

认知障碍与外周生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002915

脑小血管病患者认知、睡眠和血浆标志物的研究进展

陈晓晗, 龚宝峰, 褚坚坚, 李 澎, 徐 瑾, 李根茹, 程文彬, 季文博,
贺 斌, 庄建华, 尹 又
(海军军医大学第二附属医院神经内科, 上海 200003)



【摘 要】近年来随着神经影像技术的提高与普及,越来越多的脑小血管病被正确识别,脑小血管病在老年人群中已经成为一类常见病。脑小血管病能够引起一系列威胁患者健康的问题,尤其是认知功能损害,但由于疾病早期症状不突出,影像学检查滞后等原因,目前临床仍然缺乏有效的手段尽早识别此类疾病。本文阐述了脑小血管病的影像分型以及其特征性认知功能改变,探讨睡眠和血浆生物标志物与脑小血管病之间的关系,为临床早期鉴别诊断和个体化治疗提供有力依据。

【关键词】脑小血管病;影像分型;认知功能;睡眠;血浆生物标志物

【中图分类号】R320.54

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-03

Research progress of cognition, sleep and plasma biomarkers in patients with cerebral small vessel disease

Chen Xiaohan, Gong Baofeng, Chu Jianjian, Li Peng, Xu Jin, Li Genru, Cheng Wenbin, Ji Wenbo,
He Bin, Zhuang Jianhua, Yin You

(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University)

【Abstract】In recent years, with the improvement and popularization of neuroimaging technology, more and more cases of cerebral small vessel disease (CSVD) have been correctly identified, and it has become a common disease among the elderly. CSVD can cause a series of problems threatening patients' health, especially cognitive impairment. However, due to the lack of prominent early symptoms and lagging imaging examination, there is still a lack of effective means to identify such diseases as soon as possible. This paper expounds the imaging classification of CSVD and its characteristic cognitive function changes, and discusses its relationship between sleep and plasma biomarkers, so as to provide a strong basis for early clinical differential diagnosis and individualized treatment.

【Key words】cerebral small vessel disease; imaging classification; cognitive function; sleep; plasma biomarkers

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一系列以临床表现、病理损伤和影像学改变为一体的神经系统疾

作者简介:陈晓晗, Email: 1064418472@qq.com,

研究方向:脑血管病、认知、睡眠。

通信作者:尹 又, 主任医师, 硕导, 上海市医学会神经病学分会青年副主任委员、上海市医学会痴呆与认知功能障碍学组副组长、上海市医师协会神经病学分会委员; 申请国际、国防、国家发明、实用新型等专利 24 项; 发表国内外学术论文 70 余篇, 其中 SCI 论文第一/通信作者 13 篇; 发表教学论文 9 篇。获中国睡眠医学第九届学术会议优秀论文二等奖、获《临床医学研究与实践杂志》2017/2019 医学科技成果一等奖。Email: yinyou19@163.com。

基金项目:上海市科委资助项目(编号:19441907500); 上海长征医院资助项目(编号:2020YLCYJ-Y02、2020CZWJFW12)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211117.0923.016.html>

(2021-11-17)

病, 广泛侵犯颅内微小动静脉以及毛细血管^[1]。流行病学研究显示脑小血管病变导致的急性脑梗死事件占 25%, 而引发的认知功能障碍病例达 45%, 并且其患病率随着年龄增长而增加, 在 90 岁以上人群中的患病率几乎达 100%^[2]。目前已知的病因和危险因素主要包括老龄化、脑淀粉样血管病、高血压、动脉粥样硬化、免疫介导的血管炎和某些感染因素。

1 脑小血管病的影像学分型

由于脑小血管病变缺乏特异性临床表现, 目前临床上对此类疾病的确诊主要依赖神经影像学, 结合 MRI 的多个常规及功能序列能够基本满足此类疾病的分型诊断。

1.1 新发皮质下小梗死

新发皮质下小梗死(recent small subcortical infarcts, SSRI)

是指因脑皮质下穿支动脉缺血使得其对应的供血区域发生坏死的病变,病变一般发生在数周之内。在磁共振弥散加权成像序列(diffusion weighted imaging,DWI)上通常表现为直径<20 mm 的圆形或卵圆形高信号病灶(图 1),但在表观弥散系数图(apparent diffusion coefficient,ADC)上信号值偏低^[9]。Pinter D 等^[10]研究发现,SSRI 在影像学上呈现动态演变过程,多数病灶转化为腔隙空洞,高度提示病变处组织丢失,但也可以转变为非空洞性的白质高信号。

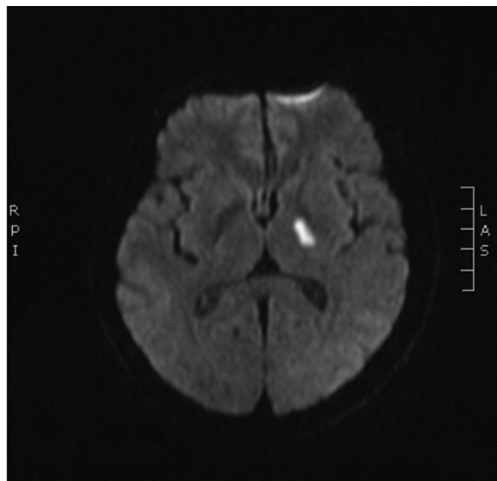


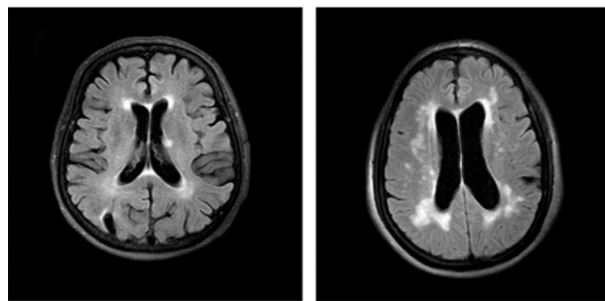
图 1 新发皮质下小梗死 (DWI 高信号)

1.2 血管源性腔隙/腔隙性脑梗死

血管源性腔隙的传统定义是指直径在 3~15 mm 的脑梗死灶,常位于脑桥、基底节区、丘脑等大脑深部灰质核团,在 FLAIR 序列上表现为中央型脑脊液样低密度,无论周围是否有高强度的边缘,但在 T1 和 T2 加权上分别表现为脑脊液样低密度和高密度^[9]。研究者认为,初始病灶梗死中心较大、神经元细胞丢失较多者有更大的空化倾向,同时相较于后循环而言,前循环因神经细胞数量少、组织密度稀疏,当发生缺血性梗死后,胶质增生更容易形成腔隙空洞^[6]。

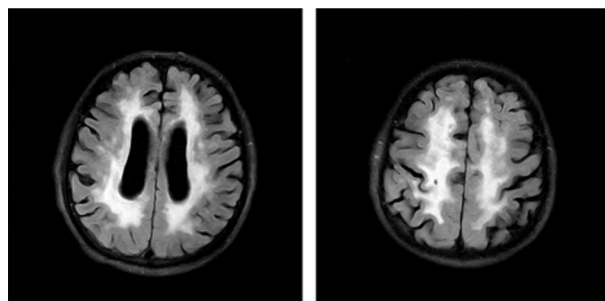
1.3 血管源性脑白质高信号

血管源性脑白质病变是一系列因小血管损伤、血脑屏障破坏、胶质细胞活化、少突胶质细胞丢失以及长期弥漫性低灌注或脑血流减少引起的脱髓鞘改变的统称^[7],病变在 FLAIR/T2 像上表现为高信号,在 T1 像为等信号或低信号^[8]。根据病变部位分为侧脑室旁血管源性脑白质高信号(vascular white matter hyperintensity, WMH)和深部 WMH 两类,本研究使用 Fezeka 评分^[9]判定白质病变的严重程度,脑室旁 WMH 评分如下:0 分=无异常信号,1 分=薄层铅笔样/帽状病变信号,2 分=光滑晕圈样病变信号,3 分=大片不规则脑室旁至深部白质的病变信号。大脑半球深部 WMH 评分如下:0 分=无病变信号,1 分=点状病变信号,2 分=斑片状病变信号(有融合趋势),3 分=大面积病变信号(融合)。



A. Fezeka1 级

B. Fezeka2 级



C & D Fezeka3 级

图 2 血管源性脑白质高信号 (Flair 序列 高信号)

1.4 脑微出血

随着新磁共振成像技术的日渐成熟和高强度磁场的运用愈发广泛,临床检测脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)的概率越来越高^[10]。CMBs 直径通常为 2~5 mm,CT 或普通磁共振序列上难以被发现,但在磁敏感加权序列(susceptibility weighted imaging, SWI)或梯度回波序列 (gradient echo sequence, GRE)上会呈现一种“盛开”效应(GRE 较 SWI 更明显)^[11]。这是由于巨噬细胞吞噬了含铁血黄素之后呈现出小灶性聚集,形成的顺磁性导致信号丢失^[12]。

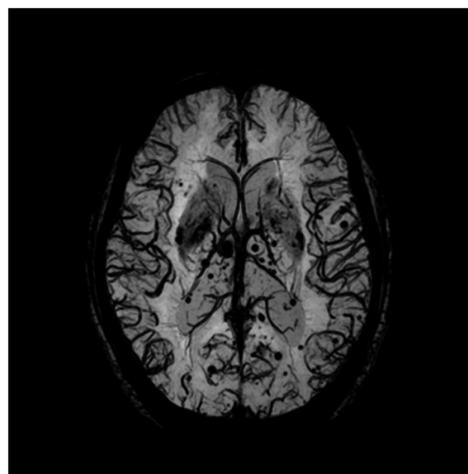


图 3 脑微出血 (SWI 序列 信号缺失)

1.5 血管周围间隙扩大

血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)的形实际上是因为基底节、半卵圆中心这一片的软脑膜沿着穿支动脉走行

反折进入脑实质,间隙内充盈的淋巴液或脑脊液使得蛛网膜下腔较平常扩大。在 MRI 各个序列上均显示为与脑脊液等信号的点状或线状病灶,一般认为直径 >3 mm 的血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces, ePVS)有意义^[13]。

2 脑小血管病与认知功能损害

与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的近事记忆损害不同,CSVD 患者的认知功能障碍主要体现在注意执行功能损害、学习记忆能力缺失、信息处理速度减慢以及语言流畅度下降^[8]。研究者认为,脑小血管病的 MRI 标志物负荷与患者的整体认知功能水平加速下降密切相关,且具有 3 个以上 MRI 标志物的患者发生痴呆的风险显著升高^[14]。

2.1 脑白质病变患者的认知功能损害

近年来多项研究结果都表明,WMH 的严重程度与认知功能水平下降呈正相关,并且不同区域 WMH 能够产生特定类型的认知功能损伤。Uiterwijk R 等^[15]在对患者的 4 年随访中观察到,其侧脑室周围对称性白质病变的进展与认知功能下降程度显著相关,尤其在注意执行方面。既往有研究提出,卒中后患者的注意力和执行速度与额叶白质病变体积高度相关,而额叶白质病变体积与记忆力损伤显著相关^[16]。最近 1 项研究也证实了这一观点,发现在 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)阴性的非痴呆者中,更高的 WMH 总体积与更差的认知功能临床诊断显著相关,尤其是额叶、顶叶和脑室周围的 WMH^[17]。Lambert C 等^[18]认为,弥漫性白质病变的程度与脑内区域性灰质萎缩是呈正相关的,而且这种与小血管病变相关的灰质损失率呈现特异性模式,即额-顶-枕叶萎缩加重,内侧颞叶和海马相对保留。此外,有研究发现 WMH 负荷较高的受试者表现出较差的情景记忆,这可能与额内侧面-后扣带回的功能联系增强同时海马-后扣带回的结构连接减少有关,后扣带回因其在休息状态下代谢仍然最旺盛的特点被认为是导致认知功能变化的主要节点^[19]。

2.2 CMBs 患者的认知功能损害

2004 年, Werring DJ^[20]首次提出 CMBs 对认知功能障碍尤其是执行功能障碍存在独立影响。此后许多研究也陆续证实,不同类型认知水平的下降程度与微出血数量及发生位置存在显著相关性。Chung CP 等^[21]分析了深部/幕下型 CMBs 和脑叶型 CMBs 患者的认知功能差异,结果显示脑叶型 CMBs 与整体认知功能,尤其是视空间执行功能缺陷相关,与延迟回忆之间也存在关联,但这种相关性未在深部/幕下 CMBs 患者中被发觉。最近 Ding J 等^[22]的研究也发现,深部型或深部+脑叶型微出血的患者整体认知功能明显下降,特别是在信息处理速度、注意执行功能、记忆力 3 个领域,并且微出血个数 ≥ 3 个对认知功能水平的影响有明确统计学意义,其中深

部或混合型微出血与记忆力受损相关性最强,脑叶型微出血与信息处理速度受损相关性最强。

2.3 血管周围间隙扩大患者的认知功能损害

Arba F 等^[23]研究指出,在缺血性脑血管病患者中,血管周围间隙增大与年龄、高血压和白质高信号呈横断面相关,并且基底节区血管周围间隙增大与一年后患者的认知功能障碍有关。最近又 1 项研究首次纵向证明了血管周围间隙扩大是血管性痴呆的危险因素,存在 >3 mm 的管周间隙与信息处理速度的急剧下降有关,并使认知障碍的发生风险增加超过 4 倍,且这种相关性独立于受教育程度、抑郁症和其他小血管病变的磁共振标记物^[24]。

3 睡眠问题与脑小血管病的相互关联

睡眠障碍是一系列多发病的统称,其临床表现具有很大的个体差异,主要类型包括失眠、日间过度思睡、睡眠呼吸暂停低通气、快动眼期睡眠行为紊乱、不宁腿综合征等。近年来,越来越多的研究表明,睡眠对人体产生的作用不仅仅促进体力与精力的恢复。连续的、不受干扰的夜间睡眠对一个人的记忆力、免疫调节和清除积聚在中枢神经系统的毒性副产物也是大有裨益的^[25]。由于睡眠障碍在痴呆患者病程后期较为突出,所以既往习惯性认为这是神经功能受损的结果,但现在更多证据表明,睡眠问题很有可能是引发脑小血管病变、导致认知功能下降的始动环节。

3.1 非呼吸性睡眠问题与脑小血管病

非呼吸性睡眠紊乱一般是指与睡眠呼吸障碍无关的睡眠节律紊乱,大多表现为睡眠剥夺、日间思睡、入睡困难、觉醒次数增多、早醒等,临床发现脑小血管病患者中的非呼吸性睡眠障碍较睡眠呼吸暂停低通气事件更加多发。最近的 1 项研究指出,与健康对照组相比,CSVD 患者的觉醒指数、觉醒次数、周期性腿动和腿动相关觉醒指数都明显升高,但睡眠效率和 N3 时相占比显著降低,在调整了混杂因素后,高觉醒指数表现出与脑室旁 WMH 及 ePVS 的正相关性^[26]。另 1 项研究则指出,多导睡眠监测显示较低的睡眠效率对基底节区的 ePVS 存在独立影响,且与呼吸暂停低通气指数无关^[27],这可能是由于通过皮质-纹状体-苍白球环路的基底节神经细胞在调节睡眠-觉醒行为中发挥重要作用^[28]。视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)是昼夜节律的起搏点,SCN 细胞通过视网膜接收光信号,并调整自身的细胞昼夜节律与光信号同步,随后将这些信息传输到组织和器官中的昼夜节律网络^[29],因此起搏点的功能下调或时钟网络之间的同步被破坏都会使得脑部神经功能加速下降。Wang JH 等^[29]的研究证实了这一观点,他们选取无呼吸相关睡眠障碍的 89 例脑小血管病患者,结果发现觉醒指数高的组认知功能障碍发生率

是正常对照组的 3.542 倍,且认知损害主要体现在视空间能力和延迟回忆两方面。

3.2 睡眠呼吸暂停低通气与脑小血管病

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是睡眠中打鼾伴呼吸中断,引起氧饱和度下降和高碳酸血症反复发作,导致白天过度思睡,长期还会诱发脑血管病变、高血压等并发症的一类疾病。临床上一般以呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 来衡量睡眠呼吸暂停低通气综合征的严重程度:轻度 (AHI 5~15/h)、中度 (AHI 15~30/h)、重度 (AHI $\geq$ 30/h)。一项多因素模型研究表明, AHI $\geq$ 15/h 与中重度 WMH 有关,但与腔隙性梗死和深部微出血无关,校正混杂因素影响后,研究还指出中重度 OSAHS 人群中重度 WMH 的可能性是无或轻度 OSAHS 患者的 4 倍^[30]。但另 1 项研究证明, CMBs 患者的 AHI 较正常对照组明显升高,且 AHI $\geq$ 15/h 是 CMBs 的一个重要的独立预测因子 ($OR=4.51$),经年龄、高血压、糖尿病和心血管疾病因素校正后, AHI 仍与 CMBs 数量呈正相关^[31]。Song TJ 等^[32]的研究也表明,中重度 OSAHS 与 WMH、CMBs、ePVS 等多个 CSVD 标志物呈正相关,且 CSVD 负荷增加与 AHI 升高具有独立相关性。关于致病机制, Moon J 等^[33]认为 OSAS 引起心率变异性失调,过度激活的交感神经系统促使儿茶酚胺大量释放,造成血流动力学异常,加速脑小动脉内皮细胞的损伤。同时, OSAHS 患者反复发作缺氧和纠正之后的再灌注又会激活氧化应激和炎症反应,使脑内活性氧、炎症因子增加,血脑屏障通透性增加^[34],血浆蛋白渗出沉积于动脉壁及血管周围间隙进一步加重了脑小血管的损伤^[35]。既往研究也证实, OSAS 患者注意执行能力、情景记忆、视觉空间结构能力等方面存在问题^[36-37], AHI 增高与短/长时记忆学习能力以及言语流畅度的减退显著相关^[38]。这可能是因为大脑的某些功能区,如前额叶皮质、额叶、基底节、海马等对缺血缺氧的敏感性特别高,长期缺血缺氧破坏了这些区域神经轴突和髓鞘的完整性^[39-40]。

目前关于非呼吸性睡眠紊乱与 CSVD 的相关机制研究目前仍然较少,睡眠呼吸问题和 CSVD 的相关研究尽管逐渐走向成熟,但很多结果仍然存在较大争议,未来需要有更大样本量、更完善的统计方案,去获得具有说服力的证据。

4 血浆生物标志物与脑小血管病的研究现状

近年来,生物标志物因能够在疾病超早期提示病变及预判转归等优势,越来越受到认知领域研究者的青睐。早期检测方法主要有正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 和脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 2 种。

A β 是由前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经 α 、

β 和 γ 分泌酶水解产生的, APP 在 β 和 γ 分泌酶的作用下被分解成不溶性的 A β_{40} 和 A β_{42} , 它们无法随脑脊液循环被清除或被巨噬细胞吞噬就会沉积于神经元细胞外引发各种病变。新的研究发现, A β 沉积在大脑皮质和软脑膜内中小动脉管壁的中外层,使小血管壁破坏,导致白质病变的可能性达 84%,微出血达 58%^[41]。1 项 PET 检测发现脑内 A β 负荷与区域性脑白质病变存在密切相关性,可能是由于这些部位的脑灌注血流量显著减少导致^[42],而 Romero JR 等^[43]的研究也观察到微出血与脑脊液低 A β_{42} /A β_{40} 比值相关。

20 世纪 70 年代, tau 蛋白被发现能与微管蛋白结合促进微管组装^[44],至今 tau 蛋白被证明不仅能维持正常的细胞骨架结构,而且参与一系列神经细胞的信号转导。tau 蛋白发生过度磷酸化后会使其与微管蛋白的结合力衰减为正常 tau 蛋白的 10%,这些病理性聚集的 tau 蛋白使得神经元纤维缠结,微管结构破坏以及突触功能丧失。Kim HJ 等^[45]采用正电子发射断层扫描测定皮层下血管性认知障碍患者脑内的 tau 含量,结果显示该类患者颞下区 AV1451 的摄取率较正常对照组明显升高。另 1 项研究也发现,脑脊液高 tau 蛋白水平与严重的微出血特别是大叶和深部微出血存在显著相关性^[43]。

神经纤维丝轻链 (neurofilament light chain, NFL) 主要表达于大直径有髓鞘的神经轴突,当轴突损伤时,神经丝被释放到胞外,随后进入脑脊液和血液。所以,体液中 NFL 值的变化能够反映小鼠模型中脑损伤、脑萎缩以及多种神经系统疾病的病理改变^[46-48]。Gattringer T 等^[49]研究发现, NFL 是一个敏感的组织损伤标志,其水平与皮层下微梗死大小和基线白质病变严重程度相关,但他指出血清 NFL 水平仅与深部白质病变的严重程度相关,但与侧脑室旁白质病变无明显相关性。

尽管生物标志物对疾病的诊疗意义重大,但 PET 检查由于费用昂贵、预约周期长等原因,限制了临床广泛应用。与此同时,脑脊液检测因采样过程有创,有头痛、感染等并发症的风险也难以在临床普及。近年来,血液检测因具有创伤性小、易获得、成本低的优点,成为生物标志物开发倍受关注的途径。事实上,利用外周血标志物预判认知功能障碍的发生已经在 AD 领域逐渐成熟。2020 年 1 项发表在 *Nature* 上的研究发现 AD 患者在临床前期,血浆 p-tau181 值就较正常人群明显升高,并且这种增高趋势在轻度认知功能障碍和痴呆阶段更加明显,这表明高血浆 p-tau181 与受试者未来发展为痴呆密切相关,且血浆 p-tau181 鉴别 AD 的准确性等同于 PET 和 CSF 检测结果^[50]。

现阶段,尚没有成熟的研究阐述外周血生物标志物与脑小血管病以及相关认知功能损害之间的关联。一方面,由于血脑屏障的存在,现有常规手段在完成外周血超微丰度蛋白值的精确检测上还存在缺陷,新的技术,例如 Simoa 检测法正在被运用到相关研究中;另一方面,因为在疾病早期缺乏

特异性表现,甚至无临床症状,导致大量的脑小血管病变被忽视,所以始终缺乏大样本、多亚型的研究。

5 总结与展望

脑小血管病引发的一系列健康问题,尤其是认知损害已经给无数老年患者及他们的家庭带来了严重影响,这是神经领域不得不得着重解决的一个难题。尽管高分辨率 MRI 的发展推动着疾病诊断,但仍存在价格昂贵、诊断滞后等一系列问题。未来,期待通过客观睡眠指标和血浆生物标志物,达到早期识别脑小血管病变、预判疾病演变和转归的目的,为临床干预疾病进程提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Mustapha M, Nassir CMNCM, Aminuddin N, et al. Cerebral small vessel disease(CSVD): lessons from the animal models[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1317.
- [2] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146–1156.
- [3] Okazaki S, Hornberger E, Griebel M, et al. MRI characteristics of the evolution of supratentorial recent small subcortical infarcts[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 118.
- [4] Pinter D, Gatteringer T, Enzinger C, et al. Longitudinal MRI dynamics of recent small subcortical infarcts and possible predictors[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(9): 1669–1677.
- [5] Moreau F, Patel S, Lauzon ML, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence[J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1837–1842.
- [6] Kwon HS, Cho AH, Lee MH, et al. Evolution of acute lacunar lesions in terms of size and shape: a PICASSO sub-study[J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 766–772.
- [7] de Silva TM, Miller AA. Cerebral small vessel disease: targeting oxidative stress as a novel therapeutic strategy[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 61.
- [8] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711–1722.
- [9] Zeng WY, Chen YT, Zhu ZB, et al. Severity of white matter hyperintensities: lesion patterns, cognition, and microstructural changes[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(12): 2454–2463.
- [10] Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, et al. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance[J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 11–28.
- [11] Shi YL, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(3): 83–92.
- [12] Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20(4): 637–642.
- [13] Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X, et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(6): 1044–1050.
- [14] Jiang YF, Wang YZ, Yuan ZY, et al. Total cerebral small vessel disease burden is related to worse performance on the mini-mental state examination and incident dementia: a prospective 5-year follow-up[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(1): 253–262.
- [15] Uiterwijk R, Staals J, Huijts M, et al. MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(6): 1263–1270.
- [16] Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, et al. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients[J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1270–1275.
- [17] Tubi MA, Feingold FW, Kothapalli D, et al. White matter hyperintensities and their relationship to cognition: effects of segmentation algorithm[J]. *Neuroimage*, 2020, 206: 116327.
- [18] Lambert C, Benjamin P, Zeestraten E, et al. Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1136–1151.
- [19] Chen X, Huang LL, Ye Q, et al. Disrupted functional and structural connectivity within default mode network contribute to WMH-related cognitive impairment[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 102088.
- [20] Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 10): 2265–2275.
- [21] Chung CP, Chou KH, Chen WT, et al. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2016, 47(10): 2497–2502.
- [22] Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community[J]. *Neurology*, 2017, 88(22): 2089–2097.
- [23] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(1): 47–56.
- [24] Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(9): 1105–1112.
- [25] Wang JH, Chen XD, Liao JC, et al. The influence of non-breathing-related sleep fragmentation on cognitive function in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15:

- 1009–1014.
- [26] Wang JH, Chen XD, Liao JC, et al. Non breathing-related sleep fragmentation and imaging markers in patients with atherosclerotic cerebral small vessel disease(CSVD): a cross-sectional case-control study [J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 98.
- [27] del Brutto OH, Mera RM, del Brutto VJ, et al. Enlarged basal Ganglia perivascular spaces and sleep parameters. A population-based study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 182: 53–57.
- [28] Qiu MH, Vetrivelan R, Fuller PM, et al. Basal Ganglia control of sleep-wake behavior and cortical activation[J]. Eur J Neurosci, 2010, 31(3): 499–507.
- [29] Albrecht U, Ripperger JA. Circadian clocks and sleep: impact of rhythmic metabolism and waste clearance on the brain[J]. Trends Neurosci, 2018, 41(10): 677–688.
- [30] Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project[J]. Sleep Med, 2017, 37: 10–12.
- [31] Koo DL, Kim JY, Lim JS, et al. Cerebral microbleeds on MRI in patients with obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(1): 65–72.
- [32] Song TJ, Park JH, Choi KH, et al. Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with cerebral small vessel disease[J]. Sleep Med, 2017, 30: 36–42.
- [33] Moon J, Choi KH, Park JH, et al. Sympathetic overactivity based on heart-rate variability in patients with obstructive sleep apnea and cerebral small-vessel disease[J]. J Clin Neurol, 2018, 14(3): 310–319.
- [34] Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea[J]. Trends Cardiovasc Med, 2008, 18(7): 253–260.
- [35] Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119(3): 277–290.
- [36] Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a Meta-review[J]. Respiriology, 2013, 18(1): 61–70.
- [37] Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a Meta-analysis[J]. Sleep, 2013, 36(2): 203–220.
- [38] Ramos AR, Tarraf W, Rundek T, et al. Obstructive sleep apnea and neurocognitive function in a Hispanic/Latino population[J]. Neurology, 2015, 84(4): 391–398.
- [39] Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location[J]. Neurology, 2004, 63(2): 246–253.
- [40] Feng J, Wu Q, Zhang D, et al. Hippocampal impairments are associated with intermittent hypoxia of obstructive sleep apnea[J]. Chin Med J(Engl), 2012, 125(4): 696–701.
- [41] Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy[J]. Brain, 2017, 140(7): 1829–1850.
- [42] Graff-Radford J, Arenaza-Urquijo EM, Knopman DS, et al. White matter hyperintensities: relationship to amyloid and tau burden[J]. Brain, 2019, 142(8): 2483–2491.
- [43] Romero JR, Demissie S, Beiser A, et al. Relation of plasma β -amyloid, clusterin, and tau with cerebral microbleeds: Framingham heart study[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(7): 1083–1091.
- [44] Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, et al. A protein factor essential for microtubule assembly[J]. PNAS, 1975, 72(5): 1858–1862.
- [45] Kim HJ, Park S, Cho H, et al. Assessment of extent and role of tau in subcortical vascular cognitive impairment using 18F-AV1451 positron emission tomography imaging[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(8): 999–1007.
- [46] Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis[J]. Brain, 2018, 141(8): 2382–2391.
- [47] Brureau A, Blanchard-Bregeon V, Pech C, et al. NFL in cerebrospinal fluid and serum is a biomarker of neuronal damage in an inducible mouse model of neurodegeneration[J]. Neurobiol Dis, 2017, 104: 73–84.
- [48] Kuhle J, Barro C, Disanto G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity[J]. Mult Scler, 2016, 22(12): 1550–1559.
- [49] Gatteringer T, Pinter D, Enzinger C, et al. Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2017, 89(20): 2108–2114.
- [50] Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia[J]. Nat Med, 2020, 26(3): 379–386.

(责任编辑:冉明会)