

## 脑小血管病与脑血管反应性关系的研究进展

厦门大学附属福州第二医院神经内科 (福州 350007) 林海凉 综述 蒋小玲 审校

【关键词】脑小血管病; 脑血管反应性

【中图分类号】R743.3 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2019)01-0138-03

脑小血管病是脑血管病的主要类型之一, 发病隐袭, 进展缓慢, 常未引起患者和医生足够关注; 而一旦最终导致认知下降、精神异常、二便障碍等严重后果时, 病程多到了晚期。本文概述脑小血管病的定义和主要分型, 介绍脑血管反应性的各种检测方法和意义, 重点阐述脑血管反应性与脑小血管病关系的研究进展。

### 1 脑小血管病的定义和类型

脑小血管病 (CSVD) 是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征。其主要的诊断依据为磁共振的影像表现为腔隙性脑梗死、脑出血、皮质下白质病变、脑微出血和微梗死<sup>[1]</sup>。在众多 CSVD 的危险因素中, 年龄和高血压是最重要的危险因素, 其他因素包括糖尿病、吸烟、大量饮酒、遗传因素等。CSVD 的临床表现多样, 可表现为卒中、认知障碍、精神异常、步态异常、排尿障碍等。很多症状的发生、发展是隐袭的, 常未能引起注意, 经常被误认为正常老化。根据病因学, CSVD 可以分为以下类型: 1) 小动脉硬化、血管变性型: 由于动脉粥样硬化和动脉壁玻璃样变性, 主要危险因素为高血压病、糖尿病、高龄等; 2) 遗传疾病: 皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑小血管病 (CADASIL), 脑淀粉样血管病 (CAA) 等; 3) 线粒体疾病: 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 (MELAS), Fabry 病等; 4) 炎症及免疫介导型: 由于血管周围炎症、静脉病变等导致, 如 Susac 病; 5) 其他如放射性脑病、妊娠或产褥期血管病等<sup>[2]</sup>。来自印度的一个中风亚型登记研究的统计分析表明, 2 642 例患者中, 缺血性卒中占 78.4%, 最常见的缺血性卒中亚型是大动脉粥样硬化占 37.6%, 其次是脑小血管闭塞型, 占 19.9%; 大动脉和小血管疾病主要表现为动脉粥样硬化<sup>[3]</sup>。

### 2 脑血管反应性定义、检测方式和意义

脑血管反应性 (CVR) 又称为脑血管储备, 是指在生理或者病理条件下, 脑血管通过扩张来增加脑血流量的能力。在实际操作中常常通过外源性的诱发刺激血管扩张来评估潜在的脑血流量增加能力, 是反映大脑生理功能的一个参数, 近年来被应用于脑血管病的诊断和研究中。CVR 的测定原理是, 通过多种影像学检查结合血管扩张激发试验来评估。影像学设备有: 1) 正电子发射计算机断层摄影 (PET): 公认为血管反应性检查的金标准, 但设备昂贵、有放射性、普及率低; 2) 单光子发射计算机断层摄影: 相对

简单, 但只有半定量参数; 3) CT 灌注成像: 仪器普及率高, 但检查费用不菲; 4) MRI: 相对无创, 可获得大量信息, 但价格昂贵; 5) 经颅多普勒超声 (TCD): 通常检测双侧大脑中动脉的血流速度变化, 间接反映脑灌注量的改变。其中, TCD 测得的血流速度改变与 PET 测得的血流量变化相关良好。常用的激发试验有: 1) CO<sub>2</sub> 吸入: 目前最常用的是 5% CO<sub>2</sub> 和 95% O<sub>2</sub> 混合气体。2) 屏气试验: 屏气后体内的 CO<sub>2</sub> 潴留导致人为的高碳酸血症, 可形成与吸入 CO<sub>2</sub> 类似的脑血管扩张。该试验简单、快速、无创, 耐受良好。用 TCD 检测屏气试验诱发前后的双侧大脑中动脉血流速度变化率, 得到 CVR 的指标称为屏气指数 (BHI)。有研究在同一组人员中比较了屏气试验诱发和静脉注射乙酰唑胺诱发条件下的血管反应性, 结果发现, 两种诱发方式所测得血管反应性的结果相似。提示, 屏气诱发和乙酰唑胺诱发两种方法有类似的效能。3) 乙酰唑胺试验: 通过注射或口服一定剂量的乙酰唑胺达到抑制碳酸酐酶的作用, 扩张脑血管, 从而比较用药前后血流量的变化测出 CVR。CVR 的各种检测设备和诱发方式各有利弊。总之, CVR 的检测临床应用价值主要有几方面: 1) 预测脑梗死发生, 脑血管的 CVR 与动脉闭塞的风险相关; 2) 在发病间歇期诊断短暂性脑缺血发展; 3) 评估不同脑血管病的发病机制; 4) 评估脑血管病药物的疗效等<sup>[4]</sup>。

### 3 脑小血管病与脑血管反应性的关系

CSVD 最常见的类型是小动脉硬化、血管变性型, 主要危险因素为高血压病、糖尿病、高龄等, 这些危险因素导致动脉粥样硬化和动脉壁玻璃样变性。由于在脑小血管病变导致供血的组织出现可被检测的异常改变时, 脑小血管结构本身无法被检测, 因此, 脑血管功能方面的改变成为研究脑小血管病变的重要手段。有文献报道, 高血压病、代谢综合征、睡眠呼吸暂停的患者, 早在出现临床症状和脑组织出现可观察的异常病变之前, 就存在 CVR 功能受损<sup>[5-8]</sup>。腔隙性脑梗死、脑白质变性、脑实质微出血、脑血管腔隙等是 CSVD 的主要影像学表现。多个研究发现, 腔隙性脑梗死患者血管反应性明显下降。而且在腔隙性脑梗死急性期, CVR 下降明显, 随着病情稳定, CVR 指标又有所改善, CVR 被认为与脑梗死的急性发作有关。有学者研究存在脑白质变性的 CSVD 患者的 CVR, 结果显示, CVR 与脑白质变性程度相关, 脑白质变性越明显, 其血管反应性下降的越明显, 两者存在程度-效应关系<sup>[9-10]</sup>。有学者研究脑干梗死

和大脑中动脉分布区梗死患者的 CVR 改变,发现前后循环梗死的患者 CVR 均下降,而且大脑中动脉分布区脑梗死患者的 CVR 下降的更明显<sup>[11]</sup>。

脑淀粉样血管病 (CAA) 是正常血压的老年患者出现皮层及皮层下脑出血的一个重要原因,是一种遗传性的脑小血管病。CAA 患者病理改变为淀粉样  $\beta$  蛋白沉积于皮层、皮层下和软脑膜内的小到中等大小的血管的中间层和外膜。这些沉积物常常和纤维蛋白样坏死、血管壁碎片破裂以及微动脉瘤相关,所有的这些引起血管壁变脆并导致自发性的微出血或大出血,纤维蛋白样坏死同时也可以导致血管壁的狭窄和继发的远端缺血。Menendez-Gonzalez 等<sup>[12]</sup>比较了 CAA 合并痴呆与阿尔茨海默病患者的血管反应性(选择使用经颅多普勒的屏气法评估 CAA 患者的血管反应性),发现阿尔茨海默病和脑淀粉样变性合并痴呆的患者血管反应性下降;而两组比较无明显差异。该结果显示,血管反应性在阿尔茨海默病和 CAA 患者中同样受损。因此,作者认为 CVR 的损害可能构成淀粉样血管病的血管功能标志之一,可能作为区分 CAA 与其他疾病有用的评估指标。

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病 (CADASIL) 是由 Notch 3 基因突变引起的遗传性脑小血管病。Pfefferkorn 等<sup>[13]</sup>研究了 CADASIL 患者的脑血管功能,对 29 例患者和年龄、性别相匹配的对照组的大脑中动脉 (MCA)、平均血流速度 (MFV) 和 CVR 进行测量,结果 CADASIL 患者 CVR 和大脑中动脉基础 MFV 均降低。表明了 CVR 在 CADASIL 疾病演变中的作用。基础总脑血流量 (TCBF) 和脑血管反应性被认为在脑小血管疾病的病理生理学中起重要作用。Liem 等<sup>[14]</sup>研究 TCBF 和 CVR 在预测 CADASIL 患者磁共振成像脑白质高信号 (WMHS)、腔隙性梗死和微出血进展的价值,检测入选患者并随访 7 年后的 WMHS、腔隙性梗死和微出血等病灶变化,发现入选时 CVR 基线较低与 WMHS 的增加有关。CVR 下降是一个潜在的预测 WMHS 进展的指标<sup>[15-16]</sup>。Dziewulska 等<sup>[17]</sup>在 Notch3 基因突变转基因小鼠 (CADASIL 小鼠模型) 中检测 CVR,发现模型小鼠产生年龄依赖性动脉病变,类似于在人 CADASIL 患者看到的。使用多普勒血流计研究小鼠的血管反应性,显示小鼠对高碳酸血症和乙酰唑胺的反应降低,表明 CVR 降低是一种早期致病机制,可能促进 CADASIL 患者脑缺血的后续发展。

线粒体脑肌病 (ME) 是一组由于线粒体功能缺陷引起的多系统疾病,以中枢神经和肌肉系统病变为主,根据表现可分为多种临床类型。ME 合并高乳酸血症及卒中样发作 (MELAS) 是其中常见的类型,主要临床表现为癫痫发作和中风样发作、四肢乏力等。中风样发作作为小血管病变灌注下降导致。有研究评估 MELAS 患者 (3243 位点突变) 及兄妹和正常对照组的 CVR,结果显示,该病患者及兄妹血管反应性水平均低于对照组;在卒中发作急性期,病灶区域的血管反应性下降尤其明显。提示,无创的 CVR 检测可作为研究 MELAS 发病机制并预测卒中急性发作的一项指标<sup>[18]</sup>。

Fabry 病是一种性染色体相关性隐性遗传病,约三分之一患者有中枢神经系统损害症状,表现有脑卒中、痴呆、被动的和压抑社会交往活动障碍等人格改变症状,脑部磁共振成

像检查可早期发现白质和灰质小的病灶。有学者研究了 10 例表现为脑小血管病的 Fabry 病患者,并与 17 名健康对照组的数据进行比较。采用经颅多普勒超声测定颅内动脉血流速度指标对 CVR 进行研究,结果 Fabry 病患者 CVR 与健康对照组无明显差别<sup>[19]</sup>。该研究显示,同样是脑部白质和灰质细小病灶, Fabry 病患者血管功能尚保留。神经科临床工作中,许多疾病也表现为脑白质病变、颅内多方小病灶,如多发性硬化,与 CSVD 患者在神经影像方面常相混淆。有学者研究发现,多发性硬化患者的 CVR 正常,而 CSVD 患者存在 CVR 明显下降,提示 CVR 检查可作为鉴别脑白质病变病因的一种方法<sup>[20]</sup>。CVR 被认为脑血流储备功能,很容易理解的是,如果一种治疗可以改善患者的 CVR,则可增加患者脑血流储备能力,将有助于改善预后。Jovanovi 等<sup>[21]</sup>给脑血管病患者使用长春西汀治疗,发现用药后患者的 CVR 较用药前明显改善。有研究发现,给予高脂血症患者使用他汀降脂治疗后患者的血管反应性有改善,使用培哚普利作为脑梗死患者的二级预防,随访观察 1 年以上发现,培哚普利治疗降低了血压,并显著地增加了脑梗死侧和对侧皮质区的脑血管反应性<sup>[22-23]</sup>。所以, CVR 作为一种脑功能变化的评估指标,还有助于寻找临床治疗靶点。

#### 4 结语

综上所述,常见的脑小血管病患者存在有脑血管反应性的变化,脑血管反应性作为脑血管灌注功能的评估指标,有助于脑小血管病病情判定和临床鉴别诊断。脑血管反应性的检测和进一步研究将在脑小血管病的诊治中发挥积极作用。

#### 参考文献

- [1] Smith E E, Schneider J A, Wardlaw J M, et al. Cerebral micro-infarcts: the invisible lesions [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (3): 272-282.
- [2] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (7): 689-701.
- [3] Kaul S, Alladi S, Jabeen S A, et al. Intracranial atherosclerosis is the most common stroke subtype: ten-year data from hyderabad stroke registry (India) [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2018, 21 (3): 209-213.
- [4] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication [J]. *J Neurol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [5] Tchistiakova E, Anderson N D, Greenwood C E. Combined effects of type 2 diabetes and hypertension associated with cortical thinning and impaired cerebrovascular reactivity relative to hypertension alone in older adults [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 5: 36-41.
- [6] Jefferson A L, Cambrono F E, Liu D, et al. Higher aortic stiffness is related to lower cerebral blood flow and preserved cerebrovascular reactivity in older adults [J]. *Circulation*, 2018, 138 (18): 1951-1962.
- [7] Blair G W, Doubal F N, Thrippleton M J, et al. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: A systematic review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36 (5): 833-841.

- [8] Kozera G M, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, et al. SOPKARD Study Group. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23 (11): 1198-1203.
- [9] Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, et al. Cerebral and extracerebral vasoreactivity in patients with different clinical manifestations of cerebral small-vessel disease: data from the significance of hemodynamic and hemostatic factors in the course of different manifestations of cerebral small-vessel disease study [J]. *J Ultrasound Med*, 2018. [Epub ahead of print]
- [10] Intharakham K, Suwanprasert K, Muengtaweepongsa S. Correlation between decreased parasympathetic activity and reduced cerebrovascular reactivity in patients with lacunar infarct [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14 (1): 65-70.
- [11] Agyérbetegségek O K, Pánczél G. Impairment of vasoreactivity in brainstem and hemispherical small vessel disease: comparative study [J]. *Nagy Z Ideggyogy Sz*, 2002, 55 (3-4): 95-101.
- [12] Menendez-Gonzalez M, Garcia-Garcia J, Calleja S, et al. Vasomotor reactivity is similarly impaired in patients with Alzheimer's disease and patients with amyloid hemorrhage [J]. *J Neuroimaging*, 2011, 21 (2): e83-85
- [13] Pfefferkorn T. Reduced cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in CADASIL: A transcranial Doppler sonography study [J]. *Stroke*, 2001, 32 (1): 17-21.
- [14] Liem M K, Lesnik Oberstein S A, Haan J, et al. Cerebrovascular reactivity is a main determinant of white matter hyperintensity progression in CADASIL [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30 (6): 1244-1247
- [15] Moreton F C, Cullen B, Delles C, et al. Vasoreactivity in CADASIL: Comparison to structural MRI and neuropsychology [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38 (6): 1085-1095.
- [16] Campolo J, De Maria R, Frontali M, et al. Impaired vasoreactivity in mildly disabled CADASIL patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83 (3): 268-274.
- [17] Dziewulska D, Lewandowska E. Pericytes as a new target for pathological processes in CADASIL [J]. *Neuropathology*, 2012, 32 (5): 515-521.
- [18] Rodan L H, Poublanc J, Fisher J A, et al. Cerebral hyperperfusion and decreased cerebrovascular reactivity correlate with neurologic disease severity in MELAS [J]. *Mitochondrion*, 2015, 22: 66-74.
- [19] Segura T, Ayo-Martín O, Gómez-Fernandez I, et al. Cerebral hemodynamics and endothelial function in patients with Fabry disease [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 170.
- [20] Khorvash F, Masaeli A, Shaygannejad V, et al. Vasomotor reactivity comparison in multiple sclerosis patients with white matter lesions and nonmultiple sclerosis subjects with white matter lesions in brain magnetic resonance imaging [J]. *Adv Biomed Res*, 2016, 5: 23.
- [21] Jovanovi Z B, Pavlovi A M, Pekmezovi T, et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasomotor reactivity in evaluating the effects of vinpocetine in cerebral small vessel disease: a pilot study [J]. *Ideggyogy Sz*, 2013, 66 (7-8): 263-268.
- [22] Inoue N, Harada M. Effect of perindopril on vasoreactivity in patients with hypertensive chronic cerebrovascular disease. A comparative analysis of different brain structures [J]. *Arzneimittelforschung*, 2008, 58 (7): 317-322.
- [23] Forteza A, Romano J G, Campo-Bustillo I, et al. High-dose atorvastatin enhances impaired cerebral vasomotor reactivity [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21 (6): 487-492.