

· 综述 ·

脑小血管病对自发性脑出血发病及预后影响的研究进展

李仕卿 朱为民 宋黄成

226100 南通市海门区人民医院神经外科

通信作者: 宋黄成, Email: songhuangcheng@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.04.011

【摘要】 脑小血管病主要影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉等,与脑出血的发病与预后密切相关,具体包括脑出血的发生、出血部位、出血体积、出血后再发卒中、出血后功能结局、总体生存期等。现对脑小血管病对自发性脑出血的发病及预后的影响的研究进展进行综述,为临床实践提供参考。

【关键词】 脑小血管病; 脑出血; 预后; 综述

基金项目: 南通市海门区科技计划项目(2020SF04)

Research progress on influence of cerebral small vessel disease on the incidence and prognosis of spontaneous intracerebral hemorrhage

Li Shiqing, Zhu Weimin, Song Huangcheng

Department of Neurosurgery, Nantong Haimen People's Hospital, Nantong 226100, China

Corresponding author: Song Huangcheng, Email: songhuangcheng@163.com

【Abstract】 Cerebral small vessel disease mainly affects arterioles, capillaries and venules, which is closely related to the incidence and prognosis of spontaneous intracerebral hemorrhage. It is associated with the occurrence, site, volume, recurrent stroke, functional outcome and overall survival of intracerebral hemorrhage. This article reviews the research progress of the influence of cerebral small vessel disease on the incidence and prognosis of spontaneous intracerebral hemorrhage, and provides reference for clinical practice.

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Cerebral hemorrhage; Prognosis; Review

Fund program: Science and Technology Projects of Haimen (2020SF04)

脑卒中是危害人们健康的重要疾病,而其中自发性脑出血(spontaneous intracerebral hemorrhage, ICH)是脑卒中的重要亚型,在世界范围内有着较高的发病率和致死率^[1]。在我国随着老龄化的进展,ICH的患病率逐年增加,致死致残率远高于发达国家水平^[2]。除了增强公众的健康教育,提高疾病的早期就诊率之外,明确疾病的发病机制,识别对疾病预后具有重要影响的因素,对于提高疾病的认识及改善患者的预后,具有重要作用。脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指脑内小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉等被各种病因影响,而表现出的以临床、影像、病理为特征的神经系统疾病^[3]。近年来,大量研究表明,CSVD与ICH的发生及预后密切相关^[4-5]。现就国内外阐述CSVD对ICH的发病及预后影响的研究文献进行综述,为临床决策提供参考。

一、CSVD的分类

1. CSVD的影像学分类及检查方法: CSVD在早期没有很典型的临床症状,亦没有特征性的病理改变。影像学改变是对其进行识别的重要标志。目前,国际上对于CSVD的影像学评价指标已经达成共识^[6]。CSVD的影像学改变主要包括:近期皮质下梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、血管起源的腔隙、脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)等。其他影像学特征包括皮质表面含铁血黄素沉积、单个穿支动脉所致的脑出血和皮质微梗死等。

CT在ICH的诊断中具有重要的价值,表现为很强的特异度和敏感度。但在CSVD的诊断中,由于敏感度差及显像效果不理想,因此CT不被推荐使用^[3],MRI是首选的影像学诊断方法,常用的序列包括

T1WI、T2WI、FLAIR和DWI等。近年来,一些其他技术也被用于CSVD的显像。比如基于弥散张量成像技术的自由水分析对于组织微血管损伤具有很强的特异性,可以早期预测CSVD^[7]。MRI动态增强扫描可以分析血脑屏障渗透率,评估血脑屏障受损的程度,鉴别血脑屏障通透性改变是与年龄相关还是与CSVD相关^[8]。正电子发射断层扫描通过评估代谢变化,区分血管病变和退行性病变。

2. CSVD的病理学分类:CSVD的病理学分类包括:小动脉硬化、大脑淀粉样血管病、其他类别的遗传性小血管疾病、炎症和免疫介导的小血管疾病、静脉胶原性疾病、其他小血管疾病^[9]等。

二、CSVD与ICH发病的关系

1. CSVD引起ICH发病的可能机制:15%~20%的ICH与大血管病变有关^[10],而超过80%的ICH由受到CSVD影响的小动脉引起。其中,深穿支动脉病(又称高血压动脉病或小动脉硬化)和大脑淀粉样血管病是最常见的引起ICH的CSVD种类^[11]。深穿支动脉病主要引起脑深部出血(基底节和脑干),也可引起脑叶(皮层与皮层下)出血。大脑淀粉样血管病主要引起脑叶出血^[11]。目前CSVD引发ICH的机制尚不十分明确,可能与低灌注、内皮细胞和血脑屏障功能障碍有关。病理上,深穿支动脉病主要表现为小动脉硬化、纤维素样坏死、脂透明膜病等^[9],体现为内皮细胞增生、中膜变性和小血管壁整体增厚。内皮细胞和血脑屏障功能障碍可能与深穿支动脉病的发生密切相关。大脑淀粉样血管病以淀粉样蛋白A β_{40} 沉积为主要特征,导致中膜和整个小血管壁变性,表现为管壁裂开和纤维素样坏死。Schreiber等^[12]提出,深穿支动脉病和大脑淀粉样血管病不应该被视为是两种毫不相关的独立疾病,它们之间存在着相互促进、相互影响的关系,需要进一步的研究来进行揭示。

2. CSVD与ICH发病的关系:CSVD的影像学标志与ICH的发病可能存在密切联系。Park等^[13]的研究发现,与对照组相比,ICH组的患者有更严重的CMB、WMH、PVS和腔隙。在多因素分析中,CMB、脑室周围的WMH和基底节区扩大的PVS具有统计学意义。在受试者工作特征曲线中,CMB的数量对ICH的预测效果最明显。

单个CSVD的影像学标志无法充分反映脑组织的整体受损情况,且一例患者个体可能存在多种影像学标志。基于此,近年来学者们提出了“CSVD总体负担”的概念,具体指将CMB、WMH、PVS等典型的CSVD影像学标志根据严重程度分别进行

评分,以总分的形式体现CSVD的总体影响。其评估方法在各研究中有一定的变化,以Staals等^[14]和Klarenbeek等^[15]提出的评估方法应用最为广泛。而CSVD总体负担对ICH的预测具有重要意义。

Seiffge等^[16]的研究发现,在ICH患者中,无论是否服用过抗凝剂,都普遍存在严重的CSVD影像学标志。CSVD总体负担可以独立预测患者是否会发生ICH。而未检测到CSVD影像学标志的患者出血的风险很低。因此推测CSVD的影像学标志对ICH的发病有预测作用,且CSVD总体负担越重,预测效果越好。

3. CSVD与ICH部位的关系:CSVD的影像学标志对于ICH的部位可能具有一定的预测作用。Sakamoto等^[17]的研究发现,CSVD总体负担与丘脑出血呈正相关,与脑叶出血呈负相关。由于受影响的血管供应的部位不同,深穿支动脉病和大脑淀粉样血管病引起的ICH部位存在区别。深穿支动脉病主要引起深部(基底节和脑干)出血,也可引起脑叶出血。大脑淀粉样血管病主要引起脑叶出血。Schwarz等^[18]基于这一特性,将每例患者赋予CSVD总体负担评分和淀粉样血管病评分,发现总体负担评分与非脑叶出血有关。但总体负担评分的每一项单独评分,如腔隙评分、PVS评分、WMH评分等均与非脑叶出血不相关($P > 0.05$)。而淀粉样血管病评分与脑叶出血不相关($P > 0.05$)。目前这方面研究较少,且各研究对于脑出血部位的定义和分类方法不同,结论仍然是不明的。推测ICH的部位与受累血管有关,而分析受累的血管,应将各种因素综合考虑,包括疾病的病因、病理、基础疾病的影响等,这比单独分析笼统的CSVD总体负担评分更具有准确性。

4. CSVD与ICH体积的关系:基于CSVD与ICH的关系,有研究者推测弥散的CSVD病变可能导致更大体积的出血^[19]。然而事实上,不少研究得出了相反的结论。Lou等^[20]的研究发现,严重的WMH与更大的出血量有关。Sykora等^[21]的研究发现,白质病变与初始血肿量及血肿扩大无关。Xu等^[22]在此基础上将ICH细分为混合部位出血和非混合部位出血(单纯的脑叶出血或单纯的深部出血),在混合部位出血患者中,较高的总体负担与较小的出血量有关。而在非混合部位出血的患者中,则没有体现出这一特点。这些研究相互矛盾的结论揭示了疾病的复杂机制,比如CSVD引起血管壁增厚,从而对急性出血有保护作用^[19, 23]。CSVD总体负担较重的患者更可能因微出血而出现症状,总体负担较轻的

患者因无症状而没有发现微出血^[24],从而忽略了病情。总之,如何通过CSVD来更准确地预测出血体积,还需进一步的研究来揭示。

三、CSVD与ICH预后的关系

1. CSVD与再发卒中的关系: ICH的患者有较高的再发出血可能性。Castello等^[25]在CSVD总体负担评分的基础上根据出血部位提出了高血压动脉病评分和脑淀粉样血管病评分。该研究发现,与白人相比,少数族裔的患者具有更高的总体负担评分和高血压动脉病评分,且更高的高血压动脉病评分更有可能再发卒中。Xu等^[5]的研究发现, ICH患者中,有严重的脑室旁WHM和脑叶CMB的患者,再发卒中的概率高。总体负担评分越高的患者再发卒中的概率越高。结合脑室旁WHM和脑叶CMB进行综合评估,预测效果更好。出现这种情况的可能原因为脑室周围白质的血管功能比其他部位的更容易受到损伤。而CMB与小血管周围的含铁血黄素沉积相关。脑叶的CMB可能与更严重的淀粉样蛋白A β_{40} 沉积有关^[26]。对其他类型的脑血管事件(脑梗死、腔隙性梗死、短暂性脑缺血发作等)再发卒中的研究,也得出了类似结论^[27-29]。总之,CSVD总体负担以及一些特定类型的CSVD影像学标志,对于再发卒中具有一定的预测作用。

2. CSVD与功能结局的关系: 很多研究表明,CSVD的影像学标志可以预测ICH患者的功能结局。通常使用改良的Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)来评估患者的功能情况,评估的时间通常在出院后1~3个月不等。一般将mRS评分 ≤ 2 的患者评为功能较好的患者,而评分 ≥ 3 分上属于功能较差的患者。CSVD总体负担体现了脑组织的整体受损情况,在多项研究中发现其与功能结局密切相关^[30-33]。其机制尚未完全明确,可能与白质的完整性受损以及皮质下的通路破坏有关^[34]。Lioutas等^[30]的研究发现,CMB与功能结局的关系有统计学意义,可能原因是脑叶的CMB与淀粉样蛋白A β_{40} 沉积有关,导致执行能力和处理信息的能力下降。除此之外,ICH的出血量、年龄、脑室内出血也与功能结局密切相关。Uniken Venema等^[31]的研究发现,脑白质疏松和脑萎缩与功能结局独立相关。原因可能为脑白质的疏松体现了脑组织的脆弱性。脑萎缩在一定程度上可以预防脑疝,但其严重的神经退行性变抵消了这种保护作用。一篇纳入了41项研究的Meta分析表明,WMH、腔隙、CMB、脑萎缩、总体负担与较差的功能结局有关^[35]。总之,CSVD与功能结局存在联系,但其他的重要因素,如

出血量、出血部位等在临床实践中也应予以重视。

3. CSVD与总体生存期的关系: 两项基于人群的研究显示,CSVD与人群的总体生存期相关,死亡风险随着CSVD总体负担评分的升高而上升^[36-37],推测在ICH患者中具有同样的趋势。Xu等^[5]的研究发现CMB ≥ 10 和CSVD总体负担评分高与较差的预后有关。Pasi等^[38]的研究发现,影像学标志中,只有脑萎缩与长期生存率有关。原因可能是脑萎缩是CSVD和神经退行性变的继发病理改变,它体现了脑损伤的程度很严重。Cheng等^[35]的研究发现,WMH和脑萎缩,而不是CMB与死亡率相关。CSVD总体负担比单个的影像学标志能更好地预测生存期。这可能是因为虽然单个的影像学标志物都表示脑微血管损伤,但不同的标志代表不同的发病机制,而总体负担代表了对脑的整体影响,更为全面。

四、CSVD的预防与治疗

鉴于CSVD可能导致不良预后,CSVD的预防与治疗十分重要。对于年龄相关性或遗传性CSVD,目前无有效干预的方法。可以干预的部分主要包括控制危险因素及改变生活方式。比如高血压是最重要的可干预因素。血同型半胱氨酸升高与CSVD有关,可通过补充叶酸、维生素B₆、维生素B₁₂等降低同型半胱氨酸^[39]。除此之外,糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全等也与CSVD有关^[3]。生活方式的干预主要包括戒烟、控制饮食、运动等^[40]。CSVD的治疗主要包括控制血压、溶栓治疗、抗血小板治疗、降脂治疗。控制血压有抗动脉粥样硬化及保护白质的功能^[41-42]。溶栓治疗和抗血小板治疗对于腔隙性脑梗死患者可以起到预防卒中和改善预后的作用,但有诱发脑出血的可能,对于白质病变和严重的CMB患者尤其需要注意^[43-44]。降脂治疗有抗动脉粥样硬化、保护血管内皮细胞的作用,但其是否可以延缓WMH的进展,目前有争议^[45-46],且它同样有增加出血风险的可能。对于CSVD的预防和治疗以及其他一些潜在的治疗靶点,仍需要更多的研究探索。

五、总结与展望

CSVD反映了脑组织的受损情况,通过内皮细胞及血脑屏障功能损伤、管壁增厚等机制与脑出血的发病及预后密切相关。通过总结目前关于CSVD与ICH的发病及预后的相关研究,帮助临床医生提高对此类疾病的认识,在临床实践中选择更为合适的治疗方案,改善患者预后。目前随着我国老龄化的发展,以及医疗技术提升带来的平均寿命的延长,更多的人群将受到CSVD的影响。这些患者除了脑

出血、脑梗死之外,还可能出现认知障碍、情感障碍、运动障碍、二便障碍等症状,生活质量低,给家庭和社会带来沉重的负担。目前,针对 CSVD 的预防、早期诊断、治疗等仍需要更多研究来为临床决策提供参考。同时也需要更多的基础研究,来揭示 CSVD 的相关机制,寻找潜在的治疗靶点,改善患者的预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为李仕卿、宋黄成,论文撰写为李仕卿,论文修订为朱为民、宋黄成

参 考 文 献

- [1] Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 171-179. DOI: 10.1159/000506396.
- [2] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(2): 136-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2022.02.11.
Wang LD, Peng B, Zhang HQ, et al. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2022, 19(2): 136-144.
- [3] 胡文立,杨磊,李譔婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7): 716-726. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.07.013.
Hu WL, Yang L, Li XT, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral small vessel diseases 2021 [J]. *Chin J Stroke*, 2021, 16(7): 716-726.
- [4] Charidimou A, Boulouis G, Haley K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy [J]. *Neurology*, 2016, 86(6): 505-511. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002362.
- [5] Xu M, Li B, Zhong D, et al. Cerebral Small Vessel Disease Load Predicts Functional Outcome and Stroke Recurrence After Intracerebral Hemorrhage: A Median Follow-Up of 5 Years [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 628271. DOI: 10.3389/fgnagi.2021.628271.
- [6] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [7] Ji F, Pasternak O, Liu S, et al. Distinct white matter microstructural abnormalities and extracellular water increases relate to cognitive impairment in Alzheimer's disease with and without cerebrovascular disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 63. DOI: 10.1186/s13195-017-0292-4.
- [8] 陈晓宇,王希明. MRI 动态增强扫描在脑小血管病诊断中的应用进展 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2021, 19(4): 392-394. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2021.04.022.
Chen XY, Wang XM. Application progress of dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis of cerebral small vessel disease [J]. *Chinese Imaging Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2021, 19(4): 392-394.
- [9] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurology*, 2010, 9(7): 689-701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- [10] Hilkens NA, van Asch C, Werring DJ, et al. Predicting the presence of macrovascular causes in non-traumatic intracerebral haemorrhage: the DIAGRAM prediction score [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(7): 674-679. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317262.
- [11] Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(7): 679-694. DOI: 10.1080/14737175.2019.1623671.
- [12] Schreiber S, Wilisch-Neumann A, Schreiber F, et al. Invited Review: The spectrum of age-related small vessel diseases: potential overlap and interactions of amyloid and nonamyloid vasculopathies [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(3): 219-239. DOI: 10.1111/na.12576.
- [13] Park YS, Chung MS, Choi BS. MRI Assessment of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(8): 774-781. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.8.774.
- [14] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.
- [15] Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2013, 44(11): 2995-2999. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002545.
- [16] Seiffge DJ, Wilson D, Ambler G, et al. Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anticoagulants [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(8): 805-814. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325299.
- [17] Sakamoto Y, Sato T, Nito C, et al. The Effect of Aging and Small-Vessel Disease Burden on Hematoma Location in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2021, 50(5): 526-534. DOI: 10.1159/000515411.
- [18] Schwarz G, Banerjee G, Hostettler IC, et al. Magnetic resonance imaging-based scores of small vessel diseases: Associations with intracerebral haemorrhage location [J]. *Neurol Sci*, 2022, 434: 120165. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120165.
- [19] Boulouis G, van Etten ES, Charidimou A, et al. Association of Key Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease With Hematoma Volume and Expansion in Patients With Lobar and Deep Intracerebral Hemorrhage [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(12): 1440-1447. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2619.
- [20] Lou M, Al-Hazzani A, Goddeau RJ, et al. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 34-40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564955.
- [21] Sykora M, Herweh C, Steiner T. The Association Between Leukoaraiosis and Poor Outcome in Intracerebral Hemorrhage Is Not Mediated by Hematoma Growth [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(6): 1328-1333. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.003.

- [22] Xu M, Cheng Y, Zhang S, et al. Higher cerebral small vessel disease burden is associated with smaller hematoma volume in mixed-location intracerebral hemorrhage[J]. *Microcirculation*, 2021, 28(6): e12705. DOI: 10.1111/micc.12705.
- [23] Ter Telgte A, van Leijzen E, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398. DOI: 10.1038/s41582-018-0014-y.
- [24] Berger I, Cengel KA, Simone CB 2nd, et al. Lymphangitic carcinomatosis: A common radiographic manifestation of local failure following extended pleurectomy/decortication in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. *Lung Cancer*, 2019, 132: 94-98. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.026.
- [25] Castello JP, Pasi M, Abramson JR, et al. Contribution of Racial and Ethnic Differences in Cerebral Small Vessel Disease Subtype and Burden to Risk of Cerebral Hemorrhage Recurrence[J]. *Neurology*, 2021, 96(20): e2469-e2480. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011932.
- [26] Greenberg SM, Vernooij MW, Gordinier 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.
- [27] Imaizumi T, Inamura S, Kanno A, et al. Association of Ultrasonography and MRI Findings with Stroke Recurrence: Differences Between Patients with Past Histories of Atherothrombotic Versus Lacunar Infarctions[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(11): 104391. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104391.
- [28] Lau KK, Li L, Schulz U, et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: Validation in 2 large cohorts[J]. *Neurology*, 2017, 88(24): 2260-2267. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004042.
- [29] Nam KW, Kwon HM, Lim JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e184944. DOI: 10.1371/journal.pone.0184944.
- [30] Lioutas VA, Wu B, Norton C, et al. Cerebral small vessel disease burden and functional and radiographic outcomes in intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol*, 2018, 265(12): 2803-2814. DOI: 10.1007/s00415-018-9059-5.
- [31] Uniken Venema SM, Marini S, Lena UK, et al. Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Functional Recovery After Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2722-2728. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025061.
- [32] Kimura Y, Miwa K, Takasugi J, et al. Total small vessel disease score and functional outcomes following acute intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(8): 105001. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105001.
- [33] Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 170-178. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026170.
- [34] Valenti R, Reijmer YD, Charidimou A, et al. Total small vessel disease burden and brain network efficiency in cerebral amyloid angiopathy[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 382: 10-12. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.015.
- [35] Cheng Z, Zhang W, Zhan Z, et al. Cerebral small vessel disease and prognosis in intracerebral haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(8): 2511-2525. DOI: 10.1111/ene.15363.
- [36] Del Brutto VJ, Mera R, Recalde BY, et al. Total cerebral small vessel disease score and all-cause mortality in older adults of Amerindian ancestry: The Atahualpa Project[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(4): 412-419. DOI: 10.1177/23969873211060803.
- [37] Goldstein ED, Badi MK, Hasan TF, et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden and All-Cause Mortality: Mayo Clinic Florida Familial Cerebrovascular Diseases Registry[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(12): 104285. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.07.001.
- [38] Pasi M, Casolla B, Kyheng M, et al. Long-term mortality in survivors of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(4): 448-455. DOI: 10.1177/1747493020954946.
- [39] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665703.
- [40] 杜昕姝, 李国忠. 脑小血管病治疗与预后[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(7): 571-574. DOI: 10.19538/j.nk2021070104.
- [40] Du XS, Li GZ. Treatment and prognosis of cerebral small vessel disease[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2021, 41(7): 571-574.
- [41] van Middelaar T, Argillander TE, Schreuder F, et al. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1531-1533. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021160.
- [42] Lai Y, Jiang C, Du X, et al. Effect of intensive blood pressure control on the prevention of white matter hyperintensity: Systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(11): 1968-1973. DOI: 10.1111/jch.14030.
- [43] Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 675-683. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
- [44] Capuana ML, Lorenzano S, Caselli MC, et al. Hemorrhagic risk after intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds and white matter disease[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(5): 1969-1976. DOI: 10.1007/s10072-020-04720-y.
- [45] Xiong Y, Wong A, Cavalieri M, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 606-611. DOI: 10.1007/s13311-014-0270-5.
- [46] Ten DV, van den Heuvel DM, van Buchem MA, et al. Effect of pravastatin on cerebral infarcts and white matter lesions[J]. *Neurology*, 2005, 64(10): 1807-1809. DOI: 10.1212/01.WNL.0000161844.00797.73.

(收稿日期: 2022-08-09)

(本文编辑: 赵金鑫)