单核细胞/高密度脂蛋白比值与脑小血管病的相关性分析

姬　燕　杨荣礼　吕金峰　谢　翼　丁　鑫

摘　要　目的　探讨单核细胞/高密度脂蛋白比值(monocyte/high density lipoprotein ratio,MHR)与脑小血管病(cerebral small - vessel disease,CSVD)的相关性。**方法**　选取 CSVD 患者 400 例(观察组)以及同期住院的非 CSVD 患者 200 例(对照组)作为研究对象。根据 CSVD 负荷评分,将观察组患者分为轻度组(155 例)、中度组(117 例)和重度组(128 例)。比较各组间临床资料、实验室检查结果的区别。**结果**　观察组 MHR、同型半胱氨酸(HCY)、纤维蛋白原(FIB)水平高于对照组,高密度脂蛋白(HDL)水平低于对照组($P<0.05$)。重度组高血压比例、年龄、MHR、HCY、FIB 水平高于轻度组,HDL 水平低于轻度组($P<0.05$)。多因素 *Logistic* 回归分析结果显示,MHR、HCY、FIB 是发生 CSVD 的危险因素,HDL 是发生 CSVD 的保护因素($P<0.05$)。高血压、年龄、MHR、HCY、FIB 是影响 CSVD 患者严重程度的危险因素,HDL 是影响 CSVD 患者严重程度的保护因素($P<0.05$)。MHR 预测 CSVD 的 ROC 曲线下面积为 0.797(95% CI:0.763 ~ 0.829,$P=0.000$),敏感度和特异性分别为 69.25% 和 78.00%。**结论**　MHR 是 CSVD 患者及严重程度的独立危险因素,且 MHR 对 CSVD 具有一定的诊断价值。

关键词　脑小血管病　单核细胞/高密度脂蛋白比值　炎症

中图分类号　R743.9　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.030

Correlation betweenMonocyte/high - density Lipoprotein Ratio andCerebral Small - vessel Disease.　*Ji Yan, Yang Rongli, Lv Jinfeng, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China*

Abstract　Objective　To explore the correlation between MHR and CSVD. **Methods**　A total of 400 patients with CSVD (the observation group) and 200 patients with non - CSVD (the control group) were selected as the research objects. According to CSVD load score, the patients were divided into mild group (155 cases), moderate group (117 cases) and severe group (128 cases). Clinical data and laboratory examination resultswere compared between each group. **Results**　The levels of MHR, homocysteine (Hcy) and fibrinogen (FIB) in observation group were higher than those in control group, and the levels of high - density lipoprotein (HDL) were lower than those in control group ($P<0.05$). The proportion of hypertension, age, MHR, HCY and FIB in severe group were higher than those in mild group, and the level of HDL was lower than that in mild group ($P<0.05$). Multivariate *Logistic* regression analysis showed thatMHR, HCY and FIB were risk factors for CSVD, and HDL was a protective factor for CSVD ($P<0.05$). Hypertension, age, MHR, Hcy and FIB were risk factors affecting the severity of CSVD patients, while HDL was a protective factor affecting the severity of CSVD patients ($P<0.05$). MHR predicted the area under the ROC curve for CSVD to be 0.797 (95% CI:0.763 - 0.829, $P=0.000$), with sensitivity and specificity of 69.25% and 78.00%, respectively. **Conclusion**　MHR is an independent risk factor for patients and severity of CSVD, and MHR has certain diagnostic value for CSVD.

Key words　Cerebral small - vessel disease; Monocyte/high - density lipoprotein ratio; Inflammation

脑小血管病(cerebral small - vessel disease, CSVD)是指由于脑血管和脑实质结构改变所引起的各种临床表现、病理过程、神经影像学特征的综合征。在所有缺血性脑血管疾病中,CSVD 占缺血性脑卒中的 25%,而且 CSVD 也使患者发生脑卒中的风险增加。此外,CSVD 是老年人功能丧失、残疾和认知能力下降的主要原因[1]。

单核细胞/高密度脂蛋白比值(monocyte/high density lipoprotein ratio,MHR)是近年来发现的一种新的炎性标志物[2,3]。单核细胞作为一种独特的白细胞参与了炎性反应的各个阶段,在炎性反应中起到了非常重要的作用[4]。相反,高密度脂蛋白主要通过逆向转运胆固醇,阻止单核细胞黏附在动脉壁上,减少内皮细胞黏附分子的转运和表达从而达到抗炎、

作者单位:221004　徐州医科大学研究生院(姬燕、吕金峰、谢翼、丁鑫);221006　徐州医科大学附属医院老年医学科(杨荣礼)

通讯作者:杨荣礼,教授,硕士生导师,电子信箱:yrl6502@sina.com

抗动脉粥样硬化的特性[5]。因此 MHR 是一个综合了炎症与血脂的指标,与全身性炎症和血管内皮功能障碍有关。已有证据表明,炎症是脑小血管病的发病机制之一,在 CSVD 发生、发展中发挥重要作用[6]。目前关于 MHR 的研究多集中在冠心病、脑卒中、糖尿病并发症等方面,较少在 CSVD 中进行相关研究[7~9]。因此本研究主要探讨了 MHR 与脑小血管病患者及其严重程度的相关性,旨在为脑小血管病患者的早期预防及诊疗提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 9 月 ~2020 年 9 月徐州医科大学附属医院神经内科收治的 CSVD 患者 400 例作为观察组,对照组随机选取同期住院且符合排除标准的非 CSVD 患者 200 例。观察组入选标准:①符合脑小血管病诊断标准[10];②行脑部磁共振(MRI)的检查,MRI 上至少有 1 种典型 CSVD 表型;③年龄≥50 岁。排除标准:①既往有颅内外大血管病变、颅脑外伤、颅内肿瘤、合并大面积脑梗死、脑出血病史等;②机体有急性或慢性炎症者;③恶性肿瘤,有严重的脏器衰竭;④自身免疫性疾病、中毒、脱髓鞘疾病、遗传变性、脑积水等明确原因所引起的影像学改变;⑤服用降脂药者。

2. 数据收集:记录患者性别、年龄、是否合并高血压、糖尿病以及实验室检查(包括血常规、血脂、FIB、HCY)等。实验室检查项目采集受试者空腹静脉血,并计算 MHR(MHR = 单核细胞/高密度脂蛋白)。

3. 影像学检查:总 CSVD 负荷评分标准如下:(1)腔隙:定义为一个圆形或卵圆形、皮质下充满液体的空洞(信号类似脑脊液),T_1 加权为低信号,T_2 加权为高信号,直径≥3mm、<15mm 的病灶。(2)脑微出血:在 GRE 图像上表现为 <10mm 的点状低信号病变。(3)脑白质高信号:脑室周围或深部脑白质高信号依据 Fazekas 评分系统确定脑白质高信号的程度。脑室周围脑白质 Fazekas 评分为 3 分或深部脑白质≥2 分提示高级别脑白质病变。(4)血管周围间隙:定义为基底节区 T_2 加权成像上 <3mm 的点状和(或)线状高信号病变。基底节区 2 ~4 级 PVS 被定义为高级别血管周围间隙。根据上述 4 种头颅 MRI 的影像学标志物,每项达到标准计 1 分,CSVD 总负荷评定为 0 ~4 分[11]。根据总 CSVD 得分将患者分为 3 组:轻度组(0 ~1 分)、中度组(2 分)、重度组(3 ~4 分)。所有获得的影像学图像均由两名神经影像学专家采取完全随机阅读的方式对影像资料按照 CSVD 专家共识进行盲审,如有意见不统一,则共同商议决定[10]。

4. 统计学方法:采用 IBM SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计处理。服从正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验,3 组间比较采用单因素方差分析;不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,组间比较采用 *Kruskal – Wallis* 检验。计数资料以例数(百分数)[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *Logistic* 回归分析探究影响 CSVD 患者及其严重程度的因素。ROC 曲线分析 MHR 指标在判定 CSVD 的敏感度、特异性及临界值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 对照组与观察组临床资料比较:两组患者年龄、性别、高血压比例、糖尿病比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者单核细胞与高密度脂蛋白比值(MHR)、单核细胞(M)、高密度脂蛋白(HDL)、同型半胱氨酸(HCY)、纤维蛋白原(FIB)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1　两组患者临床资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	对照组(n = 200)	病例组(n = 400)	t/χ^2	P
男性	95(47.5)	216(54.0)	2.256	0.133
年龄(岁)	59.06 ± 4.29	59.63 ± 6.77	−1.234	0.214
高血压	91(45.5)	214(53.5)	4.000	0.093
糖尿病	36(18.0)	85(21.3)	0.875	0.350
M($\times 10^9$/L)	0.25(0.19,0.29)	0.34(0.28,0.42)	−12.120	0.000
HCY(mmol/L)	10.20(9.05,12.56)	11.85(9.87,14.56)	−5.003	0.000
HDL(mmol/L)	1.26(1.12,1.51)	1.19(1.00,1.37)	−4.624	0.000
FIB(mmol/L)	2.50 ± 0.55	2.83 ± 0.79	−5.414	0.000
MHR($\times 10^9$/mmol)	0.20 ± 0.07	0.32 ± 0.13	−11.881	0.000

2. 按严重程度分组的 3 组患者的临床资料比较：3 组患者性别、糖尿病比例比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；3 组患者高血压比例、年龄、MHR、M、HDL、HCY、FIB 比较，差异有统计学意义（$P<0.05$，表 2）。

表 2 CSVD 患者轻度组、中度组和重度组的临床资料比较[n(%)，$\bar{x}\pm s$，M(Q1，Q3)]

项目	轻度组(n=155)	中度组(n=117)	重度组(n=128)	F/χ^2	P
男性	80(51.6)	65(55.6)	71(55.5)	0.581	0.759
年龄(岁)	56.19±5.37	60.52±6.56*	62.97±6.57*	46.644	0.001
高血压	58(37.4)	69(59.0)*	87(68.0)*	30.805	0.000
糖尿病	25(16.1)	29(24.8)	31(24.2)	3.977	0.140
M($\times10^9$/L)	0.31(0.25，0.36)	0.32(0.27，0.37)	0.43(0.37，0.50)*#	44.644	0.001
HCY(mmol/L)	12.05±4.78	13.19±6.34	14.76±6.21*	20.616	0.000
HDL(mmol/L)	1.30±0.31	1.22±0.29	1.10±0.25*#	31.954	0.000
FIB(g/L)	2.66±0.75	2.83±0.71	3.01±0.86*#	8.603	0.000
MHR($\times10^9$/mmol)	0.25±0.08	0.28±0.10	0.43±0.12*#	147.970	0.000

与轻度组比较，*$P<0.05$；与中度组比较，#$P<0.05$

3. 观察组发生 CSVD 的影响因素分析：以发生 CSVD 为因变量，以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量进行多因素 *Logistic* 回归分析。MHR、FIB、HCY 是发生 CSVD 的危险因素，HDL 是发生 CSVD 的保护因素（$P<0.05$，表 3）。

表 3 CSVD 的多因素 *Logistic* 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
MHR	0.695	0.193	12.943	0.000	2.004	1.372～2.927
FIB	0.439	0.169	6.717	0.010	1.551	1.113～2.161
HCY	0.065	0.020	10.395	0.001	1.067	1.026～1.109
HDL	−1.235	0.290	18.132	0.000	0.291	0.165～0.514
常量	−5.171	0.852	36.829	0.000	0.006	−

4. CSVD 患者严重程度的影响因素分析：以 CSVD 的严重程度为因变量，以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量进行有序 *Logistic* 回归分析。MHR、高血压、年龄、FIB、HCY 是影响 CSVD 患者严重程度的危险因素，HDL 是影响 CSVD 患者严重程度的保护因素（$P<0.05$，表 4）。

表 4 影响 CSVD 严重程度的有序 *Logistic* 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
MHR	1.497	0.161	86.216	0.000	4.467	3.257～6.126
高血压	0.461	0.220	4.403	0.036	1.586	1.442～3.623
年龄	0.005	0.002	7.918	0.005	1.005	1.002～1.009
FIB	0.434	0.151	8.219	0.004	1.544	1.147～2.077
HCY	0.047	0.022	4.540	0.033	1.048	1.004～1.094
HDL	−2.089	0.638	10.727	0.001	0.124	0.035～0.432
常量	−4.705	1.073	19.234	0.000	0.009	−

5. MHR 对 CSVD 的评估价值：ROC 曲线分析结果显示，MHR 的 ROC 曲线下面积为 0.797（95% CI：0.763～0.829，$P=0.000$），当分界值为 0.24 时，敏感度和特异性分别为 69.25% 和 78.00%（图 1）。

讨 论

随着神经影像学技术的发展和普及，大量 CSVD 病例被识别和发现，日益受到临床医生的重视。目前，CSVD 的发生机制尚不明确，相关研究认为炎性反应、弥漫性血管内皮损伤是引起 CSVD 的主要病理机制。炎性反应主要通过介导内皮功能障碍、破坏紧密连接蛋白、重塑细胞外基质、激活胶质细胞等途径参与到 CSVD 的发生、发展过程中[12]。

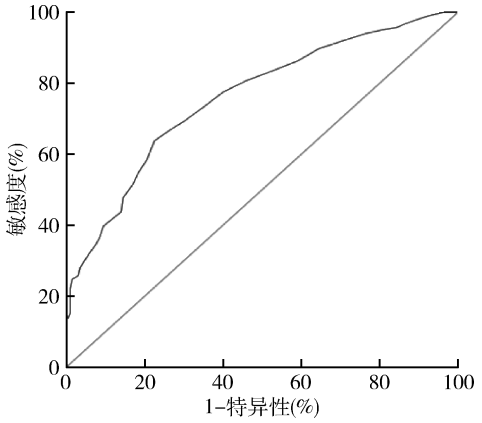

图 1　MHR 诊断 CSVD 的 ROC 曲线

单核细胞参与促炎性细胞因子的释放,激活的单核细胞通过调节炎性细胞因子介导炎症与氧化应激过程,同时也参与机体内源性炎性反应[13]。Rouhl 等[14]研究发现,单核 - 吞噬细胞的活化标志物新蝶呤在 CSVD 患者中表达增高,表明活化的单核 - 吞噬细胞在 CSVD 的病理生理中发挥重要作用。随年龄增加,单核细胞对炎症的抵抗力下降,且会向炎症表型转化。位于中枢神经系统的小胶质细胞来源于单核细胞,小胶质细胞/巨噬细胞的激活会释放蛋白酶和自由基,参与 CSVD 的炎症过程,对细胞外基质和神经血管单元产生不可逆性损害[15]。而 HDL 及其主要蛋白质成分载脂蛋白 A1 抑制 CD11b 的激活,通过单核细胞抑制炎性反应。低 HDL 水平可诱导单核细胞 CD16 水平上调,进而导致促炎型单核细胞水平升高[16]。也有相关研究表明,CSVD 患者 HDL 水平较无 CSVD 患者降低。王亚男等[17]关于脑小血管病患者认知功能的相关性研究中说明认知功能受损的 CSVD 患者中 HDL 水平显著低于对照组,且 HDL 是 CVSD 患者认知功能障碍的保护因素。本研究结果也表明,CSVD 患者 HDL 较对照组降低且是 CSVD 患者及严重程度的保护因素。目前关于 HDL 与 CSVD 的研究较少,推测 HDL 参与 CSVD 的机制可能是由于其具有保护血管内皮、抵抗炎症等作用。MHR 结合了两种常规的生物学指标,被认为是一种可以反映体内炎症的生物学标志物。本研究将 MHR 作为一种炎性标志物与 CSVD 的发病机制相联系。同时 MHR 也与动脉粥样硬化性疾病相关,CSVD 与动脉粥样硬化有共同的危险因素。多因素 *Logistic* 回归分析表明,MHR 是 CSVD 的危险因素。ROC 曲线显示 MHR 的 ROC 曲线下面积为 0.797(95% CI:0.763 ~ 0.829,P = 0.000),敏感度和特异性分别为 69.25% 和 78.00%,具有良好的诊断价值。

由于 CSVD 相对于普通卒中临床症状轻、病死率低,CSVD 的发生常被忽视,特别是在早期。因此,神经影像学已经成为诊断 CSVD 和无症状神经血管疾病的重要工具。CSVD 患者常表现为多种影像学表型共存[18]。本研究参照相关文献对 CSVD 的影像学特征进行评估,获得总 CSVD 负荷评分。该评分用来评估 CSVD 对大脑的整体影响,而不是只单独评估其中一种影像学表现,有助于 CSVD 的量化和分层。高 CSVD 负荷可导致神经血管网络受损、神经退行性病变,对脑卒中后恢复及预后产生不利影响[19]。本研究结果显示,MHR 是影响 CSVD 患者严重程度的危险因素,MHR 值越高,可能预示着 CSVD 患者的临床症状可能会更严重。在 CSVD 患者中应关注此生物学标志物,以期在早期阶段通过目前调脂方面使用广泛的他汀类药物、HDL - C 靶向治疗及抗炎等相关治疗措施进行干预,延缓 CSVD 的进展,提高患者的生存质量。

目前研究较多的 CSVD 相关炎性标志物主要包括 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 - α、白细胞介素 6、脂蛋白相关磷脂酶 A_2 等炎性细胞因子。但是传统炎性标志物的成本高,难以解释异常结果以及可能的进一步检测限制了其临床应用。而 MHR 可以通过常规检查的白细胞亚群、高密度脂蛋白胆固醇计算出来,是容易获得的炎性标志物,具有更广泛的应用。

综上所述,MHR 升高是 CSVD 患者及严重程度的独立危险因素,且 MHR 对 CSVD 具有一定的诊断价值。但本研究是单中心回顾性研究,未来还需多中心、前瞻性研究进一步探讨 MHR 与 CSVD 患者的关系。

参考文献

1　Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinicalimplications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 684 - 696

2　Yalinbas YD, Eroglu S, Sariakcali B, *et al*. The usefulness of monocyte - to - high density lipoprotein and neutrophil - to - lymphocyte ratio in diabetic macular edema prediction and early anti - VEGF treatment response[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2021, 7: 1 - 6

3　Sigirci S, Ser S, Keskin K, *et al*. Comparing the prognostic value of hematological indices in patients with ST segment elevation myocardial infarction: "ahead to head" analysis[J]. Angiology, 2021, 72(4): 348 - 354

4　Hoyer FF, Giesen MK, NunesFrana C, *et al*. Monocyticmicroparticles promote atherogenesis by modulating inflammatory cells in mice [J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(11): 2777 - 2788

(下转第 150 页)

18 Chen NX, O'Neill KD, Moe SM. Matrix vesicles induce calcification of recipient vascular smooth muscle cells through multiple signaling pathways[J]. Kidney Int, 2018, 93(2): 343 – 354

19 Chavez MB, Kolli TN, Tan MH, *et al*. Loss of discoidin domain receptor 1 predisposes mice to periodontal breakdown[J]. J Dent Res, 2019, 98(13): 1521 – 1531

20 Krohn JB, Hutcheson JD, Martínez – Martínez E, *et al*. Discoidin domain receptor – 1 regulates calcific extracellular vesicle release in vascular smooth muscle cell fibrocalcific response via transforming growth factor – β signaling[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(3): 525 – 533

21 de la Cuesta F, Passalacqua I, Rodor J, *et al*. Extracellular vesicle cross – talk between pulmonary artery smooth muscle cells and endothelium during excessive TGF – β signalling: implications for PAH vascular remodeling[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 143

22 Mansour A, Darwiche W, Yaker L, *et al*. GFOGER peptide modifies the protein content of extracellular vesicles and inhibits vascular calcification[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 589761

23 Bhat OM, Yuan X, Camus S, *et al*. Abnormal lysosomal positioning and small extracellular vesicle secretion in arterial stiffening and calcification of mice lacking mucolipin 1 gene[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1713

24 Bhat OM, Yuan X, Cain C, *et al*. Medial calcification in the arterial wall of smooth muscle cell – specific Smpd1 transgenic mice: a ceramide – mediated vasculopathy[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 539 – 553

25 Bhat OM, Li G, Yuan X, *et al*. Arterial medial calcification through enhanced small extracellular vesicle release in smooth muscle – specific Asah1 gene knockout mice[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1645

26 何阳, 崔星刚, 李波, 等. CD137 – CD137L 信号通路通过 Rab7 分子调控自噬影响小鼠血管平滑肌细胞外泌体分泌[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 829 – 835

27 王宁, 崔星钢, 杨萍, 等. CD137 信号通过外泌体传递活化 T 细胞核因子 c1 介导小鼠血管平滑肌细胞钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(12): 1194 – 1200

28 Xu F, Zhong JY, Lin X, *et al*. Melatonin alleviates vascular calcification and ageing through exosomal miR – 204/miR – 211 cluster in a paracrine manner[J]. J Pineal Res, 2020, 68(3): e12631

29 Li S, Zhan JK, Wang YJ, *et al*. Exosomes from hyperglycemia – stimulated vascular endothelial cells contain versican that regulate calcification/senescence in vascular smooth muscle cells[J]. Cell Biosci, 2019, 9: 1

30 Lin X, Li S, Wang YJ, *et al*. Exosomal notch3 from high glucose – stimulated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cells calcification/aging[J]. Life Sci, 2019, 232: 116582

(收稿日期: 2021 – 03 – 06)
(修回日期: 2021 – 05 – 22)

(上接第 136 页)

5 Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease[J]. Lancet, 2014, 384(9943): 618 – 625

6 Low A, Mak E, Rowe JB, *et al*. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review[J]. Aging Res Rev, 2019, 53(7): 100916

7 Villanueva DLE, Tiongson MD, Ramos JD, *et al*. Monocyte to high – density lipoprotein ratio (MHR) as a predictor of mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) among ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a Meta – analysis[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 55

8 Liu H, Liu K, Pei L, *et al*. Monocytetohigh – density lipoprotein ratio predicts the outcome of acute ischemic stroke[J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(9): 959 – 968

9 YalinbasYeter D, Eroglu S, Sariakcali B, *et al*. The usefulness of monocytetohigh – density lipoprotein and neutrophiltolymphocyte ratio in diabetic macular edema prediction and early anti – VEGF treatment response[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2021, 217(3): 1 – 6

10 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

11 Amin Al Olama A, Wason JMS, Tuladhar AM, *et al*. Simple MRI score aids prediction of dementia in cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2020, 94(12): e1294 – e1302

12 Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, *et al*. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species[J]. Free Radic Res, 2018, 52(1): 1 – 13

13 Xiong H, Pamer EG. Monocytes and infection: modulator, messenger and effector[J]. Immunobiology, 2015, 220(2): 210 – 214

14 Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, *et al*. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(8): 1800 – 1806

15 Plaza – Zabala A, Sierra – Torre V, Sierra A. Autophagy and microglia: novel partners in neurodegeneration and aging[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 598

16 Hu J, Xi D, Zhao J, *et al*. High – density lipoprotein and inflammation and its significance to atherosclerosis[J]. Am J Med Sci, 2016, 352(4): 408 – 415

17 王亚男, 刘敬, 孙锦平, 等. 脑小血管病患者认知功能与同型半胱氨酸及高密度脂蛋白水平的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(1): 17 – 19

18 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

19 Amin Al OlamaA, Wason JMS, Tuladhar AM, *et al*. Simple MRI score aids prediction of dementia in cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2020, 94(12): e1294 – e1302

(收稿日期: 2021 – 06 – 06)
(修回日期: 2021 – 06 – 20)