

CCH 引起血管性认知障碍的机制与干预新进展

李银双¹ 王艳玲^{2*} 石湘慧¹ 孙梦阳¹

1 承德医学院 2 沧州市人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10070

[摘要] 血管性认知障碍(VCI)包括从轻度认知障碍到痴呆的一系列认知缺陷。VCI严重影响患者的生活质量,已成为全球急需解决的公共卫生问题。由于血管病因的异质性和疾病神经病理学的复杂性,VCI的致病机制仍存在争议,最近对脑血流测量的临床研究支持慢性脑灌注不足(CCH)作为VCI血管病变和临床表现的主要驱动因素。本文就CCH诱导VCI所涉及的病理变化机制进行综述,总结了目前针对CCH致病机制的有效干预VCI进展的新发现。

[关键词] 慢性脑灌注不足; 神经元细胞死亡; 血管性痴呆; 白质病变

中图分类号: R322.1+2 文献标识码: A

Mechanism and intervention of vascular cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion

Yinshuang Li¹ Yanling Wang^{2*} Xianghui Shi¹ Mengyang Sun¹

1 The Chengde Medical College 2 The People's Hospital of Cangzhou Cit

[Abstract] Vascular cognitive impairment (VCI) encompasses a range of cognitive deficits from mild cognitive impairment to dementia. VCI seriously affects the quality of life of patients and has become a public health problem that needs to be solved urgently. The pathogenic mechanism of VCI remains controversial due to the heterogeneity of vascular etiology and the complexity of disease neuropathology, and recent clinical studies on cerebral blood flow measurements support chronic cerebral hypoperfusion (CCH) as a major driver of vascular lesions and clinical manifestations of VCI. This article reviews the pathological mechanisms involved in the induction of VCI by CCH, and summarizes the new findings on the pathogenic mechanism of CCH to effectively intervene in the progression of VCI.

[Key words] Chronic cerebral hypoperfusion; Neuronal cell death; Vascular dementia; White matter lesions.

引言

慢性脑灌注不足(CCH)是中枢神经系统(CNS)中常见的病理生理过程,由慢性脑血流量(CBF)减少引起。多项研究表明,CCH使整个脑组织处于长时间缺血和缺氧的状态,导致进行性和持续的神经和认知功能障碍^{[1][2]}。与急性缺血性脑卒中相比,CCH的干预时间窗更长,其早期诊断和治疗对血管性认知功能障碍的防治具有重要的临床意义。目前的研究主要针对CCH病理生理学机制,以期预防性干预及治疗VCI。

1 能量失衡

在VCI期间,大脑中的血管(包括小动脉、静脉和毛细血管)部分闭塞或灌注不足。葡萄糖和氧气供应的中断会影响三磷酸腺苷(ATP)的产生^[3]。由此产生的能量不平衡状态损害了ATP依赖性钠钾泵的功能,而钠钾泵对于维持神经元的静息膜电位至关重要。因此,神经元自发地去极化并将兴奋性神经递质谷氨酸释放到突触间隙中。其他有缺陷的离子泵无法回收谷氨酸,从而

加剧了突触间隙中谷氨酸的过度积累,导致邻近神经元的持续去极化和过度刺激^[3]。由于能量失衡导致的谷氨酸受体(即NMDA和AMPA受体)的过度激活导致神经元功能障碍和死亡,称为兴奋性毒性^[4]。为了弥补葡萄糖的缺乏,大脑将开始进行厌氧糖酵解,从而产生乳酸。乳酸在大脑中的积累反过来导致酸中毒和酸性^[5]。Tian, Danfeng等人发现了草药配方参知健脑方可减轻谷氨酸诱导的神经毒性,揭示了参知健脑方治疗认知障碍和相关疾病的分子机制^[6]。

2 氧化应激

缺氧导致活性氧和抗氧化剂的平衡被破坏并且越来越多时,就会发生氧化应激。线粒体电子传递链受到干扰,发生电子泄漏,并与氧反应产生称为超氧化物(O₂⁻)的活性氧^[3]。在大脑中,CCH会导致钙离子稳态的破坏,导致急性和慢性活性氧的产生^[7]。在CCH的动物模型中,内皮一氧化氮合酶表达的降低会破坏血管张力并加剧脑血流灌注不足^[8]。CCH还增加神经元中烟酰胺腺嘌呤

二核苷酸磷酸氧化酶的表达,诱导细胞凋亡并导致认知障碍^[9]。氧化应激还会增加循环中一氧化氮合酶抑制剂的水平,降低一氧化氮的生物利用度,导致血管舒张功能障碍,这在认知障碍中表现得非常明显^[10]。随着血管的刚度和搏动性增加,会产生更高的纯粹压力,从而破坏正常的连续血流^[11]。Mohamad Anuar Ahad等人发现蝶豆根提取物中的生物活性化合物CLA和CLB可通过钙摄取改善了慢性脑灌注不足大鼠模型的长期记忆缺陷,提示CLA和CLB可能是治疗认知功能障碍的潜在治疗工具^[12]。氧化应激可引起DNA损伤,并诱导脂质和蛋白质氧化,最终导致凋亡死亡^[13]。

3 内质网应激

一些外源性或内源性因素导致内质网内错误折叠或未折叠蛋白质累积,内质网的这种应激状态称为内质网应激。对应激源激活的内质网适应性应激反应,称为未折叠蛋白反应(UPR)^[14]。在长期的内质网应激下,细胞蛋白质稳态变得不可持续,导致错误折叠的蛋白质积累和末端UPR的激活^[15]。多项研究表明,未折叠蛋白反应的激活和ER应激在严重脑缺血再灌注损伤中起着至关重要的作用。Liu, Shuang等人发现畚箕传统中药地榆,俗称野牡丹,可通过改善氧化应激和内质网应激来防止脑缺血再灌注损伤^[16]。并且减弱内质网应激诱导的细胞凋亡可防止缺血和再灌注损伤。Fan, Ling-Ling等人发现经典中药方剂桃红四物汤通过抑制内质网应激介导的细胞凋亡信号通路改善血管性痴呆大鼠认知障碍^[17]。Wang, Huiyang等人发现拟人参皂苷F11可通过缓解自噬-溶酶体通路缺陷来减少血管性痴呆的认知障碍和白质损伤^[18]。

4 线粒体功能障碍

在血管性痴呆中观察到线粒体功能障碍^[19]。当细胞受损时,由线粒体能量-氧化还原轴产生的活性氧可以发出凋亡信号^[20]。线粒体功能障碍导致能量产生减少,从而改变大脑中的细胞氧化还原动力学。在这些条件下,线粒体开始产生过量的 O_2 和 H_2O_2 分子响应于蛋白质、磷脂和DNA的氧化增加,将氧化还原平衡推向促氧化态^[21]。研究表明线粒体损伤(例如海马体线粒体生物能量缺陷增加)在人类患者和CCH啮齿动物模型的空间学习和记忆下降中起着重要作用^[19]。然而,线粒体功能障碍可能不会独立于其他病理过程发生,但通常观察到与其他机制重叠,例如氧化应激和蛋白酶体功能障碍^[22]。Xiaoqiong Li、Chengcheng Sun等人发现葛根素和黄芩苷可通过调节线粒体动力学和线粒体自噬来促进线粒体自我修复。剂量优化的化合物如开心散、参麻益智汤、参知健脑方对CCH后的线粒体功能障碍具有多靶点和多通路的调控作用,从而改善认知功能障碍^{[23][24]}。

5 神经炎症

目前各种分子机制,如炎症通路的激活和炎症小体的激活,已被证明在CCH期间的炎症中起作用。研究显示,减少IL-1 β 的产生可以改善小鼠灌注不足诱导的脑损伤^[25]。小胶质细胞和星形胶质细胞还释放粘附分子和趋化因子,从而激活并促进白细胞浸润^[26]。在脑缺血小鼠模型中,趋化因子CCL2的基因缺失已被证明可以通过调节炎症来减少脑损伤。已经证明,在CCH下,小胶质细胞通过大鼠大脑中的C3-C3aR通路加重了白质

损伤^[27]。整个炎症过程共同促进了星形胶质细胞增生和瘢痕形成、少突胶质细胞和内皮细胞功能障碍以及血脑屏障破坏^[28],导致神经退行性变、神经血管解离,并最终对大脑造成结构损伤。因此,炎症是驱动CCH后续病理变化的关键机制。目前一些治疗药物可以有效靶向IL-1 β ,如:阿那白滞素、卡那单抗和利纳西普,减弱了炎症小体对VCI疾病进展过程中各种致病细胞机制和结构损伤的影响。姜黄素这类天然化合物可通过靶向抑制炎症小体介导的焦亡成为了CCH治疗靶点的可能潜在药物^[29]。某些非药物疗法,如发现间歇性禁食可以消除CCH后大脑中炎症小体相关的细胞凋亡和焦亡^[30]。Ridengnaxi E等人发现迷走神经刺激可通过抑制CCH诱导的神经炎症来改善VCI患者的认知功能,其中经皮耳迷走神经刺激(taVNS)已成为一种安全、非侵入性和耐受性良好的治疗方案。

6 总结与展望

虽然VCI的诊断标准主要基于神经影像学检查,但深入分析了与脑血管疾病相关的CCH的分子基础,可识别潜在的治疗标志物和药物靶点,达到早干预的目的。在VCI期间,多种发病机制常共同作用,加速了疾病的发生和发展,如兴奋性毒性、氧化应激、炎症等会导致血脑屏障功能障碍(BBB),CCH诱导的BBB损伤可能会引发恶性循环,导致大脑中VCI的进行性神经病理学变化。Shishuang Zhang等人发现细胞疗法在恢复血脑屏障的生理功能以及预防或减少认知能力下降方面显示出巨大的潜力。针对CCH的病理生理学的干预措施还需进一步研究,以期早期延迟VCI发作或减缓VCI进展,最终实现从治疗到预防的转变。

[参考文献]

- [1]Daulatzai MA.Cerebral hypoperfusion and glucose hypo metabolism: Key pathophysiological modulators promote neuro degeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J].J Neurosci Res.2017;95(4):943-972.
- [2]Duncombe J,Kitamura A,Hase Y,Ihara M,Kalaria RN,Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia[J].Clin Sci(Lond).2017;131(19):2451-2468.
- [3]Fann DY, Lee SY,Manzanero S,Chunduri P,Sobey CG,Arumugam TV.Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes[J].Ageing Res Rev.2013;12(4):941-966.
- [4]T anović A, Alfaro V. Neuroproteccion con memantina (antagonista no competitivo del receptor NMDA-glutamato) frente a la excitotoxicidad asociada al glutamato en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular [Glutamate-related excitotoxicity neuroprotection with memantine,an uncompetitive antagonist of NMDA-glutamate receptor,in Alzheimer's disease and vascular dementia][J].Rev Neurol.2006;42(10):607-616.
- [5]Xiong ZG,Zhu XM,Chu XP,etal.Neuroprotection in ischemia:

blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels [J].Cell. 2004;118(6):687-698.

[6]Tian D,Gao Q,Chang Z,Lin J,Ma D,Han Z.Network pharmacology and in vitro studies reveal the pharmacological effects and molecular mechanisms of Shenzhi Jiannao prescription against vascular dementia[J].BMC Complement Med Ther.2022;22(1):33.

[7]Liu H, Zhang J. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular oxidative stress [J].Int J Neurosci.2012;122(9):494-499.

[8]Faraci FM. Reactive oxygen species:influence on cerebral vascular tone[J].J Appl Physiol(1985).2006;100(2):739-743.

[9]Choi DH, Lee KH, Kim JH, et al.NADPH oxidase 1,a novel molecular source of ROS in hippocampal neuronal death in vascular dementia[J].Antioxid Redox Signal.2014;21(4):533-550.

[10]De Silva TM, Faraci FM. Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment[J].Cell Mol Neurobiol.2016;36(2):241-258.

[11]Barić D. Why pulsatility still matters: a review of current knowledge[J].Croat Med J.2014;55(6):609-620.

[12]Ahad MA, Chear NJ, Abdullah MH, et al. Effects of clitorienolactones from Clitoria ternatea root on calcium channel mediating hippocampal long-term potentiation in rats induced chronic cerebral hypoperfusion[J].Ageing Res Rev.2024;96:102252.

[13]Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T. Role of oxidative stress in the development of vascular injury and its therapeutic intervention by nifedipine [J].Curr Med Chem. 2008; 15(2):172-177.

[14]Saito A. Physiological functions of endoplasmic reticulum stress transducer OASIS in central nervous system [J].Anat Sci Int.2014;89(1):11-20.

[15]Hetz C, Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration[J].Nat Rev Neurol. 2017;13(8): 477-491.

[16]Liu S, Zhang X, Lin B, et al. Melastoma dodecandrum flour. Protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by ameliorating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[J].J Ethnopharmacol.2025;336:118735.

[17]Fan LL,Fang H, Zheng JY, et al. Taohong Siwu decoction alleviates cognitive impairment by suppressing endoplasmic reticulum stress and apoptosis signaling pathway in vascular dementia rats [J].J Ethnopharmacol.2024;333:118407.

[18]Wang H, Liu Y, Cui M, et al. Pseudoginsenoside-F11 reduces cognitive impairment and white matter injury in vascular dementia by alleviating autophagy-lysosomal pathway deficiency[J].Phytomedicine.2024;133:155883.

[19]Baik SH, Selvaraji S, Fann DY, et al. Hippocampal

transcriptome profiling reveals common disease pathways in chronic hypoperfusion and aging[J].Aging(Albany NY).2021;13(11):14651-14674.

[20]Lejri I, Grimm A, Eckert A. Mitochondria, Estrogen and Female Brain Aging [J].Front Aging Neurosci. 2018;10:124. Published 2018 Apr27.

[21]Navarro A,Boveris A.The mitochondrial energy transduction system and the aging process[J].Am J Physiol Cell Physiol.2007;292(2):C670-C686.

[22] Ding Q, Dimayuga E, Keller JN. Proteasome regulation of oxidative stress in aging and age-related diseases of the CNS[J].Antioxid Redox Signal.2006;8(1-2):163-172.

[23]Li X, Wen W, Li P, et al. Mitochondrial Protection and Against Glutamate Neurotoxicity via Shh/Ptch1 Signaling Pathway to Ameliorate Cognitive Dysfunction by Kaixin San in Multi-Infarct Dementia Rats[J].Oxid Med Cell Longev. 2021; 2021:5590745.

[24]Sun C,Liu M,Liu J,etal.ShenmaYizhi Decoction Improves the Mitochondrial Structure in the Brain and Ameliorates Cognitive Impairment in VCI Rats via the AMPK/UCP2 Signaling Pathway[J].Neuropsychiatr Dis Treat.2021;17:1937-1951.

[25]Poh L,Fann DY,Wong P,etal.AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia [J]. Mol Psychiatry. 2021;26(8):4544-4560.

[26]Babcock AA, Kuziel WA, Rivest S, Owens T. Chemokine expression by glial cells directs leukocytes to sites of axonal injury in the CNS[J].J Neurosci.2003;23(21):7922-7930.

[27]Zhang LY,Pan J,Mamtilahun M,etal.Microglia exacerbate white matter injury via complement C3/C3aR pathway after hypoperfusion[J].Theranostics.2020;10(1):74-90.

[28]Zhou Y,Zhang J,Wang L, et al. Interleukin-1 β impedes oligodendrocyte progenitor cell recruitment and white matter repair following chronic cerebral hypoperfusion [J]. Brain Behav Immun.2019 May;78:202-203.

[29]Zheng Y,Zhang J, Zhao Y,etal.Curcumin protects against cognitive impairments in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion combined with diabetes mellitus by suppressing neuroinflammation, apoptosis, and pyroptosis[J].Int Immunopharmacol.2021;93:107422.

作者简介:

李银双(1999--),女,汉族,四川省仁寿县,研究生在读,主要从事脑血管病方向研究。

*通讯作者:

王艳玲(1966--),女,汉族,河北省沧州市人,本科,主任医师,主要从事脑血管病方向研究。