

# 应明确 $\beta$ 淀粉样蛋白在脑淀粉样血管病与阿尔茨海默病发病机制中的作用

刘军 曹志毓

中山大学孙逸仙纪念医院神经科, 广州 510120

通信作者: 刘军, Email: liujun6@mail.sysu.edu.cn

## Roles of amyloid- $\beta$ in the pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease should be clarified

Liu Jun, Cao Zhiyu

Department of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Liu Jun, Email: liujun6@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** 脑淀粉样血管病和阿尔茨海默病常常共存,二者在临床表现上存在着很多相似之处, $\beta$  淀粉样蛋白在这两种疾病的发病机制中都起到了关键的作用。明确  $A\beta$  的作用有助于认清疾病的本质,从而更好地把握这两种疾病不同的临床特征,更好地作出诊断和治疗。

**【关键词】** 脑淀粉样血管病; 阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200603-01768

脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)属于脑小血管病中的一种类型,由 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid- $\beta$ ,  $A\beta$ )沉积在软脑膜及大脑皮质的中、小动脉中层和外膜所致,很少影响脑干或基底节的血管。CAA作为一种脑小血管病,临床特点主要是反复多灶的自发性脑实质出血或脑梗死,是老年患者自发性脑出血(intracerebral hemorrhages, ICHs)的重要病因。除了脑出血,沉积在局部的 $A\beta$ 也可以导致炎症反应,即CAA相关炎症(CAA-related inflammation, CAA-Ri)或 $\beta$ 淀粉样蛋白相关性脉管炎( $\beta$ -amyloid-related angiitis, ABRA)<sup>[1]</sup>,此时患者表现为亚急性起病的头痛、癫痫发作、局灶性神经体征。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属于神经退行性病变,其病理特征主要为 $A\beta$ 沉积在脑组织形成的神经炎性斑块,以及磷酸化的tau蛋白在神经元内高度螺旋化形成的神经原纤维缠结。AD的临床特征可以用“ABC”来概括,包括认知功能障碍(cognitive impairment)、精神行为异常(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)以及日常生活能力(activity of daily living, ADL)下降。

CAA和AD常发生于老年人群,与衰老密切相关,两者的患病率均随着年龄的增加而上升。 $A\beta$ 沉积是CAA和AD的共同病理特征,目前针对这两种疾病都缺乏有效的临床根治手段。因此,深入探讨两种疾病之间的关系,理解 $A\beta$ 在二者发病机制中的作用,有助于理解疾病的本质,从而对临床的诊疗起到帮助。

一、 $A\beta$ 在CAA和AD发病机制中的作用及其对诊断、治疗的提示

1.  $A\beta$ 的代谢途径: $A\beta$ 是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶切割后形成的。其中42个氨基酸的肽( $A\beta_{42}$ )和40个氨基酸的肽( $A\beta_{40}$ )更容易聚集从而导致疾病。生理情况下,神经元产生的 $A\beta$ 有多种降解途径:通过胶质细胞清除、被蛋白酶降解,也可以由低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor related protein-1, LRP-1)介导,经血管内皮细胞转运,或是经血管周围引流通路排出。载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)是一种血浆蛋白,参与胆固醇转运,主要由大脑和肝脏合成,参与调节 $A\beta$ 生成,并且影响神经元和星形胶质细胞对 $A\beta$ 的清除。当上述清除途径受到损伤时, $A\beta$ 在脑实质

或血管内沉积增加<sup>[2]</sup>。相关致病基因包括 APP 基因、早老素 1 (presenilin 1, PS 1) 基因、早老素 2 (presenilin 2, PS 2) 基因等的突变也可以增加 A $\beta$  的产生。

随着年龄的增加,血管壁变硬,血管弹性变差,血流动力学降低,同时血脑屏障老化受损,这些变化影响了 A $\beta$  的清除。神经元产生的 A $\beta$  得不到及时清除从而沉积在脑组织导致神经元变性,或渗透进脑血管沉积在血管壁导致脑小血管功能障碍。衰老所致的血管弹性变差,加之 A $\beta$  在局部的沉积,更容易导致血管破裂或小血管瘤,在大型尸检中,与 CAA 相关的 ICH 患者年龄均在 60 岁以上(大多数超过 70 岁)。

2. A $\beta$  在 CAA 发病机制中的作用:不同长度的 A $\beta$  在 AD 和 CAA 的患者中分布的部位各有不同,CAA 血管中沉积的更多为可溶性更强的 A $\beta$ 40<sup>[3]</sup>。CAA 常见的病理亚型有 2 种,分别是以 A $\beta$  沉积在皮质毛细血管壁(有或没有其他动、静脉累及)为特征的 CAA1 型和 A $\beta$  沉积在软脑膜和大脑皮质小动脉中层,未累及毛细血管的 CAA2 型。A $\beta$  沉积在脑血管壁可以引起血管纤维蛋白样坏死、局灶性血管壁破裂和微动脉瘤,这些微动脉瘤使患者易反复发生血管渗漏和(或)出血。A $\beta$  沉积在脑血管壁引起的管腔狭窄也可以堵塞血管影响皮质血流灌注而引起脑缺血性损伤。局部沉积的 A $\beta$  还可以引起免疫反应,引起 CAA-Ri 或 ABRA,组织学上表现为血管周围炎症、跨血管壁或壁内的炎症浸润<sup>[4]</sup>。

3. A $\beta$  在 AD 发病机制中的作用:不同于 CAA, A $\beta$ 42 由于其 C 末端疏水性更强,更容易在脑组织聚集沉积,在 AD 中发挥更重要的作用。近年来许多证据还提示, A $\beta$  寡聚体可能毒性更强。脑实质 A $\beta$  的沉积是 AD 病理生理过程中的中心环节。A $\beta$  沉积具有细胞毒性,可以促进神经元凋亡,影响神经元葡萄糖代谢,从而影响突触活动,促进突触丢失。A $\beta$  还可以促进其他病理生理的发生,如增加 tau 蛋白磷酸化从而促进神经原纤维的缠结进程,激活补体系统破坏神经元,促进氧化应激反应增加活性氧(ROS)产生,也可以刺激小胶质细胞和星形胶质细胞释放大量促炎性细胞因子<sup>[5]</sup>。

4. CAA 和 AD 常合并存在,相互影响:CAA 患者和 AD 患者的脑内都存在 A $\beta$  沉积,这两种疾病在病理生理和临床表现上的差异主要是由 A $\beta$  沉积位置不同导致的。近年来发现 CAA 与 AD 常常并存,CAA 也可以作为 AD 的独立危险因素。同非 AD 患者相比,AD 患者脑组织可以发现更多的脑血

管病变,在尸检的 AD 患者中有超过 90% 都伴发 CAA,有 25% 伴发严重的 CAA<sup>[6]</sup>。AD 患者同时合并 CAA 会引起更严重的临床表现,同时患有 CAA 和 AD 的患者比只患 AD 的患者认知功能表现更差。Jellinger 和 Attems<sup>[7]</sup>用严格形态学标准回顾性分析 220 例 CAA 患者的病理资料显示 90.5% 的 CAA 患者有相当严重的 AD。

CAA 可以促进 AD 的病理发生。A $\beta$  沉积在软脑膜和小血管可影响血管周围引流,使 A $\beta$  清除率进一步降低,同时由于血管通透性增加,血液来源的蛋白漏入脑实质,也可以沉积在局部对神经元产生毒性作用,加重 AD 的神经元变性。AD 也可以加重 CAA 的病理,沉积在脑组织的 A $\beta$  同样可以影响脑血管功能<sup>[5]</sup>。可能机制是由于 A $\beta$  可以刺激小胶质细胞产生活性氧,导致内皮素-1 释放,使毛细血管收缩;此外, A $\beta$  可以引起中性粒细胞聚集并黏附在毛细血管,从而进一步影响脑的灌注<sup>[8-9]</sup>。

5. CAA 和 AD 的诊断治疗现状:在临床诊断中,应把握 CAA 和 AD 特征性的表现,同时要充分考虑到两种疾病同时存在的情况。影像学检查可以为诊断提供一定的依据。淀粉样蛋白正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET)可对脑内的 A $\beta$  显像,是 CAA 和 AD 病理改变的证据。典型 AD 在 MRI 上的表现主要为内侧颞叶和海马的萎缩,而皮质表面铁沉积是 CAA 的新型影像诊断标志物<sup>[10]</sup>。当患者以脑小血管病的表现为主,同时伴有认知功能障碍时,可通过认知功能障碍的表现和病程区分 CAA-Ri/ABRA 与 AD。与 AD 相比,CAA 患者的认知功能损害可能以执行功能障碍更为突出。AD 患者起病隐匿,症状在数月至数年中逐渐出现,而 CAA-Ri 常呈亚急性起病,当存在 ABRA 时,患者常常有认知功能下降和癫痫发作的表现。

在治疗上,AD 的治疗目前仍以缓解症状为主,临床上常使用胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,也可加用中药和其他药物作为辅助。作为脑血管疾病的一种,CAA 的治疗与其他脑血管疾病的治疗大体相似,其防治重点包括控制好血压、血糖、血脂等血管危险因素。值得注意的是,CAA 患者容易反复发生脑出血,应当慎用抗血小板药和抗凝药,因为使用抗血小板药和抗凝药会增加脑出血的风险。由于 AD 患者大多伴有 CAA,识别 AD 患者是否同时伴有小血管损伤,并及时对血管危险因素进行防治,对减少老年人群非外

伤性、非高血压性脑出血的发病至关重要。当 CAA 伴发 CAA-Ri 或 ABRA 时,使用激素治疗能有效缓解炎症。

## 二、总结与展望

随着人口老龄化的加重,衰老相关的疾病已成为亟待解决的社会和公共健康问题。CAA 和 AD 都与衰老密切相关,衰老以及多种危险因素降低了机体对 A $\beta$  的清除能力,导致 A $\beta$  的产生和清除失衡,从而使 A $\beta$  在脑内不同部位沉积的增加。CAA 和 AD 病理改变常同时存在,其临床表现、影像学变化可以重叠而又有各自的特征。目前针对这两种疾病仍缺乏行之有效的治疗手段。由于 A $\beta$  是 CAA 和 AD 发病中的关键,近年来国内外开展了许多针对 A $\beta$  的单克隆抗体药物治疗的研究,但都由于没有达到期待的治疗效果或存在强烈的不良反应而无法投入临床。充分了解 A $\beta$  在 CAA 和 AD 的发病机制中的作用及二者之间的交互关系,能更好地认清疾病的本质,从而寻找更好的治疗方法。使用干细胞治疗或寻找可作用于多个靶点的药物可能会给治疗 CAA 和 AD 带来希望。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Miller-Thomas MM, Sipe AL, Benzinger TL, et al. Multimodality review of amyloid-related diseases of the central nervous system[J]. Radiographics, 2016, 36(4): 1147-1163. DOI: 10.1148/rg.2016150172.
- [2] Magaki S, Tang Z, Tung S, et al. The effects of cerebral amyloid angiopathy on integrity of the blood-brain barrier[J]. Neurobiol Aging, 2018, 70: 70-77. DOI: 10.1016 / j. neurobiolaging.2018.06.004.
- [3] Coronel R, Bernabeu-Zornoza A, Palmer C, et al. Role of amyloid precursor protein (APP) and its derivatives in the biology and cell fate specification of neural stem cells[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(9):7107-7117. DOI: 10.1007/s12035-018-0914-2.
- [4] Weber SA, Patel RK, Lutsep HL. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies[J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(6): 503-513. DOI: 10.1080 / 14737175.2018.1480938.
- [5] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2016, 388(10043): 505-517. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
- [6] Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update[J]. J Neural Transm (Vienna), 2002, 109(5-6):813-836. DOI: 10.1007/s007020200068.
- [7] Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119(4):421-433. DOI: 10.1007/s00401-010-0654-5.
- [8] Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen CJ, et al. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(3): 413-420. DOI: 10.1038/s41593-018-0329-4.
- [9] Candore G, Bulati M, Caruso C, et al. Inflammation, cytokines, immune response, apolipoprotein E, cholesterol, and oxidative stress in Alzheimer disease: therapeutic implications[J]. Rejuvenation Res, 2010, 13(2-3): 301-313. DOI: 10.1089 / rej.2009.0993.
- [10] 李伟, 焦晟, 徐蕾, 等. 以皮质表面铁沉积为影像特征的脑淀粉样血管病临床特点分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(18):1397-1400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.18.008.

(收稿日期:2020-06-03)

(本文编辑:朱瑶)

·读者·作者·编者·

## 本刊对论文中化学元素与核素符号书写的要求

根据国家标准 GB 3100~3102-1993《量和单位》,本刊对论文中化学元素与核素符号的书写规定如下。

(1)化学元素符号使用罗马(正)体,首字母大写,在符号后不加圆点。(2)核素的核子数(质量数)标注在元素符号的左上角。例如: $^{14}\text{N}$ , $^{60}\text{Co}$ ,不写成 $^{14}\text{氮}$ 或 $\text{N}^{14}$ , $^{60}\text{钴}$ 或 $\text{Co}^{60}$ 。(3)分子中核素的原子数标注在核素符号的右下角。例

如: $^{14}\text{N}_2$ 。(4)质子数(原子序数)标注在元素符号的左下角。例如: $_{82}\text{Pb}$ , $_{26}\text{Fe}$ 。(5)离子价和表明阴、阳离子的符号“+”或“-”标注于元素符号的右上角,离子价数写在符号前。例如:正2价的镁离子,应写成 $\text{Mg}^{2+}$ ,不宜写成 $\text{Mg}^{++}$ 。(6)激发态标注在元素符号的右上角。例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,不写成 $^{99\text{m}}\text{锝}$ 、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。