

脑小血管病患者颅内大动脉狭窄的临床预测评分系统构建

马佳丽¹⁾ 李永秋²⁾ 王玉青³⁾ 王恺闻¹⁾ 李佳宁³⁾ 王月华¹⁾ 东晶晶³⁾ 王嘉瑶¹⁾
陈红¹⁾ 李媛³⁾ 韩明宇³⁾

1)河北医科大学研究生院,河北 石家庄 050017 2)唐山市工人医院,河北 唐山 063000

3)华北理工大学研究生院,河北 唐山 063200

通信作者:李永秋

【摘要】 目的 探讨脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)患者存在颅内大动脉狭窄的危险因素,并构建预测评分系统。方法 收集 2020-01—2021-06 于唐山市工人医院神经内科就诊的 CSVD 患者,根据头颈 MRA 检查评估有无颅内大动脉狭窄并分组。通过二元 Logistic 回归探索 CSVD 患者存在颅内大动脉狭窄的独立危险因素,根据回归系数对各因素进行赋分,建立预测评分系统,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)评价其预测效能。结果 共纳入 799 例患者,回归分析显示,年龄、糖化血红蛋白、CSVD 总负荷、血浆同型半胱氨酸水平 > 15 $\mu\text{mol/L}$ 、既往脑卒中史为 CSVD 患者存在颅内大动脉狭窄的独立危险因素,根据回归系数建立了总分为 20 分的预测评分系统,选择约登指数最大者作为预测截断值即 8 分,曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.809(95%CI: 0.762~0.855, $P < 0.001$)。结论 基于年龄、糖化血红蛋白、CSVD 总负荷、血浆同型半胱氨酸水平及既往卒中史建立的评分系统能有效预测 CSVD 患者是否存在颅内大动脉狭窄。

【关键词】 脑小血管病;大动脉;危险因素;总负荷;年龄;糖化血红蛋白;预测评分系统

【中图分类号】 R743.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 04-0432-06

Risk factors and predictive scoring system for large intracranial artery stenosis in patients with cerebral small vessel disease

MA Jiali¹⁾, LI Yongqiu²⁾, WANG Yuqing³⁾, WANG Kaiwen¹⁾, LI Jianing³⁾, WANG Yuehua¹⁾, DONG Jingjing³⁾, WANG Jiayao¹⁾, CHEN Hong¹⁾, LI Yuan³⁾, HAN Mingyu³⁾

1)The Graduate school of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2)Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, China; 3)The Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan 063200, China
Corresponding author: LI Yongqiu

【Abstract】 **Objective** To investigate the risk factors of large intracranial artery stenosis in patients with cerebral small vessel disease (CSVD), and to construct a predictive scoring system. **Methods** The study was carried out in Tangshan city, Hebei Province. Patients with CSVD who visited the Neurology Department of Tangshan Gongren Hospital from January 2020 to June 2021 were collected and divided into two groups according to whether they suffered from large intracranial artery stenosis. Binary Logistic regression models were used to discuss the independent risk factors for large intracranial artery stenosis in patients with CSVD, then assigned scores to each factor according to the regression coefficient, established and evaluated the predictive efficiency of

DOI: 10.12083/SYSJ.220128

收稿日期 2022-02-18 本文编辑 关慧

本文引用信息:马佳丽,李永秋,王玉青,王恺闻,李佳宁,王月华,东晶晶,王嘉瑶,陈红,李媛,韩明宇. 脑小血管病患者颅内大动脉狭窄的临床预测评分系统构建[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(4): 432-437. DOI: 10.12083/SYSJ.220128

Reference information: MA Jiali, LI Yongqiu, WANG Yuqing, WANG Kaiwen, LI Jianing, WANG Yuehua, DONG Jingjing, WANG Jiayao, CHEN Hong, LI Yuan, HAN Mingyu. Risk factors and predictive scoring system for large intracranial artery stenosis in patients with cerebral small vessel disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 432-437. DOI: 10.12083/SYSJ.220128

the prediction scoring system by the receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** A total of 799 patients were enrolled, and regression analysis showed that age, HbA1c, total CSVD burden, plasma homocysteine levels > 15umol/L, previous stroke were independent risk factors. On this basis, a total score system of 20 points was established and the highest Jordan index (8 points) was selected as the cut-off value. The area under the ROC curve (AUC) was 0.809 (95% CI: 0.762~0.855, $P < 0.001$). **Conclusion** The scoring system established based on age, HbA1c, total CSVD burden, plasma homocysteine levels and previous stroke history can effectively predict the occurrence of large intracranial artery stenosis in patients with CSVD.

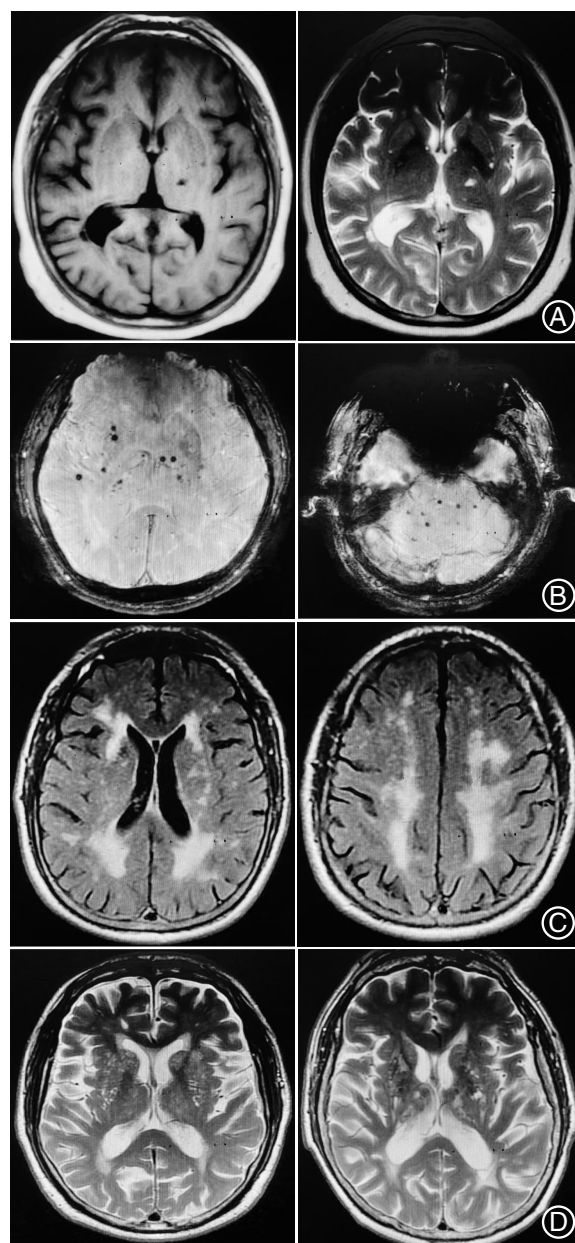
【Key words】 Cerebral small vessel disease; Intracranial aorta; Risk factors; Total CSVD burden; Age; Glycosylated hemoglobin; Predictive scoring system

脑血管病严重威胁人们的生活生存质量^[1], 早期做好疾病防治工作至关重要。而脑血管病不仅包括脑大血管病, 如常见的脑梗死、脑出血等, 还包括症状隐匿的脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD)。尽管目前认为, 二者的发生发展机制存在一定差异^[2-4], 但二者存在解剖结构上的联系, 因此脑血管病危险因素可能对 CSVD 患者亦存在潜在影响, 且目前研究已证实增龄、高血压特别是血压变异性为 CSVD 的独立影响因素^[5-7]。与脑大血管病相比, CSVD 具有更高的患病率^[8], 而脑大血管病的直接原因为颅内大动脉病变^[9], 这提示在 CSVD 患者中, 颅内大动脉病变的情况存在差异。脑梗死作为神经科最常见的疾病, 其对患者远期生活质量存在严重威胁^[10], 因此, 本研究以 CSVD 患者为研究对象, 探索其存在颅内大动脉狭窄的危险因素, 并构建预测评分系统, 将不同指标进行量化, 为脑梗死的防治提供精准指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2020-01—2021-06 于唐山市工人医院神经内科就诊的 CSVD 患者, 所有对象自愿接受头 MRI+MRA+SWI 检查及糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸水平化验, 并自愿提供一般信息及既往病史。入组标准: (1) CSVD 诊断明确^[11]; (2) 身体一般情况良好, 无全身各脏器功能衰竭等; (3) 无精神障碍, 可取得良好配合。排除标准: (1) 影像学检查、实验室资料不完善者; (2) 合并严重脑血管病或其他系统严重疾病者; (3) 意识障碍, 无法配合完成相关检查化验者; (4) 不愿提供一般信息及既往病史者。

1.2 数据收集 收集研究对象的基线资料, 包括基本信息 (年龄, 性别)、目前公认的可导致大动脉狭窄的危险因素 (高血压^[12]病史, 糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸化验, 吸烟史: 平均 ≥ 1 支/d, 且持续时间 ≥ 1 a, 饮酒史: 平均 ≥ 30 g/d, 且持续时间 ≥ 6 个月, 既往脑卒中病史)、CSVD 特征 (CSVD 总负荷: 依据 4 分制标准^[13], 影像学特征: 选取腔隙 (图 1A)、脑微出血 (图 1B)、脑白质高信号 (图 1C)、血管周围间隙扩大 (图 1D) 四种最常见影像学改变。根据患者头颈



注: A 腔隙 (Lacuna): 左侧基底节区腔隙病灶, 直径为 0.5~15.0 mm, 呈 T₁WI 低信号、T₂WI 高信号; B 脑微出血 (Cerebral microbleeds): SWI 所示脑微出血灶, 直径为 2~5 mm; C 脑白质高信号 (White matter hyperintensity): T₂ FLAIR 所示脑室旁和深部白质高信号, Fazekas 评分为 3 分; D 血管周围间隙扩大 (Enlarged perivascular spaces): T₂WI 所示基底节区中重度血管周围间隙扩大

图 1 CSVD 影像学特征

Figure 1 Imaging features of CSVD

MRA 检查评估是否存在颅内大动脉狭窄并分组,将 MRA 存在程度 $\geq 50\%$ 的大动脉狭窄者定义为存在颅内大动脉狭窄(图 2)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料分别采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)、*t* 检验进行描述和分析,计数资料采用构成比、 χ^2 检验进行描述和分析。通过单因素及多因素二元 Logistic 回归分析探索 CSVD 患者存在颅内大动脉狭窄的独立危险因素,提取各因素回归系数并进行转换、赋分,建立 CSVD 患者存在颅内大血管狭窄的预测评分系统,选取最大约登指数相应位置确定截断值。绘制 ROC 曲线并计算 AUC,通过 Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合优度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线数据 共纳入 799 例 CSVD 患者,其中 395 例(49.4%)存在颅内大动脉狭窄,404 例(50.6%)无颅内大血管狭窄。2 组患者在年龄、高血压、糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸水平、既往卒中史、CSVD 总负荷、脑微出血、脑白质高信号、血管周围间隙扩大方面均存在差异($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 CSVD 患者存在颅内大动脉狭窄的独立影响因素探索 对有差异的因素进行多因素二元 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸水平、既往卒中史、CSVD 总负荷差异具有统计学意义($P < 0.05$),性别、高血压、吸烟史、饮酒史、CSVD 类型无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 预测评分系统构建及预测效能评价 将年龄、

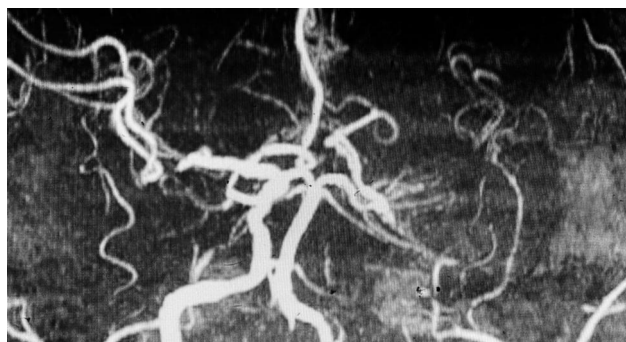


图 2 头 MRA 检查提示左侧颈内动脉颅内段未显影
Figure 2 MRA demonstrated stenosis of the left internal carotid artery

CSVD 总负荷、糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸水平 $> 15 \mu\text{mol/L}$ 、既往卒中史纳入预测评分系统的构建。将年龄以 10 岁为段划分,所纳入对象年龄为 18~90 岁;糖化血红蛋白水平以 1 mmol/L 为段划分,所纳入研究对象糖化血红蛋白数值最低为 4.3 mmol/L,最高为 20 mmol/L;CSVD 总负荷按照 1 分为段划分。根据各因素回归系数进行相应赋分,形成总分为 20 分的评分系统(表 3)。根据最大约登指数确定截断值为 8 分,故认为评分 ≥ 8 分为存在颅内大动脉狭窄,评分 0~7 分为不存在颅内大动脉狭窄。绘制 ROC 曲线(图 6),AUC 值为 0.809(95%CI:0.762~0.855, $P < 0.001$)。采用 Hosmer-Lemeshow 检验拟合优度, $\chi^2=100.485$, $P=0.497$,认为模型拟合优度较高。应用评分系统对 799 例 CSVD 患者是否存在颅内大血管狭窄进行评估(表 4),灵敏度、特异度分别为 82.5%、83.9%。

表 1 基线数据比较
Table 1 Baseline data

项目	是否存在颅内大动脉狭窄		合计	P 值	
	是	否			
基本	年龄/岁	62.192 \pm 10.222	59.757 \pm 10.955	60.961 \pm 10.662	0.001
信息	男性[n(%)]	274(69.4)	259(64.1)	533(66.7)	0.115
危险	高血压[n(%)]	267(67.6)	242(59.9)	509(63.7)	0.024
	糖化血红蛋白/(mmol/L)	6.749 \pm 1.539	6.435 \pm 1.718	6.594 \pm 1.636	< 0.001
	血浆同型半胱氨酸水平/($\mu\text{mol/L}$)	18.130 \pm 14.690	16.742 \pm 13.747	17.433 \pm 14.232	0.027
个人史	吸烟史[n(%)]	179(45.3)	169(41.8)	348(43.6)	0.321
	饮酒史[n(%)]	139(35.2)	154(38.1)	293(36.7)	0.390
	既往卒中史[n(%)]	183(46.3)	125(30.9)	308(38.5)	< 0.001
CSVD 特征	CSVD 总负荷/分	3.008 \pm 0.957	2.745 \pm 1.027	2.875 \pm 1.001	< 0.001
	腔隙[n(%)]	391(38.9)	392(41.9)	783(37.9)	0.060
	脑微出血[n(%)]	228(50.0)	205(50.8)	433(49.2)	0.048
	脑白质高信号[n(%)]	362(91.6)	351(86.9)	713(89.2)	0.031
	血管周围间隙扩大[n(%)]	347(87.8)	332(82.2)	679(85.0)	0.026

表 2 多因素二元 Logistic 回归

Table 2 Multivariate binary Logistic regression

项目	B	SE	Wald χ^2	P	Exp(B)
年龄	1.015	0.000	3.768	0.030	2.759
高血压	1.011	0.162	0.004	0.947	2.748
糖化血红蛋白	1.794	0.176	7.975	0.005	6.013
血浆同型半胱氨酸水平 > 15/($\mu\text{mol/L}$)	1.584	0.153	3.845	0.027	4.874
既往脑卒中史	2.579	0.161	8.681	0.003	13.184
CSVD 总负荷	1.237	0.162	2.120	0.045	3.445
脑微出血	0.234	0.257	0.826	0.363	1.263
脑白质高信号	0.073	0.266	0.075	0.784	1.076
血管周围间隙扩大	0.142	0.289	0.240	0.624	1.152
常量	-0.992	1.246	0.634	0.026	0.371

表 3 CSVD 患者存在颅内大动脉狭窄的预测评分表

Table 3 Predictive scoring system for large intracranial artery stenosis in patients with CSVD

危险因素	项目	赋分
年龄/岁	< 20	-2
	20~29	-2
	30~39	-1
	40~49	0
	50~59	1
	60~69	2
	70~79	3
	≥ 80	4
CSVD 总负荷	0	0
	1	0
	2	1
	3	3
	4	4
	< 6	0
	6~7	0
	7~8	0
	8~9	0
	9~10	0
糖化血红蛋白	10~11	0
	11~12	0
	12~13	1
	13~14	1
	14~15	1
	> 15	1
血浆同型半胱氨酸水	是	1
	否	0
既往卒中史	有	2
	无	0

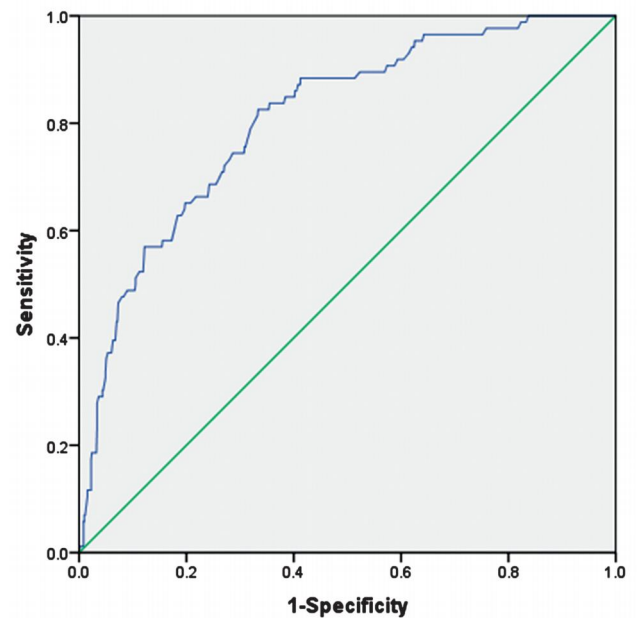


图 3 预测评分系统预测 CSVD 患者是否存在存在颅内大动脉狭窄的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of predictive scoring system for predicting the presence of large intracranial artery stenosis in patients with CSVD

表 4 预测评分系统的预测结果与实际情况比较

Table 4 Prediction results and actual situation of predictive scoring system

预测	实际		合计
	是	否	
是	326	65	391
否	69	339	408
合计	395	404	799

3 讨论

尽管单纯的 CSVD 症状往往隐匿^[14],但研究表明,存在 CSVD 的患者发生急性脑卒中时预后更差^[15-17]。且随着 CSVD 总负荷的增高,全脑结构

功能的不可逆损伤加重,导致患者的各方面临床症状逐渐明显^[18-19],在此基础上,一旦发生新发脑卒中,将对患者的生存质量造成严重威胁,甚至危及生命^[20-21]。因此,越来越多的研究投入到 CSVD 的发生发展及其与脑大血管病的联系中。

本研究发现,糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸水平是 CSVD 患者存在颅内大动脉狭窄的可干预独立影响因素。这可能与二者均可导致血管内皮细胞损伤有关^[22],激活的炎性因子、免疫活性物质等在细胞内堆积,直接和间接导致血脑屏障功能破坏^[23-25],促进 CSVD 的发生发展。而颅内大动脉因血管内皮细胞损伤启动了血栓形成^[26],同时血流动力学的改变、代偿性的血管收缩等进一步促进栓子形成^[27]。因此,糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸水平的变化可同时影响脑大血管病和 CSVD 的发生发展。在此基础上,推测脑大血管病和 CSVD 可能存在类似的发病机制,但因解剖学特点的差异,二者在影像学改变、临床症状等方面均存在不同。

此外,脑大血管病与 CSVD 的起病形式差异提示二者间可能存在某些潜在联系。CSVD 为慢性进展性疾病^[28],而本研究中发现的两项可干预指标均为反应机体代谢功能的指标,提示代谢异常在 CSVD 的发生发展中可能起到一定作用。一方面,代谢异常导致血液黏度增高、神经细胞代谢废物直接在脑内堆积^[29-30];代谢紊乱的神经递质等可直接或间接干扰正常的脑功能,这符合“脑-肠轴”理论^[31]的观点;另一方面,代谢通路异常可导致脂质沉积,加重动脉粥样硬化斑块形成^[32]。当血管狭窄累积到一定程度时,则可能导致急性缺血性脑卒中,同时,在长期 CSVD 对神经血管单元损害的基础上,脑白质纤维联系破坏范围更广、程度更重^[33-34],患者多预后不良。

脑大血管病与 CSVD 可能存在相互促进作用。在 CSVD 患者中,颅内小动脉、小静脉管壁玻璃样变、纤维素样坏死^[35]等,导致血管壁直径改变,小动脉壁弹性减低、脆性增加^[36-37],直接引起远端血流动力学变化,进而间接导致主干血流动力学异常;而免疫活性物质在细胞内的堆积加重血管内皮细胞功能紊乱^[38],多种途径促进大动脉粥样硬化形成。大动脉粥样硬化形成导致管腔狭窄,加重远端血流灌注不足^[39],促进并加重 CSVD;如斑块为不稳定斑块,一旦脱落则直接导致远端血管供血区域的新发小缺血灶形成^[40];血流动力学紊乱导致血管内外压力差异异常,进而影响小静脉、组织液回流等^[41]。此外,有研究表明,脑大血管病与 CSVD 不仅在发病机

制上相互促进,二者在临床症状严重程度等方面亦存在相互作用^[42]。因此,发现并加强对危险因素特别是二者潜在的共同危险因素的干预,是有待深入探讨的重要课题之一。

在 CSVD 患者中,年龄、CSVD 总负荷、糖化血红蛋白、血浆同型半胱氨酸水平及既往脑卒中病史是患者存在颅内大动脉狭窄的独立影响因素,以此建立的预测评分系统具有较好的预测效能。但本研究为单中心、回顾性横断面研究,可能存在一定纳入偏倚及回忆偏倚。未来有必要继续开展多中心、大样本的队列研究,以验证并更新本研究结论,为脑血管病患者的临床管理提供更有针对性的建议。

4 参考文献

- [1] CAPRIO F Z, SOROND F A. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2):295-308. DOI:10.1016/j.mcna.2018.10.001.
- [2] REN Z, FU X. Stroke Risk Factors in United States: An Analysis of the 2013-2018 National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 6135-6147. DOI:10.2147/IJGM.S327075.
- [3] LITAK J, MAZUREK M, KULESZA B, et al. Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (24) : 9729. DOI: 10.3390/ijms21249729.
- [4] 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. DOI:10.17219/acem/131216.
- [5] TULLY P J, YANO Y, LAUNER L J, et al. Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(1):e013841. DOI:10.1161/JAHA.119.013841.
- [6] MURPHY S J, WERRING D J. Stroke: causes and clinical features [J]. *Medicine (Abingdon)*, 2020, 48(9):561-566. DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002.
- [7] DEL BRUTTO O H, MERA R M, RECALDE B Y, et al. Cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults living in remote rural settings [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 416: 117016. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117016.
- [8] ROST N S, ETHERTON M. Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26 (2) : 332-352. DOI: 10.1212/CON.0000000000000841.
- [9] BLEVINS B L, VINTERS H V, LOVE S, et al. Brain arteriolosclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141 (1) : 1-24. DOI:10.1007/s00401-020-02235-6.
- [10] CAMPBELL B C V, DE SILVA D A, MACLEOD M R, et al. Ischaemic stroke [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):70. DOI: 10.1038/s41572-019-0118-8.
- [11] 胡文立, 杨磊, 李让婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(07):716-726. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2021.07.013.
- [12] UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines [J]. *J Hypertens*, 2020, 38 (6) : 982-1004. DOI:10.1097/HJH.0000000000002453.
- [13] DEL BRUTTO O H, MERA R M, DEL BRUTTO V J, et al. Cerebral small vessel disease score and atherosclerosis burden-A population study in community-dwelling older adults

- [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 194: 105795. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105795.
- [14] 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. DOI: 10.1038/s41582-020-0312-z.
- [15] CLANCY U, APPLETON J P, ARTEAGA C, et al. Clinical management of cerebral small vessel disease: a call for a holistic approach [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134 (2) : 127–142. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001177.
- [16] CHEN H, PAN Y, ZONG L, et al. Cerebral small vessel disease or intracranial large vessel atherosclerosis may carry different risk for future strokes [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5 (2) : 128–137. DOI: 10.1136/svn-2019-000305.
- [17] APPLETON J P, WOODHOUSE L J, ADAMI A, et al. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke [J]. *Neurology*, 2020, 94 (5) : e439–e452. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000881.
- [18] PASI M, SUGITA L, XIONG L, et al. Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage [J]. *Neurology*, 2021, 96 (2) : e182–e192. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011050.
- [19] FAN Y, SHEN M, HUO Y, et al. Total Cerebral Small Vessel Disease Burden on MRI Correlates With Medial Temporal Lobe Atrophy and Cognitive Performance in Patients of a Memory Clinic [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 698035. DOI: 10.3389/fnagi.2021.698035.
- [20] HAN F, ZHANG D D, ZHAI F F, et al. Association between large artery stenosis, cerebral small vessel disease and risk of ischemic stroke [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64 (9) : 1473–1480. DOI: 10.1007/s11427-020-1849-x.
- [21] 吴祖伟, 周岚. MRI 脑小血管病总体负担与中老年人远期首次症状性缺血性脑卒中的关系 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (22) : 1976–1987. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.22.008.
- [22] CAO Y, SU N, ZHANG D, et al. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: A Mendelian randomization study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (6) : 1931–1938. DOI: 10.1111/ene.14708.
- [23] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (7) : 684–696. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1.
- [24] THRIPPLETON M J, BACKES W H, SOURBRON S, et al. Quantifying blood–brain barrier leakage in small vessel disease: Review and consensus recommendations [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15 (6) : 840–858. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.013.
- [25] LI T, HUANG Y, CAI W, et al. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (10) : 932. DOI: 10.1038/s41419-020-03137-x.
- [26] YANG C, HAWKINS K E, DORÉ S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood–brain barrier damage in ischemic stroke [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316 (2) : C135–C153. DOI: 10.1152/ajpcell.00136.2018.
- [27] KO K, SUZUKI T, ISHIKAWA R, et al. Ischemic stroke disrupts the endothelial glycocalyx through activation of proHPSE via acrolein exposure [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (52) : 18614–18624. DOI: 10.1074/jbc.RA120.015105.
- [28] SHINDO A, ISHIKAWA H, II Y, et al. Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 109. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00109.
- [29] SARIDIN F N, HILAL S, VILLARAZA S G, et al. Brain amyloid β , cerebral small vessel disease, and cognition: A memory clinic study [J]. *Neurology*, 2020, 95 (21) : e2845–e2853. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011029.
- [30] MATIĆ T B, TONCEV G, GAVRILOVIĆ A, et al. Suffering from Cerebral Small Vessel Disease with and without Metabolic Syndrome [J]. *Open Med (Wars)*, 2019, 14: 479–484. DOI: 10.1515/med-2019-0051.
- [31] SEMYACHKINA-GLUSHKOVSKAYA O, POSTNOV D, PENZEL T, et al. Sleep as a Novel Biomarker and a Promising Therapeutic Target for Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Alzheimer’s Disease and the Blood-Brain Barrier [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (17) : 6293. DOI: 10.3390/ijms21176293.
- [32] GEORGAKIS M K, MALIK R, ANDERSON C D, et al. Genetic determinants of blood lipids and cerebral small vessel disease: role of high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Brain*, 2020, 143 (2) : 597–610. DOI: 10.1093/brain/awz413.
- [33] LIU C, ZOU L, TANG X, et al. Changes of white matter integrity and structural network connectivity in nondemented cerebral small-vessel disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51 (4) : 1162–1169. DOI: 10.1002/jmri.26906.
- [34] FREY B M, PETERSEN M, SCHLEMM E, et al. White matter integrity and structural brain network topology in cerebral small vessel disease: The Hamburg city health study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42 (5) : 1406–1415. DOI: 10.1002/hbm.25301.
- [35] MUSTAPHA M, NASSIR CMNCM, AMINUDDIN N, et al. Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) -Lessons From the Animal Models [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1317. DOI: 10.3389/fphys.2019.01317.
- [36] 黄慧琴, 杨期明. 脑微出血的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (16) : 1458–1464. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.14.024.
- [37] BLAIR G W, THRIPPLETON M J, SHI Y, et al. Intracranial hemodynamic relationships in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2020, 94 (21) : e2258–e2269. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009483.
- [38] LEE N T, ONG L K, GYAWALI P, et al. Role of Purinergic Signalling in Endothelial Dysfunction and Thrombo-Inflammation in Ischaemic Stroke and Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (7) : 994. DOI: 10.3390/biom11070994.
- [39] SHI Y, THRIPPLETON M J, BLAIR G W, et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (1) : 85–99. DOI: 10.1177/0271678X18803956.
- [40] HORI S, HORI E, SHIBATA T, et al. Correlation Between Cerebral Microbleeds and Vulnerable Plaque in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis; Comparative Magnetic Resonance Imaging Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (10) : 104300. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.07.016.
- [41] XU Z, LI F, WANG B, et al. New Insights in Addressing Cerebral Small Vessel Disease: Association With the Deep Medullary Veins [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 597799. DOI: 10.3389/fnagi.2020.597799.
- [42] APPLETON J P, WOODHOUSE L J, ADAMI A, et al. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke [J]. *Neurology*, 2020, 94 (5) : e439–e452. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000881.