

不同程度 OSAS 伴脑梗死患者血管斑块特征、脑白质高信号体积的研究

梁广道¹, 拜承萍²

摘要 目的:探讨不同程度的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)对脑梗死患者血管斑块稳定性的影响,及不同程度的 OSAS 对脑梗死患者脑白质高信号(ohite matter hyperintensity, WMH)体积的影响。方法:回顾性收集 OSAS 合并脑梗死患者 79 例,根据呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)分为轻度组(AHI 5~15)和中重度组(AHI \geq 15)。采用高分辨磁共振检查(High-resolution Magnetic Resonance Imaging, HR-MRI)对患者的颅内、颅外斑块进行检测,并在 3D T1 SPACE 层面,运用 RadiAnt DICOM Viewer 2.3(64-bit)软件手动测量患者病变血管最窄层面的斑块长度、血管外缘总面积(total vessel area, TVA)、管腔面积(lumen area, LA)、管壁面积(Wall area, WA)、管壁标准化指数(Normalized wall index, NWI)、重构指数及邻近正常血管 TVA 等斑块特征,利用 UBO Detector 软件将 WMH 分为总白质高信号(total white matter hyperintensity, TWMH)、室周白质高信号(periventricular white matter hyperintensity, PVWMH)和深部白质高信号(deep white matter hyperintensity, DWMH),并自动计算患者的 TWMH 体积、PVWMH 体积、DWMH 体积,最后使用统计学软件对数据进行统计分析。结果:中重度组高血压患病人数明显高于轻度组(37% v.s 62%, $P<0.038$);2 组患者间斑块负荷、重构指数、斑块长度等斑块特征差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);2 组间的 TWMH 体积、PVWMH 体积差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论:中重度 OSAS 会加重脑梗死患者斑块的不稳定性;在脑梗死患者中, TWMH 体积、PVWMH 体积会随着 OSAS 程度的加重而增加。

关键词 高分辨磁共振;斑块特征;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;脑白质高信号

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221017

本文引用格式:梁广道,拜承萍.不同程度 OSAS 伴脑梗死患者血管斑块特征、脑白质高信号体积的研究[J].神经损伤与功能重建,2024,19(5):307-310.

作者单位

1. 青海大学研究生院
西宁 810000

2. 青海大学附属医院
西宁 810000

收稿日期

2022-11-18

通讯作者

拜承萍

0101kobe@163.

com

近年来,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)与脑梗死关系成为学者们的研究热点。因为这两种不同的疾病在同一年龄发生的频率很高,OSAS 与脑梗死有许多相同的危险因素,流行病学发现,70%的脑梗死患者存在 OSAS^[1]。OSAS 患者会在夜间出现上呼吸道塌陷,引起呼吸暂停和间歇性低氧血症^[2],而间歇性低氧血症会削弱内皮细胞的完整性和降低血液中内皮祖细胞的数量,进而损害内皮功能,导致动脉粥样硬化加剧^[3]。OSAS 患者由于长时间呼吸暂停和低氧血症,导致脑血流速度增快,当呼吸恢复正常时又急剧下降。脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)是脑小血管病最常见的 MRI 征象之一,易受到脑血流变化和压力改变的双重影响,因此 OSAS 患者易出现 WMH。目前关于不同程度 OSAS 对脑梗死颅内斑块稳定性及 WMH 严重程度的研究较少,本研究通过软件将斑块特征、WMH 进行量化,进一步探讨 OSAS 对脑梗死患者的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2020 年 11 月至 2022 年 11 月在青海大学附属医院神经内科住院的患者,最后纳入

OSAS 合并急性脑梗死患者 79 例,男 65 例,女 14 例。纳入标准:经《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》确诊为脑梗死;存在明显 OSAS 症状,行 PSG 检查确诊为 OSAS;在 HR-MRI 中存在斑块、并且头颅核磁 T₂ FLAIR 图像上存在 WMH;患者的既往病史及实验室资料完整。排除标准:怀疑为心源性栓子脱落、血管炎、动脉夹层、大面积脑梗死等非动脉粥样硬化性脑梗死;中枢性睡眠呼吸暂停综合征;常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病、常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病;无法行头颅核磁检查。所有患者均签署知情同意书,本研究符合青海大学附属医院科研伦理委员会要求。

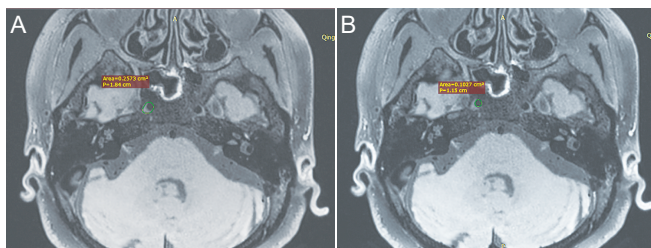
1.2 方法

1.2.1 PSG 检查 所有患者首次入院后 14 d 内采用飞利浦 Alice6 多导睡眠检测仪进行 8 h 睡眠监测,监测指标包括:平均血氧、氧减指数、夜间最低氧饱和度、最低血氧持续时间、夜间血氧 $<90\%$ 的时间、微觉醒指数、体位、鼾声次数。根据 2011 年《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》作为诊断和病情分度标准^[5],AHI 为睡眠中平均每小时呼吸暂停加低通气的次数之和,根据 AHI 值将 OSAS 合并脑梗死患者分为两组, $5\leq AHI<15$ 为轻度组,AHI ≥ 15 为中重度组。

1.2.2 影像检查 采用飞利浦3.0T磁共振扫描仪及64通道头颅线圈对患者进行头颅核磁扫描。行头颅MRI检查前需告知患者检查所需要注意的事项及时长。对所有患者行头颅MRI常规序列扫描,检查序列参数如下:T₁WI(TR 2 000 ms,TE 12 ms),T₂WI(TR 4 500 ms,TE 110 ms),Flair(TR 8 000 ms,TE 86 ms),DWI(TR 3 300 ms,TE 91 ms)。本研究采用HR-MRI设备是飞利浦3.0T磁共振扫描仪,使用8通道血管壁成像专用相控阵线圈。患者呈仰卧位,身体与床保持平行,定位在双眉弓连线处。依次扫描T₁WI(TR 2 000 ms,TE 12 ms),T₂WI(TR 4 500 ms,TE 110 ms),Flair(TR 8 000 ms,TE 86 ms),DWI(TR 3 300 ms,TE 91 ms),3D-TOF(TR 25 ms,TE 3.45 ms),3D-SPACE(TR 10 ms,TE 5.5 ms)。

1.2.3 斑块特征评估 由2位具有副主任职称的影像科医师,采用双盲法阅片对影像进行判读,双方出现分歧时,通过协商解决。医师通过半自动测量软件RadiAnt DICOM Viewer 2.3(64-bit)手动测量责任血管的斑块长度、血管外缘总面积(total vessel area, TVA)、管腔面积(lumen area, LA)、管壁面积(wall area, WA)、管壁标准化指数(normalized wall index, NWI)、邻近正常血管TVA,所有数值测三次,取平均值,见图1。计算公式:WA=(TVA-LA);NWI=WA/TVA×100%;重构指数=(为责任血管的TVA/邻近正常血管TVA)×100%,重构指数≥1.05定义为正性重构,重构指数≥1.05定义为正性重构,重构指数为0.96~1.04定义为血管无重构;重构指数≤0.95定义为负性重构^[4]。

1.2.4 WMH评估 采用全自动脑白质分割工具UBO Detector对WMH的分布位置、体积大小进行量化测定,该软件需在Ubuntu 16.04(及以上版本)系统上进行操作。



注:A:人工勾画的绿色区域为TVA面积;B:人工勾画的绿色区域为LA面积。

图1 通过半自动测量软件RadiAnt DICOM Viewer 2.3(64-bit)手动测量责任血管

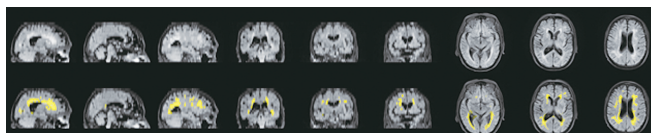


图2 通过UBO Detector软件处理后的WMH影像

1.2.5 分组方法 分析2组患者基本资料、常见血管危险因素,比较2组患者的斑块特征,分析OSAS严重程度与斑块稳定性之间的关系。利用UBO Detector脑白质分割软件^[5]将患者的WMH分为总白质高信号(total white matter hyperintensity, TWMH)、室周脑白质高信号(periventricular white matter hyperintensities, PVWMH)、深部脑白质高信号(deep white

matter hyperintensities, DWMH),比较2组患者的TWMH体积、PVWMH体积、DWMH体积之间的差异性。

1.3 统计学处理

应用SPSS 25.0软件对所有数据进行统计分析。符合正态分布的连续变量资料以(均数±标准差)描述,组间比较采用t检验或单因素方差分析检验;对符合非正态分布的连续变量资料采用中位数(四分位间距)描述,采用Mann-Whitney U两样本秩和检验进行组间比较;对分类变量资料以率(构成比)描述,χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组基线资料比较

79例患者根据AHI指数分为轻度组27例,中重度组52例。2组患者在性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病、高胆固醇血症、高甘油三脂血症,高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟、饮酒史等危险因素差异均无统计学意义(P>0.05);轻度组高血压病10例(37%),中重度组高血压病32例(62%),2组高血压病患者比例差异有统计学意义(χ²=4.285,P=0.038),见表1。

2.2 2组的斑块特征比较

在79例OSAS合并脑梗死患者中,判定为责任斑块共107个,分布在颈内动脉、大脑中动脉、基底动脉,中重度组的NWI值、重构指数、斑块长度明显高于轻度组,且中重度组的血管表现为正性重构,轻度组的血管无重构,见表2。这表明,与轻度OSAS合并脑梗死患者比较,中重度OSAS合并脑梗死患者的NWI、重构指数、斑块长度明显升高,血管斑块稳定性较差。

2.3 2组WMH体积分布比较

中重度组的TWMH体积、PVWMH明显高于轻度组(均P<0.05),2组DVWMH体积差异无统计学意义(P=0.116),见表2。

3 讨论

本研究结果表明在脑梗死患者中,轻度OSAS与中重度OSAS患者的NWI、重构指数、斑块长度均存在统计学差异(P<0.05),结果发现中重度OSAS组的斑块负荷明显高于轻度OSAS组。有学者探讨了斑块负荷与冠心病患者研究,结果发现斑块负荷重的冠心病患者冠状动脉病变更复杂,发生斑块破裂和血栓形成可能性更大^[6]。Ran等^[7]在脑梗死患者也发现相似结果,斑块负荷的升高会增加脑梗死复发的风险。这也提示需要关注中重度OSAS合并脑梗死患者的斑块负荷的变化。先前有研究发现,OSAS与不同部位的动脉粥样硬化程度有关,随着AHI升高,外周动脉斑块的出现、外周动脉疾病的严重程度显著增加^[8]。有些学者将OSAS患者与健康人群进行比较,结果发现OSAS会导致ICA内膜增厚、ICA斑块发生率升高^[9]。目前关于OSAS的研究,在心血管系统较透彻,有研究探讨了不同程度OSAS对冠心病患者冠状动脉斑块的稳定性的影响,研究发现中重度OSAS会促进斑块的不稳定性及冠状动脉斑块的进展,

表1 2组基线资料比较

组别	例数	男性/ (例, %)	年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	BMI/ [kg/m ² , ($\bar{x}\pm s$)]	高血压/ (例, %)	糖尿病/ (例, %)	高胆固醇血症/ (例, %)	高甘油三酯血症/ (例, %)	饮酒/ (例, %)	吸烟/ (例, %)	高尿酸血症/ (例, %)	高同型半胱氨酸血症/ (例, %)
轻度组	27	23(85)	53.70±6.43	25.44±2.48	10(37)	6(22)	15(56)	5(19)	15(56)	13(48)	19(70)	11(41)
中重度组	52	42(81)	54.67±6.50	25.35±2.71	32(62)	15(29)	27(52)	16(31)	25(48)	21(40)	29(56)	24(46)
χ^2/t 值		0.238	0.631	0.137	4.285	1.059	0.094	1.367	0.398	0.437	1.589	0.211
<i>P</i> 值		0.626	0.530	0.892	0.038	0.304	0.759	0.242	0.528	0.509	0.207	0.646

表2 2组患者斑块特征及WMH体积比较

组别	例数	斑块特征			WMH体积		
		NWI/ [%, M(IQR)]	重构指数/ [%, M(IQR)]	斑块长度/ [mm ³ , ($\bar{x}\pm s$)]	TWMH/ [mm ³ , M(IQR)]	PVWMH/ [mm ³ , M(IQR)]	DWMH/ [mm ³ , M(IQR)]
轻度组	27	0.40(0.35, 0.54)	1.01(0.89, 1.10)	3.53±1.34	1503 (883.00, 2200.25)	880.87 (560.00, 1707.75)	415.12 (155.129, 884.25)
中重度组	52	0.51(0.46, 0.59)	1.10(1.03, 1.15)	4.25±1.08	2193.5 (1108.81, 7847.81)	1456.81 (857.50, 4049.16)	516.56 (159.47, 2235.94)
<i>z</i> 值		3.623	2.803	2.59	2.078	2.119	1.571
<i>P</i> 值		0.001	0.005	0.011	0.038	0.034	0.116

导致冠脉综合症的复发^[10]。甚至有研究发现重度OSAS会导致冠心病患者冠状动脉斑块负荷明显增加,且独立于传统的心血管危险因素,研究还指出OSAS会通过间歇性低氧影响斑块负荷^[11]。这也与本研究相似。本研究还发现中重度OSAS患者不但会使得斑块负荷升高,还会导致血管向外扩张,血管重构模式主要为正性重构。有研究显示,轻度OSAS可通过保护性活性氧途径激活缺血适应,但中重度OSAS会通过危险的活性氧途径引起血管损伤或损伤^[12]。Zhang等^[13]探讨OSAS与脑梗死严重程度时也发现,轻度OSAS可能会诱导脑血管的内在神经保护机制,缺血适应可起到神经保护作用,促进内源性神经改变和侧枝血管的生成,使得大脑对随后发生的持续性缺血有更好的耐受性,所以轻度OSAS患者梗死体积较小。尽管活性氧作用与缺血适应作用在OSAS中自相矛盾,但这也解释了本研究中轻度OSAS患者的血管未出现血管重塑现象,中重度OSAS患者会出现正性重塑的现象。有许多学者探讨了斑块负荷与血管重塑相互作用,研究指出当斑块负荷<20%时,管腔面积的增加要大于斑块负荷的增加,因此管腔面积不会减小甚至会有少量增加,当斑块负荷增加>40%时,血管由最初发生正性重构的病变最终发展到负性重构阶段,从而引起管腔狭窄^[14]。最近血管重塑研究结论与上述结论并不一致,有研究发现血管负性重构处斑块负荷反而更重,最终表现为不稳定性斑块,以往将血管归类为正性和负性重构方法可能过于简单^[15]。Tian等^[16]通过血管造影检查探讨斑块特征与血管狭窄的相关性,发现狭窄>70%的病变处拥有更重的斑块负荷,表现出斑块更不稳定。Surnely等^[17]通过组织学研究,又得出正性重构组较负性重组具有更重的斑块负荷的结论。这也与本研究结果相似。通过测量脑梗死患者的斑块长度,本研究证实中重度OSAS的斑块长度高于轻度OSAS,Turmel等^[18]探讨了OSAS与冠状动脉斑块

体积的相关性,研究证实中重度OSAS会导致斑块体积增大,冠心病风险增加,这表明在心脑血管系统上,中重度OSAS会导致斑块相应增大,本研究结果也得出类似结论。

近年来,HR-MRI已成为诊断斑块和血管壁可靠的影像学设备,它能检测动脉斑块的斑块负荷、重塑指数等多个斑块特征^[19]。有研究指出,通过重构指数得出的重构方向,并不能完全反映实际的重构状态和斑块体积的动态演变,因为有些斑块还处于早期生长,有些斑块已然成熟,有些斑块已经开始收缩^[20],所以本研究将斑块负荷、重塑指数、斑块长度进行综合评估。总之,本研究证实中重度OSAS合并脑梗死患者不仅斑块负荷较重、斑块长度较长,而且大多数血管呈正性重塑,这些斑块特征的改变导致斑块稳定性明显降低。

OSAS患者在睡眠期间会引起反复的间歇性缺氧诱发氧化应激、间接损伤脑组织,导致WMH的完整性受损。近年来,众多学者探讨了OSAS与WMH的相关性研究,一些研究发现在OSAS患者中,高AHI指数与WMH严重程度相关,研究证实随着OSAS的加重,会导致WMH病变更加严重^[21,22]。也有研究结果表明,比较不同程度的OSAS患者TWMH、PVWMH、DWMH分布情况,发现OSAS的严重程度与WMH无明显相关性,仅由OSAS引起的呼吸暂停不足以导致WMH的发生^[23]。上述研究均通过Fezakes评分评估WMH,存在视觉差异^[24]。WMH可根据分布部位分为PVWMH、DWMH,另有研究表明,在OSAS患者人群中,91%患者存在PVWMH,66%存在DWMH^[25]。越来越多的研究证实PVWMH和DWMH表现出不同的解剖和组织病理学改变,本研究将所有OSAS合并脑梗死患者的WMH运用UBO Detector白质分割软件,将WMH分为PVWMH与DWMH,结果发现,在脑梗死患者中,中重度OSAS患者的TWMH、PVWMH均明显高于轻度OSAS,而2组的DWMH差

异无统计学意义,这也与既往研究结果相似,如Kim等^[26]研究OSAS与WMH的相关性,随着AHI值升高,WMH发生率增加,尤其在中重度OSAS患者中,即使调整高血压等传统危险因素,WMH的发生率仍增加2倍,这为不同程度OSAS与WMH的相关性提供了充足的证据。WMH的血液供应主要来自软脑膜动脉的穿支动脉,这些小动脉多呈直角发出,彼此间的吻合支较少,无法建立有效的侧支循环,在其供血末端形成了动脉分水岭区,易受血流波动的影响,而中重度OSAS患者由于长期的间歇性低氧导致脑血流、脑功能调节受损^[27],这也导致白质区的供血系统无法及时适应,使得脑白质区出现低灌注,WMH发生缺血缺氧性改变。这也对本研究结果做了进一步的解释。

综上,对于脑梗死患者而言,随着OSAS程度加重,WMH病变随之加重,且与中重度OSAS主要影响TWMH、PVWMH,但目前具体机制尚不清楚,关于不同程度OSAS与WMH的研究,缺乏前瞻性队列研究支持,未来需要大样本队列研究明确其因果关系。本研究仍存在局限性:在测量患者的TVA、LA、参考层面的TVA、斑块长度等数值时,均通过手动测量勾画,存在一定误差;纳入样本量较少,可能增加了试验结果的偶然性。针对上述局限性,未来需要采用全自动斑块测量软件,增加无OSAS伴脑梗死患者作为对照,同时扩大样本量、采用前瞻性队列研究。

参考文献

- [1] Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6: 131-137.
- [2] Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15015.
- [3] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 20: 27-45.
- [4] Liu S, Tang R, Xie W, et al. Plaque characteristics and hemodynamics contribute to neurological impairment in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31: 2062-2072.
- [5] Jiang J, Liu T, Zhu W, et al. UBO Detector - A cluster-based, fully automated pipeline for extracting white matter hyperintensities[J]. *Neuroimage*, 2018, 174: 539-549.
- [6] Korkmaz L, Adar A, Korkmaz AA, et al. Atherosclerosis burden and coronary artery lesion complexity in acute coronary syndrome patients[J]. *Cardiol J*, 2012, 19: 295-300.
- [7] Ran Y, Wang Y, Zhu M, et al. Higher Plaque Burden of Middle Cerebral Artery Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study[J]. *Stroke*, 2020, 51: 659-662.
- [8] Schaefer CA, Adam L, Weisser-Thomas J, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in patients with obstructive sleep apnoea[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104: 719-726.
- [9] Gunnarsson SI, Peppard PE, Korcarz CE, et al. Obstructive sleep apnea is associated with future subclinical carotid artery disease: thirteen-year follow-up from the Wisconsin sleep cohort[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 2338-2342.
- [10] Nakashima H, Kurobe M, Minami K, et al. Effects of moderate-to-severe obstructive sleep apnea on the clinical manifestations of plaque vulnerability and the progression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 75-84.
- [11] Mo L, Gupta V, Modi R, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with significant coronary artery plaque burden independent of traditional cardiovascular risk factors[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36: 347-355.
- [12] Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82: 47-95.
- [13] Zhang L, Meng R, Shang S, et al. Obstructive Sleep Apnea before Ischemic Stroke: Clinical Relevance to Infarction Volume and Neurological Recovery[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28: 2132-2139.
- [14] Nissen SE. Rationale for a postintervention continuum of care: insights from intravascular ultrasound[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86: 12h-17h.
- [15] Inaba S, Mintz GS, Farhat NZ, et al. Impact of positive and negative lesion site remodeling on clinical outcomes: insights from PROSPECT[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7: 70-78.
- [16] Tian J, Dauerman H, Toma C, et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 672-680.
- [17] Surmely JF, Nasu K, Fujita H, et al. Association of coronary plaque composition and arterial remodeling: a virtual histology analysis by intravascular ultrasound[J]. *Heart*, 2007, 93: 928-932.
- [18] Turmel J, Sériès F, Boulet LP, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 132: 203-209.
- [19] Sun Y, Xu L, Jiang Y, et al. Significance of high resolution MRI in the identification of carotid plaque[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20: 3653-3660.
- [20] 杨丽娟, 汪鸿. OSAS合并心脑血管病的炎性机制及研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2022, 31: 524-527.
- [21] Moon C, Bendlin BB, Melah KE, et al. The association of sleep-disordered breathing and white matter hyperintensities in heart failure patients[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33: 2019-2029.
- [22] Huang W, Li H, Li H, et al. White matter lesions are associated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. *Neurol Res*, 2022, 44: 423-428.
- [23] Schammel NC, Vandewater T, Self S, et al. Obstructive sleep apnea and white matter hyperintensities: correlation or causation?[J]. *Brain Imaging Behav*, 2022, 16: 1671-1683.
- [24] Commowick O, Istace A, Kain M, et al. Objective Evaluation of Multiple Sclerosis Lesion Segmentation using a Data Management and Processing Infrastructure[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 13650.
- [25] Colla-Machado PE, Luzzi AA, Balian NR, et al. [Prevalence of silent cerebrovascular lesions in patients with obstructive sleep apnea syndrome] [J]. *Rev Neurol*, 2016, 62: 113-117.
- [26] Kim H, Yun CH, Thomas RJ, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population[J]. *Sleep*, 2013, 36: 709-715b.
- [27] Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 830-835.

(本文编辑:王晶)