

脑淀粉样血管病及其相关认知功能障碍研究进展

甄祯 郭燕军

【摘要】 脑淀粉样血管病是临床常见的脑小血管病,以 β -淀粉样蛋白在颅内血管壁包括软脑膜、皮质中小动脉和毛细血管中层和外膜沉积为主要病理学特点,可导致认知功能障碍。脑微出血、脑白质高信号、扩大的血管周围间隙和皮质表面含铁血黄素沉积为其特征性影像学标志。目前以对症治疗为主,抗血小板和抗凝治疗仍存争议。

【关键词】 脑淀粉样血管病; 认知障碍; 综述

Advances of cerebral amyloid angiopathy and related cognitive impairment

ZHEN Zhen, GUO Yan-jun

Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: GUO Yan-jun (Email: littleguo_1999@163.com)

【Abstract】 Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a common cerebral small vessel disease (cSVD) in clinic. It is characterized by the deposition of amyloid β -protein ($A\beta$) in the cerebral vascular wall, including small and medium arteries of pia mater and cortex and adventitia of capillaries, which can lead to cognitive impairment. Cerebral microbleeds (CMBs), white matter hyperintensity (WMH), enlarged perivascular space (EPVS) and cortical superficial siderosis are neuroimaging markers of it. At present, symptomatic treatment is the main method. Anticoagulation and antiplatelet therapy are still controversial.

【Key words】 Cerebral amyloid angiopathy; Cognition disorders; Review

Conflicts of interest: none declared

脑淀粉样血管病(CAA)是临床常见的年龄相关性脑小血管病(cSVD),其病理改变表现为 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积于软脑膜和皮质小血管壁^[1],是目前公认的引起老年人认知功能障碍的重要原因之一。一项平均死亡年龄为86岁的尸检队列研究显示,约94%的痴呆患者存在脑淀粉样血管病^[2]。为了更进一步的了解脑淀粉样血管病及其相关认知功能障碍,笔者拟从发病机制、诊断与治疗策略等近年研究进展进行综述,以为临床预防和治疗提供参考。

一、脑淀粉样血管病发病机制

1. 相关基因 (1)载脂蛋白基因:脑组织载脂蛋白主要产生于神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞,可与血浆中多种蛋白质(如 $A\beta$)和脂质结合,经血管周围间隙[PVS,亦称Virchow-Robin间隙

(VRS)]和基底膜排出。其中,载脂蛋白E(ApoE)基因包括 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 等位基因,为散发性脑淀粉样血管病的危险因素^[3]。研究显示,携带 $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 等位基因的患者发生脑淀粉样血管病相关脑出血(CAA-ICH)的风险高于携带 $\epsilon 3$ 等位基因者^[4]。载脂蛋白J(ApoJ)亦称Clusterin蛋白,可表达于哺乳动物所有组织,是 $A\beta$ 的转运蛋白,介导 $A\beta$ 在脑组织的清除。研究表明,脑淀粉样血管病相关脑出血患者血浆ApoJ/Clusterin蛋白表达水平高于阿尔茨海默病(AD)患者^[3],提示ApoJ/Clusterin蛋白过表达可能是 $A\beta$ 沉积致炎症反应的生物学标志物,但并不具有特异性,亦可见于系统性淀粉样变性患者。载脂蛋白A1(ApoA1)是高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的主要成分,可将血清游离胆固醇转运至肝脏;ApoA1具有潜在的 $A\beta$ 诱饵功能,可提高 $A\beta$ 清除率^[3]。(2)补体受体1(CR1)基因:CR1基因rs6656401位点A等位基因与脑淀粉样血管病相关脑出血、复发性脑淀粉样血管病和颅内血管 $A\beta$ 沉积程度有关^[5]。(3) β -淀粉样前体蛋白(APP)基因:APP基因突变可以导致

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.003

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科

通讯作者:郭燕军,Email:littleguo_1999@163.com

遗传性脑淀粉样血管病,目前已知有 3 种亚型,即荷兰型、冰岛型和意大利型^[6]。荷兰型为常染色体显性遗传性疾病, A β 第 22 位氨基酸系由谷氨酸突变为谷氨酰胺,使 A β_{40} 特异性结合至颅内血管平滑肌细胞表面并形成淀粉样纤维,增强抗蛋白水解能力,导致神经细胞死亡和血管壁完整性破坏。冰岛型系定位于第 20 号染色体的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)基因突变所致,而意大利型系定位于第 21 号染色体的单点突变所致。北极地区以及美国、意大利等国家也有 APP 基因突变致阿尔茨海默病和脑淀粉样血管病混合病理改变的文献报道^[7]。

2. β -淀粉样蛋白沉积 A β 系 APP 经 β 分泌酶和 γ 分泌酶分解而成的纤维蛋白。A β_{40} 沉积在脑淀粉样血管病的发病机制中占主导地位,其表达变化与 APP 和 β 分泌酶水平呈正相关,APP 与工作记忆、视空间能力和整体认知功能呈负相关, β 分泌酶与情景记忆、感知速度呈负相关^[8]。A β 在脑组织的清除途径主要有以下几种:(1)通过血-脑屏障上糖基化终产物受体(RAGE)的内流、ATP 结合盒转运子 B1(ABCB1)受体和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)受体的外排等途径介导 A β 的清除,其中 ABCB1 受体与除工作记忆外的所有认知域相关。(2)通过神经细胞如小胶质细胞、星形胶质细胞和血液巨噬细胞等介导 A β 的清除。(3)通过肽链内切酶如脑啡肽酶(NeP)、早老素-1(PS-1)、胰岛素降解酶(IDE)等降解,其中脑啡肽酶与整体认知功能、语义记忆和知觉速度呈正相关,与 A β_{40} 呈负相关,其表达水平在 ApoE ϵ 4 等位基因携带者中显著降低。(4)通过血管搏动从血管周围间隙排出。(5)通过上调 A β_{40} /A β_{42} 比值,促进 A β 自脑实质向血管转移。

3. 炎症反应与氧化应激 (1)脑淀粉样血管病相关炎症(CAARI):临床表现以亚急性认知功能下降、癫痫发作和局灶性神经功能缺损等为主^[9]。影像学则呈现大片融合的、不对称的多发性 T₂WI 高信号,延伸至皮质下白质和灰质,以及血管源性水肿。梯度回波序列(GRE)可见多处皮质或皮质下微出血,以及含铁血黄素沉积,此为诊断脑淀粉样血管病相关炎症的重要标志。ApoE ϵ 4/ ϵ 4 基因型与脑淀粉样血管病相关炎症有关,组织病理学检查可见血管炎或血管周围炎症反应^[10]。Auriel 和 Greenberg^[10]曾报告 1 例脑淀粉样血管病相关炎症病例,其脑脊液中呈高表达的 A β_{40} 和 A β_{42} 经激素治疗后降低,推测脑脊液 A β 抗体滴度可以作为评价脑

淀粉样血管病相关炎症治疗效果的生物学标志物。(2)氧化应激:A β 沉积可以使机体生成活性氧(ROS),导致血-脑屏障破坏、血管内皮细胞损害和渗透性增加。另有文献报道,CD36 和尿酸也参与脑淀粉样血管病的氧化应激过程^[11]。

二、脑淀粉样血管病诊断标准

1995 年,美国哈佛大学医学院 Greenberg 等^[12]提出脑淀粉样血管病波士顿标准(Boston Criteria);2010 年,德国慕尼黑大学医院的 Linn 等^[13]公布波士顿标准修订版(Revised Boston Criteria)。(1)确定的(definite)脑淀粉样血管病:尸检结果显示存在脑叶、皮质或皮质下出血;严重的淀粉样血管病变;无其他诊断病变。(2)病理学支持的很可能的(probable)脑淀粉样血管病:临床和病理(血肿抽吸或皮质活检)显示脑叶、皮质或皮质下出血;一定程度的淀粉样血管病变;无其他诊断病变。(3)很可能的脑淀粉样血管病:临床以及 MRI 和(或)CT 显示局限于脑叶、皮质或皮质下的多发性出血灶(包括小脑出血),或局限于脑叶、皮质或皮质下的单个出血灶伴局限性(≤ 3 个脑沟)或弥漫性(≥ 4 个脑沟)皮质表面含铁血黄素沉积;年龄 ≥ 55 岁;无其他原因的脑出血。(4)可能的(possible)脑淀粉样血管病:临床以及 MRI 和(或)CT 显示单纯性脑叶、皮质或皮质下出血,或局限性(≤ 3 个脑沟)或弥漫性(≥ 4 个脑沟)皮质表面含铁血黄素沉积;年龄 ≥ 55 岁;无其他原因的脑出血。

三、脑淀粉样血管病的病理学特点

病理学研究显示,A β 最初沉积于血管中层基底膜,先替代平滑肌细胞,再替代结缔组织,最终使血管壁完全或局部被 A β 替代,血管结构破坏形成微动脉瘤、纤维素样坏死和透明样变性,亦有血管内容物外渗迹象^[14]。Malek-Ahmadi 等^[15]认为,脑淀粉样血管病和高实质性神经炎性斑[NPs,亦称老年斑(SP)]与认知功能减退密切相关。

四、脑淀粉样血管病影像学特点

脑淀粉样血管病的特征性神经影像学改变包括脑微出血(CMBs)、脑白质高信号(WMH)、扩大的血管周围间隙[EPVS,亦称扩大的 Virchow-Robin 间隙(dVRS)]和皮质表面含铁血黄素沉积;此外,全脑皮质萎缩(GCA)和颞叶内侧萎缩亦是脑小血管病和神经变性病的影像学特征。皮质下微梗死(CMIs)是新近发现的脑小血管病特征性影像学改变,并认为可以用于评价脑淀粉样血管病的严重程度。

1. 脑微出血 主要是由颅内血管壁损伤,含铁血黄素外渗沉积于血管周围所致,特征性影像学表现为 T_2^* 梯度回波序列(T_2^* GRE)或磁敏感加权成像(SWI)呈圆形或类圆形低信号影,直径 2~5 mm、有时达 10 mm。脑微出血最常见于颞顶叶皮质,可导致患者执行功能减退、信息处理速度减慢、简易智能状态检查量表(MMSE)评分减少,对注意力、视空间能力、记忆力、额叶执行功能等认知域的损害有一定预测价值^[16]。AGES-Reykjavik 研究(Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study)显示,脑微出血灶 ≥ 3 个即可影响患者记忆力和信息处理速度^[17]。

2. 脑白质高信号 脑白质高信号与 $A\beta$ 沉积引起的脑组织低灌注、血-脑屏障破坏和皮质下微梗死有关^[18]。影像学表现为 T_1WI 等或低信号、 T_2^* GRE 或 SWI 高信号,常见于脑室周围。脑白质高信号体积增加与社会和自我认知、注意力、记忆力下降等认知功能障碍有关,尤其对注意力以及执行功能的影响更为显著^[19]。脑白质高信号与多个认知功能障碍相关,其主要包括智力(Fisher $Z = -0.100$, 95%CI: $-0.190 \sim -0.040$)、记忆力(Fisher $Z = -0.080$, 95%CI: $-0.130 \sim -0.060$)、信息处理速度(Fisher $Z = -0.110$, 95%CI: $-0.170 \sim -0.070$)、注意力以及执行功能(Fisher $Z = -0.110$, 95%CI: $-0.160 \sim -0.070$)、感知和(或)构造(Fisher $Z = -0.150$, 95%CI: $-0.210 \sim -0.070$)^[20-21],其机制可能是通过影响皮质-皮质下白质纤维环路联系,特别是胆碱能和单胺能系统而引起认知功能障碍^[22]。

3. 扩大的血管周围间隙 扩大的血管周围间隙的形成与 $A\beta$ 清除障碍有关,好发于半卵圆中心。 ^{11}C -匹兹堡复合物 B(^{11}C -PIB)PET 研究显示,脑淀粉样血管病患者大脑皮质 $A\beta$ 总负荷较高,且与半卵圆中心扩大的血管周围间隙严重程度相关^[23]。影像学表现为 T_2WI 等脑脊液信号的半卵圆中心血管周围间隙,直径 ≤ 3 mm,呈线形、圆形或卵圆形。血管周围间隙与多个认知域有关^[24],包括命名、编码、排序、执行功能等,尤其与信息处理速度和执行功能相关。

4. 皮质表面含铁血黄素沉积 皮质表面含铁血黄素沉积是血液分解产物在大脑皮质表面的残留物,与脑淀粉样血管病相关炎症和蛛网膜下隙出血有关^[25]。Wilson 等^[25]发现,蛛网膜下隙出血多伴皮质表面含铁血黄素沉积,应严格控制血压。影像学

表现为 T_2^* GRE 或 SWI 呈大脑皮质表面线样低信号, T_1WI 和 FLAIR 成像亦呈低信号。皮质表面含铁血黄素沉积的常见部位是额叶,相较于无皮质表面含铁血黄素沉积患者具有更高的严重脑白质高信号患病率、扩大的血管周围间隙负担和局限于脑叶的微出血^[26]。

5. 脑萎缩 脑萎缩在 MRI 上表现为对称性或不对称性分布、局限性或弥漫性脑回变窄、脑沟变深、脑室扩大,这种征象与颅脑创伤、脑梗死、脑出血等无关^[27]。患者可因脑萎缩部位不同而出现相应的症状与体征,例如,额颞叶灰质、海马和全脑萎缩程度与记忆力减退有关;海马萎缩还与执行功能下降有关;后部皮质萎缩与视空间能力和视觉感知障碍有关^[28-29]。

6. 皮质下微梗死 皮质下微梗死是在脑淀粉样血管病和痴呆患者尸头中检出的直径 50~4000 μm 的脑组织缺血性病变,推测其发生机制是 $A\beta$ 沉积致脑血流自动调节(CA)能力下降和脑血流量(CBF)减少,进而导致缺氧缺血性病变^[30]。高分辨力 7.0T 和 3.0T MRI 可以检出 1~2 mm 的皮质下微梗死,是一项新的脑淀粉样血管病影像学标志,与无皮质下微梗死患者相比,皮质下微梗死患者执行功能减退、信息处理速度减慢,而语义记忆、言语功能和注意力等认知域二者无显著差异^[31]。海马 CA1 区皮质下微梗死常见于严重的和毛细血管型脑淀粉样血管病患者,发生在此区域的微梗死患者认知功能[临床痴呆评价量表(CDR)评分]呈负相关^[32]。广泛存在于脑组织的数百或数千个皮质下微梗死可以直接导致神经元缺失和连接紊乱,这可能是导致脑淀粉样血管病患者认知功能障碍的原因^[33]。

7. 神经网络 影像学研究显示,与正常对照者相比,脑淀粉样血管病患者全脑网络效率降低,尤以枕叶、顶叶和后颞叶皮质显著,考虑可能与更高的大脑皮质 $A\beta$ 负荷、更大的脑白质高信号体积和更多的脑微出血、更严重的脑萎缩,以及认知功能障碍、步态异常等因素有关。研究显示,全脑网络效率降低与执行功能减退、信息处理速度减慢和步速减慢有关,这是因为上述功能依赖各脑区之间信息的整体传递和整合,而与记忆力减退无关联性^[34]。进一步研究显示,全脑网络效率与脑小血管病 MRI 总评分呈负相关, MRI 总评分每增加 1 分,全脑网络效率下降 -0.185(95%CI: $-0.329 \sim -0.041$),并存在累积效应^[35]。

五、抗血小板和抗凝治疗

脑微出血既是缺血性卒中又是出血性卒中的危险因素,尤以亚洲人脑微出血与出血性卒中的关系更加密切^[36]。随着疾病负担的增加,脑出血风险增加,即存在 1 个脑微出血灶的患者脑出血风险为 1.7%,存在 2~4 个脑微出血灶为 1.8%,存在 ≥ 5 个脑微出血灶的患者脑出血风险可增至 8.2%^[37]。缺血性卒中患者脑微出血发生率为 22.9%~43.6%,其中大动脉粥样硬化(LAA)型患者脑微出血发生率为 46%、小动脉闭塞(SAO)型为 36%、心源性栓塞(CE)型为 30%^[38]。Meta 分析显示,脑微出血可以增加静脉溶栓的出血风险,因此建议高度怀疑脑淀粉样血管病或脑微出血灶 ≥ 10 个的患者避免行静脉溶栓治疗^[39]。缺血性卒中患者可以从抗血小板治疗中获益,但应注意脑微出血灶数目,如果脑微出血灶逐渐增多且 ≥ 5 个,则可能增加出血风险^[40]。脑微出血还是抗凝治疗相关脑出血的危险因素,尤其是局限于脑叶的微出血^[41]。一项横断面研究显示,应用抗凝药的脑白质高信号患者发生脑出血的风险较高,即使国际标准化比值(INR)处于正常值范围(2~3),其脑出血风险也会随着脑白质疏松严重程度的增加而增加^[42]。脑白质高信号合并脑淀粉样血管病及其他风险(如认知功能障碍和易跌倒),应被视为抗血小板或抗凝治疗的绝对禁忌证^[43]。尽管与华法林相比,新型抗凝药如达比加群、利伐沙班、阿哌沙班等的 III 期临床试验显示出较低的脑出血风险,但其结论尚待进一步验证^[43]。

综上所述,脑淀粉样血管病是老年人常见的认知功能障碍相关性脑小血管病,认知功能障碍与脑淀粉样血管病的发病机制、病理学和影像学特点密切相关,目前针对其预防与治疗尚未达成共识。今后有待更加深入的研究,提高对脑淀粉样血管病相关认知功能障碍的诊断水平并早期干预。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Poyuran R, Mahadevan A, Arimappagan A, Nandeesh BN, Nagappa M, Saini J, Narasinga Rao KV, Chickabasaviah YT. Cerebrovascular pathology in cerebral amyloid angiopathy presenting as intracerebral haemorrhage [J]. *Virchows Arch*, 2019, 474:235-245.
- [2] Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, Greenberg SM, Schneider JA, Smith EE, Buchem MV, Grond JV, Verbeek MM, Werring DJ. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88:982-994.
- [3] Montañola A, de Retana SF, López-Rueda A, Merino-Zamorano C, Penalba A, Fernández - Álvarez P, Rodríguez - Luna D, Malagelada A, Pujadas F, Montaner J, Hernández-Guillamon M. ApoA1, ApoJ and ApoE plasma levels and genotype frequencies in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neuromolecular Med*, 2016, 18:99-108.
- [4] Chen YC, Chang KH, Chen CM. Genetic polymorphisms associated with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Int J Mol Sci*, 2018. [Epub ahead of print]
- [5] Biffi A, Shulman JM, Jagiella JM, Cortellini L, Ayres AM, Schwab K, Brown DL, Silliman SL, Selim M, Worrall BB, Meschia JF, Slowik A, De Jager PL, Greenberg SM, Schneider JA, Bennett DA, Rosand J. Genetic variation at CRI1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2012, 78:334-341.
- [6] Kamp JA, Moursel LG, Haan J, Terwindt GM, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, van Roon - Mom WM. Amyloid β in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type [J]. *Rev Neurosci*, 2014, 25:641-651.
- [7] Yamada Y, Fukushima T, Kodama S, Shimizu H, Kakita A, Makino K, Sekijima Y. A case of cerebral amyloid angiopathy-type hereditary ATTR amyloidosis with Y69H (p.Y89H) variant displaying transient focal neurological episodes as the main symptom [J]. *Amyloid*, 2019, 1:1-2.
- [8] Bourassa P, Tremblay C, Schneider JA, Bennett DA, Calon F. Beta - amyloid pathology in human brain microvessel extracts from the parietal cortex: relation with cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137:801-823.
- [9] Kusakabe K, Inoue A, Matsumoto S, Kurata M, Kitazawa R, Watanabe H, Kunieda T. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with epilepsy mimicking a presentation of brain tumor: a case report and review of the literature [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2018, 48:95-100.
- [10] Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14:343-350.
- [11] Deng WP, Liu JR. Research status of cerebral amyloid angiopathy and characteristics of its related cognitive impairment [J]. *Nei Ke Li Lun Yu Shi Jian*, 2017, 12:405-409. [邓伟平, 刘建荣. 脑淀粉样血管病研究现状及相关认知功能损害的特点 [J]. *内科理论与实践*, 2017, 12:405-409.]
- [12] Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, Gomez - Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy [J]. *Ann Neurol*, 1995, 38:254-259.
- [13] Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2010, 74:1346-1350.
- [14] Keable A, Fenna K, Yuen HM, Johnston DA, Smyth NR, Smith C, Al-Shahi Salman R, Samarasekera N, Nicoll JA, Attems J, Kalaria RN, Weller RO, Carare RO. Deposition of amyloid β in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862:1037-1046.
- [15] Malek - Ahmadi M, Chen K, Perez SE, Mufson EJ. Cerebral amyloid angiopathy and neuritic plaque pathology correlate with cognitive decline in elderly non - demented individuals [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67:411-422.
- [16] Polyakova TA, Levin OS. Cerebral microbleeds in cerebrovascular and neurodegenerative diseases with cognitive impairment [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*, 2016, 116:19-27.

- [17] Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiriksdóttir G, Meirelles O, Kjartansson O, Lopez OL, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community [J]. *Neurology*, 2017, 88:2089-2097.
- [18] Boulouis G, Charidimou A, Jessel MJ, Xiong L, Roongpiboonsopit D, Fotiadis P, Pasi M, Ayres A, Merrill ME, Schwab KM, Rosand J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A. Small vessel disease burden in cerebral amyloid angiopathy without symptomatic hemorrhage [J]. *Neurology*, 2017, 88:878-884.
- [19] Kynast J, Lampe L, Luck T, Frisch S, Arelin K, Hoffmann KT, Loeffler M, Riedel-Heller SG, Villringer A, Schroeter ML. White matter hyperintensities associated with small vessel disease impair social cognition beside attention and memory [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38:996-1009.
- [20] Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Geerlings MI, van den Berg E. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2014, 82:2127-2138.
- [21] Dey AK, Stamenova V, Bacopulos A, Jeyakumar N, Turner GR, Black SE, Levine B. Cognitive heterogeneity among community-dwelling older adults with cerebral small vessel disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 77:183-193.
- [22] Wang Y, Cao W, Sun Y, Chen X, Ding W, Xu Q, Zhou Y, Xu J, Suo S. White matter integrity in subcortical vascular cognitive impairment: a multimodal structural MRI study [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14:991-999.
- [23] Charidimou A, Hong YT, Jäger HR, Fox Z, Aigbirhio FI, Fryer TD, Menon DK, Warburton EA, Werring DJ, Baron JC. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden [J]? *Stroke*, 2015, 46:1707-1709.
- [24] Passiak BS, Liu D, Kresge HA, Cambroneiro FE, Pechman KR, Osborn KE, Gifford KA, Hohman TJ, Schrag MS, Davis LT, Jefferson AL. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers [J]. *Neurology*, 2019, 92:E1309-1321.
- [25] Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, Banerjee G, Jäger HR, Werring DJ. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy [J]. *J Neurol*, 2017, 264:664-673.
- [26] Charidimou A, Ni J, Martinez-Ramirez S, Vashkevich A, Ayres A, Rosand J, Gurol EM, Greenberg SM, Viswanathan A. Cortical superficial siderosis in memory clinic patients: further evidence for underlying cerebral amyloid angiopathy [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41:156-162.
- [27] Tang J, Shi L, Zhao Q, Zhang M, Ding D, Yu B, Fu J. Coexisting cortical atrophy plays a crucial role in cognitive impairment in moderate to severe cerebral small vessel disease patients [J]. *Discov Med*, 2017, 23:175-182.
- [28] Aljondi R, Szoek C, Steward C, Yates P, Desmond P. A decade of changes in brain volume and cognition [J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13:554-563.
- [29] Li J, Wu L, Tang Y, Zhou A, Wang F, Xing Y, Jia J. Differentiation of neuropsychological features between posterior cortical atrophy and early onset Alzheimer's disease [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18:65.
- [30] van den Brink H, Zwiers A, Switzer AR, Charlton A, McCreary CR, Goodyear BG, Frayne R, Biessels GJ, Smith EE. Cortical microinfarcts on 3T magnetic resonance imaging in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Stroke*, 2018, 49:1899-1905.
- [31] Xiong L, van Veluw SJ, Bounemia N, Charidimou A, Pasi M, Boulouis G, Reijmer YD, Giese AK, Davidsdóttir S, Fotiadis P, Valenti R, Riley G, Schwab K, Gurol EM, Biffi A, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral cortical microinfarcts on magnetic resonance imaging and their association with cognition in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Stroke*, 2018, 49:2330-2336.
- [32] Hecht M, Krämer LM, von Arnim CAF, Otto M, Thal DR. Capillary cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: association with allocortical/hippocampal microinfarcts and cognitive decline [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135:681-694.
- [33] Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, Salat DH, Schultz A, Shoamanesh A, Ayres AM, Vashkevich A, Rosas D, Schwab K, Leemans A, Biessels GJ, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Gurol ME, Greenberg SM. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Brain*, 2015, 138:179-188.
- [34] Lawrence AJ, Zeestraten EA, Benjamin P, Lambert CP, Morris RG, Barrick TR, Markus HS. Longitudinal decline in structural networks predicts dementia in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2018, 90:E1898-1910.
- [35] Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, Oliveira-Filho J, Lauer A, Roongpiboonsopit D, Frosch M, Vashkevich A, Ayres A, Rosand J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A. Total magnetic resonance imaging burden of small vessel disease in cerebral amyloid angiopathy: an imaging-pathologic study of concept validation [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:994-1001.
- [36] Renard D, Tatu L, Thouvenot E. Infratentorial cerebral microbleeds in patients with cerebral amyloid angiopathy [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27:2534-2537.
- [37] Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, Imaizumi T, Fluri F, Naka H, Horstmann S, Veltkamp R, Rothwell PM, Kwa VI, Thijs V, Lee YS, Kim YD, Huang Y, Wong KS, Jäger HR, Werring DJ. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2016, 87:1501-1510.
- [38] Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, Rossi C, Dequatre-Ponchelle N, Cordonnier C. Incident cerebral microbleeds in a cohort of intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2016, 47:689-694.
- [39] Ni J, Cui LY. Cerebral microbleeding and antithrombotic therapy [J]. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2018, 9:112-117. [倪俊, 崔丽英. 脑微出血与抗栓治疗 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9:112-117.]
- [40] Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer [J]? *Stroke*, 2014, 45:2811-2817.
- [41] Marinescu M, Sun L, Fatar M, Neubauer A, Schad L, van Ryn J, Lehmann L, Veltkamp R. Cerebral microbleeds in murine amyloid angiopathy: natural course and anticoagulant effects [J]. *Stroke*, 2017, 48:2248-2254.
- [42] DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR Jr. Cerebral amyloid angiopathy and implications for atrial fibrillation management [J]. *Lancet*, 2017, 390:9-11.
- [43] Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30:38-47.

(收稿日期:2019-07-18)