

脑小血管病研究新理念

黄勇华 赵弘轶

【摘要】 脑小血管病的提出已经历了一个多世纪。近年随着人口老龄化日益突出,好发于老年人群的脑小血管病越来越受到关注,对其研究也成为当前之热点。在现代诊疗技术的推动下,脑小血管病研究中的许多概念被不断更新,为临床诊疗提供了有价值的启示。

【关键词】 脑小血管病(非 *MeSH* 词); 综述

New concept in the study of cerebral small vessel disease

HUANG Yong-hua, ZHAO Hong-yi

Department of Neurology, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: HUANG Yong-hua (Email: huangyh@163.com)

【Abstract】 Cerebral small vessel disease (cSVD) has been reported for more than a century. Owing to the aging of population becoming more and more prominent, cSVD, which tends to occur in the elderly, is becoming the focus of both basic and clinical research. With the development of modern technologies, many concepts of cSVD are renewed, which provides inspiration to the diagnosis and treatment of cSVD.

【Key words】 Cerebral small vessel disease (not in *MeSH*); Review

This study was supported by Wu Jieping Medical Foundation (No. 320.6750.18456).

Conflicts of interest: none declared

随着人口老龄化的加剧和脑血管病危险因素的高发,脑小血管病日益受到临床医师的重视。脑小血管病系指由大脑小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉等小血管的各种结构或功能性病变所导致的临床、认知、影像及病理学表现的综合征^[1-3]。其临床表现复杂多样,可表现为出血性或缺血性卒中、认知功能障碍及痴呆、运动障碍及血管性帕金森综合征、抑郁情绪或排尿障碍等症状与体征,最终导致患者日常生活活动能力下降。目前针对脑小血管病临床症状的研究尚处于初级起步阶段^[4],2013年,国际血管改变神经影像学报告标准小组(STRIVE v1)在 *Lancet Neurol* 公布脑小血管病研究的影像学诊断标准^[5],将头部 MRI 所见的近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct)、血管源性

腔隙(lacuna of presumed vascular origin)、血管源性脑白质高信号(WMH of presumed vascular origin)、血管周围间隙[PVS, Virchow-Robin 间隙(VRS)]、脑微出血(CMBs)和脑萎缩等确定为脑小血管病的特征性表现,使国际上对腔隙、脑白质高信号、血管周围间隙等影像学改变诊断标准的不一致性得以统一。随着神经影像学技术的普及和广泛应用,大量脑小血管病病例被识别和发现。根据近年文献报道,影像学所见的脑白质高信号在社区老年人群中的患病率高达 50%~98%^[6],脑微出血在无认知功能障碍的健康老年人群中患病率为 11%~25%^[7]。2010年,四川大学华西医院采用 TOAST 分型对我国成都、南京、郑州、包头 4 城市腔隙性梗死(LACI)发病率和危险因素进行调查,其中腔隙性梗死约占缺血性卒中的 42.3%^[8]。

一、脑小血管病研究之困惑

尽管近年来关于脑小血管病的研究取得了飞速的发展,但仍有一些问题未得到解决。首先,脑小血管病患者的影像学表现与其症状学不匹配,例如:临床上经常可以见到影像学检查呈严重脑小血

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.07.002

基金项目:吴阶平医学基金会基金资助项目(项目编号:320.6750.18456)

作者单位:100700 北京,解放军总医院第七医学中心神经内科

通讯作者:黄勇华,Email:huangyh@163.com

管病表现的病例,但其临床症状与体征却相对较轻;而临床症状与体征较严重的患者,影像学检查则未必能够发现与病情严重程度相匹配的征象。其次,脑小血管病的病程特点尚不十分明确,这是由于目前开展的有关脑小血管病的研究多以横断面设计为主,因缺乏有价值的队列研究而使其研究进程十分缓慢。上述原因使得临床医务工作者无法对脑小血管病病程的变化有一个清晰的认识,故对其病程特点仍存困惑。再次,脑小血管病之病因不明。尽管脑组织低灌注、血管内皮功能障碍、炎症反应、遗传因素等多种学说都能从某一角度解释部分发病机制,但距真正了解脑小血管病的病因还有许多工作要做。

二、脑小血管病新理念

从脑小血管病最早被发现,到本世纪初受到广泛关注,其中经历了约百余年的历程^[9]。而自 Hachinski^[10] 2008 年在第六届世界卒中联合大会上提出“小血管,大问题”至今,研究者对脑小血管病的认识也随着研究手段的精湛而不断更新。

1. 全脑概念 以往观点认为,脑小血管病是由多种因素引起的额叶皮质-皮质下网络结构受累导致的一类具有相应额叶症状的缓慢进展性疾病^[11],其症状包括执行功能减退、心理加工速度减慢,最终可能引起痴呆;以步态和平衡障碍为主要特点的帕金森综合征,以及情感障碍如抑郁、淡漠等。但随着研究的深入,临床观察发现脑小血管病患者在语言、记忆、注意力、视空间等维度的认知损害被严重低估^[12],而这些维度的认知损害却正是典型的皮质受累表现;与此同时,临床上有一部分病例具有相似的常规影像学改变,但在症状谱上却千差万别。提示脑小血管病的常规影像学表现下存在某些潜在病变,而常规影像学检查不能完全反映其真实病情。近年来,随着结构和功能成像技术的进步,对全脑理念的理解更明确清晰,尤其是 Ter Telgte 等^[13]提出的全脑概念,可详细解释影像学表现与临床症状不匹配的问题,共包括三方面。(1) 脑小血管病的周围效应和远隔效应(remote effect):周围效应可以解释为脑小血管病在传统影像学上所显示的病变仅为“冰山一角”,而先进的扩散张量成像(DTI)则可以检出传统影像学技术难以发现的白质纤维束结构受损^[14]。Maillard 等^[15]利用 DTI 技术对 208 例脑白质高信号患者进行观察,采用基于 FLAIR 成像的方法计算邻近部位白质损伤评分

(NWI),当将脑白质高信号图像与 DTI 图像叠加后发现,对于每一个脑白质高信号病灶,其 NWI 评分与部分各向异性(FA)分数均呈负相关,提示脑白质损害周围的脑组织亦存在常规序列检查无法发现的病理改变。与此同时,脑小血管病远隔效应的研究也有所突破。Tuladhar 等^[16]募集 426 例 50~85 岁的脑小血管病患者,采用 CIVET pipeline 图像处理软件手工测量这些患者的皮质厚度,其结果显示,脑白质高信号负荷与远隔部位皮质厚度的变化密切相关,此机制可以解释脑小血管病患者词语记忆、信息处理速度、注意力异常等一系列认知功能障碍,提示脑小血管病远隔效应的存在。(2) 脑小血管病的结构和功能网络:根据对大脑结构和功能网络的研究发现,白质纤维束承担各脑区之间的联系并是它们互相传递信息的枢纽^[13],网络连接的提出有助于对全脑概念的理解。对脑小血管病结构网络的研究主要依赖于 DTI,而功能网络研究则需依靠 fMRI 技术。研究显示,脑小血管病患者网络连接受损尤其是 rich-club 节点受损,与脑小血管病患者执行功能减退和心理加工速度减慢密切相关^[17-18],该理论可以解释关键部位梗死若发生在 rich-club 节点上,则有可能引起较为严重并广泛的临床症状与体征^[19]。通过 fMRI 技术已发现脑小血管病患者有 3 个网络最易受累,即默认网络(DMN)、背侧注意网络(DAN)和额叶控制网络(FPCN)。这 3 个网络互相配合恰是调节完成“注意力和执行功能相关任务”的关键部分^[20],而脑小血管病患者在完成任务时,默认网络的异常激活,以及背侧注意网络和(或)背侧注意网络的异常失活是造成任务失败的重要原因^[21]。(3) 脑小血管病的脑储备和代偿能力:脑小血管病患者的脑储备和代偿能力下降,既包括大脑结构异常和功能减退,亦包括认知、运动、情感控制等积累不足或训练储备减少,从而导致临床症状与体征^[22]。总之,全脑概念的提出,使脑小血管病研究可以从更全面并具有综合性的新视角出发,从而解释其所特有的临床、影像学 and 病理改变。

2. 动态概念 对脑小血管病病程进展的队列研究开始的比较早,主要集中于比较影像学生物标志物前后时间点的变化。既往观点认为,脑小血管病的病程特点是一种进行性进展过程。对于脑小血管病患者而言,凡存在高龄、高血压等关键危险因素者,无论哪一种脑小血管病,其相关影像学改变均存在随时间推移而进展的现象,这一结果已被大

量临床研究所证实。以 2007 年开展的欧洲著名的 LADIS (Leukoaraiosis and Disability) 流行病学研究为例, Gouw 等^[23]共纳入 639 例老年人, 经为期 3 年的影像学评估和纵向比较发现, 分别有 74% 和 19% 的受试者 MRI 出现脑白质高信号体积增大和腔隙增多。Nitkunan 等^[24]在 GENIE (St George's Neuropsychology and Imaging in the Elderly) 研究中, 分别对 35 例老年脑小血管病患者和 70 例正常对照者进行为期 3.5 年的随访, 对所有受试者前后两次的 MRI 脑容积进行比较以获得其脑萎缩比例, 结果显示, 脑小血管病患者脑萎缩比例明显高于正常对照者 $[(0.914 \pm 0.800)\% \text{ 对 } (0.498 \pm 0.400)\%]$ 。然而, 随着神经影像学技术的进步, 以及高分辨力和高级序列 MRI 检查技术的应用, 提示脑小血管病的病程可能为一种非进展性过程, 故应将其病程特点的研究尤其是影像学相关研究, 视为一个动态过程 (dynamic process)^[25]。动态概念常见于脑白质高信号、脑微出血和腔隙性脑小血管病研究。Schmidt 等^[26]对澳大利亚 50~75 岁的社区人群进行 MRI 常规序列检查, 结果显示, 融合性或早期融合性脑白质高信号患者 3 或 6 年融合病灶进展 $> 1.81 \text{ cm}^3$ 的比例分别为 36%、75%、58% 和 100%, 明显高于点状脑白质高信号患者或正常同龄人; 而表现为点状脑白质高信号的患者, 绝大部分在 3 年 (约 95%) 或 6 年 (约 90%) 的观察期中不出现影像学进展, 该作者认为, 就病程而言, 脑白质高信号中的点状或早期融合性可作为鉴别“良性”或“恶性”进展的指标之一。另一项针对缺血性卒中患者的临床试验表明, 此类患者 MRI 可见脑白质高信号逆转 (即脑白质高信号体积缩小 $> 2.5 \text{ cm}^3$) 的比例高达 21.5%^[27]。对脑微出血患者的观察也显示出类似的结果, 据韩国学者 Lee 等^[28]报告, 急性缺血性卒中或短暂性脑缺血发作 (TIA) 患者发病后 12 个月复查时, MRI 可见约有 14.5% 的患者脑微出血数目减少, 而出血增多者仅占 6.8%。van Leijssen 等^[29]对脑小血管病患者共进行 9 年的随访观察, 其中约 6.1% 的患者脑微出血数目减少, 有 3.6% 腔隙减少。以上有关脑小血管病病程的研究结果, 应归功于影像学技术的进步, 使得对脑白质高信号、腔隙的定量更为精准。提示脑小血管病确实可以好转, 例如病灶水肿消退、脑微出血吸收等, 因此不能将其视为一种慢性进展性疾病^[25], 但影像学显示好转的脑小血管病患者, 其临床症状是否亦相应改善, 目前尚无足够的证据。

与此同时, 这种动态概念的提出, 预示针对脑小血管病进行的控制血压、危险因素等干预措施对改善病情具有更为积极的临床意义。

3. 全血管概念 一般而言, 颅内小血管系指直径为 $5 \mu\text{m}$ 至 2 mm 的血管, 即进入脑实质或蛛网膜下隙 (软脑膜血管) 的血管, 源于 Willis 环的动脉向基底脑组织发出的穿支动脉和脑表面动脉向皮质和深部脑组织发出的树枝状动脉, 包括小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉^[1], 发生于上述血管的各种病变统称为脑小血管病^[30]。但最近报道的病理生理学研究结果表明, 对脑小血管病的研究不能单纯局限于颅内小血管^[31], 颅内血管树是由颅内大、小血管共同构成, 彼此在结构上具有连续性, 共同暴露于危险因素下, 与血流动力学关系密切^[32]。因此, 颅内大血管病变对脑小血管病的发生与发展有至关重要的影响^[4], 针对颅内大血管病变的治疗同样可能影响脑小血管病的发生与发展^[31], 这方面的研究近年具有突破性进展。针对颅内大血管病变的研究显示, 各种原因, 如动脉壁脂质沉积等引起的血管宽度骤然缩小^[33]、搏动性血流反复作用于大血管壁引起的中央动脉弹性蛋白层断裂和弹性不足^[34]形成的脉冲波 (搏动性血流), 均可对小血管壁产生强大的纵向剪切力, 从而损伤血管壁并引起血管壁重构, 类似“飓风效应”, 为诱发脑小血管病的病因之一。Zarrinkoob 等^[35]采用相位对比 MRI 技术对 45 例健康老年人 (平均 71 岁) 和 49 例健康年轻人 (平均 25 岁) 的颅内动脉搏动指数进行监测, 发现随着年龄的增长, 远端动脉搏动性血流所占比例显著增加, 其结论支持脉冲波性脑病的理论。早在 20 世纪末, 脑静脉胶原病即被认为是脑小血管病的病因之一^[36], 随着神经影像学技术的进步, 脑小血管病患者静脉引流紊乱即有了更加明确的证据。Yan 等^[37]利用 3.0T MRI 磁敏感加权成像 (SWI) 对 158 例脑白质高信号患者的脑深部静脉三维像素进行观察, 另以 50 例健康人群作为对照, 其结果显示, 脑白质疏松组患者深部静脉像素明显增高, 且与脑白质疏松严重程度呈正相关。提示脑深部静脉功能缺陷或静脉缺血为脑小血管病的病因之一, 通过测量深部静脉结构作为判断脑小血管病预后的评价指标。最近发表的一系列关于颅内各级血管血压梯度的研究颇受关注^[38-39], Spence^[39]利用解剖学详细动脉网络模型, 对引起高血压性脑小血管病患者的发病原因进行探讨, 认为就脂质动脉

硬化以外的血流动力学原因而言,邻近皮质下凸面位置脑白质高信号的出现与常规测量的血压关系不甚明显,可能主要与脑淀粉样血管病(CAA)有关,对于此类患者切忌采取过度降压治疗,尤其禁忌应用可能减慢心率的药物,以免引起皮质下凸面位置供血不足而造成患者认知功能减退。全血管概念的意义在于,针对脑小血管病病因的研究应着眼于不同类型的颅内血管,即大、小血管病变综合考虑,而对于大、小血管病变严重程度不一致的患者,则应进行个性化分析,以寻找脑小血管病的最主要的发病机制^[32]。

总之,脑小血管病是近年来颇受关注的一组中枢神经系统疾病,随着新型诊断技术尤其是神经影像学技术的不断进步,对其认识逐步加深,但仍有许多尚未解决的问题,而且新的理念也不断出现,在未来的研究中将为科研工作者指引方向,为脑小血管病的深入研究提供更多理论基础。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:689-701.
- [2] Chinese Medical Association, Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Study Group. Chinese consensus on diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:838-844. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48:838-844.]
- [3] Søndergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 155:45-57.
- [4] Chinese Medical Association, Chinese Society of Geriatrics, Geriatric Neurology Study Group; Expert Writing Group of Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cerebral Small Vessel Disease Related Cognitive Impairment. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease related cognitive impairment (2019) [J]. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2019, 38:345-354. [中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南 (2019) [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38:345-354.]
- [5] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge R, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:822-838.
- [6] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes [J]. *Int J Stroke*, 2015, 7:36-46.
- [7] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MM, Vernooij MW. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study [J]. *Stroke*, 2011, 42:656-661.
- [8] Wu B, Lin S, Hao Z, Yang J, Xu Y, Wu L, Zhang S, Liu M. Proportion, risk factors and outcome of lacunar infarction: a hospital-based study in a Chinese population [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29:181-187.
- [9] Song MR, Wang QS. A development history of cerebral small vessel disease [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 16:736-740. [宋明睿, 王乔树. 脑小血管病发展史 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16:736-740.]
- [10] Hachinski V. World Stroke Day 2008: "little strokes, big trouble" [J]. *Stroke*, 2008, 39:2407-2420.
- [11] Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior [J]. *J Psychosom Res*, 1998, 44:627-628.
- [12] Vasquez BP, Zakzanis KK. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis [J]. *J Neuropsychol*, 2015, 9:109-136.
- [13] Ter Telgte A, van Leijsen EM, Wiegertjes K, Klijn CJ, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14:387-398.
- [14] Maniega SM, Valdés Hernández MC, Clayden JD, Royle NA, Murray C, Morris Z, Aribisala BS, Gow AJ, Starr JM, Bastin ME, Deary IJ, Wardlaw JM. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36:909-918.
- [15] Maillard P, Fletcher E, Harvey D, Carmichael O, Reed B, Mungas D, DeCarli C. White matter hyperintensity penumbra [J]. *Stroke*, 2011, 42:1917-1922.
- [16] Tuladhar AM, Reid AT, Shumskaya E, de Laat KF, van Norden AG, van Dijk EJ, Norris DG, de Leeuw FE. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition [J]. *Stroke*, 2015, 46:425-432.
- [17] Tuladhar AM, van Dijk E, Zwiers MP, van Norden AG, de Laat KF, Shumskaya E, Norris DG, de Leeuw FE. Structural network connectivity and cognition in cerebral small vessel disease [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37:300-310.
- [18] Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, Markus HS, Barrick TR. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease [J]. *Neurology*, 2014, 83:304-311.
- [19] Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16:159-172.
- [20] Nekovarova T, Fajnerova I, Horacek J, Spaniel F. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8:171.
- [21] Dey AK, Stamenova V, Turner G, Black SE, Levine B. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: a systematic review [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 831-845.
- [22] Stern Y. Cognitive reserve [J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47:2015-2028.
- [23] Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F; LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study [J]. *Stroke*, 2008, 39:1414-

- 1420.
- [24] Nitkunan A, Lanfrancini S, Charlton RA, Barrick TR, Markus HS. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study[J]. *Stroke*, 2011, 42:133-138.
- [25] van Leijsen EC, de Leeuw FE, Tuladhar AM. Disease progression and regression in sporadic small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131:1191-1206.
- [26] Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F; Austrian Stroke Prevention Study. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study[J]. *Lancet*, 2003, 361:2046-2048.
- [27] Cho A, Kim HR, Kim W, Yang DW. White matter hyperintensity in ischemic stroke patients: it may regress over time[J]. *J Stroke*, 2015, 17:60-66.
- [28] Lee SH, Lee ST, Kim BJ, Park HK, Kim CK, Jung KH, Roh JK. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study[J]. *PLoS One*, 2011, 6:E25930.
- [29] van Leijsen EMC, van Uden IWM, Ghafoorian M, Lohner V, Kooijmans E, van der Holst HM, Arntz A, Tuladhar A, Norris D, van Dijk EJ, Klijn K, Platel B, de Leeuw FE. The rise and fall of cerebral small vessel disease: the RUN DMC study[J]. *Eur Stroke J*, 2016, 1(Suppl):744-745.
- [30] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11:6-18.
- [31] Østergaard L, Engedal TS, Moreton F, Hansen MB, Wardlaw JM, Dalkara T, Markus HS, Muir KW. Cerebral small vessel disease: capillary pathways to stroke and cognitive decline[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 36:302-325.
- [32] Zhu YC. Important problems in the clinical study of cerebral small vessel disease[J]. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2015, 10:996-999.[朱以诚. 脑血管病临床研究中的重要问题[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10:996-999.]
- [33] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner H. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1990, 12:915-921.
- [34] O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50:1-13.
- [35] Zarrinkoob L, Ambarki K, Wåhlin A, Birgander R, Carlberg B, Eklund A, Malm J. Aging alters the dampening of pulsatile blood flow in cerebral arteries[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36:1519-1527.
- [36] Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis[J]. *Radiology*, 1995, 194:469-476.
- [37] Yan S, Wan J, Zhang X, Tong L, Zhao S, Sun J, Lin Y, Shen C, Lou M. Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3-T MRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:144.
- [38] Blanco PJ, Müller LO, Spence JD. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2:108-117.
- [39] Spence JD. Blood pressure gradients in the brain: their importance to understanding pathogenesis of cerebral small vessel disease[J]. *Brain Sci*, 2019, 9:E21.

(收稿日期:2019-06-28)

《中国现代神经疾病杂志》2019 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级药品监督管理局和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座2楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。