

脑白质病变与内分泌因素的研究进展

杨雅婷¹, 冶学兰²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月14日

摘要

脑白质病变(White matter lesions, WML)发病率高、起病隐匿、易被忽略,也是脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)最常见的一种影像学标志。近年来的研究发现内分泌功能也与脑白质病变的发生密切相关,对脑白质病变的治疗、预后、病因识别等方面具有独特的优势,内分泌功能异常是心脑血管损伤重要且可以干预的危险因素。其中,糖尿病作为脑白质病变的危险因素,其他内分泌因素包括甲状腺功能、雌激素等也可能与脑白质病变有关。本文就脑白质病变与糖尿病、甲状腺激素、雌激素等内分泌因素的联系做一综述,全面总结脑白质病变在内分泌功能方面的研究进展。

关键词

脑白质病变, 内分泌因素, 糖尿病, 甲状腺激素, 雌激素

Research Progress on White Matter Lesions and Endocrine Factors

Yating Yang¹, Xuelan Ye²

¹Department of Postgraduate, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 14th, 2023

Abstract

The incidence rate of leukoencephalopathy is high, its onset is hidden, and it is easy to be ignored. It is also the most common imaging marker of cerebral small vessel disease (CSVD). In recent years, research has found that endocrine function is also closely related to the occurrence of white matter lesions, and has unique advantages in the treatment, prognosis, and etiology identification of white matter lesions. Abnormal endocrine function is an important and interventable risk factor

文章引用: 杨雅婷, 冶学兰. 脑白质病变与内分泌因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9292-9300.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361301

for cardiovascular and cerebrovascular injury. Among them, diabetes is a risk factor for leukoencephalopathy, and other endocrine factors, including thyroid function, estrogen, glucocorticoid receptor polymorphism, may also be related to leukoencephalopathy. This article reviews the relationship between leukoencephalopathy and endocrine factors such as diabetes, thyroid hormone, estrogen, and comprehensively summarizes the research progress of leukoencephalopathy in endocrine.

Keywords

White Matter Lesions, Endocrine Factors, Diabetes, Thyroid Hormone, Estrogen

Copyright © 2023 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. 脑白质病变概述

近年来,随着人口老龄化,国家卫生健康委发布的《中国脑血管疾病报告 2021》显示,中国每年有 200 多万新发的脑血管疾病患者,位居世界第一,且发病率和死亡率仍在持续上升。本病具有高发病率、高死亡率、高致残率和高复发率等特点[1]。由于其“四高”特点是造成人类严重危害健康第一大疾病的原因,其防治研究已成为全球关注的热点。脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)严重威胁着人们的健康,在所有脑血管疾病中发病率大约占 1/5 [2],而脑白质病变(White matter lesions, WML)是 CSVD 的主要类型之一,随着神经影像技术发展,越来越多的研究表明,脑白质病变是缺血性卒中或其他血管性疾病的早期表现,磁共振灌注成像(Perfusion imaging, PWI)能够定量评估脑白质病变的存在,表现为脑白质区域大小不等的异常信号。脑白质病变又被称为脑白质疏松(Leukoaraiosis, LA)或脑白质高信号(White matter hyperintensities, WMH) [3],这个概念于 20 世纪 80 年代由加拿大的神经病学学者 Hachinski 等人[4]首次提出后被多位研究者采用,主要是头部 MRI 提示脑室旁和大脑深部白质斑点状或片状的病变。按照脑白质高信号出现的位置, WML 一般可以进一步划分为两种:脑室旁脑白质病变(Periventricular white matter lesions, PWML)和脑深部脑白质病变(Deep white matter lesions, DWML)。WML 的发病率与年龄密切相关,年龄 ≥ 65 岁人群中约 90% 存在 WMLs [5]。根据最近研究的说法,60~70 岁组的皮质下 WML 发生率为 87%,脑室周围 WML 发生率为 68%;而 80~90 岁组,皮层下 WML 发生率占 100%,脑室周围 WML 发生率占 95% [6]。WML 的病灶在不同的头部磁共振成像(MRI)有差异, T_1 加权像(T_1WI)为低信号,而 T_2 加权像(T_2WI)和液体衰减反转恢复序列(FLAIR)则为高信号[7]。FLAIR 序列可将 WML 与其他腔隙性病灶区分开来,是常用来评估 WML 是否存在以及病变严重程度的成像技术[8]。

WML 容易被人忽视,与其起病隐匿、临床症状不典型有关,所以在临床表现上也有很大的差别。但是,它的损伤程度与其认知、社会情绪、日常生活能力下降等有着密切的关系,有可能会造成头晕、运动障碍、肌张力障碍、情绪改变、性格改变、认知功能障碍或大小便障碍等[9] [10] [11],其对病人的生活质量也可能产生最终的影响。由于脑内神经元之间存在一系列连接网络,调控人体运动与感知,并与语言、视觉、记忆、情感调节等多种神经活动有关,当脑白质受损时,将导致上述神经元间的连接受损,进而影响多种高级神经活动。

WML 作为 CSVD 的一种亚型,其病理特征主要是苍白髓鞘、脱髓鞘、少突胶质细胞凋亡和空泡形成[12]。当前已知的 WML 风险因素包括:年龄、高血压[13] [14],年龄是 WML 发生的一个独立的风险

因子,并且高血压会加剧髓鞘白质的损害。WML的病理生理学包含多种机制,由于动脉粥样硬化的进展、慢性低灌注、血管内皮功能障碍、血脑屏障功能障碍、脑血流降低等导致的脱髓鞘[15]。动脉粥样硬化是脑血管疾病的一个重要病理过程,它的特征是:小动脉中膜平滑肌细胞丢失、内膜纤维透明物质和胶原沉积、弹力层退化、成纤维细胞增生、血管壁增厚、形成微动脉粥样硬化、管腔变窄,进一步导致脑血流量减少和慢性脑灌注不足[16]。脑血流量的减少和慢性灌注不足导致髓鞘脱失、轴索损伤在神经影像学上即显示为脑白质病变。血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)是脑血管的一种特性,神血管单元控制血脑屏障的通透性和脑血流,并维持神经元周围环境[17]。血脑屏障功能障碍导致间质液体运动的改变,进一步导致组织含水量的变化,有研究证明在WML的病理学研究中,WML区域的组织含水量较正常组织含水量增加,表明存在脑水肿、胶质增生和脱髓鞘。脑自动调节是指当脑灌注压力改变时,脑血管调节对脑灌注阻力的能力,让动脉压维持在一定的范围之内,大脑进行自动调节,让脑血流保持不变,超过此调节能力将导致脑血流量减少,损伤脑实质导致WML[18]。内皮功能紊乱在许多心血管疾病的发生发展中起着重要作用,在血管正常功能中起到非常重要的作用,内皮功能障碍时,会进一步破坏其血管壁的结构完整性,从而导致血脑屏障功能障碍、脑血流量减少等[19]。综上所述,WML由多种发病机制所致,且各功能之间相互联系,互为因果共同导致WML发生。

虽然WML越来越得到广泛关注,但是,到现在为止,我们对WML的病因还不是很清楚,目前公认的理论有:缺血与低灌注损伤学说、血脑屏障损伤学说、脑脊液循环障碍学说、淀粉样物质沉积学说、基因多态性学说、内皮受损学说[20][21][22][23]。目前的发病机制与上述因素有关,我们一致认为,这是多种因素共同作用的结果,但这些因素如何相互影响目前尚不清楚。

2. 脑白质病变与内分泌因素的关系

2.1. 糖尿病

糖尿病作为一种常见的代谢性疾病,其发病率呈逐年上升趋势,是继肿瘤和心血管疾病后的又一重要的慢性非感染性疾病。一般与胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗或其他因素分泌不足有关等因素有关[24],如果人体长期处于高血糖状态,就会对心脏、大脑、眼睛、肾脏等多个靶器官造成损伤[25],导致心脑血管疾病、失明、肾功能衰竭等相关并发症的发生[26]。其中,糖尿病的一个重要并发症就是血管病变(大血管和小血管病变),在大脑中会表现为脑大、小血管病,这不仅会给患者带来巨大的精神压力和经济压力,而且还会危害到人们的身心健康,严重者甚至会威胁到生命。因此,糖尿病在CSVD的发病中起着关键作用。目前,许多研究表明,与正常人群相比,糖尿病患者出现白质变性的几率更高,而糖尿病也被认为是导致缺血性脑卒中的一个危险因素[27]。根据近期的研究也表明,糖尿病同样也能增加卒中的风险[28]。当前,糖尿病已经成为了一个全球性的公共卫生健康问题。怎样才能对糖尿病进行有效的治疗,并延缓并发症的发生,从而在很大程度上改善患者的生活质量。已经成为医学亟待解决的重要课题。

糖尿病与脑白质病变的联系

有研究结果显示,糖调节受损与脑小血管病患者WMH发生及损害严重程度呈正相关,糖调节受损为脑小血管病患者WMH的独立危险因素,这表明糖调节受损可能参与WMH的发生、发展过程[29]。其机制可能为:糖调控障碍与糖尿病的代谢紊乱特征有着共同特点,可能会导致血管病变和神经病变,长期血糖受损状态造成血管内皮细胞损伤,由此引起血管病变的发生与加重,并引起血液流变学与抗凝纤溶系统的紊乱[30]。同时,糖代谢异常还可引起血液黏稠度增加,组织缺血缺氧,舒张血管内皮因子一氧化氮释放减少,血管痉挛,使颅内血流下降,加重WMH进展[31]。重度WMH患者存在基础性血脑屏障破坏、血管内皮损伤等神经血管病变,糖调节受损通过上述机制可加剧重度WMH患者血管病变和

神经病变。但糖调节受损为糖尿病前期, 对神经血管损伤的严重程度并不及糖尿病。所以, 其造成神经血管病变的作用在轻度及中度患者表现并不明显。

血糖调节受损是一种处于正常糖代谢和糖尿病之间的中间代谢状态, 是引起糖代谢异常的一个主要原因, 尽管未符合临床糖尿病的诊断标准, 但已具备了糖尿病的典型特征。血糖升高对于全身小动脉具有破坏作用, 其病理改变可能为动脉粥样硬化和血管基底膜增厚, 在引起脑小动脉病变同时, 也可以累及肾小动脉、肠系膜小动脉等。相较于正常血糖者, 有高血糖的血管性疾病患者会有更严重的情况, 而且在发病后, 神经功能的恢复也会更加缓慢。心脑血管事件发生更高[32]。故糖尿病不仅是脑血管病的危险因素, 同时也是 WML 的危险因素。大脑和视网膜动脉的血管结构十分相似, 因而血脑屏障在结构和功能上与血-视网膜屏障相似[33]。糖尿病患者血-视网膜屏障的破坏是由于其视网膜血管壁的浓度降低所引起, 进而导致视网膜糖尿病。多项研究表明, 视网膜微血管病变作为脑微血管病变的影像学标志物[34][35], 从而证实了视网膜微血管性病变与 WML 的关系。另外, 有一项流行病学调查显示, 视网膜微循环的异常也会导致认知障碍[36]。上述研究表明, 视网膜微血管病变与 WML 之间存在着某种病理生理联系, 造成血-视网膜破坏的机制也会导致血-脑屏障的破坏。虽然糖尿病患者血-视网膜屏障破坏的确切机制尚未完全确定, 但是一些学者已经对此进行了研究, 认为多元醇途径亢进也可能是糖尿病患者导致 WML 发生发展的一个可能原因[27], 这还需要我们进一步的深入研究。

一般情况下, 糖调节障碍的个体还会出现高血压、肥胖、血糖异常、血脂异常、胰岛素抵抗、促凝血状态、内皮功能障碍、动脉粥样硬化等心脑血管危险因素[37]。糖调节受损包括空腹血糖受损和糖耐量减低, 二者的发病机制都与 β 细胞功能缺损和胰岛素抵抗相关, 但糖耐量减低与发生血管事件关系较空腹血糖受损更为密切[38], 其原因可能是: 在糖尿病期, 糖耐量降低伴有主要的内皮相关因子, 如血管性血友病因子、纤溶酶原激活物抑制剂均显著升高, 这可能是糖耐量减低和糖尿病阶段心脑血管事件发生率较空腹血糖受损更高的原因之一。所以在糖耐量减低阶段, 内皮相关因子升高, 内皮损害已经存在, 糖耐量减低对脑小血管病患者 WMH 的影响较空腹血糖受损更大。经统计分析结果表明, 糖尿病与 WMH 存在相关性, 血糖升高导致 WMH 的比值比为 1.64 [39]。Grosu 等[40]通过对 400 例受试者进行 3TMRI 检查发现, 较大 WMH 体积与糖调节受损及糖尿病相关。WMH 发病机制与神经血管单元、神经胶质细胞、内皮细胞损伤密不可分。血糖升高会导致氧化应激反应发生, 对血管内皮细胞造成损伤, 进而对微血管整体循环结构造成破坏, 并对神经胶质细胞造成损伤。因为糖尿病人长时间处于高血糖状态, 会引起体内多种物质代谢的紊乱, 而代谢产生的物质又会引起氧化应激和炎症反应, 进而引起血管损伤, 这就会增加 LA 的风险。由此可见, 血糖升高也与 WMH 发病机制密切相关。

转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)水平与糖调节受损相互影响, 通过损伤产生的高 TTR 水平的 β 细胞, 降低胰岛素敏感性的控制器, 影响激素和平滑肌因子的免疫和受体代谢, 例如葡萄糖调节受到损害或间接损害。糖调节受损也可通过免疫机制及受体竞争机制影响 TTR 代谢。同时, TTR 参与甲状腺素的转运, 从而对神经及神经损伤修复起到保护作用[41]。糖调节受损、TTR 是否与脑小血管病患者 WMH 相关, 目前研究较少, 二者之间的关系尚需进一步探讨。

2.2. 甲状腺激素

甲状腺是人体最大的内分泌腺, 是一种重要的内分泌调控因子, 在神经系统的发育与功能中发挥着重要的作用。大脑对甲状腺功能变化的敏感性随着年龄的增长而增加[42]。最近几年, 有更多的研究发现, 甲状腺荷尔蒙的稳态失衡, 会对大脑的功能和结构产生影响, 从而造成神经行为的变化, 其中包括情感和认知的损害[43]。同样, 甲状腺激素也是对人体能量代谢产生影响的一种重要激素, 它对人体内每一个器官和组织都有作用, 其中心血管系统、神经系统是其作用的重要靶器官[44], 它可以通过多种机制影响

心脑血管疾病的发展。甲状腺激素在中枢神经系统中的调节作用是通过调节神经前体细胞的分化、增殖、凋亡和重塑等来实现[45]。

甲状腺功能与脑白质病变的联系

甲状腺功能异常分为甲亢和甲减两种, 它们二者可能共同参与 WML 的发病过程, 具体如下: ① 甲状腺功能亢进(简称甲亢)属于一种自身免疫病, 神经、循环、消化和泌尿系统的兴奋性增加是由于多种原因导致的体内甲状腺激素水平升高, 从而导致机体的新陈代谢加快。除此之外, 还会诱发抑制因子、抗凝因子产生抑制凝血酶原激活复合物等, 如对前列环素受体和血管内皮细胞的功能产生影响, 动脉内膜失去保护, 导致内皮功能异常, 加速脑动脉粥样硬化, 进而引起缺血性脑病[46]; 过量的甲状腺激素还会对刺激肾上腺素能受体, 使血液中儿茶酚胺升高, 最终会导致收缩压升高, 脉压差增大, 血流动力学发生变化, 在颅内会引起小动脉痉挛, 导致颈内动脉远端变窄, 严重的还会出现闭塞[47]; 甲亢可引起心搏过速, 心脏收缩加强、心律失常增加, 另外长时间心律失常会造成心脏附壁栓子的形成, 栓子脱落也是造成脑栓塞的一个主要原因[48]。② 甲状腺功能减退造成动脉粥样硬化是脑血管疾病又一重要因素。当甲状腺激素水平低下时, 心脏传导速率减慢, 心率减慢, 心输出量降低, 会导致病人舒张压升高, 血管阻力增大, 周围动脉的阻力增大, 并对血液动力学产生影响, 表现在部分患者可有血压升高, 这种情况也会引起动脉粥样硬化[49] [50] [51]。另外有研究显示, 甲状腺激素过低也会影响凝血因子的代谢, 从而对人体的凝血功能产生影响, 导致动脉硬化斑块中有纤维蛋白原降解产物的沉积, 随病情加重, 沉积量增加, 成为 WML 的影响因素[52]。

有统计资料显示, 女性的年龄与甲状腺功能低下的患病率成正比, 而 60 岁以上的妇女, 患病率接近 20% [53]。许多研究已经证明, 在 WML 病人中, 女性的 FT₃、TT₃ 水平比正常女性要低。因此, 有理由认为, WML 病人与女性的甲状腺功能可能存在着一定的联系[54]。Leonards CO 等的研究表明, TSH 和亚临床甲减与脑白质病变的严重性呈正比[55]。因此针对 WML 患者, 重视全面的甲状腺功能检测, 及早介入, 矫正亚临床甲减, 能够降低脑血管疾病发生的风险, 降低其复发的几率。

2.3. 雌激素

雌激素是一种类固醇激素, 它的主要合成位置在卵巢上, 肝脏, 肾上腺皮质, 睾丸和中枢神经系统也能分泌少量的雌激素[56]。既往研究显示, 雌激素作为一种血管保护因子, 对缺血性脑损伤具有显著的保护作用, 刘承灵等[57]也表明, 雌激素能够通过调控女性体内纤维蛋白原的降解, 从而影响血液动力学, 从而起到对心脏和脑血管起到保护作用。它主要通过抗氧化应激、抑制 β -淀粉样变性、抑制神经细胞凋亡、增加缺血区域脑血流等多种途径发挥其作用[58]。雌激素主要是通过雌激素受体结合后, 产生一系列的生理效果[59], 研究证实其受体包括了雌激素受体 α (ER α)、雌激素受体 β (ER β)和蛋白质偶联受体 GPR30 等, 这些受体主要在大脑海马、下丘脑表达等, 所以雌激素对认知有很大的影响。雌激素具有很好的神经保护活性, 对脑内神经递质的释放和再摄取有重要作用, 从而进一步影响脑血管病的发生。因为雌激素可以调节情感和认知, 所以女性更容易受到体内雌激素水平波动的影响, 围绝经期女性的雌激素水平显著降低, 心率明显加快、周围血管更易收缩, 收缩压容易上升, 国内外均有研究提示围绝经期女性脑血管病的发病率较绝经前明显增加[60], 临床试验研究表明, 雌激素替代疗法对于绝经后妇女来说, 可以显著降低的脑卒中发生危险, 提高围绝经期女性的健康水平。

雌激素与脑白质病变的联系

大量的临床和流行病学调查表明, 雌激素水平与缺血性脑血管疾病密切相关。由于雌激素在体内和体外均有很好的抗炎效果, 对中枢神经系统具有一定的调节作用, 一方面能够起到对脑血管疾病的预防

作用, 另一方面能够在缺血的过程中起到保护作用[61] [62] [63], 因此雌激素能够刺激大脑的血液循环, 对神经的修复有好处。绝经期后, 女性体内的雌激素水平下降, 造成大脑的血流减少, 神经的修复能力下降, 更容易发生脑白质病变。有研究表明, 绝经后妇女脑内胆碱、肌氨酸酐和 N-乙酰天冬氨酸代谢产物的浓度较高, 这可能是女性容易发生脑白质病变的另一原因[64]。然而, 脑白质病变的发生原因十分复杂, 它牵扯到了多个方面的原因, 造成脑白质病变的原因也是由多个因素共同影响而成的, 单纯的一个因素无法对脑白质病变的整个过程做出解释, 所以, 性激素水平的变化仅仅是其中一个危险因素。脑白质病变病人的脑内存在 BBB 损害, 且通透性增高, 当 BBB 破坏后, 部分激素、炎症因子等可自由进入脑内, 其平衡失调会导致不同程度的神经及认知功能障碍, 故脑白质损害的发生和严重程度与雌激素水平的改变有关[65]。也就是说, 当雌激素水平较低时, 患者的神经系统损伤就会较重。

尽管现在有很多研究支持雌激素水平和 WML 之间有一定的联系, 雌激素可以起到保护血管和神经的作用, 它能减轻脑缺血的损害。此外, 雌激素的水平和脑缺血的发生和发展之间的内在机理是什么, 雌激素与其他性激素的相互作用及其对脑缺血发生发展过程中产生的影响, 雌激素补充和替代疗法中使用的剂量、周期和风险等等, 有许多问题都需要我们进一步的探究。但是, 我们相信, 随着对其机制的进一步了解, 积累更多的数据, 对其预防和治疗心脑血管疾病的效果将会更加明显。

3. 脑白质病变相关性研究的总结与未来展望

WML 逐渐呈年轻化, 其发病机制至今尚未完全明确, 内皮细胞功能障碍、血脑屏障通透性增加, 以及继发的炎症反应等多种机制都参与其中。然而, 这并不能完全解释 WML 形成的整个动力学变化。内分泌因素与 WML 密切相关, 目前已知的 WML 风险因子中糖尿病的相关研究已有大量的文献报道, 但关于甲状腺、雌激素与 WML 之间的关系, 尚未见进一步的研究报道。我们通过研究 WML 发生发展过程中所伴随的内分泌改变进行分析, 对危险因素及时有效的控制将有助于深入了解内分泌因素在 WML 发生发展中的作用, 为其早期预防和治疗提供理论依据。同时, 找出早期诊断指标, 实现早期诊断, 早期治疗, 改善患者的预后。

参考文献

- [1] 赵梦娇, 赵玉华. 脑小血管病的流行病学概况[J]. 西藏医药, 2018(6): 143-145.
- [2] Zwanenburg, J.J.M. and van Osch, M.J.P. (2017) Targeting Cerebral Small Vessel Disease with MRI. *Stroke*, **48**, 3175-3182. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016996>
- [3] Wardlaw, J.M., Valdes Hernandez, M.C. and Munoz-Maniega, S. (2015) What Are White Matter Hyperintensities Made of Relevance to Vascular Cognitive Impairment. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e001140.
- [4] Steingart, A., Hachinski, V.C., Lau, C., et al. (1987) Cognitive and Neurologic Findings in Demented Patients with Diffuse White Matter Lucencies on Computed Tomographic Scan (Leuko-Araiosis). *Archives of Neurology*, **44**, 36-39. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520130028013>
- [5] Alber, J., Alladi, S., Bae, H.J., et al. (2019) White Matter Hyperintensities in Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): Knowledge Gaps and Opportunities. *Alzheimers Dement*, **5**, 107-117.
- [6] 胡文立, 杨磊, 李譞婷, 黄勇华. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [7] Hu, H.Y., Ou, Y.N., Shen, X.N., et al. (2021) White Matter Hyperintensities and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 36 Prospective Studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **120**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.007>
- [8] Launer, L.J., Berger, K., Breteler, M.M., Dufouil, C., Fuhrer, R., Giampaoli, S., Nilsson, L.G., Pajak, A., de Ridder, M., van Dijk, E.J., Sans, S., Schmidt, R. and Hofman, A. (2006) Regional Variability in the Prevalence of Cerebral White Matter Lesions: An MRI Study in 9 European Countries (CASCADE). *Neuroepidemiology*, **26**, 23-29. <https://doi.org/10.1159/000089233>
- [9] 廖健颖, 朱蔚文, 李又福, 等. 皮质下缺血性脑血管病患者不同脑区脑白质病变与血管性认知功能损伤的相关

- 性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(11): 48-53.
- [10] Li, Q., Yang, Y., Reis, C., *et al.* (2018) Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplantation*, **27**, 1711-1722. <https://doi.org/10.1177/0963689718795148>
- [11] Simão, F., Ustunkaya, T., Clermont, A.C. and Feener, E.P. (2017) Plasma Kallikrein Mediates Brain Hemorrhage and Edema Caused by Tissue Plasminogen Activator Therapy in Mice after Stroke. *Blood*, **129**, 2280-2290. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740670>
- [12] Filley, C.M. and Fields, R.D. (2016) White Matter and Cognition: Making the Connection. *Journal of Neurophysiology*, **116**, 2093-2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
- [13] Brown, R., Low, A. and Markus, H.S. (2021) Rate of, and Risk Factors for, White Matter Hyperintensity Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis with Implications for Clinical Trial Design. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, **92**, 1271-1277. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326569>
- [14] Tamura, A., Kuriyama, N., Akazawa, K., *et al.* (2021) A 10-Year Longitudinal Study of Deep White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging. *Neuroradiology*, **63**, 1599-1609. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02626-2>
- [15] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)
- [16] Ihara, M. and Yamamoto, Y. (2016) Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, **47**, 554-560. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009627>
- [17] Kerkhofs, D., Wong, S.M., Zhang, E., *et al.* (2021) Baseline Blood-Brain Barrier Leakage and Longitudinal Microstructural Tissue Damage in the Periphery of White Matter Hyperintensities. *Neurology*, **96**, e2192-e2200. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011783>
- [18] 任腊梅, 郭爱红, 高春燕, 丁江博, 王丙聚. 脑白质病变危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7): 916-919.
- [19] Walsh, J., Tozer, D.J., Sari, H., *et al.* (2021) Microglial Activation and Blood-Brain Barrier Permeability in Cerebral Small Vessel Disease. *Brain*, **144**, 1361-1371. <https://doi.org/10.1093/brain/awab003>
- [20] Lin, L., Zhang, Y., Zeng, Q., *et al.* (2019) Atherosclerosis, Inflammatory Factor Changes, Cognitive Disorder and Vascular Endothelial Functions in Patients with Different Grades of Leukoaraiosis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **73**, 591-597. <https://doi.org/10.3233/CH-190597>
- [21] Lin, J., Wang, D., Lan, L.F. and Fan, Y.H. (2017) Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 9372050. <https://doi.org/10.1155/2017/9372050>
- [22] Freeze, W.M., Jacobs, H.I.L., De Jong, J.J., *et al.* (2020) White Matter Hyperintensities Mediate the Association between Blood-Brain Barrier Leakage and Information Processing Speed. *Neurobiology of Aging*, **85**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.017>
- [23] Nowroozpoor, A., Gutterman, D. and Safdar, B. (2021) Is Microvascular Dysfunction a Systemic Disorder with Common Biomarkers Found in the Heart, Brain, and Kidneys?—A Scoping Review. *Microvascular Research*, **134**, Article ID: 104123. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104123>
- [24] Rachdaoui, N. (2020) Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1770. <https://doi.org/10.3390/ijms21051770>
- [25] Kumar, S., Mittal, A., Babu, D., *et al.* (2021) Herbal Medicines for Diabetes Management and Its Secondary Complications. *Current Diabetes Reviews*, **17**, 437-456. <https://doi.org/10.2174/18756417MTExfMTQ1z>
- [26] Schmidt, A.M. (2018) Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, e1-e8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310221>
- [27] Umemura, T., Kawamura, T. and Hotta, N. (2017) Pathogenesis and Neuroimaging of Cerebral Large and Small Vessel Disease in Type 2 Diabetes: A Possible Link between Cerebral and Retinal Microvascular Abnormalities. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 134-148. <https://doi.org/10.1111/jdi.12545>
- [28] Van, S.T.T., Sedaghat, S., Carnethon, M.R., Launer, L.J. and Stehouwer, C.D.A. (2020) Cerebral Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: Stroke, Cognitive Dysfunction, and Depression. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **8**, 325-336. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30405-X)
- [29] 孟琳, 王雅楠, 龙晓月, 孙宝莹, 马原源, 刘斌. 糖调节受损及转甲状腺素蛋白与脑小血管病患者脑白质病变的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(3): 281-285.
- [30] Kabootari, M., Hasheminia, M., Azizi, F., Mirbolouk, M. and Hadaegh, F. (2020) Change in Glucose Intolerance Status and Risk of Incident Cardiovascular Disease: Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01017-4>
- [31] Moroni, F., Ammirati, E., Hainsworth, A.H. and Camici, P.G. (2020) Association of White Matter Hyperintensities and

- Cardiovascular Disease: The Importance of Microcirculatory Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **13**, e010460. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010460>
- [32] Fang, F., Wang, N., Yan, S., *et al.* (2019) Impaired Glucose Tolerance Predicts All-Cause Mortality among Older Men at High Risk for Cardiovascular Disease in China. *Primary Care Diabetes*, **13**, 495-504. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.01.004>
- [33] Heringa, S.M., Bouvy, W.H., van den Berg, E., *et al.* (2013) Associations between Retinal Microvascular Changes and Dementia, Cognitive Functioning, and Brain Imaging Abnormalities: A Systematic Review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **33**, 983-995. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.58>
- [34] 曹博雯, 孟旭霞. 不同类型的干细胞在糖尿病视网膜膜病变中的作用研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(4): 415-421.
- [35] 吕小涵, 滕振杰, 高文娟, 吕佩源. 视网膜病变与脑白质病变关系的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(1): 49-53.
- [36] Qiu, C., Cotch, M.F., Sigurdsson, S., *et al.* (2010) Cerebral Microbleeds, Retinopathy, and Dementia: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*, **75**, 2221-2228. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182020349>
- [37] Wang, S., Li, G., Zuo, H., *et al.* (2019) Association of Insulin, C-Peptide and Blood Lipid Patterns in Patients with Impaired Glucose Regulation. *BMC Endocrine Disorders*, **19**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0400-5>
- [38] Selenius, J.S., Wasenius, N.S., Kautiainen, H., *et al.* (2020) Impaired Glucose Regulation, Depressive Symptoms, and Health-Related Quality of Life. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, **8**, e001568. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001568>
- [39] Li, W., Wang, D., Wang, X., *et al.* (2019) The Association of Metabolic Syndrome Components and Diabete Mellitus: Evidence from China National Stroke Screening and Prevention Project. *BMC Public Health*, **19**, Article No. 192. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6415-z>
- [40] Grosu, S., Lorbeer, R., Hartmann, F., *et al.* (2021) White Matter Hyperintensity Volume in Pre-Diabetes, Diabetes and Normoglycemia. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, **9**, e002050. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002050>
- [41] Wieczorek, E. and Ozyhar, A. (2021) Transthyretin: From Structural Stability to Osteoarticular and Cardiovascular Diseases. *Cells*, **10**, Article 1768. <https://doi.org/10.3390/cells10071768>
- [42] Wiliams, G.R. (2008) Neurodevelopmental and Neurophysiological Actions of Thyroid Hormone. *Journal of Neuroendocrinology*, **20**, 784-794.
- [43] Ge, J.F., Xu, Y.Y., Qin, G., Cheng, J.Q. and Chen, F.H. (2016) Resveratrol Ameliorates the Anxiety-and Depression-Like Behavior of Subclinical Hypothyroidism Rat: Possible Involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/ β -Catenin Pathway. *Frontiers in Endocrinology*, **24**, Article 44. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00044>
- [44] 刘英. 甲状腺功能检测在心脑血管疾病中的应用和分析[J]. 中外医疗, 2010, 29(32): 34.
- [45] 陈富春. 老年人甲状腺功能和心脑血管病间的关系[J]. 中外医疗, 2018, 37(20): 31-33.
- [46] 姚纲, 严文斌, 闫锋, 等. 295 例住院心脑血管病患者甲状腺疾病患病率的分析[J]. 中国当代医药, 2015(22): 172-174, 177.
- [47] 肖伏龙, 高培毅. 甲状腺功能亢进症合并颅内动脉脉挛致脑梗死一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(1): 52-54.
- [48] Chen, Y., Chang, J., Yin, R., *et al.* (2020) Diagnosis and Treatment of Low T3 Syndrome in Neurocritical Patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **45**, 759-766. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13162>
- [49] Ichiki, T. (2016) Thyroid Hormone and Vascular Remodeling. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **23**, 266-275. <https://doi.org/10.5551/jat.32755>
- [50] Ray, M. and Autieri, M.V. (2019) Regulation of Pro- and Anti-Atherogenic Cytokines. *Cytokine*, **122**, Article ID: 154175. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.031>
- [51] 金凤, 肖萌. 血管性痴呆合并甲状腺功能减退发生率的研究[J]. 医学信息, 2018, 31(21): 106-108.
- [52] Lau, D.H., Huynh, L.H., Chew, D.P., *et al.* (2009) Prognostic Impact of Types of Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology*, **104**, 1317-1323. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.06.055>
- [53] 易辉. 血清性激素水平检测在女性患者早期甲状腺功能减退诊断中的价值[J]. 中国医学创新, 2019, 16(27): 146-148.
- [54] 王姗姗, 李美艺, 韩燕, 等. 女性脑小血管病与甲状腺功能相关性研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(25): 64, 66.
- [55] Leonards, C.O. (2014) Thyroid-Stimulating Hormone, White Matter Hyperintensities, and Functional Outcome in

- Acute Ischemic Stroke Patients. *Cerebrovascular Diseases Extra*, **4**, 61-68. <https://doi.org/10.1159/000360217>
- [56] Novella, S., Perez-Cremades, D., Mompeon, A., *et al.* (2019) Mechanisms Underlying the Influence of Oestrogen on Cardiovascular Physiology in Women. *The Journal of Physiology*, **597**, 4873-4886. <https://doi.org/10.1113/JP278063>
- [57] 刘承灵, 刘伟民, 上官亚菲, 等. 绝经后脑梗死患者的雌激素水平与纤维蛋白原水平的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(23): 19-22, 26.
- [58] Crespo-Castrillo, A. and Arevalo, M.A. (2020) Microglial and Astrocytic Function in Physiological and Pathological Conditions: Estrogenic Modulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3219. <https://doi.org/10.3390/ijms21093219>
- [59] Hewitt, S.C. and Korach, K.S. (2018) Estrogen Receptors: New Directions in the New Millennium. *Endocrine Reviews*, **39**, 664-675. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00087>
- [60] 顾华芬, 沈林娣, 姚叶红, 等. 围绝经期女性脑梗死患者危险因素及干预措施分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(19): 3642-3644.
- [61] 林建武, 管晓斌. 绝经后脑梗死患者雌激素水平与血小板活化及聚集功能的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1828-1830.
- [62] Deer, R.R. and Stallone, J.N. (2016) Effects of Estrogen on Cerebrovascular Function: Age-Dependent Shifts from Beneficial to Detrimental in Small Cerebral Arteries of the Rat. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **310**, H1285-H1294. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00645.2015>
- [63] Raz, L. (2014) Estrogen and Cerebrovascular Regulation in Menopause. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **389**, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.015>
- [64] 张利莎, 李珊珊, 李斌, 等. 缺血性脑白质病变的研究进展[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2015, 5(2): 120-124.
- [65] Wang, S., Zhang, Z., Wang, J., *et al.* (2022) Neuronal GPER Participates in Genistein-Mediated Neuroprotection in Ischemic Stroke by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation in Ovariectomized Female Mice. *Molecular Neurobiology*, **59**, 5024-5040. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02894-4>