

血管性认知障碍血浆生物标志物的研究进展

王建行¹, 陈冷羽¹, 陈肖杰¹, 张春玲², 赵维纳^{3,4*}

¹牡丹江医科大学研究生院, 黑龙江 牡丹江

²阿勒泰地区妇幼保健院, 新疆 阿勒泰

³牡丹江医科大学附属红旗医院神经内科, 黑龙江 牡丹江

⁴黑龙江省缺血性脑卒中防治重点实验室, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年9月2日

摘要

血管性认知障碍(VCI)主要由血管危险因素和脑血管疾病引起。VCI包括广泛的认知障碍, 从轻度认知障碍到缺血性或出血性卒中引起的血管性痴呆, 也包含合并阿尔茨海默病等混合性病理所致的不同程度的认知障碍。目前针对VCI的药物治疗研究多集中在VaD (重度VCI), 且这些效果并未带来日常生活能力的明显改善。寻找新的生物标志物是对VCI进行诊断和治疗的关键一步。近年来, 以血液为标本筛选合适的VCI生物标志物研究得到了广泛开展。本文旨在对血浆中血管性认知障碍生物标志物的研究现状进行综述, 以寻找适合VCI患者诊断的生物学工具。

关键词

血管性认知障碍, 血浆生物标志物, 血管性痴呆

Advances in Plasma Biomarkers of Vascular Cognitive Impairment

Jianhang Wang¹, Lingyu Chen¹, Xiaojie Chen¹, Chunling Zhang², Weina Zhao^{3,4*}

¹Graduate School of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

²Altay Regional Maternal and Child Health Center, Altay Xinjiang

³Department of Neurology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

⁴Key Laboratory of Ischemic Stroke Prevention and Control in Heilongjiang Province, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Sep. 2nd, 2024

Abstract

Vascular cognitive impairment (VCI) is mainly caused by vascular risk factors and cerebrovascular

*通讯作者。

文章引用: 王建行, 陈冷羽, 陈肖杰, 张春玲, 赵维纳. 血管性认知障碍血浆生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 200-208. DOI: 10.12677/acm.2024.1492448

disease. VCI includes a wide range of cognitive impairments, from mild cognitive impairment to vascular dementia due to ischemic or hemorrhagic stroke, as well as varying degrees of cognitive deficits due to comorbid pathologies such as Alzheimer's disease. Current pharmacotherapy studies for VCI have focused on VaD (severe VCI), and these effects have not led to significant improvements in the ability to perform activities of daily living. The search for new biomarkers is a crucial step in the diagnosis and treatment of VCI. In recent years, blood-based specimen screening studies for suitable biomarkers of VCI have been widely conducted. The aim of this paper is to review the current status of research on biomarkers of vascular cognitive impairment in plasma in order to find suitable biological tools for the diagnosis of patients with VCI.

Keywords

Vascular Cognitive Impairment, Plasma Biomarker, Vascular Dementia

Copyright © 2024 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

痴呆是一组主要影响晚年成年人的疾病，其特征是记忆和其他认知过程的障碍，严重影响日常生活功能，这些疾病对全球老年人、他们的家庭和社会产生了巨大且日益严重的影响[1]。血管性痴呆(VaD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大痴呆类型，也是全球重要的健康问题，据估计，在欧洲和北美，15%至20%的痴呆病例可归因于 VaD，在亚洲和发展中国家，这一比例接近 30% [2]。

血管性认知障碍(VCI)主要由血管危险因素和脑血管疾病引起[3]。VCI 包括广泛的认知障碍，从轻度认知障碍到缺血性或出血性卒中引起的血管性痴呆，也包含合并阿尔茨海默病等混合性病理所致的不同程度的认知障碍[4]。对于重度 VCI，依据卒中病史及临床病理/影像学特征，主要描述 4 种类型：卒中后痴呆(post-stroke dementia, PSD)、皮质下缺血性血管性痴呆(subcortical ischemic vascular dementia, SIVaD)、多发梗死性痴呆(multi-infarct dementia, MID)和混合型痴呆(mixed dementias, MixD)。目前针对 VCI 的药物治疗研究多集中在 VaD (重度 VCI)，且这些效果并未带来日常生活能力的明显改善。

临床生物标志物可以是血液、尿液和脑脊液等生物液体，可用于预测疾病生理病理状态。寻找新的生物标志物是对 VCI 进行诊断和治疗的关键一步。经过验证的生物标志物可以在以后的干预措施中发挥多种作用，包括 1) 识别 VCI 风险增加的个体，2) 诊断 VCI 的存在，3) 展示干预措施的目标参与或药效学作用机制，4) 在治疗期间监测疾病进展。有效的生物标志物能够在疾病的早期阶段进行有效的干预措施[5]。同时，在理想状态下，生物标志物需满足其测量结果具有准确性、精确性和可重复性等特点；在疾病诊断中还应具有较高的敏感性和特异性，在临床中易于被医生解释。近年来，以血液为标本筛选合适的 VCI 生物标志物研究得到了广泛开展。本文旨在对血浆中血管性认知障碍生物标志物的研究现状进行综述，以寻找适合 VCI 患者诊断的生物学工具。

2. 微核糖核酸(MicroRNA, miRNA)

MicroRNA (miRNA)是一类具有 19~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA，可抑制蛋白质翻译，通过与信使 RNA (mRNA)的 3'-非翻译区(UTR)结合来降解 mRNA，或通过直接靶向启动子序列激活基因表达[6]。miRNA 在 VCI 中神经元死亡、炎症、氧化应激、突触可塑性和维持 BBB 通透性的机制中起着至关重要的作用，越来越多的证据表明，miRNA 可以用作疾病的治疗策略和诊断生物标志物[7]。

miRNA 在血管性认知障碍中的诊断作用已被广泛研究。Prabhakar 等[8]目的寻找可作为小血管 VaD 诊断生物标志物的特定 mirna。在 204 名小血管 VaD 患者和 200 名健康、年龄和性别匹配的对照组中估计了一组 7 个高度差异表达的 miRNA。ROC 分析证明, 4 种 mirna 对小血管 VaD 具有更高的预测价值, 包括 miR-409-3p 下调和 miR-502-3p、mir-466-5p 和 miR-451a 显著上调。这些结果表明, miR-409-3p、miR-502-3p、mir-466-5p 和 miR451a 可能是小血管 VaD 的特异性生物标志物, 未来仍有必要对其生物标志物潜力进行大规模研究。Ansari 等[9]这项研究中, 在一组 45 名 MCI 患者中研究了 miR-146a 和 miR-181a 的血液水平与 2 年内 AD 转化的关联。基线 miR-146a 和 miR-181a 在后来转化为 AD 的 MCI 患者中显著上调。这些数据支持 miR-146a 和 miR-181a 参与 MCI 向 AD 的进展。Toyama 等[10]试图研究血清外泌体 miR-501-3p 水平是否可以作为检测轻度认知障碍的临床指标。本研究招募了 178 名受试者, 多因素 logistic 回归分析显示, 与已知危险因素相比, MCI 状态与高 miR-501-3p 显著相关, 血液外泌体 miR-501-3p 表达升高可表明人类患者存在 MCI。Zhao 等[11]研究了 3 组参与者包括 40 CSVD 认知障碍(CSVDCI)患者、38 名 CSVD 患者和 35 名正常对照(NC)。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测血液外泌体 miRNA-223-3p 的表达水平。结果显示 CSVD 中外泌体 miRNA-223-3p 的表达增加, miRNA-223-3p 的表达随着认知障碍的发生而显著增加。该实验证明了血浆外泌体 miRNA-223-3p 的表达与 CSVD 患者认知障碍的发展有关, 它可能参与 CSVD 和认知障碍的发病机制, 并可用作敏感的预测生物标志物。Niu 等[12]收集了健康人(n=20)和 VCI 患者(n=20)的空腹静脉血, 并离心分离血清。qRT-PCR 结果显示, 健康个体相比, VCI 患者血清中 miR-186 表达显著升高。类似的, Yan 等[13]为了阐明 miR-153 的潜在临床意义, 将招募了的受试者分为对照组和 VaD 组, 结果所示 aD 患者血浆中 miR-153 水平显著高于对照组血浆中 miR-153 水平, 故 miR-153 可能为未来痴呆靶向基因治疗的提供依据。

miRNA 的研究在动物模型中的研究也广泛开展。一项研究首次证明 miR-322-5p 通过靶向 TSPAN5 减轻血管性痴呆背景下的细胞损伤和认知功能受损。该研究上调了 miR-322-5p 的表达, 发现 miR-322-5p 过表达减轻了氧 - 葡萄糖剥夺/再氧合诱导的细胞损伤, 本研究可能为未来痴呆的临床诊断和治疗提供重要启示[14]。Yu 等[15]建立了小鼠脑小血管病(CSVD)认知障碍模型, 测试模型小鼠的学习记忆能力, 结果显示 MiR-320 在 CSVD 模型中升高, 并且 MiR-320 与小鼠的学习和记忆能力呈负相关。该实验证明了 MiR-320 在一定程度上减轻了脑缺血诱导的血管认知功能障碍小鼠的学习和记忆能力。

总的来说, miRNA 在诊断和治疗 VCI 中已经展现出巨大的潜力, 未来需要进一步的研究, 并采用标准化的研究设计进行验证。

3. 炎症标志物(Inflammatory Markers)

神经炎症的特征是脑细胞(如小胶质细胞和星形胶质细胞)产生促炎细胞因子和趋化因子增加, 以及外周免疫细胞浸润到中枢神经系统[16]。据报道, VCI 患者在 VaD 的临床前和临床阶段存在慢性炎症。这些研究报道了白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、TNF α 和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等经典炎症介质水平升高, 这些介质可促进炎症, 导致组织基质降解和外周免疫细胞浸润, 导致各种形式的细胞死亡, 从而影响认知功能, 已经在啮齿动物模型中发现, 全身炎症会导致海马结构和功能的变化[17]。

几种促炎分子, 如 C 反应蛋白、IL-1 α 和 IL-6, 已被提议作为潜在的生物标志物。炎症反应激活核因子 κ B (NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等调节途径, 以上调多种炎症蛋白, 包括白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF), 这些炎性细胞因子可导致细胞死亡、少突胶质细胞损伤和脱髓鞘[18]。其他如 c 反应蛋白也上调以促进 VCI 患者的大脑炎症[19]。研究证明 C 反应蛋白作为一种炎症生物标志物, 其血浆水平在 VaD 中升高[20]。在一项社区动脉粥样硬化风险前瞻性队列研究中[21], 测量年龄在 45 至 65 岁之间的中年人血浆炎症生物标志物, 其结果显示在特定领域的分析中, 较高的 CRP 水平与记忆

测量的急剧下降有关, 该研究表明, 中年 CRP 水平较高的人在 25 年后患痴呆的风险更大。多项横断面研究已经证明了炎症和痴呆之间的关系。CRP 是研究最多的炎症标志物之一。对 CRP 进行系统评价和荟萃分析, 以评估高外周水平的 CRP 是否与认知障碍有关, 以及 CRP 是否是预测从正常认知进展到认知能力下降或痴呆的危险因素。较高的 CRP 水平作为慢性全身炎症的指标不能预测未来的认知能力下降, 但可能表明转化为痴呆的风险更高[22]。

一项使用固定效应模型的荟萃分析[23]表明: IL-6 的血液水平是一种有用的生物标志物, 用于区分血管性痴呆患者和阿尔茨海默病患者, 并预测健康受试者未来的血管性痴呆风险。另一项系统评价和荟萃分析[24]中研究了血液中炎症生物标志物对 VaD 诊断的有用性。结果发现, 与健康受试者相比, 血液 IL-6 水平的中度至高度升高与 VaD 诊断相关。此外, 还发现 IL-6 水平每增加一个单位, VaD 的风险就会增加 28%。Anita [25]等总结外周血炎症标志物相关的临床数据, 报告了诊断为 T2DM 的认知障碍(包括轻度认知障碍、阿尔茨海默病、血管性认知障碍)与正常认知(NC)人群的血液炎症标志物浓度, 与没有认知障碍的 T2DM 患者相比, 有认知障碍的 T2DM 患者的 IL-6、CRP 升高。

总之, 血液 CRP 和 IL-6 水平可能代表了 VCID 的有用生物标志物, 需要进一步的前瞻性、高质量的研究来测试单独或与其他炎症生物标志物联合诊断的 VCI 的价值, 以及更好地证明在诊断 VCI 方面的有用性。

4. 中枢神经系统组织损伤的生物标志物

NMDA 型谷氨酸受体是配体门控离子通道, 介导中枢神经系统(CNS)兴奋性神经传递的主要成分。它们广泛分布在发育的各个阶段, 与正常的大脑功能(包括神经元发育和突触可塑性)密切相关。NMDA 受体还与许多神经和精神疾病的病理生理学有关[26]。N-甲基-D-天冬氨酸谷氨酸受体(NMDA-R)抗体(Abs)可能在神经退行性疾病中发挥作用。在于不同类型的痴呆和老年健康个体中, NMDA-R 抗体可以血清中检测到, 它似乎具有认知能力下降时的病理潜力[27]。Dobrynina [28]等研究了 70 名具有不同程度认知障碍和脑小血管疾病 MRI 特征的患者和 20 名健康志愿者的 NMDA 受体(NR2ab)的 NR2 亚基的抗体血清水平, 其结果表明在主观认知障碍(SCI)患者中检测到的血清 NR2ab 水平升高以及少量的白质空隙。

S100B 是一种螺旋-环-螺旋蛋白, 其钙结合结构域通过激活 MAPK 通路、增加 NF- κ B 表达导致细胞存活、增殖和基因上调而与各种神经系统疾病相关。S100B 蛋白在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、精神分裂症和癫痫中起着至关重要的作用, 因为这种蛋白的高表达直接靶向星形胶质细胞并促进神经炎症[29]。一项病例对照研究[30]旨在探讨脑小血管疾病(SVD)患者血清 S100 β 水平与认知功能障碍之间的相关性。共有 172 例 SVD 患者参与研究, 分别分为无认知障碍患者(NCI 组)和无血管认知障碍无痴呆患者(VCIND 组), VCIND 组血清 S100 β 水平高于 NCI 组和正常对照组, 血清 S100 β 水平浓度与 VCIND 患者认知功能受损有关, 因此早期检测血清 S100 β 对 SVD 的诊断具有重要价值。

5. 凝血和血栓形成的生物标志物

5.1. 纤维蛋白原(Fibrinogen)

凝血蛋白纤维蛋白原沉积在大脑中, 用于多种神经系统疾病和伴有血脑屏障(BBB)破坏的创伤性损伤。最近的研究揭示了纤维蛋白原在激活中枢神经系统炎症、诱导大脑疤痕形成、促进认知能力下降和抑制修复方面的多效性作用。基于先前研究的结果, 纤维蛋白原是 AD 和 VD 的潜在致病因素[31]。一项回顾性队列研究了[32]包括 643 例 MCI 患者: 高纤维蛋白原组(n=323)和低纤维蛋白原组(n=320), 结果表明, 高水平的纤维蛋白原可能表明 MCI 患者存在与血管病变相关的认知障碍。然而, 无法确认高纤维

蛋白原水平可预测疾病进展为 CDR。有 6 项研究报道, 较高的纤维蛋白原与认知障碍阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)、血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 或认知能力下降直接相关, 1 项研究发现与痴呆无关。GILLET 等在一项前瞻性研究中研究了 D-二聚体、纤维蛋白原、因子 VIII 和蛋白 C 与美国黑人和白人大型全国性队列中事件认知障碍 (ICI) 的关联。结果显示较高的基线纤维蛋白原、凝血因子 VIII 和 D-二聚体与 3.5 年内的 CI 相关 [33]。在另一项 [34] 旨在综合观察性研究的系统评价和荟萃分析中, 这些研究评估了止血系统如何导致老年人认知能力下降, VD 组的纤维蛋白原水平升高。相比于 AD 组显示内皮功能障碍的一些标志物升高, 而 VD 主要表现为凝血级联成分的参与。

5.2. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 属于 PLA2 超家族的第 VII 组, 该超家族目前由 6 种类型组成, 分为 16 个独特的组。这种酶主要由巨噬细胞分泌, 并以低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL) 的复合物形式在血液中循环。由于促炎作用和血液中的高分布, 以及流行病学研究中观察到血浆 Lp-PLA2 水平升高与许多血管疾病有关, Lp-PLA2 抑制对血管疾病的影响已在动物模型和临床试验中进行了评估 [35]。Zhang 等人 [36] 目的研究血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与缺血性脑卒中后血管性痴呆 (VD) 的关系, 纳入患者 226 例, 按认知障碍程度分为 VD 组和非痴呆组。非痴呆组进一步分为正常认知组和血管性认知障碍无痴呆 (VCIND) 组, 结果显示 VD 组血清 Lp-PLA2 显著高于非痴呆组, VCIND 组 Lp-PLA2 显著高于正常认知组, 证明了 Lp-PLA2 是缺血性卒中后 VD 的重要危险因素。Zuliani 等 [37] 作为第一项研究涉及不同类型痴呆或 MCI 个体血清 Lp-PLA2 活性的横断面和纵向评估, 目的评估血清 Lp-PLA2 活性是否可能是不同形式痴呆的早期和/或晚期生物标志物。结果显示高水平的 Lp-PLA2 活性 VAD 的诊断相关, 但与其他类型的痴呆无关。这种 Lp-PLA2 能够将 VD 与其他形式的痴呆区分开来。这是一个重要的新发现, 因为仍然没有可用的液体生物标志物可用于 VD 和其他形式的痴呆之间的鉴别诊断。有必要进行进一步的更大规模的研究, 使用经过验证的脑脊液生物标志物来证实这些发现。另外一项回顾性设计 [38] 研究了脑小血管疾病 (CSVD) 患者的循环 Lp-PLA2 和 SOD 是否与认知障碍相关。结果显示轻度或重度认知障碍的 Lp-PLA2 和 SOD 均低于正常认知障碍者, 重度 WMHsCSVD 患者的 Lp-PLA2 和 SOD 显著低于轻度或中度 WMH 病变患者。该设计证实了 Lp-PLA2 和 SOD 是 CSVD 认知障碍的独立危险因素, 可能有助于快速评估 CSVD 患者的认知障碍。

6. 同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy)

同型半胱氨酸是一种非蛋白性、含硫醇的 α 氨基酸, 是蛋氨酸 (Met) 和半胱氨酸 (Cys) 代谢的重要中间体。它通过 S-腺苷甲硫氨酸介导的反式甲基化反应从 Met 合成, 并通过再甲基化转化为 Met, 并使用 B 族维生素作为辅助因子通过转硫途径转化为 Cys。这些途径的遗传缺陷或叶酸和 B 族维生素的营养缺乏导致细胞和血浆 Hcy 升高, 这被认为对细胞有毒 [39]。tHcy 升高与神经退行性变引起的认知能力下降和痴呆有关。有充分的证据表明, 同型半胱氨酸可能会干扰与神经元死亡和认知能力下降相关的关键通路 [40]。Wang 等 [41] 取了 172 例脑 SVD 患者, 将他们分为血管轻度认知障碍 (VMCI) 组和非 VMCI 组, 并选择 86 名没有神经系统疾病的健康个体作为对照组。ROC 曲线证实, 血清中 Hcy 表现出较高的曲线下面积 (AUC) 值, Hcy 的敏感性和特异性也较高。故考虑血清 Hcy 水平作为脑 SVD 患者 VMCI 的预测因素。一项研究 [42] 旨在调查血清 Hcy、和 hs-CRP 水平预测 CSVD 患者血管性认知障碍的可能诊断价值, 将健康患者和 CSVD 患者分为对照组、无认知障碍组 CSVD 和有认知障碍组 CSVD 三组, 化学发光免疫法测定 Hcy、和 hs-CRP 的浓度。结果显示, CSVD 组血清 Hcy, hs-CRP 的浓度显著高于健康对照组。这些结果表明, Hcy 和 hs-CRP 可能是预测 CSVD 引起的血管性认知障碍风险的潜在预测因子。一项横断

面研究[43]旨在调查无症状的颅内动脉和颈动脉狭窄是否与 Hcy 相关的低认知功能有关。收集了包括人口统计学、病史、生活习惯在内的信息。空腹血检测血清总同型半胱氨酸水平(tHcy)。其结果显示:血清 tHcy 水平升高与认知功能低下相关,与无症状的颅内动脉和颈动脉狭窄无关。一项回顾性研究[44]纳入 231 例经 MRI 证实的 CSVD 住院患者。除了脑部 MRI 和血浆总 Hcy 检查外,还进行了简易精神状态检查(MMSE)和蒙特利尔认知评估(MoCA)以评估其整体认知功能。结果表明血浆 tHcy 水平以剂量非依赖性方式与 cSVD 的发生相关,并可能预测 CSVD 患者的认知结局。这些发现为 CSVD 的生理病理学和未来的疾病管理提供了潜在的线索。MORETTI 等[45]评估了阿尔茨海默病(AD)和皮质下血管痴呆(sVAD)和健康年龄匹配对照组之间叶酸、B12、同型半胱氨酸和维生素 D 与 sVAD/AD 的关联,以及维生素 D 缺乏和同型半胱氨酸水平升高是否可能与神经退行性或血管损伤有关。方差分析组比较显示,痴呆病例存在维生素 D 缺乏症,叶酸水平低,同型半胱氨酸水平高,相比于 AD 病例,在 sVAD 病例中更为明显。结果证明高同型半胱氨酸血症是 AD 和 VaD 的危险因素。

7. 总结与展望

血管性认知障碍(VCI)包括认知障碍的整个范围,从仅在认知测试中明显的临床轻度认知困难到 MCI 和临床痴呆。晚年认知障碍的神经病理学通常是血管、AD 和其他神经退行性病理学的混合,它们重叠并增加了认知障碍的风险。神经影像学极大地促进了确定血管疾病对 VCI 的贡献,特别是通过新型 MRI 技术和磁场强度的进步[46],影像学诊断方法价格昂贵,因此影像学技术由于不能在患者广泛使用。生物标志物是一种生物学观察,可以替代并理想地预测更难观察的临床相关终点或中间结果。与直接测量最终临床终点相比,使用临床生物标志物更容易且成本更低,而且生物标志物通常在较短的时间内进行测量。它们可用于疾病筛查、诊断、表征和监测[47]。脑脊液的常规采集并不常见,而且在腰椎穿刺过程中存在一定的感染风险。相比之下,血液样本侵入性低、可重复、可信度高,血液中生物标志物分子的鉴定将更广泛地应用。随着检测技术的更新与发展,相信血液生物标志物检测的敏感度和特异度也将随之大幅度提高,未来会有更多关于 VCI 生物标志物的研究,以及采用多种生物标志物联合检测来提高 VCI 诊断的灵敏度和特异度。

基金项目

黑龙江省省属高等学校基本科研费科研项目(2022-KYYWF-0662)。

参考文献

- [1] Schoeni, R.F., Freedman, V.A. and Langa, K.M. (2018) Introduction to a Supplement on Population Level Trends in Dementia: Causes, Disparities, and Projections. *The Journals of Gerontology: Series B*, **73**, S1-S9. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby007>
- [2] Bir, S.C., Khan, M.W., Javalkar, V., Toledo, E.G. and Kelley, R.E. (2021) Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
- [3] Corriveau, R.A., Bosetti, F., Emr, M., Gladman, J.T., Koenig, J.I., Moy, C.S., *et al.* (2016) The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **36**, 281-288. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0334-7>
- [4] Rundek, T., Tolea, M., Ariko, T., Fagerli, E.A. and Camargo, C.J. (2022) Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*, **19**, 68-88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>
- [5] Wilcock, D., Jicha, G., Blacker, D., Albert, M.S., D'Orazio, L.M., Elahi, F.M., *et al.* (2021) MarkVCID Cerebral Small Vessel Consortium: I. Enrollment, Clinical, Fluid Protocols. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 704-715. <https://doi.org/10.1002/alz.12215>
- [6] Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H.R., Soleymani Fard, S. and Ghaffari, S.H. (2018) An Overview of MicroRNAs:

- Biology, Functions, Therapeutics, and Analysis Methods. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5451-5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>
- [7] Yuan, M. and Bi, X. (2020) Therapeutic and Diagnostic Potential of MicroRNAs in Vascular Cognitive Impairment. *Journal of Molecular Neuroscience*, **70**, 1619-1628. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01597-6>
- [8] Prabhakar, P., Chandra, S.R. and Christopher, R. (2017) Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers for the Identification of Vascular Dementia Due to Cerebral Small Vessel Disease. *Age and Ageing*, **46**, 861-864. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx090>
- [9] Ansari, A., Maffioletti, E., Milanese, E., Marizzoni, M., Frisoni, G.B., Blin, O., *et al.* (2019) miR-146a and miR-181a Are Involved in the Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **82**, 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.06.005>
- [10] Toyama, K., Spin, J.M., Tsao, P.S., Maruyama, K., Osawa, H., Mogi, M., *et al.* (2023) Serum microRNA-501-3p Is a Potential Diagnostic Tool for Detecting Mild Cognitive Impairment: Ehime Genome Study. *Journal of Neurochemistry*, **166**, 960-971. <https://doi.org/10.1111/jnc.15911>
- [11] Zhao, W., Sun, W., Li, S., Jiao, Y., Wang, Z., Wu, T., *et al.* (2021) Exosomal MiRNA-223-3p as Potential Biomarkers in Patients with Cerebral Small Vessel Disease Cognitive Impairment. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1781-1781. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6086>
- [12] Niu, Y., Wan, C., Zhang, J., Zhang, S., Zhao, Z., Zhu, L., *et al.* (2021) Aerobic Exercise Improves VCI through circRIMS2/miR-186/BDNF-Mediated Neuronal Apoptosis. *Molecular Medicine*, **27**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00258-z>
- [13] Yan, M., Zhang, S., Zhao, H., Xia, S., Jin, Z., Xu, Y., *et al.* (2020) MicroRNA-153 Impairs Presynaptic Plasticity by Blocking Vesicle Release Following Chronic Brain Hypoperfusion. *Cell Communication and Signaling*, **18**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00551-8>
- [14] Zheng, W., Zhang, J., Zhou, B. and Chang, H. (2022) miR-322-5p Alleviates Cell Injury and Impairment of Cognitive Function in Vascular Dementia by Targeting TSPAN5. *Yonsei Medical Journal*, **63**, 282-291. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.3.282>
- [15] Yu, K.Q., Xu, R., Wu, L.X., *et al.* (2023) Effects of MicroRNA-320 on Learning and Memory in Mice with Vascular Cognitive Impairment Caused via Cerebral Ischemia. *Cellular and Molecular Biology*, **69**, 112-119. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.13.18>
- [16] Sha, S., Tan, J., Miao, Y. and Zhang, Q. (2021) The Role of Autophagy in Hypoxia-Induced Neuroinflammation. *DNA and Cell Biology*, **40**, 733-739. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6186>
- [17] Poh, L., Sim, W.L., Jo, D., Dinh, Q.N., Drummond, G.R., Sobey, C.G., *et al.* (2022) The Role of Inflammasomes in Vascular Cognitive Impairment. *Molecular Neurodegeneration*, **17**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00506-8>
- [18] Tian, Z., Ji, X. and Liu, J. (2022) Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: Current Evidence, Advances, and Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6224. <https://doi.org/10.3390/ijms23116224>
- [19] Rajeev, V., Chai, Y.L., Poh, L., Selvaraji, S., Fann, D.Y., Jo, D., *et al.* (2023) Chronic Cerebral Hypoperfusion: A Critical Feature in Unravelling the Etiology of Vascular Cognitive Impairment. *Acta Neuropathologica Communications*, **11**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01590-1>
- [20] Jagtap, A., Gawande, S. and Sharma, S. (2015) Biomarkers in Vascular Dementia: A Recent Update. *Biomarkers and Genomic Medicine*, **7**, 43-56. <https://doi.org/10.1016/j.bgm.2014.11.001>
- [21] Walker, K.A., Gottesman, R.F., Wu, A., Knopman, D.S., Gross, A.L., Mosley, T.H., *et al.* (2019) Systemic Inflammation during Midlife and Cognitive Change over 20 Years: The ARIC Study. *Neurology*, **92**, e1256-e1267. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007094>
- [22] Long, S., Chen, Y., Meng, Y., Yang, Z., Wei, M., Li, T., *et al.* (2023) Peripheral High Levels of CRP Predict Progression from Normal Cognition to Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **107**, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.11.016>
- [23] Liu, P., Liu, X., Chen, J., Zhang, Y., Chen, J., Yu, L., *et al.* (2024) Butylphthalide Combined with Donepezil for the Treatment of Vascular Dementia: A Meta-Analysis. *Journal of International Medical Research*, **52**. <https://doi.org/10.1177/03000605231223081>
- [24] Custodero, C., Ciavarella, A., Panza, F., Gnocchi, D., Lenato, G.M., Lee, J., *et al.* (2022) Role of Inflammatory Markers in the Diagnosis of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *GeroScience*, **44**, 1373-1392. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00556-w>
- [25] Anita, N.Z., Zebarth, J., Chan, B., Wu, C., Syed, T., Shahrlul, D., *et al.* (2022) Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes with vs. without Cognitive Impairment; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, **100**,

- 55-69. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.005>
- [26] Hanson, J.E., Yuan, H., Perszyk, R.E., Banke, T.G., Xing, H., Tsai, M., *et al.* (2023) Therapeutic Potential of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Modulators in Psychiatry. *Neuropsychopharmacology*, **49**, 51-66. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01614-3>
- [27] Busse, M., Kunschmann, R., Dobrowolny, H., Hoffmann, J., Bogerts, B., Steiner, J., *et al.* (2017) Dysfunction of the Blood-Cerebrospinal Fluid-Barrier and N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Dementias. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **268**, 483-492. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0768-z>
- [28] Dobrynina, L.A., Alexandrova, E.V., Zabitova, M.R., Kalashnikova, L.A., Krotenkova, M.V. and Akhmetzyanov, B.M. (2021) Anti-NR2 Glutamate Receptor Antibodies as an Early Biomarker of Cerebral Small Vessel Disease. *Clinical Biochemistry*, **96**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.07.003>
- [29] Langeh, U. (2021) Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and Its Role in Various Neurological Disorders. *Current Neuropharmacology*, **19**, 265-277. <https://doi.org/10.2174/18756190mta44njes3>
- [30] Wang, F., Zou, Z., Yuan, D., Gong, Y., Zhang, L., Chen, X., *et al.* (2017) Correlation between Serum S100 β Protein Levels and Cognitive Dysfunction in Patients with Cerebral Small Vessel Disease: A Case-Control Study. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20160446. <https://doi.org/10.1042/bsr20160446>
- [31] Petersen, M.A., Ryu, J.K. and Akassoglou, K. (2018) Fibrinogen in Neurological Diseases: Mechanisms, Imaging and Therapeutics. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**, 283-301. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.13>
- [32] Pyun, J., Ryoo, N., Park, Y.H. and Kim, S. (2020) Fibrinogen Levels and Cognitive Profile Differences in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **49**, 489-496. <https://doi.org/10.1159/000510420>
- [33] Gillett, S.R., McClure, L.A., Callas, P.W., Thacker, E.L., Unverzagt, F.W., Wadley, V.G., *et al.* (2018) Hemostasis Biomarkers and Incident Cognitive Impairment: The REGARDS Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1259-1267. <https://doi.org/10.1111/jth.14138>
- [34] Loures, C.d.M.G., Duarte, R.C.F., Silva, M.V.F., Cicarini, W.B., de Souza, L.C., Caramelli, P., *et al.* (2019) Hemostatic Abnormalities in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **45**, 514-522. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688444>
- [35] Huang, F., Wang, K. and Shen, J. (2019) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: The Story Continues. *Medicinal Research Reviews*, **40**, 79-134. <https://doi.org/10.1002/med.21597>
- [36] Zhang, Q.L., Lu, P. and Zhang, J.W. (2018) Association of Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Vascular Dementia after Ischemic Stroke. *Chinese Medical Journal*, **98**, 1171-1175.
- [37] Zuliani, G., Marsillach, J., Trentini, A., Rosta, V. and Cervellati, C. (2023) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity as Potential Biomarker of Vascular Dementia. *Antioxidants*, **12**, Article No. 597. <https://doi.org/10.3390/antiox12030597>
- [38] Zhu, S., Wei, X., Yang, X., Huang, Z., Chang, Z., Xie, F., *et al.* (2019) Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Superoxide Dismutase Are Independent Predictors of Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease Patients: Diagnosis and Assessment. *Aging and Disease*, **10**, 834-846. <https://doi.org/10.14336/ad.2019.0304>
- [39] Smith, A.D. and Refsum, H. (2021) Homocysteine—From Disease Biomarker to Disease Prevention. *Journal of Internal Medicine*, **290**, 826-854. <https://doi.org/10.1111/joim.13279>
- [40] Smith, A.D. and Refsum, H. (2016) Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*, **36**, 211-239. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947>
- [41] Wang, T., Sun, Z., Shao, L., Xu, X., Liu, Y., Qin, M., *et al.* (2017) Diagnostic Values of Serum Levels of Homocysteine and Uric Acid for Predicting Vascular Mild Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Medical Science Monitor*, **23**, 2217-2225. <https://doi.org/10.12659/msm.901652>
- [42] Cao, L. and Sun, Z. (2022) Diagnostic Values of Serum Levels of Homocysteine, Heat Shock Protein 70 and High-Sensitivity C-Reactive Protein for Predicting Vascular Cognitive Impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 525-533. <https://doi.org/10.2147/ndt.s354022>
- [43] Wang, X., Qiao, T., Liu, M. and Wang, X. (2021) Homocysteine Associated with Low Cognitive Function Independent of Asymptomatic Intracranial and Carotid Arteries Stenoses in Chinese Elderly Patients: An Outpatient-Based Cross-Sectional Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **35**, 302-308. <https://doi.org/10.1177/0891988720988914>
- [44] Ji, Y., Li, X., Teng, Z., Li, X., Jin, W. and Lv, P.y. (2020) Homocysteine Is Associated with the Development of Cerebral Small Vessel Disease: Retrospective Analyses from Neuroimaging and Cognitive Outcomes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 105393. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105393>
- [45] Moretti, R., Caruso, P., Dal Ben, M., Conti, C., Gazzin, S. and Tiribelli, C. (2017) Vitamin D, Homocysteine, and Folate

in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, Article No. 169. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00169>

- [46] Hosoki, S., Hansra, G.K., Jayasena, T., Poljak, A., Mather, K.A., Catts, V.S., *et al.* (2023) Molecular Biomarkers for Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nature Reviews Neurology*, **19**, 737-753. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00884-1>
- [47] Aronson, J.K. and Ferner, R.E. (2017) Biomarkers—A General Review. *Current Protocols in Pharmacology*, **76**, 9.23.1-9.23.17. <https://doi.org/10.1002/cpph.19>