doi:10.11659/jjssx.07E020068

·综 述·

脑微出血的临床及影像学研究进展

武文婧[1],陈 康[1],黎海涛[1],张 杨[1],杨伟业[2] (1.陆军军医大学第一附属医院放射科,重庆 400038;2.重庆市中医院神经内科,重庆 400011)

[摘 要] 脑微出血(CMBs)是脑小血管病的典型影像学表现之一。随着磁共振检查技术的发展,CMBs 在正常成人及临床多种疾病患者中均有检出,其在脑内的分布部位也因微出血的发病机制不同而各异。CMBs 具体的病理生理学机制尚不明确,由于其起病隐匿且进展缓慢,对其临床意义的认识也存在争议;且微出血病灶数目增多,也会进一步影响患者的生活质量和自理能力。本文就 CMBs 的临床及影像学研究进展进行总结,旨在为伴发 CMBs 的临床相关疾病的治疗及决策提供一定参考。

[关键词] 脑微出血;脑小血管病;磁敏感加权成像;高血压;创伤

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-07-14

Clinical and imaging research progress of cerebral microbleeds

WU Wen-jing[1], CHEN Kang[1], LI Hai-tao[1], ZHANG Yang[1], YANG Wei-ye[2] (1. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Neurology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400011, China)

Abstract: Cerebral microbleeds (CMBs) is one of the typical imaging manifestations of cerebral small vessel disease. With the development of magnetic resonance imaging, CMBs have been detected in normal adults and patients with various clinical diseases, and the distribution of CMBs in the brain is also different due to the pathogenesis of microbleeds. The specific pathophysiological mechanism of CMBs is still unclear, whose clinical significance is controversial for its insidious onset and slow progressing; the increase in the number of microbleeding lesions will further affect the quality of life and self-care ability of patients. This study aims to summarize the clinical and imaging research progress of CMBs, and provide certain basis for the treatment and decision-making of related clinical diseases associated with CMBs.

Keywords: cerebral microbleeds; cerebral small vessel disease; susceptibility weighted imaging; hypertension; wound

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0072)

[通信作者] 杨伟业,E-mail:43748531@qq.com

[23] Onesti MG, Fino P, Fioramonti P, et al. Ten years of experience in chronic ulcers and malignant transformation[J]. Int Wound J, 2015, 12(4):447-450. doi:10.1111/iwj.12134.

[24] Pena ZG, Sivamani RK, Konia TH, et al. Squamous cell carcinoma in the setting of chronic hidradenitis suppurativa: report of a patient and update of the literature[J]. Dermatol Online J, 2015, 21(4):13030.

[25] Fleming MD, Hunt JL, Purdue GF, et al. Marjolin's ulcer: a review and reevaluation of a difficult problem[J]. J Burn Care Rehabil, 1990, 11(5):460-469.

[26] Mesgarzadeh AH, Farahani RM, Treister N. Malignant fibrous histiocytoma of the mandible in the context of a traumatic Marjolin's ulcer[J]. J Tissue Viability, 2008, 17(2):38-43. doi:10.1016/j.jtv.2007.09.012.

[27] Celiköz B, Demiriz M, Selmanpakoglu N. A shorter lag period of mesenchymal malignancy on Marjolin's ulcer[J]. Burns, 1997, 23(1):72-74. doi:10.1016/s0305-4179(96)00026-5.

[28] Serras RP, Rasteiro DC, Mendes MM, et al. Melanoma Marjolin's ulcer in the hand: a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2019, 60:345-347. doi:10.1016/j.ijscr.2019.06.029.

[29] Foster JA, Shukla P, Azar O, et al. Marjolin's ulcer of the pleural surface within a long-standing eloesser flap[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(5):e383-e385. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.04.004.

[30] Ogawa B, Chen M, Margolis J, et al. Marjolin's ulcer arising at the elbow: a case report and literature review[J]. Hand, 2006, 1(2):89-93. doi:10.1007/s11552-006-9007-1.

[31] 叶子青,谢卫国,龙忠恒,等.21 例瘢痕癌患者诊疗分析[J].中华烧伤杂志,2014,30(6):491-494. doi:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2014.06.006.

[32] Copcu E. Marjolin's ulcer: a preventable complication of burns? [J]. Plast Reconstr Surg, 2009, 124(1):156e-164e. doi:10.1097/PRS.0b013e3181a8082e.

[33] Al-Zacko SM. Malignancy in chronic burn scar: a 20 year experience in Mosul-Iraq[J]. Burns, 2013, 39(7):1488-1491. doi:10.1016/j.burns.2013.04.001.

[34] Ozek C, Cankayah R, Bilkay U, et al. Marjolin's ulcers arising in burn scars[J]. J Burn Care Rehabil 2001; 22(6):384-389. doi:10.1097/00004630-200111000-00006.

[35] Moonsamy P, Nazarian RM, Schulz JT, et al. Acute Marjolin's ulcer arising in a split-thickness skin graft postburn injury[J]. Eplasty, 2016, 16:ic31.

(编辑:贺绍梅)

脑微出血(cerebral microbleeds,CMBs)是指被正常脑组织或接近正常脑组织所包围的小点状慢性血液代谢产物(含铁血黄素)[1],属于放射学概念,是脑小血管病典型影像学表现之一[2],在磁共振影像上表现为一种小而圆的血管周围间隙的低信号灶,可通过梯度回波序列(gradient echo,GRE)或磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging,SWI)检测。随着高场强磁共振成像系统和专用成像序列的广泛应用,CMBs的检出率大幅提高,可被偶然发现或在特定病理学中观察到,其分布特点、数量及临床意义各有不同。研究显示,CMBs与出血性和缺血性卒中有关,也与认知功能恶化和痴呆的风险增加有关,可能在血管性认知障碍中起着关键作用[3-4]。目前CMBs对认知功能损害的机制尚不明确,其引起的认知损害,不同研究的结论也存在差异,CMBs导致的认知功能障碍已引起了人们的广泛关注[5-6]。临床医师对CMBs的理解还不够深入,对其临床意义的认识也存在争议。本文就CMBs的临床及影像学研究进展作如下综述,旨在为伴发脑微出血灶的临床相关疾病的治疗及决策提供一定参考。

1 CMBs的发生机制

脑小血管病是与远端软脑膜和脑内血管病理改变相关的脑实质损伤,CMBs属于脑小血管病变。有研究发现,CMBs可发生于脑内任何部位,且不同部位的发生机制可能不同[7]。颅内少量的CMBs一般不会引起明显的临床症状,但随着CMBs增多,可逐渐引起短暂性局灶神经功能障碍、认知功能障碍及痴呆等,可能与微出血部位脑组织直接损伤及邻近脑组织功能紊乱有关[7]。CMBs的发生与高龄、高血压、低胆固醇、手术等危险因素密切相关,年龄越大,CMBs检出率越高;高血压因易引起血管内皮细胞损伤,是CMBs最相关的危险因素;高密度脂蛋白胆固醇增加可导致CMBs的发生风险增加;而三酰甘油与CMBs的发生呈负相关;心脑血管手术可增加CMBs的发生率[7-8]。载脂蛋白E(apolipoprotein E,ApoE)ε4等位基因是促进CMBs发展的主要遗传学因素[9]。CMBs的发病机制目前尚未完全明确,现阶段关于CMBs的实验研究主要是基于脑小血管病与脑卒中的关系,尚缺乏对CMBs的独立研究。新发的CMBs在急性缺血性卒中后发展迅速,基线CMBs和严重的脑小血管病是新发CMBs发展的预测因子。研究认为血脑屏障受损、内皮细胞功能障碍、新生血管形成、基因多态性等与CMBs的发生发展密切相关,炎症、氧化应激等也参与其中[10-11],推测CMBs复杂的发生机制间可能存在相互交叉。未来可通过扩大临床研究样本量,联合动物实验、神经影像学、脑脊液病理学等方法来进一步明确CMBs的病理生理机制。

2 CMBs的神经影像学特点

CMBs是脑小血管病的影像学表现之一,在T2*加权梯度回波或磁敏感加权成像上表现为小的(直径≤10 mm)、低强度的(黑色)、圆形或卵圆形的影像。CMBs与特定的组织病理学发现有密切联系,是一种亚临床的终末期微小血管病变导致的含铁血黄素沉积[1,12],代表了之前的出血病灶。CMBs可通过以下MRI影像特点确定:①形状,T2*加权梯度回波序列和相关的MRI序列呈小圆形或卵圆形、边界清楚、均质性、低信号或信号缺失灶,对磁化效应敏感;②大小,直径2~5 mm,最大不超过10 mm;③分布,最常见于大脑皮质和皮质下区,其次为基底节区、丘脑、小脑、脑干;④T2*加权梯度回波序列上显示高光溢出效应,即微量出血面积比实际含铁血黄素沉积面积大。

以往常规影像学检查很难发现CMBs病灶,随着高场强和新的磁共振成像技术(如三维梯度回波T2*加权成像和SWI成像)的广泛应用,CMBs的检出率越来越高。通常,CMBs的检出率随着场强的增加而增加,在1.5 T或3.0 T场强MR检查时,CMBs的检出率为48%~89%,在超高场强(7.0 T及以上)时,检测出CMBs的灵敏度进一步提高[13-14]。一项研究显示,在7.0 T场强时,高达44%的健康对照参与者和78%的阿尔茨海默病患者存在CMBs[15]。MRI参数的选择不同也可能直接影响CMBs的检出,包括磁场强度、脉冲序列、序列参数、空间分辨率、图像后处理技术等[16]。尽管MRI是目前检测CMBs较有效的手段,但是尚无公认的鉴别CMBs的最优MRI参数。SWI是目前体内检测分析CMBs最敏感的方法,不仅能检测出更多的CMBs,而且还能检测到较小的CMBs,可与组织学研究发现的微小毛细血管周的含铁血黄素沉积相互印证,为其提供直观的影像[12]。原则上,在磁敏感序列上发现的CMBs低信号面积应该远大于在组织病理学上发现的相应含铁血黄素沉积面积。尽管SWI较传统的T2*加权梯度回波序列提高了对CMBs的检出率,但其检出率是否与CMBs的脑标本组织学检查结果一致尚不清楚,因为目前还缺少CMBs相关的脑标本组织学检查结果与SWI相关性的研究,同时也需要更多的研究明确SWI在脑小血管病诊断中的作用。

目前临床上常采用CMBs解剖学评分量表评估不

同解剖部位 CMBs 的分布情况,但其未区分 CMBs 的大小[17];而采用 CMBs 观测量表可评估 CMBs 大小,但其未将 CMBs 细分至具体的脑叶[18],这 2 种评价方式相互补充。CMBs 的严重程度可通过计算全脑 CMBs 的总数来分级:0 级,无 CMBs;1 级,CMBs 为 1 ~ 5 个;2 级,CMBs 为 6 ~ 15 个;3 级,CMBs > 15 个,一般 CMBs > 15 个即为重度 CMBs[19]。通过上述评价方式,临床医师可对 CMBs 的分布及数量有更具体的认识,有利于进一步拟订治疗方案。未来还需要建立更好的 CMBs 评分标准,以满足日益增加的临床需求。

所有的顺磁性物质均可引起磁敏感伪影,一些病变的大小和形态与 CMBs 高度相似而需加以鉴别。SWI 磁化率图像上小的钙化灶也可以呈黑点样表现,临床上可通过相位图来加以鉴别,因为钙是反磁性,铁是顺磁性,两者具有相反的相移。MRI 上需要与微出血灶鉴别的主要有两大类病变:富含血液和血液降解产物的病变及无血液成分的病变。临床工作中,我们需要将 CMBs 与微小血管断面、微动脉瘤、小动脉假性钙化等加以鉴别,可联合 CT 及 MRA 等多种检查手段获取更多的信息,从病变的大小、形状、解剖学定位综合分析判断。

3 CMBs 的临床相关疾病

脑小血管病包含出血性和缺血性病变,虽然出血性病变是许多脑小血管病变的一部分,但是没有纯粹的出血性脑小血管病,所有的出血性脑小血管病均可能同时存在缺血性颅内病变,因此,目前临床对缺血性病变更为关注,对出血性病变关注相对较少。近年来归因于脑小血管病的病变数量逐渐增多,其分类也随之扩大。临床上,CMBs 常见于高血压性动脉病和脑淀粉样血管病患者,也可见于其他疾病患者及少数正常人群。

高血压作为临床常见的疾病之一,易导致皮质和皮质下小动脉/微动脉硬化,引起脂透明质增多症和纤维透明质增多症,损伤血管内皮细胞,与 CMBs 的发生、发展尤其相关。在 MRI 上,高血压通常与深部脑出血、CMBs、基底节区扩大的血管周围间隙、梗死(尤其是腔隙,易发生于基底节区和脑干)和脑白质高信号有关。有研究显示,CMBs 倾向于发生在深部灰质和脑干中,较少发生在小脑或呈脑叶分布[7,20]。

脑淀粉样血管病是由 β-淀粉样蛋白在皮质动脉和软脑膜动脉壁上积聚引起。在 MRI 上,脑淀粉样血管病与脑叶的出血、脑叶 CMBs、脑皮质表面铁沉积、梗死、半卵圆中心血管周围间隙扩大、皮质/皮质下萎缩和脑白质高信号有关[21]。CMBs 早期主要存在于大脑皮层,随病情进展可累及深部灰质和脑干,较少累及小脑,小脑 CMBs 可在终末期观察到,磁共振 T2WI 或 SWI 显示为广泛的皮质微出血或实质出血。有研究发现,CMBs 优先聚集在脑淀粉样血管病患者淀粉样蛋白浓集区域,无症状老年受试者的 β-淀粉样蛋白沉积与脑叶 CMBs 显著相关,通过检测脑淀粉样血管病患者的 β-淀粉样蛋白沉积及 CMBs,可能对疾病检测和未来治疗策略具有重要价值[22-23]。

目前研究发现,除了高龄、高血压、脑淀粉样血管病易导致 CMBs 外,其他内科疾病、药物(如抗栓药物等)及手术因素(如颈动脉支架术等)也可导致 CMBs。一些遗传性脑小血管病(如 COL4A1 和 COL4A2 基因突变、法布里病、弹性假黄瘤)、家族性多发性海绵状血管瘤综合征以及 Tangier 病等均可有微出血的表现;CMBs 少见报道于心脏黏液瘤、体外膜肺氧合、血管炎、凝血病与抗凝治疗、危重病相关 CMBs 等[24-25]。颅内若是发现多发的微出血灶,可能会增加抗凝、抗聚集和溶栓治疗过程中出血的风险,需要加以警惕和重视。近年与 CMBs 相关的各种少见病因文献报道,部分病变临床特征如下:常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是一种遗传综合征,表现为由 NOTCH3 蛋白突变引起的血管病变或痴呆。CADASIL 通过内皮血栓升高蛋白水平导致内皮功能障碍,从而引发 CMBs,其发生率为 31% ~73%,易发于 40 岁以上的患者,通常位于丘脑,CMBs 的分布和负荷可能是 CADASIL 患者症状性卒中风险的重要影像标志物[26]。法布里病是一种由 α-半乳糖苷酶的 A 基因突变引起的 X 连锁溶酶体储存障碍性疾病,其 CMBs 无特定的 MRI 表现,影像上可在幕下(脑干或小脑)和/或幕上(基底节区、丘脑、脑室周围白质、皮质下区)观察到[27]。弹性假黄瘤是一种遗传性疾病,以进行性钙化和弹性纤维变性为特征,主要影响皮肤、眼睛、胃肠道和心血管系统,其脑部 MRI 特征包括腔隙性梗死、白质高信号和 CMBs[28]。50% 以上的感染性心内膜炎患者可能有 CMBs,CMBs 在脑内分布位置不定,以脑叶多见,形状和大小各异,可能代表化脓性血管炎或微血管亚急性炎症过程,与感染性心内膜炎增加血管的易损性有关[29-30]。心脏黏液瘤的神经系统并发症包括栓塞性梗死(由黏液瘤本身的碎片栓塞或表面血栓引起)、脑出血或微出血、慢性支气管炎、动脉瘤形成和脑转移并形成肿块[31]。颅脑外伤引起的 CMBs 常见于胼胝体、深部白质纤维

束和灰白质交界处。白质纤维束的微出血可能与弥漫性轴索损伤有关,脑外伤后 CMBs 的存在可能是弥漫性轴索损伤的重要影像学标志,与预后相关,可作为造成损伤的影像标记物[32]。放疗可导致弥漫白质病变、脑萎缩以及血管损伤等多种脑部并发症,血管损伤包括大血管损伤和毛细血管扩张,会引起脑出血;放疗所致的细胞毒性和血管源性水肿也可引起内皮损伤,增加毛细血管的渗透性,导致 CMBs[24]。可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome,PRES)本质上是一种可逆性的血管源性水肿,伴急性神经系统症状,常由急剧的血压波动或细胞因子对血管壁的直接作用致内皮损伤,血脑屏障被破坏,继而引起脑水肿,颅内出血的风险也相应增高,在 PRES 患者脑内常可检测到微出血灶[25]。Moyamoya 病(Moyamoya disease,MMD)是一种罕见的特发性闭塞性脑血管疾病,其特征是颈内动脉远端或近端分支的进行性狭窄或闭塞,以及大脑底部广泛的侧支血管网,与脑梗死、脑出血和 CMBs 有关,因此 CMBs 可作为 MMD 未来脑出血的预测因子[33]。血管炎的典型特征包括血管不规则、节段性狭窄和闭塞,有别于动脉粥样硬化疾病。中枢神经系统原发性血管炎通常累及中小动脉,MRI 表现为皮质、皮质下及深白质、基底节区小或大的局灶性缺血和/或出血性病变(包括 CMBs)[24]。一些广泛的危重病相关的 CMBs 可能与呼吸衰竭导致的脑缺氧有关,脑微出血灶主要分布于皮质旁白质和胼胝体,其次是内囊或后颅窝(脑干或小脑中脚),皮质、深部和脑室周围白质及深灰色核分布较少[34]。

4 CMBs 的防治及预后

CMBs 是一个脑小血管的出血性病理损伤过程,目前其原因未明,诊断依据以神经影像学及临床表现为主,但临床表现不典型,甚至部分没有临床症状。CMBs 的主要潜在危险为认知功能损害及症状性脑出血增加。目前 CMBs 的防治还在探索中,尚无一个成熟统一的共识或标准可循。CMBs 的发生与心脑血管病的危险因素密切相关,对于 CMBs 的防治关键在于控制相关危险因素。从 CMBs 的发生机制上看,潜在的治疗策略应针对保护脑微血管内皮功能及其结构的完整性、防治血脑屏障破坏、抑制神经炎性物质释放等方面,控制 CMBs 的危险因素以及其风险评估对于临床治疗 CMBs 具有重要的指导意义,早期明确诊断有助于改善患者长期预后。

5 展望

近年来,CMBs 已成为神经学领域关注的重点,可能成为脑血管和神经退行性疾病潜在的新病理机制。临床影像学检查方法的改进使我们能够更好地了解 CMBs 在各种脑部疾病中的发生情况。CMBs 作为脑小血管病的重要影像学特征,其发生率、数目和分布均对脑缺血性事件相关脑出血风险具有重要预测价值。认识及了解 CMBs 的常见及少见病因,不仅有助于更好地了解 CMBs 发生发展过程中的病理生理机制,也有助于临床对相关疾病的诊断和预后的判断,尤其对脑血管疾病的一级预防和二级预防至关重要。CMBs 的程度可以作为判断潜在疾病状态的一个指标。尽管人们对 CMBs 的研究和兴趣不断增加,但 CMBs 的确切发生机制、临床意义、预后和治疗等问题仍有待进一步阐明。因此,未来还需要大规模的研究,结合更先进的磁共振成像技术,系统、定量地评估预后。脑小血管病常常是多种影像表现交错存在,目前针对出血性脑小血管病的功能 MRI 研究还较少,将结构和功能 MRI 结合起来,有助于了解其潜在的病理机制以及血管损伤和脑功能之间的关系。另外,7.0 T 或更高场强的 MRI 在临床的应用,为诊断脑小血管病提供了广阔前景,对早期诊断 CMBs、病程跟踪和预后观察具有重要作用。

[参考文献]

[1] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 165 - 174. doi: 10.1016/S1474 - 4422(09)70013 - 4.

[2] Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions[J]. Int J Stroke, 2015, 10(4): 469 - 478. doi: 10.1111/ijs.12466.

[3] Shams S, Martola J, Cavallin L, et al. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska imaging dementia study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36(6): 1089 - 1095. doi: 10.3174/ajnr.A4248.

[4] Uetani H, Hirai T, Hashimoto M, et al. Prevalence and topography of small hypointense foci suggesting microbleeds on 3T susceptibility-weighted imaging in various types of dementia[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(5): 984 - 989. doi: 10.3174/ajnr.A3332.

[5] 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.

[6] Wu Y, Chen T. An up-to-date review on cerebral microbleeds[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(6): 1301 - 1306. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.005.

[7] Ding J, Sigurdsson S, Garcia M, et al. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: the age, gene/environment susceptibility (AGES)-Reykjavik study[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(6): 682 - 688. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0174.

[8] Lee JS, Kang CH, Park SQ, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds locations in CADSIL with R544C NOTCH3 mutation[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118163. doi: 10.1371/journal.pone.0118163.

[9] 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.

[10] Schilling S, Destefano AL, Sachdev PS, et al. APOE genotype and MRI markers of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2013, 81(3): 292-300. doi: 10.1212/wnl.0b013e31829bfda4.

[11] Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review[J]. Ageing Res Rev, 2019, 53: 100916. doi: 10.1016/j.arr.2019.100916.

[12] Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(2): 338-343. doi: 10.3174/ajnr.A1355.

[13] Bian W, Hess CP, Chang SM, et al. Susceptibility-weighted MR imaging of radiation therapy-induced cerebral microbleeds in patients with glioma: a comparison between 3T and 7T[J]. Neuroradiology, 2014, 56(2): 91-96. doi: 10.1007/s00234-013-1297-8.

[14] Uetani H, Hirai T, Hashimoto M, et al. Prevalence and topography of small hypointense foci suggesting microbleeds on 3T susceptibility-weighted imaging in various types of dementia[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(5): 984-989. doi: 10.3174/ajnr.A3332.

[15] Brundel M, Heringa SM, de Bresser J, et al. High prevalence of cerebral micro-bleeds at 7T esla MRI in patients with early Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31(2): 259-263. doi: 10.1016/j.jalz.2012.05.1640B.

[16] 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): S103-S106. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181.

[17] Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The microbleed anatomical rating scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. Neurology, 2009, 73(21): 1759-1766. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d.

[18] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS)[J]. Stroke, 2009, 40(1): 94-99. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526996.

[19] Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2004, 62(1): 72-76. doi: 10.1212/01.wnl.0000101463.50798.0d.

[20] Charidimou A, Boulouis G, Haley K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy[J]. Neurology, 2016, 86: 505-511. doi: 10.1212/WNL.0000000000002362.

[21] Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. JAMA Neurol, 2016, 73: 197-202. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078.

[22] Vilanilam GK, John AE, Badi MK, et al. Barometric pressure in cerebral amyloid angiopathy: a pressure to bleed?[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): 1781. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.039.

[23] Renard D, Collombier L, Demattei C, et al. Cerebrospinal fluid, MRI, and florbetaben-PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(3): 1107-1117. doi: 10.3233/JAD-170843.

[24] Noorbakhsh-Sabet N, Pulakanti VC, Zand R. Uncommon causes of cerebral microbleeds[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(10): 2043-2049. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.012.

[25] Renard D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(3): 441-450. doi: 10.1111/ene.13544.

[26] Schrag M, Greer DM. Clinical associations of cerebral microbleeds on magnetic resonance neuroimaging[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(10): 2489-2497. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.006.

[27] Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, et al. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(6): 1320-1325. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.019.

[28] Cerrato P, Giraudo M, Baima C, et al. Asymptomatic white matter ischemic lesions in a patient with pseudoxanthoma elasticum[J]. J Neurol. 2005, 252(7): 848-849. doi: 10.1007/s00415-005-0757-4.

[29] Haller S, Vernooij MW, Kuijer JPA, et al. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance[J]. Radiology, 2018, 287(1): 11-28. doi: 10.1148/radid.2018170803.

[30] Okazaki S, Sakaguchi M, Hyun B, et al. Cerebral microbleeds predict impending intracranial hemorrhage in infective endocarditis[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32(5): 483-488. doi: 10.1159/000331475.

[31] Neu MA, Tanyildizi Y, Wingerter A, et al. Susceptibility-weighted magnetic resonance imaging of cerebrovascular sequelae after radiotherapy for pediatric brain tumors[J]. Radiother Oncol, 2018, 127(2): 280-286. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.010.

[32] Smith LGF, Milliron E, Ho ML, et al. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury: an overview[J]. Neurosurg Focus, 2019, 47(6): E17. doi: 10.3171/2019.9.FOCUS19652.

[33] Wenz H, Wenz R, Maros M, et al. Incidence, locations, and longitudinal course of cerebral microbleeds in European moyamoya[J]. Stroke, 2017, 48: 307-313. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014335.

[34] Fanou EM, Coutinho JM, Shannon P, et al. Critical illness associated cerebral microbleeds[J]. Stroke, 2017, 48: 1085-1087. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016289.

(编辑:刘 艺)