

· 综述 ·

脑小血管病诊疗年度进展 2024

陈玮琪¹ 王玲² 郭蕾¹ 邱宝山¹ 李鹏飞¹ 江凌玲¹ 杨营营¹
刘文倩¹ 王赞¹ 陆瑶¹ 陈奕奕¹ 王伊龙¹

¹首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心, 北京 100070; ²国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100070

陈玮琪和王玲对本文有同等贡献

通信作者: 王伊龙, Email: yilong528@aliyun.com

【摘要】 本文综述了 2024 年国内外在脑小血管病(CSVD)领域的基础和临床研究进展并提出了相应思考。遗传学层面证实了脑白质高信号-皮质萎缩导致认知障碍的高风险,并发现了潜在的基因干预 CSVD 靶点;微观层面发现了新的脑血流调控机制“类突触连接”,探究了高血压对 CSVD 患者血脑屏障的破坏机制;宏观层面发现了眼动和步态特征等认知障碍标志物;不同类型 CSVD 血脑屏障的功能障碍表现不同,慢性应激或许成为脑淀粉样血管病的潜在治疗靶点;多感官伽马刺激的基础研究提供了阿尔茨海默病和慢性 CSVD 的新的潜在治疗靶点;西地那非和米诺环素的临床研究结果推动了更多未来干预靶点的探索;国内外在规范 CSVD 的表述、分期等方面发布了诸多共识,为后续研究提供了更多可参考的一致标准。

【关键词】 脑小血管病; 认知障碍; 遗传; 炎症; 影像; 脑淀粉样血管病

基金项目: 国家自然科学基金杰出青年科学基金(82425101); 国家科技重大专项(2023ZD0504800、2023ZD0504801、2023ZD0504802、2023ZD0504803、2023ZD0504804); 北京市科技新星计划(20230484245); 首都卫生发展科研专项(首发-2022-2-2045)

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指由各种病因影响颅内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的临床、影像和病理综合征。CSVD 的发病率与年龄呈正相关,可造成认知障碍、步态异常、二便障碍等功能性损害,且显著增加卒中、血管性痴呆和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生风险,是亟待解决的重要临床问题和公共健康问题。

2024 年,在 CSVD 发病机制、诊断和治疗等领域陆续涌现了诸多新发现:从“类突触连接”新概念的发现提出到新的治疗干预靶点、新的疾病标志物、多靶点临床干预措施的探索,以及诊疗和影像标准规范的制订,更新了对 CSVD 发病机制、诊断和治疗领域的认知,推动了 CSVD 临床干预的进展。然而,CSVD 的异质性、早期诊断困境及缺乏特效治疗仍是当前挑战。本综述旨在系统梳理 2024 年 CSVD 领域研究进展,为临床实践与科研转化提供参考,助力降低我国 CSVD 疾病负担。

一、拨云见日:发现神经元与微动脉耦联的新桥梁“类突触连接”

大脑神经血管耦合(NVC)是调节大脑功能的关键机制,其异常与多种神经疾病密切相关^[1]。然而,目前对于活跃的神经信息如何传递到特定的脑动脉以驱动局部血流变化的机制仍不完全清楚^[2]。以往研究认为神经递质的扩散是其主要机制^[3]。2024 年 1 月,西湖大学贾洁敏团队在 *Nature Neuroscience* 杂志发表相关文章^[4],提出神经元轴突和穿支小动脉平滑肌细胞(aSMCs)之间的类突触样传递可能是调节 NVC 的另一关键机制,并通过实验验证了这一假设,同时探讨了其在急性缺血性卒中的作用。

作者利用电子显微镜和免疫标记,首次证实神经元轴突末端可以直接接触 aSMCs,形成类似突触的结构(NsMJs)。RNA 测序分析表明 aSMCs 表达多种神经递质受体,包括 NMDA 受体亚单位 GluN1。GluN1 主要分布于平滑肌细胞的胞外基质侧,与神经元突触前膜形成功能性连接,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250415-00931

收稿日期 2025-04-15 本文编辑 朱瑶

引用本文:陈玮琪,王玲,郭蕾,等.脑小血管病诊疗年度进展 2024[J].中华医学杂志,2025,105(24):

2017-2022. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250415-00931.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



这一特性在小鼠、猴和人类中均得到了验证。体内体外实验表明,NMDA 受体的激活引发了平滑肌细胞内局部钙离子变化。这种钙信号与动脉扩张密切相关,表明 Glu-NsMJIs 在动脉扩张中的关键作用。在缺血性卒中模型中,研究发现 NMDA 受体基因敲除的小鼠较对照组表现出显著减轻的动脉收缩和脑萎缩程度。

该研究结果为理解脑血流调控机制提供了新的视角,展示了突触样传递在脑功能调节中的重要性,可能为治疗急性缺血性卒中、慢性 CSVD 等神经疾病提供新的治疗策略。

二、顺藤摸瓜:脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)与皮质萎缩的遗传风险机制

WMH 作为 CSVD 的重要标志物,与高风险的卒中和痴呆发生有关。WMH 区域的轴突损伤导致转运功能受损,引起神经营养因子递送受阻,皮质处的神经元胞体与树突出现退行性改变,最终导致皮质厚度的减少,出现萎缩^[5-7]。但是,有关 WMH-皮质萎缩导致痴呆的神经生物学与遗传学之间的关联仍然缺少足够的研究证据。2024 年 11 月,来自多伦多大学的 Zdenka Pausova 团队与来自蒙特利尔大学的 Tomas Paus 团队在 *Nature Communication* 杂志上联合发表文章,在遗传学层面揭示了 WMH 引起认知障碍的病理学机制^[8]。

研究对 10 个欧裔人群队列 51 065 例样本的数据进行分析,证实 WMH 与皮质厚度呈负相关($r=-0.1$, 95%CI: $-0.12\sim-0.07$, $P=1.04\times 10^{-5}$)。通过全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)荟萃分析,研究团队发现 WMH-皮质萎缩指标第一主成分(first principal component, PC1)与认知功能呈负相关。GWAS 数据与单核 RNA 测序数据分析表明,星形胶质细胞等介导了 WMH 引起皮质萎缩的遗传学机制。细胞类型富集分析表明,皮质 2、3、5 和 6 层细胞体的兴奋性神经元亚型具有广泛的长轴突投射,且 WMH 与皮质厚度的负相关更强。进一步分析发现脑 WMH-皮质萎缩主要与细胞骨架和细胞运输相关的生物学过程有关。最后通过验证性分析,发现 PC1 多基因风险评分与血管性痴呆与全因痴呆的发生风险呈正相关,与 AD 的发生无显著关联。

综上所述,WMH 对皮质厚度影响的区域性差异与兴奋性神经元相关的特异性基因表达有关。因此,WMH 相关皮质萎缩的遗传易感性增加了血管性和全因痴呆的风险。

三、披沙炼金:基于遗传学探寻 CSVD 潜在防治靶点

目前仍缺少 CSVD 防治的高质量临床试验证据,探索遗传背景对于识别潜在的新型治疗策略靶向通路至关重要。

(一)血管危险因素和药物与 CSVD 的遗传背景关联

2024 年 12 月, Hugh S. Markus 团队在 *Brain* 杂志发表相关文章,研究从大规模的 GWAS 中选取高血压、血脂异常、高血糖、人体测量学指标、吸烟、饮酒和体育活动相关的遗传位点,及这些危险因素药物靶点干预相关的遗传变异^[9]。同时,基于 GIGASTROKE 联盟和英国生物样本库(UK Biobank)中选取腔隙性卒中($n=6\ 811$)、MRI 确诊的腔隙性卒中($n=3\ 306$)、WMH ($n=55\ 291$)、分数各向异性($n=$

36 460)和平均扩散率($n=36\ 012$)相关的变异。通过孟德尔随机化分析,对这些因素与腔隙性卒中及 CSVD 影像特征之间的关联进行评估。

结果表明,较高的收缩压和舒张压与腔隙性卒中和 CSVD 影像标志物相关($P<0.001$)。糖尿病、肥胖、吸烟、较高的甘油三酯水平及较高的甘油三酯/高密度脂蛋白比值与腔隙性卒中风险呈正相关($P<0.001$),而较高的高密度脂蛋白浓度和中度至高强度的体育活动则显示出负相关。胆固醇酯转移蛋白抑制剂、脂蛋白脂肪酶和胃抑制性多肽受体相关的遗传变异与较低的腔隙性卒中风险相关,钙通道阻滞剂相关的遗传变异则与 CSVD 影像标志物呈负相关($P<0.001$)。

该研究的结果强调了血压控制、糖尿病管理、肥胖控制和戒烟在 CSVD 二级预防中的重要性,提供了有关钙通道阻滞剂、胆固醇酯转移蛋白抑制剂和其他药物靶点潜在益处的信息,为未来临床试验的开展提供优先研究方向。

(二)血栓形成与 CSVD 的遗传背景关联

血栓形成在腔隙性卒中发病机制中的重要性仍存在争议^[10]。尽管抗血小板药物广泛应用于腔隙性卒中的二级预防,但循证医学证据有限^[10]。Hugh S. Markus 团队,使用 119 个与静脉血栓显著相关的基因变异($P<5\times 10^{-8}$ 且 $r^2<0.001$)作为工具变量,将来自 GIGASTROKE 联盟的脑卒中关联数据(62 100 例缺血性卒中病例;10 804 例心源性卒中、6 399 例大动脉脑卒中和 6 811 例腔隙性卒中)和 MRI 确诊的腔隙性卒中患者数据($n=3\ 199$)作为结局变量^[11]。此外,该研究还探讨了血栓形成与 CSVD 影像特征的关联,即 WMH($n=37\ 355$)和扩散张量成像(DTI)指标($n=36\ 533$)。

结果表明,静脉血栓形成相关变异与多种类型的缺血性卒中(TOAST 分型)[缺血性卒中($OR=1.19$, 95%CI: $1.13\sim 1.26$),心源性卒中($OR=1.32$, 95%CI: $1.21\sim 1.45$),大动脉粥样硬化性卒中($OR=1.41$, 95%CI: $1.26\sim 1.57$)]存在关联。然而,与腔隙性卒中无显著关联($OR=1.07$, 95%CI: $0.99\sim 1.17$)。对于 MRI 确诊的腔隙性卒中, OR 为 0.94 (95%CI: $0.81\sim 1.09$)。这些发现表明,血栓形成在心源性卒中和大动脉粥样硬化性卒中的风险中起到了作用,但并不是腔隙性卒中或 CSVD 影像学标志物的风险因素。

(三)非脑叶脑出血的遗传背景

多中心 GWAS 研究发现染色体 1q22 区域(95kb 的强连锁不平衡区域,包含 SEMA4A、SLC25A44、PMF1 和 PMF1-BGLAP 等 4 个基因)的基因变异与非脑叶脑出血、腔隙及 WMH 风险增加相关。Christopher D. Anderson 团队在 *Annals of Neurology* 杂志发表文章,研究对 1 055 例自发性脑出血病例(534 例脑叶出血和 521 例非脑叶出血)和 1 078 例对照进行染色体 1q22 区域的深度测序,并进行多变量孟德尔随机化分析评估^[12]。

结果表明,常见和稀有变异分析优先考虑了 SEMA4A 和 PMF1 变异。此外,多变量孟德尔随机化分析表明,PMF1 的过表达可能与非脑叶脑出血风险存在因果关系($P<0.001$),或可成为预防脑出血和 CSVD 的新靶点。



四、明察秋毫:探寻 CSVD 认知障碍的标志物

CSVD 引起的认知障碍与神经退行性疾病造成的认知障碍既有相似之处,又存在差异。探寻 CSVD 认知障碍的标志物,对早期识别并干预认知障碍高风险的患者至关重要。

骨架化平均扩散率峰值宽度(peak width of skeletonized mean diffusivity, PSMD)是一种新的 DTI 定量指标,可用于评估白质微观结构损伤程度。2024 年德克萨斯大学圣安东尼奥健康科学中心 Claudia L. Satizabal 等在血管因素致认知障碍与痴呆生物标志物研究(MarkVCID-1)队列和三个独立的验证样本中对 PSMD 与认知功能的关联进行生物学验证^[13]。研究结果提示,在 MarkVCID-1 队列中,较高的 PSMD 与较差的认知功能相关($OR=-0.9$, 95%CI: $-1.3\sim-0.4$, $P<0.001$),该结果在基因流行病学心脏与衰老研究队列(MECHARGE)、拉什大学医学中心(RUSH)和加州大学戴维斯分校 AD 研究中心(UCD-ADRC)三个独立样本中得到了验证。此外,研究结果表明,在解释认知功能变异性方面,PSMD 可能是比 WMH 更敏感的影像标志物,尤其是在老年人中。

除了影像标志物,眼动和步态特征也与 CSVD 认知障碍关系密切。2024 年首都医科大学附属北京天坛医院王伊龙教授团队与中南大学湘雅医院谷文萍教授团队在社区人群和医院人群队列中采用人工智能辅助的 EyeKnow 眼动检测仪和 ReadyGo 运动功能评价系统定量评估了受试者的眼动和步态特征,并探索了眼动和步态特征与认知功能的关系^[14]。研究结果提示,特定的眼动、步态特征,尤其是反扫视准确率、跨步速度、摆动速度与 CSVD 认知障碍显著相关;结合受教育程度与年龄,该特定眼动、步态模式在医院及社区 CSVD 队列人群中均可获得中等程度以上的鉴别能力(AUC:医院:0.787;社区:0.810)。未来通过扫描和记录眼球活动和行走有望快速筛查 CSVD 认知障碍受试者,克服量表评估耗时和语言屏障等困难,为临床提供准确、便捷的评估手段。

五、暗流涌动:高血压通过破坏血脑屏障影响 CSVD

高血压在老年人中非常普遍,会造成血管重塑,包括血管壁结构和功能的改变^[15]。虽然通常认为高血压会导致血脑屏障(BBB)的破坏,但高血压或血压升高与 BBB 通透性之间的关系尚未在临床研究中得到明确的证据。测量 BBB 完整性最常用的技术是动态对比增强(dynamic contrast-enhancement, DCE)-MRI。近年来,有研究者提出了一种高敏感的 7T DCE 方法,不是通常连续获得的 T_1 加权图像,而是获得 2 张定量对比 T_1 图^[16],能在 MRI 显示神经血管损伤前评估 BBB 变化。

发表在 *Hypertension* 杂志的这项研究旨在无明确脑血管疾病的人群中探讨高血压病史、血压状态以及 BBB 渗漏之间的关系^[17]。该研究最后纳入 22 例原发性高血压患者和 19 名年龄和性别匹配的血压正常健康对照者,两组均有轻微的 CSVD 影像学改变。所有患者进行 7T DCE MRI 扫描,影像后处理计算出 BBB 渗漏率(K_i , min^{-1})。结果发现,

两组 K_i 差异无统计学意义($P=0.847$),而总灰质和皮质灰质中的 K_i 随血压升高而增加($P=0.019$, $P=0.015$),这一结果独立于心血管危险因素和 CSVD 影像标志物。与目前患高血压且未有效控制的患者相比,有效控制的高血压患者显示出更少的 BBB 渗漏($P=0.016$)。

综上所述,总灰质和皮质灰质中的 BBB 完整性随着血压的升高而降低,且 BBB 破坏出现在明显的脑组织损伤之前。此外,有效的降压药物对 BBB 有一定保护作用。未来的研究应该包括更多的高血压患者或进行纵向研究设计来进一步探讨。

六、推波助澜:慢性应激促进中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)形成加剧脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)

CAA 是导致血管性痴呆的重要原因^[18],是 AD 的重要合并症^[19],尽管 CAA 在老年人群中的患病率很高^[20],但其发病机制尚不明确,缺乏有效的治疗方法。CAA 患者常伴有心理障碍,约 48.8% 的患者存在抑郁,32.6% 的患者存在焦虑^[21]。这些心理症状常被认为是 CAA 病理的结果,然而其是否影响 CAA 进展未被关注。慢性应激是心理障碍的主要危险因素。中性粒细胞及 NET 近年来被发现可能在炎症损伤中发挥重要作用^[22-23]。

2024 年 9 月中山大学第三附属医院神经内科陆正齐和蔡蔚教授团队在 *Advanced Science* 杂志上发表相关文章^[24]。研究显示,慢性应激小鼠可诱发中性粒细胞沿脑血管趋化性形成;CAA 患者血液中中性粒细胞与淋巴细胞比值高于健康对照者,且与焦虑评分呈正比。研究者在慢性应激小鼠脑部观察到 NET 积累,同时观察到 CAA 患者的 NET 标志物水平显著升高。进一步研究发现在脑血管中积聚的 A β 诱导 NET,抑制中性粒细胞凋亡。慢性应激状态下,去甲肾上腺素促进 NET 的形成,加剧 NET 依赖性血管病。研究表明,抑制中性粒细胞向脑的趋化作用或抑制 NET 的形成均能减轻慢性应激状态下 CAA 的严重程度。

该研究首次揭示慢性应激通过中性粒细胞和 NET 在 CAA 进展中的关键作用,强调心理障碍不仅是 CAA 的结果,还可能是其进展的促进因素,为 CAA 的治疗策略提供了新思路。

七、错综复杂:CSVD 不同亚型 BBB 障碍的异质性

BBB 功能障碍在 CSVD 的发病机制中起关键作用^[25]。DCE-MRI 的参数 K^{trans} 可反映 BBB 的结构破坏情况^[26]。基于含有扩散准备模块的伪连续动脉自旋标记技术(DP-pCASL)是一种新型、无创的通过评估 BBB 水交换率(k_w)来反映 BBB 功能障碍的磁共振技术。不同于 DCE-MRI, DP-pCASL 的 k_w 不仅受 BBB 结构改变的影响,也与 BBB 转运系统功能改变相关。因此, DCE-MRI 和 DP-pCASL 可互补地描述 BBB 功能障碍特征。考虑到 CSVD 各亚型具有不同的病因和血管病理特征,其 BBB 功能障碍很可能也具有异质性^[27-30]。

一项研究纳入了 40 例伴有皮质下梗死和白质脑病的



常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)患者、13 例 HTRA1 突变相关 CSVD、30 例散发型 CSVD 及 40 名健康对照^[31]。所有受试者均接受了临床和认知评估, MRI 扫描包括 DCE-MRI 和 DP-pCASL。研究分析了多个脑区, 包括深灰质(DGM)、正常白质(NAWM)和 WMH 区域, 以评估不同脑区的 BBB 功能变化^[32]。

研究发现, CADASIL 组全脑、DGM、NAWM 的 k_w 均降低, 与腔隙数量呈负相关, 与认知功能呈正相关; 而 K^{trans} 无显著差异。HTRA1 突变相关 CSVD 全脑、DGM、NAWM 的 k_w 降低, 与 WMH 体积呈负相关; 且全脑的 K^{trans} 升高, 其中 DGM 的 K^{trans} 与扩大的血管周围间隙(ePVS)评分呈正相关、与认知功能呈负相关, NAWM 的 K^{trans} 与微出血数量呈正相关。散发型 CSVD 全脑和 NAWM 的 K^{trans} 升高, 且全脑 K^{trans} 与认知功能呈负相关, 而 k_w 无显著差异。

综上所述, CADASIL 的 BBB 功能障碍以 k_w 下降为特征; 散发型 CSVD 以 K^{trans} 增加为特征; HTRA1 突变相关 CSVD 则共同表现为 k_w 下降和 K^{trans} 增加, 为未来深入探索各亚型的 BBB 功能障碍机制及精准治疗提供见解。

八、精准制导: 多感官伽马刺激促进淋巴系统清除淀粉样蛋白

胶质淋巴系统通过脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF)和间质液(interstitial fluid, ISF)的流动, 将脑内的代谢废物如 A β 排出体外^[33-35]。衰老和 AD 会导致动脉搏动减弱^[36]、CSF 与 ISF 的交换减少、淋巴引流下降^[37-38], 从而加重 A β 和 tau 蛋白的异常积累。这些病理变化加剧了神经元损伤, 是 AD 发展的重要机制。40 Hz 的光或声音刺激(伽马刺激)被证明可以减轻 AD 模型小鼠的大脑病理负担, 包括减少 A β 的沉积和改善神经元功能^[39], 但其缓解 AD 的具体机制尚不清楚, 特别是其是否通过胶质淋巴系统清除 A β 仍未明确。

在 2024 年 3 月, *Nature* 杂志发表了麻省理工学院 Li-Huei Tsai 教授团队的最新研究^[40]。研究团队发现, 在 AD 小鼠模型(5XFAD)中, 40 Hz 多感官伽马刺激显著增加了 CSF 在皮质中的流入量, 并增强了 ISF 的排出速率。进一步分析显示, 伽马刺激后水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4)在星形胶质细胞足突中的极化程度也显著提升。单细胞测序结果显示, 伽马刺激诱导星形胶质细胞中与膜转运和离子处理相关的基因(如 *Kcnk1*)显著上调, 从而调节 AQP4 功能, AQP4 功能的破坏会阻断伽马刺激引发的 A β 清除效果。此外, 研究发现伽马刺激增强了脑动脉的搏动, 尤其是高振幅的搏动, 这一现象与 CSF 流动密切相关。同时发现, 血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)神经元在伽马刺激后显著激活, 其释放的神经肽可以通过调控血管动力和 AQP4 极化促进 A β 清除。伽马刺激通过激活神经元-胶质-血管的信号耦合, 增强胶质淋巴系统功能, 有效改善了 AD 小鼠的病理状态。

该研究首次揭示多感官伽马刺激通过胶质淋巴系统清除 A β 的作用机制, 伽马刺激通过增强动脉搏动、AQP4 极化和脑膜淋巴管扩张, 促进 CSF 流入和 ISF 流出, 为非侵入性

治疗 AD 及慢性 CSVD 提供了潜在治疗靶点。

九、新策难成: CSVD 未来治疗方向

CSVD 的主要治疗策略仍然是沿袭大血管疾病, 但由于大小血管之间病理生理机制的差异, 目前仍缺少基于 CSVD 机制的有效治疗策略。

(一) 西地那非对 CSVD 血管反应性的影响

在小血管病的病程进展中, 血管搏动性与其相关性尤其显著, 并与疾病进展相一致。此外, CSVD 还与内皮功能障碍密切相关, 表现为 BBB 破坏和脑血管反应性降低。

西地那非是磷酸二酯酶-5(PDE-5)抑制剂, 可以增强血管平滑肌对内皮一氧化氮释放的反应。2024 年牛津大学 Alastair J.S. Webb 团队围绕西地那非治疗 CSVD 开展了 OxHARP 试验^[41]。该研究为一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉设计、II 期临床研究, 以探索西地那非在症状性轻中度 CSVD 患者中对脑动脉搏动性和脑血管反应性的影响, 并评估西地那非相较于安慰剂的优越性及西洛他唑的非劣效性。研究共入组 75 例既往非栓塞性脑血管事件合并轻中度 WMH 的患者, 所有被试按照随机顺序在 3 个周期内分别接受为期 3 周的西地那非、安慰剂和西洛他唑治疗。研究结果提示, 西地那非相较安慰剂或西洛他唑, 并未显著改变大脑中动脉搏动性($P=0.18$, $P=0.36$), 但显著增加了大脑中动脉的血流速度。此外, 西地那非相较安慰剂, 显著改善了大脑中动脉的脑血管反应性、脑血管阻力及脑血流灌注。在药物安全性方面, 西地那非增加头痛风险, 但大部分为轻度头痛, 整体耐受性良好。

(二) 米诺环素对 CSVD 的影响

除内皮功能以外, 神经炎症及 BBB 破坏也可能是 CSVD 的关键发病机制。米诺环素可以减少小胶质细胞激活减轻神经炎症损伤, 并通过抑制基质金属蛋白酶(MMP)保护 BBB。为了探索米诺环素在 CSVD 人群中是否可以通过上述机制改善病情, Markus 团队开展了 MINERVA 研究, 其为一项单中心、II 期、随机、双盲、安慰剂对照试验^[42]。共入组 44 例患者, 所有患者被随机分配至米诺环素治疗组或安慰剂组, 接受 3 个月的口服药物治疗。最终结果表明, 米诺环素并未显著改善基于 11C-PK11195 核磁扫描的小胶质细胞激活($RR=1.01$, $95\%CI: 0.97\sim1.05$, $P=0.62$)及基于 DCE 技术的 BBB 渗漏性($RR=0.97$, $95\%CI: 0.91\sim1.04$, $P=0.41$)。小胶质细胞激活及 BBB 渗漏是否参与 CSVD 疾病进展及米诺环素对于脑血管疾病的疗效仍有待未来开展更多研究进一步探索。

十、博采众长: CSVD 专家综述、共识和最新分期标准

临床中, CSVD 主要通过症状及颅脑 MRI 的影像学标志物进行判定。2024 年, 随着遗传学和影像学技术的进步, 在 CSVD 的发病机制清晰化、临床表型规范化及其临床分期统一化方面有了显著提升。

其中, Anne Joutel 团队专注于遗传性和散发性 CSVD 病理生理机制研究, 他们在 2024 年最新 CSVD 相关综述中对于 CSVD 的病理生理学进行详细阐述^[43], 并围绕常见突变基因如 NOTCH3 和 COL4A1/A2 等, 强调单基因和散发性



CSVD 之间基因变异的连续性,表明遗传变异可能在散发性 CSVD 的病理生理学中发挥共性作用。同时,文章以血管为中心的视角出发,围绕平滑肌细胞、周细胞和其他血管周围细胞等脑血管结构及脑血流自动调节、NVC、BBB、类淋巴系统等脑血管功能两个方面,讨论了脑小/微血管结构和功能的变化及潜在机制,以及在 CSVD 进程中其与疾病表现之间可能的时序及因果关系。

此外,针对 NOTCH3 突变的单基因 CSVD, Gido Gravesteijn 和 Saskia A. J. Lesnik Oberstein 团队基于 23 个国际 CADASIL 队列及 UK Biobank 队列,开发了一种基于影像学 and 临床指标的 NOTCH3-SVD 疾病严重程度分期系统^[44],涵盖从无症状阶段到终末期的 5 个疾病分期,共 9 个疾病亚阶段。其核心指标包括 WMH、腔隙数量和改良 Rankin 评分。分期系统的开发和验证显示,它能够有效反映病程进展,并与疾病影像学损伤、血浆神经损害相关标志物、认知功能、卒中风险显著相关。NOTCH3-SVD 分期系统操作简便、评估标准化、结果可靠,其应用有助于优化临床患者诊疗及分层管理,推进临床试验统一、可比。

在我国 CSVD 相关指南方面,基于目前临床医师对 CAA 认知、诊断和临床决策存在瓶颈,国内外尚未形成针对 CAA 患者诊断和治疗指南及共识。中华医学会神经病学分会及其脑血管病学组制订《中国脑淀粉样血管病诊治共识(2023 版)》^[45],为中国 CAA 患者的临床实践提供指南。该指南基于循证医学证据,就 14 个有关 CAA 诊断、预防和治疗方面临床问题形成 30 条推荐意见;提出统一的 CAA 诊断与治疗决策,为诊疗提供依据,指导临床实践,推动 CAA 发病机制研究与疾病修饰治疗临床试验的开展。

为了规范我国 CSVD 的神经影像学评估和诊断,中国卒中学会基于我国具体国情,结合近几年 CSVD 相关研究及国际最新声音——STRIVE-2 标准,从 CSVD 影像学特征的名词与定义、不同影像学指标及方法的作用,到实际操作层面的影像学数据采集及分析标准,提出属于我国的专家共识^[46],以推动 CSVD 诊疗与研究领域的标准化。

总之,2024 年国内外对于 CSVD 的新的病理机制、新的干预靶点、新的疾病标志物的提出,西地那非和米诺环素临床试验的非显著结果以及标准规范的制订更新都促使临床医师对 CSVD 的认识更加完善,进一步推动对 CSVD 诊断和治疗方法的探索。相信随着影像监测技术的进步和更多靶点的出现,未来会涌现更多有效的治疗措施干预 CSVD 疾病的进展。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
- [2] Drew PJ. Neurovascular coupling: motive unknown[J].

Trends Neurosci, 2022, 45(11): 809-819. DOI: 10.1016/j.tins.2022.08.004.

- [3] Attwell D, Buchan AM, Chrapak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow[J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 232-243. DOI: 10.1038/nature09613.
- [4] Zhang D, Ruan J, Peng S, et al. Synaptic-like transmission between neural axons and arteriolar smooth muscle cells drives cerebral neurovascular coupling[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(2): 232-248. DOI: 10.1038/s41593-023-01515-0.
- [5] Ito K, Enomoto H. Retrograde transport of neurotrophic factor signaling: implications in neuronal development and pathogenesis[J]. *J Biochem*, 2016, 160(2): 77-85. DOI: 10.1093/jb/mvw037.
- [6] Ter Telgte A, van Leijsen E, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398. DOI: 10.1038/s41582-018-0014-y.
- [7] Yamashita N, Yamane M, Suto F, et al. TrkA mediates retrograde semaphorin 3A signaling through plexin A4 to regulate dendritic branching[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(9): 1802-1814. DOI: 10.1242/jcs.184580.
- [8] Patel Y, Shin J, Sliz E, et al. Genetic risk factors underlying white matter hyperintensities and cortical atrophy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9517. DOI: 10.1038/s41467-024-53689-1.
- [9] Koohi F, Harshfield EL, Gill D, et al. Optimizing treatment of cardiovascular risk factors in cerebral small vessel disease using genetics[J]. *Brain*, 2024: awae399. DOI: 10.1093/brain/awae399.
- [10] 姜帅, 吴波. 腔隙性脑梗死的历史、现状及展望[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(2): 212-219. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220412-00294.
- [11] Koohi F, Harshfield EL, Shatunov A, et al. Does thrombosis play a causal role in lacunar stroke and cerebral small vessel disease? [J]. *Stroke*, 2024, 55(4): 934-942. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.044937.
- [12] Parodi L, Comeau ME, Georgakis MK, et al. Deep resequencing of the 1q22 locus in non-lobar intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2024, 95(2): 325-337. DOI: 10.1002/ana.26814.
- [13] Luckey AM, Ghosh S, Wang CP, et al. Biological validation of peak-width of skeletonized mean diffusivity as a VCID biomarker: the MarkVCID consortium[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(12): 8814-8824. DOI: 10.1002/alz.14345.
- [14] Chen H, Du H, Yi F, et al. Artificial intelligence-assisted oculo-gait measurements for cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(12): 8516-8526. DOI: 10.1002/alz.14288.
- [15] 杜瑞杰, 薛雨婷, 卢春强. 中老年高血压与非高血压患者脑小血管病影像标志物的定量磁共振比较[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(28): 2619-2625. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240110-00076.
- [16] van den Kerkhof M, Voorter P, Canjels L, et al. Time-efficient measurement of subtle blood-brain barrier leakage using a T(1) mapping MRI protocol at 7 T[J]. *Magn Reson Med*, 2021, 85(5): 2761-2770. DOI: 10.1002/mrm.28629.
- [17] van den Kerkhof M, de Jong J, Voorter P, et al. Blood-brain barrier integrity decreases with higher blood pressure: a 7T DCE-MRI study[J]. *Hypertension*, 2024, 81(10):



- 2162-2172. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22617.
- [18] 张劲松, 张雪梅, 蒋云. 脑淀粉样血管病的病理影像和临床特点[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(4):472-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2023.04.019.
- [19] 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. DOI: 10.1038/s41467-023-39693-x.
- [20] DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, et al. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis, clinical implications, and management strategies in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(9):1173-1182. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.724.
- [21] Smith EE, Crites S, Wang M, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with emotional dysregulation, impulse dyscontrol, and apathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22):e022089. DOI: 10.1161/JAHA.121.022089.
- [22] Block H, Rossaint J, Zarbock A. The fatal circle of NETs and NET-associated DAMPs contributing to organ dysfunction[J]. *Cells*, 2022, 11(12):1919. DOI: 10.3390/cells11121919.
- [23] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis[J]. *Science*, 2015, 349(6245):316-320. DOI: 10.1126/science.aaa8064.
- [24] Huang H, Deng X, Wang Y, et al. Chronic stress exacerbates cerebral amyloid angiopathy through promoting neutrophil extracellular traps formation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(43): e2404096. DOI: 10.1002/advs.202404096.
- [25] Wardlaw JM. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1-2):66-71. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.042.
- [26] 王为森, 孙旭, 李丙翰, 等. 磁共振技术评估血脑屏障破坏在血管性认知障碍中的应用研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(7): 795-799. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240220-00102.
- [27] Li Y, Ying Y, Yao T, et al. Decreased water exchange rate across blood-brain barrier in hereditary cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2023, 146(7): 3079-3087. DOI: 10.1093/brain/awac500.
- [28] Ling C, Zhang J, Shao X, et al. Diffusion prepared pseudo-continuous arterial spin labeling reveals blood-brain barrier dysfunction in patients with CADASIL[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(10):6959-6969. DOI: 10.1007/s00330-023-09652-7.
- [29] Walsh J, Tozer DJ, Sari H, et al. Microglial activation and blood-brain barrier permeability in cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2021, 144(5):1361-1371. DOI: 10.1093/brain/awab003.
- [30] Shao X, Jann K, Ma SJ, et al. Comparison between blood-brain barrier water exchange rate and permeability to gadolinium-based contrast agent in an elderly cohort[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 571480. DOI: 10.3389/fnins.2020.571480.
- [31] Ying Y, Li Y, Yao T, et al. Heterogeneous blood-brain barrier dysfunction in cerebral small vessel diseases[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(7): 4527-4539. DOI: 10.1002/alz.13874.
- [32] Barnes SR, Ng TS, Santa-Maria N, et al. ROCKETSHIP: a flexible and modular software tool for the planning, processing and analysis of dynamic MRI studies[J]. *BMC Med Imaging*, 2015, 15: 19. DOI: 10.1186/s12880-015-0062-3.
- [33] Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18190-18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013.
- [34] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4878. DOI: 10.1038/s41467-018-07318-3.
- [35] Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain[J]. *Elife*, 2018, 7:e40070. DOI: 10.7554/eLife.40070.
- [36] Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(6):845-861. DOI: 10.1002/ana.24271.
- [37] Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Publisher correction: functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 564(7734):E7. DOI: 10.1038/s41586-018-0689-7.
- [38] Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191. DOI: 10.1038/s41586-018-0368-8.
- [39] Blanco-Duque C, Chan D, Kahn MC, et al. Audiovisual gamma stimulation for the treatment of neurodegeneration[J]. *J Intern Med*, 2024, 295(2): 146-170. DOI: 10.1111/joim.13755.
- [40] Murdock MH, Yang CY, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid[J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 149-156. DOI: 10.1038/s41586-024-07132-6.
- [41] Webb A, Birks JS, Feakins KA, et al. Cerebrovascular effects of sildenafil in small vessel disease: the OxHARP trial[J]. *Circ Res*, 2024, 135(2): 320-331. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324327.
- [42] Brown RB, Tozer DJ, Loubière L, et al. MINocyclinE to Reduce inflammation and blood-brain barrier leakage in small Vessel disease (MINERVA): a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled experimental medicine trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(6):3852-3863. DOI: 10.1002/alz.13830.
- [43] Dupré N, Drieu A, Joutel A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(10):e172841. DOI: 10.1172/JCI172841.
- [44] Gravestijn G, Rutten JW, Cerfontaine MN, et al. Disease severity staging system for NOTCH3-associated small vessel disease, including CADASIL[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(1):49-60. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.4487.
- [45] 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. 中国脑淀粉样血管病诊治共识(2023版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(10):1051-1074. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240521-00355.
- [46] 陈玮琪, 徐佳洁, 陆瑶, 等. 中国脑小血管病的神经影像学诊断标准及名词标准化定义——来自中国卒中学会的专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2024, 19(4):375-404. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.04.002.

