

慢性脑低灌注致血管性痴呆的脑白质病变 机制研究进展

周美丽^{1,2}, 任煜^{1,2}, 管琦², 郑子淳² 综述, 韩妮萍^{1,2} 审校

摘要: 慢性脑低灌注(CCH)是导致血管性痴呆(VaD)认知障碍的潜在重要病理因素,病理机制复杂多样,其中脑白质病变是最主要的病理特征,贯穿于CCH所致认知障碍的整个病变过程。慢性脑灌注不足引起的血脑屏障功能障碍和神经炎症反应是造成脑白质病变的重要原因。本文对脑白质病变与血管性痴呆的关系以及改善VaD中的脑白质病变而减缓VaD的发生发展进行阐述,对VaD的机制研究及其治疗方法进行探索,以寻求VaD治疗靶点预防其发生、改善症状。

关键词: 血管性痴呆; 慢性脑低灌注; 脑白质病变; 神经性炎症; 血脑屏障

中图分类号:R749.1+3 **文献标识码:**A

Research progress on the mechanism of cerebral white matter lesions in vascular dementia caused by chronic cerebral hypoperfusion ZHOU Meili, REN Yu, GUAN Qi, et al. (School of Basic Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

Abstract: Chronic cerebral hypoperfusion (CCH) is a potential important pathological factor leading to cognitive impairment in vascular dementia (VaD). The pathological mechanisms are complex and diverse, with cerebral white matter lesions being the main pathological feature, which is present throughout the entire progression of cognitive impairment caused by CCH. Dysfunction of the blood-brain barrier and neuroinflammatory responses caused by chronic cerebral hypoperfusion are important causes of cerebral white matter lesions. This article discusses the relationship between cerebral white matter lesions and VaD and the improvement of cerebral white matter lesions in VaD to slow down its development and progression, and explores the mechanism and therapeutic methods for VaD, aiming to find therapeutic targets of VaD to prevent its occurrence and improve symptoms.

Key words: Vascular dementia; Chronic cerebral hypoperfusion; Cerebral white matter lesion; Neuroinflammation; Blood-brain barrier

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是各种脑血管因素和脑血管疾病导致的慢性脑灌注不足(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)而引起的一系列进行性认知功能受损为主要特征的临床综合征。近年来,随着CCH引起认知障碍的机制被广泛报道,氧化应激、神经炎症、神经递质系统功能障碍、线粒体功能障碍等被认为是CCH后VaD的重要发病机制^[1]。其中,以脑血流量减少致脑白质病变(white matter lesions, WMLs)为主要特征,脑灌注不足诱发脑白质的空泡化、弥漫性脱髓鞘,轴突缺失,神经元丧失和微血管病变是VaD认知障碍的重要病理基础^[2],上述病变导致脑组织水肿、血脑屏障破坏等一系列复杂的病理生理过程,慢性脑低灌注致脑白质病变可作为认知功能下降和痴呆的预测指标和治疗靶点。本综述阐述了VaD脑白质病变的主要病变机制,微血管血脑屏障损伤,神经炎症中神经胶质激活致VaD认知障碍,提出脑白质功能障碍

相关病变的评估和相关的脑白质功能变化的主要特征,并讨论有关预防和治疗改善VaD脑白质病变相关认知障碍的治疗方法。

1 CCH通过微血管病变、血脑屏障损伤诱发WMLs导致认知障碍

血脑屏障作为维持脑血管完整性和功能的结构,在神经退行性变和认知障碍中均有血脑屏障的损伤^[3]。血脑屏障(blood brain barrier, BBB)功能障碍是参与慢性脑低灌注WMLs的重要发病机制之

收稿日期:2023-02-15;修订日期:2023-05-28

基金项目:云南省科技人才与平台计划,云南省中医学分子生物学重点实验室扶持项目(2019DG016);云南省科学技术厅重大科技专项计划(202102AE090031)

作者单位:(1. 云南中医药大学基础医学院,云南昆明650500;2. 云南省中西医结合慢病防治重点实验室,云南昆明650500)

通信作者:韩妮萍, E-mail: nini577@126.com

一,血管性痴呆中认知功能下降与血脑屏障功能障碍密切相关。Roberts等^[4]通过双侧颈动脉狭窄模型研究血管性痴呆证明BBB相关的细胞外基质(extracellular mesenchyme, ECM)的变化发生在双侧颈动脉狭窄之后不久的多个脑区域内,血脑屏障破坏发生在缺血性脑损伤的早期,并表明血脑屏障破坏是缺血性脑损伤的病理标志。又有研究者提出血脑屏障破坏可作为与人类认知能力下降相关的早期生物标志物^[5]。因此,血脑屏障损伤是慢性脑低灌注致VaD发生的重要病理基础。

1.1 血脑屏障损伤的病理解剖学基础 血脑屏障由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞终足、周细胞和基底膜组成,调节循环系统和脑实质之间的物质交换,维持中枢神经系统稳态^[6]。血脑屏障损伤的病理学基础包括:脑微血管内皮细胞损伤、脑血流调节异常、周细胞的缺失等。血管细胞在维持神经元、神经胶质等脑细胞健康中起关键作用;灌注不足、氧化应激和炎症导致血管改变进而导致内皮损伤、BBB分解、免疫激活以及血管和脑细胞间营养耦合的破坏是CCH血管损伤的重要病理基础;半球白质特别容易受到这些血管改变的影响,由此导致脱髓鞘和轴突丧失,引起脑功能变化和 Related 脑萎缩导致认知障碍^[7]。

慢性低灌注脑白质区域的主要微血管病理改变是内皮细胞损伤。在VaD的发展过程中,脑血管内皮细胞(cerebrovascular endothelial cell, CECs)功能障碍是血脑屏障损伤的早期变化,内皮细胞和神经元细胞之间的协同作用已经成为脑血管损伤和血管性痴呆发生的重要原因。Kokubu等^[8]相关研究称多能干细胞可用于诱导脑源性微血管内皮细胞的再生进而治疗脑缺血的血脑屏障损伤疾病。因此,保护脑内皮细胞修复BBB是一个有前景的治疗靶点。CECs是BBB的核心成分,脑低灌注导致CECs激活功能障碍,并导致脑血流调节异常和血脑屏障损伤。由于缺血性损伤神经血管单位功能障碍和变性会改变脑血流调节,降低大脑的修复功能引起大脑功能障碍和损伤参与血管性痴呆的发病机制^[9]。内皮功能障碍的一个关键后果是神经血管耦合反应,脑血管失调致神经元、星形胶质细胞、内皮功能障碍引发神经血管偶联障碍导致灌注不足和组织缺氧进而损害大脑中的神经元功能导致认知能力下降^[10]。

其次,脑血流调节异常致BBB功能障碍。神经血管单元(neurovascular unit, NVU)参与脑血流的调节,NVU调节局部脑血流在大脑发育、营养修复以及血脑屏障功能中发挥重要作用^[11]。NVU各组成

部分之间的信号通信干扰可能是VaD神经损伤、细胞凋亡和神经功能障碍的基础^[12]。内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)/一氧化氮(NO)对调控脑血流量而维持脑血管正常功能状态起主要作用,其调节血管张力和功能性充血而维持神经功能,eNOS/NO信号通路受损可能对中枢神经系统产生严重影响,致CEC无法维持血脑屏障功能和调节脑血流量(cerebral blood flow, CBF),NO依赖性血管舒张功能受损导致CBF调节受损,BBB功能障碍^[13]。Bastian等^[14]提出抑制神经胶质一氧化氮合酶可防止缺血性损伤后轴突线粒体分裂,保护轴突线粒体结构、功能、来促进轴突功能的恢复并保留WM完整性。

另外,周细胞的缺失会导致血脑屏障完整性受损。周细胞对血脑屏障的形成是必要的,参与BBB的发育和功能维持,是脑血流的主要调节者和功能的发起者^[15]。Yao等^[6]研究发现,周细胞的分化受到星形胶质细胞层黏连蛋白的调节,星形胶质细胞层黏连蛋白的缺乏会破坏星形胶质细胞终足的极性和脑血管内皮细胞中紧密连接蛋白的表达导致了血脑屏障破坏。Nikolakopoulou^[16]等相关性研究表明,周细胞损失后,小鼠出现急性血脑屏障破坏,导致脑组织循环衰竭和多营养素损耗引起神经元损失。Montagne等^[17]发现,周细胞丢失和变性导致血脑屏障渗漏,破坏了脑白质微循环导致有毒的血源性纤维蛋白(原)沉积和血流减少,进一步引发髓鞘、轴突和少突细胞的损失,这些改变破坏了大脑回路,在神经元损失发生之前导致脑白质功能缺陷大脑皮质间联系通路中断而出现不同程度的认知障碍。因此,脑毛细血管周细胞与脑白质健康和疾病有关,保护周细胞可能是血管性痴呆的一种新的治疗策略。

此外,少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)产生的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)损伤基底膜也可导致BBB分解损伤。在缺血性脑白质损伤中,少突胶质前体细胞诱导MMPs表达增加来破坏细胞间紧密连接、降解细胞外基质破坏基底膜导致早期血脑屏障渗漏^[2]。基底膜损伤的另一个原因是水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)的重新分配,AQP4在星形胶质细胞末端足中大量表达负责维持血管-神经界面的水稳态,CCH驱动AQP4重分配,AQP4的变性损害基底膜的完整性,介导渗透驱动的水运输进入脑实质,导致脑白质区水肿,进而加重WMLs^[18]。神经血管功能障碍会加重灌注的脑白质区域的CBF减少,并导致脑白质损伤。

1.2 VaD中CCH脑损伤血脑屏障受损相关的

病理生理机制 脑血流量减少会导致中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 神经血管单元的内皮和邻近细胞中触发各种机制导致 CECs 功能障碍, BBB 分解损伤, 这些机制包括但不限于兴奋性毒性、氧化应激、炎症反应和 MMPs 激活^[19], 其核心病理特征是由血管氧化应激和炎症反应介导的。

CCH 时通过兴奋性毒性途径参与 VaD 的发生。兴奋性毒性状态时谷氨酸释放增加, 激活 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体和代谢型谷氨酸受体 (mGluRs) 导致神经元过度刺激, 大脑皮质血管内皮细胞通透性增加^[20], 突触间隙谷氨酸的过量释放和通过 NMDA 亚型谷氨酸受体 Ca^{2+} 内流胞质内 Ca^{2+} 异常升高继而诱发内皮激活引起细胞内毒性事件信号级联反应, 导致缺血性神经元死亡和认知障碍^[21]。在谷氨酸的释放下诱导代谢中断、线粒体功能障碍、蛋白酶和磷脂酶激活以及活性氧化物 (reactive oxygen species, ROS) 的产生增加, 突触很容易受到兴奋毒性损伤, 这些共同机制导致能量供应障碍, 细胞膜损伤、神经元细胞死亡^[22]。

CCH 的另一重要后果是血管危险因素引起的氧化应激诱导的内皮功能障碍而参与 VaD 的发生。缺血缺氧诱导氧化应激致脑微血管内皮细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶、环氧化酶和线粒体等来源的活性氧 (ROS) 和活性氮 (RNS) 产生增加, 线粒体氧化抗氧化失衡, 导致 CECs 发生进行性和持续性氧化应激。另外, NADPH 氧化酶激活线粒体 ROS 产生致脑白质、神经元轴突和突触受损, 神经回路功能障碍等导致认知障碍^[23]。脱髓鞘的发生导致裸露轴突能量需求的增加会加重组织的缺氧应激, 导致恶性循环。有研究证实^[24], 在慢性脑缺血状态下, 自由基的清除能有效保护脑组织, 改善脑白质损伤。

另一重要机制是 CBF 减少致脑血管神经炎症反应参与了 VaD 的发病机制。炎症通过许多不同的机制激活各种脑血管内皮细胞, 脑细胞活化, 并释放促炎细胞因子、炎症介质和趋化因子, 从而诱导细胞凋亡途径和缺血级联反应, 引起内皮功能障碍, 诱导内皮细胞中黏附分子的表达并加重 BBB 分解, 进一步增加神经炎症反应从而导致白细胞和血小板黏附以及微血管闭塞^[25,26]。炎症和微血管变化是脑白质病变认知下降发生和进展的潜在介质。炎症状态下许多复杂的分子相互作用导致脑血管系统结构改变, 脑血管内皮细胞损伤, 血脑屏障功能障碍, 最终损害神经功能而致神经元损伤、脑白质病变。

1.3 血脑屏障损伤的评估 血脑屏障损伤表

现为通透性增加, 神经血管单元的破坏, 脑脊液和血清血浆中白蛋白的增加, 脑白质中液体和大分子的慢性泄漏和炎症^[27]。血管内物质泄漏进入脑实质是血脑屏障破坏的明显信号, 一些生物标志物可能指示血脑屏障损伤。目前评估 BBB 渗漏的一种方法是通过白蛋白的放射性标记测量流体生物标志物并跟踪其在 BBB 中的移动从而提示疾病的存在; BBB 渗漏的另一种检测方法是通过血液生物标志物白蛋白和 s100 β 评估血脑屏障损伤^[28]。此外, 神经元特异性烯醇化酶和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 也可以在脑脊液中检测到以识别血脑屏障渗漏^[29]。与此同时, 脑脊液/血白蛋白比值升高、脑脊液基质金属蛋白酶改变, 细胞外基质分解也可反映 BBB 的破坏^[30]。Toyama 等^[31] 研究提出 microRNAs 在调节血脑屏障紧密连接的关键作用并探索作为血脑屏障功能障碍生物标志物的可能性, 认为脑内皮细胞之间的紧密连接在痴呆中可能是一个有前途的新治疗方法。

其次, 血脑屏障破坏的检测方法还有动态增强 MRI, 神经成像技术, 最敏感和最常用的方法是 T_1 加权动态对比增强 MRI (DCE-MRI), 用于对血液中的低分子量顺磁性示踪剂进行成像, 可直接识别并定位 BBB 渗漏, 通过 MRI 数据显示, 血管内造影剂渗漏是血脑屏障功能障碍的标志^[32]。另外, 正电子发射断层扫描 (PET)、计算机断层扫描 (CT) 和动态磁化率对比磁共振成像 (DSC-MRI) 也可以测量^[33]。然而, 这些方法无法检测到 BBB 的早期微小变化, 对于 BBB 损伤的早期诊断不够敏感。扩散准备动脉自旋标记 (DP-ASL) 的非侵入性 MRI 方法是一种有效的检测技术, 可测量 BBB 相关的微妙变化, 可作为相关认知障碍的成像诊断标记^[34]。通过检测评估血脑屏障状态, 就可以探索新的与血脑屏障破坏相关的神经疾病的潜在治疗策略。

2 CCH 通过神经胶质激活致神经炎症诱导 WMLs 导致认知障碍

2.1 神经胶质激活 在 VaD 中慢性脑灌注不足优先触发脑白质中的胶质细胞激活诱导神经元损伤, 脑白质变性和脑微环境的改变可能是导致痴呆中神经元损伤和脑白质变性的原因。神经胶质细胞激活介导的炎症反应作为相关脑血管疾病病理事件的一部分, 脑白质中有大量胶质细胞和周细胞参与神经炎症反应, 脑组织缺血时中性粒细胞、T 细胞、B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞等外周免疫细胞浸润到缺血脑组织中参与神经血管内部的炎症^[35]。

神经炎症首先集中于小胶质细胞反应。小胶质

细胞在维持血脑屏障完整性方面具有双重作用;一方面,在炎症早期小胶质细胞通过刺激紧密连接蛋白 claudin-5 的表达维持血脑屏障的完整性;另一方面,在持续性炎症过程中,小胶质细胞吞噬星形胶质细胞终末并损害血脑屏障功能^[36]。脑灌注不足后的小胶质细胞引发炎症细胞因子和黏附分子释放增加导致脑白质功能受损,并吞噬星形胶质细胞端足和轴突增加了血脑屏障的破坏^[37]。此外,除小胶质细胞产生的炎症环境会激活白细胞并增加内皮细胞黏附分子的表达参与神经炎症过程外;激活的小胶质细胞通过产生 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-1 α 等促炎细胞因子并上调白细胞迁移导致星形胶质细胞反应促进疾病进展^[38]。炎症进展中,激活的小胶质细胞释放蛋白酶和自由基,ECM 损伤和神经血管单位;MMPs 打开血脑屏障和攻击有髓纤维导致 WM 中的血管源性水肿和血管脱髓鞘^[39]。Matsuyama 等^[25]验证了慢性脑灌注不足会激活大脑白质中的炎性小体 AIM2 和 NLRP3,并观察到在慢性脑灌注不足小鼠中 IL-18 和 IL-1 β 水平显著升高。

脑白质病变认知障碍还与星形胶质细胞和少突胶质细胞的异常有关。少突胶质细胞参与髓鞘的形成和维持髓鞘纤维;少突胶质细胞和髓磷脂都为轴突的长期完整性和生存提供了关键的营养支持并参与神经炎症的发生,少突胶质细胞及其前体细胞易受血流低灌注的影响,脑低灌注后炎症过程致少突胶质细胞严重损失而导致脱髓鞘病变和认知障碍^[40]。炎症反应时细胞因子和自由基的有害作用下髓鞘的丧失会剥夺轴突的营养支持,增加其脆弱性。因此,可针对这一机制增加少突发生来保护脑白质损伤。星形胶质细胞也参与脑微血管变化损害髓鞘重塑并导致 WM 变性,Huang 等^[41]研究在慢性脑灌注不足双侧颈动脉闭塞模型中发现,星形胶质细胞端足膜上的 AQP4 的表达降低星形胶质细胞极性,引起血管性痴呆中血脑屏障功能障碍、脑白质纤维密度下降。因此,改善认知功能可以从抑制小胶质细胞和星形胶质细胞激活、保护脑白质束和少突胶质细胞免受缺血损伤方面入手,这可能是改善 VaD 的潜在治疗方法。

2.2 神经炎症的评估 VaD 中小胶质细胞发生形态学变化并表达不同的生物标志物,像 Iba1、CD11b、CD68 和髓系细胞触发受体 2 (TREM2) 是人们经常使用的炎症状态下小胶质细胞标记物^[37]。Zhang 等^[42]在 Ips 处理的 BV2 小胶质细胞中发现 CD11b 水平升高;Forsberg 等^[24]研究脑白质病变血管机制相关标志物,在小血管疾病患者的脑白质区,

观察到激活的 Iba-1 阳性小胶质细胞和 CD68 阳性巨噬细胞。另外,也可以通过 TREM2 来识别激活和吞噬小胶质细胞^[43]。Wang 等^[44]研究表明血管性痴呆小鼠 TREM2 上调并调节小胶质细胞的表型。因此,可以通过神经胶质激活标志物的显著变化来评估神经炎症状况。

3 脑白质病变的评估

脑白质损伤的进一步组织病理学特征包括血管周围间隙扩大、少突胶质细胞丧失导致轴突变性、脱髓鞘、白质空泡化和腔隙性脑梗死,其主要病理改变为脱髓鞘改变,髓鞘的丧失减慢轴突电位的传递而引起脑功能障碍,破坏轴突的完整性并导致轴突损失^[45]。脑白质的病变主要是髓鞘的丧失,轴突变形,因此可以将其作为脑白质病变的评估指标。

临床中采用 T₂ 磁共振成像 (MRI) 检测到的脑白质高信号进行脑白质病变的评估可见不同脑区的脑白质高信号,脑白质异常由 MRI 或组织学定义;更敏感的放射学方法,如在弥散张量成像 (DTI)、磁化转移成像 (MTI) 和高分辨率磁共振 (MR) 图像上可显示脑白质束完整性以发现细微的脑白质损伤^[46]。在实验性研究中,脑灌注不足脑白质退化的增加可以通过脑白质髓鞘髓磷脂损失的生化指标髓磷脂碱性蛋白 (MBP) 与蛋白质脂蛋白 (PLP) 的含量来显示^[47]。

4 VaD 中脑白质病变认知障碍的治疗及预防

在缺氧/缺血损伤后根据不同治疗靶点和分子机制聚焦于血脑屏障开放治疗中枢神经系统疾病的相应策略,促进血脑屏障功能修复,进行局部中枢神经系统功能恢复是治疗 VaD 的一个关键点。根据相关损伤机制寻找可治疗原因,针对脑内皮细胞和血脑屏障的治疗对抗 VaD 和相关神经退行性疾病。例如:减轻脑血管损伤保护脑内皮恢复脑血流量、阻断 MMPs、促进周细胞再生、减少胶质细胞激活等保持 BBB 完整性。研究发现^[48],增加血管内皮生长因子可改善内皮细胞超微结构,从而促进血管生成,改善脑缺血损伤保护神经细胞免受缺氧损伤恢复神经元功能,进一步减轻 MCAO 大鼠的神经元损伤,可增强 MCAO 大鼠的认知和记忆功能从而减轻 VaD。

此外,具体也可针对脑白质相关组成成分的损伤进行修复以改善 VaD。例如,阻止氧化应激和炎症反应降低脑部损伤,增加脑部血流量促进髓鞘、少突胶质细胞再生,减少神经元损伤、改善海马神经及突触可塑性等。Li 等^[49]研究加减薯蓣丸对慢性脑灌注不足大鼠海马神经可塑性影响中发现,通过相

应干预促进神经可塑性的一些关键基因,促进神经发生、突触发生和小血管生成,可增加神经元数量和突触再生并对大鼠行为表现有改善作用。Uemura等^[50]研究发现,在低灌注早期 OPCs 和成熟少突胶质细胞的数量减少随着低灌注的延长 OPCs 通过增殖和分化成熟来响应和修复损伤,同时会诱导星形胶质细胞生成来维持内皮细胞的 BBB 特征。

5 总结与展望

VaD 病理生理改变多种多样,受多种因素影响病理机制复杂难辨,在其进展过程中进行血脑屏障及神经炎症方面的研究从血管受损和神经胶质细胞变性方面阐明其发病机制,包括脑白质受损与边缘灌注脑白质的 CBF 减少、内皮功能障碍、BBB 通透性改变和神经炎症之间相互影响,深入了解 VaD 的发病机制,探索潜在的治疗方向。目前,VaD 的防治方法还只停留在缓解症状与延缓病情发展的水平,尚缺乏系统的有效的治疗方案,进行其病理机制的探索对 VaD 的防治具有重要意义。通过对 VaD 中相关病理损伤标志物的探索,进一步研究与 WML 进展相关的神经化学标记,可能会增加我们对 VaD 血管病理导致脑组织损伤的机制的理解,以帮助寻找血脑屏障分解和神经炎症相关的脑白质损伤的标志物作为 VaD 的潜在治疗靶点。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:周美丽负责设计论文框架、起草论文;任煜、官琦、郑子淳负责文献收集;韩妮萍负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Du SQ, Wang XR, Xiao LY, et al. Molecular mechanisms of vascular dementia; what can be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3670-3682.
- [2] Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion; a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(19): 2451-2468.
- [3] Hussain B, Fang C, Chang J. Blood-brain barrier breakdown; an emerging biomarker of cognitive impairment in normal aging and dementia[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 688090.
- [4] Roberts JM, Maniskas ME, Bix GJ. Bilateral carotid artery stenosis causes unexpected early changes in brain extracellular matrix and blood-brain barrier integrity in mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195765.
- [5] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 270-276.
- [6] Yao Y, Chen ZL, Norris EH, et al. Astrocytic laminin regulates pericyte differentiation and maintains blood brain barrier integrity[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3413.
- [7] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia [J]. *Neuron*, 2013, 80(4): 844-866.
- [8] Kokubu Y, Yamaguchi T, Kawabata K. In vitro model of cerebral ischemia by using brain microvascular endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 577-583.
- [9] Wang XX, Zhang B, Xia R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9601-9614.
- [10] Toth P, Tarantini S, Csiszar A, et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia; mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(1): H1-H20.
- [11] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease [J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42.
- [12] Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, et al. The "Frail" brain blood barrier in neurodegenerative diseases; role of early disruption of endothelial cell-to-cell connections [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2693.
- [13] Marie C, Pedard M, Quirie A, et al. Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium; A new actor of brain function [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(6): 935-949.
- [14] Bastian C, Zaleski J, Stahon K, et al. NOS3 inhibition confers post-ischemic protection to young and aging white matter integrity by conserving mitochondrial dynamics and miro-2 levels [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(28): 6247-6266.
- [15] Ding R, Hase Y, Ameen-Ali KE, et al. Loss of capillary pericytes and the blood-brain barrier in white matter in poststroke and vascular dementias and Alzheimer's disease [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(6): 1087-1101.
- [16] Nikolakopoulou AM, Montagne A, Kisler K, et al. Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(7): 1089-1098.
- [17] Montagne A, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, et al. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system [J]. *Nat Med*, 2018, 24(3): 326-337.
- [18] Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, et al. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias [J]. *J Neurochem*, 2018, 144(5): 617-633.
- [19] Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1639-1658.
- [20] Vazana U, Veksler R, Pell GS, et al. Glutamate-mediated blood-brain barrier opening; implications for neuroprotection and drug delivery [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(29): 7727-7739.
- [21] Bakaeva ZV, Surin AM, Lizunova NV, et al. Neuroprotective potential of peptides HFRWPGP (ACTH₆₋₉PGP), KKRRPGP, and Pyr-

- RP in cultured cortical neurons at glutamate excitotoxicity[J]. *Dokl Biochem Biophys*,2020,491(1):62-66.
- [22] Xhima K, Weber-Adrian D, Silburt J. Glutamate induces blood-brain barrier permeability through activation of N-Methyl-D-Aspartate receptors[J]. *J Neurosci*,2016,36(49):12296-12298.
- [23] Wang F, Cao Y, Ma L, et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells;prelude to vascular dementia[J]. *Front Aging Neurosci*,2018,10(10):376.
- [24] Forsberg KME, Zhang Y, Reiners J, et al. Endothelial damage, vascular bagging and remodeling of the microvascular bed in human microangiopathy with deep white matter lesions[J]. *Acta Neuropathol Commun*,2018,6(1):128.
- [25] Matsuyama H, Shindo A, Shimada T, et al. Chronic cerebral hypoperfusion activates AIM2 and NLRP3 inflammasome[J]. *Brain Res*,2020,1736:146779.
- [26] Poh L, Sim WL, Jo DG, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment[J]. *Mol Neurodegener*,2022,17(1):4.
- [27] Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*,2016,131(5):659-685.
- [28] Li W, Pan R, Qi Z, et al. Current progress in searching for clinically useful biomarkers of blood-brain barrier damage following cerebral ischemia[J]. *Brain Circ*,2018,4(4):145-152.
- [29] Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. *Fluids Barriers CNS*,2020,17(1):69.
- [30] Wallin A, Kapaki E, Boban M, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease-A consensus report[J]. *BMC Neurol*,2017,17(1):102.
- [31] Toyama K, Spin JM, Mogi M, et al. Therapeutic perspective on vascular cognitive impairment[J]. *Pharmacol Res*,2019,146:104266.
- [32] Raja R, Rosenberg GA, Caprihan A. MRI measurements of blood-brain barrier function in dementia; A review of recent studies[J]. *Neuropharmacology*,2018,134(Pt B):259-271.
- [33] Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, et al. Cerebral blood flow and autoregulation; current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods[J]. *Neurophotonics*, 2016, 3(3):031411.
- [34] Shao X, Ma SJ, Casey M, et al. Mapping water exchange across the blood-brain barrier using 3D diffusion-prepared arterial spin labeled perfusion MRI[J]. *Magn Reson Med*,2019,81(5):3065-3079.
- [35] Jian Z, Liu R, Zhu X, et al. The involvement and therapy target of immune cells after ischemic stroke[J]. *Front Immunol*,2019,10:2167.
- [36] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation[J]. *Nat Commun*,2019,10(1):5816.
- [37] Yang Y, Zhao X, Zhu Z, et al. Vascular dementia; A microglia's perspective[J]. *Ageing Res Rev*,2022,81:101734.
- [38] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions[J]. *Nat Neurosci*,2021,24(3):312-325.
- [39] Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Sci(Lond)*,2017,131(6):425-437.
- [40] Wolf G, Lotan A, Lifschytz T, et al. Differentially severe cognitive effects of compromised cerebral blood flow in aged mice; association with myelin degradation and microglia activation[J]. *Front Aging Neurosci*,2017,9(6):191.
- [41] Huang J, Li J, Feng C, et al. Blood-brain barrier damage as the starting point of leukoaraiosis caused by cerebral chronic hypoperfusion and its involved mechanisms; effect of agrin and aquaporin-4[J]. *Biomed Res Int*,2018,2018:2321797.
- [42] Chen W, Zhang J, Wang J, et al. Lycopene supplementation protects vascular dementia gerbils against the impairment of learning and memory[J]. *Folia Neuropathol*,2021,59(2):161-173.
- [43] Nugent AA, Lin K, van Lengerich B, et al. TREM2 regulates microglial cholesterol metabolism upon chronic phagocytic challenge[J]. *Neuron*,2020,105(5):837-854.
- [44] Wang Q, Yang W, Zhang J, et al. TREM2 overexpression attenuates cognitive deficits in experimental models of vascular dementia[J]. *Neural Plast*,2020,2020:8834275.
- [45] Yang T, Sun Y, Lu Z, et al. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Ageing Res Rev*, 2017,34(3):15-29.
- [46] Hainsworth AH, Minett T, Andoh J, et al. Neuropathology of white matter lesions, blood-brain barrier dysfunction, and dementia[J]. *Stroke*,2017,48(10):2799-2804.
- [47] Weil MT, Mobius W, Winkler A, et al. Loss of myelin basic protein function triggers myelin breakdown in models of demyelinating diseases[J]. *Cell Rep*,2016,16(2):314-322.
- [48] Yang XN, Li CS, Chen C, et al. Protective effect of Shouwu Yizhi decoction against vascular dementia by promoting angiogenesis[J]. *Chin J Nat Med*,2017,15(10):740-750.
- [49] Li HB, Liang WB, Zhou L. The experimental research on neuroplasticity in rats' hippocampus subjected to chronic cerebral hypoperfusion and interfered by Modified Dioscorea Pills[J]. *Heliyon*,2020,6(1):e02897.
- [50] Uemura MT, Ihara M, Maki T, et al. Pericyte-derived bone morphogenetic protein 4 underlies white matter damage after chronic hypoperfusion[J]. *Brain Pathol*,2018,28(4):521-535.

引证本文:周美丽,任煜,管琦,等. 慢性脑低灌注致血管性痴呆的脑白质病变机制研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2023,40(7):622-627.