

脑小血管病发病机制与神经影像学标记物的研究进展

王子涵, 鲍海华*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月9日; 发布日期: 2023年8月16日

摘要

脑小血管病(CSVD)是老年人群最为常见的慢性进展性脑部疾病。CSVD主要通过脑磁共振成像进行识别, 尽管神经成像并不具有特异性, 但它已被广泛应用。由于对CSVD发病机制尚不完全了解, 因此制定其预防和治疗策略受到了限制。本文针对相关新研究进展进行综述, 旨在进一步提高临床医师对CSVD危害性的认识。

关键词

脑小血管疾病, 分类, 发病机制, 磁共振成像

Research Progress on Pathogenesis and Neuroimaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease

Zihan Wang, Haihua Bao*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 9th, 2023; published: Aug. 16th, 2023

Abstract

Cerebral small vessel disease (CSVD) is the most common chronic progressive brain disease in the elderly population. CSVD is primarily identified through brain magnetic resonance imaging, although neuroimaging is not specific, it has been widely used. Due to an incomplete understanding of the mechanisms underlying CSVD, the development of prevention and treatment strategies is

*通讯作者。

limited. This article provides a review of recent research progress in order to further enhance the awareness of CSVD's harm among clinical physicians.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Classification, Pathogenesis, Magnetic Resonance Imaging

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. 引言

脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)被认为是导致 25%的中风和 45%的痴呆病例的原因 [1]。CSVD 好发于老年人群, 50 岁人群中患病率为 5%, 而 90 岁以上人群患病率高达 100% [2]。由于该疾病多为无症状, 容易被患者甚至临床医师忽视[3]。脑小血管疾病是血管性痴呆最常见的原因[4], 常与阿尔茨海默病一起发生, 并加重由此造成的认知损害, 给全球卫生保健系统带来巨大负担[5] [6] [7]。本文以 CSVD 的病理生理学机制和神经影像学特征为重点展开系统综述。

2. CSVD 的概念

脑小血管病是指各种病因累及脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列列临床、影像、病理综合征, 是复杂且具有较强异质性的一大类脑血管综合征[8] [9] [10], 是最常见的脑血管疾病[11]。

3. CSVD 的临床表现

CSVD 的临床表现异质性较大, 分为急性缺血性 CSVD 和慢性隐匿起病的临床综合征, 急性缺血性 CSVD 表现为特定的腔隙综合征, 慢性 CSVD 可无临床症状, 多依靠影像学检查诊断[12]。根据 CSVD 累及部位不同, 病变可导致轻度认知功能障碍、痴呆、情绪障碍、运动和步态功能障碍以及尿失禁[1]。

4. CSVD 的分类

CSVD 的主要危险因素包括高血压、糖尿病和吸烟等[13] [14] [15]。然而, 并不是所有的脑小血管病均由相关的血管危险因素引起, 大约 5%的 CSVD 是由遗传因素导致的[9], 因此对脑小血管病进行病因学分类尤为重要。CSVD 常见的病因分型包括: I 型小动脉硬化; II 型散发性或遗传性脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA); III 型其他遗传性 CSVD, 如伴皮质下梗死和脑白质病的常染色体显性遗传脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)、Fabry 病等; IV 型炎症或免疫介导的 CSVD, 如原发性中枢神经系统血管炎、继发性中枢神经系统血管炎等; V 型静脉胶原病; VI 型其他 CSVD, 如放射后 CSVD 等[4] [16], 其中最常见的是年龄和高血压相关的 SVD 和脑淀粉样血管病(CAA) [17]。

5. CSVD 的发病机制

5.1. 概述

CSVD 的已知的病因和危险因素包括年龄、高血压、分支动脉粥样病变、脑淀粉样血管病、辐射暴

露、免疫介导的血管炎、某些感染和几种遗传疾病[1]。在上述病因和危险因素的作用下, 造成脑小动脉硬化和微动脉粥样硬化, 继而引发脑血流灌注减少、脑自动调节受损、血管反应性降低以及血脑屏障功能障碍等改变[18] [19] [20]。然而, CSVD 的分子机制尚不完全明晰, 下面以 CAA 和 CADASIL 为重点进行简单阐述。

5.2. CAA

脑淀粉样血管病是脑出血、血脑屏障受损以及血管内皮功能障碍的第二大常见原因[2]。CAA 的多数病例为散发性, 主要与年龄和常见的血管疾病危险因素有关[2], 如高血压和糖尿病等。遗传性 CAA 发生率较低, 发病机制为常染色体上基因的异常显性突变[21] [22]。脑淀粉样血管病的病理学基础为 β -淀粉样蛋白在脑小动脉血管以及大脑皮层和软脑膜的静脉血管中沉积增多[2]。

CAA 在影像学上可表现为微出血、蛛网膜下腔出血、微梗死、可逆性水肿和不可逆性脑白质疏松等, 而临床表现以中风及认知功能障碍为主[2], 值得注意的是, CAA 还是导致阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者出现老年斑的重要原因, 提示 CAA 和 AD 之间存在一定的关联性[18]。

5.3. CADASIL

CADASIL 是最常见的遗传性的 CSVD, 其发病机制主要是 19 号常染色体上 NOTCH3 基因发生错义突变, 引起其编码的单通道跨膜蛋白结构发生改变, 该跨膜蛋白是 Notch 信号转导通路的关键分子[20] [23]。在成人中, NOTCH3 的作用是促进血管系统的发育、重塑和分化[20]。最近的一项研究显示, 具有 NOTCH3 突变的典型 CADASIL 患者在灰质和白质结构上都表现出明显的解剖易感性[24]。同时, 基因突变破坏了跨膜蛋白的胞外段结构的稳定性, 这不但影响了 NOTCH3 信号的级联, 还使多聚 NOTCH3^{ECD} 在中小动脉的血管平滑肌细胞及其周围毒性集聚, 在电镜下表现为血管平滑肌细胞表面颗粒状嗜银物质沉积。

疾病初期的常见临床表现是中风、偏头痛(有或无先兆)或短暂性脑缺血发作, 其他症状包括认知障碍、痴呆、情绪紊乱或癫痫发作等[20] [25], 而且值得注意的是, 这些临床症状在患者青壮年时期就可以显现[20]。CADASIL 典型的神经影像学表现为脑白质高信号、腔隙性梗死以及微出血[2]。临床上对该疾病的诊断通常以无法解释的脑缺血事件或认知障碍、脑 MRI 异常影像学表现以及中风或痴呆家族史为依据[2] [20]。

6. 神经影像学标记物

6.1. 传统神经影像学标记物

CSVD 通常通过脑磁共振成像和计算机断层扫描来识别, 但 MRI 具有更高的敏感性和特异性[2] (Cerebral small vessel disease: A review)。MRI 包括如下序列[2]: FLAIR (液体衰减反转恢复)、T2* (梯度回波 T2*加权成像)或 SWI (磁敏感加权成像)、T1 和 DWI (弥散加权成像)。2013 年国际血管改变神经影像标准报告小组(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE)制定了 CSVD 的国际影像标准(见表 1), 将 CSVD 的神经影像标志分为脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular space, PVS)、腔隙、近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarction, RSSI)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)和脑萎缩[26]。

6.2. CSVD 总负荷评分

CSVD 的影像学标记物往往不会单独出现, 为了更全面的评价该疾病, 专家学者们提出了 CSVD 总

负荷的概念。一项荟萃分析表明[27], CSVD 总负荷优于对 CSVD 影像学特征进行单独评价。CSVD 总负荷的详细评分方法如下[28]: 1) WMH: 脑室周围 WMH (Fazekas 3 级)或深部 WMH (Fazekas ≥ 2 级)记为 1 分; 2) 血管周围间隙: ≥ 10 个记为 1 分; 3) 腔隙: ≥ 1 个记为 1 分; 4) CMBs: ≥ 1 个记为 1 分。其中根据 Fazekas 量表对脑白质病变进行分级: 1) 脑室周围 WMH: 无病变为 0 级; 脑室周围帽状或笔样薄层病灶为 1 级; 光滑的晕圈状病灶为 2 级; 脑室周围信号延伸至深部白质者为 3 级; 2) 深部 WMH: 无病变计 0 级, 点状病灶计 1 级; 病变开始融合计 2 级; 大面积融合病灶计 3 级, 两部分评分之和为最终评分[26]。CSVD 总负荷评分越高, 疾病越严重。

Table 1. The neuroimaging features of CSVD

表 1. CSVD 的神经影像学特征

	脑白质高信号	扩大的血管周围间隙	腔隙	近期皮质下小梗死	微出血
形状及大小	不规则	≤ 2 mm	3~15 mm	≤ 20 mm	≤ 10 mm
T1	低信号	低信号	低信号	低信号	等信号
T2	高信号	高信号	高信号	高信号	等信号
FLAIR	高信号	低信号	低信号	高信号	等信号
DWI	等信号	等信号	等信号	高信号	等信号
SWI/GRE-T2	高信号	等信号	等信号	等信号	低信号

6.3. 多模态磁共振技术在 CSVD 中的应用进展

进一步研究表明, CSVD 的临床表现与常规 MRI 影像学特征相关性差。许多学者认为, 脑组织的潜在损伤与疾病的严重程度有关, 而这些潜在损伤在常规 MRI 上难以被发现。为了更好的认识这种疾病, 并解决上述问题, 一些新兴磁共振成像技术[17] [29], 如弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、体素不相干运动成像(intravoxel incoherent motion, IVIM)、动脉自旋标记(Arterial spin labeling, ASL)等, 开始在该疾病的研究领域中应用。新兴的磁共振技术不但可以有效实现疾病的早期诊断, 还可以应用于 CSVD 发病机制的研究。最近多项应用 DTI 的研究显示[30] [31] [32], CSVD 患者脑白质微结构的损伤与临床特征之间存在显著关联, 为解释该疾病的病理学机制提供了新的角度。CSVD 的标志性病理特征是血脑屏障(blood brain barrier, BBB)功能障碍, 目前, 优化的 ASL 序列还可应用于评估 BBB 的整体通透性, 从而为研究血脑屏障功能障碍开辟了新的途径[33]。淀粉样蛋白- β ($A\beta$)沉积常见于多种神经退行性疾病, 如 CAA、阿尔兹海默症。最近一项对水通道蛋白-4 (Aquaporin-4, AQP4)的研究表明[34], ASL 可以更清楚的阐明 AQP4 清除淀粉样蛋白- β 的机制。

7. 治疗和预防

病理生理学机制的不确定性延缓了有效预防和治疗策略的制定, 因此尚没有针对 CSVD 发病机制的治疗手段, 目前应用最广泛的治疗方法是强化对已知血管危险因素的控制, 其中控制高血压是最重要的。

急性 CSVD 导致的缺血性卒中的相关治疗可参考急性缺血性卒中的防治方案[1], 如降压、降脂、溶栓、抗血小板等。慢性 CSVD 的治疗主要是针对血管性认知障碍[12], 目前可选择的药物主要包括胆碱酯酶抑制剂和非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂。对于遗传性 CSVD 还没有专门的治疗方法, 只有 Fabry 病才有一种基于静脉给药的 α -半乳糖苷酶 A (α -Gal A)替代疗法, 该酶通过甘露糖-6-磷酸受体途径被细胞和组织吸收并传递到溶酶体, 从而发挥治疗功效[2]。

8. 结语

CSVD 是全球大多数老年人认知障碍和痴呆症的主要原因。截止目前, CSVD 的分类、发病机制、诊断以及治疗等方面仍没有统一的标准, 也没有具体有效的预防或治疗措施。相信随着对 CSVD 发病机制的深入研究, 新的治疗靶点将不断出现。同时, 高场强磁共振、脑灌注成像、血管壁成像等新技术的发展和日益普及有助于疾病的早期诊断。疾病的早期诊断和有效的预防及治疗措施将有助于改善老年人群的生活质量, 减轻社会负担。

致谢

光阴似箭, 岁月如梭, 回想这一路走来的日子, 感谢有老师的悉心教诲, 父母的疼爱关心, 朋友的支持帮助一直陪伴着我, 让我渐渐长大, 也慢慢走向成熟。

基金项目

青海省省级临床重点专科建设项目(基金编号: 青财社字[2020]1301 号)。

参考文献

- [1] Cannistraro, R.J., Badi, M., Eidelman, B.H., Dickson, D.W., Middlebrooks, E.H. and Meschia, J.F. (2019) CNS Small Vessel Disease: A Clinical Review. *Neurology*, **92**, 1146-1156. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007654>
- [2] Chojdak-Lukasiewicz, J., Dziadkowiak, E., Zimny, A. and Paradowski, B. (2021) Cerebral Small Vessel Disease: A Review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **30**, 349-356. <https://doi.org/10.17219/acem/131216>
- [3] Tuladhar, A.M., van Dijk, E., Zwiers, M.P., et al. (2016) Structural Network Connectivity and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease. *Human Brain Mapping*, **37**, 300-310. <https://doi.org/10.1002/hbm.23032>
- [4] Bordes, C., Sargurupremraj, M., Mishra, A. and Debette, S. (2022) Genetics of Common Cerebral Small Vessel Disease. *Nature Reviews Neurology*, **18**, 84-101. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00592-8>
- [5] Phuah, C.L., Chen, Y., Strain, J.F., et al. (2022) Association of Data-Driven White Matter Hyperintensity Spatial Signatures with Distinct Cerebral Small Vessel Disease Etiologies. *Neurology*, **99**, e2535-e2547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201186>
- [6] De Luca, A., Kuijff, H., Exalto, L., Thiebaut de Schotten, M. and Biessels, G.J. (2022) Multimodal Tract-Based MRI Metrics Outperform Whole Brain Markers in Determining Cognitive Impact of Small Vessel Disease-Related Brain Injury. *Brain Structure & Function*, **227**, 2553-2567. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02546-2>
- [7] Kim, S.E., Kim, H.J., Jang, H., et al. (2022) Interaction between Alzheimer's Disease and Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focused on Neuroimaging Markers. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 10490. <https://doi.org/10.3390/ijms231810490>
- [8] 王伊龙, 陈玮琪, 叶瑾怡, 等. 脑小血管病: 回眸 2022 [J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(1): 17-41.
- [9] Ohta, K., Ozawa, T., Fujinaka, H., Goto, K. and Nakajima, T. (2020) Cerebral Small Vessel Disease Related to a Heterozygous Nonsense Mutation in HTRA1. *Internal Medicine*, **59**, 1309-1313. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4041-19>
- [10] Xu, J., Su, Y., Fu, J., Shen, Y., Dong, Q. and Cheng, X. (2023) Glymphatic Pathway in Sporadic Cerebral Small Vessel Diseases: From Bench to Bedside. *Ageing Research Reviews*, **86**, Article ID: 101885. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101885>
- [11] Wang, X., Wang, Y., Gao, D., et al. (2023) Characterizing the Penumbra of White Matter Hyperintensities in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Japanese Journal of Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01419-w>
- [12] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 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.
- [13] Gons, R.A.R., van Oudheusden, L.J.B., de Laat, K.F., et al. (2012) Hypertension Is Related to the Microstructure of the Corpus Callosum: The RUN DMC Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **32**, 623-631. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121006>
- [14] Gons, R.A.R., van Norden, A.G.W., de Laat, K.F., et al. (2011) Cigarette Smoking Is Associated with Reduced Microstructural Integrity of Cerebral White Matter. *Brain*, **134**, 2116-2124. <https://doi.org/10.1093/brain/awr145>

- [15] Del Bene, A., Ciolli, L., Borgheresi, L., Poggese, A., Inzitari, D. and Pantoni, L. (2015) Is Type 2 Diabetes Related to Leukoaraiosis? An Updated Review. *Acta Neurologica Scandinavica*, **132**, 147-155. <https://doi.org/10.1111/ane.12398>
- [16] 孙辰婧, 贾爽爽, 钟晓玲, 安利, 徐金娥, 邱峰. 老年少见脑小血管病临床及遗传性特征研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(11): 1186-1188.
- [17] Pasi, M., van Uden, I.W., Tuladhar, A.M., de Leeuw, F.E. and Pantoni, L. (2016) White Matter Microstructural Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease: Clinical Consequences. *Stroke*, **47**, 1679-1684. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012065>
- [18] Li, Q., Yang, Y., Reis, C., et al. (2018) Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplantation*, **27**, 1711-1722. <https://doi.org/10.1177/0963689718795148>
- [19] Horsburgh, K., Wardlaw, J.M., van Agtmael, T., et al. (2018) Small Vessels, Dementia and Chronic Diseases—Molecular Mechanisms and Pathophysiology. *Clinical Science*, **132**, 851-868.
- [20] Giau, V.V., Bagyinszky, E., Youn, Y.C., An, S.S.A. and Kim, S.Y. (2019) Genetic Factors of Cerebral Small Vessel Disease and Their Potential Clinical Outcome. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 4298. <https://doi.org/10.3390/ijms20174298>
- [21] Yilmaz, P., Ikram, M.A., Ikram, M.K., et al. (2019) Application of an Imaging-Based Sum Score for Cerebral Amyloid Angiopathy to the General Population: Risk of Major Neurological Diseases and Mortality. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article No. 1276. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01276>
- [22] Zhang, Q., Stafford, R.B., Wang, Z., Arnold, S.E., Wolk, D.A. and Detre, J.A. (2012) Microvascular Perfusion Based on Arterial Spin Labeled Perfusion MRI as a Measure of Vascular Risk in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **32**, 677-687. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120964>
- [23] Haffner, C. and Vinters, H.V. (2016) CADASIL, CARASIL, CARASAL: The Linguistic Subtleties of Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*, **87**, 1752-1753. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003271>
- [24] Kim, K.W., Kwon, H., Kim, Y., et al. (2019) Multimodal Imaging Analyses in Patients with Genetic and Sporadic Forms of Small Vessel Disease. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 787. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36580-0>
- [25] 何鑫, 赵继巍, 曹靖玮, 等. 脑小血管病的分类及其现状的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(6): 563-566.
- [26] 张泽阳, 王倩, 陈卓友. 脑小血管病影像学特征及其总体负荷与血管性认知障碍关系的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(9): 642-647.
- [27] Rensma, S.P., van Sloten, T.T., Launer, L.J. and Stehouwer, C. (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. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.003>
- [28] 韩燕, 印旭阳, 曹鑫, 曾延玮, 耿道颖, 张军. 脑小血管病头颅磁共振成像特征与认知损害的研究新进展[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(4): 451-459.
- [29] Paschoal, A.M., Secchinatto, K.F., da Silva, P., et al. (2022) Contrast-Agent-Free State-of-the-Art MRI on Cerebral Small Vessel Disease—Part 1. ASL, IVIM, and CVR. *NMR in Biomedicine*, **35**, e4742. <https://doi.org/10.1002/nbm.4742>
- [30] Tuladhar, A.M., van Norden, A.G., de Laat, K.F., et al. (2015) White Matter Integrity in Small Vessel Disease Is Related to Cognition. *NeuroImage: Clinical*, **7**, 518-524. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.003>
- [31] de Laat, K.F., van Norden, A.G.W., van Oudheusden, L.J.B., et al. (2012) Diffusion Tensor Imaging and Mild Parkinsonian Signs in Cerebral Small Vessel Disease. *Neurobiology of Aging*, **33**, 2106-2112. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.001>
- [32] van Uden, I.W.M., Tuladhar, A.M., de Laat, K.F., et al. (2015) White Matter Integrity and Depressive Symptoms in Cerebral Small Vessel Disease: The RUN DMC Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **23**, 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.07.002>
- [33] Lin, Z., Li, Y., Su, P., et al. (2018) Non-Contrast MR Imaging of Blood-Brain Barrier Permeability to Water. *Magnetic Resonance in Medicine*, **80**, 1507-1520. <https://doi.org/10.1002/mrm.27141>
- [34] Ohene, Y., Harrison, I.F., Nahavandi, P., et al. (2019) Non-Invasive MRI of Brain Clearance Pathways Using Multiple Echo Time Arterial Spin Labelling: An Aquaporin-4 Study. *Neuroimage*, **188**, 515-523. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.026>