

## 论 著

# 非痴呆老年人脑白质高信号进展的危险因素分析

庄丽英, 乔松\*, 王俊俊, 赖其伦, 刘璐, 楼跃, 程琳, 莫晔嘉, 金煜

浙江医院神经内科, 杭州 310013

**[摘要]** 目的 探讨非痴呆老年人脑白质高信号(WMHs)进展的危险因素。方法 从阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)-1队列中筛选完成基线及3年随访T<sub>2</sub> FLAIR扫描的非痴呆老年人263例, 根据WMHs是否进展分为进展组( $n=66$ )与非进展组( $n=197$ )。比较两组基线人口学资料、心血管疾病史、载脂蛋白E(apoE)基因型、认知功能、基线WMHs体积及3年随访时的WMHs体积, 采用logistic回归分析非痴呆老年人WMHs进展的危险因素。结果 WMHs进展组年龄、冠心病史比例、基线WMHs体积及3年随访时的WMHs体积高于非进展组, 听觉词语学习测验即刻记忆评分、连线测验-B评分明显低于非进展组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。年龄与基线WMHs体积及3年随访时的WMHs体积均呈正相关( $r_s=0.273, P<0.001; r_s=0.306, P<0.001$ )。多因素logistic回归分析显示, 年龄 $\geq 80$ 岁和冠心病史是WMHs进展的独立危险因素( $OR=2.257, 95\%CI 1.219-4.178, P=0.010; OR=2.556, 95\%CI 1.048-6.234, P=0.039$ )。结论 非痴呆老年人WMHs进展的独立危险因素包括年龄 $\geq 80$ 岁和冠心病史。

**[关键词]** 非痴呆老年人; 脑白质高信号; 危险因素; 年龄

**[中图分类号]** R743.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0577-7402(2021)09-0912-05

**[DOI]** 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.09.11

## Analysis of risk factors for the progression of white matter hyperintensities in the non-demented elderly

Zhuang Li-Ying, Qiao Song\*, Wang Jun-Jun, Lai Qi-Lun, Liu Lu, Lou Yue, Cheng Lin, Mo Ye-Jia, Jin Yu

Department of Neurology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China

\*Corresponding author, E-mail: qiaosongicu@163.com

This work was supported by National Health and Family Planning Commission Research Foundation (WKJ-ZJ-1809), the Zhejiang Science and Technology Planning Project (2018C37132), and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LQ19H090006)

**[Abstract]** **Objective** To analysis the risk factors for the progression of white matter hyperintensities (WMHs) in the non-demented elderly. **Methods** A total of 263 non-demented elderly who completed baseline and 3-year follow-up T<sub>2</sub> FLAIR scans were screened from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)-1 cohort. They were divided into the progressive group ( $n=66$ ) and non-progressive group ( $n=197$ ) according to the progression of WMHs. The baseline demographic data, cardiovascular disease history, apolipoprotein E (apoE) genotype, cognitive function and WMHs volumes at baseline and three-year follow-up were compared between the two groups. The risk factors for the progression of WMHs in the non-demented elderly were evaluated by logistic regression analysis. **Results** The age, the proportion of coronary heart disease, the WMHs volume at baseline and three-year follow-up in WMHs progressive group were higher than those in non-progressive group, and the scores of immediate memory of auditory verbal learning test and trail making test-B were significantly lower than those in non-progressive group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Age correlated positively with baseline WMHs volume and WMHs volume at three-year follow-up ( $r_s=0.273, P<0.001; r_s=0.306, P<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that age  $\geq 80$  years and a history of coronary heart disease were independent risk factors for the progression of WMHs ( $OR=2.257, 95\%CI 1.219-4.178, P=0.010; OR=2.556, 95\%CI 1.048-6.234, P=0.039$ ). **Conclusion** Age  $\geq 80$  years and a history of coronary heart disease are independent risk factors for the progression of WMHs in the non-demented elderly.

**[Key words]** non-demented elderly; white matter hyperintensities; risk factors; age

**[基金项目]** 国家卫生和计划生育委员会科研基金(WKJ-ZJ-1809); 浙江省科技计划项目(2018C37132); 浙江省自然科学基金(LQ19H090006)

**[作者简介]** 庄丽英, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事阿尔茨海默病遗传影像方面的研究

**[通信作者]** 乔松, E-mail: qiaosongicu@163.com

脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)是指T<sub>2</sub>加权成像或液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)的异常高信号,是脑小血管病的重要影像学特征之一<sup>[1-2]</sup>。随着人口的老龄化和影像学技术的发展,WMHs的发病率和诊断率逐年上升。WMHs在“健康人”中高发,且随着年龄的增长其患病率逐渐增高。基于社区的研究发现,≤55岁人群WMHs患病率低,随着年龄的增长WMHs患病率急剧上升<sup>[3]</sup>,64岁左右老年人群为11%~21%,82岁左右老年人群则高达94%<sup>[4]</sup>。年龄和高血压是目前公认的WMHs的危险因素,高胆固醇血症、糖尿病、吸烟和心血管疾病等与WMHs相关,而WMHs与卒中、认知障碍和情感异常风险增加密切相关<sup>[5-8]</sup>。WMHs并非处于静态不变状态<sup>[9]</sup>,其病因及发病机制尚未明确,动态随访WMHs体积的变化具有重要意义。本研究基于前瞻性队列研究的阿尔茨海默病神经影像学倡议(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)-1队列探讨非痴呆老年人WMHs进展的危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及分组** 筛选ADNI-1数据库(<http://adni.loni.usc.edu>)中完成基线及3年随访T<sub>2</sub> FLAIR扫描的非痴呆老年人263例。纳入标准:(1)年龄≥65岁;(2)简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分为24~30分,临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分为0~0.5分;(3)认知正常或轻度认知障碍(存在记忆或认知损害,对日常生活能力无明显影响,未达到痴呆程度);(4)具备基线期和3年随访的T<sub>2</sub> FLAIR数据。排除标准:痴呆,符合美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所/老年性痴呆及相关疾病学会(NINCDS/ADRDA)的诊断标准。根据3年随访时的WMHs较基线是否进展分为进展组与非进展组。若3年随访时的WMHs体积-基线WMHs体积≥所有差值的75%分位数,则定义为WMHs进展<sup>[10]</sup>。

### 1.2 方法

**1.2.1 基线资料及基础病史收集** 收集患者的基线资料(包括年龄、性别、身高、体重、教育年限等)、基础病史(包括高血压、糖尿病、冠心病、高胆固醇血症、房颤等)及目前吸烟等。其中年龄65~79岁为年轻老人,年龄≥80岁为老老年人。由身高和体重计算体重指数(body mass index, BMI),BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>为肥胖。高血压指收缩压≥140 mmHg和(或)舒张压≥90 mmHg,目前服用降压药物或既往有高血压病史。糖尿病指空腹血糖

≥7.0 mmol/L和(或)糖负荷后2h血糖≥11.1 mmol/L,或既往有糖尿病史。冠心病指由于冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病。高胆固醇血症指胆固醇>6.45 mmol/L和(或)三酰甘油>1.88 mmol/L,和(或)低密度脂蛋白胆固醇>3.12 mmol/L。房颤病史指心电图提示小f波、心律绝对不齐,或既往有房颤病史。目前吸烟指吸烟平均>1支/d,烟龄>3个月,未戒烟。

**1.2.2 总体认知、记忆、执行功能评定** ADNI-1采用统一的量表进行认知测评。采用MMSE和阿尔茨海默病评定量表-认知分量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-Cog)评定总体认知功能,通过听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)和逻辑记忆测验(logical memory test, LMT)评定记忆功能,通过数字符号转换测验(digit symbol substitution test, DSST)、连线测验(trail making test, TMT)-B评定执行功能。

**1.2.3 载脂蛋白E(apoE)基因型测定**<sup>[11]</sup> apoE基因型数据来源于ADNI-1数据库,具体测定方法如下:利用Qiagen试剂盒从受试者外周血细胞样本中提取DNA。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法分别检测rs7412和rs429358等位基因,rs7412和rs429358的单倍型最终决定apoE基因型。apoEε4携带指携带有1个或2个ε4等位基因。

**1.2.4 WMHs体积定量分析**<sup>[12]</sup> 所有扫描图像采用标准化流程进行预处理:T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、PD和FLAIR图像互相配准,并人工去除所有扫描图像中的非脑组织。基于FLAIR扫描和人工输入半自动检测WMH体素,将每个体素的三种模态(PD、T<sub>1</sub>和T<sub>2</sub>)图像强度构建成一个向量,利用贝叶斯马尔可夫随机场(MRF)方法检测该向量是否符合白质高信号的特点,然后用二进制数标定每个体素是否属于白质高信号区域。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验;符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的连续变量以M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)表示,组间比较采用双样本t检验或非参数检验。相关性分析采用Pearson或Spearman相关检验。WMHs进展的危险因素分析采用logistic回归分析,检验水准α=0.05。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料及WMHs体积比较** 共纳入非痴呆老年人263例,其中WMHs进展者66例,非进展者197例。两组性别,教育年限,apoEε4携带者比例,MMSE、ADAS-Cog、LMT延迟回忆、DSST评

分, 血管风险因素(BMI及高血压、糖尿病、高胆固醇血症、目前吸烟、房颤比例)比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。WMHs进展组年龄、冠心病比

例、基线WMHs体积和3年随访时的WMHs体积明显高于非进展组, AVLT即刻记忆、TMT-B评分明显低于非进展组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

表1 WMHs进展组与非进展组一般资料及WMHs体积比较

**Tab.1** Comparison of general data and WMHs volumes between WMHs progressive group and non-progressive group

项目	进展组(n=66)	非进展组(n=197)	$\chi^2/t/Z$	P
男性[例(%)]	43(65.2)	119(60.4)	0.471	0.463
年龄[岁, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	76.9(73.3, 82.1)	74.1(71.0, 79.3)	-3.147	0.002
教育年限[年, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	16(14, 18)	16(14, 18)	-0.223	0.823
apoEε4携带者[例(%)]	33(50.0)	80(40.6)	1.779	0.182
高血压[例(%)]	35(53.0)	85(43.1)	1.946	0.163
糖尿病[例(%)]	5(7.6)	15(7.6)	0.000	0.992
高胆固醇血症[例(%)]	32(48.5)	90(45.7)	0.156	0.693
目前吸烟[例(%)]	4(6.1)	8(4.1)	0.454	0.500
冠心病[例(%)]	10(15.2)	13(6.6)	4.531	0.033
房颤[例(%)]	1(1.5)	8(4.1)	0.352	0.553
BMI[kg/m <sup>2</sup> , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	26.08(23.64, 28.25)	26.31(23.88, 28.64)	-0.274	0.784
轻度认知障碍[例(%)]	40(60.6)	102(51.8)	1.552	0.213
MMSE[分, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	28(27, 29)	29(27, 30)	-0.745	0.456
ADAS-Cog[分, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	9.33(6.59, 11.42)	8.00(5.00, 12.00)	-1.608	0.108
AVLT即刻记忆[分, $\bar{x}\pm s$ ]	32.65 ± 8.73	37.16 ± 11.15	3.375	0.001
LMT延迟回忆[分, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	7.0(3.0, 12.0)	8.0(3.5, 13.0)	-1.192	0.233
DSST[分, $\bar{x}\pm s$ ]	39.70 ± 10.13	42.71 ± 11.34	1.918	0.056
TMT-B[分, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	96.0(76.0, 121.5)	83.0(66.0, 110.0)	-2.050	0.040
基线WMHs体积[cm <sup>3</sup> , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.328(0.154, 1.165)	0.182(0.068, 0.454)	-3.702	<0.001
随访WMHs体积[cm <sup>3</sup> , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	1.517(1.067, 3.461)	0.189(0.068, 0.432)	-11.075	<0.001

BMI. 体重指数; MMSE. 简易精神状态检查; ADAS-Cog. 阿尔茨海默病评定量表-认知分量表; AVLT即刻记忆. 听觉词语学习测验即刻记忆; LMT延迟回忆. 逻辑记忆测验延迟回忆; DSST. 数字符号转换测验; TMT-B. 连线测验-B; WMHs. 脑白质高信号

**2.2 年龄与WMHs体积的相关性分析** 年龄与WMHs体积呈非正态分布, 采用Spearman相关检验分析显示, 年龄与基线WMHs体积及3年随访时的WMHs体积均呈正相关( $r_s=0.273$ ,  $P<0.001$ ;  $r_s=0.306$ ,  $P<0.001$ )。

**2.3 WMHs进展影响因素的单因素分析** 各变量与WMHs进展的单因素logistic回归分析显示, 年龄 $\geq 80$ 岁和冠心病史是非痴呆老年人WMHs进展的危险因素( $OR=2.243$ ,  $95\%CI 1.219\sim 4.128$ ,  $P=0.009$ ;  $OR=2.527$ ,  $95\%CI 1.025\sim 6.075$ ,  $P=0.038$ , 表2)。

**2.4 WMHs进展影响因素的多因素分析** 以3年随访时WMHs是否进展(非进展为0, 进展为1)为因变量, 以单因素分析中 $P<0.2$ 的因素为自变量, 采用Wald前进法建立logistic回归模型, 结果显示, 年龄 $\geq 80$ 岁和冠心病史是非痴呆老年人WMHs进展的独立危险因素( $OR=2.257$ ,  $95\%CI 1.219\sim 4.178$ ,  $P=0.010$ ;  $OR=2.556$ ,  $95\%CI 1.048\sim 6.234$ ,  $P=0.039$ , 表3)。

### 3 讨论

ADNI是一个开放的多中心、跨学科纵向研究

表2 WMHs进展影响因素的单因素logistic回归分析

**Tab.2** Univariate logistic regression analysis of risk factors for the WMHs progression

因素	B	SE	OR	95%CI	P
基线WMHs体积	0.037	0.045	1.038	0.951~1.132	0.406
冠心病史	0.927	0.447	2.527	1.025~6.075	0.038
高血压病史	0.397	0.286	1.488	0.850~2.603	0.164
糖尿病史	-0.005	0.537	0.995	0.347~2.850	0.992
高胆固醇病史	0.112	0.285	1.119	0.640~1.955	0.693
房颤病史	-1.012	1.070	0.363	0.045~2.962	0.344
目前吸烟	0.421	0.630	1.524	0.444~5.236	0.503
轻度认知障碍	0.360	0.289	1.433	0.812~2.527	0.214
apoEε4携带	0.380	0.286	1.462	0.835~2.561	0.183
年龄 $\geq 80$ 岁	0.808	0.311	2.243	1.219~4.128	0.009
男性	-0.203	0.297	1.225	0.685~2.191	0.493
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	-0.077	0.379	0.926	0.440~1.947	0.839

WMHs. 脑白质高信号; BMI. 体重指数; B. 回归系数; SE. 标准误

数据库, 旨在开发用于阿尔茨海默病早期检测和跟踪的临床、影像、遗传和生化标志物。本研究基于ADNI-1队列, 探索非痴呆老年人随访3年后WMHs进展的危险因素, 纳入分析的因素包括年龄、血管风险因素、apoE基因型、教育年限、认知状态及基

表3 WMHs进展影响因素的多因素logistic回归分析

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for the WMHs progression

因素	B	SE	OR	95%CI	P
年龄 $\geq$ 80岁	0.814	0.314	2.257	1.219~4.178	0.010
冠心病病史	0.939	0.455	2.556	1.048~6.234	0.039
常量	-1.418	0.184	0.242		0.000

B. 回归系数; SE. 标准误

线WMHs体积等,发现WMHs进展组较非进展组年龄大、冠心病史比例高、WMHs体积大。单因素及多因素logistic回归分析显示,年龄 $\geq$ 80岁和冠心病史是非痴呆老年人WMHs进展的独立危险因素。

有半定量研究发现,WMHs患病率和严重程度均随年龄增长而增高<sup>[13]</sup>。国内学者基于半定量分析发现,年龄是预测WMHs进展的独立危险因素<sup>[14]</sup>。本研究采用定量分析发现,年龄与WMHs基线体积及3年后随访体积呈正相关。一项纳入2367名20~90岁普通人群的研究发现,年龄和高血压等心血管危险因素与WMHs体积密切相关<sup>[15]</sup>。Garnier-Crussard等<sup>[16]</sup>纳入137名无认知障碍的社区成人(50名<40岁,36名40~60岁,51名>60岁)进行研究,发现成人WMHs体积随着年龄增长而增加,且在年龄较大时增加幅度最大。本研究发现,年龄 $\geq$ 80岁是非痴呆老年人WMHs进展的独立危险因素,提示年龄增长特别是年龄 $\geq$ 80岁是WMHs进展最重要的危险因素之一。

心血管疾病在WMHs发病中发挥关键作用。本研究发现,冠心病史是非痴呆老年人WMHs进展的独立危险因素,提示心血管健康状况与脑小血管病变负担密切相关。Dickie等<sup>[17]</sup>分析73岁非痴呆老年人的多种血管危险因素与3年后WMHs体积进展的相关性,发现基线期收缩压和舒张压与3年后WMHs体积进展呈正相关,考虑可能是由于高血压破坏了脑微循环结构;该研究还发现收缩压和舒张压均与更大的WMHs体积有关,但校正年龄因素后则未发现相关性。本研究并未发现高血压与WMHs的相关性,可能与本研究样本量偏小及纳入了更多的老年人有关。

研究发现,68岁左右的老年人基线WMHs体积与7年后WMHs进展密切相关<sup>[18]</sup>。Holmegaard等<sup>[19]</sup>基于缺血性卒中队列调查WMHs进展情况及其预测因素,发现基线WMHs体积是预测WMHs进展的独立危险因素。本研究并未发现基线WMHs体积是WMHs进展的预测因素,可能与随访年限较短及纳入人群年龄较大有关。

WMHs的病因和病理生理机制尚未完全阐明,有学者认为WMHs为血管源性的,可能与老化及血

管危险因素相关的动脉硬化性微血管疾病有关<sup>[20]</sup>。Wardlaw等<sup>[21]</sup>基于881名社区老年人和257例非致残性卒中患者的队列研究发现,高血压等血管危险因素分别仅能解释1.4%~2.0%和0.1%的WMHs,提示WMHs存在非血管性或非动脉粥样硬化性病因。影像学研究显示,WMHs的病理学基础主要包括血脑屏障破坏所致的水肿、髓鞘丢失和炎症等<sup>[22]</sup>。Jiaerken等<sup>[9]</sup>近期研究发现,收缩的WMHs与恒定不变的WMHs具有相似的微观结构和代谢性质,而进展的WMHs则存在明显的白质微结构变化,提示WMHs的动态演变与白质微结构、代谢改变有关。van Leijssen等<sup>[23]</sup>也发现,白质微结构完整性受损在“正常”脑白质转化为WMHs前已存在,并且随着白质完整性的持续受损,WMHs逐渐进展。

综上所述,本研究结果表明,年龄 $\geq$ 80岁和冠心病史是非痴呆老年人WMHs进展的独立危险因素,该结果为控制心血管疾病以预防WMHs进展提供了依据。WMHs病因不明、病机不清,并不是“良性的”老化标志,积极寻找和管理危险因素至关重要。但本研究存在一些不足之处:仅纳入非痴呆老年人作为研究对象,样本量偏小,所得结论不适用于全老年人群,未来需扩大样本量纳入不同认知状态的老年人进行纵向随访研究;重点关注全脑WMHs的进展情况,未涉及不同脑区WMHs的分布,未来需对不同解剖部位WMHs的进展情况进行研究。

#### 【参考文献】

- [1] Zhong Y, Utraiainen D, Wang Y, *et al.* Automated white matter hyperintensity detection in multiple sclerosis using 3D T<sub>2</sub> FLAIR[J]. *Int J Biomed Imaging*, 2014, 2014: 239123.
- [2] Ma YM, Deng B, Qi F, *et al.* Changes of biochemical indexes and proteinuria levels in elderly patients with cerebral small vessel disease[J]. *Med J Chin PLA*, 2019, 44(8): 676-681. [马玉梅, 邓斌, 亓斐, 等. 老年脑小血管病患者血浆生化指标及蛋白尿的变化特点[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(8): 676-681.]
- [3] Hopkins RO, Beck CJ, Burnett DL, *et al.* Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population[J]. *J Neuroimaging*, 2006, 16(3): 243-251.
- [4] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2010, 341: c3666.
- [5] Abraham HMA, Wolfson L, Moscufo N, *et al.* Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: Blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 132-142.
- [6] Leeuwis AE, Weaver NA, Biesbroek JM, *et al.* Impact of white matter hyperintensity location on depressive symptoms in memory-clinic patients: a lesion-symptom mapping study[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2019, 44(4): E1-E10.
- [7] Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, *et al.* Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes[J]. *Brain*, 2017, 140(1):

- 158-170.
- [8] Ma XQ, Wang B, Lin XP. Analysis of flight related risk factors of high white matter signal in pilots[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(9): 1001-1002. [马湘乔, 王博, 蔺笑萍. 飞行员脑白质高信号的飞行相关危险因素分析[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(9): 1001-1002.]
- [9] Jiaerken Y, Luo X, Yu X, *et al.* Microstructural and metabolic changes in the longitudinal progression of white matter hyperintensities[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(8): 1613-1622.
- [10] Moon SY, de Souto Barreto P, Rolland Y, *et al.* Prospective associations between white matter hyperintensities and lower extremity function[J]. *Neurology*, 2018, 90(15): e1291-e1297.
- [11] Saykin AJ, Shen L, Foroud TM, *et al.* Alzheimer's disease neuroimaging initiative biomarkers as quantitative phenotypes: Genetics core aims, progress, and plans[J]. *Alzheimers Dement*, 2010, 6(3): 265-273.
- [12] Schwarz C, Fletcher E, Decarli C, *et al.* Fully-automated white matter hyperintensity detection with anatomical prior knowledge and without FLAIR[J]. *InfProcess Med Imaging*, 2009, 21: 239-251.
- [13] Zhuang FJ, Chen Y, He WB, *et al.* Prevalence of white matter hyperintensities increases with age[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(12): 2141-2146.
- [14] Shu ZY, Fang SH, Cui SJ, *et al.* Prediction of white matter hyperintensities based on radiomics of whole-brain MRI: A study of risk factors[J]. *Chin J Radiol*, 2019, 53(11): 979-980. [舒震宇, 方松华, 崔思嘉, 等. 基于全脑白质MR影像组学预测脑白质高信号进展及其相关危险因素分析[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(11): 979-980.]
- [15] Habes M, Erus G, Toledo JB, *et al.* White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1164-1179.
- [16] Garnier-Crussard A, Bougacha S, Wirth M, *et al.* White matter hyperintensities across the adult lifespan: relation to age, A $\beta$  load, and cognition[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 127.
- [17] Dickie DA, Ritchie SJ, Cox SR, *et al.* Vascular risk factors and progression of white matter hyperintensities in the Lothian Birth Cohort 1936[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 42: 116-123.
- [18] Xia Y, Shen Y, Wang Y, *et al.* White matter hyperintensities associated with progression of cerebral small vessel disease: a 7-year Chinese urban community study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 8506-8522.
- [19] Holmegaard L, Jensen C, Redfors P, *et al.* Long-term progression of white matter hyperintensities in ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(6): 548-556.
- [20] Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, *et al.* Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): e44-e71.
- [21] Wardlaw JM, Allerhand M, Doubal FN, *et al.* Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities[J]. *Neurology*, 2014, 82(15): 1331-1338.
- [22] Iordanishvili E, Schall M, Loucao R, *et al.* Quantitative MRI of cerebral white matter hyperintensities: A new approach towards understanding the underlying pathology[J]. *Neuroimage*, 2019, 202: 116077.
- [23] van Leijssen EMC, Bergkamp MI, van Uden IWM, *et al.* Progression of white matter hyperintensities preceded by heterogeneous decline of microstructural integrity[J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1386-1393.

(收稿日期: 2021-06-01; 修回日期: 2021-08-21)

(责任编辑: 纪方方)