

· 血管性痴呆及其他痴呆 ·

皮质下缺血性血管性痴呆的研究进展

徐群 陈生弟

【关键词】 痴呆,血管性; 脑缺血; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.006

阿尔茨海默病(AD)和脑血管病(CVD)是导致老年性痴呆的最常见原因^[1]。而脑血管病的范畴很大,按受累血管可分为大血管病和小血管病;按疾病性质可分为缺血性卒中和出血性卒中;按病变部位可分为皮质型和皮质下型等。不同损伤原因、部位和性质的脑血管病所导致的血管性痴呆(VaD)其认知功能障碍的差异较大,呈斑片状,不同于阿尔茨海默病的均一表现,为其诊断与治疗和研究带来一定的困难^[2]。其中以小血管病和低灌注为主要病因,以皮质下多发腔隙性梗死和缺血性脑白质病变(WML)为主要脑部损伤特点的皮质下缺血性血管性痴呆(SIVD),是血管性认知损害(VCI)和血管性痴呆的主要和常见亚型,而且在临床上具有较大的同质性,现已成为血管性认知损害和血管性痴呆研究中较受关注的对象^[3]。

一、皮质下缺血性血管性痴呆的相关概念和病理生理学基础

相对于皮质型痴呆,皮质下系指损伤部位主要累及基底节区、白质和脑干。皮质下缺血性血管性痴呆由皮质下缺血损伤所致,主要将脑血管病的两种传统神经病理及临床综合征进行了整合,即腔隙状态和Binswanger病(BD)^[4]。前者之病因为小动脉粥样硬化、管腔堵塞,病灶呈完全性梗死,在MRI上显示为腔隙灶,直径<15 mm,多位于基底节区、内囊、丘脑、脑桥、放射冠和半卵圆区,也有研究显示这些皮质下的灰质梗死和白质弥漫性软化在额叶更为显著^[5];后者除完全性梗死造成的腔隙灶外,还有一类特殊的病理改变,即不完全性白质梗死(incomplete white matter infarction),其病理学特点

为脑室旁和深部白质变性(U型纤维保留)。光学显微镜下可见海绵样变性水肿区、星形胶质细胞增生、血管间隙扩大,少突胶质细胞缺失致脑白质疏松、空泡形成、髓鞘和轴突缺失,但没有明确的坏死灶,主要病因是深部白质供血小动脉严重狭窄和低灌注,MRI上显示为脑白质高信号(WMH)^[6]。这两种临床综合征可共存于同一个体(图1)^[7]。

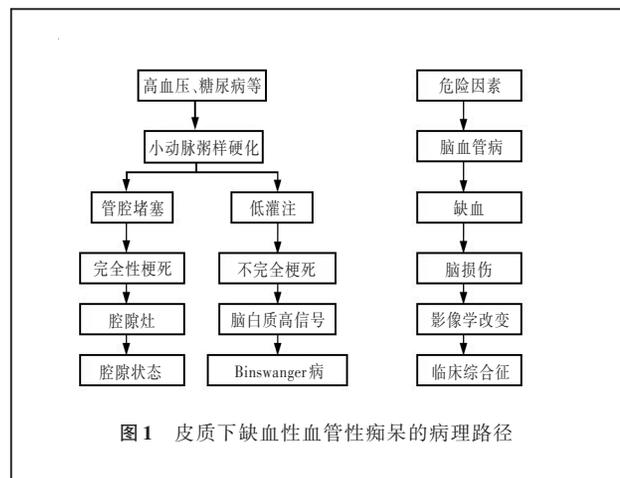


图1 皮质下缺血性血管性痴呆的病理路径

如上所述,由于脑微循环受累在皮质下缺血性血管性痴呆疾病的进程中起主要作用,因此,其又被称为小血管性痴呆^[8]。皮质下缺血性血管性痴呆的小血管病变与老龄化、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症等危险因素关系密切^[8-10]。此外,常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL)是临床常见的遗传性皮质下缺血性血管性痴呆^[11],其他一些潜在的遗传因素还有血管紧张素转换酶(ACE)和载脂蛋白E(ApoE)基因多态性等^[12,13]。

二、皮质下缺血性血管性痴呆的流行病学研究

皮质下缺血性脑血管病(腔隙性梗死和缺血性脑白质病变)在人群中的患病率较高。经研究显

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科(徐群);上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(陈生弟)

通信作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

示,腔隙性梗死占有症状性卒中类型的 10%~31%,白种人群患病率约为 13.40/10 万,亚洲人群、西班牙裔和黑人则更高^[14]。同时,有很大一部分皮质下缺血病变呈临床隐匿。例如,针对社区人群的心血管健康研究(CHS)结果显示,3660 例 65 岁以上的老年人中约有 25% 受试者 MRI 扫描显示腔隙性梗死灶,其中 89% 无临床症状或仅表现为步态不稳或轻度认知损害(MCI)^[15];另外,对一些社区人群调查表明无症状性腔隙性梗死占 11%~24%^[16,17]。不完全性白质缺血(伴或不伴腔隙性梗死)在老年人中也十分常见,心血管健康研究中仅 4.40% 的受试者无白质缺血灶,而显示广泛性脑白质高信号者则达 20%,且较轻度病变者其步态和认知方面的表现更差^[18]。流行病学资料显示,脑白质高信号在一般老年人群中的比例为 62%~95%,其步态和认知方面受损的表现与病情严重程度相关^[19,20]。

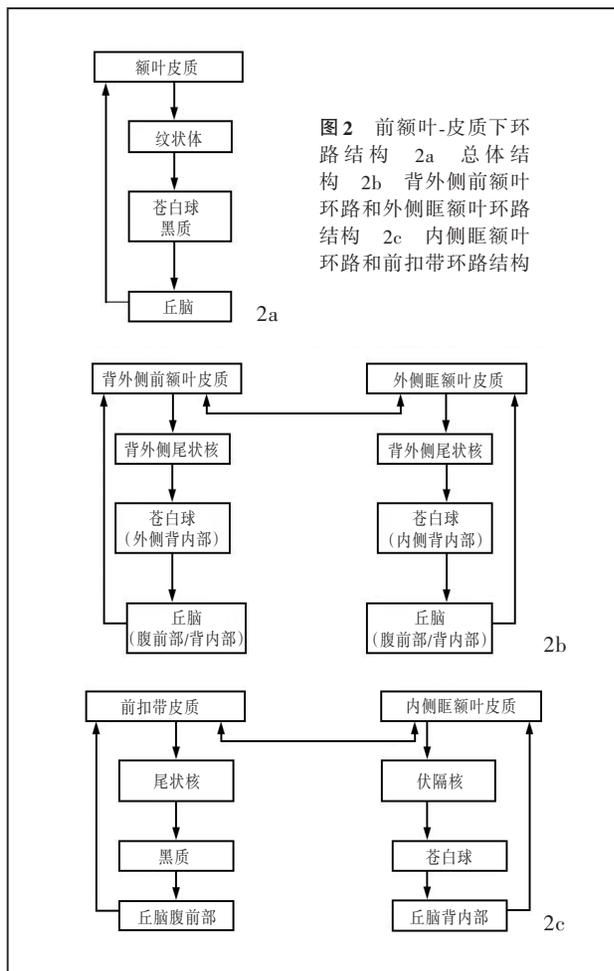
据临床研究报道,小血管病所导致的痴呆在所有血管性痴呆中所占的比例为 36%~67%^[21]。在一项针对社区男性人群开展的纵向调查[Honolulu-Asia 老龄化研究(HAAS)]中,50% 血管性痴呆为小血管性,其中 85% 属于腔隙状态,15% 为 Binswanger 病^[22];另一项老年人群血管性痴呆研究显示,57% 患者为多发性皮质下腔隙性梗死,29% 为大面积梗死,9.50% 为皮质和皮质下混合病灶,4.50% 为海马硬化^[23]。提示:皮质下缺血性血管性痴呆是血管性痴呆最为常见的神经病理类型。

三、皮质下缺血性血管性痴呆的临床表现、神经心理学特征及可能机制

皮质下缺血性血管性痴呆的临床表现通常可分为两部分:神经系统腔隙综合征[如急性感觉运动障碍(单纯运动性轻偏瘫、单纯感觉障碍、假性延髓麻痹等)]在症状性卒中患者中首先被识别;其次,认知损害、人格和情感障碍、步态不稳及其他锥体外系症状、排尿障碍等亚急性表现也逐渐受到关注^[6]。还有一些病例可表现为急性起病的认知功能障碍,往往是所谓的关键部位腔隙性梗死所致,梗死部位多为内囊膝部下侧、丘脑或尾状核,可同时伴有脑白质高信号或陈旧性腔隙灶,临床表现为意识混乱、淡漠、神经精神迟滞、注意力涣散、意志力缺失和其他额叶症状^[24]。皮质下缺血性血管性痴呆突出的认知损害是执行能力障碍,记忆损害相对于阿尔茨海默病则程度较轻,其特点是自主回忆能力减退,但再认能力受损较小即提供线索后记忆能

力提高,可能与执行能力损害影响编码和提取进而导致继发性记忆损害有关^[25]。患者语言、计算和其他高级皮质功能相对保留。人格和情感障碍如淡漠、激惹和所谓的血管性抑郁也并不少见^[4]。

皮质下缺血性血管性痴呆神经心理学特征的机制假说主要有两种:前额叶-皮质下环路受损学说和长联系纤维受损学说。前者认为,解剖学研究所发现的灵长类动物额叶-基底节-丘脑 5 个平行环路中除运动环路(motor circuit)和动眼环路(oculomotor circuit)外,其余 3 种主要与神经心理行为相关,分别是:(1)与执行能力相关的背外侧前额叶环路(DLPC)。执行能力障碍是认知功能障碍和痴呆的主要成分,患者策划能力、工作记忆、注意力、抽象能力和自我控制能力等均下降,首先表现为工具性日常生活活动能力(IADL)如做饭、做家务、购物、理财等能力下降,多步骤复杂任务无法正确完成,但其中各成分的分别执行却无困难。(2)与主动性和驱动力相关的前扣带环路(ACC)。患者主要表现为淡漠、意志力缺乏甚至无动性缄默。(3)与社会行为相关的眶额叶环路(OFC)。表现为去抑制行为和冲动。这 3 个环路均分别由前额叶皮质发出投射,经皮质下灰质(尾状核头部、苍白球和丘脑背内侧或前核),然后返回前额叶皮质(图 2)^[26]。皮质下缺血性血管性痴呆患者的腔隙性梗死或脑白质病变可能由于破坏了这些环路中的神经纤维,从而导致上述功能障碍的表现^[27]。后者认为,皮质下缺血性血管性痴呆的神经心理学特征与深部白质缺血损伤导致的长联系纤维受损机制相关。脑部的神经环路通过各种联系纤维、连合纤维、纹状体和皮质下纤维交互连接,广泛脑白质病变首先选择性破坏这些长联系纤维如扣带、上纵束、额枕束,导致启动和执行能力缺损^[28]。已有较多的病例-对照研究支持上述假说:环路关键部位如尾状核头部、内囊膝部和丘脑的缺血易导致痴呆^[29-31];Carrera 和 Bogousslavsky^[31]报告,丘脑前核梗死与淡漠、遗忘、赘语等有关,而丘脑背内侧核梗死与人格改变如淡漠、去抑制和躁狂性精神症状有关。Tullberg 等^[32]经观察发现,不同部位的脑白质病变严重程度均与背外侧额叶糖代谢呈负相关。提示,到达前额叶皮质的长联系纤维易于受向心性传播的脑白质病变的破坏,即脑白质病变始于脑室旁小动脉终末支供血区并向皮质带扩散传布。此项假说尚有待于扩散张量成像(DTI)的直接证据支持。



就躯体障碍而言,多数皮质下缺血性血管性痴呆患者在急性神经功能障碍(腔隙综合征)后常遗留一些轻微的残余体征,如手臂下垂、中枢性面瘫及不对称反射,帕金森样体征,小步态、站立不稳或单侧肢体共济失调,构音障碍及假性延髓麻痹,排尿障碍如尿急、尿失禁等^[33]。

四、皮质下缺血性血管性痴呆的诊断标准和研究现状

目前,血管性痴呆的各种诊断标准具有不同的敏感性和特异性,不可互换,是造成血管性痴呆研究较为困难和滞后的重要因素。针对其中同质性较高的皮质下缺血性血管性痴呆,Erkinjuntti等^[3,4]首先提出诊断标准(表1,2),该项标准在美国国立神经系统疾病与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会(NINDS-AIREN)的“很可能血管性痴呆”诊断标准基础之上进行了一些修订,主要将皮质下缺血性血管性痴呆认知综合征与相关脑血管病变的影像学特点相结合。有别于传统的阿尔茨海默病的认知特点,前者强调执行能力而非记忆障碍,并

表1 皮质下缺血性血管性痴呆诊断标准

<p>一、皮质下缺血性血管性痴呆的临床诊断标准</p> <p>1. 认知综合征</p> <p>(1) 执行能力障碍综合征:指目标形成、启动、计划、组织、排序、执行、转换及维持、抽象能力下降</p> <p>(2) 记忆缺损(可为轻度):回忆能力下降但再认能力相对保留,遗忘程度较轻,线索有助记忆</p> <p>(3) 较以往功能水平下降,干扰了复杂性(执行性)职业和社会活动,并非单纯由脑血管病的躯体障碍所致</p> <p>2. 脑血管病的证据</p> <p>(1) 影像学相关脑血管病的证据</p> <p>(2) 与皮质下型脑血管病一致的病史或神经系统体征(如偏瘫、中枢性面瘫、Babinski征、感觉障碍、构音障碍、步态障碍和锥体外系征)</p> <p>二、支持皮质下缺血性血管性痴呆诊断标准的临床特征</p> <p>1. 发作性上运动神经元轻度受累表现如步态漂移、反射不对称和共济失调</p> <p>2. 早期步态障碍(小步态或磁性步态、共济失调-失用或帕金森样步态)</p> <p>3. 不稳定和频发无诱因跌倒</p> <p>4. 早期尿频、尿急和其他非泌尿系统疾病所致的排尿异常</p> <p>5. 构音障碍、吞咽障碍和锥体外系征(运动减少和强直)</p> <p>6. 行为和神经心理症状如抑郁、人格改变、情感失禁和精神运动迟滞</p> <p>三、不支持皮质下缺血性血管性痴呆的特征</p> <p>1. 早发记忆障碍和记忆及其他认知功能如语言(经皮质感觉性失语)、运动(失用)和感觉(失认)的进行性恶化,缺乏相应大脑影像学的局部病灶</p> <p>2. 头部CT或MRI缺乏相关脑血管病的损害</p>
--

表2 皮质下缺血性血管性痴呆的影像学诊断标准

<p>1. CT标准</p> <p>(1) 广泛脑室旁和深部白质病变:斑片状或弥漫性对称性低衰减区(密度介于正常白质和脑脊液之间,边界不清晰,延伸至半卵圆区中央);以及至少1个腔隙性梗死灶</p> <p>(2) 无出血、皮质和(或)皮质-皮质下非腔隙性梗死及分水岭梗死(大血管性卒中);无正常颅内压性脑积水的体征和其他特殊原因的脑白质病变(如多发性硬化、结节病和放射性脑病)。</p> <p>2. MRI标准</p> <p>(1) Binswanger型脑白质病变:延伸至脑室旁和深部白质的高信号,为延伸帽状(平行于脑室测量, > 10 mm)或不规则晕(> 10 mm,延伸至深部白质,伴宽而不规则边界);以及弥漫融合的高信号(> 25 mm,形状不规则)或广泛脑白质病变(无局部病灶的弥漫性高信号);以及深部灰质腔隙性梗死灶</p> <p>或者</p> <p>(2) 腔隙性梗死型:深部灰质多发腔隙灶(> 5个);以及至少中度脑白质病变:延伸帽状或不规则晕或弥漫融合高信号或广泛脑白质病变</p> <p>以及</p> <p>无出血、皮质和(或)皮质-皮质下非腔隙性梗死及分水岭梗死(大血管性卒中);无正常颅内压性脑积水的体征和其他特殊原因的脑白质病变(如多发性硬化、结节病和放射性脑病)</p>

指出病程可以隐匿发展而非传统血管性痴呆标准所强调的阶梯形进展,同时也列举了皮质下缺血性

血管性痴呆的临床支持证据和少见表现。后者则规定了皮质下缺血性血管性痴呆影像学所需符合的条件,包括皮质下缺血性血管性痴呆的基本病变(构想效度)及其主要变异(内容效度),包括腔隙性梗死和脑白质病变,而皮质和皮质下混合性梗死、出血及其他原因所致的脑白质病变等均被排除在外。其有效性、敏感性和特异性尚有待进一步研究加以明确。

单纯皮质下缺血性血管性痴呆多发生于较年轻的常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病患者,而大多数老年皮质下缺血性血管性痴呆患者,随着年龄的增长,多重因素均可能对其认知功能障碍的发生发展有作用,特别是合并阿尔茨海默病的影响。影像学和临床相关性研究表明,排除腔隙状态和脑白质高信号的特征,部分皮质下缺血性血管性痴呆患者还伴明显的皮质和海马萎缩,皮质下缺血性血管性痴呆的痴呆严重程度与后者的关系更为密切^[34]。因此,近期研究着重关注血管性损伤(腔隙性梗死和脑白质高信号)和阿尔茨海默病病变在皮质下缺血性血管性痴呆患者认知损害中的相互作用(附加作用或协同作用)。

前期大型流行病学研究结果已经提示,腔隙性梗死和脑白质高信号均与认知功能减退有关^[35-37]。皮质下缺血性血管性痴呆研究(SIVD Program Project)是近期进行的一项较重要的前瞻性纵向研究,其目的是评价定量MRI、神经心理学特点和神经病理在皮质下缺血性血管性痴呆、阿尔茨海默病及正常老龄化人群中的相互关系。系列研究表明,基线脑白质高信号与语言流畅性和总体认知功能下降有关;基线海马体积及其变化与记忆力密切相关;执行能力与皮质灰质的基线水平及其变化、海马体积和腔隙性梗死均有关。认知状态最主要的两项预测因子是皮质灰质和海马体积,二者虽与阿尔茨海默病退行性病变及缺血性病变,例如海马硬化和继发性皮质萎缩均相关,但相对而言,阿尔茨海默病的病理学特点可能对认知功能障碍的贡献更大^[38-41]。也有观点认为,在一些研究中T₂WI异常(即脑白质高信号或腔隙性梗死)与认知功能障碍之间缺乏强有力联系的原因,可能在于常规MRI技术的局限性。有资料表明,皮质下缺血性血管性痴呆患者胼胝体膝部、双侧皮质下额叶和脑室旁白质区存在DTI值的改变,平均扩散系数(ADC)与临床

痴呆评价量表(CDR)呈正相关,脑室旁部分各项异性(FA)与临床痴呆评价量表呈负相关^[42];还有研究观察发现,与对照组比较缺血性脑白质疏松患者无论T₂WI显示脑白质高信号的病灶还是表现正常的白质,均存在ADC值增高和FA值下降,总体认知和执行能力评分与上述DTI值呈显著相关,但与常规T₂WI脑白质高信号无关^[43]。因此,影像学检查技术的发展和将在皮质下缺血性血管性痴呆的研究中发挥重要作用:3.0T以上的高场强MRI提供了前所未有的解剖学分辨率;功能MRI和灌注MRI则提供了极佳的时间分辨率;DTI技术提供了结构完整性方面的详细信息。

生物化学方面的研究提示,皮质下缺血性血管性痴呆患者脑脊液中正常髓鞘所含的神经丝蛋白(NF)轻亚基含量升高,即提示存在髓鞘脱失现象;皮质下缺血性血管性痴呆患者tau蛋白正常,而阿尔茨海默病患者的脑脊液tau蛋白或磷酸化tau蛋白水平升高;皮质下缺血性血管性痴呆患者脑脊液和血清白蛋白比值升高,提示血-脑屏障破坏。因此,结合脑脊液生物化学检测指标可能有助于血管性和退行性病变的鉴别诊断、提示疾病与危险因素的关系以及疾病的进展^[44]。

展望未来,联合运用临床医学、影像学、生物化学技术和病理学等检查手段,有助于进一步阐明皮质下缺血性血管性痴呆患者大脑-行为之间的关系;而纵向随访研究较横断面研究更能提供各因素之间因果关系的信息。

五、皮质下缺血性血管性痴呆的防治和预后

高龄、受教育程度低、腔隙性梗死、脑白质高信号严重程度和人种等均可能是皮质下缺血性血管性痴呆的危险因素。心血管健康研究显示,腔隙性梗死、脑白质高信号严重患者再发卒中的风险是轻型者的6.40倍,痴呆风险为11.00倍,死亡风险为4.60倍^[15]。前瞻性研究表明,进行控制血压等脑卒中一二级预防措施可减少新发脑白质高信号和降低认知损害的风险^[45,46]。未达痴呆标准的血管性认知障碍患者是未来发生痴呆的高危人群,属于预防的重点人群。由于这部分人群的痴呆进程既非线性又非单向性,即可能停留在现阶段甚至逆转,即使最终发展为痴呆其进程也可呈现曲折波动,因此,必须密切评价和观察这部分人群的认知状态,重视其脑的可塑性。

皮质下缺血性血管性痴呆的治疗包括对症治疗即改善认知和情感精神行为,以及减缓疾病进展两方面,临床研究的资料至今较少。钙拮抗剂尼莫地平是首先针对皮质下缺血性血管性痴呆进行疗效研究的药物,结果显示,它对认知功能有一定的改善作用但尚未达到显著疗效,更大规模的临床研究还在进行之中^[47]。N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断剂美金刚对缺血后谷氨酸介导的兴奋性神经毒性作用可能具有保护作用,两项安慰剂对照干预研究显示,其对轻至中度血管性痴呆认知有改善作用,亚组分析其对小血管病性痴呆的效果更为明显,治疗 6 个月后治疗组与安慰剂组阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-Cog)评分差异为 2.00 分($P = 0.002$),大血管性痴呆仅 0.93 分($P = 0.620$)。提示,美金刚对皮质下缺血性血管性痴呆的治疗可能有一定前景,但还需要更多的临床研究才能证实^[48]。研究也发现,胆碱酯酶抑制剂(ChEI)对血管性痴呆也有一定疗效,多奈哌齐的两项大型随机双盲临床试验结果显示,经过 24 周的治疗,多奈哌齐组对认知功能和总体神经功能的改善显著优于安慰剂组^[49]。一项卡巴拉汀的小型开放性临床研究显示,治疗 1 年后皮质下缺血性血管性痴呆患者反映执行能力的一项测验有轻微改善^[50];但另一项研究却未能显示其对皮质下缺血性血管性痴呆患者认知的改善作用^[51]。皮质下缺血性血管性痴呆患者抑郁、焦虑的治疗推荐应用 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)舍曲林和西酞普兰,三环类抗抑郁药物由于抗胆碱作用不适宜老年血管性痴呆患者。非经典抗精神病药物如利培酮和奥氮平对于激惹和异常行为有效,胆碱酯酶抑制剂也有助于改善这些症状^[7]。

六、结论

皮质下缺血性血管性痴呆是老年期认知损害常见类型之一,尽管病程多呈隐匿性,但采用对执行能力敏感的神经心理学测验,结合皮质下缺血性血管性痴呆的临床支持特征和影像学方法,使得临床早期识别已经成为可能。目前而言,脑卒中中的一级和二级预防是皮质下缺血性血管性痴呆最首要和合理的干预措施;展望未来,综合运用临床、病理、影像、生物化学等多种研究手段有助于进一步阐明皮质下缺血性血管性痴呆的病因和机制,而皮质下缺血性血管性痴呆的对因及对症治疗尚有待于大型随机双盲临床试验的证据。

参 考 文 献

- [1] Dubois MF, Hebert R. The incidence of vascular dementia in Canada: a comparison with Europe and East Asia. *Neuroepidemiology*, 2001, 20:179-187.
- [2] Brun A. The neuropathology of vascular dementia//Chiu E, Gustafson L, Ames D, et al. *Cerebrovascular disease and dementia*. London: Martin Dunitz, 2000: 69-76.
- [3] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*, 2000, 59:23-30.
- [4] Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13 Suppl 2:58-60.
- [5] Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, et al. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. *Stroke*, 1991, 22:993-996.
- [6] Román GC. Senile dementia of the Binswanger type: a vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*, 1987, 258:1782-1788.
- [7] Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurol Clin*, 2007, 25:717-740.
- [8] Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke*, 1995, 26:1293-1301.
- [9] Alex M, Baron EK, Goldenberg S, et al. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation*, 1962, 25:663-673.
- [10] Bertsch T, Mielke O, Holy S, et al. Homocysteine in cerebrovascular disease: an independent risk factor for subcortical vascular encephalopathy. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39:721-724.
- [11] Bruening R, Dichgans M, Berchtenbreiter C, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: decrease in regional cerebral blood volume in hyperintense subcortical lesions inversely correlates with disability and cognitive performance. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22:1268-1274.
- [12] Markus HS, Barley J, Lunt R, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism: a new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke*, 1995, 26:1329-1333.
- [13] Bronge L, Fernaeus SE, Blomberg M, et al. White matter lesions in Alzheimer patients are influenced by apolipoprotein E genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999, 10:89-96.
- [14] Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, et al. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke*, 1991, 22:1236-1241.
- [15] Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*, 1998, 55: 1217-1225.
- [16] Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1989, 20:850-852.
- [17] Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2002, 33:21-25.
- [18] Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1996, 27:1274-1282.
- [19] Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, 1994,

- 44:1246-1252.
- [20] Liao D, Cooper L, Cai J, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC study. *Neuroepidemiology*, 1997, 16:149-162.
- [21] Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone*, 2001, 3:40-51.
- [22] Ross GW, Petrovitch H, White LR, et al. Characterization of risk factors for vascular dementia: the Honolulu - Asia Aging Study. *Neurology*, 1999, 53:337-343.
- [23] Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2005, 229-230:57-63.
- [24] Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia: a clinical and imaging experience. *Arzneimittelforschung*, 1995, 45:371-385.
- [25] Jokinen H, Kalska H, Mantyla R, et al. White matter hyperintensities as a predictor of neuropsychological deficits post-stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76:1229-1233.
- [26] Tekin S, Cummings JL. Frontal - subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*, 2002, 53:647-654.
- [27] Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 1993, 50:873-880.
- [28] Aralasmak A, Ulmer JL, Kocak M, et al. Association, commissural, and projection pathways and their functional deficit reported in literature. *JCAT*, 2006, 30:695-715.
- [29] Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*, 1989, 39:349-354.
- [30] Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, et al. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*, 1992, 42:1966-1979.
- [31] Carrera E, Bogousslavsky J. The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes. *Neurology*, 2006, 66:1817-1823.
- [32] Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, 2004, 63:246-253.
- [33] Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, et al. Clinical features of MRI-defined subcortical vascular disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003, 17:236-242.
- [34] Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*, 2000, 55:1626-1635.
- [35] Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, 2005, 128(Pt 9):2034-2041.
- [36] Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 2005, 36:56-61.
- [37] van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*, 2005, 36:2116-2120.
- [38] Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001, 57:2229-2235.
- [39] Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, et al. Volumetric MRI predictors rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*, 2002, 59:867-873.
- [40] Mungas D, Harvey D, Reed BR, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology*, 2005, 65:565-571.
- [41] Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol*, 2008, 63:72-80.
- [42] Chen TF, Lin CC, Chen YF, et al. Diffusion tensor changes in patients with amnesic mild cognitive impairment and various dementias. *Psychiatry Res*, 2009, 173:15-21.
- [43] O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:441-447.
- [44] Wallin A, Sjogren M. Cerebrospinal fluid cytoskeleton proteins in patients with subcortical white - matter dementia. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122:1937-1949.
- [45] Birkenhager WH, Forette F, Seux ML, et al. Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Intern Med*, 2001, 161:152-156.
- [46] Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*, 2005, 112:1644-1650.
- [47] Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi - Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci*, 2000, 175:124-134.
- [48] Mobius HJ, Stoffler A. New approaches to clinical trials in vascular dementia: memantine in small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13 Suppl 2:61-66.
- [49] Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 20:338-344.
- [50] Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up. *Eur J Neurol*, 2001, 8:361-362.
- [51] Mok V, Wong A, Ho S, et al. Rivastigmine in Chinese patients with subcortical vascular dementia. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2007, 3:943-948.

(收稿日期:2010-04-28)

《中国现代神经疾病杂志》投稿须知

为方便广大作者投稿,避免纸质稿件在退修及修回过程中遗失,本刊现改用电子邮件投稿形式,作者在发送电子稿件的同时请一并注明Email地址、联系电话以及详细联系地址备用。本刊Email地址:xdsjbbz@263.net.cn。单位介绍信请注明对稿件的评审意见,以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等内容,通过邮局寄到编辑部。来稿需付稿件处理费30元,经邮局汇款。本刊将使用Email发送修改稿,并及时提供稿件的处理情况,请各位作者注意查询。