

# 脑微出血与血管性认知障碍相关性的研究进展

陈晓, 吕中月, 赵翠, 谢国民

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.002

【中图分类号】 R743;R749.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0224-04

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是脑血管病变及其危险因素导致的临床卒中或亚临床血管性脑损伤,涉及至少一个认知域受损的临床综合征,涵盖了轻度认知障碍到痴呆,也包括合并阿尔茨海默症(AD)等混合性病理所致的不同程度的认知障碍<sup>[1-3]</sup>。伴随着老龄化的加剧,VCI至少占痴呆症的20%,仅次于AD<sup>[4-5]</sup>。随着磁化率加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)的广泛应用,脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)的检出率不断增加。CMBs可作为诊断脑小血管病和VCI的关键影像标志物,并且CMBs的数量、位置与认知障碍的严重程度和类型存在密切的相关性。对CMBs的影像学评估有利于临床早期诊断VCI,并对VCI的严重程度做出更客观且准确的评估,且对该疾病的预防和调整治疗方案起着至关重要的作用<sup>[6-8]</sup>。本文对近年来SWI检测CMBs,以及CMBs与VCI关系进行综述,期望提高临床监测能力,改善患者预后。

## 1 CMBs 的检测

SWI是一种敏感的MRI成像序列,能够有效检测脑组织中的微出血、铁沉积和钙化。SWI序列结合了磁化率效应和相位信息,具有较高的空间分辨

率和敏感性,尤其对于小于3 mm的CMBs具有较好的识别能力。相比传统的T<sub>2</sub>加权成像,SWI能够更清晰地显示CMBs的位置、数量和分布<sup>[9-10]</sup>;此外,利用从SWI相位图像重建的定量敏感性成像(QSM),可以根据SWI相位或敏感性信号的符号将钙化物等抗磁性物质与顺磁性血液产物区分开来。由于CMBs的敏感性远高于周围组织或静脉,QSM可以提供有价值的特征,为脑小血管病变的诊断提供重要依据<sup>[11-12]</sup>。

近年来,深度学习(deep learning, DL)在医学影像分析中取得了显著的进展,特别是卷积神经网络(CNN)。DL模型能够通过学习大量标注数据,自动从医学影像中提取有用的特征,进行CMBs的自动检测与分割。针对SWI序列,研究者们提出了多种DL模型,旨在提高CMBs的检测精度,并且减少临床工作中人工标注的主观性和偏差,为大规模临床数据的分析和研究提供了可靠的工具,推动了个性化医疗和精准治疗的发展。Al-Masni等<sup>[13]</sup>提出了一种全自动两阶段集成DL方法来高效检测CMBs,该方法结合了基于区域的You-Only-Look-Once(YOLO)阶段(用于潜在CMBs候选区域的检测),和三维卷积神经网络(3D-CNN)阶段(用于减少假阳性)。基于区域的YOLO方法在高平面分辨率数据中检测CMBs的总体灵敏度为93.62%,在低平面分辨率数据中检测CMBs的总体灵敏度为78.85%,每个受试者的平均误报数(FPavg)分别为52.18和155.50;3D-CNN进一步通过减少误报,将FPavg降低至高平面分辨率数据的1.42和低平面分辨率数据的1.89。进一步采用两阶段的AI策略,首先利用3D FRST,然后通过CNN模型消除假阳性<sup>[14-15]</sup>。采用两阶段AI策略的CMBs检测系统具有较高的准确率、灵敏度和特异度。此外,该模型在区分不同类型的CMBs

基金项目: 宁波市医学科技计划项目(2019Y02);宁波市医学重点扶持学科(2022-F05);宁波市级医疗卫生品牌学科(PPXK2024-01);宁波市重点研发专项(2023Z196)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(陈晓);宁波市医疗中心李惠利医院(吕中月、赵翠、谢国民)

通信作者: 谢国民,主任医师,教授,硕士生导师。宁波市医学会神经病学分会主任委员,宁波市康复医学会神经康复专业委员会主任委员,浙江省医学会神经病学分会副主任委员,浙江省卒中学会常务理事,浙江省康复医学会常务理事,浙江省癫痫病会理事,中国阿尔茨海默病协会神经认知分会委员。Email: drxie01@qq.com

(如深部、皮层或混合型)方面也表现出色,能够精确识别并区分不同位置的 CMBs<sup>[11]</sup>。QSM 能够更有效地地区分 CMBs 与钙化伪影,减少在 SWI 中常见的伪影,增强出血周围脑组织的对比度,尤其适合识别 CMBs 的细节<sup>[16]</sup>。

Kim 等<sup>[17]</sup>提出了一种基于三维特征融合区域提议网络 (FFRP-Net) 的单阶段 CMBs 检测方法。FFRP-Net 利用 CNN 从 MRI 数据中提取深层特征,并通过区域提议网络 (RPN) 生成潜在的 CMBs 区域,从而优化了检测过程。基于此基础,该团队进一步提出了一种单阶段的三平面集成检测网络 (TPE-Det),该方法通过结合来自 3 种平面(轴向、矢状面、冠状面)的特征,采用集成策略来提升检测性能<sup>[18]</sup>。总的来说, TPE-Det 侧重于通过不同平面的特征融合来增强多视角信息的处理能力;而 FFRP-Net 则侧重于三维特征融合和区域提议网络来优化候选区域的生成和 CMBs 的检测。Chen 等<sup>[19]</sup>开发了一种新的多模态 CMBs 诊断检测与分类框架 (MM-UniCMBs),该框架包括一个轻量级检测模型和一个多模态分类网络。具体而言,团队提出了一种创新的 CMBs 检测网络 (CMBs-YOLO),旨在高效捕捉 SWI 图像中 CMBs 的显著特征。此外,他们还设计了一种创新的语言-视觉结合的分类网络 (CMBs Former),将患者个人信息(如性别、年龄、病史等)与影像数据结合起来,以提升分类精度。大量实验结果表明, MM-Uni CMBs 在 CMBs 分类中的灵敏度达到了 94%,且能够在 5 s 内处理完患者的数据。该框架通过结合影像数据和患者的个人信息,使得诊断流程更符合临床医生的实际诊断思维逻辑,相比现有方法,提供了更高的可解释性和灵活性,且更具临床价值的辅助决策。

总体而言,DL 在 CMBs 检测中已取得了显著进展,但仍存在一些局限性。首先,现有的模型主要依赖于高质量的影像数据,而实际临床中,影像数据质量常常受到不同设备、扫描参数和患者个体差异的影响,这可能导致模型在某些情况下的性能下降。此外,CMBs 通常表现为直径仅为几毫米的微小病灶,如何精确地检测和分割这些微小病变,仍然是一个挑战。其次,尽管多项研究已探讨 CMBs 数量、位置与认知功能的关系,但 VCI 的发生机制复杂,涉及血

管病变、神经炎症、蛋白质沉积等多因素的交互作用,单纯依靠影像数据的 DL 模型,可能难以全面评估这些复杂的病理过程。因此,在未来的研究中可以结合多模态数据(如 MRI 影像、患者的临床病史、血液生物标志物、认知测试结果等)进行综合分析,将有助于提高 CMBs 与 VCI 关系的评估准确性,推动 DL 模型向多维度诊断系统发展。未来,DL 模型有望通过自监督学习和迁移学习等技术减少对标注数据的依赖,提升跨平台适应性和泛化能力。计算力的提升也将解决效率问题,进一步推动 DL 在 CMBs 自动化诊断中的临床应用,为个性化医疗和精准治疗提供支持。

## 2 CMBs 与 VCI 的关系

CMBs 与认知障碍之间的关系复杂,主要通过多种机制相互作用。首先,微血管损伤和白质病变导致局部脑缺血,引发白质损伤,进而影响认知功能,尤其是执行功能和信息处理速度。其次,CMBs 破坏血管结构,导致局部缺血和神经元损伤,进一步损害记忆和注意力等认知能力<sup>[20-22]</sup>。炎症反应和血脑屏障的破坏也是关键机制,血液成分渗入脑组织后激活免疫反应,造成慢性神经炎症和细胞损伤。此外,CMBs 释放的铁导致氧化应激,引发神经毒性,影响认知功能<sup>[23-24]</sup>。最后,CMBs 常与其他血管性病变更共存,共同加剧认知衰退。这些机制相互作用,解释了 CMBs 与认知障碍之间的密切联系,为 VCI 的早期诊断和干预提供了理论基础<sup>[25-26]</sup>。

CMBs 的数量和分布与认知功能损害的严重程度及特定认知领域的受损程度存在显著相关性。有研究发现,CMBs 的数量与执行功能、记忆力、注意力等认知能力的下降呈正相关。此外,有证据支持 CMBs 数量对认知功能的影响具有阈值效应,即当 CMBs 数量超过一定值时,微血管损伤加剧,认知功能损害明显加重。这一阈值的存在进一步提示 CMBs 的数量在预测认知衰退程度中可能具有重要的临床意义。

目前研究发现,仅脑叶型 CMBs 与认知障碍有关。在一项鹿特丹队列研究中表明,严格意义脑叶部位 CMBs 的存在与认知障碍相关<sup>[27]</sup>。另一项探讨脑叶型 CMBs 与老年人执行功能下降之间关系的纵

向研究发现,脑叶型 CMBs 患者在执行功能测试中的表现较差,并且 CMBs $\geq 3$  个的患者执行功能的下降更为明显<sup>[28]</sup>。Chung 等<sup>[29]</sup>研究检测了特定认知领域与 CMBs 位置之间的关系,结果表明严格的脑叶 CMBs (非深部或幕下)与简易智力状态检查量表 (MMSE) 和视觉空间执行功能 (Rey-Osterrieth 复杂图形测验和画钟试验) 相关。纵向研究也表明,位于颞叶 CMBs 对认知功能 (记忆、执行功能和整体认知功能) 的影响显著<sup>[30]</sup>。

近年来,有研究发现位于脑深部或者混合部位 CMBs 与认知障碍相关。一项基于社区的纵向队列研究结果表明,位于脑白质 CMBs 与执行功能和信息处理速度的下降密切相关,与基底节区 CMBs 与记忆力衰退也显著相关,并且与 MMSE 评分下降速度相关<sup>[31]</sup>。此外,Tuscany study 研究进一步表明,基底节区 CMBs 的数量与认知衰退的速度呈正相关,特别是当 CMBs $\geq 4$  个时,患者在 2 年内 MMSE 评分的下降更加显著<sup>[32]</sup>。研究发现,位于深部 CMBs 的患者 MMSE 评分更低<sup>[33]</sup>。Qiu 等<sup>[34]</sup>研究也表明,CMBs 位于深层 (基底节、丘脑和幕下) 的患者认知功能更差。另一项纵向研究表明,脑内多发混合部位 CMBs (深部和脑叶部位) 与认知障碍风险增加相关<sup>[35]</sup>。一项队列研究表明,深部或混合型 CMBs 患者的 MMSE 得分较低,连线测验 B (trail making test B) 完成时间延长,记忆回忆测试得分低,斯特鲁普测验 (stroop test) 中错误数增加。研究还表明,丘脑皮质连接性的破坏在深部或混合型 CMBs 与认知功能障碍之间起到了中介作用<sup>[36]</sup>。

对于引起认知功能下降的 CMBs 数量阈值目前并无明确定论,并且不同位置 CMBs 与认知障碍受损程度之间相关性有些不一致,有待深入研究。

### 3 评价与展望

DL 技术,特别是 CNN 等先进算法的快速发展,能够通过自动化分析 SWI 图像,精准地识别和定量 CMBs,无论其大小、形态或位置。这种技术不仅提高了 CMBs 的检测灵敏度,还显著缩短了诊断时间,减轻了临床医生的工作负担。此外,DL 模型能够处理大量的影像数据并从中提取复杂的空间和结构特征,通过分析 CMBs 的数量、分布和累积情况,能准

确评估其对认知功能的影响,辅助医生判断患者是否存在 VCI 的风险。这种基于影像的精准评估,结合患者的临床症状和认知测试结果,有助于临床医生早期识别 VCI,进而采取针对性的干预措施,延缓病情发展。

CMBs 是 VCI 的关键生物标志物之一,其在 SWI 序列中的高敏感性使得 DL 模型能够有效地识别并量化这些微小的血管病变。大量的研究表明,CMBs 的出现与 VCI 之间存在密切关系,且随着 CMBs 数量的增加,患者的认知功能受损更严重。因此,早期、准确地检测 CMBs,并评估其对认知功能的潜在影响,对于 VCI 的早期诊断和干预具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] VAN DER FLIER W M, SKOOG I, SCHNEIDER J A, et al. Vascular cognitive impairment[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18003.
- [2] GRAFF-RADFORD J. Vascular cognitive impairment[J]. Continuum (Minneapolis), 2019, 25(1): 147-164.
- [3] LEE D H, LEE E C, PARK S W, et al. Pathogenesis of cerebral small vessel disease: Role of the glymphatic system dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8752.
- [4] WANG R, LIU N, TAO Y Y, et al. The application of rs-fMRI in vascular cognitive impairment[J]. Front Neurol, 2020, 11: 951.
- [5] TOYAMA K, SPIN J M, MOGI M, et al. Therapeutic perspective on vascular cognitive impairment[J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104266.
- [6] YAN N, ZHANG J J. The emerging roles of ferroptosis in vascular cognitive impairment[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 811.
- [7] BARBAY M, TAILLIA H, NEDELEC-CICERI C, et al. Vascular cognitive impairment: Advances and trends[J]. Rev Neurol (Paris), 2017, 173(7/8): 473-480.
- [8] DICHGANS M, LEYS D. Vascular cognitive impairment[J]. Circ Res, 2017, 120(3): 573-591.
- [9] KO J S, CHOI Y, JEONG E S, et al. Automated quantification of cerebral microbleeds in susceptibility-weighted MRI: Association with vascular risk factors, white matter hyperintensity burden, and cognitive function[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2024: ajnr.A8552.
- [10] HALLER S, VERNOOIJ M W, KUIJER J P A, et al. Cerebral microbleeds: Imaging and clinical significance[J]. Radiology, 2018, 287(1): 11-28.
- [11] LUO Y, GAO K, FAWAZ M, et al. Automatic detection of cerebral microbleeds using susceptibility weighted imaging and artificial intelligence[J]. Quant Imaging Med Surg, 2024, 14(3): 2640-2654.
- [12] KANG C, MEHTA P, CHANG Y S, et al. Enhanced reader confidence and differentiation of calcification from cerebral microbleed diagnosis using QSM relative to SWI[J]. Clin Neuroradiol, 2024.[2025-01-25].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39690177/>.
- [13] AL-MASNI M A, KIM W R, KIM E Y, et al. Automated detection of cerebral microbleeds in MR images: A two-stage deep learning approach[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102464.
- [14] LIU S F, UTRAIINEN D, CHAI C, et al. Cerebral microbleed detection using Susceptibility Weighted Imaging and deep learning[J]. *Neuroimage*, 2019, 198: 271-282.
- [15] CHEN Y C, VILLANUEVA-MEYER J E, MORRISON M A, et al. Toward automatic detection of radiation-induced cerebral microbleeds using a 3D deep residual network[J]. *J Digit Imaging*, 2019, 32(5): 766-772.
- [16] XIA P, HUI E S, CHUA B J, et al. Deep-learning-based MRI microbleeds detection for cerebral small vessel disease on quantitative susceptibility mapping[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024, 60(3): 1165-1175.
- [17] KIM J H, AL-MASNI M A, LEE H J, et al. A single-stage detector of cerebral microbleeds using 3D feature fused region proposal network (FFRP-Net)[C]//2022 IEEE 4th International Conference on Artificial Intelligence Circuits and Systems (AICAS), Korea:Republic of IEEE, 2022: 1-4.
- [18] LEE H, KIM J H, LEE S, et al. Detection of cerebral microbleeds in MR images using a single-stage triplanar ensemble detection network (TPE-det)[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(1): 272-283.
- [19] CHEN C, ZHAO L L, LANG Q, et al. A novel detection and classification framework for diagnosing of cerebral microbleeds using transformer and language[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2024, 11(10): 993.
- [20] CLARK J F, LOFTSPRING M, WURSTER W L, et al. Bilirubin oxidation products, oxidative stress, and intracerebral hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 105: 7-12.
- [21] DESHPANDE T, HANNOCKS M J, KAPUPARA K, et al. Microglial activation without peripheral immune cell infiltration characterises mouse and human cerebral small vessel disease[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2024, 50(6): e13015.
- [22] PUY L, BARUS R, PASI M, et al. Distinct neuroinflammatory patterns between cerebral microbleeds and microinfarcts in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, 11(12): 3328-3332.
- [23] ZHANG Y, KHAN S, LIU Y, et al. Oxidative stress following intracerebral hemorrhage: From molecular mechanisms to therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 847246.
- [24] HAN S, CHEN Q, ZHU Q, et al. Circulating inflammatory cytokines and the risk of cerebral small vessel disease: A bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2025, 34(1): 108163.
- [25] DEL BRUTTO O H, MERA R M, GILLMAN J, et al. Calcifications in the carotid siphon correlate with silent cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults: A population-based study in rural Ecuador[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(9): 1063-1067.
- [26] HAYDEN M R. Cerebral microbleeds associate with brain endothelial cell activation-dysfunction and blood-brain barrier dysfunction/disruption with increased risk of hemorrhagic and ischemic stroke [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(7): 1463.
- [27] POELS M F, IKRAM M A, VAN DER LUGT A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: The Rotterdam Scan Study[J]. *Neurology*, 2012, 78(5): 326-333.
- [28] MEIER I B, GU Y A, GUZAMAN V A, et al. Lobar microbleeds are associated with a decline in executive functioning in older adults [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(5): 377-383.
- [29] CHUNG C P, CHOU K H, CHEN W T, et al. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2016, 47(10): 2497-2502.
- [30] LI L, WU D H, LI H Q, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline: A longitudinal study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75(2): 571-579.
- [31] DING J, SIGURDSSON S, JÓNSSON P V, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community[J]. *Neurology*, 2017, 88(22): 2089-2097.
- [32] VALENTI R, DEL BENE A, POGGESIA, et al. Cerebral microbleeds in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease: The Vascular Mild Cognitive Impairment (VMCI)-Tuscany study [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368: 195-202.
- [33] POLYAKOVA T A, LEVIN O S. Cerebral microbleeds in cerebrovascular and neurodegenerative diseases with cognitive impairment[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2016, 116(6): 19-27.
- [34] QIU C, COTCH M F, SIGURDSSON S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: The AGES-Reykjavik study[J]. *Neurology*, 2010, 75(24): 2221-2228.
- [35] MIWA K R, TANAKA M, OKAZAKI S, et al. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors[J]. *Neurology*, 2014, 83(7): 646-653.
- [36] WANG Y Z, JIANG Y F, SUO C, et al. Deep/mixed cerebral microbleeds are associated with cognitive dysfunction through thalamocortical connectivity disruption: The Taizhou Imaging Study[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101749.

收稿日期:2025-02-10

(本文编辑:孙海儿)