

血脑屏障与脑小血管病相关研究进展

孔倩倩 黄浩 骆翔

【摘要】 脑小血管病是脑卒中和血管性痴呆的常见病因,其潜在发病机制尚不清楚。病理学研究证实,血脑屏障损伤在脑小血管病发病机制中发挥重要作用。本文从影像学标志物、生物学标志物、病理生理学机制等方面对血脑屏障与脑小血管病相关研究最新进展进行综述,以为脑小血管病的诊断提供依据,并为其治疗提供潜在干预靶点。

【关键词】 大脑小血管疾病; 血脑屏障; 综述

Research progress on the correlation between blood-brain barrier and cerebral small vessel disease

KONG Qian-qian, HUANG Hao, LUO Xiang

Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

Corresponding author: LUO Xiang (Email: flydottjh@163.com)

【Abstract】 Cerebral small vessel disease (CSVD) is a leading cause of stroke and vascular dementia, and its pathogenesis remains unclear. Research on brain histopathology has identified that the blood-brain barrier plays a crucial role in the pathogenesis and progression of CSVD. This article reviews the research progress on the correlation between blood-brain barrier and CSVD from imaging biomarkers, blood biomarkers and pathophysiology, to provide ideas for better diagnosis and treatment of CSVD.

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Blood-brain barrier; Review

This study was supported by the National Nature Science Foundation of China (No. 82171385), and Innovation and Transformation Incubation Program of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (No. 2022CXZH010).

Conflicts of interest: none declared

脑小血管病(CSVD)是指各种病因导致的脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉病变而引起的病理、影像、临床改变的综合征^[1]。其神经影像学表现包括近期皮质下小梗死(RSSI)、腔隙(lacunae)、脑白质高信号(WMH)、扩大的血管周围间隙(EPVS)、脑微出血(CMBs)、脑萎缩(brain atrophy)、皮质表面铁沉积、皮质微梗死等^[2];临床特征包括无症状性或急性局灶性神经功能损害(如脑卒中),慢性或隐匿进展的认知、人格、情感及行为

障碍等^[3]。血脑屏障主要由血管内皮细胞及其基底膜、周细胞和星形胶质细胞终足等细胞成分组成,受神经血管单元的调节和维持,限制血液与脑组织之间的物质交换。其中,血管内皮细胞之间的连接构成物理屏障,保护神经细胞免受血液成分的伤害,在维持大脑稳态及血脑屏障结构和功能完整中发挥作用,包括紧密连接(TJ)、黏附连接(AJ)和缝隙连接(GJ)。病理学研究表明,血脑屏障在脑小血管病发病机制中具有关键作用,血脑屏障解剖结构改变可以影响其功能,进而导致液体、蛋白质及其他血浆成分渗漏到血管周围组织,使间质液增加、形成水肿,致小动脉壁增厚、变硬,血管舒张受限,影响氧气和营养物质的运输^[1],此为脑小血管病发病的病理学基础。基于此,本文拟从血脑屏障与脑小血管病相关的影像学标志物、生物学标志物、病理生理学机制等方面的研究进展进行综述,以为脑

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.11.004

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171385);华中科技大学同济医学院附属同济医院医学创新与转化孵育项目(项目编号:2022CXZH010)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

通讯作者:骆翔,Email: flydottjh@163.com

小血管病的诊断提供依据,并为其治疗提供潜在的干预靶点。

一、影像学标志物

目前,评价血脑屏障功能(通透性)的影像学技术分为两类:一类是动态对比增强 MRI(DCE-MRI),需静脉注射对比剂,可作为一种定量 MRI 方法评价脑小血管病或其他原因引起的血脑屏障轻微渗漏程度,也是目前公认的评价血脑屏障渗漏率最先进的 MRI 技术^[4-5],常用定量参数主要包括容积转运常数(K^{trans})、渗漏空间范围(V_L)等;另一类包括¹¹C-维拉帕米 PET^[6]、扩散加权动脉自旋标记(DWASL)^[7]等,无需经静脉注射对比剂。脑白质高信号是颇受影像学关注并具代表性的标志物,DCE-MRI 相关研究大多以脑白质高信号作为标志物以评价血脑屏障渗漏程度,此外,脑微出血、扩大的血管周围间隙、腔隙和脑萎缩等标志物亦参与脑小血管病血脑屏障损伤的评价^[4]。而¹¹C-维拉帕米在脑组织的分布体积(DV)、血脑屏障水交换率(kw)主要用于¹¹C-维拉帕米 PET 和 DWASL 相关研究,前者反映 P-糖蛋白功能状态,用于评价健康老年人血清 P-糖蛋白功能,后者参与评价脑白质高信号患者血脑屏障功能^[6-7]。

1. 脑白质高信号 DCE-MRI 是目前评价脑小血管病患者脑白质高信号区域血脑屏障渗漏程度的主要方法,检查过程中随着脑白质高信号负荷或体积增加,可见对比剂不断透过血脑屏障进入脑脊液,这种影像学改变提示脑小血管病变区域即脑白质高信号区域血脑屏障完整性破坏,进而发生功能障碍^[8-12]。脑白质高信号患者常伴有认知功能障碍和神经功能预后不良,尤其是血脑屏障通透性增加的患者,脑白质高信号负荷程度越高、认知功能下降程度越严重^[9],其血脑屏障完整性损害可能是形成脑白质高信号的病理学机制,而且脑小血管病患者病程中伴发的认知功能障碍可能亦与此相关。一项为期 3 年的随访研究采用 DCE-MRI 评价脑卒中患者基线(发病后 1~3 个月)影像学表现与神经功能结局间的关系,结果显示,70 例非致残性腔隙或皮质缺血性卒中患者基线时基底节血脑屏障通透性均明显增加($P = 0.046$),脑白质高信号评分高者[牛津残障评分(OHS)3~6分]功能结局较差($P < 0.001$),提示血脑屏障改变可以预测脑小血管病患者神经功能预后^[13]。横断面研究发现,脑白质高信号周围区域存在结构或功能异常的脑组织,即影像

学呈正常表现的白质区(NAWM),随着脑小血管病变进展,此区域可转化为脑白质高信号区且血脑屏障通透性亦逐渐增加^[10,14],与影像学改变相对应,症状明显的脑小血管病患者如腔隙性梗死或轻度血管性认知损害患者的执行功能和信息处理速度降低,二者之间存在一定的关联性^[15-16]。鉴于呈正常表现的白质区血脑屏障通透性增加与脑白质高信号严重程度、脑小血管病患者临床表现存在的关联性,推测其可能是脑白质高信号前期影像学表现,对脑小血管病尤其是脑白质高信号的早期诊断与治疗具有重要意义。Kerkhofs 等^[17]采用 DCE-MRI 量化指标(V_L 和 K^{trans})观察腔隙性梗死和轻度血管性认知损害患者血脑屏障通透性,并以体素内非相干运动成像(IVIM)评价脑实质微结构变化[脑实质扩散率变化(ΔD)],随访 2 年后发现, ΔD 与基线时血脑屏障 V_L 和 K^{trans} 呈正相关关系,提示血脑屏障完整性损害可能参与早期脑白质微结构变性过程。一项基于健康人群的¹¹C-维拉帕米 PET 研究显示,随着年龄的增长 P-糖蛋白在血脑屏障中的表达水平逐渐下降,尤以白质区最为显著^[6]。根据 Shao 等^[7]提出的新型 MRI 脉冲序列即 DWASL 和建模算法,无须经静脉注射对比剂即可量化血脑屏障水交换率,主要适用于纵向研究或不宜行 DCE-MRI 的儿童或肾功能障碍患者的重复扫描,临床观察证实,高风险脑小血管病老年人群血脑屏障水交换率与脑白质高信号 Fazekas 分级呈正相关($\beta = 10.610, P < 0.05$)。然而,该项技术对脑小血管病血脑屏障功能评价的准确性及特殊人群的适用性,仍待进一步研究验证。

2. 其他影像学标志物 (1)脑微出血:与脑白质高信号、血管周围间隙、腔隙等影像学标志物相比,脑微出血与血脑屏障通透性的相关性最强且敏感性最高,对于无条件行 DCE-MRI 的医疗单位,常规 MRI 检查发现脑微出血即提示脑小血管病发生风险和血脑屏障通透性均增加^[18]。(2)扩大的血管周围间隙:一项针对 109 例无症状性脑卒中患者的横断面研究分别采用 DCE-MRI 评价血脑屏障通透性、 T_2 WI 评价基底节区和半卵圆中心扩大的血管周围间隙,经多因素 Logistic 回归分析提示,血脑屏障 K^{trans} 升高是基底节区扩大的血管周围间隙增多的影响因素($OR = 5.330, 95\%CI: 1.950 \sim 14.600; P = 0.003$),表明基底节区扩大的血管周围间隙增多与血脑屏障完整性破坏有关^[19];该研究结果亦支持血

脑屏障功能障碍可能参与基底节区扩大的血管周围间隙发病机制的假设。(3)腔隙:一项前瞻性研究以 60 例近期(脑卒中后 1~3 个月)皮质下小梗死患者为观察对象,采用 DCE-MRI 观察血脑屏障通透性, T_1WI 、 T_2WI 和 FLAIR 成像评价腔隙形成情况,经多因素线性回归分析,随访 1 年后血脑屏障渗漏率增加与腔隙形成呈正相关关系($\beta = 0.315$, $P = 0.046$),提示早期血脑屏障异常可造成近期皮质下小梗死患者脑组织破坏风险增加^[20]。(4)脑萎缩: Bakhtiari 等^[21]开展的一项纵向衰老队列研究以 1953 年出生的丹麦正常男性老年人群为受试者,探究血脑屏障渗漏率与区域脑容量之间的关系,结果显示,血脑屏障通透性与海马萎缩并无关联性。脑小血管病影像学标志物较多,结合不同的脑小血管病特征而非单一特征是否可以获得更多有关血脑屏障完整性破坏程度的信息,尚不十分清楚,未来需通过大样本纵向研究以确定血脑屏障通透性与脑小血管病总负荷之间的因果关系^[22]。

二、生物学标志物

所有血脑屏障相关性生物学标志物中,血液学指标是反映血脑屏障损伤最直接、简便的方法,可为更深入了解脑小血管病发生发展机制提供参考。

1. 血管内皮损伤相关标志物 当炎症等因素导致血管内皮损伤时,血脑屏障通透性增加,血液中血管性血友病因子(vWF)、磷酸盐、血栓调节素(TM)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、组织因子(TF)、组织因子途径抑制剂(TFPI)、选择素、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、新蝶呤、基质金属蛋白酶(MMPs)等血管内皮损伤相关标志物表达水平显著升高,这些物质的循环水平升高是内皮活化、损伤的标记,且与脑小血管病发生发展相关。研究显示,轻度皮质缺血性卒中患者低水平表达的vWF与基底节区血管周围间隙数量增加相关^[23],且vWF可通过下调紧密连接蛋白Claudin-5的表达使血脑屏障通透性增加^[24]。中国台湾宜兰县社区人群的队列研究显示,外周血呈高表达的磷酸盐与严重脑白质高信号密切相关,而与腔隙、脑微出血无关;进一步观察表明,经磷酸盐处理 48 小时的人脑微血管内皮细胞中紧密连接蛋白表达下调呈剂量依赖性趋势,提示高水平磷酸盐可能是脑小血管病潜在治疗靶点^[25]。与健康人群相比,腔隙性梗死和缺血性脑白质病变患者外周血 ICAM-1、TM 和 TFPI 表达水平升高(均 $P < 0.05$),且 TF($P = 0.020$)和 TF/TFPI 比值

($P = 0.010$)与脑白质高信号严重程度呈正相关关系,鉴于内皮活化为血栓前改变,而上述血管内皮细胞相关标志物均与脑白质高信号相关,提示内皮血栓前改变可能在介导脑白质高信号表型中发挥重要作用^[26]。除上述血管内皮细胞相关标志物外,还有 t-PA 表达变化与脑白质高信号严重程度($P = 0.000$)和扩大的血管周围间隙数量(基底节区: $P = 0.002$,半卵圆中心: $P = 0.008$)^[27],以及原发性高血压和腔隙性梗死非急性期患者外周血新蝶呤表达变化与基底节区扩大的血管周围间隙数量($\beta = 0.257$, $P < 0.001$)、可溶性 E-选择素水平与脑微出血灶数量($\beta = 0.155$, $P = 0.045$)等亦呈正相关^[28]。且 RUN DMC - InTENse (Radboud University Nijmegen Diffusion tensor and Magnetic resonance imaging Cohort - Investigating The origin and Evolution of cerebral small vessel disease)研究显示,脑小血管病进展个体较未进展个体外周血可溶性 E-选择素处于较高水平^[29],进一步证实血管内皮损伤介导血脑屏障完整性破坏参与脑小血管病的发生发展过程。

2. 血脑屏障损伤标志物 基质金属蛋白酶特别是 MMP-9 激活可通过血脑屏障基底膜蛋白水解导致血脑屏障完整性破坏。对脑小血管病患者影像学总负荷、认知功能和血清 MMP-9 表达变化的相关研究显示,血清 MMP-9 水平与影像学总负荷呈正相关($r = 0.387$, $P < 0.05$),与认知功能呈负相关[简易智能状态检查量表(MMSE): $r = -0.519$, $P < 0.05$;蒙特利尔认知评价量表(MoCA): $r = -0.345$, $P < 0.05$],提示 MMP-9 水平升高可造成血脑屏障基底膜蛋白水解、血脑屏障破坏,从而导致脑小血管病总负荷增加和认知功能下降^[30]。P-糖蛋白是血脑屏障组织中的一种活性细胞膜外排泵,可吸收多种内源性和外源性化合物,对维持血脑屏障功能具有重要作用。Elahi 等^[31]将 26 例日常生活活动能力正常的老年人分为脑白质高信号组(15 例)和无脑白质高信号组(11 例),通过酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测内皮源性外泌体蛋白表达变化并比较两组内皮源性外泌体 P-糖蛋白表达差异,结果发现,脑白质高信号组血清内皮源性外泌体 P-糖蛋白表达水平显著高于无脑白质高信号组[曲线下面积(AUC) = 0.850, 95%CI: 0.700 ~ 0.990; $P = 0.003$],提示脑白质高信号患者血脑屏障完整性破坏。

三、脑小血管病血脑屏障损伤病理生理学机制

1. 遗传学机制 β -连环蛋白是血脑屏障的重要

调节因子,通过与钙黏蛋白相互作用,在黏附连接、紧密连接中起重要作用。血液基因组学研究显示,两种 rs1880481 和 rs4135385 呈单核苷酸多态性(SNP)的 β -连环蛋白等位基因频率在健康对照组与脑白质高信号组之间具有显著差异($P < 0.05$),且携带 rs1880481 AA 基因型和 rs4135385 AG 基因型的脑白质高信号患者患侧出现脑室旁白质高信号($OR = 3.190, P < 0.05$; $OR = 1.810, P < 0.05$)和脑深部白质高信号($OR = 4.050, P < 0.001$; $OR = 2.230, P < 0.05$)的风险增加^[32];此外,rs1801026 和 rs16260 呈单核苷酸多态性者,在健康对照组脑白质高信号组之间亦存在显著差异($P < 0.05$)^[33]。不同种类 β -连环蛋白之间存在差异的原因可能与脑白质高信号有关,提示血脑屏障的关键调节因子 β -连环蛋白以及钙黏蛋白基因型在脑白质高信号人群中发生改变,这种改变可影响下游蛋白质的结构或功能,从而影响血脑屏障完整性,但具体机制尚未阐明,待进一步研究探讨。连接蛋白(Cx)作为缝隙连接的重要结构成分,对维持血脑屏障结构与功能发挥重要作用,Cx43 蛋白表达降低可导致血脑屏障功能障碍,且其半通道的打开可使细胞内物质和 ATP 外渗,导致血脑屏障信息传递功能障碍^[34]。对脑小血管病患者进行基因组 DNA 分析以及 *GJA1* 基因(Cx43 蛋白编码基因)第二代测序结果显示,14 个位点的单核苷酸多态性与脑白质高信号分布和严重程度无关,其中 13 个位点与腔隙性梗死风险有关、1 个位点与脑叶微出血有关,提示 *GJA1* 基因单核苷酸多态性主要影响脑小血管病患者影像学病变的分布,而与疾病严重程度无关^[35]。上述结果表明,*GJA1* 基因单核苷酸多态性可通过血管内皮细胞途径或 β -淀粉样蛋白(A β)沉积参与腔隙性梗死和脑微出血的病理过程。基质金属蛋白酶如 MMP-2 和 MMP-9,在血脑屏障损伤中起关键作用,二者的表达主要在转录水平受到调控,位于 *MMP-2* 和 *MMP-9* 基因启动子区域的单核苷酸多态性即为转录调控因子^[36]。Logistic 回归分析提示,调整年龄、性别、血管危险因素后,*MMP-2-1306 T/C* 多态性是脑白质高信号的独立预测因子($OR = 2.605, 95\%CI: 1.067 \sim 6.364; P = 0.036$)^[37],推测启动子区域的 *MMP-2-1306 T/C* 可影响 MMP-2 表达,并与血脑屏障损伤有关。对缺血性卒中患者与脑白质病变相关的 *ACE* 基因和 *MTHFR* 基因的 212 个单核苷酸多态性位点分析显示,rs6669 [α 2 巨球蛋白(A2M)]等 6 个单核苷酸多态性与脑白

质高信号相关,经通路分析软件(IPA)分析,其中有 4 个单核苷酸多态性(*NOS3*、*A2M*、*MMP13* 和 *ITGB6*)与 MMP-9 存在直接或间接关联,提示上述等位基因频率单核苷酸多态性均可调控基质金属蛋白酶水平,从而调节血脑屏障稳态;而进一步的功能研究表明,血浆 α 2 巨球蛋白水平与脑白质高信号严重程度 Fazekas 评分呈正相关关系($P = 0.020$),提示基质金属蛋白酶表达变化与血脑屏障功能及脑小血管病发生发展均存在关联性^[38]。

2. 动物模型 目前,脑小血管病动物模型主要通过慢性脑低灌注或局部小梗死造成脑白质损伤以模拟脑小血管病的某些病理学特征,至今尚无一种模型能够全面模仿脑小血管病的全部特征;脑白质损伤模型的制作大多采用双侧颈总动脉闭塞(BCCAO)、双侧颈总动脉狭窄(BCAS)、双侧颈总动脉渐进性狭窄小鼠模型,以及脑卒中易感型自发性高血压(SHRSP)大鼠模型和微栓子血管栓塞(大鼠、小鼠)模型。(1)针对脑小血管病与血脑屏障的研究主要采用脑卒中易感型自发性高血压、双侧颈总动脉闭塞、双侧颈总动脉狭窄模型,通过这些模型可观察到血脑屏障结构改变;脑卒中易感型自发性高血压、双侧颈总动脉狭窄模型可观察到内皮紧密连接标志物 Claudin-5、ZO-1、Occludens-1 和 Occludin 表达降低^[39],提示血脑屏障的紧密连接结构发生改变。(2)体内给药 anti-miRNA-501-3p 可以抑制双侧颈总动脉狭窄诱导的脑白质内 *ZO-1* 基因表达下调和血脑屏障完整性破坏,并可显著改善双侧颈总动脉狭窄术后的记忆功能障碍^[40-41]。(3)双侧颈总动脉闭塞模型可以观察到周细胞覆盖减少引起的内皮细胞吞噬作用增加,导致血脑屏障通透性增加^[42]。(4)体外血脑屏障模型研究显示,周细胞分泌的 MMP-9 可以抑制内皮细胞钙黏蛋白、Occludin、Claudin-5 和 ZO-1 的表达,增加血脑屏障对荧光素钠的通透性^[42]。(5)双侧颈总动脉闭塞模型显示,星形胶质细胞标志物 Agrin、水通道蛋白-4(AQP4)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)处于动态变化过程,星形胶质细胞极性变性导致血脑屏障通透性降低^[43]。神经血管单元的其他成分如少突胶质细胞、小胶质细胞在血脑屏障结构和功能稳定性中亦发挥重要作用,双侧颈总动脉狭窄、双侧颈总动脉闭塞模型中可观察到少突胶质细胞、小胶质细胞功能或数量变化,从而介导血脑屏障功能障碍^[44]。

综上所述,血脑屏障完整性破坏在脑小血管病

的发生发展中发挥重要作用。未来需要进一步验证现有结果并开发新的技术,不断量化血脑屏障完整性评价指标,尤其是无需注射对比剂的影像学技术,以适用于评价特殊人群的血脑屏障功能;还可针对血脑屏障特定分子如 P-糖蛋白进行成像研究,精确评价脑小血管病患者血脑屏障分子的功能变化;进一步提高血液标志物诊断的敏感性和特异性,并探索除血管内皮损伤相关标志物外的其他生物学标志物;制备新的脑小血管病动物模型;结合遗传学研究,采取遗传影像策略,整合风险基因和血脑屏障完整性评价指标,进一步分析血脑屏障与脑小血管病之间的因果关系,构建基于脑小血管病的个体化早期诊断标志物,同时开发新型疾病干预靶点。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:684-696.
- [2] Düring M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, Debbete S, Frayne R, Jouvent E, Rost NS, Ter Telgte A, Al-Shahi Salman R, Backes WH, Bae HJ, Brown R, Chabriat H, De Luca A, deCarli C, Dewenter A, Doubal FN, Ewers M, Field TS, Ganesh A, Greenberg S, Helmer KG, Hilal S, Jochems ACC, Jokinen H, Kuijff H, Lam BYK, Lebering J, MacIntosh BJ, Maillard P, Mok VCT, Pantoni L, Rudilosso S, Satizabal CL, Schirmer MD, Schmidt R, Smith C, Staals J, Thrippleton MJ, van Veluw SJ, Vemuri P, Wang Y, Werring D, Zedde M, Akinyemi RO, Del Brutto OH, Markus HS, Zhu YC, Smith EE, Dichgans M, Wardlaw JM. Neuroimaging standards for research into small vessel disease: advances since 2013[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22:602-618.
- [3] Writing Group of the "Consensus of Experts on the Diagnosis and Treatment of Cerebrovascular Diseases in China", Professional Committee of Cerebrovascular Diseases of the Chinese Research Hospital Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases in China, 2021[J]. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2021, 16:716-726. [中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16:716-726.]
- [4] Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, Ingrisch M, van Osch MJP, Dichgans M, Fazekas F, Ropele S, Frayne R, van Oostenbrugge RJ, Smith EE, Wardlaw JM. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 840-858.
- [5] Smith EE, Biessels GJ, De Guio F, de Leeuw FE, Duchesne S, Düring M, Frayne R, Ikram MA, Jouvent E, MacIntosh BJ, Thrippleton MJ, Vernooij MW, Adams H, Backes WH, Ballerini L, Black SE, Chen C, Corrivéau R, DeCarli C, Greenberg SM, Gurol ME, Ingrisch M, Job D, Lam BYK, Launer LJ, Linn J, McCreary CR, Mok VCT, Pantoni L, Pike GB, Ramirez J, Reijmer YD, Romero JR, Ropele S, Rost NS, Sachdev PS, Scott CJM, Seshadri S, Sharma M, Sourbron S, Steketee RME, Swartz RH, van Oostenbrugge R, van Osch M, van Rooden S, Viswanathan A, Werring D, Dichgans M, Wardlaw JM. Harmonizing brain magnetic resonance imaging methods for vascular contributions to neurodegeneration [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11:191-204.
- [6] Chai AB, Callaghan R, Gelissen IC. Regulation of P-glycoprotein in the brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:14667.
- [7] Shao X, Ma SJ, Casey M, D'Orazio L, Ringman JM, Wang DJJ. Mapping water exchange across the blood-brain barrier using 3D diffusion-prepared arterial spin labeled perfusion MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2019, 81:3065-3079.
- [8] Dobrynina LA, Shamtieva KV, Kremneva EI, Zabitova MR, Akhmetzyanov BM, Gnedovskaya EV, Krotenkova MV. Daily blood pressure profile and blood-brain barrier permeability in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12:7723.
- [9] Li Y, Li M, Zhang X, Shi Q, Yang S, Fan H, Qin W, Yang L, Yuan J, Jiang T, Hu W. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden [J]. *J Neurol*, 2017, 264:1474-1481.
- [10] Stringer MS, Heye AK, Armitage PA, Chappell F, Valdés Hernández MDC, Makin SDJ, Sakka E, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Tracer kinetic assessment of blood-brain barrier leakage and blood volume in cerebral small vessel disease: associations with disease burden and vascular risk factors[J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 32:102883.
- [11] Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, Hoff EI, Staals J, van Oostenbrugge RJ, Backes WH. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2019, 92:e1669-e1677.
- [12] Freeze WM, Jacobs HIL, de Jong JJ, Verheggen ICM, Gronenschild EHB, Palm WM, Hoff EI, Wardlaw JM, Jansen JFA, Verhey FR, Backes WH. White matter hyperintensities mediate the association between blood-brain barrier leakage and information processing speed[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 85:113-122.
- [13] Wardlaw JM, Doubal FN, Valdés-Hernández M, Wang X, Chappell FM, Shuler K, Armitage PA, Carpenter TC, Dennis MS. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2013, 44:525-527.
- [14] Walsh J, Tozer DJ, Sari H, Hong YT, Drazyk A, Williams G, Shah NJ, O'Brien JT, Aigbirhio FI, Rosenberg G, Fryer TD, Markus HS. Microglial activation and blood-brain barrier permeability in cerebral small vessel disease [J]. *Brain*, 2021, 144:1361-1371.
- [15] Kerkhofs D, Wong SM, Zhang E, Uiterwijk R, Hoff EI, Jansen JFA, Staals J, Backes WH, van Oostenbrugge RJ. Blood-brain barrier leakage at baseline and cognitive decline in cerebral small vessel disease: a 2-year follow-up study [J]. *Geroscience*, 2021, 43:1643-1652.
- [16] Zhang CE, Wong SM, Uiterwijk R, Backes WH, Jansen JFA, Jeukens CRLPN, van Oostenbrugge RJ, Staals J. Blood-brain barrier leakage in relation to white matter hyperintensity volume and cognition in small vessel disease and normal aging [J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13:389-395.
- [17] Kerkhofs D, Wong SM, Zhang E, Staals J, Jansen JFA, van Oostenbrugge RJ, Backes WH. Baseline blood-brain barrier leakage and longitudinal microstructural tissue damage in the periphery of white matter hyperintensities [J]. *Neurology*, 2021, 96:e2192-e2200.
- [18] Chen YC, Lu BZ, Shu YC, Sun YT. Spatiotemporal dynamics of cerebral vascular permeability in type 2 diabetes-related

- cerebral microangiopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 12:805637.
- [19] Li Y, Li M, Yang L, Qin W, Yang S, Yuan J, Jiang T, Hu W. The relationship between blood-brain barrier permeability and enlarged perivascular spaces: a cross-sectional study [J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14:871-878.
- [20] Gattringer T, Valdes Hernandez M, Heye A, Armitage PA, Makin S, Chappell F, Pinter D, Doubal F, Enzinger C, Fazekas F, Wardlaw JM. Predictors of lesion cavitation after recent small subcortical stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11:402-411.
- [21] Bakhtiari A, Vestergaard MB, Benedek K, Fagerlund B, Mortensen EL, Osler M, Lauritzen M, Larsson HBW, Lindberg U. Changes in hippocampal volume during a preceding 10-year period do not correlate with cognitive performance and hippocampal blood-brain barrier permeability in cognitively normal late-middle-aged men [J]. *Geroscience*, 2023, 45:1161-1175.
- [22] Li Y, Li M, Zuo L, Shi Q, Qin W, Yang L, Jiang T, Hu W. Compromised blood-brain barrier integrity is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:221.
- [23] Wang X, Chappell FM, Valdes Hernandez M, Lowe G, Rumley A, Shuler K, Doubal F, Wardlaw JM. Endothelial function, inflammation, thrombosis, and basal ganglia perivascular spaces in patients with stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25:2925-2931.
- [24] Sun J, Ou W, Han D, Paganini-Hill A, Fisher MJ, Sumbria RK. Comparative studies between the murine immortalized brain endothelial cell line (bEnd.3) and induced pluripotent stem cell-derived human brain endothelial cells for paracellular transport [J]. *PLoS One*, 2022, 17:e0268860.
- [25] Chung CP, Peng LN, Chou KH, Liu LK, Lee WJ, Lin CP, Chen LK, Wang PN. High circulatory phosphate level is associated with cerebral small-vessel diseases [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10:265-272.
- [26] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, Brown MM, Thomas DJ, Markus HS. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoariosis [J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 2):424-432.
- [27] Dobrynina LA, Shabalina AA, Zabitova MR, Kremneva EI, Gadzhieva ZS, Krotenkova MV, Gnedovskaya EV, Berdalin AB, Kalashnikova LA. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease [J]. *Brain Sci*, 2019, 9:266.
- [28] Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, Theunissen RO, Knottnerus IL, Staals J, Henskens LH, Kroon AA, de Leeuw PW, Tervaert JW, van Oostenbrugge RJ. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33:1800-1806.
- [29] Noz MP, Ter Telgte A, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Kaffa C, Kersten S, Bekkering S, van der Heijden CDCC, Hoischen A, Joosten LAB, Netea MG, Duering M, de Leeuw FE, Riksen NP. Pro-inflammatory monocyte phenotype during acute progression of cerebral small vessel disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:639361.
- [30] Zhao J, Li Q, Meng L, Wang F, Li Q, Yang F, Wang M, Yu M, Zhang J, Li S, Ji S. Relationship between MMP-9 serum levels and tHcy levels and total imaging load and cognitive dysfunction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31:106759.
- [31] Elahi FM, Casaletto KB, Altendahl M, Staffaroni AM, Fletcher E, Filshtein TJ, Glymour MM, Miller BL, Hinman JD, DeCarli C, Goetzl EJ, Kramer JH. "Liquid biopsy" of white matter hyperintensity in functionally normal elders [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:343.
- [32] Yadav BK, Yadav R, Kang HG, Kim KW, Lee CH, Shin BS. Association of genetic variation in a Wnt signaling pathway gene (β -catenin) with susceptibility to leukoariosis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24:708-716.
- [33] Yadav BK, Shin BS. Single-nucleotide polymorphisms of the adherent junction component cadherin gene are associated with leukoariosis [J]. *Gene*, 2018, 676:65-72.
- [34] Tachikawa M, Murakami K, Akaogi R, Akanuma SI, Terasaki T, Hosoya KI. Polarized hemichannel opening of pannexin 1/connexin 43 contributes to dysregulation of transport function in blood-brain barrier endothelial cells [J]. *Neurochem Int*, 2020, 132:104600.
- [35] Zhang J, You Q, Shu J, Gang Q, Jin H, Yu M, Sun W, Zhang W, Huang Y. GJA1 gene polymorphisms and topographic distribution of cranial MRI lesions in cerebral small vessel disease [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:583974.
- [36] Candelario - Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. *Stroke*, 2022, 53:1473-1486.
- [37] Zhang M, Zhu W, Yun W, Wang Q, Cheng M, Zhang Z, Liu X, Zhou X, Xu G. Correlation of matrix metalloproteinase-2 single nucleotide polymorphisms with the risk of small vessel disease (SVD) [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 356:61-64.
- [38] Fernandez-Cadenas I, Mendioroz M, Domingues-Montanari S, Del Rio-Espinola A, Delgado P, Ruiz A, Hernandez-Guillamon M, Giralt D, Chacon P, Navarro-Sobrinho M, Ribo M, Molina CA, Alvarez-Sabin J, Rosell A, Montaner J. Leukoariosis is associated with genes regulating blood-brain barrier homeostasis in ischaemic stroke patients [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18:826-835.
- [39] Knox EG, Aburto MR, Clarke G, Cryan JF, O'Driscoll CM. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27:2659-2673.
- [40] Li CC, Chen WX, Wang J, Xia M, Jia ZC, Guo C, Tang XQ, Li MX, Yin Y, Liu X, Feng H. Nicotinamide riboside rescues angiotensin II-induced cerebral small vessel disease in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26:438-447.
- [41] Toyama K, Spin JM, Deng AC, Huang TT, Wei K, Wagenhäuser MU, Yoshino T, Nguyen H, Mulorz J, Kundu S, Raaz U, Adam M, Schellinger IN, Jagger A, Tsao PS. MicroRNA-mediated therapy modulating blood-brain barrier disruption improves vascular cognitive impairment [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38:1392-1406.
- [42] Sun Z, Gao C, Gao D, Sun R, Li W, Wang F, Wang Y, Cao H, Zhou G, Zhang J, Shang J. Reduction in pericyte coverage leads to blood-brain barrier dysfunction via endothelial transcytosis following chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2021, 18:21.
- [43] Huang J, Li J, Feng C, Huang X, Wong L, Liu X, Nie Z, Xi G. Blood-brain barrier damage as the starting point of leukoariosis caused by cerebral chronic hypoperfusion and its involved mechanisms: effect of agrin and aquaporin-4 [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:2321797.
- [44] Miyamoto N, Pham LD, Maki T, Liang AC, Arai K. A radical scavenger edaravone inhibits matrix metalloproteinase-9 upregulation and blood-brain barrier breakdown in a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573:40-45.

(收稿日期:2023-08-02)

(本文编辑:袁云)