

·综述·

炎症与脑小血管病相关性研究进展

段雅鑫^{1,2}, 裴晗蕾^{2,3}, 赵岩^{2,3}, 成斯琪^{2,3}, 吕佩源^{1,2,3}

作者单位
1. 华北理工大学研究生学院
河北 唐山 063210
2. 河北省人民医院神经内科
石家庄 050051
3. 河北医科大学研究生学院
石家庄 050017
基金项目
河北省高端人才资助项目(No. 83587216);
河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目 (No. 2019-139-5)
收稿日期
2021-07-09
通讯作者
吕佩源
peiyuanlu2@163.com

摘要 脑小血管病指各种病因导致脑小血管病变所致的一系列临床影像病理综合征,其具有高隐匿性、高发病率、高致残率三大特点,且易复发。炎症是机体对各种有害刺激产生的一种以防御为主的反应。近年来,越来越多的研究表明炎症参与了脑小血管病的发生发展,但机制尚不清楚。本文就炎症与脑小血管病的关系的研究及可能的相关机制进行了综述。
关键词 炎症;炎症标志物;脑小血管病;影像学;机制
中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200480
本文引用格式:段雅鑫,裴晗蕾,赵岩,成斯琪,吕佩源. 炎症与脑小血管病相关性研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 722-725.

脑小血管病(cerebral small vessel disease, cSVD)是各种病因导致脑小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉病变所致的一系列临床影像病理综合征^[1]。其可引起卒中、认知功能下降、精神情感障碍、步态异常及尿便障碍等多种临床表现。流行病学数据显示,约80%的65岁以上和所有90岁以上的老年人均有cSVD的临床或放射学表现^[2],约25%的卒中及45%的痴呆可归因于cSVD^[3],且cSVD与卒中后抑郁显著相关。但cSVD的发病机制尚不明确,目前认为可能是缺血和低灌注损伤、内皮功能障碍(endothelial dysfunction, ED)、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏、遗传等机制相互作用共同导致了cSVD的发生^[4]。炎症是机体对各种有害刺激产生的一种以防御为主的反应,是损伤因子作用于血管系统的活体组织时产生的抵御作用,同时也可能损害正常组织。有研究发现ED及BBB破坏导致脑组织病变的过程与炎症相关^[5],提示炎症可能参与了cSVD的发生发展。现就炎症与cSVD进行综述,以期对cSVD的发病机制及诊疗提供新思路。

1 炎症与cSVD的影像学标志

1.1 炎症与脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)
WMHs也称脑白质病变(white matter lesions, WML)或脑白质疏松症(Leukoaraiosis, LA),是对血管性因素所致白质脱髓鞘病变的影像学描述。在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上表现为双侧基本对称、边界不清的斑点状或已融合的T₁WI等或低信号,T₂WI及FLAIR高信号^[6,7]。炎症参与了WML的发生发展。有实验表明单侧颈总动脉结扎30 d后白质明显受损的小鼠促炎细胞因子水平升高,而抗炎细胞因子水平下降^[8]。另有研究发现较高的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-6及可溶性细胞间黏附分子(soluble intercellular adhesion molecule, sICAM)

水平与WMHs的存在和进展相关^[9]。一项队列研究提示中年时全身炎症可能促进老年时慢性微血管结构性白质异常的发生^[10]。炎症使脑内小胶质细胞激活,上调促炎细胞因子表达,并诱导少突胶质细胞凋亡和髓鞘变性,进而导致LA。长期持续的炎症还会加剧白质局部低灌注和重要白质纤维束的缺乏,加重LA。Hou等^[11]认为通过抑制神经胶质细胞的活化减少促炎细胞因子表达能减轻WML。
1.2 炎症与脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)
CMBs是脑微血管破裂,周围渗漏的血液被巨噬细胞吞噬形成局灶性含铁血黄素沉积为主要特征的脑实质亚临床损伤。MRI的T₂WI和磁敏感加权成像表现为直径2~10 mm,边界清楚的小圆形或卵圆形均匀低信号或信号缺失的病灶^[6,7]。Miwa等^[12]发现CMBs患者超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、IL-6和IL-18水平高于无CMBs的患者。对卒中和阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的研究表明CMBs负荷与CRP和IL-6水平显著正相关^[13]。健康人中,较高水平的肿瘤坏死因子受体2(tumor necrosis factor receptor, TNFR2)和髓过氧化物酶与较多的CMBs,特别是深部CMBs有关^[14]。以上研究均提示炎症参与了CMBs的发生发展。CMBs引发的炎症包括血源性白细胞侵袭、脑内小胶质细胞迁移和增殖、星形胶质细胞活化等。尽管CMBs量很少,不会直接引起神经元变性,但大脑对CMBs的反应是炎症反应,持续的炎症反应可能影响脑内微环境并成为CMBs相关认知障碍发生的基础^[15]。
1.3 炎症与腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)
LI亦称急性腔隙综合征,是皮质下穿支动脉闭塞造成的脑组织缺血性坏死,MRI轴位上表现为直径3~20 mm的T₁WI低信号,T₂WI、FLAIR和弥散加权成像高信号^[6,7]。病理学上常在梗死灶周围组织中发现炎细胞浸润^[16]。基于社区的非痴呆老年人群的研究表明CRP及sICAM-1水平与LI的发生风险正相关^[9]。一项大样本荟萃分析得出LI患者

CRP、TNF- α 及IL-6水平较高^[17]。Shoamanesh等^[14]发现高水平的护骨素、ICAM-1、磷脂酶A2和低水平的髓过氧化物酶是LI的独立危险因素。以上证据均支持炎症与LI相关。

1.4 炎症与扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular space, EPVS)

血管周围间隙(perivascular space, PVS),也称Virchow-Robin间隙,是围绕在脑小穿透血管周围或沿血管走行的充满组织间液的间隙^[7]。其在脑组织间液交换、代谢物清除等生理过程中起重要作用,也易成为有害外来抗原入脑的通道。有学者提出在卒中等病理条件下,炎症反应和水肿开始于PVS^[18]。PVS在MRI轴位上表现为直径 ≤ 2 mm,圆形、卵圆形或线性的脑脊液样信号,无占位效应,无强化,当直径 > 2 mm时称EPVS^[6,7]。EPVS被认为是BBB功能障碍的标志,也是神经炎症的标志。Roman-Pena等^[19]发现BBB损伤、血管壁及周围淀粉样物质沉积、血管及周围组织炎症纤维化、血管壁扩张迂曲等原因均可致PVS堵塞,间隙内组织间液滞留,张力增高,体积增大。EPVS在与炎症有关的白细胞运输及免疫调节中发挥作用,也与炎症有关。基于社区的研究通过测量脑区血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、CRP、IL-6水平及计算EPVS严重程度评分提出了炎症与EPVS相关^[20]。对卒中和高血压人群的研究显示血管炎症标志物新蝶呤的水平与EPVS的数量独立正相关^[21],提示血管炎症可能参与了PVS的扩张。

2 炎症标志物与cSVD

2.1 CRP、hs-CRP与cSVD

CRP是目前研究最广泛的cSVD的炎症标志物之一,主要由IL-1和IL-6共同刺激胶质细胞产生,其可调节单核细胞聚集,刺激组织因子生成,是全身炎症的敏感但非特异性标志物。Satizabal等^[22]发现血清CRP水平与cSVD尤其是WML的存在正相关。对社区老年人的研究提出CRP水平升高增加WMHs,特别是脑室旁WMHs的发生风险^[23]。还有研究表明CRP水平升高的受试者LA及LI的风险增加^[10,24]。Mitaki等^[25]进一步发现hs-CRP水平与LI的发生率正相关,并认为hs-CRP是cSVD的独立危险因素,较CRP能更敏感地预测心脑血管病进程。CRP、hs-CRP可能通过多种机制参与cSVD。首先,CRP与hs-CRP能促进动脉粥样硬化中的炎症反应,它们能与脂蛋白结合激活补体系统,产生大量终末攻击复合物,损害血管内膜及BBB。小动脉粥样硬化造成血管闭塞、大脑自动调节功能失调、血管壁通透性增加,可能引起cSVD。其次,CRP升高是缺血性脑病的独立危险因素,而缺血组织的损伤又可引起炎症反应,使CRP水平升高。此外,CRP在cSVD中除可能通过诱导细胞因子释放和细胞表面黏附分子表达直接导致ED,还可能通过单核细胞、粒细胞所含的CRP受体间接导致细胞损伤,增加cSVD的风险。

2.2 TNF- α 与cSVD

TNF- α 主要由激活的巨噬细胞或小胶质细胞产生,可通过细胞膜TNFR诱导内皮细胞产生表型及功能改变。动物实验表明TNF- α 通过抑制各种紧密连接蛋白的表达使BBB的通透性

增加^[26],可能导致cSVD。Shoamanesh等^[14]发现CMBs患者血清TNF- α 水平升高,且TNF- α 水平与CMBs的数量及分布有一定相关性。还有学者发现TNF- α 与cSVD引起的认知障碍有关^[27]。

2.3 IL-6与cSVD

IL-6在脑内主要由星形胶质细胞和小胶质细胞产生,在免疫调节和炎症反应中起重要作用,其可通过干扰血管内皮依赖性血管舒张并引起血管收缩诱发血栓形成。有研究显示IL-6与cSVD患者的复发性卒中、长期血管事件及死亡风险显著相关^[28]。Fornage等^[29]发现IL-6水平升高、IL-6基因变异与LI和WML相关。另有学者对1841例受试者随访4年发现基线IL-6水平与WMHs体积正相关,但与cSVD的进展无明显相关性^[22]。这些差异可能是由于研究的样本量、种族、cSVD的评估方法或数据分析策略不同造成的。

2.4 IL-18与cSVD

IL-18在脑中主要由神经元产生,也可在缺血后浸润的免疫细胞中发现。其是一种多效促炎细胞因子,可在中枢神经系统中发挥一定作用,与自身免疫病、血管疾病、急性卒中等有关。既往研究发现血清IL-18水平与血管损害程度正相关,IL-18为炎症反应的主开关,不仅自身参与炎症反应,还作为上游因子诱发下游炎症递质释放,从而广泛参与脑缺血全过程^[30]。近期一项基于社区老年人的研究探讨了以IL-18为中心的炎症网络与cSVD负荷的关系^[24],IL-18增加了内皮细胞上细胞粘附分子的表达,并可能是致病性炎症信号传导的中心协调者,其与心血管危险因素和疾病有关,心血管危险因素通过增加慢性全身性无菌性炎症而诱发cSVD。Altendahl等^[24]发现IL-18炎症网络损害了BBB表面的脑小血管并提出未来可能靶向IL-18治疗WML。

2.5 ICAM-1、sICAM-1与cSVD

ICAM-1是由活化的血管内皮细胞、单核细胞或巨噬细胞产生的黏附分子类免疫蛋白,是内皮细胞损伤的生物标志物,在炎症介质刺激下增多。其在生理上参与保证内皮细胞的连续性及BBB的通透性等,在病理过程中主要与内皮细胞表面的淋巴细胞功能相关抗原-1相互作用,介导白细胞与血管内皮细胞的黏附、聚集,参与免疫应答、炎症反应等过程,造成内皮损伤并加速血管病变,在神经血管单元中也可能通过改变BBB的通透性参与PVS增宽、毒性代谢产物渗入。实验表明短暂脑缺血小鼠脑中ICAM-1增加,其表达存在于血管内皮细胞和星形胶质细胞中^[31]。既往研究显示ICAM-1水平升高有较高的WMHs及LI风险^[14],是cSVD的独立危险因素。sICAM-1是ICAM-1在细胞外的存在形式,通常检测血清sICAM-1水平来反映ICAM-1的表达。Han等^[32]发现较高的sICAM-1水平是WML存在和严重程度的独立危险因素。对163例首发LI和183例原发性高血压患者的分析显示MRI上有cSVD表现的患者sICAM-1水平更高^[21]。纳入296例无症状WMHs患者的前瞻性研究^[33]及对190例2型糖尿病患者的随访^[34]分别显示了基线ICAM-1水平和基线sICAM-1水平与6年后WMHs的进展风险相关。还有研究表明ICAM-1基因多态性也可能与cSVD的发生相关^[35]。

其他炎症标志物如脂蛋白相关磷脂酶-A2(lipoprotein-asso-

ciated phospholipase 2, Lp-PLA2)、新喋呤等与 cSVD 的关系也有研究。Lp-PLA2 是循环巨噬细胞分泌的一种水解氧化磷脂的酶,参与炎症和低密度脂蛋白的代谢,被认为是与缺血性卒中和痴呆风险相关的炎症标志物^[14]。既往研究认为 Lp-PLA2 与缺血型 cSVD 如 WMHs、LI 相关^[36,37],而与 CMBs 无明显相关性^[38]。Shoamanesh 等^[14]也发现 Lp-PLA2 水平高的患者,WMHs 体积更大、LI 发病率更高。新喋呤由活化的单核细胞或巨噬细胞产生,可诱导血管内皮损伤,从而增加黏附分子产生,有研究证实新喋呤水平和 EPVS 数量正相关^[21]。

3 炎症参与 cSVD 的机制

目前认为炎症主要通过介导 ED、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 cSVD 的发生。从血管角度,炎症可能参与衰老相关的脑小血管损伤,在老龄、高血压等血管危险因素作用下,脑血管内皮广泛受损,激活血管内和脑组织内炎症反应,导致神经细胞脱髓鞘改变;血管壁β淀粉样蛋白的沉积激活炎症反应,导致脑淀粉样血管病的发生。从遗传角度,炎症反应参与了由 NOTCH3 基因突变导致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 arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)的发病,光学显微镜下可见 CADASIL 患者颅内受累部位小动脉内膜下纤维增生,透明样变性,内膜纤维素样坏死,炎性细胞浸润及血管壁间水肿。从脑组织损伤角度,炎症可能参与了 cSVD 继发的脑组织损伤,而反复脑组织损伤又可能启动慢性炎症过程,导致小胶质细胞过度激活和失控,释放大量炎性因子引起广泛神经损伤。ED 可导致 BBB 破坏,增加其通透性,允许外周淋巴细胞入脑对 CNS 抗原产生免疫反应,并促进炎性细胞向病变部位及周围浸润参与脑内免疫生理及病理反应,加重脑组织损伤。此外,研究发现 BBB 破坏后, FIB 可进入 CNS 并激活凝血系统,转化为纤维蛋白,进而激活小胶质细胞和血管周围巨噬细胞,活化的小胶质细胞是中枢炎性细胞,其通过分泌促炎细胞因子及释放蛋白酶和自由基等抑制各种紧密连接蛋白的表达,导致少突胶质细胞和神经元损伤,造成细胞外基质和神经血管单元的慢性炎性微环境,加剧 cSVD。由 cSVD 引起的卒中也可能因脑组织坏死激活炎症反应,进一步导致急性或慢性脑组织损伤。缺血组织再灌注会激活补体并产生继发性损害,卒中后死亡的神经元可通过损伤相关分子模式刺激促炎因子释放,进而启动细胞免疫和体液免疫。

4 炎症在 cSVD 中的有益作用

炎症是损伤因子损伤与组织细胞抗损伤的动态平衡过程。炎症除引起 cSVD 病理学改变外,还能起到减轻损伤的作用。部分炎症介质具有一定的神经保护功能:IL-6 既可作为促炎细胞因子,也可作为抗炎细胞因子阻止 TNF-α 的产生、合成及与膜受体结合发挥毒性作用,还能阻断脑缺血诱发的学习障碍和迟发性海马神经元缺失。有学者在脱髓鞘动物模型中发现

TNF-α 或 TNFR2 基因敲除小鼠体内少突胶质前体细胞和新生髓鞘数量较野生型小鼠显著减少^[26],提示 TNF-α 可在 cSVD 中起一定的积极作用。还有研究表明 IL-1β 能促进损伤的少突胶质细胞分泌基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9);在 白 质 损 伤 的 急 性 阶 段, MMP-9 可 破 坏 髓 鞘 或 破 坏 BBB,而在恢复的延迟阶段, MMP-9 可通过加速血管生成来促进白质重塑^[39]。因此,炎症对脑组织具有损伤与修复的双重作用。

5 炎症与 cSVD 关系的可能影响因素

5.1 人种和基因

纳入 3073 例白人和 571 例黑人的研究发现白人 中 CRP 水平是 WMHs 的独立危险因素,但黑人中二者无显著相关性^[29]。另有研究表明仅载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)ε4 阳性的黑人 CRP 水平越高,WMHs 体积越大^[10]。基于社区老年人的研究发现 Lp-PLA2 与 CMBs 无显著相关性,但在具有 ApoEε2 或 ApoEε4 等位基因的人群中二者显著相关^[38]。以上证据提示 ApoE 基因型调节炎症与 cSVD 的相关性。有文献提出携带这些等位基因的人对炎症更敏感,ApoEε2 可引起受体结合缺陷和脂质清除延迟加重炎症^[24],而 ApoEε4 可通过加速内质网应激和降低巨噬细胞功能促炎^[28]。

5.2 性别

炎症对脑血管的损伤水平与性别有关,男性的炎症水平比女性高^[15],但在脑血管损伤方面,女性比男性表现出更大的 WMHs 负荷^[16]。这可能是男女在大脑结构和功能及脑血管健康和免疫反应等方面的差异所致。

5.3 病理水平

大多数对卒中和 AD 患者的研究显示出炎症标志物与 WMHs 的显著相关性,但在健康人群中这种相关性不确定,炎症与 CMBs 和 EPVS 的关系也在卒中患者中更有意义。这可能归因于健康人群的病理水平较低^[13]。

5.4 炎症持续时间

基于社区的研究发现中年 CRP 的持续高水平会增加 20 年后 cSVD 的风险,但基线时高水平,随后降低的受试者出现 WMHs 的风险并不大^[4],说明短期炎性反应可能不足以导致血管炎症级联反应,而持续时间较长可能会促进 cSVD 的发生。

6 结语

综上,炎症参与了 cSVD 的发生发展,然而 cSVD 的发病机制尚不明确,各炎症标志物在 cSVD 中的作用尚不清楚,且目前无公认可用于预测或诊断 cSVD 的生物标志物。此外,有学者认为抑制炎症反应可能成为 cSVD 治疗措施之一^[40]。2019 年中国卒中学会 cSVD 专家联盟在中国 cSVD 的临床研究优先发展战略规划中也提出要针对不同的病理生理机制,筛选可能的药物和非药物治疗方式,如抗炎药物等治疗 cSVD^[41]。因此,更深入的研究炎症与 cSVD 的关系,对提供新的 cSVD 早期识别指标及潜在治疗方向有重要意义。

参考文献

- [1] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 483-497.
- [2] Haffner C, Malik R, Dichgans M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36: 158-171.
- [3] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92: 1146-1156.
- [4] 袁俊亮, 王双坤, 顾华, 等. 脑小血管病的发病机制研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20: 102-104.
- [5] Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Stroke*, 2016, 47: 554-560.
- [6] 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: 822-838.
- [7] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication[J]. *J Neurol*, 2019, 266: 2347-2362.
- [8] Zhao Y, Gong CX. From chronic cerebral hypoperfusion to Alzheimer-like brain pathology and neurodegeneration[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35: 101-110.
- [9] Gu Y, Gutierrez J, Meier IB, et al. Circulating inflammatory biomarkers are related to cerebrovascular disease in older adults[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6: e521.
- [10] Walker KA, Power MC, Hoozevee RC, et al. Midlife Systemic Inflammation, Late-Life White Matter Integrity, and Cerebral Small Vessel Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Stroke*, 2017, 48: 3196-3202.
- [11] Hou X, Liang X, Chen JF, et al. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) is involved in chronic cerebral hypoperfusion-induced white matter lesions and cognitive impairment by regulating glial cell activation and pro-inflammatory cytokines[J]. *Neuroscience*, 2015, 297: 118-126.
- [12] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds[J]. *Stroke*, 2011, 42: 3202-3206.
- [13] Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53: 100916.
- [14] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study[J]. *Neurology*, 2015, 84: 825-832.
- [15] Ahn SJ, Anrather J, Nishimura N, et al. Diverse Inflammatory Response After Cerebral Microbleeds Includes Coordinated Microglial Migration and Proliferation[J]. *Stroke*, 2018, 49: 1719-1726.
- [16] Charidimou A, Werring DJ. A raging fire in acute lacunar stroke: inflammation, blood-brain barrier dysfunction and the origin of cerebral microbleeds[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 340: 1-2.
- [17] Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37: 64-75.
- [18] Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, et al. The Glymphatic System: A Beginner's Guide[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 2583-2599.
- [19] Roman-Pena P, Gonzalez-Gomez L, Santin-Amo JM, et al. Stenosis of the aqueduct of Sylvius and dilatation of Virchow-Robin spaces[J]. *Rev Neurol*, 2016, 63: 42-43.
- [20] Aribisala BS, Wiseman S, Morris Z, et al. Circulating inflammatory markers are associated with magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces but not directly with white matter hyperintensities[J]. *Stroke*, 2014, 45: 605-607.
- [21] Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1800-1806.
- [22] Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, et al. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study[J]. *Neurology*, 2012, 78: 720-727.
- [23] Van-Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study[J]. *Circulation*, 2005, 112: 900-905.
- [24] Altendahl M, Maillard P, Harvey D, et al. An IL-18-centered inflammatory network as a biomarker for cerebral white matter injury[J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0227835.
- [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: 68-74.
- [26] Pan W, Kastin AJ. Tumor necrosis factor and stroke: role of the blood-brain barrier[J]. *Prog Neurobiol*, 2007, 83: 363-374.
- [27] Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H, et al. BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37: 185-195.
- [28] Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, et al. IL-1 α 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: 258-266.
- [29] Fornage M, Chiang YA, O'Meara ES, et al. Biomarkers of Inflammation and MRI-Defined Small Vessel Disease of the Brain: The Cardiovascular Health Study[J]. *Stroke*, 2008, 39: 1952-1959.
- [30] Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 969-979.
- [31] Yin L, Ohtaki H, Nakamachi T, et al. Delayed expressed TNFR1 co-localize with ICAM-1 in astrocyte in mice brain after transient focal ischemia[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 370: 30-35.
- [32] Han JH, Wong KS, Wang YY, et al. Plasma level of sICAM-1 is associated with the extent of white matter lesion among asymptomatic elderly subjects[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111: 847-851.
- [33] Markus HS, Hunt B, Palmer K, et al. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study[J]. *Stroke*, 2005, 36: 1410-1414.
- [34] Umemura T, Kawamura T, Uemegaki H, et al. Endothelial and inflammatory markers in relation to progression of ischaemic cerebral small-vessel disease and cognitive impairment: a 6-year longitudinal study in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 1186-1194.
- [35] Fornage M, DeBette S, Bis JC, et al. Genome-wide association studies of cerebral white matter lesion burden: the CHARGE consortium[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69: 928-939.
- [36] Wright CB, Moon Y, Paik MC, et al. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoariorosis[J]. *Stroke*, 2009, 40: 3466-3471.
- [37] Riba-Llena I, Penalba A, Pelegrí D, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity for the prediction of silent brain infarcts in women[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237: 811-815.
- [38] Romero JR, Preis SR, Beiser AS, et al. Lipoprotein phospholipase A2 and cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study[J]. *Stroke*, 2012, 43: 3091-3094.
- [39] Pham LD, Hayakawa K, Seo JH, et al. Crosstalk between oligodendrocytes and cerebral endothelium contributes to vascular remodeling after white matter injury[J]. *Glia*, 2012, 60: 875-881.
- [40] Khoshnam SE, Winlow W, Farbood Y, et al. Emerging Roles of microRNAs in Ischemic Stroke: As Possible Therapeutic Agents[J]. *J Stroke*, 2017, 19: 166-187.
- [41] 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: 1075-1082.

(本文编辑:唐颖馨)