

# 脑小血管病影像学标志物负荷与血管性认知障碍机制的研究进展

闫金秋 巩尊科

233030 蚌埠医学院研究生院(闫金秋); 221000 徐州市中心医院康复科(巩尊科)

通信作者: 巩尊科, Email: gongzunke@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.014

**【摘要】** 脑小血管疾病(CSVD)作为一种常见的脑血管疾病,目前被认为是血管性认知障碍(VCI)的主要原因,占VCI的50%~70%。现国际上多采用四种神经影像学标记(脑微出血、扩大的血管周围间隙、脑白质高信号、腔隙)组成CSVD总负荷。这些影像标志物都被证实与认知功能障碍有关。现就近年来CSVD影像学标志物总负荷在VCI的机制研究和临床应用中的作用作一综述。

**【关键词】** 脑小血管疾病; 血管性认知障碍; 影像学标志物; 综述

**基金项目:** 江苏省卫生健康委科研项目(K2019012); 徐州市科技项目(KC19156, KC20086)

## Research progress of imaging marker load and mechanism of vascular cognitive disorder in cerebral small vessel disease Yan Jinqiu, Gong Zunke

Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China (Yan JQ); Rehabilitation Department, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221000, China (Gong ZK)

Corresponding author: Gong Zunke, Email: gongzunke@163.com

**【Abstract】** Cerebral small vessel disease (CSVD) as a common cerebrovascular disease, is currently considered to be the main cause of vascular cognitive impairment (VCI), accounting for 50% and 70% of VCI. Currently, four neuroimaging markers (cerebral microbleeds, enlarged perivascular spaces, white matter hyperintensities, and lacunar infarcts) have been widely used in the world to constitute the total CSVD load. These imaging markers have been shown to be associated with cognitive impairment. This article reviews the role of total load of CSVD imaging markers in the mechanism and clinical application of VCI in recent years.

**【Key words】** Cerebral small vessel disease; Vascular cognitive impairment; Imaging markers; Review

**Fund programs:** Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (K2019012); Xuzhou Science and Technology Plan Project (KC19156, KC20086)

脑小血管疾病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一组由多种病因影响脑内小动脉、毛细血管、小静脉等导致的一系列病理、影像、临床综合征<sup>[1]</sup>。目前,CSVD被认为是血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的主要病因,占VCI的50%~70%<sup>[2]</sup>。MRI的应用使CSVD更好的可视化,根据2013年CSVD研究影像诊断标准,主要包括近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct)、假定血管源性的腔隙(lacune of presumed vascular origin)、白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)、扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)和脑萎缩<sup>[3]</sup>。不同神经影像学标志物的存在与急性缺血性脑卒中

(acute ischemic stroke, AIS)的发生和疾病进展有关<sup>[4]</sup>,但其在脑卒中后康复中的作用不太清楚。有研究报道单个影像标志物对AIS患者转归的影响<sup>[5-6]</sup>,但患者很少只表现单一的影像标志物特征。一些学者建议,CSVD负荷评分可被用来研究脑卒中患者的康复转归(死亡率、复发和预后)<sup>[7]</sup>,对CSVD患者进行分层,可为临床治疗提供更全面的理论指导,并有助于阐明脑卒中患者康复的神经机制。现国际上多采用4种神经影像学标记组成CSVD总负荷,它们分别是CMB、EPVS、WMH和假定血管源的腔隙(lacune of presumed vascular origin)。上述4个标志物都被证实与认知功能障碍有关<sup>[8-9]</sup>。现就近年来CSVD影像学总负荷在血管性认知障碍的机制研究和临床应

用中的作用作一综述。

### 一、CSVD总负荷对VCI的作用及机制

1. 假定血管源性的腔隙：假定血管源性的腔隙简称腔隙，是直径3~15 mm的脑脊液填充腔，常见于老年人的脑成像，表明小的深部脑梗死或出血已经愈合，MRI上有脑脊液信号，FLAIR周围边缘高信号<sup>[3]</sup>。近期皮质下小梗死又被称为腔隙综合征或腔隙性卒中，直径<20 mm，与腔隙在影像学表现相似，应加以鉴别<sup>[3]</sup>。直径<3 mm的边界提示病灶是血管周围间隙而不是腔隙，但腔隙的最大直径在矢状面或冠状面而不是轴面向面可能>15 mm<sup>[10]</sup>。

腔隙长期以来被认为是CSVD的原始特征，并与卒中、运动功能障碍、认知障碍和痴呆的风险增加相关<sup>[11]</sup>。腔隙常见部位位于基底节区，尤其是壳核、丘脑、内囊和脑桥。Benjamin等<sup>[12]</sup>的研究证实腔隙是未来认知能力下降的重要预测因子。腔隙的存在与年龄、性别、高血压、糖尿病等心血管危险因素显著相关<sup>[13]</sup>。腔隙体积与整体认知功能、加工速度和执行功能显著相关，但与记忆无关。腔隙对认知的影响不仅取决于它的总负荷，还受其位置的影响。实验证明，丘脑的腔隙尤其与CSVD的认知障碍相关<sup>[14]</sup>，在预测可能反映额叶-皮质下网络功能障碍的认知功能方面，大脑前部区域略优于后部区域<sup>[15]</sup>。研究表明，从大脑网络方面出发，具有轻度认知功能障碍的患者比具有正常认知能力的CSVD患者在额顶叶区域的连接密度损害更广泛并选择性的增强，额叶和顶叶区域的连通性与认知功能有关，而连接密度的变化与两组之间腔隙及WMH病变负荷及分布一致<sup>[16]</sup>。腔隙所造成的局部脑血流量减少导致脑灌注不足，进而会减少血氧浓度的供应，可能会引起神经退行性改变和随后的认知障碍。深部腔隙是由新发的皮质下小梗死或较大的皮质下梗死引起，它们形成的原因是由于脂质透明样物质沉着，穿透血管的动脉粥样硬化或栓塞性闭塞。这种沉默性腔隙脑梗死与多个皮层下萎缩、脑室扩大和广泛的皮质变薄有关，进而导致与之相关的注意力、记忆力和与语言领域相关的较差表现，影响患者的运动速度和执行功能<sup>[17]</sup>。

CSVD与腔隙相关的认知障碍很可能是由于皮层-皮层下网络途径的中断，破坏了复杂的分布式网络，而这些网络与执行功能和信息处理等过程有关。Benjamin等<sup>[14]</sup>以丘脑位置的腔隙为研究目标发现，前丘脑和受损的处理速度之间有特定的关联，在受损的区域内，丘脑的腹前核和腹中核与眶额、前额叶和扣带皮层皮质有广泛的联系，表明该区域

的腔隙可能会破坏与眶额和前额皮层的连通性，从而损害大脑加工速度。处理速度的降低不是由单个神经通路的破坏造成的，它是多个重叠网络的整体反映，可能是前丘脑为参与处理速度性能的网络提供了一个“枢纽”，而腔隙正是使其断开的原因所在。Chen等<sup>[18]</sup>通过对发生在基底节区的无症状腔隙性脑梗死患者进行静息状态磁共振成像研究发现，与健康对照组相比较，患者在岛叶、前扣带回皮层、尾状核和颞上级的灰质萎缩较为严重，且患者大脑的默认模式网络(default mode network, DMN)和显著网络(salience network, SN)之间的连通性降低，而这两个网络在认知处理中起重要作用。

2. WMH: WMH在磁共振T2加权像和FLAIR成像中表现为高强度白质变化的弥散区域，T1WI等信号或低信号，主要集中在脑室和皮质层下。组织结构层面上观察可见其轴突萎缩，髓鞘数量减少，这可能是由于血管病理导致的白质深部供血不足的结果。WMH患者大脑的信息处理速度和执行功能似乎受到特别的影响。有学者对144例接受了神经心理学测量和弥散张量成像(DTI)检查的CSVD患者和100名健康对照人群进行研究，评估每个参与者的认知功能、情绪和步态，使用自动纤维定量(automatic fiber quantification, AFQ)技术提取各组之间的不同纤维特性，并进行了部分相关和一般线性回归分析，以评估位置特定的白质微结构与认知功能之间的关系，证实了白质纤维束的损伤表现出广泛的半球对称性，并且仅限于CSVD患者的特定节段，有功能意义的纤维断裂与不同的认知缺陷有关，尤其是双侧丘脑前辐射(anterior thalamic radiation, ATR)<sup>[19]</sup>。Chen等<sup>[20]</sup>根据WMH严重程度，对116例CSVD患者进行分级，并分别进行多模态MRI扫描，包括DTI和静息状态fMRI成像，研究表明，具有较高WMH负担的受试者在内侧额回中显示较高的DMN功能连接性，而在丘脑中显示较低的DMN功能连接性。年龄和高血压是WMH进展的危险因素，在调整了年龄、性别和受教育程度干扰之后，内侧额回中DMN功能的连接性增加，海马体与后扣带回皮层之间的白质束平均扩散性增加，证明了WMH是反映记忆力下降的独立指标。此外，丘脑中DMN功能连接性的降低以及丘脑和扣带后皮层之间的白质束的平均扩散性增加是导致加工速度降低的独立危险因素。综上所述，Chen等<sup>[20]</sup>认为WMH导致的DMN内功能连接性和结构连接性的变化是造成认知障碍的原因。而且，Wang等<sup>[21]</sup>认为局部白质病变可通过影响大脑特定区域的灰质体积间接导致

CSVD患者的认知功能障碍,减少WMH的严重程度和进展可能有助于预防继发性脑萎缩和认知障碍。

3. CMB: CMB的一个关键特征是无法在计算机断层扫描(CT)或常规自旋回波MRI序列中检测到。CMB在MRI的脑T2序列中表现为小的、椭圆形或圆形的低强度病灶(一般直径为2~5 mm,最大直径可达10 mm)<sup>[22]</sup>。从神经病理角度,它们是巨噬细胞中含有的血液降解产物的血管周围沉积物。其形成的原因是小血管的退行性变化导致血液外渗,血红蛋白释放,进而巨噬细胞将其分解<sup>[23]</sup>。

CMB的发生机制非常复杂,通常会涉及多种病理过程,目前研究认为,最重要的方面是高血压性动脉病和脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)过程中的血管病变。高血压性动脉病与大脑深部区域(基底神经节、丘脑和脑干)的CMB有关,而CAA的特点是CMB在大叶(皮质-皮质下)分布,平行于底层血管的走行<sup>[24]</sup>。腔隙性脑梗死患者CMB的数量和位置与认知功能障碍密切相关<sup>[25]</sup>。马红等<sup>[26]</sup>在对CMB与认知功能障碍的相关性分析中得出,病灶部位不同,对认知造成损害的程度有所差异,其中以深部白质最为多见。有研究观察到CMB会导致信息处理速度的下降,这种关联可能导致将来VCI的相关认知下降<sup>[27]</sup>。Valenti等<sup>[28]</sup>的研究表明,在认知方面,CMB总数与注意力/执行功能和流畅域相关。考虑到CMB的位置,与深层和大叶CMB的注意/执行和流畅域显著相关,特别是深层CMB与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估分值相关,大叶CMB与简易精神状态检查表(MMSE)分值和语言流畅相关。说明了CMB独立于其他神经影像学,影响了注意力/执行功能和流畅域的性能。

CMB位置在普通人群中的认知影响是有争议的,有研究证明,认知功能变化与高血压性血管病相关的深部CMB无关,而与CAA相关的严格的大叶CMB相关<sup>[29-30]</sup>。另一项研究的前瞻性证据支持这一观点,这项研究涉及3 257例没有痴呆的健康参与者,5年的观察随访显示,大叶CMB与执行功能、信息处理和记忆功能下降有关<sup>[31]</sup>。说明CAA可能是CMB相关血管认知障碍的病理改变,严格的大叶CMB可能会通过血管淀粉样β蛋白损伤神经血管元,导致小血管狭窄、灌注不足,血管自身调节或反应性受损,甚至发生小面积的微梗死。

因此推测,CMB的位置可能反映了不同的作用机制,导致不同的潜在病理介导CMB与认知障碍之间的关系。还有一些研究者认为可能是由于CMB

导致的额叶和基底节区的相关组织损伤干扰了基底神经节和额叶之间的信号流<sup>[32-33]</sup>。CMB的存在对认知功能障碍发病的机制尚未完全了解,仍需要更进一步的临床试验去探索。

4. EPVS: 血管周围间隙是大脑中穿透血管周围充满间质液的空间。生理学上,正常的血管周围间隙对间质液的引流和调节免疫反应很重要。当扩大时(直径通常<3 mm),这些血管周围间隙通常在老年人的MRI上观察到,T2加权图像上可以看到EPVS呈小圆形(当血管垂直于图像平面)或线形(血管在图像平面内)的与脑脊液相等信号的病变<sup>[3]</sup>。EPVS主要见于基底神经节和半卵圆中心,它们分别源于大脑深部循环和脑膜循环的穿刺动脉,但也可能出现在海马和脑干中<sup>[34]</sup>。因此可能具有不同的病理生理过程。

EPVS对认知功能的预测作用现有争议,作用机制还不清楚。Paradise等<sup>[35]</sup>根据基底节区(BG)和半卵圆中心区(CSO)两个代表性层面中EPVS的数量,将414名72~92岁的社区老年人按严重程度分组,进行前瞻性队列研究,每2年进行一次评估,为期最长8年,评估内容为认知功能、痴呆诊断和3T MRI成像。在调整了其他CSVD神经影像学标志物存在的干扰之后,结果表明严重的EPVS病理是认知下降和痴呆风险增加的标志,独立于其他小血管疾病标志。Arba等<sup>[36]</sup>以430例缺血性脑卒中患者作为研究对象,在对临床混杂因素及影像混杂因素进行校正后,结果表明缺血性脑卒中患者的EPVS与年龄、高血压和WMH有关,并且位于基底神经节的EPVS与1年后的认知功能障碍有关。

然而,目前EPVS对认知障碍的影响仍不清楚,不同的研究结果也存在争议,Gyanwali等<sup>[37]</sup>发现,基于患者的研究(有认知功能障碍但无痴呆),EPVS与CSVD的位置和严重程度无关,而基于人群的研究,CSVD的严重程度仅与基底神经节EPVS相关,与半卵圆中心EPVS无关。这与之前的研究结果不一致,可能是因为EPVS被认为是CSVD影像标志物中的早期MRI特征,参与的患者对心血管危险因素的负担较高,可能处于脑血管损伤的比较晚期的阶段,因此可以观察到最大限度的影响,这可能解释了CSVD与EPVS位置和严重程度之间无相关的结果。而人群中,血管危险因素负担较低,受试者可能处于疾病的早期阶段,因此这一发现进一步证实EPVS可能是CSVD的早期标志物。关于EPVS对不同人群的认知障碍的研究,还需要在具有横断面和纵向设计的大型队列中进一步研究,优化研究方法,

以了解其在临床和亚临床中的应用以及预测认知衰退的潜在机制。

## 二、其他相关的非影像学CSVD影响因素

血浆同型半胱氨酸与CSVD的发生有关,并且可以预测CSVD患者的认知结局<sup>[38]</sup>。有研究表明,视网膜动脉的直径与CSVD具有相关性,眼底动脉直径可作为评估CSVD病变程度的有效指标<sup>[39]</sup>。缺血性卒中患者较低的25-羟基维生素D水平与更大的MRI CSVD总负担相关<sup>[40]</sup>。将 $A\beta_{42}$ 与总的CSVD评分相结合可显著提高CSVD患者认知障碍的预测价值<sup>[41]</sup>。有关中国人群的脑小血管病研究中发现,胰岛素抵抗增加与血管认知性障碍显著相关<sup>[42]</sup>。血清神经丝轻链与CSVD的标志物有关,特别是与进展中的事件腔隙以及影响未来的认知障碍<sup>[43]</sup>。了解这些危险因素有助于扩展CSVD评分系统,选择最佳CSVD负荷组合。

## 三、CSVD总负荷常用的评分标准及应用

目前对于CSVD影像学标志物负荷的评分标准尚未统一,以往文献提出了多种不同CSVD的负荷模型,临床中最为广泛应用的是0~4分法。满足以下任意一项计1分:深部WMH(Fazekas量表评分 $\geq 2$ 分)或脑室周围WMH(Fazekas量表评分3分)、存在腔隙、存在CMB、基底节区EPVS存在平面上最多数量 $> 10$ 个<sup>[44]</sup>。相关研究结果表明,CSVD总负荷评分越高,大脑网络在远程连接的大脑区域之间整合信息的效率就越低,这些网络受损主要导致信息处理速度和执行功能的降低,从而加重患者的认知功能障碍<sup>[44]</sup>。Yilmaz等<sup>[45]</sup>对1 651例无脑卒中病史及认知障碍的参与者进行CSVD负荷评分,并对他们进行了平均7.2年的随访,通过对这些参与者发生的脑卒中、痴呆、死亡事件的统计评估其与CSVD评分的相关性,结果显示,CSVD分数越高,10年内所有结果的绝对风险估计值越高。在调整了性别和年龄的影响因素后,得分 $> 2$ 分的观察者5年内发生脑卒中和死亡的风险明显高于得分为0的观察者,10年内,得分为1的观察者相较于得分为0的观察者死亡率增加了2倍。同时也说明CSVD分数越高,随着时间的推移,在普通人群中发生脑卒中、痴呆甚至死亡的风险越高。

## 四、CSVD影像学标志物负荷的优势与局限

1. 优点:从各种影像学标志物可以看出,几种不同病变共同发生代表了更严重和广泛的CSVD,具有更多的皮层下微结构脑损伤,导致认知功能障碍。与单独测量相比,联合测量对认知功能下降的预知更为有效,CSVD负荷与认知功能呈负相关,是认知

功能下降的重要预测因子<sup>[46-48]</sup>。Ryu等<sup>[49]</sup>研究发现缺血性卒中后3个月总CSVD负荷评分与功能结局之间存在独立关联,CSVD总评分可能对处于不良结果高风险中的患者进行分层有用,评估CSVD负担可以促进制定个体化治疗策略<sup>[50]</sup>。Liang等<sup>[51]</sup>通过对451例首次确诊为急性缺血性脑卒中的患者根据CSVD负荷进行评分,并在受试者卒中后第3、9、15个月时进行MMSE评估其认知功能,结果显示在CSVD负荷中,WHM是MMSE下降和认知功能减退相关性最强的预测因子。CSVD负荷与卒中后1年通过MMSE测得的认知功能水平有关。CSVD负荷可以适当反映CSVD严重程度,它还是预测急性缺血性脑卒中患者随访期间死亡率的潜在影像学生物标志物,与中国普通人群的MMSE评分下降和痴呆症有关<sup>[52-53]</sup>。但也有研究显示总CSVD评分的预测能力似乎并不比CSVD的单个神经影像学特征更好<sup>[54]</sup>。这可能与研究基于人群的设计有关。

2. 局限性:虽然CSVD负荷包括多种标志物,但没有评估每种成分的实际负担,对每种成分默认给予相似的权重,忽略了疾病在不同的进展阶段可能产生的影响,可能导致结果的偏差。此外,脑萎缩和脑梗死是导致认知障碍发展的另外两个关键因素,仍未纳入目前的CSVD负荷,可能低估了脑卒中后CSVD负担与认知变化的关系。此外,有关影像学磁共振检查费用比较昂贵,一定程度上限制了它的推广。

综上,我国老龄化情况加剧,脑血管病是影响全民健康的一大重要因素,CSVD评分是衡量全脑血管脑损伤的一种实用方法。CSVD总评分与脑卒中、脑血管痴呆和死亡的风险呈正相关,在识别高VCI风险患者方面具有临床指导性<sup>[55]</sup>。未来的研究,建议在更多的患者样本中进行纵向研究,以证实CSVD总负担与认知功能之间的因果关系,完善CSVD负荷成分,细化脑血管事件患者的风险分层,为患者提供更多的康复指导,并在临床与科研中推广应用。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思设计、论文撰写、文献整理为闫金秋,论文审校为巩尊科

## 参 考 文 献

- [1] Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral Small Vessel Disease and Alzheimer's Disease: A Review[J]. Front Neurol, 2020, 11: 927. DOI: 10.3389/fneur.2020.00927.
- [2] Du J, Xu Q. Neuroimaging studies on cognitive impairment due to cerebral small vessel disease[J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4

- (2): 99-101. DOI: 10.1136/svn-2018-000209.
- [ 3 ] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[ J ]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [ 4 ] Song TJ, Kim J, Song D, et al. Total Cerebral Small-Vessel Disease Score is Associated with Mortality during Follow-Up after Acute Ischemic Stroke[ J ]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(2): 187-195. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.2.187.
- [ 5 ] Giralt-Steinhilber E, Medrano S, Soriano-Tárraga C, et al. Brainstem leukoariosis independently predicts poor outcome after ischemic stroke[ J ]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(8): 1086-1092. DOI: 10.1111/ene.13659.
- [ 6 ] Uniken Venema SM, Marini S, Lena UK, et al. Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Functional Recovery After Intracerebral Hemorrhage[ J ]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2722-2728. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025061.
- [ 7 ] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [ J ]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.
- [ 8 ] Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, et al. Accumulation of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease is Associated with Decreased Cognitive Function. A Study in First-Ever Lacunar Stroke and Hypertensive Patients[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 72. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00072.
- [ 9 ] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study[ J ]. *Neurology*, 2012, 78(5): 326-333. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182452928.
- [ 10 ] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication[ J ]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362. DOI: 10.1007/s00415-018-9077-3.
- [ 11 ] Tsubota-Utsugi M, Satoh M, Tomita N, et al. Lacunar Infarcts Rather than White Matter Hyperintensity as a Predictor of Future Higher Level Functional Decline: The Ohasama Study[ J ]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(2): 376-384. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.036.
- [ 12 ] Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, et al. Lacunar Infarcts, but Not Perivascular Spaces, Are Predictors of Cognitive Decline in Cerebral Small-Vessel Disease[ J ]. *Stroke*, 2018, 49(3): 586-593. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017526.
- [ 13 ] Zhang J, Han F, Liang X, et al. Lacune and Large Perivascular Space: Two Kinds of Cavities Are of Different Risk Factors and Stroke Risk[ J ]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(5): 522-530. DOI: 10.1159/000508732.
- [ 14 ] Benjamin P, Lawrence AJ, Lambert C, et al. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease[ J ]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 828-837. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.009.
- [ 15 ] Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline[ J ]. *Stroke*, 2020, 51(1): 170-178. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026170.
- [ 16 ] Liu C, Shi L, Zhu W, et al. Fiber Connectivity Density in Cerebral Small-Vessel Disease Patients With Mild Cognitive Impairment and Cerebral Small-Vessel Disease Patients With Normal Cognition[ J ]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 83. DOI: 10.3389/fnins.2020.00083.
- [ 17 ] Thong JY, Hilal S, Wang Y, et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment[ J ]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11): 1219-1225. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305310.
- [ 18 ] Chen Y, Wang J, Zhang J, et al. Aberrant functional networks connectivity and structural atrophy in silent lacunar infarcts: relationship with cognitive impairments[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(3): 841-850. DOI: 10.3233/JAD-140948.
- [ 19 ] Huang L, Chen X, Sun W, et al. Early Segmental White Matter Fascicle Microstructural Damage Predicts the Corresponding Cognitive Domain Impairment in Cerebral Small Vessel Disease Patients by Automated Fiber Quantification[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12: 598242. DOI: 10.3389/fnagi.2020.598242.
- [ 20 ] Chen X, Huang L, Ye Q, et al. Disrupted functional and structural connectivity within default mode network contribute to WMH-related cognitive impairment[ J ]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 102088. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102088.
- [ 21 ] Wang Y, Yang Y, Wang T, et al. Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease[ J ]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(12): 105275. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105275.
- [ 22 ] Puy L, Pasi M, Rodrigues M, et al. Cerebral microbleeds: from depiction to interpretation[ J ]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323951.
- [ 23 ] Lawrence TP, Pretorius PM, Ezra M, et al. Early detection of cerebral microbleeds following traumatic brain injury using MRI in the hyper-acute phase[ J ]. *Neurosci Lett*, 2017, 655: 143-150. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.046.
- [ 24 ] Werring DJ. Cerebral microbleeds: clinical and pathophysiological significance[ J ]. *J Neuroimaging*, 2007, 17(3): 193-203. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2006.00070.x.
- [ 25 ] Zhang M, Chen M, Wang Q, et al. Relationship between cerebral microbleeds and cognitive function in lacunar infarct[ J ]. *J Int Med Res*, 2013, 41(2): 347-355. DOI: 10.1177/0300060513476448.
- [ 26 ] 马红, 杨萍, 范学文. 脑微出血与认知功能障碍的相关性分析[ J ]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(4): 352-354. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2020.0338.
- Ma H, Yang P, Fan XW, et al. Correlation between cerebral microbleeds and cognitive dysfunction[ J ]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2020, 37(4): 352-354.
- [ 27 ] Zhang J, Liu L, Sun H, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With Mild Cognitive Impairment in Patients With Hypertension[ J ]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11): e008453. DOI: 10.1161/JAHA.117.008453.
- [ 28 ] Valenti R, Del Bene A, Poggesi A, et al. Cerebral microbleeds in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease: The Vascular Mild Cognitive Impairment (VMCI)-Tuscany study[ J ]. *J Neurol Sci*, 2016, 368: 195-202. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.018.
- [ 29 ] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study[ J ]. *Neurology*, 2012, 78(5): 326-333. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182452928.
- [ 30 ] Chung CP, Chou KH, Chen WT, et al. Strictly Lobar Cerebral Microbleeds Are Associated With Cognitive Impairment[ J ].

- Stroke, 2016, 47(10): 2497-2502. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014166.
- [ 31 ] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia[ J ]. JAMA Neurol, 2016, 73(8): 934-943. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1017.
- [ 32 ] Papma JM, de Groot M, de Koning I, et al. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment[ J ]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(6): 2836-2851. DOI: 10.1002/hbm.22370.
- [ 33 ] Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI[ J ]. Brain, 2004, 127(Pt 10): 2265-2275. DOI: 10.1093/brain/awh253.
- [ 34 ] Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis[ J ]. Int J Stroke, 2019, 14(4): 359-371. DOI: 10.1177/1747493019830321.
- [ 35 ] Paradise M, Crawford JD, Lam BCP, et al. The Association of Dilated Perivascular Spaces with Cognitive Decline and Incident Dementia[ J ]. Neurology, 2021. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011537.
- [ 36 ] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[ J ]. Int J Stroke, 2018, 13(1): 47-56. DOI: 10.1177/1747493016666091.
- [ 37 ] Gyanwali B, Vrooman H, Venketasubramanian N, et al. Cerebral Small Vessel Disease and Enlarged Perivascular Spaces-Data From Memory Clinic and Population-Based Settings[ J ]. Front Neurol, 2019, 10: 669. DOI: 10.3389/fneur.2019.00669.
- [ 38 ] Ji Y, Li X, Teng Z, et al. Homocysteine is Associated with the Development of Cerebral Small Vessel Disease: Retrospective Analyses from Neuroimaging and Cognitive Outcomes[ J ]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(12): 105393. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105393.
- [ 39 ] 黄宽宽, 黄珊, 恽文伟, 等. 轻型卒中患者脑小血管病总负荷与视网膜血管直径的相关性[ J ]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 62-67. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200405-01088. Huang KK, Huang S, Yun WW, et al. Correlation between total cerebral small vessel disease score and retinal vessel diameters in patients with mild stroke[ J ]. Nat Med J China, 2021, 101(1): 62-67.
- [ 40 ] Feng C, Tang N, Huang H, et al. 25-Hydroxy vitamin D level is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in ischemic stroke patients[ J ]. Int J Neurosci, 2019, 129(1): 49-54. DOI: 10.1080/00207454.2018.1503182.
- [ 41 ] Liu J, Zhao W, Gui Q, et al. Addition of A $\beta$  42 to Total Cerebral Small Vessel Disease Score Improves the Prediction for Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease Patients[ J ]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2021, 17: 195-201. DOI: 10.2147/NDT.S289357.
- [ 42 ] Guo X, Zhu Y, Li X, et al. Increased insulin resistance is associated with vascular cognitive impairment in Chinese patients with cerebral small vessel disease[ J ]. Psychogeriatrics, 2021. DOI: 10.1111/psyg.12675.
- [ 43 ] Peters N, van Leijsen E, Tuladhar AM, et al. Serum Neurofilament Light Chain Is Associated with Incident Lacunes in Progressive Cerebral Small Vessel Disease[ J ]. J Stroke, 2020, 22(3): 369-376. DOI: 10.5853/jos.2019.02845.
- [ 44 ] Heinen R, Vlegels N, de Bresser J, et al. The cumulative effect of small vessel disease lesions is reflected in structural brain networks of memory clinic patients[ J ]. Neuroimage Clin, 2018, 19: 963-969. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.06.025.
- [ 45 ] Yilmaz P, Ikram MK, Niessen WJ, et al. Practical Small Vessel Disease Score Relates to Stroke, Dementia, and Death[ J ]. Stroke, 2018, 49(12): 2857-2865. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022485.
- [ 46 ] Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline[ J ]. Stroke, 2020, 51(1): 170-178. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026170.
- [ 47 ] Del Brutto VJ, Ortiz JG, Del Brutto OH, et al. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project[ J ]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(2): 325-331. DOI: 10.1002/gps.4747.
- [ 48 ] Pasi M, Sugita L, Xiong L, et al. Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage[ J ]. Neurology, 2021, 96(2): e182-e192. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011050.
- [ 49 ] Ryu WS, Jeong SW, Kim DE. Total small vessel disease burden and functional outcome in patients with ischemic stroke[ J ]. PLoS One, 2020, 15(11): e0242319. DOI: 10.1371/journal.pone.0242319.
- [ 50 ] Liang Y, Chen YK, Deng M, et al. Association of Cerebral Small Vessel Disease Burden and Health-Related Quality of Life after Acute Ischemic Stroke[ J ]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 372. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00372.
- [ 51 ] Liang Y, Chen YK, Liu YL, et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Accelerated Poststroke Cognitive Decline: A 1-Year Follow-Up Study[ J ]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2019, 32(6): 336-343. DOI: 10.1177/0891988719862630.
- [ 52 ] Song TJ, Kim J, Song D, et al. Total Cerebral Small-Vessel Disease Score is Associated with Mortality during Follow-Up after Acute Ischemic Stroke[ J ]. J Clin Neurol, 2017, 13(2): 187-195. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.2.187.
- [ 53 ] Jiang Y, Wang Y, Yuan Z, et al. Total Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Related to Worse Performance on the Mini-Mental State Examination and Incident Dementia: A Prospective 5-Year Follow-Up[ J ]. J Alzheimers Dis, 2019, 69(1): 253-262. DOI: 10.3233/JAD-181135.
- [ 54 ] Chen X, Wang L, Jiang J, et al. Association of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events[ J ]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 21. DOI: 10.1186/s12883-021-02043-9.
- [ 55 ] Zhi N, Zhang L, Wang Y, et al. Modified cerebral small vessel disease score is associated with vascular cognitive impairment after lacunar stroke [ J ]. Aging (Albany NY), 2021. DOI: 10.18632/aging.202438.

(收稿日期: 2021-04-08)

(本文编辑: 戚红丹)