

脑小血管病与情绪障碍研究进展

杨文明, 李水琴

西安医学院第一附属医院康复科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是以脑内小动脉、小静脉、毛细血管及微循环结构病变为主要特征的一组临床-影像综合征, 常表现为腔隙性脑梗死、白质高信号、微出血及脑萎缩等。近年来, 随着磁共振成像(MRI)技术的发展, CSVD在老龄人群中的检出率显著提高。除认知障碍外, 情绪障碍, 尤其是抑郁和焦虑, 逐渐被认为是CSVD的重要临床表现之一。越来越多研究提示, CSVD与情绪障碍之间存在密切关联, 其机制可能涉及白质纤维束损伤、额-纹状体-边缘系统环路破坏、慢性炎症反应及神经递质失衡等。本文综述CSVD与情绪障碍的流行病学特征、神经影像学证据、可能发病机制及临床干预策略, 旨在为临床早期识别和综合管理提供参考。

关键词

脑小血管病, 情绪障碍, 抑郁, 焦虑, 白质高信号

Research Progress on Cerebral Small Vessel Disease and Emotional Disorders

Wenming Yang, Shuiqin Li

Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

Abstract

Cerebral small vessel disease (CSVD) is a clinical-radiological syndrome characterized by pathological changes in the small arteries, venules, capillaries, and microcirculation within the brain. It commonly manifests as lacunar infarction, white matter hyperintensities, cerebral microbleeds, and brain atrophy. In recent years, with the advancement of magnetic resonance imaging (MRI) techniques, the detection rate of CSVD in the elderly population has increased significantly. In addition to cognitive impairment, emotional disorders, particularly depression and anxiety, have gradually

been recognized as important clinical manifestations of CSVD. A growing body of evidence suggests a close association between CSVD and emotional disorders. The underlying mechanisms may involve white matter tract damage, disruption of the frontal-striatal-limbic circuitry, chronic inflammatory responses, and neurotransmitter imbalance. This article reviews the epidemiological characteristics, neuroimaging evidence, potential pathophysiological mechanisms, and clinical intervention strategies related to CSVD and emotional disorders, aiming to provide a reference for early clinical identification and comprehensive management.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Emotional Disorders, Depression, Anxiety, White Matter Hyperintensities (WMH)

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)是一类累及脑内小动脉、小静脉、毛细血管及微循环结构的慢性进行性脑血管疾病,其病理基础主要包括小动脉脂质透明样变、纤维素样坏死、血管壁增厚及管腔狭窄等改变[1]。随着人口老龄化进程加快及高血压、糖尿病等慢性代谢性疾病患病率上升,CSVD的疾病负担逐年增加,已成为影响老年人群神经系统健康的重要公共卫生问题。在影像学方面,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前诊断CSVD的核心工具。其典型表现包括白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、腔隙性脑梗死、脑微出血、扩大的血管周围间隙及脑萎缩等。这些影像学标志被纳入由STRIVE (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging)提出的CSVD影像学标准,用于统一研究和临床报告规范。大量研究表明,CSVD不仅是血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的主要病理基础,也是混合型痴呆的重要参与因素之一,对老年人生活质量及社会功能产生深远影响。传统观点认为,CSVD的临床表现主要集中于认知功能下降、步态异常及尿失禁等[2]。然而近年来的研究逐渐认识到,情绪障碍同样是CSVD患者常见且容易被忽视的临床表现。抑郁、焦虑、冷漠及情感淡漠等情绪症状在CSVD人群中发生率显著高于普通老年人群,且常常先于明显的认知障碍出现。情绪障碍不仅增加患者自杀风险和功能残疾程度,还可能加速认知衰退进程,形成恶性循环。早在1997年,George S. Alexopoulos提出“血管性抑郁(vascular depression)”假说,指出脑血管病变尤其是白质损伤可通过破坏额叶-皮质下情绪调控通路,导致晚发性抑郁症的发生。该理论强调抑郁症在老年群体中的异质性,并提出一部分抑郁患者具有明确的血管病理基础[3]。此后,多项神经影像学研究证实,额叶及前扣带回区域WMH负荷与抑郁严重程度呈正相关,进一步支持了血管性抑郁模型[3]。从神经网络层面来看,情绪调节依赖于前额叶皮质、边缘系统及基底节等结构之间的精细连接。CSVD所致的慢性缺血和白质纤维束损伤可削弱这些脑区之间的信息传递效率,影响奖赏系统及执行控制功能,从而表现为动力缺乏、兴趣减退及情绪低落等症状[4]。因此,CSVD不仅是结构性脑损伤,更是功能性脑网络紊乱的重要基础。

综上所述,脑小血管病与情绪障碍之间存在密切的病理生理联系。深入探讨两者之间的相关机制,不仅有助于完善对老年抑郁症病因学的认识,也为早期筛查和个体化干预提供理论依据。因此,系统梳

理 CSVD 与情绪障碍研究进展具有重要的临床和科研意义。

2. 正文

2.1. 脑小血管病的病理与影像学特征

脑小血管病的核心病理改变发生于脑内直径小于 200 μm 的小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉, 其病理类型较为复杂, 主要包括小动脉脂质透明样变(lipohyalinosis)、纤维素样坏死、动脉硬化性改变以及血管壁胶原沉积增厚等。长期高血压是最重要的危险因素, 可导致血管平滑肌细胞变性和基底膜增厚, 进而造成管腔狭窄及血流灌注不足[5]。

在老年人群中, 除高血压外, 糖尿病、高脂血症、吸烟、肥胖及慢性炎症状态等亦参与小血管结构重塑与内皮功能损伤过程。血脑屏障(BBB)通透性增加被认为是 CSVD 发生发展的关键机制之一, 血浆成分渗漏进入脑实质可诱发胶质细胞活化及慢性炎症反应, 进一步加重白质损伤[6]。

慢性低灌注状态是 CSVD 的重要病理基础。由于深部白质区处于脑血流供应的“终末区”, 对缺血极为敏感, 长期轻度缺血可引起髓鞘脱失、轴突变性以及少突胶质细胞功能障碍, 最终形成弥漫性白质损害。这种结构破坏不仅影响信息传导效率, 还会破坏脑区之间的网络整合功能[6]。

此外, 部分 CSVD 与脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)相关, 其特点为 β -淀粉样蛋白沉积于脑小动脉壁, 导致血管脆性增加和微出血风险升高。CAA 常见于高龄人群及阿尔茨海默病患者, 是 CSVD 的重要亚型之一[6]。

综上所述, CSVD 是多种血管危险因素长期作用下形成的慢性脑微循环障碍, 其本质是结构损伤与功能紊乱并存的病理过程。

2.2. 影像学表现

磁共振成像(MRI)是目前诊断和评估 CSVD 的主要影像学工具。根据 STRIVE 制定的影像学报告标准, CSVD 的典型 MRI 表现主要包括以下几类: (1) 白质高信号(white matter hyperintensities, WMH): WMH 在 T2 加权及 FLAIR 序列上呈高信号影, 多分布于侧脑室周围及深部白质区。其形成机制主要与慢性缺血导致的脱髓鞘和胶质增生有关。WMH 负荷可通过 Fazekas 评分进行半定量评估。研究显示, 额叶及前扣带回区域 WMH 负荷增加与抑郁症状严重程度呈正相关, 是“血管性抑郁”最重要的影像学依据之一[7]。(2) 腔隙性脑梗死(lacunar infarcts): 腔隙性梗死多由穿支动脉闭塞所致, 直径通常小于 15 mm, 常见于基底节、丘脑及脑干等深部结构。虽然单个腔隙性梗死可能症状轻微, 但多发病灶可累积影响神经网络完整性[8]。(3) 脑微出血(cerebral microbleeds): 脑微出血在磁敏感加权成像(SWI)或 T2 序列上表现为小点状低信号影, 提示小血管壁脆性增加或淀粉样沉积。其数量和分布对预测认知及情绪障碍风险具有一定参考价值。(4) 扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS): EPVS 多见于基底节及半卵圆中心区域, 表现为与脑脊液信号一致的小圆形或线状影像改变。其数量增多可能反映脑间质液体清除功能受损, 与炎症及血脑屏障破坏有关[9]。(5) 脑萎缩(brain atrophy): 脑萎缩可表现为皮质变薄及脑室扩大, 提示慢性脑实质损伤。近年来研究认为, CSVD 相关脑萎缩可能是认知与情绪障碍进展的重要影像学标志。

在上述影像学改变中, WMH 与情绪障碍之间的关联研究最为深入。功能磁共振及弥散张量成像(DTI)研究发现, 白质完整性下降可导致额叶-边缘系统功能连接减弱, 从而影响情绪调节能力。因此, 影像学标志不仅是结构异常的体现, 也反映脑功能网络的破坏。

总体而言, CSVD 的影像学特征具有多样性和累积性, 其病灶负荷与临床症状之间存在一定相关性。

系统评估这些影像指标, 有助于深入理解 CSVD 与情绪障碍之间的内在联系。

2.3. 情绪障碍在脑小血管病中的流行病学特征

情绪障碍是脑小血管病(CSVD)患者常见且具有临床意义的非认知症状之一。既往研究显示, 约 30%~50% 的 CSVD 患者存在不同程度的抑郁症状, 且症状严重程度与影像学病灶负荷呈一定相关性。在社区老年人群中, 白质高信号(WMH)负荷较高者发生抑郁症状的风险明显增加, 提示脑小血管结构异常可能是老年抑郁的重要器质性基础。从年龄分布来看, 情绪障碍在老年 CSVD 患者中更为常见, 尤其是在 60 岁以上人群中, 晚发性抑郁(late-life depression)与脑白质损害的相关性更为显著。部分研究指出, 女性 CSVD 患者出现抑郁症状的比例略高于男性, 但性别差异尚缺乏一致结论[10]。焦虑障碍在 CSVD 人群中的发生率亦明显高于普通老年人群。焦虑症状常与抑郁共病, 并可加重患者主观认知障碍体验和社会功能受损程度。值得注意的是, CSVD 相关情绪障碍往往起病隐匿, 临床表现以动力缺乏、情感淡漠、精神运动迟缓为主, 而典型的悲伤情绪或自责体验相对不突出[11]。在影像学相关研究中, 老年抑郁症患者的 WMH 负荷显著高于无抑郁对照组, 尤其是额叶及前扣带回区域的病变更具相关性。这一现象支持了“血管性抑郁”模型, 即脑血管病变通过破坏前额叶-皮质下通路影响情绪调节功能。与典型重性抑郁障碍相比, CSVD 相关抑郁更常伴随执行功能下降、信息加工速度减慢及决策能力受损, 提示其病理基础可能更偏向于脑网络连接异常, 而非单纯神经递质紊乱[12]。

此外, 情绪障碍与认知障碍之间存在双向关系。抑郁症状可加速认知功能下降, 而认知衰退亦可加重情绪问题, 二者共同影响患者的日常生活能力和预后。因此, 在 CSVD 患者管理中, 系统筛查和干预情绪症状具有重要意义。

2.4. 脑小血管病与情绪障碍的可能机制

CSVD 与情绪障碍之间的关系具有多因素、多通路特点, 其机制涉及结构损伤、功能网络紊乱及分子生物学改变等多个层面。如图 1。

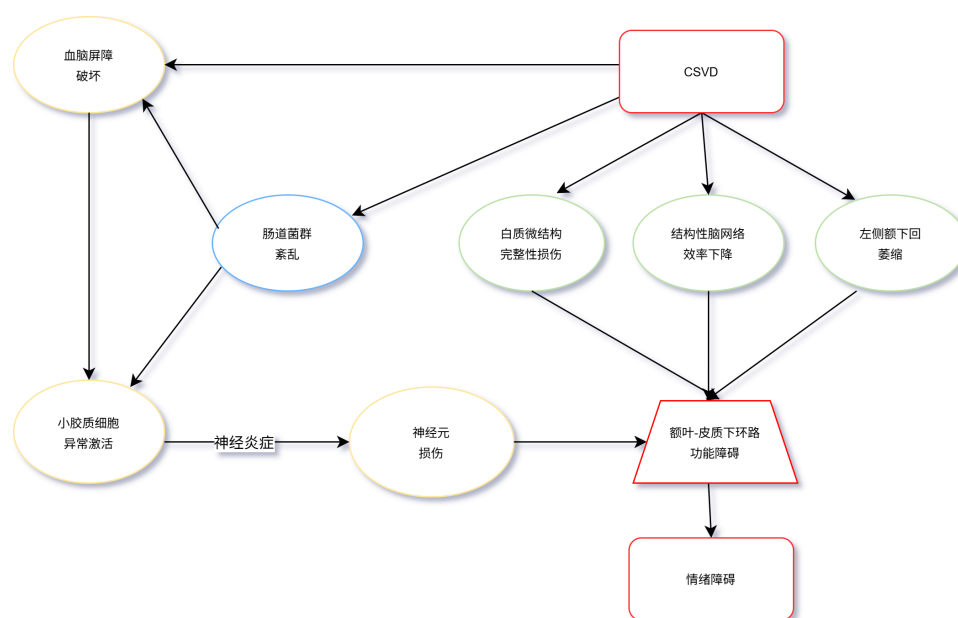


Figure 1. Potential physiological mechanisms of depression induced by CSVD

图 1. CSVD 导致抑郁的可能生理机制

2.4.1. 神经环路破坏

情绪调节依赖于前额叶皮质、扣带回、海马、杏仁核及基底节等结构之间形成的复杂神经网络, 尤其是额叶-边缘系统-基底节环路在情绪控制与执行功能中发挥关键作用[13]。CSVD 导致弥漫性白质损伤, 尤其是前额叶皮质下纤维束的脱髓鞘和轴突变性, 可削弱脑区间信息传导效率[14]。弥散张量成像(DTI)研究发现, 前额叶与边缘系统之间的结构连接完整性下降与抑郁严重程度显著相关。这种“断连综合征”模式解释了为何 CSVD 患者常出现动力缺乏和执行功能障碍等症状。此外, 前扣带回在情绪整合与冲突监测中具有核心作用, 该区域 WMH 负荷增加被认为是晚发性抑郁的重要影像标志之一。

2.4.2. 炎症与内皮功能障碍

慢性低度炎症反应被认为是 CSVD 发生发展的关键机制之一。血管内皮功能障碍可导致血脑屏障通透性增加, 炎症介质如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等进入脑实质, 引发神经炎症反应[15]。神经炎症可影响神经递质代谢及突触可塑性, 从而促进抑郁和焦虑症状的发生。炎症还可激活色氨酸-犬尿氨酸代谢通路, 减少 5-羟色胺合成, 进一步加重情绪障碍。

2.4.3. 神经递质失衡

CSVD 相关慢性缺血状态可影响单胺类神经递质系统, 包括 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)及多巴胺(DA)通路。前额叶及基底节区域供血不足可能削弱这些神经递质的释放与再摄取调节能力。神经递质失衡可导致情绪低落、焦虑、快感缺失及注意力下降等症状。虽然抗抑郁药物对部分 CSVD 患者有效, 但疗效往往不如原发性抑郁障碍显著, 提示其病理机制不仅限于神经递质异常, 还涉及结构性脑损伤[16]。

2.4.4. 神经可塑性受损

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在神经元存活、突触形成及神经可塑性维持中具有重要作用。CSVD 相关慢性缺血和炎症状态可降低 BDNF 表达水平, 影响神经网络重塑能力[17]。海马结构对缺血及炎症高度敏感, 其体积缩小与抑郁症状密切相关。神经可塑性受损可能导致情绪调节能力下降及抗抑郁治疗反应减弱[17]。

总体而言, CSVD 相关情绪障碍并非单一机制所致, 而是神经环路断连、炎症反应、神经递质紊乱及神经可塑性受损等多因素共同作用的结果。这种多机制交织的特点决定了临床干预需采取综合管理策略, 包括控制血管危险因素、改善脑灌注状态及个体化抗抑郁治疗。

2.5. 临床干预与治疗策略

脑小血管病(CSVD)相关情绪障碍的治疗需兼顾脑血管基础病变与精神症状本身, 强调“血管危险因素控制 + 情绪干预”双重策略。由于其病理机制具有多因素特点, 单一治疗方式往往难以获得理想疗效, 因此综合管理模式尤为重要。常见治疗措施如表 1。

2.5.1. 危险因素控制

控制血管危险因素是延缓 CSVD 进展和改善预后的基础措施。高血压是最重要的可干预危险因素, 长期血压控制不佳可加重白质损害和微血管结构异常。因此, 应根据个体情况制定合理的血压管理目标, 避免血压波动过大[18]。糖尿病及胰岛素抵抗状态可加重微血管内皮损伤, 应通过生活方式干预及规范药物治疗维持血糖稳定。高脂血症与动脉粥样硬化密切相关, 适当使用他汀类药物有助于稳定血管内皮功能[19]。此外, 戒烟、控制体重、合理膳食及规律运动等生活方式干预措施可改善全身血管健康状况, 对减轻脑白质病变进展亦具有积极意义。部分研究提示, 改善脑灌注状态可能间接缓解情绪症状, 但仍需更多循证医学证据支持。

Table 1. Evidence levels and recommendation strengths for pharmacological treatment of CSVD-related depression
表 1. 药物治疗策略的证据等级与推荐强度

治疗类别	具体干预措施	代表药物/方法	证据等级	推荐强度
1. 药物治疗				
	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	舍曲林 西酞普兰 艾司西酞普兰	II 级	I 类 (强推荐)
	5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂	文拉法辛 度洛西汀	II 级	IIa 类 (中等推荐)
	去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药	米氮平	II 级	IIb 类 (弱推荐)
	三环类抗抑郁药	阿米替林 氯米帕明等	-	III 类 (不推荐)
	胆碱酯酶抑制剂	多奈哌齐 卡巴拉汀	II 级	IIb 类 (弱推荐)
	抗炎/神经营养(探索性)	他汀类 吡格列酮 西洛他唑等	IV-V 级	IIb/III 类 (不常规推荐)
2. 非药物治疗				
	心理治疗	认知行为疗法 问题解决疗法	I 级	I 类 (强推荐)
	重复经颅磁刺激	左侧 DLPFC 高频 rTMS	II 级	IIa 类 (中等推荐)
	电休克治疗	改良无抽搐 ECT	I 级	IIa 类 (中等推荐)
	运动疗法	规律有氧运动(快走、游泳等)	I 级	I 类 (强推荐)
3. 危险因素管理				
	高血压管理	强化降压(目标通常 <130/80 mmHg)	I 级	I 类 (强推荐)
	综合血管风险管理	控制血糖、血脂、抗血小板、 戒烟限酒	I-II 级	I 类 (强推荐)

2.5.2. 抗抑郁治疗

在药物治疗方面, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)仍为 CSVD 相关抑郁的一线治疗药物。常用药物包括舍曲林、艾司西酞普兰、帕罗西汀等。SSRIs 相对安全, 心血管不良反应较少, 适用于老年患者。SSRIs (一线推荐, I 类推荐, A 级证据): Meta 分析显示, SSRIs 治疗卒中后抑郁(PSD)的效应量(SMD)为-0.53 (95% CI: -0.75 to -0.31), 总有效率显著优于安慰剂(RR = 1.46, 95% CI: 1.25 to 1.70)。艾司西酞普兰对老年抑郁的效应量(SMD)达-0.66, 且对血压影响最小, 是 CSVD 合并高血压患者的优选。常见不良反应包括恶心(15%~20%)、头痛(10%~15%)及性功能障碍(30%~40%), 通常为一过性[20]。然而, 与原发性重性抑郁障碍相比, CSVD 相关抑郁对抗抑郁药物的反应率相对较低, 起效时间可能延长。这可能与脑结构损伤导致神经网络功能不可逆改变有关。对于疗效欠佳者, 可考虑联合用药或辅助情绪稳定剂、去甲肾上腺素能药物等[21]。需要注意的是, 老年 CSVD 患者常合并多种

慢性疾病, 药物选择需充分考虑药物相互作用及不良反应风险。同时, 应密切监测患者认知功能变化, 避免药物对认知产生负面影响。

2.5.3. 非药物干预

非药物治疗在 CSVD 相关情绪障碍中具有重要价值。认知行为治疗(CBT)可帮助患者识别和修正消极认知模式, 提高应对能力。对于轻中度抑郁患者, CBT 可作为单独治疗或联合药物治疗使用。认知行为疗法(CBT, I类推荐, A级证据): 针对 PSD 的 Meta 分析显示, CBT 的效应量(SMD)为-0.83 (95% CI: -1.05 to -0.60), 尤其当 CBT 联合抗抑郁药时, 效应量更高(SMD = -0.95) [22]。运动疗法(I类推荐, A级证据): 规律有氧运动(每周 150 分钟中等强度)不仅能改善情绪(效应量 SMD = -0.62), 还能直接改善血管内皮功能、降低炎症水平, 从病理生理层面干预 CSVD [23]。社会支持干预包括家庭支持、社区康复项目及心理辅导等, 可减少孤独感和社会隔离对情绪的负面影响。对老年患者而言, 维持社会参与度对预防情绪恶化具有积极意义。此外, 经颅磁刺激(TMS)等神经调控技术近年来也逐渐应用于血管性抑郁的治疗探索中, 但相关证据尚需进一步积累。

2.5.4. 多学科管理模式

CSVD 相关情绪障碍涉及神经系统和精神心理双重领域, 单一学科干预往往难以全面覆盖患者需求。建立神经内科、精神科、康复医学科及心理咨询团队协作的多学科管理模式, 有助于提高整体治疗效果 [23]。多学科管理应包括: (1) 定期影像学随访评估 CSVD 进展; (2) 情绪量表筛查(如 HAMD、GDS 等); (3) 个体化药物调整; (4) 康复训练与心理干预结合; (5) 家庭教育与健康管理指导。这种综合干预模式可改善患者生活质量, 延缓认知和功能衰退进程。

3. 研究不足与未来方向

尽管近年来 CSVD 与情绪障碍的相关研究逐渐增多, 但仍存在诸多不足。首先, 大多数研究为横断面设计, 难以明确因果关系。情绪障碍是 CSVD 的结果, 还是二者存在共同危险因素, 目前尚未完全明确。未来需开展大样本、长期纵向随访研究, 以动态观察影像学变化与情绪症状演变之间的关系。其次, 影像学指标多以传统 MRI 定量评估为主, 尚缺乏多模态影像整合分析。功能磁共振(fMRI)、弥散张量成像(DTI)及脑网络分析技术的结合, 有望更深入揭示脑连接异常在情绪障碍中的作用机制。此外, 炎症标志物、神经营养因子及遗传因素在 CSVD 相关情绪障碍中的作用尚未明确。未来可结合生物标志物研究, 构建多维预测模型, 以实现早期风险分层和精准干预。在治疗方面, 针对“血管性抑郁”的个体化治疗策略尚处于探索阶段。不同影像学亚型患者对药物治疗的反应是否存在差异, 仍需更多随机对照研究加以验证。

4. 结论

脑小血管病与情绪障碍之间存在密切而复杂的联系。CSVD 通过破坏额叶-边缘系统神经环路、诱发慢性炎症反应、导致神经递质失衡及神经可塑性受损等多重机制, 促进抑郁和焦虑等情绪问题的发生。情绪障碍不仅加重患者功能受损程度, 还可能加速认知衰退进程。因此, 在 CSVD 患者管理过程中, 应重视情绪症状的早期识别与干预, 采取危险因素控制、药物治疗与非药物干预相结合的综合管理策略。未来研究需进一步明确其病理机制, 优化个体化治疗方案, 从而改善患者预后, 提高生活质量。

参考文献

- [1] 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>
- [2] 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>
- [3] Alexopoulos, G.S. (1997) 'Vascular Depression' Hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, **54**, 915-922. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830220033006>
- [4] Hollocks, M.J., Lawrence, A.J., Brookes, R.L., Barrick, T.R., Morris, R.G., Husain, M., *et al.* (2015) Differential Relationships between Apathy and Depression with White Matter Microstructural Changes and Functional Outcomes. *Brain*, **138**, 3803-3815. <https://doi.org/10.1093/brain/awv304>
- [5] Osman, A., Kanaan, A., Azeroual, S., Abubakr, M., Jwayyed, J. and Bhutta, R. (2025) Hypertension and Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Pathophysiology, Progression, and Prevention. *Cureus*, **17**, e92760. <https://doi.org/10.7759/cureus.92760>
- [6] Wang, Z., Chen, Q., Chen, J., Yang, N. and Zheng, K. (2021) Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e28229. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028229>
- [7] 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)
- [8] Caplan, L.R. (2015) Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *Journal of Stroke*, **17**, 2-6. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.2>
- [9] 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>
- [10] van Sloten, T.T., Sigurdsson, S., van Buchem, M.A., Phillips, C.L., Jonsson, P.V., Ding, J., *et al.* (2015) Cerebral Small Vessel Disease and Association with Higher Incidence of Depressive Symptoms in a General Elderly Population: The Ages-Reykjavik Study. *American Journal of Psychiatry*, **172**, 570-578. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14050578>
- [11] Li, X., Qin, R., Chen, J., Jiang, H., Tang, P., Wang, Y., *et al.* (2022) Neuropsychiatric Symptoms and Altered Sleep Quality in Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 882922. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.882922>
- [12] Taylor, W.D., Aizenstein, H.J. and Alexopoulos, G.S. (2013) The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression. *Molecular Psychiatry*, **18**, 963-974. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.20>
- [13] Salzman, C.D. and Fusi, S. (2010) Emotion, Cognition, and Mental State Representation in Amygdala and Prefrontal Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, **33**, 173-202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135256>
- [14] Xiao, D., Li, J., Ren, Z., Dai, M., Jiang, Y., Qiu, T., *et al.* (2024) Association of Cortical Morphology, White Matter Hyperintensity, and Glymphatic Function in Frontotemporal Dementia Variants. *Alzheimer's & Dementia*, **20**, 6045-6059. <https://doi.org/10.1002/alz.14158>
- [15] Wu, F., Tu, Z., Sun, J., Geng, H., Zhou, Y., Jiang, X., *et al.* (2020) Abnormal Functional and Structural Connectivity of Amygdala-Prefrontal Circuit in First-Episode Adolescent Depression: A Combined fMRI and DTI Study. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article 983. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00983>
- [16] Yilmaz, H. and Bayraktutan, U. (2025) Cerebral Small Vessel Disease: Therapeutic Approaches Targeting Neuroinflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction. *Current Issues in Molecular Biology*, **47**, Article 232. <https://doi.org/10.3390/cimb47040232>
- [17] 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>
- [18] Sheline, Y.I. (2011) Depression and the Hippocampus: Cause or Effect? *Biological Psychiatry*, **70**, 308-309. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.006>
- [19] Hainsworth, A.H., Markus, H.S. and Schneider, J.A. (2024) Cerebral Small Vessel Disease, Hypertension, and Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Hypertension*, **81**, 75-86. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.19943>
- [20] Hamilton, S.J. and Watts, G.F. (2013) Endothelial Dysfunction in Diabetes: Pathogenesis, Significance, and Treatment. *The Review of Diabetic Studies*, **10**, 133-156. <https://doi.org/10.1900/rds.2013.10.133>
- [21] Aizenstein, H.J., Baskys, A., Boldrini, M., Butters, M.A., Diniz, B.S., Jaiswal, M.K., *et al.* (2016) Vascular Depression Consensus Report—A Critical Update. *BMC Medicine*, **14**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0720-5>
- [22] Zhang, A., Borhneimer, L.A., Weaver, A., Franklin, C., Hai, A.H., Guz, S., *et al.* (2019) Cognitive Behavioral Therapy for Primary Care Depression and Anxiety: A Secondary Meta-Analytic Review Using Robust Variance Estimation in

-
- Meta-Regression. *Journal of Behavioral Medicine*, **42**, 1117-1141. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00046-z>
- [23] Ren, B., Tan, L., Song, Y., Li, D., Xue, B., Lai, X., *et al.* (2022) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors, Pathological Mechanism and Treatment. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 843953. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.843953>