文章编号:1003-2754(2024)04-0314-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2024.0062

脑小血管病的治疗现状及研究进展

李航^{1,2}综述, 郑文旭^{1,2}审校

摘要: 脑小血管病(CSVD)是指各种病因影响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临床、影像、病理综合征。CSVD的病因复杂,起病隐袭,临床异质性大,可导致失能,严重危害人民健康及生命。近年来神经影像技术的发展极大地促进了CSVD的筛查及诊断,然而CSVD的有效治疗方法仍有限。本文将近年来有关CSVD的治疗现状及研究进展进行梳理和总结,包括传统治疗方法及潜在治疗靶点,对未来本领域可能的发展方向进行展望,旨在探索脑小血管病的有利治疗策略。

关键词: 脑小血管病; 卒中; 干预药物; 研究进展

中图分类号:R743 **文献标识码:**A

Current status and research advances in the treatment of cerebral small vessel disease LI Hang, ZHENG Wenxu.
(Department of Geriatrics, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116001, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) refers to a series of clinical, imaging, and pathological syndromes caused by various factors that affect intracerebral small arteries and their distal branches, arterioles, capillaries, venules, and small veins. CSVD has a complex etiology, an insidious onset, and significant clinical heterogeneity, which can lead to disability and greatly threatens the health and life of people. In recent years, the development of neuroimaging technology has greatly promoted the screening and diagnosis of CSVD, but there are still limited effective therapies for CSVD. This article reviews and summarizes the current treatment status and research advances in CSVD in recent years, including traditional treatment methods and potential therapeutic targets, and analyzes the future development directions in this field, so as to explore the effective treatment strategies for CSVD.

Key words: Cerebral small vessel disease; Stroke; Intervention drugs; Research advances

随着我国人口老龄化进展,脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)作为神经系统常见性增龄性疾病,发病率日益增高。CSVD起病隐匿,危害大,随着疾病进展可导致残疾和失能,严重危害我国人民健康。近年来CSVD的危险因素、发病机制、临床表现以及评价体系等方面的研究有了快速进展,人们对CSVD的认识有了显著提高。然而CSVD的有效治疗方法仍有限,因此其治疗方法的探索也成为医学研究的热点。本文将近年来有关CSVD的治疗现状及研究进展进行梳理和总结,旨在探索脑小血管病治疗新靶点和此领域未来发展方向。

1 脑小血管病概述

CSVD是指各种病因影响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临床、影像、病理综合征。CSVD的病因复杂,起病隐袭。随着疾病发展,可能会出现卒中、认知功能障碍、运动障碍和情绪障碍,以及心脏、肾脏、眼睛和全身疾病^[1]。CSVD最常见的两种病理是由衰老、高血压和其他血管危险因素引起的动脉硬化,以及由 β 淀粉样蛋白沉积引起的脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)。本文重点讨论最常见的动脉硬化型脑小血管病。

脑小血管病目前的诊断依赖于影像学表现,国际专家组于2013年提出了CSVD影像学诊断标准STRIVE(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging)^[2],为CSVD的研究和临床诊疗提供了重要规范和参考。2023年CSVD国际影像标准STRIVE-2^[3]对CSVD的影像表现进行了严格、统一的术语定义,包括7项影像学表现:(1)近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI);(2)腔隙;(3)脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH);(4)血管周围间隙(perivascular space, PVS);(5)脑微出血(cerebral microbleed, CMB);(6)皮质表面铁沉积;(7)皮质微梗死。在行弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)检查时,偶发DWI阳性病灶的发生比例高达10%以上。STRIVE-2提出偶发DWI阳性病灶,即:DWI上偶然发现轴面直径 ≤ 20 mm的高信号病变,可作为一个新的CSVD征象。

收稿日期:2023-12-20;修订日期:2024-03-09

基金项目:大连市卫生健康委科技惠民项目(2111017);大连市科技创新基金项目(2022JJ13SN084);大连市重点学科“登峰计划”资助项目(FH2022003)

作者单位:(1. 大连市友谊医院老年病科,辽宁大连116001;2. 大连市老年医学研究中心,辽宁大连116001)

通信作者:郑文旭, E-mail: 13942600445@126.com

神经影像技术的发展为CSVD发病机制研究提供了重要工具,先进的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术不但可以反映脑小血管病严重程度,还能反映血管的功能及动态变化。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)中的平均扩散率和各向异性分数是衡量脑白质微结构的指标。一些基于扩散张量成像分析的新的影像标记物可反映CSVD早期病理改变,因而可用于监测疾病进展或作为临床试验的替代终点,如骨架化平均扩散率峰宽(peak width of skeletonized mean diffusivity, PSMD)、沿血管周围间隙弥散张量成像(diffusion tensor imaging along perivascular space, DTI-APLS)、自由水弥散张量成像(free-water diffusion tensor imaging, FW-DTI)等。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)可用于评估脑血管反应性和脑组织功能活动,可评价脑功能网络在不同CSVD病理类型及复杂症状中的作用。7T超高场强磁共振提供的高空间分辨率可用于检测脑组织的微结构损伤,还可实现单个穿通动脉成像。有了这些先进的影像工具可以更好地将新的病理生理学见解转化为新的治疗方法。开发新疗法的一个重要步骤是更好的临床试验方法。脑小血管疾病临床试验框架(Framework for Clinical Trials in Cerebral Small Vessel Disease, FINESSE)^[4]为CSVD的试验设计提供了建议,为脑小血管病治疗药物的规范化研究提供参考。

2 传统治疗方法

由于在危险因素和组织病理学特征等方面存在相似性,脑小血管病的治疗可借鉴急性脑卒中的防治方法,如降压、抗血小板治疗等。但由于脑小血管病具有特殊性,常规的脑卒中治疗对脑小血管病来说并不完全适用,需根据患者个体的情况综合评估^[5]。

2.1 降压治疗 在CSVD的降压治疗方面,SPS3(the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes)研究纳入3 020例腔隙性脑梗死患者,平均随访3.7年,结果提示相较于常规降压组(130~140 mmHg),强化降压组(低于130 mmHg)的卒中复发风险有下降趋势^[6]。SPS3研究显示强化降压并不会影响认知下降的速度^[7]。2018年一篇纳入4项研究、共1 396例患者的Meta分析提示,强化降压治疗能够延缓脑白质病变的进展^[8]。曾有学者认为对于存在脑血流自动调节受损的CSVD患者,尤其是核磁共振上有脑白质高信号大片状融合和多发腔隙性梗死灶的患者,过度降低血压可能会加重脑白质损伤和认知功能障碍。然而,2021年PRESERVE(Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk)研究以

症状性腔隙性梗死合并脑白质病变的患者为目标人群,发现强化降压(低于125 mmHg)并不会加重脑白质损伤^[9],提示强化降压可能是安全的。SPRINT-MIND(the Systolic Blood Pressure Intervention Trial Sub-study termed Memory and Cognition in Decreased Hypertension)研究则提示与标准降压组相比,强化降压组脑白质病变进展较慢^[10];与标准降压相比,强化降压组的全脑血流量增加而非减少^[11];血压变异性可能通过影响脑灌注而影响认知功能^[12],降低血压变异性对控制CSVD有重要意义。SPRINT-MIND研究事后分析显示,与其他种类降压药相比,使用血管紧张素转换酶抑制剂和钙离子拮抗剂能延缓脑白质高信号进展^[13],使用降低血压变异性的抗高血压药物可能更为有效。2021年欧洲卒中杂志对CSVD降压治疗的建议是对高血压性CSVD患者($\geq 140/90$ mmHg)使用降压治疗^[14]。总之,高血压是CSVD最主要的危险因素,进行强化降压能够有效预防CSVD疾病发生及延缓进展。对于不同年龄、不同病因的CSVD患者,应综合考虑降压药物的作用机制,进行个体化降压治疗,血压的控制目标需长期、大规模临床研究进一步验证。

2.2 溶栓治疗 CSVD导致的卒中往往为轻型卒中,其溶栓治疗效果及安全性的研究结论存在争议。PRISMS(Potential of rt-PA for Ischemic Strokes with Mild Symptoms)研究旨在评估轻型卒中患者(NIHSS评分为0~5分,并且没有明确的致残性功能缺损)使用阿替普酶的疗效和安全性。该研究未证实阿替普酶会使发病3 h内轻型卒中患者获益^[15]。2021年ENCHANTED(the Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke)研究对比了低剂量与标准剂量阿替普酶对腔隙性与非腔隙性急性缺血性卒中的疗效和安全性的差异,仍推荐使用标准剂量阿替普酶^[16]。一项Meta分析研究提示,CSVD引起的缺血性卒中接受静脉阿替普酶溶栓治疗似乎安全有效,但现有数据不足以达到最高推荐水平^[17]。TRACE-2(Tenecteplase Rreperfusion Therapy in Acute Ischemic Cerebrovascular Event 2)研究为替奈普酶作为静脉溶栓的替代方案提供了高质量证据^[18],然而对于CSVD患者的安全性、有效性及适合剂量仍缺乏深入研究。总之,对于CSVD患者行静脉溶栓需个体化评估获益与风险。对于存在大量脑微出血或严重脑白质高信号的患者,静脉应用溶栓药物可能会增加症状性颅内出血的风险,建立可靠的溶栓风险预测模型将具有重要的临床价值。

2.3 抗血小板治疗 SPS3研究结果提示,在3 020名近期腔隙性卒中患者中,双联抗血小板治疗(氯吡格雷联合阿司匹林)与单独使用阿司匹林比

较,并不能显著降低卒中复发风险,反而会增加出血和死亡的风险^[19]。CHANCE (Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)研究和POINT (Platelet-oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)研究的汇总分析显示,对于轻型缺血性卒中或高危短暂性脑缺血发作患者,双联抗血小板预防卒中复发的疗效优于单抗,然而此益处似乎仅限于发病前21 d^[20]。陈会生教授团队进行的ARAMIS (the Antiplatelet vs Rt-PA for Acute Mild Ischemic Stroke)研究则证实发病4.5 h以内、NIHSS评分 ≤ 5 分的轻度非致残性缺血性卒中患者接受双联抗血小板治疗是安全的,并且不劣于接受阿替普酶静脉溶栓治疗^[21]。总之,鉴于CSVD同时具有缺血和出血风险的双向性,抗血小板药物的应用应根据有无急性卒中发作病史、CSVD病因分型、影像学表现等权衡获益与风险后慎重选择。存在血压变异性大、重度脑白质高信号以及大量脑微出血的患者应慎用抗血小板药物^[22]。

2.4 降脂治疗 降脂治疗是脑血管病的有效防治策略,SPARCL (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)研究提示使用阿托伐他汀钙降低缺血性卒中各种亚型患者的卒中复发风险,包括CSVD所致卒中^[23]。有研究表明,CSVD患者服用他汀类药物可延缓脑白质高信号进展和认知功能下降^[24]。他汀类药物除降低胆固醇外,还具有改善内皮功能、抗炎、神经保护等多效性作用。阿托伐他汀应用于高同型半胱氨酸血症小鼠可改善其对新物体识别任务的认知功能,提示阿托伐他汀可能通过降低血浆总同型半胱氨酸和相关基因表达来改善高同型半胱氨酸血症诱导的认知变化^[25]。

2.5 认知障碍药物治疗 CSVD相关认知功能障碍是血管性认知功能障碍的重要亚型,也是导致血管性痴呆的常见原因之一。CSVD主要影响执行功能和信息处理速度,而近期一项荟萃分析研究则提示CSVD可影响所有认知域^[26]。根据《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》推荐^[27],可选择的改善认知功能的药物主要包括:(1)胆碱酯酶抑制剂:多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏;(2)非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂:美金刚。其他药物对CSVD认知障碍的有效性仍有待进一步研究。

2.6 中医药治疗 中医药治疗体现了整体观、辨证论治的传统医学观念,其与现代医学观点相互补充,在预防和治疗脑小血管病方面具有独特优势。大秦苳汤是治疗脑卒中的经典方剂,目前应用于治疗脑血管性痴呆疗效显著,其有效成分可能通

过靶向Caspase-3、P53等靶点调节多种信号通路,并通过减少对脑神经细胞的损伤来治疗CSVD^[28]。补阳还五汤是一种传统的中草药配方,有研究发现其可激活PKA/CREB通路逆转线粒体功能障碍,抑制大鼠海马神经元凋亡,在治疗认知障碍方面具有潜力^[29]。大量中成药对脑小血管病及相关认知障碍的疗效临床试验仍在进行中,如灯银脑通胶囊^[30]、天麻醒脑颗粒等,其结果值得期待。

3 潜在治疗靶点

3.1 保护内皮功能 内皮功能障碍已被认为是CSVD的发病机制之一。内皮功能障碍还与血脑屏障受损和脑血流量降低有关,这些机制均参与了CSVD的发生发展。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是一组在血液中循环的细胞,它们寻找内皮或血管损伤的区域并予以修复。EPCs水平和功能似乎随着疾病的严重程度增加而下降,因此EPCs水平可能是追踪CSVD进展的潜在生物标志物^[31]。临床前研究显示缺血后的EPCs移植可以促进血管生成,增加梗死周围区域的毛细血管密度,并增加皮质脑血流量,EPCs给药后梗死体积减少^[32]。与安慰剂组相比,接受EPCs的患者在3个月的随访中不良事件较少^[33]。

干细胞治疗是一种很有前景的用于治疗神经系统疾病的方法。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)在CSVD模型中通过重塑微血管、恢复血脑屏障功能、减少A β 蛋白积聚而抑制进行性脑萎缩,对CSVD具有潜在的治疗价值^[34]。骨髓干细胞移植治疗慢性脑血管病值得进一步研究。另外,有研究提示血浆外泌体的表达与血管内皮损伤、突触功能异常、炎症反应等机制有关,可作为一种敏感的预测CSVD的生物标志物^[35],且与CSVD认知功能障碍的发展有关。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)通过将其运载物转移到受体细胞中而介导细胞间的通讯。来自糖尿病大鼠脑内皮细胞的EVs可强烈抑制神经干细胞产生新的神经母细胞并损害脑血管内皮功能,用健康大鼠的脑内皮细胞的EVs治疗可改善老糖尿病大鼠的认知功能^[36]。

前列腺素E3(prostaglandin E3, PGE3)的缺失可以减轻高血压诱导的血管重塑和血管认知障碍,阻断PGE3受体可能是治疗CSVD的一种有前途的策略^[37]。单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate, ISMN),一种一氧化氮(nitric oxide, NO)供体,增强一氧化氮环鸟苷磷酸二酯酶PDE5抑制剂途径。西洛他唑增强前列环素环腺苷酸途径。内皮功能依赖于这两种途径,因此,ISMN和西洛他唑均能改善血管内皮功能。2023年LACI-2 (the Lacunar Intervention Trial-2)研究发现与安慰剂组参与者相比,ISMN降低

了卒中复发风险和认知障碍风险;西洛他唑降低了功能依赖的风险;ISMN联合西洛他唑降低了复合结局指标、功能依赖的风险、认知障碍风险,改善了生活质量^[38]。此研究提示 ISMN 和西洛他唑用于治疗 CSVD 具有良好的耐受性和安全性。

3.2 调节血脑屏障 周细胞是脑毛细血管的壁细胞,维持血脑屏障,调节脑血流量,并保护神经元免受缺血性损伤。有研究发现,与对照组相比,周细胞缺乏的小鼠在早期再灌注过程中脑血流量降低 26%,周细胞缺乏会导致卒中小鼠更严重的脑损伤、血脑屏障破坏和神经元变性,而 3K3A-APC 可以保护大脑免受周细胞缺乏引起的加速损伤^[39],可能具有保护血脑屏障的临床转化价值。

Harpagoside 是中药玄参的主要生物活性成分,有研究发现其可减轻血管紧张素诱导的血脑屏障破坏^[40],可能是治疗高血压性 CSVD 的有效药物。

3.3 控制血管炎症 免疫衰老(immunosenescence)被认为可加重内皮功能障碍和血脑屏障损伤,减轻免疫炎症反应可能会延缓增龄相关 CSVD 的进展。但抑制炎症反应的免疫调节药物治疗尚需进行更深入的研究。肠道菌群可能通过影响免疫衰老在 CSVD 的病理生理过程中发挥作用^[41]。有研究发现 CSVD 相关的肠道菌群变化可通过激活 RoR γ t 信号诱导中性粒细胞表达白细胞介素-17A (interleukin-17A, IL-17A),加快炎症老化的速度,从而对 CSVD 的疾病发展及转归产生影响^[42]。另有研究提示巨噬细胞来源的迁移小体及其介导的补体激活途径可能是脑淀粉样血管变性的潜在生物标志物和治疗靶点^[43]。米诺环素是一种小胶质细胞抑制剂,在 CSVD 模型中可减轻神经炎症,减轻脑白质损伤,改善行为表现^[44]。包括芬戈利莫、那他珠单抗和利妥昔单抗的其他免疫调节药物已被用于治疗神经炎症性疾病,未来它们有潜力成为 CSVD 治疗的候选药物^[45]。

4 展 望

尽管 CSVD 对公共卫生具有重要意义,但经证实有效的治疗方法很有限。涉及内皮功能障碍、血脑屏障完整性以及免疫炎症等机制相关的药物治疗成为研究热点。然而脑小血管病是动态性、全脑性疾病,内皮细胞、细胞外基质、周细胞、小胶质细胞和神经元之间密切联系且相互作用,所以基于整个神经血管网络的多靶点治疗可能是更加有效的干预策略。目前的研究大多聚焦于卒中及血管性痴呆,还需进一步开展针对不同病因、不同表型的 CSVD 的大型临床试验。除急性卒中和认知障碍,CSVD 还会导致淡漠、抑郁、排尿障碍等临床症状,严重影响生活质量,对此类症状的干预仍有待进一步研究。除

药物治疗外,脑小血管病的非药物干预疗法及神经调控技术,包括迷走神经刺激、经颅磁刺激、缺血预适应、高压氧治疗^[46]、认知功能康复训练等,也具有广阔的发展前景。

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: 李航负责设定写作思路、查阅文献、起草论文;郑文旭负责论文修改并定稿。

[参考文献]

- [1] Ren B, Tan L, Song Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging features, biochemical markers, influencing factors, pathological mechanism and treatment [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 843953.
- [2] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [3] Dering 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] Markus HS, van Der Flier WM, Smith EE, et al. Framework for clinical trials in cerebral small vessel disease (FINESSE): a review [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(11): 1187-1198.
- [5] 张楠南,王伊龙. 脑小血管病与卒中防治的"异"与"同"[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2024, 41(1):7-13.
- [6] 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.
- [7] Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, et al. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12): 1177-1185.
- [8] van Middelaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, et al. Effect of antihypertensive medication on cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1531-1533.
- [9] Markus HS, Egle M, Croall ID, et al. PRESERVE: randomized trial of intensive versus standard blood pressure control in small vessel disease [J]. *Stroke*, 2021, 52(8): 2484-2493.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Sible IJ, Nation DA. Blood pressure variability and cerebral perfusion decline: a post hoc analysis of the SPRINT MIND trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(12): e029797.
- [13] 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.
- [14] Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H, et al. ESO Guideline on convert cerebral small vessel disease [J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(2): IV.

- [15] Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(2): 156-166.
- [16] Wilkins L W. Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase in Acute Lacunar Ischemic Stroke: The ENCHANTED Trial [J]. *Neurology*, 2021(10): 512.
- [17] Karaszewski B, Wyszomirski A, Jabłoński B, et al. Efficacy and safety of intravenous rPA in ischemic strokes due to small-vessel occlusion: systematic review and meta-analysis [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(3): 406-415.
- [18] Wang YJ, Li SY, Pan YS, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, openlabel, randomised controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10377): 645-654.
- [19] Côté R, Zhang Y, Hart RG, et al. ASA failure: does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection? [J]. *Neurology*, 2014, 82(5): 382-389.
- [20] Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(12): 1466-1473.
- [21] Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, et al. Dual antiplatelet therapy vs alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2135-2144.
- [22] 胡文立, 杨磊, 李贇婷, 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.
- [23] Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes [J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1405-1409.
- [24] 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.
- [25] Weekman EM, Johnson SN, Rogers CB, et al. Atorvastatin rescues hyperhomocysteinemia-induced cognitive deficits and neuroinflammatory gene changes [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 199.
- [26] Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(4): 665-685.
- [27] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019) [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(4): 345-354.
- [28] Wang ZY, Li MZ, Li WJ, et al. Mechanism of action of Daqinjiao Decoction in treating cerebral small vessel disease explored using network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154538.
- [29] Xue B, Ma B, Yao Y, et al. BYHW decoction improves cognitive impairments in rats with cerebral microinfarcts via activation of the PKA/CREB pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4455654.
- [30] Li YX, Li JC, Tian M, et al. Efficacy and safety of Dengyinnao-tong Capsule in patients with Cognitive impairment caused by cerebral Small Vessel Disease: study protocol of a multicenter, randomized, open-label, controlled trial (De-CSVD trial) [J]. *Trials*, 2022, 23(1): 676.
- [31] Rudnicka-Drożak E, Drożak P, Mizerski G, et al. Endothelial progenitor cells in neurovascular disorders-a comprehensive overview of the current state of knowledge [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2616.
- [32] Bai YY, Peng XG, Wang LS, et al. Bone marrow endothelial progenitor cell transplantation after ischemic stroke: an investigation into its possible mechanism [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(11): 877-886.
- [33] Fang J, Guo Y, Tan S, et al. Autologous endothelial progenitor cells transplantation for acute ischemic stroke: a 4-year follow-up study [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(1): 14-21.
- [34] Liu XL, Ouyang FB, Hu LT, et al. Mesenchymal stem cells improve cognitive impairment and reduce $\alpha\beta$ deposition *via* promoting AQP4 polarity and relieving neuroinflammation in rats with chronic hypertension-induced cerebral small-vessel disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 883503.
- [35] Zhao W, Sun W, Li S, et al. Exosomal miRNA-223-3p as potential biomarkers in patients with cerebral small vessel disease cognitive impairment [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1781.
- [36] Zhang L, Li C, Huang R, et al. Cerebral endothelial cell derived small extracellular vesicles improve cognitive function in aged diabetic rats [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 926485.
- [37] Liu N, Tang J, Xue Y, et al. EP3 receptor deficiency improves vascular remodeling and cognitive impairment in cerebral small vessel disease [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(1): 313-328.
- [38] Wardlaw JM, Woodhouse LJ, Mhlanga II, et al. Isosorbide mononitrate and cilostazol treatment in patients with symptomatic cerebral small vessel disease: the lacunar intervention trial-2 (LACI-2) randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(7): 682-692.
- [39] Wang Y, Kisler K, Nikolakopoulou AM, et al. 3K3A-activated protein C protects the blood-brain barrier and neurons from accelerated ischemic injury caused by pericyte deficiency in mice [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 841916.
- [40] Lu YW, Hao RJ, Wei YY, et al. The protective effect of harpagoside on angiotensin II (Ang II)-induced blood-brain barrier leakage *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(11): 6241-6254.
- [41] Zou X, Wang L, Xiao L, et al. Gut microbes in cerebrovascular diseases: gut flora imbalance, potential impact mechanisms and promising treatment strategies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975921.
- [42] Cai W, Chen X, Men X, et al. Gut microbiota from patients with arteriosclerotic CSVD induces higher IL-17A production in neutrophils via activating ROR γ t [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(4): eabe4827.
- [43] Hu M, Li T, Ma X, et al. Macrophage lineage cells-derived migrasomes activate complement-dependent blood-brain barrier damage in cerebral amyloid angiopathy mouse model [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3945.
- [44] Manso Y, Holland PR, Kitamura A, et al. Minocycline reduces microgliosis and improves subcortical white matter function in a model of cerebral vascular disease [J]. *Glia*, 2018, 66(1): 34-46.
- [45] Gao Y, Li D, Lin J, et al. Cerebral small vessel disease: pathological mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 961661.
- [46] Liu R, Hao M, Hui J, et al. Effect of hyperbaric oxygen combined with folic acid on clinical efficacy and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(3): 1897-1904.

引证本文: 李航, 郑文旭. 脑小血管病的治疗现状及研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(4): 314-318.