

高血压介导血管性认知障碍与几丁质酶 3 样蛋白 1 的相关性及中医药干预研究进展

郑睿楠^{1,2}, 高远^{1,2}, 钟晓勇^{1,2}, 程勇^{1,2}, 张富^{1,2*}

¹福建中医药大学第一临床医学院, 福建 福州 350122

²福建中医药大学附属人民医院治未病科, 福建 福州 350004

摘要

为阐明几丁质酶 3 样蛋白 1 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1, YKL-40) 在高血压介导血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 中的作用及中医药干预前景, 本文围绕“高血压→YKL-40→VCI”核心假说, 从神经炎症、血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 损伤、 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积及神经损伤 4 方面综述 YKL-40 的作用机制, 并整理中医药干预研究进展。现有证据提示高血压患者 YKL-40 水平升高, 可能经上述通路参与认知损伤; 部分内服及外治方法可降低 YKL-40 水平。但目前缺乏针对高血压合并 VCI 人群的直接临床证据, 多数中药对 YKL-40 的调控为间接效应。未来可开展前瞻性队列、孟德尔随机化及动物实验等验证该假说。

关键词

几丁质酶 3 样蛋白 1; 高血压; 血管性认知障碍; 中医药

中图分类号: R259

《中国心血管健康与疾病报告 2024》数据显示, 我国 18 岁以上人群高血压患病率高达 31.6%^[1]。高血压作为全球性重大公共卫生问题以及血管性认知障碍的重要可干预危险因素, 可增加血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 的发病风险^[2]。目前, 由高血压介导 VCI 早期预警标志物与精准干预策略仍有待完善, 寻找敏感、便捷的外周生物学指标及安全有效的干预手段具有重要意义。YKL-40 在高血压患者外周血浆中水平升高^[3]。高血压上调 YKL-40 的潜在机制可从间接证据链推测: 高血压状态下血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 水平升高, AngII 通过激活血管紧张素 II 的 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 可上调核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路并驱动巨噬细胞向 M1 型极化^[4]。而 NF- κ B 是几丁质酶 3 样蛋白 1 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1, YKL-40) 基因转录的关键调控因子, 抑制 NF- κ B 可阻断肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) / 白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 诱导的 CHI3L1 表达^[5]。据此推断, 高血压

1*通讯作者: 张富, Email: z18965565529@qq.com 基金项目: 福建省卫健委科技计划医学创新课题 (2025CXB044); 福建省自然科学基金面上项目 (2026J001870); 福建中医药大学 2025 年校级教育教学改革研究项目 (XJGY25071)

可引起 YKL-40 升高，但上述证据链尚缺乏在高血压脑损伤模型中的直接验证。本文从神经炎症、**血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）**损伤、 **β 淀粉样蛋白（ β -amyloid, A β ）**沉积及神经元损伤 4 个角度论述 YKL-40 在高血压相关认知损伤中的作用机制及中医药干预进展。

1 YKL-40 的生物学特性

1.1 基因定位与转录调控

人类 CHI3L1 基因定位于 1 号染色体 1q32.1，全长约 8 kb，包含 10 个外显子，编码 YKL-40 蛋白^[6]。CHI3L1 基因启动子区域存在多个功能性单核苷酸多态性位点（single nucleotide polymorphism, SNP）。

1.2 蛋白结构与生物学意义

YKL-40 又称几丁质酶 3 样蛋白 1，是 Johansen 等在人软骨瘤细胞株 MG63 中发现的一种分泌型糖蛋白，由 383 个氨基酸残基组成，分子量约 40 kDa。多种细胞均可分泌 YKL-40，如巨噬细胞、成纤维样细胞、血管平滑肌细胞，以及关节软骨细胞、滑膜细胞等。YKL-40 属于糖苷水解酶 18 家族，其晶体结构以 $(\beta/\alpha)_8$ -磷酸丙糖异构酶（triosephosphate isomerase, TIM）桶状折叠为核心，另含一个 $\alpha+\beta$ 结构域^[7]。YKL-40 与几丁质酶同属糖苷水解酶 18 家族，二者高度同源，但 YKL-40 因催化中心关键谷氨酸残基被亮氨酸取代，丧失了几丁质水解活性，同时保留了几丁质结合能力，作为无水解活性的凝集素样分子通过糖识别功能发挥作用。

1.3 YKL-40 的生物学功能

YKL-40 主要通过介导炎症反应、调控细胞增殖与凋亡、参与组织修复与重塑发挥生物学作用^[8]。在血管系统中可发挥多重作用：①抑制巨噬细胞凋亡：YKL-40 可促进巨噬细胞在动脉壁的积累，加剧斑块形成^[9]。②促进血管内皮激活与血管生成：YKL-40 可与多配体蛋白聚糖-1（syndecan-1, SDC1）/整合素 $\alpha v \beta 3$ （integrin $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 3$ ）相互作用，激活黏着斑激酶（focal adhesion kinase, FAK）和细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2）信号通路，上调血管内皮生长因子受体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2）表达，促进内皮细胞迁移和血管生成^[10]。在

中枢神经系统中，YKL-40 被大量激活，促进细胞增殖和组织重塑的功能反而加剧了胶质瘢痕的形成，加速了多巴胺能神经元的死亡^[11]。

2 高血压介导血管性认知障碍与 YKL-40 的相关性

在高血压患者的脑脊液中，YKL-40 水平升高可预测认知功能的纵向下降，提示高血压可能增强 YKL-40 对认知功能的不利影响^[12]。一项前瞻性队列研究发现，血浆和脑脊液中 YKL-40 每增加 1 个标准差（standard deviation, SD）单位，痴呆风险分别增加 16%和 24%^[13]。因此，下文从神经炎症、BBB 损伤、A β 沉积、神经损伤四个角度论述 YKL-40 在高血压介导 VCI 中可能的作用。上述四条途径在病理过程中相互交叉、彼此促进。

2.1 神经炎症

YKL-40 作为一种重要的促炎介质，在多种人类炎症性疾病中广泛表达，直接参与机体慢性炎症的发生与持续进展^[8]。Bajwa 等^[14]认为高血压可能通过损伤脑血管、破坏 BBB、激活小胶质细胞，诱导持续神经炎症，进而促进 A β 沉积和微管相关蛋白 tau（microtubule-associated protein tau, tau）病理（表现为微管相关蛋白 tau 过度磷酸化并形成神经原纤维缠结，是介导神经元损伤、脑萎缩及认知功能减退的重要病理基础），最终增加 VCI 风险。而脑脊液 YKL-40 水平与 tau 病理呈强正相关，且可独立预测长期认知下降及脑萎缩进展^[12]。提示 YKL-40 可能作为神经炎症通路中的关键介导分子，为高血压与 VCI 搭建桥梁。

2.2 BBB 损伤

BBB 是维持中枢神经系统稳态的重要屏障，主要由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞终足、基底膜及周细胞组成，可阻止外周有害物质进入中枢，保护神经细胞。半乳糖凝集素 3（galectin-3, Gal-3）被激活的星形胶质细胞、小胶质细胞及浸润的免疫细胞大量分泌，成为破坏血脑屏障的关键分子^[15]，而 YKL-40 可与 Gal-3 相互作用，放大炎症信号、促进炎症因子分泌与细胞黏附^[16]。目前虽无证据表明 YKL-40 直接造成 BBB 损伤，但基于肺部疾病中发现的 YKL-40/ Gal-3 相互作用轴，推测其在神经炎症中可能通过类似机制协同破坏 BBB，尚需实验证实。

2.3 A β 沉积

A β 已被定义为认知障碍的驱动性生物学标志物^[17]。高血压能直接提高 β -分泌酶活性，进而增加 A β 生成^[18]。YKL-40 受到星形胶质细胞中 CHI3L1 基因的调控，而特异性敲除该基因，可减少小鼠脑内 A β 的沉积，并恢复其受损的记忆功能^[19]。上述两条证据链是否共享共同通路，尚需体内外实验验证。

2.4 神经损伤

神经损伤是 VCI 发生的核心基础，主要表现为神经细胞凋亡、神经元丢失、突触损伤及神经纤维变性等。血清 YKL-40 水平与脑梗死体积、病情严重程度呈正相关^[20]。通过体内外实验证实，YKL-40 通过与趋化因子受体同源分子（chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells, *CRTH2*）结合，激活了信号转导子与转录激活子 3（signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*）信号通路，降低新神经元的形成，从而损害认知功能^[21]。

2.5 四条通路的时序与因果关系梳理

上述四条通路在高血压介导 VCI 过程中呈现"起始—扩展—叠加—终末"的时序演进（图 1）。神经炎症是起始环节：AngII 激活小胶质细胞并诱导 YKL-40 产生，破坏 BBB、促进 A β 生成并诱导神经元凋亡。BBB 损伤是第二层级：YKL-40 和 Gal-3 参与破坏 BBB，使外周炎性介质侵入中枢。A β 沉积是第三层级：高血压增强 β -分泌酶活性，A β 反向激活小胶质细胞加剧炎症。神经损伤是终末环节：YKL-40 经 *CRTH2* 受体激活 *STAT3* 通路抑制神经发生，A β 沉积导致突触损伤和神经元凋亡，最终演变为 VCI。四者构成交叉促进的病理网络，上述时序模型仍为假说性整合，有待在专用模型中验证。

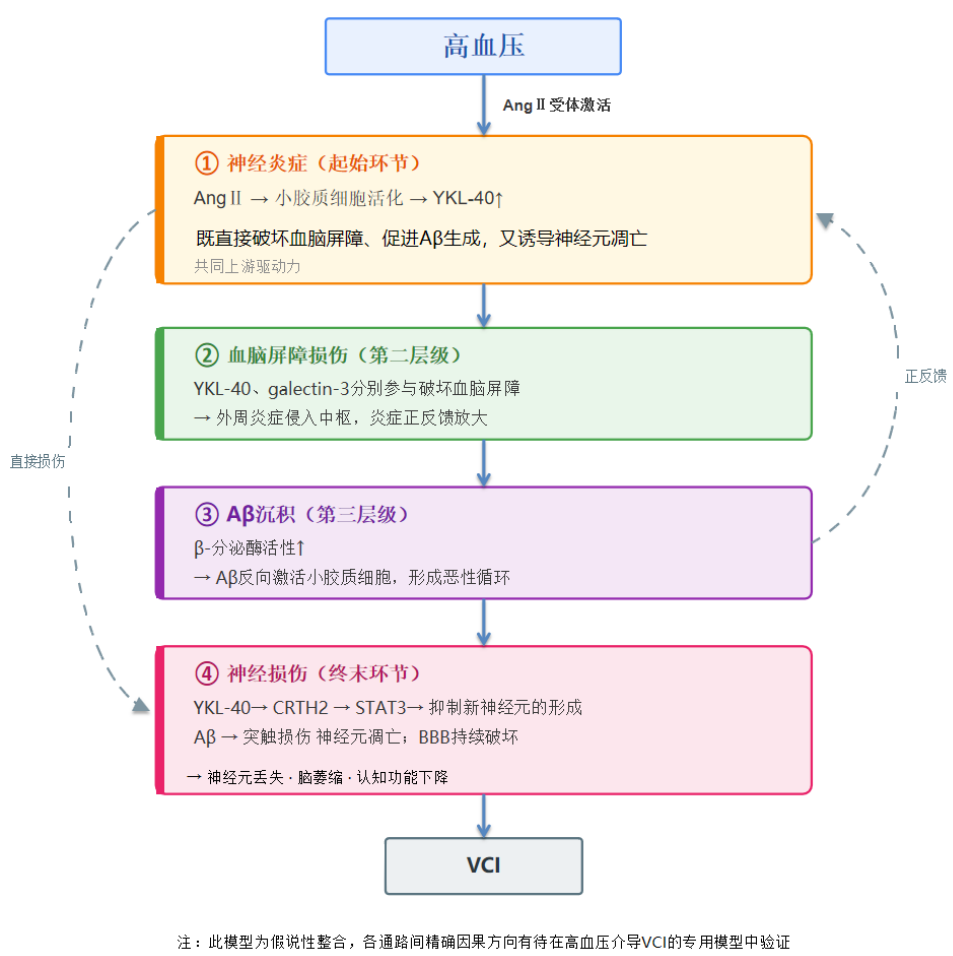


图 1 高血压介导 VCI 的四通路时序与因果关系图

3 高血压介导 VCI 与 YKL-40 水平的中医药干预

3.1 高血压介导 VCI 的中医认识

高血压在中医学属“眩晕”病的范畴，VCI 在中医学属于“痴呆”病范畴，二者均属于脑系疾病范畴，主要病理因素均涉及“痰、瘀”等^[22, 23]。中医经典认为眩晕与肝、脑髓密切相关，《素问·至真要大论》中载“诸风掉眩，皆属于肝”，《难经》载“肾主骨生髓，脑为髓之海”。《医学心悟》载：“肾主智，肾虚则智不足”，指出肾与认知密切相关。张磊等^[24]整合现代病理认识，系统梳理高血压中医证型，明确提出了“痰瘀互结”的概念，并对“痰瘀互生互变，共同致病”的病理机制进行了解释。通过梳理古今医家对于本病的看法，

10.12201/bmr.202608.00009V1

高血压导致 VCI 的中医病机可归纳为：肝肾功能失调为本，肝肾亏虚则易致髓海不足；阴不制阳，则易化热扰动心神，影响神志；肝失疏泄则气机郁滞，导致痰浊、瘀血内生。这些病理产物加重高血压，成为 VCI 的致病因素。

3.2 间接机制干预

基于前述神经炎症、BBB 损伤、A β 沉积及神经损伤四条通路，中医药可通过多靶点干预上述病理环节，从而间接影响 YKL-40 的上游调控与下游效应通路。本节分别从四个角度梳理相关研究证据。需指出，下文引用的研究部分在脑缺血、阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）、脑出血等模型中进行，尚无在高血压介导 VCI 专用模型的直接验证证据。相关结论可为中医药干预提供间接依据，但外推适用性需谨慎评估。

3.2.1 中医药干预神经炎症

NF- κ B 是 CHI3L1 基因转录的关键调控因子，其活化可诱导促炎因子释放加重神经炎症^[5]。黄连主要成分小檗碱可通过抑制 NF- κ B 的核转位发挥抗炎效应，表现出明确的抗神经炎症效应，但其中枢神经炎症中的作用尚需进一步研究^[25]。小胶质细胞的极化状态在神经炎症调控中具有核心地位，向 M1 型极化促炎、向 M2 型极化抗炎。在大鼠脑缺血再灌注模型中，补阳还五汤可通过甲酰肽受体 2（formyl peptide receptor 2, FPR2），促进小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转化，从而抑制慢性炎症、减轻脑损伤^[26]。多种中药及针灸手段均可从 NF- κ B 通路等核心炎症节点调控神经炎症，而这些炎症节点正是 YKL-40 发挥促炎作用的关键上下游，提示其具备调控 YKL-40 的理论基础。

3.2.2 中医药干预 BBB 损伤

活血化瘀类药、芳香开窍类药、祛风通络类药等中药均对 BBB 有一定的作用，芳香开窍类药可提高 BBB 通透性，发挥“引药入脑”的作用。在大鼠急性脑出血模型研究中，大黄可通过调节水通道蛋白-4（aquaporin-4, AQP4）表达，减轻脑水肿，逆转 BBB 结构与功能破坏^[27]。上述中药对 BBB 的保护效应可为缓解高血压介导的 BBB 损伤提供多靶点干预依据。

3.2.3 中医药干预 A β 沉积

A β 的异常沉积是血管性认知障碍的重要病理特征，干预 A β 的生成与清除

是中医药防治 VCI 的重要靶点之一。诸多中药单体、复方等可通过抑制 A β 生成和促进 A β 清除减轻体内 A β 沉积，如半枝莲、小檗碱可降低 AD 模型大鼠 β -分泌酶和 γ -分泌酶表达，减少 A β 形成^[28, 29]。A β 沉积与“痰浊”“瘀血”壅滞脑髓的病机相呼应，化痰与祛瘀是对应的治法。

3.2.4 中医药干预神经损伤

神经元损伤是 VCI 认知功能下降的结构基础，中医药通过多靶点、多通路的神经保护效应提供了丰富的干预策略。在大鼠脑缺血再灌注模型中，栝楼桂枝汤可调节小胶质细胞活化后的表型转化，抑制促炎微环境的形成，减轻神经损伤^[30]。多种中药单体及复方可抑制活性氧（reactive oxygen species, ROS）生成，阻断下游的凋亡信号传导，发挥神经保护作用^[31]。穴位针可通过抑制神经细胞凋亡及改善脑血流来减轻脑缺血大鼠的神经元损伤^[32]。

3.3 直接调控 YKL-40 水平

YKL-40 水平升高预示着不良认知结局，调控其水平则成为潜在的干预靶点。YKL-40 不仅是神经炎症的标志物，亦可作为中医药干预疗效评价指标。

体外胶质瘤细胞实验中证实，中药提取物白藜芦醇可通过抑制 ERK1/2 的磷酸化，进而阻断 CHI3L1 基因的转录激活，从转录与翻译水平下调 YKL-40 的表达^[33]。表明其对 YKL-40 的调控具有较为明确的直接分子靶点。

银丹心脑通软胶囊具有活血通脉的功效，用于急性脑梗死的治疗，可降低血清 YKL-40 水平，并帮助神经功能改善^[34]。该研究为中成药调控神经炎症标志物 YKL-40 提供临床依据。

刘家旭等^[35]以“体质调理”为治则，将化痰祛瘀方联合中药足浴降低高血压患者血清 YKL-40 水平。内服复方配伍足浴外治的综合干预模式，凸显中医整体调治思路，但具体通路仍待深入研究。

目前中医药干预研究尚未直接针对高血压介导 VCI 人群，且多数中药对 YKL-40 的调控为上游炎症通路的间接效应，缺乏明确的直接靶点干预证据。

4 小结与展望

现有证据提示高血压患者 YKL-40 水平升高，可能通过促进神经炎症、BBB 破坏、损伤神经等多重途径参与认知功能下降。但“高血压→YKL-40 上调→VCI”因果链条缺乏直接证据支持，仍停留在假说层面。现有研究多为单中心、

小样本横断面观察，外周血 YKL-40 正常参考范围尚未统一。中医药可减轻神经炎症、保护 BBB、缓解神经损伤并调控 YKL-40 水平，但相关研究仍处于初步探索阶段。

未来可借助动物模型与细胞实验明确 YKL-40 的作用机制与关键靶点，利用孟德尔随机化分析推断因果方向，开展多中心、大样本前瞻性研究建立外周血 YKL-40 统一参考范围，并依托多组学技术筛选调控 YKL-40 表达的中药活性成分，评价中医药改善 VCI 的有效性与安全性。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告 2024 编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-559.

[2] Cheon E J. Hypertension and cognitive dysfunction: a narrative review[J]. J Yeungnam Med Sci, 2023, 40(3): 225-232.

[3] Mahendran K B, Santhi T. Evaluation of YKL-40, C-reactive protein and uric acid levels in hypertensive patients[J]. Int J Clin Biochem Res, 2020, 7(2): 168-171.

[4] Yang X F, Wang H, Huang Y, et al. Myeloid angiotensin II type 1 receptor mediates macrophage polarization and promotes vascular injury in DOCA/salt hypertensive mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 879693.

[5] Recklies A D, Ling H, White C, et al. Inflammatory cytokines induce production of CHI3L1 by articular chondrocytes[J]. J Biol Chem, 2005, 280(50): 41213-41221.

[6] Rehli M, Krause S W, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation[J]. Genomics, 1997, 43(2): 221-225.

[7] Fusetti F, Pijning T, Kalk K H, et al. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39[J]. J Biol Chem, 2003, 278(39): 37753-37760.

[8] Tizaoui K, Yang J W, Lee K H, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(9): 3731-3746.

[9] Wei H, Liu Y, Wang C, et al. YKL-40 aggravates early-stage atherosclerosis by inhibiting macrophage apoptosis in an Aven-dependent way[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 752773.

[10] Shao R, Taylor S L, Oh D S, et al. Vascular heterogeneity and targeting: the role of YKL-40 in glioblastoma vascularization[J]. Oncotarget, 2015, 6(38): 40507-40518.

[11] Anwar M M, Fathi M H. Early approaches of YKL-40 as a biomarker and therapeutic target for Parkinson's disease[J]. Neurodegener Dis Manag, 2023, 13(2): 85-99.

[12] Wang Y Y, Zhang M, Chen S J, et al. Neuroinflammation-mediated YKL-40 correlates with tau pathology and predicts longitudinal cognitive impairment and brain atrophy in Alzheimer's disease, with hypertensive dependency[J]. Front Aging Neurosci, 2025, 17: 1630022.

[13] Pase M P, Himali J J, Puerta R, et al. Association of plasma YKL-40 with MRI, CSF, and cognitive markers of brain health and dementia[J]. Neurology, 2024, 102(4): e208075.

[14] Bajwa E, Klegeris A. Neuroinflammation as a mechanism linking hypertension with the increased risk of Alzheimer's disease[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(11): 2342-2346.

[15] Venkatraman A, Hardas S, Patel N, et al. Galectin-3: an emerging biomarker in stroke and cerebrovascular diseases[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(2): 238-246.

[16] Zhou Y, He C H, Yang D S, et al. Galectin-3 interacts with the CHI3L1 axis and contributes to Hermansky-Pudlak syndrome lung disease[J]. J Immunol, 2018, 200(6): 2140-2153.

[17] Jack C R Jr, Bennett D A, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562.

[18] Faraco G, Park L, Zhou P, et al. Hypertension enhances Aβ-induced neurovascular dysfunction, promotes β-secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(1): 241-252.

[19] Zeng X, Cheung S K K, Shi M, et al. Astrocyte-specific knockout of YKL-40/Chi3l1 reduces Aβ burden and restores memory functions in 5xFAD mice[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 290.

[20] Kırbaş A, Kırbaş S, Cumhuri Cüre M, et al. Serum levels of YKL-40 in acute ischemic stroke patients, and its relationship to infarct volume[J]. Turk J Cerebrovasc Dis, 2025, 31(1):

10.12201/bmr.202608.00009V1

- 45-49.
- [21] Yang X, Jiang W, Li Y, et al. CHI3L1/YKL-40 signaling inhibits neurogenesis in models of Alzheimer's disease[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(29): eadv1492.
 - [22] 汤笑尘, 张久亮, 李琳, 等. 高血压病中医病机探析[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4619-4621.
 - [23] 苏嘉楠, 敖玉涵, 安继仁, 等. 中医痴呆病位、病因、病机制论框架结构研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(10): 125-129.
 - [24] 张磊, 刘迎迎, 于杰, 等. 高血压痰瘀互结证证治源流及本质探析[J]. *世界中医药*, 2021, 16(10): 1561-1566.
 - [25] Park S M, Min B G, Jung J Y, et al. Combination of *Pelargonium sidoides* and *Coptis chinensis* root inhibits nuclear factor kappa B-mediated inflammatory response in vitro and in vivo[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 20.
 - [26] 刘玉莲. 补阳还五汤通过 FPR2 调控小胶质细胞极化减轻大鼠脑缺血再灌注后炎症损伤[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
 - [27] 唐宇平, 蔡定芳, 刘军, 等. 大黄改善急性脑出血大鼠血脑屏障损伤的水通道蛋白-4 机理研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(2): 152-156.
 - [28] 侯晓婵, 王崇志, 王子怡, 等. 半枝莲黄酮对复合 A β 所致大鼠脑内 A β 和 NFT 异常生成及对相关酶表达的影响[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(18): 2218-2224.
 - [29] Wang Y Y, Yan Q, Huang Z T, et al. Ameliorating ribosylation-induced amyloid- β pathology by berberine via inhibiting mTOR/p70S6K signaling[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(2): 833-844.
 - [30] 钟兴华, 杨劲博, 胡海霞. 栝楼桂枝汤调节小胶质细胞活化后的表型转化缓解脑缺血再灌注大鼠模型的神经损伤[J]. *福建中医药*, 2023, 54(11): 30-34.
 - [31] 余欢, 孙永康, 宋研博, 等. 中药干预脑缺血再灌注损伤中活性氧诱导的神经细胞凋亡作用机制[J]. *世界中医药*, 2025, 20(10): 1774-1783.
 - [32] 张慧宇, 赵一锦, 章培军, 等. 针刺对大鼠脑缺血后小胶质细胞极化和炎性反应的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(11): 941-948.
 - [33] Zhang W, Murao K, Zhang X, et al. Resveratrol represses YKL-40 expression in human glioma U87 cells[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 593.
 - [34] 田宇, 赵刚, 刘志群. 银丹心脑血管软胶囊治疗急性脑梗死的疗效及对血清 P 选择素、YKL-40 水平的影响[J]. *医学综述*, 2022, 28(8): 1646-1650.
 - [35] 刘家旭, 王旭, 张铁军, 等. 从体质调理探讨化痰祛瘀方联合中药足浴治疗对高血压患者血清 PHB1、YKL-40 水平的影响[J]. *河北中医药学报*, 2024, 39(5): 25-28.