

血管源性脑白质高信号与全身免疫炎症指数的相关性研究进展

钟诚兴, 拜承萍*

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月24日; 录用日期: 2022年10月17日; 发布日期: 2022年10月26日

摘要

血管源性脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)常见于老年人群中。目前其发病机制尚不明确, 随着研究的不断深入, 发现炎症反应在WMH的发生、发展中起着十分重要的作用。因此, 基于各种血细胞计数比率的炎症标志物可成为预测WMH发生、发展的有效指标, 而包含中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)能客观、稳定、系统地反应机体全身炎症及免疫状态。此外, 我国的老龄化程度越来越高, WMH的患病率也将逐渐增加, 而SII的检测对机体的侵袭性小、获取及保存简便、准确度及成本效益高, 易在临床推广运用。因此, 本文就WMH与SII相关性的临床研究进展进行综述。

关键词

血管源性脑白质高信号, 炎症, 全身免疫炎症指数, 老龄化

Research Progress on the Correlation between White Matter Hyperintensity of Presumed Vascular Origin and Systemic Immune-Inflammation Index

Chengxing Zhong, Chengping Bai*

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 24th, 2022; accepted: Oct. 17th, 2022; published: Oct. 26th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 钟诚兴, 拜承萍. 血管源性脑白质高信号与全身免疫炎症指数的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9589-9595. DOI: 10.12677/acm.2022.12101387

Abstract

White matter hyperintensity of presumed vascular origin (WMH) are common in older adults. At present, its pathogenesis is still unclear. With the developing of research, it is discovered that inflammatory response plays a vital role in the occurrence and development of WMH. Therefore, inflammatory markers based on various blood cell count ratios can become effective indicators for predicting the occurrence and development of WMH, and the systemic immune-inflammation index (SII) including neutrophils, lymphocytes and platelets can objectively, stably, systemically respond to the body's systemic inflammation and immune status. In addition, our country's aging degree is getting higher and higher, and the prevalence of WMH will gradually increase. However, the detection of SII is less invasive to the body and easy to obtain and store. Furthermore, it has high accuracy and cost-effectiveness, and is easy to be applied in clinical practice. Therefore, this article reviews the clinical research progress on the relationship between WMH and SII.

Keywords

White Matter Hyperintensity of Presumed Vascular Origin, Inflammation, Systemic Immune-Inflammation Index, Aging

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

血管源性脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)是脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的一种特征性影像学标志,是脑室旁或深部白质的缺血性改变,在老年人群中多见。在磁共振成像中, T₂ 加权像(T₂ weighted imaging, T₂WI)或液体衰减翻转恢复序列(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR)显示为双侧侧脑室旁或皮层下或深部的白质高信号影, T₁ 加权像(T₁ weighted imaging, T₁WI)为等信号或稍低信号影[1]。随着高场强磁共振影像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学技术的不断发展, WMH 的诊出率显著增加。WMH 发病率高且其发生、进展会导致认知功能下降、精神情感异常、运动平衡功能障碍等临床表现,增加痴呆、卒中发生的风险并与卒中患者不良预后关系密切[1] [2] [3]。目前 WMH 的发病机制尚存在较多争议,而炎症反应是其可能的潜在发病机制之一,有关其与 WMH 的研究越来越多。目前已经提出了多种基于各种血细胞计数比率的有效炎症标志物,其中包括全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII) [4],使用中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数就可容易求出 SII,其公式为 $SII = \text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。迄今为止, SII 已被证实与癌症、痴呆、动脉粥样硬化、中风、心血管疾病和 WMH 存在有相关性[5]。因此,了解 WMH 与 SII 的关系对于预防 WMH 的发生、发展具有重大的意义。

2. WMH 的定义及流行病学

血管源性脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)又可称脑白质病变(white matter lesions, WMLs)或脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)。LA 是加拿大神经病学家 Hachinski Hachinski [6]在神经影像学上关于白质病变的专业的诊断术语, leuko 意指白质, aroiosis 意指稀疏,是指在大脑深部观察到白质中异

常的缺血性改变。通常磁共振检测出 WMH 的敏感性优于 CT, WMH 在 CT 平扫表现为低密度, 较正常的 CT 值低 5~10 HU, 而在 T₂WI 和 FLAIR 序列上表现为高信号, T₁WI 序列上为等信号或低信号。有研究[7]按其解剖及发病的病灶位置与脑室表面的距离将 WMH 区分为脑室周围白质高信号(periventricular WMH, PVWMH)和深部白质高信号(deep WMH, DWMH)。PVWMH 定义为距脑室表面 10 mm 以内的 WMH, 距脑室表面的离大于 10 mm 的 WMH 定义为 DWMH。Ki 等人的研究[7]发现 PVWMH 和 DWMH 可能具有不同的致病机制, PVWMH 可能更多地由血流动力学决定, 而 DWMH 可能更多归因于小血管病变。此外, 有研究[8]发现病灶在大脑的不同部位, WMH 的进展情况也不同。DWMH 的体积增大要显著超过 PVWMH; 且进展最快的白质病灶在额部, 而进展最慢的则在枕部。因为 WMH 是 CSVD 的一种特征性影像学标志, 其主要是指血管源性的脑白质病变, 因此需与其他原因引起白质脱髓鞘改变如多发性硬化、脑白质营养不良、视神经脊髓炎、结节病、遗传性伴皮质下梗死、CO 中毒、放射性脑病、慢性阻塞性肺疾病等相鉴别[9]。

流行病学调查显示, WMH 好发于亚洲老年人群(28.4%~78.5%) [10], 而我国正处于人口老龄化的时代, WMH 的高患病率给整个社会及家庭带来了巨大的负担。有研究[1]发现 WMH 在成年时期就已经开始积累, 将近有一半的人在 40 岁时就已经出现 WMH, 在 60 岁以上的老年人群中患病率甚至高到 95%。但由于与 WMH 相关的一些研究存在研究设计、人群、年龄范围、种族及样本量大小的不同, 因此 WMH 的患病率在 3%到 95%不等[11] [12] [13]。目前已经证实 WMH 的发病率与年龄存在有相关性, 许多 60 岁以上的老年人群基本都有一定程度的 WMH, 并且随着年龄的不断增长, WMH 的发病率也逐渐上升。近年来, 我国一项研究发现[14], 在研究人群中 40 岁以上检测出 WMH 的占比为 58.3%, 且 80 岁以上患病人群的比例达到 81.8%; 此外, 不同性别的发病率也有差异, 女性的发病率要高于男性(分别为 62%和 55.3%)。一项基于健康老年人群为研究对象的纵向研究中发现[15]: 随着年龄增加, WMH 体积也逐渐变大, 每年 WMH 的体积增长在 4.4%~37.2%不等。此外, 在一项鹿特丹扫描研究中也发现[16], 约 39%研究人群在 3 至 4 年内 WMH 体积出现了进展性的变化; 然而, 也有研究人员得出了不同的结论, 他们的研究发现随着年龄的增长, WMH 严重程度有所减轻。在一项以缺血性脑卒中人群为研究对象的前瞻性研究中[17], 约 1/3 的患者表现出 WMH 体积增加, 但有约 1/5 的患者的 WMH 体积随着时间的推移而呈现出消退的现象; 在国外的一项研究中[18]也表明了一些轻型卒中患者的 WMH 是可消退的并且 WMH 消退的患者其卒中再发率显著下降。综上所述, WMH 体积的变化具有临床相关性, 且 WMH 的体积是可逆的。迄今为止, 在 WMH 的危险因素中, 除了年龄及性别外, 种族也可能是不可控的因素之一, 而其他因素包括高血压、肥胖、高血脂、空腹血糖、吸烟等可通过低盐、低脂饮食及戒烟。体育锻炼等进行控制。

3. WMH 的临床意义及发病机制

3.1. WMH 的临床意义

WMH 通常被认为是 CSVD 的一种典型影像学特征。但目前 WMH 对早期诊断 CSVD 的敏感性和特异性方面尚有待进一步的研究与验证。WMH 可以出现在无临床表现的正常老年人中, 但 WMH 绝非是作为一种无害的弥漫性白质病变, 其所引起的临床表现因人而异, 对于不同程度的 WMH 会引发哪些临床症状尚无明确界定, 但目前相关临床表现多表现为白质病变累及解剖部位的功能缺失所致。迄今为止, 关于 WMH 与认知功能、脑卒中的相关研究相对较多, 而对于其他临床症状的研究相对较少。

有研究表明[19], WMH 体积与机体的认知障碍呈正相关, 且 WMH 与大脑的信息处理速度和执行功能下降明显相关, 与其他认知领域也存在一定相关性, WMH 体积的进展可以预测认知能力下降、轻度

认知障碍和痴呆发生的风险。许多阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的 MRI 往往存在不同程度的 WMH, 其可能会加重 AD 患者的认知障碍。因此可知 WMH 和认知之间的关联是确切的。但关于不同脑区对各种认知域影响的相关研究还相对较少, 需要进一步的临床研究和探索。

最近的一项 Meta 分析[20]发现 WMH 与更高卒中的风险、脑卒中、痴呆甚至死亡存在相关性。此外, 有研究表明, WMH 与脑血管疾病的发生发展有明显的相关性。Kuller 等[21]人对大量的心血管健康受试者进行了脑白质高信号 MRI 检查, 并分析了脑白质病变。平均随访 7 年后, 随着 WMH 的进展, 卒中的相对风险显著增加。此外, 一项研究[22]评估了在亚洲人群中 WMH 的严重程度与复发性血管事件风险之间的关系, 发现 WMH 与复发性缺血性、出血性卒中和其他复发性复杂血管事件存在相关性。Helenius 等[23]人发现重度 WMH 与卒中患者的 NIHSS 评分独立相关, 这表明 WMH 可加重卒中患者的临床症状。因此, 早期进行白质评估可以更好地判断后期脑卒中发生的风险。

3.2. WMH 的发病机制

尽管 WMH 广泛存在人群中, 但 WMH 的发病机制尚存在较多争议。目前相关的潜在发病机制[24]-[30]如下: 炎症反应、缺血与低灌注、屏障与内皮功能障碍、淋巴系统功能障碍和遗传因素。不同类型的 WMH 发病机制可能不同。PVWMH 其病理特征支持其起源于室管膜层的损伤, 而其动脉供血的解剖特征支持其起源于缺血。所以, PVWMH 可归因于缺血和室管膜层, 其中关于皮质下的 WMH 的研究发现大部分原因是长期的慢性缺血。因此, 需要更多的研究来确定不同类型的 WMH 是否有不同的发病机制, 从而为 WMH 提供新的靶向治疗。

4. SII 的定义、计算方法及临床应用

全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)它是一种包含外周血小板、中性粒细胞和淋巴细胞计数的一种新的基于血细胞计数组成比的新型全身免疫炎症标志物, 其可表明患者的炎症反应加重, 免疫反应降低, 具有更强的稳定性且简单易获得且有较低的成本效益。2014 年复旦大学中山医院肝癌研究所伯虎等[31]研究人员初次提出了 SII 作为一种新的炎症标志物用来评估肝细胞癌(HCC)手术患者的预后。SII 定义如下: $SII = P \times N/L$, 其中 P 指术前外周血小板计数、N 指术前中性粒细胞计数和 L 指术前淋巴细胞计数。SII 结合了各种炎症细胞的共同作用, 评价疾病的炎症水平, 进一步阐明病理生理机制的变化, 被认为是反映全身免疫炎症状态和预后的有效指标[32]。最近的研究[5] [33] [34] [35] [36]发现 SII 对直肠癌、非小细胞性肺癌、胰腺癌、胃癌等肿瘤及痴呆、动脉粥样硬化、中风、心血管疾病和 WMH 的进展和预后存在有相关性。伯虎等[31]研究发现 SII 可有效评估 HCC 患者的预后; 金子琪等人十年的随访研究[37]发现 SII 升高与脑卒中和死亡的风险呈正相关。有研究[38]发现 SII 水平上升往往提示不良预后, 因此, SII 对相关疾病的诊断、治疗以及长期预后具有重要的指导价值, 值得在临床上进行推广应用。

5. SII 与 WMH 的相关性

在 WMH 相关的潜在发病机制中炎症反应机制占有相当重要的地位[39]; 在正常的情况下, 炎症是机体本身对感染和损伤的一种保护性反应, 然而, 炎症也可能对正常组织产生不利影响。炎症可从多个方面如: 内皮功能障碍、动脉粥样硬化等影响大小动脉的血管壁, 进而影响 WMH 的发生、发展。近年来, 越来越多的研究证实 WMH 患者体内存在炎症反应和炎症因子水平的升高, 炎症因子可能在 WMH 的发病机制中发挥重要作用。目前外周血标本的炎症标志物测定侵袭性小、获取及保存简便、准确度及成本效益高, 较其他体液标志物更适合作为研究标本, 而 SII 作为一种新型的全身免疫炎症标志物, 反

映了 P、L、N 计数的变化, 较其他的指标更具稳定性和客观性, SII 的增高可客观地体现出了机体正处于免疫抑制状态, 增加了感染的风险[40]。近年来的研究[41]发现系统性炎症因子基线水平可以预测 CSVD 的严重程度, 而 WMH 是 CSVD 的特征性影像表现之一。此外, 一项鹿特丹扫描研究[42]发现与 C-反应蛋白水平较低者相比, PVWMH 在较高的 C-反应蛋白水平者的进展更明显。最近有一项研究[43]以大量的健康人群为研究对象, 来探讨 SII 与 WMH 的相关性, 结果显示在多变量线性回归分析中, SII 与 WMH 体积显著相关。这可能是在慢性炎症条件下, 活化的中性粒细胞和血小板导致血脑屏障破坏, 此外炎症与动脉粥样硬化密切相关, 可能影响动脉的血管壁导致低灌注损伤, 进而加快 WMH 的发生发展。

6. 总结与展望

综上, WMH 是 CSVD 的一种特征影像学表现, 在老年人群中常见, 与脑卒中的发生、再发、转归不良以及死亡风险显著相关, 还会加速认知功能下降, 因其发病隐匿且患病率高而成为近年来的研究热点, 并且成为了人类健康发展的重大公共卫生问题, 加重了社会和家庭负担, 因此, 从 WMH 的本质探索其病理生理机制, 明确 WMH 的发病机制并尽早干预有着十分重要的意义, 是影响患者长期预后的关键所在。目前 SII 作为一种稳定、简便易获取的新型全身免疫炎症标志物, 已经引起了国内外的众多研究者的关注与重视, 但目前仍需有大样本量、科学严谨且高质量的前瞻性研究设计来明确 SII 在 WMH 中的预测价值, 其特异性和敏感性有待于严谨科学的临床研究进一步验证。此外, 将来的研究重点需要对中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的数值进行动态的检测, 来进一步探讨 SII 在不同时间点的变化对于 WMH 的发生、发展及预后的临床实际价值并以期为 WMH 提供有效的早期干预措施。

参考文献

- [1] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [2] TerTelgte, A., van Leijssen, E.M.C., Wiegertjes, K., *et al.* (2018) Cerebral Small Vessel Disease: From a Focal to a Global Perspective. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 387-398. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0014-y>
- [3] Patel, B. and Markus, H.S. (2011) Magnetic Resonance Imaging in Cerebral Small Vessel Disease and Its Use as a Surrogate Disease Marker. *International Journal of Stroke*, **6**, 47-59. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00552.x>
- [4] Gong, P., Liu, Y., Gong, Y., Chen, G., *et al.* (2021) The Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Lymphocyte to Monocyte Ratio with Post-Thrombolysis Early Neurological Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02090-6>
- [5] Nam, K.W., Kwon, H.M., Jeong, H.Y., *et al.* (2022) Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated with White Matter Hyperintensityvolume. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 7379. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11575-0>
- [6] 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>
- [7] Kim, K.W., MacFall, J.R. and Payne, M.E. (2008) Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons. *Biological Psychiatry*, **64**, 273-280. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.024>
- [8] Sachdev, P., Wen, W., Chen, X., *et al.* (2007) Progression of White Matter Hyperintensities in Elderly Individuals over 3 Years. *Neurology*, **68**, 214-222. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251302.55202.73>
- [9] Chen, X., Wang, J., Shan, Y., *et al.* (2019) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Markers and Clinical Implication. *Journal of Neurology*, **266**, 2347-2362. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9077-3>
- [10] Hiremath, N., Kate, M., Mohimen, A., *et al.* (2020) Risk Factors of White Matter Hyperintensities in South Asian Patients with Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *Neuroradiology*, **62**, 1279-1284. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02429-5>
- [11] deLeeuw, F.E., de Groot, J.C., Achten, E., *et al.* (2001) Prevalence of Cerebral White Matter Lesions in Elderly People: A Population Based Magnetic Resonance Imaging Study: The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **70**, 9-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>

- [12] Wen, W., Sachdev, P.S., Li, J.J., *et al.* (2009) White Matter Hyperintensities in the Forties: Their Prevalence and Topography in an Epidemiological Sample Aged 44 - 48. *Human Brain Mapping*, **30**, 1155-1167. <https://doi.org/10.1002/hbm.20586>
- [13] Launer, L.J., Berger, K., Breteler, M.M., *et al.* (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>
- [14] Lin, Q., Huang, W.Q., Ma, Q.L., *et al.* (2017) Incidence and Risk Factors of Leukoaraiosis from 4683 Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study. *Medicine*, **96**, e7682. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007682>
- [15] Jorgensen, D.R., Shaaban, C.E., Wiley, C.A., *et al.* (2018) A Population Neuroscience Approach to the Study of Cerebral Small Vessel Disease in Midlife and Late Life: An Invited Review. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **314**, H1117-H1136. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2017>
- [16] vanDijk, E.J., Prins, N.D., Vrooman, H.A., *et al.* (2008) Progression of Cerebral Small Vessel Disease in Relation to Risk Factors and Cognitive Consequences: Rotterdam Scan Study. *Stroke*, **39**, 2712-2719. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513176>
- [17] Cho, A.H., Kim, H.R., Kim, W., *et al.* (2015) White Matter Hyperintensity in Ischemic Stroke Patients: It May Regress Overtime. *Journal of Stroke*, **17**, 60-66. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.60>
- [18] Etherton, M.R., Wu, O. and Rost, N.S. (2016) Recent Advances in Leukoaraiosis: White Matter Structural Integrity and Functional Outcomes after Acute Ischemic Stroke. *Current Cardiology Reports*, **18**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0803-0>
- [19] Chen, H., Huang, L., Yang, D., *et al.* (2019) Nodal Global Efficiency in Front-Parietal Lobe Mediated Periventricular White Matter Hyperintensity (PVMH)-Related Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, Article No. 347. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00347>
- [20] Debette, S., Schilling, S., Duperron, M.G., *et al.* (2019) Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, **76**, 81-94. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>
- [21] Kuller, L.H., Longstreth, W.T., Arnold, A.M., *et al.* (2004) White Matter Hyperintensity on Cranial Magnetic Resonance Imaging: A Predictor of Stroke. *Stroke*, **35**, 1821-1825. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000132193.35955.69>
- [22] Park, J.H., Heo, S.H., Lee, M.H., *et al.* (2019) White Matter Hyperintensities and Recurrent Stroke Risk in Patients with Stroke with Small-Vessel Disease. *European Journal of Neurology*, **26**, 911-918. <https://doi.org/10.1111/ene.13908>
- [23] Helenius, J., Goddeau, R.P., *et al.* (2016) Impact of Leukoaraiosis Burden on Hemispheric Lateralization of the National Institutes of Health Stroke Scale Deficit in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **47**, 24-30. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011771>
- [24] Swardfager, W., Yu, D., Ramirez, J., *et al.* (2017) Peripheral Inflammatory Markers Indicate Microstructural Damage within Periventricular White Matter Hyperintensities in Alzheimer's Disease: A Preliminary Report. *Alzheimer's Dementia*, **7**, 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.011>
- [25] Lin, J., Wang, D., Lan, L., Fan, Y., *et al.* (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>
- [26] Moody, D.M., Brown, W.R., Challa, V.R., *et al.* (1995) Periventricular Venous Collagenosis: Association with Leukoaraiosis. *Radiology*, **194**, 469-476. <https://doi.org/10.1148/radiology.194.2.7824728>
- [27] Lan, L.F., Zheng, L., Yang, X., *et al.* (2015) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Agonist Pioglitazone Ameliorates White Matter Lesion and Cognitive Impairment in Hypertensive Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **21**, 410-416. <https://doi.org/10.1111/cns.12374>
- [28] Atwood, L.D., Wolf, P.A., Heard-Costa, N.L., *et al.* (2004) Genetic Variation in White Matter Hyperintensity Volume in the Framingham Study. *Stroke*, **35**, 1609-1613. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000129643.77045.10>
- [29] Huisa, B.N., Caprihan, A., Thompson, J., *et al.* (2015) Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease. *Stroke*, **46**, 2413-2418. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009589>
- [30] Brown, W.R., Moody, D.M., Challa, V.R., *et al.* (2002) Venous Collagenosis and Arteriolar Tortuosity in Leukoaraiosis. *Journal of the Neurological Sciences*, **204**, 159-163. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00283-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00283-6)
- [31] Hu, B., Yang, X.R., Xu, Y., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [32] Topcuoglu, M.A., Pektezel, M.Y., Yilmaz, E., *et al.* (2021) Systemic Inflammation Indices in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Intravenous Tissue Plasminogen Activator: Clinical Yield and Utility. *Angiology*, **72**,

- 279-284. <https://doi.org/10.1177/0003319720969997>
- [33] Eraslan, E., Adas, Y.G., Yildiz, F., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Pathological Complete Responseto Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **30**, 399-404. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.04.399>
- [34] Keit, E., Coutu, B., Zhen, W., *et al.* (2021) Systemic Inflammation Is Associated with Inferior Disease Control and Survival in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 227. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6710>
- [35] Fu, S., Yan, J., Tan, Y., *et al.* (2021) Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammatory Index in Survival Outcome in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 344-354. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-252>
- [36] Bittoni, A., Pecci, F., Mentrasti, G., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index: A Prognostic Tiebreaker among All in Advanced Pancreatic Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 251. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3499>
- [37] Jin, Z., Wu, Q., Chen, S., Gao, J., *et al.* (2021) The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 131-140. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3499>
- [38] Adiguzel, A., Arsava, E.M. and Topcuoglu, M.A. (2022) Temporal Course of Peripheral Inflammation Markers and Indexes Following Acute Ischemic Stroke: Prediction of Mortality, Functional Outcome, and Stroke-Associated Pneumonia. *Neurological Research*, **44**, 224-231. <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1975222>
- [39] 侯赋成, 殷梅. 脑白质病变的病理学及发病机制的研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(4): 310-313.
- [40] 韩博, 吴舜, 何先东, 等. 基于免疫细胞计数的系统性炎症反应指数在预测肾透明细胞癌患者预后中的作用研究[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(2): 160-164+184.
- [41] Low, A., Mak, E., Rowe, J.B., *et al.* (2019) Inflammation and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review. *Ageing Research Reviews*, **53**, Article ID: 100916. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100916>
- [42] vanDijk, E.J., Prins, N.D., Vermeer, S.E., *et al.* (2005) C-Reactive Protein and Cerebral Small-Vessel Disease: The Rotterdam Scan Study. *Circulation*, **112**, 900-905. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.506337>
- [43] Raggi, P., Genest, J., Giles, J.T., *et al.* (2018) Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Therapeutic Interventions. *Atherosclerosis*, **276**, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014>