

本文引用:周月,方锐,刘迅,谢乐,王玮,童骄,易亚乔,罗运花,伍大华,张堃,葛金文,彭骅. 血脂、凝血功能及总胆红素与高血压合并脑白质病变的相关性分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(5): 794-799.

血脂、凝血功能及总胆红素与高血压合并脑白质病变的相关性分析

周月¹, 方锐¹, 刘迅¹, 谢乐², 王玮³, 童骄⁴, 易亚乔¹, 罗运花², 伍大华², 张堃³, 葛金文^{1,5*}, 彭骅^{6*}

(1. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南长沙 410208; 2. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南长沙 410006;

3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007; 4. 常德市第一中医医院, 湖南常德 415000;

5. 湖南省中医药研究院, 湖南长沙 410006; 6. 长沙卫生职业学院, 湖南长沙 410100)

〔摘要〕目的 探讨血脂、凝血功能、总胆红素与高血压(hypertension, HT)合并脑白质病变(white matter lesions, WML)程度的相关性。**方法** 纳入2020年7月至2021年12月在湖南中医药大学第一附属医院、湖南省中医药研究院附属医院、常德市第一中医医院筛选的273例HT合并WML患者,根据核磁结果与Fazekas量表评分将WML程度分为轻、中、重度,采集患者人口学资料,检测血压、血脂、凝血功能、总胆红素;通过单因素方差分析、非参数检验比较不同分级WML患者血脂、凝血功能、总胆红素间的差异,Logistic回归分析二者之间的相关性。**结果** HT合并轻度WML患者的年龄显著低于合并中、重度WML患者($P<0.05$);文化程度和饮酒影响HT合并WML的分级($P<0.01$)。HT合并轻度WML患者的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)显著低于HT合并重度WML患者,而活化部分凝血活酶时间(activated partial thrombin time, APTT)显著高于HT合并中、重度者($P<0.05$),3组间其余检测指标无统计学差异。二分类Logistic回归分析表明,年龄、APTT、文化程度与HT合并WML的严重程度存在相关性。**结论** 年龄、APTT、文化程度可能是HT合并WML严重程度的独立危险因素,监测凝血功能相关指标可以作为初筛或诊断HT合并WML病情的辅助手段之一。

〔关键词〕 高血压; 脑白质病变; 血脂; 凝血; 总胆红素

〔中图分类号〕 R256

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.05.017

Correlation analysis of blood lipid, coagulation function and total bilirubin with hypertension combined with white matter lesions

ZHOU Yue¹, FANG Rui¹, LIU Xun¹, XIE Le², WANG Wei³, TONG Jiao⁴, YI Yaqiao¹, LUO Yunhua²,

WU Dahua², ZHANG Kun³, GE Jinwen^{1,5*}, PENG Hua^{6*}

(1. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Academy of Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha, Hunan 410006, China; 3. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 4. The First Chinese Medicine Hospital of Changde, Changde, Hunan 415000, China; 5. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 6. Changsha Health Vocational College, Changsha, Hunan 410100, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the relationship between blood lipid, coagulation function, total bilirubin and the degree of hypertension (HT) combined with white matter lesions (WML). **Methods** 273 patients with HT combined with WML who were screened in The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan Academy of Chinese Medicine Affiliated

〔收稿日期〕 2021-12-07

〔基金项目〕 国家重点研发计划(2018YFC1704904); 湖南省重点研发计划(2020SK2016); 湖南省教育厅科学研究项目(20B436); 湖南省卫生健康委科研计划项目(202103102090); 湖南省教育厅科学研究项目(18A206); 湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金(2020ZXYJH27)。

〔第一作者〕 周月,女,博士研究生,研究方向:心脑血管疾病的中西医结合防治。

〔通信作者〕 *葛金文,男,教授,博士研究生导师, E-mail: 40831556@qq.com; 彭骅,男,主任医师, E-mail: twyshiyn@126.com。

Hospital and The First Chinese Medicine Hospital of Changde from July 2020 to December 2021. According to MRI imaging results and Fazekas scale score, WML was divided into mild, moderate and severe WML. Demographic data of patients were collected to detect blood pressure, blood lipids, coagulation function and total bilirubin. The differences of blood lipid, coagulation function and total bilirubin in patients with different grades of WML were compared by one-way ANOVA and non-parametric test, and the correlation between them was analyzed by Logistic regression analysis. **Results** The age of patients with HT complicated with mild WML was significantly lower than that of patients with moderate or severe WML ($P<0.05$); education level and alcohol consumption influence the classification of HT combined with WML ($P<0.01$). Prothrombin time (PT) in patients with HT combined with mild WML was significantly lower than that in patients with HT combined with severe WML, while activated partial thrombin time (APTT) was significantly higher than that in patients with HT combined with moderate or severe WML ($P<0.05$), other laboratory tests showed no statistical difference among the three groups. Binary Logistic regression analysis showed that age, APTT and education level were correlated with the severity of HT combined with WML. **Conclusion** Age, APTT and education level may be independent risk factors for the severity of HT combined with WML, and monitoring indicators related to coagulation function may be one of the supplementary means to screen and diagnose the disease of HT combined with WML.

[**Keywords**] hypertension; white matter lesions; blood lipid; blood coagulation; total bilirubin

高血压脑小血管病(hypertensive cerebral small vessel disease, HT-CSVD)是因高血压(hypertension, HT)损伤脑微小动脉、微小静脉及毛细血管所导致的临床、病理与影像综合改变的疾病^[1],临床表现以认知障碍、步态异常、睡眠异常等为主^[2-3]。随着 HT 患病率的逐年升高^[4],HT-CSVD 的发生率可能也随之增加。当前,HT-CSVD 以 HT 病史和 CSVD 的腔隙性梗死(lacunar infarction, LI)、脑白质病变(cerebral white matter lesion, WML)、扩张的周围血管间隙(dilated virchow-robin spaces, dVRS)及脑微出血(cerebral-microbleed, CMB)等影像学特征为定性诊断标准^[5-6]。作为 HT-CSVD 影像学亚型之一的WML,与老年人步态不稳有关^[7],并影响 HT-CSVD 的预后。近些年,关于 HT 合并 WML 相关靶器官损害指标的特征性研究的临床样本量较少,并且血液指标与 HT 合并 WML 的相关性研究并不多见。不同病变分级的 WML 是否与血脂、低胆红素存在明确的相关性,目前尚存争议^[7]。因此,本研究主要探讨血脂、凝血功能四项、总胆红素水平与 HT 合并WML 的关系,从血液相关指标初步判断 HT 患者发生WML 甚至 CSVD 的可能性或严重程度,提高 WML 甚至CSVD 的早期筛查率,为临床防治 WML 或 CSVD 提供诊疗策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2020 年 7 月至 2021 年 12 月在湖南中医药大学第一附属医院、湖南省中医药研究院附属医院、常

德市第一中医医院筛选的 HT 合并 WML 患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 HT 诊断标准 根据《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[8],在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量诊室血压,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;或既往经专科医生诊断为 HT,目前正在使用降压药物者。

1.2.2 WML 诊断标准 所有患者行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)+磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)+弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)检查,参考《中国脑小血管病诊治共识》与国际血管改变神经影像标准报告小组(STRIVE)关于 CSVD 中 WML 的影像诊断标准^[5-6],WML 影像学特征如下:脑白质异常信号,范围大小不等,T1 呈等或低信号,T2 或 T2 FLAIR 呈高信号,其内无空腔,如图 1。WML 的严重程度以 Fazekas 量表的评分为依据,且该量表将脑室旁和深部白质病变分别进行评分,详见表 1。并将脑室旁高信号和深部白质信号的评分相加,1~2 分为轻度,3~4 分为中度,5~6 分为重度。

1.3 纳入标准

(1)年龄在 40~75 岁;(2)符合 HT 和 WML 的诊断标准;(3)自愿参加试验且签署知情同意书;(4)性别、病程不受限制。

1.4 排除标准

(1)心肌梗死、心力衰竭、严重心律失常、脑出血等心血管和脑大血管疾病者;(2)合并有严重肝、肾、消化系统或造血系统等疾病者;(3)患有精神疾病或

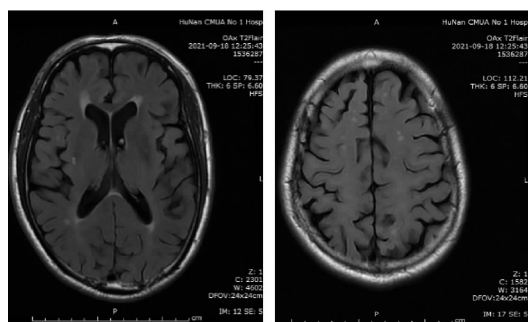


图 1 WML 的影像学特征

注:左.脑室旁高信号;右.深部白质信号。

表 1 Fazekas 量表

检查项目		评分/分
脑室旁高信号	深部白质信号	
无病变	无病变	0
帽状或铅笔样薄层病变	斑点状或小片状病变	1
病变呈光滑的晕圈	广泛斑片病变,并开始融合	2
不规则的脑室旁高信号,延伸到深部白质	病变大面积融合	3

意识模糊不清者;(4)服用降压药,血压无法控制者[收缩压 ≥ 180 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg];(5)患有糖尿病,但血糖控制不良者;(6)未配合进行颅脑 MRI 检查;(7)其他非血管源性疾病导致的 WML,如多发性硬化、白质营养不良等。

1.5 伦理审查与质控

本项目已于 2020 年 4~5 月分别通过了湖南中医药大学第一附属医院和湖南省中医药研究院附属医院伦理委员会伦理审查(审查批件号分别为 HN-LL-KY-2020-004-01 与 [202005]14 号),所有患者均签署知情同意书。

为了保证不同中心采集参数的一致性,本研究启动前,由神经内科、影像学专家根据最新指南制定了统一的影像学指标评判标准,并对各分中心影像学医师进行了规范化培训。

1.6 血脂、凝血功能、胆红素值检测

患者需要在清晨空腹抽取外周静脉血 3~5 mL,

离心分离血清或血浆,其中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)采用酶法检测,总胆红素(total bilirubin, TBIL)采用重氮法检测,全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)。以上指标均由 3 家临床中心的检验科负责检测和出具相应检查结果。

1.7 统计学方法

对原始调查问卷资料双人双机录入 Epi data 数据库,以 Microsoft Excel 2019 导出相关分析资料,采用 SPSS 25.0 进行统计学分析,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,计数资料采用频数及百分比描述。计量资料符合正态性检验者,采用多样本单因素方差分析(one-way ANOVA);不符合正态性,则采用非参数检验(Kruskal-Wallis 检验)。计数资料采用多样本 Kruskal-Wallis 检验。一般资料、血脂、凝血功能、总胆红素中有统计学差异的指标与 HT 合并 WML 的关系采用二分类 Logistic 多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共初筛 292 例 HT 患者,剔除 19 例临床资料不完整者后,最终纳入 273 例患者。其中 HT 合并轻度 WML 患者共 195 例,合并中度 WML 共 51 例,合并重度 WML 共 27 例,最终 3 组的基线资料结果表明,HT 合并不同分级 WML 的年龄存在差异($P = 0.005 < 0.01$),差别主要是 HT 合并轻度 WML 与 HT 合并中、重度 WML ($P = 0.047 < 0.05$; $P = 0.038 < 0.05$)。

表 2 3 组的基线资料比较分析[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	n	性别		年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	文化程度			有饮酒史的患者
		男	女			小学或文盲	初高中或中专	大专及以上	
轻度 WML	195	111(56.9)	84(43.1)	60.657.17	25.393.02	17(8.7)	102(52.3)	76(39.0)	35(17.9)
中度 WML	51	25(49.0)	26(51.0)	63.187.19*	24.842.67	11(21.6)	30(58.8)	10(19.6)	6(11.8)**
重度 WML	27	19(70.4)	8(29.6)	64.417.61*	25.033.55	2(7.4)	19(70.4)	6(22.2)	6(22.2)**
F/Z 值		3.273		10.407	0.759		10.829		217.861
P 值		0.195		0.005	0.469		0.004		0.000

注:与轻度 WML 比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

HT 合并不同分级 WML 的饮酒史存在差异($P=0.000<0.01$), 差别主要是 HT 合并轻度 WML 与 HT 合并中、重度 WML ($P=0.000<0.01$; $P=0.000<0.01$)。HT 合并不同分级 WML 的文化程度存在差异 ($P=0.004<0.01$), 差别主要是 HT 合并轻度 WML 与 HT 合并中度 WML($P=0.004<0.01$)。3 组间其余基线资料未见统计学差异($P>0.05$)。详见表 2。

2.2 HT 合并不同分级 WML 与血压、血脂、凝血功能、胆红素的比较

HT 合并轻度 WML 患者的 PT 显著低于 HT 合并重度 WML 患者($P=0.016<0.05$), 而 APTT 显著高于 HT 合并中、重度 WML 患者($P=0.018<0.05$; $P=0.011<0.05$)。3 组间其余检测指标差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

2.3 HT 合并轻度 WML 与血压、凝血功能等的 Logistic 回归分析

以 HT 合并轻度 WML ($Y=1$, 是; $Y=0$, 否)作为因变量, 同时选择 3 组间具有统计学差异的年龄、文化程度($X=1$, 小学或文盲; $X=2$, 初高中或中专; $X=3$, 大

专及以上)、饮酒史($X=0$, 无; $X=1$, 有)、PT、APTT 变量作为自变量纳入二分类 Logistic 多元回归模型中进行分析。结果显示, 年龄的偏回归系数为 -0.050 , $P=0.015<0.05$; APTT 的偏回归系数为 0.099 , $P=0.000<0.01$; 文化程度(1)[初高中或中专相对于小学或文盲文凭]的 $P=0.000<0.01$; 文化程度(2)[大专及以上相对于小学或文盲文凭]的 $P=0.068>0.05$ 。PT 及饮酒等变量未进入回归方程。详见表 4。

3 讨论

脑白质位于大脑灰质之下, 在脊髓灰质的表层, 几乎占据了大脑的一半, 在脑内构成含有轴突束组成的神经纤维网络^[9], 介导不同关键皮层运动区和认知区之间的基本连接。任何导致髓鞘纤维化学成分改变、损伤或缺血的过程都可以在 T2 加权 MRI 上表现为脑白质高信号, 这也是目前诊断 WML 的重要手段和金标准。WML 发病机制复杂, 目前认为氧化应激、促炎/抑炎失衡、内皮结构破坏与功能紊乱、血脑屏障受损、 β -淀粉样蛋白积累等在 WML 发

表 3 HT 合并不同分级 WML 与血压、血脂、凝血功能、胆红素的比较分析($\bar{x}\pm s$, 例)

项目	轻度 WML ($n=195$)	中度 WML ($n=51$)	重度 WML ($n=27$)	F/Z 值	P 值
收缩压/mmHg	140.1316.81	138.5317.92	141.0416.73	0.345	0.842
舒张压/mmHg	86.3912.29	84.0016.89	90.5610.62	4.274	0.118
TBIL/(μ mol/L)	12.724.44	13.755.15	12.364.10 ($n=26$)	0.908	0.635
TC/(mmol/L)	4.971.19	5.111.30	4.740.89	0.854	0.427
HDL-C/(mmol/L)	1.492.25	1.370.87	1.230.34	0.746	0.689
TG/(mmol/L)	2.072.13	2.243.03	1.540.80	0.828	0.243
LDL-C/(mmol/L)	3.050.95	2.970.94	2.630.77($n=26$)	2.374	0.095
PT/s	11.902.69	11.860.79	12.040.64*	10.064	0.007
APTT/s	31.446.32	28.774.80*	27.903.99*	13.838	0.001
FIB/(g/L)	3.472.37	3.400.72	3.550.69	3.895	0.143
TT/s	16.553.28	16.482.01	16.063.52	2.457	0.293

注: 与轻度 WML 比较, * $P<0.05$ 。

表 4 HT 合并轻度 WML 年龄、凝血功能、舒张压的 Logistic 回归分析

项目	B	$S.E.$	$Wald$	Df	P	$Exp(B)$	95% CI 区间	
							下限	上限
年龄/岁	-0.050	0.020	5.873	1	0.015	0.952	0.914	0.991
凝血功能	PT/s	-0.047	0.089	0.273	1	0.601	0.802	1.137
	APTT/s	0.099	0.028	12.767	1	0.000	1.046	1.166
文化程度	文化程度(1)	-1.614	0.458	12.401	1	0.000	0.081	0.489
	文化程度(2)	-0.653	0.358	3.330	1	0.068	0.258	1.049
饮酒	0.452	0.419	1.163	1	0.281	1.571	0.691	3.570
常量	2.133	1.858	1.318	1	0.251	8.440	-	-

病机制扮演重要角色^[10-12]。

WML 会导致白质纤维结构完整性受损,引起神经纤维环路受损,破坏神经元之间、皮质间信号传递障碍,进而产生执行或认知功能障碍^[13-14],因此,WML 被认为是老年人记忆和认知障碍的潜在危险因素。同时,进一步研究发现轻微认知功能障碍患者脑内 β -淀粉样蛋白的含量与 WML 评分呈正相关^[10],这亦说明 WML 影响老年人的认知功能,年龄影响 WML 的严重程度^[15]。这与本研究发现 HT 合并中重度 WML 患者的年龄显著高于 HT 合并轻度 WML 者的结果基本一致。且 Logistic 回归分析结果亦显示,年龄可能是 HT 合并轻度 WML 的保护因素,即年龄越低,HT 合并中重度 WML 的可能性愈小。因此,随着老龄化趋势的增加,及早地诊断 WML 对于临床预防和治疗、减缓病情进展具有重要的指导意义。

此外,本次研究亦发现 HT 合并重度 WML 患者相比 HT 合并轻度 WML 者,PT 显著增高、FIB 稍高、APTT 则显著降低。这说明 WML 的分级与外源性和内源性凝血途径密切相关,中医亦强调从络脉荣气虚滞角度治疗 CSVD 相关疾病^[16]。但进一步的 Logistic 回归分析结果表明,APTT 延长可能是 HT 合并轻度 WML 的独立危险因素,即 APTT 值愈大,HT 合并轻度 WML 的可能性愈大,但转为中重度 WML 可能性愈小。这可能是因为人体血管内皮细胞损伤为人体脑部微小血管病变首个发病环节,而内皮细胞损伤会导致人体血清凝血标志物水平如 APTT 发生改变,病变累积到一定程度会影响人体认知功能^[17]。但由于 APTT 延长会导致内源性凝血途径障碍,机体可能出现出血现象,而不是转为中、重度的 WML。

HT 合并不同分级 WML 的发病与血清中血脂四项并无明确相关性,且血脂相关指标在轻度、中重度 WML 的发展趋势与目前的部分研究结论存在差异^[7]。因为血清中高浓度的 LDL-C 经氧化修饰后形成的氧化 LDL-C,能够损伤血管内皮细胞,是老年人 WML 的独立危险因素^[18];且高胆固醇血症大鼠在白质区会出现轴索损伤、髓鞘脱失和胶质细胞异常激活的变化^[19]。但也有研究表明,高水平的 LDL-C 可能是 WML 的保护因素^[20]。本次研究结果亦显示,HT 合并 WML 的严重程度与胆红素水平的相关性

不明确,这与其他学者关于 WML 严重程度和胆红素的相关性研究结果基本一致^[21]。但亦有研究显示,胆红素具有抗氧化剂功效,能拮抗内皮细胞氧化应激损伤,改善脑小血管的自我调节能力,修复受损的血脑屏障,降低活性氧水平和减轻 WML 病情,即胆红素水平的轻度升高对 WML 具有保护作用^[22],低胆红素水平则是 WML 的危险因素^[23],这与本次研究显示 HT 合并重度 WML 的胆红素水平最低的结果一致。因此,血脂与胆红素是否与 HT 合并 WML 分级存在相关性,目前仍不明晰。

CSVD 在中医并无确切病名,根据症状和体征可以归属于“偏枯”“抑郁”等范畴。课题组前期研究发现痰、虚、风、火与瘀是 HT-CSVD 的主要发病因素与病理枢机,血液学相关指标与中医证型具有相关性^[24]。本研究中 HT 合并轻度 WML 患者相较于其他 2 组,年龄偏低、BMI 偏高、血脂相关值偏高,因此,证型可能以痰湿瘀等实证为主,痰则脉络气血阻滞,久则化瘀;HT 合并中重度 WML 患者年龄偏高,多气血津液虚损,虚则脉络气血不行,进一步加重血瘀的征象。此外,文化程度作为 HT 合并 WML 的潜在危险因素,与脑主神明的中医理论密切相关,而脑主神明离不开心的指挥和调控^[25]。因此,文化程度越高的 HT 患者,合并轻度 WML 的概率越低,即越容易合并中重度 WML 者。基于 HT-CSVD 的年龄、BMI 等症状与血脂存在相关性,根据中医辨证论治的理论探讨痰、虚、瘀等证和化痰、活血化瘀、补气等治则治法在 HT-CSVD 中的诊疗作用^[16],对于中医药防治 HT-CSVD 具有重要意义。

CSVD 属于全脑疾病,局部白质病变可影响其他区域的灰质,而减缓 WML 的进展可能有助于预防继发性脑萎缩和认知障碍^[26]。年龄和 APTT 作为 HT 合并 WML 病情进展的独立危险因素,可以作为辅助手段帮助临床初筛与诊断。但本研究尚未深入分析深部脑白质、脑室旁高信号与相关血液指标的关系,且本次研究针对血脂、胆红素与 HT 合并 WML 病变程度的相关性尚不明确,与其他学者的研究存在部分争议。这需要我们今后增设更多临床研究中心、扩大样本量,进行大型前瞻性队列研究以阐明它们之间的相互关系。

参考文献

- [1] LIU Y, DONG Y H, LYU P Y, et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment[J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(5): 615-619.
- [2] 汪峰,杨楠,何宇峰,等.脑小血管病相关认知功能障碍中医证型分布研究[J].现代中西医结合杂志,2021,30(14):1507-1510, 1515.
- [3] 詹飞霞,陈晓晗,赵玉丞,等.脑小血管病与睡眠障碍相关性研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2021,21(5):423-426.
- [4] WANG Z W, CHEN Z, ZHANG L F, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [5] 胡文立,杨磊,李譔婷,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.
- [6] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. The Lancet Neurology, 2013, 12(8): 822-838.
- [7] 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.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [9] 马丽伟,吴国榕,魏鲁庆.脑白质功能:来自BOLD-fMRI的证据[J].生物化学与生物物理进展,2021,48(10):1177-1183.
- [10] YI H A, WON K S, CHANG H W, et al. Association between white matter lesions and cerebral A β burden[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204313.
- [11] GRUETER B E, SCHULZ U G. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): A review[J]. Postgraduate Medical Journal, 2012, 88(1036): 79-87.
- [12] 黄维华,吕田明,李焕敏,等.血清载脂蛋白AI、B及其比值与脑白质变性严重程度的相关性[J].南方医科大学学报,2018,38(8): 992-996.
- [13] KIM C, JOHNSON N F, CILLES S E, et al. Common and distinct mechanisms of cognitive flexibility in prefrontal cortex[J]. The Journal of Neuroscience, 2011, 31(13): 4771-4779.
- [14] 张业敏,孙中武,周农.脑小血管病亚型中脑白质病变和腔隙性脑梗死患者生态学执行功能的特点及影响因素[J].安徽医科大学学报,2019,54(11):1800-1805.
- [15] 王萍,刘玉,王书,等.高龄脑白质疏松症患者危险因素分析及与糖尿病的相关性[J].中华老年多器官疾病杂志,2021,20(7): 527-531.
- [16] 周德生,谭惠中.基于络脉理论辨治脑小血管病:中医脑病理论与临床实证研究(二)[J].湖南中医药大学学报,2019,39(2):153-158.
- [17] 刘维,王鑫,刘虹,等.缺血性脑小血管病患者Hcy、CRP、凝血标志物水平变化及其与认知功能的相关性[J].海南医学, 2021,32(21):2740-2743.
- [18] 刘绪魁,仇发美,李英,等.小而密低密度脂蛋白胆固醇与老年人脑白质病变的相关性[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(7): 684-687.
- [19] 赵娜娜,郭洪权,谢怡,等.LDLR基因敲除高胆固醇血症大鼠的脑白质改变[J].国际脑血管病杂志,2018,26(1):36-41.
- [20] 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.
- [21] 赵娇,管维平.高龄男性脑白质损伤的严重度与血清胆红素水平的相关性[J].中华保健医学杂志,2015,17(1):33-35.
- [22] 王裕鹏.急性脑梗死患者血胆红素与脑白质高信号严重程度相关性研究[D].郑州:郑州大学,2017:22-25.
- [23] 李晶,法宪恩,杨萍,等.脑白质高信号严重程度与胆红素水平关系的研究[J].中华实验外科杂志,2020,37(2):321-323.
- [24] 谢文君,方锐,王珊珊,等.高血压脑小血管病中医证型与靶器官损伤因素的相关性分析[J].世界科学技术-中医药现代化, 2021,23(12):4382-4388.
- [25] 陈思馨,纪立金.“心神”与“脑神”之辨析[J].时珍国医国药, 2019,30(1):151-152.
- [26] WANG Y F, YANG Y F, WANG T Y, et al. Correlation between white matter hyperintensities related gray matter volume and cognition in cerebral small vessel disease[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(12): 105275.

(本文编辑 苏维)