

· 专题综述 ·

# 脑小血管病脑白质高信号与认知障碍的关系研究进展

■ 王兴<sup>1</sup>, 施余露<sup>2</sup>, 陈奕奕<sup>2</sup>, 王伊龙<sup>2</sup>

## 基金项目

国家自然科学基金委员会杰出青年科学基金项目 (81825007)

北京高校卓越青年科学家计划项目 (BJJWZYJH 01201910025030)

科技部“十三五”国家重点研发计划“症状性颅内外大动脉狭窄复发进展预测模型与干预策略研究”

(2017YFC1307900)

北京市科学技术委员会“动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄的他汀药物治疗研究”

(D171100003017001)

北京市优秀人才培养资助青年拔尖团队项目

(2016000021223TD03)

## 作者单位

<sup>1</sup>400015 重庆

重庆大学附属中心医院神经内科

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心; 国家神经系统疾病临床医学研究中心

## 通信作者

王伊龙

yilong528@gmail.com

**【摘要】** 脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是临床上常见的一类与年龄相关的脑血管疾病。脑白质高信号 (white matter hyperintensities, WMH) 是CSVD的影像标志物之一。WMH患病率极高, 与认知障碍的发生发展密切相关, 但其影像表现及临床症状的异质性为早期发现、早期诊断带来了困难。本文从病理学、影像学及生物学3方面对WMH发生发展及其导致认知障碍的机制研究现状进行综述, 同时总结目前的治疗策略, 提出了接下来的研究目标及方向: 能够反映预后的标志物及预测模型的研究, WMH发生发展的病理生理学机制研究, 针对早期干预、药物开发的潜在靶点的研究等。

**【关键词】** 脑小血管病; 脑白质高信号; 认知障碍

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.11.013

## Advances in the Relationship between White Matter Hyperintensity and Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease

WANG Xing<sup>1</sup>, SHI Yu-Lu<sup>2</sup>, CHEN Yi-Yi<sup>2</sup>, WANG Yi-Long<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Neurology, Central Hospital of Chongqing University, Chongqing 400015, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

Corresponding Author: WANG Yi-Long, E-mail: yilong528@gmail.com

**【Abstract】** Cerebral small vascular disease (CSVD) is one of the most common age-related cerebrovascular diseases. White matter hyperintensity (WMH) of presumed vascular origin is one of the imaging markers of CSVD. The prevalence of WMH is extremely high, and which is closely related to the occurrence and development of cognitive impairment. However, the heterogeneity of imaging manifestations and clinical symptoms of WMH brings some difficulties to early detection and diagnosis. What's more, the potential mechanism for disease development is not clear, so it leads to a relative lag in prevention and treatment of these diseases. This paper reviewed the current state of research on the mechanisms of cognitive impairment in the development of WMH from pathology, imaging and biology, and summarized the current treatment strategies, and raised some research objectives and directions in the next, for example, to establish the biomarkers and prediction model for assessing prognosis, to explore pathophysiological mechanism of WMH development, and find new potential targets for early intervention.

**【Key Words】** Cerebral small vascular disease; White matter hyperintensity; Cognitive impairment

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是临床上常见的一类与年龄相关的脑血管疾病<sup>[1]</sup>。近年来, 影像诊断已成为CSVD诊断、分型的主要手段。美国的研究者于2013年提出了CSVD血管变化的神经影像学报告标准 (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE) 分型<sup>[2]</sup>。目前认为假定血管源性脑白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH) 是CSVD的影像标志物之一, 但WMH对诊断CSVD的敏感性和特异性、与CSVD所致认知障碍的关系等方面的研究均无定论, 本文对WMH在CSVD认知障碍领域的研究现状和进展进行总结。

## 1 脑小血管病的主要影像标志物之一——脑白质高信号

根据STRIVE分型, CSVD的影像学表现包括: 新发的皮质下小梗死、推测为血管源性的腔隙、WMH、血管周围间隙扩大、脑萎缩、脑微出血<sup>[2]</sup>。在所有影像标志物中, 大多数60岁以上的人都有一定程度的WMH, 患病率随年龄增长而增加。鹿特丹扫描研究发现, 皮质下WMH的患病率每年增加0.2%, 而脑室周围WMH每年增加0.4%。年龄60~70岁的人群中, 87%患有皮层下WMH, 68%患有脑室旁WMH; 而在80~90岁的人群中, 100%患有皮质下WMH, 95%患有脑室周围WMH<sup>[3-4]</sup>。多项研究证实, 在WMH人群中, 卒中发生率为正常人群的2.6~4.4倍, 痴呆发生率为正常人群的1.3~2.8倍, 死亡率为正常人群的1.6~2.7倍<sup>[5-8]</sup>。

## 2 脑白质高信号与血管性认知障碍发生发展的关系

2011年美国心脏学会/美国卒中学会将血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 的概念定义为: 由于脑血管及其危险因素所导致的由轻到重的认知损害症状所组成的一系列综合征。VCI这一概念包含了所有与脑血管病相关的认知障碍类型, 其中血管性痴呆是最严重的VCI, 并且提出了轻度VCI (mild VCI, VaMCI) 这一概念。

在对22项纵向研究进行的荟萃分析中, 发现WMH与VCI的发生有关, WMH负荷越高, VCI发生的风险就越高<sup>[5]</sup>。在WMH人群中, WMH的基线严重程度是出现临床VCI的独立预测因素<sup>[9]</sup>。因此, 有学者支持在研究环境中可将WMH作为VCI的中间标志物。另外, 有多项临床研究提示WMH与VCI的临床进展相关, 其中一项前瞻性研究显示, 在主观认知减退的患者中, 存在WMH的患者认知障碍临床进展的风险增加<sup>[10]</sup>。在脑白质疏松与残疾 (Leukoaraiosis and Disability, LADIS) 研究

中, 对具有WMH的老年人群进行了前瞻性随访, 结果提示WMH与患者临床记忆力、注意力、执行功能和整体认知的逐年下降有关<sup>[11]</sup>。也有研究证实在认知障碍临床症状出现的前期, 就有WMH的变化及脑脊液 $\beta$ 淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 40、A $\beta$ 42的下降<sup>[12]</sup>。

综上所述, 目前的研究倾向于认为WMH与VCI的发生及发展有关, 并且WMH可在VCI临床症状前出现, 可能是VCI的危险因素及预测指标。

## 3 脑白质高信号导致认知障碍发生发展的机制

目前WMH导致VCI发生发展的机制并不明确。现有的研究主要分为病理学、影像学及生物标志物方面。

### 3.1 脑白质高信号病理学研究进展

导致WMH的病因有很多, 但临床和病理研究表明, 在大多数老年人中, 缺血是导致这些病变的主要原因。目前对WMH的病理改变, 较为普遍的观点认为其组织学基础是弥漫性髓鞘稀疏, 皮质下U型纤维相对保留, 星形胶质细胞增生, 海绵状细胞增生, 轴突丢失和扩大的血管周围间隙<sup>[13]</sup>。

影像学上的WMH与其组织病理学改变程度具有异质性。在影像上, WMH代表脑组织含水量比例失调, MRI上显示的WMH代表着疏水性白质纤维中水含量的变化, 而这种白质中水流动性和含水量的改变可能是可逆的。相关的尸检研究也显示, WMH的组织损伤从基质的轻微降解到不同程度的髓鞘和轴突丢失都可能存在, 研究者认为影像学显示的WMH可能早于尸检组织病理学发现的脱髓鞘和轴突损伤, 因为后者不太可能是可逆的, 可能是晚期现象<sup>[14]</sup>。这种异质性可能部分解释了与WMH有关的临床放射学悖论, 即MRI异常与临床症状之间的弱相关性<sup>[15]</sup>。

在VCI中, 脑白质是组织损伤的重要部位, 脑白质病变往往超过灰质改变。缺血性脑白质

病变的组织病理学表现为局灶性和弥漫性病变,最常见的组织病理学形式是局灶性病灶与弥漫性改变共同存在,但程度比例不一。在具有两种病理改变的组织中,弥漫性病变代表周围正常组织的梯度损害区域,其范围可能超过确定的局灶性病变的200倍。病理上,局灶性病变是对局部缺血的急性反应的结果,而弥漫性白质病变则代表对脑组织内灌注变化的调整<sup>[16]</sup>。因此病理学的相关研究认为,脑白质病变是由正常白质逐渐发生病理变化的一个动态进展的过程<sup>[17]</sup>。

这些病理学的研究有助于临床更好地理解WMH的病因和发病机制,以便在早期阶段预防(甚至逆转)小血管疾病引起的脑损伤,并改善其认知障碍、卒中和痴呆的后果。

**3.2 脑白质高信号影像学研究进展** 目前针对WMH的影像学主要涉及3个方向:WMH严重程度与VCI的关系,WMH部位与VCI的关系,脑白质完整性与VCI的关系。

影像学对WMH严重程度的评估主要是通过测量WMH体积及半定量视觉评分(最常用的Fazekas视觉评分和Scheltens评分)。多项基于人群的研究评估了WMH体积与全脑认知能力下降相关,结果显示,WMH的体积越大,Fazekas视觉评分得分越高,全脑功能或特定区域认知功能越低,但WMH体积与VCI弱正相关<sup>[5, 18-19]</sup>。目前,WMH被认为与患者信息处理速度和执行功能负相关<sup>[20]</sup>。由于Fazekas视觉评分和Scheltens评分具有天花板效应,并且不能反映WMH的变化,因此目前已经开发了用于测量WMH变化的半定量视觉标尺,运用自动WMH检测方法,通过图像加减运算来精确和快速地量化WMH病变负荷和WMH进展<sup>[15]</sup>。LADIS研究应用Fazekas视觉评分、Scheltens评分及容量分析对WMH患者进行随访,发现与WMH的基线水平相比,其进展与认知功能下降的相关性更显著<sup>[21]</sup>。这种随着WMH进展的时间顺序而出现的认知减

退和痴呆,为WMH和认知障碍之间的因果关系提供了强有力的证据。但是也有临床观察显示,WMH体积相同或者Fazekas评分相同的患者,认知功能是否受损及其受损程度均存在异质性。

为了更好地解释WMH导致VCI的异质性,有学者应用fMRI技术从WMH的解剖部位及其功能网络上对其进行研究。有研究表明关键部位的WMH独立于WMH体积,与VCI正相关,特别是在执行功能和情节记忆功能下降方面。解剖学相关的研究表明WMH可能通过影响皮层和皮质下结构(包括丘脑和纹状体)之间的连接,或额、顶、枕叶之间的连接而导致认知障碍<sup>[22]</sup>。例如,脑室周围WMH与VCI关系更密切,额叶WMH与执行功能障碍有关,颞叶WMH与记忆障碍有关,左侧背外侧前额叶皮质WMH与工作记忆任务的表现下降有关。另外,脑功能网络方面的研究认为,WMH可能导致脑功能网络连接中节点及连接损坏,造成信息处理速度减慢,网络连通性降低和全脑网络功能障碍,因此出现临床表现的认知障碍<sup>[23-24]</sup>。

随着研究的深入,有学者在WMH解剖结构及功能网络损坏的基础上,提出了脑白质完整性损坏的学说。WMH附近的表现“正常”的脑白质区域往往存在白质完整性受损,而这种完整性损坏可能早于影像上WMH的出现,并且与VCI相关<sup>[25-26]</sup>。目前主要应用MRI弥散张量成像技术(diffusion tensor image, DTI)来衡量脑白质的完整性。DTI能够显示参与认知功能的神经元回路。例如,Papez回路连接丘脑前核、乳头体和海马,由上纵束、穹窿和乳突丘脑束组成。这些回路位于脑室周围,容易受到脑室周围脑白质病变的影响<sup>[27]</sup>。钩回的纤维束连接前颞叶和下额叶,与记忆过程相关。DTI的研究显示,在VCI的发展中,脑室周围脑白质、颞叶沟回和胼胝体常首先受累<sup>[28-30]</sup>。有研究者认为,只有在脑白质完整性严重受损后才出现VCI的临床症状,这种延迟的剂量-效应关系可

以解释有些患者具有广泛WMH而没有VCI的症状。

多项研究也表明脑白质的完整性可以用血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的完整性来进行评价<sup>[31-33]</sup>。动态对比增强MRI技术 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance Imaging, DCE-MRI) 可以评价BBB的通透性, 因此可以间接评价脑白质的完整性<sup>[31]</sup>。对WMH患者的研究证实BBB的损坏与VCI的发生发展有关<sup>[32]</sup>。既往的研究认为WMH患者血浆成分可通过功能障碍的BBB及受损的穿支动脉内皮细胞渗漏到血管壁间和血管周围脑组织, 从而导致神经元损伤, 这可能是WMH发生发展的机制之一。也有研究认为BBB的通透性本来就会随着正常的老化而增加, 而CSVD也是与年龄相关的疾病, 这也可能是BBB损伤与CSVD有关的原因。一项队列研究发现, 存在WMH的区域BBB的通透性增加, 而且BBB通透性的增加是VCI的预测因素, 研究者认为BBB屏障功能障碍是CSVD和VCI甚至痴呆的重要原因<sup>[31-34]</sup>。

目前随着影像技术的发展, 还可以通过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)、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) -PET、A $\beta$ -PET、Tau蛋白-PET及氢质子波谱磁共振 (1H magnetic resonance spectroscopy, 1H-MRS) 等对生物标志物进行影像学的描述<sup>[35]</sup>。将影像学与生物学结合起来, 增加了对VCI病理生理学过程的理解。例如, 应用1H-MRS直接测量脑白质中的神经代谢产物肌酸/N-乙酰基天门冬氨酸复合物 (creatine and N-acetylaspartyl compounds, NAA), 是比WMH负荷更可靠的VCI预测因素<sup>[36]</sup>。

**3.3 脑白质高信号生物标志物研究进展** 因为目前对WMH导致VCI的确切机制并不清楚, 因此寻找高敏感性、高特异性的生物标志物, 从

而对WMH导致VCI的发病机制进行探索, 对疾病诊断及预后评估显得尤为重要。目前相对较被认同的生物标志物包括: ①炎症介质: 有证据表明炎症可能是认知功能减退的关键因素: 如CRP, 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素-6等被证实可能与认知功能下降有关<sup>[37]</sup>。它们参与脑微血管炎症及内皮损伤的机制, 造成在MRI可见的WMH, 最终导致VCI的发生和发展<sup>[38]</sup>。②A $\beta$ : A $\beta$ 代谢障碍与WMH微结构完整性损坏及认知障碍均有相关性, 但其是否与WMH的临床认知障碍结局存在因果关系, 目前尚缺乏纵向研究<sup>[39]</sup>。③tau蛋白: 研究认为tau负荷与WMH相关, 并且在VCI患者认知功能损害中起着关键作用, tau负荷是VCI患者认知功能损害的最终共同途径。但tau蛋白是否与WMH发展的临床症状有关, 仍需要更多的研究证实<sup>[40]</sup>。④WMH损坏脑皮质下神经递质传导系统, 特别是胆碱能系统的损害<sup>[41]</sup>。⑤胰岛素受体在大脑的认知相关区域及BBB中高度表达, 而胰岛素信号的改变可能是导致认知功能下降的一个因素<sup>[42]</sup>。⑥BBB完整性破坏可导致循环神经毒性因子进入大脑, 不正常的能量代谢物和营养物的递送, 及生长因子、基质和血管受体的异常表达, 这些都可能最终导致突触和神经末梢功能障碍, 最终导致认知障碍<sup>[35, 43]</sup>。另外, 还有一些其他的生物标志物如Hcy、胆固醇等可能通过其他机制参与WMH和认知障碍的病理过程<sup>[44-45]</sup>。

#### 4 脑白质高信号及其相关认知障碍的防治

WMH的预防可以分为一级预防和二级预防。WMH的一级预防的目的是在认知症状出现之前消除相关的危险因素。二级预防策略是在认知功能或情绪症状变得明显之后开始的, 目的是防止向痴呆的发展<sup>[15]</sup>。研究表明, 代谢性疾病、炎症和微血管改变, 在促进认知功能下降中起着重要作用<sup>[38-45]</sup>。因此, 治疗慢性疾病, 例如肥胖、糖尿病和高血压, 可能是防止白质

病变和认知障碍的发生和进展的关键之一。

仅针对已知的血管危险因素如控制血压、血糖、降脂等,并没有确切的试验证实可以减少WMH的进展及VCI的发生。因此需要进一步的研究来阐明这些代谢、炎症和微血管改变与WMH之间的关系和相关机制。减肥药物是否对认知结局造成影响,尚无相关研究。目前也还没有足够的证据证明抗炎、物理锻炼、血管护理等治疗能够预防和治疗VCI。

在二级预防中,目前胆碱酯酶抑制剂、中枢烟碱受体调节剂、N-甲基-d-天冬氨酸受体拮抗剂等药物临床实验显示对WMH导致的VCI有一定疗效<sup>[36, 41]</sup>。然而,阻止WMH的进展是否是有效的治疗目标,并且使用哪种干预及何时开始干预,仍有疑问,并应成为未来研究的主题。另外,考虑到CSVD的异质性,未来的研究也应侧重于血管认知障碍患者的个体化治疗方案的确定。

WMH是认知障碍发生发展的重要因素,但WMH导致认知障碍的机制并不清楚,需要进一步深入研究。WMH目前的影像学标志物并不是预测认知功降低的单一因素及敏感指标。生物学上也缺乏特异性的敏感标志物对疾病的发生发展机制进行解释。因此未来研究重点应该从影像、生物标志物角度对WMH进行病因及发病机制的评估,进一步建立预后的预测模型,为早期干预、药物开发的潜在靶点提供新的契机。

#### 参考文献

- [1] PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (7) : 689-701.
- [2] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESSELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (8) : 822-838.
- [3] DE LEEUW F E, DE GROOT J C, OUDKERK M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study[J]. *Brain*, 2002, 125 (Pt 4) : 765-772.
- [4] WOLTERS F J, ZONNEVELD H I, HOFMAN A, et al. Cerebral perfusion and the risk of dementia: a population-based study[J]. *Circulation*, 2017, 136 (8) : 719-728.
- [5] DEBETTE S, MARKUS H S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis[J/OL]. *BMJ*, 2010, 341: c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>.
- [6] SCHENK C, WUERZ T, LERNER A J. Small vessel disease and memory loss: what the clinician needs to know to preserve patients' brain health[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15 (12) : 427.
- [7] HABES M, ERUS G, TOLEDO J B, et al. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population[J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 4) : 1164-1179.
- [8] INZITARI D, PRACUCCI G, POGGESI A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort[J/OL]. *BMJ*, 2009, 339: b2477. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2477>.
- [9] PAVLOVIC A M, PEKMEZOVIC T, TOMIC G, et al. Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42 (Suppl 3) : S37-S43.
- [10] BENEDICTUS M R, VAN HARTEN A C, LEEUWIS A E, et al. White matter hyperintensities relate to clinical progression in subjective cognitive decline[J]. *Stroke*, 2015, 46 (9) : 2661-2664.
- [11] JOKINEN H, KALSKA H, YLIKOSKI R, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 (4) : 384-391.
- [12] CHARIDIMOU A, FRIEDRICH J O, GREENBERG S M, et al. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: a meta-analysis[J/OL]. *Neurology*, 2018, 90 (9) : e754-e762. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005030>.
- [13] PANTONI L, SIMONI M. Pathophysiology of cerebral small vessels in vascular cognitive impairment[J]. *Int Psychogeriatr*, 2003, 15 (Suppl 1) : 59-65.
- [14] DE GUIO F, VIGNAUD A, CHABRIAT H, et al. Different types of white matter hyperintensities in CADASIL: insights from 7-Tesla MRI[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38 (9) : 1654-1663.

- [15] PRINS N D, SCHELTENS P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11 (3) : 157-165.
- [16] Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13 (Suppl 2) : 11-15.
- [17] DE GROOT M, VERHAAREN B F, DE BOER R, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions[J]. *Stroke*, 2013, 44 (4) : 1037-1042.
- [18] KLOPPENBORG R P, NEDERKOORN P J, GEERLINGS, M I, et al. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2014, 82 (23) : 2127-2138.
- [19] SIVAKUMAR L, RIAZI P, KATE M, et al. White matter hyperintensity volume predicts persistent cognitive impairment in transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12 (3) : 264-272.
- [20] ALBER J, ALLADI S, BAE H J, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID) : knowledge gaps and opportunities[J/OL]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019, 5: 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.001>.
- [21] The LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease?[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32 (6) : 577-588.
- [22] SMITH E E, SALAT D H, JENG J, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory[J]. *Neurology*, 2011, 76 (17) : 1492-1499.
- [23] NEKOVAROVA T, FAJNEROVA I, HORACEK J, et al. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory[J/OL]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 171. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00171>.
- [24] DEY A K, STAMENOVA V, TURNER G, et al. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: a systematic review[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12 (7) : 831-845.
- [25] MASCALCHI M, GINESTRONI A, TOSCHI N, et al. The burden of microstructural damage modulates cortical activation in elderly subjects with MCI and leuko-araiosis. A DTI and fMRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35 (3) : 819-830.
- [26] DUERING M, FINSTERWALDER S, BAYKARA E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (6) : 764-774.
- [27] TOMIMOTO H. White matter integrity and cognitive dysfunction: radiological and neuropsychological correlations[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15 (Suppl 1) : 3-9.
- [28] O'SULLIVAN M. Imaging small vessel disease lesion topography, networks, and cognitive deficits investigated with MRI[J]. *Stroke*, 2010, 41 (10 Suppl) : 154-158.
- [29] KIUCHI K, MORIKAWA M, TAOKA T, et al. White matter changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a tractography-based study[J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45 (8) : 1095-1100.
- [30] OTSUKA Y, YAMAUCHI H, SAWAMOTO N, et al. Diffuse tract damage in the hemispheric deep white matter may correlate with global cognitive impairment and callosal atrophy in patients with extensive leukoaraiosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33 (4) : 726-732.
- [31] LI Y, LI M, ZHANG X, et al. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden[J]. *J Neurol*, 2017, 264 (7) : 1474-1481.
- [32] FARRALL A J, WARDLAW J M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30 (3) : 337-352.
- [33] WARDLAW J M, SANDERCOCK P A, DENNIS M S, et al. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia?[J]. *Stroke*, 2003, 34 (3) : 806-812.
- [34] ZHANG C E, WONG S M, VAN DE HAAR H J, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*, 2017, 88 (5) : 426-432.
- [35] SWEENEY M D, ZHAO Z, MONTAGNE A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (1) : 21-78.
- [36] GASPAROVIC C, PRESTOPNIK J, THOMPSON J, et al. 1H-MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84 (7) : 715-721.
- [37] SCHUITEMAKER A, DIK M G, VEERHUIS R, et al. Inflammatory markers in AD and MCI patients with different biomarker profiles[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30 (11) : 1885-1889.
- [38] OXENKRUG G F. Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive

- disorder, and aging[J/OL]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1122: 35-49. <https://doi.org/10.1196/annals.1403.003>.
- [39] KALHEIM L F, BJØRNERUD A, FLADBY T, et al. White matter hyperintensity microstructure in amyloid dysmetabolism[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37 (1) : 356-365.
- [40] KIM H J, PARK S, CHO H, et al. Assessment of extent and role of tau in subcortical vascular cognitive impairment using 18F-AV1451 positron emission tomography imaging[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75 (8) : 999-1007.
- [41] ROMÁN G C, KALARIA R N. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27 (12) : 1769-1785.
- [42] WANG M, NORMAN J E, SRINIVASAN V J, et al. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline[J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2016, 5 (5) : 171-177.
- [43] NELSON A R, SWEENEY M D, SAGARE A P, et al. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862 (5) : 887-900.
- [44] KIMURA S, SAITO H, MINAMI M, et al. Pathogenesis of vascular dementia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Toxicology*, 2000, 153 (1-3) : 167-178.
- [45] SACHDEV P S, VALENZUELA M J, BRODATY H, et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 15 (3) : 155-162.

(收稿日期: 2019-05-19)



**【点睛】** 本文回顾了脑小血管病所致脑白质高信号及其与认知障碍相关领域的研究现状, 介绍了研究进展和进一步的研究方向。