

脑小血管病性认知功能障碍的研究进展

柏晶 朱晓月 李峰

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)01-0119-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.028

脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)被认为是已知的最普遍的神经病理过程之一,在脑卒中和其他疾病中起着重要作用,常见于老年人。CSVD 在临床上未受到重视。随着神经影像学的发展和进步,CSVD 受到更多的关注。根据 2013 年神经影像学血管性改变报告,在影像学上 CSVD 表现为腔隙性脑梗死(Lacunar infarction, LI)、脑白质疏松(Leukoaraiosis, LA)、脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)及血管周围间隙扩大(Enlarged perivascular space, EPVS)等^[1]。随着年龄的增长,脑小血管病的发病率也随之增长。据相关报道显示,脑白质疏松的患病率与年龄有关,在 45~80 岁的人群中从 50%增加到 95%。同样,脑微出血的患病率为 24%,并随着年龄的增长而逐渐增加,从 60~69 岁人群的 17.8%到 80 岁以上人群的 38.3%^[2]。认知功能障碍是脑小血管病最常见的临床表现,而脑小血管病性认知功能障碍是血管性认知障碍的重要亚型。CSVD 与认知功能障碍的关系是当前的研究热点,随着 3 个经典研究(LA-DIS, RUN DMC 和 SPS3)的开展,更多的研究证据支持认知功能研究作为 CSVD 临床研究的核心^[3]。尽管在近几十年的神经影像学 and 生物标志物领域中取得了进步,但是脑小血管病性认知功能障碍的发病机制还不是完全明了。因此,本研究就脑小血管病性认知功能障碍的研究进展作一综述,为临床医生和研究人员提供一些基本概念以及了解该领域的最新进展和未来方向。

1 脑小血管病的定义

脑小血管疾病(CSVD)是指临床和影像学发现的综合症,这种综合征被认为是大脑小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉等小血管的病理结果。在 CSVD 中有许多推测的脑损伤机制包括血管阻塞、毒素泄漏、受损,血管反应性降低,废品清除率降低,少突胶质细胞功能障碍,氧化和炎症增加^[4-5]。脑小血管病有不同的分类方法,临床中较常用的是病因分型和影像学分型。由于难以直接观察脑小血管病的病理表现,临床上多以影像学表现进行分型。脑小血管病影像学分型为腔隙性脑梗死(LI)、脑白质疏松(LA)、脑微出血(CMBs)及血管周围间隙扩大(EPVS)等^[5]。CSVD 的症状可以从无症状的影像学表现的出现到各种神经功能缺损症状,主要包括认知障碍、步态失衡、睡眠障碍和尿失禁。

2 CSVD 所致认知障碍的发病机制

脑小血管血液来源包括 2 个部分。首先,从蛛网膜下腔的覆盖物和大脑凸面衍生出的轻薄的血管神经节;其次,穿支动脉源自大脑前、中、后脑动脉,这些动脉供应皮层下实质。脑小血管的供血区易出现低灌注。Saba 等^[6]通过多排 CT 技术进行研究,结果提示血管病变引起的低灌注和缺血可能是脑白质疏松的发病机制。正常内皮功能的丧失将导致血浆成分泄漏和细胞向血管壁迁移,从而破坏包括受损的小动脉平滑肌和纤维蛋白沉积在内的正常结构^[7-8]。澳大利亚的一项研究表明,内皮功能障碍被认为是 CSVD 结构和功能脑血管改变的关键机制之一^[9]。在 CSVD 患者中存在减少的脑血流量和受损的脑血流量自动调节。血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)在维持脉管系统的完整性、调节营养物质和信号分子从血液流入脑部以及废物从脑部流出到血液中起着至关重要的作用。使用神经影像学或脑脊髓液分析的原理研究的早期证据表明,BBB 泄漏是 CSVD 的共同特征^[8]。最近的研究表明 BBB 功能障碍广泛存在于 CSVD 患者的大脑中,在正常组织以及病变组织如 WMHs 中都可以检测到。此外,还有其他学者认为脑小血管病的发病机制可能与局灶性炎症反应等有关^[9]。

脑小血管性认知障碍的机制目前尚无定论。Debette 等^[10]人研究发现 CSVD 对认知障碍的影响通常在信息处理速度和执行功能上比在记忆中更明显,执行功能被认为是 CSVD 中受影响最大的认知能力之一。CSVD 与认知障碍之间的联系在于额叶功能,CSVD 通过皮质-纹状体环的断开导致认知障碍及额叶功能障碍。CSVD 的存在通常与一种突出的执行性认知障碍综合症有关,并且在较小程度上与记忆缺陷有关,特别是额叶回路被认为受到白质病变和腔隙性脑梗死的影响。还有研究指出在损害脑血管基础上导致脑组织受到影响,而脂质的过氧化使得脑组织被损伤程度加重,引发严重的认知功能障碍^[11-12]。

血管和神经炎症相关标记的血浆水平包括脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)和超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)已被用作缺血性脑卒中脑血管炎症的特异性指标。越来越多的证据表明,SOD 和 Lp-PLA2 等全身炎症介质与 CSVD 和认知障碍有关^[13]。一项前瞻性鹿特丹研究和德克萨斯老年痴呆症研究与护理联合会研究表明,Lp-PLA2 和 SOD 可能通过调节血管和神经炎症损伤直接参与 CSVD 认知障碍的发病机制^[14]。王晖等^[15]通过研究发现认知障碍患者的血液处

于高碳酸血症环境,颅内小血管的周围脑组织因缺乏侧支代偿而处于低灌注,脑血流量调节功能受损,从而造成认知功能损害。脑血管反应性不仅是评价脑血管的调节能力及侧支循环状态的指标,更是对维持脑灌注压和局部脑血流量起着重要作用的脑血管储备功能的重要指标之一。还有研究显示 CSVD 认知功能障碍的患者中脑脊液/血清白蛋白比值的升高可反映血脑屏障的破坏,脑脊液中的神经元可反映轴突的损伤,血中的炎症细胞因子和粘附分子水平可反映炎症损伤。这些标志物不是特异性的,但可以通过单独使用或组合使用这些标志物来提高 CSVD 认知功能障碍诊断的准确性^[16]。

被用于确定与认知功能下降相关的检查手段,包括磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)和计算机断层扫描(Computed tomography, CT)在内的结构性神经成像以及包括正电子发射断层摄影(Positron emission tomography, PET)和单光子发射计算机断层摄影(Singlephoton emission computerized tomography, SPECT)在内的功能性神经成像。Sabri 等^[17]人通过比较 PET, SPECT 和 MRI 来研究,他们发现神经心理学缺陷与 PET 上葡萄糖代谢下降和 SPECT 上局部脑血流减少密切相关。MRI 上发现的腔隙性脑梗死和深部白质高信号与神经心理学缺陷, PET 代谢和 SPECT 血流无关。他们得出的结论是,在 MRI 上发现的腔隙性脑梗死和深部白质高信号可能是在形态上表现为脑小血管病的特征,但本身并不能表示认知障碍。吉川等^[18]建议进行三维 SPECT 评估脑血流,可能在 MRI 或 CT 上看到形态变化之前检测出早期认知功能障碍。

3 不同影像学表现的 CSVD 与认知功能障碍的关系

3.1 腔隙性脑梗死与认知功能障碍的关系

腔隙性脑梗死是由微动脉粥样硬化或脂性透明质酸阻塞 1 条穿透动脉引起的。腔隙性脑梗死是影响微循环的血管病变引起的最常见的临床表现。腔隙性脑梗死的病理学表现为动脉介质增厚和动脉内膜斑块阻塞穿透动脉。高血压病和/或糖尿病患者的退行性改变可能会通过纤维蛋白样沉积以及平滑肌的肥大而使小血管的介质增厚,或者在淀粉样血管病和遗传介导的疾病(例如脑常染色体疾病)中可能含有显性遗传性动脉病变皮质下梗死。这些病理变化导致两种不同的病理生理学:1)受累动脉供应区域的脑缺血,造成的病变是深处的小梗死;2)液体渗漏导致白质区水肿和神经胶质增生。介质和外膜的变化影响血管基质内的金属蛋白酶和其他物质,并导致这些小血管中血脑屏障异常^[19-20]。

尽管症状性腔隙性脑梗死在临床上的相关性已被广泛接受,但无症状性或静息性腔隙性脑梗死对认知功能的影响程度尚不清楚。除了皮埃尔·玛丽(Pierre Marie)研究的皮层下痴呆症与多个腔隙性脑梗死灶有关已经被承认了 1 个多世纪。在一项研究中 57% 的首次腔隙性脑梗死患者发现了轻微的神经心理异常(主要是执行障碍),尤其是单纯运动性腔隙性脑梗死的患者^[21]。在初次腔隙性脑梗死被诊断 2~3 年后 11% 的患者出现了认知功能障碍,在 9 年后 15% 的患者中发现了认知功能障碍。以前的观点认为非痴呆患者

发生腔隙性脑梗死对认知功能无影响。但是,越来越多的证据表明,腔隙性脑梗死确实会影响认知功能。近期报道,腔隙性脑梗死患者在半球距梗死距离较远的地方及半卵圆中心的 N-乙酰天门冬氨酸/肌酸比值均有所降低,被认为这与认知功能降低有关^[22]。在急性期的腔隙性脑梗死中症状性腔隙性脑梗死患者通常不存在神经心理异常或认知功能障碍。然而在背部和丘脑前部单个腔隙性脑梗死,已证实了与语言流畅、记忆障碍、健忘症、非典型性失语和认知功能改变有关。腔隙性脑梗死相关的认知功能障碍的某些方面还没有得到明确的证实。需要在以下领域进行进一步的研究:全基因组关联研究;评估脑容量在腔隙性脑梗死患者认知功能损害中的作用^[23-24]。

3.2 脑白质疏松与认知功能障碍的关系

脑白质疏松(LA)是多种不同因素引起的脑室周围白质病变的临床综合征,是导致认知功能障碍的最常见的因素之一。脑白质提供了整个大脑灰质区域之间的结构连通性,髓鞘系统在认知功能中的重要性得到了行为神经病学和基础神经科学的支持。白质束为大脑提供信息传递,实现高度进化的快速的认知操作。分布式神经网络被认为是调解认知功能的关键方面,所有这些都主要取决于有髓系统提供的结构连接性。所以破裂的白质可能会产生深远的影响,包括认知功能障碍^[25]。Pantoni 等^[26]人总结了 16 项研究的结果,这些研究均关注了脑白质疏松对不同认知领域的影响,他们的研究结果表明尽管发现 LA 与认知功能下降相关的可能性可能会受到所评估的认知领域的影响,但 LA 对认知功能的影响始终存在。

已经提出了 LA 的多种机制,如不完全梗死、慢性低灌注和静脉胶原,但每种机制的证据都是有限的。虽然许多横断面研究发现低脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)与较高的 LA 负担有关,但 CBF 和 LA 之间的因果关系尚不清楚。有研究显示脑小血管病患者白质的微结构完整性与认知功能有关。拉德布德大学的奈梅亨的一项前瞻性队列研究对 444 例年龄 55~85 岁的脑小血管病老年人进行了研究,他们发现白质在特定位置的微结构完整性的丧失与特定的认知功能障碍有关^[27]。微观结构完整性与言语记忆功能有最强的显著关系。O'Brien 等^[28]的分析重点则是内外囊中 LA 的分布,他们发现来自 2 个区域的 LA 与记忆检索速度和执行功能处理速度等认知功能表现均显著相关。在右颞下枕叶、左颞枕壳、右顶叶和内囊的前肢这些位置上 LA 与记忆功能显著相关。另外,在双侧下额叶、颞枕叶周围、右顶叶周围、前额白质和双侧内囊的前肢的 LA 与执行功能均显著相关。

3.3 脑微出血与认知功能障碍的关系

脑微出血(CMBs)被视为在磁敏感加权成像上的界限分明,即低点,圆形的病变。现在也被认为是脑小血管病理的成像标记。脑微出血影响认知功能的机制仍然是推测性的,可能是因果关系或非因果关系。脑微出血可能对神经系统造成局灶性损害,从而导致特定认知域的损害^[29-30];另一方面,微出血可代表整个脑血管病理的替代指标,它们的存在可能间接影响认知功能。有研究发现认知功能与广泛区域

的多个微出血灶相关,而不是与特定大脑区域中聚集的单个或多个微出血灶相关。ENT 等^[31]人进一步了解可能的致病机制,提示脑淀粉样血管病变(Cerebral amyloid angiopathy, CAA)可能是重要的促成因素。在病理上 CMBs 对应于近显微(直径 $<1\sim 2$ mm)血黄素巨噬细胞,这些巨噬细胞靠近血脑屏障,使小血管的完整性受损。CMBs 本身可能通过破坏结构或通过减少皮下连接而产生直接的因果效应。另外,由于 CAA、深穿孔动脉病变(动脉硬化)或两者的组合,CMBs 可能是小血管结构受损的间接标志物。脑叶 CMBs 可能是早期(甚至是临床前)微血管和神经退行性病变进程的标记物。

鹿特丹的一项研究将微出血分为大叶微出血(提示大脑淀粉样血管病)和深部或下部微出血(提示高血压性动脉病)。与其他位置的微出血比较,大叶微出血与不同的认知域下降相关。大叶微出血与记忆的相关性可以部分由以下事实解释:大叶微出血易发生在颞叶。反过来,深部或下部的微出血可能会影响深部半球的大脑区域(包括基底神经节和内囊),从而影响运动功能。但应该指出的是,具有深部或下部微出血的参与者通常具有更高的微出血数量,并且混合微出血的频率更高(即大叶和非大叶脑区域的微出血)^[32]。因此,在评估认知功能退化时每个脑区域的微出血计数可能比每个假定的潜在血管病变的分类信息更丰富。

AGES 等^[33]人研究显示 CMBs 可反映脑组织的局部损伤和周围组织伴随的微结构损伤。它们可能破坏对认知过程至关重要的皮质和皮质下束的连接,最终导致神经网络受损并干扰认知功能。另外,CMBs 可能暗示更广泛的微血管损伤,从而破坏血脑屏障或引起缺氧。认知功能下降会因 CMBs 的空间位置而异,因此可能与基础血管病变不同^[34]。

3.4 血管周围间隙扩大与认知功能障碍的关系

磁共振成像已证实扩大的血管周围间隙(EPVS)是 CSVD 的标志性特征。在健康组织中这些空间被认为是构成复杂的脑组织液引流系统的一部分,该系统支持组织间液交换,还可以促进大脑清除废物。血管周围间隙的扩大提示存在血管周围细胞碎片和其他废物,这些废物构成恶性循环的一部分。该恶性循环涉及受损的脑血管反应性、血脑屏障功能障碍、血管炎症以及最终从间隙液清除废物蛋白的能力受损,导致毒素蓄积、缺氧和组织损伤^[35]。然而最初的病理学研究提出 EPVS 很少反映脑实质内的损伤,因此被认为没有临床意义^[36]。但最近的研究显示,EPVS 与健康的老年人群和脑 CSVD 患者的认知功能下降有关^[37]。

基于人群的研究发现在 4 年的随访期内 EPVS 的严重程度与认知功能障碍之间的联系。最近的另一项研究进一步证实了这一点,其中 $EPVS \geq 3$ mm 与认知功能下降和血管性认知功能障碍有关^[38]。然而 Hilal 和 Tan 研究中 EPVS 计数与认知功能之间未发现提示性趋势和关联^[39]。他们还探索了特定区域的 EPVS 与认知功能之间的关系,但没有观察到大脑 4 个区域中的 EPVS 与整体认知功能之间的联系。所以,未来仍需要进行更多的大型临床随机对照研究明确 EPVS 对认知功能的影响。

4 结束语

传统危险因素的管理仍然是治疗或预防 CSVD 的主要方法,尽管大多数治疗方法尚未达到预期效果。大多数降脂治疗在预防 WMH 方面具有中性效果。同样地,维生素的亚组分析预防 CSVD 研究表明,维生素 B 补充剂可能减少 CSVD 的进展^[40]。未来 CSVD 的预防和治疗应考虑针对 BBB、脑内皮和微血管功能。存在多种潜在的内皮靶标例如一氧化氮/环-磷酸鸟苷(Cyclic guanosine 3',5'-Monophosphate, cGMP)系统和前列环素/环-磷酸腺苷(Cyclic adenosine 3',5'-Monophosphate, cAMP)系统。因此,可以诱导的 cAMP 或 cGMP 或减少其降解的干预似乎前景较为看好。有几种具有这些特性的许可药物如一氧化氮供体和磷酸二酯酶-5 抑制剂,而其他药物仍处于开发阶段。然而,与此同时,除了避免长期使用双重抗血小板聚集药物外,仍应鼓励按照指南管理这些传统危险因素^[40-41]。

脑小血管病性认知功能障碍尽管进行了广泛的研究,CSVD 的许多未知因素仍然存在。目前研究显示 CSVD 导致认知功能障碍的发病机制涉及多方面,包括血脑屏障功能障碍、血管扩张受损、血流和间质液引流功能障碍、白质稀疏、局部缺血、炎症、髓磷脂损伤,并且这些大脑异常改变比以前认为的更加动态和广泛。有关脑小血管病与认知功能障碍的确切关系还无定论,对脑小血管病性认知功能障碍的机制也未完全了解。将来的研究更应着眼于哪些血管功能障碍在发病机理中最重要、哪些异常可逆以及病变进展和症状学为何如此多变。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(1): 36-46.
- [3] Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3): 280-292.
- [4] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(1): 6-18.
- [5] Søndergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, et al. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 155(2): 45-57.
- [6] Barnes SR, Ng TS, Montagne A, et al. Optimal acquisition and modeling parameters for accurate assessment of low Ktrans blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2016, 75(5): 1967-1977.
- [7] Wardlaw JM, Makin S, Hernández M, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study[Z], 2016.

- [8] Blood-Brain BI, Hypoperfusion Are Linked In Cerebral Small Vessel Disease Sau May Wong JF. March 13[Z],2019.
- [9] Ihara M, Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 554-560.
- [10] Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction[J]. *J Neurol*, 2015, 262(11): 2411-2419.
- [11] ggleton JP, Brown Mw. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal—anterior thalamic axis[J]. *Behav Brain Sci*, 2015, 22(10): 425-489
- [12] Periventricular Hyperintensities Are Associated With Elevated Cerebral Amyloid Michael Marnane, Al-Jawadi OO, Mortazavi S, et al. January 08[Z],2016.
- [13] Zhang C, Zhu Y, Wang S, et al. Temporal gene expression profiles after focal cerebral ischemia in mice[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 249-261.
- [14] King E. Obrien JT, donaghy P, morris C, barnett N, olsen K, et al. peripheral inflammation in prodromal alzheimer[J]. s and Lewy body dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(4): 339-345.
- [15] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease; a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(3): 83-92.
- [16] Kester MI, Goos JD, Teunissen CE, et al. Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(7): 855-862.
- [17] Uiterwijk R, Van Oostenbrugge RJ, Huijts M, et al. Total cerebral small vessel disease MRI score is associated with cognitive decline in executive function in patients with hypertension[Z],2016;301.
- [18] Hainsworth AH, Allan SM, Boltze J, et al. Translational models for vascular cognitive impairment; a review including larger species[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 16.
- [19] Marti-Vilalta JI AA, In; mohr Jp CD. eds. stroke, pathophysiology, diagnosis, and management, Philadelphia: elsevier [Z], 2016;485-515.
- [20] Arboix A, Massons J, García-Eroles L, et al. Nineteen-Year trends in risk factors, clinical characteristics and prognosis in lacunar infarcts[J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 35(3): 231-236.
- [21] Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, et al. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 77(7):381-384.
- [22] Edwards J D, Jacova C, Sepehry A A, et al. A quantitative-systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke[J]. *Neurology*, 2013, 80(3):315-322.
- [23] 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.
- [24] Kwon HS, Cno AH, Lee MH, et al. Evolution of acute lacunar lesions in terms of size and shape; a PICASSO sub-study [J]. *Journal of Neurology*,2019,226(3): 766-772.
- [25] Joutel A, Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases; beyond vessel-intrinsic mechanisms[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(8): 635-651.
- [26] Van Uden IW, Tuladhar AM, De Laat KF, et al. White matter integrity and depressive symptoms in cerebral small vessel disease: The RUN DMC study[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(5): 525-535.
- [27] Maniega SM, Francesca MC, Hernández MV, et al. Integrity of normal-appearing white matter: Influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2017, 37(2): 644-656.
- [28] Moon SY, Barreto PD, Chupin MA, et al. Associations between white matter hyperintensities and cognitive decline over three years in non-dementia older adults with memory complaints[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 379(6): 266-270.
- [29] van Veluw SJ, Biessels GJ, Klijn CJ, et al. Heterogeneous histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neurology*, 2016, 86(12): 867-871.
- [30] Werring DJ. Cerebral microbleeds; Pathophysiology to clinical practice[M]. cambridge: cambridgeuniversity press, 2015: 79-125.
- [31] Park JH, Seo SW, Kim C, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds; In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 584-593.
- [32] Regg NM, Kim AE, Curol ME, et al. Incidental cerebral microbleeds and cerebral blood flow in elderly individuals[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 1021-1028.
- [33] van Nieuwenhuizen KM, Hendrikse J, Klijn CJM. New microbleed after blood-brain barrier leakage in intracerebral haemorrhage[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218794>.
- [34] Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community[J]. *Neurology*, 2017, 88(22): 2089-2097.
- [35] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 450-454.
- [36] Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(3): 376-381.
- [37] Duperron MG, Tzourio C, Sargurupremraj M, et al. Burden of dilated perivascular spaces, an emerging marker of cerebral small vessel disease, is highly heritable[J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 282-287.
- [38] Yao M, Hervé D, Jouvent E, et al. Dilated perivascular spaces in small-vessel disease; a study in CADASIL[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(3): 155-163.
- [39] Hansen TP, Cain J, Thomas O, et al. Dilated perivascular spaces in the Basal Ganglia are a biomarker of small-vessel disease in a very elderly population with dementia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(5): 893-898.
- [40] Expert Consensus Group on Diagnosis and Treatment of Cerebral Small Vessel Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of cerebral small vessel diseases [in Chinese] [J]. *Chin J Intern Med*, 2013, 52(10):893-896.
- [41] Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, et al. Post-stroke cognitive decline; an update and perspectives for clinical research [J]. *European Journal of Neurology*, 2015, 22(2): 229-238, e13-16.