

血清髓过氧化物酶及内皮型一氧化氮合酶水平与慢性脑缺血的相关性研究

章鑫^{1,2} 张静^{2,3} 成旭东^{1,2} 张琦^{2,3} 周森^{1,2} 贾丽君^{1,2} 王莉蓉^{2,3} 余能伟^{1,2,3}

(1. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 四川 成都 610072;

3. 电子科技大学临床医学院, 四川 成都 610054)

【摘要】 目的 探讨血清髓过氧化物酶(MPO)、血清内皮型一氧化氮合酶(eNOS)水平与慢性脑缺血(CCH)的相关性。方法 纳入2022年2~7月在我院门诊就诊的CCH患者50例(CCH组),同期健康体检者30例为对照组,比较两组血清MPO和eNOS的表达量以及其他临床特征,同时采用多因素Logistic回归分析CCH的危险因素。结果 CCH组eNOS表达量低于对照组,总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、non-HDL-C及MPO表达量显著高于对照组($P < 0.01$)。Logistic回归分析显示,eNOS低表达与MPO高表达是CCH的发生独立危险因素($P < 0.01$)。结论 血清MPO在CCH患者中明显升高,eNOS在CCH患者中明显下降。血清MPO、eNOS可能作为CCH的一个有效的生物标志物。

【关键词】 慢性脑缺血;动脉自旋标记;髓过氧化物酶;内皮型一氧化氮合酶。

【中图分类号】 R743.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2023)02-0023-05

Correlation between the serum levels of myeloperoxidase and endothelial nitric oxide synthase and the chronic cerebral hypoperfusion ZHANG Xin^{1,2}, ZHANG Jing^{2,3}, CHENG Xu-dong^{1,2}, ZHANG Qi^{2,3}, ZHOU Sen^{1,2}, JIA Li-jun^{1,2}, WANG Li-rong^{2,3}, YU Neng-wei^{1,2,3} (1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 3. University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

【Corresponding author】 YU Neng-wei

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between the serum levels of myeloperoxidase (MPO) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the chronic cerebral hypoperfusion (CCH). **Methods** Fifty patients with CCH who attended our outpatient clinic from February 2022 to July 2022 were included (CCH group). Thirty people with healthy physical examination in the same period were selected as a control group. The expression of serum MPO and eNOS and other clinical characteristics were compared between the two groups. Multifactorial logistic regression was used to analyze the risk factors of CCH. **Results** The expression of eNOS was lower and the expression of triglyceride (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-HDL-C, MPO were higher in the CCH group than those in the control group ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that lower low expression of eNOS and high expression of MPO were independently associated with the occurrence of CCH. **Conclusions** Serum level of MPO was significantly elevated and eNOS was significantly decreased in CCH patients. Serum MPO and eNOS may serve as valid biomarkers for CCH.

【Key words】 Chronic cerebral hypoperfusion; Arterial spin labeling (ASL); Myeloperoxidase; Endothelial-type nitric oxide synthase

慢性脑缺血(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)是指由于多种原因引起的脑血管结构性病变和(或)血液浓度和血流动力异常性低灌注而引起一系列脑功能障碍的临床表现的疾病。CCH隐匿

发病,发病率高,流调统计显示60岁以上人群CCH发病率可达70%,是血管性痴呆、阿尔茨海默症、急性缺血性脑卒中等疾病发生发展的重要环节^[1,2],随着人口老龄化的发展,CCH发病率逐年上升。

[13]金慧英,张孝静,方群,等.乳腺癌术后患者社交回避与苦恼现状及影响因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1613-1616.

[14]郑春晓,王惠珍.乳腺癌术后患者病耻感现状及影响因素分析[J].护理学报,2018,25(2):7-9.

[15]靳晓蒙,汤利萍,曹英,等.膀胱癌输尿管皮肤造口患者自我隐瞒现状及影响因素分析[J].护理学杂志,2021,36(4):65-68.

[16]陈冬冬,康婵娟,郑好,等.烧伤康复期病人自我隐瞒现状及其影响因素研究[J].护理研究,2022,36(4):630-634.

[17]Damstra RJ, Halk AB. The Dutch lymphedema guidelines based on

the International Classification of Functioning, Disability, and Health and the chronic care model[J]. Journal of Vascular Surgery Venous & Lymphatic Disorders, 2017, 5(5): 756-765.

[18]张丽娟,张慧珍,钟巧玲,等.乳腺癌术后上肢淋巴水肿病人自我感受负担与自我护理能力的相关性研究[J].全科护理,2021,19(11):1445-1448.

(收稿日期:2022-11-15;修回日期:2023-01-05)

(本文编辑:彭羽)

CCH 临床表现无特异性,目前诊断多依靠影像学评价各功能脑区有无低灌注^[3],经济消耗大,普及程度低,获取途径不便。因此,本研究旨在寻找特征性的血液学标志物协助预测 CCH 发生风险,从而更好地指导临床,减轻患者的经济负担。CCH 发病机制复杂,最新研究表明,内皮功能损伤参与了慢性脑缺血的发生发展^[4]。血清髓过氧化物酶(MPO)是一种四聚体的糖酵解蛋白,是反映嗜中性粒细胞和巨噬细胞活化的特异性指标^[5]。内皮型一氧化氮合酶(eNOS)是一氧化氮合成酶的三种亚型之一,可催化一氧化氮(NO)的合成调节内皮功能,从而维持和调节血管稳态^[6]。近年研究发现,MPO、eNOS 通过多种途径和机制参与内皮功能障碍、炎症反应途径^[7-8],并参与缺血缺氧性脑损伤的发生和发展^[9]。另一方面,关于 MPO、eNOS、CCH 的研究较少。本研究通过比较 CCH 患者与健康人群血清 MPO、eNOS 表达水平的差异,探讨和分析血清 MPO、eNOS 表达水平与 CCH 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 2~7 月在四川省人民医院神经内科门诊就诊且符合上述标准的 CCH 患者 50 例(CCH 组),纳入标准:年龄 40~80 岁;具有慢性脑缺血的高危因素、临床症状;体检无脑部神经损害阳性体征;核磁共振动脉自旋标记(ASL)检查提示脑血流量降低。排除标准:患有其他神经和精神疾病;由于癔症、焦虑躯体化障碍、抑郁症、AD 和各种退行性疾病或主观头晕导致的慢性脑缺血;自身免疫性疾病、肿瘤和无法药物控制的严重高血压患者;其他严重并发症。不愿意入组患者。同时选择同时期我院相匹配的 30 例健康体检者作为对照组。本研究通过四川省人民医院伦理委员会审核批准,所有受试者或其家属均签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 记录每个患者的性别、年龄和既往史(吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史);收集患者于我院门诊测得的部分血脂指标,包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、载脂蛋白 A1/B(apoprotein A1/B, Apo-A1/B)、尿酸、同型

半胱氨酸以及颈动脉彩超检查结果。

1.2.2 ASL 检查 使用 3.0 TMAGNETOM Vida 磁共振扫描仪对 CCH 患者进行核磁共振成像检查。扫描时取仰卧位,嘱患者尽量减少头部运动。常规行颅脑磁共振扫描: T1W 图像的采集参数为: TR 250.00 ms, TE 2.50 ms; T2W 图像的采集参数为: TR 5744.40 ms, TE 95.00 ms; T2W FLAIR 图像的采集参数: TR 10500.00 ms, TE 94.00 ms; 3D-ASL 的采集参数: TR 4300 ms, TE 17.9 ms, FOV 300 mm×300 mm, 层厚 4.0 mm, 推注持续时间 800 ms, 反转时间 1800 ms, 反转角 180°, 扫描时间 5 min 14 s。PWI 的采集参数: TR 6000 ms, TE 17.9 ms, FOV 300 mm×300 mm, 层厚 4.0 mm, 推注持续时间 800 ms, 反转时间 4000 ms, 反转角 180°, 扫描时间 3 min 42 s。将磁共振灌注扫描得到的原始图像导入 MR station(成都众影医疗科技有限公司)后处理软件,使用 MRicroN(医学影像分析工具)产生灌注彩图,灌注彩图中红色代表高灌注,蓝色或黑色代表低灌注。由 2 名影像科副主任医师及 1 名神经内科副主任医师采用盲法观察 ASL 图像,确定有无脑血流低灌注区,同时测量低灌注区域脑血流量值。

1.2.3 MPO、eNOS 检测 抽取患者空腹状态下的静脉血 8 ml,立即 2000 ×g 离心 10 min 后分离血清,统一在 -80 °C 冰箱冻存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 MPO、eNOS 浓度,检测试剂盒购自上海茁彩生物有限公司。采用美谷分子仪器有限公司生产的酶标仪(型号 SpectraMAX Plus384)在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值),同时计算样品浓度。实验过程严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用频数(构成比)表示,组间比较采用卡方检验;采用多因素 Logistic 回归分析 CCH 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组 TC、LDL-C、HDL-C、non-HDL-C 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),CCH 组明显高于对照组;两组年龄、性别、高血压患病率、糖尿病患病率、吸烟饮酒史、空腹血糖、尿酸、TG、TG/HDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、non-HDL-C/HDL-C、Apo-A1/B、同型半胱氨酸比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

【基金项目】四川省科技厅项目(编号: 2021YFS0074);成都市科技局重大科技应用示范项目(编号: 2019-YF09-00142-SN)

【通讯作者】余能伟

表 1 两组临床资料比较

项目	CCH 组 (n=50)	对照组 (n=30)	统计量	P
年龄(岁)	63.5±7.8	60.2±8.8	t=1.780	0.079
男 [n(%)]	19(38.0)	9(30.0)	$\chi^2=0.527$	0.468
吸烟史 [n(%)]	11(22.0)	2(6.7)	$\chi^2=2.210$	0.137
饮酒史 [n(%)]	11(22.0)	3(10.0)	$\chi^2=1.870$	0.171
高血压病史 [n(%)]	21(44.0)	10(33.3)	$\chi^2=0.593$	0.441
糖尿病史 [n(%)]	9(18.0)	4(13.3)	$\chi^2=0.155$	0.814
血糖 (mmol/L)	5.27(5.08~5.92)	4.97(4.20~5.92)	Z=-1.610	0.107
尿酸(μmol/L)	306.20±59.81	316.40±72.48	t=-0.678	0.500
TG (mmol/L)	1.65(1.13~2.29)	1.44(1.11~2.05)	Z=-0.696	0.487
TC (mmol/L)	5.16±0.91	4.39±1.05	t=3.429	0.001
LDL-C (mmol/L)	3.24±0.82	2.61±0.85	t=3.269	0.002
HDL-C (mmol/L)	1.48±0.30	1.32±0.29	t=2.298	0.024
non-HDL-C (mmol/L)	3.68±0.88	3.07±1.02	t=2.821	0.006
non-HDL-C/HDL-C	2.60±0.84	2.43±0.95	t=0.844	0.401
TG/HDL-C	1.03(0.72~1.61)	1.23(0.68~1.81)	Z=-0.253	0.800
TC/HDL-C	3.60±0.84	3.43±0.95	t=0.844	0.401
LDL-C/HDL-C	2.26±0.66	2.05±0.75	t=1.328	0.188
Apo-A1/B	1.60(1.30~1.90)	1.80(1.35~2.25)	Z=-0.958	0.338
Hcy(μmol/L)	12.15(10.35~14.0)	11.15(10.05~13.05)	Z=-0.932	0.352

2.2 CCH 组资料分析 CCH 组 23 例 (46%) 表现为头昏 21 例 (42%) 存在头昏、头痛、手抖、肢体麻木、颅鸣、睡眠障碍及记忆力下降的 2 种或 2 种以上症状 6 例 (12%) 表现为头痛; 28 例 (56%) 患者合并颈动脉斑块; 30 例 (60%) 患者存在颅内多发低灌注区域; 20 例 (40%) 患者存在单发低灌注区域; 脑血流低灌注部位: 额叶有 25 例 (50%), 顶叶有 24 例 (48%), 枕叶有 20 例 (40%), 颞叶有 10 例 (20%), 小脑半球有 8 例 (16%), 大脑半球有 4 例 (8%), 岛叶有 1 例 (2%)。其中, 低灌注部位脑血流量 1.88~51.11 ml/(100 g·min), 平均 (24.24±11.05) ml/(100 g·min), 男性患者低灌注部位脑血流量平均值为 (22.07±11.11) ml/(100 g·min), 女性患者低灌注部位脑血流量平均值为 (25.57±10.98) ml/(100 g·min)。

2.3 CCH 组与对照组 MPO、eNOS 表达量比较

CCH 组 eNOS 表达量低于对照组, MPO 表达量显著高于对照组 ($P<0.01$)。见表 2。

2.4 不同病程 CCH 患者 eNOS、MPO 及脑血流量比较 将 CCH 组按病程进行分组, 其中病程小于 1 年 19 例 (38%) 分为 A 组, 病程大于 1 年 31 例 (62%) 分为 B 组, 两组间 eNOS、MPO 表达量及脑血流量比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.5 患者发生 CCH 的危险因素分析 经 Logistics 多元回归分析显示, eNOS 低表达与 MPO 高表达是 CCH 发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 2 CCH 组与对照组 MPO、eNOS 表达量比较 (ng/ml)

组别	MPO	eNOS
CCH (n=50)	26.68±5.21	1.30±0.33
对照组 (n=30)	23.23±5.13	1.60±0.38
t	2.884	-3.739
P	0.005	0.000

表 3 不同病程 CCH 患者 eNOS、MPO 及脑血流量比较

组别	MPO (ng/ml)	eNOS (ng/ml)	脑血流量 [ml/(100 g·min)]
A 组 (n=19)	26.63±5.46	1.36±0.33	24.43±10.71
B 组 (n=31)	26.71±5.13	1.25±0.33	24.12±11.42
t	-0.5	1.133	0.093
P	0.960	0.263	0.926

表 4 CCH 患者危险因素分析

项目	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
TC	0.161	0.968	0.028	0.868	1.175	0.176 ~ 7.840
LDL	0.736	1.140	0.417	0.518	2.088	0.224 ~ 19.487
HDL	2.115	1.148	3.396	0.065	8.292	0.874 ~ 78.653
eNOS	-2.656	1.003	7.020	0.008	0.070	0.010 ~ 0.501
MPO	0.199	0.068	8.424	0.004	1.220	1.067 ~ 1.395

3 讨论

CCH 指由于颅内外血管壁、血流成分或血流动力学改变导致颅内脑实质供氧量低于维持正常生理功能需求量的一种病理状态,作为一个由多种病因导致的结果,同时又作为其他相关疾病包括急性缺血性卒中、血管性痴呆、阿尔兹海默症、短暂性脑缺血发作或脑小血管病等多种神经系统疾病的早期改变^[10,11]。本研究发现,CCH 患者的低灌注部位多见于额叶、顶叶及枕叶等脑皮质部分,与既往研究结果相似^[12]。目前,人口老龄化逐步发展,2018 年我国 65 岁及以上的老年人达到 1.67 亿,占我国总人口数 11.9%。CCH 作为好发于中老年人的一种可逆性疾病,发病隐匿,临床症状表述无特异性且查体无明显神经系统体征,普通头颅 CT 或 MRI 难以发现病灶,故难以被及时筛出并给予临床干预。因此寻找准确有效的检测指标,早期协助筛查出中老年人人群中的 CCH 患者,在疾病早期给予干预对患者预后改善至关重要。

CCH 主要是整个大脑或局部区域的脑血流量不足以维持正常的生理需求^[13],但 CCH 的发病机制尚未完全阐明。目前许多研究表明血管内皮功能受损可引起 CCH 的发生,如吸烟可抑制 eNOS/nNOS 导致 NO 的合成和作用受损,高浓度酒精或长时间酒精摄取会损害内皮功能,肥胖者体内长期处于低度慢性炎症和氧化应激状态导致内皮功能障碍^[14],NO 生物利用度降低,由此通过干扰脑血流和脑内葡萄糖代谢诱导 CCH;高血压直接损伤血管内皮功能,进一步出现血管炎症、血管重塑和动脉粥样硬化参与 CCH 的发生发展^[15]。当血管内皮功能受损时,内源性一氧化氮产生减少,从而出现脑血流调节功能障碍,进一步促进 CCH 的发生发展。对于 CCH 病理,永久闭塞大鼠双侧颈总动脉的 CCH 大鼠模型显示 CCH 的主要病理学改变为神经元凋亡、血管内皮功能障碍、脑白质病变以及血脑屏障受损^[4,16]。考虑到 MPO 及 eNOS 与炎症反应及内皮功能受损的关系,本研究探讨了 MPO、eNOS 与 CCH 之间的关系。研究结果显示,CCH 组 eNOS 表达量低于对照组,MPO 表达量显著高于对照组,

MPO、eNOS 与 CCH 的发生独立相关。这表明,MPO、eNOS 表达量变化可能增加 CCH 的风险或反映 CCH 的发生。

内皮细胞、神经元、胶质细胞、平滑肌细胞和周细胞称为神经血管单位,是参与血脑屏障的形成及中枢神经系统的血流和能量代谢调节的最小功能单位^[17]。在 eNOS 缺乏的年轻小鼠中,血脑屏障的破坏和灌注不足是两个最早的病理事件^[18]。在健康人脑中,NO 主要由神经元的一小部分 nNOS 和内皮细胞中的 eNOS 产生。内皮细胞通过调节 NO 的有效性来平衡血管收缩和舒张之间的相互作用,从而维持和调节血管稳态。研究表明,NO 在蛛网膜下腔出血、外伤性脑损伤、缺血性卒中和心脏骤停等脑损伤后可保护和维持大脑微循环,抑制血小板聚集。此外,NO 也是血管重塑过程的关键因素,特别是 VEGF 诱导的血管生成。有研究报道,血管生成与小鼠血管中的 NO 水平成正比。NO 产生减少可归因于 L-精氨酸的供应减少或 eNOS 的供应和活性减少。eNOS 主要在主动脉内皮细胞中表达,可促进侧支循环的形成^[19],改善内皮功能^[20],调节 NO 的表达。我们研究表明,CCH 患者血清中 eNOS 表达量较对照组明显减少,与既往研究 eNOS 活性的抑制通过触发包括炎症反应在内的多种细胞机制导致缺血后神经元损伤的加重一致^[21]。

MPO 主要在中性粒细胞中表达,它可通过催化各种氧化反应促进血管炎症来损害 NO 生物活性和内皮功能^[7],MPO 的衍生物(HOCl)可增强高糖诱导的内皮功能障碍^[22],还可通过 PKC-zeta 依赖的 NAD(P)H 氧化酶生成的 ONOO⁻使 eNOS 解耦联;此外,髓过氧化物酶(MPO)经细胞转移穿过内皮细胞进入内皮细胞外基质后可催化消耗 eNOS 产生的 NO 促进内皮功能障碍,限制 NO 生物利用度,抑制 MPO 可减轻小鼠血管炎症和内皮功能障碍^[23]。MPO 除直接的细胞毒性外,还促进活性氧和活性氮的产生,调节小胶质细胞和中性粒细胞极化和炎症相关信号通路,介导氧化应激^[24]。既往研究表明 MPO 参与了缺血性脑损伤,Orion 等发现血浆 MPO 浓度与脑卒中严重程度有关^[2],Viktorinova 发现急

性缺血性卒中发病 24 小时内血清 MPO 值明显升高,这可能与 MPO 与动脉粥样硬化斑块的不稳定性有关^[25]。我们研究表明,在 CCH 患者血清中,MPO 表达量明显升高,且该水平变化与病程长短无明显关系。综上所述,在 CCH 患者中,MPO 表达量的增加及 eNOS 表达量的降低均可通过限制 NO 生物利用度,抑制 NO 功能,诱导内皮细胞功能的损害,导致血脑屏障通透性的变化,进而诱导神经元细胞损伤或神经细胞死亡,由此失去代偿而诱发的一系列脑功能障碍综合征。因此,我们提出,血清 MPO、eNOS 可能是 CCH 干预的目标,同时也是 CCH 的有效生物标志物。

本研究基于我院门诊未服药 CCH 人群样本,各项指标检测方法具有同质性,增加了研究结论的外推性。但具有一定的局限性:第一,收集样本量较小,可能需要进一步扩大样本量进行验证。第二,未进一步探讨 CCH 中 MPO、eNOS 的机制研究。综上所述,CCH 患者的血清 MPO 升高、eNOS 降低,且该水平变化与病程长短无明显关系。这表明,血清 MPO、eNOS 可能作为 CCH 的有效生物标志物,并且可以在发生 CCH 的高危人群中进行预筛选。

【参考文献】

- [1] Zhang Q, Fan Z, Xue W, et al. Vitexin regulates Epac and NLRP3 and ameliorates chronic cerebral hypoperfusion injury [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(10): 1079-1087.
- [2] Orion D, von Landenberg P, Itsekson-Hayosh Z, et al. Plasma myeloperoxidase levels in acute brain ischaemia and high grade carotid stenosis [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(8): 1604-1611.
- [3] 李建章, 张杰文, 刘恒方. 慢性脑缺血临床诊治专家共识 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(6): 661-667.
- [4] Sun Z, Gao C, Gao D, et al. Reduction in pericyte coverage leads to blood-brain barrier dysfunction via endothelial transcytosis following chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2021, 18(1): 21.
- [5] Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 640: 47-52.
- [6] Bu S, Nguyen HC, Nikfarjam S, et al. Endothelial cell-specific loss of eNOS differentially affects endothelial function [J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0274487.
- [7] Maiocchi SL, Ku J, Thai T, et al. Myeloperoxidase: A versatile mediator of endothelial dysfunction and therapeutic target during cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107711.
- [8] Soubhye J, Furtmuller PG, Dufasne F, et al. Inhibition of Myeloperoxidase [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 264: 261-285.
- [9] Chen CV, Chang C, Lin MF, et al. Acute ischemic stroke induces magnetic resonance susceptibility signs dominated by endothelial nitric oxide synthase activation [J]. *Magn Reson Med*, 2021, 85(4): 2201-11.
- [10] Shi X, Ohta Y, Liu X, et al. Chronic Cerebral Hypoperfusion Activates the Coagulation and Complement Cascades in Alzheimer's Disease Mice [J]. *Neuroscience*, 2019, 416: 126-136.
- [11] Viticchi G, Falsetti L, Potente E, et al. Impact of carotid stenosis on cerebral hemodynamic failure and cognitive impairment progression: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(14): 1209.
- [12] Volgyi K, Gulyassy P, Todorov MI, et al. Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Synaptic Proteome Changes in the rat Cerebral Cortex [J]. *Mol Neurobiol* 2018, 55(5): 4253-4266.
- [13] Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 73: 8-12.
- [14] 李雪彤, 邱卓生. 肥胖与缺血性脑血管病关系的研究进展 [J]. *西南医科大学学报* 2022, 45(4): 282-287.
- [15] Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications [J]. *Front Med (Lausanne)* 2021, 8: 798958.
- [16] Behl T, Kaur G, Sehgal A, et al. Multifaceted Role of Matrix Metalloproteinases in Neurodegenerative Diseases: Pathophysiological and Therapeutic Perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1413.
- [17] Kugler EC, Greenwood J, MacDonald RB. The "Neuro-Glial-Vascular" Unit: The Role of Glia in Neurovascular Unit Formation and Dysfunction [J]. *Front Cell Dev Biol* 2021, 9: 732820.
- [18] Chen X, Chen L, Lin G, et al. White matter damage as a consequence of vascular dysfunction in a spontaneous mouse model of chronic mild chronic hypoperfusion with eNOS deficiency [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(11): 4754-4769.
- [19] Saluja A, Saraswathy KN, Thakur S, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (Glu298Asp) Polymorphism is Associated Significantly with Ischemic Stroke Presenting with Seizures and Altered Sensorium [J]. *Neurol India*, 2021, 69(3): 686-691.
- [20] Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, et al. Endothelial nitric oxide synthase inhibition triggers inflammatory responses in the brain of male rats exposed to ischemia-reperfusion injury [J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(1): 151-159.
- [21] Tian R, Jin Z, Zhou L, et al. Quercetin Attenuated Myeloperoxidase-Dependent HOCl Generation and Endothelial Dysfunction in Diabetic Vasculature [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(1): 404-413.
- [22] Thai T, Zhong F, Dang L, et al. Endothelial-transcytosed myeloperoxidase activates endothelial nitric oxide synthase via a phospholipase C-dependent calcium signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 255-264.
- [23] Cheng D, Talib J, Stanley CP, et al. Inhibition of MPO (Myeloperoxidase) Attenuates Endothelial Dysfunction in Mouse Models of Vascular Inflammation and Atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(7): 1448-1457.
- [24] Chen S, Chen H, Du Q, et al. Targeting Myeloperoxidase (MPO) Mediated Oxidative Stress and Inflammation for Reducing Brain Ischemia Injury: Potential Application of Natural Compounds [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 433.
- [25] Viktorinova A. Potential clinical utility of macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and myeloperoxidase in predicting atherosclerotic plaque instability [J]. *Discov Med*, 2019, 28(155): 237-245.

(收稿日期: 2022-11-15; 修回日期: 2022-12-30)

(本文编辑: 彭羽)