

近期皮质下小梗死的研究进展

杨治燕, 尹凤琼*, 张亚军, 马 腾

昆明医科大学第二附属医院特需病房, 云南 昆明

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月27日

摘 要

脑小血管病是一种动态进展的全脑功能紊乱性疾病, 它与缺血性脑梗死、认知障碍及步态障碍的发生发展有关。近期皮质下小梗死是引起脑小血管病急性症状的影像学标记物, 同时也在缺血性脑卒中的诊断范畴。本文从近期皮质下小梗死的临床影像表现、病因及发病机制、腔隙化演变、与其他影像学标记物的关系及潜在的新标记物这几方面的研究展开综述。

关键词

近期皮质下小梗死, 脑小血管病, 腔隙化演变, 磁敏感血管征, 综述

Research Progress on Recent Subcortical Small Infarct

Zhiyan Yang, Fengqiong Yin*, Yajun Zhang, Teng Ma

Special-Needed Hospital Ward, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 27th, 2023

Abstract

Cerebral small vessel disease is a dynamic and progressive disorder of global brain function, which is related to the occurrence and development of ischemic cerebral infarction, cognitive impairment, and gait disorders. Recent subcortical small infarct is an imaging marker that causes acute symptoms of cerebral small vessel disease, and is also included in the diagnosis of ischemic stroke. This article reviews the clinical imaging manifestations, etiology and pathogenesis, evolution of lacunarization, relationship with other imaging markers, and potential new markers of re-

*通讯作者。

cent subcortical small infarct.

Keywords

Recent Subcortical Small Infarct, Cerebral Small Vessel Disease, Evolution of Lacunarization, Susceptibility Vessel Sign, Review

Copyright © 2023 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)是指由各种病因导致颅内小动脉及其分支远端、微动脉、动-静脉吻合支、微静脉、小静脉、蛛网膜下腔内的血管及血管周围 2~5 mm 的脑实质病变而引起的一系列影像、病理、临床综合征[1]。在 2013 年国际神经影像学血管性改变标准化报道(standards for reporting vascular changes on neuroimaging, STRIVE)中,定义 CSVD 主要影像学标记物包括近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、可能血管源性脑白质高信号(white matter hyperintensities of presumed vascular origin, WMH)、可能血管源性腔隙(lacune of presumed vascular origin, LPVO)、血管周围间隙(perivascularspace, PVS)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)和脑萎缩(brain atrophy, BA) [2]。CSVD 被看作是动态进展的全脑功能紊乱性疾病,病程有急性和慢性之分[3]。急性 CSVD 可导致腔隙综合征(lacunar syndrome, LACS)的发生,慢性、隐匿性 CSVD 与认知障碍及步态障碍的发生发展有密切联系[3]。在六大影像学标志物中, RSSI 是引起 CSVD 急性神经功能缺损症状的标记物[1] [3],也在缺血性脑卒中的诊断范畴。本文通过对 RSSI 临床及影像学表现、病因及发病机制、RSSI 的腔隙化演变、RSSI 与其他影像学标记物的关系及 RSSI 相关的潜在的新标志物这几方面进行阐述,为无症状 CSVD 进展为缺血性脑卒中的预防提供基础。

2. RSSI 的定义、影像学表现及临床症状

RSSI 是指 1 条穿支动脉(perforating artery, PA)灌注区域的近期小梗死灶,且伴有数周前发生的与脑部病变一致的影像学特征或临床症状[1] [2]。它的直径在轴向切面上需要 < 20 mm,但在冠状面或矢状面上可以>20 mm [2]。在磁共振上, RSSI 在 T1WI 序列上为低信号,在 T2WI、FLAIR 和 DWI 序列上为高信号[2];在 ADC 序列上, RSSI 早期呈低信号,之后随时间推移,信号可略升高[3]。国内一项前瞻性研究把在 DWI 序列下直径 < 5 mm 的 RSSI 定义为急性皮质下微梗死(AS-CMI),发现 AS-CMI 具有更高的 CSVD 总负荷,与直径 > 5 mm 的 RSSI 相比,1 年后随访 AS-CMI 并未出现更好的神经功能恢复结果,这些可能提示 AS-CMI 是更严重的脑小血管损伤征兆[4]。RSSI 的位置多见于在内囊后肢、豆状核、丘脑前外侧、半卵圆中心、脑干及小脑[1]。RSSI 是小血管急性闭塞所致的小梗死灶,约占缺血性脑卒中病因分型的 30% [5]。大多数 RSSI 突然起病,表现为 LACS,包括经典的纯运动性偏瘫、纯感觉性卒中、感觉运动性卒中、共济失调性轻偏瘫、构音障碍-手笨拙综合征[1] [3];也有研究发现<5%的 RSSI 无任何临床症状[6]。患者通常神经功能损伤小、短期预后好,但脑卒中复发、认知障碍和死亡的风险会随时间的推移而增加[7]。与其他亚型缺血性脑卒中相比, RSSI 所致的死亡风险略低,但长期来看,脑卒中复发和认知障碍风险仍相似[8]。

3. RSSI 危险因素及可能的发生机制

3.1. RSSI 危险因素

血管危险因素如年龄、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症相互协同,致使脑小血管狭窄甚至闭塞,促使 RSSI 的发生[1],但也有研究发现不同位置的 RSSI 可能由不同的病因所致。两项回顾性研究显示,位置在基底神经节、半卵圆中心的 RSSI 患者普遍患高血压[9];而糖尿病在丘脑、脑桥、脑干的 RSSI 患者中更常见[9][10],提出位置在前循环的 RSSI 与高血压有关,而位置在后循环的 RSSI 与糖尿病更密切。自主神经系统在脑血流方面起到重要的调节作用,在解剖学特征上,颈内动脉系统的交感神经分布密集,椎基底动脉区域的交感神经分布相对稀疏[11],这可能是位置在前循环的 RSSI 患者普遍患高血压的解剖学基础,然而位置在后循环的 RSSI 与糖尿病相联系的具体机制仍在探究。

3.2. RSSI 的发生机制

与 CSVD 相关的缺血性脑卒中发生的机制仍在探讨中,大部分研究认为 CSVD 中 RSSI 与 LPVO 是腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)的急性与慢性病变的影像表现, RSSI 的病变血管为单个 PA [12]。两篇文献提出 LI 的两种不同亚型,亚型一是由近端 PA 粥样硬化引起血管狭窄或上级动脉斑块堵塞 PA 入口,使营养对应区域的脑血流灌注不足而引发梗塞;亚型二是 PA 远端管壁出现脂质玻璃样变性和纤维素样坏死的病理特征,使管壁节断性硬化坏死,壁上形成血栓阻塞血管从而引发梗塞[13][14]。除此外,内皮细胞功能障碍和血脑屏障破坏是促使 LI 发生的早期机制。内皮细胞功能障碍一方面可促进动脉壁脂质斑块的形成,使 PA 管腔狭窄,另一方面使血浆成分渗漏进血管壁内、巨噬细胞迁移到血管壁里形成泡沫细胞,从而促使小动脉增厚;血脑屏障由紧密连接的内皮细胞、周细胞、基底膜和星形胶质细胞的足端组成,它们的损伤导致血浆蛋白渗漏到血管周围组织和血管壁里,从而加剧小动脉壁硬化;纤维素样坏死可进一步加重血管壁坏死、扭曲和硬化,最终 PA 管壁上血栓形成,管腔闭塞,梗死灶出现[14][15]。

4. RSSI 的腔隙化演变

RSSI 随时间的推移,它可能会消失、或变为 WMH、或腔隙化[3][16][17]。在三种演变结果里, RSSI 腔隙化预示着神经组织损伤严重,从早期的神经细胞水肿、炎症细胞浸润、神经胶质细胞反应性增生,到神经细胞完全丢失、棘细胞层水肿,最后梗死灶液化形成空腔[18]。多项研究显示近 2/3 的 RSSI 会转化为腔隙[16][17][19][20], RSSI 的腔隙化演变可能受局部病变特征和其周围环境影响。

RSSI 的直径及梗死程度与腔隙化相关,且腔隙化程度越高,患者神经功能恢复越差。多项前瞻性研究指出 RSSI 直径是腔隙化的独立预测因子[17][19][20][21][22],可能因梗死灶越大,代表神经细胞及少突胶质细胞损伤越多,越容易转化为腔隙灶。两项前瞻性研究随访后显示,与其他部位相比,基底节区域因其侧枝循环丰富,在发生 RSSI 后腔隙化的概率低[10][22]。一项随访三个月的前瞻性研究显示,与非腔隙化患者相比,腔隙化患者病灶内的 ADC 值(表观扩散系数)较低,表明腔隙化的患者 RSSI 内存在更严重的水分子扩散异常和局部组织缺血损害[16]。GattringerT 等人把长期神经组织破坏的程度定义为空化指数,即发生 RSSI 1 年后 T1WI 序列上的空腔体积与 FLAIR 序列上的 RSSI 体积基线之比,该研究发现病灶内 ADC 值与空化指数成负相关,表明腔隙化的严重程度与 RSSI 的缺血程度有关[23]。但另一项随访 6 个月的研究发现尽管 RSSI 腔隙化比例高,但空腔面积小,占整个病灶的 9%~13.5%,说明病灶内的异质性很高;该研究还显示患者发生缺血性脑卒中事件 6 个月后的临床结果(mRS 评分)与 RSSI 病灶里的腔隙化程度独立相关[19]。

WMH 与 CSVD 高负荷是 RSSI 腔隙化的相关因素。一项前瞻性研究显示梗塞灶在 WMH 边缘为 RSSI

腔隙化形成的独立因素[22]; 另一项前瞻性随访也证实, 与 WMH 相接触的皮质下白质的 RSSI 比周围环境无 WMH 的 RSSI 更易腔隙化[10]。WMH 半暗带是围绕 WMH 细微变化的正常外观白质(normal appearance white matter, NAWM), 国外一项回顾性研究显示 NAWM 的脑血流量比全脑组织的脑血流量低[24], 因此提出 WMH 半暗带可能是 RSSI 有更大概率腔隙化的原因[10]。国内一项前瞻性研究把 CSVD 总负荷作为与腔隙化关联的指标, 该研究发现, CSVD 总负荷的增加程度与 RSSI 的腔隙化概率呈正相关($r = 0.201$; $P = 0.004$), 总负荷高的 RSSI 患者之后形成空腔的可能性更大($P = 0.001$; $OR = 12.281$; $95\% CI = 2.789 \sim 54.078$) [17]。

5. RSSI 与其他 CSVD 影像学标记物的关系

RSSI 位于不同供血系统, CSVD 的负担有所不同。一项回顾性研究显示, 与后循环 RSSI 相比, 位于前循环的 RSSI 伴随更多种类的 CSVD 影像学标记物[9]。RSSI 的存在与 WMH 的动态演变相互交织。多项回顾性研究显示相比其他部位的 RSSI, 半卵圆中心的 RSSI 伴有更严重的 WMH [25] [26], 并与更高的 CSVD 总负荷相关[25]。同样在另一项探讨 RSSI 的位置与缺血性脑卒中后 WMH 演变的关系研究中, 随访一年发现半卵圆中心 RSSI 的 WMH 体积增长比其他区域 RSSI 的 WMH 体积增长快[26]。由 Loos CMJ 主持的一项探讨 RSSI 与周围 WMH 进展关系的研究显示, 在随访 5 年期间发现接近有一半的 RSSI 在其上方或者下方继发出现 WMH 帽或 WMH 轨迹, 新的 WMH 最常出现在半卵圆中心的 RSSI 周围, 并且发现脑深部的 WMH 及 WMH 基线为新出现的 WMH 帽的危险因素, 他们提出 RSSI 周围的白质继发变化应被视为脑部损伤的恶化表现和 CSVD 进展的单独影像学特征[27]。同样 WMH 的动态演变会导致 LI 的发生。国内的一项前瞻性研究显示, 在随访的 2 年内, WMH 的动态进展增加了 LI 的发生风险[28]。除此外, 国外的另一项回顾性研究显示 LI 往往发生在 WMH 相对较严重的大脑半球[29]。WMH 与 RSSI 常相互并存、相互影响, 共同促进认知功能障碍的发展。

一项回顾性研究显示, 与其他病因亚型的缺血性脑卒中相比, 小动脉闭塞型脑卒中的 WMH 负担最高[30]; 另一项纳入 388 名首次轻型脑卒中患者的前瞻性随访发现, WMH 负担与患者 90 天神经功能预后不良相关, 脑白质的完整性影响轻型脑卒中患者的临床结局[31]。多项研究显示 RSSI 患者伴有认知功能障碍非常普遍, 约占 31%~40% [32] [33] [34]; 国外的一项随访研究表明, 伴中重度 WMH 的患者发生 RSSI 后认知功能恢复比无/轻度 WMH 的 RSSI 患者的认知功能恢复差, 他们提出将 Fazekas 评分作为一种简单可行的评估, 来支持预测 RSSI 患者的认知障碍发展过程和认知受损的结果[32]。然而国内一项随访研究显示, RSSI 患者的 WMH 严重程度与是否出现认知功能障碍并不完全平行, 脑白质结构的微损伤和远程 WMH 的效应可能是造成他们之间存在异质性的原因[34]。

6. 与 RSSI 相关的潜在的新标志物

6.1. RSSI 的磁敏感血管征

顺磁物质(脱氧血红蛋白、含铁血红蛋白、高铁血红蛋白)可在 SWI/T2*GFR 序列上显示低信号, 磁敏感血管征(susceptibility vessel sign, SVS)是指在 SWI/T2*GFR 序列上, 急性缺血性脑卒中患者梗死部位的责任动脉路径上出现低信号现象, 它提示责任动脉被含大量脱氧血红蛋白的血栓栓塞[35]。多项研究显示将近 20% RSSI 的梗死灶近端或内部在 SWI/T2*GFR 序列上出现 PA 路径中的低信号[36] [37] [38], 它可能代表 PA 闭塞中的小凝块或含铁血黄素沉积[37], 提出 RSSI 出现 SVS 的机制可能是微栓子脱落致 PA 栓塞或者内皮功能障碍和血脑屏障破坏从而使顺磁性物质发生渗漏[37]; 且国内外研究还发现 RSSI 的 SVS 与脑深部 WMH 显著相关[37] [38]; 此外, 伴有 SVS 的 RSSI 患者是否有更差的神经功能结局目前还未有相关文献报道。近期国外一项研究发现严重 CSVD 的 WMH 在 SWI 序列上观察到扩张的局灶性

小血管簇，它在 SWI 序列上表现为低信号的点或线，代表扩张且功能失调的小血管；它与更多的腔隙和更高的 WMH 负担相关，猜测它的出现可能预示着更严重的脑白质受损，即 WMH 的空化甚至形成腔隙，后续需要更多的纵向研究和病理学证实这一新的影像学特征[39]。

6.2. 视网膜微血管形态与脑小血管损伤的关系

视网膜微血管系统与中枢神经微血管系统具有相似的胚胎起源、解剖特征和生理特性，视网膜微血管可作为研究脑微血管的一个窗口[40]。光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种把视网膜微血管丛可视化成非侵入性图像的成像工具，它提供视网膜微血管的成像和灌注[41]。一项回顾性研究显示，与健康对照组相比，RSSI 患者在黄斑区的浅层视网膜毛细血管丛(shallow retinal capillary plexus, SRCP)和深层视网膜毛细血管丛(deep retinal capillary plexus, DRCP)密度及在视神经乳头区的径向视乳头周围毛细血管(radial peripapillary capillaries, RPC)密度都显著降低；RSSI 患者视乳头周围的视网膜神经纤维层厚度(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)更薄，他们认为视神经周围的微血管变化反映脑部的神经和微循环状态[42]。除此外，另外两项横断性研究显示，与健康组比较，CSVD 患者黄斑区较低的 SRCP 密度[43]及较薄的 pRNFL [44]与较高的 WMH 负担相关。近期一篇文献报道，在轻微缺血性脑卒中患者中，较低的视网膜血管密度与 NAWM 中较高的 MD 值(平均扩散系数)相关[45]。视网膜神经微血管异常与 CSVD 的多种影像学标记物具有相关性，未来需要更多的纵向研究证实 OCTA 可作为脑部微血管病变的量化工具。

6.3. RSSI 潜在的血液敏感标志物

胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星形胶质细胞的细胞骨架，当星形胶质细胞受损时，该物质会释放到脑脊液和血液中[46]。一项前瞻性研究发现 GFAP 血清水平与急性缺血性脑卒中患者发病 72 小时内、发病第 7 天、发病第 30 天的临床严重程度(NHSS 评分)呈正相关，提出血清 GFAP 可作为急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复的预测指标[46]。同样，由 GatttringerT 主持的一项横断性研究也显示血清 GFAP 水平在 RSSI 患者中升高；且血清 GFAP 水平与 RSSI 直径成正相关，与 WMH、LPVO、CMB 不相关；提出血清 GFAP 是急性脑小血管损伤的敏感标志物，与慢性 CSVD 全脑弥漫性损伤无关[47]。神经丝是成熟神经元的主要细胞骨架成分，由 3 个大小不同的亚基(NfL、NfM 和 NfH)共同组成，在轴突中最为丰富[48]。神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)是神经系统中轴突损伤的明确标志物，在 Gatttringer T 团队的前瞻性研究发现血清 NfL 水平和 RSSI 直径成正相关，与脑深部更严重的 WMH 有关；且在 RSSI 发生 3 个月后的随访中发现血清 NfL 的水平仍然高于控制值，这表明 RSSI 患者在较长时间存在持续性的轴突损伤；且高水平 NfL 的 RSSI 患者在随访中 MRI 上出现新的 CSVD 缺血性影像表现(新的 RSSI、LPVO、WMH)，他们提出血清 NfL 是 CSVD 活动性、进展性的敏感标记物[49]。另外，由 Peters N 主持的对 CSVD 患者进行长达 9 年的随访研究显示高水平的血清 NfL 与 CSVD 中 LPVO 的发生相关，证实血清 NfL 与 CSVD 病程进展有密切联系，表明 NfL 可能会成为监测 CSVD 进展的潜在标记物[50]。

7. 总结及展望

RSSI 是 CSVD 六大影像学标记物中引起急性临床症状的标记物，它的梗塞灶面积虽然小，较比大面积脑梗塞患者神经功能预后好，但它的发生和演变与患者认知功能障碍的发生发展息息相关。随着放射检查技术及血液检测技术的发展，未来需要新的 CSVD 影像学标记物及血液标记物来提高早期甚至超早期 CSVD 的诊断能力，需要更多的纵向研究阐明 CSVD 小血管损伤的时空演变，为预防无症状 CSVD 进

展为缺血性脑卒中提供线索。

参考文献

- [1] 胡文立, 杨磊, 李譞婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [2] 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [3] 黎海涛, 金光暉, 赵艺蕾, 等. 脑小血管病磁共振诊断与临床[M]. 北京: 清华大学出版社, 2022: 44-264.
- [4] Tao, W., Cheng, Y., Guo, W., *et al.* (2022) Clinical Features and Imaging Markers of Small Vessel Disease in Symptomatic Acute Subcortical Cerebral Microinfarcts. *BMC Neurology*, **22**, Article No. 311. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02824-w>
- [5] Wu, S., Wu, B., Liu, M., *et al.* (2019) Stroke in China: Advances and Challenges in Epidemiology, Prevention, and Management. *The Lancet Neurology*, **18**, 394-405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30500-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30500-3)
- [6] Valdés Hernández Mdel, C., Maconick, L.C., Muñoz, Maniega, S., *et al.* (2015) A Comparison of Location of Acute Symptomatic vs “Silent” Small Vessel Lesions. *International Journal of Stroke*, **10**, 1044-1050. <https://doi.org/10.1111/ijss.12558>
- [7] Arboix, A. and Martí-Vilalta, J.L. (2009) Lacunar Stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **9**, 179-196. <https://doi.org/10.1586/14737175.9.2.179>
- [8] Portegijs, S., Ong, A.Y., Halbesma, N., *et al.* (2022) Long-Term Mortality and Recurrent Vascular Events in Lacunar versus Non-Lacunar Ischaemic Stroke: A Cohort Study. *European Stroke Journal*, **7**, 57-65. <https://doi.org/10.1177/23969873211062019>
- [9] Ppinger, S., Gattringer, T., Nachbaur, L., *et al.* (2019) Are Morphologic Features of Recent Small Subcortical Infarcts Related to Specific Etiologic Aspects? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1756286419835716>
- [10] Hong, H., Zhang, R., Yu, X., *et al.* (2020) Factors Associated with the Occurrence and Evolution of Recent Small Subcortical Infarcts (RSSIs) in Different Locations. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article No. 264. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00264>
- [11] Goadsby, P.J. (2013) Autonomic Nervous System Control of the Cerebral Circulation. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 117, Elsevier, Amsterdam, 193-201. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00016-X>
- [12] Grosset, L. and Jouvent, E. (2022) Cerebral Small-Vessel Diseases: A Look Back from 1991 to Today. *Cerebrovascular Diseases*, **51**, 131-137. <https://doi.org/10.1159/000522213>
- [13] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2013) Mechanisms of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Neuroimaging. *The Lancet Neurology*, **12**, 483-497. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70060-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70060-7)
- [14] Jiang, S., Wu, S., Zhang, S., *et al.* (2021) Advances in Understanding the Pathogenesis of Lacunar Stroke: From Pathology and Pathophysiology to Neuroimaging. *Cerebrovascular Diseases*, **50**, 588-596. <https://doi.org/10.1159/000516052>
- [15] 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)
- [16] Pinter, D., Gattringer, T., Enzinger, C., *et al.* (2019) Longitudinal MRI Dynamics of Recent Small Subcortical Infarcts and Possible Predictors. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **39**, 1669-1677. <https://doi.org/10.1177/0271678X18775215>
- [17] Wang, M., Li, Y., Song, Y., *et al.* (2023) Association of Total Cerebral Small Vessel Disease Burden with the Cavitation of Recent Small Subcortical Infarcts. *Acta Radiologica*, **64**, 295-300. <https://doi.org/10.1177/02841851211066583>
- [18] Rudilosso, S., Rodríguez-Vázquez, A., Urra, X., *et al.* (2022) The Potential Impact of Neuroimaging and Translational Research on the Clinical Management of Lacunar Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1497. <https://doi.org/10.3390/ijms23031497>
- [19] Duering, M., Adam, R., Wollenweber, F.A., *et al.* (2020) Within-Lesion Heterogeneity of Subcortical DWI Lesion Evolution, and Stroke Outcome: A Voxel-Based Analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **40**, 1482-1491. <https://doi.org/10.1177/0271678X19865916>
- [20] Wang, M.M., Zhang, S.S., Liu, H., *et al.* (2019) Analysis of Related Factors Affecting Evolution of Recent Small Subcortical Infarcts with Cerebral Small Vessel Disease. *Chinese Medical Journal*, **99**, 3420-3423.
- [21] Kwon, H.S., Cho, A.H., Lee, M.H., *et al.* (2019) Evolution of Acute Lacunar Lesions in Terms of Size and Shape: A

- PICASSO Sub-Study. *Journal of Neurotrauma*, **266**, 766-772. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09201-7>
- [22] Zhang, X., Ding, L., Yang, L., *et al.* (2016) Relationship between White Matter Hyperintensities Penumbra and Cavity Formation. *Medical Science Monitor*, **22**, 41-49. <https://doi.org/10.12659/MSM.896324>
- [23] Gattringer, T., ValdesHernandez, M., Heye, A., *et al.* (2020) Predictors of Lesion Cavitation after Recent Small Subcortical Stroke. *Translational Stroke Research*, **11**, 402-411. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00741-8>
- [24] Promjunyakul, N.O., Lahna, D.L., Kaye, J.A., *et al.* (2016) Comparison of Cerebral Blood Flow and Structural Penumbra in Relation to White Matter Hyperintensities: A Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **36**, 1528-1536. <https://doi.org/10.1177/0271678X16651268>
- [25] Rudilosso, S., Mena, L., Esteller, D., *et al.* (2021) Higher Cerebral Small Vessel Disease Burden in Patients with White Matter Recent Small Subcortical Infarcts. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105824. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105824>
- [26] Valdés Hernández, M.D.C., Grimsley-Moore, T., Sakka, E., *et al.* (2021) Lacunar Stroke Lesion Extent and Location and White Matter Hyperintensities Evolution 1 Year Post-Lacunar Stroke. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 640498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.640498>
- [27] Loos, C.M.J., Makin, S.D.J., Staals, J., *et al.* (2018) Long-Term Morphological Changes of Symptomatic Lacunar Infarcts and Surrounding White Matter on Structural Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*, **49**, 1183-1188. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020495>
- [28] Xu, X., Gao, Y., Liu, R., *et al.* (2018) Progression of White Matter Hyperintensities Contributes to Lacunar Infarction. *Aging and Disease*, **9**, 444-452. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0808>
- [29] Ryu, W.S., Schellingerhout, D., Ahn, H.S., *et al.* (2018) Hemispheric Asymmetry of White Matter Hyperintensity in Association with Lacunar Infarction. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e010653. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010653>
- [30] Giese, A.K., Schirmer, M.D., Dalca, A.V., *et al.* (2020) White Matter Hyperintensity Burden in Acute Stroke Patients Differs by Ischemic Stroke Subtype. *Neurology*, **95**, e79-e88. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009728>
- [31] Chen, X., Wang, L., Jiang, J., *et al.* (2021) Association of Neuroimaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease with Short-Term Outcomes in Patients with Minor Cerebrovascular Events. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02043-9>
- [32] Fruhwirth, V., Enzinger, C., Fandler-Höfler, S., *et al.* (2021) Baseline White Matter Hyperintensities Affect the Course of Cognitive Function after Small Vessel Disease-Related Stroke: A Prospective Observational Study. *European Journal of Neurology*, **28**, 401-410. <https://doi.org/10.1111/ene.14593>
- [33] Ohlmeier, L., Nannoni, S., Pallucca, C., *et al.* (2023) Prevalence of and Risk Factors for, Cognitive Impairment in Lacunar Stroke. *International Journal of Stroke*, **18**, 62-69. <https://doi.org/10.1177/17474930211064965>
- [34] Ye, M., Zhou, Y., Chen, H., *et al.* (2022) Heterogeneity of White Matter Hyperintensity and Cognitive Impairment in Patients with Acute Lacunar Stroke. *Brain Sciences*, **12**, Article No. 1674. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121674>
- [35] 孙植培, 钱伟东. 磁敏感血管征在急性脑梗死诊疗中的临床应用[J]. 医学综述, 2020, 26(3): 544-548.
- [36] Al-Zghloul, M., Wenz, H., Maros, M., *et al.* (2018) Susceptibility Vessel Sign on T2*-Weighted Gradient Echo Imaging in Lacunar Infarction. *In Vivo*, **32**, 973-976. <https://doi.org/10.21873/invivo.11337>
- [37] Rudilosso, S., Olivera, M., Esteller, D., *et al.* (2018) Susceptibility Vessel Sign in Deep Perforating Arteries in Patients with Recent Small Subcortical Infarcts. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105415. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105415>
- [38] 崔明愚, 王丽娟, 刘荧, 等. 近期皮质下小梗死患者的磁敏感血管征与脑小血管病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(4): 347-350.
- [39] Rudilosso, S., Chui, E., Stringer, M.S., *et al.* (2022) Prevalence and Significance of the Vessel-Cluster Sign on Susceptibility-Weighted Imaging in Patients with Severe Small Vessel Disease. *Neurology*, **99**, e440-e452. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200614>
- [40] London, A., Benhar, I. and Schwartz, M. (2013) The Retina as a Window to the Brain-From Eye Research to CNS Disorders. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 44-53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>
- [41] Spaide, R.F., Fujimoto, J.G., Waheed, N.K., *et al.* (2018) Optical Coherence Tomography Angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*, **64**, 11-12. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003>
- [42] Cao, Y., Yan, J., Zhan, Z., *et al.* (2021) Macula Structure and Microvascular Changes in Recent Small Subcortical Infarct Patients. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article ID: 615252. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.615252>
- [43] Wang, X., Wei, Q., Wu, X., *et al.* (2021) The Vessel Density of the Superficial Retinal Capillary Plexus as a New Biomarker in Cerebral Small Vessel Disease: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Neurological*

-
- Sciences*, **42**, 3615-3624. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05038-z>
- [44] Langner, S.M., Terheyden, J.H., Geerling, C.F., *et al.* (2022) Structural Retinal Changes in Cerebral Small Vessel Disease. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 9315. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13312-z>
- [45] Wiseman, S.J., Zhang, J.F., Gray, C., *et al.* (2023) Retinal Capillary Microvessel Morphology Changes Are Associated with Vascular Damage and Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **43**, 231-240. <https://doi.org/10.1177/0271678X221135658>
- [46] Puspitasari, V., Gunawan, P.Y., Wiradarma, H.D., *et al.* (2019) Glial Fibrillary Acidic Protein Serum Level as a Predictor of Clinical Outcome in Ischemic Stroke. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7**, 1471-1474. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.326>
- [47] Gattringer, T., Enzinger, C., Pinter, D., *et al.* (2023) Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Is Sensitive to Acute but Not Chronic Tissue Damage in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Neurology*, **270**, 320-327. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11358-7>
- [48] Gafson, A.R., Barthélemy, N.R., Bomont, P., *et al.* (2020) Neurofilaments: Neurobiological Foundations for Biomarker Applications. *Brain*, **143**, 1975-1998. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa098>
- [49] Gattringer, T., Pinter, D., Enzinger, C., *et al.* (2017) Serum Neurofilament Light Is Sensitive to Active Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*, **89**, 2108-2114. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004645>
- [50] Peters, N., van Leijsen, E., Tuladhar, A.M., *et al.* (2020) Serum Neurofilament Light Chain Is Associated with Incident Lacunes in Progressive Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Stroke*, **22**, 369-376. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02845>