

drome and periodic limb movements after ischemic stroke in the right lenticulostriate region [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(2): 157-160.

- [24] Coelho FM, Georgsson H, Narayansingh M, et al. Higher prevalence of periodic limb movements of sleep in patients with history of stroke [J]. *Clin Sleep Med*, 2010, 6(5): 428-430.
- [25] Lee SJ, Kim JS, Song IU, et al. Poststroke restless legs

syndrome and lesion location: anatomical considerations [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(1): 77-84.

- [26] Wetter TC, Eiseensehr I, Trenkwalder C. Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2004, 5(4): 401-406.
- [27] Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6: 337-346.

血管性认知障碍的脑脊液生物标记物的研究进展

任艳艳, 安全, 李小旋 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内科, 河北省石家庄市 050051

摘要: 血管性认知障碍 (VCI) 的病理生理过程包括炎症因子的浸润、神经纤维及细胞外基质的破坏及血脑屏障的破坏等各个环节, 而以上过程可产生大量的血液或脑脊液生物标记物。近年来的一些小样本研究发现有些生物标记物对 VCI 及阿尔茨海默病 (AD) 的鉴别具有一定作用, 逐渐引起广泛关注。本文对 VCI 的多种类型脑脊液生物标记物进行了总结, 以进一步了解 VCI 病理生理机制, 并期望对未来相关研究方向提供帮助。

关键词: 血管性认知障碍; 脑脊液; 生物标记物

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.025

血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是由心脑血管因素, 包括脑卒中、脑小血管病变、心脑血管危险因素、脑血管炎症和脑血管动静脉畸形等因素造成的认知功能下降, 具有一定可逆性。随着老龄化社会的到来, VCI 的发生率越来越高, 对社会及个人均带来极大的经济负担。目前对 VCI 的诊断主要依靠临床特征、影像学检查及认知检测等, 相对于磁共振技术在临床对 VCI 诊断中的作用, 脑脊液分子生物学的检测则更多的应用于实验室研究中。但是脑脊液中生物分子的检测可以间接反映脑血管损害致认知障碍过程的病理生理过程, 并在某些情况下可以预测疾病的严重程度, 在 VCI 的发展发生过程中起到重要作用。

1 神经递质类——乙酰胆碱和胆碱

乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 作为一种神经递质, 与人类的学习及记忆密切相关, 而胆碱作为

Ach 的前体, 同样在提高记忆及信息传递方面起到重要作用。有研究表明阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 及血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 患者均存在胆碱能神经元的丢失, 同时在患者脑脊液中均检测到 Ach 含量的下降, 证明 AD 和 VD 可能拥有相似的病理生理机制, 但脑脊液中 Ach 含量的检测看似并不能严格区分两种认知障碍。与此同时, 该研究还证明在 VD 患者脑脊液中胆碱含量有所升高, 这一点可区别于 AD 患者及正常对照组^[1]。所以对脑脊液中 Ach 及胆碱的成比例检测对 VCI 的诊断可能提供帮助。

2 炎症类

2.1 白介素-6 和白介素-8

无论是大血管动脉粥样硬化还是小血管硬化均存在一定的炎症损害, 而白介素 (interleukin, IL) 作为炎症反应的一类细胞因子标记物, 在血管损害

基金项目: 河北省自然科学基金 (H2013307046); 河北省重大医学科研课题项目 (zd2013005)

收稿日期: 2018-01-08; **修回日期:** 2018-03-08

作者简介: 任艳艳 (1992-), 女, 硕士研究生, 主要从事血管性认知障碍的研究。

通信作者: 吕佩源 (1962-), 男, 副院长, 博士, 主要从事血管性认知障碍的研究。Email: peiyuanlu@163.com。

中起到重要作用。IL 种类较多,可以由内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞等多种细胞产生,参与细胞的信息传递和免疫调节,在炎症反应中作用重大。有研究表明 VD 患者脑脊液中 IL-6 水平明显升高,而 IL-8 在不同程度的 VCI 中亦有所不同^[2]。说明脑脊液中 IL 水平的检测对 VCI 的诊断起到一定作用。

2.2 肿瘤坏死因子受体

肿瘤坏死因子受体属肿瘤坏死因子受体超家族成员,在人体中分布广泛,其与肿瘤细胞因子的结合可激活核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 等多种生物活性物质的信号传递并引起细胞坏死。研究发现肿瘤坏死因子受体在 VD 患者脑脊液中含有量明显升高,可能参与 VCI 早期发病,并且与 β 淀粉样蛋白代谢相关^[3]。

2.3 血管内皮生长因子和转化生长因子 β

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在血管生成依赖性疾病中含量明显升高,其可促进血管通透性增加、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等,而转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 是一类多肽类生长因子,对细胞的增殖与分化、细胞外基质的产生、血管的生成和细胞凋亡等均起重要作用。研究表明在 VD 患者脑脊液中存在 VEGF 和 TGF- β 含量的升高,并且与 β 淀粉样蛋白水平相关,研究者认为这些分子的鞘内水平与 VD 的临床严重程度和脊髓内 β 淀粉样蛋白水平有关^[4]。可以认为两者在脑脊液中的检测可对 VCI 的早期诊断起重要作用。

3 血脑屏障结构相关类——脑脊液/血清白蛋白比值

脑脊液白蛋白含量增多一般表示血脑屏障的破坏。研究发现在 VCI 和 VD 患者甚至脑小血管病患者中均存在脑脊液/血清白蛋白比值升高现象^[5,6]。由此表明,在 VCI 患者早期未出现明显认知损害时即可出现脑脊液白蛋白含量的升高,对 VCI 早期识别及早期治疗具有重要意义。

4 细胞外基质破坏类——基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一组能够降解血管细胞外基质成分的酶类,在生长发育、肿瘤生长、大脑发育及损伤中均起到重要作用。正常情况下, MMPs 表达量很少,但在病理情况下可大量表达。在大脑长期慢性缺氧情况下,大量表达的 MMPs 可攻击神经细胞单元的基膜蛋白和紧密连接蛋白,导致血脑屏障的破

坏,还可攻击神经髓鞘,导致神经细胞脱髓鞘改变。研究证明, VCI 患者脑脊液中 MMPs 含量发生明显变化,包括 MMP-9 含量升高, MMP-2 含量降低以及 MMP-3 活性增强等^[7]。MMPs 引起的细胞外基质破坏在 VCI 的病理生理过程中起到举足轻重的作用,可以对未来 VCI 的治疗方向提供帮助。

5 神经纤维及轴突和神经髓鞘损伤类——磷脂酶 A2

磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 是一类催化甘油磷脂 sn-2 酯键水解反应的超家族酶系,其酶解产物为多不饱和脂肪酸和溶血磷脂。PLA2 广泛存在于动物各种组织的细胞膜和细胞器膜上,作为第二信使参与信号转导、基因表达和细胞增殖等。在神经细胞中, PLA2 参与细胞膜流动与更新、胆碱酯酶的分泌和抗氧化应激反应等,对人类的学习及记忆功能起到重要作用。以往对 PLA2 的研究多集中于 AD 患者,而目前研究亦观察到在 VCI 患者脑脊液中细胞内 PLA2 活性亦有所下降,并与正常人群相比有统计学意义^[8]。脑脊液 PLA2 活性的检测对 VCI 的筛查具有重要意义。

6 神经退行性变类

6.1 Tau/P-Tau/A β 42

Tau 蛋白 (Tau) 是神经细胞骨架微管相关蛋白组成成分之一,其在正常脑中的表达可与微管蛋白结合促进微管的形成。而 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 是大脑皮质老年斑的主要成分,主要见于 AD 患者中。有研究观察到, Tau 及 A β 42 在 AD 及 VD 患者大脑中均可大量表达,并可出现异常磷酸化 Tau 蛋白 (P-Tau) 的聚集。过度表达的 Tau、P-Tau 及 A β 42 均可在脑脊液中检测出,且在两种痴呆患者脑脊液中含有量有所差别。但研究表明以上 3 种标记物在脑脊液中含量的差异不足以鉴别 AD 和 VD,但 3 种标记物分别结合后的检测结果,如 A β 42/Tau、A β 42/p-Tau 及 Tau \times P-Tau/A β 42,在两种痴呆患者脑脊液检测结果中有所不同,因此,证明此种检查手段可以用以鉴别 AD 和 VD^[9]。而其早期检测对 VCI 的筛查亦有帮助。

6.2 神经丝轻链多肽

神经丝 (neurofilament protein, NF) 是神经元细胞骨架的主要成分,可维持神经细胞形态,负责轴浆运输,并在轴突再生方面起关键性作用,而神经丝轻链多肽 (neurofilament light polypeptide, NF-L) 作为 NF 的组成成分之一,在神经元中含量最丰富。

当神经细胞轴突发生损害或退行性变时,可造成 NF-L 的降解,并释放至脑脊液中。有关研究表明,皮质下 VCI 患者脑脊液中存在 NF-L 含量的升高,并与 AD 等其他类型认知障碍患者存在差异^[10]。而在非痴呆性脑小血管病患者中,脑脊液中 NF-L 的含量亦与脑白质病变的程度成正相关^[11]。所以,脑脊液中 NF-L 的含量异常可以作为 VCI 的生物标记物之一,并帮助进一步了解神经元细胞的损害程度。

7 小结和展望

VCI 生物标记物的发现补充了影像学研究在病理生理机制发现上的欠缺,而且也为 VCI 的治疗提供了病理生理基础。但目前的大多研究发现多数生物标记物并不能准确区分 VCI 及 AD,其在临床实践中缺少特异性。且目前对于 VCI 生物标记物的研究大多是小样本研究,未来还有待大样本及前瞻性的研究以进一步明确生物标记物在不同种认知障碍类型中的作用。言虽如此,但某些脑脊液生物标记物仍展示着良好的研究前景:如脑脊液/血清白蛋白比值、MMPs、NF-L 及 Tau/P-Tau/A β 42 等^[12],它们可直接反应血脑屏障破坏、细胞基质及轴突损害和神经细胞退行性变的程度,并可对认知障碍的靶向治疗研究提供新方向。Sun 等^[13]指出对 VCI 的抗病理治疗是一种潜在的治疗方式。而目前已有研究表明胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐的使用对 VCI 患者认知功能有所改善^[14]。所以,对生物标记物,特别是脑脊液生物标记物的发现和研究,将使认知障碍的治疗进入精准医学时代。

参 考 文 献

- [1] Jia JP, Jia JM, Zhou WD, et al. Differential acetylcholine and choline concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(8): 1161-1164.
- [2] Schmitz M, Hermann P, Oikonomou P, et al. Cytokine profiles and the role of cellular prion protein in patients with vascular dementia and vascular encephalopathy [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(9): 2597-2606.
- [3] Buchhave P, Zetterberg H, Blennow K, et al. Soluble TNF receptors are associated with Abeta metabolism and conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment [J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(11): 1877-1884.
- [4] Tarkowski E, Issa R, Sjogren M, et al. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF-beta in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Neurobiol Aging, 2002, 23(2): 237-243.
- [5] Rosenberg GA. Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia [J]. J Neurochem, 2017.
- [6] Skillback T, Delsing L, Synnergren J, et al. CSF/serum albumin ratio in dementias: a cross-sectional study on 1861 patients [J]. Neurobiol Aging, 2017, 59: 1-9.
- [7] Rosenberg GA. Matrix Metalloproteinase-Mediated Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment of the Binswanger Type [J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(2): 195-202.
- [8] Smesny S, Stein S, Willhardt I, et al. Decreased phospholipase A2 activity in cerebrospinal fluid of patients with dementia [J]. J Neural Transm (Vienna), 2008, 115(8): 1173-1179.
- [9] Llorens F, Schmitz M, Knipper T, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Show Different but Partially Overlapping Profile Compared to Vascular Dementia [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 289.
- [10] Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, et al. Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2009, 28(4): 348-356.
- [11] Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions-cross-sectional results from the LADIS study [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(3): 377-382.
- [12] Wallin A, Kapaki E, Boban M, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease - A consensus report [J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 102.
- [13] Sun MK. Potential Therapeutics for Vascular Cognitive Impairment and Dementia [J]. Curr Neuropharmacol, 2017.
- [14] Farooq MU, Min J, Goshgarian C, et al. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment [J]. CNS Drugs, 2017, 31(9): 759-776.