

烟雾病血脑屏障损伤的分子机制与临床研究进展

张彩妮, 陈昊良, 王宗启, 韩庆东, 黄亚波*

苏州大学附属第一医院神经外科, 江苏 苏州

收稿日期: 2026年6月13日; 录用日期: 2026年7月6日; 发布日期: 2026年7月14日

摘要

目的: 总结烟雾病血脑屏障损伤的临床证据、分子机制及临床转化价值。方法: 围绕烟雾病中血脑屏障功能异常相关研究, 从影像学评估、生物标志物、遗传易感因素、神经血管单元功能障碍及炎症免疫调控等方面进行归纳分析。结果: 现有研究显示, 烟雾病患者存在不同程度的血脑屏障损伤, 并与疾病分型、出血风险及围手术期并发症密切相关。动态对比增强磁共振成像可评估血脑屏障通透性变化, MMP-9、BK/B1R及VEGF等生物标志物具有潜在评估价值。机制研究提示, RNF213相关病理过程、神经血管单元功能障碍、细胞外基质重塑及炎症免疫异常可能共同参与血脑屏障稳态破坏。结论: 血脑屏障损伤是烟雾病的重要病理特征之一, 进一步阐明其调控机制有助于推动烟雾病精准评估及靶向干预策略研究。

关键词

烟雾病, 血脑屏障, 神经血管单元, RNF213

Mechanisms and Clinical Research Progress of Blood-Brain Barrier Injury in Moyamoya Disease

Caini Zhang, Haoliang Chen, Zongqi Wang, Qingdong Han, Yabo Huang*

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu

Received: June 13, 2026; accepted: July 6, 2026; published: July 14, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张彩妮, 陈昊良, 王宗启, 韩庆东, 黄亚波. 烟雾病血脑屏障损伤的分子机制与临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1043-1051. DOI: 10.12677/acm.2026.1672616

Abstract

Objective: To summarize the clinical evidence, molecular mechanisms, and potential translational value of blood-brain barrier (BBB) injury in moyamoya disease (MMD). **Methods:** Relevant studies on BBB dysfunction in MMD were reviewed, focusing on imaging findings, circulating biomarkers, genetic susceptibility, neurovascular unit dysfunction, and inflammatory responses. **Results:** Increasing evidence indicates that BBB injury is widely present in patients with MMD and is associated with disease phenotype, hemorrhagic risk, and perioperative complications. Imaging studies have demonstrated increased vascular permeability, while biomarkers such as matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), bradykinin/bradykinin B1 receptor signaling molecules, and vascular endothelial growth factor have shown potential value in evaluating BBB dysfunction. Current studies suggest that RNF213-related abnormalities, neurovascular unit dysfunction, extracellular matrix remodeling, and inflammatory responses may collectively contribute to BBB disruption in MMD. **Conclusion:** BBB injury is an important pathological feature of MMD and may participate in disease progression. Further studies are needed to clarify its regulatory mechanisms and promote the development of novel diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords

Moyamoya Disease, Blood-Brain Barrier, Neurovascular Unit, RNF213

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

烟雾病(Moyamoya disease, MMD)是一种以双侧颈内动脉末端及其主要分支进行性狭窄或闭塞, 并伴随颅底异常侧支血管网形成成为特征的慢性脑血管疾病[1]。该病在东亚地区高发, 具有明显的遗传易感性, 其中环指蛋白 213 (Ring Finger Protein 213, RNF213)基因的 p.R4810K 变异被认为是目前最重要的易感位点[2]-[4]。病理学研究显示, 烟雾病主要表现为血管内膜异常增厚、平滑肌细胞增殖、内弹力层波浪样改变以及异常侧支循环形成[4]。尽管颅内外血管重建术能够改善脑灌注并降低卒中发生风险, 但部分患者术后仍可出现脑过度灌注综合征、脑出血及认知功能障碍等不良结局, 提示除血流动力学异常外, 尚存在其他参与疾病发生发展的重要病理机制。

血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)是维持中枢神经系统内环境稳态的重要结构, 由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞终足及基底膜共同组成神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU) [5]。正常情况下, BBB 通过调控物质转运、维持离子稳态及限制炎症细胞浸润, 为神经元提供稳定的微环境。现有研究认为, BBB 功能障碍不仅是多种脑血管疾病的重要病理表现, 还可能参与疾病进展过程。BBB 破坏可导致血管通透性增加、炎症反应放大、神经血管耦联失衡及异常血管重塑, 进一步加重脑组织损伤[5] [6]。

近年来, 多项研究从影像学、生物标志物及基础实验等不同层面提示烟雾病患者存在 BBB 功能异常[7]-[10]。相关研究发现, BBB 损伤与脑过度灌注综合征、脑出血及疾病分期等临床特征密切相关; 同时, 环指蛋白 213 异常、基质金属蛋白酶-9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)活化、炎症免疫反应增强以及神经血管单元功能失衡等因素均可能参与 BBB 损伤过程[8] [9]。然而, 目前关于烟雾病中 BBB 损伤的具体机制及其在疾病进展中的作用仍缺乏系统总结, 相关研究证据分散于遗传学、血管生物学及神经炎症

等多个领域。

基于此,本文围绕烟雾病血脑屏障损伤这一研究热点,系统总结 BBB 损伤的临床证据、分子机制及潜在临床转化价值,重点阐述 RNF213 相关病理过程、MMP-9 介导的细胞外基质重塑、炎症免疫反应以及神经血管单元功能障碍在 BBB 损伤中的可能作用,以期为深入理解烟雾病发病机制及探索新的干预策略提供参考。

2. 烟雾病中血脑屏障损伤的临床证据

2.1. 血脑屏障的结构组成与生理功能

BBB 是维持中枢神经系统稳态的重要结构,由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞终足及基底膜共同构成[1]。其中,脑微血管内皮细胞通过紧密连接形成高度选择性的屏障结构,调控血液与脑组织之间的物质交换;周细胞和星形胶质细胞共同参与脑血流调节、血管稳定性维持及屏障功能调控;基底膜则为血管壁提供结构支撑并维持神经血管单元完整性[1][2]。

BBB 不仅是维持脑内微环境稳定的重要生理屏障,也是脑血管疾病发生发展的关键病理环节[3]。当 BBB 完整性受到破坏时,可导致血管通透性增加、炎症细胞浸润及神经血管耦联异常,进而诱发脑水肿、神经炎症及神经元损伤等病理改变[1][3]。在烟雾病中,长期脑低灌注、异常血管重构及慢性炎症反应均可能影响 BBB 稳态,导致神经血管单元功能障碍。因此,认识 BBB 的结构组成及生理功能,是理解烟雾病相关病理机制的重要基础。

2.2. 影像学技术在血脑屏障损伤评估中的应用

随着神经影像学技术的发展, BBB 功能状态已能够通过多种无创手段进行评估,为揭示 MMD 患者 BBB 损伤提供了重要依据。现有研究显示, MMD 患者除存在脑灌注异常外,还伴有不同程度的血管通透性增加及屏障功能异常,提示 BBB 损伤可能贯穿疾病发生发展的多个阶段[4]。

动态对比增强磁共振成像(Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI)是目前评估 BBB 通透性最常用的影像学方法之一。该技术通过测量容积转移常数(K_{trans})、血管外细胞外间隙容积分数等参数定量反映血管壁通透性变化。研究发现, MMD 患者脑过度灌注综合征发生区域常伴有 K_{trans} 升高,提示局部 BBB 完整性受损[4]。研究进一步发现,术后脑血流快速恢复过程中, BBB 损伤程度与神经功能恶化风险密切相关,提示 DCE-MRI 有望成为围手术期风险评估的重要工具[4]。

动脉自旋标记(Arterial Spin Labeling, ASL)是一种无需外源性造影剂即可定量评估脑血流灌注的磁共振技术[5]。虽然 ASL 不能直接测量 BBB 通透性,但其能够反映局部脑血流状态。研究显示,烟雾病患者长期低灌注区域常伴随 BBB 功能异常,脑血流下降程度与屏障损伤水平具有一定相关性,在疾病分期评估及术后监测中具有潜在应用价值[5][6]。

高分辨率血管壁磁共振成像(High-Resolution Vessel Wall MRI, HR-VWI)能够直接观察血管壁结构变化及异常强化表现。MMD 患者常表现为血管壁重构、异常强化及侧支循环形成,这些改变可能与局部炎症反应及血管通透性增加有关[7]。因此, HR-VWI 不仅有助于 MMD 的鉴别诊断,也为研究血管壁病变与 BBB 损伤之间的关系提供了新的影像学依据。

此外,分子影像学技术也逐渐应用于 BBB 功能研究。正电子发射断层显像(Positron Emission Tomography, PET)联合小分子示踪剂可实现 BBB 通透性的定量检测,从分子水平反映屏障功能变化[8]。此外,光声显微成像等新兴技术能够同步显示微血管结构及示踪剂外渗情况,为 BBB 损伤的动态监测提供了新的研究方向[9]。然而,目前相关研究数量仍相对有限,其临床应用价值尚需进一步验证。

总体而言,多模态影像学技术为烟雾病 BBB 损伤评估提供了重要依据,其中 DCE-MRI 应用最为广

泛, ASL 和 HR-VWI 则为脑血流变化及血管壁病变研究提供了补充。

2.3. 脑脊液与外周血生物标志物证据

除影像学研究外, 脑脊液及外周血生物标志物的变化也为 MMD 患者 BBB 损伤提供了重要证据。BBB 功能受损后, 血管通透性增加, 部分炎症相关因子、血管生成因子及神经损伤相关蛋白可进入循环系统, 因此其表达水平变化能够在一定程度上反映 BBB 功能状态及疾病活动程度。

基质金属蛋白酶-9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9) 是目前研究最为广泛的 BBB 损伤相关标志物之一[10]。研究发现, MMD 患者血清 MMP-9 水平明显升高, 且出血型患者升高更为显著。进一步研究显示, MMP-9 水平与疾病分期及出血风险存在一定相关性, 提示其可能成为评估 BBB 损伤程度及出血风险的重要生物学指标[10][11]。

近年来, 缓激肽(Bradykinin, BK)信号通路在 MMD 中的作用逐渐受到关注。研究发现, MMD 患者血清中 BK、去精氨酸缓激肽及缓激肽 B1 受体(Bradykinin B1 Receptor, B1R)水平升高, 并与血管通透性变化存在一定相关性[12]。上述结果提示 BK/B1R 信号通路可能参与 MMD 相关 BBB 功能异常过程, 但其具体作用机制仍有待进一步研究。

血管生成相关因子同样受到广泛关注[13]。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)及血管生成素-2 (Angiopoietin-2, Ang-2)在 MMD 患者中普遍升高。虽然上述因子有助于促进侧支循环形成, 但其异常表达也可能与血管成熟障碍及血管通透性改变有关, 提示其可能参与 BBB 功能异常及异常血管重构过程[13][14]。

总体而言, 目前已有研究证实 MMD 患者存在与 BBB 损伤相关的体液学改变, 但其临床应用价值仍有待进一步验证。

2.4. 不同临床表型中的血脑屏障损伤特征

MMD 具有明显的临床异质性, 主要表现为缺血型和出血型两种临床表型[15]。近年来研究发现, 无论何种临床类型, 患者均可出现不同程度的 BBB 功能异常, 提示 BBB 损伤可能是 MMD 共同存在的重要病理特征。然而, 不同表型患者 BBB 损伤的程度及表现形式仍存在一定差异[16]。

从共同特征来看, MMD 患者普遍存在血管通透性增加、神经血管单元功能失衡及异常血管重构等改变。影像学研究显示, 不同类型患者均可检测到 BBB 通透性升高[4]; 同时, 多种 BBB 相关生物标志物水平亦出现异常, 提示 BBB 功能障碍可能贯穿疾病发生发展的全过程[12]。

出血型 MMD 患者通常表现出更明显的 BBB 结构损伤[10]。研究发现, 该类患者血清 MMP-9 水平、脑脊液白蛋白指数及影像学通透性参数均高于缺血型患者。与此同时, 异常侧支血管普遍存在管壁结构不成熟、平滑肌细胞减少及周细胞覆盖不足等特点, 可能进一步增加血管渗漏和破裂风险[10][14]。因此, BBB 完整性受损被认为与出血型 MMD 的发生密切相关。相比之下, 缺血型 MMD 患者更多表现为慢性脑低灌注背景下的 BBB 功能障碍。长期脑血流不足可导致内皮细胞功能异常、神经血管耦联受损及局部炎症反应持续激活。研究显示, 缺血型患者 BBB 通透性改变与 Suzuki 分期进展存在一定相关性, 提示 BBB 功能异常可能参与疾病持续进展过程[6]。

除自然病程中的缺血和出血事件外, BBB 损伤还与围手术期并发症密切相关[4]。脑血运重建术后发生脑过度灌注综合征的患者常伴有明显 BBB 功能异常, DCE-MRI 可观察到局部 K_{trans} 升高及造影剂外渗现象。这些结果提示 BBB 功能状态不仅影响疾病表型, 也可能影响患者术后恢复及长期预后。

总体而言, BBB 损伤是 MMD 不同临床表型共享的重要病理基础, 但其具体表现形式存在一定差异。出血型患者以血管壁结构破坏及通透性显著升高为主要特征, 而缺血型患者则更多表现为慢性低灌注相

关的功能异常。深入理解不同临床表型中的 BBB 损伤特点,有助于揭示 MMD 复杂的临床异质性,并为个体化诊疗策略的制定提供依据。

3. 血脑屏障损伤在烟雾病中的分子机制

3.1. 遗传易感因素与 BBB 损伤的潜在关联

烟雾病具有明显的遗传易感性,其中 RNF213 p.R4810K 变异是目前研究最为深入的易感位点[17]。然而,与血管狭窄及异常血管重构相比,遗传因素与 BBB 功能异常之间的关系仍缺乏系统研究,其具体作用机制尚未完全明确[17]。

现有研究表明,RNF213 广泛参与血管稳态维持、内皮细胞功能调节及病理性血管重构等过程[18][19]。RNF213 功能异常可影响内皮细胞增殖、迁移及血管生成能力,并可能参与炎症反应调控[20]-[22]。由于上述过程均与 BBB 稳态维持密切相关,近年来研究者开始关注 RNF213 与 BBB 功能之间的潜在联系。

动物实验发现,RNF213 缺陷可伴随周细胞数量减少、血管通透性增加以及神经血管单元结构异常等改变[3]。这些结果提示 RNF213 可能参与 BBB 功能异常过程。然而,目前相关研究主要来源于基因修饰动物模型或特定疾病模型,其研究背景与烟雾病实际病理环境仍存在差异,因此尚不足以证明 RNF213 与 BBB 损伤之间存在直接因果关系。除 RNF213 外,ACTA2 及 DIAPH1 等易感基因也可能通过影响血管壁稳定性、细胞骨架重塑及内皮细胞功能间接参与 BBB 异常[5],但目前相关研究仍较有限,其具体作用机制尚有待进一步阐明。

总体而言,现有证据提示遗传易感因素可能通过影响血管重构、炎症反应及神经血管单元功能间接参与 MMD 相关 BBB 损伤过程。然而,目前关于遗传因素与 BBB 功能异常之间的研究仍较有限,相关结论更多建立在间接证据基础之上。综合现有证据,我们认为 RNF213 可能并非直接导致 BBB 损伤,而是通过调控血管内皮功能、炎症反应及神经血管单元稳态,间接促进 BBB 功能障碍,是连接遗传易感性与 BBB 损伤的重要上游调控因素。未来仍需结合 MMD 特异性模型及临床研究进一步明确二者之间的内在联系。

3.2. 神经血管单元功能障碍

近年来研究认为,烟雾病中的 BBB 损伤并非单一分子或单一细胞异常所致,而更可能是神经血管单元多个组成成分共同失衡的结果[5]。长期脑低灌注、异常血管重构及慢性炎症反应可同时作用于神经血管单元各组成部分,导致屏障完整性下降、血管通透性增加及脑微环境稳态失衡,最终促进疾病进展。

脑微血管内皮细胞是 BBB 最核心的结构基础,其通过紧密连接维持血管壁的选择性通透性[1]。研究发现,烟雾病患者长期处于慢性脑低灌注状态,内皮细胞功能受到持续影响,可出现细胞活性下降、紧密连接结构异常及屏障功能减弱等改变。部分研究还发现,烟雾病患者脑血管内皮细胞存在增殖、迁移及血管生成能力异常等现象,这些改变不仅参与异常侧支循环形成,也可能影响 BBB 稳态维持。随着内皮屏障功能下降,血管通透性增加,炎症因子及血浆成分更易进入脑组织,从而进一步加重局部病理损伤[1]。

周细胞是维持脑微血管稳定性的重要组成部分,在调控血管成熟、维持 BBB 完整性及协调脑血流调节等方面发挥关键作用[3]。近年来研究提示,烟雾病相关血管病变中可能存在周细胞覆盖率下降及功能异常等现象。周细胞缺失后,内皮细胞与基底膜之间的相互作用受到影响,血管壁稳定性下降,进而导致 BBB 通透性增加。同时,周细胞功能异常还可能影响新生血管成熟过程,使侧支循环呈现结构不稳定、易渗漏及易破裂等特点,从而增加出血风险[3]。

星形胶质细胞通过终足与脑微血管紧密接触,在维持神经血管耦联及调节脑内微环境稳态中发挥重要作用[2]。正常情况下,星形胶质细胞能够通过分泌多种调节因子维持 BBB 功能稳定。然而,在持续缺

血及炎症刺激条件下,星形胶质细胞可发生反应性改变,导致神经血管耦联功能下降及局部脑血流调节异常。尽管目前针对烟雾病中星形胶质细胞变化的研究相对有限,但已有证据提示其可能参与 BBB 功能障碍及脑组织损伤过程。

基底膜是神经血管单元的重要支撑结构,其完整性对于维持 BBB 稳定性至关重要[23]。近年来研究发现,烟雾病患者存在不同程度的细胞外基质重塑现象,其中 MMP-9 被认为是参与该过程的重要分子。MMP-9 可降解 IV 型胶原、层粘连蛋白等基底膜主要组成成分,并影响紧密连接结构稳定性,从而促进 BBB 通透性增加[10][23]。除直接影响屏障结构外,细胞外基质重塑还与异常血管重构密切相关[13][14]。持续存在的基底膜降解及重塑可促进血管壁结构改变,为异常侧支循环形成提供条件。然而,新生侧支血管往往结构不成熟,容易发生渗漏和破裂,进一步加重 BBB 功能异常。

总体而言,神经血管单元功能障碍可能是连接慢性脑低灌注、异常血管重构及 BBB 损伤的重要病理基础。内皮细胞功能异常、周细胞缺失、星形胶质细胞失衡以及基底膜重塑相互影响,共同推动 BBB 稳态破坏及疾病进展。因此,烟雾病 BBB 损伤更可能是神经血管单元整体功能失衡,而非单一细胞类型异常所致,不同细胞间相互作用可能共同决定 BBB 损伤程度。

3.3. 炎症免疫网络与 BBB 损伤

近年来,越来越多的研究提示炎症反应可能参与烟雾病的发生发展过程。虽然烟雾病长期被认为是一种非炎症性脑血管疾病,但多项研究发现患者血清及脑脊液中多种炎症因子水平异常升高,提示机体可能长期处于慢性低度炎症状态。现有证据表明,炎症反应不仅参与异常血管重构,还可能通过影响血脑屏障稳态进一步促进疾病进展[5][6]。

在众多炎症因子中,白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)及白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)是研究较为广泛的代表性分子。相关研究发现,上述炎症因子在烟雾病患者中普遍升高,并与疾病活动状态存在一定关联[24]。炎症因子持续升高可能通过影响脑微血管内皮细胞功能及血管通透性参与 BBB 功能异常过程[1]。

除炎症因子外,近年来研究还发现烟雾病患者存在免疫细胞活化及部分自身免疫相关分子表达异常等现象[5][6]。部分研究检测到针对血管相关抗原的自身抗体,并观察到免疫调节相关通路异常激活,提示免疫异常可能参与疾病发生发展。然而,目前相关研究多集中于相关性分析,其在 BBB 损伤中的具体作用及调控机制仍有待进一步阐明。

值得注意的是,炎症反应与神经血管单元功能障碍之间可能存在相互促进关系。一方面,炎症因子可影响脑微血管内皮细胞、周细胞及星形胶质细胞功能,加重 BBB 损伤;另一方面, BBB 完整性受损后又可促进炎症细胞及炎症介质进入脑组织,从而进一步放大局部炎症反应,形成持续存在的病理循环。长期存在的炎症微环境可能同时促进异常血管重构、脑组织损伤及 BBB 功能障碍,共同推动烟雾病病程进展[5]。

总体而言,现有研究支持炎症免疫网络参与烟雾病相关 BBB 损伤过程,但其具体调控机制尚未完全明确。炎症反应与 BBB 损伤之间可能形成持续放大的正反馈环路,既促进 BBB 破坏,又进一步加剧局部炎症及异常血管重塑,这一病理循环可能是烟雾病持续进展的重要驱动力。未来仍需结合基础实验及临床研究进一步阐明炎症反应在 BBB 损伤中的作用,并探索其作为潜在治疗靶点的临床应用价值。

4. 临床转化价值与未来展望

4.1. 临床转化价值

随着 BBB 损伤研究的不断深入,其在烟雾病精准诊疗中的潜在价值逐渐受到关注。现有研究表明,

BBB 功能异常与疾病分型、出血风险及围手术期并发症密切相关，提示 BBB 相关指标有望成为烟雾病风险评估和预后预测的重要工具。

在疾病监测方面，动态对比 DCE-MRI 等影像学技术能够动态评估 BBB 通透性变化，为术前风险分层及术后疗效评价提供客观依据[4]。同时，MMP-9、BK/B1R 及 VEGF 等生物标志物也显示出一定应用潜力[10][12][14]。未来可构建基于 BBB 损伤的多维度风险预测模型，将 DCE-MRI 获得的 Ktrans、ASL 脑灌注参数、HR-VWI 血管壁强化程度，与血清 MMP-9、BK/B1R、VEGF 等生物标志物相结合，并进一步纳入 Suzuki 分期、RNF213 基因型及临床症状等信息，建立适用于烟雾病患者的综合风险评分体系。该模型有望用于预测脑出血风险、围手术期脑过度灌注综合征发生风险及长期预后，为个体化治疗策略提供依据。

在治疗策略方面，目前烟雾病治疗仍以血运重建为核心。然而，越来越多的研究提示 BBB 损伤不仅是疾病进展的重要表现，也可能参与异常血管重构及相关临床事件的发生。因此，针对 BBB 保护的干预策略有望成为传统血运重建治疗的重要补充[4][14]。抑制异常炎症反应、改善神经血管单元功能、促进血管成熟化及维持 BBB 稳态等方向均具有潜在研究价值。

总体而言，BBB 相关研究为烟雾病的风险评估、疗效监测及治疗策略优化提供了新的研究视角。随着相关机制研究的不断深入，BBB 有望成为连接基础研究与临床实践的重要切入点，为烟雾病精准诊疗提供新的理论依据(图 1)。

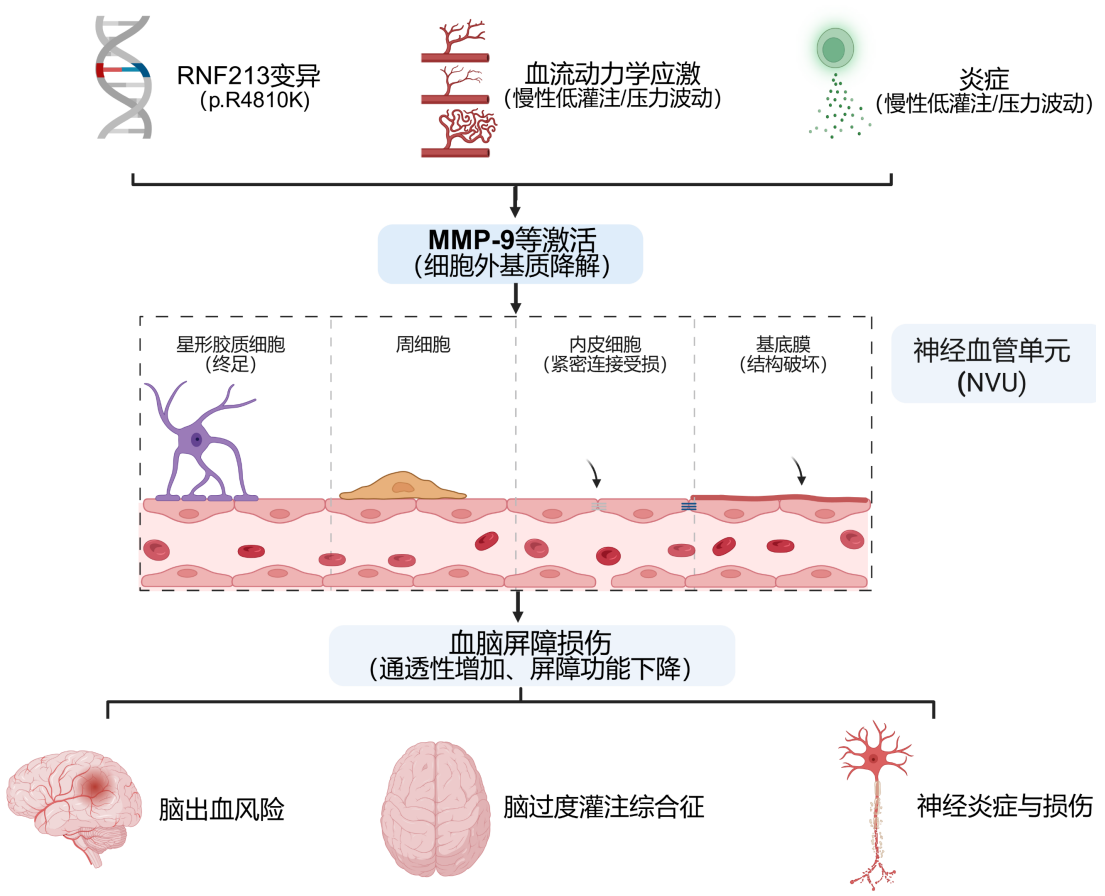


Figure 1. Hypothetical mechanism of BBB disruption in moyamoya disease.
图 1. 烟雾病 BBB 损伤的假说机制图

4.2. 当前挑战与未来方向

尽管近年来关于烟雾病 BBB 损伤的研究取得了重要进展,但目前仍存在诸多问题有待进一步解决。首先,现有研究多为单中心、小样本研究,且研究设计以横断面分析为主,大多数研究为相关性分析,尚缺乏大规模前瞻性研究验证 BBB 损伤与临床结局之间的因果关系。其次,不同研究采用的影像学参数、生物标志物检测方法及评价标准尚未统一,结果可比性有限,限制了研究结果之间的比较和临床推广应用。

在机制研究方面,虽然 RNF213 异常、炎症免疫反应及神经血管单元功能障碍等因素均被认为可能参与 BBB 损伤过程,但各病理环节之间的相互作用及关键调控网络尚未完全明确[5] [6] [15]。现有研究多聚焦于单一分子或单一通路,对于 BBB 损伤的整体调控机制仍缺乏系统认识。此外,RNF213 是否直接调控 BBB 功能,目前仍缺乏统一认识,其具体机制尚需进一步验证。

未来研究应进一步整合遗传学、影像学、生物标志物及病理学证据,构建更加完整的烟雾病 BBB 损伤研究体系。随着单细胞测序、空间转录组学及多组学分析技术的发展,有望从细胞和分子水平深入揭示 BBB 损伤的关键调控网络。同时,加强基础研究与临床研究的结合,建立统一的评价体系和风险预测模型,对于推动 BBB 相关研究向临床转化具有重要意义。

5. 结论

血脑屏障损伤是烟雾病重要的病理特征之一,并与疾病分型、出血风险及围手术期并发症等临床事件密切相关。现有研究提示,遗传易感因素、炎症免疫反应及神经血管单元功能障碍等多种因素可能共同参与血脑屏障损伤过程。然而,其具体调控机制及临床意义仍有待进一步阐明。未来需加强基础研究与临床研究的结合,深入探索血脑屏障损伤在烟雾病中的作用,并推动相关研究向精准诊疗和靶向干预方向转化。

参考文献

- [1] Blecharz-Lang, K.G., Wagner, J., Fries, A., Nieminen-Kelhä, M., Rösner, J., Schneider, U.C., *et al.* (2018) Interleukin 6-Mediated Endothelial Barrier Disturbances Can Be Attenuated by Blockade of the IL6 Receptor Expressed in Brain Microvascular Endothelial Cells. *Translational Stroke Research*, **9**, 631-642. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0614-2>
- [2] Hostenbach, S., D'haeseleer, M., Kooijman, R. and De Keyser, J. (2016) The Pathophysiological Role of Astrocytic Endothelin-1. *Progress in Neurobiology*, **144**, 88-102. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.04.009>
- [3] Li, W., Niu, X., Dai, Y., Wu, X., Li, J. and Sheng, W. (2023) Rnf-213 Knockout Induces Pericyte Reduction and Blood-Brain Barrier Impairment in Mouse. *Molecular Neurobiology*, **60**, 6188-6200. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03480-y>
- [4] Lee, K., Yoo, R.E., Cho, W.S., Choi, S.H., Lee, S.H., Kim, K.M., *et al.* (2024) Blood-Brain Barrier Disruption Imaging in Postoperative Cerebral Hyperperfusion Syndrome Using DCE-MRI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **44**, 345-354. <https://doi.org/10.1177/0271678x231212173>
- [5] He, S., Zhou, Z., Cheng, M.Y., Hao, X., Chiang, T., Wang, Y., *et al.* (2025) Advances in Moyamoya Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Interventions. *MedComm*, **6**, e70054. <https://doi.org/10.1002/mco2.70054>
- [6] Chen, T., Wei, W., Yu, J., Xu, S., Zhang, J., Li, X., *et al.* (2023) The Progression of Pathophysiology of Moyamoya Disease. *Neurosurgery*, **93**, 502-509. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002455>
- [7] Lehman, V.T., Brinjikji, W., Kallmes, D.F., Huston, J., Lanzino, G., Rabinstein, A.A., *et al.* (2016) Clinical Interpretation of High-Resolution Vessel Wall MRI of Intracranial Arterial Diseases. *The British Journal of Radiology*, **89**, Article ID: 20160496. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160496>
- [8] Hugon, G., Goutal, S., Dauba, A., Breuil, L., Larrat, B., Winkeler, A., *et al.* (2021) [(18)F]2-fluoro-2-deoxy-sorbitol PET Imaging for Quantitative Monitoring of Enhanced Blood-Brain Barrier Permeability Induced by Focused Ultrasound. *Pharmaceutics*, **13**, Article No. 1752. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111752>
- [9] Wang, Y., Zhang, R., Chen, Q., Guo, H., Liang, X., Li, T., *et al.* (2022) Visualization of Blood-Brain Barrier Disruption

- with Dual-Wavelength High-Resolution Photoacoustic Microscopy. *Biomedical Optics Express*, **13**, 1537-1550. <https://doi.org/10.1364/boe.449017>
- [10] Lu, J., Wang, J., Lin, Z., Shi, G., Wang, R., Zhao, Y., *et al.* (2021) MMP-9 as a Biomarker for Predicting Hemorrhagic Strokes in Moyamoya Disease. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 721118. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.721118>
 - [11] Watanabe, R., Maeda, T., Zhang, H., Berry, G.J., Zeisbrich, M., Brockett, R., *et al.* (2018) MMP (Matrix Metalloprotease)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circulation Research*, **123**, 700-715. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313206>
 - [12] Wang, H., Sun, W., Li, F., Jiang, P., Wang, L., Zhou, N., *et al.* (2023) Bradykinin-Bradykinin Receptor (B1R) Signalling Is Involved in the Blood-Brain Barrier Disruption in Moyamoya Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **27**, 4069-4079. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17989>
 - [13] Bedini, G., G. Blecharz, K.G., Nava, S., Vajkoczy, P., Alessandri, G., Ranieri, M., *et al.* (2016) Vasculogenic and Angiogenic Pathways in Moyamoya Disease. *Current Medicinal Chemistry*, **23**, 315-345. <https://doi.org/10.2174/092986732304160204181543>
 - [14] Blecharz, K.G., Frey, D., Schenkel, T., Prinz, V., Bedini, G., Krug, S.M., *et al.* (2017) Autocrine Release of Angiopoietin-2 Mediates Cerebrovascular Disintegration in Moyamoya Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **37**, 1527-1539. <https://doi.org/10.1177/0271678x16658301>
 - [15] Bang, O.Y., Fujimura, M. and Kim, S.K. (2016) The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *Journal of Stroke*, **18**, 12-20. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01760>
 - [16] Kim, J.S. (2016) Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Journal of Stroke*, **18**, 2-11. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01627>
 - [17] Morimoto, T., Mineharu, Y., Kobayashi, H., Harada, K.H., Funaki, T., Takagi, Y., *et al.* (2016) Significant Association of the RNF213 p.R4810K Polymorphism with Quasi-Moyamoya Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, 2632-2636. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.004>
 - [18] Shen, J., Wang, Y., Qin, Y., Chen, G., Xu, J., Li, Y., *et al.* (2025) RNF213 Knockdown and Inflammation Promote Angiogenesis and Phenotype Switching by JAK2/STAT3 Pathway in Moyamoya Disease. *Molecular Neurobiology*, **62**, 12938-12950. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05103-0>
 - [19] Wen, J., Sun, X., Chen, H., Liu, H., Lai, R., Li, J., *et al.* (2016) Mutation of *rnf213a* by TALEN Causes Abnormal Angiogenesis and Circulation Defects in Zebrafish. *Brain Research*, **1644**, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.051>
 - [20] Sarkar, P. and Thirumurugan, K. (2021) New Insights into TNFalpha/PTP1B and PPARgamma Pathway through RNF213—A Link between Inflammation, Obesity, Insulin Resistance, and Moyamoya Disease. *Gene*, **771**, Article ID: 145340. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145340>
 - [21] Ye, F., Niu, X., Liang, F., Dai, Y., Liang, J., Li, J., *et al.* (2023) *rnf213* Loss-of-Function Promotes Pathological Angiogenesis in Moyamoya Disease via the Hippo Pathway. *Brain*, **146**, 4674-4689. <https://doi.org/10.1093/brain/awad225>
 - [22] Kanoke, A., Fujimura, M., Niizuma, K., Fujimura, T., Kakizaki, A., Ito, A., *et al.* (2016) Temporal Profile of Magnetic Resonance Angiography and Decreased Ratio of Regulatory T Cells after Immunological Adjuvant Administration to Mice Lacking RNF213, a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease. *Brain Research*, **1642**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.009>
 - [23] McNeilly, S., Thomson, C.R., Gonzalez-Trueba, L., Sin, Y.Y., Granata, A., Hamilton, G., *et al.* (2024) Collagen IV Deficiency Causes Hypertrophic Remodeling and Endothelium-Dependent Hyperpolarization in Small Vessel Disease with Intracerebral Hemorrhage. *eBioMedicine*, **107**, Article ID: 105315. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105315>
 - [24] Liu, W., Sun, J., Shi, Z., Huang, Z., Yu, L., Du, H., *et al.* (2023) Circulating Inflammatory Cytokine Associated with Poor Prognosis in Moyamoya Disease: A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 823. <https://doi.org/10.3390/jcm12030823>