

脑小血管病治疗临床试验设计的关键问题与进展

朱以诚 韩菲

【摘要】 脑小血管病是脑卒中和痴呆的主要病因之一,其治疗策略正从传统的危险因素管理向靶向病理生理学机制的精准干预转型。本文聚焦脑小血管病治疗临床试验设计的现状与挑战,重点探讨研究人群选择、研究终点优化及治疗靶点探索,并解读 FINESSE 框架,以优化脑小血管病的临床试验设计,推动其治疗研究的深入发展。

【关键词】 大脑小血管疾病; 治疗; 临床试验; 研究设计; 综述

Key issues and advances in clinical trial design for the treatment of cerebral small vessel disease

ZHU Yi-cheng, HAN Fei

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: HAN Fei (Email: lourahan@163.com)

【Abstract】 Cerebral small vessel disease (CSVD) is a major cause of stroke and dementia, with its treatment paradigm shifting from conventional risk factor management to targeted pathophysiological interventions. This article reviews the current landscape and key challenges in CSVD treatment research, focusing on patient selection, optimization of study endpoints, and development of targeted therapeutic strategies. Additionally, it explores the FINESSE framework, which aims to refine CSVD clinical trial design and accelerate advancements in treatment.

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Therapy; Clinical trial; Research design; Review

This study was supported by Noncommunicable Chronic Diseases–National Science and Technology Major Project (No. 2023ZD0504900).

Conflicts of interest: none declared

脑小血管病(CSVD)是一组由多种病因引起的,累及小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉及小静脉的临床、影像及病理综合征^[1],不仅是脑卒中的重要病因,同时亦有约 45% 的痴呆归因于脑小血管病,对患者长期生活质量影响深远。目前的治疗策略主要沿袭大动脉粥样硬化性脑血管病的管理模式,尽管抗血小板、降压及调脂治疗在脑卒中的预防中具有一定作用,但对患者认知功能及临床预后的改善仍不理想^[2]。脑小血管病的治疗进展受限于两大核心挑战,一是缺乏针对病理生理学机制的特异性治

疗,现有干预措施无法有效阻止疾病进展;二是传统的急性脑卒中研究模式难以契合脑小血管病隐匿起病、缓慢进展的病程特点,不足以充分阐明其长期演变及多维度临床结局。为了应对上述挑战,2022 年 Markus 等^[3]制定 FINESSE (Framework for Clinical Trials in Cerebral Small Vessel Disease) 框架,旨在提高脑小血管病治疗临床试验的科学性和规范性。精准选择研究人群、合理设定研究终点并围绕特异性病理生理学机制进行治疗,是推动脑小血管病治疗进展的关键。本文聚焦脑小血管病治疗临床试验的核心难点,围绕研究人群选择、研究终点优化、治疗靶点探索与研究方法创新等方面展开概述,旨在为未来临床试验设计提供思路,推动脑小血管病治疗研究的快速发展。

一、研究人群的选择

脑小血管病具有高度异质性,发病机制复杂,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2025.05.001

基金项目:四大慢病重大专项(项目编号:2023ZD0504900)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者:韩菲,Email:lourahan@163.com

临床表现及病程进展呈现多样化。临床试验设计应充分考量这种异质性,选择目标人群时应明确以下关键因素。(1)病因分型:包括高血压相关小动脉硬化、脑淀粉样血管病(CAA)及遗传性脑小血管病等亚型,不同亚型的发病机制及干预策略存在显著差异,进行临床试验时应加以区分。(2)疾病阶段:脑小血管病是动态发展的全脑性疾病,早期可无症状,仅在影像学检查中偶然发现脑白质高信号(WMH)、腔隙性梗死(LACI)、脑微出血(CMBs)等改变;部分患者病情呈阶梯性恶化,至疾病后期可表现为进行性加重的认知功能障碍、步态障碍及神经精神症状。即使是无症状性脑小血管病患者,影像学标志物的存在仍提示脑卒中及痴呆风险增加^[4]。因此,疾病早期予以及时干预更加有效,但也意味着临床试验需更长的随访时间以评估长期疗效。此外,在研究人群的选择方面,通过影像学检查筛选高风险患者是提高研究效率的重要策略,例如,纳入脑小血管病总负荷评分较高的患者可使以痴呆为主要终点的样本量减少 40%~60%^[5]。但应注意的是,疾病负担较重的患者更可能出现脑卒中、痴呆等临床结局,对干预措施的反应也可能更差。因此,临床试验设计应权衡随访周期、研究可行性与干预效果。

二、研究终点的优化

临床试验终点的选择应在确保临床意义的同时,兼顾时间敏感性、患者负担及研究成本。通常将脑卒中复发、痴呆、神经功能及日常生活活动能力作为脑小血管病Ⅲ期临床试验的主要终点,但因其病程长、进展慢,难以在短期内观察到传统临床终点的显著变化,导致研究周期过长、样本量庞大。因此,探索敏感、可靠、临床相关性强的替代终点是优化脑小血管病临床试验设计的重要策略,可考虑的替代终点包括以下几方面。(1)认知测试:理想的认知测试应覆盖执行功能下降、信息处理速度减慢等脑小血管病特有的认知损害模式,但现有的认知测验量表对短期随访期内轻度认知障碍(MCI)的敏感性有限,尚待进一步优化。(2)影像学标志物:脑小血管病的影像学标志物较临床终点更具时间敏感性,例如,通过 3D-T₂WI 或 3D-FLAIR 成像进行随访时,脑小血管病患者每年新发梗死率高达 15%~25%,但是其中仅不足 20% 的患者因急性脑卒中就诊^[6];发病 2~3 年内可检测到脑白质高信号、扩散张量成像(DTI)参数及脑萎缩的显著变化,且与临

床结局密切相关^[7]。上述影像学标志物有望在早期阶段试验(如Ⅱ期临床试验)中作为替代终点以评估疗效,可显著减少样本量。影像学技术可用于探究干预措施的生物学机制,例如,动脉自旋标记(ASL)可以检测脑低灌注对脑小血管病的影响,脑血管反应性(CVR)和脑血流自动调节(CA)能力可反映血管功能变化;动态对比增强 MRI(DCE-MRI)可量化血脑屏障损伤^[8];¹¹C(R)-PK11195 PET 显像可监测小胶质细胞活化以评估干预措施对炎症反应的作用^[9]。此外,影像学标志物还可发挥安全性监测的作用,例如,脑微出血灶数量可作为出血风险增加的替代指标。(3)血液标志物:血液标志物在脑卒中和痴呆高危患者的筛选与治疗反应监测方面具有一定价值,并有助于识别可能共存的阿尔茨海默病(AD)等病理改变。近年相继发现内皮功能障碍[如一氧化氮及相关酶、内皮细胞白细胞黏附分子(ELAM)]、神经元损伤[如神经丝蛋白轻链(NFL)]及血脑屏障完整性破坏相关标志物^[10-11]。然而,目前尚无单一指标被确立为脑小血管病治疗临床试验的标准替代终点,可考虑将血液标志物作为次要终点,动态观察不同病程阶段的变化趋势,辅助评估干预措施的生物学效应和潜在临床获益。

三、治疗靶点的探索

脑小血管病的治疗目标涉及临床、影像学及病理生理学多层面。临床层面,旨在预防脑卒中复发,延缓认知功能减退,提高生活质量;影像学层面,以减少腔隙性梗死、延缓脑白质高信号及脑萎缩进展为主;病理生理学层面,关键是保护小血管内皮与血脑屏障完整性,抑制神经炎症反应。因此,治疗靶点相关临床试验设计应围绕特定的治疗目标,匹配相应的干预措施。(1)血压管理与抗血小板治疗:SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) 研究显示,强化降压治疗(收缩压 < 130 mm Hg)可以减少腔隙性梗死患者脑卒中复发风险,而长期双联抗血小板治疗并不能使患者获益^[12]。但最佳降压时机、目标血压、降压药的选择及长期降压的认知获益尚待进一步探究。除经典的阿司匹林外,抗血小板药物西洛他唑在保护血管内皮功能及减少出血风险方面亦展现出潜在优势^[13]。(2)靶向病理生理学机制的特异性治疗:随着对脑小血管病发病机制认识的深入,候选治疗策略逐渐拓展至血管内皮损伤、血脑屏障功能障碍、脑低灌注及慢性神经炎症等关键环节,治疗药物包括

单硝酸异山梨酯、磷酸二酯酶 3 抑制剂、磷酸二酯酶 5 抑制剂、米诺环素等。越来越多的临床试验将上述干预策略作为脑卒中的基础治疗方案^[9,14-16], LACI-2 试验(Lacunar Intervention Trial-2)已经证实单硝酸异山梨酯(一氧化碳供体)联合西洛他唑(磷酸二酯酶 3 抑制剂)治疗脑小血管病的耐受性和安全性,并有可能减少功能依赖及认知功能障碍风险,尚待在更大规模的 III 期试验中进一步验证^[16]。(3)基于孟德尔随机化(MR)的药物靶点筛选:孟德尔随机化通过遗传变异模拟随机对照试验以提高因果关系的推断能力,成为高效筛选脑小血管病潜在治疗靶点的重要工具。近期研究通过脑小血管病影像学标志物的全基因组关联分析(GWAS)数据与可药用基因(druggable genes)的表达数量性状基因座(eQTL)进行双样本孟德尔随机化分析,鉴定出 *KLHL24*、*ALDH2* 等候选基因,有可能成为脑小血管病治疗的新突破口^[17]。

四、研究方法的创新

脑小血管病治疗临床试验的研究方法正朝向更灵活的试验设计、更先进的统计分析策略,以及更客观的神经功能量化工具发展,旨在通过方法革新推动临床转化的加速实现。(1)灵活试验设计:交叉设计(crossover design)通过设置洗脱期,使同一受试者在不同阶段接受不同干预,从而减少个体之间的差异,如 TREAT-SVDs (Effect of Blood Pressure-Lowering Agents on Microvascular Function in People with Small Vessel Diseases)研究纳入的受试者随机服用氨氯地平、氯沙坦或阿替洛尔 3 种降压药中 2 种,每种药物干预持续 4 周,观察不同药物对脑微血管反应性的影响^[14]。OxHARP (Oxford Haemodynamic Adaptation to Reduce Pulsatility)研究是一项双盲安慰剂对照交叉试验,同一受试者在不同阶段随机服用西地那非、西洛他唑或安慰剂,对比两种药物对脑血管搏动性、脑血管反应性和脑灌注压的影响^[15]。析因设计(factorial design)可以同时评估多种干预措施及其交互作用,如 LACI-2 试验采用 2×2 析因设计探究单硝酸异山梨酯与西洛他唑的联合与单独治疗效果,为有限样本量下探索多重干预提供方法学优势^[16]。此外,适应性平台试验(adaptive platform trial)在统一研究框架下,基于实时数据动态调整受试者分配,允许多种干预措施的灵活加入或移除,可使研究更具持续性和适应性,该方法已应用于肿瘤、阿尔茨海默病及新型冠

状病毒感染等领域^[18],推动临床试验向更灵活、更高效的方向发展,但在脑小血管病研究中的应用仍未被充分探索。(2)优化统计分析策略:除传统的统计分析方法,胜率比(WR)提供一种新的统计分析策略,按照临床重要性对结局排序,优先比较关键终点并赋予更高权重。该方法在复合终点分析方面具有优势,特别适用于结局评价维度较多的疾病,目前已熟练应用于心血管病领域,未来有望推广至脑小血管病的临床研究^[19-20]。(3)量化神经功能:随着人工智能(AI)与数字技术的发展,基于移动端的电子化认知测验以及结合人机交互与可穿戴设备的运动功能评估,具有定量、客观、便捷的优势,可以减少神经功能评估的主观偏差,提高随访数据的可比性。上述方法在脑小血管病患者神经功能动态监测方面展示出优势,为疗效的精准量化提供更加可靠的工具。

综上所述,目前脑小血管病的治疗仍以降压、抗血小板为主,虽在脑卒中二级预防中具有一定作用,但在延缓认知功能减退和改善长期预后方面效果有限。随着治疗策略逐步由传统危险因素的控制向靶向病理生理学机制的精准干预转变,亟待依托更科学与高效的临床研究体系。临床试验设计的优化对于干预策略的转化应用至关重要,系统化、高质量的循证医学研究将为脑小血管病的治疗提供坚实支撑。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:689-701.
- [2] Wardlaw JM, Chabriat H, de Leeuw FE, Debette S, Dichgans M, Doubal F, Jokinen H, Katsanos AH, Ornello R, Pantoni L, Pasi M, Pavlovic AM, Rudilosso S, Schmidt R, Staals J, Taylor-Rowan M, Hussain S, Lindgren AG. European Stroke Organisation (ESO) guideline on cerebral small vessel disease, part 2, lacunar ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2024, 9:5-68.
- [3] Markus HS, van Der Flier WM, Smith EE, Bath P, Biessels GJ, Briceno E, Brodtman A, Chabriat H, Chen C, de Leeuw FE, Egle M, Ganesh A, Georgakis MK, Gottesman RF, Kwon S, Launer L, Mok V, O'Brien J, Ottenhoff L, Pendlebury S, Richard E, Sachdev P, Schmidt R, Springer M, Tiedt S, Wardlaw JM, Verdelho A, Webb A, Werring D, Duering M, Levine D, Dichgans M. Framework for Clinical Trials in Cerebral Small Vessel Disease (FINESSE): a review[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79:1187-1198.
- [4] Han F, Zhang DD, Zhai FF, Xue J, Zhang JT, Yan S, Zhou LX, Ni J, Yao M, Yang M, Li ML, Jin ZY, Dai Q, Zhang SY, Cui LY, Zhu YC. Association between large artery stenosis, cerebral small vessel disease and risk of ischemic stroke[J]. *Sci China*

- Life Sci, 2021, 64:1473-1480.
- [5] Zeestraten EA, Lawrence AJ, Lambert C, Benjamin P, Brookes RL, Mackinnon AD, Morris RG, Barrick TR, Markus HS. Change in multimodal MRI markers predicts dementia risk in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2017, 89:1869-1876.
 - [6] Clancy U, Arteaga - Reyes C, Jaime Garcia D, Hewins W, Locherty R, Valdés Hernández MDC, Wiseman SJ, Stringer MS, Thrippleton M, Chappell FM, Jochems ACC, Liu X, Cheng Y, Zhang J, Rudilosso S, Kampaite A, Hamilton OKL, Brown R, Bastin ME, Muñoz Maniega S, Hamilton I, Job D, Doubal FN, Wardlaw JM. Incident infarcts in patients with stroke and cerebral small vessel disease: frequency and relation to clinical outcomes [J]. *Neurology*, 2024, 103:e209750.
 - [7] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, Dethlefsen S, Frayne R, Jouvent E, Rost NS, Ter Telgte A, Al-Shahi Salman R, Backes WH, Bae HJ, Brown R, Chabriet 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, Leberich 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.
 - [8] Sleight E, Stringer MS, Clancy U, Arteaga - Reyes C, Jaime Garcia D, Jochems ACC, Wiseman S, Valdes Hernandez M, Chappell FM, Doubal FN, Marshall I, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Association of cerebrovascular reactivity with 1 - year imaging and clinical outcomes in small vessel disease: an observational cohort study [J]. *Neurology*, 2024, 103:e210008.
 - [9] Brown RB, Tozer DJ, Loubière L, Harshfield EL, Hong YT, Fryer TD, Williams GB, Graves MJ, Aigbirio FI, O'Brien JT, Markus HS. Minocycline to reduce inflammation and blood-brain barrier leakage in small vessel disease (MINERVA): a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled experimental medicine trial [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20:3852-3863.
 - [10] Duering M, Konieczny MJ, Tiedt S, Baykara E, Tuladhar AM, Leijssen EV, Lyrer P, Engelter ST, Gesierich B, Achtmüller M, Barro C, Adam R, Ewers M, Dichgans M, Kuhle J, de Leeuw FE, Peters N. Serum neurofilament light chain levels are related to small vessel disease burden [J]. *J Stroke*, 2018, 20:228-238.
 - [11] Kremer R, Williams A, Wardlaw J. Endothelial cells as key players in cerebral small vessel disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2025, 26:179-188.
 - [12] SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, Pergola PE, Szychowski JM. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 382:507-515.
 - [13] de Havenon A, Sheth KN, Madsen TE, Johnston KC, Turan TN, Toyoda K, Elm JJ, Wardlaw JM, Johnston SC, Williams OA, Shoamanesh A, Lansberg MG. Cilostazol for secondary stroke prevention: history, evidence, limitations, and possibilities [J]. *Stroke*, 2021, 52:e635-e645.
 - [14] Kopczak A, Stringer MS, van den Brink H, Kerkhofs D, Blair GW, van Dinther M, Reyes CA, Garcia DJ, Onkenhout L, Wartolowska KA, Thrippleton MJ, Kampaite A, Duering M, Staals J, Lesnik-Oberstein S, Muir KW, Middeke M, Norrving B, Bousser MG, Mansmann U, Rothwell PM, Doubal FN, van Oostenbrugge R, Biessels GJ, Webb AJS, Wardlaw JM, Dichgans M; TREAT - SVDs Collaborators. Effect of blood pressure-lowering agents on microvascular function in people with small vessel diseases (TREAT-SVDs): a multicentre, open-label, randomised, crossover trial [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22:991-1004.
 - [15] Webb AJS, Birks JS, Feakins KA, Lawson A, Dawson J, Rothman AMK, Werring DJ, Llywd O, Stewart CR, Thomas J. Cerebrovascular effects of sildenafil in small vessel disease: the OxHARP trial [J]. *Circ Res*, 2024, 135:320-331.
 - [16] Wardlaw JM, Woodhouse LJ, Mhlanga II, Oatey K, Heye AK, Bamford J, Cvorovic V, Doubal FN, England T, Hassan A, Montgomery A, O'Brien JT, Roffe C, Sprigg N, Werring DJ, Bath PM; Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Investigator Group. Isosorbide mononitrate and cilostazol treatment in patients with symptomatic cerebral small vessel disease: the Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80:682-692.
 - [17] Yang XZ, Huang MY, Han F, Ni J, Zhou LX, Yao M, Zhang DD, Zhu YC. Genome-wide Mendelian randomization study reveals druggable genes for cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2024, 55:2264-2273.
 - [18] Adaptive Platform Trials Coalition. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18:797-807.
 - [19] Gregson J, Donners SJA, Dippel D, Lingsma H, Dea Hazewinkel A, Brown MM, Bonati LH, Nederkoorn PJ. Use of the win ratio for analysis of stroke trials: description, illustration, and planned use in the Second European Carotid Surgery Trial (ECST-2) [J]. *Stroke*, 2025, 56:230-238.
 - [20] Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, Kitzman DW, Møller DV, Treppendahl MB, Verma S, Jensen TJ, Liisberg K, Lindegaard ML, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Ben-Gal T, Chopra V, Ezekowitz JA, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Merkely B, Núñez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, van der Meer P, Von Lewinski D, Wolf D, Shah SJ; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390:1394-1407.

(收稿日期:2025-03-15)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 2025年第6期报道专题为脑静脉系统疾病,重点内容包括:激素治疗重症脑静脉血栓形成的最新进展与展望;脑静脉窦血流动力学研究方法进展;炎症在脑静脉系统疾病发生发展中的机制与干预靶点;脑静脉血栓形成抗凝与机械取栓治疗进展及取栓时间窗问题探讨;系统性红斑狼疮合并脑静脉窦血栓形成临床特征分析;脑静脉血栓形成患者颅内压影响因素分析;抽吸取栓联合颅内置管溶栓治疗重症脑静脉窦血栓形成的有效性及安全性;重症脑静脉血栓形成血管内治疗预后分析;重度贫血致复发性脑静脉窦血栓形成:一例报道并文献复习;*MTHFR*基因复合杂合突变致慢性脑静脉血栓形成:一例报道;蛋白C和蛋白S缺陷致脑静脉窦血栓形成:一例报道;以产后精神行为异常为首发的重症脑静脉血栓形成:一例报道;暴发性特发性颅内压增高血管内治疗:一例报道