

# 脑萎缩对皮质下缺血性血管病患者认知损害的影响

丁娥 综述 鲍娟 审校

昆明医科大学第二附属医院,云南省昆明市 650101

**摘要:**皮质下缺血性血管病(SIVD)是最常见、最具有特征性的血管性认知功能损害的亚型之一。近年来,越来越多的研究提示脑萎缩与SIVD患者的认知损害相关,且脑萎缩可能成为SIVD结构影像学诊断依据之一。本文就脑萎缩对SIVD患者认知损害的影响进行综述。

**关键词:**皮质下缺血性血管病;脑萎缩;认知功能损害

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.020

皮质下缺血性血管病(subcortical ischemic vascular disease, SIVD)是一种由脑小血管狭窄或闭塞所致的脑缺血性疾病。深部灰质多发腔隙性梗死(lacunar infarct, LI)和(或)广泛的脑室旁和深部白质病变(white matter lesion, WML)是SIVD诊断的影像学依据。SIVD病程长,临床症状无特异性,可有认知功能损害、精神情感障碍、步态异常和小便障碍等表现。随着对SIVD患者认识的加深,越来越多的学者认识到脑萎缩对SIVD患者认知影响的重要性。研究发现,SIVD患者存在广泛弥漫性的皮质萎缩和皮质下灰质核团萎缩,较LI和WML可更好地预测SIVD患者的认知功能和残疾程度<sup>[1]</sup>。

## 1 SIVD与认知功能损害

对于SIVD的理解尚存分歧,大多学者引用Erkinjuntti等<sup>[2]</sup>2000年发表的文章中对皮质下血管性痴呆(subcortical vascular dementia, SVD)的解释。SVD与另一术语——脑小血管病(small vessel disease, SVD)有所交叉,主要因SVD是SIVD的病理学基础,目前多数学者用SIVD缩写特指该病。腔隙状态和Binswanger综合征是其两种主要的临床类型,另外一种与常染色体显性遗传相关的脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL),其伴有皮质下梗死和白质脑病则被认为是一种单纯的SIVD<sup>[3]</sup>。

SIVD导致认知损害是近年研究的热点。Erkinjuntti等<sup>[2]</sup>将SIVD患者的认知症状综合征概括为:①执行障碍综合征,目标的制定、启动、规划、组织

排序、执行功能下降及抽象思维受损;②轻微的记忆损害,少数表现为严重遗忘,需提供相关线索才能回忆;③行为改变和心理症状,如精神运动迟缓、抑郁、人格改变和情绪失禁。Jokinen等<sup>[4]</sup>发现,执行功能障碍是SIVD患者认知功能损害最突出的特征。与健康受试者比较,SIVD患者也存在语言流畅性、口语记忆能力、认知处理速度和注意力下降<sup>[5]</sup>。

SIVD患者认知损害的机制目前尚未完全清楚,可能是在高血压、糖尿病、吸烟、高同型半胱氨酸血症和高纤维蛋白原血症等血管危险因素的作用下,出现小动脉粥样硬化、自体调节下降、血脑屏障障碍、内皮功能障碍和血管周围间隙扩大,致脑小血管闭塞或狭窄,并与其所致的长期脑组织灌注不足相关<sup>[6]</sup>。小血管闭塞所致的完全梗死的脑组织最终液化在核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)上表现为LI;狭窄所致脑组织低灌注导致星形胶质细胞的激活和变性,进一步导致细胞外基质的纤维化,纤维化的脑小血管失去弹性,减弱了代谢需要氧的反应,间歇性缺氧或局部缺血会激活分子损伤级联反应,最终导致WML<sup>[7]</sup>。白质作为神经纤维集中区域,神经元的突起参与其构成,当皮质下发生WML和LI时,实质就是神经元突起受损,突起又分轴突和树突,轴突是神经元的主要传导装置,受损后中断的前额叶-皮质下回路和额枕束、上纵束和扣带回等在神经元环路间交互连接的传导束,该机制被认为可能与SIVD患者认知障碍相关<sup>[8]</sup>。长期以来,常用MRI上WML和LI的严

收稿日期:2017-09-11;修回日期:2017-12-30

作者简介:丁娥(1991-),女,在读硕士,主要从事脑小血管病与认知功能障碍的研究。

通信作者:鲍娟(1979-),女,副主任医师,博士,主要从事脑小血管病与认知功能障碍的研究。E-mail:294882305@qq.com。

重程度来评估 SIVD 认知功能损害的程度。

## 2 脑萎缩与 SIVD 患者的认知损害

脑萎缩见于正常老年人,属于生理性脑萎缩,主要与年龄因素相关,多无任何临床表现;脑萎缩也继发于脑外伤、感染、脑缺血、脑缺氧、中毒和变异性等疾病,属于病理性脑萎缩,患者有相应脑功能减退的临床表现。

随着影像诊断技术的发展,越来越多的研究提示脑萎缩可能为 SIVD 患者认知损害新的独立的预测指标<sup>[1, 9, 10]</sup>,临床上也不难发现部分 SIVD 患者头颅 MRI 上存在广泛弥漫的 WML,但患者并不出现认知功能下降。Kim 等<sup>[11]</sup>研究 SIVD 的影像学标记物发现 SIVD 的认知功能损害与皮质萎缩及海马萎缩密切相关,与 WML 和 LI 的严重程度无关。Jokinen 等<sup>[12]</sup>对 477 例 SIVD 患者进行 3 年随访,结果发现脑萎缩及 WML 是 SIVD 患者认知下降的独立因素,颞叶内侧面、皮质下和皮质萎缩加强了 WML 对认知功能损害的作用。童宣霞等<sup>[9]</sup>研究发现伴有认知功能损害的 SIVD 患者较认知正常的 SIVD 患者存在明显的脑萎缩,校正萎缩后,WML 严重程度与认知功能间的关系并不显著,其中额叶、颞叶萎缩与认知功能显著。综上所述,脑萎缩可能与 SIVD 患者认知功能损害的发病机制相关。可能与以下因素有关:①各种 SIVD 发病的危险因素导致脑小血管狭窄或闭塞导致的脑组织灌注不足致神经元突起受损。②低灌注直接导致皮质神经元胞体受损。无论是突起或胞体受损,最终均会导致神经元不可逆的坏死。早期少量神经元坏死,影像学上仅表现为突起受损发生脱髓鞘或坏死而形成的 LI 和 WML,并无脑萎缩的表现;随着神经元坏死数量的增加,影像学上即可观察到脑萎缩的存在。可提示脑萎缩才是 SIVD 患者认知功能损害的直接原因,LI 和 WML 只是 SIVD 疾病进展中的一个中间过程,是脑组织发生萎缩的重要危险因素之一<sup>[13, 14]</sup>,一定程度上可监测或预测 SIVD 患者认识损害的程度。

越来越多的数据显示血管性痴呆与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)之间相互影响<sup>[15]</sup>。Johnson 等<sup>[16]</sup>研究表明 AD 的发生发展与脑海马-杏仁核复合体的明显低灌注相关,有低灌注的非 AD 患者随后几年会发展为 AD,无低灌注现象的患者则不会。这部分 AD 患者与 SIVD 的发生机制类似,提示部分 SIVD 患者可能伴有 AD。AD 是最常

见的认知障碍类型,其影像学主要表现为受累脑区的萎缩。一定程度可提示对于合并有 AD 的 SIVD 患者来说,脑萎缩对 SIVD 患者认知功能损害的影响与脑萎缩对 AD 患者认知功能损害的影响具有一定的交叉。

## 3 不同部位脑萎缩对 SIVD 患者认知功能损害的影响

大脑的解剖结构非常复杂,不同部位萎缩所致的认知领域改变不同,不同的疾病也会致各部位萎缩程度不一。如 SIVD 患者以额叶萎缩较为显著,认知以执行功能下降较为明显;AD 患者以海马萎缩较为显著,以记忆下降较为明显<sup>[9, 17]</sup>。Duerin 等<sup>[18]</sup>对 215 例单纯型 SIVD 患者研究发现整体脑体积的变化与 SIVD 患者的认知功能损害无相关性,而与局部脑组织体积变化相关。以上可提示 SIVD 患者脑组织各部位萎缩程度不一,各部位萎缩后与特异的认知领域改变相关,目前研究较多是额叶、颞叶、顶叶、边缘系统和基底神经节萎缩与 SIVD 患者认知改变的相关性。

### 3.1 额叶萎缩与 SIVD 患者的认知功能损害

额叶主要与精神、语言和随意运动有关。其中额叶前部有广泛的联络纤维,与记忆、判断、抽象思维、情感和冲动行为有关,是导致认知功能损害的主要部位。既往研究发现 SIVD 患者额叶 WML 最严重,且额叶 WML 的严重程度及额叶 LI 数目与执行功能障碍程度呈正相关<sup>[19, 20]</sup>。近年又有多项研究提示 SIVD 患者额叶萎缩较颞叶和顶叶明显,额叶萎缩与认知功能损害显著相关,以执行功能障碍较为明显<sup>[9, 21]</sup>。SIVD 患者脑萎缩部位与 WML 和 LI 部位相对应,又再次提示脑萎缩才是该病患者认知改变的直接原因。机制可能是 SIVD 患者额叶皮质或皮下核团萎缩后中断前额叶背外侧环路、额叶眶面外侧环路和前扣带环路<sup>[22]</sup>。

### 3.2 颞叶萎缩与 SIVD 患者的认知功能损害

颞叶的主要功能是听觉信息的处理,也与记忆、情感和语言有关。童宣霞等<sup>[9]</sup>将 SIVD 患者认知功能损害分为 SIVD 认知功能障碍组(认知功能损害的早期)、SIVD 痴呆组(认知功能损害的晚期),发现相对健康对照组,SIVD 认知功能障碍组颞叶萎缩不明显,但 SIVD 痴呆组颞叶萎缩较显著。提示颞叶萎缩可能成为 SIVD 患者认识损害已进入晚期的一个影像学指标。海马是颞叶内侧面的重要组成部分,其主要功能与记忆相关。海马萎缩是

AD 患者认知功能损害的重要机制<sup>[15]</sup>,也与血管性认知功能障碍的记忆损害相关<sup>[23,24]</sup>,但相关报道较少。研究发现,伴认知功能损害的 SIVD 患者海马萎缩相对严重,但是远不如 AD 患者的海马萎缩严重<sup>[11]</sup>。徐群等<sup>[25]</sup>考虑 SIVD 患者认知功能损害晚期出现记忆损害是 WML 导致执行功能损害,执行障碍影响记忆的提取,然后才产生继发性记忆损害。提示 SIVD 患者认识损害晚期临床症状和 AD 难于鉴别,但可通过测量海马萎缩的程度进行鉴别。

### 3.3 顶叶萎缩与 SIVD 患者认知功能损害

顶叶的主要功能与深浅感觉及阅读相关,研究表明顶叶参与情景记忆、记忆重现及记忆信息整合等过程,顶叶皮质萎缩可导致情景记忆功能部分受损<sup>[26]</sup>。有学者将 SIVD 患者分为 SIVD 认知正常组、SIVD 认知功能障碍组、SIVD 痴呆组,用容积法研究大脑皮质厚度与 SIVD 患者认知功能损害的相关性,发现三组间顶叶萎缩无统计学差异<sup>[25]</sup>。童宣霞等<sup>[9]</sup>用目测法测量脑萎缩也得出相似的结果。上述研究表明,SIVD 患者认知功能损害与顶叶萎缩无相关性。

### 3.4 边缘系统萎缩与 SIVD 患者认知功能损害

边缘叶与杏仁核、丘脑前核、下丘脑、中脑被盖、岛叶前部和额叶眶面等结构共同组成边缘系统。边缘系统受损时可出现记忆和情绪障碍、行为异常、幻觉和反应迟钝等精神障碍及内脏活动障碍。有研究发现,SIVD 患者存在海马旁回、扣带回前部、丘脑前部和岛叶皮质变薄,且 SIVD 痴呆组较 SIVD 认知正常或认知功能障碍组明显<sup>[27]</sup>。也有研究发现,SIVD 患者可出现杏仁核、丘脑和额叶眶面灰质萎缩<sup>[1]</sup>。有 Meta 分析显示,SIVD 患者杏仁体和额叶眶面灰质萎缩与晚期型抑郁症相关。SIVD 患者的痴呆与抑郁可以相互作用和相互影响,SIVD 的抑郁症状往往伴有认知、注意和执行功能损害,易出现抑郁-执行功能障碍综合征<sup>[28]</sup>。

### 3.5 基底神经节与 SIVD 患者认知功能损害

基底神经节位于大脑白质深部,其主要由尾状核、豆状核、屏状核和杏仁核组成。既往一直有研究提示基底神经节区 LI 和 WML 与认知相关,近年也有学者发现 SIVD 患者尾状核存在萎缩,且与患者的总体认知功能下降有关<sup>[29]</sup>。其机制可能是基底节萎缩后中断了额叶-基底节-丘脑环路,该环路与认知的多个方面有密切相关。

## 4 结语

综上所述,额叶萎缩与 SIVD 患者的认知功能损害相关性较大,可能因额叶对缺血耐受性差,其他部位的脑萎缩与 SIVD 患者的认知功能损害的相关性仍需进步明确。其次,测量不同部位脑组织的萎缩程度对 SIVD 患者的认知功能损害的诊断具有重要的临床意义,测量晚期 SIVD 患者颞叶的海马萎缩程度有助于 AD 患者的鉴别诊断。临床实践中脑萎缩的测量方法较多,有目测法、线性法、面积测量法及容积测量法,不同测量方法对研究结果造成的影响不同,故长期的低灌注导致皮质下脑组织的损伤而导致 SIVD 患者不同程度的脑萎缩损伤认知功能的诸多环节仍需进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Liu C, Li C, Gui L, et al. The pattern of brain gray matter impairments in patients with subcortical vascular dementia [J]. J Neurol Sci, 2014, 341(2): 110-118.
- [2] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials [J]. J Neural Transm Suppl, 2000, 59: 23-30.
- [3] Tomimoto H. Subcortical vasenlar dementia [J]. Neurosci Res, 2011, 71(3): 193-199.
- [4] Jokinen H, Kalska H, Mäntylä R, et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(1): 28-33.
- [5] Scherr M, Krenn Y, Sorg C, et al. Patterns of cognitive performance in Subcortical Ischemic Vascular Disease (SIVD) [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2014, 26(2): 150-154.
- [6] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701.
- [7] Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(6): 425-437.
- [8] Roh JH, Lee JH. Recent Updates on Subcortical Ischemic Vascular Dementia [J]. J Stroke, 2014, 16(1): 18-26.
- [9] 童宣霞,王龙,周霞,等. 脑萎缩对皮质下缺血性血管病患者认知功能的影响 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(1): 14-19.
- [10] Tang J, Shi L, Zhao Q, et al. Coexisting cortical atrophy plays a crucial role in cognitive impairment in moderate to severe cerebral small vessel disease patients [J]. Discov Med, 2017, 23(126): 175-182.
- [11] Kim GH, Lee JH, Seo SW, et al. Hippocampal volume and

- shape in pure subcortical vascular dementia [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(1): 485-491.
- [12] Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study [J]. *Neurology*, 2012, 78(22): 1785-1792.
- [13] Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 610-616.
- [14] 杨洁, 区腾飞, 蒲蜀湘, 等. 卒中及短暂性脑缺血发作患者不同部位脑萎缩的危险因素 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(10): 609-615.
- [15] Shiino A, Akiguchi I, Watanabe T, et al. Morphometric characterization of Binswanger's disease: comparison with Alzheimer's disease [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(9): 2375-2379.
- [16] Johnson KA, Albert MS. Perfusion abnormalities in prodromal AD [J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(2): 289-292.
- [17] Dhikav V, Duraiswamy S, Anand KS, et al. Correlation between hippocampal volumes and medial temporal lobe atrophy in patients with Alzheimer's disease [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2017, 20(1): 29-35.
- [18] Duering M, Zieren N, Hervé D, et al. Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL [J]. *Brain*, 2011, 134(8): 2366-2375.
- [19] Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location [J]. *Neurology*, 2004, 63(2): 246-253.
- [20] Koga H, Takashima Y, Murakawa R, et al. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(1): 32-37.
- [21] 董荃, 徐群, 李焰生. 皮质下缺血性脑血管病患者额叶白质病变对认知领域的损害研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(3): 177-180.
- [22] 董艳红, 李玲, 吕佩源, 等. 皮质下缺血性脑血管病执行功能损害与脑白质结构的相关性研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 4(31): 1097-1101.
- [23] Kim HJ, Ye BS, Yoon CW, et al. Cortical thickness and hippocampal shape in pure vascular mild cognitive impairment and dementia of subcortical type [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5): 744-751.
- [24] Jayaweera HK, Hickie IB, Duffy SL, et al. Mild Cognitive Impairment Subtypes in Older People With Depressive Symptoms: Relationship With Clinical Variables and Hippocampal Change [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2015, 28(3): 174-183.
- [25] 徐群, 曹雯炜, 周滢, 等. 皮质下血管性轻度认知障碍患者的多模式磁共振研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 7(9): 557-563.
- [26] Cabeza R, Ciaramelli E, Moscovitch M, et al. Cognitive contributions of the ventral parietal cortex: an integrative theoretical account [J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(6): 338-352.
- [27] Seo SW, Ahn J, Yoon U, et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type [J]. *J Neuroimaging*, 2010, 20(1): 37-45.
- [28] Vataja R, Pohjasvaara T, Mäntylä R, et al. Depression-executive dysfunction syndrome in stroke patients [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13(2): 99-107.
- [29] Shiino A, Akiguchi I, Watanabe T, et al. Morphometric characterization of Binswanger's disease: comparison with Alzheimer's disease [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(9): 2375-2379.