

脑小血管病与认知障碍的研究进展

张 恒综述, 杜怡峰审校

摘要: 脑小血管病(CSVD)主要为小血管病变所引起的一系列临床、影像、病理综合征。CSVD起病隐匿,表现形式多样,早期识别率低,是逐渐发展为认知障碍的常见原因之一。值得注意的是,CSVD相关认知障碍不仅局限于血管性认知障碍,亦可累及阿尔茨海默病、帕金森病痴呆等其他神经退行性疾病。因此,精准识别、早期诊断和干预对控制CSVD相关认知障碍的发生及进展具有重要的价值。鉴于CSVD病理机制及分类繁杂,且其与认知障碍发展之间的关系不容忽视,本文在全面了解CSVD病因学、发病机制、病理及影像学表现进展的基础之上,对CSVD与多种认知功能障碍疾病的相关性进行综述,以期对CSVD相关认知功能障碍的临床多模评估和防治提供参考。

关键词: 脑小血管病; 认知障碍; 病理机制; 防治

中图分类号: R743

文献标识码: A

Research advances in cerebral small vessel disease and cognitive impairment ZHANG Heng, DU Yifeng. (Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a series of clinical, imaging, and pathological syndromes mainly caused by small vessel lesions, and it often has an insidious onset, diverse manifestations, and a low rate of early identification, which are the common reasons for gradual progression to cognitive impairment. It is worth noting that CSVD-related cognitive impairment is not limited to vascular cognitive impairment, and it can also involve other neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease and Parkinson disease dementia. Therefore, precise identification, early diagnosis, and intervention are of great importance in controlling the development and damage of CSVD-related cognitive impairment. Given the complex pathological mechanisms and classifications of CSVD and the fact that the association between CSVD and the progression of cognitive impairment cannot be neglected, this article provides a comprehensive understanding of the etiology, pathogenesis, pathology, and imaging subtypes of CSVD and reviews the association between CSVD and various cognitive impairment diseases, so as to provide a reference for the clinical multimodal evaluation, prevention, and treatment of CSVD-related cognitive impairment.

Key words: Cerebral small vessel disease; Cognitive impairment; Pathological mechanisms; Prevention and treatment

1 脑小血管病的概念、流行病学

脑小血管病(cerebral small vessel disease, 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。目前对于脑小血管的定义更为宽泛,不仅包括上述小血管,还包括这些小血管周围2~5 mm的脑实质和蛛网膜下腔内的血管结构。

CSVD患病率随年龄增长而增加,在老年人群中尤为常见,其与认知功能障碍、步态异常、情感障碍及总体功能下降等密切相关。在我国,小动脉闭塞所致的CSVD约占缺血性卒中病因的30%,另外,有研究通过比较中国人群与白种人群不同亚型卒中的流行病学表明中国CSVD病变所引起的腔隙性梗死占缺血性脑卒中的25%~50%^[1]。

2 脑小血管病的常见病因及分类

基于CSVD的病因学,欧洲脑小血管病专家组根据脑血管病变提出了以下分类^[2]:(1)小动脉硬化,是最常见的CSVD类型,与年龄增长和血管危险因素(如高血压、糖尿病、高血脂等)密切相关。(2)脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA),是老年人自发性脑出血及认知功能减退的主要原因。散发性CAA与APOE基因型有关,APOE是其发病及严重程度的决定因素之一。(3)遗传性CSVD,包括由

收稿日期:2024-02-19;修订日期:2024-03-05

基金项目:脑科学与类脑科学研究(2021ZD0201801,2021ZD0201808);国家自然科学基金(81861138008,82011530139);山东省自然科学基金(ZR2023QH019);山东省立医院科研孵育基金(2022FY112)

作者单位:(山东第一医科大学附属省立医院,山东 济南 250021)

通信作者:杜怡峰,E-mail:duyifeng2013@163.com

*NOTCH3*基因突变导致的伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)、*HTRA1*基因突变导致的伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL)、 α -GAL活性改变所致的Fabry病、*TREX1*基因突变导致的视网膜血管病伴脑白质营养不良(retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, RVCL)等。(4)炎症或免疫介导的小血管病,这是一组由免疫系统异常导致的脑小血管病,包括原发性中枢神经系统血管炎、系统性红斑狼疮等风湿性疾病累及脑小血管等。(5)静脉胶原病,是一种以脑小静脉壁胶原增厚和管腔狭窄为特征性疾病,可导致脑静脉回流受阻和脑缺血。(6)其他小血管病,包括一些罕见的CSVD类型,如放射相关小血管病。

此外,还可以根据病理生理机制将单基因遗传性CSVD分为血管平滑肌细胞病、血管间质性疾病、血管内皮细胞病、血管代谢性疾病等。随着神经影像学技术的进步,特别是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的广泛应用,2013年发表的脑小血管病国际影像标准1(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging 1, STRIVE-1)对结构MRI上可见的小血管病(small vessel disease, SVD)的各种特征进行了分类和标准化,主要关注近期小的皮质下梗死、假定血管起源的腔隙、假定血管起源的白色高信号、脑血管间隙、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)和脑萎缩^[3]。随着研究的进展和临床实践的积累,对脑小血管病的分类和诊断标准也发生了变化,2023年STRIVE-2重点描述了CSVD的神经影像学特征及研究用途^[4]。近年来,通过基因突变检测和遗传因素分析的分子生物学的研究也为脑小血管病的分类提供了新的依据。

3 脑小血管病发病机制

3.1 低灌注、缺氧 CSVD中的动脉粥样硬化、CAA、静脉胶原性疾病等病理改变不仅可能引起管腔狭窄,还会引起脑血流自动调节异常,导致脑供血减少。毛细血管内皮细胞易受高剪切力和低灌注的影响,反过来加剧脑缺血的程度。慢性脑缺血和随后的间歇性缺氧引起氧化应激、线粒体功能障碍、炎症和蛋白病,导致神经退行性变^[5]。动物研究也表明慢性脑缺血导致白质损伤、小梗死、出血和认知障碍,*APOE ϵ 4*则可进一步加重这种影响^[6]。

3.2 血脑屏障功能失调 血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能失调表现为细胞旁和跨细胞转运改变、紧密连接蛋白减少、基底膜异常和周细胞功能障碍,导致血浆蛋白渗漏增加和白细胞浸润脑实质,引起胶质细胞活化、脱髓鞘和神经退行性变^[7]。在CSVD中观察到的结构异常会降低BBB的完整性,脑区域内BBB的破坏可预测白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)的演变。神经影像学研究表明,WMH区的BBB渗漏程度大于白质正常区域,且与WMH严重程度、年龄和高血压呈正相关^[8]。纤维蛋白原、血清蛋白可穿过渗漏的BBB激活小胶质细胞和阻断少突胶质细胞替代作用促进神经退变。

3.3 炎症 血管炎症可起源于、并反向导致氧化应激、血管内皮功能障碍、BBB损伤、动脉粥样硬化斑块形成、管腔狭窄和血流动力学损害,上述均最终促进CSVD的发展。荟萃分析表明,血管炎症与基底神经节等深穿支动脉供血脑区的CSVD发展有关。巨噬细胞源性促炎酶脂蛋白磷脂酶A2的升高已被证明是WMH以及心血管疾病和卒中的危险因素^[9]。此外,较高的全身炎症标志物(如C反应蛋白、白细胞介素-6)水平可能预测CSVD的严重程度和进展。

3.4 间质液或脑脊液引流不畅 在腔隙性与非腔隙性卒中中,血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)可表示血管周围流动功能障碍,最终导致间质液清除受损^[10]。胶质淋巴通路破坏会使间质液(cervical lymph nodes, ISF)或脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)引流停滞,加剧有害蛋白或细胞碎片的脑内积聚,最终导致CSVD相关的认知障碍^[11]。动脉壁周围引流途径破坏可导致白质PVS扩大和CAA形成。最新研究表明,沿PVS弥散张量成像分析指数可反映淋巴清除功能,其数值与CSVD影像特征负相关^[12]。此外,星形细胞AQP4在调节脑水稳态和淋巴清除系统中发挥重要作用,在CSVD患者的白质中可检测到AQP4定位错误或减少^[13]。

4 脑小血管病的病理学

CSVD的病理改变可分为血管病理和脑组织病理。血管病理改变包括小动脉硬化,脑深部白质微血管迂曲、毛细血管密度减少,脑淀粉样血管病以及其他相关病理改变。脑组织病理改变主要是由于血管改变引起,表现为白质损伤、腔隙、CMB、PVS扩大等。动脉硬化主要影响穿支动脉,可见由于胶原蛋白、血浆蛋白和炎症细胞等在血管壁沉积所致的动

脉管壁增厚,中膜平滑肌细胞减少和缺失,血浆蛋白渗漏到血管周围组织^[14],晚期血管壁可发生脂肪变性和纤维素样坏死。CAA中的A β 等蛋白从管壁基底膜开始沉积,导致平滑肌细胞部分缺失,逐渐取代动脉壁中的其他成分,晚期会使血管壁明显增厚,甚至血管闭塞,血管顺应性下降导致血管脆弱,容易形成微动脉瘤和渗漏,多导致自发性脑叶出血^[15, 16]。

此外,CADASIL或其他单基因遗传性CSVD、炎性血管病、线粒体脑肌病和Fabry病等其他特殊CSVD则各有不同的病理特点。CADASIL的特征性组织病理是一种累及小口径(<500 μ m)的硬膜动脉、穿支动脉和小动脉的非高血压、非动脉粥样硬化、非淀粉样血管病变,颗粒状嗜酸性物质在血管中膜堆积,平滑肌细胞变性和丢失,外膜纤维化、管壁增厚,血管周围间隙显著扩大^[17]。CARASIL的组织学亦观察到广泛的血管平滑肌细胞变性、管壁增厚和管腔狭窄,可伴随着基底节、半卵圆中心和脑桥的CMB,和(或)基底节的小的深腔性梗死、PVS扩张^[18]。炎性血管病的血管壁可见纤维素样坏死,血管全层炎症细胞浸润或纤维化,管腔狭窄或腔内血栓形成,血管通透性增高,可有红细胞渗出,或血管周围含铁血黄素沉积。线粒体脑肌病-MELAS综合征可出现脑实质血液灌注异常,脑组织血管增生,血管内皮细胞和平滑肌细胞内线粒体异常增多,平滑肌细胞丢失,管壁结构异常。Fabry病理学特征为Willis环血管壁增厚,小动脉和微动脉细胞内嗜酸性物质沉积。炎症和免疫介导CSVD的特点则主要是感染、自身免疫性疾病和罕见的免疫性疾病引起的全身和血管炎症导致免疫细胞过度浸润血管壁^[2]。静脉胶原病是指静脉壁的非炎症性胶原增厚,主要由侧脑室白质区的胶原纤维I和III组成。内皮细胞和神经元易受辐射影响,在颅骨照射后可观察到CSVD变化,包括微出血、微梗死或白质病变^[19]。

5 脑小血管病的影像学表现

2023年发布的STRIVE-2^[4]在STRIVE-1基础上,进行了必要的更新和补充,下文将对STRIVE-2中的CSVD影像学进行描述。

(1)腔隙性梗死灶:在T₂加权成像(T₂-weighted images, T₂WI)或液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列上表现为皮质下直径为3~15 mm的圆形或卵圆形的类似于脑脊液信号的充满液体空腔,周围伴有胶质细胞增生所致的高信号环或结节样高信号。

(2)脑白质高信号:T₂WI或FLAIR上表现为脑

白质区域中大小不等的点、片、融合状或对称分布的高信号,是CSVD最常见的影像学表现,通常半球之间对称分布^[3]。近期皮质下小梗死是指发现单个穿支动脉供血区域近期发生梗死的神经影像学证据(一般为过去3周内),T₂WI和FLAIR序列表现为直径小于20 mm位于穿通动脉分布区的高信号区^[20]。

(3)脑微出血:在T₂*梯度回波序列(T₂*-GRE)和磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)上表现为直径为2~5 mm小圆形或卵圆形、边界清楚、均质性、信号减低区。

(4)血管周围间隙:在MRI上表现为直径2~5 mm的线性、圆形、椭圆形与脑脊液一致的信号^[3]。

(5)脑萎缩:通常可以通过CT和MRI来识别,可显示与脑萎缩密切相关的脑组织变化,头部CT或MRI上可表现为脑体积减小、皮质变薄、脑室或脑池扩大扩大、脑沟脑回增宽等^[21]。

(6)皮质表面铁沉积:在T₂*GRE或SWI上表现为沿大脑沟回表面分布的线样低信号,皮质表面铁沉积是脑淀粉样血管病继发出血、功能下降和痴呆的可靠预测指标^[22]。

(7)皮质微梗死:是指仅限于皮质的梗死灶,在T₁WI上表现为低信号,在T₂WI和FLAIR上表现为高信号,其直径不超过4 mm,是大脑衰老过程中最广泛的梗死形式^[23]。偶发弥散加权成像阳性病灶的发生比例高达10%以上,大多不伴局灶性神经功能缺损症状而表现隐蔽^[24],在DWI序列上表现为偶然发现轴面直径 $\leq$ 20 mm的高信号病变。

(8)小血管病综合评分:主要用于CSVD预后评价,以及干预性研究中人群的选择和疗效的评估。其包括脑白质高信号、腔隙、血管周围间隙、微出血等病灶的视觉评估,是目前使用最广泛的视觉评分量表,具有较好的有效性。

6 脑小血管病与认知障碍

CSVD是导致认知障碍的重要原因,认知下降也是CSVD最常见的临床表现。CSVD的总负担与认知下降程度具有密切的相关性。然而,认知障碍的病因复杂多样,明确CSVD在其中的时空关联作用对于理解潜在的致病机制至关重要。

6.1 脑小血管病与血管性认知障碍 血管性痴呆(vascular dementia, VD)是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的第二大痴呆病因,约占痴呆病例的20%。VD的概念已从多发梗死性痴呆扩展为血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI),是指由于脑血管病变及其危险因素导致的认

知损害由轻度到重度的一系列综合征。CSVD是VCI最常见的病因,其导致的认知损害严重程度不一,包括从轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)到痴呆的广泛范围。荟萃分析表明,WMH可使患血管性痴呆的风险增加73%^[25]。一项持续14年随访研究发现约有6.8%的CSVD受试者患有血管性痴呆,且与CSVD的严重程度相关^[26]。

CSVD影响血管神经单元的生理功能以及皮质与皮质下的传导,导致认知速度和执行功能下降。额叶白质高信号通常与注意力、处理速度下降有关,而颞叶白质高信号与记忆力受损相关。然而,CSVD不仅仅局限于对信息处理速度和执行功能的影响,其对不同的认知域均有着广泛的损害,甚至可伴随其他非认知障碍临床表现,如步态障碍、情绪和行为障碍、膀胱功能障碍等。简易智能精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分与脑白质病变体积、CMB数量和腔隙数量的严重程度呈明显负相关。此外,连线测试、Stroop测验评分也与白质病变体积及腔隙数量有着较高的相关性。总的来说,CSVD可影响包括信息处理速度、注意力、执行功能、定时任务和语言流畅性等认知域^[27]。

目前除明确的单基因变异原因外,尚缺乏针对CSVD所致VCI的敏感和特异性体内生物标志物,大部分通过多模态影像学检查以协助识别CSVD相关的病理损伤。另外,血管危险因素或CSVD的诊断与认知行为症状发生之间存在可变的滞后效应,甚至与非血管性神经退行性疾病共存,这都限制了对CSVD源性VCI的有效识别。

6.2 脑小血管病与阿尔茨海默病 脑血管病变是AD的重要危险因素。研究表明,约30%符合AD病理诊断的患者合并有CSVD病理改变,如淀粉样脑血管病变、微梗死灶及微出血灶等,约40%符合脑血管疾病病理诊断的患者中合并有AD病理改变,如神经炎性斑、神经原纤维缠结^[28]。AD与CSVD具有一系列共同的危险因素,包括年龄、中年期高血压、糖尿病、吸烟、高胆固醇血症及高同型半胱氨酸血症等^[19, 29]。此外,遗传因素,如APOE ϵ 4与CAA发生相关,可增加CAA相关的出血^[30],还可增加WMH、CMB和脑梗死的风险^[31]。一项大样本人群研究发现,WMH负荷较大的患者8年内罹患AD的风险升高1.5倍^[32],尤其胆碱能通路白质高信号与AD患者的记忆力下降显著相关^[33]。Hertze等^[34]发现WMH负荷和病理性tau蛋白均增加MCI进展为AD的风险。

β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)斑块和病理性tau蛋白是AD特异性神经病理改变。Liu等^[35]研究发现,AD患者WMH与A β 病理明显相关。一项纳入1201例受试者的研究发现,血浆A β 40、A β 40/A β 42比值升高与较大的WMH负荷、腔梗和CMB数量呈正相关^[36]。Leijsen等^[37]对258例受试者进行9年的随访发现,严重WMH负荷的受试者血浆中A β 38和A β 40水平明显升高,且随着WMH的快速进展而增加。此外,WMH体积的增大不仅显示认知能力的下降,而且伴随海马体积缩小以及A β -PET摄取增多^[38]。然而CSVD与AD病理的关系仍存在一些争议,Kapas等^[39]指出WMH负荷程度与A β 水平之间无显著相关,而与tau蛋白水平相关。Cogswell等^[40]研究发现WMH、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)各向异性分数与AD中A β -和tau-PET进展的时间关系较为微弱。因此,病理学的共存并不一定意味着因果关系,尽管AD和CSVD在脑区分布上存在关联,进一步探索其之间的时间关系可能会为潜在的机制关联提供新的见解。

值得注意的是,脑血管病变与脑内A β 沉积对认知功能的影响具有协同作用^[41]。亚洲记忆诊所队列研究和荟萃分析的结果支持A β 沉积和CSVD是导致认知能力下降的独立累加过程^[42, 43]。因此在AD和CSVD混合型患者中,将认知功能障碍归因于AD病理可能低估了血管的贡献。Dela等^[44]于1962年第一次描述了在痴呆患者颅内同时存在两种病理改变(包括血管性病变及神经性退变),将这种重叠的现象称为混合型痴呆(mixed dementia, MD)。在MD中,颅内血管性病理改变以及神经退行性病变不仅可以同时存在,而且还可以调节痴呆病理的性质和严重程度。仅存在AD病理会使晚年发生认知障碍的风险增加近1倍,而MD病理的存在则会使痴呆风险增加数倍^[45]。这两种不同类型的病理改变彼此影响相互促进,VD的脑血管缺血可加重A β 斑块以及神经元纤维缠结,而AD所致的淀粉样沉积物则增加了出血性卒中的风险。

6.3 脑小血管病与其他认知障碍 越来越多的研究表明,CSVD亦与其他类型认知障碍密切相关,包括帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD)、抑郁相关认知障碍、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)和路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)等相关认知障碍。

帕金森病(Parkinson disease, PD)与CSVD相关的大脑变化在老年认知障碍患者中尤为突出。PDD

不仅与WMH密切相关,还与基底节区PVS和脑萎缩等CSVD影像特征关联^[46]。PD患者伴CSVD影像征象(尤其是WMH、PVS和腔隙)的发生率高于年龄匹配对照组^[47]。且PD患者中WMH空间分布不均,易发生于脑室周围白质区域^[48],WMH特别是脑室周围白质高信号(periventricular hyperintensity, PVH),会破坏Mynert基底核的胆碱能通路,参与执行功能等认知域损害^[49]。研究表明伴有认知障碍的PD患者胆碱能通路的平均WMH负荷显著高于不伴或伴有轻度认知障碍的PD组^[50]。WMH影响PD患者认知功能的机制可能是它阻断了额叶皮质下神经传递网络,并影响胆碱能纤维^[51]。另外,影像学上基底节区PVS扩大的老年PD患者具有认知功能障碍以及姿势不稳等临床表型^[52]。PD和CSVD可共存并相互影响,其患病率随年龄增加而增加,CSVD负荷评分可作为PDD发病的独立预测因子,且PVH和PVS与PDD独立相关^[53]。目前CSVD与PDD之间的关联和具体机制仍不完全清楚,可能与多巴胺能或非多巴胺能通路的破坏相关。DLB是一种以波动性认知功能障碍为临床特点、以路易体为病理特征的神经退行性疾病,其在临床表现、病理机制等方面与PDD有较大的重叠。研究表明DLB患者的CMB的发生率为17%~45%,CMB通常位于DLB患者的额叶或深部区域以及枕叶或额叶^[54]。

CSVD是中老年抑郁的独立危险因素,血管性病变在抑郁发病过程中会破坏皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质环路^[55]。目前尚不清楚认知障碍是否代表介导CSVD与抑郁之间的独立过程。有研究表明CSVD和抑郁通过白质损伤相关联,这与认知障碍密切相关^[56]。除了WMH、PVS、腔隙以及CMB等CSVD影像特征均与抑郁症状之间存在关联^[57]。CSVD和抑郁症状之间可能会相互影响,加重认知障碍的发展。例如,CSVD会影响脑部血流灌注和神经递质平衡,从而加重抑郁患者的认知障碍^[56]。反过来,抑郁症状也可能影响CSVD的进展和认知障碍的发展。

MSA作为一种成人发病的致命性神经退行性疾病,可能会出现与CSVD重叠的认知功能障碍、焦虑和抑郁等非运动症状^[58]。18.66%的MSA患者有严重的CSVD负担^[59]。研究发现MSA患者总体CSVD、WMH和PVS负荷更大^[60]。而不同的CSVD影像学标记物与MSA不同的临床表型相关,WMH与运动、认知和情感障碍相关;海马区的PVS与认知相关^[60,61]。重度CSVD负荷的MSA患者比轻度及以下CSVD负荷患者的认知障碍程度更严重。

7 脑小血管病与相关认知障碍的防控与展望

早期控制危险因素、早期诊断、精准干预对于CSVD相关的认知功能障碍至关重要。

一级预防主要针对CSVD相关的可控危险因素,包括低教育水平、肥胖、高血压、糖尿病、吸烟、房颤、高酒精摄入量、听力损伤、颅脑外伤、高同型半胱氨酸等。然而,由于目前的一些研究为横断面研究,且存在样本量较少和混杂因素控制不全等影响,还缺乏对于CSVD各项风险因素干预改善认知障碍的充分证据,但生活方式干预仍是预防CSVD和减少认知障碍发生的有效方法。

对于CSVD导致的认知障碍可进行二级预防。RCT数据表明,丁苯酞可改善由CSVD导致的VCI患者整体认知水平^[62]。单硝酸异山梨酯治疗CSVD可有效减少认知障碍,联合西洛他唑使用对认知的益处更大,可显著减少认知障碍并提高认知测试分数^[63],西洛他唑可以通过内皮稳定来改善血管胶质损伤和延缓认知功能下降^[64]。虽然FDA已经批准阿杜单抗通过减少脑A β 来治疗早期AD患者,但不推荐诊断为CAA的患者使用^[65]。最新研究还发现,一些针对NOTCH3的主动或被动免疫治疗在控制CADASIL进展的事实已在小鼠模型试验中被证实^[66]。抗痴呆药物如胆碱酯酶抑制剂、美金刚等已被证实可有效改善CSVD认知障碍表现。

早期识别CSVD对认知障碍来说至关重要,未来还需要更多的大型前瞻性临床研究,同时与影像学、分子生物学、遗传学以及生物信息学等相结合,通过对CSVD人群进行及时有效精准地干预,预防和延缓痴呆的发生和进展。

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:张恒负责论文设计、文献收集、撰写论文;杜怡峰负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CLM. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272.
- [2] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [3] 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.
- [4] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging stan-

- dards for research into small vessel disease-advances since 2013 [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(7): 602-618.
- [5] Bartscher J, Mallet RT, Bartscher M, et al. Hypoxia and brain ageing: Neurodegeneration or neuroprotection? [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101343.
- [6] 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*, 2017, 131(19): 2451-2468.
- [7] Knox EG, Aburto MR, Clarke G, et al. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(6): 2659-2673.
- [8] Muñoz Maniega S, Chappell FM, Valdés Hernández MC, et al. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(2): 644-656.
- [9] Li T, Huang Y, Cai W, et al. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 932.
- [10] Duering M, Finsterwalder S, Baykara E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(6): 764-774.
- [11] Wardlaw JM, Chappell FM, Valdés Hernández MDC, et al. White matter hyperintensity reduction and outcomes after minor stroke [J]. *Neurology*, 2017, 89(10): 1003-1010.
- [12] Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Neuroimage*, 2021, 238: 118257.
- [13] Owasil R, O'Neill R, Keable A, et al. The pattern of AQP4 expression in the ageing human brain and in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1225.
- [14] Hill MA, Meininger GA. Arteriolar vascular smooth muscle cells: mechanotransducers in a complex environment [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(9): 1505-1510.
- [15] Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P, et al. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities [J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2382-2386.
- [16] Attems J, Jellinger K, Thal DR, et al. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1): 75-93.
- [17] Yamamoto Y, Ihara M, Tham C, et al. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL [J]. *Stroke*, 2009, 40(6): 2004-2011.
- [18] Vahedi K, Alamowitch S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease [J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(1): 63-68.
- [19] Inoue Y, Shue F, Bu G, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 46.
- [20] 刘城霞, 朱虹全, 朱文珍. 脑小血管病神经影像国际标准 STRIVE-2 解读 [J]. *放射学实践*, 2023, 38(7): 813-815.
- [21] 中华医学会放射学分会神经学组. 脑小血管病 MRI 规范化应用专家共识 [J]. *中华放射学杂志*, 2024, 58(1): 6-17.
- [22] Charidimou A, Boulouis G, Greenberg SM, et al. Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2019, 93(24): e2192-e2202.
- [23] van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(9): 730-740.
- [24] Ter Telgte A, Wiegertjes K, Gesierich B, et al. Contribution of acute infarcts to cerebral small vessel disease progression [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(4): 582-592.
- [25] Hu HY, Ou YN, Shen XN, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 16-27.
- [26] Jacob MA, Cai M, van de Donk V, et al. Cerebral small vessel disease progression and the risk of dementia: a 14-year follow-up study [J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(7): 508-518.
- [27] Salvadori E, Brambilla M, Maestri G, et al. The clinical profile of cerebral small vessel disease: toward an evidence-based identification of cognitive markers [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(1): 244-260.
- [28] 贾建平, 李放. 脑血管疾病与阿尔茨海默病的关系 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9(5): 411-413.
- [29] Beason-Held LL, Kerley CI, Chaganti S, et al. Health conditions associated with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(4): 805-818.
- [30] Biffi A, Sonni A, Anderson CD, et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 934-943.
- [31] Schilling S, DeStefano AL, Sachdev PS, et al. APOE genotype and MRI markers of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 292-300.
- [32] Kuller LH, Lopez OL, Newman A, et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study [J]. *Neuroepidemiology*, 2003, 22(1): 13-22.
- [33] McNeely AA, Ramirez J, Nestor SM, et al. Cholinergic subcortical hyperintensities in Alzheimer's disease patients from the Sun-nybrook Dementia Study: relationships with cognitive dysfunction and hippocampal atrophy [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 43(3): 785-796.
- [34] Hertz J, Palmqvist S, Minthon L, et al. Tau pathology and parietal white matter lesions have independent but synergistic effects on early development of Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2013, 3(1): 113-122.
- [35] Whittaker E, Thrippleton S, Chong LYW, et al. Systematic review of cerebral phenotypes associated with monogenic cerebral small-vessel disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(12): e025629.
- [36] Hilal S, Akoudad S, van Duijn CM, et al. Plasma amyloid- β levels, cerebral small vessel disease, and cognition: the Rotterdam study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(3): 977-987.
- [37] Leijssen EMC, Kuiperij HB, Kersten I, et al. Plasma a β (amyloid- β) levels and severity and progression of small vessel disease [J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 884-890.

- [38] Luo J, Ma Y, Agboola FJ, et al. Longitudinal relationships of white matter hyperintensities and Alzheimer disease biomarkers across the adult life span [J]. *Neurology*, 2023, 101(2): e164-e177.
- [39] Kapasi A, Yu L, Petyuk V, et al. Association of small vessel disease with tau pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 143(3): 349-362.
- [40] Cogswell PM, Lundt ES, Therneau TM, et al. Evidence against a temporal association between cerebrovascular disease and Alzheimer's disease imaging biomarkers [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3097.
- [41] Edwards L, Thomas KR, Weigand AJ, et al. White matter hyperintensity volume and amyloid-PET synergistically impact memory independent of tau-PET in older adults without dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(2): 695-707.
- [42] Saridin FN, Hilal S, Villaraza SG, et al. Brain amyloid beta, cerebral small vessel disease, and cognition: A memory clinic study [J]. *Neurology*, 2020, 95(21): e2845-e2853.
- [43] Roseborough A, Ramirez J, Black SE, et al. Associations between amyloid β and white matter hyperintensities: a systematic review [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(10): 1154-1167.
- [44] Tap L, Vernooij MW, Wolters F, et al. New horizons in cognitive and functional impairment as a consequence of cerebral small vessel disease [J]. *Age Ageing*, 2023, 52(8): afad148.
- [45] Yu L, Boyle PA, Leurgans S, et al. Effect of common neuropathologies on progression of late life cognitive impairment [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(7): 2225-2231.
- [46] Shibata K, Sugiura M, Nishimura Y, et al. The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 182: 58-62.
- [47] van der Holst HM, van Uden IWM, Tuladhar AM, et al. Cerebral small vessel disease and incident Parkinsonism: the RUN DMC study [J]. *Neurology*, 2015, 85(18): 1569-1577.
- [48] Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease [J]. *Arch Neurol*, 1995, 52(2): 191.
- [49] Mak E, Dwyer MG, Ramasamy DP, et al. White matter hyperintensities and mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(5): 754-760.
- [50] Shin J, Choi S, Lee JE, et al. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(3): 315-321.
- [51] van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, et al. White matter hyperintensities and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a domain-specific meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 515-527.
- [52] Fénelon G, Gray F, Wallays C, et al. Parkinsonism and dilatation of the perivascular spaces (État Criblé) of the striatum: a clinical, magnetic resonance imaging, and pathological study [J]. *Mov Disord*, 1995, 10(6): 754-760.
- [53] Shen Y, Dong Z, Zhong J, et al. Effect of cerebral small vessel disease on cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(2): 487-495.
- [54] Gungor I, Sarro L, Graff-Radford J, et al. Frequency and topography of cerebral microbleeds in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(9): 1101-1104.
- [55] Grool AM, Gerritsen L, Zuithoff NPA, et al. Lacunar infarcts in deep white matter are associated with higher and more fluctuating depressive symptoms during three years follow-up [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(2): 169-176.
- [56] Brookes RL, Herbert V, Lawrence AJ, et al. Depression in small-vessel disease relates to white matter ultrastructural damage, not disability [J]. *Neurology*, 2014, 83(16): 1417-1423.
- [57] Fang Y, Qin T, Liu W, et al. Cerebral small-vessel disease and risk of incidence of depression: a meta-analysis of longitudinal cohort studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15): e016512.
- [58] Koga S, Parks A, Uitti RJ, et al. Profile of cognitive impairment and underlying pathology in multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(3): 405-413.
- [59] Chen H, Wan H, Zhang M, et al. Cerebral small vessel disease may worsen motor function, cognition, and mood in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 83: 86-92.
- [60] Yang XL, Guo Y, Chen SF, et al. Cerebral small vessel disease is associated with motor, cognitive, and emotional dysfunction in multiple system atrophy [J]. *J Parkinsons Dis*, 2023, 13(7): 1239-1252.
- [61] Miki Y, Foti SC, Hansen D, et al. Hippocampal α -synuclein pathology correlates with memory impairment in multiple system atrophy [J]. *Brain*, 2020, 143(6): 1798-1810.
- [62] Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 89-99.
- [63] 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.
- [64] Kitamura A, Manso Y, Duncombe J, et al. Long-term cilostazol treatment reduces gliovascular damage and memory impairment in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4299.
- [65] Greenberg SM, Cordonnier C, Schneider JA, et al. Off-label use of aducanumab for cerebral amyloid angiopathy [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(8): 596-597.
- [66] Oliveira DV, Coupland KG, Shao W, et al. Active immunotherapy reduces NOTCH₃ deposition in brain capillaries in a CADASIL mouse model [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2): e16556.

引证本文:张 恒,杜怡峰. 脑小血管病与认知障碍的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(4): 298-304.