

血管内治疗对认知功能影响的多重性

张勇 史明 刘鹏

【摘要】 颅内大动脉粥样硬化性狭窄不仅与缺血性卒中相关,同时还与认知功能障碍密切相关。脑低灌注是此类患者认知损害的重要病理生理学机制,这种因血流动力学改变所引起的认知损害呈可逆性,虽然颈动脉内膜切除术和支架成形术对改善脑组织灌注有效,但术中微栓塞和术后高灌注可损伤认知功能,如此造成患者术后认知功能的改善结果不尽一致。关注颅内动脉狭窄患者的认知功能预后,不断改进血管内治疗方式和围手术期管理模式,方可使患者真正受益。

【关键词】 脑动脉疾病; 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜切除术; 血管成形术; 支架; 认知障碍; 综述

The diversity of effects of cerebral endovascular treatment on cognitive function

ZHANG Yong¹, SHI Ming², LIU Peng¹

¹Department of Neurological Intervention, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China

²Qingdao Southern City District Center for Disease Control and Prevention, Qingdao 266000, Shandong, China

Corresponding author: ZHANG Yong (Email: bravezhang@126.com)

【Abstract】 Cerebrovascular stenosis is not only associated with ischemic stroke, but also with cognitive dysfunction. Hypoperfusion is an important mechanism of cognitive dysfunction. In such patients, the hemodynamics of cognitive impairment is reversible. Although carotid endarterectomy or angioplasty can significantly improve the perfusion, but the microemboli and perfusion abnormalities induced in operation may be harmful to cognitive function. So the cognitive improvement is diversity after the treatment. Attention should be paid to the cognitive function of patients with cerebrovascular stenosis, and continuous optimization of interventional operation methods and perioperative management could improve the cognitive function in endovascular therapy.

【Key words】 Cerebral arterial diseases; Atherosclerosis; Endarterectomy, carotid; Angioplasty; Stents; Cognition disorders; Review

Conflicts of interest: none declared

众所周知,颅内大动脉粥样硬化性狭窄是导致脑卒中和认知损害的重要因素之一^[1-2],随着人口老龄化的进程,由颅内大动脉狭窄引起的血管性认知损害(VCI)可产生比脑卒中更为严重的社会问题。然而,这一问题至今尚未引起全社会的重视。颅内外大动脉狭窄相关性认知损害以颈内动脉(ICA)系统重度狭窄为最常见原因,尤其是大脑中动脉(MCA)供血区低灌注者认知功能障碍更为高发^[3],

提示脑低灌注可能是血管性认知损害的重要病理生理学机制。颈动脉内膜切除术(CEA)和颈动脉支架成形术(CAS)可以明显改善狭窄血管供血区低灌注状态,二者对脑卒中二级预防的作用业已在临床取得共识,但这些血管内治疗方法对颈动脉重度狭窄患者认知功能的影响至今仍然莫衷一是^[4-6]。我们在对大脑中动脉和颈动脉支架成形术后患者进行随访时,常可见以下两种情况:一是大部分患者自述认知功能已得到明显改善,其实,他们中间的大多数患者并未真正接受过客观的认知功能量表的测试,诸如蒙特利尔认知评价量表(MoCA)或简易智能状态检查量表(MMSE);而另一些患者则呈现术后认知功能先下降、一段时间后又逐渐改善的

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.10.002

作者单位: 266000 青岛大学附属医院神经介入科(张勇,刘鹏); 266000 山东省青岛市市南区疾病预防控制中心(史明)

通讯作者: 张勇, Email: bravezhang@126.com

现象^[4-6]。鉴于血管内治疗对认知功能疗效的不确定性,笔者认为二者关系的研究应是神经介入科医师今后值得关注的课题,即除了尽可能控制围手术期大卒中[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分增加>3分]等并发症外,还应更多地关注颅内大动脉狭窄与认知损害之间的关系,在手术过程中应用必要的栓塞保护装置、术后予以抗血小板药及强化调脂药,以减少术后微栓塞的发生;此外,围手术期还须重视血压管理,保持脑血流灌注适度,避免术中长时间低灌注和术后高灌注的发生,以期长远改善患者认知功能。

一、颈动脉狭窄与认知损害的关系

急性缺血性卒中,特别是合并颈动脉重度狭窄的患者极易发生认知功能障碍,而且有部分重度狭窄患者甚至在无大面积梗死的情况下仍然出现认知损害相关症状与体征,诸如记忆力或执行功能减退^[7]。颈动脉重度狭窄导致的认知损害除与梗死灶大小有关外,同时还与静息性脑卒中和脑低灌注有关,是无症状性颈动脉狭窄患者认知损害的重要病因学机制^[7];此外,不稳定性粥样硬化斑块也是血管性认知损害的病理生理学机制之一^[8]。此类患者在接受认知功能量表测试时,主要表现为复合性认知功能评分下降,例如学习能力和记忆力轻至中度损害、运动和处理速度减慢、执行功能减退等,以MoCA量表敏感性较高^[7]。

目前关于颅内大动脉重度狭窄致认知损害的研究主要集中在颈动脉系统,包括症状性和无症状性颈动脉狭窄,其中无症状性患者存在的认知功能障碍易被忽视,此类患者大多进展为血管性认知损害。随着抗血小板药和他汀类调脂药在临床的广泛应用,以及人类寿命的延长,无症状性患者未来将会成为颈动脉狭窄患者群体中的主体,但血管内治疗对这一群体缺血性卒中的预防作用十分有限,能否保护或改善其认知功能将成为今后制定治疗决策的重要依据。

二、颅内动脉血运重建对认知功能的影响

颈动脉内膜切除术和支架成形术既是颈动脉重度狭窄后血运重建的重要治疗手段,也是脑卒中二级预防的标准治疗方法。目前,对这两种手术的质控标准主要为降低围手术期脑卒中和病死率,手术前后认知功能评价未在疗效和预后观察指标之列。血流动力学是颈动脉重度狭窄致认知损害的独立且可逆转的关键因素^[8],由此推测,血运重建有

可能改善患者认知功能。虽然颈动脉内膜切除术和支架成形术在脑卒中二级预防中的作用业已肯定,但这两种治疗方法对患者认知功能是否具有改善作用,至今尚未获得一致性结论。根据Chen等^[9]等的观点,颈动脉狭窄是缺血性卒中及其认知损害的重要危险因素,早期诊断、及时治疗可能有助于预防或改善患者已有的认知功能障碍;Xia等^[10]亦认为,颈动脉狭窄与血管性认知损害密切相关,开通狭窄血管、恢复其远端脑组织供血可显著改善患者认知功能。然而,Pearson等^[11]的临床观察结果则不支持上述结论,他们认为,血管内治疗并不能改善颈动脉狭窄患者的认知功能,因为术后3个月随访时认知功能未显示出改善迹象;尤其是高龄患者,颈动脉支架成形术对其认知功能并无助益^[12]。不过,Wasser等^[13]研究的结论是:血管内治疗的方式不同,对患者认知功能的影响亦有所差异,颈动脉内膜切除术和支架成形术后早期,大多数患者表现为认知功能下降,但在支架成形术后期,患者认知功能呈现逐渐改善之趋势。鉴于目前公布的临床试验或研究结果存在的巨大差异,对于术前即存在严重认知功能障碍的颈动脉重度狭窄患者尚不宜列入血管内治疗的适应证范围。对颈动脉狭窄患者内膜切除术后进行为期1年的认知功能随访,结果显示,高血压病史和围手术期未发生认知功能减退这两项参数,是预测术后认知功能改善的重要影响因素^[5]。另外,微栓塞与颈动脉支架成形术后短期认知功能下降也有一定关联性,文献报道,约有10%~20%的患者术后可出现短暂性认知功能减退,且这种现象甚至可持续约6个月^[14]。而且,颈动脉内膜切除术和支架成形术技术本身,以及围手术期的许多环节均可能造成患者认知损害,但是这种短暂性认知功能减退,通常在脑低灌注得到纠正后即可逐渐改善。Casas-Hernanz等^[5]认为,无论是症状性还是无症状性颈动脉狭窄患者,术后出现的血管性认知损害均与颈动脉斑块的不稳定性密切相关,该作者认为,颈动脉支架成形术后出现的短暂性认知功能减退,可能即与斑块碎片散落于小血管形成微栓塞而引起的新发性缺血有关。因此,血运重建既是迅速改善脑低灌注的有效方法,同时还可以减少术中或不稳定性斑块的激惹和微栓塞的发生,是避免围手术期认知损害的重要方法。总之,对于无症状性颈动脉狭窄患者血管内治疗的风险-效益比而言,若围手术期认知损害风险控制不

利,患者则难以从血管内治疗中获益。

血运重建后,狭窄动脉远端脑组织灌注的改变对患者术后认知功能的影响十分显著。一般而言,血-脑屏障受损者术后早期更易出现认知损害相关症状与体征,相比微栓子监测,脑血流灌注对预测术后认知功能的改变可能更具有应用前景^[15]。目前认为,颈动脉支架成形术之所以可以部分改善无症状性患者的认知功能,主要是由于狭窄血管的开通使左侧额叶和右侧旁中央叶血流灌注增加、右侧额前回联络增多^[6],其中无症状、年龄偏小、无脑萎缩或脑白质病变等项指标,是颈动脉血运重建 1 年后患者认知功能保持良好的预测因素^[5],而且术后 1 年认知功能仍然持续改善^[4],提示颈动脉内膜切除术或支架成形术对患者认知功能的长期改善作用呈持续性。

尽管有研究显示,颈动脉内膜切除术和支架成形术可以改善术前即存在严重认知功能障碍的颈动脉狭窄患者的认知功能^[16],但迄今尚无证据支持这两种治疗方法对改善无症状性患者认知功能是有效的,故认知功能障碍也不在这两种手术的适应证范围^[17]。颈动脉内膜切除术与支架成形术进行血管重建试验 2(CREST-2)目前正在全球范围内开展,旨在比较上述两种血管内治疗方法联合强化药物治疗与单纯强化药物治疗对脑卒中预防的有效性,认知功能障碍亦是该项研究终点的观察事件之一,预计 2020 年可获得初步结果^[18],期望能够为颈动脉血运重建对认知功能的影响得出更有说服力的结论。

三、为颅内动脉重度狭窄患者争取更好的认知功能状态

关注血管性认知损害有助于早期识别颅内大动脉狭窄性病变,并可在预防脑卒中的同时及时甄别颈动脉狭窄患者是否伴有认知损害,从而进行合理的治疗。NIHSS 量表是目前临床较为常用的神经功能缺损程度评价工具,内容包括意识状态、言语功能和运动功能,但缺乏对认知功能障碍的筛查。既往研究认为,伴认知功能障碍的颈动脉狭窄患者更有可能从血管内治疗中获益^[16],尤其是术前即存在认知功能障碍的重度狭窄患者,术后认知功能显著改善。此类患者大多存在多个认知域损害,表现为轻至中度的学习和记忆障碍、运动和速度减慢、执行功能下降等,MoCA 量表对诊断与鉴别诊断具有一定优势^[7]。目前观点认为,颈动脉支架成形

术后患者认知功能改善的机制,部分与左侧额叶血流灌注增加,以及神经电生理学显示的右侧旁中央叶低频振幅(ALFF)增强和右侧额上回与扣带回后部联络增多有关^[6]。

大量临床实践业已证实,严格控制围手术期脑组织灌注风险和有效预防微栓塞的发生,对改善颈动脉狭窄患者术后认知功能大有裨益。但颈动脉内膜切除术与支架成形术的灌注风险有所不同。颈动脉内膜切除术全身麻醉性低血压和手术过程中的短暂性颈动脉血流阻断均可造成低灌注性损伤,从而加重认知功能障碍;而颈动脉内膜切除术和支架成形术均是以开通狭窄血管、增加狭窄血管远端脑血流量为主旨,但由此引起的高灌注损伤亦可使患者认知功能障碍进一步加重。支架成形术后未发生明显并发症的患者,认知功能改善程度优于单纯药物治疗患者,脑组织灌注适度即是此类患者获益的关键因素^[19];而术后出现认知功能减退患者,大多与术中微栓塞导致的新发缺血有关^[20]。MRI 观察可见,与颈动脉内膜切除术相比,颈动脉支架成形术后更易发生微栓塞相关并发症^[21],提示微栓塞有可能也是导致颈动脉狭窄患者术后认知损害的重要原因之一。根据笔者的临床经验,造成微栓塞的原因有多种,例如,颈动脉支架成形术中常规应用的栓塞保护装置(远端滤网式保护装置)在通过严重狭窄病变时即存在发生栓塞的危险,同时,滤网网孔在术中维持前向血流时也有微栓子通过网孔,亦有可能造成微栓塞。与颈动脉内膜切除术和近端血流逆转式保护装置相比,术后影像学可见远端滤网式保护装置存在更多的微栓塞病灶,此可作为上述观点之佐证。术后抗血小板药与强化调脂药联合治疗具有减少微栓子形成的作用,从而降低颈动脉支架成形术中和术后发生微栓塞的风险^[22]。对于存在不稳定性斑块的患者,在颈动脉支架成形术操作过程中,应尽量避免先植入开环式支架,而后再行血管扩张,以免造成开环式支架对不稳定性斑块的切割致大量栓子脱落,从而诱发脑栓塞,同时对微栓塞引起的短暂性认知功能障碍也有一定的预防作用。前文所述的颈动脉内膜切除术后 3 个月内认知功能先减退、随后逐渐改善的现象,即与术中短暂阻断颈动脉血流造成的脑低灌注和斑块切除后的高灌注有关^[23]。

综上所述,颅内大动脉重度狭窄不仅可使脑卒中风险增加,而且造成的脑低灌注和静息性微栓塞

也是导致认知功能障碍的重要原因,但这种因血流动力学改变而导致的认知功能障碍呈可逆性,颈动脉内膜切除术和支架成形术等血运重建方法均能够通过改善脑组织灌注而改善患者认知功能。然而,颈动脉支架成形术中的微栓塞,以及颈动脉内膜切除术中短暂性动脉夹闭造成的脑低灌注和术后高灌注亦对认知功能有一定的不利影响,导致短暂性甚至长期认知功能下降,应引起神经介入科医师的重视。选择适宜的栓塞保护装置、提高手术技巧、完善围手术期管理均是保护患者认知功能或防止其认知功能障碍进一步加重的重要方法。目前关于血运重建能否改善认知功能尚无大规模临床研究结论,希望 CREST-2 试验能够为颈动脉内膜切除术和支架成形术在认知功能领域的作用得出初步的结论。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Wang T, Mei B, Zhang J. Atherosclerotic carotid stenosis and cognitive function[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 146:64-70.
- [2] Dutra AP. Cognitive function and carotid stenosis: review of the literature[J]. Dement Neuropsychol, 2012, 6:127-130.
- [3] Jaillard A, Grand S, Le Bas JF, Hommel M. Predicting cognitive dysfunctioning in nondemented patients early after stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29:415-423.
- [4] Watanabe J, Ogata T, Higashi T, Inoue T. Cognitive change 1 year after CEA or CAS compared with medication[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26:1297-1305.
- [5] Casas-Hernanz L, Garolera M, Badenes D, Quintana S, Millán S, Calzado N, de Francisco J, Royo J, Aguilar M. Neuropsychological outcome one year after carotid revascularization: a before-and-after study[J]. Vasc Specialist Int, 2017, 33:146-155.
- [6] Wang T, Sun D, Liu Y, Mei B, Li H, Zhang S, Zhang J. The Impact of carotid artery stenting on cerebral perfusion, functional connectivity, and cognition in severe asymptomatic carotid stenosis patients[J]. Front Neurol, 2017, 8:403.
- [7] Lal BK, Dux MC, Sikdar S, Goldstein C, Khan AA, Yokemick J, Zhao L. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment[J]. J Vasc Surg, 2017, 66:1083-1092.
- [8] Dempsey RJ, Jackson DC, Wilbrand SM, Mitchell CC, Berman SE, Johnson SC, Meshram NH, Varghese T, Hermann BP. The preservation of cognition 1 year after carotid endarterectomy in patients with prior cognitive decline[J]. Neurosurgery, 2018, 82:322-328.
- [9] Chen WH, Jin W, Lyu PY, Liu Y, Li R, Hu M, Xiao XJ. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstrokepatients[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130:2375-2379.
- [10] Xia ZY, Sun QJ, Yang H, Zhang MX, Ban R, Xu GL, Wu YP, Wang le X, Du YF. Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with internal carotid artery stenosis and cerebral lacunar infarction: a 3-year follow-up study in China [J]. PLoS One, 2015, 10:E0129917.
- [11] Pearson S, Maddern G, Fritridge R. Cognitive performance in patients after carotid endarterectomy[J]. J Vasc Surg, 2003, 38:1248-1252.
- [12] Ortega G, Alvarez B, Quintana M, Yugueros X, Alvarez-Sabin J, Matas M. Asymptomatic carotid stenosis and cognitive improvement using transcervical stenting with protective flow reversal technique[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 47:585-592.
- [13] Wasser K, Hildebrandt H, Gröschel S, Stojanovic T, Schmidt H, Gröschel K, Pilgram -Pastor SM, Knauth M, Kastrup A. Age-dependent effects of carotid endarterectomy or stenting on cognitive performance[J]. J Neurol, 2012, 259:2309-2318.
- [14] Hitchner E, Baughman BD, Soman S, Long B, Rosen A, Zhou W. Microembolization is associated with transient cognitive decline in patients undergoing carotid interventions[J]. J Vasc Surg, 2016, 64:1719-1725.
- [15] Plessers M, Van Herzele I, Hemelsoet D, Vingerhoets G, Vermassen F. Perioperative embolization load and S-100 β do not predict cognitive outcome after carotid revascularization[J]. Ann Vasc Surg, 2016, 36:175-181.
- [16] Heller S, Hines G. Carotid stenosis and impaired cognition: the effect of intervention[J]. Cardiol Rev, 2017, 25:211-214.
- [17] Balucani C, Silvestrini M. Carotid atherosclerotic disease and cognitive function: mechanisms identifying new therapeutic targets[J]. Int J Stroke, 2011, 6:368-369.
- [18] Howard VJ, Meschia JF, Lal BK, Turan TN, Roubin GS, Brown RD Jr, Voeks JH, Barrett KM, Demaerschalk BM, Huston J 3rd, Lazar RM, Moore WS, Wadley VG, Chaturvedi S, Moy CS, Chimowitz M, Howard G, Brott TG; CREST - 2 Study Investigators. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis: protocol of the CREST-2 clinical trials[J]. Int J Stroke, 2017, 12:770-778.
- [19] Kojima D, Ogasawara K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Chida K, Oshida S, Yoshida J, Fujiwara S, Terasaki K. Effects of uncomplicated carotid endarterectomy on cognitive function and brain perfusion in patients with unilateral asymptomatic severe stenosis of the internal carotid artery by comparison with unoperated patients[J]. Neurol Res, 2016, 38:580-586.
- [20] Yoon BA, Sohn SW, Cheon SM, Kim DH, Cha JK, Yi S, Park KW. Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: a prospective, 3-month-follow-up study[J]. J Clin Neurol, 2015, 11:149-156.
- [21] Zhou W, Baughman BD, Soman S, Wintermark M, Lazzeroni LC, Hitchner E, Bhat J, Rosen A. Volume of subclinical embolic infarct correlates to long-term cognitive changes after carotid revascularization[J]. J Vasc Surg, 2017, 65:686-694.
- [22] Piorkowski M, Kläffling C, Botsios S, Zerweck C, Scheinert S, Banning-Eichenseher U, Bausback Y, Scheinert D, Schmidt A. Postinterventional microembolism signals detected by transcranial Doppler ultrasound after carotid artery stenting[J]. Vasa, 2015, 44:49-57.
- [23] Zhang HP, Ma XD, Chen LF, Yang Y, Xu BN, Zhou DB. Cognitive function after carotid endarterectomy: early decline and later recovery[J]. Turk Neurosurg, 2016, 26:833-839.

(收稿日期:2019-10-14)