·述 评·

解读美国心脏协会／美国卒中协会无症状性脑血管病患者脑卒中预防的科学声明

李秋菊，王宇卉*
（上海市浦东新区浦南医院神经内科，上海 200125）

摘要：无症状性脑血管病（SCVD）是脑部扫描时最常见的偶然发现，与未来脑卒中和痴呆的发病风险相关。美国心脏协会／美国卒中协会（AHA/ASA）对于 SCVD 患者的脑卒中预防的科学声明中，对无症状性脑梗死、可能为血管起源的脑白质高信号和脑微出血这 3 种经典表现的 SCVD 患者的脑卒中预防管理及今后研究方向提出了建议，本文解读此科学声明要点。

关键词：无症状性脑血管病（SCVD）；脑卒中；预防；科学声明；解读
中图分类号：R743　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）03-0145-08
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.001

Interpretation of AHA/ASA scientific statement: prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease

LI Qiu-ju, WANG Yu-hui*
（*Department of Neurology, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China*）

Abstract: Silent cerebrovascular disease（SCVD）is the most common incidental found on brain scans, and is associated with the future risk of stroke and dementia. The scientific guideline of the American heart association/ American stroke association（AHA/ASA） on the prevention from stroke in the patients with SCVD, offers the suggestions for the management and future research on stroke prevention in the patients with 3 cardinal SCVD manifestations, such as silent brain infarct, white matter hyperintensities of vascular origin, and cerebral microbleed. This paper is the interpretation of this statement.

Key words: silent cerebrovascular disease（SCVD）; stroke; prevention; scientific statement; interpretation

随着全球人口老龄化的加剧和医学影像技术的不断发展，无症状性脑血管病（SCVD）在老年人群中的检出率逐年增加，引起公众和临床的广泛关注，但如何应对仍缺乏共识。近二十多年的研究对 SCVD 的患病率、临床表现、危险因素及转归有了深入了解[1]。美国心脏协会／美国卒中协会（AHA/ASA）召集相关专家评估现有关于 SCVD 的诊断与管理对脑卒中预防意义的相关证据，于 2017 年发表了《无症状性脑血管病患者的脑卒中预防的科学声明》（以下简称“AHA/ASA 声明”），对 SCVD 的现状、临床评估以及症状性脑卒中预防提出了建议[2]。SCVD 多与脑小血管病有关，国内在 2015 年发布了《中国脑小血管病诊治共识》，对脑小血管病的规范化诊治提出了建议[3]，但并无专门针对 SCVD 患者症状性脑卒中防控的共识或指南。本文系统解读 AHA/ASA 声明中有关 SCVD 的诊断、临床评估及其症状性脑卒中防控的观点及建议，供国内临床参考。

收稿日期：2017-12-08；**修回日期：**2018-01-08
作者简介：李秋菊，住院医师，研究方向为脑血管病与认知功能障碍。
通信作者：王宇卉，科主任，主任医师，硕士研究生导师，研究方向为脑血管病及其他神经疾病。
基金项目：上海市浦东新区科技发展基金项目（编号：PKJ2014-Y27）。

1 无症状性脑血管病的概念及现状

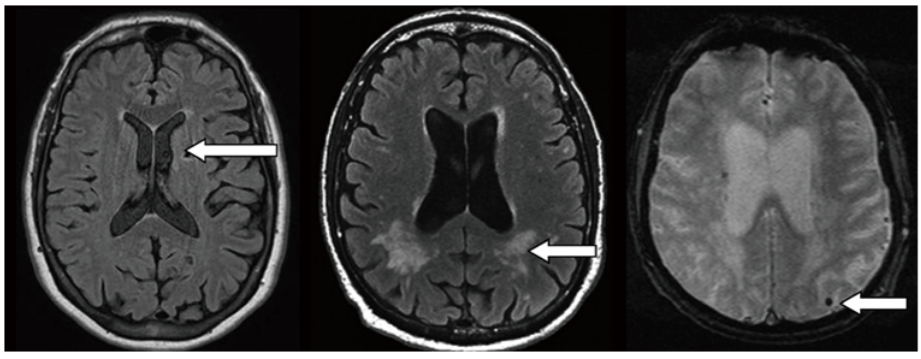
SCVD 是指在既往没有脑卒中相应症状或体征的情况下，通过影像学检查发现的血管源性脑实质损害，主要包括无症状性脑梗死（SBI）、可能为血管起源的脑白质病变及脑微出血（CMB）。SBI 是皮质下腔隙灶或皮质萎缩与胶质增生，推测由既往梗死引起，因缺乏与时间相关的脑卒中症状，一般在脑部成像中被偶然发现。可能为血管起源的脑白质病变部位缺血引起的脱髓鞘、胶质增生、动脉粥样硬化和微梗死，表现为核磁共振（MRI）T_2 加权成像（T_2WI）上的白质高信号（WMH）或电子计算机断层扫描（CT）上的白质低密度改变。CMB 是无症状性脑出血后小的含铁血黄素沉积区，只有在特定的 MRI 序列才能看到。2013 年 AHA/ASA 在脑卒中定义更新中首次将 SBI 和无症状性脑出血纳入脑血管病的表现 [4]。

SCVD 的患病率远高于症状性脑卒中，并随年龄的增长而增加。据报道，SBI 的患病率为 8%～28%，80 岁以上人群中有 25% 至少存在 1 处 SBI 病灶，有脑卒中或痴呆病史的患者其发病率更高 [5]，SBI 患者的数量约为症状性脑卒中的 10 倍 [6-7]。尽管因为缺少临床可识别的脑卒中症状而被称为 SCVD，但标准化检查发现的轻度认知和运动障碍、认知功能减退、步态异常、精神疾病、日常生活能力下降以及其他不良健康转归均与这些脑血管病的表现相关 [8]，且 SBI 和 WMH 与未来症状性脑卒中以及痴呆的发生风险增加相关 [2]。临床上，及时针对 SCVD 患者制定预防治疗策略对降低未来症状性脑卒中和痴呆的风险至关重要。

2 无症状性脑血管病的影像学诊断

SCVD 通常通过脑部 MRI 和 CT 识别，MRI 的敏感性和特异性更高，可以更好地确定和鉴别微小皮质和皮质下梗死灶、腔隙性梗死、WMH、血管周围间隙、脑萎缩及其他结构性损害，CMB 仅在出血敏感性 MRI 序列可见 [9]。对 SCVD 进行 MRI 全面评估应至少包括以下序列：具有跟踪图像和表观扩散系数图的轴位弥散加权成像（DWI），液体衰减反转恢复序列（FLAIR）、T_2 加权成像（T_2WI）、磁敏感加权成像（SWI）或梯度回波 T_2* 加权成像（GRE-T_2*WI）以及 T_1 加权成像（T_1WI）。

MRI 显示，SCVD 的患者中 85% ～ 90% 都与脑小血管病有关。在研究领域和临床实践中，用于描述 SCVD 的放射学定义和术语存在很大差异 [9-11]。神经影像学血管改变报告标准（STRIVE）提出了相关研究的国际标准，并制定了在老龄化和神经变性背景下描述脑小血管病 MRI 和 CT 征象的定义和影像标准 [9]。SCVD 的三大主要影像学表现包括 SBI、WMH 及 CMB（图 1）[2]。



A: SBI　　B: WMH　　C: CMB

图 1　无症状性脑血管病的常见表现（箭头处）

Figure 1　Cardinal manifestations of silent cerebrovascular disease

2.1 无症状性脑梗死

临床 80% ～ 90% 的 SBI 位于皮质下，通常直径为 3 ～ 15 mm，呈圆形或椭圆形，在 CT 上呈低密度，在 MRI T_1WI 和 FLAIR 上呈低信号，T_2WI 呈高信号，还常伴有 FLAIR 序列上的环形高信号，多见于基底节区、内囊、丘脑及脑桥[1]。SBI 与血管周围间隙不同，后者穿越灰质与白质，直径＜ 3 mm，与血管走形平行时呈线状或管状，与血管走形垂直时呈圆形或卵圆形，通常边界清楚，两侧对称[12]。SBI 由于存在 T_1WI 和 T_2WI 上均表现为脑脊液信号的空洞，也有别于 WMH。小部分 SBI 会累及大脑皮质，由于胶质增生，病灶表现为 T_2WI 高信号和 T_1WI 低信号，并伴有大脑皮质萎缩和退化[13]。

2.2 可能为血管起源的脑白质高信号

WMH 是一个描述性术语，CT 上表现为低密度，MRI T_2WI、FLAIR 序列表现为高信号，T_1WI 呈等信号或低信号，多位于侧脑室周围及半卵圆中心区白质，常呈双侧对称性分布，其内无空腔，与脑脊液信号不同。STRIVE 推荐采用可能为血管源性的“T_2 WMH”或“CT 白质低密度”作为统一术语，体现脑白质病变很可能与衰老和血管危险因素导致的动脉粥样硬化性小血管病有关，而与其他特殊脑白质疾病无关，包括脱髓鞘疾病、脑白质营养不良以及其他非血管性病因[2]。目前尚无统一方法来描述 WMH 的严重程度，常用的人工阅片定性或半定量分析包括 Fazekas 直观评分量表、Scheltens 量表以及年龄相关脑白质改变（ARWMC）量表 3 种方法[14-16]。ARWMC 量表可结合病变部位进行分析，提供更多的有效信息。常用的计算机自动分析方法包括 FreeSurfer 和 Kropper 方法[17-18]。检查序列要求至少包含 T_1WI、T_2WI、T_2-FLAIR、DWI。利用全自动定量分析软件对扫描后的头颅 MRI 进行分析，可以定量地评价白质病变的严重程度。我国既往有报道应用 FizHugh & Nagumo 弥散反应模式进行白质容积的定量分析[19]，结果客观、可靠，在临床也可以广泛应用。

2.3 脑微出血

CMB 在 GRE-T_2*WI 或 SWI 上表现为小圆形或卵圆形、边界清楚、均质性、信号缺失灶，直径 2 ～ 5 mm，最大不超过 10 mm，病灶为脑实质围绕，GRE-T_2*WI 序列上显示高光溢出效应，即 GRE-T_2*WI 影像学上显示的微量出血面积应比实际含铁血黄素沉着面积大，相应部位的 T_1WI、T_2WI 上没有显示出高信号，GRE-T_2*WI 显示病灶较病理或 T_2WI 显示的病灶体积更大[20]。

MRI 阅片时，需要注意 CMB 的数量、解剖分布。通常划分为幕下（脑干、小脑）、深部（基底节、丘脑、内囊、外囊、胼胝体、深部和脑室周围白质）以及脑叶（额叶、顶叶、颞叶、枕叶及岛叶）分布。常用的直观定量 CMB 的方法包括微出血解剖评分量表和观察者脑微出血评分量表[21-22]。计算机自动分析可以缩短评估时间和减少个体间的评估差异[23-24]。我国有基于随机森林分类器的 CMB 识别软件，通过对 T_2 图像中限定在脑实质区域内的低信号进行分类识别可以完成 CMB 检测，达到较为理想的敏感度和特异度水平[3]。

3 无症状性脑血管病的发病机制

SCVD 的发病机制目前仍未完全阐明，通常认为多种机制单独或协同参与。其危险因素与症状性脑卒中相似，包括最为明确的年龄和高血压，以及糖尿病、吸烟、酗酒、高胆固醇血症、脑卒中或短暂性脑缺血发作（TIA）史等。一方面，各种危险因素导致脑小血管壁的血管中层平滑肌细胞丢失、纤维素 - 玻璃透明样物质沉积，进而导致管壁增厚、管腔狭窄，引起脑血流减少及血管自动调节机制受损，长期慢性弥漫性缺血引起小胶质细胞和星形胶质细胞活化增生、少突胶质细胞减少及免疫炎症介质释放，加上细胞内钙超负荷，最终导致神经轴突髓鞘脱失，WMH 形成；局部急性严重缺血导致完全性 SBI[25-26]。另一方面，管壁结构破坏、微动脉瘤形成，最终导致血管破裂形成 CMB[1]。无症状性皮质梗死或大的皮质下梗死也可能由脑栓塞引起，栓子可能为心源性胆固醇、血小板 - 纤维蛋白原复合物、钙盐

或其他栓子。此外，血脑屏障破坏、炎性反应、内皮功能障碍、高同型半胱氨酸血症、某些遗传性因素如甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）、脂蛋白 a 和载脂蛋白 E 的基因变异等亦可能参与其中[7]。

4 无症状性脑血管病患者的临床评估

4.1 无症状性脑梗死患者的临床评估

AHA/ASA 声明提出，SBI 与症状性脑卒中的病理改变相同，因而也需要进行缺血性脑卒中的一级或二级预防[2]。所有 SBI 患者应进行常见血管危险因素评估，包括高血压、糖尿病、高脂血症及吸烟等，并通过脉搏评估及心电图检查筛查心房颤动（AF）。对于栓塞样梗死患者，可考虑长程心电监护以确定是否存在 AF，进行超声心动图检查识别心脏栓子源。颈动脉供血区 SBI 患者可行无创颈动脉成像以确定是否存在颈动脉狭窄。脑小血管病的单基因遗传性病因十分罕见，故不必进行常规基因检测，只有年轻患者存在腔隙和广泛 WMH 且缺乏典型血管危险因素时，才考虑进行基因检测。

4.2 可能为血管起源的脑白质高信号患者的临床评估

中老年人发现脑部少量散在的 WMH 很常见，无需接受其他检查，但与年龄不相称的 WMH 与脑卒中的发生风险增加密切相关，因此，对于开始融合或融合性的 WMH 患者（脑室旁或皮质下 Fazekas 评分为 2 分或 3 分）需进行常见血管危险因素的评估，并筛查 AF。无需对近端栓塞源进行检查，包括颈动脉成像和超声心动图，也无需常规基因检测[2]。

4.3 脑微出血患者的临床评估

对于 CMB 患者，建议进行脑出血的常见危险因素尤其是高血压评估。对于较大的 CMB（直径＞10 mm），建议通过 CT 或 MR 血管造影、增强 CT 或 MRI 等评估潜在的结构病变，包括动脉瘤、血管畸形和肿瘤等[2]。

5 无症状性脑血管病患者的脑卒中预防

5.1 无症状性脑梗死患者的脑卒中预防

欧美 4 项平均随访 3 ～ 15 年的临床研究报道显示，对于 SBI 患者，增龄是其新发症状性脑卒中的独立预测因子；控制年龄、性别、血管危险因素后，各项研究均提示 SBI 是脑卒中的独立预测因子；SBI 的存在可增加未来脑卒中发生风险（增加 2 倍），基线状态 SBI 病灶数量越多，随后发生症状性脑卒中的风险越高，且多为缺血性脑卒中（81% ～ 89%）[27-29]。欧洲心房颤动试验（EAFT）显示，SBI 的存在与总体血管事件，尤其是复发性脑卒中的发生风险增加相关[28]。但脑卒中二级预防有效性研究（PRoFESS）影像学子研究中，平均随访期仅为 2.5 年，未能显示 SBI 是复发性脑卒中、其他血管事件或更高死亡率的独立危险因素[30]。正在进行的阿司匹林和其他脑卒中预防研究有可能拓展对 SBI 预防的认识[31-32]。

关于 SBI 患者症状性脑卒中的预防仍缺乏来自临床的随机对照研究（RCT）资料，虽然一些观察性研究收集了较多相关信息，但依旧无法提供可以指引临床医生的高级别证据。2017 版 AHA/ASA 声明则建议遵循 2014 年 AHA 脑卒中一级预防指南中所推荐的系统性识别和治疗脑卒中高危人群的相关风险原则，依照 AHA/ASA 脑卒中和 TIA 患者脑卒中预防指南来预防无 TIA 或症状性脑卒中史的 SBI 患者发生症状性脑卒中[33-34]。阿司匹林或其他抗血栓治疗预防 SBI 患者症状性脑卒中或复发性 SBI 的有效性尚未得到证实，故应仔细询问 SBI 患者的既往 TIA 或脑卒中症状史。已证实一般人群和无症状颈动脉狭窄患者中，即使已知的血管危险因素得到控制，SBI 也预示着未来症状性脑卒中的发生风险增加，因此在做出有关他汀类药物治疗获益的决定、AF 患者的抗血栓治疗选择、无症状颈动脉狭窄患者的血运重建治疗或高血压治疗时，应当考虑相关影响因素。但现行的脑卒中风险预测工具，例如用于确定他汀类药物治疗的汇集队列方程[35]或用于 AF 患者抗栓治疗的 CHA_2DS_2-VASc 评分，均不包含影像学信息。因而诸如判断 SBI 存在情况能否提高症状性脑卒中风险的预测能力，伴或不伴 SBI 的患者中无症状性颈动脉狭窄血运重建术的获益是否存在差异

以及在决定血压目标时 SBI 是否应被视为等同于症状性脑卒中等问题均未得到证实。未来需要更多研究来确定 SBI 在一般人群中预测各种心脑血管事件（而不仅是脑卒中）风险的参考价值。

5.2 可能为血管起源的脑白质高信号患者的脑卒中预防

WMH 与脑卒中、认知功能障碍、抑郁和步态障碍等相关[36]。对 6 项研究进行的荟萃分析显示，WMH 与脑卒中发生风险显著相关[37]。普通人群中，即使在控制已知的血管危险因素后，更高的 WMH 负荷仍预示着随后症状性脑卒中的发生风险增加，但 WMH 并未被整合入现行的诸如 AHA/ACC 心血管风险计算器或 CHA_2DS_2-VASc 评分预测 AF 患者缺血性脑卒中风险等临床风险预测工具中。

WMH 与血管危险因素和症状性脑卒中的相关性分析提示，WMH 可作为脑小血管病的替代指标，尚未证实在脑卒中预防策略方面 WMH 等同于症状性脑卒中[25]。对于 WMH 负荷增高但无血管性事件史的患者，建议遵循 AHA/ASA 脑卒中预防指南[33]预防 WMH 患者发生症状性脑卒中[2]。

阿司匹林或其他抗血栓药物治疗预防 WMH 患者症状性脑卒中的有效性尚未得到证实，因此仍需考虑存在 WMH 时治疗的潜在危害。脑卒中一级预防研究未提供 WMH 负荷相关潜在危害的数据，但二级预防研究的事后分析数据显示，WMH 患者接受抗血栓药物治疗时颅内出血（ICH）的发生风险增高[38]。因此，使用这些药物时必须谨慎，在仅有 WMH 而缺乏其他血管危险因素时，不建议启动抗栓治疗来预防脑卒中；但当有指南明确规定的适应证时，也不能因为存在 WMH 而不予抗血栓药物[2]。未来需要更多的数据来确定基线 WMH 和脑卒中发生风险之间的联系，以及 WMH 进展的减缓程度与脑卒中风险和认知损害等临床影响之间的关系。

5.3 脑微出血患者的脑卒中防控相关问题

5.3.1 抗凝药物和其他药物治疗

AHA/ASA 指南推荐维生素 K 拮抗剂华法林或新型口服抗凝剂（NOAC）达比加群酯、阿哌沙班、利伐沙班及依度沙班可用于非瓣膜性 AF（NVAF）患者的脑卒中一级预防[39]，以及 TIA 或脑卒中后的二级预防[34]。抗凝治疗的主要风险是 ICH，尚无研究确定存在 CMB 的 NVAF 患者 ICH 的风险是否足以抵消抗凝药物的获益。一项研究表明，CMB 与脑卒中的发生风险增加相关，缺血性脑卒中发生概率大于出血性脑卒中，且其风险的增加不依赖于 SBI 和 WMH[40]。目前的数据并不足以表明 CMB（既往无脑出血史）与出血性脑卒中高发风险相关，从而足以推翻原本符合适应证的 NVAF 患者接受抗凝治疗的临床决策。根据现有的脑卒中一级或二级预防指南，在启动抗栓治疗前无需对 CMB 进行常规 MRI 筛查；即使检测到微出血，仍建议对符合抗凝治疗适应证的 NVAF 患者使用抗凝药物；对于符合抗凝治疗指征，但根据 CMB 数量或部位预计 ICH 可能发生风险很高的 NVAF 患者，给予 NOAC 治疗；也可考虑应用经皮左心耳封堵术替代华法林抗凝治疗[2, 41]。最近一项荟萃分析纳入 8 项对急性缺血性脑卒中合并 AF 且进行基线 MRI 检查的患者进行的队列研究，累计 1 552 例患者长期口服抗凝药物治疗，经过 6 月以上的随访发现，CMB 病灶≥ 5 个以上者与将来 ICH 风险增高相关，CMB 与复发性缺血性脑卒中无关[42]。若该结果能被确认，可以协助抗凝决策。

自发性出血性脑卒中治疗指南中针对出血性脑卒中预防脑出血复发的其他意见也适用于 CMB 患者，包括血压控制以及不限制使用他汀类药物[43]。CMB 患者缺血性脑卒中的发生风险同样会增高，故 2017 版 AHA/ASA 声明建议遵循 AHA/ASA 脑卒中一级预防指南来预防症状性脑卒中，对仅存在 CMB 而不伴其他相关危险因素者，不必启动抗血小板或他汀类药物治疗以预防脑卒中[2, 33]。

5.3.2 急性缺血性脑卒中静脉溶栓和再灌注治疗的安全性

已证实急性缺血性脑卒中患者通过组织型纤溶酶原激活剂（tPA）静脉溶栓及血管内治疗获益，但

可能引起 ICH。荟萃分析发现，CMB 的存在与静脉溶栓后症状性 ICH（sICH）的风险增加相关，存在≥ 1 个 CMB 病灶的患者静脉溶栓后出现 sICH 的风险增高约 1 倍 [44]。但最近发现，校正其他预测因素后，CMB 负荷并不能预测缺血性脑卒中静脉溶栓后 sICH 或 3 个月不良预后 [45]。

血管内取栓治疗是另一种急性缺血性脑卒中的治疗方法，但单独动脉取栓治疗或动静脉联合治疗的患者 sICH 发生率同样较高，提示，避免静脉溶栓并不能消除再灌注治疗后 sICH 的发生风险 [46]。研究发现，急性缺血性脑卒中取栓治疗的患者基线状态下的 CMB 不能预测脑实质血肿形成或出院时的预后 [47]。没有足够的证据阐明基线期 CMB 存在与否与动脉内取栓患者 sICH 的发生或预后不良之间的关联，或 ICH 风险的增加是否超过已知的溶栓治疗后的显著获益，建议遵循 AHA/ASA 急性缺血性脑卒中静脉溶栓的推荐意见 [48]，对伴有≥ 1 个 CMB 病灶的患者进行 tPA 静脉溶栓治疗 [2]。

6 结语与展望

SCVD 是老年人群中存在的一个非常普遍的问题。SBI 最常在影像学检查时被偶然发现，及早治疗及干预可使 SCVD 患者获益，但若过多检查或治疗也有潜在风险，并会增加患者经济负担，故不建议进行群体筛查。但 SCVD 的检出可能对于症状性脑卒中的治疗等其他临床情况下具有特殊意义，如临床上对于脑 MRI 发现 CMB 的缺血性脑卒中患者抗凝治疗安全性的关注。对于常规检查中偶然发现的 SCVD 的临床意义以及如何管理仍缺乏共识，使用放射学家和非放射学家都能理解的一致性术语出具准确可信的放射学报告是识别 SCVD 患者并妥当管理的基础。

SBI 和广泛 WMH 患者症状性脑卒中的发生风险增加，SBI 与无症状性颈动脉病变或 AF 患者缺血性脑卒中的风险增加相关，应遵循指南进行症状性脑卒中预防。但包括使用阿司匹林在内的特定风险降低策略的效应尚未获得 RCT 证实。SBI 或 WMH 似乎可改善缺血性脑卒中的风险预测，但尚需进行纵向研究确定何种程度的 SBI 和 WMH 可以改善未来脑卒中风险的预测。存在 CMB 的急性缺血性脑卒中患者接受溶栓治疗时，发生症状性 ICH 的风险有所增加，CMB 患者抗凝治疗的安全性也颇受争议，现有证据提示，符合适应证的 NVAF 患者发生 ICH 的风险不足以超过抗凝治疗后的获益，符合溶栓指征的急性缺血性脑卒中患者不应因存在 CMB 而拒绝 tPA 溶栓治疗。

目前尚无专门针对 SCVD 患者的 RCT。因发生脑卒中的绝对风险相当低，因此预防性 RCT 需要巨大的样本量来捕捉到足够多的症状性脑卒中事件；SBI 患者的筛查和招募也存在挑战，通过 MRI 进行大范围的样本筛查既耗费物资又无法达到预期样本数量，而根据临床指征筛查确定受试者可能因筛查的临床指征不同形成异质性群体。即使没有专门的 RCT，也能从其他包含基线 SCVD 神经影像学评估的 RCT 和队列研究中得到有意义的新信息，包括更好地量化 SCVD 患者症状性脑卒中的发生风险、SBI 与 WMH 负荷与脑卒中风险之间的关联、预测接受抗凝治疗或因急性缺血性脑卒中接受静脉溶栓或动脉取栓治疗的 CMB 患者 ICH 的发生率以及确定预防策略在 SCVD 患者中是否有效等。随访时采用 MRI 的亚研究也可以对发作性 SBI、CMB 和 WMH 进展的危险因素及治疗效应提供有价值的信息。

参考文献：

[1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701.

[2] Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, *et al*. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2017, 48(2): e44-e71.

[3] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.

[4] 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[J]. Stroke, 2013, 44(7): 2064-2089.

[5] Vermeer SE, Longstreth WJ, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(7): 611-619.

[6] Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate[J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 16(3): 280-285.

[7] Masudaa J, Nabikaa T, Notsub Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor[J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(1): 77-82.

[8] Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, *et al*. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory[J]. Brain, 2005, 128(Pt 9): 2034-2041.

[9] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, *et al*. Standards for reportIng vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 822-838.

[10] Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging[J]. Stroke, 2011, 42(2): 359-366.

[11] Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, *et al*. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria[J]. Stroke, 2011, 42(4): 1140-1145.

[12] Doubal FN, MacLullich AM, Ferguson KJ, *et al*. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2010, 41(3): 450-454.

[13] Moreau F, Patel S, Lauzon ML, *et al*. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence[J]. Stroke, 2012, 43(7): 1837-1842.

[14] Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, *et al*. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment[J]. J Neurol Sci, 1995, 134(1-2): 83-88.

[15] Scheltens P, Barkhof F, Leys D, *et al.* A semiquantative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaing[J]. J Neuml Sci, 1993, 114(1): 7-12.

[16] van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, *et al*. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study[J]. Stroke, 2006, 37(3): 836-840.

[17] Klöppel S, Abdulkadir A, Hadjidemetriou S, *et a1*. A comparison of different automated methods for the detection of white matter lesions in MRI data[J]. Neuroimage, 2011, 57(2): 416-422.

[18] Mortazavi D, Kouzani AZ, Soltanian-Zadeh H. Segmentation of multiple sclemsis lesions in MR images: a review[J]. Neuroradiology, 2012, 54(4): 299-320.

[19] Ji S, Ye C, Li F, *et al*. Automatic segmentation of white matter hypeintensities by an extended FizHugh & Nagumo reaction diffusion model[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 37(2): 343-350.

[20] Greenberg SM, Vemooij MW, Cordonnier C, *et al*. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 165-174.

[21] 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(21): 1759-1766.

[22] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, *et a1*. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the brain observer micro bleed scale (BOMBS)[J]. Stroke, 2009, 40(1): 94-99.

[23] Seghier ML, Kolanko MA, Leff AP, *et a1*. Microbleed detection using automated segmentation (MIDAS): a new method applicable to standard clinical MR images[J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17547-e17547.

[24] Barnes SR, Haacke EM, Ayaz M, *et al*. Semiautomated detection of cerebral microbleeds in magnetic resonance images[J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29(6): 844-852.

[25] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5): 483-497.

[26] Braun H, Schreiber S. Microbleeds in cerebral small vessel disease[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 735-736.

[27] Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, *et al*. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2016, 47(3): 719-725.

[28] Latum JCV, Kooten FV, Koudstaal PJ, *et al*. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation[J]. Neurology, 1996, 46(1): 159-165.

[29] Windham BG, Deere B, Griswold ME, *et al*. Small brain lesions and incident stroke and mortality: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2015, 163(1): 22-31.

[30] Weber R, Weimar C, Wanke I, *et al*. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PRoFESS) imaging substudy[J]. Stroke, 2012, 43(2): 350-355.

[31] ASPREE Investigator Group. Study design of aspirin in reducing events in the elderly (ASPREE): a randomized, controlled trial[J]. Contemp Clin Trials, 2013, 36(2): 555-564.

[32] Ward SA, Raniga P, Ferris NJ, *et al*. ASPREE-NEURO study protocol: a randomized controlled trial to determine the effect of low-dose aspirin on cerebral microbleeds, white matter hyperintensities, cognition, and stroke in the healthy elderly[J]. Int J Stroke, 2017, 12(1): 108-113.

[33] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, *et al*. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3754-3832.

[34] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236.

[35] Goff DJ, Lloyd-Jones DM, Bennett G, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl 2): S49-S73.

[36] Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(3): 157-165.

[37] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis[J]. Br Med J, 2010, 341(7767): c3666-c3666.

[38] Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT). European atrial fibrillation trial (EAFT) study groups[J]. Neurology, 1999, 53(6): 1319-1327.

[39] Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, *et al*. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2012, 43(12): 3442-3453.

[40] Akoudad S, Portegies ML, Koudstaal PJ, *et al*. Cerebral microbleeds are associated with an increased risk of stroke: the Rotterdam study[J]. Circulation, 2015, 132(6): 509-516.

[41] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, *et al*. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2014, 312(19): 1988-1998.

[42] Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, *et al*. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF[J]. Neurology, 2017, 89(23): 2317-2326.

[43] Hemphill JR, Greenberg SM, Anderson CS, *et al*. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2015, 46(7): 2032-2060.

[44] Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, *et al*. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk updated meta-analysis[J]. Neurology, 2015, 85(11): 924-927.

[45] Turc G, Sallem A, Moulin S, *et al*. Microbleed status and 3-month outcome after intravenous thrombolysis in 717 patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2015, 46(9): 2458-2463.

[46] Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, *et al*. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with Solitaire and Merci devices[J]. Am J Neuroradiol, 2014, 35(3): 524-528.

[47] Shi ZS, Duckwiler GR, Jahan R, *et al*. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with cerebral microbleeds[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(6): 563-567.

[48] Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, *et al*. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2016, 47(2): 581-641.

（责任编辑：王 佳）