

# 脑小血管病患者基于血液 eGFR 和 NLR 构建发生认知功能障碍的列线图预测模型及评价

郭晓敏<sup>1a</sup>, 雷向宇<sup>2</sup>, 刘宗伟<sup>3</sup>, 袁维帅<sup>3</sup>, 魏爱琴<sup>1a</sup>, 朱娜<sup>1b</sup> (1. 陕西省人民医院 a. 神经内科; b. 科研处, 西安 710068; 2. 西安交通大学第一附属医院神经内科, 西安 710061; 3. 自然资源部第一海洋研究所, 山东青岛 266061)

**摘要:** **目的** 明确脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 患者认知障碍 (cognitive impairment, CI) 的独立危险因素并构建列线图临床预测模型。**方法** 回顾性纳入 2017 年 1 月 1 日 ~ 2022 年 12 月 31 日于西安交通大学第一附属医院住院诊断为脑小血管病的患者共 247 例, 依据简易认知状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 分为伴有认知障碍组 (CSVD-CI 组,  $n=83$ ) 及无认知障碍组 (CSVD-NCI 组,  $n=164$ ), 通过 Logistic 回归筛选其发生认知障碍的影响因素, 基于筛选的影响因素建立列线图临床预测模型并检验该模型效能。**结果** 与 CSVD-NCI 组相比, CSVD-CI 组患者中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) ( $3.03 \pm 2.56$  vs  $2.33 \pm 1.34$ ) 和清蛋白/球蛋白比值 ( $1.58 \pm 0.27$  vs  $1.49 \pm 0.28$ ) 显著增高、估测肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) [ $88.59 \pm 16.59$  ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>) vs  $94.02 \pm 12.45$  ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)] 显著减低, 差异具有统计学意义 ( $t=2.282, 2.426, 2.689$ , 均  $P<0.05$ )。与 CSVD-NCI 组比较, CSVD-CI 组患者男性比例更低 (43.4% vs 67.7%), 且受教育程度更低 ( $2.13 \pm 1.50$  vs  $2.86 \pm 1.12$ ), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=13.516, t=4.283$ , 均  $P<0.001$ )。NLR (OR: 1.20, 95%CI: 1.01 ~ 1.43), 性别 (OR: 0.43, 95%CI: 0.24 ~ 0.79), eGFR (OR: 0.97, 95%CI: 0.95 ~ 0.99) 及受教育程度 (OR: 0.72, 95%CI: 0.57 ~ 0.91) 为 CSVD 患者发生认知障碍的影响因素。基于此四项影响因素建立列线图预测模型具有良好的认知障碍预测效能 (AUC=0.704, 95%CI: 0.633 ~ 0.766)。**结论** 构建的列线图在预测 CSVD 患者认知功能障碍的发生方面具有较高的准确度和临床实用性。

**关键词:** 脑小血管病; 认知障碍; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 估测肾小球滤过率; 临床预测模型  
**中图分类号:** R743; R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 05-085-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.016

## Construction and Evaluation of A Nomogram Prediction Model for Cognitive Impairment Based on Blood eGFR Levels and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Cerebral Small Vessel Disease

GUO Xiaomin<sup>1a</sup>, LEI Xiangyu<sup>2</sup>, LIU Zongwei<sup>3</sup>, YUAN Weishuai<sup>3</sup>, WEI Aiqin<sup>1a</sup>, ZHU Na<sup>1b</sup>

(1a. Department of Neurology; 1b. Research Office, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. the First Institute of Oceanography, Ministry of Natural Resources, Shangdong Qingdao 266061, China)

**Abstract:** **Objective** To identify the independent risk factors of cognitive impairment (CI) in patients with cerebral small vessel disease (CSVD) and construct a clinical prediction model. **Methods** Patients with CSVD who were hospitalized in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 1, 2017 to December 31, 2022 were retrospectively enrolled, and were divided into a group with cognitive impairment (CSVD-CI group,  $n=83$ ) and a group without cognitive impairment (CSVD-NCI group,  $n=164$ ) according to the mini-mental state examination (MMSE). The influence factors of cognitive impairment were screened by logistic regression. The clinical prediction model of the nomogram was further developed based on the screened factors, and the efficacy of the model was tested. **Results** Compared with patients in the CSVD-NCI group, patients in the CSVD-CI group had higher neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ( $3.03 \pm 2.56$  vs  $2.33 \pm 1.34$ ) and ( $1.58 \pm 0.27$  vs  $1.49 \pm 0.28$ ), and a lower estimated glomerular filtration rate [eGFR:  $88.59 \pm 16.59$  ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>) vs  $94.02 \pm 12.45$  ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)], with significant differences ( $t=2.282, 2.426, 2.689$ , all  $P<0.05$ ). Compared with patients in the CSVD-NCI group, patients in the CSVD-CI group had lower proportion of males (43.4% vs 67.7%) and level of education ( $2.13 \pm 1.50$  vs

**基金项目:** 陕西省重点研发项目 (2023-ZDLSF-20)。

**作者简介:** 郭晓敏 (1982-), 女, 副主任医师, 主要研究方向为脑血管病及认知障碍的病理生理机制研究, E-mail: guoxiaomin@xjtu.edu.cn。

**通讯作者:** 朱娜 (1982-), 女, 副研究员, 主要研究方向为免疫学检验的研究, E-mail: happybabyegg@163.com。

2.86), and the differences were significant ( $\chi^2=13.516$ ,  $t=4.283$ , all  $P < 0.05$ ). NLR (OR: 1.20, 95%CI: 1.01 ~ 1.43), sex (OR: 0.43, 95%CI: 0.24 ~ 0.79), eGFR (OR: 0.97, 95%CI: 0.95 ~ 0.99) and education degree (OR: 0.72, 95%CI: 0.57 ~ 0.91) were the impact factors for cognitive impairment in CSVD patients. The nomogram prediction model based on these four factors had good efficacy in predicting cognitive impairment (AUC=0.704, 95%CI: 0.633 ~ 0.766). **Conclusion** The nomogram constructed in this study has moderate accuracy and clinical utility in predicting the occurrence of cognitive impairment in CSVD patients.

**Keywords:** cerebral small vessel disease; cognitive impairment; neutrophil/lymphocyte ratio; estimated glomerular filtration rate; clinical prediction modeling

脑小血管病 (cerebral small-vessel disease, CSVD) 是指一类累及脑部小血管及毛细血管微循环, 导致白质及深部灰质损伤的一系列临床病理综合征的总称<sup>[1]</sup>。CSVD 的病因多样, 临床表现也十分复杂, 可能包括局灶性神经功能障碍、情绪变化、皮层下功能障碍以及其他神经功能障碍等<sup>[2]</sup>。以往的研究已证实, CSVD 是引起认知障碍 (cognitive impairment, CI) 的一个重要因素<sup>[3]</sup>, 但其具体导致认知障碍的病理机制目前尚未完全明了。近年来针对 CSVD 的研究报道了多种与其认知障碍相关的危险因素, 例如同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 水平升高<sup>[4]</sup>、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin type A1c, HbA1c) 增高<sup>[5]</sup>、估测肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 下降<sup>[6-7]</sup>及中性粒细胞/白细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 升高等<sup>[8-10]</sup>。尽管如此, 目前还缺乏一个基于这些相关危险因素的临床预测模型。

列线图作为一种新型的统计预测模型, 可以将危险因素转化为连续性评分, 与传统预测模型相比具有准确度高、使用灵活、易于推广等诸多优势<sup>[11-12]</sup>。因此, 本研究即通过回顾性分析脑小血管病患者发生认知障碍的影响因素, 并依据相关影响因素构建列线图临床预测模型, 以期为脑小血管病的临床诊疗提供帮助。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性纳入2017年1月1日~2022年12月31日于西安交通大学第一附属医院住院治疗且诊断为CSVD患者247例。纳入标准: ①诊断符合CSVD诊断标准<sup>[13]</sup>, 且年龄>18岁; ②已完成简易认知状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评估; ③存在CSVD临床症状, 包括短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA)、腔隙综合征; 存在亚急性临床症状, 包括认知、排尿和情绪主诉, 不包括卒中造成的运动无力。排除标准: ①孤立的单发腔梗; ②大动脉粥样硬化型脑梗死; ③其他中枢神经系统疾病, 如脑出血、脑肿瘤等颅内疾病; ④并发大血管病变及心源性的腔梗 (血管狭窄 $\geq 50\%$ 的排除) 或以前接受颈动脉内膜剥脱术; ⑤痴呆及帕金森

病、变性疾病导致的严重认知改变; ⑥并发严重的全身疾病 (如急性心肌梗死、恶性心率失常、呼吸衰竭、肝硬化、肾功能不全等) 影响认知功能测查等。根据MMSE评分将研究对象分为伴有认知障碍组 (CSVD-CI组,  $n=83$ ) 及不伴认知障碍组 (CSVD-NCI组,  $n=164$ )。CSVD-CI组男性比例更低 (43.4% vs 67.7%), 且受教育程度更低 ( $2.13 \pm 1.50$  vs  $2.86 \pm 1.12$ ), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=13.516$ ,  $t=4.283$ , 均  $P < 0.001$ ); 而年龄 ( $68.28 \pm 9.32$  岁 vs  $66.49 \pm 10.15$  岁)、吸烟史 (21.7% vs 32.9%) 及饮酒史 (19.3% vs 18.3%) 两组间比较差异均无统计学意义 ( $t=1.340$ ,  $\chi^2=3.371$ , 0.035,  $P=0.182$ , 0.076, 0.864)。本研究已通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会审查批准 (XJTU1AF2023LSK-331)。

**1.2 仪器与试剂** 全自动生化分析仪 (AU5431, 美国贝克曼公司), 血细胞分析自动流水线 (HST302, 日本希森美康公司), 糖化血红蛋白分析仪 (D10, 中国伯乐公司) 及仪器配套试剂。

**1.3 方法** 收集患者基础资料, 包括年龄、性别、受教育程度、吸烟史、饮酒史、MMSE评分及各认知域评分等临床资料。受试者均于清晨空腹采血, 以乙二胺四乙酸二钾 (EDTA- $K_2$ ) 抗凝用于血细胞检测及糖化血红蛋白检测; 用干燥真空管采集静脉血3ml, 3000r/min离心10min, 分离血清用于检测肝肾功、血脂等生化指标水平, 具体操作严格按照操作说明进行。受教育程度具体赋分标准为: 文盲=0, 小学=1, 初中=2, 高中/中专=3, 本科/大专=4, 硕士=5, 博士=6。

**1.4 统计学分析** 数据整理与统计分析基于风暴统计平台 (www.medsta.cn/software) 和 R version 4.3.0 软件 (<https://www.rproject.org/>) 完成, 计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 不符合正态分布的以中位数和四分位间距表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料采用例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析, 应用双向逐步回归法筛选独立危险因素并用以建立列线图预测模型, 绘制预测模型的受试者工作特征 (receiver operating

characteristic，ROC）曲线，并通过计算曲线下面积（area under curve，AUC）来评估模型的判别能力，AUC 值 0.50 ~ 0.70 之间为低准确度，0.70 ~ 0.90 之间为中等准确度，0.90 以上为高准确度。绘制校准曲线来评估模型的准确度。此外，通过决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）来评估模型的临床有效性。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

表 1 两组间临床资料及实验室指标比较 [ $\bar{x} \pm s$ ， $n$ （%）]				
项 目	CSVD-CI 组（ $n=83$ ）	CSVD-NCI 组（ $n=164$ ）	$t/\chi^2$	$P$
年龄（岁）	68.28 ± 9.32	66.49 ± 10.15	1.340	0.182
男性	36 (43.37)	111 (67.68)	13.516	< 0.001
受教育程度（级别）	2.13 ± 1.50	2.86 ± 1.12	4.283	< 0.001
吸烟史	18 (21.69)	54 (32.93)	3.371	0.076
饮酒史	16 (19.28)	40 (24.39)	0.035	0.864
嗜碱细胞计数（×10 <sup>9</sup> /L）	0.02 ± 0.02	0.03 ± 0.02	-0.486	0.628
嗜酸细胞计数（×10 <sup>9</sup> /L）	0.13 ± 0.11	0.16 ± 0.12	-1.657	0.099
淋巴细胞计数（×10 <sup>9</sup> /L）	1.60 ± 0.54	1.70 ± 0.62	-1.571	0.111
单核细胞计数（×10 <sup>9</sup> /L）	0.37 ± 0.13	0.39 ± 0.13	-1.361	0.119
中性粒细胞计数（×10 <sup>9</sup> /L）	3.89 ± 2.15	3.57 ± 1.44	1.228	0.222
血小板计数（×10 <sup>9</sup> /L）	193.12 ± 62.75	192.20 ± 62.62	0.109	0.913
血红蛋白（g/L）	131.59 ± 16.14	132.15 ± 14.54	-0.232	0.803
红细胞计数（×10 <sup>12</sup> /L）	4.34 ± 0.49	4.42 ± 0.48	-1.313	0.190
NLR	3.03 ± 2.56	2.33 ± 1.34	2.282	0.005
HCY（μmol/L）	20.71 ± 14.57	19.90 ± 11.47	0.460	0.646
三酰甘油（mmol/L）	1.43 ± 0.99	1.29 ± 0.63	1.309	0.192
总胆固醇（mmol/L）	3.89 ± 0.88	3.85 ± 1.01	0.296	0.767
糖化血红蛋白（%）	6.18 ± 1.23	6.03 ± 0.91	1.030	0.304
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.23 ± 0.80	2.26 ± 0.85	0.218	0.828
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.07 ± 0.26	1.07 ± 0.32	0.046	0.646
载脂蛋白 E（mg/dl）	38.11 ± 17.23	34.11 ± 13.91	1.926	0.075
球蛋白（g/L）	25.52 ± 4.70	25.28 ± 3.67	0.197	0.831
清蛋白（g/L）	38.67 ± 3.92	39.24 ± 3.22	-1.179	0.239
清蛋白 / 球蛋白比值	1.58 ± 0.27	1.49 ± 0.28	2.426	0.016
丙氨酸氨基转移酶（U/L）	25.07 ± 25.14	22.03 ± 18.09	1.053	0.293
天冬氨酸氨基转移酶（U/L）	24.72 ± 18.04	21.32 ± 8.85	1.559	0.122
血肌酐（μmol/L）	70.65 ± 46.85	64.06 ± 15.10	1.610	0.109
eGFR（ml/min.1.73m <sup>2</sup> ）	88.59 ± 16.59	94.02 ± 12.45	2.689	0.008
尿酸（μmol/L）	317.68 ± 109.57	311.66 ± 78.33	0.425	0.672

2.2 Logistic 回归分析 见表 2。以是否伴有认知障碍作为因变量，将上述组间差异具有统计学意义的指标纳入为自变量进行多因素 Logistic 回归，

2 结果  
2.1 CSVD-CI 组与 CSVD-NCI 组实验室指标比较 见表 1。与 CSVD-NCI 组相比，CSVD-CI 组患者 NLR 和清蛋白 / 球蛋白比值显著增高、而 eGFR 显著减低，差异具有统计学意义（ $t=2.282$ ， $2.426$ ， $2.689$ ，均  $P < 0.05$ ），其余实验室指标的组间差异无统计学意义（均  $P > 0.05$ ）。

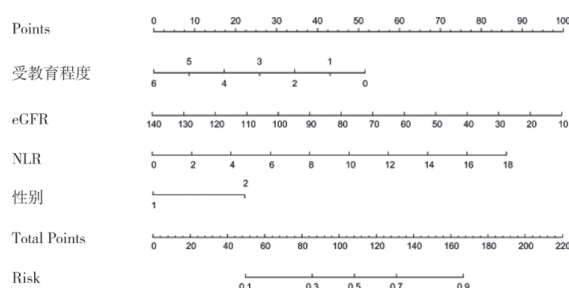
应用双向逐步法筛选后结果显示 NLR 值（OR：1.20，95%CI：1.01 ~ 1.43）、eGFR（OR：0.97，95%CI：0.95 ~ 0.99）、性别（OR：0.43，95%CI：

0.24 ~ 0.79) 及受教育程度 (OR: 0.72, 95%CI: 0.57 ~ 0.91) 与 CSVD 患者发生认知障碍相关。

表2 影响认知障碍的多因素二元 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	S.E	Z	P	OR (95%CI)
文化水平	-0.32	0.12	-2.73	0.006	0.72 (0.57 ~ 0.91)
eGFR	-0.03	0.01	-2.56	0.010	0.97 (0.95 ~ 0.99)
NLR	0.18	0.09	1.96	0.050	1.20 (1.01 ~ 1.43)
性别 女					1.00 (Reference)
男	-0.84	0.31	-2.74	0.006	0.43 (0.24 ~ 0.79)

2.3 预测模型构建 见图1。基于多因素 Logistic 回归分析的结果,以文化水平、性别、eGFR 水平及 NLR 水平四项指标作为列线图的成分建立预测 CSVD 患者发生认知障碍的模型。对于每位患者,将相应变量的得分相加得出总分,将总分与结果时间发生概率的关系转换为函数,最终计算出该患者出现认知功能障碍的预测概率。



注:受教育程度:0=文盲,1=小学,2=初中,3=高中/中专,4=本科/大专,5=硕士,6=博士;性别:1=男性,2=女性。

图1 CSVD 患者发生认知障碍的危险因素列线图

2.4 预测模型效力的评估 见图2。列线图的 ROC 曲线结果显示,列线图的 AUC 值为 0.704 (95%CI: 0.633 ~ 0.766), 提示模型具有良好预测效应。

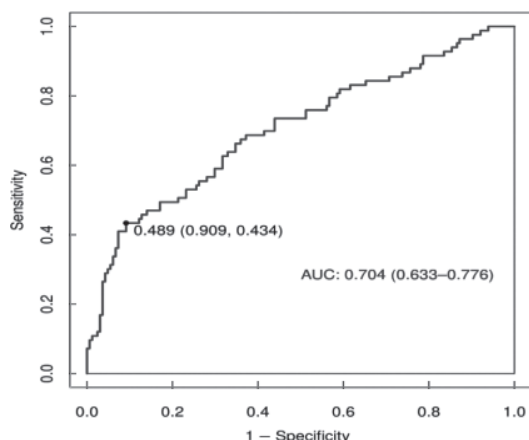


图2 列线图预测模型的 ROC 曲线

其次,本研究绘制了模型的校准曲线,见图3。可见模拟曲线(短虚线)与校准曲线(实线)走行趋势基本一致,提示列线图预测模型具有良好的内部准确度。

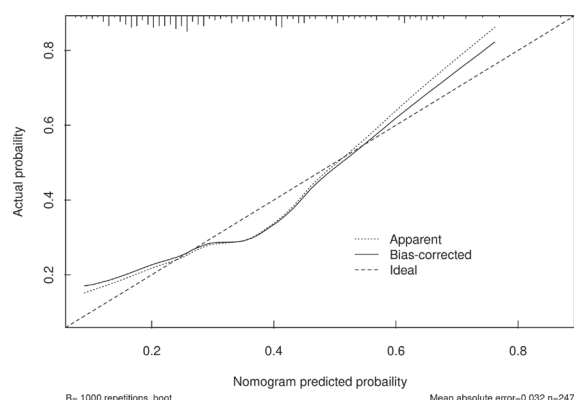


图3 列线图预测模型的校准曲线

最后,本研究绘制了列线图模型的临床决策曲线,见图4。图中绿色虚线表示假设所有 CSVD 患者均为出现认知障碍且未接受治疗,则获益率为 0;红色虚线表示所有 CSVD 患者均出现认知障碍且均接受治疗,净获益为负斜率的斜线。在决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)的阈值范围内,患者的净获益高于其他两条极端曲线。图2所示列线图的 ROC 曲线中最佳截断值为 48.9%,该值在 DCA 曲线阈值范围内,表明该模型具有良好的临床获益预测价值。因此,将 48.9% 作为诊断 CSVD 患者认知功能障碍的阈值,并对患者进行临床干预治疗可能有良好的净获益。

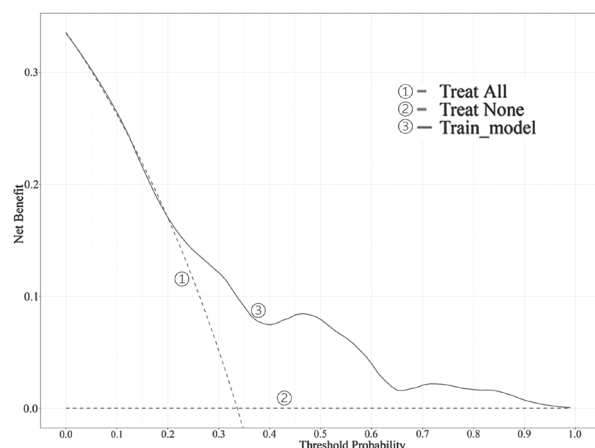


图4 列线图预测模型的临床决策曲线

### 3 讨论

CSVD 是一种常见的老年性脑血管疾病,其病理改变可能与缓慢累积的组织损伤有关,而组织损伤则可能是导致认知功能下降的主要原因之一<sup>[14]</sup>。目前,CSVD 认知功能障碍的具体机制尚不明确。有研究认为其可能与动脉粥样硬化及微血管功能障碍有关<sup>[15-16]</sup>。本研究即通过回顾性分析 CSVD 患者发生认知障碍的影响因素,并基于其建立列线图为主的临床预测模型。结果显示,年龄、受教育程度、NLR 及 eGFR 为 CSVD 患者发生认知障碍的独立危险因素,基于以上四个危险因素建立的列线图预



测模型具有对认知障碍良好的预测效应及良好的临床获益预测效应。

NLR 是重要的炎症指标,近年多项研究证实其与血栓性疾病及心脑血管疾病关系密切<sup>[17-24]</sup>。同时,近年也有研究报道急性期 NLR 升高可能为卒中后认知功能障碍的预测因子<sup>[25-26]</sup>。而在 CSVD 患者中近二年有多项研究证实 NLR 升高与 CSVD 总负担及疾病严重程度相关<sup>[8-10]</sup>。且 HOU 等<sup>[27]</sup>对比 66 例伴有认知障碍的 CSVD 患者及 81 例无认知障碍的 CSVD 患者发现 NLR 升高为 CSVD 发生认知障碍的独立危险因素。本研究结果与之一致,亦发现在伴有认知障碍的 CSVD 患者中 NLR 显著增高,且校正基线资料后 NLR 仍为 CSVD 患者发生认知障碍的独立影响因素。NLR 引起 CSVD 认知障碍的具体机制尚不明确。通常认为 NLR 增高为机体炎症反应的外在表现,而中性粒细胞中炎症小体的活化在血栓形成中扮演重要角色,加速血栓的形成<sup>[28]</sup>。这可能进一步加重 CSVD 患者微循环损伤,尤其是关键脑区、白质连接的损伤可能导致认知功能的下降。

既往多项研究已证实肾功能指标如 eGFR 与 CSVD 严重程度及其认知障碍下降相关<sup>[6-7]</sup>。关于其二者相关的原因,既往报道认为可能由于肾血管与脑血管微循环结构类似,因而在共同的因素下导致了类似的损伤<sup>[6]</sup>。但也有研究发现 eGFR 的改变与 CSVD 的认知障碍独立相关,而与其严重程度并不相关<sup>[7]</sup>,提示肾功能下降也可能通过其他机制导致了 CSVD 患者的认知障碍。这一点在另一纳入 53 项研究共 3 037 357 例肾功能不全患者的荟萃分析研究中也得到证实,该研究发现以连续变量衡量肾功能指标时并未发现其与小血管病之间的相关性,而作为分类变量的肾功能越差则罹患全脑认知障碍的风险越高<sup>[29]</sup>。

受教育程度已有大量研究表明与认知障碍独立相关<sup>[30-31]</sup>。一般认为,受教育程度越高,大脑网络形成的神经储备能力越强,并反过来促进代偿性神经回路的建立,最终提高对脑损伤的恢复力并推迟认知功能障碍的发生<sup>[30]</sup>。既往大样本的队列研究和汇总了多个研究的荟萃分析研究均表明发生认知障碍的女性患者更多,提示性别可能为认知障碍的重要危险因素<sup>[33-34]</sup>。基于动物的在体基础研究表明雌性大鼠微出血模型后期海马区域的脑源性神经营养因子减低<sup>[35]</sup>,这可能是 CSVD 患者女性更易发生认知障碍的原因。

本研究基于四个因素构建了 CSVD 患者认知障碍的预测模型列线图,补充了以往单纯的危险因素分析结果。列线图临床预测模型将临床指标转化为

连续性评分,易于操作,临床应用简便。此外,本研究还通过校准曲线、ROC 曲线和 DCA 曲线对模型的效能进行了评估,表明该模型具有良好的准确度及判别能力,且对临床疾病管理提供一定参考。在 CSVD 患者的临床管理中,早期关注其 NLR,肾功能水平并及时干预可能会降低其进展为认知障碍的风险。然而本研究仍有一定的局限性。首先,本研究仅纳入单中心的 CSVD 患者,存在一定选择偏移,可能影响研究结果;另外,本研究仅为回顾性横断面研究,无随访数据,对模型没有验证;最后,由于影像数据的缺失本研究未能将 CSVD 影像学这一重要因素纳入分析,可能影响结果可靠性。进一步大样本、有干预及随访数据的研究则可能进一步明确该模型的价值,以期对 CSVD 患者临床诊疗提供更大的帮助。

#### 参考文献:

- [1] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurolog*, 2013, 12(5): 483-497.
- [2] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [3] KAPASI A, DECARLI C, SCHNEIDER J A. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia[J]. *Acta Neuropathologica*, 2017, 134(2): 171-186.
- [4] 张春丽,张颖,李璐,等.脑小血管病患者血清 CTRP1 和同型半胱氨酸水平对血管性轻度认知障碍预测价值的研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 182-185, 194.  
ZHANG Chunli, ZHANG Ying, LI Lu, et al. Study on the predictive value of serum CTRP1 and homocysteine levels in patients with cerebral small vessel diseases in vascular mild cognitive impairment [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(1): 182-185, 194.
- [5] 刘玥,刘西玲,张欣,等.Lp-PLA2, Hcy, HbA1c 和 LDL-C 水平与脑微出血相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(6): 35-38.  
LIU Yue, LIU Xiling, ZHANG Xin, et al. Study on the relationship between lipoprotein-related phospholipase A2, homocysteine, beta-N-1-deoxy fructosyl component of hemoglobin and cerebral microbleeds [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(6): 35-38.
- [6] XIAO Chuyun, MA Yahui, OU Yanan, et al. Association between kidney function and the burden of cerebral small vessel disease: an updated meta-analysis and systematic review[J]. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 2023, 52(4): 376-386.
- [7] YAO Tingting, SONG Guoping, LI Yuehua, et al. Chronic kidney disease correlates with MRI findings of cerebral small vessel disease[J]. *Renal Failure*, 2021,

- 43(1): 255-263.
- [8] JIANG Lingling, CAI Xueli, YAO Dongxiao, et al. Association of inflammatory markers with cerebral small vessel disease in community-based population[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 106.
- [9] WANG Yuan, MA Lidan, ZHANG Meng, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of cerebral small-vessel disease [J]. *Medical Science Monitor*, 2022, 28: e935516.
- [10] CHUANG Shaoyuan, HSU Y C, CHOU Kuangwei, et al. Neutrophil-Lymphocyte ratio as a predictor of cerebral small vessel disease in a geriatric community: the I-Lan longitudinal aging study[J]. *Brain Sciences*, 2023, 13(7): 1087.
- [11] GONG P, ZHANG X, GONG Y, et al. A novel nomogram to predict early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke[J]. *European Journal of Neurology*, 2020, 27(10): 1996-2005.
- [12] GITTLEMAN H, LIM D, KATTAN M W, et al. An independently validated nomogram for individualized estimation of survival among patients with newly diagnosed glioblastoma: NRG oncology RTOG 0525 and 0825[J]. *Neuro-Oncology*, 2017, 19(5): 669-677.
- [13] 吴丹, 曹凡, 王勋, 等. 脑小血管病的研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25(5): 573-580  
WU Dan, CAO Fan, WANG Xun, et al. Research progress of cerebral small vessel disease [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2017, 25(5): 573-580.
- [14] PINTER D, ENZINGER C, FAZEKAS F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction[J]. *Journal of Neurology*, 2015, 262(11): 2411-2419.
- [15] RENSMA S P, STEHOUWER C D A, VAN BOXTEL M P J, et al. Associations of arterial stiffness with cognitive performance, and the role of microvascular dysfunction: the maastricht study[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1607-1614.
- [16] CLIMIE R E, VAN SLOTEN T T, BRUNO R M, et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. *Hypertension*, 2019, 73(6): 1138-1149.
- [17] 李建伟, 张婕, 王曼, 等. 高血压前期人群血压昼夜节律与中性粒细胞淋巴细胞比值的关系研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(10): 1283-1287.  
LI Jianwei, ZHANG Jie, WANG Man, et al. Study on the relationship between circadian rhythm of blood pressure and neutrophil-lymphocyte ratio in prehypertensive population [J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2020, 49(10): 1283-1287.
- [18] 朱志坚, 孙丽芳, 陆志刚. 外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞比值对急性心肌梗死患者预后的预测价值 [J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(10): 1326-1329.  
ZHU Zhijian, SUN Lifang, LU Zhigang. Prognostic value of peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction [J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2019, 48(10): 1326-1329.
- [19] 杨凯祥, 牛玉军. 冠心病斑块易损性及预后与血小板 / 淋巴细胞比值及中性粒细胞 / 淋巴细胞比值相关性研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(1): 44-47.  
YANG Kaixiang, NIU Yujun. Correlation between plaque vulnerability, prognosis of coronary heart disease and PLR and NLR [J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2021, 50(1): 44-47.
- [20] NEUEN B L, LEATHER N, GREENWOOD A M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients[J]. *Renal Failure*, 2016, 38(1): 70-76.
- [21] EVANS L E, TAYLOR J L, SMITH C J, et al. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease[J]. *Cardiovascular Research*, 2021, 117(13): 2575-2588.
- [22] 王阳斌, 夏茂, 夏永泉. 血浆 vWF, D-二聚体水平与外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞比值联合检测在血栓性疾病中的临床诊断价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6): 86-89.  
WANG Yangbin, XIA Mao, XIA Yongquan. Diagnostic value of vWF combined with D-Dimer and peripheral blood NLR in the diagnosis of thrombotic disease [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6): 86-89.
- [23] 刘海颖, 孟爱国, 曾小芳, 等. 脑梗死和短暂性脑缺血患者外周血 RDW 与 NLR 变化及相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(2): 83-87.  
LIU Haiying, MENG Aiguo, ZENG Xiaofang, et al. Analysis of relationship between RDW and inflammation index in patients with cerebral infarction [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(2): 83-87.
- [24] 刘高雯, 段颖. 急性缺血性脑卒中小鼠模型脑组织中 miR-21 表达对炎症反应和细胞凋亡的影响及相关机制研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 8(3): 86-91, 96.  
LIU Gaowen, DUAN Ying. Effects of miR-21 expression on inflammatory response and apoptosis in brain tissue of mice with acute ischemic stroke and related mechanisms [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(3): 86-91, 96.
- [25] LEE M, LIM J S, KIM C H, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio predicts post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 693318.
- [26] SHANG Tianling, MA Bo, SHEN Yanxin, et al. High neutrophil percentage and neutrophil-lymphocyte ratio in acute phase of ischemic stroke predict cognitive impairment: a single-center retrospective study in China [J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 907486.
- [27] HOU Lan, ZHANG Shuhan, QI Dandan, et al. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients: a retrospective study [J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 925218.
- [28] DĂNESCU S A, SZOLGA B, GEORGIU C, et al. Unusual manifestations of secondary syphilis: case presentations[J]. *Acta Dermatovenereologica Croatica*, 2018, 26(2): 186-188.
- [29] TANG Xingyao, HAN Yipeng, CHAI Yinhe, et al.

- Association of kidney function and brain health: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 82: 101762.
- [30] CLOUSTON S A P, SMITH D M, MUKHERJEE S, et al. Education and cognitive decline: an integrative analysis of global longitudinal studies of cognitive aging[J]. *The Journals of Gerontology®. Series B*, 2020, 75(7): e151-e160.
- [31] YAHIRUN J J, VASIREDDY S, HAYWARD M D. The education of multiple family members and the life-Course pathways to cognitive impairment[J]. *The Journals of Gerontology®. Series B*, 2020, 75(7): e113-e128.
- [32] LANGA K M. Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining? [J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2015, 7(1): 34.
- [33] AU B, DALE-MCGRATH S, TIERNEY M C. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: a meta-analysis [J]. *Ageing Research Reviews*, 2017, 35: 176-199.
- [34] GAN Jinghuan, CHEN Zhichao, SHI Zhihong, et al. Sex differences in clinical cognitive impairment with Lewy bodies: a Chinese multicenter study[J]. *Biology of Sex Differences*, 2022, 13(1): 55.
- [35] BARUS R, BERGERON S, AUGER F, et al. Sex differences in cognitive impairment induced by cerebral microhemorrhage[J]. *Translational Stroke Research*, 2021, 12(2): 316-330.
- 收稿日期: 2023-12-05  
修回日期: 2024-04-26

(上接第84页)

- [9] MASCOLO A, DI MAURO G, CAPPETTA D, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 175: 106035.
- [10] NAGAOKA I, TAMURA H, REICH J. Therapeutic potential of cathelicidin peptide LL-37, an antimicrobial agent, in a murine sepsis model[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 5973.
- [11] WANG Guangshun, NARAYANA J L, MISHRA B, et al. Design of antimicrobial peptides: progress made with human cathelicidin LL-37[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1117: 215-240.
- [12] ZHOU Qiulian, PAN Lilong, XUE Ruicong, et al. The anti-microbial peptide LL-37/CRAMP levels are associated with acute heart failure and can attenuate cardiac dysfunction in multiple preclinical models of heart failure[J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6167-6181.
- [13] 张晗, 孟宪勇, 武海霞, 等. Pgp3 对抗 LL37 杀灭沙眼衣原体的作用及机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(8): 917-921.
- ZHANG Han, MENG Xianyong, WU Haixia, et al. Research on effect and mechanism of Pgp3 against LL37 killing chlamydia trachomatis[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2021, 37(8): 917-921.
- [14] RIDYARD K E, OVERHAGE J. The potential of human peptide LL-37 as an antimicrobial and anti-biofilm agent[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(6): 650.
- [15] 陈明, 季红莉, 付万发. 血清人抗菌肽 LL37 与急性胰腺炎患者严重程度及预后的关系 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(6): 760-764.
- CHEN Ming, JI Hongli, FU Wanfa. Relationship of serum human antibacterial peptide LL37 with severity and prognosis of patients with acute pancreatitis[J]. *Modern Interventional Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, 2021, 26(6): 760-764.
- [16] WEI Xubiao, ZHANG Lulu, YANG Yinlong, et al. LL37 transports immunoreactive cGAMP to activate STING signaling and enhance interferon-mediated host antiviral immunity[J]. *Cell Reports*, 2022, 39(9): 110880.
- [17] 李琳, 刘菊, 王爱利, 等. LL37 对 COPD 模型大鼠 Th17/Treg 平衡及炎症反应的调节作用 [J]. *中国抗生素杂志*, 2022, 47(10): 1100-1104, I0001.
- LI Lin, LIU Ju, WANG Aili, et al. Effect of human antimicrobial peptide LL-37 on Th17/Treg balance and inflammatory reaction in COPD rats[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2022, 47(10): 1100-1104, I0001.
- [18] 许丽君, 张瑞, 董春明. 抗菌肽 LL-37 研究进展 [J]. *军事医学*, 2022, 46(7): 551-557.
- XU Lijun, ZHANG Rui, DONG Chunming. Research progress in antibacterial peptide LL-37[J]. *Military Medical Sciences*, 2022, 46(7): 551-557.
- [19] PŁAWIŃSKA-CZARNAK J, MAJEWSKA A, ZARZYŃSKA J, et al. Gene expression profile in peripheral blood nuclear cells of small ruminant Lentivirus-Seropositive and seronegative dairy goats in their first lactation[J]. *Animals(Basel)*, 2021, 11(4): 940.
- [20] 胥伯勇, 阿不都赛米·艾买提, 汪斐, 等. 全基因组 DNA 甲基化分析骨关节炎中特征性基因和功能信号通路 [J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(9): 947-952.
- XU Baiyong, ABUDOUSAIMI Aimaity, WANG Fei, et al. Genome-wide DNA methylation analysis characteristic genes and functional signaling pathways in osteoarthritis[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2022, 45(9): 947-952.
- [21] LOZANO F, MARTÍNEZ-FLORENSA M. Commentary: the scavenger receptor SSc5D physically interacts with bacteria through the SRCR-containing N-terminal domain[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 366.
- [22] GE Yulong, LIU Xiaoqiang, CHEN Hangwei, et al. The serum soluble scavenger with 5 domains levels: a novel biomarker for individuals with heart failure[J]. *Frontiers in Physiology*, 2023, 14: 1140856.
- 收稿日期: 2023-11-10  
修回日期: 2024-03-07