

脑小血管病影像标志共识指南解读

徐 群

上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200127

摘要

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是老化的常见伴随疾病, 并且常与神经退行性疾病并存, 可加剧认知障碍和躯体残疾。由于在 CSVD 影像学特征术语的命名、定义、影像采集和分析以及科学报告等方面均缺乏一致性, 因此阻碍了相关研究的发展。2012 年, 由全球相关领域的专家组成的神经影像研究专家组发布共识指南, 确立了代表 CSVD 6 种关键性损伤的神经影像标志的术语及其定义, 并对影像采集及科学报告的一致性提出了指导意见。这 6 种 CSVD 神经影像标志包括近期皮质下小梗死、假定血管源性的腔隙灶、假定血管源性的白质高信号、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩。应在临床实践及相关研究中, 充分应用这份共识指南, 从而促进 CSVD 的影像学诊断、影像采集和分析以及科学报告的标准化。

关键词: 脑小血管病; 神经影像; 磁共振成像; 标准

徐 群. 脑小血管病影像标志共识指南解读 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2016, 12(1):17-23.

通讯作者

徐 群

E-MAIL
xuqun628@163.com

New standard of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease

XU Qun

Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

ABSTRACT

Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common disease accompanied by aging and is also usually concomitant with neurodegeneration diseases, exacerbating cognitive impairment and physical disability. The lack of consistency of terminology, definition, image acquisition and scientific report of CSVD hampers the further understanding of effects of CSVD on pathophysiological and clinical features of common neurodegenerative diseases. A working group of global research specialists made a comprehensive review of neuroimaging markers of CSVD. The standard of interpretation of terminology and definition of six neuroimaging markers indicating key characteristic manifestations of CSVD, minimum standard for image acquisition and analysis, agreement on scientific reporting of neuroimaging features of CSVD, and new imaging methods for early detection of CSVD, were developed in 2012. These six neuroimaging markers include recent small subcortical infarcts, lacune of presumed vascular origin, white matter hyperintensities of

CORRESPONDING AUTHOR

XU Qun

E-MAIL ADDRESS
xuqun628@163.com

基金项目: 上海市科学技术委员会资助项目 (编号: 14411964400)

FUNDING/SUPPORT: Supported by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 14411964400)

CONFLICT OF INTEREST: The author has indicated she has no conflicts of interest to disclose.

Received Jan. 29, 2016; accepted for publication Mar. 1, 2016

Copyright © 2016 by Journal of Neurology and Neurorehabilitation

presumed vascular origin, perivascular space, cerebral microbleeds and brain atrophy. The new standard should not be applied only to research work but also to the clinical practice, in order to improve the standardization of interpretation, acquisition and reporting of neuroimaging features of CSVD.

KEY WORDS: Cerebral small vessel disease; Neuroimaging; Magnetic resonance imaging; Standard

To cite: XU Q. New standard of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease. *J Neurol and Neurorehabil*, 2016, 12(1):17-23.

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是引发痴呆的最常见病因, 亦是引发混合性痴呆的主要因素, 且 1/5 的卒中是由 CSVD 引起的。临床上常见的神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 在老年人群中通常与脑血管病并存。CSVD 与 AD 有着共同的危险因素, 且均可导致认知障碍和痴呆, 临床上难以鉴别血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 与 AD。CSVD 的传统磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 表现包括近期皮质下小梗死、MRI 白质高信号、腔隙灶、血管周围间隙 (perivascular space, PVS)、脑微出血 (cerebral microbleed, CMB) 及脑萎缩^[1]。然而, 有关这些损伤的专业术语及其定义在不同的研究中存在显著差异, 因此很难对不同的研究进行比较, 同时也不利于对这些损伤的危险因素、病理生理及临床结局等进行深入探讨。同一种损伤在各项研究中因定义不同而导致分类不同, 例如小空腔 (small cavity) 在不同研究中被分别定义为 PVS 或腔隙灶^[2]。

急性 CSVD 及其相关损伤的临床结局各不相同, 且不同病因的病损发生融合后, 在 MRI 上可有相似的后期表现, 这些均妨碍了对研究数据的解读。在多中心研究中, 采用标准化的名词及其定义, 并规范影像学检查及分析的方法, 有助于在最大程度上消除上述因素对研究的不利影响。此外, 将这些标准化措施应用于临床实践, 可以进一步提高早期认知障碍患者的诊断及其病因的明确。2006 年, 美国国立神经疾病和卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 和加拿大卒中网 (Canadian

Stroke Network, CSN) 提出了 CSVD 分型的神经影像共识, 并将其作为 VCI 研究标准化的一项进展^[3]; 2011 年, 美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 提出的一条科学陈述将 CSVD 或卒中的神经影像证据作为疑似轻度 VCI 和痴呆患者的诊断标准之一, 并推荐将神经影像应用于 VCI 临床研究^[4]。然而, 上述指南均未对 CSVD 的神经影像表现进行全面阐释, 也未提及 CSVD 的病理生理及病损评估内容。事实上, 有关这方面的研究已取得了显著的进展。

2011 年, 英国医学研究委员会 (Medical Research Council, MRC)、德国神经退行性疾病中心 (German Center for Neurodegenerative Diseases, DZNE) 和加拿大卫生研究院 (Canadian Institutes of Health Research, CIHR) 建立了神经退行性疾病精英中心; 2012 年 3 月, 从该中心的核心专家组成员中遴选出神经影像研究专家组成员, 确立了代表 CSVD 6 种关键性损伤的神经影像标志的术语及其定义, 并对影像采集标准及科学报告的一致性提出了指导意见, 并形成共识指南^[5]。本文即对该共识指南中有关 CSVD 神经影像标志术语的定义、影像采集及分析以及科学报告的标准化进行介绍及说明。

1 CSVD 的定义

CSVD 习惯上多指脑的小动脉或穿支动脉病变导致的临床上和影像学上的异常表现。关于脑小血管的定义, 曾经探讨过按照管径大小来界定穿支动脉和小动脉。然而, 在已发表的研究中, 对管径大小的界定不一致, 且与影像学表现的对

应度不佳。因此，2012 年的共识指南决定采用小动脉（arteriole）这一名词来指代在 CSVD 中受累的小穿支动脉和小动脉。

2 CSVD 6 种关键性损伤的神经影像标志的定义

代表 CSVD 6 种关键性损伤的神经影像标志包括近期皮质下小梗死、假定血管源性的腔隙灶、假定血管源性的白质高信号、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩，其定义及神经影像特征见表 1。

2.1 近期皮质下小梗死

有临床证据的近期皮质下小梗死，通常被称为腔隙性卒中（lacunar stroke）或腔隙综合征（lacunar syndrome），占全部缺血性卒中的 25%；而无症状的近期皮质下小梗死，则被称为安静脑卒中（silent cerebral infarct），偶然会被影像学检查意外地捕捉到。此外，尚不明确病因的多达 30% 的临床表现为腔隙综合征的患者，似乎并不伴有可见的皮质下小梗死^[6]。由此表明，MRI 对这些梗死灶的检测并不十分敏感。此外，一些研究的结果已表明，皮质下小梗死的结局可能存在差异，包括演变成腔隙灶、非腔隙的

T2 加权高信号或在普通 MRI 序列图像上未见明显异常。近期皮质下小梗死演变为腔隙灶的比例为 28% ~ 94%^[7-8]。

尽管目前尚不清楚皮质下小梗死的发病机制，但少数病理学研究显示皮质下小梗死与小动脉阻塞有关，皮质下小梗死可发生在小动脉或者进入脑内侧的穿支动脉的灌注区域。MRI 研究表明，近期皮质下小梗死在急性期的轴位剖面直径 > 15 mm（是假定血管源性的腔隙灶的通常界值），甚至达 20 mm。有证据表明，在 MRI 冠状位和矢状位图像上，皮质下小梗死和腔隙灶的直径 > 20 mm。

2.1.1 与近期皮质下小梗死相关的名词术语

历史上，与近期皮质下小梗死相关的名词术语多达 159 个，最常见的是腔隙性梗死和腔隙性卒中。2012 年的共识指南采用“近期皮质下小梗死”这一术语，而去除了“腔隙”这一词，这是因为有证据表明，并不是所有的皮质下小梗死都会发展至“腔隙”（“小腔”）。

2.1.2 近期皮质下小梗死的定义

2012 年的共识指南建议采用“近期皮质下小

表 1 代表脑小血管病 6 种关键性损伤的神经影像标志的术语及其定义

神经影像标志术语	定义
近期皮质下小梗死 (recent small subcortical infarcts)	脑内可见 1 条穿支动脉供血区域的近期梗死，且伴有与数周前发生的脑损伤一致的影像学特征或临床综合征表现
假定血管源性的腔隙灶 (lacune of presumed vascular origin)	脑内可见 1 个充满液体（MRI 信号与脑脊液相似）的圆形或卵圆形腔隙灶，直径为 3 ~ 15 mm，与前期 1 条穿支动脉供血区域的急性深部脑梗死或出血部位相一致
假定血管源性的白质高信号 (white matter hyperintensities of presumed vascular origin)	MRI T2 加权图像上表现为高信号，T1 加权图像上表现为等信号或低信号（尽管不像脑脊液的信号强度那样低），取决于影像序列参数及病变程度；除非特别说明，皮质下灰质病变或脑干病变不被归入白质高信号；如果包括深部灰质和脑干的高信号，必须注明为皮质下高信号
血管周围间隙 (perivascular space, PVS)	穿过灰质或白质时的走向与常见血管走向一致的充满液体的间隙；在所有的影像序列中，这些间隙与脑脊液的信号强度相同，在与血管走向平行的层面上呈线性，在与血管走向垂直的层面上呈圆形或卵圆形，直径 < 3 mm
脑微出血 (cerebral microbleed, CMB)	脑的 MRI T2 加权图像或其他影像序列图像上有小的（通常直径为 2 ~ 5 mm，有时达 10 mm）散在信号，对磁化效应敏感
脑萎缩 (brain atrophy)	与特定的局灶性损伤，如脑外伤或脑梗死无关的脑容积减少

梗死”这一术语，系指神经影像学证据显示有 1 条穿支动脉供血区域的近期梗死，且伴有与数周前发生的脑损伤一致的影像学特征或临床综合征表现。加入“近期”这一词，是为了对应“伴有与数周前发生的脑损伤一致的影像学特征或临床综合征表现”。之所以采用“近期”而非“急性”的表述，是为了说明该损伤发生于最近数周，而不仅局限于超急性期。采用“小”这个词则表明损伤在轴向平面上的最大直径 ≤ 20 mm，尽管供应某些损伤区域的血管在冠状面上的直径更大^[9]。

直径 > 20 mm 的基底节和内囊病变可能会同时影响数条穿支动脉的供血区域，所以不应被归入皮质下小梗死，而应被称为纹状体内囊梗死，是特有病因梗死的一个亚型^[10]。与此相似，前脉络膜动脉梗死的病因学也有其独特性，可通过病灶所处部位（尾状核头部）及形状（大多为“逗号”形状）进行识别，所以也不应被归入皮质下小血管病。与血管源性的腔隙灶不同，对于皮质下小梗死病灶大小的界定无下限，这是因为利用弥散加权成像可以鉴别新近小梗死与 PVS。

2.2 假定血管源性的腔隙灶

FISHER^[11] 曾指出，CSVD 最初的特征是腔隙（孔），最初使用的是法语单词，意为小的充满液体的腔，被认为标志着脑部小梗死的可治愈阶段；此后，这一法语单词被英语所收纳，并随着语言的演变，由“前腔隙期”演化成“腔隙性梗死”，其神经病学特征也转变成了“腔隙综合征”。腔隙性脑梗死在无症状老年人的影像中很常见，其跟卒中、步态不稳和痴呆的风险增加有关。大多数的腔隙性脑梗死是由皮质下小梗死引起的（临床上可有症状或无症状），但部分也可由脑深部少量出血所致^[12]。

2.2.1 与假定血管源性的腔隙灶相关的名词术语

历史上，人们曾使用过 100 多个名词术语来描述假定血管源性的腔隙灶，最常见的是腔隙、腔隙性卒中和安静脑梗死。2012 年的共识指南提出了“假定血管源性的腔隙灶”这一术语，可以

将假定血管因素的腔隙病变与其他小的腔隙灶进行鉴别，允许存在一定程度的不确定性，这是因为无论是缺血性还是出血性病变，常会存在缺少急性期影像学资料的情况。

2.2.2 假定血管源性的腔隙灶的定义

2012 年的共识指南将假定血管源性的腔隙灶定义为 1 个充满液体（MRI 信号与脑脊液相似）的圆形或卵圆形的腔，直径为 3 ~ 5 mm，并与前期 1 条穿支动脉供血区域的急性深部脑梗死或出血相一致；在液体衰减反转恢复（fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR）序列图像上，假定血管源性的腔隙灶通常会表现出与脑脊液相似的低信号，其周围则围绕一圈高信号；但是，并非所有的腔隙灶都会表现出高信号。当腔隙灶通过白质高信号区域时，高信号可以围绕血管周围间隙；而在某些情况下，尽管在 MRI 图像上可见脑脊液样的信号强度，但在 FLAIR 序列图像上，中央腔的液体信号并不总是受到完全的抑制，所以病变可以表现出全部高信号，但在其他序列如 T1 和 T2 加权图像上，可以表现出脑脊液样的信号变化^[8]。在诊断时，应将假定血管源性的腔隙灶与血管周围间隙进行区分；鉴于直径 < 3 mm 的病变是血管周围间隙的可能性较大，因此建议按照直径来区分这 2 种病变^[13]。假定血管源性的腔隙灶的最大直径 ≤ 15 mm，不同于近期皮质下小梗死灶 20 mm 直径的界定值，这是因为陈旧性梗死灶的直径小于新的梗死灶。

2.3 假定血管源性的白质高信号

MRI T2 加权图像上表现为高信号的双侧对称的白质病变在老年人中很常见，尽管与脑血管病和血管危险因素密切相关，但是有关白质病变的发病机制仍不明确，目前认为可能与多种因素有关^[14]。

2.3.1 与假定血管源性的白质高信号相关的名词术语

历史上，用于描述白质高信号的名词术语有

50 个, 最常见的是脑白质疏松、白质病变、白质高信号和白质脑病。2012 年的共识指南提出了“假定血管源性的白质高信号”这一术语, 排除了由其他疾病如多发性硬化或脑白质营养不良所致的白质病变。

2.3.2 假定血管源性的白质高信号的定义

假定血管源性的白质高信号的影像学特征是在 T2 加权图像上表现为高信号, 在 T1 加权图像上表现为等信号或低信号 (尽管不像脑脊液的信号强度那么低), 并取决于影像序列参数及病变程度。除非特别说明, 皮质下灰质病变或脑干病变不归于白质高信号。此外, 推荐将皮质下高信号作为一个可接受的替代性集合名词, 用于表示任何非皮质高信号, 包括白质、深部灰质及脑干; 采用白质低衰减或白质低密度来表示 CT 图像上的白质病变。

2.4 PVS

PVS 是围绕动脉、小动脉、静脉、小静脉的脑外液体间隙的延伸。由于 PVS 自脑表面进入或穿过脑实质, 因此可以通过片状的软脑膜进行追踪^[15]。随着患者年龄的增长, PVS 变得日益明显, 尤其是脑底部的 PVS^[16]。一些研究表明, 扩大的 PVS 与认知功能降低有关^[17]。

2.4.1 与 PVS 相关的名词术语

PVS 的同义词包括 Virchow-Robin 间隙和 3 型腔隙或筛 (位于基底节区时), 这些名词术语均被用于描述可见的 PVS。

2.4.2 PVS 的定义

2012 年的共识指南将 PVS 定义为当穿过灰质或白质时, 其走向与常见血管走向一致的充满液体的间隙。在所有影像序列中, 这些间隙与脑脊液的信号强度相同, 在与血管走向平行的层面上呈线性, 在与血管走向垂直的层面上呈圆形或卵圆形, 直径约 $< 3 \text{ mm}$; 通常在基底节下部很明显, 可见其向心穿过半球白质进入中脑, 但是

在小脑中较少见。这些间隙可以表现出局部的扩大, 有时甚至可以扩大至直径为 $10 \sim 20 \text{ mm}$, 甚至表现出聚集效应。PVS 必须与假定血管源性的腔隙灶进行鉴别。与假定血管源性的腔隙灶相比, 病理状态下 PVS 的直径通常 $\leq 3 \text{ mm}$ ^[18], 并且在 T2 加权图像或 FLAIR 序列图像上不表现为围绕着充满液体的间隙的高信号圈, 除非间隙跨越了白质高信号区。

2.5 CMB

在顺磁敏感的序列如 T2 加权梯度回声或磁敏感加权序列图像上, CMB 表现为小的低信号病变, 通常位于皮质 - 皮质下交界处、大脑半球的深部灰质和白质以及脑干和小脑。CMB 与 CSVD 和 AD 有关, 但是目前还不明确 CMB 与认知障碍的关系^[19]。

2.5.1 与 CMB 相关的名词术语

历史上, 曾经使用了 20 个不同的名词术语来描述 CMB。目前, 最常用的是微出血, 其次是 CMB。2012 年的共识指南建议统一使用 CMB 这一术语。

2.5.2 CMB 的定义

CMB 在 MRI T2 加权图像上或其他序列图像上表现为小的 (通常直径为 $2 \sim 5 \text{ mm}$, 有时可达 10 mm) 散在信号, 对磁化效应敏感; 但在 CT、FLAIR 序列和 T1 加权图像上不显示。当 T2 加权图像上可以清晰显示 CMB 时, 表现为圆形或卵圆形的同质低信号。在 1.5 T 和 3.0 T 梯度回声序列图像上, CMB 的直径通常为 $2 \sim 5 \text{ mm}$, 有时可达 10 mm 。此外, 还可以通过磁敏感加权成像来评估 CMB, 对 CMB 与自发性颅内深部少量出血进行鉴别。自发性颅内深部少量出血的范围较大, 表现为一个不规则的囊腔, 其在 T1 和 T2 加权及 FLAIR 序列图像上均可显示。

2.6 脑萎缩

脑萎缩可以是广泛性或局灶性的 (仅影响特

殊脑叶或特定脑区域,如海马)、对称或非对称性的,或者具有组织选择性(如白质)。脑萎缩的病理学变化存在异质性,包括神经元缺失、皮质变薄、伴有白质稀疏和减少的皮质下血管病、小动脉硬化、静脉胶原病及继发性神经退行性病变等^[20]。因此,血管病变应被纳入脑萎缩的相关研究中,用于评估脑血管损害的负担。

2.6.1 与脑萎缩相关的名词术语

历史上,曾经使用过的相关名词术语包括脑萎缩和脑体积减少等。2012年的共识指南建议采用脑萎缩这一术语。在讨论脑萎缩的时候,还应明确萎缩发生的脑亚区,如海马等。

2.6.2 脑萎缩的定义

2012年的共识指南将脑萎缩定义为与特定局灶性损伤如脑外伤或梗死无关的脑容积减少。推测脑组织减少是由脑沟(周围)和脑室(中心)相对于颅内容积的扩大所引起的。在横截面成像时,经常可以发现由皮质梗死导致的脑组织减少,应与此与由弥漫性病程导致的局灶性或全面性脑萎缩进行鉴别。

3 影像学结果的评定

2012年的共识指南建议,如有可能的话,特别是在开展大规模的观察性临床试验及相关研究中,应当至少由1名富有经验的影像学专家对影像学结果进行解读和评定。在拥有多名影像学

评定专家的研究中,应对各评定者之间的可信度进行评估。如果研究人员利用电脑自动化方法进行影像学分析,就应特别强调进行人工校正的重要性。

4 神经影像科学报告的标准

建议研究人员在今后的研究中,使用2012年共识指南推荐的相关名词术语;同时,使用公认的研究评价标准,以使各研究之间具有可比性。

5 展望

影像学技术的进步以及影像采集及影像后处理的标准化提高了CSVD的影像学诊断水平,为阐明CSVD在神经退行性病变中的作用及其发病机制提供了临床依据。CSVD的病理学变化存在异质性,但相关的病理学研究资料却十分有限,并且缺乏理想的动物模型。临床影像学研究在当前的CSVD病理机制研究中,是一种十分重要且可靠的研究手段。目前,国内外有关CSVD病理机制研究的数据大多局限于某一方面,而缺乏整合性的研究设计。随着新的MRI分析技术的发展及标准化工作的推进,今后可以联合应用多模式MRI、正电子发射计算机断层摄影术(positron emission computed tomography, PET)淀粉样蛋白成像、血液及脑脊液生物标志物检测等手段及开展纵向随访,进一步推进脑血管病和退行性病变的病理机制及其相互作用的研究。

参考文献

- [1] PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Neurol*, 2010, 9(7):689-701.
- [2] POTTER G M, MARLBOROUGH F J, WARDLAW J M. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging[J]. *Stroke*, 2010, 42(2):359-366.
- [3] HACHINSKI V, IADECOLA C, PETERSEN R C, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards[J]. *Stroke*, 2006, 37(9):2220-2241.
- [4] GORELICK P B, SCUTERI A, BLACK S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2672-2713.
- [5] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESSELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):822-838.
- [6] DOUBAL F N, DENNIS M S, WARDLAW J

- M. Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross-sectional study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(5):540-542.
- [7] POTTER G M, DOUBAL F N, JACKSON C A, *et al.* Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction[J]. *Stroke*, 2010, 41(2):267-272.
- [8] MOREAU F, PATEL S, LAUZON M L, *et al.* Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence[J]. *Stroke*, 2012, 43(7):1837-1842.
- [9] KOCH S, MCCLENDON M S, BHATIA R. Imaging evolution of acute lacunar infarction: leukoariosis or lacune?[J]. *Neurology*, 2011, 77(11):1091-1095.
- [10] DONNAN G A, BLADIN P F, BERKOVIC S F, *et al.* The stroke syndrome of striatocapsular infarction[J]. *Brain*, 1991, 114(Pt 1A):51-70.
- [11] FISHER C M. Lacunar strokes and infarcts: a review[J]. *Neurology*, 1982, 32(8):871-876.
- [12] FRANKE C L, VAN SWIETEN J C, VAN GIJN J. Residual lesions on computed tomography after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 1991, 22(12):1530-1533.
- [13] LONGSTRETH W T JR, BERNICK C, MANOLIO T A, *et al.* Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(9):1217-1225.
- [14] GOUW A A, SEEWANN A, VAN DER FLIER W M, *et al.* Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(2):126-135.
- [15] POLLOCK H, HUTCHINGS M, WELLER R O, *et al.* Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes[J]. *J Anat*, 1997, 191(Pt 3):337-346.
- [16] GROESCHEL S, CHONG W K, SURTEES R, *et al.* Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature[J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(10):745-754.
- [17] MACLULLICH A M, WARDLAW J M, FERGUSON K J, *et al.* Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(11):1519-1523.
- [18] BOKURA H, KOBAYASHI S, YAMAGUCHI S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study[J]. *J Neurol*, 1998, 245(2):116-122.
- [19] CORDONNIER C, AL-SHAHI SALMAN R, WARDLAW J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 8):1988-2003.
- [20] JACK C R JR. Alliance for aging research AD biomarkers work group: structural MRI[J]. *Neurobiol Aging*, 2011(32 Suppl 1):S48-57.