

脑小血管病患者血清 OPN、MIF 水平与认知功能障碍相关性的研究进展

洪晓涛 王辰*

佳木斯大学附属第一医院神经内科, 黑龙江省佳木斯, 154000;

摘要: 脑小血管疾病 (CSVD) 是常见的脑血管疾病之一, 也是引起血管性认知功能障碍 (VCI) 和脑卒中的重要原因。其发病病因和机制尚未完全明确, 考虑与炎症反应密切相关。骨桥蛋白 (OPN) 与巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 是多功能炎症因子, 被认为可能与慢性脑灌注不足及认知障碍发生发展相关。现从脑小血管病的发病病因机制, OPN 及 MIF 参与脑损伤及认知障碍的机制等方面出发, 对小血管病患者血清 OPN、MIF 水平与认知功能障碍相关性研究进展进行综述。

关键词: 脑小血管病; 认知功能障碍; 骨桥蛋白; 巨噬细胞迁移抑制因子

DOI: 10.69979/3029-2808.25.08.054

引言

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是常见的慢性进展性脑血管疾病之一, 占脑血管病的 20%, 可导致 40% 的痴呆和 25% 的卒中。CSVD 是由多种病因引发的, 影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉与小静脉的临床、影像和病理综合征。其临床表现包括缺血性卒中、认知功能障碍、二便障碍、步态障碍等^[1]。CSVD 的诊断基于神经影像学指标, 主要包括近期皮质下小梗死 (Recent small subcortical infarcts, RSSI)、白质高信号 (White Matter Hyperintensities, WMH)、腔隙 (Lacunar Infarct, LI)、脑微出血 (Cerebral microbleeds, CMB)、扩大的血管周围间隙 (Enlarged Perivascular Spaces, EPVS)、脑萎缩 (Brain atrophy)^[2]。骨桥蛋白 (Osteopontin, OPN) 是一种与全身血管、炎症和自身免疫性疾病相关的促炎细胞因子, 它最近被认为与神经炎症和神经变性有关^[3]。巨噬细胞迁移抑制因子 (Macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种多功能细胞因子, 参与炎症和免疫反应, 与慢性血管功能障碍和神经退行性病变相关^[4]。但两者在 CSVD 及相关认知障碍中的作用却少有报道。基于此, 本篇文章主要阐述 CSVD、OPN、MIF 的背景机制研究进展及其与 CSVD 认知障碍的相关性。

1 脑小血管病

脑小血管病 (Cerebral small vascular disease, CSVD) 被认为是一种“动态全脑疾病”, 具有多种病因、

脑血管机制和多因素病理。

1.1 病理机制

CSVD 是由多种病理过程引起。CSVD 最常见的两种病理是由衰老、高血压和其他常规血管危险因素引起的小动脉硬化, 以及由 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 血管沉积引起的脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA)。其他罕见的原因包括单基因疾病, 如大脑常染色体显性动脉病伴皮质下缺血性中风和脑白质病 (CADA SIL), 静脉胶原症和放射后血管病^[5]。

1.1.1 小动脉硬化

小动脉硬化是 CSVD 最常见的形式, 通常与衰老、高血压或遗传因素相关。脑小血管动脉粥样硬化, 尤其是直径小于 $50\ \mu\text{m}$ 的小动脉, 其特征是被膜中层平滑肌细胞丢失、内部弹性层变性、成纤维细胞增殖、纤维透明物质和胶原蛋白沉积、血管壁增厚、微动脉粥样硬化形成和管腔变窄。此外, 壁损伤由于纤维化 (即微动脉瘤) 和近端管腔狭窄或阻塞而导致其外部膨胀, 介质与管腔比的增加降低了脑灌注, 导致继发于缺氧、BBB 渗漏、炎症和水肿以及少突胶质细胞功能障碍的神经血管单元功能障碍的级联反应^[6]。

1.1.2 脑淀粉样血管病 (CAA)

CAA 是一种与年龄相关的 CSVD, 影响皮质和小脑膜血管。CAA 的特点是淀粉样蛋白- β ($A\beta$) 在小脑膜动脉、穿支动脉和毛细血管中进行性沉积。 $A\beta$ 沉积始于平滑肌细胞层之间的基底膜, 并发展成周向跨壁沉积。 $A\beta$

沉积引起的血管完整性丧失可导致自发性大叶性脑出血。A β 也破坏血管细胞外基质层,引起管腔阻塞,导致实质缺血。在MRI上与WMH、CMB及腔梗有关,CAA是脑叶性脑出血的主要原因,也是与年龄相关的认知障碍的独立因素^[7]。

1.2 病因机制

CSVD的病因机制可归纳为以下四种途径:(1)灌注不足/缺氧;(2)血脑屏障失调;(3)ISF/CSF引流障碍;(4)血管炎症。它们中的每一个都独立地和相互作用地参与CSVD的发病机制。

1.2.1 低灌注/缺氧

大脑需要源源不断地从血液中获得氧气和营养来维持细胞和功能的平衡。在CSVD中检测到的动脉硬化、CAA、静脉胶原沉积等病理改变,不仅可能导致管腔狭窄,还可能导致大脑自调节功能失调,导致脑血流受损。脑血流受损可能导致慢性脑灌注不足,并引发一系列复杂的细胞事件或过程,包括内皮功能障碍、血脑屏障(BBB)渗漏、血管周围神经元变性和程序性细胞死亡,部分由炎症和氧化应激相关的细胞毒性介导^[8]。累积性组织损伤最终导致局灶性或弥漫性坏死、白质损伤(脱髓鞘和轴突损失)以及神经退行性变,从而导致认知、神经精神和运动障碍。研究表明,低灌注与WMH负荷、脑萎缩及认知能力下降加速有关^[9]。

1.2.2 血脑屏障损伤

脑血管内皮由一层紧密相连的特化内皮细胞组成,与周细胞和星形胶质细胞足突一起形成血脑屏障,保护脑组织免受循环系统中潜在神经活性分子的侵害。血脑屏障功能障碍可导致离子失调,改变信号稳态,以及免疫细胞和分子进入中枢神经系统,导致神经元功能障碍和变性的过程^[10]。细胞旁和跨细胞运输改变、紧密连接蛋白减少、基底膜异常和周细胞功能障碍是血脑屏障失调的特征,这导致血浆蛋白渗漏加剧和白细胞浸润到脑实质,导致胶质细胞活化、脱髓鞘和神经变性^[11]。

1.2.3 间质液、脑脊液引流障碍

淋巴系统是一种液体清除途径,主要功能为非选择性清除脑间质代谢废物^[12]。其主要过程为脑脊液沿着血管周围间隙周围动脉流动大脑,脑脊液(CSF)与脑实质间质液(ISF)混合沿着静脉周围间隙离开大脑,最终由脑膜淋巴管输出,沿着颅神经鞘和脊神经鞘输出至颈部淋巴结^[13]。淋巴损伤会使ISF/CSF引流停滞,导致

A β 清除能力下降,并加剧有害蛋白及细胞碎片的脑积聚,最终导致CSVD相关的认知障碍^[14]。

1.2.4 血管炎症

CSVD的发病率与年龄显著相关。炎症是近年来越来越受到关注的疾病,是指由全身炎症增加和外周免疫衰老引发的慢性、无菌、低度促炎状态^[15]。脑血管内皮细胞响应CSVD患者的血浆激活炎症途径。血管炎症可导致或导致氧化应激、血管内皮功能障碍、血脑屏障损伤、动脉粥样硬化斑块形成、管腔狭窄和血流动力学损害,所有这些最终导致CSVD的发展^[16]。

1.3 脑小血管病与认知功能障碍

认知功能由多个认知域构成,包括定向力、注意、记忆、计算、分析、执行能力等,如果其中某一个认知域发生障碍,就称为该认知域的障碍。如为多个认知域发生障碍,则称认知功能障碍^[17]。由CSVD引起的认知障碍(CSVD-CI)占有血管性痴呆的36-67%和所有痴呆症的15-30%,仅次于AD^[18]。CSVD认知障碍的特征是执行功能和处理速度的显著损害,情节记忆相对保留,这是由额叶-皮质下(丘脑、杏仁核和海马体)网络损伤引起的,皮层-皮层下回路的中断通常会导致信息处理、复杂注意力和额叶执行功能的损伤^[19]。

2 OPN

2.1 介绍

骨桥蛋白(Osteopontin, OPN),是一种磷酸化酸性糖蛋白,是整合素结合小配体N连接糖蛋白(The small integrin binding ligand N-linked glycoprotein, SIBLING)家族的成员,由分泌的磷蛋白1(The secreted phosphoprotein 1, SPP1)基因编码。OPN是一种带负电荷的蛋白质,并显示出具有8个 α 螺旋和6个 β 折叠的二级结构。不同种属的OPN cDNA具有中度的同源性,但在氨基末端区域、羧基末端区域及含RGD序列区域呈高度保守。因含有RGD序列,OPN可与细胞表面的整合素受体相互作用,介导细胞信号转导^[20]。

2.2 骨桥蛋白与脑小血管病及认知障碍

传统的研究认为SPP1的基因上调通常与炎症的引发有关,OPN在不同免疫细胞类型的免疫应答中均起关键作用,这些免疫细胞可以在穿过血脑屏障后,驻留或迁移到CNS,并通过分子信号与CNS进行通信^[21]。小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)中一种高度动态的细胞

类型,在维持稳态与疾病进程中扮演关键角色。作为 CNS 中的主要免疫细胞,其功能类似于巨噬细胞,可保护和
支持神经元功能。其表面表达 CD44,OPN 通过与小胶质
细胞表面 CD44 结合,激活 CD44-MAPK 信号直接增加小
胶质细胞中 NF- κ B 的转录活性,CD44 还可与转化生长
因子 β (Transforming Growth Factor β , TGF β) 受
体 I 和 II 相互作用,通过 CD44 TGF β R1/2 介导 TAK1 激
活后抑制 IKK 磷酸化,以此间接增加 NF- κ B 转录活性,
从而导致神经炎症的发生^[22]。有研究表明,OPN 可以通
过损伤 BBB 通透性介导神经损害,其机制可能是基于
OPN 诱导 VEGF 的产生。OPN 与 CD44 结合,诱导 MMP 及
VEGF 的产生,VEGF 升高从而抑制脑 EC 中紧密连接蛋白
表达,介导内皮紧密连接受损及 BBB 分解,导致 BBB
损伤和血管渗漏^[23]。此外,OPN 可通过 α v β 3 整合素
受体参与炎症小体激活,增强 caspase-1 活性及 IL-1
 β 的产生,从而加剧神经炎症^[24]。Danqing Xin 等人表
明,在脑缺血缺氧后,在 Iba-1+/TMEM119+型小胶质细
胞(小胶质细胞的一种类型)及 Iba-1+/TMEM119-型的
单核/巨噬细胞细胞中 OPN 表达上调,介导缺氧缺血性
损伤后的神经炎症、突触损伤和小胶质细胞吞噬^[25]。
Yuek Ling Chai 等人发现血浆 OPN 增加与整体和所有
基于域的认知功能表现不佳有关,其机制可能为 OPN 直
接或通过调节神经炎症参与认知障碍^[26]。有研究表明,
在 AD 中,携带 CD11c+细胞表面标志物的小胶质细胞中
产生的 OPN 水平与认知缺陷的严重程度相关,其机制可
能为该小胶质细胞在 AD 中表达 OPN,OPN 与 α v β 3 整合
素受体相互作用,诱导 TNF- α 的产生和炎症小体激活,
促进神经炎症反应,从而加剧认知障碍^[27]。

3 巨噬细胞迁移抑制因子

3.1 介绍

巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)基因位于人类基因
组的 22 号染色体上,包含 3 个外显子和 2 个内含子,
含有 2 个 α 螺旋和 6 个 β 折叠,由 114 个氨基酸残基组
成。MIF 是四种膜受体的配体,即分化簇 74(CD74)、
趋化因子受体(CXCR2、CXCR4 和 CXCR7)。根据炎症
环境和细胞类型,MIF 与决定 MIF 功能活性的单个受体
或受体复合物结合。MIF 可诱导某些促炎细胞因子的表
达和释放,其机制主要为 MIF 与 II 型跨膜蛋白 CD74
结合,诱导其磷酸化和募集 CD44,然后激活 SRC 家族非
受体酪氨酸激酶,激活细胞外信号调节激酶 1(ERK1)/E

RK2-丝裂原活化蛋白激酶通路,抑制 JUN 激活结构域结
合蛋白(JAB1)的活性,激活蛋白 1(AP1)的共激活剂,上
调 To11 样受体 4 的表达,促进对表达内毒素的细菌病
原体的识别,通过抑制巨噬细胞 p53 依赖性细胞凋亡
来维持促炎功能,并反调免疫抑制作用免疫细胞上的糖
皮质激素,导致炎症反应加重^[28]。

3.2 巨噬细胞迁移抑制因子与脑小血管病及认知 障碍

巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)已被证明在神经
炎症和神经元损伤中至关重要。越来越多的研究表明,
MIF 引起的内皮障碍及血脑屏障破坏在脑损伤及认知障
碍中发挥重要作用。内皮细胞(ECs)表达 MIF 受体,MIF
与其受体结合可以诱导 ECs 自噬,导致内皮损伤和血管
通透性增加,MIF 可介导单核细胞、中性粒细胞和 T 淋
巴细胞的募集,从而促进 TNF- α 、IL-1、白细胞介素-
8(IL-8)、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、血管细胞粘
附分子-1(VCAM-1)等细胞因子的表达,促进白细胞-
内皮细胞相互作用^[29];MIF 还可通过破坏暴露于氧-葡萄
糖剥夺/再氧合的血脑屏障细胞系中紧密连接的表达,
使紧密连接蛋白-claudin-5、ZO-1 和 occludin 的
表达降低,通过以上途径增加 BBB 的通透性,增加脑梗
死面积,并恶化缺血/再灌注损伤后的神经系统行为^[30]。
MIF 在认知障碍的神经发病机制中的作用被强调,因为
它招募多种炎症介质,导致激活小胶质细胞或星形胶质
细胞衍生的神经炎症。过去的研究表明,MIF 在 AD 相关
认知障碍有重要作用,Matejuk A 等人发现,MIF 可以
结合 β -淀粉样蛋白,对 AD 中 A β 的积累具有潜在的重
要病理生理意义,并且 MIF 与 AD 大脑中淀粉样斑块周
围的小胶质细胞共同定位^[31]。最近,Yachen Shi 等人
的研究表明,在认知障碍的 CSVD 患者当中,MIF 血浆水
平显著增高,与多个认知评估评分及血脑屏障血浆水平
损伤指标相关,表明血浆 MIF 可能在认知中发挥作用,
通过 BBB 功能障碍和白质变化导致 CSVD^[32]。

4 总结

CSVD 具有多样的病因及病理生理机制,会导致进行
性认知功能下降,目前尚无特异性治疗方法。预测 CSV
D 认知障碍的发生和相关血清学标志物研究值得进行更
深入的研究,血清 OPN、MIF 因其对脑损伤及认知障碍
中的作用机制,可能成为 CSVD 其认知障碍的潜在血清

学标志,为早期干预、药物开发的潜在靶点提供新的契机。

参考文献

- [1]Markus H S, de Leeuw F E. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions[J]. *International Journal of Stroke*, 2023, 18(1): 4-14.
- [2]Duering M, Biessels G J, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013[J]. *The Lancet Neurology*, 2023, 22(7): 602-618.
- [3]Ghare S, Gardener H, Ariko T, et al. Osteopontin is associated with dementia in the presence of cerebral small vessel disease[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2024, 53(4): 495-500.
- [4]Zhao J, Wang X, Li Q, et al. The relevance of serum macrophage migratory inhibitory factor and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vascular disease[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1083818.
- [5]Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(24): 9729.
- [6]Blevins B L, Vinters H V, Love S, et al. Brain arteriolosclerosis[J]. *Acta neuropathologica*, 2021, 141: 1-24.
- [7]Hannawi Y. Cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiological mechanisms[J]. *Translational Stroke Research*, 2024, 15(6): 1050-1069.
- [8]Burtscher J, Mallet R T, Burtscher M, et al. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection?[J]. *Ageing research reviews*, 2021, 68: 101343.
- [9]Staffaroni A M, Cobigo Y, Elahi F M, et al. A longitudinal characterization of perfusion in the aging brain and associations with cognition and neural structure[J]. *Human brain mapping*, 2019, 40(12): 3522-3533.
- [10]Alahmari A. Blood - brain barrier overview: Structural and functional correlation[J]. *Neural plasticity*, 2021, 2021(1): 6564585.
- [11]Sun Z, Gao C, Gao D, et al. Reduction in pericyte coverage leads to blood - brain barrier dysfunction via endothelial transcytosis following chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2021, 18(1): 21.
- [12]Lee D H, Lee E C, Park S W, et al. Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease: Role of the Glymphatic System Dysfunction[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(16): 8752.
- [13]Rasmussen M K, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain[J]. *Physiological reviews*, 2022, 102(2): 1025-1151.
- [14]Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Neuroimage*, 2021, 238: 118257.
- [15]Cifù A, Janes F, Mio C, et al. Brain endothelial cells activate neuroinflammatory pathways in response to early cerebral small vessel disease (CSVD) patients' plasma[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(11): 3055.
- [16]Li T, Huang Y, Cai W, et al. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging[J]. *Cell death & disease*, 2020, 11(10): 932.
- [17]中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 965-970.
- [18]Peng D, Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics, Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group, et al. Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease[J]. *Ageing Medicine*, 2019, 2(2): 64-73.
- [19]Inoue Y, Shue F, Bu G, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small ve

- ssel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. *Molecular neurodegeneration*, 2023, 18(1): 46.
- [20]Weber G F. The phylogeny of osteopontin—a analysis of the protein sequence[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(9): 2557.
- [21]Wang L, Niu X. Immunoregulatory roles of Osteopontin in diseases[J]. *Nutrients*, 2024, 16(2): 312.
- [22]Lopes K P, Yu L, Shen X, et al. Associations of cortical SPP1 and ITGAX with cognition and common neuropathologies in older adults[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2024, 20(1): 525-537.
- [23]Manukjan N, Majcher D, Leenders P, et al. Hypoxic oligodendrocyte precursor cell-derived VEGFA is associated with blood-brain barrier impairment[J]. *Acta neuropathologica communications*, 2023, 11(1): 128.
- [24]Hu Z, Xuan L, Wu T, et al. Taxifolin attenuates neuroinflammation and microglial pyroptosis via the PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 114: 109616.
- [25]Xin D, Li T, Chu X, et al. MSCs-extracellular vesicles attenuated neuroinflammation, synapse damage and microglial phagocytosis after hypoxia-ischemia injury by preventing osteopontin expression[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 164: 105322.
- [26]Chai Y L, Chong J R, Raquib A R, et al. Plasma osteopontin as a biomarker of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment[J]. *Scientific reports*, 2021, 11(1): 4010.
- [27]Qiu Y, Shen X, Ravid O, et al. Definition of the contribution of an Osteopontin-producing CD11c+ microglial subset to Alzheimer's disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2023, 120(6): e2218915120.
- [28]Osipyan A, Chen D, Dekker F J. Epigenetic regulation in macrophage migration inhibitory factor (MIF)-mediated signaling in cancer and inflammation[J]. *Drug discovery today*, 2021, 26(7): 1728-1734.
- [29]Jankauskas S S, Wong D W L, Bucala R, et al. Evolving complexity of MIF signaling[J]. *Cellular signalling*, 2019, 57: 76-88.
- [30]Park H, Kam T I, Peng H, et al. PAAN/MIF nuclease inhibition prevents neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. *Cell*, 2022, 185(11): 1943-1959. e21.
- [31]Matejuk A, Benedek G, Bucala R, et al. MIF contribution to progressive brain diseases[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 8.
- [32]Shi Y, Deng J, Mao H, et al. Macrophage migration inhibitory factor as a potential plasma biomarker of cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. *ACS omega*, 2024, 9(13): 15339-15349.