

血管性痴呆发病机制中炎症因子与血脂异常的关联及相互作用研究进展

黄超艺, 晏宁*

重庆医科大学附属大学城医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

我国是人口老龄化大国, 而血管性痴呆(Vascular Dementia, VaD)是第二最常见类型的痴呆, 且是痴呆患者中住院率最高的类型, 引起严重的医疗及社会负担, 已成为目前公认的健康挑战和医疗研究热点。但其发病机制复杂, 危险因素众多且互相影响, 因此对VaD早期识别提出了巨大的挑战。近年来, 随着国内外对VaD相关研究的不断深入, 我们也对VaD的发病及进展有了更清晰的认识。其中炎症与脂代谢紊乱是VaD发病机制中的关键因素, 本综述将深入探讨炎症因子、血脂与血管性痴呆之间的复杂关系, 旨在为理解VaD的病理机制和寻找潜在治疗靶点提供全面的视角。

关键词

血管性痴呆, 炎症因子, 血脂

Research Progress on the Association and Interaction between Inflammatory Factors and Dyslipidemia in the Pathogenesis of Vascular Dementia

Chaoyi Huang, Ning Yan*

Department of Neurology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

*通讯作者。

文章引用: 黄超艺, 晏宁. 血管性痴呆发病机制中炎症因子与血脂异常的关联及相互作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 50-57. DOI: 10.12677/acm.2026.1641224

Abstract

As a country with a large aging population, China faces significant healthcare challenges related to dementia. Vascular dementia (VaD) represents the second most common type of dementia and accounts for the highest hospitalization rate among dementia patients, imposing substantial medical and social burdens. It has become a widely recognized health challenge and a hot topic in medical research. However, the pathogenesis of VaD is complex, involving numerous interacting risk factors, which poses significant challenges for early identification. In recent years, with the deepening of domestic and international research on VaD, our understanding of its onset and progression has become clearer. Inflammation and lipid metabolism disorders are critical factors in the pathogenesis of VaD. This review explores the complex relationships between inflammatory factors, blood lipids, and vascular dementia, aiming to provide a comprehensive perspective for understanding the pathological mechanisms of VaD and identifying potential therapeutic targets.

Keywords

Vascular Dementia, Inflammatory Factors, Blood Lipids

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

随着中国人口老龄化持续增长, 全球四分之一的老年人口在中国[1]。这意味着有更多人面临痴呆的风险, 并且直接导致痴呆的发病率持续增长[2], 血管性痴呆是继阿尔茨海默病(AD)之后导致老年人认知障碍的第二大类型[3]。据统计, 我国 60 岁及以上人群中痴呆患病率为 6.0%, 其中血管性痴呆为 1.6% [4] [5], 65 岁及以上人群中血管痴呆为每千人年 3.13 人[6]。一项涵盖国内 1531 家三甲医院的血管性痴呆住院患者数据的研究表明: 在痴呆的住院患者中, VaD 是在医院所有住院痴呆患者中比例最高的痴呆类型。在 VaD 患者中, 仅 1/3 (33.44%) 的患者有工作, 36.18% 的 VaD 患者住院两次或两次以上[7], VaD 会损害患者的工作能力和正常生活, 因此 VaD 给患者及其家庭带来了巨大的经济负担与护理负担[8]。《中国血管性认知障碍诊治指南(2024 版)》明确指出, 识别并干预 VaD 危险因素是降低疾病负担的核心策略[9]。炎症与血脂参与血管性痴呆的发生发展中扮演重要角色, 本文重点探讨炎症、血脂与血管性痴呆间的相互关系, 为理解 VaD 的病理机制和寻找潜在治疗靶点提供全面的视角。

2. 血管性痴呆的定义与诊断

VaD 是由于心脑血管疾病引起的灌注不足或出血性脑损伤导致的认知功能丧失。涉及卒中、脑小血管病和缺血性损害[3]。所以 VaD 包括四个主要亚型: 1) 与血管风险因子相关的 VaD; 2) 缺血性 VaD; 3) 出血性 VaD; 以及 4) 混合型痴呆(VaD 和阿尔茨海默症的痴呆) [7]。临床上, 血管性痴呆的诊断通常包括 4 类: 1) 认知功能损伤: 患者的认知衰退必须显著影响日常生活, 具体表现为生活无法自理。2) 脑血管病证据: 神经影像学(如 MRI 或 CT)证实脑梗死、脑出血、小血管病变等脑血管损伤。3) 时间相关性: 认知功能的下降与脑血管事件在时间上存在明确的关联, 如中风后的认知障碍。4) 排除其他原因: 必须排除其他神经退行性疾病或代谢紊乱, 例如阿尔茨海默病、路易体痴呆、额颞叶痴呆等; 同时要排除脑卒中相关感觉/运动障碍所致的日常生活能力受损[3] [9] [10]。

3. 炎症因子在血管性痴呆中的作用

3.1. 炎症因子与 VaD 的关联

3.1.1. 白细胞介素

白细胞介素-1 β (IL-1 β)是 VaD 神经炎症的核心因子, 其成熟依赖 NLRP3 炎症小体激活。而 NLRP3 炎症小体诱导程序性炎症性细胞死亡, 这在慢性脑低灌注诱导的 VaD 中起关键作用[11]。ChemR23 激动剂 RvE1 和 C-9 通过特异性激活 ChemR23, 显著抑制神经元焦亡并改善认知功能。机制研究表明, 该保护作用通过激活 PI3K/AKT/Nrf2 信号通路实现: ChemR23 激活促进 PI3K/AKT 磷酸化, 上调 Nrf2 表达, 进而抑制 NLRP3 炎症小体组装及下游 GSDMD 介导的焦亡。此外, ChemR23 激活还可能通过调节自噬功能发挥保护作用。为治疗 CCH 诱导的血管性痴呆提供了新策略[12]。此外, 作为 IL-1 的家族成员白细胞介素-18 (IL-18), 主要由 NLRP3 炎症小体切割 pro-IL-18 产生, IL-18 是主要由小胶质细胞释放, 在一项孟德尔随机化的研究中提示 IL-18 在 VaD 患者血浆水平显著升高。它通过激活小胶质细胞、诱导 IL-1 β /TNF- α 产生、破坏血脑屏障形成炎症恶性循环, 加剧神经损伤。NLRP3 炎症小体介导其成熟释放[13]。这提示 IL-18 在脑血管疾病中发挥重要作用。一项荟萃分析表明: 血液 IL-6 水平是区分血管性痴呆与阿尔茨海默病患者的有用生物标志物, 并可预测健康受试者未来的 VaD 风险; 此外, VaD 患者血清 TNF- α 水平较健康对照显著升高(SMD: 1.73, 95% CI: 0.42~3.05), 提示其可能与该疾病的炎症过程相关[14]。

3.1.2. 肿瘤坏死因子

TNF- α 炎症因子与血管性认知障碍的炎症状态密切相关。荟萃分析显示, 血管性痴呆(VaD)患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平显著高于健康对照(SMD: 1.73, 95% CI: 0.42~3.05), 提示系统性炎症参与血管性认知障碍(VCID)的病理过程。然而, TNF- α 在 VaD 与阿尔茨海默病(AD)患者间无显著差异(SMD: 0.30), 缺乏疾病特异性诊断价值。值得注意的是, 部分研究报告脑脊液 TNF- α 水平高于血清, 提示可能存在脑内局部合成。尽管 TNF- α 与动脉粥样硬化及内皮细胞活化相关, 但由于研究间高度异质性($I^2 = 96%$)及与 AD 重叠的表达模式, 其作为独立生物标志物的应用潜力不如 IL-6 明确, 更多反映广泛的炎症状态而非 VaD 特异性病理机制[14]。

3.1.3. 促炎介质

巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是一种独特的促炎介质, MIF 通过破坏血脑屏障紧密连接、诱导内皮自噬增加血管通透性, 并刺激 TNF- α 和 IL-1 β 释放激活神经炎症。同时促进动脉粥样硬化斑块形成, 加重脑缺血。高水平 MIF 导致海马炎症, 损害认知功能, 最新的孟德尔随机化分析表明, MIF 与 VaD 发病风险增加存在独立因果关联[13]。这一发现为针对 MIF 的治疗策略的开发提供了遗传学支持。

3.1.4. 脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)

脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)血管特异性炎症标志物, 通过水解氧化磷脂生成促炎物质, 趋化炎症细胞。研究认为其可能通过加速血栓形成、损伤脑血管影响认知功能。FDA 已批准其用于预测 VaD 的危险因素: 脑梗死[15], 因此监测该指标有助于早期发现血管病变并预防血管性痴呆。

3.1.5. 其他

通过孟德尔随机化对 41 种循环细胞因子与血管性痴呆(VaD)的因果关系的正向分析中提示仅肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)与 VaD 风险呈负相关(OR = 0.74); 反向分析发现 VaD 遗传易感性与 7 种细胞因子(MIP-1 β , IL-12, IL-17, IL-7, IFN- γ , GCSF, FGF-Basic)水平升高显著正相关[16]。这提示炎症因子参与 VaD 发病机制, 这些细胞因子有可能成为 VAD 治疗的潜在的干预靶点。

3.2. 炎症对脑损伤的机制：炎症因子通过多种途径导致脑损伤

3.2.1. 神经炎症与免疫机制

由胶质细胞介导的免疫级联反应，免疫细胞包括小胶质细胞(Notch 信号通路在缺血性损伤后调控小胶质细胞从 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型的转变过程中具有关键作用[17])、星形胶质细胞、寡突胶质细胞。激活的胶质细胞通过激活促炎介质诱导神经炎症，如有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK) p38、细胞外信号调控激酶 1/2、c-Jun N 端激酶、诱导一氧化氮合酶(iNOS)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-6。此外，神经炎症与细胞凋亡交互放大：坏死性凋亡由肿瘤坏死因子- α 调节可促进神经炎症加重 VaD。上述证据表明神经炎症是 VaD 的重要病理表现，因此抑制神经炎症可以显著改善 VaD 中的认知障碍[18]。目前虽然在动物模型中已经提出了一些针对小胶质细胞的治疗方案，但其在临床试验中的疗效仍有待验证，尽管目前尚无针对血管性痴呆(VaD)的获批药物治疗方法。然而，一些药物，如米诺环素、富马酸二甲酯和大麻素受体 2 (CB2R)激动剂，已在动物模型中显示出通过抑制小胶质细胞激活或改变小胶质细胞表型的潜力[19]，使得 VaD 小鼠模型中也显示功能改善。

3.2.2. 炎症因子参与血脑屏障破坏

中枢神经系统的病理状态与血脑屏障功能障碍有关。在 VaD 患者中观察到血脑屏障通透性增加，这与疾病进展过程中的神经元损失和白质变性有关。慢性脑低灌注(CCH)期间炎症性细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-17、IFN- γ 、TNF、CCL2)水平升高，通过破坏紧密连接蛋白导致血脑屏障(BBB)损伤。同时，在血管性痴呆(VaD)缺氧状态下，小胶质细胞基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 表达增加，参与降解 BBB 基底膜及紧密连接蛋白，加剧屏障功能障碍[20]。线粒体功能障碍介导细胞程序性死亡这一步骤通过 TNF- α 增加 RIPK3 表达并促进 RIPK1/RIPK3 坏死小体的形成而实现[18]。

3.2.3. 分子机制

TLR4/NF- κ B 通路是神经炎症反应的核心调控枢纽，TLR4 广泛表达于中枢神经系统多种细胞，如神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞、寡突胶质细胞及血管内皮细胞，可被病原体或细胞因子激活，其中 MyD88 依赖通路最为关键。该通路激活后通过磷酸化 IKK，促使 I κ B α 降解，释放 NF- κ B (p50/p65)二聚体入核，从而上调促炎基因转录，在免疫炎症反应中发挥核心调控作用[21]。研究发现，SIRT1/NF- κ B p65 炎症通路及相关分子参与了 VD 大鼠的认知功能。大鼠海马 CA1 区神经元凋亡是 VD 认知障碍的病理基础。而 SIRT1 通路则通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、下调促凋亡因子 Bax 及 caspase-3 抑制神经元凋亡。研究显示改良的补阳还五汤制剂可通过激活 SIRT1/NF- κ B 信号通路，减少海马神经元凋亡，从而改善 VD 大鼠学习记忆功能[22]。

3.2.4. 血清淀粉样蛋白炎症因子与 HDL

参与脂质代谢以促进血管损伤：促炎细胞因子(IL-1 β , TNF- α , IL-6)可以诱导肝脏合成血清淀粉样蛋白(SAA)，SAA 能够掺入 HDL 取代 ApoA-I，降低 ABCA1/ABCG1 转运体相互作用，从而抑制胆固醇逆向转运(RCT)，减少巨噬细胞中胆固醇流出；促进促炎型 HDL 的形成，削弱 HDL 本身的抗氧化能力，最终促进泡沫细胞形成和动脉粥样硬化的发生。此外，SAA 还可激活 TLR2/4、FPR1 受体，经 NF- κ B 通路增加细胞因子产生和内皮黏附分子表达，形成“炎症 - 血脂紊乱 - 心血管风险”恶性循环。尽管针对 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的抑制可减少 SAA 合成、间接恢复 HDL 功能，但临床转化效果仍有限，因此生活方式干预如规律的体育活动仍是核心治疗策略[23]。

3.2.5. 载脂蛋白 C3 (ApoC3)与炎症

载脂蛋白 C3 是连接脂肪代谢与炎症的关键因子。胰岛素降低、饱和脂肪酸升高和碳水化合物增多

(如葡萄糖和果糖)共同上调 APOC3, 诱导肝脏 ApoC3 表达升高, 其通过激活 TLR2/4-NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体通路, 促进 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子释放, 上调内皮细胞 VCAM-1 和 ICAM-1 表达, 加速动脉粥样硬化[24]。

4. 脂质在血管性痴呆中的作用

4.1. 脂质与 VaD 的关联

一项纳入 198, 448 名人员、中位随访长达 14.8 年的大规模队列研究系统阐明了血脂异常遗传易感性与血管性痴呆(VaD)风险呈显著因果关联: 高 LDL-C 多基因风险评分(PRS)使 VaD 风险增加 32% (HR: 1.32 (95% CI: 1.13~1.55)), 而高 HDL-C PRS 与 VaD 风险降低相关(HR = 0.78, 95% CI: 0.67~0.91)。这种关联是通过脑小血管病等脑血管病理途径致病。即使高 LDL-C 遗传风险者, 坚持体力活动仍可使 VaD 风险降低 33% (显示体力活跃者 VaD 风险 HR = 0.67 (95% CI: 0.61~0.75)) [25], 因此体力活动可显著抵消遗传风险: 提示规律运动是预防 VaD 的有效策略, 尤其适用于遗传高危人群。研究发现高甘油三酯血症是血管性痴呆(VaD)的独立危险因素, 中年期高水平的甘油三酯血症可预测 25 年后痴呆发病风险。这是通过促进动脉粥样硬化、脑白质病变及血脑屏障功能障碍所致。此外, 在代谢综合征不同分组研究中, 提示高 TG 与血管性痴呆(VaD)的发病风险显著相关, 其风险比为 HR = 2.27 (95% CI: 1.16~4.42)。因此早期生活方式及药物干预可能降低 VaD 风险[26]。

此外, 一项采用双向孟德尔随机化分析了 179 种脂质与血管性痴呆(VaD)的因果关系。研究发现甾醇酯(27:1/18:1, OR = 1.209)和特定磷脂酰胆碱(如 PC 16:1_18:0, OR = 1.253)可显著增加 VaD 风险, 而甘油三酯(TG 48:3, 49:2)和磷脂酰乙醇胺(16:0_20:4)则对 VaD 具有保护作用(OR < 0.9) [27]。这从遗传学角度揭示了痴呆症和脂质代谢的复杂关联, 提供了血脂分子层面与血管性痴呆作用的新视角。

4.2. 血脂代谢对脑损伤的机制

4.2.1. 脑动脉粥样硬化与缺血缺氧损伤

血脂异常导致胆固醇和甘油三酯等其他脂质在血管壁沉积, 触发脑动脉粥样硬化(MCAA), 这是 VaD 的主要致病机制。而动脉硬化可引起血管腔狭窄或闭塞, 导致脑供血不足, 继而发生脑组织缺血缺氧、坏死和梗死, 最终导致认知功能衰退[28]。此外, 氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)是连接血脂异常与神经炎症的关键介质。oxLDL 通过 LOX-1 受体作用于血管内皮细胞, 激活 NLRP3 炎症小体促进 IL-1 β 释放与细胞焦亡, 同时上调 ICAM1、VCAM1 等黏附分子, 驱动单核细胞黏附、浸润并分化为巨噬细胞, 释放炎症因子, 加剧动脉粥样硬化性炎症反应[29]。

4.2.2. 脑白质脱髓鞘与结构损伤

脑白质富含脂质(髓鞘干重中脂质占 70%~85%), 对血脂波动极为敏感。血脂异常导致神经酰胺(Cer)和磷脂酰胆碱(PC)水平下降, 这与脑白质病变及髓鞘丢失相关。此外研究发现 VaD 患者血浆中含高度不饱和脂肪酸链的 PC 水平显著降低, 这提示髓鞘脂质代谢紊乱是 VaD 的重要病理机制[30]。

4.2.3. 血脑屏障(BBB)破坏与神经毒性

当脂质代谢紊乱时, 积累了具有细胞毒性的脂质(包括游离胆固醇、胆固醇酯和游离脂肪酸等)。而毒性脂质水平升高可导致内皮功能障碍, 进一步增加 IL-1 等炎症介质水平, 损伤血脑屏障。BBB 破坏使脑实质暴露于神经毒性血液蛋白(如凝血酶、纤维蛋白原、血红蛋白), 导致神经元活动异常, 从而加速 VaD 进展[28]。

4.2.4. 肥胖状态与炎症

肥胖状态下, 肥大脂肪细胞招募并激活 M1 巨噬细胞(占脂肪细胞 40%), 通过 JNK 或 NF- κ B 通路磷酸化胰岛素受体底物-1 (IRS-1), 直接抑制胰岛素信号。脂肪组织释放的 TNF- α 、IL-6 及游离脂肪酸(FFA)可以扩散至肝脏和骨骼肌并诱导胰岛素抵抗。其中饱和脂肪酸(SFA)通过激活 TLR4 或炎症小体促进炎症, 而多不饱和脂肪酸(PUFA)可以通过上调 IL-10 发挥抗炎作用, 形成局部与全身代谢紊乱的恶性循环[31]。

5. 肠道菌群对于炎症与血脂的影响

5.1. 肠道菌群与炎症

肠道菌群失调可引起产短链脂肪酸菌属如普雷沃菌科和双歧杆菌属减少、氧化三甲胺(TMAO)升高。TMAO 通过激活 NLRP3 炎症小体促进 IL-1 β 、IL-18 释放; 损伤相关分子模式(DAMPs)经 TLR4 诱导小胶质细胞 M1 极化并激活 NF- κ B, 促进 TNF- α 、IL-6 等释放。这些因子通过增加血脑屏障通透性, 导致免疫细胞浸润和神经毒性物质入脑, 加剧神经炎症及认知衰退[32]。

5.2. 肠道菌群与血脂代谢

此外: 肠道菌群代谢后的磷脂酰胆碱和左旋肉碱生成三甲胺, 经肝脏氧化的 TMAO 可以通过抑制胆固醇逆向转运、改变胆汁酸池组成, 上调巨噬细胞清道夫受体(CD36/SR-A1)促进泡沫细胞形成, 这可以加速动脉粥样硬化斑块进展[33]。间接影响血管性痴呆的发生。

6. 内源性抗炎和神经保护

最新研究显示, 边界相关巨噬细胞(BAMs)通过多种机制发挥内源性抗炎和神经保护作用: 1) 通过 CD36、CD163 等清道夫受体清除 A β , 减轻淀粉样血管病; 2) 分泌中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)调节星形胶质细胞内质网应激, 促进淋巴系统清除代谢废物; 3) 维持血脑屏障完整性, 减少血管渗漏; 4) 通过 SphK1/S1P/S1PR1 通路保护脑血管内皮; 5) 特定 MHC-II + 亚群在老年卒中中抑制过度炎症反应, 防止白细胞浸润[34]。这些保护性机制在血管性认知障碍早期发挥关键作用。

7. 临床应用与转化

载脂蛋白 C3 (ApoC3)是连接脂肪代谢与炎症的关键因子。目前研究出针对 ApoC3 的靶向药物: 1、Plozasiran、Olezarsen、Volanesorsen 均可显著降低甘油三酯和 ApoC3 水平; 2、生活方式干预: 富含单不饱和脂肪酸(如橄榄油)或 Omega-3 脂肪酸(如鱼油)的饮食可降低 ApoC3; 3、传统药物: 他汀、贝特类和 Omega-3 补充剂也可适度降低 ApoC3 水平[24]。此外, 肥胖状态下, 多不饱和脂肪酸(PUFA)可以通过上调 IL-10 发挥抗炎作用, 形成局部与全身代谢紊乱的恶性循环。针对肥胖相关慢性炎症, 治疗策略包括: 药物干预以 GLP-1/GIP 受体激动剂如司美格鲁肽, 司美格鲁肽可以降低高敏感 CRP (hs-CRP)和 IL-6 水平; 营养策略采用地中海饮食能减少促炎细胞因子, 包括 TNF- α 、IL-6 和 CRP 并改善肠道菌群; 生活方式调整强调规律运动(运动降低促炎细胞因子如 IL-6 和 TNF- α 的水平, 同时增加 IL-10 等抗炎介质)、充足睡眠(7~9 小时)、压力管理及戒烟[31]。这些方式可以多维度协同抑制全身炎症, 改善代谢健康。

8. 总结

血管性痴呆(VaD)是我国老龄化社会面临的重大健康挑战, 其发病机制涉及脑血管损伤与神经炎症的复杂交互。本综述阐明, 神经炎症与脂代谢紊乱是 VaD 发病的两大核心驱动因素: 不同的炎症因子可以导致神经毒性损伤和血脑屏障破坏, 脂代谢紊乱可以通过加速脑血管病变和白质变性促进认知衰退, 此

外血脂异常与炎症存在相互联系, 共同导致疾病发生。因此早期生活方式干预(规律运动、地中海饮食)及靶向药物(GLP-1 受体激动剂、ApoC3 抑制剂)为 VaD 的防治提供了新的策略和潜在靶点。

参考文献

- [1] Chen, H.M., Shen, K., Ji, L., McGrath, C. and Chen, H. (2025) Patterns and Trends in the Burden of Alzheimer's Disease and Related Dementias in China (1990-2021) and Predictions to 2040. *Journal of Alzheimer's Disease*, **105**, 882-892. <https://doi.org/10.1177/13872877251333108>
- [2] Bai, X. and Zhang, M. (2021) Traditional Chinese Medicine Intervenes in Vascular Dementia: Traditional Medicine Brings New Expectations. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 689625. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.689625>
- [3] Román, G.C. (2003) Vascular Dementia: Distinguishing Characteristics, Treatment, and Prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*, **51**, S296-S304. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.5155.x>
- [4] Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D., et al. (2020) Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Public Health*, **5**, e661-e671. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30185-7)
- [5] Jia, L., Quan, M., Fu, Y., Zhao, T., Li, Y., Wei, C., et al. (2020) Dementia in China: Epidemiology, Clinical Management, and Research Advances. *The Lancet Neurology*, **19**, 81-92. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30290-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30290-x)
- [6] Yuan, J., Zhang, Z., Wen, H., Hong, X., Hong, Z., Qu, Q., et al. (2015) Incidence of Dementia and Subtypes: A Cohort Study in Four Regions in China. *Alzheimer's & Dementia*, **12**, 262-271. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.011>
- [7] Wang, Y., Li, S., Zhou, Q., Wang, Y. and Shi, J. (2022) Vascular Dementia Has the Highest Hospitalisation Rate in China: A Nationwide Hospital Information System Study. *Stroke and Vascular Neurology*, **8**, 59-68. <https://doi.org/10.1136/svn-2022-001637>
- [8] Ramos-Estebanez, C., Moral-Arce, I., Rojo, F., Gonzalez-Macias, J. and Hernandez, J.L. (2012) Vascular Cognitive Impairment and Dementia Expenditures: 7-Year Inpatient Cost Description in Community Dwellers. *Postgraduate Medicine*, **124**, 91-100. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.09.2597>
- [9] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 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.
- [10] Román, G.C. (2002) Vascular Dementia Revisited: Diagnosis, Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *Medical Clinics of North America*, **86**, 477-499. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(02\)00008-1](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(02)00008-1)
- [11] Yang, H. (2025) Vascular Dementia: From Pathophysiology to Therapeutic Frontiers. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 6611. <https://doi.org/10.3390/jcm14186611>
- [12] Zhang, Y., Zhang, J., Zhao, Y., Zhang, Y., Liu, L., Xu, X., et al. (2023) ChemR23 Activation Attenuates Cognitive Impairment in Chronic Cerebral Hypoperfusion by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Induced Neuronal Pyroptosis. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 721. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06237-6>
- [13] Yang, Y., Rao, T., Wei, S., Cheng, J., Zhan, Y., Lin, T., et al. (2024) Role of Inflammatory Cytokines and the Gut Microbiome in Vascular Dementia: Insights from Mendelian Randomization Analysis. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article 1398618. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1398618>
- [14] 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>
- [15] 孙婧妍, 吴臣, 于国强, 等. 血管性痴呆相关生物标志物的应用价值及针刺干预方案研究进展[J]. 中华全科医学, 2023, 21(8): 1379-1382, 1387.
- [16] Xia, Y., Xu, Z., Zhang, Y., Jiang, D., Zhu, Y., Liang, X., et al. (2024) Circulating Cytokines and Vascular Dementia: A Bi-Directional Mendelian Randomization Study. *Experimental Gerontology*, **189**, Article ID: 112394. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112394>
- [17] Li, Q., Ding, D., Wang, X., Sun, Y. and Wu, J. (2021) Lipoxin A4 Regulates Microglial M1/M2 Polarization after Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via the Notch Signaling Pathway. *Experimental Neurology*, **339**, Article ID: 113645. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113645>
- [18] Qiu, Y., Cheng, L., Xiong, Y., Liu, Z., Shen, C., Wang, L., et al. (2025) Advances in the Study of Necroptosis in Vascular Dementia: Focus on Blood-Brain Barrier and Neuroinflammation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **31**, e70224. <https://doi.org/10.1111/cns.70224>
- [19] Yang, Y., Zhao, X., Zhu, Z. and Zhang, L. (2022) Vascular Dementia: A Microglia's Perspective. *Ageing Research Reviews*, **81**, Article ID: 101734. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101734>

- [20] Rajeev, V., Fann, D.Y., Dinh, Q.N., Kim, H.A., De Silva, T.M., Lai, M.K.P., *et al.* (2022) Pathophysiology of Blood Brain Barrier Dysfunction during Chronic Cerebral Hypoperfusion in Vascular Cognitive Impairment. *Theranostics*, **12**, 1639-1658. <https://doi.org/10.7150/thno.68304>
- [21] Zhang, B., Lian, W., Zhao, J., Wang, Z., Liu, A. and Du, G. (2021) DL0410 Alleviates Memory Impairment in D-galactose-Induced Aging Rats by Suppressing Neuroinflammation via the TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 6521146. <https://doi.org/10.1155/2021/6521146>
- [22] Yang, K., Zeng, L., Ge, A., Yi, Y., Wang, S. and Ge, J. (2021) Exploring the Oxidative Stress Mechanism of Buyang Huanwu Decoction in Intervention of Vascular Dementia Based on Systems Biology Strategy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 8879060. <https://doi.org/10.1155/2021/8879060>
- [23] Moissl-Blancke, A.P., Delgado, G.E., Krämer, B.K., Siekmeier, R., Duerschmied, D., März, W., *et al.* (2025) Serum Amyloid a (SAA) and Its Interaction with High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C): A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 241. <https://doi.org/10.3390/ijms27010241>
- [24] Pan, B., Chen, C., Chen, F. and Shen, M. (2024) Multifaceted Role of Apolipoprotein C3 in Cardiovascular Disease Risk and Metabolic Disorder in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12759. <https://doi.org/10.3390/ijms252312759>
- [25] Liang, Y., Xie, S., Sheng, D., Ding, L., Yang, T. and Jia, J. (2026) Association of Genetic Predisposition to Dyslipidemia and Physical Activity with Incident Dementia. *Alzheimer's & Dementia*, **22**, e71079. <https://doi.org/10.1002/alz.71079>
- [26] Dimache, A.M., Şalaru, D.L., Sascău, R. and Stătescu, C. (2021) The Role of High Triglycerides Level in Predicting Cognitive Impairment: A Review of Current Evidence. *Nutrients*, **13**, Article 2118. <https://doi.org/10.3390/nu13062118>
- [27] Su, B., He, Z., Mao, L. and Huang, X. (2025) The Causal Role of Lipids in Dementia: A Mendelian Randomization Study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, **9**.
- [28] Xu, M., Wang, L., Meng, Y., Kang, G., Jiang, Q., Yan, T., *et al.* (2025) The Role of Lipid Metabolism in Cognitive Impairment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **83**, 1-13. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1792097>
- [29] Jiang, H., Zhou, Y., Nabavi, S.M., Sahebkar, A., Little, P.J., Xu, S., *et al.* (2022) Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 925923. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923>
- [30] Qin, Q., Yin, Y., Xing, Y., Wang, X., Wang, Y., Wang, F., *et al.* (2021) Lipid Metabolism in the Development and Progression of Vascular Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 709134. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.709134>
- [31] Gkrinia, E.M.M. and Belančić, A. (2025) The Mechanisms of Chronic Inflammation in Obesity and Potential Therapeutic Strategies: A Narrative Review. *Current Issues in Molecular Biology*, **47**, Article 357. <https://doi.org/10.3390/cimb47050357>
- [32] Olejnik, P. and Golenia, A. (2024) Vascular Cognitive Impairment—The Molecular Basis and Potential Influence of the Gut Microbiota on the Pathological Process. *Cells*, **13**, Article 1962. <https://doi.org/10.3390/cells13231962>
- [33] Tang, W.H.W. and Hazen, S.L. (2014) The Contributory Role of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 4204-4211. <https://doi.org/10.1172/jci72331>
- [34] Li, T., Zhang, J., Song, H., Zhang, R., Fan, F., Huang, Z., *et al.* (2025) Border-Associated Macrophages: An Emerging Perspective from Physiological Basis and Multi-Disease Roles to the Mechanism of Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of Neuroinflammation*, **22**, Article No. 302. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03631-z>