

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

## 脑血管结构与功能的生理病理及研究进展\*

郭珍妮<sup>1</sup> 畅君雷<sup>2\*\*</sup>

1. 吉林大学第一医院, 长春 130021
2. 中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳 518055

**[摘要]** 脑血管是对大脑至关重要的“生命线”和神经活动的“补给线”,其结构或功能上的改变可显著影响脑功能和微环境,引起神经功能障碍甚至死亡。本文概括了脑血管结构和功能的主要生理特点、病理表现与干预措施和研究进展。首先,概述了脑血管在生理条件下具有的特有结构和功能特点,包括 Willis 动脉环和神经血管单元、脑血流自动调节功能及血脑屏障功能。其次,重点论述了最常见的脑血管疾病——脑卒中的发病机制、病理表现和治疗现状。最后,总结了脑血管基础和临床研究方面最新的研究进展,并展望了本领域未来几年潜在的热点和突破方向。本文将有助于研究者们快速了解脑血管研究领域的概况,为脑血管相关研究的项目设计和规划提供参考。

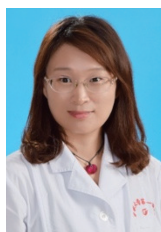
**[关键词]** 脑血管;脑血流;神经血管单元;血脑屏障;脑卒中;神经系统疾病

在人体所有组织器官中,大脑对血管系统输送的氧气养分依赖程度是最高的。这主要是由于其极高的神经活动代谢需求和本身非常有限的能量储存能力。研究表明,大脑只占人体重量的约 2%,其消耗的葡萄糖来源的能量却高达约 20%<sup>[1]</sup>。此外,神经细胞具有对血液中的有害物质和免疫细胞高度敏感的特点,需要特殊的微环境稳态<sup>[2]</sup>。为了适应脑组织的这些特殊需求,脑血管除了具有一般的血管结构和功能以外,还发展出一系列特殊的结构和功能特点,包括最重要的一级侧支循环 Willis 动脉环、精巧的神经血管单元结构、脑血流调节功能以及血脑屏障功能等<sup>[3]</sup>。

作为对大脑至关重要的“生命线”和神经活动的“补给线”,脑血管结构或功能上的病理改变可显著影响脑功能和微环境,导致严重的神经功能障碍甚至死亡。常见的脑血管病理包括:脑卒中、脑动脉瘤、脑动静脉畸形、烟雾病等,这其中以脑卒中尤为常见和危害大。脑卒中目前是中国成年居民死亡和残疾的主要原因之一,是影响中国人民健康和社会经济发展的重大疾病<sup>[4,5]</sup>。此外,近些年来,研究表



**畅君雷** 中国科学院深圳先进技术研究院研究员,博士生导师。聚焦于研究血脑屏障在脑血管和神经系统疾病发生发展中的重要作用、调控机制和药物干预,以第一/通讯作者(含共同)发表学术论文 20 余篇,主持国家自然科学基金面上项目、中国科学院对外合作重点项目、深圳市基础研究重点项目等科研项目,担任中国卒中学会青年理事会常务理事、7 个国际学术期刊编委/客座主编、30 余个国际学术期刊审稿专家等。



**郭珍妮** 吉林大学第一医院神经内科副主任医师,神经科学研究中心副主任。国际脑血流机能研究学会委员,中华医学会神经病学分会青年学组委员,中华医学会神经病学分会神经生化学组委员。主要研究方向为脑血管病、脑血流与脑代谢。以第一/通讯作者发表 SCI 论文 60 余篇;主持国家自然科学基金项目 2 项;获吉林省科技进步奖一等奖 2 项;2015 年获得中国科协首批青年人才托举工程资助;2021 年被评为吉林省拔尖创新人才。

明脑血管的结构与功能改变也在很多神经系统疾病的发生发展中发挥了重要作用,受到了国内外学者的密切关注,成为一个新的研究热点。

收稿日期:2022-01-28;修回日期:2022-03-27

\* 本文根据第 296 期“双清论坛”讨论的内容整理。

\*\* 通信作者,Email:jl.chang@siat.ac.cn

本文受到国家自然科学基金项目(81771293, 32170985, 81971105)的资助。

## 1 脑血管的主要生理特点和机制研究进展

### 1.1 结构复杂精巧

大脑虽然具有双侧对称的结构特点,但是左右半球的神功能并不一样,甚至同一半球内不同组织区域的神功能都完全不同,任何脑区的缺血损伤都可导致某些神功能障碍。为了适应大脑这种特殊供血要求,脑血管系统发展出了两套供血系统、双侧供血以及吻合交通丰富的结构特点。脑的血供主要来自颈内动脉系统和椎-基底动脉系统(图 1);颈内动脉与其主要分支大脑前动脉、大脑中动脉、后交通动脉等构成的前循环系统,椎动脉、基底动脉和其分支构成的后循环系统。前循环和后循环系统被前交通动脉、双侧后交通动脉三支交通支连接在一起,在颅底组成 Willis 动脉环<sup>[6]</sup>。Willis 动脉环是大脑最重要的吻合结构,保证了生理状态下大脑血液的正常供应,并在病理情况下对脑缺血区域的血流灌注具有重要的代偿能力。

除了这种宏观结构特点之外,脑血管也具有非常复杂精巧的微观结构。首先,大脑组织高度血管化,在每一个神经细胞的  $15\ \mu\text{m}$  以内都至少有一根毛细血管为其供血<sup>[7]</sup>,可及时提供神经活动所需的养分并排除代谢废物。其次,脑小血管和微血管与周围的血管壁细胞(平滑肌细胞、周细胞等)、星形胶质细胞、基底膜以及神经细胞一起构成了“神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU)”微结构(图 2)。

少突胶质前体细胞和小胶质细胞被部分专家认为也是神经血管单元的一部分。神经血管单元的概念正式出现于 2001 年 7 月举行的美国国家神经疾病和脑卒中研究所的“脑卒中进展审查小组会议”上<sup>[3]</sup>,神经科学家们希望以此来强调神经细胞和血管之间的紧密关系。神经血管单元微结构是实现神经血管耦合和血脑屏障等许多脑血管特有功能的细胞和分子基础。

近些年来,随着脑血管成像技术和单细胞测序等前沿技术的快速发展和应用,研究人员对脑血管系统本身及其与神经系统的关系的认识获得了长足的进步。首先,脑血管系统成像技术近年来突飞猛进,极大地促进了脑血管生理病理基础研究。利用多种前沿成像技术,尤其 MOST 技术,研究人员已经可以绘制小鼠大脑整个脑血管系统在生理和病理(阿尔茨海默病)条件下的亚微米级三维图谱,从而可以清晰地鉴定脑血管网络在结构上的特点和变化以及不同脑组织区域的血管结构差异<sup>[8-10]</sup>。这些成像技术的进展使得脑血管网络结构研究进入了全脑、全网络、亚微米分辨率时代。其次,脑血管系统的功能研究也从之前较为笼统的多血管或单血管水平发展为单细胞、甚至单分子水平,研究深度和精细度都大大提高。单细胞组学技术使研究人员能够更加精细地解析脑血管网络在解剖结构以及组织空间上的异质性。目前小鼠和人类大脑脑血管系统的单细胞转录组测序均已完成,结果表明脑血管的动脉、静

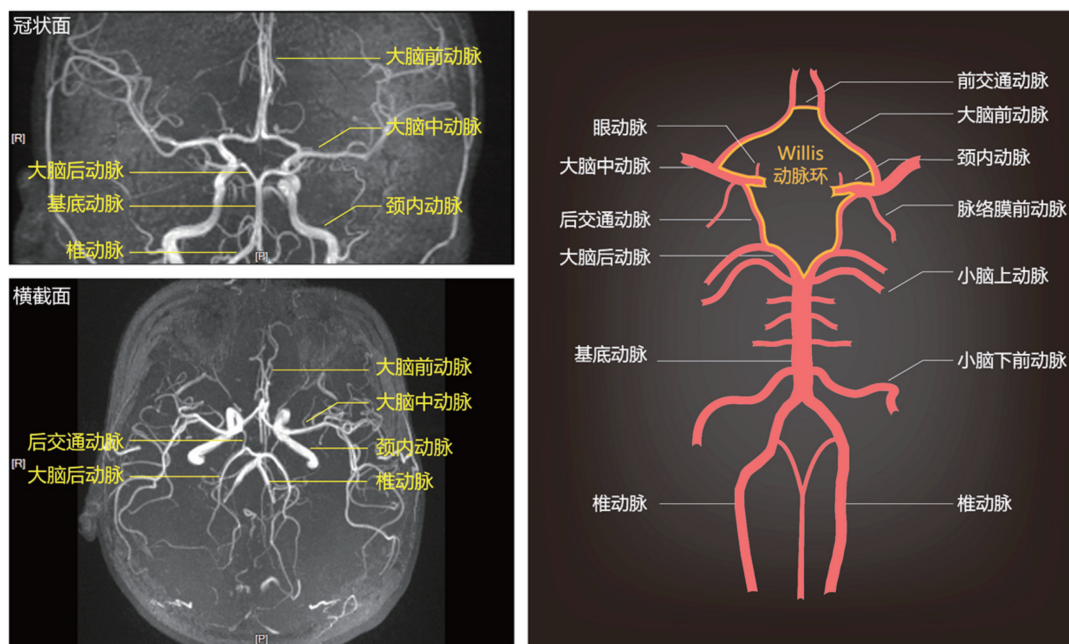


图 1 大脑主要供血血管和 Willis 动脉环示意图

(注:[R]:Right,大脑右侧;[P]:Posterior,大脑后侧。图片为作者根据临床影像学资料和文献所绘制。)

脉和毛细血管等不同部分不但具有不同的细胞组成,还具有迥异的分子表达,从而使其分别行使不同的生理功能<sup>[11-13]</sup>。脑血管内皮细胞和血管周围细胞(包括周细胞、平滑肌细胞)的许多基因转录水平都具有显著的沿血管树带状分布(zonation)现象。单细胞测序不但鉴定了新的内皮和周细胞亚型,甚至还发现了一种新的血管周围细胞——类成纤维细胞<sup>[11]</sup>。相应地,原本适用于脑微小血管的神经血管单元的概念近年来也被研究人员重新调整,认为应用神经血管复合体(Neurovascular Complex, NVC)来描述神经细胞和动脉、静脉、毛细血管等脑血管树不同部分之间的紧密关系<sup>[6]</sup>。

## 1.2 血流调节功能

大脑需要持续不断的氧气养分供应,因此,脑血管在血压/脑灌注压波动时需要保证稳定的血流供应,并在神经活动增强时瞬时增加供血。早在1783年,Monro<sup>[14]</sup>就提出颅内的血流量几乎是恒定的,随后Kellie<sup>[15]</sup>在动物实验中观察到脑血流量在失血的状态下仍能维持稳定,证实了Monro的理论。至20世纪,脑血管维持和调节脑血流量来满足大脑生理需要的血流调节功能逐渐被揭示。目前人们研究发现脑血管的血流调节功能主要包括三方面:脑血流自动调节,神经血管偶联以及脑血管反应性(图3)。脑血管血流调节的三种机制并不是孤立的,而是相互作用以确保脑血流量维持在一个适当的水平<sup>[16]</sup>。本文主要介绍脑血流自动调节的生理病理研究进展。

脑血流自动调节(Cerebral Autoregulation, CA)是指当血压/脑灌注压在一定范围内波动时,机体通过调节脑小血管口径来维持脑血流量相对恒定

的能力,它既是脑血管固有的功能,也是机体防止脑组织出现低灌注或过度灌注的主要方式<sup>[17]</sup>。CA分为静态CA和动态CA两种,静态CA是研究动脉血压或颅内压缓慢变化前后脑血流量的改变,主要反映自动调节能力的上限和下限;而动态CA是研究动脉血压或颅内压变化瞬间脑血流量的瞬时变化,主要反映自动调节的过程<sup>[17, 18]</sup>。CA的经典调控机制主要包括:肌源性学说、神经源性学说、代谢学说和内皮源性学说<sup>[17, 19, 20]</sup>。近些年研究发现,除了这些经典机制以外,皮层扩散性抑制(Cortical Spreading Depression, CSD)也可能参与了CA的调控<sup>[21]</sup>。CSD是指神经元和神经胶质细胞以2~5 mm/min速率缓慢传导的去极化波,随后皮层神经元受到几秒钟的电抑制<sup>[22]</sup>。动物研究发现CSD可以导致脑血流动力学发生明显改变,这可能是CSD影响脑小动脉的舒缩功能,进而影响CA导致<sup>[21]</sup>。此外,还有研究间接提示,5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质也通过影响血管的舒缩功能参与了对CA的调控<sup>[23]</sup>。值得一提的是,脑血管自身的结构也对CA有显著影响,一侧颅内大血管病变导致的病变侧半球缺血会通过Willis环由健康侧半球的循环系统代偿,改善病变侧受损的CA<sup>[24]</sup>。

CA受损近来被发现与脑血管病、神经退行性疾病、情感障碍、睡眠障碍等多种疾病密切相关<sup>[25-29]</sup>。因此,寻找合适的方法改善CA也显得尤为重要。目前研究发现,一种无创性非药物治疗方式——远隔缺血处理,可有效改善健康人群的CA<sup>[18]</sup>;连续7天的远隔缺血处理,可使健康受试者的CA持续升高至少28天<sup>[30]</sup>,其在脑血管病患者中的疗效值得期待。在药物治疗方面,一项随机双盲

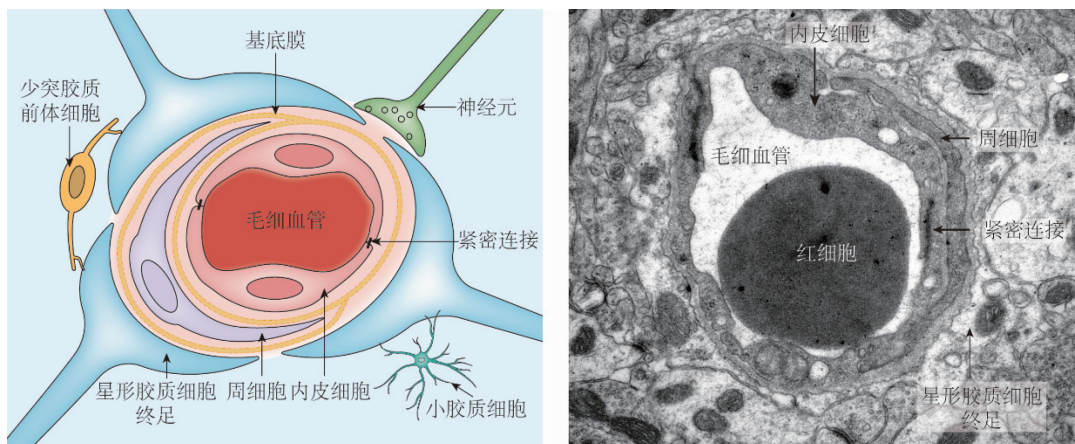


图2 神经血管单元结构与组成示意图

(左图为抽象示意图,作者根据文献所绘制;右图为作者实验室拍摄的透射电镜照片)

研究发现,每日口服 40 mg 普伐他汀可显著改善蛛网膜下腔出血患者的 CA<sup>[31]</sup>。以上研究样本量均较小,其结论尚需更大规模的多中心临床随机对照研究证实。

### 1.3 血脑屏障功能

除了极高的代谢需求以外,神经信息的传递和处理依赖于“电信号”(细胞轴突通过离子传递的动作电位)和“化学信号”(突触之间的神经递质),需要一个高度特殊、稳定的化学微环境。此外,神经细胞对血液中的神经毒性分子和免疫细胞也高度敏感。因此,脑血管具有其他组织血管所不具备的特殊功能:血脑屏障(Blood-brain Barrier, BBB)。血脑屏障主要位于毛细血管和小静脉,严格控制血液中的水分子、离子、蛋白、脂质和细胞等进入脑组织,并及时排出、降解脑组织中的代谢产物或有害物质,维持脑微环境稳态和正常神经功能<sup>[32, 33]</sup>。

血脑屏障是指神经血管单元整体表现出的一种功能表型,由神经血管单元中的细胞和非细胞基质组分相互联系、相互作用,共同维持和调节。少突胶

质细胞、小胶质细胞等其他脑细胞也可以参与调控血脑屏障的完整性<sup>[34]</sup>。作为血液成分进入脑组织的第一道屏障,内皮细胞是血脑屏障的核心组分,具有特殊的结构和分子特性,主要包括以下五个方面(见图 4 总结):(1) 高表达紧密连接蛋白,控制内皮细胞之间的细胞旁路转运途径;(2) 极低水平的胞吞转运(transcytosis),阻止血液成分通过非特异性的囊泡转运通过血脑屏障;(3) 细胞膜具有较高水平的多糖包被,从而减少血液大分子被动扩散通过血脑屏障;(4) 低表达白细胞粘附分子,抑制血液免疫细胞的粘附和转运入脑;(5) 复杂的分子转运系统,包括高表达一些列转运蛋白(转运葡萄糖、氨基酸、离子和脂类分子等)、膜受体(通过受体介导的胞吞转运,转运载铁蛋白、胰岛素等生物大分子)和外排蛋白(MDRs、BCRP、MRPs 等),用于在血液和脑组织之间互相转运物质分子<sup>[32, 33]</sup>。通过这些特性,血脑屏障既可以严格限制血液成分非特异性入脑,又高效特异地为神经组织提供所需的营养成分。

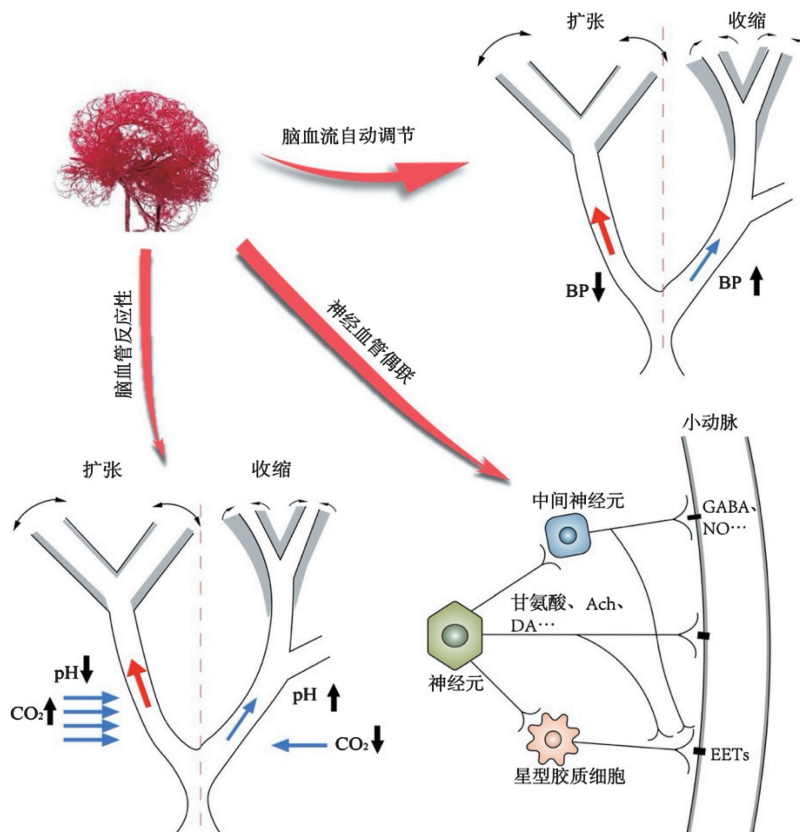


图 3 血流调节功能的三个主要机制示意图

(注: Ach, 乙酰胆碱; GABA,  $\gamma$ -氨基丁酸; DA, 多巴胺; EETs, 氧二十碳三烯酸; BP: 血压。图片为作者根据文献总结所绘制。)

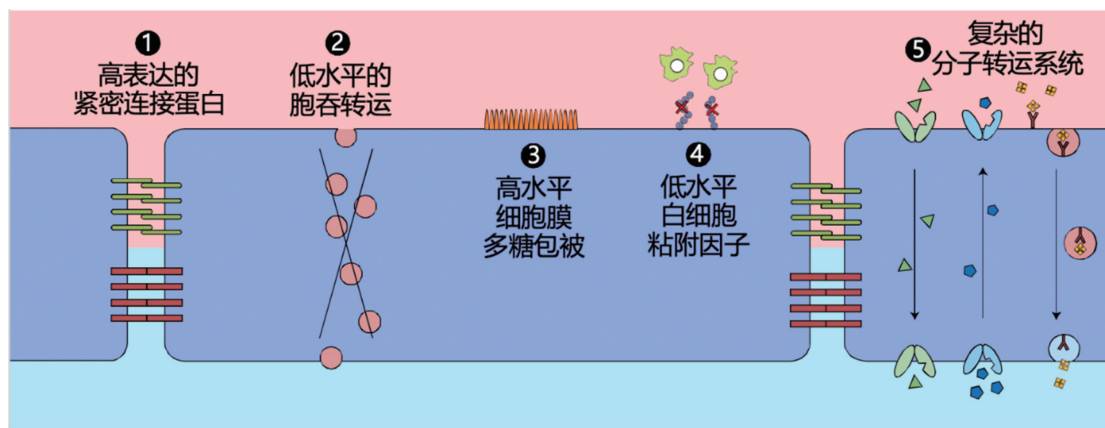


图4 脑血管内皮细胞控制血脑屏障功能的主要机制示意图

相对于紧密连接蛋白获得的重视,传统观点一直忽视或低估了胞吞转运对血脑屏障通透性的调控作用。直到近几年来,研究人员才逐渐认识到其重要性并成为血脑屏障领域的一个研究热点。在胚胎发育和成年生理状态下,低水平的胞吞转运抑制血脑屏障通透性,而在多种病理条件下其水平升高则对血脑屏障的破坏具有重要的促进作用,包括慢性低灌注、脑卒中和皮层去极化等<sup>[35-38]</sup>。哈佛大学医学院的 Chenghua Gu 教授团队在此方面做出了出色的开创性工作,其课题组鉴定出细胞膜上的 Mfsd2a 蛋白在脑血管内皮细胞中特异性高表达,并有效抑制小窝介导的胞吞转运,从而减少血液中的成分非特异性转运入脑,维持血脑屏障功能的完整性<sup>[39]</sup>;进一步研究发现 Mfsd2a 的磷脂转运功能改变了内皮细胞膜的脂质组成,从而抑制了细胞膜小窝的形成,进而抑制了小窝介导的胞吞转运<sup>[40]</sup>。周细胞被发现对血脑屏障的形成和维持都具有重要作用,周细胞的缺失可导致内皮胞吞转运增加却并不影响紧密连接完整性<sup>[41, 42]</sup>。最新一项研究表明,周细胞通过其表达的玻连蛋白 Vitronectin 与内皮细胞中的整合素结合来调控内皮细胞胞吞转运<sup>[43]</sup>。

脑组织不同区域的血脑屏障差异近年来也得到了越来越多的关注和研究。研究发现脑组织一些特殊解剖区域,比如脉络丛,以及室周器官(Circumventricular Organs)如穹窿下器官、最后区、下丘脑正中隆起等脑区的微血管不具有血脑屏障功能,从而可以释放信号到血液中或感受血液中的外周信号,调控外周脏器组织功能<sup>[2, 6]</sup>。单细胞转录组测序和生物功能研究初步鉴定了这些无血脑屏障区域脑血管内皮细胞的分子特征和通透性关键调控机制<sup>[44, 45]</sup>,然而其他同样具有血脑屏障功能的脑区

血管的差异以及这种差异对脑功能的影响仍有待进一步研究。

## 2 脑血管的主要病理表现与干预研究进展

大量研究证据表明,在多种病理状态下脑血管结构与功能均受损。例如,脑血管突然闭塞或破裂的结构性损伤,将导致一系列细胞死亡及组织损伤相关改变,同时脑血管功能也发生变化,受损的脑血管功能与患者的临床预后息息相关。缺血性脑卒中(脑梗死)是最常见的脑血管疾病,占全部脑血管病的70%~80%<sup>[46]</sup>,其次是脑出血,占比10%~15%<sup>[47]</sup>,因此本部分重点论述这两种脑血管疾病。

### 2.1 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是世界范围内致死和残疾的主要病因之一,为患者、家庭和社会带来巨大的经济和精神负担<sup>[48]</sup>。缺血性脑卒中的特点为局部脑组织动脉闭塞导致供氧和供血突然减少或停止,不可逆转的细胞死亡及组织受损形成梗死核心区,而其周围的缺血半暗带区域由于缺血程度较轻,可随着脑血流的恢复而重获功能<sup>[49]</sup>。急性的缺血缺氧性损伤还会引起脑血管的血脑屏障和血流调节等多种功能受损。脑卒中发生后短时间内即可检测到CA损伤,并且CA功能的失调可能会进一步加重脑组织的损伤<sup>[50]</sup>。脑血管功能受损的严重程度与急性缺血性脑卒中患者的预后密切相关,并可能对临床治疗的效果产生影响。Reinhard等<sup>[51]</sup>的研究发现,在症状较重的急性缺血性脑卒中患者中,即使进行了静脉溶栓治疗,患者CA的损伤还是会持续加重。同时还有研究发现,CA相对较好的患者接受静脉溶栓治疗后,其预后更好<sup>[52]</sup>。此外还有研究发现,缺血半球的CA受损是血栓切除术后急性缺血性脑

卒中预后不良的独立预测因子<sup>[53]</sup>。

对于急性缺血性脑卒中, 尽早实现脑血管再通, 恢复脑组织血供、挽救缺血半暗带为治疗关键。静脉溶栓与机械取栓治疗为脑梗死超急性期实现血管再通的主要手段。重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)为目前临床上首选的溶栓药物, 治疗时间窗(4.5 小时)内的溶栓作用已被证实安全有效。除了rt-PA, 近年来静脉溶栓新药替奈普酶的研究也比较多, 有研究发现, 虽然在符合静脉溶栓时间窗的患者中, 替奈普酶的效果不优于rt-PA<sup>[54]</sup>, 但是在桥接治疗中, 替奈普酶组患者 3 个月的临床预后要优于rt-PA 组<sup>[55]</sup>。目前多项替奈普酶相关国际多中心研究在进行中, 结果值得期待。此外, 移动卒中单元的使用在加快溶栓治疗、改善患者预后方面也显示了鼓舞人心的结果<sup>[56]</sup>。而对于症状更严重的伴有大血管闭塞的急性缺血性脑卒中患者, 静脉溶栓常无法达到令人满意的再通效果, 此类患者机械取栓治疗可能获益更大。近期多项随机对照试验及 Meta 分析表明, 机械取栓治疗在高龄( $\geq 80$  岁)或超高龄( $\geq 90$  岁)患者、NIHSS 评分 $< 6$  分的急性大血管闭塞性卒中患者等群体中均表现出较好的安全性及有效性, 且效果优于或不劣于静脉溶栓治疗<sup>[57, 58]</sup>。尽管如此, 在判断患者是否适合机械取栓时, 仍需要小心谨慎, 因为尽管多项试验证实机械取栓在提高再通率与改善预后等方面优于静脉溶栓, 但在死亡率与严重不良事件发生率方面并未优于静脉溶栓, 此外还可能存在着手术相关的并发症, 影响患者预后<sup>[59]</sup>。目前, 在机械取栓方面, 国内外最关心的问题有两个, 一个是超时间窗取栓的可行性, 另一个是桥接治疗与直接取栓的优劣。2018 年, DAWN 和 DEFUSE-3 两大研究均指出, 超时间窗取栓的疗效优于保守治疗<sup>[60, 61]</sup>。并且 AHA/ASA2019 年指南也做出修订, 在影像指导、充分评估患者病情并严格把握适应症的情况下, 可对发病 6~24 小时的伴有颅内大血管病变的急性缺血性脑卒中患者进行机械取栓治疗。对于桥接治疗与直接取栓孰优孰劣的问题, 目前尚无定论。DIRECT-MR 和 DEVT 两大临床试验发现了直接取栓不劣于桥接治疗<sup>[62, 63]</sup>, 但是否优于也仍待证实。

## 2.2 脑出血

脑出血起病急、进展快, 是危害人类健康的常见急危重症, 具有很高的致残率、病死率。脑出血的危险因素包括高血压、动脉粥样硬化、脑血管畸形等,

其中高血压是主要的危险因素。长期高血压会导致脑组织小动脉壁脂质发生透明变性, 血管壁出现扩张和坏死, 从而形成微小动脉瘤, 一些微小穿支动脉直接出自颅底, 承受较大压力, 此时若血压增高则会引起破裂性出血<sup>[64]</sup>。脑血管破裂后的初始出血会导致大脑细胞结构的物理破坏, 导致颅内压急剧增加, 这种损伤被称为原发性脑损伤<sup>[65]</sup>。除了血肿本身的毒性损伤外, 在脑出血期间, 还有其他破坏性因素参与并导致更严重的影响, 即继发性脑损伤, 主要包括炎症、红细胞溶解和铁沉积以及凝血酶的产生等, 是影响脑出血患者预后的关键因素<sup>[66]</sup>。铁或血红蛋白超载可诱导自由基生成和脂质过氧化, 导致氧化应激和脑损伤<sup>[67, 68]</sup>。脑出血后的原发性和继发性脑损伤会破坏 CA 的正常功能, 脑血肿等引起的颅内压快速升高会导致 CA 功能障碍, 反过来, CA 的继发性功能障碍会导致脑血流量下降, 葡萄糖和氧气输入减少, 引起血脑屏障破坏、脑水肿、脑积水, 使颅内压进一步升高, 并最终导致神经元死亡, 再次出现 CA 功能恶化, 形成恶性循环<sup>[69]</sup>。脑出血急性期的 CA 水平是患者预后不良的独立预测因素<sup>[26, 70, 71]</sup>, 但是目前并没有专门针对改善脑出血后 CA 的方法, 这是值得进一步研究的方向。

针对于脑出血的治疗, 目前分为非手术治疗与手术治疗两种策略<sup>[72]</sup>。前者主要通过降颅压、血压管理、神经保护等治疗措施, 以期达到预防血肿扩大、促进神经功能恢复以及减少并发症的目的<sup>[72]</sup>。后者则是针对于内科治疗无法控制病情的重症患者, 以挽救生命为目的, 应用外科治疗方法及时清除血肿、缓解严重的高颅压及脑疝<sup>[73]</sup>。对于不同出血部位、出血量的患者, 需进行综合评估, 选择最适宜的治疗方法。近年来, 微创手术在脑出血治疗领域不断发展, 多项进行中的 RCT 试验正在开发和测试不同的技术、新设备和方法, 以期明确不同微创策略的优缺点, 如 SCUBA 技术(立体定向脑出血水下抽血)、ENRICH 试验(脑出血的早期微创切除)、INVEST 试验(基于 Apollo/Artemis 系统的微创内窥镜手术)和 MIND 研究(微创神经疏散装置治疗)等, 但目前疗效尚不确定<sup>[74]</sup>。此外, 一些基础和临床研究致力于开发神经保护剂、干细胞治疗、免疫疗法等脑出血新型治疗方式<sup>[75-78]</sup>。这些新型疗法或可为未来的脑出血治疗提供新的方向, 其安全性及疗效有待通过更多的高质量临床研究进一步明确。

### 3 结语与展望

神经血管单元概念的出现极大地改变了脑血管研究领域,它促使脑血管研究者从神经系统的角度去研究脑血管的生理和病理功能,也引导神经科学研究者从脑血管的角度去理解神经系统的功能和疾病。近些年来随着单细胞测序和影像学技术的快速发展应用,研究人员对脑血管及其与神经系统关系的认识无论是在分子、细胞还是系统水平,都达到了前所未有的精度和深度。可以预见,在分子水平上系统、全面地鉴定脑血管系统的解剖结构和脑区异质性,将帮助我们进一步理解脑血管各种生理功能和病理改变的调控机制,并将推动脑血管相关基础和应用基础研究出现新的突破。

在脑血管疾病的治疗方面,一些临床研究已经取得了积极的结果,例如静脉溶栓药物新成员替奈普酶的加入、移动卒中单元的使用、超时间窗机械取栓的新证据、脑出血微创治疗的新进展等;但仍有一些悬而未决的问题有待进一步研究,例如对大血管闭塞患者进行直接取栓治疗还是桥接治疗、是否有方法拓宽静脉溶栓治疗时间窗、脑出血药物治疗能否有所突破、神经保护药物的研发能否突破困境等。此外,国内外研究者利用磁共振、CT灌注等影像技术及临床指标筛选出存在可挽救缺血半暗带的患者,从依据传统的“时间窗”转变为依据“组织窗”来进行治疗的思路将可能使更多患者受益。如何进一步阐明缺血半暗带的形成演化机制和临床诊断生物标志物,从而更好、更精准地确定“组织窗”将是基础和临床研究者继续努力的方向。

除了脑血管本身的疾病以外,脑血管结构和功能异常近些年来也被发现在多种中枢神经系统疾病的发生发展中起到了重要的作用,包括衰老相关的认知功能障碍、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、癫痫、自闭症谱系障碍等<sup>[34, 79]</sup>。深入解析脑血管在神经系统疾病中的细胞和分子特征不但可以增加我们对这些神经疾病的发病机制的理解,而且为其预防、诊断和干预提供了新的思路和潜在靶点。

**致谢** 感谢课题组的博士生张殿辉、曲瑒,硕士生王美琪、孙颖颖、周胜宇在资料收集、插图绘制、文本校对和格式调整等方面的协助工作。

### 参 考 文 献

- [1] Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, et al. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in Neurosciences*, 2013, 36(10): 587—597.
- [2] Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, et al. The blood-brain barrier in health and disease: important unanswered questions. *The Journal of Experimental Medicine*, 2020, 217(4): e20190062.
- [3] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*, 2017, 96(1): 17—42.
- [4] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 2019, 394(10204): 1145—1158.
- [5] 王拥军,熊云云,杨佳蕾,等.卒中:回眸2020. *中国卒中杂志*, 2021, 16(2): 101—118.
- [6] Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nature Neuroscience*, 2021, 24(9): 1198—1209.
- [7] Tsai PS, Kaufhold JP, Blinder P, et al. Correlations of neuronal and microvascular densities in murine cortex revealed by direct counting and colocalization of nuclei and vessels. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(46): 14553—14570.
- [8] Kirst C, Skriabine S, Vieites-Prado A, et al. Mapping the fine-scale organization and plasticity of the brain vasculature. *Cell*, 2020, 180(4): 780—795. e25.
- [9] Xiong BY, Li AN, Lou Y, et al. Precise cerebral vascular atlas in stereotaxic coordinates of whole mouse brain. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2017, 11: 128.
- [10] Zhang XC, Yin XZ, Zhang JJ, et al. High-resolution mapping of brain vasculature and its impairment in the Hippocampus of Alzheimer's disease mice. *National Science Review*, 2019, 6(6): 1223—1238.
- [11] Vanlandewijck M, He L, Mäe MA, et al. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature*, 2018, 554(7693): 475—480.
- [12] Yang AC, Vest RT, Kern F, et al. A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk. *Nature*, 2022: 1—8.
- [13] Winkler EA, Kim CN, Ross JM, et al. A single-cell atlas of the normal and malformed human brain vasculature. *Science*, 2022, 375(6584): eabi7377.
- [14] Monro A. Observations on structure and function of the neural system. Edinburgh: Creech and Johnson, 1783.

- [15] Kellie G. An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3d, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th, November 1821; with some reflections on the pathology of the brain: part I. *Transactions Medico-Chirurgical Society of Edinburgh*, 1824, 1: 84—122.
- [16] Ozturk ED, Tan CO. Human cerebrovascular function in health and disease: insights from integrative approaches. *Journal of Physiological Anthropology*, 2018, 37(1): 4.
- [17] 吉林省医学会神经病学分会, 吉林省卒中学会. 动态脑血流自动调节功能评估在神经系统疾病中的临床应用专家共识(2021). *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2021, 15: 140—152.
- [18] Guo ZN, Guo WT, Liu J, et al. Changes in cerebral autoregulation and blood biomarkers after remote ischemic preconditioning. *Neurology*, 2019, 93(1): e8—e19.
- [19] Guo WT, Ma HY, Liu J, et al. Dynamic cerebral autoregulation remains stable during the daytime (8 a. m. to 8 p. m.) in healthy adults. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 1642.
- [20] Guo ZN, Jin H, Sun HJ, et al. Antioxidant melatonin: potential functions in improving cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 1146.
- [21] Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Annals of Neurology*, 2010, 67(2): 221—229.
- [22] Shibata M, Suzuki N. Exploring the role of microglia in cortical spreading depression in neurological disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2017, 37(4): 1182—1191.
- [23] Guo ZN, Sun X, Zhao YK, et al. Temporal course of cerebral autoregulation in patients with narcolepsy type 1: two case reports. *Frontiers in Neurology*, 2019, 9: 1155.
- [24] Guo ZN, Sun X, Liu J, et al. The impact of variational primary collaterals on cerebral autoregulation. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 759.
- [25] Ma HY, Liu J, Lv S, et al. Dynamic cerebral autoregulation in embolic stroke of undetermined source. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 557408.
- [26] Ma HY, Guo ZN, Liu J, et al. Temporal course of dynamic cerebral autoregulation in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2016, 47(3): 674—681.
- [27] Luo MY, Guo ZN, Qu Y, et al. Compromised dynamic cerebral autoregulation in patients with depression. *Frontiers in Psychiatry*, 2019, 10: 373.
- [28] Lv S, Wang Z, Sun X, et al. Compromised dynamic cerebral autoregulation in patients with idiopathic rapid eye movement behavior disorder: a case-control study using transcranial Doppler. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 11: 51.
- [29] den Abeelen ASSMV, Lagro J, van Beek AHEA, et al. Impaired cerebral autoregulation and vasomotor reactivity in sporadic Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 2014, 11(1): 11—17.
- [30] Qu Y, Zhang P, He QY, et al. The impact of serial remote ischemic conditioning on dynamic cerebral autoregulation and brain injury related biomarkers. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 835173.
- [31] Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, et al. Effects of acute treatment with statins on cerebral autoregulation in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgical Focus*, 2006, 21(3): E10.
- [32] Langen UH, Ayloo S, Gu CH. Development and cell biology of the blood-brain barrier. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2019, 35: 591—613.
- [33] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*, 2015, 163(5): 1064—1078.
- [34] Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathologica*, 2018, 135(3): 311—336.
- [35] Sun ZY, Gao CH, Gao DD, et al. Reduction in pericyte coverage leads to blood-brain barrier dysfunction via endothelial transcytosis following chronic cerebral hypoperfusion. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2021, 18(1): 21.
- [36] Knowland D, Arac A, Sekiguchi KJ, et al. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*, 2014, 82(3): 603—617.
- [37] Zhao CS, Ma JW, Wang Z, et al. Mfsd2a attenuates blood-brain barrier disruption after sub-arachnoid hemorrhage by inhibiting caveolae-mediated transcellular transport in rats. *Translational Stroke Research*, 2020, 11(5): 1012—1027.
- [38] Sadeghian H, Lacoste B, Qin T, et al. Spreading depolarizations trigger caveolin-1-dependent endothelial transcytosis. *Annals of Neurology*, 2018, 84(3): 409—423.
- [39] Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*, 2014, 509(7501): 507—511.
- [40] Andreone BJ, Chow BW, Tata A, et al. Blood-brain barrier permeability is regulated by lipid transport-dependent suppression of caveolae-mediated transcytosis. *Neuron*, 2017, 94(3): 581—594. e5.
- [41] Daneman R, Zhou L, Kebede AA, et al. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*, 2010, 468(7323): 562—566.
- [42] Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*, 2010, 468(7323): 557—561.
- [43] Ayloo S, Lazo CG, Sun SH, et al. Pericyte-to-endothelial cell signaling via vitronectin-integrin regulates blood-CNS barrier. *Neuron*, doi:doi.org/10.1016/j.neuron.2022.02.017, 2022.



- [44] Kalucka J, de Rooij LPMH, Goveia J, et al. Single-cell transcriptome atlas of murine endothelial cells. *Cell*, 2020, 180(4): 764—779. e20.
- [45] Wang YS, Sabbagh MF, Gu XW, et al. Beta-catenin signaling regulates barrier-specific gene expression in circumventricular organ and ocular vasculatures. *eLife*, 2019, 8: e43257.
- [46] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(12): 3754—3832.
- [47] Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(19): 1450—1460.
- [48] Shen XY, Gao ZK, Han Y, et al. Activation and role of astrocytes in ischemic stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2021, 15: 755955.
- [49] Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(1): 35—40.
- [50] Llwyd O, Salinet ASM, Panerai RB, et al. Cerebral haemodynamics following acute ischaemic stroke: effects of stroke severity and stroke subtype. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 2018, 8(2): 80—89.
- [51] Reinhard M, Wihler C, Roth M, et al. Cerebral autoregulation dynamics in acute ischemic stroke after rtPA thrombolysis. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 2008, 26(2): 147—155.
- [52] Nogueira RC, Lam MY, Llwyd O, et al. Cerebral autoregulation and response to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Scientific Reports*, 2020, 10: 10554.
- [53] Tian G, Ji Z, Huang KB, et al. Dynamic cerebral autoregulation is an independent outcome predictor of acute ischemic stroke after endovascular therapy. *BMC Neurology*, 2020, 20(1): 189.
- [54] Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(10): 781—788.
- [55] Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before endovascular thrombectomy (EXTEND-IA TNK): a multicenter, randomized, controlled study. *International Journal of Stroke*, 2018, 13(3): 328—334.
- [56] Grotta JC, Yamal JM, Parker SA, et al. Prospective, multicenter, controlled trial of mobile stroke units. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385(11): 971—981.
- [57] Zhao WS, Ma PJ, Zhang P, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in octogenarians: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 2020, 10: 1355.
- [58] Zhao YL, Song Y, Guo YC, et al. Endovascular thrombectomy VS. medical treatment for mild stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020, 29(12): 105258.
- [59] Pilgram-Pastor SM, Piechowiak EI, Dobrocky T, et al. Stroke thrombectomy complication management. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 2021, 13(10): 912—917.
- [60] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(1): 11—21.
- [61] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(8): 708—718.
- [62] Yang PF, Zhang YW, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(21): 1981—1993.
- [63] Zi WJ, Qiu ZM, Li FL, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. *JAMA*, 2021, 325(3): 234—243.
- [64] Dastur CK, Yu WG. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 2017, 2(1): 21—29.
- [65] Chen WX, Guo C, Feng H, et al. Mitochondria: novel mechanisms and therapeutic targets for secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 12: 615451.
- [66] Dang G, Yang YF, Wu G, et al. Early erythrolysis in the hematoma after experimental
- [67] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death *Nexus* linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017, 171(2): 273—285.
- [68] Lu XC, Ji CY, Wu J, et al. Intrathecal fibrinolysis for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: evidence from randomized controlled trials and cohort studies. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 885.
- [69] Xiao M, Li Q, Feng H, et al. Neural vascular mechanism for the cerebral blood flow autoregulation after hemorrhagic stroke. *Neural Plasticity*, 2017: 5819514.

- [70] Ma HY, Guo ZN, Sun X, et al. Hematoma volume is a predictive factor of disturbed autoregulation after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, 382: 96—100.
- [71] Reinhard M, Neunhoeffer F, Gerds TA, et al. Secondary decline of cerebral autoregulation is associated with worse outcome after intracerebral hemorrhage. *Intensive Care Medicine*, 2010, 36(2): 264—271.
- [72] Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet*, 2018, 392(10154): 1257—1268.
- [73] Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke*, 2013, 44(3): 627—634.
- [74] de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Critical Care (London, England)*, 2020, 24(1): 45.
- [75] Chen CJ, Ding DL, Ironside N, et al. Statins for neuroprotection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2019, 93(24): 1056—1066.
- [76] Lu X, Zhang HY, He ZY. microRNA-181c provides neuroprotection in an intracerebral hemorrhage model. *Neural Regeneration Research*, 2020, 15(7): 1274—1282.
- [77] Duan SR, Wang F, Cao JW, et al. Exosomes derived from microRNA-146a-5p-enriched bone marrow mesenchymal stem cells alleviate intracerebral hemorrhage by inhibiting neuronal apoptosis and microglial M1 polarization. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020, 14: 3143—3158.
- [78] Gong YH, Hao SL, Wang BC. Mesenchymal stem cells transplantation in intracerebral hemorrhage: application and challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2021, 15: 653367.
- [79] Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, et al. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(10): 1318—1331.

## Advances in the Study of Physiology and Pathology of the Cerebrovascular Structure and Function

Guo Zhenni<sup>1</sup> Chang Junlei<sup>2\*</sup>

1. *The First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130021*

2. *Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055*

**Abstract** The cerebrovascular system is the essential lifeline for the brain and the supply line for neurological activities. Any changes in the structure or function of cerebral vessels could significantly disturb brain function and microenvironment, resulting in neurological dysfunction or even death. This review summarizes the key physiological features of the structure and function of the cerebral vasculature, major pathologies and interventional approaches, and the most recent advances in this research area. Firstly, we overviewed a series of specialized structural and functional features of the cerebral vasculature in physiological conditions, including the Circle of Willis, neurovascular unit, cerebral blood flow autoregulation, as well as the blood-brain barrier function. Secondly, we elaborated the pathogenesis, pathological features, and current treatment strategies of the most common cerebrovascular disease, stroke. Lastly, we described the recent progress in both basic and clinical cerebrovascular researches, and presented an outlook of the potential hotspots and breakthroughs of this field in the coming years. This article will help researchers gain a quick insight into the field of cerebrovascular research, and provide a reference for project designs and planning of research related to the cerebral vasculature.

**Keywords** cerebral vasculature; cerebral blood flow; neurovascular unit; blood-brain barrier; stroke; neurological diseases

(责任编辑 吴征天)

\* Corresponding Author, Email: jl.chang@siat.ac.cn