

认知障碍与外周生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002911

脑小血管病认知障碍与血清 VEGF 及 PEDF 的相关性研究

郭 霞,孙洪英,雍 雯,王 楠,刘美玉,吴丽娥

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院神经内科,包头 014017)



【摘要】目的:探讨血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及色素上皮衍生因子(pigment epithelial derived factors, PEDF)与脑小血管病(cerebral small-vessel disease, CSVD)认知障碍的关系,为筛查 CSVD 血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)提供有效的生物学标记物。**方法:**连续性纳入 2019 年 6 月至 2020 年 6 月包头医学院第一附属医院神经内科住院的 CSVD 患者,完善患者临床信息资料、3.0 T 头颅 MRI 检查包括 T1 加权成像、T2 加权成像、液体衰减反转恢复序列、弥散加权成像及磁敏感加权成像等相关检查,采用 VEGF、PEDF ELISA 试剂盒检测血清 VEGF、PEDF 浓度。应用多变量 logistic 回归分析确定 CSVD 认知障碍的独立影响因素,运用 SPSS 26.0 描绘受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评价血清 VEGF、PEDF 浓度对 CSVD 认知障碍的预测价值。**结果:**①共纳入 193 例患者,VCI 组 90 例(46.6%),非 VCI 组 103 例(53.4%)。2 组比较显示,VCI 组受教育年限、既往高血压病史、腔隙性梗死或短暂性脑缺血发作史(transient ischemic attack, TIA)、入院收缩压、舒张压、空腹血糖、血肌酐、胱抑素 C、血清 VEGF 浓度、血清 PEDF 浓度与非 VCI 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。②运用多变量 logistic 回归模型分析显示 VEGF 浓度较高(优势比 1.393, 95%CI=1.011~1.920, $P=0.042$)是 CSVD 认知障碍的独立危险因素;而血清 PEDF 相对低表达(优势比 0.521, 95%CI=0.384~0.707, $P=0.000$)是脑小血管病患者认知功能障碍的独立保护因素;ROC 曲线分析显示血清 VEGF 浓度联合 PEDF 浓度联合预测脑小血管病认知障碍的曲线下面积为 0.769(95%CI=0.705~0.832, $P < 0.001$),敏感性为 0.911,特异性为 0.612;最佳截断值为 128.61 pg/mL、100.95 ng/mL,均具有较好的预测价值。**结论:**血清 VEGF 浓度和 PEDF 浓度与 CSVD 认知障碍存在显著相关性,血清 VEGF 浓度联合 PEDF 浓度可作为 CSVD 认知障碍的指标。

【关键词】脑小血管病;认知障碍;血管内皮生长因子;色素上皮衍生因子

【中图分类号】R743.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-28

Correlation analysis of serum vascular endothelial growth factor levels and pigment epithelial derived factors and vascular cognitive impairment caused by cerebral small-vessel disease

Guo Xia, Sun Hongying, Yong Wen, Wang Nan, Liu Meiyu, Wu Li'e

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology)

作者介绍:郭 霞, Email: guoxia0424@163.com,

研究方向:血管性认知功能障碍的诊治。

通信作者:吴丽娥,医学硕士、教授、主任医师,神经内科主任,硕导。中国医师协会中西医结合分会委员、内蒙医学会神经病学分会副主任委员、内蒙医师协会神经内科医师分会副会长、包头医学会神经病学分会副主任委员。主持国际合作项目 6 项,国家自然科学基金项目 1 项,国家“十二五”项目 6 项,国家“十三五”项目 3 项等。获得省级科技进步二等奖 2 项,发表论文 50 余篇,SCI 收录 4 篇,参编专著 5 部。Email: dx6917@163.com。

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(编号:2018LH08072);内蒙古自治区卫生计生科研计划资助项目(编号:201702131)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211117.0900.008.html> (2021-11-17)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between vascular endothelial growth factor(VEGF) and pigment epithelial derived factors(PEDF) and cognitive disorder caused by cerebral small-vessel disease(CSVD), so as to provide valuable biomarkers for the early warning screening of vascular cognitive impairment(VCI) caused by CSVD. **Methods:** Patients with CSVD hospitalized in the Neurology Department of The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College from June 2019 to June 2020 were continuously enrolled in the study. The relevant clinical data of the patients were collected and 3.0 T cranial MRI examinations were performed on them, including

T1-weighted imaging, T2-weighted imaging, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence, diffusion-weighted imaging and susceptibility weighted imaging. Serum VEGF and PEDF level were detected by VEGF and PEDF Elisa Kit. Multivariate logistic regression analysis was used to determine the independent influencing factors of CVSD-caused VCI. SPSS 26.0 was used to describe the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the predictive serum VEGF and PEDF level for CVSD-caused VCI was evaluated. **Results:** A total of 193 patients were enrolled, including 90 patients in VCI group (46.6%) and 103 ones in non-VCI group (53.4%). Compared with non-VCI group, there were significant differences in educational years, past history of hypertension, lacunar infarction or transient ischemic attack (TIA), systolic and diastolic blood pressure, fasting blood glucose, serum creatinine, cystatin-C, serum VEGF and serum PEDF concentrations ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the higher level of serum VEGF (odds ratio: 1.393; 95% CI = 1.011–1.920, $P = 0.042$) was the independent risk factor for VCI in CSVD; and relative lower expression of serum PEDF (odds ratio: 0.521, 95% CI = 0.384–0.707, $P = 0.000$) was the independent protective factor for VCI in CSVD patients. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum VEGF concentration combined with PEDF concentration to predict VCI in CSVD was 0.769 (95% CI = 0.705–0.832, $P < 0.001$), the sensitivity was 0.911, and the specificity was 0.612. The best cutoff values were 128.61 pg/mL and 100.95 ng/mL, which were of good predictive value. **Conclusion:** The concentrations of serum VEGF and PEDF are significantly correlated with VCI in CSVD patients, and the levels of serum VEGF and PEDF are expected to serve as the alternative indicators for the assessment of VCI in CSVD.

[Key words] cerebral small-vessel disease; cognitive impairment; vascular endothelial growth factor; pigment epithelial derived factors

脑小血管病 (small cerebral vascular disease, CSVD) 是一组由颅内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉病理学改变导致一系列临床、认知、影像学、病理表现的综合征^[1]。CSVD 是老年人神经功能丧失和认知能力下降的主要原因, 约 45% 的痴呆由 CSVD 所致^[2-3]。腔隙性脑梗死 (lacunar infarctions, LIs)、脑白质高信号 (white matter hyperintensities, WMHs)、脑微出血 (cerebral micro-bleeds, CMBs)、血管周围间隙扩大 (enlargement of perivascular space, VRS) 等影像学表现是 CSVD 核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的主要诊断指标^[4]。近年来多项研究发现上述影像学表现与认知功能损伤有关^[5-7], CSVD 以及 CSVD 致认知障碍可能是内皮功能受损、血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 通透性增加、低灌注损伤和遗传因素等共同导致脑血管周围间隙扩大, 出现 LIs、WML 和 CMBs 等情况^[8]。色素上皮衍生因子 (pigment epithelial derived factors, PEDF) 具有调节血管通透性、抗炎和抗氧化作用^[9], 而血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是已知的促进血管生成最强的因子之一, 亦有很强的血管通透诱导作用^[10], 二者均

对血管内皮功能及 BBB 通透性产生重要影响^[11-12]。本文分析脑小血管病患者认知功能障碍与血清 VEGF 及 PEDF 的相关性及二者对脑小血管病患者认知功能障碍的预测作用, 为其早期诊断及预防、治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续性纳入 2019 年 6 月至 2020 年 6 月包头医学院第一附属医院神经内科住院的脑小血管病患者。纳入标准: 符合 2015 年《中国脑小血管病诊治共识》诊断标准^[13]。排除标准: ①病程 ≤ 4 周的急性脑血管病; ②患者头颅 MRI 提示有直径 > 1.5 cm 的非腔隙性脑梗死; ③脑出血、蛛网膜下腔出血、头部外伤患者; ④脑白质特殊病变 (多发性硬化、结节病、脑部放疗); ⑤其他脑部病变 (如阿尔茨海默病、路易体痴呆、额颞叶痴呆、帕金森病、肿瘤、脑积水、外伤、梅毒、获得性免疫缺陷综合征、克雅氏病等); ⑥严重精神疾病及癫痫、酒精及药物滥用、中毒和代谢异常等; ⑦存在严重视听读写障碍, 研究期间无法配合完成检查或者基线资料不完整 (批准文号: 2019010)。2 组受试者在实验前均有受试者或家属签署知情同意书。

1.2 主要研究变量定义

1.2.1 CMBs 影像诊断标准^[14] ①小圆形或卵圆形、界限清楚、均匀一致、信号缺失灶;②直径 2~5 mm,最大不超过 10 mm;③病灶被脑实质围绕;④T2*GRE 序列上所见的微量出血面积要大于实际含铁血黄素沉积面积;⑤微出血灶在相应的 T1、T2 序列上未见高信号;⑥排除铁或钙沉着、骨骼、血管流空信号影;⑦影像学上除外弥漫性轴索损伤的可能性。

1.2.2 LIs 影像诊断标准^[15] 磁共振液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列为 3~15 mm 边界清楚的低密度影像,T1 序列表现为低信号或等信号影像,而 T2 序列表现为高信号影像。

1.2.3 WMHs 影像诊断标准^[16] 在磁共振 T2 或 FLAIR 序列上通常表现为脑室旁或深部对称的点状、线状或斑片状白质高信号,在 CT 平扫图像中可为皮质下或脑室旁低密度病灶。WMLs 分级采用 Fazekas 视觉评分法^[17],分别对脑室周围及深部白质进行评分(0 分,无;1 分,斑点状;2 分,部分融合呈斑片状;3 分,弥漫性融合呈斑片状),总分 0~6 分,分值越高表示 WMHs 越严重。

1.2.4 PVS 影像诊断标准^[18] “伴随血管走行的液体间隙,与脑脊液信号相同,当平行于血管走行时为线型,垂直于血管走行时为直径<3 mm 的圆形或卵圆形间隙。

影像结果判定由 2 名经验丰富的神经影像学专科医师行盲法分析,意见不一致时讨论决定。

1.3 临床资料收集

记录患者临床信息资料:包括人口统计学(年龄、性别、受教育年限)、血管危险因素(既往高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、卒中或短暂性脑缺血发作史);基线血压(收缩压、舒张压)。完善并记录相关检查结果:空腹血糖、血甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白、血肌酐、血尿酸、胱抑素-C。记录此次就诊的主要诊断。

1.4 神经心理学评估

由经过专业培训的神经心理学评估师对入组者进行蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、日常生活能力量表(activity of daily living, ADL)评估。血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)诊断标准^[19]:①主观报告的认知功能下降,影响或不影响生活独立性;②客观神经心理学检查存在至少一个认知域损害。MoCA 评分<23 分^[20]、受教育不足 12 年加 1 分;③结合临床及影像特点确定认知障碍与 CSVD 相关。根据 VCI 诊断标准将 CSVD 患者分为 VCI 组和非 VCI 组。

1.5 影像学方法

所有患者均应用 3.0 T 磁共振成像仪(德国西门子公司)进行 T1/T2 加权成像、FLAIR、T2*GRE 检查。T2*GRE 参数:

重复时间 27 ms,回波时间 20 ms,偏转角 15°,矩阵 350 × 445,扫描层厚 1.2 mm,最小信号强度投影(minimal intensity projection, minIP)重建由 6 个原始层面最终构成 7.2 mm 的层面。

1.6 实验方法与步骤

所有患者在入组次日 6:00 抽取空腹静脉血 10 mL。其中 4 mL 用于血糖、血脂、血肌酐、尿酸等检测。2 mL 采用人 VEGF 及 PEDF Quantikine ELISA 试剂盒检测血清 VEGF 及 PEDF 水平。VEGF 及 PEDF 检测操作步骤按照说明书进行。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析。连续变量先行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,符合正态分布者计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间的比较采用两个独立样本的 *t* 检验;不符合正态分布者采用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数和百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。应用多变量 logistic 回归分析确定 CSVD 认知障碍的独立影响因素,应用多元线性回归方程分析 CSVD 认知障碍的独立影响因素,运用 SPSS 26.0 描绘受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价 VEGF 及 PEDF 浓度对 CSVD 认知障碍的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

研究期间共纳入 214 例患者,排除不能配合完成神经心理学测试者 18 例,头颅核磁检查资料不完整 3 例,最终 193 例患者纳入分析。其中男 102 例(52.85%),年龄(68.19 ± 7.08)岁。VCI 组 90 例(46.6%),非 VCI 组 103 例(53.4%)。

2.1 基线资料比较

研究结果显示,VCI 组受教育年限、既往高血压病史、腔隙性梗死或 TIA 史、入院收缩压、舒张压、空腹血糖、血肌酐、胱抑素 C、血清 VEGF 浓度、血清 PEDF 浓度与非 VCI 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

2.2 脑小血管病认知障碍危险因素分析

运用多变量 logistic 回归模型分析脑小血管病认知障碍的危险因素。结果显示,在校正受教育年限、高血压病史、入院收缩压和舒张压水平等危险因素后,血清 VEGF 是脑小血管病患者认知功能障碍的独立危险因素,而血清 PEDF 是脑小血管病患者认知功能障碍的独立保护因素(表 2)。

2.3 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示:血清 VEGF 浓度预测脑小血管病认知障碍的曲线下面积为 0.733 (95%CI=0.669~0.796, $P<0.001$),最佳截断值为 128.61 pg/mL,敏感性为 0.800,特异性

为 0.617。血清 PEDF 浓度预测脑小血管病认知障碍的曲线下面积为 0.747(95%CI=0.683~0.811, $P<0.001$), 最佳截断值为 100.95 ng/mL, 敏感性为 0.901, 特异性为 0.563; 二者联合

预测脑小血管病认知障碍的曲线下面积为 0.769(95%CI=0.705~0.832, $P<0.001$), 敏感性为 0.911, 特异性为 0.612; 均具有较好的预测价值。

表 1 研究对象的人口统计学和临床资料[$M_d(P_{25}, P_{75}); n, \%; \bar{x} \pm s$]

研究变量	VCI组 ($n=90$)	非 VCI 组 ($n=103$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
人口统计学因素				
年龄/岁	67 (62, 74)	66 (64, 73)	0.157	0.876
性别(男)	52 (57.8)	50 (48.5)	1.644	0.248
受教育年限	6.31 $\pm$ 2.60	7.48 $\pm$ 1.95	2.940	0.000
血管危险因素				
高血压史	52 (57.8)	42 (40.8)	6.214	0.014
糖尿病史	26 (28.9)	21 (20.4)	1.884	0.182
腔隙性梗死或 TIA 史	38 (42.2)	22 (21.4)	9.759	0.003
房颤	12 (13.3)	9 (8.7)	0.931	0.432
基线血压				
入院收缩压/mmHg	143 (130, 168.25)	130 (126, 140)	-3.320	0.000
入院舒张压/mmHg	84.46 $\pm$ 13.21	78.35 $\pm$ 11.79	1.172	0.001
基线实验室检查				
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.24 $\pm$ 1.04	4.44 $\pm$ 1.09	1.146	0.182
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.45 $\pm$ 0.60	1.53 $\pm$ 0.59	1.170	0.369
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	2.61 $\pm$ 0.78	2.81 $\pm$ 0.73	0.682	0.066
高密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	1.34 $\pm$ 0.38	2.26 $\pm$ 0.92	2.578	0.343
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.60 (4.90, 6.90)	5.00 (4.50, 5.50)	-5.021	0.000
血清 VEGF 浓度/(pg·mL ⁻¹)	130.30 $\pm$ 23.40	112.17 $\pm$ 23.36	1.020	0.000
血清 PEDF 浓度/(ng·mL ⁻¹)	98.87 (89.72, 108.40)	118.54 (101.00, 155.76)	-5.909	0.000
血肌酐/(μ mol·L ⁻¹)	74.72 $\pm$ 17.13	70.36 $\pm$ 12.98	1.758	0.046
尿酸/(μ mol·L ⁻¹)	309.64 $\pm$ 84.38	308.18 $\pm$ 73.94	1.383	0.898
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.03 (0.94, 1.17)	0.98 (0.93, 1.09)	-2.161	0.031
影像学表现				
腔隙性梗死灶	0.70 $\pm$ 0.46	0.69 $\pm$ 0.47	0.103	0.087
脑白质病变(Fazekas 评分)	3 (1, 4)	2 (1, 4)	-0.349	0.727
脑微出血	42 (46.7)	35 (34.0)	3.224	0.079
血管周围间隙	45 (50.0)	49 (47.6)	1.321	0.517
Moca 评分	18 (15, 21)	26 (25, 27)	-12.015	0.000

表 2 脑小血管病患者认知功能障碍的影响因素

变量	B 值	SE	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
VEGF浓度	0.322	0.163	4.120	1.393	1.011~1.920	0.042
PEDF浓度	-0.651	0.156	17.486	0.521	0.384~0.707	0.000
受教育年限	0.083	0.158	0.273	0.921	0.675~1.256	0.601
CMB	0.452	0.304	2.206	1.152	0.865~2.855	0.137
腔隙性梗死或 TIA 史	1.103	0.351	9.896	3.014	1.516~5.993	0.002
高血压病史	0.060	0.307	0.039	1.062	0.582~1.938	0.844
入院收缩压	0.307	0.224	1.869	1.359	0.876~2.108	0.172
入院舒张压	-0.030	0.314	0.009	0.971	0.525~1.794	0.924
空腹血糖	0.738	0.374	3.880	2.091	1.004~4.357	0.049
血肌酐	-0.084	0.381	0.049	0.919	0.435~1.942	0.826
胱抑素 C	0.137	0.306	0.202	1.147	0.630~2.089	0.654

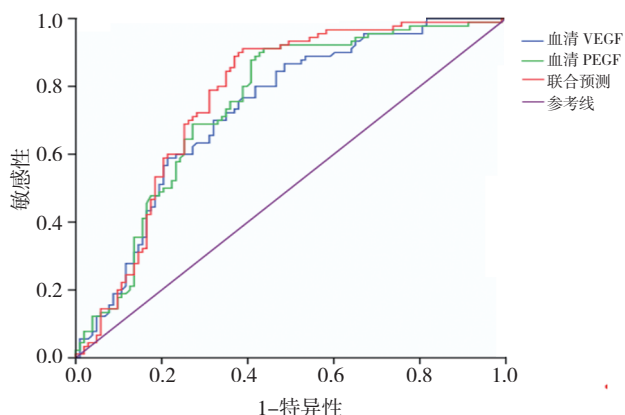


图1 血清 VEGF 及 PEDF 浓度对 CSVD 认知障碍预测的 ROC 曲线

3 讨论

本研究结果显示,血清 VEGF 浓度及 PEDF 浓度与 CSVD 患者认知功能损害存在显著独立相关性,血清 VEGF、PEDF 浓度及二者联合对脑小血管病认知障碍均具有预测价值。既往研究表明,CSVD 存在的认知功能障碍主要表现为注意力、执行功能障碍、信息加工速度减慢、视空间障碍等^[20-21],而记忆功能受累相对较轻且再认功能相对保留,这可能与以上功能相关的前额叶-皮层下环路受损有关^[22]。由于 CSVD 破坏了神经元之间、前额叶皮质和皮质下中枢之间的信号传递,进而引起认知功能障碍的发生。Thrippleton MJ 等^[23]研究认为 BBB 稳定性破坏是导致 CSVD 认知功能障碍的主要机制。BBB 是脑内尤为重要的结构,它是脑组织与血液之间的一种选择性屏障结构,正常情况下能够防止血液中的离子和溶质随意进入脑细胞。血脑屏障由连续毛细血管内皮及其细胞间的紧密连接、周细胞、星形胶质细胞和细胞外基质组成,其中毛细血管内皮细胞间的紧密连接在血脑屏障功能中扮演着至关重要的角色,当血脑屏障中的这种紧密连接遭到破坏而发生分解时将会导致血浆成分泄漏、细胞极性改变和运输机制紊乱,进而导致 CMBs、腔隙性脑梗死、脑白质变性等发生,同时破坏神经元之间以及神经元与胶质细胞之间的信号传导,并且逐步影响认知功能^[24-26]。

本研究结果显示,血清 VEGF 浓度升高是 CSVD 认知功能损害的独立危险因素。VEGF 是血管内皮细胞的特异性肝素结合生长因子,具有促进血管内

皮细胞分裂增殖进而促进脆弱血管和淋巴管的新生、增加血管的通透性等生物学特性^[27]。VEGF 是已知的促进血管生成最强的因子之一,亦有很强的血管通透诱导作用。VEGF 等血管生成因子产生与内皮细胞膜受体结合促进血管生成,同时基质金属蛋白酶等多种内皮细胞损伤标志物^[10]相应产生,它们之间的不平衡导致内皮细胞功能障碍,造成新生血管不成熟、不稳定、功能差而促发 BBB 功能受损,VEGF 水平升高是 BBB 通透性增加关键环节^[11,28],与本研究结果相符。

Stergaard L^[29]、Ihara M^[30]等研究认为 CSVD 的病理改变包括小血管内皮细胞调节功能障碍、BBB 破坏、血管周围组织氧化应激及炎症反应等。其中,内皮功能障碍及 BBB 破坏为主要环节,Yamagishi SI 等^[9]研究发现 PEDF 具有调节血管通透性、抗炎和抗氧化作用,被认为是目前最强的新生血管抑制剂^[31]。日本学者通过小鼠实验证实 PEDF 对血脑屏障的通透性具有抑制作用^[32]。随后 Pillai DR 等^[33]在 PEDF 与血脑屏障的相关性研究中得出了同样的结论。本研究显示血清 PEDF 是脑小血管病患者认知功能障碍的独立保护因素,与既往研究结论相一致。

综上所述,本研究显示血清 VEGF 联合 PEDF 对 CSVD 患者认知功能障碍具有良好的预测价值,首次发现血清 VEGF 及 PEDF 与 CSVD 患者认知功能障碍的联系,但具体的机制尚不清楚。本研究尚有不足之处,主要是病例数较少,需在今后研究中进一步完善,期望未来从研究分子致病机制出发,探究 VEGF 及 PEDF 致 CSVD 患者认知功能障碍具体机制;以期早期对 CSVD 患者认知损害的发生及进展进行干预,从而降低患者出现临床症状的概率,提高患者生活质量,减轻社会负担。

参 考 文 献

- [1] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 684-696.
- [2] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. Neurology, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [3] Nam KW, Kwon HM, Lim JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0184944.

- [4] 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.
- [5] Gioia LC, Kate M, Choi V, et al. Ischemia in intracerebral hemorrhage is associated with leukoaraiosis and hematoma volume, not blood pressure reduction[J]. Stroke, 2015, 46(6): 1541-1547.
- [6] Wu Y, Chen T. An up-to-date review on cerebral microbleeds[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(6): 1301-1306.
- [7] 魏文石,宿映. 脑小血管病与认知功能障碍[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(6): 643-647.
- [8] Shams S, Granberg T, Martola J, et al. Cerebral microbleeds topography and cerebrospinal fluid biomarkers in cognitive impairment[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(3): 1006-1013.
- [9] Yamagishi SI, Matsui T. Pigment epithelium-derived factor: a novel therapeutic target for cardiometabolic diseases and related complications[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(13): 1480-1500.
- [10] Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and Meta-analysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37(1): 64-75.
- [11] Wang Q, Deng Y, Huang L, et al. Hypertonic saline downregulates endothelial cell-derived VEGF expression and reduces blood-brain barrier permeability induced by cerebral ischaemia via the VEGFR2/eNOS pathway[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3): 1078-1090.
- [12] Freese C, Hanada S, Fallier-Becker P, et al. Identification of neuronal and angiogenic growth factors in an *in vitro* blood-brain barrier model system; relevance in barrier integrity and tight junction formation and complexity[J]. Microvasc Res, 2017, 111: 1-11.
- [13] 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.
- [14] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 822-838.
- [15] Nakase T, Yoshioka S, Sasaki M, et al. Clinical evaluation of lacunar infarction and branch atheromatous disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(4): 406-412.
- [16] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701.
- [17] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT[J]. Stroke, 2001, 32(6): 1318-1322.
- [18] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2010, 41(3): 450-454.
- [19] Carson N, Leach L, Murphy KJ, et al. A re-examination of Montreal cognitive assessment (MoCA) cutoff scores[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(2): 379-388.
- [20] Diciotti S, Orsolini S, Salvadori E, et al. Resting state fMRI regional homogeneity correlates with cognition measures in subcortical vascular cognitive impairment[J]. J Neurol Sci, 2017, 373: 1-6.
- [21] Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28(3): 206-218.
- [22] Van Uden IW, Tuladhar AM, De Laat KF, et al. White matter integrity and depressive symptoms in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2015, 23(5): 525-535.
- [23] Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(6): 840-858.
- [24] Wardlaw JM, Doubal FN, Valdes-Hernandez M, et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2013, 44(2): 525-527.
- [25] Bridges LR, Andoh J, Lawrence AJ, et al. Blood-brain barrier dysfunction and cerebral small vessel disease (arteriosclerosis) in brains of older people[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2014, 73(11): 1026-1033.
- [26] Li Y, Li M, Zuo L, et al. Compromised blood-brain barrier integrity is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease[J]. Front Neurol, 2018, 9: 221.
- [27] Yang X, Zhang Y, Geng K, et al. Sirt3 protects against ischemic stroke injury by regulating HIF-1 α /VEGF signaling and blood-brain barrier integrity[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(6): 1203-1215.
- [28] Zhang CE, Wong SM, Van De Haar HJ, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2017, 88(5): 426-432.
- [29] Stergaard L, Engedal TS, Moreton F, et al. Cerebral small vessel disease: capillary pathways to stroke and cognitive decline[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(2): 302-325.
- [30] Ihara M, Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2016, 47(2): 554-560.
- [31] Matsui T, Nishino Y, Maeda S, et al. PEDF-derived peptide inhibits corneal angiogenesis by suppressing VEGF expression[J]. Microvasc Res, 2012, 84(1): 105-108.
- [32] Zhuo JM, Portugal GS, Kruger WD, et al. Diet-induced hyperhomocysteinemia increases amyloid- β formation and deposition in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2010, 7(2): 140-149.
- [33] Pillai DR, Shanbhag NC, Dittmar MS, et al. Neurovascular protection by targeting early blood-brain barrier disruption with neurotrophic factors after ischemia-reperfusion in rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(4): 557-566.

(责任编辑:冉明会)