

脑小血管病影像学总负荷与血浆生物标志物的相关性研究

靳 桢¹, 冶学兰²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘要

脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)是目前研究领域的热门话题, CSVD的发病机制尚不清楚, 尚有众多危险因素未被研究所证实, 近年来, CSVD的检出率和发病率有所提高, 检测特定的CSVD生物标志物已成为临床诊治中的一个重要课题。本文从碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、胱抑素C (Cystatin C, CysC)、肌酐(Creatinine, Cr)等3个方面, 将对ALP、CysC、Cr与CSVD影像学总负荷的相关性做一综述, 寻找相对灵敏的早期诊断指标, 从而达到更好的防控效果。

关键词

脑小血管病, 影像学总负荷, 生物标志物, 碱性磷酸酶, 肌酐, 胱抑素C

Correlation between Imaging Total Load and Plasma Biomarkers in Patients with Small Vascular Disease

Zhen Jin¹, Xuelan Ye²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

Abstract

Cerebral small vessel disease (CSVD) is a hot topic in the current research field. The pathogenesis

of CSVD is still unclear, and many risk factors have not been confirmed by research. In recent years, the detection rate and incidence rate of CSVD have increased, and the detection of specific CSVD biomarkers has become an important topic in clinical diagnosis and treatment. This paper reviews the correlation between ALP, Cr, CysC and the total imaging load of CSVD from three aspects: alkaline phosphatase (ALP), cystatin C (CysC) and creatinine (Cr), to find relatively sensitive early diagnostic indexes, so as to achieve better prevention and control effect.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Total Imaging Load, Biomarkers, Alkaline Phosphatase, Creatinine, Cystatin C

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前, 脑血管病的发病率逐年增高, CSVD 越来越受到临床研究人员的关注。随着神经成像技术的改进和普及, CSVD 逐渐被正确识别, 成为老年人群中的一类常见病。CSVD 可以引起一系列危害患者健康的问题, 由于疾病早期症状较隐匿, 影像学检查手段较滞后, 目前临床上仍然缺乏有效的手段能在疾病早期识别该疾病。CSVD 是临床常见脑血管病, 症状隐匿, 临床表现形式众多, 危险因素较多, 专家对 CSVD 发病机制和相关生物标志物有了新的了解, 此外 CSVD 总负荷评分也受到了更多的关注, CSVD 总负荷评分是在影像学上对 CSVD 导致的整体脑功能损害进行的总负荷评估, 反映了 CSVD 的严重程度。因此, 本文从 ALP、Cr、CysC 等 3 个方面入手, 探讨三者与 CSVD 影像学总负荷之间的关系, 为 CSVD 的早期诊断和预防提供临床思路。

2. CVSD

2.1. CVSD 定义及流行病学特点

CVSD 通常被定义为脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉、小静脉的临床异常表现。CVSD 有两个主要定义: 直径理论认为 CSVD 属于脑小动脉病变, 所涉及血管的直径范围通常为 40~200 μm ; 另一种血管部位理论认为, 小血管进入大脑的结构和功能异常会导致临床综合征。有研究表明, 影响脑内小动脉和/或穿支动脉等的一系列病理过程可能相似或相同, 广泛的脑内小血管病变为其共同特征, 因此 CVSD 应被视为一种全脑性疾病[1]。目前, CVSD 诊断仍主要取决于临床表现和综合影像学表现。CVSD 的发病与年龄相关性很大, Leeuw 等研究发现, 50 岁左右人群中 WMH 的发生率大约为 5%; 90 岁左右人群中发病率高达 100% [2], LI 的患病率为 8%~28%, 初发缺血性卒中患者中 WML 的患病率为 94.6% [3]。

2.2. CVSD 的发病机制

CSVD 发病机制尚且未知, 其发病机制可能与氧化应激、炎症反应、内皮功能障碍、遗传、血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)受损等过程有关[4]。CSVD 按病因可分为 6 大类: CSVD 中以年龄相关性 CSVD 最为常见[5]。周细胞损伤会导致毛细血管疾病和微循环障碍; 微循环障碍是小脑血管疾病的发病机制之一。这也与许多中枢神经系统疾病的发生和发展有关, 如卒中、阿尔茨海默氏病和脑白质病, 是

治疗小脑血管疾病的重要潜在靶点[6]。

2.3. CVSD 的临床表现

CVSD 的临床进展缓慢, 大多数隐匿起病、无特异性表现, 多于头晕、头痛患者中检查出。CVSD 的临床特征包括: 1) 脑缺血性改变: 临床表现包括腔梗和缺血性脑白质病变, 缺血性脑白质病变无特殊临床表现, 其与认知功能减退密切相关; 2) 脑出血性改变: 通常表现为脑微出血, 其也与认知功能相关, 主要影响注意力, 发病率与年龄密切相关; 3) 认知功能障碍: CVSD 是导致血管性认知功能障碍的主要原因, 主要表现是注意力和执行功能的降低。急性缺血性 CVSD 的主要表现是特异性腔隙综合征, 而慢性 CVSD 可以没有临床表现, 诊断主要取决于影像学检查。患者还可能会出现认知功能障碍: 包括轻度认知障碍、痴呆、步态异常、情绪或行为不正常、运动障碍和排尿困难。随着人口老龄化, 由 CVSD 引起的认知障碍的发病率增加。

2.4. 影像学表现

2.4.1. 影像学特征

CSVD 主要影像学特征包括: 近期皮质下小梗死(Recent small subcortical infarct, RSSI)、腔梗(Lacunae, LI)、脑白质高信号(White matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙(Perivascular space, PVS)、脑微出血(Cerebral microbleed, CMB)和脑萎缩(Brain atrophy, BA) [7]。头颅 MRI 是检测 CVSD 最重要的工具。

2.4.2. CVSD 总负荷评分

神经影像在小脑血管疾病的诊断和分类中, 特别是在磁共振成像中, 起着非常重要的作用。CVSD 的影像学标记物经常伴随在一起, 因此 CVSD 应被视为一种完整的脑部疾病。因此, CSVD 影像学总负荷评分的概念由此产生。相关研究人员提出了 CSVD 总评分量表, 包括: LI、WMH、CMB 及 PVS [8], 分值为 0~4 分之间, CVSD 总负荷评分是 CVSD 在影像学上的一个综合测量指标, 其能更加准确地反映 CVSD 的全部脑损伤情况, 该量表评分较简单、方便, 可反映 CSVD 的严重程度。目前, CVSD 总负荷评分多用于评估预后, 有研究显示, CSVD 的 MRI 负荷评分可预测高血压患者 4 y 期间的认知功能减退, 尤其是执行功能减退[9]。CVSD 的不同病变类型可能存在不同的危险因素, CVSD 总负荷评分也可能是多种危险因素共同影响的结果。通过分析全脑的 MRI 影像学特征, CSVD 的影像总负荷评估(总 CSVD 评分)可能更适宜评估全脑小血管功能损害, 以便在临床中预测可能发生的脑卒中事件。

3. CVSD 与生物标志物的研究进展

3.1. ALP

ALP 是前体蛋白的一种, 主要存在于肝脏和肾脏、骨骼、动脉血管、脑内皮细胞、神经元细胞膜等。可催化蛋白质、核酸及小分子中多种磷酸酯的水解和脱磷酸过程, 被认为是多种疾病的生物标志物。研究发现, 终末期肾病患者血清 ALP 升高导致焦磷酸盐水解增多及血管钙化增加, 可能是该类人群心血管病发生风险增高的机制之一。本研究发现, 在肾功能保留的卒中患者中, ALP 与卒中后全因死亡、卒中复发、复合心血管事件及不良功能预后有关, 提示 ALP 升高可能是卒中不良预后的相关因素之一。既往研究表明, ALP 水平升高与慢性肾病、卒中、心肌梗死患者的不良结局风险增加独立相关。ALP 对 CSVD 患者产生轻度认知障碍的机制如下: ① 血管钙化机制: PPI 增减都会使促进钙化和抑制钙化两个系统失衡, ALP 表达过多会加速血管硬化, 从而形成动脉粥样硬化, 导致大脑发生一系列缺血性变化, 从而导致血管认知能力弱或血管性痴呆[10]; ② 炎性机制: 当身体受到严重感染时, ALP 水平升高, 反映出身体的炎症状态, 类似于 C 反应蛋白, 可能导致内皮功能障碍和血管损伤。一些研究表明, ALP 可能是脑

血管疾病的预测因素之一; ③ 胶原沉积机制: 脑周围静脉胶原病是一种脑血管疾病, ALP 引起胶原蛋白沉积, 导致静脉壁和静脉壁厚度增加, 慢性脑组织缺血和脑白血病改变。

3.2. Cr

Cr 是一种水溶性有机含氮化合物, 血清肌酐(Serum creatinine, Scr)可以更准确地反映肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, GFR), 即肾排泄功能, Cr 水平可以评估病情的严重程度。肌酐作为一种非蛋白质含氮物质, 是肌肉代谢的分解产物, 持续释放并在尿液中排出, 如果肾功能受损, 则 eGFR 降低, 血清肌酐升高。Scr 分为内源性和外源性, 各占总量的 80%、20%, 在机体肌肉代谢恒定、肉食摄入量恒定的情况下, Cr 的生成较稳定, 正常情况下, Scr 浓度生成速率恒定, Scr 浓度稳定, 因此可作为肾小球滤过功能的标志物, 当肾小球滤过功能下降时, Scr 浓度升高, Scr 浓度升高即表示肾脏受损, 所以, Scr 能较准确地反应肾脏受损情况。但是, 肾脏有强大的代偿作用, 当肾脏轻度受损时, Scr 水平可维持在正常范围内, 研究表明, 肾脏受损 50% 时, Scr 水平才会出现显著变化; 其次, Scr 浓度除了依赖肌肉质量外, 还会受外源性饮食、年龄等影响, 尤其在老年人中影响甚大。Scr 水平可能是评估脑血管病危险性的重要标志之一。研究结果显示[11] Scr 高于 116 $\mu\text{mol/L}$ 者, 无论患者是否患有高血压, CVSD 患病风险均增加, 表明肾功能轻微损害也会增加患病风险。

3.3. CysC

CysC 是一种碱性非糖蛋白质, 它生产速度是恒定的, 因其分子量低, 仅由肾脏清除, 可以有效反应肾脏功能[12], 与其他肾脏指标相比, 有更高的灵敏度, 受其他因素影响较小, 所以其在研究中的价值被广泛认可。CysC 水平与年龄、性别和肌肉质量无关, 基于 CysC 的 eGFR 估值(eGFR_{CysC})的潜在混杂因素包括炎症、癌症、甲状腺功能紊乱或类固醇治疗。但 CysC 的测定与肌酐相比更昂贵, 而且并非每个实验室都可进行此项检测。内源性 CysC 在几乎所有体细胞的代谢过程中都会永久性释放, 因此它似乎比血清肌酐更适合作为标志物。研究表明, 肾功能损害和 CVSD 之间存在密不可分的关系。研究表明动脉粥样硬化是 WMH 发展的危险因素: 一方面 CysC 可参与机体的炎症过反应[13], 另一方面 CysC 对血管壁有直接的毒性损伤作用[14], 各种刺激促进血管平滑肌细胞分泌组织蛋白酶降解弹性组织, 导致 CysC 表达失衡, 从而加剧动脉粥样硬化的发展。研究发现 CysC 是脑血管疾病的潜在危险因素, CysC 血清水平受脑血管损伤的急性反应的影响, 与脑损伤水平密切相关, CysC 水平越高, 脑梗死和中风的可能性越高[15]。吴向军等[16]的研究结果表明, CysC 在病理性血管重塑中起重要作用, 这也是导致颅内小血管病变的重要原因。

4. 总结与展望

CSVD 引发的一系列健康问题, 对于卒中高危人群, 应积极早期诊断和治疗。随着对 CSVD 的关注, 出现了越来越多的 CSVD 生物标志物研究, 然而, 目前相关研究, 无论是横断面研究还是纵向随访研究, 主要是小样本实验, 目前没有发现能在早期准确预测和诊断 CSVD 的具体生物标志物。我们预计未来的研究将采用更大规模的临床研究和深入的基础研究, 并采用大规模和多中心的研究来进一步加深对发病机制的理解, 从整体的角度研究病理生理学和 CSVD 的临床意义, 以探讨各种症状和病变之间的关系, 并找到相关的生物标志物。为 CSVD 的早期检测、早期诊断、早期治疗和预防提供了理论依据, 改善患者的生活质量和预后。

参考文献

- [1] 唐若楠, 邢晓娜, 陈晓虹. 脑小血管病影像学标志物总负荷评估及其应用[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(2):

- 136-142.
- [2] Leeuw, F.E., Groot, J.C., Achten, E., *et al.* (2001) Prevalence of Cerebral White Matter Lesions in Elderly People: A Population Based Magnetic Resonance Imaging Study. The Sotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **70**, 9-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>
- [3] 张长青. 脑小血管病的危险因素、影像特征及预后研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 首都医科大学, 2015.
- [4] 侯小顺, 朱东亚. 脑小血管病及其相关的认知功能障碍研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(6): 920-926.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
- [6] 王伊龙. 周细胞与脑小血管病[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15(4): 274.
- [7] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [8] Staals, J., Makin, S.D., Doubal, F.N., *et al.* (2014) Stroke Subtype, Vascular Risk Factors, and Total MRI Brain Small-Vessel Disease Burden. *Neurology*, **83**, 1228-1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
- [9] Uiterwijk, R., van Oostenbrugge, R.J., Huijts, M., *et al.* (2016) Total Cerebral Small Vessel Disease MRI Score Is Associated with Cognitive Decline in Executive Function in Patients with Hypertension. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **8**, Article No. 301. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00301>
- [10] Schoppet, M. and Shanahan, C.M. (2008) Role for Alkaline Phosphatase as an Inducer of Vascular Calcification in Renal Failure. *Kidney International*, **73**, 989-991. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.104>
- [11] Wannamethee, S.G., Shaper, A.G. and Perry, I.J. (1997) Serum Creatinine Concentration and Risk of Cardiovascular Disease: A Possible Marker for Increased Risk of Stroke. *Stroke*, **28**, 557-563. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.3.557>
- [12] Salgado, J.V., Souza, F.L., Salgado, B.J. (2013) How to Understand the Association between Cystatin C Levels and Cardiovascular Disease: Imbalance, Counterbalance, or Consequence? *Journal of Cardiology*, **62**, 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2013.05.015>
- [13] Bengtsson, E., To, F., Grubb, A., *et al.* (2005) Absence of the Protease Inhibitor Cystatin C in Inflammatory Cells Results in Larger Plaque Area in Plaque Regression of apoE-Deficient Mice. *Atherosclerosis*, **180**, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.025>
- [14] Ni, L., Lu, J., Hou, L.B., *et al.* (2007) Cystatin C, Associated with Hemorrhagic and Ischemic Stroke, Is a Strong Predictor of the Risk of Cardiovascular Events and Death in Chinese. *Stroke*, **38**, 3287-3288. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.489625>
- [15] Huang, G., Liu, H., Zhou, Y., *et al.* (2018) Association between Cystatin C and SVD in Chinese Population. *Neurological Sciences*, **39**, 2197-2202. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3577-x>
- [16] 吴向军, 王庆元, 刘海涛, 等. 胱抑素 C 对兔血管成形术后再狭窄中血管外膜的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(4): 441-445.