

脑小血管病及其亚型与颈动脉粥样硬化的相关性

张东平¹, 张波², 胡长林¹

(重庆医科大学附属第二医院 1. 神经内科, 2. 心内科, 重庆市 400010)

[关键词] 内科学; 腔隙性脑梗死; 脑白质疏松; 颈动脉粥样硬化; 危险因素

[摘要] 目的 通过对脑小血管病及其亚型与颈动脉粥样硬化危险因素的比较, 阐明其相关性, 探讨颈动脉粥样硬化的发生对脑小血管病的影响, 为其早期防治提供依据。方法 前瞻性登记腔隙性脑梗死、脑白质疏松和颈动脉粥样硬化患者的年龄、性别、血压、血糖、血脂、吸烟、饮酒、纤维蛋白原、腹围及体质指数等, 采用多因素 Logistic 回归分析。结果 颈动脉粥样硬化的主要危险因素是年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、高低密度脂蛋白血症和吸烟; 脑小血管病的主要危险因素为年龄、高血压、糖尿病和高胆固醇血症; ④颈动脉粥样硬化与脑小血管病比较, 年龄、高血压在脑小血管病中的作用更为突出, 而高胆固醇血症与颈动脉粥样硬化的关系更为密切; 高低密度脂蛋白血症和吸烟是颈动脉粥样硬化的独立危险因素, 而非脑小血管病的危险因素。④年龄和高血压在脑白质疏松中的作用更突出, 而高胆固醇血症与腔隙性脑梗死的关系更为密切。腔隙性脑梗死组颈动脉粥样硬化发生率高于脑白质疏松组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 脑小血管病与颈动脉粥样硬化的危险因素虽然有很大程度重叠, 却不完全相同; 腔隙性脑梗死与脑白质疏松的危险因素也不尽相同; ④脑小血管病与颈动脉粥样硬化的发生有一定程度相关, 其中颈动脉粥样硬化与腔隙性脑梗死的关系较脑白质疏松更为密切, 但颈动脉粥样硬化并非脑小血管病的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Small Vessel Disease and Carotid Atherosclerosis

ZHANG Dong-Ping¹, ZHANG Bo², and HU Chang-Lin¹

(1. Department of Neurology, 2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[KEY WORDS] Lacunar Infarction; Ischaemic Leukoaraiosis; Carotid Atherosclerosis; Risk Factors

[ABSTRACT] Aim To compare the risk factors of small vessel disease (SVD) or its subtypes (lacunar infarction and leukoaraiosis) and carotid atherosclerosis (CAS), deduce the effect of CAS on SVD and provide data for early prevention and cure.

Methods Data of age, hypertension, diabetes mellitus, smoking, blood fat, alcohol, fibrinogen(FIB), abdomen circumference and body mass index(BMI) were analysed in the patients with SVD ($n=366$), CAS ($n=266$) and controls. Patients with SVD were subdivided into lacunar infarction (LI) and leukoaraiosis (LA).

Results A total of 506 patients met the inclusion criteria, among which, 174 were lacunar cerebral infarction, 192 were leukoaraiosis and 140 were normal. Among the 391 patients who were examined by color Duplex ultrasound, 266 were found carotid atherosclerosis. Multiple logistic regression analysis revealed that age, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterinemia, high low density lipoprotein (LDL) and smoking were more frequent in CAS group compared with the controls ($P < 0.05$). In SVD group, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterinemia were more important. ④Age (OR= 1.07, 95% CI 0.56~ 1.96, $P < 0.001$), Hypertension (OR= 2.28, 95% CI 1.88~ 3.72, $P < 0.001$) were more common in SVD than CAS; but hypercholesterinemia (OR= 0.53, 95% CI 0.23 ~ 1.22, $P < 0.001$) was more important in CAS, high LDL and smoking were the risk factors of CAS but not SVD. ④Age, hypertension were more important in LA than LI; on the contrary, hypercholesterinemia was more common in LI. The pearson coefficient between SVD and CAS was 0.360, the incidence rate of CAS in LI was more frequent than LA.

Conclusion There are some differences in risk factor profile between SVD and CAS, the same to LI and LA. ④The incidence of CAS is related to SVD to some extent, the relationship of CAS with LI is closer than LA.

脑小血管病(small vessel disease, SVD)指颅内小动脉和微动脉病变引起脑的缺血或出血性损害, 通

常被认为是腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)和脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)的病理基础。随着人口老龄化加快, 由小动脉病变引起的靶器官损害逐渐增加。SVD的存在与严重程度有明显的个体差异, 早期可能没有任何症状, 但达到一定程度后, 其体积的增加就与卒中发病、认知损害和步态障碍等临床症状相关^[1,2]。因此, 对其病理机制的深入探讨是十

[收稿日期] 2007-10-24

[修回日期] 2008-05-15

[作者简介] 张东平, 博士研究生, 研究方向为脑血管病学, E-mail 为 zdpbug@163.com。张波, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学, E-mail 为 ys.zhangbo@yahoo.com.cn。胡长林, 博士, 教授, 博士研究生导师, 从事神经病学研究, E-mail 为 hhecll2000@yahoo.com.cn。

分必要的。而颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)作为“窗口”,可以反映全身动脉,尤其是脑动脉硬化的情况。我们拟通过前瞻性研究设计,比较CAS、SVD及其不同亚型的危险因素,由此探讨CAS与SVD及其不同亚型之间的关系,以期对一级预防提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2005年3月至2007年3月在重庆医科大学附属第二医院因各种原因在神经内科入院并行脑MRI检查,符合本研究纳入标准的患者。所有患者均进行了标准的问卷调查和神经科专业医师的临床评估。入组时采取空腹血样,测定血糖、血脂及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。纳入标准:脑白质疏松:脑室周围及半卵圆中心区脑白质的弥漫性斑点状或斑片状改变,T1加权像呈等信号或低信号,T2加权像呈高信号,液体恢复反转序列(FLAIR)为高信号的缺血性病灶,其严重程度参考Fazekas评分标准^[3]。

④腔隙性脑梗死:有腔隙性脑梗死的临床症状,或影像学可见皮质下直径在3~15 mm的边界清楚的缺血性病灶。④CAS诊断标准按照中国高血压防治指南(2005年修订版)^[4]中对靶器官损害的定义,颈动脉超声检查发现颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT) > 0.9 mm或粥样斑块(颈动脉系统任意血管节段IMT ≥ 1.3 mm或存在突出管腔的回声结构、表面不光滑)之一即认为有CAS。年龄45~80岁。排除任意大小的皮层梗死或皮质下梗死直径>15 mm、有潜在心源性栓塞可能、有感染或恶性疾病的患者。所有入组者均征得患者本人和家属的知情同意。考虑到LA与LI常同时存在,故在分组时参考以下标准^[5,6]:LA组的Fazekas评分>2,伴或不伴LI;LI组中,LI伴或不伴LA(Fazekas评分≤2);非SVD组中,脑MRI未见异常;CAS组中,发现IMT增厚或粥样斑块;非CAS组中,颈动脉彩超未见异常。

1.2 危险因素的统一标准

1周内测收缩压>140 mmHg或舒张压>90 mmHg或目前正在服用抗高血压药物治疗;根据1999年WHO/IDF公布标准,至少两次随机血糖>11.1 mmol/L或空腹血糖>7.0 mmol/L或既往有确切糖尿病史,正在使用降血糖药物;总胆固醇(total cholesterol, TC) > 5.2 mmol/L;甘油三酯(triglyceride, TG) > 1.7 mmol/L;低密度脂蛋白(low density lipoprotein,

LDL) > 3.1 mmol/L;吸烟>10支/d,连续5年以上;饮酒>100 g/d,连续5年以上;体质指数(body mass index, BMI) > 24 kg/m²;FIB>400 mg/L;腹围男>102 cm,女>88 cm;以上情况视为异常。

1.3 颈动脉超声检查

使用GE vivid7型彩色多普勒超声诊断仪,线阵式探头频率7~10 Hz,检查前嘱患者休息5~10 min,取平卧位、头偏向检查对侧,充分暴露颈部,沿胸锁乳突肌外缘纵切检查,依次显示颈总动脉,至分叉处探测颈内动脉,纵切检查后,将探头旋转90°,沿血管走行横扫,测量指标包括:(1)颈动脉IMT,指血管腔内膜界面的前缘至中膜-外膜界面前缘的垂直距离;(2)颈动脉粥样硬化斑块部位、形态、大小和回声特点;(3)估计管腔狭窄程度(狭窄程度=狭窄处的最小内径或彩色血流宽度÷狭窄远端最大内径或彩色血流量×100%)。

1.4 成像方式

采用GE Signa Excite ① 1.5 T超导型磁共振扫描仪,运行常规T1WI、T2WI、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)横断扫描,层厚为5 mm,间隙为0.5 mm。

1.5 统计学分析

所有统计分析采用SPSS 13.0软件完成。对年龄、性别、血压、血糖、血脂、吸烟、饮酒、FIB、腹围和BMI进行单因素及多因素Logistic回归分析,除年龄为计量资料外,余均为二分类变量,计算95% CI和P值;CAS与SVD的关系采用pearson相关系数分析;两个样本率的比较采用t检验。P<0.05认为差异有显著性。

2 结果

2.1 基本数据信息

行脑MRI检查的506例患者中,完全正常者140例,发现SVD共366例,其中脑白质疏松192例,腔隙性脑梗死174例;在这506例患者中有391例行颈动脉彩色超声检查,发现颈动脉粥样硬化266例,正常者125例。具体临床资料见表1和表2。

2.2 颈动脉粥样硬化的危险因素分析

对CAS各危险因素进行单因素分析发现,CAS的危险因素主要有:年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、高低密度脂蛋白血症、吸烟和腹围增大;将全部变量强制性纳入多变量分析,有显著性意义的危险因素是年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、高LDL血症和吸烟,而腹围增大被剔除(表1)。

表 1. 颈动脉粥样硬化者与非颈动脉粥样硬化者各项危险因素比较

危险因素	非 CAS 组 (n= 125)	CAS 组 (n= 266)	单变量分析			多变量分析		
			OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄(岁)	54. 1 ±11. 4	60. 5 ±9. 9	1. 15	1. 09~ 1. 29	< 0. 001	1. 16	1. 10~ 1. 23	< 0. 001
男性(例)	63(50. 4%)	135(50. 8%)	1. 01	0. 98~ 2. 75	0. 150	1. 68	0. 83~ 3. 43	0. 153
高血压病(例)	43(34. 4%)	130(45. 1%)	2. 25	1. 27~ 4. 06	0. 008	2. 74	1. 31~ 5. 72	0. 012
糖尿病(例)	9(7. 2%)	56(21. 1%)	3. 66	2. 51~ 5. 33	< 0. 001	2. 75	2. 05~ 3. 69	0. 034
高 TC(例)	19(15. 2%)	82(30. 8%)	1. 33	1. 12~ 1. 58	0. 043	1. 26	1. 10~ 1. 45	0. 033
高 TG(例)	28(22. 4%)	74(27. 8%)	1. 57	0. 66~ 3. 15	0. 221	0. 94	0. 63~ 2. 10	0. 710
高 LDL 血症(例)	15(12. 0%)	56(21. 1%)	1. 84	0. 71~ 4. 42	< 0. 001	1. 0	0. 78~ 1. 65	0. 003
吸烟(例)	24(19. 2%)	96(36. 1%)	1. 96	1. 59~ 2. 62	< 0. 001	1. 66	1. 52~ 2. 50	< 0. 001
饮酒(例)	10(8. 0%)	18(6. 8%)	0. 85	0. 61~ 1. 67	0. 281	0. 74	0. 16~ 2. 33	0. 702
FIB 异常(例)	11(8. 8%)	37(13. 9%)	1. 36	0. 56~ 2. 32	0. 493	0. 59	0. 26~ 1. 90	0. 385
腹围增大(例)	19(15. 2%)	62(23. 3%)	1. 45	0. 86~ 1. 98	< 0. 001	1. 12	0. 64~ 2. 15	0. 380
BMI 异常(例)	18(14. 4%)	51(19. 2%)	1. 58	0. 69~ 2. 64	0. 380	0. 68	0. 25~ 2. 01	0. 470

2. 3 脑小血管病的危险因素分析

单因素分析发现,SVD 的危险因素主要有年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和高 LDL 血症; 经多

变量 Logist 回归分析后, 高 LDL 血症被剔除, 其他危险因素不变(表 2) 。

表 2. 脑小血管病与非脑小血管病各项危险因素比较

危险因素	非 SVD 组 (n= 140)	SVD 组 (n= 366)	单变量分析			多变量分析		
			OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄(岁)	52. 1 ±7. 9	67. 9 ±10. 5	1. 41	0. 66~ 2. 39	< 0. 001	1. 18	0. 56~ 1. 94	< 0. 001
男性(例)	68(48. 6%)	195(53. 3%)	1. 76	0. 93~ 2. 98	0. 152	1. 23	0. 88~ 2. 05	0. 098
高血压病(例)	46(32. 9%)	210(57. 4%)	3. 61	1. 67~ 6. 03	< 0. 001	3. 25	1. 31~ 5. 32	< 0. 001
糖尿病(例)	10(7. 1%)	73(19. 9%)	2. 91	1. 60~ 5. 29	< 0. 001	2. 78	1. 57~ 4. 93	< 0. 001
高 TC(例)	28(20. 0%)	101(27. 6%)	1. 23	0. 24~ 3. 76	0. 018	0. 92	0. 32~ 1. 88	0. 005
高 TG(例)	38(27. 1%)	122(33. 3%)	0. 96	0. 32~ 2. 12	0. 423	0. 88	0. 63~ 1. 48	0. 532
高 LDL 血症(例)	21(15. 0%)	85(23. 2%)	1. 69	1. 14~ 2. 78	< 0. 001	1. 25	0. 59~ 2. 07	0. 147
吸烟(例)	24(17. 1%)	76(20. 8%)	1. 27	0. 44~ 2. 56	0. 115	1. 32	0. 98~ 1. 86	0. 224
饮酒(例)	10(7. 1%)	24(6. 6%)	1. 42	0. 79~ 3. 51	0. 572	1. 05	0. 47~ 1. 66	0. 435
FIB 异常(例)	12(8. 6%)	47(12. 8%)	1. 45	0. 69~ 2. 33	0. 286	1. 27	0. 85~ 2. 10	0. 226
腹围增大(例)	27(19. 3%)	89(24. 3%)	1. 02	0. 59~ 2. 47	0. 432	1. 01	0. 44~ 2. 16	0. 356
BMI 异常(例)	22(15. 7%)	72(19. 7%)	1. 03	0. 44~ 2. 19	0. 229	1. 01	0. 64~ 1. 47	0. 115

2. 4 脑小血管病与颈动脉粥样硬化危险因素对比分析

以各危险因素为自变量,SVD 为因变量(对照组为 CAS) , 行单变量及多变量分析发现, 血浆 LDL 增高和吸烟是 CAS 的独立危险因素, 但不是 SVD 的危险因素; 年龄、高血压在 SVD 的作用更为突出; 而高

胆固醇血症、吸烟在 CAS 的作用中则更为突出; 糖尿病在两种病变中差异没有显著性(表 3) 。

2. 5 脑白质疏松与腔隙性脑梗死各项危险因素对比分析

以各危险因素为自变量, LA 为因变量(对照组为 LI) , 行单变量及多变量分析发现, LI 与 LA 在年

龄、高血压和高胆固醇血症上差异有统计学意义。其中, 年龄、高血压在 LA 的作用更突出, 而高胆固醇血症与 LI 的关系更为密切(表 4)。

2.6 脑小血管病与颈动脉粥样硬化相关性分析

SVD 患者中有 338 例进行了颈动脉彩色超声检查, 其中发现 CAS 254 例, LI 患者中 CAS 发生率 (131/163, 80.4%) 明显高于 LA 患者 (123/175, 70.3%, $P < 0.05$)。此外, 有 22 例患者颈动脉狭窄 $\geq 70\%$, 均伴有不同程度的 LA 或 LI。对 SVD 与 CAS 行 pearman 相关系数分析, 发现二者成正相关关系($r = 0.360$, $P < 0.001$)。把 CAS 作为一个危险因素纳入 SVD 的 Logistic 回归分析中, 当调整其它因素后, 差异未达到统计学意义(OR = 1.17, 95% CI 为 0.66~1.78, $P = 0.352$)。

表 3. 脑小血管病与颈动脉粥样硬化各项危险因素对比

危险因素	单变量分析			多变量分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄	1.09	0.65~2.14	0.032	1.07	0.56~1.96	< 0.001
男性	1.11	0.76~1.64	0.237	1.02	0.69~1.58	0.766
高血压病	1.32	0.52~2.48	< 0.001	2.28	1.88~3.72	< 0.001
糖尿病	0.83	0.67~1.55	0.127	0.92	0.59~1.68	0.315
高 TC	0.43	0.12~0.84	< 0.001	0.53	0.23~1.22	< 0.001
高 TG	1.09	0.78~1.94	0.105	0.94	0.43~2.11	0.225
高 LDL 血症	0.98	0.66~1.48	0.542	0.67	0.28~1.10	0.094
吸烟	0.78	0.45~1.39	0.045	0.88	0.55~1.57	< 0.001
饮酒	1.00	0.54~1.72	0.782	1.00	0.38~1.72	0.279
FIB 异常	0.81	0.44~1.25	0.178	0.66	0.19~1.63	0.086
腹围增大	0.87	0.45~1.32	0.217	0.88	0.43~1.52	0.157
BMI 异常	0.69	0.35~1.08	0.185	0.72	0.46~1.25	0.548

表 4. 脑白质疏松与腔隙性脑梗死的各项危险因素比较

危险因素	LA (n = 192)	LI (n = 174)	单变量分析			多变量分析		
			OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄(岁)	70.5 ± 11.2	63.9 ± 10.1	1.10	0.96~1.43	< 0.001	1.13	1.06~1.24	< 0.001
男性(例)	106(55.2%)	89(51.1%)	1.07	0.85~1.36	0.122	0.95	0.77~1.29	0.157
高血压病(例)	127(66.1%)	93(53.4%)	1.79	1.48~2.24	0.007	2.12	1.82~3.10	< 0.001
糖尿病(例)	41(21.4%)	32(18.4%)	1.01	0.68~1.37	0.452	0.97	0.75~1.18	0.089
高 TC(例)	62(32.3%)	39(22.4%)	0.74	0.56~1.02	< 0.001	0.84	0.62~1.11	< 0.001
高 TG(例)	71(37.0%)	51(29.3%)	1.47	0.84~1.69	0.344	1.23	0.75~1.55	0.219
高 LDL 血症	50(26.0%)	35(20.1%)	1.45	1.13~2.07	0.054	0.73	0.51~1.05	0.372
吸烟(例)	34(17.7%)	42(24.1%)	0.92	0.46~2.44	0.535	0.83	0.32~1.37	0.112
饮酒(例)	13(6.8%)	11(6.3%)	0.46	0.13~2.87	0.667	0.37	0.19~1.57	0.778
FIB 异常(例)	23(12.0%)	24(13.8%)	1.02	0.78~1.54	0.382	0.75	0.58~1.09	0.941
腹围增大(例)	48(25.0%)	41(23.6%)	0.97	0.59~1.43	0.220	0.97	0.59~1.43	0.453
BMI 异常(例)	40(20.8%)	32(18.4%)	1.03	0.45~3.42	0.872	0.76	0.25~3.02	0.390

3 讨论

脑的缺血损害或多或少表现为以下 2 种不同的形式: 一种是由输送血液至大器官的大弹力动脉和中等大小动脉的粥样硬化所致, 另一种则是由脑本身的小动脉和微动脉病变引起的, 两种情况均可引起脑缺血, 有多种共同的危险因素, 可以同步发展, 然而在解剖学、组织学和病理生理学方面却存在差异, 从而导致各自不同的临床表现。本研究结果证实, CAS 与年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇、低密度脂蛋白增高相关, SVD 的危险因素与 CAS 有很大程度重叠, 但又不完全相同, 其中血脂异常更多地参与

CAS 的形成, 而年龄和高血压病与 SVD 的关系比 CAS 更密切, 尤其是高血压病, 是 SVD 最重要的危险因素, 这提示高血压性小动脉硬化与由之引起的缺血在脑白质疏松和腔隙性脑梗死的发病机制中起非常重要的作用。分析其原因, 可能是由于高血压最易累及决定血流阻力和自动调节功能的肌性小动脉和微动脉, 引起血管壁中膜增厚、管腔/管壁比率降低, 随着老龄化和玻璃样物质侵入血管中膜, 血管腔逐渐狭窄、迂曲, 最终导致脑血流的自动调节机制改变, 临床上常引起皮质下缺血。其中, 长穿支动脉分布区血流障碍所致的为 LA, 而短穿支小动脉闭塞则引起深部灰质核团的 LI, 这两个区域几乎没有侧

枝循环的终末动脉供血,所以对缺血更为敏感。

我们的研究还发现,SVD 患者的 CAS 检出率很高,而 CAS 事件患者也经常检测到 LA 或 LI,CAS 与 SVD 发生的相关系数为 0.360。然而,把 CAS 作为一个危险因素纳入 SVD 的多因素回归分析中,当调整其它危险因素后,并没有统计学差异,这与 Streifler 等^[7]的研究一致。分析其原因,可能是相同的血管危险因素如年龄、高血压、糖尿病和血脂异常等共同作用,引起两种血管病变同步发展的结果,而 CAS 本身对脑小血管病的影响不大。既往有研究表明^[8-10],严重颈动脉狭窄所致的血液动力学改变和动脉-动脉栓塞是引起 LA 和 LI 的重要病因。但在本研究中发现,虽然严重颈动脉狭窄患者常伴有深部白质或灰质核团的病变,但 LA 和 LI 患者的严重颈动脉狭窄发生率并不高,提示 SVD 与脑内微动脉和小动脉硬化所致缺血的关系较颅外大动脉的粥样硬化性疾病更密切。

LA 和 LI 的对比研究证实,年龄、高血压与 LA 的关系更密切,而高胆固醇血症在 LI 中的作用则更为突出:在影像学观察中也发现,LA 多为双侧大脑半球深部白质的对称性病变,而 LI 则多为单发的较大的孤立病灶或多发的不对称分布的病灶,这都提示 LA 是一种弥漫性的小血管病变,而 LI 是一种局灶性的穿通支病变^[11]。LI 患者中 CAS 的检出率较 LA 患者高,也提示 LI 是一种与动脉粥样硬化联系更为密切的病变。

CAS 和 SVD 及其亚型在致病因素方面存在差异,故而对常规危险因素干预的反应可能也有所不同,因此,对 SVD 病理机制的进一步探讨、分类、针对性治疗和密切随访应给予高度关注。

[参考文献]

- [1] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment [J]. *Lancet Neurol*, 2003, **2**: 89-98.
- [2] Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study [J]. *Stroke*, 2003, **34**: 1126-129.
- [3] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities [J]. *Neurology*, 1993, **43**: 1683-689.
- [4] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国高血压防治指南[J]. 高血压杂志, 2005, **13**(1): 15-22.
- [5] Wada M, Nagasawa H, Kurita K, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects [J]. *Neur Sci*, 2007, **255**: 27-34.
- [6] Usman K, Linda P, Ahmadi. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes [J]. *Neur Neurosurg*, 2007, **78**(7): 702-706.
- [7] Streifler JY, Eliasziw, Michael, et al. Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease [J]. *Arch Neurol*, 1995, **52**: 21-24.
- [8] Li JM, Xu ZB, Zhang CL, et al. Cerebral hemodynamic changes and the subtypes of cerebral infarction in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis [J]. *Intern J Cerebrovasc Dis*, 2006, **14**(12): 891-895.
- [9] Patankara T, Widiada E, Chantb H, et al. Relationship of deep white matter hyperintensities and cerebral blood flow in severe carotid artery stenosis [J]. *Eur J Neurol*, 2006, **13**: 10-16.
- [10] Jonathan YS, Michael E, Oscar R, et al. Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease [J]. *Stroke*, 2003, **34**: 1913-917.
- [11] Aleksandra M, Pavlovic A, Tatjana P, et al. Is there a difference in risk factors for single and multiple symptomatic lesions in small vessel disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, **108**: 358-362.

(此文编辑 许雪梅)