



(扫描二维码查看原文)

· 脑卒中专栏 ·

脑微出血危险因素、可能发生机制及其并缺血性脑卒中的治疗进展

李国旺¹, 喻明^{1, 2}

【摘要】 脑微出血 (CMBs) 是脑小血管病的重要影像学表现, 常在缺血性脑卒中、颅内出血、痴呆等患者经颅MRI检查时被检出。近年来, 随着医学影像学技术的进步, CMBs的检出率呈逐渐上升趋势。有研究发现, CMBs的存在会增加脑卒中发生率及恶化风险, 对缺血性脑卒中的发生及病情进展具有一定的预测价值。因此, 本文详细阐述了CMBs的流行病学、危险因素、可能发生机制、临床表现, 并进一步总结CMBs与缺血性脑卒中的相关性及其并缺血性脑卒中的治疗方案, 旨在为科研工作者更深入地研究CMBs提供思路, 最终将研究成果运用于临床, 进而指导CMBs并缺血性脑卒中患者的个体化防治。

【关键词】 脑出血; 脑微出血; 危险因素; 发生机制; 卒中; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 743.34 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.023

李国旺, 喻明. 脑微出血危险因素、可能发生机制及其并缺血性脑卒中的治疗进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (2): 7-12, 23. [www.syxnf.net]

LI G W, YU M. Risk factors, possible mechanism of cerebral microbleeds and treatment progress of cerebral microbleeds complicated with ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (2): 7-12, 23.

Risk Factors, Possible Mechanism of Cerebral Microbleeds and Treatment Progress of Cerebral Microbleeds Complicated with Ischemic Stroke

LI Guowang¹, YU Ming^{1, 2}

1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2. Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

Corresponding author: YU Ming, E-mail: yuming609800@163.com

【Abstract】 Cerebral microbleeds (CMBs) is an important imaging manifestation of cerebral small vessel diseases, which is often detected by brain MRI examinations in patients with ischemic stroke, intracranial hemorrhage and dementia. In recent years, with the development of medical imaging technology, the detection rate of CMBs has been gradually increasing. Some studies have shown that the existence of CMBs will increase the risk of stroke occurrence and deterioration, which has a certain predictive value for the occurrence and progression of ischemic stroke. Therefore, this article elaborates on the epidemiology, risk factors, possible mechanisms, and clinical manifestations of CMBs, and further summarizes the correlation between CMBs and ischemic stroke and the treatment plan for CMBs complicated with ischemic stroke, aiming to provide research ideas for scientific researchers to study CMBs more deeply, and finally apply the research results to the clinic, and then guide the individualized prevention and treatment of patients with CMBs complicated with ischemic stroke.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Cerebral microbleeds; Risk factors; Pathogenesis; Stroke; Therapy; Review

脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 是脑小血管病的一种重要表现, 其病理改变为脑内微小出血引起含铁血黄素在血管周围沉积, 是脑实质的一种亚临床损伤^[1]。在临床上, 大多数CMBs患者无相应的症状和体征, 因此CMBs主要依靠影像学检查来诊断。在颅脑MRI上, 通常使用T2加权梯度回波序列和磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 检测CMBs, 其中SWI检测CMBs的灵敏度达87%, 是目

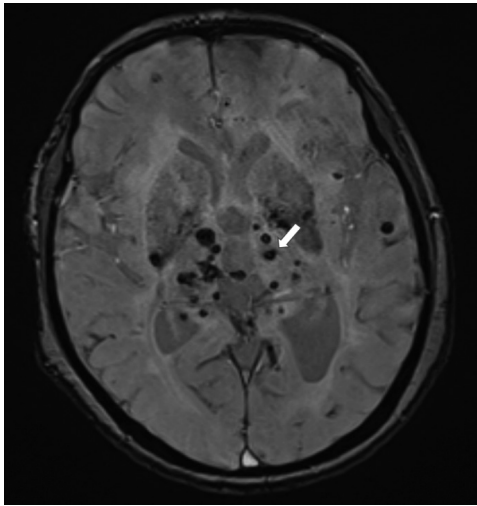
前诊断CMBs的最佳方法^[2]。CMBs在SWI序列上一般呈直径为2~5 mm (最大直径可达10 mm) 的圆形低信号缺失, 见图1^[3]。近年来, 随着CMBs发生率及检出率逐年上升, CMBs开始成为研究的热点。据报道, CMBs发生后可增加缺血性脑卒中、脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH)、痴呆和死亡的风险, 与脑血管疾病的发展及预后密切相关^[4-5]。此外, CMBs的存在可能会延长急性缺血性脑卒中患者抗血栓药物和重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 治疗时间, 进而增加其出血风险, 这会形成一种恶性循环, 加剧缺血性脑卒中病情的进展, 增加脑血管不良事件发生率^[6]。目前, CMBs是否与缺血性脑卒中存在

1.563000贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院神经内科

2.629000四川省遂宁市中心医院神经内科

通信作者: 喻明, E-mail: yuming609800@163.com

相关性仍不明确, CMBs并缺血性脑卒中的治疗存在争议, 且相关报道较少。本文详细阐述CMBs的流行病学、危险因素、可能发生机制、临床表现, 并进一步总结CMBs与缺血性脑卒中的相关性及其并缺血性脑卒中的治疗方案, 旨在为科研工作者更深入地研究CMBs提供文献指导及研究思路, 最终将研究成果运用于临床, 进而指导CMBs并缺血性脑卒中患者的个体化防治。



注: 脑微出血 (CMBs) 在磁敏感加权成像 (SWI) 序列上一般呈圆形低信号缺失 (箭头所示)

图1 SWI序列中CMBs的表现

Figure 1 The performance of CMBs in SWI sequences

1 CMBs的流行病学及危险因素

1.1 CMBs的流行病学 研究表明, CMBs在不同种族间的发生率不一样, 非亚洲人群CMBs的整体发生率 (5.3%) 较亚洲人群 (4.6%) 稍高^[7]。除此之外, CMBs的发生率随着年龄的增长而逐渐升高^[8]。POELS等^[9]研究显示, 45~50岁人群的CMBs检出率为6.5%, 80岁及以上人群的CMBs检出率为35.7%。在无脑卒中病史患者中, CMBs的检出率约为5%; 而在脑卒中患者中CMBs的检出率为19.4%~68.5%, 其中缺血性脑卒中患者CMBs的检出率为21.0%~26.0%、脑出血患者CMBs的检出率为38.0%~66.0%^[10]。这提示CMBs在不同种族、年龄以及既往是否存在脑血管疾病病史的人群中发生率不同。

1.2 CMBs的危险因素

1.2.1 高龄 LEE等^[11]研究表明, 高龄是CMBs的危险因素。65~80岁人群的CMBs发生率为11.1%~23.5%, 80岁以上人群的CMBs发生率则高达38.3%, 提示CMBs的发生率与年龄呈正相关^[12]。

1.2.2 吸烟、饮酒 有研究表明, 吸烟、饮酒与缺血性脑卒中患者发生CMBs有明显关系, 吸烟、饮酒者发生CMBs的风险分别是非吸烟、非饮酒者的5.791倍和7.306倍^[13]。提示吸烟、饮酒可能是CMBs的危险因素。

1.2.3 高血压 高血压是CMBs的危险因素。有研究发现, 大脑皮质和小脑幕下的CMBs主要与高血压有关且以收缩压过高为主^[14]。研究表明, 高血压是CMBs的独立危险因素, 颅内

小血管在高血压的影响下发生血管玻璃样变, 血管平滑肌被纤维组织取代, 极易破裂出血而形成CMBs^[11]。高血压引起CMBs可能与血管内皮细胞损伤以及肿瘤坏死因子引起的炎症有关^[15]。同时, 高血压患者长期处于血压不稳定状态, 血管内皮功能可能被破坏, 甚至发生动脉硬化, 而动脉硬化不仅会降低动脉的顺应性, 而且也会进一步导致血压不稳定; 此外, 血压升高导致的小毛细血管病变是引起CMBs的重要原因。因此, 治疗高血压患者时, 不仅要平均动脉压控制在目标范围内, 还要结合动态血压监测结果对其进行个体化治疗, 以防止CMBs的发生。

1.2.4 糖尿病 有研究表明, 伴有脑小血管病的糖尿病患者的CMBs发生率可达11.8%^[16], 这可能与糖尿病造成微毛细血管病变有关。糖尿病导致脑微小血管损伤可能与营养物质在体内的运输、代谢产物在微血管内的交换和滞留有关, 这影响了微血管的扩张, 导致血液流变学发生改变, 同时也导致血管内皮细胞增殖、基底膜增厚和微毛细血管增生, 造成毛细血管出血, 产生微小出血灶, 进而发生CMBs。但也有研究发现, 糖尿病患者内皮一氧化氮合酶活性降低, 导致一氧化氮合成减少, 从而抑制血管扩张, 引起血-脑脊液屏障被破坏, 进而诱发CMBs^[17]。

1.2.5 高脂血症 高脂血症是脑血管疾病的重要危险因素, 有研究认为, 高脂血症在促进动脉粥样硬化的同时, 促进了CMBs的发生, 即高脂血症可增加CMBs的发生风险^[18]。CMBs的发生可能与高脂血症所致血液黏稠、微血管中的红细胞流动速度下降有关, 进而引起微循环障碍, 导致CMBs^[19]。

1.2.6 高同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 有研究显示, 高Hcy水平可通过直接损伤血管内皮细胞及氧化应激、纤溶途径等造成毛细血管变态反应, 进而导致CMBs^[20], 这可能与一氧化氮合酶的自氧化或内皮细胞表型变化有关。WANG等^[21]研究发现, CMBs发生率及分级与Hcy水平呈正相关。研究表明, CMBs患者血浆Hcy水平明显高于正常对照组, 提示高Hcy水平可能参与CMBs的发生发展^[22]。

1.2.7 脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) CAA是常见的脑小血管病变之一, 其病理机制是 β -淀粉样肽 (amyloid β -protein, A β) 在大脑皮质、皮质下和软脑膜动脉沉积。研究表明, CAA患者更容易发生CMBs, 且主要发生在皮质及皮质下; 此外, CMBs可作为CAA进展的一种提示^[23]。另有研究表明, 最先出现A β 沉积的区域易出现CMBs病灶, 因此可以通过减少A β 沉积来防止CMBs的发生^[24]。

1.2.8 肾功能减退 研究发现, 缺血性脑卒中患者估算肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR) 及胱抑素C (cystatin C, CysC) 水平与CMBs的发生有关, 随着eGFR的降低和CysC水平的升高, CMBs发生率增加^[25]。SHIMA等^[26]也发现, CMBs多见于男性肾衰竭患者, 且患者肾衰竭分期越高, CMBs发生率越高。因此, 肾功能减退 (eGFR降低、CysC水平升高及肾衰竭) 可能是CMBs的危险因素之一。

1.2.9 遗传易感性 与CMBs遗传易感性相关的因素包括基

因多态性和基因突变。与CMBs相关的基因多态性主要指19号染色体上的载脂蛋白E (apolipoprotein E, ApoE) 基因。VEMOOIJ等^[27]对1 062例CMBs患者进行ApoE基因型筛选,发现ε 4与脑叶CMBs相关, ε 4很可能会增多大毛细血管中的Aβ沉积,而Aβ沉积在毛细血管中可造成肌浆网损伤和血管壁变厚,进一步导致CMBs的发生。此外,也有研究表明,阿尔茨海默病淀粉样前体蛋白基因 (amyloid precursor protein, APP)、IV型胶原蛋白基因α 1 (α 1 type IV collagen, COL4A1) 和α-半乳糖苷酶 (α-galactosidase, α-GAL) 基因的突变也可能与CMBs有关^[28]。

1.2.10 抗凝药物及抗血小板药物的使用 华法林是一种常用的抗凝药物。有研究显示,使用华法林抗凝的患者CMBs的发生与其基线情况相关,患者年龄越大、CMBs病灶越多、脑白质疏松程度越重,则发生新的CMBs的风险越高^[29]。而新型抗凝药物 (如依度沙班等) 不容易增加新发CMBs的风险^[30]。另外,抗血小板药物对CMBs也有一定影响。JIA等^[31]对急性卒中患者给予抗血小板治疗发现,有5个或更多CMBs病灶的急性缺血性卒中患者经抗血小板治疗后CMBs病灶数量明显增加,提示抗血小板治疗可增加缺血性卒中患者发生CMBs的风险,且长期使用阿司匹林等抗血小板药物治疗的患者更容易发生CMBs。

综上,各危险因素与CMBs发生风险的关系见表1。

表1 各危险因素与CMBs发生风险的关系
Table 1 Relationship between risk factors and risk of CMBs

| 危险因素 | CMBs发生风险 |
|----------------|----------|
| 高龄 | 增加 |
| 吸烟、饮酒 | 增加 |
| 高血压 | 增加 |
| 糖尿病 | 增加 |
| 高脂血症 | 增加 |
| 高同型半胱氨酸水平 | 不确定 |
| 脑淀粉样血管病 | 增加 |
| 肾功能减退 | 增加 |
| 遗传易感性 | 增加 |
| 抗凝药物及抗血小板药物的使用 | 增加 |

2 CMBs的可能发生机制

CMBs的发生机制尚不明确,目前已有的研究提示,CMBs的发生机制可能与以下因素相关:动脉粥样硬化、炎症、血流动力学改变、血-脑脊液屏障受损等^[32-34]。

2.1 动脉粥样硬化 研究表明,各种危险因素导致的颅内微血管狭窄、变性坏死均可能参与CMBs的发生、发展^[33]。因此,高龄、高血压、糖尿病等血管狭窄、变性的常见危险因素也被认为与CMBs的发生、发展密切相关。有研究指出,脉冲压力在动脉硬化患者中可向脑微血管循环传递压力^[34],促使CMBs的发生。其机制主要为长期高血压可促进颅内微血管坏死、变性 (主要为纤维蛋白样坏死),从而增加血管破裂与出血风险,导致CMBs。杨冠英等^[35]研究认为,大脑

动脉粥样硬化可导致脑白质疏松症,并促使脑白质疏松症向CMBs及脑出血转化。颈动脉作为脑动脉的来源动脉,颈动脉硬化程度可间接反映脑微血管的硬化程度,而颈动脉狭窄可进一步增加血流剪切力,造成小血管壁平滑肌撕裂损伤,从而引起CMBs的发生。

2.2 炎症 炎症因子可通过诱导慢性炎症、损伤血管内皮细胞,进而参与动脉粥样硬化的发生,故其在CMBs及缺血性脑卒中的发生、发展中发挥着重要作用。蒋媛静等^[36]对缺血性脑卒中及CMBs患者进行高分辨率MRI检查,并检测其C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP),结果显示,缺血性脑卒中及CMBs患者存在潜在的炎症,提示炎症参与缺血性脑卒中和CMBs的发生。研究发现,肿瘤坏死因子α、白细胞计数、CRP和白介素 (interleukin, IL)-6等炎症因子均是缺血性脑卒中和CMBs的影响因素,其中CRP、IL-6和IL-18可能直接参与CMBs的发生、发展^[37]。

2.3 血流动力学改变 有研究表明,脉压增大会进一步增加血流剪切力,从而导致血管内皮受损,在不稳定的血流动力学条件下易造成血管斑块和动脉粥样硬化^[38]。颅内微血管对过度的压力与血流动力较为敏感,当发生缺血性脑卒中时,患者颅内微血管阻力降低,过高的颈动脉压直接传递给大脑微循环,使大脑血流灌注量增高,从而起代偿作用。LOVETT等^[39]提出,脉压是引起斑块不稳定的重要因素,突然增加的脉压将会引起大脑小血管内皮细胞、平滑肌细胞受损,诱导微血管重塑,从而促进CMBs的发生。此外,脑血流动力急剧降低可造成颅内微循环灌注不足,颅内微血管因缺血、缺氧而坏死、损伤,引起破裂出血,最终导致CMBs的发生。

2.4 血-脑脊液屏障受损 血-脑脊液屏障通透性增加是CMBs的启动环节,在缺血性脑卒中的发生和发展过程中起重要作用。FISHER等^[40]通过免疫组织化学方法研究人体大脑标本发现,周细胞在组织受到损伤后被激活,导致周细胞紧密连接被破坏,从而引起微血管通透性增加。血-脑脊液屏障受损导致CMBs的机制可能是:(1)多种因素通过损伤血管内皮细胞、周细胞、细胞基底膜等,导致血-脑脊液屏障被破坏和通透性增加,进而导致单个红细胞渗出,出现小血管系统的泄漏,最终导致局部CMBs;(2)纤维蛋白原、凝血酶漏出激活了小胶质细胞,进而导致血-脑脊液屏障被破坏,从而促进CMBs的发生、发展;(3)血液中微小的蛋白质和脂质成分进入血管壁及周围脑实质,造成血管壁脂质玻璃样变性、弥漫性脑组织损伤等,这些因素进一步加快了CMBs的病情进展^[41]。

3 CMBs的临床表现

CMBs患者初期表现为无特征性的临床症状,与认知功能损伤、抑郁、缺血性脑卒中、ICH等神经系统疾病密切相关。CMBs病灶周围有脑损伤,其除了可对周围组织结构造成直接损伤外,还会继续损伤邻近神经元功能或表皮电活动,从而产生相关临床症状。一项荟萃分析结果表明,临床中CMBs患者的症状表现主要与病灶的位置有关,病灶位于脑叶、基底核和丘脑的CMBs患者将会出现认知功能下降,病灶位于颞叶的CMBs患者将会出现记忆力减退和注意力不集中,病灶位于额叶的CMBs患者将会出现记忆能力、逻辑思维速度和注意力

下降^[42]。大脑深层的CMBs病灶已经被证实与注意力和执行功能有关,而位于左半球的CMBs病灶与轻度抑郁相关^[43]。WATANABE等^[44]报道,有患者因中脑发生CMBs而导致核上性眼肌麻痹,因此,发生单个CMBs病灶也可能出现相应的临床症状。CMBs还可诱发卒中后焦虑、抑郁,甚至导致患者出现自杀等行为,同时对卒中患者认知功能的恢复有一定影响^[45]。也有研究认为,CMBs可引起步态障碍,而且该症状的发生受到CMBs病情严重程度和病灶数量影响^[46]。

4 CMBs与缺血性脑卒中的相关性

缺血性脑卒中患者CMBs发生率非常高,其中腔隙性缺血性脑卒中患者CMBs发生率为53.5%,高于动脉硬化性缺血性脑卒中患者(36.0%)和心源性缺血性脑卒中患者(19.4%)^[47]。当腔隙性缺血性脑卒中患者病情加重时,脑实质深部CMBs的发生率明显增加,这可能是腔隙性缺血性脑卒中和脑实质深部CMBs与动脉高压所致深穿支的细小动脉闭塞有关^[48]。国外学者发现,新发CMBs最易在急性缺血性脑卒中患者早期出现,而控制血压有利于预防CMBs的发生、发展^[49]。据BENEDICTUS等^[50]报道,CMBs可增加脑卒中的发生风险以及卒中相关的死亡风险,尤其是位于脑叶的CMBs。此外,CMBs是短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素^[51]。对于急性缺血性脑卒中或TIA患者,当CMBs负荷增加时,其发生ICH的风险会大幅增加^[52]。研究表明,CMBs与缺血性脑卒中后出血性转化的风险增加有关,CMBs可加速缺血性脑卒中后出血性转化的发生过程^[53]。虽然CMBs在脑卒中患者中的发生率较高,但CMBs与缺血性脑卒中以及缺血性脑卒中后出血性转化的相关性尚不清楚,亟待进一步研究以期更好地为临床诊断及治疗提供理论依据。

5 CMBs并缺血性脑卒中的治疗

5.1 抗凝治疗 AKOUDAD等^[54]研究显示,接受华法林抗凝治疗的患者CMBs发生率明显增加,接受华法林抗凝治疗的患者2年后新发CMBs的概率明显高于未接受华法林抗凝治疗的患者。ORKEN等^[55]对接受华法林抗凝治疗的缺血性脑卒中患者进行随访,发现接受华法林抗凝治疗的伴有CMBs的缺血性脑卒中患者新发CMBs的风险明显高于不伴有CMBs的患者。CHARIDIMOU等^[56]的荟萃分析结果也表明,在华法林抗凝治疗期间,缺血性脑卒中合并心房颤动患者如果同时伴有CMBs,其发生ICH的风险是不伴有CMBs患者的4倍,而新型抗凝药物(如依度沙班等)则不容易增加新发CMBs风险。抗凝药物特别是传统抗凝药物如华法林,可能会增加CMBs发生率,同时患者年龄越大、CMBs病灶数量越多、脑白质疏松程度越重,则新发CMBs风险越高^[28]。因此,当CMBs并缺血性脑卒中患者需要进行抗凝治疗时,应进行SWI检查,以确定CMBs病灶数量,特别是当患者CMBs病灶数量>5个时,需调整其抗凝治疗方案,尽量选择新型抗凝药物(如依度沙班等),以防止ICH的发生。

5.2 抗血小板治疗 抗血小板药物常用于缺血性脑卒中患者的治疗,其与CMBs是否有关目前尚不确定。LIU等^[29]研究表明,抗血小板药物增加了缺血性脑卒中患者CMBs发生风险,

而有5个或更多CMBs病灶数量的急性缺血性脑卒中患者经抗血小板治疗后CMBs病灶数量明显增加^[30]。NAKA等^[57]研究表明,ICH患者经抗血小板治疗后CMBs发生风险增加,而缺血性脑卒中患者经抗血小板治疗后CMBs发生风险并未增加。抗血小板药物在预防缺血性脑卒中的发生中起重要作用,当患者SWI检查提示CMBs病灶数量>5个时,需要慎重考虑是否进行抗血小板治疗,以防止ICH的发生,并应制定个体化治疗方案及相应的诊疗管理决策。

5.3 溶栓治疗 CMBs并急性缺血性脑卒中患者经溶栓治疗后ICH发生风险是否会增加尚需要进一步研究证实。WANG等^[58]研究表明,急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后早期ICH发生风险的增加与CMBs无明显相关性。TSIVGOULIS等^[59]的Meta分析结果显示,CMBs病灶数量会影响静脉溶栓治疗患者的缺血性脑卒中后出血性转化发生风险,当CMBs病灶数量>10个时,缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后ICH发生风险会更高。CHARIDIMOU等^[60]研究发现,CMBs病灶数量≥5个可导致急性缺血性脑卒中患者溶栓治疗后3~6个月的预后变差。另有研究认为,CMBs病灶数量>10个的患者ICH发生风险明显增加^[61]。在临床工作中,对于CMBs并缺血性脑卒中患者,特别是CMBs病灶数量>10个的患者,需要进一步评估其溶栓治疗风险,权衡利弊,避免ICH的发生。

6 小结及展望

综上所述,CMBs是临床上发生率较高的脑小血管病变,其发生、发展与缺血性脑卒中、ICH等密切相关。此外,其病灶数量和位置对于预测缺血性脑卒中出血性转化发生风险具有重要意义,可进一步评估ICH发生风险及预后,并可指导临床选择个体化治疗方案治疗CMBs并缺血性脑卒中患者。因此,CMBs的防治对脑血管相关疾病具有重要意义。CMBs的发生主要与年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症、高Hcy水平、抗凝药物及抗血小板药物的使用等因素有关。调控血糖、血压及Hcy水平、戒烟、戒酒、调整抗凝药物及抗血小板药物的使用是目前预防CMBs发生的重要手段。但由于CMBs的发病机制目前尚不明确,且相关研究仍较少,CMBs并缺血性脑卒中的治疗存在争议。未来仍需要更多的基础研究进一步分析CMBs发生的分子机制及CMBs与缺血性脑卒中发生、发展关系的病理机制,这对缺血性脑卒中的防治具有重要的临床意义。

作者贡献:李国旺、喻明进行文章的构思与设计、可行性分析,文献/资料收集、整理,进行论文的修订;李国旺撰写论文;喻明负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CORDONNIER C, SALMAN R A S, WARDLAW J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting [J]. *Brain*, 2007, 130 (Pt 8): 1988-2003. DOI: 10.1093/brain/awl387.
- [2] FAZLOLLAHI A, MERIAUDEAU F, GIANCARDO L, et al. Computer-aided detection of cerebral microbleeds in susceptibility-weighted imaging [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2015, 46:

- 269–276.DOI: 10.1016/j.compmedimag.2015.10.001.
- [3] 常琳, 常悦悦, 余传庆.脑微出血与短暂性脑缺血发作后脑卒中发生的相关性研究[J].中华神经医学杂志, 2018, 17(8): 808–812.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–8925.2018.08.009.
- [4] CHARIDIMOU A, BLACKER D, VISWANATHAN A. Context is everything: from cardiovascular disease to cerebral microbleeds [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(1): 6–10.DOI: 10.1177/1747493017730907.
- [5] DING J, SIGURÐSSON S, JÓNSSON P V, et al.Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community [J]. *Neurology*, 2017, 88(22): 2089–2097. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003983.
- [6] FISHER M.Cerebral microbleeds and thrombolysis: clinical consequences and mechanistic implications [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 632–635.DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0576.
- [7] GORMLEY K, BEVAN S, MARKUS H S.Polymorphisms in genes of the renin–angiotensin system and cerebral small vessel disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23(2/3): 148–155.DOI: 10.1159/000097052.
- [8] 梅丽, 高勇, 吕士英, 等.急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血风险预测列线图模型研究[J].实用心脑血管病杂志, 2021, 29(3): 33–38.DOI: 10.12114/j.issn.1008–5971.2021.00.037.
- [9] POELS M M F, VERNOOIJ M W, IKRAM M A, et al.Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study [J]. *Stroke*, 2010, 41(10 Suppl): S103–106. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595181.
- [10] LOITFELDER M, SEILER S, SCHWINGENSCHUH P, et al.Cerebral microbleeds: a review [J]. *Panminerva Med*, 2012, 54(3): 149–160.
- [11] LEE J S, KO K H, OH J H, et al.Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal–dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 203.DOI: 10.3389/fneur.2017.00203.
- [12] CAUNCA M R, BRUTTO V D, GARDENER H, et al.Cerebral microbleeds, vascular risk factors, and magnetic resonance imaging markers: the northern manhattan study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e003477.DOI: 10.1161/JAHA.116.003477.
- [13] 徐大飞, 楚兰.缺血性脑卒中患者合并脑微出血的危险因素分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(2): 143–146.DOI: 10.3969/j.issn.1006–2963.2020.013.
- [14] JIA Z, MOHAMMED W, QIU Y, et al.Hypertension increases the risk of cerebral microbleed in the territory of posterior cerebral artery: a study of the association of microbleeds categorized on a basis of vascular territories and cardiovascular risk factors [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1): e5–11.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.016.
- [15] GRANGER J P.An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(3): H923–924.DOI: 10.1152/ajpheart.01278.2005.
- [16] QIU C, COTCH M F, SIGURÐSSON S, et al.Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the age, gene/environment susceptibility——Reykjavik study [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1645–1650.DOI: 10.2337/db07–1455.
- [17] UMEMURA T, KAWAMURA T, HOTTA N.Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: a possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(2): 134–148.DOI: 10.1111/jdi.12545.
- [18] DING J, SIGURÐSSON S, GARCIA M, et al.Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people the age, gene/environment susceptibility (AGES)——Reykjavik study [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(6): 682–688.DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0174.
- [19] PABON M, TAMBOLI C, TAMBOLI S, et al.Estrogen replacement therapy for stroke [J]. *Cell Med*, 2014, 6(3): 111–122.DOI: 10.3727/215517913X672263.
- [20] MCKINLEY M C.Nutritional aspects and possible pathological mechanisms of hyperhomocysteinaemia: an independent risk factor for vascular disease [J]. *Proc Nutr Soc*, 2000, 59(2): 221–237.DOI: 10.1017/s0029665100000252.
- [21] WANG B R, OU Z, JIANG T, et al.Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large–artery atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(11): 2746–2751.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.028.
- [22] 刘玥, 刘西玲, 张欣, 等.Lp–PLA2, Hey, HbA_{1c}和LDL–C水平与脑微出血相关性研究[J].现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 35–38.DOI: 10.3969/j.issn.1671–7414.2017.06.010.
- [23] POELS M M F, IKRAM M A, VAN DER LUGT A, et al.Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study [J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 656–661. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607184.
- [24] DIERKSEN G A, SKEHAN M E, KHAN M A, et al.Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(4): 545–548.DOI: 10.1002/ana.22099.
- [25] 张宇, 孔令博, 苗青, 等.脑梗死患者肾小球滤过率预估值、胱抑素C水平与脑微出血的相关性分析[J].实用医院临床杂志, 2019, 16(6): 44–47.DOI: 10.3969/j.issn.1672–6170.2019.06.014.
- [26] SHIMA H, ISHIMURA E, NAGANUMA T, et al.Cerebral microbleeds in predialysis patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(5): 1554–1559. DOI: 10.1093/ndt/gfp694.
- [27] VEMOOIJ M W, HAAG M D M, VAN DER LUGT A, et al.Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds:

- the Rotterdam Scan study [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66 (6) : 714-720. DOI: 10.1001/archneurol.2009.42.
- [28] GIAU V V, BAGYINSZKY E, YOUN Y C, et al. Genetic factors of cerebral small vessel disease and their potential clinical outcome [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (17) : 4298. DOI: 10.3390/ijms20174298.
- [29] LIU S, LI C. Antiplatelet drug use and cerebral microbleeds: a meta-analysis of published studies [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (10) : 2236-2244. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.022.
- [30] WANG Z, SOO Y O Y, MOK V C T. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? [J]. *Stroke*, 2014, 45 (9) : 2811-2817. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004286.
- [31] JIA C, WEI C, HU M, et al. Correlation between antiplatelet therapy in secondary prevention of acute cerebral infarction and cerebral microbleeds: a susceptibility-weighted imaging (SWI) study [J]. *J Xray Sci Technol*, 2018, 26 (4) : 623-633. DOI: 10.3233/XST-17361.
- [32] 袁俊亮, 王双坤, 顾华, 等. 脑小血管病的发病机制研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20 (1) : 102-104. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.01.027.
- [33] 刘勇, 王启章, 刘祖尧, 等. 脑微出血与脑白质疏松及动脉硬化的关联性分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12 (12) : 36-37. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.12.018.
- [34] DIAZ-OTERO J M, GARVER H, FINK G D, et al. Aging is associated with changes to the biomechanical properties of the posterior cerebral artery and parenchymal arterioles [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310 (3) : H365-375. DOI: 10.1152/ajpheart.00562.2015.
- [35] 杨冠英, 高明勇, 张丽丽, 等. 脑动脉硬化、脑微出血与脑白质疏松分级的相关性研究 [J]. *放射学实践*, 2017, 32 (7) : 679-682. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.07.002.
- [36] 蒋媛静, 张永全. 缺血性脑卒中患者血清胱抑素C、超敏C反应蛋白水平与脑微出血的相关性研究 [J]. *广西中医药大学学报*, 2019, 22 (2) : 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4441.2019.02.008.
- [37] MIWA K, TANAKA M, OKAZAKI S, et al. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds [J]. *Stroke*, 2011, 42 (11) : 3202-3206. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.621193.
- [38] BENETOS A, GAUTIER S, LABAT C, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (16) : 1503-1511. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.055.
- [39] LOVETT J K, HOWARD S C, ROTHWELL P M. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration [J]. *Hypertens*, 2003, 21 (9) : 1669-1676. DOI: 10.1097/00004872-200309000-00016.
- [40] FISHER M, FRENCH S, JI P, et al. Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis [J]. *Stroke*, 2010, 41 (12) : 2782-2785. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.593657.
- [41] 雍雯, 郭霞, 吴丽娥. 脑微出血发生机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26 (6) : 1067-1071. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.06.006.
- [42] VAN NORDEN A G W, VAN DEN BERG H A C, 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.629634.
- [43] VALENTI R, BENE A D, POGGESI A, et al. Cerebral microbleeds in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease: the Vascular Mild Cognitive Impairment (VMCI) - Tuscany study [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368 : 195-202. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.018.
- [44] WATANABE A, KOBASHI T. Lateral gaze disturbance due to cerebral microbleed in the medial lemniscus in the mid-pontine region: a case report [J]. *Neuroradiology*, 2005, 47 (12) : 908-911. DOI: 10.1007/s00234-005-1441-1.
- [45] RENSMA S P, VAN SLOTEN T T, LAUNER L J, et al. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90 : 164-173. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.003.
- [46] CHOI P, REN M, PHAN T G, et al. Silent infarcts and cerebral microbleeds modify the associations of white matter lesions with gait and postural stability: population-based study [J]. *Stroke*, 2012, 43 (6) : 1505-1510. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.647271.
- [47] KIM B J, LEE E J, KWON S U, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (6) : 509-518. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30128-5.
- [48] GAO Z, ZHAI Y, ZHAO X, et al. Deep cerebral microbleeds are associated with the severity of lacunar infarcts and hypertension: a retrospective analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (23) : e11031. DOI: 10.1097/MD.00000000000011031.
- [49] JEON S B, KWON S U, CHO A H, et al. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2009, 73 (20) : 1638-1644. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bd110f.
- [50] BENEDICTUS M R, PRINS N D, COOS J D C, et al. Microbleeds, mortality, and stroke in Alzheimer disease: the MISTRAL study [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (5) : 539-545. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.14.