

· 临床研究 ·

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

王萍^{1,3*}, 刘玉¹, 王书¹, 唐敏², 周群²

(安徽医科大学第三附属医院:¹老年病科,²神经内科,合肥 230013;³合肥京东方医院神经内科,合肥 230061)

【摘要】目的 探讨影响≥80岁患者脑白质疏松症(LA)严重程度的危险因素,分析糖尿病患者LA严重程度的特点。**方法** 选择2016年12月至2018年1月于安徽医科大学第三附属医院就诊的年龄≥80岁,经头颅磁共振成像证实存在LA的202例患者为研究对象。根据年龄相关性脑白质病变(ARWMC)评分对LA严重程度进行评估,比较不同等级LA患者的临床资料。根据入院时糖化血红蛋白(HbA1c)水平将糖尿病患者分为3组,比较3组患者的临床特征。采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。根据数据类型分别采用单因素方差分析、 χ^2 检验和秩和检验。LA相关危险因素采用logistic回归分析。**结果** 随着LA严重程度的增加,年龄呈升高趋势,糖尿病患病率上升,空腹血糖水平升高,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病组ARWMC评分[6.00(4.00,8.00)]明显高于非糖尿病组[4.00(3.00,6.00)],差异有统计学意义($P<0.001$)。糖尿病组多元logistic回归分析显示,年龄、HbA1c水平升高是LA严重程度的独立危险因素。**结论** 高龄LA患者中,年龄、糖尿病与LA病变严重程度相关;合并糖尿病的高龄LA患者,HbA1c水平与LA严重程度独立相关。

【关键词】 脑白质疏松症;糖尿病;糖化血红蛋白

【中图分类号】 R741.05

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.07.110

Risk factors of leukoaraiosis severity in elderly patients and its correlation with diabetes mellitus

WANG Ping^{1,3*}, LIU Yu¹, WANG Shu¹, TANG Min², ZHOU Qun²

(¹Department of Geriatrics, ²Department of Neurology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230013, China;

³Department of Neurology, Hefei BOE Hospital, Hefei 230061, China)

【Abstract】Objective To investigate the risk factors for the severity of leukoaraiosis (LA) in patients aged ≥80 years and analyze the characteristics of LA in the diabetic patients. **Methods** Totally 202 patients aged ≥80 years who were identified with LA by head MRI in the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University were recruited in this study. The severity of LA was assessed according to the rating scale for age-related white matter changes (ARWMC). The clinical baseline data were compared among the patients with different severities of LA. According to glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) at admission, the diabetic patients were further divided into 3 subgroups, and their clinical features were compared. SPSS statistics 22.0 was used to perform the statistical analysis. One-way ANOVA, *Chi-square* test and rank sum test was employed for different data types. Related risk factors for LA were analyzed with logistic regression analysis. **Results** As the severity of LA increased, the age showed an increasing trend, the prevalence of diabetes was elevated, and the fasting blood glucose level was increased, statistical differences were seen among the three groups ($P<0.05$). The ARWMC score was obviously higher in the diabetic group than the non-diabetic group [6.00 (4.00, 8.00) *vs* 4.00 (3.00, 6.00), $P<0.001$]. Multinomial regression analysis found that age and HbA1c level were independent risk factors for LA severity in diabetic mellitus group. **Conclusion** In the very old patients with LA, age and diabetes are correlated with LA severity. In the elderly diabetic patients with LA, HbA1c level is independently correlated with LA severity.

【Key words】 leukoaraiosis; diabetes mellitus; hemoglobin A1c

Corresponding author: WANG Ping, E-mail: wangping_198@163.com

脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA)是脑小血管病的重要表现形式之一,主要分布于脑深部白质或脑室周围白质的异常信号影,在头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上表现为MRT1低或等信号影, MRT2或液体衰减反转回复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)高信号病

变。目前LA的发病机制普遍认为与慢性低灌注缺血、血脑屏障功能障碍等相关^[1],无任何临床表现,却是认知功能下降、脑卒中的高危因素^[2,3]。研究发现年龄是影响LA流行和严重程度的独立危险因素^[4]。因此减轻老年人LA严重程度有可能减轻认知功能下降、脑卒中造成的老年人群负担。本研究旨

收稿日期: 2020-09-27; 接受日期: 2021-01-22

通信作者: 王萍, E-mail: wangping_198@163.com

在探讨影响高龄患者 LA 严重程度的危险因素,并分析糖尿病患者 LA 严重程度的特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 12 月至 2018 年 1 月于安徽医科大学第三附属医院老年病科就诊的 202 例 LA 患者为研究对象,所有患者均在入院后 1 周内行德国西门子 1.5 T 磁共振检查(成像序列包括 T1WI、T2WI、FLAIR)。纳入标准:(1)年龄≥80 岁;(2)头颅 MRI (T2WI/FLAIR)示脑室周围白质和深部白质斑点状或斑片状异常信号改变^[1]。排除标准:(1)未行头颅 MRI 检查;(2)头颅 MRI 检查结果提示脑肿瘤,多发皮质下梗死伴脑白质病变;(3)多发性硬化病史;(4)既往蛛网膜下腔出血或脑出血后合并脑积水。本研究经过安徽医科大学第三附属医院人类研究伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

所有患者的头颅 MRI 结果均由 2 名从事神经病学专科医师依据年龄相关性脑白质病变 (age-related white matter changes, ARWMC) 评分对左右半球的 5 个不同区域分别进行评分^[5]:额叶区、颞叶区、顶-枕叶区、幕下区、基底节区。白质病变的程度采用 4 分制评分:0 分,无病变;1 分,局灶性病变;2 分,病灶开始融合;3 分,整个区域弥漫性受累(图 1)。基底节区病变也按 4 分制评分:0 分,无病变;1 分,1 个病灶≥5 mm;2 分,病灶>1 个;3 分,整个区域弥漫性受累。

根据 5 个不同区域得分之和,将患者分为轻度(LA1,1~4 分)组、中度(LA2,5~8 分)组、重度(LA3,≥9 分)组。若得分有分歧,则由 2 名医师共同协商或第 3 名医师进行评估后做出最终判断。

参照 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[6],

根据患者入院第 2 天糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 水平,将其中 105 例糖尿病患者分为 HbA1c<7.0%组,7.0%≤HbA1c<8.0%组和 HbA1c≥8.0%组。

1.3 观察指标

收集患者的基线资料,包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、卒中史等。有糖尿病的患者列为糖尿病组,包括入院后符合 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[6]中糖尿病诊断标准的患者和既往明确诊断 2 型糖尿病,目前正在使用降糖药物和(或)胰岛素控制血糖的患者。糖尿病病程以年为单位,由患者及家属提供记录,对于新诊断的糖尿病患者,病程记为 0 年。患者入院 24 h 内用全自动生化分析仪(AU2700,奥林巴斯,日本)对所有患者进行空腹血糖、血脂、肾功能测定;血清糖化血红蛋白应用高压液相色谱法进行测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布且方差齐,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析;不服从正态分布及方差不齐,使用中位数(四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,多组间比较采用多组独立样本秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。LA 相关危险因素采用 logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同等级 LA 患者临床资料比较及危险因素分析

3 组患者性别、高血压病史、卒中史、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清胱抑素 C、尿酸

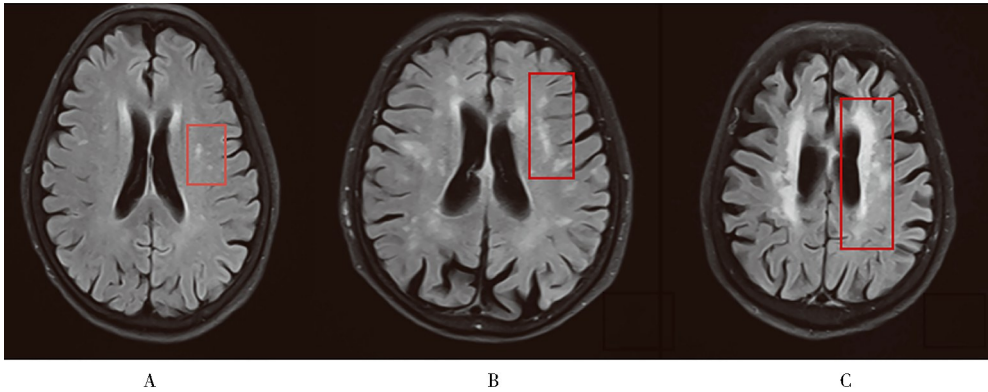


图 1 ARWMC 评分

Figure 1 ARWMC score

A: 1 point; B: 2 points; C: 3 points. ARWMC: age-related white matter changes.

水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。随着 LA 严重程度的增加,糖尿病的患病率明显上升、空腹血糖水平逐渐升高,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。LA3 组年龄较 LA1、LA2 组患者大,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。多因素 logistic 回归分析发现,年龄是 LA2($OR=1.314,95\%CI\ 1.152\sim1.498,P<0.001$)、LA3($OR=1.586,95\%CI\ 1.294\sim1.945,P<0.001$)的独立危险因素,糖尿病是 LA3 的独立危险因素($OR=15.989,95\%CI\ 1.772\sim144.240,P=0.014$);但并未发现高血压病与 LA2、LA3 组的相关性($P>0.05$)。

2.2 糖尿病组与非糖尿病组患者 ARWMC 与 HDL-C 水平比较

202 例患者中,糖尿病组 105 例,非糖尿病组

97 例,糖尿病组 ARWMC 评分[6.00(4.00,8.00)]高于非糖尿病组[4.00(3.00,6.00)],差异有统计学意义($P<0.001$);糖尿病组 HDL-C 水平明显低于非糖尿病组,差异有统计学意义($P=0.001$)。

2.3 糖尿病组不同 HbA1c 水平患者临床特征比较

HbA1c<7.0%组 49 例,其中 LA2 占 34.69%(17 例),LA3 占 4.08%(2 例);7.0%≤HbA1c<8.0%组 31 例,其中 LA2 占 77.42%(24 例),LA3 占 6.45%(2 例);HbA1c≥8.0%组 25 例,其中 LA2 占 20.00%(5 例),LA3 占 80.00%(20 例)。3 组患者空腹血糖、餐后 2h 血糖和 ARWMC 评分间差异有统计学意义($P<0.05$)。HbA1c<7.0%组糖尿病病程较其他 2 组短,差异有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

表 1 3 组不同等级 LA 患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data among the three groups with different level of LA				
Item	LA1($n=95$)	LA2($n=75$)	LA3($n=32$)	P value
Male[$n(\%)$]	65(68.42)	51(68.00)	22(68.75)	0.997
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	85.47±2.84	87.32±3.19	88.13±3.69	<0.001
HBP[$n(\%)$]	79(83.16)	56(74.67)	27(84.38)	0.313
T2DM[$n(\%)$]	35(36.84)	46(61.33)	24(75.00)	<0.001
Stroke[$n(\%)$]	67(70.53)	59(78.67)	29(90.63)	0.059
FBG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.46±0.84	6.24±1.28	8.09±2.53	<0.001
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.34(0.83, 2.02)	0.98(0.73, 2.19)	1.30(0.82, 2.15)	0.602
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.50±0.92	3.54±0.87	3.63±0.89	0.832
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.27±0.73	2.22±0.64	2.15±0.75	0.649
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	0.96±0.29	0.98±0.29	0.97±0.25	0.871
UA[μ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	394.00(296.00, 465.00)	376.00(302.00, 444.00)	365.50(299.25, 450.00)	0.582
Cystatin C[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.23(0.94, 1.52)	1.21(0.93, 1.58)	1.24(1.06, 1.84)	0.439
ARWMC[points, $M(Q_1, Q_3)$]	3.00(2.00, 4.00)	6.00(5.00, 7.00)	10.00(9.00, 12.75)	<0.001

LA: leukoaraiosis; HBP: high blood pressure; T2DM: type 2 diabetes mellitus; FBG: fasting blood glucose; TG: triglyceride; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; UA: uric acid; ARWMC: age-related white matter changes.

表 2 糖尿病组不同 HbA1c 水平患者临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics of diabetic patients with different HbA1c levels					
Item	HbA1c<7.0%	7.0%≤HbA1c<8.0%	HbA1c≥8.0%	$\chi^2/F/Z$	P value
	($n=49$)	($n=31$)	($n=25$)		
Male[$n(\%)$]	33(67.35)	24(77.42)	17(68.00)	0.680	0.509
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	85.84±3.06	86.68±3.91	86.32±3.14	0.591	0.556
HBP[$n(\%)$]	44(89.80)	24(77.42)	24(96.00) [#]	2.048	0.000
Duration of T2DM[years, $M(Q_1, Q_3)$]	7.00(4.00, 10.00)	10.00(6.00, 16.00) [*]	10.00(5.50, 17.50) [*]	5.625	0.005
FBG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	6.18(5.59, 6.65)	7.32(6.92, 7.60) [*]	8.64(8.33, 9.92) ^{**}	88.317	0.000
2 h PG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.43±1.08	10.96±0.93 [*]	14.17±2.09 ^{**}	100.997	0.000
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.95(0.71, 1.53)	1.22(0.77, 2.89)	1.89(1.14, 3.95) [*]	167.756	0.000
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.50±0.73	3.45±0.87	3.59±0.86	0.236	0.790
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	0.94±0.25	0.93±0.19	0.88±0.22	0.503	0.606
LDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.03(1.66, 2.59)	2.18(1.76, 2.86)	2.21(1.65, 2.59)	0.323	0.725
UA(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	371.94±108.87	398.48±93.57	376.08±115.31	0.625	0.537
Cystatin C(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	1.24(0.99, 1.66)	1.30(1.02, 1.87)	1.23(0.91, 1.69)	0.458	0.634
ARWMC(points, $\bar{x}\pm s$)	4.37±2.08	6.29±1.83 [*]	10.88±3.31 ^{**}	62.927	0.000

HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; HBP: high blood pressure; T2DM: type 2 diabetes mellitus; FBG: fasting blood glucose; 2hPG: 2-hour post-prandial blood glucose; TG: triglyceride; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; UA: uric acid; ARWMC: age-related white matter changes. Compared with HbA1c<7.0% group, ^{*} $P<0.05$; compared with 7.0%≤HbA1c<8.0% group, [#] $P<0.05$.

2.4 多元 logistic 回归分析糖尿病组患者发生

LA 危险因素

以 LA1 为基准,年龄增长,发生 LA2、LA3 危险增加;HbA1c 水平升高的高龄糖尿病患者发生 LA2、LA3 危险增加;而糖尿病病程未增加发生 LA2、LA3 的风险。空腹血糖、餐后 2 h 血糖、高血压病史与 LA 严重程度之间差异无统计学意义(表 3)。

3 讨论

LA 在老年人群中普遍存在,65 岁以上人群中 LA 的患病率高达 90%以上,且随着年龄的增长 LA 的病变程度增加^[4,7]。本研究以年龄≥80 岁患者为研究对象,结果显示,随着 LA 严重程度的增加,患者年龄仍呈逐渐升高趋势。多因素 logistic 回归分析发现,年龄是高龄患者 LA 严重程度的独立危险因素,与既往研究结论一致^[4,8,9]。研究发现在血管性危险因素中高血压与 LA 相关,防治和管理高血压在老年人群中或可阻止 LA 的进展^[10,11]。这可能与长期血压升高可导致脑动脉内皮细胞和基底膜受损,使血小板活化聚集于暴露的内膜,从而促进血栓的形成,导致脑小动脉灌注障碍有关。本研究未观察到高血压与 LA 严重程度的相关性,可能与本研究对象均为≥80 岁的高龄患者、高血压患病率高、且样本量有限有关。

研究发现,随着 LA 严重程度的增加,糖尿病的患病率明显上升,空腹血糖水平逐渐升高,3 组间差异有统计学意义。多因素 logistic 回归分析发现糖尿病是高龄患者 LA 严重程度的独立危险因素。

一直以来,糖尿病被认为是脑血管疾病的高危因素,而糖尿病与 LA 严重程度密切相关^[12,13],其机制可能与长期高糖环境促进小胶质细胞/巨噬细胞的促炎表型转换有关,这种炎症移位会损害少突胶质细胞和深部白质^[12]。同时长期慢性高血糖状态作用于血管内皮细胞,引起内皮功能失调,小动脉正常的收缩舒张受到干扰,血管持续性收缩,脑深部或脑室周围白质对缺血及缺氧的敏感性高,导致缺血性脑白质病变;同时糖尿病患者常合并血脂代谢紊乱,糖脂代谢紊乱导致神经细胞水肿及纤维变性坏死,促进缺血性脑白质病变的形成^[13]。

HbA1c 是一种通过非酶糖化途径与葡萄糖结合的血红蛋白,不受创伤和疾病等应激状态的影响。中华医学会糖尿病分会推荐对大多数非妊娠成年 2 型糖尿病患者而言,合理的 HbA1c 控制目标为<7.0%;在治疗调整中,可将 HbA1c≥7.0%作为 2 型糖尿病启动临床治疗或调整治疗方案的重要判断标准^[6]。本研究发现在高龄糖尿病患者中 LA 的严重程度与 HbA1c 水平密切相关,轻度病变患者 HbA1c 水平明显低于中重度组,且 3 组间 HbA1c 水平差异有统计学意义;HbA1c≥8.0% 高龄糖尿病患者 ARWMC 评分较高。logistic 回归分析发现 HbA1c 是高龄糖尿病患者 LA 病变严重程度的独立危险因素。国内有研究发现 HbA1c 水平是反应糖尿病患者脑白质变性严重程度的重要生化指标^[14],在急性缺血性卒中患者中 HbA1c 水平的增高是脑白质病变的独立危险因素之一^[15];Reitz 等^[16]研究发现在不同种族的社区人群,高 HbA1c 水平与脑白质病变明显相关。

表 3 多元 logistic 回归分析糖尿病组患者发生 LA 的危险因素

Table 3 Multinomial logistic regression analysis of LA risk factors in diabetic mellitus group

Item	<i>B</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value
LA2					
Age	0.346	7.445	1.414	1.102–1.813	0.006
FBG	−0.984	1.300	0.374	0.069–2.029	0.374
2hPG	−0.333	0.457	0.717	0.273–1.883	0.717
HbA1c	0.045	9.794	1.046	1.017–1.076	0.002
Duration of T2DM	−0.166	6.184	0.847	0.744–0.965	0.013
HBP	1.083	1.786	2.953	0.603–14.451	0.181
LA3					
Age	0.532	9.665	1.703	1.217–2.382	0.002
FBG	−2.940	3.914	0.053	0.003–0.973	0.053
2hPG	0.251	0.115	1.285	0.301–5.495	0.735
HbA1c	0.081	15.533	1.084	1.041–1.129	0.000
Duration of T2DM	−0.152	3.619	0.859	0.734–1.005	0.859
HBP	0.005	0.000	1.005	0.060–16.919	0.997

LA: leukoaraiosis; FBG: fasting blood glucose; 2hPG: 2-hour post-prandial blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; T2DM: type 2 diabetes mellitus; HBP: history of high blood pressure.

研究证实,LA 与认知功能下降、再发卒中和死亡风险增加密切相关^[2,17]。因此积极控制危险因素减轻 LA 病变程度有可能提高老年人的生存质量。依据国内外对于老年糖尿病血糖管理指南,对于生活状态良好、无明显并发症的老年患者,HbA1c 控制目标为 7.0%~7.5%;对于生活状态较差、有并发症的患者,适合相对宽松的 HbA1c 水平(<8.0%)^[18,19]。因此对于高龄、生活状态良好的糖尿病患者,需积极控制血糖,使 HbA1c 控制在合理水平,以避免长期高血糖状态对缺血性白质病变的影响。

综上,高龄人群中重度 LA 患者糖尿病患病率高,HbA1c 水平可能是高龄糖尿病患者 LA 严重程度的独立相关危险因素,对于生活状态良好的患者应合理控制 HbA1c 水平。本研究的局限性在于,样本选择的是单中心住院患者,样本量有限;横断面研究,未对患者进行跟踪随访,因此需在后期的工作中进一步扩大样本量,并对患者进行跟踪随访。

【参考文献】

[1] Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review[J]. Postgrad Med J, 2012, 88(1036): 79-87. DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-130307.

[2] Puzo C, Labriola C, Sugarman MA, *et al.* Independent effects of white matter hyperintensities on cognitive, neuropsychiatric, and functional decline: a longitudinal investigation using the National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set[J]. Alzheimers Res Ther, 2019, 11(1): 64-76. DOI: 10.1186/s13195-019-0521-0.

[3] Lampe L, Kharabian-Masouleh S, Kynast J, *et al.* Lesion location matters: the relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(1): 36-43. DOI: 10.1177/0271678X17740501.

[4] Zhuang FJ, Chen Y, He WB, *et al.* Prevalence of white matter hyperintensities increases with age[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(12): 2141-2146. DOI: 10.4103/1673-5374.241465.

[5] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, *et al.* A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT[J]. Stroke, 2001, 32(6): 1318-1322. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1318.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.

Chinese Diabetes Society. Chinese guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes (2017 Ed) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.

[7] de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, *et al.* Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2001, 70(1): 9-14. DOI: 10.1136/jnnp.70.1.9.

[8] Vedala K, Nagabandi AK, Looney S, *et al.* Factors associated with leukoaraiosis severity in acute stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(7): 1897-1901. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.003.

[9] Lin Q, Huang WQ, Ma QL, *et al.* Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4 683 hospitalized patients: a cross-sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(39): e7682. DOI: 10.1097/MD.0000000000007682.

[10] 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. DOI: 10.1177/0300060519858023.

[11] Hernández-Díaz ZM, Peña-Sánchez M, González-Quevedo Monteagudo A, *et al.* Cerebral small vessel disease associated with subclinical vascular damage indicators in asymptomatic hypertensive patients[J]. Behav Sci(Basel), 2019, 9(9): 91. DOI: 10.3390/bs909091.

[12] Ma SB, Wang JY, Wang YL, *et al.* Diabetes mellitus impairs white matter repair and long-term function deficits after cerebral ischemic[J]. Stroke, 2018, 49(10): 2453-2463. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021452.

[13] Yatomi Y, Tanaka R, Shimada Y, *et al.* Type 2 diabetes reduces the proliferation and survival of oligodendrocyte progenitor cells in ishchemic white matter lesions [J]. Neuroscience, 2015, 289: 214-223. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.054.

[14] 杨映珊,伍爱民,陆正齐,等. 影响 2 型糖尿病患者脑白质疏松严重程度的相关危险因素[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(1): 62-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.01.014.

Yang YS, Wu AM, Lu ZQ, *et al.* Relative risk fators influencing severity of leukoaraiosis in patients with type 2 diabetes[J]. Chin J Neuromed, 2013, 12(1): 62-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.01.014.

[15] 周治平,赖玉洁,王年臻,等. 急性缺血性脑卒中患者脑白质病变与 HbA1c 水平的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(4): 346-348. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2016.04.015.

Zhou ZP, Lai YJ, Wang NZ, *et al.* The association of cerebral white matter disease with hemoglobin A1c levels in acute ischemic stroke patients[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2016, 33(4): 346-348. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2016.04.015.

[16] Reitz C, Guzman VA, Narkhede A, *et al.* Relation of dysglycemia to structural brain changes in a multiethnic elderly cohort[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(2): 277-285. DOI: 10.1111/jgs.14551.

[17] Helenius J, Henninger N. Leukoaraiosis burden significantly modulates the association between infarct volume and national institutes of health stroke scale in ischemic stroke [J]. Stroke, 2015, 46(7): 1857-1863. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009258.

[18] Sesti G, Antonelli Incalzi R, Bonora E, *et al.* Management of diabetes in older adults[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(3): 206-218. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.11.007.

[19] Chen WC, Lee CC, Chien MN, *et al.* Blood glucose management of type 2 diabetes in the older people[J]. Int J Gerontol, 2018, 12(3): 170-174. DOI: 10.1016/j.ijge.2018.05.008.