doi:10.11659/jjssx.10E022010

·综 述·

特发性正常压力脑积水的病理生理机制研究进展

刘 彪,习 巍,张均孝,陈 华 (三峡大学第二人民医院/宜昌市第二人民医院神经外科,湖北 宜昌 443000)

[摘 要] 特发性正常压力脑积水(iNPH)是一种多见于老年人且病理生理机制不明的神经系统疾病,典型表现为步态障碍、认知障碍和膀胱功能障碍临床三联征,疾病标志是脑室系统扩大,但颅内压正常,脑脊液分流术可有效地改善症状。iNPH 的病因、危险因素及病理生理机制尚未完全阐明,仍需进一步的研究。本文结合国内外文献,就 iNPH 的病理生理机制研究进展进行综述,以期为后续研究及临床诊疗提供一定的参考。

[关键词] 特发性正常压力脑积水;脑脊液动力学;类淋巴系统;血脑屏障;遗传机制

[中图分类号] R742.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-10-07

Advances in pathophysiological mechanisms of idiopathic normal pressure hydrocephalus

LIU Biao, XI Wei, ZHANG Jun-xiao, CHEN Hua (Department of Neurosurgery, Second People's Hospital of China Three Gorges University/Second People's Hospital of Yichang, Yichang Hubei 443000, China)

Abstract: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a common neurological disease with unknown pathophysiological mechanism in the elderly, which is typically characterized by clinical triad of gait disorder, cognitive impairment and bladder dysfunction. The disease is marked by enlarged ventricular system but normal intracranial pressure. Cerebrospinal fluid shunt surgery can effectively improve the symptoms. The etiology, risk factors and pathophysiological mechanisms of iNPH are still unclear and further studies are needed. This paper reviews the pathophysiological mechanisms of iNPH based on domestic and foreign literatures, in order to provide a certain reference for subsequent research and clinical diagnosis and treatment.

Keywords: idiopathic normal pressure hydrocephalus; cerebrospinal fluid dynamics; glymphatic system; blood-brain barrier; genetic mechanisms

特发性正常压力脑积水(idiopathic normal pressure hydrocephalus,iNPH)是以痴呆、尿失禁、步态障碍、脑室扩大而脑脊液压力正常为特征的独立疾病实体,主要发生于老年人,但病因不明。相关文献报道,70 岁以上人群的年发病率为 120/100 000,80 岁以上人群的年发病率高达5.9%[1]。关于 iNPH 的潜在病理生理机制已有学者从多个角度进行了研究,包括传统放射学、神经影像学、颅内压动力学、局部和全脑灌注分析及细胞和分子水平的变化等,但尚未得出结论。本文就 iNPH 的病理生理机制研究进展进行综述,以期为后续的研究和治疗提供一定的参考。

1 脑脊液动力学异常

1.1 脑血流量减少

近些年,随着研究的深入,关于脑血流量在 iNPH 中的作用机制的研究有了很大的进展。早期工作中,由于成像方法、诊断标准及样本数量的差异,无法在各种脑血流量变化与以下关联之间得出一致的结论:①iNPH 的诊断;②疾病的严重程度;③分流术后的症状改善。有研究发现了 iNPH 患者深部灰质、基底节和脑室周围白质等关键区域的局部低灌注,表明 iNPH 与深部血管受压、浅静脉流出受阻、自动调节功能受损及经室管膜血流相关的变化等脑灌注受损机制相关[2-3]。

研究发现,与年龄匹配的健康对照组相比,iNPH 患者的局部脑血流量减少,包括脑室周围白质、豆状核、尾状核、丘脑和基底内侧额叶皮层等[4]。全脑广泛血流减少亦有相关报道[5]。一项研究发现,丘脑和壳核的脑血流量不足与 iNPH 严重程度呈负相关[6],但多数研究发现全脑或局部脑血流量值的大小与 iNPH的严重程度没有相关性[7-8]。

脑室扩张及间质水肿对周围组织造成机械破坏,牵拉压迫周围血管,导致相应区域血液供应障碍。血液低灌注引起的慢性缺氧性损伤会产生慢性细胞毒性水肿[9]。iNPH 中的膀胱功能障碍通常与逼尿肌过度活动有关,这多是额叶、旁中央小叶和基底神经节等区域血液低灌注的结果。同样,额叶、旁中央小叶和基底神经节都与 iNPH 的步态障碍有关。一些研究表明,

[通信作者] 陈 华,E-mail:1151359170@qq.com

iNPH 的早期因为额区受累,导致思维动作迟钝和注意力下降,而不是记忆缺陷,后期随着海马和颞叶等区域的血液低灌注导致更为严重的认知障碍[10-11]。随着脑室 - 腹腔分流术后脑灌注的改善,症状大多会消退[12]。脑血流量在 iNPH 发病进程中的变化还有待进一步探索。

1.2 脑脊液搏动增加

越来越多的证据表明,维持包括脑室在内的脑脊液空间的稳态依赖于通过心动周期传递的动脉搏动在脑血管系统的正常传播[13-14]。心动周期期间,弹性动脉系统传递的搏动带动脑脊液在导水管以来回运动的方式循环,以尾部定向的净流量通过脑室流向蛛网膜下隙,交换各种物质[15]。此外,脑血管周围间隙中,脑脊液的循环流动与心动周期的频率大致相同,动脉搏动伴随着脑搏动驱动血管周围脑脊液流动,而且以脉动的方式循环来维持相对稳定的脑血流量,这归因于脑脊液循环的 Windkessel 效应[16]。

脑血管顺应性受损是阻止脑脊液回流的重要机制。在脑动脉失去顺应性的情况下,额外的脉压被输送到毛细血管和静脉的远端,这可能会改变脑脊液动力学。在 iNPH 患者中,净运动通常是反向的,朝向第三脑室和侧脑室,这导致脑脊液经室管膜流入脑间质,从而导致脑室扩大[17]。

2 类淋巴清除率下降

类淋巴系统是新发现的一种稳态机制,液体通过脑实质移动,进行脑组织的废物处理,被认为是引流毒性物质的重要机制[18]。蛛网膜下腔脑脊液通过动脉搏动沿动脉周围间隙流动,并通过星形胶质细胞末端内的水通道蛋白 4(aquaporin-4,AQP-4)转运蛋白进入脑间质[19]。脑脊液汇入间质液中并通过间质空间向静脉周围和神经周围间隙移动,进而将巨噬细胞和废物从中枢神经系统中清除。淋巴循环在清除脑实质中类毒素和废物的过程中起主要作用,类似于其他器官的淋巴功能[20]。

研究表明,多种机制对类淋巴系统的损害会导致神经退行性疾病[21]。其他与类淋巴系统损伤相关的疾病(包括衰老[22]、糖尿病[23]和高血压[24]等)均与iNPH的发生发展密切相关。iNPH 患者的临床评估显示类淋巴功能受损会导致类淋巴液流动缓慢[25]。鉴于类淋巴清除率下降也与阿尔茨海默病有关[26],故该机制可能是两种疾病中认知能力下降的共同病理生理过程,但不一定与 iNPH 中的尿失禁和步态异常等症状有关。

2.1 动脉顺应性的丧失

动脉顺应性的丧失可导致 iNPH 中的类淋巴系统损伤。随着血管变得越来越僵硬,血管搏动减弱,驱动类淋巴液流入的动力减弱,导致脑间质液中的废物堆积,流出阻力沿类淋巴管路增加,这是蛛网膜下腔脑脊液逆行进入脑室系统的部分原因。分流术后脑脊液动力学的恢复可能会促进类淋巴液流动,从而改善认知功能[27]。

2.2 水通道蛋白功能异常

水通道蛋白的生理作用是促进水通过质膜的运输。大脑和脊髓中,AQP-4 广泛分布在覆盖脑血管系统的星形胶质细胞表面。AQP-4 的表达减少是淋巴管损伤的另一个潜在机制,这已在 iNPH 患者中得到证实[28]。阿尔茨海默病中,AQP-4 的表达减少会导致错误折叠蛋白的清除受损,从而导致神经毒性和认知能力下降。iNPH 中的淋巴管损伤可能引起代谢废物堆积,导致神经毒性,进而导致认知功能障碍[29]。分流术后类淋巴流量的改善和淋巴管引流的增加可恢复神经元功能,从而改善分流后的神经行为结局。

3 血脑屏障破坏

血脑屏障是大脑独特的微血管界面,由内皮紧密连接、周细胞和星形胶质细胞脚板组成,是具有高选择性功能的解剖和生理屏障,在保证脑内生理状态的稳定性方面发挥着重要作用[30]。血脑屏障能调节脑营养物质和生物活性物质进出脑组织。鉴于血脑屏障在内环境稳态平衡和脑保护中的作用,在相关神经系统疾病的发病机制中已对其进行了研究[31]。

已有研究证明了 iNPH 患者存在与血脑屏障相关的病理生理学改变,并在 iNPH 患者的活检标本中发现了基底膜变形和增厚以及周细胞退化[32]。周细胞是血脑屏障的重要组成部分,在诱导、维持和选择通透性方面发挥重要作用。周细胞退化会导致血脑屏障对水及示踪剂的渗透性增加,从而发生渗漏[33]。一项研究发现了 iNPH 患者额叶活检标本中纤维蛋白的外渗,这为证明 iNPH 患者存在血脑屏障受损提供了证据,且所有 iNPH 患者的皮层毛细血管周围都出现了散在的纤维蛋白染色,而在其他神经系统疾病患者中发现上述改变的比例不到 30%[34]。iNPH 患者活检发现脑实质中纤维蛋白沉积增加与胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)水平升高相关[35],GFAP 是反应性星形胶质细胞增生的标志物。星形胶质细胞增生会降低血管顺应性,这可能导致iNPH中脑脊液动力学的改变[36]。在脑灌注不足的小鼠模型中,

缺氧诱导下的周细胞损伤导致血脑屏障破坏,相关机制可以解释周细胞损伤和随后血脑屏障完整性的丧失[37]。周细胞功能障碍和血脑屏障损伤已经在阿尔茨海默病、创伤性脑损伤等疾病中得到证实,而炎症、高血糖和缺血等是其可能的原因和危险因素[38]。

4 遗传机制

SFMBT1 基因定位于人类染色体 3p21.1 的区域,其编码一种具有 866 个氨基酸残基的蛋白质,其中包含 4 个恶性脑肿瘤重复结构域。中枢神经系统中,SFMBT1 蛋白表达于脉络丛的上皮细胞、脑室的室管膜细胞以及血管的内皮细胞和肌肉细胞,这些都是脑脊液分泌、流动和吸收的重要结构。日本一项研究表明,SFMBT1 基因的遗传变化会影响脑脊液的循环,SFMBT1 基因的节段拷贝数缺失是分流反应性 iNPH 的遗传危险因素[39]。

5 总结与展望

综上所述,iNPH 是由于高龄、高血压、2 型糖尿病等血管危险因素导致脑血管系统损伤,造成脑脊液产生和吸收失衡而出现临床三联征,早期行脑脊液分流术可逆转病情,改善症状。相关机制包括脑脊液动力学异常、类淋巴循环障碍、血脑屏障破坏以及遗传因素等。这些病理生理机制之间的关联尚需深入探讨,未来的研究应着重探讨如何通过分流来逆转这些病理生理改变,这将有助于改善临床疗效,提高分流治疗的持久性。

[参考文献]

[1] 中国微循环学会神经变性病专业委员会脑积水学组,中华医学会老年医学分会,北京神经变性病学会. 特发性正常压力脑积水临床管理中国指南(2022)[J]. 中华老年医学杂志,2022,41(2):123 - 134. doi:10.3760/cma.j.issn.0254 - 9026.2022.02.001.

[2] Tuniz F,Vescovi MC,Bagatto D,et al. The role of perfusion and diffusion MRI in the assessment of patients affected by probable idiopathic normal pressure hydrocephalus. A cohort-prospective preliminary study [J]. Fluids Barriers CNS,2017,14(1):24. doi:10.1186/s12987 - 017 - 0072 - 3.

[3] Agerskov S,Arvidsson J,Ziegelitz D,et al. MRI diffusion and perfusion alterations in the mesencephalon and pons as markers of disease and symptom reversibility in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. PLoS One,2020,15(10):e0240327. doi:10.1371/journal.pone.0240327.

[4] Virhammar J,Laurell K,Ahlgren A,et al. Arterial spin-labeling perfusion MR imaging demonstrates regional CBF decrease in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2017,38(10):2081 - 2088. doi:10.3174/ajnr.A5347.

[5] Ziegelitz D,Arvidsson J,Hellström P,et al. Pre-and postoperative cerebral blood flow changes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus measured by computed tomography (CT)-perfusion[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2016,36(10):1755 - 1766. doi:10.1177/0271678X15608521.

[6] Owler BK,Momjian S,Czosnyka Z,et al. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow:a PET study of baseline values[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2004,24(1):17 - 23. doi:10.1097/01.WCB.0000093326.88757.49.

[7] Virhammar J,Laurell K,Ahlgren A,et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus:cerebral perfusion measured with pCASL before and repeatedly after CSF removal[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2014,34(11):1771 - 1778. doi:10.1038/jcbfm.2014.138.

[8] Satow T,Aso T,Nishida S,et al. Alteration of venous drainage route in idiopathic normal pressure hydrocephalus and normal aging[J]. Front Aging Neurosci,2017,23(9):387. doi:10.3389/fnagi.2017.00387.

[9] Cui W,Sun T,Wu K,et al. Comparison of ventriculoperitoneal shunt to lumboperitoneal shunt in the treatment of idiopathic:a monocentric,assessor-blinded,randomized controlled trial[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(31):e26691. doi:10.1097/MD.0000000000026691.

[10] Niermeyer M,Gaudet C,Malloy P,et al. Frontal behavior syndromes in idiopathic normal pressure hydrocephalus as a function of Alzheimer's disease biomarker status[J]. J Int Neuropsychol Soc,2020,26(9):883 - 893. doi:10.1017/S1355617720000387.

[11] Lukkarinen H,Tesseur I,Pemberton D,et al. Time trends of cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. J Alzheimers Dis,2021,80(4):1629 - 1642. doi:10.3233/JAD - 201361.

[12] Nakajima M,Yamada S,Miyajima M,et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus(third edition):endorsed by the Japanese society of normal pressure hydrocephalus[J]. Neurol Med Chir(Tokyo),2021,61(2):63 - 97. doi:10.2176/nmc.st.2020 - 0292.

[13] Yamada S,Ishikawa M,Ito H,et al. Cerebrospinal fluid dynamics in idiopathic normal pressure hydrocephalus on four-dimensional flow imaging[J]. Eur Radiol,2020,30(8):4454 - 4465. doi:10.1007/s00330 - 020 - 06825 - 6.

[14] Papaioannou V,Czosnyka Z,Czosnyka M. Hydrocephalus and the neurointensivist:CSF hydrodynamics at the bedside[J]. Intensive Care Med Exp,2022,10(1):20. doi:10.1186/s40635 - 022 - 00452 - 9.

[15] Vinje V,Eklund A,Mardal KA,et al. Intracranial pressure elevation alters CSF clearance pathways[J]. Fluids Barriers CNS,2020,17(1):29. doi:10.1186/s12987 - 020 - 00189 - 1.

[16] Lalou AD,Czosnyka M,Placek MM,et al. CSF dynamics for shunt prognostication and revision in normal pressure hydrocephalus[J]. J Clin Med,2021,10(8):1711. doi:10.3390/jcm10081711.

[17] Baghbani R. An electrical model of hydrocephalus shunt incorporating the CSF dynamics[J]. Sci Rep,2019,9(1):9751. doi:10.1038/s41598 - 019 - 46328 - z.

[18] 吴玉璋,刘全磊,宋云飞,等. 脑淋巴系统的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2022,27(7):607 - 609. doi:10.13798/j.issn.1009 - 153X.2022.07.028.

[19] Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13(9): 379 - 394. doi: 10.1146/annurev-pathol - 051217 - 111018.

[20] Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies[J]. Trends Neurosci, 2020, 43(7): 458 - 466. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.003.

[21] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11): 1016 - 1024. doi: 10.1016/S1474 - 4422(18)30318 - 1.

[22] Zhou Y, Cai J, Zhang W, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human[J]. Ann Neurol, 2020, 87(3): 357 - 369. doi: 10.1002/ana.25670.

[23] Jiang Q, Zhang L, Ding G, et al. Impairment of the glymphatic system after diabetes[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(4): 1326 - 1337. doi: 10.1177/0271678X16654702.

[24] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4878. doi: 10.1038/s41467 - 018 - 07318 - 3.

[25] Bae YJ, Choi BS, Kim JM, et al. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2021, 82(2): 56 - 60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.11.009.

[26] Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, et al. Epidemiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of the literature[J]. World Neurosurg, 2015, 84(6): 2002 - 2009. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.005.

[27] Gallina P, Porfirio B, Lolli F. iNPH as a'2-hit' intracranial hydrodynamic derangement disease[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(6): 531 - 532. doi: 10.1016/j.molmed.2020.04.002.

[28] Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson HA, et al. Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. Glia, 2019, 67(1): 91 - 100. doi: 10.1002/glia.23528.

[29] Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(3): 285 - 295. doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.008.

[30] Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, et al. The blood-brain barrier in health and disease: important unanswered questions[J]. J Exp Med, 2020, 217(4): e20190062. doi: 10.1084/jem.20190062.

[31] Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 21 - 78. doi: 10.1152/physrev.00050.2017.

[32] Eidsvaag VA, Hansson HA, Heuser K, et al. Brain capillary ultrastructure in idiopathic normal pressure hydrocephalus: relationship with static and pulsatile intracranial pressure[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2017, 76(12): 1034 - 1045. doi: 10.1093/jnen/nlx091.

[33] Eide PK, Hansson HA. Blood-brain barrier leakage of blood proteins in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. Brain Res, 2020, 1727(4): 146547. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146547.

[34] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(3): 133 - 150. doi: 10.1038/nrneurol.2017.188.

[35] ElSheikh M, Arani A, Perry A, et al. MR elastography demonstrates unique regional brain stiffness patterns in dementias[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 209(2): 403 - 408. doi: 10.2214/AJR.16.17455.

[36] Fattahi N, Arani A, Perry A, et al. MR elastography demonstrates increased brain stiffness in normal pressure hydrocephalus[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(3): 462 - 467. doi: 10.3174/ajnr.A4560.

[37] 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 Barriers CNS, 2021, 18(1): 21. doi: 10.1186/s12987 - 021 - 00255 - 2.

[38] Liu Q, Radwanski R, Babadjouni R, et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(2): 240 - 250. doi: 10.1177/0271678X17743670.

[39] Sato H, Takahashi Y, Kimihira L, et al. A segmental copy number loss of the SFMBT1 gene is a genetic risk for shunt-responsive, idiopathic normal pressure hydrocephalus(INPH): a case-control study[J]. PLoS One, 11(11): e0166615. doi: 10.1371/journal.pone.0166615.

(编辑:杨 颖)