

· 标准与讨论 ·

脑小血管病的诊治专家共识

脑小血管病诊治专家共识组

随着人口老龄化的加速和脑血管疾病的危险因素的高发,脑小血管病(cerebral small vessel diseases, CSVD)日益增多。同时,随着神经影像学技术的普及和广泛应用,大量的CSVD被识别和发现。虽然,近年来国内外对CSVD的病因、发病机制、临床和影像学特点、诊断及治疗的研究取得了很大进步^[1-2],但规范化的诊断标准还缺乏,高级别的临床研究证据亦不多,使得日常医疗实践中对CSVD的诊断和治疗水平不高,不规范的诊断和治疗比比皆是,甚至一定程度上加重了疾病的社会和经济负担。为此,《中华内科杂志》编委会组织国内部分神经科、影像科专家编写了《脑小血管病诊治专家共识》,对CSVD的定义和概念、流行病学、病理和发病机制、临床和影像学表现及防治予以介绍,以期提高相关专业领域医务人员对CSVD的认识和诊治水平。

一、概述

脑小血管指脑的小的穿支动脉和小动脉(直径40~200 μm)、毛细血管及小静脉,它们构成了脑组织血供的基本单位,对脑功能的维持起着重要作用。CSVD泛指上述小血管的各种病变所导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征^[1]。由于病理学资料难以获得,习惯上多指小的穿支动脉和小动脉病变所导致的临床和影像学表现。

CSVD主要以卒中(深部小梗死、脑出血)、认知和情感障碍及总体功能下降为突出的临床表现,影像学上则突出表现为腔隙性梗死(lacunar infarction, LI)、腔隙(lacune)、脑白质病变(white matter lesion, WML)、血管周围间隙扩大及脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)等^[1-3]。

经过半个多世纪的演变,临床、影像学或病理学研究对LI有着不同的概念和定义^[4,5],比较混乱,应注意区分:(1)腔隙源于病理学描述,原指脑内小的空腔,不含病因学意义,以后则被推测由小动脉闭塞所致。影像学所见的腔隙,是指直径3~15 mm的囊性病灶,多数是由梗死病灶演变而来。影像学的LI指直径3~20 mm的磁共振(MRI)弥散加权成像上为高信号的病灶。(2)影像学所见的LI或腔隙均可伴随或不伴随有相关的临床表现,后者亦被称为“静息性”。多数腔隙病灶为“静息性”。(3)腔隙综合征(lacunar syndrome)是症状学概念,指与皮质下或脑干的小的病变相关的特定症状和体征。若其与相应部位的LI相关,则称为腔隙性缺血性卒中(lacunar ischemic stroke)^[6]。(4)因病

因、发病机制、临床表现与影像学所见有相当的不一致,故有研究者提出为避免腔隙性梗死概念中所含的病因推测(小血管病性),建议用“深部小梗死”、“皮质下小梗死”等无病因推测的描述性术语,值得借鉴。

虽然遗传性及免疫性CSVD也很重要,但本共识着重讨论常见的散发性CSVD相关内容。

二、脑小血管病的流行病学

有关CSVD的流行病学数据,主要来自队列研究和社区人群调查。采用OCSF分类方法^[7],国内4个城市的调查显示,腔隙性者占缺血性卒中的42.3%^[8],高于许多国际研究报告的25%~30%。采用TOAST分型^[9]缺血性卒中病因分类,2007—2008年中国国家卒中登记的住院患者中,小动脉闭塞型(small-artery occlusion, SAO)占17.2%^[10],而国际研究报告约占25%。

腔隙非常常见,患病率是有症状者的5~6倍。依据不同研究人群和检查方法,其老年人群的罹患率为8%~28%,发生率为2%~3%^[6]。影像学所见的WML和CMB非常常见,如WML在社区老年人群的罹患率约为50%~98%,在卒中患者为67%~98%,在阿尔茨海默病(AD)患者中亦高达28.9%~100%^[2]。在无认知功能损害的健康老人群,CMB罹患率为11%~25%^[11]。

在众多CSVD的危险因素中,年龄和高血压是最为明确的危险因素,糖尿病、吸烟、酗酒、高胆固醇血症、卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)史等亦是危险因素^[2]。除少数单基因遗传性者外,多数CSVD为散发性。

三、脑小血管病的病理

(一)血管的病理改变^[14]

1. 小动脉硬化(Arteriolosclerosis):最常见的病理改变包括微粥样硬化斑(microatheroma)、脂质玻璃样变性、纤维素样坏死及微动脉瘤。脑深部白质出血、微血管迂曲、毛细血管密度减少。

2. 其他:脑淀粉样血管病(CAA)、常染色体显性遗传性脑小血管病伴皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)或其他单基因遗传性CSVD、炎性血管病、线粒体脑肌病和Fabry病等其他特殊类型CSVD则各有不同的病理特征。

(二)脑组织的病理改变^[14]

1. 腔隙:常为多个病灶(2~5个),主要分布在豆状核、丘脑、额叶脑白质、脑桥、底节、内囊和尾状核。有症状LI的病灶多位于豆纹动脉支配区的内囊和豆状核。

2. WML:肉眼观为局灶或融合成片的轻微脱色或软化。显微镜下,病变区域存在多种类型改变:(1)灶性脑白质脱

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.030

通信作者:李焰生,上海交通大学医学院附属仁济医院神经科,200127 Email:llyians@hotmail.com

髓鞘,神经纤维密度减少,常常从脑室旁向皮质延伸,U形纤维常不受累;(2)多灶性脑白质微梗死,微梗死平均直径 0.2~2.9 mm,镜下微灶性组织细胞数量减少或呈腔状,细胞坏死,胶质细胞增生。

3. CMB:依病变的新旧,血管周围可见新鲜红细胞,或含铁血黄素颗粒沉积,或为吞噬含铁血黄素的巨噬细胞。高血压相关者主要见于底节、丘脑、脑干和小脑,而 CAA 相关者主要位于皮质软脑膜、皮质及灰白质交界处,多在脑叶。

4. 血管周围间隙扩大:常与腔隙和 WML 合并存在,是 CSVD 的病理特征之一。

四、脑小血管病的发病机制

CSVD 的发病机制包含下列:(1)脑小血管结构损伤的发生机制;(2)CSVD 导致脑实质损伤的发病机制;(3)脑实质损伤导致相关临床症状的发生机制。目前对上述 3 个方面的机制研究均不充分。

脑小血管具有的重要功能:(1)血液运输管道作用;(2)脑血流调节功能;(3)血脑屏障功能;(4)由血管内皮细胞、血管周围细胞、神经元及神经胶质细胞构成的神经血管单元,在结构上和功能上维持大脑微环境的稳定^[12];(5)脑小血管管壁是细胞间液及可溶性物质(包括 β 淀粉样物质)回流的重要途径。因此,目前推测脑小血管病变可破坏上述多种功能,经多种机制导致脑实质损伤。

CSVD 患者的认知功能损害以执行功能障碍为突出,其发病机制主要有前额叶-皮质下环路受损学说和长联络纤维受损学说。双侧额叶和脑室旁的投射纤维(丘脑皮质投射区、下行运动束)和联络纤维(胼胝体、上额枕束、短联络纤维)的损害与步态异常有关。扣带回、前放射冠和上额枕束均参与排尿控制,其损害可致尿失禁。

五、脑小血管病的临床表现

1. 卒中:CSVD 的急性神经功能损害表现为(缺血性和出血性)卒中。LI 最常见的临床表现为腔隙综合征,包括纯运动性偏瘫、纯感觉性卒中、感觉运动性卒中、共济失调性轻偏瘫及构音障碍手笨拙综合征等。但腔隙综合征并非与病变类型及部位一致,也不能提示发病机制,需要与其他病因导致的梗死相鉴别。CSVD 导致者易伴随多发腔隙和较重的 WML,而动脉粥样硬化导致者多为单个较大病灶且不伴明显的 WML。与大的脑梗死及皮质脑梗死相比,LI 的神经功能缺损相对较轻,预后较好^[13-14]。多个研究显示腔隙、WML 及 CMB 均会增加缺血性卒中及出血性卒中的风险^[15-17]。

2. 认知和情感表现:CSVD 患者表现有慢性或隐匿进展的认知、人格、情感及行为障碍。CSVD 是血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的主要原因^[12],不仅导致未达痴呆严重程度的血管性轻度认知障碍(vascular mild cognitive impairment, VaMCI)^[12],也可占血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的 36%~67%^[18]。注意和执行功能障碍是其主要的认知损害特征,符合典型的皮质下损害表现,而记忆功能受累相对较轻且再认功能相对保留。研究显

示,基线严重及快速进展的 WML,均与注意和执行功能损害密切相关,是痴呆和认知障碍的独立危险因素^[19]。

CSVD 患者容易出现情感、行为和人格障碍,表现为淡漠、激惹及所谓血管性抑郁(vascular depression)。

3. 其他:CSVD 患者易有步态异常、易跌倒及排尿异常。患者的血管性帕金森综合征表现为步态障碍(额叶步态)、跌倒、动作缓慢、碎步、步基增宽、无明显震颤及强直^[20]。WML 与认知功能、步态、情感及排尿障碍密切相关,是老年人群功能残疾的重要影像学相关因素。白质疏松和残障研究(LADIS)显示,在 600 多例有 WML 的老年人中,基线时 WML 程度为轻、中或重度者,1 年后发生功能残疾的比例分别为 9%、15% 和 26%,严重 WML 者的残疾和死亡风险是轻者的 2 倍^[20]。

六、脑小血管病的影像学表现

1. WML:呈现为深部白质或脑室旁的边界模糊的低密度灶。在 MRI 上为 T₁ 等或偏低信号、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)和 T₂ 高信号的病灶。由于 MRI 的普及,临床亦常用“白质高信号”(white matter hyperintensity, WMH),与 WML 等同。可按照累及范围大小,对 WML 予以程度分级。

2. 腔隙及 LI:腔隙呈脑脊液样信号特征(全部序列均为水信号),多位于皮质-皮质下、底节区、丘脑、脑干和小脑,要注意与扩大的血管周围间隙相鉴别^[21]。腔隙性脑梗死好发部位与腔隙基本一致,在 MRI 上表现为 T₁ 低信号、T₂ 和弥散加权成像(DWI)高信号灶,后期部分演变为腔隙灶,也可变为脑白质病变或消失^[1]。

3. CMB:CMB 是 MRI 的 T₂ 梯度回波序列或磁敏感加权成像序列上黑色信号病灶,圆形或卵圆形,无周围水肿现象。应除外软脑膜血管、铁或钙沉积、外伤性弥漫轴索损伤或其他类似信号结构^[1,22]。其检出率与序列参数及判别标准有关。

4. 血管周围间隙扩大:血管周围间隙扩大在 MRI 上,表现为边界清晰、圆形或卵圆形或线状的结构,最大径 < 3 mm,呈 T₁ 低信号、T₂ 高信号、FLAIR 低信号,类似脑脊液,多位于穿支动脉供血区,且常与之伴行。

七、脑小血管病的临床诊断

1. 对 CSVD 导致的 LI 或出血导致的卒中,应遵循我国的卒中诊断标准,在结合临床表现和影像学检查的基础上规范化诊断。MRI 检查应是影像学检查的首选。

2. 对 CSVD 导致的认知功能损害,应遵循相关的 VCI 诊断标准^[12]进行诊断,同时注意排除其他疾病。推荐使用对皮质下损害敏感的蒙特利尔认知评估量表进行认知筛查。对 CSVD 导致的抑郁症状,应仔细问诊全面评估,按照规范的抑郁障碍诊断标准进行诊断,并使用相关量表进行严重程度评估。对 CSVD 导致的步态和排尿障碍及锥体外系症状,要仔细分析,在有充分影像学证据支持且排除其他重要疾病后方可诊断。要注意,头胀、昏沉不清、失眠、全身不适、疲乏等并非 CSVD 的特征表现,即使影像学检查发现有轻度病变(如轻度的 WML、个别腔隙或轻度血管周围间隙扩

大),亦不能做出 CSVD 的临床诊断。

3. CSVD 的影像学诊断:尽管 WML、LI 和(或)腔隙、CMB 及血管周围间隙扩大被公认为 CSVD 的影像学标志,但在用于诊断时需注意:(1)4 种影像学标志并非 CSVD 之特有表现,也可见于多种中枢神经系统疾病,如脱髓鞘病变导致的 WML 及动脉粥样硬化性深部小梗死等;(2)4 种影像学标志的任何一个诊断特异性均低,但多个同时存在则能极大地提高诊断特异性;(3)4 种影像学标志均随年龄增长而显著增加,在正常老年人和有临床意义的 CSVD 患者间并无严重程度的绝对界限,因此诊断必须结合临床表现,避免过度泛化。

CT 检查对 CSVD 的诊断敏感性和特异性均低,故不推荐作为首选检查,更不能将 CT 所见的所有低密度灶统称为“多发性腔梗”。在有关影像学研究中,应对方法学予以详细描述,并保持随访前后判定标准的一致。是否可以将 CSVD 的影像学表现作为评估 CSVD 进展或治疗干预的标志值得进一步研究。

八、脑小血管病的治疗

(一) 卒中的治疗

1. CSVD 导致的缺血性卒中的急性期治疗与其他病因所致者的治疗原则一致,仍然以综合全面支持、卒中单元、静脉溶栓和阿司匹林治疗为主,临床应用中必须遵循国内外指南的相关要求。虽有研究发现严重 WML 和 CMB 及多发性 LI 是溶栓后出血的独立危险因素,但不是溶栓治疗的禁忌。

2. 虽然专门针对 CSVD 患者的卒中二级预防的试验证据很少,但临床经验及多项临床试验的亚组分析显示,依然需要采取降压、抗栓和他汀类药物为主的干预措施。

高血压是 CSVD 的最重要危险因素,降压治疗能有效预防卒中复发及认知功能衰退^[12]。对脑梗死患者,无论有无高血压病史,均应按照指南推荐予以降压治疗^[23]。降压药物的选择应综合考虑药物的作用机制和患者的个体情况。钙离子拮抗剂具有降压显著及减少血压变异性和抗动脉粥样硬化等特点,适合使用。

抗血小板治疗应以阿司匹林单药治疗为主,也可选用氯吡格雷和西洛他唑。近期发表的皮质下小梗死的二级预防(SPS3)研究^[24]结果显示长期联合抗血小板治疗会增加出血危险^[23]。

他汀类药物除降低胆固醇外,还兼备改善内皮功能、抗炎或神经保护作用,同样适用于 CSVD 患者。卒中二级预防试验的亚组分析发现,强化降脂治疗也能有效减少小血管病患者的卒中复发^[25]。

若 CSVD 患者同时合并动脉粥样硬化或心房颤动,治疗与动脉粥样硬化性或心源性卒中的二级预防措施一致,但应注意这些患者接受抗栓及强化他汀类药物治疗有轻度增加出血的危险。

(二) 认知和情感障碍的治疗

已经开展的多个胆碱酯酶抑制剂治疗 VaD 的临床试验,显示其能一定程度地改善患者的认知功能,对小血管性

痴呆可能也有一定疗效^[26]。美金刚对轻中度 VaD 的干预研究的亚组分析表明其对小血管性痴呆的效果可能较好^[27]。一项针对小血管性痴呆的随机双盲试验显示尼莫地平能有效延缓认知功能的衰退,且治疗者的退出率和心脑血管事件发生率更低^[28]。

最新研究提示,胆碱酯酶抑制剂和美金刚均能有效地改善 VCI 患者的抑郁、焦虑、淡漠及精神症状。5-羟色胺再摄取抑制剂对改善患者的抑郁焦虑症状也可能有效。三环类抗抑郁剂因有抗胆碱作用而不宜使用。非典型抗精神病药物可控制多种精神症状,但不宜长期使用。

(三) WML 和 CMB 的治疗

目前,还缺乏生活方式改变及药物治疗延缓 WML 进展的令人信服的证据。对 1300 余例高血压合并 WML 患者随访 4 年,发现接受降压治疗者较未治疗者的 WML 进展延缓^[29]。有研究显示血管紧张素转换酶抑制剂及他汀类药物治疗可能会减慢 WML 的进展^[30],需大规模临床试验证实。

迄今为止,CMB 是否是临床治疗的靶点或仅是 CSVD 的影像学标志尚不得而知。最新的研究提示 CMB 的进展与血压变异性相关^[31],值得进一步研究。

(四) 其他

严格控制各种血管性危险因素、纠正不良生活方式、积极治疗合并的临床血管病(如冠状动脉疾病、慢性肾病、心房颤动、周围动脉病),可以有效地延缓 CSVD 的进展,对防治 CSVD 患者的卒中及 VCI 有益^[3,12]。

由于缺乏有效的证据支持,不推荐对患者常规进行益智类、活血化痰、神经营养、改善微循环、抗氧化剂及 B 族维生素等多种药物治疗。

九、展望

CSVD 非常常见,不仅导致卒中,同时明显地影响患者的认知、情感、步态和日常生活能力,是重要的健康问题。我国不仅这类患者很多,而且由于诊断和治疗的不规范,导致疾病负担进一步加重。因此,各级医务人员应提高对之认识并不断提高诊治水平。

要围绕 CSVD 的病理生理机制、危险因素识别、临床和影像学诊断标准、治疗证据等,积极开展各种临床和基础研究。目前,特别需要尽快统一定义和分类,建立临床与影像学结合的可行的诊断标准,并在此基础上开展多种预防和临床治疗试验。

专家共识组成员(按姓氏汉语拼音排列):陈康宁(第三军医大学附属西南医院神经内科);付建辉(复旦大学附属华山医院神经内科);高培毅(首都医科大学附属北京天坛医院影像科);高山(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经内科);耿煜(浙江省医院神经内科);胡学强(中山大学附属第三医院神经内科);李焰生(上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科);潘小平(广州市第一医院神经内科);王柠(福建医科大学附属第一医院神经内科);王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科);吴冰(北京军区总医院放射科);徐安定(暨南大学第一医院神经内科);徐群(上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科);徐运(南京大学附属鼓楼医院神经内科);曾进胜(中山大学附属第一医院神经内科);张微微(北京军区总医院神经

科);张在强(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科);赵钢(第四军医大学 西京医院神经内科);朱以诚(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*, 2013,12:483-497.
- [2] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke*, 2012,7:36-46.
- [3] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 2010,9:689-701.
- [4] Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, et al. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans--a systematic review. *Brain Pathol*, 2012,22:583-591.
- [5] Wardlaw JM. What is a lacune?. *Stroke*, 2008,39:2921-2922.
- [6] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013,44:2064-2089.
- [7] Bamford J, Sandercock P, Jones L, et al. The natural history of lacunar infarction; the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 1987,18:545-551.
- [8] Wu B, Lin S, Hao Z, et al. Proportion, risk factors and outcome of lacunar infarction: a hospital-based study in a Chinese population. *Cerebrovasc Dis*, 2010,29:181-187.
- [9] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993,24:35-41.
- [10] Xu J, Liu L, Wang Y, et al. TOAST subtypes: its influence upon doctors' decisions of antihypertensive prescription at discharge for ischemic stroke patients. *Patient Prefer Adherence*, 2012,6:911-914.
- [11] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2011,42:656-661.
- [12] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011,42:2672-2713.
- [13] Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2007,6:611-619.
- [14] Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother*, 2009,9:179-196.
- [15] Fu JH, Chen YK, Chen XY, et al. Coexisting small vessel disease predicts poor long-term outcome in stroke patients with intracranial large artery atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*, 2010,30:433-439.
- [16] DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010,341:c3666.
- [17] Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*, 2010,41:1222-1228.
- [18] Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci*, 2006,248:185-191.
- [19] Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone*, 2001,3:40-51.
- [20] LADIS Study Group. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease?. *Cerebrovasc Dis*, 2011,32:577-588.
- [21] Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, et al. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke*, 2011,42:1140-1145.
- [22] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*, 2009,8:165-174.
- [23] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011,42:227-276.
- [24] SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*, 2012,367:817-825.
- [25] Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*, 2008,70(24 Pt 2):2364-2370.
- [26] Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 2007,6:782-792.
- [27] Möbius HJ, Stöfler A. New approaches to clinical trials in vascular dementia: memantine in small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*, 2002,13 Suppl 2:61-66.
- [28] Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*, 2005,36:619-624.
- [29] Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*, 2011,123:266-273.
- [30] 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*, 2005,11:1644-1650.
- [31] Liu W, Liu R, Sun W, et al. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke*, 2012,43:2916-2922.

(收稿日期:2013-07-11)

(本文编辑:丁云秋)