

脑小血管病相关性研究进展

演 员, 王智光*

内蒙古医科大学附属医院神经内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月7日; 发布日期: 2025年2月19日

摘 要

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是起病隐匿, 随着年龄增长而逐渐进展, 最终使患者丧失独立性的病变。先前大多数研究表明步态障碍与影响认知功能的神经退行性病变相关, 随着影像学发展, 近年来一直未被引起足够重视的脑小血管病对步态功能的影响受到大众关注, 本文主要对CSVD影像学检查、发病机制、治疗和不同类型脑小血管病与步态障碍相关性研究进展进行综述。

关键词

脑小血管病, 步态障碍, 胱抑素C, 同型半胱氨酸, 治疗

Correlation Research Progress of Cerebral Small Vessel Disease

Yuan Yan, Zhiguang Wang*

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 7th, 2025; published: Feb. 19th, 2025

Abstract

Cerebral small vessel disease is insidious in nature, progressing gradually with age and ultimately leading to a loss of patient independence. Previous studies have consistently demonstrated an association between gait disorder and neurodegenerative conditions that impact cognitive function. With the advancement of imaging technology, the impact of cerebral small vessel disease on gait function, a topic that has been overlooked in recent years, has garnered public attention. This article provides a comprehensive review of research progress in imaging examinations, pathogenesis, treatment, and the correlation between different types of cerebral small vessel disease and gait disorders.

*通讯作者。

文章引用: 演员, 王智光. 脑小血管病相关性研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 354-361.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41054

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Gait Disorder, Cystatin C, Hcy, Therapy

Copyright © 2025 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. 脑小血管病

1.1. 定义

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD): 是指微动脉、小动脉、毛细血管、小静脉、微静脉等小血管病变所致的一组临床、影像、病理综合征[1]。CSVD 由于在影像学 and 体内研究中难以观察到脑小动脉, 近年来一直未引起足够重视, 该病起病隐匿, 缓慢进展, 临床表现广泛且不均匀, 可见认知功能障碍、步态障碍、自主神经功能紊乱、精神障碍等。

1.2. 影像学检查

CSVD 在临床上较为常见, 但是有可能因为病灶范围不大及病灶不涉及人体大脑“功能”区域, 因而多数患者症状不典型或者不严重, 且病灶位置、组合类型及严重程度因人而异, 故在临床工作中发现及诊断主要还得依赖于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) [2], 影像学特征可见脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、血管周围间隙扩大(enlarged perivascular space, EPVS)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)、腔隙性脑梗死(lacunar infarcts, LI)、近期小的皮质下脑梗死(recent small subcortical infarcts, RSSI)、脑萎缩[3] [4]。在 2013 年神经影像学血管改变报告标准 1 (standards for reporting vascular change on neuroimaging, STPIVE-1)为结构核磁共振成像中可见 CSVD 的特征提供了分类和标准化框架, 促进了 CSVD 生物标志物的识别及新型核磁共振成像序列的进展[5], 最新 STPIVE-2 对 CSVD 影像学特征增加了脑皮质微梗死、脑皮质表面铁沉积、偶发扩散加权成像阳性特征[6]。当然除了目前常用的 MRI 序列外, 众多研究者报道揭示了先进的 MRI 技术在 CSVD 诊断和研究中的应用, 有研究表明, 老年人的弥散张量成像(DTI)改变在很大程度上与 CSVD 有关, DTI 通过定量水运动而间接探测微管结构, 也可以发现早期结构改变, 甚至是在常规的磁共振成像中显示正常的脑白质信号, 可以更好地评估临床病程, 为进一步理解该疾病的影像学特征提供了重要线索[7]。为了捕捉到 CSVD 早期的病理改变, 当前对小穿孔动脉功能的研究领域成为学术界热点话题, 7-特斯拉(7T)超高场磁共振成像技术通过测量血管血流速度, 能够对活体小血管进行高分辨率成像, 在捕捉永久性实质性组织损伤前的潜在早期病理改变有更高的敏感性, 为早期诊断提供重要的影像学依据[8], 7T MRI 不仅在评估脑小血管结构功能评估、微小灶检查方面有很大优势, 对寻找中枢神经系统疾病的神经影像学标志物等重要研究方向提供有效的影像学依据, 尽管这些先进的技术目前尚未在临床检测中广泛应用, 但是这些成像技术对 CSVD 早期病理生理机制研究提供更高的可靠性和灵敏度, 还对 CSVD 的疾病进展及对新的治疗机制提供了新的视角。尽管磁共振成像采集和处理方法取得了巨大进步, 使我们能够更好地理解 CSVD 潜在的机制, 但是在研究和临床工作中有效地实施这些方法, 还需做更多的工作, CSVD 标志物的影像学标准缺乏量化, 甚至对 CSVD 影像学分级缺乏共识, 对于不同严重程度的 CSVD 患者临床表现的研究具有一定挑战。

1.3. 病理机制及血管危险因素

CSVD 的发病率与年龄呈正相关, 在中老年人群中发病率超过 70% [9]。CSVD 从神经病理学角度来看, 因为影响位于脑实质或小脑膜血管的穿孔动脉、小动脉、毛细血管病理, 在临床实践中使用的神经影像学检查并不能直接可视化这些小血管, 因此, CSVD 也被用于描述脑实质损伤的一系列神经影像学 and 病理特征, 而这些特征与临床症状相关性可有可无 [10]。研究发现 CSVD 主要病理机制为内皮功能障碍、血脑屏障破坏(BBB)、白质损害、炎症和平滑肌细胞变型等 [11]。当然越来越多的证据表明内皮细胞功能障碍会使 BBB 通透性增加, 最终可能导致脑血管基底膜损伤、增厚和血管壁硬化 [12], 动脉硬化特征是 小动脉壁异常增厚, β -淀粉样蛋白沉积是在皮层、脑膜小动脉和毛细血管壁上病理性沉积 [13]。这些过程共同促成了广泛的脑实质损伤, 与 CSVD 相关。多数研究表明, 年龄、性别、高血压、糖尿病、肥胖、高脂血症、吸烟、心肌梗死和周围血管疾病 [14] 等是 CSVD 常见的血管危险因素, 这些血管危险因素的妥善管理可能对脑组织预后具有积极影响, 并且可能有助于患者维持较好的认知功能及步态稳定性。

2. 步态

步态是人体步行过程中姿态、行为特征总称 [15], 是指人体关节、肌肉和神经系统的一系列连续活动, 使身体向特定方向运动。神经系统对肌肉肌张力、肢体姿势和运动的精确控制对步态稳定性非常重要。目前步态、平衡障碍是国内外老年人关注的主要问题, 可导致步态障碍的因素较多, CSVD 众多病因中尤为重要, 60 岁以上 CSVD 患者临床表现中常见的认知功能障碍之外步态障碍是第二大常见症状。对步态的异常进行准确评估不仅有助于疾病的诊断和判断疾病的严重程度, 还对疾病症状改善程度和未来步态功能恢复情况进行预测 [16], 有利于医务工作者对相关疾病患者调整干预治疗的方案, 监测疗效并且消除评估过程中主观性, 步态障碍常用评估指标有: 步速、步长、步频、步幅、步态周期、双支撑时间、步态对称性指数等 [17], 步速, 即是单位时间内行走距离, 是衡量行走效率和能力的重要指标, 步长, 作为评估骨骼肌肉系统、神经系统功能状况的参考指标, 理解行走时躯体关键肌肉所承受的生物学变化用步幅评估。步频是行走中每分钟迈出的步数, 步频的异常能暗示神经或运动系统的功能障碍。步态周期的测量有助于分析步态的时序和稳定性, 步态障碍的性质和程度可通过步态对称性指数的异常指数评估, 对诊断异常步态原因和矫正步态异常可提供重要参考意义, 目前步态评估方法多采用量表评估法。随着步态异常症状受学术界重视, 越来越多新型定量步态分析仪评估方法问世, 它们能够进行高精度数据采集, 并提供运动轨迹、压力分布图, 为临床医师分析提供数据支持和指导, 尽管定量步态分析仪在操作复杂性和分析限制方面存在挑战, 但随着技术不断进步, 这些问题有望得到进一步的解决和优化, 对于 CSVD 患者发生步态障碍的具体机制仍不明确, 众多学者认为, CSVD 患者发生步态障碍可能与基底节-丘脑-大脑皮层神经环路受损和信息处理和加工、注意力等早期认知功能障碍有关 [18]。跌倒事件发生会显著增加患者伤残率, 降低患者生活质量。因此识别 CSVD 患者步态障碍引起跌倒高风险人群, 提前采取相应的预防措施, 努力实现健康老龄化人群。

3. 不同影像学特征 CSVD 与步态障碍的关系

3.1. 脑白质病变对步态功能和脑卒中的影响

WMH 早期临床症状易被忽略的 CSVD 常见类型之一, 随着病程进展可影响认知、言语和步态功能, 大脑特定区域分布的 WMH 可能对步态功能产生不利的影响 [17], 脑室周围的 WMH, 尤其是包含皮质下运动回路的额叶、颞叶和顶叶为步态和平衡提供支持, 所以特定区域的 WMH 与步态障碍常用评估指标变化相关, 如步速、步幅双腿支撑时间等 [17] [19]。正常步态需要感觉整合、运动规划和步态执行, 这些需要大脑皮层-皮层下神经网络。深部 WMH 与卒中复发、运动障碍、认知障碍有很大的相关性, 多项

研究表明,WMH 范围的增加是与步态恶化有关[20][21]。WMH 除了影响步态功能之外也是脑卒中发生、发展及预后的危险因素之一。有一项研究结果示,WMH 的严重程度是轻度脑卒中后较差的短期功能和认知恢复的独立危险因素[22],缺血性卒中与 WMH 常伴随发生,尽管 WMH 与脑卒中有着较多共同危险因素,但是当前的研究表明,即使是控制了共同危险因素后,WMH 仍然是脑卒中发生的危险因素。也有研究者发现,轻度出血性脑卒中患者早期临床表现受 WMH 严重程度,很多学者表示 WMH 严重程度会影响出血性脑卒中患者早期临床表现是因为承受出血性损伤的能力很有可能取决于良好的脑血流、侧枝血流和链接大脑不同部位的脑白质束相关[22]。WMH 的发病机制尚不明确,有研究指出主要是与脑组织缺血缺氧、组织低灌注状态有着密切相关性。总之,WMH 患者基本日常交流及生活质量可能受到较明显的影响。

3.2. 腔隙性脑梗死对步态功能的影响及其治疗

LI 是大脑深部穿支小动脉梗阻所致的皮质下梗死,大约是缺血性脑卒中的 20%~30%。LI 穿孔小动脉血栓形成在常规情况下不能被发现,也因为受血管太小而不能在活体观察到。多数前瞻性研究发现,随着时间推移 LI 患者与卒中复发、死亡风险增加和认知、步态功能障碍有关。有一项以老年人为基础的队列研究表明,LI 与患者步速下降相关[21]。近期,在一份欧洲卒中组织(ESO)指南提供了关于 LI 急性治疗和二级预防的循证建议,尽管急性期通过 CT 脑扫描很难识别 LI,但是关于疑似急性 LI 患者,众多专家谨慎的循证建议在有效的时间窗口接受静脉溶栓且长期单一抗血小板药物,根据目前指南降脂、降压治疗同时戒烟、改变不良生活方式,以获得更为普遍的健康益处[23]。

3.3. 近期小的皮质下脑梗死与步态障碍相关性

RSSI 是 LI 的神经影像学相关症状,有不同的形态变化,可以向经典的腔隙腔变化外还可以转向更多非特异性病变,如 Flair 加权或 T₂ MRI 扫描显示无空泡高信号[24]。使患者导致残疾或者痴呆的临床结局。据既往研究结果,目前众多学者认为,RSSI 主要发病机制是血管内皮功能障碍和血脑屏障损害[25],且内皮功能障碍是最为重要原因,因血管内皮功能障碍血管张力调节功能异常,并参与炎症反应和血管壁形成[26],结局是血栓形成、血管壁闭塞,终会增加患者认知功能障碍风险[27]。如上文所述 CSVD 患者发生步态障碍除了特定区域的神经环路受损有关外和早期认知功能障碍有关所以 RSSI 累及到皮质下运动回路不排除与步态障碍发生有关。

3.4. 血管周围间隙扩大与步态障碍相关性

EPVS 也称为 Virchow-Robin 间隙,是存在于脑血管壁与脑实质之间,软脑膜围成的与蛛网膜相通的间隙[28]。EPVS 程度会随着年龄而加大,常见于半卵圆中心、基底节区病变常见,研究表明,EPVS 受多因素影响,年龄、高血压、血脂、WMH、和 LI 等,正常人群甚至儿童均可见很小的 EPVS,因此,以往认为 EPVS 属于正常现象,并且病理学检查发现 EPVS 并未导致周围组织受损。PVS 对脑组织清除废物和脑代谢稳态有关[29],有研究揭示,在认知领域,尤其是言语和记忆功能方面,双侧脑 EPVS 对这些的影响尤为显著[30]。有学者发现,EPVS 程度较大的与认知下降存在关联,并且可能增加个体步行速度受限的风险[21]。

3.5. 脑微出血与步态障碍相关性

CMBs 无明显脑组织损失的局灶性血黄素沉积的 CSVD 影像学特征之一,是 CSVD 中唯一出血性标志,位于皮层灰质和皮层下或脑室周围白质的 CMBs 和位于其他部位的深部 CMBs,有一项横断面的队列研究表示,CMBs 与脑白质完整性丧失有关,并且 CMBs 相关的脑白质损伤是弥漫性的[31],张金泽等

人一项横断面的队列研究结果表明, CMBs 的严重程度和位置分布与 WMH 存在正相关, 并且 CMBs 的严重程度与 CSVD 总负荷评分相关[32], 这表明, CMBs 的存在会增加 WMH 对步态的影响, 除此之外, Yutong Hou 等人研究结果提示, 位于额叶、颞叶、基底神经节和幕下区的 CMBs 使步速下降、步长变短、步宽变宽[33], 至于 CMBs 影响步态的机制, 众多研究者认为因 CMBs 病变使血液外渗的离子会破坏血脑屏障(BBB)和其他类型 CSVD 导致的神经退行性病变相关的炎症激活有关。

3.6. 脑萎缩与步态障碍相关性

脑萎缩与步态变化之间的紧密相关性被众多研究所证实。具体来说, 大脑特定区域的脑萎缩, 如海马、顶叶和扣带回萎缩, 通过影响认知和执行功能而引起步态功能紊乱, 此外张欣等人研究发现, 脑萎缩可以直接影响骨密度重塑的调控中枢而引起低骨密度, 脑萎缩和低骨密度综合影响步态功能下降[34]。海马萎缩与记忆和空间辨别功能的损害相关[35], 顶叶萎缩可能影响身体协调能力, 而扣带回萎缩则可能与执行功能的下降相关, 这些都是步态控制的重要组成部分, 与步长短、步频缓慢、步基增宽等步态异常表现存在紧密关联, 为理解脑萎缩如何影响步态提供了神经生物学基础。

4. 个别血清生物标志物与 CSVD 发生风险相关性

CSVD 起病隐匿, 但是随着年龄增长众多老年人生活质量受到影响, 关于 CSVD 风险增加的生物标志物相关性研究也受到了相当多的关注, 胱抑素 C (cystatinC, CysC) 是一种有效的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 是半胱氨酸组织蛋白酶的主要内源性抑制剂, 是反应肾小球滤过率的重要指标, 能够自由通过肾小球滤过, 肾小球重吸收后分解代谢, 且不受年龄、性别等因素影响。有研究发现 CysC 通过激活粒细胞吞噬和趋化作用, 这一系列过程可能诱发血管损伤和动脉粥样硬化的发展, 而血管重塑是 CSVD 常见的病理变化之一。然而, 半胱氨酸组织蛋白酶与 CysC 不平衡表达会导致血管重塑和神经炎症发生[36], 与心脑血管病变发生有着密切相关性[37] [38], 有研究发现老年 LI 患者早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)发生率较高, 病灶累及内囊后肢, 而血清 CysC 升高是 END 的危险因素。先前众多研究多数是针对 CSVD 个别 MRI 成像标志物之间相关性, 然而想反映血清 CysC 与 CSVD 整体的严重性, 应该综合评价 4 项影像标志物的研究会更佳, 因此, 在将来调查 CSVD 总负荷与血清 CysC 相关性研究对于提前预测脑小血管病变患者是有重要意义。同型半胱氨酸(Hcy)是人体蛋氨酸代谢过程的中间产物, Hcy 水平升高使血管内皮的一氧化氮合成酶系不平稳从而导致血管内皮细胞自主调节功能受损, 还会引起神经原纤维缠结和神经脱髓鞘, 与 CSVD 发病机制存在着紧密联系。有研究者发现 Hcy 水平升高与脑白质病变逐渐加重和皮质下关键区域脑实质萎缩之间有着重要相关, 如内侧颞叶及海马萎缩可能使老年认知功能下降[39], 对一些痴呆老年人的研究表明, 脑室周围大面积白质病变、海马萎缩和放射冠的完整性与步速和步长异常相关[40], 所以检测与 CSVD 发生相关的生物标志物有利于更早地评估 CSVD 发生风险。

5. 脑小血管病治疗

缺血性脑卒中目前主要预防的主要目的是血栓栓塞、高脂血症、糖尿病等等, 随着遗传基因组计划的发展, 众多学者发现在探讨 CSVD 的发生机制时, 遗传因素是不可或缺的一部分, 有多个遗传学研究报道, 血栓形成的遗传易感性与缺血性卒中尤其是心源性栓塞和脑大动脉性栓塞有显著相关性, 但是 CSVD 无关[41], 这就提出了当前对于 CSVD 的治疗是否需要新的治疗方法的问题。但是也有不少研究结果表明 CSVD 的发生机制与基因多态性存在紧密相关, 有一项荟萃分析结果表明血管紧张素转换酶(ACE)交叉/缺失(I/D)基因多态性与亚洲人群 CSVD 发生风险增加相关[42]。也有研究者发现人群中携带 NOTCH3 低频变异者是 CSVD 的高风险群体[43]。除此之外目前已发现一系列单基因遗传易感性相关

CSVD, 如 HTRA1 基因相关的皮质下梗死和脑白质病变的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL) [44], ICAM-1 基因通过参与 CVSD 发病机制从而诱发病变[45]等等, 在未来可利用遗传学优化 CSVD 危险因素的治疗和预防提供新的视角和可能的靶点治疗, 对于 CSVD 患者二级预防大多是从缺血性脑卒中研究中推断得出的, 尽管目前的指南共识建议使用抗血小板聚集药物进行 CSVD 的预防和治疗, 但是其证据级别较低, 很少有研究是专门针对 CSVD 的疗效。SPS3 研究人员通过一项双盲、多中心试验研究 3020 例近期有临床症状的腔隙性脑梗死患者, 研究结果显示, 氯吡格雷联合阿司匹林等抗血小板聚集治疗并未降低卒中风险的优势, 双抗治疗相比于单抗治疗反而显著增加了出血和更高的死亡率[46]。在国内国外造成了日益严峻的疾病负担, 且到目前为止仍没有明确证明针对有症状的 CSVD 患者的有效治疗方法。病理生理上差异可能对 CSVD 的诊断和治疗有潜在差异, 在未来更需要更多地研究不同种族与 CSVD 发生、增加 CSVD 发生风险的生物标志物、CSVD 总负荷和相关临床表现、治疗等进行早期、定期和纵向跟踪, 识别步态、认知和 CSVD 变化的最早迹象, 早预防、早诊断、早干预治疗, 日后有助于老年人保持高质量的独立生活。

6. 总结

总之, CSVD 逐渐受到越来越多研究人员的关注, 通过本文探讨对 CSVD 影像学检查、发病机制、治疗和不同类型脑小血管病与步态障碍相关性研究进展做简短总结, 为广大临床工作者提供一些参考, 在未来希望能够有更深入地了解不同影像学特征 CSVD 及其损伤部位对步态功能的影响并进行早期干预, 尽最大可能维持较好的患者生活质量。

参考文献

- [1] 王伊龙. 重视脑小血管病的步态障碍[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(9): 641-643.
- [2] 张炳南, 王伊龙. 脑小血管病与卒中防治的“异”与“同” [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(1): 7-13.
- [3] 王辉, 李云霞, 刘梦, 等. 无卒中患者脑小血管病总负荷与颅内动脉硬化相关性研究[J]. 医学临床研究, 2022, 39(1): 13-17, 22.
- [4] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838.
- [5] van den Brink, H., Doubal, F.N. and Duering, M. (2022) Advanced MRI in Cerebral Small Vessel Disease. *International Journal of Stroke*, **18**, 28-35. <https://doi.org/10.1177/17474930221091879>
- [6] Duering, M., Biessels, G.J., Brodtmann, A., Chen, C., Cordonnier, C., de Leeuw, F., *et al.* (2023) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease—Advances since 2013. *The Lancet Neurology*, **22**, 602-618. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00131-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00131-x)
- [7] Raja, R., Rosenberg, G. and Caprihan, A. (2019) Review of Diffusion MRI Studies in Chronic White Matter Diseases. *Neuroscience Letters*, **694**, 198-207. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.007>
- [8] Sun, C., Wu, Y., Ling, C., Xie, Z., Sun, Y., Xie, Z., *et al.* (2021) Reduced Blood Flow Velocity in Lenticulostriate Arteries of Patients with CADASIL Assessed by PC-MRA at 7T. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **93**, 451-452. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326258>
- [9] 王伊龙, 陈玮琪, 叶瑾怡, 等. 脑小血管病: 回眸 2022 [J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(1): 1-16.
- [10] Pasi, M. and Cordonnier, C. (2020) Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*, **51**, 47-53. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.024148>
- [11] Gao, Y., Li, D., Lin, J., Thomas, A.M., Miao, J., Chen, D., *et al.* (2022) Cerebral Small Vessel Disease: Pathological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 961661. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.961661>
- [12] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30079-1)
- [13] Zanon Zotin, M.C., Sveikata, L., Viswanathan, A. and Yilmaz, P. (2021) Cerebral Small Vessel Disease and Vascular Cognitive Impairment: From Diagnosis to Management. *Current Opinion in Neurology*, **34**, 246-257.

- <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000913>
- [14] Patwa, J. and Flora, S.J.S. (2020) Heavy Metal-Induced Cerebral Small Vessel Disease: Insights into Molecular Mechanisms and Possible Reversal Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3862. <https://doi.org/10.3390/ijms21113862>
 - [15] 王芳, 曹俊杰, 伊晶晶, 等. 前馈控制在老年脑小血管病步态障碍患者跌倒管理中的应用研究[J]. 护理管理杂志, 2023, 23(9): 689-694.
 - [16] 龚晓芹, 钟平, 曹立. 神经科疾病常用的步态评估方法[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(2): 174-180.
 - [17] Ogama, N., Endo, H., Satake, S., Niida, S., Arai, H. and Sakurai, T. (2021) Impact of Regional White Matter Hyperintensities on Specific Gait Function in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **12**, 2045-2055. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12807>
 - [18] 焦爱菊, 赵玮婧, 文淑梅, 等. 步态运动学特征及 MRI 总负荷与脑小血管病步态障碍患者跌倒风险的相关性研究[J]. 中国康复医学杂志, 2024, 39(1): 70-75.
 - [19] Zhang, W., Low, L., Schwenk, M., Mills, N., Gwynn, J.D. and Clemson, L. (2019) Review of Gait, Cognition, and Fall Risks with Implications for Fall Prevention in Older Adults with Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **48**, 17-29. <https://doi.org/10.1159/000504340>
 - [20] Pinter, D., Ritchie, S.J., Gatringer, T., Bastin, M.E., Hernández, M.d.C.V., Corley, J., et al. (2018) Predictors of Gait Speed and Its Change over Three Years in Community-Dwelling Older People. *Aging*, **10**, 144-153. <https://doi.org/10.18632/aging.101365>
 - [21] Heiland, E.G., Welmer, A., Kalpouzos, G., Laveskog, A., Wang, R. and Qiu, C. (2021) Cerebral Small Vessel Disease, Cardiovascular Risk Factors, and Future Walking Speed in Old Age: A Population-Based Cohort Study. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 496. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02529-6>
 - [22] Zhang, Z., Ren, W., Shao, B., Xu, H., Cheng, J., Wang, Q., et al. (2017) Leukoaraiosis Is Associated with Worse Short-Term Functional and Cognitive Recovery after Minor Stroke. *Neurologia medico-chirurgica*, **57**, 136-143. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2016-0188>
 - [23] Wardlaw, J.M., Chabriat, H., de Leeuw, F., Debette, S., Dichgans, M., Doubal, F., et al. (2024) European Stroke Organisation (ESO) Guideline on Cerebral Small Vessel Disease, Part 2, Lacunar Ischaemic Stroke. *European Stroke Journal*, **9**, 5-68. <https://doi.org/10.1177/23969873231219416>
 - [24] Gatringer, T., Valdes Hernandez, M., Heye, A., Armitage, P.A., Makin, S., Chappell, F., et al. (2019) Predictors of Lesion Cavitation after Recent Small Subcortical Stroke. *Translational Stroke Research*, **11**, 402-411. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00741-8>
 - [25] Caplan, L.R. (2015) Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *Journal of Stroke*, **17**, 2-6. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.2>
 - [26] Poggesi, A., Pasi, M., Pescini, F., Pantoni, L. and Inzitari, D. (2015) Circulating Biologic Markers of Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease: A Review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 72-94. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.116>
 - [27] 孟启哲, 奚志, 王铭, 等. 2 型糖尿病合并近期皮质下小梗死患者血糖变异性与梗死负担及认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(15): 1885-1891.
 - [28] 谢遵敏, 王青银, 李宇, 等. 腔隙性脑梗死病人血管周围间隙扩大的影响因素探讨[J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 112-115.
 - [29] Zhuo, J., Raghavan, P., Shao, M., Roys, S., Liang, X., Tchoquessi, R.L.N., et al. (2024) Automatic Quantification of Enlarged Perivascular Space in Patients with Traumatic Brain Injury Using Super-Resolution of T2-Weighted Images. *Journal of Neurotrauma*, **41**, 407-419. <https://doi.org/10.1089/neu.2023.0082>
 - [30] Hicks, A.J., Sinclair, B., Shultz, S.R., Pham, W., Silbert, L.C., Schwartz, D.L., et al. (2023) Associations of Enlarged Perivascular Spaces with Brain Lesions, Brain Age, and Clinical Outcomes in Chronic Traumatic Brain Injury. *Neurology*, **101**, e63. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000207370>
 - [31] Liu, J.Y., Zhou, Y.J., Zhai, F.F., Han, F., Zhou, L., Ni, J., et al. (2020) Cerebral Microbleeds Are Associated with Loss of White Matter Integrity. *American Journal of Neuroradiology*, **41**, 1397-1404. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6622>
 - [32] 李金泽, 张罗今, 冯捷, 等. 脑微出血的数量和位置分布与脑小血管病的影像学相关性研究[J]. 磁共振成像, 2023, 14(10): 46-52.
 - [33] Hou, Y., Yang, S., Li, Y., Qin, W., Yang, L. and Hu, W. (2023) Impact of Cerebral Microbleeds on Gait, Balance, and Upper Extremities Function in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Integrative Neuroscience*, **22**, Article No. 82. <https://doi.org/10.31083/j.jin2204082>
 - [34] Zhang, X., Lu, H., Fan, M., Tian, W., Wang, Y., Cui, M., et al. (2024) Bidirectional Mediation of Bone Mineral Density

- and Brain Atrophy on Their Associations with Gait Variability. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 8483. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59220-2>
- [35] 熊思宁, 郭瑞, 陈宁, 等. 基于不同运动亚型的帕金森脑灰质体积及自发活动功能的临床研究[J]. 放射学实践, 2023, 38(9): 1108-1113.
- [36] Yao, D., Li, S., Jing, J., Cai, X., Jin, A., Yang, Y., *et al.* (2022) Association of Serum Cystatin C with Cerebral Small Vessel Disease in Community-Based Population. *Stroke*, **53**, 3123-3132. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.039277>
- [37] 梁梅芳, 杨辉, 周世玲, 等. 血清 CysC、TGF- β 1 对老年腔隙性脑梗死患者早期神经功能恶化的预测价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(1): 44-48.
- [38] Li, Z. and Xin, Z. (2020) Expression and Significance of S-100 β , CysC and NF- κ B in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 149. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9580>
- [39] Song, H., Bharadwaj, P.K., Raichlen, D.A., Habeck, C.G., Huentelman, M.J., Hishaw, G.A., *et al.* (2023) Association of Homocysteine-Related Subcortical Brain Atrophy with White Matter Lesion Volume and Cognition in Healthy Aging. *Neurobiology of Aging*, **121**, 129-138. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.011>
- [40] Blumen, H.M., Jayakody, O. and Verghese, J. (2022) 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>
- [41] Koohi, F., Harshfield, E.L., Shatunov, A. and Markus, H.S. (2024) Does Thrombosis Play a Causal Role in Lacunar Stroke and Cerebral Small Vessel Disease? *Stroke*, **55**, 934-942. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.044937>
- [42] Su, C., Liu, W., Li, G. and Huang, Y. (2021) Association between the Angiotensin-Converting Enzyme I/D Polymorphism and Risk of Cerebral Small Vessel Disease: A Meta-Analysis Based on 7186 Subjects. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105579. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105579>
- [43] 刘静怡. 低频 NOTCH3 基因变异与脑小血管病相关性研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国医学科学院, 2021.
- [44] Xu, S., Li, H., Li, S., Ren, Q., Liang, J. and Li, C. (2023) Heterozygous Pathogenic and Likely Pathogenic Symptomatic HTRA1 Variant Carriers in Cerebral Small Vessel Disease. *International Journal of General Medicine*, **16**, 1149-1162. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s404813>
- [45] 哈拉木江·赛力克, 孔祥锋. ICAM-1 与脑小血管病关系的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(8): 922-928.
- [46] Benavente OR, Hart RG, McClure LA, *et al.* (2012) Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *New England Journal of Medicine*, **367**, 817-825. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1204133>