

血管性认知障碍不可干预危险因素研究进展

刘玲 综述 马英 审校

川北医学院附属医院神经内科,四川省南充市 637000

摘要:血管性认知障碍(VCI)是由血管危险因素、环境因素和遗传因素等多种因素共同作用所致的疾病,其中血管危险因素及环境因素多属于可干预危险因素,若早期干预可以预防和延缓 VCI 的发展,然而血管危险因素及环境因素并不能完全解释 VCI 发病机制。不可干预危险因素,如人口学特征和遗传因素等可能是 VCI 发生发展的病理生理基础。本文就 VCI 不可干预危险因素做一综述,以期为其发病机制和病理生理学基础提供分子生物学证据。

关键词:血管性认知障碍;人口学特征;遗传因素;不可干预危险因素

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.020

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是仅次于神经变性疾病的最常见的认知功能障碍的原因之一,是指由脑血管病及其危险因素引起的以不同程度认知功能损害为特点的一组临床综合征^[1]。根据有无遗传因素参与 VCI 分为散发性 VCI 及遗传性 VCI,其中散发性 VCI 又可称为非遗传性 VCI,遗传性 VCI 又分为脑淀粉样血管病变(cerebral amyloid angiopathy, CAA)引起的认知功能障碍和常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质病变(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephathy, CADASIL)导致的认知功能障碍^[2]。随着分子生物学技术的发展,越来越多的学者致力于对 VCI 相关遗传学因素的研究。以期通过 VCI 遗传学因素的研究为 VCI 预防、诊断和治疗提供基础依据。

1 人口学特征

人口学特征是 VCI 不可干预危险因素,包括年龄、性别、家族史和种族等因素;其中高龄、男性以及具有家族史是 VCI 重要危险因素。

Iadecola 等^[3]报道高龄是 VCI 十分重要的危险因素之一,原因在于脑功能随着年龄的增长呈现下降趋势,以前额叶和皮质下的单胺能系统的功能降低最为明显,其中多巴胺系统的退化导致多巴胺神经传递的有效性降低,涉及额叶纹状体系统的功能如运动速度、抽象思维、注意、词语学习和记忆都会降低^[4],且 65 岁以后脑血管疾病的发病率呈明

显增长,故而增加 VCI 的发病率。加拿大健康和老龄化研究(Canadian Study of Health and Aging, CSHA)发现,65 岁以上老年人的 VCI 患病率约为 5%^[5]。在我国流行病学统计表明,65 岁以上老年人血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的发病率约 1.1%~3.0%,年发病率在 5‰~9‰,但目前还缺乏完整可靠的 VCI 流行病学资料。

VCI 与性别的研究存在一定争议, Mijajlovic 等^[6]研究认为男性发生 VCI 的概率更高,其原因之一可能在于男性吸烟和饮酒等脑血管危险因素的比例高于女性^[7],且男性的卒中患病率高于女性。Chen 等^[8]研究显示大约 2/3 的中风患者可能患有 VCI,故 VCI 发病率男性高于女性。另一原因在于雌激素可以通过减少神经细胞凋亡、抗氧化及抗炎、增加大脑血流、增加葡萄糖转运至脑内和减轻应激时的皮质激素反应等作用机制发挥神经保护功能^[9],故男性 VCI 的发病率可能高于女性。但 Dong 等^[10]研究却显示女性发生 VCI 发病的概率更高,其原因可能是老年人中男性总的认知功能好于女性,而女性的教育程度、经济状况要差于男性,所从事的工作多以体力劳动为主,没有更多的机会发挥大脑的作用^[11],故 VCI 的发病率可能是女性高于男性。关于 VCI 的性别差异具体定论仍需进一步的流行病学调查予以明确。

种族与 VCI 的关系受多种因素的影响,既有生活习惯及环境因素,又有遗传因素的参与,同时与

基金项目:国家自然科学基金(81400966);四川省教育厅科研基金(15ZA0209)

收稿日期:2018-03-13;修回日期:2018-07-09

作者简介:刘玲(1991-),女,硕士研究生,主要从事神经病学研究。

通信作者:马英(1979-),女,医学博士,教授,硕士研究生导师,主要从事神经病学研究。E-mail:yingma1314@126.com。

种族的地域分布和文化背景等密切相关^[12],故而种族对 VCI 发病率的影响尚无明确定论。Zissimopoulos 等^[13]研究显示非裔美国人比欧裔美国人更易发生 VCI;而有研究显示黑人和白人 VCI 发病率相似;也有研究发现不同种族间对降低体重所采取的行为方式及态度不尽相同,如与黑人相比,白人较少参加常规的体育锻炼,可能更易发生认知功能障碍;另外,与白人相比,黑人吸烟的比例较高,可能更易发生 VCI^[14]。膳食特点以碳水化合物为主的中国人和以高脂饮食为主的西方人相比,西方人可能更易患 VCI。种族之间的发病差异是多种因素的共同作用结果,目前尚无随机对照研究可以明确各种族人群的发病特点,故种族与 VCI 的关系需要一个长期、庞大、复杂、系统的研究来进一步明确。

就目前 VCI 的发病并无明确的家族史,其可能与多种遗传相关性疾病,如高血压、糖尿病、高脂血症、慢性血管病变和脑卒中有关,也可能与多种遗传基因,如 ApoE、MTHFR、ACE、PON1 和 Notch3 等有关。

2 遗传因素

研究显示 ApoE 和 PON1 可通过影响脂质代谢,ACE 可通过加速动脉粥样硬化进程,MTHFR 可通过影响同型半胱氨酸代谢,Notch3 可通过破坏 Notch 信号通路促进脑血管疾病的发生,进而增加 VCI 的发病率,然而这些基因单独都不能解释 VCI 发生发展的病理生理全过程。

2.1 载脂蛋白 E

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一种富含精氨酸的碱性蛋白受体,位于 19q13.32 上,由 299 个氨基酸残基组成,分子量为 34 kDa,含有 4 个外显子及 3 个内含子^[15]。其主要生理功能是清除乳糜微粒和极低密度脂蛋白残余物的受体的配体,在中枢神经系统中,参与了神经发育、再生、修复以及学习记忆等生理过程^[16]。脂质代谢异常与脑血管疾病发生密切相关,Gamba 等^[17]和 Martin 等^[18]已经提出有效的胆固醇转运是突触可塑性的细胞重塑的重要组成部分,该过程的分解对认知功能有重要贡献,胆固醇代谢的一个重要调节成分是 ApoE。所以缺乏 ApoE 会引起血浆中富含胆固醇的残余物增加可致动脉粥样硬化,进而通过增加脑血管疾病的发生对认知功能产生影响^[19],最终导致 VCI 的发生。ApoE 的表达被配体激活的核受体 PPAR- γ 和肝 X 受体 (LXR) 转录调节,其与类视黄

醇 X 受体 (RXR) 形成专性异二聚体。转录活性受体结合对中任一成员的调控。PPAR- γ -RXR 和 LXR-RXR 以前馈方式起作用以诱导 ApoE,其脂质转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1 和核受体本身。这些受体的激动剂也作用于巨噬细胞和小胶质细胞以刺激它们转变成替代活化状态并促进吞噬作用^[20]。而小胶质细胞不仅能通过吞噬作用清除脑内特有物质如鞘磷脂碎片和异常聚集的蛋白等,也会吞噬清除脑内活的神经元,引起脑内神经元的丢失,此过程可能加速神经退行性病变的过程^[21],促进 VCI 的发生发展。ApoE 的表达也可通过激活周细胞 (pericyte) 中的 CypA-NF- κ B-MMP9 途径导致血-脑屏障的破坏,而血脑屏障损害反过来导致多种血液来源的神经毒蛋白被神经元摄取增加,以及微血管和脑血流减少^[22],造成脑组织缺血缺氧坏死,从而可能促进脑血管疾病的发展,进而造成 VCI 的发生。其中关联最密切的是 ApoE4 等位基因,ApoE4 可通过 JNK2 依赖性磷酸化促进巨噬细胞中脂质的摄取,从而调节泡沫细胞形成,使血管发生动脉粥样硬化^[20],进而加速脑血管疾病发生的可能,最终可能影响 VCI 的病理生理过程。

2.2 对氧磷酸 1

对氧磷酸 1 (paraoxonase 1, PON1) 是一种糖蛋白,定位于 7q21.3-q22.1,含 355 个氨基酸,包括 9 个外显子和 8 个内含子,由肝脏合成,分子量约 44 kD^[23]。PON1 可能通过影响脂质代谢过程对认知功能造成一定的影响,表现在抑制低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的生成和水解氧化型 LDL,抑制巨噬细胞的氧化应激,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[24]。PON1 有近 200 个单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphism, SNP) 位点^[23],其中 PON1 rs662 为 PON1 中常见的基因多态性位点,AA 型产生的 PON1 酶活性低,GG 型产生的 PON1 酶活性高,杂合子 GA 型的酶活性介于两者之间^[25]。PON1 如何参与 VCI 的具体机制尚不清楚,可能与 VCI 患者机体的 PON1 水平降低,导致机体参与水解脂质过氧化物的能力减弱,造成机体的脂质过氧化物大量聚集,引起炎性介质的大量释放,炎性细胞进入内皮间隙,形成大量的泡沫细胞,从而加速动脉粥样硬化的进程,增加脑血管发生的危险性并增加 VCI 的患病率^[26]。

2.3 血管紧张素转化酶

人的血管紧张素转化酶 (angiotensin converting

enzyme, ACE) 位于 17q23 上, 基因全长 44769 bp, 共有 48 个外显子, 编码 1306 个氨基酸残基的蛋白, 在调节全身血压和体液电解质平衡中起着重要的作用^[27]。ACE 基因可能通过调节血液中血管紧张素 I 转换酶的水平, 从而影响血管张力的调节和血管平滑肌细胞的增生。进而影响动脉粥样硬化的过程^[28], 最终增加 VCI 的患病率。而以其第 16 内含子存在或缺失一长为 287 bp 的 Alu 片段为标志, 分为插入 (I) 和缺失 (D) 2 种等位基因, 组成 DD、ID 和 II 三种基因型^[27]。其中 ACE ID 与 VCI 的发生可能有一定相关性, 其被认为在 A β 的降解和血管紧张素 II 的产生中促进许多病理过程的发生^[29]。尽管 ACE 似乎是 VCI 密切相关的基因, 但迄今为止对 VCI 与 ACE 关系的研究相对较少, 具体影响机制尚不明确, 因此进一步的研究应该受到重视^[30]。

2.4 亚甲基四氢叶酸还原酶

亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylentetrahydrofolate reductase, MTHFR) 位于 1p36.22 位置, 全长 20.374 kb, 共有外显子 12 个, 是由编码 656 个氨基酸残基组成的蛋白^[31]。MTHFR 是同型半胱氨酸代谢中的关键限速酶, MTHFR 催化 5, 10-亚甲基四氢叶酸转换成 5-甲基四氢叶酸, 使之能为同型半胱氨酸提供甲基形成甲硫氨酸^[32]。叶酸在一碳基团的核苷酸合成和转移中起关键作用, 特别是作为甲基供体在同型半胱氨酸重新甲基化到甲硫氨酸和随后的 DNA、蛋白质和磷脂的甲基化^[33]。MTHFR 与 MTHFR 多态性可能通过影响同型半胱氨酸浓度而促进 VCI 的发生, 主要原因在于同型半胱氨酸是与 VCI 发生相关的危险因素, 其代谢可由 MTHFR 调节^[32]。MTHFR 中已经确定了类似的 MTHFR 多态性, 特别是 C677T 是与同型半胱氨酸代谢相关的血管基因, 表明它可能是关联的, 且 VCI 发生与同型半胱氨酸浓度有关^[34]。

2.5 Notch3 基因

Notch3 基因位于 19p13.12 上, 包括 33 个外显子, 就由编码的 2321 个氨基酸的蛋白质, 其胞外结构域包含 34 个表皮生长因子样 (epidermal growth factor, EGF 样) 重复序列^[35]。CADASIL 导致的中风和痴呆, 其主要表现包括复发性皮质下缺血性事件和血管性痴呆和与神经影像学上弥漫性白质异常, 病理学检查揭示了多发性小而深的脑梗死和白质脑病, 以及主要涉及小脑的非动脉粥样硬化和非淀

粉样血管病动脉^[36]。CADASIL 是由 NOTCH3 基因的表皮生长因子样重复序列结构域内的突变引起, Notch3 基因突变通过将半胱氨酸的数目改变成奇数而导致重复内的二硫键结合的改变造成 CADASIL 发生, Notch3 蛋白的错误折叠和聚集引发的半胱氨酸突变被认为是关键的发病机制, 然而具体机制仍有争议^[37]。

目前, 关于 VCI 相关基因 (APOE、ACE、MTHFR 和 PON1) 的 meta 分析显示, 只有 ApoE4 和 MTHFR rs1801133 与 VCI 具有显著相关性^[34]。其他各基因及其多态性和 VCI 的发生存在一定的关联性, 但具体机制仍有待进一步研究。

3 小结

遗传因素是导致 VCI 发生的重要病因之一, 而 VCI 的发生发展不是单一因素或简单因素作用的结果, 而是多种高危因素综合作用形成的, 且其发病机制尚未完全阐明。通过借助生物遗传信息学工具及全新的检测手段, 最大程度地利用现有的数据研究 VCI 新的致病基因和已知基因的新功能, 更深层次地揭示 VCI 的分子学机制, 完善各类 VCI 的遗传学资料, 可以为 VCI 患者做出更准确的细胞遗传学及基因诊断, 从而为其临床预防和治疗提供更好的理论基础。因此, 未来应该注重基因功能改变与 VCI 发病之间直接关系的研究, 以阐明新的发病机制及寻找更有针对性的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131 (5): 659-685.
- [2] 邱淑娟. 血管性痴呆和血管性认知障碍的临床研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30 (6): 803-804 + 810.
- [3] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia [J]. Neuron, 2013, 80 (4): 844-866.
- [4] Arfanakis K, Wilson RS, Barth CM, et al. Cognitive activity, cognitive function, and brain diffusion characteristics in old age [J]. Brain Imaging Behav, 2016, 10 (2): 455-463.
- [5] 任剑羽, 牛秀茹, 孙佳, 等. 非痴呆型血管性认知功能障碍的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 15 (20): 3990-3992.
- [6] Mijajlovic MD, Pavlovic A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review [J]. BMC Med, 2017,

- 15(1): 11.
- [7] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2672-2713.
 - [8] Chen X, Wong A, Ye R, et al. Validation of NINDS-CSN neuropsychological battery for vascular cognitive impairment in Chinese stroke patients [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15(20): 1-6.
 - [9] Di Yorio MP, Delgadin TH, Pérez Sirkin DI, et al. Growth hormone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone regulation by neuropeptide Y in both sexes of the cichlid fish, *Cichlasoma dimerus* [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2015, 41(4): 843-852.
 - [10] Dong L, Xiao R, Cai C, et al. Diet, lifestyle and cognitive function in old Chinese adults [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 63(12): 36-42.
 - [11] Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications [J]. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(3): 361-373.
 - [12] 张晓芳, 朱润秀, 常虹. 脑卒中危险因素差异分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 22(16): 14.
 - [13] Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, et al. Sex and Race Differences in the Association Between Statin Use and the Incidence of Alzheimer Disease [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(2): 225-232.
 - [14] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Fleischman DA, et al. Memory Complaints, Dementia, and Neuropathology in Older Blacks and Whites [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(4): 718-729.
 - [15] 刘国栋, 王桦, 汪琦, 等. APOE 基因多态性与血脂异常相关性分析 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(2): 267-270.
 - [16] 曹宇, 裴卉, 刘美霞, 等. 血管性痴呆的遗传学机制研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2017, 25(5): 586-594.
 - [17] Gamba P, Testa G, Sottero B, et al. The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2012, 1259(1): 54-64.
 - [18] Martin M, Dotti CG, Ledesma MD. Brain cholesterol in normal and pathological aging [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(8): 934-944.
 - [19] Blum CB. Type III Hyperlipoproteinemia: Still Worth Considering? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59(2): 119-124.
 - [20] Terwel D, Steffensen KR, Verghese PB, et al. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial Abeta phagocytosis [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(19): 7049-7059.
 - [21] 王茜, 程雪娇, 李学敏, 等. 小胶质细胞在慢性神经退行性疾病中的作用研究进展 [J]. 卫生研究, 2015, 44(6): 1023-1027.
 - [22] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A [J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 512-516.
 - [23] 吴曾繁, 吴剑胜, 胡雪松, 等. PON1 基因多态性和冠心病关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(3): 321-324.
 - [24] Iihlef S, Berrougui H, Kamtchueng Simo O, et al. Human paraoxonase 1 overexpression in mice stimulates HDL cholesterol efflux and reverse cholesterol transport [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173385.
 - [25] 陆文岐, 周月广, 刘小畅, 等. PON1(rs662) 基因多态性对冠脉介入治疗患者血小板高反应性的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(14): 1397-1400 + 1417.
 - [26] 张珊, 张亮, 丁洁颖, 等. 血清同型半胱氨酸水平与对氧磷酶 1 活性及颈动脉粥样硬化的关系 [J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(1): 8-12.
 - [27] 郑茵, 方壮伟, 方团育, 等. 血管紧张素转化酶与血管紧张素 II 1 型受体基因多态性与心力衰竭预后的相关性研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(1): 25-29.
 - [28] Ancelin ML, Carrière I, Scali J, et al. Angiotensin-converting enzyme gene variants are associated with both cortisol secretion and late-life depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(11): e322.
 - [29] Basol N, Celik A, Karakus N, et al. The evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D and IL-4 gene intron 3 VNTR polymorphisms in coronary artery disease [J]. *In vivo*, 2014, 28(5): 983-987.
 - [30] Dwyer R, Skrobot OA, Dwyer J, et al. Using Alzgene-like approaches to investigate susceptibility genes for vascular cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(1): 145-154.
 - [31] Raza ST, Abbas S, Siddiqi Z, et al. Association between ACE(rs4646994), FABP2(rs1799883), MTHFR(rs1801133), FTO(rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2017, 6(2): 121-130.
 - [32] Fragkioudaki S, Nezos A, Souliotis VL, et al. MTHFR gene variants and non-MALT lymphoma development in primary Sjogren's syndrome [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7354.
 - [33] Elizabeth KE, Praveen SL, Preethi NR, et al. Folate, vitamin B12, homocysteine and polymorphisms in folate metabolizing genes in children with congenital heart disease and their mothers [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(12): 1437-1441.

- [34] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia [J]. *Lancet*, 2015, 386(10004): 1698-1706.
- [35] Arboleda-Velasquez JF, Zhou Z, Shin HK, et al. Linking Notch signaling to ischemic stroke [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(12): 4856-4861.
- [36] Gripp KW, Robbins KM, Sobreira NL, et al. Truncating

- mutations in the last exon of NOTCH3 cause lateral meningocele syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(2): 271-281.
- [37] Stojanov D, Groadanovic D, Petrovic S, et al. De novo mutation in the NOTCH3 gene causing CADASIL [J]. *Bosnian J Basic Med Sci*, 2014, 14(1): 48-50.

核转录相关因子 2 和自噬在血管性痴呆中的作用机制研究

高立伟¹, 李萌¹, 许静² 综述 董艳红² 审校

1. 河北医科大学研究生院, 河北省石家庄市 050000

2. 河北省人民医院, 河北省石家庄市 050051

摘要: 自噬和氧化应激在血管性痴呆 (VD) 的发生、发展中起着重要作用, 但确切的机制目前尚不清楚。而核转录相关因子 2 (Nrf2) 在氧化应激中扮演着重要的角色, 本文将进一步探讨自噬和 Nrf2 信号通路所调控的氧化应激在 VD 的发生、发展中的作用, 并寻求两者之间的联系, 为预防和治疗 VD 提供新的思路。

关键词: 血管性痴呆; 核转录相关因子 2; 自噬; 氧化应激

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.021

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指由各种血管病因素引起的学习、记忆功能缺损为主要症状的一种获得性、持续性智能损害综合征, 是继阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 之后世界上第二位最常见的痴呆原因, 约占所有痴呆总数的 15% ~ 50%。其发病涉及自噬、氧化应激、炎症、凋亡等。而核转录相关因子 2 (nuclear transcription factor 2, Nrf2) 信号通路因其参与多种疾病的发生、发展, 并与自噬存在着复杂的关系, 近几年一直成为研究热点。且有研究证实, 自噬对 VD 的研究具有重要意义。故本文将就 Nrf2 和自噬在 VD 中的作用机制作一综述以期对 VD 研究提供新思路。

1 Nrf2 对 VD 的影响

1.1 氧化应激在 VD 中的作用

慢性脑低灌注 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 引起的氧化应激增强是 VD 发病机制中一个不可忽视的因素。由于大脑中含有大量的可氧化

多不饱和脂肪酸和低水平的内生抗氧化剂, 在过强的氧化应激中, 大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生将引起脑组织高耗氧使其更易受到损害^[1]。不平衡的抗氧化剂和 ROS 比例不仅导致血管内皮细胞、神经胶质细胞和神经元细胞受损, 也使神经血管解偶联, 进一步加重脑血流减少, 过度产生的 ROS 同时可以破坏线粒体功能并进一步诱导缺氧和氧化应激, 造成 VD 发生、发展^[2,3]。目前有研究发现, 在 VD 发生过程中过量的 ROS 主要是由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的非吞噬细胞氧化酶 (non-phagocytic cell oxidase, NOX) 家族产生的。NOX 的激活存在于各种与认知障碍相关的急、慢性神经系统疾病, 是 CCH 诱导的氧化应激和认知功能障碍的关键因素^[4]。因此, NOX 的调节可能成为 VD 的潜在治疗靶点^[5]。

1.2 Nrf2 对氧化应激的调节作用

Nrf2 是在外源或内源性应激条件下, 通过调节

基金项目: 河北省科学技术厅项目 (16397795D); 河北省财政厅项目 (G2015001); 河北省科技支撑计划项目 (14277787D)

收稿日期: 2018-04-09; 修回日期: 2018-08-21

作者简介: 高立伟 (1992-), 男, 硕士研究生在读, 主要从事自噬与认知障碍研究。

通信作者: 董艳红 (1971-), 女, 主任医师, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事认知功能障碍的研究。d_yanhongniu@163.com。