

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.002

VILIP-1、TSH、UACR 与脑小血管病的病情进展及认知功能障碍的相关性研究*

侯春寒,夏红英,王建宇

哈励逊国际和平医院神经内科,河北衡水 053000

摘要:目的 探讨视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)、促甲状腺激素(TSH)、尿清蛋白/肌酐比值(UACR)与脑小血管病(CSVD)病情进展及认知功能障碍(CI)的相关性。方法 选取 2021 年 9 月至 2022 年 9 月于该院就诊的 144 例 CSVD 患者作为观察组,根据白质高信号 Fazekas 量表评分将观察组分为轻度组、中度组和重度组;根据 CSVD 患者是否合并 CI 将观察组分为合并 CI 组和未合并 CI 组。另选取同期该院 100 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组 VILIP-1、TSH 水平,采用 HEX DEM 检测仪检测各组尿清蛋白、肌酐水平,并计算 UACR。比较观察组和对照组生物标志物水平;比较不同病情 CSVD 患者的临床特征;采用 Spearman 相关分析 CSVD 患者 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 病情进展的相关性;比较合并 CI 组和未合并 CI 组临床特征;采用多因素 Logistic 回归分析 CSVD 患者发生 CI 的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 VILIP-1、TSH、UACR 对 CSVD 患者发生 CI 的预测价值。结果 观察组 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度组、中度组和重度组年龄、合并高血压、合并糖尿病、蒙特利尔认知评估量表评分,以及 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。合并 CI 组和未合并 CI 组年龄、发病时间、VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,CSVD 患者 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 病情进展均呈正相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,高龄、发病时间过长,以及 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 升高均为 CSVD 患者发生 CI 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,VILIP-1、TSH、UACR 联合检测预测 CSVD 患者发生 CI 的曲线下面积(AUC)为 0.879,大于 VILIP-1、TSH、UACR 单独检测的 AUC,差异均有统计学意义($Z = 4.782, 3.274, 3.685, P = 0.001, 0.009, 0.004$)。结论 CSVD 患者 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 的病情进展及 CI 均存在密切相关性,且 3 项指标联合检测预测 CSVD 患者发生 CI 的效能较高,可作为病情判断及预测 CI 的生物标志物。

关键词:脑小血管病; 认知功能障碍; 视锥蛋白样蛋白-1; 促甲状腺激素; 尿清蛋白/肌酐比值

中图分类号:R743.9;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)05-0581-06

Study on the correlation of VILIP-1, TSH, UACR with the development of cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction*

HOU Chunhan, XIA Hongying, WANG Jianyu

Department of Neurology, Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of cone-like protein-1 (VILIP-1), thyroid stimulating hormone (TSH), urinary albumin/creatinine ratio (UACR) with the development of cerebral small vessel disease (CSVD) and cognitive dysfunction (CI). **Methods** A total of 144 CSVD patients treated in the hospital from September 2021 to September 2022 were selected as the observation group. According to the Fazekas scale score of white matter hyperintensity, the observation group was divided into mild group, moderate group and severe group. According to the CSVD patients with CI or not, the observation group was divided into CI group and non-CI group. At the same time, 100 healthy people were selected as the control group from the hospital. The levels of VILIP-1 and TSH were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, HEX DEM was used to detect the levels of urinary albumin and creatinine in each group, and UACR was calculated. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between VILIP-1, TSH levels, UACR and the CSVD progression in CSVD patients. The clinical characteristics of CSVD patients with and without CI

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82302879);河北省卫生健康委员会医学科学研究项目(20211563)。

作者简介:侯春寒,女,主治医师,主要从事神经内科相关疾病方面的研究。

were compared. The correlation between biomarkers and the progression of CSVD was analyzed. The clinical characteristics of CI group and the non-CI group were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of CI in CSVD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of VILIP-1, TSH, UACR for CI in CSVD patients. **Results** The VILIP-1, TSH levels and UACR in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences in age, hypertension, diabetes, Montreal cognitive assessment scale score, VILIP-1, TSH levels and UACR among the mild group, moderate group and severe group ($P < 0.05$). There were significant differences in age, onset time, VILIP-1, TSH levels and UACR between the CI group and the non-CI group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that VILIP-1, TSH levels and UACR were positively correlated with CSVD disease progression in CSVD patients ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that advanced age, long onset time, and increased VILIP-1, TSH levels and UACR were independent risk factors for CI in CSVD patients ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of VILIP-1, TSH levels and UACR for predicting CI in CSVD patients was 0.879, which was larger than the AUC of VILIP-1, TSH levels and UACR alone, and the differences were statistically significant ($Z = 4.782, 3.274, 3.685, P = 0.001, 0.009, 0.004$). **Conclusion** VILIP-1, TSH and UACR are closely related to the disease development and CI of CSVD, and the combined detection of the three indicators has a high predictive efficiency for CI in CSVD patients, which can be used as biomarkers for disease judgment and CI prediction.

Key words: cerebral small vessel disease; cognitive dysfunction; opsin-like protein-1; thyroid stimulating hormone; urinary albumin/creatinine ratio

脑小血管病(CSVD)属于老年群体高发脑血管疾病,也是一种致残性慢性疾病,CSVD患者中30%以上合并不同程度的认知功能障碍(CI)^[1-2]。CSVD已经严重威胁到我国老年群体的生命质量及安全,而及时、精准评估CSVD病情进展及识别CI对于改善患者预后具有重要意义^[3]。但由于CSVD患者临床表现呈多样化、非特异性等特征,导致诊断难度较大。生物标志物是一种量化检测指标,也是临床疾病诊断及预后评估的重要工具^[4]。视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)为临床常用评估神经元损伤的生物标志物,对识别CSVD患者病情及预测认知能力下降具有较高效能^[5-6]。甲状腺激素在血管疾病中有重要表达,且与认知障碍性疾病存在负线性关系^[7-8]。尿清蛋白/肌酐比值(UACR)为蛋白尿重要生物标志物,而蛋白尿是老年群体心脑血管疾病、阿尔茨海默病、血管性痴呆发展的重要危险因素^[9-10]。目前对于VILIP-1、促甲状腺激素(TSH)、UACR联合检测预测CSVD病情及预后价值的相关文献报道较少见,仍有待于进一步论证。基于此,本研究对VILIP-1、TSH水平及UACR与CSVD病情进展及CI的相关性进行分析,旨在为及时识别病情进展及CI提供可靠依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年9月至2022年9月于本院就诊的144例CSVD患者作为观察组,另选取同期本院100例健康体检者作为对照组。纳入标准:

(1)符合《中国脑小血管病诊治指南2020》^[11]中CSVD的诊断标准,患者表现出偏瘫、构音障碍、感觉障碍等症状或无症状,经神经MRI检查证实存在脑白质病变或脑微出血;(2)符合《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》^[12]中合并CI的诊断标准,患者表现出认知功能下降,且与CSVD存在相关性。排除标准:(1)合并肝、肾、心功能障碍,以及恶性肿瘤、甲状腺疾病等对观察指标有影响的疾病;(2)入院前合并大面积脑梗死、颅外损伤、痴呆、阿尔茨海默病等其他严重神经系统疾病;(3)近期服用过对观察指标检测结果有影响的药物;(4)存在抑郁症及其他精神疾病或药物滥用的患者。观察组中男79例,女65例;年龄53~86岁,平均(64.35±10.27)岁;文化程度:小学及以下29例,中学74例,大专及以上41例;既往病史:合并高血压53例,合并糖尿病41例;用药史:抗血小板药物85例,溶栓药物120例,降压药物59例,降糖药物40例,降脂药物43例,胆碱酯酶抑制剂62例。对照组中男54例,女46例;年龄51~87岁,平均(64.22±10.34)岁;文化程度:小学及以下15例,中学57例,大专及以上28例。2组性别、年龄、文化程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20220437)。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 白质高信号Fazekas量表评

分^[13];脑室旁标准如下,0分为无病变;1分为帽状或铅笔样薄层病变;2分为光滑的晕圈样;3分为不规则脑室旁高信号,并延伸至深部白质。深部白质高信号标准如下,0分为无病变;1分为点状病变;2分为病灶开始融合;3分为病变大面积融合。计算脑室旁和深部白质 2 个部分总分,Fazekas 量表评分 ≤ 2 分纳入轻度组,Fazekas 量表评分 $>2\sim 4$ 分纳入中度组,Fazekas 量表评分 >4 分纳入重度组。蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分;MoCA 评分 <26 分为存在 CI,纳入合并 CI 组,MoCA 评分 ≥ 26 分为不存在 CI,纳入未合并 CI 组。MoCA^[14]包括记忆能力、命名能力、注意力、计算力、定向能力等条目,共 30 分,对受教育年限 <12 年的患者结果加 1 分以校正偏倚。

1.2.2 检测方法 采集观察组入院第 2 天和对照组体检当天空腹静脉血液 4 mL,并留取晨起中段尿,送检验科完成检测。首先对血液标本以 3 500 r/min 离心 15 min,离心半径 10 cm,获取上层血清液,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境保存待测。采用酶联免疫吸附试验试剂盒(北京嘉美纽诺生物科技有限公司)检测 VILIP-1、TSH 水平,按照加入标本、弃去液体、加 100 μL 检测溶液 A 工作液温育、B 工作液温育、弃去孔内液体、加 90 μL TMB 底物溶液显色、加 50 μL 终止溶液、酶标仪检测光密度值流程完成检验。对尿液标本以 3 000 r/min 离心处理 10 min,离心半径 10 cm,获取上层清液,去样分别加入 A、B 比色皿,搅动 4 个来回,采用 HEX DEM 检测仪(无锡奥克丹生物科技有限公司)检测尿清蛋白、肌酐水平,并计算 UACR。

1.3 观察指标 比较对照组和观察组 VILIP-1、TSH 水平及 UACR;比较轻度组、中度组和重度组及合并 CI 组和未合并 CI 组的一般临床资料及各项指

标水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用多因素 Logistic 回归分析 CSVD 患者发生 CI 的危险因素。采用 Spearman 相关分析 CSVD 患者 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 病情进展的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 VILIP-1、TSH、UACR 对 CSVD 患者发生 CI 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和观察组 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较 观察组 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 轻度组、中度组和重度组一般临床资料及各项指标水平比较 轻度组 48 例,中度组 65 例,重度组 31 例。轻度组、中度组和重度组性别、文化程度、发病时间、其他服药史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);轻度组、中度组和重度组年龄、合并高血压、合并糖尿病、MoCA 评分,以及 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 对照组和观察组 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VILIP-1(pg/mL)	TSH($\mu\text{U/mL}$)	UACR
观察组	144	654.32 \pm 78.44	2.15 \pm 0.37	284.59 \pm 27.43
对照组	100	214.35 \pm 26.18	1.06 \pm 0.23	89.45 \pm 14.32
<i>t</i>		54.011	26.150	65.210
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 轻度组、中度组和重度组一般临床资料及各项指标水平比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		文化程度			合并高血压	年龄(岁)	发病时间(h)
		男	女	小学及以下	中学	大专及以上学历			
重度组	31	16(51.61)	15(48.39)	5(16.13)	18(58.06)	8(25.81)	27(87.10)	68.26 \pm 10.32	3.31 \pm 1.52
中度组	65	38(58.46)	27(41.54)	14(21.54)	31(47.69)	20(30.77)	16(24.62)	65.27 \pm 9.35	3.28 \pm 1.6
轻度组	48	25(52.08)	23(47.92)	10(20.83)	25(52.08)	13(27.09)	10(20.83)	62.11 \pm 9.18	3.17 \pm 1.48
χ^2/F		0.622		0.999			43.127	4.050	0.100
<i>P</i>		0.733		0.947			<0.001	0.020	0.906

组别	<i>n</i>	合并糖尿病	其他服药史	MoCA 评分(分)	VILIP-1(pg/mL)	TSH($\mu\text{U/mL}$)	UACR(mg/g)
重度组	31	21(67.74)	13(41.94)	19.47 \pm 2.43	839.65 \pm 100.23	2.89 \pm 0.93	543.51 \pm 37.68
中度组	65	12(18.46)	30(46.15)	24.35 \pm 1.87	678.44 \pm 94.48	2.34 \pm 0.42	291.22 \pm 31.09
轻度组	48	8(16.67)	17(35.42)	26.11 \pm 1.34	502.47 \pm 69.51	1.67 \pm 0.35	125.43 \pm 19.67
χ^2/F		29.957	1.311	124.330	141.630	48.110	1 892.630
<i>P</i>		<0.001	0.519	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 CSVD 患者 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与

CSVD 病情进展的相关性 Spearman 相关分析结果

显示, CVSD 患者 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 病情进展均呈正相关 ($r = 0.756、0.619、0.643, P < 0.001$)。

2.4 合并 CI 组和未合并 CI 组一般临床资料及各项指标水平比较 合并 CI 组 71 例, 未合并 CI 组 73

例。合并 CI 组和未合并 CI 组性别、文化程度、合并高血压、合并糖尿病、其他服药史比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 合并 CI 组和未合并 CI 组年龄、发病时间, 以及 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 合并 CI 组和未合并 CI 组一般临床资料及各项指标水平比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		文化程度			合并高血压	年龄(岁)	发病时间(h)
		男	女	小学及以下	中学	大专及以上学历			
合并 CI 组	71	38 (53.52)	33 (46.48)	14 (19.72)	37 (52.11)	20 (28.17)	29 (40.85)	67.44 ± 10.53	5.74 ± 1.45
未合并 CI 组	73	41 (56.16)	32 (43.84)	15 (20.55)	37 (50.68)	21 (28.77)	24 (32.88)	63.54 ± 10.24	3.16 ± 1.32
χ^2/t		0.102		0.031			0.983	2.253	11.171
P		0.750		0.985			0.322	0.026	<0.001

组别	n	合并糖尿病	其他服药史	VILIP-1(pg/mL)	TSH(μ U/mL)	UACR(mg/g)
合并 CI 组	71	24 (33.80)	33 (46.48)	781.15 ± 93.24	2.45 ± 0.87	481.67 ± 32.45
未合并 CI 组	73	17 (23.29)	27 (36.99)	524.69 ± 71.38	1.72 ± 0.45	153.41 ± 21.69
χ^2/t		1.954	1.334	18.564	6.349	71.548
P		0.162	0.248	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 CSVD 患者发生 CI 的危险因素 以 CSVD 患者是否发生 CI 作为因变量 (发生 = 1, 未发生 = 0), 以年龄、发病时间、VILIP-1、TSH、UACR (均原值输入) 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高龄、发病时间过长, 以及 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 升高均为 CSVD 患者发生 CI 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CSVD 患者发生 CI 的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
年龄	0.529	0.415	6.197	0.007	1.697 (1.263~1.845)
发病时间	0.335	0.293	4.874	0.025	1.398 (1.081~1.753)
VILIP-1	0.448	0.317	5.643	0.015	1.565 (1.075~1.833)
TSH	0.565	0.429	6.375	0.004	1.759 (1.152~1.956)
UACR	0.349	0.301	4.908	0.023	1.418 (1.043~1.575)

2.6 VILIP-1、TSH、UACR 对 CSVD 患者发生 CI 的预测价值 以未合并 CI 组作为阴性样本, 合并 CI 组作为阳性样本进行 ROC 曲线分析, 结果显示, VILIP-1、TSH、UACR 联合检测预测 CSVD 患者发生 CI 的曲线下面积 (AUC) 为 0.879, 大于 VILIP-1、TSH、UACR 单独检测的 AUC, 差异均有统计学意义 ($Z = 4.782、3.274、3.685, P = 0.001、0.009、0.004$)。见图 1、表 5。

IP-1、TSH、UACR 联合检测预测 CSVD 患者发生 CI 的曲线下面积 (AUC) 为 0.879, 大于 VILIP-1、TSH、UACR 单独检测的 AUC, 差异均有统计学意义 ($Z = 4.782、3.274、3.685, P = 0.001、0.009、0.004$)。见图 1、表 5。

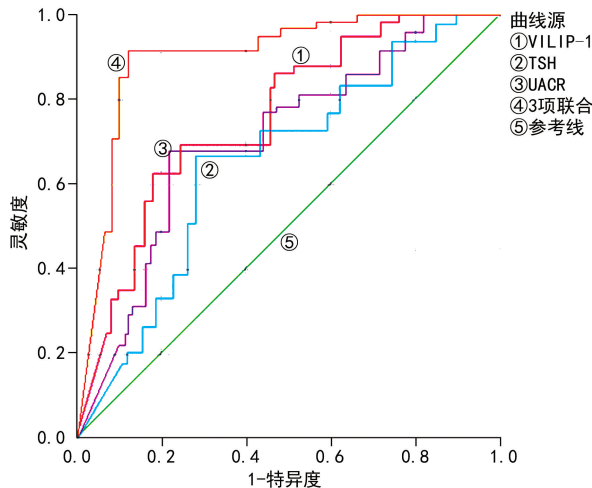


图 1 VILIP-1、TSH、UACR 预测 CSVD 患者发生 CI 的 ROC 曲线

表 5 VILIP-1、TSH、UACR 对 CSVD 患者发生 CI 的预测价值

指标	最佳截断值	AUC (95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P
VILIP-1	634.25 pg/mL	0.768 (0.689~0.789)	74.32	71.77	0.461	0.001
TSH	2.31 μ U/mL	0.719 (0.675~0.745)	67.25	71.49	0.387	0.009
UACR	347.63	0.743 (0.721~0.768)	71.17	72.23	0.434	0.004
3 项联合	—	0.879 (0.753~0.942)	86.15	78.33	0.645	<0.001

注: — 表示无数据。

3 讨 论

CSVD 发病机制目前尚未完全明确,可能与老化、脑结构损伤、神经血管单元功能异常导致脑血流量及神经电活动受到影响继而发生缺血缺氧、胶质细胞功能紊乱等病理状态有关。唐文静等^[15]研究表明,患者发生 CI 与 CSVD 病情轻重程度密切相关。CSVD 合并 CI 发病机制如下:基于 MRI 检查可能与 CSVD 导致脑白质纤维束结构连接被破坏,下丘脑的功能连接减弱,脑功能网络改变异常,继而诱发 CI 有关^[16]。针对 CSVD 患者,应及时诊断病情及预测 CI,以改善患者预后不良结局。生物标志物作为重要诊断及预后评估工具,其相关指标较多,且不同指标诊断病情及预测效能存在较大差异,应对其做进一步实践分析。

VILIP-1 属于神经元钙传感蛋白视锥蛋白家族,该因子可调节烟碱型乙酰胆碱受体,与钙离子结合,影响神经突触生长;还可以通过参与神经信号传导、磷酸化蛋白等病理过程产生神经毒性,导致神经元细胞损伤,诱发神经功能衰退^[17-18]。包璐等^[19]研究表明,VILIP-1 为患者发生 CI 的独立影响因素。TSH 与 CSVD 存在密切关系,可能与下丘脑-腺垂体-甲状腺轴机制有关,缺血状态下大脑将通过内分泌轴直接代偿性上调 TSH^[20-22]。赵东升等^[23]研究表明,CI 组患者 TSH 水平高于认知正常组。UACR 为蛋白尿重要指标,肾功能损害可能与脑皮质萎缩有关,而脑结构损伤后将直接通过肾-脑轴对 UACR 产生影响^[24]。有研究表明,高 UACR、肾小球滤过率低水平与患者基于 MRI 检查灰质体积减少、白质病变体积增加有关,且 UACR 与患者较差处理速度及工作记忆有关^[25]。本研究结果显示,观察组 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 的发生存在一定联系。轻度组、中度组、重度组年龄、合并高血压、合并糖尿病、MoCA 评分,以及 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,CSVD 患者 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 病情进展均呈正相关($P < 0.05$),说明 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 病情进展存在密切相关性。合并 CI 组和未合并 CI 组年龄、发病时间、VILIP-1、TSH 水平及 UACR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,高龄、发病时间过长,以及 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 升高均为 CSVD 患者发生 CI 的独立危险因素($P < 0.05$),说明 VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 患者发生 CI 存在一定联系,其原因在于病情进展为重度患者处于

急性应激状态下,将直接影响神经元功能及结构,加重损伤程度,同时还会影响下丘脑-垂体系系统,导致机体内分泌异常,损伤外周器官功能。而 CI 由 CSVD 诱发,导致神经功能损伤,同样也会产生上述病理状态。本研究中 ROC 曲线分析结果显示,VILIP-1、TSH、UACR 联合检测预测 VSVD 患者发生 CI 的 AUC 为 0.879,大于 3 项指标单独检测的 AUC,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其灵敏度、特异度分别为 86.15%、78.33%,说明 VILIP-1、TSH、UACR 联合检测的预测效能更高。

综上所述,VILIP-1、TSH 水平及 UACR 与 CSVD 病情进展及发生 CI 均存在密切相关性,且 3 项指标联合检测对 CSVD 患者发生 CI 的预测效能更高,可作为病情判断及预测 CI 的生物标志物。

参考文献

- [1] MAGALHÃES J E, SAMPAIO ROCHA-FILHO P A. Migraine and cerebrovascular diseases: epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations[J]. Headache, 2018, 58(8): 1277-1286.
- [2] 计仁杰, 陈涵丰, 徐子奇. 脑小血管病研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(6): 509-513.
- [3] 孟利芳, 彭雪, 刘昊, 等. 脑小血管病所致认知功能障碍与血清脑源性神经营养因子水平的相关性[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 371-375.
- [4] 中国卒中学会脑小血管病专家联盟. 中国脑小血管病的临床研究优先发展战略规划[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(11): 1075-1082.
- [5] MCGROWDER D A, MILLER F, VAZ K, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of alzheimer's disease: current evidence and future perspectives[J]. Brain Sci, 2021, 11(2): 215.
- [6] 李璐, 张颖, 张春丽, 等. 脑小血管病患者外周血 Hcy、VILIP-1 和 UA 水平与病情严重程度及认知障碍的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 173-178.
- [7] 刘伟, 胡元生, 刘梅, 等. 甲状腺激素、甲状腺抗体在心血管疾病中的作用及临床价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1549-1551.
- [8] QUINLAN P, HORVATH A, WALLIN A, et al. Low serum concentration of free triiodothyronine (FT3) is associated with increased risk of Alzheimer's disease[J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 99: 112-119.
- [9] 张之栩, 高爱芹, 饶小胖. 糖尿病肾病患者心脑血管疾病的相关危险因素分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(5): 331-335.
- [10] TAKAE K, HATA J, OHARA T, et al. Albuminuria increases the risks for both alzheimer disease and vascular dementia in community-dwelling Japanese elderly: the hisayama study [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(2):

e006693.

- [11] 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指南 2020[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 807-818.
- [12] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 345-354.
- [13] 李燕, 罗时磊, 李爱娟, 等. 基于脑白质高信号 Fazekas 评分的 ASL 灌注差异研究[J]. 安徽医学, 2024, 45(7): 859-863.
- [14] DAVIS D H, CREAVIN S T, YIP J L, et al. Montreal cognitive assessment for the detection of dementia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 7(7): CD010775.
- [15] 唐文静, 龚小航, 刘宇, 等. 脑卒中患者认知功能障碍与脑小血管病负荷轻重程度的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(3): 295-297.
- [16] 黄晶. 脑小血管病认知障碍患者脑连接改变研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(11): 1028-1030.
- [17] 陈圣君, 李波, 陈国柱, 等. 血清视锥蛋白样蛋白 1 和 CXC 型趋化因子配体 16 及抗心磷脂抗体水平与急性脑梗死患者病情及预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(27): 3464-3468.
- [18] 刘杰, 任晓艳, 张昊. 缺血性脑卒中急性期认知障碍危险因素及其与 Lp-PLA2、VILIP-1 的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(16): 2833-2837.
- [19] 包璐, 邵祥忠, 秦延昆, 等. 脑梗死患者血清 VILIP-1、胱抑素 C 和 SSA 表达情况与其认知障碍的相关性及发生认知障碍的 Logistic 分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(3): 253-256.
- [20] 杜危, 刘芳, 邱蕾, 等. 老年人脑小血管病与甲状腺功能相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(6): 659-663.
- [21] 孔伟丽, 王琴, 吕康, 等. 急性脑梗死后血清甲状腺激素水平与认知功能的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(10): 77-79.
- [22] 山媛, 蒋锋, 崔小丽. 血清游离甲状腺素水平与甲状腺激素水平正常的脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 37-41.
- [23] 赵东升, 弥婉军. 血清同型半胱氨酸、促甲状腺激素、脑钠肽水平动态监测对重度脑血管疾病所致认知功能障碍的预测价值[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(9): 1146-1148.
- [24] 戴雨濛, 张薇薇, 孙梦雯. 中老年 2 型糖尿病患者尿白蛋白/肌酐与认知功能障碍相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(3): 325-328.
- [25] FREEDMAN B I, SINK K M, HUGENSCHMIDT C E, et al. Associations of early kidney disease with brain magnetic resonance imaging and cognitive function in African americans with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(5): 627-637.

(收稿日期: 2024-09-11 修回日期: 2024-11-18)

(上接第 580 页)

- [15] GU L M, XU H, ZHANG C Y, et al. Time-dependent changes in hypoxia-and gliosis-related factors in experimental diabetic retinopathy[J]. Eye (Lond), 2019, 33(4): 600-609.
- [16] GUO M, MA X Y, FENG Y W, et al. In chronic hypoxia, glucose availability and hypoxic severity dictate the balance between HIF-1 and HIF-2 in astrocytes[J]. FASEB J, 2019, 33(10): 11123-11136.
- [17] ABDEL-RAHMAN MOHAMED A, METWALLY M M, KHALIL S R, et al. Moringa oleifera extract attenuates the CoCl₂ induced hypoxia of rat's brain: expression pattern of HIF-1 α , NF-kB, MAO and EPO[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1688-1697.
- [18] 李世杰, 高素洁, 李凯. 促红细胞生成素通过 c-Jun 氨基末端激酶-e-Jun 通路减轻脊髓神经元凋亡[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(7): 1250-1252.
- [19] 于莎莎, 赵云. 细胞因子对视神经损伤修复作用的研究进展[J]. 眼科新进展, 2019, 39(10): 996-1000.
- [20] TSUKAMOTO T, KAJIWARA K, NADA S, et al. Src mediates TGF- β -induced intraocular pressure elevation in glaucoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1730-1744.
- [21] FAN Y C, WEI J H, GUO L, et al. Osthole reduces mouse IOP associated with ameliorating extracellular matrix expression of trabecular meshwork cell[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(10): 38.
- [22] ZHANG Y L, ZHANG Y Q, LIN H L, et al. Epigallocatechin-3-gallate increases autophagic activity attenuating TGF- β ₁-induced transformation of human Tenon's fibroblasts[J]. Exp Eye Res, 2021, 204: 108447.
- [23] RAO V R, LAUTZ J D, KAJA S, et al. Mitochondrial-targeted antioxidants attenuate TGF- β ₂ signaling in human trabecular meshwork cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(10): 3613-3624.
- [24] NAKAMURA N, YAMAGISHI R, HONJO M, et al. Effects of topical TGF- β ₁, TGF- β ₂, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway[J]. Mol Vis, 2021, 27: 61-77.

(收稿日期: 2024-07-25 修回日期: 2024-10-18)