

ESO：隐蔽性脑小血管病指南（2021）

《欧洲卒中杂志2021》，欧洲卒中组织2021
6(2) CXI-CLXII文章重用准则：
sagepub.com/journals-权限 DOI:
10.1177/23969873211012132
journals.sagepub.com/home/eso

乔安娜·沃德劳¹  斯蒂芬妮·德贝特^{2,3}、汉娜·乔基宁⁴、弗
兰克-埃里克·德·卢⁵、莱昂纳多·潘托尼⁶ ,
Hugues Chabriat⁷、朱莉·斯塔尔斯⁸、弗格斯·杜
巴尔^{1,9}、萨尔瓦托雷·鲁迪洛索¹⁰，塞巴斯蒂
安·埃平格¹¹，
塞布丽娜·席林²、拉斐尔·奥内洛¹²、克里斯蒂安·恩辛格¹¹、夏
洛特·科登尼尔¹³、马丁·泰勒-罗恩¹⁴和
阿恩·G·林德格伦¹⁵

摘要

隐匿性脑小血管疾病（CCSVd）在神经影像学上常见于无明显神经表现的人，并增加未来中风、认知障碍、依赖和死亡的风险。这些欧洲卒中组织（ESO）指南提供了基于证据的建议，以协助关于CCSVd管理的临床决策，特别是白质高强度和腔隙，以防止不良的临床结果。这些准则是根据欧洲股票期权组织的标准作业程序和建
议、评估、发展和评价的分级方法制定的。我们优先考虑卒中、认知功能衰退或痴呆、依赖、死亡、行动能
力和情绪障碍的临床结果，以及降压、抗血小板药物、降脂、改变生活方式、降糖和常规痴呆治疗的干预措施。
我们系统地回顾了文献，评估了证据，在可行的情况下提出基于证据的建议和专家共识声明。我们发现
的直接证据很少，大部分是低质量的。我们建议患有CCSVd和高血压的患者控制好血压；较低的血压指标可能
会减少CCSVd的进展。我们不建议在CCSVd中使用阿司匹林等抗血小板药物。我们几乎没有发现CCSVd有降脂
作用的证据。戒烟是健康的优先事项。我们建议有规律的运动，这可能有益于认知，健康的饮食，良好的睡
眠习惯，避免肥胖和压力的一般健康原因。在CCSVd中，我们没有发现在没有糖尿病或传统阿尔茨海默病治疗
中血糖控制的证据。有临床终点的随机对照试验是CCSVd的优先选择。

⁸神经学系，心血管疾病学院（CARIM），马斯特里赫特UMC，AZ马
斯特里赫特，荷兰 **p**

⁹爱丁堡大学老年医学系，英国爱丁堡
¹⁰医院神经科综合卒中中心

¹英国爱丁堡大学英国痴呆症研究所临床脑科学中心，英国爱丁堡

²波尔多大学波尔多人口健康中心，INSERM，UM1219，Team Vintage

³法国波尔多大学医院神经退行性疾病研究所神经内科

⁴HUS神经中心，赫尔辛基大学医院神经心理学，赫尔辛基大学，
芬兰赫尔辛基大学医学院心理学和后勤医学系⁵拉德布德大学医学中
心，神经学系；荷兰奈梅亨医学神经科学唐德斯中心⁶卒中和痴呆
实验室，米兰大学生物医学和临床科学系，路易吉·萨科，意大利
米兰

⁷神经学系，巴黎大学，巴黎，法国

西班牙巴塞罗那Cl, i Nic

¹¹格拉茨医科大学神经学大学诊所，奥地利格拉茨

¹²意大利拉奎拉大学应用临床科学与生物技术系

¹³大学。李尔，Inserm, Chu Lille, U1172, Lilncog-Lille神经科学与
认知，法国，里尔

¹⁴格拉斯哥大学心血管与医学科学研究所，英国格拉斯哥

¹⁵隆德大学临床科学系，神经病学；瑞典隆德斯坎大学医院神经科

对应作者：

乔安娜·M·沃德劳，爱丁堡大学，英国爱丁堡。电子邮
件：Joanna.wardlaw@ed.ac.uk

关键词

白质高强度, 腔隙, 脑小血管疾病, 脑白质疏松症, 无症状性脑梗死, 隐匿性, 预防性, 卒中, 痴呆, 推荐, 结果

收到日期: 2021年3月18日; 接受时间: 2021年4月2日

介绍

脑小血管疾病 (SVD) 是指在CT或MR脑成像或病理检查中发现的, 被认为是穿孔进入大脑的小血管 (主要是白质和深部灰质) 病变所致的脑部病变。全谱包括在神经影像学上偶然发现的隐匿性脑SVD (CCSVD), 以及与SVD相关的临床表现, 包括中风、认知衰退或痴呆、情绪或身体功能障碍。脑组织病理解剖学表现最好的是白质高密度 (WMH)、腔隙、微出血和血管周围间隙增大¹

SVD被认为导致25%的缺血性中风和大多数老年患者的出血性中风。SVD也是血管性认知障碍和血管性痴呆的最常见原因, 常见于混合性痴呆和其他痴呆病理, 也是老年人步态和平衡问题以及情绪障碍的常见原因。²因此, SVD患者可能会出现在中风服务、认知、运动障碍或神经精神诊所。³

然而, 提示SVD的发现也在CT或MRI脑成像中发现, 用于调查没有明显神经病史的人的其他疾病, 导致病变被称为“沉默”或“隐蔽”脑SVD, 因此在本指南中被称为CCSVD。因此, 有CCSVD CT或MRI征象的受试者经常在全科医生和各种诊所遇到。CCSVD病变的人数和每个人的CCSVD病变的数量和范围随着年龄的增长而增加^{4,5}意味着可以被视为“正常”的病变的数量或体积随着年龄的增长而变化。⁴这些病变通常随着时间的推移而延长, 尽管它们也可以恢复。^{6,7}CCSVD很重要, 因为它增加了CCSVD病变⁵和任何类型中风患者未来中风、痴呆或死亡的风险。⁸由于越来越多的证据表明CSVD的MRI标记物负担与任何年龄的并发症风险相关, 我们不知道有任何工作

在确定SVD的“安全”阈值时, 我们目前更倾向于不鼓励使用“年龄规范”。

我们在这里总结了一些与本指南背后的概念相关的一般性意见。SVD具有隐蔽性、多个临床一致性表达和许多重要结果, 不容易适合于制定临床指南所需的常规方法。这个主题很大, 很难确定, 相关的信息可能被隐藏在二级出版物或看似无关的研究中。因此, 这一主题呈现出复杂性和现实障碍。在此基础上, 在ESO CCSVD指南的第一部分, 我们小组达成共识, 重点关注以下领域: CCSVD主要定义为WMH和Lacunes (人口, P); 预防中风的药物——药物干预 (抗高血压、抗血小板、降脂)、预防中风或痴呆或健康老龄化的生活方式干预 (戒烟、减肥、饮食干预, 体育锻炼、认知/社会干预, 睡眠/CPAP, 或两者的混合), 葡萄糖/糖控制, 和传统的药物抗阿尔茨海默病治疗 (干预措施, I)。比较者没有上述干预, 或“最佳医疗实践”, 或干预的不太激烈版本, 如单抗血小板药物与双抗血小板药物, 或基于目标的干预, 如血压 (BP) <140毫米汞柱与<120毫米汞柱 (比较者, C); 临床结果是临床上明显的卒中、依赖、死亡、主要心脏不良事件 (MACE)、全身不良事件如出血、认知功能下降、痴呆、包括跌倒在内的活动能力和包括抑郁在内的情绪 (结果, O)。

尽管神经影像学上观察到的SVD病变进展是一个常见的研究结果, 但我们小组没有将其作为一个结果 (O) 列入这份临床指南, 因为稳健的临床结果对临床服务和患者更重要。然而, 在本文的选定部分, 我们简要介绍了影像学病变的改变。

CCSVD的单基因形式不包括在内, 因为它们最近在EAN指南中得到了解决。⁹

最后, 一个特别的挑战是定义“CC SVD”。越来越多的证据表明SVD

病变并不是“沉默的”，尤其是当出现在大量涉及大脑更多区域的情况下。事实上，CCSVd病变负担较重的患者具有不典型的神经、神经精神和认知症状（总结于¹⁰），但这些症状在临床实践中很少被发现，也可能被患者发现，因此没有受到太多关注，也没有在临床试验中用于识别相关患者。此外，SVD影响多个认知领域，包括记忆，而不仅仅是通常认为的执行功能。^{11,12}目前，没有正式的临床定义来区分真正沉默的CCSVd和症状相关的CCSVd。因此，我们的指南组采用了一种务实的方法，重点关注没有正式诊断TIA/卒中、功能障碍或痴呆、活动能力或情绪障碍的患者。然而，我们认识到，CCSVd病变很可能存在于年龄较大的人，或有高血压或糖尿病等主要危险因素的人，即使他们的SVD病变负担尚未被评估，而且一些CCSVd患者可能在认知表现、情绪或活动能力方面有微妙的未被发现或未被评估的变化。

方法

这些指引是由股票期权组织发起的。成立了一个模块工作组，由11名专家组成（JMW, 主席；AGL, 共同主席；HC、CC、SD、F-EDL、FD、CE、HJ、LP、JS）。在研究筛选过程中，MWG有四名研究员（RO, SE, SR, SS）参加，他们协助进行摘要和全文筛选并起草文本。MWG包括八名内科医生、一名神经心理学家、一名卒中医师、一名神经放射学家，他们都是对SVD感兴趣的神经流行病学、认知测试、遗传学、脑缺血和出血性SVDS有兴趣的专家。研究员们要么是见习神经科医生，要么是对中风感兴趣的博士后，要么是早期职业流行病学专家。该小组的组成是由股票期权准则委员会及股票期权执行委员会根据对拟议成员的智力和财务披露的审查而批准的。该指南是使用以下等级制定的

建议、评估、发展和评价（TRADE）方法¹³和ESO标准操作程序¹⁴如前所述¹⁵

MWG制定了一个主题列表，并—

有临床意义的结果。根据评分标准将预后分为危急、重要和有限危险^{13,14}

人口选择、干预措施、比较者和结果

CCSVd的干预措施可能包括用于中风或痴呆的一级或二级预防、生活方式改变、抗抑郁药和其他干预和结果，包括恶化的病变负担、中风、痴呆、活动能力和情绪、抑郁、主要不良心血管事件和死亡。MWG在不公开投票中投票，以确定哪些皮科问题被认为是最高优先级的。考虑SVD的全部临床表现和构建完整的PICO问题最初导致了大约36个PICO问题，这些问题显然在时间和资源可用的情况下是不可行的。MWG决定将这第一个ESO SVD指南先验地应用于目前没有指南的CCSVd患者，高于脑卒中、认知功能衰退、活动能力或情绪障碍患者，这些患者的管理部分由关于这些情况的更广泛的指南涵盖。MWG选择了三种卒中预防治疗（降压、抗血小板药物、降脂）、生活方式干预（戒烟、戒烟、饮食包括维生素、认知行为治疗）、降糖药物和抗痴呆治疗作为关键干预措施，对CCSVd的效果尚不确定。MWG将无干预或较少干预作为比较对象（例如，血压或血脂或血糖低可与这些参数的较低降低或完全避免降低干预相比—这两种选择都被考虑），并选择卒中（缺血性或出血性）、认知衰退或痴呆、MACE、死亡、依赖、行动能力丧失和情绪障碍的临床结果作为临床重要结果。血液生物标志物等非临床结局，由于上述原因，WMH进展或无症状梗死被排除在PICO问题之外。

MWG聚焦于WMH和腔隙作为CCSVd感兴趣的病变。我们没有检查CCSVd的另外两个亚型：最近有评论和大型研究的微出血¹⁶或血管周围间隙扩大，因为它们的定义和临床重要性更不清楚，研究仍然很少。

妇女工作组提出了六个主要的PICO（人口、干预、比较者、结果）问题，每个问题都有几个与七个不同的感兴趣的结果有关的子问题。这些准则随后获得股票期权准则委员会和股票期权执行委员会的批准。

对于每一个PICO问题，JMW和AGL与ESO指南方法学家Martin Taylor-Rowan一起确定、测试、完善并同意搜索词

(MT-R)。 搜索词列于补充材料中。

识别与选择相关研究

然后, MT-R对PubMed、Embase和Cochrane图书馆数据库进行了系统搜索, 涵盖了从每个数据库建立到2020年12月11日的时期。 搜索策略是由其他SVD研究¹中确定的SVD术语以及每个干预和结果提供的。 在最终搜索运行之前, 对策略进行了测试和修改, 以优化感官和特异性。 搜索结果被加载到基于网络的平台形式的Covidence中, 以供评估和随后由MWG进行系统审查。

两位MWG作者的不同组合-

筛选在Covidence注册的公共论文的标题和摘要, 并评估潜在相关研究的全文。 我们关注RCTs的随机对照试验和系统评价, 但也考虑了其他类型的研究, 如健康登记数据分析、大型观察性研究(最小100个受试者)和系统评价或观察性研究的独立患者数据荟萃分析, 因为我们预计缺乏高质量的RCTs。 我们注意到可能相关的正在进行的研究, 供将来参考。 所有分歧都通过两位作者或第三位MWG作者之间的讨论得到解决。 我们还搜索了评论文章的参考列表, 作者自己的参考图书馆, 以及更多相关材料的Previous指南。

对于每一个问题, 三个或四个MWG组成一组

由一名或多名研究员协助的成员(一个“皮科小组”, 详见IC0 1: 在隐匿性脑血管疾病[WMH和/或腔隙]患者中, 降压治疗与不太激烈或避免降压治疗相比, 是否能减少缺血性或出血性中风(1.1)、认知功能下降或痴呆(1.2)、依赖性(1.3)、死亡(1.4)、MACE(1.5)、活动能力(1.6)或情绪障碍(1.7))。 使用Cochrane Collaboration的工具¹⁷评估每个随机试验中的选择、性能、检测、损耗和报告偏差的风险, 并使用Cochran's Q (报告为P值)和I²统计来评估研究的异质性¹⁸

对于每个PICO问题和每个结果,

使用GradePro Guideline 开发工具 (McMaster University, 2015; 由Evidence Prime, Inc. 开发) 对证据质量进行评级, 根据需要使用非汇集数据的指南¹⁹由MT-R评定为高、低、低或非常低¹⁴, 并得到每个PICO小组至少两名成员的同意。

相关的PICO小组分析了现有的证据和任何补充数据, 编制了表格和图, 并起草了三个部分的案文: “当前证据分析”, 侧重于相关的RCTs和/或系统审查; “附加信息”至

总结间接证据, 并提供干预CCSVD或相关疾病的背景; 如果PICO小组认为没有足够的证据可以为日常临床实践中经常需要实际指导的情况提供基于证据的建议, 则为“专家共识声明”。 由于有临床结果的RCTs很少, 在合理的情况下, 我们还描述了感兴趣的干预对WMH变化的影响, 并进行了Meta分析, 其中使用加权随机效应Meta分析(每个研究的相关权重基于相对样本量)对干预组与对照组之间的SVD变化的标准均值差异使用“综合Meta分析”软件(版本3,

Borenstein M, Biostat, Englewood, NJ 2013)。 我们用I²统计量评估异质性。 这是可能的降压和降脂干预。

每个PICO小组根据等级证据概况和ESO标准操作程序制定了一个基于证据的建议。¹⁴专家共识声明是基于所有专家MWG成员的投票。 重要的是, 这些专家共识声明不应被视为基于证据的建议, 因为它们只反映妇女工作组的意见。

指导方针文件由MWG的所有成员审查了几次, 并使用德尔菲方法进行了修改, 直到达成共识。 该文件随后由两名外部审稿人, 即ESO指南委员会和执行委员会的成员, 以及《欧洲中风杂志》的编辑审阅并批准。

结果

文献检索发现了三个试验解决了这个皮科问题(图1)。²⁰⁻²²所有三个研究都有很高的偏差风险, 由于样本量非常小而遭受不精确, 以及间接性, 因为没有对照组进行比较,²²或对照组也接受干预。^{20, 21}这些试验不可能合并, 因此我们描述每个试验和所解决的结果。

当前证据分析

文献检索发现了三个试验解决了这个皮科问题(图1)。²⁰⁻²²所有三个研究都有很高的偏差风险, 由于样本量非常小而遭受不精确, 以及间接性, 因为没有对照组进行比较,²²或对照组也接受干预。^{20, 21}这些试验不可能合并, 因此我们描述每个试验和所解决的结果。

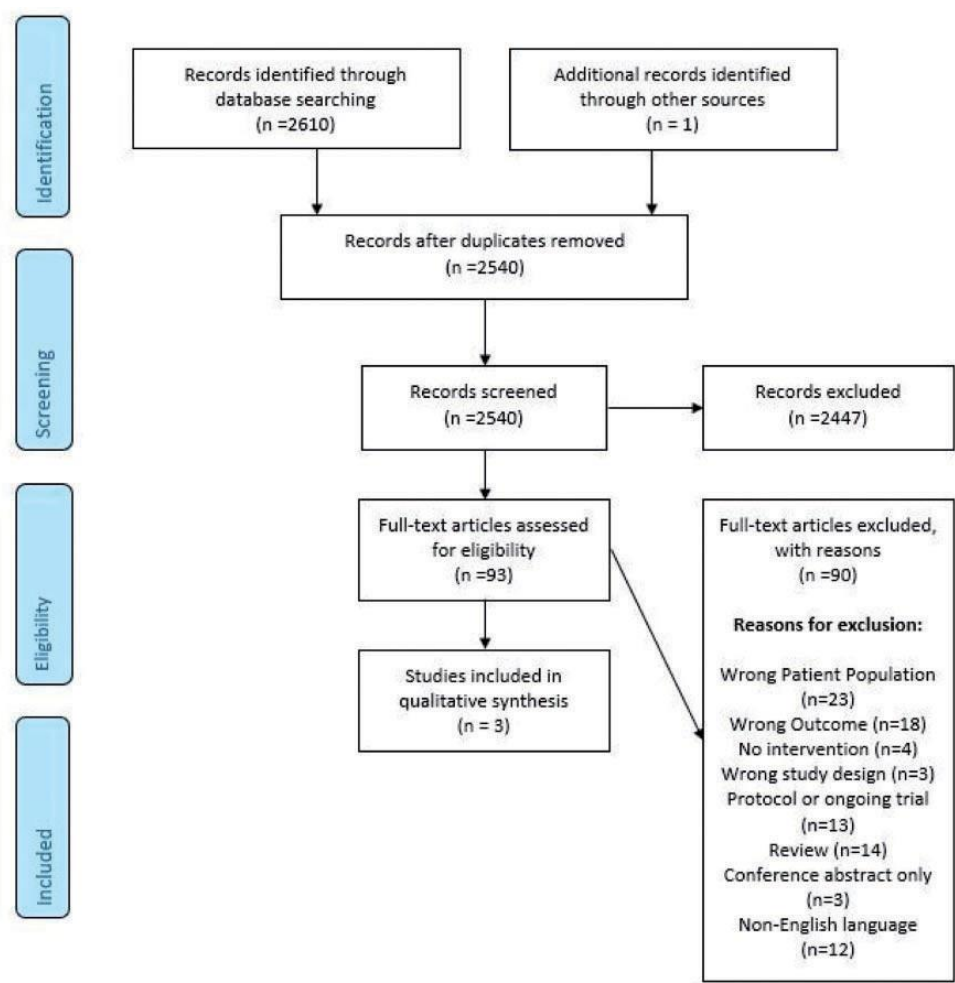


图1。 搜索结果皮科1。

表1总结了所有PICO1试验的结果，表2总结了结果的质量标准治疗组144.0毫米汞柱。三年来，中风的风险、认知结果、运动能力和步态速度的变化（皮科斯1.1, 1.2, 1.4, 1.6）在治疗组之间没有显著差异。主要的非致命性心血管不良事件（PICO1.5）在强化治疗组与斯坦-达尔德治疗组相比较少见（ $P < 0.01$ ）。

其中与PICO1最相关的是无限前瞻性、随机、开放标记、盲终点试验²⁰该研究包括199名年龄75岁（平均年龄80.5岁）的系统性高血压患者（如果在屏幕上服用 ≥ 1 种降压药或 >170 毫米汞柱时服用 ≥ 1 种降压药，收缩压[SBP]为150至170毫米汞柱- WMH的MRI证据（0.5%的病灶体积校正颅内腔体积大小，平均WMH体积在基线20.6ml）。患者接受以24小时平均收缩压130毫米汞柱为目标的强化治疗，而标准治疗以145毫米汞柱为目标的降压药。主要结果是三年后活动度（步态速度）的变化和WMH体积的增加。次要结果包括认知功能的改变和不良事件。强化治疗组24h收缩压平均值为127.7mm Hg

另外两项试验的研究人群并不严格符合我们对CCSVD的定义。在一项初步的公开试验中，²²Pantoni等人。纳入31例痴呆（DSM-IIIIR）、脑白质疏松症、CT扫描Hachinski缺血评分 >7 ，²³和全球恶化量表²⁴和Sandoz老年临床评估量表²⁵全球恶化的患者，每天服用90毫克尼莫地平1年，尼莫地平是一种钙通道阻滞剂，主要用于脑血管扩张，而不是降压药。主要和次要结果没有明确区分。随访期间显著改善

表1。 PIC01相关临床试验结果总结。

										IPD干预		IPD控制				
										神经网络		神经网络		或/人力资源/人力		罗布
结果	学习	学习设计	人口	平均年龄	干预	比较	持续时间	后续行动	结果	事件	共计	事件总数	事件总数	调查结果摘要	评级	
脑卒中的缺血性或无源性		RCT	年龄 ? . 75岁, 收缩期HTN, WMH ? . 0.5%	80. 5岁	强化治疗*(24小时 SBP130毫米汞柱)	标准治疗* (24小时收缩压145毫米汞柱)	3年	中风		1	78	2	83	或: 0. 47 (95% CI: /0. 04-0. 95%) ^b	高	
认知衰退或痴呆	无穷大	RCT	年龄 ? . 75岁, 收缩期HTN, WMH ? . 0.5%	80. 5岁	强化治疗*(24小时 SBP130毫米汞柱)	标准治疗* (24小时SBP145毫米汞柱)	3年	新心理测验成绩的变化		NA	78	NA	83	没有显著差异-强化组与标准组相比, 除包序反应时较慢外, P<0. 01) ^c	高	
		1996年Pantoni审判控件	痴呆、脑白质疏松 (Hachinski缺血评分>7)	62. 9岁	尼莫地平	无	12个月神经心理学-铝试验; 祝福痴呆量表			NA	31	NA	NA	改进... Corsi Bock敲击测试的分数开始与结束: (2. 01/-1. 2) VS 2. 5/-1. 6, P50. 018) ; 其他成绩稳定	高	
	张2019	RCT	年龄 ? 60岁, HTN	70. 7岁	替米沙坦 ^d	安慰剂 ^d	63个月的认知障碍-MENT (MMSE&DRS定义)			59 (0. 499-	366	48	366	或: 0. 758	高	
依赖性	1996年Pantoni无对照试验		痴呆、脑白质疏松 (Hachinski缺血评分>7)	62. 9岁	尼莫地平	无	12个月Akhtar残疾评定量表评分			NA	31	NA	NA	1. 152)hr: 0. 758 (0. 518-1. 114) ^e 保持稳定 (否报告的显著性值) ; 开始时得分与结束时得分的差异为9. 2 ⁻ /-3. 3 vs 9. 4 ⁻ /-4. 8at 结束	高	
死亡	无穷大	RCT	年龄 ? . 75岁, 收缩期HTN, WMH ? . 0.5%	80. 5岁	强化治疗*(24小时 SBP130毫米汞柱)	标准治疗* (24小时SBP145毫米汞柱)	3年	死亡人数		2	78	4	83	或: 0. 520 (95% CI: /0. 092-2. 921) ^b	高	
狼牙棒	无穷大	RCT	年龄 ? . 75岁, 收缩期HTN, WMH ? . 0.5%	80. 5岁	强化治疗*(24小时 SBP130毫米汞柱)	标准治疗* (24小时SBP145毫米汞柱)	3年	严重的非致命性心血管事件		4	78	17	83	风险比: 0. 24 (95%CI, 0. 08-	高	
移动性损伤无穷大		RCT	年龄 ? . 75岁, 收缩期HTN, WMH ? . 0.5%	80. 5岁	强化治疗*(24小时 SBP130毫米汞柱)	标准治疗* (24小时SBP145毫米汞柱)	3年	各种迁移率测量		NA	78	NA	83	无重大变化步态速度 (以秒计) : 0. 04 (95%) CI4 -0.68~-0.76), P\$0. 91 ; 其他流动措施类似	高	

(续)

表1。 继续。

结果	学习	学习设计	人口	平均年龄	干预	比较	随访持续 时间	结果	IPD干预					或/人力资源/人力 资源/调查结果摘要 罗布 评级	
									N	事件	N	共计	IPD控制		
													N		事件共计
心境障碍	1996年Pantoni审判 控件		痴呆、脑白质缺血 乏症的CT表现 (Hachinski缺 血评分) >71	平均年龄9岁	尼莫地平	无	12个月	汉密尔顿Depres- sion评定量表 评分	NA	NA	31	NA	NA	治疗过程中明显 改善； 汉密尔 顿DRS:13.31/- 5.6at 开始时vs 9.7 1/-5.9 结束； P< ; 0.001	高

注：显著结果以粗体显示。
罗布：偏见的风险； 或：胜算比； HR：危险比； RR：风险比； IPD：个体患者数据； HTN：高血压； WMH：白质高信号； 收缩压：收缩压； CI：置信区间； MMSE：简易精神状态检查； DRS：痴呆评定量表。

强化治疗：赖诺普利（如赖诺普利不耐受或氯沙坦）和氨氯地平，如3种药物未达目标收缩压，可加用B受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂或A-1肾上腺素能阻滞剂作为第四和第五种药物； 标准治疗：赖诺普利或氯沙坦，视临床病史而定，如果收缩压仍高于目标，则加用氨氯地平。

根据IPD数据计算，未经调整或。

当限制在达到目标血压并在整个试验中保持在治疗组内的患者时，差异不再显著。

开放标签药物氢氯噻嗪被用作所有治疗部门的基线药物。

44.4%在基线时收缩压≥160 mmHg，基线时舒张压≥95 mmHg，基线时心率≥70 bpm，基线时MMSE评分≤24，基线时DRS评分≤13。

在汉密尔顿抑郁评定量表和Corsi Bock Tapping测验中观察到，而在其他认知测试或Akhtar残疾评定量表评分中没有观察到差异(Picos1.2、1.3，1.7)。 随机双盲安慰剂-包括Zhang等人的对照临床试验²¹ 732例高血压患者（收缩压140毫米汞柱和/或舒张压 (DBP) 90毫米汞柱，或自我报告在过去2周内使用降压药物）， 年龄 7. 60岁，以氢氯噻嗪为基线用药。 这些是随机使用 2 2降压（替米沙坦与安慰剂）和调脂（低剂量罗苏伐他汀与安慰剂）两组的析因设计。 参与者没有被特别选择患有CCSVD，但所有人都低于脑部核磁共振，显示基线时WMH的平均体积为5.3ml (10.4%的WMH Fazekas评分为2)。 未提供WMH严重程度的结果。 在替米沙坦组和安慰剂组之间，迷你精神状态检查 (MMSE) 和痴呆评定量表 (DRS) 评分随时间的下降没有显著差异，认知障碍的发生率也没有显著差异，认知障碍由MMSE定义 23在任何年度随访中或在以下情况下下降 在任何两次年度随访之间得3分，和/或DRS得分 123在任何年度随访中 (皮科1.2)。

附加信息

鉴于直接证据的缺乏，我们还回顾了PICO1的间接证据。 在SVD的背景下评估降压治疗对某些PICO1结局（卒中、MACE、死亡率、痴呆）影响的研究很多，而降压治疗对其他PICO1结局（活动能力、情绪障碍）影响的数据很少甚至没有。

高血压是脑卒中最强的后天危险因素(Pico1.1)，由于其频率高，约一半的脑卒中可归因于超紧张²⁶ 许多临床试验和荟萃分析早就证明降低血压可以降低风险

卒中、冠心病事件（一级预防和二级预防）和死亡风险。^{27,28} Sprint试验显示，在9361名50岁（平均67.9）患者中，收缩压在130至180毫米汞柱之间，心血管事件高风险但无糖尿病或卒中史，目标收缩压<120毫米汞柱，与<140毫米汞柱相比，致命和非致命的主要心血管事件和任何原因的死亡率较低，在2636名短跑运动员中，强化治疗组的不良反应发生率明显高于对照组²⁹

75岁的参与者，以SBP<120毫米汞柱为目标，与SBP<140毫米汞柱相比，致命和非致命狼疮以及任何原因的死亡率也显著降低。³⁰基于这一和其他证据，近年来一些但不是所有的临床指南都建议BP target低于标准目标，即低于140/90毫米汞柱。^{31, 32}事实上，对于非常低的SBP目标的风险/效益比仍有一些争议。³³例如，早期的ACCORD试验，在4733例2型糖尿病高血压风险患者中，在强化(SBP<120 mm Hg)降压组与标准(SBP<140 mm Hg)降压组中，未发现非致命性心肌梗塞、非致命性卒中或心血管原因死亡的主要结局有显著差异(尽管卒中作为次要结局的风险显著降低)，不良事件发生的风险明显增高³⁴

高血压和降压药与痴呆的关系(PICO1.2)长期以来一直是相反的。早期的系统评价表明，血压与认知衰退和痴呆的关系是复杂的，并因年龄和随访硬脑膜而异。³⁵总体而言，随访时间较长的研究和中年血压测量的关系更强；^{36, 37}而随访时间较短的研究或晚期横断面研究不太一致，没有关联，甚至高血压与较低的痴呆风险相关。³⁸虽然中年暴露于高血压可能更好地反映了整个生命过程中血压升高的总暴露量，晚期的种马还暴露于：(i)由伴随的慢性疾病(包括神经退行性疾病)引起的血压下降的反向原因；(ii)暴露于高血压水平的个体因血管疾病早期死亡而导致的选择性生存。³⁹最新的关于血压与认知障碍和Demen-TIA关联的观察数据的系统综述和荟萃分析(209项前瞻性研究)表明，中年高张力与认知障碍风险增加1.19至1.55倍相关，从>130毫米汞柱的SBP开始进行剂量-反应分析。⁴⁰在晚年，高SBP、低DBP、血压变异性增加和直立性低血压都与痴呆风险增加相关，尽管令人鼓舞，使用降压药可降低21%的痴呆风险⁴⁰这提供了明确的证据，表明血压和认知障碍之间的关系既与年龄有关，也与血压类型有关，提示在老年患者获得更多数据之前，仍需谨慎。

最新和最大的个体参与者数据(IPD)荟萃分析，随访时间最长，结合了6个基于人群的纵向队列研究(n 41090人，年龄>55岁，7~22岁)

随访)。⁴¹这项研究发现，在血压最高层(140/90毫米汞柱)的参与者中，使用任何降压药与不使用降压药相比，痴呆(HR 0.88, 0.79-0.98, P0.019)和任何痴呆的风险较低，药物类别之间没有差异。在正常血压层(<140/90毫米汞柱)的参与者中，降压药对痴呆没有显著影响。⁴¹对27项纵向研究(21项观察，6项RCT, N56866)的系统回顾发现，在>65岁的参与者中，没有任何降压药与安慰剂相比减轻痴呆的明确证据，也没有任何药物类别优于其他药物的证据，除了利尿剂获益的不确定证据(在随访时间、比较组和结果方面)。⁴²

抗高血压药物的随机试验

包括痴呆或认知功能的评价(PICO1.2)，总是作为次要结果，也报告了对比结果，通常随访期短，而导致痴呆的病理生理过程缓慢⁴³Sprint-Mind试验(N9361)，尽管强化降压(收缩压<120毫米汞柱 vs <140毫米汞柱)并没有显著降低心血管性风险的非糖尿病参与者患可预测性痴呆的风险，但观察到轻度认知损害或痴呆的继发性联合结局的风险较低(中位随访5.11年)。⁴⁴值得注意的是，ACCORD-Mind试验(N4733)，它在糖尿病患者中使用了类似的BP目标(SBP<120毫米汞柱)，在40个月和80个月时，观察到与标准血压干预组相比，总脑容量有更大的下降(P0.01)，但认知功能下降没有差异。^{45, 46}在最大的系统评价和荟萃分析中，结合14个RCT(96158条)，⁴⁷BP降压与对照组相比降低了痴呆或认知功能损害的风险(12项试验；92135名参与者；平均年龄69岁，平均随访4.1年；优势比[OR]，0.93[95%CI, 0.88-0.98]；绝对风险降低，0.39%[0.09%-0.68%]； I^2 0.0%)并减缓认知衰退(8项试验；67476名参与者；在4.1年的平均试验随访中，20.2%对21.1%的参与者；OR, 0.93[0.88-0.99]；绝对风险降低-0.71%[0.19%-1.2%]； I^2 36.1%)⁴⁷

在缺乏关于降压治疗对CCSVd患者的影响的强有力的特异性证据的情况下，我们检查了上述观察在更广泛的老龄人群中对CCSVd患者的潜在推广性。高血压(SBP和DBP)以及血压变异性⁴⁸与WMH负担和WMH进展密切相关，并且与一些基于人群的研究中存在的缺陷密切相关，因果关系来自孟德尔随机化

分析。^{1/4}^{49,50}此外, 几项试验检查了降压治疗对WMH进展的影响 (作为主要结果^{20,21}, 或在大多数情况下, 作为试验参与者子集的次要结果^{46,51-55}), 并被合并并在两项系统综述和荟萃分析中。^{56,57}最新的、最大的系统综述⁵⁷合并了对2693名参与者的七项试验, 平均随访时间在24至60个月之间。^{20,21,51-55}总体而言, 与对照组相比, (强化) BP管理组的患者WMH进展较慢, WMH变化的组间标准平均差(SMD)为0.22 (95%CI:0.35, 0.09, I²63%)。在三项比较强化和标准BP目标 (Sprint-Mind, Accord-Mind, Infinity) 的研究中^{20,54,55}的合并SMD是0.37-0.45% CI:-0.50, -0.24, I²0%), 而比较积极抗高血压药物与安慰剂的研究 (Progress, Profess, Scope, Zhang et al)^{21,51-53}的合并SMD仅为0.08 (95% CI:0.17, 0.01, I²0%) 和不显著。Meta-repris-sion分析表明, WMH的减少与强化BP控制的幅度成正比 (B^{1/4}-0.028, P<0.001), 而研究人群的平均年龄和随访时间与疗效指标无关。由于我们的指南侧重于CCSVD, 我们进行了一项新的荟萃分析, 排除了两项关于卒中患者的试验 (Progress和Profess)^{52,53}, 在必要时从研究作者那里寻求额外的数据 (图2)。本荟萃分析中包括的五项试验的主要特征在表3中描述。总体而言, 与对照组相比, 在

(强化) BP管理组WMH进展较慢, WMH变化组间SMD为0.26 (95%CI:0.45, 0.07, I²72%)。三项比较强化血压指标与标准血压指标的研究 (Sprint-Mind, Accord-Mind, Infinity), ^{20,54,55}的合并SMD与Lai等人发表的Meta分析一致⁵⁷, 而比较积极降压药与安慰剂的研究^{21,51}的合并SMD仅为0.03 (95%CI:0.17, 0.11, I²0%), 且无显著性。表3还报告了BP和WMH体积的基线和绝对变化值。Meta回归分析没有显示基线WMH体积 (在所有研究参与者中, P0.0.84)或WMH体积在随访期间的绝对变化 (在对照组中, P0.0.64)对 --- (密集) 血压降低与WMH进展的关系。值得注意的是, 应谨慎解释这些元回归, 因为 (i) 所包括的试验数量很少; (ii) WMH体积可能有一个偏斜分布的事实。总的来说, 有证据表明降压药物减缓了CCSVD的进展, 尤其是密集的降压。考虑到WMH负担与卒中和痴呆风险之间的强因果关系^{5,49}, 以及随着年龄的增长, WMH在人群中的高患病率,^{1/4}可以认为降压药对卒中和痴呆风险的影响至少部分可能被其对CCSVD的影响所掩盖。Infinity试验 (N199), 目前唯一专门针对CCSVD患者的RCT, 在三年内观察到WMH体积明显较小的变化

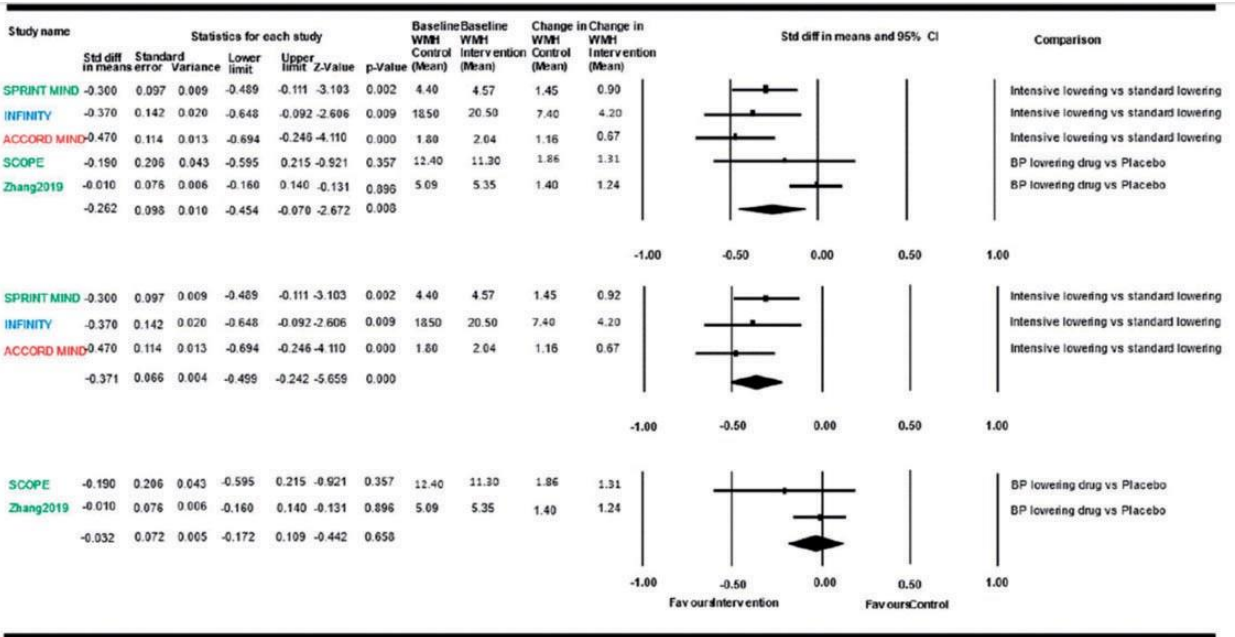


图2。RCTs降压对WMH进展影响的Meta分析。蓝色: CCSVD与高血压研究人群; 红色: 糖尿病研究人群; 绿色: 高血压和/或心血管风险研究人群; WMH: 白质高强度。

表3。 在Picol中评估WMH进展对降压治疗影响的研究特点。

	Accord-Mind ⁵⁵	范围 ⁵¹	Sprint-Mind ⁵⁴	无穷远 ²⁰	张2019 ²¹
干预	SBP <120 mmHg vs ~170mmHg	坎地沙坦vs安慰剂， ~160/90毫米汞 柱，1999年改为 <160/90毫米汞柱	SBP <120mmHg vs ~170mmHg	24小时SBP 130 毫米汞柱	替米沙坦40-80毫克 vs 安慰剂
学习人口	糖尿病，高 心血管风险， SBP 130-180毫米 汞柱	70-89岁； BP: 90-99/ 160-179毫米汞柱； 未经处理或噻嗪处 理	年龄？。 50年，没有 糖尿病病史 或中风，增加心血 管风险	ccSVD (WMH, ?0.5% 病灶体积)，年 龄？. 75岁，系统 托利克高血压	老年高血压 ？. 60年和 服用 氢氯噻嗪
随访时间，月	40 (SD, NR)	47.3	47.6	36	59.8
n名参与者（干预组/对 照组）	314	92 (45 / 47)	670 (355 / 315)	199 (99 / 100)	732 (366 / 366)
平均年龄 p/-标准差）， 年数	4.9	77 4	67.3 8.2	80.5	70.7
基线SBP（/-标准 值），MMHG（干预/对 照组）	138.7 17.5	167 8 / 88 7	136.0 17.0 / 138.2 15.8 ^a	147.8 13.4 / 150.3 13.4	156.1 9.6 / 156.4 9.8
SBP、MMHG变化（全部或 干预/控制组）	-19.7	-26	-15.3 / -3.3	-17.1 / -4.3 _b	-17.3 / -12.4
WMH体积法 基线WMH VOL, ML（干预/ 对照组）	内部自动化 软件2.85 / 1.80 2.22	内部自动化 软件12.4 / 12.4 15.9 ^c	内部自动化 软件4.00-5.14 / 4.40 (3.80-5.00)	内部自动化 软件17.2 / 18.5 14.8 ^c (ITT)	免费尿道 5.35 / 5.09
WMH Vol, ML绝对进展 （组间/对照组）	0.67 0.95 / 1.16 1.13	1.31 3.24 / 1.86 3.25 ^c	0.92 (0.69-1.14) / 1.45 (1.21-1.70)	4.2 5.7/7.4 10.1 ^c (ITT)	1.24 / 1.40
WMH体积百分比的进 展	0.073 0.103% / 0.126 0.123% (TBV 的%) ^d	0.057% (0.39-1.51%) / 0.072% (0.29-1.15%)(% TBV的)	0.066% (0.050- 0.082%) / 0.104% (0.087- 0.122%) (ICV的百 分比) ^e	0.29%/0.48% (占ICV的%)	0.11%/0.13% (占 ICV)

^a值用于完成MRI随访的参与者。^b； 24小时收缩压； 意向治疗； 数值为平均值SD或中位数 (IQR)。^c由作者提供。^d使用Williamson等人^{46e}的基线TBV计算，使用Nasrallah等人⁵⁴
报告的ICV计算

ITT： 治疗意向。 BP： 血压； WMH： 白质高强度， ICV： 颅内体积， TBV： 全脑体积。

强化降压治疗组与标准治疗组比较 (0.29%对0.48%; P0.03), 起始体积为21.1和20.2ml (比大多数其他研究都多WMH, 表3)。

更多的研究集中于CCSVD患者, 更大的样本, 有一系列CCSVD负担和症状, 更长的随访期, 有必要更准确地评估降压药对CCSVD进展和临床结果的影响。值得注意的是, 正在进行的试验包括: 利奥波德试验 (NCT02472028), 比较密集 820例老年CCSVD合并高血压和记忆症状 (MMSE>20) 患者的血压降低 (SBP<135 mm Hg) 至常规血压管理, 其中WMH改善超过3年是主要结果, 第二个临床终点包括卒中、认知功能下降、痴呆、步态、MACE和死亡率; 脑试验⁵⁸比较了血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素II受体阻滞剂对346例65岁高血压患者的致命或非致命脑血管事件和脑血管病变进展的影响, 这些患者有任何脑缺血病变 (显性或隐性); 降压药物对微血管功能和脑自动调节能力影响的试验 (NCT03082014); <http://www.who.int/trialsearch>, NTR6661)。

关于以下循证建议, 请注意, 根据GRADE方法, 这些建议的QOE对于所有结果来说都很低, 因为它们是基于少量的小型试验, 具有很高的偏见风险, 由于样本量很小而不精确, 以及间接性, 由于没有对照组进行比较或对照组也接受干预。

然而, 支持以下方面的额外信息的力量抵消了这一点:

- (i) 对人群中的高血压患者 (其中许多人预计患有CCSVD) 进行降压治疗的好处是降低中风、心血管事件的风险 (最近证据较弱的情况下, 也可能降低痴呆或慢性损害的风险); 和
- (ii) 降压治疗有利于减缓CCSVD的进展。

专家共识声明的理由 需要对CCSVD患者进行更多的研究, 以确定理想的血压水平, 低于该水平可以最好地防止SVD病变的扩展和相关的临床表现, 以及是否应该首选特异性降压治疗, 因为目前还没有证据表明这一点。同时, 我们不建议CCSVD和高血压患者有一个特定的血压目标, 而是根据当地实践指南中设定的标准目标来很好地控制血压。随着CCSVD患者脑血流量减少和脑自动调节受损, 人们担心在广泛的CCSVD患者中, 非常强烈的血压降低可能会减少灌注, 从而进一步增加缺血性损害。⁵⁹在111例腔隙性卒中、合并WMH和高血压患者中的PRESERVE试验不支持这一假设, 由于密集的收缩压降低 (<125毫米汞柱) 与脑血流量减少 (子研究, N62) 或弥散张量成像MRI评估的白质损伤增加无关⁶⁰⁻⁶², 在无限试验中, 严重跌倒和晕厥的发生率在治疗组之间是一致的, 这表明目标24小时动态收缩压平均130毫米汞柱对老年高血压患者是安全的。然而, 需要对更多的CCSVD患者进行额外的研究, 临床终点包括VASCULAR事件、认知、活动能力和情绪, 并考虑降压药物对不同血压特征 (SBP、DBP、BP变异性、直立性低血压) 的影响。在CCSVD的特定背景之外, 来自最近Cochrane系统评价的证据, 该评价包括六个RCT (9484名参与者), 与标准血压指标 (<140/90-100毫米汞柱) 相比, 不支持高血压和已确立的心脏疾病 (心肌梗死、卒中) 患者的低血压指标 (<135/85毫米汞柱)。³¹该系统综述提示, 除了在总或血管性死亡率、总心血管事件和严重不良事件方面对低血压指标缺乏益处之外, 总血压的数字增加引起了谨慎。在针对3020例明显SVD (近期腔隙性卒中) 患者的SPS3试验中, 尽管使用小于130 mm Hg的SBP靶点并没有导致所有卒中的显著减少, 但它与脑内出血率显著降低相关 (P0.03), 与治疗相关的严重不良事件很少发生³³

循证推荐

我们建议使用降压治疗

高血压CCSVD患者 (? . 140/90毫米汞柱), 预防SVD病灶的扩展及其临床意义

表现形式。

证据质量: 非常loweb

推荐力度: 干预力度大;

另一个有待进一步探讨的问题是，是否应该建议所有CCSVD患者降低血压，无论他们是否有临床定义的高血压(>140/90毫米汞柱)，这是自Progress试验以来二级卒中预防的当前做法。在老年人群中，CCSVD中不可忽略的比例不是由高血压引起的，通常与脑淀粉样血管病变有关，尽管这两种机制可能共存和相互作用。⁶³最近的一项两样本孟德尔随机分析表明，即使在没有临床定义的高血压的人中，血压增加与WMH体积增加也有因果关系。⁴⁹

- 暗示这可能是有害的。
- 根据目前的证据，指南组一致不支持在正常的CCSVD患者中系统地降低血压。

Pico2:在隐匿性脑血管疾病[WMH和/或腔隙]患者中，与不那么激烈或避免这种相互影响相比，抗血小板治疗是否能减少缺血性或出血性中风(2.1)、认知功能下降或痴呆(2.2)、依赖性(2.3)、死亡(2.4)、MACE(2.5)、活动能力(2.6)或情绪障碍(2.7)？

专家共识声明

- 所有小组成员都建议：BP应该得到适当的监测和良好的控制。只要血压得到很好的控制，我们不能建议任何特定的降压治疗。
- 大多数小组成员认为：对于CCSVD患者，目前没有足够的证据系统地提倡目标血压水平低于标准的targets，尽管比常规血压降低指南更密集的血压降低与WMH负担的缓慢进展有关。
- 所有小组成员都认为：在CCSVD患者中，由于其他原因而有更强的降压目标，没有强有力的证据

当前证据分析

我们确定了一项针对CCSVD患者的研究(图3, 表4)⁶⁴和另一项针对CCSVD高危人群的研究，在该人群中，抗血小板治疗被尝试以防止本指南文件中定义的特定临床结果。^{64,65}合并是不可能的，因此我们描述了每个研究和所述的PICO结果。

阿司匹林与安慰剂

一项随机双盲安慰剂对照试验包括45年来至少有一个沉默的患者

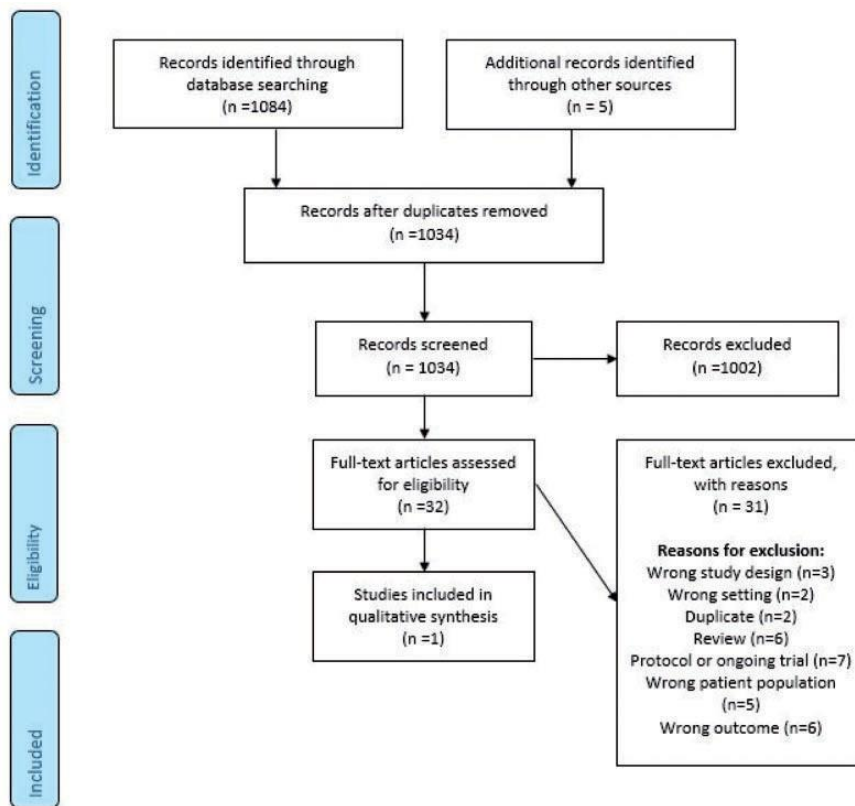


图3。 搜索结果Pico2

表4。 Pico2相关临床试验结果总结。

结果	学习	学习设计	人口	年龄	干预	比较	持续时间 后续行动	IPD干预组		IPD对照组		或/hr/rr/或总和- 调查结果的玛丽	罗布评级
								有事件 的否	分组共 计	有事件 的否	分组共 计		
中风	Maestrini 2018	RCT/观察	?. 45岁，MRI上至 少有1次SBI	67（平均）ASA	100毫克	是否有安慰剂 治疗	4年 (0.056-	1	36	2	47	或：0.643	高
认知衰退或痴呆	Maestrini 2018	RCT/观察	?. 45岁，MRI 上至少有1次 SBI	67（平均）ASA	100毫克	是否有安慰剂 治疗	4年	未给	36	未给	47	7.381) ^a 没有显著差异- 干预组和对照 组在所调查的 任何认知领域 之间的差异。	高
死亡	Maestrini 2018	RCT/观察	?. 45岁，MRI上至 少有1次SBI	67（平均）ASA	100毫克	是否有安慰剂 治疗	4年	0	36	1	47	或：0.425（0.017- 10.733）	高
狼牙棒	Maestrini 2018	RCT/观察	?. 45岁，MRI上至 少有1次SBI	67（平均）ASA	100毫克	是否有安慰剂 治疗	4年	2	36	1	47	或：2.706（0.236- 31.077）	高
心境障碍	Maestrini 2018	RCT/ 观察的	?. 45岁，MRI上至 少有1次SBI	67（平均）ASA	100毫克	是否有安慰剂 治疗	4年	未给	36	未给	47	没有显著差异- 干预组与对照组 之间的差异。	高

罗布：偏见的风险； RCT：随机对照试验； IPD：个人参与者数据； ASA：乙酰水杨酸（阿司匹林）； SBI：无症状性脑梗死； 磁共振成像； 或：胜算比； 括号内的数字=95%置信限； HR：危险比； RR：风险比； MACE：主要心脏不良事件； 罗伯：有偏见的风险。

^a根据IPD数据计算，未经调整或。

脑梗塞(SBI),但没有既往临床脑血管事件,随机分入阿司匹林100 mg(N36)或安慰剂(N47)。⁶⁴主要终点是4年后9名对照(19.1%)和2名ASA组(5.6%)患者在MRI上发现的缺血性卒中、TIA和新的无症状脑梗塞(SBIs)(P0.10)的联合终点。对照组2/47次(4.3%)和ASA组1/36次(2.8%)出现新的卒中(OR:0.64(0.06–7.38),根据出版物中的个别患者数据计算)(PICO2.1)。对照组死亡1/47例(2.1%),阿司匹林治疗组死亡0/36例(0%)(OR:0.43(0.02–10.73));皮科2.4)。有1/47对照组(2.1%)心肌梗死,阿司匹林治疗组2/36(5.6%)心肌梗死(OR:2.71(0.24–31.08));皮科2.5)。由于缺血性脑卒中和心肌梗死的发生率很小,其结果应谨慎地相互联系,并有较宽的置信区间,其中包括一个置信区间。此外,对照组与阿司匹林使用者之间高血压患病率有显著差异(61.7%vs47.2%,P0.188)。作者报告次要终点没有显著差异。⁶⁴

西洛他唑与非抗血栓治疗的比较

西洛他唑除其他作用外,抗血小板作用较弱。一项试验随机选择了II型糖尿病患者(可以认为是一个在西洛他唑每天100–200毫克治疗SVD的高风险性),其中43例(34例基线MRI无脑部病变)或未进行抗栓治疗,46例(27例基线MRI无脑部病变)。⁶⁵经过3.2年的研究,对照组有两例出现症状性脑梗死,而西洛他唑治疗组无卒中发生(PICO2.1)。研究结束时,MRI发现16例对照组和2例Cilosta-Zol组的梗死样病变数量增加⁶⁵

两项确定的研究^{64,65}都很小,尽管在两项研究中都看到了更好的临床结果的趋势,但它们不足以作为CCSVD受试者提供抗血小板治疗以避免新的临床事件的一般性建议(表5),其中仅包括以下研究⁶⁴Shinoda-Tagawa等人⁶⁵对糖尿病患者的研究是“真正的”一级预防研究。

我们没有发现抗血小板药物在CCSVD患者中的随机试验提供了对认知功能下降或

痴呆(PICO2.2)、依赖性(PICO2.3)、活动能力(PICO2.6)或情绪障碍(PICO2.7)。

附加信息

有几项卒中二级预防研究检查抗血小板治疗是否有利于CCSVD的预发进展。其中一些研究主要关注神经放射学特征,但也有一些研究检查临床结果。也有一些一级预防研究检查SVD的非临床结果,主要是SVD在MRI上的进展。

腔隙性卒中后的二级预防:抗血小板药物与安慰剂的对比,双抗血小板药物与阿司匹林或安慰剂的对比。双抗与单抗的SPS3试验

在腔隙性卒中后平均3.4年给予血小板药物发现,双抗血小板药物与单抗血小板药物相比增加了死亡率,并且不能预防卒中⁶⁶或认知功能下降⁶⁷第二期抗血小板药物系统评价–

腔隙性卒中后的ARY预防(包括SPS3)包括17项试验(42234名参与者,平均年龄64.4岁,65%为男性)和4周至3.5年的随访⁶⁸与安慰剂相比,任何单一抗血小板药物都降低了任何卒中(风险比[RR]0.77,0.62–0.97,2项研究)和缺血性卒中(RR0.48,0.30–0.78,2项研究),但没有降低任何卒中、心肌梗死或死亡的复合(RR0.89,0.75–1.05,2项研究)。与阿司匹林相比,其他抗血小板药物(替氯地平、西洛司他唑和双嘧达莫)没有一致地降低卒中复发(RR0.91,0.75–1.10,3项研究),双重抗血小板治疗与单一抗血小板治疗没有给予明显的益处(任何卒中RR0.83,0.68–1.00,3项研究;缺血性卒中RR0.80,0.62–1.02,3项研究;综合结果RR0.90,0.80–1.02,3项研究)⁶⁸

一项观察性研究将PGE1抑制剂(前列地尔注射10天,随后贝拉前列素片持续3个月)与阿司匹林单用一年对先前腔隙性缺血性卒中患者进行了比较,发现缺血性卒中减少(RR0.74,95%CI0.65–0.88),而出血性卒中增加(RR0.92,95%CI0.79–1.13)。然而,研究的观察性质和有限的方法和结果报告降低了这些数据的可靠性⁶⁹

西洛他唑与其他抗血小板药物或安慰剂的比较。Eclipse试验的A亚组分析发现,在腔隙性卒中患者接受西洛他唑(一种弱抗血小板药物)治疗90天后,对WMH变化没有影响⁷⁰

表5。Pico2相关试验结果的质量。

确定性评估							病人		效果					
@学习	学习设计	偏见风险	不一致性	间接性	不精确性	其他考虑因素	抗血小板治疗	无抗血小板治疗	相对(95%CI)	绝对(95%可信区间)	确定性	重要性		
Pico2.1	抗血小板治疗(I)与避免干预(C)相比,是否降低了缺血性或出血性中风的风险?	1	随机化	非常严重	不严重	不严重	非常严重	无	36	47	未池化	未池化	⊕ 很低	临界
注: 偏置风险高, 降级2分; 因不精确度(样本量很小)而降级2分。														
Pico2.2	抗血小板治疗(I)与避免这种干预(C)相比,是否降低了认知功能下降或痴呆的风险?	1	随机试验	非常严重	不严重	不严重	非常严重	无	36	47	未池化	未池化	⊕ 很低	临界
注: 偏置风险高, 降级2分; 因不精确度(样本量很小)而降级2分。														
Pico2.4	抗血小板治疗(I)与避免这种干预(C)相比,是否降低了死亡风险?	1	随机化	非常严重	不严重	不浆液的	非常严重	无	36	47	未池化	未池化	⊕ 很低	临界
注: 偏置风险高, 降级2分; 因不精确度(样本量很小)而降级2分。														
Pico2.5	抗血小板治疗(I)与避免这种干预(C)相比,是否降低了MACE的风险?	1	随机试验	非常严重	不严重	不浆液的	非常严重	无	36	47	未池化	未池化	⊕ 很低	临界
注: 偏置风险高, 降级2分; 因不精确度(样本量很小)而降级2分。														
pico2.7	抗血小板治疗(I)与避免这种干预(C)相比,是否降低了心境障碍的风险?	1	随机化	非常严重	不严重	不浆液的	非常严重	无	36	47	未池化	未池化	⊕ 很低	临界
注: 偏置风险高, 降级2分; 因不精确度(样本量很小)而降级2分。 MACE: 主要心脏不良事件。														

LACI-1试验是一项小型(N57)试验,该试验发现,与未接受西洛他唑治疗的患者相比,对腔隙性卒中患者给予西洛他唑超过11周的西洛他唑与WMH的进展较少有关⁷¹

不同类型缺血性脑卒中后的二级预防

双重抗血小板治疗。对787例基线MRI小脑卒中患者进行了为期三周的双抗血小板与单抗血小板治疗用于二级卒中预防的机会试验的一项子研究发现,WMH和抗血小板治疗与3个月后复发的卒中或功能结局之间没有相互作用。⁷²尽管主要的机会试验发现短期双抗血小板治疗有助于预防TIA或任何亚型小脑卒中后复发的缺血性卒中,这项在MRI患者中的子研究没有显示在高SVD和低SVD患者中双重抗血小板药物和单一抗血小板药物的特异性获益。

西洛他唑治疗缺血性脑卒中。对CIL-Ostazol在二级卒中预防中的系统评价表明,与安慰剂或其他单一抗血小板药物相比,其危险性降低(包括全身出血更少),卒中预防效果更好,包括对腔隙性卒中的益处更大。⁷³

毕加索的研究比较了西洛他唑和阿司匹林在缺血性脑卒中患者中的应用。254例阿司匹林组和251例西洛他唑组的脑白质病变体积变化无明显差异⁷⁴,但西洛他唑可降低轻中度脑白质改变患者的脑卒中发生率,而对重度脑白质改变患者则无明显影响,提示西洛他唑在SVD早期可能有效⁷⁵

一级预防

ASPREE试验在4.7年的随访中测试了100毫克阿司匹林和安慰剂对19114名70岁或以上健康人(或美国黑人和西班牙裔65岁)血管事件的影响,发现对心血管疾病的减轻(HR 0.95,95%CI 0.83-1.08)、缺血性中风(HR 0.89,95%CI 0.71-1.11)、⁷⁶痴呆(HR 0.98,95%CI 0.83-1.15)、不稳定(HR 0.85,95%CI 0.70-1.03)或死亡、痴呆或身体残疾的综合终点(HR 0.85,95%CI 0.70-1.03)没有影响

01,95%CI 0.92-1.11)。⁷⁷然而,阿司匹林确实增加了主要出血(HR 1.38,95%CI 1.18-1.62)、颅内出血(HR 1.5,95%CI 1.11-2.02)、⁷⁶和各种原因的死亡,主要是癌症(HR 1.14,95%CI 1.01-1.29)。⁷⁸这意味着给老年人服用阿司匹林不太可能带来好处,可能会造成伤害。

磁共振成像的女性健康倡议记忆研究是一项观察和前瞻性研究,对患者在接受激素替代治疗的RCT后长期使用阿司匹林⁷⁹进行了研究,这是否是一项真正的一级预防研究存在争议,因为阿司匹林使用者更经常患有心血管疾病。8年后,在未经调整或调整的分析中,MRI扫描显示慢性阿司匹林使用者和非使用者之间WMH体积没有显著性差异,尽管慢性阿司匹林使用者在协变量调整后WMH体积没有显著性(4.8%,95%CI:6.8-17.9%)增加⁷⁹

以下是几项正在进行的研究,以更全面地概述正在进行的脑SVD治疗研究。

韩国的一项研究比较了254例中度或重度脑白质改变和1个或更多腔隙性脑梗死患者的阿司匹林和西洛司-他唑,在MRI上,NCT 01932203主要结果是基线至104周MRI上WMH体积的改变,并有继发性临床表现(缺血性中风、所有血管事件、认知和残疾)。⁸⁰

2012年描述的一项ASPREE子研究(ENVIS-ION)将在基线和治疗3年后检查600名70岁或以上的子患者的认知功能和大脑MRI。(NCT01038583随机使用阿司匹林或安慰剂。⁸¹另一项ASPREE子研究,阿司匹林在睡眠呼吸暂停中的神经认知结果、放射学和视网膜效应研究(Snore-ASA),评估了296名受试者在研究开始时和3年后的认知、大脑MRI和视网膜改变。⁸²

LACI-2研究是对400例腔隙性缺血性卒中患者的前瞻性随机开放标记盲终点(PROBE)试验,测试CIL-Ostazol(部分分析因设计中,单硝酸异山梨酯)对临床(血管事件、认知、依赖、死亡)和一年后SVD影像学标志物的影响。⁸³日本COMCID试验测试西洛他唑对MCI患者⁸⁴的影响

西洛他唑延缓脑白质高强度进展的试验在中国进行,增加了CCSVd的主要潜在病理生理机制可能不是动脉粥样硬化栓塞,而是由于其他血管功能障碍机制的证据⁸⁷

旨在测试西洛他唑WMH体积变化对第二代认知结果的影响 (<http://www.chictr.org.cn/com/25/hvshowproject.aspx?id=3079>).

循证推荐

我们建议对CCSVd患者进行抗血小板治疗,以减少缺血性或出血性中风、认知功能减退或痴呆、依赖、死亡、MACE、活动能力或情绪障碍等临床结局事件。

证据质量: 非常loweb

推荐力度: 弱对弱#?

专家共识声明

大多数小组成员一致认为:

- 我们建议在CCSVd患者中,当没有其他治疗适应症时,不要使用抗血小板药物来防止临床结果。
- 根据目前的知识,使用抗血小板药物来防止脑SVD的进展可能是有害的-

如果没有,老年患者(70岁左右)FUL
这种治疗的其他迹象也存在。

专家共识声明指南建议使用抗血栓药物来降低TIA或小中风患者复发卒中的风险,以及既往有明显血管事件患者复发MI、MACE和血管死亡的风险。^{85,86}然而,我们发现没有证据支持在没有任何其他适应症的CCSVd患者中使用阿司匹林等抗血小板药物,一些证据表明如果没有其他适应症,给予阿司匹林等抗血小板药物治疗CCSVd将是危险的,尤其是在老年人中⁷⁸。

如果抗血小板治疗对CCSVd有一定的益处,需要更多的试验来更好地了解。然而,只有在仔细考虑以前试验的结果后,才应进行这种试验。尽管阿司匹林对老年人的这种情况可能有害,但其他具有额外药理作用的弱抗血小板药物可能是有益的,如西洛他唑。此外,更好地识别和定义与CCSVd¹⁰相关的非典型神经精神和认知症状以及其他研究中经常出现的标志物可能有助于识别一组患者进行“二级预防”,这些患者疾病负担高,未来缺血事件风险高和/或出血并发症风险低,他们可能受益于阿司匹林或等效药物,并可以在临床试验中进行测试。

我们的文献检索表明,迄今为止报道的RCTS结果,尽管通常来自小样本,但并不支持抗血小板药物对CCSVd和CCSVd有有益的作用

PIC03:在隐匿性小血管疾病[WMH和/或腔隙]患者中,与不太激烈或避免这种干预相比,降脂治疗是否能减少缺血性或出血性中风(3.1)、认知功能衰退或痴呆(3.2)、依赖性(3.3)、死亡(3.4)、MACE(3.5)、活动能力(3.6)或情绪紊乱(3.7)。

当前证据分析

文献检索中,三个RCT和一个相关的观察性研究与CCSVd有一定的相关性(图4,表6和7)。由于结果的异质性,数据不适合汇集在荟萃分析中,因此结果概述如下。

降脂治疗(I)与不那么激烈或避免这种干预(C)相比,是否降低了缺血性或出血性中风的风险?

一项研究⁸⁸对ROCAS(大脑动脉狭窄的回归)研究⁸⁹的数据进行了HOC后分析,该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,评估了他汀类药物对无卒中患者无症状大脑中动脉(MCA)狭窄进展的影响。这项对207名受试者的HOC后分析的主要焦点是评估WMH进展作为一个结果(见下文),但该研究也报告了卒中作为一个结果在组间没有差异(每只手臂3个事件)。郭等人⁹⁰报告了一个prospec的组合-

以人群为基础的队列研究(N827)和一组随机、双盲、

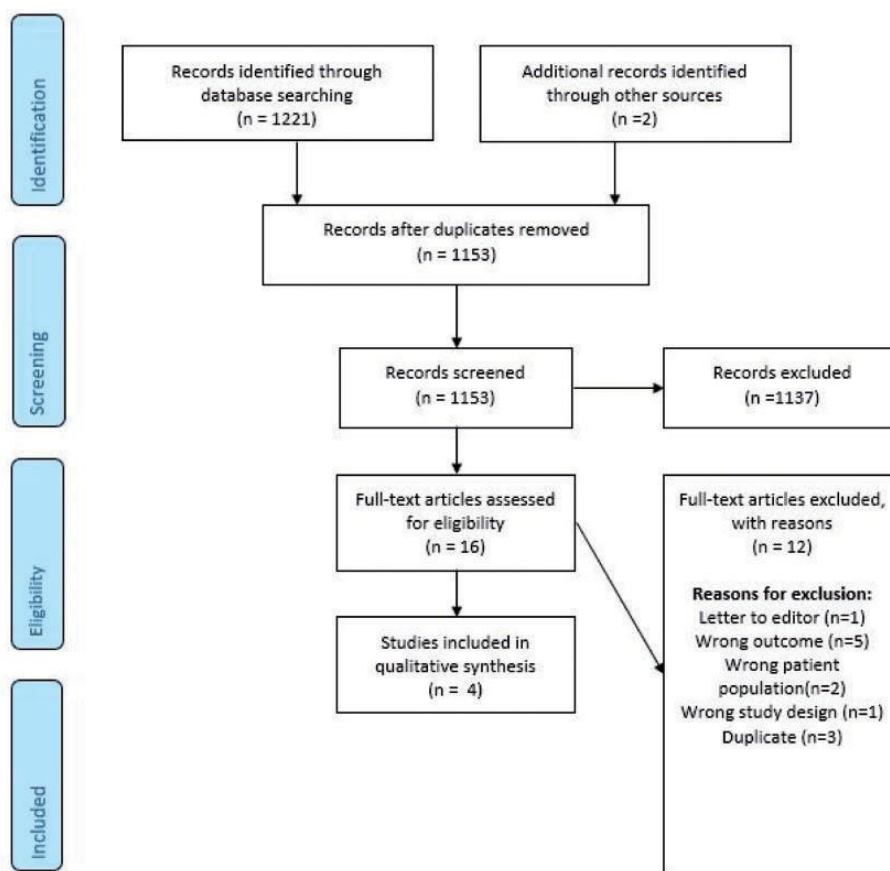


图4。搜索结果Pico3。

安慰剂对照临床试验^{21, 91}，采用2×2析因设计，研究瑞本报告中的患者与Ji, 2018⁹¹和Guo等报道的来自同一舒伐他汀10mg混合方案对中国老年人的降血压和降血脂作用(N4/227)。这项研究的主要结果是WMH进展（见但意外中风是次要结果。瑞舒伐他汀组发生卒中的风险显著低于安慰剂组(HR:0.56, 95%CI:0.37-0.84, P<0.001)，这一发现在观察队列(HR:0.60, 95%CI:0.37-0.98)中得到了重复。

与避免这种干预相比，降脂治疗(I)是否降低了认知功能衰退或痴呆的风险？

我们确认了两个RCTs。第一个是对732例已经服用氢氯噻嗪的中国老年高血压患者进行降压（替米沙坦）和降脂（瑞舒伐他汀）的随机安慰剂对照析因2x2设计²¹，MMSE和DRS是次要结果，在服用瑞舒伐他汀的患者中，它们的下降速度都更慢。值得注意的是，

RCT。⁹⁰ Zhang等人⁹²报道了120例轻度CCSVD患者在6个月内使用瑞舒伐他汀联合尼莫地平与单独使用尼莫地平对照的RCT。第三个结果是六个月时的MOCA。该出版物图3（非正文）中给出的数据表明，试验治疗前，活动组和对照组的平均MOCA评分分别为18分和17分，治疗6个月后，治疗组和对照组的平均MOCA评分分别为22分和19分(P<0.05)。

降脂治疗(I)与避免干预(C)相比，是否降低了依赖的风险？

张等人⁹²也报道了日常生活活动。图4中的数据（未在正文中给出）显示，在治疗6个月结束时，两组的ADL得分都高于治疗前，其中积极治疗组的ADL得分最高（积极治疗组的ADL得分为69，对照组为61，P<0.05）

表6。 Pico3相关临床试验结果总结。

结果	学习	学习设计	人口	平均年龄	干预	比较	随访持续时间	IPD干预组		IPD对照组		或/人力资源/人力资源/调查结果摘要	罗布评级
								有事件的否	分组共计	有事件的否	分组共计		
中风	莫克2009	RCT	36-75岁有危险因素的人	63（中位数）	辛伐他汀每日20毫克	安慰剂	2年	3	106	3	102	OR: 0.961 (95%CI: 0.189至4. 876)*	一些关注事项
认知衰退或痴呆			对于动脉粥样硬化温和到mod-直立抬高的禁食LDL胆固醇 (LDL-C) 3. 0-5. 0 mmol/L。										
	郭2020	RCT	年龄？. 75岁， HTN	78（平均）	瑞舒伐他汀10mg 每日	安慰剂	中位数 63个月	未给	124	未给	127	HR: 0. 560 (95%CI: 0. 374至0. 838)	高
	郭2020	观察的	年龄？. 75岁， HTN	78（平均）	他汀类	非他汀类	7年	未给	129	未给	698	HR: 0.598 (95% CI: 0.368至0. 973)	适中
	张2019a	RCT	年龄？. 60岁， HTN	70（平均）	瑞舒伐他汀每日10mg	安慰剂	中位数 63个月	39	366	68	366	或: 0. 513 (95%CI:0. 334-0. 790)	高
	张2019b	RCT	轻症患者	65（平均）	瑞舒伐他汀	尼莫地平	6个月	NA	44	NA	44	“MOCA的分数是	高
依赖性	张2019b	RCT	轻症患者 认知障碍与 CCSVD	65（平均）	瑞舒伐他汀 尼莫地平	尼莫地平仅6个月		NA	44	NA	44	两组治疗后疗效均高于对照组，而干预组疗效更明显 (P<0. 05)	高
												“ADL得分是 两组治疗后疗效均高于对照组，而观察组疗效更明显 (P<0. 05)	
狼牙棒	莫克2009	RCT	36-75岁，有动脉粥样硬化危险因素，空腹低密度脂蛋白胆固醇轻度至中度升高 (LDL-C) 3. 0-5. 0 mmol/L。	63（中位数）	辛伐他汀20毫克 每日	安慰剂	2年	0	106	2	102	OR: 0.189 (95%CI: 0.009至3. 979)*	一些关注事项

罗布：偏见的风险； RCT：随机对照试验； IPD：个人参与者数据； HTN：高血压； 或：胜算比； HR：危险比； RR：风险比。

*根据IPD数据计算，未经调整或。

表7。 Pico3相关试验结果的质量。

确定性评估							④病人		效果								
④的 研究	学习 设计	的风险 偏置	不一致性	间接性	不精确性	其他 考虑因素	脂类 降低 治疗	无脂质 降低 治疗	相对的 (95%可信区 间)	绝对值 (95%可信区间)	确定性	重要性					
Pico3. 1降脂治疗 (I) 与避免这种干预 (C) 相比，是否降低了缺血性或出血性中风的风险？ 池化 ⊕							观测严重	非常严重	不浆液的	非常严重	似是而非的混淆-129	698	未池化	未	临界		
							ING会降低示范 效应					很低					
1	随机化 审判	非常严重	不严重	不严重	非常严重	无	230	229	未池化	未池化	⊕	很低	临界				
注：观察性：观察性证据扣2分； 学习偏差风险扣1分。 因不精密度（单一研究，样本量有限）扣2分，因似是而非的混杂降低了显示效果而提高1分。 随机试验：在一项研究中因偏倚风险高而扣2分； 不精密度（总体样本量小）扣2分。																	
Pico3. 2降脂治疗 (I) 与避免这种干预 (C) 相比，是否降低了认知功能衰退或痴呆的风险？ 2 随机化 审判							410	410	未池化	未池化	⊕	很低	临界				
注：两项研究偏差风险高扣2分； 不精密度（总体样本量小）扣2分。																	
Pico3. 3降脂治疗 (I) 与避免这种干预 (C) 相比，是否降低了依赖的风险？ 1 随机试验							不严重	不严重	非常严重	无	44	44	未池化	未池化	⊕	很低	临界
注：偏置风险高扣2分； 不精密度（总体样本量小）扣2分。																	
Pico3. 5降脂治疗 (I) 与避免干预 (C) 相比，是否降低了MACE的风险？ 1 随机试验严重							不严重	不严重	非常严重	无	106	102	未池化	未池化	⊕	很低	临界
注：偏差不确定风险扣1分； 不精确度（总体样本量小，置信区间宽）扣2分。																	

MACE：主要心脏不良事件。

表8。 评估降脂对WMH影响的试验结果总结。

	纪, 2018 ⁹¹ 张2019 ²¹ 郭 ⁹⁰	繁荣 ⁹³	罗卡斯 ¹⁶⁵
干预 学习人口	瑞舒伐他汀10mg/天 中文, 60岁以上, 超级, (初级)	普伐他汀 先前存在冠脉、脑、外周血 管病变或有血管病变危险 (吸烟、HT、DM); IE小 学和中学	辛伐他汀20mg/天 中国人无症状MCA狭窄 (即原发性)
随访时间, 月	中位数61.8	33	24
n参与者 (干预/对照组) [2]	[2] 732 (366/366) 开始- [1] 668 (342/326提供数据)	535	208 (106 / 102)
平均年龄, 年数	[2] 70.90 6.28 ; 70.47 6.14	75英寸/-3岁	63
基线时的脂质, mmol/L (间 - 补助金/对照组)	[2] TC 5.13 0.64/ 5.06 0.66; 低 密 度 脂 蛋 白 3.28 0.67/3.21 0.68 mmol/L	NA 白3.9	TC 5.9(0.6) v 5.9(0.6); 低密度脂蛋 (0.5) v 3.9(0.5)
脂质mmol/L变化 (干预组/对 照组)	关于[2]中的图	NA	TC -1.4 v 0, LDL -1.4 v -0.1
WMH体积定量方法	体积; 法泽卡斯评分	体积	卷数
基线WMH严重程度	NA	NA	无(68.8%), 轻(18.3%), 重 (13%)
基线WMH vol, ml (两组间/对 照组)	5.08 (3.82, 6.77); 5.52 (3.84, 6.68)	1.6 (0.5-5.9) v 1.8 (0.5-5.5)cm3	1.6 (4.6) v 1.1 (3.2) cm3
WMH vol基线%ICV (InterV/Control)	0.42 (0.31,0.55); 0.44 (0.31, 0.54)	NA	NA
WMH Vol、ML绝对进展 (干预/ 对照组)	1.20/-0.46 vs 1.72/-0.43毫 升, bb 调整后P<0.001	1.0 (0.1-2.9) v 0.9 (0.1-2.9)cm3; MD 1.1 vs 1.1 cm ³ P:/0.73	0.0(0.3) V cm3 0.0(0.0) ^a
WMH体积百分比的进展	NA	NA	14.0% (30.4%) v 16.8% (47.1%) ^b
活动组与对照组Fazekas评分 的变化	0.50小时 (0.34-0.74)	NA	NA
事故FAZ>/4/2	39例 (12.1%) 对71例 (22.8%) , P < 0.001	NA	NA
控制V中的入射漏洞	HR 1.860, 95% CI 1.124e3.078; P	NA	NA
活性基团	¹ =4.016,	NA	NA
微出血	无影响	NA	NA

^a所有患者; 对于重度WMH组。^b增加的%是基线WMH。

WMH: 白质高信号; HT: 高血压; DM: 糖尿病; 大脑中动脉; Tc: 总胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; HR: 危险比; CI: 置信区间; MD: 中位数。

与避免这种干预相比，降脂治疗(I)是否减少了死亡？⁴⁴、3.20； $P<0.001$)，新发陷窝的发生率为HR 1.86, 95%CI 1.12, 3.08； $P=0.016$)。罗苏伐他汀对新发微出血风险无明显影响。

我们没有发现与这个问题相关的RCT或观察研究。

降脂治疗(I)与避免干预(C)相比，是否减少了MACE？

前面提到的一项研究⁸⁸对无症状MCA狭窄患者的次要结局进行了HOC后亚组分析，发现联合应用（辛伐他汀）和对照组之间的心肌梗死率没有差异。

与避免这种干预相比，降脂治疗(I)是否降低了活动能力受损的风险？

我们没有发现与这个问题相关的RCT或观察研究。

与避免这种干预相比，降脂治疗(I)是否降低了心境障碍的风险？

我们没有发现与这个问题相关的RCT或观察研究。

附加信息

我们确定了六项研究（其中三项研究报告来自同一试验^{21, 90, 91}的患者），除了上面提到的两项研究之外，还评估了降脂对神经影像学上SVD病变进展的影响。我们认为报告这些试验的结果是有意义的，尽管减少CCSVd对neu-roimaging负担的临床意义尚未确定（表8）。

RCT的脑MRI和认知功能子研究招募了732/1244名年龄>60岁的中国高血压患者，随机接受瑞舒伐他汀10mg/天或安慰剂⁹¹，其中Zhang et al.²¹提供了临床结果，并纳入分析的688例患者的治疗前后MRI检查，在基线和中位随访61.8个月后，检测WMH体积和Fazekas评分。结果包括WMH体积变化、新发Fazekas评分>2分、新发腔隙和新发微出血。RCT发现瑞舒伐他汀组与对照组相比WMH体积增加较低，分别为1.20/-0.46 vs 1.72/-0.43ml，校正后 $P<0.001$ 。与瑞舒伐他汀组相比，Fazekas评分>2的新发病例风险更高(HR 2.15, 95%CI

Prosper试验的一项子研究在535个月内测试了普伐他汀和安慰剂对WMH进展的影响，超过33个月，发现没有影响(MD1.1比1.1cm³, $P=0.73$)。⁹³

Mok等人在Rocas RCT试验子研究⁸⁸中发现，在208例中位年龄63岁的无症状MCA狭窄患者中，辛伐他汀每日20mg与PLA-CEBO治疗两年对WMH进展没有影响，但大多数患者（约70%）在基线时WMH很少或没有。在少数WMH负荷高的患者（基线2-3 cm³）中，有一些证据表明，辛伐他汀组（12例，WMH增加23.2%）与对照组（15例，WMH增加58.2%）相比，WMH增加减少，调整后 $P=0.019$ 。

Guo et al.⁹⁰在上述报道的他汀类药物临床试验与对照的患者子集^{21, 91}中检查了WMH进展。他们包括227名临床试验受试者和781名队列研究受试者，根据他汀类药物（约五分之一）使用与否（约4/5ths）进行分组，平均随访63个月。在RCT的227名参与者中，一半人每天服用瑞舒伐他汀10mg，一半人服用安慰剂，在调整混杂血压和卒中后，瑞舒伐他汀组WMH进展的风险(HR:0.41, 95%CI:0.23-0.72, $P<0.001$)和腔隙的风险(HR:0.42, 95%CI:0.26-0.68, $P<0.001$)显著低于安慰剂组。在观察性研究中，他汀类药物使用者与非使用者之间的WMH减少和腔隙进展的模式相似。

梅奥临床衰老研究(MCSA)⁹⁴是一项前瞻性的以人群为基础的观察性研究，包括美国明尼苏达州奥姆斯特德县1160名年龄>65岁的居民。研究内容包括神经心理学评估、脑PET、血液和脑脊液生物标志物。受试者分为他汀类药物治疗、他汀类药物未治疗（治疗3个月）和长期他汀类药物治疗（治疗5年）。这项研究在结构脑MRI上评估了WMH，发现他汀类药物的使用不影响神经影像学标记，亲脂性和亲水性他汀类药物之间没有差异。这项研究没有提供关于临床结果的信息。

在记忆诊所进行的前瞻性病例对照研究包括474例被分类为“无认知障碍”、“无认知障碍”和“痴呆”的患者⁹⁵在2年随访后接受MRI扫描，评估腔隙、微出血和WMH。研究发现，他汀类药物的使用降低了发生腔隙的风险(OR:0.15, 95%CI:0.04, 0.61)，但与WMH无关

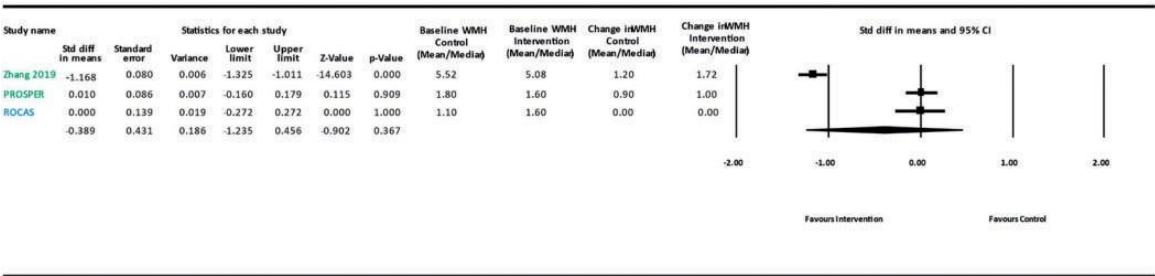


图5。Meta分析血脂降低与WMH进展。蓝色：隐匿性小血管疾病研究人群；绿色：高血压和/或心血管风险研究人群。

进展 (OR:1.09, 95%CI0.53–2.28) 或伴有新的微出血 (OR:1.81, 0.73–1.99)。这项研究没有提供临床结果。

我们在三个试验中进行了WMH进展的随机效应Meta分析，比较每组的WMH体积的绝对进展（对照组与干预组）。我们使用WMH体积均值和SD，在需要时将中位数转换为均值（图5）。⁹⁶标准均值差值为 -0.40, 95%CI-1.24, 0.46, P0.37, 与试验 Heterogeneity ($I^2=98.294$, Q117.204) 之间存在显著差异。试验结果的稀疏性和WMH体积的偏斜分布降低了该分析的可靠性。

总体而言，六篇论文（四项研究）表明他汀类药物，特别是瑞舒伐他汀，在阻止CCSVd神经影像学征象进展方面具有重要作用，但没有提供临床结果，四项研究中的三项进一步受到观察设计的限制。

Accord Mind试验⁴⁶随机选择1538名2型糖尿病患者（可被视为CCSVd的高危人群）进行贝特与安慰剂的降脂比较。在40个月时，贝特和安慰剂脂质组之间的数字符号替代测试平均得分（均值之间的脂质差异为0.08[0.92至0.76]；P0.85)或其他三项认知测试之间的平均得分没有差异。在503名基线和随访MRI的参与者中，贝特（从基线-12.9, -16.1到-9.8)和对照组（从基线-14.1, 95%可信区间）在40个月时的总脑容量没有差异 -17.1, -11.1) 调整P0.59。

对四项试验进行系统回顾和荟萃分析，测试强化低脂治疗对卒中后认知障碍的影响，其中包括623名卒中（包括腔隙性卒中）的参与者，发现强化他汀类药物与对照组相比有更好的认知结果（ACE-R评分的平均差值为1.34, 95%CI为0.15–2.53, P0.03）。⁹⁷

循证推荐

我们没有发现足够的证据证明CCSVd在预防临床结局方面有足够高的质量

关于降脂的明确建议。然而，我们认识到，在血管事件高危人群中，降脂在早期预防中是有效的。证据质量-极低EB推荐的力度一弱于干预“”？

专家共识声明的理论基础心血管疾病的一级预防是在心血管风险最高的受试者中进行的，包括在老年人中，以防止血管事件。^{98, 99}几种药物在老年人中降低血脂，减少卒中、心肌梗死和心血管死亡，对<75岁的人有明显影响；然而，有限的证据表明对认知结果没有影响。¹⁰⁰尽管与动脉粥样硬化血栓性中风相比，血浆脂质水平升高在CCSVd中的作用可能不太相关，但评估降脂治疗是否可以降低CCSVd患者心血管结局的风险是很重要的。

专家共识声明

小组成员以微弱优势赞成：
• CCSVD患者可以考虑用他汀类药物降脂，即使没有其他他汀类药物治疗的适应症，目的是延缓CCSVd的进展，尽管这种延迟进展的临床意义仍有待证实。

PIC04:在隐匿性脑血管疾病[WMH和/或腔隙]患者中，进行生活方式干预[戒烟、减肥、饮食干预、体育锻炼、认知/社交互动、睡眠/CPAP或这些的混合]，与不太激烈或避免这些干预相比，可以减少缺血性或出血性中风(4.1)、认知衰退或痴呆(4.2)、依赖性(4.3)、死亡(4.4)、MACE(4.5)、活动能力(4.6)或情绪障碍(4.7)。

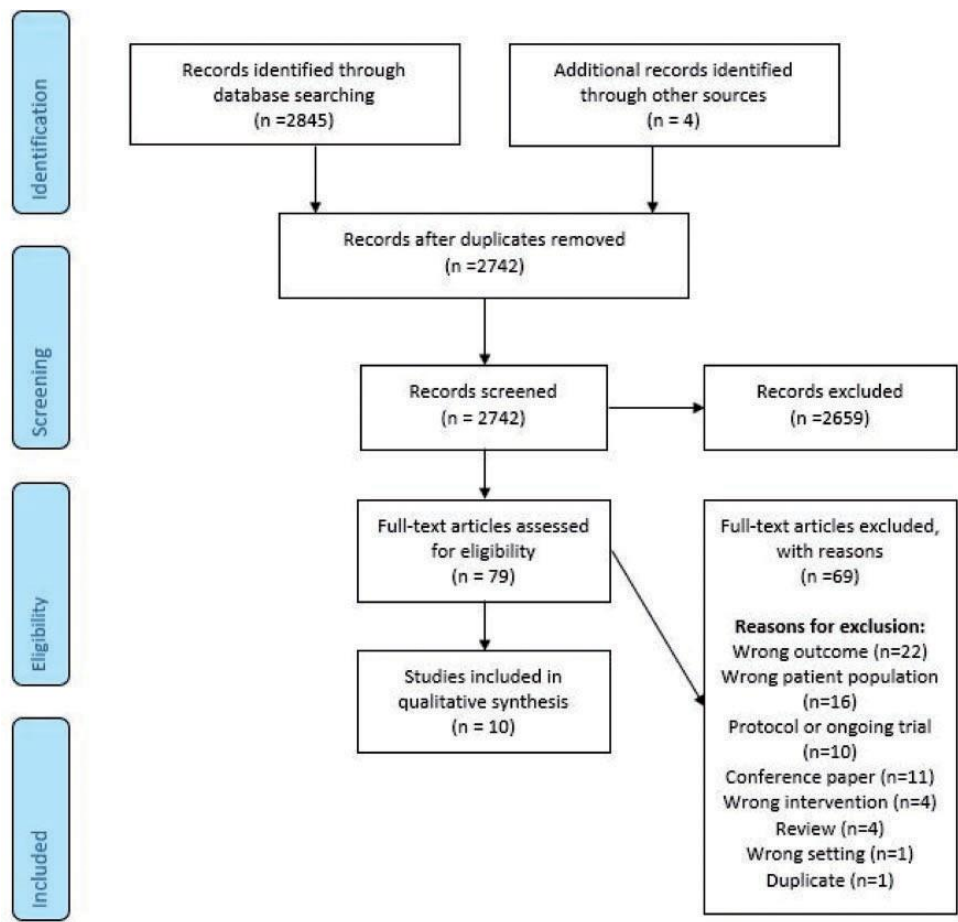


图6。 Pico4搜索结果摘要。

当前证据分析

生活方式干预旨在通过避免有害习惯、增加有氧体育活动、采取饮食措施或提高认知技能来控制肥胖、过度紧张、精神健康、糖尿病、血脂异常和睡眠障碍。在脑卒中和心血管疾病的一级预防中，强烈建议解决生活方式因素（I级建议）。^{101, 102}世界卫生组织指南建议体育活动和戒烟是认知衰退和痴呆症的主要预防方法，但饮食交互作用的有效性证据水平适中，认知和社会交往的有效性证据水平较低。¹⁰³因此，我们评估了CCSVD流行中生活方式干预的证据是否存在，鉴于SVD和血管风险因素之间的紧密联系，生活方式干预可能会更有利于CCSVD患者，但也可能容易出现较高的不良事件风险。g. 与健康受试者相比，由于体育活动而摔倒。它

应注意的是，所有被识别的RCTs都被分级为具有严重或非常严重的偏见风险，以及围绕疗效估计的低确定性（图6，表9和10）。我们将RCTs和前瞻性观察纳入我们的Liter-ature评估自横断面研究以来的研究不允许评估干预措施的效果，而只能评估关联。

体育锻炼

在文献检索中确定了两个RCTs和三个相关的体育锻炼观察研究。由于不同的结果，数据不适合汇集在荟萃分析中，因此结果总结如下。

体育锻炼和缺血性或出血性中风。文献检索没有发现任何研究体育锻炼对CCSVD患者缺血性或出血性中风发病率影响的RCTs。

表9。 Pico4相关临床试验结果总结。

结果	学习	学习设计	人口	平均年龄	干预	比较	随访持续 时间	IPD干预组		IPD对照组		或/HR/RR/Beta/ 调查结果 摘要	罗布 评级
								有事件 的否	分组共 计	有事件 的否	分组共 计		
中风	兰德曼2021	观察	年龄在50-85岁之间 建立CCSVD	66	身体活动的		9年	26	251	48	252	HR: 0.58, 95%CI: 0.36 to 0.96	适中
认知衰退或痴呆	唐2019	RCT	患有轻度VCIND的人	64	计算机化认知训练	主动对照组	6个月	NA	30	NA	30	显著差异	高
	鲍曼2020	RCT	年龄75岁及以上的MRI得出的总WMH ?。 5厘米3	81	海洋n-3多不饱和脂肪酸	大豆油安慰剂	3年	NA	未给出个别组号。 总样本量 1/72	NA	未给出个别组号。 总样本量 1/72	各组于7周时观察各组间MOCA的表现 (平均差值:3.441, P值:0.013)和波士顿命名测试的表现 (平均差值: 3.187, P0.028)支持干预组。6个月时各组间各项指标均无显著性差异。干预组与对照组执行认知功能的三年变化无显著性差异 (P %0.24)。	高
	黄2020	RCT	年龄 ? . 65岁, 存在 ? . 2腔隙性梗塞和/或 ? . 2在ARWMC标尺		未进行有氧舞蹈	简单拉伸-ING与认知、情绪、身体和日常功能的健康教育	36周	NA	54	NA	56	的测试性能 24周时干预组的执行功能明显优于对照组; 但在36周时, 这种表现差异无显著性。 24周时“延迟识别”表现也有改善, 36周时仍有显著改善。 在36周时, 干预组的延迟回忆能力明显高于对照组。	高

(续)

表9。 继续。

结果	学习	学习设计	人口	平均年龄	干预	比较	的持续时间 后续行动	IPD干预组		IPD对照组		或/HR/RR/Beta/ 摘要 调查结果	罗布 评级
								不，加总数 事件	团体	不，加总数 事件	团体		
	刘安布罗斯2016 （推广试用）	RCT	成人临床 轻症诊断 西夫奇	74	有氧运动	日常护理附加 关于...的教育 认知和 每天 功能	12个月	NA	35	NA	35	ADAS上的性能- COG显著 更适合款待- Ment组作为com- 缩减到控件 组间结束- 补助金（调整后 组间差异- ENCE:-1. 7195%CI1/- 3. 15至-0. 26）。 干预开始12个月 后，认知能力差 异不再显著，干 预组与对照组的 认知能力差异不 显著	一些关切
	许2015 （推广试用）	RCT	成人临床 轻症诊断 西夫奇	72	有氧运动	日常护理附加 关于...的教育 认知和 每天 功能	6个月	NA	10	NA	11	认知测量。 明显更好- 观察到的共振峰 关于“不全等” 的条件 侧翼任务有利 干预 组合在一起- intervention的- TION（平均差 值：0.063， p=0.007）。 曲唑酮治疗 与安慰剂相比， 在集中和回忆能 力方面有更大的 改善（P<0. 05）。	高
	王2020	RCT	40岁至70岁， 校长- 传统血管危险 因素与慢性失 眠的关系及诊 断	63	改善睡眠（通 过曲唑酮）	安慰剂	4周	NA	16	NA	14	有显著的认知表 现趋势（p<0. 04）， 较长的戒烟时 间与较高的平均 认知Z分呈正相 关。	高
	Gons 2011	观察	年龄在50-85 岁之间；和 CCSVD在神经 影像学上的应 用	66	戒烟持续时 间	从不吸烟者 （参照组）	截面NA		前吸烟者： 275	NA	从不吸烟者： 149		严重的

(续)

表9。 继续。

结果	学习	学习设计	人口	平均年龄干预	比较	随访持续时间	IPD干预组		IPD对照组		或/HR/RR/Beta/ 调查结果摘要	罗布 评级	
							有事件 的否	分组共 计	有事件 的否	分组共 计			
依赖性	弗雷德里克森 2014 (LADIS研 究)	观测年龄64-85岁， ARWMC的存 在		73	身体活动的	3年	NA	213	NA	69	对...的重大关联 高执行功能亚组得 分有利于那些身体 活跃的人 (Beta< 0. 11, 95%CI<0至 0. 22)	临界	
				74	身体活动的	3年 0. 524-	NA	409	NA	230	HR:0. 71 (95%CI, 0.949)	临界	
	Verdelho 2012 (LADIS 研究)	观测年龄64-85岁， ARWMC的存 在											
	兰德曼2021	观察年龄在50-85岁之间 建立CCSVD		66	身体活动的	9年	NA	251	NA	252	没有显著关系-	严重的	
	黄2020	RCT	年龄 ? . 65岁， 腔隙性梗塞2 例 和/或 ?. 2在ARWMC量 表上	未进行有氧舞蹈	简单拉伸- ING与认知、 情绪、身体 和日常功能 的健康教育	36周	NA	54	NA	56	介于体力活动和执 行 功 能 之 间 (- 0. 039, 95%CI:- 0. 157- 0. 079, Pü0. 52) 无显著性差异 干预组与对照组之 间进行观察。	一些关切	
死亡	刘安布罗斯2016	RCT	成人临床 轻度SIVCI的诊 断			12个月	NA	35	NA	35	无显著性差异	一些关切	
				66	身体活动的						干预组与对照组的日 常生活能力测量值 (调整后组间差值为 ±1. 34, 95%CI 为 ±0. 68-3. 37)		
					未进行有氧舞蹈	简单拉伸- ING与认知、 情绪、身体 和日常功能 的健康教育	9年	NA	251	NA	252	HR:0. 69, 95%CI:0. 49- 0.98	
	兰德曼2021	观察年龄在50-85岁之间 建立CCSVD				36周	NA	54	NA	56	显著差异 在第12周观察到的 分时即走试验中， 支持间隔组。	适中	
	黄2020	RCT	年龄 ? . 65岁， 存在 ? . 2腔隙性 梗塞和/或 ?. 2在 ARWMC标尺								但对生理上无明显影 响	一些关切	

(续)

表9。 继续。

结果	学习	学习设计	人口	干预	平均年龄较	随访持续 时间	IPD干预组		IPD对照组		或/HR/RR/Beta/ 摘要 调查结果	罗布 评级
							有事件 的否	计 的否	分 组共 计	分 组共 计		
心境障碍	黄2020	RCT	年龄？.65 存在？.2 腔隙性梗塞和/ 或 ？.2在 ARWMC标尺	有氧舞蹈	未给	36周	NA	54NA	56	在第24周和36周工 作。 干预组与对照组无显著 性差异。		高

罗布：偏见的风险； RCT：随机对照试验； IPD：个人参与者数据； 或：胜算比； HR：危险比； RR：风险比； WMH：白质高信号； CCSVD：隐匿性脑血管疾病； VCIND：血管性认知障碍，无痴呆； 脑血管疾病； ARWMC：年龄相关性白质改变； SIVCI：皮质下缺血性血管性认知障碍； MOCA：蒙特利尔认知评估。

Radboud University Nijmegen弥散张量和磁共振成像队列研究 (RUNDMC) 对503名神经影像学上无痴呆的SVD参与者（一些参与者可能患有TIA或轻度卒中）的观察分析表明，在9年的随访中，通过问卷评估，较高的基线体力活动与较低的脑血管事件发生率（由TIAS、缺血性和出血性卒中和血管性痴呆组成的复合终点）（调整HR:0.58, 95%CI:0.36–0.96）有关。然而，体力活动与腔隙性卒中或WMH进展之间没有联系。¹⁰⁴

体育锻炼和认知能力下降或痴呆。两个RCTs提供了物理干预对认知衰退影响的结果。

对71名SVD患者（每组35人）进行了为期6个月、每周三次、循序渐进的有氧运动训练和常规护理和教育的单盲RCT（通过锻炼促进心智）比较。治疗结束时，干预组的整体认知能力（ADAS-COG）与对照组相比有显著改善（-1.71点差，95%CI:-3.15-0.26），但在6个月的随访中，差异不显著。干预对执行功能没有显著影响（exit-25）¹⁰⁵对同一RCT（每组10和11个）的亚组分析表明，有氧训练组的侧翼任务表现明显改善，与对照组相比，干预组改善了选择性注意和反应抑制¹⁰⁶

另一项RCT比较了110名老年人（每组54人和56人）进行24周有氧舞蹈训练相对于伸展和健康教育的疗效，并在12、24和36周进行了多项认知测试。运动对24周时的执行功能（TRAILS测试）和24周时的延迟识别（列表学习测试）有显著影响

36周。其他测量整体认知、记忆和加工速度的测验组间差异不显著¹⁰⁷

一项为期3年的观察性随访研究，即脑白质疏松和残疾研究 (LADIS)，包括639名与年龄相关的WMH患者，在登记时没有异常。基线上自我报告的体力活动与认知功能下降和偶发痴呆（HR0.64；95%CI, 0.48–0.85），特别是血管性痴呆（HR0.42；95%CI, 0.22–0.80）的风险降低相关，与包括WMH严重程度和既往及偶发卒中在内的混淆无关。¹⁰⁸领域特异性认知功能

表10。 Pico4相关试验结果的质量。

确定性评估							病人		效果			
@学习	学习设计	偏见风险	不一致性	间接性	不精确性	其他考虑因素	生活方式干预	不生活方式干预	相对(95%CI)	绝对(95%可信区间)	确定性	重要性
Pico4.1与避免这种干预相比，体育活动(I)是否降低了缺血性或出血性中风的风险？												
1	观察的	不严重	不严重	不严重	非常严重	无	251	252	未池化	未池化	⊕很低	临界
注：由于观察证据，降级2分； 因不精确而降级2分（1项研究，样本量有限）												
Pico 4.2.1体育活动(I)与避免这种干预(C)相比，是否能降低认知能力下降或痴呆的风险？												
2	观察的	非常严重	不严重	不严重	严重的	无	660	482	未池化	未池化	⊕很低	临界
2	随机试验	非常严重	不严重	不严重	非常严重	无	89	91	未池化	未池化	⊕很低	临界
注：观察性：因观察性证据下调2分； 因研究中偏差风险高而降级2分； 由于样本量相对有限，降级1分。 随机试验：因研究中的偏差风险高而降级2分； 因不精确度（小样本；主要是试点研究）降低2分。												
戒烟(I)与避免戒烟(C)相比，是否能降低认知能力下降或痴呆的风险？												
1	观察的	非常严重	不严重	不严重	非常严重	无	275	149	未池化	未池化	⊕很低	临界
注：由于观察证据，降级2分； 风险偏差下调2分； 因不精确度（样本量小）降2分。												
Pico 4.2.3与避免这种干预相比，更好的睡眠(I)能降低认知能力下降或痴呆的风险吗？												
1	随机试验	非常严重	不严重	非常严重	非常严重	无	16	14	未池化	未池化	⊕很低	临界
注：因偏置风险高，降级2分； 间接性降2分（Study是改善失眠症患者睡眠的药物）； 因不精确而降级2分。												
Pico 4.2.4饮食补充剂(I)与避免这种干预(C)相比，是否降低了认知能力下降或痴呆的风险？												
	随机试验	非常严重	不严重	不严重	非常严重	无	36	36	未池化	未池化	⊕很低	>关键
注：因偏置风险高，降级2分； 因不精确而降级2分。												
Pico 4.2.5认知训练(I)与避免这种干预(C)相比，是否能降低认知衰退或痴呆的风险？												
1	随机试验	非常严重	不严重	不严重	非常严重	无	30	30	未池化	未池化	⊕很低	临界
注：因偏置风险高，降级2分； 因不精确而降级2分。												
Pico4.3做体力活动(I)与避免这种干预相比(C)减少风险依赖2 随机试验 严重的 不严重 不严重 非常严重 无												
								89	91	未池化	未池化	⊕很低
注：因偏差风险不明确而降级1分； 因不精确而降级2分。												

(续)

对282名未进展为MCI或痴呆的受试者进行了亚组分析。

体力活动与处理速度和执行功能的基线得分较高有关，且在随访时执行功能的下降较少。¹⁰⁹

体育锻炼与依赖。在两个RCTS^{105, 107}中讨论了日常生活活动的依赖性，其中发现物理因素对功能能力有显著影响。

体育锻炼和死亡。没有针对体育锻炼对死亡率影响的RCTS被确定。RUNDMC的观察性研究报告，在503名SVD参与者中，通过问卷评估的较高的基线体力活动水平与9年随访中较低的全因死亡率（调整HR:0.69, 95%CI:0.49-0.98）有关¹⁰⁴

体育锻炼和狼牙棒。文献检索没有发现任何针对这个问题的RCTS或观察性研究。

体育锻炼和行动能力。对24周有氧舞蹈训练与伸展和教育效果的RCT比较（每组54和56个）报告，在12周时，用计时起跑测试评估活动能力有明显的治疗效果，但在行走能力和平衡能力方面没有明显的治疗效果，在24周和36周时，组间差异没有显著性¹⁰⁷

体育锻炼与心境障碍。上述RCT比较24周有氧舞蹈训练与伸展和教育（每组54和56）的效果，发现15项老年抑郁量表¹⁰⁷对情绪没有治疗作用

其他生活方式干预措施（非体力活动）

非体力活动、生活方式干预与出血性或缺血性中风的风险。文献检索没有发现任何RCTS或高质量的观察研究来解决这个问题。

非体力活动、生活方式干预和认知能力下降或痴呆的风险。认知训练——一项RCT（COG-疫苗试验¹¹⁰）随机抽取60名皮层下血管损伤但无痴呆的患者，进行为期7周的多域适应性计算机认知训练计划的干预，并积极控制固定训练计划——

TION和处理速度任务。在7周结束时，干预臂的MOCA测试有明显改善，但在6个月的随访中，这种差异没有维持。

膳食补充剂—Bowman等¹¹¹进行了一项随机双盲安慰剂对照试验。在有WMH积累证据的老年患者中，鱼油（海洋n-3多不饱和脂肪酸）与豆油安慰剂进行比较。执行认知功能，作为一个解释性的次要结果，在三年后两组之间没有差异¹¹¹

睡眠干预——我们发现一项研究¹¹²在失眠的患者中形成了一项随机双盲安慰剂对照试验，对有血管性风险因素和脑扫描有SVD证据的患者进行了四周的曲唑酮随机双盲对照试验。40名患者被招募，30名完成试验（平均年龄65岁），作者报告总MOCA没有显著变化（四周时的主要结果），但报告干预组MOCA的集中和回忆项目有轻微的显著改善（见表9）。

非体力活动、生活方式干预和依赖风险。文献检索没有发现任何RCTS或高质量的观察研究来解决这个问题。

非体力活动、生活方式干预与死亡风险。文献检索没有发现任何RCTS或高质量的观察研究来解决这个问题。

非体力活动、生活方式干预与MACE风险。文献检索没有发现任何RCTS或高质量的观察研究来解决这个问题。

非体力活动、生活方式干预和行动风险。文献检索没有发现任何RCTS或高质量的观察研究来解决这个问题。

非体力活动、生活方式干预与心境障碍风险。文献检索没有发现任何RCTS或高质量的观察研究来解决这个问题。

附加信息

生活方式干预对CCSVD临床结果影响的直接证据很少。有记忆症状或MCI且在注册时没有SVD定义的参与者的RCT(neuroexerice, AIBL active)没有发现有氧运动对认知或影像学结果的干预作用^{113, 114}然而，一项针对普通人群中有痴呆风险的老年人的RCT(FINGER)表明，包括饮食、运动、认知训练和血管风险监测在内的多领域干预在改善和维持痴呆方面有有益的作用

认知功能。¹¹⁵一项针对生活方式和血管危险因素的多领域干预预防卒中后认知损害的两个RCT322个个体的联合分析发现，注意力的益处有限，但在其他认知领域没有。¹¹⁶一项RCT (AFIVASC) 正在评估为期6个月的体育活动计划对血管性认知损害患者神经心理学和神经影像学结果的有效性。¹¹⁷

在社区居住的老年人中，基于北曼哈顿人群的观察性研究表明，基线时中度或重度体力活动与低亚临床脑梗死患病率相关，但6年后MRI扫描时与WMH无关。¹¹⁸另一项前瞻性观察研究，即健康日本男性亚临床动脉粥样硬化的志贺流行病学研究，报告了基线时较高的平均步数与低WMH和腔隙性梗死负担之间的关系，但约6年后MRI扫描时与微出血无关。¹¹⁹

现有指南¹⁰¹提倡生活方式因素，如体育活动（建议每周3至4天/天至少40分钟/天的中等至剧烈强度的体力活动）、富含水果和蔬菜的饮食、补充坚果的地中海饮食、减轻超重和戒烟（辅以咨询和药物治疗），以降低无卒中或TIA病史的成年人的卒中风险。¹⁰¹体育锻炼的有益效果在普通人群中是明确的，目前的证据没有表明此类活动对CCSVD有任何危害。

最近的一项综述总结了饮食干预在预防中风中的作用。¹²⁰该综述发现B族维生素（叶酸、B6、B12）、烟酸或维生素D补充剂对复发性中风没有好处；叶酸单独使用或与低剂量的维生素B12一起使用，但不与高剂量的B12一起使用，可以降低膳食叶酸低的地理区域的中风风险。Omega-3脂肪酸总体上对卒中发病率或缺血性卒中没有影响，但增加了出血性卒中的风险。地中海饮食降低了卒中风险，DASH饮食有效地降低了血压。该综述的结论是，有中风风险的患者应该被建议遵循地中海式饮食，并增加水果和蔬菜的消费。与安慰剂相比，维生素B6、B9或B12降低同型半胱氨酸降低了中风的风险，但没有心肌梗死、死亡或严重不良事件。¹²¹另一项研究发现维生素C对心血管疾病的一级预防没有作用。¹²²

进一步的研究发现Omega-6脂肪对心血管疾病的一级和二级预防没有影响，但对MI有影响¹²³

一项横断面研究¹²⁴表明，与不戒烟相比，戒烟与改善白质结构完整性和更好的认知有关。

循证推荐

在CCSVD患者中，我们认为体育锻炼对认知有好处，也可能对活动能力、脑血管事件的发生率和全因死亡率有好处，因此建议有规律的体育活动。然而，我们不能根据目前的证据提出SPE-CIFIC物理干预的建议。

证据质量：极低EB

力量推荐：弱为干预“”？

在CCSVD患者中，没有明确的证据表明其他非物理生活方式干预对临床结局有有益影响。

证据质量：极低EB

推荐力度：不推荐

专家共识声明

所有小组成员建议：

- 没有直接证据表明任何特定的生活方式干预会阻止CCSVD患者的临床结局。
- 然而，在CCSVD患者中提倡健康的生活方式（包括但不限于保持健康体重、促进运动、避免吸烟和酗酒、饮食健康均衡）是合理的，这是VASCU-LAR病一级预防中所建议的。

皮科5：在可能（或不可能）需要降糖治疗的隐匿性脑部小血管疾病[WMH和/或腔隙]患者中，与不太强烈或避免这些干预相比，降低血糖水平的药物是否能减少缺血性或出血性中风(5.1)、认知能力下降或Demen-TIA(5.2)、依赖性(5.3)、死亡(5.4)、MACE(5.5)、活动能力(5.6)或情绪障碍(5.7)？

当前证据分析

文献检索没有发现任何直接解决这些皮科问题的RCT或观察研究。没有专门研究CCSVD患者的降糖治疗（图7）。因此，我们检查了是否有任何证据指导CCSVD患者的管理

糖尿病，尽管相关的研究也证明很少涉及这一主题。然而，在2957/2977名有认知数据的大脑受试者中，强

在一项对32项研究的Cochrane综述中，四项RCTs将二甲双胍单独应用于美复明与第二代或第三代磺酰脲联合应用显示，二甲双胍组14/2098例（0.7%）患者发生了非致命性卒中，而联合治疗组8/2995例（0.3%）患者发生了非致命性卒中（RR2.21, 95%CI

0.74至6.58; $P = 0.15$ ）。¹²⁵在全球死亡率、心血管死亡率或致命卒中方面也没有检测到任何益处，也没有关于痴呆的数据。¹²⁵在随访超过40个月的502名糖尿病患者的ACCORD-MIND子研究队列中，目标HbA1c<6%的强化治疗和目标HbA1c在7%至8%之间的标准治疗之间WMH进展没有差异（0.921.31 vs 0.931.06cm³, $P = 0.917$ ）。⁵⁵早期的分析发现强化血糖控制中WMH更多，在40个月时（差异0.18cm³-95%CI0.16-0.2, $P = 0.015$ ），尤其是在60岁以下的患者。¹²⁶然而，在40个月时，强化治疗组的总脑体积损失比对照组少（体积差异4.6, 95%CI-7.3, cm³, $P = 0.0007$ ）。¹²⁶在随后的分析中证实了强化血糖控制对保留脑体积的保护作用，但降压和降压之间存在交互作用

化血糖控制组和指南血糖控制组在四项认知测试中的任何一项都没有差异（例如，数符号替换测试在40个月时的平均得分差异为0.32, 95%CI-0.28-0.91; $P = 0.2997$ ）。由于强化血糖控制组的死亡率过高，整体大脑试验提前停止¹²⁶

附加信息

在几项基于人群的研究中，糖尿病反复但不稳定地与WMH的范围或其进展有关。¹²⁷此外，糖尿病视网膜或肾脏微血管病变以及糖尿病神经病变的标志物也与更大范围的WMH有关。¹²⁷在马斯特里赫特研究中，一项基于人群的2228名参与者的队列研究中，HbA1c、空腹和负荷后2小时血糖水平都与WMH的体积和2型糖尿病前期或2型糖尿病患者的腔隙发生率有关。¹²⁸类似，在851名因血管性认知障碍而前往记忆诊所的患者中，2型糖尿病与更多的腔隙、WMH和脑容量损失有关。¹²⁹在1713名社区动脉粥样硬化风险参与者中-

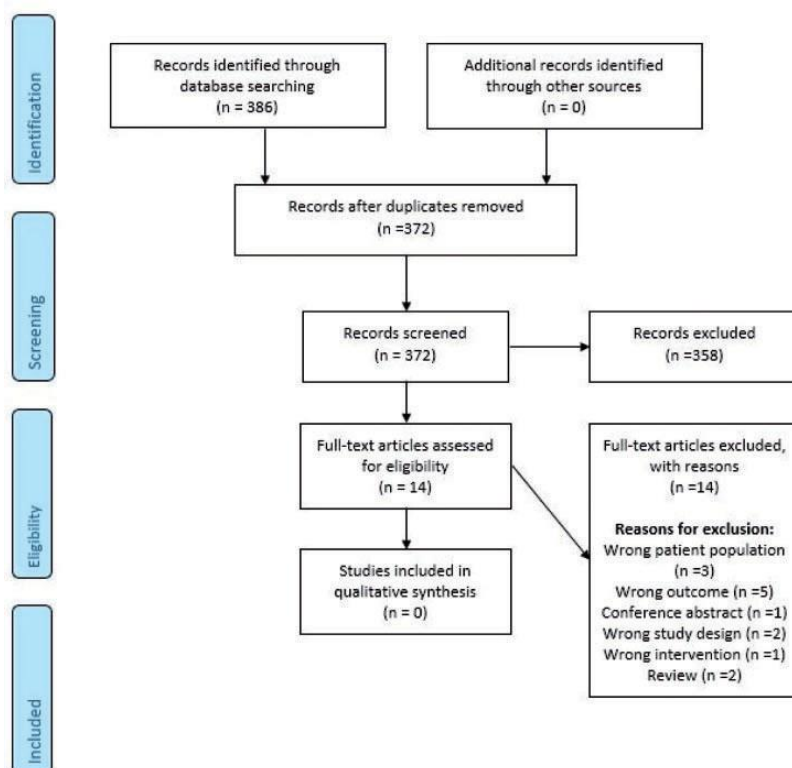


图7。 Pico5搜索结果摘要。

神经认知研究 (ARIC-NCS)，只有HbA1c7.0%的糖尿病患者，但没有HbA1c≥7.0%的糖尿病或非糖尿病患者，其WMH负担增加。¹³⁰在来自曼哈顿北部的618名非痴呆老年医疗保险接受者中，HbA1c作为一种连续或分类的可变因素，也被发现与更高的脑梗死数量、WMH体积和白质、灰质和海马体积的横向减少以及仅灰质体积的纵向显著下降有关。¹³¹相反，其他研究表明，糖尿病状态、¹³²糖尿病硬脑膜、^{130, 133}葡萄糖变异性、¹³⁴或人种、¹³⁵与脑微血管病变的发生有关，而HbA1c水平、¹³⁴与脑微血管病变的发生无关。

一项对来自五个基于人群的队列的3950名患有糖尿病的受试者的汇总分析发现，使用胰岛素与不使用胰岛素相比，与偶发痴呆的风险增加和认知功能的更大下降有关，在调整肾功能并排除仅通过生活方式改变来管理糖尿病的人后，认知功能的下降仍然显著，但在使用大脑MRI测量后没有。¹³⁶在同一分析中，磺脲类药物的使用与偶发痴呆之间没有联系，但是在协变量调整分析中，二甲双胍的使用与痴呆发生率的增加有关。¹³⁶三种药物与脑或WMH体积没有联系。¹³⁶这些观察研究中的多重潜在偏差可能解释了差异结果（人群类型、性别、社会背景、教育程度、年龄、糖尿病持续时间、抗糖尿病治疗类型和持续时间、影像学测量，相关血管危险因素）。

最后，有一些观察的证据

研究表明，糖尿病或长期高血糖对大脑有害，并可能促进SVD的发展¹²⁷也有一些证据表明，长期高血糖可能导致糖尿病患者的认知能力下降。这种影响可能随着SVD病灶的扩展而发生，但也可能独立地发生在灰质或白质萎缩的患者¹³¹

循证建议

对于也可能患有CCSVD的糖尿病患者，我们建议使用当前基于指南的低血糖治疗，包括推荐的葡萄糖和HbA1c目标，以适合个体患者的糖尿病管理。没有理由为此目的而进行任何特定的降糖治疗。

我们建议不要降低CCSVD患者的血糖

他们没有任何控制葡萄糖的迹象。证据质量：

极低EB

推荐力度：不推荐

合理的专家共识声明，现有研究的质量不允许指南编写组为有或无糖尿病的CCSVD患者提供任何基于证据的降糖治疗或靶向特定血糖水平或HbA1c的建议。也没有证据表明，严格控制Gly-Caemia可能有利于同时患有糖尿病的CCSVD患者。没有证据表明糖尿病护理指南¹³⁷应该改变同样患有CCSVD的患者。需要对每一个患有SVD的糖尿病患者进行额外的研究，以确定理想的血糖水平，低于该水平可以防止SVD病变的扩展和临床表现，特定的降糖治疗是否更有效，以及是否应该考虑特定的个体风险因素。为此，需要进一步的前瞻性和随机数据。

专家共识声明

所有小组成员一致认为，在糖尿病前期或伴有CCSVD的糖尿病患者中：

- 应适当监测血糖水平，以便按照医疗保健的标准加以控制。
- 我们不能建议任何特定的药物来获得有效的血糖控制。
- 目前没有足够的证据来推荐针对不同于标准目标的特定葡萄糖或HbA1c水平。
- 没有证据支持任何治疗干预来降低正常血糖水平。

PICO 6：在隐匿性脑血管疾病[WMH和/或腔隙]患者中，常规抗痴呆药物[如美金刚、多奈哌齐、加兰特胺、利伐斯的明等]与避免这些干预相比，可以减少认知功能下降或痴呆。CCSVD增加了COG发展的风险—

抱怨和认知障碍。VCI囊括了所有与脑血管损伤相关的认知障碍，从皮质缺血或出血性卒中到SVD。⁴³VCI的临床范围从轻度认知障碍（定义为至少一个认知领域的障碍，但对日常活动没有明显影响）（精神障碍诊断和统计手册，第五版，DSM-V，“轻微神经认知障碍”）到完全发展性痴呆（定义为至少两个认知领域的认知障碍，影响个人独立功能）（DSM-V“主要神经认知障碍”）。痴呆症可能是‘纯’血管性的，也可能与退行性阿尔茨海默病混合。与一般说法相反

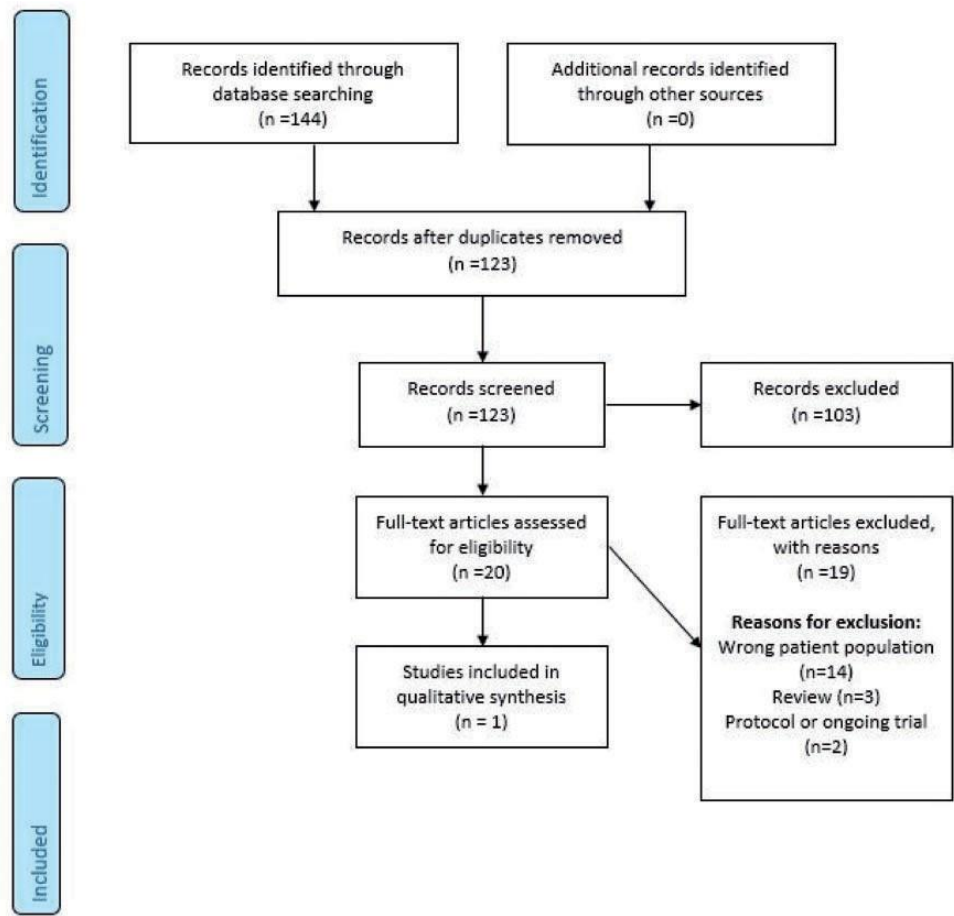


图8。 Pico6搜索结果摘要。

由SVD引起的VCI通常影响加工速度和执行功能的认知领域，它影响包括记忆在内的任何认知领域^{11, 12}

胆碱能和谷氨酸能通路的缺陷与阿尔茨海默氏症的认知功能下降有关。^{138, 139} 也有证据表明胆碱能参与了VCI。¹⁴⁰ 胆碱酯酶抑制剂通过降低乙酰胆碱的分解速度来增加乙酰胆碱水平，从而促进胆碱能神经传递。 美金刚是一种NMDA受体拮抗剂，对过量谷氨酸诱导的兴奋性毒性有保护作用，而兴奋性毒性可能参与阿尔茨海默病的发病机制，也可能参与血管性脑损伤。

基于这些在痴呆中的作用机制，工作组定义了一个Pico问题，即这些传统的抗痴呆药物是否可以减少CCSVD患者的认知功能下降。 我们搜索了i) 胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、加兰他敏和利伐斯的明，ii) 美金刚，iii) 其他皮科问题中没有涵盖的其他抗痴呆药物。

当前证据分析

胆碱酯酶抑制剂

我们在CCSVD中没有发现多奈哌齐、加兰他敏或利瓦-斯的明符合我们的标准的研究（图8，表11和12）。

美金刚

我们在CCSVD中没有发现美金刚的研究。

其他抗痴呆药物

我们发现一个RCT测试尼麦角林，麦角林是麦角的衍生物，具有多种作用机制，即诱导血管扩张，增加动脉血流量，增强胆碱能和儿茶酚胺能神经递质功能。 本研究于1990—1995年进行，包括61例脑CT上有白质疏松、无认知或神经功能障碍临床征象的高血压患者¹⁴¹，随机双盲分配给尼麦角林60mg/d或

表11。 Pico6相关临床试验结果总结。

结果	学习	学习设计	人口	年龄	干预	比较	随访持续 时间	干预组		对照组		调查结果 摘要	罗布 评级
								活动次 数	分组共 计	活动次数	分组共 计		
认知衰退或痴呆	Bes 1999	RCT	60-82岁， HTN， 脑白质疏松症 的CT表现 (>16 使用Rezek方 法)， 没有认 知或神经障碍 的临床迹象	72 (平 均)	尼麦角林	安慰剂	2年	NA	36 (30例进行 治疗分析)	NA	36例 (31例在 治 疗 分 析 中)	在AVLT短时回忆 中， 尼麦角林在 记忆能力方面的 表现有显著差异 (均数差异： 3,6, p¼0.026), 延迟召回 (平均差值： 1.7, p¼0.013), 本顿视觉保持任务 (平均差值： 1. 7, P: /0. 002) ; 注意/注意- 字母消除测试结果 (平均差值： 13. 2, P4. 043) , WAIS-R数字 符号分检验 (均数 差值:3. 9, P\$0. 006) ; 不 显著差异- Ence在其他12项测 试中发现。	高

罗布: 偏见的风险; RCT: 随机对照试验; IPD: 个人参与者数据; HTN: 高血压; AVLT: 听觉语言学习测验; WAIS-R: 修订的韦氏成人智力量表; HTN: 高血压。

表12。Pico6相关试验结果的质量。

确定性评估			病人	效果
④学习	学习设计	偏见 风险	其他考虑因素 不精确性	常规痴呆药 物
		不一致性	间接性	对照组
		非常严重	非常严重	相对绝对 (95%CI)可
		严重	不严重	确定性
		非常严重	非常严重	重要性
Pico6.1与避免这种干预相比，传统的痴呆药物(1)是否降低了认知功能衰退或痴呆的风险？ 1 随机试验				
		非常严重	非常严重	30
		严重	不严重	31未池化
		非常严重	非常严重	未池化
		严重	不严重	⊕
		非常严重	非常严重	很低
		严重	不严重	临界

注：降级2分偏高风险；因不精确度（样本量很小）而降级2分

两年的安慰剂。服用Nicer-Goline的患者在最后一次就诊时（协议为两年，但不清楚是否退出），四分之三的记忆测试和十分之二的注意力和集中测试显示病情恶化。对PSY-Chomotor、言语功能和整体认知能力的影响不显著。基于这一小样本量和多项认知测试的单一研究，以及关于辍学和临床相关效果的不确定性，EVI-Dence的质量被评为非常低，因为存在严重的偏见风险和非常严重的不精确性。

附加信息

我们认为在SVD患者中，认知抱怨和认知缺陷都存在着表征不足和认知不足。根据定义，SVD不再是“隐蔽的”，当认知障碍，即使是轻微的，已经被正式的认知测试显示。然而，（老年）患者及其护理人员往往没有注意到或感觉到轻度和逐渐的认知功能下降，专业人员也往往没有进一步探讨认知功能，即使血管性脑损伤已经在影像学上显示。我们鼓励关注认知障碍，积极要求投诉，并使用适当的工具进行认知筛查。

胆碱酯酶抑制剂与美金刚

胆碱酯酶抑制剂和美金刚主要用于阿尔茨海默病的治疗。在VCI中，对这些抗痴呆药物进行了几次RCTs。 这些研究大多集中在血管性痴呆，只有少数研究包括轻度VCI。

最近的一项全面的Cochrane综述评估了胆碱酯酶抑制剂在血管性痴呆和其他VCIS中的有效性和安全性¹⁴²。该综述包括八项试验（4373例患者），三项关于多奈哌齐，三项关于利伐斯的明，两项关于加兰他敏。所有试验都包括血管性痴呆患者，一项研究还包括脑卒中后-认知损害-无痴呆。多奈哌齐和加兰他敏的作用很小，不太可能与临床相关，利伐斯明的明对认知没有重要影响。

为了完整性,我们提到一项试验,对卡达西尔引起的轻度认知障碍患者进行了18周多奈哌齐和安慰剂的对比试验¹⁴³。在161例患者中,多奈哌齐对PRI-Mary结果(血管性AD评估量表认知分量表)没有好处,对TRAILS测试的表现也有少量改善。

另一个Cochrane综述美金刚治疗Demen-TIA包括三项血管性痴呆的研究¹⁴⁴

VCI不包括在内。本综述提示，与安慰剂相比，美金刚或脑卒中后认知障碍，但在轻度VCI或CCSVd中不特异。刚在血管性痴呆的认知功能方面可能有较小的临床益处。一项HOC后分析表明，更严重的血管性痴呆患者受益更大。2019年发布的《中国脑SVD认知障碍临床实践指南》认为，使用酮哌齐有IIA级证据，加兰他敏和美金刚在血管性痴呆，但没有推荐用于CCSVd或轻度VCI。¹⁴⁵

其他抗痴呆药物

DL-3-正丁基邻苯二甲酸钠(NBP)是一种具有多重疗效的抗VCI药物，在281例无痴呆的VCI患者中进行了单、随机、双盲、安慰剂对照试验¹⁴⁶，在6个月的治疗期内，NBP对改善认知功能和整体功能有效。CCSVd没有研究过这种物质。

一些可作为膳食补充剂的物质，如银杏叶¹⁴⁷和CDP-胆碱或胞二磷胆碱^{148, 149}已被研究用于VCI和血管性痴呆。对轻度VCI的研究很少，对CCSVd的研究也没有。

一项关于银杏叶用于认知障碍和痴呆的Cochrane综述(2009年，此后未更新)¹⁵⁰得出结论，银杏叶对痴呆或认知障碍患者具有可预测和临床显著益处的证据是不一致和不可靠的。不能对(轻度)VCI或血管性痴呆进行亚组分析。2015年的一项荟萃分析得出结论，银杏叶能够稳定或减缓认知障碍和痴呆亚组的认知衰退，但没有关于CCSVd、(轻度)VCI或血管性痴呆的具体信息。¹⁵¹在2017年发表了一项关于银杏叶对VCI患者的小型随机、双盲、安慰剂对照的6个月试验。然而，VCI没有明确定义为“脑血管供血不足”，尽管在临床总体印象量表上有积极的影响，这是仅对完成该研究的58/90例患者进行的单方案分析，结论是仍需对疗效和安全性进行皮毛疗法研究¹⁴⁷

¹⁴⁹在非随机开放标签环境中评估了在349例轻度VCI患者中用胞磷胆碱(500mg B.D.)治疗9个月的效果。积极治疗组MMSE评分基本稳定(基线时22.4, 9个月时22.9)，对照组MMSE评分下降2点(9个月时21.5, 19.6)

其他药物，如脑活素¹⁵²、石杉碱¹⁵³和Actovegin¹⁵⁴在血管中的研究

我们不知道任何正在进行的(conventional)抗痴呆药物的试验，如用于CCSVd的阿尔茨海默病；在轻度VCI中，很少有旨在减少认知功能衰退的试验正在进行，例如中国的一项试验，即在VCI患者中注射小鼠神经生长因子(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct04041349>)、CONIVAD试验¹⁵⁵是尼莫地平联合胆碱钠盐(一种胆碱能前体)或安慰剂对SVD引起的轻度VCI患者12个月的RCT。

循证推荐

对于CCSVd患者，我们建议不要使用包括胆碱酯酶抑制剂或美金刚在内的抗痴呆药物作为减少认知功能衰退或痴呆的手段。

证据质量：极低EB

推荐力度：弱对弱#？

专家共识声明这些关于常规和其他抗痴呆药物治疗VCI和血管性痴呆的研究并没有给出太多理由来推断对减轻轻度VCI由于SVD或真正的CCSVd引起的认知功能下降有任何重大作用，尽管必须说SVD的认知功能损害发展缓慢，可能需要多年才能显示益处，而上述试验只持续了24-28周。此外，传统的抗痴呆药物如胆碱酯酶抑制剂是对症的，对SVD的病理生理机制不起作用，因此对真正隐蔽的CSVD不太可能有任何预防作用。轻度VCI和CCSVd的试验需要充分的随访和适当的神经心理学测试，以涵盖SVD引起的VCI的认知特征。从真正的CCSVd逐渐过渡到认知抱怨、认知障碍和痴呆，并且需要一个VCI的治疗指南来完全涵盖这个主题。

专家共识声明

大多数小组成员建议：考虑到目前缺乏胆碱酯酶抑制剂和美金刚用于CCSVd患者的证据，以及最多对VCI或血管性痴呆患者的作用很小，我们建议不要在CCSVd患者中开这些抗痴呆药物来防止或减少认知功能下降。

所有小组成员建议：EVI不足-

在CCSVd患者中使用任何其他抗痴呆药物以防止或减少认知功能下降。

讨论

小血管疾病是一种非常常见的疾病，对个体、他们的近亲和整个社会都有很大的影响。SVD可以有许多不同的临床表现，也可以是隐匿性的(CCSVD)。在对SVD频谱进行了大量讨论后，独立分级投票明确将CCSVD确定为当前指南的优先患者组('P')，主要是因为CCSVD是SVD中最常见的类型，也是临床实践中非常常见的一种。同时，对于临床医生来说，目前还没有关于如何降低CCSVD的临床结果的指南，因此临床管理可能会有很大的差异，并不是最优的，患者也不知道他们应该做什么。

根据指南组的独立投票，对患者和临床服务至关重要的关键结果('O')按重要性顺序排列为中风、认知功能衰退和痴呆、依赖、行动不便和情绪障碍。相反，指南组将SVD影像学标志物进展的结果置于太低的优先级，不能常规纳入当前指南，因为临床结果对患者至关重要。此外，虽然影像学标志物作为病情缓解的证据非常重要，并经常用于临床试验，但它们与临床结果有直接关系，并不能反映整个患者的病情。另外，SVD损伤或变化难以统一评估，可见SVD特征不能反映脑损伤的全部程度，且可见SVD标志物的接受程度有限，改变的临床意义，例如WMH体积增加一毫升，与中风或接受痴呆症诊断相比，临床价值较低。

有许多潜在的干预措施('I')，包括那些被许可用于中风或管理血管危险因素或其他疾病但可能被重新用途的措施，以及改变生活方式或饮食方法。许多CCSVD患者接受血管危险因素调节治疗，如高血压、糖尿病或高脂血症，如果他们有缺血性心血管疾病，则接受抗血小板治疗。其他人在访问记忆诊所后接受老年痴呆症等治疗。然而，这些常见的基于指南的治疗方法对其他疾病的CCSVD的影响尚不清楚。SVD的病理生理学仍有争议，可能有多种发病机制。脑卒中的研究领域主要集中在动脉粥样硬化血管闭塞，导致缺血，如何停止闭塞和

防止缺血，所以当在扫描上观察SVD病变时，如果这些概念在脑海中占据突出位置，就不足为奇了。记忆中的血管性脑疾病或其他非中风的临床表现可能会导致中风样思维。因此，如果在脑部扫描中注意到CCSVD的反应是考虑阿司匹林治疗，或者假设开一种降压药会有益，这是可以理解的。但是这些治疗真的是正确的吗，或者它们可能是不安全的？因此，指南组优先考虑设计一个基于卒中预防（抗高血压药物、抗PLA药物、降脂药物）和生活方式干预作为重要干预优先评价的通用指南，并希望探索降糖药物（因为糖尿病是SVD的主要危险因素）和传统痴呆治疗（因为许多SVD患者在记忆诊所见过）的作用。SVD的卒中表现，如腔隙性卒中

或ICH，包括在目前的地区或国家卒中指南^{85,86}中，临床上有明确表现的SVD的情况不在目前指南的范围内。单基因形式的SVD最近得到了讨论。⁹以前的无症状脑血管病指南只考虑了卒中预防，没有专门关注CCSVD。⁴中国临床指南侧重于脑SVD的致残。¹⁴⁵我们还参考了目前的高血压、³²糖尿病、¹³⁷或痴呆指南¹⁴⁵和白皮书^{156,157}

我们预计CCSVD和临床结果的证据可能有限。不仅证据的数量有限，而且证据的质量普遍较低，主要反映了小的样本量和方法，包括随机试验。鉴于我们观察到的数据缺乏，我们还考虑了相关的证据，如来自其他可能相关的临床或无症状人群，或神经影像学对WMH的影响。我们尽可能地将重点放在RCTs、系统回顾和荟萃分析上，并且只在很小程度上包括了更重要的数据。即使采用这种方法，证据的质量也非常有限，尽管我们的一些建议很有力。

对临床实践的启示

高血压是SVD和卒中的主要危险因素。高血压患者的血压应该得到很好的控制，一些证据表明较低的血压可以减少WMH的进展，支持心血管疾病预防指南中建议的较低的靶点的使用³²然而，没有证据支持使用特定的降压药类别来降低血压，或与

无高血压的CCSVD患者的降压药。

CCSVD患者不应开常规抗血小板药物（大多数证据存在阿司匹林和氯吡格雷），除非有其他必要的原因，如缺血性心脏病或TIA后/小卒中，因为常规抗血小板药物似乎不能预防无症状性血管疾病史的患者卒中。我们发现没有证据表明传统的抗药物可以预防CCSVD受试者的认知功能下降或痴呆。¹⁵⁸阿司匹林没有被证明对血管疾病的一级预防¹⁵⁹有效，如果长期服用阿司匹林作为一级预防可能是有害的，尤其是在老年人（那里CCSVD的可能性更高）。⁷⁸

我们发现CCSVD降低血脂的证据与大量关于降低血脂在输精管疾病一级和二级预防中的益处的证据^{99, 100, 102, 160}相比，临床结果非常有限，但关于WMH进展的证据有限。然而，指南组在CCSVD是否应考虑他汀类药物降脂方面存在一定的分歧。

我们考虑了生活方式干预措施，如戒烟、运动、避免过度肥胖的饮食措施，并确保良好的蔬菜、坚果和水果摄入，良好的睡眠习惯，以及避免压力。

戒烟应该是许多孩子的首要任务。我们也鼓励有氧运动，包括一些有氧运动对认知的有益影响的证据。健康饮食和避免肥胖也受到强烈鼓励，尽管这是出于一般的健康原因，而不是特别因为CCSVD的益处。¹⁶¹

我们没有发现降糖对CCSVD有特殊作用的证据；2型DIABE-TES患者应按照DIABE-TES管理指南¹³⁷中提倡的葡萄糖和HbA1c水平和干预措施进行管理，一些证据表明，良好的葡萄糖水平控制可能有助于减少脑萎缩，尽管它对WMH进展没有观察到的影响。

尽管SVD是认知障碍和痴呆的常见原因，包括在混合Demen-TIAs中，但我们没有发现证据支持在仅有CCSVD的患者或血管性认知障碍的患者中使用美金刚或胆碱酯酶抑制剂等非介入性许可的抗痴呆治疗。

对未来研究的启示

CCSVD的临床治疗因对非典型神经、神经损伤症状¹⁰和认知特征^{11, 12}的难以识别而受到阻碍

表13。 对CCSVD未来试验的建议。

变数	变量的详细信息	评论
奇异值分解描述	MRI证实WMH、腔隙、微出血、血管周围间隙等	MRI更好
科目选择	既往无中风病史/征兆； VCI或选择性痴呆	根据SVD病灶负荷和病灶类型考虑分层
试验规模	SVD（从上面的行） 基于充分的功率计算	在进行大型试验之前建议进行试点研究
基线特性描述	年龄，性别，种族，教育程度。 如果可能，也包括社会经济地位	
血管危险因素	吸烟、高血压、血压、糖尿病、血糖、心房颤动、缺血性心脏病、血脂水平	协变量调整数或最小化变量； 还包括年龄和理想的教育程度或病前认知能力的测量
治疗	双盲RCT较好	还是打开标签盲目结局
成果计量	缺血性或出血性中风、认知功能衰退或痴呆、依赖性、死亡、主要不良心血管事件、活动能力或情绪障碍	主要结果应为临床； 次要结果可包括其他临床结果，和/或重复MRI评估，例如结构或血管功能测量
观察期	至少1年，最好更长； 可能取决于结果	至少每6个月随访一次，包括安全评估

SVD：小血管疾病； 磁共振成像； WMH：白质高信号； VCI：血管性认知障碍； BP：血压； RCT：随机对照试验。

与较高的CCSVD损伤负担相关，并可能区分出有较高WMH与腔隙的比例不同，因为这些病变可能有不同的潜在的临床结局的患者。⁵更好地识别和定义这些症状可能有助于识别有高风险的SVD不良结局的患者，以进行有针对性的临床试验。

对奇异值分解的研究仍然受到各种术语的限制¹，以及缺乏一致的搜索策略来捕捉表现和结果的范围。需要进一步努力改进奇异值分解研究的搜索标准。

尽管搜索确定了8302篇参考文献，但CCSVD的循证管理由于缺乏直接证据而受到严重阻碍，许多不确定的问题需要在未来的研究中解决（表13）。许多大型的、观察性队列、其他流行病学或遗传学研究都证明，毫无疑问，常见的血管紊乱和生活方式因素与CCSVD明显相关。然而，关联并不是因果关系。无论是单独的还是联合的改良方法，检测这些因素是否能降低CCSVD的重要的、衰弱的临床效果的试验都太少了。后者很重要，因为风险因素通常是相互关联的，可能会产生附加或倍增的影响。在CCSVD中，血压降低对卒中或认知或WMH进展结果的影响有限的一个原因可能是因为其他风险因素仍未被解释。

阿司匹林在CCSVD中缺乏益处提供了进一步的证据，SVD不主要是动脉粥样硬化-血栓栓塞，增加了遗传学研究的证据，遗传学研究表明WMH与高血压而不是动脉粥样硬化基因⁴⁹之间的关系，并且SVD卒中亚型是唯一与血栓形成遗传风险评分无关的卒中亚型。¹⁶²非动脉粥样硬化-血栓栓塞性SVD发病机制可能与西洛他唑⁷³和他汀类药物的明显益处相矛盾。²¹然而，西洛他唑是一种弱抗血小板药物，对内皮和白质有许多其他作用¹⁶³，这可以解释其在卒中预防方面的明显好处，尤其是在小血管卒中方面。此外，他汀类药物不仅可以降低血脂，还具有直接的内皮和抗炎作用，这可能有利于SVD。开发更好的治疗SVD药物的一个明显的出发点是探索他汀类药物和

西洛他唑。

此外，动脉粥样硬化血栓形成过程可能发生在受损的微血管中，作为SVD病变形成的终末期。未来的研究应考虑不同严重程度CCSVD患者和以下患者的干预效果是否不同

CCSVD被认为是“无症状的”，但实际上与微妙的神经学以及神经病学和认知症状¹⁰相关，这些症状与脑成像的高损伤负担相关，因此中风、痴呆和其他不良后果的高风险⁵相关，但在临床上很大程度上被忽视，而且可能被患者自己忽视。更好地认识和定义与CCSVD相关的症状，以及目前正在调查的CCSVD的完善成像和循环生物标志物，可能有助于确定一组患者进行“二级预防”，这些患者疾病负担高，未来不良后果风险更高，他们可能受益于阿司匹林或等效药物，这可以在临床试验中进行测试。

许多药物被许可用于其他目的，因此具有已知的安全性，可用于测试，并根据目前对散发性SVD原因的了解有相关的作用模式。越来越多的证据表明，散发性SVD与内皮功能障碍有关，内皮功能障碍影响髓鞘和炎症，并影响脑液管理，而不是主要的动脉粥样硬化血栓形成。对CCSVD具有多种潜在作用模式的药物包括西洛他唑、双嘧达莫、己酮可可碱和各种降压药，所有这些药物都具有内皮稳定作用，一些具有髓鞘支持作用，以及他汀类药物和其他抗炎药物。¹⁶³除了血管危险因素的管理之外，还需要新的药物靶点 and 治疗方法，以实现CCSVD病理过程的特异性治疗。

几项试验评估了神经影像学上对SVD病变进展的不同干预措施，主要是作为一个试验子集的次要结果的一部分，尽管大多数试验并没有特别针对CCSVD的参与者。虽然我们强烈鼓励未来的临床终点试验，但随访MRI的评估对于增加SVD病变变化的信息并将其与临床结果联系起来也是有价值的。但是WMH进展是一个不标准的，通常有偏见（由于典型的损失至少20%⁵⁴），结果肯定与临床结果间接相关。也有许多评价其他中间结果的试验，如前臂血流，或脑血流，或弥散张量成像，这些也不能替代硬的临床终点。这样的中间终点试验也不需要比硬临床终点试验更小的样本量，由于WMH的变化通常很小，并且WMH的波动会对样品产生意想不到的影响

尺寸，包括需要大量增加样品。¹⁶⁴

相比之下，很少有研究检查CCSVd的新的可修改的危险因素。然而，除了高血压、糖尿病和动脉粥样硬化之外，可能还有许多这样的危险因素，因为治疗高紧张，甚至高血压的强化治疗，如PICO1所讨论的，对预发泄SVD进展的作用如此有限。在理解附加机制如何促进SVD的发展和恶化方面存在知识差距。迫切需要在这些方面进行更多的研究。基因组和其他高通量分子方法有望通过提供有关生物途径的新线索，加速发现CCSVd背后的机制途径，并可能应用于药物开发和药物重新定位。

具有针对特定临床终点的试验-
患有CCSVd的CALLY患者是未来的优先考虑对象（表13）。这些试验应该被用来检测临床结果。对流行病学数据进行分析，以提供可靠的临床终点估计和可信的置信限，应该是一个优先事项。由于SVD可以以几种不同的方式出现，试验应该a）有广泛的进入标准和b）仔细平衡关键预后变量的随机化，包括：SVD病变负担；年龄；性别；呈现方式；血管危险因素特别是高紧张、吸烟、糖尿病；教育程度和/或对病前认知能力的估计，以及可能对当前社会经济地位的衡量。每一项都是基线状态和疾病进展风险的重要预测因素，因此确保试验组之间的平衡非常重要。
作为更多关于零星奇异值分解机的信息-
随着时间的推移，考虑不同SVD亚型的试验可能变得很重要，如脑样血管病、出血性SVD、其他临床SVD实体以及散发性SVD亚型

SVD选择了高比例的遗传风险变异体。

未来的指南应该评估SVD常见临床表现的干预措施，包括LACU-NAR缺血性卒中、其他类型的缺血性卒中和合并SVD、MCI和痴呆、活动障碍和抑郁。这些不在目前指南的范围内，但占了大量参加中风服务、记忆诊所、行动和精神诊所的人。

简明语言摘要

隐性（没有任何明确的临床症状）小血管疾病是脑成像扫描的常见发现，尤其是在50-55岁或以上的人中，已知会增加未来中风、痴呆、依赖性、行动能力和情绪障碍的风险。目前还没有指导方针支持对脑部扫描发现患有CCSVd的每个儿子的护理，以降低他们中风、认知能力下降或发育迟缓或其他可能限制他们独立的身体或精神问题的风险。建立了ESO指南CCSVd小组，并使用批准的方法来评估目前的文献，以帮助降低发现患有CCSVd的人的健康问题风险。

我们搜索了截至2020年12月的文献，寻找关于CCSVd和预防中风、认知衰退或痴呆症、心脏病发作、变得依赖他人、行走或情绪问题的治疗方法的研究，共发现了8302项研究。我们关注的是已经用于预防中风的常用治疗方法，如阿司匹林、血压控制、降低血液中的脂肪（胆固醇）水平，以及生活方式，如戒烟、锻炼、包括维生素在内的饮食、睡眠、确保血糖不太高的药物以及治疗痴呆症。我们侧重于随机临床试验，因为它们提供了最可靠的证据。

作者	智力和财务披露
乔安娜·沃德劳	智力披露： 欧盟H2020、英国MRC、Fondation Leducq、Wellcome Trust、英国卒中协会、英国心脏基金会和阿尔茨海默氏症协会的赠款，用于研究小血管疾病血管功能障碍的流行病学、临床和认知影响和机制。 一项正在进行的随机临床试验（腔隙性干预试验2，LACI-2）的首席研究员，该试验测试两种重新用途的药物，以防止小血管疾病的进展。 财务披露：无

(续)

继续。

作者	智力和财务披露
胡格斯·沙布里亚特	智力披露：无财务披露： 资助研究：ANR（法国）RHU TRT_CSVD
夏洛特·科多尼耶	智力披露： 由法国卫生部资助的一项正在进行的随机临床试验（避免ICH，A3ICH后抗凝）的首席研究员 财务披露： 勃林格殷格翰荣誉演讲者 参加Astra-Zeneca生物原咨询委员会，参加BMS生物原试验执行委员会。
弗兰克·埃里克·德·莱乌	智力披露： 临床建立荷兰心脏基金会调查员。VIDI创新奖ZONMW。财务披露：无
斯蒂芬尼·德贝特	智力披露： 欧盟H2020、JPND、ANR（法国国家供资局、通用和“未来投资”计划ANR-18-RHUS-002、克劳德·蓬皮杜基金会）的赠款，用于研究中风、脑部小血管疾病、大脑老化、认知能力下降和痴呆的环境和遗传决定因素 PI关于国家对隐性性脑血管疾病未来方案的投资（RHU Shiva）。 财务披露：无
弗格斯·杜巴尔	智力披露： LACI-2上的PI，RCT在腔隙性中风中测试西洛他唑和单硝酸异山梨酯，以及欧盟资助的地平线2020腔隙性中风降压药物SVDS@Target试验上的PI。 财务披露： 由中风协会、加菲尔德·韦斯顿基金会和苏格兰国民保健服务研究中心的研究金支持。 中风协会、英国心脏基金会、阿尔茨海默氏症协会的研究资助
克里斯蒂安·恩辛格	智力披露：无财务披露： Biogen, Bayer, Celgene, Merck, Novartis, Roche, Shire, Genzyme, Teva Pharmaceutical Industries Ltd./Sanofi-Aventis荣誉演讲者。 参与咨询委员会：拜耳、Biogen、Celgene、默克、诺华、罗氏和Teva制药工业有限公司/赛诺菲-安万特。资助研究：默克雪兰诺、Biogen和Teva制药工业有限公司/赛诺菲-安万特
汉娜·约基宁	智力披露： 赫尔辛基和Uusimaa医院区、赫尔辛基大学以及Peuraivikki和Sakari Sohlberg基金会的赠款 财务披露：无
阿恩·G·林德格伦	智力披露： 瑞典和丹麦导航研究的国家领导人。瑞典太平洋中风研究的国家领导人。Strokeclose研究和Stat-ICH研究的局部PI。 财务披露： 资助的研究：瑞典研究委员会（2019-01757）、国家卫生研究院（1R01NS114045-01）、瑞典政府（在“Avtal om Lakarutbildning Och Medicinsk Forskning, ALF”之下）、瑞典心肺基金会、斯卡内地区、隆德大学、斯卡内大学医院、Sparbanksstiftelsen Fars Och Frosta和隆德的弗雷梅森教学旅馆EOS。 拜耳、阿斯特拉捷利康、BMS辉瑞和波特拉的个人费用。
莱昂纳多·潘托尼	智力披露：无财务披露：无
朱利·斯塔尔斯	智力披露：无财务披露： 资助研究：欧盟H2020 SVDS@Target项目；第666881号赠款协议，欧盟H2020攻坚项目；第848109号授出协议

(续)

继续。

作者	智力和财务披露
马丁·泰勒-罗文	智力披露：无财务披露：无
萨尔瓦托雷·鲁迪洛索	智力披露：无财务披露：无
萨布丽娜·席林	智力披露：无财务披露：无
拉斐莱·奥内洛	智力披露：无
	财务披露：诺华，Teva和礼来公司的演讲者酬金
塞巴斯蒂安·埃平格尔	智力披露：无财务披露：无

我们只发现了一小部分关于CCSVd的研究，但它们可能有助于阻止CCSVd的发展和临床症状。 还需要我们使用了所有我们认为相关的信息。 这表明，更多新的药物靶向作用机制，目前正在通过研究开发。 所有这些都应尽快在临床试验中得到检验。

除非他们有充分的理由，如以前的心脏病发作或中风，

否则CCSVd患者不应该服用阿司匹林或氯吡格雷等药物来降低血小板在血液中的粘性，因为这些药物可能对CCSVd没有好处。 CCSVd患者可以接受他汀类药物治疗，即使他们没有其他理由这样做，因为CCSVd代表了一群血管事件（如中风）风险增加的人群，降脂有助于血管疾病的一级预防——这不太可能造成太大伤害，可能会有一些好处。 CCSVd患者不应该吸烟——吸烟在许多方面都是有害的，包括对大脑。 他们应该经常锻炼，因为锻炼除了对健康有好处之外，还可能有助于阻止认知能力的下降，延缓痴呆症的发作。 健康的饮食，包括大量的绿叶蔬菜，避免超重和良好的睡眠习惯，都有助于身体健康。 糖尿病和CCSVd患者应根据目前的糖尿病指南，重点保持血糖的良好控制。 我们没有发现任何理由表明目前用于治疗阿尔茨海默氏痴呆的药物，如胆碱能药物或美金刚，将有助于CCSVd患者，除非有其他原因服用这些药物。

我们强调并强烈鼓励对CCSVd进行更多的研究，以检查患者自己或其亲属可以观察到的临床结果，而不仅仅是检查扫描时大脑是否更好看。 目前有许多其他药物被许可用于其他血管或大脑疾病或炎症疾病，这些药物的效果需要检查是否

作者透露，本文的研究、作者和/或出版收到了以下资助：这些指南的开发资金由瑞士巴塞尔的欧洲卒中组织提供。 JMW得到了英国痴呆症研究有限公司（由医学研究委员会、英国阿尔茨海默氏症研究所和阿尔茨海默氏症协会资助）、Fondation Leducq（16 CVD 05）和Row Fogo老龄化和大脑研究中心（参考编号：AD. ROW4. 35. Bro-D. FID3668413）的支持。 AGL是超级-由瑞典研究委员会（2019-01757）、NIH（1R01NS114045-01）、瑞典政府（在“Avtal om Lakarutbildning Och Medicinsk Forskning, ALF”之下）、瑞典心肺基金会、斯卡内地区、隆德大学、斯卡内大学医院、Sparbanksstiftelsen Fars Och Frosta、Fremasons Lodge of Instruction EOS。 HJ得到赫尔辛基大学赫尔辛基和Uusimaa医院区以及芬兰Paivikki和Sakari Sohlberg基金会的研究资助。 HC由APHP和巴黎大学资助，并得到ANR-16-RHUS-0004 RHU TRT_CSVd的资助。 FD由中风协会-加菲尔德·韦斯顿基金会和苏格兰国民保健服务研究机构支持。 SD和SS由法国国家研究机构（ANR）作为“未来投资”计划ANR-18-RHUS-002的一部分资助； SD还得到欧盟JPND的支持，ERC和欧盟H2020根据第643417号赠款协议，640643、667375和754517。 SR得到了卡洛斯三世研究所（ISCI III）的支持，并获得了一笔健康研究赠款（CM18/00116）。 RO得到了拉奎拉大学的支持，由意大利教育、大学和研究部（MIUR）-Progetti di Rilevante Interesse Nazionale（PRIN）共同资助。

知情同意

不适用。

道德认同

在本文中描述的工作中，伦理批准不是必要的。

保证人

不存在特定的担保人。工作组已共同开发了手稿。

出资

JMW、AL、SD、FEDL、LP、HJ、HC、JS、CE、CC进行了独立的等级评定，起草了PICO QS，并选择了搜索词；JMW、AGL和MT-R设计搜索策略，MT-R测试搜索策略，进行文献检索并将结果输入Covidence；所有作者对文献进行评估，并选择纳入研究；JMW和AGL起草了介绍和讨论；MT-R从纳入的研究中提取数据，编制数据表，评估证据质量，并进行荟萃分析；以下作者对证据的质量进行了评估，并起草了PICO1(SD, CE, JS, SR, SS), PICO2(FEDL, AGL, SR, JMW, MT-R), PICO3(LP, FR, RO), PICO4(HJ, FD, HC, SR, RO), PICO5(HC, JMW, SD)和PICO6(JS, LP)；JMW、AGL、SD、FEDL、LP、HC、HJ、JS、FD、CE和CC对专家共识声明进行了表决。所有列出的作者都设法编辑和最终批准了手稿。

蓝色：CCSVD与高血压研究人群；红色：糖尿病研究人群；绿色：高血压和/或心血管风险研究人群；WMH：白质高强度。

鸣谢

我们感谢PICO QS和最终文本的审查者，以及ESJ和ESO工作人员Luzia Balmer和Sabrina Mutter提供的出色的行政支持。

我们感谢William White从无穷大试验中提供的额外数据，以及John O'Brien从Scope试验中提供的补充数据。我们感谢玛丽安·卡瓦纳在参考方面的协助。

Orcid ID

乔安娜·M·沃德劳  <https://orcid.org/0000-0002-9812-6642>
莱昂纳多·潘托尼  <https://orcid.org/0000-0001-7357-8530>
Salvatore Rudilosso  <https://orcid.org/0000-0002-8775-6884>

补充材料

本文的补充材料可在网上获得。

参考文献

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, 等人。小血管研究的神经影像学标准

疾病及其对衰老和神经退化的贡献。2013年《柳叶刀神经》；12:822-838。

2. Pasi M和Cordonnier C脑血管疾病的临床意义。中风2020；51:47-53。
3. 克兰西U, 阿普尔顿JP, Arteaga C, 等人。脑部小血管疾病的临床管理：需要一个整体的方法。金医学J (英国) 2020；134:127-142。
4. 史密斯EE, Saposnik G, Biessels GJ, 等人。静默性脑血管病患者卒中预防：美国心脏协会/美国卒中协会医疗保健专业人员的科学声明。中风2017；48:E44-E71。DOI:10.1161/STR.000000000000116。
5. DeBette S, Schilling S, Duperron MG等人。血管性脑损伤磁共振成像标志物临床意义的系统评价和Meta分析。Jama Neurol 2019；76:81-94。
6. Van Leijsen EMC, Van Uden IWM, Ghafoorian M, et al. 脑小血管疾病的非线性时间动力学：RUN DMC研究。神经病学2017；89:1569-1577。
7. Wardlaw JM, Chappell FM, Valdes Hernandez MDC, 等人。脑白质高强度降低，并在小中风后出现。神经病学2017；89:1003-1010。
8. Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, 等人。缺血性脑卒中WMH与远期预后：系统回顾和荟萃分析。神经学2019；92:E1298-E1308。
9. 曼库索·M、阿诺德·M、贝尔萨诺·A、等人。单基因脑小血管疾病的诊断与治疗。欧洲神经病学学会的共识建议。EUR J Neurol 2020；27:909-927。
10. Clancy U, Gilmartin D, Jochems Acc, 等人。脑小血管疾病相关神经精神症状的系统评价和综合分析。柳叶刀精神病学2021；8:225-236。
11. Vasquez BP和Zakzanis KK。非痴呆血管性认知障碍的神经心理学特征：一项荟萃分析。神经心理学杂志2015；9:109-136。
12. 汉密尔顿·奥克，后院EV，让桑·E，等人。散发性脑小血管病变的认知损害：系统评价和Meta分析。老年痴呆症2020年2020/11/14。DOI:10.1002/ALZ.12221。
13. Guyatt Gh, Oxman ad, Schu-nemann HJ, et al. 分级指南：临床流行病学杂志新系列文章。2011年J Clin流行病学；64:380-382。
14. Ntaios G, Bornstein Nm, Caso V等人。欧洲中风组织指南：标准操作程序。国际J卒中2015；10补充A100:128-135。
15. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. 欧洲卒中组织(ESO)-欧洲微创神经治疗学会(ESMINT)关于急性缺血性卒中机械取栓的指南，由欧洲卒中联盟(SAFE)认可。EUR Stroke J 2019；4:6-12。

16. 威尔逊D、安布勒G、李KJ等人。缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作后脑微出血和卒中风险：队列研究中个体患者数据的汇集分析。《柳叶刀神经》2019；18:653-665。
17. 希金斯JP、奥特曼DG、Gøtzsche PC等。Cochrane合作评估随机试验中偏见风险的工具。2011年BMJ；343:D5928。
18. 希金斯J、托马斯J、钱德勒J，等人。科克伦干预措施系统审查手册。第二版。新泽西州霍博肯：约翰·威利父子公司，2019年。
19. Murad MH, Mustafa Ra, Schu-nemann HJ, 等人。在没有一个单一的效果估计的情况下对证据的确定性进行评级。循证医学2017；22:85-87。
20. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, 等人。强化和标准动态血压控制对老年人脑血管结局的影响（无限）。发行量2019；140:1626-1635。
21. 张h, 崔y, 赵y, 等。沙坦类药物和小剂量他汀类药物对老年高血压患者脑白质高血压和认知功能的影响：一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验。Hypertens Res 2019；42: 717-729。
22. Pantoni L, Carosi M, Amigoni S, 等人。尼莫地平治疗认知障碍和脑白质疏松患者的初步开放试验。Clin Neuropharmacol 1996；19:497-506。
23. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E等人。痴呆的脑血流。拱形神经1975年；32: 632-637。
24. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, 等人。评估原发性退行性痴呆的Global Deterioration量表。AM J精神病学1982年；139: 1136-1139。
25. Shader Ri, Harmatz JS和Salzman C. 一个用于老年群体临床评估的新量表：Sandoz临床评估-老年医学(SCAG)。J Am Geriatr Soc 1974；22:107-113。
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. 22个国家缺血性和脑出血性卒中的危险因素（卒中间研究）：一项病例对照研究。2010年《柳叶刀》；376: 112-123。
27. 法律先生, 莫里斯JK和瓦尔德NJ. 在预防心血管疾病中使用血液抑制剂：147项随机试验的荟萃分析, 其背景是前瞻性流行病学研究。2009年BMJ；338:B1665。
28. 进展协作组。以培哚普利为基础的降压方案在6105名既往脑卒中患者中的随机试验。《柳叶刀》2001年；358: 1033-1041。
29. 小赖特JT, 威廉森JD, 惠尔顿PK, 等人。强化血压控制与标准血压控制的随机试验。N Engl J Med 2015；373: 2103-2116。
30. 威廉姆森JD, 苏皮亚诺马, 阿普尔盖特WB, 等人。75岁成人的强化与标准血压控制和心血管疾病结局：一项随机临床试验。美国医学会2016；315: 2673-2682。
31. Saiz LC, Gorricho J, Garj, N J, et al. 高血压和心血管疾病患者治疗的血压指标。科克伦数据库系统版本2020；9:CD010315。
32. 昂格尔T, Borghi C, Charchar F, 等人。2020年国际高血压学会全球高血压实践指南。高血压2020；75: 1334-1357。
33. Benavente or, Coffey CS, Conwit R, et al. 近期腔隙性卒中患者的血压指标：SPS3随机试验。2013年《柳叶刀》；382: 507-515。
34. Cushman WC, Evans GW, Byington RP等。强化血压控制对2型糖尿病的影响。N Engl J Med 2010；362: 1575-1585。
35. Tzourio C, Laurent S和Debette S高血压与大脑加速老化有关吗？高血压2014；63: 894-903。
36. Barnes de和Yaffe K. 风险因素降低对阿尔茨海默病患者病率的预测效果。2011年柳叶刀神经；10:819-828。
37. 劳纳LJ, 罗斯GW, 彼得罗维奇H, 等人。中年血压与痴呆症：檀香山-亚洲老龄化研究。Neurobiol；老化；2000；21:49-55。
38. 邱C, Winblad B, Fratiglioni L. 血压与认知功能和痴呆的年龄依赖性关系。《柳叶刀神经》2005年；4:487-499。
39. Debette S和Seshadri S. 血管危险因素和痴呆的再探讨。J Neurol神经外科精神病学2009；80: 1183-1184。
40. 欧依恩, 谭C-C, 沈X-N, 等人。血压与认知障碍和痴呆的风险：对209项前瞻性研究的系统回顾和荟萃分析。高血压2020；76: 217-225。
41. 丁J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. 降压药与痴呆和阿尔茨海默病的发病风险：前瞻性队列研究中个体参与者数据的荟萃分析。柳叶刀神经2020；19:61-70。
42. Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. 降压分类、痴呆和认知功能减退的研究：一项荟萃分析。神经学2020；94:E267-E281。
43. Gorelick Pb, Scuteri A, Black Se等。血管对认知障碍和痴呆的影响：来自美国心脏协会/美国中风协会的健康护理专业人员的声明。2011年中风；42: 2672-2713。
44. 威廉姆森JD, 帕杰夫斯基NM, 奥丘斯AP等。强化与标准血压控制对可诱发性痴呆的影响：一项随机临床试验。美国医学会2019；321: 553-561。
45. 默里·阿姆, 许FC, 威廉姆森JD, 等人。Accordion Mind: Accordion Mind随机试验的观察扩展结果。糖尿病2017；60: 69-80。
46. 威廉姆森JD, 劳纳LJ, 布莱恩RN, 等人。2型糖尿病患者强化降压降脂后的认知功能和脑结构：一项随机临床试验。2014年美国医学会实习生医学；174: 324-333。

47. 休斯D, 法官C, 墨菲R, 等人。 血压降低与痴呆或认知障碍的关系: 一项系统评价和荟萃分析。 美国医学会2020; 323: 1934-1944。
48. Van Middelaar T, Richard E, Moll van Charante EP等。 老年人高血压患者间的血压变异性和白质高强度倾向。 J am Med Direct Assoc 2019; 20:1175-1177。
49. Sargurupremraj M, Suzuki H, Jian X, et al. 脑小血管疾病基因组学及其对生命周期的影响。 自然通讯2020; 11:6285。
50. Chauhan G, Adams HHH, Satizabal CL等人。 基因和生活方式的危险因素MRI界定脑梗塞在一个基于人群的环境。 神经学2019; 92:E486-E503。
51. Fribank MJ, Wiseman RM, Burton EJ, 等人。 老年人脑萎缩和白质高强度改变及其与血压的关系。 J Neurol, 2007年; 254: 713-721。
52. 韦伯R, 魏玛C, 布拉奇福德J, 等人。 在有效避免二次中风的预防方案中, 替米沙坦在降压治疗的基础上并不能阻止脑白质病变的进展。 中风2012; 43: 2336-2342。
53. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, 等人。 降压对脑卒中患者脑白质高密度的影响: 进展(培哚普利对复发性卒中的保护研究) 磁共振成像子研究。 2005年发行量; 112: 1644-1650。
54. Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP等。 高强度与标准血压控制与脑白质病变的关系。 美国医学会2019; 322: 524-534。
55. de Havenon a, Majersik JJ, Tirschwell DL, et al. 2型糖尿病患者的血压、血糖控制和白质高血压进展。 神经学2019; 92:E1168-E1175。
56. Van Middelaar T, Argillander Te, Floris HBM等人。 降压药治疗脑小血管疾病的系统评价和Meta分析。 中风2018; 49: 1531-1533。
57. 赖y, 姜c, 杜x, 等。 强化血压控制对预防白质高强度的影响: 随机试验的系统评价和荟萃分析。 J Clin Hypertens 2020; 22: 1968-1973年。
58. Yamano S, Horii M, Takami T, et al. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂对脑卒中复发风险和脑白质病变和无症状脑梗死纵向进展的MRI比较(脑研究): 理论基础、设计和方法学。 国际J卒中2015; 10:452-456。
59. Birns J, Markus H和Kalra L. 血压还原-血管风险: 需要付出代价吗? 卒中2005; 36: 1308-1313。
60. Croall ID, Tozer DJ, Moynihan B, 等人。 小血管疾病患者常规与强化血压控制对脑血流量的影响: Preserve Ran为主的临床试验。 Jama Neurol 2018; 75: 720-727。
61. Croall Id, Lohner V, Moynihan B, 等人。 DTI在多中心研究中评价脑小血管疾病(SVD)的白质微结构。 Clin Sci (Lond) 2017; 131: 1361-1373。
62. 史密斯EE和马库斯HS。 改变脑部小血管疾病病程的新治疗方法。 中风2020; 51: 38-46。
63. 沙阿·NS, 维达尔·JS, 马萨基·K, 等人。 中年血液活性、血浆B-淀粉样蛋白和阿尔茨海默病风险: 檀香山亚洲老化研究。 高血压2012; 59: 780-786。
64. Maestrini I, Altieri M, Di Clemente L, et al. 小剂量阿司匹林与安慰剂治疗无症状脑梗死的纵向研究: 沉默研究。 中风Res治疗2018; 2018年: 7532403。
65. Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, et al. 磷酸二酯酶抑制剂西洛他唑可以预防日本II型糖尿病患者无症状性脑梗死的发生。 糖尿病2002年; 45: 188-194。
66. SPS3调查员, Benavente OR, Hart RG等人。 阿司匹林加用氯吡格雷对近期腔隙性脑卒中患者的影响。 N Engl J Med 2012; 367: 817-825。
67. 皮尔斯·拉, 麦克卢尔·拉, 安德森·DC等人。 长期降压和双重抗血小板治疗对近期腔隙性卒中患者认知功能的影响: 来自SPS3随机试验的二次分析。 2014年柳叶刀神经; 13:1177-1185。
68. Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, 等人。 腔隙性卒中二级预防中抗血小板治疗的疗效: 随机试验的集合分析。 中风2015; 46: 1014-1023。
69. 陈X, 邹J, 徐Y, 序贯前列腺素E1治疗脑部小血管疾病的有效性和安全性。 EUR Stroke J 2019; 4:809。
70. 韩SW, 宋TJ, Bushnell CD, 等。 西洛他唑降低轻度白质高强度患者的脑动脉搏动: 基于经颅多普勒搏动指数(Eclipse)研究的西洛他唑对急性腔隙性脑梗死疗效的亚组分析。 2014年脑血管疾病调查; 38: 197-203。
71. 布莱尔·GW, 阿普尔顿JP, 弗莱厄蒂·K, 等人。 耐受性, CIL-Ostazol和单硝酸异山梨酯单独和联合应用对腔隙性缺血性脑卒中患者的安全性和中间药理作用: 腔隙性干预-1(LACI-1)试验, 一项随机临床试验。 eClinicalMed 2019; 11:34-43。
72. 徐彦彦, 宗L-X, 张C-Q, 等。 小脑卒中患者脑白质高强度与卒中结局和抗血小板治疗的关系。 Ann Transl Med 2020; 8:331-331。
73. 麦克奇森C、布莱尔GW、阿普尔顿JP等人 西洛他唑用于脑卒中二级预防

- 认知功能衰退：系统评价和荟萃分析。 中风2020； 51： 2374-2385。
74. Kim BJ, Kwon Su, Kim Y-H, 等人。 小血管病变白质病变体积变化与抗血小板治疗： 毕加索研究的定量分析（摘要 TP512）。 中风2019； 50:ATP512-ATP512。
75. Kim BJ, Kwon Su, Park JH, et al. 西洛他唑与阿司匹林在缺血性卒中高危脑出血患者中的比较： 毕加索试验的亚组分析。 中风2020； 51： 931-937。
76. 麦克尼尔JJ, 沃尔夫R, 伍兹RL, 等人。 阿司匹林对健康老年人心血管事件和出血的影响。 N Engl J Med 2018； 379： 1509-1518。
77. 麦克尼尔JJ, 伍兹RL, 纳尔逊先生, 等人 阿司匹林对健康老年人无失能生存的影响。 N Engl J Med 2018； 379： 1499-1508。
78. 麦克尼尔JJ, 尼尔森先生, 伍兹RL, 等人。 阿司匹林对健康老年人全因死亡率的影响。 N Engl J Med 2018； 379： 1519-1528。
79. 霍尔科姆·A、阿曼·E、埃斯佩兰·马等人。 长期服用阿司匹林与脑白质病变总量：来自女性健康倡议记忆研究和磁共振成像研究的结果。 2017年J卒中脑血管疾病； 26： 2128-2136。
80. Han HJ, Kim BC, Youn Yc, et al. 西洛他唑与阿司匹林对脑小血管病变脑白质体积变化的比较研究：多中心随机对照试验方案。 Dement Neurocogn Disord 2019； 18:138-148。
81. Reid CM, Storey E, Wong Ty, et al. 阿司匹林预防老年人认知功能减退：神经血管成像研究（ENVISION）的原理和设计。 BMC Neurol 2012； 12： 3。
82. 沃德·萨, 斯托里·E, 伍兹·RL, 等人。 阿司匹林对睡眠呼吸暂停的神经认知结果、放射学和视网膜效应的研究——睡眠呼吸暂停ASA研究的原理和方法。 2018年Clin审判； 64： 101-111。
83. Wardlaw J, Bath PMW, Doubal F, et al. 方案：腔隙性介入试验2（LACI-2）。 两种重新使用的许可药物预防脑部小血管疾病进展的试验。 EUR Stroke J 2020； 5:297-308。
84. Saito S, Kojima S, Oishi N, et al. 西洛他唑治疗轻度认知障碍患者的多中心、随机、安慰剂对照试验：COMCID研究方案。 阿尔茨海默氏痴呆症（纽约, NY）2016年； 2:250-257。
85. 校际中风工作组。 国家中风临床指南。 号报告。 第5版。 伦敦：作者, 2016年。
86. Kernan Wn, Ovbiagele B, Black HR等人。 脑卒中和短暂性脑缺血发作患者的脑卒中预防指南：美国心脏协会/美国中风协会的医疗保健专业人员指南。 中风2014； 45： 2160-2236。
87. Wardlaw JM, Smith C和Dichgans M. 小血管疾病：机制和临床意义。 《柳叶刀神经》2019； 18:684-696。
88. 莫VC、林WW、范YH等。 他汀类药物对脑白质病变进展的影响：ROCAS（脑动脉狭窄消退）研究的结果分析。 J Neurol 2009； 256： 750-757。
89. Fu JH, Mok V, Lam W, et al. 他汀类药物对亚临床脑梗死进展的影响。 脑血管委员会DIS2010年； 30： 51-56。
90. 郭y, 李y, 刘x, 等人。 评估他汀类药物对75岁人群脑小血管病变进展的有效性。 BMC Geriatr 2020； 20： 1-13。
91. 纪东, 赵英, 王杰, 等。 小剂量他汀类药物和载脂蛋白E基因型对老年高血压患者脑小血管病变的影响：随机临床试验亚组分析。 J am Med Direct Assoc 2018； 19:995-1002. E1004。
92. 张君, 刘恩, 杨超, 瑞舒伐他汀联合尼莫地平治疗脑小血管病变所致轻度视力损害的疗效观察。 Panminerva Medica 2019； 61： 439-443。
93. Ten Dam VH, Van den Heuvel DM, Van Buchem Ma, et al. 普伐他汀对脑梗死和白质病变的影响。 神经病学2005； 64： 1807-1809。
94. Ramanan VK, Przybelski SA, Graff-Radford J 等人 他汀类药物与脑健康：老年阿尔茨海默病和脑血管疾病生物标志物。 J阿尔茨海默氏症DIS 2018； 65： 1345-1352。
95. Gyanwali b, Shaik Ma, Tan By等人。 亚洲记忆门诊人群中脑小血管疾病标志物发生和进展的危险因素和临床相关性。 J阿尔茨海默氏症DIS2019； 67： 1209-1219。
96. 万x, 王w, 刘杰, 等人。 从样本大小、中位数、范围和/或四分位数范围估计样本均值和标准差。 BMC Med Res Methodol 2014； 14： 1-13。
97. 阿普尔顿JP, Scutt P, Sprigg N, et al. 高胆固醇血症和血管性痴呆。 CLIN SCI 2017； 131： 1561-1578。
98. Mortensen MB和Falk E. 他汀类药物在老年人中的一级预防。 J am Coll Cardiol 2018； 71： 85-94。
99. 胆固醇治疗三者合作。 他汀类药物对老年人的有效性和安全性：来自28个随机对照试验的个体参与者数据的Meta分析。 《柳叶刀》2019； 393： 407-415。
100. Gencer B, Marston Na, Im K, et al. 降低老年患者低密度脂蛋白胆固醇的有效性和安全性：随机对照试验的系统回顾和荟萃分析。 柳叶刀2020； 396： 1637-1643。
101. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, 等人。 卒中初级预防指南：美国心脏协会/美国卒中协会为医疗保健专业人员制定的一份国家报告。 中风2014； 45： 3754-3832。
102. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert Ma 等人。 2019年ACC/AHA一级预防指南

- 心血管疾病：执行摘要：美国心脏病学院/美国心脏协会临床实践指南工作队的报告。 发行量2019； 140:E563-E595。
103. 准则审查委员会核准的世卫组织准则。 降低认知能力下降和痴呆的风险：世卫组织指南。 日内瓦：世界卫生组织， [https://www.who.int/mental_health/neurology/Dementia/Guidelines_Risk_Reduction/EN/\(2019\)](https://www.who.int/mental_health/neurology/Dementia/Guidelines_Risk_Reduction/EN/(2019))
104. 兰德曼TR、Thijssen DH、Tuladhar AM等人。 体力活动与脑血管疾病的关系：一项九年前瞻性队列研究。 *Int J Stroke* 2021； 16:1747493020984090。
105. 刘-安布罗斯T, 小贝斯特, 戴维斯JC, 等人。 有氧运动与血管性认知障碍：一项随机对照试验。 *神经病学*2016； 87: 2082-2090。
106. 徐CL, 贝斯特JR, 戴维斯JC, 等人。 有氧运动促进血管性认知障碍老年人的执行功能, 并影响功能性神经活动。 *BR J体育医学*2018； 52: 184-191。
107. 黄阿, 麦美基, 林立伟, 等人。 有氧舞蹈对患有脑血管疾病的老年人认知和身体功能及情绪的影响：节录的第二次出版物。 *香港医学J* 2020； 26补编6:38-41。
108. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, 等人。 体力活动阻止认知障碍和血管性痴呆的进展：LADIS (脑白质疏松和残疾) 研究的结果。 *中风*2012； 43: 3331-3335。
109. Frederiksen KS, Verdelho A, Madureira S, et al. 老年人的体育活动与改善执行功能和处理速度有关：LADIS研究。 2015年国际老年精神病学； 30: 744-750。
110. 唐y, 邢y, 朱Z, 等。 7周认知训练对血管性认知障碍无痴呆患者的影响 (COG-疫苗研究)：一项随机对照试验。 *阿尔茨海默氏痴呆症*2019； 15:605-614。
111. 鲍曼GL, 西尔伯特LC, 道奇HH, 等人。 海洋n-3多不饱和脂肪酸预防老年脑血管疾病和炎症的随机试验 (PUFA试验)：原理、设计和基线结果。 *营养素*2019； 11:735。
112. 王杰, 刘珊, 赵丙, 等。 曲唑酮对动脉硬化性脑血管疾病伴慢性失眠患者睡眠质量和认知功能的影响。 *前线精神病学*2020； 11:620。
113. Stuckenschneider T, 桑德斯ML, Devenney Ke, 等人。 神经运动：12个月的运动对轻度认知障碍认知的影响——一项多中心随机对照试验。 *前老化神经科学*2020； 12:621947。
114. 文卡特拉曼VK, 桑德森A, 考克斯KL, 等人。 24个月的体育活动计划对有阿尔茨海默病风险的老年人 大脑变化的影响：AIBL 积极试验。 *Neurobiol老化*2020； 89: 132-141。
115. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A等人。 一项为期2年的饮食、运动、认知训练和血管风险监测与控制的多领域干预, 以防止高危老年人认知功能下降 (FINGER)：一项随机对照试验。 2015年柳叶刀； 385: 2255-2263。
116. Teuschl Y, Ihle-Hansen H, Matz K等人。 脑卒中后认知功能减退的多领域干预——一项汇集的患者水平数据分析。 *EUR J Neurol* 2018； 25: 1182-1188。
117. Verdelho A, Madureira S, Correia M, et al. 运动对血管性认知障碍 (AFIVASC) 的影响：一项随机对照试验的研究方案。 2019年审判； 20:114。
118. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, et al. 运动者无症状脑梗死的发病率较低：北曼哈顿研究。 *神经病学* 2011； 76: 2112-2118。
119. Moniruzzaman M, Kadota A, Segawa H, et al. 日本男性脑小血管疾病与阶梯计数的关系。 *中风*2020； 51: 3584-3591。
120. 英语C, 麦克唐纳-维克斯L, 帕特森A, 等人。 饮食在二级脑卒中预防中的作用。 *柳叶刀神经*2021； 20:150-160。
121. Mart, -Carvajal AJ, Sola'i, Lathyris D, 等人。 降低同型半胱氨酸干预预防心血管事件。 *科克伦数据库系统*2017年版； 8:CD006612。
122. Al-Khudairy L, Flowers N, Heelhouse R, et al. 补充维生素C用于心血管疾病的一级预防。 *科克伦数据库系统*2017年版； 3:CD011114。
123. Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid As, 等人。 欧米茄-6脂肪用于心血管疾病的一级和二级预防。 *科克伦数据库系统*2018年版； 7:CD011094。
124. Gons Ra, Van Norden AG, De Laat KF等人。 吸烟与脑白质显微结构完整性降低有关。 *大脑*2011； 134: 2116-2124。
125. Madsen Ks, Kahler P, Kahler Lka等人。 二甲双胍第二代或第三代磺酰脲联合治疗成人2型糖尿病。 *科克伦数据库系统*2019年版； 2019年:CD012368。
126. 劳纳LJ, 米勒Me, 威廉森JD, 等人。 强化降糖对2型糖尿病患者脑结构和功能的影响 (ACCORD MIND)：一项随机开放标记子研究。 2011年柳叶刀神经； 10:969-977。
127. 王D-Q, 王丽, 魏M-M, 等。 2型糖尿病与白质高强度关系的系统评价。 *前内分泌*2020； 11:595962。
128. 范·阿格特马尔·米姆, 霍本·A, 德威特·V, 等人。 糖尿病前期与结构性大脑缺陷有关：马斯特里赫特研究。 2018年糖尿病护理； 41: 2535-2543。
129. 格罗尼维德·恩, 莫内蒂·C, 海宁·R, 等人。 血管性认知障碍患者的临床表型

- 患有2型糖尿病。J阿尔茨海默氏症DIS 2019; 68: 311-322。
130. 施耐德ALC, 塞尔文E, 夏雷特AR, 等人。糖尿病, 糖尿病前期, 脑体积和亚临床脑血管病MRI: 动脉粥样硬化风险社区神经认知研究 (ARIC-NCS)。糖尿病护理2017; 40: 1514-1521。
131. 雷茨C, 古兹曼VA, Narkhede A, 等人。多民族老年人群中血糖异常与脑结构改变的关系。J am Geriatr Soc 2017; 65: 277-285。
132. 拉菲尔德LM, 考克斯AJ, 弗里德曼BI, 等人。2型糖尿病状态、血糖控制和糖尿病心脏病研究中神经影像学指标之间关系的分析。2016年糖尿病学报; 53: 439-447。
133. 布莱恩RN, 比莱洛M, 达瓦兹科斯C, 等人。糖尿病对大脑结构的影响: 在糖尿病MR成像基线数据中控制心血管风险的作用。放射学2014; 272: 210-216。
134. Tamura Y, Kimbara Y, Yamaoka T等人。老年糖尿病患者白质高强度与认知障碍、功能障碍和高糖白蛋白/糖血红蛋白比值有关。前沿老化神经科学2017; 9:220。
135. Sudre Ch, Smith L, Atkinson D, et al. 心血管危险因素与白质高强度: 南亚人与欧洲人的易感性差异。J am Heart Assoc 2018; 7:E010533。
136. 温斯坦·G, 戴维斯-普鲁德·KL, 康纳·S, 等人。二甲双胍、磺酰脲和胰岛素的使用与脑结构和功能以及痴呆和阿尔茨海默病风险的关系: 来自5个队列的汇集分析。PLOS One 2019; 14:E0212293。
137. 美国糖尿病协会。6. 血糖目标: 糖尿病医疗保健标准-2021。糖尿病护理2021; 44:S73-S84。
138. Hampel H, Mesulam mm, Cuello AC, et al. 阿尔茨海默病病理生理学和诊疗中的胆碱能系统。大脑2018; 141: 1917-1933。
139. 福尔奇J, 布斯克茨O, 埃切托M, 等人。美金刚治疗痴呆的研究进展。J阿尔茨海默斯DIS 2018; 62: 1223-1240。
140. Tohogi H, Abe T, Kimura M, et al. Binswanger血管性痴呆和多种小梗死类型与Alzheimer型痴呆合并脑脊液乙酰胆碱和胆碱。J Neural Transm (维也纳), 1996年; 103: 1211-1220。
141. b Es A, Orgogozo JM, Poncet M, et al. 一项为期24个月的双盲、安慰剂对照的多中心试点研究, 研究尼麦角林每日60毫克对老年高血压伴脑白质疏松患者的疗效和安全性。EUR J Neurol 1999; 6:313-322。
142. Battle CE, Abdul-Rahim Ah, Shenkin SD, et al. 胆碱酯酶抑制剂治疗血管性痴呆和其他血管性认知障碍: 网络荟萃分析。Cochrane Datab Syst Rev 2019; 2019年:CD013306。
143. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. 多奈哌齐治疗皮层下血管性认知障碍
- 损伤: CADASIL随机双盲试验。2008年《柳叶刀神经》; 7:310-318。
144. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. 用于痴呆症的美金刚。Cochrane Datab Syst Rev 2019。DOI:10.1002/14651858.CD003154.pub6。
145. 彭德, 老年神经科CSOG组和CPGFCIOCSVDW组。脑小血管疾病认知功能损害临床实践指南。老年医学2019; 2:64-73。
146. 贾J, 魏C, 梁J, 等。DL-3-正丁基苯酞对皮层下缺血性小血管疾病引起的血管性认知障碍无痴呆患者的影响: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验。2016年阿尔茨海默病; 12:89-99。
147. Demarin V, Kes VB, Trkanjec Z, 等人。银杏叶标准化提取物治疗血管性认知障碍的疗效和安全性: 随机、双盲、安慰剂对照临床试验。神经精神病学DIS治疗2017; 13:483-490。
148. Fioravanti M和Yanagi M. 胞二磷胆碱 (CDP-胆碱) 治疗老年慢性脑疾病相关的认知和行为障碍。Cochrane Datab Syst Rev 2005。DOI:10.1002/14651858.CD000269.PUB3。
149. Cotroneo am, Castagna a, Putignano s, et al. 胞磷胆碱治疗轻度血管性认知障碍的有效性和安全性: IDEALE研究。Clin Interv Aging 2013; 8:131-137。
150. 伯克斯和埃文斯。银杏叶治疗认知障碍和痴呆。Cochrane Datab Syst Rev 2009。DOI:10.1002/14651858.CD003120.PUB3。
151. Tan M-S, Yu J-T, Tan C-C, et al. 银杏叶治疗认知障碍和痴呆的疗效和不良反应: 系统评价和Meta分析。J阿尔茨海默氏症DIS 2015; 43: 589-603。
152. 崔S, 陈N, 杨M, 等。脑活素治疗血管性痴呆。Cochrane Datab Syst Rev 2019; 2019年:CD008900。
153. 郝Z, 刘M, 刘Z, 等人。石杉碱甲治疗血管性痴呆。Cochrane Datab Syst Rev 2009; 2009年:CD007365。
154. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. Artemida试验 (一项随机疗效试验, 12个月的国际双盲Actovegin) 是一项随机对照试验, 旨在评估Actovegin在脑卒中后认知障碍中的疗效。中风2017; 48: 1262-1270。
155. Salvadori e, Poggesi a, Donnini i, et al. 尼莫地平胆碱钠盐治疗脑小血管疾病患者认知障碍的相关性: 随机安慰剂对照试验的研究方案—CONIVAD试验。陈年Clin Exp Res 2020; 32: 449-457。
156. Verdelho A, Biessels GJ, Chabriat H, et al. 认知障碍患者的脑血管病: ESO痴呆症委员会的白皮书。2021年2月7日打印前EUR Stroke J.EPUB。Doi: 10.1177/2396987321994294。

157. Verdelho a, Wardlaw j, Pavlovic a, et al. 脑血管病患者的认知障碍: ESO痴呆症委员会的白皮书。EUR Stroke J 2021; 6:23969873211000258。Doi: 10.1177/23969873211000258。
158. 瑞安·J、斯托里·E、默里·AM等人。阿司匹林对痴呆和认知功能减退影响的随机安慰剂对照试验。神经学2020; 95:E320-E331。
159. Patrono C和Baigent C阿司匹林在心血管疾病一级预防中的作用。纳特牧师心脏药2019; 16:675-686。
160. Mortensen MB和Nordestgaard BG。70-100岁人群中LDL胆固醇升高和心肌梗死和动脉粥样硬化性心血管疾病风险增加: 一项当代一级预防队列。柳叶刀2020; 396: 1644-1652。
161. Brainin M, Feigin VL, Norrving B, 等。卒中和痴呆的全球预防: WSO宣言。柳叶刀神经2020; 19:487-488。
162. 马利克R, Chauhan G, Traylor M, 等人。对52万名受试者的多祖先全基因组关联研究确定了32个与卒中和卒中亚型相关的基因座。NAT Genet 2018; 50: 524-537。
163. 巴斯下午和沃德劳JM 脑小血管疾病的药物治疗和预防: 潜在干预措施的综述。国际J卒中2015; 10:469-478。
164. 查佩尔调频, 德尔卡门巴尔德斯埃尔南德斯M, 马金SD, 等人。轻度卒中后1年以脑白质高强度进展作为中间结局的试验的样本量考虑: 前瞻性队列研究的结果。2017年审判; 18:78。
165. Mok Vc, Lam WW, Chen XY, 等人。他汀类药物治疗无症状性大脑中动脉狭窄: 大脑动脉狭窄的回归研究。2009年脑血管疾病信息系统; 28: 18-25。