
科学家揭示脑血管衰老早期的重要机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40659.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家揭示脑血管衰老早期的重要机制。随着年龄增长，很多人会感到记忆力下降、反应变慢，甚至更容易受到脑小血管病、认知障碍等疾病困扰。长期以来，科学界在追问一个重要问题：大脑衰老究竟是从哪里开始的？

7月1日，中国科学院深圳先进技术研究院（简称深圳先进院）医药所副研究员方程、马寅仲联合吉林大学第一医院、哈尔滨医科大学附属第四医院、南方医科大学南方医院、北京大学深圳医院等单位在《神经元》发表最新研究。

研究团队发现，大脑衰老早期与大脑和血液之间的防线——血脑屏障的逐渐失守有关，揭示了推动血脑屏障渗漏和大脑认知功能下降的关键信号分子Mfsd2a以及相关调控机制，为探索大脑衰老研究和延缓认知功能下降带来新思路。深圳先进院为该研究第一单位。

在中年阶段，大脑防线已悄然松动

在大脑与血液之间，有一道精密的防线——血脑屏障。它像一套严格的安检系统，控制哪些物质可以进入大脑，哪些潜在有害物质必须被挡在外面。然而，在衰老过程中，这道屏障会逐渐变得不再严密。血液中的蛋白、炎症因子和其他有害分子一旦进入脑组织，可能引发神经炎症、脑血管损伤和认知功能下降。

过去，人们普遍认为，血脑屏障破坏主要是因为内皮细胞之间的紧密连接受损，相当于墙缝变大了。

然而，研究团队在不同年龄阶段小鼠中系统观察血脑屏障通透性变化后发现，血脑屏障渗漏并非只发生在小鼠的极老年阶段，而是在中年阶段就已经出现，并且随着年龄增长逐渐加重。更值得注意的是，这种早期渗漏首先在海马体等与学习记忆密切相关的脑区出现。

这提示我们，衰老大脑的屏障功能下降可能比想象中更早发生。论文共同第一作者方程介绍，如果能够识别这一早期变化，就有可能为延缓脑衰老和认知功能下降找到更早的干预窗口。

为了进一步弄清血脑屏障早期渗漏的原因，研究团队重点比较了两条可能的通路：一条是细胞间通路，也就是传统意义上的紧密连接破坏；另一条是跨细胞通路，即物质通过内皮细胞内部的囊泡运输穿过血管壁。

他们发现，在衰老早期，血脑屏障虽然已经出现渗漏，但内皮细胞之间的紧密连接结构总体仍然保持完整。真正较早发生变化的是脑血管内皮细胞内的货运通道——小窝蛋白相关转胞吞显著增强，也被称之为转胞吞。

第一种紧密连接破坏的细胞通路主要出现在小鼠的更高龄阶段，而早期血脑屏障渗漏主要由内皮小窝样转胞吞增强驱动。论文共同第一作者马寅仲表示，这意味着，衰老早期的血脑屏障并不是简单地墙裂了，而更像是血管内皮细胞内部原本受控的货运通道被异常打开，使血液中的大分子物质更容易穿过血管壁进入脑组织。

血脑屏障安检失灵的关键因子

那么，是什么让这些异常的运输通道被打开？

研究团队发现，脑血管内皮细胞中的 Mfsd2a 是维持低水平转胞吞的重要分子。它不仅参与DHA等脂质进入脑内，还能够抑制非特异性囊泡运输。在衰老过程中，Mfsd2a逐渐下降，而小窝蛋白Caveolin-1 (Cav-1) 相关囊泡运输增强。

为了验证这一机制，当研究人员通过腺相关病毒在老年小鼠脑血管内皮细胞中恢复Mfsd2a表达，或降低Cav-1表达后，异常转胞吞减少，血脑屏障渗漏得到明显缓解。这说明，Mfsd2a下降并不只是血管衰老的一个伴随现象，而是推动血脑屏障早期渗漏的重要原因。马寅仲解释。

那么，为什么Mfsd2a会在衰老过程中下降？

通过筛选多种可能影响血脑屏障功能的分泌因子，研究人员发现，一种名为TGF- β 1的细胞因子能够显著抑制脑血管内皮细胞中Mfsd2a的表达，它在发育、修复、炎症和衰老过程中发挥重要作用。研究发现，随着年龄增长，脑内和血液循环中的TGF- β 1水平均升高。

机制研究显示，TGF- β 1通过激活脑血管内皮细胞中的 Tgfr2 – Smad2/3/4

信号通路，直接抑制Mfsd2a的转录，从而促进小窝样囊泡形成和非特异性物质跨细胞转运。

研究结果表明，在年轻小鼠中升高脑内或循环TGF- β 1水平，发现年轻小鼠也会出现类似衰老血脑屏障的变化，包括Mfsd2a下降、脑血管内皮转胞吞增强以及血脑屏障渗漏增加。相反，在老年小鼠中，特异性敲除脑血管内皮细胞的Tgfbr2，或使用TGF- β 受体抑制剂进行短期干预，则可以恢复Mfsd2a表达，减少异常转胞吞，改善血脑屏障完整性，甚至改善部分神经行为表现。

为延缓脑衰老提供新思路

该研究提出，衰老相关血脑屏障破坏并不是单纯的结构老化，而是由全身性衰老信号、脑血管内皮功能改变和神经血管单元微环境重塑共同推动的过程。其中，过度升高的TGF- β 1通过抑制Mfsd2a，使原本受到严格限制的脑血管内皮转胞吞通路异常增强，进一步推动衰老早期血脑屏障渗漏。

这一发现为理解衰老相关认知功能下降、脑小血管病和血管性认知障碍提供了新的机制解释。马寅仲指出，该研究将系统性衰老信号、神经血管完整性和认知功能下降联系起来，对脑小血管病和血管性认知障碍等以血脑屏障渗漏为重要病理特征的疾病具有直接启示意义。

未来，研究人员将进一步围绕TGF- β 1信号调控、Mfsd2a功能恢复以及脑血管内皮转胞吞抑制等方向开展研究，以探索保护衰老脑血管功能、延缓认知功能下降的新策略。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2026.06.003>

作者：方程等 来源：《神经元》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发