

脑小血管病及其所致认知障碍的危险因素研究进展

李果 赵继巍 曹靖玮 段淑荣 何鑫 赵敬堃
150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科
通信作者: 赵敬堃, Email: Zjk7486@163.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.12.013

【摘要】 脑小血管病(CSVD)的高发病率不仅加重了社会及家庭的负担,也降低了患者本身的生活质量,其严重程度不亚于大血管卒中。CSVD的发生是由众多发病机制共同导致,目前仍未完全阐明。CSVD被认为是认知障碍最常见的病因,且两者存在许多共同的危险因素。因此,现就CSVD及其所致认知障碍的现状、发病机制及危险因素进行概述。

【关键词】 脑小血管病; 认知障碍; 发病机制; 危险因素; 综述

Research progress of the research on risk factors of cerebral small vessel disease and resulting cognitive impairment Li Guo, Zhao Jiwei, Cao Jingwei, Duan Shurong, He Xin, Zhao Jingkun
Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Zhao Jingkun, Email: Zjk7486@163.com

【Abstract】 The high incidence of cerebral small vessel disease (CSVD) not only increases the burden on society and families, but also reduces the patient's own quality of life, and its severity is no less than that of macrovascular stroke. The occurrence of CSVD is caused by many pathogenetic mechanisms jointly, which has not yet been fully elucidated. CSVD is considered to be the most common cause of cognitive impairment, and there are many common risk factors between the two.

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Cognition disorders; Pathogenesis; Risk factors;

Review

脑小血管(cerebral small vessel, CSV)包括脑的小动脉、小静脉、毛细血管及小穿支动脉。CSV除运输血液外,还有调节脑血流量、促进细胞间液回流和血脑屏障的功能,其发生病变可造成不同程度的脑血管疾病,共同的临床特征为迅速出现或进行性进展的局限性或弥漫性脑功能缺损。脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)大致可分为散发性和遗传性两种类型,最常见的两种散发类型是动脉硬化型和淀粉样脑血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)^[1];动脉硬化所致的CSVD同衰老和血管危险因素明显相关^[2]。血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指脑血管疾病及其危险因素导致的从轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)到痴呆的一大类综合征,涉及至少一个认知域的损伤。在VCI众多的发病机制中,CSVD最常见^[3];其中,年龄相关的认知障碍常由血管病变和神经退行性改变共同所致^[4]。

脑卒中是我国所有疾病中伤残调整损失寿命年

最高的疾病,每年新增病例超过200万^[5]。认知障碍是脑卒中后常见的并发症之一,一项基于人群的研究中,33%的人反复卒中后患上痴呆,且卒中后痴呆的发病率是预期的9倍^[6]。目前控制血管性危险因素正逐渐成为改善认知障碍预后的主要潜在疗法。2013年全球疾病负担研究显示,90%以上的卒中负担是由潜在可干预危险因素造成,而通过控制代谢和行为风险因素可以减少75%以上的负担^[7]。因此,早发现并积极进行干预便具有重要和实际的临床意义。

一、CSVD的现状

研究数据显示,约四分之一的急性缺血性脑卒中由CSVD所致^[8]。在欧洲和美国,CSVD的发生占缺血性卒中的15%~26%,而亚洲的比例高达25%~55%^[9],我国是脑卒中发病风险最高的地区^[10]。Zhou等^[11]对我国34个省份居民近30年的死亡原因进行研究分析,表明脑卒中是我国目前首要的死亡原因,而社会人口老龄化和生活逐渐改善后居民

“三高”的增多被认为是导致这种变化的主要原因。

二、CSVD所致认知障碍的现状

CSVD是认知障碍常见的原因之一,CSVD所致的认知障碍占有血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的36%~67%^[12]。脑卒中本身作为认知功能减退的重要危险因素,可使痴呆的风险增加2倍^[13]。Azeem等^[14]研究表明,CSVD是导致痴呆和认知功能下降的重要因素,且与认知功能进行性减退和出现新的认知损害有关。研究显示,严重卒中患者1年后发展为痴呆的比率为34.4%,轻微卒中为8.2%,短暂性脑缺血发作为5.2%^[15]。2015年,全世界约有5 000万人罹患痴呆症,预计于2050年将会增加2倍^[16]。

三、CSVD及其所致认知障碍的发病机制

多种原因均可引起不同严重程度的CSVD,其发病机制尚未完全阐明。研究表明,动脉硬化可能是CSVD的共同发病机制^[17]。近来研究显示,内皮细胞功能障碍可能是CSVD的始动因素,先于其他病理改变^[18]。内皮细胞功能紊乱可能与ATP 11B缺失或突变^[19]及TIMP3抑制某些因子和解整合素样金属蛋白酶17(adisintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)^[20]有关。ATP 11B作为神经系统重要的调节因子,其缺失或突变可引起血脑屏障功能异常,造成髓鞘和脑白质损伤^[21]。内皮细胞功能障碍会分泌多种因子,其分泌的热休克蛋白(HSP)90 α 可抑制少突胶质前体细胞的成熟,影响髓鞘的形成与修复,导致白质病变^[19]。此外,血管周围间隙功能受损也会导致白质疏松化和脱髓鞘病变,增加痴呆发生的风险^[17]。内皮细胞作为血脑屏障的关键组成成分,其功能障碍可破坏血脑屏障功能,影响脑组织的氧合及代谢物转运。血脑屏障功能障碍可致淀粉样蛋白 β 肽清除功能受损,与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生发展密切相关^[22]。

研究显示,同型半胱氨酸通过损伤内皮细胞而增加CSVD的发生风险^[23]。同时高血压、糖尿病及中年肥胖等加大了认知损害及临床AD发生的风险^[24]。研究表明,CSVD通过增加tau蛋白的表达,促进AD的发生及发展^[23]。在CSVD早期,药物[(包括他汀类和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI类)]能逆转内皮细胞功能障碍及脑白质病变,降低CSVD发生率^[19]。血管危险因素增加了CSVD的发生率,也一定程度上加速了认知损害。

四、影响CSVD及认知障碍的多个危险因素

CSVD的危险因素包括不可控危险因素和可控

危险因素,前者如年龄、遗传因素、性别、种族等,后者常见的如高血压、高血脂、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、尿酸、吸烟、酗酒等;认知功能下降与CSVD的危险因素也密不可分。

(一)不可控危险因素的影响

研究证据表明,年龄是CSVD及认知障碍的独立危险因素,且卒中后的老年患者更容易发生VCI^[25]。早期数据显示,60岁以上的群体发生CSVD的概率会随年龄增长而升高,70岁以上的发生率高达80%以上,约为大血管卒中的5倍^[26]。同时,Chen等^[27]研究表明,年龄与患CSVD或颈动脉狭窄(internal carotid artery stenosis, ICAS)严重程度呈正相关,且更多的存在高血压、糖尿病、卒中等既往病史。而在某些疾病中,细胞衰老能发挥有益的抗纤维化及抗大动脉粥样硬化作用^[28],被认为是一种有益的生理现象。此外,全球年轻人CSVD的发病率正逐渐上升,2006—2014年,青中年人(35~64岁)脑卒中发生率增加了19%,疾病总负担增加了36%^[29]。

研究显示,各种病因的脑血管疾病具有高度的遗传特性,存在卒中家族史的患者,其患病风险将增加3倍以上;且AD与CSVD表现出相同的遗传因素^[8]。目前卒中在遗传方面的研究有限,继续明确CSVD的遗传基础可能会为CSVD提供新的治疗思路及潜力。此外,性别亦表现出差异性。我国男性的发病风险在全球男性中最高,超过了41%,明显高于女性^[9]。全球神经疾病负担的研究证据表明,男性的伤残调整寿命年明显高于女性^[30]。

(二)可控危险因素的影响

1. 糖尿病对CSVD及所致认知障碍的影响:流行病学调查结果显示,全世界因脑卒中死亡且患有糖尿病的患者约占13%^[31]。周围神经病变是糖尿病常见的并发症之一,累及中枢神经系统时出现认知功能损害,严重者可致痴呆。横向研究证据表明,血糖变异性增加与周围神经病变和糖尿病血管并发症的发生明显相关^[32]。除高糖化血红蛋白或反复血糖升高与VCI有关外,反复低血糖与认知功能减退亦存在明显相关性^[33]。Matsubara等^[34]研究表明血糖波动可能与2型糖尿病患者认知功能损害有关,同时2型糖尿病患者的严重低血糖发作与痴呆症风险也显著相关。明确血糖波动水平与认知功能的关系可能有助于确定血糖新的控制目标,进而预防痴呆的发生。不同降糖药物对糖尿病患者认知功能的获益尚不明确,一项荟萃分析横向研究表明,服用二甲双胍的糖尿病患者发生认知障碍的风

险较低^[35],但另一项分析并未发现二甲双胍的保护作用。

2. 高脂血症对CSVD及所致认知障碍的影响: 研究显示,高脂血症是成年人发生CSVD的主要危险因素之一,与动脉粥样硬化密切相关,尤其是低密度脂蛋白^[36]。长期患有高脂血症会增加动脉硬化的风险,尤其是40~55岁且患病时间>5年的群体^[37]。高血压和糖尿病会诱发和加快动脉硬化的发生,是影响动脉硬化的重要因素^[38]。研究结果显示,轻度认知障碍和无认知损害的CSVD患者均存在动脉硬化基础^[39]。全球范围内30~79岁的普通人群中颈动脉内膜中层增厚约占28%,颈动脉斑块约占21%,ICAS约占1.5%,在老年人和男性中更为常见^[40]。研究表明,中年时期血脂异常促进了晚年的淀粉样蛋白和tau蛋白沉积^[41],与AD型痴呆显著相关。

3. 高血压对CSVD及所致认知障碍的影响: 研究数据显示,我国35~75岁的成年人中,高达44.7%的人患有高血压;其中诊断为2级及以上的高血压患者约占15.2%,且超过60%的患者未接受治疗,仅有三分之一的人规律服用降压药物^[42]。Sierra^[43]研究分析表明高血压与认知功能障碍和痴呆症的发生风险明显相关,尤其是在中年时期;且舒张压越高,认知能力下降的风险越大。舒张压对小动脉的影响会随着年龄增长而发生进行性的血管萎缩,可能会导致某些缺血性病变和年龄相关的认知障碍^[44]。

血压在正常波动范围内则可通过自身调节使血压维持在正常范围内,若长期超过自身正常调节范围,会造成机体各项功能损伤,对大脑的损伤尤为严重。脑血流减少和脑血流自调节改变与CSVD及所致认知障碍明显相关^[3]。研究证据表明,与标准降压(收缩压<140 mmHg)相比,强化降压(收缩压<120 mmHg)并没有显著降低痴呆的发生率,但积极治疗高血压可减缓脑白质病变的进展,同时降低MCI的发生率^[45]。老年人随年龄增长会出现血管老化的生理现象,造成动脉弹性减弱或丧失和动脉顺应性减弱,进而导致全身血管自我调节能力降低;在全身血压下降至维持基本灌注的临界点以下时,大脑更容易受到缺血性损伤。低灌注可致髓鞘改变和tau蛋白沉积,其严重程度与脑白质损伤呈正相关^[23]。血压过低或反复发生低血压可导致或加快认知功能的下降^[46]。

除了长期未有效控制使得血管硬化、内皮功能

障碍和血管自调节改变,高血压的发生与高钠饮食也密切相关。相关研究结果表明,我国社区的钠摄入量明显高于其他国家,与卒中的发生密切相关;还表明钠摄入量和收缩压之间存在明显的相关性,即钠的摄入量每增加1 g,收缩压平均增加2.86 mmHg^[47]。一项用富钾食盐替代正常钠盐的随机对照试验结果表明,这项干预措施可有效防止我国约九分之一的人群死于心脑血管疾病;但对于慢性肾脏疾病患者而言有利有弊,其会额外增加因高钾血症死亡的人数,但又降低了慢性肾病患者总人口的死亡人数^[48]。因而,高血压治疗在注重药物控制的同时,饮食调整也不可忽视。

4. 生活方式及饮食结构对CSVD及所致认知障碍的影响: 研究数据显示,饮酒是导致疾病负担和死亡的主要危险因素^[49]。一项纵向研究表明,长期大量饮酒与痴呆的发生风险显著相关^[35]。Spence等^[50]研究显示,我国15岁以上男性吸烟率为50.5%,女性为2.1%;而在脑卒中患者中,男性吸烟率为72.28%,女性为17.54%。此外,被动吸烟也是潜在的危险因素。长期被动吸烟的人群,其记忆分数下降更明显;与未接触二手烟的女性相比,接触二手烟的女性记忆分数下降程度更大,55~64岁的女性尤为明显^[51]。相较于持续吸烟者,长期戒烟者和不吸烟者发生痴呆的风险明显降低^[52]。

我国卒中的发病率居高不下且逐年增加,除与血管性危险因素的高发生率显著相关外,普遍不健康生活方式及饮食结构存在很大风险。在全球范围内,不良饮食结构和习惯所致的死亡人数远高于其他风险(如吸烟等),且高钠饮食和低全谷类食物、低水果蔬菜及低坚果摄入量是导致死亡的主要危险因素^[53]。对195个国家的饮食结构及习惯进行了分析后表明,我国居民与饮食所致心脑血管疾病的发生所占比例最高,改善饮食结构和习惯可以潜在地防止全球五分之一的死亡^[54]。对目前以及长期而言,调整饮食结构和生活习惯可能是最健康、易行且较有效的方法。

5. 肥胖等其他高危因素对CSVD及所致认知障碍的影响: 我国首次慢性病及危险因素监测(CCDRFS)的数据显示,成人中一般性肥胖的比率为3.3%,存在腹型肥胖的比例为25.9%^[55]。肥胖可能会导致一系列健康问题,如高血压、糖尿病、脂肪肝以及CSVD等。一项研究结果显示,随体重指数增加,大脑血流量会发生明显下降,与AD密切相关的部位尤为明显^[53],这首次解释了肥胖影响大脑的机

制。同时相关研究表明,减重有助于改善短期的认知功能受损,尤其是注意力、执行功能及记忆力方面^[56]。

心房颤动是卒中及认知功能下降的潜在危险因素之一。与未进行抗凝治疗相比,口服抗凝药物治疗的心房颤动患者发展为痴呆的风险下降约48%^[57]。此外,尿酸作为潜在危险因素,其浓度与CSVD及VCI的发生呈正相关^[15]。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,也是反映人体健康的重要指标之一。Hcy升高可加快衰老的速度、损伤血管及削弱免疫系统的功能。高同型半胱氨酸血症是缺血性脑卒中的危险因素,可加重动脉粥样硬化,且高同型半胱氨酸血症的患者发生卒中的风险约是健康人群的2倍^[58]。

长期控制不佳的危险因素增加了CSVD及VCI发生的风险。除这些常见因素外,CSVD的发生可能与血浆鞘磷脂增加相关^[59];某些代谢性疾病、心脏疾患、精神情绪及环境因素等也是CSVD的重要危险因素。

综上,CSVD及其所致认知障碍存在诸多共同的危险因素,且各因素之间相互影响、相互作用。血管性因素可能是老年患者脑卒中及认知功能减退最可预防的因素。因此,及早发现并控制可干预的危险因素,加强人们对CSVD及所致认知障碍相关危险因素的认识及预防,降低CSVD的发病率,减少CSVD的致残率,延缓向痴呆进展及改善预后,从而减轻家庭及社会的负担。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为李果,文献整理为何鑫,数据解释为赵继巍、曹靖玮,论文修订为赵敬望,论文审校为段淑荣

参 考 文 献

- [1] Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 246-257. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000913.
- [2] Shindo A, Ishikawa H, Ii Y, et al. Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 109. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00109.
- [3] Hakim AM. Small Vessel Disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1020. DOI: 10.3389/fneur.2019.01020.
- [4] Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 573-591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
- [5] Wu Simiao, Wu Bo, Liu Ming, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30500-3.
- [6] Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment[J]. *Continuum* (Minneapolis), 2019, 25(1): 147-164. DOI: 10.1212/CON.0000000000000684.
- [7] 中华医学会神经病学分会.中国脑血管病一级预防指南2019[J].*中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 684-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.002.
- [8] Pasi M, Cordonnier C. Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 47-53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024148.
- [9] Giau V, Bagyinszky E, Youn YC, et al. Genetic Factors of Cerebral Small Vessel Disease and Their Potential Clinical Outcome[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4298. DOI: 10.3390/ijms20174298.
- [10] GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2429-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.
- [11] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [12] Peng D, Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics. Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group. Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease[J]. *Aging Med (Milton)*, 2019, 2(2): 64-73. DOI: 10.1002/agm2.12073.
- [13] Kuřma E, Lourida I, Moore SF, et al. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11): 1416-1426. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.3061.
- [14] Azeem F, Durrani R, Zerna C, et al. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(2): 502-512. DOI: 10.1007/s00415-019-09534-3.
- [15] Pendlebury ST, Rothwell PM. Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3): 248-258. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
- [16] De Silva TM, Faraci FM. Contributions of Aging to Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 275-295. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034338.
- [17] Nam KW, Kwon HM, Lee YS. Distinct association between cerebral arterial pulsatility and subtypes of cerebral small vessel disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236049. DOI: 10.1371/journal.pone.0236049.
- [18] Quick S, Moss J, Rajani RM, et al. A Vessel for Change: Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(4): 289-305. DOI: 10.1016/j.tins.2020.11.003.
- [19] Rajani RM, Quick S, Ruigrok SR, et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(448): eaam9507. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam9507.
- [20] Wang J, Molday LL, Hii T, et al. Proteomic Analysis and Functional Characterization of P4-ATPase Phospholipid Flippases from Murine Tissues[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10795. DOI: 10.1038/s41598-018-29108-z.

- [21] Wang J, Li W, Zhou F, et al. ATP11B deficiency leads to impairment of hippocampal synaptic plasticity[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(8): 688-702. DOI: 10.1093/jmcb/mjz042.
- [22] Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1): 103-113. DOI: 10.1007/s00401-009-0522-3.
- [23] Cao Y, Su N, Zhang D, et al. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: A Mendelian randomization study[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 1931-1938. DOI: 10.1111/ene.14708.
- [24] Laing KK, Simoes S, Baena-Caldas GP, et al. Cerebrovascular disease promotes tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Brain Commun*, 2020, 2(2): fcaa132. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa132.
- [25] Wu JX, Xue J, Zhuang L, et al. Plasma parameters and risk factors of patients with post-stroke cognitive impairment[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(1): 45-52. DOI: 10.21037/apm.2019.12.05.
- [26] Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain[J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(11): 816-824. DOI: 10.1016/j.exger.2012.05.023.
- [27] Chen H, Pan Y, Zong L, et al. Cerebral small vessel disease or intracranial large vessel atherosclerosis may carry different risk for future strokes[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(2): 128-137. DOI: 10.1136/svn-2019-000305.
- [28] Norton EJ, Bridges LR, Kenyon LC, et al. Cell Senescence and Cerebral Small Vessel Disease in the Brains of People Aged 80 Years and Older[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78(11): 1066-1072. DOI: 10.1093/jnen/nlz088.
- [29] Tong X, Yang Q, Ritchey MD, et al. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States[J]. *Prev Chronic Dis*, 2019, 16: E52. DOI: 10.5888/pcd16.180411.
- [30] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- [31] 周盛年, 孙晓晗, 周雪颖, 等. 山东省脑卒中流行病学及其危险因素分析[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 716-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.004.
- [32] Hu YM, Zhao LH, Zhang XL, et al. Association of glycaemic variability evaluated by continuous glucose monitoring with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Endocrine*, 2018, 60(2): 292-300. DOI: 10.1007/s12020-018-1546-z.
- [33] Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10): 591-604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7.
- [34] Matsubara M, Makino H, Washida K, et al. A Prospective Longitudinal Study on the Relationship Between Glucose Fluctuation and Cognitive Function in Type 2 Diabetes: PROPOSAL Study Protocol[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(11): 2729-2737. DOI: 10.1007/s13300-020-00916-9.
- [35] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- [36] Stewart J, McCallin T, Martinez J, et al. Hyperlipidemia[J]. *Pediatr Rev*, 2020, 41(8): 393-402. DOI: 10.1542/pir.2019-0053.
- [37] Chen H, Chen Y, Wu W, et al. Prolonged hyperlipidemia exposure increases the risk of arterial stiffness in young adults: a cross-sectional study in a cohort of Chinese[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1091. DOI: 10.1186/s12889-020-09211-5.
- [38] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362. DOI: 10.1007/s00415-018-9077-3.
- [39] Liu C, Shi L, Zhu W, et al. Fiber Connectivity Density in Cerebral Small-Vessel Disease Patients With Mild Cognitive Impairment and Cerebral Small-Vessel Disease Patients With Normal Cognition[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 83. DOI: 10.3389/fnins.2020.00083.
- [40] Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-e729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
- [41] Cheng YW, Chiu MJ, Chen YF, et al. The contribution of vascular risk factors in neurodegenerative disorders: from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 91. DOI: 10.1186/s13195-020-00658-7.
- [42] Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1·7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10112): 2549-2558. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32478-9.
- [43] Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 5. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00005.
- [44] Forte G, Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance in Aging: A Systematic Review[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(12): 919. DOI: 10.3390/brainsci10120919.
- [45] SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Nasrallah IM, Pajewski NM, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions[J]. *JAMA*, 2019, 322(6): 524-534. DOI: 10.1001/jama.2019.10551.
- [46] Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2020, 323(19): 1934-1944. DOI: 10.1001/jama.2020.4249.
- [47] Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 496-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X.
- [48] Marklund M, Singh G, Greer R, et al. Estimated population wide benefits and risks in China of lowering sodium through potassium enriched salt substitution: modelling study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m824. DOI: 10.1136/bmj.m824.
- [49] Shield K, Manthey J, Rylett M, et al. National, regional, and global burdens of disease from 2000 to 2016 attributable to alcohol use: a comparative risk assessment study[J]. *Lancet*

- Public Health, 2020, 5(1): e51-e61. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30231-2.
- [50] Spence JD. China Stroke Statistics 2019: a wealth of opportunities for stroke prevention[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(3): 240-241. DOI: 10.1136/svn-2020-000529.
- [51] Pan X, Luo Y, Roberts AR. Secondhand Smoke and Women's Cognitive Function in China[J]. Am J Epidemiol, 2018, 187(5): 911-918. DOI: 10.1093/aje/kwx377.
- [52] Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2018, 5(10): 1192-1199. DOI: 10.1002/acn3.633.
- [53] Amen DG, Wu J, George N, et al. Patterns of Regional Cerebral Blood Flow as a Function of Obesity in Adults[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77(3): 1331-1337. DOI: 10.3233/JAD-200655.
- [54] GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 393(10184): 1958-1972. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
- [55] Zhang X, Zhang M, Zhao Z, et al. Geographic Variation in Prevalence of Adult Obesity in China: Results From the 2013-2014 National Chronic Disease and Risk Factor Surveillance[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(4): 291-293. DOI: 10.7326/M19-0477.
- [56] Veronese N, Facchini S, Stubbs B, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 72: 87-94. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.017.
- [57] Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2018, 39(6): 453-460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx579.
- [58] Zhang T, Jiang Y, Zhang S, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(12): e19467. DOI: 10.1097/MD.00000000000019467.
- [59] You Q, Peng Q, Yu Z, et al. Plasma lipidomic analysis of sphingolipids in patients with large artery atherosclerosis cerebrovascular disease and cerebral small vessel disease[J]. Biosci Rep, 2020, 40(9): BSR20201519. DOI: 10.1042/BSR20201519.
- (收稿日期: 2021-05-06)
(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2022年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号:23001626251050500949

联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161