

颈动脉粥样硬化与认知功能障碍关系的研究进展

沈鹏 张淑岩

【中图分类号】 R543.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)05-0620-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.034

随着人口老龄化的不断增加,认知功能障碍的发病率也日趋上升。目前据统计显示全球发病率约为10.38%。因此,对于其发病机制及治疗方式的探索已成为研究者及临床医生关注的焦点。基于神经病理生理学、影像学及流行病学等研究显示,颈动脉粥样硬化与认知功能障碍的发生及发展紧密相关。

认知功能障碍(cognitive impairment)是指多种原因引起的患者知觉、学习、记忆能力等严重减退,从而导致患者对知识的获取及应用障碍,并且患者通常还伴有行为及情感的异常,严重危害人类健康。目前阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和血管性痴呆(Vascular dementia, VaD)是临床上最常见的类型^[1]。由于其发病率较高、发病机制复杂、治疗效果不佳,严重影响患者的生活质量。因此,对于其发病机制及治疗方式的探索已成为神经科学领域所面临的一大难题。目前大量研究证实脑区血流供应障碍及结构异常是认知功能障碍发生的重要因素之一。颈动脉粥样硬化可引起颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)增加、斑块形成甚至颈动脉狭窄、闭塞,严重影响脑区血液供应^[2-4]。本研究将对动脉粥样硬化的不同阶段与认知功能障碍的关系、作用机制以及治疗方式做一综述,以期对认知功能障碍的预防及治疗提供线索及新思路。

1 颈动脉粥样硬化所致认知功能障碍的病理机制

1.1 慢性脑灌注不足与认知功能障碍

颈动脉系统是脑区血供的主要来源,大脑血液的70%~85%来自颈动脉,而IMT增厚、颈动脉斑块形成以及不同程度的颈动脉狭窄与脑血流灌注量直接相关,可引起脑血流速度减慢、血流量减低、甚至中断,从而导致脑区的血供障碍,这对于认知障碍的发生具有重要意义^[5]。目前研究者普遍认为有症状性颈动脉狭窄患者的认知障碍可能是认知相关区域缺血性损伤的后果^[6],并且在无症状性颈动脉狭窄患者中慢性脑灌注不足已被确定为导致认知障碍的重要因素^[7]。临床研究显示,一般而言狭窄侧的脑血流量相对于对侧一般减少25%,长期持续不足的灌注可能会损害神经的能量代谢并引起隐性损伤,而脑血流量减少40%~50%即可抑制大脑活动并导致认知功能障碍^[8]。

脑血管的功能主要包括脑血管储备、僵硬度和脑血流

量^[9]。由于颈动脉粥样硬化特别是颈内动脉高度狭窄引起的全脑灌注减少可以产生脑功能障碍,短暂或永久地损害认知功能^[2-4]。随着病变程度的不断增加,颈动脉内膜中层厚度不断增厚、颈动脉僵硬度亦逐渐增加,从而导致脑血流自动调节功能降低、血管腔内血液流速减慢而导致颅内动脉灌注严重不足^[10]。还有研究发现,动脉僵硬度的增加和血管管腔狭窄还可导致神经元活力受损、神经元活性改变和脑区域连接网络受损^[11-12],这与无症状颈动脉狭窄患者的认知功能降低相关。此外,对于无症状颈动脉狭窄患者的神经影像学方面研究发现,15%~19%的无症状颈动脉狭窄患者存在静息性脑梗死(SCI),这些隐匿性梗死只是对认知功能的有轻微影响,并无神经系统体征方面的异常^[13]。

临床研究还发现,颈动脉粥样硬化可导致脑血管疾病的发生如脑白质疏松症、脑梗死、腔隙性脑梗死以及脑萎缩等,这已被证明是血管性认知损害和混合性痴呆发生、发展的关键^[7]。颈动脉粥样硬化与脑血管疾病密切相关,两者之间的病理学途径可归因于微栓塞和共同的危险因素。颈动脉狭窄程度与脑白质高信号(WMHs)病变程度呈正相关,特别是在无颅内大血管狭窄患者的脑室周围区域亦越发明显^[14]。WMHs病变总量的增加与认知功能下降程度亦密切相关^[15]。目前研究认为低灌注和炎症是造成脑白质疏松的主要原因。此外,易损斑块更容易发生微血管改变和栓塞,引起腔隙性脑梗死和隐形脑卒中,并且颈内动脉易损斑块的形成亦与WMHs的量密切相关^[16]。还有研究显示,亚临床腔隙性脑栓死可引起脑损伤的不断累积,最终导致WMHs和脑萎缩^[17]。由斑块破裂和灌注不足引起的微梗死可以通过直接干扰认知网络对血管性认知功能造成损害^[18]。还有研究报道,由颈动脉粥样硬化引起的脑灌注不足和缺氧使神经元稳态受损,使神经信息传递异常、神经元发生受损,并且还促进了神经元毛细血管扭曲、缠结和淀粉样斑块的形成,这对于认知功能的损害同样具有重要作用^[19]。

由此可见,颈动脉粥样硬化导致的脑血管疾病的发生对于认知障碍的发生具有重要作用,因此对于不同程度颈动脉粥样硬化的早期发现及干预可有效降低脑血管疾病以及认知障碍的发病率。

1.2 慢性炎症反应与认知功能障碍

由于颈动脉粥样硬化通常与神经退行性疾病具有高度的病理学重叠,因此二者之间的关系受到研究者的广泛关注^[2]。颈动脉粥样硬化的病理学研究显示,颈动脉粥样硬化常导致神经系统小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,活化的

基金项目:国家自然科学基金项目(81671152)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科[沈鹏 张淑岩(通信作者)]

小胶质细胞和星形胶质细胞可释放肿瘤坏死因子(TNF- α)和其他细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β),这些炎性细胞因子的释放可通过干扰突触可塑性而引起认知功能障碍^[20]。目前研究显示,小神经胶质细胞激活所导致的慢性炎症已经被确定为几种神经退行性疾病的致病因子,并与认知能力下降有关^[20]。神经免疫反应在颈动脉粥样硬化所致认知功能减退的机制方面具有重要作用,亚临床颈动脉粥样硬化与阿尔茨海默病高危人群的认知程度高度相关,其原因可能是胆固醇栓塞破坏血脑屏障并引起免疫反应^[3],从而导致淀粉样蛋白沉积所致。因此,颈动脉粥样硬化过程中腔隙性脑梗死的形成和慢性炎症的联系提示了微栓子事件和认知功能障碍发生的新机制^[21]。

2 颈动脉粥样硬化的不同阶段与认知功能障碍

2.1 颈动脉内膜中层厚度与认知功能障碍

颈动脉内膜中层厚度是指每个动脉的纵向超声图像上管腔-内皮界面和介质与外膜之间的连接点之间的距离^[22]。

颈动脉内膜中层厚度水平被证明是认知功能障碍患者评估的良好独立预测因子^[23]。在达拉斯心脏研究中一项以人群为基础的多民族研究发现,亚临床动脉粥样硬化与患者的认知功能低度相关^[24]。Wei 等^[25]对 1286 例患有急性缺血性脑卒中患者(SOS-Stroke)进行临床随访研究并通过应用简易精神状态检查(MMSE)对患者认知功能进行评估,结果表明,IMT 与急性缺血性脑卒中患者的认知障碍呈正相关。此外,对于中国中老年人的横断面研究表明,颈动脉内膜中层厚度与认知功能障碍密切相关,特别是对年龄偏大、文化程度偏低的人群而言。

2.2 颈动脉斑块和认知功能障碍

随着胆固醇的进一步沉积,在颈动脉血管壁上形成斑块。颈动脉斑块的形成是指腔周围壁增厚或突出 $>50\%$ 的周围厚度。颈动脉斑块的形成在早期主要为病灶内膜下泡沫细胞的大量聚集,然后平滑肌细胞增生并分泌大量细胞外基质从而形成薄厚不一的纤维帽,随着斑块病变程度的进展可形斑块钙化、斑块内出血、表面溃疡形成及斑块破裂而成为不稳定斑块,而不稳定斑块脱落所致的不同程度的脑血管疾病是造成我国老年患者认知功能减退发病的重要原因。因此,对于颈动脉斑块的早期发现及干预是预防及延缓认知功能障碍发生、发展的重要手段。

目前多项研究发现,颈动脉斑块的血清生物标志物可用于预测认知功能障碍的风险。此外,还可根据斑块数量和属性进行风险评估^[16]。一项对包括症状性和无症状性颈动脉粥样硬化的 75 例患者进行的基于超声的应变成像和认知评估的研究表明,颈动脉斑块与认知功能下降密切相关,尤其快速进展的不稳定斑块是认知功能快速下降的主要原因^[26]。此外,最近有关无症状动脉粥样硬化(asymptomatic carotid artery stenosis, aCAS)的研究中使用对比增强超声定量斑块的研究发现,斑块内新生血管、血流湍流和血管壁的弹性对斑块形成具有重要意义^[22,27]。在隐性脑卒中患者中易损斑块与认知功能下降密切相关,特别是注意力、灵活性方面,而对于言语、记忆则无明显影响^[24]。

2.3 颈动脉狭窄和认知功能障碍

目前动脉狭窄的分类标准定义为正常(狭窄率 $<40\%$)、轻度至中度狭窄(狭窄率 $40\%\sim70\%$)、严重狭窄(狭窄率 $>70\%$)^[28]。认知功能与颈动脉狭窄程度密切相关。研究发现,轻度至中度颈动脉狭窄患者组($40\%\sim70\%$)的总体精神状态检查评分较低^[29]。颈内动脉狭窄 $\geq 50\%$ 与执行功能的下降程度呈正相关^[3]。双侧颈动脉狭窄患者的执行功、注意力和记忆力均较单侧颈动脉狭窄更差。左右颈总动脉狭窄患者认知功能的差异在高度狭窄程度上并不显著,但在低狭窄程度上左颈动脉狭窄患者认知功能严重程度低于右颈动脉狭窄患者^[30]。通常情况下颈动脉狭窄患者会经历轻微的认知问题,但不会严重影响日常活动。然而,随着病情的进展,由颈动脉狭窄引起的轻度认知下降可能导致痴呆的发生。此外,对无症状颈动脉狭窄和认知功能的研究发现,无症状颈动脉狭窄与整体认知功能障碍相关,患者在特定认知领域如学习、记忆、运动以及反应速度方面具有较差的评分,几乎一半的患者存在至少在 2 个认知领域受损^[7],在这项研究中执行、视觉空间功能的得分同样减低,但差异无统计学意义。特定认知领域的差异可能与样本人群之间的差异、认知测试的选择和分析方法有关。

3 颈动脉粥样硬化的治疗与认知功能障碍的关系

目前,对于手术治疗动脉粥样硬化所致认知功能障碍的方式主要有颈动脉内膜剥脱术(CEA)及颈动脉内支架植入术(CAS),CEA 作为预防脑卒中发生的有效治疗方式始于 20 世纪 50 年代,目前已成为治疗颈动脉狭窄的有效手段,而 CAS 作为一种新型微创治疗方式目前在颈动脉狭窄的治疗方面也得到广泛应用。然而,二者对于预防和治疗动脉粥样硬化所致认知功能障碍的作用目前尚无统一论。

3.1 CEA 对认知功能障碍的影响

目前,一些研究认为 CEA 能够改善动脉粥样硬化所致的认知功能障碍。如王旗等^[31]通过观察动脉内膜剥脱术(CEA)对颈动脉粥样硬化狭窄(CAS)患者认知功能影响研究中发现,CEA 可有效增加 CAS 患者脑灌注,并且对认知功能障碍也有不同程度的改善。还有研究表明,与非手术组患者相比,CEA 治疗可改善无症状性颈动脉狭窄患者的脑灌注量及认知功能^[32],并且联合他汀类药物还能够降低无症状性颈动脉狭窄患者认知功能障碍的发生^[33]。

其中 CEA 对认知功能改善的潜在机制可能包括以下几点:(1)改善脑灌注,灌注增加后脑组织新陈代谢将随之改善^[34];(2)进行 CEA 后脑梗死的发病率随之下降^[35]。

然而也有部分研究发现解除颈动脉狭窄后患者的认知功能障碍反而加重,其原因如下:(1)CEA 过程中微栓塞的形成^[36];(2)灌注过程中短暂的血流量减低;(3)伴随其他基础疾病如糖尿病及后交通动脉异常等^[34],似乎都与 CEA 后的认知功能障碍有关。因此,目前 CAS 对于预防和治疗动脉粥样硬化所致认知功能障碍的作用尚存在争议。

3.2 CAS 对认知功能的影响

随着介入治疗和神经影像学技术的发展,CAS 作为一种新型微创治疗方式在颈动脉狭窄的治疗方面得到广泛应

用,同样对于认知功能的改善具有一定作用。

石国美等^[37]研究发现,重度颈动脉狭窄患者接受 CEA 和 CAS 治疗后患者的简易精神状态检查(MMSE)和蒙特利尔认知评估(MoCA)评分显著提高,提示 CEA 和 CAS 治疗可有效改善颈动脉狭窄所致认知功能障碍。Lin 等^[38]通过对无症状颈动脉狭窄患者进行单独的药物治疗和药物结合(CAS)治疗相比较,并对患者治疗前和治疗后 3 个月进行了一系列神经心理测试、MR 成像以及静息状态 fMRI 检查,发现 2 组患者认知功能均有所改善,但药物结合(CAS)治疗组患者脑网络连通性较单独药物治疗组增强。此外,FAN 等^[6]在症状性颈内动脉(ICA)闭塞血管内再通术支架治疗慢性 ICA 闭塞的可行性、安全性和远期疗效进行评估,发现对于有症状的慢性颈动脉闭塞患者,血管内再通是可行和安全的,并且成功的 CAS 术可以改善患者的神经功能和认知功能。Xia 等^[39]在 CAS 之前和 6 个月-3 年间隔期间内通过对患者的随访并通过简易精神状态检查(MMSE)和蒙特利尔认知评估(MoCA)量表的工具进行评估,发现 CAS 对严重动脉狭窄脑梗死患者的认知功能有显著改善作用,但 Logistic 回归分析显示,年龄大于 65 岁、教育程度低、糖尿病和高血压病是 CAS 患者 3 年后 MoCA 评分恶化的独立危险因素。

其改善认知功能的机制与 CEA 相似,包括改善脑灌注^[40]和减少脑梗死的发生率^[35],然而存在血流动力学超/低灌注、微栓子及糖尿病^[41]亦是导致 CAS 后认知功能下降的可能因素。目前 CEA 与 CAS 对颈动脉粥样硬化患者认知功能的有效性尚未达成共识,因此需要更多的临床试验或者探索更为有效、新型的治疗方式。

4 总结及展望

目前,诸多研究证实,颈动脉粥样硬化在认知功能障碍的发生及发展过程中扮演重要角色。它不仅会削弱患者的一般认知功能,而且对于患者记忆、视觉感知、注意力以及执行功能等特定领域亦造成不同程度的损害。颈动脉粥样硬化可通过多种机制损害大脑结构及功能的完整性而对认知功能造成严重影响。但是,对于其发病机制还有许多方面尚不清晰,详细的机制仍需要进一步探讨,以帮助临床医生预防、检测和治疗颈动脉粥样硬化患者的认知功能障碍。

此外,尽管 CEA 和 CAS 都被证明可以预防颈动脉狭窄患者的脑卒中的发生,但它们对认知功能的影响目前尚无统一论。因此,对颅内血液流量和神经元代谢进行更详细评估的其他研究可能有助于了解哪些颈动脉狭窄患者可能从血运重建中获益。总之,颈动脉粥样硬化在认知功能障碍的发生及发展过程中具有重要作用,对于颈动脉粥样硬化的早期发现及干预对预防和延缓脑血管病及认知功能障碍的发生具有重要意义。

参考文献

[1] Gallaway PJ, Miyake H, Buchowski MS, et al. Physical activity: a viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, alzheimer's disease, and vascular dementia in older a-

dults[J]. Brain Sci, 2017, 7(2): 22.

[2] Xiang J. Carotid atherosclerosis promotes the progression of Alzheimer's disease: A three-year prospective study[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1321-1326.

[3] Gardener H, Caunca MR, Dong C, et al. Ultrasound markers of carotid atherosclerosis and cognition: the northern Manhattan study[J]. Stroke, 2017, 48(7): 1855-1861.

[4] Yue W, Wang A, Zhu R, et al. Association between Carotid Artery Stenosis and Cognitive Impairment in Stroke Patients: A Cross-Sectional Study[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146890.

[5] Cui Y, Liang X, Gu H, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction[J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(5): 1248-1257.

[6] Fan YL, Wan JQ, Zhou ZW, et al. Neurocognitive improvement after carotid artery stenting in patients with chronic internal carotid artery occlusion: a prospective, controlled, single-center study[J]. Vasc Endovascular Surg, 2014, 48(4): 305-310.

[7] Lal BK, Dux MC, Sikdar S, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment[J]. J Vasc Surg, 2017, 66(4): 1083-1092.

[8] Leeuwis AE, Benedictus MR, Kuijter JPA, et al. Lower cerebral blood flow is associated with impairment in multiple cognitive domains in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(5): 531-540.

[9] 杨新林(综述), 李月春, 李锐铭(审校). 脑血管储备功能的临床应用进展[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(1): 50-52.

[10] Duan S, Zhang S, Li L, et al. Carotid artery intima-media thickness associated with prognosis of intracranial branch atheromatous disease[J]. Int J Neurosci, 2016, 127(4): 1-7.

[11] Nouri A, Martin AR, Mikulis D, et al. Magnetic resonance imaging assessment of degenerative cervical myelopathy: a review of structural changes and measurement techniques[J]. Neurosurg Focus, 2016, 40(6): E5.

[12] Safouris A, Hambye AS, Sculter C, et al. Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: a potentially reversible cause of cognitive impairment [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43(1): 23-27.

[13] Baradaran H, Gialdini G, Mtui E, et al. Silent brain infarction in patients with asymptomatic carotid artery atherosclerotic disease[J]. Stroke, 2016, 47(5): 1368-1370.

[14] Avelar WM, Dabreu A, Coan AC, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with gray and white matter damage[J]. Int J Stroke, 2015, 10(8): 1197-1203.

[15] Sun J, Yu X, Jiaerken Y, et al. The relationship between microvasculature in white matter hyperintensities and cognitive function[J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(2): 503-511.

[16] Berman SE, Wang X, Mitchell CC, et al. The relationship between carotid artery plaque stability and white matter ischemic injury[J]. Neuroimage Clin, 2015, 9(9): 216-222.

[17] Van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional Consequences of cerebral microinfarcts [J]. The Lancet Neurology, 2017, 16(9): 730-740.

[18] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5): 915-925.

- [19] Chen Y, Veenman L, Singh S, et al. 2-Cl-MGV-1 ameliorates apoptosis in the thalamus and hippocampus and cognitive deficits after cortical infarct in rats[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3366-3374.
- [20] Melah KE, Lu SY, Hoscheidt SM, et al. Cerebrospinal fluid markers of alzheimer's disease pathology and microglial activation are associated with altered white matter microstructure in asymptomatic adults at risk for alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(3): 873-886.
- [21] Carcaillon L, Plichart M, Zureik M, et al. Carotid plaque as a predictor of dementia in older adults: the Three-City Study [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(3): 239-248.
- [22] Wang A, Liu X, Chen G, et al. Association between Carotid Plaque and Cognitive Impairment in Chinese Stroke Population: The SOS-Stroke Study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3066.
- [23] Wang A, Chen G, Su Z, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in a middle-aged and older adult community: a cross-sectional study [J]. *J Neurol*, 2016, 263 (10): 2097-2104.
- [24] Rossetti HC, Weiner M, Hynan LS, et al. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 36-41.
- [25] Yue W, Wang A, Liang H, et al. Association between Carotid Intima-Media Thickness and Cognitive Impairment in a Chinese Stroke Population: A Cross-sectional Study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 19556.
- [26] Wang X, Jackson DC, Mitchell CC, et al. Classification of symptomatic and asymptomatic patients with and without cognitive decline using non-invasive carotid plaque strain indices as biomarkers[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(4): 909-918.
- [27] Xiong XD, Xiong WD, Xiong SS, et al. Research progress on the risk factors and outcomes of human carotid atherosclerotic plaques[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(6): 722-729.
- [28] Yan Z, Liang Y, Shi J, et al. Carotid stenosis and cognitive impairment amongst older Chinese adults living in a rural area: a population-based study [J]. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(1): 201-204.
- [29] Li X, Ma X, Lin J, et al. Severe carotid artery stenosis evaluated by ultrasound is associated with post stroke vascular cognitive impairment[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(1): e00606.
- [30] Wang T, Mei B, Zhang J. Atherosclerotic carotid stenosis and cognitive function[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 146(5): 64-70.
- [31] 王旗, 张明, 黄佃, 等. 颈动脉内膜剥脱术改善血管性认知功能损害的初步研究[J]. *中华外科杂志*, 2014, 52(8): 602-607.
- [32] Kojima D, Ogasawara K, Kobayashi M, et al. Effects of uncomplicated carotid endarterectomy on cognitive function and brain perfusion in patients with unilateral asymptomatic severe stenosis of the internal carotid artery by comparison with unoperated patients[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(7): 580-586.
- [33] Mergeche JL, Bruce SS, Sander Connolly E, et al. Reduced middle cerebral artery velocity during cross-clamp predicts cognitive dysfunction after carotid endarterectomy[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(3): 406-411.
- [34] Wang Q, Zhou M, Zhou Y, et al. Effects of carotid endarterectomy on cerebral reperfusion and cognitive function in patients with high grade carotid stenosis: a perfusion weighted magnetic resonance imaging study[J]. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2015, 50(1): 5-12.
- [35] Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD, et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for stroke prevention: a Meta-Analysis of clinical trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(18): 2266-2275.
- [36] Lattanzi S, Carbonari L, Pagliariccio G, et al. Neurocognitive functioning and cerebrovascular reactivity after carotid endarterectomy[J]. *Neurology*, 2018, 90(4): e307-e315.
- [37] 石国美, 周俊山, 刘宇恺, 等. 颈动脉支架置入术和内膜剥脱术对颈动脉重度狭窄患者认知功能影响的对比研究[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(9): 772-775.
- [38] Lin CJ, Chang FC, Chou KH, et al. Intervention versus Aggressive Medical Therapy for Cognition in Severe Asymptomatic Carotid Stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(10): 1889-1897.
- [39] Xia ZY, Sun QJ, Yang H, et al. Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with internal carotid artery stenosis and cerebral lacunar infarction: a 3-Year Follow-Up study in China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129917.
- [40] Ortega G, Alvarez B, Quintana M, et al. Asymptomatic carotid stenosis and cognitive improvement using transcervical stenting with protective flow reversal technique[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014, 47(6): 585-592.
- [41] Wang L, Li X, Song J, et al. Comparisons of cognitive function and serum S-100B level between diabetic and non-diabetic patients after the implantation of carotid artery stent (CAS)[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 570(11): 58-62.

(2018-02-02 收稿)

欢迎投稿 欢迎征订 欢迎垂询广告业务