

## 脑白质高信号与阿尔茨海默病的相关性研究进展

梁春华 肖小华

深圳大学第一附属医院,广东 深圳 518035

通信作者:肖小华

**【摘要】** 阿尔茨海默病是一种老年人最常见的痴呆症,是一个日益严重的全球健康问题。脑白质高信号是脑白质病变的影像学表现,近些年神经影像学研究发现脑白质高信号是认知障碍发生发展的重要危险因素。现就脑白质高信号的病因、发病机制及其与阿尔茨海默病病理、认知功能等方面内容进行阐述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;脑白质高信号;脑白质病变;认知障碍;精神症状

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 04-0513-05

### Research progress of the correlation between high white matter signal and Alzheimer's disease

LIANG Chunhua, XIAO Xiaohua

The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, China

Corresponding author: XIAO Xiaohua

**【Abstract】** Alzheimer's disease is one of the most common dementias in the elderly, and it is a growing global health problem. White matter hyperintensity is an imaging manifestation of white matter lesions. In recent years, neuroimaging studies have found that white matter hyperintensity is an important risk factor for the development of cognitive impairment. This article first summarizes the etiology, pathogenesis and severity assessment of white matter hyperintensity, and then explains the relationship between white matter hyperintensity and Alzheimer's disease pathology, cognitive function, and psychiatric symptoms.

**【Key words】** Alzheimer's disease; White matter hyperintensity; White matter lesions; Cognitive impairment; Mental symptoms

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是常见的神经系统退行性疾病,多发生于65岁以上老年人,表现为认知功能、日常生活能力的进行性下降,是一种不可逆性疾病。据统计,目前有超过1 000万AD患者,给家庭及社会造成严重的经济负担<sup>[1]</sup>。既往认为AD是一种皮质疾病,淀粉样蛋白和Tau蛋白的沉积是导致认知障碍的主要原因<sup>[2]</sup>。近年研究发现占大脑体积一半的白质在AD发生发展中扮演着重要角色,这表明白质改变可能是AD重要的病理生理特征。

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)又称脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA),最早由神经病学专家HACHINSKI提出,描述了脑室周围及深部皮层下白质区域弥漫性斑点状或斑片状改变,其在MRI T<sub>2</sub>加权像或液体衰减反转恢复序列(FLAIR)中呈异常高信号,而在T<sub>1</sub>加权像中呈等信号或稍低信号。WMH与认知功能下降、痴呆、步态、平衡、活动能力和情绪障碍有关。WMH不仅在无症状老年人群中常见,在脑血管疾病、痴呆、心血管疾病、多发性硬化、抑郁症等疾病中的发病率更高<sup>[3]</sup>。

DOI: 10.12083/SYSJ.220224

收稿日期 2022-02-20 本文编辑 关慧

本文引用信息: 梁春华,肖小华. 脑白质高信号与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(4): 513-517. DOI: 10.12083/SYSJ.220224

**Reference information:** LIANG Chunhua, XIAO Xiaohua. Research progress of the correlation between high white matter signal and Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 513-517. DOI: 10.12083/SYSJ.220224

WMH 在 64 岁健康人群中的患病率为 11%~21%，随着年龄的增长在 82 岁健康人群中患病率高达 94%<sup>[4]</sup>。一项研究报道在 80~90 岁的人群中，100% 患有皮质下 WMH，95% 患有脑室周围 WMH<sup>[5]</sup>。WMH 会增加 AD 和血管性痴呆 (vascular dementia, VcD) 的发病风险，在 WMH 人群中，卒中发生率为正常人群的 2.6~4.4 倍，痴呆发生率为正常人群的 1.3~2.8 倍<sup>[6]</sup>。WMH 还会加速轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 进展为 AD<sup>[7]</sup>。AD 常染色体显性遗传突变者在症状出现前约 6 a 即出现了 WMH 总量的显著升高，在发病前 22 a 枕叶和顶叶就出现了白质信号的异常，提示 WMH 可能是 AD 的核心特征<sup>[8]</sup>。头颅 MRI 是诊断 WMH 的有效手段，能直观准确地反映白质病变，为早期 AD 诊断提供有力证据。本文就白质高信号与阿尔茨海默病相关的研究进展作一综述。

## 1 脑白质高信号

### 1.1 WMH 概述

年龄、高血压、糖尿病、吸烟等都是 WMH 发病的高危因素，其中年龄、高血压是影响 WMH 的独立且主要的因素。此外，血脂、同型半胱氨酸、血清胱抑素 C、白蛋白肌酐比值、炎症反应也被认为与 WMH 相关<sup>[9-11]</sup>。上述指标引起或加重 WMH 的原因和机制还需进一步研究探索。目前认为，WMH 发病可能存在以下几种机制，首先是脑组织低灌注，脑白质血供主要来源于软脑膜动脉长穿支动脉、纹状体动脉和脉络膜动脉的终末分支等，很少或完全无侧支循环，这一特点决定了脑白质往往是最先受到缺血影响；其次是血-脑屏障破坏，血浆中某些成分、蛋白等进入血管外，从而增加细胞间液并使小动脉变厚变硬，影响血管的收缩功能及氧气和营养物质的转运，如血浆中纤维蛋白原穿透血-脑屏障后被裂解为纤维蛋白，后者会激活小胶质细胞并招募外周巨噬细胞，促进炎症的发生<sup>[12]</sup>，血脑屏障渗漏量与 WMH 体积相关，同时血-脑屏障的破坏会激活星形胶质细胞，星形胶质细胞又间接促进血-脑屏障的破坏，从而形成动态恶性循环；炎症反应和氧化应激，小胶质细胞可以分泌抗炎因子和脑源性神经营养因子，能促进神经元的生长及分化，抑制神经元凋亡，当组织缺血时，小胶质细胞则会释放各种炎症因子，如白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子、IL-10、IL-21 和 IL-23 等<sup>[13]</sup>，加速脑组织的损伤。此外，遗传基因表达异常、神经递质改变、静脉胶原的沉积也被认为与 WMH 的发病密切相关。WMH 的病理改变主

要有胶质细胞增生、活化，轴突破坏、沃勒变性和脱髓鞘改变等<sup>[14]</sup>。

### 1.2 WMH 严重程度评估

临床上通常将 WMH 分为脑室周围白质高信号 (periventricular white matter hyperintensity, PVWMH) 和深部皮层下脑白质高信号 (deep white matter hyperintensities, DWMH)，WMH 的严重程度分级大多是基于上述分类。目前，尚未建立评估 WMH 严重程度的金标准，从视觉量表评级到半自动化和全自动技术，有多种方法可以评估或量化 WMH。常用的视觉评级量表有基于 CT 图像的 Blennow 量表和 Aharoll-Peretz 量表，基于 MRI 的 Fazekas 量表、改良 Scheltens 量表等。Blennow 量表和 Aharoll-Peretz 量表仅对脑室周围白质进行评分，未对深部白质病变进行评估，且与 MRI 相比，CT 对 WMH 的分辨率差，因此不能全面反映 WMH 严重程度。Fazekas 量表分别对脑室周围和深部白质高信号进行评分，具有简单、易操作等特点。改良 Scheltens 量表对基底节、幕下侧、脑室周围及深部白质进行评分，而且还对病变大小及数量进行量化。白质中胆碱能系统投射纤维的破坏与认知障碍相关，因此在 2005 年，BOCTI 等<sup>[15]</sup>提出了胆碱能通路高信号量表，该量表基于人类胆碱能通路的免疫组织化学图谱进行研究，对不同区域胆碱能通路中 WMH 的严重程度进行评级，随后的研究<sup>[16]</sup>证实了该量表的可靠性和一致性，且较一般的视觉量表更能反映 WMH 与认知功能之间的关系。尽管上述量表在一定程度上能反映白质病变严重程度，但通过视觉进行评级，主观性强，具有地板和天花板效应，而且病理学上认为白质改变是连续的，只有通过体积量化才能发现这种细微变化。多项研究<sup>[17-19]</sup>表明，WMH 体积测量法比视觉分级量表更加可靠、灵敏及客观，特别是在动态反映脑白质变化方面。现已有部分研究在探索 WMH 的分割定量测定，如 K-NN 算法、无监督分割法、W2MHS 白质高信号分割工具包、WHASA 方法及基于机器学习的分割法等<sup>[20]</sup>，但目前上述技术尚不成熟。

## 2 WMH 与 AD 的关系

### 2.1 WMH 与 AD 病理

AD 和 WMH 经常在老年人中同时出现，WMH 会导致认知能力下降并在痴呆的病因学中起重要作用<sup>[4,21-22]</sup>，但目前尚不清楚两者病理是独立影响认知功能，还是具有协同或累加作用。GRAFF-RADFORD 等<sup>[23]</sup>研究发现，在非痴呆老年人中，脑内 A $\beta$  淀粉样蛋白负荷与 WMH 的地形模

式相关,而 tau 蛋白负荷与 WMH 无明显相关性。这一结论与先前的病理学研究结果相反,病理学研究表明顶叶 tau 蛋白与 WMH 负担之间存在关系<sup>[24]</sup>,出现矛盾结论的原因可能是该实验由非痴呆人群组成,该人群脑内 tau 负担往往较低,若纳入痴呆患者为研究对象,可能会出现不同的结果。一篇纳入 34 项初始研究的系统综述表明,A $\beta$ 淀粉样蛋白沉积和 WMH 是独立但又有累加的效应,早期血管损伤可能为后来淀粉样蛋白的沉积奠定基础<sup>[25]</sup>。SOLDAN 等<sup>[26]</sup>在纵向研究中发现,WMH 与 MCI 患者症状出现时间相关,但这一结论只适用于脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)t-tau 蛋白水平较低的患者,即当反映神经元变性或神经元损伤的 CSF t-tau 蛋白较低时,WMH 会增加疾病进展风险,而 WMH 与 CSF 中 A $\beta$ 淀粉样蛋白及 p-tau 水平之间是相互独立的。WALSH 等<sup>[27]</sup>的研究却得出相反结论,较高的 WMH 负荷与较低的 CSF A $\beta_{1-42}$ 相关,与 CSF t-tau 及 p-tau 无明显相关性。类似结果也出现在血管性痴呆及健康对照组中<sup>[28]</sup>。出现这种截然不同的结果可能与选择研究对象上有偏差相关。在神经病理学<sup>[25]</sup>和 PET 成像<sup>[29]</sup>上,已证明 WMH 与 tau 蛋白之间呈正相关,这比测量 CSF 中 tau 蛋白负荷更加可靠、直接。多项研究<sup>[30-31]</sup>表明,WMH 与全脑灰质、颞叶、额叶皮层、双侧海马体和顶枕上皮层萎缩相关。一项基于大样本( $n=2\ 367$ )涵盖 20~90 岁人群的研究<sup>[32]</sup>发现,WMH 会导致超出正常对应年龄大脑老化的脑萎缩模式,也会导致与 AD 相关区域的脑萎缩模式,WMH 负荷高的大脑出现更加显著的灰质区域萎缩,其中颞叶和额叶萎缩最明显,在海马、海马旁回、岛叶、杏仁核和扣带回等区域也存在一定程度萎缩。在 MCI 患者中,WMH 与较小的内嗅皮层及海马体积最为有关,与全脑萎缩关联性小。

WMH 与淀粉样蛋白及 tau 蛋白沉积、脑萎缩之间的具体关系尚未明确,有人认为 WMH 和 AD 病理具有相互促进的效应,有人则认为 WMH 是导致 AD 患者认知能力下降的独立且主要的危险因素,与淀粉样蛋白沉积和萎缩等无关<sup>[33]</sup>。

**2.2 WMH 与 AD 认知功能** 在 MCI 和早期 AD 患者中,WMH 负荷高的患者认知功能下降更为明显,尤其在执行功能方面<sup>[34-35]</sup>。WMH 相关认知下降被认为与神经传递和神经元连接破坏有关<sup>[36]</sup>。近期一项荟萃分析发现<sup>[37]</sup>,WMH 与 AD 患者总体认知功能下降相关,其中与注意力和执行能力障碍的相关性最强,这与先前的研究结果一致<sup>[34-35,38]</sup>。在病理学中,

通常认为记忆力下降多与淀粉样蛋白沉积有关,注意力和执行能力下降多与血管损伤有关。在正常老年人中,较大的 WMH 体积与更低水平的感知速度相关,但与情景记忆、语义记忆、工作记忆和视空间能力等无关<sup>[39]</sup>。一项基于无症状人群的研究<sup>[37]</sup>表明,WMH 与整体认知能力(处理速度、及时和延迟记忆、执行能力)下降相关,且不同认知领域对 WMH 似乎有不同的敏感性,相比之下,WMH 与智力和精细运动之间没有发现显著联系。与 WMH 基线相比,WMH 的进展与认知能力下降更为相关,WMH 可以预测 MCI 到 AD 的转换<sup>[40]</sup>,通常认为,随着时间推移,WMH 与更大程度认知能力衰减显著相关,其中对一般智力、注意力和执行功能的影响最为显著<sup>[38]</sup>。

不同部位 WMH 对认知功能的影响不同,与皮层下 WMH 相比,脑室周围 WMH 与 AD 认知的相关性更强<sup>[37,41]</sup>。KIM 等<sup>[42]</sup>回顾了 PWMH 和 DWMH 之间的差异发现,它们具有不同的功能、组织病理学和病因学,PWMH 与动脉压显著相关,DWMH 与 BMI 相关;在病理学上 PWMH 受炎症和代谢因素影响大,而 DWMH 则与慢性缺血缺氧损伤更为相关;PWMH 被认为与 AD 认知功能相关,而 DWMH 与血管性认知障碍和情绪障碍更为相关。WMH 也可按不同脑区(额叶、颞叶、枕叶等)进行分类,在正常老年人中,额叶 WMH 主要影响执行功能,靠近侧脑室后角附近的顶叶及颞叶主要影响记忆功能,同样在 AD 患者中也观察到这种特定脑区白质病变与特定认知域的对应关系<sup>[36]</sup>。

**2.3 WMH 与 AD 精神行为症状** AD 患者后期常合并有精神症状,如抑郁、焦虑、妄想、幻觉、睡眠紊乱等。其中针对白质病变与抑郁之间的研究最多,晚发型晚期老年抑郁症中 WMH 发病率较早发型高 4 倍<sup>[43]</sup>,其中总体白质高信号与抑郁之间的关联最强,深部 WMH 与抑郁症状的相关性小。AD 患者抑郁情绪主要与额叶 WMH 有关,而与额叶萎缩无关,WMH 可通过扰乱皮层和皮层下区域(如杏仁核、下丘脑)之间的交流,导致额叶边缘受损,引起情感和认知受损。YATAWARA 等<sup>[44]</sup>研究发现,在轻度 AD 患者中,右半球皮质-皮质下束和胼胝体膝部的束完整性降低与抑郁症状中度相关,这种关联完全由白质病变所介导,而在健康老年人中,白质病变和纤维束的完整性均与抑郁无关。脑室周围白质病变与 AD 患者的幻觉、焦虑、抑郁相关<sup>[45]</sup>,而这种相关性在额叶中更为明显。一项关于白质变化与 AD 患者神经精神症状关系的研究发现<sup>[46]</sup>,双侧额叶、顶枕区和左侧基

底神经节的白质变化可能导致妄想性错误识别的发展。有妄想症状的 AD 患者右侧额叶白质高信号的体积明显较没有妄想症状的更大<sup>[47]</sup>。

### 3 总结与展望

WMH 是脑小血管病的影像标志物之一,随着影像学技术的发展,WMH 的检出率逐渐增加,在一般人群中,WMH 患病率 39%~96%。年龄和高血压是 WMH 已经确定的独立危险因素,早期对 WMH 危险因素进行干预,可以降低 AD 的发病率或缓解疾病的进展。近年来的研究发现 WMH 与 AD 认知功能密切相关,但引起认知下降的具体机制尚未明确,有人认为 WMH 与 AD 病理是相互促进导致认知障碍,也有人认为 WMH 是导致 AD 患者认知障碍的主要原因<sup>[33]</sup>。大部分研究认为 WMH 与 AD 患者整体认知下降有关,其中与信息处理速度、注意力和执行功能关联性最强<sup>[38]</sup>。WMH 负荷重的 AD 患者认知功能下降的程度和速度均较显著,WMH 体积越大的 MCI 患者向 AD 转化的可能性越大。不同部位 WMH 与认知域的关系不同,与 DWMH 相比,PVWMH 与 AD 患者认知能力恶化有更大关联,额叶 WMH 与执行功能、处理速度呈负相关,颞叶 WMH 与记忆力障碍相关。WMH 还能导致晚期 AD 患者出现抑郁、妄想、幻觉等神经精神症状。尽管多数研究认为 WMH 与 AD 认知障碍有关,但具体关系如何,两者之间是否存在剂量依赖关系,这一点尚未明确。目前临床上大多采用视觉量表形式对 WMH 进行半定量的分级分型,该评估方法准确性差,而且无法体现 WMH 的动态变化。因此未来应该着重研究 WMH 的定量技术,通过体积测量方法对各部位白质病变进行精确定量化,从而深入剖析 WMH 与认知障碍的具体关系,并建立预测模型,为 AD 的早期诊断、早期干预及治疗提供新的契机。

### 4 参考文献

[1] FEIGIN V L, NICHOLS E, ALAM T, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (1) : 88–106. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4.

[2] 刘亚君,王运良. 阿尔茨海默病的生物标记物研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (11) : 1008–1012. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.15.017.

[3] CHEN Y, WANG X, GUAN L, et al. Role of White Matter Hyperintensities and Related Risk Factors in Vascular Cognitive Impairment: A Review [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (8) : 1102. DOI: 10.3390/biom11081102.

[4] DEBETTE S, MARKUS H S. The clinical importance of white

matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 341: c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666.

[5] ALBER J, ALLADI S, BAE H J, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019, 5: 107–117. DOI: 10.1016/j.trci.2019.02.001.

[6] HU H Y, OU Y N, SHEN X N, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 16–27. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.007.

[7] LI J Q, TAN L, WANG H F, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87 (5) : 476–484. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310095.

[8] LEE S, VIQAR F, ZIMMERMAN M E, et al. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79 (6). DOI: 10.1002/ana.24647.

[9] HIRAO K, YAMASHITA F, TSUGAWA A, et al. Association of serum cystatin C with white matter abnormalities in patients with amnesic mild cognitive impairment [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19 (10) : 1036–1040. DOI: 10.1111/ggi.13767.

[10] VEMURI P, DAVEY C, JOHANSEN K L, et al. Chronic Kidney Disease Associated with Worsening White Matter Disease and Ventricular Enlargement [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83 (4) : 1729–1740. DOI: 10.3233/JAD-210604.

[11] 袁树华,崔传举,李艾帆. 阿尔茨海默病与脑白质疏松血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22 (1) : 56–59. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.01.011.

[12] PETERSEN M A, RYU J K, AKASSOGLU K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19 (5) : 283–301. DOI: 10.1038/nrn.2018.13.

[13] SWARDFAGER W, YU D, RAMIREZ J, et al. Peripheral inflammatory markers indicate microstructural damage within periventricular white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: A preliminary report [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 7: 56–60. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.011.

[14] MORONI F, AMMIRATI E, HAINSWORTH A H, et al. Association of White Matter Hyperintensities and Cardiovascular Disease: The Importance of Microcirculatory Disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13 (8) : e010460. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.010460.

[15] BOCTI C, SWARTZ R H, GAO F, et al. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia [J]. *Stroke*, 2005, 36 (10) : 2126–2131. DOI: 10.1161/01.STR.0000183615.07936.b6.

[16] KIM S H, KANG H S, KIM H J, et al. The effect of ischemic cholinergic damage on cognition in patients with subcortical vascular cognitive impairment [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2012, 25 (2) : 122–127. DOI: 10.1177/0891988712445089.

[17] 叶娜, WEI WEN, 王金芳, 等. 脑白质高信号与认知功能障碍: 基于 FLAIR 高信号的定量研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13 (8) : 809–813. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.08.010.

[18] GRIFFANTI L, ZAMBONI G, KHAN A, et al. BIANCA (Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm): A new tool for automated segmentation of white matter hyperintensities [J]. *Neuroimage*, 2016, 141: 191–205. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.07.018.

[19] TRAN P, THOPRAKARN U, GOURIEUX E, et al. Automatic

- segmentation of white matter hyperintensities: validation and comparison with state-of-the-art methods on both Multiple Sclerosis and elderly subjects [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 33: 102940. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.102940.
- [20] BALAKRISHNAN R, VALDÉS HERNÁNDEZ M D C, FARRALL A J. Automatic segmentation of white matter hyperintensities from brain magnetic resonance images in the era of deep learning and big data-A systematic review [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2021, 88: 101867. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2021.101867.
- [21] BRICKMAN A M, ZAHODNE L B, GUZMAN V A, et al. Reconsidering harbingers of dementia: progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence [J]. *Neurobiology Aging*, 2015, 36(1): 27-32. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.019.
- [22] PRINS N D, VAN DIJK E J, DEN HEIJER T, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory [J]. *Brain*, 2006, 128(Pt 9): 2034-2041. DOI: 10.1093/brain/awh553.
- [23] GRAFF-RADFORD J, ARENAZA-URQUIJO E M, KNOPMAN D S, et al. White matter hyperintensities: relationship to amyloid and tau burden [J]. *Brain*, 2019 (8): 8. DOI: 10.1093/brain/awz162.
- [24] MCALEESE K E, FIRBANK M, DEY M, et al. Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 60. DOI: 10.1186/s40478-015-0240-0.
- [25] ROSEBOROUGH A, RAMIREZ J, BLACK S E, et al. Associations between amyloid  $\beta$  and white matter hyperintensities: A systematic review [J]. *Alzheimer's Dementia*, 2017, 13. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.026.
- [26] SOLDAN A, PETTIGREW C, ZHU Y, et al. White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 2020, 94(9): e950-e960. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008864.
- [27] WALSH P, SUDRE C H, FIFORD C, et al. CSF amyloid is a consistent predictor of white matter hyperintensities across the disease course from aging to Alzheimer's disease-Science Direct [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 91: 5-14. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.008.
- [28] KESTER M I, GOOS J D C, TEUNISSEN C E, et al. Associations Between Cerebral Small-Vessel Disease and Alzheimer Disease Pathology as Measured by Cerebrospinal Fluid Biomarkers [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(7): 855-862. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.754.
- [29] VEMURI P, LESNICK T G, PRZYBELSKI S A, et al. Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(5): 706-718. DOI: 10.1002/ana.25071.
- [30] HA S Y, YOUN Y C, KIM S Y, et al. A voxel-based morphometric study of cortical gray matter volume changes in Alzheimer's disease with white matter hyperintensities [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(11): 1506-1510. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.11.041.
- [31] SMITH E E, O'DONNELL M, DAGENAIS G, et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(2): 251-261. DOI: 10.1002/ana.24320.
- [32] MOHAMAD H, GURAY E, TOLEDO J B, et al. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 4): 1164-1179. DOI: 10.1093/brain/aww008.
- [33] GARNIER-CRUSSARD A, BOUGACHA S, WIRTH M, et al. White matter hyperintensity topography in Alzheimer's disease and links to cognition [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 10.1002. DOI: 10.1002/alz.12410.
- [34] DEBETTE S, BOMBOIS S, BRUANDET A, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2007, 38(11): 2924-2930. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488403.
- [35] HONG Y J, YOON B, SHIM Y S, et al. Do Alzheimer's disease (AD) and subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) progress differently? [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 58(3): 415-419. DOI: 10.1016/j.archger.2013.11.005.
- [36] GUNNING-DIXON F M, RAZ N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review [J]. *Neuropsychology*, 2000, 14(2): 224-232. DOI: 10.1037//0894-4105.14.2.224.
- [37] VAN DEN BERG E, GEERLINGS M I, BIESSELS G J, et al. White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Domain-Specific Meta-Analysis [J]. *Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 515-527. DOI: 10.3233/JAD-170573.
- [38] KLOPPENBORG R P, NEDERKOORN P J, GEERLINGS M I, et al. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition A meta-analysis [J]. *Neurology*, 2014, 82(23): 2127-2138. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000505.
- [39] ARVANITAKIS Z, FLEISCHMAN DA, ARFANAKIS K, et al. Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(4): 2135-2146. DOI: 10.1007/s00429-015-1034-7.
- [40] PRASAD K, WIRYASAPUTRA L, NG A, et al. White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(6): 431-434. DOI: 10.1159/000330019.
- [41] GRIFFANTI L, JENKINSON M, SURI S, et al. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults [J]. *Neuroimage*, 2017, 170. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.03.024.
- [42] KIM K W, MACFALL J R, PAYNE M E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(4): 273-280. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024.
- [43] OGAMA N, SAKURAI T, NAKAI T, et al. Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172484. DOI: 10.1371/journal.pone.0172484.
- [44] YATAWARA C, LEE D, NG K P, et al. Mechanisms Linking White Matter Lesions, Tract Integrity, and Depression in Alzheimer Disease [J]. *Am J Geriatric Psychiatry*, 2019, 27(9): 948-959. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.04.004.
- [45] PARK K H, LEE J Y, NA D L, et al. Different associations of periventricular and deep white matter lesions with cognition, neuropsychiatric symptoms, and daily activities in dementia [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(2): 84-90. DOI: 10.1177/0891988711402351.
- [46] LEE D Y, CHOO I H, KIM K W, et al. White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, 18(2): 191-198. DOI: 10.1176/jnp.2006.18.2.191.
- [47] ANOR C J, O'CONNOR S, SAUND A, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia [J]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17(4/5): 127-134. DOI: 10.1159/000455127.