

• 综 述 •

高血压对脑小血管病认知障碍的研究进展

舒晶晶 综述, 胡 骏, 刘进才 审校

(南华大学附属第一医院放射影像中心, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 脑小血管病在世界范围内具有很高的患病率, 并且患病率逐年上升。脑小血管病患者有多种并发症, 其中认知障碍是较常见并预后较差的一种并发症。高血压是脑小血管病所致脑损伤的主要危险因素之一, 在其预防、发展和治疗中发挥重要作用。脑结构和功能相关影像学标记物可帮助探究高血压与脑小血管病并认知障碍风险增加之间的关系。该文将简述高血压对脑小血管病伴认知障碍的影响, 并探究其脑结构与功能的影像学表现。

[关键词] 脑小血管病; 高血压; 认知障碍; 磁共振成像; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.025 **中图法分类号:** R445

文章编号: 1009-5519(2023)07-1199-07

文献标识码: A

Research progress on cognitive impairment of hypertension on cerebral small vessel disease

SHU Jingjing, HU Jun, LIU Jincan

(Radiographic Imaging Center, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[Abstract] Cerebral small vessel disease (CSVD) has a high prevalence rate worldwide, and the prevalence rate is increasing year by year. Patients with CSVD have a variety of complications, among which cognitive impairment is a common complication with poor prognosis. Hypertension is one of the major risk factors for brain injury caused by CSVD and plays an important role in its prevention, development, and treatment. Imaging markers of brain structure and function can help to explore the relationship between hypertension and increased risk of CSVD with cognitive impairment. This review will briefly describe the effect of hypertension on CSVD with cognitive impairment, and explore the imaging manifestations of brain structure and function.

[Key words] Cerebral small vessel disease; Hypertension; Cognitive impairment; Magnetic resonance imaging; Review

脑小血管疾病(CSVD)泛指脑内小的穿支动脉和小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉的各种病变所导致的一系列临床、认知、影像学及病理表现的综合征^[1], 并且患病率随年龄的增长而增加^[2]。目前, CSVD可能的发病机制包括脑慢性缺血/低灌注、内皮功能障碍、血脑屏障破坏、炎症反应等^[1-3]。CSVD主要累及血管直径在50~400 μm的微血管, 是血管性认知损害和血管性痴呆常见的病因之一, 约45%的患者可能发展为痴呆^[2]。CSVD引起的认知损害主要包括注意力、处理速度、执行功能等。认知损害累积最终会导致生活质量明显下降^[4]。CSVD相关认知障碍已成为全球医疗所面临的严峻挑战之一。

在未服用降压药的情况下, 非同日3次诊室测量血压大于或等于140/90 mmHg(1 mmHg=0.133

kPa), 即可诊断为高血压, 有研究显示我国高血压患者数已有2.45亿^[5]。18岁以上居民高血压患病率约为27.9%, 而75岁以上患病率高达59.8%^[6]。高血压可明显增加血管认知障碍和阿尔茨海默病(AD)的风险。高血压导致微血管稀疏、脑微血管内皮功能障碍和神经血管解耦联, 从而损害大脑血液供应。同时, 高血压会破坏血脑屏障, 促进神经炎症和淀粉样病变恶化。高血压引起的CSVD包括脑白质损伤、腔隙性梗塞、脑微出血(CMB)和血管周围间隙扩大(EPVS), 以上均与认知损伤有关。使用降低血压的药物和生活方式干预措施有可能预防或延迟高血压患者血管性认知障碍的发生发展^[7]。

磁共振成像(MRI)是检测CSVD非侵入性成像方式之一, CSVD的影像学标志物, 包括白质高信号(WMH)、腔隙、CMB、EPVS和脑萎缩^[2]。在本综述

中,将详细介绍高血压与脑小血管病并认知障碍之间的关系及相关脑影像学的改变,并探讨一些先进影像技术可能提供的对 CSVD 潜在的见解。

1 高血压与脑小血管病认知障碍 WMH 相关研究

有研究表明,高血压作为血管危险因素的重要危险因素之一,可能与认知障碍有关。高血压引起的微血管功能障碍和损伤会导致白质疾病、微梗死和微出血,而这些改变与认知功能障碍密切相关。长期高血压会引起动脉粥样硬化,严重动脉粥样硬化和低灌注导致认知能力下降,研究发现患有高血压 AD 患者的认知功能较差^[8]。一项利用扩散光谱成像的研究表明,高血压可能通过破坏特定白质纤维束的微观结构完整性(特别是连接大脑前部和后部区域特定传导束的微观结构完整性)而导致多个认知领域与多种认知功能(包括处理速度、执行功能、记忆编码和记忆保留)障碍,结果显示患有高血压老年人的处理速度、执行功能和记忆编码都较差^[9]。

WMH 是指 T2 加权图像中高信号区域和 FLAIR 序列上的无空隙高信号区域^[10]。WMH 主要位于脑室周围和深部白质,反映了由微血管病变引起的广泛白质损伤。研究表明,脑 WMH 的患病率随年龄的增长而增加;并且与严重认知障碍、中风风险和痴呆风险相关,WMH 的改变被认为是与脱髓鞘和轴突变性相对应^[11]。导致白质损伤的机制包括血管内皮细胞损伤、神经胶质增生和神经元细胞缺血性损伤^[12],高血压是加剧上述损伤机制的重要因素。重要的是,与高血压诱发的小血管疾病(包括 WMH 和腔隙)相关的影像学表现具有动态性质。病变由于其共同的发病机制而相互关联,急性小皮质下梗死消失后可作为 WMH 保留或形成腔隙性梗死^[13]。在 50 岁以上高血压人群中的 WMH 相较于非高血压人群更明显,研究显示利用弥散张量成像(DTI)可在高血压患者 FLAIR 成像正常信号的白质中发现微结构的破坏。此外,一项研究显示 WMH 进展不仅与平均收缩压相关,与高舒张压同样有密切关系^[14]。

MRI 分析显示,与没有高血压的 AD 患者比较,患有高血压 AD 患者的 WMH 和内侧颞叶萎缩相关。AD 和高血压患者的内侧颞叶萎缩和 WMH 严重程度较高,这些都与认知功能受损和神经精神症状有关。脑室周围 WMH 进展与患者处理速度及总体认知功能下降有关,深部 WMH 进展与步态异常有关^[8]。在健康老年人中,额叶 WMH 主要影响执行功能,靠近侧脑室后角附近的顶叶及颞叶主要影响记忆功能,同样在 AD 患者中也观察到这种特定脑区白质

病变与特定认知域的对应关系^[15]。有研究发现,利用扩散张量成像发现白质束连接受损与总体认知功能、执行功能、瞬时记忆功能、情景记忆及视空间功能均存在相关性,提示非痴呆型血管性认知障碍患者白质结构的损害可以导致广泛的认知功能下降,较结构磁共振可更好地提供白质功能损伤的具体区域及其与认知障碍的关系^[16]。

2 高血压与脑小血管病认知障碍腔隙相关研究

MRI 图像上脑腔隙灶大多数起源于既往分支动脉粥样硬化导致的腔隙性脑梗死^[17],小部分为小动脉栓塞^[18-19]。腔隙在 MRI 上被定义为直径 3~15 mm,局灶性或卵圆形,位于穿孔小动脉区域充满液体的信号腔。在 FLAIR 图像上,腔隙通常表现为中央低信号,具有与脑脊液相似的信号,周围为高信号。90% 的脑腔隙分布于皮层下区域,尤其好发于基底节区,在普通老年人群中检出率可达 20%^[20]。一项来自中国人群脑小血管病的患病率和危险因素的研究表明,高血压的存在增加了深部或幕下部位的腔隙、脑室周围高信号/深部 WMH 和 CMB 的风险^[21]。CSVD 相关腔隙的血管病理生理学可能涉及 2 个主要机制:内皮功能障碍和血脑屏障破坏^[22]。而既往研究已明确表示,高血压可以破坏血脑屏障,因此高血压是腔隙的危险因素。既往很多研究结果显示,高血压是出现腔隙的危险因素^[23-24]。

缺血可引起脑白质变性相关病理改变,对神经纤维造成持续性损害和特定领域认知障碍,脑白质损伤可引起脑组织联络纤维和投射纤维损害,造成不同脑区信息传递减慢或中断,因而可直接引起高血压合并腔隙患者发生认知障碍,并且损伤程度越重和累及范围越大,患者认知功能损害越严重^[25]。有研究发现,多发性腔隙患者存在额叶功能障碍模式,包括移位困难、执行功能受损、语言流畅性下降和冷漠^[26-27]。KOGA 等^[28]进行了一项荟萃分析发现,由于额叶皮层下回路受损导致执行功能明显受损。额叶功能受损与无症状腔隙数量、更大的 WMH 和更突出的脑萎缩有关。与没有腔隙的患者改良 Stroop 测试相比,有 2 个或更多腔隙的个体 MST 评分显著延长。这些研究表明,多发性腔隙涉及额叶功能障碍。一项基于尸检的大型神经病理学研究证实腔隙最常见的部位是额叶白质,其次是壳核、脑桥、顶叶白质、丘脑和尾状核,高血压和临界高血压组的腔隙较正常血压组更多。舒张期高血压与腔隙数的关系比收缩期高血压更密切^[29]。腔隙作为小血管疾病的因素之一,可能介导大脑关键区域的功能障碍。先前的研究结果显

示,腔隙与执行功能下降有关,并且随着时间的推移,腔隙与执行功能之间存在明显的正相关^[30-31]。腔隙主要位于额叶的皮质下白质区域,这可能解释了认知功能特别是执行功能受损的原因^[30]。

3 高血压与脑小血管病认知障碍 CMB 相关研究

CMB 越来越多的被发现在各种患者群体中,包括中风、AD、血管性认知障碍患者和健康的老年人^[32]。高血压血管病变可引起深部和幕下微出血,而皮质-皮质下微出血似乎与脑淀粉样血管病密切相关^[33]。CMB 在大脑中有规律地分布,大多数患者的大脑多个部位都有病变。皮质下区和基底节区是最常见的发生部位,脑干和小脑很少出现病变。轻度认知障碍是发展为痴呆症时经历的过渡期,存在 CMB 的受试者,无论在加权和不加权的情况下,轻度认知障碍的患病率都较高^[34]。ZHANG 等^[35]研究也表明,在没有短暂性脑缺血发作或中风病史的原发性高血压患者中,脑 CMB 的存在和数量与轻度认知障碍独立相关。与 CSVD 的其他成像标志物类似,CMB 的区域分布似乎与不同的认知领域损伤相关,脑叶 CMB 与整体认知能力下降、执行功能、信息处理和记忆障碍有关,而深部/幕下 CMB 与运动速度相关^[36]。另有研究表明,脑叶的 CMB 与认知功能(尤其是在视觉空间执行功能方面)的变化有关^[34]。

高血压是影响 CMB 发生的显著因素,微出血数量和严重程度与高血压水平呈正相关^[37]。最新的研究表明,高血压促进 β -分泌酶活性并增加脑血管淀粉样蛋白沉积,并且高血压介导的血管修复机制损伤可能有助于 AD 实验模型中神经病理学和认知缺陷的更快发展^[38-39]。高血压可以引起脑内微小动脉透明变性、微动脉瘤和动脉中层退行性变,可使血管在形成微动脉瘤之前或之后破裂。病理学研究发现,CMB 多位于这些小动脉或微动脉瘤的周围,推测高血压导致的微血管病变在 CMB 发生中起着重要作用^[40]。GRAFF-RADFORD 等^[41]研究证实,CMB 是老年人常见的血管病变,高血压小血管疾病的标志物可能会导致深部 CMB,大多数研究也观察到高血压患者的 CMB 更频繁地发生在深部结构中,并且 WMH 分级和高血压持续时间与 CMB 程度的相关性比年龄更密切,临床治疗时应充分考虑这些结果。有研究发现,脑叶和深部或幕下 CMB 与原发性高血压患者的速度任务降低之间存在正相关^[42]。在没有短暂性脑缺血发作或中风病史的原发性高血压患者中,脑 CMB 的存在和数目与轻度认知障碍独立相关,并且这种关系不仅受严格的脑叶 CMB 驱动,还受深部或幕下 CMB

驱动^[37]。另有研究也证实,位于额叶和颞叶的 CMB 与非痴呆老年患者的认知表现相关,并独立于其他并存的小血管疾病相关病变。深部的 CMB 与整体认知功能、精神运动速度和注意力有关^[43]。

LIN 等^[44]的研究结果也支持了高血压性动脉病和脑淀粉样血管病,对严重 CSVD 认知功能下降的病理生理进展有协同作用。研究证实微出血与脑血管疾病患者的认知功能障碍与预后独立相关,与没有微出血比较,存在超过 5 个数目的 CMB 与 MoCA 总分较低和整体认知功能、信息处理速度、执行功能和运动速度测试都较差表现显著相关,但与记忆表现无关^[33]。

MRI 是检测和描绘体内 CSVD 的重要工具,SWI 检查序列是利用血液中铁和血红蛋白发生磁敏感效应生成的图像对比,可强化体内磁敏感效应,提高组织间磁敏感差异,故诊断准确率较高^[45]。CMB 被定义为局灶性信号强度损失,即血红蛋白分解的含铁血黄素残留物^[46],是公认的小血管病变的 MRI 标志物之一,在 SWI 和 T2 * GREMRI 上表现为界限清楚、圆形、低信号病变^[47]。CMB 可能会破坏与认知功能有关的白质束,导致神经网络受到白质病变和腔隙性梗死的影响而受损。这种在传统 MRI 上看不到的组织损伤在未来的研究中,可以使用扩散张量成像或静息状态 MRI 等新技术进行评估。

4 高血压与脑小血管病认知障碍脑血管周围间隙(PVS)相关研究

PVS 是由末梢血管壁基底膜、软脑膜和星形胶质细胞等构成引流组织间液的正常生理结构,腔内充盈组织间液,参与中枢神经物质交换和代谢废物的清除。EPVS 可适应大脑中脑脊液的流量,并被认为在大脑代谢稳态中发挥作用。有动物研究表明,胶质-淋巴系统(glia-lymphatic)是 β -淀粉样蛋白清除的重要因素;PVS 中脑脊液组织液流出的减少可减少抗体清除。这种脑实质清除功能受损可以部分解释 β -淀粉样蛋白的积累^[48]。而软脑膜和脑实质内动脉壁上的抗体沉积是 AD 中常见的现象,被认为与 PVS 作为抗体清除途径的扩大有关^[49]。

包括高血压在内的多种因素长期影响可逐渐形成 MRI 图像上可见的 EPVS^[50],EPVS 被认为是小血管疾病的成像生物标志物之一,通常认为脑血管周围间隙正常的解剖结构直径小于或等于 2 mm,当直径大于 2 mm 时,EPVS 在 T1WI、FLAIR、DWI 上呈现低信号,无占位及增强效应;EPVS 在 T2WI 呈高信号,故 T2WI 联合 FLAIR 序列被认为是临床鉴别

EPVS 较有效的序列^[51]。由于分布部位及 MRI 切面的差异, EPVS 在 MRI 上呈现不同的影像学特征, 可在 T2WI 序列上表现为沿穿支动脉走行的点状、圆形或线性脑脊液信号病变^[52]。神经影像学发现, AD 与白质血管周围间隙体积扩大之间有关, 且 EPVS 与认知障碍或记忆力下降有关。

杨扬等^[10]研究表明, 平均收缩压水平及夜间血压下降幅度对高血压患者出现脑血管周围间隙及脑腔隙灶均有重要影响。在缺血性脑事件患者中, 血管周围间隙增大与年龄、高血压和 WMH 呈正相关, 且基底节血管周围间隙增大可能与认知障碍有关^[52]。PVS 常见于基底节和半卵圆中心, 这可能代表部分不同的病理生理学。有研究表明, 高血压与深部白质 PVS 体积呈正相关^[53], 而且在急性腔隙性脑梗死患者中, 高血压是导致患者基底节区 EPVS 的危险因素^[54], 因此基底节区 EPVS 更多的与高血压病理学相关, 而半卵圆中心的 EPVS 与淀粉样蛋白病理学相关, 这些区域可能与不同认知领域的损伤相关, 如半卵圆中心 EPVS 与 AD 更高的发病率相关, 这是由于特定认知网络的损害和(或)潜在的病理学所致^[55]。有研究显示, 基底神经节 EPVS 的增加与信息处理速度的降低有关, 这不仅强调了基底神经节中特定的 EPVS 与 CSVD 相关, 还与 CSVD 相关的认知能力下降有关^[56], 并推测基底节区 EPVS 可能是预测帕金森病认知能力下降的有用成像标志物^[57]。另一研究结果表明, PVS 解剖特异性的改变是老年人认知障碍的早期神经影像学特征, 但在女性中可能表现得不同^[48]。海马 EPVS 在高血压患者中也很常见, 与衰老和高血压治疗依从性差有关。此外, 海马 EPVS 与较差的语言推理功能有关^[58]。

综上所述, 高血压与脑小血管认知损伤密切相关, 如腔隙、微出血、血管周围间隙及脑 WMH 等 MRI 成像标志物可以帮助评估高血压相关脑小血管认知损伤情况, 同时基于不同脑区成像标记物情况, 能够进一步帮助鉴别不同认知领域损伤。以前的许多影像学研究, 都集中在孤立的脑血管疾病的一种或 2 种 MRI 成像标志物表现上, 并没有提供与 CSVD 总负担的总体衡量标准。最近有学者报道总 CSVD 评分方法, 其由 4 个已确定的 CSVD 成像标志物组成(包括腔隙、微出血、血管周围间隙、WMH), 范围为 0~4 分, 旨在评估整体脑 CSVD 的负担^[59]。因此应进一步收集所有可用的 CSVD 影像学标志物, 对 WMH、腔隙、CMB 及血管周围间隙等影像学标志物进行量化评分, 并探讨 CSVD 评分是否可用于量化及

预测高血压患者认知损伤情况。

除了传统的 MRI 之外, 定量 MRI 技术在 CSVD 诊断中更具优势, 例如 DTI, DTI 可以敏感识别白质超微结构损伤和白质连通性的改变, 可以预测未来的痴呆风险, 并将其与传统成像标志物相结合可为严重 CSVD 的队列提供额外的预测价值。纤维束成像技术可使 DTI 数据生成大脑网络, 并且网络测量已被证明与 CSVD 患者的横断面认知相关并预测未来痴呆风险。多层扩散成像和扩散峰度成像改进了对 CSVD 中与认知相关的白质显微结构改变的检测和表征。扩散指标的良好重复性支持了其作为 CSVD 标记在研究和临床护理中的应用。目前, 对于 CSVD 的研究一般基于 1.5T 或 3.0T 的 MRI, 但随着更高场强、更高信噪比、更高空间分辨率的 7T MRI 的推广, 将帮助研究者通过血管病理学本身的可视化及实质标记物来提高对 CSVD 的认识。虽然 7T MRI 在 CSVD 的一般临床诊断中无法广泛应用, 但它确实为我们提供了新的信息和潜在新的疾病替代标志物。其还可以促进对关键疾病机制的理解, 这些机制将对 CSVD 的早期识别和治疗产生影响。随着 7T 系统技术的发展和扩大使用, 未来几年 7T 在 CSVD 研究中的使用可能会越来越普遍。相信随着 MRI 成像技术的日益发展, 各种序列的不断优化更新, 多种检查方法的有效融合, 可以早日检测出脑小血管病, 早日预防和治疗认知障碍, 减轻患者的病痛和社会负担。

参考文献

- [1] 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.
- [2] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: A clinical review[J]. Neurology, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [3] 何俐. 脑小血管病的病因和发病机制[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(7): 564-566.
- [4] 侯小顺, 朱东亚. 脑小血管病及其相关的认知功能障碍研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(6): 920-926.
- [5] 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 209-220.
- [6] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020[J]. 中国心血管病研究, 2021, 40(9): 582-590.

- [7] UNGVARI Z, TOTH P, TARANTINI S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: From pathophysiology to public health[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(10): 639-654.
- [8] GARCIA-ALBERCA J M, MENDOZA S, GRIS E, et al. White matter lesions and temporal atrophy are associated with cognitive and neuropsychiatric symptoms in patients with hypertension and alzheimer's disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020, 35(11): 1292-1300.
- [9] LUO D H, TSENG W I, CHANG Y L. White matter microstructure disruptions mediate the adverse relationships between hypertension and multiple cognitive functions in cognitively intact older adults [J]. *Neuroimage*, 2019, 197: 109-119.
- [10] 杨扬, 吴琴咪, 冯玉兰, 等. 高血压患者脑血管周围间隙扩大和脑腔隙灶相关影响因素[J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(3): 372-377.
- [11] ALBER J, ALLADI S, BAE H J, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 5(1): 107-117.
- [12] JORGENSEN C E S, CLAYTON AY, PETER J GIANAROS, et al. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: An invited review [J]. *American J physiology Circulatory Physiol*, 2018, 314(6): 1117-11136.
- [13] WARDLAW J M, VALDES HERNANDEZ M C, MUNOZ-MANIEGA S. What are white matter hyperintensities made of relevance to vascular cognitive impairment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): 001140.
- [14] NI R, CHU L, XU D, et al. Risk factors of cerebral microbleeds in young and middle-aged patients with hypertension[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(5): 413-418.
- [15] 梁春华, 肖小华. 脑白质高信号与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(4): 513-517.
- [16] 秦琪, 唐毅, 曲怡达, 等. 利用弥散张量成像技术观察小血管病所致非痴呆型血管性认知障碍患者白质结构损害与认知下降的关系[J]. *首都医科大学学报*, 2021, 16(3): 373-384.
- [17] CAPLAN L R. Lacunar infarction and small vessel disease: Pathology and pathophysiology [J]. *J Stroke*, 2015, 17(1): 2-6.
- [18] DEL BRUTTO O H, MERA R M, GILLMAN J, et al. Calcifications in the carotid siphon correlate with silent cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults: A population-based study in rural Ecuador [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(9): 1063-1067.
- [19] SONG T J, KIM Y D, YOO J, et al. Association between aortic atheroma and cerebral small vessel disease in patients with ischemic stroke [J]. *J Stroke*, 2016, 18(3): 312-320.
- [20] VERMEER S E, LONGSTRETH W T, KOU DSTAAL P J. Silent brain infarcts: A systematic review [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(7): 611-619.
- [21] HAN F, ZHAI F F, WANG Q, et al. Prevalence and risk factors of cerebral small vessel disease in a chinese population-based sample [J]. *J Stroke*, 2018, 20(2): 239-246.
- [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] KLOPPENBORG R P, NEDERKOORN P J, GROOL A M, et al. Do lacunar infarcts have different aetiologies? risk factor profiles of lacunar infarcts in deep white matter and basal ganglia: The second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 43(3): 161-168.
- [24] RUTTEN-JACOBS L C A, MARKUS H S, STUDYUKYL S D. Vascular risk factor profiles differ between magnetic resonance imaging-defined subtypes of younger-onset lacunar stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2405-2411.
- [25] 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.
- [26] TAKASHIMA Y, YAO H, KOGA H, et al.

- Frontal lobe dysfunction caused by multiple lacunar infarction in community-dwelling elderly subjects[J]. *J Neurological Sciences*, 2003, 214(1):37-41.
- [27] KALARIA R N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia[J]. *Neuropharmacol*, 2018, 134(1):226-239.
- [28] KOGA H, TAKASHIMA Y, MURAKAWA R, et al. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoariosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(1):32-37.
- [29] DOZONO K, ISHII N, NISHIHARA Y, et al. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, Hypertension, and arteriosclerosis[J]. *Stroke*, 1991, 22(8):993-996.
- [30] JOKINEN H G A, MADUREIRA S. Incident lacunes influence cognitive decline the LADIS study[J]. *Neurol*, 2011, 76(22):1872-1888.
- [31] PASSIAK B S, LIU D, KRESGE H A, et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers[J]. *Neurol*, 2019, 92(12):1309-1321.
- [32] CHARIDIMOU A, WERRING D J. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: An update[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1):50-55.
- [33] VAN DER FLIER W M, CORDONNIER C. Microbleeds in vascular dementia: Clinical aspects[J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(11):853-857.
- [34] CHUNG C P, CHOU K H, CHEN W T, et al. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2016, 47(10):2497-2502.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] LYU L, SHEN J, ZENG C, et al. Cerebral microbleeds are associated with blood pressure levels in individuals with hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(4):328-334.
- [38] FARACO G, PARK L, ZHOU P, et al. Hypertension enhances abeta-induced neurovascular dysfunction, Promotes beta-secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1):241-252.
- [39] CIFUENTES D, POITTEVIN M, DERE E, et al. Hypertension accelerates the progression of alzheimer-like pathology in a mouse model of the disease[J]. *Hypertension*, 2015, 65(1):218-224.
- [40] TSUSHIMA Y A J, ENDO K. Brain microhemorrhages detected on T2-weighted gradient-echo MR images[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(1):88-96.
- [41] GRAFF-RADFORD J, SIMINO J, KANTARCI K, et al. Neuroimaging correlates of cerebral microbleeds: The ARIC study (atherosclerosis risk in communities)[J]. *Stroke*, 2017, 48(11):2964-2972.
- [42] QIUC C M, SIGURDSSON S, ETOA L, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: The AGES-reykjavik study[J]. *Neurology*, 2010, 75(24):2221-2228.
- [43] VAN NORDEN A G, VAN DEN BERG H A, DE LAAT K F, et al. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: The radboud university nijmegen diffusion tensor and magnetic resonance cohort (RUN DMC) study[J]. *Stroke*, 2011, 42(12):3382-3386.
- [44] LIN C Y, JHAN S R, LEE W J, et al. Imaging markers of subcortical vascular dementia in patients with multiple-lobar cerebral microbleeds[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:747536.
- [45] 翟志坚, 尚伟, 张颖, 等. 3.0T 头颅 MRI 检查对脑微出血检出率的影响[J]. *临床研究*, 2021, 29(2):132-133.
- [46] SCHRAG M, MCAULEY G, POMAKIAN J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in de-

- mentia patients with cerebral amyloid angiopathy: A postmortem MRI study[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(3):291-302.
- [47] LIANG C, WANG J, FENG M, et al. White matter changes, duration of hypertension, and age are associated with cerebral microbleeds in patients with different stages of hypertension [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(1): 119-130.
- [48] SEPEHRBAND F, BARISANO G, SHEIKH-BAHAEI N, et al. Volumetric distribution of perivascular space in relation to mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 99:28-43.
- [49] BRENDL M, HOGENAUER M, DELKER A, et al. Improved longitudinal [(18)F]-AV45 amyloid PET by white matter reference and VOI-based partial volume effect correction [J]. *Neuroimage*, 2015, 108:450-459.
- [50] WARDLAW J M, BENVENISTE H, NEDERGAARD M, et al. Perivascular spaces in the brain: Anatomy, physiology and pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3):137-153.
- [51] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESSELS G J, 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.
- [52] 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*, 2018, 13(1):47-56.
- [53] HUANG P, ZHU Z, ZHANG R, et al. Factors associated with the dilation of perivascular space in healthy elderly subjects[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:624732.
- [54] 谢遵敏, 王青银, 李宇, 等. 腔隙性脑梗死病人血管周围间隙扩大的影响因素探讨[J]. *安徽医药*, 2022, 26(1):112-115.
- [55] PARADISE M, CRAWFORD J D, LAM B C P, et al. Association of dilated perivascular spaces with cognitive decline and incident dementia [J]. *Neurol*, 2021, 96(11):1501-1511.
- [56] HUIJTS M D A, STAALS J, KROON A A, 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.
- [57] PARK Y W, SHIN N Y, CHUNG S J, et al. Magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces in basal ganglia predict cognitive decline in parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(11):1672-1679.
- [58] JIMENEZ-BALADO J, RIBA-LLENA I, GARDE E, et al. Prevalence of hippocampal enlarged perivascular spaces in a sample of patients with hypertension and their relation with vascular risk factors and cognitive function[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(6):651-656.
- [59] ZHI N Z L, WANG Y, ETOA L, et al. Modified cerebral small vessel disease score is associated with vascular cognitive impairment after lacunar stroke[J]. *Aging*, 2021, 13(7):9510-9521.

(收稿日期:2022-12-01 修回日期:2023-02-11)