

脑小血管病认知功能障碍机制及针刺研究进展

周心悦¹, 王玉琳^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学科学技术处, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年10月26日; 录用日期: 2025年11月19日; 发布日期: 2025年11月28日

摘要

脑小血管病认知功能障碍是在脑小血管病的基础上导致的认知功能减退, 占血管性痴呆的36%到67%, 因其发病机制复杂, 涉及白质结构损伤、内皮功能障碍、组织间液回流障碍、神经炎症反应等多重因素。目前西医尚无系统性治疗方案, 针刺在改善脑小血管认知障碍中展现出潜在疗效, 其作用可能与调节脑功能网络、保护神经功能、改善脑血流、抑制炎症及氧化应激等机制相关。本文通过论述对脑小血管病认知功能障碍的机制以及针刺治疗机制的最新研究进展, 探讨针刺对调控脑小血管病认知障碍的可行性, 以期临床治疗提供依据。

关键词

脑小血管病, 认知障碍, 发病机制, 针刺

Cognitive Impairment Mechanism and Acupuncture Research Progress in Cerebral Small Vessel Disease

Xinyue Zhou¹, Yulin Wang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Science and Technology Department of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: October 26, 2025; accepted: November 19, 2025; published: November 28, 2025

Abstract

Cognitive dysfunction caused by cerebral small vessel disease is a cognitive decline that occurs on the basis of cerebral small vessel disease, accounting for 36% to 67% of vascular dementia. Due to

*通讯作者。

文章引用: 周心悦, 王玉琳. 脑小血管病认知功能障碍机制及针刺研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(6): 110-117.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.46485

its complex pathogenesis, it involves multiple factors such as white matter structural damage, endothelial dysfunction, interstitial fluid reflux disorders, and neuroinflammatory reactions. At present, there is no systematic treatment plan in Western medicine. Acupuncture has shown potential therapeutic effects in improving cerebral small vessel cognitive impairment, and its effects may be related to mechanisms such as regulating hemodynamics, inhibiting inflammatory reactions, and antioxidant stress. This article discusses the latest research progress on the mechanism of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the mechanism of acupuncture treatment, and explores the feasibility of acupuncture in regulating cognitive impairment in cerebral small vessel disease, in order to provide reference for clinical treatment.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Cognitive Impairment, Pathogenesis, Acupuncture

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

脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)是指大脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉病变引起的脑内实质出血性损害或脑组织缺血,从而导致一系列临床、认知、影像学及病理表现的综合征[1]。CSVD 认知功能障碍的主要特征表现为注意力分散、执行力下降及信息处理效率降低,而记忆功能相对保留;CSVD 认知功能障碍占血管性痴呆(Vascular Dementia, VaD)的 36%~67%,是目前认知障碍最常见的原因之一[2] [3]。

现代医学临床治疗 CSVD 认知功能障碍以胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐和非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂:美金刚为主[1],无针对 CSVD 认知障碍的特效药,以缓解症状和延缓病情进展为主。近年来研究发现,针刺可通过调控突触可塑性、抑制神经元凋亡、抗炎及氧化应激等机制改善认知功能障碍,为中西医结合治疗提供了新思路。本文通过论述对脑小血管病认知功能障碍的机制以及针刺治疗机制的最新研究进展,探讨针刺对调控脑小血管病认知障碍的可行性,以期为临床治疗提供参考依据。

2. 脑小血管病认知障碍的发病机制

关于 CSVD 认知障碍的机制,目前尚无定论。多数学者认为额叶-皮质下回路和胆碱能纤维束等大脑白质纤维受损,传输有效信息的大脑各区域网络功能连接受阻,从而引发认知受损[4]。血管危险因素或者遗传因素导致内皮功能障碍,内皮功能障碍使得血脑屏障通透性增加,影响组织间液正常回流,并在 β 淀粉样蛋白沉积的共同作用下,逐步激活炎症级联反应[5],少突胶质细胞减少,CSVD 中髓鞘形成受损,大脑白质纤维破坏,最终引发认知障碍。

2.1. 网络连接中断

Ter Telgte 等人[6]提出“大脑网络”概念,即大脑各区域之间通过白质束相互连接形成的功能性网络体系。研究表明,CSVD 患者的白质完整性受到广泛损害[7],白质的损伤会导致特定大脑区域之间的结构和功能连接中断[8],从而导致网络效率降低[9],表现为记忆、执行以及信息处理等多个认知域调控能力下降导致认知障碍。

2.2. 内皮功能障碍

内皮功能障碍通过脑血流受损, 同时通过突触调节异常直接损害神经功能, 二者共同推动认知障碍的发展。

在脑组织中, 内皮细胞(Endothelial Cells, EC)是血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)和神经血管单位的重要组成部分, 有调节血流、维持 BBB 的完整性并调节跨 BBB 运输及参与炎症过程的作用。EC 分泌的内皮素(Endothelin, ET)-1 是维持血管稳态的重要调节因子, ET-1 与平滑肌细胞 ET-A 受体结合介导血管收缩, 而通过相邻 EC 的 ET-B 受体结合可刺激 NO 合成促进血管舒张[10]。生理状态下, 这种双向调控维持血管稳态, 但内皮功能障碍导致 ET-1 水平异常升高打破平衡, 使血管病理性收缩。EC 源性一氧化氮(Nitric Oxide, NO)也是维持脑血管舒张的关键介质, NO 在外界刺激下通过激活血管扩张机制保障脑组织灌注[11]。当内皮功能障碍时, NO 合成减少将引发病理性血管收缩、脑血流减少及继发性组织缺血[10]。二者共同导致血管病理性收缩, 脑组织缺血缺氧形成低灌注, 少突胶质细胞减少, CSVD 中髓鞘形成障碍, 神经传导功能受损, 最终引发认知障碍。

此外, EC 还通过分泌信号分子直接调控突触可塑性。Sema3G 作为 EC 特异性分泌的 3 类信号素, 通过神经纤毛蛋白-2/PlexinA4 受体复合物激活 Rac1 信号通路, 在海马突触重塑中起调控作用[12] [13]。Tan C 等[13] Sema3G 信号缺失会导致实验小鼠海马 CA1 区树突棘密度降低, 突触长时程增强受损, 以及行为和记忆缺陷。当内皮功能障碍导致 Sema3G 表达下调时, 海马依赖的学习记忆功能将出现特征性缺陷。

2.3. 血脑屏障破坏

BBB 破坏是 CSVD 病理进程的关键环节。BBB 通透性增加促使血浆源性神经毒性代谢物(如纤维蛋白原、免疫球蛋白等)向脑实质外渗, 诱导血管壁透明样变性并触发神经炎症, 导致少突胶质细胞减少和白质脱髓鞘[14], 破坏大脑网络连接, 同时引起神经炎症促进认知功能障碍[15] [16]。BBB 通透性增加导致脑组织低灌注及微血管闭塞, 出现脑白质高信号(White Matter Hyperintensity, WMH)和腔隙性脑梗死的影像学特征[17]。多项研究证实了 WMH 与认知障碍之间的关联, Hu 等[18]通过荟萃分析揭示, WMH 严重程度与痴呆风险呈非线性关联, 在中度及以上严重程度时风险显著增加。李玥等[19]进一步发现, 通过动态对比增强磁共振成像定量评估的 BBB 渗漏程度与 WMH 负荷及蒙特利尔认知评估评分下降显著相关, 提示 BBB 通透性可作为 CSVD 进展的生物标志物。Zhao 等[20]发现血清基质金属蛋白酶-9 (Matrix Metalloprotein-9, MMP-9)的表达水平与 CSVD 影像学总负荷呈正相关, 且与患者执行功能及记忆评分关联, 表明 MMP-9 通过水解血脑屏障基底膜蛋白破坏 BBB 结构完整性, 最终导致 CSVD 患者的影像学总负荷增加和认知功能显著下降。这些研究共同表明 BBB 功能障碍通过毒性物质累积、神经炎症激活及白质传导异常等多重途径驱动 CSVD 认知功能衰退。

2.4. 组织间液回流障碍

脑血管病(CSVD)通过破坏类淋巴系统(Glymphatic System, GS)的代谢清除功能, 可能触发 β 淀粉样蛋白病理的级联反应。作为脑内重要的液体交换系统, GS 由星形胶质细胞终足上的水通道蛋白 4 (AQP4, AQP4)构成, 通过脑脊液与组织液的动态循环实现代谢废物清除[21]。关于 CSVD 如何引发 GS 功能障碍的具体机制, 目前尚缺乏明确的认识。但在 CSVD 疾病模型中观察到 AQP4 功能异常与系统清除能力下降存在显著关联: 自发性高血压大鼠实验显示, 枕大池注射荧光示踪剂后, 其血管周围间隙呈现显著扩张, 同时伴随脑脊液流入/外排功能降低及 AQP4 极化模式消失[22]。这一现象在 α -syn trophin (Snta1) 敲除小鼠模型中得到验证, AQP4 定位异常直接导致类淋巴交换功能障碍, 促进 β 淀粉样蛋白沉积并诱

发脑淀粉样血管病(Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA) [23], 这是 CSVD 的一种常见病症。CAA 可导致毛细血管闭塞, 进而扰乱脑血流量[24], 促使 WMH 形成[25], 后者已被证实是认知障碍的独立危险因素[20]。此外 CAA 作为脑微出血的主要诱因[26], 其病灶数量与认知衰退程度呈正相关[27]。特别是, 额叶及基底神经节区域的微出血可通过破坏皮质下神经回路[28], 显著损害执行功能等核心认知领域。

2.5. 炎症反应

炎症逐渐被认为是 CSVD 的危险因素, 尽管炎症与 CSVD 认知障碍的具体作用机制尚未完全阐明, 但已有研究表明炎症介导内皮功能障碍和 BBB 破坏参与病理进程。在自发性高血压大鼠 CSVD 动物模型中, 外周免疫细胞浸润与小胶质细胞异常激活共同构成神经炎症微环境, 这种病理改变与内皮损伤、BBB 通透性增加显著相关[29]。促炎酶脂蛋白相关磷脂酶 A2 和超氧化物歧化酶升高是 CSVD 认知功能障碍和 WMH 的危险因素[30]。此外, 研究还发现 CSVD 动物模型中的认知功能障碍与海马体 Toll 样受体 4 (TLR4)高表达共存[31]。通过建构 TLR4 基因敲除小鼠 CSVD 模型实验, 发现 TLR4 缺失可有效抑制 NF- κ B 信号通路活化, 进而减轻神经元氧化应激损伤并降低细胞凋亡率, 显著改善小鼠的认知表现, 这表明 TLR4/NF- κ B 信号通路参与认知障碍、神经元凋亡及 CSVD 中的氧化应激有关[32]。这一发现不仅增进了我们对 CSVD 认知障碍发病机制的理解, 也为未来通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路来治疗 CSVD 认知障碍提供了潜在靶点。

3. 脑小血管病认知障碍的针刺治疗机制

目前 CSVD 认知障碍西医多以多奈哌齐等药物治疗为主, 对改善患者认知有一定疗效, 但同时伴有药物副作用等不良反应[33], 应联合中医进行治疗。近年来针灸在认知功能障碍领域有所突破, 其多靶点调控特性为 CSVD 认知功能障碍的干预提供了新思路。针灸特色鲜明, 优势显著, 能够抑制氧化应激、细胞凋亡和神经炎症、影响神经递质传递以及改善突触可塑性和血管功能, 共同改善认知功能[34], 通过以下途径对于针刺 CSVD 认知障碍进行研究。

3.1. 针刺调节脑功能网络

李诺等[35]进行针刺足三里穴采集脑电图信号实验, 发现针刺通过增强 δ 频段和 γ 频段的同步性, 增加大脑远端区域间长距离连接数目, 协调大脑不同区域的信息传输, 提高大脑远端区域间的消息传输能力, 改善认知功能障碍。杨楠等[36]研究发现, 针刺神庭、百会穴增强 CSVD 认知障碍患者局部神经活动(低频波动幅度值)、促进大脑区域的功能整合, 右侧颞下回与长期记忆处理相关, 左侧枕中回和枕上回活动增强改善执行功能和视觉空间定位, 右侧顶上回活动增强可能优化顶叶 - 前额叶网络的信息传递效率, 整体改善患者认知功能障碍。

3.2. 针刺保护神经功能

针刺治疗从多方面展现出保护神经作用, 通过调节 N-甲基-D-天门冬氨酸受体活性, 针刺可增强海马区长时程增强效应, 促进突触可塑性, 改善空间学习记忆功能[37]。韩旭[38]等用通督醒神法发现针刺能上调海马 CA1 区脑源性神经营养因子与其酪氨酸蛋白激酶受体 B 的表达, 通过调节突触相关蛋白促进神经再生。针刺还能调控细胞凋亡, 电针刺激“足三里”“曲池”可激活 PI3K/Akt 信号通路, 通过上调抗凋亡蛋白 BCL-2 表达并抑制促凋亡蛋白 BAX 活性, 抑制神经元凋亡[39]。脑白质破坏是 CSVD 认知障碍的核心病理特征, 少突胶质细胞是白质中的一种主要细胞类型, 介导髓鞘形成[40], 髓鞘形成参与大脑受损白质的恢复[41], 这为治疗 CSVD 认知障碍提供理论依据。在 VaD 小鼠模型中, 电针刺激促进少突胶质细胞前体细胞向成熟少突胶质细胞的分化并修复胼胝体髓鞘结构改善白质损伤[42]。

3.3. 针刺改善脑血流灌注

慢性脑低灌注可直接导致白质纤维束缺血性损伤,进而引发 CSVD 认知功能衰退[43],邓振雄等[44]通过经颅多普勒超声评估针灸干预对脑血流动力学的影响,CSVD 患者大脑中动脉峰值收缩速度最大增加 39%,搏动指数无显著变化,而对照受试者虽未出现峰值收缩速度明显变化,但搏动指数最大下降了 22%,提示针刺可增加 CSVD 患者脑血流量。马思明[45]等通过针刺 VaD 大鼠模型“百会”“足三里”提高白质脑血流缓解慢性脑低灌注,髓鞘碱性蛋白表达增加,减轻髓鞘损伤保护白质完整性。针刺还能调节内皮功能改善血管舒张功能,张杰等[46]运用醒脑开窍针刺法治疗 CSVD 患者,发现针刺可通过调节 FGF23- α Klotho 通路降低血清中 ET-1、血管性血友病因子水平,同时提升 NO 水平,这一系列生化指标变化证实针灸能有效改善血管内皮依赖性舒张功能。

3.4. 针刺抑制炎症与氧化应激

促炎因子和抗炎因子在 CSVD 的发病过程中十分重要,促炎因子如肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- α 、白细胞介素(Interleukin, IL)-6 可通过诱导血管内皮损伤、促进血栓形成及放大炎症级联反应加速 CSVD 进展,而抗炎因子如 IL-10 则通过拮抗炎症介质释放发挥内皮保护效应,减轻 CSVD 的损害[47]。韦冰心等[48]通过针刺 VaD 大鼠“神庭”“百会”“前顶”,显著降低海马 CA1 区 IL-6、IL-17、IL-1 β 及 TNF- α 等促炎因子表达水平,证实针刺能够调节炎症因子实现神经保护。Wang 等[49]通过针刺 VaD 大鼠模型“百会”“足三里”,下调海马体小胶质细胞 TLR4 的表达,发现针灸抑制 miR-93 介导的 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应。

氧化应激是指生物体内活性氧的产生与清除失衡,导致活性氧过量积累,进而引发细胞损伤的病理状态。氧化应激是 CSVD 认知障碍病理基础之一,通过损伤 EC、减少 NO 生成等,引起神经元退行性病变,破坏白质传导纤维[50]。氧化应激使低密度脂蛋白过氧化,氧化的低密度脂蛋白会损伤 EC,导致血管内皮细胞功能障碍[51]。李倩倩等[52]选用百会、神庭、四神聪、风池、内关和神门等穴位针刺治疗 CSVD 轻度认知损害患者,发现针刺能降低血清低密度脂蛋白、同型半胱氨酸和甘油三酯水平,抗氧化应激及减少 EC 损伤从而改善患者认知功能。活性氧增多会降低血液中的 NO 含量,使 NO 的生物利用度下降,导致血管病理性收缩[53]。李鹏等[54]针刺“四神聪”“百会”“足三里”等穴位联合通络益气汤治疗 CSVD 认知障碍患者,发现治疗组谷胱甘肽过氧化物酶活性显著升高,晚期糖基化终末产物及促炎因子水平同步下降,提示针刺能增强抗氧化能力,抑制炎症反应,升高 NO 水平并降低血管内皮损伤标志物(血管性血友病因子、CD62P),表明针刺改善血管舒张功能,减少血小板活化及内皮炎症。

4. 小结

脑小血管病(CSVD)认知障碍的发病机制本质上是神经血管单元稳态失衡的级联反应过程。动脉硬化、淀粉样蛋白沉积及慢性炎症等因素引发血管壁透明样变性与管腔狭窄,导致脑血流自动调节功能失代偿。这种微循环障碍引发持续性脑低灌注与氧代谢紊乱,继而触发氧化应激、神经炎症级联反应及异常蛋白聚集等继发性损伤。BBB 破坏在此过程中发挥枢纽作用——内皮紧密连接蛋白降解与周细胞脱落导致血管渗漏,促进炎症因子浸润引发胶质细胞活化,最终形成脱髓鞘病变与白质纤维束结构性损伤的恶性循环。白质传导网络的破坏是认知功能衰退的解剖学基础,尤其是额叶-皮质下环路损伤,引发执行功能、注意功能及处理速度等认知域的损害,表现为患者注意力难以集中,形成认知障碍。

CSVD 认知障碍发病机制复杂,虽然学者们通过各类机制对 CSVD 认知障碍进行了探讨,但是西医目前无特定靶向药物,治疗效果有限。而针灸特色鲜明,优势显著,一项荟萃分析[55]研究表明,在治疗 CSVD 认知障碍方面,单独针灸和针灸联合其他疗法优于非针灸疗法。目前研究表明针灸通过调节大脑

网络连接、保护神经功能、改善脑血流, 抗炎及抗氧化应激, 共同改善 CSVD 认知功能, 在临床上有很好的疗效, 但针刺 CSVD 认知障碍相关基础及临床研究较少, 且多以小样本、短期观察为主, 缺乏对长期疗效的观察和作用机制的研究, 且缺乏对蛋白质纤维束重塑、突触可塑性等长期疗效的影像学生物标志物评估, 未来应进一步在 CSVD 病理的动物模型上验证特定针刺方案对血脑屏障和类淋巴系统的作用, 然后基于动物实验的阳性结果, 设计一项小规模、临床观察试验, 采用客观的生物标志物为证据; 第三步, 开展大规模、高质量的 RCT, 为针刺治疗 CSVD 认知障碍提供更科学的理论依据。

参考文献

- [1] 胡文立, 杨磊, 李譔婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [2] Cannistraro, R.J., Badi, M., Eidelman, B.H., Dickson, D.W., Middlebrooks, E.H. and Meschia, J.F. (2019) CNS Small Vessel Disease: A Clinical Review. *Neurology*, **92**, 1146-1156. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007654>
- [3] 彭丹涛, 邵文. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019) [J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(3): 405-407, 403.
- [4] Biesbroek, J.M., Weaver, N.A. and Biessels, G.J. (2017) Lesion Location and Cognitive Impact of Cerebral Small Vessel Disease. *Clinical Science*, **131**, 715-728. <https://doi.org/10.1042/cs20160452>
- [5] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30079-1)
- [6] Ter Telgte, A., van Leijsen, E.M.C., Wiegertjes, K., Klijn, C.J.M., Tuladhar, A.M. and de Leeuw, F. (2018) Cerebral Small Vessel Disease: From a Focal to a Global Perspective. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 387-398. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0014-y>
- [7] van der Holst, H.M., Tuladhar, A.M., Zerbi, V., van Uden, I.W.M., de Laat, K.F., van Leijsen, E.M.C., et al. (2018) White Matter Changes and Gait Decline in Cerebral Small Vessel Disease. *NeuroImage: Clinical*, **17**, 731-738. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.007>
- [8] Liu, C., Zou, L., Tang, X., Zhu, W., Zhang, G., Qin, Y., et al. (2019) Changes of White Matter Integrity and Structural Network Connectivity in Nondemented Cerebral Small-vessel Disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **51**, 1162-1169. <https://doi.org/10.1002/jmri.26906>
- [9] Zhu, Y., Lu, T., Xie, C., Wang, Q., Wang, Y., Cao, X., et al. (2020) Functional Disorganization of Small-World Brain Networks in Patients with Ischemic Leukoaraiosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article 203. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00203>
- [10] Quick, S., Moss, J., Rajani, R.M. and Williams, A. (2021) A Vessel for Change: Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. *Trends in Neurosciences*, **44**, 289-305. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.003>
- [11] Hu, X., De Silva, T.M., Chen, J. and Faraci, F.M. (2017) Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circulation Research*, **120**, 449-471. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308427>
- [12] Kutschera, S., Weber, H., Weick, A., De Smet, F., Genove, G., Takemoto, M., et al. (2011) Differential Endothelial Transcriptomics Identifies Semaphorin 3G as a Vascular Class 3 Semaphorin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 151-159. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.215871>
- [13] Tan, C., Lu, N., Wang, C., Chen, D., Sun, N., Lyu, H., et al. (2019) Endothelium-Derived Semaphorin 3G Regulates Hippocampal Synaptic Structure and Plasticity via Neuropilin-2/Plexin4. *Neuron*, **101**, 920-937.e13. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.12.036>
- [14] Knox, E.G., Aburto, M.R., Clarke, G., Cryan, J.F. and O'Driscoll, C.M. (2022) The Blood-Brain Barrier in Aging and Neurodegeneration. *Molecular Psychiatry*, **27**, 2659-2673. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01511-z>
- [15] Hamilton, O.K.L., Backhouse, E.V., Janssen, E., Jochems, A.C.C., Maher, C., Ritakari, T.E., et al. (2020) Cognitive Impairment in Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 665-685. <https://doi.org/10.1002/alz.12221>
- [16] 唐李默然, 徐运. 脑小血管病早期诊断及预后评估生物学标志物研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23(11): 978-985.
- [17] van Leijsen, E.M.C., de Leeuw, F. and Tuladhar, A.M. (2017) Disease Progression and Regression in Sporadic Small Vessel Disease-Insights from Neuroimaging. *Clinical Science*, **131**, 1191-1206. <https://doi.org/10.1042/cs20160384>
- [18] Hu, H., Ou, Y., Shen, X., Qu, Y., Ma, Y., Wang, Z., et al. (2021) White Matter Hyperintensities and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 36 Prospective Studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **120**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.007>

- [19] Li, Y., Li, M., Zuo, L., Shi, Q., Qin, W., Yang, L., *et al.* (2018) Compromised Blood-Brain Barrier Integrity Is Associated with Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article 221. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00221>
- [20] Zhao, J., Li, Q., Meng, L., Wang, F., Li, Q., Yang, F., *et al.* (2022) Relationship between MMP-9 Serum Levels and tHcy Levels and Total Imaging Load and Cognitive Dysfunction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **31**, Article ID: 106759. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106759>
- [21] Iliff, J.J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B.A., Peng, W., Gundersen, G.A., *et al.* (2012) A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Science Translational Medicine*, **4**, 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
- [22] Xue, Y., Liu, N., Zhang, M., Ren, X., Tang, J. and Fu, J. (2020) Concomitant Enlargement of Perivascular Spaces and Decrease in Glymphatic Transport in an Animal Model of Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Research Bulletin*, **161**, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.04.008>
- [23] Pedersen, T.J., Keil, S.A., Han, W., Wang, M.X. and Iliff, J.J. (2023) The Effect of Aquaporin-4 Mis-Localization on A β Deposition in Mice. *Neurobiology of Disease*, **181**, Article ID: 106100. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106100>
- [24] Thal, D.R., Capetillo-Zarate, E., Larionov, S., Staufenbiel, M., Zurbuegg, S. and Beckmann, N. (2009) Capillary Cerebral Amyloid Angiopathy Is Associated with Vessel Occlusion and Cerebral Blood Flow Disturbances. *Neurobiology of Aging*, **30**, 1936-1948. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.017>
- [25] Thanprasertsuk, S., Martinez-Ramirez, S., Pontes-Neto, O.M., Ni, J., Ayres, A., Reed, A., *et al.* (2014) Posterior White Matter Disease Distribution as a Predictor of Amyloid Angiopathy. *Neurology*, **83**, 794-800. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000732>
- [26] 晏晓慧, 吴旦, 许鑫宇, 等. 脑微出血发病机制及中西医治疗的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 70-75.
- [27] Akoudad, S., Wolters, F.J., Viswanathan, A., de Bruijn, R.F., van der Lugt, A., Hofman, A., *et al.* (2016) Association of Cerebral Microbleeds with Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurology*, **73**, 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>
- [28] 许康, 杜远敏, 李清. 脑微出血数量及分布对认知的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(6): 347-349, 358.
- [29] Kaiser, D., Weise, G., Möller, K., Scheibe, J., Pösel, C., Baasch, S., *et al.* (2014) Spontaneous White Matter Damage, Cognitive Decline and Neuroinflammation in Middle-Aged Hypertensive Rats: An Animal Model of Early-Stage Cerebral Small Vessel Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, **2**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0169-8>
- [30] Li, T., Huang, Y., Cai, W., Chen, X., Men, X., Lu, T., *et al.* (2020) Age-Related Cerebral Small Vessel Disease and Inflammaging. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 932. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03137-x>
- [31] Zhang, Y., Zhang, Y., Wu, R., Gao, F., Zang, P., Hu, X., *et al.* (2019) Effect of Cerebral Small Vessel Disease on Cognitive Function and TLR4 Expression in Hippocampus. *Journal of Clinical Neuroscience*, **67**, 210-214. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.06.038>
- [32] Zhang, Y., Wu, R., Gu, C., Gao, F., Hu, X., Zang, P., *et al.* (2019) A Study on Role and Mechanism of TLR4/NF- κ B Pathway in Cognitive Impairment Induced by Cerebral Small Vascular Disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **72**, 201-210. <https://doi.org/10.3233/ch-180515>
- [33] 孙嫻, 黄颖, 陈巍巍, 等. 丁苯酞联合多奈哌齐改善脑小血管病者的认知功能[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 253-255.
- [34] Ye, Y., Zhu, W., Wang, X., Yang, J., Xiao, L., Liu, Y., *et al.* (2017) Mechanisms of Acupuncture on Vascular Dementia—A Review of Animal Studies. *Neurochemistry International*, **107**, 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.12.001>
- [35] 李诺, 王江, 邓斌, 等. 针刺对脑功能性网络连接的影响[J]. 针刺研究, 2011, 36(4): 278-287.
- [36] Yang, N., Chen, S., Liu, S., Ling, S. and Chen, L. (2023) Increased Low Frequency Fluctuation in the Brain after Acupuncture Treatment in CSVDCI Patients: A Randomized Control Trial Study. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, Article 1125418. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1125418>
- [37] 崔佳节, 陶利军. 基于突触可塑性探讨针刺防治认知障碍的机制[J]. 河北医药, 2023, 45(6): 918-922.
- [38] 韩旭, 王墨, 李岩. 通督醒神针刺法治疗脑小血管病认知障碍的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(2): 25-28.
- [39] Chen, C. and Hsieh, C. (2020) Effect of Acupuncture on Oxidative Stress Induced by Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants*, **9**, Article 248. <https://doi.org/10.3390/antiox9030248>
- [40] Ibrahim, A.M., Pottou, F.H., Dahiya, E.S., Khan, F.A. and Kumar, J.B.S. (2020) Neuron-Glia Interactions: Molecular Basis of Alzheimer's Disease and Applications of Neuroproteomics. *European Journal of Neuroscience*, **52**, 2931-2943.

<https://doi.org/10.1111/ejn.14838>

- [41] Franklin, R.J.M. and ffrench-Constant, C. (2008) Remyelination in the CNS: From Biology to Therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 839-855. <https://doi.org/10.1038/nrn2480>
- [42] Ahn, S.M., Kim, Y.R., Kim, H.N., Shin, Y., Shin, H.K. and Choi, B.T. (2016) Electroacupuncture Ameliorates Memory Impairments by Enhancing Oligodendrocyte Regeneration in a Mouse Model of Prolonged Cerebral Hypoperfusion. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 28646. <https://doi.org/10.1038/srep28646>
- [43] 丁娜, 崔凌, 白金娟, 等. 脑白质损伤程度及脑血流灌注对老年脑小血管病患者认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(17): 4106-4109.
- [44] Tang, E., Lau, A., AU, D., Ju, Y., Lam, B., Wong, A., *et al.* (2023) Effects of Acupuncture Upon Cerebral Hemodynamics in Cerebral Small Vessel Disease: A Pilot Study. *Cerebral Circulation—Cognition and Behavior*, **4**, Article ID: 100168. <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2023.100168>
- [45] Ma, S., Wang, L., Su, X., Yang, N., Huang, J., Lin, L., *et al.* (2020) Acupuncture Improves White Matter Perfusion and Integrity in Rat Model of Vascular Dementia: An MRI-Based Imaging Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article 582904. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.582904>
- [46] 张杰, 张雪竹. 醒脑开窍针刺法调节 FGF23- α Klotho 通路改善脑小血管病患者内皮功能的研究[J]. 天津中医药, 2022, 39(1): 53-57.
- [47] Dobrynina, L.A., Makarova, A.G., Shabalina, A.A., Burmak, A.G., Shlapakova, P.S., Shamtieva, K.V., *et al.* (2024) The Role of Changes in the Expression of Inflammation-Associated Genes in the Variants of Cerebral Small Vessel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 8113. <https://doi.org/10.3390/ijms25158113>
- [48] 韦冰心, 丁帅, 刘国成, 等. 头针运动疗法对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区促炎因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(11): 220-224.
- [49] Wang, L., Yang, J., Lin, L., Huang, J., Wang, X., Su, X., *et al.* (2020) Acupuncture Attenuates Inflammation in Microglia of Vascular Dementia Rats by Inhibiting miR-93-Mediated TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8253904. <https://doi.org/10.1155/2020/8253904>
- [50] Bai, T., Yu, S. and Feng, J. (2022) Advances in the Role of Endothelial Cells in Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 861714. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.861714>
- [51] Wang, L., Jia, J., Hong, Z., Zhang, L. and Zhang, J. (2021) Effects of Chemerin and Homocysteine Levels and Their Associations with Occurrence and Development of Ischemic Cerebrovascular Disease. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01524-7>
- [52] 李倩倩, 王鑫, 崔莹雪, 等. 针刺治疗脑小血管病轻度认知损害 26 例[J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1440-1444.
- [53] Shi, X., Li, P., Liu, H. and Prokosch, V. (2022) Oxidative Stress, Vascular Endothelium, and the Pathology of Neurodegeneration in Retina. *Antioxidants*, **11**, Article 543. <https://doi.org/10.3390/antiox11030543>
- [54] 李鹏, 窦海燕, 张小雪. 针刺配合通络益气汤治疗脑小血管病致认知功能障碍的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(5): 521-526.
- [55] Huang, X., Chen, C., Zhang, Q., Lu, L., She, Y. and Fang, X. (2023) Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture in the Treatment of the Vascular Cognitive Impairment Associated with Cerebral Small Vessel Disease. *EXPLORE*, **19**, 509-518. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.10.019>