· 神经内科专栏 ·

血浆 Hcy、ApoE 基因多态性对血管性痴呆患者认知功能及治疗效果的影响

李康睿，叶 民，尚 羽*
（南京医科大学附属明基医院神经内科，江苏 南京 210019）

［摘要］ **目的** 探讨血清同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）、载脂蛋白 E（apolipoprotein E，ApoE）基因多态性对血管性痴呆患者认知功能的影响。**方法** 回顾性分析于医院接受治疗的 100 例血管性痴呆患者病例资料作为研究对象，使用简易智力状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）评估患者认知功能，将 MMSE 评分为 21～26 分患者纳入轻度组，将 10～20 分患者纳入中度组，将 0～9 分患者纳入重度组。参照《中国痴呆与认知障碍诊治指南》给予患者常规治疗，治疗前主要检查项目包括血浆 Hcy、ApoE 基因多态性，治疗 3 个月后记录患者临床疗效；分析 ApoE 基因多态性、Hcy 与血管性痴呆患者认知功能障碍及临床疗效的关系。**结果** 100 例血管性痴呆患者 MMSE 评分为 16.50(9.00，20.00)分，其中轻度 24 例，中度 49 例，重度 27 例；重度组 ApoE 基因表型为 ε2/4、ε4/4 患者占比高于轻度组、中度组，入院时血浆 Hcy 水平高于轻度组、中度组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；行多元 Logistic 回归分析结果显示，血浆 Hcy、ApoE 基因是导致血管性痴呆患者认知功能障碍加重的危险因素（$P<0.05$）；100 例血管性痴呆患者，治疗 3 个月后，显效 47 例，好转 30 例，无效 23 例，总有效率为 77.00%；行二元 Logistic 回归分析显示，血浆 Hcy、ApoE 基因均是影响血管性痴呆患者治疗效果的危险因素（$P<0.05$）。**结论** ApoE 基因多态性、Hcy 与血管性痴呆患者认知功能障碍病情严重程度及临床关系密切，未来临床可通过检测患者 ApoE 基因多态性、Hcy 水平，评估患者认知障碍严重程度及治疗无效风险，针对病情严重治疗无效风险较高者，采取针对性干预，以改善患者临床疗效。

［关键词］ 痴呆，血管性；认知功能障碍；载脂蛋白 E doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.03.013
［中图分类号］ R749.16 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2024)03-0326-06

Effects of plasma Hcy and ApoE gene polymorphisms on cognitive function and therapeutic effect in patients with vascular dementia

LI Kang-rui, YE Min, SHANG Yu*
(*Department of Neurology, BenQ Medical Center, The Affiliated BenQ Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province, Nanjing* 210019, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the effect of serum homocysteine (Hcy) and apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphisms on cognitive function in patients with vascular dementia. **Methods** Retrospective analysis was performed on 100 patients with vascular dementia treated in hospitals as research subjects. The cognitive function of the patients was evaluated by the mini-mental state examination (MMSE). Patients with MMSE score of 21－26 were included in the mild group, those with MMSE score of 10－20 were included in the moderate group, and those with MMSE score of 0－9 were included in the severe group. According to the Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Dysfunction, the patients were given conventional treatment. The main examination items before treatment included plasma

［收稿日期］2023－03－17
［基金项目］南京市医学科技发展项目(ZKX21061)
［作者简介］李康睿(1987－)，女，湖北监利人，南京医科大学附属明基医院主治医师，医学学士，从事神经内科疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail:5914673739@qq.com

Hcy and ApoE gene polymorphisms, and the clinical efficacy was recorded at 3 months after treatment. The relationship of ApoE gene polymorphism and Hcy with cognitive impairment and clinical efficacy in patients with vascular dementia was analyzed. **Results** The MMSE score of 100 patients with vascular dementia was 16.50 (9.00, 20.00), including 24 mild cases, 49 moderate cases and 27 severe cases; the proportion of patients with APOE gene phenotype of ε2/4 and ε4/4 in the severe group was higher than that in the mild and moderate group, and the plasma Hcy level at admission was higher than that in the mild and moderate group, suggesting significant difference ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that plasma Hcy and ApoE genes were risk factors for exacerbation of cognitive impairment in patients with vascular dementia ($P<0.05$). In 100 patients with vascular dementia, at 3 months after treatment, 47 cases showed significant improvement, 30 cases were improved, 23 cases were ineffective, and the total effective rate was 77.00%. Binary logistic regression analysis showed that plasma Hcy and ApoE genes could affect the therapeutic effect of patients with vascular dementia ($P<0.05$). **Conclusion** ApoE gene polymorphism and Hcy are closely related to the severity and clinical significance of cognitive impairment in patients with vascular dementia. In the future, the severity of cognitive impairment and the risk of ineffective treatment can be evaluated by detecting the ApoE gene polymorphism and Hcy level of patients. Targeted interventions can be taken to improve the clinical efficacy of patients with serious conditions and high risk of ineffective treatment.

[**Key words**] dementia, vascular; cognitive dysfunction; apolipoprotein E

血管性痴呆是指因脑血管病变或血管危险因素引发的脑损害进而所致的痴呆，据统计血管性痴呆占痴呆患者总数的10%～20%[1]。卒中后64%患者会出现不同程度的认知障碍，约1/3会发展为痴呆[2]。认知障碍是血管性痴呆主要表现，可导致患者出现感觉迟钝、记忆缺损及思维逻辑障碍等，与生活质量及日常生活能力关系密切[3]。由此可见探寻可影响血管性痴呆患者认知功能障碍发展的指标具有重要临床意义。载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)是由19号染色体的ApoE基因编码299个氨基酸组成的糖蛋白，具有遗传多态性，ApoE基因多态性可影响体内脂蛋白转化、代谢及功能，与心脑血管疾病关系密切，Shi等[4]研究结果显示，ApoE基因多态性与中枢神经系统脱髓鞘病患者认知功能关系密切。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)属于氨基蛋氨酸中间代谢产物，Hcy可通过损伤血管内皮，造成机体微循环障碍，据吴斌等[5]研究结果显示，Hcy是诱发血管性痴呆的重要原因。但血管性痴呆患者ApoE基因多态性、Hcy表达情况与认知功能障碍及临床疗效的相关性尚未明确，因此本研究通过评估患者认知功能，进一步探讨ApoE基因多态性、Hcy表达情况与血管性痴呆患者认知功能障碍的关系，旨在寻找促进血管性痴呆患者认知功能障碍发展的潜在危险因素，为其早期诊治预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料　回顾性分析2019年5月—2022年5月于我院接受治疗的血管性痴呆患者100例的病例资料。患者中男性59例，女性41例；年龄54～72岁，平均(62.40±3.15)岁；体重指数22～27，平均24.50±0.74；原发病中脑梗死57例，脑出血19例，其他脑血管疾病24例；不良生活习惯中吸烟史38，饮酒史42例。患者家属已签署知情同意书。纳入标准：①经影像学检查确认血管性脑损伤存在证据；②痴呆符合血管性痴呆符合《中国痴呆与认知功能障碍诊治指南(2015年版)》[6]中的诊断标准；③学历均初中以上；④病程＞6个月。排除标准：①近期均未使用改善认知功能相关药物者；②其他原因造成的痴呆者；③合并其他精神障碍；④合并严重重要脏器病变者；⑤合并恶性肿瘤者；⑥合并血液疾病者。

1.2 方法

1.2.1 ApoE基因多态性及血清Hcy检测方法　入院时，采集患者清晨空腹外周肘静脉血5 mL，分装于2只试管，取1支试管提取血液基因组DNA；使用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)进行扩增，上游引物5′-AACAACTGA-

CCCCGGTGGCG-3′，针对 ApoE 基因 rs429358 和 rs7413 位点基因序列，扩增偏单为 292 bp；PCR 反应体系为 30 μL，模板 DNA 1 μL，10×rTaq buffer 30 μL。50×dNTP mix 0.5 μL，上下游引物各 0.5 μL，Taq DNA 酶 0.4 μL，ddH_2O 24.1 μL；PCR 反应条件为使用 PCR 扩增仪 VeritiTM Dx 96 well Thermal Cycler(生命科技控股私人有限公司，国械注进 20172221549)，95 ℃预变性 2 min，40 个循环；95 ℃变性 20 s，62 ℃退火 20 s，72 ℃ 30 s；40 个循环完成后，72 ℃终延伸。使用荧光 PCR-酶切法检测对 ApoE 基因 rs429358 和 rs7413 位点基因进行检测，确定等位基因及基因表型。取另一支试管，离心(转速 3 000 r/min，离心 15 min)取血浆，使用酶法检测 Hcy 水平，试剂盒由英国朗道实验诊断有限公司，操作需严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 认知功能评估方法 使用简易智力状态检查(mini-mental state examination，MMSE)[7]评估患者认知功能，MMSE 包括时间定向、地点定向、语言即刻记忆、检查注意和计算、短期记忆、物体命名、语言复述、阅读理解、语言表述、绘画，共 10 个维度，30 个条目，每个条目 1 分，总分 30 分，文化程度初中及以上患者分界值为 24 分，越低认知功能越差。将 MMSE 评分为 21～26 分患者纳入轻度组，将 10～20 分患者纳入中度组，将 0～9 分患者纳入重度组。

1.2.3 治疗及分组方法 参照指南中相关内容，采取常规抗血小板聚集、抗凝治疗，同时患者口服多奈哌齐[卫材(中国)药业有限公司，规格：5 mg×7 s×1 板，国药准字 H20050978]5 mg/次，1 次/d，艾地苯醌片(齐鲁制药有限公司，规格：30 mg×24 片/盒，国药准字 H10970137)，30 mg/次，3 次/d。患者连续治疗 3 个月。治疗 3 个月后，评估患者 MMSE 评分。以治疗 3 个月后 MMSE 评分增加≥4 分为显效，MMSE 评分增加 1～3 分为好转，MMSE 评分未有增加甚至减少为无效。总有效率＝(显效＋好转)例数/总例数×100%。将显效、好转患者纳入有效组，将无效患者纳入无效组。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本 t 检验、单因素方差分析检验和 LSD-t 检验；采用多元 Logistics 回归分析 ApoE 基因多态性、Hcy 与血管性痴呆患者认知功能障碍的关系；采用二元 Logistics 回归分析 ApoE 基因多态性、Hcy 与血管性痴呆患者临床疗效的关系。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血管性痴呆患者 MMSE 评分情况 100 例血管性痴呆患者 MMSE 评分为 16.50(9.00，20.00)分，其中轻度 24 例，中度 49 例，重度 27 例。

2.2 不同认知障碍程度血管性痴呆患者 ApoE 基因多态性及 Hcy 水平比较 重度组 ApoE 基因表型为 ε2/4、ε4/4 患者占比高于轻度组、中度组，入院时血浆 Hcy 水平高于轻度组、中度组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 血管性痴呆患者认知功能障碍病情严重程度的多元 Logistics 回归分析 以血管性痴呆患者认知功能障碍严重情况(轻度＝0，中度＝1，重度＝2)为因变量，将 ApoE 基因表型、ApoE 等位基因、入院时血浆 Hcy 水平为自变量，赋值情况见表 2，多元 Logistics 回归分析结果显示，血管性痴呆患者认知功能障碍病情严重程度与 ApoE 基因多态性及入院时血浆 Hcy 水平密切相关($P<0.05$)，见表 3。

表 1 不同认知障碍程度血管性痴呆患者 ApoE 基因多态性及 Hcy 水平比较

Table 1 Comparison of ApoE gene polymorphism and Hcy levels in vascular dementia patients with different degrees of cognitive impairment

组别	例数	ApoE 基因表型分布(例数，%)					ApoE 等位基因(例数，%)			入院时血浆 Hcy 水平
		ε2/2	ε2/3	ε2/4	ε3/3	ε4/4	ε2	ε3	ε4	($\bar{x}\pm s$，μmol/L)
轻度组	24	5(20.83)	7(29.17)	1(4.17)	10(41.67)	1(4.17)	5(20.83)	17(70.83)	2(8.33)	12.18±3.84
中度组	49	4(8.16)	11(22.45)	2(4.08)	30(61.22)	2(4.08)	4(8.16)	41(83.67)	4(8.16)	15.48±3.95
重度组	27	1(3.70)	2(7.41)	7(29.63)#	9(33.33)	8(29.63)*#	1(3.70)	11(40.74)	15(55.56)*#	18.52±4.36*#
χ^2/F 值				31.509				29.749		15.657
P 值				<0.001				<0.001		<0.001

*P 值<0.05 与轻度组比较 #P 值<0.05 与中度组比较(χ^2 检验或 LSD-t 检验)

表2　赋值说明

Table 2　Assignment description

相关因素	变量说明	赋值说明
ApoE基因表型分布	分类变量	ε2/2=1,ε2/3=2,ε2/4=3,ε3/4=4,ε4/4=5
ApoE等位基因	分类变量	ε2=1,ε3=2,ε4=3
入院时血浆Hcy水平	连续变量	—

表3　血管性痴呆患者认知功能障碍的多元Logistics回归分析

Table 3　Multiple Logistic regression analysis of cognitive impairment in patients with vascular dementia

组别	相关因素	回归系数	标准误	Wald χ^2值	P值	OR值	95%CI
中度组	截距	−5.447	1.727	9.945	0.002	—	—
	ApoE基因表型ε2/2	—	—	5.174	0.270	—	—
	ApoE基因表型ε2/3	0.894	0.914	0.957	0.328	2.446	0.408～14.672
	ApoE基因表型ε2/4	0.077	1.468	0.003	0.958	1.080	0.061～19.200
	ApoE基因表型ε3/3	1.779	0.875	4.128	0.042	5.922	1.065～32.935
	ApoE基因表型ε4/4	0.371	1.718	0.047	0.829	1.449	0.050～42.028
	ApoE等位基因ε3	1.751	0.877	3.988	0.046	5.761	1.033～32.127
	ApoE等位基因ε4	1.390	1.307	1.131	0.288	4.015	0.310～52.051
	入院时血浆Hcy水平	0.254	0.082	9.692	0.002	1.290	1.099～1.513
重度组	截距	−18.967	7.683	6.094	0.014	—	—
	ApoE基因表型ε2/2	—	—	6.314	0.177	—	—
	ApoE基因表型ε2/3	1.868	2.022	0.853	0.356	6.473	0.123～340.651
	ApoE基因表型ε2/4	5.931	2.533	5.483	0.019	376.514	2.629～53 923.958
	ApoE基因表型ε3/3	5.314	2.618	4.120	0.042	203.188	1.200～34 392.325
	ApoE基因表型ε4/4	7.784	3.853	4.081	0.043	2 401.700	1.261～4 573 268.350
	ApoE等位基因ε3	1.655	1.718	0.928	0.335	5.234	0.180～151.814
	ApoE等位基因ε4	6.312	3.158	3.994	0.046	550.880	1.129～268 759.303
	入院时血浆Hcy水平	0.840	0.347	5.863	0.015	2.317	1.174～4.574

2.4　血管性痴呆患者临床治疗效果　血管性痴呆患者100例在治疗3个月后，显效47例，好转30例，无效23例，总有效率为77.00%。

2.5　2组ApoE基因多态性及Hcy水平比较　无效组ApoE基因表型、ApoE等位基因及入院时血浆Hcy水平与有效组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表4。

表4　2组ApoE基因多态性及Hcy水平比较

Table 4　Comparison of ApoE gene polymorphism and Hcy levels between the two groups

组别	例数	ApoE基因表型(例数,%)					ApoE等位基因(例数,%)			入院时血浆Hcy水平
		ε2/2	ε2/3	ε2/4	ε3/3	ε4/4	ε2	ε3	ε4	($\bar{x}\pm s$,μmol/L)
无效组	23	1(4.35)	3(13.04)	2(8.70)	8(34.78)	9(39.13)	1(4.35)	11(47.83)	11(47.83)	18.26±4.34
有效组	77	9(11.69)	17(22.08)	8(10.39)	41(53.25)	2(2.60)	9(11.69)	58(75.32)	10(12.99)	14.69±4.37
χ^2/t值				24.448				13.131		3.447
P值				<0.001				<0.001		<0.001

2.6　血管性痴呆患者临床治疗效果二元Logistics回归分析　以血管性痴呆患者临床疗效（有效=0，无效=1）为因变量，将ApoE基因表型、ApoE等位基因、入院时血浆Hcy水平为自变量，赋值情况见表4；行二元Logistics回归分析，结果显示，血管性痴呆患者临床疗效与ApoE基因多态性、入院时血浆Hcy水平密切相关（$P<0.05$）。见表5。

表5　赋值说明

Table 5　Assignment description

相关因素	变量说明	赋值说明
ApoE基因表型分布	分类变量	ε2/2=1,ε2/3=2,ε2/4=3,ε3/4=4,ε4/4=5
ApoE等位基因	分类变量	ε2=1,ε3=2,ε4=3
入院时血浆Hcy水平	连续变量	—

表6 血管性痴呆患者临床治疗效果二元Logistics回归分析

Table 6 Binary Logistic regression analysis of clinical efficacy in patients with vascular dementia

相关因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR值	95%CI
常量	−7.688	1.673	21.119	<0.001	—	—
ApoE基因表型分布	0.548	0.269	4.144	0.042	1.730	1.021～2.932
ApoE等位基因	1.108	0.520	4.540	0.033	3.029	1.093～8.397
入院时血浆Hcy水平	0.128	0.064	4.089	0.043	1.137	1.004～1.288

3 讨 论

脑血管病变可使海马、额叶及颞叶等认知功能区域产生迟发性神经元坏死或再灌注损伤，从而使脑组织出现代谢紊乱、神经元减少及神经电活动下降，造成认知功能障碍[8]。认知功能障碍是血管性痴呆主要临床症状之一，可导致患者出现视觉障碍、步态不稳、无法控制排便等症状。本研究结果显示，血管性痴呆患者治疗有效率为77.00%，说明血管性痴呆患者存在认知功能障碍，临床治疗效果一般。但据Hosoki等[9]研究结果显示，血管性痴呆是目前唯一可预防的痴呆，如早期进行干预针对性治疗，可有效改善患者临床状况，因此临床需探寻可有效影响血管性痴呆患者认知功能障碍发展的指标至关重要。

ApoE分布较广，外周血浆、中枢神经中均有分布，其中枢神经系统中ApoE主要由星形胶质细胞合成，是脑内主要的胆固醇载体，据Nozomu等[10]研究结果显示，ApoE可使高密度脂蛋白胆固醇升高，从而促进动脉粥样硬化的形成，在心脑血管疾病发展中有重要作用。同时据Wang等[11]研究结果显示，ApoE等位基因ε4是提示晚发型阿尔茨海默的遗传因子。人体血管内皮功能损伤是诱发患者发生心脑血管疾病的重要原因。Hcy是人体内蛋氨酸的中间产物，高Hcy可损伤脑部血管内皮功能，导致神经细胞氧化应激，是造成阿尔茨海默重要独立的危险因素。据廖建红等[12]研究结果显示，Hcy与脑出血患者认知功能关系密切。可见ApoE基因多态性与Hcy水平可能与血管性痴呆患者认知功能障碍严重程度有关。同时本研究进一步分析血管性痴呆患者临床疗效，观察ApoE基因多态性与Hcy水平与患者临床疗效的关系。

本研究结果显示，重度组ApoE基因表型为ε2/4、ε4/4患者占比高于轻度组、中度组，入院时血浆Hcy水平高于轻度组、中度组，并经多元回归分析结果显示，血管性痴呆患者认知障碍病情严重程度与ApoE基因多态性及入院时血浆Hcy水平密切相关，表明ApoE基因多态性及Hcy表达情况与血管性痴呆患者认知功能障碍密切相关。分析其原因在于，ApoE主要有ε2、ε3、ε4 3种常见的等位基因，分别编码3种ApoE蛋白异构体，其中ε2两个位点均为半胱氨酸，ε3两个位点分别为半胱氨酸、精氨酸，ε4两个位点均为精氨酸，基因表型不同在神经生物学上的作用也有所不同[13]。ApoE ε4等位基因在清除β淀粉样蛋白(amyloid-β，Aβ)的能力较差，ApoE ε4可与Aβ异常结合，造成Aβ沉淀，并使Aβ转变为神经毒性物质，产生大量自由基，从而对血管性痴呆患者神经系统造成损伤，进一步加重患者认知功能障碍情况。同时据Pendlebury等[14]研究结果显示，轻度认知障碍者中ApoE ε4等位基因携带者经影响学检查海马的神经元活性及密度降低更为明显，ApoE ε4可参与Aβ复合物的形成，对髓鞘造成损伤，并破坏胆碱能神经元，从而导致患者认知功能降低，诱发认知功能障碍。

黄河灵等[15]研究结果显示，血管内皮功能与帕金森患者认知功能密切相关，正常内皮细胞可调节脑部血流并发挥血脑屏障功能，但当内皮细胞受损，则可提升血管通透性，导致单核细胞从血管转移至血管内皮下，从而引发炎症反应，损伤脑组织，从而影响患者认知功能。而高水平Hcy可降低人体内皮依赖性血管舒张反应，并促进一氧化氮合成酶的免疫活性，使血管出现舒张障碍，造成内皮损伤，从而诱发炎症反应，对神经系统造成损伤，进而影响血管性痴呆患者认知功能[16]。同时Hcy还可促使血管内皮细胞发生脱落，使血小板聚集发生血栓，造成血管性痴呆患者大脑灌注不足，使神经元、突触、神经递质等功能活动稳定性下降，从而发生神经退行性病变，使患者认知功能下降。由此可见血管性痴呆患者ApoE基因多态性及Hcy进行检测可能有助于血管性痴呆的早期防治，对降低认知功能障碍的发生有积极意义。

同时本研究结果还显示，无效组ApoE基因表型、ApoE等位基因及入院时血浆Hcy水平与有效组比较差异有统计学意义，并经二元Logistics回归分析结果显示，血管性痴呆患者治疗效果与ApoE基因多态性及Hcy水平密切相关。分析其原因在于，ApoE ε4等位基因可通过促进Tau蛋白磷酸化，降低Tau蛋白与微管蛋白的结合能力，从而使

微管装配形成的生物学功能丧失，无法起到维持微管稳定作用，破坏正态微管系统，进而影响血管性痴呆患者大脑结构，造成海马结构、杏仁核甚至整个脑体积萎缩，从而促进患者病情发展，影响药物治疗效果[17]。而高水平 Hcy 则可促进血管平滑肌生长，使血管内膜中层增厚，导致血管舒张功能下降，促进患者脑内小动脉硬化的形成，从而影响患者脑部血流供应，增加脑萎缩或脑组织缺血坏死风险，不利于临床治疗[18]。由此可见 ApoE 基因多态性及 Hcy 水平与血管性痴呆患者临床疗效关系密切。未来临床或可通过检测患者 ApoE 基因多态性及 Hcy 水平评估患者临床疗效，针对无效风险较高这可采取针对 ApoE 基因多态性及 Hcy 水平采取个性化治疗方案，以改善患者预后。

综上所述，ApoE 基因多态性、Hcy 与血管性痴呆患者认知功能障碍关系密切。检测血管性痴呆患者 ApoE 基因多态性、Hcy 水平可能为改善患者认知功能提供理论依据，但有待前瞻性干预研究进一步证实。

[参考文献]

[1] Han X, Zhang J, Chen S, et al. Mapping the current trends and hotspots of vascular cognitive impairment from 2000－2021: A bibliometric analysis[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(3): 771－782.

[2] Bir SC, Khan MW, Javalkar V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105864.

[3] 张颖，张春丽，李璐，等.血管性痴呆患者血清 MMP-9，NLRP3，Hcy 水平变化及其与认知，神经功能，预后的关系[J].卒中与神经疾病，2021，28(1)：67－72.

[4] Shi JY, Wang P, Wang BH, et al. Brain homotopic connectivity in mild cognitive impairment APOE-ε4 carriers-science direct[J]. Neuroscience, 2020, 45(436): 74－81.

[5] 吴斌，吴小兵，陈玮，等.同型半胱氨酸，丙二醛，超氧化物歧化酶与血管性痴呆病情程度和进展速度的关系研究[J].中国卫生检验杂志，2022，32(13)：1599－1602.

[6] 贾建平.中国痴呆与认知障碍诊治指南(2015 年版)[M].北京：人民卫生出版社，2016：81－89.

[7] Aiello EN, Pasotti F, Appollonio I, et al. Equating mini-mental state examination (MMSE) and montreal cognitive assessment (MoCA) scores: conversion norms from a healthy Italian population sample[J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(7): 1721－1724.

[8] 行君，侯琨，顾晓乐，等.缺血性脑血管病患者认知功能障碍影响因素研究[J].华南预防医学，2022，48(1)：64－67.

[9] Hosoki S, Tanaka T, Ihara M. Diagnostic and prognostic blood biomarkers in vascular dementia: From the viewpoint of ischemic stroke[J]. Neurochem Int, 2021, 146(3): 105015.

[10] Nozomu O, Uchida HA, Michihiro O, et al. Vasohibin-2 aggravates development of ascending aortic aneurysms but not abdominal aortic aneurysms nor atherosclerosis in apoe deficient mice[J]. Am J Hypertens, 2020, 34(5): 467－475.

[11] Wang D, Wang Y, Shan M, et al. Apelin receptor homodimer inhibits apoptosis in vascular dementia[J]. Exp Cell Res, 2021, 407(1): 112739.

[12] 廖建红，孙胜奎，刘俊峰，等.脑出血病人 Hcy，NSE 水平变化及其与认知功能的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志，2021，19(16)：2855－2858.

[13] Marais AD. Apolipoprotein E and atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(7): 34.

[14] Pendlebury ST, Poole D, Burgess A, et al. APOE-ε4 genotype and dementia before and after transient ischemic attack and stroke: population-based cohort study[J]. Stroke, 2020, 51(3): 751－758.

[15] 黄河灵，高玉元，王丽娟.血管相关因素与帕金森病认知功能障碍的研究进展[J].中华神经科杂志，2020，53(7)：540－543.

[16] 张顺，李娜，张素娟，等.精神分裂症患者血清 CRP，Hcy 和 SHBG 水平变化及与临床症状和认知功能相关性研究[J].临床和实验医学杂志，2021，20(21)：2338－2341.

[17] 范月辉，刘惠钦，李伟峰，等.血管性痴呆患者 VILIP-1，MMP-9，ApoE 水平变化及危险因素分析[J].实用临床医药杂志，2021，25(15)：32－36.

[18] 田婧，白永杰，尤爱民.血清 Hcy，SAA 和 MCP-1 在脑梗死后血管性认知功能障碍患者血清中的表达及意义[J].广东医学，2021，42(7)：810－813.

(本文编辑：何祯)