减少的原因可能与以下因素有关: (1) 高血压为诱发及影响疾病严重程度的重要原因之一。Basile 等^[11] 的研究显示, 高血压可导致小动脉内皮功能损伤, 通过减少血管内皮生长因子 (VEGF) 等细胞因子对骨髓内皮祖细胞的动员作用或其他途径, 减少循环血内皮祖细胞数目。(2) 一氧化氮合酶 (NOS) 基因表达异常或其他基因异常可增加血管内皮损伤的易感性, 与年龄相关性脑白质改变的形成可能存在一定的关联性^[12]; 而 NOS 基因异常可导致一氧化氮过表达, 加重氧化应激反应, 不仅能够直接影响内皮祖细胞的动员和生存时间, 而且氧化应激反应还可促进神经元凋亡, 从而使循环血内皮祖细胞数目显著减少。(3) 内皮祖细胞的重要生理功能是参与血管新生和内皮功能紊乱后的修复过程, 年龄相关性脑白质改变患者多存在内皮功能紊乱且为一慢性进展过程, 因此持续性内皮功能紊乱和内皮损伤可导致内皮祖细胞过度消耗甚至衰竭^[13]。而循

表 5 各组受试者认知功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本例数	MMSE 评分	MoCA 评分	视空间及执行能力	延迟回忆	定向力
对照组(1)	20	27.10 ± 1.80	26.60 ± 1.23	3.75 ± 0.72	3.65 ± 0.75	5.75 ± 0.44
ARWMC 组						
轻至中度组(2)	20	25.80 ± 2.02	23.30 ± 2.87	2.85 ± 1.27	2.10 ± 1.17	5.55 ± 0.60
重度组(3)	20	23.85 ± 2.35	19.80 ± 3.38	2.10 ± 1.29	1.10 ± 1.21	4.80 ± 0.52
F 值		12.525	32.775	10.791	29.337	17.984
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 6 各组受试者认知功能的两两比较

组间 两两比	MMSE 评分		MoCA 评分		视空间及执行能力		延迟回忆		定向力	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
(1) : (2)	1.989	0.052	3.929	0.000	2.531	0.014	4.620	0.000	1.197	0.428
(1) : (3)	4.972	0.000	8.095	0.000	4.639	0.000	7.601	0.000	5.688	0.002
(2) : (3)	2.983	0.004	4.167	0.000	26.242	0.039	2.981	0.004	4.490	0.068

注:本组资料的组间两两比较行 LSD-t 检验

环血内皮祖细胞数目的减少可进一步加重内皮功能障碍,促进年龄相关性脑白质改变的发生与发展,形成恶性循环。

二、循环血内皮祖细胞数目减少是形成年龄相关性脑白质改变的重要机制

许多研究结果业已证实,循环血内皮祖细胞数目减少是缺血性卒中、心肌梗死等心脑血管疾病的重要发病机制之一^[14,15]。同样,我们推测循环血内皮祖细胞数目的减少可能亦是年龄相关性脑白质改变的重要发病机制之一。

内皮祖细胞是具有增殖、迁徙、黏附并分化为血管内皮细胞潜能的原始细胞,内皮祖细胞不仅在胎儿时对血管生成具有重要作用,而且对出生后微血管新生和血管内皮修复同样有着重要意义,内皮祖细胞可置换损伤和功能障碍的内皮细胞,是维持内皮细胞正常功能的重要因素。在本研究中,年龄相关性脑白质改变患者循环血内皮祖细胞数目显著减少,提示此类患者已经存在不同程度的内皮功能紊乱的病理变化,亦无法及时地改善内皮功能紊乱。目前,愈来愈多的文献都将年龄相关性脑白质改变归为脑小动脉病变,其原因是在脑小动脉病变过程中内皮细胞功能紊乱的循环标志物如细胞间黏附分子 1(ICAM-1)水平升高^[3];另外,同型半胱氨酸亦是一种重要的内皮毒素,其表达水平的升高也是脑小动脉病变形成的原因之一,其在年龄相关性脑白质改变患者中尤为明显^[16]。以上研究均

表明,年龄相关性脑白质改变患者存在内皮功能紊乱。而内皮祖细胞数目减少所导致的血管内皮功能紊乱可进一步加快病变的病理进程,其形成机制可能与脑组织长期慢性缺血有关。Wardlaw 等^[17]于 2003 年曾提出“慢性低灌注学说”;并有研究显示,内皮祖细胞数目减少可导致动脉粥样硬化及小动脉粥样硬化的发生^[18],其结果必然导致血管管腔狭窄、血流量下降,从而引起低灌注发生。低灌注或长期慢性缺血均会形成神经髓鞘脱失,最终导致脑白质稀疏。Wardlaw 等^[17]提出年龄相关性脑白质改变形成的另一个机制,是血-脑屏障破坏和通透性增加,使血浆中的一些大分子物质渗透进入血管壁及脑组织间隙。内皮祖细胞数目减少可使小血管内皮完整性被破坏,导致血-脑屏障损害、通透性增加,血浆中大分子物质外渗进入脑组织间隙,当神经轴突或神经胶质细胞直接暴露于这些有害的大分子物质中时,即可造成神经髓鞘脱失或胶质细胞增生等年龄相关性脑白质改变的病理改变,从而形成年龄相关性脑白质改变。与此同时,血浆中大分子物质外渗进入脑组织间隙也可使脑组织间隙内胶体渗透压增加,脑组织单位容积内水含量相对增多,这也可以解释年龄相关性脑白质改变患者头部 MRI 检查 T₂WI 表现为高信号的原因。至于血浆中何种物质渗入到脑组织间隙中,目前尚不完全肯定,可能与纤溶酶或其他蛋白酶、补体、免疫球蛋白或某些炎性细胞因子等有关^[17]。

三、年龄相关性脑白质改变与认知功能障碍

van der Flier 等^[19]曾经报告,年龄相关性脑白质改变患者可以出现认知功能障碍,年龄相关性脑白质改变程度越严重,认知功能减退越明显,二者之间呈负相关。虽然我们的研究结果显示,年龄相关性脑白质改变患者存在认知功能下降,但与 van der Flier 等^[19]的结果有所不同,未发现上述具有统计学意义的负相关关系,这可能与本研究样本例数相对较少或其他混杂因素的影响有关,有待今后进一步加大样本量或均衡各组研究对象的混杂因素进行更深入的研究。根据我们的资料显示,年龄相关性脑白质改变患者认知功能障碍主要表现为视空间及执行能力、延迟回忆、定向力等方面;病变主要发生在脑室周围。脑室旁的白质纤维多由投射纤维组成,当这些投射纤维发生脱髓鞘等年龄相关性脑白质改变典型病理变化时,不仅可影响皮质神经元的信息传递,也会使皮质神经元发生继发性变性和萎缩,继而出现认知功能障碍。另外,年龄相关性脑白质改变患者的脑白质改变多位于额叶且程度最为严重,因视空间及执行能力、延迟回忆等认知损害主要与前额叶皮质至基底节区,以及皮质至丘脑间的联系通路破坏有关,因此主要表现上述部分认知功能障碍,而非全面性智力减退。由本研究结果也可见,轻度认知损害在年龄相关性脑白质改变患者中的发生率明显高于正常对照组,此与高东美^[20]报告的研究结果基本一致。提示:年龄相关性脑白质改变可能是轻度认知损害的重要病理学基础之一,与此同时,年龄相关性脑白质改变亦可作为早期脑损害和认知功能减退的标志。通过早期发现和早期干预年龄相关性脑白质改变,对减少老年人认知功能障碍的发生具有重要临床意义。大多数研究表明,年龄相关性脑白质改变患者和认知功能障碍患者之间存在某些相同的危险因素,例如:高血压、吸烟、周围血管病、糖尿病、颈动脉粥样硬化等,表明二者之间存在相同的发病机制。Wardlaw 等^[17]曾提出二者之间具有共同的病理生理学基础,即血-脑屏障破坏和穿支小动脉内皮损伤导致的血管通透性增加。有研究显示,在年龄相关性脑白质改变及皮质下型痴呆患者的穿支动脉周围脑组织中可见血浆蛋白表达,说明蛋白质是通过小穿支动脉外渗至脑室周围组织间隙中^[21];当血管内皮完整性被破坏时,血液内物质外渗至血管外,造成脑白质异常改变,同时由于神经元、轴突等的损

害亦进一步加速了患者认知功能障碍的进程。另有研究表明,通过降低血脂和合理的降血压治疗,不仅可减少年龄相关性脑白质改变的发生亦可减少认知功能障碍^[22-24],这也从某种程度上说明,二者之间确实存在共同的病因及发病机制。

本研究显示,年龄相关性脑白质改变患者循环血内皮祖细胞数目减少,且与年龄相关性脑白质改变严重程度相关。通过测定循环血内皮祖细胞数目的变化,可以早期发现年龄相关性脑白质改变的危​​险人群,采取适当的干预措施,例如给予他汀类药物降低血脂、血管内皮生长因子等细胞因子动员循环血内皮祖细胞,以及积极抗高血压治疗等均可减少年龄相关性脑白质改变的发生。我们的观察结果还发现,老年患者的认知功能障碍亦与年龄相关性脑白质改变有关,影像学检查可以早期发现年龄相关性脑白质改变,从而预防老年期认知功能障碍的发生与发展。

参 考 文 献

- [1] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko - araiosis. Arch Neurol, 1987, 44:21-23.
- [2] Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Aged - Related White Matter Changes. Eur Neurol, 1998, 39:80-89.
- [3] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain, 2003, 126(Pt 2):424-432.
- [4] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. Stroke, 2001, 32:1318-1322.
- [5] Jickling G, Salam A, Mohammad A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and age - related white matter changes. Stroke, 2009, 40:3191-3196.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Press, 1994: 706-708.
- [7] Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. Stroke, 1995, 26:1293-1301.
- [8] Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. Stroke, 2004, 35:1857-1861.
- [9] Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. Neurology, 1999, 52:1119-1124.
- [10] Werner N, Wassmann S, Ahlers P, et al. Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease. Basic Res Cardiol, 2007, 102:565-571.
- [11] Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. Cerebrovasc Dis, 2006, 21(5/6): 315-322.

- [12] Iadecola C, Pelligrino DA, Moskowitz MA, et al. Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14:175-192.
- [13] Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23:1185-1189.
- [14] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2005, 353:999-1007.
- [15] Chu K, Jung KH, Lee ST, et al. Circulating endothelial progenitor cells as a new marker of endothelial dysfunction or repair in acute stroke. *Stroke*, 2008, 39:1441-1447.
- [16] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*, 2004, 127(Pt 1):212-219.
- [17] Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, et al. Is breakdown of the blood - brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*, 2003, 34:806-812.
- [18] 周晓峰, 王佐. 内皮祖细胞在动脉粥样硬化进程中的作用. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15:940-942.
- [19] van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*, 2005, 36:2116-2120.
- [20] 高东美. MRI 所示老年性脑白质改变与轻度认知功能损害的相关性研究. *中国医师进修杂志(内科版)*, 2006, 29:41-43.
- [21] Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, et al. Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol*, 1998, 95:78-84.
- [22] Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 2000, 356:1627-1631.
- [23] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352:1347-1351.
- [24] Schwartz GL, Fornage M, Mosley T, et al. Treatment of leukoaraiosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2005, 7:173-177.

(收稿日期:2010-03-29)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(六)

本期出现的其他缩略语

- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- C-Jun 氨基末端激酶 C-Jun N-terminal kinase(JNK)
- 表皮生长因子 epidermal growth factor(EGF)
- 长时程抑制 long-term depression(LTD)
- 长时程易化 long-term potentiation(LTP)
- 持续性植物状态 persistent vegetative state(PVS)
- 重组人粒细胞集落刺激因子
recombinant human granulocyte colony-stimulating factor
(rhG-CSF)
- 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
recombinant human granulocyte-macrophage
colony-stimulating factor(rhGM-CSF)
- 脆性 X 智力低下 1 fragile X mental retardation 1(fmr1)
- 脆性 X 智力低下蛋白
fragile X mental retardation protein(FMRP)
- 脆性 X 智力低下蛋白信使核糖核蛋白
FMRP-messenger ribonucleoprotein(FMRP-mRNP)
- 代谢型谷氨酸受体
metabotropic glutamate receptor(mGluR)
- 单胺氧化酶 B monoamine oxidase B(MAO-B)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单核细胞趋化蛋白 1
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- 胆碱酯酶抑制剂 choline enzyme inhibitor(ChEI)
- G 蛋白耦联受体 G protein coupled receptors(GPCRs)
- β -淀粉样蛋白 amyloid- β protein(A β)
- 淀粉样蛋白前体 β 位点剪切酶-1
 β -site amyloid cleaving enzyme-1(BACE-1)
- 凋亡信号调节激酶 1
apoptosis signal-regulating kinase 1(ASK1)
- 毒蕈碱型乙酰胆碱受体
muscarinic acetylcholine receptor(mAChR)
- 短串联重复序列 short tandem repeat(STR)
- 多囊泡体蛋白 2B
multivesicular body protein 2B(CHMP2B)
- 翻译起始因子 4E translation initiation factor(eIF4E)
- 泛素羧基末端水解酶 L1
ubiquitin C-terminal hydrolase L1(UCH-L1)
- 富亮氨酸重复序列激酶 2
leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)
- 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II
calcium/calmodulin-dependent protein kinase II
(CaMK II)
- RNA 干扰 RNA interference(RNAi)
- 干扰素- γ 诱导蛋白-10
IFN- γ inducible protein-10(IP-10)
- 工具性日常生活活动能力
intellect activities of daily living(IADL)
- 谷氨酸-亮氨酸-精氨酸基序 Glu-Leu-Arg(ELR motif)
- 骨形态发生蛋白 bone morphogenetic protein(BMP)
- 含缬氨酸蛋白 valosin-containing protein(VCP)
- 核定位信号 nuclear localization signal(NLS)
- 核输出信号 nuclear export signal(NES)
- 赫氏反应 Jarisch-Herxheimer response(JHR)
- 红细胞生成素 erythropoietin(EPO)
- 猴免疫缺陷病毒 simian immunodeficiency virus(SIV)
- 基本日常生活活动能力
basic activities of daily living(BADL)