

脑血流动力学改变与认知功能障碍相关性的研究进展

严一丹 章腾 杨素新 唐铁钰 许笑天

225000 扬州大学附属医院神经内科

通信作者: 许笑天, Email: xiaotian1130@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.03.009

【摘要】 脑血流动力学改变在血管源性认知障碍的发生过程中扮演着重要角色, 脑血流动力学受脑血流变化、血管搏动、颅内压变化、颅内顺应性、脑灌注压和自动调节影响, 当发生脑血流低灌注、动脉硬化、神经血管单元失衡时, 临床表现为认知障碍。目前临床诊疗中可借助超声、功能近红外光谱、脑计算机断层扫描灌注、磁共振、正电子发射断层成像评估脑血流动力学。本文通过探讨脑血流动力学改变致认知障碍的病理生理学机制、临床评估技术、临床特点和治疗干预措施, 旨在加深临床医师对此类疾病的认识和理解, 寻找可靠预测指标, 从而识别高危个体, 以便及早干预。

【关键词】 认知功能障碍; 血流动力学; 脑血流; 指标; 血管性认知障碍; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(81901084)

Research progress on correlation between changes in cerebral hemodynamics and cognitive dysfunction

Yan Yidan, Zhang Teng, Yang Suxin, Tang Tiejyu, Xu Xiaotian

Neurology Department, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Corresponding author: Xu Xiaotian, Email: xiaotian1130@126.com

【Abstract】 Changes in cerebral hemodynamics play an important role in the process of vascular cognitive impairment, cerebral hemodynamics are influenced by changes in cerebral blood flow, vascular pulsation, intracranial pressure, intracranial compliance, cerebral perfusion pressure, and autoregulation. When cerebral blood flow hypoperfusion, arteriosclerosis, and imbalance of neurovascular units occur, the clinical manifestation is cognitive impairment. At present, clinical diagnosis and treatment can rely on ultrasound, functional near-infrared spectroscopy, brain computed tomography perfusion, magnetic resonance imaging, positron emission tomography to evaluate cerebral hemodynamics. This paper explores the pathophysiological mechanisms, clinical evaluation techniques, clinical characteristics, and treatment interventions of cognitive impairment caused by changes in cerebral hemodynamics, aiming to deepen the understanding of this disease among clinical physicians, search for reliable predictive indicators, and identify high-risk individuals for early intervention.

【Key words】 Cognitive dysfunction; Hemodynamics; Cerebrovascular circulation; Index; Vascular cognitive impairment; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81901084)

DSM-5中将神经认知障碍定义为一组以认知功能受损为主要特征的临床综合征, 其有不同亚型、不同阶段, 伴或不伴日常生活功能减退及神经精神症状^[1]。我国65岁以上人群痴呆患病率约为5.14%, 轻度认知障碍患病率约为20.8%, 增加了社会经济负担^[2]。流行病学研究表明, 高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化、心源性栓塞和脑卒中等心脑血管危险因素与认知障碍的发展相关^[3]。血管源性认知障碍

研究目前受到广泛关注, 越来越多的证据表明, 脑血管病理学是认知功能障碍的重要因素, 与神经退行性病理学有累加或协同相互作用^[4]。

脑是人体代谢率最高的器官, 生理功能复杂, 必须确保氧气和营养物质的充分输送。脑血流动力学受脑血流变化、血管搏动、颅内压变化、颅内顺应性、脑灌注压和自动调节影响^[5]。流向脑实质的血流减少可能导致终末器官损伤、实质萎缩和神经退

化,从而导致认知功能障碍^[6]。研究表明,中年时即存在的血管危险因素可预测老年认知障碍的发生^[7]。在认知功能障碍早期阶段,通过检测脑血流动力学改变及认知功能亚域轻度局限性损害改变,有望实现血管源性认知功能障碍的早筛、早防、早治,成为血管源性认知功能评估的有效预测指标。现就脑血流动力学致认知障碍的病理生理学机制、临床评估技术、临床特点和治疗干预措施展开综述。

一、脑血流动力学改变致认知障碍的机制与相关研究

1. 低灌注: 灌注是血流通过毛细血管网,将携带的氧和营养物质输送给组织细胞的重要方式。脑血流量为一定数量的脑组织在特定时间段内以输送速率流动的血液量。大脑需氧量占体内总需氧量的20%以上,而大脑重量仅占体重的2%。流向脑实质的血流减少可能导致终末器官损伤、实质萎缩和神经退化。低灌注还可导致脑白质病变,出现脱髓鞘、轴突变性、神经胶质增生等病理变化,破坏神经网络,加重认知功能障碍^[8]。鹿特丹扫描研究揭示了较低的总脑血流量与较差的信息处理速度、执行功能和整体认知有关^[9]。除以上临床研究发现灌注与认知障碍有关外,在病理生理学上也有以低灌注为原理构建的血管性痴呆动物模型,目前常用双侧颈总动脉狭窄小鼠建立慢性脑灌注不足模型,该血管性痴呆小鼠模型的广泛应用为脑灌注不足的认知功能障碍和组织学与遗传学变化提供了新的数据^[10]。与对照小鼠相比,双侧颈总动脉狭窄小鼠表现出脱髓鞘和轴突损伤,GFAP星形胶质细胞和Iba1小胶质细胞增加,行为学上表现出行为和认知功能损害^[11]。但现常用的血管性痴呆动物模型多是造成海马缺血,且为全脑缺血,动物存活时间较短,与临床实际情况仍有一定差距。

2. 动脉硬化: 动脉硬化可导致脉压升高,进而引发内皮功能障碍,而后者可能与促炎衰老细胞的积累和氧化应激同时缓慢进展,造成脑血管损伤和重塑,以及脑结构变化^[12]。颈动脉-股动脉脉搏波速度是评估动脉硬化程度的观测指标,研究发现基线时该指标越大,随着时间推移灰质体积减小越多,脑白质病变体积增加越多^[13]。动脉硬化可能优先影响某些高度活跃的大脑区域,如颞叶,也有研究观察到动脉硬度增加的老年人表现出执行功能下降^[14]。

3. 神经血管单元失衡: 神经血管单元(neurovascular unit, NVU)是由神经元、神经胶质细胞和血管细胞形成的多细胞结构。NVU的功能包括通过血脑屏

障调节病原体 and 物质从血液中进入脑实质;将神经活动与脑血流量偶联,以增加氧气和营养物质的输送、清除代谢副产物^[15]。脑自动调节是脑循环的一个重要组成部分,在一定的动脉压范围内将灌注维持在相对恒定的水平。在高血压病患者中,该恒定灌注区的阈值可能会向上移动^[16]。脑自动调节通过3种不同机制的相互作用和重叠完成的:(1)代谢调节,由需要氧气时释放血管活性物质介导;(2)肌源性调节,由血管张力对透壁血压的适应介导;(3)神经源性调节,由血管平滑细胞的交感神经支配介导^[14]。正常情况下,脑血流量通过小动脉直径的变化来调节^[17]。脑血流量自动调节的丧失可能将多余的压力传递到下游毛细血管,导致毛细血管完整性的破坏和血脑屏障分解。血脑屏障的破坏会导致下游血管周围损伤、微出血、白细胞浸润、神经胶质细胞活化、神经元损伤或神经变性^[18]。神经系统根据代谢需求或微环境变化调节脑血流量的能力称为脑血管反应性。有研究表明与对照组相比,轻度认知障碍患者的脑血管反应性降低^[19]。

二、脑血流动力学的临床评估技术

脑血流及其相关调节功能可应用多种技术检测,然而,关于脑血流动力学评估的最佳方法尚未达成共识。关于不同测量指标的异常是否能代表血流动力学功能障碍的不同方面,仍存在争议^[20]。

1. 超声: 颈动脉超声目前是最广泛使用的血管早期评估工具。使用颈动脉超声评估的颈动脉内膜中层厚度是动脉粥样硬化严重程度广泛使用的替代标志物。此外,颈动脉超声检查可检测斑块的存在和特征以及颈动脉狭窄的严重程度。斑块的不稳定形态,如低回声、溃疡和活动性,都与未来的缺血性卒中事件有关^[21]。

经颅多普勒彩超可帮助评估颅内Wills环、颈外动脉、眼动脉等血管的交通情况。有研究使用屏气指数来评估NVU功能完整性,结果显示,颈动脉狭窄及屏气指数受损与发生认知障碍的风险相关^[22]。搏动指数是评价脑血管阻力及脑血流灌注状态的指标,与大脑结构和认知功能有关^[23]。任务状态下检测大脑的血管神经偶联(neurovascular coupling, NVC),即大脑活跃区域的代谢需求增加,被许多研究用作认知障碍的早期标志物,非侵入性NVC评估可作为检测认知障碍和痴呆早期迹象的工具。然而因经颅多普勒彩超的局限性,它只能测量大脑主要供应动脉(主要是大脑中动脉)中的NVC,不能将激活定位到大脑的特定区域。

2. 功能近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS): fNIRS利用透照技术非侵入性地研究人脑中血液氧合水平的变化^[24]。fNIRS可通过测量皮质氧合和脱氧血红蛋白水平来评估神经激活状态,同时让受试者执行认知运动任务。使用fNIRS的疾病研究更侧重于任务状态下患者大脑区域的激活,尤其是前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)血流动力学改变。PFC与工作记忆、刺激选择、规则切换和决策等认知功能密切相关^[25]。fNIRS也是一种非侵入性NVC评估工具,神经活动引起局部血流量增加,增加的血流量可由皮质氧合和脱氧血红蛋白水平表现。

3. 脑计算机断层扫描灌注: 脑计算机断层扫描灌注可定量评估脑组织的灌注状态,在脑缺血事件发生后30 min即可发现灌注异常,常用于血管内再通术后评估脑灌注的改善情况^[26-27]。

4. MRI: 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)磁共振灌注成像技术使用动脉血液中的水质子作为内源性示踪剂,并应用反转脉冲进行标记以获得脑血流和脑灌注图,无需使用静脉注射钆造影剂即可量化脑血流量,可与乙酰唑胺激发试验联合评估血管储备^[28-29]。

4D flow MRI可全面评估脑动脉和静脉血流^[30]。约4 min的4D flow MRI扫描,相较于传统MRI及超声可更为全面直观地展示病变的血流模式,更准确地定量评价血流动力学参数^[31]。

功能性磁共振成像(fMRI)用于脑功能研究,基于其利用毛细血管血液循环(灌注加权成像PWI)或氧气交换期间(血氧水平依赖性)或BOLD成像, Bold-fMRI)的动态顺磁性来检测大脑功能激活的能力,从而研究功能性大脑变化^[32]。

目前3.0T MRI越来越普遍,甚至已有7.0T,场强增强可改善皮质脑微梗死和穿支动脉的成像清晰度,同时可定量。然而也有缺点,扫描时间的增加会降低患者的舒适度、依从性从而降低配合意愿。与常规成像相比,采用复杂成像的研究通常更易缺失数据。目前的数据分析尚无统一方法,期待机器学习和人工智能可以增强数据的量化和可用性^[33]。

5. 正电子发射断层成像:¹⁵O-H₂O正电子发射断层成像(PET)被认为是测量脑血流量的金标准^[34]。仅靠脑血流量不足以观测组织功能,由于葡萄糖是脑细胞的主要能量来源,¹⁸氟-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-FDG)作为常见的示踪剂广泛用于脑葡萄糖代谢的测量,尤其在脑缺血评估中有巨大潜力^[35]。现

已有PET/CT或PET/MRI混合成像,将不同成像融合用于临床和研究^[36]。因成本、侵入性与暴露于电离辐射的风险,即便PET成像是测量脑血流量金标准,ASL-MRI测量仍是重要的发展方向,期待未来有两者的纵向研究。

三、脑血流动力学改变致不同认知亚领域功能受损

不同的认知功能在脑内的定位是不同的。同时,作为一个互连的网络,人脑不断整合多个大脑区域的信息,显示出各种拓扑特性^[37]。负责执行该功能的特定大脑区域即便损伤,也会激活其他大脑网络来执行这些功能。这种补偿的能力称为认知储备,与智力水平、工作、教育水平、生活方式相关^[38]。传统观点认为血管源性认知障碍的特征是信息处理速度减慢、工作记忆能力受损和执行缺陷,而没有特定的“皮质”障碍,如失语症、健忘症或失认症。这种经典观点过于简单化,因为血管源性认知障碍中的所有认知功能都可能受损,细微的认知损伤并不一定被察觉,在要求更高的认知任务中才可能被发现。

1. 记忆: 记忆力与边缘系统和丘脑有关。颞叶皮层血流灌注减低可导致记忆力减退,其中海马位于颞叶内侧,是大脑边缘系统的重要组成部分,海马体可能与短期记忆有关,海马区由于其较高的基础代谢率,更易受到脑血流变化及缺血缺氧的影响^[39]。扣带皮层是边缘叶的最大部分之一,前部在情绪和运动功能中起作用,而后部区域参与视觉空间和记忆功能。研究表明,血管源性认知障碍患者的语义记忆受损比AD患者更大^[40]。

2. 执行: 执行功能是指个体协调多个认知加工过程,以达成目标的大脑高级功能,研究表明执行功能与额叶相关,其中PFC和相关区域网络的连接功能备受关注^[41]。使用fMRI观察到执行功能测试任务期间与任务相关的脑血流改变及大脑中动脉供血区网络血氧水平依赖激活^[42]。

3. 语言: 语言功能主要依赖于颞极区域,通常是左侧^[43]。语言功能需要大脑多个区域相互协调,采用fMRI观察双语者执行语言转换和非语言转换任务,结果显示,语言控制需额叶、顶叶皮层、皮层下区域和小脑的参与^[44]。

4. 注意力与处理速度: 研究发现在原发性脑肿瘤放疗患者中显示注意力和处理速度下降,可能与胼胝体和半球内白质束的微观结构损伤有关^[45]。与其他认知领域相比,该领域也与迷走神经控制相

关,除下丘脑-垂体-肾上腺轴的主要调节外,还通过神经系统区域的复杂层次结构,由各种皮质区域调节^[46]。功能性神经影像学研究发现,认知处理速度与额叶、顶叶和小脑神经网络之间的激活和耦合有关^[47]。

5. 视空间:视空间能力指感知、分析、保存、提取视觉空间图像的能力。空间知觉涉及顶叶后部皮层区域,主要包括右顶下小叶、中下额叶和颞上回。视空间能力受损通常在大脑的左半球和右半球都受损时出现,右半球受损时更明显^[48]。此外前庭系统也参与视空间这一认知过程^[49]。

四、治疗与干预

(一)非药物治疗

1. 心脑血管病可干预危险因素的诊断和管理:预防卒中策略也可用于预防血管性认知障碍。医疗干预包括诊断和管理主要的心脑血管疾病危险因素,包括高血压病、高脂血症、糖尿病、吸烟、心房颤动、缺乏身体活动、睡眠障碍、超重和饮酒。SPRINT-MIND 研究中,接受强化血压管理的中年人[收缩压目标 < 120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)]白质高强度进展减慢,与对照组(收缩压目标 < 140 mmHg)相比轻度认知障碍的发生率较低^[50-51]。目前尚无证据表明糖尿病患者强化血糖控制对认知障碍进展有减缓作用,需注意预防高血糖和重复性低血糖^[52]。一项随机对照研究显示,鼻内胰岛素治疗在6个月时的认知功能优于安慰剂治疗组,治疗18个月后患者认知功能增强,鼻内胰岛素给药可能是认知障碍的潜在治疗方式^[53]。口服抗凝药物治疗可保留心房颤动患者的认知功能^[54]。低密度脂蛋白胆固醇水平高可能会增加个体和家族性痴呆的风险^[55]。在睡眠呼吸暂停患者中观察到注意力、警觉性、记忆和执行等认知领域的功能下降,持续气道正压通气治疗后可表现出认知改善^[56]。然而,以上大多数提及研究的主要结局并非旨在调查认知功能。因此,需要随机对照试验来研究心脑血管风险管理对认知能力下降的影响。

2. 颈动脉血运重建:一些研究表明通过手术矫正颈动脉狭窄或闭塞对改善认知功能所获得的良好结果。颈动脉支架和颈动脉内膜切除术可有效改善颈动脉狭窄患者的认知功能^[57]。然而也有研究提出,对于基线合并认知障碍的颈动脉狭窄患者,术后发生卒中的风险更高^[58]。动脉血运重建对认知能力影响尚无定论,灌注不足可能导致已经受损的大脑区域功能恶化,但可以在其他健康组织中得

到补偿。目前发表的研究大部分样本量较小,可能存在选择偏倚,术后进行的随访检查和影像学检查,即使已表现出灌注不足得到改善,但由于随访时间短,无法检测出恢复灌注的有益长期影响。

3. 改善生活方式:研究表明急性中等强度跑步有利于诱导积极的情绪和增强执行功能,同时观察到参与抑制控制和情绪调节的前额叶亚区域的皮质激活^[59]。地中海饮食可降低认知障碍的风险^[60]。参与体育和文化活动可以有效预防独立生活能力下降^[61]。

4. 电刺激:经皮穴位电刺激可提高莫里斯水迷宫中AD模型大鼠的空间记忆能力^[62]。经颅磁刺激是一种非侵入性神经调控技术,可以探测体内皮质兴奋性和可塑性,改善记忆和执行功能、抑郁症状^[63]。有研究者提议将重复经颅电刺激作为传统精神安定疗法的替代方案,以治疗痴呆的行为症状^[64]。

(二)药物治疗

1. 胆碱酯酶抑制剂:胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀常用于治疗AD引起的痴呆,有研究表明其对血管性认知障碍也有效^[65]。局限性血管性脑损伤可能对其中一种神经递质系统造成损害,导致单胺能或胆碱能缺陷,这些缺陷可能反过来导致执行功能障碍或记忆障碍。而这些药物的作用机制是补偿胆碱能神经细胞的损失,并促进前脑区域的胆碱能神经传递^[65]。

2. N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂:N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂美金刚常用于治疗AD引起的痴呆,其对血管性认知障碍的有效性研究尚存在分歧^[66]。一项对比胆碱酯酶抑制剂与美金刚在血管源性认知障碍患者中疗效的荟萃分析表明,美金刚综合疗效和安全性更优^[67]。

3. 银杏叶提取物:银杏叶提取物EGb 761在轻度至中度痴呆患者中可改善认知功能、神经精神症状、日常生活能力和生活质量^[68]。

目前,药物对血管源性认知障碍治疗的效果仍不明确,许多药物在对照研究中并未显示出明显获益。不同血管源性认知障碍患者脑部血管病变分布不同可能导致不同神经递质系统受损。这可能会对治疗选择产生影响,需考虑药物对认知、执行和其他功能及整体状态的益处,且剂量的选择也要适应个体,同时需注意不良反应。

五、总结与展望

综上所述,目前研究表明脑血流动力学改变与认知障碍密切相关。随着影像学的发展,脑小血管

病成为血管性认知障碍的热点,同时脑网络学说的兴起使得许多研究采用fMRI为工具来诊断及评估认知障碍。然而fMRI耗时长、费用高,少有大型的研究发表,且各研究的评估指标不尽相同,并不适用于普通人群的筛查。认知功能障碍的临床前阶段较长,有证据表明神经病理性病变在临床相关症状出现前10年开始^[69]。目前研究中研究对象大多为老年人,80岁老年人尸检约68%脑中有脑血管疾病和神经退行性混合病理表现,因此在老年人血管性痴呆的研究中很难完全排除AD^[70]。针对中年阶段的研究可排除退行性疾病的干扰,也更有临床干预的价值,然而现有的研究较少,这可能与疾病早期阶段患者未表现出明显异常有关。认知领域并非同步下降,执行和语言功能障碍比记忆障碍开始得早,而空间定向和语言记忆下降与年龄密切相关,这种亚域损害并不一定能被自身察觉^[71]。因此是否可以在疾病的早期阶段通过血流动力学评估确定认知亚域受损的痴呆高危个体,从而预防、减缓甚至逆转认知障碍,有重要意义。寻找更方便、无创、廉价、敏感的生物标志物及关键阈值有助于临床识别这类患者,以期为疾病治疗提供思路与方法。

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 论文撰写为严一丹,文献检索为章腾、杨素新,论文设计为许笑天,唐铁钰审校

参 考 文 献

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303-308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303.
- [2] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.012.
- [3] Gonzalez-Fernandez E, Liu Y, Auchus AP, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: the emerging role of 20-HETE[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(15): 1929-1944. DOI: 10.1042/CS20201033.
- [4] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI) [J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 68-88. DOI: 10.1007/s13311-021-01170-y.
- [5] Du J, Cui J, Yang J, et al. Alterations in cerebral hemodynamics during microgravity: a literature review[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e928108. DOI: 10.12659/MSM.928108.
- [6] Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam study[J]. Ann Neurol, 2005, 57(6): 789-794. DOI: 10.1002/ana.20493.
- [7] Zhang JJ, Wu ZX, Tan W, et al. Associations among multidomain lifestyles, chronic diseases, and dementia in older adults: a cross-sectional analysis of a cohort study[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1200671. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1200671.
- [8] de Groot M, Ikram MA, Akoudad S, et al. Tract-specific white matter degeneration in aging: the Rotterdam study[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(3): 321-330. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.06.011.
- [9] Poels MM, Ikram MA, Vernooij MW, et al. Total cerebral blood flow in relation to cognitive function: the Rotterdam scan study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(10): 1652-1655. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.62.
- [10] Washida K, Hattori Y, Ihara M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: from mouse to primate[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6176. DOI: 10.3390/ijms20246176.
- [11] Hase Y, Craggs L, Hase M, et al. The effects of environmental enrichment on white matter pathology in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(1): 151-165. DOI: 10.1177/0271678X17694904.
- [12] Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 314(6): H1214-H1224. DOI: 10.1152/ajpheart.00637.2017.
- [13] Bown CW, Khan OA, Moore EE, et al. Elevated aortic pulse wave velocity relates to longitudinal gray and white matter changes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(12): 3015-3024. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316477.
- [14] Sabra D, Intzandt B, Desjardins-Crepeau L, et al. Sex moderations in the relationship between aortic stiffness, cognition, and cerebrovascular reactivity in healthy older adults[J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0257815. DOI: 10.1371/journal.pone.0257815.
- [15] Kandasamy M, Anusuyadevi M, Aigner KM, et al. TGF- β signaling: a therapeutic target to reinstate regenerative plasticity in vascular dementia[J]. Aging Dis, 2020, 11(4): 828-850. DOI: 10.14336/AD.2020.0222.
- [16] 赵华, 王小亭, 刘大为. 器官血流动力学新认知: 动脉—灌注—静脉[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(6): 921-928. Zhao H, Wang XT, Liu DW. New understanding of organ hemodynamics: arterial-perfusion-venous[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2022, 13(6): 921-928.
- [17] Silverman A, Petersen NH. Physiology, cerebral autoregulation[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [18] Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment[J]. Theranostics, 2022, 12(4): 1639-1658. DOI: 10.7150/thno.68304.
- [19] Glass Umfleet L, Pommy J, Cohen AD, et al. Decreased cerebrovascular reactivity in mild cognitive impairment phenotypes[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 94(4): 1503-1513. DOI: 10.3233/JAD-221156.
- [20] Juttukonda MR, Donahue MJ. Neuroimaging of vascular reserve in patients with cerebrovascular diseases[J]. Neuroimage, 2019, 187: 192-208. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.015.
- [21] Moon JH, Lim S, Han JW, et al. Carotid intima-media thickness is associated with the progression of cognitive impairment in older adults[J]. Stroke, 2015, 46(4): 1024-1030. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008170.
- [22] Buratti L, Balucani C, Viticchi G, et al. Cognitive deterioration in bilateral asymptomatic severe carotid stenosis[J]. Stroke, 2014, 45(7): 2072-2077. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005645.

- [23] 高春媛, 刘星亮, 姜展, 等. 轻度脑白质疏松症患者认知能力与搏动指数的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(4): 95-99, 104.
Gao CY, Liu XL, Lou Z, et al. Correlation between cognitive ability and pulse index in patients with mild leukoporosis[J]. Journal of Shandong University(Health Sciences), 2020, 58(4): 95-99, 104.
- [24] Rahman MA, Siddik AB, Ghosh TK, et al. A narrative review on clinical applications of fNIRS[J]. J Digit Imaging, 2020, 33(5): 1167-1184. DOI: 10.1007/s10278-020-00387-1.
- [25] Ott T, Nieder A. Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex[J]. Trends Cogn Sci, 2019, 23(3): 213-234. DOI: 10.1016/j.tics.2018.12.006.
- [26] 张文冉, 王正刚, 许晓丹, 等. 血管性认知障碍脑CT灌注成像脑血流特点[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(8): 942-949. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2018.08.014.
Zhang WR, Wang ZZ, Xu XD, et al. Characteristics of cerebral blood flow on cerebral CT perfusion imaging of vascular cognitive impairment[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2018, 24(8): 942-949.
- [27] Xiao C, Chen X, Lu L, et al. Hemodynamic changes in patients with chronic internal carotid artery occlusion after recanalization[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2023, 19: 1103-1115. DOI: 10.2147/NDT.S400496.
- [28] 孟庆宁, 史纲, 王润强. 3D-ASL评估慢性期脑梗死脑血流量及与认知功能的相关性[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(6): 1433-1437. DOI: 10.7517/issn.1674-0475.220708.
Meng QN, Shi G, Wang RQ. 3D-ASL was used to assess cerebral blood flow and its correlation with cognitive function in chronic cerebral infarction[J]. Imaging Science and Photochemistry, 2022, 40(6): 1433-1437.
- [29] Hwang I, Sohn CH, Jung KH, et al. Cerebrovascular reservoir and arterial transit time changes assessed by acetazolamide-challenged multi-phase arterial spin labeling perfusion MRI in chronic cerebrovascular steno-occlusive disease[J]. Taehan Yongsang Uihakhoe Chi, 2021, 82(3): 626-637. DOI: 10.3348/jksr.2020.0201.
- [30] Wåhlin A, Eklund A, Malm J. 4D flow MRI hemodynamic biomarkers for cerebrovascular diseases[J]. J Intern Med, 2022, 291(2): 115-127. DOI: 10.1111/joim.13392.
- [31] 张归玲, 周依然, 吴迪, 等. 4D Flow MRI血流动力学成像概述及其临床应用[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 4-9. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.01.002.
Zhang GL, Zhou YR, Wu D, et al. Overview of 4D Flow MRI hemodynamic imaging and its clinical applications[J]. Radiologic Practice, 2022, 37(1): 4-9.
- [32] Li X, Su F, Yuan Q, et al. Advances in differential diagnosis of cerebrovascular diseases in magnetic resonance imaging: a narrative review[J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(4): 2712-2734. DOI: 10.21037/qims-22-750.
- [33] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013 [J]. Lancet Neurol, 2023, 22(7): 602-618. DOI: 10.1016/s1474-4422(23)00131-x.
- [34] Khalighi MM, Deller TW, Fan AP, et al. Image-derived input function estimation on a TOF-enabled PET/MR for cerebral blood flow mapping[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(1): 126-135. DOI: 10.1177/0271678X17691784.
- [35] Deng L, Wan H, Zhou H, et al. Protective effect of hydroxysafflower yellow alone or in combination with acetylglutamine on cerebral ischemia reperfusion injury in rat: a PET study using (18) F-fluorodeoxyglucose[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 825: 119-132. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.02.011.
- [36] 雷哲, 吴寒, 欧颖晖, 等. SPECT/CT脑血流灌注显像联合 NeuroGam~(TM)软件在主观认知下降、轻度认知障碍和阿尔兹海默病中的临床应用[J]. 核技术, 2022, 45(2): 34-40.
Lei Z, Wu H, Ou YH, et al. Clinical application of SPECT/CT cerebral blood perfusion imaging combined with NeuroGam~(TM) software in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Nuclear Technique, 2022, 45(2): 34-40.
- [37] Wang J, Zuo X, Dai Z, et al. Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(5): 472-481. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.03.026.
- [38] Stern Y. How can cognitive reserve promote cognitive and neurobehavioral health[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2021, 36(7): 1291-1295. DOI: 10.1093/arclin/acab049.
- [39] Feng M, Wen H, Xin H, et al. Altered spontaneous brain activity related to neurologic dysfunction in patients with cerebral small vessel disease[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 731585. DOI: 10.3389/fnagi.2021.731585.
- [40] Poh L, Sim WL, Jo DG, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 4. DOI: 10.1186/s13024-021-00506-8.
- [41] Friedman NP, Robbins TW. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function[J]. Neuropsychopharmacology, 2022, 47(1): 72-89. DOI: 10.1038/s41386-021-01132-0.
- [42] Jordan AJ, Poole VN, Iloputaife I, et al. Executive network activation is linked to walking speed in older adults: functional MRI and TCD ultrasound evidence from the MOBILIZE Boston study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(12): 1669-1675. DOI: 10.1093/gerona/glx063.
- [43] Mesulam MM. Temporopolar regions of the human brain[J]. Brain, 2023, 146(1): 20-41. DOI: 10.1093/brain/awac339.
- [44] Wu J, Yang J, Chen M, et al. Brain network reconfiguration for language and domain-general cognitive control in bilinguals[J]. Neuroimage, 2019, 199: 454-465. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.022.
- [45] Huynh-Le MP, Tibbs MD, Karunamuni R, et al. Microstructural injury to corpus callosum and intrahemispheric white matter tracts correlate with attention and processing speed decline after brain radiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 110(2): 337-347. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.046.
- [46] Lin FV, Tao Y, Chen Q, et al. Processing speed and attention training modifies autonomic flexibility: a mechanistic intervention study[J]. Neuroimage, 2020, 213: 116730. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116730.
- [47] Wong CHY, Liu J, Tao J, et al. Causal influences of salience/cerebellar networks on dorsal attention network subserved age-related cognitive slowing[J]. Geroscience, 2023, 45(2): 889-899. DOI: 10.1007/s11357-022-00686-1.
- [48] Lasaponara S, Pinto M, Aiello M, et al. The Hemispheric distribution of α -Band EEG activity during orienting of attention

- in patients with reduced awareness of the left side of space (spatial neglect) [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(22): 4332-4343. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2206-18.2019.
- [49] Razzak RA, Jahrami H, Husni M, et al. Perceptual visual dependence for spatial orientation in patients with schizophrenia[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0278718. DOI: 10.1371/journal.pone.0278718.
- [50] Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, 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.
- [51] Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(6): 553-561. DOI: 10.1001/jama.2018.21442.
- [52] de Havenon A, Majersik JJ, Tirschwell DL, et al. Blood pressure, glycemic control, and white matter hyperintensity progression in type 2 diabetics[J]. *Neurology*, 2019, 92(11): e1168-e1175. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007093.
- [53] Craft S, Raman R, Chow TW, et al. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(9): 1099-1109. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1840.
- [54] Cobas Paz R, Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, et al. Impact of anticoagulation in patients with dementia and atrial fibrillation. Results of the CardioCHUVI-FA registry[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73(11): 877-884. DOI: 10.1016/j.rec.2019.10.025.
- [55] Tan JS, Hu MJ, Yang YM, et al. Genetic predisposition to low-density lipoprotein cholesterol may increase risks of both individual and familial Alzheimer's disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 798334. DOI: 10.3389/fmed.2021.798334.
- [56] Fernandes M, Mari L, Chiaravalloti A, et al. (18)F-FDG PET, cognitive functioning, and CSF biomarkers in patients with obstructive sleep apnoea before and after continuous positive airway pressure treatment[J]. *J Neurol*, 2022, 269(10): 5356-5367. DOI: 10.1007/s00415-022-11182-z.
- [57] Zhou W, Succar B, Murphy DP, et al. Carotid intervention improves cognitive function in patients with severe atherosclerotic carotid disease[J]. *Ann Surg*, 2022, 276(3): 539-544. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005555.
- [58] Safian RD. Asymptomatic carotid artery stenosis: revascularization[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 59(6): 591-600. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.04.006.
- [59] Damrongthai C, Kuwamizu R, Suwabe K, et al. Benefit of human moderate running boosting mood and executive function coinciding with bilateral prefrontal activation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22657. DOI: 10.1038/s41598-021-01654-z.
- [60] Keenan TD, Agrón E, Mares JA, et al. Adherence to a mediterranean diet and cognitive function in the age-related eye disease studies 1 & 2 [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(6): 831-842. DOI: 10.1002/alz.12077.
- [61] Komatsu M, Obayashi K, Tomioka K, et al. The interaction effect between physical and cultural leisure activities on the subsequent decline of instrumental ADL: the Fujiwara-kyo study[J]. *Environ Health Prev Med*, 2019, 24(1): 71. DOI: 10.1186/s12199-019-0826-4.
- [62] Weng H, Wang Q, Ye R, et al. Anti-oxidative-initiated cognitive impairment amelioration in Alzheimer's disease model rats through preventive transcutaneous electrical acupoint stimulation[J]. *Integr Med Res*, 2023, 12(2): 100946. DOI: 10.1016/j.imr.2023.100946.
- [63] Chou YH, Sundman M, Ton That V, et al. Cortical excitability and plasticity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79: 101660. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101660.
- [64] Cantone M, Lanza G, Fiscaro F, et al. Evaluation and treatment of vascular cognitive impairment by transcranial magnetic stimulation[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8820881. DOI: 10.1155/2020/8820881.
- [65] Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network Meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 2(2): CD013306. DOI: 10.1002/14651858.CD013306.pub2.
- [66] Smith EE, Barber P, Field TS, et al. Canadian consensus conference on diagnosis and treatment of dementia (CCCDTD)5: guidelines for management of vascular cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2020, 6(1): e12056. DOI: 10.1002/trc2.12056.
- [67] Shi X, Ren G, Cui Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of cholinesterase inhibitors and memantine based on dosage in patients with vascular cognitive impairment: a network Meta-analysis[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2022, 19(2): 133-145. DOI: 10.2174/1567205019666220120112301.
- [68] Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: expert consensus on the use of ginkgo biloba extract, EGb 761(®) [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(2): 288-298. DOI: 10.1111/ens.13095.
- [69] Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials[J]. *Neuron*, 2014, 84(3): 608-622. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.10.038.
- [70] Suemoto CK, Leite R. Autopsy studies are key to identifying dementia cause[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2023, 4(3): e94-e95. DOI: 10.1016/s2666-7568(23)00022-3.
- [71] Chung CP, Lee WJ, Peng LN, et al. Physio-cognitive decline syndrome as the phenotype and treatment target of unhealthy aging[J]. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25(10): 1179-1189. DOI: 10.1007/s12603-021-1693-4.

(收稿日期: 2023-09-28)

(本文编辑: 郑圣洁)