

脑微出血数量及分布对认知的影响

许康,杜远敏,李清

摘要 脑微出血(CMBs)是脑小血管病的一种重要的影像学表现,CMBs常见于高血压、缺血性或出血性卒中、创伤、血管性认知障碍(VCI)、阿尔茨海默病(AD)、脑淀粉样血管病(CAA)等及健康老年人。较高的CMBs数量和特定区域的分布对认知功能具有负面影响。本文将对CMBs数量、分布与认知损害的相关性及其机制进行综述。

关键词 脑微出血;脑小血管病;认知;数量;分布

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201260

本文引用格式:许康,杜远敏,李清.脑微出血数量及分布对认知的影响[J].神经损伤与功能重建,2021,16(6):347-349,358.

作者单位

武汉脑科医院神经
内科

武汉 430000

收稿日期

2020-12-26

通讯作者

许康

yyxuch@163.com

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是指敏感加权成像或GRE-T₂*序列上边界清晰、均匀、直径<10 mm(多为2~5 mm)的圆形或卵圆形低信号灶。在组织病理学上对应于临近小血管的含铁血黄素沉积的区域,是小血管血液成分外渗被血管周围巨噬细胞吞噬聚集而形成^[1]。CMBs是脑小血管病的重要影像学表现和诊断标志。

CMBs常见于高血压、缺血性或出血性卒中、创伤、血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)等及健康老年人。CMBs存在于5%的一般人群,16%~32%的AD患者和35%~85%的VCI患者中^[2]。CMBs的患病率随着年龄的增长而增加,在60~69岁、70~79岁及80岁以上年龄段的患病率分别为11%、22%和39%^[3]。CMBs与认知下降或痴呆有关。不同的病因可导致CMBs分布差异及相应特征性的病理改变,从而导致特定的认知域或总体认知的损害。此外,认知的损害还与CMBs的数量负荷相关。

1 CMBs检测及评估方法

MRI对CMBs分布和数量的评估,通常采用视觉评分系统和自动或半自动的脑成像分析方法。微出血解剖评分量表(microbleed anatomic rating scale, MARS)和脑观察评分量表(brain observer microBleed scale, BOMBS)是目前应用最广泛的视觉评分系统。MARS将CMBs的位置分为脑叶、深部和小脑幕下^[4-5]。脑叶区域包括皮质和皮质下白质(包括脑室周围白质);深部区域包括深部白质(胼胝体,内囊,外囊和最外囊),深部灰质核团(基底神经节和丘脑);幕下结构包括脑干和小脑^[6];混合区域包括脑叶和非脑叶区域(深部/幕下)。BOMBS将CMBs位置分为大脑皮质/灰白质连接、皮质下白质、基底节灰质、内囊和外囊、丘脑、脑干和小脑。

按照视觉评分系统方法进行CMBs数量和解剖部位分层研究,能够更精确了解CMBs与认知之间的关系,并且能够从病因病理的角度揭示其内在的联系。

2 CMBs的数量对认知的影响

CMBs的负荷数量对认知的影响存在差异。较高的CMBs数量负荷对认知的影响更显著。由于各项研究之间往往存在多种因素的差异,目前对于可引起认知下降的CMBs数量并无统一结论。基于社区人群的鹿特丹研究发现,无论CMBs的位置分布如何,当CMBs总数≥5个才与认知功能下降显著相关,而1~4个CMBs无论分布位置如何,对各项认知功能均无显著影响^[7]。一项流行病学研究表明,至少存在≥2个CMBs病灶才能表现出对认知的负面影响^[8]。另一项纵向研究显示,拥有≥3个CMBs的参与者的总体认知功能、记忆力和处理速度显著下降^[9]。对于有症状的小血管疾病患者的分层研究显示,CMBs数量与执行功能有弱相关性($r=0.22$, $P=0.022$),且主要是受前十分位的CMBs计数(≥9)的影响;如果不包括前十分位,CMBs和执行功能之间没有相关性($r=0.03$, $P=0.77$)。在有症状的小血管疾病中,CMBs数量与执行功能障碍的相关性似乎存在一个阈值效应^[10]。

CMBs与认知的相关性目前有2种观点。一是CMBs直接引起脑组织的局灶性损伤和周围组织伴随的微结构损伤(如微梗死或胶质增生)。它们可能破坏对认知至关重要的功能性皮质和皮质下结构,最终导致神经网络的损伤和独特的认知域受损^[11]。弥散张量成像研究发现CMBs与白质超微结构损伤相关^[12]。另一种观点认为CMBs是小血管病理严重程度的一种标志,本身对于认知并无独立影响^[10]。CMBs是脑小血管病的常见病理类型之一,其他还包括腔隙性脑梗死、脑白质高信号、血管间隙增宽、脑萎缩等。CMBs与其他脑小血管病影像表现病密切相关。检出CMBs的受试者有更高的

腔隙数目和更严重的白质高信号^[1]。脑深部CMBs的数量随着腔隙性梗死严重程度的增加而增加^[13],CMBs可在一定程度上反映脑小血管病的严重程度。但即使调整了脑小血管病其他影像学标志后,CMBs仍然显示出对认知具有的独立影响。所以,CMBs既是小血管病理严重程度的一种标志,如果达到一定数量,其本身也对认知有独立的影响。CMBs可以独立的或协同其他CSVD对认知功能产生负面的影响。一项纳入普通人群的荟萃分析数据显示,CMBs、白质高信号和静息性脑梗死与全因痴呆风险和AD风险增加相关^[14]。

3 CMBs的分布与相关病因病理

3.1 脑叶CMBs的病因病理

CMBs的临床特征和病理特征因其分布部位不同而不同,CMBs的分布部位则与CMBs的病因有关。与CMBs相关的危险因素包括年龄增长、APOE的ε4等位基因、高血压、脑卒中病史、血管性痴呆、CAA、AD及肾功能不良、血脂异常、吸烟和大量饮酒等^[15-17]。高尿酸、高同型半胱氨酸、糖尿病、脑卒中病史、高胆固醇血症和高血压可能是急性脑梗死患者发生CMBs的独立危险因素^[18]。高血压和CAA是CMBs的最主要的危险因素。CAA的特征为β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)逐渐沉积在大脑皮质和皮质软脑膜的小动脉,微动脉的中膜和外膜以及毛细血管,造成血管壁损伤、微动脉瘤形成或管腔闭塞,是脑叶CMBs、脑叶出血和皮质微梗死的常见病因。由于Aβ主要分布在脑叶部位,因此CAA主要与脑叶部位CMBs有关^[17,19]。

基于普通人群的研究数据显示,Aβ与脑叶CMBs负荷呈正相关,与深部CMBs无关^[20,21]。Aβ的脑内沉积是AD与CAA共同病理特征。CAA病理改变在普通老年人群中为10%~30%^[22],而在AD病例中高达90%^[23]。CAA病理是AD患者脑叶CMBs的危险因素和病理基础^[24],AD患者中绝大多数CMBs(92%)也位于脑叶^[25]。APOE的ε4等位基因被认为是Aβ脑内沉积的风险基因^[26],与严格呈脑叶分布的CMBs也存在关联。

在经组织病理学证实的CAA患者中,CMBs的患病率为100%^[27],这些患者存在CAA相关的血脑屏障渗漏且与CMBs相关^[28]。最新一项研究从冷冻的人脑顶叶皮质样本中浓缩微血管的定量生化分析数据表明,从具有实质性CAA和AD的个体中提取的微血管含有更多的Aβ和BACE1(一种产生Aβ的蛋白质),而含有较少的ABCB1和中性溶酶(与Aβ清除有关的2种蛋白质),证明脑微血管细胞功能障碍的模式促进了CAA和AD的病理和症状^[29]。有必要进一步研究以证实其与CMBs之间是否存在关联。

3.2 深部和混合型CMBs的病因病理

高血压相关的动脉硬化病理,主要表现为动脉纤维素样坏死和脂质玻璃样变,常见缺血和出血(包括CMBs)2种临床转归。因其主要影响基底节区、丘脑和幕下穿支小动脉,主要与脑深部和幕下CMBs有关。高血压也是AD和CAA的危险因素。高血压可引起毛细血管稀疏、血脑屏障破坏、神经血管解耦联及CMBs^[30],由此引起脑组织缺血和淀粉样蛋白清除障碍。10%的

老年人和35%的AD患者中存在高血压性小动脉硬化^[31],50%的CAA患者伴有高血压^[32]。因此,高血压不仅增加深部和混合区域的CMBs风险,也可增加脑叶性CMBs风险。混合型CMBs包括脑叶和非脑叶(深部/幕下)区域出现CMBs,往往同时存在高血压病理和CAA病理。

4 CMBs的分布对认知的影响

CMBs对认知的影响因其分布部位和相应的病理机制不同而有所不同。大量研究表明,包括脑叶或深部、幕下各个部位的CMBs均与认知损害有关。但也有文献报道了不一致的结果。推测其原因可能是由于各项研究的样本人群、检测环节各种因素的差异、统计分析对于混杂因素的控制及是否依CMBs数量进行分层研究等因素对研究结果的影响。

研究显示,相应脑区CMBs与特定的认知域功能损害相关。来自中国北方3个中心的983例50岁以上无卒中和TIA的高血压患者,严格的脑叶CMBs及深部或幕下CMBs均与轻度认知障碍相关^[33]。脑叶型CMBs与总体认知、执行功能和信息处理速度及视觉空间执行功能和记忆缺陷相关^[1,34,35],与CAA病理在认知障碍中的作用一致。脑叶(尤其是颞叶和额叶)CMBs不仅与客观认知障碍有关,而且还与主观认知障碍、主观记忆障碍和主观执行障碍有关,而脑干、小脑与任何认知指标均无相关性^[36]。脑叶CMBs相关的皮质和皮质下通路的结构和功能完整性破坏,可能是引起其相应认知域受损的结构基础。

一项研究对524例具有血管危险因素的受试者进行了中位数7.5年随访,在多变量分析中,总体CMBs(未进行CMBs数量分层)的存在与发生全因痴呆的风险增加无关。多个CMBs(≥2个)混合型(脑叶和深部)CMBs与全因性痴呆风险增加有关,而严格意义上的脑叶CMBs与任何痴呆均无关联^[37]。另有一项报道也显示总体认知功能障碍与脑叶型CMBs无关,而与深部/混合型CMBs相关。作者认为痴呆的高风险主要发生在深部和混合型CMBs人群,而与严格脑叶型CMBs人群之间没有相关性^[6]。对于脑叶型CMBs与认知损害的相关性研究结果存在矛盾的原因,推测另有一种可能的原因是,引起脑叶型CMBs的主要疾病CAA或AD由于同时存在包括CMBs在内的多种病理改变,如Aβ沉积和(或)Tau蛋白病理及皮质微梗死、低灌注等引起细胞代谢和功能障碍对认知的综合影响,在某些研究人群中可能使CMBs对认知的独立作用不显著。

尽管多项研究未能发现幕下CMBs与认知的相关性,但是也有不同的报道,如PROSPER研究,纳入年龄在70~82岁的439例患有血管疾病或血管病高危人群,发现小脑幕下CMBs患者日常生活活动力量表和图片文字学习测试得分较低^[38]。

文献报道最为一致的是混合型CMBs与认知下降的相关性,提示脑皮质和皮质下结构同时受累可能对认知的损害表现更为明显。研究显示,混合型CMBs与记忆、抽象思维、视觉空间和执行功能等多项认知域下降有关。混合型CMBs患者的腔隙、白质高信号和CMBs负担更重,且存在混合病理的可能性更高^[39,40]。深部或混合型较高CMBs负荷通过对皮质-黑质纹状体

和丘脑-皮质通路结构和功能的损害而导致认知功能下降^[1]。还有研究显示,混合型CMBs与较小的全脑皮质厚度及额叶、顶叶、枕叶和边缘皮质厚度相关,同时与脑干和海马体各亚区体积减小相关^[41]。因此,混合型CMBs相关的皮质-皮质下萎缩可能也是导致认知受损的机制之一。

新近一项荟萃分析,纳入8595例无卒中病史者[平均年龄(66.7±5.6)岁],数据显示,东方人群的深部/幕下或混合型CMBs高于西方人群,具有较多的深部/幕下或混合型CMBs数量。因此CMBs分布可能存在种族的差异性^[42]。

5 展望

近年来研究证实,较高的CMBs数量和特定区域的分布对认知功能具有负面影响。采用MRI检出的CMBs可作为临床相关疾病潜在病理的影像标志,有利于疾病严重程度和发展阶段以及与认知下降相关性的评估,同时可针对不同的病因进行干预,从而减缓疾病发展和对认知的损害过程。

参考文献

- [1] Chung CP, Chou KH, Chen WT, et al. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2016, 47: 2497-2502.
- [2] Chung CP, Chou KH, Chen WT, et al. Location of cerebral microbleeds and their association with carotid intima-media thickness: a community-based study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 12058.
- [3] Graff-Radford J, Botha H, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleeds: Prevalence and relationship to amyloid burden[J]. *Neurology*, 2019, 92: e253-e262.
- [4] Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. *Neurology*, 2009, 73: 1759-1766.
- [5] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS)[J]. *Stroke*, 2009, 40: 94-99.
- [6] Yingzhe Wanga, Yanfeng Jiangb, Chen Suod, et al. Deep/mixed cerebral microbleeds are associated with cognitive dysfunction through thalamocortical connectivity disruption: The Taizhou Imaging Study[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101749.
- [7] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline and dementia: the Rotterdam Study[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 934-943.
- [8] Hilal S, Saini M, Tan CS, et al. Cerebral Microbleeds and Cognition The Epidemiology of Dementia in Singapore Study[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28: 106-112.
- [9] Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community[J]. *Neurology*, 2017, 88: 2089-2097.
- [10] Bhavini Patel, Andrew J Lawrence, Ai Wern Chung, et al. Cerebral Microbleeds and Cognition in Patients With Symptomatic Small Vessel Disease[J]. *Stroke*, 2013, 44: 356-361.
- [11] Aleksandra M Pavlovic, Tatjana Pekmezovic, Jasna Zidverc Trajkovic, et al. Increased Risk of Cognitive Impairment and More Severe Brain Lesions in Hypertensive Compared to Non-Hypertensive Patients With Cerebral Small Vessel Disease[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20: 1260-1265.
- [12] Bhavini Patel, Andrew J Lawrence, Ai Wern Chung, et al. Cerebral Microbleeds and Cognition in Patients With Symptomatic Small Vessel Disease[J]. *Stroke*, 2013, 44: 356-361.
- [13] Zhongbao Gao, Yongzhi Zhai, Xingli Zhao, et al. Deep cerebral microbleeds are associated with the severity of lacunar infarcts and

hypertension: A retrospective analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e11031.

[14] Daniel Bos, Frank J Wolters, Sirwan K L Darweesh, et al. Cerebral Small Vessel Disease and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Evidence[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14: 1482-1492.

[15] Changqing Zhang, Zixiao Li, Yilong Wang, et al. Risk factors of cerebral microbleeds in strictly deep or lobar brain regions differed[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24: 24-30.

[16] Jie Ding, Sigurdur Sigurdsson, Melissa Garcia, 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: 682-688.

[17] Sara Shams, Tobias Granberg, Juha Martola, et al. Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36: 621-628.

[18] 湛彦强, 许峰, 邢变枝, 等. 急性脑梗死患者脑微出血的危险因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 65-67, 71.

[19] Park JH, Seo SW, Kim C, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: in vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73: 584-593.

[20] Graff-Radford J, Botha H, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleeds Prevalence and relationship to amyloid burden[J]. *Neurology*, 2019, 92: e253-e262.

[21] Gianvincenzo Sparacia, Francesco Agnello, Giuseppe La Tona, et al. Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging in Alzheimer's disease patients: A neuroimaging biomarker of the disease[J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30: 330-335.

[22] Romero JR, Beiser A, Himali JJ, et al. Cerebral Microbleeds and risk of Incident Dementia: The Framingham Heart Study[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 54: 94-99.

[23] Attems J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms[J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 110: 345-359.

[24] Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70: 871-880.

[25] Manon Brundel, Sophie M Heringa, Jeroen de Bresser, et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7T MRI in patients with early Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31: 259-263.

[26] Shinohara M, Murray ME, Frank RD, et al. Impact of sex and APOE4 on cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132: 225-234.

[27] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria[J]. *Neurology*, 2001, 56: 537-539.

[28] Freeze WM, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Blood-Brain Barrier Leakage and Microvascular Lesions in Cerebral Amyloid Angiopathy[J]. *Stroke*, 2019, 50: 328-335.

[29] Philippe Bourassa, Cyntia Tremblay, Julie A. Schneider, et al. 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.

[30] Anna Csiszar, Stefano Tarantini, Gábor A. Fülöp, et al. Hypertension impairs neurovascular coupling and promotes microvascular injury: role in exacerbation of Alzheimer's disease[J]. *GeroScience*, 2017, 39: 359-372.

[31] Toledo JB, Arnold SE, Raible K, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre[J]. *Brain*, 2013, 136: 2697-2706.

[32] Lin CM, Arishima H, Kikuta KI, et al. Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages[J]. *J Neurol*, 2018, 265: 567-577.

[33] Zhang J, Liu L, Sun H, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With Mild Cognitive Impairment in Patients With Hypertension[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7: e008453.

[34] Meier IB, Gu Y, Guzman VA, et al. Lobar microbleeds are

治疗前,2组的NIHSS评分和BI指数差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组的NIHSS评分低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);BI高于治疗前($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 2组NIHSS评分和BI指数比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NIHSS	
		治疗前	治疗后
对照组	34	20.61±3.53	14.31±2.41 ^①
观察组	34	19.36±3.28	9.24±2.67 ^{①②}

组别	BI	
	治疗前	治疗后
对照组	52.24±4.72	65.73±3.71 ^①
观察组	51.26±4.56	77.16±2.65 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

3 讨论

急性脑梗死发生后,梗死部位的神经功能基本不可恢复^[3],但梗死灶周边存在缺血半暗带,如能及时恢复血供,将最大程度地挽救神经细胞^[4]。除了溶栓治疗、药物治疗之外,早期康复训练对患者神经功能的恢复具有重要的作用^[7]。在康复师的指导下,患者会完成规定时间内的康复训练。但住院期间,在康复师指导下进行的康复训练时间有限,而康复护理一方面有助于将

康复内容延伸到日常生活中,另一方面可以促进患者接受康复理念和掌握康复方式,提高整体康复效果。

本研究结果显示,采用康复护理的观察组患者在治疗14 d后的NIHSS评分和BI指数均优于对照组(均 $P<0.05$)。说明在急性脑梗死患者的护理中应用康复护理,针对患者神经功能缺损症状予以有效的康复训练,有助于改善患者的早期预后,促使患者康复,对提升患者的生活能力有积极的影响^[5]。本研究为单中心小样本研究,且对机制没有进行深入研究,后续还需进一步研究,以得到确切结果。

参考文献

[1] 张金凤, 曹术东, 高宏美. 康复护理干预对急性脑梗死患者情绪和康复效果的影响[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5: 136, 146.
[2] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52: 710-715..
[3] 于起苹, 魏佳丽, 刘长英. 分阶段康复护理对急性脑梗死溶栓后患者康复效果的影响[J]. 天津护理, 2019, 27: 48-51.
[4] 严建荣. 综合康复护理干预对急性脑梗死患者神经功能的影响[J]. 当代护士(上旬刊), 2018, 25: 55-57.
[5] 张艳丽. 综合康复护理干预对急性脑梗死患者生活能力及神经功能的影响[J]. 中国校医, 2017, 31: 663-664.
[6] Chen L, Han Z, Gu J. Early Path Nursing on Neurological Function Recovery of Cerebral Infarction[J]. Transl Neurosci, 2019, 10: 160-163.
[7] Dreyer P, Angel S, Langhorn L, et al. Nursing Roles and Functions in the Acute and Subacute Rehabilitation of Patients With Stroke: Going All In for the Patient[J]. J Neurosci Nurs, 2016, 48: 108-115.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第349页)

associated with decline in executive functioning in older adults[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 38: 377-383.
[35] Chung CP, Chou KH, Chen WT, et al. Strictly Lobar Cerebral Microbleeds Are Associated With Cognitive Impairment[J]. Stroke, 2016, 47: 2497-2502.
[36] C Qiu, M F Cotch, S Sigurdsson, et al. Cerebral Microbleeds, Retinopathy, and Dementia: The AGES-Reykjavik Study[J]. Neurology, 2010, 75: 2221-2228.
[37] Kaori Miwa, Makiko Tanaka, Shuhei Okazaki, et al. Multiple or Mixed Cerebral Microbleeds and Dementia in Patients With Vascular Risk Factors[J]. Neurology, 2014, 83: 646-653.
[38] van Es AC, van der Grond J, de Craen AJ, et al. Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study[J]. Neurology, 2011, 77: 1446-1452.

[39] Yang J, Lyu Y, Ma Y, et al. Relationship between cerebral microbleeds location and cognitive impairment in patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. NeuroReport, 2018, 29: 1209-1213.
[40] Zhang M, Chen M, Wang Q, et al. Relationship Between Cerebral Microbleeds and Cognitive Function in Lacunar Infarct[J]. J Int Med Res, 2013, 41: 347-355.
[41] Bibek Gyanwali, Muhammad Amin Shaik, Chuen Seng Tan, et al. Mixed-location cerebral microbleeds as a biomarker of neurodegeneration in a memory clinic population[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11: 10581-10596.
[42] Yakushiji Y, Wilson D, Ambler G, et al. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West Individual participant meta-analysis[J]. Neurology, 2019, 92: e1086-e1097.

(本文编辑:唐颖馨)