

皮质下缺血性血管病患者 ApoE 基因多态性及血清亲环素 A 浓度对认知障碍的影响

王 瑶¹,倪明珠¹,刘文灿¹,宋莉莉¹,王兆平²,王文静¹

摘要 目的 探讨皮质下缺血性血管病(SIVD)患者载脂蛋白 E(ApoE) 基因多态性及血清亲环素 A(CypA) 浓度对认知障碍的影响。方法 选取 SIVD 患者 126 例,根据头颅磁共振(MRI) 表现评定患者白质病变(WML) 程度以及腔隙性梗死(LI) 数目。使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活活动力量表(ADL)、哈金斯基缺血指数量表(HIS)、汉密顿抑郁量表(HAMD) 进行神经心理学评估,分为皮质下缺血性血管病认知障碍组(SVCI) 和皮质下缺血性血管病无认知障碍组(SNCI),并检测两组 ApoE 基因多态性及血清 CypA 浓度。结果 ① SVCI 组血清 CypA 浓度明显高于 SNCI 组($P < 0.01$); ② SVCI 组中 ApoE 3/4 基因型及 $\epsilon 4$ 等位基因频率(25.6%/20.7%) 显著高于 SNCI 组(6.8%/

6.8%) ,ApoE 3/3 基因型及 $\epsilon 3$ 等位基因频率(51.2%/70.1%) 明显低于 SNCI 组(81.8%/88.6%) ,差异均有统计学意义($P < 0.05$); ③ $\epsilon 4$ 等位基因携带者血清 CypA 浓度显著高于 $\epsilon 4$ 等位基因非携带者($P < 0.01$); ④ logistic 回归分析显示: 高血压、血清总胆固醇水平增加、血清 CypA 浓度的增加以及携带 $\epsilon 4$ 等位基因,均可增加 SVCI 的发病风险($P < 0.05$)。结论 携带 $\epsilon 4$ 等位基因及血清 CypA 浓度升高对 SVCI 的发生、发展可能具有一定促进作用,检测 ApoE 基因及血清 CypA 浓度或许可以为早期诊断 SVCI 提供部分理论依据。

关键词 皮质下缺血性血管性认知障碍; ApoE 基因多态性; 亲环素 A

中图分类号 R 743.9; R 394.5; R 34

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)04-0630-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.04.026

2018-12-10 接收

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研课题(编号: 13zc032)

作者单位: ¹ 安徽医科大学附属省立医院神经内科,合肥 230001

² 蚌埠市第一人民医院神经内科,蚌埠 233000

作者简介: 王 瑶,女,住院医师,硕士研究生;

王文静,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: wangwj1961@aliyun.com

皮质下缺血性血管性认知障碍(subcortical ischemic vascular disease with cognitive impairment, SVCI) 是血管性认知障碍的主要亚型之一,是引起老

Significance of MGMT methylation and tert mutation in the progression-free survival of high grade gliomas

Cao Ming, Xu Peikun, Li Qingxin, et al

(Dept of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To determine the significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation and telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutation on patients with progression-free survival (PFS) in high grade glioma tissue. **Methods** Collecting the MGMT promoter and TERT promoter of patients with high grade glioma, χ^2 test was used to determine whether if there was correlation between MGMT promoter/TERT promoter and glioma WHO classification or between MGMT promoter and TERT promoter, and Kaplan-Meier survival curve was used to determine the effects of the MGMT promoter or/and TERT promoter in patients with progression-free survival. **Results** There was no significant correlation between WHO classification and MGMT promoter methylation/TERT promoter mutation. The PFS of patients with MGMT promoter methylation was longer than those patients with MGMT promoter unmethylation ($P = 0.001$), and the PFS of patients with TERT promoter mutation was shorter than those patients with TERT promoter wildtype ($P = 0.041$). Patients with unmethylated MGMT-mutated TERT had the worst prognosis. **Conclusion** The state of MGMT promoter and TERT promoter can be used as prognostic indicator of high grade glioma, and combined detection has more accurate prognostic value and therapeutic significance.

Key words high grade glioma; MGMT; TERT; Kaplan-Meier survival curve

年性认知障碍的第二大原因^[1],因其较高的发病率和较好的均质性^[2],一直以来被研究者广泛关注。目前 SVCI 发病的遗传机制仍不清楚。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因是热门的痴呆备选基因之一,已有研究^[3]证实,携带 ApoE ϵ 4 等位基因的皮质下缺血性血管病 (subcortical ischemic vascular disease, SIVD) 患者较未携带者出现认知障碍的风险增高,但具体机制仍不明确。而在 Bell et al^[4]构建的 ApoE 转基因小鼠模型中显示,亲环素 A (cyclophilin A, CypA) 可能是 ApoE ϵ 4 等位基因引起脑血管功能异常及神经元退行性变的关键因子。该研究为进一步探索 ApoE 基因多态性及血清 CypA 浓度对 SIVD 患者认知障碍的影响,进行了下列研究。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 SVCI 组 选取 2017 年 9 月~2018 年 4 月安徽省立医院神经内科 SIVD 住院患者 126 例,其中 SVCI 组为 82 例。SIVD 纳入标准参照 Galluzzi et al^[5]提出的影像学标准并加以修改:① 年龄 50~80 岁;② 受教育年限 \geq 5 年;③ 头颅磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查示脑室旁和 (或) 深部白质病变 (white matter lesions, WML) 及深部灰质多发性腔隙性梗死灶 (lacunar infarcts, LI)。所有入选患者知情同意并签署知情同意书。SVCI 诊断标准为:① 符合 SIVD 纳入标准;② 患者有明确的认知功能下降,蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA) 量表评分 $<$ 26 分,记忆、视空间、语言、执行中 \geq 1 个认知领域受损;③ 保留独立生活能力;④ 认知功能损伤与脑血管病间具有相关性:认知功能损害发生在卒中后 3 个月内;或无明显脑血管病时间发生,但存在信息处理速度明显减慢,且具有早期尿、便障碍、早期步态异常、人格和性格改变特征之一^[6-7]。

1.1.2 皮质下缺血性血管病无认知障碍组 (SIVD with non-cognitive impairment, SNCI) 纳入标准 选取同期年龄、性别相匹配,认知功能正常 (MoCA 量表评分 \geq 26 分) 的 SIVD 患者 44 例作为 SNCI 组。

1.1.3 排除标准 ① 有脑外伤、皮质梗死、脑出血、脑肿瘤史;② 有阿尔兹海默病、帕金森病、路易体痴呆等其他引起认知损害的疾病;③ 代谢、多发性硬化、免疫等非血管因素引起的脑白质病变;④ 有风湿结缔组织及炎性疾病、传染病史;⑤ 患有严重的躯体或精神疾病;⑥ 不能配合神经心理学评估者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料的收集 收集所有入选者的年龄、性别、受教育程度、吸烟饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、痴呆及精神疾病家族史等一般资料,并记录空腹血糖、血脂等指标。

1.2.2 神经影像学评估 应用 3.0 T MRI 机 (德国西门子公司) 扫描,依据头颅 MRI T2 像、液体衰减反转恢复序列成像,从皮质下 LI 数目及 WML 两方面对所有受试者脑损伤程度进行评估。LI 定义为皮质下直径为 3~15 mm、边界清楚的缺血性病灶 (皮质下和/或脑室旁)^[8]。脑白质病变程度依据 Fazekas et al^[9]的分级方法分为 3 级:1 级 (轻度,斑点状病变);2 级 (中度,病变开始融合);3 级 (重度,融合成弥漫性病变)。

1.2.3 神经心理学评估 采用 MoCA 量表、日常生活活动能力量表 (activity of daily living scale, ADL) 进行整体认知功能及日常生活能力评估;应用哈金森缺血指数量表 (hachinski ischemic score, HIS) 鉴别 SVCI 和老年性认知障碍、汉密顿抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD) 评估抑郁状态。

1.2.4 血液标本的收集和检测 采取受试者空腹外周静脉血 A、B 两管各 4 ml, A 管为聚丙烯 EDTA 抗凝真空采血管,4 °C 冰箱内保存,进行 ApoE 基因测序;B 管未添加抗凝剂,采血后立即 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清并保存于 -80 °C 冰箱中,检测 CypA 浓度。

1.2.4.1 ApoE 基因检测方法 采用 snapshot 检测方法检测所有受试者 ApoE 基因型,按试剂盒操作步骤对共 ApoE 共 2 个 SNP 位点扩增检测。① 提取白细胞 DNA;② PCR 扩增:设计引物序列,反应条件:96 °C、1 min,96 °C、10 s,60 °C、30 s,52 °C、5 s 共 30 个循环;③ DNA 测序:取 1 μ l 延伸产物,加 10 μ l 高度去离子甲酰胺,95 °C 变性 3 min,立即冰水浴,上测序仪 (Snapshot 试剂盒、3730 XL 基因测序仪均购自美国 ABI 公司)。

1.2.4.2 CypA 含量测定 应用 ELISA 法测定血清 CypA 浓度。操作方法严格按照试剂盒 (购自上海联硕生物科技有限公司,批号:201804) 说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从者以中位数 (四分位间距) [$M(IQR)$] 表示。SVCI 和 SNCI 组间计量资料差异性比较采用独立样本 t 检验或非参数检验;计数资料间比较采用 χ^2 检验或

表1 SVCI和SNCI两组一般临床资料及血清CypA浓度比较

项目	SVCI (n=82)	SNCI (n=44)	统计量值	P值
男性/女性(n)	43.00/39.00	26.00/18.00	0.507 ^a	0.116
年龄[年 M(IQR)]	69.01(11.00)	65.20(13.00)	-2.640 ^b	0.008
受教育年限[年 M(IQR)]	9.15(8.00)	8.98(7.00)	-0.228 ^b	0.819
高血压[n(%)]	52.00(63.41)	19.00(43.18)	4.728 ^a	0.014
糖尿病[n(%)]	17.00(20.73)	8.00(18.18)	0.116 ^a	0.177
吸烟[n(%)]	28.00(34.15)	10.00(22.73)	1.759 ^a	0.069
饮酒[n(%)]	26.00(31.71)	12.00(27.27)	0.265 ^a	0.143
总胆固醇(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.76 ± 0.89	4.23 ± 1.04	-2.965 ^c	0.004
甘油三酯[mmol/L M(IQR)]	1.68(0.89)	1.46(0.67)	-1.461 ^b	0.144
HDL-C[mmol/L M(IQR)]	1.17(0.53)	0.88(0.04)	-1.733 ^b	0.083
LDL-C[mmol/L $\bar{x} \pm s$)	2.27 ± 0.66	2.05 ± 0.53	-1.878 ^c	0.063
CypA(pg/ml $\bar{x} \pm s$)	193.27 ± 25.19	180.51 ± 23.24	-2.784 ^c	0.006
LI数量[个 M(IQR)]	4.43(1.00)	3.84(1.00)	-2.024 ^b	0.043
Fazekas分级[级 M(IQR)]	1.57(1.00)	1.36(1.00)	-1.817 ^b	0.069

^a 采用 χ^2 检验; ^b 采用 Mann-Whitney U 检验; ^c 采用独立样本 t 检验; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

表2 SVCI和SNCI两组ApoE基因型与等位基因频率分布比较[n(%)]

分组	n	基因型频率						等位基因频率		
		2/2	2/3	2/4	3/3	3/4	4/4	ϵ 2	ϵ 3	ϵ 4
SVCI	82	2(2.4)	10(12.2)	1(1.2)	42(51.2)	21(25.6)	6(7.3)	15(9.1)	115(70.1)	34(20.7)
SNCI	44	0(0.0)	3(6.8)	1(2.3)	36(81.8)	3(6.8)	1(2.3)	4(4.5)	78(88.6)	6(6.8)
χ^2 值		-	0.408	-	11.369	6.558	0.594	1.739	10.948	8.302
P值		0.542 ^a	0.523	0.999 ^a	0.001	0.010	0.441	0.187	0.001	0.004

^a 采用 Fisher 确切概率检验

Fisher 确切概率检验。SVCI 的主要危险因素采用多因素 logistic 回归分析,自变量纳入方法选用强迫引入法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SVCI 和 SNCI 两组一般临床资料及血清 CypA 浓度比较 SVCI 和 SNCI 两组间在受教育年限、吸烟饮酒史、糖尿病比例、Fazekas 分级等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 SNCI 组比较,SVCI 中的高血压比例、年龄、总胆固醇水平及 LI 数量等方面较 SNCI 组高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SVCI 组血清 CypA 浓度高于 SNCI 组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 SVCI 和 SNCI 两组 ApoE 基因频率的比较 SVCI 组中共检出 2/2、2/3、2/4、3/3、3/4、4/4 6 种基因型以及 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4 3 种等位基因; SNCI 组中共检出 2/3、2/4、3/3、3/4、4/4 5 种基因型以及 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4 3 种等位基因。其中 SVCI 组中 3/4 基因型及 ϵ 4 等位基因频率 (25.6% / 20.7%) 显著高于 SNCI 组 (6.8% / 6.8%), 3/3 基因型及 ϵ 3 等位基因频率 (51.2% / 70.1%) 明显低于 SNCI 组 (81.8% / 88.6%), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 ϵ 4 基因携带组和 ϵ 4 基因非携带组两组间血清 CypA 浓度的比较 ϵ 4 基因携带组血清 CypA 浓度较 ϵ 4 基因非携带组高 (ϵ 4 等位基因携带组包括基因型为 ApoE 2/4、ApoE 3/4、ApoE 4/4 者, ϵ 4 等位基因非携带组包括基因型为 ApoE 2/2、ApoE 2/3、ApoE 3/3 者), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表3 两组间血清CypA浓度的比较(pg/ml $\bar{x} \pm s$)

分组	n	CypA	t 值	P 值
ϵ 4 等位基因携带	33	199.74 ± 22.79	-2.990	0.003
ϵ 4 等位基因非携带	93	184.94 ± 24.96		

2.4 SVCI 组危险因素 logistic 回归分析 以有无 SVCI 作为因变量 (SVCI = 1, SNCI = 0), 将 SVCI 主要的危险因素进行 logistic 回归分析 (自变量赋值为如下: 有高血压 = 1, 无高血压 = 0; 携带 ϵ 4 基因 = 1, 未携带 ϵ 4 基因 = 0; 其余变量均以连续性变量直接纳入模型分析) 结果显示: 高血压、血清总胆固醇水平增加、血清 CypA 浓度的增加以及携带 ϵ 4 等位基因均增加 SVCI 的发病风险 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

ApoE 基因位于 19 号染色体长臂上, 具有 ϵ 2、

表4 SVCI 影响因素多因素 logistic 回归分析

变量	B 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄(岁)	0.052	0.030	3.027	0.082	1.053	0.993 ~ 1.117
高血压	1.554	0.503	9.562	0.002	4.732	1.767 ~ 12.673
总胆固醇(mmol/L)	0.668	0.253	6.939	0.008	1.950	1.186 ~ 3.204
CypA 浓度(pg/ml)	0.022	0.009	5.756	0.016	1.022	1.004 ~ 1.041
携带 ϵ 4 等位基因	1.316	0.659	3.992	0.046	3.727	1.025 ~ 13.550
LI 数量	0.259	0.280	0.856	0.355	1.295	0.749 ~ 2.240

ϵ 3 及 ϵ 4 3 种不同的等位基因,研究普遍认为在 3 种等位基因中,携带 ϵ 4 等位基因者体内 LDL-C 水平及出现动脉粥样硬化的风险较高^[10],且会加剧脑白质损伤、引起认知功能减退^[11],与 SVCI 具有相关性^[3]。目前为止,已有不少研究者^[12-14]从颅内 β 淀粉蛋白沉积、动脉粥样硬化及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB) 破坏等不同方面进行发病机制的探索,但 ϵ 4 等位基因和 SVCI 之间具体发病机制仍不明确。

CypA 作为亲环素家族中的一员,参与了蛋白质折叠、胆固醇的代谢、免疫功能的调节和机体炎症反应等许多生物学过程,与冠心病、系统性红斑狼疮等疾病关系密切^[15],近年来也有研究^[16]显示 CypA 在脑血管病中发挥重要作用。

本研究检测了 SVCI 组和 SNCI 组 ApoE 基因多态性及血清 CypA 浓度,旨在进一步探索 SVCI 与 ApoE 基因多态性及血清 CypA 浓度之间的关系。结果显示,SVCI 组患者的 ϵ 4 等位基因频率及血清 CypA 浓度均高于 SNCI 组,提示 ϵ 4 等位基因和 CypA 在 SVCI 发病过程中可能发挥一定作用。为了进一步分析 ϵ 4 等位基因和 CypA 是否具有协同作用,本研究将入组患者根据是否携带 ϵ 4 等位基因重新分组,对两组血清 CypA 浓度进行比较,结果显示 ϵ 4 等位基因携带组血清 CypA 浓度较非携带者高。

通过对上述研究结果进行讨论与总结, ϵ 4 等位基因和 CypA 促进 SVCI 的发生、发展的机制可能如下:① ϵ 4 等位基因和 CypA 均可引起小动脉硬化、脂质斑块形成,导致血管管腔狭窄甚至闭塞、脑血流灌注不足,从而出现皮质下 LI 或白质缺血性改变,破坏额叶-皮质下环路或(和)丘脑皮质环路,表现出以执行功能受损为主的认知功能减退^[6];② ϵ 4 等位基因可通过激活 CypA-MMP-9 途径,引起 BBB 的破坏。CypA 是一种前炎症因子,当机体在应激状态下,由受损的血管内皮细胞或血管平滑肌细胞分泌,CypA 可以促进血管平滑肌细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs),如 MMP-

2 和 MMP-9 的活化^[17],进而降解 BBB 的紧密连接蛋白、胶原蛋白 IV 和一些基膜蛋白,破坏 BBB 的完整性,从而造成神经元摄取多种血源性神经毒性物质,最终引起认知功能下降。但由于本研究样本量有限,上述机制还需要大样本、多中心的研究来进一步进行验证。

同时本研究对 SVCI 影响因素进行了多因素分析,结果显示除携带 ϵ 4 等位基因和血清 CypA 浓度增高外,高血压及血清总胆固醇水平增高也会增加 SVCI 的发病风险,这与国内外相关研究^[18-19]结果一致,故而控制上述因素对预防 SVCI 具有重要意义。

参考文献

- [1] Jellinger K A, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study [J]. Acta Neuropathol, 2010, 119 (4): 421-33.
- [2] 褚忠海,王文静,韩丽珠. 皮质下缺血性脑血管病患者血清 sICAM-1、IGF-1 水平与认知损害的关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(2): 268-71.
- [3] Kim H J, Ye B S, Yoon C W, et al. Effects of ApoE ϵ 4 on brain amyloid, lacunar infarcts, and white matter lesions: a study among patients with subcortical vascular cognitive impairment [J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(11): 2482-7.
- [4] Bell R D, Winkler E A, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A [J]. Nature, 2012, 485 (7399): 512-6.
- [5] Galluzzi S, Sheu C F, Zanetti O, et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2005, 19(4): 196-203.
- [6] Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Nafria C, et al. Blood and CSF biomarkers in brain subcortical ischemic vascular disease: involved pathways and clinical applicability [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(1): 55-71.
- [7] Gorelick P B, Scuteri A, Black S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. Stroke, 2011, 42(9): 2672-713.
- [8] Appelman A P, Vincken K L, van der Graaf Y, et al. White matter lesions and lacunar infarcts are independently and differently

- associated with brain atrophy: the SMART-MR study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(1): 28–35.
- [9] Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1998, 9 Suppl 1: 2–5.
- [10] Larifla L, Armand C, Bangou J, et al. Association of ApoE gene polymorphism with lipid profile and coronary artery disease in Afro-Caribbeans [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181620.
- [11] Wang R, Fratiglioni L, Laukka E J, et al. Effects of vascular risk factors and ApoE ϵ 4 on white matter integrity and cognitive decline [J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1128–35.
- [12] Dao E, Hsiung G Y, Sossi V, et al. Exploring the effects of coexisting amyloid in subcortical vascular cognitive impairment [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 197.
- [13] Halliday M R, Rege S V, Ma Q, et al. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 216–27.
- [14] Zhang Z, Chen X Y, Baum L, et al. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and atherosclerotic middle cerebral artery stenosis [J]. *Neurologist*, 2018, 23(2): 47–50.
- [15] Xue C, Sowden M P, Berk B C. Extracellular and intracellular cyclophilin A, native and post-translationally modified, show diverse and specific pathological roles in diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 986–93.
- [16] 刘康, 黎红华, 武强, 等. 颅内动脉狭窄患者血清清环素A和网膜素的水平变化 [J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 22(1): 13–7.
- [17] Satoh K, Matoba T, Suzuki J, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circulation*, 2008, 117(24): 3088–98.
- [18] Roh J H, Lee J H. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia [J]. *J Stroke*, 2014, 16(1): 18–26.
- [19] 石柳, 张永健, 尹祥. 缺血性脑卒中后血管性痴呆危险因素分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(11): 1399–402.

Effects of ApoE gene-polymorphisms and serum CypA concentration on cognitive impairment in patients with subcortical ischemic vascular disease

Wang Yao, Ni Mingzhu, Liu Wencan, et al

(Dept of Neurology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To explore the effects of apolipoprotein E(ApoE) gene-polymorphisms and serum cyclophilin A(CypA) concentration on cognitive impairment in patients with subcortical ischemic vascular disease(SIVD). **Methods** 126 patients with SIVD were enrolled. All subjects underwent head magnetic resonance imaging(MRI) to assess the severity of white matter lesions(WML) and the number of lacunar infarctions(LI). And the cognitive functions were evaluated by Montreal cognitive assessment(MoCA), activity of daily living scale(ADL), Hachinski ischemic score(HIS), Hamilton depression scale(HAMD). The 126 patients were divided into two groups: SIVD with cognitive impairment group(SVCI) and SIVD with non-cognitive impairment(SNCI) group. Serum CypA concentration and ApoE gene-polymorphisms were detected in both groups. **Results** ① Compared with SNCI group, serum CypA concentration were significantly higher in SVCI group($P < 0.01$). ② The frequency of ApoE 3/4 genotype and ϵ 4 allele were significantly higher in SVCI group(25.6% / 20.7%) compared with SNCI group(6.8% / 6.8%). Otherwise, the frequency of ApoE 3/3 genotype and ϵ 3 allele were lower in SVCI group(51.2% / 70.1%) compared with SNCI group(81.8% / 88.6%), the differences were statistically significant($P < 0.05$). ③ Serum CypA concentration was significantly higher in patients with ϵ 4 allele carrier compared with patients without ϵ 4 allele carrier($P < 0.01$). ④ Logistic regression analysis revealed that hypertension, higher serum total cholesterol concentration, higher serum CypA concentration and ϵ 4 allele carrier could improve the onset risk of SVCI($P < 0.05$). **Conclusion** ϵ 4 allele carrier and increased serum CypA concentration may promote the occurrence and development of SVCI. Detecting serum CypA concentration and ApoE gene-polymorphisms may provide a theoretical basis for early diagnosing SVCI.

Key words subcortical ischemic vascular disease with cognitive impairment; ApoE gene-polymorphisms; cyclophilin A