

原发性高血压患者血压变异性及危险因素与缺血性脑白质疏松症的关系

朱元昭, 张 岑, 向玉鸾, 杨竣云, 胡乃青, 罗 娇, 李利华*

大理大学第一附属医院老年病科, 云南 大理

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月26日

摘 要

目的: 探寻原发性高血压患者血压变异性及危险因素与缺血性脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA)的关系。方法: 以202例原发性高血压病人作为研究对象, 按照病人的脑部磁共振检查分为未合并缺血性脑白质疏松症组(无LA组) 94例和合并缺血性脑白质疏松症组(LA组) 108例。合并缺血性脑白质疏松组按照Fazekas的标准进一步分为轻度LA组61例、中重度LA组47例。多因素logistic回归分析比较血压资料及危险因素与各组缺血性LA的关系。结果: 无LA组与轻度LA组、中重度LA组的年龄、肾功能不全史、饮酒史、白天收缩压变异系数差异均有统计学意义($P < 0.017$)。轻度LA组与中重度LA组的年龄、饮酒史差异有统计学意义($P < 0.017$)。年龄、肾功能不全史、饮酒史、白天收缩压变异系数与LA的疾病程度呈正相关($P < 0.05$), 且均是轻度LA、中重度LA的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: 缺血性LA的发生及严重程度与年龄、肾功能不全、饮酒、白天收缩压变异性关系密切。高血压病的治疗应在控制平均血压的同时, 通过预防及控制肾功能不全、酒精依赖、血压变异性等综合干预, 预防缺血性LA的发生及发展。

关键词

脑白质疏松症, 原发性高血压, 血压变异性, 动态血压监测

The Relationship between Blood Pressure Variability, Risk Factors and Ischemic Leukoaraiosis in Patients with Primary Hypertension

Yuanzhao Zhu, Cen Zhang, Yuluan Xiang, Junyun Yang, Naiqing Hu, Jiao Luo, Lihua Li*

Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 朱元昭, 张岑, 向玉鸾, 杨竣云, 胡乃青, 罗娇, 李利华. 原发性高血压患者血压变异性及危险因素与缺血性脑白质疏松症的关系[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11569-11577. DOI: 10.12677/acm.2022.12121667

Abstract

Objective: To explore the relationship between blood pressure variability, risk factors and ischemic leukoaraiosis (LA) in patients with primary hypertension. **Methods:** A total of 202 patients with primary hypertension were divided into non-LA group ($n = 94$) and LA group ($n = 108$) according to brain magnetic resonance examination. Patients in LA group were further divided into mild LA group ($n = 61$), moderate-severe LA group ($n = 47$) according to the Fazekas classification. The relationship between blood pressure, risk factors and ischemic leukoaraiosis was analyzed by polytomous logistic regression analysis. **Results:** There were significant differences in age, history of renal insufficiency, history of alcohol consumption, and coefficient of variation of daytime systolic blood pressure between the non-LA group and the mild LA group and moderate-severe LA group ($P < 0.017$). There were significant differences in age and drinking history between mild LA group and moderate-severe LA group ($P < 0.017$). Age, history of renal insufficiency, history of alcohol consumption and coefficient of variation of daytime systolic blood pressure were positively correlated with the degree of LA ($P < 0.05$), and were independent risk factors for mild and moderate-severe LA ($P < 0.05$). **Conclusion:** The incidence and severity of ischemic LA were closely related to age, renal insufficiency, alcohol consumption and the coefficient of variation in daytime blood pressure. The treatment of hypertension should not only control the mean blood pressure, but also prevent and control renal insufficiency, alcohol dependence, blood pressure variability and other comprehensive interventions to prevent the occurrence and development of ischemic LA.

Keywords

Leukoaraiosis, Primary Hypertension, Blood Pressure Variability, Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA)又称为脑白质病变(white matter lesions, WML), 是一种影像学学术语, 指侧脑室旁、半卵圆中心在磁共振 T2 加权及 FLAIR 序列上表现为弥散性高信号[1]。引起 LA 的原因众多, 包括缺血性、免疫性、炎症损伤性等, 当中以缺血性 LA 最常见[2] [3]。大部分缺血性 LA 没有明显的临床表现, 部分可逐渐出现认知功能损害、运动障碍、共济失调、大小便功能失调等, 严重者甚至可进展为痴呆、急性脑卒中[4]等。由于缺血性 LA 并无有效的治疗方法, 那么怎样预防缺血性 LA 的发生、发展日益成为研究焦点[5]。

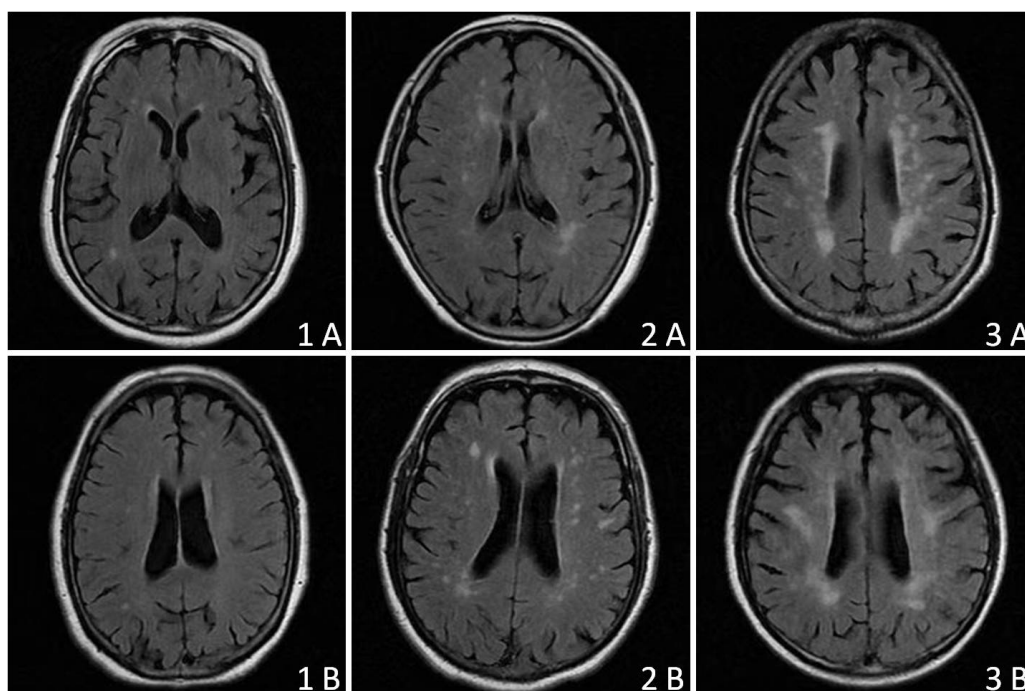
目前, 对于缺血性 LA 的发病机制尚未完全明了, 已报道的有关危险因素主要有年龄增加、高血压病、高血糖、左室舒张功能失调、高同型半胱氨酸血症、颈动脉内膜增厚、慢性肾脏病、代谢综合征、吸烟、饮酒等[5]-[10]。其中高血压病是最为重要的危险因素之一[9]。近年来的研究已显示, 原发性高血压患者的血压变异性可独立于血压参数之外, 与靶器官损害有密切关系[10], 但目前其与缺血性 LA 的关

系尚不十分清楚。因此,本次研究选择了我院的原发性高血压病人,并完善颅脑磁共振检查及动态血压,以研究原发性高血压患者血压变异性与缺血性 LA 之间的关系。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

以 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在我院诊断的原发性高血压病人作为研究对象,并按照病人的脑部磁共振检查分为未合并缺血性 LA 组 94 例和合并缺血性 LA 组 108 例。合并缺血性 LA 组根据 Fazekas 等[11]的标准进一步分为轻度 LA 组(局灶性病变) 61 例;中度 LA 组(斑片状病变) 34 例;重度 LA 组(弥漫融合性病变) 13 例(图 1)。因重度 LA 组人数较少,故将重度 LA 组与中度 LA 组合并为中重度 LA 组 47 例。纳入标准: 1) 高血压病达到《中国高血压防治指南 2018 修订版》[12]的诊断标准; 2) LA 达到中国脑小血管病诊治指南 2020 [13]提出的诊断标准。排除标准: 1) 继发性高血压、高血压危象; 2) 非血管因素[如免疫性、炎症性、代谢性、遗传因素、感染性、脑创伤、放射性、中毒性、恶性肿瘤及其他原因]导致的 LA; 3) 合并其他神经系统疾病,如慢性硬膜下血肿、多发性硬化、神经变性病、蛛网膜下腔出血、脑卒中、癫痫、脑积水、放射性脑病、颅脑创伤病史等; 4) 吸毒史; 5) 怀孕或哺乳期妇女; 6) 临床资料不足或无法配合。入组患者及亲属均对此研究完全知情并同时签署知情同意书。



注: 1A、1B: 轻度 LA; 2A、2B: 中度 LA; 3A、3B: 重度 LA

Figure 1. Classification of leukoaraiosis (LA)

图 1. 脑白质疏松症(LA)分级

2.2. 方法

2.2.1. 24 h 动态血压检测方法

所有病人于上午 08 点 00 分佩戴动态血压测量仪,佩戴时间为 24 h,佩戴部位为非惯用手的上臂,设置 06 点 00 分~22 点 00 分为白天,测量间隔时间为每次 20 分钟;22 点 00 分~次日 06 点 00 分为夜晚,

测量间隔时间为每次 30 分钟, 保证在佩戴过程中病人可以保持正常的生活状态。记录各时段(24 小时、白天、夜间)收缩压、舒张压的平均值及标准差。血压变异性以血压变异系数(coefficient of variation, CV)来表示。CV = 各时段血压标准差/各时段平均血压 × 100%。

2.2.2. 血管危险因素收集

主要收集肾功能不全史、高尿酸血症史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、高脂血症史、体重指数(body mass index, BMI)。BMI = 体重(kg)/身高(m²)。

2.2.3. 影像学检查方法

通过 MRI 检查对颅脑进行扫描, 扫描的区域覆盖颅底到颅顶, 从足侧到头侧的方向进行扫描, 由影像科专职人员负责阅片、审片。

2.3. 统计学处理

数据全部录入 SPSS26.0 软件进行统计学处理, 以 S-W 方法进行正态性检验, 计量资料服从正态分布且方差齐性按照均数±标准差($\bar{X} \pm S$)列出, 计量资料不服从正态分布或方差不齐按照中位数表示; 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 采用多因素 logistic 回归分析 LA 与动态血压资料及危险因素的关系, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组病人的临床资料对比

将各组病人的性别、肾功能不全史、高尿酸血症史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、高脂血症史、年龄、BMI 进行对比, 其中肾功能不全史、饮酒史、年龄差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

Table 1. Comparison of clinical data of each group
表 1. 各组临床资料比较

项目	无 LA (n = 94)	轻度 LA (n = 61)	中重度 LA (n = 47)	χ^2/Z	P
性别[例(%)]				2.41	0.300
男	47 (50.0)	29 (47.5)	29 (61.7)		
女	47 (50.0)	32 (52.5)	18 (38.3)		
肾功能不全史[例(%)]	8 (8.5)	14 (23)	15 (31.9)	12.73	0.002
高尿酸血症史[例(%)]	33 (35.1)	22 (36.1)	25 (53.2)	4.74	0.090
糖尿病史[例(%)]	21 (22.3)	11 (18)	13 (27.7)	1.42	0.490
吸烟史[例(%)]	25 (26.6)	25 (41)	12 (25.5)	4.37	0.113
饮酒史[例(%)]	10 (10.6)	16 (26.2)	23 (48.9)	25.20	<0.001
高脂血症史[例(%)]	52 (55.3)	30 (49.2)	21 (44.7)	1.53	0.465
年龄(岁)	69 (59.8, 75)	74 (65, 79.5)	79 (71, 85)	28.41	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.6 (21.8, 26.5)	24.5 (22.3, 27.6)	24.7 (20.6, 27.7)	0.37	0.830

3.2. 各组病人的血压资料对比

将各组病人的各时段(24 小时、白天、夜间)收缩压、舒张压的平均值及变异系数进行对比, 其中白

天收缩压变异系数差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

Table 2. Comparison of blood pressure data in each group
表 2. 各组血压资料比较

项目	无 LA ($n = 94$)	轻度 LA ($n = 61$)	中重度 LA ($n = 47$)	t/Z	P
24 小时收缩压平均值(mmHg)	127.281 ± 14.889	128.11 ± 13.796	126.397 ± 13.956	0.190	0.827
24 小时舒张压平均值(mmHg)	83.60 ± 12.277	82.089 ± 12.129	79.923 ± 11.907	1.447	0.238
白天收缩压平均值(mmHg)	133.089 (117.532, 141.531)	130.687 (117.775, 139.993)	131.193 (118.269, 141.389)	0.335	0.846
白天舒张压平均值(mmHg)	87.848 ± 13.493	83.996 ± 14.716	83.301 ± 13.201	2.308	0.102
夜间收缩压平均值(mmHg)	123.218 (111.697, 134.456)	125.796 (115.111, 136.965)	126.204 (113.678, 136.807)	1.404	0.496
夜间舒张压平均值(mmHg)	80.63 ± 13.304	80.977 ± 13.089	79.739 ± 12.961	0.123	0.885
24 小时收缩压变异系数	6.282 (4.369, 8.889)	7.317 (5.198, 10.149)	6.859 (4.931, 9.854)	4.347	0.114
24 小时舒张压变异系数	6.465 (4.493, 8.964)	7.170 (5.160, 10.209)	7.188 (5.359, 10.454)	5.242	0.073
白天收缩压变异系数	9.610 (8.730, 10.38)	11.078 (10.434, 12.037)	10.152 (9.33, 11.161)	25.243	<0.001
白天舒张压变异系数	9.653 (8.822, 10.384)	9.383 (8.096, 10.145)	9.091 (8.120, 9.820)	5.603	0.061
夜间收缩压变异系数	0.781 (0.538, 1.665)	1.324 (0.674, 2.248)	1.14 (0.602, 1.838)	5.940	0.051
夜间舒张压变异系数	0.974 (0.694, 1.671)	1.370 (0.816, 2.262)	1.198 (0.79, 1.808)	5.728	0.057

3.3. 各组病人的临床资料及血压资料两两对比

将各组病人的年龄、肾功能不全史、饮酒史、白天收缩压变异系数进一步行两两对比, 其中无 LA 组与轻度 LA 组、中重度 LA 组的年龄、肾功能不全史、饮酒史、白天收缩压变异系数差异均有统计学意义($P < 0.017$)。轻度 LA 与中重度 LA 组的年龄、饮酒史差异有统计学意义($P < 0.017$)。详见表 3。

Table 3. Comparison of clinical data and blood pressure data of each group in pairs
表 3. 各组临床资料及血压资料两两对比

项目	无 LA-轻度 LA (P)	轻度 LA-中重度 LA (P)	无 LA-中重度 LA (P)
年龄	0.007	0.010	<0.001
肾功能不全史	0.012	0.297	<0.001
饮酒史	0.011	0.015	<0.001
白天收缩压变异系数	<0.001	0.067	0.010

3.4. LA 疾病程度与临床资料及血压资料的 Spearman 相关性分析

单因素分析有统计学意义的年龄、肾功能不全史、饮酒史、白天收缩压变异系数纳入 Spearman 相关性分析, 结果显示 LA 疾病程度与年龄、肾功能不全史、饮酒史、白天收缩压变异系数呈正相关。详见表 4。

3.5. 各组临床资料及血压资料多因素 Logistic 回归分析

以无 LA 组为参照组, 以白天收缩压变异系数、年龄、肾功能不全史、饮酒史为协变量, 行多因素

logistic 回归分析。结果显示白天收缩压变异系数、年龄、肾功能不全史、饮酒史均为轻度 LA、中重度 LA 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 5。

Table 4. Spearman correlation analysis of LA disease degree with clinical data and blood pressure data
表 4. LA 疾病程度与临床资料及血压资料的 Spearman 相关性分析

项目	<i>r</i> 值	<i>P</i>
年龄	0.373	<0.001
肾功能不全史	0.251	<0.001
饮酒史	0.346	<0.001
白天收缩压变异系数	0.261	<0.001

Table 5. Logistic regression analysis of clinical data and blood pressure data of LA group
表 5. 各 LA 组临床资料及血压资料多因素 logistic 回归分析

项目	LA 分级	
	轻度 LA ($n = 61$) OR (95% CI), <i>P</i>	中重度 LA ($n = 47$) OR (95% CI), <i>P</i>
白天收缩压变异系数	1.201 (1.048~1.377), 0.008	1.278 (1.081~1.512), 0.004
年龄	1.040 (1.008~1.073), 0.014	1.120 (1.066~1.176), <0.001
肾功能不全史	3.282 (1.184~9.099), 0.022	4.903 (1.609~14.944), 0.005
饮酒史	3.482 (1.373~8.826), 0.009	12.436 (4.442~34.817), <0.001

4. 讨论

大脑白质的供血系统主要分为大脑表面的皮质支及脑深部的中央支，而侧脑室旁和皮质下白质区为两部分供血动脉的吻合区，吻合区血管为终末血管，无丰富的侧支循环，这些血管如发生硬化、狭窄或阻塞则会引起局灶性病变。缺血性 LA 的发病机制目前并不十分清楚，当前主要的观点认为当脑深部白质发生持续的小血管收缩或小动脉硬化时，由于其缺乏丰富的侧支循环，脑白质局部血流灌注压下降，导致髓鞘脱失，从而导致缺血性 LA 的发生[14]。

缺血性 LA 的危险因素众多。本研究发现中重度 LA 组和轻度 LA 组的年龄、饮酒史、肾功能不全史与无 LA 组均有差异，且年龄增长、饮酒史、肾功能不全史与 LA 疾病的严重程度呈正相关。研究表明老龄常伴有动脉硬化，动脉硬化将增加动脉管壁剪切力，使动脉管壁弹性纤维受损和撕裂，从而导致动脉解剖结构改变，动脉压力增高、脑微循环障碍，进而导致脑白质慢性缺血[15]。另外，伴随年龄增长，颅内髓鞘碱性蛋白及卵磷脂日趋下降，进而出现神经纤维髓鞘的脱失[15][16]。酒精作为小分子物质极容易穿过血脑屏障，进入中枢神经系统与髓鞘结合，从而引起髓鞘变性。另外，酒精可导致硫胺素的吸收及转化障碍，而硫胺素作为糖代谢过程中三羧酸循环及磷酸戊糖途径关键酶的重要辅助因子，其缺乏将导致神经细胞线粒体功能及代谢障碍，增加氧化应激及乳酸沉积，从而破坏血脑屏障，诱发炎症反应及神经细胞损伤及变性[7][17]。近期有研究表明长期大量酗酒可引起脑动脉粥样硬化、管腔狭窄，导致颅内微循环障碍[18]。近些年研究发现慢性肾脏病与脑卒中及脑白质疏松症关系密切[8]。分析可能的原因为肾脏与大脑为相似的微循环系统，对血压波动性极为敏感，都容易发生血管壁脂质透明样变[19]。同时，肾功能不全患者常伴有全身炎症、氧化应激、胶质细胞活化、少突胶质细胞丢失、血脑屏障功能障碍、脑灌注不足，最终导致脑白质损害[3][20][21]。本研究提示年龄增长、饮酒、肾功能不全均是 LA 发生、

发展的危险因素,与既往文献报道相一致[8][15][16][22]。

有文献报道高血压是引起缺血性 LA 的一个重要因素[9]。相对于平均血压而言,单位时间内的血压波动情况即血压变异性对靶器官的损害更大[10][23]。血压变异性增加可导致作用于血管壁的剪切力增大,并诱发炎症反应,从而直接引起内皮细胞损伤,造成血管壁脂质沉积,进而引起动脉硬化,同时剪切力的增大也会导致血管平滑肌细胞增生、痉挛,进一步引发血管重塑[24]。目前国际上尚无统一的血压变异性量化指标,主要通过血压绝对差、血压绝对残差、血压标准差、加权标准差、血压变异系数(coefficient of variation, CV)来量化血压变异性[25][26][27][28]。其中血压绝对差仅考虑相邻血压的差值;血压绝对残差计算需要依靠理想血压曲线模型,无法成为临床常用的测量指标;血压标准差、加权标准差均无法避免平均血压的干扰;而 CV 可避免平均血压对血压变异性的影响,且比标准差更为准确。故本研究选择 CV 作为衡量血压变异性的指标。本次对比无 LA 组、轻度 LA 组、中重度 LA 组的血压平均值水平差异无统计学意义;而轻度 LA 组、中重度 LA 组的白天收缩压变异系数与无 LA 组的差异均有统计学意义,且白天收缩压变异系数与 LA 疾病程度呈正相关。通过多因素 logistic 回归分析发现,白天收缩压变异系数为轻度 LA 组、中重度 LA 组的独立危险因素。这也印证了血压变异性对高血压靶器官损伤的预测价值独立于平均血压之外的观点[10][23]。本研究发现相对于其他时间段血压变异性来说,白天血压变异性增大对缺血性 LA 的发生、发展意义更大。推测其可能的原因为原发性高血压患者迷走神经活力降低的同时伴有交感神经活力的相对增强,交感神经张力增高可导致心率增快、血压波动增大,而白天为交感神经占主导地位[29],故出现白天血压变异性增大现象。在高血压的治疗过程中降低平均血压的同时兼顾控制血压变异性同样十分重要[30]。最近的研究表明钙通道阻滞剂(尤其是氨氯地平)和利尿剂的治疗,无论是单药治疗还是联合治疗,都有助于降低血压变异性[31]。另有研究提示培哚普利和氨氯地平可以几乎消除所有增加血压变异性的原因,从而更好的发挥靶器官保护作用[24]。

综上所述,缺血性 LA 的发生、发展为年龄增长、肾功能不全、饮酒、白天收缩压变异性增大等多因素共同作用的结果。其中年龄增长为不可干预因素,而肾功能不全、饮酒、及血压变异性为可控因素。因此,高血压病的治疗应采取多种危险因素联合干预的方法,以期在控制平均血压的同时,通过预防及控制肾功能不全、酒精依赖、血压变异性的综合干预,预防缺血性 LA 的发生及发展。

基金项目

2021 年云南省教育厅科学研究基金项目(2021J0401);大理市 2020 年科技计划项目(2020KGB036)。

参考文献

- [1] Hachinski, V.C., Potter, P. and Merskey, H. (1987) Leuko-Araiosis. *Archives of Neurology*, **44**, 21-23. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520130013009>
- [2] 高阳. 缺血性脑白质病变[J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19(6): 473-476.
- [3] Pantoni, L. (2010) Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *The Lancet Neurology*, **9**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- [4] Tang, X., Jiang, L., Luo, Y., et al. (2021) Leukoaraiosis and Acute Ischemic Stroke. *The European Journal of Neuroscience*, **54**, 6202-6213. <https://doi.org/10.1111/ejn.15406>
- [5] Chen, Y., Wang, X., Guan, L. and Wang, Y. (2021) Role of White Matter Hyperintensities and Related Risk Factors in Vascular Cognitive Impairment: A Review. *Biomolecules*, **11**, Article No. 1102. <https://doi.org/10.3390/biom11081102>
- [6] Mina, Y., Wu, T., Hsieh, H.C., et al. (2021) Association of White Matter Hyperintensities with HIV Status and Vascular Risk Factors. *Neurology*, **96**, e1823-e1834. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011702>
- [7] Nunes, P.T., Kipp, B.T., Reitz, N.L. and Savage, L.M. (2019) Aging with Alcohol-Related Brain Damage: Critical Brain Circuits Associated with Cognitive Dysfunction. *International Review of Neurobiology*, **148**, 101-168. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2019.09.002>

- [8] Miglinas, M., Cesniene, U., Janusaite, M.M. and Vinikovas, A. (2020) Cerebrovascular Disease and Cognition in Chronic Kidney Disease Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **7**, Article 96. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00096>
- [9] Wartolowska, K.A., and Webb, A.J.S. (2021) Midlife Blood Pressure Is Associated with the Severity of White Matter Hyperintensities: Analysis of the UK Biobank Cohort Study. *European Heart Journal*, **42**, 750-757. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa756>
- [10] Mulè, G., Sorce, A., Vario, M.G., Giambrone, M. and Cottone, S. (2021) Should Reduction of Increased Short-Term Blood Pressure Variability Be a Target of Antihypertensive Therapy? *Journal of Clinical Hypertension*, **23**, 1162-1164. <https://doi.org/10.1111/jch.14210>
- [11] Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I. and Zimmerman, R.A. (1987) MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging. *AJR American Journal of Roentgenology*, **149**, 351-356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国老年医学学会高血压分会. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [13] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南 2020 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 807-818.
- [14] 徐旭然, 王小珊, 刘赞华, 徐珊珊. 脑白质疏松症病人血清胱抑素 C、同型半胱氨酸水平及其与病情严重程度的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(14): 2537-2539.
- [15] Blinkouskaya, Y., Caçoilo, A., Gollamudi, T., Jalalian, S. and Weickenmeier, J. (2021) Brain Aging Mechanisms with Mechanical Manifestations. *Mechanisms of Ageing and Development*, **200**, Article ID: 111575. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111575>
- [16] Faizy, T.D., Kumar, D., Brooks, G., et al. (2018) Age-Related Measurements of the Myelin Water Fraction Derived from 3D Multi-Echo GRASE Reflect Myelin Content of the Cerebral White Matter. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 14991. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33112-8>
- [17] Sarraf, P., Motamedi, D., Habibi, A., et al. (2019) Wernicke's Encephalopathy as a Presentation of Severe Thiamine Deficiency after Cardiac Valve Surgery: A Case Report and Narrative Review. *Current Journal of Neurology*, **18**, 85-86. <https://doi.org/10.18502/ijnl.v18i2.1294>
- [18] Ogunmoroti, O., Osibogun, O., McClelland, R.L., et al. (2021) Alcohol Type and Ideal Cardiovascular Health among Adults of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Drug and Alcohol Dependence*, **218**, Article ID: 108358. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108358>
- [19] Vemuri, P., Davey, C., Johansen, K.L., et al. (2021) Chronic Kidney Disease Associated with Worsening White Matter Disease and Ventricular Enlargement. *Journal of Alzheimer's Disease*, **83**, 1729-1740. <https://doi.org/10.3233/JAD-210604>
- [20] De Silva, T.M. and Miller, A.A. (2016) Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy? *Frontiers in Pharmacology*, **7**, Article 61. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00061>
- [21] Li, Q., Yang, Y., Reis, C., et al. (2018) Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplantation*, **27**, 1711-1722. <https://doi.org/10.1177/0963689718795148>
- [22] Mcevoy, L.K., Fennema-Notestine, C., Elman, J.A., et al. (2018) Alcohol Intake and Brain White Matter in Middle Aged Men: Microscopic and Macroscopic Differences. *NeuroImage: Clinical*, **18**, 390-398. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.006>
- [23] Parati, G., Stergiou, G.S., Dolan, E. and Bilo, G. (2018) Blood Pressure Variability: Clinical Relevance and Application. *Journal of Clinical Hypertension*, **20**, 1133-1137. <https://doi.org/10.1111/jch.13304>
- [24] Kochetkov, A.I., Ostroumova, O.D., Borisova, E.V. and Piksina, G.F. (2019) Mechanisms for the Development of Blood Pressure Variability and the Potential of Antihypertensive Drugs in Their Correction. *Kardiologiia*, **59**, 56-65. (In Russian) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n803>
- [25] Bilo, G., Giglio, A., Styczkiewicz, K., et al. (2007) A New Method for Assessing 24-h Blood Pressure Variability after Excluding the Contribution of Nocturnal Blood Pressure Fall. *Journal of Hypertension*, **25**, 2058-2066. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32829c6a60>
- [26] Di Iorio, B., Pota, A., Sirico, M.L., et al. (2012) Blood Pressure Variability and Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 4404-4410. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs328>
- [27] Flythe, J.E. and Brunelli, S.M. (2015) Blood Pressure Variability among Chronic Dialysis Patients: Recent Advances in Knowledge. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **24**, 163-169. <https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000107>

-
- [28] Flythe, J.E., Kunaparaju, S., Dinesh, K., *et al.* (2012) Factors Associated with Intradialytic Systolic Blood Pressure Variability. *American Journal of Kidney Diseases*, **59**, 409-418. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.11.026>
- [29] Madsen, L.B., Rasmussen, J.K., Møller, D.S., Nyvad, O. and Pedersen, E.B. (2008) Heart Rate Variability in White-Coat Hypertension. *Blood Pressure Monitoring*, **13**, 65-71. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e3282f13f5b>
- [30] Kim, B.J., Kwon, S.U., Wajsbrot, D., *et al.* (2018) Relationship of Inter-Individual Blood Pressure Variability and the Risk for Recurrent Stroke. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e009480. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009480>
- [31] De La Sierra, A., Mateu, A., Gorostidi, M., *et al.* (2021) Antihypertensive Therapy and Short-Term Blood Pressure Variability. *Journal of Hypertension*, **39**, 349-355. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002618>