

- [19] Bai F, Watson DR, Shi Y, et al. Specifically progressive deficits of brain functional marker in amnesic type mild cognitive impairment. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24271.
- [20] Wang ZQ, Yan CG, Zhao C, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI Study. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(10): 1720-1740.
- [21] Grady CL, Furey ML, Pietrini P, et al. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 2001, 124(pt4): 739-756.
- [22] Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4(6): e1000100.
- [23] Sanz-Arigita EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, et al. Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PLoS ONE*, 2010, 5(11): e13788.
- [24] Bai F, Watson DR, Yu H, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of posterior cingulate cortex in amnesic type mild cognitive impairment. *Brain Res*, 2009, 1302: 167-174.
- [25] Wang Z, Liang P, Jia X, et al. Baseline and longitudinal patterns of hippocampal connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *J Neurol Sci*, 2011, 309(1-2): 79-85.
- [26] Bai F, Liao W, Watson DR, et al. Mapping the altered patterns of cerebellar resting-state function in longitudinal amnesic mild cognitive impairment patients. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(1): 87-99.
- [27] Qi Z, Wu X, Wang Z, et al. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 48-55.
- [28] Jin M, Pelak VS, Cordes D. Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(1): 48-61.
- [29] Bai F, Zhang ZJ, Yu H, et al. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: A combined structural and resting-state functional MRI. *Neurosci Lett*, 2008, 438(1): 111-115.
- [30] Zhang ZQ, Liu Y, Jian TZ, et al. Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *NeuroImage*, 2012, 59(2): 1429-1440.
- [31] Han Y, Wang JH, Zhao JL, et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: A resting-state fMRI study. *NeuroImage*, 2011, 55(1): 287-295.
- [32] Bai F, Liao W, Watson DR, et al. Abnormal whole-brain functional connection in amnesic mild cognitive impairment patients. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2): 666-672.

常态脑老化的神经病理改变与认知功能下降

强静,耿媛 综述 王铭维 审校

河北医科大学第一医院神经内科,河北省脑老化与认知神经科学重点实验室,河北省石家庄市 050031

摘要:常态脑老化(NBA)并不出现阿尔茨海默病的痴呆症状,但是普遍出现不同程度的认知功能下降。神经元树突和棘突的结构性改变,以及脑白质中有髓神经纤维的大量减少,是引起常态脑老化认知功能改变的重要因素。此外, $A\beta$ 沉积和磷酸化 tau 蛋白也与常态脑老化的认知改变有关,但其影响认知的具体机制有所不同。对这些方面的深入研究有助于揭示增龄性认知障碍的原因,对脑老化相关疾病的研究和治疗具有重要意义。

关键词:常态脑老化;认知功能下降;神经元结构;白质减少;淀粉样蛋白

1 常态脑老化的临床特征

常态脑老化(normal brain aging, NBA)是一种随着增龄而出现的普遍现象,虽然不出现阿尔茨海默病的痴呆症状,但是也普遍伴发多种认知功能的

下降。在其临床表现中,注意力^[1]和记忆力随老化受到的影响最为明显,执行功能^[2]、决断力等也出现改变,而高级语言技巧则相对保留。目前对于各项认知功能的分类日趋细化,这有助于我们更精确

收稿日期:2011-09-02;修回日期:2012-01-11

作者简介:强静(1986-),女,在读硕士,主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。

通讯作者:王铭维,教授。电子邮箱:mwei99@yahoo.com。

地建立起某种认知功能与特定脑区或神经纤维、核团之间的联系。

2 脑萎缩和神经元的改变与认知功能下降

脑组织的萎缩是脑老化最先被发现的组织学特征。大量研究表明,即使是正常老年人,其脑部多个与认知功能相关的区域如海马、内嗅皮质^[3]等都会出现萎缩,额叶灰质、额叶上部、中部和内侧区域的萎缩也十分明显^[4]。而且,正常老年人海马和皮质灰质的增龄性萎缩与情节记忆、执行功能等认知功能的下降有关^[5]。起初人们都猜测这种增龄性脑萎缩可能是由神经元大量减少所引起的。但是 Peters 等^[6]却发现,恒河猴和其他一些灵长类动物皮质神经元总数量在脑老化过程中并没有明显的减少。随后, Merrill 等^[7]也证实了这一发现。正常老年人在额叶和颞叶的新皮质区虽然存在增龄性脑萎缩,但是这两个区域各自的神经元数量在 50 岁之后并没有明显的变化^[8]。Pannese 等^[9]也认为在常态脑老化中不存在神经细胞大量丢失的情况。Smith 等^[10]对幼年 and 老年猴脑分区域进行了比较,发现在前额叶的 46 区,两组动物的神经元数量并没有明显差别,但是在相邻的 8A 区,老年猴比幼年猴的神经元减少约 32%。这些结果提示我们,大脑皮质神经元的增龄性减少可能是局部性的。尽管需要更多对人脑的分区域研究来进一步证实这一结论,但至少可以肯定一点:神经元大量丢失并不是 NBA 中脑萎缩和认知功能下降的主要原因。

如果神经元数量的变化不是增龄性认知障碍的主要原因,那么有没有可能是因为神经元的结构发生了变化呢?神经元随增龄可出现一些结构的变化,如树突的数量减少和长度缩短、树突棘数量减少、轴突减少和节段性脱髓鞘、突触大量丢失。很多研究证实,老年人的前额叶、颞上部和中央前皮质的锥体神经元的树突分支和树突棘都存在退化性变化。其中,人脑前额叶皮质树突总长度、树突总节段数量和树突末端长度是随着老化而逐渐降低的^[11],对灵长类的研究也得到了相似的结论。老年动物和成年动物相比,基底树突和顶树突棘突的总数量和密度都有明显降低^[12]。老年动物和成年动物相比,顶树突和基底树突的总量约减少 25%。对短尾猴的研究发现,距神经元胞体 140 ~ 180 μm 节段内的顶树突数量随老化出现减低,而且顶树突二级分支的树突长度和节段数目都出现明显的增龄性降低^[13]。此外,顶树突和基底树突上棘突的数目和密度虽然都呈增龄性减少,但是具

有各自的特点:顶树突主要丢失的是近端棘突;而基底树突丢失的主要为远端分支。Dumitriu 等^[14]对短尾猴背外侧皮质 46 区Ⅲ层的锥体神经元和突触密度进行了研究,发现该区域棘突的数量和轴突-棘突型突触都存在增龄性减少。Dumitriu 等^[14]首先根据形态的差异将棘突分为两种类型:细型棘突和蘑菇型棘突。两者的分布也随着老化而出现改变,细型棘突在老化过程中更易受到损伤。增龄性认知功能下降与细型棘突头部的体积关系最为密切,而蘑菇型棘突不论大小或密度与行为学改变的关系都不大。至于其他的结构性改变与认知改变的关系到底如何,其影响孰重孰轻,出现这些改变的原因又是什么?这些仍需要更深入的研究加以证实。

3 白质的改变与认知功能下降

除了神经元的改变,也有很多研究探讨了脑部其他结构的增龄性变化。Wang 等^[15]发现,髓磷脂碱蛋白的水平降低和认知功能下降具有良好的相关性,这一结果提示我们,白质的病变可能是引起增龄性认知障碍的一个原因。

Pakkenberg 等^[16]最早使用立体测量学研究了人脑神经纤维数量随增龄的变化,并发现老年人大脑半球的总体积比青年人减少约 12%,白质体积减少约 28%。随后 Tang 等^[17]报道,老年人白质中神经纤维的总长度较年轻人降低约 27%。之后,Marner 等^[18]又将研究进一步深入,发现人脑从 20 岁到 80 岁的常态老化过程中,大脑半球白质总量减少约 23%,神经纤维总长度减少约 45%。这种差异主要是由细神经纤维的减少引起的,而粗大神经纤维则相对保留。人脑老化过程中,皮质下和室周白质是最易受损的部位^[19]。皮质下纤维主要由连接皮质相邻区域的短 U 型纤维组成,而室周白质则主要由长的联络纤维组成。其中长联络纤维的损伤是造成增龄性认知功能下降的主要原因^[19]。

磁共振成像技术(MRI)的一些研究也同样证实了人的大脑半球随着老化,白质的含量是降低的,可以为上述结论提供支持。一些 MRI 的研究还发现,脑老化过程中,白质在体积和微结构方面的改变都与增龄性认知功能下降关系密切^[20,21]。白质体积的减少与增龄性认知功能下降呈线性相关,其中前额叶的变化最为显著;而弥散张量成像(DTI)所反映出的脑白质微结构的改变与记忆力、执行功能等认知功能的下降存在联系^[22]。不仅如此,随着脑老化的进展,白质的信号传导特性也发生了改变。这些改变暗示着伴随着脑老化,白

质可能发生了退行性改变,影响了脑的各个部分之间的相互联系^[23]。

大量关于猴脑的研究显示,增龄性脑白质的减少主要是由有髓神经纤维的减少造成的。有研究表明,在猴的一生中,视神经和前联合的有髓神经纤维的数量平均减少约 45%^[24,25],而胼胝体的穹隆和压部减少约 25%。这几个区域内有髓神经纤维的减少与增龄都呈显著相关。如果神经传导通路中的有髓神经纤维减少,势必会影响中枢神经系统各个区域之间的联系。这一推测已经在前联合区得到了证实^[25]。总之,脑白质中有髓神经纤维的大量减少,是引起常态脑老化认知功能改变的一个重要因素。

4 损伤性物质的出现与认知功能下降

很多建立在分子机制水平上的研究为探寻脑结构改变与认知功能下降的深层原因提供了有价值的线索。淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 一直被认为是阿尔茨海默病的病理性标志物。但是,越来越多的研究发现,在没有痴呆症状的老年人中,约 25% ~ 45% 也存在 A β 沉积现象。这使得很多学者开始研究 A β 在 NBA 中扮演何种角色。Fjell 等^[26]对脑脊液中 A β 1-42 的含量进行了研究,发现当脑脊液中 A β 1-42 水平处于一定范围内时,其含量的降低与多个脑区的萎缩都有相关性。由于脑脊液中 A β 的水平可以在一定程度上反映脑组织内 A β 的清除和沉积情况,从这一结果也可以间接得出脑内 A β 沉积与脑组织萎缩相关的结论。虽然 A β 沉积的严重程度与认知功能的改变并不直接相关,但是 A β 引起的脑组织萎缩和认知功能的下降存在密切联系。Oh 等^[27]研究发现在常态脑老化人群中,A β 沉积越严重,其左侧额叶下部的灰质萎缩越明显,而这种灰质的萎缩与工作记忆的下降呈明显相关。Mormino 等^[28]也进行了类似的研究,发现脑老化过程中随增龄依次出现:A β 沉积→海马萎缩→情节记忆受损。其中,A β 沉积与情节记忆的改变也不直接相关,但海马的萎缩与 A β 沉积和情节记忆下降都具有相关性。可以推测,A β 沉积所引起的认知功能改变可能是由受累脑区的萎缩介导的,但其潜在的作用机制仍需要更深入的研究。

另一种 AD 的主要病理标志物——磷酸化 tau 蛋白,也同样可见于常态脑老化人群中。研究表明^[29],P-tau231 的水平不仅与颞叶内侧的萎缩程度相关,而且和认知功能改变也有直接联系,这一点与 A β 不同。A β 和 P-tau 在常态脑老化过程中

影响认知功能的确切机制仍不十分明确,需要更多的研究加以支持。

5 常态脑老化与阿尔茨海默病痴呆

传统观点认为常态脑老化与阿尔茨海默病痴呆是两种截然不同的状态,两者在形态学上存在很多差别,主要区别在于 AD 痴呆的脑萎缩呈进行性加重;老年斑和神经元纤维缠结更为严重,甚至可占到大脑皮质的 30% 以上;其胼胝体萎缩较常态脑老化明显,且没有常态脑老化过程中树突的代偿增生现象。但是不论是从临床表现、影像学还是病理学特征上,都发现了很多相似之处,如都存在脑萎缩,脑组织中都出现老年斑和神经元纤维缠结,而且这些病理性物质的结构也相同,这使得两者的界限日益模糊。越来越多的学者倾向于认为 NBA 与 AD 痴呆并非毫无关系,一部分 NBA 人群可以渐进性地转化为 AD。目前很多研究都致力于寻找一些特征性指标,以预测 NBA 向 AD 的转变。Herup^[30]提出了一种“老化基础假说”,认为 NBA 和 AD 存在共同的病理基础——老化。AD 是在脑细胞老化状态的基础上,受到一些始动性损伤因素,继而引发脑组织内慢性炎症反应,并与 A β 沉积相互促进而最终导致发病的。其中以 A β 和线粒体异常的相互作用最为显著,A β 可以在线粒体内沉积,其与分裂/融合蛋白的相互作用可引起线粒体功能障碍和突触功能损害等。同时,线粒体异常也加重了 A β 的毒性^[31]。但是 Karl 认为单纯的 NBA 不属于 AD 的前期阶段,倾向于将两者区别对待。这一假说的验证需要大量 NBA 与 AD 的对比研究,以便找到两者的本质区别。如果能够找到由 NBA 发展为 AD 的关键性因素,那么将会对 AD 的防治也产生重要意义。

6 结语

伴发于 NBA 的增龄性认知功能障碍可能是多种因素共同作用的结果,脑萎缩、神经元丢失和树突结构的改变、白质的退变以及脑内出现的损伤性物质可能都参与了 NBA 认知功能下降的发生和发展。对这些方面的深入研究有助于揭示增龄性认知障碍的原因,对脑老化相关疾病的研究和治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Vázquez-Marrufó M, Luisa Benítez M, Rodríguez-Gómez G, et al. Attentional neural networks impairment in healthy aging. *Rev Neurol*, 2011, 52(1): 20-26.
- [2] Silver H, Goodman C, Gur RC, et al. "Executive" func-

- tions and normal aging: selective impairment in conditional exclusion compared to abstraction and inhibition. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(1): 53-62.
- [3] Raza N, Ghislettac P, Rodrigue KM, et al. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. *Neuroimage*, 2010, 51(2): 501-511.
- [4] Driscoll I, Davatzikos C, An Y, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*, 2009, 72(22): 1906-1913.
- [5] Kramer JH, Mungas D, Reed BR, et al. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, 2007, 21(4): 412-418.
- [6] Peters A, Morrison JH, Rosene DL, et al. Feature article: Are neurons lost from the primate cerebral cortex during normal aging? *Cereb Cortex*, 1998, 8(4): 295-300.
- [7] Merrill DA, Roberts JAS, Tuszyński MH. Conservation of neuron number and size in entorhinal cortex layers II, III, and V/VI of aged primates. *J Comp Neurol*, 2000, 422(3): 396-401.
- [8] Freeman SH, Kandel R, Cruz L, et al. Preservation of Neuronal Number Despite Age-Related Cortical Brain Atrophy In Elderly Subjects Without Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(12): 1205-1212.
- [9] Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct*, 2011, 216(2): 85-89.
- [10] Smith DE, Rapp PR, McKay HM, et al. Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *J Neurosci*, 2004, 24(18): 4373-4381.
- [11] de Brabander JM, Kramers RJ, Uylings HB. Layer-specific dendritic regression of pyramidal cells with ageing in the human prefrontal cortex. *Eur J. Neurosci*, 1998, 10(4): 1261-1269.
- [12] Page TL, Einstein M, Duan H, et al. Morphological alterations in neurons forming corticocortical projections in the neocortex of aged Patas monkeys. *Neurosci Lett*, 2002, 317(1): 37-41.
- [13] Duan H, Wearne SL, Rocher AB, et al. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex*, 2003, 13(9): 950-961.
- [14] Dumitriu D, Hao J, Hara Y, et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J Neurosci*, 2010, 30(22): 7507-7515.
- [15] Wang D, Bennett DA, Mufson EJ, et al. Contribution of changes in ubiquitin and myelin basic protein to age-related cognitive decline. *Neurosci Res*, 2004, 48(1): 93-100.
- [16] Pakkenberg B, Gundersen HJG. Neocortical neuron number in humans: effects of age and sex. *J Comp Neurol*, 1997, 384(2): 312-320.
- [17] Tang Y, Nyengaard JR, Pakkenberg B, et al. Age-induced white matter changes in the human brain: a stereological investigation. *Neurobiol Aging*, 1997, 18(6): 609-615.
- [18] Marnier L, Nyengaard JR, Tang Y, et al. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *J Comp Neurol*, 2003, 462(2): 144-152.
- [19] De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam scan study. *Ann Neurol*, 2000, 47(2): 145-151.
- [20] Paul R, Grieve SM, Chaudary B, et al. Relative contributions of the cerebellar vermis and prefrontal lobe volumes on cognitive function across the adult lifespan. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(3): 457-465.
- [21] Grieve SM, Williams LM, Paul RH, et al. Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *Am J Neuroradiol*, 2007, 28(2): 226-235.
- [22] Bendlin BB, Fitzgerald ME, Ries ML, et al. White Matter in Aging and Cognition: A Cross-sectional Study of Microstructure in Adults Aged Eighteen to Eighty-Three. *Dev Neuropsychol*, 2010, 35(3): 257-277.
- [23] Charlton RA, Barrick TR, Lawes IN, et al. White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex*, 2010, 46(4): 474-489.
- [24] Sandell JH, Peters A. Effects of age on the nerve fibers in the rhesus monkey optic nerve. *J Comp Neurol*, 2001, 429(4): 541-553.
- [25] Sandell JH, Peters A. Disrupted myelin and axon loss in the anterior commissure of the aged rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 2003, 466(1): 14-30.
- [26] Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, et al. Brain atrophy in healthy aging is related to CSF levels of A β 1-42. *Cereb Cortex*, 2010, 20(9): 2069-2079.
- [27] Oh H, Mormino EC, Madison C, et al. β -Amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal aging. *Neuroimage*, 2011, 54(3): 1887-1895.
- [28] Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated β -amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1310-1323.
- [29] Glodzik L, de Santi S, Tsui WH, et al. Phosphorylated tau 231, memory decline and medial temporal atrophy in normal elders. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12): 2131-2141.
- [30] Herrup K. Reimagining Alzheimer's Disease—An Age-Based Hypothesis. *J Neurosci*, 2010, 30(50): 16755-16762.
- [31] 刘蓉, 叶兰. 阿尔茨海默病中 β 淀粉样多肽与线粒体异常及靶向治疗. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 270-274.