

# 微梗死与认知功能障碍的研究进展

陈伟红<sup>1,2</sup>, 刘扬<sup>1,2</sup>, 李睿<sup>1,2</sup> 综述 吕佩源<sup>2</sup> 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:**微梗死被定义为由缺血导致的细胞或组织的缺失伴或不伴胶质细胞增生的微观区域。微梗死在老年人群中常见,且与年龄相关的认知功能障碍密切相关。微梗死病理表现及影像学表现多样,随着超高场强磁共振技术的发明及应用,使脑微梗死在体内外检测成为可能,微梗死的病理分布及数量与认知功能损害的类型及进展速度密切相关。因此,通过对微梗死与认知功能障碍关系及其相关机制的研究可能对认知功能障碍的防治至关重要。

**关键词:**微梗死;认知功能障碍;7T MRI

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.024

微梗死是老年人群中常见的神经病理改变。研究表明,微梗死与老年人群认知功能障碍密切相关,因此,了解微梗死与认知功能障碍的关系及相关机制可能对与年龄相关的认知功能障碍的防治至关重要<sup>[1-3]</sup>。因此,本文对微梗死及其与认知功能障碍关系的最新研究进行了综述。

## 1 微梗死的研究进展

### 1.1 微梗死的定义及病理表现

微梗死通常指“组织学检查可见,但肉眼不可见”的梗死灶<sup>[4,5]</sup>。但在实际研究中,“不完全的缺血损伤”或“亚梗死损害”常难以与梗死核心灶完全区分,因此,将这些不完全梗死灶,如组织苍白或星形胶质细胞增生灶也归为微梗死,并将微梗死定义为由缺血导致的细胞或组织的缺失伴或不伴胶质细胞增生的微观区域,有时可伴空穴形成<sup>[6]</sup>。

微梗死病理表现及大小多样,据报道最大的微梗死直径 $\leq 5$  mm,最小的则介于50~400  $\mu\text{m}$ ,并且囊性微梗死比非囊性微梗死略大。同宏观梗死一样,微梗死可分为急性期、亚急性期和慢性期。急性期微梗死多表现为神经元淡染等急性缺血表现,可伴细胞毒性水肿导致的空穴形成;亚急性期病理表现为大量巨噬细胞涌入病变组织并与周围

区域分界明显;慢性期则通常形成被增生的胶质纤维包裹的空穴,可含有少量巨噬细胞,有时也可表现为线型瘢痕<sup>[4]</sup>。

微梗死根据发生部位,可分为皮质微梗死和皮质下微梗死。由于病理取样差异及磁共振应用受限,皮质下微梗死病理分型及特点研究较少,仍待进一步研究。皮质微梗死根据其组织病理学表现可分为:1型,不伴胶质增生的急性皮质微梗死;2型,不伴空穴形成或出血的慢性胶质增生性皮质微梗死;3型,伴空穴形成但不伴出血的慢性胶质增生性皮质微梗死;4型,伴出血的慢性胶质增生性皮质微梗死<sup>[5]</sup>。根据梗死的穿支血管类型,皮质微梗死可分为3型:1型,微梗死位于皮质全层;2A型,位于皮质表层和中层;2B型,位于皮质中层、深层及弓状纤维;3A型、3B型和3C型分别位于浅层皮质、中层皮质和深层皮质及弓状纤维<sup>[6]</sup>。

### 1.2 微梗死的影像学表现

微梗死体积较小,既往认为只能通过组织病理学检测而无法被影像学技术发现。随着超高场强磁共振的临床应用,使脑微梗死在活体内检测成为可能,如超高场强7T磁共振成像(the 7 tesla mag-

基金项目:河北省科技计划项目(14277787D)

收稿日期:2017-10-10;修回日期:2018-04-08

作者简介:陈伟红(1992-),女,在读硕士,主要从事脑血管病及血管性认知障碍研究。

通信作者:吕佩源(1962-),男,医学博士,主任医师,教授,河北省人民医院副院长,主要从事神经内科临床及血管性痴呆的研究。E-mail: peiyuanlu@163.com。

netic resonance imaging, 7T MRI) 的各向同性像素可达亚毫米范围,允许进行超高分辨率成像<sup>[7]</sup>。但目前微梗死的研究仍多为体外影像学检查,采用尸检标本取材与神经组织病理学对比研究。体外皮质微梗死检测在 7T MRI 上通常表现为位于皮质的液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)和 T2 加权像上高信号, T1 加权像上低信号,并区别于血管周围间隙的大小  $\leq 3$  mm 的病变<sup>[8]</sup>。皮质微梗死急性期在弥散加权像上为高信号,慢性期在 FLAIR 上表现为高信号伴或不伴低信号核心, T2 加权像上为高信号, T1 加权像上为低信号。对皮质下微梗死研究较少,并且皮质下微梗死与扩大的血管周围间隙有类似的磁共振信号,两者很难鉴别<sup>[5,8]</sup>。

磁共振检测微梗死受时间及空间限制。体外超高场强分辨率的 7T MRI 可检测到直径  $> 0.5$  mm 的损伤,而临床分辨率的 7T MRI(体内外)对  $< 1$  mm 的微梗死几乎不可见。体内磁共振微梗死的可视时间窗约为 1~2 周,体外可视时间窗可能略长,差异可能是由场强信号及选取的微梗死体积大小不同导致的。微梗死的体积越大, 7T MRI 检测能够检测到微梗死的时间窗越长<sup>[8]</sup>。

近来越来越多的研究指出, 3T 磁共振成像(the 3 tesla magnetic resonance imaging, 3T MRI)也可检测到微梗死, 3T MRI 检测到的微梗死的直径大约在 2~3 mm,但也有 1~2 mm 的微梗死被检测到的报道,可能是由于较强的损伤信号造成的弥散效应所致<sup>[5,9]</sup>。值得注意的是,虽然 3T MRI 灵敏度较低,但其特异度与 7T MRI 无明显差异。3T MRI 上发现的微梗死有 88% 被 7T MRI 证实,而 7T MRI 上检测到的微梗死只有 27% 被 3T MRI 检测到。Li 等<sup>[10]</sup>和 Lei 等<sup>[11]</sup>还在 3T MRI 上使用双反转恢复序列及三位流体衰减反转恢复序列进行了体内微梗死可视化研究。

### 1.3 微梗死的发病机制

微梗死的发病机制尚不明确,微梗死很少单独出现,常与其他脑小血管病,如微出血、扩大的血管周围间隙及脑血管淀粉样变性等和大血管病,如高血压、动脉粥样硬化和宏观梗死等共存,表明微梗死可能是由血管梗阻、栓塞、低灌注和血脑屏障破坏等多因素导致<sup>[4,12,13]</sup>。此外, Arvanitakis 等<sup>[14]</sup>研究指出,微梗死与性别和死亡年龄相关,而与受教育程度无关。

## 2 微梗死与认知功能障碍

### 2.1 微梗死与认知功能障碍的关系

认知功能障碍泛指各种原因导致的各种程度的认知功能损害,从轻度认知功能损害到痴呆。微梗死与年龄相关性认知功能障碍关系密切。皮质微梗死与终端认知功能快速下降相关,即初始认知水平低于正常且死亡前骤降的认知损害关系密切;额叶、颞叶和顶叶的皮质微梗死及皮质多发微梗死与痴呆的发生密切相关<sup>[15]</sup>。老年人群中出现的微梗死常常由脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)导致,并与认知功能下降相关<sup>[12,16]</sup>。两者共同导致血管性痴呆的发生。因此有学者提出,伴有微梗死的脑淀粉样血管病可能代表着一种特殊类型的血管性痴呆<sup>[12,13]</sup>。de Reuck 等<sup>[18]</sup>研究发现伴路易小体疾病(Lewy body disease, LBD)病理改变的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者、伴 AD 病理表现的路易体疾病患者相比单纯的 AD 患者微梗死发生率更高;并进一步指出伴路易小体病变的 AD 患者中微梗死的数量增加仅局限于颞叶和顶叶,而伴 AD 病理表现的路易体疾病中微梗死的数量增加遍布整个大脑。与此同时,研究发现即使并未出现脑淀粉样血管病等病理改变,伴有路易小体的大脑中微梗死出现也较频繁。由此, de Reuck 等指出微梗死可能与伴有路易小体病理改变的混合性神经变性痴呆密切相关<sup>[18]</sup>。

微梗死可发生于整个大脑,其分布及数量与痴呆的类型及进展速度密切相关。皮质微梗死是认知功能障碍的独立危险因素<sup>[17]</sup>。de Reuck 等<sup>[18]</sup>从 Lille 大学附属医院中选取了 162 例尸检病人,并根据其神经病理范围进行磁共振检查,其中 14 例诊断为血管性痴呆, 24 例诊断为混合性痴呆, 11 例为没有痴呆或卒中的正常对照大脑。此研究指出血管性痴呆中皮质梗死主要集中在额叶和小脑,而在混合性痴呆组中,枕叶微梗死的数量增加明显。也有研究指出,皮质分水岭部位的微梗死与痴呆密切相关<sup>[5,19]</sup>。van Rooden 等<sup>[2]</sup>的研究表明 AD 患者中微梗死主要见于额叶、顶叶和枕叶区域。Westover 等<sup>[20]</sup>通过神经病理学检查发现基底节区和大脑皮质微梗死可能更为常见。Sun 等<sup>[21]</sup>的研究进一步指出左侧海马区微梗死可能会损伤长期的语义记忆而右侧海马区的微梗死会导致长期的非语义记忆损害。与此同时,脑微梗死的数量也与认知功能障碍关系密切。值得注意的是,尽管目前多数观

点认为皮质下微梗死与认知无关,但 Skrobot 等<sup>[22]</sup>指出皮质下微梗死可能是认知损害的基板,并且可以降低阿尔茨海默病的病理致病阈值。虽然单个微梗死在 AD 和非 AD 人群中的患病率可能并无统计学差异,但 5 个或 3 个及以上微梗死灶的发现则增加了 AD 检测的灵敏度和特异度。van Rooden 等<sup>[2]</sup>通过对 AD 患者与对照组 7T MRI 检测到的微梗死的数量的比较指出 AD 患者中皮质微梗死数量明显增多,与其认知损害明显相关。

微梗死对特定认知领域的影响尚无定论,可能受微梗死的发生部位、取样、共存疾病等影响。van Veluw 等<sup>[1]</sup>和 van Rooden 等<sup>[3]</sup>通过 7T MRI 来评估微梗死的与认知功能障碍的关系。皮质微梗死对情景记忆、语义记忆和感知速度的损害有较多报道,但与视空间功能的关系仍存争议。另外,小脑微梗死可能与工作记忆的损害相关,并可导致整体认知功能的进一步下降<sup>[14]</sup>。尽管多数研究表明微梗死在认知功能障碍患者中发病率较高, van Veluw 等<sup>[1]</sup>的研究中显示微梗死在认知功能损害和认知功能正常的患者的中无明显差别。

## 2.2 微梗死导致认知功能障碍的发生机制

目前,关于微梗死导致认知功能障碍的发生机制主要存在以下几种观点。首先,虽然微梗死体积小,但数量庞大。若常规病理检查发现 1 个微梗死可能意味着大脑中总共有 552 个微梗死,若发现 3 个微梗死则意味着大脑中可能有 1600 个微梗死灶。大量的微梗死会导致脑萎缩,对于非痴呆老年人,微梗死与认知功能损害可能是通过脑萎缩来介导的。此外,有研究指出位于内侧颞叶、前额叶、枕叶和顶下小叶等连接枢纽区域的大量微梗死可能会通过影响大脑的结构及功能连接,损害重要的认知功能网络,造成认知功能障碍<sup>[23]</sup>。但同时,也有学者提出微梗死造成的总负担与整个大脑体积相比仍然较小,并认为微梗死可能是通过不可见的梗死核心周围的“损伤周围区”损害认知的。“损伤周围区”通常是指除了微梗死其本身可以降低危险因素的致病阈外,还可引起炎症级联反应,干扰突触的生长,损害远隔神经元,从而损伤认知功能<sup>[21,24-26]</sup>。再者,微梗死可能代表的是一个具有有害组织效应的弥漫性血管损伤过程,如广泛缺氧低灌注、氧化应激、炎症反应、能量失衡和血脑屏障的破坏等,这些危险因素相互作用,协同导致认知功能障碍的发生<sup>[4]</sup>。

## 3 结语

脑微梗死与老年人群认知功能下降密切相关,被认为是与年龄相关的认知功能障碍发生的独立危险因素。7T MRI 技术的应用和 3T MRI 序列的发展使得体内外微梗死的检查成为可能,为临床进一步研究脑微梗死与认知功能障碍的关系提供了证据支持。目前认为大量的皮质微梗死与认知功能障碍关系密切,但皮质下微梗死与认知功能障碍无明确的直接联系。微梗死导致痴呆的可能机制包括神经元丢失、神经元网络的损伤及炎症反应和氧化应激等所致的血脑屏障的破坏等。但微梗死与认知功能障碍的关系尚存较大争议,仍需进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] van Veluw SJ, Heringa SM, Kuijf HJ, et al. Cerebral cortical microinfarcts at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 39(1): 163-167.
- [2] van Rooden S, Goos JD, van Opstal AM, et al. Increased number of microinfarcts in Alzheimer disease at 7-T MR imaging [J]. Radiology, 2014, 270(1): 205-211.
- [3] Jiang T, Yu JT, Tian Y, Tan L. Epidemiology and Etiology of Alzheimer's disease: From Genetic to Non- Genetic Factors [J]. Curr Alzheimer Res, 2013, 10(8): 852-867.
- [4] Smith Eric E, Schneider Julie A, Wardlaw Joanna M, et al. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(3): 272-282.
- [5] van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Rozemuller AJ, et al. The spectrum of MR detectable cortical microinfarcts: a classification study with 7-tesla postmortem MRI and histopathology [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(4): 676-683.
- [6] De Reuck J, Deramecourt V, Auger F, et al. Post-mortem 7.0-tesla magnetic resonance study of cortical microinfarcts in neurodegenerative diseases and vascular dementia with neuropathological correlates [J]. J Neurol Sci, 2014, 346(1-2): 85-89.
- [7] van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(3): 322-329.
- [8] van Veluw SJ, Charidimou A, van der Kouwe AJ, et al. Microbleed and microinfarct detection in amyloid angiopathy: a high-resolution MRI-histopathology study [J]. Brain, 2016, 139(Pt 12): 3151-3162.
- [9] van Dalen JW, Scuric Eva EM, van Veluw Susanne J, et

- al. Cortical microinfarcts detected in vivo on 3 Tesla MRI: clinical and radiological correlates [ J ]. *Stroke*, 2015, 46 ( 1 ): 255-257.
- [ 10 ] Li Y, Maeda M, Kida H, et al. In vivo detection of cortical microinfarcts on ultrahigh-field MRI [ J ]. *J Neuroimag*, 2013, 23 ( 1 ): 28-32.
- [ 11 ] Lei Cao, Lan Tan, Hui-Fu Wang, et al. Cerebral Microinfarcts and Dementia \_ A Systematic Review and Metaanalysis [ J ]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14 ( 7 ): 802-808.
- [ 12 ] Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts [ J ]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 ( 3 ): 381-394.
- [ 13 ] Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack [ J ]. *Stroke*, 2016, 47 ( 10 ): 2450-2455.
- [ 14 ] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, et al. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems [ J ]. *Stroke*, 2011, 42 ( 3 ): 722-727.
- [ 15 ] Kryscio RJ, Abner EL, Nelson PT, et al. The Effect of Vascular Neuropathology on Late-life Cognition: Results from the SMART Project [ J ]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2016, 3 ( 2 ): 85-91.
- [ 16 ] Atsushi N, Yuichiro I, Akihiro S, et al. Comparative Analysis of Cortical Microinfarcts and Microbleeds using 3.0-Tesla Postmortem Magnetic Resonance Images and Histopathology [ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59 ( 3 ): 951-959.
- [ 17 ] Hiral S, Sikking E, Shaik MA, et al. Cortical cerebral microinfarcts on 3T MRI: A novel marker of cerebrovascular disease [ J ]. *Neurology*, 2016, 87 ( 15 ): 1583-1590.
- [ 18 ] de Reuck J, Auger F, Durieux N, et al. Frequency and topography of small cerebrovascular lesions in vascular and in mixed dementia a post-mortem 7-tesla magnetic resonance imaging study with neuropathological correlates [ J ]. *Folia Neuropathol*, 2017, 55 ( 1 ): 31-37.
- [ 19 ] Kövari E, Herrmann FR, Gold G, et al. Association of cortical microinfarcts and cerebral small vessel pathology in the ageing brain [ J ]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2017, 43 ( 6 ): 505-513.
- [ 20 ] Westover MB, Bianchi MT, Yang C, et al. Estimating cerebral microinfarct burden from autopsy samples [ J ]. *Neurology*, 2013, 80 ( 15 ): 1365-1369.
- [ 21 ] Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: Epidemiology, mechanisms and management [ J ]. *Ann Transl Med*, 2014, 2 ( 8 ): 80.
- [ 22 ] Skrobot OA, Attems J, Esiri M, et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines ( VCING ): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment [ J ]. *Brain*, 2016, 139 ( 11 ): 2957-2969.
- [ 23 ] Raman MR, Preboske GM, Przybelski SA, et al. Antemortem MRI findings associated with microinfarcts at autopsy [ J ]. *Neurology*, 2014, 82 ( 22 ): 1951-1958.
- [ 24 ] Hinman JD, Lee MD, Tung S, et al. Molecular disorganization of axons adjacent to human lacunar infarcts [ J ]. *Brain*, 2015, 138 ( Pt 3 ): 736-745.
- [ 25 ] von Bornstadt D, Houben T, Seidel JL, et al. Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations [ J ]. *Neuron*, 2015, 85 ( 5 ): 1117-1131.
- [ 26 ] Summers PM, Hartmann DA, Hui ES, et al. Functional deficits induced by cortical microinfarcts [ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37 ( 11 ): 3599-3614.