

# 脑小血管病血液生物标志物的研究进展

饶晨综述, 朱蕾审核

**摘要:** 脑小血管疾病(CSVD)是一组由各种病因引起的关于脑血管系统病变,从而导致一系列临床、影像学、病理表现的动态性血管性疾病。人类预期寿命的普遍增长,高患病率、高复发率的特征使CSVD受到普遍关注。随着影像学、神经病理生理学等研究发展,CSVD患者的发病机制和诊断治疗取得些许进展。目前,研究人员发现通过对CSVD血液生物标志物的研究可能有助于提高疾病早期诊断、早期干预及改善预后。并且血液生物标志物的易取性及简便性使其在临床上能具有更广泛的应用前景。本文就CSVD相关血液生物标志物的研究进展进行综述。

**关键词:** 脑小血管病; 生物标志物; 蛋白质; 基因; 血浆代谢物

**中图分类号:** R743 **文献标识码:** A

**Research advances in blood biomarkers for cerebral small vessel disease** RAO Chen, ZHU Lei. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232007, China)

**Abstract:** Cerebral small vessel disease (CSVD) is a dynamic vascular disease of the cerebrovascular system caused by various etiologies, resulting in a series of clinical, imaging, and pathological manifestations. With the increase in human life expectancy, CSVD has attracted much attention due to its high incidence and recurrence rates. With the research advances in imaging and neurophysiology, some progress has been made in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of CSVD. Currently, researchers have found that the study of blood biomarkers for CSVD may help to achieve early diagnosis and intervention and improve prognosis. In addition, the accessibility, simplicity, and convenience of blood biomarkers make them promising for wide clinical application. This article reviews the research advances in blood biomarkers for CSVD.

**Key words:** Cerebral small vessel disease; Biomarker; Protein; Gene; Plasma metabolites

脑小血管疾病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种主要累及脑内小动静脉及其远端分支、微血管、毛细血管的一系列的临床、影像学变化的病理性动态性血管疾病<sup>[1]</sup>。该疾病约占所有卒中的1/4,也是血管性痴呆的主要促成因素,其高患病率、高复发率以及该疾病所引发的卒中、步态、小便、精神情绪以及认知相关异常等影响仍是当今卒中医学所面临的主要挑战之一,也给社会及家庭带来了巨大的经济负担<sup>[2,3]</sup>。CSVD起病隐匿,往往通过影像学技术而被发现,其影像学特征主要包括新发的皮质下梗死、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)、血管源性白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、血管周围间隙扩大(enlarged perivascular space, EPVS)、腔隙和脑萎缩等<sup>[4]</sup>。

近年来,大量学者开展相关动物模型及临床研究,对CSVD病理生理机制进行探索。发现血管动脉粥样硬化、氧化应激、慢性低度炎症、血流动力学异常以及肠道菌群失调等多因素相互作用导致脑血管内皮细胞功能障碍,进一步诱导神经炎症以及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)损害的发生<sup>[5]</sup>。此外,脑血流动力学也会随着BBB功能障碍而出现异常,纤维蛋白原进入大脑和脑中氧含量下降会进一步

激活小胶质细胞和星形胶质细胞,促进神经炎症发生和神经元损伤,最终造成恶性循环并导致CSVD<sup>[5]</sup>。

目前,现有的CSVD相关生物标志物文献主要依据神经影像学技术进行分类整理,如脑白质高信号、腔隙性梗死等;而CSVD血液相关生物标志物则多依据该疾病病理生理机制进行分类,如内皮细胞功能障碍、BBB受损、氧化应激以及免疫炎症等。但由于该疾病发病机制的复杂性,其分类也存在多交叉性,不是很好利于我们阅读和理解。因此,本篇综述将从另一角度(物质分类)并结合发病机制去将现有的血液生物标志物进行归纳总结。

## 1 蛋白质相关标志物

### 1.1 内皮细胞功能障碍相关的蛋白质标志物

1.1.1 内皮一氧化氮合酶 内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)是一种由NOS3基因编码的位于7号染色体上的蛋白质。在

收稿日期:2023-09-30;修订日期:2023-12-15

基金项目:中华神经病学专项基金,脑血管病青年创新基金(Z-2016-20-2101)

作者单位:(安徽理工大学第一附属医院神经内科,安徽淮南232007)

通信作者:朱蕾, E-mail: salimai@126.com

生理情况下, eNOS 和所产生的 NO 在神经血管保护功能中占据重要地位。Rajani 等<sup>[6]</sup>研究发现内皮功能障碍是大鼠 CSVD 模型和散发性 CSVD 人类样本中疾病发展的早期诱发因素, 并且在这些模型和样本里 eNOS 的含量显著下降。在一项自发性 CSVD 模型中研究发现<sup>[7]</sup>, 部分 eNOS 缺陷小鼠会显示出 CSVD 相关的主要特征, 如它们的大脑表现出氧化应激反应的升高、星形胶质细胞增生、脑淀粉样血管病、微出血、微梗死和白质病理等。

1.1.2 淀粉蛋白前  $\beta$ -分解酶 1 淀粉蛋白前  $\beta$ -分解酶 1 ( $\beta$ -secretase 1, BACE1) 是一种膜结合的天冬氨酸蛋白酶, 可切割多种底物, 特别是淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP), 生成  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )。Zhou 等<sup>[8]</sup>研究发现, 内皮特异性 BACE1 过表达的小鼠可以表现出类似于人类 CSVD 综合征的表型, 并且确定了内皮细胞 BACE1 在介导 CSVD 内皮功能障碍和血脑屏障渗漏中的作用, 这些发现为 CSVD 提供了一个全新的潜在生物标志物和治疗靶点。

1.1.3 细胞黏附分子 1 细胞黏附分子 1 (cell adhesion molecule-1, CAM1) 是免疫球蛋白超家族中高表达的黏附分子, 是 BBB 和白细胞跨内皮迁移 (TEM) 介质的一个重要部分, 在炎症反应中也同样占据重要角色<sup>[9,10]</sup>。生理情况下, CAM1 在颅内血管内皮中常低表达或不表达, 高表达可能会使过多白细胞黏附于内皮细胞上, 进一步促进炎症因子的分泌并加剧脑损伤。一项横断面研究中表明脑白质疏松症的 CSVD 评分与 CAM1 独立相关, 这在 CSVD 的发病机制中起到了重要性作用<sup>[11]</sup>。

1.1.4 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是存在于中枢神经系统中能够促进新生血管的生成和血管重塑的神经保护因子, 不仅能刺激内皮细胞的增殖, 还能抑制细胞凋亡并维持神经细胞活性<sup>[12]</sup>。Wang 等<sup>[12]</sup>在一项动物实验中发现, CSVD 小鼠 VEGF 蛋白水平明显低于对照组。Ping 等<sup>[13]</sup>也在研究中发现, 脑 VEGF 和血管密度的降低参与了遗传性 CSVD 中的伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 (cerebral autosomal dominant angiopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 发病机制。

1.1.5 血管性血友病因子 血管性血友病因子 (von Willebrand Factor, vWF) 是由受损的内皮细胞所产生的多聚体黏附蛋白, 在血管内皮受损时可以介导血小板黏附于受损内皮上, 并稳定凝血因子 VIII, 在血管凝血中占据了重要角色<sup>[14]</sup>。当内皮细胞功能失调时, vWF 将以大分子量多聚物的形式释放, 从而进一步加剧血管损伤。Wang 等<sup>[15]</sup>研究

中发现, 血管周围间隙的出现与内皮功能障碍标志物 vWF 呈负相关, 表明缺乏 vWF 可能与脑内皮功能障碍、腔隙增加等密切相关, 从而促进 CSVD 的发展。

1.1.6 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是一类可以降解细胞外基质成分的高度保守锌蛋白酶。参与机体多种生理活动, 尤其是在维持神经元重塑、血脑屏障完整及功能调节中起到核心作用。Jiménez-Balado 等<sup>[16]</sup>发现, MMP-9 在 WMH 患者随访时升高, 但不能预测 WMH 进展, 未来可能需要更大样本去研究验证 MMP-9 在 CSVD 相关 WMH 中的关系。此外, MMP-9 还与 CSVD 患者的认知功能呈负相关, 表明血清 MMP-9 水平可能参与 CSVD 患者认知障碍的发生发展<sup>[17]</sup>。

## 1.2 凝血相关的蛋白质标志物

1.2.1 血浆纤维蛋白原 血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 是一种急性期蛋白, 在机体凝血过程中、血小板聚集、参与白细胞与内皮细胞的相互作用以及决定血液黏度等方面发挥极其重要作用。FIB 循环水平的变化可反应患者的凝血纤溶状态, 其变化可使血管病变的风险显著增加<sup>[18]</sup>。Staszewski 等<sup>[19]</sup>研究表明纤维蛋白原水平可以增加 WMH 进展的风险。同时, Guo 等<sup>[20]</sup>在研究中发现, 高水平的血浆 FIB 与皮质下梗死以及 CADASIL 患者的 WMH 严重程度相关, 但与散发性 CSVD 患者无关。这表明在不同亚型 CSVD 中发现 WMH 和纤维蛋白原之间可能存在不同关系。

1.2.2 血栓调节蛋白 血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 是一种主要表达于血管内皮的单链跨膜糖蛋白, 可以作为人体内反映血管内皮损伤标志物重要的血管内凝血抑制因子。在正常人血清中浓度较低, 只有当内皮细胞受损时, 会刺激其释放增加, 所以脑血管疾病患者往往伴有 TM 水平显著升高。在一项多中心的队列研究中显示, TM 水平的升高与 CSVD 相关白质高信号以及腔隙发生的风险之间存在很强的相关性<sup>[21]</sup>。

1.3 神经损伤相关的蛋白质标志物 神经丝轻链 (neurofilament light chain, NFL) 属于轴突损伤的非特异性标志物, 是一种主要存在于神经元轴浆中的细胞骨架蛋白。当神经系统内病变时可引起神经轴突损伤释放 NFL 至细胞外、脑脊液以及外周血中<sup>[22]</sup>。Peters 等<sup>[23,24]</sup>研究发现, CSVD 患者的血清 NFL 水平明显升高, 并与 CSVD 相关腔隙、WMH 总体积以及血管性认知障碍密切相关, 且 NFL 还能预测 CSVD 发病后 5 年随访期间的 MRI 标志物、认知能力下降以及痴呆风险。

## 1.4 免疫炎症相关的蛋白质标志物

1.4.1 C反应蛋白 C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种研究最为广泛的血浆炎症反应相关蛋白之一。过去一项研究发现<sup>[25]</sup>, CRP水平较高的受试者有更多的腔隙性梗死,表明较高水平的CRP与CSVD相关性腔隙性梗死有关。Gu等<sup>[26]</sup>在研究中表明高水平CRP与发生CSVD相关CMB的几率显著关联,尤其是大叶CMB,但与WMH的严重程度没有明确关联。

1.4.2  $\alpha$ 1-抗胰凝乳蛋白酶  $\alpha$ 1-抗胰凝乳蛋白酶( $\alpha$ 1-antichymotrypsin, ACT)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,主要在肝脏合成后分泌入血,参与急性期反应、炎症和蛋白水解。Gu等<sup>[26]</sup>研究表明,ACT不仅与CSVD相关大脑深部CMBs增加的几率有关,还与WMH的严重程度和进展密切相关。

1.4.3 脂蛋白相关磷脂酶A2 脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种主要由巨噬细胞分泌的炎症反应相关疏水蛋白。Lp-PLA2可能会在预防CSVD认知障碍发展中发挥重要作用,其相关机制Lp-PLA2可能是通过调节血管和神经炎症来影响CSVD患者的认知水平<sup>[27]</sup>。

1.4.4 白细胞介素 白细胞介素(interleukin, IL)是一组极其多样化的细胞因子,在炎症反应中的生物学效应发挥重要作用。它们不仅能够参与许多细胞过程,例如增殖、成熟、活化、趋化性和吞噬作用,还会导致许多疾病状态的出现和发展。Staszewski等研究发现IL-1 $\alpha$ 、IL-6与CSVD显著关联,表明IL-1 $\alpha$ 、IL-6在具有不同CSVD临床体征和影像标志物的个体中具有重要的预后作用,并且IL-6与CSVD影像学进展的风险也存在密切关联<sup>[28,29]</sup>。同样, Ma等<sup>[30]</sup>在研究中发现CSVD患者中IL-1 $\beta$ 水平值也显著增高,表明IL-1 $\beta$ 是CSVD的独立危险因素。Shan等<sup>[31]</sup>发现CSVD患者的IL-8和焦虑症状之间也存在暗示性关联。此外,还有研究发现IL-34还与CSVD患者的血管性认知障碍密切相关,表明可能成为CSVD的临床治疗靶点<sup>[32]</sup>。

## 2 血浆代谢相关标志物

### 2.1 内皮功能障碍相关的血浆代谢标志物

2.1.1 不对称二甲基精氨酸 不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是甲基化蛋白质降解的结果之一,它对eNOS有独特的抑制作用,可通过降低NO含量诱发内皮功能障碍。Gao等<sup>[33,34]</sup>研究表明,较高水平ADMA与CSVD息息相关,并且在CSVD早期无症状中,ADMA血浆水平与WMH之间存在显著关联。这一发现可能为CSVD疾病机制打开了另一个有趣的视角。

2.1.2 血清同型半胱氨酸 血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种含硫氨基酸,与蛋氨酸的代谢密切相关<sup>[35]</sup>。HCY含量增加常发生在衰老过程以及一些神经系统疾病之中,尤其在CSVD中。HCY升高常提示与血管疾病风险增加密切相关,也是CSVD发病机制之一<sup>[36]</sup>。在一项横断面研究中发现,血清HCY水平与CSVD的发展密切相关,并且指出HCY是WMH的独立预测因素,且EPVS和CMB也与HCY水平密切相关<sup>[36]</sup>。Cao等<sup>[37]</sup>研究发现,总HCY水平与CSVD患者腔隙显著相关,表明对于有危险遗传易感性的个体,加强降低同型半胱氨酸可能会降低CSVD的风险和进展。

### 2.2 免疫炎症反应相关的血浆代谢标志物

2.2.1 肿瘤坏死因子 $\alpha$  肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是免疫系统的主要调节因子,在维持机体健康及免疫调节中发挥重要功能。在正常成人脑内, TNF- $\alpha$ 含量较低,主要由胶质细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞产生,在中枢神经系统内起重要作用。当发生血管病变时,如血管闭塞或者低灌注,缺血实质附近会首先出现免疫反应,随即波及至缺血部位,最终扩及至全身<sup>[38]</sup>。Dobrynina等<sup>[39]</sup>发现TNF- $\alpha$ 在CSVD患者中水平增加,并参与典型CSVD患者MRI变化形成。表明TNF- $\alpha$ 水平的增加可与血脑屏障通透性增加、组织水肿、炎症、少突胶质细胞死亡和髓鞘碱性蛋白的破坏有关,从而促进CSVD患者发展<sup>[39]</sup>。

2.2.2 丙酮酸激酶M2 丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)不仅是有氧糖酵解的关键调节因子,还是一种促进促炎症介质转录激活因子。有研究表明PKM2可能加重脑缺血再灌注损伤后的炎症反应和脑组织破坏,抑制骨髓细胞中PKM2活性可能有助于抑制炎症反应,恢复脑血流,缩小脑梗死面积以及降低脑血管损伤后认知功能障碍发生<sup>[40]</sup>。Bian等<sup>[41]</sup>研究发现,CSVD患者血清PKM2水平与WMH、血管周围间隙增大呈正相关,与认知功能呈负相关,因此表明高水平的血清PKM2可能导致慢性炎症、脑血流量减少和认知功能障碍。

## 3 基因相关标志物

随着全基因组关联分析(GWAS)的普及应用,遗传性与散发性CSVD遗传相关因子的识别方面均有了重要进展。遗传相关因子可能是通过多种因素交叉作用所导致CSVD的发生。因此,我们将按照遗传及散发性分类对以下基因标志物进行分类。

### 3.1 遗传性CSVD基因标志物

3.1.1 HTRA1 HTRA1是编码丝氨酸蛋白酶家族的一种分泌蛋白,其内含子变异与CSVD显著关联<sup>[42]</sup>。在一个最近的研究中, HTRA1杂合突变均

位于易引起大脑伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL)和CVSD的类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶结构域,但对其HTRA1突变最终如何导致脑小血管功能障碍,以及这些遗传CSVD相关基因如何相互作用仍不清楚<sup>[43]</sup>。但在新的研究中发现,HTRA1也同样存在于脑淀粉样血管病(CAA)1型中,该蛋白所介导的蛋白质降解受损在CAA 1型微血管系统中发挥着关键作用,并且HTRA1的失活会引起脑微血管的退行性变化,从而引发血管损伤上游的HTRA1的功能丧失诱发CSVD<sup>[44]</sup>。因此,不同类型的CSVD之间可能存在潜在共同机制。

**3.1.2 NOTCH3** NOTCH3是位于19号染色体上的基因,包含编码NOTCH3蛋白的33个外显子。其突变可导致表皮生长因子复制区半胱氨酸残基的复制或丢失,从而导致编码跨膜蛋白的结构和功能发生变化<sup>[45]</sup>。CADASIL属于最常见的遗传性CSVD,NOTCH3基因半胱氨酸的突变是导致其病的优先载体<sup>[46]</sup>。

**3.1.3 CL4A1和COL4A2** CL4A1和COL4A2是在13号染色体上紧密相连的细胞外基质蛋白,共同构成几乎所有基底膜的主要成分<sup>[47]</sup>。在导致单基因CSVD中,有独立大规模遗传研究报告了COL4A1和/或COL4A2之间的关联的血管疾病的相关性。COL4A1和COL4A2分别编码胶原蛋白IV的 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 链,其基因编码序列的突变与常染色体显性遗传脑血管疾病相关,可引起出血性血管病<sup>[48]</sup>,并且也与WMH相关<sup>[49]</sup>。但COL4A1和COL4A2突变导致CSVD的机制尚不清楚。但Branyan等<sup>[47]</sup>在COL4A1和COL4A2突变小鼠模型中,发现了TGF- $\beta$ 信号传导升高会促进由COL4A1突变引起的中枢神经血管病变,抑制其信号传导可以降低CSVD的严重程度。

**3.1.4 TREX1** TREX1基因是编码3'→5'核酸外切酶,该酶在哺乳动物细胞中普遍表达。CSVD相关的早发性脑血管疾病和皮质下梗死的常染色体显性遗传和CADASIL样神经影像学检查模式可归因于杂合错义或移码TREX1突变<sup>[50]</sup>。此外,Boer等<sup>[51]</sup>研究发现,另一种遗传性CSVD是伴有脑白质脑病和全身表现的视网膜血管病(RVCL-S)也与TREX1基因突变相关,并且TREX1突变携带者视盘周围视网膜神经纤维层的厚度及除颞区外毛细血管周围区的厚度降低,大部分受试者视网膜变薄。

**3.1.5 FOXF2和FOXC1** FOXF2和FOXC1基因是FOX转录因子家族的成员之一,在脑血管壁细胞发育中起重要作用。FOXC1是基底膜沉积所必需的基因,其编码Forkhead盒C1转录因子,具有转录

抑制结构域,其基因的变异可以诱发CSVD<sup>[52]</sup>。FOXF2和FOXC1连续缺失可致少数患者出现WMH增强,大于仅有FOXC1单独缺失的患者,表明FOXF2的缺失可能导致或增强CSVD,但具体机制仍尚不明确<sup>[53]</sup>。

### 3.2 散发性CSVD基因标志物

**3.2.1 长链非编码RNA** 长链非编码RNA(long noncoding RNAs, lncRNA)是一种长度超过200个核苷酸的RNA,其没有明显的蛋白质编码潜力,通常通过调节染色质重塑蛋白质翻译在不同的生物过程中具有不同的功能<sup>[54]</sup>。有大量研究表明lncRNA参与脑损伤的多个阶段,包括炎症、氧化应激等信号通路的激活以及在血管内皮功能中发挥重要调控作用<sup>[55-58]</sup>。例如lncRNA转移抑制因子1参与调节磷酸化p65、TNF- $\alpha$ 和IL-1,加重脑损伤后的炎症反应等<sup>[57]</sup>。上述病理过程与CSVD的发生发展存在息息相关,但目前尚无相关直接证据去证实。此外,Che等<sup>[59]</sup>发现人体内高血糖水平还可以通过诱发lncRNA转移相关肺癌转录本1(MALAT1)升高,通过激活miR-7641调节易位启动子区的表达,促进微血管内皮细胞凋亡的启动,从而加重CSVD引起的神经功能障碍。因此,以上均可提示lncRNA在CSVD的病理生理学中可能充当重要角色,未来可能需要更多的研究去进一步证实。

**3.2.2 微小RNAs** 微小RNAs(miRNAs)是一类小型的单链非编码RNAs,在基因表达的转录后调控中起着核心作用<sup>[60]</sup>。在过去的一些年中,人们观察到一些miRNAs在CSVD中的异常表达,其存在可能在介导疾病发病的病理生理中占据重要位置。Gao等<sup>[61]</sup>研究发现,miR-320e可能通过代谢及炎症途径来参与CSVD的发展,并且miR-320e与CSVD患者的WMH负荷相关联,表明miR-320e可以作为CSVD的一个有价值的标志物。Zhao等<sup>[62]</sup>研究发现血浆miRNA-223-3p的表达与CSVD患者认知障碍的发展有关,表明它可能参与CSVD和认知障碍的发病机制,可作为敏感的预测生物标志物。Liao等<sup>[63]</sup>在探讨miRNA-183在CSVD患者脑缺血再灌注损伤中的表达时发现,miRNA-183水平与影像学病变的增加呈正相关。以上均表明外周血miRNA是CSVD相关血液标志物之一,与疾病发生发展密切相关。

### 4 小结

近年来,随着人类疾病谱的变化,CSVD发病率逐年增高。目前,CSVD早期诊断主要依赖于神经影像学技术,但该技术无法进行CSVD脑组织影像学变化前诊断。而血液生物标志物的研究将可能使CSVD脑组织影像学变化前诊断变为现实,并且血液在临床上还具有易取性、创伤小、方法简单的优点。

因此,CSVD血液生物标志物在早期诊断和治疗中具有广泛的应用前景,并且血液生物标志物的研究很大程度上利于CSVD易感人群早期筛查、早期干预以及预后评估,对提供该病的精准靶向治疗具有重要的指导意义。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**饶晨负责收集文献、撰写论文,朱蕾拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

#### [参考文献]

- [1] Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9729.
- [2] Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, et al. Asymptomatic cerebral small vessel disease: insights from population-based studies [J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 121-138.
- [3] Lam BYK, Cai Y, Akinyemi R, et al. The global burden of cerebral small vessel disease in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 15-27.
- [4] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [5] Hannawi Y. Cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiological mechanisms [J]. *Transl Stroke Res*, 2023. doi: 10.1007/s12975-023-01195-9.
- [6] 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.
- [7] Liao FF, Lin G, Chen X, et al. Endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: a model of spontaneous cerebral small-vessel disease [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(11): 1932-1945.
- [8] Zhou H, Gao F, Yang X, et al. Endothelial BACE1 impairs cerebral small vessels via tight junctions and eNOS [J]. *Circ Res*, 2022, 130(9): 1321-1341.
- [9] Ren B, Tan L, Song Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging features, biochemical markers, influencing factors, pathological mechanism and treatment [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 843953.
- [10] Winneberger J, Schöls S, Lessmann K, et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 is a gatekeeper of neutrophil transendothelial migration in ischemic stroke [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 93: 277-287.
- [11] Arba F, Giannini A, Piccardi B, et al. Small vessel disease and biomarkers of endothelial dysfunction after ischaemic stroke [J]. *Eur Stroke J*, 2019, 4(2): 119-126.
- [12] Wang W, Hu W. Salvianolic acid B recovers cognitive deficits and angiogenesis in a cerebral small vessel disease rat model via the STAT3/VEGF signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 3146-3151.
- [13] Ping S, Qiu X, Kyle M, et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor promote brain repair and improve cognitive function through VEGF-A in a mouse model of CADASIL [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132: 104561.
- [14] Randi AM, Smith KE, Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation [J]. *Blood*, 2018, 132(2): 132-140.
- [15] Wang X, Chappell FM, Valdes Hernandez M, et al. Endothelial function, inflammation, thrombosis, and basal Ganglia perivascular spaces in patients with stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(12): 2925-2931.
- [16] Jiménez-Balado J, Pizarro J, Riba-Llena I, et al. New candidate blood biomarkers potentially associated with white matter hyperintensities progression [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 14324.
- [17] Zhao J, Li Q, Meng L, et al. Relationship between MMP-9 serum levels and tHcy levels and total imaging load and cognitive dysfunction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(12): 106759.
- [18] Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): e13-e21.
- [19] Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. Association between hemostatic markers, serum lipid fractions and progression of cerebral small vessel disease: a 2-year follow-up study [J]. *Neuro Neurochir Pol*, 2018, 52(1): 54-63.
- [20] Guo X, Deng B, Zhong L, et al. Fibrinogen is an independent risk factor for white matter hyperintensities in CADASIL but not in sporadic cerebral small vessel disease patients [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(3): 801.
- [21] Zhu Z, Guo D, Jia Y, et al. Plasma thrombomodulin levels and ischemic stroke: a population-based prognostic cohort study [J]. *Neurology*, 2022, 99(9): e916-e924.
- [22] Wang SY, Chen W, Xu W, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and blood as a biomarker for neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4): 1353-1361.
- [23] Peters N, van Leijzen E, Tuladhar AM, et al. Serum neurofilament light chain is associated with incident lacunes in progressive cerebral small vessel disease [J]. *J Stroke*, 2020, 22(3): 369-376.
- [24] Egle M, Loubiere L, Maceski A, et al. Neurofilament light chain predicts future dementia risk in cerebral small vessel disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(6): 582-589.
- [25] Mitaki S, Nagai A, Oguro H, et al. C-reactive protein levels are associated with cerebral small vessel-related lesions [J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(1): 68-74.
- [26] Gu Y, Gutierrez J, Meier IB, et al. Circulating inflammatory biomarkers are related to cerebrovascular disease in older adults [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 6(1): e521.
- [27] Zhu S, Wei X, Yang X, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and superoxide dismutase are independent predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients: diagnosis and assessment [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4): 834-846.
- [28] Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, et al. IL-1 $\alpha$  and IL-6 predict vascular events or death in patients with cerebral small vessel disease-data from the SHEF-CSVD study [J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(2): 258-266.
- [29] Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 1135-1141.
- [30] Ma C, Yang L, Wang L. Correlation of serum C-peptide, soluble intercellular adhesion molecule-1, and NLRP3 inflammasome-related inflammatory factor interleukin-1  $\beta$  after brain magnetic resonance imaging examination with cerebral small vessel disease [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 4379847.

- nance imaging examination with cerebral small vessel disease[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 4379847.
- [31] Shan LL, Wang YL, Qiao TC, et al. Association of serum interleukin-8 and serum amyloid A with anxiety symptoms in patients with cerebral small vessel disease[J]. Front Neurol, 2022, 13: 938655.
- [32] Jiang T, Zhou Y, Zhang D, et al. Association of serum interleukin-34 and insulin resistance with cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. Curr Neurovasc Res, 2021, 18(4): 446-455.
- [33] Gao Q, Fan Y, Mu LY, et al. S100B and ADMA in cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction[J]. J Neurol Sci, 2015, 354(1-2): 27-32.
- [34] Janes F, Cifu A, Pessa ME, et al. ADMA as a possible marker of endothelial damage. A study in young asymptomatic patients with cerebral small vessel disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14207.
- [35] Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 231.
- [36] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population[J]. Neurology, 2019, 92(4): e317-e325.
- [37] 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.
- [38] Xue Y, Zeng X, Tu WJ, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : the next marker of stroke[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 2395269.
- [39] Dobrynina LA, Zabitova MR, Shabalina AA, et al. MRI types of cerebral small vessel disease and circulating markers of vascular wall damage[J]. Diagnostics, 2020, 10(6): 354.
- [40] Flick MJ. Targeting neutrophil PKM2 for stroke treatment [J]. Blood, 2022, 139(8): 1131-1132.
- [41] Bian L, Zhou Y, Zhang D, et al. Negative correlation between serum pyruvate kinase M2 and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2023, 225: 107586.
- [42] Mishra A, Chauhan G, Violleau MH, et al. Association of variants in HTRA1 and NOTCH<sub>3</sub> with MRI-defined extremes of cerebral small vessel disease in older subjects [J]. Brain, 2019, 142(4): 1009-1023.
- [43] Yao T, Zhu J, Wu X, et al. Heterozygous HTRA1 mutations cause cerebral small vessel diseases: genetic, clinical, and pathologic findings from 3 Chinese pedigrees [J]. Neurol Genet, 2022, 8(6): e200044.
- [44] Zellner A, Müller SA, Lindner B, et al. Proteomic profiling in cerebral amyloid angiopathy reveals an overlap with CADASIL highlighting accumulation of HTRA1 and its substrates[J]. Acta Neuropathol Commun, 2022, 10(1): 6.
- [45] Schoemaker D, Arboleda-Velasquez JF. Notch3 signaling and aggregation as targets for the treatment of CADASIL and other NOTCH<sub>3</sub>-associated small-vessel diseases [J]. Am J Pathol, 2021, 191(11): 1856-1870.
- [46] Cho BPH, Nannoni S, Harshfield EL, et al. NOTCH<sub>3</sub> variants are more common than expected in the general population and associated with stroke and vascular dementia: an analysis of 200 000 participants [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(7): 694-701.
- [47] Brnayan K, Labelle-Dumais C, Wang X, et al. Elevated TGF $\beta$  signaling contributes to cerebral small vessel disease in mouse models of Gould syndrome[J]. Matrix Biol, 2023, 115: 48-70.
- [48] Guey S, Hervé D. Main features of COL4A1-COL4A2 related cerebral microangiopathies [J]. Cereb Circ Cogn Behav, 2022, 3: 100140.
- [49] Li J, Abedi V, Center RG, et al. Replication of top loci from COL4A1/2 associated with white matter hyperintensity burden in patients with ischemic stroke [J]. Stroke, 2020, 51(12): 3751-3755.
- [50] Tan RYY, Traylor M, Megy K, et al. How common are single gene mutations as a cause for lacunar stroke? A targeted gene panel study[J]. Neurology, 2019, 93(22): e2007-e2020.
- [51] de Boer I, Steenmeijer SR, Pelzer N, et al. Spectral domain optical coherence tomography in retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a monogenic small vessel disease[J]. J Neuroophthalmol, 2022, 42(1): e130-e136.
- [52] French CR, Seshadri S, Destefano AL, et al. Mutation of FOXC1 and PITX2 induces cerebral small-vessel disease [J]. J Clin Invest, 2014, 124(11): 4877-4881.
- [53] Sargurupremraj M, Suzuki H, Jian X, et al. Cerebral small vessel disease genomics and its implications across the lifespan [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6285.
- [54] Yu B, Wang S. Angio-LncRs: LncRNAs that regulate angiogenesis and vascular disease [J]. Theranostics, 2018, 8(13): 3654-3675.
- [55] Li L, Wang P, Zhao H, et al. Noncoding RNAs and intracerebral hemorrhage [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2019, 18(3): 205-211.
- [56] Zhang J, Dong B, Hao J, et al. LncRNA Snhg3 contributes to dysfunction of cerebral microvascular cells in intracerebral hemorrhage rats by activating the TWEAK/Fn14/STAT3 pathway [J]. Life Sci, 2019, 237: 116929.
- [57] Chen JX, Wang YP, Zhang X, et al. LncRNA Mtss1 promotes inflammatory responses and secondary brain injury after intracerebral hemorrhage by targeting miR-709 in mice [J]. Brain Res Bull, 2020, 162: 20-29.
- [58] Sun HJ, Hou B, Wang X, et al. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: role of long non-coding RNAs [J]. Life Sci, 2016, 167: 6-11.
- [59] Che F, Han Y, Fu J, et al. LncRNA MALAT1 induced by hyperglycemia promotes microvascular endothelial cell apoptosis through activation of the miR-7641/TPR axis to exacerbate neurologic damage caused by cerebral small vessel disease [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(24): 1762.
- [60] Hammond SM. An overview of microRNAs [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 87: 3-14.
- [61] Gao KJ, Yin RH, Wang Y, et al. Exosomal miR-320e as a novel potential biomarker for cerebral small vessel disease [J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 641-655.
- [62] Zhao W, Sun W, Li S, et al. Exosomal miRNA-223-3p as potential biomarkers in patients with cerebral small vessel disease cognitive impairment [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(24): 1781.
- [63] Liao Z, Sun H, Chang Y, et al. The expression and clinical significance of miRNA-183 in cerebral ischemia-reperfusion injury patients with cerebral small vessel disease [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(16): 1005.

引证本文: 饶晨, 朱蕾. 脑小血管病血液生物标志物的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(4): 319-324.