

. 综 述 .

脑小血管病诊断及治疗现状

何一川 高博文 综述 于耀宇 审校

【关键词】脑小血管病;诊断;治疗

【文章编号】1009-153X(2018)04-0292-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指脑内直径 $<200\ \mu\text{m}$ 的小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉、小静脉发生的各种原因的病变引起的一系列病理学、影像学、临床症状、体征等表现的综合征。病人的脑小血管发生玻璃样变、纤维素样坏死、小动脉硬化等病理改变,脑组织则可发生脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)、脑白质疏松(white matter lesions, WML)、血管周围间隙增宽(enlarge perivascular space, EPVS)等病理改变。我国CSVD病人中,以高血压性CSVD为代表的散发性CSVD为主。CSVD病人可单独或同时出现小微动脉闭塞性腔隙性脑梗死和小动脉破裂造成的脑实质出血,也是导致血管性认知功能损害的重要原因。本文就CSVD的诊断和治疗现状进行综述。

1 影像学表现

CSVD的影像学诊断主要依赖于MRI检查,CT也有一定的参考价值。 T_2 -FLAIR相可清晰地显示脑室周围WML,表现为高信号,而磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)对CMB的检出率高。MRI检查应该包括轴向DWI、FLAIR、 T_1 和 T_2 及含轴位 T_2^* -GRE序列。

为了规范CSVD的影像学诊断,2013年,国际血管改变神经影像标准报告小组提出CSVD相应的神经影像学报告标准(standards for reporting vascular changes on neuroimaging, STRIVE)^[1]。常规MRI的六项CSVD征象分别为近期皮质下小梗死、推测为血管源性腔隙、推测为血管源性脑白质高信号(white matter hypertension, WMH)、血管周围间隙扩大

(enlarged perivascular space, EPVS)、CMB与脑萎缩^[2],而近期皮质下小梗死指发生于几周之内的新发性梗死灶,轴向平面上直径小于20 mm,发生于某条穿支小动脉供血区,临床症状与影像相一致;推测为血管源性腔隙是一种皮质下病灶,直径在3~15 mm,位置与前期出现的急性脑深部梗死或微出血位于相一致的穿支小动脉供血区,FLAIR相可出现中央为类脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的低信号、外侧为高信号边缘的表现;推测为血管源性WMH T_2 相表现为高信号, T_1 相可表现为等信号或低信号(仍高于CSF信号);血管周围间隙指跟随穿支血管走行出现在灰质或白质区的充满液体的空隙,信号与CSF接近,直径小于3 mm;EPVS时可增宽至10~20 mm;CMB多位于皮质-皮质下交界区、大脑半球深部灰质及白质区、脑干和小脑,SWI序列如 T_2^* 梯度回波序列下呈均匀低信号,边缘模糊,直径在2~5 mm,也可达10 mm,但钙化、含铁血黄素沉积、出血性代谢病等情况下也可以看到类似影像表现;CSVD的脑萎缩指没有明确其他病因(如外伤、感染等)的脑实质体积的下降,对脑萎缩的影像学分析可以评估脑血管病变造成的脑功能损伤的严重程度。

同时,其他出血性改变与其他血管性病变也可以是CSVD的影像学表现。以上征象常常伴随出现,而相应病损的数目越多,表现出临床症状的可能性越大、程度越重,且可逆性越差,病人后期的全因死亡率和出现缺血性卒中或脑出血等临床事件的病死率也更高^[3]。

2 临床表现

CSVD的典型表现是腔隙综合征,包括单纯运动性偏瘫、单纯感觉性卒中、共济失调性偏瘫、感觉运动性卒中、构音障碍-手笨拙综合征、运动异常综合征等,可有多发性可逆性卒中表现。通常认为单纯运动性偏瘫是最常见的腔隙综合征,损伤多出现于

运动神经纤维走行较为密集的区域,约 50%左右的 CSVD 病人有此症状。CSVD 病人症状发生的位置和严重程度可以与影像学发现的卒中病灶不平行。

同时,病人可能出现认知功能损害的表现。存在多发性脑微出血的病人,其简易智能状态量表结果更差。有研究发现,排除年龄和 WML 的干扰后,在基底节区的 EPVS 仍与神经传导速度的降低有关^[4]。神经网络动力学模型理论认为,CSVD 损害分散式脑网络结构中连接各神经节的长程白质束,还破坏额叶皮层电循环和胆碱能神经纤维束介导的注意力集中过程,与神经退行性病理改变协同作用导致痴呆的发生^[5]。因此,有学者认为 CSVD 是血管性认知功能障碍的主要病因,也有学者认为 CSVD 是阿尔茨海默病的病理改变基础。

CSVD 病人的小血管病变不局限于脑血管,也可累及其他脏器,出现相应的临床症状,如影响肾脏功能引起水肿等。也有研究发现 CSVD 与原发闭角型青光眼之间存在关联^[6]。

3 辅助诊断

CSVD 的病理过程与炎症反应、血管内皮、止血系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、细胞外基质蛋白、脂质代谢等密切相关,可以通过相应生物标志物检验进行验证。C-反应蛋白、超敏 C-反应蛋白、白介素-6 水平升高与腔隙性梗死、WMH 的炎症反应相关。有 EPVS、WMH、腔隙性梗死的 CSVD 病人细胞内粘附分子 1、血管细胞粘附分子-1、E-选择素、新蝶呤等血管内皮标志物常升高^[7];此外,血清 α2-巨球蛋白也可升高,血小板膜糖蛋白 PAC-1、CD62P 表达增加、血小板活化标志物 PF4 增加^[8]。

血管性认知功能障碍的标志物淀粉样蛋白 β(Aβ)水平也有相应变化。血浆 Aβ1-38、Aβ1-40、Aβ1-42 和 Aβ1-40/Aβ1-42 比例升高与腔隙性梗死、CMB 数量、WMH 体积显著相关^[9];脑脊液 Aβ-2 水平更低,Tao 蛋白水平和 Tao 蛋白 181 位苏氨酸磷酸化水平更高^[10]。

血脂检查常有甘油三酯、同型半胱氨酸增高,与胆固醇增高关系并不密切。血流动力学改变与大血管病变不同,小血管源性卒中病人毛细血管低剪切速率下的舒张血液粘度明显升高^[11]。

CSVD 常累及肾小血管。尿白蛋白-肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)与 MRI 表现出的 EPVS、腔隙性梗死、WMH 等影像学改变有很强的相关性,可以作为其独立预测因子^[12]。WML

面积越大,UACR 越高,血清肌酐计算的肾小球滤过率与胱抑素-C 计算的肾小球滤过率越低,意味着肾功能越差;同时这三项指标异常的人群也具有更高的腔隙性梗死和 CMB 的风险。

有学者认为 CSVD 属于多基因遗传病。在部分病人中,可以检测到单个基因位点的改变。通过全基因组关联分析及对候选基因的荟萃分析等方法研究发现,有 7 个不同的单基因多态性位点与散发性 CSVD 的发生相关;NOTCH3(19q12)、HtrA 丝氨酸蛋白酶 1 基因 HTRA1(10q25)、VI 型胶原 α-1 链基因 COL4A1(13q34)、3′末端修复核酸外切酶 1 基因 TREX1(3p21)、α-半乳糖苷酶基因 GLA(Xq22)五个基因上发生的改变是单基因遗传性 CSVD 的罪魁祸首^[13]。有研究表明,肌球蛋白轻链激酶基因 MYLK(3q21)与细胞周期依赖性激酶抑制物 2A 基因 INK4/ARF(9p21)与中国人群高血压性 CSVD 的发生具有相关性^[14]。

4 治疗现状

高血压是 CSVD 的主要危险因素,控制血压是 CSVD 重要的二级预防措施。皮质下小梗死的二级预防研究(SPS3)结果表明,加强控制血压<130 mmHg 组短期内的发作性卒中次数较正常高值 130~149 mmHg 组少,但长期结果并无差异;血压对 CSVD 的影响呈“J 型”曲线,将收缩压控制在 120~128 mmHg,舒张压控制在 65~70 mmHg 时,发生卒中的风险最低^[15]。

抗血小板治疗也属于 CSVD 的常规治疗方案。SPS3 研究的药物设计两组分别给予 325 mg/d 阿司匹林与 75 mg/d 氯吡格雷或者 325 mg/d 阿司匹林加安慰剂;两组缺血性卒中的发生率相当,但前者出血风险明显增加^[16],因此不推荐使用双抗。

有研究显示,美金刚和尼莫地平可以改善 CSVD 病人的认知功能,对病人的精神症状也有所帮助。抗炎、控制血脂、保护内皮等治疗可能有一定效果,但仍需相应的随机对照研究制定针对 CSVD 的治疗方案建议^[17]。

5 存在的问题与展望

诊断上,CSVD 的临床症状不特异,不能作为诊断依据,需要与影像学、病理学诊断相结合鉴别诊断。而国内尸检率低,对病理学诊断也带来了负面影响。治疗上,CSVD 仍然缺乏特异性治疗手段;静脉溶栓是治疗急性缺血性卒中的金标准,但因为

CSVD病人的主要病因不是血栓形成,溶栓治疗的有效性尚有争议,而且WMH和CMB的病人还有增加出血风险的可能。

但相应地,新技术的发展给病人带来了新的契机。一些机构利用7-T强磁场设备进行MRI检查,由于信噪比大幅增加,可以提供更高的空间分辨率,因而损伤表现得更为显著,使得更细微的血管结构和病变情况得以显示,也可以在更早期发现病变的端倪,在未来的CSVD诊断中必将发挥更大的价值^[18]。基因和其相关表型检测对散发与遗传性CSVD的诊断均有一定的帮助,对于起病年龄较年轻、反复发作、症状更为严重的CSVD病人可以进行基因检查,同时推荐他们生育前进行遗传咨询及产前检测,减少下一代发病的风险。

综上所述,CSVD的诊断主要依靠影像学,临床症状和实验室检查可作为佐证。治疗主要是控制血压、抗血小板治疗的同时也要避免出血风险的增加,同时可根据病人情况对症支持治疗。其特异性的诊断与治疗手段仍期待进一步的深入研究。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [3] Song TJ, Kim J, Song D, *et al.* Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke [J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(2): 187-195.
- [4] Huijts M, Duits A, Staals J, *et al.* Basal ganglia enlarged perivascular spaces are linked to cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11(2): 136-41.
- [5] Dey AK, Stamenova V, Turner G, *et al.* Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: a systematic review [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(7): 831-845.
- [6] Mercieca K, Cain J, Hansen T, *et al.* Primary open angle glaucoma is associated with MR biomarkers of cerebral small vessel disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22160.
- [7] Poggesi A, Pasi M, Pescini F, *et al.* Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 72-94.
- [8] Wiseman SJ, Doubal FN, Chappell FM, *et al.* Plasma biomarkers of inflammation, endothelial function and hemostasis in cerebral small vessel disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40(3-4): 157-164.
- [9] Hilal S, Akoudad S, Van Duijn CM, *et al.* Plasma amyloid-beta levels, cerebral small vessel disease, and cognition: The Rotterdam Study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(3): 977-987.
- [10] Goos JD, Kester MI, Barkhof F, *et al.* Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition [J]. *Stroke*, 2009, 40(11): 3455-60.
- [11] Song SH, Kim JH, Lee JH, *et al.* Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 20.
- [12] Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Ramos N, *et al.* Microalbuminuria and the combination of MRI markers of cerebral small vessel disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(1-2): 66-72.
- [13] Choi JC. Genetics of cerebral small vessel disease [J]. *J Stroke*, 2015, 17(1): 7-16.
- [14] 李伟,胡波,李桂林,等. 中国人群中动脉硬化性脑小血管病易感基因及预测模型的研究[J]. *中国卒中杂志*, 2014,9(9):743-750.
- [15] Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, *et al.* Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial [J]. *Hypertension*, 2016, 67(1): 63-69.
- [16] Sharma M, Pearce LA, Benavente OR, *et al.* Predictors of mortality in patients with lacunar stroke in the secondary prevention of small subcortical strokes trial [J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 2989-2994.
- [17] Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 469-478.
- [18] Harteveld AA, Van Der Kolk AG, Zwanenburg JJ, *et al.* 7-T MRI in cerebrovascular diseases: challenges to overcome and initial results [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2016, 25(2): 89-100.

(2017-11-09收稿,2018-01-18修回)