

缺血性脑白质高信号与血管性认知障碍关系的研究进展

王颖颖, 王蓉蓉, 赵雄飞*

延安大学咸阳医院神经内科, 陕西 咸阳

收稿日期: 2024年2月14日; 录用日期: 2024年3月9日; 发布日期: 2024年3月15日

摘要

缺血性脑白质高信号(WMH)是脑小血管病(CSVD)的影像学表现之一, 近年来研究发现, 缺血性WMH可导致认知功能下降、运动功能障碍、增加卒中后抑郁和二便障碍的风险。其中早期认知功能的损害表现不突出, 然而影响患者后期的生存质量。因此, 研究缺血性WMH患者发生认知障碍的潜在机制显得尤为重要。本文主要阐述两者之间关系, 并从病理生理学、影像学、生物标志物三个方面对其机制进行总结, 以期预防缺血性WMH患者发生认知障碍提供新思路。

关键词

缺血性脑白质高信号, 认知障碍, 脑小血管病

Advances in the Relationship between Ischemic White Matter Hyperintensity and Vascular Cognitive Impairment

Yingying Wang, Rongrong Wang, Xiongfei Zhao*

Department of Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang Shaanxi

Received: Feb. 14th, 2024; accepted: Mar. 9th, 2024; published: Mar. 15th, 2024

Abstract

Ischemic white matter hyperintensity (WMH) of presumed vascular origin is one of the imaging markers of cerebral small vascular disease (CSVD). Recent studies show that ischemic WMH may

*通讯作者。

be a risk factor for the occurrence of cognitive impairment, motor dysfunction, and increased risk of post-stroke depression and defecation disorder. Among them, the impairment of early cognitive function is not prominent, but it affects the later quality of life of patients. Therefore, it is particularly important to investigate the underlying mechanisms of cognitive dysfunction in patients with ischemic WMH. This paper reviewed the current state of research on the mechanisms of cognitive impairment in the development of ischemic WMH from pathology, imaging and biology, in order to provide new ideas for preventing cognitive impairment caused by ischemic WMH.

Keywords

Ischemic White Matter Hyperintensity, Cognitive Impairment, Cerebral Small Vascular Disease

Copyright © 2024 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

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)是由神经病学专家 Hachinski 等[1]首次提出的一个影像学概念,位于双侧侧脑室周围或皮质下白质,影像学表现为 T2 加权或 T2 液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)高信号, T1 加权为等信号或稍低信号(较脑脊液信号高)。近年来研究发现,这种影像学的表现主要是脑小血管的缺血所致[2],而与脱髓鞘病变、感染、中毒及代谢不相关。WMH 的患病率为 39%~100%,其与年龄呈正相关,65 岁以上老年人中,WMH 的患病率高达 80%,并随年龄增长逐渐增加,几乎所有 90 岁以上老年人都有 WMH 表现[3]。在鹿特丹扫描研究中,对于 60~70 岁的参与者,87%有皮层下 WMH,68%有脑室周围 WMH。对于 80~90 岁的参与者,100%有皮层下 WMH,95%有脑室周围 WMH [4]。一项纵向研究表明,健康老年人随年龄增加,WMH 体积增加,WMH 的年体积增长从 4.4%~37.2%不等[5]。

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病变及其危险因素导致的不同程度的认知功能损害的临床综合征[6],是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)之后导致痴呆的第二大原因,而我国 65 岁以上人群中 VCI 的患病率高达 1.5%。因此,早期发现导致其发生的危险因素尤为重要。但目前对于缺血性 WMH 与 VCI 之间的关系及缺血性 WMH 患者发生认知障碍的机制尚不清楚,本文就其研究现状及进展进行总结。

2. 缺血性脑白质高信号与认知障碍发生的关系

目前国内外大量研究表明缺血性 WMH 是认知功能障碍发生的危险因素,但也有学者不认同,关于缺血性 WMH 对认知功能的影响尚存在争议。Mortamais 等[7]回顾分析了 24 项关于缺血性 WMH 与认知关系的纵向研究,发现两者之间的关系是不一致的。Hu 等[8]在对 36 项前瞻性研究的系统回顾和荟萃分析中,发现缺血性 WMH 使认知障碍和全因痴呆发生风险增加了 14%,使 AD 风险升高 25%,血管性痴呆风险增加了 73%,并可能成为痴呆的神经影像学指标。Prosser 等[9]研究发现较高的 WMH 和较低的海马体积可预测从认知正常转化为轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI),两者有望成为 MCI 的预测因子。

研究表明缺血性 WMH 所致认知功能损害程度与病变位置、体积和患者的认知储备密切相关[10]。根据部位可将 WMH 分为脑室周围 WMH (periventricular hyperintensity, PVH)和深部皮质下 WMH (deep

white matter hyperintensity, DWMH), Griffanti [11]等通过纳入 563 例 WMH 患者探讨 PVH 和 DWMH 与认知功能的关系,发现 DWMH 主要引起注意力、执行功能、视空间能力的降低, PVH 可使所有认知功能域下降。可能机制是 DWMH 主要破坏短连接,损害特定大脑区域支持的认知能力,而 PVH 会破坏与空间较远的皮质区域的较长连接,从而导致多个领域的认知能力下降。对于不同脑区 WMH 的分布与认知功能下降的关系也存在差异。一项针对大于 75 岁脑卒中患者的研究发现[12],额叶区域的 WMH 与认知处理速度和注意力下降有关,而记忆障碍与颞叶区域 WMH 有关。Lampel 等[13]通过纳入 702 例健康老年人的研究发现,与执行功能相关的 WMH 主要位于额叶靠近脑室,顶颞叶的 WMH 主要使记忆力下降。对 WMH 体积与认知功能之间的关系, Kloppenborg 等[14]的一项荟萃分析研究结果显示, WMH 体积与整体认知障碍呈负相关, WMH 体积越大,认知功能下降越显著,在信息处理速度和注意力最明显。Rizvi 等[15]通过磁共振测量皮质厚度,发现 WMH 体积越大,皮质厚度越薄,认知评分越低,认为 WMH 对认知功能的影响部分是由于皮质萎缩所致。研究表明患者受教育年限与认知功能密切相关。Göthlin [16]等通过纳入于记忆门诊就诊的 358 例患者进行前瞻性研究,发现受试者受教育年限越长, WMH 导致认知障碍发生的风险越小,且受教育年限越长的年轻 MCI 患者预后准确性越高。张等[17]在一项系统综述中研究发现,受教育程度可以弥补认知储备,在脑小血管病变相似的情况下表现出较好的认知储备。综上所述,目前的研究倾向于认为 WMH 与认知功能障碍的发生与发展有关。

3. 缺血性脑白质高信号患者发生认知障碍的可能机制

3.1. 缺血性 WMH 患者发生认知障碍的病理生理学研究进展

WMH 患者发生认知功能障碍病变的病理生理学被归因于多种机制,包括缺血缺氧、炎症反应、静脉胶原沉积、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)受损、淋巴系统功能障碍和遗传等因素[18]-[24]。根据解剖结构脑白质区的血液供应主要来自于深穿支小动脉或终末分支动脉,易受缺血性损伤,而长期高血压、糖尿病或其他血管危险因素易引起的脑小动脉管腔狭窄、动脉壁硬化,使脑白质区域的供血减少。由于传导高级神经活动的通路通过脑白质区域,而这些纤维之间的相互联系恰恰与情绪、记忆等高级神经活动有关,因此 WMH 被认为与患者的认知功能障碍有密切联系。长期供血不足加上各种血流动力学的变化,使脑组织缺血灌注不足,从而引起认知功能障碍发生[18]。炎症反应也是缺血性 WMH 患者认知损害进一步加重的原因,一项研究证实,在认知障碍的小鼠模型中发现白质损害不仅仅是慢性缺血缺氧的结果,也是炎性环境持续诱导的结果,炎症反应特点是白质内星形胶质细胞和小胶质细胞增生诱导促炎性通路的激活,释放相关炎症因子,导致纤维脱髓鞘、轴突退化、白质完整性破坏和认知功能损害[19]。既往有关 WMH 发病机制的研究很少考虑静脉疾病的影响,自 Moody [20]等人提出脑室周围小静脉胶原病的概念以来,静脉胶原重塑和静脉系统对 WMH 的影响开始受到重视。静脉胶原沉积可导致静脉高压使脑血流量减少,从而出现白质低灌注。低灌注导致缺血缺氧,营养物质及代谢物不能正常运输,使脑功能发生障碍,从而致认知能力下降[21]。中枢神经系统的功能维持主要依靠神经元,而神经元的稳定性主要取决于 BBB, BBB 主要由内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞、小胶质细胞和基底膜组成, BBB 的受损引起细胞因子、蛋白质等大分子物质穿过血管壁到达脑实质,产生炎症和细胞凋亡等,使脑白质区及周围神经传导束的内结构破坏,从而导致认知功能障碍[22]。淋巴系统是中枢神经系统代谢废物的一种新型排泄途径,大脑的液体输出主要依靠淋巴管进行。Ke 等[23]纳入 137 例脑小血管病患者,通过使用沿血管周围空间的扩散函数指数评估淋巴功能,发现淋巴系统的功能障碍可能导致神经退行性疾病中的认知障碍,其机制是脑小血管病患者的病理改变为氧化应激和炎症,可导致代谢废物的产生,当这些废物沉积在组织中时,会造成脑功能的损害。近年来,随着基因技术的发展,对 WMH 与认知障碍的发生机制开始集中于遗传因素。Shi 等人[24]通过对 241 名非痴呆老年患者分析,发现与 APOE-ε4 非携带者

相比, APOE- ϵ 4 携带者可调节血浆 A β 水平, 使海马萎缩和认知能力下降, 因此遗传因素也有可能导致认知障碍。

3.2. 缺血性 WMH 患者发生认知障碍的影像学研究进展

评价 WMH 的严重程度多采用磁共振 T2-FLAIR, 影像学对 WMH 的评估可用视觉评分、半自动化、全自动的方法。王拥军等[25]对 ARWMC、Fazekas、改良 Scheltens、和 Ylikoski 4 种常用视觉 WMH 量表的可信度进行分析, 发现 Fazekas 和改良 Scheltens 量表更适合对 WMH 的严重程度进行评估。但由于存在观察者内部和观察者之间的变异性, 因此提出了 WMH 变异的自动化分析, 研究发现其可能会更好地预测认知功能[26]。Tran 等[27]对 60 名健康对照、多发性硬化及认知障碍患者进行 WMH 的自动化分割, 发现 3DT2-FLAIR 数据集的 WMH 自动分割算法是一种可靠且易于使用的方法, 可以成为临床实践和临床试验的有用工具。随着研究的深入, 有学者认为弥散张量成像(diffusion tensor image, DTI)在评估 WMH 和认知损害关系中比常规磁共振更为敏感, 可以测量没有物理边界约束区域内(如脑室内脑脊液)水分子的扩散, 其主要用各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)的水平变化来评估脑白质微结构的完整性[28]。Mascalchi 等[29]对患有 MCI 的老年患者进行研究, 发现 WMH 白质完整性损坏可能早于影像上 WMH 的出现, WMH 纤维的损伤是通过断开机制导致患者发生认知功能的改变。Chen 等[30]使用自动纤维定量提取组间改变的 DTI 指标, 评估 WMH 完整性与认知之间的关联, 发现 DTI 性质的变化可能是 WMH 相关 MCI 的潜在机制, 且可能成为预测 WMH 相关认知功能障碍的影像学标志物。Yuan 等[31]研究发现较低的 FA 或较高 MD 值可能导致皮质 - 皮质或皮质 - 皮质下通路之间的断开, 从而出现认知功能障碍。动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)是用磁性标记的动脉血液质子作为内源性示踪剂, 以非侵入方式直接量化脑血流量[32]。既往多数研究证实脑血流量的下降可使脑组织发生缺血缺氧损伤, 从而引起认知功能的改变。Promjunyakul 等[33]通过测量周围正常外观白质(normal appearing white matter, NAWM)的脑血流量及白质微结构, 发现 NAWM 的血流变化可能早于白质微结构完整性变化, 推测脑血流动力学改变可能是 WMH 发生的始动因素, 因此早期发现脑血流量的下降可有效预防 WMH 的发生。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)也是一种非侵入技术, 可监测脑组织物质代谢水平, 主要代谢产物为 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸(Cr)和肌醇(mi)等[34]。既往研究表明[35], 较低 NAA/ml 值可预测认知正常老年人进展为 MCI 和认知能力下降, MRS 较常规磁共振更能反映物质代谢水平的动态变化, 评估指标更加全面准确。

动态对比增强 MRI 技术(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)通过静脉注射造影剂, 重复采集 T1WI 图像, 测量随时间变化的信号增强值, 评估 BBB 的通透性和完整性[36]。Huisa 等[37]在一项前瞻性队列研究中, 回顾性选择了 22 例 Binswanger 病痴呆患者, 通过使用 DCE-MRI 计算 BBB 渗透率, 发现 BBB 破坏发生在正常出现的 WM 和 WMH 附近的区域, 对认知功能的改变有预测意义。目前多项研究证实可以通过 DCE-MRI 评价 BBB 渗透率, 在对 WMH 患者的研究中, 发现 BBB 损伤, 可能比 WMH 体积对认知和语言功能障碍的预测更敏感, 这更好的解释了具有相似 WMH 负担的患者认知表现的异质性[38]。静息状态功能磁共振成像(resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是一种非侵入性成像技术, 用于探索大脑的异常功能结构[39]。Yang 等[40]通过 rs-fMRI 检测自发的脑神经活动和功能连接性, 发现严重的 WMH 可能导致脑神经活动和功能连接性的异常, 最终出现认知能力下降。目前, 可使用氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像(fluoro-deoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)技术研究葡萄糖利用率和认知功能之间的相关性。研究证实通过 18FDG-PET 测量 WMH, 发现额叶执行功能和葡萄糖利用率之间呈负相关, 葡萄糖代谢异常可能导致认知功能的下降[41]。

3.3. 缺血性 WMH 患者发生认知障碍的生物标志物研究进展

目前尚未寻找到预测缺血性 WMH 患者发生认知障碍高敏感性、高特异性的生物标志物。有研究证实高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)与认知障碍和痴呆的发生密切相关,可能机制是 HHcy 造成血管内皮细胞破坏,导致脑血管调节能力下降和脑组织缺血而发生认知功能下降[42]。Qiao 等[43]对 WMH 患者认知障碍及血清炎症标志物表达的研究进展进行综述,发现 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、血浆脂蛋白磷脂酶 A2 和白细胞介素等炎症标志物与 WMH 患者的认知功能下降有关,促炎因子可能使微血管内皮损伤,对患者 WM 造成损害,最终导致认知障碍。Bian 等[44]通过一项对 215 例脑小血管病患者测定血清丙酮酸激酶肌肉同工酶 2 (PKM2)水平的研究,发现 PKM2 与 WMH 呈正相关,与认知功能呈负相关,可能机制是 PKM2 是一种促炎介质转录激活剂,可促进炎症反应,从而发生认知改变。研究发现淀粉样蛋白(A β)的积累可导致 WMH 的微观结构发生变化,但其与认知障碍的关系目前尚缺相关研究[45] [46]。一项来自韩国针对 64 例皮质下血管认知障碍患者的横断面研究发现[47], tau 蛋白与 WMH 和认知障碍之间存在关联, tau 蛋白积累是 WMH 患者认知障碍的最终共同途径。Hirao 等[48]等通过观察 38 例遗忘性 MCI 患者和正常人群的血清胱抑素-C (CysC)水平后发现,血清 CysC 水平与 PVH 体积正相关, PVH 体积与认知功能障碍的关系密切,研究表明 CysC 不仅是早期肾功能损害的标志物,而且可能与大脑的病理机制有关联,可能是诊断遗忘型 MCI 患者白质异常的标志物。

4. 小结与展望

综上所述, WMH 是老年人群中常见的影像学表现,也是导致认知功能障碍的危险因素之一,通过对其病理生理学、影像学及生物标志物方面的深入研究,揭示了 WMH 的认知损害机制。目前预测 WMH 患者发生认知功能障碍缺乏敏感的标志物,因此应进一步探索发病机制以发现敏感标志物,预防认知功能减退和延缓认知功能下降。

参考文献

- [1] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *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] Prins, N.D. and Scheltens, P. (2015) White Matter Hyperintensities, Cognitive Impairment and Dementia: An Update. *Nature Reviews Neurology*, **11**, 157-165. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.10>
- [3] 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. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, **5**, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.001>
- [4] 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. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **314**, H1117-H1136. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2017>
- [5] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737-2744.
- [6] Phuah, C.-L., Chen, Y., Strain, J.F., *et al.* (2022) Association of Data-Driven White Matter Hyperintensity Spatial Signatures with Distinct Cerebral Small Vessel Disease Etiologies. *Neurology*, **99**, e2535-e2547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201186>
- [7] Mortamais, M., Artero, S. and Ritchie, K. (2013) Cerebral White Matter Hyperintensities in the Prediction of Cognitive Decline and Incident Dementia. *International Review of Psychiatry*, **25**, 686-698. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.838151>
- [8] 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>
- [9] Prosser, L., Macdougall, A., Sudre, C.H., *et al.* (2023) Predicting Cognitive Decline in Older Adults Using Baseline

- Metrics of AD Pathologies, Cerebrovascular Disease, and Neurodegeneration. *Neurology*, **100**, e834-e845.
- [10] 胡文立, 杨磊, 李譞婷, 等. 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.
- [11] Griffanti, L., Jenkinson, M., Suri, S., *et al.* (2018) Classification and Characterization of Periventricular and Deep White Matter Hyperintensities on MRI: A Study in Older Adults. *NeuroImage*, **170**, 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.024>
- [12] Burton, E.J., Kenny, R.A., O'Brien, J., *et al.* (2004) White Matter Hyperintensities Are Associated with Impairment of Memory, Attention, and Global Cognitive Performance in Older Stroke Patients. *Stroke*, **35**, 1270-1275. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126041.99024.86>
- [13] Lampe, L., Kharabian-Masouleh, S., Kynast, J., *et al.* (2019) Lesion Location Matters: The Relationships between White Matter Hyperintensities on Cognition in the Healthy Elderly. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **39**, 36-43. <https://doi.org/10.1177/0271678X17740501>
- [14] Kloppenborg, R.P., Nederkoorn, P.J., Geerlings, M.I., *et al.* (2014) Presence and Progression of White Matter Hyperintensities and Cognition: A Meta-Analysis. *Neurology*, **82**, 2127-2138. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000505>
- [15] Rizvi, B., Narkhede, A., Last, B.S., *et al.* (2018) The Effect of White Matter Hyperintensities on Cognition Is Mediated by Cortical Atrophy. *Neurobiology of Aging*, **64**, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006>
- [16] Göthlin, M., Eckerström, M., Rolstad, S., *et al.* (2018) Better Prognostic Accuracy in Younger Mild Cognitive Impairment Patients with More Years of Education. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **10**, 402-412. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.05.001>
- [17] 张杰文. 关注认知储备与血管性认知障碍的关系[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 401-405.
- [18] Joutel, A., Monet-Leprêtre, M., Gosele, C., *et al.* (2010) Cerebrovascular Dysfunction and Microcirculation Rarefaction Precede White Matter Lesions in a Mouse Genetic Model of Cerebral Ischemic Small Vessel Disease. *The Journal of Clinical Investigation*, **120**, 433-445. <https://doi.org/10.1172/JCI39733>
- [19] Saggi, R., Schumacher, T., Gerich, F., *et al.* (2016) Astroglial NF- κ B Contributes to White Matter Damage and Cognitive Impairment in a Mouse Model of Vascular Dementia. *Acta Neuropathologica Communications*, **4**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0350-3>
- [20] Moody, D.M., Brown, W.R., Challa, V.R. and Anderson, R.L. (1995) Periventricular Venous Collagenosis: Association with Leukoaraiosis. *Radiology*, **194**, 469-476. <https://doi.org/10.1148/radiology.194.2.7824728>
- [21] Lin, J., Wang, D., Lan, L., *et al.* (2017) Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions. *Bio-Med Research International*, **2017**, Article ID: 9372050. <https://doi.org/10.1155/2017/9372050>
- [22] Xu, W., Bai, Q., Dong, Q., *et al.* (2022) Blood-Brain Barrier Dysfunction and the Potential Mechanisms in Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Cognitive Impairment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, Article 870674. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.870674>
- [23] Ke, Z., Mo, Y., Li, J., Yang, D., *et al.* (2022) Glymphatic Dysfunction Mediates the Influence of White Matter Hyperintensities on Episodic Memory in Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Sciences*, **12**, Article 1611. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121611>
- [24] Shi, D., Xie, S., Li, A., Wang, Q., *et al.* (2022) APOE- ϵ 4 Modulates the Association among Plasma $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, Vascular Diseases, Neurodegeneration and Cognitive Decline in Non-Demented Elderly Adults. *Translational Psychiatry*, **12**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01899-w>
- [25] 魏娜, 王拥军, 张玉梅. 脑白质病变 4 个分级量表的信度研究[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(6): 562-565.
- [26] 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 1102. <https://doi.org/10.3390/biom11081102>
- [27] Tran, P., Thoprakarn, U., Gourieux, E., *et al.* (2022) Automatic Segmentation of White Matter Hyperintensities: Validation and Comparison with State-of-the-Art Methods on both Multiple Sclerosis and Elderly Subjects. *NeuroImage: Clinical*, **33**, Article 102940. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.102940>
- [28] Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E.V., *et al.* (2014) MR Diffusion Tensor Imaging: A Window into White Matter Integrity of the Working Brain. *Neuropsychology Review*, **20**, 209-225. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9129-7>
- [29] Mascalchi, M., Ginestroni, A., Toschi, N., *et al.* (2010) The Burden of Microstructural Damage Modulates Cortical Activation in Elderly Subjects with MCI and Leuko-Araiosis. A DTI and FMRI Study. *Human Brain Mapping*, **35**, 819-830. <https://doi.org/10.1002/hbm.22216>
- [30] Chen, H.F., Huang, L.L., Li, H.Y., *et al.* (2020) Microstructural Disruption of the Right Inferior Fronto-Occipital and Inferior Longitudinal Fasciculus Contributes to WMH-Related Cognitive Impairment. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **26**, 576-588. <https://doi.org/10.1111/cns.13283>
- [31] Yuan, J.-L., Wang, S.-K., Guo, X.-J., *et al.* (2017) Disconnections of Cortico-Subcortical Pathways Related to Cogni-

- tive Impairment in Patients with Leukoaraiosis: A Preliminary Diffusion Tensor Imaging Study. *European Neurology*, **78**, 41-47. <https://doi.org/10.1159/000477899>
- [32] Iutaka, T., De Freitas, M.B., Omar, S.S., *et al.* (2023) Arterial Spin Labeling: Techniques, Clinical Applications, and Interpretation. *RadioGraphics*, **43**, e220088. <https://doi.org/10.1148/rg.220088>
- [33] Promjunyakul, N.O., Lahna, D.L., Kaye, J.A., *et al.* (2016) Comparison of Cerebral Blood Flow and Structural Penumbra in Relation to White Matter Hyperintensities: A Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 1528-1536. <https://doi.org/10.1177/0271678X16651268>
- [34] Nitkunan, A., Charlton, R.A., McIntyre, D.J., *et al.* (2008) Diffusion Tensor Imaging and MR Spectroscopy in Hypertension and Presumed Cerebral Small Vessel Disease. *Magnetic Resonance in Medicine*, **59**, 528-534. <https://doi.org/10.1002/mrm.21461>
- [35] Kantarci, K., Weigand, S.D., Przybelski, S.A., *et al.* (2013) MRI and MRS Predictors of Mild Cognitive Impairment in a Population-Based Sample. *Neurology*, **81**, 126-133. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3329>
- [36] Heye, A.K., Culling, R.D., Valdés Hernández, M.D.C., *et al.* (2014) Assessment of Blood-Brain Barrier Disruption Using Dynamic Contrast-Enhanced MRI. A Systematic Review. *NeuroImage: Clinical*, **6**, 262-274. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.09.002>
- [37] 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>
- [38] Wang, X., Shi, Y., Chen, Y., *et al.* (2023) Blood-Brain Barrier Breakdown Is a Sensitive Biomarker of Cognitive and Language Impairment in Patients with White Matter Hyperintensities. *Neurology and Therapy*, **12**, 1745-1758. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00527-z>
- [39] Yuan, J., Feng, L., Hu, W. and Zhang, Y. (2018) Use of Multimodal Magnetic Resonance Imaging Techniques to Explore Cognitive Impairment in Leukoaraiosis. *Medical Science Monitor*, **24**, 8910-8915. <https://doi.org/10.12659/MSM.912153>
- [40] Yang, D., Qin, R., Chu, L., *et al.* (2022) Abnormal Cerebrovascular Reactivity and Functional Connectivity Caused by White Matter Hyperintensity Contribute to Cognitive Decline. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 807585. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.807585>
- [41] No, H.J., Yi, H.A., Won, K.S., *et al.* (2019) Association between White Matter Lesions and the Cerebral Glucose Metabolism in Patients with Cognitive Impairment. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, **38**, 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2019.01.005>
- [42] Song, Y., Quan, M., Li, T., *et al.* (2022) Serum Homocysteine, Vitamin B₁₂, Folate, and Their Association with Mild Cognitive Impairment and Subtypes of Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, **90**, 681-691. <https://doi.org/10.3233/JAD-220410>
- [43] Qiao, S., Li, H., Guo, F., *et al.* (2022) Research Progress on Cognitive Impairment and the Expression of Serum Inflammatory Markers in Patients with White Matter Hyperintensities: A Narrative Review. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article 421. <https://doi.org/10.21037/atm-22-1016>
- [44] Bian, L., Zhou, Y., Zhang, D., *et al.* (2023) Negative Correlation between Serum Pyruvate Kinase M2 and Cognitive Function in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **225**, Article 107586. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107586>
- [45] Kalheim, L.F., Bjørnerud, A., Fladby, T., *et al.* (2017) White Matter Hyperintensity Microstructure in Amyloid Dysmetabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **37**, 356-365. <https://doi.org/10.1177/0271678X15627465>
- [46] Twait, E.L., Min, B., Beran, M., *et al.* (2023) The Cross-Sectional Association between Amyloid Burden and White Matter Hyperintensities in Older Adults without Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **88**, Article 101952. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101952>
- [47] Kim, H.J., Park, S., Cho, H., *et al.* (2018) Assessment of Extent and Role of Tau in Subcortical Vascular Cognitive Impairment Using ¹⁸F-AV1451 Positron Emission Tomography Imaging. *JAMA Neurology*, **75**, 999-1007. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0975>
- [48] Hirao, K., Yamashita, F., Tsugawa, A., *et al.* (2019) Association of Serum Cystatin C with White Matter Abnormalities in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Geriatrics & Gerontology International*, **19**, 1036-1040. <https://doi.org/10.1111/ggi.13767>