

# 血管性认知障碍的研究进展

宫嵘蕤<sup>1</sup>, 吉维忠<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月16日; 录用日期: 2021年12月6日; 发布日期: 2021年12月20日

## 摘 要

血管性疾病导致的认知功能损伤被认为是痴呆的第二大常见原因, 随着发病率的攀升, 给社会及家庭带来沉重的经济负担。血管性认知障碍是一个影响因素混杂且机制不完全明了的综合症, 但同时也是一个可以预防并有效治疗的综合症, 更好地认识其病理生理机制及影像学特征并尽早诊治具有重要意义。

## 关键词

血管性认知障碍, 分类, 影像学特征, 病理生理机制, 诊治

# Research Progress of Vascular Cognitive Impairment

Rongrui Gong<sup>1</sup>, Weizhong Ji<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Neurology, Qinghai Province People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Nov. 16<sup>th</sup>, 2021; accepted: Dec. 6<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 20<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Cognitive impairment caused by vascular diseases is considered to be the second most common cause of dementia. With the incidence rate increasing, heavy financial burden has been brought to the society and family. Vascular cognitive impairment is a syndrome with mixed influencing factors and incomplete mechanism, but it is also a syndrome that can be prevented and effectively treated. Therefore, it is of great significance to better understand its pathophysiological mechanism and imaging characteristics and make diagnosis and treatment as soon as possible.

\*通讯作者。

## Keywords

### Vascular Cognitive Impairment, Classification, Imaging Features, Pathophysiological Mechanism, Diagnosis and Treatment

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是由血管损害导致认知功能损伤的、从轻度认知损害发展到痴呆的综合征[1] [2]。血管性认知障碍的发生发展往往受到多因素影响,如血管性缺血、堵塞、出血[3]及脑血管病的发病时间[4]、类型、程度和位置[5]等,同时饮食习惯、环境因素如单一饮食结构及高原低氧环境等同样是重要影响因素。一项研究中发现,卒中后(3~15个月)出现认知功能损伤的患者占30%,而发生痴呆的占9% [6]。也有研究显示无卒中发作史的病例约占 VaD 36%~67% [7]。血管性疾病导致的认知功能损伤被认为是痴呆的第二大常见原因,占痴呆人群的15%~30% [8]。由于发病率的攀升,VCI已成为学者们关注的热点。目前国内尚缺乏血管性认知障碍的流行病学研究,同时VCI的分型分类、影像学特点、病理机制、特殊环境如高原低氧环境的影响等方面的研究结论不统一,本文就VCI的研究进展及国内外现状作一综述。

## 2. 分类

VCI的分类尚未形成统一共识,通常是根据病因、病理、影像特征和临床病程等分类。常将认知功能受损根据临床表现分为两种:程度较轻的血管性轻度认知功能障碍(VaMCI)以及程度较重的血管性痴呆(VaD)。2011年血管性认知障碍诊治指南提出病因分类:危险因素相关性VCI、缺血性VCI、出血性VCI、其他脑血管病性VCI和脑血管病合并AD等。国内外常根据临床表现将VCI分为三种类型:非痴呆血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)、血管性痴呆、混合性痴呆(mixed AD/VD)即伴有血管因素的阿尔茨海默病三种类型[9]。2018年阿尔茨海默病协会发表的一篇文章中认为VCI的主要形式应分为四种主要亚型:卒中后痴呆(post-stroke dementia, PSD);皮质下缺血性血管性痴呆;多梗死(皮质)痴呆;混合痴呆(根据额外的神经退行性病变进一步细分) [10]。2019中国痴呆与认知障碍诊治指南建议将血管性轻度认知功能障碍具体分为四种类型:单一认知域损害遗忘型MCI、多认知域损害遗忘型MCI、单一认知域损害非遗忘型MCI、多认知域损害非遗忘型MCI [11]。但是VCI由轻度向重度发展的过程是否需要进一步分类目前尚有争议。

近年来有学者提出主观认知减退(SCD)的概念,认为SCD是轻度认知障碍前期(Pre-MCI),即个体主观上自己感觉记忆或认知功能下降或减退,而客观检查没有明显的认知功能障碍[12]。它的临床意义不是很明确,目前没有得到广泛的应用且临床意义没有得到证明。目前对于血管性认知障碍的分期尚缺乏统一标准,需要研究制定。

## 3. 影像学特征

### 3.1. 脑小血管病

脑小血管病指的是颅内小血管的多种病变导致的认知功能障碍、影像特征、临床症状与体征以及病

理表现异常的一种综合症[13]。脑小血管病是 VaD 的核心病变, 占 VCI 的 50%~70% [14], 脑小血管病对脑实质的影响主要见于皮质下[15], 磁共振成像是 VCI 临床诊断的“金标准”, 主要病变包括近期皮质下小梗死、腔隙性脑梗死、血管周围间隙扩大、微出血和脑萎缩[16], 目前已明确脑小血管病与血管性认知功能障碍相关[17]。

### 3.2. 脑大面积梗死

脑的大面积梗死尚无明确定义, 临床上常把面积较大、累及一侧大脑半球导致严重功能障碍的梗死称大面积脑梗死, 影像上常表现为梗死面积大、周围水肿明显、偶有脑移位等特点。大面积梗死曾被认为是引起 VCI 的关键机制, 脑血管病引发的较大面积梗死多在 MRI 上表现为灰质和白质的改变[18], 但导致 VCI 或 VaD 发生的大梗死灶的总量尚无明确界定阈值[15]。多发大面积梗死可能会引发 VaD, 单发则可能引发轻度 VCI [19]。而特定脑区的梗死, 极有可能引起不同程度认知损伤。

### 3.3. 多发性梗死

多发性梗死在影像学上主要表现为 2 个或以上病灶的梗死, 往往不是同一时期的梗死灶[20]。目前关于 VCI 的多发性梗死影像学研究多集中于腔隙性梗死和微梗死相关的多发性梗死, 影像学上多位于半卵圆中心、放射冠和丘脑[21]。有研究认为脑微梗死是目前与认知障碍最密切相关的一种病变类型, 多发生在大脑边缘[22]。常规 MRI 对于小于 3 mm 的梗死灶辨识度低[15], 因此大脑的多发微梗死很难被检出。有研究表明梗死灶的数量、位置、大小均为 VCI 的发生程度相关因素[23], 但多发梗死发现困难, 梗死灶的数量及位置与 VCI 的相关性也难以被证实。

## 4. 病理生理机制

### 4.1. 基因

VCI 的基因研究目前尚未达成共识, 目前最为熟知的是 19 号染色体上 Notch 基因相关的常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) [24] [25], 其次是由 GLA 基因突变所致的法布里病(Fabry) [26], 另外一些与 VCI 相关的为 COL4A1-A2、HTA1 基因所致的罕见常染色体隐性遗传动脉病[27]。也有研究认为与基因相关的脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)同样是认知功能障碍的病理机制[28], 其引起的组织微结构损伤与认知障碍独立相关[29]。对于多基因遗传病, 国际上进展很少, 结果也不一致。有研究认为 VCI 与基因无相关性[30], 也有研究认为 X 染色体上雄激素受体基因的变异可能与 VCI 有关[31]。

### 4.2. 炎症介质及免疫

关于 VCI 与炎症介质及免疫的相关研究较少, 有研究认为神经炎性浸润、炎症和氧化应激, 均与 VCI 发病相关, 是导致 VCI 的重要因素[32] [33]。炎症反应与大脑功能障碍密切相关[34], 动物模型的数据表明, 炎症是与微出血发展相关的关键过程[35]。微出血、高血压及血管纤维化可能会导致 CAA, 因此也被认为与 VCI 密切相关。免疫细胞和炎症介质可能与神经血管单元的成分互相作用, 从而造成损伤[36]。血管周围巨噬细胞表面血管紧张素受体的激活和活性氧的释放同样可能导致组织损伤[37]。周细胞变性导致海马损伤的情况也被证实[38]。这些都是 VCI 的潜在病理机制。也有学者在几种 VCI 模型中观察到星型胶质细胞的变化, 并将其与淋巴引流联系起来[39], 从而提供 VCI 与阿尔茨海默病病理机制之间的联系。在尸检中也常发现 VCI 和其他神经病理过程的复杂的交互损伤[24]如老年斑及神经纤维缠结等[26]。

除了先天免疫反应, 适应性免疫反应也被认为可能具有作用[40]。

### 4.3. 缺血缺氧

VCI 病理机制复杂, 至今仍未完全明确。对于 VCI 一般将其归因于直接缺血性组织损伤, 例如脑梗死。有研究表明 VCI 主要的脑血管病变是缺血引起的梗死和白质损伤[18]。在一些研究中发现, 高达 75% 的痴呆患者在尸检中存在血管病理学证据[23]。有研究确定血管疾病造成的缺血性组织损伤是造成认知缺陷的主要病理[19]。也有研究认为长期反复缺氧, 同样会对大脑的功能区域造成损伤, 导致患者认知功能障碍[41], 脑部缺血缺氧后小胶质细胞可分泌肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎性介质造成神经细胞损害[42], 但是环境缺氧对 VCI 的发生影响尚缺乏相应研究, 其中低氧环境的影响尚缺乏明确定论。

低氧环境常见于高海拔地区, 海拔高度与低氧程度呈正相关, 而低氧环境导致的认知损害主要发生在海拔 3000 m 以上[43]。有研究表明高原低氧环境暴露对认知功能有明显影响[44], 如线粒体损伤、脑细胞凋亡[45]、兴奋性氨基酸增加[46]、神经元损伤[47]等机制导致的海马区毛细血管密度减低[48]、内囊等区域的神经元病理改变及左壳核区域灰质体积减少[49]等大脑神经元的不可逆损伤是低氧环境导致 VCI 的可能病理过程。同时缺氧导致的脑氧代谢不足而引起脑内氨基酸及能量代谢紊乱[50]也是可能的病理机制。

高原特殊环境及常住人口的饮食结构、运动缺乏等特点使高原脑血管病具有自己独特的特征。在此背景下, 血管性认知障碍的发病率是否与脑血管病的高发病率趋同尚缺乏研究证实。高原低氧环境导致 VCI 的作用机制及病理过程尚有争议。

微梗死也会导致 VCI, 研究主要集中于梗死的大小、数量及位置[51]。另有研究表明大脑的出血性损伤也会导致血管性认知障碍的发生, 认知障碍的发生及程度与出血量、部位等因素有关[23]。

脑血管病的异质性增加了血管性认知障碍的神经病理机制的复杂性, 如可能与阿尔茨海默病及其他疾病共存、各种影响因素和环境的多重影响等。目前针对血管性认知障碍的病理生理机制尚存在争议, 仍需进一步研究。

## 5. 诊断治疗

血管性认知障碍一般表现在记忆力、注意力、执行功能、语言和视觉空间功能方面, 因此, 对血管性认知障碍的诊断与评估应当围绕以上五个方面进行。通常包括临床评估、神经心理评估、影像学评估。根据 DSM-5 诊断标准诊断需符合以下几点: 能够排除痴呆诊断; 出现认知功能损害且要有客观依据, 损伤至少有一个领域如语言、执行力等; 可保持基本正常的日常生活能力; 有与怀疑引发血管性认知障碍的血管性病因一致的临床症状; 有脑血管病史或体格检查及影像学证据; 可排除其他能够解释当前表现的疾病[52]。中国血管性认知障碍诊疗指导规范制定的标准如下: 有认知损害的证据; 有与之相关的血管因素; 认知损害与血管因素间具有因果联系; 复杂的工具性日常能力正常或轻微受损, 日常生活能力基本正常; 程度未达到痴呆的诊断标准[53]。

由于诊断标准未能达到统一共识, 因此对于血管性认知障碍的检出和评估有一定的差异。简易精神状态检查(MMSE)为临床上常见的评估工具, 敏感性中等, 临床上也常用 MoCA 量表筛查, 敏感度上较 MMSE 高, 但特异度相对 MMSE 低, 对于量分标准及偏倚矫正, 至今尚未有明确的被公认的通用最佳判断分值标准及各影响因素调整值[52]。有研究表明脑血管病 7 天内使用认知量表评估, 早期认知障碍者比例为 75%, 6 个月后随访发现其中 36% 有认知功能恢复[54], 因此对 VCI 的随访追踪也极为重要。

VCI 被认为是一种可预防可有效治疗的疾病, 对于治疗, 目前主要是延缓进展、改善核心症状及神经功能症状、治疗相应精神神经表现。治疗方向主要为脑血管病的治疗、痴呆的治疗以及认知康复, 包

括行为、认知功能、精神神经症状如焦虑、抑郁、易激惹等。VCI 的治疗分为药物治疗和非药物治疗。由于 VCI 涉及的病理过程复杂且无明确结论, 对于目前已知的可能的病理改变进行对症治疗是较为稳妥的治疗方案, 如针对脑血管病、代谢异常、炎性反应、乙酰胆碱通路破坏等[55]。2015 版中国痴呆与认知障碍诊疗指南建议 VaD 治疗可用多奈哌齐[56], 其它药物如盐酸美金刚、丁苯酞等药物虽逐渐被重视, 但疗效不肯定[57]。近年来中药如银杏类制剂也不断应用于临床并受到重视[58]。对于精神行为症状则应当首选非药物治疗, 如环境和社会心理干预等。

## 6. 展望

血管性认知障碍是一个影响因素混杂且机制不完全明了的综合症, 但同时是一个可以预防并有效治疗的综合症, 因此了解并揭示其发病机制、病理生理机制、影响因素及相关生化指标、治疗药物等是目前亟待解决的重要问题。部分流行病学研究认为 VCI 及 VaD 在亚洲国家的患病率仍呈上升趋势[59], 预计将带来严峻的社会经济和医疗压力。目前对血管性认知障碍缺乏足够的认识, 尤其对高原低氧环境下的血管性认知障碍缺乏流行病学调查及相应研究, 因此这是一个尚待解决并值得关注的研究方向。

## 基金项目

应用基础研究(2020-ZJ-757)。

## 参考文献

- [1] Hachinski, V., Iadecola, C., Peterse, R.C., *et al.* (2007) National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*, **37**, 2220-2241.
- [2] Rockwood, K., Howard, K., MacKnight, C., *et al.* (1999) Spectrum of Disease in Vascular Cognitive Impairment. *Neuroepidemiology*, **18**, 248-254. <https://doi.org/10.1159/000026219>
- [3] van der Flier, W.M., Skoog, I., Schneider, J.A., *et al.* (2018) Vascular Cognitive Impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, 2159-2161. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- [4] 张守宇. 血管性认知障碍的诊断与治疗[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 161-164.
- [5] (2018) Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- [6] Shprakh, V.V. and Suvorova, I.A. (2010) Risk Factors and Prediction of Poststroke Dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, **110**, 3-10.
- [7] Velayudhan, L. (2011) Principles and Practice of Geriatric Psychiatry (3rd Edition). *International Psychogeriatrics*, **24**, 1021-1022. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002407>
- [8] Goodman, R.A., Lochner, K.A., Thambisetty, M., *et al.* (2017) Prevalence of Dementia Subtypes in United States Medicare Fee-for-Service Beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimer's & Dementia*, **13**, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.04.002>
- [9] D'Souza, C.E., Greenway, M.R.F., Graff-Radford, J., *et al.* (2021) Cognitive Impairment in Patients with Stroke. *Seminars in Neurology*, **41**, 75-84. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722217>
- [10] Skrobot, O.A., Black, S.E., Chen, C., *et al.* (2018) Progress toward Standardized Diagnosis of Vascular Cognitive Impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 280-292.
- [11] 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019(35): 2737-2744.
- [12] Mascitelli, L. and Pezzetta, F. (2006) Mild Cognitive Impairment. *The Lancet*, **367**, 1980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68882-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68882-X)
- [13] 马玉梅, 邓斌, 亓斐, 等. 老年脑小血管病患者血浆生化指标及蛋白尿的变化特点[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(8): 676-681.
- [14] Du, J. and Xu, Q. (2019) Neuroimaging Studies on Cognitive Impairment Due to Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke and Vascular Neurology*, **4**, 99-101. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000209>
- [15] Dichgans, M. and Leys, D. (2017) Vascular Cognitive Impairment. *Circulation Research*, **120**, 573-591.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426>
- [16] Suzuki, H., Venkataraman, A.V., Bai, W., *et al.* (2019) Associations of Regional Brain Structural Differences with Aging, Modifiable Risk Factors for Dementia, and Cognitive Performance. *JAMA Network Open*, **2**, e1917257. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17257>
- [17] 吴冰远, 耿左军. 血管性认知障碍的 MRI 研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(6): 653-658.
- [18] Carnevale, L. and Lembo, G. (2019) Innovative MRI Techniques in Neuroimaging Approaches for Cerebrovascular Diseases and Vascular Cognitive Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 2656. <https://doi.org/10.3390/ijms20112656>
- [19] Banerjee, G., Wilson, D., Jager, H.R., *et al.* (2016) Novel Imaging Techniques in Cerebral Small Vessel Diseases and Vascular Cognitive Impairment. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1862**, 926-938. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.010>
- [20] 陈苏杰, 徐舟, 邱昱旻. MRI 与 CT 影像检查在老年多发性脑梗死诊断中的比较分析[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(17): 205-206.
- [21] Chen, X., Wang, J., Shan, Y., *et al.* (2019) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Markers and Clinical Implication. *Journal of Neurology*, **266**, 2347-2362. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9077-3>
- [22] Smith, E.E. and Beaudin, A.E. (2018) New Insights into Cerebral Small Vessel Disease and Vascular Cognitive Impairment from MRI. *Current Opinion in Neurology*, **31**, 36-43. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000513>
- [23] van der Flier, W.M., Skoog, I., Schneider, J.A., *et al.* (2018) Vascular Cognitive Impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, 18003-18018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- [24] Dichgans, M. (2009) Cognition in CADASIL. *Stroke*, **40**, S45-S47. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534412>
- [25] Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., *et al.* (2009) CADASIL. *The Lancet Neurology*, **8**, 643-653. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9)
- [26] Sherva, R., Gross, A., Mukherjee, S., *et al.* (2020) Genome-Wide Association Study of Rate of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients Identifies Novel Genes and Pathways. *Alzheimer's & Dementia Journal*, **16**, 1134-1145. <https://doi.org/10.1002/alz.12106>
- [27] Bersano, A., Lanfranconi, S., Valcarengi, C., *et al.* (2012) Neurological Features of Fabry Disease: Clinical, Pathophysiological Aspects and Therapy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **126**, 77-97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x>
- [28] Arvanitakis, Z., Leurgans, S.E., Wang, Z., *et al.* (2011) Cerebral Amyloid Angiopathy Pathology and Cognitive Domains in Older Persons. *Annals of Neurology*, **69**, 320-327. <https://doi.org/10.1002/ana.22112>
- [29] Viswanathan, A., Patel, P., Rahman, R., *et al.* (2008) Tissue Microstructural Changes Are Independently Associated with Cognitive Impairment in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*, **39**, 1988-1992. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.509091>
- [30] Kim, Y., Kong, M. and Lee, C. (2013) Association of Intronic Sequence Variant in the Gene Encoding Spleen Tyrosine Kinase with Susceptibility to Vascular Dementia. *World Journal of Biological Psychiatry*, **14**, 220-226. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.559272>
- [31] Ikram, M.A., Bersano, A., Manso-Calderón, R., *et al.* (2017) Genetics of Vascular Dementia—Review from the ICVD Working Group. *BMC Medicine*, **15**, 48. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0813-9>
- [32] Yang, T., Sun, Y., Lu, Z., *et al.* (2017) The Impact of Cerebrovascular Aging on Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Ageing Research Reviews*, **34**, 15-29. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.007>
- [33] Stankovic, N.D., Teodorczyk, M., Ploen, R., *et al.* (2016) Microglia-Blood Vessel Interactions: A Double-Edged Sword in Brain Pathologies. *Acta Neuropathologica*, **131**, 347-363. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1524-y>
- [34] Burrows, F., Haley, M.J., Scott, E., *et al.* (2016) Systemic Inflammation Affects Reperfusion Following Transient Cerebral Ischaemia. *Experimental Neurology*, **277**, 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.01.013>
- [35] Sudduth, T.L., Powell, D.K., Smith, C., *et al.* (2013) Induction of Hyperhomocysteinemia Models Vascular Dementia by Induction of Cerebral Microhemorrhages and Neuroinflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **33**, 708-715. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.1>
- [36] Doyle, K.P., Quach, L.N., Solé, M., *et al.* (2015) B-lymphocyte-Mediated Delayed Cognitive Impairment Following Stroke. *Journal of Neuroscience*, **35**, 2133-2145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015>
- [37] Faraco, G., Sugiyama, Y., Lane, D., *et al.* (2016) Perivascular Macrophages Mediate the Neurovascular and Cognitive Dysfunction Associated with Hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 4674-4689. <https://doi.org/10.1172/JCI86950>
- [38] Montagne, A., Barnes, S.R., Sweeney, M.D., *et al.* (2015) Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hip-

- pocampus. *Neuron*, **85**, 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.032>
- [39] Tarantini, S., Tran, C.H.T., Gordon, G.R., *et al.* (2017) Impaired Neurovascular Coupling in Aging and Alzheimer's Disease: Contribution of Astrocyte Dysfunction and Endothelial Impairment to Cognitive Decline. *Experimental Gerontology*, **94**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.11.004>
- [40] Michaud, M., Balardy, L., Moulis, G., *et al.* (2013) Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*, **14**, 877-882. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009>
- [41] 周映彤, 黎罗明, 冯欣, 等. 睡眠呼吸暂停综合征与血管性认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国医药科学, 2015, 5(10): 151-152, 170.
- [42] Tsai, S., Lu, M.K., San, S., *et al.* (2020) The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Frontiers in Neurology*, **11**, 498-502. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498>
- [43] 吉维忠, 吴世政. 高原低氧环境诱导认知功能损害研究现状[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2019, 40(3): 189-193.
- [44] Lefferts, W.K., DeBlois, J.P., White, C.N., *et al.* (2019) Changes in Cognitive Function and Latent Processes of Decision-Making during Incremental Ascent to High Altitude. *Physiology & Behavior*, **201**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.002>
- [45] Corina, V., Bianca, B., Doinița, C., *et al.* (2013) Neuroprotective Effect of Melatonin in Experimentally Induced Hypobaric Hypoxia. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **54**, 1097-1106.
- [46] Heim, C., Zhang, J., Lan, J., *et al.* (2000) Cerebral Oligoemia Episode Triggers Free Radical Formation and Late Cognitive Deficiencies. *European Journal of Neuroscience*, **12**, 715-725. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00916.x>
- [47] Barhwal, K., Hota, S.K., Jain, V., *et al.* (2009) Acetyl-L-carnitine (ALCAR) Prevents Hypobaric Hypoxia-Induced Spatial Memory Impairment through Extracellular Related Kinase-Mediated Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Phosphorylation. *Neuroscience*, **161**, 501-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.086>
- [48] Kandikattu, H.K., Deep, S.N., Razack, S., *et al.* (2017) Hypoxia Induced Cognitive Impairment Modulating Activity of *Cyperus Rotundus*. *Physiology & Behavior*, **175**, 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.035>
- [49] Chen, X., Zhang, Q., Wang, J., *et al.* (2017) Cognitive and Neuroimaging Changes in Healthy Immigrants upon Relocation to a High Altitude: A Panel Study. *Human Brain Mapping*, **38**, 3865-3877. <https://doi.org/10.1002/hbm.23635>
- [50] Brisson, C., Hsieh, Y.T., Kim, D., *et al.* (2014) Brainstem Neurons Survive the Identical Ischemic Stress That Kills Higher Neurons: Insight to the Persistent Vegetative State. *PLoS ONE*, **9**, e96585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096585>
- [51] Arvanitakis, Z., Leurgans, S.E., Barnes, L.L., *et al.* (2011) Microinfarct Pathology, Dementia, and Cognitive Systems. *Stroke*, **42**, 722-727. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595082>
- [52] Tsoi, K.K., Chan, J., Hirai, H.W., *et al.* (2015) Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Internal Medicine*, **175**, 1450-1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>
- [53] 王拥军. 2016 中国血管性认知障碍诊疗指导规范[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(1): 3-6.
- [54] Gong, L., Gu, Y., Yu, Q., *et al.* (2020) Prognostic Factors for Cognitive Recovery beyond Early Poststroke Cognitive Impairment (PSCI): A Prospective Cohort Study of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Neurology*, **11**, 278. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00278>
- [55] Zlokovic, B.V., Gottesman, R.F., Bernstein, K.E., *et al.* (2020) Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Alzheimer's & Dementia Journal*, **16**, 1714-1733. <https://doi.org/10.1002/alz.12157>
- [56] Rockwood, K., Mitnitski, A., Black, S.E., *et al.* (2013) Cognitive Change in Donepezil Treated Patients with Vascular or Mixed Dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **40**, 564-571. <https://doi.org/10.1017/S0317167100014670>
- [57] Kavirajan, H. and Schneider, L.S. (2007) Efficacy and Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors and Memantine in Vascular Dementia: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *The Lancet Neurology*, **6**, 782-792. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3)
- [58] 张楠. 血管性痴呆的治疗进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(42): 4239-4241.
- [59] Alzheimer's Association (2019) Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia Journal*, **2019**, 321-387. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3)