

## • 综 述 •

## 脑小血管病的认识及治疗

李峰 任英杰 燕军 黄金良 马军杰

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)02-0245-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.032

脑小血管病是指颅内小动脉及微小动脉病变,从而导致脑组织缺血或出血性损害,临床表现以无症状性及伴有认知功能障碍为主。目前尚无针对性治疗方法。本研究从脑小血管病的研究现状、发病机制、临床特征以及治疗方面进行综述。

随着医学影像学的技术进展,脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)逐渐被医学工作者认识和关注,对其诊断和治疗有了很大进步<sup>[1]</sup>。CSVD的定义为颅内小动脉及微小动脉的病变及其他多种病因<sup>[2]</sup>所致的病理、影像学改变及引起脑组织的缺血或者出血性损害,出现临床症状的一组综合征。从神经解剖学角度定义其包括小动脉、小静脉、细动脉、毛细血管性病变导致的缺血性或出血性脑卒中<sup>[3]</sup>。CSVD被认为是脑卒中、血管性痴呆最常见的发病危险因素<sup>[4]</sup>。

国外研究显示,70岁以上普通人群中约有10%~30%的人患有脑小血管病。在血管病认知功能损害的人群中脑小血管病患者率约为60%;30%的阿尔兹海默病患者合并脑小血管病。CSVD是血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment,VCI)的常见病因及病理改变<sup>[5]</sup>。脑小血管病与一般意义上动脉粥样硬化有着一定的不同之处。在一组被称为动脉硬化的血管病中动脉粥样硬化是最常见、最重要的一种,其特点是动脉管壁增厚变硬、失去弹性和管腔缩小,在动脉内膜上积聚的脂质外观呈黄色粥样。动脉粥样硬化主要累及大中型动脉,其临床表现主要以受累器官的表现为主,动脉弹性下降,会出现高血压病;动脉狭窄会导致血液不畅等;如果发生在冠状动脉上就是冠心病。脑小血管病损害的则是小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉等,表现为腔隙性脑梗死、小皮层梗死、皮层萎缩、脑白质变性、微出血和血管周围腔隙扩大<sup>[5]</sup>,临床上的主要症状更侧重于精神障碍如认知、情感障碍,或严重认知的损害如抑郁、淡漠、日常生活能力下降等,临床表现不太明显,容易被人忽视。同样,脑小血管病与动脉粥样硬化也存在许多相似之处,例如危险因素都包括高龄、高血压病、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、吸烟以及遗传因素等。对于脑小血管病的诊断尚无明确的标准,目前对于其认识仍处于探索的阶段,因此普及脑小血管病这一概念,引起人们对其重视变得尤为重要。

## 1 发病机制

近年来,对于脑小血管病的发病机制的研究存在一定的争议,虽然已经取得一定的进展,但也因此对脑小血管病的临床诊断与治疗产生了一定的阻碍。临床医师对其发病机制有不同的理解,Schmidt等<sup>[6]</sup>提出了脑白质病变与腔隙性脑梗死在发病机制上存在重叠,因其发现长期慢性低灌注导致脑白质病变。Bailey等<sup>[7]</sup>认为脑小血管病的发病机制为颅内小穿支动脉的闭塞所导致;Wardlaw等<sup>[8]</sup>发现在MRI上显示为腔隙性脑梗死或脑白质病变的脑小血管病是因血管内皮受损导致血脑屏障功能障碍,从而导致脑组织低灌注、脑实质受损;同时也发现脑微出血也和腔隙性脑梗死和脑白质病变相关,称其为脑小血管病的另一种亚型。

总之,目前脑小血管病的具体发病机制尚无定论,可能与脑低灌注、慢性缺血、脑血管内皮功能障碍、遗传因素及炎症反应等因素有关<sup>[9]</sup>。需临床进一步研究证实,因其决定关键的治疗方向,其发病机制也是未来研究的重中之重。

## 2 临床特征

## 2.1 脑缺血性改变

脑小血管病的临床表现包括腔隙性脑梗死(lacunar infarct,LI)和缺血性脑白质改变(white matter lesions,WML)。有研究显示,关键部位的LI及其多发性是导致认知功能障碍的独立预测因素<sup>[10]</sup>。无症状LI导致认知功能障碍也逐渐引起研究者的关注。Chen<sup>[11]</sup>指出,无症状性LI相对于症状性LI的患者反而可能更容易出现认知功能障碍。

缺血性脑白质病变临床无特殊表现,但缺血性脑白质病变与认知功能减退有密切关系。临床表现为认知功能障碍、运动功能障碍、慢性进行性痴呆、情感障碍及缺血性脑卒中<sup>[12]</sup>。通常表现为心理活动过程的速度变化、注意力、语言和视觉空间记忆力的改变<sup>[13]</sup>。WML的发病率随年龄的增加而增加,一般年龄增加10岁,发病率增加2~3倍<sup>[14]</sup>。因脑小血管病变导致的腔隙性脑梗死临床一般表现为无症状性脑梗死,但其合并症状性缺血性脑卒中时可大大增加痴呆发生率及患者抗凝治疗时出血的风险。Gioia LC<sup>[15]</sup>认为具有认知功能联络作用的长联合纤维的受损是WML导致认知功能障碍的主要原因。多项研究也表明,WML是导致认知功能障碍的危险因素<sup>[16-18]</sup>。WML患者认知功能障碍表现在执行力方面和信息加工速度方面的受损最为明显<sup>[19]</sup>。

(上接第 246 页)

- [14] Turk M, Zupan M, Zaletel M, et al. Carotid arterial hemodynamic in ischemic leukoaraiosis suggests hypoperfusion mechanism[J]. *Eur Neurol*, 2015, 73(5/6): 310-315.
- [15] Gioia LC, Kate M, Choi V, et al. Ischemia in intracerebral hemorrhage is associated with leukoaraiosis and hematoma volume, not blood pressure reduction[J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1541-1547.
- [16] Yan T, Yu JR, Zhang YP, et al. Analysis on correlation of white matter lesion and lacunar infarction with vascular cognitive impairment[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14119-14122.
- [17] Maniega SM, Valdés Hernández MC, Clayden JD, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 909-918.
- [18] Pavlovic AM, Pekmezovic T, Tomic G, et al. Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(Suppl 3): S37-S43.
- [19] Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(3): 157-165.
- [20] Yoon B, Shim YS, Cheong HK, et al. White matter hyperintensities in mild cognitive impairment; clinical impact of location and interaction with lacunes and medial temporal atrophy[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(5): e365-e372.
- [21] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds; systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 8): 1988-2003.
- [22] 范玉华, 莫仲棠, 许志辉, 等. 腔隙性脑梗塞患者脑内微出血的发生、分布及其意义[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2003, 29(4): 244-248.
- [23] Wu Y, Chen T. An Up-to-Date review on cerebral microbleeds[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6): 1301-1306.
- [24] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 934-943.
- [25] Wang Z, Wong A, Liu W, et al. Cerebral microbleeds and cognitive function in ischemic stroke or transient ischemic attack patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 40(3/4): 130-136.
- [26] Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 2005-2009.
- [27] Gorelick PS. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American Stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [28] Chan SL, Sweet JG, Cipolla MJ. Treatment for cerebral small vessel disease; effect of relaxin on the function and structure of cerebral parenchymal arterioles during hypertension [J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 3917-3927.

(2018-09-06 收稿)

患者执行功能及日常生活能力的障碍与脑室旁白质变性也息息相关<sup>[20]</sup>。

## 2.2 脑出血性改变

脑小血管病的出血性改变通常表现为脑内微出血,此类出血的发生率占脑出血患者总数的23%~90%<sup>[21]</sup>。同时有研究发现腔隙性脑梗死患者同时合并有脑内微出血的发生率高达27%<sup>[22]</sup>。脑内微出血(cerebral microbleeds, CMBs)的好发部位最常见于皮质和皮质下区域、丘脑、基底节及幕下结构,可同时出现在脑内多个部位。多项研究显示CMBs可以导致认知功能障碍<sup>[23]</sup>,且CMBs数量及病变部位直接与认知功能障碍和痴呆相关<sup>[24]</sup>。Wang等<sup>[25]</sup>的研究显示,位于脑深部的CMB大都影响认知功能,主要侵害注意力。

由于脑内微出血的发病率与年龄密切相关,随着年龄的增长,脑内微出血的发病率逐渐增高,而其又是有出血倾向的小血管病的主要标志,因此脑内微出血的研究对于老年人预防出血具有重要意义。在脑淀粉样变性患者中脑卒中病程中出现脑内微出血的患者将来复发的可能性增加,脑内微出血成为潜在血管病严重程度的标志,因此深入的研究对脑卒中患者制定治疗方法及判断预后、病程发展、转归均有重要的意义<sup>[26]</sup>。

## 2.3 认知功能障碍

脑小血管病导致的认知功能障碍占血管性认知损害约70%,是血管性认知功能障碍的主要原因<sup>[27]</sup>。主要表现为隐匿性的或者慢性进展性的认知功能障碍,其程度随脑小血管病的病情进展而加重。其临床表现主要为注意力及执行能力的下降,或表现为对外界信息的处理速度下降、语言流畅性降低及延迟回忆的下降等,行为症状的改变主要以ADL(日常生活活动能力)下降为主,又通常伴有抑郁、表情淡漠、情绪失控等。认知功能损害的评估主要通过智能量表进行,目前通用的量表首选简易精神状态检查(MMSE)量表和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)。

## 3 治疗

从解剖学角度讲脑小血管的生理功能主要有头部血液供应、脑部血流量的调节和血脑屏障。脑小血管一旦发生病变,就会导致这些功能逐渐丧失,随之出现相应功能区的临床症状。由于脑小血管病的损伤部位一般比较局限,又决定了其临床症状的隐匿和缓慢。如何有效防治脑小血管病及其并发症越来越引起医学工作者的广泛关注。

但截至目前尚无一项针对脑小血管病的临床指南,也无针对性的临床试验,所以现在对于脑小血管病无特殊药物治疗方法<sup>[28]</sup>。对于无症状的CSVD目前主张以调整生活方式为主,不主张药物治疗。目前临床研究主要倾向于脑卒中的治疗以及认知功能障碍的治疗。缺血性卒中治疗以静脉溶栓和抗血小板聚集为主,辅以二级预防治疗包括降压、调脂、调节血糖及调整生活方式等。脑小血管病导致的认知障碍的治疗目前临床上应用较多的药物为钙离子拮抗剂、兴奋性氨基酸阻断剂以及胆碱酯酶抑制剂等,但其效果仍存有争议,尚需大型临床试验证实。中医对于认知功能障碍的治疗有其独特的优势,《内经》中指出:“脑为髓之海”。清代王

清任的《医林改错》中从解剖学的角度证实了“脑为髓之海”的理论,为“活血化瘀”、“填精补髓”、“化痰开窍”等方法治疗脑病提供理论基础。

## 4 结束语

随着人口老龄化进程的加快,脑小血管病的发病率也随之升高,尽早制定出一套有效防治的方法成为脑血管疾病工作中的一项艰巨任务。运用中西医结合的方法预防和治疗CSVD,使得该病得到有效的防治,由此能够有效地减少脑小血管病的致死率、致残率,降低发病率,提高人们的健康生活质量,对家庭及社会都具有长远的意义。

## 参 考 文 献

- [1] Yassi N, Desmond PM, Masters CL. Magnetic resonance imaging of vascular contributions to cognitive impairment and dementia[J]. J Mol Neurosci, 2016, 60(3): 349-353.
- [2] De Silva TM, Faraci FM. Microvascular dysfunction and cognitive impairment[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(2): 241-258.
- [3] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes[J]. Int J Stroke, 2012, 7(1): 36-46.
- [4] Thompson CS, Hakim AM. Living beyond our physiological means; small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function; a unifying hypothesis[J]. Stroke, 2009, 40(5): 322-330.
- [5] Ostergaard L, Engedal TS, Moreton FA, et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2016, 36(2): 302-325.
- [6] Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, et al. Progression of leukoariosis and cognition[J]. Stroke, 2007, 38(9): 2619-2625.
- [7] Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, et al. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans; a systematic review[Z], 2012: 591.
- [8] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5): 483-497.
- [9] Ihara M, Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2016, 47(2): 554-560.
- [10] Kalara RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5): 915-925.
- [11] Chen Y, Wang A, Tang J, et al. Association of white matter integrity and cognitive functions in patients with subcortical silent lacunar infarcts[J]. Stroke, 2015, 46(4): 1123-1126.
- [12] Helenius J, Henninger N. Leukoariosis burden significantly modulate the association between infarct volume and National Institutes of Health stroke scale in ischemic stroke[J]. Stroke, 2015, 46(7): 1857-1863.
- [13] Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences; Rotterdam Scan study[J]. Stroke, 2008, 39(10): 2712-2719.

(上接第 246 页)

- [14] Turk M, Zupan M, Zaletel M, et al. Carotid arterial hemodynamic in ischemic levkoaraiosis suggests hypoperfusion mechanism[J]. *Eur Neurol*, 2015, 73(5/6): 310-315.
- [15] Gioia LC, Kate M, Choi V, et al. Ischemia in intracerebral hemorrhage is associated with leukoaraiosis and hematoma volume, not blood pressure reduction[J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1541-1547.
- [16] Yan T, Yu JR, Zhang YP, et al. Analysis on correlation of white matter lesion and lacunar infarction with vascular cognitive impairment[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14119-14122.
- [17] Maniega SM, Valdés Hernández MC, Clayden JD, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 909-918.
- [18] Pavlovic AM, Pekmezovic T, Tomic G, et al. Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(Suppl 3): S37-S43.
- [19] Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(3): 157-165.
- [20] Yoon B, Shim YS, Cheong HK, et al. White matter hyperintensities in mild cognitive impairment; clinical impact of location and interaction with lacunes and medial temporal atrophy[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(5): e365-e372.
- [21] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds; systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 8): 1988-2003.
- [22] 范玉华, 莫仲棠, 许志辉, 等. 腔隙性脑梗塞患者脑内微出血的发生、分布及其意义[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2003, 29(4): 244-248.
- [23] Wu Y, Chen T. An Up-to-Date review on cerebral microbleeds[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6): 1301-1306.
- [24] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 934-943.
- [25] Wang Z, Wong A, Liu W, et al. Cerebral microbleeds and cognitive function in ischemic stroke or transient ischemic attack patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 40(3/4): 130-136.
- [26] Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 2005-2009.
- [27] Gorelick PS. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American Stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [28] Chan SL, Sweet JG, Cipolla MJ. Treatment for cerebral small vessel disease; effect of relaxin on the function and structure of cerebral parenchymal arterioles during hypertension [J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 3917-3927.

(2018-09-06 收稿)