

脑小血管疾病的危险因素和发病机制

刁德敦^{1,2*}, 王丙聚^{1#}, 姜 珊², 袁 薇²

¹延安大学咸阳医院神经内科, 陕西 咸阳

²延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月26日

摘 要

脑小血管病(CSVD)是一种大脑微血管疾病,可破坏血脑屏障,影响脑部组织的微循环,导致脑组织局部病变的疾病。这种疾病占缺血性卒中的20%~25%,也是痴呆的45%左右的常见原因,但其发病机制尚不清楚,本文对目前主要的脑小血管病的病因及发病机制进行综述,为临床对该病的诊治提供参考。

关键词

脑小血管病, 血脂, 高血压, 糖尿病, 年龄, 遗传因素, 高同型半胱氨酸

Risk Factors and Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease

Dedun Diao^{1,2*}, Bingju Wang^{1#}, Shan Jiang², Wei Yuan²

¹Neurological Department, Xianyang Hospital Affiliated to Yan'an University, Xianyang Shaanxi

²Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

Abstract

Cerebral small vessel disease (CSVD) is a type of cerebral microvascular disease that can damage the blood-brain barrier, affect microcirculation in brain tissue, and lead to local lesions in brain tissue. This disease accounts for 20%~25% of ischemic stroke and is also a common cause of about 45% of dementia, but its pathogenesis is still unclear. This article reviews the etiology and pathogenesis of the main cerebral small vessel diseases, providing reference for clinical diagnosis and treatment of this disease.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刁德敦, 王丙聚, 姜珊, 袁薇. 脑小血管疾病的危险因素和发病机制[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 164-169. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42159

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Blood Lipids, Hypertension, Diabetes, Age, Genetic Factors, High Homocysteine

Copyright © 2025 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. 脑小血管疾病的发病机制

多种原因均可引起不同严重程度的脑小血管病(CSVD),其发病机制尚未完全阐明[1]。研究表明,动脉硬化可能是 CSVD 的共同发病机制。近来研究显示,内皮细胞功能障碍可能是 CSVD 的始动因素,先于其他病理改变[2]。多种因素可以影响内皮细胞的功能,内皮细胞对整个血管的稳定起着重要作用,损伤的内皮细胞分泌生长因子吸引单核细胞聚集,黏附内皮,并嵌入内皮下间隙,摄取内膜中氧化的脂质,形成单核源性泡沫细胞。内皮细胞还激活中膜平滑肌细胞,嵌入内膜,摄取脂质,最终再经过各种机制动脉发生硬化。最终,小血管自动调节受损导致脑血流减少和慢性大脑低灌注。内皮细胞发生故障还会分泌多种因子,其分泌的热休克蛋白(HSP) 90 α 可抑制少突胶质前体细胞的成熟,影响髓鞘的形成与修复,导致白质病变。此外内皮细胞作为血脑屏障的关键组成成分,其发生故障可破坏血脑屏障功能,影响脑组织的氧合及代谢物转运[3][4]。血脑屏障功能障碍可致淀粉样蛋白 β 肽清除功能受损,同时 β 淀粉样蛋白在毛细血管壁的沉积也会造成血脑屏障的通透性增加,再加上血管周围水肿,毒性血浆物质渗出,导致脑实质损害和血管周围间隙扩大[5]形成恶性循环。有研究表明内皮功能障碍也与血管周围扩大有关。血管周围间隙是血管功能障碍相关的病理过程的重要标志。

2. 脑小血管的危险因素

CSVD 的危险因素包括不可控危险因素和可控危险因素,前者如年龄、遗传因素、性别种族等,后者常见的如高血压、高血脂、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、尿酸、吸烟、酗酒等。

2.1. 年龄

年龄作为 CSVD 的一个危险因素是不可以被忽略的,随着机体的衰老身体会出现一系列的变化,大量的实验证明脑血流量会随着年龄的增长而逐渐下降,这种下降是不可避免的,包括时间关系和遗传数据在内的几条证据线表明,脑血流量水平是大脑健康的生物标志物。脑血流量的降低,会持续地影响大脑的功能,尤其对大脑的认知功能的影响,这可能与大脑的持续脑血流量降低导致的慢性缺血缺氧有关,年龄的增长同时也会导致动脉的老化,僵硬和收缩力下降,老化血管控制局部血流和压力的能力受损[6],最近国外的一篇综述表明,血管平滑肌细胞(VSM)细胞通过肌动球蛋白和基于整合素的细胞基质粘附之间的相互作用调节血管壁收缩力,这些细胞将细胞锚定在周围的细胞外基质内[7]。整合素活化可以通过基质硬化(由外向内信号传导)或细胞骨架张力的变化(由内而外信号传导)传递的力来启动,但是整合素介导的血管收缩反应随着年龄的增长而受损[8]。基质微环境的局部变化触发 VSM 细胞的机械信号传导,进而转化为称为机械转导的生理反应。年龄诱导的环境力学线索可以驱动 VSM 细胞的表型转换,从衰老的收缩性到合成表型特征。合成表型 VSM 产生细胞外基质成分引起血管的僵硬,弹性的下降,血管的钙化。

年龄的影响是多种多样的,国内的一篇综述表明,越来越多的证据表明,衰老细胞(SCs)通过产生病理促进剂对组织微环境产生不利影响。因此,有人提出,SCs通过衰老相关分泌表型(SASP)的产生促进炎症的发展,SASP由多种可溶性因子组成,例如促炎介质(例如IL-6,IL-8)和基质降解分子[9]。同时衰老导致与年龄相关的细胞数量下降和间充质干细胞功能障碍[10]。存在于体内的老年间充质干细胞(MSC)可能通过多种机制参与外源性炎症的发展,免疫衰老,线粒体功能障碍和自噬缺陷等原因导致炎症的进一步发展,MSC外泌体携带许多与衰老相关的miRNA且其表达通常随着年龄的增长而下调,从而导致细胞增殖能力和炎症调节能力失调。促炎细胞因子和炎症细胞参与炎症期间动脉粥样硬化的形成。促炎细胞因子损害EC和BBB功能,并诱导粘附分子和趋化因子的表达,将白细胞募集到脑病变中。血管炎症和全身炎症可能会导致深穿孔动脉病(DPA)和脑淀粉样血管病(CAA),DPA和CAA是年龄相关性CSVD病理连续体的极端结局[11]。内皮损伤、BBB破坏和血管周围A β 引流受损是年龄相关性CSVD的主要机制。年龄作为一种不可控制的危险因素,对脑小血管病产生重要影响。

2.2. 遗传因素

虽然大多数脑SVD病例是散发的,但一些关于遗传性脑SVD的报告指出了单基因疾病[12]。发现不同的单基因脑SVD,包括伴皮质下梗死和白质脑病的脑常染色体显性动脉病(CADASIL)、伴皮质下梗死和白质脑病的脑常染色体隐性动脉病(CARASIL)、组织蛋白酶A相关动脉病伴脑卒中和白质脑病(CARASAL)、遗传性弥漫性白质脑病伴球状体(HDLS)、COL4A1/2相关脑SVD,常染色体显性遗传性视网膜血管病变伴脑白质营养不良和法布里病。其中CADASIL(OMIM 125310)是最常见的遗传性卒中疾病,也被认为是最常见的遗传性血管痴呆形式。最近的一项研究显示,具有NOTCH3变异的典型CADASIL患者在灰质和白质结构中均表现出明显的解剖学缺陷。CARASIL是第二种已知的缺血性非高血压脑SVD类型,具有已确定的基因HTRA1,脑部CT成像显示不同区域(如脑沟)的白质弥漫性均匀变化和扩张。MRI影像学检查显示WMH病变,这可能是CARASIL的共同特征。其他体征包括多发性腔隙性梗死或脑血管造影。CARASAL是一种新型遗传性成人发病脑SVD。该病的特征是难治性高血压、中风以及缓慢和晚期认知恶化。在CARASAL,MRI模式显示弥漫性、进行性白质脑病,在卒中发作之前,与临床严重程度不成比例。脑白质和基底核、丘脑和脑干也存在多焦点信号改变,这种模式提示SVD。这些变化导致白质脑病几乎弥漫。这些遗传因素导致的脑小血管病虽然发病机制不太明确,但大都损害了内皮细胞,破坏了屏障,改变了脑血流量[12]。在国外的一篇文章表明,遗传性脑小血管病损害了壁细胞,周细胞,内皮细胞和血管基底膜等细胞,对脑小血管病产生重要影响[13]。

2.3. 高血压

高血压影响超过60%的65岁或以上的人和超过80%的85岁以上的人。值得注意的是,大脑及其功能是高血压引起的器官损伤的早期目标,高血压主要影响血管的功能和结构,通过损害血管改变脑部的动能,损伤脑实质。脑卒中的发生对患者本人造成不可逆转的影响,同时也会对家庭造成影响。了解高血压对脑小血管的影响,及时干预,减轻对患者的损害。通过查阅文献资料发现高血压对脑部的损害是多种多样[14],例如:一方面,长期高血压导致中脂质沉积症和血管壁增厚,以及来自皮质和软脑膜动脉的小动脉和小穿孔动脉的管腔变窄,并滋养深部WM。另一方面,高血压会增加血管纤维化,改变4型胶原蛋白和其他细胞外基质的分布,导致血管壁变硬和脑血流量(CBF)减少,特别是在需求增加的时候。这些改变会改变脑部的灌注,导致脑部的灌注不足,直接导致了脑部的缺血缺氧,脑部的缺血缺氧会引起血管的炎症,导致诱导内皮细胞中粘附分子的表达,从而有助于白细胞和血小板粘附和微血管闭塞,同时也会破坏脑部的血脑屏障(BBB),血脑屏障的破坏导致血浆成分通过BBB泄漏到血管壁和血管周围

空间, 导致血管周围间隙(血管周围间隙环绕穿孔小动脉和小静脉, 因为它们从蛛网膜下腔穿过脑实质, 是大脑中间质液和溶质的重要引流系统)的扩大[15]。

BP 水平与 cSVD 负荷之间关联的潜在病理生理机制很复杂, 仍未完全清楚。小血管壁和血脑屏障通透性的增加已经被证明有助于 cSVD 的发展, 较高的血压水平和 ABPV 会导致血管壁上的机械应力增加, 从而导致内皮损伤和动脉僵硬。因此, 可以合理地假设较高的 BP 和 ABPV 可通过内皮细胞损伤导致 cSVD 的发展。血管周围间隙扩大(EPVS)会影响血管周围的微循环, 对血管周围微环境造成影响, 血管周围间隙扩大是血管功能障碍相关的病理过程的重要标志, 在最近的一篇报道中表明, 广泛扩大的血管周围间隙可能导致神经功能障碍, 血管周围间隙扩大对血管周围循环的影响可能导致局灶性脑功能障碍, 血管周围间隙扩大与脑小血管病关系[16]但是是否一定会导致神经功能障碍目前证据还不是很充分。长期高血压会导致小动脉的玻璃样变, 最终会导致小动脉的硬化和痉挛, 局部组织缺血。局部组织缺血坏死形成腔隙性梗死灶, 腔隙性梗死(LI)通常被认为是良性的, 因此, 尽管 LI 与随后卒中和痴呆的风险较高有关[14]。但适当的二级预防措施往往被忽视。事实上, CSVD 对痴呆的影响可能比脑大血管疾病的影响要大得多。与这种情况相关的一个关键并发症可能是弥漫性脑血管内皮衰竭, 这会导致 BBB 损伤、局部炎症以及由于失去自动调节而导致的。高血压还会对血管造成别的影响, 暂不一一列举。规律服用降压药, 加强体育锻炼, 密切监控血压是应对高血压的有效办法。

2.4. 糖尿病

2 型糖尿病(T2D)是一种慢性健康状况, 在全球范围内达到了惊人的比率[17]。20 多年前国际糖尿病联合会(IDF)首次发布了《糖尿病地图》, 估计全球有 1.51 亿成年人患有 T2D。这一估计在 2019 年增加到 4.63 亿, 表明在这段时间里, 全球负担增加了两倍。糖尿病的快速流行对个人和国家卫生支出造成重大负担, 2007 年, T2D 造成的全球直接医疗支出估计为 2320 亿美元, 而到 2019 年, 估计增加到 7600 亿美元。糖尿病不仅对经济造成负担而且也对身体造成重大负担特别是对微血管的影响, 它会导致微循环障碍和微血管基底膜增厚, 进一步影响大脑, 对大脑产生重大影响。高血糖通过复杂的机制影响动脉硬化, 细胞内高血糖促进线粒体活性氧(ROS)的产生, 增加细胞内晚期糖基化终产物的形成, 蛋白激酶 C 的活化和增加多元醇途径通量。ROS 直接增加炎症和粘附因子的表达, 形成氧化的低密度脂蛋白, 以及胰岛素抵抗。它们激活泛素途径, 抑制 AMP 蛋白激酶和脂联素的活化, 降低内皮一氧化氮合酶活性, 所有这些都会加速动脉粥样硬化。肠道微生物群组成的变化和影响糖尿病中靶基因调控的 microRNA 表达的变化与增加的 ROS 和炎症相互作用, 以促进动脉粥样硬化[18]。国外的一篇综述表明[19], 从历史上看, 减少 2 型糖尿病并发症的主要策略是强化血糖控制。然而, 大量证据表明, 强化(与中度)血糖控制对患者重要的微血管和大血管结局没有有意义的益处, 除了降低非致死性心肌梗死的发生率。然而, 强化血糖控制确实会增加严重低血糖的风险, 并通过多种药物、副作用和成本带来额外的负担。因此对糖尿病重点不是优先考虑强化血糖控制, 而是需要确保获得足够的糖尿病护理, 使血糖目标与患者的目标和情况保持一致, 最大限度地减少短期和长期并发症, 减轻治疗负担, 提高生活质量。因此对糖尿病控制要遵从医嘱规律地服药, 力求达到最大的益处。

2.5. 高同型半胱氨酸血症

血浆中同型半胱氨酸(Hcy)浓度升高, 高同型半胱氨酸血症(HHcy)与各种疾病有关, 包括心血管和神经退行性疾病。国外的一篇文章表明, 高浓度的同型半胱氨酸通过各种途径对人体产生影响, 它可以破坏线粒体内能量代谢对线粒体产生影响, 线粒体是细胞有氧呼吸的主要场所, 为细胞新陈代谢提供能量的地方。破坏线粒体可能会对内皮细胞产生影响[20]。同型半胱氨酸作为心脑血管疾病的危险因素,

可通过破坏血管舒张功能、氧化应激、脂蛋白代谢紊乱等途径,促进动脉粥样硬化的发生与发展,众多流行病学研究也提示 HHcy 可增加动脉粥样硬化的发病率。同时,同型半胱氨酸还可以通过损伤脑血管、促进 tau 蛋白过度表达及神经毒性损伤等机制造成认知功能的障碍[21]。因此,同型半胱氨酸不仅可以成为预测心脑血管疾病发生、发展及预后的指标,同时其升高一定程度上可以提示患者认知功能的变化[22]。因此,在治疗动脉粥样硬化患者的同时,应兼顾同型半胱氨酸水平的干预。

2.6. 尿酸

尿酸是嘌呤化合物代谢的终产物,如果嘌呤代谢过程紊乱就会增加高尿酸血症的发生率。随着生活方式和饮食习惯的改变,高尿酸血症的患病率在全世界范围内逐年增加。据《2017 年中国痛风现状报告白皮书》显示,我国高尿酸血症患者人数已高达 1.7 亿。研究尿酸与脑小血管病的关系已经变得很迫切,尿酸的危害很多,例如:尿酸水平的升高可促进斑块 LDL 氧化及脂质的过氧化,诱导血管内皮功能障碍,激活炎症通路,促进血栓形成等机制影响血管,高尿酸血症可促进尿酸盐沉积于小血管壁,直接造成血管内皮的损伤及血脑屏障的破坏,也可通过黄嘌呤氧化酶使 NO 失活,从而导致血管内皮功能障碍,而微血管壁的结构变化和微血管内皮细胞的障碍可导致组织液渗漏,引流受阻,从而促进血管周围间隙的扩大[23]。高尿酸血症与脑小血管病密切相关,但高尿酸血症与脑血管病发生风险及预后的关系不确定。高尿酸血症者是否需要早期干预,发生脑血管病的患者是否需要调整血清尿酸水平等问题仍存在争议。

综上所述,各种危险与脑小血管病密切相关,大部分的研究表明这些危险因素升高增加了脑小血管病的发生风险。脑小血管病(cSVD)是一种高度普遍的疾病,可导致身体、认知和功能下降。本文虽然集中叙述了部分脑小血管病的危险因素,虽然脑小血管病有许多危害,但症状轻微,脑小血管病的临床表现未有典型的临床症状,现有的医疗保健模式还不能为 cSVD 患者提供最佳护理。缺乏对异质性临床表现的认识以及转诊至专业的学科的观念是卫生服务需要克服的关键挑战。希望通过不断的探索,将来探索创建 cSVD 专用服务以防止诊断不足并实现标准化的整体管理,以改善 cSVD 患者的预后[24]。在临床治疗方面,要根据实际情况早期干预,争取尽最大努力减缓疾病的进展,提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] 张阳,何俐. 脑小血管病的病因和发病机制的最新进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(4): 296-297.
- [2] 何俐. 脑小血管病的病因和发病机制[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(7): 564-566.
- [3] Huisa, B.N., Caprihan, A., Thompson, J., Prestopnik, J., Qualls, C.R. and Rosenberg, G.A. (2015) Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease. *Stroke*, **46**, 2413-2418. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.009589>
- [4] Kerkhofs, D., Wong, S.M., Zhang, E., Uiterwijk, R., Hoff, E.I., Jansen, J.F.A., et al. (2021) Blood-Brain Barrier Leakage at Baseline and Cognitive Decline in Cerebral Small Vessel Disease: A 2-Year Follow-Up Study. *GeroScience*, **43**, 1643-1652. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00399-x>
- [5] Szpak, G.M., Lewandowska, E., Sliwińska, A., et al. (2011) Inflammatory Cerebral Amyloid Angiopathy: The Overlap of Perivascular (PAN-Like) with Vasculitic (A β -Related Angiitis) Form: An Autopsy Case. *Folia Neuropathologica*, **49**, 335-347.
- [6] De Silva, T.M. and Faraci, F.M. (2020) Contributions of Aging to Cerebral Small Vessel Disease. *Annual Review of Physiology*, **82**, 275-295. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034338>
- [7] Trache, A., Massett, M.P. and Woodman, C.R. (2020) Vascular Smooth Muscle Stiffness and Its Role in Aging. *Current Topics in Membranes*, **86**, 217-253. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2020.08.008>
- [8] Ojha, K.R., Shin, S.Y., Padgham, S., Leon Olmedo, F., Guo, B., Han, G., et al. (2022) Age-Associated Dysregulation of Integrin Function in Vascular Smooth Muscle. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 913673. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.913673>

- [9] Sun, Y., Wang, X., Liu, T., Zhu, X. and Pan, X. (2022) The Multifaceted Role of the SASP in Atherosclerosis: From Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Cell & Bioscience*, **12**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00815-5>
- [10] 李溢溪, 刘启明, 刘娜, 等. 间充质干细胞抗衰老研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(11): 997-1001.
- [11] 陆正齐. 炎症、免疫与脑血管病的研究进展[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(1): 11-16.
- [12] Craggs, L.J.L., Yamamoto, Y., Deramecourt, V. and Kalaria, R.N. (2014) Microvascular Pathology and Morphometrics of Sporadic and Hereditary Small Vessel Diseases of the Brain. *Brain Pathology*, **24**, 495-509. <https://doi.org/10.1111/bpa.12177>
- [13] Sun, Z., Gao, C., Gao, D., Sun, R., Li, W., Wang, F., *et al.* (2021) Reduction in Pericyte Coverage Leads to Blood-Brain Barrier Dysfunction via Endothelial Transcytosis Following Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Fluids and Barriers of the CNS*, **18**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00255-2>
- [14] Liu, Y., Dong, Y., Lyu, P., Chen, W. and Li, R. (2018) Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chinese Medical Journal*, **131**, 615-619. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.226069>
- [15] Zhao, B., Jia, W., Yuan, Y., Chen, Y., Gao, Y., Yang, B., *et al.* (2024) Impact of Blood Pressure Variability and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heliyon*, **10**, e33264. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33264>
- [16] 刘艳, 赵凤丽, 周卫东. 血管周围间隙扩大与脑小血管病关系研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(6): 430-434.
- [17] Tinajero, M.G. and Malik, V.S. (2021) An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **50**, 337-355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.013>
- [18] Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., Wang, J., *et al.* (2019) New Insights into Oxidative Stress and Inflammation during Diabetes Mellitus-Accelerated Atherosclerosis. *Redox Biology*, **20**, 247-260. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>
- [19] Rodriguez-Gutierrez, R., Gonzalez-Gonzalez, J.G., Zuñiga-Hernandez, J.A. and McCoy, R.G. (2019) Benefits and Harms of Intensive Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *BMJ*, **367**, l5887. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5887>
- [20] Kaplan, P., Tatarkova, Z., Sivonova, M.K., Racay, P. and Lehotsky, J. (2020) Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7698. <https://doi.org/10.3390/ijms21207698>
- [21] Yuan, D., Chu, J., Lin, H., Zhu, G., Qian, J., Yu, Y., *et al.* (2023) Mechanism of Homocysteine-Mediated Endothelial Injury and Its Consequences for Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 1109445. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>
- [22] 孙笛, 单海燕. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化及认知功能障碍的相关性研究进展[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(12): 33-36, 39.
- [23] Ndrepepa, G. (2018) Uric Acid and Cardiovascular Disease. *Clinica Chimica Acta*, **484**, 150-163. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046>
- [24] Arteaga-Reyes, C., Sen, D., Rudilosso, S., Jouvent, E., Hervé, D., Lindgren, A.G., *et al.* (2025) Time to Consider Health Services Dedicated for Adults Living with Cerebral Small Vessel Disease: Report of a ESO Scientific Seminar. *European Stroke Journal*. <https://doi.org/10.1177/23969873241309506>