

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.013

动脉硬化性脑小血管病患者情感障碍与影像学标志物的相关性研究

蒋宇轩 林嘉灏 刘三鑫 刘旭 刘宇欣 陆正齐 卢婷婷

【摘要】 目的 探讨动脉硬化性脑小血管病(aCSVD)患者情感障碍与影像学标志物的相关性,为临床诊疗和机制研究提供依据。方法 纳入81例aCSVD患者为研究对象。根据焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评分将患者分为非焦虑组(58例)、焦虑组(23例)以及非抑郁组(50例)、抑郁组(31例)。分析脑小血管病(CSVD)影像学标志物与焦虑和抑郁的相关性。结果 患者年龄(67.03 ± 9.28)岁。CSVD影像学疾病负担评分1.5(2)分。在影像学标志物中,基底节区扩大的血管周围间隙(BG-EPVS)数量与焦虑($P = 0.004$)和抑郁($P = 0.011$)独立相关。症状学分析显示BG-EPVS数量与焦虑症状中的尿频($P = 0.026$)、面色潮红和手脚出汗($P = 0.007$)、睡眠障碍($P = 0.002$)有关,与抑郁症状中的消极心理($P < 0.001$)有关。结论 在众多CSVD影像学标志物中,BG-EPVS与aCSVD患者焦虑和抑郁独立相关。对于焦虑而言,BG-EPVS与焦虑相关躯体症状和睡眠障碍相关。对于抑郁而言,BG-EPVS主要影响患者的心理状态。BG-EPVS增多显著的aCSVD患者更容易出现情感障碍,早期干预或可使患者获益。

【关键词】 动脉硬化性脑小血管病;扩大的血管周围间隙;情感障碍;焦虑;抑郁;睡眠

Correlation analysis between mood disorders and imaging biomarkers in patients with arteriosclerotic cerebral small vessel disease

Jiang Yuxuan, Lin Jiahao, Liu Sanxin, Liu Xu, Liu Yuxin, Lu Zhengqi, Lu Tingting. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Lu Tingting, Email: lutingting_sysu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between mood disorders and imaging markers in patients with arteriosclerotic cerebral small vessel disease (aCSVD), aiming to provide evidence for clinical diagnosis, treatment and mechanism. **Methods** Eighty-one aCSVD patients were included in this study. According to the Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and Self-Rating Depression Scale (SDS) scores, all patients were divided into the non-anxiety ($n = 58$), anxiety ($n = 23$), non-depression ($n = 50$) and depression groups ($n = 31$). The correlation between CSVD imaging markers and anxiety and depression was analyzed. **Results** The average age of patients was (67.03 ± 9.28) years. The CSVD imaging burden score was 1.5 (2). Among imaging markers, the number of basal ganglia enlarged perivascular space (BG-EPVS) was independently associated with anxiety ($P = 0.004$) and depression ($P = 0.011$). Symptomatic analysis showed that the number of BG-EPVS was correlated with the anxiety symptoms, such as frequent urination ($P = 0.026$), facial flushing and perspiration ($P = 0.007$), sleep disturbance ($P = 0.002$), and negative ideational content of depression ($P < 0.001$). **Conclusions** Among different CSVD imaging markers, BG-EPVS is independently associated with anxiety and depression in aCSVD patients. For anxiety, BG-EPVS is correlated with anxiety-related somatical symptoms and sleep disorders. For depression, BG-EPVS mainly affects the psychological state of aCSVD patients. aCSVD patients with a significantly increasing number of BG-EPVS are more likely to develop mood disorders, and early interventions may bring benefits to aCSVD patients.

【Key words】 Arteriosclerotic cerebral small vessel disease; Enlarged perivascular space; Mood disorder; Anxiety; Depression; Sleep

脑小血管病(CSVD)是指各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉

所导致的一系列临床、影像、病理综合征,其中小动脉硬化性CSVD(aCSVD)是最常见的一

种^[1]。CSVD影像学标志物包括新发皮层下小梗死(RSSI)、血管源性腔隙、血管源性白质高信号(WMH)、扩大的血管周围间隙(EPVS)、脑微出血(CMB)和脑萎缩^[2]。情感障碍是aCSVD患者的常见临床症状,主要表现为焦虑和抑郁。国内一项研究显示55%的CSVD患者合并抑郁、28.3%者合并焦虑,同时合并焦虑和抑郁者占21.7%^[3]。对于抑郁而言,有研究显示位于基底节区(BG)的无症状腔隙性脑梗死患者出现抑郁的风险高^[4]。Brookes等(2014年)探讨了CSVD患者脑白质完整性对抑郁的作用,发现弥散张量成像(DTI)检测到的脑白质病变是介导CSVD和抑郁之间联系的因素之一。CMB与抑郁之间的关系并不确定,推测可能与CMB的不同位置有关^[5]。近年来,EPVS作为CSVD的影像学标志物受到了广泛关注,其与WMH、腔隙微出血和CMB密切相关,并与普通人群的抑郁发生相关^[6]。而对于焦虑而言,CSVD影像标志物与焦虑关系的研究较匮乏,仅有个别研究证实WMH与卒中后焦虑相关^[7]。

目前,CSVD的影像学标志物与焦虑和抑郁之间的具体关系尚未明确,因此,本研究拟对本中心建立的aCSVD患者队列进行横断面研究,探讨其影像学特征是否可以作为独立的情感障碍标志物,并较为具体地探索焦虑和抑郁各系统症状与影像学标志物的关系,为疾病的早期诊断和防治提供理论依据。

对象与方法

一、研究对象

纳入2020年1月至2021年10月在本院神经内科就诊且临床诊断为aCSVD的患者。aCSVD诊断标准参考《中国脑小血管病诊治专家共识2021》(2021年之前的患者再重新根据本共识诊断1次)^[8]。本研究经本院医学伦理委员会批准(批件号:中大附三医伦[2021]02-209-01)。所有患者签署知情同意书。

纳入标准:①45岁≤年龄<80岁。②至少存在以下1项致动脉粥样硬化的血管危险因素,高血压、高脂血症、BMI>28 kg/m²、吸烟(10支/日,烟龄≥10年)、糖尿病、空腹血糖受损或糖耐量异常、症状性卒中(持续)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)。③至少存在以下1种脑小血管病常见的急性或慢性临床症状(综合征),急性腔

隙综合征、步态或姿势平衡障碍、认知功能下降、精神或情感障碍(焦虑、抑郁等)、血管源性帕金森综合征、睡眠障碍、尿道及肛门括约肌功能障碍。④MRI至少存在1种符合神经影像学血管性改变报告标准(STRIVE标准)的CSVD特征性影像学标志物^[9]。排除标准:①符合2018年波士顿淀粉样脑血管病诊断标准,考虑淀粉样脑血管病的患者。②对于临床表现、影像学特征和家族史疑似遗传性CSVD患者,或经基因检测证实遗传性CSVD的患者;免疫或炎症导致的CSVD,静脉胶原病和其他类型的CSVD如放射性物质导致的CSVD。③合并陈旧或新发大血管闭塞性脑梗死、心源性卒中。④MRA可见的中-重度颅内动脉粥样硬化狭窄。⑤其他原因所导致的焦虑、抑郁,比如药物、遗传及神经系统其他疾病等所引起的精神心理疾病。⑥正在服用改善情绪方面药物的患者。

二、方法

采集患者人口学资料、既往病史和神经功能量表等资料。

1. 焦虑抑郁程度评估

采用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评定患者的负性情绪。SAS评分>50分被认为存在焦虑,SDS评分>50分被认为存在抑郁,得分越高,说明症状越严重^[10,11]。按患者是否存在焦虑或抑郁将其分为焦虑组、非焦虑组以及抑郁组与非抑郁组。

2. 影像学分析

采用3.0 T MRI扫描仪(Discovery MR750, GE, 美国和Siemens Medical Solutions, Erlangen, 德国)对所有患者进行脑部MRI扫描。纳入分析的序列包括T₁加权像(T₁WI)、T₂WI、T₂液体衰减反转恢复序列(FLAIR)、扩散加权成像(DWI)、磁敏感加权成像(SWI)。参考STRIVE标准关于CSVD特征性影像学标志物(血管源性腔隙、WMH、EPVS、CMB)的定义和放射学特点进行半定量分析^[9]。采用英国爱丁堡大学临床脑科学中心关于CSVD影像学疾病负担的评定标准(1~4分)评估影像学总负荷^[12]。EPVS定义为沿穿支动脉方向的小的(<3 mm)脑脊液信号结构。常见的部位主要是半卵圆中心(CSO)和BG,目前认为CSO-EPVS和BG-EPVS在发生机制和疾病指向性上是有区别的,因此本研究分别统计上述2个区域的EPVS,计算大

脑单个层面的 EPVS 数量。

三、统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,符合正态分布或近似正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并采用 t 检验比较组间差异;非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示并采用 Mann-Whitney U 检验比较组间差异;分类变量以计数(百分率)表示并采用 χ^2 检验比较组间差异。采用多因素 logistic 回归分析各个 CSVD 影像学标志物对焦虑和抑郁的影响。采用 Spearman 相关分析对 EPVS

数量与焦虑和抑郁症状出现频率的影响作分析。

结 果

一、非焦虑组和焦虑组、非抑郁组和抑郁组患者组基线资料比较

共纳入 81 例 aCSVD 患者,非焦虑组和焦虑组、非抑郁组和抑郁组患者基线资料见表 1。就影像学标志物而言,焦虑组 BG-EPVS 数目比非焦虑组多,抑郁组 BG-EPVS 数目亦比非抑郁组多(P 均 < 0.05)。

表 1 非焦虑组和焦虑组、非抑郁组和抑郁组患者临床基线资料比较

项 目	总计 (81 例)	非焦虑组 (58 例)	焦虑组 (23 例)	$t/\kappa/Z$ 值	P 值	非抑郁组 (50 例)	抑郁组 (31 例)	$t/\kappa/Z$ 值	P 值
年龄 / 岁	67.03 ± 9.28	66.59 ± 9.17	69.0 ± 8.50	-1.109	0.271	66.9 ± 9.90	67.9 ± 9.26	-0.970	0.629
男 / 例 (%)	42 (51.9)	30 (51.7)	12 (52.2)	0.001	0.971	24 (48.0)	18 (58.1)	1.792	0.378
吸烟 / 例 (%)	14 (17.3)	8 (13.8)	6 (26.1)	1.714	0.187	8 (16.0)	6 (19.4)	0.985	0.698
嗜酒 / 例 (%)	9 (11.1)	5 (8.6)	4 (17.4)	1.283	0.257	7 (14.0)	2 (6.5)	0.000	1.000
BMI / (kg/m ²)	23.14 ± 3.68	23.35 ± 2.62	22.5 ± 5.62	0.810	0.420	23.5 ± 2.69	22.4 ± 4.87	1.337	0.177
既往病史 / 例 (%)									
高血压	47 (58.0)	34 (58.6)	13 (56.5)	0.030	0.863	30 (60.0)	17 (54.8)	0.209	0.647
糖尿病	21 (26.0)	13 (22.4)	8 (34.8)	1.144	0.285	10 (20.0)	11 (35.5)	2.921	0.285
冠心病	7 (8.6)	5 (8.6)	2 (8.7)	0.000	1.000	5 (10.0)	2 (6.5)	0.000	1.000
缺血性脑卒中	9 (11.1)	8 (13.8)	1 (4.3)	0.685	0.408	4 (8.0)	5 (16.1)	0.000	1.000
出血性脑卒中	2 (2.5)	1 (1.7)	1 (4.3)	0.000	1.000	0 (0.0)	2 (6.5)	1.231	0.267
认知功能 / 分 ^a									
MMSE 评分	27 (4)	27 (4)	26 (2.5)	-1.521	0.128	27 (4)	27 (3)	-1.314	0.189
MoCA 评分	25 (4)	24 (8)	27 (4)	-1.791	0.073	24 (7)	23 (7)	-0.452	0.651
影像学标志物 ^a									
WMH (Fazekas 分级)									
脑室旁	2 (1)	2 (1)	2 (2)	-0.480	0.631	2 (1)	2 (2)	-1.096	0.273
深部	2 (1)	2 (1.5)	2 (1)	-0.090	0.928	2 (1.25)	2 (1.5)	-0.329	0.742
EPVS ^b									
CSO-EPVS	3 (6)	2 (5)	5 (5)	-1.356	0.175	3.5 (4.25)	2 (7)	-0.663	0.508
BG-EPVS	6 (7)	6 (6)	12 (9)	-3.030	0.002	5 (8)	9 (7.5)	-2.304	0.021
CMB ^b									
脑叶	0 (1)	0 (0)	0 (0)	-1.397	0.162	0 (0)	0 (0)	-0.051	0.959
深部 / 幕下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-0.765	0.444	0 (1)	0 (0)	-0.547	0.585
血管源性腔隙 ^b	0.5 (1)	1 (2)	0 (1)	-1.073	0.283	0 (1)	1 (1.75)	-0.263	0.793
CSVD 影像学疾病负担 ^a	1.5 (2)	1 (1.5)	2 (3)	-0.605	0.545	1 (2)	1.5 (3)	-0.410	0.682

注: ^a 为采用中位数(四分位数间距)表示; ^b 为采用标志物计数统计。MMSE 为简易智力状态检查量表, MoCA 为蒙特利尔认知评估量表。

二、焦虑组和非焦虑组、抑郁组和非抑郁组患者影像学标志物的相关分析结果

焦虑组和非焦虑组影像学标志物多因素 logistic 回归分析见表 2, 提示在 CSVD 影像学标志物中, BG-EPVS 数目 (OR = 1.223, 95% CI: 1.066~1.404;

$P = 0.004$) 与焦虑独立相关。

抑郁组和非抑郁组影像学标志物多因素 logistic 回归分析见表 3, 提示在 CSVD 影像学标志物中, BG-EPVS 数目 (OR = 1.163, 95% CI: 1.035~1.307; $P = 0.011$) 和抑郁独立相关。

表2 焦虑组与非焦虑组患者影像学标志物多因素 logistic 回归分析

影像学标志物	标准误	Wald	B	OR	95%CI		P 值
脑室旁 WMH (Fazekas 分级)	0.578	0.020	0.082	1.086	0.350	3.368	0.887
深部 WMH (Fazekas 分级)	0.538	0.262	0.276	1.317	0.459	3.783	0.609
BG-EPVS	0.070	8.206	0.201	1.223	1.066	1.404	0.004
CSO-EPVS	0.071	0.034	0.013	1.013	0.882	1.165	0.853
脑叶 CMB	0.721	0.947	-0.701	0.496	0.121	2.036	0.330
深部 / 幕下 CMB	0.237	0.003	0.014	1.014	0.637	1.615	0.953
血管源性腔隙	0.266	1.289	-0.302	0.740	0.439	1.245	0.256
CSVD 影像学疾病负担	0.433	1.079	-0.450	0.637	0.459	1.491	0.299

表3 抑郁组与非抑郁组患者影像标志物多因素 logistic 回归分析

影像学标志物	标准误	Wald	B	OR	95%CI		P 值
脑室旁 WMH (Fazekas 分级)	0.497	1.459	0.601	1.824	0.688	4.835	0.227
深部 WMH (Fazekas 分级)	0.472	0.012	0.052	1.053	0.418	2.658	0.912
BG-EPVS	0.060	6.423	0.151	1.163	1.035	1.307	0.011
CSO-EPVS	0.069	1.548	-0.086	0.917	0.801	1.051	0.213
脑叶 CMB	0.240	1.083	0.250	1.284	0.802	2.055	0.298
深部 / 幕下 CMB	0.218	1.084	0.226	1.254	0.819	1.921	0.298
血管源性腔隙	0.223	0.008	-0.020	0.980	0.633	1.518	0.928
CSVD 影像学疾病负担	0.386	4.261	-0.798	0.450	0.211	0.960	0.039

三、BG-EPVS 数量与患者焦虑和抑郁症状的

Spearman 相关分析结果

对 2 种量表的内部一致性进行了检查, SAS 的克龙巴赫系数 (Alpha) = 0.714, SDS 的克龙巴赫系数 (Alpha) = 0.725, 内部一致性系数均 > 0.7, 认为内部一致性良好。

Zungs 根据焦虑的症状特点, 将 SAS 分为 9 组特异性症状, 并以每个因子的总得分 (1~4 分) 代表其症状出现的频率^[13]。本研究显示, BG-EPVS 数量越多, 患者会更频繁地出现以下症状: 泌尿系统症状 ($P = 0.026$)、皮肤症状 ($P = 0.007$)、睡眠障碍 ($P = 0.002$), 见表 4。

Zungs 根据抑郁的症状特点, 以 SDS 每个因子的总得分 (1~4 分) 代表其症状出现的频率^[14]。本研究显示, BG-EPVS 数量越多, 患者会更频繁地出现消极心理 ($P < 0.001$), 见表 5。

讨 论

本研究中的患者中位年龄仅约 67 岁, 总体 CSVD 影像学负担较轻。既往研究显示在社区人群中, EPVS 与抑郁的发生率相关^[5]。本研究结果提示在 CSVD 影像学标志物中, aCSVD 患者焦虑和抑郁状态与 BG-EPVS 数量独立相关。就症状特点而言, BG-EPVS 数量与焦虑相关的躯体症状如泌

表4 BG-EPVS 数量与 aCSVD 患者焦虑症状的 Spearman 相关分析结果

焦虑症状分类	r_s 值	P 值
心理症状	0.011	0.922
呼吸系统	0.218	0.058
循环系统	0.081	0.485
神经系统	-0.051	0.660
肌肉骨骼系统	0.154	0.184
消化系统	0.165	0.156
泌尿系统	0.255	0.026
皮肤症状	0.33	0.007
睡眠障碍	0.342	0.002

注: 心理症状包括紧张、害怕、惊恐、发疯感、不幸预感、静坐不能; 呼吸系统症状包括呼吸困难; 循环系统症状包括心悸、晕厥感; 神经系统症状包括头痛、头昏、手脚麻木或刺痛; 肌肉骨骼系统症状包括手足颤抖和乏力; 消化系统症状包括腹痛和消化不良; 泌尿系统症状包括尿频; 皮肤症状包括面部潮红和手足出汗; 睡眠障碍包括入睡困难和多梦。各项目的总得分代表各类症状的严重程度。

尿系统、皮肤症状和睡眠障碍相关, 亦与抑郁有关的消极心理相关。

本研究显示的 aCSVD 患者中 BG-EPVS (并非 CSO-EPVS) 与焦虑和抑郁相关可能与基底节尤其是纹状体参与情绪活动调节的损伤有关, 血脑屏障破坏可能是 EPVS 和情感障碍的共同机制。脑微循环内皮功能障碍可导致脑灌注缺损、血脑屏障损伤和脑组织慢性缺血性损伤^[13]。同时, 基底

表5 BG-EPVS 数量与 aCSVD 患者抑郁症状的 Spearman 相关分析

抑郁症状分类	r_s 值	P 值
情感症状	0.166	0.173
躯体症状	0.001	0.993
精神运动性障碍	0.127	0.300
消极心理	0.444	< 0.001

注：情感症状包括哭泣和抑郁心境；躯体症状包括情绪的夜晚差异、睡眠障碍、食欲减退、性欲减退、体质量减轻、便秘、心动过速、易疲劳；精神运动性障碍包括精神运动性抑制和激越；消极心理包括思维混乱、无望感、易激惹、犹豫不决、自我贬低、空虚感、反复思考自杀和不满。

节区大量小孔状血管周围间隙可能直接压缩和破坏深层白质束，导致皮质-基底节情绪调节环路的破坏。

关于 EPVS 与睡眠障碍之间相关的机制，Del Brutto 等（2020 年）发现睡眠效率低与 BG-EPVS 增大独立相关，而 CSO-EPVS 与睡眠之间的关系并不显著。大脑间质液和代谢废物的排出主要发生在睡眠期间，睡眠障碍影响清除机制，从而造成 PVS 扩大，成为患者产生焦虑的病理生理学基础^[14]。同时焦虑又可通过诱导炎症反应等机制影响睡眠，形成恶性循环。面色潮红、尿频以及出汗等症状均与自主神经系统功能紊乱有关，其调控中枢主要位于边缘系统，杏仁核在其中发挥重要作用^[15]。BG-EPVS 可能通过损伤边缘系统，导致不良躯体反应，从而引发患者的焦虑症状。

关于本研究显示的 aCSVD 患者 BG-EPVS 数量与抑郁症状中的消极心理相关的问题，既往研究发现 BG 病变可以导致患者出现急性抑郁^[6]。EPVS 可能通过破坏位于 BG 参与情绪调节的关键白质束引发患者抑郁症状。

Direk 等（2016 年）发现更大的 WMH 体积与社区人群抑郁的严重程度呈正相关。本研究未能证实 WMH 与焦虑和抑郁的相关性。与既往研究相比较，本组患者更年轻、影像学负担评分更低，提示本组患者处于 aCSVD 疾病的更早期阶段。同时，与更精确的 WMH 体积、DTI 等测量方法相比，本研究所采用的 STRIVE 标准的 WMH 视觉 Fazekas 分级的方法分辨率较低且样本量较少，可能不足以显示 WMH 与焦虑和抑郁的关系。值得一提的是，在出现可见的 WMH 之前，EPVS 会伴随原位脑白质网络微结构的破坏，影像学特征为 EPVS 周围存在不同形态的 WMH 包绕，而对没被

WMH 包绕的 EPVS 随访 6 个月后，发现周边会出现点状 WMH^[16]。这提示 EPVS 可能参与 WMH 的形成，或可作为比 WMH 更早期的影像学标志物预测患者的情感障碍。

本研究为横断面研究且样本量较少。同时，尽管 SAS 和 SDS 与汉密尔顿焦虑抑郁量表有良好的相关性，但自评量表用于 CSVD 患者的信度和效度还有待验证。血管周围间隙与情感障碍的关系证据仍很有限，需要进一步更深入的临床和基础研究证实。

总之，焦虑和抑郁在 aCSVD 患者中常见，且与 BG-EPVS 数量独立相关。临床医师应重视 aCSVD 尤其是具有显著 BG-EPVS 影像特征的患者情感障碍的早期筛查。对于焦虑而言，EPVS 与焦虑相关躯体症状的相关性更明显；对于抑郁而言，EPVS 主要影响患者的心理状态。睡眠障碍可能参与 aCSVD 患者焦虑的发生机制，改善睡眠有可能成为阻断 aCSVD 患者焦虑加重的干预环节。

参 考 文 献

- [1] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. *J Neurol*, 2019, 266 (10): 2347-2362.
- [2] Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (24): 9729.
- [3] 高鹏飞, 翟鲁辉, 安文峰. 脑小血管病患者认知、情感及日常生活能力测评. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26 (10): 1544-1547.
- [4] Wu R H, Li Q, Tan Y, et al. Depression in silent lacunar infarction: a cross-sectional study of its association with location of silent lacunar infarction and vascular risk factors. *Neurol Sci*, 2014, 35 (10): 1553-1559.
- [5] Direk N, Perez H S, Akoudad S, et al. Markers of cerebral small vessel disease and severity of depression in the general population. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 253: 1-6.
- [6] Kim J T, Park M S, Yoon G J, et al. White matter hyperintensity as a factor associated with delayed mood disorders in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol*, 2011, 66 (6): 343-349.
- [7] Fang Y, Qin T, Liu W, et al. Cerebral small-vessel disease and risk of incidence of depression: a Meta-analysis of longitudinal cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2020, 9 (15): e016512
- [8] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组, 胡文立, 黄勇华, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021. *中国卒中杂志*, 2021, 16 (7): 716-726.
- [9] Wardlaw J M, Smith E E, Biessels G J, et al. Neuroimaging

- standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (8) : 822-838.
- [10] Passik S D, Lundberg J C, Rosenfeld B, et al. Factor analysis of the Zung Self-Rating Depression Scale in a large ambulatory oncology sample. *Psychosomatics*, 2000, 41 (2) : 121-127.
- [11] Dai W S, Huang S T, Xu N, et al. The effect of music therapy on pain, anxiety and depression in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15 (1) : 81.
- [12] Staals J, Makin S D J, Doubal F N, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 2014, 83 (14) : 1228-1234.
- [13] Wellcome M O. Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood-brain barrier inflammation and leakage. *Inflammopharmacol*, 2020, 28 (3) : 643-665.
- [14] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 2013, 342 (6156) : 373-377.
- [15] Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, et al. Central regulation mechanisms for stress-induced frequent urination. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2020, 155 (1) : 20-24.
- [16] Huang P, Zhang R, Jiaerken Y, et al. Deep white matter hyperintensity is associated with the dilation of perivascular space. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021, 41 (9) : 2370-2380.

(收稿日期: 2022-03-31)

(本文编辑: 洪悦民)

