

- Scand J Trauma Resusci Emerg Medi, 2016,24(1):147.
- [16] Maas AI, Marmarou A, Murray GD, et al. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: The impact study [J]. Neurotrauma, 2007,24(2):232-238.
- [17] MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients [J]. BMJ, 2008,336(7641):425-429.
- [18] Majdan M, Lingsma HF, Nieboer D, et al. Performance of impact, crash and nijmegen models in predicting six month outcome of patients with severe or moderate tbi: An external validation study [J]. Scand J Trauma, Resus Emerg Med, 2014,22(1):1-10.
- [19] Gao J, Zheng Z. Development of prognostic models for patients with traumatic brain injury: A systematic review [J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8(11):19881-19885.
- [20] Timofeev I, Santarius T, Kolias AG, et al. Decompressive craniectomy — operative technique and perioperative care [J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2012,38:115-136.
- [21] Stiver SI. Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury [J]. Neurosurgical Focus, 2009,26(6):E7.
- [22] Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications associated with decompressive craniectomy: a systematic review [J]. Neurocrit Care, 2015,23(2):292-304.

组蛋白修饰在癫痫发病及治疗中的研究进展

毛玲艳 综述 丁晶,汪昕 审校

复旦大学附属中山医院神经内科,上海市 200032

摘要: 癫痫是神经内科常见疾病,近年来表观遗传机制在癫痫中的作用受到关注。组蛋白修饰作为表观遗传控制的重要一环,在癫痫,尤其颞叶癫痫的发生发展起了重要作用。此外,组蛋白修饰可能参与了癫痫认知功能下降等共患病的发生机制。组蛋白去乙酰化酶抑制剂可能成为癫痫防治、异常神经发生和认知缺陷等癫痫共患病的全新治疗靶点。本文就组蛋白修饰在癫痫发病机制及治疗中的作用进行综述。

关键词: 癫痫;组蛋白;表观遗传

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.022

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病^[1]。尽管各类新型抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs)不断研发,仍有20%~30%患者经过长期规范的、多药联合治疗,发作仍不能有效控制,成为难治性癫痫。其中颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是成人难治性癫痫中最常见的类型,约占所有癫痫类型30%,常合并抑郁、认知功能下降等症状严重影响患者的生活质量^[2]。目前认为,在高热惊厥、脑外伤或各种因素所致癫痫持续状态(epileptic status, SE)等初始损伤后,神经细胞重塑,神经环路改变,可能是癫痫发生发展的基础^[3]。初始损伤所致的基因表达、生长因子、相关的炎症蛋白和神经肽等的改变,可能与导致癫痫发生发展的分子和细

胞机制有关。组蛋白的表观遗传调控在其中发挥重要作用。

1 组蛋白修饰

组蛋白修饰是表观遗传调控的重要形式之一。每个核心组蛋白由一个球形结构域和暴露在核小体表面的N端尾区组成,其中N端氨基末端会发生多种共价修饰,包括甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化和ADP核糖基化等修饰的过程。其中组蛋白乙酰化、甲基化研究较为深入。

组蛋白乙酰化多发生在核心组蛋白N-端碱性氨基酸集中区的特定赖氨酸残基,将乙酰辅酶A的乙酰基转移到赖氨酸的 sNH_3^+ 中和掉1个正电荷。组蛋白乙酰化和去乙酰化是一组可逆的蛋白

基金项目:国家自然科学基金项目(31771184)

收稿日期:2017-05-16;修回日期:2017-09-14

作者简介:毛玲艳(1985-),女,主治医师,博士在读,主要从事癫痫的临床及基础研究。E-mail:mao.lingyan@zs-hospital.sh.cn。

通信作者:汪昕(1962-),男,教授,博士生导师,主要从事癫痫及脑血管病的临床及基础研究。E-mail:wang.xin@zs-hospital.sh.cn。

质共价修饰形式,通过改变染色质结构,在基因转录和 DNA 复制等方面起着重要作用。组蛋白乙酰化由组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)催化,使染色质结构松解,有利于转录的进行。HAT 可以通过乙酰化染色质的大片段(如编码和非启动子区)及特定基因启动子的核心组蛋白,影响整个基因表达。组蛋白乙酰化在维持突触及记忆功能中起关键作用,其功能失调与神经系统疾病密切相关,如 Rubinstein-Taybi 综合征^[4]和 Huntington 舞蹈病^[5]等。去乙酰化则由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)催化,HDAC 从核心组蛋白上移除乙酰基团,抑制基因转录。HDAC 还可以从其它蛋白(如转录因子)移除乙酰基团,改变细胞功能。HDAC 并不直接结合 DNA,而是作为多蛋白复合物的一部分,识别靶基因相关的转录激活物和抑制物等其他因子发挥作用。在细胞核内,组蛋白乙酰化与去乙酰化处于动态平衡,由 HAT 和 HDAC 共同调控。HDAC 主要分为 4 个类别,I 类:HDAC1~3、8,又称 γ RPD3-like,与 γ RPD3 有 60% 的同源序列;II 类:HDAC4~7、9、10,与酵母的 HDA1 同源;III 类:SIRT1~7,与酵母的 sir2 同源,又称 sirtuin;IV 类:HDAC11^[6]。

组蛋白甲基化常发生在 H3 和 H4 组蛋白 N 端赖氨酸或精氨酸残基上。由组蛋白甲基化转移酶(histone methyl transferase, HMT)完成。HMT 分为赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶 2 个家族。组蛋白去甲基化酶可以催化组蛋白中赖氨酸和精氨酸单、双甲基化的去甲基化。组蛋白去甲基化酶主要有 LSD1 和 JmjC 家族去甲基化酶两类。组蛋白的甲基化有抑制和激活双重效应。这些效应是由组蛋白甲基化的特定模式识别和结合核小体的蛋白质共同产生的,并进一步修饰染色质或直接影响转录。

2 癫痫中的组蛋白乙酰化修饰

癫痫发作可导致癫痫相关基因的乙酰化修饰。在匹鲁卡品(pilocarpine, Pilo)诱导的癫痫大鼠模型中发现,大鼠海马脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)上游启动子 P2 组蛋白高度乙酰化,并与 BDNF mRNA 表达上调有关,可能促进癫痫的发生发展^[7]。急性电惊厥模型中也发现,BDNF 表达的上调与 BDNF 的 P2 启动子 H4 乙酰化水平的增加有关^[8]。癫痫发作促进谷氨酸受体 2 (glutamate receptor 2, GluR2) AMPA 受体亚

基启动子区的组蛋白 H4 分子去乙酰化,导致 GluR2 表达减少、AMPA 受体 Ca^{2+} 通透性增加、神经细胞持续去极化^[7,9]。HDAC 抑制剂(HDI)曲古抑菌素 A (Trichostatin A, TSA)可逆转启动子区组蛋白去乙酰化,阻止 GluR2 水平降低^[7]。HAT 蛋白——转录共激活因子 p300 和环腺苷磷酸反应元件结合蛋白结合蛋白(CBP),其与 p300/CBP 相关因子(PCAF)相互作用。有报道发现大鼠 SE 促进了 H4 高度乙酰化,增加 CBP 的表达。KA 模型中发现 SE 促进 c-fos、c-jun 基因 H4 乙酰化水平增加,增加 c-fos、c-jun 表达。姜黄素——CBP/p300 特异性的 HAT 抑制剂,能抑制癫痫大鼠 H4 乙酰化和 c-fos、c-jun 的表达,改善 SE 的严重程度^[10,11]。

除上述兴奋性因素外,抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)在癫痫的发病中发挥重要作用,GABA 能神经元的乙酰化修饰与癫痫密切相关^[12-14]。GABA 由谷氨酸脱羧酶(GAD)合成,研究发现 TLE 患者和 Pilo 诱导癫痫模型 GAD 蛋白和 mRNA 水平的抑制,海马 GAD67/GAD65 (+) 神经元 H3 低乙酰化。第二代 HDI (JNJ-26481585)能逆转这一现象,并诱导 GABA 能神经元 GAD67/GAD65 mRNA 水平增加,缓解癫痫发作^[15]。

临床研究发现 TLE 患者的颞叶 HDAC2 表达显著增高^[16]。Pilo 诱导的大鼠模型中也发现海马区 HDAC2 表达在急性及慢性期均增高,并在 1 d、60 d 时最高,呈 U 型增高曲线^[16]。Jagirdar 等^[17]的研究却发现,KA 注射后 2~6 h 海马颗粒细胞和锥体细胞层 HDAC 1、2 和 11 表达明显下降(达 75%),12~48 h 海马所有主要细胞层的所有 I 类 HDAC mRNA 表达增加。慢性期(14 d、28 d) HDAC1、2 mRNA 表达仅在颗粒细胞和锥体细胞轻微增加。Pilo 模型中也得到了相似的结果,但在 28 d 时 HDAC 2、3、8 表达减少^[13],与 Huang 等^[16]的结果并不一致。HDAC5、HDAC9 mRNA 在 KA 模型的海马 CA1、CA3 区表达增加,并与慢性期(14~28 d)海马颗粒细胞分散区域相吻合,提示其在癫痫发生、颗粒细胞分散中的作用^[17]。在电惊厥模型中也发现大鼠额叶皮质 HDAC2 mRNA 表达及蛋白水平的上调,且 HDAC 靶基因(NMDA 受体信号通路相关基因,如 *erg1*、*Nr2a*、*Nr2b* 等基因 mRNA)表达下降,H3、H4 组蛋白水平下降,HDI 则可逆转该现象^[18]。HDAC2 是重要的认知功能负向调节剂,抑制突触可塑性和记忆形成相关基因(*erg1*、

creb1、BDNF、NMDA 受体亚单位、grin1、grin2a、grin2b 和 c-fos) 的表达^[19], 提示 HDAC2 对癫痫相关认知障碍的调控作用。

3 癫痫中的组蛋白甲基化修饰

组蛋白甲基化在癫痫发挥潜在作用。JARID1C (也称 SMCX 或 KDM5C) 是一种组蛋白去甲基化酶, 与癫痫及 X 连锁智力迟钝密切相关^[20, 21]。KDM5C 通过调节限制性沉默因子 (neuron-restrictive silencing factor, NRSF; 或称 repressor element 1-silencing transcription factor, REST) 和共阻遏因子 (CoREST、HDAC1 和 -2、G9A) 的相互作用, 从而发挥表观调控和基因沉默作用。值得注意的是, KDM5C 促进靶基因, 如 BDNF 和钠通道 2A 型 (SCN2A) 的 REST 依赖的抑制作用^[22]。KDM5C 的失活突变导致神经基因 (如 BDNF 和 SCN2A) REST 依赖沉默的受损, 加剧癫痫发作并导致 X-连锁智力低下。

中枢神经系统组蛋白甲基化机制在突触可塑性和记忆形成中发挥重要作用, 组蛋白甲基化缺陷动物模型, 可塑性基因下调, 前脑兴奋性神经元记忆功能缺失, 长期巩固情境记忆缺陷^[23-25]。组蛋白甲基化在癫痫发病机制及认知障碍等共患病的作用有待进一步研究。

4 AEDs 的组蛋白调控机制

HDI 主要的临床前研究集中在短链脂肪酸、丙戊酸 (valproic acid, VPA)、异羟肟酸 (如 TSA 和 sa-beroylanilidehydroxamic acid, SAHA)、环形四肽和苯甲酰胺类。癫痫动物模型中证实 SAHA 和 TSA 促进神经元存活^[7, 26]。SAHA 增加癫痫相关 GABA 受体蛋白稳态^[27], 通过组蛋白乙酰化调节抑制 KA 发作诱导的 TLR4/MYD88 信号传导并抑制 TLR4 基因表达, 该通路在激活小胶质细胞和触发神经元凋亡中起关键作用, 提示 SAHA 可以防止癫痫发作的脑损伤^[28]。

VPA 临床用于控制癫痫发作已数十年。既往认为其通过增加 GABA 合成、减少 GABA 降解, 降低神经元兴奋性, 抑制癫痫发作。VPA 现已被证明是有效的 I 型 HDI^[29, 30], 直接抑制 HDAC。VPA 通过增加组蛋白乙酰化, 诱导成年海马神经前体细胞分化, 抑制星形胶质细胞和少突胶质细胞分化。此外, VPA 上调神经源性转录因子 NeuroD 基因表达, 促进神经元分化、抑制胶质细胞分化^[31]。而在新生小鼠中, VPA 抑制神经干细胞活性, 抑制神经发生^[32]。在癫痫模型中, VPA 被证明能通过调节

NRSF 基因及其靶基因 GluR2、BDNF 和 synapsin I 等表达, 抑制癫痫发作介导的神经发生。癫痫发作会促进齿状回神经祖细胞的增殖, 与长期的认知功能障碍有关。而 VPA 可以通过抑制组蛋白去乙酰化阻断这一异常的神经祖细胞发生过程, 改善认知障碍的作用^[33]。长期 VPA 治疗的癫痫患者及健康对照组外周血单个核细胞组蛋白 H3 乙酰化显著增加, DNA 甲基化水平降低, 并与 VPA 血药浓度相关^[34]。以上研究均提示 HDI 在癫痫发生的可能机制, 可能成为防治如异常神经发生、认知缺陷等癫痫共病全新的治疗靶点。

另一方面, VPA 能上调正常大鼠皮质细胞 BDNF 外显子 I-IX mRNA 和 GABA α 4 亚基受体的表达, 下调 GABAAR γ 2、GAD65、GAD67 和 K⁺/Cl⁻ 共转运体 KCC2 等负责 GABA 能抑制性神经元发育的基因表达, 直接通过 HDAC 作用, 使上调基因启动子组蛋白 H3 和 H4 乙酰化水平增加, 破坏兴奋性和抑制神经元平衡^[35], 这可能参与了 AEDs 的致病机制。最近研究也提示, VPA 可能通过调控非典型的钙蛋白酶依赖性神经细胞凋亡级联, 诱导凋亡相关组蛋白 H2AX 的磷酸化, 发挥神经毒性作用^[36]。此外, VPA 和其它广谱 HDI 可引起 DNA 全面去甲基化^[37], 导致细胞死亡。在新发癫痫的患者中给予 3 个月 VPA 治疗后, 全基因组测序发现心血管、血液系统的发育及功能的基因改变^[38]。这就要求未来开发特异性更高的 HDI 以降低其神经毒性。

在育龄期女性, VPA 宫内暴露后的副作用值得关注, 如先天性畸形、智力和注意力降低。Semmler 等^[39]的研究提示 VPA 暴露与新生儿脑组织中组蛋白乙酰化、全身 DNA 甲基化的变化无关, 可能与 CA1/2 和 CA3 区域以及叶酸代谢中海马细胞数的变化有关, 其机制尚待进一步研究。

5 总结与展望

癫痫是一种复杂的疾病, 可能受到遗传、环境等多方面因素作用。过去的研究集中在癫痫的致病基因上, 但目前仍有许多癫痫类型及癫痫综合征难以锁定特异性基因, 且 AEDs 的治疗效果个体化差异较大。组蛋白修饰调控基因转录, 调控癫痫及认知等共患病过程, 这将是癫痫机制及药物治疗的全新研究方向。

参 考 文 献

[1] 常琳, 王小娜. 中国癫痫流行病学调查研究进展 [J].

- 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [2] Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1315-1329.
- [3] Scharfman HE, McCloskey DP. Postnatal neurogenesis as a therapeutic target in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2-3): 150-161.
- [4] Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1056-1072.
- [5] Jiang H, Poirier MA, Liang Y, et al. Depletion of CBP is directly linked with cellular toxicity caused by mutant huntingtin[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(3): 543-551.
- [6] Voelter-Mahlknecht S, Ho AD, Mahlkecht U. Chromosomal organization and localization of the novel class IV human histone deacetylase 11 gene[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(4): 589-598.
- [7] Huang Y, Doherty JJ, Dingledine R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(19): 8422-8428.
- [8] Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(24): 5603-5610.
- [9] Jia YH, Zhu X, Li SY, et al. Kainate exposure suppresses activation of GluR2 subunit promoter in primary cultured cerebral cortical neurons through induction of RE1-silencing transcription factor[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 403(1-2): 103-108.
- [10] Sng JC, Taniura H, Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(5): 1269-1282.
- [11] Taniura H, Sng JC, Yoneda Y. Histone modifications in status epilepticus induced by kainate[J]. *Histol Histopathol*, 2006, 21(7): 785-791.
- [12] Ritter C, Gobel CH, Liebig T, et al. An epigenetic cause of seizures and brain calcification: pseudohypoparathyroidism[J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1802.
- [13] Jagirdar R, Drexel M, Kirchmair E, et al. Rapid changes in expression of class I and IV histone deacetylases during epileptogenesis in mouse models of temporal lobe epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2015, 273: 92-104.
- [14] Lusardi TA, Akula KK, Coffman SQ, et al. Ketogenic diet prevents epileptogenesis and disease progression in adult mice and rats[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 99: 500-509.
- [15] Wang JG, Cai Q, Zheng J, et al. Epigenetic Suppression of GADs Expression is Involved in Temporal Lobe Epilepsy and Pilocarpine-Induced Mice Epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(7): 1751-1760.
- [16] Huang Y, Zhao F, Wang L, et al. Increased expression of histone deacetylases 2 in temporal lobe epilepsy: a study of epileptic patients and rat models[J]. *Synapse*, 2012, 66(2): 151-159.
- [17] Jagirdar R, Drexel M, Bukovac A, et al. Expression of class II HDACs in two mouse models of temporal lobe epilepsy[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(4): 717-730.
- [18] Park HG, Yu HS, Park S, et al. Repeated treatment with electroconvulsive seizures induces HDAC2 expression and down-regulation of NMDA receptor-related genes through histone deacetylation in the rat frontal cortex[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(9): 1487-1500.
- [19] Graff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain[J]. *Nature*, 2012, 483(7388): 222-226.
- [20] Abidi FE, Holloway L, Moore CA, et al. Mutations in JARID1C are associated with X-linked mental retardation, short stature and hyperreflexia[J]. *J Med Genet*, 2008, 45(12): 787-793.
- [21] Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007, 145C(4): 383-392.
- [22] Tahiliani M, Mei P, Fang R, et al. The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation[J]. *Nature*, 2007, 447(7144): 601-605.
- [23] Gupta S, Kim SY, Artis S, et al. Histone methylation regulates memory formation[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(10): 3589-3599.
- [24] Akbarian S, Huang HS. Epigenetic regulation in human brain-focus on histone lysine methylation[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(3): 198-203.
- [25] Kerimoglu C, Agis-Balboa RC, Kranz A, et al. Histone-methyltransferase MLL2 (KMT2B) is required for memory formation in mice[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(8): 3452-3464.
- [26] Kobow K, Blumcke I. The methylation hypothesis: do epigenetic chromatin modifications play a role in epileptogenesis?[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 4): 15-19.
- [27] Di XJ, Han DY, Wang YJ, et al. SAHA enhances Proteostasis of epilepsy-associated alpha1(A322D) beta2 gamma2 GABA(A) receptors[J]. *Chem Biol*, 2013, 20(12): 1456-1468.
- [28] Hu QP, Mao DA. Histone deacetylase inhibitor SAHA attenuates post-seizure hippocampal microglia TLR4/MYD88 signaling

- ling and inhibits TLR4 gene expression via histone acetylation [J]. BMC Neurosci, 2016, 17(1): 22.
- [29] Gottlicher M. Valproic acid; an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases[J]. Ann Hematol, 2004, 83(Suppl 1): S91-S92.
- [30] Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen [J]. J Biol Chem, 2001, 276(39): 36734-36741.
- [31] Hsieh J, Nakashima K, Kuwabara T, et al. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(47): 16659-16664.
- [32] Foti SB, Chou A, Moll AD, et al. HDAC inhibitors dysregulate neural stem cell activity in the postnatal mouse brain [J]. Int J Dev Neurosci, 2013, 31(6): 434-447.
- [33] Jessberger S, Nakashima K, Clemenson GJ, et al. Epigenetic modulation of seizure-induced neurogenesis and cognitive decline[J]. J Neurosci, 2007, 27(22): 5967-5975.
- [34] Tremolizzo L, Difrancesco JC, Rodriguez-Menendez V, et al. Valproate induces epigenetic modifications in lymphomonocytes from epileptic patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 39(1): 47-51.
- [35] Fukuchi M, Nii T, Ishimaru N, et al. Valproic acid induces up- or down-regulation of gene expression responsible for the neuronal excitation and inhibition in rat cortical neurons through its epigenetic actions[J]. Neurosci Res, 2009, 65(1): 35-43.
- [36] Bollino D, Balan I, Aurelian L. Valproic acid induces neuronal cell death through a novel calpain-dependent necroptosis pathway[J]. J Neurochem, 2015, 133(2): 174-186.
- [37] Dong E, Chen Y, Gavin DP, et al. Valproate induces DNA demethylation in nuclear extracts from adult mouse brain[J]. Epigenetics, 2010, 5(8): 730-735.
- [38] Rakitin A, Koks S, Reimann E, et al. Changes in the Peripheral Blood Gene Expression Profile Induced by 3 Months of Valproate Treatment in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy[J]. Front Neurol, 2015, 6: 188.
- [39] Semmler A, Frisch C, Bleul C, et al. Intrauterine valproate exposure is associated with alterations in hippocampal cell numbers and folate metabolism in a rat model of valproate teratogenicity[J]. Seizure, 2017, 46: 7-12.

血管性痴呆的诊断和治疗进展

罗燕 综述 付剑亮 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

摘要:血管性痴呆(VaD)是由血管性危险因素或脑血管病(如脑梗死、脑出血和皮质下白质的缺血性改变)等引起的有认知障碍表现的临床综合征。VaD病因学多样化,影像学表现各不相同,并且和经典的阿尔茨海默病(AD)有部分共同的危险因素和病理改变,给VaD患者的临床诊断和治疗带来了一定的困难。本文就近几年VaD的诊断和治疗进展进行综述。

关键词:血管性痴呆;诊断;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.023

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是指由不同的病因学导致脑血管病变,继发脑低灌注改变,影响大脑供氧和供能所导致的认知功能障碍综合征,约占老年期痴呆患者的16%^[1]。根据所累及的病变血管的不同以及相应病理改变的差异,VaD

又可分为不同的临床亚型,是一组在病因学上具有异质性的疾病综合征,随着对VaD认识的加深,很多观点需要进行更新。

1 VaD 诊断标准及相关概念

目前诊断VaD使用较广的4种国际公认的诊

基金项目:国家自然科学基金(81672243)

收稿日期:2017-03-30;修回日期:2017-10-11

作者简介:罗燕(1992-),女,硕士研究生,主要从事老年性痴呆和脑血管病的研究。

通信作者:付剑亮(1970-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事老年性痴呆和脑血管病的研究。E-mail:fujianliang@163.com。