

脑淀粉样血管病研究进展

莫柳媚 代样洋 董姣璇 丘红燕 吴军

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)01-0072-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0021

脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是以 β -淀粉样蛋白(amyloid β , A β)在大脑皮质及软脑膜的中小血管上沉积为主要病理特征的脑血管病,临床主要表现为复发性和(或)多发性脑叶出血、痴呆、认知和神经功能减退、暂时性局灶性神经症状发作(transient focal neurological episodes, TFNE)等。近年来,人们用成像技术对 CAA 患者进行了大量研究,并取得了新的进展,但由于目前 CAA 只有通过病理学检查来确诊,故神经内科医生对它的认识仍然不足。本研究旨在对近年来新认识和新发现的 CAA 的相关基础及临床研究等方面做一综述。

1 流行病学

CAA 分为遗传性和散发性,以后者居多。散发性 CAA 是老年人群中常见的病理改变,随着年龄的增长,其发病率和严重程度也增加。基于尸检的研究表明,85 岁以上 CAA 发病率达 70%^[1]。此外,最近一项宗教秩序研究(Religious Orders Study)和拉什大学“记忆和老龄”项目(Rush Memory and Aging Project)研究显示,近 80% 老年患者存在 CAA 病理改变[平均死亡年龄(88.5 \pm 6.6)岁]^[2]。

2 发病机制

CAA 的发病机制尚不明确,目前主要认为与 A β 沉积、载脂蛋白 E、自身免疫与炎症、基因突变有关,并发现诸多与 CAA 相关的分子生物学危险因素。

2.1 A β 沉积 A β 是 β -淀粉样前体蛋白(APP)通过蛋白水解酶作用后形成的具有 39~43 个氨基酸的蛋白片段,主要包括 A β 40 和 A β 42,两者的分布不同,即相对较短的 A β 40 更趋向沉积于血管壁,而相对较长的 A β 42 是老年斑淀粉样物质的主要成分,主要沉积于脑组织。A β 42 可促进 A β 40 沉积,继而引发一系列反应,包括血管内皮细胞损伤、白细胞聚集、血小板激活、血栓形成等血管功能障碍以及炎症因子的释放、小胶质细胞的激活,最终导致神经细胞损伤,血管壁发生纤维素样坏死,不同程度的管腔狭窄和血脑屏障破坏^[3-4]。

2.2 ApoE 载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)是一种多

态性蛋白,参与脂蛋白的代谢,其多态性具有生物学重要性,是目前研究热点。它有 3 个常见的异构体,即 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4,其中 ApoE ϵ 2 和 ϵ 4 研究较多。研究发现,apoE ϵ 4 与 CAA 发病相关,而 apoE ϵ 4 和 apoE ϵ 2 均可诱导 CAA 相关性出血,其中的机制可能为 apoE ϵ 4 促进脑内沉积的 A β 聚集,并与之结合形成大的颗粒,造成血管壁的损伤;不同的是, ApoE ϵ 2 抑制 A β 在脑实质沉积而不是促进,为保持 A β 处于非聚集形式, ApoE ϵ 2 过度表达可对血管平滑肌细胞产生毒性作用,使血管壁结构发生严重病理改变,最终导致破裂出血^[5-6]。 ApoE 在 CAA 及 CAA 相关性脑出血发病中所起作用的确切机制仍不清楚,仍需今后不断地研究,以期以 ApoE 作为切入点治疗 CAA。

2.3 免疫与炎症 1974 年 Reid 等^[7]在 1 例 AD 患者中首次发现 CAA 伴血管炎症,随后相继有类似报道,人们根据其临床病理特征,称之为脑淀粉样血管病相关炎症(Cerebral amyloid angiopathy related inflammation, CAA-I)。在最近一项回顾分析中发现,所有纳入 CAA-I 诊断的患者均有血管淀粉样蛋白沉积以及血管和(或)血管周围炎症细胞浸润,伴或不伴肉芽肿样改变^[8]。Piazza 等^[9]在 CAA-I 患者急性期脑脊液中检测到明显升高的抗 A β 自身抗体,当症状缓解时抗 A β 抗体浓度又下降至正常水平,这可能与机体对 A β 沉积产生特异性自身免疫反应相关。有研究表明,CAA-I 患者中 ApoE ϵ 4 基因携带率高达 80%,而单纯 CAA 患者中 ApoE ϵ 4 基因携带率仅为 5%^[10],这可能对 CAA-I 发病有着重要促进作用。

2.4 基因突变 各类罕见的家族性遗传性 CAA(HCHWA)为常染色体显性遗传性疾病,一般发病年龄早,病变程度重,存在如下两种基因突变型:(1)冰岛型 CAA(HCHWA-I)。1984 年 Levy 等^[11]发现胱抑素 C(Cystatin C, Cys C)基因发生突变,使其 68 位氨基酸残基以谷氨酸酰胺取代了亮氨酸所致,变异型 Cys C 形成淀粉样蛋白沉积在血管壁上并对血管壁造成损伤,主要累及颅内小动脉和微动脉,最终导致脑出血;(2)荷兰型 CAA(HCHWA-D)分为野生型的 A β (wild-type beta-amyloid, Abeta_w)和 E22Q 突变而成的 A β (E22Q-mutant beta-amyloid, Abeta_D),后者是由于 21 号染色体淀粉样前体蛋白(APP)基因的 693 位密码子发生突变,致使 A β 第 22 位谷氨酰胺替代了谷氨酸,导致脑膜皮层血管的 A β 沉积。有研究表明, A β E22Q 可抑制薄壁组织淀粉样变性,却加剧血管淀粉样变性^[12]。

2.5 其他作用机制 CAA 患者与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者在病理上有相似的病理改变,两者关

基金项目: 深圳市战略新兴产业发展专项资金(JYCJ20150605103420338)

作者单位: 518036 深圳市, 北京大学深圳医院神经内科(莫柳媚(现为广东省汕头大学医学院研究生) 代样洋 董姣璇 丘红燕 吴军(通信作者))

系密切,不少与 AD 发病相关的危险因素在 CAA 上也有报道,包括早老素(PS)基因、锌离子、脑啡肽酶(NEP)基因等,它们与 CAA 的相关性及致病机制还在不断的探讨中。值得一提的是,AD、高血压病和 CAA 经常同时发生,并有着许多相似的病理特征,为此有学者提出一种新假设,即肽基脯氨酰顺反异构酶(Pin1)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和 A β 可能在这三种疾病的发病机制中有着相同的反馈信号通路。首先,Pin1 够抑制 A β 的产生,并且提高 eNOS 的活性;其次,A β 和 eNOS 形成一个相互抑制系统;接着平衡的反馈信号通路通过抑制 A β 在大脑微血管沉积和脑内微出血,最终避免了 AD、高血压病和 CAA 的发展^[13]。这一假设的提出使人们对这三种疾病的新关系有了更进一步的认识,为以后诊断、治疗、预防提出新方向。

3 临床表现及影像学特点

大部分 CAA 常无症状,仅部分有临床表现,主要表现为复发性和(或)多发性脑叶出血、认知和神经功能缺损和痴呆、TFNE 等,而在影像学上亦可表现为多种相对具有特征性的“无症状性”改变,包括脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)、皮质蛛网膜下腔出血(convexity subarachnoid hemorrhage, cSAH)、表面含铁血黄素沉积、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、血管周围间隙等。

3.1 复发性和(或)多发性脑叶出血 CAA 相关性脑出血以脑叶出血为最常见的表现形式,是导致老年人自发性脑出血的重要原因之一。不少国内外研究发现,CAA 相关脑出血常见部位为额叶和顶叶,颞叶和枕叶次之,少数可见于基底节、小脑和脑干,也可以表现为脑梗死和蛛网膜下腔出血^[14-15]。CAA 脑出血形成的血肿较大(影像学上可为分叶状),甚至出现致死性出血,具有多发性,反复发生。与高血压性脑出血相似,CAA 相关性脑出血临床可表现为头痛、呕吐、意识障碍、病灶神经功能障碍等,而当血肿破入蛛网膜下腔或脑室时,腰穿可见血性脑脊液。目前已有报道明确 CMBs 与 CAA 的相关性,它是一种病理性微小血管破裂出血后产生的含铁血黄素沉积。在 T₂ 梯度回波磁共振成像(GRET₂*)或 SWI/MRI 序列下表现为直径 2~5 mm 圆形或类圆形的低信号影,病灶周围无水肿,多分布在软脑膜血管丰富区如额颞顶枕叶,可作为 CAA 的影像学相关标记物,特别是通过敏感度比 GRET₂* 明显升高的 SWI 检测^[16]。CMBs 是再发脑出血的警示,当老年人出现自发性和非高血压性脑出血时应警惕 CAA。

3.2 认知功能下降和痴呆 除了脑叶出血,CAA 可致进行性认知功能下降甚至发展至痴呆。在 AD 患者中存在脑血管的淀粉样病变,而在 CAA 患者脑组织中也发现老年斑等与 AD 相关的病理学改变,基于两者的关系,有人提出 CAA 患者的认知功能障碍可能与 AD 引起的认知功能障碍的机制相关。最近一项利用 7.0T-MRI 成像技术对尸检标本研究时发现^[17],在伴有 CAA 的 AD 患者中皮质小梗死数目明显增多,显示 CAA 为 AD 患者出现脑皮质小梗死的重要原因,推测 CAA 认知功能下降与局部皮层梗死相关,与 AD 都

可作为认知功能下降的独立危险因素。此外,已有多项临床病理研究指出^[18-20],CAA 患者影像学上表现为 CMBs、WMH、表面含铁血黄素沉积,这些影像学表现的严重程度与 CAA 的血管病变程度相关,并与认知功能不同程度的下降相关。与 AD 患者不同的是,CAA 患者认知功能下降较为突出,尤其是感知速度和情景记忆^[21]。CAA-I 是造成认知功能障碍另一原因,但目前临床医师对其认识极为不足。典型的 CAA-I 主要影响老年人,临床表现多不具有特异性,最常见的临床表现是急性至亚急性的快速进行性的认知功能减退,可表现为记忆力下降、注意力不集中、痴呆、人格和行为改变等^[22]。

3.3 TFNE 暂时性局灶性神经症状发作是 CAA 另一临床表现,以反复、短暂、刻板发作为主,通常持续数分钟可自行缓解,一般少于 30 min。TFNE 与发作对应的皮质区域某些出血类型相关,分阳性症状和阴性症状两类,前者表现为先兆样扩展性感觉异常、视觉刺激现象(与偏头痛先兆相似)或肢体抽动(癫痫样发作),其中以感觉异常最常见,即多累及面或单肢;后者表现为短暂性脑缺血发作(TIA)样,突发肢体无力、言语不能或视力下降。无论阳性或阴性症状,TFNE 需与 TIA、偏头痛先兆及单纯性癫痫发作等相鉴别。由于认识不足,临床上极易将 TFNE 误诊为 TIA 发作并应用抗血小板或抗凝剂治疗,这将会造成脑出血等严重后果。TFNE 在神经影像学上可表现为脑叶出血、CMBs、表面含铁血黄素沉积、cSAH 等多种相对具有特征性的“无症状性”改变。TFNE 可作为一个预示 CAA 将来症状性脑出血风险的早期指标,为此对疑似患者(特别是不明原因的 TIA 发作)进行 GRET₂* 或 SWI 序列检查具有重要的临床意义。

4 诊断

脑病理活检是目前 CAA 确诊的金标准,但随着对 CAA 相关的脑出血、表浅铁沉着症等影像学 and 临床表现的特征认识的提高,在 2012 年修改的 Boston 诊断标准中已将这些特征的影像学表现用于辅助或替代经典 CAA Boston 临床诊断标准,以提高临床诊断 CAA 的特异性和敏感性。

5 治疗

目前对于 CAA 仍缺乏特殊治疗方法。对于脑出血患者暂时同高血压性脑出血的治疗,并辅以及其他对症支持治疗。另外,注意避免使用抗凝剂,慎用抗血小板聚集药物。近年来研究发现,脑白质扩大的血管周围间隙是包括可溶性淀粉样蛋白排出的关键部位,目前围绕着这一假说研发的新药物在动物实验上取得了可观的效果,但在临床试验中仍存在不少不良反应或使用无效等问题。

对于可能与自身免疫反应相关的 CAA-I,可以试用大剂量激素冲击疗法^[23]或环磷酰胺治疗^[24]或其他免疫抑制疗法。遗憾的是,尽管大多数患者可通过免疫抑制治疗得到改善,大多数患者最终效果不佳,几乎 60% 的患者死亡或产生依赖。另外,目前有不少国内外公司致力于开发人单克隆抗体进行被动免疫治疗,新药旨在为人体提供抗体,而不是引

起自身对 A β 的免疫反应,因此被认为是更为安全的治疗策略^[25]。该类药物的研发充满了不确定性,但对于提高 CAA 患者生命质量、减轻社会负担具有重要研究意义。

6 结束语

CAA 发病率逐步增加,但作为脑小血管病的一种,临床医师对该病认识不足,病理检查也并非常规开展,容易出现误诊和漏诊。因此,我们迫切需要了解并掌握该病的发病机制、临床特点和各种诊断方法,特别是各种可能的检查,包括多序列 MRI 检查(特别是 SWI)、血清、脑脊液、病理学等,而对于遗传型的 CAA 可通过基因测序。对于 A β 沉积于血管的发病机制尚不清楚,可能与其过度产生、退化减少或者通过血管外周间隙排泄途径受阻而引起的清除率下降相关。因此,各种旨在减少、清除 A β 沉积和减轻其毒性作用的新药研发是目前研究的热点。

参 考 文 献

- [1] Tanskanen M, Mäkelä M, Myllykangas L, et al. Prevalence and severity of cerebral amyloid angiopathy: a population-based study on very elderly Finns (Vantaa 85t) [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2012, 38(4): 329-336.
- [2] Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons [J]. *Neurology*, 2015, 85(22): 1930-1936.
- [3] Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review [J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(1): 1-9.
- [4] Batarseh YS, Duong QV, Mousa YM, et al. Amyloid- β and astrocytes interplay in amyloid- β related disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 338.
- [5] Rannikmäe K, Kalara RN, Greenberg SM, et al. APOE associations with severe CAA-associated vasculopathic changes: collaborative meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(3): 300-305.
- [6] Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study [J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(8): 702-709.
- [7] Reid AH, Maloney AF. Giant cell arteritis and arteriolitis associated with amyloid angiopathy in an elderly mongol [J]. *Acta Neuropathol*, 1974, 27(2): 131-137.
- [8] Castro Caldas A, Silva C, Albuquerque L, et al. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: report of 3 cases and systematic review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(9): 2039-2048.
- [9] Piazza F, Greenberg SM, Savoiardo M, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(4): 449-458.
- [10] Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation [J]. *Neurology*, 2007, 68(17): 1411-1416.
- [11] Levy E, Lopez-Otin C, Ghiso J, et al. Stroke in icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases [J]. *J Exp Med*, 1989, 169(5): 1771-1778.
- [12] Herzig MC, Eisele YS, Staufenbiel M, et al. E22Q-mutant Abeta peptide (AbetaDutch) increases vascular but reduces parenchymal Abeta deposition [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3): 722-726.
- [13] Wang JZ, Zhu WD, Xu ZX, et al. Pin1, endothelial nitric oxide synthase, and amyloid- β form a feedback signaling loop involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease, hypertension, and cerebral amyloid angiopathy [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(2): 145-150.
- [14] 李晓秋, 苏东风, 王耀山. 病理证实的淀粉样脑血管病 26 例临床分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(12): 832-835.
- [15] Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy [J]. *European Journal of Neurology*, 2010, 17(6): 823-829.
- [16] 陈玲, 张微微, 王国强. 脑微出血研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(9): 500-504.
- [17] De Reuck J, Deramecourt V, Auger F, et al. Post-mortem 7T 0-tesla magnetic resonance study of cortical microinfarcts in neurodegenerative diseases and vascular dementia with neuropathological correlates. *J Neurol Sci*, 2014, 346(1/2): 85-89.
- [18] Poels MM, Ikram MA, Van Der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study [J]. *Neurology*, 2012, 78(5): 326-333.
- [19] Na HK, Park JH, Kim JH, et al. Cortical superficial siderosis: a marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2015, 84(8): 849-855.
- [20] Charidimou A1, Werring DJ. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1/2): 50-55.
- [21] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 320-327.
- [22] Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(1): 20-26.
- [23] Danve A, Grafe M, Deodhar A. Amyloid beta-related angiitis—a case report and comprehensive review of literature of 94 cases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44(1): 86-92.
- [24] Hagiwara Y, Yanagisawa T, Atsumi C, et al. A case report of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation treated with cyclophosphamide [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2014, 54(1): 46-51.
- [25] Bales KR, O'Neill SM, Pozdnyakov N, et al. Passive immunotherapy targeting amyloid- β reduces cerebral amyloid angiopathy and improves vascular reactivity [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 2): 563-577.

(2016-05-30 收稿 2016-06-21 修回)