

# 收缩压与舒张压水平对脑白质病变的影响:Meta 分析

张 栋, 何明利, 葛 建, 刘雨朦, 金 晶, 唐 逸

**摘要:** 目的 系统性评价收缩压和舒张压值对脑白质病变进展的影响。方法 本文从美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)和 Cochrane Library 数据库中以“white matter”“Leukoencephalopathy”“leukoaraiosis”“blood pressure”“hypertension”作为标题关键词,检索时限为 1981 年至 2019 年 8 月,分别搜索出 174 和 101 篇文章,然后由 2 名研究者独立筛选、评价纳入的文献,采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 最终共纳入 12 篇密切相关的文献进行研究。Meta 分析结果显示收缩压与舒张压值的升高均对脑白质病变的进展具有着促进作用(分别为  $OR = 2.90, 95\% CI 2.86 \sim 2.95$ ;  $OR = 3.13, 95\% CI 3.03 \sim 3.23$ ),尤以舒张压为甚。结论 收缩压与舒张压值的升高均可促进脑白质病变的进展,但与舒张压的关系更密切,因此希望能有更多的研究者关注舒张压的变化,更希望能够明确控制舒张压对延缓脑白质病变进展有益的血压值范围和控制策略,尤其是 70 岁以下的患者。

**关键词:** 血压; 脑白质病变; 高血压; meta 分析

中图分类号:R741.02

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Effects of systolic blood pressure and diastolic blood pressure on White matter lesions: a meta-analysis** ZHANG Dong, HE Mingli, GE Jian, et al. (Department of Neurology, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, China)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the effect of systolic and diastolic blood pressure on the progression of White matter lesions. **Methods** The title term “white matter” “Leukoencephalopathy” “leukoaraiosis” “blood pressure” “hypertension” in PubMed and Cochrane Library were searched for 174 AND 101 articles respectively from 1981 to August 2019. Then two researchers independently screened AND evaluated the included literatures, AND meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Finally, a total of 11 closely related studys were included for research. The results of meta-analysis showed that the increase of systolic blood pressure and diastolic blood pressure could promote the progression of white matter lesions( Respectively  $OR = 2.90, 95\% CI 2.86 \sim 2.95$ ;  $OR = 3.13, 95\% CI 3.03 \sim 3.23$  ), especially in diastolic blood pressure. **Conclusion** The increase of systolic blood pressure and diastolic blood pressure can promote the progress of white matter lesions, but it is more closely related to diastolic blood pressure. Therefore, more researchers are expected to pay attention to the change of diastolic blood pressure, and more importantly, to identify the range of blood pressure and control strategies that control diastolic blood pressure is beneficial to delay the progress of white matter lesions, especially for patients under 70 years old.

**Key words:** Blood pressure; White matter lesions; Hypertension; Meta-analys

脑磁共振成像(MRI)显示脑白质病变(white matter lesions, WML)在老年人中很常见。且常常是无症状的,但随着白质病变的进展,会出现认知功能、运动执行功能障碍<sup>[1]</sup>,甚至演变为痴呆<sup>[2]</sup>。已有大量证据提示无症状高血压患者的 WML 应该被认为是无症状脑损伤的早期标志物<sup>[3]</sup>。同时,脑内 WML 是卒中、认知功能障碍、痴呆和死亡的重要预后因素。在多达 44% 的缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者中观察到 WML,且其程度与卒中复发的风险相关<sup>[4]</sup>。

目前 WML 的发病机制仍有争议,其发病原因有遗传因素(如 CADASIL)和后天获得性因素(如多发性硬化、脑血管疾病等)皆有。WML 发病的危险因素众多,如高龄(Age)、高血压(Hypertension)、糖尿病(Diabetes)、高同型半胱氨酸血症(Homocysteine)和高脂血症(hyperlipoidemia)等均与 WML 相

关,已不断被证实年龄(尤其是高龄)和高血压是导致 WML 产生的最重要的危险因素<sup>[5]</sup>。与正常血压的人相比,高血压患者的脑内 WML 发生率和病变恶化率更高<sup>[5]</sup>。此外, C. Sierra 的综述中也表明,治疗并且控制的高血压患者的 WML 患病率低于未治疗和治疗但未控制的高血压患者。且适当的抗高血压治疗可有效预防 WML 的发展或减缓其进展<sup>[3]</sup>。

在各种危险因素中,血压是与 WML 的关系最密切且较容易控制的,尤其是在高血压患者中,

收稿日期:2020-03-30;修订日期:2020-05-02

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81970348)

作者单位:(徐州医科大学附属连云港医院神经内科,江苏 连云港 222000)

通讯作者:何明利, E-mail: lyghml@163.com

血压的控制对 WML 病情发展更为重要。美国的一项神经影像学研究发现,当调整年龄、白质病变,并将分析限于血压正常、高血压前期状态或者药物控制的个体时,WML 和血压之间的关联仍然存在。因此他们认为,血压调节异常可能对老年人的神经完整性产生重要影响,即使在脑血管风险方面处于正常范围内也是如此<sup>[6]</sup>。同样,血压变异性(blood pressure variability;BPV)也与 WML 有着很大关系, Kim 的一篇文章在多变量分析中表示,高龄[OR = 1.052(95% CI 1.005 ~ 1.101); P = 0.03]和居家 BPV [OR = 1.149(95% CI 1.013 ~ 1.304); P = 0.02]与 WML 恶化独立相关,研究者提出家庭 BPV 监测可能会对预防 WML 恶化有所帮助<sup>[7]</sup>。Tully 的一项研究结果表明,收缩期 BPV 与症状性抑郁和 WML 之间的相互作用使得 ≥65 岁人群的认知能力下降 [slope -4.45;95% CI -8.92 ~ -0.16, P = 0.04]<sup>[8]</sup>。Zhao 在 2019 年的一篇文章再次提出了高血压是 WML 患病率和严重程度的独立危险因素,包括收缩压、舒张压和脉压(P < 0.0001)<sup>[9]</sup>。

然而,也有许多研究者单独讨论了收缩压和(或)舒张压对 WML 的影响,并且得出了许多不同结论,诸如单纯收缩压与 WML 关系更密切,收缩压和舒张压同时与 WML 密切相关,单纯舒张压与 WML 关系更密切。Hawkins 的研究表明 24 h 收缩压(P < 0.001)、血浆胰岛素水平和年龄仍然是 WML 体积的重要预测因子<sup>[10]</sup>。Rosano 也提出较高的平均 SBP 与双侧钩回和上外侧纤维束的白质完整性较低有关,但与年龄、卒中史、抗高血压药物使用无关(10 mm SBP OR = 10.4,95% CI 10.2 ~ 10.6, P = 0.0001;β = -13.54,SE = 4.58, P = 0.003)<sup>[11]</sup>。在高血压治疗方面,Peng 提出老年高血压患者应当适度降低收缩压值,过度降低血压可能不利于改善或延缓认知障碍和 WML 的进展<sup>[12]</sup>。但是也有文章指出,基线 DBP 和 DBP 的纵向增加与更大体积的 WML 独立相关,并且 DBP 和 WML 之间的关联在黑人中最为密切<sup>[13]</sup>。由此可见,过去的研究不管是收缩压或舒张压水平,还是血压变异性大小与 WML 总体或亚型的关系众说纷纭,缺乏对收缩压和舒张压与 WML 关联度的总体认知,加之我们平时在治疗患者高血压时经常多关注收缩压的高低,忽略对舒张压升高的治疗。因此,本文对收缩压和舒张压水平对 WML 的影响分别进行了 meta 分析,旨在阐明究竟是收缩压还是舒张压何者对 WML 更有影响。

## 1 资料与方法

本研究遵循流行病学观察研究(MOOSE)颁布的《Meta 分析指南》进行<sup>[14]</sup>。

### 1.1 搜索策略 两位作者(张栋;何明利)在

PubMed 和 Cochrane Library 上,以“white matter” AND “blood pressure”、“white matter” AND “hypertension”、“Leukoencephalopathy” AND “blood pressure”、“Leukoencephalopathy” AND “hypertension”、“leukoaraiosis” AND “blood pressure”、“leukoaraiosis” AND “hypertension”为标题关键词,检索 1981 年至 2019 年 8 月的文献。然后两位作者对所有文献的标题和摘要进行了进一步筛选。

1.2 纳入标准 (1)正式发表的文章,研究内容包含血压情况与 WML 病变的关系,无论是 WML 的存在还是代表 WML 严重程度的统计值;(2)受试者为人类的观察性临床试验;(3)实验数据包含有关血压情况的 OR 值或 β 值及 95% CI。无其他限制条件,以尽可能纳入更多的文献(见图 1)。

1.3 排除标准 (1)动物研究等基础实验或者综述;(2)异质性较高对合并数据产生较大影响的文献;(3)受试者伴有其他原因导致的高血压(如肾性高血压等)、其他原因导致的脑白质脱髓鞘疾病(如 CADASIL、化学因素导致的脱髓鞘疾病等);(4)发表日期在 2000 年以前的文献(见图 1)。

1.4 偏倚评估风险 我们使用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)的修改版本评估纳入研究质量(分数越高表明质量越好)。使用 Revman 软件制作漏斗图评估发表偏倚。

1.5 数据提取 我们主要提取了:(1)文献的研究类型;(2)NOS 评分;(3)总样本量;(4)随访时间;(5)年龄;(6)基线收缩压值;(7)基线舒张压值;(8)性别;(9)影像目标:WML 或者 WMH。WML 定义为经 1.5T 或 3.0T 核磁扫描后显示的脑实质区域中,T<sub>2</sub> 加权和 FLAIR 图像信号增加,T<sub>1</sub> 加权扫描没有相应的低信号病变<sup>[15]</sup>(见表 1)。

1.6 数据分析 我们将血压升高时对 WML 恶化程度的比值比(OR)和标准误(SE)纳入研究,使用具有逆方差加权的随机效应 meta 分析模型进行分析。并使用 I<sup>2</sup> 统计量来估计存在的异质性大小,当 I<sup>2</sup> ≥ 50% 时我们使用随机效应模型,当 I<sup>2</sup> < 50% 时使用固定效应模型,使用 I<sup>2</sup> 值比较合并数据的异质性大小,并对有异质性的部分进行敏感性分析,然后对有异质性的文献进行单独合并分析,当异质性过高且无法进行分析和降低异质性时,将该文章剔除。随后再对所有纳入的文章进行亚组分析和敏感性分析,以分析异质性的来源和其他相关指标是否与血压有关。

我们分别列出了收缩压的数据和舒张压的数据,合并 OR 值和 SE 后进行比较,以显示其对 WML 的风险大小。我们使用 Review Manager (RevMan) [Computer program] 和 Version 5.3. Copenhagen (The

Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) 软件进行 meta 分析和图表绘制。

## 2 结果

Meta 分析的流程图见图 1。共有 34 篇文章进

入全文筛选阶段,其中 20 篇因不符合纳入标准而被排除在外,2 篇因数据研究方向不符导致异质性过高而被排除,其余 12 篇文章匹配本入排标准而被纳入分析,其文献特征以及文献质量详见表 1。

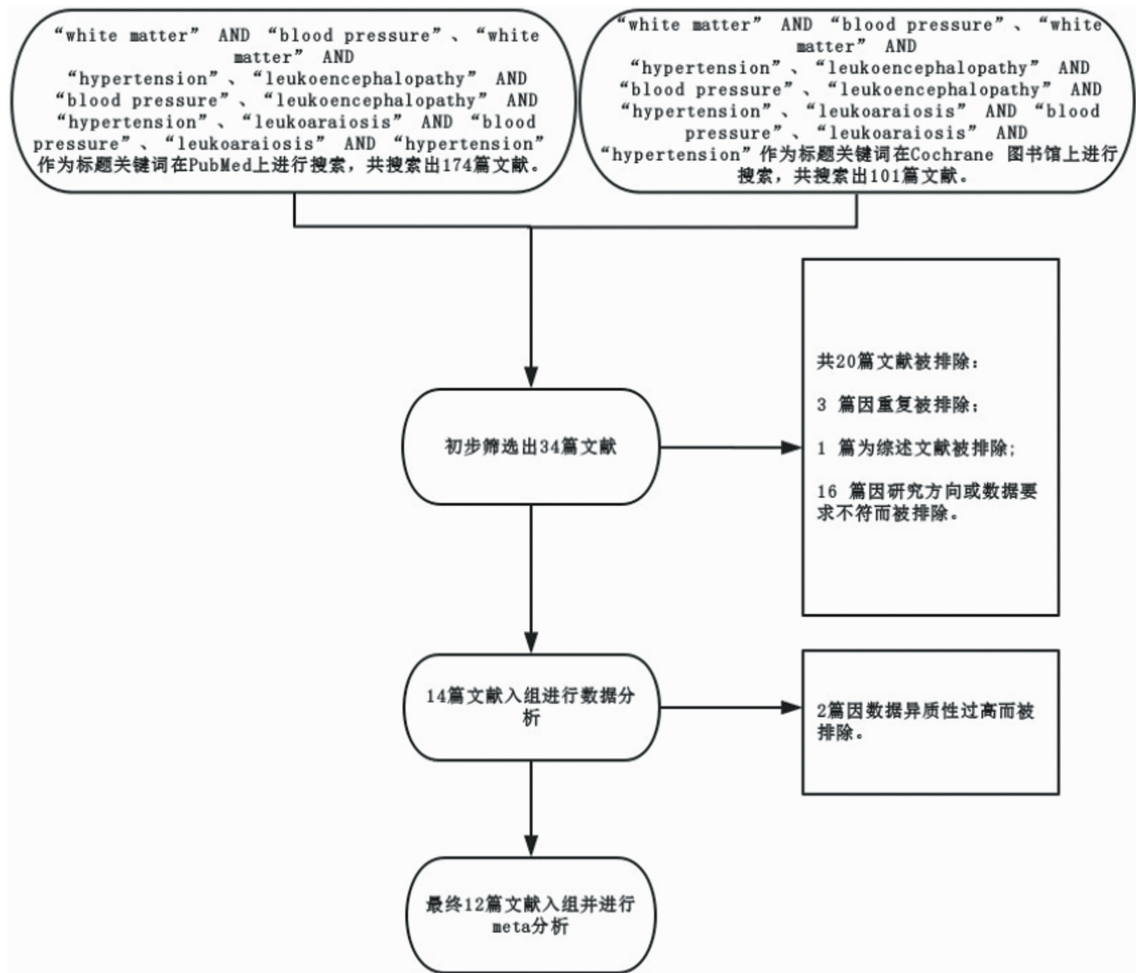


图1 文章筛选流程图

表1 入组文章特征表

Study ID	研究类型	NOS 评分 (*)	样本量 (人)	随访时间 (y)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ )	基线收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ )	基线舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ )	女性 (%)	图像目标
Yang 2018 <sup>[16]</sup>	病例对照研究	8	130	3	51.9 ± 10.3	124.6 ± 13.8	77.3 ± 11.8	33.8	WML
Hyuk Sung Kwon 2013 <sup>[17]</sup>	病例对照研究	8	169	3	65.4 ± 10.3	159.8 ± 29.1	89.3 ± 14.9	38.5	WML
Verhaaren 2013 <sup>[18]</sup>	病例对照研究	7	665	10	66.9 ± 5.0	143 ± 18	81 ± 10	52	WML
van Dijk 2004 <sup>[19]</sup>	病例对照研究	7	1625	5 ~ 20	70.0 ± 3	146 ± 21	82 ± 12	51	WML
Guo 2009 <sup>[20]</sup>	病例对照研究	7	510	25	70.0 ± 6.0	155 ± 24	80 ± 12	100	WML
Godin 2011 <sup>[21]</sup>	病例对照研究	8	1319	4	72.4 ± 0.7	143.9 ± 0.7	82.1 ± 0.4	60.4	WML
Firbank 2007 <sup>[22]</sup>	病例对照研究	8	133	4	77.0 ± 4.0	167 ± 8	88 ± 7	47.4	WMH
Basile 2006 <sup>[23]</sup>	病例对照研究	8	639	3	74.1 ± 5.0	149.3 ± 20.7	83.6 ± 11.1	54.9	WMC
Park 2005 <sup>[24]</sup>	病例对照研究	8	223	N	68.0 ± 5.2	131.5 ± 20.1	80.6 ± 13.8	51.6	WML
Gottesman 2010 <sup>[25]</sup>	病例对照研究	7	983	13	72.0 ± 4.0	127 ± 14	N	61.6	WMH
Reshef 2011 <sup>[26]</sup>	病例对照研究	8	3311	13	75.0 ± 5.1	134.6 ± 20.6	70.7 ± 10.6	59.3	WML
Chen 2019 <sup>[27]</sup>	病例对照研究	8	140	N	69.2 ± 10.5	128.8 ± 17.5	73.5 ± 9.5	45.7	WMH

\* NOS: Newcastle-Ottawa Scale; WML: white matter lesions; WMH: white matter hyperintensity; WMC: white matter change

2.1 SBP与WML的关系 我们首先将11篇含有收缩压数据的文献采用随机效应模型进行meta分析。其中因Yang发表了两组阳性数据,故收集了他的两次结果数据。其研究结果显示,在多变量逻辑回归分析中,基线收缩压升高与WML具有相关性,与年龄无关。在88名血压正常的受试者的多变量逻辑回归分析中,运动期间收缩期峰值血压升高是WML存在的唯一决定因素<sup>[16]</sup>。因Van Dijk的研究将脑室周围WML和皮质下WML进行分开讨论,并未进行合并说明,且列入meta分析后并未造成显著的异质性,故我们同样收集了这两次结果数据<sup>[19]</sup>。

分析结果显示,SBP值的升高与WML进展显著关联,但其结果的异质性较高( $OR = 2.89, 95\% CI 2.83 \sim 2.95, I^2 = 90\%; Z = 99.94, P < 0.00001$ ) (见图2A),提示存在一定的发表偏倚。随后对所有纳入的文献进行了敏感性分析,并将异质性较高的Basile、Park、Gottesman、Reshef四人的文章剔除后再进行分析,结果显示: $OR = 2.90, 95\% CI 2.86 \sim 2.94; I^2 = 9\%; Z = 143.69$  (见图2B),仍有显著的统计学意义( $P < 0.00001$ ),且无明显的异质性。

对4篇具有高度异质性的文章进行单独分析,其结果有着与先前相近的OR值( $OR = 2.81, 95\% CI 2.72 \sim 2.90, I^2 = 96\%; Z = 63.00, P < 0.00001$ ),且其发表偏倚减小,推测可能存在结果数据偏倚或者分析方法上的差异。但从结果上看,以上偏倚均未对meta分析结果产生明显的影响,SBP值升高仍与WML病变进展有着显著关系。

由于异质性,我们对所有被纳入的文献进行了亚组分析和敏感性分析(见图3)。根据发表年数、收缩压值、样本量、入组患者的平均年龄、人种对文献进行分类。结果显示,亚洲人种( $OR = 2.90, 95\% CI 2.85 \sim 2.96$ )与非亚洲人种( $OR = 2.88, 95\% CI 2.81 \sim 2.94$ )相比,收缩压水平对亚洲人种的WML影响更大一些。高收缩压值( $SBP \geq 140, OR = 2.90, 95\% CI 2.79 \sim 3.01$ )会促进WML病变的进展,这与先前的结论一致。但有趣的是,年龄 $\geq 70$ 岁组( $OR = 2.87, 95\% CI 2.80 \sim 2.94$ )的OR值,反而小于年龄 $< 70$ 岁组( $OR = 2.89, 95\% CI 2.83 \sim 2.95$ ),这可能说明不同年龄段的患者,血压情况对WML的影响是不同的。

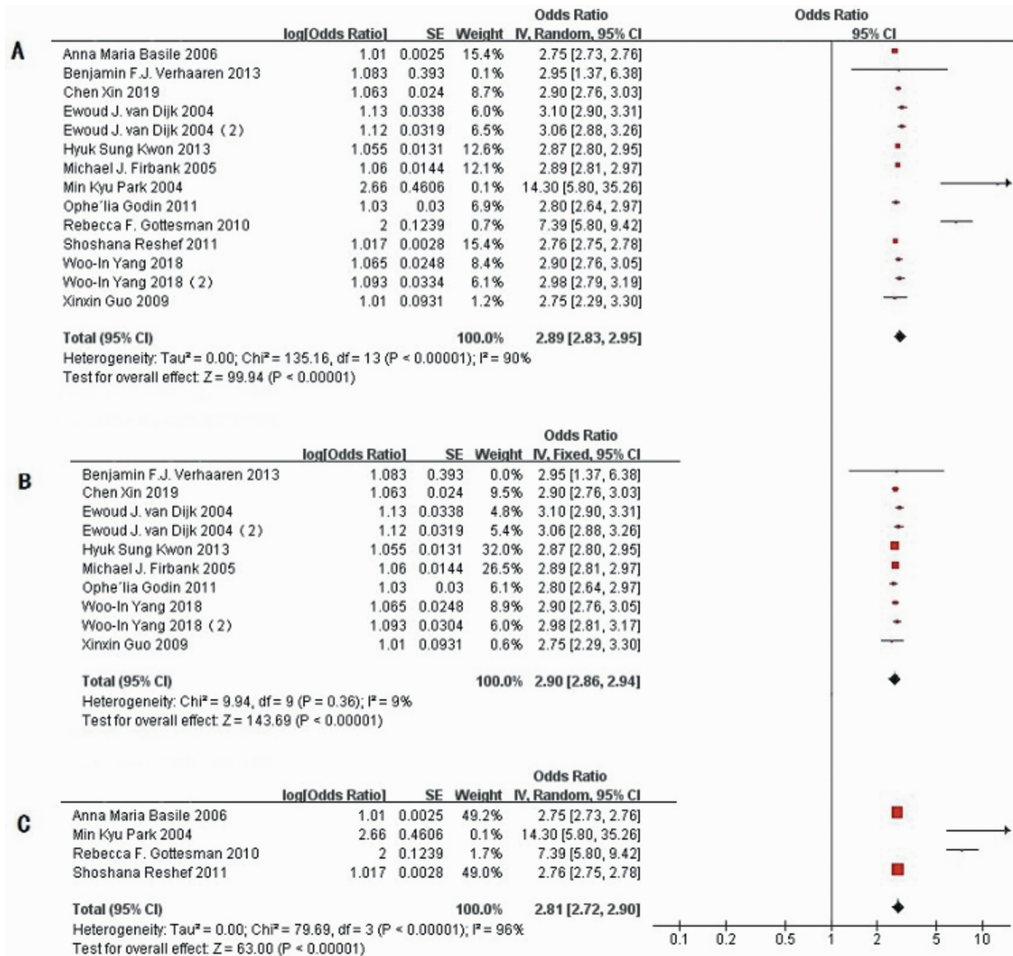


图2 SBP值meta分析森林图

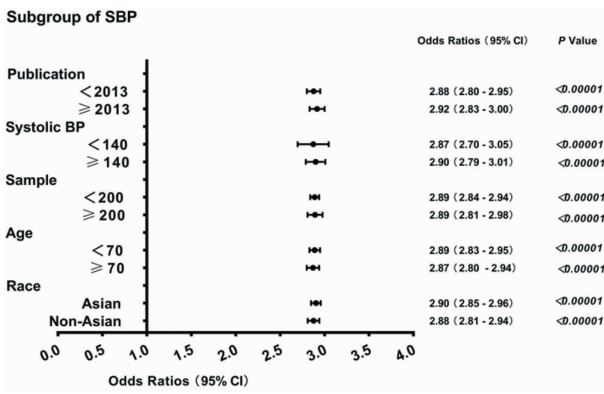


图3 SBP 值亚组分析及敏感性分析

2.2 DBP 与 WML 的关系 共有 7 篇文章列出了舒张压的数据, 同样使用随机效应模型进行 meta 分析。这些文章均纳入了 SBP 分析, 因此可能存在着相同的异质性。结果如图 4A 所示, DBP 值的升高同样与 WML 病变进展存在显著关系 ( $OR = 3.15, 95\% CI 2.89 \sim 3.42, I^2 = 90\%; Z = 26.63, P < 0.00001$ )。相同地, 我们继续进行了敏感性分析以

寻求异质性来源。分析发现 Park、Reshef、Guo 三人的文章具有显著的异质性, 并将其从分析中剔除进行单独分析。分析后异质性和偏倚消失 (见图 4), 且与 WML 病变进展仍有显著关系 ( $OR = 3.13, 95\% CI 3.03 \sim 3.23, I^2 = 0\%; Z = 71.00, P < 0.00001$ )。

对 3 篇具有高度异质性的文章进行单独分析, 其结果有着与先前更高的 OR 值 ( $OR = 4.88, 95\% CI 2.46 \sim 9.69, I^2 = 89\%; Z = 4.53, P < 0.00001$ ), 且发表偏倚消失, 故推测其异质性可能依然来自结果数据的偏倚或者分析方法的差异。分析提示, 总体上异质性未对 meta 分析的结果产生明显影响, DBP 值升高仍旧与 WML 病变进展有着显著关系。

我们同样也对纳入的文献进行了亚组分析和敏感性分析 (见图 5), 但是由于该组纳入的文献数量较少, 因此仅进行了年龄和舒张压值两组亚组分析。结果与收缩压组的分析类似, 高舒张压值 ( $DBP \geq 80, OR = 3.29, 95\% CI 2.98 \sim 3.63$ ) 同样也会促进 WML 病变的进展。同样地, 70 岁以下的患者舒张压升高 ( $OR = 4.43, 95\% CI 2.70 \sim 7.27$ ), 其风险大于 70 岁以上的患者 ( $OR = 3.13, 95\% CI 3.03 \sim 3.23$ )。

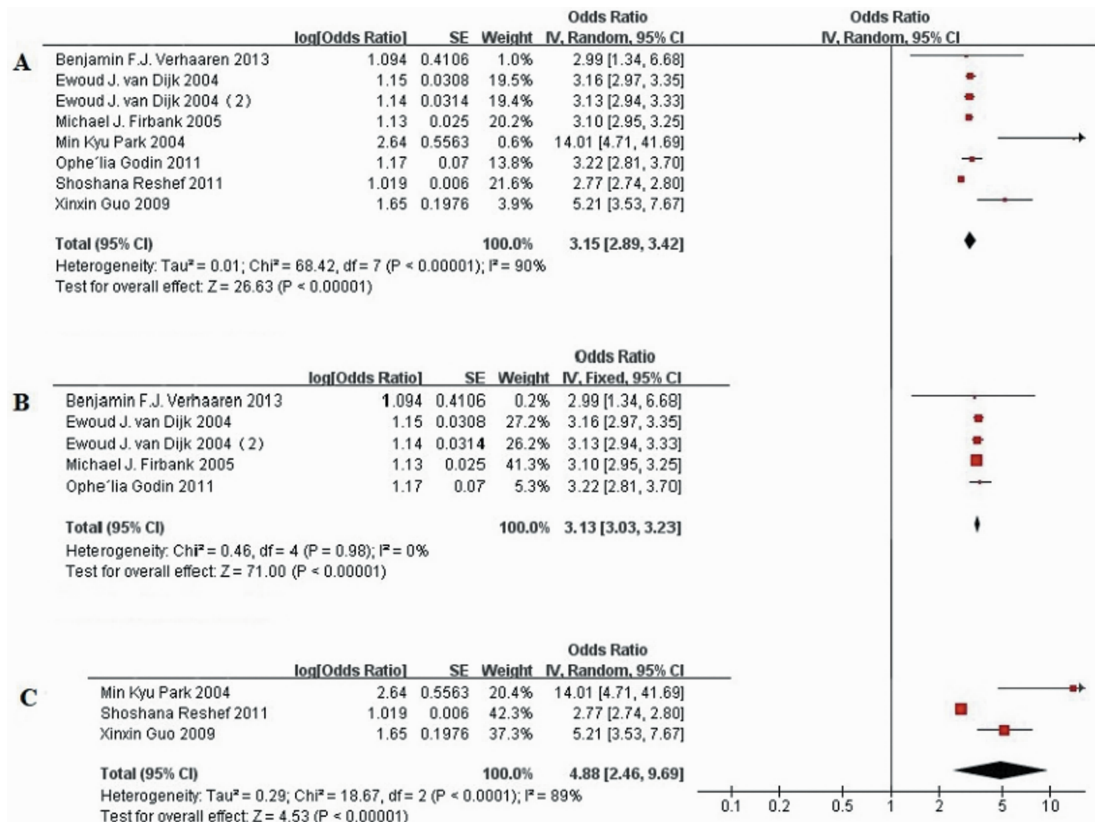


图4 DBP 值 meta 分析森林图

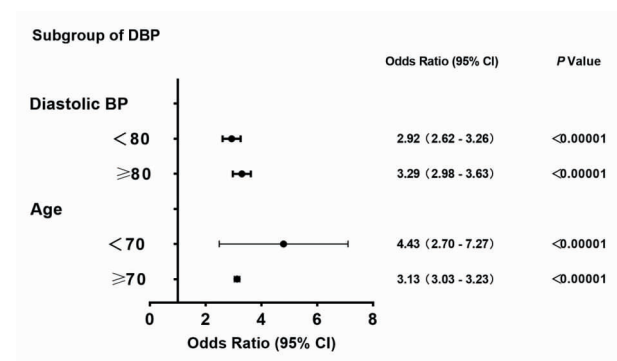


图5 DBP值亚组分析及敏感性分析

2.3 SBP与DBP关于WML病变进展对比meta分析结果显示,SBP与DBP值的升高均对WML病变进展有着促进作用(分别为, $OR = 2.90, 95\% CI 2.86 \sim 2.95$ ;  $OR = 3.13, 95\% CI 3.03 \sim 3.23$ ),以DBP的危险更高,无论研究是否含有高异质性,DBP始终比SBP有着更高的OR值(分别为, $OR = 3.15, 95\% CI 2.89 \sim 3.42$ ;  $OR = 2.89, 95\% CI 2.83 \sim 2.95$ )。即使是在同类型的亚组分析中,结果依然如此(分别为, $OR = 4.43, 95\% CI 2.70 \sim 7.27$ ;  $OR = 2.89, 95\% CI 2.83 \sim 2.95$ )。因此,DBP的升高与WML病变进展有着更高的风险。

### 3 讨论

本文重点讨论了SBP和DBP究竟谁对WML病变进展的影响更大,虽然高血压与WML的关系早已被确定,但至今依然没能明确高血压究竟是如何参与WML的发生与进展。Abraham的研究表示24h动态血压已被证明是老年人WML进展的一个更强的指标,但他们的研究仅仅关注了24h动态SBP水平,而未重点关注24h动态DBP水平<sup>[2]</sup>。类似地,Liu的研究也表示SBP的过度变异加剧了老年人认知障碍和WML的进展( $P < 0.05$ )<sup>[28]</sup>。因此,一部分研究者的注意力比较偏向于SBP水平,这可能是由于研究结果更偏向SBP水平或者研究者自身对SBP水平更加感兴趣。然而,相反的是,Marcus的研究却表示基线DBP水平和DBP的纵向增加与更大的WML体积独立相关,并且DBP和WML体积之间的关联在黑人中最大<sup>[13]</sup>。这篇文章仅指出了DBP对于WML病变进展有着显著关系,类似地,在2011年Godin<sup>[21]</sup>和Marcus<sup>[13]</sup>两人发表的两篇文章中,也得出了类似的结论。所以,我们认为在研究血压时,尤其是在WML方面,应当对SBP和DBP持以相同的重视态度,而不能忽略某一方面,因为这有可能造成很大的偏倚。而且,在平时对患者的血压治疗中,我们似乎也更加关注SBP的高低,而对那些DBP较高的患者未能给予足够的重视及治疗。

越来越多的证实,高血压的治疗对于延缓WML的进展是肯定的。在纵向ADELAHYDE-2研究中,研究者对131名受试者进行了两次相隔约7y的随访,主要记录其记忆功能和WML体积,结果发现血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂和他汀类药物对WML的进展可能是保护性的( $P = 0.049$ ;  $P = 0.055$ )<sup>[29]</sup>。在美国正在进行的一项关于高血压治疗的研究中,他们测试了对较低血压目标的治疗是否降低发生痴呆、轻度认知障碍(MCI)以及MCI或痴呆的复合结果的风险,结果是肯定的,强化高血压治疗后脑内WML的体积进展明显减缓,因此他们猜测在随后的随访中,强化治疗过的患者发生MCI或痴呆的风险会明显降低<sup>[30]</sup>。然而,在一项加州大学的研究中却表示,即使高血压患者的高血压持续时间较短或血压控制较好,仍不能减轻高血压带来的不良反应,而且微观结构白质改变出现在高血压病的早期,尽管经过了充分治疗,但危害仍可能持续存在,所以他们认为高血压应重在预防,一旦患有高血压,即使得到了良好的控制也不能消除高血压造成的WML危害<sup>[31]</sup>。因此,我们应当重视对高血压的治疗,尤其是不能忽略对DBP水平的控制。

总之,我们的文章明确了SBP与DBP均是WML病变进展的重要危险因素,且DBP的作用更强( $OR = 3.13, 95\% CI 3.03 \sim 3.23$ )。结合亚组分析显示,亚洲人种血压高值状态对WML进展的风险,与非亚洲人种相比相对较高。无论SBP还是DBP的升高,都会促进WML病变的进展。但这种状态可能会受到年龄的影响,在SBP和DBP的亚组分析中,都显示出70岁以下的患者血压升高对WML病变进展的风险高于70岁以上的患者,因此我们猜测高血压患者的WML病变进展可能存在一个年龄的峰值,即在某个年龄段内,血压升高会对WML病变产生更大的影响,并且我们希望有研究者能够去探索相关的年龄范围,并通过合理的血压控制来减缓WML病变的进展。但是本文纳入的数据量较少,可能会导致分析结果有一定的偏倚。尽管如此,我们仍坚持认为,本分析显示的结果是肯定的,希望能有更多的研究者关注DBP的变化,更希望能够明确控制DBP对延缓WML进展有益的血压值范围和控制策略,尤其是对70岁以下的患者。

### 4 感谢

特别感谢董双双、张健煜、刘子豪等对收集材料和数据分析的鼎力相助。

### [参考文献]

- [1] Jokinen H, Goncalves N, Vigarior R, et al. Early-Stage White Matter Lesions Detected by Multispectral MRI Segmentation Predict Progression

- sive Cognitive Decline[J]. *Front Neurosci*,2015,9(10):455.
- [2] Abraham HM, 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.
- [3] Sierra C. Essential hypertension, cerebral white matter pathology and ischemic stroke[J]. *Curr Med Chem*,2014,21(19):2156-2164.
- [4] Andersen SD, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al. White Matter Hyperintensities Improve Ischemic Stroke Recurrence Prediction[J]. *Cerebrovasc Dis*,2017,43(1/2):17-24.
- [5] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*,2010,9(7):689-701.
- [6] Salat DH, Williams VJ, Leritz EC, et al. Inter-individual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older adults[J]. *Neuroimage*,2012,59(1):181-192.
- [7] Kim BJ, Kwon SU, Park JM, et al. Blood Pressure Variability is Associated with White Matter Lesion growth in Intracranial Atherosclerosis [J]. *Am J Hypertens*,2019,32(9):918-924.
- [8] Tully PJ, DeBette S, Tzourio C. The association between systolic blood pressure variability with depression, cognitive decline and white matter hyperintensities; the 3C Dijon MRI study[J]. *Psychol Med*,2018,48(9):1444-1453.
- [9] Zhao Y, Ke Z, He W, 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.
- [10] Hawkins KA, Emadi N, Pearlson GD, et al. Hyperinsulinemia and elevated systolic blood pressure independently predict white matter hyperintensities with associated cognitive decrement in the middle-aged offspring of dementia patients[J]. *Metab Brain Dis*,2017,32(3):849-857.
- [11] Rosano C, Abebe KZ, Aizenstein HJ, et al. Longitudinal systolic blood pressure characteristics and integrity of white matter tracts in a cohort of very old black and white adults[J]. *Am J Hypertens*,2015,28(3):326-334.
- [12] Peng J, Lu F, Wang Z, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients; 4-year follow-up study[J]. *J Am Med Dir Assoc*,2014,15(12):904-910.
- [13] Marcus J, Gardener H, Rundek T, et al. Baseline and longitudinal increases in diastolic blood pressure are associated with greater white matter hyperintensity volume: the northern Manhattan study [J]. *Stroke*,2011,42(9):2639-2641.
- [14] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*,2000,283(15):2008-2012.
- [15] Manjon JV, Coupe P, Raniga P, et al. MRI white matter lesion segmentation using an ensemble of neural networks and overcomplete patch-based voting [J]. *Comput Med Imaging Graph*,2018,69(11):43-51.
- [16] Yang WI, Kim IS, Kim MS, et al. Association of elevated blood pressure during exercise with cerebral white matter lesions [J]. *Blood Press*,2018,27(3):166-172.
- [17] Kwon HS, Lim YH, Kim HY, et al. Association of ambulatory blood pressure and heart rate with advanced white matter lesions in ischemic stroke patients[J]. *Am J Hypertens*,2014,27(2):177-183.
- [18] Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population [J]. *Hypertension*,2013,61(6):1354-1359.
- [19] van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study [J]. *Hypertension*,2004,44(5):625-630.
- [20] Guo X, Pantoni L, Simoni M, et al. Blood pressure components and changes in relation to white matter lesions: a 32-year prospective population study [J]. *Hypertension*,2009,54(1):57-62.
- [21] Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study [J]. *Circulation*,2011,123(3):266-273.
- [22] Fjorback MJ, Wiseman RM, Burton EJ, et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure [J]. *J Neurol*,2007,254(6):713-721.
- [23] Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study [J]. *Cerebrovasc Dis*,2006,21(5/6):315-322.
- [24] Park MK, Jo I, Park MH, et al. Cerebral white matter lesions and hypertension status in the elderly Korean: the Ansan Study [J]. *Arch Gerontol Geriatr*,2005,40(3):265-273.
- [25] Gottesman RF, Coresh J, Catellier DJ, et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Stroke*,2010,41(1):3-8.
- [26] Reshef S, Fried L, Beauchamp N, et al. Diastolic blood pressure levels and ischemic stroke incidence in older adults with white matter lesions [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2011,66(1):74-81.
- [27] Chen X, Zhu Y, Geng S, et al. Association of Blood Pressure Variability and Intima-Media Thickness With White Matter Hyperintensities in Hypertensive Patients [J]. *Front Aging Neurosci*,2019,11(8):192.
- [28] Liu Z, Zhao Y, 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.
- [29] Ferreira JP, Kearney SA, Wafar G, et al. Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension: The ADELPHIDE-2 Study [J]. *J Am Med Dir Assoc*,2017,18(5):413-451.
- [30] Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study [J]. *Blood Press*,2018,27(5):247-248.
- [31] McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Eyer LT, et al. Hypertension-related alterations in white matter microstructure detectable in middle age [J]. *Hypertension*,2015,66(2):317-323.