

血管性认知功能障碍的研究进展

杜浩冉^{1*}, 张春雨^{1#}, 呼日勒特木尔²

¹内蒙古医科大学附属医院神经内科, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院康复医学科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年7月5日; 录用日期: 2025年7月28日; 发布日期: 2025年8月7日

摘要

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是由脑血管病及其相关危险因素引起的一种认知功能障碍, 对全球老年人的健康与生活质量产生了显著影响, 尤其在我国60岁及以上人群中, VCI已成为仅次于阿尔茨海默病的第二大认知障碍病因。本文综述了血管性认知障碍的病理生理机制、神经影像学、生物标志物及治疗策略等方面的最新研究进展。

关键词

血管性认知障碍, 病理生理机制, 危险因素, 标志物, 治疗策略

Advances in the Study of Vascular Cognitive Dysfunction

Haoran Du^{1*}, Chunyu Zhang^{1#}, Rile Hu²

¹Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 5th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 7th, 2025

Abstract

Vascular cognitive impairment (VCI) is a cognitive dysfunction caused by cerebrovascular disease and its related risk factors, which has a significant impact on the health and quality of life of the elderly worldwide, and has become the second most common cause of cognitive impairment after Alzheimer's disease, especially among people aged 60 years and above in China. This article reviews the latest

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杜浩冉, 张春雨, 呼日勒特木尔. 血管性认知功能障碍的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 481-488.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582257

research progress in the pathophysiological mechanisms, neuroimaging, biomarkers, and therapeutic strategies of vascular cognitive impairment.

Keywords

Vascular Cognitive Impairment, Pathophysiologic Mechanism, Risk Factor, Marker, Therapeutic Strategy

Copyright © 2025 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

血管性认知障碍(VCI)涵盖了从轻度认知障碍到痴呆的整个病程。近年来,随着对 VCI 的不断深入研究,其定义和分类也经历了显著的演变,目前 VCI 可分为四个亚型,包括卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)、皮质下缺血性血管性认知障碍(subcortical ischemic vascular cognitive impairment, SIVCI)、多发梗死性认知障碍(multi-infarct cognitive impairment, MICI)、混合型认知障碍(mixed cognitive impairment, MixCI) [1]。VCI 的主要病因包括小血管病、脑卒中以及其他血管风险因素等,这些因素不仅独立影响认知功能,并且可能与阿尔茨海默病等神经退行性疾病共存,从而导致混合性痴呆的发生[2]。最新的流行病学数据显示, VCI 是继阿尔茨海默病之后最常见的痴呆类型,而脑卒倒是导致血管性痴呆的重要危险因素,增加了约两倍的痴呆风险[3]。本文将对 VCI 的病理生理机制、神经影像学、生物标志物研究、治疗策略等进行综述。

2. 病理生理机制

2.1. 脑血管损伤机制

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是维持中枢神经系统内环境稳态的关键结构,其功能障碍被认为是多种神经退行性疾病的早期病理特征之一[4]。血脑屏障的完整性依赖于内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞之间的相互作用[5]。有研究表明,血脑屏障的破坏会导致神经炎症的加剧,从而影响脑血流和神经元的正常功能。随着年龄的增长或在高血压、糖尿病等病理状态下,血脑屏障的通透性增加,导致炎症介质和细胞因子进入脑组织,进而引发神经元损伤和认知功能下降。研究发现,在血管性认知障碍患者中,血管屏障功能障碍与认知衰退呈显著相关性,提示血脑屏障损伤在血管性认知障碍的病理生理中起着关键作用[6]。

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是导致血管性痴呆的重要原因之一,其发生与多种分子机制密切相关。脑小血管病的病理特征包括小动脉的病变、微出血和脑白质高信号[7]。脑小血管病的发生与氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等机制密切相关。脑小血管的结构和功能变化可能会导致脑血流的调节失常,进而影响脑内代谢和认知功能的改变[8]。

白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)是脑小血管病的一个重要影像学标志,通常反映了慢性缺血和微小血管病变的积累[9]。白质高信号的形成与脑血流变化、血管通透性增加及神经炎症等因素密切相关。白质高信号的动态演变与认知功能下降呈正相关性,随着白质高信号的增加,患者的认知能力逐渐减退[10]。白质高信号的动态变化不仅可以作为评估脑小血管病进展的指标,也可能为早期干预提供依据。

2.2. 神经血管单元交互作用

神经血管单元(neurovascular unit, NVU)是一个复杂的结构,由内皮细胞、星形胶质细胞、神经元及其他细胞组成,主要负责调节脑血流和维持血脑屏障的完整性[11]。星形胶质细胞在神经炎症中扮演着重要角色,它们通过分泌细胞因子和信号分子影响内皮细胞的功能,从而影响脑血流和神经元的健康。在血管性认知障碍中,内皮细胞与星形胶质细胞之间的信号传递受到损害,导致神经炎症加重和血脑屏障功能障碍从而影响认知功能。

脑血流的自动调节是维持脑组织正常功能的重要机制[12]。血压的波动与脑血流的变化之间的关系在老年人群中尤为明显,特别是在存在高血压或其他心脑血管疾病的患者中[13]。在血管性认知障碍中,脑血流的自动调节功能受损,导致在血压波动时无法有效调节脑血流,从而增加缺血或过度灌注的风险。因此,改善脑血流的自动调节功能可能有助于减缓认知障碍的发展[14]。

2.3. 基因变异与表观遗传

脑动脉遗传性小血管病是一种由 NOTCH3 基因突变引起的遗传性脑小血管病,通常会导致反复发生的脑卒中和认知功能障碍。NOTCH3 基因的突变会影响神经血管单元的功能,导致内皮细胞的异常和血脑屏障的破坏,从而加重认知障碍的发生[2]。

表观遗传学在血管性认知障碍的发展中发挥着重要作用,特别是 DNA 甲基化的改变与认知功能的下降密切相关[15]。研究发现,散发性 VCI 患者的 DNA 甲基化水平与认知能力的下降呈负相关性[16]。

3. 神经影像学

随着核磁共振成像技术的进步,7T MRI 因其更高的分辨率,成为检测微梗死灶的重要工具[17]。7T MRI 能够更清晰地显示脑组织的微小病变,尤其是白质中的微梗死灶,这对于早期诊断血管性认知障碍具有重要意义。微梗死灶的早期识别不仅有助于理解其在认知功能下降中的作用,还为临床干预提供了潜在的生物标志物。与传统的 3T MRI 相比,7T MRI 可以识别出更多的病变,从而提高了对血管性认知障碍患者的诊断准确性[18]。

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)作为一种先进的 MRI 技术,能够评估白质的微观结构变化[19]。DTI 可以有效识别血管性认知障碍患者白质的早期损伤,这对于理解血管病理与认知障碍之间的关系至关重要[20]。通过分析水分子在白质中的扩散特性,DTI 揭示了白质纤维的完整性及其与认知功能的关联性[21]。有研究表明,DTI 指标的分数各项差异性与认知功能的下降呈负相关性,这提示 DTI 可能成为评估血管性认知障碍的有效生物标志物。

正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)成像技术在研究阿尔茨海默病和血管性认知障碍的共病模式中显示出重要价值[22]。研究表明,tau 蛋白和 β -淀粉样蛋白(A β)的沉积在血管性认知障碍患者中普遍存在,并且这两种病理特征的共存与认知功能的显著下降相关[23]。PET 成像可以非侵入性地评估这些病理标志物的分布,为临床提供重要的诊断信息,帮助区分血管性痴呆与阿尔茨海默病的混合型患者。

4. 体液生物标志物

神经元损伤标志物在血管性认知障碍患者中表现出显著变化[24]。S100B 是一种由星形胶质细胞分泌的蛋白,已被证明其水平与认知功能的下降呈负相关性[25]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是神经元代谢的产物,其水平的升高通常反映出神经元损伤的程度,并且与认知功能的下降也呈负相关性。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在促进神经元生存和突触可塑

性方面发挥着重要作用,其水平的降低可能与认知障碍的发生相关[26]。此外,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)也被发现可能与血管性认知障碍的发生有联系[27]。

炎症因子在血管性认知障碍中扮演着重要角色[28]。C 反应蛋白(CRP)水平在血管性认知障碍患者中显著升高,CRP 可能通过促进神经炎症反应加速认知功能的下降[29]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)等促炎细胞因子的升高与小血管病变和脑缺血损伤密切相关,这些炎症反应可能导致神经元的损伤和死亡,从而影响认知功能[3]。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和可溶性 TREM2 (sTREM2)作为神经炎症的标志物,在血管性认知障碍的诊断中显示出特异性。GFAP 和 sTREM2 在血管性认知障碍患者的水平显著高于健康对照组,且与疾病的临床表现相关联[30]。慢性炎症可能会导致血脑屏障的破坏,从而加重神经损伤和认知障碍[31]。

神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)作为一种新兴的生物标志物,在血管性认知障碍的疾病进展监测中显示出巨大的潜力。神经丝轻链水平的升高与神经元损伤和认知功能下降密切相关。神经丝轻链不仅能反映神经退行性病变的严重程度,还可以用于预测患者的临床转归。因此,神经丝轻链被认为是一个重要的生物标志物,有助于早期识别和监测血管性认知障碍患者的病情变化[32]。

5. 治疗

5.1. 血管危险因素管理

高血压被视为是血管性认知障碍的主要危险因素之一[33]。当前的研究表明,强化降压治疗能够显著降低认知功能下降的风险,尤其是在老年患者人群中。例如,SPRINT 试验发现将收缩压控制在 120 mmHg 以下的患者,其认知障碍的发生率明显低于控制在 140 mmHg 以下的人群[34]。此外,强化降压治疗还与改善血流动力学和减轻脑血管损伤相关[35]。

糖尿病被认为是导致血管性认知障碍的另一个重要危险因素。精准控制血糖水平不仅可以减少糖尿病并发症的发生,还能改善脑微循环,从而保护认知功能。良好的血糖控制与认知功能的保持呈正相关,尤其是控制糖化血红蛋白水平可以显著降低认知障碍的风险[36]。

5.2. 神经保护与再生疗法

针对血脑屏障的靶向药物递送在治疗血管性认知障碍和其他神经退行性疾病中显得尤为重要。目前,研究者们正致力于开发多种新型药物递送系统,以克服血脑屏障的限制,提高药物在大脑中的浓度,从而增强治疗效果[37]。首先,纳米颗粒的表面可以通过化学修饰来增强其对血脑屏障的穿透能力。此外,利用超声波介导的纳米药物递送技术能够在不破坏血脑屏障的情况下,通过诱导微泡的空化效应提高药物的递送效率[38]。其次,利用生物载体如外泌体作为药物递送工具也显示出良好的前景,外泌体具有天然的生物相容性和靶向性,能够有效穿越血脑屏障,将治疗药物直接递送到病灶区域[39]。最后,针对血脑屏障的药物递送治疗还包括利用膜转运蛋白进行靶向递送,其中 L 型氨基酸转运蛋白 1 被认为是一个重要的靶点,能够介导药物通过血脑屏障的转运[40]。

干细胞疗法在血管性认知障碍的治疗中展现出巨大的潜力[41]。随着对干细胞特性及其在神经退行性疾病作用中的深入研究,干细胞疗法逐渐成为一种新兴的治疗选择。干细胞不仅可以分化为多种细胞类型,还可以通过分泌生物活性物质促进组织修复和再生,这对于改善因血管损伤引起的认知功能障碍尤为重要。此外,干细胞衍生的外泌体也显示出良好的治疗前景,外泌体是由干细胞分泌的微小囊泡,能够携带多种生物活性分子,具有促进细胞修复和再生的潜力[42]。

胶质细胞不仅在维持神经元的功能方面发挥作用,还在神经炎症、血脑屏障的完整性以及神经再生中起着关键作用。胶质细胞包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞,它们通过多种机制相互作

用,调节神经元的生存和功能,从而影响认知功能[43]。胶质细胞能够通过分泌神经营养因子来支持神经元的生存,并通过清除细胞外的有害物质来保护神经元免受损伤[44]。此外,胶质细胞可以通过调节神经元的突触可塑性来影响学习和记忆能力[45]。某些药物可以通过抑制小胶质细胞过度活化,以减轻神经炎症反应,从而保护神经元并改善认知功能。特定的抗炎药物可以有效降低胶质细胞炎症反应,从而改善血管性认知障碍患者的认知功能。某些天然成分也可以通过调节胶质细胞来改善认知障碍。

5.3. 中医药治疗进展

三七皂苷 R1 是一种从人参中提取的活性成分,具有多种生物活性。首先,它可以促进血管扩张来增加脑部血流,从而改善脑部的供氧和营养,缓解因缺血引起的认知功能下降。其次,三七皂苷 R1 能够增强体内抗氧化酶的活性,降低氧化损伤,保护神经元免受伤害。此外,它还可以抑制炎症因子的释放,显著降低炎症因子水平,减轻炎症反应,从而保护神经元功能。在临床应用方面,一项针对轻度血管性认知障碍患者的临床研究显示,接受三七皂苷 R1 的患者在认知功能评估中表现出明显改善,尤其是在记忆和执行功能方面[46]。

针灸作为一种传统的中医疗法,通过刺激特定的穴位,可以调节神经系统、内分泌系统、免疫系统,从而改善认知功能和血管健康。针灸刺激可以增强局部血液循环,促进血管扩张,提高脑部供血,减轻因缺血导致的认知障碍。同时,针灸还能够调节神经递质的释放,如增加乙酰胆碱和多巴胺的水平。针灸可以影响神经元的可塑性,进而促进学习和记忆能力。针灸还能够减轻神经炎症,进而改善认知功能。针灸还可以通过上调 BDNF 的表达,促进神经元的生长和修复,进而改善认知功能。针灸还可能通过调节肠道微生物群来影响认知功能。

5.4. 非药物干预

经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, tES)作为一种非侵入性脑刺激技术,能够通过低电流调节大脑皮层神经活动,在治疗血管性认知障碍方面,tES 展现出双重作用机制:首先,它通过诱导脑血管阶段性反应(初期收缩与延迟舒张)来优化脑血流灌注,从而提高大脑对氧气和营养物质的供应[47]。其次,tES 可能通过促进神经可塑性和改善神经网络的功能,帮助对抗血管性认知障碍的进展[48]。

认知-运动耦合训练是一种结合认知和运动训练的治疗策略。其基本原理在于通过同时进行认知和运动活动增强大脑的神经连接和功能整合。这种训练的实施方式多样,包括但不限于结合音乐的舞蹈训练、步态训练,以及使用虚拟现实技术的互动游戏等,这些方式通过提供多感官的刺激,能够有效激活大脑的不同区域,从而促进认知和运动的相互作用。

光生物调节是一种非侵入性治疗方法。其基本原理是利用低强度的光照射细胞,激活细胞内的光敏感色素,从而促进细胞内的生物化学反应。这些反应包括 ATP 的生成、细胞内钙离子的释放以及细胞信号通路的激活等,这些变化有助于改善细胞的代谢状态和功能[49]。光生物调节可能通过改善脑血流、增强神经保护、抑制炎症反应等机制,改善血管性认知障碍患者的认知功能。

6. 挑战与未来方向

VCI 的病因复杂性、病理异质性和诊断模糊性对临床与科研提出了严峻挑战。目前亟需突破的核心问题主要集中在三个方面。首先,病理机制的深度解析不足,VCI 与神经退行性病变的相互机制尚不明确,且缺乏与混合性痴呆的鉴别标志物。此外,神经血管单元功能障碍如何驱动突触可塑性损伤及白质网络的解体仍需系统性研究。其次,诊断体系的标准化欠缺,现有的诊断标准依赖神经心理学评估和神经影像学,但对早期微血管病变敏感度不足,血脑屏障通透性改变、炎症因子谱及外泌体非编码 RNA 等潜在生物标志物的临床转化尚未实现。最后,治疗靶点的单一性和疗效局限,目前的干预主要集中在血

管危险因素控制为主(如高血压管理),但针对神经血管保护、胶质细胞激活调控或突触重塑的靶向药物研究进展缓慢。未来的突破方向应聚焦三个主要领域。首先是精准诊疗技术的整合与创新,结合多模态影像技术(如 7T MRI 动态灌注成像)和高通量液体活检(如 cfDNA 甲基化、神经源性外泌体)建立 VCI 分子分型体系;人工智能驱动的脑网络分析有望量化白质微结构损伤与认知阈损害的关联。其次是病理机制的靶向干预,关注内皮细胞-周细胞耦联障碍、基质金属蛋白酶介导的血脑屏障渗漏以及小胶质细胞 M1/M2 极化失衡等关键通路。靶向 SIRT1/PGC-1 α 轴改善线粒体功能、抑制 NOTCH3 突变相关的微血管退化或阻断 IL-17A 驱动的神炎症可能成为新型治疗策略。最后,通过整合多组学数据(基因组、表观组和代谢组)实现风险分层,开发基于患者血管负荷与退行病理特征的个体化联合治疗方案。

7. 结语

VCI 研究的发展需要在多个方面不断整合不同的观点和现有的研究成果。通过加强基础研究与临床实践的联动,推动生物标志物的标准化以及个体化治疗策略的实施,我们有望在未来更有效地应对这一日益严重的公共健康问题。

参考文献

- [1] 汪凯,董强,崔梅,等.中国血管性认知障碍诊治指南(2024版)[J].中华医学杂志,2024,104(31):2881-2894.
- [2] Graff-Radford, J. (2019) Vascular Cognitive Impairment. *Continuum*, **25**, 147-164. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000684>
- [3] Bogolepova, A.N. (2022) Vascular Cognitive Impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, **122**, 17-23. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210117>
- [4] Chen, T., Dai, Y., Hu, C., Lin, Z., Wang, S., Yang, J., et al. (2024) Cellular and Molecular Mechanisms of the Blood-Brain Barrier Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Fluids and Barriers of the CNS*, **21**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12987-024-00557-1>
- [5] Chen, Z., Kelly, J.R., Morales, J.E., Sun, R.C., De, A., Burkin, D.J., et al. (2023) The $\alpha 7$ Integrin Subunit in Astrocytes Promotes Endothelial Blood-Brain Barrier Integrity. *Development*, **150**, dev201356. <https://doi.org/10.1242/dev.201356>
- [6] Barisano, G., Montagne, A., Kisler, K., Schneider, J.A., Wardlaw, J.M. and Zlokovic, B.V. (2022) Blood-Brain Barrier Link to Human Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Nature Cardiovascular Research*, **1**, 108-115. <https://doi.org/10.1038/s44161-021-00014-4>
- [7] Shindo, A., Ishikawa, H., Ii, Y., Niwa, A. and Tomimoto, H. (2020) Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article 109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00109>
- [8] Moroni, F., Ammirati, E., Hainsworth, A.H. and Camici, P.G. (2020) Association of White Matter Hyperintensities and Cardiovascular Disease: The Importance of Microcirculatory Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **13**, e010460. <https://doi.org/10.1161/circimaging.120.010460>
- [9] Wang, M., Norman, J.E., Srinivasan, V.J., et al. (2016) Metabolic, Inflammatory, and Microvascular Determinants of White Matter Disease and Cognitive Decline. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, **5**, 171-177.
- [10] Ma, W., Yang, Y., Xie, T., Xu, Y., Liu, N. and Mo, X. (2022) Cerebral Small Vessel Disease: A Bibliometric Analysis. *Journal of Molecular Neuroscience*, **72**, 2345-2359. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02070-2>
- [11] Cashion, J.M., Young, K.M. and Sutherland, B.A. (2023) How Does Neurovascular Unit Dysfunction Contribute to Multiple Sclerosis? *Neurobiology of Disease*, **178**, Article ID: 106028. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106028>
- [12] Beishon, L., Clough, R.H., Kadicheeni, M., Chithiramohan, T., Panerai, R.B., Haunton, V.J., et al. (2021) Vascular and Haemodynamic Issues of Brain Ageing. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **473**, 735-751. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02508-9>
- [13] Jung, H. and Kim, K. (2013) Blood Pressure Variability and Cognitive Function in the Elderly. *Pulse*, **1**, 29-34. <https://doi.org/10.1159/000348622>
- [14] Wang, S., Tang, C., Liu, Y., Border, J.J., Roman, R.J. and Fan, F. (2022) Impact of Impaired Cerebral Blood Flow Autoregulation on Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging*, **3**, Article 1077302. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.1077302>
- [15] Kaliman, P., Párrizas, M., Lalanza, J.F., Camins, A., Escorihuela, R.M. and Pallàs, M. (2011) Neurophysiological and Epigenetic Effects of Physical Exercise on the Aging Process. *Ageing Research Reviews*, **10**, 475-486.

- <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.05.002>
- [16] Stover, P.J. (2009) One-Carbon Metabolism-Genome Interactions in Folate-Associated Pathologies. *The Journal of Nutrition*, **139**, 2402-2405. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113670>
 - [17] Trattinig, S., Springer, E., Bogner, W., Hangel, G., Strasser, B., Dymerska, B., *et al.* (2018) Key Clinical Benefits of Neuroimaging at 7 T. *NeuroImage*, **168**, 477-489. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.031>
 - [18] Risacher, S.L. and Apostolova, L.G. (2023) Neuroimaging in Dementia. *Continuum*, **29**, 219-254. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001248>
 - [19] Zeestraten, E.A., Lawrence, A.J., Lambert, C., Benjamin, P., Brookes, R.L., Mackinnon, A.D., *et al.* (2017) Change in Multimodal MRI Markers Predicts Dementia Risk in Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*, **89**, 1869-1876. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004594>
 - [20] Strain, J.F., Smith, R.X., Beaumont, H., Roe, C.M., Gordon, B.A., Mishra, S., *et al.* (2018) Loss of White Matter Integrity Reflects Tau Accumulation in Alzheimer Disease Defined Regions. *Neurology*, **91**, e313-e318. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005864>
 - [21] Madden, D.J., Bennett, I.J. and Song, A.W. (2009) Cerebral White Matter Integrity and Cognitive Aging: Contributions from Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychology Review*, **19**, 415-435. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9113-2>
 - [22] Lindh-Rengifo, M., Jonasson, S.B., Ullén, S., Palmqvist, S., van Westen, D., Stomrud, E., *et al.* (2023) Effects of Brain Pathologies on Spatiotemporal Gait Parameters in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **96**, 161-171. <https://doi.org/10.3233/jad-221303>
 - [23] Rather, M.A., Khan, A., Jahan, S., Siddiqui, A.J. and Wang, L. (2024) Influence of Tau on Neurotoxicity and Cerebral Vascular Impairment Associated with Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, **552**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.05.042>
 - [24] 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>
 - [25] Zhang, P., Li, Y., Zhang, Z., Yang, Y., Rao, J., Xia, L., *et al.* (2020) Astroglial Mechanisms Underlying Chronic Insomnia Disorder: A Clinical Study. *Nature and Science of Sleep*, **12**, 693-704. <https://doi.org/10.2147/nss.s263528>
 - [26] Song, J. (2024) BDNF Signaling in Vascular Dementia and Its Effects on Cerebrovascular Dysfunction, Synaptic Plasticity, and Cholinergic System Abnormality. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, **13**, 122-138. <https://doi.org/10.12997/jla.2024.13.2.122>
 - [27] Xu, B., Yang, J., Kang, F., *et al.* (2015) The Inflammatory Response of Two Different Kinds of Anesthetics on Vascular Cognitive Impairment Rats and the Effect on Long Term Cognitive Function. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 16694-16698.
 - [28] Anita, N.Z., Zebarth, J., Chan, B., Wu, C., Syed, T., Shahrul, 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>
 - [29] Daniilidou, M., Holleman, J., Hagman, G., Kåreholt, I., Aspö, M., Brinkmalm, A., *et al.* (2024) Neuroinflammation, Cerebrovascular Dysfunction and Diurnal Cortisol Biomarkers in a Memory Clinic Cohort: Findings from the Co-Star Study. *Translational Psychiatry*, **14**, Article No. 364. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03072-x>
 - [30] You, T., Wang, Y., Chen, S., Dong, Q., Yu, J. and Cui, M. (2024) Vascular Cognitive Impairment: Advances in Clinical Research and Management. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2793-2807. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000003220>
 - [31] Zorbaz, T., Madrer, N. and Soreq, H. (2022) Cholinergic Blockade of Neuroinflammation: From Tissue to RNA Regulators. *Neuronal Signaling*, **6**, NS20210035. <https://doi.org/10.1042/ns20210035>
 - [32] Gaur, A., Gallagher, D., Herrmann, N., Chen, J.J., Marzolini, S., Oh, P., *et al.* (2024) Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Global Cognition in Individuals with Possible Vascular Mild Cognitive Impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **38**, 62-72. <https://doi.org/10.1177/08919887241254469>
 - [33] Santisteban, M.M. and Iadecola, C. (2018) Hypertension, Dietary Salt and Cognitive Impairment. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **38**, 2112-2128. <https://doi.org/10.1177/0271678x18803374>
 - [34] Huang, X., Deng, S., Xie, W. and Zheng, F. (2023) Time in Target Range of Systolic Blood Pressure and Cognitive Outcomes in Patients with Hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society*, **72**, 423-432. <https://doi.org/10.1111/jgs.18641>
 - [35] Johnson, A.C. (2023) Hippocampal Vascular Supply and Its Role in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*, **54**, 673-685. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.038263>
 - [36] Farkhani, S., Payab, M., Sharifi, F., Sharifi, Y., Mohammadi, S., Shadman, Z., *et al.* (2023) Association between Pre-Diabetes

- or Diabetes and Cognitive Impairment in a Community-Dwelling Older Population: Bushehr Elderly Health (BEH) Program. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **23**, 639-646. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01325-y>
- [37] Sadekar, S.S., Bowen, M., Cai, H., Jamalain, S., Rafidi, H., Shatz-Binder, W., *et al.* (2022) Translational Approaches for Brain Delivery of Biologics via Cerebrospinal Fluid. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **111**, 826-834. <https://doi.org/10.1002/cpt.2531>
- [38] Qu, Z., Luo, J., Li, Z., Yang, R., Zhao, J., Chen, X., *et al.* (2024) Advancements in Strategies for Overcoming the Blood-Brain Barrier to Deliver Brain-Targeted Drugs. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **16**, Article 1353003. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1353003>
- [39] Bashyal, S., Thapa, C. and Lee, S. (2022) Recent Progresses in Exosome-Based Systems for Targeted Drug Delivery to the Brain. *Journal of Controlled Release*, **348**, 723-744. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.011>
- [40] Huttunen, J., Peltokangas, S., Gynther, M., Natunen, T., Hiltunen, M., Auriola, S., *et al.* (2019) L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1/Lat1)-Utilizing Prodrugs Can Improve the Delivery of Drugs into Neurons, Astrocytes and Microglia. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12860. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49009-z>
- [41] Jiang, W., Gong, L., Liu, F. and Mu, J. (2020) Stem Cells and Vascular Dementia: From Basic Science to the Clinic. *Cell and Tissue Banking*, **21**, 349-360. <https://doi.org/10.1007/s10561-020-09829-0>
- [42] Zhang, K. and Cheng, K. (2023) Stem Cell-Derived Exosome versus Stem Cell Therapy. *Nature Reviews Bioengineering*, **1**, 608-609. <https://doi.org/10.1038/s44222-023-00064-2>
- [43] Fields, R.D., Araque, A., Johansen-Berg, H., Lim, S., Lynch, G., Nave, K., *et al.* (2013) Glial Biology in Learning and Cognition. *The Neuroscientist*, **20**, 426-431. <https://doi.org/10.1177/1073858413504465>
- [44] Chen, L., Zhen, Y., Wang, X., Wang, J. and Zhu, G. (2023) Neurovascular Glial Unit: A Target of Phytotherapy for Cognitive Impairments. *Phytomedicine*, **119**, Article ID: 155009. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155009>
- [45] Ben Achour, S. and Pascual, O. (2010) Glia: The Many Ways to Modulate Synaptic Plasticity. *Neurochemistry International*, **57**, 440-445. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.02.013>
- [46] Linh, T.T.D., Hsieh, Y., Huang, L. and Hu, C. (2022) Clinical Trials of New Drugs for Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11067. <https://doi.org/10.3390/ijms231911067>
- [47] Stefanski, M., Arora, Y., Cheung, M. and Dutta, A. (2024) Modal Analysis of Cerebrovascular Effects for Digital Health Integration of Neurostimulation Therapies—A Review of Technology Concepts. *Brain Sciences*, **14**, Article 591. <https://doi.org/10.3390/brainsci14060591>
- [48] Aloizou, A., Pateraki, G., Anargyros, K., Siokas, V., Bakirtzis, C., Sgantzios, M., *et al.* (2021) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Healthcare*, **9**, Article 949. <https://doi.org/10.3390/healthcare9080949>
- [49] Pan, W., Liu, P., Ma, D. and Yang, J. (2023) Advances in Photobiomodulation for Cognitive Improvement by Near-Infrared Derived Multiple Strategies. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03988-w>