

脑小血管病研究进展

计仁杰, 陈涵丰, 徐子奇综述, 罗本燕审校

关键词: 脑小血管病; 影像; 治疗; 进展

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Key words: Cerebral small vessel disease; Neuroimaging; Treatment; Progress

脑小血管病是临床常见的脑血管疾病,25%的卒中及45%的痴呆由脑小血管病引起,其危害性近来愈来愈受到重视。脑小血管病的临床表现多样,可从无症状到各种神经精神症状,容易造成诊断及治疗上的混乱。近年来,脑小血管病研究已从早期的临床观察深入到神经影像、神经病理、神经生物等方面,极大的推进了对脑小血管病的认识。本文就脑小血管病的流行病学、病理生理机制、临床表现、神经影像、治疗等方面展开综述,便于临床医生进一步了解脑小血管病。

1 定义及流行病学

脑小血管病是指各种病因影响脑内小动脉、毛细血管、小静脉所导致的一系列临床、影像学 and 病理综合征。脑小血管病这一概念最早于20世纪60年代,国外学者Fisher通过对腔隙性卒中患者进行尸检后所提出^[1]。目前对脑小血管病的定义主要有2个学说。直径学说认为脑小血管病是指脑小动脉病,其累及的血管直径范围通常为40~200 μm;另外一种血管部位学说认为穿通入脑内的小血管结构及功能异常导致的临床综合征。

脑小血管病的发病率随年龄的增长而升高,既往研究未显示存在性别、种族及地区差异。Leeuw等研究发现脑白质高信号在50岁左右人群中发生率为5%;而在90岁左右人群中发病率高达100%^[2]。同样,Poels等报道脑微出血在45~50岁人群中发生率为6.5%;而在80~89岁人群中发生率高达36%^[3]。Tsai CF等通过比较中国人群与白种人群不同亚型卒中的流行病学研究结果显示,国内脑小血管病引起的腔隙性脑梗死占缺血性卒中的25%~50%,显著高于西方国家^[4]。

2 病理生理机制

脑内小穿通动脉及皮质动脉、毛细血管及小静脉构成了脑小血管网,其在脑血流调整中起重要作用。与其他器官的血管网不同的是,脑小血管网内含神经血管单元(neurovascular unit, NVU),这一概念由2011年美国国家神经研究所卒中进展回顾小组会议提出^[5]。神经血管单元是由神经元、星形胶质细胞、内皮细胞、周皮细胞及血管平滑肌细胞构成的具有特定结构和功能的基本单元^[5]。神经血管单元的基本功能包括调节病原体及其他物质通过血脑屏障从血液进入脑实质的方式;耦合脑血流量及神经电活动从而增加氧气及营养物质的转运;清除可能影响正常细胞功能的代谢产物等。神经血管单元功能紊乱可造成缺血缺氧、血脑屏障破

坏、炎症反应和水肿、少突胶质细胞功能紊乱等,从而导致髓鞘脱失及胶质增生,在磁共振上表现为脑白质疏松。小血管供血区域严重缺血可导致皮质下小梗死,微动脉瘤渗血可导致脑微出血等病理表现。

3 脑小血管病分类

2010年,Pantoni L等学者将脑小血管病按照病因学分为6大类^[6],包括:I型:小动脉硬化,表现为纤维素样坏死、脂质透明变性、小动脉粥样硬化、微动脉瘤、小动脉节段性结构紊乱或解体;II型:散发性或遗传性脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA);III型:遗传性小血管病,如伴皮质下梗死及白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL),伴皮质下梗死及白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL)、Fabry病、遗传性脑视网膜小血管病等;IV型:炎症或免疫介导的小血管病,如Wegener肉芽肿、风湿病、血管炎;V型:静脉胶原病,引起小静脉增厚、闭塞;VI型:其他小血管病,如放射相关小血管病。

4 脑小血管病的临床表现

脑小血管病的临床表现包括急性缺血性卒中症状,认知功能障碍包括轻度认知功能障碍及痴呆、步态异常、情绪或行为异常和运动障碍等。Fisher等通过尸检描述了5大经典的腔隙综合征^[1],包括偏身感觉障碍和偏瘫型(丘脑内囊型)、单纯感觉障碍型(丘脑型)、单纯运动障碍型(内囊、放射冠、脑桥基底部)、吞咽障碍-手笨拙综合征(内囊膝部及脑桥基底部)和共济失调性轻偏瘫型(脑桥、中脑、内囊、顶叶白质)。上述经典的腔隙综合征对于影像学上可发现腔隙病灶的阳性预测值为87%,其中共济失调性轻偏瘫型高达95%,单纯感觉障碍型高达100%^[7]。

脑小血管病是引起血管性认知功能障碍的主要原因,45%的痴呆与脑小血管病相关^[8]。脑小血管病引起的认知领域障碍包括执行功能、注意力、记忆障碍、信息处理速度下

收稿日期:2020-04-06;修订日期:2020-05-29

基金项目:浙江省科技计划项目(No.2017C03011)

作者单位:(浙江大学医学院附属第一医院神经内科,浙江 杭州 310003)

通讯作者:罗本燕, E-mail:luobenyan@zju.edu.cn

降及延迟回忆功能障碍等。Inzitari D 等对 633 位平均年龄为 74 岁的老年人进行为期 3 y 的随访发现脑白质疏松与认知功能障碍独立相关^[9]。此外,Leijsen 等研究发现 Fazekas 量表评分在 2 分以上的患者基线 MMSE 评分更低,并且随后的 MMSE 评分下降风险更大^[10]。CAA 造成的认知功能障碍可能与 CAA 引起的缺血性脑损伤相关(脑白质疏松、微梗死、DTI 上发现的脑微结构损伤)^[11]。

步态障碍是 CSVD 的另一大类临床表现。脑白质疏松是步态障碍最重要的预测因子,且位于内囊、半卵圆中心、侧脑室、前额叶和胼胝体膝部的白质疏松更易引起。此外,FLAIR 上显示的白质正常也不能完全除外 CSVD 相关的步态障碍,因为这类患者可能在 DTI 上出现胼胝体膝部白质纤维完整性的破坏。这类患者的症状与胼胝体前部及额叶腔隙性梗死引起的步态障碍相似,表现为步幅短、步态慢及宽基步态。

CAA 常以短暂性局灶性神经功能缺损为表现,又称为淀粉样发作(amyloid spells),临床上以刻板的局灶性肢体无力或麻木(或两者都有)为表现。一些证据表明上述发作性症状可能与凸面蛛网膜下腔出血及含铁血黄素沉积引起的皮质扩散受抑制有关^[12]。尽管症状为短暂性发作,但上述发作并不是良性的,因其可增加颅内出血的风险。近来的一项荟萃分析显示 CAA 导致的凸面蛛网膜下腔出血的患者年颅内出血风险高达 19%^[13]。Hilal S 等报道 37%~74% 的非外伤性颅内出血由 CAA 所引起,且致死致残率高^[14]。

5 脑小血管病的影像标志物

神经影像在脑小血管病的诊断及分类中起到非常重要的作用,尤其是磁共振成像。过去关于脑小血管病的术语及定义在各种研究间差异很大,对于图像采集和图像分析的标准也不尽相同。2013 年,国际血管改变神经影像标准报告小组(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE)制定了 CSVD 的国际影像标准,包括其分类、术语及定义 CSVD 的标志物。根据 STRIVE 推荐,脑小血管病包括新近皮质下梗死、假定血管起源的腔隙性卒中、假定血管起源的脑白质疏松、血管周围间隙、脑微出血及脑萎缩。

近来,Staals J 等根据 MRI 表现提出了 CSVD 总评分量表,其包括血管起源的腔隙性卒中、血管起源的脑白质疏松,扩大的血管周围间隙和微出血^[15],总分 0~4 分。该量表评分简单、临床应用方便,可反映脑小血管病的严重程度。研究显示 CSVD 量表评分与血管屏障完整性破坏^[16]、认知功能障碍和卒中后抑郁^[17,18]、卒中后生活质量下降相关^[19]。

5.1 新近的皮质下梗死 新近的皮质下梗死(Recent small subcortical infarct, RSSI),也称为腔隙综合征(lacunar syndrome)或腔隙性卒中(lacunar stroke),约占急性缺血性卒中的 25%^[20]。RSSIs 定义为在磁共振液体反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)上表现为高信号,且最大直径 < 20 mm^[21]。扩散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)可区分新旧病灶。RSSIs 的发病机制是穿支动脉闭塞。流行病学研究显示年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、饮酒、肥胖、吸烟等与腔隙性梗死相关^[22]。SPS3 研究显

示代谢综合征和糖尿病与复发性腔隙性卒中相关^[23]。在上述危险因素当中,高血压可引起动脉粥样硬化及小血管闭塞,是 CSVD 的独立危险因素^[24]。同样地,研究显示降压治疗对于新近皮质下梗死的卒中二级预防有益^[25]。需要指出的是高血压及糖尿病与腔隙性卒中复发相关^[26]。高血压及糖尿病是动脉粥样硬化发生发展的危险因素,可引起穿支动脉的脂质透明变性、纤维素样坏死及微粥样硬化斑,从而造成穿支动脉管腔狭窄及血栓形成,进而堵塞穿支动脉造成脑梗死。

5.2 假定血管起源的腔隙 血管起源的腔隙定义为直径 3~15 mm 的充满液体(MRI 信号与脑脊液相似)的圆形或卵圆形小空腔,其在磁共振 FLAIR 上显示为与脑脊液相似的低信号,周边则围绕一圈高信号。部分腔隙病灶在矢状位或冠状位上有可能直径超过 15 mm。需要指出的是腔隙在影像上需要与血管周围间隙鉴别,直径 < 3 mm 的病灶一般提示扩大的血管周围间隙可能性大。与血管周围间隙类似,腔隙好发于半卵圆中心及基底节区^[27]。位于半卵圆中心的血管周围间隙通常与脑叶微出血及淀粉样沉积相关,提示 CAA 可能。位于脑叶的腔隙同样与脑微出血及淀粉样沉积有关,然而目前对于脑叶腔隙、脑叶微出血及脑淀粉样血管病的相互关联尚不明确。临床上,多数腔隙病灶为无症状性,通常在行头部 CT 或 MRI 时发现。腔隙常与脑小血管病的其他影像学表现共存,且与血管性认知功能障碍及痴呆相关。此外,研究发现基线无症状腔隙性梗死与卒中后抑郁及卒中后认知功能障碍相关^[28]。

5.3 假定血管起源的脑白质高信号 假定血管起源的脑白质高信号表现为在 T₂ 加权图像上高信号, T₁ 加权图像上表现为等或低信号。与常规序列的 MRI 相比, DTI 序列上还可看到白质微结构完整性的破坏,可预测脑白质高信号的进展^[29]。根据 STRIVE 标准推荐,假定血管起源的脑白质高信号不包括皮质下灰质及脑干的高信号^[21]。脑白质高信号是各种病因所引起的白质脱髓鞘在影像学上的表现。而假定血管起源的脑白质高信号特指血管源性的白质病变,不包括神经免疫、感染、代谢或中毒等所导致的白质高信号,例如多发性硬化、急性播散性脑脊髓炎、Wernicke's 脑病等。根据 Fazekas 量表,临床上将假定血管起源的脑白质高信号分为脑室周围高信号及深部白质高信号。在健康老年人群当中,年龄相关的脑白质高信号通常为脑室周围高信号,表现为侧脑室周围对称性高信号^[27,30]。弥漫且对称性的脑白质高信号位于脑室周围、内囊、放射冠、颞极等部位,高度提示 CADASIL,为 NOTCH3 基因突变导致的遗传性脑小血管病^[30]。脑白质高信号的病理由多种因素导致,包括血脑屏障破坏、慢性脑低灌注、淀粉样物质清除障碍及 A β 沉积等。传统的血管性危险因素如高血压、年龄、糖尿病、吸烟也与假定血管起源的脑白质高信号相关^[31]。

5.4 血管周围间隙 血管周围间隙也称 Virchow-Robin 间隙,是软脑膜细胞与脑内血管间的一个潜在性腔隙。血管周围间隙的直径一般小于 3 mm,但巨大的血管周围间隙直径可达 10~20 mm,甚至出现聚集效应。与假定血管起源的

腔隙相比较,血管周围间隙直径通常 ≤ 3 mm,且 T_2 加权图像或 FLAIR 上通常无围绕充满液体间隙的高信号圈。血管周围间隙随年龄增加而日益明显,特别是脑底部。MacLulich AM 等研究发现,扩大的血管周围间隙与认知功能下降相关^[32]。

5.5 脑微出血 脑微出血定义为小的、圆形或卵圆形的 T_2 加权的梯度回波序列或磁敏感加权序列图像上低信号病灶。通常脑微出血的直径为 2~5 mm,少部分可达 10 mm。从病理学角度来说,脑微出血系血管周围含铁血黄素沉积所致,常由小血管的血液渗漏及被巨噬细胞吞噬,提示可能存在的血脑屏障破坏及内皮细胞功能的紊乱。传统的血管性危险因素包括年龄、男性、高血压、吸烟、高脂血症、肥胖和颈动脉内膜增厚、大动脉粥样硬化、低 eGFR^[33] 等被认为与脑微出血相关。脑微出血根据分布部位,分为脑叶微出血及脑深部微出血。研究显示不同的危险因素与特定部位的微出血有关。如颈动脉粥样硬化狭窄、颈动脉斑块钙化、低 eGFR^[34] 与深部脑微出血相关,而低胆固醇水平、APOE4、A β 淀粉样沉积及慢性低灌注与脑叶微出血显著相关。目前来说,CAA 相关的脑微出血主要分布于脑叶,而高血压性相关微出血主要以深部脑组织为主^[35]。

5.6 脑萎缩 根据 STRIVE 意见,脑小血管病范畴内的脑萎缩定义为脑容积的减少,且与特定的局灶性损伤如脑外伤或梗死无关。脑萎缩可以是广泛性或局灶性的(仅影响脑叶或特定脑区域,如海马),对称或非对称性的,或者具有组织选择性(如白质)。推测脑组织减少是由脑沟(周围)和脑室(中心)相对于颅内容积的扩大所引起的。在横断面成像时,常可发现由皮质梗死所导致脑组织的减少,应将此与继发于其他疾病所导致的局灶性或全面性脑萎缩进行鉴别。

6 脑小血管病治疗

目前脑小血管病的治疗主要针对腔梗及新近皮质下梗死,而对于脑白质疏松、脑微出血及血管周围间隙的治疗尚缺乏临床研究证据,未来需要进一步的研究探索上述亚型的治疗。以腔梗或新近皮质下梗死为主的脑小血管病亚型的治疗证据主要来源于 SPS3^[36]、CHANCE^[37]、POINT^[38] 等大型研究的亚组分析。对于符合静脉溶栓适应证的新近皮质下小梗死患者,现有最佳证据表明静脉使用阿替普酶具有临床获益。而余下大部分患者,临床上应尽早启动二级预防卒中复发,包括控制血压、抗血小板、他汀调脂等。

6.1 急性期治疗 针对 NINDS t-PA 研究的亚组分析显示,4.5 h 时间窗内行静脉溶栓的腔隙性梗死患者出血风险低且 90 d 神经功能缺损症状更轻,有明确的临床获益^[39]。然而由于研究中大部分患者启动静脉溶栓时尚未完成血管评估,因此腔隙性梗死的分型诊断主要基于临床病情判断,一部分具有良好侧支循环的大血管闭塞、或者静脉溶栓后大血管再通的患者也被纳入为脑小血管病造成结果偏倚。而另一方面,对于影像学提示有严重脑白质病变或微出血的脑小血管患者,研究表明静脉溶栓显著增加了症状性颅内出血风险,因此选取此类患者行静脉溶栓应格外慎重,需个体化评估获益与风险。

对于起病时症状较轻的脑小血管病是否需要静脉溶栓目前尚具有争议。部分患者虽然临床症状较轻但具有潜在致残性,静脉溶栓能够使这部分患者得到临床获益。PRISMS 研究结果显示对于非致残性轻型卒中,静脉溶栓相较单纯抗血小板治疗不能增加 90 d 良好临床预后(mRS 0~1 分)的比例^[40]。

6.2 卒中二级预防 对于大部分不适合静脉溶栓的患者,尽早启动卒中二级预防病情复发进展是脑小血管病治疗的核心。

6.2.1 控制血压 对于存在脑小血管病的患者,血压管理的靶点目前尚缺乏足够的证据。在皮质下小卒中的二级预防(SPS3)的相关研究中,在为期 12 m 的随访期内,强化降压组(<130 mmHg)与普通降压组(130~150 mmHg)相比,脑出血发生率显著降低,缺血性脑血管事件发生率降低但无统计学差异^[41]。因此,对于新近皮质下小梗死患者,可以考虑采用更为积极的降压方案,将血压控制在 130 mmHg 以下。

6.2.2 抗血小板治疗 一项纳入多个临床试验的 Meta 研究中,针对腔隙性梗死的亚组分析显示,抗血小板治疗相比安慰剂能够显著降低卒中复发率^[42]。因此,对于存在脑小血管病的患者启动抗血小板治疗(包括阿司匹林、氯吡格雷或西洛他唑等)是合理的。SPS3 研究纳入近期发生皮质下梗死的患者(平均起病至入组时间为 62 d),其结果显示与单用阿司匹林相比,长期阿司匹林及氯吡格雷联合治疗,并不能减少脑卒中复发,反而增加了出血的风险^[36]。CHANCE 研究确定了具有高危复发风险的 TIA/轻型卒中急性期短期双联抗血小板治疗具有临床获益^[37],POINT 研究及亚组分析也得出了类似结论^[38]。由于上述研究入组人群中具有相当比例的新近皮质下小梗死的患者,因此针对脑小血管病短期联用抗血小板治疗可能同样具有临床获益。

由于脑小血管的患者可能同时合并有脑白质高信号、脑微出血等影像学表现,此时应用抗血小板需警惕增加脑出血风险。因脑内微出血数量多,同样预示缺血性脑血管事件复发率提高,因此临床上面对此类患者,需综合评估患者的一般情况、既往病史、脑内微出血的数量部位等,评估比较出血和缺血事件发生风险,谨慎的选用抗血小板药物。

6.2.3 他汀类调脂药物 他汀类药物降低血清低密度脂蛋白(LDL-C)水平,延缓甚至逆转动脉粥样硬化进程,此外还参与抗炎、血管内皮保护。SPARCL 研究的亚组分析显示,使用阿托伐他汀能够分别降低颅内、外大动脉粥样硬化型脑卒中、以及脑小血管病的复发风险^[43]。然而由于脑小血管的主要病理改变并非动脉粥样硬化,因此使用他汀对于脑小血管病是否具有明确的临床获益尚不明确。实际临床工作中,由于穿支动脉起始部动脉粥样硬化也可以表现为脑小血管病,对于此类患者使用他汀药物可能有效。

6.3 其他治疗 目前针对脑小血管所致的认知障碍、帕金森综合征、情绪障碍等临床综合征尚无特异性药物。临床上主要根据患者的临床症状出现的时机、日常生活功能损害严重程度,选择相应的药物治疗以及非药物干预措施。

7 小 结

脑小血管病是引起卒中、认知功能下降的重要原因,尽管目前关于 CSVD 的研究众多,但其血管病理及脑损伤机制仍未明确,同时在预防及治疗方面也存在较多争议。因脑小血管病患者常同时合并有不同类型的影像标志物,包括脑白质病变、腔隙性梗死、脑微出血等,也给研究带来一定难度。未来需要更多的临床研究去建立 CSVD 的统一诊断标准,便于更好的进行管理;同时,需要更多的临床试验来研究预防和治疗性措施以减轻脑小血管病致死致残的负担。

[参考文献]

- [1] Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review[J]. *Neurology*, 1982, 32(8): 871-876. Epub 1982/08/01. doi: 10. 1212/wnl. 32. 8. 871. PubMed PMID: 7048128.
- [2] de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The sotterdam scan study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70(1): 9-14. Epub 2000/12/16. doi: 10. 1136/jnnp. 70. 1. 9. PubMed PMID: 11118240; PubMed Central PMCID: PMCPMC1763449.
- [3] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study[J]. *Stroke*, 2010, 41(10 Suppl): S103-106. Epub 2010/10/12. doi: 10. 1161/STROKEAHA. 110. 595181. PubMed PMID: 20876479.
- [4] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272. Epub 2013/07/17. doi: 10. 1212/WNL. 0b013e31829bfde3. PubMed PMID: 23858408; PubMed Central PMCID: PMCPMC3770160.
- [5] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42. Epub 2017/09/29. doi: 10. 1016/j. neuron. 2017. 07. 030. PubMed PMID: 28957666; PubMed Central PMCID: PMC5657612.
- [6] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701. Epub 2010/07/09. doi: 10. 1016/S1474-4422(10) 70104-6. PubMed PMID: 20610345.
- [7] Gan R, Sacco RL, Kargman DE, et al. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience[J]. *Neurology*, 1997, 48(5): 1204-1211. Epub 1997/05/01. doi: 10. 1212/wnl. 48. 5. 1204. PubMed PMID: 9153444.
- [8] Xu X, Chan QL, Hilal S, et al. Cerebral microbleeds and neuropsychiatric symptoms in an elderly Asian cohort[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(1): 7-11. Epub 2016/06/05. doi: 10. 1136/jnnp-2016-313271. PubMed PMID: 27261503.
- [9] Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort[J]. *BMJ*, 2009, 339: b2477. Epub 2009/07/08. doi: 10. 1136/bmj. b2477. PubMed PMID: 19581317; PubMed Central PMCID: PMCPMC2714680.
- [10] van Leijssen EMC, van Uden IWM, Ghafoorian M, et al. Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: The RUN DMC study[J]. *Neurology*, 2017, 89(15): 1569-1577. Epub 2017/09/08. doi: 10. 1212/WNL. 0000000000004490. PubMed PMID: 28878046; PubMed Central PMCID: PMCPMC5634663.
- [11] Reijmer YD, van Veluw SJ, Greenberg SM. Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 40-54. Epub 2015/05/07. doi: 10. 1038/jcbfm. 2015. 88. PubMed PMID: 25944592; PubMed Central PMCID: PMC4758563.
- [12] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156. Epub 2019/05/31. doi: 10. 1212/WNL. 0000000000007654. PubMed PMID: 31142635; PubMed Central PMCID: PMC6598791.
- [13] Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, et al. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy[J]. *J Neurol*, 2017, 264(4): 664-673. Epub 2017/02/06. doi: 10. 1007/s00415-017-8398-y. PubMed PMID: 28154972; PubMed Central PMCID: PMC65374182.
- [14] Hilal S, Mok V, Youn YC, et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8): 669-674. Epub 2017/06/11. doi: 10. 1136/jnnp-2016-315324. PubMed PMID: 28600443.
- [15] 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. Epub 2014/08/29. doi: 10. 1212/WNL. 0000000000000837. PubMed PMID: 25165388; PubMed Central PMCID: PMC4180484.
- [16] Li Y, Li M, Zuo L, et al. Compromised blood-brain barrier integrity is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 221. Epub 2018/04/24. doi: 10. 3389/fneur. 2018. 00221. PubMed PMID: 29681883; PubMed Central PMCID: PMC5897516.
- [17] Yang Y, Kimura-Ohba S, Thompson J, et al. Rodent models of vascular cognitive impairment[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(5): 407-414. Epub 2016/08/09. doi: 10. 1007/s12975-016-0486-2. PubMed PMID: 27498679; PubMed Central PMCID: PMC5016244.
- [18] Zhang X, Tang Y, Xie Y, et al. Total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease is associated with post-stroke depression in patients with acute lacunar stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2): 374-380. Epub 2016/12/10. doi: 10. 1111/ene. 13213. PubMed PMID: 27933697.
- [19] 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. Epub 2017/11/29. doi: 10. 3389/fnagi. 2017. 00372. PubMed PMID: 29180960; PubMed Central PMCID: PMC5693845.
- [20] Sacco S, Marini C, Totaro R, et al. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke[J]. *Neurology*, 2006, 66(9): 1335-1338. Epub 2006/05/10. doi: 10. 1212/01. wnl. 0000210457. 89798. 0e. PubMed PMID: 16682663.
- [21] 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. Epub 2013/07/23. doi: 10. 1016/S1474-4422(13) 70124-8. PubMed PMID: 23867200; PubMed Central PMCID: PMC3714437.
- [22] Rutten-Jacobs LCA, Markus HS, Study UKYLS. Vascular risk factor profiles differ between magnetic resonance imaging-defined subtypes of younger-onset lacunar stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2405-2411. Epub 2017/08/03. doi: 10. 1161/STROKEAHA. 117. 017813. PubMed PMID: 28765289; PubMed Central PMCID: PMC5571884.

- [23]Zhu S,McClure LA,Lau H,et al. Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes[J]. Neurology,2015,85(11):935-41. Epub 2015/08/25. doi: 10.1212/WNL.0000000000001933. PubMed PMID: 26296518; PubMed Central PMCID:PMCPMC4567462.
- [24]Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease[J]. Stroke,2013,44(11):2995-2999. Epub 2013/08/29. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002545. PubMed PMID:23982717.
- [25]Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial[J]. Lancet,2013,382(9891):507-515. Epub 2013/06/04. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1. PubMed PMID: 23726159; PubMed Central PMCID:PMCPMC3979302.
- [26]Arboix A, Font A, Garro C, et al. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(12): 1392-1394. Epub 2007/07/07. doi: 10.1136/jnnp.2007.119776. PubMed PMID: 17615167; PubMed Central PMCID:PMCPMC2095600.
- [27]Gesierich B, Duchesnay E, Jouvent E, et al. Features and Determinants of Lacune Shape: Relationship With Fiber Tracts and Perforating Arteries[J]. Stroke,2016,47(5):1258-1264. Epub 2016/04/07. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012779. PubMed PMID: 27048698.
- [28]Makin SD, Turpin S, Dennis MS, et al. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2013,84(8):893-900. Epub 2013/03/05. doi: 10.1136/jnnp-2012-303645. PubMed PMID: 23457225; PubMed Central PMCID:PMCPMC3717603.
- [29]van Leijsen EMC, Bergkamp MI, van Uden IWM, et al. Progression of White Matter Hyperintensities Preceded by Heterogeneous Decline of Microstructural Integrity[J]. Stroke,2018,49(6):1386-1393. Epub 2018/05/05. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020980. PubMed PMID:29724890.
- [30]Duering M, Csanadi E, Gesierich B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease[J]. Brain,2013,136(9):2717-2726. Epub 2013/07/19. doi:10.1093/brain/awt184. PubMed PMID:23864274.
- [31]Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Cerebral white matter hyperintensity is associated with intracranial atherosclerosis in a healthy population[J]. Atherosclerosis,2017,265:179-183. Epub 2017/09/16. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.010. PubMed PMID: 28915443.
- [32]Maccullich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2004,75(11):1519-1523. Epub 2004/10/19. doi: 10.1136/jnnp.2003.030858. PubMed PMID:15489380; PubMed Central PMCID:PMCPMC1738797.
- [33]Banerjee G, Wahab KW, Gregoire SM, et al. Impaired renal function is related to deep and mixed, but not strictly lobar cerebral microbleeds in patients with ischaemic stroke and TIA[J]. J Neurol,2016,263(4):760-764. Epub 2016/02/18. doi: 10.1007/s00415-016-8040-4. PubMed PMID:26886202.
- [34]Laible M, Horstmann S, Mohlenbruch M, et al. Renal dysfunction is associated with deep cerebral microbleeds but not white matter hyperintensities in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol,2015,262(10):2312-2322. Epub 2015/07/16. doi: 10.1007/s00415-015-7840-2. PubMed PMID:26174652.
- [35]Graff-Radford J, Simino J, Kantarci K, et al. Neuroimaging correlates of cerebral microbleeds: The ARIC study atherosclerosis risk in communities[J]. Stroke,2017,48(11):2964-2972. Epub 2017/10/12. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018336. PubMed PMID: 29018129; PubMed Central PMCID:PMCPMC5685663.
- [36]Investigators SPS, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke[J]. N Engl J Med,2012,367(9):817-825. Epub 2012/08/31. doi: 10.1056/NEJMoa1204133. PubMed PMID:22931315; PubMed Central PMCID:PMCPMC4067036.
- [37]Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med,2013,369(1):11-19. Epub 2013/06/28. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. PubMed PMID:23803136.
- [38]Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. N Engl J Med,2018,379(3):215-225. Epub 2018/05/17. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. PubMed PMID:29766750; PubMed Central PMCID:PMCPMC6193486.
- [39]Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial[J]. Stroke,1997,28(11):2119-2125. Epub 1997/11/22. doi: 10.1161/01.str.28.11.2119. PubMed PMID:9368551.
- [40]Khatrri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: The PRISMS randomized clinical trial[J]. JAMA,2018,320(2):156-166. Epub 2018/07/13. doi: 10.1001/jama.2018.8496. PubMed PMID: 29998337; PubMed Central PMCID:PMCPMC6583516.
- [41]Allegranzi B, Aiken AM, Zeynep Kubilay N, et al. A multimodal infection control and patient safety intervention to reduce surgical site infections in Africa: a multicentre, before-after, cohort study[J]. Lancet Infect Dis,2018,18(5):507-515. Epub 2018/03/10. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30107-5. PubMed PMID:29519766.
- [42]Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials[J]. Stroke,2015,46(4):1014-1023. Epub 2015/02/28. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008422. PubMed PMID:25721018.
- [43]Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes[J]. Stroke,2009,40(4):1405-1409. Epub 2009/02/21. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534107. PubMed PMID:19228842.