

脑小血管病与卒中防治的“异”与“同”

张杲南综述, 王伊龙审校

摘要: 脑小血管病是由各种病因影响脑内小血管而导致一系列复杂且异质性较强的脑血管综合征。脑小血管病的症状多不明显,诊断主要依靠磁共振成像,根据神经影像学表现可分为近期皮质下小梗死、假定血管源性腔隙、假定血管源性脑白质高信号、血管周围间隙、脑微出血、脑皮质表面铁沉积、脑萎缩。目前脑小血管病的致病机制尚不清楚,也缺乏特殊治疗方法,考虑其与脑卒中在危险因素和组织病理学特征等方面存在相似性,故临床可借鉴卒中的防治方法,如降低血压、抗血小板等来进行脑小血管病的治疗,但由于二者存在一定的差异,卒中的治疗对脑小血管病来说并不完全适用,并且还需根据患者个体的情况综合评估。文章对脑小血管病与卒中防治的异同进行了综述。

关键词: 脑小血管疾病; 卒中; 磁共振成像

中图分类号: R743 **文献标识码:** A

Differences and similarities in the prevention and treatment of cerebral small vessel disease and stroke

ZHANG Ruinan, WANG Yilong. (Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Chinese Institute for Brain Research, Beijing/National Center for Neurological Disorders/Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University/China National Clinical Research Center for Neurological Diseases/Beijing Laboratory of Oral Health/Beijing Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology, Beijing 100070, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease is a series of complex and heterogeneous cerebrovascular syndromes caused by various etiological factors that affect small vessels in the brain. Due to a lack of typical symptoms, the diagnosis of cerebral small vessel disease relies mainly on magnetic resonance imaging, and the neuroimaging findings can include recent small subcortical infarcts, lacunes of presumed vascular origin, white matter hyperintensities of presumed vascular origin, perivascular spaces, cerebral microbleeds, cortical superficial siderosis, and brain atrophy. Currently, the pathogenic mechanism of cerebral small vessel disease remains unclear, and specific treatment is also lacking. Given its similarities with stroke in risk factors and histopathological characteristics, stroke prevention and treatment approaches, such as anti-hypertensive and antiplatelet therapies, can be applied to the treatment of cerebral small vessel disease. However, due to the differences between the two conditions, stroke treatments cannot be fully suitable for cerebral small vessel disease, and an individualized comprehensive assessment is needed. This review presents the management of cerebral small vessel disease and stroke, highlighting their similarities and differences.

Key words: Cerebral small vessel disease; Stroke; Magnetic resonance imaging

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是由多种不同病因导致脑内穿支动脉、小动脉、毛细血管及小静脉等小血管($5\mu\text{m}\sim 2\text{mm}$)的结构或功能性病变,进而引起的一系列临床、影像学及病理表现的综合征。CSVD有着年龄相关性,研究显示,脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)和脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)的患病率在50岁左右的人群中约占5%和6.5%,在90岁左右的人群中可增至36%和100%^[1]。随着老龄化进程的进一步加剧,CSVD的发病率逐年增加。

虽然CSVD在临床上很常见,但因病灶范围小、所在部位多为“非功能”区域,患者大多没有症状或症状轻微,并且由于病灶的位置、类型和程度存在差异,个人脑储备等弹性因素以及合并症情况的异质性,导致CSVD的临床表现和病程具有高度变异

性^[2],故临床上的发现和诊断主要依赖磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),脑小血管病国际影像标准2(standards for reporting vascular changes

收稿日期:2023-12-01;修订日期:2024-01-04

基金项目: 国家自然科学基金委员会杰出青年科学基金项目(81825007);北京高校卓越青年科学家计划项目(BJJWZYJH01201910025030);首都卫生发展科研专项(首发-2022-2-2045);科技部国家重点研发计划(2022YFF1501500、2022YFF1501501、2022YFF1501502、2022YFF1501503、2022YFF1501504、2022YFF1501505);青年北京学者(010);口腔健康北京实验室(PXM2021_014226_000041)

作者单位: (首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京脑科学与类脑研究所,国家神经疾病医学中心,首都医科大学人脑保护高精尖创新中心,国家神经系统疾病临床医学研究中心,口腔健康北京实验室,临床流行病学北京市重点实验室,北京 100070)

通信作者: 王伊龙, E-mail: yilong528@aliyun.com

on neuroimaging-2, STRIVE-2)对CSVD的影像特征进行了分类和标准化:近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、假定血管源性的腔隙(lacune of presumed vascular origin)、假定血管源性的WMH、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、CMB、脑皮质表面铁沉积(cortical superficial siderosis, CSS)、脑萎缩^[3]。随着病变部位增多和范围扩大,CSVD可急性起病,表现为腔隙性梗死或脑微出血,也可慢性隐匿起病,导致认知功能减退、痴呆、精神障碍、步态异常和尿便功能障碍等临床表现^[4]。CSVD可导致许多临床相关的疾病,包括脑卒中、血管性认知障碍、帕金森综合征、癫痫等。研究表明,有高达25%的卒中以及45%的痴呆归因于CSVD^[5,6],特别是在我国,脑小血管病引起的腔隙性梗死和脑出血可分别占到缺血性脑卒中的25%~50%和所有类型脑卒中的25%,这一比例显著高于西方国家^[7],对于患者家庭和社会都是沉重的负担。

然而CSVD管理方面进展甚微,缺乏系统有效的治疗方法。对于CSVD,尤其是无症状的CSVD是否需要治疗及何时开始治疗尚未规定确切的标准,主要是因为目前其潜在致病机制尚不完全清楚,也缺乏相关证据级别较高的大型临床试验。由于脑卒中和CSVD存在相似的危险因素和重合的组织病理学特征,具有共同的遗传因素,常伴发并共同进展,患者的临床预后也十分相似,故是否可以用对待“卒中”的方式来防治“CSVD”成了一个值得探索和讨论的问题,现就CSVD与卒中防治的异同进行综述,以期CSVD的干预和防治提供更多的研究思路 and 更充分的理论依据。

1 脑小血管病和卒中的关联

1.1 CSVD与卒中危险因素相似 CSVD和脑卒中中具有相似的危险因素。CSVD的危险因素众多,根据目前流行病学数据,除了年龄和遗传因素等不可干预的危险因素,可干预的危险因素包括高血压、吸烟、糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停、高脂血症和高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)等,而高血压是其中最重要且最明确的可干预危险因素^[8],此外血压变异性也与CSVD的影像学标志物负荷有关,特别是WMH^[9]。而其中,高血压、血脂异常、糖尿病和HHcy等也是促使卒中发病的高危因素,不但增加脑卒中的发病和复发风险、也会影响其预后。所以降压、降脂等脑卒中的干预治疗方法,也可能可以运用到CSVD的一级和二级预防措施中。

1.2 CSVD和卒中与神经血管组学 CSVD和卒中因累及血管和范围不同而被区分,因为根据直径大小分级的不同层级的血管承担着不同的生理作用,从大血管到小动脉和细小动脉,再到毛细血管,分别负责了运输、调节和交换的功能,故不同级别血管的病变也将导致不同的病理生理结局,但这一区别被神经血管单元(neurovascular unit, NVU)联系了起来。NVU由血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)、神经元、血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞以及细胞外基质等组成^[10],作为大脑中的功能单元,各组间相互作用以调节液体和营养物质进入间质,调节血液供应,维持和修复髓鞘,清除多余的液体和代谢废物,以维持细胞正常功能和间质环境稳定^[2]。

研究发现,脑细胞和血管细胞之间的结构和功能存在密切关系和相互作用,因而提出了NVU的概念^[11],CSVD与卒中,脑血管疾病与神经退行性疾病间的分界线也就此打破。同时,流行病学和临床病理学研究也发现了在血管和神经退行性病变间出乎意料的重叠^[12],发现用于卒中或痴呆的一级或二级预防措施可能也可用于CSVD的防治^[13]。尽管累及的层级不同,NVU受损与CSVD和卒中的发生发展均密切相关,但脑血管系统并不只是单一的NVU“克隆”,而是具有节段特异性,不同层次细胞类型、关联结构和分子特征的多样性发挥了不同的功能作用,同时也造成了不同节段BBB通透性、血管活性和损伤易感性的差异^[14]。复杂多样的神经血管模块组成了神经血管组,包括整个颅外(主动脉弓到颅底)和颅内血管系统以及与颅骨、脑和脑膜(动脉、毛细血管、静脉和淋巴管)有关的相关细胞^[15]。神经血管组学将CSVD和卒中以及神经退行性疾病联系起来,同时也保留了不同疾病的特异性。

1.3 CSVD与卒中的共同组织病理特征 CSVD和脑卒中中存在同样的小动脉受累的组织病理学特征。任何引起NVU各组分损伤、整体结构或功能改变的原因均可导致CSVD。动脉硬化作为最常见的病因,其主要特点是小动脉重构,在各种危险因素的作用下,导致动脉中膜平滑肌丢失、血管壁增厚、管腔狭窄甚至闭塞,进而引起慢性、进行性的局部或弥漫性的组织灌注不足,使得神经细胞脱髓鞘、少突胶质细胞丢失、轴索损伤,最终进展为WMH,而急性的小血管闭塞可导致RSSI^[16,17]。目前国际上公认且应用最广泛的脑卒中分型为TOAST分型,根据急性缺血性脑卒中的病因分为5种类型,其中小动脉闭塞型为最常见的类型之一,是指颅内病变动脉

直径<1 mm或脑血管闭塞区域直径<1 cm的深部小穿支动脉梗死,主要是由于长期的高血压或高血糖状态引起小动脉壁及微小动脉壁硬化、管腔狭窄闭塞、脂质透明变性等导致^[18]。由此看来,CSVD和卒中的病理机制中都涉及小动脉的病变。

1.4 CSVD与卒中伴发共进 CSVD与脑卒中常伴发并共同进展。卒中的患者常合并多种CSVD的影像学表现,同时CSVD也使卒中的发生和复发风险增加。研究显示,假定血管源性的腔隙、WMH和PVS的数量越多、负担越高,缺血性脑卒中的发生风险就越高,其中腔隙与出血性脑卒中发生风险相关性更高^[19-21]。即便是无症状腔隙性梗死(silent brain infarction, SBI),也会影响卒中风险和预后,一篇荟萃分析显示:排除心血管危险因素的影响下, SBI是卒中事件发生的独立预测因子,可使未来卒中发生风险增加2倍^[22]。研究证实,WMH、CMB和CSVD总体负担是缺血性卒中复发的独立危险因素,半卵圆中心PVS高负荷、CSS是出血性脑卒中复发的独立预测因子,而WMH尤其是重度WMH可显著增加出血性脑卒中的复发风险,CSVD病灶在个体有相加或协同作用,其程度对卒中预后可产生重要影响,故CSVD总负荷可预测卒中患者的远期结局^[23]。

2 脑小血管病的防治证据

考虑CSVD与卒中的联系,借鉴在卒中诊治领域的研究经验,CSVD的干预和防治措施也试着从降压、抗血小板、降脂、降糖和降同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)等治疗方法开展研究与临床治疗。

2.1 降压治疗 降压治疗对脑卒中的防治意义明确且重大,可以有效预防卒中发生和复发。高血压对于CSVD,尤其是对于年龄或血管危险因素相关性CSVD而言,是已被证实的非常重要的可干预因素。即使在没有临床定义的高血压患者中,血压升高也与WMH体积增加之间存在因果关系^[24]。同时血压变异性也是十分重要的因素,其升高与广泛亚临床脑结构的改变有关,这种改变包括CSVD影像学标志物进展、脑组织体积缩小和脑白质微观结构完整性降低^[9]。尤其是WMH,一些基于人群的研究显示,相比于其他形式的CSVD,高血压和血压变异性与WMH的负担和进展关系最为显著,此外就是腔隙和CMB^[9,25]。

心脑血管疾病推荐的一般标准降压目标为<140/90 mmHg,但考虑到CSVD患者本身脑血流量下降、脑血管受损和脑组织微环境破坏,尤其是中重度CSVD,这些患者的大脑自动调节功能可能受损,所

以人们一直有着因降压过度而加重脑组织缺血,从而加速脑白质损伤、恶化临床结局的担忧,最佳降压目标直至今也尚未确定,是否采用更积极的强化降压方案也饱受争议^[26-28]。一篇系统性评价曾比较标准降压目标和更低的降压目标的疗效,结果显示,较低降压目标在总心血管事件、严重不良事件、总死亡率和心血管死亡率上几乎没有差异,缺乏临床获益,并不支持在心脑血管疾病人群中采取强化降压治疗^[29]。但目前也有一些研究证明强化降压疗法的有效性和安全性,表明与标准降压相比,强化降压不仅不会引起CSVD患者(包括重度CSVD患者)的大脑低灌注,甚至与脑血流的区域灌注增加有关,还能减少脑白质损伤、减缓脑白质病变的进展^[30-33]。然而从总体上来看,对于强化降压疗法的证据仍然不足,证据级别较低。

在降压药物的选择方面,中国脑小血管病诊治指南建议选用减少血压变异性的药物,例如,肾素血管紧张素系统抑制剂可以减少体位变化引起的血压变异性,长效钙通道阻滞剂可降低访视间血压变异性^[17]。有研究针对不同类别抗高血压药物是否对小血管病患者的微血管功能产生不同影响这一问题开展试验,结果显示,氨氯地平、氯沙坦或阿替洛尔治疗4周后,对散发性小血管疾病患者脑血管反应性的影响并无差异,但对伴有皮质下梗死和白质脑病的脑常染色体显性动脉病的治疗效果存在差异,降压药物类别是否会对CSVD患者的临床预后产生不同影响有待进一步开展研究^[34]。

其实,在降压治疗方面还存在很多疑问,包括:对于合并高血压的CSVD患者是否应采取强化降压治疗?是否应该在所有CSVD患者中推荐降压治疗,无论是否合并高血压(>140/90 mmHg)?是否所有类型的CSVD都适合降压治疗?降压治疗带来的效应是单纯源于血压的控制还是继发于某种降压药物?因此,未来需要更多涉及更大群体的、证据级别更高的研究去探索CSVD的降压治疗。

2.2 抗血小板治疗 血小板在急性缺血性卒中主要的病理基础——动脉硬化及其继发的血栓形成和栓塞的病理过程中发挥了重要作用,因此抗血小板药物在卒中的防治中扮演了重要的角色。因为CSVD增加未来卒中发生和复发等血管事件的风险,并且小血管闭塞、血栓形成和血小板活化参与了其发病机制,故指南共识建议在CSVD中采用抗血小板进行预防和治疗,但证据级别较低^[13]。因为抗血小板药物的长期使用将带来出血风险,且CSVD各

种亚型的病理生理机制存在差异,并不是每一种都有血小板活化和血栓形成的参与和适合抗血小板治疗。同时部分亚型存在较高出血风险,如症状性皮质下小梗死的患者常合并多发腔隙、WMH、CMB,抗血小板治疗会进一步提高出血风险,反而不利于疾病治疗^[17]。McNeil等^[35]提示,给没有其他治疗指征(卒中史或心血管疾病等)的老年CSVD患者给予阿司匹林治疗时,很有可能是有害的。故抗血小板治疗必须谨慎。

既往临床研究针对腔隙性卒中(lacunar stroke, LS)的抗血小板治疗较多,而LS包括了RSSI和腔隙2个术语^[36]。在治疗方案的探索上,荟萃分析显示,既往多项试验均证实了采用任何一种药物的单药抗血小板疗法(single antiplatelet therapy, SAPT)对比安慰剂,可显著降低卒中再发的风险($RR=0.48, 95\%CI 0.30\sim0.78$)^[37]。在单药的选择方面,目前并没有其他药物表现出优于阿司匹林的疗效,因此阿司匹林在LS患者中仍然是SAPT的首选。如果出现患者不适合使用阿司匹林或者出血风险较高时,比如同时合并有多个WMH和CMB病灶时,在考虑到药物不良反应增加的风险的情况下,可选用出血风险相对较低的西洛他唑^[38]。

对于双重抗血小板疗法(dual antiplatelet treatment, DAPT)在CSVD的应用研究,既往主要集中于包含阿司匹林的DAPT和阿司匹林单抗的比较,包括SPS3(the secondary prevention of small subcortical strokes 3, SPS3)研究在内的大多数试验结果提示,DAPT不仅没有显著降低LS患者卒中复发的风险,反而明显提高了出血和死亡的风险^[39]。但需要注意的是因为SPS3试验排除了符合条件的卒中后14 d内的患者,且平均给药持续时间为3.4年,故该试验无法说明急性、短期的DAPT在LS患者中的疗效。Xie等^[40]对CHANCE-2(ticagrelor or clopidogrel with aspirin in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events 2, CHANCE-2)试验进行了预先指定的亚组分析,分析了1 750例中国的小血管闭塞性患者(27%)后发现在发现症状后的24 h之内给药,替格瑞洛加阿司匹林联合治疗比阿司匹林单药治疗的患者在90 d时复发性卒中的相对风险显著降低,且未增加出血风险,并且其中的LS患者似乎从DAPT中获益最大($RRR=49\%, HR=0.51, 95\%CI 0.33\sim0.79$)。此外,在CSPS.com(ccilostazol stroke prevention study for antiplatelet combination)研究的亚组分析中,比较了长期西洛他唑联合阿司匹林或氯

吡格雷与阿司匹林或氯吡格雷对症状出现后8~180 d内的LS患者治疗的疗效后发现,在中位随访期1.4年的治疗后,DAPT组缺血性卒中再发风险显著低于SAPT组($HR=0.43, 95\%CI 0.22\sim0.84$),而并未显著增加出血风险和死亡风险^[41]。当前各研究的结果似乎相互矛盾,有可能是因为随机化试验亚组分析有效性低,或亚组随机化不充分导致的偏倚等,需要进一步地研究探索。

2.3 降脂治疗 血脂与动脉粥样硬化的病理机制密切相关,故他汀类药物目前被指南推荐用于预防卒中复发,但血脂与CSVD的关系现在仍不明确。Sabrina等^[42]发现高甘油三酯水平与更大体积的WMH和更多腔隙性梗死灶有关。Georgaki等^[43]指出,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高的遗传易感性与小血管卒中风险降低及WMH体积降低有关。他汀类药物可能有应用于CSVD的前景,Guo等^[44]分析了一篇队列研究和随机对照试验的数据后指出他汀类药物治疗能有效减缓CSVD的进程,而不增加出血风险。尤其是对WMH而言,他汀类药物在研究中展现出一定的疗效。研究表明,低剂量的瑞舒伐他汀可延缓WMH的进展^[45],卒中前应用他汀也可减少卒中后WMH的进展^[46]。这些可能是因为他汀类药物改善和加强了血管内皮功能和BBB的原因^[47]。然而PROSPER(prospective study of pravastatin in elderly at risk, PROSPER)研究团队比较了普伐他汀和安慰剂对MRI上缺血性脑病变的影响,结果表示普伐他汀并没有减缓WMH进展的疗效^[48]。另一项由Bernick等^[49]开展的研究也报告,他汀类药物的使用与5年内视觉评定的WMH严重程度的变化无关。虽然仅有少量的随机对照试验评估了降脂治疗对于WMH进展的影响,并且所得出的结果并不一致,但ESO指南仍建议即便没有其他他汀类药物的治疗指征,也支持应用他汀降脂疗法治疗CSVD,有心血管事件风险的患者更应如此。

对于降脂治疗药物类型的选择,Yang等^[47]通过对WMH的表观遗传学和综合跨组学分析发现,过氧化物酶体增殖物激活受体- α 激动剂,例如,非诺贝特,可能是WMH的靶向药物。此外,在药物剂量方面,在标准降脂治疗和强化降脂治疗的选择上还有待研究。

2.4 降糖治疗 糖尿病是卒中(包括CSVD)公认的危险因素之一,高血糖协同胰岛素抵抗和血脂异常会导致一系列生理变化导致动脉粥样硬化病变的发生^[50]。因此,糖尿病可独立增加卒中和

复发风险,导致卒中的不良预后^[51]。

对于CSVD而言,糖尿病可能会促进一系列血管床的病理变化,例如,一氧化氮生物利用度降低、氧化应激增加、慢性低度炎症、交感神经张力增加,以及动脉壁弹性蛋白和(或)胶原类型或结构改变,从而导致微血管内皮功能障碍(endothelial dysfunction, ED)和动脉硬化^[52-54]。此外慢性的高血糖状态可通过几种途径破坏BBB的完整性,包括小血管基底膜的增厚^[55,56]。研究发现,糖尿病以及糖化血红蛋白、空腹及负荷后2 h血糖水平与腔隙的数量和WMH的体积有关^[57,58],糖尿病或长期高水平的血糖可能会促进CSVD的发展^[59]。但目前尚无大型临床试验评估CSVD患者降糖治疗的有效性和安全性,也没有证据可以指导CSVD患者的血糖管理。因此目前的指南建议合并有糖尿病的CSVD患者进行合理的血糖监测和控制,以基于指南的血糖和糖化血红蛋白目标行降血糖治疗,并不支持在正常血糖水平下行降血糖治疗。

2.5 降Hcy治疗 Hcy是蛋氨酸循环中的中间代谢产物,血液中Hcy的水平升高与缺血性心脏病、周围血管疾病和静脉血栓等心血管疾病,以及认知障碍、痴呆和卒中等神经系统疾病的风险增加有关,并且Hcy的水平越高,风险越大^[60]。单独或联合补充维生素B6、维生素B12和叶酸可以有效降低Hcy水平,这种降低虽然不会导致心血管事件或静脉疾病(深静脉血栓和肺栓塞)的减少,对任何原因或不良事件导致的死亡也没有影响,却可以显著减少卒中的发生和复发^[61-63]。对于Hcy和CSVD的关系,有几项研究表明,血清总Hcy与CSVD的影像学负荷相关,基线Hcy与CSVD的发病率以及随后的严重程度和疾病进展呈现正相关^[64-66]。同时大量证据显示,HHcy会通过炎症反应、氧化应激反应、动脉粥样硬化斑块形成、平滑肌细胞增殖和ED的机制对脑小血管造成损伤^[67,68]。其中,ED触发了脑小血管损伤的第一步,在整个疾病的进程中占据了重要地位,并决定了CSVD的发生、发展和预后^[69]。Quick等通过大鼠模型进行研究,发现用内皮细胞稳定药物治疗可逆转早期疾病状态下的ED和少突胶质细胞病变,而相似的病变也在早期无症状SVD病变的人群中观察到,故该理论可能也适用于人类CSVD。早期或临床前CSVD患者更有可能从降Hcy治疗中获益,并且疗效也与治疗时机密切相关,因为在CSVD早期由间质液体循环受损引起的点状病变和少量白质病变才有可能静止和可逆的,而后期因脱髓鞘和

慢性灌注不足引起的融合性和大片白质病变通常是进行性和不可逆的^[8]。补充B族维生素的降Hcy治疗在过去CSVD的研究中表现出了一定的疗效,一项试验的结果表明对于症状性小血管病所致的LS患者,B族维生素可能降低卒中、心肌梗死或血管源性死亡风险^[70]。在该试验的子研究中,经过进一步对其中合并重度CSVD负荷患者的亚组分析发现,补充B组维生素与WMH体积变化的显著减少相关^[71]。

3 结 语

目前对于CSVD临床尚无特异性的药物治疗,随着社会人口老龄化进程的进一步加剧和神经影像学技术的蓬勃发展,CSVD的发病率和检出率逐渐升高,疾病负担也日渐增加,因此对于CSVD预防和治疗的研究具有重要临床意义。考虑到CSVD与脑卒中中具有十分相似的危险因素和重合的组织病理学特征,且二者常常并发并共同进展,所以CSVD的防治可以借鉴卒中的防治方法。但因CSVD的发病机制尚未研究透彻,其亚型和病理机制众多而复杂,再加上CSVD的临床症状多轻微和隐匿,易错过卒中药物的最佳治疗期,反而可能增加出血等风险,所以卒中的防治方法并不能完全适用,需结合患者的心血管事件风险、CSVD总体负担等具体情况综合评估来辅助诊治。最后,应积极开展证据级别较高的CSVD相关基础和临床试验,研究CSVD的病理生理机制和探索更好的药物管理方案。

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:张桷南负责论文设计、文献收集和撰写论文;王伊龙负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [2] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [3] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(7): 602-618.
- [4] Pasi M, Cordonnier C. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 47-53.
- [5] Nam KW, Kwon HM, Lim JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0184944.
- [6] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare pro-

- professionals from the American heart association/american stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [7] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CLM. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurol*, 2013, 81(3): 264-272.
- [8] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(3): 83-92.
- [9] Ma Y, Yilmaz P, Bos D, et al. Blood pressure variation and subclinical brain disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19): 2387-2399.
- [10] 李姝洁, 李笑笑, 韩永升. 脑小血管病的神经血管单元受损机制[J]. *国际脑血管病杂志*, 2022, 30(7): 513-518.
- [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] Deckers K, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(3): 234-246.
- [13] Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H, et al. ESO Guideline on convert cerebral small vessel disease[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(2): CXI-CLXII.
- [14] Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(9): 1198-1209.
- [15] Iadecola C, Smith EE, Anrather J, et al. The neurovasculome: key roles in brain health and cognitive impairment: a scientific statement from the American heart association/american stroke association[J]. *Stroke*, 2023, 54(6): e251-e271.
- [16] 胡文立, 杨磊, 李譔婷, 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.
- [17] 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指南 2020[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(8): 807-818.
- [18] 韩燕. 急性小动脉闭塞性缺血性脑卒中患者发生脑微出血的危险因素分析[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(2): 55-59.
- [19] Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(7): 611-619.
- [20] Debette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(1): 81-94.
- [21] Liu H, Yang S, He W, et al. Associations among diffusion tensor image along the perivascular space (DTI-ALPS), enlarged perivascular space (ePVS), and cognitive functions in asymptomatic patients with carotid plaque[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 789918.
- [22] Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 719-725.
- [23] 杨晓雨, 苏宸, 王瑶, 等. 脑小血管病总体负担与缺血性卒中复发的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(8): 723-729.
- [24] Sargurupremraj M, Suzuki H, Jian X, et al. Cerebral small vessel disease genomics and its implications across the lifespan[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6285.
- [25] Middelaar T, Richard E, Moll van Charante EP, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and progression of white matter hyperintensities among older people with hypertension[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, 20(9): 1175-1177.
- [26] Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 4-14.
- [27] Study Group SPS3, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9891): 507-515.
- [28] Pflanz CP, Egle MS, O'Brien JT, et al. Association of blood pressure lowering intensity with white matter network integrity in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Neurol*, 2022, 99(17): e1945-e1953.
- [29] Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 11(11): CD010315.
- [30] Croall ID, Tozer DJ, Moynihan B, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on cerebral blood flow in small vessel disease: the PRESERVE randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(6): 720-727.
- [31] Dolui S, Detre JA, Gaussoin SA, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral blood flow: secondary analysis of the SPRINT MIND randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(4): 380-389.
- [32] Rashid T, Li K, Toledo JB, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with regional changes in cerebral small vessel disease biomarkers: post hoc secondary analysis of the SPRINT MIND randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e231055.
- [33] Goldstein ED, Wolcott Z, Garg G, et al. Effect of antihypertensives by class on cerebral small vessel disease: a post hoc analysis of SPRINT-MIND[J]. *Stroke*, 2022, 53(8): 2435-2440.
- [34] Kocczak A, Stringer MS, van den Brink H, et al. Effect of blood pressure-lowering agents on microvascular function in people with small vessel diseases (TREAT-SVDs): a multicentre, open-label, randomised, crossover trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(11): 991-1004.
- [35] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1509-1518.
- [36] Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, et al. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: a review[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(10): 1273-1281.
- [37] Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1014-1023.
- [38] Kim BJ, Kwon SU, Park JH, et al. Cilostazol versus aspirin in ischemic stroke patients with high-risk cerebral hemorrhage: subgroup analysis of the PICASSO trial[J]. *Stroke*, 2020, 51(3): 931-937.
- [39] SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke

- [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 817-825.
- [40] Xie X, Jing J, Meng X, et al. Dual antiplatelet therapies and causes in minor stroke or transient ischemic attack: a prespecified analysis in the CHANCE-2 trial[J]. *Stroke*, 2023, 54(9): 2241-2250.
- [41] Nishiyama Y, Kimura K, Otsuka T, et al. Dual antiplatelet therapy with cilostazol for secondary prevention in lacunar stroke: subanalysis of the CSPS. com trial[J]. *Stroke*, 2023, 54(3): 697-705.
- [42] Schilling S, Tzourio C, Dufouil C, et al. Plasma lipids and cerebral small vessel disease[J]. *Neurol*, 2014, 83(20): 1844-1852.
- [43] Georgakis MK, Malik R, Anderson CD, et al. Genetic determinants of blood lipids and cerebral small vessel disease: role of high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Brain*, 2020, 143(2): 597-610.
- [44] Guo Y, Li Y, Liu X, et al. Assessing the effectiveness of statin therapy for alleviating cerebral small vessel disease progression in people ≥ 75 years of age[J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20(1): 292.
- [45] Zhang H, Cui Y, Zhao Y, et al. Effects of sartans and low-dose statins on cerebral white matter hyperintensities and cognitive function in older patients with hypertension: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(5): 717-729.
- [46] Xiong Y, Wong A, Cavalieri M, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 606-611.
- [47] Yang Y, Knol MJ, Wang R, et al. Epigenetic and integrative cross-omics analyses of cerebral white matter hyperintensities on MRI[J]. *Brain*, 2023, 146(2): 492-506.
- [48] ten Dam VH, van den Heuvel DMJ, van Buchem MA, et al. Effect of pravastatin on cerebral infarcts and white matter lesions[J]. *Neurol*, 2005, 64(10): 1807-1809.
- [49] Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. *Neurol*, 2005, 65(9): 1388-1394.
- [50] Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835.
- [51] Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, et al. Diabetes and stroke: what are the connections? [J]. *J Stroke*, 2023, 25(1): 26-38.
- [52] Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(4): 380-386.
- [53] Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II[J]. *Circulation*, 2003, 108(13): 1655-1661.
- [54] van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 325-336.
- [55] Hwang M, Tudorascu DL, Nunley K, et al. Brain activation and psychomotor speed in middle-aged patients with type 1 diabetes: relationships with hyperglycemia and brain small vessel disease [J]. *J Diabetes Res*, 2016: 9571464.
- [56] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820.
- [57] van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V, et al. Prediabetes is associated with structural brain abnormalities: the maastricht study [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2535-2543.
- [58] Groeneveld ON, Moneti C, Heinen R, et al. The clinical phenotype of vascular cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(1): 311-322.
- [59] Wang DQ, Wang L, Wei MM, et al. Relationship between type 2 diabetes and white matter hyperintensity: a systematic review[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 595962.
- [60] Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR mutations[J]. *Circulation*, 2015, 132(1): e6-e9.
- [61] Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyrus D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD006612.
- [62] Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 830-838.
- [63] Ji Y, Tan S, Xu Y, et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2013, 81(15): 1298-1307.
- [64] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population [J]. *Neurology*, 2019, 92(4): e317-e325.
- [65] Cao Y, Su N, Zhang D, et al. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: a Mendelian randomization study[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 1931-1938.
- [66] Wong A, Mok V, Fan YH, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with volumetric white matter change in patients with small vessel disease[J]. *J Neurol*, 2006, 253(4): 441-447.
- [67] Hainsworth AH, Oommen AT, Bridges LR. Endothelial cells and human cerebral small vessel disease [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(1): 44-50.
- [68] Balint B, Jephumba VK, Guéant JL, et al. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall [J]. *Biochimie*, 2020, 173: 100-106.
- [69] Quick S, Moss J, Rajani RM, et al. A vessel for change: endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(4): 289-305.
- [70] VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 855-865.
- [71] Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, et al. B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITamins to prevent stroke (VITATOPS) MRI-substudy [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3266-3270.

引证本文: 张桢南, 王伊龙. 脑小血管病与卒中防治的“异”与“同” [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(1): 7-13.