

从白质高信号到认知障碍：脑小血管病影像组学研究的现状与展望

王曦淳^{1*}, 向宝珍¹, 陆多多¹, 陆舒畅², 邹良玉^{3#}

¹暨南大学第二临床医学院, 深圳市人民医院神经内科, 广东 深圳

²南方科技大学医学院, 南方科技大学第一附属医院(深圳市人民医院)神经内科, 广东 深圳

³深圳市人民医院(南方科技大学第一附属医院, 暨南大学第二临床医学院)神经内科, 广东 深圳

收稿日期: 2025年11月29日; 录用日期: 2025年12月22日; 发布日期: 2025年12月30日

摘要

脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)是老年人血管性认知障碍及混合性痴呆的重要病因, 其影像学标志性表现——白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)与患者执行功能、信息处理速度等认知领域损害密切相关。近年来, 影像组学(Radiomics)作为一种基于高通量特征提取的影像分析方法, 通过挖掘常规医学图像中人眼难以辨识的定量特征, 为CSVD相关认知障碍的客观评估与机制研究提供了新的技术路径。本文系统综述了影像组学在该领域的研究进展, 重点探讨其在WMH异质量化、认知功能预测及病理机制解析三方面的应用价值。研究表明, 影像组学结合机器学习与多模态影像融合策略, 能够有效克服传统影像评估中存在的主观性强、可重复性不足等局限, 显著提升对CSVD患者认知状态的早期识别与精准评估能力。未来, 通过建立标准化的数据处理流程、增强模型可解释性, 影像组学有望在揭示血管性与神经退行性认知障碍的共同病理机制方面发挥关键作用, 推动精准神经科学的发展。

关键词

脑小血管病, 白质高信号, 影像组学, 认知障碍, 阿尔茨海默病

Bridging White Matter Hyperintensities and Cognitive Dysfunction: The Status and Prospect of Radiomics in Cerebral Small Vessel Disease

Xichun Wang^{1*}, Baozhen Xiang¹, Duoduo Lu¹, Shuchang Lu², Liangyu Zou^{3#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王曦淳, 向宝珍, 陆多多, 陆舒畅, 邹良玉. 从白质高信号到认知障碍: 脑小血管病影像组学研究的现状与展望[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 149-157. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51023

¹Department of Neurology, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen Guangdong

²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital (Shenzhen People's Hospital), School of Medicine, Southern University of Science and Technology, Shenzhen Guangdong

³Department of Neurology, Shenzhen People's Hospital (The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology; The Second Clinical Medical College, Jinan University), Shenzhen Guangdong

Received: November 29, 2025; accepted: December 22, 2025; published: December 30, 2025

Abstract

Cerebral small vessel disease (CSVD) is a key cause of vascular cognitive impairment and mixed dementia in the elderly. Its characteristic radiological expression, white matter hyperintensity (WMH), is directly linked to cognitive impairments in areas such as executive function and information processing speed. In recent years, radiomics—an image analysis method based on high-throughput feature extraction—has developed as a new technical pathway for objectively assessing and understanding CSVD-related cognitive impairment and its causes. This method accomplishes this by extracting quantitative information from traditional medical photographs that are difficult for the human eye to detect. This comprehensive review investigates radiomics research achievements in this field, with an emphasis on their utility in assessing WMH heterogeneity, predicting cognitive performance, and understanding pathogenic pathways. According to studies, combining radiomics with machine learning and multimodal image fusion strategies effectively overcomes the limitations inherent in traditional imaging assessments, such as high subjectivity and low reproducibility, significantly improving the early detection and precise evaluation of cognitive status in CSVD patients. Moving forward, radiomics has the potential to elucidate the overlapping pathogenic pathways underlying vascular and neurodegenerative cognitive deficits, boosting precision neuroscience.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, White Matter Hyperintensity, Radiomics, Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一组累及颅内微小动脉、小静脉及毛细血管的慢性脑血管疾病,其主要病理特征包括血管壁玻璃样变性、纤维化及内皮功能障碍。这些微血管病变可导致脑实质灌注不足及慢性缺血,进而引起神经纤维脱髓鞘、轴突损伤和神经网络功能紊乱[1]。影像学上,CSVD的典型表现包括白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、腔隙性梗死、血管周围间隙扩张、微出血以及脑萎缩等[2]。流行病学数据显示,CSVD约占缺血性卒中的20%~25%,是老年人群认知障碍和痴呆的主要病因之一[3]。随着人口老龄化加剧,CSVD的发病率持续上升,其造成的社会和医疗负担显著增加。

传统影像学评估主要依赖人工分级或视觉评分,如Fazekas评分、Scheltens评分或腔隙计数等,但

这些方法主观性强、重复性差,且难以准确反映病灶的微观结构与组织复杂性[2]。在疾病早期,脑组织微结构和代谢异常往往先于宏观结构变化出现,因此,仅凭肉眼识别的影像特征,难以捕捉 CSVD 的早期或轻度病理改变。这种局限促使研究者探索更为客观、可重复的量化影像学方法,以实现 CSVD 病变程度及认知风险的精准评估。

影像组学(radiomics)的兴起为这一领域提供了新的研究途径。该方法通过对影像进行高通量特征提取与分析,能够从常规磁共振成像(MRI)中挖掘潜在的影像生物标志物,用以反映组织异质性及微观结构改变[4]。结合机器学习算法,影像组学可建立定量模型用于疾病分类、预后预测及个体化风险评估。相较于传统评分体系,影像组学不仅显著提高了量化与客观性,还能揭示病灶纹理复杂度、灰度分布、空间结构等隐藏特征,从而弥补传统影像学的局限。

近年来研究表明,CSVD 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病在血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障碍、脑灌注下降及白质退变等方面存在病理重叠[5]-[7]。WMH 作为 CSVD 的核心影像学表现,在脑小血管功能障碍与神经退行性过程之间可能起桥梁作用[8]。基于影像组学的定量分析可揭示 WMH 的空间分布特征与纹理异质性,有助于深入理解其与认知功能下降之间的关系。

综上所述,本文将系统综述影像组学在 CSVD 相关认知障碍研究中的最新进展,重点讨论其在 WMH 定量分析、认知功能预测及病理机制探索中的应用,并结合多模态影像与人工智能方法的发展,展望其未来在临床转化中的潜在价值。

2. 脑小血管病与认知障碍的关系

除 WMH 外,腔隙性梗死、微出血、脑萎缩及血管周围间隙扩张等 CSVD 影像学表现亦对认知功能造成影响。当多种病灶共存时,患者的认知损害更为显著且进展迅速[9]。例如,腔隙性梗死可中断白质纤维束传导通路,破坏额叶-基底节-丘脑环路;微出血则提示毛细血管脆弱性增加,与认知衰退风险呈正相关[10]。

近年来,越来越多的证据支持 CSVD 与神经退行性疾病在病理机制上存在交叉。研究发现,两者共享的病理机制包括血脑屏障的完整性破坏[11][12],以及由此引发的、自我延续的慢性低度炎症状态,表现为外周及中枢炎症因子水平升高与小胶质细胞/星形胶质细胞的持续异常激活[13][14]。这些过程相互交织,构成一个“内皮损伤-渗漏-炎症-进一步损伤”的恶性循环,共同驱动脑实质损伤与认知衰退[15]。WMH 通过破坏白质纤维完整性、降低局部脑血流灌注,可能加速 β -淀粉样蛋白(A β)的沉积,从而促进 AD 样神经退行性病变[16]。反之,AD 相关的神经元变性 & 神经炎症亦可进一步损害脑血管调控功能,形成“血管性-神经退行性”双向作用机制[17][18]。这一病理互作不仅加剧了脑网络功能失衡,也为影像组学从多病因角度揭示认知障碍机制提供了理论基础。

在此背景下,影像组学技术被认为是研究 CSVD 相关认知障碍的有力工具。通过提取 WMH 区域的高维影像特征,可量化其内部纹理复杂度、灰度非均匀性及空间异质性,从而反映不同病灶类型的潜在病理差异[19]。相比单纯的体积测量,影像组学特征能更灵敏地捕捉组织微结构变化,有助于建立更具解释性的认知功能预测模型[20]。未来,结合临床指标、生物标志物及多模态影像特征的综合模型,或将实现对 CSVD 患者认知风险的早期识别与动态评估[21]。

3. 影像组学方法学概述

影像组学的研究流程主要包括影像预处理、特征提取、特征选择与模型构建四个阶段。合理的特征工程与算法选择是模型性能与可解释性的关键。

首先,在影像预处理阶段,通常需对 MRI 数据进行标准化、配准、降噪及灰度归一化等操作,以减

少不同扫描仪、参数及受试者个体差异对特征计算的影响[22]。近年来,自动化分割算法的引入(如 U-Net、nnU-Net 等深度学习网络)显著提升了 WMH 区域的分割准确度和一致性,为后续特征提取提供了可靠基础[23]。

其次,在特征提取阶段,影像组学从感兴趣区域(region of interest, ROI)中提取包括形态学特征、一阶统计特征、纹理特征以及基于小波变换的高阶特征等。形态学特征反映病灶的体积、表面积及不规则度;纹理特征则通过灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程矩阵(Gray-Level Run-Length Matrix, GLRLM)等方法描述影像的空间复杂度和灰度分布异质性[24]。特征选择是模型建立前的重要步骤,其目的是在高维特征集中筛选出最具诊断和预测价值的参数。常用方法包括最小绝对收缩与选择算子(Least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)、递归特征消除(Recursive Feature Elimination, RFE)及随机森林(Random Forest, RF)特征重要度排序等。这些算法可有效避免模型过拟合,提高模型的泛化能力[25]-[27]。

最后,模型构建与验证阶段通常采用机器学习或深度学习算法。传统的非深度学习算法(non-deep learning algorithms, NDLA)如逻辑回归、支持向量机(SVM)和随机森林,具有可解释性强、计算复杂度低等优势,因此在 CSVD 相关研究中应用最广。深度学习算法(deep learning algorithms, DLA)则通过多层神经网络自动学习高维特征,如卷积神经网络(Convolutional Neural Networks, CNN)和图神经网络(Graph Convolutional Network, GNN),可在无需人工特征工程的前提下实现特征学习与分类预测。在一项多中心研究中,一个基于 T2-FLAIR 影像的深度学习模型,在预测 CSVD 患者认知功能下降时表现出卓越的泛化性能,其在内部与外部验证集上的结果均证明了该模型的稳健性[28]。然而,该类模型对大样本数据依赖较高,且模型“黑箱化”限制了其临床可解释性。

总体而言,NDLA 适用于样本量有限、特征维度较高的 CSVD 研究,而 DLA 在自动学习与非线性特征捕获方面更具潜力。未来方向在于多模态融合与可解释性模型的发展,如将 WMH 影像组学特征与弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)或功能 MRI 指标结合,以揭示白质微结构破坏与神经网络功能紊乱之间的耦合关系[29]。例如, Lin 等利用 T1、fMRI 与 DTI 三种模态 MRI 特征融合建立 CSVD 轻度认知障碍分类模型,其融合模型在训练集和验证集均展示出优越性能,该模型在训练集(AUC = 0.926)与独立验证集(AUC = 0.878)中均表现出稳定、优异的判别能力,同时其 81.93%的诊断准确率也显著超越了传统模型。这一性能优势凸显了该模型在 CSVD 临床实践中实现认知障碍精准筛查的实用价值[29]。此外, Xiao 等在其综述中也强调了影像组学与多模态融合在认知损伤评估中的重要性,为上述融合策略提供了理论支持[8]。

4. 临床指标与传统影像学模型对 CSVD 相关认知障碍的预测

4.1. 临床指标模型

CSVD 的临床表型复杂,其认知功能受损往往与多种危险因素共同作用。流行病学研究表明,高龄、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症及慢性炎症反应均是 CSVD 的重要危险因素[1] [30] [31]。在这些因素中,高血压被认为是最核心的致病环节,长期血压波动可造成小动脉管壁玻璃样变及血脑屏障通透性增加,进而诱发慢性缺血性损伤[32]。

此外,体液生物标志物如神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)与胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)已被证实与 CSVD 病变负荷及认知损伤程度显著相关,反映了轴索损害与星形胶质细胞活化[33] [34]。

结合多种临床参数建立的综合预测模型正成为研究热点。例如, Teng 等构建的列线图模型纳入年龄、教育程度、糖化血红蛋白、血清同型半胱氨酸水平及总 CSVD 负担等指标,可预测 2 型糖尿病患者转化

成轻度血管性认知障碍(Vascular cognitive impairment, VCI)的转化风险[35]。

然而, 临床指标模型仍存在一定局限: 其预测能力受样本异质性及指标稳定性影响较大, 且缺乏对脑结构损伤的直接反映。因此, 将临床信息与影像特征结合的多维融合模型, 可能是未来精准预测的方向。

4.2. 传统影像学模型

传统 MRI 定量分析多采用白质高信号体积(white matter hyperintensity volume, WMH volume)或 Fazekas 评分评估 CSVD 负荷。尽管 WMH 总体体积与整体认知水平呈负相关, 但该指标无法充分揭示不同脑区病灶的功能差异。研究表明, 额叶下通路 WMH 更显著影响执行功能与注意力, 而颞枕区 WMH 则与记忆及空间定向损害密切相关[36]-[39]。

功能 MRI 研究进一步显示, CSVD 患者默认模式网络(default mode network, DMN)和额顶控制网络(frontoparietal control network, FPCN)连接效率下降, 与执行功能障碍及信息加工迟缓密切相关[40]。这些结果提示, CSVD 所致认知障碍不仅源于局部病灶破坏, 更与神经网络整体效率下降有关。然而, 传统影像分析依赖人工判读, 主观性强、可重复性差, 难以量化病灶纹理特征及空间复杂度。此外, 各研究间影像阈值、分割算法与定义标准不统一, 也限制了结果的可比性[2]。因此, 引入影像组学与机器学习技术, 是实现 CSVD 影像量化与认知预测的重要突破口。

5. 白质高信号(WMH)在影像组学研究中的应用

5.1. WMH 的定量负荷与异质性评估

WMH 的体积测量或 Fazekas 视觉评分是 CSVD 研究中最常用的宏观指标, 但这些宏观评估方法主要反应病灶负荷, 而难以揭示病灶内部的微观结构特征与组织异质性[36][41]。影像组学通过高通量特征提取技术, 可从 T2-FLAIR 影像中获取数百至数千个定量参数, 对 WMH 的纹理复杂度、灰度非均匀性及空间分布特征进行系统性刻画, 从而可能反映局部组织结构完整性及潜在病理差异[4]。

多项纹理分析与影像组学研究表明, 基于灰度共生矩阵等方法提取的“熵(entropy)”和“对比度(contrast)”等指标与 WMH 的病理负荷及认知功能呈非线性相关关系, 其能够在一定程度上区分不同临床表型, 并提供超越体积测量的影像信息价值[42]。然而, 这些研究普遍样本量较小(多在百例以下), 且部分仅进行了单中心或内部验证, 限制了其外推性和模型泛化能力。此外, 不同研究间的特征提取参数及影像标准化流程差异较大, 也影响了结果的可重复性与比较性。

WMH 的空间分布同样对认知域受损具有重要影响。多项研究指出, 额叶或额下通路的 WMH 与执行功能和加工速度下降相关, 而颞枕区或颞叶 WMH 则与记忆和视觉空间能力受损相关, 提示影像组学可用于量化 WMH 的“位置-功能”关系, 从而为传统体积指标提供补充性信息[43]。但现有证据主要基于横断面分析, 尚缺乏纵向随访研究验证因果关联。

在纵向研究中, Shu 等基于基线 WMH 影像特征结合临床参数建立预测模型, 发现影像组学特征可能作为非侵入性生物标志物用于监测白质状态和 WMH 进展风险[44]。该研究提示影像组学在动态监测与风险分层方面具有潜力, 但模型的外部验证样本较少, 且缺乏多中心、跨平台重复性测试, 其结论仍需进一步大规模验证。

5.2. WMH 影像组学在认知障碍预测中的应用

影像组学在 CSVD 相关认知障碍研究中的核心目标之一, 是实现对个体化认知风险的精准预测。近年来, 多项研究基于 WMH 影像特征结合机器学习算法, 探索预测模型的构建。Huang 等在多中心样本

中基于 T2-FLAIR 的 WMH 影像组学特征开发了 Transformer 模型,用于预测 CSVD 患者的认知下降,其模型在验证集中的 AUC 达 0.859,优于传统机器学习模型[28]。但该研究的样本主要来源于单一族群,外部验证样本相对有限,且部分特征缺乏明确的生物学解释,可能影响模型在真实人群中的推广应用。

除单模态影像分析外,多模态融合策略在近年来的研究中表现出更高的预测潜力。Lin 等提出将 T1 加权成像、功能 MRI 与弥散张量成像(DTI)等模态特征融合,用于 CSVD 患者认知状态分类。所得多模态模型在区分个体是否存在认知损害时表现出较高的 AUC (0.878)和分类准确率(81.93%) [29]。同时该研究与传统机器学习模型进行对比,均显著高于任何单一模态。其特征重要性分析发现,前额叶与扣带束 DTI 参数(FA 降低、MD 升高)及默认模式网络(DMN)功能连接减弱是关键预测因素。这提示多模态影像组学可能反映不同层次的结构与功能异常,从而提供更全面的认知风险评估。然而,该研究同样存在样本量较小、模型过拟合风险及缺乏外部独立验证的局限,需在更大规模前瞻性队列中加以验证。

5.3. WMH 的病理异质性与亚型划分

影像组学为识别 WMH 的潜在病理亚型提供了新的研究视角。不同 WMH 亚型可能反映不同的病理机制与疾病进展模式。近年来,研究者尝试利用聚类或分型算法,基于 WMH 的纹理、灰度分布和空间异质性等影像组学特征,对其进行数据驱动的分类分析,以期揭示其病理学差异[45]。

Bretzner 等的研究发现,不同患者的 WMH 在纹理复杂度、灰度非均匀性及空间分布特征上存在显著差异,提示其具有明显的影像学异质性[42]。进一步研究表明,部分 WMH 区域呈现出“灌注受限型”特征,表现为纹理“对比度”下降及弥散受限,即分数各项异性降低(Fractional Anisotropy, FA),而平均弥散率升高(Mean Diffusivity, MD),这提示局部低灌注及微血管灌注可能存在功能障碍[5] [46]。而另一类“结构紊乱型”WMH 则常表现为熵(entropy)升高及灰度非均匀性增强,这可能反映髓鞘脱失与轴索断裂的微结构破坏[41]。此外,有研究发现部分 WMH 区域与 FDG-PET 的低代谢区具有空间重叠,提示其可能属于“代谢低活型”,与神经元功能受损具有密切相关性[47] [48]。

这些研究为理解 WMH 的病理异质性提供了重要线索,但其大多基于单中心、样本量有限的探索性分析,聚类结果对参数设置高度敏感,缺乏统一标准,尚难形成可推广的亚型划分体系。未来研究应结合多模态影像及组织学验证,进一步明确不同 WMH 亚型的生物学基础及临床意义。

6. 临床转化潜力、挑战与未来展望

影像组学为 CSVD 及其相关认知障碍的早期识别、风险评估与疗效监测提供了新的量化手段。已有研究表明,基于 WMH 影像组学特征构建的模型,在一定程度上能够在认知下降发生前 2~3 年识别出高危个体,为早期干预争取关键时间窗口[49]。在治疗反应方面,研究发现经血压、血糖等危险因素干预后,CSVD 患者 WMH 区域纹理“均匀性”等特征存在部分显著改善,且与神经心理测验得分提升同步,提示影像组学指标可作为脑组织微结构恢复的敏感标志物,有望成为客观的疗效评估工具[44]。

尽管影像组学在 CSVD 研究中展现出显著潜力,其临床转化仍面临多维度挑战,主要包括技术层面、临床应用层面及法规伦理层面三个方向的挑战。

6.1. 技术层面:模型泛化与算法可解释性

目前不同研究间的影像采集协议、预处理流程和特征提取方法存在较大差异,导致模型可重复性与外部验证能力不足。尤其是深度学习模型“黑箱化”问题明显,限制了结果的临床可解释性[50]。若未来能够通过建立多中心共享数据库、统一特征提取标准(如 IBSI 指南)等措施可能在一定程度上能够提升模型的泛化性能与数据安全性。同时,应结合可解释人工智能(Explainable Artificial Intelligence, XAI)算法,

如 SHAP 或 Grad-CAM，实现模型决策依据的可视化，增强其临床可信度。

6.2. 临床应用层面：整合现有诊疗流程与报告标准化

目前影像组学尚主要停留在科研阶段，缺乏与现有 CSVD 诊断流程的系统融合。不同中心使用的分析平台、ROI 定义及结果解读方式差异较大，难以形成统一标准。未来应推动建立标准化影像组学报告模板，并与神经心理评估、实验室及神经影像指标协同使用，从而实现量化指标的临床落地。通过多中心验证研究明确其在风险分层、疗效监测中的临床价值，是推动转化的关键。但是否能够将模型应用于临床，还仍需多方面考量。此外，数据异质性与样本量不足仍制约了多中心验证与推广应用。未来研究应聚焦于模型标准化与大样本建设，推动多中心数据共享与统一流程制定；同时强化影像、临床与分子标志物的多模态融合，探索具有生物学可解释性的预测模型。

6.3. 法规与伦理层面：数据隐私保护与模型监管

影像组学涉及大量患者影像及临床数据，其存储、共享及算法使用需遵守相关伦理与隐私法规。目前我国尚缺乏针对医学人工智能模型的统一审批与质量监管体系。未来应建立数据脱敏、访问审计与模型备案机制，在确保数据安全的前提下促进科研与应用协同。此外，探索符合国家标准的医学评估体系，将有助于加速模型从研究走向临床。

综上所述，影像组学正推动 CSVD 研究由宏观结构描述迈向微观病理定量解析的相关研究。通过技术规范、临床集成化、管理体系化以及智能算法的不断完善，该技术有望成为连接脑血管病变与神经退行性过程的关键桥梁，为认知障碍的精准防治提供坚实的科学支撑与伦理基础。

参考文献

- [1] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30079-1)
- [2] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70124-8)
- [3] Pantoni, L. (2010) Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *The Lancet Neurology*, **9**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70104-6)
- [4] Gillies, R.J., Kinahan, P.E. and Hricak, H. (2016) Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, **278**, 563-577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
- [5] Nation, D.A., Sweeney, M.D., Montagne, A., Sagare, A.P., D'Orazio, L.M., Pachicano, M., *et al.* (2019) Blood-Brain Barrier Breakdown Is an Early Biomarker of Human Cognitive Dysfunction. *Nature Medicine*, **25**, 270-276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
- [6] Iadecola, C., Dering, M., Hachinski, V., Joutel, A., Pendlebury, S.T., Schneider, J.A., *et al.* (2019) Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 3326-3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>
- [7] Bagi, Z., Kroenke, C.D., Fopiano, K.A., Tian, Y., Filosa, J.A., Sherman, L.S., *et al.* (2022) Association of Cerebral Microvascular Dysfunction and White Matter Injury in Alzheimer's Disease. *GeroScience*, **44**, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00585-5>
- [8] Xiao, H., He, X., Zhou, W., Guo, X., Cai, X. and Li, T. (2025) The Application of Radiomics in the Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment Related to Neurological Diseases. *Frontiers in Neuroscience*, **19**, Article ID: 1591605. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1591605>
- [9] ter Telgte, A., van Leijsen, E.M.C., Wiegertjes, K., Klijn, C.J.M., Tuladhar, A.M. and de Leeuw, F. (2018) Cerebral Small Vessel Disease: From a Focal to a Global Perspective. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 387-398. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0014-y>
- [10] Akoudad, S., Wolters, F.J., Viswanathan, A., de Bruijn, R.F., van der Lugt, A., Hofman, A., *et al.* (2016) Association of Cerebral Microbleeds with Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurology*, **73**, 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>

- [11] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2013) Mechanisms of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Neuroimaging. *The Lancet Neurology*, **12**, 483-497.
- [12] Zhang, C.E., Wong, S.M., Uiterwijk, R., Backes, W.H., Jansen, J.F.A., Jeukens, C., van Oostenbrugge, R.J. and Staals, J. (2019) Blood-Brain Barrier Leakage in Relation to White Matter Hyperintensity Volume and Cognition in Small Vessel Disease and Normal Aging. *Brain Imaging and Behavior*, **13**, 389-395.
- [13] Rouhl, R.P., Damoiseaux, J.G., Lodder, J., Theunissen, R.O., Knottnerus, I.L., Staals, J., Henskens, L.H., Kroon, A.A., de Leeuw, P.W., Tervaert, J.W. and van Oostenbrugge, R.J. (2012) Vascular Inflammation in Cerebral Small Vessel Disease. *Neurobiology of Aging*, **33**, 1800-1806.
- [14] Rajeev, V., Fann, D.Y., Dinh, Q.N., Kim, H.A., De Silva, T.M., Lai, M.K.P., Chen, C.L., Drummond, G.R., Sobey, C.G. and Arumugam, T.V. (2022) Pathophysiology of Blood Brain Barrier Dysfunction during Chronic Cerebral Hypoperfusion in Vascular Cognitive Impairment. *Theranostics*, **12**, 1639-1658.
- [15] Iadecola, C. (2013) The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, **80**, 844-866.
- [16] Montagne, A., Barnes, S.R., Sweeney, M.D., Halliday, M.R., Sagare, A.P., Zhao, Z., *et al.* (2015) Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hippocampus. *Neuron*, **85**, 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.032>
- [17] Iadecola, C. (2017) The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, **96**, 17-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
- [18] Liang, Z., Wu, L., Gong, S. and Liu, X. (2021) The Cognitive Dysfunction Related to Alzheimer Disease or Cerebral Small Vessel Disease. *Medicine*, **100**, e26967. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026967>
- [19] Liao, Q., Hu, X., Jiang, Z., Huang, X., Guo, J., Zhu, Y., *et al.* (2025) The Value of Radiomics Features of White Matter Hyperintensities in Diagnosing Cognitive Frailty: A Study Based on T2-FLAIR Imaging. *BMC Medical Imaging*, **25**, Article No. 181. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01732-y>
- [20] Han, X., Wang, Y., Chen, Y., Qiu, Y., Gu, X., Dai, Y., *et al.* (2024) Predicting White-Matter Hyperintensity Progression and Cognitive Decline in Patients with Cerebral Small-Vessel Disease: A Magnetic Resonance-Based Habitat Analysis. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **14**, 6621-6634. <https://doi.org/10.21037/qims-24-238>
- [21] Baykara, E., Gesierich, B., Adam, R., Tuladhar, A.M., Biesbroek, J.M., Koek, H.L., *et al.* (2016) A Novel Imaging Marker for Small Vessel Disease Based on Skeletonization of White Matter Tracts and Diffusion Histograms. *Annals of Neurology*, **80**, 581-592. <https://doi.org/10.1002/ana.24758>
- [22] Zwanenburg, A., Vallières, M., Abdalah, M.A., Aerts, H.J.W.L., Andrearczyk, V., Apte, A., *et al.* (2020) The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-Based Phenotyping. *Radiology*, **295**, 328-338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
- [23] Li, H., Jiang, G., Zhang, J., Wang, R., Wang, Z., Zheng, W., *et al.* (2018) Fully Convolutional Network Ensembles for White Matter Hyperintensities Segmentation in MR Images. *NeuroImage*, **183**, 650-665. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.005>
- [24] van Griethuysen, J.J.M., Fedorov, A., Parmar, C., Hosny, A., Aucoin, N., Narayan, V., *et al.* (2017) Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Research*, **77**, e104-e107. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0339>
- [25] Daneshvar, A. and Mousa, G. (2023) Regression Shrinkage and Selection via Least Quantile Shrinkage and Selection Operator. *PLOS ONE*, **18**, e0266267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266267>
- [26] Cao, J., Zhang, L., Wang, B., Li, F. and Yang, J. (2015) A Fast Gene Selection Method for Multi-Cancer Classification Using Multiple Support Vector Data Description. *Journal of Biomedical Informatics*, **53**, 381-389. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.12.009>
- [27] Greener, J.G., Kandathil, S.M., Moffat, L. and Jones, D.T. (2021) A Guide to Machine Learning for Biologists. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **23**, 40-55. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00407-0>
- [28] Huang, L., Li, Z., Zhu, X., Zhao, H., Mao, C., Ke, Z., *et al.* (2025) Deep Adaptive Learning Predicts and Diagnoses CSVD-Related Cognitive Decline Using Radiomics from T2-FLAIR: A Multi-Centre Study. *npj Digital Medicine*, **8**, Article No. 444. <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01813-w>
- [29] Lin, G., Chen, W., Geng, Y., Peng, B., Liu, S., Chen, M., *et al.* (2025) A Multimodal MRI-Based Machine Learning Framework for Classifying Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 13112. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97552-9>
- [30] Inoue, Y., Shue, F., Bu, G. and Kanekiyo, T. (2023) Pathophysiology and Probable Etiology of Cerebral Small Vessel Disease in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **18**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00640-5>
- [31] 邱悦, 徐阳, 薛婧, 等. 脑小血管病与代谢: 危险因素、治疗靶点和未来方向[J]. 中国卒中杂志, 2024, 19(12): 1392-1399.

- [32] Iadecola, C. and Gottesman, R.F. (2019) Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circulation Research*, **124**, 1025-1044. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313260>
- [33] Khalil, M., Teunissen, C.E., Lehmann, S., Otto, M., Piehl, F., Ziemssen, T., *et al.* (2024) Neurofilaments as Biomarkers in Neurological Disorders—Towards Clinical Application. *Nature Reviews Neurology*, **20**, 269-287. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00955-x>
- [34] 柯维春, 陈向红, 苏庆杰. 血清 GFAP、Hcy 与 Fazekas 评分对脑小血管病患者认知障碍的预测价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(1): 45-49.
- [35] Teng, Z., Feng, J., Xie, X., Xu, J., Jiang, X. and Lv, P. (2024) A Nomogram Including Total Cerebral Small Vessel Disease Burden Score for Predicting Mild Vascular Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **17**, 1553-1562. <https://doi.org/10.2147/dms0.s451862>
- [36] Prins, N.D. and Scheltens, P. (2015) White Matter Hyperintensities, Cognitive Impairment and Dementia: An Update. *Nature Reviews Neurology*, **11**, 157-165. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.10>
- [37] Tuladhar, A.M., Reid, A.T., Shumskaya, E., de Laat, K.F., van Norden, A.G.W., van Dijk, E.J., *et al.* (2015) Relationship between White Matter Hyperintensities, Cortical Thickness, and Cognition. *Stroke*, **46**, 425-432. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007146>
- [38] 田一锋, 刘纯钢, 袁艳梅. 脑白质病变部位及程度对老年患者认知功能的影响[J]. 现代医学, 2015, 43(2): 247-249.
- [39] Hairu, R., Close, J.C.T., Lord, S.R., Delbaere, K., Wen, W., Jiang, J., *et al.* (2021) The Association between White Matter Hyperintensity Volume and Cognitive/Physical Decline in Older People with Dementia: A One-Year Longitudinal Study. *Aging & Mental Health*, **26**, 2503-2510. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.1980859>
- [40] Gesierich, B., Tuladhar, A.M., ter Telgte, A., Wiegertjes, K., Konieczny, M.J., Finsterwalder, S., *et al.* (2020) Alterations and Test-Retest Reliability of Functional Connectivity Network Measures in Cerebral Small Vessel Disease. *Human Brain Mapping*, **41**, 2629-2641. <https://doi.org/10.1002/hbm.24967>
- [41] Tozer, D.J., Zeestraten, E., Lawrence, A.J., Barrick, T.R. and Markus, H.S. (2018) Texture Analysis of T1-Weighted and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Images Detects Abnormalities that Correlate with Cognitive Decline in Small Vessel Disease. *Stroke*, **49**, 1656-1661. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.019970>
- [42] Bretzner, M., Bonkhoff, A.K., Schirmer, M.D., Hong, S., Dalca, A.V., Donahue, K.L., *et al.* (2021) MRI Radiomic Signature of White Matter Hyperintensities Is Associated with Clinical Phenotypes. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article ID: 691244. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.691244>
- [43] Membreno, R., Thomas, K.R., Calcetas, A.T., Edwards, L., Bordyug, M., Showell, M., *et al.* (2023) Regional White Matter Hyperintensities Relate to Specific Cognitive Abilities in Older Adults without Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **37**, 303-309. <https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000585>
- [44] Shu, Z., Xu, Y., Shao, Y., Pang, P. and Gong, X. (2020) Radiomics from Magnetic Resonance Imaging May Be Used to Predict the Progression of White Matter Hyperintensities and Identify Associated Risk Factors. *European Radiology*, **30**, 3046-3058. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06676-1>
- [45] Du, L., Wang, L., Shen, G., Zeng, M., Li, D. and Li, W. (2025) Progress of Radiomics Research on White Matter Hyperintensity Lesions. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article ID: 1647724. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1647724>
- [46] Stewart, C.R., Stringer, M.S., Shi, Y., Thrippleton, M.J. and Wardlaw, J.M. (2021) Associations between White Matter Hyperintensity Burden, Cerebral Blood Flow and Transit Time in Small Vessel Disease: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 647848. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.647848>
- [47] Su, J., Huang, Q., Ren, S., Xie, F., Zhai, Y., Guan, Y., *et al.* (2019) Altered Brain Glucose Metabolism Assessed by 18F-FDG PET Imaging Is Associated with the Cognitive Impairment of Cadasil. *Neuroscience*, **417**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.07.048>
- [48] Dupré, N., Drieu, A. and Joutel, A. (2024) Pathophysiology of Cerebral Small Vessel Disease: A Journey through Recent Discoveries. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e172841. <https://doi.org/10.1172/jci172841>
- [49] Shu, Z., Shao, Y., Xu, Y., Ye, Q., Cui, S., Mao, D., *et al.* (2020) Radiomics Nomogram Based on MRI for Predicting White Matter Hyperintensity Progression in Elderly Adults. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **51**, 535-546. <https://doi.org/10.1002/jmri.26813>
- [50] Lundervold, A.S. and Lundervold, A. (2019) An Overview of Deep Learning in Medical Imaging Focusing on MRI. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, **29**, 102-127. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2018.11.002>