

脑老化及相关神经疾病新进展

朱明伟 王鲁宁

【摘要】 与脑老化相关的主要疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病及淀粉样脑血管病。随着人口老龄化趋势的进展,此类疾病已经成为危害我国老年人群健康的重大疾病之一。尽管,目前脑老化机制及相关神经疾病的发病原因尚不十分清楚,但其蛋白质变性、异常聚集的病理学研究,以及轻度认知损害、痴呆和慢性进行性运动障碍等疾病的临床前期或早期功能影像学和生物学标志研究已成为老年神经科学领域的主要焦点之一。

【关键词】 衰老; 脑; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 脑淀粉样血管病; 病理学; 综述

New progress in brain aging and its related neurological diseases

ZHU Ming-wei, WANG Lu-ning

Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHU Ming-wei (Email: zhumw301@163.com)

【Abstract】 Brain aging - related neurological diseases including Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) and cerebral amyloid angiopathy (CAA) have become one of the major diseases endangering the health of old people in China. Although the mechanism of brain aging and pathogenesis of its related neurodegenerative diseases remain unclear, protein pathological studies such as tau, α -synuclein (α -Syn), TDP-43 and amyloid- β protein ($A\beta$) based on brain tissue bank and case registration database are opening the door to solve the mystery in the brain aging process and unlock pathogenesis of aging-related neurodegenerative diseases. Research on functional neuroimaging including ^{11}C -PIB PET and ^{18}F -FDDNP PET in Alzheimer's disease and ^{18}F -FDG PET in Parkinson's disease, and biomarkers such as total-tau, phosphorylated-tau, and the 42 amino acid fragment of β -amyloid in cerebrospinal fluid (CSF) in the preclinical stages of Alzheimer's disease now become hot topics in the field of elderly dementia and movement disorders. Clinicopathological correlation research of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and cerebral amyloid angiopathy is also one of focuses in the geriatric neurological diseases.

【Key words】 Aging; Brain; Alzheimer disease; Parkinson disease; Cerebral amyloid angiopathy; Pathology; Review

This study was supported by Major State Basic Research Development Program of China (No. 2006CB500702).

据《2010年第六次全国人口普查主要数据公报(第1号)》显示,我国人口平均预期寿命达74.83岁,目前60岁及以上老龄人口总数已逾2亿^[1],表明随着社会经济的发展,国人整体健康水平得到较大提高,同时也标志着我国社会已迈入老龄化时代。与之相对应,人口老龄化不仅是国家面临的一项新的重大社会问题,同时也是家庭和医务工作者

面临的一项健康新问题。与老龄化相关的神经疾病更是危害老年人群健康的主要杀手,因此,脑老化及相关神经疾病已成为目前老年医学领域面临的最具挑战性的课题之一。脑老化(brain aging)系指增龄过程中,脑结构、化学物质及相关功能变化的累加,不是一个单一的接点,而是整个变化过程累积的总和。在临床上,脑老化相关表现具体体现在认知心理变化,主诉健忘、短时记忆减退;其次是运动功能减退,如肢体运动迟缓、行走平衡障碍。伴随上述表现的神经生物学基础,是脑组织多种神经递质相对不足或失衡。脑老化的直观表现可以通过系列动态神经影像学显示,如结构像可见随着年龄的增长,老年人大脑皮质脑沟增宽、脑室系统

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.004

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(项目编号:2006CB500702)

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼神经内科

通讯作者:朱明伟(Email:zhumw301@163.com)

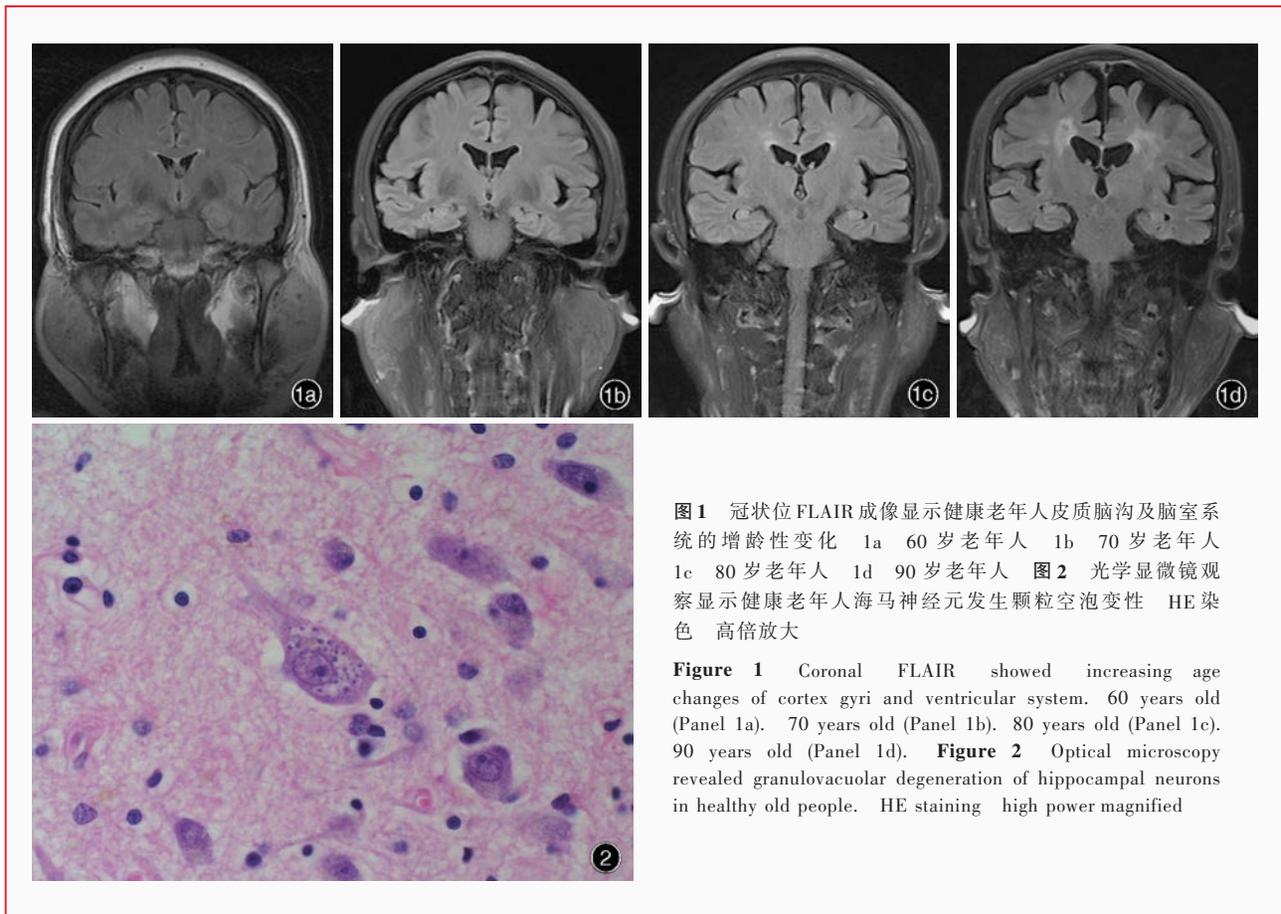


图1 冠状位FLAIR成像显示健康老年人皮质脑沟及脑室系统的增龄性变化 1a 60岁老年人 1b 70岁老年人 1c 80岁老年人 1d 90岁老年人 图2 光学显微镜观察显示健康老年人海马神经元发生颗粒空泡变性 HE染色 高倍放大

Figure 1 Coronal FLAIR showed increasing age changes of cortex gyri and ventricular system. 60 years old (Panel 1a). 70 years old (Panel 1b). 80 years old (Panel 1c). 90 years old (Panel 1d). Figure 2 Optical microscopy revealed granulovacuolar degeneration of hippocampal neurons in healthy old people. HE staining high power magnified

扩大、一些神经核团体积缩小或萎缩(图1),以及脑室旁白质异常信号逐渐增多。组织病理学也可见脑老化征象,如神经元内脂褐素增多、皮质浅表大量淀粉样小体、神经元颗粒空泡变性(图2),以及少量神经原纤维缠结(NFTs)和神经炎性斑[NPs,又称老年斑(SPs)]等^[2]。上述脑老化过程中的生理、生化和组织形态学变化的确切机制目前尚不十分清楚,但已有的研究可确认下述假说:遗传学因素、蛋白质变性、细胞凋亡、线粒体功能障碍等。在这些假说与推论中,蛋白质变性或异常聚集较具说服力。因此,本文重点介绍近年来脑老化及相关神经变性疾病的蛋白质组学研究进展。

一、脑老化及相关神经变性疾病的蛋白质病理学研究

近年来,随着蛋白质分离、纯化技术^[3]和免疫组织化学染色方法的进步,脑老化及相关神经变性疾病的蛋白质病理学研究取得了重大进展。有研究显示,在正常老年人和相关神经变性病患者脑组织中存在一些相同的组织形态学变化,如神经元、神经原纤维缠结、老年斑、路易小体(LB)等,其分布

范围和程度(数量)决定是否导致相应的临床症状。这些变化均与蛋白质异常聚集或沉积(protein accumulation or deposition)有关。目前研究结果显示,与脑老化及相关神经变性疾病的组织形态学改变相关的蛋白质主要有tau蛋白、 α -突触核蛋白(α -Syn)、Tau DNA结合蛋白43(TDP-43)、 β -淀粉样蛋白(A β)等。

1. tau蛋白 tau蛋白是一种微管相关蛋白(MAP),主要分布在神经元,其次是神经胶质细胞。在正常成年人脑组织中,tau蛋白是一种磷酸化蛋白质。磷酸化tau蛋白具有稳定微管的作用,在轴浆运输过程中发挥重要生理功能。但过磷酸化或异常部位磷酸化则导致tau蛋白相关细胞骨架变形、聚集,进而失去正常功能。目前已有研究证实,阿尔茨海默病(AD)、皮克病(PD)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)和17-染色体相关伴帕金森病(PD)的额颞叶痴呆(FTD)患者神经元和神经胶质细胞内特征性包涵体均与tau蛋白异常聚集有关^[4-5],因此被统称为tau蛋白病族或病谱(tauopathies)。

2. α -突触共核蛋白 该蛋白是由 123~143 个氨基酸组成的小分子蛋白质,由于其最初定位于突触前膜末梢和神经元核膜,故得此命名。该家族共有 3 个成员,分别为 α -、 β -、 γ -突触共核蛋白,可在突触生理活动、神经元可塑性和细胞黏附中发挥重要作用。许多研究业已证实, α -突触共核蛋白是帕金森病、路易体痴呆(DLB)、多系统萎缩(MSA)等神经变性疾病的神经细胞内特异性包涵体主要蛋白质成分^[6-7],因此统称为突触共核蛋白病族或病谱(synucleinopathies)。

3. TDP-43 蛋白 TDP-43 是由位于第 1 号染色体上的 *TARDBP* 基因编码的 414 个氨基酸构成的蛋白质。正常情况下,TDP-43 蛋白主要贮存、表达并定位于细胞核,外显子跳读和剪切抑制性活动需 TDP-43 蛋白羧基末端(C 末端)区域参与。除此之外,TDP-43 蛋白还可能涉及细胞分裂、mRNA 稳定和神经元可塑性调节等生物学过程。自 2006 年报道 TDP-43 蛋白是泛素阳性包涵体额颞叶变性(FTLD)和肌萎缩侧索硬化症(ALS)的特征性神经元病理改变主要蛋白质成分以来,已有研究进一步将散发性和家族性泛素阳性包涵体额颞叶变性、散发性肌萎缩侧索硬化症和非超氧化物歧化酶 1(SOD1)家族性肌萎缩侧索硬化症统称为 TDP-43 蛋白病族或病谱(TDP-43 proteinopathies)^[8-10]。

4. β -淀粉样蛋白 β -淀粉样前体蛋白(APP)是一种在多种组织中表达的内在膜蛋白,集中分布于神经元突触,可被 α -、 β -和 γ -蛋白酶所分解;其中 β -和 γ -蛋白酶的连续作用可使 APP 分解并产生 $A\beta$ 。 $A\beta$ 是 APP 分解后的片段产物,已成为研究蛋白质构象疾病的经典蛋白质,主要见于正常脑老化过程,以及阿尔茨海默病、淀粉样脑血管病(CAA)等神经变性疾病。有研究显示,在 $A\beta$ 聚集物中,其不同长度片段的比例($A\beta_{40}/A\beta_{42}$)决定该蛋白质在脑组织中沉积的部位是脑血管还是脑实质。除上述蛋白质外,其他蛋白质如 Ubiquitin 等也在脑老化及相关神经变性疾病发病机制中起重要作用^[11]。总之,上述蛋白质与脑老化及相关神经变性疾病间的关系是明确的,但确切机制尚待揭示。

在临床上,老年人神经系统疾病具有何种患病特点?流行病学调查资料显示,除脑血管病外,阿尔茨海默病、帕金森病等神经变性疾病是危害老年人群健康的主要疾病^[12-13],因此,我们主要介绍阿尔茨海默病、帕金森病、淀粉样脑血管病的临床与病

理研究进展。

二、阿尔茨海默病

在临床实践中,痴呆无疑是降低老年人生活质量的重要原因。我国开展的流行病学调查表明,痴呆已成为老年人群常见的神经精神疾病^[14]。其中一组调查数据显示,60 岁以上人群痴呆患病率约为 3.46%、65 岁以上人群达 4.61%,而 60 岁以上人群阿尔茨海默病患病率约为 2.05%。因此,阿尔茨海默病业已成为导致老年人智力障碍和生活质量下降的主要疾病。

1. 阿尔茨海默病的临床及神经影像学研究进展 老年期发病的阿尔茨海默病一般为散发性疾病,其典型临床表现为早期近记忆力障碍、学习新知识困难、视空间能力减退、语言词汇减少、情感淡漠;逐步进展至远、近记忆力明显损害、构图能力下降、空间定向力障碍、失语、失认、人格改变;进一步发展,表现为缄默、四肢运动障碍、肢体屈曲或强直、去皮质状态。值得指出的是,除典型病例外,不典型病例也应引起重视^[15-17]。上述疾病的早期临床症状并非以记忆力障碍显著,而是表现为:(1)原发性进行性失语,主要或突出临床症状为渐进性进展的言语障碍,而记忆力和日常生活活动能力(ADL)较少受到影响。(2)皮质基底节综合征,突出表现为非对称性运用功能障碍,如失用、异肢征(ALP)、皮质觉障碍、半身忽视、视空间障碍,以及锥体外系征如肌强直、运动减少和震颤。(3)行为变异型综合征(额颞叶变性),以人格和社会行为改变为首发症状,如情感淡漠、脱抑制、刻板行为、食物偏好和自我照料能力降低,相对而言,记忆力障碍较轻或出现时间较晚。(4)后皮质萎缩综合征,表现为进行性视觉或视空间障碍,以及复杂性视觉障碍如 Balint 综合征、视觉失认、穿衣失用、环境定向力障碍,相对而言,记忆力减退或言语障碍不十分明显。阿尔茨海默病神经影像学研究表明,颞叶沟回间距扩大,海马和杏仁核明显萎缩^[18](图 3)。新近文献报道,采用标记淀粉样蛋白的显像剂 ¹¹C-匹兹堡复合物 B(¹¹C-PIB)和 ¹⁸F-Florbetapir 可以提高阿尔茨海默病早期诊断的可能性^[19-20]。近年来,关于阿尔茨海默病早期诊断生物学标志的研究也受到重视^[21],如通过检测脑脊液 tau 蛋白和 $A\beta$ 不同片段含量和比例,预测轻度认知损害(MCI)的发展趋势^[22]。

2. 阿尔茨海默病病理学研究进展 迄今为止,阿尔茨海默病病因仍不十分清楚。但组织病理学

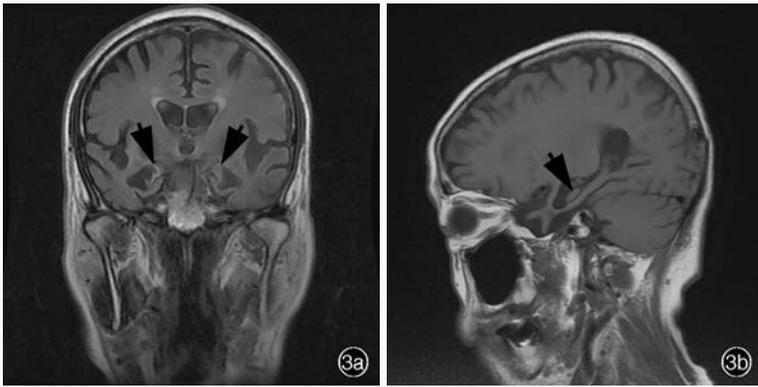


图 3 阿尔茨海默病患者, 男性, 84 岁, 病程 5 年, MMSE 评分 12 分。头部 MRI 检查所见 3a 冠状位 FLAIR 成像显示杏仁核明显萎缩(箭头所示) 3b 矢状位 T₁WI 显示海马明显萎缩(箭头所示)

Figure 3 MRI findings of a 84-year-old male patient suffering from AD for 5 years with MMSE scale 12 score. Coronal FLAIR showed obvious amygdaloid nucleus atrophy (arrows indicate, Panel 3a). Sagittal T₁WI showed obvious hippocampus atrophy (arrow indicates, Panel 3b).

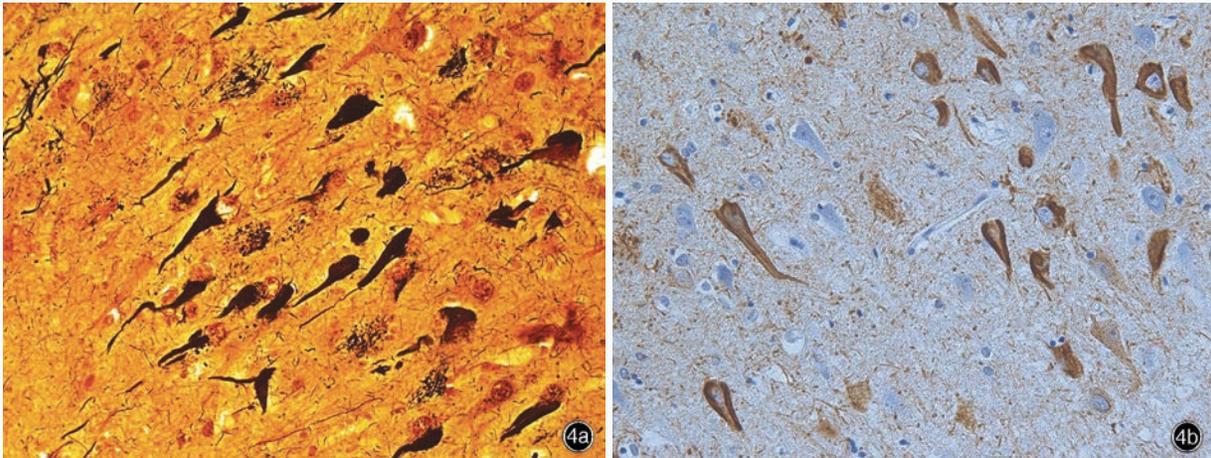


图 4 光学显微镜观察所显示的阿尔茨海默病神经原纤维缠结 中倍放大 4a 硝酸银染色 4b AT8(抗 tau 蛋白抗体)染色
Figure 4 Optical microscopy showed neurofibrillary tangles in AD. medium power magnified Silver nitrate staining (Panel 4a) AT8 staining (Panel 4b)

和蛋白质机制研究已取得丰硕成果, 最具诊断意义的病理学标志物是神经原纤维缠结和老年斑^[23-24]。(1)神经原纤维缠结: 又称神经元内丝样包涵体, 位于神经元胞体和树突。采用改良 Bielschowsky 染色、硝酸银染色(图 4a)和 Gallyas-Braak 银染检查神经原纤维缠结较为敏感。超微结构观察显示, 神经原纤维缠结由双螺旋丝蛋白(PHF)构成, 由两条直径约为 20 nm 的纤丝构成, 每隔 80 nm 呈周期性缩窄, 缩窄处直径约 10 nm。神经原纤维缠结包括神经元胞质内的经典缠结、出现在神经毡的纤丝结构(thread)和参与老年斑构成的营养不良性轴索(dystrophic neurite)。神经原纤维缠结主要由 tau 蛋白异常聚集形成, 因此, 抗磷酸化 tau 蛋白抗体也是检测神经原纤维缠结的方法(图 4b)。目前已经证实, 神经原纤维缠结由过磷酸化 tau 蛋白聚集形成, 但天然 tau 蛋白转化为双螺旋丝蛋白的机制尚未阐明。神经原纤维缠结中的 tau 蛋白包括 6 种同源成分, 即含 3R-tau 和 4R-tau 同源蛋白, 其在阿尔茨海默

病中有一定分布特点, 常见于海马、海马旁回、内嗅皮质(EC)、杏仁核和颞叶联络皮质。与老年斑的分布范围有所不同, 老年斑广泛存在于大脑新皮质, 包括初级感觉和运动皮质、枕叶视觉皮质等, 但在海马和颞叶内侧相对少见。此外, 神经原纤维缠结还具有层状分布特点, 例如多存在于内嗅皮质的 II、IV 层大型神经元内, 而 III、V、VI 层神经元内相对较少; 联络皮质的 II、III、V 层锥体神经元内易见。Braak 等^[25-26]相继采用 Gallyas-Braak 银染和免疫组织化学染色观察正常老年人和阿尔茨海默病患者脑组织神经原纤维缠结和老年斑分布规律, 提出分为 6 个时相(stage): 1~2 时相阶段, 神经原纤维缠结主要见于跨内嗅皮质、内嗅皮质, 海马 CA1 区和下脚; 3~4 时相阶段, 神经原纤维缠结累及边缘系统; 5~6 时相阶段, 神经原纤维缠结累及额颞顶叶等新皮质。他还观察发现, 认知功能障碍或痴呆患者脑组织神经原纤维缠结均处于 Braak 分期 4 时相以上。(2)老年斑: 主要位于神经毡内, 直径 4~

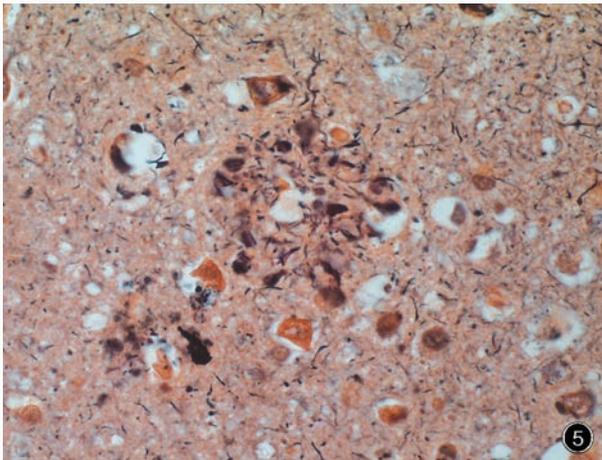


图 5 光学显微镜观察所显示的阿尔茨海默病老年斑 Bodian 染色 中倍放大

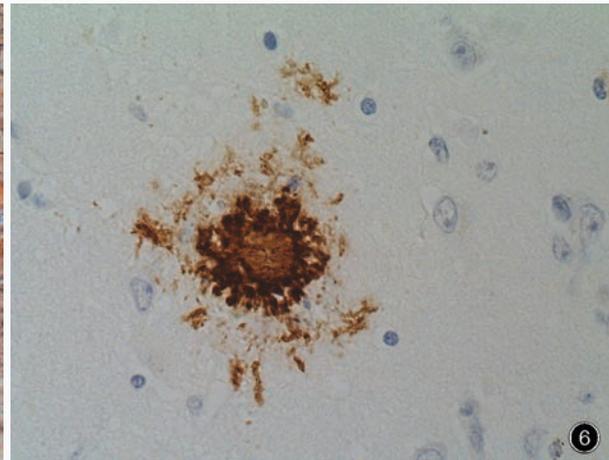


图 6 光学显微镜观察所显示的阿尔茨海默病老年斑 Aβ 染色 中倍放大

Figure 5 Optical microscopy showed senile plaques in AD. Bodian staining medium power magnified Figure 6 Optical microscopy showed senile plaques in AD. Aβ staining medium power magnified

200 μm,是由复杂蛋白质成分构成的球状结构,为阿尔茨海默病的又一重要病理学标志物。HE 染色和刚果红染色均可显示老年斑中心的淀粉样物质,采用修订的 Bielschowsky 染色和 Bodian 染色(图 5)等检查各种形态的老年斑较为理想。老年斑主要由丝状淀粉样蛋白沉积所致^[27],后者即由 APP 水解物 Aβ 构成,主要为 42 个氨基酸残基片段,少量为 40 个氨基酸残基片段。因此,采用抗 Aβ 抗体免疫组织化学染色可以较好地观察阿尔茨海默病 Aβ 相关老年斑(图 6)和血管壁变性。除 Aβ 外,老年斑还含有 tau 蛋白相关轴索变性,采用银染和抗 Aβ 抗体免疫组织化学染色所显示的老年斑可以分为经典轴索斑(neuritic plaques)和非特异性弥散斑(diffuse plaques)。前者更具病理学诊断价值。

三、帕金森病

帕金森病虽然也有 60 岁之前发病的病例,但临床流行病学调查资料显示,大部分病例发生在老年期,因此,帕金森病与阿尔茨海默病同样是一种增龄性疾病^[28],亦是老年人群发生运动障碍的最常见神经变性疾病。

1. 帕金森病临床和影像学研究进展 典型的帕金森病表现为静止性震颤、肌强直、运动减少和姿势不稳。然而近年的大量病例观察发现,帕金森病的非运动症状也是其临床表现的重要组成部分^[29],包括认知损害、情感心理障碍、躯体感觉障碍等,其认知功能障碍主要有以下表现。(1)视空间障碍:神经心理学测验可以发现,帕金森病患者依赖视觉或

前庭觉信息保持方位感的功能减退,线性方向判断错误率较高,早期帕金森病患者可存在人面再认困难等。(2)记忆力障碍:随着帕金森病运动症状和病情的进展,患者可出现不同程度的记忆力障碍,表现为工作记忆下降、短时回想困难、顺序数字排列或空间组合困难。(3)执行能力障碍:帕金森病患者存在执行能力障碍,与额叶损伤有关。此外,帕金森病患者还可能有精神行为症状,发生在疾病中晚期和药物治疗期间,表现为谵妄、幻视、焦躁不安、脾气暴躁、易怒和冲动行为等。目前的结构影像学检查方法未发现对帕金森病诊断有价值的特异性影像学改变,尤其是在疾病早期。但在病情进展过程中,可以发现一些非特异性改变,如 T₂WI 和质子密度加权像(PDWI)显示中脑轻度萎缩、黑质致密带信号模糊。功能影像学检查对帕金森病与其他帕金森综合征(如纹状体黑质变性、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和血管性帕金森综合征)的鉴别诊断有益(表 1)^[30]。目前帕金森病相关生物学标志研究尚处于探索阶段^[31]。

2. 帕金森病病理学研究进展 原发性帕金森病的大脑外观并无明显改变,其脑干切面可见中脑黑质(图 7)、脑桥蓝斑存在不同程度的色素细胞缺失。光学显微镜下可见黑质外侧带色素细胞萎缩、变性和大量缺失,伴神经胶质细胞增生,可在残留神经元内发现特征性路易小体。(1)原发性帕金森病的组织病理学标志物——路易小体:路易小体是一种神经元胞质包涵体,包括两种类型,即典型

表1 帕金森病及帕金森叠加综合征的功能影像学表现^[30]

Table 1. Functional imaging features in Parkinson's disease and Parkinson plus syndrome^[30]

Functional status of interested area	Method	Feature of Parkinson's disease	Feature of Parkinson plus syndrome
Dopaminergic terminals in the nigrostriatal pathway	PET with F-Dopa	Reduced uptake in the putamen more than in the caudate nucleus	MSA: reduced uptake in the putamen more than in the caudate nucleus PSP or CBD: the same reduced uptake in the caudate nucleus as the putamen
Striatal dopamine receptors (D2)	PET with ¹¹ C-Raclopride	Before treatment: increased uptake in the putamen After treatment: normal	MSA: reduced uptake in the striatum
Striatum opioid receptors	PET with ¹¹ C-Diprenorphine	Normal or reduced uptake in the striatum	MSA and PSP: reduced uptake in the striatum

MSA, multiple system atrophy, 多系统萎缩; PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹; CBD, corticobasal ganglionic degeneration, 皮质基底节变性

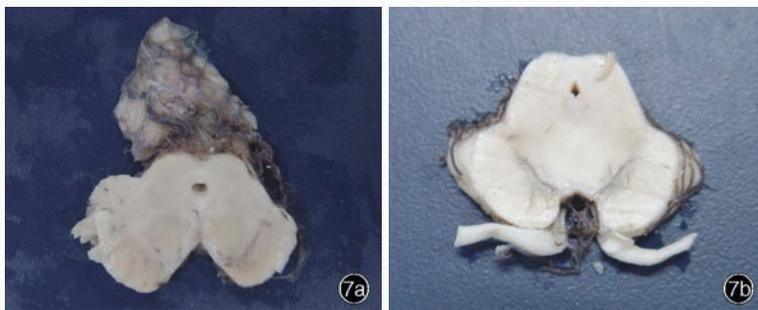


图7 大体标本观察所见 7a 帕金森病的中脑黑质 7b 正常老龄化的中脑黑质

Figure 7 Gross specimen findings. Substantia nigra in AD patient (Panel 7a) and in normal control (Panel 7b).

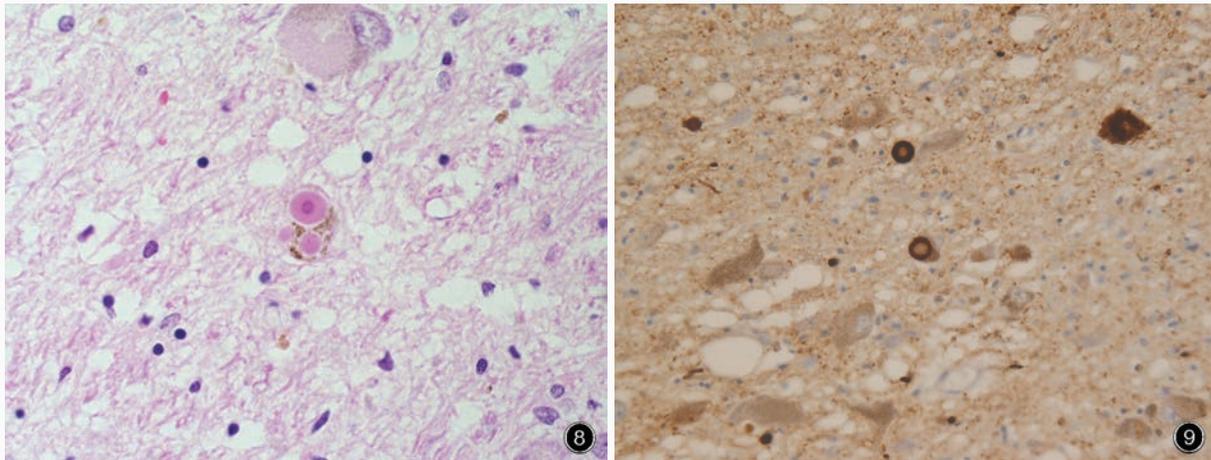


图8 光学显微镜观察所显示的帕金森病蓝斑细胞胞质路易小体 HE染色 中倍放大 图9 光学显微镜观察所显示的帕金森病脑干路易小体 α-突触共核蛋白染色 中倍放大

Figure 8 Optical microscopy revealed Lewy bodies in the cytoplasm of locus ceruleus in PD patient HE staining medium power magnified Figure 9 Optical microscopy revealed Lewy bodies in brainstem in PD patient α-Syn staining medium power magnified

和皮质型^[32-34]。经典型路易小体又称脑干型,呈球形,中心嗜伊红,周围包绕苍白“晕(halo)”,1个神经元胞质中可含有1个或多个包涵体(图8),主要见于黑质、蓝斑、无名质、迷走神经背核、中缝核、脊髓中间内外侧柱、大脑脚脑桥核、E-W核,亦可见于周围交感和副交感神经元。超微结构观察,路易小体由10~14 nm的淀粉样纤丝构成,电子显微镜下表现为中心由无形状的等电子密度物质构成,周围包绕“晕”,此“晕”由呈放射状排列的丝状物构成,α-突

触共核蛋白是其主要成分(图9)。另外,脑干神经元内还可见苍白小体(pale body),是一种具有较多颗粒样成分的嗜伊红包涵体,缺乏周晕,可能是路易小体的前体结构。目前对路易小体形成的机制尚不十分清楚。采用各种抗体标记的免疫组织化学染色发现路易小体共含有20余种蛋白质成分,主要为α-突触共核蛋白、神经微丝蛋白(NF)和泛素蛋白(ubiquitin)。细胞内泛素-蛋白酶体系统(UPS)对路易小体中丝状蛋白沉积所致细胞反应起重要作用

用,因此,路易小体内可检测到泛素蛋白、 α B-晶状体蛋白(α B-crystallin)等与蛋白质降解相关的成分。路易小体内泛素蛋白的存在有两种解释,一种可能是,丝状蛋白沉积所诱发的依赖泛素蛋白的蛋白质降解通路病理性反应;另一种可能是,由于某种底物蛋白或降解系统中蛋白酶异常而产生有害蛋白质分解。自 1998 年发现 α -突触核蛋白是路易小体较特异性的蛋白抗原成分以来,抗 α -突触核蛋白抗体免疫组织化学染色已逐渐成为路易小体相关疾病的主要病理诊断方法,同时, α -突触核蛋白的发现也促进了对路易小体相关疾病发病机制的进一步认识。(2)黑质-纹状体系统外其他结构的组织病理学改变:除黑质-纹状体系统变性外,脑中中缝核、脑桥蓝斑、延髓迷走神经背核、外周交感神经节,以及心脏和胃肠自主神经丛均存在不同程度的神经元缺失和路易小体、路易轴索变性。黑质-纹状体系统外的结构性病变与帕金森病的非运动症状存在密切关联性^[35-36]。

四、淀粉样脑血管病

众所周知,脑血管病是神经科疾病的永恒主体。实际上,脑血管老化亦是脑老化的重要组成部分。淀粉样脑血管病亦是老年人脑血管病的特殊类型之一,具有显著的增龄性发病趋势^[37],因此亦归于脑老化相关神经变性疾病范畴。解放军总医院共对 362 例 60 岁以上的老年尸头标本进行解剖,发现淀粉样脑血管病的发生率为 31.70%,其中 60~69 岁组为 22.10%、70~79 岁组为 26.70%、80~89 岁组为 46.50%,而 90 岁以上组则高达 66.70%^[38]。提示国人淀粉样脑血管病发病率与欧美、日本等发达国家的统计数据相近,说明淀粉样脑血管病同样是一种增龄性脑血管病。

1. 临床研究进展 淀粉样脑血管病相关脑病包括缺乏临床症状的隐匿性淀粉样脑血管病、引起严重神经功能障碍的脑叶出血,以及慢性进行性或亚急性进展的认知功能障碍。此外,临床病理学资料显示,部分淀粉样脑血管病也可出现不典型临床症状,如缺血性卒中,有些可合并脑血管炎^[38-39]。近年文献报道,淀粉样脑血管病可以表现为临床症状迅速进展后,其临床症状和神经影像学异常又戏剧性地得到改善,称为淀粉样脑血管病相关可逆性白质脑病。解放军总医院对 114 例淀粉样脑血管病患者进行临床病理学研究,其中 21 例为脑出血、28 例为

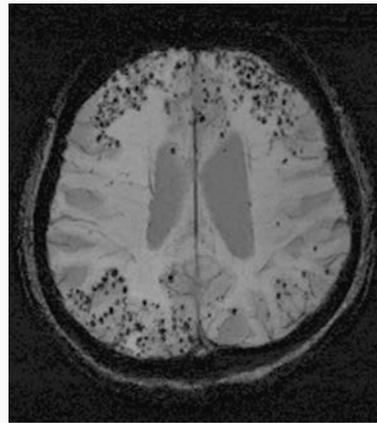


图 10 淀粉样脑血管病患者,男性,87 岁,病程为 5 年,MMSE 20 分。横断面 SWI 检查可见双侧额顶叶皮质及皮质下多发微小出血灶

Figure 10 A 87-year-old male patient suffered from CAA for about 5 years with MMSE 20. Axial SWI showed multiple microbleeding signs in cortex and subcortex of bilateral frontoparietal lobes.

脑缺血、17 例表现有痴呆症状(3 例为单纯淀粉样脑血管病性痴呆),其余病例无明确临床症状^[38]。国内其他医疗中心的病理学研究数据亦表明,淀粉样脑血管病可以表现为多种临床症状,应引起临床医师的关注^[40]。位于脑浅表和皮质的单发脑叶出血,可合并蛛网膜下隙和脑室出血,或多发脑叶出血,这些均是其常见神经影像学所见。呈急性发病的脑叶出血,CT 检查即可明确诊断,但淀粉样脑血管病相关认知功能障碍也可出现类似 Binswanger 病样的广泛性脑白质病变,磁敏感加权成像(SWI)有助于发现其特征性表现,即皮质和灰白质交界处可见多发性微小出血征^[41](图 10)。

2. 病理生理学和病理学研究进展 一般认为, $A\beta$ 损伤大脑皮质和软脑膜血管中膜和外膜,导致基底膜增厚、管腔狭窄和内弹力层断裂。这一病理过程进一步进展即可引起血管纤维素样坏死、微小动脉瘤形成,从而诱发血管破裂和出血^[39]。 $A\beta$ 沉积的关键过程包括 APP 形成与处理,以及蛋白质凝聚、纤维形成等。 $A\beta$ 构成血管壁上扭折的 β -片层样纤维,沉积于脑血管壁上的 $A\beta$ 来源尚不清楚。生化分析显示,脑实质和血管型 $A\beta$ 成分存在一些差别,血管型 $A\beta$ 的羧基末端较老年斑的 $A\beta$ 羧基末端少 2~3 个氨基酸残基,即淀粉样脑血管病的 $A\beta$ 为 40 个氨基酸残基,而老年斑为 42 个。在疾病早期, $A\beta$ 沉积于外侧基底膜;随着疾病进展,大量 $A\beta$ 蓄积导致血管中膜变性,毛细血管、微小动脉浸润,以及营养障碍性轴索斑形成。因此,淀粉样脑血管病的最基本病理改变是血管壁 $A\beta$ 沉积,以及由此引起的血管闭塞^[42], $A\beta$ 免疫组织化学染色为敏感的检测方法(图 11)。淀粉样脑血管病的 $A\beta$ 成分主要是 40 个氨



图 11 光学显微镜观察所显示的淀粉样脑血管病蛛网膜下隙血管 A β 阳性沉积 A β 染色 中倍放大

Figure 11 Optical microscopy showed A β positive deposits in the vessels of subarachnoid cavity in CAA. A β staining medium power magnified

氨基酸残基片段和少量 42 个氨基酸残基片段,病变血管包括大脑皮质和软脑膜中小动脉、微动脉,少数病变亦可累及小静脉和毛细血管。表现为血管壁纤维素样坏死(fibrinoid degeneration or necrosis)、“双桶”样管腔(double barrel lumen)、微动脉瘤形成(microaneurysm)、斑样血管病(dyschoric angiopathy)。近年来文献报道的 A β 相关性血管炎(A β -related angiitis),表现为淀粉样物质沉积的血管周围或血管壁内淋巴细胞、单核细胞和多样细胞浸润、聚集,可导致管腔增厚和闭塞,亦可伴局灶性梗死或白质脱髓鞘。

综上所述,脑老化的机制尚存在许多秘密,与之相关的神经疾病的蛋白质病理及临床前期生物学标志物和分子标志物的功能影像学研究是目前老年神经科学研究的焦点课题之一,并已逐渐受到国内学者的重视。未来焦点有可能集中在蛋白质病理的上下游相关环节,开展深入研究。

参 考 文 献

- [1] National Bureau of Statistics of the People's Republic of China. Communiqué of the National Bureau of Statistics of People's Republic of China on major figures of the 2010 Population Census (No. 1). 2011-04-28[2013-10-12]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/html/fu03.htm>. [中华人民共和国国家统计局. 2010年第六次全国人口普查主要数据公报(第1号). 2011-04-28[2013-10-12]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/html/fu03.htm>.]
- [2] Mrazek RE, Griffin ST, Graham DI. Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56:1269-1275.
- [3] Huang Y, Ma JF, Huang S. Advances in Alzheimer's disease genomics research. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:171-176. [黄越, 马建芳, 黄山. 阿尔茨海默病基因组学研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:171-176.]
- [4] Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, 12:609-622.
- [5] Gendron TF, Petrucelli L. The role of tau in neurodegeneration. *Mol Neurodegener*, 2009, 4:13.
- [6] Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of α -synuclein aggregation. *J Neurochem*, 2007, 103:17-37.
- [7] Cookson MR. α -Synuclein and neuronal cell death. *Mol Neurodegener*, 2009, 4:9.
- [8] Grossman M, Wood EM, Moore P, Neumann M, Kwong L, Forman MS, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Lee VM, Trojanowski JQ. TDP-43 pathologic lesions and clinical phenotype in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. *Arch Neurol*, 2007, 64:1449-1454.
- [9] Neumann M. Molecular neuropathology of TDP-43 proteinopathies. *Int J Mol Sci*, 2009, 10:232-246.
- [10] Geser F, Martinez-Lage M, Robinson J, Uryu K, Neumann M, Brandmeir NJ, Xie SX, Kwong LK, Elman L, McCluskey L, Clark CM, Malunda J, Miller BL, Zimmerman EA, Qian J, Van Deerlin V, Grossman M, Lee VM, Trojanowski JQ. Clinical and pathological continuum of multisystem TDP-43 proteinopathies. *Arch Neurol*, 2009, 66:180-189.
- [11] Tai HC, Schuman EM. Ubiquitin, the proteasome and protein degradation in neuronal function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9:826-838.
- [12] Hofman A, de Jong PT, van Duijn CM, Breteler MM. Epidemiology of neurological diseases in elderly people: what did we learn from the Rotterdam study? *Lancet Neurol*, 2006, 5: 545-550.
- [13] Wang LN, Tan JP, Xie HG, Zhang X, Wang W, Wang ZF, Jia JJ, Zhu MW, Zhang XH, Liu SN, Sun H, Gao ZB, Shang YC, Guo YE, Zhao YM. A cross-sectional study of neurological disease in the veterans of military communities in Beijing. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2010, 49:463-468. [王鲁宁, 谭纪萍, 解恒革, 张熙, 王伟, 王振福, 贾建军, 朱明伟, 张晓红, 刘赛男, 孙虹, 高中宝, 尚延昌, 郭艳娥, 赵一鸣. 驻京部队离退休干部神经系统疾病现况调查. *中华内科杂志*, 2010, 49:463-468.]
- [14] Zhang Y, Xu Y, Nie H, Lei T, Wu Y, Zhang L, Zhang M. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in the Chinese populations: a meta-analysis of dementia prevalence surveys, 1980-2010. *J Clin Neurosci*, 2012, 19:1333-1337.
- [15] Lam B, Masellis M, Freedman M, Stuss DT, Black SE. Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimers Res Ther*, 2013. [Epub ahead of print]
- [16] Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130(Pt 10):2636-2645.
- [17] Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 2011, 10:785-796.
- [18] Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6:67-77.
- [19] Vallabhajosula S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain beta-amyloid. *Semin Nucl Med*, 2011, 41:283-299.
- [20] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman EP, Zehntner SP, Kovrovsky DM; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-

- PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 2011, 305:275-283.
- [21] Chen B, Zheng XL. Application of proteomics technique in the study of neurodegenerative disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:4-7. [陈彪, 郑晓立. 蛋白质组学技术在神经变性疾病研究中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:4-7.]
- [22] Tosun D, Schuff N, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between CSF biomarkers of Alzheimer's disease and rates of regional cortical thinning in ADNI data. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26 Suppl 3:77-90.
- [23] Nelson PT, Jicha GA, Schmitt FA, Liu H, Davis DG, Mendiondo MS, Abner EL, Markesbery WR. Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: neuritic plaques and neurofibrillary tangles "do count" when staging disease severity. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66: 1136-1146.
- [24] Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, Castellani RJ, Crain BJ, Davies P, Del Tredici K, Duyckaerts C, Frosch MP, Haroutunian V, Hof PR, Hulette CM, Hyman BT, Iwatsubo T, Jellinger KA, Jicha GA, Kövari E, Kukull WA, Leverenz JB, Love S, Mackenzie IR, Mann DM, Masliah E, McKee AC, Montine TJ, Morris JC, Schneider JA, Sonnen JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Wisniewski T, Woltjer RL, Beach TG. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71:362-381.
- [25] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82:239-259.
- [26] Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease - associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*, 2006, 112:389-404.
- [27] Ser ý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol*, 2013, 51:1-9.
- [28] Levy G. The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol*, 2007, 64:1242-1246.
- [29] Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo MG, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia L, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrala R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Del Dotto P, Simoni L, Marconi R; PRIAMO Study Group. Non - motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol*, 2010, 257:5-14.
- [30] Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med*, 2010, 51:596-609.
- [31] Le WD, Du YL. New progress in the research of biomarkers for early Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:224-229. [乐卫东, 杜芸兰. 帕金森病早期生物学标记物研究新进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:224-229.]
- [32] Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55:259-272.
- [33] Wakabayashi K, Takahashi H. The mechanism of Lewy body formation in Parkinson's disease. *Nihon Rinsho*, 2000, 58:2022-2027.
- [34] Beyer K, Domingo-Sàbat M, Ariza A. Molecular pathology of Lewy body diseases. *Int J Mol Sci*, 2009, 10:724-745.
- [35] Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico - pathological study. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1755-1762.
- [36] Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2009, 66:167-172.
- [37] Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*, 2011, 70:871-880.
- [38] Xu D, Yang CH, Wang LN. Prevalence and characteristics of cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2003, 42:541-544. [许丹, 杨春慧, 王鲁宁. 老年人脑淀粉样血管病的临床及病理研究. *中华内科杂志*, 2003, 42:541-544.]
- [39] Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:124-137.
- [40] Zhu GM, Zhang WW, Liu Y, Li J. Arterioles in cerebral amyloid angiopathy and vascular dementia. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122:2985-2988.
- [41] Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility - weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30:232-252.
- [42] Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37:75-93.

(收稿日期:2014-01-14)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

美国食品与药品管理局

Food and Drug Administration(FDA)

弥散性血管内凝血

disseminated intravascular coagulation(DIC)

脑默认网络 default mode network(DMN)

脑葡萄糖代谢率

cerebral metabolic rate for glucose(CMRglu)

脑血流量 cerebral blood flow(CBF)

脑血流自动调节 cerebral autoregulation(CA)

脑血容量 cerebral blood volume(CBV)

内嗅皮质 entorhinal cortex(EC)

欧洲阿尔茨海默病协会

European Alzheimer's Disease Consortium(EADC)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤

dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNT)

皮克病 Pick's disease(PD)

皮质基底节变性 corticobasal ganglionic degeneration(CBD)