

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.07.01

# 炎症相关因子在血管性痴呆发病机制中的作用

陈粤瑛, 宋晓楠, 杨树龙\*

(南昌大学基础医学院生理教研室, 南昌 330006)

**摘要** 血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指由各种脑血管病, 包括缺血性脑血管病、出血性脑血管病及急性与慢性缺氧性脑血管病引起的脑功能障碍, 进而产生认知功能障碍的临床综合征。血管性痴呆是一种慢性进行性疾病, 被认为是仅次于阿尔兹海默症, 导致痴呆的第2位原因。目前, 血管性痴呆的发病机制尚不明确, 有可能与炎症、神经元损伤、胆碱能系统功能障碍、脑白质病变及氧化应激等有关。其中, 炎症反应在急性与慢性脑缺血继发性脑损伤中起主要作用。抑制炎症能改善血管性痴呆动物模型的症状, 显示炎症可能在血管性痴呆发病机制中发挥重要作用。参与炎症反应的相关因子, 如细胞因子等可对中枢神经系统造成损伤。同时, 炎症相关因子会触发炎症级联反应, 加重脑损伤。本文总结了有关炎症相关因子参与导致血管性痴呆的各种病理损害和促进其发生发展的分子机制的最新研究进展, 这些都有助于了解炎症相关因子在血管性痴呆发病机制中的作用。

**关键词** 血管性痴呆; 炎症相关因子; 细胞因子

**中图分类号** R749.1; R34; R364.5

## The Role of Inflammation-related Factors in the Pathogenesis of Vascular Dementia

CHEN Yue-Ying, SONG Xiao-Nan, YANG Shu-Long\*

(Department of Physiology, College of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract** Vascular dementia (VD) is a clinical syndrome caused by various cerebrovascular diseases, including ischemic cerebrovascular disease, hemorrhagic cerebrovascular disease, and acute and chronic hypoxic cerebrovascular disease. VD is a chronic progressive disease and is believed to be the second leading cause of dementia. The pathogenesis of VD is still unclear and currently thought to be associated with inflammation, neuronal damage, cholinergic system dysfunction, white matter lesions, and oxidative stress. The inflammatory response plays a major role in the secondary brain injury of acute or chronic cerebral ischemia. Inhibition of inflammation can improve the symptoms of VD animal models, which indicates that inflammation may play an important role in the pathogenesis of VD. A series of factors such as cytokines involved in the inflammatory response damage the nerve system, and these inflammation-related factors trigger the inflammatory cascade and aggravate brain damage. This review summarizes recent studies regarding to the roles and molecular mechanisms of these inflammation-related factors in the pathogenesis of VD.

**Key words** vascular dementia (VD); inflammatory-related factors; cytokine

收稿日期: 2018-11-23; 修回日期: 2019-01-21; 接受日期: 2019-02-19

国家自然科学基金 (No. 81660751, 81660151, 81260504); 江西省重点研发计划 (No. 20161BBG70067) 和江西省自然科学基金 (No. 20171BAB205085) 资助

\* 通讯作者 Tel: 0791-86360556; E-mail: slyang@ncu.edu.cn

Received: November 23, 2018; Revised: January 21, 2019; Accepted: February 19, 2019

Supported by National Natural Science Foundation of China (No.81660751,81660151, 81260504), Key Research and Development Program of Jiangxi Province (No.20161BBG70067) and Natural Science Foundation of Jiangxi Province (No.20171BAB205085)

\* Corresponding author Tel: 0791-86360556; E-mail: slyang@ncu.edu.cn

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是导致痴呆的第 2 位原因,其发病仅次于阿尔兹海默症<sup>[1]</sup>。血管性痴呆发病机制目前尚不明确。有研究<sup>[1-3]</sup>显示,炎症在血管性痴呆发病过程中发挥重要作用。炎症相关因子参与血管性痴呆的发生发展。血管性痴呆炎症相关因子主要包括白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、干扰素 (interferon, IFN)、趋化因子 (chemokine)、生长因子 (growth factor, GF)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、炎症小体和 P 物质 (substance p, SP) 等。炎症相关因子主要有 2 个来源:一是由外周循环系统的中性粒细胞和巨噬细胞分泌,二是来自中枢神经系统的小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞和受损的神经元。活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、诱导型 NO 合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等,可导致神经元和神经胶质细胞死亡与血脑屏障破坏,在血管性痴呆炎症过程中也具有重要作用<sup>[4]</sup>。慢性炎症是不同 VD 类型的共同特点<sup>[5-7]</sup>。炎症相关因子与血管性痴呆的相关性不受情绪、心血管危险因素、载脂蛋白  $\epsilon 4$  基因的影响<sup>[8]</sup>。糖尿病、高血压、高血脂、遗传因素等是血管性痴呆危险因素<sup>[9-13]</sup>。它们能上调 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症相关因子,诱导、延长或加重神经组织炎症和脑血管炎症<sup>[14-19]</sup>。脑缺血缺氧及出血性脑损伤都可诱发急性或慢性炎症,而急、慢性炎症又可促进继发性脑损伤发展,逐渐影响认知功能,最终导致血管性痴呆。本文就近年来有关炎症相关因子在血管性痴呆发病机制中的作用作一综述。

## 1 血管性痴呆的危险因素导致血管性痴呆的炎症途径

血管性痴呆的危险因素有高血压、高血脂、同型半胱氨酸血症、糖尿病和炎症相关基因突变等。有大量文献报道,血管性痴呆危险因素使机体长期处于低度炎症状态,能引发各种脑血管病变,最终导致血管性痴呆<sup>[9-19]</sup>。众所周知,醛固酮增多可致体内水钠潴留,从而引起高血压。Pires 等<sup>[9]</sup>发现,醛固酮增多能导致实验动物血管炎症, mRNA 表达增加,脑动脉细胞增殖增加,且出现脑白质损伤。血脂升高不仅能使神经细胞脂肪化,还能触发神经细胞和内皮细胞的炎症途径,有助于血管性痴呆发展。许多学者从基因方面入手研究血管性痴呆的发病机制

时发现,与炎症相关的基因突变会增加血管性痴呆易感性<sup>[13,19]</sup>。总之,血管性痴呆危险因素导致血管性痴呆的机制与炎症有关。

血管性痴呆危险因素导致血管性痴呆的炎症机制大致分为 2 类:第 1 类是血管性痴呆危险因素直接引起海马区炎症,损伤海马区功能,或直接引起脑血管炎症导致血管性痴呆;第 2 类为血管性痴呆危险因素先产生脑血管病变,造成脑血管损伤、狭窄或闭塞,导致慢性脑灌注不足 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH)、脑部微出血、出血性梗死或缺血性梗死,引起脑缺血缺氧,进而产生神经炎症,导致血管性痴呆 (Fig.1)。高血压能活化小胶质细胞,使其分泌大量炎症介质,导致海马区炎症,炎症能损伤海马区的学习和记忆功能,导致血管性痴呆。高血压还可引起慢性血管炎,导致脑小血管病 (small vessel disease, SVD)。SVD 使脑缺血缺氧,进而导致神经炎症。富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TGRL) 的脂解产物能损伤脑微血管内皮细胞, TGRL 还能上调转录因子 3 (transcription factor 3, ATF3),激活 MAPK 炎症途径,诱发脑血管炎症,导致认知障碍<sup>[16]</sup>。同型半胱氨酸血症引发神经炎症,可使 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  生成增加,炎症进而促使 MMP 发挥作用,造成脑部微出血,导致血管性痴呆<sup>[11]</sup>。这两种炎症机制无法截然分开,通常协同作用、相互促进,最终导致血管性痴呆出现。

## 2 炎症相关因子导致血管性痴呆的病理损害

### 2.1 炎症相关因子导致神经细胞损伤或死亡

Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现,与正常大鼠相比,血管性痴呆大鼠海马组织内 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平更高,且神经元形态异常,认知能力更弱。以人脑组织为研究对象时,血管性痴呆患者脑内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$  和 iNOS 水平明显高于非血管性痴呆患者<sup>[4]</sup>。海马组织细胞内, TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 升高可损害认知功能<sup>[20]</sup>。抑制血管性痴呆大鼠海马区 M1 型小胶质细胞活化,能使 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  和 iNOS 降低,并减轻海马神经细胞损害<sup>[21]</sup>。Ritz 等<sup>[22]</sup>对 SVD 患者进行死后基因分析,发现脑白质内炎症和细胞凋亡基因表达明显增加。这些均提示,炎症相关因子可能诱发神经元或神经胶质细胞损伤或死亡,进一步损害认知功能,最终导致血管性痴呆。关于炎症相关因子如何损伤神经细胞,现有以下机制研究。

**2.1.1 细胞凋亡与神经元死亡** 有报道<sup>[23]</sup>表明,缺血性脑卒中能诱发炎症与细胞凋亡,从而加重脑损伤,并最终导致血管性痴呆;TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 是该过程的关键因子,因为两者能活化小胶质细胞、损伤神经元。此外,Belkhef等<sup>[4]</sup>认为,血管疾病和神经炎症可启动细胞程序性坏死途径,导致海马区神经细胞死亡,进而产生认知损害。TNFR1可通过细胞凋亡途径促进细胞死亡。血管性痴呆患者脑内TNF- $\alpha$ 和促细胞凋亡蛋白p53均增加,两者共同作用启动神经元凋亡程序,导致神经元死亡。

**2.1.2 活化小胶质细胞损伤神经元** 血管性痴呆患者脑缺血缺氧可导致淀粉样蛋白 $\beta$ ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )在脑血管和脑组织中生成和沉积。长期的脑内A $\beta$ 蓄积可通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)活化小胶质细胞,从而导致神经炎症。A $\beta$ 与小胶质细胞表面受体TLR4结合,使小胶质细胞活化并大量释放TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-18,这些炎症因子可导致神经元损伤或死亡。小胶质细胞也能受哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin)或核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)作用而被活化,使M1型小胶质细胞增多、促炎细胞因子水平上升,导致神经元损伤<sup>[21]</sup>。

**2.1.3 通过氮氧化应激损伤神经元** 炎症相关因子还可通过氮氧化应激引发神经元损伤:一是TNF- $\alpha$ 引起p53增加,能促进ROS生成,从而导致神经元死亡;二是脑内促炎细胞因子,如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 能刺激iNOS水平升高,导致细胞内NO生成增加,从而促进神经元死亡。

**2.1.4 抑制PPAR- $\gamma$ 对神经元的保护作用** 炎症介质SP是一种促炎介质,脑缺血缺氧可导致SP水平升高,SP通过神经激肽1受体导致损伤脑血管并破坏脑功能。因此,体内高含量SP是一种血管性痴呆危险因素。SP作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ),通过抑制PPAR- $\gamma$ 而促进促炎细胞因子、趋化因子、NO和前列腺素分泌,减弱PPAR- $\gamma$ 对神经元的保护作用,导致神经细胞损伤,从而促进血管性痴呆发生<sup>[24]</sup>。

**2.1.5 损伤神经元的突触结构** 血管性痴呆危险因素之一高血压能直接引起血脑屏障破坏、小胶质细胞活化和海马区神经炎症。Tucsek等<sup>[25]</sup>证明,高血压能损伤神经元突触结构的可塑性、降低突触的密度、减少突触功能相关基因,如*bdnf*、*homer1*和*dlg4*的表达。这些都不利于海马区长时程易化

(long-term potentiation),从而导致认知损害。

**2.1.6 引起Ca<sup>2+</sup>过载损伤神经元** 炎症相关因子还可升高细胞内钙离子(Ca<sup>2+</sup>)水平,引起Ca<sup>2+</sup>过载,从而导致细胞死亡。鱼尼丁受体(Ryanodine receptor, RyR)是内质网膜上的Ca<sup>2+</sup>通道,也是细胞内主要的Ca<sup>2+</sup>释放通道。鱼尼丁受体过度活化可导致大量Ca<sup>2+</sup>由内质网释入细胞质。细胞质内Ca<sup>2+</sup>水平异常上升能通过NMDA型谷氨酸受体导致认知损害。脑缺血时,神经元内NO和ROS生成增加,可促使鱼尼丁受体过度活化,于是细胞内Ca<sup>2+</sup>过载,导致细胞死亡<sup>[12,26]</sup>。应用Ca<sup>2+</sup>通道阻滞剂能增加血管性痴呆大鼠海马区血流量,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和NF- $\kappa$ B,减轻神经元损伤,从而改善认知损害的症状<sup>[15]</sup>。

**2.1.7 损伤星形胶质细胞** 星形胶质细胞对脑缺血敏感,易受CCH刺激而损伤,在结构上表现为细胞胞体肿大、细胞内容物丧失;在功能上主要表现为增殖活跃和细胞内p38 MAPK炎症途径被激活。前者可导致脑白质纤维化,后者引起细胞内ROS生成增多和炎症级联反应加重。Lee等<sup>[27]</sup>发现,TGRL脂解产物能增加正常人星形胶质细胞内脂滴形成。脂滴损伤星形胶质细胞,且能上调星形胶质细胞内炎症相关基因表达,如巨噬细胞炎症蛋白3 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ )、生长分化因子15(growth differentiation factor-15)、ATF3、COX2和IL-8,还能激活NF- $\kappa$ B,进而导致炎症和认知下降。星形胶质细胞上存在水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4),AQP4参与脑部液体量和血浆渗透压的调节。星形胶质细胞发生损伤后,AQP4被破坏,因此脑部液体动态平衡失调,诱发或加重脑损伤<sup>[28]</sup>。由于星形胶质细胞是神经血管单位的组成结构,且参与维持血脑屏障完整性,故星形胶质细胞损伤会导致血脑屏障破坏。以上星形胶质细胞的有害变化均能促进血管性痴呆发生发展。

**2.1.8 损伤小胶质细胞** 小胶质细胞受炎症等刺激被损伤和活化后,能通过分泌大量TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-18引起神经元死亡,从而导致血管性痴呆;小胶质细胞活化还能通过减少神经营养因子,如脑源性神经营养因子和神经营养因子3,而不利神经元生存、轴突生长和神经递质传递,从而影响中枢神经损伤后恢复,促使血管性痴呆发展<sup>[29-30]</sup>;同时,小胶质细胞损伤引起的神经元或轴突损伤能导致脑白质受损,推动血管性痴呆进展<sup>[28]</sup>;小胶质细胞活化是神经炎症的一种特征表



现,其细胞标志物 YKL-40 和 sCD14 可以预测血管性痴呆的发展<sup>[31]</sup>。

**2.1.9 损伤少突胶质细胞** 神经炎症也能损伤少突胶质细胞。少突胶质细胞受损可导致脑白质损害,增加血管性痴呆患病风险。抑制神经炎症,能减少少突胶质细胞损伤,从而保护脑白质,对改善血管性痴呆症状有益<sup>[32]</sup>。

**2.2 炎症相关因子诱发脑白质病变**

脑白质病变会增加患血管性痴呆的风险。另外,血管性痴呆患者或动物模型可发生脑白质病变,组织学表现为神经炎症、白质脱髓鞘、轴突异常、郎维耶结构紊乱、白质束解体和动脉硬化<sup>[33-34]</sup>,影像学表现为磁共振图像上异常白质高信号(white matter hyperintense, WMH)。

**2.2.1 炎症与脑白质病变的关系** 脑血管疾病可通过炎症引起脑白质病变,后者能加重脑血管损伤并最终导致血管性痴呆发生。CCH 引起神经炎症,炎症通过 TLR4 和 p38 MAPK 激活小胶质细胞和星形胶质细胞。活化后的细胞分泌大量炎症相关因子,如促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)、NO 和 ROS,这些物质能直接损伤脑白质<sup>[35]</sup>。Lin 等<sup>[36]</sup>发现了 13 个与 WMH 显著相关的基因,这些基因大多数与炎症有关,暗示炎症是导致脑白质病变的重要因素。Miralbell 等<sup>[37]</sup>发现,炎症、纤溶系统失调是脑血管疾病患者出现脑白质损害的重要机制,即 C 反应蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平增高可能破坏脑白质完整性。抑制炎症能够保护脑白质<sup>[9,32]</sup>。

**2.2.2 炎症相关因子损伤脑白质细胞** 脑白质细胞包括星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞和周细胞,炎症导致上述细胞损伤或死亡均可影响脑白质细胞结构和功能。其中,少突胶质细胞死亡和星形胶质细胞上 AQP4 遭受破坏,则能严重损伤深部脑白质,并可能导致血脑屏障破坏和脑水肿,随后引发脑动脉硬化或毛细血管变性,从而促进血管性痴呆发生发展<sup>[34]</sup>。

**2.2.3 MIC-1 与脑白质病变** 巨噬细胞抑制细胞因子 1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)是转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族中的一员,可由 p53 诱导生成,参与慢性炎症反应。Jiang 等<sup>[38]</sup>发现,血清 MIC-1 水平升高可导致脑白质完整性下降。MIC-1 被认为是脑白质损害早期阶段的标志物。老年人体内 MIC-1 水平升高,通过炎症反应导致脑白质损伤,会增加 VD 患病

风险。

**2.3 炎症相关因子与脑血管病变**

炎症能导致脑血管疾病。原有的脑血管病也能诱发炎症从而导致继发性脑损伤。炎症能诱发血管壁病变、管腔狭窄或阻塞,造成 CCH,以致神经细胞损伤或死亡、脑白质损伤,影响正常脑功能发挥,导致认知损害,进而发展成 VD。

**2.3.1 IL-1、IL-6、IL-18 引发脑血管疾病** 全身性炎症能引发脑血管炎,IL-1、IL-6 是其中的关键因子,两者都能增大发生血管性痴呆的风险<sup>[39]</sup>。脑血管疾病的危险因素,如高血压、糖尿病、高血脂、动脉粥样硬化等能通过炎症导致脑血管病变。这些危险因素能参与炎症小体 NLRP3、NLRP1、NLRC4 或 AIM2 的激活。炎症小体活化后可介导 IL-1、IL-18 产生,从此打开血管炎症“大门”,炎症进而引发脑血管病,如脑缺血性血管病、出血性血管病等造成脑缺血缺氧,随后脑血管病逐渐向血管性痴呆发展<sup>[40]</sup>。

**2.3.2 趋化因子加重脑血管疾病** 脑卒中能引发炎症,炎症能加重脑血管损伤并导致脑损害。Couch 等<sup>[41]</sup>发现,脑卒中能通过细胞外泌囊泡(extracellular vesicle, EV)诱导炎症。其原因是:脑卒中使细胞分泌的 EV 数量增加,且 EV 含有大量炎性蛋白,如 C 反应蛋白;EV 促使单核细胞分化为巨噬细胞,巨噬细胞分泌 CXCL1、CCL2、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  增加。脑卒中可通过 EV 引发的炎症反应造成脑损伤,可能促进脑血管疾病向血管性痴呆发展。

脑卒中引发的炎症可加重动脉粥样硬化。Roth 等<sup>[42]</sup>发现,脑卒中可通过阿拉明(alarmin)介导血管炎症,从而加重脑血管动脉粥样硬化。其机制大致为:发生脑卒中后,坏死脑组织释放阿拉明,阿拉明通过晚期糖基化终产物(advanced glycation end products)诱导单核细胞和内皮细胞活化;脑卒中主要诱导趋化因子 CCL2 增多,CCL2 促使单核细胞向粥样斑块聚集。另外, TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、VCAM-1 能加速单核细胞向斑块移动。以上作用均导致斑块稳定性下降,斑块易脱落堵塞脑血管,增加二次卒中风险。脑卒中风险增大则可导致患血管性痴呆概率增加。

**2.4 炎症相关因子破坏血脑屏障**

血脑屏障破坏的主要病理是内皮细胞损伤导致的内皮功能障碍,海马区或脑白质内的血脑屏障破坏可导致血管性痴呆等各种脑部疾病<sup>[43]</sup>。血脑屏障损伤还与星形胶质细胞损伤有

关,可能是构成血脑屏障的星形胶质细胞末端结构因炎性脂滴而受损,或者是星形胶质细胞上的AQP4被破坏对血脑屏障的液体调节功能产生不利影响。

**2.4.1 炎症对血脑屏障的作用** 炎症能破坏血脑屏障。血管性痴呆危险因素之一高血脂可通过炎症引起血脑屏障破坏<sup>[44]</sup>。主要原因可能为:血脂升高能引起星形胶质细胞内脂滴形成而损伤星形胶质细胞。其次,脂肪可促进A $\beta$ 形成并蓄积,A $\beta$ 沉积对血脑屏障有炎性刺激作用。此外,炎症还引发内皮细胞Ca<sup>2+</sup>过载导致内皮功能障碍,从而对血脑屏障有不利影响<sup>[12,15,26]</sup>。

**2.4.2 TNF- $\alpha$ 、SP对血脑屏障的作用** TNF- $\alpha$ 能破坏血脑屏障。因为TNF- $\alpha$ 能使细胞黏附分子,如细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和E选择素增加,导致脑微血管内皮功能障碍<sup>[45]</sup>。炎症介质SP能损伤内皮功能,导致血脑屏障破坏<sup>[24]</sup>。供应大脑血液的颈动脉被阻断后,颈动脉体释放炎症介质SP增加,SP与血管内皮细胞上的NK-1受体结合而导致内皮功能障碍,于是血脑屏障通透性增大。SP还能通过增加TNF- $\alpha$ 破坏血脑屏障。还有学者研究发现,血管性痴呆危险因素之一糖尿病,能通过血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、MMP-2破坏血脑屏障结构和功能<sup>[12]</sup>。

### 3 炎症相关因子促进血管性痴呆发生发展的分子机制

#### 3.1 炎症相关因子参与氧化应激

**3.1.1 氧化应激与血管性痴呆** CCH能引起氧化应激。氧化应激是内源性抗氧化物质减少、ROS过度生成对细胞、组织或器官造成的氧化损伤,还能导致体内蛋白质、脂质、DNA功能紊乱。氧化应激能损伤脑血管,进一步导致脑血流量不足。氧化应激表现为,脑内硫代巴比妥酸活性物质(thiobarbituric acid reactive substance)含量增多,而谷胱甘肽(glutathione)含量减少以及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、过氧化氢酶活性降低;还表现为发生脑卒中后,超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和羟基自由基(OH)等许多含氧自由基及其衍生物生成,O<sub>2</sub><sup>-</sup>与内源性NO反应生成一种强氧化剂过氧亚硝酸盐(ONOO<sup>-</sup>)。氧化应激可引起海马

区神经细胞死亡,从而导致认知功能障碍<sup>[29]</sup>;氧化应激还能刺激MMP-2、MMP-3、MMP-9等基质金属蛋白酶增加,MMP会破坏血脑屏障、损伤脑血管并导致白质脱髓鞘。抑制氧化应激,可减轻血管性痴呆大鼠模型认知障碍症状。

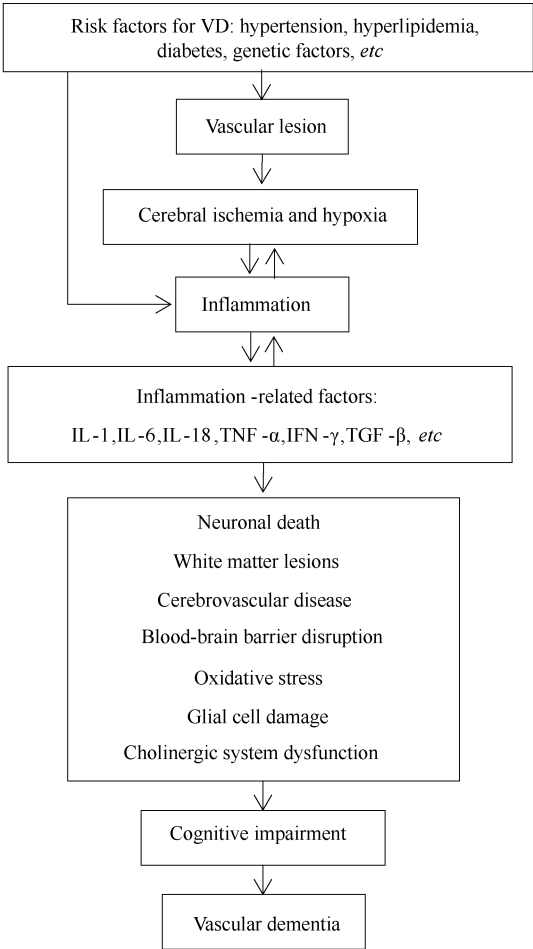
**3.1.2 炎症伴发氧化应激导致血管性痴呆发生** 炎症和氧化应激通常同时发生,两者共同作用导致血管性痴呆发生。抑制血管性痴呆动物模型的氧化应激,不仅能发现ROS减少,还能观察到TNF、IL、COX-2等促炎物质减少及NF- $\kappa$ B炎症途径受抑制<sup>[29]</sup>。抑制半胱氨酸白三烯受体的作用能减少VD动物模型脑内ROS水平,增加SOD活性,提示炎症因子白三烯在氧化应激中的重要作用<sup>[26]</sup>。在CCH过程中,硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)能氧化硫氧还蛋白以增强氧化应激反应;TXNIP还能与炎症小体NLRP3结合并激活NLRP3,引起IL-1 $\beta$ 分泌增加,从而促进炎症反应<sup>[46]</sup>。此外,炎症介质SP可引发氧化应激,因为SP能直接增加脑内TBARS含量和降低谷胱甘肽水平<sup>[24]</sup>。促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等能促进神经细胞产生iNOS。iNOS也能参与氧化应激,主要因为iNOS升高会引起NO过度生成。NO与含氧自由基结合生成强氧化剂,后者对神经组织产生氧化损伤并导致神经元死亡<sup>[28,47]</sup>。

#### 3.2 炎症相关因子使胆碱能系统功能发生障碍

**3.2.1 胆碱能系统功能障碍与血管性痴呆** 大量研究表明,血管性痴呆患者或血管性痴呆动物模型存在海马区胆碱能系统功能下降现象,具体表现为乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)活性增加,而胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)含量减少。因此,突触内神经递质减少、神经纤维传导受阻,神经细胞损伤或死亡,还可出现脑梗死、脑萎缩等并发症,最终导致血管性痴呆<sup>[48]</sup>。

**3.2.2 炎症相关因子诱导胆碱能系统功能障碍导致血管性痴呆发生** 炎症能破坏胆碱能系统,胆碱能系统功能障碍可导致血管性痴呆,抑制炎症能降低AChE活性并改善血管性痴呆动物模型痴呆症状<sup>[28,30,49]</sup>。CCH可触发NF- $\kappa$ B或MAPK炎症途径,炎症导致TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等炎症细胞因子分泌增加。这些促炎因子可能直接损害胆碱能细胞而导致乙酰胆碱合成减少,或破坏胆碱能投射纤维<sup>[48-49]</sup>。炎症相关因子还可能导致神经营养因子合成减少而使ChAT减少,从而间接损伤胆碱能系

统<sup>[30]</sup>。Kaur 等<sup>[24]</sup>认为,炎症介质 SP 能减少 Ach 合成和形成,导致神经退行性疾病。Singh 等<sup>[26]</sup>发现,减少半胱氨酸白三烯受体能降低 AChE 活性并增高 Ach 水平,提示白三烯可能导致胆碱能系统功能障碍。综上所述,炎症相关因子可能使胆碱能系统功能发生障碍,从而引发认知损害或血管性痴呆。但具体是何种炎症因子如何导致胆碱能系统功能障碍,还有待进一步明确。



**Fig.1 The roles of inflammation-related factors in the pathogenesis of vascular dementia (VD)** Risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and genetic factors can cause vascular lesion. Cerebrovascular disease causes cerebral blood flow decline, and chronic cerebral hypoperfusion leads to cerebral ischemia and hypoxia that trigger inflammation. These risk factors can also directly trigger an inflammatory response. During this period, various inflammation-related factors are increased such as IL-1, IL-6, IL-18, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, etc. These inflammation-related factors can promote the development of inflammation, and exaggerate cerebral ischemia and hypoxia, which lead to neuronal death, white matter lesions, cerebrovascular disease, blood-brain barrier disruption, cellular oxidative stress, glial cell damage and cholinergic system dysfunction. All changes above can contribute to cognitive function disorder, and eventually VD

## 4 问题与展望

炎症与血管性痴呆的关系十分复杂,目前尚无定论。但可以较为确认的是,炎症引起一些细胞因子大量分泌能对海马区组织产生病理损害,导致血管性痴呆发病。血管性痴呆尚无治愈方法,针对炎症相关因子研制血管性痴呆治疗方案则可能避免或减轻海马区损害,从而减缓或改善血管性痴呆患者痴呆症状。

**致谢** 岳云逸同学翻译了外文文献,洪芬芳老师提供了重要文献并给予了写作指导,本文在她们的帮助下完成,在此一并致谢!

## 参考文献 (References)

[ 1 ] Zhang LG, Wang LJ, Shen QQ, *et al.* Paeoniflorin improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factors in the hippocampus of rats with vascular dementia[ J ]. *Chin J Integr Med*, 2017, **23**(9): 696-702

[ 2 ] Chi GC, Fitzpatrick AL, Sharma M, *et al.* Inflammatory biomarkers predict domain-specific cognitive decline in older adults[ J ]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, **72**(6): 796-803

[ 3 ] Heringa SM, van den Berg E, Reijmer YD, *et al.* Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population - the Hoorn Study [ J ]. *Psychoneuro endocrinology*, 2014, **40**: 108-118

[ 4 ] Belkhef M, Beder N, Mouhoub D, *et al.* The involvement of neuroinflammation and necroptosis in the hippocampus during vascular dementia[ J ]. *J Neuroimmunol*, 2018, **320**: 48-57

[ 5 ] Omoigui S. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging--role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases [ J ]. *Immun Ageing*, 2007, **4**: 1

[ 6 ] Zuliani G, Guerra G, Ranzini M, *et al.* High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with vascular dementia[ J ]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, **22**(4): 305-311

[ 7 ] Zuliani G, Ranzini M, Guerra G, *et al.* Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2007, **41**(8): 686-693

[ 8 ] Trollor JN, Smith E, Agars E, *et al.* The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study[ J ]. *Age (Dordr)*, 2012, **34**(5): 1295- 1308

[ 9 ] Pires PW, McClain JL, Hayoz SF, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonism prevents obesity-induced cerebral artery remodeling and reduces white matter injury in rats [ J ]. *Microcirculation*, 2018, **25**(5): e12460

[ 10 ] Bednarska-Makaruk M, Graban A, Wiśniewska A, *et al.* Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia[ J ]. *Biogerontology*, 2017, **18**(4): 561-580

[ 11 ] Sudduth TL, Powell DK, Smith CD, *et al.* Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation[ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, **33**(5): 708-715

[ 12 ] Jain S, Sharma B. Effect of ruthenium red, a ryanodine receptor antagonist in experimental diabetes induced vascular endothelial dysfunction and associated dementia in rats[ J ]. *Physiol Behav*, 2016, **164**(Pt A): 140-150



- [13] Wu L, Feng XT, Hu YQ, *et al.* Global Gene Expression Profile of the Hippocampus in a Rat Model of Vascular Dementia[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, **237**(1): 57-67
- [14] Uiterwijk R, Huijts M, Staals J, *et al.* Endothelial activation is associated with cognitive performance in patients with hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2016, **29**(4): 464-469
- [15] Zhang XL, Zheng SL, Dong FR, *et al.* Nimodipine improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factors in the hippocampus of rats with vascular dementia[J]. *J Int Med Res*, 2012, **40**(3): 1036-1045
- [16] Aung HH, Tsoukalas A, Rutledge JC, *et al.* A systems biology analysis of brain microvascular endothelial cell lipotoxicity[J]. *BMC Syst Biol*, 2014, **8**: 80
- [17] Jain S, Sharma BM, Sharma B. Calcium channel blockade and peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  agonism diminish cognitive loss and preserve endothelial function during diabetes mellitus[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, **13**(1): 33-44
- [18] Miwa K, Okazaki S, Sakaguchi M, *et al.* Interleukin-6, interleukin-6 receptor gene variant, small-vessel disease and incident dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2016, **23**(3): 656-663
- [19] Kim Y, Kong M, An J, *et al.* Genetic dissection of susceptibility to vascular dementia[J]. *Psychiatr Genet*, 2011, **21**(2): 69-76
- [20] Yang EJ, Cai M, Lee JH. Neuroprotective effects of electroacupuncture on an animal model of bilateral common carotid artery occlusion[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, **53**(10): 7228-7236
- [21] Luo XQ, Li A, Yang X, *et al.* Paeoniflorin exerts neuroprotective effects by modulating the M1/M2 subset polarization of microglia/macrophages in the hippocampal CA1 region of vascular dementia rats via cannabinoid receptor 2[J]. *Chin Med*, 2018, **13**: 14
- [22] Ritz MF, Grond-Ginsbach C, Kloss M, *et al.* Identification of inflammatory, metabolic, and cell survival pathways contributing to cerebral small vessel disease by postmortem gene expression microarray[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, **13**(1): 58-67
- [23] Mei ZG, Tan, LJ, Wang JF, *et al.* Fermented Chinese formula Shuan-Tong-Ling attenuates ischemic stroke by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2017, **12**(3): 425-432
- [24] Kaur J, Sharma S, Sandhu M, *et al.* Neurokinin-1 receptor inhibition reverses ischaemic brain injury and dementia in bilateral common carotid artery occluded rats: possible mechanisms[J]. *Inflammopharmacology*, 2016, **24**(4): 133-143
- [25] Tucek Z, Noa Valcarcel-Ares M, Tarantini S, *et al.* Hypertension-induced synapse loss and impairment in synaptic plasticity in the mouse hippocampus mimics the aging phenotype: implications for the pathogenesis of vascular cognitive impairment[J]. *Geroscience*, 2017, **39**(4): 385-406
- [26] Singh P, Sharma B. Reversal in cognition impairments, cholinergic dysfunction, and cerebral oxidative stress through the modulation of ryanodine receptors (ryrs) and cysteinyl leukotriene-1 (CysLT1) receptors[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, **13**(1): 10-21
- [27] Lee LL, Aung HH, Wilson DW, *et al.* Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increase blood-brain barrier transfer coefficient and induce astrocyte lipid droplets and cell stress[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, **312**(4): C500-C516
- [28] Hase Y, Craggs L, Hase M, *et al.* Effects of environmental enrichment on white matter glial responses in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, **14**(1): 81
- [29] Siracusa R, Impellizzeri D, Cordaro M, *et al.* Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects of Co-UltraPEALut in a Mouse Model of Vascular Dementia[J]. *Front Neurol*, 2017, **8**: 233
- [30] Shen D, Tian X, Sang W, *et al.* Effect of Melatonin and Resveratrol against Memory Impairment and Hippocampal Damage in a Rat Model of Vascular Dementia[J]. *Neuroimmuno-*
- modulation, 2016, **23**(5-6): 318-331
- [31] Olsson B, Hertz J, Lautner R, *et al.* Microglial markers are elevated in the prodromal phase of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, **33**(1): 45-53
- [32] Ma J, Bo SH, Lu XT, *et al.* Protective effects of carnosine on white matter damage induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Neural Regen Res*, 2016, **11**(9): 1438-1444
- [33] Choi BR, Kim DH, Back DB, *et al.* Characterization of White Matter Injury in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion[J]. *Stroke*, 2016, **47**(2): 542-547
- [34] Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, *et al.* White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias[J]. *J Neurochem*, 2018, **144**(5): 617-633
- [35] Lee KM, Bang J, Kim BY, *et al.* Fructus mume alleviates chronic cerebral hypoperfusion-induced white matter and hippocampal damage via inhibition of inflammation and downregulation of TLR4 and p38 MAPK signaling[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, **15**: 125
- [36] Lin H, Satizabal C, Xie Z, *et al.* Whole blood gene expression and white matter Hyperintensities[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, **12**(1): 67
- [37] Miralbell J, Soriano JJ, Spulber G, *et al.* Structural brain changes and cognition in relation to markers of vascular dysfunction[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, **33**(5): 1003. e9-17
- [38] Jiang J, Trollor JN, Brown DA, *et al.* An inverse relationship between serum macrophage inhibitory cytokine-1 levels and brain white matter integrity in community-dwelling older individuals[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, **62**: 80-88
- [39] Denes A, Drake C, Stordy J, *et al.* Interleukin-1 mediates neuroinflammatory changes associated with diet-induced atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, **1**(3): e002006
- [40] Lénárt N, Brough D, Dénes Á, *et al.* Inflammasomes link vascular disease with neuroinflammation and brain disorders[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, **36**(10): 1668-1685
- [41] Couch Y, Akbar N, Davis S, *et al.* Inflammatory Stroke Extracellular Vesicles Induce Macrophage Activation[J]. *Stroke*, 2017, **48**(8): 2292-2296
- [42] Roth S, Singh V, Tiedt S, *et al.* Brain-released alarmins and stress response synergize in accelerating atherosclerosis progression after stroke[J]. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(432). pii: eaao1313
- [43] Ueno M. Elucidation of mechanism of blood-brain barrier damage for prevention and treatment of vascular dementia[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2017, **57**(3): 95-109
- [44] Takechi R, Galloway S, Pallegage-Gamarallage MM, *et al.* Probucol prevents blood-brain barrier dysfunction in wild-type mice induced by saturated fat or cholesterol feeding[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, **40**(1): 45-52
- [45] Wang F, Zou Z, Gong Y, *et al.* Regulation of human brain microvascular endothelial cell adhesion and barrier functions by memantine[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, **62**(1): 123-129
- [46] Du SQ, Wang XR, Zhu W, *et al.* Acupuncture inhibits TXNIP-associated oxidative stress and inflammation to attenuate cognitive impairment in vascular dementia rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, **24**(1): 39-46
- [47] Cai ZY, Yan Y, Sun SQ, *et al.* Minocycline attenuates cognitive impairment and restrains oxidative stress in the hippocampus of rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Neurosci Bull*, 2008, **24**(5): 305-313
- [48] Wang J, Zhang HY, Tang XC. Cholinergic deficiency involved in vascular dementia: possible mechanism and strategy of treatment[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, **30**(7): 879-888
- [49] Kim MS, Bang JH, Lee J, *et al.* Fructus mume Ethanol Extract Prevents Inflammation and Normalizes the Septohippocampal Cholinergic System in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion[J]. *J Med Food*, 2016, **19**(2): 196-204