

散发性脑小血管病与认知障碍关系进展

徐从英, 王琰萍*, 石雪梅, 汤芸竹

浙江省嘉兴大学医学院附属第二医院神经内科, 嘉兴市急性缺血性脑血管病脑保护基础与临床研究重点实验室(A), 浙江 嘉兴

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月17日; 发布日期: 2026年3月25日

摘要

散发性脑小血管病(sporadic cerebral small vessel disease, sCSVD)是一组累及脑内小动脉、小静脉、微动脉及毛细血管的慢性进展性疾病, 是老年人卒中与认知障碍的重要致病基础。随着人口老龄化加速, sCSVD相关认知障碍的发病率和疾病负担持续上升。现有研究表明, sCSVD通过血脑屏障功能障碍、慢性炎症、氧化应激、神经血管单元紊乱及脑网络结构受损等多重机制, 导致不同认知域, 尤其是执行功能与处理速度的显著下降。本文旨在系统梳理sCSVD的发病机制、影像学表现及其与认知障碍之间的关联, 结合新兴神经影像技术与体液生物标志物的进展, 为早期识别、精准诊断及干预策略的优化提供理论支持与研究方向。

关键词

散发性脑小血管病, 认知障碍, 血管性认知障碍, 神经影像, 病理生理学

Relationship between Sporadic Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Impairment

Congying Xu, Yanping Wang*, Xuemei Shi, Yunzhu Tang

Department of Neurolog, Second Affiliated Hospital of Jiaxing University School of Medicine, Jiaxing Key Laboratory of Fundamental and Clinical Research on Cerebral Protection in Acute Ischemic Cerebrovascular Disease (A), Jiaxing Zhejiang

Received: February 23, 2026; accepted: March 17, 2026; published: March 25, 2026

Abstract

Sporadic cerebral small vessel disease (sCSVD), being a chronic progressive disorder involving

*通讯作者。

文章引用: 徐从英, 王琰萍, 石雪梅, 汤芸竹. 散发性脑小血管病与认知障碍关系进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3939-3947. DOI: 10.12677/acm.2026.1631204

arterioles, venule, microarteriole, and capillaries in the brain, is a critical pathological basis for stroke and cognitive impairment in the elderly. With the accelerated aging of the population, the incidence and disease burden of sCSVD-related cognitive impairment continue to rise. Currently, there are studies showing that sCSVD leads to significant decline in various cognitive domains, particularly executive function and processing speed, through multiple mechanisms such as blood-brain barrier dysfunction, chronic inflammation, oxidative stress, neurovascular unit disorder, and impaired brain network structure. Our article aims to systematically review the pathogenesis, imaging manifestations, and their associations with cognitive impairment in sCSVD, and provide theoretical support and research directions for early identification, precise diagnosis, and optimization of intervention strategies based on emerging neuroimaging techniques and biological markers in body fluids.

Keywords

Sporadic Cerebral Small Vessel Disease, Cognitive Impairment, Vascular Cognitive Impairment, Neuroimaging, Pathophysiology

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)是一组累及颅内小动脉、小静脉、微动脉及毛细血管的异质性脑血管疾病,在老年人群中高度流行,是缺血性卒中(尤其腔隙性卒中)、脑出血(尤其脑叶出血)以及血管性认知障碍(Vascular Cognitive Impairment, VCI)最主要的病因之一,占所有痴呆病例的20%~40% [1]-[3]。其中,散发性脑小血管病(sporadic CSVD, sCSVD)为最常见类型,其病因复杂,与年龄增长及高血压、糖尿病、高脂血症等多种血管危险因素密切相关。

2. sCSVD 的影像学标志物与认知障碍

近年来,随着高分辨率神经影像学技术的应用, sCSVD 的影像学特征得到深入揭示。核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)能够识别 sCSVD 的多种标志物,包括白质高信号(White Matter Hyperintensities, WMH)、腔隙(Lacunae)、脑微出血(Cerebral Microbleeds, CMB)、扩大的血管周围间隙(Enlarged Perivascular Spaces, EPVS)及脑萎缩[4] [5]。这些标志物与认知功能障碍密切相关,涉及轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)至痴呆各个阶段[6]。

WMH 在 T2 加权像和 FLAIR 序列上表现为边界不清的高信号灶,反映脱髓鞘、轴突损失、胶质增生和血管周围间隙扩大,其严重程度与执行功能、处理速度障碍呈正相关[6] [7]。腔隙是直径在 3~15 毫米之间的小型梗死灶,小动脉闭塞所致,其数量和皮层下分布与认知障碍风险密切相关[6]。CMBs 是在磁敏感加权成像(Susceptibility Weighted Imaging, SWI)或 T2*序列所见的影响学改变,表现为小的(直径 2~10 mm)、圆形的低信号灶,是含铁血黄素沉积的结果,脑叶分布常提示脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)并与认知功能障碍相关[8]。EPVS 负荷增加反映脑代谢清除障碍,与执行功能障碍和步态异常相关[8] [9]。

3. 早期磁共振影像预警指标

基于功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究显示, sCSVD 患者默认网络

(Default Network, DMN)功能连接异常与执行功能障碍密切相关,表现为后扣带回与内侧前额叶连接减弱,伴随全脑网络模块化程度降低和全局效率下降[10]-[12]。结构磁共振成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)纤维束分析如[(Tract-Based Spatial Statistics, TBSS), TractSeg]揭示胼胝体压部、上纵束分数各向异性(Fractional Anisotropy, FA)值降低与认知功能障碍密切相关[13] [14]。

超高场 7T 时间飞跃法磁共振血管成像(Time-of-flight magnetic resonance angiography, TOF-MR)结合动脉自旋标记(Arterial spin labeling, ASL)技术,可量化脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)与脑血管反应性(cerebrovascular reactivity, CVR),揭示灌注不足与血管调节障碍,并与认知功能下降密切相关。此外,7T 磁共振还可直接显示小动静脉形态异常,为早期病理变化提供新型生物标志物[12]-[17]。

4. sCSVD 的病理生理机制

sCSVD 的发生发展是一个涵盖分子、细胞到神经网络多层级的复杂过程,其核心机制可归纳为血管病变 - 神经炎症 - 脑组织损伤三大病理环路的持续相互作用。

首先,脑小动脉硬化/脂质透明样变性是最基础、最常见的组织学表现,表现为小动脉平滑肌细胞变性坏死、胶原纤维及透明蛋白沉积,导致血管壁增厚、弹性消失、管腔狭窄。这一改变显著降低了脑小血管对血压和流量波动的自我调节能力,使得脑组织极易在微小血流异常波动下发生慢性低灌注、灌注不稳定甚至小范围梗死和出血,直接形成腔隙、WMH、CMB 等影像标志物[17] [18]。

其次,血管内皮功能障碍和血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)破坏是 sCSVD 进展的分子基础。高血压、糖尿病等危险因素可引发内皮细胞损伤,导致一氧化氮生成减少,内皮素-1 分泌增多,血管舒缩失衡及动脉重塑[17]。内皮损伤还可促使紧密连接蛋白(claudin、occludin 等)表达下调, BBB 通透性异常升高,使血浆成分、炎症因子、免疫细胞等跨入脑实质,加重白质损伤和胶质细胞活化。BBB 破坏已被多项影像和动物模型实验证实是 WMH 早期形成的关键事件之一。

第三,慢性神经炎症和氧化应激在 sCSVD 进展中具有放大效应。炎症因子(IL-1 β , IL-6, TNF- α)可激活脑内小胶质细胞和星形胶质细胞,促进活性氧族(Reactive Oxygen Species, ROS)产生和氧化应激反应,进一步损害神经元、髓鞘和微血管壁,形成损伤 - 炎症 - 再损伤的恶性循环[17]-[25]。此外,脂质代谢紊乱导致的血脂异常,亦可通过氧化低密度脂蛋白等途径加重内皮损伤。

神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU)功能障碍是近年来的研究热点。NVU 包括神经元、内皮细胞、星形胶质细胞、外周足细胞及基底膜等多个成分,维系着脑血流 - 神经元活动 - 血脑屏障 - 免疫调控的动态平衡。sCSVD 时 NVU 协作被破坏,不仅直接导致脑血流调节障碍和局部缺血缺氧,还损害了神经元和胶质细胞的能量供应,诱发髓鞘脱失和突触功能障碍,进而影响认知网络的整合效率[17]。

此外,基因易感性逐渐受到关注。如高温需求丝氨酸蛋白酶 1 (High Temperature Requirement A Serine Peptidase 1, HTRA1)、IV 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链/ $\alpha 2$ 链(Collagen type IV alpha 1/alpha 2 chain, COL4A1/A2)等基因突变被证实与部分 sCSVD 易感相关[26]。这些基因影响血管壁结构蛋白稳定性、胶原代谢和细胞外基质降解,部分携带者表现出更早发生、进展迅速和多部位脑血管损伤的表型,但其分子调控机制尚需进一步揭示。

更值得注意的是, sCSVD 的病理损伤具有“级联放大”效应:局部微血管损伤一旦突破补偿极限,会迅速扩散至相邻白质、神经纤维和网络枢纽,造成全脑范围的信息传递效率下降与脑功能整合障碍。同时,脑小血管病变也可通过 BBB 渗漏和血管周围间隙(Perivascular Space, PVS)功能障碍影响 $A\beta$ 的清除,促进阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)样病理的聚集,为两类痴呆共病与相互加重提供解释[27]。

综上, sCSVD 的病理生理机制是血管病变、内皮与 BBB 功能障碍、炎症反应、NVU 紊乱及基因易

感等多因素持续相互作用的结果，其核心在于微血管病变向脑网络整合障碍和认知损害的跨级联演化，这也是精准干预和机制研究的突破口所在[17] [25]-[27]。

5. sCSVD 相关认知障碍的临床特点

sCSVD 相关认知障碍具有进展缓慢、损害谱系广泛、表现隐匿等鲜明特征。其认知障碍往往并非突发，而是呈现连续、渐进的演变过程，从主观认知障碍(Subjective Cognitive Decline, SCD)过渡到血管性轻度认知障碍(vascular MCI)，最终部分患者发展为血管性痴呆。与阿尔茨海默病(AD)以早期记忆障碍为核心不同，sCSVD 的认知损害主要为“皮层下型”障碍，表现为执行功能、注意力、处理速度、工作记忆等高阶认知域的减退，而陈述性记忆、语义记忆常较为保留[24] [28]。在神经心理测试中，这类患者常见连线测验、Stroop 色词测试、符号替代等反映执行功能与注意力的项目下降显著，单纯记忆量表损害不重，且常合并情绪障碍(如抑郁、动力减退)、人格变化和自主症状等非认知症状。

运动障碍是 sCSVD 相关认知障碍的重要伴随表现。临床中常见步态缓慢、反应迟钝、跌倒风险升高、尿失禁等“皮层下环路”损害表现，提示认知与运动网络均受累。这些症状进展隐匿，往往被家属忽视，导致疾病在诊断时已处于较严重阶段。近年研究显示，运动障碍出现早于认知损害可作为 sCSVD 早期识别的重要信号。

在疾病机制层面，脑内小动脉硬化导致血管壁弹性下降、动脉搏动减弱，严重损害了 PVS 的 $A\beta$ 清除能力，使 $A\beta$ 沉积于脑实质，形成老年斑，加速神经元损伤[28]。sCSVD 还通过 BBB 渗漏、胶质活化和炎症反应，进一步加剧 $A\beta$ 和 Tau 蛋白异常沉积。值得强调的是，sCSVD 患者认知障碍的严重程度与脑内 $A\beta$ 清除障碍及白质病变负荷密切相关，即 WMH、腔隙和 CMB 等影像学负荷越重，患者的认知、运动和社会功能障碍越明显[29] [30]。

sCSVD 与 AD 常呈病理重叠和相互促进。一方面，sCSVD 所致的慢性低灌注、神经炎症和氧化应激加重 BBB 功能障碍，阻碍 $A\beta$ 从脑内向血液转运，促进 $A\beta$ 聚集和 Tau 蛋白异常磷酸化。另一方面，AD 病理反过来加重 sCSVD， $A\beta$ 沉积于皮层和软脑膜小动脉壁形成脑淀粉样血管病(CAA)，导致血管壁脆弱、功能障碍，引发脑微出血、皮层下微梗死等，加重小血管病变[31]。最新研究发现， $A\beta$ 无论以可溶性寡聚体还是沉积状态，均可损伤血管内皮细胞与周细胞，诱发血管舒缩功能障碍和 BBB 破坏，形成 sCSVD-AD 互促的恶性循环，最终导致认知功能更快下滑、症状更复杂、预后更差。

因此，sCSVD 相关认知障碍的临床管理需高度重视运动和精神行为症状、影像学总负荷与分子机制的早期识别。整合神经心理量表、精细运动测试、MRI 影像标志物和血浆/脑脊液生物标志物，可为精准早筛、动态评估和个体化干预提供坚实基础。未来多模态整合的诊疗策略将显著提升 sCSVD 相关认知障碍的识别率和干预效果，改善患者生活质量与社会参与能力。

6. 先进神经影像学技术在 sCSVD 认知障碍中的应用

随着影像科学的不断进步，多模态神经影像学技术已成为揭示 sCSVD 相关认知障碍机制的重要工具，极大推动了疾病表型与病理机制之间的精准关联研究。弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)突破了传统 MRI 仅能发现明显白质高信号灶的局限，能够在外观正常的白质区域(Normal-Appearing White Matter, NAWM)捕捉到细微的微结构损伤。DTI 参数中，分数各向异性(Fractional Anisotropy, FA)降低、平均弥散率(Mean Diffusivity, MD)升高通常反映髓鞘破坏和轴突变性。近期研究表明，胼胝体压部、上纵束等重要白质纤维束 FA 下降与执行功能、处理速度障碍密切相关，提示结构性“断连”是认知损害的核心基础[4] [32] [33]。

静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)进一步揭示了 sCSVD 患者脑区间功能协同的网络层面改变。

sCSVD 导致默认模式网络(Default Mode Network, DMN)和执行控制网络(Executive Control Network, ECN)内部及两者间的互抑关系紊乱, DMN 内部连接性减弱不仅与记忆、注意力障碍相关, 还导致执行任务时 DMN 抑制不足, 扰乱正常认知流程。这种网络“去模块化”状态, 实质上反映出大脑信息整合与分布式处理能力的下降, 是 sCSVD 患者“反应变慢”“难以集中精力”与复杂任务适应力差的神经基础[34]。

脑灌注成像(动态磁敏感对比增强灌注加权成像、动脉自旋标记)则为理解慢性白质低灌注机制提供了无创量化手段。动脉自旋标记(Arterial Spin Labeling, ASL)技术显示, 即使在 NAWM 区域, sCSVD 患者的脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)也显著低于健康对照, 且 CBF 降低与 WMH 严重度、认知障碍进展风险及执行速度损害高度相关[35]。慢性血流动力学障碍不仅导致白质区能量代谢受损, 促发脱髓鞘与轴突变性, 还通过影响神经胶质与血管反应性, 形成持续性损伤链条。

脑连接组学(Connectomics)综合 DTI 与 fMRI 数据, 从全脑网络结构和功能整合视角解析 sCSVD 的广泛损害。研究发现, sCSVD 患者大脑网络“全局效率”下降、“最短路径”延长, 关键枢纽节点的破坏使大脑整体信息传递变得低效和易碎。不同于以往单一病灶或区域分析, 连接组学解释了 sCSVD 导致的弥漫性、多认知域受损本质, 成为新一代机制与预后研究的核心技术[20] [23]。

超高场 7T 磁共振血管壁成像(Vessel Wall Imaging, VWI)、灌注-代谢耦合成像等前沿技术, 进一步提高了小血管病变、微出血和微灌注异常的检测灵敏度。7T 磁共振不仅能显示微小腔隙、CMB 和 EPVS, 还可定量动脉壁厚度和强化, 结合动态对比增强磁共振评估血脑屏障通透性, 为早期识别 sCSVD “血管源性”损伤机制、监测治疗反应提供了新型生物标志物[12]-[15]。

总之, 多模态影像技术的整合, 使得 sCSVD 认知障碍的早期无创预警、机制解码与动态监测成为可能。未来, 结合机器学习与大数据分析, 将推动个体化风险评估、疾病分层诊疗和精准干预的实现, 为改善患者认知结局开辟新路径。

7. 治疗现状与前景

当前 sCSVD 相关认知障碍的治疗仍以血管危险因素控制为核心, 尚无特异性逆转性治疗[17]。规范降压、控制血糖与血脂异常、综合管理心血管危险因素、戒烟限酒以及合理饮食与规律运动等生活方式干预, 均被认为有助于延缓病情进展。抗血小板治疗在预防缺血性卒中复发方面具有明确价值, 但其对认知功能的独立改善作用仍缺乏充分循证支持。部分阿尔茨海默病(AD)治疗药物, 如胆碱酯酶抑制剂及天门冬氨酸受体拮抗剂, 在血管性痴呆患者中可改善部分症状, 但整体疗效有限[17]。因此, 当前临床管理仍以危险因素控制与对症治疗为主。

近年来, 大型随机对照试验为优化血压控制目标提供了重要循证依据。SPRINT 研究[18] [19]的认知亚组研究(SPRINT-MIND)显示, 在高心血管风险但无卒中史人群中, 强化降压(收缩压 < 120 mmHg)较标准降压(<140 mmHg)可显著降低轻度认知障碍(MCI)发生风险, 并延缓白质高信号(WMH)体积进展趋势, 提示积极血压管理不仅可减少心脑血管事件, 也可能对认知具有保护作用。PROGRESS trial [20]及 SPS3 trial [21]等研究亦证实强化血压控制在减少腔隙性卒中复发方面具有明确获益。然而, 这些研究对认知终点的直接改善证据相对有限, 其原因可能与随访时间不足、基线病变负荷差异大、未进行影像学及生物标志物分层以及混合性痴呆未被区分等因素相关。因此, 未来治疗研究亟需结合影像总负荷评分及生物学分型进行精准设计。

在机制层面, 动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)对血脑屏障(BBB)通透性的定量评估, 为理解 sCSVD 的病理演进提供了关键证据。研究表明, BBB 通透性升高可预测白质损伤加重, 而白质损伤进展则进一步预测认知功能下降[22]。这一发现将 sCSVD 的病理模型由传统的“慢性缺血”模式拓展至“血

管源性损伤”模式。与此同时，高分辨率血管壁成像(Vessel Wall Imaging, VWI)显示，sCSVD 患者豆纹动脉存在管壁增厚及异常强化，这些病理改变与同侧基底节区腔隙灶及扩大的血管周围间隙显著相关。VWI 不仅有助于区分高血压性与炎症性等不同病因的 sCSVD，还可能成为未来评估靶向血管壁治疗药物疗效的重要影像工具。

除血管壁与 BBB 改变外，脑连接组学(Connectomics)从全脑网络整合角度揭示了 sCSVD 相关认知障碍的本质机制。该分析框架可量化脑网络的拓扑属性，包括全局效率、模块化程度及关键“枢纽”节点的重要性。研究发现，sCSVD 患者结构与功能网络均表现为“全局效率”降低及“最短路径长度”增加，提示信息在全脑范围内的传递效率下降，网络整合能力减弱[23]。连接皮层下与皮层重要区域的枢纽节点尤为脆弱，其破坏对整个网络稳定性产生放大效应。脑连接组学结合 DTI 与 fMRI 数据揭示了结构断连与功能失调之间的耦合关系，为认知损害机制研究提供了新的整合视角[24]。与单一影像学标志物相比，网络层面的整合障碍更能解释 sCSVD 导致的弥漫性、多认知域损害。

因此，未来治疗方向不仅应聚焦危险因素控制，还应围绕 BBB 保护、抗炎抗氧化、神经血管单元(NVU)稳定、脑血流调节及认知康复训练等多维干预策略展开。同时，结合影像学指标(如 BBB 通透性、血管壁强化、脑网络效率)与血液生物标志物进行分层管理，有望提高治疗研究的精准度与真实世界转化价值。

8. 诊断策略、生物标志物进展与临床转化挑战

sCSVD 相关认知障碍的诊断需整合临床表现、神经心理学评估及影像学证据，重点在于量化疾病负荷并预测认知进展。临床评估应关注高血压、糖尿病等血管危险因素及步态不稳、情绪淡漠等皮层下环路受损表现。神经心理学测试应突出执行功能与处理速度评估。MMSE 对早期 sCSVD 敏感性有限，而 MoCA 因包含执行功能项目更具筛查价值；结合 TMT 与 Stroop 等测试可更准确反映“皮层下型”认知障碍特征。

MRI 是诊断的核心工具。STRIVE-2 标准规范了白质高信号、腔隙、脑微出血及扩大的血管周围间隙等影像学定义。除传统 Fazekas 评分外，基于人工智能的体积分割技术可实现更客观的 WMH 量化评估。整合多种影像标志物形成的“总 sCSVD 负荷评分”与认知功能下降及未来卒中、痴呆风险密切相关[36]。此外，动态对比增强 MRI 显示血脑屏障通透性升高可预测白质损伤进展及认知下降[22]，提示血管源性损伤在疾病演变中的关键作用。

脑连接组学从全脑网络整合层面揭示 sCSVD 机制。研究显示患者脑网络“全局效率”下降、“最短路径长度”增加，关键枢纽节点受损，导致信息传递效率降低[23]。DTI 与 fMRI 联合分析表明结构断连与功能失调相互耦合，是弥漫性多认知域受损的重要基础[24]。

血液生物标志物的发展进一步推动了 sCSVD 的精准分型。血浆 NfL 反映轴突损伤，与 WMH 进展及认知下降相关；GFAP 提示胶质活化及神经炎症过程。血浆 A β 42/40 比值降低及 p-tau181、p-tau217 升高有助于识别 AD 共病，从而区分纯血管性认知障碍与混合性痴呆，实现生物学分层诊断。

然而，这些先进技术的临床转化仍面临挑战。7T MRI 成本高、标准化不足；脑连接组学存在分析方法差异与重复性问题；血液标志物检测平台间差异及参考阈值尚未统一，多模态联合检测亦涉及较高成本。因此，未来需在标准化流程建立、阈值界定及成本-效果评估基础上，推动多模态整合策略逐步走向临床实践，以实现 sCSVD 相关认知障碍的早期识别与精准干预。

9. 结语

sCSVD 作为老年人群认知障碍的重要致病机制，其核心在于微血管损伤向脑网络整合障碍的级联演

变。血管硬化、血脑屏障破坏、神经炎症及神经血管单元失衡相互作用，最终导致以执行功能和处理速度下降为特征的“皮层下型”认知障碍。多模态 MRI、脑连接组学及血液生物标志物的发展，使疾病早期识别与分层评估成为可能。未来应在强化危险因素管理基础上，结合影像总负荷与生物学分型，探索以血脑屏障保护、抗炎及网络重塑为核心的精准干预策略，以改善长期认知结局。

声明

本研究获得嘉兴大学医学院附属第二医院伦理委员会批准，审批号：嘉兴二院伦审 2024 研第 127 号，患者均签署知情同意书。

基金项目

基金项目嘉兴市民生科技创新研究计划项目(2024AD30073)。

参考文献

- [1] Chojdak-Lukasiewicz, J., Dziadkowiak, E., Zimny, A. and Paradowski, B. (2021) Cerebral Small Vessel Disease: A Review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **30**, 349-356. <https://doi.org/10.17219/acem/131216>
- [2] Hannawi, Y. (2024) Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Pathophysiological Mechanisms. *Translational Stroke Research*, **15**, 1050-1069. <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01195-9>
- [3] Xu, X., Chen, Z. and Gao, F. (2025) The Relationship between Postoperative Cognitive Dysfunction and Cerebral Small Vessel Disease: A Comprehensive Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, **103**, 56-67. <https://doi.org/10.1177/13872877241298974>
- [4] Markus, H.S. and de Leeuw, F.E. (2023) Cerebral Small Vessel Disease: Recent Advances and Future Directions. *International Journal of Stroke*, **18**, 4-14. <https://doi.org/10.1177/17474930221144911>
- [5] Wan, S., Dandu, C., Han, G., Guo, Y., Ding, Y., Song, H., et al. (2023) Plasma Inflammatory Biomarkers in Cerebral Small Vessel Disease: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 498-515. <https://doi.org/10.1111/cns.14047>
- [6] Hamilton, O.K.L., Backhouse, E.V., Janssen, E., Jochems, A.C.C., Maher, C., Ritakari, T.E., et al. (2021) Cognitive Impairment in Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 665-685. <https://doi.org/10.1002/alz.12221>
- [7] Meng, F., Yang, Y. and Jin, G. (2022) Research Progress on MRI for White Matter Hyperintensity of Presumed Vascular Origin and Cognitive Impairment. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 865920. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.865920>
- [8] Pasi, M., Sugita, L., Xiong, L., Charidimou, A., Boulouis, G., Pongpitakmetha, T., et al. (2021) Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline after Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, **96**, e182-e192. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000011050>
- [9] Blumen, H.M., Jayakody, O. and Verghese, J. (2023) Gait in Cerebral Small Vessel Disease, Pre-Dementia, and Dementia: A Systematic Review. *International Journal of Stroke*, **18**, 53-61. <https://doi.org/10.1177/17474930221114562>
- [10] Zhang, Y., Hu, M., Fan, S., Cao, S., Du, B., Yin, S., et al. (2024) Altered Resting-State Brain Entropy in Cerebral Small Vessel Disease Patients with Cognitive Impairment. *Brain Connectivity*, **14**, 418-429. <https://doi.org/10.1089/brain.2024.0007>
- [11] O'Sullivan, M., Barrick, T.R., Morris, R.G., Clark, C.A. and Markus, H.S. (2005) Damage within a Network of White Matter Regions Underlies Executive Dysfunction in CADASIL. *Neurology*, **65**, 1584-1590. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000184480.07394.fb>
- [12] Schulz, M., Malherbe, C., Cheng, B., Thomalla, G. and Schlemm, E. (2021) Functional Connectivity Changes in Cerebral Small Vessel Disease—A Systematic Review of the Resting-State MRI Literature. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01962-1>
- [13] Dobrynina, L.A., Kremneva, E.I., Shamtieva, K.V., Geints, A.A., Filatov, A.S., Gadzhieva, Z.S., et al. (2024) Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease Is Associated with Corpus Callosum Microstructure Changes Based on Diffusion MRI. *Diagnostics*, **14**, Article 1838. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161838>
- [14] Yang, S., Zhou, Y., Wang, F., He, X., Cui, X., Cai, S., et al. (2024) Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease Applications: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Neuroscience*, **18**, Article 1473462.

- <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1473462>
- [15] Wang, W., Lyu, J., Wang, X., Duan, Q., Li, R., Bian, X., *et al.* (2024) 7T MRI in Cerebrovascular Disorders: From Large Artery Abnormalities to Small Vessel Disease. *Meta-Radiology*, **2**, Article 100085. <https://doi.org/10.1016/j.metrad.2024.100085>
- [16] Ando, S., Saito, R., Kitahara, S., *et al.* (2025) “Chocolate Chip Sign” on Susceptibility-Weighted Imaging: A Novel Neuroimaging Biomarker for HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology Genetics*, **11**, e200237.
- [17] Inoue, Y., Shue, F., Bu, G. and Kanekiyo, T. (2023) Pathophysiology and Probable Etiology of Cerebral Small Vessel Disease in Vascular Dementia and Alzheimer’s Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **18**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00640-5>
- [18] Elahi, F.M., Alladi, S., Black, S.E., Claassen, J.A.H.R., DeCarli, C., Hughes, T.M., *et al.* (2023) Clinical Trials in Vascular Cognitive Impairment Following SPRINT-MIND: An International Perspective. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article 101089. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101089>
- [19] Rashid, T., Li, K., Toledo, J.B., Nasrallah, I., Pajewski, N.M., Dolui, S., *et al.* (2023) Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control with Regional Changes in Cerebral Small Vessel Disease Biomarkers: Post Hoc Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **6**, e231055. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.1055>
- [20] PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised Trial of a Perindopril-Based Blood-Pressure-Lowering Regimen among 6, 105 Individuals with Previous Stroke or Transient Ischaemic Attack. *The Lancet*, **358**, 1033-1041.
- [21] SPS3 Study Group, Benavente, O.R., Coffey, C.S., Conwit, R., *et al.* (2013) Blood-Pressure Targets in Patients with Recent Lacunar Stroke: The SPS3 Randomised Trial. *The Lancet*, **382**, 507-515.
- [22] Kerkhofs, D., Wong, S.M., Zhang, E., Uiterwijk, R., Hoff, E.I., Jansen, J.F.A., *et al.* (2021) Blood-Brain Barrier Leakage at Baseline and Cognitive Decline in Cerebral Small Vessel Disease: A 2-Year Follow-Up Study. *GeroScience*, **43**, 1643-1652. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00399-x>
- [23] Jia, X., Li, Y., Jia, X. and Yang, Q. (2024) Structural Network Disruption of Corticothalamic Pathways in Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Imaging and Behavior*, **18**, 979-988. <https://doi.org/10.1007/s11682-024-00889-4>
- [24] Hu, Y., Qiu, Y., Chen, Y., Wang, Y., Dai, Y., Xu, Q., *et al.* (2025) Neurovascular Coupling Alterations Related to Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease: A Multiscale Brain Network Perspective. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **138**, Article 111311. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbpb.2025.111311>
- [25] Nyúl-Tóth, Á., Patai, R., Csiszar, A., Ungvari, A., Gulej, R., Mukli, P., *et al.* (2024) Linking Peripheral Atherosclerosis to Blood-Brain Barrier Disruption: Elucidating Its Role as a Manifestation of Cerebral Small Vessel Disease in Vascular Cognitive Impairment. *GeroScience*, **46**, 6511-6536. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01194-0>
- [26] Markus, H.S. and Joutel, A. (2025) The Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease and Vascular Cognitive Impairment. *Physiological Reviews*, **105**, 1075-1171. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2024>
- [27] Wu, L., Wang, Z., Zhou, X., Kong, Q., Zhang, Y., Xu, S., *et al.* (2024) Mismatch of MRI White Matter Hyperintensities and Gait Function in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **60**, 550-558. <https://doi.org/10.1002/jmri.29121>
- [28] Jansma, A., de Bresser, J., Schoones, J.W., van Heemst, D. and Akintola, A.A. (2024) Sporadic Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **44**, 660-679. <https://doi.org/10.1177/0271678x241235494>
- [29] Tarasoff-Conway, J.M., Carare, R.O., Osorio, R.S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., *et al.* (2015) Clearance Systems in the Brain—Implications for Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, **11**, 457-470. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119>
- [30] Wardlaw, J.M., Benveniste, H., Nedergaard, M., Zlokovic, B.V., Mestre, H., Lee, H., *et al.* (2020) Perivascular Spaces in the Brain: Anatomy, Physiology and Pathology. *Nature Reviews Neurology*, **16**, 137-153. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0312-z>
- [31] Charidimou, A., Boulouis, G., Gurol, M.E., Ayata, C., Bacskai, B.J., Frosch, M.P., *et al.* (2017) Emerging Concepts in Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy. *Brain*, **140**, 1829-1850. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>
- [32] Xie, Y., Xie, L., Kang, F., Jiang, J., Yao, T., Mao, G., *et al.* (2022) Association between White Matter Alterations and Domain-Specific Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease: A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 1019088. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1019088>
- [33] 谢莽璘. 脑小血管病变动态功能连接改变与认知功能关系研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- [34] Ma, J., Liu, F., Wang, Y., Ma, L., Niu, Y., Wang, J., *et al.* (2022) Frequency-Dependent White-Matter Functional Network Changes Associated with Cognitive Deficits in Subcortical Vascular Cognitive Impairment. *NeuroImage: Clinical*, **36**, Article 103245. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103245>

-
- [35] Binnie, L.R., Pauls, M.M.H., Benjamin, P., Dhillon, M.K., Betteridge, S., Clarke, B., *et al.* (2022) Test-Retest Reliability of Arterial Spin Labelling for Cerebral Blood Flow in Older Adults with Small Vessel Disease. *Translational Stroke Research*, **13**, 583-594. <https://doi.org/10.1007/s12975-021-00983-5>
- [36] Fan, Y., Shen, M., Huo, Y., Gao, X., Li, C., Zheng, R., *et al.* (2021) Total Cerebral Small Vessel Disease Burden on MRI Correlates with Medial Temporal Lobe Atrophy and Cognitive Performance in Patients of a Memory Clinic. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article 698035. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.698035>