

· 临床研究 ·

缺血性脑小血管病患者脂蛋白和内皮系统生物学标志物与血管性认知障碍的相关性

王雯, 窦荣花, 邱志新, 许晓冬, 景海芳, 王雪静, 王爱卿

(河北省沧州中西医结合医院脑病二科, 河北 沧州 061001)

【摘要】 目的 分析缺血性脑小血管病(CSVD)患者脂蛋白 a[Lp(a)]、血管性血友病因子(vWF)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)与血管性认知障碍的关系。**方法** 回顾性分析河北省沧州中西医结合医院 2019 年 1 月至 12 月收治的 110 例缺血性脑小血管病患者的临床资料。根据简易智能状态量表(MMSE)与韦氏成人智力量表(WAIS)评分结果将患者分为认知障碍组(CSVD-1 组, 59 例; MMSE≤26 分, WAIS≤69 分)与认知正常组(CSVD-2 组, 51 例; MMSE>26 分, WAIS>69 分)。另选取同时期 50 名健康体检者作为对照组。采用免疫比浊法检测 Lp(a) 水平, 采用酶联免疫荧光法检测 vWF 和 ICAM-1, 分析三者与 CSVD 认知障碍的关系。采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两比较采用 *LSD-t* 检验。应用 logistic 回归分析 CSVD 患者认知障碍的危险因素。应用受试者工作特征(ROC)曲线评估 Lp(a) 和 ICAM-1 水平对 CSVD 患者的预测价值。**结果** 与对照组比较, CSVD-1 与 CSVD-2 组总胆固醇(TC)、Lp(a)、vWF、ICAM-1 水平均明显升高, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显下降, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。与 CSVD-2 组比较, CSVD-1 组 TC、Lp(a)、ICAM-1 水平明显升高, HDL-C 水平明显下降, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 而 vWF 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。二元 logistic 回归分析显示, Lp(a) ($OR=1.872, 95\%CI\ 1.406\sim2.492, P=0.008$) 和 ICAM-1 ($OR=1.115, 95\%CI\ 1.031\sim1.206, P=0.002$) 是 CSVD 患者发生认知障碍的独立危险因素。当 Lp(a)、ICAM-1 预测 CSVD 危险因素切点值分别为 30.89 mg/dl 和 300.25 μg/L 时, 二者联合检测的预测价值最高(ROC 曲线下面积 = 0.930, $P=0.000$)。**结论** Lp(a) 和 ICAM-1 与血管性认知障碍紧密相关, 且二者联合检测对 CSVD 患者的预测价值更高。

【关键词】 脑缺血; 血管性认知障碍; 脂蛋白 a; 血管性血友病因子; 细胞间黏附因子-1

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.07.109

Correlation of lipoprotein a and endothelial system biomarkers with vascular cognitive impairment in patients with ischemic cerebral small vessel disease

WNAG Wen, DOU Rong-Hua, QIU Zhi-Xin, XU Xiao-Dong, JING Hai-Fang, WANG Xue-Jing, WANG Ai-Qing

(Second Department of Encephalopathy, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061001, Hebei Province, China)

【Abstract】 Objective To analyze the relationships of lipoprotein a [Lp(a)], von willebrand factor (vWF) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) with the severity of vascular cognitive impairment in patients with ischemic cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** A retrospective analysis was performed on 110 patients with ischemic CSVD admitted to our hospital from January to December 2019. According to their mini-mental state examination (MMSE) and Wechsler adult intelligence scale (WAIS) scores, they were divided into cognitive impairment group (CSVD-1 group, $n=59$; MMSE≤26 points, WAIS≤69 points) and normal cognitive group (CSVD-2 group, $n=51$; MMSE>26 points, WAIS>69 points). Another 50 healthy subjects taking physical examination during the same period served as the control group. Lp(a) level was detected by immunoturbidimetry, and the levels of vWF and ICAM-1 were detected by enzyme-linked immunofluorescence assay. The relationship of the 3 indicators and cognitive impairment in ischemic CSVD patients was analyzed. SPSS statistics 25.0 was used for statistical analysis. According to data types, ANOVA was used for inter-group comparison, and *LSD-t* test was used for further pairwise comparison. Logistic regression was used to analyze the risk factors of cognitive impairment in CSVD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive values of Lp(a) and ICAM-1 levels in the CSVD patients. **Results** Compared with the control group, the levels of TC, Lp(a), vWF and ICAM-1 were

收稿日期: 2022-01-05; 接受日期: 2022-02-23

基金项目: 河北省卫生计生委课题(20171192)

通信作者: 王雯, E-mail: liftturn@sina.com

significantly increased, and the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly decreased in the CSVD-1 and CSVD-2 groups ($P < 0.05$). Compared with the CSVD-2 group, the levels of TC, Lp(a) and ICAM-1 were significantly increased, and the level of HDL-C was significantly decreased in the CSVD-1 group ($P < 0.05$). However, the difference in the vWF level was not significant ($P > 0.05$). Binary logistic regression analysis showed that Lp(a) ($OR = 1.872$, 95% CI 1.406–2.492; $P = 0.008$) and ICAM-1 ($OR = 1.115$, 95% CI 1.031–1.206; $P = 0.002$) were independent risk factors for cognitive impairment in CSVD patients. When the cut-point values of Lp(a) and ICAM-1 for predicting CSVD risk factors were 30.89 mg/dl and 300.25 μ g/L, respectively, the combined detection of the 2 indicators had the highest predictive value (area under the ROC curve = 0.930, $P = 0.000$). **Conclusion** Lp(a) and ICAM-1 are closely associated with vascular cognitive impairment, and their combined detection has higher predictive value in patients with CSVD.

【Key words】 cerebral ischemia; vascular cognitive impairment; lipoprotein a; von Willebrand factor; intercellular adhesion factor-1

This work was supported by the Project of Hebei Provincial Health and Family Planning Commission (20171192).

Corresponding author: WANG Wen, E-mail: liftturn@sina.com

缺血性脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指由各种因素导致脑小动脉、小静脉、微动脉、毛细血管结构与功能受损,从而发生病理改变的一种疾病^[1]。有文献报道,CSVD 是继阿尔茨海默病之后,被公认的导致认知障碍和痴呆的最重要的危险因素,会增加患者中风甚至死亡的风险^[2,3]。CSVD 患者发生血管性认知障碍的机制尚不完全清楚,可能与小动脉粥样硬化与血管内皮损伤有关^[4]。脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 是动脉粥样硬化的标志物,血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)是血管内皮损伤标志物。研究发现,Lp(a)、vWF、ICAM-1 可增加脑白质病变与腔隙性脑梗死的风险^[5],但其与认知障碍的相关研究较少。因此,本研究通过检测 CSVD 患者的 Lp(a)、vWF、ICAM-1 水平,旨在探讨 Lp(a)、vWF、ICAM-1 水平与 CSVD 患者血管性认知障碍的关系,寻找与 CSVD 疾病发生发展相关且有较好预测价值的生物学标志物,为 CSVD 的早期诊断、早期干预及改善预后提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据简易智能状态量表(mini-mental state examination, MMSE)^[6]和韦氏成人智力量表(Wechsler adult intelligence scale, WAIS)^[7]评分结果,将河北省沧州市中西医结合医院 2019 年 1 月至 12 月收治的 110 例缺血性脑小血管病患者分为认知障碍组(CSVD-1 组,59 例;MMSE ≤ 26 分,WAIS ≤ 69 分)与认知正常组(CSVD-2 组,51 例;MMSE > 26 分,WAIS > 69 分)。另选取同时期 50 名健康体检者作为对照组。对照组,男性 29 例,女性 21 例;年龄(63.14 $\pm$ 5.71)岁;体质指数(body mass index, BMI)为(24.11 $\pm$ 3.99) kg/m^2 ;受教育年限(9.97 $\pm$ 2.23)年;吸烟 15 例,饮酒

12 例,高血压史 31 例,糖尿病史 10 例,冠心病史 5 例。CSVD-1 组男性 30 例,女性 29 例;年龄(63.71 $\pm$ 5.69)岁;BMI 为(24.35 $\pm$ 3.97) kg/m^2 ;受教育年限(9.79 $\pm$ 2.30)年;吸烟 14 例,饮酒 10 例,高血压史 30 例,糖尿病史 11 例,冠心病史 6 例。CSVD-2 组男性 29 例,女性 22 例;年龄(62.95 $\pm$ 5.88)岁;BMI (24.58 $\pm$ 3.86) kg/m^2 ;受教育年限(9.84 $\pm$ 2.32)年;吸烟 13 例,饮酒 11 例,高血压史 28 例,糖尿病史 12 例,冠心病史 7 例。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)CSVD 符合《中国脑小血管病诊治共识》^[8],血管性认知障碍符合《2019 年中国血管性认知障碍诊治指南》^[9];(2)近 1 个月内患者出现腔隙性脑梗死;(3)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示血管源性脑白质呈高信号,腔隙病灶 > 1 个,且 MRI 或弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)证实相关病灶直径 < 20 mm;(4)具有小血管病变的典型特征,如急性起病、渐进性病程、斑片状认知损害;(5)能够配合完成 MMSE 量表的筛查;(6)患者及其家属对研究内容知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)脑小血管病变之外的原因引起的认知障碍;(2)合并大面积脑梗死、颅脑外伤、脑肿瘤等;(3)合并抑郁、帕金森、阿尔茨海默症等;(4)合并严重神经功能缺损;(5)合并心肝肾等严重重大器官疾病;(6)临床资料不全及半途退出研究者。

1.2 认知障碍的评估

由 2 名经过培训的神经科医师采取一对一访谈方式,对 3 组患者进行 MMSE 和 WAIS 评估(独立评估)。MMSE 量表包括 5 大项,定向力、记忆力、注意计算、回忆能力、语言能力;共 30 分,27~30 分为认知正常, ≤ 26 分为认知障碍。WAIS 量表包括记忆量表(瞬时、短时、长时记忆)与智力量表(11 个项目),评分均为 100 分, ≤ 69 分认为有认知障碍。两量表测试时间需间隔半小时。

1.3 指标检测

应用全自动生化分析仪(日立 7600)测定甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平,应用免疫比浊法测定 Lp(a)水平,应用酶联免疫荧光法测定 vWF 及 ICAM-1 水平。各项检测均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 影像检查结果评估

由 2 名经验丰富的影像科医师对影像检查结果进行评估,意见不统一时协商决定。采用颅脑磁共振 3.0 T 系统 16 通道线圈进行检查。扫描参数的序列有 T₁WI、T₂WI、DWI、SWI、FLAIR。CSVD 总负担^[9]是脑白质高信号、腔隙性梗死、扩大的血管周围间隙、脑微出血 4 项 MRI 检查的合计值,表示 CSVD 病情的严重程度,总分 0~5 分,得分越高提示 CSVD 病情越重。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。应用 logistic 回归分析 CSVD 患者认知障碍的危险因素。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 Lp(a)、ICAM-1 水平对 CSVD 患者的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者生化指标及影像学指标比较

与对照组比较,CSVD-1、CSVD-2 组 TC、Lp(a)、vWF 及 ICAM-1 水平均明显升高;HDL-C 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 CSVD-2 组比较,CSVD-1 组 TC、Lp(a)、ICAM-1 水平明显升高, HDL-C 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);而 vWF 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

2.2 CSVD 患者认知障碍危险因素的二元 logistic 回归分析

将 CSVD 患者是否发生认知障碍为因变量, TC、HDL-C、Lp(a)、vWF、ICAM-1 为自变量,进行二元 logistic 回归分析,结果显示, Lp(a) ($OR=1.872$, 95%*CI* 1.406~2.492, $P=0.008$)、ICAM-1 ($OR=1.115$, 95%*CI* 1.031~1.206, $P=0.002$) 是 CSVD 患者发生认知障碍的独立危险因素(表 2)。

2.3 Lp(a)、ICAM-1 水平对 CSVD 患者的预测价值

ROC 曲线显示,当 Lp(a) 预测 CSVD 危险因素切点值为 30.89 mg/d, ICAM-1 预测 CSVD 危险因素切点值为 300.25 μ g/L 时, Lp(a)+ICAM-1 联合检测的预测价值最高(AUC=0.930, $P=0.000$),灵敏度为 86.10%,特异度为 96.30%(表 3,图 1)。

表 1 3 组患者生化指标及影像学指标比较

Table 1 Comparison of biochemical indexes and imaging indexes among three groups					($\bar{x}\pm s$)
Item	CSVD-1 group($n=59$)	CSVD-2 group($n=51$)	Control group($n=50$)	<i>F</i>	<i>P</i> value
TG (mmol/L)	1.77±0.46	1.83±0.57	1.67±0.44	0.290	0.762
TC (mmol/L)	5.40±1.58 ^{**}	4.84±1.14 [*]	3.46±0.89	8.132	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.32±0.34 ^{**}	1.59±0.35 [*]	1.75±0.31	5.155	0.008
LDL-C (mmol/L)	3.29±1.02	3.28±0.92	3.46±0.99	0.535	0.596
FBG (mmol/L)	6.02±0.46	5.99±0.50	5.99±0.43	1.624	0.367
UA (mmol/L)	312.05±101.13	309.11±96.15	310.23±97.33	0.305	0.589
CSVD total burden (points)	1.01±0.80	1.00±0.83	0.99±0.82	0.246	0.862
Lp(a) (mg/L)	220.35±84.69 ^{**}	161.69±53.02 [*]	102.78±30.11	12.702	<0.001
vWF (%)	129.34±41.01 [*]	125.52±40.79 [*]	74.38±21.19	8.376	<0.001
ICAM-1 (ng/ml)	701.46±92.96 ^{**}	278.49±92.02 [*]	137.55±45.08	22.794	<0.001

TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; FBG: fasting blood glucose; UA: uric acid; CSVD: cerebral small vessel disease; Lp(a): lipoprotein a; vWF: von Willebrand factor; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1. Compared with control group, ^{*} $P<0.05$; compared with CSVD-2 group, [#] $P<0.05$.

表 2 CSVD 患者认知障碍危险因素的二元 logistic 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis of risk factors for cognitive impairment in CSVD patients					
Factor	β	<i>SE</i>	<i>P</i> value	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Lp(a)	0.627	0.146	0.008	1.872	1.406~2.492
vWF	-1.092	0.835	0.267	0.336	0.065~1.724
ICAM-1	0.109	0.040	0.002	1.115	1.031~1.206

Lp(a): lipoprotein a; vWF: von Willebrand factor; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1.

表 3 Lp(a) 和 ICAM-1 水平对 CSVD 患者危险因素的预测价值

Table 3 Predictive value of Lp(a) and ICAM-1 levels on risk factors in patients with CSVD

Item	AUC	P value	Sensitivity	Specificity	Youden index	Cut off
Lp(a)	0.869	0.004	0.813	0.764	0.577	30.89 mg/dL
ICAM-1	0.793	0.015	0.801	0.892	0.693	300.25 μg/L
Lp(a)+ICAM-1	0.930	0.000	0.861	0.963	0.824	-

Lp(a): lipoprotein a; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1. -: no datum.

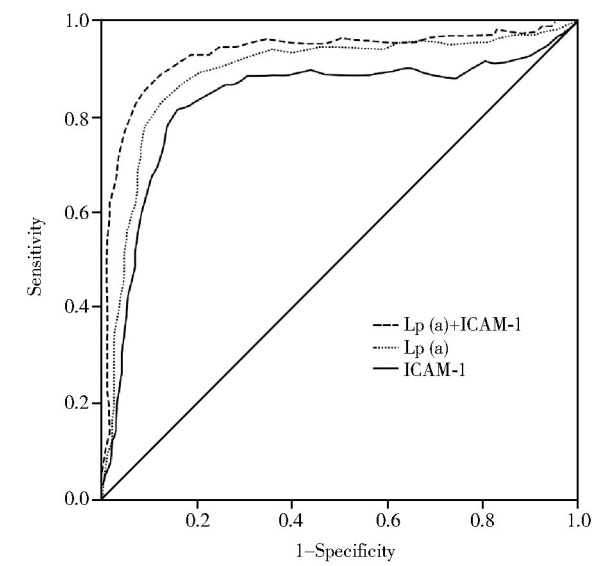


图 1 Lp(a) 与 ICAM-1 水平评估 CSVD 患者预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of Lp(a) and ICAM-1 to assess prognosis of CSVD patients

Lp(a): lipoprotein a; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; CSVD: cerebral small vessel disease; ROC: receiver operating characteristic.

3 讨论

既往对于 CSVD 的防治采取的主要措施是对血管危险因素的控制与对临床表现出来的症状(如认知障碍、卒中等)进行药物治疗,但效果均不太理想,因此,明确导致 CSVD 发生、可以被干预的认知障碍的危险因素尤为重要。目前有研究发现,生化标志物与 CSVD 及相关认知障碍相关,并可以作为 CSVD 疾病的预测因子^[10-12]。因此,本研究旨在分析 CSVD 疾病的相关危险因素及预测因子,为临床早期诊断、防治血管性认知障碍提供新的思路与方法。

Lp(a) 是低密度脂蛋白与载脂蛋白通过二硫共价键连接而形成的脂蛋白亚型。既往研究报道,Lp(a) 在动脉硬化、血栓性疾病中占据重要作用,是导致动脉粥样硬化的最危险因素^[13,14]。目前对于 Lp(a) 与血管性认知障碍的研究少见,Liu 等^[15]报道 Lp(a) 是导致血管性认知障碍的危险因素,与本研究结果相一致。本研究中,CSVD 患者 Lp(a) 水

平较正常对照组明显升高,提示 Lp(a) 的升高对 CSVD 患者认知障碍的发生发展起促进作用。其可能的机制是 Lp(a) 使单核细胞发生趋化作用而致内皮细胞损伤,积聚于血管内皮下而造成动脉粥样硬化。vWF 的水平变化可以反映 CSVD 患者血管内皮细胞功能的完整性与活性^[16]。本研究发现,vWF 虽在对照组与 CSVD 患者间存在显著差异,但在 CSVD-1 与 CSVD-2 组间无显著差异,说明 vWF 有可能与 CSVD 患者的发病机制相关,但与认知障碍无关。哈拉木江·赛力克等^[17]报道,ICAM-1 水平升高与 CSVD 有关。本研究结果也提示 ICAM-1 参与了 CSVD 疾病的发生发展过程,可能的机制是 ICAM-1 参与了血管内皮细胞、白细胞的黏附与聚集,造成血管内皮损伤,加速血管的病变进度。

综上所述,Lp(a)、ICAM-1 与血管性认知障碍紧密相关,且二者联合预测价值高于单一指标。因此检测 Lp(a)、ICAM-1 水平变化对于 CSVD 患者血管性认知障碍的早期诊断和防治具有较高的临床价值。本研究的不足之处在于研究对象来源单一,样本量不够大,但本研究的结论可以为临床早期识别 CSVD 患者,及时控制患者的认知功能损害提供新思路与新方法。下一步有待进行多中心、大样本量的研究,继续深入研究脂蛋白 a、内皮系统生物学标志物与血管性认知障碍的关系。

【参考文献】

[1] 袁俊亮,徐俊,胡文立.加强重视脑小血管病认知功能评价体系的建立[J].实用老年医学,2020,34(7):644-648. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.07.004.
Yuan JL, Xu J, Hu WL. Pay more attention to the establishment of cognitive function evaluation system for cerebral small vessel disease[J]. Pract Geriatr, 2020, 34(7): 644-648. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.07.004.
[2] 刘筱霜,罗天友.多模态功能磁共振成像在血管性认知功能障碍中的研究进展[J].中国医学影像学杂志,2019,27(5):389-392. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2019.05.017.
Liu XS, Luo TY. Research progress of multimodal functional magnetic resonance imaging in vascular cognitive dysfunction [J]. Chin J Med Imaging, 2019, 27(5): 389-392. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2019.05.017.
[3] 杜静,徐群.脑小血管病认知功能障碍的脑网络研究[J].中

- 国卒中杂志, 2019, 14(2): 137-141. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.02.010.
- Du J, Xu Q. Brain network research on cognitive dysfunction in cerebral small vessel disease[J]. Chin J Stroke, 2019, 14(2): 137-141. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.02.010.
- [4] Poggesi A, Pasi M, Pescini F, *et al.* Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(1): 72-94. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.116.
- [5] Staszewski J, Piusifiska-Macoch R, Brodacki B, *et al.* Association between hemostatic markers, senlm lipid fractions and progression of cerebral small vessel disease: a 2-year follow up study[J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(1): 54-63. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.11.005.
- [6] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [7] 修订韦氏成人智力量表全国协作组. 韦氏成人智力量表的修订[J]. 心理学报, 1983, 15(3): 362-370.
National Collaborative Group revision of the Wechsler Adult Intelligence Scale. Revision of the Wechsler adult intelligence scale[J]. Acta Psychol Sin, 1983, 15(3): 362-370.
- [8] 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共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese consensus on diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(10): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
- [9] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会, 《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737-2744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.005.
Cognitive Impairment Professional Committee of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association, writing group of "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Vascular Cognitive Impairment in China". 2019 guidelines for diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment in China [J]. Natl Med J China, 2019, 99(35): 2737-2744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.005.
- [10] 王雅楠, 范少凯, 牛雪芬, 等. 缺血性脑小血管病患者一氧化氮、内皮素-1 和尿酸与血管性认知障碍的相关性[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(5): 463-468. DOI: 10.11723/mtgyyx.1007-9564.201905004.
Wang YN, Fan SK, Niu XF, *et al.* Association of nitric oxide, endothelin-1 and uric acid with vascular cognitive impairment in patients with ischemic cerebral small vessel diseases[J]. Chin J Coal Industry Med, 2019, 22(5): 463-468. DOI: 10.11723/mtgyyx.1007-9564.201905004.
- [11] 黄维, 霍秋玉, 阳世宇. 缺血性脑卒中患者血清 S100 β 及 NSE 水平与神经缺损程度、认知障碍的相关性分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(18): 1967-1970. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.18.2019-747.
- Huang W, Huo QY, Yang SY. Correlation of serum S100 β and NSE levels with degree of neurological deficit and cognitive impairment in patients with ischemic stroke[J]. Zhejiang Med J, 2019, 41(18): 1967-1970. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.18.2019-747.
- [12] 邓小莹, 成关梅, 王婧, 等. 血清趋化因子 16 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 在预测缺血性脑卒中后发生血管性认知功能障碍的应用价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(12): 907-910, 916. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2020.12.006.
Deng XY, Cheng GM, Wang J, *et al.* The value of serum CXCL16 and Lp-PLA2 in predicting the vascular cognitive impairment after ischemic stroke [J]. Chin J Prev Contr Chron Dis, 2020, 28(12): 907-910, 916. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2020.12.006.
- [13] 石惠薇, 刘硕霖, 热娜提·肉孜, 等. 脂蛋白(a)遗传学与心血管病相关性的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(4): 477-480. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2020.04.028.
Shi HW, Liu SL, Renati·Rouzi, *et al.* Research progress on the relationship between lipoprotein(a) genetics and cardiovascular disease[J]. J Cardiovasc Pulmonary Dis, 2020, 39(4): 477-480. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2020.04.028.
- [14] 余谦, 徐通达, 陈军红, 等. 右锁骨下动脉内中膜厚度联合脂蛋白 a 预测冠状动脉狭窄程度准确性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(6): 716-720. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.06.20.
Yu Q, Xu TD, Chen JH, *et al.* Accuracy analysis of right subclavian artery intima-media thickness combined with lipoprotein a for predicting coronary artery stenosis[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2018, 10(6): 716-720. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.06.20.
- [15] Liu DT, Li K, Ma XK, *et al.* Correlations between the microstructural changes of the medial temporal cortex and mild cognitive impairment in patients with cerebral small vascular disease (cSVD): a diffusion kurtosis imaging study[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1378. DOI: 10.3389/fneur.2019.01378. eCollection 2019.
- [16] 陈宏权, 陈云森, 王磊, 等. 缺血性脑小血管病与血生物标志物相关研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(12): 1251-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.12.006.
Chen HQ, Chen YS, Wang L, *et al.* Relationship between ischemic cerebral small vessel disease and plasma biomarkers[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2020, 22(12): 1251-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.12.006.
- [17] 哈拉木江·赛力克, 孔祥锋. ICAM-1 与脑小血管病关系的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(8): 922-928. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.08.117.
Halamujiang·Sailike, Kong XF. Study on the relationship between ICAM-1 and cerebral small vessel disease[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2019, 22(8): 922-928. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.08.117.