综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003685

抗血小板聚集药物治疗脑小血管病的研究进展

习亚州[1]，田　雨[2]，范　宽[2]，张鹏举[2]，黄　丽[2]，刘建辉[3]，杨　辉[3]，徐祖才[1]，胡　晓[2]
（1.遵义医科大学附属医院神经内科，遵义　563000；2.贵州省人民医院神经内科，贵阳　550002；
3.贵州中医药大学第二附属医院神经内科，贵阳　550002）

【摘　要】脑小血管病（cerebral small vessel disease，CSVD）是引发痴呆和卒中的常见病因。CSVD发病机制复杂，目前尚缺乏特异的治疗药物，以防治高危因素及对症治疗为主。近年来，CSVD在抗血小板聚集药物治疗方面发展迅速，本文结合国内外最新研究成果，对抗血小板聚集药物治疗CSVD研究进展进行综述，以期为临床规范应用抗血小板聚集药物治疗CSVD提供参考。

【关键词】脑小血管病；抗血小板聚集药物；急性脑卒中；隐匿性
【中图分类号】R743.9　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-04-29

Research advances in the treatment of cerebral small vessel disease with anti-platelet aggregation drugs

Xi Yazhou[1], Tian Yu[2], Fan Kuan[2], Zhang Pengju[2], Huang Li[2], Liu Jianhui[3], Yang Hui[3], Xu Zucai[1], Hu Xiao[2]
(1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; 2. Department of Neurology, Guizhou Provincial People's Hospital; 3. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common cause of dementia and stroke, with a pathogenesis that is complex and lacks specific therapeutic drugs. Current management methods primarily involve preventing and controlling high-risk factors and symptomatic treatment. In recent years, rapid advancement in the treatment of CSVD with anti-platelet aggregation drugs has been observed. In this article, we review the research advances in the treatment of CSVD with anti-platelet aggregation drugs through analysis of the latest research results in China and globally, providing a reference for standardized treatment of CSVD using these drugs.

【Key words】cerebral small vessel disease; anti-platelet aggregation drug; acute stroke; covert

脑小血管病（cerebral small vessel disease，CSVD）是指各种病因引起脑部小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉及小静脉病变所致的一系列临床影像综合征，临床上主要表现为认知功能障碍、步态异常、二便障碍、急性脑卒中和锥体外系症状以及精神障碍等。磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）表现为近期皮质下小梗死、腔隙性脑梗死、脑微出血（cerebral microbleed，CMB）、脑白质高信号（white matter hyperintensity，WMH）、脑萎缩、血管周围间隙扩大、脑皮质表面铁沉积、脑皮质的微梗死、偶发DWI阳性病灶[1]。CSVD占急性缺血性脑卒中病因的25%，可导致45%~65%的痴呆，经常与阿尔茨海默病并存，导致严重认知功能障碍[2-3]。CSVD发病率与年龄呈正相关，随着我国人口老龄化，其发病率逐年上升，给家庭和社会带来了巨大的经济负担。

CSVD作为一种常见的内源性脑微小血管病变，分为急性和非急性。急性CSVD指在脑小血管支配区域发生的急性脑卒中，包括缺血性（腔隙性脑梗死）和出血性卒中（高血压相关脑出血和脑淀粉样血管病相关脑出血）[4]。非急性

作者介绍：习亚州，Email：xiyazhouzmu@163.com，
研究方向：脑血管病。
通信作者：胡　晓，Email：18096105119@163.com。
基金项目：国家自然科学地区科学基金资助项目（编号：82060228）；贵州省高层次人才创新创业择优资助项目［2021］05；贵州省科技厅支撑计划资助项目（编号：黔科合支撑［2021］一般077）；贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题资助项目（编号：QZYY-2023-052）；贵州省卫生健康委科学技术基金资助项目（编号：gzwkj2023-006）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241226.1630.038（2024-12-27）

CSVD可表现为认知、步态、情感、二便障碍等慢性进展性症状，或仅有影像学征象而无临床症状的隐匿性脑小血管病（convert cerebral small vessel disease，ccVSD）。目前CSVD尚无特异性治疗方式，主要是针对高危因素的治疗，包括控制血压、血糖及降脂等[5]。健康的生活方式也很重要，如戒烟、健康饮食、避免肥胖、充足睡眠及适当体育锻炼。近年来，抗血小板聚集药物作为治疗缺血性脑卒中的三大基石之一，在CSVD的临床应用中备受关注。CSVD具有脑梗死和出血双向性特点，故在使用抗血小板聚集药之前，需要进行脑出血的风险评估，血压控制不佳和变异性大、严重WMH以及CMB数量多的患者应当慎用[6]。目前研究表明不同类型的CSVD选择抗血小板聚集治疗方案不同，本文对抗血小板聚集药物治疗CSVD的研究进展做一综述。

1 急性缺血性CSVD的发病机制及分类

急性缺血性CSVD是指病灶发生在颅内小血管支配范围内的急性缺血性脑卒中，其发病机制主要是动脉内皮细胞损伤、脂质玻璃样变性、微动脉粥样硬化导致小血管本身病变，以及血小板活化黏附后，激活凝血系统形成的小栓子堵塞小血管和载体动脉病变引起小动脉闭塞或低灌注[7-9]。可根据病灶大小分为：急性腔隙性脑梗死、小动脉闭塞型脑梗死和急性脑微梗死。其中，急性腔隙性脑梗死指在脑影像检查（CT/MRI）发现直径≤20 mm的责任急性梗死灶，临床表现可为腔隙综合征，是CSVD的主要类型，CSVD导致的腔隙性脑梗死占缺血性脑卒中的20%~30%[10]，其中皮质下区域是最常见的发生部位，称为新发皮质下小梗死；小动脉闭塞型脑梗死需除外大动脉闭塞和心源性卒中，无大脑皮质受累的表现，临床上也可有腔隙综合征表现，梗死灶直径<15 mm或正常；而急性脑微梗死是比腔隙性脑梗死更小的急性梗死病灶，其直径≤5 mm[4]。

2 抗血小板聚集药物在急性缺血性CSVD中的应用

目前缺乏足够证据证实抗血小板聚集药物在治疗动脉粥样硬化大血管病与CSVD之间的疗效存在明显差异。研究发现，重度WMH患者进行抗血小板聚集治疗是导致出血性脑卒中的独立危险因素，然而鉴于出血性脑卒中的发生率低，抗血小板聚集治疗仍能让CSVD患者在急性缺血性脑卒中二级预防中获益[11]。近来研究表明，伴有中至重度WMH的急性小动脉闭塞卒中患者，使用抗血小板药物聚集药物治疗，能减轻急性缺血性卒中的进展并改善患者3个月后神经功能障碍[12]，提示给予急性缺血性CSVD患者抗血小板聚集药物治疗是合理的。

2.1 急性缺血性CSVD的抗血小板聚集药物治疗方案

对于急性缺血性脑卒中患者发病24 h内，非心源性轻型（NIHSS评分≤3分）缺血性脑卒中患者，中国脑血管病临床管理指南推荐双联抗血小板（阿司匹林联合氯吡格雷）聚集治疗（以下简称“双抗”）21 d[13]，起病30 d内伴有症状性颅内动脉严重狭窄（血管狭窄率70%~99%）的缺血性脑卒中患者需使用双抗治疗90 d[14]。表明对非CSVD的缺血性脑卒中患者，选择性给予双抗治疗是合理的。然而，急性CSVD具有梗死和出血双向性的特点，抗血小板聚集治疗应该更加谨慎。在北美、拉丁美洲和西班牙82个临床中心进行的SPS3试验，纳入CSVD引发的急性腔隙性脑梗死患者，比较单药抗血小板聚集（阿司匹林325 mg/d）与双抗（阿司匹林325 mg/d+氯吡格雷75 mg/d）预防卒中复发的风险，结果显示抗血小板聚集药物治疗能降低CSVD患者卒中复发风险，且与单抗治疗相比，双抗治疗并未进一步降低卒中复发率，反而显著增加脑出血和死亡的风险[15]，表明抗血小板聚集药物单药治疗在急性缺血性CSVD患者中更安全。

2.2 抗血小板聚集药物在CSVD患者中的选择

目前报道应用于CSVD治疗的抗血小板聚集药物主要有阿司匹林、氯吡格雷及西洛他唑。

2.2.1 阿司匹林 阿司匹林是环氧合酶-1（cyclooxygenase-1，COX-1）抑制剂，可通过不可逆地抑制巨核细胞和血小板内的COX-1，阻断血栓素A2的生成达到抗血小板聚集的作用。阿司匹林是缺血性脑卒中二级预防中最常用的抗血小板药物，常见的不良反应有胃肠道不适、痛风、过敏、眩晕及耳鸣。有研究显示，单用阿司匹林治疗急性皮质下梗死的CSVD，可降低卒中复发风险[16]。但是，研究表明，使用阿司匹林治疗的脑淀粉样血管病，患者复发脑出血的风险增加[17]。目前，阿司匹林被推荐用于非心源性脑卒中及短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）患者的二级预防，然而，针对CSVD的治疗，阿司匹林并不是常用的一级预防方案[18]。

2.2.2 氯吡格雷 氯吡格雷是临床常用的一种P2Y12受体抑制剂，其活性代谢物与多种肝细胞色素P-450同工酶作用完成2个连续的氧化反应，产生活性硫醇代谢物，并与二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）受体P2Y12的血小板表面不可逆结合，通过阻断ADP抑制血小板活性进而达到抗血小板聚集的作用。氯吡格雷的抗血小板聚集治疗作用在不同个体间存在差异，约5%~40%患者在常规剂量治疗中达不到预期疗效，存在氯吡格雷药物抵抗现象，甚至可诱发严重缺血性事件[19]。目前研究表明药物代谢酶*CYP2C19*基因多态性是导致氯吡格雷抵抗的独立危险因素，因此检测*CYP2C19*基因型有助于指导临床中抗血小板药物的应用[20]。研究发现，氯吡格雷的活性代谢产物可穿透血脑屏障并阻止

小胶质细胞损伤血管内皮细胞或神经元释放 ATP 的部位，进而降低痴呆风险[21]。在 CSVD 患者中氯吡格雷相比阿司匹林，更能改善 CSVD 患者认知功能障碍，降低痴呆事件的风险[22]。但目前氯吡格雷在 CSVD 中临床应用中的研究报道相对较少，有待多中心大样本临床研究进一步论证氯吡格雷治疗 CSVD 的有效性和安全性。

2.2.3 西洛他唑 西洛他唑是一种磷酸二酯酶Ⅲ（phosphodiesterase Ⅲ，PDEⅢ）抑制剂，通过增加血小板内环氧化酶-2，抑制血小板聚集，进而改善大脑血液循环治疗缺血性脑卒中。研究发现，西洛他唑在缺血性脑卒中神经保护方面具有重要作用[23]。此外，使用西洛他唑治疗大脑中动脉栓塞的缺血性脑卒中动物模型，可增加脑梗死病灶周围的血流量，挽救缺血半暗带，减少缺血导致的脑白质损伤[24]。近年来，CSPS.com、PICASSO、ECLIPse 和 CHALLENGE 等大型队列研究发现西洛他唑治疗 CSVD 具有诸多优势。CSPS.com 观察使用抗血小板聚集药物的非心源性栓塞型缺血性脑卒中患者，与单独使用阿司匹林或氯吡格雷相比，西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷治疗缺血性脑卒中患者，其卒中复发率降低，且没有增加严重或危及生命的出血风险[25]。PICASSO 试验以合并 CMB 和 WMH 的缺血性脑卒中患者为观察对象，发现西洛他唑抗血小板聚集治疗降低了卒中复发、继发出血的风险，且优于阿司匹林[26]。此外，ECLIPse 研究显示，西洛他唑可降低 CSVD 患者脑动脉硬化程度，减轻 WMH 进展[27]。还有一项荟萃分析也提出，西洛他唑可用于合并多发性 CMB 和 WMH 患者的二级预防，使缺血性脑卒中患者的复发风险明显低于阿司匹林和氯吡格雷[28]，而针对既往脑出血或颅内多发 CMB 的患者，使用西洛他唑治疗引发的脑出血的风险也明显低于阿司匹林[29]。CHALLENGE 以中度或重度 WMH 且颅脑 MRI 检测到至少 1 个腔隙性梗塞的 CSVD 患者为研究对象，西洛他唑相比阿司匹林，能更好地减轻 WMH 并降低缺血性血管事件发生的风险[30]。上述研究结论均提示西洛他唑用于 CSVD 患者能降低急性缺血或出血性脑卒中的发生风险、改善 WMH，临床疗效优于阿司匹林和氯吡格雷。

认知功能障碍是 CSVD 最常见临床症状，1 项动物实验使用脑慢性再灌注不足的模型鼠，观察西洛他唑治疗血管性痴呆的作用，发现西洛他唑可以通过抑制内皮黏附分子表达、减轻神经炎症反应，来改善模型鼠白质损害及认知功能障碍[31]。此外，西洛他唑治疗缺血性脑卒中，可降低患者发生痴呆的风险[32]。西洛他唑治疗伴有外周动脉闭塞性疾病的阿尔茨海默病患者，也能够改善患者认知[33]。还有临床研究表明西洛他唑能有效改善老年性痴呆和血管性痴呆患者的认知功能障碍[34]。LACI-1 研究开展随机对照试验发现西洛他唑联合单硝酸异山梨酯治疗可以改善 CSVD 患者的脑血管功能[35]。进一步进行 LACI-2 临床随机对照研究证实，西洛他唑和单硝酸异山梨酯联合使用治疗 CSVD 患者，耐受性良好且安全性高，可以减少卒中复发和急性腔隙性脑梗死后的认知功能障碍，并可预防 CSVD 出血及提高生活质量[36]。

3 抗血小板聚集药物在 ccSVD 中的应用

ccSVD 又称为“无症状”或“隐蔽性”CSVD，研究表明 ccSVD 会增加卒中、痴呆及死亡等不良结局风险[37]。最新数据显示 ccSVD 在低、中等收入国家的患病率很高[38]，已成为重大的公共卫生问题，针对高危人群早期预防、及时干预具有重要意义[39]。Sato H 等[40]调查了阿司匹林对 ccSVD 的预防作用，发现阿司匹林治疗能减少深部 WMH 和基底节区新发无症状性腔隙性脑梗死。无症状性腔隙性脑梗死与认知和运动障碍的发生发展密切相关，可以进行抗血小板聚集治疗预防 ccSVD 进展[41]。2017 年美国卒中协会发布关于 ccSVD 患者卒中预防科学声明中指出在有指征的情况下，对合并 CMB 患者给予抗血小板聚集药物治疗是合理的，开始抗血小板聚集治疗前不需要 MRI 筛查 CMB[42]。

但合并 CMB 的 CSVD 患者及其 CMB 的负荷量，是使用抗血小板聚集药物治疗的主要风险。长期使用阿司匹林抗血小板聚集治疗的缺血性脑卒中患者，发生脑深部 CMB 的风险会增高[43]，还有研究显示合并 CMB 是轻型缺血性卒中患者预后不良的重要预测因素[44]，双联抗血小板聚集治疗可降低 CMB 导致的卒中复发风险，但是却增加了继发脑出血的风险[45]。因此，有研究表明对于 WMH 合并少量 CMB（<5 个）时，可以合理使用抗血小板聚集药物防止缺血性脑卒中的发生[6]；但是对于收缩压>180 mmHg、CMB 数量≥5 个等具有脑出血高危风险患者，应该慎用抗血小板聚集药物[46]。

2021 年欧洲卒中组织发布的 ccSVD 管理指南[47]，不建议对 ccSVD 患者进行抗血小板聚集药物治疗来预防急性脑卒中、心血管不良事件、认知功能障碍或痴呆的发生，并提出使用抗血小板药物来预防 ccSVD 的进展对老年患者（≥70 岁）可能是有害的。2022 年，一项荟萃分析表明阿司匹林可有效预防脑卒中，但会增加总体出血风险，不建议使用阿司匹林治疗 ccSVD[48]。总体来说，对于 ccSVD 抗血小板治疗存在争议，但是越来越多的研究推荐 ccSVD 患者暂不使用抗血小板聚集治疗，或根据 CMB 负荷量谨慎选择。

4 结 语

针对急性缺血性 CSVD 患者，建议使用单种抗血小板聚集药物治疗，可预防卒中复发并降低出血风险。众多抗血小板聚集药物中，西洛他唑可能是更为安全的选择，可显著降

低急性缺血性卒中复发和CMB发生风险、改善WMH及认知功能。针对ccSVD患者，目前研究推荐暂不使用抗血小板聚集药物治疗，或根据CMB负荷量谨慎选择。CSVD抗血小板聚集药物的应用，应该根据有无急性卒中发作病史、临床症状及影像学表现等权衡获益与风险后慎重选择，并制定个体化的治疗方案。

参 考 文 献

[1] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(7): 602-618.

[2] Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, et al. Cerebral small vessel disease: a review[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(3): 349-356.

[3] Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(7): 961-984.

[4] 吴 波，刘 鸣. 重视急性脑小血管病的诊治与研究[J]. 中华神经科杂志，2021，54(10)：983-993.

Wu B, Liu M. Importance of the diagnosis, treatment and research of acute cerebral small vessel disease[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(10): 983-993.

[5] Guo YQ, Li YP, Liu XK, et al. Assessing the effectiveness of statin therapy for alleviating cerebral small vessel disease progression in people ≥75 years of age[J]. BMC Geriatr, 2020, 20(1): 292.

[6] 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指南2020[J]. 中华神经科杂志，2022，55(8)：807-818.

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease 2020[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(8): 807-818.

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

[8] Bradley CP, Berry C. Microvascular arterial disease of the brain and the heart: a shared pathogenesis[J]. QJM, 2023, 116(10): 829-834.

[9] 武 燕，李 敏，蔺洪翔，等. 缺血性脑卒中抗血小板治疗的研究进展[J]. 中国全科医学，2015，18(23)：2865-2869.

Wu Y, Li M, Lin HX, et al. Research progress on anti- platelet therapy for ischemic stroke[J]. Chin Gen Pract, 2015, 18(23): 2865-2869.

[10] 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.

[11] Park JH, Kwon SU, Kwon HS, et al. Prior intracerebral hemorrhage and white matter hyperintensity burden on recurrent stroke risk[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17406.

[12] Sohn JH, Kim C, Sung JH, et al. Effect of pre-stroke antiplatelet use on stroke outcomes in acute small vessel occlusion stroke with moderate to severe white matter burden[J]. J Neurol Sci, 2024, 456: 122837.

[13] 刘丽萍，周宏宇，段婉莹，等. 中国脑血管病临床管理指南（第2版）（节选）：第4章 缺血性脑血管病临床管理推荐意见[J]. 中国卒中杂志，2023，18(8)：910-933.

Liu LP, Zhou HY, Duan WY, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (second edition) (excerpt)—chapter four clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases[J]. Chin J Stroke, 2023, 18(8): 910-933.

[14] 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. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022[J]. 中华神经科杂志，2022，55(10)：1071-1110.

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2022[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(10): 1071-1110.

[15] SPS Investigators, 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.

[16] 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.

[17] Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy[J]. Neurology, 2010, 75(8): 693-698.

[18] Singh A, Bonnell G, De Prey J, et al. Small-vessel disease in the brain[J]. Am Heart J Plus, 2023, 27: 100277.

[19] Karaźniewicz-Łada M, Danielak D, Burchardt P, et al. Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(2): 155-164.

[20] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(5): 959-967.

[21] Lou NH, Takano T, Pei Y, et al. Purinergic receptor P2RY12-dependent microglial closure of the injured blood-brain barrier[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(4): 1074-1079.

[22] Pan D, Rong XM, Li HH, et al. Anti-platelet therapy is associated with lower risk of dementia in patients with cerebral small vessel disease[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 788407.

[23] Kherallah RY, Khawaja M, Olson M, et al. Cilostazol: a review of basic mechanisms and clinical uses[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(4): 777-792.

[24] Honda F, Imai H, Ishikawa M, et al. Cilostazol attenuates gray and white matter damage in a rodent model of focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2006, 37(1): 223-228.

[25] Nishiyama Y, Kimura K, Otsuka T, et al. Dual antiplatelet therapy with cilostazol for secondary prevention in lacunar stroke: sub-

analysis of the CSPS. com trial[J]. Stroke, 2023, 54(3): 697-705.

[26] Kim BJ, Kwon SU, Park JH, et al. Cilostazol versus aspirin in ischemic stroke patients with high-risk cerebral hemorrhage: subgroup analysis of the PICASSO trial[J]. Stroke, 2020, 51(3): 931-937.

[27] Han SW, Song TJ, Bushnell CD, et al. Cilostazol decreases cerebral arterial pulsatility in patients with mild white matter hyperintensities: subgroup analysis from the Effect of Cilostazol in Acute Lacunar Infarction Based on Pulsatility Index of Transcranial Doppler (ECLIPse) study[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 38(3): 197-203.

[28] McHutchison C, Blair GW, Appleton JP, et al. Cilostazol for secondary prevention of stroke and cognitive decline: systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2020, 51(8): 2374-2385.

[29] Park HK, Lee JS, Kim BJ, et al. Cilostazol versus aspirin in ischemic stroke with cerebral microbleeds versus prior intracerebral hemorrhage[J]. Int J Stroke, 2021, 16(9): 1019-1030.

[30] Kim BC, Youn YC, Jeong JH, et al. Cilostazol versus aspirin on white matter changes in cerebral small vessel disease: a randomized controlled trial[J]. Stroke, 2022, 53(3): 698-709.

[31] Kitamura A, Manso Y, Duncombe J, et al. Long-term cilostazol treatment reduces gliovascular damage and memory impairment in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4299.

[32] Tai SY, Chien CY, Chang YH, et al. Cilostazol use is associated with reduced risk of dementia: a nationwide cohort study[J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(3): 784-791.

[33] Chien CF, Huang LC, Li KY, et al. Cognitive effects of cilostazol in Alzheimer's dementia patients with peripheral arterial occlusive disease: a case-control study[J]. Geriatr Gerontol Int, 2023, 23(3): 194-199.

[34] Yanai, Endo S. PDE3 inhibitors repurposed as treatments for age-related cognitive impairment[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(6): 4306-4316.

[35] Blair GW, Janssen E, Stringer MS, et al. Effects of cilostazol and isosorbide mononitrate on cerebral hemodynamics in the LACI-1 randomized controlled trial[J]. Stroke, 2022, 53(1): 29-33.

[36] Wardlaw JM, Woodhouse LJ, Mhlanga II, et al. Isosorbide mononitrate and cilostazol treatment in patients with symptomatic cerebral small vessel disease: the lacunar intervention trial-2(LACI-2) randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2023, 80(7): 682-692.

[37] Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, et al. Asymptomatic cerebral small vessel disease: insights from population-based studies[J]. J Stroke, 2019, 21(2): 121-138.

[38] Lam BYK, Cai Y, Akinyemi R, et al. The global burden of cerebral small vessel disease in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1): 15-27.

[39] Hannawi Y, Vaishnav A, Coskun EP, et al. Covert cerebral small vessel disease: ready for clinical prime time[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(24): e029891.

[40] Sato H, Koretsune Y, Fukunami M, et al. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Circ J, 2004, 68(5): 410-416.

[41] Bilski AE, Aparicio HJ, Gutierrez J, et al. Antiplatelet therapy or not for asymptomatic/incidental lacunar infarction[J]. Stroke, 2023, 54(7): 1954-1959.

[42] 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): 44-71.

[43] Naka H, Nomura E, Kitamura J, et al. Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(6): 834-840.

[44] Sakuta K, Yaguchi H, Sato T, et al. The impact of cerebral microbleeds presence on outcome following minor stroke treated with antiplatelet therapy[J]. Front Neurol, 2020, 11: 522.

[45] Wang M, Yang YY, Wang YJ, et al. Dual antiplatelet therapy in acute ischaemic stroke with or without cerebral microbleeds[J]. Eur J Neurosci, 2023, 57(7): 1197-1207.

[46] Soo YO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs benefit of antithrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds[J]. J Neurol, 2008, 255(11): 1679-1686.

[47] Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(2): Ⅳ.

[48] Gdovinova Z, Kremer C, Lorenzano S, et al. Aspirin for primary stroke prevention; evidence for a differential effect in men and women [J]. Front Neurol, 2022, 13: 856239.

（责任编辑：曾　玲）