

脑小血管病的影像学及标志物新进展

梁莹^{1,2}, 孔庆霞^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²鄄城县人民医院, 山东 菏泽

³济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)多指颅内小血管的多种病变所导致的一系列临床表现的综合征, 该病会诱发认知障碍、躯体功能障碍等症状, 其作为一项疾病负担, 越来越受到医学界的关注。目前, 脑小血管病的病因尚不明确, 除传统的脑血管原因之外, 遗传、免疫及炎症反应等相关因素越来越引起学者们的重视, 其相关的生物学标志物也逐渐成为学界研究的热点, 本文重点就脑小血管病生物学标志物进行综述。

关键词

脑小血管病, CSVD的遗传学标志物, CSVD的神经影像学标记物, 血清学标志物

New Advances in Imaging and Markers of Cerebral Small Vessel Disease

Ying Liang^{1,2}, Qingxia Kong^{3*}

¹Clinical Medicine School of Jining Medical University, Jining Shandong

²Juancheng County People's Hospital, Heze Shandong

³Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 16th, 2023

Abstract

Cerebral small vessel disease (CSVD) refers to a series of clinical manifestations caused by multiple lesions of small intracranial vessels, which can cause cognitive impairment and physical

*通讯作者。

文章引用: 梁莹, 孔庆霞. 脑小血管病的影像学及标志物新进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7645-7651.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351068

dysfunction. As a disease burden, it is increasingly receiving attention from the medical community. At present, the etiology of cerebral small blood vessels is not yet clear. In addition to the traditional cerebrovascular causes, genetic, immune and inflammatory factors are attracting more and more attention from scholars, and the related biological markers are becoming a hot spot for research. This article focuses on the review of biological markers of cerebral small vessel disease.

Keywords

CSVD, Genetic Markers for CSVD, Neuroimaging Markers for CSVD, Serological Markers

Copyright © 2023 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. 脑小血管病

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)指颅内小血管的各种病变所导致的临床表现、影像学特点和病理学表现的一类疾病的总称,临床上多以影像学特点将 CSVD 分为腔隙性梗死(lacunar infarction, LI)、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)、血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces, EPVS)和脑萎缩(cerebral atrophy)。CSVD 约占缺血性卒中的 25%, 可使脑卒中风险增加 1 倍, 是导致老年人认知功能损害、痴呆和生活能力下降的主要原因[1] [2]。

目前, CSVD 的病因及发病机制尚不明确, 现有的研究表明其发病机制大概为多种因素导致的小动脉管腔狭窄、管壁变薄、血管闭塞、动脉硬化等, 血脑屏障的损伤引起小血管内皮组织功能紊乱, 以及慢性脑缺血后的多种神经炎症因子释放引发的炎症风暴等, 最终导致腔隙性脑梗死、脑白质疏松或脑微出血等一系列病理生理改变[3] [4] [5]。除了常见的血管危险因素外, 近年来对 CSVD 的遗传及分子学研究已成为目前研究热点[6] [7], 在 Loes C A Rutten-Jacobs [8]的研究中也提出, 在单基因和散发性 SVD 的研究中使用遗传方法有助于了解 CSVD 背后的疾病机制。无独有偶, 国内的学者也发现高血糖诱导 lncRNA MALAT1 升高, 促进微血管内皮细胞凋亡启动, 加重 CSVD 引起的神经功能障碍[9], 生物学标志物对疾病的诊断及治疗中一直扮演中重要角色, 包括 Hcy、CRP 及相关的炎症因子, 参与患者神经炎症[10], 上述因子均在 CSVD 诊断及治疗指导中发挥了越来越重要的作用。

2. CSVD 的神经影像学标记物

2.1. CSVD 的诊断

神经影像学在 CSVD 的诊断和鉴别中起到了重要的作用, 由于小血管的病理改变不能直接被观察, 而颅脑 MRI 等影像检查技术可观察小血管病变引起的脑实质病变将其作为 CSVD 的标记物[2]。一项关于 CSVD 的国际神经影像学共识标准指出[11], CSVD 的神经影像学标志物包括新近的小皮质下梗死、血管源性腔隙灶, 血管源性脑白质高信号、血管周围间隙、脑微出血等, CSVD 可以通过计算机断层扫描(CT)和大脑磁共振成像(MRI)进行常规观察, 在 Katja Neumann 使用了无创动脉自旋标记的 MRI 进行观察[12], 在定量、定性分析中认为, CSVD 患者的灰质和白质的平均有效 t1-弛豫时间更长, 这表明 CSVD 患者均在微血管损伤, 且血管周围清除率受损; 而另一项国内调查研究显示[13], 通过随访 CT 计算血肿体积, 以及联合 MRI 上的白质高强度、陷窝、血管周围间隙扩大等征象联合评估患者预后, 认为 CT 联合 MRI 有助于判断脑血管疾病患者病情严重程度, 及时评估病情变化趋势。当然, 具体的应用情况还需

根据患者选择恰当、合适的影像学诊断,避免过度诊疗,在一项大型多国队列研究(1604例患者参与研究,欧洲和北美5个国家的15个地点进行)已发表相关研究[14]:针对延长时间窗内行近端前循环机械取栓的患者,无论是采用CT平扫还是CT灌注扫描或MRI的患者,其临床结果并无显著差异。因此具体适应情况还需具体分析。当然,除了影像学诊断方式的选择,还有不同影像序列的选择也有区别,比如磁共振的Flair、T2加权、t1加权、磁敏感以及弥散加权像(DWI),可以扫描CSVD的全波段光谱,有助于早期发现疾病[15][16],在英国生物银行队列中即发现[17],利用DWI技术发展起来的分布函数差异(DDF)在区别CSVD和正常人群的脑白质微结构方面具有更高的敏感性,还与患者的认知之间存在显著相关性,因此CT、MRI等均是广泛认可的评价脑白质微结构的神经成像技术。

2.2. 弥散张量成像(DTI)

影像技术的进步使我们对疾病的诊断和探索其发病机制有了新的认识,例如DTI在CSVD的评估中得到了更多的关注[18],DTI广泛应用于衰老和神经退行性疾病的研究,也可作为疾病发生和进展的潜在生物标志物。在动物实验中,研究者观察到小鼠神经系统白质区域的轴向扩散率降低,由于动物模型可以控制变量,其可以更好地展示DTI与疾病之间的关系[19]。

3. CSVD的遗传学标志物

3.1. COL4A1/2相关的脑小血管病

COL4A1/COL4A2基因突变与脑小血管病相关,COL4A1和COL4A2基因的突变点在13q34染色体上,分别包含52和48个外显子,突变主要集中在编码 α 胶原蛋白区域序列的外显子24~49区域。COL4A1基因突变与脑小血管病有关[7],其相关疾病的特征是大脑小血管病变,具有多种疾病表型,包括脑穿通畸形、癫痫、痴呆、智力障碍、偏头痛、脑卒中、视力障碍、肌肉功能障碍或遗传性血管病肾病、颅内动脉瘤等[8]。COL4A2相关疾病也被认为是成人起病的SVD,其中存在类似的表型,如脑穿通畸形、多发脑白质病变、颅内动脉瘤、视力障碍等[13]。COL4A1/COL4A2的错义突变导致了家族性CSVD,临床表现包括缺血性卒中、腔隙性脑梗死、脑白质疏松及脑微出血等[20][21]。突变可能影响相关蛋白质的合成,抑制血管基底膜的生成,使细胞外基质损坏,导致血管壁的脆性增加[22],以脑血管损伤为主[23]。来自芬兰的一项研究显示[24],在35例疑似CSVD患者进行全外显子组测序以寻找CSVD的遗传原因,有6例患者检测到已知与CSVD相关的基因中可能致病的变异或意义不明的变异,其中就包括COL4A1和COL4A2,血管致病机制与神经退行性疾病有关,而染色体显性COL4A1相关CSVD通常是由COL4A1/COL4A2胶原蛋白基因的三螺旋结构域中的致病性甘氨酸错义变异引起的,这些新的发现为CSVD的分子基础提供了新的见解。此外,一项跨物种研究中[25]认为单基因形式的脑血管疾病是由编码 $\alpha 1(IV)$ 和 $\alpha 2(IV)$ 胶原的相邻基因COL4A1或COL4A26-8的编码突变引起的,因此COL4A1/COL4A2的变异可被理解为血管胶原蛋白-IV,它们是基底膜的核心成分,这些家族性突变表现为不同严重程度的早发性脑血管疾病损伤,且患者中动脉胶原-IV不足,且伴随着基质重塑和纤维胶原沉积升高,这给COL4A1/2相关的脑小血管病提供了一个新的思路:血管胶原-IV与散发性脑血管疾病损伤呈负相关,且表达水平可能受年龄的影响。

3.2. ICAM-1与CSVD

ICAM-1是76-114KD的单链跨膜糖蛋白,ICAM-1基因cDNA全长约3kb,位于人类染色体19p13.3-p13.2,其组成由1个1.5kb的3'非编码区、1个2.4kb的上游区、6个内含子、7个外显子组成[26]。ICAM-1参与内皮细胞与白细胞的紧密贴附,并诱导白细胞迁移到内皮,与炎症反应及免疫应答密

切相关。其中临床中关于 ICAM-1 位点中研究较多的是 G241R 及 K469E 位点, 其中 G241R 位点位于第 4 外显子的 778 位, 该位点包括核苷酸 A 和核苷酸 G, 该位点位于配体结合区, 会对 ICAM-1 的黏附功能产生影响; K469E 位点位于第 6 外显子的 1548 位, 该位点包括核苷酸 G 和核苷酸 A, 使细胞外 Ig 样功能域 5 (D5) 的 469 位氨基酸包括两种谷氨酸和赖氨酸, 从而形成 3 种可能基因型包括 KK、EK、EE [18]。目前, 临床关于脑小血管病相关的研究较多, 其发病疾病尚不完全清楚, 部分研究认为脑小血管病的机制包括遗传因素、低灌注所致的脑缺血损伤、血管内皮的功能障碍、血脑屏障的受损等, 且上述机制非独立存在, 其诱发因素可能具有共同点, 且会相互作用、相互影响, 会诱发脑小血管病的发生。相关研究指出, ICAM-1 基因可能会参与脑小血管病的多种发病机制, 从而诱发该病发生[27]。

遗传学一直医学研究和发展的重点, 它对于疾病起源、发展、以及未来靶向治疗和基因治疗提供了方向, CSVD 的遗传学标记物仍有待进一步研究, 随着遗传学的发展, 我们也期望看到遗传相关的 CSVD 能够早期筛查甚至治愈可能。

4. 血清学标志物

4.1. 同型半胱氨酸(Hcy)

Hcy 是一种含硫非必需氨基酸, 在机体内主要通过再甲基化代谢路径, 该路径在中枢神经中可为脑内提供甲基供体, 合并辅助脱氧核糖核酸和神经递质合成[28]。在多种因素的影响下会导致蛋氨酸和半胱氨酸造成高 Hcy 血症, 高 Hcy 血症会损伤小血管, 与无症状脑梗死、脑白质疏松、脑微出血、腔隙性梗死等密不可分, 是 CSVD 独立危险因素。卢东[29]等的研究指出, CSVD 的发生发展与 Hcy 密切相关, 且 Hcy 是 CSVD 患者认知功能的危险因子。

4.2. C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9)

最新发现的 CTRP9 是一个在结构上高度保守的糖蛋白, 属于多效脂肪因子, 其主要作用包括抗动脉粥样硬化、抗氧化、改善胰岛素抵抗、调脂等, 与 CSVD 相关疾病密切相关。其有望成为保护脑卒中、冠心病等动脉粥样硬化疾病的保护因子。戴建立[30]等通过的研究证实, CTRP9 可作为脑梗死的独立保护因素, 其原因可能是由于 CTRP9 水平较高可降低脑梗死的发病风险, 其主要作用机制可能是 CTRP9 可抑制神经元、心肌细胞凋亡。心脑血管相关疾病的主要发病机制为血脂代谢异常。

4.3. 小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)

sd-LDL 密度仅 1.06 g/mL, 其与常规血脂相比, sd-LDL 与冠状动脉狭窄程度、急性冠状动脉综合征、冠状动脉痉挛密切相关, 其原因可能是 sd-LDL 有利于诱发人体血栓素合成、机体氧化应激、血管内皮细胞损伤等作用, 从而诱发上述疾病[31]。

4.4. IL-1 α 和 IL-6

研究表明, IL-1 α 和 IL-6 与 CSVD 患者脑血管事件, 特别是脑卒中的复发, 其他血管事件, 死亡事件发生的长期风险显著相关。其机制尚未确定, 可能与其调节组织和内皮损伤, 促进白细胞迁移进入脑缺血区域有关。这些因素与梗死体积增加、神经系统功能恶化和缺血性卒中的长期预后较差有关。IL-1 α 直接抑制胰岛素信号传导, 它与糖尿病的发生发展有关, 并显示出与 IL-6 有重叠的生物活性[32]。

4.5. IL-1 β 、IL-17 及 IL-8

IL-1 β 属于前炎性因子, 是机体一系列炎性反应的始动因子之一, 主要由星形胶质细胞和血管内皮细胞产生, 正常情况下, 其水平在血液中含量较少, 当发生脑血管疾病时其水平增高[33]。IL-17 是由 CD4

⁺T 细胞(Th17 细胞)产生的早期炎症因子, 其与机体内的炎症反应密切相关, 对自身免疫反应具有诱导作用, 诱发炎症损伤。IL-17 在脑卒中等多种脑血管疾病的免疫反应中发挥重要作用[34]。IL-8 是一种促炎性细胞因子, 由巨噬细胞产生, 其最初被称为干扰素诱导因子, 其与 IL-1 的结构同源, 半胱氨酸蛋白酶-1 能够将其催化成熟, 其与天生宿主反应的起始密切相关, 可在纹状体、丘脑下部、海马、小脑及皮质被测到, 参与脑血管等疾病的多种生理病理过程[35]。彭永平[36]等的研究指出, IL-1 β 、IL-17 水平可有效用于辅助判断脑卒中类型, 其在脑卒中的诊断中具有重要价值。刘国荣[37]等的研究也指出, 炎症小体相关炎症因子 IL-1 β 在 CSVD 患者中呈高表达, 其可能参与了 CSVD 的发生发展, 这可能是由于核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3)炎症小体激活后产生的 IL-1 β 、IL-18 等促炎细胞因子, 有利于激活核因子- κ B (NF- κ B)信号通路, 造成脑神经炎症。

4.6. 其他指标

另外, 临床常用的指标如肿瘤坏死因子(TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2)等生化学指标均与 CSVD 密切相关[38]。不同的生化学指标可能通过多种途径参与到 CSVD 的发生发展过程中, 同一生化学指标在不同人群之中可能与 CSVD 的相关性并不相同。另外, 血清学指标对脑小血管病存在提示作用, 但多数指标缺乏特异性, 存在于种疾病中, 需结合影像学等检查进一步明确, 特异性因子仍有待于进一步挖掘和研究。

5. 总结与展望

借助影像学标记物可有效反映 CSVD 的病变部位及病变程度, 能够为临床诊断提供依据, 但 CSVD 起病隐匿, 而多种生化学指标参与 CSVD 的发生发展, 且影像学标记物及生化学标志物是临床研究的重点。虽然初步研究结果认为上述生物学指标与 CSVD 相关, 但理想的生化学指标可有效反映 CSVD 病理变化的基本特征, 且能够作为防治 CSVD 的有效指标, 对判断 CSVD 预后具有重要价值。然而, 对 CSVD 的病因及发病机制的研究仍需要不断探索, 文中所提及的生物标志物也仅是冰山一角, 并非参与脑小血管病的全部病理机制, 未来仍需在分子生物学领域, 特别是基础实验方面加强研究, 这将为我们发现更多的生物学标志物以及寻找潜在的治疗靶点提供可能。

基金项目

山东省自然科学基金(编号: ZR2019MH060)。

参考文献

- [1] Litak, J., Mazurek, M., Kulesza, B., *et al.* (2020) Cerebral Small Vessel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 9729. <https://doi.org/10.3390/ijms21249729>
- [2] Chen, X., Wang, J., Shan, Y., *et al.* (2019) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Markers and Clinical Implication. *Journal of Neurology*, **266**, 2347-2362. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9077-3>
- [3] Zanon Zotin, M.C., Sveikata, L., Viswanathan, A. and Yilmaz, P. (2021) Cerebral Small Vessel Disease and Vascular Cognitive Impairment: From Diagnosis to Management. *Current Opinion in Neurology*, **34**, 246-257. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000913>
- [4] Semyachkina-Glushkovskaya, O., Postnov, D., Penzel, T. and Kurths, J. (2020) Sleep as a Novel Biomarker and a Promising Therapeutic Target for Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Alzheimer's Disease and the Blood-Brain Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6293. <https://doi.org/10.3390/ijms21176293>
- [5] Jokinen, H., Koikkalainen, J., Laakso, H.M., *et al.* (2020) Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*, **51**, 170-178. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026170>

- [6] Giau, V.V., Bagyinszky, E., Youn, Y.C., An, S.S.A. and Kim, S.Y. (2019) Genetic Factors of Cerebral Small Vessel Disease and Their Potential Clinical Outcome. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 4298. <https://doi.org/10.3390/ijms20174298>
- [7] Uemura, M., Nozaki, H., Kato, T., *et al.* (2020) *HTRA1*-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 545. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00545>
- [8] Rutten-Jacobs, L.C.A. and Rost, N.S. (2020) Emerging Insights from the Genetics of Cerebral Small-Vessel Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1471**, 5-17. <https://doi.org/10.1111/nyas.13998>
- [9] Che, F., Han, Y., Fu, J., *et al.* (2021) LncRNA MALAT1 Induced by Hyperglycemia Promotes Microvascular Endothelial Cell Apoptosis through Activation of the miR-7641/TPR Axis to Exacerbate Neurologic Damage Caused by Cerebral Small Vessel Disease. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 1762. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5997>
- [10] 刘维, 王鑫, 刘虹, 等. 缺血性脑小血管病患者 Hcy、CRP、凝血标志物水平变化及其与认知功能的相关性[J]. 海南医学, 2021, 32(21): 2740-2743. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6350.2021.21.005>
- [11] Du, J. and Xu, Q. (2019) Neuroimaging Studies on Cognitive Impairment due to Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke and Vascular Neurology*, **4**, 99-101. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000209>
- [12] Neumann, K., Günther, M., Düzel, E. and Schreiber, S. (2022) Microvascular Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease Assessed with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging: A Pilot Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 871612. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.871612>
- [13] Wang, Z.-J., Zhao, R., Hu, X., *et al.* (2022) Higher Cerebral Small Vessel Disease Burden in Patients with Small Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 888198. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.888198>
- [14] Nguyen, T.N., Abdalkader, M., Nagel, S., *et al.* (2022) Noncontrast Computed Tomography vs Computed Tomography Perfusion or Magnetic Resonance Imaging Selection in Late Presentation of Stroke with Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurology*, **79**, 22-31. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4082>
- [15] Huang, S., Wang, D., Zhou, H., *et al.* (2019) Neuroimaging Consequences of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Brain and Behavior*, **9**, e01364. <https://doi.org/10.1002/brb3.1364>
- [16] Del Brutto, O.H., Mera, R.M., Del Brutto, V.J. and Castillo, P.R. (2020) Lack of Association between Periodic Limb Movements during Sleep and Neuroimaging Signatures of Cerebral Small Vessel Disease in Stroke-Free Community-Dwelling Older Adults. The Atahualpa Project. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104497. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104497>
- [17] Du, J., Koch, F.C., Xia, A., *et al.* (2021) Difference in Distribution Functions: A New Diffusion Weighted Imaging Metric for Estimating White Matter Integrity. *NeuroImage*, **240**, Article ID: 118381. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118381>
- [18] Smith, E.E. and Beaudin, A.E. (2018) New Insights into Cerebral Small Vessel Disease and Vascular Cognitive Impairment from MRI. *Current Opinion in Neurology*, **31**, 36-43. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000513>
- [19] Zhang, J., Jones, M., DeBoy, C.A., *et al.* (2009) Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging of Wallerian Degeneration in Rat Spinal Cord after Dorsal Root Axotomy. *Journal of Neuroscience*, **29**, 3160-3171. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3941-08.2009>
- [20] Zhang, D.P., Yin, S., Zhang, H.L., *et al.* (2020) Association between Intracranial Arterial Dolichoectasia and Cerebral Small Vessel Disease and Its Underlying Mechanisms. *Journal of Stroke*, **22**, 173-184. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02985>
- [21] Li, J., Abedi, V., Zand, R. and Griessenauer, C.J. (2020) Replication of Top Loci From COL4A1/2 Associated with White Matter Hyperintensity Burden in Patients with Ischemic Stroke. *Stroke*, **51**, 3751-3755. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030260>
- [22] Kuo, D.S., Labelle-Dumais, C. and Gould, D.B. (2012) COL4A1 and COL4A2 Mutations and Disease: Insights into Pathogenic Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Human Molecular Genetics*, **21**, R97-R110. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds346>
- [23] 胡朗, 刘宁. 脑小血管病发病机制及影像学表现的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(13): 102-105. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2019.13.029>
- [24] Mönkäre, S., Kuuluvainen, L., Kun-Rodrigues, C., *et al.* (2021) Whole-Exome Sequencing of Finnish Patients with Vascular Cognitive Impairment. *European Journal of Human Genetics*, **29**, 663-671. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00775-9>
- [25] Kumar, A.A., Yeo, N., Whittaker, M., *et al.* (2022) Vascular Collagen Type-IV in Hypertension and Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, **53**, 3696-3705. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.037761>

- [26] 王利军, 王建平, 牛延良, 等. 血清 sICAM-1 水平及 ICAM-1 基因 K469 E 多态性与脑小血管病关系研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(10): 902-905. <https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjibzz.2019.10.008>
- [27] 哈拉木江·赛力克, 孔祥锋. ICAM-1 与脑小血管病关系的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(8): 922-928. <https://doi.org/10.12083/SYSJ.2019.08.117>
- [28] 张芾, 孙贵祥, 高跃强. 脑小血管病患者 Hcy 水平与认知功能障碍病程进展的相关性分析[J]. 河北医学, 2020, 26(12): 1956-1961. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2020.12.05>
- [29] 卢东, 赵薇, 杜静, 等. 脑小血管病患者外周血同型半胱氨酸水平与认知功能的相关性研究[J]. 中国卒中杂志, 2019(2): 100-105. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5765.2019.02.003>
- [30] 戴建立, 李榕, 刘海婷, 等. 脑梗死患者血清 CTRP9 水平的改变及其临床意义[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(6): 449-452. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.06.010>
- [31] 陈雅斌, 蔡禾辉, 张建明, 等. 血浆小而密低密度脂蛋白与缺血性脑卒中的相关性[J]. 检验医学, 2020, 35(5): 409-413. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8640.2020.05.003>
- [32] Armstead, W.M., Hekierski, H., Pastor, P., et al. (2019) Release of IL-6 after Stroke Contributes to Impaired Cerebral Autoregulation and Hippocampal Neuronal Necrosis through NMDA Receptor Activation and Upregulation of ET-1 and JNK. *Translational Stroke Research*, **10**, 104-111. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0617-z>
- [33] 刘恒, 孙凡, 徐倩倩, 等. 高血压脑小血管病认知功能障碍患者 VCI 程度与血清炎症因子的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(7): 604-609. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3949.2020.07.011>
- [34] 王建军, 郑浩涛, 周流畅, 等. 皮层下脑小血管病性认知障碍证候分型与影像表型负荷、抑郁严重程度的相关性[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1944-1948. <https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2019.09.454>
- [35] 李秀丽, 冀京雷, 吴力娟, 等. 血清 S100 β 、CysC 及 IL-8 与脑小血管病患者认知功能障碍的相关性[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(2): 132-135. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-3245.2021.02.007>
- [36] 彭永平, 吉茂礼. IL-1 β 、IL-17 及凝血指标在脑卒中患者血液中的变化及意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(22): 3338-3340. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.031>
- [37] 刘国荣, 潘晓华, 刘秀珍, 等. 炎症小体 NLRP3 相关炎症因子 IL-1 β 、IL-18 与脑小血管病相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(3): 153-157.
- [38] 张艳辉, 张策. 脑小血管病导致的认知功能障碍与胱抑素 C 及炎症因子的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(5): 656-659. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6790.2021.05.016>