综述 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003712

高血压病患者脑白质病变研究进展

何彦虎[1],金　华[2],白　琳[2],马　超[2],刘敏科[1],刘志军[1],陈东升[1],胡芝霞[1]
（1.甘肃中医药大学附属医院神经内科,兰州　730020;2.甘肃中医药大学/敦煌医学与转化教育部重点实验室,兰州　730000）

【摘　要】高血压作为心脑血管疾病最常见的独立危险因素,其危害不在于血压升高本身给患者带来的不适感,而在于随着高血压病程的延长或血压长期的高状态造成的对身体重要靶器官的损害及引起的各种并发症。近年在以高血压主要引起心脑血管并发症为研究重点之外,其与脑小血管病的相关性研究也逐渐成为热点,故本文就影响高血压患者脑白质病变的危险因素作以综述,以期为防止病情进一步进展提供个体化方案。

【关键词】高血压病;脑白质病变;影响因素;并发症
【中图分类号】R544.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2023-08-31

Research advances in white matter lesions in patients with hypertension

He Yanhu[1], *Jin Hua*[2], *Bai Lin*[2], *Ma Chao*[2], *Liu Minke*[1], *Liu Zhijun*[1], *Chen Dongsheng*[1], *Hu Zhixia*[1]
(*1. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine; 2. Gansu University of Chinese Medicine; Key Laboratory of Dunhuang Medicine, Ministry of Education*)

【**Abstract**】Hypertension, as the most common independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, does not cause discomfort due to elevated blood pressure itself, but causes damage to important target organs of the body and various complications due to prolonged course of hypertension or long-term high blood pressure. In addition to the research hotspots of cardiovascular and cerebrovascular complications caused by hypertension in recent years, the association between hypertension and small cerebral vascular disease has also gradually become a research hotspot. This article reviews the risk factors for white matter lesions in hypertensive patients, in order to provide individualized regimens to prevent the further progression of the disease.

【**Key words**】hypertension; white matter lesions; influencing factors; complications

高血压是一种在遗传因素与环境因素共同作用下发生的以不良生活方式为基本诱因,多危险因素影响、多基因调控、多脏腑关联及多种并发症并存的以体循环动脉压超过人体正常值为主要临床表现的心血管综合征。高血压除了能引起冠心病、脑梗死、慢性肾衰竭等常见并发症外,其与脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)发病的相关性也是近年来业界研究的热点。有文献报道,高血压迁延性发展会造成脑小动脉玻璃样变性或纤维透明样变,导致大脑血管缺少或失去正常血供,是引起缺血性脑白质病变(white matter lesions,WMLs)的重要致病因素[1]。研究发现,高血压导致的中重度脑白质病变会随着年龄的增加和病程的延长增加认知障碍风险,严重影响患者生活质量,因此通过对高血压病患者脑白质病变危险因素的早期干预可以减缓病情进展,降低疾病的治疗难度。同时,通过对高血压患者WMLs危险因素的防控,可以降低高血压患者脑白质病变后期引起的血管性认知障碍、帕金森病及阿尔茨海默病等老年性疾病的发生率,减轻WMLs对高血压病患者造成的认知损害,以为高血压病患者WMLs的治疗提供最佳时间窗和个体化治疗方案。

1　高血压病患者脑白质病变的流行病学现状

在全球高血压发病率居高不下及患病人数逐年攀升的大环境下,防治其并发症的发生及对靶器官的保护是当前的主要任务。据2016年全球高血压患病人群的研究报告显示,从2000年至2010年全球范围内的高血压病患者高达约

作者介绍:何彦虎,Email:1192273781@qq.com,
研究方向:心脑血管疾病的中医药防治与研究。
通信作者:金　华,Email:lanzhoujinhua@126.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82160886、81860832);甘肃省卫生健康行业科研资助项目(编号:GSWSKY2022-35);甘肃省青年科技基金资助项目(编号:21JR11RA156);甘肃省自然科学基金资助项目(编号:20JR10RA315);中医学一级学科"岐黄英才"导师专项基金资助项目(编号:ZYXKBD-202203);联合科研基金一般项目(编号:23JRRA1524);省级重点人才项目(编号:甘组通字[2023]20号)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250109.1107.018(2025-01-09)

13.9亿，约占世界总人口数的31.1%，而其中约有1 040万例因高血压及其并发症死亡，且其趋势居高不下[2]。《中国心血管病报告》发布：中国高血压调查（china hypertension survey，CHS）结果显示，目前我国通过临床检验或检查手段测检出的高血压病患者约有3亿，而18岁以上高血压患病总体粗率为27.9%，其中65岁以上人群的高血压患病率高达49%，80岁以上人群的高血压患病率超过90%[2]，且总体呈现出男性高于女性，农村高于城市的分布规律，同时其患病人数随年龄的增长而增加[3-4]。同时，随着医疗影像学技术的不断进步，磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）技术逐渐普及，诊断更加精准，WMLs的检出率逐渐增高。1项以社区44~48岁健康人群为随机样本的研究显示，WMLs中年人群发病率为50.9%[5]。另一项基于欧洲的65～75岁的1 805个随机样本研究显示，92%的人被检出有WMLs，其中深部白质病变（deep white matter lesions，DWMLs）检出率为92%，脑室旁白质病变（periventricular white matter lesions，PVWMLs）发生率为75.9%[6]。近年来，高血压与以WMLs为代表的CSVD的相关性研究颇受关注，在有关1项鹿特丹的扫描研究中发现，高血压患者皮质下与脑室周围WMLs的患病人数每年以0.2%、0.4%的速度增加，年龄在60~70岁、80~90岁的人群中，在皮质下出现WMLs的分别为87%、68%，在脑室旁出现WMLs的分别100%、95%[7]。WMLs作为增龄依赖性疾病，其起病隐匿，临床表现各异，多项研究发现其与认知障碍、痴呆和脑卒中等密切相关，长期迁延性发展可导致患者生活质量严重下降，甚至危及患者生命[8-9]。

2 脑白质病变与高血压病发生、发展的关系

目前，随着中国人口老龄化程度的加深，许多如心脑血管疾病等常见的老年人易患性疾病的患病人数在逐年增长，患病群体日益扩大，患病率也在逐年升高，且逐步向低龄化趋势发展，因而对脑血管疾病危险因素的早期干预显得尤为必要。高血压作为诸多心脑血管疾病的重要危险因素，除血压升高本身带来的对身体的伤害外，其导致的并发症更值得人们重点关注。高血压作为临床上日益低龄化的常见慢性病、多发病，其患病率逐年增高的趋势仍未得到明显控制[10-11]。由于高血压患者长期血压升高可导致血管压力增大，使得脑出血、冠心病等心脑血管病的发生率要高于其他疾病[12]。近年来，临床上随着越来越多对脑血管病与高血压发病关系的研究，发现高血压与CSVD的发生具有密切关系，其中有研究发现，与血压正常人群相比，高血压病患者WMLs检出率要明显高于血压正常人群，病变进展速度前者也要明显快于后者，且有相当多的证据表明，无症状高血压患者的WMLs应被认为是无症状脑损伤的早期标志。同时，脑内WMLs是影响脑卒中、认知功能障碍、痴呆等疾病预后的重要影响因素，因此适当的降压治疗可有效防止WMLs的发生或延缓其进展，故而降压被认为是治疗该病主要方案之一[13-14]。研究发现，高血压是导致WMLs的独立危险因素[15]。

关于高血压导致WMLs的相关机制，有报道称，氧化应激、树突状萎缩和细胞凋亡与血压升高和神经退行性变相关的病理生理学有关[16]。事实上，较高的血压水平已被证明会促进促炎细胞因子的产生[17-19]。反过来，慢性系统性炎症同样会产生更高水平的氧化应激，导致DNA损伤以及细胞结构和功能的损伤[18]。因此，通过这些机制，血压升高可能导致树突萎缩、神经新生减少、脱髓鞘和神经元损失，这些在宏观水平上可检测到脑萎缩，特别是在海马中[16]。此外，有充分证据表明，血压升高可使动脉硬化的风险增加50%或更多[20]。这可能导致毛细血管血流灌注降低，内皮功能障碍[21]，血管反应活性受损，搏动增强，血管硬化，血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）完整性改变。小血管病变与缺血、炎症和髓鞘丢失共同导致WMLs的发生[22]。反之，WMLs的进展也可能导致更严重的全局性和区域性脑萎缩。虽然这种关系的确切性质尚不完全清楚，但先进的神经成像方法表明，WMLs尤其影响连接远端大脑区域的白质网络，从而导致灰质萎缩，例如通过沃勒变性（Wallerian degeneration，wd）[23]。这使得评估脑白质损伤和组织损失的个体大脑健康状况尤为重要[24]，因此更有必要了解它们的相互关系和潜在的病理机制[24]。

综上，血压的调控对减缓WMLs的发展具有重要意义，且使得影响该病发展的危险因素更容易把控，因此，对高血压病患者WMLs的危险因素的早期干预是防止并发症发生、终末靶器官及保证神经的完整性的重要举措[25]。

3 高血压主要危险因素与脑白质病变的相互关系

WMLs起病隐袭，病情发展缓慢，人们很难对其引起重视，为了防止该病的进行性发展，对其危险因素及其病因的早期识别尤为重要。研究发现，年龄、高血压、同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）、尿酸（uric acid，UA）、血糖异常、血红蛋白水平、胱抑素C（serum cystatin C，Cys C）及血压变异性（blood pressure variability，BPV）等均是WMLs发病的重要危险因素[26-28]。

3.1 脑白质病变与血清同型半胱氨酸

WMLs作为一种隐匿性的CSVD，防止其进行性发展的关键在于其对危险因素的早期干预。近年来，诸多研究表明，Hcy可作为WMLs的独立危险因素，影响其疾病发生、病情进展、转归及预后[29]。Hcy是一种与多疾病相互关联的含硫氨基酸，是叶酸和蛋氨酸的代谢产物，其在代谢途径中因缺乏酶或辅助因子会导致其自身水平的升高，而这种代谢产物硫内脂能具有强氧化作用，它可以使血管内皮细胞遭到破坏，诱发血管病变，故而血清Hcy水平升高常被作为潜在的心脑血管疾病的重要危险因素，因此对其表达水平变化的监测对预测动脉硬化性疾病具有重要意义[29-33]。关于二者的关系，有研究发现，Hcy可导致内皮的一氧化氮合成酶系受损，并通过氧化应激和非对称性二甲基精氨酸的堆积消耗NO，破坏血管内皮细胞的自动调节功能，与WML发病机制密切相关[34]。此外，雷武刚等[35]发现，除了Hcy水平与WMLs密切相关外，UA也是影响WMLs患者认知功能障碍的重要危险因素。同时，郁洁等[36]发现血清UA+Hcy联合对于诊断WMLs价值更高。究其Hcy水平升高造成脑损伤的机制有：

①Hcy损伤导致内皮细胞的NO释放功能破坏，使血管难以舒张或收缩；②Hcy可下调血管内皮生长因子导致内皮细胞凋亡，增加血脑屏障通透性，岛主血管周围毒素的渗入从而出现WMLs；③Hcy升高造成神经脱髓鞘和神经原纤维缠结[37]。以上损害均可导致WMLs。此外，有研究发现，Hcy与WMLs的关系与基因密切相关，其中亚甲基四氢叶酸还原酶（5，10-methylenetetrahydrofolatereductase，MTHFR）基因型具有决定作用[38]。综上，中老年患者的WMLs程度、认知功能障碍会随着血清Hcy水平的增高而进行性加重，故积极监测血清Hcy水平，早期制定干预方案，能够有效防止WMLs的进一步发展。

3.2 脑白质病变与血清尿酸

有报道称，无论是SUA还是高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）均为影响WMLs严重程度的重要因素，二者均作为预测老年缺血性WMLs严重程度的敏感性生物学指标[39]。HUA是一种水溶性的抗氧化剂，是体内嘌呤的重要代谢产物，其水平升高可造成脑血管微炎症，诱发氧化应激，引起白质损伤；同时产生HUA盐结晶沉积在血管壁上，导致血管内皮细胞发生炎性反应，引起脂代谢异常，使血管内皮功能发生障碍，造成脑白质和脑血管损伤，最终导致CSVD[40-41]。研究发现，SUA导致WMLs的机制有可能与以下几点相关：①SUA水平的升高通过加速LDL-C氧化，进而导致脑动脉粥样硬化斑块形成；②SUA超过正常水平可导致结晶生成，造成血管硬化，损伤血管内膜，破坏血脑屏障；③体内血小板在高水平的SUA刺激下容易被激活，启动凝血级联反应，导致血栓；④嘌呤在体内可代谢生成SUA，同时产生大量毒性物质，使组织氧化并发生损伤，进而形成一系列恶性循环[41]。SUA可能通过以上机制的相互作用，使脑微小血管内皮更容易受到损伤，从而破坏血脑屏障，造成渗漏的血液成分流到血管周围组织和脑实质内，导致WMLs的发生。

综上，SUA超过一定范围可以导致不同程度的WMLs，甚至是WMLs发生的独立危险因素，因此，临床上对SUA的监测可以早期预防WMLs的形成并可在WMLs形成的前提下评估其严重程度[42]，而氧化应激、内皮功能障碍和全身炎症反应可能是高水平SUA与WMLs的“催化剂”，在高水平SUA基础上进一步加速WMLs的形成。不仅如此，相关临床研究显示，SUA水平的升高也会加重脑萎缩、认知功能减退程度[43]，同时其水平升高也可影响脑卒中患者的发展及预后，综上，WMLs程度与尿酸水平成正比。

3.3 脑白质病变与血清胱抑素C

Cys C是一种富含于中枢神经系统的半胱氨酸蛋白酶抑制剂，是参与血管重塑和炎症等多种病理生理过程的重要物质，同时最早作为一种内源性肾小球滤过率指标，在一定程度上反映肾功能情况。此前就有报道称，肾功能不全是心脑血管疾病的独立危险因素，因此其水平与WMLs发生密切相关[44-46]。研究发现，WMLs与非WMLs相比，其Cys C升高时患此疾病的罹患率前者是后者的2.64倍[47]。临床上血管系统内皮功能正常与否主要以Cys C为重要标志，因近髓旁肾小动脉和大脑穿通动脉相似性主要表现在解剖学和功能上，而肾脏和大脑又极易受血管损伤的影响，因此被认为是WMLs的危险因素[48]。有研究表明，Cys C参与了动脉硬化的形成，其通过干预粒细胞的吞噬和趋化功能进而参与炎症反应，破坏平滑肌细胞分泌过量的组织蛋白酶，进而严重影响着弹性组织的水解过程。相反，Cys C作为一种内源性组织蛋白酶抑制剂，可以使表达活跃的半胱氨酸蛋白酶解离其血管弹性组织，通过加速动脉硬化，进而引起WMLs。此外，研究显示，WMLs的发生及病情发展与血脑屏障的完整性密切相关，当血脑屏障完整性被破坏后，主要分布在脑脊液中的Cys C会更易进入到外周血液中，故推测WMLs患者血液中的Cys C水平在一定程度上决定颅内病灶的病变程度，同时与血脑屏障的完整性亦相关。因此，对罹患或未患WMLs的中老年人都应适时监测Cys C水平。

3.4 脑白质病变与血糖

糖尿病（diabetes mellitus，DM）人数的不断攀升使得未来更多DM患者罹患心脑血管疾病的风险增加，同时发生认知功能障碍的概率也大大提高[49]。而血糖与WMLs之间的相关性主要要表现在（type 2 diabetes mellitus，T2DM）在中枢神经系统方面的并发症。以胰岛素抵抗或相对分泌不足合并胰岛素抵抗为主要机制的T2DM是糖尿病的最重要类型，其中老年为主要好发群体，且近年来日益低龄化，其病程与糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）是心脑血管疾病最重要的危险因素之一，反之，WMLs可作为T2DM患者早期认知功能障碍的神经影像学标志物[50]。有关血糖与WMLs的机制，目前认为主要与以下5方面相关：①衰老（脑动脉硬化的重要原因）；②代谢[高血糖晚期糖基化终产物及其受体相互作用和高胰岛素血症与胰岛素抵抗（相互联系的关键）]；③氧化应激（活性氧与氮物质）；④炎症（外周巨噬细胞和中枢神经小胶质细胞）；⑤血管（大血管-加速动脉粥样硬化与血管僵硬；微血管-加速神经血管单元及神经胶质细胞重构），导致脑血流受损[19]。血糖水平长期升高可损伤血管内皮细胞，加速动脉粥样硬化，而糖代谢异常可增加血液黏稠度，导致组织缺血缺氧，促进氧自由基的产生，损伤血管内皮细胞功能，使作为内皮依赖性舒张因子的一氧化氮的释放明显减少，进一步减弱了内皮舒张功能，导致血脑屏障受损，颅内血流减少，流速减慢，血流灌注不足，加重小血管疾病进展，促进血管性WMLs的形成[51-53]。此外，糖代谢紊乱不仅可以造成神经细胞水肿，还可以导致纤维变性坏死，促进缺血性WMLs的形成[54]。因此，WMLs患者应在规定时间内规律监测血糖尤其是HbA1c，DM患者应重视自身认知功能的变化，定期进行认知功能的监测和头颅核磁的筛查，防止WMLs的形成。

3.5 脑白质病变与血脂

在众多影响脑血管疾病的危险因素当中，血脂异常一直发挥重要作用，以往血脂水平与WMLs的关系研究一直颇具争议。研究发现，三酰甘油（triglyceride，TG）水平升高、高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）和载脂蛋白A1（apolipoprotein A-I，ApooA-I）浓度降低对WMLs的形成与发展具有重要影响[55]，同时多变量logisitic回归分析显示，HDL和ApooA-I可作为WMLs的独立危险因素，在一定程度上影响着WMLs严重程度。又有报道称，高总胆固醇血症、高低

密度脂蛋白血症也是WMLs的危险因素，同样在一定程度上决定着WMLs的病情进展，而高TG与WMLs具有相关性，但与WMLs的病情进展关系并不明确。其相关性及争议性表现在：有报道称，高脂血症通过促进动脉粥样硬化，导致脑血管狭窄，使得脑细胞缺氧形成WMLs[56]。另有研究认为，血脂通过抗氧化应激和神经修复功能对WMLs起到保护作用[57]；故本研究认为，WMLs的发病除缺血缺氧外，氧化应激和脑内营养物质代谢异常亦是重要参与者。综上，有关血脂异常与WMLs形成间的关系目前难以界定，而既往实验与临床研究也存在一定冲突，血脂中报道较多的与WMLs形成关系密切的成分未来仍需大量研究证明。

3.6 脑白质病变与血压变异性

BPV也称血压的波动性，是评估血压波动程度在某一阶段内的重要指标。根据监测时长，可粗略分为短时BPV、长时BPV，分别对应24 h和超过1周的动态血压监测。血压变异性的相对稳定是交感和迷走神经功能达到动态平衡的重要体现。研究发现，不论是短时BPV还是长时BPV均与CSVD相关[58]。除了上述所论述的WMLs与血压波动有关外，其与BPV的相关性也逐渐得到关注。2项随访研究发现，70~78岁高血压人群中访视收缩压和脉压变异性与WMLs的进展相关[59-60]，而与舒张压变异性无关。1项调查显示，连续7 d测量家庭自测血压，升高的收缩压变异系数（coefficient of variation，CV）与老年人的认知障碍和脑白质病变程度呈正相关，收缩压的波动幅度过大可能导致全身循环血流动力学波动，造成低血压，甚至使血管壁上产生剪切应力，从而损伤血管内皮和脑微血管，导致功能障碍继而产生WMLs[61]。最新研究显示，脑白质高信号负荷风险随着BPV的增大而升高[62]。不同严重程度WMLs与BPV的相关性各有不同。有学者研究显示，WMLs的面积与血压变异标准差（standard deviation，SD）呈线性相关[63]。但针对WMLs的程度及部位与BPV之间的关系，仍需大量研究去证实，且具体机制不明，尚待研究。因此，在未来的纵向研究中，二者间有因果关联，这种关联可保持稳定的血压对CSVD、中风和痴呆的预防具有重要意义。

4 结 语

高血压作为WMLs的独立危险因素，对WMLs的发生、发展及疾病转归具有重要影响，而血糖、Hcy、SUA、Cys C、血脂及BPV又作为高血压的重要危险因素甚至部分指标作为其独立危险因素，亦参与了WMLs的形成，而包括高血压在内的各种危险因素大多与WMLs的病变程度呈正性线性关系，因此，临床上，可通过控制各危险因素水平在降低高血压及其并发症发生率的同时，能有效预防WMLs病变程度，进而降低认知功能障碍、阿尔茨海默病、帕金森等疾病的发生率，对维持老年人的生活质量具有重要意义。

参 考 文 献

[1] 马新伟，许建铭，张明杰，等. 老年高血压患者脑白质病变在磁共振序列中的半定量评估[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2019，21（12）：1305-1308.
Ma XW，Xu JM，Zhang MJ，et al. Semiquantitative assessment of white matter lesions in elderly hypertensive patients based on magnetic resonance sequences[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis，2019，21（12）：1305-1308.

[2] Mills KT，Bundy JD，Kelly TN，et al. Global disparities of hypertension prevalence and control：a systematic analysis of population-based studies from 90 countries[J]. Circulation，2016，134（6）：441-450.

[3] Wang ZW，Chen Z，Zhang LF，et al. Status of hypertension in China：results from the China hypertension survey，2012-2015[J]. Circulation，2018，137（22）：2344-2356.

[4] 郑 刚. 高血压临床研究新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2018，20（6）：651-655.
Zheng G. New progress in clinical research of hypertension[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis，2018，20（6）：651-655.

[5] Wen W，Sachdev PS，Li JJ，et al. White matter hyperintensities in the forties：their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44-48[J]. Hum Brain Mapp，2009，30（4）：1155-1167.

[6] Launer LJ，Berger K，Breteler MMB，et al. Regional variability in the prevalence of cerebral white matter lesions：an MRI study in 9 European countries（CASCADE）[J]. Neuroepidemiology，2006，26（1）：23-29.

[7] Alber J，Alladi S，Bae HJ，et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia（VCID）：knowledge gaps and opportunities[J]. Alzheimers Dement，2019，5：107-117.

[8] Kynast J，Lampe L，Luck T，et al. White matter hyperintensities associated with small vessel disease impair social cognition beside attention and memory[J]. J Cereb Blood Flow Metab，2018，38（6）：996-1009.

[9] Dupont PS，Bocti C，Joannette M，et al. Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences[J]. Neurobiol Aging，2020，86：16-26.

[10] 中国老年医学学会高血压分会. 中国老年高血压管理指南2019[J]. 中华高血压杂志，2019，27（2）：100.
China elderly hypertension management guidelines 2019[J]. Chin J Hypertens，2019，27（2）：100.

[11] 吕燕宇，张 兵，王惠君，等. 1991—2015年我国9省成年农民高血压患病率、知晓率和治疗率的变化趋势及人口经济学差异[J]. 中华流行病学杂志，2020，41（4）：498-503.
Lü YY，Zhang B，Wang HJ，et al. Changing trends regarding the rates of prevalence，awareness and treatment of hypertension and the differences by demographic and economic factors，among adult farmers in nine provinces in China，from 1991 to 2015[J]. Chin J Epidemiol，2020，41（4）：498-503.

[12] 高砚丽，康 黎，张 莹. 老年高血压患者认知功能损害与血压变异性、昼夜动脉血压情况、脉压指数的相关性[J]. 实用临床医药杂志，2020，24（3）：56-60.
Gao YL，Kang L，Zhang Y. Correlation between blood pressure variability，circadian arterial blood pressure，pulse pressure index and cognitive impairment in elderly patients with hypertension[J]. J Clin Med Pract，2020，24（3）：56-60.

[13] 何 敏，陈后勤，邵凌云，等. 脑白质疏松症的临床危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志，2017，20（19）：58-60.
He M，Chen HQ，Shao LY，et al. Clinical analysis of risk factors of leukoaraiosis[J]. Chin J Pract Nerv Dis，2017，20（19）：58-60.

[14] Zhang D, Tang Y, Ge J, et al. Age and Diastolic Blood Pressure Play an Important Role in the Progression of White Matter Lesions: a Meta-Analysis[J]. Eur Neurol, 2020, 83(4): 351-359.
[15] Zhao Y, Ke ZY, He WB, et al. Volume of white matter hyperintensities increases with blood pressure in patients with hypertension[J]. J Int Med Res, 2019, 47(8): 3681-3689.
[16] Alateeq K, Walsh EI, Cherbuin N. Higher Blood Pressure is Associated with Greater White Matter Lesions and Brain Atrophy: a Systematic Review with Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 637.
[17] Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, et al. Novel immune mechanisms in hypertension and cardiovascular risk[J]. Curr Cardiovasc Risk Rep, 2017, 11(4): 12.
[18] Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension[J]. Hypertension, 2017, 70(4): 660-667.
[19] Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension[J]. FASEB J, 2016, 30(5): 1987-1999.
[20] Ji X, Leng XY, Dong Y, et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(22): 632.
[21] Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review[J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(3): 24.
[22] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 684-696.
[23] Duering M, Righart R, Wollenweber FA, et al. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts[J]. Neurology, 2015, 84(16): 1685-1692.
[24] Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(4): 665-685.
[25] 张 栋, 何明利, 葛 建, 等. 收缩压与舒张压水平对脑白质病变的影响: Meta分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(7): 600-606.
Zhang D, He ML, Ge J, et al. Effects of systolic blood pressure and diastolic blood pressure on White matter lesions: a meta-analysis[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2020, 37(7): 600-606.
[26] 范常锋, 李 霞, 赵亚锋, 等. 脑白质病变病人相关危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(8): 1251-1253.
Fan CF, Li X, Zhao YF, et al. Analysis of related risk factors in patients with white matter lesions[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2019, 17(8): 1251-1253.
[27] 王 倩, 郑春玲, 张艳华, 等. 缺血性脑白质病变患者认知功能障碍危险因素分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(3): 385-389.
Wang Q, Zheng CL, Zhang YH, et al. Study on risk factors of cognitive dysfunction in patients with ischemic leukoencephalopathy[J]. J Zhengzhou Univ Med Sci, 2021, 56(3): 385-389.
[28] 夏瑞雪, 李艳华, 张丽冉, 等. 缺血性脑白质病变患者发生认知功能障碍的影响因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(3): 108-111.
Xia RX, Li YH, Zhang LR, et al. Pathogenesy influencing factors of cognitive dysfunction in patients with ischemic leukodystrophy[J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2019, 31(3): 108-111.
[29] 张 娟, 张素爱, 周善之. 血浆同型半胱胺酸水平与脑白质病变严重程度的相关性研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(4): 97-98.
Zhang J, Zhang SA, Zhou SZ. Correlation between plasma homocysteine level and severity of leukoencephalopathy[J]. Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 8(4): 97-98.
[30] 杨延芳, 孙红国, 江 毅, 等. H型高血压与脑小血管病认知功能障碍相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(8): 715-718.
Yang YF, Sun HG, Jiang Y, et al. Relationship between H-type hypertension and cognitive impairment of cerebral small vessel disease[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35(8): 715-718.
[31] 肖武玉. 脑血管病患者同型半胱氨酸水平与认知功能的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(3): 77-79.
Xiao WY. Correlation between homocysteine level and cognitive function in patients with cerebrovascular disease[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2016, 19(3): 77-79.
[32] 杨 琳, 刘 强. 脑小血管病发生与患者血尿酸、同型半胱氨酸水平相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(4): 460-463.
Yang L, Liu Q. Relationship between the occurrence of cerebral small vessel disease and the levels of blood uric acid and homocysteine[J]. Shaanxi Med J, 2021, 50(4): 460-463.
[33] Wu JX, Xue J, Zhuang L, et al. Plasma parameters and risk factors of patients with post-stroke cognitive impairment[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(1): 45-52.
[34] Liu WS, Zhang LY, Li S, et al. A Mendelian randomization study of plasma homocysteine levels and cerebrovascular and neurodegenerative diseases[J]. Front Genet, 2021, 12: 653032.
[35] 雷武刚, 倪歆璟, 赖维萍. 老年认知功能障碍患者血清中尿酸、同型半胱氨酸、叶酸水平与磁共振影像的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(6): 729-731, 734.
Lei WG, Ni XJ, Lai WP. Correlation between serum uric acid, homocysteine, folate levels and magnetic resonance imaging in elderly patients with cognitive dysfunction[J]. Chin J Health Lab Technol, 2020, 30(6): 729-731, 734.
[36] 郁 洁, 王 滨, 洪 侃, 等. 合并认知功能障碍的脑小血管病老年患者血同型半胱氨酸及炎症介质水平的改变及意义[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(4): 496-499.
Yu J, Wang B, Hong K, et al. Change and significanceof plasma homocysteine and inflammatory mediators in elderly patients with cerebral small vessel disease combined with cognitive impairment[J]. J N Sichuan Med Coll, 2018, 33(4): 496-499.
[37] Song H, Bharadwaj PK, Raichlen DA, et al. Association of homocysteine-related subcortical brain atrophy with white matter lesion volume and cognition in healthy aging[J]. Neurobiol Aging, 2023, 121: 129-138.
[38] 支海鸯, 陈 凌, 黎 斌. 血清同型半胱氨酸水平与中老年患者脑白质病变及认知功能障碍的相关研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(7): 1103-1105.
Zhi HY, Chen L, Li B. Correlation between serum homocysteine level and white matter lesions and cognitive dysfunction in middle-aged and elderly patients[J]. Chin Remedies Clin, 2020, 20(7): 1103-1105.
[39] 彭思思, 章军建. 血管性认知障碍的血液生物标志物研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(5): 423-426.
Peng SS, Zhang JJ. Research progress on blood biomarkers of vascular cognitive impairment[J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2017, 12(5): 423-426.
[40] van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction,

and depression[J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2020，8(4)：325-336.

[41] 李 睿. 血尿酸与脑小血管病患者认知功能及脑白质病变的研究[D]. 石家庄：河北医科大学，2019.

Li R. Study on the relationship between serum uric acid and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease and white matter lesions[D]. Shijiazhuang：Hebei Medical University，2019.

[42] 宋长城，张 婷，吕颖钺. 血尿酸水平与老年缺血性脑白质病变严重程度的相关性[J]. 中国临床研究，2019，32(6)：794-798.

Song CC，Zhang T，Lv YY. Relationship between serum uric acid level and severity of ischemic cerebral white matter lesion in elderly patients[J]. Chin J Clin Res，2019，32(6)：794-798.

[43] 王学颖，王洪权，赵伟丽. 脑小血管病患者认知功能障碍与血尿酸、同型半胱氨酸水平相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建，2019，14(7)：360-361，373.

Wang XY，Wang HQ，Zhao WL. Correlation between cognitive dysfunction and serum uric acid and homocysteine levels in patients with cerebral small vessel disease[J]. Neural Inj Funct Reconstr，2019，14(7)：360-361，373.

[44] Maniwa K，Yano S，Sheikh AM，et al. Association between cystatin C gene polymorphism and the prevalence of white matter lesion in elderly healthy subjects[J]. Sci Rep，2020，10(1)：4688.

[45] 史肖锦，梁彩霞，赵 宾，等. 血清胱抑素C水平与脑白质病变严重程度的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报，2021，46(8)：1011-1013.

Shi XJ，Liang CX，Zhao B，et al. Study on the correlation between serum level of cystatin C and severity of white matter lesions[J]. J Bengbu Med Coll，2021，46(8)：1011-1013.

[46] Fandler-Höfler S，Enzinger C，Kneihsl M，et al. Early renal dysfunction and fibroblast growth factor-23 in patients with small vessel disease-related stroke[J]. Sci Rep，2019，9(1)：15410.

[47] 卢丽波，赵延欣. 血清胱抑素C水平与脑白质病变的相关性研究[J]. 同济大学学报(医学版)，2019，40(2)：235-239.

Lu LB，Zhao YX. Study on the correlation between Cystatin C and white matter lesions[J]. J Tongji Univ Med Sci，2019，40(2)：235-239.

[48] 吕雅静，孙 虹，赵 娇，等. 老年缺血性脑白质病变患者严重程度与血清胱抑素C的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2017，19(1)：63-66.

Lü YJ，Sun H，Zhao J，et al. Relationship between white matter ischemic lesion severity and serum cystatin C level in very old patients[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis，2017，19(1)：63-66.

[49] Benn M，Emanuelsson F，Tybjærg-Hansen A，et al. Impact of high glucose levels and glucose lowering on risk of ischaemic stroke：a Mendelian randomisation study and meta-analysis[J]. Diabetologia，2021，64(7)：1492-1503.

[50] 薛 慧，彭小妍，程 程，等. 老年2型糖尿病患者缺血性脑白质病变严重程度的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志，2021，24(13)：1140-1146.

Xue H，Peng XY，Cheng C，et al. Analysis of relevant risk factors of severity of white matter ischemic lesions in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Pract Nerv Dis，2021，24(13)：1140-1146.

[51] Hayden MR. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of late-onset Alzheimer's disease：ultrastructural remodeling of the neurovascular unit and diabetic gliopathy[J]. Brain Sci，2019，9(10)：262.

[52] Moroni F，Ammirati E，Hainsworth AH，et al. Association of white matter hyperintensities and cardiovascular disease：the importance of microcirculatory disease[J]. Circ Cardiovasc Imaging，2020，13(8)：e010460.

[53] Wong SM，Jansen JFA，Zhang CE，et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease[J]. Neurology，2019，92(15)：1669-1677.

[54] 王 萍，唐 敏，夏仕勇，等. 高龄糖尿病患者缺血性脑白质病变严重程度及其危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2020，22(2)：197-199.

Wang P，Tang M，Xia SY，et al. Analysis of severity and risk factors of ischemic leukoencephalopathy in elderly diabetic patients[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis，2020，22(2)：197-199.

[55] 方 波，程 燕，钟 平. 血清血脂和胆红素水平与脑白质病变的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志，2020，33(3)：186-190.

Fang B，Cheng Y，Zhong P. Study on the correlation of serum lipids and bilirubin with white matter lesion[J]. J Clin Neurol，2020，33(3)：186-190.

[56] 杨 光. 肾功能、血脂和同型半胱氨酸水平与帕金森病及其脑白质病变的相关性[D]. 合肥：安徽医科大学，2021.

Yang G. Correlation of renal function，blood lipids and homocysteine levels with Parkinson's disease and white matter lesions[D]. Hefei：Anhui Medical University，2021.

[57] Keeney JT，Swomley AM，Förster S，et al. Apolipoprotein A-I：insights from redox proteomics for its role in neurodegeneration[J]. Proteomics Clin Appl，2013，7(1/2)：109-122.

[58] Tully PJ，Yano Y，Launer LJ，et al. Association between blood pressure variability and cerebral small-vessel disease：a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Heart Assoc，2020，9(1)：e013841.

[59] van Middelaar T，Richard E，Moll van Charante EP，et al. Visit-to-visit blood pressure variability and progression of white matter hyperintensities among older people with hypertension[J]. J Am Med Dir Assoc，2019，20(9)：1175-1177.

[60] Liu ZD，Zhao YX，Zhang H，et al. Excessive variability in systolic blood pressure that is self-measured at home exacerbates the progression of brain white matter lesions and cognitive impairment in the oldest old[J]. Hypertens Res，2016，39(4)：245-253.

[61] Cecchi E，Giglioli C，Valente S，et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease[J]. Atherosclerosis，2011，214(2)：249-256.

[62] Ma Y，Song A，Viswanathan A，et al. Blood pressure variability and cerebral small vessel disease：a systematic review and meta-analysis of population-based cohorts[J]. Stroke，2020，51(1)：82-89.

[63] Brickman AM，Reitz C，Luchsinger JA，et al. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort[J]. Arch Neurol，2010，67(5)：564-569.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

何彦虎，金 华，白 琳，等. 高血压病患者脑白质病变研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(2)：165-170.