

· 前沿探索 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0071

2024 年脑小血管病研究进展

易昊童, 门雪娇, 秦冰, 魏磊, 蔡蔚, 陆正齐✉

(中山大学附属第三医院神经内科, 广东 广州 510630)



通信作者简介: 陆正齐, 中山大学附属第三医院神经内科主任, 脑病中心常务副主任, 教授, 主任医师, 美国匹兹堡大学高级访问学者。兼任广东省医学会神经病学分会主任委员、中国卒中学会脑小血管病分会主任委员、中国老年学及老年医学会脑认知与健康分会副主任委员、广东省医师协会神经内科分会副主任委员等。从事神经系统疾病临床及科研 30 余年。主要研究方向: 脑血管病、衰老与脑小血管病、自身免疫性疾病。关注学术热点: 再生医学、老化与慢性炎症、肠道微生物与免疫学的关系。主要学术成果: 获广东省科技进步奖二等奖 2 项、广东省医学科技进步二等奖 1 项及教育部科技进步成果二等奖 1 项。获得国家自然科学基金 5 项, 省、部级重大基金 8 项, 省自然和省计划项目 10 项; 以第一作者或通信作者发表国际高水平期刊论文 60 余篇, 包括 *Nature Communication*、*Signal Transduction & Targeted Therapy*、*Science Advances*、*Advanced Science*、*Autophagy*、*Microbiome*、*Aging Cell*、*Stroke*、*Cell Reports* 等, 其中单篇最高影响因子为 38.12。E-mail: luzhq@mail.sysu.edu.cn。

【摘要】 2024 年全球脑小血管病 (cSVD) 研究取得了重大进展, 尤其是在遗传机制、临床分型、生物标志物及治疗策略上取得显著突破, 但仍面临病理复杂性、标志物特异性不足和治疗手段有限的挑战。在遗传性 cSVD 方面, 含有野生型和突变型 NOTCH3 的蛋白质聚集是常染色体显性脑动脉病 (CADASIL) 动脉病理学的主要驱动因素, NOTCH3 相关 cSVD 严重程度分期研究显示, CADASIL 在临床上可以分为 5 期 9 个阶段。在 CADASIL 的急性脑梗死溶栓方面, 由于脑梗死的体积较小, 静脉溶栓出血的风险较低。基于血液的 cSVD 生物标志物研究也取得一定进展。在 cSVD 的影像学标志物方面, 基底节血管周围间隙、水弥散分数和 DTI-ALPS 独立促进了 cSVD 负担和认知能力下降。在脑淀粉样血管病 (CAA) 方面, 研究显示焦虑情绪可以加剧中性粒细胞发生 NETosis 并促进 CAA 的病情进展, 开拓了负性情绪加剧的神经炎症在 cSVD 发病机制中的研究思路。在 CAA 合并阿尔茨海默病方面, 289 种蛋白质在阿尔茨海默病患者的 CAA (+) 血管中含量存在差异, 其中与含胶原的细胞外基质增加、核糖核蛋白复合体和血脑屏障蛋白减少有关。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 和 SGLT1 抑制在 cSVD 发展中起保护作用。文章对 2024 年 cSVD 基础和临床方面的研究进展进行介绍, 为相关领域研究提供参考。

【关键词】 遗传性脑小血管病; 脑淀粉样血管病; NOTCH3 基因; 神经影像学

Research progress on cerebral small vessel disease in 2024

YI Haotong, MEN Xuejiao, QIN Bing, WEI Lei, CAI Wei, LU Zhengqi✉

(Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding author: LU Zhengqi, E-mail: luzhq@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 In 2024, significant progress has been made globally in the research of cerebral small vessel disease (cSVD), particularly in genetic mechanisms, clinical typing, biomarkers and treatment strategies. However, challenges remain in terms of pathological complexity, insufficient specificity of biomarkers, and limited therapeutic means. Protein aggregates containing both wild-type and mutant NOTCH3 are key drivers of arterial pathology in CADASIL. Research on the staging of NOTCH3-related cSVD severity demonstrated that CADASIL can be clinically divided into 5 stages and 9 phases. For acute cerebral infarction thrombolysis in CADASIL, the risk of intravenous thrombolysis-related hemorrhage is relatively low due to the small volume of cerebral infarction.

收稿日期: 2025-03-02

基金项目: 国家自然科学基金 (82471335); 广东省科技计划项目 (2023A1515012530)

作者简介: 易昊童, 博士研究生, 研究方向: 脑小血管病、遗传性脑小血管病、间充质干细胞, E-mail: yiht5@mail2.sysu.edu.cn

Progress has also been made in blood-based biomarkers for cSVD. Regarding the imaging biomarkers of cSVD, perivascular spaces in the basal ganglia, water diffusion fraction, and DTI-ALPS independently promote the burden of cSVD and cognitive decline. In the field of cerebral amyloid angiopathy (CAA), studies have shown that anxiety can exacerbate neutrophil NETosis and promote the progression of CAA, opening new avenues for research on the role of neuroinflammation exacerbated by negative emotions in the pathogenesis of cSVD. In CAA combined with Alzheimer's disease (AD), 289 proteins showed different levels in CAA (+) vessels of AD patients, with associations to increased collagen-containing extracellular matrix, reduced ribonucleoprotein complexes, and decreased BBB proteins. SGLT2 and SGLT1 inhibition plays a protective role in the development of cSVD. This review introduces the progress in both the basic and clinical research of cSVD in 2024.

【 Key words 】 Hereditary cerebral small vessel disease; Cerebral amyloid angiopathy; NOTCH3 gene; Neuroimaging

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, cSVD) 是影响人群大脑健康最常见的疾病, 其发病率随着年龄的增长而增加, 影响约 5% 的 50 岁以上人群和几乎所有的 90 岁以上人群^[1]。cSVD 约占缺血性卒中的 25%, 占自发性脑出血的绝大多数, 也是引发认知功能下降最重要的血管因素^[1]。cSVD 可表现为神经影像学上偶然发现的病变 (白色高信号、小的深部梗死、微出血或血管周围间隙扩大), 然而也会导致严重残疾和认知障碍, 其病理机制与大动脉粥样硬化性卒中不同。尽管其患病率较高且潜在的治疗窗较长, 但仍缺乏有效的、针对发病机制的治疗方法, 目前仍遵循脑卒中基本治疗原则进行干预。

cSVD 主要包括脑白质损害、腔隙性脑梗死和脑微出血 3 种类型。其中脑白质损害与老龄人群认知功能障碍及痴呆密切相关, 强化降压治疗可延缓其进展。腔隙性脑梗死多表现为无症状性病灶, 传统干预 (如降压、抗血小板治疗) 对其认知功能改善效果有限。脑微出血可分为高血压性 (深部脑实质或幕下) 和淀粉样血管病性 (脑叶), 与卒中风险增加相关, 抗血小板治疗可能促进其发生。

由于 cSVD 发病机制多样而干预措施有限, 迫切需要更具针对性的疗法。2024 年研究者对脑小血管病的遗传机制与分子病理学有了更深的理解, 为 cSVD 的机制解析和临床转化开辟了新的路径, 未来需进一步推动多中心合作与跨学科研究, 加速突破性疗法的落地应用。以下对 2024 年 cSVD 的研究进展进行介绍, 为相关领域研究者提供参考。

1 含有野生型和突变型 NOTCH3 的蛋白质聚集体是 CADASIL 动脉病理学的主要驱动因素

2024 年 2 月 Dupré 等^[2] 发表在 *J Clin Invest* 的研究, 探究了 NOTCH3 突变型和野生型蛋白对 C 常染色体显性脑动脉病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 的病理驱动作用。动脉平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 的损失和 NOTCH3 受体胞外结构域 (Notch3^{ECD}) 的异常积累是 CADASIL 的 2 个核心特征。然而, NOTCH3 受体活性、Notch3^{ECD} 积累和动脉 SMC 损失之间的关系尚未被阐明, 阻碍了疾病基因修饰疗法的发展。研究者发现, 存在野生型 Notch3 拷贝的 CADASIL 模型小鼠 (TgNotch3^{R169C}) 动脉病理学变化更明显, 并且 Notch3^{ECD} 积累多于不存在野生型 Notch3 拷贝的 Notch3^{R170C/R170C} 小鼠。进一步研究显示, 野生型 Notch3^{ECD} 与突变型 Notch3^{ECD} 可以共聚集, 并且在 TgNotch3^{R169C} 小鼠中消除野生型 Notch3 的 1 个拷贝足以减弱 Notch3^{ECD} 积累和动脉病理表现。这些发现表明, Notch3^{ECD} 积累涉及突变型和野生型 NOTCH3, 是 CADASIL 中动脉 SMC 损失的主要驱动因素, 该发现为降低 NOTCH3 表达的治疗策略研究铺平了道路。

2 NOTCH3 相关脑小血管疾病严重程度分期系统

cSVD 是全球范围内卒中、残疾和认知能力

下降的主要原因。cSVD 最常见的单基因病因是伴有皮质下梗死和白质脑病的 CADASIL^[3]。据报道, 每 10 万人至少有 4 例 CADASIL^[4], 全球人群相关数据显示, 与典型 CADASIL 相关的半胱氨酸改变的 NOTCH3 (NOTCH 3^{cs}) 突变发生频率很高 (每 1 000 人 2~10 例)^[5]。携带 NOTCH 3^{cs} 突变的社区居民患中和血管性痴呆的终生风险增加。因此迫切需要一种无需进行复杂数据处理且能广泛实施的简单疾病分期系统。2024 年 11 月 Gravesteijn 等^[3] 在 *JAMA Neurol* 发表了关于 NOTCH3 相关 cSVD 严重程度分期系统的研究。该研究的目的是设计一个简单的疾病严重程度分期系统, 以捕捉广泛的 NOTCH3 相关脑小血管疾病 (NOTCH3-cSVD) 临床放射学严重程度谱。研究团队筛选出 7 个与 CADASIL 疾病严重程度结局指标: 缺血性卒中、脑出血、整体认知、处理速度、脑实质分数 (brain parenchymal fraction, BPF)、归一化平均扩散率 (peak width of skeletonized mean diffusivity, PSMD) 的峰宽和血清神经丝轻链 (neurofilament light chain, NfL) 水平。并且以这 7 个结局指标

为标准筛选出了 3 个临床和神经影像学特征, 将 NOTCH3-cSVD 疾病严重程度分为 9 个阶段或亚阶段, 从 0 期 (前驱阶段) 到 4B 期 (终末期)。具体的分期见表 1。该分期系统在 22 个独立 CADASIL 队列中的 1 713 例患者中进行了测试验证, 结果表明系统的广泛使用将有助于更好地协调队列研究, 改善临床中的个体化疾病咨询、监测和管理, 并可能促进临床试验中的患者分层。研究同时对来自 CADASIL 群组的 135 例患者进行 2 年随访研究, 103 例 (76%) 疾病保持在相同的 NOTCH3-cSVD 阶段, 23 例 (17%) 疾病进展到下一阶段。在对 41 例 CADASIL 患者进行的中期 (7 年) 和长期 (18 年) 随访研究中, 基线时处于 3A 期或更高分期的 9 例患者中有 8 例 (88%) 在 7 年和 18 年随访时至少进展了 1 个分期。在基线时处于 0~1 期 B 的 12 例中, 7 例 (58%) 在 7 年随访时至少进展 1 期, 10 例 (83%) 在 18 年随访时至少进展 1 期。最后基线时较高的 NOTCH3-SVD 分期与较低的 18 年存活率相关。

表 1 NOTCH3 相关脑小血管病分期系统
Table 1 NOTCH3 related cerebral small vessel disease staging system

阶段	亚阶段	特征描述	具体指标
0 期		显现阶段之前, 具有 NOTCH3 cys 变异但尚未出现小血管病特征的个体	Fazekas DWM 评分 =0, 无腔隙
1 期	1A 期	低白质高信号负荷	Fazekas DWM 评分 =1
	1B 期	高白质高信号负荷	Fazekas DWM 评分 ≥ 2
2 期	2A 期	低腔隙负荷	腔隙计数 1~4
	2B 期	高腔隙负荷	腔隙计数 ≥ 5
3 期	3A 期	中度残疾	mRS 评分 =3
	3B 期	中重度残疾	mRS 评分 =4
4 期	4A 期	重度残疾	mRS 评分 =5
	4B 期	终末期疾病	mRS 评分 =6 ^a

注: mRS 为改良 Rankin 量表; ^a 通常意味着患者已死亡或处于疾病最严重阶段。

3 常染色体显性脑动脉病患者的
静脉溶栓问题

2024 年 12 月 Chen 等^[6]发表在 *Stroke* 的研究探讨了 CADASIL 患者能否接受静脉溶栓 (intravenous thrombolysis, IVT), 这是一项回顾性、多中心研究。研究对象纳入因急性缺血性卒中接受 IVT 治疗的 CADASIL 患者, 为 4 个不同 CADASIL 队列。纳入的 609 例 CADASIL 患者中, 224 例有卒中史, 12 例 (5%) 接受了 IVT。接受 IVT 的 12 例患者未

见脑出血, 其中 10 例患者 90 d 的 mRS 评分为 0 或 1 分。研究结果表明, 无论 CADASIL 的诊断是在 IVT 之前还是 IVT 之后, IVT 均具有良好的安全性。尽管 cSVD 标志物负荷高, 但大多数患者获得较好的功能结局, 未发生严重出血并发症。大多数患者出现小面积的皮质下梗死, 这符合 CADASIL 中最常见的卒中类型。由于梗死面积较小, 微出血风险相对较低, 溶栓后出血的风险可能性也较低。该研究局限性包括分析的回顾性、不同中心临床实践的差异 (如阿替普酶剂量和 IVT 前磁共振成像的使

用)以及缺乏未接受 IVT 的 CADASIL 患者对照组,因此结论尚待进一步研究验证。

4 非痴呆个体血管危险因素和脑血管病理与阿尔茨海默病病理改变的关系

血管危险因素 (vascular risk factors, VRF) 和 cSVD 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者中很常见。目前尚不清楚这种共存是否反映了共同的风险因素或机制关系,以及血管和淀粉样病变是否对临床前阶段的后续 AD 病理生理学具有独立或协同影响。2024 年 10 月 Lorenzini 等^[7]发表在 *Neurology* 的研究探讨了 VRF、cSVD 和淀粉样蛋白 (amyloid beta 1-42, A β 1-42) 水平之间的联系及其对下游 AD 生物标志物 CSF 过度磷酸化 tau181 (P-tau181)、和患者脑部萎缩和认知障碍的联合作用。这项回顾性研究纳入了来自欧洲 AD 预防 (European Prevention of Alzheimer's Disease, EPAD) 队列的非痴呆受试者 (临床痴呆评分 < 1), 并使用视觉量表和白色高信号体积评估了 VRF 的 Franchise 风险评分 (Franchise Risk Score, FRS) 和 MRI 上的 cSVD 特征。初步线性分析后,该团队使用结构方程模型 (structural equation modeling, SEM) 创建 cSVD 严重程度潜在变量,并评估 FRS 和 cSVD 严重程度对 A β 1-42、P-tau181、灰质体积 (基线和纵向) 和认知表现 (基线和纵向) 的直接和间接影响。结果显示,FRS 与 cSVD 特征呈正相关 (均 $P < 0.05$), FRS 与 A β 1-42 之间呈负相关 ($\beta = -0.04 \pm 0.01$)。cSVD 特征均与 CSF A β 1-42 呈负相关 (均 $P < 0.05$)。SEM 中, cSVD 严重程度完全介导了 FRS 与 CSF A β 1-42 之间的关联 (间接效应: $\beta = -0.03 \pm 0.01$), 即使忽略血管淀粉样蛋白相关标志物的影响也是如此。研究通过观察 CSF A β 1-42 水平认为, cSVD 严重程度对 P-tau181 (间接效应: $\beta = 0.12 \pm 0.03$)、基线和纵向灰质体积 (间接效应: $\beta = -0.10 \pm 0.03$; $\beta = -0.12 \pm 0.05$) 和基线认知能力 (间接效应: $\beta = -0.16 \pm 0.03$) 有明显的间接效应。研究表明 VRF 间接影响 AD 发病机制, 强调了在相关疾病诊疗时考虑 cSVD 负担对 AD 风险评估的重要性, 并应将 VRF 变化其作为 AD 干预的早期窗口。

5 基于血液的脑小血管病生物标志物

近年来出现大量基于血液的 cSVD 生物标志物研究, 为开发早期检测和风险分层提供了筛查工具。然而, 研究者需要更深入理解 cSVD 的病理生理过程, 以识别和评估临床上有用的生物标志物。2024 年 3 月 Wu 等^[8]在 *Ageing Res Rev* 发表了一篇关于 cSVD 外周血生物标志物的综述。文章依据 cSVD 不同病理生理过程列出了相关的外周血生物标志物, 下面进行简单汇总

5.1 血脑屏障破坏的标志物

S100 β 和神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 的血液水平变化与脑损伤后的白蛋白商 (quotient of albumin, QA) 呈强相关, 因此被认为是血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 完整性降低的非侵入性外周血生物标志物^[9]。S100 β 主要从活化的星形胶质细胞释放到细胞外基质, 然后在 BBB 被破坏时进入血流, cSVD 患者可出现血清 S100 β 水平升高, 表明血清 S100 β 水平与患者认知功能下降相关^[10]。

5.2 广谱炎症标志物

在基于人群的研究和临床研究中, 广泛报道炎症细胞因子及其受体如 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)、TNFR 2、白介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 与腔隙、脑白质高信号 (white matter hyperintensities, WMH)、脑微出血 (cerebral microbleeds, CMB) 相关^[11]。该团队报道可溶性 TNFR1 (soluble TNFR1, sTNFR1) 升高与基线时的腔隙以及较低的认知下降率相关^[8]。

5.3 神经炎症特异性标志物

神经胶质细胞酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是仅在中枢神经系统星形胶质细胞中表达的细胞骨架蛋白, 它由神经损伤诱导并在 BBB 被破坏时释放到血液中。到目前为止, 仅有少数研究探究了 GFAP 与 cSVD 的关系, 并报道了血浆 GFAP 与 WMH 以及 CMB 呈正相关^[12], 而这些关联仅在具有升高的淀粉样蛋白负荷者中观察到。神经炎症和小胶质细胞增生的另一种新兴生物标志物为髓样细胞上表达的触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM 2), 这

是一种对脑中小胶质细胞和外周中髓样细胞具有特异性的受体蛋白。血浆 TREM 2 水平（可溶性 sTREM 2 测定）与 cSVD 患者的 WMH 呈正相关，而不依赖于脑淀粉样蛋白- β 和 tau 负荷^[13]。

5.4 血液淀粉样蛋白和 tau 生物标志物

据报道，较高水平的 A β 40 和 A β 42 与 WMH、腔隙以及 CMB 的严重程度相关^[14]。除了 A β 40 和 A β 42 外，A β 38 在 AD 患者的 CSF 中也特异性升高，作为一种潜在的生物标志物，已受到广泛关注^[15]。在基于人群的队列中，升高的血浆 A β 38 水平与增加的腔隙和 CMB、WMH 严重程度相关；纵向结果显示了血浆 A β 水平与 cSVD 进展之间的相关性，较高的 A β 42 水平与微出血事件相关，而较高的 A β 38 和 A β 40 水平与 WMH 进展和腔隙事件相关^[16]。研究还显示卒中后患者血浆总-tau 水平升高，这与更严重的卒中、更大的梗死体积和更差的神经功能相关^[17]。此外，血浆总 tau 蛋白水平已被证明与 CMB 以及尸检中发现的微梗死相关。

5.5 研究面临的问题

目前 cSVD 外周血生物标志物研究面临的问题主要有以下方面：①脑特异性标志物在外周血中水平较低，且易被外周蛋白酶降解。②非中枢神经系统特异性标志物的临床应用，如急性期或慢性炎症因子、内皮标志物和其他代谢物，可能会受到其他器官或系统的干扰，从而影响了其特异性和准确性。③在 cSVD 患者中，合并症（如心血管、肺、肝、肾和造血系统疾病）普遍存在，这些疾病可能影响血液中的蛋白质谱。因此，推定的 cSVD 生物标志物可能因特异性不足而难以在临床实践中发挥作用。④理想的生物标志物必须具备准确性，即具有疾病特异性（其释放与疾病程度成比例）、易于测量且高度可重复。然而，由于 cSVD 是一种复杂的多阶段疾病，涉及多种分子和细胞病理生理学途径的激活，且这些途径可能相互作用或相互干扰，因此目前难以鉴定出经过充分验证且广泛认可的 cSVD 生物标志物。这需要研究者进一步深入研究。

6 脑小血管病的血管周围空间、沿血管周围空间的扩散率和自由水的关系

2024 年 5 月 Li 等^[18]发表在 *Neurology* 的研究

分析了血管周围空间（perivascular spaces, PVS）、沿血管周围间隙的扩散系数（diffusion tensor imaging along the perivascular spaces, DTI-ALPS）和自由水（free water, FW）的关系。结果显示，基底节 PVS 体积、FW 分数的增加和 DTI-ALPS 的减少与 cSVD MRI 标志物的进展有关，并且随着时间的推移，cSVD 相关的认知能力下降。此外 FW 分数增加和 DTI-ALPS 降低与认知功能的损害和下降有关。作者提出基底节 PVS 体积、FW 分数和 DTI-ALPS 加重了 cSVD 负担和加速认知能力的下降。该研究表明，影像学标志物（如 PVS、DTI-ALPS）能够早期识别 cSVD 的高危人群，实现疾病的早期诊断，从而为延缓患者认知衰退争取宝贵时间。

7 慢性应激通过诱导中性粒细胞胞外网捕加剧脑淀粉样血管病

脑淀粉样血管病（cerebral amyloid angiopathy, CAA）常表现为神经精神症状。据报道，CAA 患者中抑郁和焦虑的比例分别约为 48.8% 和 32.6%^[19]。一般认为，心理异常是 CAA 病理改变的结果。然而，心理障碍是否会反过来促进 CAA 的发展目前没有报道，因此，治疗 CAA 的神经精神症状的意义通常被低估。NETosis 是中性粒细胞通过释放染色质和颗粒蛋白形成中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps, NETs）的过程，是一种独特的细胞死亡方式。慢性压力通过促进中性粒细胞发生 NETosis，增强了脑血管中淀粉样蛋白 β 的沉积，并加剧了随后的脑损伤，促进了脑淀粉样血管病的进展。抑制中性粒细胞向脑的趋化或抑制 NET 的形成都能在慢性压力的背景下减轻 CAA 的病情。2024 年 9 月笔者团队在 *Advance Science* 上发表了一项 CAA 基础研究^[20]。研究显示，焦虑情绪加剧中性粒细胞发生 NETosis 并促进 CAA 的病情进展。研究揭示了 CAA 中固有免疫细胞在负性情绪下破坏血脑屏障的新机制，为开发针对 CAA 的特异性有效治疗方法奠定了临床转化基础。

8 阿尔茨海默病和轻度认知障碍患者脑淀粉样血管病蛋白质组的差异

2024 年 7 月 Leitner 等^[21]发表在 *Acta Neuropathol*

的研究是首次评估 CAA (+) 和邻近 CAA (-) 血管蛋白质组的研究,也是首项评估轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 中血管蛋白质组的研究。该团队确定了 257 种蛋白质在 MCI 患者的 CAA (+) 血管中含量存在差异,289 种蛋白质在 AD 患者的 CAA (+) 血管中含量存在差异,其中与含胶原的细胞外基质增加、核糖核蛋白复合物和 BBB 蛋白减少关系最为密切。该团队发现, MCI 和 AD 患者的 CAA (+) 血管蛋白质组相似。而且,在 MCI 和 AD 中,CAA (-) 血管与对照病例相比存在显著差异,表明即使在没有 CAA 的情况下,血管完整性也发生了变化。在 CAA (+) 血管中, MCI 和 AD 中多种胶原蛋白均增加。胶原蛋白是基底膜的一种成分,其随着衰老和 AD 而增厚。研究显示, MCI 患者的胶原蛋白 IV 以及胶原蛋白 I、VI 和 XVIII 家族蛋白增多,而 AD 患者的胶原蛋白 XVIII 家族蛋白增多。在 CAA (+) 血管中,胶原 IV 亚型蛋白 COL4A1 和 COL4A2 在 MCI 患者中有所增加,而在 AD 患者中 COL4A3 则有所减少;这种趋势在不同的疾病组别中均存在。相比之下,在所评估的成对比较中,研究者未发现纤连蛋白或胰凝乳蛋白的变化。然而, A β 沉积血管中胶原蛋白的增加表明血管基质发生了重组,这可能是导致 MCI 和 AD 中血管功能障碍的原因之一。

9 SGLT1 和 SGLT2 抑制剂、循环代谢物和脑小血管疾病

2024 年 5 月 Lv 等^[22] 在 *Cardiovasc Diabetol* 发表的一项孟德尔随机化研究提示,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 和 SGLT1 抑制在 cSVD 发展中起保护作用。该研究发现,脑深部微出血和小血管卒中 (small vessel stroke, SVS) 的风险降低与基因预测的 SGLT2 抑制有关。使用 SGLT2 和 SGLT1 抑制剂后白质结构的完整性也得到了改善,这体现在平均弥散率、轴向弥散率和径向弥散率的降低,以及深部和周围 WMH 体积的减少。SGLT2 抑制剂还能降低位于白质、基底节和海马的严重扩大 PVS 发生率。SGLT1 剂可保持白质的完整性,表现为白质平均弥散率和深部 WMH 体积的减少。研究者推测, SGLT-2 抑制剂可能通过调节 4-乙酰氨基丁酸和胆固醇代谢水平,降低 SVS 风险并改善白质微

观结构的完整性。这一发现为 SGLT 抑制剂在预防 cSVD 中的潜在价值提供了新的见解,并可能为未来的机制研究和临床研究提供方向。

10 结语与展望

cSVD 缺乏有效治疗选择的一个主要原因是其复杂的多因素根源,远超出单纯的血液凝固和血管破裂机制。然而,随着大规模生物医学数据库的建立、国际合作网络的拓展以及高通量基因分型和测序技术的应用,我们对 cSVD 遗传机制及致病因素的理解相比十年前更加深入。同时,神经影像学技术的进步使临床医师能够更精准地探测个体患者脑小血管的功能异常。尽管如此,脑血管疾病的复杂性和多变性仍然需要我们更加用心且系统地探索未知领域。

我们需要进一步阐明 NOTCH3 蛋白聚集等异常等病理机制的具体分子通路,并开发针对性的基因编辑或蛋白降解疗法。同时,应推动血液生物标志物 (如 GFAP、A β 38) 与影像学标志物 (如 PVS、DTI-ALPS) 的结合,联合遗传风险分层进行临床验证,建立标准化的检测流程,以解决当前标志物特异性低和合并症干扰的问题。此外,利用 NOTCH3-SVD 分期系统对患者进行分层,可以显著提升临床试验的效率,缩短药物研发周期。最后,应开展基于心理干预 (如认知行为疗法) 的临床研究,评估其在延缓 CAA 或 CADASIL 疾病进展中的潜在效果。

未来需要依托多组学技术、人工智能辅助分析和大规模国际合作,加快从基础研究到临床应用的转化进程。通过整合多学科资源,构建“预防-诊断-治疗-康复”的全链条管理体系,最终实现 cSVD 的精准防控,以有效提升患者生存质量。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] DUPRÉ N, DRIEU A, JOUTEL A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134 (10): e172841. DOI: 10.1172/JCI172841.

- [2] DUPRÉ N, GUENIOT F, DOMENGA-DENIER V, et al. Protein aggregates containing wild-type and mutant NOTCH3 are major drivers of arterial pathology in CADASIL[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134 (8): e175789. DOI: 10.1172/JCI175789.
- [3] GRAVESTEIJN G, RUTTEN J W, CERFONTAINE M N, et al. Disease severity staging system for NOTCH3-associated small vessel disease, including CADASIL[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82 (1): 49-60. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.4487.
- [4] NARAYAN S K, GORMAN G, KALARIA R N, et al. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England[J]. *Neurology*, 2012, 78 (13): 1025-1027. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824d586c.
- [5] LEE Y C, CHUNG C P, CHANG M H, et al. NOTCH3 cysteine-altering variant is an important risk factor for stroke in the Taiwanese population[J]. *Neurology*, 2020, 94 (1): e87-e96. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008700.
- [6] CHEN C H, SAITO S, LEE Y C, et al. Safety and effectiveness of intravenous thrombolysis in patients with CADASIL: a multicenter study[J]. *Stroke*, 2024, 55 (12): e321-e322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.048953.
- [7] LORENZINI L, MARANZANO A, INGALA S, et al. Association of vascular risk factors and cerebrovascular pathology with Alzheimer disease pathologic changes in individuals without dementia[J]. *Neurology*, 2024, 103 (7): e209801. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209801.
- [8] WU L Y, CHAI Y L, CHEAH I K, et al. Blood-based biomarkers of cerebral small vessel disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 95 : 102247. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102247.
- [9] RATELADE J, KLUG N R, LOMBARDI D, et al. Reducing hypermuscularization of the transitional segment between arterioles and capillaries protects against spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Circulation*, 2020, 141 (25): 2078-2094. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040963.
- [10] DITTRICH S, SUNYAKUMTHORN P, RATTANAVONG S, et al. Blood-brain barrier function and biomarkers of central nervous system injury in rickettsial versus other neurological infections in Laos[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93 (2): 232-237. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0119.
- [11] GU Y, GUTIERREZ J, MEIER I B, et al. Circulating inflammatory biomarkers are related to cerebrovascular disease in older adults[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 6 (1): e521. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000521.
- [12] SHIR D, GRAFF-RADFORD J, HOFRENNING E I, et al. Association of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) with neuroimaging of Alzheimer's disease and vascular pathology[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 14 (1): e12291. DOI: 10.1002/dad2.12291.
- [13] TSAI H H, CHEN Y F, YEN R F, et al. Plasma soluble TREM2 is associated with white matter lesions independent of amyloid and tau[J]. *Brain*, 2021, 144 (11): 3371-3380. DOI: 10.1093/brain/awab332.
- [14] HILAL S, ARFAN IKRAM M, VERBEEK M M, et al. C-reactive protein, plasma amyloid- β levels, and their interaction with magnetic resonance imaging markers[J]. *Stroke*, 2018, 49 (11): 2692-2698. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022317.
- [15] REINERT J, MARTENS H, HUETTENRAUCH M, et al. A β 38 in the brains of patients with sporadic and familial Alzheimer's disease and transgenic mouse models[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39 (4): 871-881. DOI: 10.3233/JAD-131373.
- [16] VAN LEIJSEN E M C, KUIPERIJ H B, KERSTEN I, et al. Plasma a β (amyloid- β) levels and severity and progression of small vessel disease[J]. *Stroke*, 2018, 49 (4): 884-890. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019810.
- [17] DE VOS A, BJERKE M, BROUNS R, et al. Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17 (1): 170. DOI: 10.1186/s12883-017-0945-8.
- [18] LI H, JACOB M A, CAI M, et al. Perivascular spaces, diffusivity along perivascular spaces, and free water in cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*, 2024, 102 (9): e209306. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209306.
- [19] SMITH E E, CRITES S, WANG M, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with emotional dysregulation, impulse dyscontrol, and apathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (22): e022089. DOI: 10.1161/JAHA.121.022089.
- [20] HUANG H, DENG X, WANG Y, et al. Chronic stress exacerbates cerebral amyloid angiopathy through promoting neutrophil extracellular traps formation[J]. *Adv Sci*, 2024, 11 (43): e2404096. DOI: 10.1002/advs.202404096.
- [21] LEITNER D, KAVANAGH T, KANSHIN E, et al. Differences in the cerebral amyloid angiopathy proteome in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 148 (1): 9. DOI: 10.1007/s00401-024-02767-1.
- [22] LV Y, CHENG X, DONG Q. SGLT1 and SGLT2 inhibition, circulating metabolites, and cerebral small vessel disease: a mediation Mendelian Randomization study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23 (1): 157. DOI: 10.1186/s12933-024-02255-6.

(责任编辑: 林燕薇)