

## 深髓静脉与脑小血管病研究进展

尹园园 罗伟刚 任慧玲

河北医科大学第三医院,河北 石家庄 050011

通信作者:任慧玲

**【摘要】** 脑小血管病(CVSD)是一类常见的疾病。虽然 CVSD 主要影响脑动脉小血管的病理,但脑实质的小静脉逐渐被关注,特别是引流深部白质的深髓静脉(DMV<sub>s</sub>)。随着 3.0T 磁共振,特别是磁敏感加权成像(SWI)的发展,使得 DMV<sub>s</sub> 的结构可以清晰显现。该文综述了 DMV<sub>s</sub> 在 CVSD 发展中的作用。DMV<sub>s</sub> 可能参与了脑小血管病的病理过程,重视 DMV<sub>s</sub> 的影像学表现可以为疾病的发展和预后提供更多信息。DMV<sub>s</sub> 与 CVSD 神经影像学标志物之间的关系提示了小静脉在与年龄相关的神经退行性过程中的潜在作用,值得进一步研究。

**【关键词】** 深髓静脉;脑小血管病;磁敏感加权成像;年龄;神经退行性疾病

**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 07-0911-05

**基金项目:** 河北省重点科技研究计划项目(编号:20170651)

### Advances in the research of deep medullary veins and cerebral small vessel disease

YIN Yuanyuan, LUO Weigang, REN Huiling

The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: REN Huiling

**【Abstract】** Cerebral small vessel disease (CSVD) are prevalent. Although arteriolar disease has been implicated in their pathogenesis, venous pathology warrants consideration, especially the deep medullary veins (DMV<sub>s</sub>) that drain deep white matter. With increased use of 3-T imaging such as susceptibility weighted imaging (SWI) that can be used to visualize venous structures, understanding of the structure of venous anatomy has become feasible. In this review article, we will describe CVSD in which the DMV<sub>s</sub> play a major role in disease development. DMV<sub>s</sub> involved pathomechanism may participate in the CSVD development. Attach importance to DMV<sub>s</sub> radiological profile in CSVD will provide more neuroimaging information for diagnosis and prognosis. The significant association between DMV<sub>s</sub> and CVSD neuroimage markers suggested the potential role of venules in age-related neurodegenerative process, which deserves further investigation.

**【Key words】** Deep medullary veins; Cerebral small vessel disease; Susceptibility weighted imaging; Age; Neurodegenerative diseases

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)主要指脑的小穿支动脉和小动脉(直径40~200 μm)、毛细血管及小静脉的各种病变所导致的临床表现。传统观念上, CVSD 的病理主要是累及小动脉,包括小动脉硬化、脂质透明样变、纤维素样坏死等。多重致病机制参与了其发展,包括血-脑屏障功能障碍、

血灌注不足、少突胶质细胞功能障碍的级联性神经血管单位功能障碍、全身炎症、血管扩张受损、髓鞘损伤和继发性神经退行性变<sup>[1]</sup>。虽然 CSVD 主要影响脑动脉小血管的病理,但越来越多的研究注意到脑实质的小静脉,特别是引流深部白质的深髓静脉(deep medullary veins, DMV<sub>s</sub>)。生理条件下, DMV<sub>s</sub>

DOI: 10.12083/SYSJ.220483

本文引用信息:尹园园,罗伟刚,任慧玲.深髓静脉与脑小血管病研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(7):911-915.DOI:10.12083/SYSJ.220483

**Reference information:** YIN Yuanyuan, LUO Weigang, REN Huiling. Advances in the research of deep medullary veins and cerebral small vessel disease [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 911-915. DOI: 10.12083/SYSJ.220483

管腔直径 $\leq 0.02$  mm,无法清晰检测到。近 10 年来,磁敏感性加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)通过利用脱氧血红蛋白在静脉中的敏感性效应,已被公认为一种灵敏的颅内小静脉活体成像方法。一项 7T MRI 对 DMVs 的影像研究,提到 DMVs 在健康人群中是对称的,不对称的 DMVs 可能提示存在脑血管疾病,通过视觉计数和静脉密度图可以提供直观的量化<sup>[2]</sup>。

迄今为止,仍是少数的研究聚焦于 DMVs。本文了解了大脑半球的 DMVs 的解剖结构以及 DMVs 与 CSVD 神经影像学标志物的关系,并探讨了 DMVs 在 CSVD 发展中起的作用。

### 1 深髓静脉的解剖

最早在 1874 年,DURET 发表了他对脑血管解剖的研究,指出凸面上的长“髓静脉”引流半卵圆中心的血流,而短的皮质静脉只引流皮质。1936 年 EHLERS 首次报道了扇形的深髓静脉血栓的组织学报告。1964 年,HUANG 和 WOLF 用程序化快速胶片和立体放大技术对脑静脉进行了放射学研究,并将髓静脉分为浅髓静脉和深髓静脉。1999 年 OKUDERA 等发表了一篇关于髓静脉精细放射解剖学的报道。

大脑半球的静脉由大脑浅静脉和大脑实质静脉组成,浅实质静脉包括皮质内静脉、皮质下静脉和浅髓静脉。深实质静脉包括基底静脉、大脑内静脉、大脑大静脉,而大脑内静脉又包括 DMVs、室管膜下静脉、脉络膜上静脉、丘脑静脉。浅髓静脉是位于灰质下面 1~2 cm 的白质内,由髓质中层向大脑皮质表层方向走行,通过皮层连接到软脑膜静脉。DMVs 较大,起源于浅髓静脉深部,以相反的方向向侧脑室方向走行,DMVs 在走向侧脑室时口径仅略有增加。在前区,向侧脑室的上外侧角移动的过程中形成 4 个静脉汇聚区,呈楔形排列,额上中回深部白质内的 DMVs 回流到透明隔静脉,在额下回深部白质内的 DMVs 回流到尾状核前静脉。在中区,侧脑室体旁的 DMVs 垂直于侧脑室平行走行,回流到尾状核横静脉,随后进入丘纹静脉。在后区,沿侧脑室后角呈放射状分布的 DMVs,回流到侧脑室内侧静脉<sup>[3]</sup>。DMVs 引流脑白质血液回流入室管膜下静脉,室管膜下静脉中主要分支有透明隔静脉、丘纹静脉、侧脑室内侧静脉。室管膜下静脉回流入大脑内静脉,最后大脑内静脉与基底静脉共同回流至大脑大静脉。此外脑内吻合或贯穿静脉,完全横贯皮质达室管膜下

静脉,联系浅髓静脉和深髓静脉,有人称其为第三组髓静脉。

深髓静脉汇聚的机制和原因尚不清楚。然而,当血管结构与白质束的形态进行比较和关联时,出现了一些假设。快速增长的投射纤维可能引起的髓静脉的走行、形状、大小和数量的快速变化<sup>[4]</sup>。

### 2 深髓静脉在脑小血管病理中的作用

CSVD 的血管病理特征是小动脉硬化,包括纤维蛋白坏死、脂透明质化、管壁增厚和小血管狭窄。虽然 CSVD 主要影响脑动脉小血管的病理,但越来越多的注意到脑实质的小静脉,特别是引流白质的 DMVs。视网膜静脉异常与脑静脉具有相同的解剖和胚胎特征,已被证实与血管性痴呆和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)有关<sup>[5]</sup>。小部分研究考虑了脑静脉在平衡和稳定脑血流中的重要性,并证明了脑静脉的改变也可能触发或加剧 CSVD<sup>[6]</sup>。

1995 年,MOODY 等描述了脑室周围静脉和室管膜下静脉的非炎性变性改变,即室周静脉胶原病(periventricular venous collagenosis, PVC),是由于血管壁中 I 型和 III 型胶原亚型的表达和沉积增加所致,自此人们才对大脑静脉的病理变化进行了讨论。KEITH 等<sup>[7]</sup>在 AD 和非 AD 患者中重复了这一病理发现,并描述静脉胶原病常见于直径  $< 150$   $\mu\text{m}$  和  $> 200$   $\mu\text{m}$  的两条静脉,导致静脉狭窄或闭塞。尽管研究有限,在脑小血管病的病理变化中已经引入了“静脉胶原病”一词。

一项基于人群的队列研究中提到 DMVs 数量随年龄增长而显著减少,这可以很好地解释先前的病理学研究,即静脉壁胶原增厚随年龄增长而增加,可能导致静脉狭窄或闭塞。研究结果强调了进一步研究脑小静脉与衰老过程中神经退行性疾病关系的重要性<sup>[8]</sup>。

### 3 深髓静脉的影像学

SWI 利用脱氧血红蛋白作为造影剂,可对脑静脉进行无创评估。由于含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的磁化率不同,血管内脱氧血红蛋白含量越高,血管越显影,所以静脉异质信号可能是静脉血流动力学改变或静脉闭塞的结果<sup>[9]</sup>。一项通过对 60 例健康人 DMVs 的研究中,提到 DMVs 在额区呈放射状分布,数量为 4~10 支。在侧脑室旁呈平行分布,数量为 8~19 支。在枕区呈放射状分布,数量为 3~7 支<sup>[3]</sup>。侧脑室体旁 DMVs 由于垂直于侧脑室平行排列,解剖

变异较小,直径较为固定,容易进行评估。

有些疾病与 DMVs 有关,病变可表现出与髓静脉有关的特征性分布。DMVs 充盈的早产儿和足月新生儿有时可见静脉主干血栓并继发累及脑室周围白质,导致侧脑室上外侧角出现扇形出血性静脉梗死。多发性硬化的典型影像征象为 Dawson 手指征,即 T<sub>2</sub> 加权成像上长轴垂直于侧脑室的高信号病灶。目前大部分学者认为多发性硬化是静脉周围炎。Dawson 手指征被认为是静脉周围炎的间接影像特征。

刷状征 (brush sign, BS) 是在缺血性脑卒中患者的序列中室管膜下静脉和 DMVs 的异常低信号。在急性脑卒中的患者中,BS 与同侧脑实质损伤、血栓形成程度和局灶性神经功能障碍显著相关<sup>[10-11]</sup>。阳性 BS 形成机制的观点主要有两种,一是区域脑组织损伤后造成不同程度的缺血,灌注下降后侧支循环开放,继之局部引流小静脉管径扩张、容量增多;二是局部低灌注区域氧供需失衡,摄氧比增加,血管内脱氧血红蛋白比例增加<sup>[12-13]</sup>。AGUIAR 等<sup>[10]</sup>提到有的脑静脉窦血栓患者中出现单侧或双侧的 BS,由于 DMVs 和室管膜下静脉与大脑浅静脉系统和深静脉系统之间的代偿有关,通过随访发现,在 BS 患者中,大多数患者的 BS 在随访影像学中消失,提示由于静脉再通,组织代谢状态的改善,这一体征可能容易迅速改变。BS 也可以见于烟雾病、斯-韦综合征的患者。

研究表明,在 SWI 上显示不连续或减少的 DMVs 可以被认为是脑血管病的影像学表现<sup>[5]</sup>。从病理角度看,SWI 中 DMVs 可见性降低可能由于 PVC。最近, YAN 等<sup>[14]</sup>在 SWI 上证实了 DMVs 体素数量的增加与脑白质高信号的体积独立相关。CHEN 等<sup>[15]</sup>在常染色体显性动脉病变伴皮层下梗死和白质脑病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 患者中观察到脑白质高信号区域内可见 DMVs 数量显著减少。实际上,静脉从狭窄到闭塞的病理变化是一个动态的过程。研究表明,CSVD 负荷越高,DMVs 的可见性越低。因此,与 CSVD 相关的 DMVs 变化是一个渐进的过程。早期 DMVs 明显表现为静脉压增高和代偿性扩张。CSVD 的进展 DMVs 由代偿性扩张变为胶原沉积、管腔狭窄,甚至完全闭塞。因此,基于异质信号和静脉形态对 DMVs 进行分级是合理的。

#### 4 深髓静脉与脑小血管病影像学标志物之间的关系

CSVD 非常依赖神经影像学检查,影像学标志物包括近期皮质下小梗死、脑白质高信号、腔隙、血管

周围间隙、脑微出血和脑萎缩。

**4.1 深髓静脉与脑白质高信号** 脑白质高信号 (white matter hyperintensities, WMHs) 的发病机制的理论侧重于血管病因,WMHs 的发展与血脑-屏障受损、毛细血管通透性破坏和局部脑血流减少有关<sup>[16-19]</sup>。但也有一些非血管的观点值得提及,如静脉胶原病可能也参与了 WMHs 的形成。

静脉胶原形成导致脑白质变性的机制有以下几点猜想<sup>[5, 20-21]</sup>,第一, PVC 可导致静脉壁增厚、狭窄以及闭塞,导致静脉压升高。静脉高压可导致神经元变性和白质完整性丧失<sup>[22]</sup>。第二, DMVs 破坏可导致对脑脊液吸收的阻力,并增加液体漏入血管周围间隙,导致急性水肿,也导致白质损伤。第三, PVC 可能增加静脉的整体阻力,导致流向深部白质的血液减少,静脉流出梗阻也可能导致毒性产物和淀粉蛋白清除减少。

KEITH 等<sup>[7]</sup>的一项影像病理学相关研究探讨了 WMHs 与不同大小 DMVs 的静脉胶原形成、小动脉硬化、髓鞘丢失的关系,提出小、中口径的深髓静脉的胶原形成和髓鞘丢失与 WMHs 体积相关,但在多变量分析中,大直径小静脉狭窄最能预测 WMHs 的体积。结果支持这种静脉病理变化和 WMHs 之间的强烈联系。GUIO 等<sup>[23]</sup>报道了与对照组比较的 CADASIL 患者白质内静脉密度降低。YAN 等<sup>[14]</sup>在 SWI 上证实了 DMVs 体素数量的增加与脑白质高信号的体积独立相关。文章结论的不同可能由于两者入组的人群处于不同的病理阶段,而静脉从狭窄到闭塞的病理变化是一个动态的过程。

一项研究提到近期皮质下小梗死多发生在脑室周围 WMHs 的部位,且多发生于 WMHs 分级高的患者<sup>[24]</sup>,推测可能也参与近期皮质下小梗死发生机制。

**4.2 深髓静脉与脑微出血** 脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 和 WMHs 可能有共同的危险因素或机制,即脑静脉扩张、缺血和缺氧。进一步研究脑静脉扩张与微出血之间的关系可能有助于澄清这一问题。静脉中断可能参与了皮层下微出血的发病机制。静脉功能不全可导致静脉压升高,导致引流区外周间质水肿和静脉氧合降低,最终导致血-脑屏障中断<sup>[7, 25]</sup>,而血-脑屏障中断已被证实与患者和动物模型的微出血有关。ZHANG 等<sup>[26]</sup>通过应用 DMVs 视觉评分,研究 DMVs 破裂与 CMBs 的严重程度和分布的相关性,得出大量 CMBs 的患者比无 CMBs 的患者有更高的 DMVs 评分。此外还证明,高 DMVs 评分与非脑叶微出血有关,表明静脉破裂可能参与了非脑

叶微出血的发病机制。

**4.3 深髓静脉与腔隙** 传统上认为腔隙是由单个穿孔动脉闭塞造成。然而,越来越多的证据表明,其他的致病机制参与了腔隙的发展<sup>[7]</sup>。一项通过对 CADASIL 患者的随访,发现大多数的腔隙灶发生在脑白质高信号的边缘,表明腔隙与脑白质高信号的机制密切相关,所以推测 DMVs 的演变与腔隙有关联<sup>[27]</sup>。ZHOU 等<sup>[28]</sup>的研究证明 DMVs 中断的严重程度不仅与基线腔隙的存在有关,而且会在约 2.5 a 后出现新的腔隙。以前的研究认为,血脑屏障的破坏被认为是参与腔隙发展的机制之一,推测 DMVs 对腔隙发病机制的影响可能是由血-脑屏障破坏介导的。此外,由于静脉流出梗阻引起的静脉缺血也可能导致腔隙的形成。

**4.4 深髓静脉与血管周围间隙** 血管周围间隙(perivascular space, PVS)是围绕脑部小血管的间隙,在清除脑内间质液体和废物方面起着重要作用<sup>[29]</sup>。脑脊液沿着小动脉周围的 PVS 流入脑间质,与间质液体交换,然后流入小静脉周围的空间,最终将溶质清除<sup>[30]</sup>。已经证明,静脉胶原病导致的深髓静脉的狭窄或闭塞可以增加静脉压,导致静脉周围水肿增加<sup>[7,25]</sup>,随后静脉周围间隙的淋巴通路引流受阻,导致淋巴清除率降低,液体滞留从而使 PVS 扩大。事实上,静脉阻断被证明与血-脑屏障的完整性和脑血流量减少密切相关,它们也与 PVS 有关<sup>[31-33]</sup>。有研究者同样应用 DMVs 视觉评分评估 DMVs 在扩大的 PVS 发病机制中的作用,得出 DMVs 的破坏可能参与了基底节区扩大的 PVS 的发病机制<sup>[22]</sup>。

**4.5 深髓静脉与脑萎缩** 一些研究讨论了继发性的轴索变性在脑小血管病中的作用<sup>[33-35]</sup>。尽管 WMHs 进展与脑容量损失之间的确切关系仍有争议,但脑萎缩仍然是脑小血管疾病患者临床状态和进展的一个强有力的独立预测因子。WMHs 负荷增加与全脑萎缩加重、WMHs 区域的皮层变薄和沟槽形态改变有关。考虑到 WMHs 与脑萎缩的密切关系,有研究推测 DMVs 同样参与了皮层萎缩。研究显示较少的 DMVs 不仅与更低的全脑容量,而且与更低的灰质、白质和海马体积显著相关,这种联系独立于年龄、其他血管危险因素和血管实质病变<sup>[36-43]</sup>。BOUVY 等<sup>[5]</sup>也报道了早期 AD 患者的小静脉弯曲。推测静脉的闭塞可能参与脑萎缩的病理过程。

通过 SWI 的影像学技术,使得 DMVs 能更好被显现,从而提供了更多的影像学信息。DMVs 与 CVSD 的神经影像学改变之间的显著关联提示了小静脉在

年龄相关性神经退行过程中的潜在作用,值得进一步研究。聚焦于小静脉的研究可能为脑小血管病的治疗提供新的思路。

## 5 参考文献

- [1] 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.
- [2] KUIJF H J, BOUVY W H, ZWANENBURG J J, et al. Quantification of deep medullary veins at 7 T brain MRI[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(10):3412-3418. DOI:10.1007/s00330-016-4220-y.
- [3] 陈争珍, 乔会煌, 郭玉, 等. 脑深髓静脉的磁敏感加权成像[J]. *解剖学报*, 2016, 47(6):796-801.
- [4] OKUDERA T, HUANG Y P, FUKUSUMI A, et al. Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere[J]. *Neuropathology*, 1999, 19(1):93-111. DOI:10.1046/j.1440-1789.1999.00215.x.
- [5] BOUVY W H, KUIJF H J, ZWANENBURG J J, et al. Abnormalities of Cerebral Deep Medullary Veins on 7 Tesla MRI in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease: A Pilot Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(3):705-710. DOI:10.3233/jad-160952.
- [6] FULOP G A, TARANTINI S, YABLUCHANSKIY A, et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(5):1124-1140. DOI:10.1152/ajp-heart.00776.2018.
- [7] KEITH J, GAO F Q, NOOR R, et al. Collagenosis of the Deep Medullary Veins: An Underrecognized Pathologic Correlate of White Matter Hyperintensities and Periventricular Infarction? [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(4):299-312. DOI:10.1093/jnen/nlx009.
- [8] AO D H, ZHANG D D, ZHAI F F, et al. Brain deep medullary veins on 3-T MRI in a population-based cohort [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(3):561-568. DOI:10.1177/0271678x20918467.
- [9] ZENG C, CHEN X, LI Y, et al. Cerebral vein changes in relapsing-remitting multiple sclerosis demonstrated by three-dimensional enhanced T<sub>2</sub>-weighted angiography at 3.0 T [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(3):869-878. DOI:10.1007/s00330-012-2637-5.
- [10] AGUIAR DE SOUSA D, LUCAS NETO L, JUNG S, et al. Brush Sign Is Associated With Increased Severity in Cerebral Venous Thrombosis [J]. *Stroke*, 2019, 50(6):1574-1577. DOI:10.1161/strokeaha.119.025342.
- [11] 洪云, 朱幼玲, 黄治飞. 磁敏感加权成像深髓静脉征的研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(5):263-266.
- [12] TAOKA T, FUKUSUMI A, MIYASAKA T, et al. Structure of the Medullary Veins of the Cerebral Hemisphere and Related Disorders [J]. *Radiographics*, 2017, 37(1):281-297. DOI:10.1148/rg.2017160061.
- [13] YU X, YUAN L, JACKSON A, et al. Prominence of Medullary Veins on Susceptibility-Weighted Images Provides Prognostic Information in Patients with Subacute Stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(3):423-429. DOI:10.3174/ajnr.A4541.
- [14] YAN S, WAN J, ZHANG X, et al. Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3-T MRI study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:144. DOI:10.3389/fnagi.2014.00144.
- [15] CHEN X, WEI L, WANG J, et al. Decreased visible deep medullary veins is a novel imaging marker for cerebral small vessel disease [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(6):1497-1506. DOI:10.1007/s10072-019-04203-9.

- [16] 代允义,林光耀,路文革,等. 三维动脉自旋标记灌注成像技术在脑小血管病合并认知功能障碍中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志,2021,24(16):1408-1416. DOI:10.12083/SYSJ.2021.16.020.
- [17] 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.
- [18] HOLLAND C M, SMITH E E, CSAPO I, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging[J]. *Stroke*, 2008, 39(4):1127-1133. DOI:10.1161/strokeaha.107.497438.
- [19] FERNANDO M S, SIMPSON J E, MATTHEWS F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury[J]. *Stroke*, 2006, 37(6):1391-1398. DOI:10.1161/01.Str.0000221308.94473.14.
- [20] ZHANG R, HUANG P, JIAERKEN Y, et al. Venous disruption affects white matter integrity through increased interstitial fluid in cerebral small vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(1):157-165. DOI:10.1177/0271678x20904840.
- [21] ZHANG K, ZHOU Y, ZHANG W, et al. MRI-visible perivascular spaces in basal ganglia but not centrum semiovale or hippocampus were related to deep medullary veins changes [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021:1-9. DOI:10.1177/0271678x211038138.
- [22] ZHANG H Q, CHEN T, WU S S, et al. The pathophysiology of venous hypertensive myelopathy-study of an animal model: laboratory investigation [J]. *J Neurosurg Spine*, 2013, 19(4):485-491. DOI:10.3171/2013.6.Spine11860.
- [23] DE GUIO F, VIGNAUD A, ROPELE S, et al. Loss of venous integrity in cerebral small vessel disease: a 7-T MRI study in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)[J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2124-2126. DOI:10.1161/strokeaha.114.005726.
- [24] HONG H, ZHANG R, YU X, et al. Factors Associated With the Occurrence and Evolution of Recent Small Subcortical Infarcts (RSSIs) in Different Locations [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:264. DOI:10.3389/fnagi.2020.00264.
- [25] LEBLEBISATAN G, YIŞ U, DOĞAN M, et al. Obstructive hydrocephalus resulting from cerebral venous thrombosis [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2011, 6(2):129-130. doi:10.4103/1817-1745.92836.
- [26] ZHANG R, LI Q, ZHOU Y, et al. The relationship between deep medullary veins score and the severity and distribution of intracranial microbleeds [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23:101830. DOI:10.1016/j.nicl.2019.101830.
- [27] DUERING M, CSANADI E, GESIERICH B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease [J]. *Brain*, 2013, 136(9):2717-2726. DOI:10.1093/brain/awt184.
- [28] ZHOU Y, LI Q, ZHANG R, et al. Role of deep medullary veins in pathogenesis of lacunes: Longitudinal observations from the CIRCLE study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(9):1797-1805. DOI:10.1177/0271678x19882918.
- [29] 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.
- [30] MESTRE H, KOSTRIKOV S, MEHTA R I, et al. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(17):2257-2274. DOI:10.1042/cs20160381.
- [31] PROMJUNYAKUL N O, DODGE H H, LAHNA D, et al. Baseline NAWM structural integrity and CBF predict periventricular WMH expansion over time [J]. *Neurology*, 2018, 90(24):2119-2126. DOI:10.1212/wnl.0000000000005684.
- [32] BROWN R, BENVENISTE H, BLACK S E, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11):1462-1473. DOI:10.1093/cvr/cvy113.
- [33] WARDLAW J M, MAKIN S J, HERNÁNDEZ M C V, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study [J]. *Alzheimers & Dementia*, 2017, 13(6):634-643. DOI:10.1016/j.jalz.2016.09.006.
- [34] DICKIE D A, KARAMA S, RITCHIE S J, et al. Progression of White Matter Disease and Cortical Thinning Are Not Related in Older Community-Dwelling Subjects [J]. *Stroke*, 2016, 47(2):410-416. DOI:10.1161/strokeaha.115.011229.
- [35] DUERING M, RICHART R, WOLLENWEBER F A, et al. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts [J]. *Neurology*, 2015, 84(16):1685-1692. DOI:10.1212/wnl.0000000000001502.
- [36] YE C, LIU J, WEI C, et al. Association between Deep Medullary Veins in the Unaffected Hemisphere and Functional Outcome in Acute Cardioembolic Stroke: An Observational Retrospective Study [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(8):978. DOI:10.3390/brainsci12080978.
- [37] YU Z, BAI X, ZHANG Y, et al. Baseline Hemodynamic Impairment and Revascularization Outcome in Newly Diagnosed Adult Moyamoya Disease Determined by Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling [J]. *World Neurosurg*, 2022: S1878-8750 (22) 00869-5. DOI:10.1016/j.wneu.2022.06.084.
- [38] ZHANG R, HUANG P, WANG S, et al. Decreased Cerebral Blood Flow and Delayed Arterial Transit Are Independently Associated With White Matter Hyperintensity [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:762745. DOI:10.3389/fnagi.2022.762745.
- [39] LIU Z Y, ZHAI F F, AO D H, et al. Deep medullary veins are associated with widespread brain structural abnormalities [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(6):997-1006. DOI:10.1177/0271678X211065210.
- [40] XU Z, LI F, XING D, et al. A Novel Imaging Biomarker for Cerebral Small Vessel Disease Associated With Cognitive Impairment: The Deep-Medullary-Veins Score [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:720481. DOI:10.3389/fnagi.2021.720481.
- [41] ZHANG K, ZHOU Y, ZHANG W, et al. MRI-visible perivascular spaces in basal ganglia but not centrum semiovale or hippocampus were related to deep medullary veins changes [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(1):136-144. DOI:10.1177/0271678X211038138.
- [42] CHEN D, SUN J, LI Q, et al. An Important Finding of White Matter Injury in Late Preterm Infant: Deep Medullary Vein Involvement [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:597567. DOI:10.3389/fped.2020.597567.
- [43] KHALATBARI H, WRIGHT J N, ISHAK G E, et al. Deep medullary vein engorgement and superficial medullary vein engorgement: two patterns of perinatal venous stroke [J]. *Pediatr Radiol*, 2021, 51(5):675-685. DOI:10.1007/s00247-020-04846-3.