

· 综述 ·

血管治疗对颅内动脉狭窄患者认知功能的影响

余先锋,尹文文,孙中武

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽 合肥 230022

摘要:血管性认知功能障碍机制较为复杂,不仅与大血管病变引起的脑梗死相关,还与脑小血管病变、低灌注等因素相关。近年来研究表明血管治疗颅内动脉狭窄,不仅能降低脑梗死的复发,同时还能改善患者的认知功能和生活质量。目前针对颅内动脉狭窄患者治疗前后认知功能变化的研究受到广泛关注。该综述旨在归纳近年来的相关研究及进展,分析和总结颅内动脉狭窄患者血管治疗术后认知变化及其影响机制。

关键词:颈内动脉;大脑中动脉;血管治疗;认知功能;机制

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.016

Effect of vascular therapy on cognitive function in patients with intracranial and extracranial artery stenosis

YU Xian-Feng, YIN Wen-Wen, SUN Zhong-Wu. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Corresponding author: SUN Zhong-Wu, Email: sunzhwu@126.com

Abstract: Vascular cognitive impairment has a complex pathogenesis, which is not only related to cerebral infarction caused by macrovascular disease, but also related to the factors such as cerebral microvascular disease and hypoperfusion. Recent studies have shown that vascular therapy for intracranial and extracranial artery stenosis can reduce the recurrence of cerebral infarction and improve patients' cognitive function and quality of life. At present, the research on the change in cognitive function in patients with intracranial and extracranial artery stenosis after treatment has attracted more and more attention. This article reviews the research advances in recent years and analyzes and summarizes the change in cognitive function after vascular therapy and related influencing mechanism in patients with intracranial and extracranial artery stenosis.

Key words: internal carotid artery; middle cerebral artery; vascular therapy; cognitive function; mechanism

脑卒中具有高发病率、高死亡率和致残率的特点,75%以上患者都遗留有中度以上的神经功能缺损,尤其是认知功能障碍,严重影响到患者的日常生活质量,已成为困扰全球的难题之一^[1-2]。颅内动脉狭窄的治疗不仅可降低脑卒中的长期复发风险,并可能增加脑血流量,促进侧支循环,防治和改善认知功能^[3]。近年来有研究指出,血管治疗有助于颅内动脉狭窄患者认知功能改善,我们将对血管治疗对认知功能的影响及其机制进行归纳和总结。

1 血管治疗对认知功能的影响

1.1 颈外-颈内动脉搭桥术

Fiedler等^[4]报告了20例接受颈外-颈内动脉(external-internal carotid, EC-IC)搭桥术的患者术后的认知变化情况,采用经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)、屏气指数(breath-holding index, BHI)和单光子发射断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)来评估患者的血流动力学变化。该研究发现治疗前后患者在整体认知功能以及注意、视空间记忆等方面均得到显著改

收稿日期:2020-01-10;修回日期:2020-07-01

作者简介:余先锋(1995-),男,硕士研究生,主要从事脑血管病等研究。

通信作者:孙中武(1964-),男,主任医师,博士生导师,主要从事脑血管病、痴呆与认知障碍等研究。Email:sunzhwu@126.com。

善,这种认知功能改变可能与 EC-IC 旁路手术后血流动力学恢复有关。但此研究未设对照组,这种认知改善是否是卒中后的自然恢复尚需进一步观察和研究。

1.2 颈动脉支架置入术

Huang 等^[5]对 61 例颈动脉重度狭窄患者行颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CS),结果发现 CS 治疗严重颈动脉狭窄/闭塞可显著改善总体认知功能,但仅限于基线脑灌注异常的患者,此进一步证明了再灌注治疗对认知的有益影响。Chen 等^[6]对 34 例无症状的单侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)狭窄或闭塞患者进行 CS 治疗,结果发现除手术未成功和术前 CT 灌注成像(computed tomography perfusion, CTP)正常的患者外,其余患者的总体认知功能以及语言流畅性和连线试验均有明显改善,推测 CS 治疗可以改善无症状 ICA 狭窄或闭塞伴同侧缺血导致的认知功能损害。

1.3 大脑中动脉血管吻合术

Mami 等^[7]对 30 例大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)闭塞伴认知障碍以及脑血管储备能力(cerebrovascular reserve, CVR)降低的患者进行观察,将 15 例接受吻合术患者与 15 例未进行吻合术患者进行比较,并与已报道的 65 例严重狭窄/闭塞性疾病患者的认知功能^[8]进行比较。结果发现,吻合术后脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、CVR 和总体认知功能均较术前有改善;且吻合术后患者认知功能改善可维持 5 年。研究还表明,吻合术后 CVR 逐渐恢复并伴随了 CBF 的改善。脑梗死(cerebral infarction, CI)发生后当自身调节系统通过诱导脑小动脉扩张对脑缺血作出反应时,CVR 降低。当这种自动调节不足以维持 CBF 时,尽管血液由前或后交通动脉和软脑膜侧支循环供应,CVR 也会降低,继而可能发生 CI。通过颞浅动脉(superficial temporal artery, STA)-MCA 吻合后能够改善 CVR,从而维持 CBF 从而预防脑梗再发,改善认知功能。

1.4 大脑中动脉介入术

Michael 等^[9]对一例大脑中动脉支架置入后认知功能变化进行观察。快速进行性痴呆的患者,在介入治疗 4 周后,其神经心理学测试显示认知功能明显好转,治疗后在 SPECT 上可以看到改善的低灌注,与患者进行性认知功能障碍的好转相关。

1.5 不同治疗方法对认知功能的影响

Manuela 等^[3]对 58 例颈动脉严重狭窄(狭窄率

≥70%)的患者进行分组,颈动脉内膜切除术(CEA)组、颈动脉支架置入术(CAS)组和最佳药物治疗(best medical treatment, BMT)组,治疗前后进行认知、情绪和运动速度以及脑灌注评估的评估。该研究表明,治疗后执行功能、视觉记忆和运动速度均可发生显著改善,且这种变化和治疗类型无关,CEA、CAS 或 BMT 均可以恢复和改善治疗前慢性低灌注状态,从而改善认知功能障碍^[10]。

2 血管治疗影响认知功能的机制

2.1 脑血流灌注的影响

脑灌注不足可能是脑动脉狭窄患者认知功能损害的重要原因^[11]。当颅内外血管狭窄达到一定程度时,可引起血管相应支配区脑组织慢性缺血缺氧,使得认知功能相关脑区受损,从而导致认知障碍。此外,慢性脑灌注不足可以导致脑白质病变^[12],这也被认为是血管性认知障碍的原因之一。缺血性脑白质病变病理上表现为弥漫性脱髓鞘和白质内轴突丧失,如果慢性脑灌注不足不能得到及时改善,这些病理变化则呈进行性加重。血管治疗颅内外动脉狭窄不仅可以改善脑灌注,也可通过改善血流,减轻和改善缺血性脑白质病变,从而改善认知功能损害。在皮质下血管性痴呆的实验模型中,CBF 的早期恢复已被证明是认知改善的先决条件^[13]。因此,术前评估脑白质病变的严重程度可以预测血运重建对患者的认知功能恢复是否有效。在接受 CS 的患者中经常发生一过性低血压^[14],并且在患有连续或弥漫性颅内动脉疾病的患者中也可能出现脑灌注恶化,导致 CS 后改善的 CBF 对认知结果可能被抵消。因此,CS 后认知功能的变化不一致是可以理解的^[9]。即使如此,我们相信 CS 恢复灌注对认知是有好处的。

2.2 侧支循环的影响

临床观察发现^[15],有些患者尽管存在严重的颅内动脉狭窄,但认知功能正常,而这可能与侧支循环的建立有关,是大脑血供代偿的一种较为复杂的机制。良好的侧支代偿使得脑灌注不足的情况有所改善,甚至恢复到正常,患者的预后通常也有明显的改善^[13]。侧支循环的开放主要分为 3 级,一级是 Willis 环,这一级也是最快、最主要的,当这一级不能满足颅内的血液供应时,以眼动脉和软脑膜吻合支为主的二级侧支循环也随之开放,增加血流灌注;而主要由新生血管形成的三级侧支循环,由于个体差异和临床症状不同,这个过程所需时间也

不尽相同^[16]。此外,Wei等^[17]的研究结果表明重度ICA患者额叶认知功能受损,提示前交通动脉(ACOA)侧支可能有利于选择性注意功能,而眼动脉(OA)侧支可能与选择性注意功能损害有关。

2.3 微栓塞的影响

首先,血管支架可以使血管附壁栓子固定不至于脱落,从而减少微栓塞所导致的急性脑梗死,因此,血管治疗是有益处的。其次,在手术过程中的亚临床微栓塞会影响认知表现,相关研究发现,尽管无神经系统表现,但20%~70%行CAS的患者和10%~20%行CEA的患者在术后出现明显的与手术相关的微栓子事件^[18]。血管治疗过程中支架植入时除了会固定微栓子,也可导致附壁栓子脱落,从而导致微栓塞增多。但在一项对选择性颈动脉血运重建术的患者进行的前瞻性研究中,Matthew等^[8]在2名没有认知障碍的患者中观察到与栓塞一致的新的术后MRI病灶。这可能表明微栓子并不是术后认知功能下降的决定因素。Zhou等^[12]的实验发现,血管治疗后1个月内记忆力下降可能与微栓子相关。有学者假设微栓子产生的数量可能导致认知域的差异,不过目前还没有实验检查过微栓子数量和认知功能的关系。因此,血管治疗颅内动脉狭窄对认知功能的影响机制中,微栓塞的影响可能是多方面的,且存在诸多争议。

3 血管治疗后认知功能变化的其他影响因素

3.1 随访时间

由于随访时间长短不一,有关血管治疗对颅内血管狭窄患者认知功能的影响研究结果不一。有的研究对血管治疗后24h即进行评估,而有的研究观察血管治疗后12个月的认知功能变化,多数随访时间为3~6个月,在这个阶段我们没有发现随访时间对治疗后认知变化的影响^[19]。

在测试-重新测试间隔时间较短(数天或数月)的研究中,通常可发现在治疗后认知表现下降或没有变化^[14]。在解释这种现象时,必须考虑到手术后出现的新的、但临床上无症状的缺血性病变,及其可能导致的额外的认知损害^[20]。然而,最近的一项研究发现,在6周或3个月的随访后,弥散加权成像上的新病变数量与认知表现之间没有关联^[21]。Zhang等^[22]甚至直接提出了血管治疗术后认知功能早期下降,而后期可恢复的观点,他们认为术后早期认知障碍可能与术中暂时性低灌注和术后高灌注有关,而不是微栓塞事件。据报道,

动脉狭窄治疗和随访评估间隔时间较长与更大的认知改善相关^[3,9]。虽然在术后栓塞还是灌注影响认知方面仍有争议,但是他们都支持术后患者的认知功能下降只是短暂的,血管治疗对患者认知的长期恢复作用毋庸置疑。因此,治疗和随访之间的时间窗可能是评价颅内动脉狭窄治疗后认知改变的一个关键因素。

3.2 血管治疗在认知域上的差异

Lai等^[23]研究表明,颈动脉血运重建术对认知功能的整体改善具有重要作用,CEA与改善记忆力下降相关,而CAS治疗后的患者精神运动速度减慢有所改善。Ishihara等^[24]也前瞻性地评估了颈动脉血运重建术前后的每个认知域,他们发现CAS对认知域功能的影响取决于治疗的左或右侧半球。右侧重度颈动脉狭窄患者CAS后操作智商(PIQ)有改善,左侧言语智商(VIQ)也有改善。

3.3 术后情绪的影响

血管治疗术后情绪变化也对认知功能变化产生影响。有研究表明,治疗颈动脉狭窄后患者情绪有所改善,CAS后抑郁评分降低^[25],CEA后心理健康评分较好^[13]。这些改善可能是由于血管治疗后减少了中风风险,患者的情绪和心理得以缓解等有关^[26]。

3.4 其他因素

目前已确定了与血管治疗后认知功能改善或恶化风险增加相关的因素,包括有症状的颅内动脉狭窄、高龄、高血压、糖尿病^[1,2,27]和单核细胞计数升高等。另外已经有大量文献报道了全麻手术时麻醉药物对认知功能的影响^[28,29]。还有学者认为脑动脉直径可能对脑功能有影响,脑动脉直径越小,表现为认知能力较差^[30]。

4 总结与展望

综上所述,由于样本量大小不一致,认知功能评估的方法和标准不统一,且短时间内重新评估患者存在“学习效应”等问题,目前有关血管治疗对颅内血管狭窄患者认知功能影响的结果尚不十分一致。未来,我们可以通过多种影像学方法评估治疗前后脑血流灌注和侧枝循环的变化,使用多种神经心理学评估量表来全面检测认知功能变化,并在术前、术后短期、术后长期多个时间点进行评估,以进一步深入和全面观察血管治疗对颅内动脉狭窄患者认知功能的影响。我们可以得出血管治疗后,认知功能变化不是由简单的某个因素影响,而是由多种因素综合作用的结果。

参 考 文 献

- [1] Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38.
- [2] Sun QJ, Xia ZY, Qu CQ, et al. Carotid artery stenting Ameliorates the Cognitive Impairment in Patients with Leukoaraiosis, the Ischemic Change of Cerebral White Matter [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 233(4): 257-264.
- [3] Wapp M, Everts R, Burren Y, et al. Cognitive improvement in patients with carotid stenosis is independent of treatment type [J]. *Schweiz Med Wochenschr*, 2015, 145(25): w14226.
- [4] Fiedler J, Příbáň V, Škoda O, et al. Cognitive outcome after EC-IC bypass surgery in hemodynamic cerebral ischemia [J]. *Acta Neurochir*, 2011, 153(6): 1303-1312.
- [5] Huang CC, Chen YH, Lin MS, et al. Association of the Recovery of Objective Abnormal Cerebral Perfusion With Neurocognitive Improvement After Carotid Revascularization [J]. *J Am College Cardiol*, 2013, 61(25): 2503-2509.
- [6] Chen YH, Lin MS, Lee JK, et al. Carotid stenting improves cognitive function in asymptomatic cerebral ischemia [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(1): 104-107.
- [7] Ishikawa M, Kusaka G, Terao S, et al. Improvement of neurovascular function and cognitive impairment after STA-MCA anastomosis [J]. *Neurol Sci*, 2017, 373: 201-207.
- [8] Corriere MA, Edwards MS, Geer CP, et al. Longitudinal Evaluation of Neurobehavioral Outcomes After Carotid Revascularization [J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(4): 874-881.
- [9] Rosario M, Tartar S, Spiegel G, et al. Clinical Reasoning: A case of progressive cognitive decline reversed by middle cerebral artery stent placement [J]. *Neurology*, 2011, 76(12): e52-e56.
- [10] Sztrika LK, Nemeth D, Sefcsik T, et al. Carotid stenosis and the cognitive function [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 283(1-2): 36-40.
- [11] Mattsson N, Tosun D, Insel PS, et al. Association of brain amyloid- β with cerebral perfusion and structure in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Brain*, 2014, 137(5): 1550-1561.
- [12] Zhou W, Hitchner E, Gillis K, et al. Prospective neurocognitive evaluation of patients undergoing carotid interventions [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(6): 1571-1578.
- [13] Bossema ER, Brand N, Moll FL, et al. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? [J]. *J Vasc Surg*, 2005, 41(5): 775-781.
- [14] Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al. New ischemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS) [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 353-362.
- [15] Everts R, Wapp M, Burren Y, et al. Cognitive and emotional effects of carotid stenosis [J]. *Swiss Med Weekly*, 2014, 144: w13970.
- [16] Liebeskind DS. Collateral circulation [J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2279-2284.
- [17] Wei W, Yi X, Ruan J, et al. Influence of collateral circulation on cerebral blood flow and frontal lobe cognitive function in patients with severe internal carotid artery stenosis [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 151.
- [18] Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, et al. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(1): 61-70.
- [19] Paraskevas KI, Lazaridis C, Andrews CM, et al. Comparison of Cognitive Function After Carotid Artery Stenting Versus Carotid Endarterectomy [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3): 874.
- [20] Bonati LH, Jongen LM, Haller S. New Ischemic Brain Lesions on MRI after Stenting or Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis: A Sub-Study of the International Carotid Stenting Study (ICSS) [J]. *Lancet Neurology*, 2010, 52(3): 798.
- [21] Grunwald IQ, Papanagiotou P, Reith W, et al. Influence of carotid artery stenting on cognitive function [J]. *Neuroradiology*, 2010, 52(1): 61-66.
- [22] Zhang HP, Ma XD, Chen LF, et al. Cognitive Function After Carotid Endarterectomy: Early Decline and Later Recovery [J]. *Turkish Neurosurg*, 2015, 26(6): 833.
- [23] Lal BK, Younes M, Cruz G, et al. Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 50(4): 965.
- [24] Ishihara H, Oka F, Shirao S, et al. Cognitive outcome differences on the side of carotid artery stenting [J]. *J Vasc Surg*, 2013, 57(1): 125-130.
- [25] Wolfgang M, Irene M, Erich M, et al. Is there improvement of "vascular depression" after carotid artery stent placement? [J]. *Radiology*, 2006, 240(2): 508-514.
- [26] Berman L, Pietrzak RH, Mayes L. Neurocognitive changes after carotid revascularization: A review of the current literature [J]. *J Psychosom Res*, 2007, 63(6): 599-612.
- [27] Zhao DL, Deng G, Xie B, et al. High-resolution MRI of the vessel wall in patients with symptomatic atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(4): 700-704.
- [28] Tachibana S, Hayase T, Yamakage M. In reply: Desflurane anesthesia and cognitive function [J]. *J Anesth*, 2017, 31(4): 636.
- [29] Chen G, Zhou Y, Shi Q et al. Comparison of early recovery and cognitive function after desflurane and sevoflurane anaesthesia in elderly patients: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(5): 619-628.
- [30] Gutierrez J, Rundek T, Cheung K, et al. Systemic Atherosclerosis Relate to Brain Arterial Diameters: The Northern Manhattan Study [J]. *Cerebrov Dis*, 2017, 43(3-4): 124-131.