

脑小血管病与卒中后认知障碍研究进展

滕振杰¹,冯静¹ 综述 吕佩源^{1,2},董艳红² 审校

1. 河北医科大学研究生学院,河北省石家庄市 050017

2. 河北省人民医院神经内科,河北省石家庄市 050051

摘要:脑小血管病(CSVD)主要包括脑白质高信号、腔隙性脑梗死、脑微出血、脑萎缩、脑微梗死及扩大的血管周围间隙。CSVD可引起全部卒中的20%,且是导致认知功能下降及痴呆的主要原因。卒中后认知障碍(PSCI)是认知障碍最常见的亚型之一,其发病机制尚不十分清楚。目前已有越来越多的证据表明,CSVD在PSCI的发病机制中起重要作用。因此,本文对各种CSVD在PSCI中的发生发展中的作用进行了综述,以期更好地理解PSCI的发生机制。

关键词:脑白质高信号;腔隙性脑梗死;脑微出血;卒中;认知障碍

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.024

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指在卒中发生以后出现的达到认知障碍诊断标准的一系列综合征。依据认知损伤程度的不同,可分为PSCI非痴呆(non-dementia PSCI, PSCI-ND)和卒中后痴呆(post-stroke vascular dementia, PSD)。一项以北京、上海2个社区为基础的、横断面研究显示,我国PSCI发生率高达80.97%^[1]。随着人口老龄化及初次卒中患者的平均寿命延长,PSCI的发生率将进一步增加。但PSCI的病理生理机制仍不完全清楚。

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是老年人中常见的神经病理过程,在老年人卒中、认知障碍、抑郁及神经功能缺损中起重要作用^[2]。CSVD早期往往无明显的临床症状。但随着神经影像学的快速发展,可以早期发现CSVD对脑组织的影响,使得人们对CSVD认识更加深入。已有证据表明,CSVD与PSCI发生的机制有关。

1 脑小血管病概述

CSVD是指由于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。影像学上主要表现为脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、腔隙性脑梗死(包括新发小的皮质下梗死和可能为血管起源的腔隙性脑梗死)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)、脑萎缩、微梗死及扩大的血管周

围间隙^[3,4]。

CSVD可导致起约20%的卒中发生,并引起高达45%的痴呆^[5],造成了严重的社会负担。但是,目前其发病机制尚不十分清楚。以前通常认为CSVD是由供应白质及深部灰质核团的穿支动脉狭窄或闭塞引起的。然而小动脉的闭塞不能解释CSVD早期的病理变化。目前认为各种原因导致的血管内皮损害,并进一步导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏,是CSVD发生的关键病理生理机制,这些原因包括血管性因素如高血压、慢性感染、炎症及高盐饮食等^[6]。内皮损伤后血管通透性增加可导致血管内物质外渗,引起血管及血管周围组织损伤,并进一步导致血管炎症、神经细胞脱髓鞘、血管壁变厚、血管管腔狭窄,最终导致血管的自我调节能力的下降,引起慢性、进行性的局部甚至是弥漫性亚临床缺血,甚至闭塞^[7]。

CSVD与卒中的预后及认知障碍的发生紧密相连。研究发现CSVD包括WMHs、腔隙性脑梗死、CMBs、脑萎缩及脑微梗死均和PSCI发生发展相关。

2 脑白质高信号与卒中后认知障碍

脑白质高信号(WMHs)或脑白质病变(white matter lesions, WML)是指在T₂加权成像、液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)及质子加权成像上呈高信号,而在T₁加权

基金项目:河北省科技支撑计划项目(14277787D);河北省科技计划项目(16397795D)

收稿日期:2016-08-15;修回日期:2016-12-31

作者简介:滕振杰(1989-),男,在读硕士生,主要从事认知障碍相关研究。

通信作者:吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究。E-mail:peiyuanlu@163.com。

成像呈等信号或低信号。主要病理机制是 CSVD 引起慢性脑缺血所致的神经纤维脱髓鞘^[4]。严重的 WMHs 再发卒中的风险高,且能预测 PSCI 发生。迄今为止,大量文献表明 WMHs 与 PSCI 发生率及病理学机制相关。

Sachdev 等^[8]对缺血性脑卒中患者 3~6 个月后评估发现,PSCI 与深部 WMHs 明显相关,而和梗死灶的体积及数量无关。而 Kang 等^[9]发现不仅是深部 WMHs,脑室旁 WMHs 也与 PSCI 有关。Burton 等^[10]对大于 75 岁的卒中患者进一步研究发现,WMHs 的体积,尤其是在额叶区域,和认知处理速度及注意力相关,而颞叶区域 WMHs 与记忆力损害有关,这些可能与 WMHs 破坏其相应的认知环路有关。然而,另一项研究^[11]对 79 例 75 岁以上的卒中后患者进行两年的随访发现,内侧颞叶萎缩 (medial temporal lobe atrophy, MTLA),而非 WMHs 对 PSCI 有预测作用,由于 MTLA 可能为神经退行性疾病的标志,所以该文章进一步指出在迟发的 PSCI 中,其比血管因素更重要。而 Ihle-Hansen 等^[12]对 199 名首次卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 的患者随访 1 年发现,执行功能和记忆功能的损伤同 WMHs 及 MTLA 均有显著相关性,并指出 PSCI 的病因是多方面的,包括血管性及共存的退行性病变。随后 Lambert 等^[13]进一步证实了 WMHs 的增长速率与局部脑萎缩的萎缩程度强烈相关,解释了两者在 PSCI 共同作用。

目前有证据表明“易卒中型肾血管性高血压大鼠”是模拟 WML 的有效动物模型,对此模型研究发现,其空间学习及记忆明显受损^[14]。进一步研究发现,吡格列酮能通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体减轻 WML,从而改善认知障碍。这可能与其能减轻血管重构、增加内皮细胞活性及减轻炎症反应有关,从而为 PSCI 的病理机制及治疗提供了一定的思路^[15]。最近,为了探究 WMHs 与 PSCI 病理生理学机制,Chen 等^[16]对存在严重额叶 WMHs 的卒中患者进行临床病理学研究,发现额叶白质 BBB 处星形胶质细胞不可逆的损害及胶质血管相互作用的紊乱和 PSCI 相关,并提出与 WMHs 及额叶白质的改变相关的星形细胞突破折 (clasmato-dendrosis) 可能和 PSCI 相关。

3 腔隙性脑梗死与卒中后认知障碍

腔隙性脑梗死主要包括新发的小的皮质下梗死及可能为血管起源的腔隙性脑梗死两种^[4],前者

常由相应部位穿支动脉的缺血导致,可引起相关的临床症状,一般轴位切面病灶直径小于 20 mm。后者常见于无症状的老年人,为圆形或卵圆形,直径为 3~15 mm,分布于皮质下,充满与脑脊液相同信号的腔隙^[3]。腔隙性脑梗死亦是 PSCI 重要的危险因素,且梗死的部位及腔隙的数量均和 PSCI 的发生率有关。

Chen 等^[17]研究表明急性腔隙性脑梗死后 PSCI 很常见,且近期记忆损伤最为常见,认为可能和病灶的位置有关,如基底节区、丘脑、内囊及放射冠,其可能影响了记忆的处理过程。然而一项系统评价发现,在有症状的腔隙性卒中后患者中,PSCI 的区域并没有明显的选择性,而是所有主要的认知域,如执行能力、信息处理速度、记忆力、注意力及视空间能力,都会受到累及^[18]。Blanco-Rojas 等^[19]认为在卒中的开始阶段,PSCI-ND 与多发陈旧性腔隙性脑梗死而非 WMHs 相关。Rasquin 等^[20]进一步发现,虽然 PSCI-ND 在腔隙性卒中后很普遍,但在随后为期 2 年的随访中,PSCI-ND 发生率并没有增加。

目前,腔隙性脑梗死,尤其是可能为血管起源的腔梗引起 PSCI 的具体病理生理学机制仍不清楚,仍需进一步探索。

4 脑微出血与卒中后认知障碍

脑微出血 (CMBs) 是指在 T₂ 加权梯度回波序列或其它对磁化效应敏感的序列上的圆形或卵圆形、边界清楚、均质性、周围有脑实质围绕的信号缺失灶,其直径 2~10 mm,且相应部位的 T₁ 及 T₂ 加权成像上没有显示出高信号^[3]。和正常老年人相比,CMBs 在卒中患者中的发生率很高。不同部位及数量的 CMBs 与 PSCI 是否有关目前仍存在争议。

一项对临床 55 例卒中患者的纵向队列研究发现^[21],在卒中患者中,CMBs 和额叶执行功能受损有关,并且 CMBs 的基线值和 5.7 年后的额叶执行功能受损有关;并进一步指出,卒中后是否伴有 CMBs 和卒中患者长期认知结果相关,这可能有助于为这类患者提供可选择的靶向治疗措施。但是,另一项研究发现^[22],在对 170 例 TIA 和 150 例轻型卒中后长达四年的观察中,CMBs 和认知并无明显临床相关性。

有研究显示基底节区及额叶的 CMBs 和卒中后执行功能受损独立相关,并发现 CMBs 数目越多,认知域的损害也越多^[23]。Gregoire 等^[24]认为在缺

血性卒中或 TIA 病人中,只有局限于脑叶的 CMBs 和执行功能下降相关。然而,Wang 等^[25]并不这样认为,他们发现,在缺血性卒中及 TIA 的患者中,位于深部的 CMBs 与认知损害,尤其是注意力损害相关;当 CMBs 的数目超过 5 个时,这种卒中后认知损害更明显。但 Patel 等^[26]对有症状的 CSVD 患者研究发现,调整混杂因素后,CMBs 的部位和各认知域认知障碍无明显关系,仅多发 CMBs 患者同执行功能受损相关。另外,有研究表明,不伴有 CMBs 的轻度 VCI 的患者,PSCI 有可能逆转^[27]。

综上所述,目前关于 CMBs 与 PSCI 的关系尚存在争议,尤其是 CMBs 的数量及部位与对应的具体认知域损害的关系,应进一步进行大规模的临床研究。

5 其他脑小血管病与卒中后认知障碍

其他 CSVD 如脑萎缩、微梗死及扩大的血管周围间隙,与 PSCI 的相关性研究相对较少。

CSVD 引起的脑萎缩指的是大脑体积减少,但与特定的、大体局灶性损伤如外伤和脑梗死无关^[3]。Stebbins 等^[28]研究发现,PSCI 患者丘脑、额叶、顶叶及枕叶的灰质体积明显减少,并指出灰质,尤其是丘脑体积的减少,在 PSCI 的发展中起重要作用。MTLA 对于早期 PSCI 预测是一个重要的影像学标志。Kebets 等^[29]研究发现,MTLA 是 PSCI 独立危险因素,且主要影响语言记忆和命名能力。

脑微梗死的平均直径为 0.2 ~ 1.0 mm,由于其直径太小,常规的 MRI 无法发现,既往只能通过尸检解剖发现。Allan 等^[30]对 355 个大于 75 岁的卒中后的患者进行了长达 8 年的随访,并对其中自愿捐献大脑的 46 例患者进行了病理分析,发现相比无 PSD 的患者,在 PSD 患者中脑微梗死的比例更大。最近,随着 7T MRI 的出现及应用,脑微梗死能在活体上检测出来,从而为进一步研究其在 PSCI 发展中的作用提供了方法。

扩大的血管周围间隙可能是血管性及退行性疾病的潜在生物标志物。有研究发现其与 PSCI 并非独立相关^[31],但近期的研究认为位于基底节区的扩大的血管周围间隙与 PSCI 发生有关^[32],这仍需进一步探索。

6 小结与展望

综上所述,各种 CSVD 均和 PSCI 的发生发展相关,它们既可单独存在,也可同时存在,当同时存在时,其相互作用可进一步加重 PSCI。因此,通过

治疗导致 CSVD 的可调节的危险因素,可能有益于对 PSCI 的预防。已有研究指出,通过平稳的调控血压这一 CSVD 重要的危险因素,可有效延缓 PSCI 的发生。然而,各种 CSVD 在 PSCI 中的作用机制仍不十分清楚,随着影像学的发展,应进一步对此进行研究。

参 考 文 献

- [1] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1006-1018.
- [2] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(1): 6-18.
- [3] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑小血管病诊治共识[J].*中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 838-844.
- [4] 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.
- [5] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, 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): 2672-2713.
- [6] Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 554-560.
- [7] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 483-497.
- [8] Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients [J]. *Neurology*, 2004, 62(6): 912-919.
- [9] Kang HJ, Stewart R, Park MS, et al. White matter hyperintensities and functional outcomes at 2 weeks and 1 year after stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(2): 138-145.
- [10] Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, et al. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients [J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1270-1275.
- [11] Fribank MJ, Burton EJ, Barber R, et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors [J]. *Neurobiol Aging*,

- 2007, 28(11): 1664-1669.
- [12] Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Impact of white matter lesions on cognition in stroke patients free from pre-stroke cognitive impairment: a one-year follow-up study [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 2(1): 38-47.
- [13] Lambert C, Benjamin P, Zeestraten E, et al. Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 4): 1136-1151.
- [14] Fan Y, Lan L, Zheng L, et al. Spontaneous white matter lesion in brain of stroke-prone renovascular hypertensive rats: a study from MRI, pathology and behavior [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(6): 1479-1486.
- [15] Lan LF, Zheng L, Yang X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone ameliorates white matter lesion and cognitive impairment in hypertensive rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(5): 410-416.
- [16] 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.
- [17] Chen CF, Lan SH, Khor GT, et al. Cognitive dysfunction after acute lacunar infarct [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2005, 21(6): 267-271.
- [18] Edwards JD, Jacova C, Sepehry AA, et al. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke [J]. *Neurology*, 2013, 80(3): 315-322.
- [19] Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D, et al. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 203.
- [20] Rasquin SM, van Oostenbrugge RJ, Verhey FR, et al. Vascular mild cognitive impairment is highly prevalent after lacunar stroke but does not increase over time: a 2-year follow-up study [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24(5): 396-401.
- [21] Gregoire SM, Smith K, Jager HR, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(5): 430-435.
- [22] Brundel M, Kwa VI, Bouvy WH, et al. Cerebral microbleeds are not associated with long-term cognitive outcome in patients with transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(3): 195-202.
- [23] Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI [J]. *Brain*, 2004, 127 (Pt 10): 2265-2275.
- [24] Gregoire SM, Scheffler G, Jager HR, et al. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1267-1272.
- [25] Wang Z, Wong A, Liu W, et al. Cerebral Microbleeds and Cognitive Function in Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Patients [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 40(3-4): 130-136.
- [26] Patel B, Lawrence AJ, Chung AW, et al. Cerebral microbleeds and cognition in patients with symptomatic small vessel disease [J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 356-361.
- [27] Tang WK, Chen YK, Lu JY, et al. Absence of cerebral microbleeds predicts reversion of vascular 'cognitive impairment no dementia' in stroke [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(6): 498-505.
- [28] Akinyemi RO, Firbank M, Ogbale GI, et al. Medial temporal lobe atrophy, white matter hyperintensities and cognitive impairment among Nigerian African stroke survivors [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 625.
- [29] Kliper E, Bashat DB, Bornstein NM, et al. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume [J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1433-1435.
- [30] Benjamin P, Viessmann O, MacKinnon AD, et al. 7 Tesla MRI in cerebral small vessel disease [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(5): 659-664.
- [31] Hurford R, Charidimou A, Fox Z, et al. MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(5): 522-525.
- [32] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack [J]. *Int J Stroke*, 2016. doi:10.1177/1747493016666091.