



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.003>

· 综述与讲座 ·

血压异常致脑小血管病相关认知障碍研究进展

陈明月 韩燕

【摘要】 血压异常(包括高血压和血压变异性)是脑衰老相关的小血管病及其相关认知障碍的主要危险因素,尤其在老年人群中,长期的血压异常可导致脑血管损伤和认知功能下降。本文综述了血压异常引起的脑小血管病(CSVD)相关认知障碍的最新研究进展,涵盖白质损伤、皮层下灰质损害、脑网络连接改变、神经炎症和脑类淋巴系统等病理机制,并探讨了中西医结合治疗在改善认知功能和减缓 CSVD 进展中的潜力。中西医结合治疗和综合干预措施具有积极效果,未来需通过大规模随机对照试验进一步验证其有效性与安全性,以推动个体化治疗方案的制定。

【关键词】 脑小血管病; 血压异常; 血压变异性; 脑类淋巴系统; 认知障碍

【中图分类号】 R743.1; R741.0

【文献标识码】 A

在当代医学领域,脑血管疾病已成为全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一。其中,脑小血管病(CSVD)因其较高的发病率和对认知功能的潜在影响而备受关注。CSVD 是一组复杂的微血管病变,涉及脑内小动脉、微静脉及毛细血管的损伤,这些病变可能导致脑白质损伤、认知功能下降,甚至痴呆。随着社会老龄化的加剧,CSVD 的患病率逐年上升,给个人、家庭及社会医疗系统带来了沉重的负担。因此,深入理解 CSVD 的病理机制,探索有效的预防和治疗策略,已成为神经内科领域的重要任务。本文将从血压异常这一关键因素出发,综述 CSVD 的最新研究进展,旨在为临床实践提供科学依据,为未来的研究方向指明道路。

一、CSVD 概述

CSVD 是一组由多种病因导致的脑小血管结构和功能异常,从而引发一系列临床症状和影像学改变的病理综合征。主要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,其中脑小血管的范围包括脑小动脉(直径 100 ~ 400 μm)、微动脉(直径 40 ~ 100 μm)及毛细血管、微静脉和小静脉。过去对于 CSVD 的分类和定义存在一定的混淆,导致了多种术语被用来描述相似的病理状态,如皮层下小梗死和

脑白质病变等,这种不统一的术语使用在临床实践和科学研究中引起了一定的混乱。2013 年 STRIVE-1 标准^[1]发布,统一了对 CSVD MRI 表现的认识,并规范了相关术语的应用,解决了此前在该领域的分类和定义上的混淆。2023 年由 50 位国际专家和 4 位外部顾问组成的工作组在 Lancet Neurology 上公布了 CSVD 神经影像标准的更新版 STRIVE-2 指南^[2],对 CSVD 的定义和影像学标准行了规范化。同年,我国专家进一步发布共识^[3],对 CSVD 进行了标准化定义,并指出其诊断主要依赖于影像学检查且规范了其评估及诊断标准。

根据临床表现,CSVD 分为急性和慢性两大类^[4-6]。急性 CSVD 包括腔隙性脑梗死和脑实质出血,而慢性 CSVD 则包括脑白质高信号(WMH)、微出血、腔隙、血管周围间隙扩大及脑萎缩。慢性 CSVD 的临床表现通常缺乏特异性,可能导致认知功能下降,但部分患者可以没有明显症状。需强调的是,脑衰老相关的小血管病越来越被认为是一组综合征,而非单一疾病诊断,其中包括高血压相关小血管病、遗传性小血管病及脑淀粉样血管病(CAA)等多种病理改变。

二、血压异常导致 CSVD 的机制

血压异常包括高血压和血压变异性增加,通过多种机制导致 CSVD 的发生和发展,进而引发认知障碍。高血压会引起血管结构和功能的改变,导致血管壁增厚、硬化及内膜中膜增生,造成血管顺应性下降,从而加重脑部微循环障碍^[7]。这种结构性改变增加了脑

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82274304)

作者单位:200080 上海,上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院
神经内科 上海中医药大学岳阳临床医学院

通讯作者:韩燕, E-mail: hanyan@shutcm.edu.cn

小血管破裂和狭窄的风险,尤在老年患者中,非构型和超构型血压昼夜节律异常进一步加剧此过程^[8]。高血压可能通过损害血脑屏障(BBB)的完整性,导致血清中氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)水平升高,同时降低机体的抗氧化能力。这种变化使得脑组织更容易受到有害物质的侵害,进而引发神经元损伤和脑部炎症反应^[9]。

1. 血压变异性对 CSVD 的影响

血压变异性是影响 CSVD 的重要因素^[10],既包括高血压患者中的血压波动,也包括正常血压人群中的血压波动增加,二者均可能导致血管壁损伤,增加血管破裂和狭窄的风险,从而加速 CSVD 的发展。在高血压患者中,血压的过度波动可能导致血管壁持续损伤,引发血管壁增厚、硬化及内膜中膜的增生,这些结构性改变不仅降低了血管的顺应性,还可能引发脑部微循环障碍,增加脑小血管破裂和狭窄的风险。2023 年, Rashid 等^[11]研究表明,高血压合并血压变异性增加会加速脑小血管的损害。而在血压正常人群中,血压波动的增加也与脑小血管的早期结构损伤有关,通常表现为脑白质病变和皮层下灰质退化^[12],尤其可表现为脑白质病变和皮层下灰质退化。这种血压波动性导致的脑小血管损伤常与焦虑、抑郁和睡眠障碍等早期临床症状相关^[13]。

血压变异性通过机械损伤血管壁、增加氧化应激、破坏 BBB 等机制影响着 CSVD,导致血管炎症、神经元损伤和脑部炎症。对于高血压和正常血压人群,良好的血压控制能减少这些风险,保护脑部微循环,预防 CSVD。

2. CAA 与高血压性动脉病(HA)

CAA 和 HA 是两种最常见的小血管疾病。全脑尸检可明确诊断, MRI 上 CAA 通常表现为局限于脑叶出血性病变,而 HA 相关出血性病变通常位于深部脑结构^[14]。深部和脑叶混合性出血可能提示 HA^[15]。在 MRI 上,两种疾病的受累脑区部分重叠,区分 CAA 和 HA 有时具有挑战性,尤其在疾病早期阶段^[16]。WMH 也是 CAA 和 HA 的小血管疾病相关 MRI 特征。在 HA 中, WMH 更常见于基底节周围,而在 CAA 中可见到皮层下多发斑点状 WMH。据报道, CAA 患者的 WMH 主要分布在后部脑区,而 HA 患者的 WMH 更倾向于前部脑区^[17]。

三、CSVD 相关认知障碍病理机制中的脑类淋巴系统与免疫调节机制

CSVD 相关认知障碍的病理生理机制复杂,涉及多方面的病理变化。高血压、血压变异性增加和动脉

粥样硬化等因素均可导致脑小血管的结构改变,包括血管壁增厚、硬化、弹性下降、脑部微血管的灌注功能受损,尤其是在脑白质区^[18],均可导致 WMH 和认知功能下降。相关影像学研究表明, WMH 与认知功能下降密切相关,且其严重程度与脑白质的血流灌注减少有关^[19]。

1. 脑类淋巴系统的作用

脑类淋巴系统在代谢废物清除和维持脑内稳态中发挥重要作用,是近年来 CSVD 研究的焦点^[20]。脑类淋巴系统包括胶质淋巴系统和脑膜淋巴管,胶质淋巴系统通过星形胶质细胞足突上的水通道蛋白 4(AQP4)介导脑脊液和组织液的交换流动,清除代谢废物,如乳酸、 β -淀粉样蛋白和 α -突触核蛋白等有毒物质。这一过程在衰老过程中可能出现功能下降,导致代谢废物的积累,加剧与年龄相关的神经退行性疾病,如阿尔茨海默病和帕金森病的进展。脑膜淋巴管则通过脑脊液的引流,连接中枢神经系统(CNS)与外周免疫系统,在免疫监视和废物清除中起重要作用。近年来研究表明,改善脑类淋巴系统的功能,如增加 AQP4 表达可能有助于延缓神经退行性疾病的进程^[7,21]。

2. 脑免疫系统的作用

近年来的研究结果发现, CNS 边界的脑膜、脉络丛和血管周围间隙等是免疫细胞的栖息地^[22-23],这些免疫细胞在大脑免疫监视和防御中发挥着关键作用^[24]。脑膜中的淋巴管和胶质淋巴系统在废物清除、免疫调节中起着重要作用,颅骨骨髓和颈淋巴结与 CNS 相互连接,参与大脑的免疫调节。这些新发现挑战了大脑“免疫特权”的传统观念,认为大脑能够与周围免疫系统进行交流,以实现最佳的免疫监视和功能。

四、CSVD 相关认知障碍的临床研究进展

近年来,关于 CSVD 相关认知障碍的临床研究取得了显著进展。流行病学研究表明, CSVD 与血压异常、糖尿病等多种危险因素密切相关^[25],尤其是长期的血压变异性增加可加速 CSVD 的进展,并与认知障碍显著相关^[26]。影像学技术的进步为 CSVD 的早期诊断和评估提供了有效工具^[27], MRI 和三维动脉自旋标记(3D-ASL)等技术可精确评估 WMH、脑微出血等特征,从而预测认知功能损害的风险^[28]。

五、治疗策略

1. 西医治疗策略

血压控制与预防和治疗 CSVD 息息相关。老年高血压患者的 24 小时平均收缩压、最高收缩压和清晨收缩压水平升高,以及异常的血压昼夜节律,均是导致

CSVD 发生的重要危险因素。因此,严格管理血压,特别是关注血压的昼夜节律变化,对预防 CSVD 具有重要意义。同时,降低血压变异性对减少脑小血管损伤也具有重要意义,尤其是在高血压和血压波动较大的患者中。降低血清同型半胱氨酸(Hcy)水平也是预防 CSVD 的重要策略^[29]。叶酸联合甲钴胺的治疗方案能够有效降低 Hcy 水平,从而改善患者的认知功能和神经功能,降低脑白质病变的风险。

抗炎治疗亦为 CSVD 临床治疗的重要一环。炎症反应是 CSVD 发病的重要机制之一,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)等炎症指标升高与脑微出血的发生密切相关^[30]。通过抗炎治疗手段可减缓 CSVD 的进展,降低脑微出血的发生风险^[31]。此外,血脂调节也在 CSVD 干预中具有关键作用^[32]。高水平的甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)与脑微出血的发生率增加相关^[33],阿托伐他汀等他汀类药物不仅能够改善 CSVD 患者的认知功能和日常生活能力,还能够有效预防动脉粥样硬化,减少颈动脉斑块的形成,从而阻止 WMH 的加重^[34]。

2. 中医药治疗

中医治疗 CSVD 强调辨证论治,依据患者的个体证型进行针对性治疗。CSVD 患者的主要证型包括痰湿壅盛、阴虚阳亢等^[35]。中药在改善 CSVD 相关认知障碍方面显示出独特的优势。林金财等^[36]研究显示利用通心络胶囊对应治疗气虚血瘀络阻型患者不仅能够有效改善患者脑血流灌注,还可降低炎症水平,促进认知功能恢复。此外,张现伟等^[37]开展临床研究发现六味地黄丸能有效改善 CSVD 伴非痴呆型血管性认知障碍患者的认知功能,优化血液流变学指标,并增强脑血流灌注水平,从而有助于全面提升患者的治疗效果。

3. 中西医结合治疗

中西医结合治疗能够充分发挥两者优势,取得更为显著的疗效。例如,采用互联网式延续性中医护理干预结合西医治疗,对于伴有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)的老年 CSVD 患者^[38],不仅可显著改善其认知功能,还能够提高生活质量,进一步提升临床治疗的有效性。此外,生活方式的干预在 CSVD 的治疗中也至关重要^[39]。在药物治疗的基础上,患者应结合健康的生活方式改善,如调节饮食结构、进行适当的体育锻炼、戒烟限酒,尤其要关注睡眠质量,积极治疗失眠等睡眠障碍。这些措施都有助于改善 CSVD 预后,并减缓疾病进展。

六、结论与展望

高血压是引起 CSVD 及相关认知障碍的关键危险

因素,特别是在老年人群中,长期未良好控制血压会加剧 CSVD 的进展和认知功能的衰退。为了改善 CSVD 患者的临床症状和预后,严格控制血压、减少血压波动及采用多种药物联合治疗尤为重要。中西医结合治疗在改善脑血流、减轻炎症反应和优化认知功能方面展现了独特的优势。

未来研究的方向应聚焦于深入探索 CSVD 的病理生理机制,特别是脑类淋巴系统和脑免疫系统的作用,以及如何通过生物标志物进行早期诊断和干预。此外,开发新的中西医结合干预和治疗策略,制定个体化治疗方案,进一步验证其有效性和安全性,将为 CSVD 患者提供更有效的治疗手段。

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] Correction to Lancet Neurol 2023; 22: 578-90 [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(9):e10.
- [3] 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):376-404.
- [4] Hannawi Y. Cerebral Small Vessel Disease: a Review of the Pathophysiological Mechanisms[J]. *Transl Stroke Res*, 2023. [Online ahead of print]
- [5] 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.
- [6] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(3):83-92.
- [7] Sibley IJ, Nation DA. 24-Hour Blood Pressure Variability Via Ambulatory Monitoring and Risk for Probable Dementia in the SPRINT Trial[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2024, 11(3):684-692.
- [8] Guo HF, Wu Y, Li J, et al. Analysis of the relationship between blood pressure variability and subtle cognitive decline in older adults[J]. *World J Psychiatry*, 2023, 13(11):872-883.
- [9] Chiu TJ, Yeh JT, Huang CJ, et al. Blood pressure variability and cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(8):1463-1482.
- [10] Yang L, Wu Q, Hao Y, et al. Self-management behavior among patients with diabetic retinopathy in the community: a structural equation model[J]. *Qual Life Res*, 2017, 26(2):359-366.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Zheng G, Zhou B, Fang Z, et al. Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Cognitive Decline Among Patients With Hypertension: A Pooled Analysis of 3 National Prospective Cohorts[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(13):e35504.
- [14] Deasy L, Laurent-Chabalier S, Wacogne A, et al. Diagnostic Accuracy of Posterior/Anterior Periventricular WMH Ratio to Differentiate CAA From Hypertensive Arteriopathy[J]. *Stroke*, 2024, 55(8):2086-2093.
- [15] Li Y, Ishikawa H, Matsuyama H, et al. Hypertensive Arteriopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy in Patients with Cognitive Decline and Mixed Cerebral Microbleeds[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(4):1765-1774.
- [16] Charidimou A, Boulouis G, Haley K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy[J]. *Neurology*, 2016, 86(6):505-511.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.004

· 综述与讲座 ·

肠道菌群在脑小血管病相关认知障碍中的研究进展

冯一苇 郑璐

[摘要] 脑小血管病(CSVD)是一种广泛影响大脑的慢性重大疾病,其与认知障碍密切相关。在严重的人口老龄化背景下,CSVD 给家庭和社会带来了沉重的疾病负担和经济压力。近年来,越来越多的研究发现肠道菌群在 CSVD 的发生与发展中起着关键作用。肠道菌群通过影响免疫炎症反应、血脑屏障的通透性及神经递质等途径,在 CSVD 相关认知障碍中发挥着重要作用。本文将介绍肠道菌群与 CSVD 及其相关认知障碍的最新研究进展,为 CSVD 的治疗提供更多的思路。

[关键词] 脑小血管病; 认知障碍; 肠道微生物群; 脑肠轴

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A

脑小血管病(CSVD)是由多种因素影响脑内小动

脉、微动脉、毛细血管、小静脉及微静脉,引发的一系列临床、影像和病理综合征。这些改变不仅损害大脑白质的结构完整性,还会影响灰质的功能连接,从而影响认知功能。CSVD 被认为是导致认知障碍的主要原因之一。近年研究结果表明,肠道菌群与 CSVD 的发展

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82101402)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科

通讯作者:郑璐,E-mail:zhenglul6@mail.sysu.edu.cn

- [17] Ye X, Jia Y, Song G, et al. Apolipoprotein E varepsilon2 Is Associated with the White Matter Hyperintensity Multispot Pattern in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2024, 15 (1): 101-109.
- [18] Moeldijk SS, Ikram MA. Cerebral Small Vessel Disease in Population-Based Research: What are We Looking at -and What not? [J]. Aging Dis, 2024, 15 (4): 1438-1446.
- [19] Fjorstad CM, Sudre CH, Young AL, et al. Presumed small vessel disease, imaging and cognition markers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [J]. Brain Commun, 2021, 3 (4): fcab226.
- [20] Li WP, Sun Y, Yan X, et al. [Correlation between spatial navigation disorder and white matter hyperintensity in patients with mild cognitive impairment] [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020, 100 (33): 2607-2611.
- [21] Zhang X, Wang Y, Jiao B, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: associations with perivascular space volume and cognitive function [J]. Eur Radiol, 2024, 34 (2): 1314-1323.
- [22] Castellani G, Croese T, Peralta RJ, et al. Transforming the understanding of brain immunity [J]. Science, 2023, 380 (6640): eabo7649.
- [23] Cheng Z, Nie W, Leng J, et al. Amygdala and cognitive impairment in cerebral small vessel disease: structural, functional, and metabolic changes [J]. Front Neurol, 2024, 15: 1398009.
- [24] Du J, Xu Q. Neuroimaging studies on cognitive impairment due to cerebral small vessel disease [J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4 (2): 99-101.
- [25] Zhang S, Hu Y, Yang H, et al. Value of white matter hyperintensity volume and total white matter volume for evaluating cognitive impairment in patients with cerebral small-vessel disease [J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1096808.
- [26] Wang X, Wang Y, Gao D, et al. Characterizing the penumbra of white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease [J]. Jpn J Radiol, 2023, 41 (9): 928-937.
- [27] Man S, Chen S, Xu Z, et al. Increased Extracellular Water in Normal-Appearing White Matter in Patients with Cerebral Small Vessel Disease [J]. J Integr Neurosci, 2024, 23 (2): 46.
- [28] Rodriguez LF, Toro AR, Pinheiro A, et al. Relation of MRI-Visible Perivascular Spaces and Other MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease [J]. Brain Sci, 2023, 13 (9): 1323.
- [29] Ali HF, Fast L, Khalil A, et al. White matter hyperintensities are an independent predictor of cognitive decline 3 years following first-ever stroke-results from the PROSCIS-B study [J]. J Neurol, 2023, 270 (3): 1637-1646.
- [30] Zhang DD, Cao Y, Mu JY, et al. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study [J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7 (4): 302-309.
- [31] Tao X, Yang C, He J, et al. Serum alkaline phosphatase was independently associated with depression in patients with cerebrovascular disease [J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1184673.
- [32] Qu P, Cheng K, Gao Q, et al. Application Value of Serum Hcy, TLR4, and CRP in the Diagnosis of Cerebral Small Vessel Disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 4025965.
- [33] Huang R, Zhang L, Deng L, et al. White matter hyperintensities combined with serum NLRP3 in diagnosis of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2023, 83 (7): 448-454.
- [34] Zhang J, Liu N, Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease [J]. Panminerva Med, 2019, 61 (4): 439-443.
- [35] 谢文君, 方锐, 王珊珊, 等. 高血压脑小血管病中医证型与靶器官损伤因素的相关性分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23 (12): 4382-4388.
- [36] 林金财, 林素桔, 张佳佳. 通心络胶囊联合尼莫地平对脑小血管病合并认知功能障碍患者的疗效 [J]. 中国医学创新, 2022, 19 (27): 45-49.
- [37] 张宏伟, 刘东生, 陈昕, 等. 六味地黄丸联合丁苯酞胶囊治疗脑小血管病伴非痴呆型血管性认知障碍的临床研究 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49 (23): 3198-3200.
- [38] Kerner NA, Roose SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2016, 24 (6): 496-508.
- [39] Wu B, Liu F, Sun G, et al. Correlation between obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a mendelian randomization study [J]. Genes Genomics, 2023, 45 (9): 1179-1186.

(收稿日期:2024-10-23)

(本文编辑:余晓曼)