

脑白质病变危险因素及发病机制的研究进展

任腊梅 郭爱红 高春燕 丁江博 王丙聚

延安大学咸阳医院, 陕西 咸阳 712000

通信作者: 王丙聚

【摘要】 随着影像学技术的发展, 脑白质病变的高检出率越来越引起人们的重视。但目前关于脑白质病变的危险因素和发病机制还存在许多问号, 在脑白质病变的众多可能危险因素中只有年龄和高血压被予以了肯定, 而其余的危险因素尚无明确结论。而对于脑白质病变的发病机制也缺乏有说服力的共识。本文就脑白质病变的危险因素和发病机制方面进行综述, 为脑白质病变的防治提供一定的思路。

【关键词】 脑白质病变; 脑小血管病变; 危险因素; 发病机制; 脑缺血

【中图分类号】 R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 07-0916-04

基金项目: 陕西省重点研发计划(编号: 2020SF-150)

Research progress on risk factors and pathogenesis of white matter lesions

REN Lamei, GUO Aihong, GAO Chunyan, DING Jiangbo, WANG Bingju

Yan'an University Xianyang Hospital, Xianyang 712000, China

Corresponding author: WANG Bingju

【Abstract】 With the development of imaging technology, more and more attention has been paid to the high detection rate of white matter lesions. However, there are still many question marks about the risk factors and pathogenesis of white matter lesions. Of the many possible risk factors for white matter lesions, only age and hypertension have been identified, while the rest have not been conclusively identified. There is also a lack of convincing consensus on the pathogenesis of white matter lesions. This article reviews the risk factors and pathogenesis of white matter lesions, and provides some ideas for the prevention and treatment of white matter lesions.

【Key words】 White matter lesions; Cerebral vascular disease; Risk factors; Pathogenesis; Cerebral ischemia

脑白质病变(white matter lesions, WMLs)是由神经病学专家HACHINSKI等^[1]首次提出的一个影像学概念,其病变特点为脑室旁和(或)大脑半球中央半卵圆区的缺血灶。随着脑白质病变检出率的不断上升,人们对其产生的临床意义也有了越来越多的了解。目前已有研究发现WMLs与脑梗死的发生显著相关,而且可引起认知损害、步态平衡障碍、尿失禁、抑郁等一系列亚临床症状^[2],给患者的生活质量和社会功能带来重大的影响。据报道^[3],在中国80~90岁年龄段的人群中全部都有皮质下白质改变,有脑室

周围白质改变的占95%。但目前对于WMLs的危险因素及发病机制仍存在争议,临床上缺乏明确有效的治疗靶点,不利于WMLs患者的治疗和恢复。现就脑白质病变的可能危险因素及发病机制给予综述。

1 脑白质病变的危险因素

1.1 年龄 目前研究发现脑白质病变和年龄密切相关,随着年龄的增长其发生率呈上升趋势^[4]。因此,也常被称为年龄相关性白质病。STREIFLER等^[5]通过对近600例无脑白质病变的患者进行长达6年余

DOI:10.12083/SYSJ.220547

本文引用信息:任腊梅,郭爱红,高春燕,丁江博,王丙聚.脑白质病变危险因素及发病机制的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(7):916-919.DOI:10.12083/SYSJ.220547

Reference information: REN Lamei, GUO Aihong, GAO Chunyan, DING Jiangbo, WANG Bingju. Research progress on risk factors and pathogenesis of white matter lesions [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 916-919. DOI: 10.12083/SYSJ.220547

的随访观察后发现,其中发生 WMLs 的患者约占 18%,揭示了年龄的增长与 WMLs 的进展具有显著相关性。VEDALA 等^[6]研究发现,在 50 岁以上的人群中发生 WMLs 的概率呈显著增加,不仅提示了疾病大概发病年龄,也证明了年龄是 WMLs 严重程度的独立预测因子。另外还有研究显示随着年龄的增加,脑白质病变的严重程度逐渐增加,提示其机制可能与衰老有关。随着年龄的增长,血管壁僵硬,管腔狭窄,导致主要通过深穿支小动脉供血的深部脑白质因血灌注不足发生缺血致脑白质病变^[7]。在临床上有许多无症状老年人在影像学检查后也可发现 WMLs,提示有部分 WMLs 的发生可能与机体自然老化过程有关。目前,关于年龄如何影响 WMLs 发生的具体机制尚不清楚,不确定病变发生发展的开始年龄,也没有在某段年龄内疾病严重程度的研究数据。

1.2 高血压 研究显示高血压与脑白质病变关系密切,可能是 WMLs 的众多危险因素中最为重要的可控因素^[8]。长期高血压状态下,患者可能出现血管壁损伤,从而引起细小动脉狭窄或病理性微血管改变进一步导致 WMLs 的发生。ALLAN 等^[9]通过对高血压患者和正常人群的长期观察研究发现,高血压患者出现较正常人群更加显著的白质区改变,并且血压控制较差、持续时间较长与大脑预后的不良结局相关。另外一项针对中国人群的研究证明高血压为脑白质病变发生率和严重程度的独立危险因素^[10]。此外,研究显示舒张压的水平与 WMLs 也具有相关性,如 LEUNG 等^[11]研究显示随着平均舒张压升高,WMLs 的严重程度也在逐渐增加,可能由于舒张期血管压力升高导致血管壁硬化,使进入大脑的血流速度减慢、部分组织血供不足,进而引起脑白质病变的进展。除测量时血压的高低定值外,血压昼夜波动异常也可导致脑小动脉的内皮功能紊乱和动脉硬化,使得相应血供区长期处于缺血状态,可能与 WMLs 相关^[12]。当然目前研究还未发现血压对于 WMLs 的发生有明显的阈值,其具体相关机制还需要未来努力探索。

1.3 糖尿病 目前关于血糖对 WMLs 的影响存在一定的争议,但大部分的临床研究对于二者的关系仍然给予了肯定的证据。如在一项基于人群的队列研究中^[13],与无糖尿病状态相比,处于糖尿病前期和糖尿病患者与脑白质高信号的积聚有明显的联系。赵玲玲等^[14]通过回顾性研究 43 例脑白质病变患者与同期健康体检人员的血清学指标后发现,血糖水平高低与 WMLs 病情严重程度密切相关。一项来自韩国

的研究^[15],在校正常规脑血管病的危险因素后发现,糖尿病与 WMLs 独立相关,并提出糖尿病可能是引起 WMLs 微血管病变的重要因素。由于慢性血液高糖状态,使血管壁细胞受到破坏,出现慢性血管损害、血管周围组织代谢功能障碍,从而加重了组织的缺血缺氧,促进了脑白质病变的发展。然而并非所有研究都能够得到阳性的结论,也有研究显示,糖尿病与 WMLs 之间不具有相关性^[16-17]。因此,糖尿病与 WMLs 相关与否及其具体机制目前尚不清楚,二者的关系有待进一步探讨。

1.4 高同型半胱氨酸血症 已有研究表明高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)可能会造成血管内皮细胞破坏,导致脑血管调节能力下降和脑组织缺血进而发展为 WMLs。FENG 等^[18]为研究 HHcy 与脑小血管病的相关性,将 300 余例患者分为脑小血管病变和脑大血管病变两组进行分析,发现 HHcy 是脑小血管病中脑白质病变的独立预测危险因素,而与脑大血管病变无显著相关性。LI 等^[19]的研究也支持 HHcy 是导致 WMLs 的独立危险因素。另外一项前瞻性队列研究^[20]发现在校正常规血管危险因素后,结果显示高同型半胱氨酸血症及其水平变化与 WMLs 体积明显相关。虽然已经有很大部分研究表明 HHcy 是脑白质病变的一种危险因素,但也存在相反的研究结果,显示 HHcy 和脑白质病变之间无显著相关。如 TURAJ 等^[21]通过观察 41 例脑小血管病患者和正常人群的血浆同型半胱氨酸水平后发现,两者在数值上无明显差异,揭示二者可能无相关性。目前来说关于高同型半胱氨酸和脑白质病变的相互作用机制尚未明确,可能通过对小血管壁的伤害,导致血管功能障碍、白质区灌注不足,仍需要未来进一步的研究证实。

2 脑白质病变的发病机制

根据解剖学,脑白质的内在成分包括神经纤维、轴突及神经胶质细胞。在营养脑白质区的血管中最重要的是软脑膜动脉的长穿支动脉,具有走行长、血管末端供血的特征,尤其是距离脑室壁 3~10 mm 是供血动脉的交界区^[22],因此几乎无侧支循环的建立。正常时白质区动脉的供血量较其他组织少,因此容易受到血流动力学的影响,在发生脑部血流减少时,该区域最先受到影响。虽然脑白质病变越来越引起人们的重视,也进行了大量的相关研究,但其具体病变机制尚未明确。目前普遍认为脑白质病变主要与脑缺血/低灌注、血-脑屏障破坏、静脉胶原沉

积及遗传因素密切相关^[23]。

2.1 脑缺血/低灌注 脑白质区的小动脉极易受到血流动力学的影响,由各种病因引起大脑血供减少时,会导致小动脉管壁损害,进一步出现管壁增厚、管腔狭窄,进而影响到脑白质的供血网络,使得供给白质区域的血流减少,最终导致脑白质病变的发生。目前多项国内外研究都证实了脑血流量灌注不足对白质区的影响,认为慢性脑缺血/低灌注是白质病变发生的最重要机制。BERNBAUM 等^[24]通过一项对脑血流量降低患者白质区域变化的随访研究中发现,存在脑血流量降低的白质区域在后续影像学复查中展示出新的白质高信号,提示脑缺血/低灌注在 WMLs 形成过程中产生了一定的作用。另有一项研究提示,在高血压患者的降压过程中,如果血压未控制好而出现低血压,则会增加患者脑室旁白质病变发生的危险性^[25]。可能是由于患者适应了长期的高灌注状态,在血压快速下降后会使得局部组织灌注不足,最终引起 WMLs 的发生,更进一步证明了脑缺血/低灌注是发生脑白质病变的重要机制。

2.2 血-脑屏障破坏 血-脑屏障的作用是避免血液中的有毒有害物质随体循环进入脑组织,对大脑内环境的稳定和细胞的正常代谢有非常重要的意义^[26]。当各种原因导致血脑屏障破坏时,来自体循环中可能存在有害物质的血液就可以通过损伤部位直接进入脑实质,从而进一步破坏脑组织结构,这也是形成脑白质病变的另一重要机制。一项专家共识^[27]谈到,在开始发生脑白质病变时就有血-脑屏障的破坏,也正是这个原因促进了脑白质病变的进展。FREEZE 等^[28]通过测量 55 岁以上人群的血-脑屏障漏出液后发现,其总体漏出液与脑白质病变的体积呈显著的正相关。另有一项类似研究也得到同样的结论^[29],其中紧密连接是血脑屏障的重要结构,FAN 等^[30]通过仔细观察存在肾性高血压大鼠的紧密连接后显示,患病大鼠的紧密连接在持续遭受破坏,同时脑白质病变也在逐步加重。综合以上研究结果可知,从脑白质病变开始发生就可能已经有血-脑屏障的损害,但对于其如何进一步加重脑白质病变仍未获得纵向研究验证。

2.3 静脉胶原增生沉积 既往有关脑白质病变发病机制的研究很少考虑静脉疾病的影响,随着人们对脑白质病变的重视,对其静脉结构也有了一定的认识,认识到静脉相关疾病也可能与脑白质病变存在相关性。与动脉疾病不同,静脉缺血是一个长期的慢性过程,且静脉系统的循环特点与双侧脑白质的

表现较为类似。MOODY 等^[31]首次提出了脑室旁静脉胶原增生这一概念,其导致白质区缺血改变的主要原因是静脉管壁增厚。MOODY 等^[31]通过回顾性观察 60 岁以上患病后死亡人群的大脑结构后发现,存在脑室旁静脉狭窄的患者占到 65%,其中有一半患者具有严重的脑室旁静脉胶原增生和脑白质病变,这一结果表明脑室旁静脉胶原增生与 WMLs 的发生有密切的联系。此外,有研究者通过观察接受影像学检查的脑白质病变患者后发现,脑静脉胶原沉积与脑白质病变的进展和严重程度具有显著相关性。可能的原因是长期的静脉胶原沉积使得静脉血管狭窄、静脉回流受阻,进而引起脑静脉血管压力增高。长期的静脉高压会使血管壁受损、脑血流量减少、脑组织代谢异常,最终导致脑白质病变的进展。

2.4 遗传因素 随着基因技术的快速进展,遗传因素在脑白质病变发生、发展过程中的意义受到人们越来越多的关注。在一项对家族史的观察性研究中发现,在导致 WMLs 发生的各种原因中遗传因素可能占到 55%~80%^[32]。SACHDEV 等^[33]通过对同卵双生和异卵双生的老年双胞胎人群进行观察后发现,脑白质病变与遗传因素呈显著相关性,发生的严重程度还具有性别差异,尤其是对于存在深部白质病变的女性患者这种结果更为明显。有国内研究显示^[34],细胞间黏附因子-1 对于脑小血管病的进展有着极为重要的作用,可引起血管内皮细胞功能紊乱,从而导致局部病变的发生。而 HUANG 等^[35]通过对比分析后发现,有众多基因与脑白质病变呈显著负相关,其中包括多胺调节因子 1、结构域蛋白 65 和酰基辅酶 A 氧化酶 1 等。因此,目前尚未证实与脑白质病变有关的基因类型,未来还需要开展大量的试验研究,为寻找脑白质病变的可能机制提供依据。

3 总结与展望

脑白质病变是卒中、认知功能减退、运动障碍、情绪障碍等一系列临床症状的重要病因,对老年人的身心健康有极大的影响,作为临床医生应给予这方面更多的关注。目前 WMLs 仍有众多未明确的危险因素,需要在未来开展更多的临床和基础研究去验证它们之间的相关性。WMLs 的发病机制十分复杂,涉及多种病理生理机制,尚不能明确由哪种因素引起,也需大量设计合理的实验研究进一步探讨,从而为脑白质病变的早期诊治提供临床依据。

4 参考文献

- [1] HACHINSKI V C, POTTER P, MERSKEY H. Leukoaraiosis[J]. *Arch Neurol*, 1987(1):21-23.
- [2] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24):1146-1156.
- [3] 胡文立, 杨磊, 李让婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7):716-726.
- [4] FRANCHETTI M K, BHARADWAJ P K, NGUYEN L A, et al. Interaction of Age and Self-reported Physical Sports Activity on White Matter Hyperintensity Volume in Healthy Older Adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:576025.
- [5] STREIFLER J Y, ELIASZIW M, BENAVENTE O R, et al. Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease[J]. *Stroke*, 2003, 34:1913-1916.
- [6] VEDALA K, NAGABANDI A K, LOONEY S, et al. Factors associated with leukoaraiosis severity in acute stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7):1897-1901.
- [7] BAHRAANI A A, POWELL D K, YU G, et al. White Matter Hyperintensity Associations with Cerebral Blood Flow in Elderly Subjects Stratified by Cerebrovascular Risk[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(4):779-786.
- [8] MAREK M, HORYNIECKI M, FRĄCZEK M, et al. Leukoaraiosis-new concepts and modern imaging[J]. *Pol J Radiol*, 2018, 83:e76-e81.
- [9] ALLAN C, ZSOLDOS E, FILIPPINI N, et al. Lifetime hypertension as a predictor of brain structure in older adults: Cohort study with a 28-year follow-up[J]. *Br J Psychiatry*, 2015, 206(4):308-315.
- [10] ZHAO Y, KE Z, HE W, et al. Volume of White matter hyperintensities increases with blood pressure in patients with hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(8):3681-3689.
- [11] LEUNG L Y, BARTZ T M, RICE K, et al. Blood Pressure and Heart Rate Measures Associated With Increased Risk of Covert Brain Infarction and Worsening Leukoaraiosis in Older Adults[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8):1579-1586.
- [12] ETHERTON M R, WU O, ROST N S. Recent Advances in Leukoaraiosis: White Matter Structural Integrity and Functional Outcomes after Acute Ischemic Stroke[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(12):123.
- [13] MARSEGLIA A, FRATIGLIONI L, KALPOUZOS G, et al. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(1):25-33.
- [14] 赵玲玲, 张萍, 肖红. 老年脑白质疏松发病危险因素及对其认知功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(11):1238-1243.
- [15] PARK J H, RYOO S, KIM S J, et al. Differential risk factors for lacunar stroke depending on the MRI (white and red) subtypes of microangiopathy[J]. *PLoS One*, 2012, 7:e44865.
- [16] GUAN J, YAN C, GAO Q, et al. Analysis of risk factors in patients with leukoaraiosis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(8):e6153.
- [17] YU X, WANG G, ZHAN J, et al. Risk factors of pure leukoaraiosis and the association with preclinical carotid atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275:328-332.
- [18] FENG C, BAI X, XU Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10:408-412.
- [19] LI J J, HUANG Y H, LIN Y Y, et al. The association of uric acid with leukoaraiosis[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1):75-81.
- [20] KLOPPENBORG R P, NEDERKOORN P J, VANDER GRAAF Y, et al. Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216:461-466.
- [21] TURAJ W, ISKRA T, PULYK R, et al. plasma homocysteine concentration in patients with ischemic stroke caused by large or small vessel disease[J]. *Pol Merkurius Lekarski*, 2009, 26:121-124.
- [22] PANTONI L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13:7-10.
- [23] LIN J, WANG D, LAN L, et al. Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:9372050.
- [24] BERNBAUM M L, MENON B K, FICK G H, et al. Reduced Blood Flow in Normal White Matter Predicts Development of Leukoaraiosis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(10):1610-1615.
- [25] KIM J S, LEE S, SUH S W, et al. Association of Low Blood Pressure with White Matter Hyperintensities in Elderly Individuals with Controlled Hypertension[J]. *J Stroke*, 2020, 22(1):99-107.
- [26] TJAKRA M, WANG Y, VANIA V, et al. Overview of Crosstalk Between Multiple Factors of Transcytosis in Blood Brain Barrier[J]. *Front Neurosci*, 2020, 13:1436.
- [27] ROSENBERG G A, WALLIN A, WARDLAW J M, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1):6-25.
- [28] FREEZE W M, JACOBS H I L, DE JONG J J, et al. White matter hyperintensities mediate the association between blood-brain barrier leakage and information processing speed[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 85:113-122.
- [29] HUISA B N, CAPRIHAN A, THOMPSON J, et al. Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease[J]. *Stroke*, 2015, 46(9):2413-2418.
- [30] FAN Y, YANG X, TAO Y, et al. Tight junction disruption of blood-brain barrier in white matter lesions in chronic hypertensive rats[J]. *Neuroreport*, 2015, 26(17):1039-1043.
- [31] MOODY D M, BROWN W R, CHALLA V R, et al. Periventricular venous collagenosis: Association with leukoaraiosis[J]. *Radiology*, 1995, 194(2):469-476.
- [32] MESCHIA J. Ischemic Stroke as a Complex Genetic Disorder[J]. *Semin Neurol*, 2006, 26(1):49-56.
- [33] SACHDEV P S, THALAMUTHU A, MATHER K A, et al. White Matter Hyperintensities Are Under Strong Genetic Influence[J]. *Stroke*, 2016, 47(6):1422-1428.
- [34] 哈拉木江·赛力克, 孔祥锋. ICAM-1 与脑小血管病关系的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(8):922-928.
- [35] HUANG W Q, YE H M, CAI L L, et al. The Associations of PMF1, ICAM1, AGT, TRIM65, FBF1, and ACOX1 Variants With Leukoaraiosis in Chinese Population[J]. *Front Genet*, 2019, 10:615.