

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.10.014

· 综述 ·

脑白质病变病理学及影像学的研究进展

王金芳^{1,2}, 梁莹³, 陈红艳¹, 冯丽¹, 叶娜¹, 王诗男¹, 张玉梅¹

[摘要] 脑白质病变具有重要的临床意义,但其病理生理学机制尚不十分清楚。本文介绍脑白质病变的临床表现、病理学与影像学研究进展及目前研究的不足等内容,加深对脑白质病变病理表现的认识,提高对脑白质病变早期可逆性病理改变的识别,以便临床早期干预,预防痴呆的发生。

[关键词] 脑白质病变;血管性认知功能障碍;多模态影像;病理;综述

Advance in Pathology and Imaging Studies of Leukoaraiosis (review)

WANG Jin-fang^{1,2}, LIANG Ying³, CHEN Hong-yan¹, FENG Li¹, YE Na¹, WANG Shi-nan¹, ZHANG Yu-mei¹

1. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050; 2. Department of Neurology, General Hospital of The Yang Tze River Shipping, Wuhan Brain Hospital, Wuhan, Hubei 430010, China; 3. Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to ZHANG Yu-mei. E-mail: zhangyumei95@aliyun.com

Abstract: Leukoaraiosis (LA) has important clinical significance; however, the neurobiological mechanism was still unclear. In this paper, we reviewed literatures about the clinical symptoms, pathology and imaging of LA in order to improve the understanding of the pathologic mechanism, recognize the reversible pathological change in the earliest stage, which can help to prevent dementia.

Key words: leukoaraiosis; vascular cognitive impairment; multimodal images; pathologic mechanism; review

[中图分类号] R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2016)10-1175-05

[本文著录格式] 王金芳, 梁莹, 陈红艳, 等. 脑白质病变病理学及影像学的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(10): 1175-1179.

CITED AS: Wang JF, Liang Y, Chen HY, et al. Advance in pathology and imaging studies of leukoaraiosis (review) [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2016, 22(10): 1175-1179.

脑白质疏松(Leukoaraiosis, LA)亦称脑白质病变,是一种影像学学术语,1987年由加拿大神经病学专家Hachinski首先提出^[1],指CT、MRI等所见的脑白质改变,表现为脑室旁和/或半卵圆中心的斑点状或斑片状CT低密度、MRI-T₂及Flair高信号改变,被认为是一种血管源性病变,常见于老年人及并发脑卒中及血管性认知功能障碍者。其与认知功能障碍密切相关,且增加了脑卒中3倍及痴呆2倍的风险^[2]。

目前导致LA发生的病理生理学机制尚不十分清楚,关于LA的病理研究多为小样本、限于局部脑区的尸检研究,且集中于脱髓鞘及轴索变性等疾病晚期状态。近期的病理学及影像学研究发现,LA的病理改变并非是永久存在或不可治疗,其早期病理改变(如组织液的渗出)是可逆的,对于LA早期诊断及治疗具有重要的临床价值。本文将对LA的病理及影像学进展进行综述,提高对其病理机制的认识,利于识别LA的早期

病理改变,尽早干预,以改善其认知损害,降低相关卒中及血管性痴呆的发生率。

1 LA的临床表现

LA主要见于老年人^[3]。大量研究表明^[4-5],其与认知功能障碍密切相关,可增加脑卒中3倍、痴呆2倍的发生风险,并可导致步态异常^[6]及平衡障碍^[7],增加抑郁的发生^[8],具有高度的家族倾向^[9],并与年轻时的智力水平及受教育程度相关^[10]。这说明LA不只是自然老化的过程,具有重要的临床意义,应该引起人们的重视。

全球有近4000万人并发有痴呆,预计2030年人数将翻倍,2050年患病率将达现在的3倍。这已成为全球严重的公共健康问题^[11]。阿尔茨海默病是老年人痴呆中最常见的,而血管性痴呆及混合性痴呆亦是十分常见的原因^[12]。脑小血管病是血管性痴呆最常见的原因,LA为脑小血管病常见的表现形式。

基金项目:1.国家自然科学基金项目(No.81371201);2.首都医科大学基础临床合作基金项目(No.16JL03)。

作者单位:1.首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京市100050;2.长江航运总医院·武汉脑科医院神经内科,湖北武汉市430010;3.首都医科大学,北京市100069。作者简介:王金芳(1984-),女,汉族,河南卫辉市人,博士研究生,主治医师,主要研究方向:脑血管病与认知功能障碍。通讯作者:张玉梅,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。E-mail: zhangyumei95@aliyun.com。

LA 患者认知功能损害以注意和执行功能障碍突出,符合典型的皮质下损害表现,而记忆功能受累相对轻,且再认功能相对保留。基线严重且进展迅速的 LA,与注意和执行功能损害明显相关,是痴呆和认知障碍的独立危险因素^[13]。

2 LA 的发生机制

脑白质的血管来源于垂直于脑表面的穿通动脉^[14],终止于毛细血管床,很少或完全没有侧支循环,因此大脑深部白质很容易受到低灌注的影响。这些是 LA 的病理基础。英国谢菲尔德大学通过研究发现,老年人脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)源于脑组织的慢性低灌注损伤^[15]。亦有一系列的研究表明脑血管的血流动力学例如脑血管反应性、搏动指数和 WMH 的病理学机制存在高度的相关性^[16-17]。目前认为与血管危险因素相关的脑白质改变是脑小血管病典型的影像学改变,血管内皮功能障碍、室周小静脉胶原增生、血脑屏障的破坏是导致 LA 的主要原因,高血压和年龄是主要的致病因素^[18-19],性别、吸烟、颈动脉硬化和卒中等因素也有报道^[20]。但 LA 的发生机制目前仍不明确,因此 LA 的病理研究具有重要意义。

3 LA 的病理过程

LA 的病理过程复杂,研究过程漫长而充满挑战。

1987 年 Hachinski 提出 LA 的概念时,由于核磁场强及序列的限制,人们未认识到白质病变早期微小病理改变,病理学家亦忽视了对白质病变的研究,认为其是自然老化的过程。后来,LA 的病理研究多为集中于脱髓鞘改变及轴索变性方面的尸检研究,常描述为“缺血性病变”^[21],而脱髓鞘及轴索变性多为永久性损害。部分学者将室周的白质病变与脑深部白质病变分开来研究,认为室周白质病变为室管膜连续中断、胶质细胞增生、白质纤维松弛、室周扭曲的小静脉周围的髓鞘脱失,其中胶质细胞增生、髓鞘脱失及白质纤维松弛往往是室周白质病变较严重的表现;而深部白质病变则以胶质细胞增生、髓鞘脱失及血管周围轴索丢失为主,其中空泡形成和脑组织萎缩为较重的病理改变^[22-24]。而近期一项研究通过绘制白质纤维走行图谱,证明室周的白质病变与脑深部白质病变是连续病理改变的不同阶段^[3]。

近期的病理研究发现,白质疏松的病理改变并非是永久存在或不可治疗,其早期病理改变(血脑屏障的功能失调及组织液渗出)是可逆的。Fernando 等认为 MRI 上多发的小白质高信号与神经胶质及内皮细胞的激活相关^[21]。Gouw 等亦发现白质病变痴呆组与年龄匹配的正常对照组相比,存在更多的小胶质细胞的激活^[25]。有研究发现 LA 患者由于小动脉血管壁变薄,导致包括纤维蛋白原、免疫球蛋白等蛋白渗出到血管周围组织^[26]。这些渗出可发生在皮层下灰质和白质,亦可见于正常白质,且与小神经胶质细胞相关。这些蛋白及小神经胶质细胞越多,组织萎缩就越明显。有研究发现 LA 的大脑间质组织的蛋白增高,但研究组认为内皮紧密连接细胞是完整的,故并未阐明该蛋白的来源^[27]。尽管有研究发现内皮细胞激活并扩散到血管周围组织,但尚无直接证据证明存在血脑屏障破坏^[28]。由于

脑血流及脑血管表面体积十分庞大,可能即使没有血脑屏障破坏的缺口,蛋白和液体亦可渗透到组织间液。而由于病理切片常用会影响组织成分的冰冻或脱水法固定,这种组织间液的流动很难被观察到^[29]。一些活体研究也发现,年长者、阿尔茨海默病患者、血管性痴呆患者、LA 患者均可出现脑脊液/蛋白比的升高,表明慢性脑细胞水肿是脑白质病变的一个过程,腔隙是脑细胞水肿更为严重的表现^[30]。

尽管病理过程与危险因素相关,但基于免疫组化及基因测序的研究表明,缺血、缺氧及低灌注亦发挥了一定的作用,亦存在免疫激活、血脑屏障破坏、细胞代谢途径的改变及神经胶质的损伤^[31]。现有研究发现这些损伤也存在于表现正常的脑白质组织中。因此,无论白蛋白或其他血清蛋白来源于哪里,以及它们如何进入周围组织间隙的,血脑屏障的功能失调及组织液渗出导致的二次脑损伤都应具有举足轻重的作用。如果早期关注并给予处理,组织液的移动应该比脱髓鞘及轴索的破坏要容易逆转得多。

综上所述,LA 的病理过程经历了早期可逆到晚期不可逆的复杂过程,这些不同的病理改变或许可以解释老年人不同程度白质病变表现出不同认知损害的原因,但尚需大样本不同种族、不同认知损害程度及不同程度白质损害等多级分层的研究进一步证实。

4 LA 的影像学进展

由于受到活检标本来源的限制,LA 病理学研究较为缓慢,基于体素的活体影像学研究为我们观察和量化在显微镜下才可观察到的组织改变提供了一种新方法,可以帮助我们更好地了解脑白质病变的病理生理。

4.1 弥散张量成像(DTI)

DTI 是在磁共振扩散加权成像基础上发展起来的成像技术,可定量分析水分子在不同方向上扩散的各向异性,从而观察组织的细微结构,无创性提供更多常规 MRI 无法获得的诸如人体组织微观结构、神经纤维走向及受损情况、膜渗透性等方面的信息。根据水分子扩散张量获得的参数可以作为临床应用诊断的标志物。常用的有反映水分子各向同性运动的各向异性分数(fractional anisotropy, FA),是水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例;平均弥散率(mean diffusivity, MD)只表示弥散的大小,而与弥散的方向无关。MD 越大,组织内所含自由水分子越多。水分子扩散的大小和方向受潜在的组织结构的影响,进而可以反应如组织间液和轴索等微结构的改变^[32]。

研究表明与表现正常的白质相比,白质病变区的 MD 值和 T₁纵向弛豫时间增加,而 FA 值和磁化传递成像(magnetization transfer ratio, MTR)却减少,表明其病变过程包括水分子的增加和移动,脱髓鞘和轴索缺失^[33]。MD 值被认为是反映表现正常的白质与白质病变的最好参数。

4.2 MTR

MTR 和 T₁纵向弛豫时间是脑白质病变的又一核磁标志。MTR 来源于 MRI 的磁化转移,可以反映包括细胞膜上炎症或脱髓鞘等大分子改变的白质病理改变^[34]。T₁纵向弛豫时间是自由

水和混合水的加权平均数,可提供脑组织水分的定量信息,因此可作为脑组织水肿的潜在标志^[35]。一项 MTR 研究表明,额叶和枕叶白质病变的磁化转移是不同的,表明组织损伤的不同阶段可能存在不同成分的组织结构^[36]。不同参数之间的关系在白质病变与表现正常的白质之间不同。白质病变患者的 MTR 与其 FA 值及 MD 值明显相关,而表现正常的白质则不存在相关性。表明相对于保持在较小范围的正常组织而言,白质病变的破裂细胞表现出更广的定量核磁参数^[37]。

4.3 增强 MRI

另一种可以评估正常脑组织功能的影像学方法是静脉注射对比剂后动态影像采集。核磁增强后动态的 T₁加权序列成像,可用来测量血脑屏障的渗透性。可利用动态核磁增强的 T₂加权成像序列来评估局部的脑血流量和脑血容量。正常健康老年人白质表现出脑血流量和脑血管反应性减少及血脑屏障通透性的增高,均和白质病变的发生相关^[38]。正常老化可出现血脑屏障渗透性增加,而血管性痴呆及 LA 患者血脑屏障渗透性的增加更为明显。研究发现血脑屏障渗透性增加可出现在白质病变患者表现正常的脑白质区、伴有皮层下缺血性梗死形成腔隙者、伴扩大的血管周围间隙的老年人及血管性痴呆的 LA 患者。表现正常的白质区的 FA 值及 MD 值亦与白质病变的体积相关^[39-41]。

4.4 核磁灌注

因白质病变相关的脑脊液改变是具有一定区域倾向性的复杂动态过程, MRI 灌注同样发现白质病变区脑脊液的减少,虽仍不能确定脑血流减少与组织减少的量化关系,但证据证明脑血流减少并非组织损伤加重的主要原因^[42]。研究认为组织结构及血管的改变范围要大于可见的白质高信号,或不局限于白质高信号的范围,和近期的病理研究结果一致^[43-45]。这些改变浸润表现正常的白质,尤其是白质高信号周围组织,表明潜在的病理改变是一个逐渐浸润脑白质或其他脑组织的过程,而白质高信号或许仅仅只是“冰山一角”。通过不同定量的影像学技术发现这些表现正常的早期白质损害具有重要意义。

然而,大部分研究均包括不同年龄的被试,那么上述观察到的改变是否是年龄差异引起的呢。近期一项大样本、年龄匹配的对照研究发现即使在排除年龄、性别、危险因素及与白质高信号的距离等影响因素后, FA 值、MD 值、MTR 及 T₁纵向弛豫时间均与白质严重程度相关,证明这些发现并非只是年龄因素导致的结果^[33]。虽然表现正常的脑白质区获得的这四个参数均和白质病变的严重程度相关,只有 MD 值在较微小的白质高信号区即表现出差异, MD 值是区分白质病变与表现正常的白质最佳的参数。Maillard 等发现 FA 值不仅受全脑白质高信号的影响,同时受表现正常的白质与白质病变间距离的影响,提出白质病变半暗带的概念^[44]。近期一项研究亦通过 Flair 序列上表现正常白质与可见白质病变间距离的“轮廓”作为定量参数证实^[45]。在此项基于轮廓的研究中,随着距离白质高信号距离的增加, MD 值减少而 MTR 值升高, FA 值及 T₁仅在距离白质高信号最近的区域表现出细微的差别。

这些可见的影像学改变,可以帮助识别活体表现正常的白质与白质病变。基线白质完整性水平低的患者更容易发展为认知功能损害或阿尔茨海默病^[46],加深我们对白质病变病理的认识。

如上所述,白质病变的病理研究稀少,目前亦尚无能够精准描述白质完整性等超微结构改变的影像序列。核磁对水分子的移动较敏感,所以微小的组织液移动亦较易被监测到。因此,核磁共振是对白质病变早期病理改变的重要补充手段,但仍需研究能与组织病理学改变相关的影像标志,尤其是能反应疾病早期病理改变的影像改变,以利于人们更深刻地理解白质高信号内及其周围的病理改变。

4.5 影像研究的局限性

影像分割、配对等影像学处理方法均会影响损伤程度的判断及脑组织参数的大小。量化白质病变体积的方法进展飞快,很多方法仅仅适用于当时研究中被试影像的白质病变程度,因此,很少应用于临床。目前大多数研究采用半自动分割方法测量 flair 序列上白质高信号的体积,这种界定方法在其他研究中使用是不正确的,因为 flair 序列是无法定量的,且受噪音干扰的信号也不可能一样。其次,白质体积的测量非常耗时,很多大样本的研究选择自动分割法,但这些研究是否对每一被试进行精确测量的校正却不得而知,因此其精确性有待考量。目前尚无一款十分精确的自动分割方法,基本上均需视觉评估及人为校正协助,尤其是年龄大的被试或本已有脑梗死或腔梗等异常病灶者,如未进行校正,将影响白质病变体积测量,最终导致研究结果的偏差。因此,对白质病变体积测量的方法仍需进一步研究。

图像配准方法亦存在一定的不足,如本机与标准空间、地图册、注册结构 DTI 图像等均会扭曲病灶的位置及大小。

另一影响因素是磁场的均匀性。可采用一些影像处理方法来去除磁场不均匀性的影响,其中包括特殊的扫描仪及扫描方案,还有公共软件平台,但因这些工具会移除白质病变或梗死核心,故不适合白质病变的研究。

5 启示与展望

白质病变是白质病变加重、脑卒中、痴呆甚至死亡的危险因素。可形成边缘的新发腔隙或皮层下小梗死造成再次损伤,与脑萎缩等特征性脑小血管病损伤及进展性脑损害密切相关,可预测梗死进展及大动脉粥样硬化型梗死后的不良结局,是“脆弱脑”重要的临床标志。其病理改变并非永久存在或不可治疗,其早期病理改变可逆。因传统的血管危险因素与白质病变相关,因此控制危险因素亦可。对于高龄、并发脑血管病危险因素、认知损害者,即使常规影像表现正常,亦可考虑利用 DTI 等影像技术发现脑组织的早期损害,尽早干预,以改善其认知损害,降低相关脑卒中及血管性痴呆的发生率。

未来仍需进一步对人类白质病变或其模型进行神经影像与神经病理研究,进一步揭示其病理生理机制。需要对更多序贯的、多中心、不同年龄、不同种族、不同社会经济及教育背景的白质病变患者进行多模影像研究,进一步认识其对认知、步

态、情绪及脑卒中易感性的影响。亦期待更多的新试验采取更多新的测量技术来评估危险因素控制、新药开发、生活方式改善等对白质病变造成脑损伤的影响。最后,需特别指出的是关于白质病变脑损伤的研究或许是认知障碍研究的新方向。

[参考文献]

- [1] Steingart A, Hachinski VC, Lau C, et al. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis) [J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(1): 32-35.
- [2] DeBette SMH. The clinical importance white matter hyperintensities brain [J]. *BMJ*, 2010, 341(14): 1277.
- [3] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia [J]. *Neuron*, 2013, 80(4): 80-84.
- [4] Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WJ, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2009, 339: b3016.
- [5] Welcome SE, Joanisse MF. Individual differences in white matter anatomy predict dissociable components of reading skill in adults [J]. *Neuroimage*, 2014, 96(8): 261-275.
- [6] Li C, Ling X, Liu S, et al. Abnormalities of magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging are correlated with executive dysfunction in patients with ischemic leukoaraiosis [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(5): 718-722.
- [7] de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 73-83.
- [8] Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study [J]. *Neurology*, 2008, 70(12): 935-942.
- [9] Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(6): 619-624.
- [10] Altmann-Schneider I, van der Grond J, Slagboom PE, et al. Lower susceptibility to cerebral small vessel disease in human familial longevity: the Leiden Longevity Study [J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 9-14.
- [11] 尹昌浩,于洋. 轻度认知障碍患者脑结构与功能网络变化的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(6):653-656.
- [12] Smallwood A, Oulhaj A, Joachim C, et al. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2012, 38(4): 337-343.
- [13] 脑小血管病诊治专家组. 2013 中国脑小血管病诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 10(52): 893-896.
- [14] Anstrom JA, Brown WR, Moody DM. Anatomical analysis of the developing cerebral vasculature in premature neonates: absence of precapillary arteriole-to-venous shunts [J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(4): 554-560.
- [15] Birns J, Jarosz J, Markus HS, et al. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(10): 1093-1098.
- [16] Mok V, Ding D, Fu J, et al. Transcranial Doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease – a community study [J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2791-2793.
- [17] Poels MM, Zaccari K, Verwoert GC, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease the rotterdam scanstudy [J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2637-2642.
- [18] Meissner A. Hypertension and the brain A risk factor for more than heart disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(3-4): 255-262.
- [19] Imamine R, Kawamura T, Umemura T, et al. Does cerebral small vessel disease predict future decline of cognitive function in elderly people with type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(1): 91-99.
- [20] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(1): 36-46.
- [21] Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1391-1398.
- [22] Valdes HM, Piper RJ, Bastin ME, et al. Morphologic, distributional, volumetric, and intensity characterization of periventricular hyperintensities [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(1): 55-62.
- [23] Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(4): 273-280.
- [24] Fazekas F. Incidental periventricular white matter hyperintensities revisited: what detailed morphologic image analyses can tell us [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(1): 63-64.
- [25] Gouw AA, Seewann A, Vrenken H, et al. Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology [J]. *Brain*, 131 (Pt 12): 3286-3298.
- [26] Schenk C, Wuerz T, Lerner AJ. 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.
- [27] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cortical and frontal atrophy are associated with cognitive impairment in age-related confluent white-matter lesion [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(1): 52-57.
- [28] Hainsworth AH, Oommen AT, Bridges LR. Endothelial cells and human cerebral small vessel disease [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(1): 44-50.
- [29] Love S, Miners JS. White matter hypoperfusion and damage in dementia: post-mortem assessment [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(1): 99-107.
- [30] Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood brain barrier ageing and microvascular disease – systemic review and meta-analysis [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(3): 337-352.
- [31] Wharton SB, Simpson JE, Brayne C, et al. Age-associated white matter lesions: the MRC Cognitive Function and Ageing Study [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(1): 35-43.
- [32] Teipel SJ, Stahl R, Dietrich O, et al. Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2007, 34(1): 985-995.
- [33] Maniega SM, Valdes HM, Clayden JD, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 909-918.
- [34] Silver NC, Barker GJ, MacManus DG, et al. Magnetisation-transfer ratio of normal brain white matter: a normative database spanning four decades of life [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62(3): 223-228.
- [35] Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis [J]. *J Neurol*, 2003, 250(12): 1407-1419.
- [36] Spilt A, Goekoop R, Westendorp RG, et al. Not all age-related white matter hyperintensities are the same: a magnetization transfer imaging study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(9): 1964-1968.
- [37] Bastin ME, Clayden JD, Pattie A, et al. Diffusion tensor and magnetization transfer MRI measurements of periventricular white matter hyperintensities in old age [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(1): 125-136.
- [38] Uh J, Yezhuvath U, Cheng Y, et al. In vivo vascular hallmarks of diffuse leukoaraiosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(1): 184-190.
- [39] Topakian R, Barrick TR, Howe FA, et al. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leukoaraiosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(2): 192-197.
- [40] Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(2): 194-202.
- [41] Taheri S, Gasparovic C, Huisa BN, et al. Blood-brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2011, 42(8): 2158-2163.
- [42] Picano E, Bruno RM, Ferrari GF, et al. Cognitive impairment and cardiovascular disease: so near, so far [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(1): 21-29.
- [43] Maillard P, Fletcher E, Harvey D, et al. White matter hyperintensity penumbra [J]. *Stroke*, 2011, 42(7): 1917-1922.
- [44] Maillard P, Fletcher E, Lockhart SN, et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain [J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1721-1726.
- [45] Leritz EC, Shepel J, Williams VJ, et al. Associations between T1 white matter lesion volume and regional white matter microstructure in aging [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(3): 1085-1100.
- [46] Zhuang L, Sachdev PS, Trollor JN, et al. Microstructural white matter changes in cognitively normal individuals at risk of amnesic MCI [J]. *Neurology*, 2012, 79(8): 748-754.

(收稿日期:2016-05-19 修回日期:2016-07-12)