

脑小血管病病理生理学概念研究进展

张在强

【摘要】 脑小血管是指直径 5 μm 至 2 mm 的血管,包括小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉,不同直径的血管病理生理改变不同。脑小血管病的主要病理学特点为腔隙性梗死、脑白质高信号和脑微出血,具有不同的病理生理学基础,危险因素亦存在一定差异。动脉僵硬是脑小血管病的独立危险因素。

【关键词】 脑血管障碍; 小动脉; 小静脉; 病理学; 生理学; 综述

Research progress of pathophysiological concepts in cerebral small vessel disease

ZHANG Zai-qiang

Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
(Email: ttyy0142011@126.com)

【Abstract】 The current definition of cerebral small vessels refers to all vascular structures ranging from 5 μm to 2 mm in diameter in the brain parenchyma and they encompass small arteries, arterioles, capillaries, venules and small veins. Different diameters of cerebral small vessels have different distribution, and predilection to different types of pathophysiological process. Cerebral small vessel disease (cSVD), including lacunar infarct (LACI), white matter hyperintensity (WMH) and cerebral microbleeds (CMBs), have different pathophysiological mechanisms and risk factors. Arterial stiffness is independently associated with all components of cSVD.

【Key words】 Cerebrovascular disorders; Arterioles; Venules; Pathology; Physiology; Review

脑小血管病(cSVD)是血管性痴呆(VaD)和混合性痴呆(MD)的最常见原因,是约25%缺血性卒中和绝大多数颅内出血的原因^[1]。高龄、高血压、高钠饮食、炎症和感染等危险因素均可能参与脑小血管病的发生与发展^[2]。高血压性小动脉病和淀粉样脑血管病(CAA)是临床最常见的脑小血管病类型,其他类型还包括遗传性脑小血管病、炎症性或感染性脑小血管病、脑室周围静脉胶原组织增生等^[3]。临床症状主要包括腔隙综合征和脑白质病变综合征,可以出现认知功能障碍、步态平衡障碍、精神情感改变、大小便障碍和局灶性神经功能缺损^[4]。尽管脑小血管病病理生理学机制研究业已取得较大进展,目前仍存在许多未知和概念混乱。本文拟从影像学 and 病理学相互关联角度,阐述脑小血管的概念、病理生理学、影像学 and 病理学特点,以及其对临

床诊断的启示。

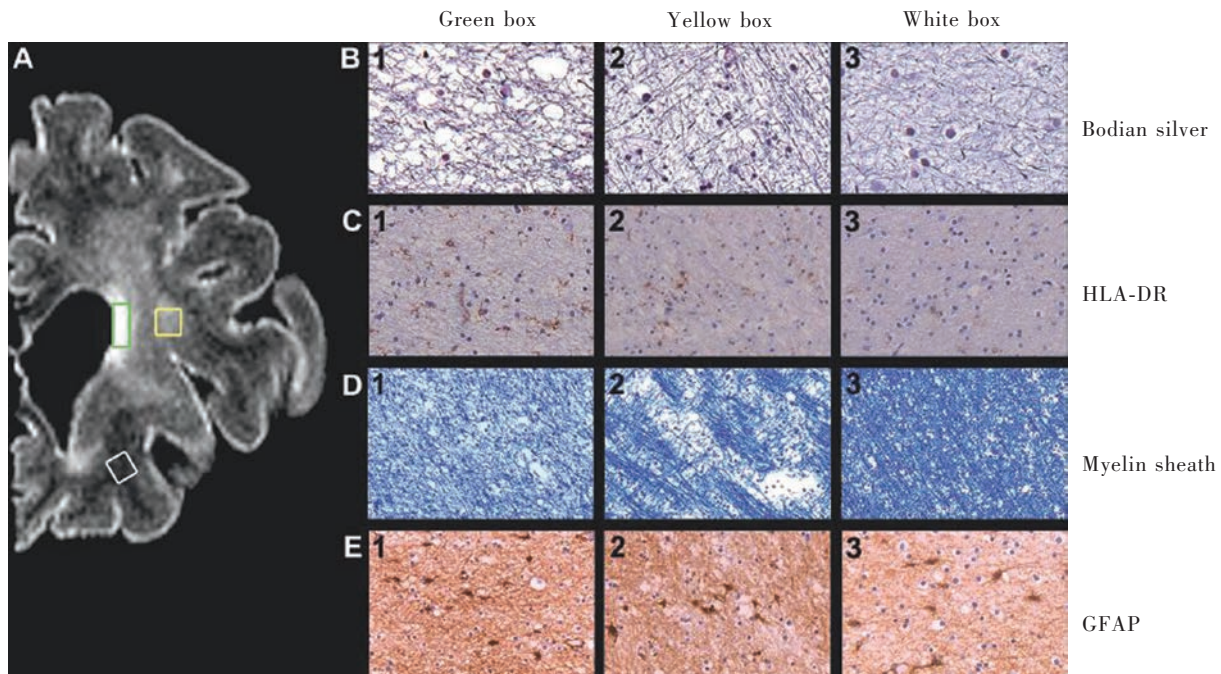
一、脑小血管的概念与病理生理改变

脑小血管是指直径 5 μm 至 2 mm 的血管,即进入脑实质或蛛网膜下隙(软脑膜血管)的血管,源于 Willis 环的动脉向基底部脑组织发出的穿支动脉和脑表面动脉向皮质和深部脑组织发出的树枝状动脉,包括小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉^[3,5]。血管壁由内膜、中膜和外膜构成。从定义上看,微动脉中膜仅有一层或两层平滑肌细胞,小动脉有八层平滑肌细胞,且有内弹力板;内膜由内皮细胞构成,内皮细胞之间紧密连接是血管屏障的重要结构基础;血管外膜与神经胶质细胞和神经元连接,二者之间通过水通道蛋白(AQP)相联系。血管内皮细胞、平滑肌细胞、周细胞、神经胶质细胞和神经元共同构成血管神经单元,在脑小血管病的发病机制中发挥关键作用。

病理学研究显示,脑小血管病小动脉迂曲度增加,动脉硬化,动脉节段性结构不良,血管数目或密度减少^[6,7]。血管壁基本病理改变包括动脉粥样硬

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.11.007

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科,
Email: ttyy0142011@126.com



HLA-DR, human leukocyte antigen histocompatibility-DR antigen, 人类白细胞抗原组织相容性 DR 抗原;
GFAP, glial fibrillary acidic protein, 胶质纤维酸性蛋白

图 1 脑白质高信号影像学特征和病理改变^[13]: A 为脑白质高信号 MRI 表现, 其中, 绿框所示为脑白质病变、黄框所示为脑白质病变相邻区域、白框所示为正常脑白质; B 为 Bodian 银染色, 可见脑白质病变区域神经纤维轴索断裂、稀疏; C 为人类白细胞抗原组织相容性 DR 抗原 (HLA-DR) 免疫组织化学染色, 可见小胶质细胞激活; D 为髓鞘染色, 可见脑白质病变区域及其相邻区域白质脱髓鞘; E 为胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 免疫组织化学染色, 可见星形胶质细胞增生

Figure 1 Imaging and pathological changes of WMH^[13] A showed MRI findings of WMH in which green box indicated white matter lesions, yellow box indicated adjacent region of white matter lesions, and white box indicated normal white matter. Bodian silver staining (B) showed rupture and sparseness of nerve fiber axon in the region of white matter lesions. Human leukocyte antigen histocompatibility-DR antigen (HLA-DR) immunohistochemical staining (C) showed microglial activation. Myelin sheath staining (D) showed demyelination of white matter lesions and adjacent region. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunohistochemical staining (E) showed proliferation of astrocytes.

化、脂质玻璃样变和纤维素样变、微动脉瘤。动脉粥样硬化斑块见于直径 200~800 μm 的小血管, 如穿支动脉近端 (微动脉瘤) 或 Willis 环载体动脉分支开口处; 脂质玻璃样变和纤维素样变见于直径 40~200 μm 的小血管^[8]。血管内皮细胞增生, 内膜纤维化, 内皮细胞之间紧密连接结构破坏; 平滑肌细胞缺失, 中膜结构不连续; 外膜纤维化增厚, 血浆蛋白成分进入血管壁和脑组织; 小血管全程呈现节段性狭窄或闭塞、血管扩张、微动脉瘤^[9]。

由于小血管管壁破坏, 管腔狭窄或闭塞, 相应供血区脑血流量减少, 脑组织缺血性坏死或白质脱髓鞘改变; 亦由于血管内皮损伤, 血-脑屏障破坏, 炎症因子或血浆蛋白进入血管壁和脑组织, 造成血管壁本身和脑组织变性坏死, 炎症因子进入脑组织亦可导致炎症性损伤。血管壁破坏或微动脉瘤破裂可以出现微出血或颅内出血。

二、脑白质高信号病理改变及影像学特征

脑白质高信号 (WMH) 严重程度与认知功能障碍、步态失稳或意外跌倒、尿失禁等临床症状相关联, 至少约 30% 的阿尔茨海默病 (AD) 和 60% 的痴呆患者存在脑白质高信号^[10]。一项纳入 46 项观察性研究的 Meta 分析显示, 脑白质高信号是新发卒中、痴呆和死亡的重要危险因素^[11]。

病理改变主要为显著的小动脉硬化, 血管周围不同程度和范围的髓鞘脱失, 多发性腔隙性梗死灶形成, 星形胶质细胞增生, 不同程度神经纤维缺失。病变临近区域可见泡沫细胞、激活的星形胶质细胞和小胶质细胞^[12]。病变区域炎症标志物明显增多, 如载脂蛋白 E (ApoE)、 α 2-微球蛋白 (α 2-MG)、细胞因子等 (图 1^[13])。

发生机制为弥漫性小动脉硬化继发慢性局灶性脑组织缺血或反复无症状性微小梗死^[14]、反复低

血压发作(如心律失常、应用利尿药、体位性低血压等)、血-脑屏障破坏使有毒物质漏出、静脉周围胶原组织增生、动脉硬化。

高血压与脑白质高信号严重程度相关,二者呈“J”形曲线。高血压致小动脉舒缩能力下降,对血压变化的自动调节能力下降,导致脑组织血流动力学改变。研究显示,体位性低血压或高血压、长期血压波动、24 小时动态血压监测指标异常(如较大的收缩压差异、较小的夜间收缩压或舒张压降低)与脑白质高信号严重程度密切相关^[15]。脑白质高信号进展的危险因素为病变基线负荷水平、年龄、吸烟和高血压,其中病变基线负荷水平和长期收缩压 > 160 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)是脑白质高信号进展的重要预测因素^[16]。

影像学方面, T₂WI 和 FLAIR 成像呈高信号,病变位于脑室旁白质、皮质下白质、深部基底节区白质、脑干和小脑。根据脑白质高信号严重程度分为 Fazekas 分级 0~3 级:脑室旁白质信号评分 0 分、无病变,1 分、帽状或“铅笔”样薄层病变,2 分、病变呈光滑晕圈,3 分、不规则病变,延伸至深部白质;深部白质信号评分 0 分、无病变,1 分、点状病变,2 分、病变开始融合,3 分、病变大面积融合。

影像学病理学关联性研究显示,影像学上显著白质病变区与其周围正常白质区均存在不同程度的髓鞘脱失、轴索变性断裂和炎症反应。

三、腔隙性梗死和新发皮质下小梗死病理改变及影像学特征

新发皮质下小梗死是指直径 3~20 mm 的皮质下梗死灶,占全部脑卒中的 20%~30%,年患病率约 33/10 万^[17]。临床主要表现为纯运动性偏瘫、纯感觉综合征、感觉运动综合征、共济失调性偏瘫、构音障碍-手笨拙综合征(DCHS)等,关键部位(如丘脑、基底节、海马等)的腔隙性梗死(LACI)可以出现认知功能障碍或痴呆。高龄、高血压、糖尿病、脂质代谢异常、吸烟、酗酒等因素可能与其发病机制有关。

Poirier 和 Derouesne^[18]将腔隙性梗死病理改变分为 3 种类型: I 型,继发于陈旧性微小梗死; II 型,继发于陈旧性微小出血; III 型,血管周围间隙[PVS, 亦称 Virchow-Robin 间隙(VRS)]融合。Fisher^[6]对腔隙性梗死及其供血动脉的研究显示,小血管呈节段性结构不良,陈旧病灶内巨噬细胞吞噬深部梗死的脑组织,遗留不规则小空腔,周围神经胶质细胞增生,巨噬细胞浸润,吞噬脂质或含铁血黄素的巨

噬细胞及渗出的血浆蛋白存留,纤维素样坏死。急性期可见病灶内大量炎性吞噬细胞,液化性坏死,周围无明显神经胶质细胞增生,周围脑实质水肿、海绵样变,可见反应性神经胶质细胞。

新发皮质下小梗死的发生机制不同,可以是载体大动脉病变或微栓塞致孤立性腔隙性梗死和(或)白质无病变或仅轻微病变;可以是穿支动脉(直径 200~800 μm)近端病变,肌性动脉形成微小动脉粥样硬化,表现为单个或多个基底节、脑干、脑室旁腔隙性梗死灶和(或)白质高信号;也可以是远端小动脉脂质玻璃样变,形成微小梗死灶,病变融合,表现为多发性皮质下腔隙性梗死灶和(或)弥漫性白质高信号(图 2^[15])。

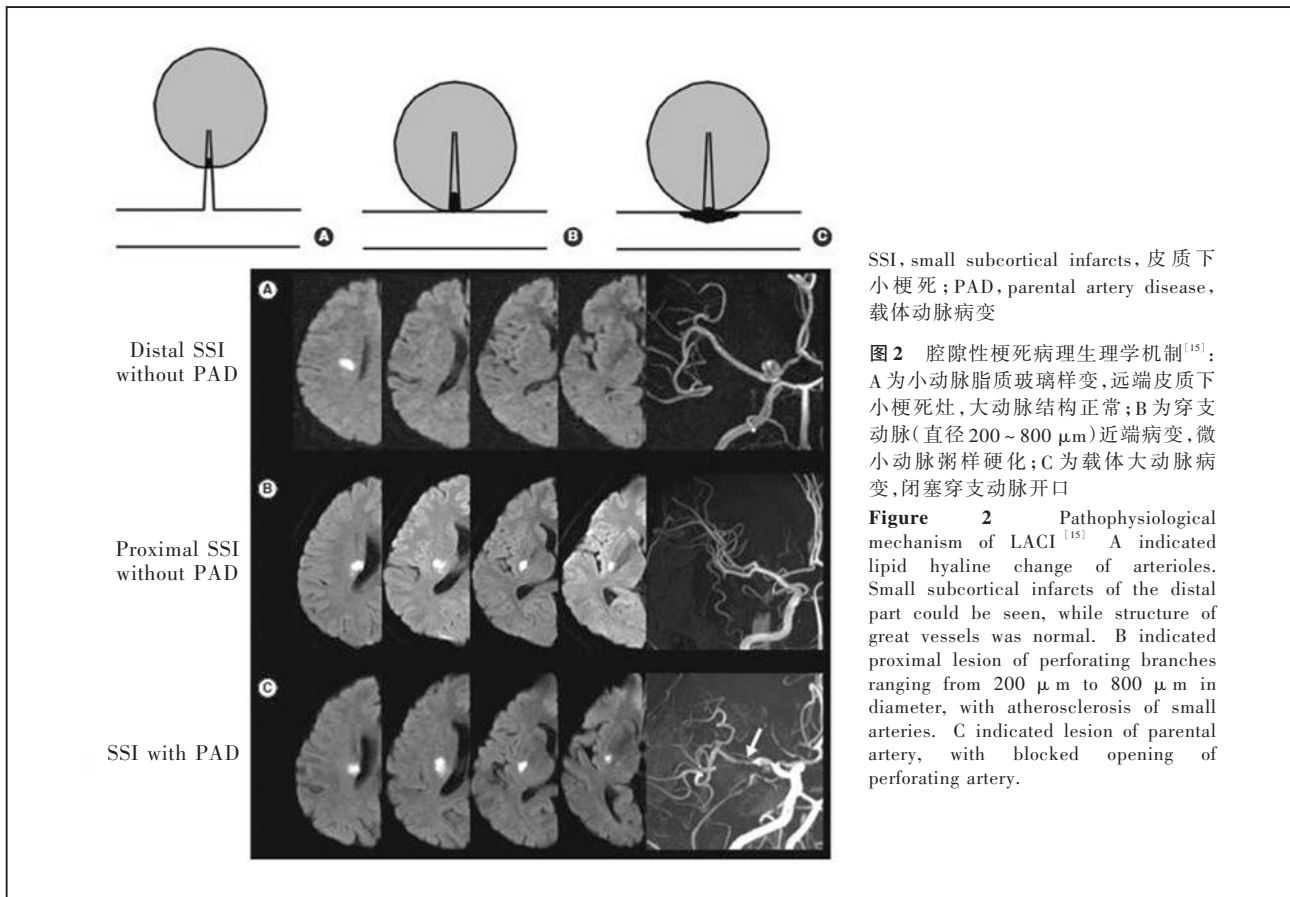
影像学方面,急性新发皮质下小梗死扩散加权成像(DWI)呈高信号、表观扩散系数(ADC)呈低信号,直径 3~20 mm,通常位于穿支动脉分布区。慢性腔隙性梗死灶为直径 3~15 mm 的圆形或卵圆形病灶,FLAIR 成像呈低信号,病灶周围环绕高信号晕圈,可能是微小穿支动脉供血区梗死或出血^[19]。

四、脑微出血病理改变及影像学特征

约 5% 正常人群、23%~44% 缺血性卒中患者存在脑微出血(CMBs),而曾罹患颅内出血的患者脑微出血比例高达 52%~83%^[20]。脑微出血是发生自发性颅内出血、认知功能障碍、步态不稳、精神情绪障碍的重要预测因素。Rotterdam 扫描研究(Rotterdam Scan Study)显示,收缩压、吸烟、低甘油三酯血症与深部和(或)幕上微出血有关,舒张压、ApoE ε4 和 ApoE ε2/ε2 基因型携带者与脑叶微出血有关^[21-22]。另一项研究显示,蛋白尿、高同型半胱氨酸血症、女性、既往心房颤动病史与脑微出血的发生和严重程度相关^[23]。

小动脉脂质玻璃样变和淀粉样变,血管内皮细胞和平滑肌细胞病变,可以导致血-脑屏障破坏或微动脉瘤,血管壁通透性增加或血管破裂,红细胞渗出进入血管周围脑组织。病理学观察显示,根据病灶的新旧,血管周围可见新鲜红细胞或含铁血黄素颗粒沉积,或吞噬含铁血黄素的巨噬细胞。小动脉硬化主要累及深部白质和基底神经核穿支动脉,微出血主要发生于基底节、丘脑、脑干和小脑,淀粉样脑血管病主要累及小至中等皮质软脑膜、皮质和灰白质交界处小动脉、微动脉和毛细血管,微出血多位于脑叶、皮质和临近白质^[24]。

影像学方面, T₂* 梯度回波序列(T₂*GRE)和磁



SSI, small subcortical infarcts, 皮质下小梗死; PAD, parental artery disease, 载体动脉病变

图2 腔隙性梗死病理生理学机制^[15]: A为小动脉脂质玻璃样变,远端皮质下小梗死灶,大动脉结构正常;B为穿支动脉(直径200~800 μm)近端病变,微小动脉粥样硬化;C为载体大动脉病变,闭塞穿支动脉开口

Figure 2 Pathophysiological mechanism of LACI^[15] A indicated lipid hyaline change of arterioles. Small subcortical infarcts of the distal part could be seen, while structure of great vessels was normal. B indicated proximal lesion of perforating branches ranging from 200 μm to 800 μm in diameter, with atherosclerosis of small arteries. C indicated lesion of parental artery, with blocked opening of perforating artery.

敏感加权成像(SWI)可以较敏感地显示脑微出血,表现为直径2~10 mm的低信号影,源自小穿支动脉周围吞噬含铁血黄素的巨噬细胞^[19]。

五、动脉僵硬病理生理学特征及临床检测

血压由动态和静态因素共同决定,静态因素主要与平均动脉压(MAP)有关,动态因素与脉压差有关。原发性高血压患者存在动脉结构改变的恶性循环,在这一病理生理学过程中,平均动脉压和脉压差的变化发挥重要作用,而动脉僵硬(arterial stiffness)增加是连接二者的关键环节。年龄、高血压等对动脉僵硬度的影响与受累血管范围有关。

高龄、高血压病、糖尿病、脂质代谢异常等危险因素可以导致大动脉粥样硬化和小血管脂质玻璃样变,管壁增厚,动脉僵硬增加,从而导致脉搏波传导速度(PWV)和脑血流量增加,对小血管周围脑组织形成“水锤效应”或“海啸效应”,造成脑组织损害。研究显示,动脉僵硬是脑白质高信号、腔隙性梗死、脑微出血和认知功能障碍的独立危险因素,动脉僵硬和脉搏波传导速度增加是脑小血管病的重要预测因素^[25-26]。

目前,评价周围动脉僵硬度的方法包括踝

臂指数(ABI)、踝血管指数(CAVI)、踝脉搏波传导速度(baPWV)、颈-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)等,其中,踝臂指数下降提示大动脉粥样硬化、踝臂指数升高提示动脉僵硬进展,颈-股动脉脉搏波传导速度是评价动脉僵硬度的“金标准”。

六、总结与展望

脑小血管病的主要病理改变和影像学特征是腔隙性梗死、新发皮质下小梗死、脑白质高信号、脑微出血、扩大的血管周围间隙[EPVS,亦称扩大的Virchow-Robin间隙(dVRS)]、脑萎缩等,脑小血管病的诊断主要依靠上述替代的生物学指标。目前尚无根据小血管病理生理改变制定的诊断标准和诊断技术,如评价脑小动脉密度、血管壁结构改变、血-脑屏障破坏、脑血流自动调节能力(CA)改变等。脑小血管病是一组临床综合征,必然存在不同临床亚型,其危险因素、病因和临床结局不同,腔隙性梗死、脑白质高信号和脑微出血的形成和分布规律不同,尚待进一步的基础与临床研究阐明。

参 考 文 献

[1] Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural

- history of lacunar infarction: the Oxfordshire community stroke project. *Stroke*, 1987, 18:545-551.
- [2] Ihara M, Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2016, 47:554-560.
- [3] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 2010, 9:689-701.
- [4] Jia JD, Yue WD. Research progress of cerebral small vessel disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15: 98-102. [贾俊栋, 岳卫东. 脑小血管病研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:98-102.]
- [5] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*, 2016, 11:6-18.
- [6] Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*, 1969, 12:1-15.
- [7] Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR. Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology*, 2004, 233:883-890.
- [8] Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol*, 2002, 12:358-370.
- [9] Tanoi Y, Okeda R, Budka H. Binswanger's encephalopathy: serial sections and morphometry of the cerebral arteries. *Acta Neuropathol*, 2000, 100:347-355.
- [10] Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Fox H, Lee D, Inzitari D, Merskey H. Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol*, 1987, 44:36-39.
- [11] DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010, 341:3666.
- [12] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 1993, 43:1683-1689.
- [13] Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, Geurts JJ. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:126-135.
- [14] Conklin J, Silver FL, Mikulis DJ, Mandell DM. Are acute infarcts the cause of leukoaraiosis: brain mapping for 16 consecutive weeks. *Ann Neurol*, 2014, 76:899-904.
- [15] Mok V, Kim JS. Prevention and management of cerebral small vessel disease. *J Stroke*, 2015, 17:111-122.
- [16] Gottesman RF, Coresh J, Catellier DJ, Sharrett AR, Rose KM, Coker LH, Shibata DK, Knopman DS, Jack CR, Mosley TH Jr. Blood pressure and white - matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Stroke*, 2010, 41:3-8.
- [17] Sudlow CL, Warlow CP; International Stroke Incidence Collaboration. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke*, 1997, 28:491-499.
- [18] Poirier J, Derouesne C. Cerebral lacunae: a proposed new classification. *Clin Neuropathol*, 1984, 3:266.
- [19] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to aging and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, 12:822-838.
- [20] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*, 2007, 130(Pt 8): 1988-2003.
- [21] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*, 2010, 41(10 Suppl):103-106.
- [22] Wieberdink RG, Poels MM, Vernooij MW, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Breteler MM, Ikram MA. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31:2982-2989.
- [23] Ovbiagele B, Liebeskind DS, Pineda S, Saver JL. Strong independent correlation of proteinuria with cerebral microbleeds in patients with stroke and transient ischemic attack. *Arch Neurol*, 2010, 67:45-50.
- [24] Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32:528-534.
- [25] Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, Witteman JC, Breteler MM, Mattace-Raso FU, Ikram MA. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2012, 43:2637-2642.
- [26] Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: tsunami effect in the brain. *Pulse*, 2015, 3:182-189.

(收稿日期:2016-11-02)

下期内容预告 本刊2016年第12期报道专题为脑静脉系统疾病,重点内容包括:脑静脉系统血栓形成诊断与治疗;颅内动-静脉畸形治疗面临的问题与挑战;《颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识》解读;非优势横窦回流异常相关性神经功能障碍12例临床分析;脑静脉窦狭窄支架植入术中球囊扩张状态下行脑血管造影术的临床意义;术中磁共振导航技术在功能区周围动-静脉畸形切除术中的应用;椎基底动脉扩张延长症伴基底动脉夹层动脉瘤致蛛网膜下隙出血一例