

- [34]Katagiri D, Masumoto S, Katsuma A, et al. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) as a new diagnostic tool for acute tubulointerstitial nephritis (AIN) in oliguric or haemodialysed patients [J]. NDT Plus, 2010, 3(2): 155-159.
- [35]Hanssen O, Lovinfosse P, Weekers L, et al. <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography in non-oncological renal pathology: Current indications and perspectives[J]. Nephrol Ther, 2019, 15(6): 430-

438.

- [36]Zhou Y, Yang X, Liu H, et al. Value of (<sup>68</sup>Ga)Ga-FAPI-04 imaging in the diagnosis of renal fibrosis [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(11): 3493-3501.
- [37]Conen P, Pennetta F, Dendl K, et al. (<sup>68</sup>Ga)Ga-FAPI uptake correlates with the state of chronic kidney disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(10): 3365-3372.

## 慢性肾脏病脑小血管病的发病机制及影像标记物的研究进展

李焕国<sup>1</sup>, 崔凤<sup>1</sup>, 张敏鸣<sup>2</sup>

(1. 浙江省中医药大学附属杭州市中医院放射科, 浙江 杭州 310007;

2. 浙江大学医学院附属第二医院放射科, 浙江 杭州 310017)

**【摘要】** 慢性肾脏病(Chronic kidney disease,CKD)是脑血管疾病发展的独立危险因素,特别是脑小血管疾病(Cerebral small vessel disease,CSVD),其作用机制尚不明确。CSVD具有多种病理改变,在MRI上表现为多种影像学标记物,包括近期皮质下小梗死、腔隙灶、脑白质高信号、血管周围间隙扩大、脑微出血和脑萎缩。在本综述中,我们从发病机制及影像学标记物方面讨论了CKD对CSVD的影响及研究进展。

**【关键词】** 肾病; 大脑小血管疾病; 磁共振成像

**【中图分类号】** R692;R743;R445.2

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1008-1062(2024)03-0215-05

DOI:10.12117/jccmi.2024.03.014

### The progress in pathological mechanism and imaging markers of cerebral small vessel disease in patients with chronic kidney disease

LI Huan-guo<sup>1</sup>, CUI Feng<sup>1</sup>, ZHANG Min-ming<sup>2</sup>

(1. Department of Radiology, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University,

Hangzhou 310007, China; 2. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital Zhejiang

University School of Medicine, Hangzhou 310017, China)

**Abstract:** Chronic kidney disease(CKD) is an independent risk factor for the development of cerebrovascular diseases, especially cerebral small vessel disease (CSVD), whose underlying mechanisms remain unclear. CSVD has various pathological changes in the brain, manifested as various imaging markers on MRI, including recent small subcortical infarct, lacune of presumed vascular origin, white matter hyperintensity, perivascular space enlargement, cerebral microbleed and brain atrophy. In this review, we discussed the impact of CKD on CSVD and provided an overview of research progress in terms of pathogenic mechanisms and imaging markers.

**Key words:** Kidney System Diseases(TCM); Cerebral Small Vessel Diseases; Magnetic Resonance Imaging

脑小血管(包括小动脉、微动脉及毛细血管、微静脉和小静脉)损伤和脑血流循环不良最终引起脑实质病理改变统称为脑小血管疾病(Cerebral small vessel disease,CSVD)<sup>[1]</sup>。由于CSVD的组织病理学改变具有多样性,其在影像学的表现上也多种多样,为此2013年Lancet Neurology发布了CSVD神经影像学标记物的国际影像标准,包括近期皮质下小梗死(Recent small subcortical infarct,RSSI)、可能为血管源性的

腔隙(Lacune of presumed vascular origin,LPVO)、可能为血管源性的脑白质高信号(White matter hyperintensity,WMH)、脑血管周围间隙扩大(Enlarged perivascular space,EPVS)、脑微出血(Cerebral microbleed,CMB)和脑萎缩(Brain atrophy,BA)<sup>[2]</sup>。

慢性肾脏病(Chronic kidney disease,CKD)在全球的发病率约为10%~13%<sup>[3]</sup>,在我国的发病率约为10.8%。研究证

**【收稿日期】** 2023-12-15

**【作者简介】** 李焕国(1986-),男,山东莒县人,副主任医师。E-mail:lihuanguo1986@163.com

**【通信作者】** 张敏鸣,浙江大学医学院附属第二医院放射科,310017。E-mail:zhangminming@zju.edu.cn

**【基金项目】** 浙江省中医药科技计划(2022ZB233)。

实,CKD 与 CSVD 的发病率及进展具有明显的相关性。Yao 等<sup>[9]</sup>研究发现进展性 CKD 组患者 CSVD 的患病率更高。有研究显示,约 25% 的卒中是由 CSVD 导致的,同时 CSVD 会使复发性卒中发生的几率提高约两倍<sup>[9]</sup>。而脑卒中是 CKD 患者死亡的主要原因,即使在 CKD 的较晚阶段,血管性疾病导致的死亡率仍然远高于肾衰竭<sup>[9]</sup>。因此,了解 CKD 与 CSVD 间的相互作用对改善 CKD 患者的预后具有重要意义。本文对 CKD、CSVD 发病机制及影像学标记物的研究进展进行综述,以提高对两者的认识,为临床治疗和监测提供依据。

## 1 CKD 相关性及 CSVD 发病机制

高龄、高血压和糖尿病被一致认为是所有形式的 CSVD 的危险因素。而 CKD 与 CSVD 间相互作用机制还未完全明确,存在争议。

### 1.1 肾脏与脑血管具有共同易感性

脑穿支小动脉在形态上类似于肾脏近髓小动脉,都是从较大动脉直接分支出来的,由于二者较短,在单位长度上负荷大,血管张力高,以保持毛细血管有足够的压力梯度,使肾脏和大脑持续被动地高血流量灌注。相似的解剖构造和血管调节机制,使两者具有微血管功能障碍的共同易感性,都容易受到血压波动的影响,尤其是高血压,其影响机制为随着高血压的发展,透明小动脉硬化取代了平滑肌小动脉,损害了自动调节能力,并且小动脉狭窄,导致靶器官血流量的降低,为了维持靶器官的血流量,全身血管压力又会升高,进一步导致肾脏和脑血管损伤。一些证据表明,较低的血压目标可能会减少 WMH 的进展<sup>[7]</sup>;然而,在降低高血压患者血压后,CKD 患者 CSVD 仍具有较高的发病率<sup>[9]</sup>,这说明可能还有其它机制存在。

### 1.2 白蛋白尿与全身性内皮功能障碍

白蛋白尿可能是由肾小球过度滤过、肾小管重吸收不足或两者兼而有之引起的,被证明是包括脑、心脏和肾脏在内的广泛微血管病变的标志物<sup>[8]</sup>。微血管病以及微量白蛋白尿被认为是内皮功能障碍的临床后果<sup>[9]</sup>,最终将肾小球损伤、血管内皮功能受损与白蛋白血管渗漏三者联系起来。Horn 等<sup>[10]</sup>在一项长期随访(中位随访时间 15 年)研究中发现,较高的白蛋白尿与较高的缺血性卒中发生率相关,并且风险随着白蛋白与肌酐比值(Albumin/creatinine ratio, ACR)的增高而上升,调整模型后,ACR  $\geq 3$  mg/mmol 的患者发生缺血性卒中的危险性仍较高。因此,白蛋白尿是缺血性卒中的一个重要危险因素,可用于评估 CSVD 的风险,但对于二者的因果关系并不明确。

### 1.3 血脑屏障的破坏

血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)通过控制血液和脑组织之间的物质交换及限制毒素和病原体的入侵来保护神经组织。BBB 功能障碍在急慢性脑血管疾病中均起重要作用,BBB 功能障碍时,脑内或血管内液体、蛋白质和其他血浆成分渗漏到周围血管间隙,导致水肿、小动脉僵硬、氧合受损等病理改变,最终导致 CSVD 的发生<sup>[11]</sup>。尿毒症毒素在 BBB 破坏中也发挥重要作用,Jing 等<sup>[12]</sup>发现,尿毒症毒素会诱发 CKD 大鼠脑血管内皮功能障碍和白细胞浸润,导致 BBB 破坏;该研究还发现,CKD 患者的大脑皮层脑组织内皮紧密连

接蛋白 ZO-1、Occludin 和 JAM-1 丰度显著降低,这个结果在另一项研究中也证实<sup>[12]</sup>,这揭示了 BBB 功能障碍的又一可能机制;此外,CKD 患者新陈代谢的改变、炎症和血管变化也可导致 BBB 功能障碍<sup>[13]</sup>。

### 1.4 透析

透析是终末期肾病患者常用的替代疗法,包括血液透析(Hemodialysis, HD)和腹膜透析(Peritoneal dialysis, PD)。间歇性 HD 治疗使患者持续和重复的暴露于血流动力学应激状况下,这种应激从机制上可以分为两种:①慢性血流动力学应激期,反映细胞外液积聚,通常叠加在透析期间慢性体液扩张的状态上;②急性血流动力学应激期,反映透析(超滤和钠去除)引起的血管内液体消耗,其特征是血清容量的快速下降,最终导致低血压发作和器官灌注受损<sup>[14]</sup>。Yu 等<sup>[15]</sup>研究发现,细胞外液积聚与脑白质变性、腔隙和微出血的发生有关。Zhang 等<sup>[15]</sup>通过对大鼠研究发现,灌注不足会使脑血管密度和血流量降低,小胶质细胞活化增加,异常活化的小胶质细胞通过 C3-C3aR 途径又会加重脑白质损伤。终末期肾病患者临床应用不同的透析方法均会出现不同程度灌注不足的情况,从而引起 CSVD 或卒中的发生。

### 1.5 氧化应激和慢性炎症

氧化应激和炎症水平增加被认为是 CKD 的特征。连接氧化应激、炎症和 CKD 进展的主要病理机制是细胞内外氧源性自由基的活动增加以及由此产生的炎症反应导致肾脏损伤。

肾脏是抗氧化酶最重要的来源之一,越来越多的证据表明,细胞内活性氧水平升高在 CKD 的发病机制中起主要作用<sup>[17]</sup>。氧化应激对肾小球损伤、白蛋白尿、间质纤维化、慢性炎症和微血管功能障碍有影响,是动脉粥样硬化的关键启动因素,氧化应激即使在 CKD 的早期阶段也很明显,透析会进一步加重<sup>[18]</sup>。HD 和 PD 都会增强氧化应激反应。Zheng 等<sup>[19]</sup>研究发现,PD 患者中 CSVD 具有较高的发病率,其中 WMH 发病率约为 48.6%、腔隙性梗死发病率约为 38.9%、CMB 发病率约为 36.1%、脑出血发病率约为 4.2%。

炎症反应伴随着 CKD 整个过程,也是 CSVD 的危险因素。Zhang 等<sup>[20]</sup>研究发现,WMH 体积增加和 LPVO 与内皮相关的炎症生物标志物相关。Jiang 等<sup>[21]</sup>研究发现,中性粒细胞计数增加与 CSVD 总负担、LPVO 和中至重度基底节型(Basal ganglia, BG)EPVS 有关,中性粒细胞与淋巴细胞比值升高与中至重度 BG-EPVS 相关;随着全身免疫炎症指数的增高,WMH 和中至重度 BG-EPVS 的风险增加。

### 1.6 高尿酸血症

高尿酸血症是心脑血管疾病的重要危险因素。Wei 等<sup>[22]</sup>研究发现,高血清尿酸水平与 CSVD 进展独立相关;Crosta 等<sup>[23]</sup>研究发现,尿酸水平与腔隙性脑梗死之间存在正相关关系,并不受传统的心血管危险因素的影响。高尿酸血症影响脑血管可能的机制有:①氧化:研究表明,尿酸可能通过增加活性氧的产生来增加独立于黄嘌呤氧化还原酶活性的氧化应激<sup>[24]</sup>;②炎症:一项研究发现,尿酸增加活性氧的释放,使线粒体膜电位去极化,增加 Toll 样受体 4 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的表达水平,并

激活 NLRP3 炎症小体和核因子  $\kappa$ B 信号传导以诱导炎症<sup>[25]</sup>；此外，尿酸还可以通过腺苷酸活化蛋白激酶介导的炎症促进动脉粥样硬化<sup>[26]</sup>。

此外,CKD 引起 CSVD 高发病率的原因可能还包括矿物质和骨骼异常、血脂异常<sup>[27]</sup>、心房颤动<sup>[28]</sup>、遗传易感性<sup>[29]</sup>等。

## 2 CKD 与 CSVD 影像标记物的相关性

### 2.1 CKD 与 WMH

WMH 病理改变主要包括灶性脑白质脱髓鞘、神经纤维密度减少、多灶性脑白质微梗死及胶质细胞增生等；MRI 表现为脑白质区域大小不等的 T<sub>2</sub>WI 和 FLAIR 高信号、T<sub>1</sub>WI 等信号或低信号、DWI 等信号改变；根据分布可分为脑室周围 WMH (Periventricular WMH, PVWMH) 和深部白质的 WMH (Deep WMH, DWMH)。

WMH 具有明显的年龄相关性。在一般人群中,60 岁时 WMH 的发病率约为 10%~20%,90 岁以上可达 100%<sup>[30]</sup>。由于长期暴露于血管危险因素以及内皮功能障碍和炎症的累积效应,WMH 在 CKD 患者中的发病率很高,尤其是在接受 HD 的患者中,发病率约为 40.2%~76.7%<sup>[19,31-32]</sup>。有研究发现,尿蛋白升高,即使在正常范围内,也与更大的 WMH 体积有关,但并没有发现 eGFR 的降低与 WMH 之间有相关性<sup>[33]</sup>。但也有研究<sup>[34-35]</sup>显示 eGFR 的降低与 WMH 进展有关。Yang 等<sup>[36]</sup>研究发现,与轻度 PVWMH 组相比,中重度组血清肌酐水平显著增高,eGFR 显著降低,而 DWMH 与 eGFR 之间无明显相关性；进一步研究显示,2~3 期 CKD 与中重度 PVWMH 独立相关,但与 DWMH 无明显相关性。因此,CKD 引发的 WMH 可能主要分布在侧脑室旁,其具体机制尚不明确,有待进一步研究证实。

### 2.2 CKD 与 LPVO

LPVO 是指圆形或卵圆形、皮质下、充满液体(与脑脊液相似的信号)的腔,直径 3~15 mm,与既往小脑深部或穿孔小动脉区卒中一致。在 MRI 上表现为长 T<sub>1</sub> 长 T<sub>2</sub> 信号,FLAIR 表现为中心低、外周包绕高信号环。

关于 CKD 与 LPVO 之间相关性的研究结果并不完全统一。多项研究<sup>[37-39]</sup>显示,肾功能受损与无症状性腔隙有关。Liu 等<sup>[40]</sup>在调整年龄、性别、高血压、糖尿病和病前平均收缩压后,发现肾功能损害与总 CSVD 评分的总体相关性减弱,仅年龄 <60 岁患者的肾功能损害与 LPVO 独立相关。因此,推测肾功能与腔隙性卒中之间的关联程度因年龄而异,老年患者可能将其稀释为具有更多异质性的危险因素。

### 2.3 CKD 与 CMB

CMB 的检出依赖于反映磁敏感变化的 MRI 序列,包括 T<sub>2</sub>\* 加权成像(T<sub>2</sub>\*-weighted imaging, T<sub>2</sub>\*WI)和磁敏感加权成像(Susceptibility-weighted imaging, SWI),表现为小圆形或卵圆形边界清楚的低信号灶,在 FLAIR、T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>2</sub>WI 上常不可见,病理上与吞噬含铁血黄素的巨噬细胞相对应。CMB 的分布与发病机制有关,脑淀粉样血管病(Cerebral amyloid angiopathy, CAA)主要影响浅表穿支动脉,CMB 多位于皮质下,如半卵圆中心；而高血压性血管病主要影响深部穿支动脉,CMB 主要位于基底节区。

CKD 是深部 CMB 的独立危险因素<sup>[38]</sup>,在 10~20 月的随

访时间内便可能会发生改变<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[41]</sup>显示,eGFR 的降低(<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)与 CMB 有显著相关性,特别是深部 CMB。此外,eGFR 的降低还与 CMB 数量的增加有关。Liu 等<sup>[40]</sup>的研究显示,eGFR 的降低与 CMB 的相关性随年龄增大而减弱,仅在年龄 <60 岁的患者中具有相关性(OR 5.84,95%CI 1.45~23.53, P=0.013)。而 Sedaghat 等<sup>[35]</sup>研究发现 CMB 与 eGFR 降低并没有相关性,仅与白蛋白尿有关。此外,有研究<sup>[19,42]</sup>显示,透析患者更容易发生 CMB,其中 HD 患者的发病率约为 19.3%~54.1%,PD 患者的发病率约为 36.1%,但不同透析方式与 CMB 间的相关性仍存在分歧。

### 2.4 CKD 与 EPVS

脑血管周围间隙(Perivascular space, PVS)是围绕在穿支小血管周围的间隙,是脑的引流系统,例如 Glymphatic 系统<sup>[43]</sup>,在清除脑组织内废物中起重要作用。PVS 在 MRI 上,平行血管走行时呈线样,垂直血管走行时呈圆形或卵圆形,类似于脑脊液信号,T<sub>1</sub>WI 和 FLAIR 呈低信号,T<sub>2</sub>WI 呈高信号,管径一般 <3 mm。EPVS 根据所在位置分为 BG、半卵圆中心型(Centrum semiovale, CSO)及中脑型；不同部位的 EPVS 病理基础不同,BG-EPVS 与高血压性动脉硬化有关,CSO-EPVS 通常与 CAA 有关。

Xiao 等<sup>[44]</sup>在研究分析潜在混杂因素后发现,白蛋白尿和 eGFR 降低与 EPVS 严重程度均有关；Yao 等<sup>[4]</sup>在一项 10~20 月随访研究中发现,对年龄、性别、高血压、糖尿病和吸烟匹配后,随访时 eGFR 与 EPVS 具有相关性。Liu 等<sup>[40]</sup>通过对年龄进行分层研究发现,60~79 岁年龄段患者肾功能降低(eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)与 EPVS 间具有相关性,在调整了相关危险因素后仍然具有相关性,而其他年龄段并没有相关性。Penton 等<sup>[45]</sup>通过对一组急性卒中患者研究发现,CKD 与严重 EPVS 的关联因种族而异,在 CKD 患者中,黑人发生重度 EPVS 的几率高于其他人种。

### 2.5 CKD 与 BA

研究显示,BA 与肾功能损害之间具有相关性,特别是接受 HD 的终末期肾病患者。Tsuruya 等<sup>[46]</sup>研究表明,HD 患者的 BA 患病率即使在年轻时也比一般人群高,额叶萎缩与 HD 期间血压快速下降的频率有关；与非透析依赖性 CKD 患者相比,PD 患者灰质体积的下降速度明显更快。Sink 等<sup>[47]</sup>对 263 名非裔美国糖尿病患者研究发现,高尿蛋白与肌酐比值与 WMH 体积增大、BA 以及灰质和海马体积缩小显著相关。因此,认为白蛋白尿是 2 型糖尿病肾病患者脑结构变化的更好标志物,而不是 eGFR。Cho 等<sup>[48]</sup>研究发现,白蛋白尿引起的大脑皮质变薄主要发生在额叶和枕部区,白蛋白尿与额叶萎缩有关。但 Hayashi 等<sup>[37]</sup>研究发现,eGFR 降低和白蛋白尿与 BA 均没有显著关联。

### 2.6 CKD 与 RSSI

RSSI 以前归类为急性腔隙性卒中,是近期发生的穿支动脉分布区的小梗死,T<sub>1</sub>WI 表现为稍低信号,T<sub>2</sub>WI、FLAIR、DWI 表现为高信号,轴位最大直径 <20 mm,病变多分布在内囊后肢、半卵圆中心、豆状核、丘脑前外侧以及幕下区域(脑干和小脑)。来自 Sedaghat 等<sup>[35]</sup>的研究表明,eGFR 大幅下降(超过 3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)的患者,RSSI 的发生率更高(OR 1.53,95%CI 1.05~2.22),但与皮质梗死的发生无关,这可能

是因为皮质梗死通常是来自心脏或大动脉栓子的结果,而 RSSI 是由小穿支动脉阻塞引起的。Saji 等<sup>[49]</sup>对 152 例 RSSI 首发患者进行长期(约 7 年)随访发现,CKD 与 RSSI 患者的复发性卒中、心血管事件或全因死亡率独立相关。而 Hayashi 等<sup>[50]</sup>研究显示,CKD 患者 RSSI 的发生率与 eGFR 降低和白蛋白尿均无相关性。

### 2.7 CKD 与 CSVD 总负担

CSVD 总负担是用于综合评估 CSVD 患者的总 MRI 负荷,其中 LPVO、WMH、CMB 和 EPVS 是最典型的 MRI 影像学标记物<sup>[50]</sup>。通过测量 CSVD 的 4 个典型 MRI 特征中的每一个,以 0~4 的顺序量表计算 CSVD 的总 MRI 负担,各得分点如表 1 所示<sup>[51]</sup>。

表 1 CSVD 总 MRI 负担得分计算表

CSVD 影像学标记物	得分条件
LPVO	存在,则得 1 分
WMH	深部 WMH(Fazekas 评分 2 或 3 分)或延伸到深部白质的不规则脑室周围 WMH(Fazekas 评分 3 分,如果存在,则为 1 分)
CMB	存在,则得 1 分
EPVS	EPVS $\geq$ 11

总 MRI 负担评分与 CSVD 的严重程度呈正相关。Yang 等<sup>[52]</sup>研究显示,CSVD 总负担与高血压、低 eGFR 水平和血清胱抑素 C 水平呈正相关,通过有序 Logistic 回归调整潜在混杂因素后,血清胱抑素 C 水平升高,eGFR 降低和白蛋白尿与 CSVD 总负担相关,与 Xiao 等<sup>[53]</sup>的研究结果相似。

## 3 展望

CKD 相关的 CSVD 的病理机制是复杂的。除高龄、高血压和糖尿病外,白蛋白尿与全身性内皮功能障碍、BBB 破坏、透析、高尿酸血症、氧化应激、慢性炎症、矿物质和骨骼异常、血脂异常、心房颤动、遗传易感性等都可能参与了病理过程,同时不同因素之间可能存在协同作用。目前的研究证实 CKD 患者中 CSVD 具有较高的发病率,两者具有显著的相关性。但仍有许多问题待解决:如 CSVD 的不同影像标记物在不同的 CKD 临床分期中的发生、发展是否相同;还有 eGFR 降低与白蛋白尿是 CKD 的诊断依据,但二者在 CSVD 的发展过程中发挥不同的作用,这些都需要进一步的研究证实和深入探讨。

### 【参考文献】

[1]Arba F, Quinn T, Hankey GJ, et al. Cerebral small vessel disease, medial temporal lobe atrophy and cognitive status in patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(2): 276-282.  
 [2]Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 822-838.  
 [3]Ammirati AL. Chronic Kidney Disease [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66(Suppl 1): s03-s09.  
 [4]Yao T, Song G, Li Y, et al. Chronic kidney disease correlates with MRI findings of cerebral small vessel disease [J]. Ren Fail,

2021, 43(1): 255-263.  
 [5]Nam KW, Kwon HM, Lim JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0184944.  
 [6]van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts [J]. Kidney Int, 2011, 79(12): 1341-1352.  
 [7]Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [J]. Hypertension, 2020, 75(6): 1334-1357.  
 [8]Abdelhafiz AH, Ahmed S, El Nahas M. Microalbuminuria: marker or maker of cardiovascular disease [J]. Nephron Exp Nephrol, 2011, 119(Suppl 1): e6-e10.  
 [9]Kutikhin AG, Shishkova DK, Velikanova EA, et al. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling [J]. J Evol Biochem Physiol, 2022, 58(3): 781-806.  
 [10]Horn JW, Romundstad S, Ellekjaer H, et al. Low grade albuminuria as a risk factor for subtypes of stroke-the HUNT Study in Norway[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 170.  
 [11]Wardlaw JM. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease[J]. J Neurol Sci, 2010, 299(1-2): 66-71.  
 [12]Jing W, Jabbari B, Vaziri ND. Uremia induces upregulation of cerebral tissue oxidative/inflammatory cascade, down-regulation of Nrf2 pathway and disruption of blood brain barrier [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(7): 2137-2147.  
 [13]Hernandez L, Ward LJ, Arefin S, et al. Blood-brain barrier and gut barrier dysfunction in chronic kidney disease with a focus on circulating biomarkers and tight junction proteins[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 4414.  
 [14]McGuire S, Horton EJ, Renshaw D, et al. Hemodynamic Instability during Dialysis: The Potential Role of Intradialytic Exercise[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 8276912.  
 [15]Yu X, Yin X, Hong H, et al. Increased extracellular fluid is associated with white matter fiber degeneration in CADASIL: *in vivo* evidence from diffusion magnetic resonance imaging[J]. Fluids Barriers CNS, 2021, 18(1): 29.  
 [16]Zhang LY, Pan J, Mamtilahun M, et al. Microglia exacerbate white matter injury via complement C3/C3aR pathway after hypoperfusion[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 74-90.  
 [17]Irazabal MV, Torres VE. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease[J]. Cells, 2020, 9(6): 1342.  
 [18]Himmelfarb J. Innovation in the treatment of uremia: proceedings from the cleveland clinic workshop: uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy [J]. Seminars in Dialysis, 2009, 22(6): 636-643.  
 [19]Zheng K, Wang H, Hou B, et al. Malnutrition-inflammation is a risk factor for cerebral small vessel diseases and cognitive decline in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional observational study[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 366.  
 [20]Zhang DD, Cao Y, Mu JY, et al. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study [J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(4): 302-309.  
 [21]Jiang L, Cai X, Yao D, et al. Association of inflammatory markers with cerebral small vessel disease in community-based population[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 106.  
 [22]Wei C, Yu X, Wang L, et al. Can hyperuricemia predict the

- progression risk of cerebral small vessel disease? [J]. *Neurol Res*, 2022, 44(10): 910–917.
- [23] Crosta F, Occhiuzzi U, Passalacqua G, et al. Association Between the Serum Uric Acid Levels and Lacunar Infarcts in the Elderly [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(3): 385–390.
- [24] Kurajoh M, Fukumoto S, Yoshida S, et al. Uric acid shown to contribute to increased oxidative stress level independent of xanthine oxidoreductase activity in MedCity21 health examination registry [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7378.
- [25] Ma C, Yang X, Lv Q, et al. Soluble uric acid induces inflammation via TLR4/NLRP3 pathway in intestinal epithelial cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(6): 744–750.
- [26] Kimura Y, Yanagida T, Onda A, et al. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 570–582.
- [27] Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 368–380.
- [28] Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, et al. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(9): 1314–1320.
- [29] Marini S, Georgakis MK, Chung J, et al. Genetic overlap and causal inferences between kidney function and cerebrovascular disease [J]. *Neurology*, 2020, 94(24): e2581–e2591.
- [30] Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): e44–e71.
- [31] Zheng K, Zhou Y, Qian Y, et al. Increased Premature Cerebral Small Vessel Diseases in Dialysis Patients: A Retrospective Cross-Sectional Study [J]. *Nephron*, 2021, 145(4): 330–341.
- [32] Wei CS, Yan CY, Yu XR, et al. Association Between White Matter Hyperintensities and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 770184.
- [33] Yamasaki K, Hata J, Furuta Y, et al. Association of Albuminuria With White Matter Hyperintensities Volume on Brain Magnetic Resonance Imaging in Elderly Japanese –The Hisayama Study [J]. *Circ J*, 2020, 84(6): 935–942.
- [34] Vemuri P, Davey C, Johansen KL, et al. Chronic Kidney Disease Associated with Worsening White Matter Disease and Ventricular Enlargement [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83 (4): 1729–1740.
- [35] Sedaghat S, Ding J, Eiriksdottir G, et al. The AGES-Reykjavik Study suggests that change in kidney measures is associated with subclinical brain pathology in older community-dwelling persons [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(3): 608–615.
- [36] Yang L, Yu L, Kong Y, et al. Relationship between white matter hyperintensities and chronic kidney disease in patients with acute lacunar stroke [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(11): 3307–3313.
- [37] Hayashi K, Takayama M, Kanda T, et al. Association of Kidney Dysfunction With Asymptomatic Cerebrovascular Abnormalities in a Japanese Population With Health Checkups [J]. *Circ J*, 2017, 81(8): 1191–1197.
- [38] Ölmez B, Togay Isikay C, Peker E, et al. The Relationship Between Renal Function and Imaging Markers and Total Burden of Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Neurologist*, 2022, 27(4): 157–163.
- [39] Akoudad S, Sedaghat S, Hofman A, et al. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 603–608.
- [40] Liu B, Lau KK, Li L, et al. Age-Specific Associations of Renal Impairment With Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Transient Ischemic Attack and Stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 899–904.
- [41] Kim SH, Shin DW, Yun JM, et al. Kidney dysfunction and cerebral microbleeds in neurologically healthy adults [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172210.
- [42] Qian Y, Zheng K, Wang H, et al. Cerebral microbleeds and their influence on cognitive impairment in Dialysis patients [J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(1): 85–95.
- [43] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 1016–1024.
- [44] Xiao L, Lan W, Sun W, et al. Chronic Kidney Disease in Patients With Lacunar Stroke: Association With Enlarged Perivascular Spaces and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Stroke*, 2015, 46 (8): 2081–2086.
- [45] Penton AA, Lau H, Babikian VL, et al. Chronic kidney disease as risk factor for enlarged perivascular spaces in patients with stroke and relation to racial group [J]. *Stroke*, 2020, 51(11): 3348–3351.
- [46] Tsuruya K, Yoshida H. Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease [J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 196: 27–36.
- [47] Sink KM, Divers J, Whitlow CT, et al. Cerebral structural changes in diabetic kidney disease: African American–Diabetes Heart Study MIND [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2): 206–212.
- [48] Cho EB, Shin HY, Park SE, et al. Albuminuria, cerebrovascular disease and cortical atrophy: among cognitively normal elderly individuals [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20692.
- [49] Saji N, Sato T, Sakuta K, et al. Chronic kidney disease is an independent predictor of adverse clinical outcomes in patients with recent small subcortical infarcts [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2014, 4(2): 174–181.
- [50] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228–1234.
- [51] Hua M, Ma AJ, Liu ZQ, et al. Arteriosclerosis CSVD: a common cause of dementia and stroke and its association with cognitive function and total MRI burden [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1163349.
- [52] Yang S, Cai J, Lu R, et al. Association Between Serum Cystatin C Level and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Acute Lacunar Stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(1): 186–191.
- [53] Xiao L, Lan W, Sun W, et al. Chronic Kidney Disease in Patients With Lacunar Stroke: Association With Enlarged Perivascular Spaces and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Stroke*, 2015, 46 (8): 2081–2086.