[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.022
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.022

· 继续教育园地 ·

脑微出血相关危险因素研究进展

何逸博　黄康玲　杨苗娟　张慧　何奕涛

[摘要]　脑微出血(CMBs)是脑小血管病的一种类型,超过一定负荷可能会增加发生症状性脑出血及缺血性卒中复发的风险,同时会影响患者的执行功能、注意力、记忆力等。本文总结 CMBs 的危险因素研究进展,以期对 CMBs 的预防及治疗提供临床依据。

[关键词]　脑微出血;　危险因素
[中图分类号]　R743.34　　[文献标识码]　A

脑微出血(CMBs)是脑小血管病的一种类型,是由脑小血管或微血管渗漏的血液形成的微小出血灶,病理上是微出血后产生的富含含铁血黄素的巨噬细胞沉积[1-3]。头颅 MRI 对 CMBs 具有较高的识别敏感性,具体包括 MRI T2 * 梯度回波(GRE)技术及磁敏感成像(SWI)技术,CMBs 在两种影像学检查中均为小的、圆形的低密度表现[2,4-5]。CMBs 超过一定负荷可能会增加发生症状性脑出血的风险,甚至造成严重的颅内出血[2]及缺血性卒中复发的风险[2,6]。此外,CMBs 还会影响到患者的执行功能、注意力、记忆力等[7-8]。近年来越来越多关于 CMBs 的新危险因素被报道,本文总结 CMBs 的危险因素,以期对 CMBs 的预防及治疗提供新的指导意义。

一、年龄

一项针对非卒中且种族多元化的队列研究共纳入 1 290 例受试者进行头颅 MRI 检查,其中 925 例完成 MRI T2 * GRE 成像,进而使用多因素回归分析评估 CMBs 的相关因素,结果显示年龄与 CMBs 存在显著正相关(OR = 1.09,95% CI 1.04 ~ 1.15),且 CMBs 与年龄的相关性不受性别和种族的影响,该研究分析指出,随着年龄的增大,血管壁的功能减退,血液更容易渗出到周围组织而导致 CMBs 增加[4]。CMBs 与年龄相关已得到较多研究证实,随着年龄增大,CMBs 的患病率增加[9]。年龄增大导致 CMBs 增加的原因也有可能是因为随着年龄的增加,所伴随的一系列可能影响到脑血管功能的疾病(如高血压、糖尿病)相应增加[10]。故年龄增加是 CMBs 较为确定且不可控的危险因素。

二、高血压病

有研究提示,无论在卒中患者或健康人群中,高血压病均为 CMBs 最稳定的预测因子,并指出与高血压相关的脑血管病的病理改变均可引起 CMBs[11]。有关 CMBs 影像特征的综述也总结提出,高血压病患者头颅 MRI 常可发现伴发 CMBs[12],且有研究论证高血压分级与 CMBs 的严重程度之间存在等级相关性,并认为舒张压和收缩压升高均为 CMBs 的独立危险因素[13]。关于高血压病导致 CMBs 的原因,既往研究指出,长期高血压可导致脑血管内皮功能损害、血管硬化和重塑、静脉顺应性降低、氧化应激等,均与易形成 CMBs 有关[13-14]。所以高血压病的控制对于 CMBs 的预防尤为重要。

三、动脉粥样硬化

Romero 等[15]发现颈内动脉粥样硬化的存在与 CMBs 的发生存在正相关,这种关联主要体现在大脑深部白质的 CMBs 病灶中,且随着动脉粥样硬化严重程度的增加,相关性更强。Zhao 等[16]也得出相同结论。动脉粥样硬化是 CMBs 明确的危险因素,且其与 CMBs 的其他危险因素存在交叉影响。

四、糖尿病

Thorn 等[17]研究发现 CMBs 在 1 型糖尿病人群中很常见,推测其发生机制与某些导致 1 型糖尿病发生的自身因素(如自身免疫)相关;Woerdeman 等[18]的研究得出相似结论,发现与健康对照组受试者相比,1 型糖尿病伴增生性视网膜病变者 CMBs 更为普遍,并发现 2 型糖尿病患者 CMBs 的发生同样与视网膜微血管的异常相关,推测 CMBs 也是糖尿病全身微血管并发症的一部分。Eriksson 等[19]也研究发现脑小血管病尤其是 CMBs,与糖尿病视网膜病变的严重程度呈正相关。还有研究发现,糖尿病患者发生单病灶 CMBs 的概率并未比非糖尿病患者高,但糖尿病患者更易发生多病灶的 CMBs[20]。长期高血糖会对血管内皮细胞的功能及结构产生损害,通过氧化应激、干扰一氧化氮活性而间接影响血管内皮的舒张功能,导致脑血管壁受损而更易发生血液渗出[21]。糖尿病与 CMBs 的相关性已被多数研究证实,控制血糖对于 CMBs 的防治尤为重要。

五、血脂异常

一项 Meta 分析指出,总胆固醇(TC)与大脑任何位置的 CMBs 都呈显著负相关,且在调整混杂因素后,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)也与 CMBs 呈负相关[22]。因胆固醇作为细胞膜

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82071463)
作者单位:518020 广东深圳,暨南大学第二临床医学院神经内科
通迅作者:何奕涛,E-mail:heyitaovv@126.com

的主要成分,可维持细胞膜的稳定性,故低水平的血脂可能会影响血管的修复能力而导致 CMBs[23]。Mitaki 等[24]研究也指出低水平的 TC 仅与大脑深部白质的 CMBs 相关,此外还发现较低的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平也与大脑深部白质 CMBs 的发生密切相关,机制考虑可能与 HDL-C 可减少氧化应激和血管炎症的作用相关。Igase 等[25]研究得出相似结果,认为 HDL-C 水平降低可能是首次缺血性卒中或短暂性脑缺血发作后并发大脑深部白质 CMBs 的危险因素之一。但也有研究持相反的观点,Lee 等[26]认为血液中高 HDL-C 水平与 CMBs 病灶的增加呈正相关,并指出 HDL-C 具有“双重作用”,即除具有保护脑血管的功能外,还可能引起脑血管的损伤从而导致 CMBs。综合上述,目前研究认为 TC、TG 等与 CMBs 呈较肯定的负相关,而 HDL-C 则可能对 CMBs 存在双向影响。

六、高同型半胱氨酸血症

Nam 等[24]收集 1 578 例接受健康检查的受试者,进行多因素分析评估血同型半胱氨酸(HCY)水平与脑小血管病各种亚型之间的相关性,结果提示血 HCY 水平与 CMBs 的存在呈显著正相关(*OR* = 2.80,95% *CI* 1.104 ~ 7.105)。Nam 等[27]提出可能的相关机制:首先,血 HCY 水平的升高可导致内皮功能障碍;其次,血 HCY 水平升高可能通过多个途径干扰血管内皮一氧化氮的功能,进而影响血管功能;最后,血 HCY 升高可通过炎症机制破坏血脑屏障,这些均可引起 CMBs 的发生。Wang 等[28]研究也提出,由于大动脉粥样硬化而导致的急性缺血性卒中患者血清 HCY 水平与 CMBs 存在显著正相关(*OR* = 1.487, 95% *CI* 1.219 ~ 1.813),且血清 HCY 水平可能是改善 CMBs 不良临床结局的潜在治疗靶点。作为较为肯定且可控的危险因素,对于高 HCY 血症的防治是预防 CMBs 的重点。

七、高尿酸血症

Ryu 等[29]连续纳入 274 例缺血性卒中患者,应用 *logistic* 回归分析评价血尿酸和 CMBs 之间的相关性,结果提示血尿酸水平升高与 CMBs 存在呈正相关(*OR* = 1.98,95% *CI* 1.16 ~ 3.39),且这种相关性在伴有高血压病的人群中更强,同时指出高尿酸血症可能通过肾脏途径(减少肾脏血流量、增加肾脏血管阻力等)间接导致或加重患者的高血压,从而引起 CMBs。但关于血尿酸与 CMBs 相关性的研究较少,故高尿酸血症与 CMBs 的相关性仍有待进一步研究论证。

八、肾功能不全

Laible 等[30]研究指出,慢性肾脏疾病的存在与缺血性卒中患者 CMBs 发生的相关性在非糖尿病患者人群中尤为显著,机制可能涉及血管内皮功能障碍、慢性肾脏疾病引起的肾性高血压等。Cho 等[31]研究发现缺血性卒中患者低肾小球滤过率与 CMBs 独立正相关(*OR* = 3.85,95% *CI* 1.52 ~ 9.76),但其相关机制目前尚不明确。Oh 等[32]利用血胱抑素 C 水平代表肾脏功能,发现血胱抑素 C 水平较高的患者发生 CMBs 风险显著增高,同样论证了肾功能受损是 CMBs 的危险因素之一。故肾功能不全是 CMBs 的独立危险因素。

九、缺血性卒中

Puy 等[9]指出缺血性卒中人群比无卒中人群表现出更高的 CMBs 患病率和更多的病灶数量,约 1/3 的缺血性卒中患者至少有 1 个 CMBs 病灶。有研究提示,CMBs 在缺血性卒中后发病率可达 23%[33],复发性缺血性卒中 CMBs 的检出率比初发缺血性卒中患者更高[34],提示缺血性卒中可能会诱发 CMBs。此外,有病例报道也提出小皮质梗死灶可转化为 CMBs[35],提示两者之间的可能关联。Jeon 等[36]收集 237 例急性缺血性卒中患者发现,约 12.7% 的患者在卒中 1 周内发生新的 CMBs,提示急性缺血性卒中后可较快伴发 CMBs。Dassan 等[37]研究指出,缺血性卒中发生后血管内皮生长因子的水平上调,进而影响血管的通透性间接增加 CMBs 的发生。上述研究结果均提示缺血性卒中可能是 CMBs 的危险因素之一。

十、脑出血

CMBs 超过一定负荷会增加症状性颅内出血的风险[2],而针对原发性脑出血对 CMBs 的影响,Lee 等[38]分析 66 例接受了 GRE T2 加权 MRI 的原发性脑出血患者,40 例(61%)检测到 CMBs,其中 29 例(73%)为多灶性 CMBs。而 Jolink 等[39]通过分析 20 例原发性脑出血死亡患者的 7T-MRI 及尸体解剖病理结果,发现 15 例患者合并存在 CMBs。上述研究结果均提示原发性脑出血患者中 CMBs 发生率高。但 CMBs 与脑出血之间的因果关联还有待进一步随访研究进行论证。

十一、心房颤动

有项针对心房颤动患者 CMBs 流行病学的 Meta 分析纳入了 17 项研究,结果提示心房颤动人群中 CMBs 的患病率估计为 28.3%(95% *CI* 23.8% ~ 33.4%)[40]。Saito 等[41]的研究也指出心房颤动患者合并 CMBs 的比例显著高于健康对照组(35.5% 比 18.8%)。Haji 等[42]对 134 例心房颤动患者进行 MRI 检查也发现 CMBs 的患病率为 27.6%。上述研究结果均提示心房颤动患者合并 CMBs 的患病率相对较高,心房颤动导致的微小栓塞并自发再通可能是 CMBs 的促发因素之一。

十二、抗栓及溶栓药物的使用

Ge 等[43]回顾性分析了 300 例缺血性卒中患者,其中 150 例接受阿司匹林治疗≥1 年,150 例未接受过阿司匹林治疗,采用多因素分析评估阿司匹林对发生 CMBs 的影响,结果提示接受阿司匹林治疗≥1 年的患者 CMBs 发生率显著高于未接受过阿司匹林治疗者(40% 比 12%),且接受阿司匹林治疗≥5 年的缺血性卒中患者比接受阿司匹林治疗 <5 年者出现 CMBs 的风险更高(70% 比 30%)。对于其他抗血小板药物,Ge 等[44]的另一项研究结论提示,服用阿司匹林和氯吡格雷的患者 CMBs 的发生率比较差异无统计学意义。Cheng 等[6]的研究结果也显示,对于脑卒中伴心房颤动或风湿性心脏病患者,伴发 CMBs 的患者抗血小板药物的使用率显著高于无伴发 CMBs 患者(33.4% 比 11.4%),进一步行多因素分析结果提示抗血小板药物的使用与 CMBs 的发生独立相关(*OR* = 3.075,95% *CI* 1.175 ~ 8.045)。

目前抗血小板药物使用导致 CMBs 增多得到多数研究认可，只是对于不同种类抗血小板药物与 CMBs 的相关性有无差别仍有待研究论证。

有研究发现，在接受口服抗凝药物治疗的心房颤动合并缺血性卒中患者中 CMBs 检出率更高，但在排除年龄因素可能造成的影响后两者之间无显著相关[45]。Soo 等[46]研究指出非维生素 K 类口服抗凝药物的使用与 CMBs 发生无明显相关性。新近一项 Meta 分析纳入了 47 项研究，结果显示抗凝药物的使用与 CMBs 患病率呈正相关（*OR* = 1.54，95% *CI* 1.26 ~ 1.88），其中 CMBs 患病率升高与华法林的使用显著相关（*OR* = 1.64，95% *CI* 1.23 ~ 2.18），但与新型口服抗凝药物的使用却无显著相关[47]。目前对于新型抗凝药物的使用与 CMBs 的相关性仍有待更多研究论证。

既往研究发现使用阿替普酶静脉溶栓后 CMBs 的发生率约 4% ~5%，且实际发生率可能更高[48]。Miwa 等[1]收集了 113 例急性缺血性卒中接受静脉溶栓的患者，发现 11% 使用阿替普酶溶栓后出现新发 CMBs，这些病灶多在 22 ~ 36 h 内出现，同时溶栓前神经功能缺损程度越重，CMBs 的病灶数就越多，该研究提示缺血性卒中患者溶栓可能导致 CMBs 增多。然而目前研究大多针对合并 CMBs 对溶栓后出血及预后的影响，对于溶栓是否导致新发 CMBs 增加仍需论证。

十三、炎症反应

Miwa 等[49]研究发现存在 CMBs 的人群中炎症因子如超敏 C 反应蛋白、IL-6 等水平均显著高于无 CMBs 人群，且这些炎症因子水平与 CMBs 的严重程度相关，认为它们参与了 CMBs 的形成。Shoamanesh 等[50]发现肿瘤坏死因子（TNF）-α 与 CMBs 的发生有着较强的相关性，认为 CMBs 的发生与血管的通透性增加相关，而 TNF-α 在动物模型中被发现能增加血管通透性并影响血脑屏障的功能。关于炎症反应对 CMBs 形成的影响仍有待进一步的研究论证。

十四、遗传因素

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病（CADASIL）是一种遗传性小动脉疾病，由 NOTCH3 基因突变引起，该类患者头颅 MRI 的异常表现包括白质高信号、腔隙性梗死、血管周围间隙扩大和 CMBs，据报道伴有 CMBs 的 CADASIL 患病率高达 31% ~73%[12]。Lee 等[51]也通过 MRI 检查发现高达 54.9% 的 CADASIL 患者合并 CMBs，且 47.1% 的 CMBs 出现在丘脑区域。虽然 CADASIL 患者中 CMBs 高发，但目前尚无直接病例对照研究证据，且相关机制尚不清楚。

APOEε4 基因携带者与 CMBs 的相关性得到较多研究证实。有研究指出 APOEε4 基因与脑叶的 CMBs 呈显著正相关（*OR* = 1.87，95% *CI* 1.25 ~ 2.81），考虑相关机制为该基因携带者的血管中更易出现淀粉样蛋白沉积从而引起微出血，并指出 APOEε4 基因型与大脑深部或幕下微出血无相关性[52]。还有其他学者对 APOE 的研究同样发现 APOEε4 基因携带者更易出现 CMBs，且均以脑叶 CMBs 为主[53]。

Fabry 病是一种伴 X 染色体遗传的多系统溶酶体贮积病，有观察性研究提示 Fabry 病患者 CMBs 的患病率可达 30%[54]，但缺乏对照者数据。一项收集了 33 例 Fabry 病患者和 20 例健康对照者的研究表明，Fabry 病组 CMBs 的患病率为 21.21%，健康对照组无患者合并 CMBs，Fabry 病组 CMBs 的患病率显著高于健康对照组[55]，然而目前相关研究仍较少。

十五、睡眠呼吸暂停

Koo 等[56]共纳入 75 例阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）患者，进行多元回归分析结果提示呼吸暂停低通气指数≥15 是 CMBs 的独立预测指标（*OR* = 4.51，95% *CI* 1.40 ~ 14.58），研究提示中重度 OSA 可能是 CMBs 的独立预测因子之一，原因考虑与 OSA 导致的脑血流动力学改变、高凝状态及缺氧引起的脑缺血相关。Song 等[57]的研究同样提示中重度 OSA 与 CMBs 呈显著正相关。然而，新近也有针对 OSA 与脑小血管病的 Meta 分析指出，中重度 OSA 与 CMBs 的发生无显著相关[58]。故关于 OSA 与 CMBs 的相关性评价仍需进一步论证。

十六、慢性阻塞性肺疾病

一项针对老年人群的大规模研究对基线评估时无 CMBs 发生的受试者随访发现，慢性阻塞性肺疾病（COPD）是发生大脑深部白质和幕下 CMBs 的独立危险因素，考虑机制是 COPD 患者存在全身炎症及进行性呼吸气流受限引起的缺氧导致血管壁改变有关[59]，但相关研究仍较少。

十七、其他

以上除外，尚有报道 CMBs 的一些不常见或不确定的危险因素，包括亚甲基四氢叶酸还原酶基因型、纤维蛋白原升高、可逆性后部脑病综合征、感染性心内膜炎、脑放射治疗、可卡因滥用、血栓性血小板减少性紫癜、创伤性脑损伤、血管内淋巴瘤病或增殖性血管内皮瘤病、烟雾病、镰状细胞贫血、β-地中海贫血、脑常染色体显性遗传性动脉病变皮质下梗塞等[60]。

综上所述，年龄、高血压病、动脉粥样硬化、糖尿病、血脂异常、高同型半胱氨酸血症、肾功能不全、缺血性卒中、脑出血、抗血小板治疗、华法林抗凝治疗等均是 CMBs 较为肯定的危险因素，而高尿酸血症、心房颤动、新型口服抗凝药物治疗、溶栓治疗、遗传因素、OSA、COPD 等是 CMBs 的可能危险因素，但仍有待更多研究证据。了解 CMBs 的可能相关危险因素，对临床上针对 CMBs 开展二级预防及进一步探索新的危险因素意义重大。

参　考　文　献

[1] Miwa K, Koga M, Inoue M, et al. Cerebral microbleeds development after stroke thrombolysis: A secondary analysis of the THAWS randomized clinical trial[J]. Int J Stroke, 2022, 17(6): 628-636.

[2] Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 653-665.

[3] 牛天童，许保磊，刘广志，等. 脑微出血的相关研究进展[J]. 中国医药，2021，16(1)：145-148.

[4] Caunca MR, Del Brutto V, Gardener H, et al. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(9): e003477.

[5] 邵鹏飞，徐运. 影像技术在脑小血管病诊断中的应用现状与前景[J]. 临床内科杂志，2020，37(6)：409-413.

[6] Cheng Y, Liu J, Zhang S, et al. Prior Antithrombotic Therapy Is Associ-

ated With Cerebral Microbleeds in Ischemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation and/or Rheumatic Heart Disease[J]. Front Neurol, 2019, 9:1184.
[7] Chen YK, Xiao WM, Li W, et al. Microbleeds in fronto-subcortical circuits are predictive of dementia conversion in patients with vascular cognitive impairment but no dementia[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(11):1913-1918.
[8] 周杨,魏珍玉,钟萍. 脑微出血与认知障碍[J]. 临床内科杂志,2021,38(11):731-733.
[9] Puy L, Pasi M, Rodrigues M, et al. Cerebral microbleeds: from depiction to interpretation[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92:598-607.
[10] Fisher M. Cerebral Microbleeds and Thrombolysis: Clinical Consequences and Mechanistic Implications[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(6): 632-635.
[11] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 165-174.
[12] Renard D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(3): 441-450.
[13] Lyu L, Shen J, Zeng C, et al. Cerebral microbleeds are associated with blood pressure levels in individuals with hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(4): 328-334.
[14] Iadecola C, Parikh NS. Blood Pressure Ups and Downs Foreshadow Cerebral Microangiopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(19): 2400-2402.
[15] Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Carotid Atherosclerosis and Cerebral Microbleeds: The Framingham Heart Study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(3): e002377.
[16] Zhao FF, Gao HY, Gao Y, et al. A Correlational Study on Cerebral Microbleeds and Carotid Atherosclerosis in Patients with Ischemic Stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(8): 2228-2234.
[17] Thorn LM, Shams S, Gordin D, et al. Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 42(2): 327-330.
[18] Woerdeman J, van Duinkerken E, Wattjes MP, et al. Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy[J]. Diabetes Care, 2014, 37(4): 1165-1168.
[19] Eriksson MI, Summanen P, Gordin D, et al. Cerebral small-vessel disease is associated with the severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetes[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e002274.
[20] Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1645-1650.
[21] Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, et al. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity[J]. Cell Tissue Res, 2009, 335(1): 165-189.
[22] Feng X, Tang Q, Cheng C, et al. Low serum lipid levels, use of statin and cerebral microbleeds: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Neurosci, 2021, 94: 216-225.
[23] Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups[J]. Neurology, 2004, 63(10): 1868-1875.
[24] Mitaki S, Nagai A, Oguro H, et al. Serum Lipid Fractions and Cerebral Microbleeds in a Healthy Japanese Population[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 43(3-4): 186-191.
[25] Igase M, Kohara K, Igase K, et al. Deep cerebral microbleeds are negatively associated with HDL-C in elderly first-time ischemic stroke patients[J]. J Neurol Sci, 2013, 325(1-2): 137-141.
[26] Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, et al. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions[J]. Stroke, 2002, 33(12): 2845-2849.
[27] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population[J]. Neurology, 2019, 92(4): e317-e325.
[28] Wang BR, Ou Z, Jiang T, et al. Independent Correlation of Serum Homocysteine with Cerebral Microbleeds in Patients with Acute Ischemic Stroke due to Large-Artery Atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(11): 2746-2751.
[29] Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, et al. Serum uric acid levels and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e55210.
[30] Laible M, Horstmann S, Möhlenbruch M, et al. Renal dysfunction is associated with deep cerebral microbleeds but not white matter hyperintensities in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol, 2015, 262(10): 2312-2322.
[31] Cho AH, Lee SB, Han SJ, et al. Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2009, 73(20): 1645-1648.
[32] Oh MY, Lee H, Kim JS, et al. Cystatin C, a novel indicator of renal function, reflects severity of cerebral microbleeds[J]. BMC Neurol, 2014, 14: 127.
[33] Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA, et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA[J]. Neurology, 2005, 65(12): 1914-1918.
[34] Chalela JA, Kang DW, Warach S. Multiple cerebral microbleeds: MRI marker of a diffuse hemorrhage-prone state[J]. J Neuroimaging, 2004, 14(1): 54-57.
[35] Ito AO, Shindo A, Ii Y, et al. Small Cortical Infarcts Transformed to Lobar Cerebral Microbleeds: A Case Series[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(4): e30-e32.
[36] Jeon SB, Kwon SU, Cho AH, et al. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2009, 73(20): 1638-1644.
[37] Dassan P, Brown MM, Gregoire SM, et al. Association of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke with high serum levels of vascular endothelial growth factor[J]. Arch Neurol, 2012, 69(9): 1186-1189.
[38] Lee YM, Koo HW, Kang HK, et al. The Prevalence and Characterization of Cerebral Microbleeds in Young People Having Intracerebral Hemorrhage[J]. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2018, 20(2): 112-119.
[39] Jolink WMT, van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, et al. Histopathology of Cerebral Microinfarcts and Microbleeds in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2022. [Online ahead of print].
[40] Corica B, Romiti GF, Raparelli V, et al. Epidemiology of cerebral microbleeds and risk of adverse outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. Europace, 2022. [Online ahead of print].
[41] Saito T, Kawamura Y, Tanabe Y, et al. Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation[J]. J Stroke Cerebrovasc, 2014, 23(6): 1616-1622.
[42] Haji S, Planchard R, Zubair A, et al. The clinical relevance of cerebral microbleeds in patients with cerebral ischemia and atrial fibrillation[J]. J Neurol, 2016, 263(2): 238-244.
[43] Ge L, Niu G, Han X, et al. Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds[J]. Can J Neurol Sci, 2011, 38(6): 863-868.
[44] Ge L, Ouyang X, Ban C, et al. Cerebral microbleeds in patients with ischemic cerebrovascular disease taking aspirin or clopidogrel[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(9): e14685.
[45] Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, et al. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(10): 1355-1362.
[46] Soo Y, Abrigo J, Leung KT, et al. Correlation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant exposure and cerebral microbleeds in Chinese patients with atrial fibrillation[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(7): 680-686.
[47] Cheng Y, Wang Y, Song Q, et al. Use of anticoagulant therapy and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2021, 268(5): 1666-1679.
[48] Braemswig TB, Villringer K, Turc G, et al. Predictors of new remote cerebral microbleeds after Ⅳ thrombolysis for ischemic stroke[J]. Neurology, 2019, 92(7): e630-e638.
[49] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds[J]. Stroke, 2011, 42(11): 3202-3206.
[50] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study[J]. Neurology, 2015, 84(8): 825-832.
[51] Lee JS, Kang CH, Park SQ, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds locations in CADASIL with R544C NOTCH3 mutation[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118163.
[52] Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study[J]. Neurology, 2008, 70(14): 1208-1214.
[53] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study[J]. Stroke, 2010, 41(10 Suppl): S103-S106.
[54] Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, et al. Characteristics of Cerebral Microbleeds in Patients with Fabry Disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(6): 1320-1325.
[55] Lyndon D, Davagnanam I, Wilson D, et al. MRI-visible perivascular spaces as an imaging biomarker in Fabry disease[J]. J Neurol, 2021, 268(3): 872-878.
[56] Koo DL, Kim JY, Lim JS, et al. Cerebral Microbleeds on MRI in Patients with Obstructive Sleep Apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(1): 65-72.
[57] Song TJ, Park JH, Choi KH, et al. Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with cerebral small vessel disease[J]. Sleep Med, 2017, 30: 36-42.
[58] Huang Y, Yang C, Yuan R, et al. Association of obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep, 2020, 43(4): zsz264.
[59] Lahousse L, Vernooij MW, Darweesh SK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebral microbleeds. The Rotterdam Study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(7): 783-788.
[60] Noorbakhsh-Sabet N, Pulakanti VC, Zand R. Uncommon Causes of Cerebral Microbleeds[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(10): 2043-2049.

(收稿日期:2022-04-14)
(本文编辑:高婷)