

# 脑白质病变危险因素及发病机制的研究进展

任慧慧<sup>1</sup>, 冶学兰<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月31日

## 摘要

随着影像学技术的发展, 脑白质病变的高检出率越来越引起人们的重视。但目前关于脑白质病变的危险因素和发病机制还存在许多问号, 既往研究发现脑白质病变与25-OH-VD、ALP、年龄、高血压等危险因素相关。而对于脑白质病变的发病机制也缺乏有说服力的共识。本文就脑白质病变的危险因素和发病机制方面进行综述, 为脑白质病变的防治提供一定的思路。

## 关键词

脑白质病变, 危险因素, 发病机制

# Research Progress on Risk Factors and Pathogenesis of White Matter Lesions

Huihui Ren<sup>1</sup>, Xuelan Ye<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Jan. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

With the development of imaging technology, more and more attention has been paid to the high detection rate of white matter lesions. However, there are still many question marks about the risk factors and pathogenesis of white matter lesions. Of the many possible risk factors for white matter lesions, only age and hypertension have been identified, while the rest have not been conclusively identified. There is also a lack of convincing consensus on the pathogenesis of white matter

\*通讯作者。

lesions. This article reviews the risk factors and pathogenesis of white matter lesions, and provides some ideas for the prevention and treatment of white matter lesions.

## Keywords

White Matter Lesions, Risk Factors, Pathogenesis

Copyright © 2023 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. 脑白质病变的定义

脑白质病变(white matter lesions, WML)是影像学诊断术语,1987年由 Hachinski 首次提出用于描述脑室周围及半卵圆中心区脑白质的帽状或斑片状对称性病变[1]。

## 2. WML 的流行病学

WML 在中老年人群中有着较高的发生率,一项基于中老年人群的研究显示,WML 在 50~60 岁,60~70 岁,70~80 岁和≥80 岁各年龄段的发生率分别为 31.7%,44.2%,67.1%和 89.3% [2]。Launer 等在 65~75 岁的老年人中探讨了 WML 不同部位的发生率,研究发现脑深部白质病变(deep white matter lesions, DWML)的发病率是 92%,脑室旁白质病变(periventricular white matter lesions, PWML)的发病率是 75.9% [3]。WML 的发生率在不同研究结果中差异很大,可能原因主要是各研究入组人群年龄和血管危险因素不相同,其次是影像学检查和 WML 的诊断标准也不够统一。

## 3. WML 的危险因素研究

WML 具有复杂性,目前确切病因尚不清楚,可能与年龄增长、遗传因素、25-OH-VD、ALP、高血压等多种可控及不可控因素共同作用导致动脉血管粥样硬化、闭塞致脑内血流调节失衡,局部及全脑血流减少造成缺血相关。尤其在老年人群中的发病率较高,尚未有明确有效的治疗手段,注意相关危险因素的预防极为重要。

1) 25-OH-VD: 多项实验发现维生素 D 不仅可以调节细胞增殖、分化和免疫,而且能维持和发展脑部神经细胞的形态和功能,并且能在脑血管的病理过程中发挥作用。Buell 等人[4]研究显示,在接受家庭护理的老年人中,25(OH)D3 水平的缺乏与脑白质体积增加和 WMH 的严重程度相关。还有一项包含 25(OH)D3 水平与 WMH 的严重程度呈负性相关[5]。其中作用机制主要为:低水平的 25(OH)VD3 可能通过内皮细胞激活血脑屏障而改变脑部小血管的结构和排列,导致脑部血管内皮功能障碍。目前血管内皮功能障碍逐渐成为 WML 的发病机制的热点问题[6] [7]。

2) ALP: 多项研究表明 ALP 与脑小血管钙化的独立相关性[8],ALP 的过度表达诱发血管等部位异位钙化,而血管钙化致血管硬化,顺应性降低,伴有大量脂质沉积,最终形成动脉粥样硬化,引起一系列脑缺血性改变如腔隙性脑梗死、脑白质病变等。ALP 同样也参与了脑白质病变的形成,且随着 ALP 水平的升高,病变越严重。

3) 年龄: 现研究发现脑白质病变和年龄具有相关,随着年龄的增长其发生率呈上升趋势[9]。因此,也常被称为年龄相关性脑白质病。STREIFLER 等[10]通过对近 600 例无脑白质病变的患者进行长达 6 年

余的随访观察后发现, 其中发生 WML 的患者约占 18%, 揭示了年龄的增长与 WML 的进展具有显著相关性。VEDALA 等[11]研究发现, 在 50 岁以上的人群中发生 WML 的概率呈显著增加, 不仅提示了疾病大概发病年龄, 也证明了年龄是 WML 严重程度的独立预测因子。但目前关于年龄如何影响 WML 发生的具体机制尚不清楚, 不确定病变发生发展的开始年龄, 也没有在某段年龄内疾病严重程度的研究数据[12]。

4) 高血压: 研究显示高血压与脑白质病变具有明显相关性, 可能是 WML 的众多危险因素中最为重要的可控因素[13]。长期高血压状态下, 患者可能出现血管壁损伤, 从而引起细小动脉狭窄或病理性微血管改变进一步导致 WML 的发生。ALLAN 等[14]通过对高血压患者和正常人群的长期观察研究发现, 高血压患者出现较正常人群更加显著的白质区改变, 并且血压控制较差、持续时间较长与大脑预后的不良结局相关。另外一项研究显示舒张压的水平与 WML 也具有相关性, 如 LEUNG 等[15]研究显示随着平均舒张压升高, WML 的严重程度也在逐渐增加, 可能由于舒张期血管压力升高导致血管壁硬化, 使进入大脑的血流速度减慢、部分组织血供不足, 进而引起脑白质病变的进展。但目前研究还未发现血压对于 WML 发生的具体相关机制还需要未来努力探索。

#### 4. WML 的发病机制

根据解剖学, 脑白质的内在成分包括神经纤维、轴突及神经胶质细胞。在营养脑白质区的血管中最重要的是软脑膜动脉的长穿支动脉, 具有走行长、血管末端供血的特征, 尤其是距离脑室壁 3~10 mm 是供血动脉的交界区[16], 因此几乎无侧支循环的建立。正常时白质区动脉的供血量较其他组织少, 因此容易受到血流动力学的影响, 在发生脑部血流减少时, 该区域最先受到影响。虽然脑白质病变越来越引起人们的重视, 也进行了大量的相关研究, 但其具体病变机制尚未明确。可能与以下机制有关:

1) 脑缺血/低灌注。脑白质区的小动脉极易受到血流动力学的影响, 由各种病因引起大脑血供减少时, 会导致小动脉管壁损害, 进一步出现管壁增厚、管腔狭窄, 进而影响到脑白质的供血网络, 使得供给白质区域的血流减少, 最终导致脑白质病变的发生。目前多项国内外研究都证实了脑血流量灌注不足对白质区的影响, 认为慢性脑缺血/低灌注是白质病变发生的最重要机制。BERNBAUM 等[17]通过一项对脑血流量降低患者白质区域变化的随访研究中发现, 存在脑血流量降低的白质区域在后续影像学复查中展示出新的白质高信号, 提示脑缺血/低灌注在 WML 形成过程中产生了一定的作用。另有一项研究提示, 在高血压患者的降压过程中, 如果血压未控制好而出现低血压, 则会增加患者脑室旁白质病变发生的危险性[18]。可能是由于患者适应了长期的高灌注状态, 在血压快速下降后会使得局部组织灌注不足, 最终引起 WMLs 的发生, 更进一步证明了脑缺血/低灌注是发生脑白质病变的重要机制。

2) 血-脑屏障破坏。血-脑屏障的作用是避免血液中的有毒有害物质随体循环进入脑组织, 对大脑内环境的稳定和细胞的正常代谢有非常重要的意义[19]。当各种原因导致血脑屏障破坏时, 来自体循环中可能存在有害物质的血液就可以通过损伤部位直接进入脑实质, 从而进一步破坏脑组织结构, 这也是形成脑白质病变的另一重要机制。一项专家共识[20]谈到, 在开始发生脑白质病变时就有血-脑屏障的破坏, 也正是这个原因促进了脑白质病变的进展。FREEZE 等[21]通过测量 55 岁以上人群的血-脑屏障漏出液后发现, 其总体漏出液与脑白质病变的体积呈显著的正相关。另有一项类似研究也得到同样的结论[22], 其中紧密连接是血脑屏障的重要结构, FAN 等[23]通过仔细观察存在肾性高血压大鼠的紧密连接后显示, 患病大鼠的紧密连接在持续遭受破坏, 同时脑白质病变也在逐步加重。综合以上研究结果可知, 从脑白质病变开始发生就可能已经有血-脑屏障的损害, 但对于其如何进一步加重脑白质病变仍未获得纵向研究验证。

3) 遗传因素。随着基因技术的快速进展, 遗传因素在脑白质病变发生、发展过程中的意义受到人们

越来越多的关注。在脑白质病变的遗传学研究中, 与高血压、血脂代谢和动脉粥样硬化有关的基因单核苷酸多态性位点是人们关注的热点。然而, WML 基因多态性研究的结论也不一致, 如 2009 年进行的 1 项 Meta 分析显示, 没有任何一个单核苷酸多态性位点与 WML 的关系是完全令人信服的[24]。因此, 未来还需要开展大量的试验研究, 为寻找脑白质病变的可能机制提供依据。

## 5. 总结和展望

WML 可引起患者的认知功能下降、抑郁症状、小便障碍、平衡和步态障碍等。目前 WML 仍有众多未明确的危险因素, 需要在未来开展更多的临床和基础研究去验证它们之间的相关性。WML 的发病机制十分复杂, 涉及多种病理生理机制, 尚不能明确由哪种因素引起, 也需大量设计合理的实验研究进一步探讨, 从而为脑白质病变的早期诊治提供临床依据。

## 参考文献

- [1] Steingart, A., Hachinski, V.C., Lau, C., *et al.* (1987) Cognitive and Neurologic Findings in Subjects with Diffuse White Matter Lucencies on Computed Tomographic Scan (Leuko-Araiosis). *Archives of Neurology*, **44**, 32-35. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520130024012>
- [2] Kuller, L.H., Lopez, O.L., Newman, A., *et al.* (2003) Risk Factors for Dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neuroepidemiology*, **22**, 13-22. <https://doi.org/10.1159/000067109>
- [3] Wen, W., Sachdev, P.S., Li, J.J., Chen, X. and Anstey, K.J. (2009) White Matter Hyperintensities in the Forties: Their Prevalence and Topography in an Epidemiological Sample Aged 44-48. *Human Brain Mapping*, **30**, 1155-1167. <https://doi.org/10.1002/hbm.20586>
- [4] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [5] Rensma, S.P., *et al.* (2018) Cerebral Small Vessel Disease and Risk of Incident Stroke, Dementia and Depression, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **90**, 164-173.
- [6] Staals, J., *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>
- [7] Buell, J.S., Dawson-Hughes, B., Scott, T.M., *et al.* (2010) 25-Hydroxyvitamin D, Dementia, and Cerebrovascular Pathology in Elders Receiving Home Services. *Neurology*, **74**, 18-26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecb7>
- [8] Bos, D., Ikram, M.A., Elias-Smale, S.E., *et al.* (2011) Calcification in Major Vessel Beds Relates to Vascular Brain Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 2331-2337. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.232728>
- [9] Franchetti, M.K., Bharadwaj, P.K., Nguyen, L.A., *et al.* (2020) Interaction of Age and Self-Reported Physical Sports Activity on White Matter Hyperintensity Volume in Healthy Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article ID: 576025. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.576025>
- [10] Streifler, J.Y., Eliasziw, M., Benavente, O.R., *et al.* (2003) Development and Progression of Leukoaraiosis in Patients with Brain Ischemia and Carotid Artery Disease. *Stroke*, **34**, 1913-1916. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080939.39414.83>
- [11] Vedala, K., Nagabandi, A.K., Looney, S., *et al.* (2019) Factors-Associated with Leukoaraiosis Severity in Acute Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, 1897-1901. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.003>
- [12] 任腊梅, 郭爱红, 高春燕, 丁江博, 王丙聚. 脑白质病变危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7): 916-919.
- [13] Marek, M., Horyniecki, M., Czek, M., *et al.* (2018) Leukoaraiosis—New Concepts and Modern Imaging. *Polish Journal of Radiology*, **83**, e76-e81. <https://doi.org/10.5114/pjr.2018.74344>
- [14] Allan, C., Zsoldos, E., Filippini, N., *et al.* (2015) Lifetime Hypertension as a Predictor of Brain Structure in Older Adults: Cohort Study with a 28-Year Follow-Up. *The British Journal of Psychiatry*, **206**, 308-315. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153536>
- [15] Leung, L.Y., Bartz, T.M., Rice, K., *et al.* (2017) Blood Pressure and Heart Rate Measures Associated with Increased Risk of Covert Brain Infarction and Worsening Leukoaraiosis in Older Adults. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 1579-1586. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309298>

- [16] Pantoni, L. (2002) Pathophysiology of Age-Related Cerebral White Matter Changes. *Cerebrovascular Diseases*, **13**, 7-10. <https://doi.org/10.1159/000049143>
- [17] Bernbaum, M.L., Menon, B.K., Fick, G.H., *et al.* (2015) Reduced Blood Flow in Normal White Matter Predicts Development of Leukoaraiosis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **35**, 1610-1615. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.92>
- [18] Kim, J.S., Lee, S., Suh, S.W., *et al.* (2020) Association of Low Blood Pressure with White Matter Hyperintensities in Elderly Individuals with Controlled Hypertension. *Journal of Stroke*, **22**, 99-107. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.01844>
- [19] Tjakra, M., Wang, Y., Vania, V., *et al.* (2020) Overview of Crosstalk between Multiple Factor of Transcytosis in Blood Brain Barrier. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, 1436. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01436>
- [20] Rosenberg, G.A., Wallin, A., Wardlaw, J.M., *et al.* (2016) Consensus Statement for Diagnosis of Subcortical Small Vessel Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 6-25. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.172>
- [21] Freeze, W.M., Jacobs, H.I.L., De Jong, J.J., *et al.* (2020) White Matter Hyperintensities Mediate the Association between Blood-Brain Barrier Leakage and Information Processing Speed. *Neurobiology of Aging*, **85**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.017>
- [22] Huisa, B.N., Caprihan, A., Thompson, J., *et al.* (2015) Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease. *Stroke*, **46**, 2413-2418. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009589>
- [23] Fan, Y., Yang, X., Tao, Y., *et al.* (2015) Tight Junction Disruption of Blood-Brain Barrier in White Matter Lesions in Chronic Hypertensive Rats. *Neuroreport*, **26**, 1039-1043. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000464>
- [24] Paternoster, L., Chen, W. and Sudlow, C.L. (2009) Genetic Determinants of White Matter Hyperintensities on Brain Scans: A Systematic Assessment of 19 Candidate Gene Polymorphisms in 46 Studies in 19,000 Subjects. *Stroke*, **40**, 2020-2026. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.542050>