

· 综述 ·

脑小血管病及其相关的认知功能障碍研究进展

侯小顺,朱东亚*

南京医科大学药学院,江苏 南京 211166

[摘要] 脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一系列与年龄相关的、涉及多种致病因素的血管性疾病。越来越多的证据表明CSVD与认知功能障碍的发生密切相关,但CSVD及其如何对认知功能产生影响的发病机制尚未明确,目前还没有确定的治疗策略来预防或治疗CSVD。本文结合CSVD的定义与分类、病理生理以及动物模型,对CSVD及相关认知功能障碍的临床研究和治疗进行综述。

[关键词] 脑小血管病;认知功能障碍;临床研究;治疗

[中图分类号] R743.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)06-920-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20200628

Research progress of cerebral small vessel disease and related cognitive dysfunction

HOU Xiaoshun, ZHU Dongya*

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Cerebral small vessel disease (CSVD) is a series of age-related vascular disease that involves in a variety of pathologies. Increasing evidence has shown that CSVD is closely related to the occurrence of cognitive function. At present, the pathogenesis of CSVD and how it affects cognition are not yet fully understood, so there are no established treatment strategies for either preventing or treating CSVD. Combining the definition, classification, pathophysiology, and animal models of CSVD, this article reviews the clinical research and treatment of CSVD and related cognitive dysfunction.

[Key words] cerebral small vessel disease; cognitive dysfunction; clinical research; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06): 920-926]

随着我国人口老龄化加速,认知功能障碍在中老年人中越来越普遍,给患者家庭和社会带来严重的负担。血管因素是引起认知功能损害最主要的危险因素,除了大血管病变外,在脑内分布广泛的小血管病变也可造成进展性认知损害,各种血管病变所导致的认知损害约占所有认知损害的70%^[1],脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)早期起病隐匿、发展缓慢,临床上误诊或漏诊率较高,目前医患双方对CSVD越来越关注。大量围绕CSVD与认知功能障碍的相关性研究已经开展或完成,但都没有得出确切统一的结论。因此本文综述CSVD相

关的最新研究进展,进一步理清CSVD与认知功能障碍之间的关系,以期对CSVD及相关认知功能障碍的临床治疗、预防以及早期干预提供一定的指导作用。

1 CSVD的定义与分类

脑小血管包括软脑膜血管网发出短皮质动脉和长髓质动脉、大脑前动脉发出的Heubner回返动脉、大脑中动脉发出的豆纹动脉、大脑后动脉近端和后交通动脉发出的穿丘动脉及基底动脉发出的脑穿支动脉等。CSVD则是由多种病变损伤脑内小血管而导致的一系列病理改变和临床综合征,主要累及血管直径在50~400 μm的微小血管^[2-3],是血管性认知损害(vascular cognitive impairment,

[基金项目] 国家自然科学基金(81870912)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dyzhu@njmu.edu.cn

VCI)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)常见的病因之一。

根据病因学分类,CSVD主要分为小动脉硬化性血管病、散发及遗传性脑血管病、其他类型的遗传性小血管病、炎症及免疫相关的小血管病、静脉胶原病以及其他类型的小血管病这几类。而根据常见的影像学特征,CSVD主要分为腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙扩大(enlarged perivascular space, EPVS)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)和脑萎缩,这些病变均可单独或同时存在。目前临床上CSVD的诊断主要借助影像学手段^[4],同时结合临床表现和相应的生物标志物检测。

2 CSVD的病理生理机制

目前CSVD的发病机制尚不明确,大量研究认为CSVD的病理生理机制可能与慢性缺血/低灌注、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)受损、内皮功能障碍以及炎症等过程有关。其中微小血管的结构改变和深部穿支动脉损伤是CSVD最重要的病理特征,可直接导致脑血流降低,形成慢性缺血/低灌注状态,进而引起髓鞘丢失、选择性少突胶质细胞凋亡和轴突损伤。脑内小动脉的急性闭塞造成供血区脑组织的急性缺血,进而形成LI。此外长期慢性缺血或低灌注也会损伤动脉血管壁的内皮细胞,引起血管平滑肌细胞衰竭,进一步降低血流量,加重缺血损伤。

BBB功能障碍也被证明是CSVD发生的重要机制^[5],BBB是由内皮细胞、紧密连接蛋白、基底膜、周细胞以及星型胶质细胞组成的屏障样结构,通过选择性渗透对脑组织进行保护。BBB受损时,紧密连接蛋白的正常结构和内皮细胞功能均受到破坏,引起屏障通透性增加,血液中的蛋白和脂质成分渗透进入血管壁和周围的脑实质,最终导致血管周围的继发性水肿和神经元损伤。有假设提出^[6],年龄的增长和慢性高血压会加剧动脉硬化,脑血流自我调节能力减弱,脑内小动脉通过增加血流速度和血流搏动来应对脑血压的波动,这些血流动力学变化将导致BBB的内皮损伤,并通过剪切力改变BBB通透性。此外,Muñoz等^[7]采用动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DEC-MRI)和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)来分别评价BBB的渗透性和脑白质的完

整性,发现BBB渗透压的增加导致脑白质高信号的总负担增加,提示BBB渗透功能的改变参与CSVD的病理损伤过程。

BBB功能障碍是内皮功能损伤的结果,因此内皮功能损伤也被认为参与了CSVD的发病机制,这一过程在CMB和EPVS的发展中尤为重要^[8]。慢性炎症可诱导血管内皮损伤,降低脑血流调节能力,而受损血管周围的炎症因子又会产生毒性物质,进一步损伤脑组织。目前,大量研究尝试通过内皮损伤标志物和炎症标志物来研究CSVD发生发展过程,包括血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6以及纤维蛋白原等^[9]。Rouhl等^[10]对163例LI首发患者进行检测分析发现,LI患者血清中可溶性ICAM-1和CRP水平较正常组更高;新喋呤作为单核/巨噬细胞激活的标志物之一,可以诱导血管内皮损伤,进而增加黏附分子的产生,该研究也发现其水平与基底核EPVS数量呈正相关,提示内皮功能障碍和炎症反应可能与CSVD的发病机制有关。此外,有研究发现LI患者血清总Hcy浓度显著升高,并且与脑动脉阻力独立相关^[11],进一步研究发现Hcy引起的氧化应激可能是CSVD相关内皮功能紊乱的原因。

3 CSVD与认知障碍的相关性

高龄、高血压、动脉粥样硬化以及不良的生活方式等均是CSVD的高风险因素,因此CSVD以及相关的认知功能障碍在中老年人群中多见。其中CSVD引起的认知损害主要涉及注意力、处理速度、执行功能等认知域,而记忆的损害相对较轻。VD是认知损害累积发展的结果,最终导致日常生活、学习、工作以及社交能力显著下降。

3.1 LI与认知功能障碍

作为CSVD的重要组成部分,LI是卒中后认知衰退和痴呆的早期信号之一。基于对腔隙性脑血管病的长期临床观察,目前认为LI是弥漫性和进展性CSVD的局灶性表现,当腔隙性病发展累积到一定程度时,能够引起认知损害甚至痴呆。McHutchison等^[12]通过对151例皮质下LI患者进行长达3年的随访,发现有66例患者存在不同程度的认知损害,并且这些确诊有认知损害的患者在注意力与定位、记忆、语言以及视觉空间对应的测试中表现不佳。LI发生的数量和部位也影响特定认知

域的认知水平,Parfenow等^[13]发现静息性LI患者通常在神经心理学测验中表现较差,整体认知功能急剧下降,其中丘脑部位的静息性梗死主要影响记忆水平,而非丘脑部位的静息性梗死主要影响运动速度。此外,静息性LI的发生会使包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在内的痴呆以及中风的患病风险增加1倍以上。额叶-皮层下神经环路参与记忆、执行以及信息处理等多个认知域的调控,LI导致认知功能障碍的机制可能与额叶-皮层下纤维连接破坏有关。

3.2 WMH与认知功能障碍

对脑白质病变深入研究发现,WMH患者伴有不同程度的认知损害和情感障碍,随着病情的进展最终发展为痴呆^[14-16],WMH主要影响执行功能、注意力与工作记忆、信息处理速度等^[17],其中发生的部位、病变大小与认知功能障碍的发生存在一定相关性。Qi等^[18]对115例非痴呆社区老人(年龄 ≥ 50 岁)进行9年的随访,采用改良Scheltens量表和胆碱能通路高信号评分量表评估不同脑区WMH的严重程度,采用简易智力精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评价认知水平,在校正了年龄、性别、教育水平、高血压、糖尿病等混合因素后,MMSE评分平均每年下降0.224,结合MRI结果发现可能是脑室周围与皮质下的WMH引起。研究人员也发现伴有脑室周围和皮质下WMH的老年人群信息处理速度普遍下降,进一步研究发现,这可能与脑室周围的皮质到皮质下高度密集的长连接纤维损伤有关^[19]。此外,WMH和AD的发生密切相关,顶叶部位的WMH被认为是预测AD发生的独立因素^[20]。Salvadó等^[21]发现WMH的发生与AD的高风险遗传因素——载脂蛋白E(ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因的出现具有一定相关性^[22]。对于WMH的发生机制,Román等^[23]认为WMH导致认知损害可能与胆碱能神经元损伤有关,脑白质病变能够引起胆碱能神经元纤维束损伤或缺失,从而破坏大脑认知网络完整性,进而产生认知障碍。

3.3 EPVS与认知功能障碍

研究表明,EPVS影响认知水平并能促使VD的发生^[24],Zhu等^[25]发现EPVS高负荷的患者在随访期间痴呆的发生风险显著增加,同时,基底节处EPVS较白质部位的EPVS引起认知功能损害的概率更大。Huijts等^[26]对189例高血压或EPVS患者进行MRI检测以及神经心理学评估,校正了脑白质病变、年龄、性别以及脑中风等因素后,发现基底节

处EPVS能导致信息处理速度下降,而半卵圆中心处的EPVS始终与各个认知域无独立相关性。而在另一项研究中^[27],纳入了430例缺血性脑卒或短暂性脑缺血发作的老年患者,除了发现年龄、高血压以及深部WMH与EPVS的发生相关外,逻辑回归分析结果表明,仅基底节处EPVS在随访1年后与认知损害存在显著相关性,同时,基底节处EPVS的数量与非文字推理能力以及视觉空间能力降低有关^[28],因此可以说明EPVS与认知功能障碍密切相关,同时引起的认知损害可能和EPVS发生的位置与数量有关。由于EPVS常与WMH或CMB同时发生,因此EPVS尚不能作为认知功能障碍发生的独立因素。

3.4 CMB与认知功能障碍

CMB出血量小且早期一般不表现出临床症状,所以CMB导致的认知损害常常被忽略。随着颅脑影像技术的成熟,人们逐渐发现CMB常与认知功能损害伴随发生。Yang等^[29]对特定人群进行检查发现,与不伴有CMB的人群相比,伴有CMB的人群表现出不同程度的认知损害,尤其在视觉空间与执行功能、记忆以及抽象思维3个认知域。Kobalava等^[30]发现伴有3个及以上CMB病灶的患者,其整体的认知功能、记忆水平以及信息处理速度均出现一定程度的下降。Akoudad等^[31]对3257例非痴呆人群进行长达6年的跟踪调查,通过家庭随访和各种物理测试发现,当CMB病灶数量超过4个时,其在随访期间的数字-字母转换任务、语言流利度测试、Stroop测试、即时单词学习测试和普渡板钉测试中的表现受到不同程度的损害。当出现多个脑叶微出血病灶时,其在语言流利度测试、Stroop测试、单词学习测试中的表现不佳,主要引起记忆功能、执行功能以及信息处理速度损害;当出现多个脑深部或幕下微出血病灶时,其在普渡板钉测试的表现不佳,多导致信息处理速度和运动速度下降。Xu等^[32]通过大样本的病例分析得到了类似结果,因此,CMB的位置及数量可能与特定认知域的认知损害相关。此外,Bergeron等^[33]在小鼠CMB造模6周后,通过矿场、高架十字迷宫、Barnes迷宫以及配对学习任务来评价动物的运动与认知水平,发现CMB小鼠的位置偏爱记忆与视觉空间记忆水平较正常小鼠显著下降,而运动能力不受影响,进一步证明了CMB与认知功能障碍的相关性。其中潜在的机制可能与炎症、BBB功能障碍、小胶质细胞激活以及大脑结构网络破坏有关^[34]。

4 常见的CSVD认知障碍动物模型

4.1 慢性缺血/低灌注动物模型

终末动脉的慢性低灌注以及进展性缺血损伤是CSVD最常见的病理特点,目前应用广泛的双侧颈总动脉闭塞(bilateral common carotid arteries occlusion, BCCAO)或双血管闭塞模型能较好地模拟这类病变的发生^[35]。根据缺血时间的长短,BCCAO模型又可分为双侧颈总动脉永久性闭塞和短暂性闭塞两种,其造成的慢性脑灌注不足会引起严重的氧化应激反应、胆碱能神经元功能障碍以及严重的内皮功能障碍,表现为内皮型一氧化氮合酶活性的明显降低和随后一氧化氮生成的减少。一项近期研究表明,双侧颈总动脉闭塞大鼠的脑血流量迅速降低,持续慢性低灌注会引起脑白质的持续变性损伤,同时伴有少突胶质细胞丢失和神经炎症,出现明显的学习和记忆功能损害^[36]。在BCCAO模型基础上,研究人员先后开发出双侧颈总动脉狭窄模型和双侧颈总动脉不对称狭窄模型,避免了血管迅速收缩导致的动物死亡率高的问题。

4.2 自发性高血压及易卒中动物模型

除了BCCAO模型,易卒中自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive stroke-prone rats, SHRSP)以及自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)也是当前CSVD常用的动物模型。SHRSP是在SHR基础上培育而来,具有动脉血压高以及卒中发生率高的特点,能够反映以高血压为背景的缺血性血管损伤,与人类CSVD最相似^[37]。有研究报道^[38],SHRSP模型导致的血管损伤可能与血管紧张素以及一氧化氮信号通路有关,但具体分子机制和遗传因素仍不清楚。通过组织病理学分析,Bailey等^[39]发现SHRSP尾状核、内囊、胼胝体等脑区存在大量脑白质病变及小血管血栓形成,与CSVD的病变特征一致。而SHR主要模拟高血压因素相关的CSVD,主要表现为BBB功能受损、脑白质损伤以及脑萎缩等。

4.3 Notch3转基因动物模型

CSVD转基因动物模型源于血管壁的相关基因位点的突变。Notch3是一种主要表达于血管平滑肌细胞和周细胞的跨膜受体,在脑内小血管的成熟和功能形成中起着关键作用。编码跨膜受体的Notch3基因突变可能导致罕见的单基因性CSVD,如伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopa-

thy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL),CADASIL Notch3转基因小鼠能够模拟非高血压性CSVD的发生。早期研究认为,Notch3基因突变导致血管平滑肌细胞上相关蛋白表达异常,失去对小血管形态的调节作用,导致血管阻力增大,最终引起大脑静息血流量下降和进展性的脑白质病变^[40]。此外,周细胞功能降低被认为与突变的Notch3基因的激活增加有关,其引起的动静脉畸形和脑白质病变可能是CADASIL发生的前兆^[41]。

5 CSVD及认知障碍的防治

5.1 缺血性卒中的治疗

CSVD导致的缺血性卒中急性期的治疗方法主要参照其他病因所导致的卒中,通常以溶栓和抗血栓形成为主,对于没有症状的患者不主张进行药物治疗,主要通过调整生活方式加以预防。重组的组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)是缺血性卒中急性期的有效溶栓药物,同样适用于LI和深部梗死的治疗^[42],1项针对3 035例患者(包括LI患者)静脉溶栓作用的临床研究结果表明,即使在发病后6 h进行静脉溶栓也能改善急性期症状^[43]。但值得注意的是,颅内出血是静脉溶栓最常见也是最严重的不良反应,已有研究表明,CMB和WMH及多发性LI是静脉溶栓后颅内出血的独立危险因素^[44]。研究人员认为,虽然CSVD能够增加溶栓后的出血风险,但溶栓能够产生有益的治疗作用,因此CSVD不应该作为静脉溶栓治疗的绝对禁忌证^[45]。

5.2 认知障碍的治疗

目前,针对CSVD患者认知障碍的治疗研究相对较少,临床试验主要集中于AD,仅少数研究集中于皮层下VCI和CADASIL。CSVD相关认知障碍的临床治疗多参考AD等其他类型痴呆,胆碱酯酶抑制剂、丁苯酚、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂美金刚、银杏叶提取物以及尼莫地平等治疗痴呆的药物,均对CSVD认知障碍患者的神经系统产生有益作用。多奈哌齐等胆碱酯酶抑制剂最初用于治疗轻至中度的AD患者^[46],包含5项随机、对照、双盲临床试验的荟萃分析表明,与对照组相比,多奈哌齐组能够显著改善AD评估量表——认知亚量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-Cog)的表现,证明了多奈哌齐治疗AD的疗效,临床上被推荐用于CSVD相关认知障碍的治疗^[47]。同样地,美金刚也被证明能对

VD产生轻度治疗作用,但其在CSVD认知障碍中的作用仍需大样本临床试验的进一步证实^[48]。尼莫地平属于二氢吡啶类钙通道阻滞剂,由于其具有较高的亲脂性而易通过BBB进入脑内,通过控制细胞内外钙离子的流动进而保护神经元的功能。1项关于VD的小样本随机、盲法、对照临床试验结果表明,尼莫地平可改善VCI患者的大部分神经心理测验和功能量表评分,能够有效地改善认知功能^[49];同时尼莫地平还可以减轻蛛网膜下腔出血后动脉痉挛引起的缺血性神经功能缺损。

5.3 CSVD的二级预防

CSVD的二级预防措施包括降血压、降血脂、抗血栓以及改变生活方式等。高血压是CSVD发病的高危因素之一,早期研究也证明了高血压与脑白质病变的显著相关性,有效控制血压能预防卒中复发和认知功能衰退^[50]。对于合并高血压的脑梗死患者,应首先考虑降压治疗。钙离子拮抗剂降压作用显著,同时具有抗血压变异和抗动脉粥样硬化的特点,建议临床使用。抗血小板治疗能够改善卒中后的脑血液循环,预防脑卒中的二次复发。目前临床上以阿司匹林单药治疗为主,也可换用氯吡格雷或西洛他唑,近年来抗血小板药物联合治疗开始成为新的热点。1项针对腔隙性脑卒中患者抗血栓疗效的Ⅲ期临床试验结果表明,相比长期阿司匹林单药治疗,阿司匹林和氯吡格雷联合治疗并没有显著降低卒中的复发,但会增加患者出血和死亡的危险^[51]。他汀类药物可降低大动脉粥样硬化病或大动脉粥样硬化病高风险患者中低密度脂蛋白胆固醇的水平,减少缺血性脑卒中的发生和复发,其对CSVD进展的延缓作用还需进一步研究^[52]。此外,严格控制饮酒、吸烟、高盐高糖饮食等血管危险因素以及改变缺乏运动等的不良生活方式也有助于CSVD的早期预防。

6 总结与展望

随着神经影像技术的持续进展,CSVD逐渐被医学工作者和科研人员认识并重视,其与认知功能障碍间的关系也越来越清楚。WMH、LI等小血管病变对中老年人群认知功能的损害不断地被证实,但CSVD如何发生以及损害认知功能的机制仍需要深入研究。此外,CSVD的病变分型多,致病因素复杂以及缺乏可靠的动物模型,是当前研究的主要难点。现阶段CSVD的防治虽然取得了一定进步,专门针对CSVD治疗的研究仍旧较少,也无特异性的

防治措施,因此围绕CSVD的发病机制、动物模型、危险因素控制等开展的各种基础和临床研究对CSVD的防治具有重要意义。

[参考文献]

- [1] CARUSO P, SIGNORI R, MORETTI R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, 15: 259-281
- [2] 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*, 2015, 11(1):6-18
- [3] 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
- [4] 武新英,张 娣,毛存南,等. 磁敏感加权序列在检测急性脑梗死微出血中的临床应用价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(10):1323-1326
- [5] HAINSWORTH A H, FISHER M J. A dysfunctional blood-brain barrier and cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2017, 88(5):420-421
- [6] ZHANG C E, WONG S M, STAALS J, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2017, 88(5): 426-432
- [7] MUÑOZ S, CHAPPELL F M, VALDÉS M C, et al. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(2):644-656
- [8] LOW A, MAK E, ROWE J B, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53:100916
- [9] WISEMAN S J, DOUBAL F N, CHAPPELL F M, et al. Plasma biomarkers of inflammation, endothelial function and hemostasis in cerebral small vessel disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40(3-4):157-164
- [10] ROUHL R P, DAMOISEAUX J G, LODDER J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8):1800-1806
- [11] PIAO X, WU G, YANG P, et al. Association between homocysteine and cerebral small vessel disease: a meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(9): 2423-2430
- [12] 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
- [13] PARFENOW V A, OSTROUMOVA O D, OSTROUMOVA T M, et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1381-1402
- [14] LIU X, CHENG R, CHEN L, et al. Alterations of white matter integrity in subcortical ischemic vascular disease with and without cognitive impairment: a TBSS study [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(4): 595-603
- [15] HABES M, ERUS G, TOLEDO J B, et al. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1164-1179
- [16] LAMPE L, KHARABIAN-MASOULEH S, KYNAST J, et al. Lesion location matters: the relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 39(1): 36-43
- [17] PANTONI L, FIERINI F, POGGESI A, et al. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: an overview of the LADIS study results and future directions [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15: 10-16
- [18] QI X, TANG H, LUO Q, et al. White matter hyperintensities predict cognitive decline: a community-based study [J]. *Can J Neurol Sci*, 2019, 46(4): 383-388
- [19] SUN J, YU X, JIAERKEN Y, et al. The relationship between microvasculature in white matter hyperintensities and cognitive function [J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(2): 503-511
- [20] BRICKMAN A M, PROVENZANO F A, MURASKIN J, et al. Regional white matter hyperintensity volume, not hippocampal atrophy, predicts incident alzheimer disease in the community [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(12): 1621-1627
- [21] SALVADÓ G, BRUGULAT-SERRAT A, SUDRE C H, et al. Spatial patterns of white matter hyperintensities associated with Alzheimer's disease risk factors in a cognitively healthy middle-aged cohort [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 12
- [22] ROJAS S, BRUGULAT-SERRAT A, BARGALLÓ N, et al. Higher prevalence of cerebral white matter hyperintensities in homozygous APOE-ε4 allele carriers aged 45-75: results from the ALFA study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 38(2): 250-261
- [23] ROMÁN G C, KALARIA R N. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(12): 1769-1785
- [24] HANSEN T P, 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
- [25] ZHU Y C, DUFOUIL C, SOUMARÉ A, et al. High degree of dilated virchow-robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(2): 663-672
- [26] HUIJTS M, DUITTS A, STAALS J, et al. Basal ganglia enlarged perivascular spaces are linked to cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11(2): 136-141
- [27] ARBA F, QUINN T J, HANKEY G J, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack [J]. *Int J Stroke*, 2016, 13(1): 47-56
- [28] DING J, SIGUR-DSSON S, JÓNSSON P V, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(9): 1105-1112
- [29] 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
- [30] KOBALAVA Z D, VILLEVALDE S V, VOROBYEVA M A. Effects of high-dose statin therapy on cognitive functions and quality of life in very high cardiovascular risk patients [J]. *Kardiologia*, 2017, 57(9): 34-41
- [31] AKOUDAD S, WOLTERS F J, VISWANATHAN A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 934-943
- [32] XU X, HILAL S, COLLINSON S L, et al. Association of magnetic resonance imaging markers of cerebrovascular disease burden and cognition [J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2808-2814
- [33] BERGERON S, CHEN Y, AUGER F, et al. Role of cortical microbleeds in cognitive impairment: in vivo behavioral and imaging characterization of a novel murine model [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(6): 1015-1025
- [34] UNGVARI Z, TARANTINI S, KIRKPATRICK A C, et al. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(6): H1128-H1143
- [35] KWON K J, LEE E J, KIM M K, et al. Diabetes augments cognitive dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion by increasing neuronal cell death: implication of cilostazol for diabetes mellitus-induced dementia [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 73: 12-23

[36] CHOI B R, KIM D H, BACK D B, et al. Characterization of white matter injury in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Stroke*, 2016, 47(2):542-547

[37] JANDKE S, GARZ C, SCHWANKE D, et al. The association between hypertensive arteriopathy and cerebral amyloid angiopathy in spontaneously hypertensive stroke-prone rats[J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(6):844-859

[38] HAINSWORTH A H, ALLAN S M, BOLTZE J, et al. Translational models for vascular cognitive impairment: a review including larger species [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):16

[39] BAILEY E L, SMITH C, SUDLOW C L, et al. Is the spontaneously hypertensive stroke prone rat a pertinent model of sub cortical ischemic stroke? A systematic review [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(5):434-44

[40] ARENA F, BARDINI P, BLASI F, et al. Gadolinium presence, MRI hyperintensities, and glucose uptake in the hypoperfused rat brain after repeated administrations of gadodiamide[J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(2):163-173

[41] MONTAGNE A, NIKOLAKOPOULOU A M, ZHAO Z, et al. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system[J]. *Nat Med*, 2018, 24(3):326-337

[42] AKUTAGAWA N, SADASHIMA S, NAKAGAKI H, et al. Intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy for acute cerebral infarction in a patient with ANCA-associated vasculitis[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2017, 57(8):454-456

[43] IST-3 COLLABORATIVE GROUP, SANDERCOCK P, WARDLAW J M, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834):2352-2363

[44] CHARIDIMOU A, TURC G, OPPENHEIM C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(8):2084-2090

[45] PACIARONI M, PANTONI L. Thrombolysis in dementia patients with acute stroke: is it justified? [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(1):27-31

[46] SHARMA K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2):1479-1487

[47] NOUFI P, KHOURY R, JEYAKUMAR S, et al. Use of cholinesterase inhibitors in non-Alzheimer's dementias [J]. *Drugs Aging*, 2019, 36(8):719-731

[48] FOLCH J, BUSQUETS O, ETTCHETO M, et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3):1223-1240

[49] WANG S, YANG H, ZHANG J, et al. Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16:361

[50] ODDEN M C, MCCLURE L A, SAWAYA B P, et al. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial[J]. *Hypertension*, 2016, 67(1):63-69

[51] BATH P M, WARDLAW J M. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4):469-478

[52] TSAI H H, KIM J S, JOUVENT E, et al. Updates on prevention of hemorrhagic and lacunar strokes [J]. *J Stroke*, 2018, 20(2):167-179

[收稿日期] 2019-08-08

