

# 脑小血管病与衰弱相关性研究现状及存在问题

巫嘉陵 邱丽娜

**【摘要】** 脑小血管病和衰弱为老年人群的常见疾病,二者常共病且关系密切。了解脑小血管病和衰弱的共同病因和发病机制,关注二者相关性研究现状和存在问题,尽可能实现早期诊断与干预,有助于改善老年人群的健康状况和生活质量。

**【关键词】** 大脑小血管疾病; 蛋白质能量营养不良; 综述

## The current status and problems of cerebral small vascular disease and frailty

WU Jia-ling, QIU Li-na

Department of Neurorehabilitation, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebrovascular and Neurodegenerative, Tianjin 300350, China

Corresponding author: WU Jia-ling (Email: wywj2009@hotmail.com)

**【Abstract】** Cerebral small vascular disease (cSVD) and frailty are common in the elderly, and they tend to co-exist with similar risk factors. It is important to understand the etiology and pathogenesis of cSVD and frailty, and focus on the research frontier problems. Meanwhile, early diagnosis and intervention of these two diseases can help to improve health and quality of life.

**【Key words】** Cerebral small vascular diseases; Protein-energy malnutrition; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671169) and Application Foundation of Key Project of Tianjin Science and Technology Commission (No. 17JCZDJC36500).

**Conflicts of interest:** none declared

随着人口老龄化进程的加速,近年来老年人群的健康状况越来越受到重视。脑小血管病系颅内小血管病变引起的一组临床综合征,受累小血管包括小动脉、穿支动脉、毛细血管和小静脉,其诊断主要依靠 MRI 表现,包括腔隙性梗死(LACI)、脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CMBs)和脑萎缩等。脑小血管病是老年人的常见疾病,发病隐匿、进展缓慢、临床表现复杂多样,易被忽视,最终导致脑卒中、认知功能障碍、步态异常等不良预后。衰弱是一种以生理储备下降、机体易损性增加、抗应激能力减退为主要特征的常见老年综合征,可增加老年人跌倒、机体失能、住院和病死风险。“衰弱”这一概

念的提出为评价老年人机体功能提供了新的方向,可以更客观地反映老年人长期、慢性健康问题和医疗保健需求,正逐渐成为老年医学研究的重点。目前,对衰弱的评估主要采用较为公认的基于美国心血管健康研究(CHS)的“Fried 衰弱表型”定义,包括不明原因的体重下降、步速减慢、疲劳感、活动能力下降和握力减弱 5 项,符合其中 3 项以上评为衰弱期、1~2 项为衰弱前期、无一项符合为无衰弱<sup>[1]</sup>。虽然,衰弱表型可以准确反映患者发病的病理生理学机制,但仍需进行体能评估,且某些运动障碍患者由于不能准确获得其步速和握力,无法完成检测。因此,在临床研究过程中,针对不同人群及研究目的,研究者提出了不同的评估工具,包括国际营养和衰老学会(IANA)制定的 FRAIL 量表, Rockwood 衰弱指数(FI)、临床衰弱量表(CFS)等<sup>[2]</sup>。FRAIL 量表评估的内容也为 5 项,即疲劳感、阻力感(上一层楼梯即感困难)、自由活动能力下降(不能行走 1 个街区)、共病( $\geq 5$  个)和体重下降(1 年内体重下

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671169);天津市科委应用基础重点项目(项目编号:17JCZDJC36500)

作者单位:300350 天津市环湖医院神经康复科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

通讯作者:巫嘉陵,Email:wywj2009@hotmail.com

降  $\geq 5\%$ ), 该量表判断衰弱的方法与衰弱表型相同, 较为简便, 可用于临床快速评估<sup>[2]</sup>。衰弱指数是基于加拿大健康与老龄化研究(CSHA)提出的, 起源于健康缺陷累积学说, 系指个体在某一时间点潜在的不健康测量指标占所有测量指标的比例, 所包含的指标包括躯体、功能、心理及社会等多维健康变量<sup>[3]</sup>, 通过这些变量计算衰弱指数, 以反映整体健康状况,  $FI \geq 0.25$  为处于衰弱状态。衰弱指数对预测老年人衰弱程度和临床预后具有良好的信度和效度, 然而, 由于测评项目众多、耗时长且专业性较强, 故尚未在临床推广应用。而临床衰弱量表是由衰弱指数发展而来, 认为衰弱是介于健康与疾病的中间状态, 从非常健康到衰弱终末期共分为 9 级, 可反映不同程度的衰弱状态、衰弱前期, 以及健康状况, 简便而实用。由于脑小血管病与衰弱在危险因素、临床表现和不良预后等方面比较接近, 故而引起神经科和老年科医师的关注。因此, 本文拟对二者的共同病因和发病机制、相关研究现状、存在问题进行总结, 并提出相应建议, 旨在为脑小血管病和衰弱的临床诊疗提供借鉴。

### 一、共同病因与发病机制

脑小血管病与衰弱的共同病因和发病机制目前尚不明确, 可能与高龄、共病、慢性炎症反应和胰岛素抵抗等因素有关。(1) 高龄: 是脑小血管病和衰弱的共同危险因素, 二者均易发生于老年人群。脑小血管病的发病率与年龄呈正相关, 60 岁以上人群脑白质高信号发生率为 70%~95%, 而 80 岁以上人群几乎均存在脑白质高信号; 60~69 岁人群脑微出血发生率约为 17.8%, 80 岁以上人群则可增至 38.8%<sup>[4]</sup>。中国社区老年人群衰弱患病率约 10%, 而且随着年龄的增长, 其患病风险亦随之增加<sup>[5]</sup>。美国 65 岁以上社区老年人群总体衰弱患病率为 6.9%, 80 岁以上人群则增至 20% 以上<sup>[1]</sup>。(2) 共病: 系指同时罹患两种或以上慢性病, 可加重病情并延缓痊愈。脑小血管病患者常共病高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症等, 进一步加重脑缺血程度。衰弱患者的共病比例高达 72%, 而且其患病率可随共病种类的增加而逐渐升高, 存在两种以上共病者衰弱患病率约为 7%, 存在四种以上共病者衰弱患病率可增至 18%<sup>[6]</sup>。(3) 慢性炎症反应: 是脑小血管病和衰弱的共同病理生理学基础, 在衰弱和衰弱前期即可有血清炎症因子水平升高, 特别是 C-反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)<sup>[7]</sup>, 而这些炎症标志

物在脑小血管病患者体内亦呈较高表达<sup>[8]</sup>。炎症反应可通过不同途径诱发二者的发生, 一方面, 炎症因子引起血管内皮细胞损伤、小血管基底膜增生、管腔狭窄, 从而导致慢性进行性局灶性或弥漫性脑缺血, 从而诱发脑小血管病<sup>[9]</sup>; 另一方面, 炎症反应可诱发骨骼肌分解代谢, 使骨骼肌数量和质量下降、机体自身稳定性和自我修复能力减弱, 最终导致肌少症和衰弱<sup>[10]</sup>。(4) 胰岛素抵抗: 主要参与脑小血管病和衰弱的发生。胰岛素抵抗可导致胰岛素信号蛋白表达变化, 影响由胰岛素介导的血糖摄取, 引起持续性高血糖, 导致氧化应激反应、炎症反应和血管内皮细胞功能障碍等, 继而心肌和周围动脉出现功能障碍, 引起血流速度减慢、血压升高和小血管病变, 以及蛋白质合成障碍, 诱发肌少症, 最终导致脑小血管病和衰弱<sup>[11-12]</sup>。

### 二、脑小血管病与衰弱相关性研究现状

1. 脑白质高信号与衰弱 早在 2001 年, 美国心血管健康研究即提示, MRI 所见梗死样病变和严重的脑白质高信号与衰弱表型定义显著相关<sup>[13]</sup>。其后开展的一些与衰弱临床表现相关的研究表明, 脑白质高信号与衰弱的部分临床表现如步态异常、平衡障碍、下肢功能减退、活动能力下降和跌倒风险相关<sup>[14-15]</sup>。例如: 2006 年, Rosano 等<sup>[14]</sup>对 321 例非痴呆和非脑卒中社区老年人群观察发现, 步态异常, 包括步速减慢和双腿支撑时间延长为严重脑白质高信号的相关因素。而脑白质疏松症和残疾研究(LADIS)则认为, 步速减慢、平衡障碍和活动能力下降是严重脑白质高信号的相关因素<sup>[15]</sup>; 该项研究的进一步回顾性分析发现, 既往 1 年内约有 37.3% 的严重脑白质高信号患者发生跌倒, 经校正危险因素后, 侧脑室周围白质高信号和额叶深部白质高信号是跌倒的危险因素<sup>[16]</sup>。2009 年, 一项基于社区常住老年人群的前瞻性研究结果表明, 脑白质病变与随访 1 年内跌倒相关, 而严重的脑白质高信号是跌倒的危险因素<sup>[17]</sup>。来自法国的多领域痴呆预防试验(MAPT)显示, 脑白质高信号基线体积和随访 3 年内体积扩大是下肢功能减退的危险因素, 提示脑白质高信号进展程度是下肢功能减退的重要预测因子<sup>[18]</sup>; 脑白质高信号基线体积是衰弱表型评分增加的危险因素, 而脑白质高信号 3 年内恶化程度与衰弱程度无关联性<sup>[19]</sup>。来自澳大利亚的塔斯马尼亚人认知功能和步态研究(TASCOG)指出, 脑白质高信号体积是衰弱指数增加的危险因素<sup>[20]</sup>。法国开

展的一项针对法国农民的老龄化调查(AMImage)研究所得结论与其相一致,进一步的扩散张量成像(DTI)显示衰弱患者大多存在广泛性脑白质微结构损害,提示颅内小血管病变在衰弱的病理生理学机制中发挥一定作用<sup>[21]</sup>。

2. 腔隙性梗死、脑微出血和脑萎缩与衰弱 中国台湾地区宜兰县的纵向衰老研究(ILAS)是一项基于社区 50 岁以上常住人群的队列研究,其结果显示:腔隙性梗死与脑微出血数目与衰弱存在关联性,即腔隙性梗死灶每增加 1 个,衰弱风险增加 87%;脑微出血灶每增加 1 个,衰弱风险增加 24%,脑微出血灶  $\geq 2$  个时,衰弱风险是微出血灶  $< 2$  个患者的 7.14 倍<sup>[22]</sup>。而 TASCOC 研究的单因素分析结果表明,脑微出血和皮质下梗死与衰弱具有相关性,但经多因素校正后并未能证实脑微出血和皮质下梗死是衰弱的危险因素<sup>[20]</sup>。因此,腔隙性梗死和脑微出血与衰弱的关联性仍存争议,尚待进一步深入研究。来自印度社区常住老年人群的研究显示,中至重度脑萎缩是衰弱的危险因素<sup>[23]</sup>。

3. 衰弱与脑卒中和认知功能障碍 脑小血管病致腔隙性梗死占缺血性卒中的 25%~50%<sup>[24]</sup>。衰弱或衰弱前期与脑卒中患者生存时间短相关,步速减慢、握力减弱与脑卒中患者病死、认知功能障碍和日常生活活动能力下降风险增加相关,提示衰弱特别是步速减慢、握力减弱影响脑卒中患者的生活质量和康复<sup>[25]</sup>。认知功能障碍是脑小血管病的临床表现之一,而脑小血管病为血管性认知损害的主要病因,衰弱亦可导致认知功能障碍,衰弱是非痴呆老年人 10 年内认知功能减退的预测因子<sup>[26]</sup>。此外,衰弱还具有预测痴呆的作用,衰弱是痴呆,特别是血管性痴呆的短期预测因子<sup>[27]</sup>。由此可见,脑小血管病与衰弱关系密切,互为因果。

### 三、存在问题及建议

1. 对脑小血管病和衰弱评估与诊断不足 目前,临床对脑小血管病与衰弱引起的非特异性神经功能缺损如步态异常、平衡障碍、下肢功能减退、活动能力下降、易跌倒等关注程度较弱。因此建议,对于就诊于老年科的衰弱患者,应常规行头部 MRI 检查以评估脑小血管病情况;而对于已经神经科诊断的脑小血管病患者,应完善衰弱评估以早期发现衰弱患者。临床医师不仅应熟悉脑小血管病的影像学表现,同时还应掌握衰弱的评估方法,及时诊断脑小血管病和衰弱,关注二者共病,以便早期开

展二级预防。

2. 缺乏脑小血管病和衰弱的综合评估和干预 脑小血管病早期发现、及时治疗可以延缓病情进展。衰弱为一动态过程,早期诊断衰弱或衰弱前期并及时干预可逆转疾病的发生,从而改善预后。不同程度的衰弱干预措施不同,包括早期的症状自救;中期的运动锻炼联合老年综合评估;晚期的运动干预,以及入住老年综合管理单元和老年急性恢复病房;终末期的临床关怀等。运动锻炼是治疗衰弱最经济、有效的方法,主要通过降低骨骼肌分解代谢,促进骨骼肌合成代谢,增加骨骼肌数量和质量,以改善或逆转衰弱<sup>[28]</sup>。

3. 普及多学科合作的医疗护理模式 对老年患者,特别是对脑小血管病和衰弱患者进行老年综合评估和管理可使其获益最大。老年综合评估可显著提高其出院后生存率和生活质量,降低入住养老院的比例<sup>[29]</sup>,评估范围包括一般情况、共病、多重用药、机体功能、营养状态、精神心理状态和社会环境因素等,根据相应问题进行综合干预、管理。多学科团队包括老年科医师、神经科及其他专科医师、护师、临床药师、心理咨询师、营养师、康复治疗师和社会工作者。其中,因护师全天接触患者,故在诊疗过程中扮演多重角色,除临床护理外,还兼顾观察和管理患者的健康状态,同时承担其他团队成员如心理咨询师、营养师、社会工作者的部分职能和工作,是整个多学科团队的核心。因老年科医师相对匮乏,护师或全科医师有望承担对社区老年人群进行老年综合评估的工作<sup>[30]</sup>。针对衰弱的公共卫生策略亦可能改善老年患者的整体健康状况<sup>[31]</sup>。

随着人口老龄化的加剧,脑小血管病和衰弱患病率逐年升高,关注脑小血管病和衰弱的共同病因和发病机制,早期干预,重视老年患者的综合评估和管理,有望提高这一群体的整体健康状况。未来仍需通过多中心、标准的社区人群队列研究或临床队列研究进一步阐明脑小血管病与衰弱之间的相关性,并通过对二者的综合干预而改善患者预后。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56:M146-156.
- [2] Geriatric Medicine Branch of Chinese Medical Association; Hao QK, Li JD, Bi R, Li XY. Chinese experts consensus on assessment



- and intervention for elderly patients with frailty[J]. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2017, 36:251-256.[中华医学会老年医学分会; 郝秋奎, 李峻董, 碧蓉, 李小鹰. 老年患者衰弱评估与干预中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36:251-256.]
- [3] Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index[J]. *BMC Geriatr*, 2008, 8:24.
- [4] Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction[J]. *J Neurol*, 2015, 262: 2411-2419.
- [5] He B, Ma Y, Wang C, Jiang M, Geng C, Chang X, Ma B, Han L. Prevalence and risk factors for frailty among community-dwelling older people in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23:442-450.
- [6] Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493-737 UK biobank participants[J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3:E323-332.
- [7] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, Sergi G, Isik AT, Manzato E, Maggi S, Maggio M, Prina AM, Cosco TD, Wu YT, Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 31:1-8.
- [8] Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2019:ID100916.
- [9] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:689-701.
- [10] Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: the potential role of an aged immune system[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 36:1-10.
- [11] Patel TP, Rawal K, Bagehi AK, Akolkar G, Bernardes N, Dias DD, Gupta S, Singal PK. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21:11-23.
- [12] Pérez - Tasigchana RF, León - Muñoz LM, Lopez - Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Laclaustra M, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study [J]. *Age Ageing*, 2017, 46:807-812.
- [13] Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, Walston JD, Fried LP; Group Cardiovascular Health Study Research. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56:M158-166.
- [14] Rosano C, Brach J, Longstreth WT, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults[J]. *Neuroepidemiology*, 2006, 26:52-60.
- [15] Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Hennerici MG. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study[J]. *Neurology*, 2008, 70:935-942.
- [16] Blahak C, Baezner H, Pantoni L, Poggesi A, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P, O'Brien J, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D, Hennerici MG. Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:608-613.
- [17] Srikanth V, Beare R, Blizzard L, Phan T, Stapleton J, Chen J, Callisaya M, Martin K, Reutens D. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study[J]. *Stroke*, 2009, 40:175-180.
- [18] Moon SY, de Souto Barreto P, Rolland Y, Chupin M, Bouyahia A, Fillon L, Mangin JF, Andrieu S, Cesari M, Vellas B. Prospective associations between white matter hyperintensities and lower extremity function[J]. *Neurology*, 2018, 90:E1291-1297.
- [19] Maltais M, de Souto Barreto P, Moon SY, Rolland Y, Vellas B. Prospective association of white matter hyperintensity volume and frailty in older adults[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 118:51-54.
- [20] Siejka TP, Srikanth VK, Hubbard RE, Moran C, Beare R, Wood A, Phan T, Callisaya ML. Frailty and cerebral small vessel disease: a cross-sectional analysis of the tasmanian study of cognition and gait (TASCOG)[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73:255-260.
- [21] Avila-Funes JA, Pelletier A, Meillon C, Catheline G, Periot O, Trevin O-Frenk I, Gonzalez-Colaço M, Dartigues JF, Pérès K, Allard M, Dilharreguy B, Amieva H. Vascular cerebral damage in frail older adults: the AMImage study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72:971-977.
- [22] Chung CP, Chou KH, Chen WT, Liu LK, Lee WJ, Chen LK, Lin CP, Wang PN. Cerebral microbleeds are associated with physical frailty: a community-based study[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 44:143-150.
- [23] Del Brutto OH, Mera RM, Cagino K, Fanning KD, Milla-Martinez MF, Nieves JL, Zambrano M, Sedler MJ. Neuroimaging signatures of frailty: a population-based study in community-dwelling older adults (the Atahualpa Project)[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17: 270-276.
- [24] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81:264-272.
- [25] Winovich DT, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Varadhan R, Zeki Al Hazzouri A, Cushman M, Newman AB, Odden MC. Factors associated with ischemic stroke survival and recovery in older adults[J]. *Stroke*, 2017, 48:1818-1826.
- [26] Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older mexican americans[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56:1845-1852.
- [27] Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Maggi S, Imbimbo BP, Galluzzo L, Baldereschi M, Gandini C, Di Carlo A, Inzitari D, Crepaldi G, Pilotto A, Panza F. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian longitudinal study on aging [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9:113-122.
- [28] Aguirre LE, Villareal DT. Physical exercise as therapy for frailty [J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2015, 83:83-92.
- [29] Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, Conroy SP, Kircher T, Somme D, Saltvedt I, Wald H, O'Neill D, Robinson D, Shepperd S. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9:CD006211.
- [30] Ferrat E, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Caillet P, Clerc P, Moscovia L, Gouja A, Renard V, Attali C, Breton JL, Audureau E. Efficacy of nurse-led and general practitioner-led comprehensive geriatric assessment in primary care: protocol of a pragmatic three-arm cluster randomised controlled trial (CEpiA study)[J]. *BMJ Open*, 2018, 8:E020597.
- [31] Shinkai S, Yoshida H, Taniguchi Y, Murayama H, Nishi M, Amano H, Nofuji Y, Seino S, Fujiwara Y. Public health approach to preventing frailty in the community and its effect on healthy aging in japan[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(Suppl 1):87-97.