

脑小血管病与残余胆固醇的关系研究进展

杨育飞

延安大学延安医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

摘要

近年来, 围绕脑小血管病危险因素及发病机制的临床和实验研究发现, 仅仅控制低密度脂蛋白这一危险因素后仍有脑小血管病发生与进展的风险, 近年来关于残余胆固醇的研究发现其是心血管疾病的剩余危险因素, 且残余胆固醇也与急性缺血性脑卒中的发生与发展有一定关系, 但国内对残余胆固醇与脑小血管病关系的研究相对匮乏。本综述旨在系统性地梳理和整合当前关于RC与CSVD关系的研究进展。本文首先详细阐述CSVD的传统及新兴危险因素, 明确RC在其中的潜在定位。其次解析RC的生物学定义、介导动脉粥样硬化的病理生理机制。在此基础上, 本综述的核心部分将重点分析RC在CSVD病理生理学中的多重作用, 包括血管内皮功能障碍、血脑屏障破坏、神经炎症与氧化应激等等核心病理环节中的调控机制。并探讨RC水平与CSVD不同影像学亚型的关联性, 并结合临床研究证据进行综合评述。最后, 本文讨论RC作为CSVD防治新靶点的潜在价值、面临的挑战及未来的研究方向, 以期揭示CSVD的发病机制、开发新型干预策略提供科学依据与理论参考。

关键词

脑小血管病, 残余胆固醇, 脑小血管病亚型, 危险因素

Research Progress on the Relationship between Cerebral Small Vessel Disease and Remnant Cholesterol

Yufei Yang

Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

Abstract

In recent years, clinical and experimental studies on the risk factors and pathogenesis of cerebral

文章引用: 杨育飞. 脑小血管病与残余胆固醇的关系研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2984-2992.

DOI: 10.12677/acm.2026.1652112

small vessel disease (CSVD) have found that there is still a risk of the occurrence and progression of CSVD even after only controlling low-density lipoprotein, a single risk factor. Recent studies on remnant cholesterol (RC) have identified it as a remnant risk factor for cardiovascular diseases, and RC is also associated with the occurrence and development of acute ischemic stroke. However, domestic research on the relationship between RC and CSVD is relatively scarce. This review aims to systematically sort out and integrate the current research progress on the relationship between RC and CSVD. First, this article elaborates in detail on the traditional and emerging risk factors of CSVD, and clarifies the potential position of RC among them. Second, it deeply analyzes the definition and pathophysiological mechanisms of atherogenesis of RC. On this basis, the core part of this review will focus on analyzing the multiple roles of RC in the pathophysiology of CSVD, including key links such as vascular endothelial dysfunction, blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress. It also explores the correlation between RC levels and different imaging subtypes of CSVD, and conducts a comprehensive review combined with clinical research evidence. Finally, this article discusses the potential value, challenges, and future research directions of RC as a new target for the prevention and treatment of CSVD, providing a scientific basis and theoretical reference for revealing the pathogenesis of CSVD and developing new intervention strategies.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Remnant Cholesterol, Cerebral Small Vessel Disease Subtypes, Risk Factors

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(CSVD)是一组影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉的临床影像病理综合征,其影像学表现主要包括新发皮质下小梗死、腔隙性脑梗死、血管源性脑白质高信号(WMHs)、血管周围间隙扩大(EPVS)、脑微出血(CMBs)和脑萎缩[1]。其病变累及的范围虽小,却可引发一系列严重的临床后果,包括约25%的缺血性卒中、绝大多数的自发性脑出血以及超过50%的血管性认知障碍和痴呆[2]。随着全球人口老龄化进程的加速,CSVD的患病率和发病率持续攀升[3],给社会和家庭带来了沉重的疾病负担。其临床表现多样且隐匿,从无症状的影像学异常到认知功能下降、步态障碍、情感障碍乃至最终的血管性痴呆,疾病谱系广泛[4]。目前的临床干预主要聚焦于对高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等传统血管危险因素的控制[1],但传统血脂指标之外的残余胆固醇(RC)在CSVD病理生理学中的作用,正成为一个充满潜力的新兴研究方向,值得学术界给予高度关注和深入探究。

2. 脑小血管病的危险因素

2.1. 传统危险因素

传统血管危险因素是导致CSVD发生和发展的最主要原因,其中以年龄、高血压、糖尿病和高血脂(特别是高胆固醇血症)的研究最为深入和明确。年龄是脑小血管病最明确且一致的不可干预因素,脑小血管病发病率随年龄增加而升高,且影像学病变的严重程度也与年龄呈正相关[5]。长期未得到有效控制的高血压可诱发小动脉平滑肌细胞增生、玻璃样变和纤维性坏死,导致血管壁增厚、管腔狭窄,进而导致慢性脑组织低灌注和缺血性损伤[6]。多项研究证实,高血压与CSVD的总负荷密切相关,是腔隙性脑梗死和

脑白质高信号发生的关键驱动因素[7]。糖尿病同样是 CSVD 的重要独立危险因素。高血糖状态可通过多种途径损伤脑血管,包括促进糖基化终末产物(AGEs)的形成,导致血管基底膜增厚和内皮细胞功能障碍[8];同时,糖尿病常伴随的脂质代谢紊乱和血液流变学改变,也会加剧微血管的损伤和血栓形成的风险[9]。研究显示,糖化血红蛋白(HbA1c)水平是 CSVD 影像总负荷的独立危险因素,严格的血糖控制对于延缓 CSVD 相关认知功能下降具有重要意义[10]。血脂异常,特别是高水平的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG),在 CSVD 的病理进程中扮演着复杂而重要的角色。一项研究显示,小而低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)是 CSVD 患者脑卒中高风险负荷的独立危险因素,提示了特定脂质亚组分在 CSVD 中的关键作用[10]。此外,其他传统风险因素如吸烟,也被证实与 CSVD 的总负荷和影像学特征密切相关,吸烟可能通过引起血管内皮损伤、促进炎症反应和增加血液黏度等多种途径,加剧小血管病变[11]。

2.2. 遗传及基因因素

除了传统血管危险因素,遗传背景在 CSVD 的发生中也扮演着不可或缺的角色。APOE ϵ 4 等位基因是阿尔茨海默病(AD)最强的遗传风险因素,但其对 CSVD 的影响尚不完全清楚。考虑到 CSVD 与 AD 在临床和病理上存在诸多相似性(如认知障碍、白质损伤),有研究探讨了 APOE ϵ 4 基因剂量对 CSVD 患者认知功能和脂质代谢的影响。研究发现,在 CSVD 患者中, APOE ϵ 4 等位基因的数量与蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态量表(MMSE)评分呈显著负相关,并与认知障碍和脑白质高信号(WMH)的严重程度呈剂量依赖性正相关,而这种关联独立于传统的血管风险因素[12]。这一发现揭示了遗传背景、脂质代谢异常与 CSVD 认知结局之间复杂的相互作用网络。除了 APOE,其他与脂质代谢和血管结构相关的基因也成为研究焦点。例如,一项基于孟德尔随机化的研究系统探讨了血脂指标的遗传决定因素与 CSVD 表型的关系,发现遗传倾向于更高水平的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与较低的小血管卒中风险和更小的 WMH 体积相关,并且这种关联在调整了 LDL-C 和甘油三酯水平后依然稳定[13]。这些遗传学证据不仅为 CSVD 的病因学提供了新的视角,也提示了靶向特定脂质代谢通路或脂蛋白亚组分型可能成为未来治疗 CSVD 的新方向。

2.3. 其他风险指标

一些新兴的生物标志物和风险指标也在 CSVD 的发病机制中显示出重要作用,反映了疾病更为复杂的病理生理过程。同型半胱氨酸(Hcy)水平升高,是 CSVD 和血管性认知障碍的独立危险因素[14]。高 Hcy 血症可通过引起内皮细胞损伤、促进血栓形成、增强氧化应激和神经毒性等多种途径,损伤脑小血管,其与颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)和认知功能下降密切相关[15]。炎症反应被证实是贯穿 CSVD 发生发展全过程的关键环节。系统性低度炎症状态可促进血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化的发展[16]。一项研究显示,深部白质 Fazekas 评分、脑叶脑微出血(CMB)、血脑屏障(BBB)损害、NIHSS 评分以及脑脊液白蛋白/血清白蛋白(CAlb/SAlb)比值升高均是 CSVD 患者发生抑郁的危险因素,而这些因素的背后往往潜藏着炎症和免疫反应的激活[17]。血脑屏障(BBB)的破坏被认为是 CSVD 从亚临床病理状态进展为有临床症状的关键一步。BBB 的通透性增加,可使血液中的有害物质与炎性细胞进入脑实质,进而诱发神经炎症与神经元损伤[18]。多项研究利用影像学 and 脑脊液生物标志物证实, BBB 破坏与 CSVD 的多种影像学特征(如 WMH、腔隙性梗死)和临床表现(如认知障碍、抑郁)密切相关[19]。

3. 残余胆固醇研究进展

3.1. 定义与计算方法

残余胆固醇(RC),又称残余脂蛋白胆固醇,在生物化学上被定义为总胆固醇(TC)中减去了高密度脂蛋

白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)之外的剩余部分,从脂蛋白颗粒的角度来看,RC 主要涵盖了空腹状态下循环于血液中的极低密度脂蛋白(VLDL)残粒和中间密度脂蛋白(IDL)中的胆固醇。在非空腹(餐后)状态下,RC 的构成还会额外包括大量来源于食物的乳糜微粒(Chylomicrons)及其残粒中的胆固醇[20]。因此,RC 实际上是一组异质性的、富含甘油三酯的脂蛋白颗粒(TRLs)所携带的胆固醇总和。RC 目前没有一致的测量方法,临床上最广泛应用的是计算方法,在空腹状态下,CM 可忽略不计,因此 $RC = TC - HDL - LDL$ 。在大多数临床实验室中,LDL-C 本身并非直接测定,而是通过 Friedewald 公式计算得出,这种估算方法存在显著的局限性。该公式成立的前提是血清 TG 水平必须低于 4.52 mmol/L(即 400 mg/dL),因为高 TG 血症时,VLDL 颗粒中胆固醇含量相对增加,IDL 转化为 LDL 的过程受阻[21] [22]。一项研究通过对计算法和核磁共振测量法的结果发现,根据标准脂质谱计算的 RC)与 NMR 测得的 RC 不同,根据不同的 TG 水平,RC 可能高估或低估实际 RC 水平[23]。为了克服计算法在高 TG 等特殊情况下的不准确性,并实现对 RC 的精准定量,研究人员开发了多种直接测量技术,如超速离心法、免疫分离法、直接均相测定法、核磁共振波谱法[24]等,但由于检测成本较高、操作流程复杂,目前尚未在临床常规检测中广泛推广。

3.2. 在动脉粥样硬化中的病理生理作用

残余胆固醇在动脉粥样硬化的发生发展中扮演着关键的启动和促进作用。RC 相较于 LDL,具有更强的致动脉粥样硬化性,研究显示 RC 的致动脉粥样硬化性约是 LDL 的 4 倍[25]。RC 能够更轻易地穿过受损的血管内皮细胞,并滞留在内皮下空间,滞留的残粒容易受到局部氧化和酶解修饰,形成氧化型或酶解型脂蛋白,这些修饰后的颗粒具有更强的生物学活性[26]。RC 也可以不经过氧化修饰直接被巨噬细胞表面的清道夫受体识别并吞噬,进而形成泡沫细胞[27]。它们分泌大量的促炎细胞因子(如 TNF- α , IL-1 β , IL-6)、趋化因子(如 MCP-1)和基质金属蛋白酶(MMPs),进一步招募更多的单核细胞和淋巴细胞进入病变区域,并降解细胞外基质,导致斑块不稳定[28]。RC 及其水解产物(如游离脂肪酸、溶血磷脂酰胆碱)对内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞均具有直接的细胞毒性,可诱导细胞凋亡和坏死。凋亡的泡沫细胞释放其内容物,形成了斑块中央的坏死核心,这是晚期不稳定斑块的一个关键特征[29]。综上,RC 通过促进脂质沉积、激发炎症反应、损害血管功能等多重病理生理途径,在动脉粥样硬化的发生发展中发挥着不可或缺的致病作用。

4. 残余胆固醇在脑小血管病病理生理学中的潜在作用

4.1. 血管内皮功能障碍

血管内皮功能障碍被认为是 CSVD 病理过程的始动环节和核心环节[30]。RC 所代表的富含甘油三酯的脂蛋白颗粒(TRLs)能够直接损伤血管内皮细胞[31]。在内皮下,TRLs 会激活内皮细胞的模式识别受体,触发下游的炎症信号通路,导致活性氧(ROS)的大量产生,过量的 ROS 会消耗血管内皮中关键的血管保护分子一氧化氮(NO),而 NO 是维持血管舒张、抑制血小板聚集和抗炎的核心介质,其生物利用度的降低直接导致了血管舒张功能的障碍[32]。RC 能够诱导内皮细胞表达一系列促炎和促凝血分子。研究表明,RC 可以上调内皮细胞表面血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)和 E-选择素等粘附分子的表达[33],这使得循环血液中的单核细胞等炎性细胞更容易粘附于血管壁,并穿越内皮屏障进入血管壁。在脑小血管,这种由 RC 介导的炎症反应会加剧血管壁的损伤,促进小动脉的玻璃样变和纤维化,从而削弱血管的自动调节能力。

4.2. 神经炎症与氧化应激

神经炎症和氧化应激是脑小血管病(CSVD)病理生理学中两个紧密相连、相互促进的核心环节,而残

余胆固醇(RC)作为强效的促炎和促氧化因素,在其中扮演着关键的驱动角色。RC颗粒被巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞的模式识别受体(如 Toll 样受体 2/4)识别所形成的泡沫细胞导致了大量促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β)和趋化因子的产生和释放[34]。这些炎症介质一方面会直接损伤血管内皮细胞,促进动脉粥样硬化形成;另一方面,它们能够穿过受损的血脑屏障(BBB),或通过迷走神经等方式进入中枢神经系统(CNS),激活小胶质细胞与星形胶质细胞,引发中枢神经炎症[35]。RC 代谢过程中的一个固有特性就是容易引起氧化应激。RC 颗粒,特别是其氧化修饰产物,能够作为有效的催化剂,诱导细胞内活性氧(ROS)的大量产生[36]。ROS 的过量产生细胞自身的抗氧化防御系统(如超氧化物歧化酶 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px)来不及清除过量产生的 ROS,进而引发了脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤[37]。在 CSVD 的背景下,脑组织本身由于慢性缺血缺氧就存在氧化应激的基础,而 RC 极大地加剧了氧化损伤的严重程度。脂质过氧化产物(如 MDA)会进一步破坏细胞膜和线粒体膜,加剧细胞能量代谢障碍和凋亡进程。一项关于 CSVD 动物模型的研究发现,随着病程的进展,模型动物血清中的 MDA 水平显著升高,而抗氧化酶(SOD、GSH-Px)活性则显著下降,这证实了氧化应激在 CSVD 中的核心作用[38]。

4.3. 血脑屏障破坏

血脑屏障(BBB)是一个动态的、选择性的屏障系统,对于维持中枢神经系统的内环境稳态至关重要。RC 可以通过加剧全身性炎症反应来间接损害 BBB 的完整性。如前所述,RC 颗粒具有强烈的致炎特性,能够刺激机体产生多种促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)。这些细胞因子进入血液循环后,能够作用于脑微血管内皮细胞,上调细胞间粘附分子(ICAM-1)的表达,促进外周血中的炎性细胞(如中性粒细胞、单核细胞)粘附于血管壁并穿越 BBB [33],这一过程本身就是对 BBB 完整性的破坏。氧化应激也会损伤血脑屏障,多种激酶(如 PKC, RhoA/ROCK)在炎症和氧化应激条件下被激活,它们可以磷酸化 TJ 蛋白和相关的支架蛋白(如 ZO-1),导致其构象改变,并从细胞连接处解离,迁移到细胞质中,最终被泛素化降解[39]。研究发现,胆固醇耗竭本身就会显著影响 Claudin-5 和 Occludin 在细胞膜上的连续性,并促进其降解,这反向证明了胆固醇稳态对于维持 TJ 蛋白稳定性至关重要[40]。因此,RC 通过诱发氧化应激、消耗 NO、激发炎症反应和破坏屏障功能等多重机制,在脑小血管病理机制中发挥关键作用。

综上所述,RC 从血管外周、脑微血管到脑实质逐级触发损伤,各环节相互放大、形成不可逆恶性循环,共同驱动 CSVD 发生与进展。在启动环节,RC 侵入并损伤脑微血管内皮,诱导粘附分子上调、NO 耗竭,触发内皮功能障碍。在放大环节,内皮损伤后,RC 与炎症因子共同激活外周与中枢免疫细胞,释放大量促炎介质,引发系统性炎症-神经炎症级联反应;同时 RC 诱导 ROS 过量生成,打破氧化-抗氧化平衡,形成氧化应激,与炎症相互促进。在终末环节,炎症与氧化应激共同破坏血脑屏障紧密连接蛋白,导致 BBB 通透性增加,血液毒性物质、炎性细胞侵入脑实质,加剧白质损伤、神经元凋亡与脑萎缩。最后形成恶性循环, BBB 破坏进一步加重内皮损伤与炎症浸润,RC 持续沉积形成脂质核心,加速小动脉玻璃样变、管腔狭窄与低灌注,最终表现为腔隙性梗死、WMH、CMBs 等 CSVD 典型影像学表型。

5. 残余胆固醇与脑小血管病各亚型的关系

腔隙性脑梗死(Lacunae)和脑白质高信号(WMH)是 CSVD 两种最常见也是研究最广泛的影像学亚型,它们共同构成了 CSVD 所致的缺血性脑损伤谱系。现有证据表明,高水平的残余胆固醇(RC)与这两种病变的发生和严重程度密切相关。一项针对急性缺血性卒中(AIS)患者的研究发现,RC 水平是 AIS 发病的独立危险因素,其预测价值优于传统的血脂指标[41]。考虑到 AIS 的病因分型中,由小动脉闭塞(SAAO)引起的约占 15%~20%,而 SAAO 正是腔隙性脑梗死的最主要病因,因此可以合理推断,高 RC 水平通过

促进小动脉粥样硬化和血栓形成,使腔隙性脑梗死的发生风险升高。WMH 是 CSVD 对认知功能影响最主要的影像学标志。多项研究探讨了血脂参数与 WMH 负荷的关系,但结论存在一定的矛盾。一项研究显示,WMH 的体积与 LDL-C 水平呈负相关,即在调整了年龄、性别等因素后,较高的 LDL-C 水平反而与较低的 WMH 体积相关[42]。然而,该研究的作者也指出造成这一结果的原因:严重 WMH、晚期 CSVD 患者常存在慢性脑缺血、食欲下降、营养不良、全身消耗状态,肝脏合成胆固醇能力下降,使 LDL-C 被动降低;且本研究人群以中重度 WMH、老年、病程长为主;研究采用 Fazekas 评分,对早期轻度病变不敏感;未校正营养状态、体重指数、肝功能、慢性炎症等混杂因素。与此相对,另一项更大规模的研究则得出了不同的结论。一项回顾性横断面研究分析了 219 例 CSVD 患者,采用多因素 Logistic 回归分析发现,包括 RC 在内的多种新型脂质指数(如 LDL-C/HDL-C 比值、TG/HDL-C 比值等)均与中重度 WMH 显著相关[43]。这些看似矛盾的发现,恰恰凸显了 CSVD 病理机制的复杂性以及 RC 在这一复杂网络中所扮演角色的多重性。一种可能的解释是,RC、LDL-C 以及其他脂质参数在 CSVD 不同阶段、不同病理环节中发挥着不同甚至相反的作用。例如,在疾病早期,RC 可能通过促进炎症和内皮功能障碍,在 WMH 的形成中扮演更重要的角色;而在疾病晚期,严重的组织损伤和全身性消耗可能成为影响血脂水平的主导因素。因此,尽管现有证据尚不完全一致,但越来越多的研究开始指向 RC 及相关的血脂指标紊乱在 WMH 发生发展中的重要作用,值得未来通过前瞻性、纵向的研究设计,来更清晰地揭示它们之间的时间序列关系和因果联系。脑微出血(Cerebral Microbleeds, CMBs)是 CSVD 的另一重要影像学标志。目前,关于残余胆固醇(RC)与 CMBs 之间关系的研究还相对较少,有研究指出 ApoB/ApoA-1、HDL 是 CMBs 的独立危险因素[44]。未来需要更多的研究分析 RC 与脑微出血的潜在关系。

6. 研究证据与展望

6.1. 现有临床研究证据的评述

目前,直接探讨 RC 与 CSVD 关系的临床研究虽然不多,但一些回顾性和横断面研究为我们提供了初步的、但并非结论性的证据。例如,有一项回顾性研究分析了近五年内收治的 500 例 CSVD 患者与 300 名健康对照者的资料,结果发现 CSVD 患者组的 RC 水平显著高于健康对照组。进一步的相关性分析表明,RC 水平与 CSVD 的发病风险呈正相关,即 RC 水平越高,CSVD 的发病风险越大[45]。该研究的结论支持了 RC 在 CSVD 发病中的潜在致病作用。另一项类似的回顾性分析也发现,RC 值可作为评估脑小血管病总负荷的生物学标志,并且对中重度脑小血管病事件的发生有较好的预测价值[46]。然而,这些研究也存在明显的局限性。首先,它们多为横断面或回顾性设计,这种设计本身无法确定 RC 升高与 CSVD 发生之间的时间先后关系,因此无法证明因果关系,只能说明两者相关。其次,这些研究可能存在难以完全控制的混杂偏倚,例如,CSVD 患者可能因为疾病本身导致活动量减少、体重增加,这些因素本身也会影响血脂水平。更为关键的是,正如前文所述,RC 的测量方法本身就是一个巨大的挑战。多数研究采用的是基于 Friedewald 公式的估算值,这种方法在 TG 水平较高或存在其他代谢异常时准确性欠佳,可能影响研究结果的真实性和可靠性。因此,尽管现有的一些小规模临床研究提示了 RC 与 CSVD 之间的正向关联,但其证据强度尚显不足,需要更大规模、设计更严谨(如前瞻性队列研究)和采用更准确 RC 检测方法的研究来加以验证。

6.2. 未来研究方向与挑战

要彻底阐明残余胆固醇(RC)在脑小血管病(CSVD)中的角色,并最终将其应用于临床实践,未来需要在以下几个方向上进行重点突破,同时应对诸多挑战。首先,研究设计的优化是当务之急。未来的研究应从横断面和回顾性研究转向大规模、长周期的前瞻性队列研究。通过在基线时精确测量 RC 水平,并

长期随访参与者 CSVD 的发生、发展和影像学变化,可以更清晰地揭示 RC 与 CSVD 之间的时间序列关系和剂量-反应关系。其次,RC 检测方法的标准化是研究可重复性和临床应用推广的关键。目前广泛使用的 Friedewald 公式估算法存在诸多局限,开发并普及准确、稳定、高性价比的直接检测 RC 的方法,是推动该领域发展的技术瓶颈。第三,多维度、多组学研究是深入理解其机制的必由之路。未来的研究不应局限于单一的 RC 指标,而应将其与基因组学、蛋白质组学、代谢组学以及先进的神经影像学(如高分辨率 MRI、PET)等技术相结合。例如,通过 MR-PET 成像技术,我们可以直观地观察到 RC 水平与脑内 A β 沉积、神经炎症和微血管功能之间的动态关系。通过中介分析,可以探究 RC 是通过哪些生物学通路(如炎症、氧化应激、BBB 破坏)来影响 CSVD 的。第四,干预性研究是验证 RC 病因作用的“金标准”。设计并开展随机对照试验(RCTs),将 RC 水平作为主要疗效指标之一,观察降 RC 治疗(无论是通过生活方式干预还是新型药物)是否能延缓 CSVD 的影像学进展和认知功能的下降。这类研究的设计需要非常严谨,但其所提供的因果证据将是无可替代的。最后,挑战与机遇并存。CSVD 的异质性、病程的长期隐匿性以及 RC 与 LDL-C 等传统风险因素之间复杂的相互作用,都为研究带来了巨大的挑战。然而,正如 RC 在心血管疾病领域所展现的巨大潜力一样,如果其在 CSVD 中的致病作用被证实,将不仅为揭示 CSVD 的“残余风险”提供全新的视角,更有可能催生一类全新的、靶向 RC 的 CSVD 防治策略,这对于应对日益严峻的全球人口老龄化和脑血管病负担具有重要的科学价值和深远的社会意义。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南 2020 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 807-818.
- [2] 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.
- [3] Ren, B., Tan, L., Song, Y., et al. (2022) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors, Pathological Mechanism and Treatment. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 843953.
- [4] Zhang, W., Liu, H., Zhang, Y.L. and Wang, M.X. (2021) Research Advances in Risk Factors of Cognitive Disorder Caused by Cerebral Small Vessel Disease. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, **42**, 235-238.
- [5] Hilal, S., Mok, V., Youn, Y.C., Wong, A., Ikram, M.K. and Chen, C.L. (2017) Prevalence, Risk Factors and Consequences of Cerebral Small Vessel Diseases: Data from Three Asian Countries. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **88**, 669-674. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315324>
- [6] Osman, A., Kanaan, A., Azeroual, S., Abubakr, M., et al. (2025) Hypertension and Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Pathophysiology, Progression, and Prevention. *Cureus*, **17**, e92760.
- [7] Taylor-Bateman, V., Gill, D., Georgakis, M.K., et al. (2022) Cardiovascular Risk Factors and MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Study. *Neurology*, **98**, e343-e351.
- [8] Liu, J., Pan, S., Wang, X., Liu, Z. and Zhang, Y. (2023) Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Injury: Molecular Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 553. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01431-w>
- [9] Horton, W.B. and Barrett, E.J. (2020) Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocrine Reviews*, **42**, 29-55. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa025>
- [10] 苏岑, 靳彪, 夏海平, 等. 脑小血管病的影像总负荷评估及相关危险因素的研究[J]. 当代医学, 2022, 28(7): 14-17.
- [11] Zhu, C.T. and Hu, W.L. (2022) Analysis on Risk Factors for Total Cerebral Small Vessel Disease Burden in Patients with Dizziness or Vertigo. *Chinese Journal of Stroke*, **17**, 354-359.
- [12] Jin, T., Yang, H., Liu, F., Lin, S., Hu, J., Wang, J., et al. (2026) Impact of APOE E4 Genotype Load on Cognitive Function and Lipid Metabolism in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **13**, 430-441. <https://doi.org/10.1002/acn3.70224>
- [13] Georgakis, M.K., Malik, R., Anderson, C.D., Parhofer, K.G., Hopewell, J.C. and Dichgans, M. (2020) Genetic Determinants of Blood Lipids and Cerebral Small Vessel Disease: Role of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Brain*, **143**, 597-610. <https://doi.org/10.1093/brain/awz413>
- [14] 崔瑜, 张沐源, 孟清丽, 等. 血清同型半胱氨酸水平对脑小血管病总负荷的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2024,

26(1): 42-44.

- [15] Huang, S., Yin, L., Xu, Y., Zou, C. and Chen, L. (2016) The Homocysteine Associated Variant Rs548987 of SLC17A3 Confers Susceptibility to Ischemic Stroke in Chinese Population. *Journal of the Neurological Sciences*, **370**, 78-81. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.037>
- [16] Low, A., Mak, E., Rowe, J.B., *et al.* (2019) Inflammation and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review. *Ageing Research Reviews*, **53**, Article 100916.
- [17] 于振江, 芦朋. 脑小血管病所致抑郁患者危险因素筛查及多模态影像学评估[J]. 中外医疗, 2022, 41(7): 31-35.
- [18] Yang, Y., Qian, Y., Huang, J. and Luo, Y. (2026) Cerebral Small Vessel Disease and Blood-Brain Barrier Disruption: Mechanisms and Therapeutic Strategies in Cognitive Impairment. *Translational Stroke Research*, **17**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s12975-026-01427-8>
- [19] Hannawi, Y. (2024) Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Pathophysiological Mechanisms. *Translational Stroke Research*, **15**, 1050-1069. <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01195-9>
- [20] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [21] 黄本林, 王宁, 王妮, 冷丽, 朱星成. 估算法和测量法在血清残余脂蛋白胆固醇评估中的比较[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(4): 257-261.
- [22] Martin, S.S., Blaha, M.J., Elshazly, M.B., Brinton, E.A., Toth, P.P., McEvoy, J.W., *et al.* (2013) Friedewald-Estimated versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications. *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 732-739. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.079>
- [23] Chen, J., Kuang, J., Tang, X., Mao, L., Guo, X., Luo, Q., *et al.* (2020) Comparison of Calculated Remnant Lipoprotein Cholesterol Levels with Levels Directly Measured by Nuclear Magnetic Resonance. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01311-w>
- [24] Sandesara, P.B., Virani, S.S., Fazio, S. and Shapiro, M.D. (2018) The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocrine Reviews*, **40**, 537-557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>
- [25] Björnson, E., Adiels, M., Gummesson, A., Taskinen, M., Burgess, S., Packard, C.J., *et al.* (2024) Quantifying Triglyceride-Rich Lipoprotein Atherogenicity, Associations with Inflammation, and Implications for Risk Assessment Using Non-HDL Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, **84**, 1328-1338. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.034>
- [26] Kaiser, Y., Daghm, M., Tzolos, E., Meah, M.N., Doris, M.K., Moss, A.J., *et al.* (2022) Association of Lipoprotein(a) with Atherosclerotic Plaque Progression. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.044>
- [27] Saeed, A., Feofanova, E.V., Yu, B., Sun, W., Virani, S.S., Nambi, V., *et al.* (2018) Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 156-169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.050>
- [28] Castillo-Nunez, Y., Morales-Villegas, E. and Aguilar-Salinas, C.A. (2022) Triglyceride-Rich Lipoproteins: Their Role in Atherosclerosis. *Revista de Investigación Clínica*, **74**, 61-70. <https://doi.org/10.24875/ric.21000416>
- [29] Aung, H.H., Lame, M.W., Gohil, K., An, C., Wilson, D.W. and Rutledge, J.C. (2013) Induction of ATF3 Gene Network by Triglyceride-Rich Lipoprotein Lipolysis Products Increases Vascular Apoptosis and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 2088-2096. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.301375>
- [30] Gao, Y., Li, D., Lin, J., Thomas, A.M., Miao, J., Chen, D., *et al.* (2022) Cerebral Small Vessel Disease: Pathological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 961661. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.961661>
- [31] Zhou, W., Wang, T., Zhu, L., Shi, Y., Yu, C., Bao, H., *et al.* (2025) Associations of Body Mass Index and Remnant Cholesterol with Hyperuricemia in Patients with Hypertension. *BMC Endocrine Disorders*, **25**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01902-7>
- [32] Cyr, A.R., Huckaby, L.V., Shiva, S.S. and Zuckerbraun, B.S. (2020) Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*, **36**, 307-321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
- [33] Wang, C., Fu, H., Xu, H., Yang, H., Min, X., Wu, W., *et al.* (2025) Non-Traditional Lipid Biomarkers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Pathophysiological Mechanisms and Strategies to Address Residual Risk. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1576602. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1576602>
- [34] Zhang, H., Zhang, C., Zhang, Y., Tian, T., Wang, T., Chen, J., *et al.* (2024) The Role of Residual Inflammatory Risk and LDL Cholesterol in Patients with In-Stent Restenosis Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of*

- Clinical Lipidology*, **18**, e746-e755. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.05.009>
- [35] 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>
- [36] Elías-López, D., Vedel-Krogh, S., Kobylecki, C.J., Wadström, B.N. and Nordestgaard, B.G. (2024) Impaired Renal Function with Higher Remnant Cholesterol Related to Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **44**, 2647-2658. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.124.321387>
- [37] Su, L.J., Zhang, J.H., Gomez, H., et al. (2019) Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>
- [38] 刘彤彤, 张熙, 王泉冶, 方锐, 葛金文, 孟盼. 高血压和衰老为主要危险因素的脑小血管病动物模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 918-926.
- [39] Kim, S., Jung, U.J. and Kim, S.R. (2024) Role of Oxidative Stress in Blood-Brain Barrier Disruption and Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*, **13**, Article 1462. <https://doi.org/10.3390/antiox13121462>
- [40] Moiz, B., Vargas, V.A., Brandon, K.D., Sangha, G., Weber, C., Li, A., et al. (2025) Cholesterol Depletion with U18666A and Methyl- β Cyclodextrin Increased Small Molecule Permeability across Brain Microvascular Endothelial Cells. *Annals of Biomedical Engineering*, **53**, 3222-3236. <https://doi.org/10.1007/s10439-025-03841-9>
- [41] 艾玥, 伏玉洁, 陈梦双, 等. 残余胆固醇与急性缺血性脑卒中发病相关性的研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(9): 1160-1163+1173.
- [42] Li, S., Wang, Y., Yu, L., Gao, Y., Yang, Y., Zhu, H., et al. (2023) Association of Blood Lipid Profile Components with White Matter Hyperintensity Burden in Cerebral Small Vessel Disease. *Current Neurovascular Research*, **20**, 175-182. <https://doi.org/10.2174/1567202620666230524155702>
- [43] Rao, C., Zhu, L., Yu, C., Zhang, S., Zha, Z., Gu, T., et al. (2024) Association of Novel Lipid Indices with the White Matter Hyperintensities in Cerebral Small Vessel Disease: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 333. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02318-3>
- [44] 李晨. 单项血脂及其与 HDL 比值、ApoB/ApoA-1 水平与脑微出血的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2023.
- [45] 侯焱辉. 残余胆固醇和常规脂质参数与脑小血管病发病相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2024.
- [46] 秦凡宜. 甘油三酯葡萄糖指数、残余胆固醇与脑小血管病总负荷的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.