

不同影像学类型脑小血管病及其MRI总负荷与认知功能障碍的研究进展

刘发伟^{1,2}综述, 吉维忠²审校

摘要: 脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是引起人群认知功能障碍最重要的原因之一, 随着我国人口老龄化趋势的加重及医学影像技术的发展, CSVD的发病率呈逐年上升趋势, 其所引起认知功能障碍也越来越受到关注。因脑小血管病起病隐匿、进展缓慢、早期无明显临床表现, 出现症状时已进入认知功能障碍的中晚期或者已经形成痴呆, 往往带给患者不能逆转的损伤及沉重的医疗负担。本文就不同影像学类型脑小血管病及其MRI总负荷对认知功能的影响进行综述, 进一步了解CSVD与认知功能的关系, 为CSVD所致认知功能障碍的识别和预防提供帮助。

关键词: 脑小血管病; MRI总负荷; 认知功能障碍

中图分类号:R743.3 文献标识码:A

Research progress on different imaging types of cerebral small vessel disease and total MRI load and cognitive dysfunction LIU Fawei, JI Weizhong. (Graduate School of Qinghai University, Xining 810001, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is one of the major causes of cognitive dysfunction. With the acceleration of population aging in China and the development of medical imaging technology, the incidence rate of CSVD has been on the rise, and related cognitive dysfunction has become an increasingly concerning issue. Due to its insidious onset, slow progression, and lack of early warning signs, CSVD is typically found when moderate or severe cognitive impairment or even dementia already occurs, often causing irreversible damage and heavy medical burden to patients. This article reviews the impact of different imaging types of CSVD and total MRI load on cognitive function to further understand the relationship between CSVD and cognitive function, aiming to provide a reference for the identification and prevention of cognitive dysfunction caused by CSVD.

Key words: Cerebral small vessel disease; Total MRI load; Cognitive impairment

1 脑小血管病

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指各种病因影响脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征, 目前对于脑小血管的定义更为宽泛, 不仅包括上述小血管, 还包括这些小血管周围2~5 mm的脑实质和蛛网膜下腔内的血管结构, 其分类方法众多, 在临床中为了便于诊断主要以影像学表现分为新发皮质下梗死、脑白质高信号、血管周围间隙、腔隙、脑微出血及脑萎缩^[1]。CSVD的临床表现包括急性卒中症状、认知功能障碍、步态异常、情绪或行为异常和运动障碍等。在众多临床表现中认知功能障碍是最常见的, 目前我国认知功能障碍在≥65岁人群中的患病率约为8%, >80岁人群为15%~20%^[2]。

CSVD是血管性痴呆的最常见原因, 可导致约1/4的缺血性卒中和大多数出血性卒中, 并可加重由此产生的认知障碍从而导致全球约50%的痴呆症^[3,4]。目前CSVD已被证明与认知功能下降密切相关, 并随着时间的推移认知功能会进一步恶化^[5]。通过Meta分析表明, 与CSVD相关的认知障碍影响

认知功能的所有主要领域, 其中最常累及注意力、加工速度和执行功能^[6]。与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)不同, CSVD在即时记忆、注意力和计算能力、语言流畅性、抽象思维和执行能力等方面存在严重损害, 但在定向能力方面的表现优于AD^[7]。此外不同类型CSVD所引起认知功能障碍及对不同认知域的影响仍有一定的差异, 以下将论述不同影像学类型CSVD对认知功能的影响。

2 不同影像学类型CSVD与认知功能的关系

2.1 脑白质高信号与认知功能 脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)又称脑白质疏松或脑白质损伤。主要分布在脑室周围、双侧半球深部白质、基底神经节、脑桥、脑干及小脑白质等区域^[8]。WMH的患病率与年龄相关, 在64岁以下人群中的患病率从11%~21%不等, 而在82岁时增加

收稿日期:2023-07-11;修订日期:2023-10-20

基金项目:科技成果转化专项项目(2023-SF-107)

作者单位:(1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810001; 2. 青海省人民医院神经内科, 青海 西宁 810007)

通信作者:吉维忠, E-mail:18309712362@163.com

到94%，其中女性比男性患病率更高^[9]。许多研究表明WMH是血管性认知功能障碍的最常见原因，其不仅与认知障碍明显相关还可使血管性痴呆的风险增加73%，其中年龄和高血压为最主要的危险因素^[10, 11]。目前认为WMH是认知表现和功能结局的最强预测因子之一，与不同认知域均有一定的相关性，其中与信息处理速度和执行功能的降低尤其相关，与CSVD的其他神经影像学类型相比，WMH在注意力、执行功能、信息处理速度等特定认知域的相关性更强^[12, 13]。但WMH负荷与认知功能障碍之间可能不是线性和直接的关系，因为在头部磁共振成像上一些有严重表现的个体认知功能完好，而一些没有或只有轻度病变的个体认知功能则受到严重影响^[14]。目前通常根据位置可将WMH分为脑室周围白质高信号(periventricular white matter hyperintensities, PVWMH)和深部白质高信号(deep white matter hyperintensities, DWMH)。其中WMH的位置分布与相应的认知和行为功能下降之间都存在关系，具体而言，与DWMH相比脑室周围WMH或额叶WMH与执行功能的关系强于皮质下WMH，而顶叶和颞叶WMH与记忆力下降的相关性更高^[13, 15]。Su等^[16]表明PVWMH与认知功能的关系比DWMH更强，其比DWMH更容易引起认知功能障碍尤其是执行功能损伤，这可能是因为大量与学习、记忆和认知有关的神经元和纤维集中并且穿过脑室周围的白质束时更密集。目前WMH已被发现与少突胶质细胞的丢失和弥漫性轴索损伤相关，其中WMH进展引起的大脑默认模式网络(default mode network, DMN)的功能连通性和结构连通性的改变是认知功能障碍发展的重要原因，此外也有研究表明WMH可能通过破坏与认知储备和康复相关的神经网络来影响认知功能^[14, 17]。一些研究指出与缺血性危险因素相关的DWMH可能主要破坏连接相邻脑回的短连接纤维，也称为U形或弓形纤维，而与萎缩过程相关的PVWMH可能会影响连接更远的皮质区域的长连接纤维。此外涉及执行功能的研究揭示了PVWMH与工作记忆，DWMH和抑制性能以及灵活性之间有关联^[15, 18]。Du等^[19]通过对临床前认知障碍(PCI)和轻度认知障碍(MCI)的CSVD患者的脑网络结构发现：在MCI组和PCI组中受影响的神经连接主要与额叶、颞叶、顶叶和皮质下区域有关，其中更多的连接中断发生在额叶区域内并主要与局部连接有关。这一观察结果支持了之前的研究，即在处理速度和执行能力缺陷的CSVD患者中，受影响的关联束主要位于前额叶皮质，包括额上回的额叶-额叶连接以及额下叶皮质与顶叶和颞叶区域之间的通路。因此执行能力的下降可能与皮质下机制有关，前额叶皮质和由长白质束组成的上行纤维系统

之间的连接被认为在持续注意力和各种执行功能的基础上发挥着重要作用^[20]。

2.2 新发皮质下小梗死与认知功能

近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)也被称为腔隙性梗死或腔隙性卒中，定义为直径小于20 mm的皮质下梗死，约占所有急性缺血性脑卒中的1/4，其主要发生在单个深穿通小动脉的供血区域，在腔隙性梗死中供应皮质下区域的小穿通动脉是由于各种血管阻塞而最终导致病变的^[21-23]。虽然研究表明腔隙性卒中和其他卒中亚型之间危险因素的总体流行率相似，但吸烟、高血压和糖尿病可能在腔隙性卒中患者中更为普遍^[24]。Eppinger等^[25]指出不同类型RSSI的分布有差异，圆形或卵形RSSI往往小于管状RSSI，较小的RSSI(≤ 15 mm)更常见于半卵圆中心和丘脑，而较大的病变更集中在脑桥和基底节。此外有研究指出在位于基底节或半卵圆中心的前循环RSSI患者中动脉高血压更为普遍，而在脑桥或丘脑的后循环RSSI患者中糖尿病更为常见，其中糖尿病与后循环中的梗死有关，尤其是脑干病变。近端血管狭窄与脑桥中的RSSI和更大的梗死面积有关，伴随CSVD的梗死在更大程度上也与前循环中的RSSI相关。当前越来越多的研究表明认知功能障碍影响当前和发病前的认知功能的所有领域，并且与更高水平的身体功能障碍和残疾相关^[26]。RSSI所致认知功能障碍主要表现为定向力、计算力或执行功能下降，且根据病灶部位可呈现不同特点，如额叶皮质或皮质下回路病变可能造成患者执行功能损害^[27]。此外研究还表明多发性无症状腔隙性梗死与卒中后认知功能下降显著相关，尤其是首次腔隙性卒中患者的执行功能和短暂及延迟言语记忆^[28]。有研究通过随访151例RSSI患者长达3年后也得出了相同的结论，即在有认知功能障碍的患者中注意力、定向力、记忆、语言以及视空间所对应的认知测试往往表现不佳，同时还发现RSSI的发生部位和数量均可影响特定认知域的水平。此外，Parfenow等^[29]发现在神经心理学测试中，静息性梗死患者的表现通常较差，其整体认知功能可急剧下降。

2.3 血管周围间隙与认知功能

血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)也被称为Virchow-Robin空间，是围绕大脑中小血管的充满液体的隔间，它是类淋巴系统的解剖学基础，PVS在脑微血管周围形成一个空间网络，作为流体运输、脑脊液(CSF)和间质液(ISF)之间的交换以及从大脑中清除废物的管道，在各种生理病理状态下PVS可能会扩大^[30, 31]。实验模型也表明血管周围间隙是摄取脑脊液以冲洗间质液和清除代谢废物的重要通道^[32]。血管周围间隙通常出现在特定的大脑区域例如基底

节、半卵圆中心、海马、中脑、脑桥、小脑白质等,其中常见于基底节和半卵圆中心。目前通常认为基底节区的PVS与高血压动脉病变和脑深穿支动脉硬化有关,继而导致皮质下血管性认知功能损伤,而半卵圆中心的PVS主要与脑淀粉样血管病有关,其中脑淀粉样血管病与脑毛细血管淀粉样 β 蛋白沉积有关^[33]。最近有越来越多的证据表明异常PVS与认知受损有关。与年龄匹配的健康对照受试者相比,轻度认知功能障碍患者的血管周围间隙密度更高^[34]。一些研究指出血管周围间隙与认知功能相关性随血管周围间隙位置的不同而不同,基底节区的PVS与认知功能障碍的相关性比其他部位的更强,这可在识别有认知功能障碍和痴呆风险的患者方面发挥重要作用^[35]。Hilal等^[36]在对5项基于人群研究的Meta分析中表明:海马中较高的PVS计数与记忆能力显著相关,基底神经节中的PVS与视觉运动速度领域的认知能力较差有关。Javierre等^[37]在基于社区老年队列中PVS和认知相关性研究表明:PVS负担与视觉空间能力的更快下降有关。整体来说这些差异可能反映了血管周围间隙的解剖或功能的差异,血管周围间隙特别是基底节区明显的血管周围间隙,预示着认知功能的下降,并与发生血管性痴呆的风险增加有关。

2.4 腔隙与认知功能 腔隙(lacunae)在病理学上定义为由动脉穿透分支闭塞引起的具有空洞形成的小梗死,主要分布在皮质下区域尤其是基底神经节区,其直径在3 mm~15 mm之间,在磁共振上信号强度类似于脑脊液^[38-40]。目前越来越多的证据表明MRI上出现的腔隙与卒中后的认知功能障碍和不良临床结果有关,其中年龄和高血压是此病变的主要预测指标。Ling等^[41]通过回顾性分析表明:腔隙参与了精神和运动速度的降低以及执行功能的改变,而记忆力基本上不受影响,这些发现与先前的横断面研究一致,即腔隙的负荷与较差的执行能力有关,但与记忆力无关。目前相关的研究表明腔隙的空间分布在确定认知结果方面比病变负荷(例如数量和体积)更重要。Qin等^[42]研究发现与健康对照组相比具有丘脑腔隙的CSVD患者大脑连接网络的特征路径长度增加,整体效率降低,但局部效率无显著降低,表明丘脑腔隙对远距离连接(主要与整体效率有关)的影响可能大于短距离连接。研究还发现在丘脑腔隙的CSVD患者的腔隙总数较高,灰质特别是丘脑内腔隙的位置是认知障碍的决定因素,其可能的原因是丘脑腔隙可能会破坏皮质-皮质下-丘脑回路,这与认知过程密切相关,而额叶-皮质下回路可能是丘脑腔隙发病的根源。

2.5 脑微出血与认知功能 脑微出血(cerebral microbleed,CMB)也被称为微出血,组织病理学

上CMB是具有含铁血黄素的巨噬细胞的局灶性聚集,具有顺磁性,常由于易感效应导致信号丢失,影像学表现主要是由于局部磁化率的变化,反映了病理性铁积累,其最常发生在血管病变引起的血管周围巨噬细胞中^[43]。CMB在老年人中相对常见,发生率为5%~35%^[44]。结合多项研究,可以总结出CMB数量与认知能力下降之间具有相关性,具体来说,在轻度认知功能障碍或早期痴呆患者中CMB的数量更多,对认知功能的影响更强,CMB的负荷增加可能预示着认知功能的进一步衰退。CMB主要与处理速度、视觉空间表现和执行功能的损害有关^[45],研究指出与无微出血患者相比存在大量(> 5)CMB与较低的MoCA总分、较差的整体认知功能、信息处理速度、执行功能和运动速度测试表现显著相关,但与记忆能力无关^[46]。Yang等^[47]对比了CMBs组和非CMBs组的认知功能也得出了相同的结论,即CMBs组与非CMBs组患者在视觉空间、执行功能、记忆和抽象思维领域差异最大,但两组患者在命名、注意力、语言或定向力方面无明显差异。此外不同位置的CMB可能涉及不同的认知域损伤,一些研究观察到基底节区CMB与视觉空间和执行功能相关,这可能与脑微血管损伤优先影响白质和皮质下灰质从而导致额叶-皮质下回路完整性中断有关,还发现丘脑CMB与记忆之间有显著关系,这可能提示丘脑核团的破坏与记忆障碍有关。目前通常将CMB分为两个不同的位置:脑叶(额叶、顶叶、颞叶、枕叶和岛叶)和深部(基底节区、丘脑、内囊和外囊、胼胝体、深部和脑室周围白质、脑干和小脑)。其中深部区域的CMB被认为与高血压微血管病有关,而脑叶CMB可归因于神经退行性疾病和脑淀粉样血管病,其中血管淀粉样蛋白沉积对认知损伤具有重要的贡献^[46, 48, 49]。多项研究表明CMB病变可能通过对脑实质和脑网络的直接或间接损害导致认知功能障碍,其主要通过破坏对认知过程至关重要的功能皮质和皮质下束的连接最终导致神经网络损伤从而干扰认知功能^[50]。组织病理学研究也表明CMB可能会破坏参与认知功能的白质束从而导致神经网络受到白质病变和腔隙性梗死的损害。

2.6 脑萎缩与认知功能 脑萎缩(brain atrophy)是指对称或不对称的脑总体积减小、脑室体积增加、浅表沟扩大和特定灰质或白质体积减小的退行性病变。脑萎缩表现为神经影像学上的脑容量降低,这可能与明确的局灶性损伤无关^[16, 51]。脑萎缩是病理过程的最终共同途径,目前被认为是CSVD的关键影像学标志物之一,是CSVD最近共识标准的一部分^[52]。其与小血管疾病的认知能力下降独立相关^[53]。脑萎缩被认为是认知功能下降的一个重要预测指标,其至少部分地介导血管病变对认知功能

的影响，并且主要在认知功能加速下降的患者中观察到，其中严重的萎缩具有较低的大脑储备，使其对缺血性损伤的恢复能力降低。CSVD患者脑萎缩的主要特征是基底节区域的多个灰质核团改变，包括丘脑和尾状核，其中脑叶的萎缩主要集中在颞叶，尤其是颞叶内侧^[15]。研究表明不同部位脑萎缩所导致的临床症状有所差异，这可能主要与病变脑区的功能不同有关，如颞叶萎缩主要表现为记忆力下降，额叶萎缩主要表现为执行功能、思维判断力等下降，海马体积与执行功能表现的变化相关，额叶和颞叶灰质预测言语情景及记忆表现的变化，丘脑萎缩介导了老年患者的步行速度，扣带回萎缩预示着整体认知功能损伤^[1, 16]。Liu等^[54]通过对比认知功能正常CSVD患者与伴有轻度认知障碍CSVD患者证实了CSVD合并MCI患者的左侧扣带回、双侧颞叶和岛叶的脑叶萎缩，额叶、颞叶和顶叶皮质有明显的区域萎缩，且脑萎缩指数较对照组明显增加。此外皮质下腔隙性脑梗死和WMH已被发现与相连皮质区域的局灶性萎缩有关。在老年人中脑萎缩经常与WMH一起发生，研究指出WMH的存在与认知能力下降之间起调节作用，WMH的增加会加速脑萎缩^[55]。Tang等^[56]比较了有无血管性认知障碍的CSVD患者发现皮质萎缩可能与认知障碍有关，严重皮质萎缩的患者表现出较差的认知状况，此外额叶皮质的功能障碍与血管认知障碍中的执行和注意力降低有关。总之总脑容量和区域脑容量与所有认知功能的下降密切相关。大脑总容积和额叶体积是运动速度和执行功能的最强预测指标，而海马体积突出预测记忆功能^[11]。

3 脑小血管病MRI总负荷与认知功能

脑小血管病MRI总负荷是Staals等^[57]提出将RSSI、CMB、WMH和PVS 4种经典影像学特征进行结合，以一种简单实用的方式更完整的评估CSVD对大脑全面影响的评分，这种评分对患者的风险分层和早期疗效评估具有巨大的应用价值^[58]。脑小血管病的MRI总负荷得分是各影像学特征的得分之和，包括腔隙、血管周围间隙、脑微出血、脑白质高信号，每种类型计为1分，从最低0分至最高4分，分值越高，脑小血管病病变程度越严重，评分原则如下：(1)腔隙≥1个计为1分；(2)脑微出血≥1个计为1分；(3)血管周围间隙，中-重度基底节区扩大的血管周围间隙计为1分(≥11个EPVS病灶)；(4)脑白质高信号，深部WMH(Fazekas分级≥2级)或脑室旁WMH(Fazekas分级≥3级)计为1分^[1]。

目前多认为CSVD是一种动态的全脑疾病，CSVD的神经影像学标志物经常在缺血性脑卒中患者中同时观察到，但大多数研究都探讨了不同单一类型的脑小血管疾病对认知功能的影响。Li等^[59]通

过研究脑小血管疾病负荷与MCI之间的临床相关性指出：脑小血管病MRI总负荷是所有认知领域功能障碍的独立危险因素。Huijts等^[60]研究表明CSVD标志物同时出现具有累积效应，CSVD总负荷与所有认知领域的表现下降之间显著相关，尤其对信息处理速度和整体认知功能^[61]。因此我们可以通过CSVD总负荷评分来更直观、更深入地了解CSVD对认知障碍的影响，同时可以更好地预测不同情况下的认知能力。

此外基于MRI的CSVD总负荷评估更有助于识别功能结果不佳的患者，这可能更有助于指导临床诊断和治疗^[5, 62, 63]。Jokinen等^[11]也指出这4种影像学结果的综合连续测量高度预测认知能力下降，超过了单一脑血管疾病影像学标志物的贡献，CSVD相关大脑变化的全局量化提供了与血管性认知障碍相关的综合神经影像学指标。CSVD总负荷评分可能比单独考虑单个特征更好地捕捉CSVD对大脑的总体影响，更有利于血管性认知功能障碍患者的识别，可作为长期认知能力下降的有力预测指标^[64, 65]。

4 总 结

尽管大多数研究已经证实CSVD与认知功能障碍有一定的相关性，但不同类型CSVD所引起的认知功能障碍及对不同认知域的影响仍有一定的差异。此外不同的病变部位对认知功能的影响也不同，这可能有助于解释CSVD的磁共振表现与认知功能之间的部分个体间差异。随着对CSVD的进一步了解，目前CSVD可被视为一种断开连接综合征，它引起认知功能障碍与大脑区域白质束网络连接的破坏有关，通过扰乱脑结构网络的完整性，从而破坏了神经系统之间的有效沟通最终导致认知功能障碍。

在临幊上尽可能详细地了解患者CSVD的类型及主要损伤部位并尽早干预。与此同时，相对于单一影像学研究，CSVD总负荷评分能更直观、更深入地了解CSVD患者认知功能损伤状况，更有助于评估与诊疗。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：刘发伟负责撰写论文、文献收集；吉维忠负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

【参考文献】

- [1] 胡文立, 杨磊, 李譞婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识. 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [2] Sierra C. Cerebral small vessel disease, cognitive impairment and vascular dementia[J]. Panminerva Med, 2012, 54(3): 179-188.
- [3] Wang J, Chen S, Liang H, et al. Fully automatic classification of

- brain atrophy on NCCT images in cerebral small vessel disease: a pilot study using deep learning models [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 846348.
- [4] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 345-354.
- [5] Zhu R, Li Y, Chen L, et al. Total burden of cerebral small vessel disease on MRI may predict cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(18): 5381.
- [6] Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17 (4) : 665-685.
- [7] Liang Z, Wu L, Gong S, et al. The cognitive dysfunction related to Alzheimer disease or cerebral small vessel disease: what's the differences[J]. *Medicine*, 2021, 100(34): e26967.
- [8] Tang X, Xiao X, Yin J, et al. An assessment of the relationship between structural and functional imaging of cerebrovascular disease and cognition-related fibers[J]. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020: 4347676.
- [9] Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, et al. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias [J]. *J Neurochem*, 2018, 144(5): 617-633.
- [10] Hu HY, Ou YN, Shen XN, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 16-27.
- [11] 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.
- [12] Alber J, Alladi S, Bae HJ, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): knowledge gaps and opportunities [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 5: 107-117.
- [13] 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.
- [14] Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease[J]. *Clin Sci*, 2017, 131(8): 715-728.
- [15] Sun W, Huang L, Cheng Y, et al. Medial temporal atrophy contributes to cognitive impairment in cerebral small vessel disease [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 858171.
- [16] Su C, Yang X, Wei S, et al. Association of cerebral small vessel disease with gait and balance disorders[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 834496.
- [17] Wang F, Hua S, Zhang Y, et al. Association between small vessel disease markers, medial temporal lobe atrophy and cognitive impairment after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(1): 105460.
- [18] Li X, Shen M, Jin Y, et al. The effect of cerebral small vessel disease on the subtypes of mild cognitive impairment [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 685965.
- [19] Du J, Zhu H, Zhou J, et al. Structural brain network disruption at preclinical stage of cognitive impairment due to cerebral small vessel disease[J]. *Neuroscience*, 2020, 449: 99-115.
- [20] Yamanaka T, Uchida Y, Sakurai K, et al. Anatomical links between white matter hyperintensity and medial temporal atrophy reveal impairment of executive functions [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4): 711.
- [21] Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, et al. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: a review [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(10): 1273-1281.
- [22] Jiang S, Wu S, Zhang S, et al. Advances in understanding the pathogenesis of lacunar stroke: from pathology and pathophysiology to neuroimaging [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2021, 50 (5) : 588-596.
- [23] 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.
- [24] Yaghie S, Raz E, Yang D, et al. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021: jnnp-2021-326308.
- [25] Eppinger S, Gattringer T, Nachbaur L, et al. Are morphologic features of recent small subcortical infarcts related to specific etiologic aspects?[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 175628641983571.
- [26] McHutchison CA, Cvoro V, Makin S, et al. Functional, cognitive and physical outcomes 3 years after minor lacunar or cortical ischaemic stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90 (4) : 436-443.
- [27] 张博, 郭倩, 贾晓鑫. 高血压合并腔隙性脑梗死认知障碍特点及影响因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(12): 737-739, 744.
- [28] Yang Q, Wei X, Deng B, et al. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170: 105750.
- [29] Parfenov VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1381-1402.
- [30] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1462-1473.
- [31] Yu L, Hu X, Li H, et al. Perivascular spaces, glymphatic system and MR[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 844938.
- [32] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3): 137-153.
- [33] Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K, et al. Location-specific characteristics of perivascular spaces as the brain's interstitial fluid drainage system[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398: 9-15.
- [34] Jie W, Lin G, Liu Z, et al. The relationship between enlarged perivascular spaces and cognitive function: a meta-analysis of observational studies[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 715.
- [35] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischaemic attack[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(1): 47-56.

- [36] Hilal S, Tan CS, Adams HHH, et al. Enlarged perivascular spaces and cognition: a meta-analysis of 5 population-based studies [J]. *Neurology*, 2018, 91(9): e832-e842.
- [37] Javierre-Petit C, Schneider JA, Kapasi A, et al. Neuropathologic and cognitive correlates of enlarged perivascular spaces in a community-based cohort of older adults [J]. *Stroke*, 2020, 51(9): 2825-2833.
- [38] Gokcal E, Horn MJ, van Veluw SJ, et al. Lacunes, microinfarcts, and vascular dysfunction in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2021, 96(12): e1646-e1654.
- [39] Gao Y, Deng W, Sun J, et al. The association of nocturnal blood pressure patterns and other influencing factors with lacunes and enlarged perivascular spaces in hypertensive patients [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 879764.
- [40] Ghaznawi R, Geerlings MI, Jaarsma-Coes MG, et al. The association between lacunes and white matter hyperintensity features on MRI: the SMART-MR study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(12): 2486-2496.
- [41] Ling Y, Chabriat H. Incident cerebral lacunes: a review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(5): 909-921.
- [42] Qin Y, Zhu W, Liu C, et al. Functional brain connectome and its relation to mild cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients with thalamus lacunes: a cross-sectional study [J]. *Medicine*, 2019, 98(40): e17127.
- [43] Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, et al. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance [J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 11-28.
- [44] Puy L, Pasi M, Rodrigues M, et al. Cerebral microbleeds: from depiction to interpretation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021: jnnp-2020-323951.
- [45] Tu J, Yan J, Liu J, et al. Iron deposition in the precuneus is correlated with mild cognitive impairment in patients with cerebral microbleeds: a quantitative susceptibility mapping study [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 944709.
- [46] 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.
- [47] Yang J, Lyu Y, Ma Y, et al. Relationship between cerebral microbleeds location and cognitive impairment in patients with ischemic cerebrovascular disease [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(14): 1209-1213.
- [48] Gyanwali B, Shaik MA, Venkatasubramanian N, et al. Mixed-location cerebral microbleeds: an imaging biomarker for cerebrovascular pathology in cognitive impairment and dementia in a memory clinic population [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(4): 1309-1320.
- [49] Cipriano L, Saracino D, Oliva M, et al. Systematic review on the role of lobar cerebral microbleeds in cognition [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86(3): 1025-1035.
- [50] Li X, Yang S, Qin W, et al. Cerebral microbleeds were related with poor cognitive performances on the dual task condition in older adults [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 13: 807753.
- [51] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [52] De Guio F, Duering M, Fazekas F, et al. Brain atrophy in cerebral small vessel diseases: extent, consequences, technical limitations and perspectives: the HARNESS initiative [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(2): 231-245.
- [53] Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study [J]. *Neurology*, 2012, 78(22): 1785-1792.
- [54] Liu C, Zhao L, Yang S, et al. Structural changes in the lobar regions of brain in cerebral small-vessel disease patients with and without cognitive impairment: an MRI-based study with automated brain volumetry [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 126: 108967.
- [55] Ter Telgte A, van Leijen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398.
- [56] Tang J, Shi L, Zhao Q, et al. Coexisting cortical atrophy plays a crucial role in cognitive impairment in moderate to severe cerebral small vessel disease patients [J]. *Discov Med*, 2017, 23(126): 175-182.
- [57] Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234.
- [58] Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, 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.
- [59] Li X, Yuan J, Qin W, et al. Higher total cerebral small vessel disease burden was associated with mild cognitive impairment and overall cognitive dysfunction: a propensity score-matched case-control study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 695732.
- [60] de Heus RAA, Reumers SFI, van der Have A, et al. Day-to-day home blood pressure variability is associated with cerebral small vessel disease burden in a memory clinic population [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74(2): 463-472.
- [61] 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.
- [62] Dobrynska LA, Zabitova MR, Shabalina AA, et al. MRI types of cerebral small vessel disease and circulating markers of vascular wall damage [J]. *Diagnostics*, 2020, 10(6): 354.
- [63] Huo YC, Li Q, Zhang WY, et al. Total small vessel disease burden predicts functional outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 808.
- [64] Fan Y, Xu Y, Shen M, et al. Total cerebral small vessel disease burden on MRI correlates with cognitive impairment in outpatients with amnestic disorders [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 747115.
- [65] Wu WW, Wang Y, Xu J, et al. Explore the correlation between cerebral vessel characteristics with cognitive impairment among elderly individuals: a community study from China [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 484.

引证本文:刘发伟,吉维忠.不同影像学类型脑小血管病及其MRI总负荷与认知功能障碍的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(2):179-184.