

卒中后痴呆的病变靶点和作用机制研究

周燕霞, 沈静琳

江西医学高等专科学校药学院, 江西 上饶, 334000

通信作者: 沈静琳, E-mail: 250694384@qq.com

【摘要】目的 探究卒中后痴呆(PSD)的病变靶点和作用机制,为卒中的介入分子治疗提供基础。**方法** 利用GEO数据库下载包括正常患者、PSD患者和卒中后非痴呆(PSND)患者的神经元细胞、星形胶质细胞和内皮细胞的mRNA基因芯片数据集GSE186798。以 \log_2 Fold Change >0.5 且 P value <0.05 作为标准筛选差异基因。利用DAVID数据库对差异基因进行GO和KEGG富集分析。Cytoscape软件构建差异基因的蛋白互作(PPI)网络,并筛选核心基因。采用TargetScanHuman、miRTrabase和miRWalk数据库预测核心基因相关miRNA,构建mRNA-miRNA网络。**结果** PSND患者与PSD患者的神经元细胞中差异基因最多为468个,包括306个上调基因和162个下调基因。GO富集结果表明PSD主要与神经元迁移、蛋白结合、细胞核、酶活性等生物学功能有关。KEGG富集结果表明PSD与TNF信号通路、HIF-1信号通路密切相关。PPI网络筛选出10个核心基因为EP300、H2AC20、H2BC14、H2BC5、AGO4、RBBP5、H2AC13、UIMC1、KMT5A和BAZ2A。has-miR-124为10个核心基因共有的miRNA。**结论** 10个核心mRNA靶点和has-miR-124可能是PSD的主要病变靶点,TNF、HIF-1信号通路可能是治疗PSD的机制之一。本研究筛选的核心基因及has-miR-124,为介入医学靶向干预提供了分子基础。

【关键词】 卒中后痴呆;生物信息学;GEO数据库;作用机制

【文章编号】 2095-834X(2025)02-58-09

DOI: 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2025.02.003

本文著录格式: 周燕霞,沈静琳. 基于生物信息学探究卒中后痴呆的病变靶点和作用机制研究[J]. 当代介入医学电子杂志, 2025, 2(2): 58-66.

Pathological targets and their mechanisms in post-stroke dementia

Zhou Yanxia, Shen Jinglin

School of Pharmacy, Jiangxi Medical College, Shangrao 334000, Jiangxi, China

Corresponding author: Shen Jinglin, E-mail: 250694384@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the pathological targets and their mechanisms in post-stroke dementia (PSD) based on GEO database and bioinformatics. **Methods** The mRNA gene chip dataset GSE186798, including neuronal cells, astrocytes and endothelial cells from normal patients, PSD patients and post-stroke non-dementia (PSND) patients, was downloaded from the GEO database. Differential expression genes were screened using the criteria of \log_2 Fold Change > 1 and P value < 0.05 . The differential expression genes were subjected to GO and KEGG enrichment analysis using the DAVID database. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using Cytoscape software, and core genes were screened. Core gene-related miRNAs were predicted using TargetScanHuman, miRTrabase, and miRWalk databases, and an mRNA-miRNA network was constructed. **Results** There were 468 differential expression genes in neuronal cells between PSND patients and PSD patients, including 306 up-regulated genes and 162 down-regulated genes. GO enrichment analysis showed that PSD was mainly related to such biological functions as neuronal migration, protein binding, nucleus, and enzyme activity. KEGG enrichment analysis indicated that PSD was closely associated with TNF signaling pathway and HIF-1

收稿日期: 2024-12-07

基金项目: 江西省中医药管理局科技课题(SZYYB20225153)

signaling pathway. Ten core genes were screened from the PPI network, including EP300, H2AC20, H2BC14, H2BC5, AGO4, RBBP5, H2AC13, UIMC1, KMT5A and BAZ2A. Has-miR-124 was a common miRNA for the ten core genes. **Conclusion** The ten core mRNA targets and has-miR-124 miRNA may be the main lesion targets of PSD, and TNF and HIF-1 signaling pathways may be part of the mechanisms to treat PSD. This study reveals the pathogenesis of PSD, providing new directions for the clinical treatment of PSD.

【**Keywords**】 Post-stroke dementia; Bioinformatics; GEO database; Mechanism

卒中后痴呆(Post-stroke dementia, PSD)是卒中患者最严重的后遗症之一,随着人口老龄化趋势的加剧,PSD的发病率呈上升趋势,成为医学界和社会关注的焦点之一^[1-3]。PSD作为一种复杂的神经系统疾病,其发病机制与多种因素有关,包括血管性病变、神经炎症、代谢紊乱等^[4-6]。尽管在临床实践中对PSD的认识逐渐加深,但其病因和发病机制仍有待明确。随着生物医学科学的飞速发展,神经介入技术在缺血性卒中中逐渐应用。缺血性卒中后,及时的神经介入治疗可以快速恢复血流,减少脑组织损伤,从而降低痴呆风险。因此,寻找能够准确反映PSD发生、发展和转归的生物标志物是当前医学研究的重要方向之一^[7-8]。

近年来,神经介入技术(如机械取栓、血管内支架置入)在缺血性卒中治疗中广泛应用,通过快速恢复脑血流可显著降低痴呆风险。早期血管内治疗能减少脑组织损伤,改善患者长期认知功能。本文通过生物信息学分析PSD患者的信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)基因及微小RNA(miRNAs, miRNA)表达数据,以期找到PSD发生、发展和转归的生物标志物,为PSD的早期诊断、为介入医学的分子靶向干预提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 基因芯片数据的筛选及下载 通过基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载卒中后痴呆的相关mRNA基因芯片数据集GSE186798,平台文件为GPL23159。该数据集对10例对照患者、10例PSD患者和10例卒中后非痴呆(post-stroke non dementia, PSND)患者的神经元细胞、星形胶质细胞和内皮细胞进行mRNA基因芯片检测^[9]。

纳入标准:①临床上诊断为卒中患者;②认知功能和痴呆测试确定患有PSD的患者;③病例资料及随访资料完整;④既往无恶性肿瘤或其他伴随的恶性疾病。

排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②卒中后生存期小于6个月;③患者信息不完整;④合并其他血栓栓塞性疾病。

1.2 数据处理及筛选差异基因 同一批次的实验数据由于实验误差、仪器噪声或杂质等影响,导致数据偏移、波动性增加,从而可能产生误导性结果。通

过GEO数据库下载CEL格式的原始数据,采用R语言中“oligo”包中鲁棒多列阵平均(robust multi-array average, RMA)函数对数据进行背景校正、归一化和计算表达值,以获取样本探针表达矩阵数据。采用“limma”包,设置参数 \log_2 Fold Change (\log_2 FC) > 0.5 且 P value < 0.05 作为差异基因的筛选标准^[9],并进行多重校正。“ggplot2”包用于分析数据的可视化。

1.3 构建蛋白互作网络 将筛选出的差异基因输入至STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)绘制蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络。参数设置如下:物种(Homo sapiens)、最低相互作用得分(0.4)^[10]。将STRING数据库得到的结果导入Cytoscape软件对PPI网络进行进一步分析,并利用MCODE插件确定核心基因,以供后续分析。

1.4 GO和KEGG富集分析 将获得的差异基因导入至注释、可视化和综合发现数据库(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>)中,进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。将DAVID数据库的GO和KEGG富集分析结果导出,根据P值对富集分析结果进行排序,选取Top10的基因功能和信号通路,利用R软件中的ggplot2包对其进行可视化。

1.5 构建核心基因的mRNA-miRNA网络 利用TargetScanHuman(https://www.targetscan.org/vert_72/)、miRTraBase(<https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/>)、miRWalk数据库(<http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>)预测核心基因的miRNA。为了使预测得到的miRNA与核心基因高度相关,取各个基因在3个数据库中共有的miRNA,构建核心基因的mRNA-miRNA调控网络。

1.6 统计学方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示。所有数据均符合正态性检验和方差齐次性检验,利用SPSS 24.0软件对数据进行 t 检验统计学分析。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 数据预处理 在原始数据中,不同的样本数据之

间存在较大的差异性,如图 1 A 所示。利用RMA函数对原始数据进行标准化处理以消除数据之间的差异性(图 1 B),并利用标准化处理后的数据筛选差异基因。

2.2 筛选差异基因 对照患者、PSD患者和PSND患者的神经元细胞、星形胶质细胞和内皮细胞中的差异基因如图 2 所示。在神经元细胞中,对照患者与PSD患者之间存在 1 175 个差异基因(547 个上调基因和 628 个下调基因)、对照患者与PSND患者之间存在 318 个差异基因(161 个上调基因和 157 个下调基因)、PSND患者与PSD患者之间存在 468 个差异基因(306 个上调基因和 162 个下调基因)。在星形胶质细胞中,对照患者与PSD患者之间存在 918 个差异基因(443 个上调基因和 475 个下调基因)、对照患者与PSND患者之间存在 1 014 个差异基因(516 个上调基因和 498 个下调基因)、PSND患者与PSD患者之间存在 381 个差异基因(204 个上调基因和 177 个下调基因)。在内皮细胞中,对照患者与PSD患者之间存在 512 个差异基因(282 个上调基因和 230 个下调基因)、对照患者与PSND患者之间存在 762 个差异基因(383 个上调基因和 379 个下调基因)、PSND患者与PSD患者之间

存在 306 个差异基因(108 个上调基因和 198 个下调基因)。

PSND患者与PSD患者之间的差异基因主要集中于神经元细胞中。因此,本研究以PSND患者与PSD患者神经元细胞中的差异基因作为研究对象,探究卒中后的主要病变靶点和作用机制。

2.3 GO和KEGG富集分析 PSND患者与PSD患者的差异基因GO富集分析与 61 个生物过程(biological process, BP)、17 个分子功能(molecular function, MF)和 22 个细胞组分(cell component, CC)有关,表明生物过程可能是治疗PSD的主要生物学功能途径。KEGG富集结果表明,共富集 11 条与PSD相关的信号通路。

选择BP、CC和MF排序前 10 的生物学功能和KEGG信号通路,利用R软件中的ggplot2包对富集分析结果进行可视化,如图 3 所示。GO富集结果表明,PSD与BP过程(DNA复制分叉、脂质磷酸化、甘油三酯代谢、Wnt信号通路负调控、角质细胞迁移、细胞内信号转导、神经元迁移、血小板激活、调控Rho蛋白信号转导)、CC过程(转录因子AP-1 复合体、染色质、细胞核、RNA聚合酶Ⅱ转录因子复合体、转录因子复合体、核浆)、MF过程(蛋白结合、二酰基甘油激酶活性、

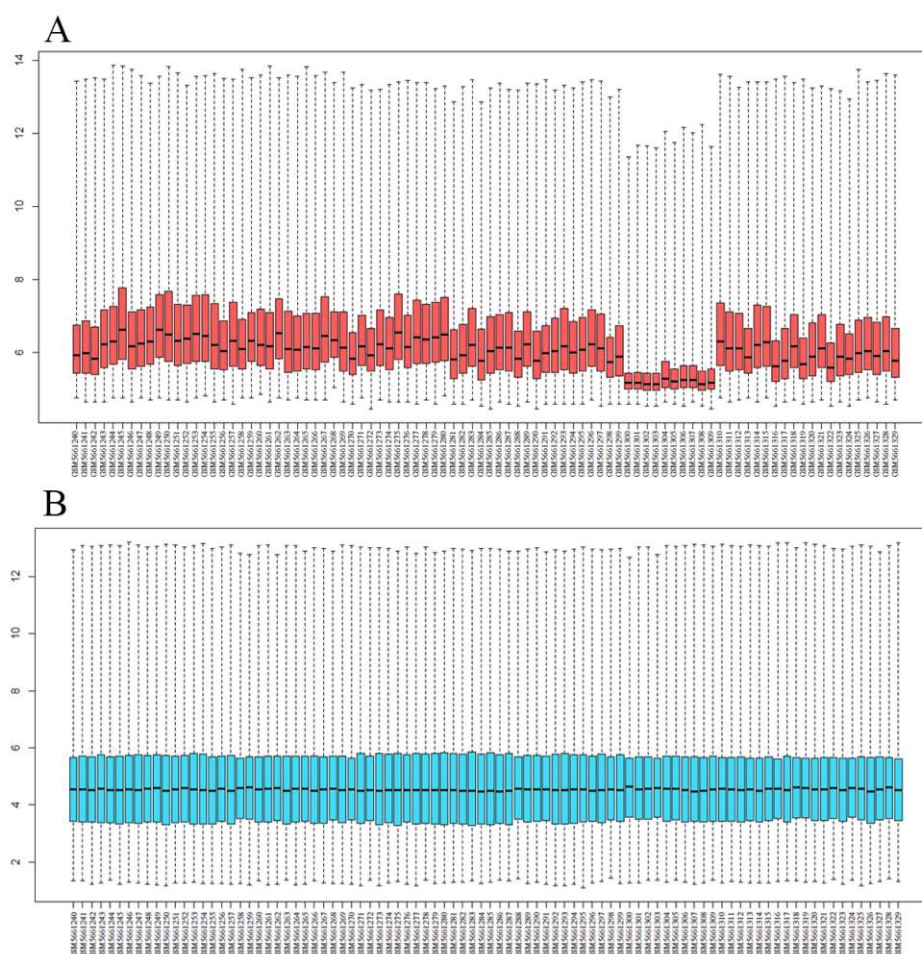


图 1 原始数据和标准化处理后数据的箱型图

注:A为原始数据箱型图;B为标准化处理后数据箱型图。横坐标为样本名称,纵坐标为mRNA表达强度。

网格蛋白结合、腺苷酸激酶活性、金属离子结合、核酸内切酶活性、泛素蛋白转移酶活性)有关。KEGG 富集分析结果表明,PSD 与 TNF 信号通路、HIF-1 信号通路密切相关。

2.4 构建蛋白互作网络 将神经远细胞中 PSND 患者与 PSD 患者之间的 468 个差异基因导入至 STRING 数据库中,并去除网络中单独的基因,从而得到剩余基因的 PPI 网络(包含 329 个节点和 639 条边),如图 4 所示。将获得的 PPI 网络导入 Cytoscape 软件中,计算各个节点的中心度值,并利用 MCODE 包,筛选出 10 个核心靶点,如图 5 所示。10 个核心靶点分别为:E1A 结合蛋白 p300(E1A binding protein P300, EP300)、H2A 集群组蛋白 20(H2A clustered histone 20,H2AC20)、H2B 集群组蛋白 14(H2B clustered histone 14,H2BC14)、H2B 集群组蛋白 5(H2B

clustered histone 5,H2BC5)、Argonaute RISC 催化组件 4(argonaute RISC component 4,AGO4)、RB 结合蛋白 5(RB binding protein 5,RBBP5)、H2A 集群组蛋白 13(H2A clustered histone 13,H2AC13)、含泛素相互作用基序 1(ubiquitin interaction motif containing 1,UIMC1)、赖氨酸甲基转移酶 5A(lysine methyltransferase 5A,KMT5A)、与锌指结构域 2A 相邻的溴结构域(bromodomain adjacent to zinc finger domain 2A,BAZ2A)。

利用 10 个核心基因的表达数据进行热图绘制和统计学分析,如图 6 和表 1 所示。与 PSND 患者相比,EP300、H2AC20、UIMC1、KMT5A 和 BAZ2A 基因在 PSD 患者中显著上调。同理,AGO4、RBBP5、H2AC13、H2BC14 和 H2BC5 基因在 PSD 患者中显著下调。

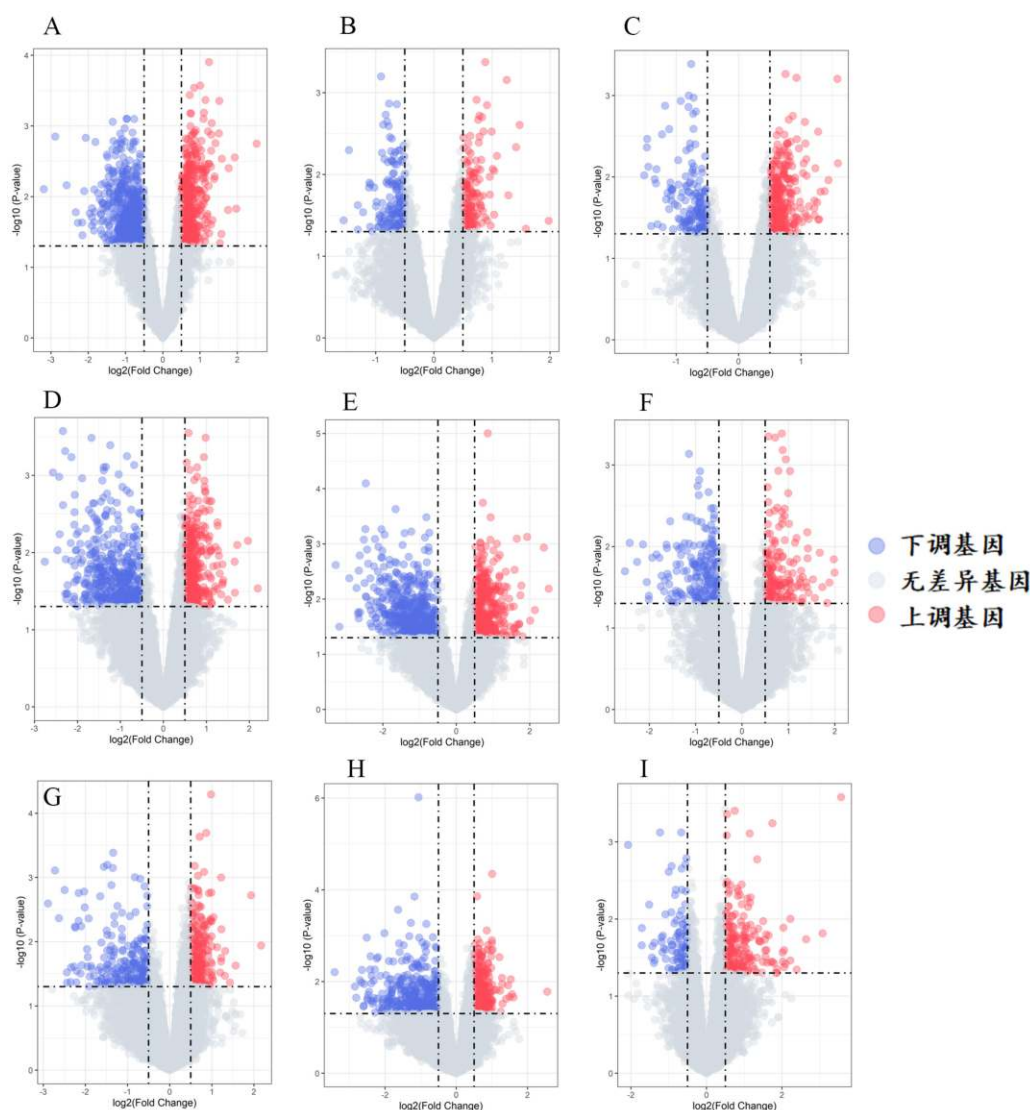


图 2 差异基因火山图

注:神经元细胞中对照患者与 PSD 患者(A)、对照患者与 PSND 患者(B)、PSND 患者与 PSD 患者(C)之间差异基因火山图;星形胶质细胞中对照患者与 PSD 患者(D)、对照患者与 PSND 患者(E)、PSND 患者与 PSD 患者(F)之间差异基因火山图;内皮细胞中对照患者与 PSD 患者(G)、对照患者与 PSND 患者(H)、PSND 患者与 PSD 患者(I)之间差异基因火山图。注:横坐标是差异基因的倍数(Fold Change)以 2 为底数的对数值;纵坐标是 P 值以 10 为底数的对数值;蓝色表示下调差异基因、红色表示上调差异基因、灰色表示无差异基因。

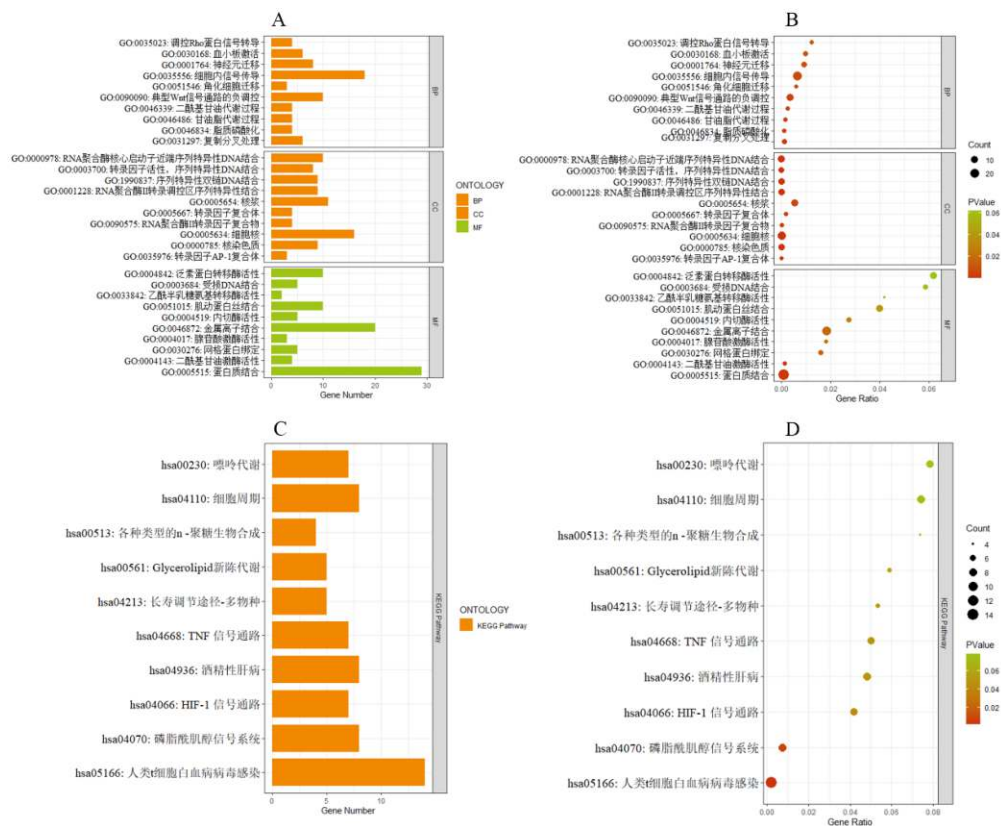


图 3 GO和KEGG富集分析

注:A为GO富集分析柱状图;B为GO富集分析气泡图;C为KEGG富集分析柱状图;D为KEGG富集分析气泡图。

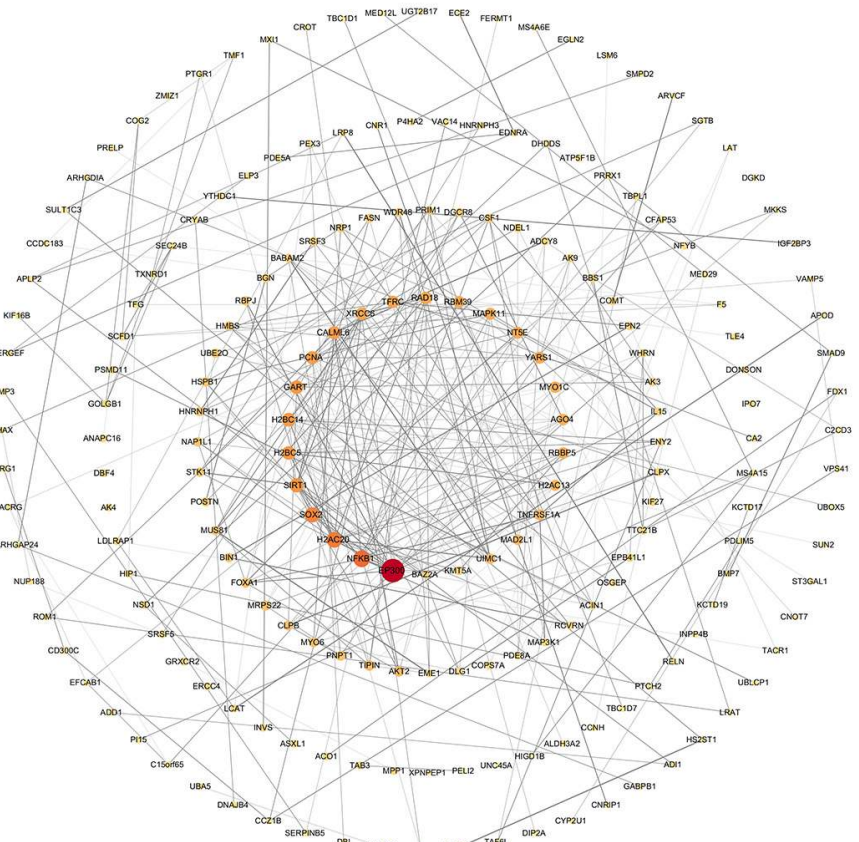


图 4 差异基因的PPI网络

注:颜色越深,节点越大,节点的 centrality 值越大。

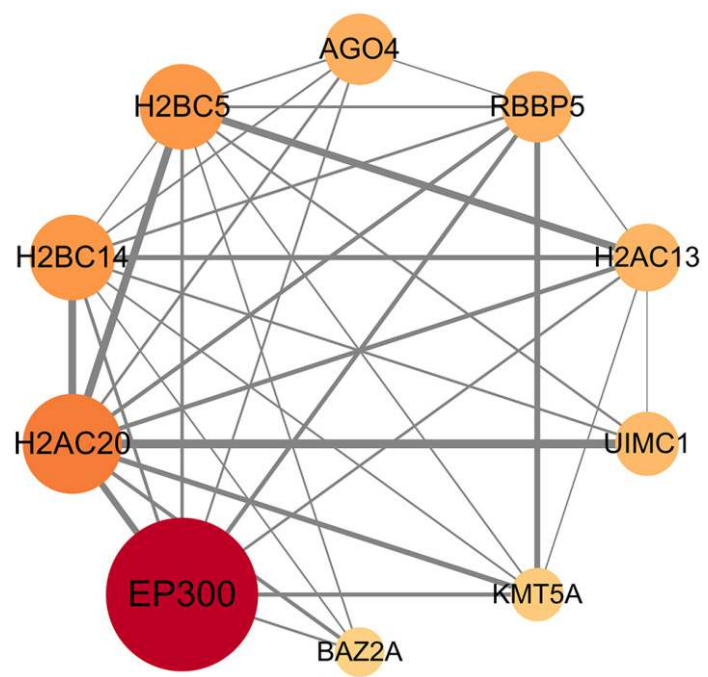


图 5 10 个核心基因的 PPI 网络

注：颜色越深，节点越大，节点的中心度值越大

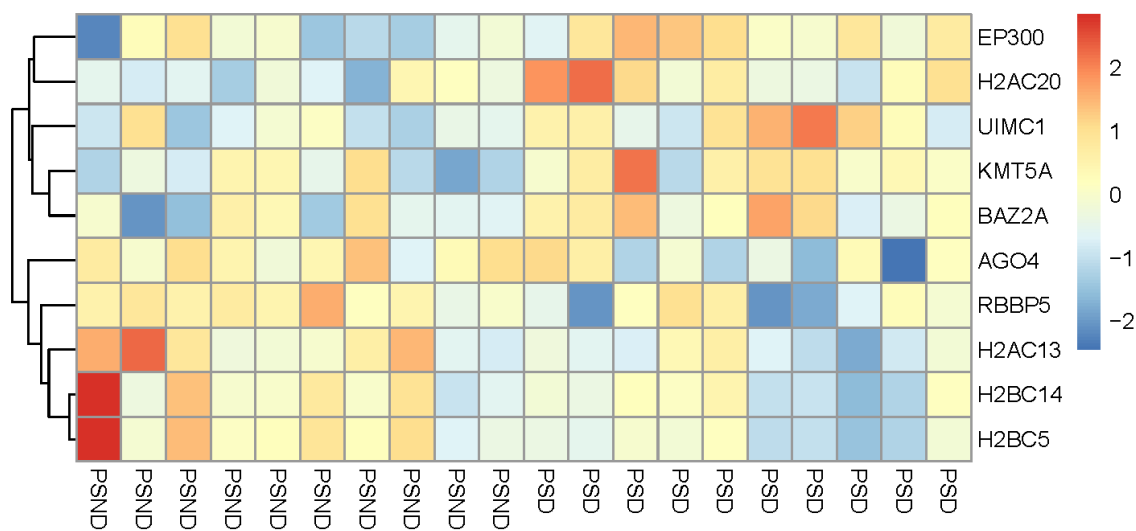


图 6 PSND 患者与 PSD 患者中 10 个核心基因的表达数据热图

注：蓝色为低表达，黄色为地表达，横坐标为样本，纵坐标为基因名。

表 1 PSND 患者与 PSD 患者中 10 个核心基因 mRNA 表达数据统计学分析($\bar{x} \pm s$)

基因名	PSND (n=10)	PSD (n=10)	t 值	P 值
EP300	6.97 ± 0.62	7.70 ± 0.46	-2.973	0.008
H2AC20	7.87 ± 0.43	8.59 ± 0.69	-2.841	0.011
H2BC14	5.90 ± 1.65	4.68 ± 1.04	1.973	0.064
H2BC5	6.49 ± 1.81	4.45 ± 0.99	3.124	0.006
AGO4	7.03 ± 0.40	6.45 ± 0.70	2.276	0.035
RBBP5	7.30 ± 0.72	5.96 ± 1.50	2.561	0.024
H2AC13	4.98 ± 0.66	4.34 ± 0.44	2.556	0.02
UIMC1	4.49 ± 0.42	5.07 ± 0.57	-2.602	0.018
KMT5A	6.89 ± 0.48	7.40 ± 0.45	-2.438	0.025
BAZ2A	8.22 ± 0.68	8.87 ± 0.55	-2.329	0.032

2.5 核心基因的 mRNA-miRNA 调控网络 通过 TargetScanHuman、miRTrabase 和 miRWalk 数据库分别得到 EP300 基因 8 个相关 miRNA、H2AC20 基因 11 个相关 miRNA、H2BC14 基因 8 个相关 miRNA、H2BC5 基因 8 个相关 miRNA、AGO4 基因 10 个相关 miRNA、RBBP5 基因 5 个相关 miRNA、H2AC13 基因 7 个相关 miRNA、UIMC1 基因 8 个相关 miRNA、KMT5A 基因 6 个相关 miRNA、BAZ2A 基因 7 个相关 miRNA, 利用 Cytoscape 软件构建核心基因的 mRNA-miRNA 网络, 如图 7 所示。其中, has-miR-124 为 10 个核心基因共有的 miRNA, 表明 has-miR-124 可能是治疗 PSD 的关键潜在靶点。

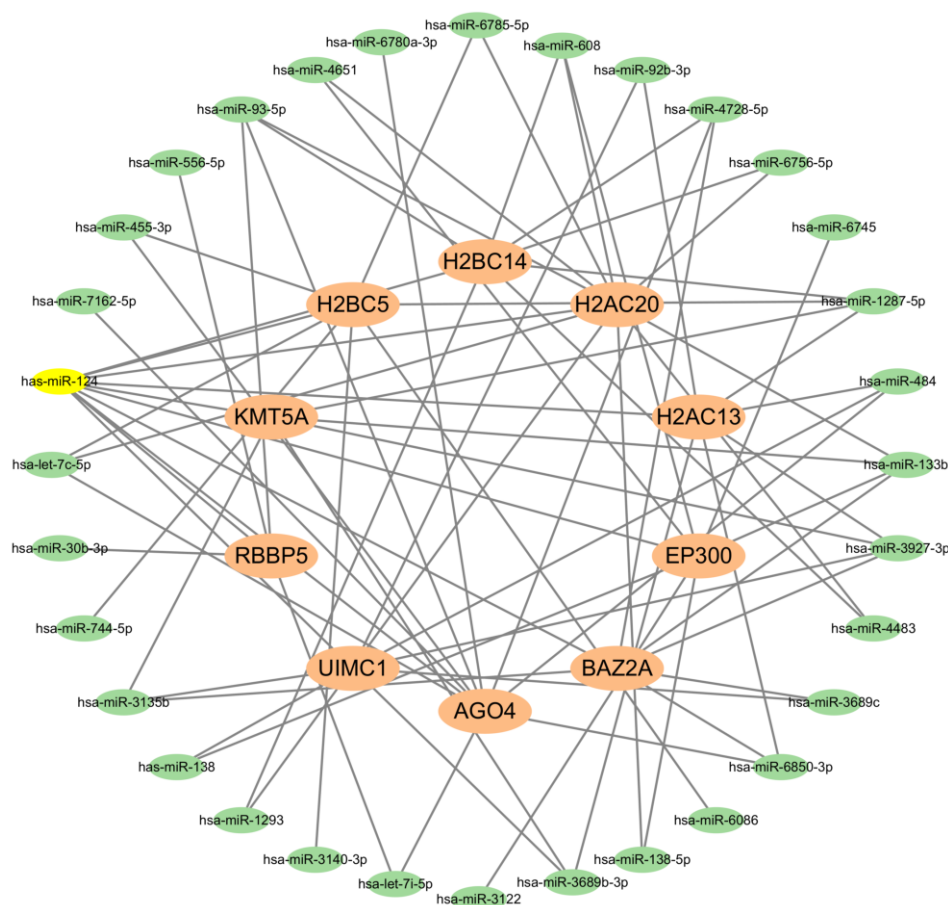
3 讨论

PSD 作为卒中患者常见且严重的后遗症, 会显著影响患者的认知功能、行为活动和日常生活能力, 给患者及其家庭带来沉重的负担^[11-13]。PSD 的发病机制十分复杂, 涉及多个方面的因素。首先, 脑血管病变会引发炎症反应, 导致神经元细胞炎症和神经元死亡, 诱导 PSD 的发生^[14-16]。此外, PSD 的发病与血管性因素、神经传导障碍、突触功能紊乱等因素也密切相关^[17-18]。

这些因素相互作用, 共同影响着 PSD 的发生、发展和转归。本文通过生物信息学分析筛选 PSD 可能的生物标志物, 为 PSD 的预防、诊断和治疗提供参考。

神经细胞、星形胶质细胞和内皮细胞可能是卒中后的主要病变靶点。在星形胶质细胞中, 正常患者与 PSND 患者之间的差异基因最多(1 014), 表明星形胶质细胞可能是卒中的主要病变细胞。正常患者与 PSD 患者的差异基因主要集中于神经元细胞(1 175), 其次为星形胶质细胞(918), 表明神经元细胞可能是 PSD 患者的主要病变细胞。此外, 在神经元细胞中, PSND 患者与 PSD 患者之间的差异基因数量最多(468)。因此, 本研究认为神经元细胞是卒中后痴呆的主要变化细胞, 神经元细胞中的差异基因用于探究卒中后痴呆的病变靶点和作用机制。

前额叶皮层是控制认知和行为的重要区域之一, 与 PSND 患者相比, PSD 患者的前额叶皮层中的神经元发生明显的病理变化^[19-20]。本文对 PSND 患者与 PSD 患者的神经元细胞、星形胶质细胞和内皮细胞的 mRNA 表达数据进行分析, 发现神经元细胞中基因变化最明显(图 2), 表明神经元细胞可能是治疗 PSD 的关键靶点。在神经元细胞中, PSND 患者与 PSD 患者之间存在 468 个差异基因, 包括 306 个上调基因和 162



个下调基因。对差异基因的PPI网络进行分析,筛选出 10 个核心基因(图 3)。与 PSND 患者相比,EP300、H2AC20、UIMC1、KMT5A 和 BAZ2A 基因在 PSD 患者中显著上调,AGO4、RBBP5、H2AC13 和 H2BC5 基因在 PSD 患者中显著下调(图 4,表 1)。研究表明,EP300 通过乙酰化增强 mTOR 的表达抑制自噬从而缓解阿尔茨海默症,但 EP300 在 PSD 中的作用还有待研究^[21-22]。动脉取栓术通过恢复缺血区域血流,可能逆转 H2AC20/H2BC5 基因异常表达导致的核小体组装障碍。BAZ2A 与 PSD 直接关系的研究较少,但 BAZ2A 在调节 rRNA 基因表达、基因沉默和癌症细胞增殖方面的功能已被广泛研究,这些机制也可能在神经细胞中发挥类似作用^[23]。AGO4 基因的突变与自闭症谱系障碍有关,提示 AGO4 在神经发育中的关键作用^[24]。其他核心基因与 PSD 的直接关联研究较少,但是它们在基因表达调控、染色质重塑和 DNA 修复中的作用可能间接影响 PSD 的发生、发展。GO 富集结果表明 PSD 主要与神经元迁移、蛋白结合、细胞核、酶活性等生物学功能有关。KEGG 富集结果表明 PSD 与 TNF 信号通路、HIF-1 信号通路密切相关。炎症过程在 PSD 的发展中起重要作用,IL-8、IL-12 和 ESR 等炎症标志物与 PSD 密切相关^[25-26]。TNF 作为经典的炎症信号通路,丁苯酞通过下调 TNF- α 、IL-6、IL-8 改善血管性痴呆^[27]。头穴丛刺可以降低 PSD 患者血清中 HIF-1 α 的表达,并改善 PSD 患者的认知功能^[28]。通过对核心基因的 mRNA-miRNA 网络进行分析,发现 has-miR-124 为 10 个核心基因共有的 miRNA。瑞舒伐他汀可以剂量依赖性地下调 has-miR-124 表达,改善卒中后的认知障碍^[29]。

然而,本研究还存在一定的不足之处,本研究结果是依靠公开数据库数据分析获得,缺乏进一步体外实验或者临床证据。未来需结合血管内治疗、深度脑刺激和经颅直流电刺激等介入技术,验证核心基因在 PSD 中的表达及作用机制。通过动物实验观察血管内治疗对 EP300、BAZ2A 基因表达的影响,或开展临床试验评估深度脑刺激对 AGO4、RBBP5 基因的调控效果。综上所述,本研究通过生物信息学筛选出 PSD 的核心基因及相关 miRNA,并结合介入医学技术分析其潜在干预价值,为 PSD 的精准治疗提供了新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 沈英杰. 缺血性脑卒中后痴呆的发生率及临床决定因素分析[J]. 当代医学, 2020, 26(33): 78-80.
- [2] 李康睿, 叶民, 尚羽. 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[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(3): 326-331.
- [3] 沈雯, 叶娜. 中枢神经系统磁共振成像在血管性痴呆与阿尔兹海默病的鉴别诊断价值[J]. 中国乡村医药, 2024, 31(6): 70-71.
- [4] 李鸿梅. 缺血性脑卒中后血管性痴呆的影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2015, 12(1): 48-51+70.
- [5] 周开俊, 杨志宏, 周悦, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中医药治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(34): 48-52.
- [6] Coenen M, de Kort FA, Weaver NA, et al. Strategic white matter hyperintensity locations associated with post-stroke cognitive impairment: a multicenter study in 1568 stroke patients[J]. Int J Stroke, 2024, 19(8): 916-924.
- [7] 李小杏, 焦冰, 方桦, 等. 基于血清生物标志物的卒中后痴呆发生风险评估模型研究[J]. 广东医学, 2023, 44(12): 1548-1553.
- [8] 崔友祥, 刘国华, 霍飞飞, 等. 芪参还五胶囊对血管性痴呆痰瘀互结型患者认知功能及血清标志物的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(3): 119-123.
- [9] Waller R, Hase Y, Simpson JE, et al. Transcriptomic profiling reveals discrete poststroke dementia neuronal and gliovascular signatures[J]. Transl Stroke Res, 2023, 14(3): 383-396.
- [10] 刘昊, 苏凯奇, 张钰涵, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨加味不忘散防治阿尔茨海默病的机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(10): 2390-2395.
- [11] 黎凯锋, 张亮, 廖彬, 等. 卒中后痴呆患者血清胆碱酯酶水平的表达及其临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(7): 589-593.
- [12] 贺杰, 赵永华. 血管性痴呆的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(7): 84-87.
- [13] 唐艳, 孙洁, 张莉, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对卒中后认知障碍伴摄食吞咽困难患者的影响[J]. 中国医药导报, 2024, 21(1): 96-99+121.
- [14] 王峥, 林琳. 补阳还五汤联合西药治疗缺血性脑卒中后血管性痴呆疗效及对血清炎症因子、氧化应激指标和血管内皮活性物质的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 469-473+490.
- [15] 陈彦熹, 徐志栋, 孙芳玲, 等. 缺血性脑卒中后神经发生相关信号通路及药物研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(21): 35-39.
- [16] 黄彩妮, 王小璐, 邱泓媛, 等. 乌参醒脑汤联合针刺治疗卒中后血管性痴呆临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 222-226.
- [17] 白璐璐. m6A 去甲基化酶 FTO 在神诱多巴胺能神经传导障碍中的调控作用[D]. 重庆医科大学, 2019.

- [18] 吴迪. Cdk5 调控 BAG3 在衰老相关突触功能紊乱的作用与机制探讨[D]. 厦门大学, 2018.
- [19] Chen A, Akinyemi RO, Hase Y, et al. Frontal white matter hyperintensities, clasmotodendrosis and gliovascular abnormalities in ageing and post-stroke dementia[J]. Brain, 2016, 139(Pt 1): 242–258.
- [20] Foster V, Oakley AE, Slade JY, et al. Pyramidal neurons of the prefrontal cortex in post-stroke, vascular and other ageing-related dementias[J]. Brain, 2014, 137(Pt 9): 2509–2521.
- [21] Son SM, Park SJ, Breusegem SY, et al. p300 nucleocytoplasmic shuttling underlies mTORC1 hyperactivation in Hutchinson–Gilford progeria syndrome[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(2): 235–249.
- [22] Rosewood TJ, Nho K, Risacher SL, et al. Genome-wide association analysis across endophenotypes in alzheimer's disease: main effects and disease stage-specific interactions[J]. Genes (Basel), 2023, 14(11): 2010.
- [23] Roganowicz M, Bär D, Bersaglieri C, et al. BAZ2A–RNA mediated association with TOP2A and KDM1A represses genes implicated in prostate cancer[J]. Life Sci Alliance. 2023, 6(7): e202301950.
- [24] De Rubeis S, He X, Goldberg AP, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism[J]. Nature, 2014, 515(7526): 209–215.
- [25] Grigolashvili MA, Mustafina RM. The role of the inflammatory process in the development of post-stroke cognitive impairment[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2021, 121(3. Vyp. 2): 16–21.
- [26] 李伟盟, 李彬, 于淼, 等. 中药复方制剂治疗血管性痴呆的临床作用机制[J]. 中医药临床杂志, 2024, 36(2): 372–376.
- [27] 高雅然. 丁苯酞对血管性痴呆认知功能、氧化应激和神经炎症的保护作用及机制研究[D]. 河北医科大学, 2022.
- [28] 萨仁, 李长君, 蔡海鑫. 头穴丛刺对脑卒中后血管性痴呆患者认知功能及血清 HIF-1 α 的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(11): 1622–1626.
- [29] 孙晓旭, 孙弋, 尹国明, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对卒中后认知障碍(非痴呆)患者循环相关 miRNA 的影响研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(12): 1082–1086.