专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001277

脑小血管病与认知功能障碍

魏文石，宿　映
（复旦大学附属华东医院神经内科，上海　200040）

【摘　要】脑小血管病（cerebral small vessel disease，CSVD）是常见的与年龄相关的血管性疾病。CSVD 与认知功能减退有关，但目前对 CSVD 发病机制及其如何对认知功能产生影响研究结果尚未明确。本文旨在介绍 CSVD 的影像学特点，并对已有的关于 CSVD 及相关认知功能障碍的发病机制与临床治疗研究进行部分回顾。

【关键词】脑小血管病；认知功能障碍
【中图分类号】R743　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-03-31

Cerebral small vessel disease and cognitive impairment

Wei Wenshi, Su Ying
(*Department of Neurology, Huadong Hospital, Fudan University*)

【Abstract】Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common vascular disease associated with aging. CSVD contributes to cognitive decline although the pathogenesis of CSVD and how it affects cognition is largely unknown. Here we introduce the imaging features of CSVD and review the pathogenesis and clinical treatment of CSVD and related cognitive dysfunction.

【Key words】cerebral small vessel disease; cognitive impairment

随着中国人口老龄化的加快，认知功能障碍的患者迅速增多，给家庭和社会造成严重的负担。血管因素引起的认知功能减退在老年人中十分常见，除了大血管病变外，脑的小血管病也可造成认知损害。脑小血管病（cerebral small vessel disease，CSVD）呈慢性进展病程，治疗易被延误，目前大家对 CSVD 越来越重视。多项围绕 CSVD 与认知功能障碍关系的研究已有结论或正在开展中，总结现有研究成果对明确 CSVD 的诊断、病因、发病机制有重要作用，也是寻找该病治疗方案的基础。

1　CSVD 的定义与诊断

CSVD 是指病理改变累及颅内小血管的一组疾病，早期可出现认知减退、步态障碍、情绪异常、行为改变、尿失禁等临床症状，此时通常已发生不可逆转的神经功能缺失，继续发展可致痴呆[1]。2008 年国际卒中会议和欧洲卒中会议上提出“小血管，大问题”论点，现已认为小血管病是引起血管性痴呆（vascular dementia，VaD）的主要原因[2]。探讨CSVD 及其相关认知障碍的发病机制、诊断及治疗成为目前的研究热点之一。

关于脑小血管的直径尚无定论，Fisher 根据腔隙的病理研究结果将小血管分为直径 200~800 μm 的穿通动脉和直径 40~200 μm 的小穿通动脉[3]，Arboix 和 Marti-Vilalta[4]则将脑小血管定义为直径 100~400 μm、直接起源于大动脉且无侧支吻合的血管。最近的观点认为除了小动脉外，脑小血管病还应涵盖微动脉、毛细血管，以及小静脉的多种类型血管病变。小血管病按病因分类可分为动脉硬化性、淀粉样血管病变、遗传、炎症、感染、放射性、静脉胶原病等[1]。

与大血管卒中常引起明显临床症状不同，CVSD 起病隐匿，易被忽视。60 岁以上人群中散发性小血管卒中发生率随年龄增加而增加，70 岁以上人群中 CSVD 的发生率可达 80%以上，约为大血管卒中的 5 倍[5-6]。CSVD 初期，注意力下降和执行功能损害较为显著，此外还可出现人格、情绪改变等；中期开始出现较明显的认知功能损害和步态障碍，部分患者还可出现帕金森综合征表现；晚期出现严重的吞咽困

作者介绍：魏文石，神经病学博士，神经病学博士生导师，复旦大学附属华东医院神经内科主任，主任医师。目前担任中国认知障碍学会副主委、中华医学会老年医学分会神经病学学组委员、上海神经康复学会副主委。先后承担国家自然科学基金、上海市科委基础重点项目、上海市自然科学基金等研究。2010 年在英国剑桥大学医院进行临床观摩。曾先后获得复旦大学上海医学院优秀教师、上海市医苑新星等荣誉称号。Email：wenshiwei@aliyun.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1137.036.html（2017-05-16）

难、言语含糊等假性球麻痹症状和痴呆，此时基本丧失自理能力[7-8]。

早期诊断 CVSD 对于改善患者预后有重要意义，而影像学检查对诊断脑小血管病具有核心价值意义。根据脑小血管病影像学表现分为以下几种类型[3,9]：①新发小的皮质下梗死。穿支动脉供血区新发腔隙性梗死，轴位切面显示梗死灶小于 20 mm，部分情况下可大于 20 mm。DWI 序列对新发梗死灶敏感。②可能为血管起源的腔隙。通常位于皮质下，磁共振 T1 序列上表现为圆形或卵圆形的脑脊液样等信号，直径为 3~15 mm；FLAIR 序列上常为中央低信号、周边高信号改变，其产生可能与穿支动脉的梗死或出血有关。③可能为血管起源的白质高信号。又名脑白质病变，在 T_2 序列上为高信号，T1 序列上可表现为低信号或等信号，内部无空腔，形状不固定且可以融合成片。CT 也可以用于显示较严重的脑白质病变情况。常用的脑白质病变量化分级方法为 Fazekas 量表、ARWMC 量表、改良 Scheltens 量表等方法。④血管周围间隙。与脑脊液信号一致，多分布于基底节下部、半球白质区，表现为沿血管走行分布于白质或灰质之间，当截面与血管走行平行时表现为线性，当截面与血管走行垂直时则为直径小于 3 mm的圆形或卵圆形。不过也有部分病例血管周间隙可以扩张到 10~20 mm 并能产生占位效应。⑤脑微出血。在 T2 梯度回波（gradient echo，GRE）序列上表现为圆形或卵圆形低信号，常位于皮质-皮质下交界处，深部灰质、白质、脑干、小脑等部位也好发，在 1.5~3.0 T 磁共振 GRE 序列上直径多为 2~5 mm，偶可到 10 mm 左右。目前普遍认为脑微出血可能与血管淀粉样病变和高血压关系最密切。

此外，CSVD 也可表现为微梗死，常规的 MRI 无法发现，高场强 7 T 以上 MRI 可以检出病灶。

上述所有小血管病（small vessel disease，SVD）的描述并非小血管本身的病变，而只是小血管病变所导致的影像学表现，目前关于小血管病变病因学仍需要更多探索。另外，CSVD 可引起脑萎缩，现在许多研究在尝试将脑萎缩用于评价 CSVD 病变程度或作为其生物标志物[10]。关于 CSVD 发生的病理生理机制及其为何能引起神经损害并导致认知功能障碍的原因至今仍不明确，临床上发现各种不同类型的CSVD 并不是独立出现的，更多情况下是患者可合并 2 种或 2 种以上的 SVD 病变，且各类 CSVD 可相互影响、促进发生，如脑白质病变严重的患者血管周围间隙也更明显[11]。

目前不同影像学类型的脑小血管病的量化量表尚不统一。脑白质病变使用的 Fazekas 量表、ARWMC 量表等较为广泛接受，脑微出血解剖评估量表（microbleed anatomical rating scale，MARS）[12]和脑观察者微出血量表（brain observer microbleed scale，BOMBS）[13]这 2 种较常用的脑微出血评估量表信度尚可，而其他类型脑小血管病目前缺少通用的分级评价标准。影像学改变的部位和数量是评价脑小血管病疾病程度常用的参数，有许多研究尝试从上述特点评价脑小血管病的严重程度并将其与临床表现进行联系，但对于界限的设定及结果的解读缺乏一致性[14-15]。

2 CSVD 与认知功能障碍

以往认为多个部位的大血管卒中导致的皮质病变是引起血管性痴呆的主要原因，1974 年 Hachinski 提出的多发梗死性痴呆（multi-infarct dementia）对 VaD 的诊断产生了重要影响。后来的研究发现其只是 VaD 的病因之一，而表现为多发皮质下损害的小血管病是引起血管性痴呆的主要原因[16]。LADIS 研究发现，在非痴呆患者中，脑小血管病尤其是脑白质损害严重程度与认知障碍明显相关：在完成 3 年随访的 588 例入选对象中有 90 例最终发展成痴呆。LADIS 研究提示脑白质病变是 VaD 的独立危险因素[17-18]。Rotterdam 以 1 077 名 60~90 岁人群为研究对象，发现 94%的无症状梗死（silent infarct）患者影像学表现为基底节区和皮质下腔隙，这些无症状梗死患者随访 3 年，发生认知减退的风险是对照组的 2 倍多[6,19]。Nun 研究结果则提示腔隙性梗死灶使痴呆的发生风险增加 20 倍[20]。脑微出血患者的执行功能、信息处理能力等多项认知功能较无脑微出血的患者有所减退，这些患者发展成痴呆的风险也高[21]。关于血管周围间隙与认知功能损害的研究目前较少，不过已有一些发现提示血管周围间隙扩张与认知障碍的发生存在相关性[22]。多项荟萃分析结果也显示CSVD 与认知功能损害发生有关[23-24]。

3 CSVD 及其认知障碍的发病机制

脑小血管病理改变包括小动脉硬化、粥样斑块、脂质玻璃样变、纤维素样坏死等；脑微出血显微镜下可见血细胞渗出到血管周围间隙，并常伴有血管壁的淀粉样蛋白沉积；脑白质病变区可见脱髓鞘改变、轴突丢失、星形胶质细胞增生、小胶质细胞活化等改变[5]。同类型的小血管病理改变引起的临床症状可不同，如脂质玻璃样变或小动脉硬化引起的腔隙性梗死较少出现急性症状，与认知障碍更相关[3]。这可能与不同脑区的小血管直径和分布情况不同有关。从脑血管的解剖角度来看，脑小血管有 2 个来源：一是起源于大脑前、中、后动脉的穿支血管，二是起源于软脑膜血管，随后穿过皮质到达白质区，因此白质区的血供较薄弱，SVD 发生时更容易引起该区域的损害[25]。CSVD 通常是首先出现在基底节区，随后扩展到周围白质区、软脑膜起源的终末血管支配区、丘脑及小脑白质，最终累及脑干[5]。脑小血管的分布、血管病变类型及进展与脑小血管病的临床症状有密切关系。

脑血管与神经元功能之间有着重要关联。神经血管单元（neurovascular unit，NVU）是一个描述血管、神经元及胶质细

胞等结构关系的概念，NVU 强调血管内皮细胞、胶质细胞、周细胞、平滑肌细胞、神经元、细胞基质等组成成分的相互关联及影响的重要性[26]。NUV 维持神经元的正常生理功能并对受损神经元进行修复，发挥血脑屏障、控制所需物质入脑及有害代谢产物出脑、调节脑部微循环、维持脑内稳态等功能[27]。NVU 的平滑肌细胞可感受脑血流的变化并产生松弛或紧张效应，对脑血流量的自动调节有重要作用[28]。脑小血管病不仅可以破坏血脑屏障，使血管渗出增加，还可以引起脑血流量改变。与正常表现白质相比，白质高信号区的脑血流量明显下降[29]；脑白质病变患者的全脑血流量下降，且与严重程度相关[30]。脑微出血同样可以引起脑血流量变化，尤其是皮质灰质和灰白质交界区附近的微出血与脑血流量下降关联性更明显[31]。小血管病变引起的脑血流量储备下降可能是其引起认知功能损害的病理基础之一。

大血管狭窄可导致脑灌流不足，尽管目前缺少直接临床证据证明大血管狭窄与认知功能损害及脑小血管病之间的关系，但大血管狭窄可能引起无症状梗死，还可以影响脑的血流动力学[32]，这些病理改变与认知功能损害的发生可能有关。动脉僵硬度和脉搏波传导速度反映了血管的老化情况，颈动脉僵硬患者脑血流量增加，可对小血管周围组织产生冲击效应造成组织损害[33]。Wilis 环是保证脑侧支循环的重要结构，一项回溯性研究发现 Wilis 环发育不良的患者脑白质病变也较明显[34]。以上这些研究提示，大血管病变与小血管病变之间存在重要关联。

近年来发现了脑内的类淋巴系统（glymphatic system），部分解释了大脑清除脑组织间隙液中有害物质的方法[35]。Iliff和 Nedergaard 等发现脑脊液可沿着穿通动脉的血管周围间隙到达无血管周围间隙结构的毛细血管床，与组织间隙液发生交换，然后再进入引流静脉的血管周围间隙，通过这一过程起到清除代谢产物甚至是淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的作用。在小血管周围包绕着许多星形胶质细胞，星形胶质细胞终足（endfeet）上的水分子通道 AQP-4 蛋白呈极性分布，可增强脑脊液和组织间隙液的定向引流[36]。由颈动脉注射胆固醇结晶可构建多发微小梗死的小血管病动物模型，该动物模型的脑脊液与组织间隙液的交换发生严重障碍[37]。关于小血管病是否可损害这一途径影响脑内有害物质的清除并影响认知功能有待进一步研究。

CSVD与阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）的病因、临床表现、影像学改变存在重叠。比如脑微出血的常见血管病理改变为小动脉硬化和淀粉样血管病（cerebral amyloid angiopathy，CAA）[31]，后者是由于 β 样淀粉蛋白沉积在血管壁上引起。AD 患者尸检结果显示，50%~90%AD 病人大脑出现不同程度的 CAA 改变，另外约 20%AD 病理阴性的患者也可存在 CAA[38-42]。CSVD 与 AD 之间是否存在因果关系或促进互生关系仍需要进一步研究。β 淀粉样蛋白水平与 CSVD 的发生和进展存在相关性，血浆和脑脊液的 Aβ40 与 Aβ42 水平与脑白质病变、腔隙等小血管病变有关，不过这几者的相关性未确定[43]。近期 1 项研究比较了表现为 AD 相关认知功能障碍患者和表现为皮质下认知功能改变患者的血管周围间隙扩张情况，结果显示半卵圆中心区血管周围间隙扩张程度越严重的患者其临床诊断更趋向 AD，基底节区血管的周围间隙扩张严重程度则与皮质下认知障碍更相关[44]。该研究提示不同部位的 CSVD 与 AD 的发病可能有关，CSVD 在认知功能障碍中可能扮演着不同的角色。

4 CSVD 及相关认知功能障碍的防治

年龄、性别等生理因素是散发型脑小血管病的危险因素，随着年龄增加 SVD 的发生风险增高，女性发生 SVD 的概率也稍高于男性。高血压、高脂血症、胰岛素抵抗等病理因素也与 CSVD 发生有关，控制血管危险因素有助于减少 CSVD 的发生[45]。

皮质下小卒中二级预防研究发现，降低收缩压小于 130 mmHg 可减少腔隙性梗死的复发，但与收缩压控制在 130~149 mmHg 者相比认知功能影响无差别[46]。平均收缩压降低 11.1 mmHg，舒张压降低 4.3 mmHg，可减少 3 年内新发脑白质病变风险达 43%[47]。一部分研究发现低血压也是脑小血管病的危险因素。对于防治 CSVD 的血压控制目标值还需要深入验证。控制血脂对预防大血管卒中已有多个循证医学证据，但对脑小血管病的作用效果目前尚不确定。部分研究发现，已经存在 CSVD 患者应用降脂药物后继发出血风险增高，但这些研究结果也提示降脂治疗有助于缓解腔隙梗死的进展[48]，对其利弊权衡尚需更大规模的研究证实。

小皮层下卒中的二级预防研究（secondary prevention of small subcortical strokes trial，SPS3）还发现，腔隙性梗死患者应用双联抗血小板组（阿司匹林+氯吡格雷）的死亡风险较单用阿司匹林组增高[46]。西洛他唑对于预防 CSVD 患者腔隙性梗死再发生的效果和安全性均优于阿司匹灵[49-50]。西洛他唑有内皮保护、抗炎等作用，研究其对减慢认知功能下降有一定作用[51]。但西洛他唑与其他类型抗血小板药物比较是否可以更好的控制脑小血管病进展及其认知损害目前仍需要多中心、大样本的随机临床试验探讨。AHA/ASA 及国内共识目前未特别推荐西洛他唑[9,52]。CSVD 患者与 AD 患者一样存在脑内胆碱能系统受累的情况。目前在散发型 CSVD 中开展的胆碱酯酶抑制剂治疗研究较少。在 1 项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）患者研究中发现，多奈哌齐对患者总体认知功能改善不明显，对执行功能改善有一定作用[53]。也有研究发现，严重的 CSVD 适当服用 B 族维生素可能会获益[54]。

防治 CSVD 及其引起的认知功能障碍需要从其发病机制着手，而对 CSVD 发病机制目前尚未完全了解。CSVD 作为与年龄相关的疾病，有多个危险因素参与其中，如何控制及在何时开始对这些危险因素进行干预还未有定论。对于 CSVD 的机制研究和干预还有很长的道路要走。

参 考 文 献

[1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease:from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. The Lancet Neurology,2010,9(7):689-701.

[2] Dichgans M,Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment[J]. Stroke,2012,43(11):3137-3146.

[3] Wardlaw JM,Smith C,Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease:insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol,2013,12(5):483-497.

[4] Arboix A,Marti-Vilalta JL. Lacunar stroke[J]. Expert Review of Neurotherapeutics,2009,9(2):179-196.

[5] Thal DR,Grinberg LT,Attems J. Vascular dementia:different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain[J]. Experimental Gerontology,2012,47(11):816-824.

[6] Vermeer SE,Koudstaal PJ,Oudkerk M,et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based rotterdam scan study[J]. Stroke,2002,33(1):21-25.

[7] van der Holst HM,van Uden IW,Tuladhar AM,et al. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism:the RUN DMC study[J]. Neurology,2015,85(18):1569-1577.

[8] Tomimoto H. Subcortical vascular dementia[J]. Neuroscience Research,2011,71(3):193-199.

[9] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志，2015,48(10):838-844.

[10] Smith EE,O'Donnell M,Dagenais G,et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume,cognition,and gait[J]. Annals of Neurology,2015,77(2):251-261.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] Zhu YC,Tzourio C,Soumare A,et al. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age,blood pressure,and MRI markers of small vessel disease:a population-based study[J]. Stroke,2010,41(11):2483-2490.

[15] AdamsHH,Cavalieri M,Verhaaren BF,et al. Rating method for dilated Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging[J]. Stroke,2013,44(6):1732-1735.

[16] O'Brien JT,Thomas A.Vascular dementia[J]. Lancet,2015,386(10004):1698-1706.

[17] van der Flier WM,van Straaten EC,Barkhof F,et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly:the LADIS study[J]. Stroke,2005,36(10):2116-2120.

[18] 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.doi:10.1136/bmj.b2477

[19] Vermeer SE,Prins ND,den Heijer T,et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline[J]. N Engl J Med,2003,348(13):1215-1222.

[20] Snowdon DA,Greiner LH,Mortimer JA,et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease:the Nun study[J]. JAMA,1997,277(10):813-817.

[21] Poels MMF,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.

[22] Riba-Llena I,Nafria C,Mundet X,et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. European Journal of Neurology,2016,23(6):1044-1050.

[23] 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]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry,2013,84(8):893-900.

[24] Debette S,Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging:systematic review and meta-analysis[J]. BMJ,2010,341:c3666.doi:10.1136/bmj.c3666.

[25] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia[J]. Neuron,2013,80(4):844-866.

[26] Hawkins BT,Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease[J]. Pharmacol Rev,2005,57(2):173-185.

[27] Gorelick PB,Scuteri A,Black SE,et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia:a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. Stroke,2011,42(9):2672-2713.

[28] Hill MA,Sun Z,Martinez-Lemus L,et al. New technologies for dissecting the arteriolar myogenic response[J]. Trends in Pharmacol Sci,2007,28(7):308-315.

[29] Marstrand JR,Garde E,Rostrup E,et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities [J]. Stroke,2002,33(4):972-976.

[30] Shi Y,Thrippleton MJ,Makin SD,et al. Cerebral blood flow in

small vessel disease:a systematic review and meta-analysis[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2016,36(10):1653-1667.

[31] Gregg NM,Kim AE,Gurol ME,et al. Incidental cerebral microbleeds and cerebral blood flow in elderly individuals[J]. JAMA Neurology,2015,72(9):1021-1028.

[32] Kitagawa K,Miwa K,Yagita Y,et al. Association between carotid stenosis or lacunar infarction and incident dementia in patients with vascular risk factors[J]. European Journal of Neurology,2015,22(1):187-192.

[33] Poels MM,Zaccai K,Verwoert GC,et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease:the rotterdam scan study[J]. Stroke,2012,43(10):2637-2642.

[34] Ryan DJ,Byrne S,Dunne R,et al. White matter disease and an incomplete circle of Willis[J]. Int J Stroke,2015,10(4):547-552.

[35] Jessen NA,Munk AS,Lundgaard I,et al. The glymphatic system:a beginner's guide[J]. Neurochemical Research,2015,40(12):2583-2599.

[36] Rangroo Thrane V,Thrane AS,Plog BA,et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain[J]. Scientific Reports,2013,3:2582.

[37] Wang M,Ding F,Deng S,et al. Focal solute trapping and global glymphatic pathway impairment in a murine model of multiple microinfarcts[J]. J Neurosci,2017,37(11):2870-2877.

[38] Brenowitz WD,Nelson PT,Besser LM,et al. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes[J]. Neurobiol Aging,2015,36(10):2702-2708.

[39] Ellis RJ,Olichney JM,Thal LJ,et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease:the CERAD experience,Part XV[J]. Neurology,1996,46(6):1592-1596.

[40] Attems J,Jellinger KA,Lintner F. Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy[J]. Acta Neuropathol,2005,10(3):222-231.

[41] Pfeifer LA,White LR,Ross GW,et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function:the HAAS autopsy study[J]. Neurology,2002,58(11):1629-1634.

[42] Thal DR,Griffin WS,de Vos RA,et al. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol,2008,115(6):599-609.

[43] Kaffashian S,Tzourio C,Soumaré A,et al. Plasma beta-amyloid and MRI markers of cerebral small vessel disease:three-city dijon study [J]. Neurology,2014,83(22):2038-2045.

[44] Banerjee G,Kim HJ,Fox Z,et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden[J]. Brain,2017,140(4):1107-1116.

[45] Mok V,Kim JS. Prevention and management of cerebral small vessel disease[J]. J Stroke,2015,17(2):111-122.

[46] Pearce LA,McClure LA,Anderson DC,et al. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke:a secondary analysis from the SPS3 randomised trial[J]. Lancet Neurol,2014,13(12):1177-1185.

[47] Dufouil C,Chalmers J,Coskun O,et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke:the PROGRESS(perindopril protection against recurrent stroke study) magnetic resonance imaging substudy[J]. Circulation,2005,112(11):1644-1650.

[48] Goldstein LB,Amarenco P,Szarek M,et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study[J]. Neurology,2008,70(24 Pt 2):2364-2370.

[49] Nakase T,Sasaki M,Suzuki A. The effect of acute medication with cilostazol,an anti-platelet drug,on the outcome of small vessel brain infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2014,23(6):1409-1415.

[50] Shinohara Y,Katayama Y,Uchiyama S,et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke(CSPS 2):an aspirin-controlled,double-blind,randomised non-inferiority trial[J]. Lancet Neurol,2010,9(10):959-968.

[51] Sakurai H,Hanyu H,Sato T,et al. Effects of cilostazol on cognition and regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease:a pilot study[J]. Geriatr Gerontol Int,2013,13(1):90-97.

[52] Smith EE,Saposnik G,Biessels GJ,et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease:A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke,2017,48(2):e44-e71.

[53] Dichgans M,Markus HS,Salloway S,et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment:a randomised double-blind trial in CADASIL[J]. Lancet Neurol,2008,7(4):310-318.

[54] Cavalieri M,Schmidt R,Chen C,et al. B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke:the vitamins to prevent stroke (VITATOPS) MRI-substudy[J]. Stroke,2012,43(12):3266-3270.

（责任编辑：冉明会）