

中老年初次脑梗死发作后血管性痴呆的相关影响因素分析

张钱林¹, 孟兰芳², 赵丽娟², 袁丽品¹, 张杰文¹

1. 河南省人民医院神经内科, 河南省郑州市 450003

2. 新疆生产建设兵团第十三师红星医院神经内科, 新疆哈密市 839000

摘要:目的 探讨中老年脑梗死患者初次发病后出现血管性痴呆(VD)的影响因素。方法 收集年龄在45~75岁之间初次发作脑梗死的患者213例,并根据发病3个月后的认知功能情况分为VD组和对照组。对比分析两组患者的一般资料和检查结果,采用单因素及多因素Logistic回归分析筛选出VD的影响因素,并通过ROC曲线分析计量指标的诊断界限值。结果 Logistic回归分析结果显示 Hcy($OR=5.921, P<0.001$)、年龄($OR=6.030, P<0.001$)、梗死面积($OR=1.372, P<0.001$)、脑萎缩($OR=5.226, P=0.003$)、脑白质病变($OR=1.434, P=0.025$)、高血压($OR=2.346, P=0.027$)、糖尿病($OR=2.271, P=0.042$)、受教育程度($OR=0.195, P<0.001$)、出院后康复锻炼($OR=0.416, P=0.004$)是脑梗死后VD的独立影响因素,其中Hcy的诊断界限值为 $18.08 \mu\text{mol/L}$,年龄为61.1岁,梗死面积为 5.67 cm^2 。结论 中老年初次脑梗死患者高Hcy、高龄、梗死面积较大、合并有脑萎缩、脑白质病变、高血压及糖尿病可能增大VD的发生风险,受教育程度及康复锻炼则降低发生几率。

关键词: 中老年;初次脑梗死;血管性痴呆;Logistic回归;危险因素

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.009

Influencing factors for vascular dementia after the first brain infarction attack in middle-aged and elderly patients

ZHANG Qian-Lin, MENG Lan-Fang, ZHAO Li-Juan, YUAN Li-Pin, ZHANG Jie-Wen. Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: ZHANG Jie-Wen, E-mail: zhangjw_sjnk@163.com

Abstract: Objective To investigate the influencing factors for vascular dementia (VD) after the first brain infarction attack in middle-aged and elderly patients. **Methods** A total of 213 patients aged 45–75 years who experienced the first brain infarction attack were enrolled, and according to the cognitive function at 3 months after the attack, these patients were divided into VD group and control group. The two groups were compared in terms of general data and examination results. The univariate and multivariate logistic regression analyses were used to screen out the influencing factors for VD, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to investigate the diagnostic cut-off values of related indices. **Results** The logistic regression analysis showed that Hcy ($OR=5.921, P<0.001$), age ($OR=6.030, P<0.001$), infarct area ($OR=1.372, P<0.001$), brain atrophy ($OR=5.226, P=0.003$), leukodystrophy ($OR=1.434, P=0.025$), hypertension ($OR=2.346, P=0.027$), diabetes ($OR=2.271, P=0.042$), education level ($OR=0.195, P<0.001$), and rehabilitation exercise after discharge ($OR=0.416, P=0.004$) were independent influencing factors for VD after cerebral infarction; the cut-off values of Hcy, age, and infarct area were $18.08 \mu\text{mol/L}$, 61.1 years and 5.67 cm^2 , respectively. **Conclusions** In middle-aged and elderly patients experiencing the first brain infarction attack, high Hcy, old age, large infarct area, and comorbidities of brain atrophy, leukodystrophy, hypertension, and diabetes may increase the risk of VD, while high education level and rehabilitation exercise can reduce the incidence of VD.

Key words: middle-aged and elderly people; first cerebral infarction attack; vascular dementia; Logistic regression; risk factor

基金项目:河南省科技攻关项目(122102310160)

收稿日期:2017-06-12;修回日期:2017-09-14

作者简介:张钱林(1980-),男,主治医师,在读博士,主要从事认知障碍方面的研究。

通信作者:张杰文(1965-),男,主任医师,博士,主要从事帕金森症、血管性痴呆等认知功能障碍方面的研究。E-mail:zhangjw_sjnk@163.com。

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是中老年脑梗死患者最常见的后遗症之一,主要表现为记忆、语言等认知功能异常、部分不良行为、睡眠障碍等^[1],严重影响患者的身心健康甚至生命,也为家庭和社会带来了沉重负担。对于 VD 目前尚无效果理想的治疗方案,仍以预防为主,因此,探讨发病的影响因素是 VD 领域的研究重点之一^[2]。VD 发病原因一般是反复性脑卒中引起的脑组织损伤等^[3],但初次脑梗死后发生 VD 的几率也不容忽视。目前关于初次脑梗死后出现 VD 的影响因素尚无详细报道。因此,本研究通过回顾性分析中老年脑梗死患者初次发病时的临床资料,探讨 VD 发生的危险因素,以期提高对该病的认识并制定更有效的预防控制措施。

1 资料和方法

1.1 病例收集

收集 2014 年 1 月至 2016 年 2 月在河南省人民医院就诊的 213 例中老年脑梗死患者的资料作为研究数据。

病例纳入标准:①年龄在 45~75 岁之间。②主诉有神经功能缺损症状,经头颅 CT 或 MRI 检查证实有缺血性病灶,符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准。③无既往病史,为初次发病;④病历及检查资料完整。

排除标准:①发病 3 个月内死亡,或存在严重意识障碍、生命体征不稳等不能进行正常检测的病例。②有精神疾病史或脑外伤史。③合并有其他可能影响认知和智力的疾病(如帕金森病和脑梗死后抑郁症等)。

1.2 病例分组

将初次脑梗死发病 3 个月后出现血管性痴呆的患者作为 VD 组,未出现血管性痴呆者作为对照组。VD 组病例均符合美国精神医学学会《精神障碍诊断和统计手册》第 V 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-V)和 Hachinski 缺血指数量表(HIS)关于痴呆的诊断标准,并进行简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔智能评估量表(MOCA)评分。

1.3 观察指标

两组患者的病例资料包括以下部分:①一般资料,包括年龄、性别、受教育程度(分为受教育年限

≤6 年和 >6 年两类^[4])、VD 家族史、吸烟(一生累积吸烟超过 100 根视为吸烟,从不吸烟或有吸烟史但戒烟满 1 年以上视为不吸烟^[5])、喝酒(平均每周酒精摄入量超过 30 g 视为喝酒,从不喝酒或戒烟满 1 年以上视为不喝酒^[5])。②头颅 CT 或 MRI:脑梗死部位和面积(DWI 序列测量的病灶最大横截面积或多病灶截面积之和),其他脑部病变。③颈动脉彩超:颈动脉血管异常情况,包括血管内壁是否光滑、是否有明显的软硬斑块、血管硬化、严重狭窄闭塞等。④心电图检查。⑤血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度:酶循环法。⑥合并常见慢性病:对于无相关类病史者,测量血压 >140/90 mm Hg 补充为高血压患者;空腹/餐后血糖 >7/11 mmol/L 补充为糖尿病患者;总胆固醇 >5.7 mmol/L,低密度脂蛋白 >3.64 mmol/L,甘油三酯 >1.7 mmol/L 补充为高脂血症患者。⑦随访:调查患者就诊后的治疗措施以及出院后进行的后续治疗方案。

1.4 统计学分析

所有数据采用 SPSS 19.0 进行分析处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验分析差异;计数资料采用 χ^2 检验比较,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用单因素 Logistic 回归和多因素 Logistic 条件回归筛选出 VD 发病的影响因素,并将有意义的计量指标进行 ROC 曲线分析,利用尤登指数确定具体诊断标准。

2 结果

2.1 组间资料比较

从表 1 可以看出 VD 组患者认知能力明显低于对照组($P < 0.05$)。从表 2 可以看出,两组在年龄、吸烟、喝酒等因素上差异有统计学意义($P < 0.05$)。图 1 和图 2 所示为不同组别患者脑梗死发病时的影像学检查结果差异。

表 1 认知能力评分结果 ($\bar{x} \pm s$)

	HIS 评分	MMSE 评分	MOCA 评分
VD 组	12.3 ± 4.5	19.2 ± 5.1	21.4 ± 3.8
对照组	5.2 ± 1.6 *	24.3 ± 6.5 *	25.3 ± 3.6 *
t	14.653	6.547	5.216
P	<0.001	0.002	0.008

表2 两组患者临床资料汇总 [n(%); $\bar{x} \pm s$]

检查项目	指标	VD组(n=73)	对照组(n=140)	t/χ^2	P
临床基本资料调查	性别(男)	46(63.0)	87(62.1)	0.016	0.901
	年龄	64.2 \pm 10.1	58.6 \pm 9.4	2.738	0.006
	吸烟	37(50.7)	47(33.6)	5.884	0.015
	喝酒	47(64.4)	65(46.4)	4.142	0.045
	受教育程度(>6年)	26(35.6)	75(53.6)	8.703	0.004
	家族史	16(21.9)	26(18.6)	0.339	0.560
头颅MRI	脑部梗死面积(cm ²)	7.55 \pm 3.50	5.38 \pm 2.15	6.083	<0.001
	脑萎缩	19(26.0)	9(6.4)	16.142	<0.001
	脑白质病变	16(21.9)	55(39.3)	6.513	0.014
颈动脉彩超	血管软硬斑	11(15.1)	25(17.8)	0.266	0.072
	血管内壁粗糙	3(4.1)	10(7.1)	0.770	0.549
	血管硬化	38(52.0)	72(51.4)	0.008	0.931
	血管狭窄闭塞	45(61.6)	80(57.1)	0.401	0.527
心电图	早搏	8(10.9)	17(12.1)	0.065	0.799
	房颤	10(13.7)	21(15)	0.065	0.798
	心梗/心肌缺血	36(49.3)	48(34.3)	4.538	0.033
	心律异常	5(6.8)	5(3.6)	1.152	0.283
合并疾病	高血压	46(63.0)	60(42.9)	7.798	0.005
	高血脂	46(63.0)	79(56.4)	0.858	0.354
	糖尿病	35(47.9)	37(26.4)	9.927	0.002
	冠心病	13(17.8)	30(21.4)	0.390	0.532
Hcy(μ mol/L)		22.34 \pm 3.16	15.31 \pm 2.84	16.321	<0.001
治疗措施	血管内干预治疗	57(78.1)	102(72.8)	0.692	0.405
	出院后药物治疗	64(87.7)	115(82.1)	1.093	0.296
	出院后康复治疗	49(67.1)	112(80)	4.311	0.038

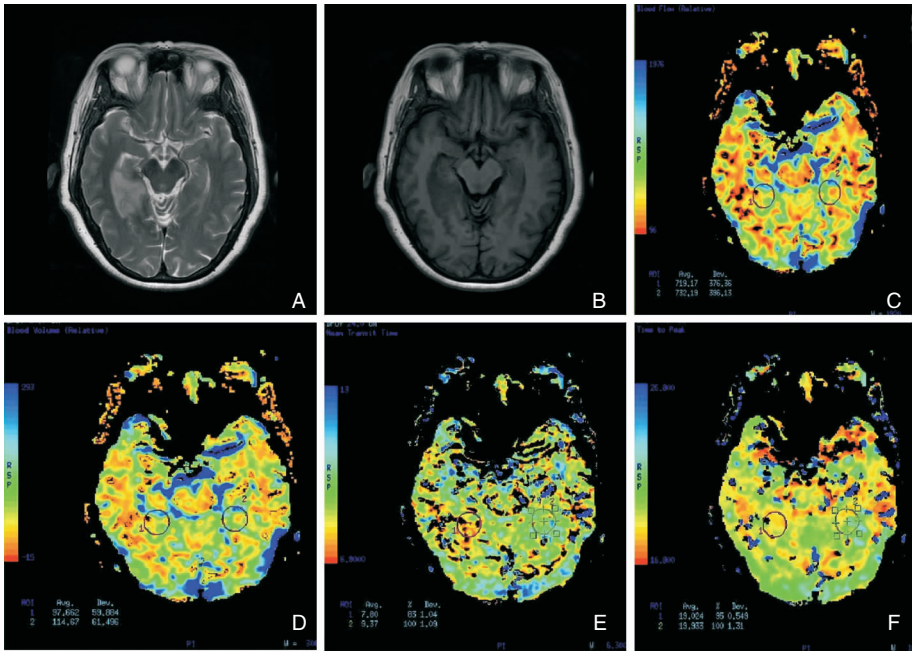


图1 对照组非痴呆病例影像学检查结果

注：A：T₂WI；B：T₁WI；C：脑血容量（CBV）；D：脑血流量（CBF）；E：平均通过时间（MTT）；F：达峰值时间（TTP）。诊断结果为右侧颞叶海马及海马旁回-扣带回胼胝体压部水平-胼胝体压部和右侧丘脑梗死。

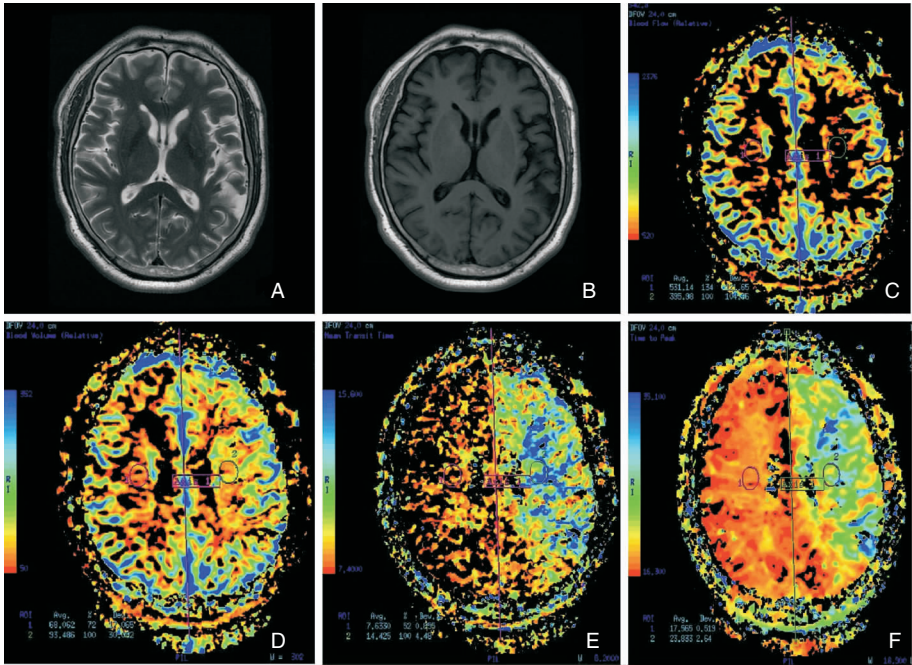


图 2 VD 组病例影像学检查结果

注：A：T₂ WI；B：T₁ WI；C：脑血容量（CBV）；D：脑血流量（CBF）；E：平均通过时间（MTT）；F：达峰值时间（TTP）。诊断结果为左侧额顶叶、侧脑室旁和半卵圆中心部位大面积脑梗死。

2.2 单因素 Logistic 回归分析

以分组变量为因变量，对两组间有差异的指标进行单因素 Logistic 回归分析，结果如表 3 所示，年龄、吸烟、喝酒、脑梗死面积、脑萎缩、脑白质病变、心梗、高血压、糖尿病和 Hcy 是脑梗死后 VD 发病的危险因素，受教育程度和出院后康复治疗是保护因素。

表 3 单因素 Logistic 回归分析

指标	B	P	OR	OR 的 95% CI	
				下限	上限
年龄	1.589	0.000	4.900	2.646	9.075
吸烟	0.710	0.016	2.034	1.141	3.623
喝酒	0.735	0.013	2.086	1.164	3.736
受教育水平	-0.954	0.002	0.385	0.209	0.711
梗死面积	0.289	0.000	1.335	1.188	1.5
脑萎缩	1.633	0.000	5.121	2.180	12.031
脑白质病变	0.835	0.032	1.434	1.201	4.022
心梗	0.623	0.034	1.865	1.048	3.319
高血压	0.820	0.006	2.272	1.270	4.062
糖尿病	0.942	0.002	2.564	1.417	4.641
Hcy	3.074	0.000	5.831	2.320	15.634
出院后康复治疗	-0.673	0.040	0.510	0.269	0.968

2.3 多因素 Logistic 回归分析

纳入单因素回归分析结果中有意义的指标进

行多因素 Logistic 回归分析，结果如表 4 所示。结果显示，高龄、较大脑梗死面积、合并有脑萎缩、脑白质病变、高血压、糖尿病和高 Hcy 是 VD 发病的独立危险因素，受教育水平和出院后康复治疗是独立保护因素，而吸烟、喝酒和心梗被移除了，可能为非独立危险因素。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

指标	B	P	OR	OR 的 95% CI	
				下限	上限
年龄	1.797	0.000	6.030	2.739	13.277
受教育水平	-1.634	0.000	0.195	0.083	0.459
梗死面积	0.316	0.000	1.372	1.192	1.578
脑萎缩	1.654	0.003	5.226	1.725	15.833
脑白质病变	0.835	0.025	1.434	1.201	4.022
高血压	0.853	0.027	2.346	1.099	5.055
糖尿病	0.820	0.042	2.271	1.032	4.998
Hcy	2.064	0.000	5.921	2.012	16.344
出院后康复治疗	-1.062	0.004	0.416	0.315	0.896

2.4 ROC 曲线分析

对年龄、脑梗死面积和 Hcy 三个连续变量进行 ROC 曲线分析获取 cut-off 值，结果如图 3 和表 5 所示。即年龄超过 61 岁，脑梗死面积大于 5.67 cm² 以及 Hcy 高于 18.08 μmol/L 视为高风险发生 VD。

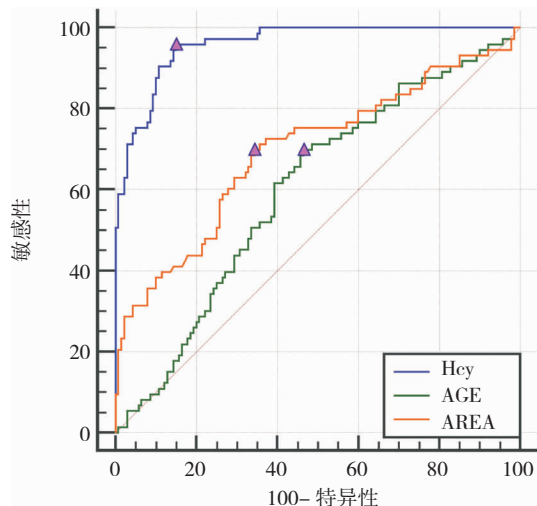


图3 Hcy、年龄和脑梗死面积的 ROC 曲线分析

表5 ROC 曲线分析结果

指标	曲线下面积	分类标准	尤登指数	95% CI	P 值
Hcy(μmol/L)	0.959	>18.08	0.8089	0.924 - 0.982	<0.0001
年龄(岁)	0.710	>61.1	0.3969	0.644 - 0.770	0.0001
脑梗死面积(cm ²)	0.696	>5.67	0.3558	0.629 - 0.757	0.0001

3 讨论

首发脑梗死与再发脑梗死的区别在于再发脑梗死造成的严重痴呆等伤残率更高,而首发脑梗死后造成痴呆受一系列因素的影响,可以进行预防和治疗^[6]。脑梗死初次发病后发生痴呆的概率为20%~30%,而反复脑卒中或复发性脑梗死的这一概率可达50%以上^[7]。国内外已有大量研究报道了脑梗死后VD发病的危险因素,但侧重点各有不同,因而结论也有差异。本研究重点分析中老年初次脑梗死发作后出现痴呆的影响因素,以期对现有临床结论加以验证和补充。本研究结果表明,高Hcy、高龄、较大梗死面积、合并有脑萎缩、脑白质病变、高血压及糖尿病是初次脑梗死患者出现VD的危险因素,较高受教育水平和出院后康复治疗是其保护因素,而吸烟、喝酒及合并有心梗可能是非独立危险因素。

老龄化是临床公认的VD危险因素之一,而Hcy水平与脑梗死以及VD的关系已得到许多研究的确证^[8],其主要作用机制为参与含硫氨基酸的代谢,阻碍一氧化氮的产生,对神经细胞产生过氧化毒性从而加剧认知功能缺损。脑梗死与脑部疾病的相关性已得到许多研究的证实,梗死组织由于缺

氧缺血可能造成脑白质脱髓鞘、多发性硬化等病变及脑萎缩,是导致痴呆发生的重要原因之一。Jung等^[9]通过神经影像学检查发现,脑皮质萎缩会破坏脑白质的完整性,进而造成认知能力减退,增大皮质下VD的发生风险。现有研究也报道了高血压、高血脂及高血糖均是VD发生的危险因素^[10-12],本研究结果基本与此一致,但未发现高血脂症与初次脑梗死后VD发生的相关性。脑梗死发病时的部位和面积是否是VD发病的危险因素也是当前研究重点之一,多项研究证实较大的梗死面积及多发性病灶的患者发生VD的概率较高^[13,14],也有报道称梗死部位(基底节区梗死和腔隙性脑梗死)也是影响因素之一^[15]。受教育水平在一定程度上表征着认知开发程度,高文化程度者一般脑组织活动较为活跃,甚至可以在一定程度上降低脑梗死后脑组织的损伤程度,因此,受教育水平可视为VD发生的保护因素^[16],而康复治疗是对神经功能的辅助恢复,肢体的协调性训练甚至可能增强脑部血液循环状态、促进神经细胞的修复和觉醒,从而降低VD的发生率^[17]。本研究结论与以上研究观点基本一致。此外,还提示了吸烟、喝酒及心梗/心肌缺血可能是潜在的危险因素之一。现有研究也报道了酒精、吸烟以及心血管疾病对痴呆的风险^[18,19],同时也提出了VD发病的其他危险因素,如颈动脉狭窄闭塞^[20]、睡眠呼吸障碍^[21]、尿素和胆红素水平^[22]以及遗传因素^[23]等,值得引起临床的重视。本研究结果未显示此类因素与首发脑梗后VD风险的相关性,可能尚需要进一步的数据证实。

综上所述,本研究结果表明,中老年初次脑梗死患者出现高Hcy(>18.08 μmol/L)、高龄(>61岁)、较大梗死面积(>5.67 cm²)、脑萎缩或脑白质病变、合并有高血压及糖尿病等情况时,会增大痴呆发生的风险,而较高的受教育水平及积极的康复治疗会降低发病的几率,需要临床加以重点关注,并对可变因素进行改善和控制。

参 考 文 献

- [1] Etherton-Beer CD. Vascular cognitive impairment in dementia [J]. Maturitas, 2014, 79(2): 220-226.
- [2] Mori E. How Treatable is Vascular Dementia? [J]. Brain Nerve, 2016, 68(4): 441-450.
- [3] Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia [J]. Exp Neurol, 2015, 272: 97-108.

- [4] 王蓓, 时恒屏, 李世滢, 等. 脑卒中患者智能状况及其与文化程度、基础疾病的相关性[J]. 中国临床康复, 2003, 7(25): 3486-3487.
- [5] Lou P, Chen P, Zhang L, et al. Interaction of sleep quality and sleep duration on impaired fasting glucose: a population-based cross-sectional survey in China [J]. BMJ Open, 2014, 4(3): e004436.
- [6] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5): 915-925.
- [7] 孙会成, 荣阳, 孙卓, 等. 再发脑梗死的临床特征与病因分析[J]. 中国现代医生, 2008, 46(28): 54-55.
- [8] Wang B. Meta-analysis of plasma homocysteine content and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5118-5123.
- [9] Jung WB, Mun CW, Kim YH, et al. Cortical atrophy, reduced integrity of white matter and cognitive impairment in subcortical vascular dementia of Binswanger type [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 68(12): 821-832.
- [10] Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke [J]. Stroke, 2016, 47(6): 1429-1435.
- [11] Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, et al. Hypercholesterolaemia and vascular dementia [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(14): 1561-1578.
- [12] Gudala K, Bansal D, Schifano F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies [J]. J Diabetes Investig, 2013, 4(6): 640-650.
- [13] 陆才胜, 刘淑娟, 朱翠, 等. 青年脑梗死患者远期认知功能障碍的相关因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(4): 310-313.
- [14] 滕振杰, 冯静. 脑小血管病与卒中后认知障碍研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(1): 102-105.
- [15] 龙翠英, 郑春玲, 曹新亚, 等. 非痴呆型血管性认知障碍与脑梗死部位及 TCD 的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(22): 44-45.
- [16] Lane EM, Paul RH, Moser DJ, et al. Influence of education on subcortical hyperintensities and global cognitive status in vascular dementia [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2011, 17(3): 531-536.
- [17] 董军涛, 林阳阳, 燕铁斌, 等. 不同形式的运动训练对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马区突触可塑性的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(7): 716-722.
- [18] Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e118333.
- [19] Liu W, Wong A, Law AC, et al. Cerebrovascular disease, amyloid plaques, and dementia [J]. Stroke, 2015, 46(5): 1402-1407.
- [20] Kitagawa K, Miwa K, Yagita Y, et al. Association between carotid stenosis or lacunar infarction and incident dementia in patients with vascular risk factors [J]. Eur J Neurol, 2015, 22(1): 187-192.
- [21] Ramos AR, Dib SI, Wright CB. Vascular Dementia [J]. Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep, 2013, 2(3): 188-195.
- [22] Kundur AR, Bulmer AC, Singh I. Unconjugated bilirubin inhibits collagen induced platelet activation [J]. Platelets, 2014, 25(1): 45-50.
- [23] Yoon CW, Kim YE, Seo SW, et al. NOTCH3 variants in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a comparison with typical CADASIL patients [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(8): 2441-2443.