·综述·

脑小血管病影像学标志物与脑卒中的相关性研究进展

贾小丹[1,2] 曲 娟[2]

1)蚌埠医学院研究生院,安徽 蚌埠 233030 2)嘉兴市第一医院,浙江 嘉兴 314000

通信作者:曲娟

【摘要】 脑小血管病是临床常见的脑血管疾病,约1/4的脑卒中由脑小血管病引起,随着年龄的增长,脑小血管病的发病率逐渐升高,其危害性越来越受到重视。尽管其病因多样,发病机制也各不相同,但脑小血管病具有相似的影像学标志物,这些标志物不仅可以预测脑卒中的发生风险、影响脑卒中的治疗,亦与脑卒中复发、较差预后和较低生活质量明显相关。本文就脑小血管病影像学标志物与脑卒中相关性研究现状进行综述,以期对今后的临床工作有所帮助。

【关键词】 脑小血管病;影像学标志物;脑卒中;缺血性脑卒中;出血性脑卒中

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-5110(2022)08-1047-04

基金项目:嘉兴市民生科技创新专项(编号:2019AD32179)

Research progress on the correlation between imaging markers of cerebral small vessel disease and stroke

JIA Xiaodan[1,2], QU Juan[2]

1) Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China; 2) The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China

Corresponding author: QU Juan

【Abstract】 Cerebral small vessel disease is a common clinical cerebrovascular disease, about a quarter of stroke caused by cerebral small vessel disease, with the increase of age, the incidence of cerebral small vessel disease gradually increases, its harm is more and more attention. Despite its diverse etiology and pathogenesis, cerebral small vessel disease has similar imaging markers that not only predict the risk of stroke and affect stroke treatment, but are also significantly associated with stroke recurrence, poor prognosis, and lower quality of life. This paper reviews the current status of research on the correlation between imaging markers and stroke in cerebral small vessel disease, with a view to helping future clinical work.

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Neuroimaging markers; Stroke; Ischemic stroke; Hemorrhagic stroke

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指由各种病因影响脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征。CSVD可以急性起病,引发腔隙性梗死、脑出血等,也可以隐匿起病,导致认知功能障碍、步态异常、情绪障碍和二便障碍等症状[1]。由于发生在小血管的病理变化在临床诊断过程中难以实现可视化,目前颅脑MRI是临床评估CSVD的重要工具。WARDLAW等[2]在2013年提出了国际公认的CSVD影像学评价指标,其主要影像学标志物包括近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、推测为血管源性的腔隙、推测为血管源性的脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙(perivascular

DOI:10.12083/SYSJ.220734

本文引用信息:贾小丹,曲娟.脑小血管病影像学标志物与脑卒中的相关性研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(8):1047-1050. DOI:10.12083/SYSJ.220734

Reference information: JIA Xiaodan, QU Juan.Research progress on the correlation between imaging markers of cerebral small vessel disease and stroke[J]. Chinese Journal of Ptactical Nervous Diseases, 2022, 25(8): 1047-1050. DOI:10.12083/SYSJ.220734

space，PVS）、脑微出血（cerebral microbleed，CMB）和脑萎缩。但由于CSVD的几种典型表现并不是孤立存在的，对于CSVD的诊断任何单一影像学标志的诊断特异性均较低，多个影像学标志物同时存在则能很好地提高诊断特异性。STAALS等[3]在2014年提出了一个可以全面评价CSVD影像学总负荷的评分表，总评分为0～4分，纳入了腔隙、WMH、PVS及CMB这4项最典型CSVD的影像学标志物。越来越多的临床医生认为CSVD应该被视为一种“全脑性疾病”，影像学总负荷评分可能更适用于评价CSVD的总体影响。有多项大型研究表明，CSVD影像学标志物总负荷与新近脑梗死、痴呆、高危人群复发脑梗死以及全因病死率有关[1,4-6]。因此了解CSVD影像学标志物与脑卒中的相关性有助于指导临床医生制定诊疗方案，促使脑卒中患者更好的获益。

1 CSVD影像学标志物与缺血性脑卒中的关系

1.1 CSVD影像学标志物与缺血性卒中发生的关系 一项纳入13篇文献，涉及14 764例无卒中老龄受试者的Meta分析结果表明，大约20%的人存在无症状腔隙性梗死，其未来发生脑卒中的风险是正常人的2～3倍。无论心血管的危险因素是否存在，无症状腔隙性梗死都是发生脑卒中事件的独立预测因子[7]。推测为血管源性的腔隙很多时候都是无症状的，但当其大量存在时，脑卒中的发生风险显著升高[8]。最近一项纳入14 000多例的正常人群及心血管事件高风险人群荟萃分析表明，WMH会增加脑卒中发生的风险，与没有或只有轻度WMH的患者相比，WMH高负荷的患者发生脑卒中的风险将增加1倍以上[9]。另外一项横断面研究表明，PVS数量越多，缺血性脑卒中的发生率就越高[10]。除此之外，CMB可作为缺血性脑卒中复发和病死率的预测因子，在一项多中心前瞻性队列研究中也得到了证实，CMB高负荷患者脑卒中的复发风险是无CMB患者的6倍，并且脑卒中病死率增加[11]。

不仅CSVD单个影像学标志物对卒中的发生风险相关，CSVD影像学标志物负荷越高，10 a内发生缺血性脑卒中的风险随之增高[4]。另外一项大型的鹿特岛扫描研究中表明，CSVD评分2分的患者发生缺血性脑卒中的风险比CSVD评分0分的患者增加了4倍多[12]。

1.2 CSVD影像学标志物与缺血性脑卒中溶栓的关系 最近一项Meta分析结果显示，腔隙性梗死患者静脉溶栓后发生出血转化的风险低于其他脑卒中病因患者[13]。研究表明，严重的WMH会导致静脉溶栓后出血风险增加[14]。最近一项关于白质低灌注伴WMH预示静脉溶栓后脑出血研究也证实，WMH的严重程度与静脉溶栓后的脑出血独立相关，但并不增加预后不良的风险[15]。WMH不仅对缺血性脑卒中静脉溶栓治疗有影响，对大血管闭塞性缺血性脑卒中的血管内治疗也有影响。一项前瞻性、多中心、观察性的队列研究结果显示，WMH的严重程度与血管内治疗后无效再通呈正相关，与早期神经功能恢复呈负相关，但与成功再通的可能性或症状性颅内出血无关[16]。CMB的存在是否增加缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化仍有争议。一项多中心研究结果表明，CMB不仅增加缺血性卒中患者静脉溶栓后发生症状性脑出血的风险，并且与患者的功能预后较差有关[17]。CMB高负荷会影响静脉溶栓的治疗效果，当CMB>10个时，病死率的发生风险增高[18]。但在另一项关于CMB与急性缺血性脑卒中静脉溶栓的关系研究中指出，基线CMB增加静脉溶栓治疗后新增CMB的风险，但并不增加出血性转化的风险[19]。

ARBA等[20]研究显示，CSVD总负荷评分2～3分的急性缺血性卒中患者静脉溶栓后约50%出现转归不良或在90 d内死亡。一项关于急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化和功能预后的Meta分析结果也证实，CSVD总负荷评分与急性缺血性卒中患者静脉溶栓后出血转化及3个月不良预后显著相关[21]。

1.3 CSVD影像学标志物与缺血性脑卒中抗栓治疗的关系 一项关于西洛他唑与阿司匹林、氯吡格雷或安慰剂的对比研究表明，西洛他唑能有效预防腔隙性梗死，但不会增加出血风险[22]。RUDILOSSO等[23]研究表明，与单一抗血小板治疗腔隙性梗死相比，早期（在发病12～24 h）开始双联抗血小板治疗，并持续短时间（21～90 d），腔隙性梗死患者同样受益于这种治疗方案。对于伴有CMB的缺血性脑卒中患者能否长期行抗血小板治疗二级预防尚存在争议。WILSON等[24]研究指出，在抗血小板治疗过程中，CMB可能会增加脑内出血的发生风险，合并有CMB的缺血性脑卒中患者不应该被推荐。但LAU等[25]研究认为，CMB≥5个的患者，在发病1 a内停用抗血小板药物是不合适的。因此，在给予这类患者抗血小板治疗前，应仔细评估风险-效益比。研究表明，在接受抗凝治疗的缺血性脑卒中伴房颤患者中，伴CMB者发生脑出血的风险比无CMB者至少增加2倍，与华法林治疗相比，应用新型口服抗凝剂治疗出血风险较低[26]。

SEIFFGE等[27]研究结果表明，CSVD总负荷评分可作为缺血性脑卒中患者口服抗凝剂治疗后发生脑出血的独立预测因子，CSVD总负荷评分越高，口服抗凝剂后发生脑出血的风险越高。

1.4 CSVD影像学标志物与缺血性卒中功能预后的关系 多项研究证明，WMH的严重程度与缺血性脑卒中3个月及1 a后更高的改良Rankin量表（modified Rankin Scale，mRS）得分呈正相关[28]。RYU等[29]纳入5 035例急性缺血性脑卒中患者，其中包括接受和未接受静脉溶栓患者，结果也证实，WMH高负荷与3个月后更高的mRS评分呈正相关。一项大型前瞻性研究结果显示，PVS的数量和位置与缺血性脑卒中患者神经功能临床预后不良的严重程度有关，且预后不良程度与基底节区PVS数量呈正相关[30]。目前关于CMB的存在是否影响缺血性卒中患者神经功能恢复研究较少。一项关于CMB与急性脑卒中静脉溶栓治疗效果研究显示，起病时间不明、弥散加权成像-液体衰减反转恢复错配的急性缺血性脑卒中患者，在接受静脉溶栓治疗后，CMB与90 d的功能预后无显著相关性[31]。

最近一项研究表明，CSVD总负荷与急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化相关[32]。RYU等[33]研究表明CSVD总负荷与缺血性脑卒中后3个月时的功能预后存在独立的相关性，CSVD评分为3～4分的患者与CSVD评分0分的患者相比，其缺血性脑卒中3个月后mRS分值增加的风险提高了2倍。

2 CSVD影像学标志物与出血性脑卒中的关系

一项大规模的Meta分析表明，相较于缺血性卒中发生风险而言，腔隙与出血性脑卒中的发生风险的相关性更高，且与病死率增加有关[9]。JONG-HO等[34]研究显示，重度WMH患者发生出血性脑卒中的风险高于轻中度WMH患者；在脑出血患者中，与轻度WMH患者相比，重度WMH患者出血性脑卒中复发风险高达30倍以上。半卵圆中心PVS高负荷可能是出血性卒中发生的早期预测因子[35]。一项对CAA相关脑出血患者研究发现，在多个影像学标志物中，半卵圆中心PVS高负荷和皮质表面铁沉积是出血性脑卒中复发的独立预测因子[36]。目前多项研究证实，CMB可作为脑出血的独立预测因子。DEBETTE等[9]研究指出，合并CMB的患者未来发生出血性脑卒中的风险是无CMB患者的3倍多。CSVD影像学标志物同样影响着出血性脑卒中的功能预后。最近一项荟萃分析结果显示，中重度WMH与出血性脑卒中预后功能不良及全因死亡呈正相关[37]。一项针对CSVD影像学标志物预测出血性卒中功能转归的随访研究表明，脑室周围的WMH及脑叶的CMB与出血性卒中复发正相关，且CMB数量增加（>10个）时病死率随之增加[38]。XU等[39]研究指出，CSVD总负荷评分与复发性脑出血的发生率呈正相关。

3 总结与展望

CSVD影像学标志物不仅可作为脑卒中发生的预测因子，影响患者早期神经功能的恢复，其存在增加了脑卒中患者溶栓、抗血小板或抗凝治疗后脑出血的发生风险，特别是存在WMH、CMB的患者，临床医生在选择治疗方案时需要谨慎考虑。除此之外，相较于CSVD单一标记物，CSVD影像学标志物总负荷可能对脑卒中患者临床转归的评估价值更高。这提示在以后的工作中，我们可以将CSVD作为一个整体来系统探讨与脑卒中的相关性。

4 参考文献

[1] PASI M, CORDONNIER C. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases[J]. Stroke, 2020, 51(1): 47-53. DOI:10.1161/strokeaha.119.024148.

[2] WARDLAW J, SMITH E, BIESSELS G, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neuro, 2013, 12(8): 822-838. DOI:10.1016/s1474-4422(13)70124-8.

[3] STAALS J, MAKIN S, DOUBAL F, 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.

[4] YILMAZ P, IKRAM M, NIESSEN W, et al. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death[J]. Stroke, 2018, 49(12): 2857-2865. DOI: 10.1161/strokeaha.118.022485.

[5] LITAK J, MAZUREK M, KULESZA B, et al. Cerebral small vessel disease[J]. IntJ Mol Sci, 2020, 21: 9729. DOI: 10.3390/ijms21249729.

[6] 段朋仓，董瑞芳，刘小满，等.脑小血管病mri总负荷与认知障碍的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(3):342-346. DOI:10.12083/SYSJ.211511.

[7] AZEEM F, DURRANI R, ZERNA C, et al. Silent brain infarctions and cognition decline: Systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2020, 267(2): 502-512. DOI: 10.1007/s00415-019-09534-3.

[8] SHI Y, WARDLAW J J S, NEUROLOGY V. Update on cerebral small vessel disease: A dynamic whole-brain disease[J]. Stroke Vasc Neurol, 2016, 1(3):83-92. DOI:10.1136/svn-2016-000035.

[9] DEBETTE S, SCHILLING S, DUPERRON M, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Neurology, 2019, 76(1): 81-94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.

[10] LIU H, YANG S, HE W, et al. Associations among diffusion tensor image along the perivascular space (dti-alps), enlarged perivascular space (epvs), and cognitive functions in asymp-

tomatic patients with carotid plaque[J]. Front Neurol, 2022, 12: 789918-789918. DOI: 10.3389/fneur.2021.789918.

[11] ZHU H, LI Z, LV J, et al.Effects of cerebral small vessel disease on the outcome of patients with ischemic stroke caused by large artery atherosclerosis[J]. Neurol Res, 2018, 40(5): 381-390. DOI: 10.1080/01616412.2018.1446283.

[12] SUZUYAMA K, YAKUSHIJI Y, OGATA A, et al.Total small vessel disease score and cerebro-cardiovascular events in healthy adults: The kashima scan study[J].Int J Stroke, 2020, 15(9): 973-979. DOI: 10.1177/1747493020908144.

[13] MATUSEVICIUS M, PACIARONI M, CASO V, et al.Outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute lacunar stroke: An observational study based on sits international registry and a meta-analysis[J]. Int J Stroke, 2019, 14(9): 878-886. DOI: 10.1177/1747493019840947.

[14] CAPUANA M, LORENZANO S, CASELLI M, 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.

[15] QIU F, CHEN C, FAN Z, et al. White matter hypoperfusion associated with leukoaraiosis predicts intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(2): 105528. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105528.

[16] UNIKEN VENEMA S M, POSTMA A A, VAN DEN WIJNGAARD I R, et al. White matter lesions and outcomes after endovascular treatment for acute ischemic stroke: Mr clean registry results[J]. Stroke, 2021, 52(9): 2849-2857. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033334.

[17] CHARIDIMOU A, TURC G, OPPENHEIM C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis[J]. Stroke, 2017, 48(8): 2084-2090. DOI: 10.1161/strokeaha.116.012992.

[18] SCHLEMM L, ENDRES M, WERRING D, et al. Benefit of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with high cerebral microbleed burden[J]. Stroke, 2020, 51(1): 232-239. DOI: 10.1161/strokeaha.119.027633.

[19] JABŁOŃSKI B, GóJSKA-GRYMAJŁO A, OSSOWSKA D, et al. New remote cerebral microbleeds on t2-weighted echo planar mri after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Front Neurol, 2021, 12: 744701. DOI: 10.3389/fneur.2021.744701.

[20] ARBA F, INZITARI D, ALI M, et al.Small vessel disease and clinical outcomes after iv rt-pa treatment[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 136(1): 72-77. DOI: 10.1111/ane.12745.

[21] WANG Y, YAN X, ZHAN J, et al. Neuroimaging markers of cerebral small vessel disease on hemorrhagic transformation and functional outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 692942-692942. DOI: 10.3389/fnagi.2021.692942.

[22] MCHUTCHISON C, BLAIR G, APPLETON J, et al. Cilostazol for secondary prevention of stroke and cognitive decline: Systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2020, 51(8): 2374-2385. DOI: 10.1161/strokeaha.120.029454.

[23] RUDILOSSO S, RODRíGUEZ-VáZQUEZ A, URRA X, et al. The potential impact of neuroimaging and translational research on the clinical management of lacunar stroke[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1497. DOI: 10.3390/ijms23031497.

[24] WILSON D, AMBLER G, LEE K, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: A pooled analysis of individual patient data from cohort studies[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 653-665. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30197-8.

[25] LAU K, LOVELOCK C, LI L, et al. Antiplatelet treatment after transient ischemic attack and ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds in 2 large cohorts and an updated systematic review[J]. Stroke, 2018, 49(6): 1434-1442. DOI: 10.1161/strokeaha.117.020104.

[26] WILSON D, AMBLER G, SHAKESHAFT C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (cromis-2): A multicentre observational cohort study[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(6): 539-547. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30145-5.

[27] SEIFFGE D, 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: 805-814. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325299.

[28] LIU H, PU Y, WANG Y, et al. Intracranial atherosclerosis coexisting with white matter hyperintensities may predict unfavorable functional outcome in patients with acute cerebral ischemia[J]. Front Neurol, 2020, 11: 609607. DOI: 10.3389/fneur.2020.609607.

[29] RYU W, WOO S, SCHELLINGERHOUT D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes[J]. Brain, 2017, 140(1): 158-170. DOI: 10.1093/brain/aww259.

[30] LAU K, LI L, LOVELOCK C, et al. Clinical correlates, ethnic differences, and prognostic implications of perivascular spaces in transient ischemic attack and ischemic stroke[J]. Stroke, 2017, 48(6): 1470-1477. DOI: 10.1161/strokeaha.117.016694.

[31] SCHLEMM L, BRAEMSWIG T, BOUTITIE F, et al. Cerebral microbleeds and treatment effect of intravenous thrombolysis in acute stroke: An analysis of the wake-up randomized clinical trial[J]. Neurology, 2022, 98(3): e302-e314. DOI: 10.1212/wnl.0000000000013055.

[32] 苏春贺,王铭,周东杨,等.脑小血管病总负荷与急性脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性[J].中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(2): 145-149. DOI: 10.12083/SYSJ.212043.

[33] RYU W, JEONG S, KIM D. Total small vessel disease burden and functional outcome in patients with ischemic stroke[J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0242319. DOI: 10.1371/journal.pone.0242319.

[34] PARK J, KWON S, KWON H, et al. Prior intracerebral hemorrhage and white matter hyperintensity burden on recurrent stroke risk[J]. Sc Rep, 2021, 11(1): 17406. DOI: 10.1038/s41598-021-96809-3.

[35] LI Q, WANG Z, VISWANATHAN A. Intracerebral hemorrhage and small vessel disease[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(19): 2287-2289. DOI: 10.1097/cm9.0000000000001620.

[36] BOULOUIS G, CHARIDIMOU A, PASI M, et al. Hemorrhage recurrence risk factors in cerebral amyloid angiopathy: Comparative analysis of the overall small vessel disease severity score versus individual neuroimaging markers[J]. J Neurol Sci, 2017, 380: 64-67. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.015.

[37] YOU Q, YANG Y, HU H. White matter hyperintensities and functional outcomes in patients with cerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 820012. DOI: 10.3389/fneur.2022.820012.

[38] 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/fnagi.2021.628271.

[39] XU M, CHENG Y, SONG Q, et al. Total burden of cerebral small vessel disease in recurrent ich versus first-ever ich[J]. Aging Dis, 2019, 10(3): 570-577. DOI: 10.14336/ad.2018.0804.