

以脑微出血为主要表现的青年脑小血管病相关认知功能障碍两例并文献复习

熊婧 王伟

【摘要】目的 总结 2 例青年期发病的以脑微出血为主要表现的脑小血管病患者临床特征,探讨脑微出血与认知功能障碍之间关系。**方法与结果** 2 例患者均为男性,39 岁,青年期发病;以认知功能障碍为主诉就诊,伴高血压病史。临床表现为认知功能减退,例 1 简易智能状态检查量表评分 28 分、蒙特利尔认知评价量表评分 21 分;例 2 相应评分分别为 26 和 22 分,认知综合评价临床痴呆评价量表评分 1 分。实验室检查排除其他原因导致的认知功能障碍。影像学检查主要表现为脑微出血,例 1 脑微出血灶位于皮质及皮质下,以皮质分布为主;例 2 病灶主要位于脑深部组织。基因检测均未发现与临床表型相关或部分相关的基因变异。最终例 1 诊断为脑小血管病,淀粉样脑血管病可能;例 2 诊断为脑小血管病相关血管性痴呆。**结论** 青年人脑微出血灶数量及部位与认知功能障碍关系密切,但脑微出血原因有待进一步明确。

【关键词】 大脑小血管疾病; 脑出血; 认知障碍; 高血压; 青年人

Cognitive dysfunction related to cerebral small vessel disease in young people with cerebral microbleeds as the main manifestation: two cases report and literature review

XIONG Jing, WANG Wei

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Wei (Email: sunnywangwei@163.com)

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of 2 young patients with cerebral microhemorrhage as the main manifestation of cerebral small vessel disease (CSVD), and explore the relationship between the cerebral microhemorrhage and cognitive dysfunction. **Methods and Results** Both 2 patients were male, 39 years old, and had onset in their youth, diagnosed with cognitive dysfunction as the main complaint, all of them had a history of hypertension. The clinical manifestations were cognitive decline, including Case 1 with 28 score on Mini-Mental State Examination (MMSE) and 21 score on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The MMSE of Case 2 was 26 score, the MoCA was 22 score, and Clinical Dementia Rating Scale (CDR) was one score. Laboratory tests ruled out other causes of cognitive dysfunction. The imaging findings of the 2 patients were mainly cerebral microhemorrhage. Among them, the cerebral microhemorrhage of the patient in Case 1 was located in the cortex and subcortex, mainly distributed in the cortex. In Case 2, cerebral microhemorrhage was mainly located in the deep brain. No genetic variation was found to be associated or partially associated with the clinical phenotype. Finally, Case 1 was diagnosed with CSVD, and the possibility of amyloid cerebrovascular disease was high. Case 2 was diagnosed with vascular dementia (VaD) related to CSVD. **Conclusions** The number and location of cerebral microhemorrhage are closely related to cognitive dysfunction in young people, but the cause of cerebral microhemorrhage needs to be further clarified.

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Cerebral hemorrhage; Cognition disorders; Hypertension; Young adult

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.11.010

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2022YFC3501404);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82271452)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科[熊婧(现在陕西省西安市中心医院神经内科,邮政编码:710003)]

通讯作者:王伟,Email:sunnywangwei@163.com

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFC3501404), and the National Natural Science Foundation of China (No. 82271452).

Conflicts of interest: none declared

脑微出血 (CMBs) 是脑小血管病 (CSVD) 的重要影像学表现, 也是其诊断标志物, 磁敏感加权成像 (SWI) 或 T_2^* -梯度回波序列 (T_2^* -GRE) 出血灶呈低信号, 边界清晰, 为均匀圆形或卵圆形, 直径一般不超过 10 mm, 多为 2~5 mm^[1]。脑微出血患病率与年龄呈正相关^[2], 50 岁以下人群患病率约为 6.5%, 而 80 岁以上人群可达 36%^[3]。近年对脑小血管病及无神经系统功能损害人群的筛查和随访发现, 存在脑微出血者更易发生认知功能障碍^[4-5]。目前针对青年期发病的脑小血管病研究较少, 尤其是对青年脑微出血与认知功能障碍关系的探究至今仍未受到大样本临床试验的关注, 首都医科大学宣武医院神经内科 2022 年共收治脑小血管病患者约 200 例, 其中 2 例为青年期发病、以脑微出血为主征伴认知功能障碍的病例, 笔者拟通过分析总结其临床表现及影像学特征, 探讨青年型脑微出血与认知功能障碍之间的关系, 籍此提高临床医师对此类患者的关注度。

病例资料

例 1 男性, 39 岁。主因“脑梗死”9 个月, 记忆力减退、言语不清 3 个月, 于 2022 年 6 月 29 日入院。患者 2021 年 9 月因头部昏沉感于当地医院行头部 MRI 检查, 提示脑白质缺血性脱髓鞘、颅内多发陈旧性腔隙性梗死灶, 诊断为“脑梗死”, 予以阿司匹林 100 mg/d、阿托伐他汀 20 mg/d 口服, 症状无明显改善; 3 个月前 (2022 年 3 月) 无明显诱因出现记忆力减退伴言语不清, 尤其以近事记忆减退显著如忘记重要工作安排或因“忘事”而难以应对部分日常工作, 同时伴有语言功能障碍如发音不清、说长句需减慢语速, 但无找词困难及理解障碍, 自发病以来日常生活完全自理, 不影响正常社交且无明显症状波动, 无饮水呛咳、吞咽困难以及肢体活动障碍。为求进一步诊治至我院就诊, 门诊以“认知功能障碍”收入院。既往高血压病史 4 年, 血压最高时达 200/100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 规律服用氨氯地平 5 mg/d, 血压控制在 140/80 mm Hg 左右; 吸烟史 30 年, 平均 20 支/d; 饮酒史 6 年余, 平均白酒

500 g/次 (3 次/周); 戒烟酒 9 个月。家族中无类似患者, 否认家族遗传性疾病病史。自患病以来精神尚可, 情绪一般, 睡眠尚可, 食欲正常, 大小便正常, 体重无明显变化。入院后体格检查: 体温 36.6 °C, 心率 76 次/min, 呼吸 16 次/min, 血压 132/76 mm Hg; 心、肺、腹部查体无异常; 神志清楚, 语言流利, 构音障碍; 余脑神经检查无明显异常; 四肢肌力 5 级, 肌张力正常; 双手快复轮替动作、指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准; 感觉系统无明显异常; 右侧肢体腱反射活跃、右侧 Babinski 征阳性, 左侧腱反射正常; 姿势步态正常, Romberg 征阴性, 一字步可完成, 脑膜刺激征阴性; 洼田饮水试验 1 级 (共 5 级, 1~2 级为正常)。神经心理学测验: 大专学历, 入院后完善认知功能及情绪评价。(1) 认知功能评价: 简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分 28 分 (27~30 分), 其中地点定向街道 0 分 (1 分)、复制五边形 0 分 (1 分); 蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评分 21 分 (24~30 分), 连线 0 分 (1 分)、复制立方体 0 分 (1 分), 画钟测验 2 分 (3 分), 命名 2 分 (3 分), 语言复述 1 分 (2 分)、语言流畅性 0 分 (1 分)、词语相似性 0 分 (2 分), 定向力 5 分 (6 分)。(2) 情绪评价: 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分 4 分 (< 6 分) 即无焦虑; 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 3 分 (< 8 分) 即无抑郁。实验室检查: 维生素 B₁₂ 155 pg/ml (200~900 pg/ml), 同型半胱氨酸、血脂、肾功能、抗心磷脂抗体 (ACA)、甲状腺功能、梅毒螺旋体 (TP) 抗体、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体, 脑脊液常规、生化、自身免疫性脑炎抗体、脱髓鞘抗体、副肿瘤综合征抗体等项指标均于正常参考值范围。ApoE 基因检测未携带阿尔茨海默病风险基因。辅助检查: 颈动脉超声可见双侧颈动脉多发斑块, 右锁骨下动脉斑块形成; 经颅彩色多普勒超声 (TCCD) 显示右椎动脉流速减慢; 头部 MRI 显示颅内多发腔隙性梗死灶、缺血灶、陈旧性微出血灶, 脑白质变性, 双侧海马萎缩, 脑白质高信号 Fazekas 评分侧脑室旁白质高信号评分 2 分、脑深部白质高信号评分 2 分, 内侧颞叶萎缩视觉评价量表 (MTA) 评分右侧 2 分、左侧 1 分, 总负荷 3 分 (图 1); 头部 ¹⁸F-FDG PET 显示左侧壳核葡萄糖代谢中度降

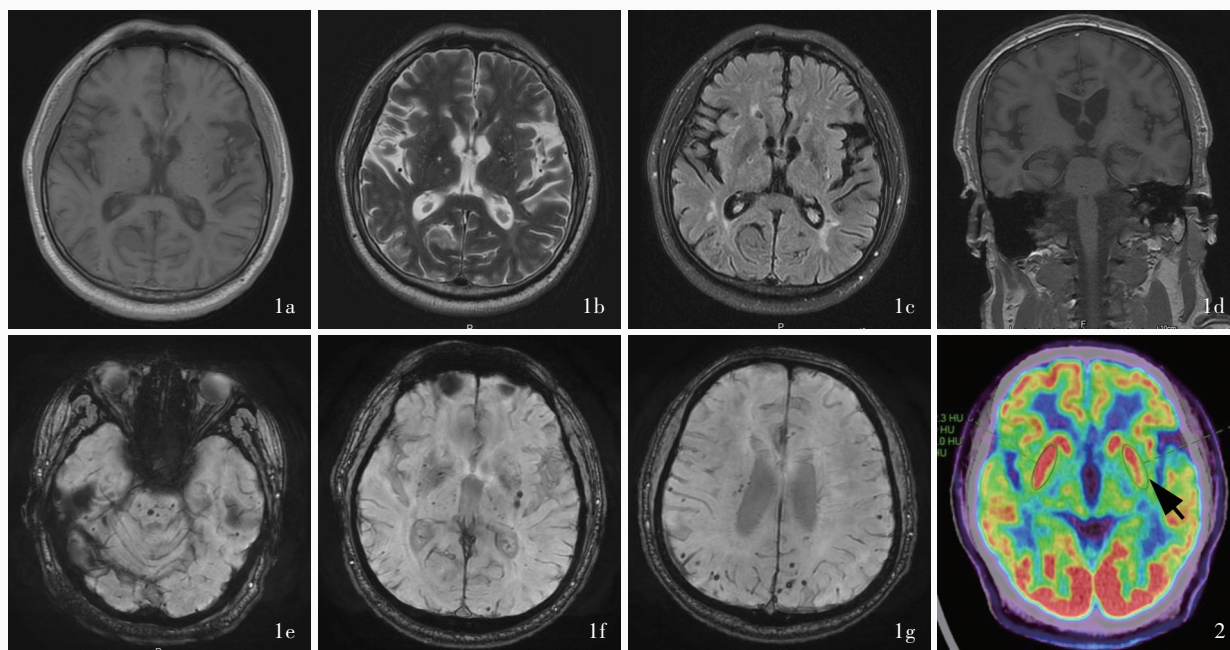


图 1 例 1 影像学检查所见 1a 横断面 T₁WI 显示双侧基底节区多发低信号,考虑腔隙灶 1b 横断面 T₂WI 显示双侧基底节区多发高信号,考虑腔隙灶 1c 横断面抑脂 T₂-FLAIR 成像显示双侧侧脑室旁及脑深部白质高信号 1d 冠状位 T₁WI 显示右侧海马萎缩伴颞角扩大,左侧海马脉络膜裂增宽 1e 横断面 SWI 可见幕下多处脑微出血灶 1f 横断面 SWI 可见脑深部多处微出血灶 1g 横断面 SWI 可见脑叶多处微出血灶 **图 2** 例 1 头部 ¹⁸F-FDG PET 可见左侧壳核葡萄糖代谢中度降低,以中后部显著(箭头所示)

Figure 1 Imaging findings of Case 1 Axial T₁WI showed multiple hypointensity in the bilateral basal ganglia, suggesting the lacunar lesions (Panel 1a). Axial T₂WI showed multiple hyperintensity in the bilateral basal ganglia, suggesting the lacunar lesions (Panel 1b). Axial fat suppression T₂-FLAIR showed white matter hyperintensity in the bilateral paraventricular and deep brain (Panel 1c). Coronal T₁WI showed atrophy of the right hippocampus with enlargement of the temporal angle and widening of the left hippocampal choroid fissure (Panel 1d). Axial SWI showed multiple microbleeds under the curtain (Panel 1e). Axial SWI showed multiple microbleeds in the deep brain (Panel 1f). Axial SWI showed multiple microbleeds in the cerebral lobes (Panel 1g). **Figure 2** Head ¹⁸F-FDG PET of Case 1 showed moderate decrease of glucose metabolism in the left putamen nucleus, particularly in the middle and posterior regions (arrow indicates).

低,以中后部显著,双侧额颞顶交界区代谢轻度降低,双侧颞角扩大,以右侧扩大更为显著,且代谢中度降低(图 2)。基因检测:采集晨起肘静脉血 3 ml,全外显子组测序(WES,上海韦翰斯生物医药科技有限公司)结果呈阴性,最终确诊为:脑小血管病,淀粉样脑血管病(CAA)可能;高血压 3 级(极高危);颈动脉内-中膜不均匀增厚伴斑块形成(多发);右锁骨下动脉斑块形成。治疗原则以调脂、降压、改善脑循环为主:银杏叶提取物 70 mg/d(× 13 d)静脉滴注,丁苯酞 200 mg/次(3 次/d)和胞磷胆碱 0.20 g/次(3 次/d)口服;阿托伐他汀 20 mg/d 口服,硝苯地平 30 mg/d 联合比索洛尔 2.50 mg/d 口服,共连续治疗 13 天,病情平稳。出院时语言功能有所改善,出院后遵医嘱继续服用阿托伐他汀 20 mg/晚、丁苯酞 200 mg/次(3 次/d)、胞磷胆碱 0.20 g/次(3 次/d)、硝苯地平 30 mg/晨和比索洛尔 2.50 mg/d。出院后 3 个月电话随访,自述症状无明显波动。

例 2 男性,39 岁。因进行性记忆力减退 1 年余,于 2022 年 7 月 11 日入院。1 年前(2021 年 2 月)无明显诱因出现记忆力减退,以近事记忆为主,症状进行性加重;10 个月前(2021 年 9 月)不能书写工作文书,言语逻辑性下降,语速减慢,陈述复杂事件时逻辑不清、词不达意,从事复杂性日常生活能力明显下降,病程中无明显情绪、性格改变,无社交异常行为,无幻视、幻听,无肢体活动障碍。5 个月前(2022 年 2 月)就诊于当地医院,头部 MRI 显示双侧基底节区多发梗死灶,伴软化灶形成;双侧侧脑室旁白质脱髓鞘改变;脑脊液常规、生化指标无明显异常,脑脊液、血清自身免疫性脑炎抗体(18 项)、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体未见明显异常。当地医院诊断为“脑梗死”,予以口服丁苯酞 200 mg/次(3 次/d)、长春胺 30 mg/次(2 次/d)、奥拉西坦 800 mg/次(3 次/d),治疗 1 个月自觉症状无明显缓解,自行停药。为求进一步诊治至我院就诊,门

诊以“认知功能障碍”收入院。既往高血压病史 3 年余, 血压最高 180/110 mm Hg, 规律口服氨氯地平 2.50 mg/d、奥美沙坦 20 mg/d、比索洛尔 2.50 mg/d, 血压控制于 120/70 mm Hg 左右; 23 年前曾行“垂体瘤”放疗, 遗留尿不尽、漏尿, 复查病情稳定; 无吸烟、饮酒史。家族中无类似疾病患者, 否认家族遗传性疾病病史。自发病以来精神尚可, 食量一般, 小便多, 大便无明显异常, 体重无明显变化。入院后体格检查: 体温 36.5 °C, 心率 80 次/min, 呼吸 16 次/min, 血压 109/74 mm Hg, 心、肺、腹部检查未见异常; 神志清楚, 言语流利, 脑神经检查未见明显异常; 四肢肌力 5 级, 肌张力正常; 双手快复轮替动作、指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准; 感觉系统未见明显异常; 双侧肢体腱反射正常, 双侧病理征未引出; 姿势步态正常, Romberg 征阴性, 一字步可完成, 脑膜刺激征阴性。神经心理学测验: 本科学历, 入院后完善认知功能和情绪评价。(1) 认知功能评价: MMSE 评分 26 分, 地点定向县区 0 分(1 分)、地点定向街道 0 分(1 分)、书写 0 分(1 分)、复制五边形 0 分(1 分); MoCA 评分 22 分, 其中画钟测验 0 分(1 分)、注意力 1 分(2 分)、语言流畅性 0 分(1 分)、词语相似性 1 分(2 分)、延迟回忆 1 分(5 分); 认知综合评价, 听觉词语学习测验(AVLT)即刻记忆 13 分(> 18 分), 延迟回忆为 3 分(> 5 分); 数字广度测验(DST)顺背 8 分(5~10 分)、倒背 3 分(> 4 分); Boston 命名测验(BNT)为 24 分(≥ 22 分); Hachinski 缺血评分(HIS)6 分(> 7 分考虑血管性痴呆), 不能确定为血管性痴呆; 日常生活活动力量表(ADL)27 分(> 25 分为日常功能受损); 神经精神问卷(NPI)1 分(> 0 分提示存在精神行为症状); 老年抑郁量表(GDS)正常; 临床痴呆评价量表(CDR)1 分(0 分), 提示轻度痴呆。(2) 情绪评价: HAMD 评分 13 分(可能轻度抑郁), HAMA 评分 13 分(可能的焦虑)。实验室检查: 血清同型半胱氨酸、血脂、肾功能、抗心磷脂抗体、维生素 B₁₂、甲状腺功能、梅毒螺旋体抗体、人类免疫缺陷病毒抗体均正常; 脑脊液常规、生化、自身免疫性脑炎抗体、脱髓鞘抗体、副肿瘤综合征抗体均无异常; 促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、性激素六项、皮质醇昼夜节律监测均于正常值范围; ApoE 基因检测未携带阿尔茨海默病风险基因。辅助检查: 颈动脉超声提示左颈动脉内-中膜不均匀增厚; TCCD 未见明显异常; 头部 MRI 显示多发腔隙性梗死灶, 左侧基底节区陈旧性出血灶, 右侧额叶陈旧性微出血灶,

脑实质高信号 Fazekas 评分侧脑室旁白质高信号评分 1 分、脑深部白质高信号评分 1 分, MTA 评分 0 分(图 3); ¹⁸F-FDG PET 显示双侧额叶皮质葡萄糖代谢呈轻至中度降低, 左侧显著, 左侧顶叶、左侧颞枕交界区、左侧颞叶皮质代谢不同程度降低, 双侧基底节区及丘脑代谢中至重度降低, 以左侧显著, 双侧小脑半球代谢轻至中度降低, 以右侧显著, 脑内多发软化灶; 脑实质变性, 脑萎缩(图 4)。基因检测: 采集晨起肘静脉血 3 ml, WES 测序(上海韦翰斯生物医药科技有限公司)结果呈阴性。最终临床明确诊断为脑小血管病相关血管性痴呆, 多发性脑梗死、陈旧性脑出血(左侧基底节区、右侧额叶); 高血压 3 级(极高危); 左颈动脉内-中膜不均匀增厚; 焦虑状态(可能的)。治疗原则以改善脑循环、降压、调整情绪为主: 银杏叶提取物 70 mg/d 静脉滴注、美金刚 20 mg/d 口服; 丁苯酞 200 mg/次(3 次/d)、胞磷胆碱 0.20 g/次(3 次/d)口服; 艾司西酞普兰 10 mg/d、硝苯地平 30 mg/d 口服。共住院 11 天, 病情平稳, 症状未见明显变化, 出院后遵医嘱继续服用上述药物, 3 个月后电话随访, 自述病情平稳, 症状无明显波动。

讨 论

脑小血管病是指各种病因引起的脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉病变所诱发的一系列临床、影像、病理综合征^[6]。脑小血管病的发病涉及多种机制, 包括高血压导致的血管壁脂肪透明质和纤维透明质进行性增多; 结缔组织纤维增生、扩大的血管周围间隙(EPVS)使血管壁收缩能力丧失、血管硬化, 以及血脑屏障受损导致的血管内皮功能障碍。上述病理变化导致脑低灌注或血管流动障碍, 使脑血流调节机制和血管壁通透性受损, 最终诱发多灶性卒中性病变^[7-8]。脑小血管病患者早期可无任何症状或体征, 随着病情进展、病灶范围扩大, 逐渐损害运动或感觉中枢而出现临床表型, 即由急性腔隙性梗死引起的一系列运动或感觉综合征或内囊后肢、丘脑、脑桥等特殊部位的急性皮质下梗死。由于脑小血管病的临床表现缺乏特异性, 故诊断主要依靠影像学检查, 其 MRI 可表现为近期皮质下小梗死、腔隙、脑实质高信号、扩大的血管周围间隙或脑微出血^[9]。研究表明, 脑小血管病是认知功能障碍和血管性痴呆的重要病因, 约 45% 血管性痴呆与脑小血管病相关^[3], 其认知损害

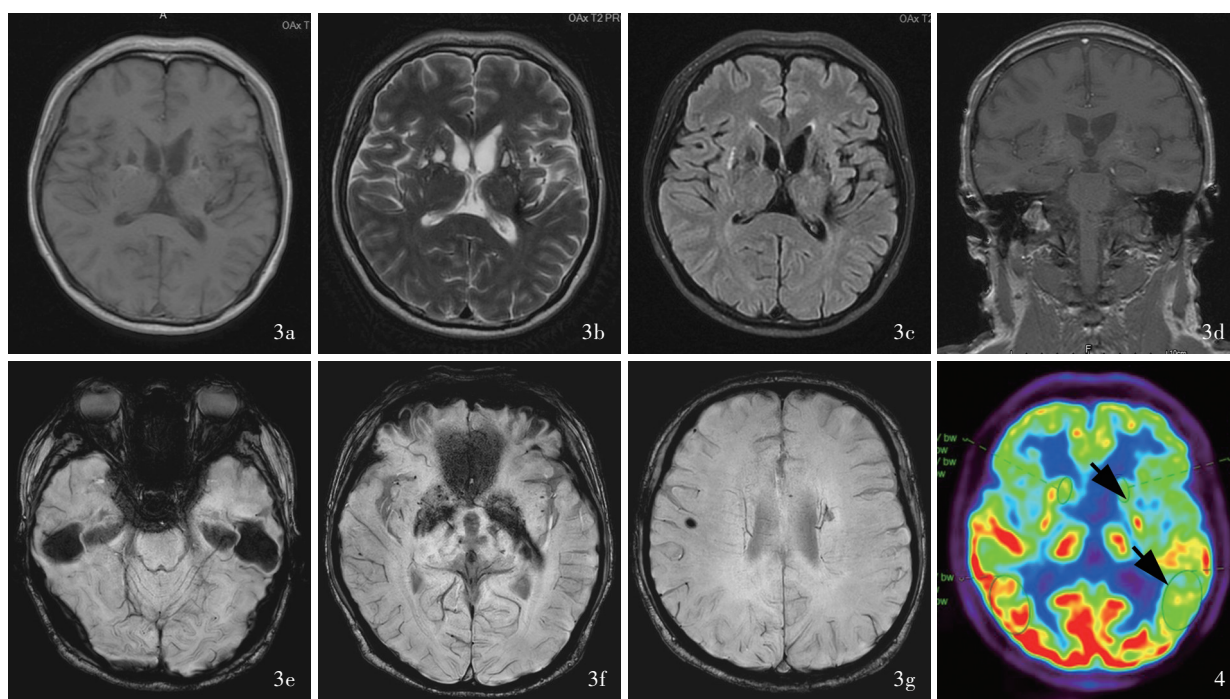


图 3 例 2 影像学检查所见 3a 横断面 T₁WI 显示双侧基底节区多发低信号,考虑腔隙灶 3b 横断面 T₂WI 显示双侧基底节区多发高信号,考虑腔隙灶 3c 横断面抑脂 T₂-FLAIR 成像显示双侧侧脑室旁及脑深部白质高信号 3d 冠状位 T₁WI 显示双侧海马脉络膜裂增宽 3e 横断面 SWI 显示幕下多处微出血灶 3f 横断面 SWI 显示脑深部多处微出血灶 3g 横断面 SWI 显示脑叶多处微出血灶 **图 4** 例 2 头部 ¹⁸F-FDG PET 显示皮质、基底节区及丘脑葡萄糖代谢中至重度降低,以左侧显著(箭头所示)

Figure 3 Imaging findings of Case 2 Axial T₁WI showed multiple hypointensity in bilateral basal ganglia, suggesting lacunar lesions (Panel 3a). Axial T₂WI showed multiple hyperintensity in bilateral basal ganglia, suggesting lacunar lesions (Panel 3b). Axial fat suppression T₂-FLAIR showed white matter hyperintensity in bilateral paraventricular and deep brain (Panel 3c). Coronal T₁WI showed bilateral hippocampal choroid fissure widened (Panel 3d). Axial SWI showed multiple microbleeds under the curtain (Panel 3e). Axial SWI showed multiple microbleeds in the deep brain (Panel 3f). Axial SWI showed multiple microbleeds in the cerebral lobes (Panel 3g). **Figure 4** Head ¹⁸F-FDG PET of Case 2 showed moderate to severe decrease of glucose metabolism in the cortex, basal ganglia and thalamus, particularly in left side (arrows indicate).

在疾病早期隐匿且不典型^[10],大多数患者至疾病中晚期方表现出明显的认知功能障碍症状,此时部分患者已丧失日常生活活动能力甚至进展为痴呆,给社会 and 患者家庭带来巨大经济压力和照料负担。

目前对脑小血管病伴发认知功能障碍的机制尚不明确,通常认为是脑低灌注或因血脑屏障完整性破坏使血液中其他因子渗透至大脑所致^[11],亦有学者认为与类淋巴系统功能障碍相关^[12-14]。但目前的研究更倾向于与脑白质病变、多发性腔隙、基底节区微出血和血管周围间隙等病理改变有关^[15],本文 2 例患者 MRI 均表现为脑白质高信号和脑微出血。脑白质高信号是脑小血管病 MRI 最常见的特征之一,研究显示,重度脑白质病变可导致认知功能减退,诱发血管性痴呆、抑郁、步态障碍等,其中认知功能障碍主要表现为执行力和注意力减退,而记忆力相对保留^[16-17],但认知功能减退程度与脑白质高信号严重程度并不呈正相关,而年龄、脑微出

血、多发性基底节区血管周围间隙以及受教育程度与认知功能减退密切相关^[18]。

脑微出血是一种由 SWI 序列检测到的、小的低信号病灶,最大直径不超过 10 mm,是小血管壁破坏后血液成分外渗被血管周围巨噬细胞吞噬、聚集而成,显微镜下观察为小血管相邻区域含铁血黄素沉积^[19]。后者较常见于高血压致动脉病变和淀粉样脑血管病,也可见于烟雾病、遗传性脑小血管病[伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)、Fabry 病等]、弹性假黄瘤、感染性心内膜炎、可逆性后部脑病综合征(PRES)以及危重症和创伤患者等。高血压相关脑血管病患者微出血灶的分布范围与淀粉样脑血管病略有差异,前者大多位于基底节区或幕下组织,后者则主要分布于脑叶。以脑微出血为主要表现的脑小血管病主要见于高血压患者^[20],高血压脑微出血发病率约为 64.7%,中青年高血压脑微出血的发病率约为

49.6%^[21]。高血压脑微出血主要发生在脑深部组织,其次是幕下和脑叶,脑微出血灶数量越多、MMSE 评分越低^[5,22],对缺血性脑血管病患者的随访(6个月)结果亦支持认知功能障碍严重程度与脑微出血灶数量呈正相关的结论^[23]。一项对无痴呆症状高龄(66~93岁)人群的长期随访(5.2年)结果表明,脑微出血灶数量 ≥ 3 个与老年人记忆力降低、执行功能减退和信息处理速度减慢等认知功能障碍的发生有关^[24]。本文例1脑微出血灶数量多达53个,例2为18个,二者临床表现及神经心理学测验均提示存在认知功能障碍,与文献报道相符。脑微出血部位也与认知功能障碍存在一定关联性,日本的一项旨在观察脑微出血与认知功能障碍关系的研究共纳入1279例健康受试者,经头部MRI检查发现,脑微出血灶位于脑深部者MMSE评分明显低于病灶位于脑叶者($P < 0.05$)^[25];且不同出血部位所影响的认知域亦不尽相同,其中,脑叶微出血与执行功能下降有关^[26],颞叶微出血与记忆力和注意力减退有关,额叶微出血与记忆力、概念转移执行力和注意力减退均有关^[22,27]。Nannoni等^[28]认为,皮质下和脑干微出血是血管性痴呆的危险因素,但对于仅限于皮质或呈混合分布(皮质和皮质下均有)的微出血可能并不存在相似的关联性。本文例1脑微出血灶即位于皮质及皮质下,以皮质分布为主,其认知损害主要集中于结构模仿和执行功能;而例2出血灶位于脑深部组织,与例1相比,其认知损害程度更严重、认知域损害更广泛,包括结构模仿、执行功能,以及时间定向力、地点定向力、记忆力,与文献报道结果相一致。

迄今为止,脑微出血对认知功能的影响机制仍未阐明,推测可引起以下不良反应:(1)经组织病理观察,脑微出血灶内主要为含铁血黄素沉积,后者可使局部脑组织联系纤维和传导通路受损,导致功能障碍。(2)引起局部脑组织炎症反应、血脑屏障破坏、小胶质细胞和巨噬细胞活化^[29],进而影响神经功能,使认知功能减退。(3)损伤白质纤维束、阻断皮质下回路^[22]。(4)导致小动脉狭窄,致局部脑低灌注和微缺血损伤^[30],从而影响认知功能。(5)脑网络是脑组织的重要连接系统,而脑微出血可破坏依赖于白质连接的脑网络,从而影响脑小血管病及脑微出血相关认知功能障碍之病理过程^[31]。

本研究报告2例脑小血管病病例,均于青年期发病并伴有高血压病史,临床表现为认知功能减

退、头部MRI可见多发脑微出血灶,经WES测序未发现导致遗传性脑小血管病相关基因变异且否认家族遗传史,故可排除遗传性脑小血管病,并通过脑脊液检查排除感染及免疫源性因素所致脑微出血。例1微出血部位在脑深部组织、脑叶和幕下,以脑叶分布为主,类似淀粉样脑血管病的影像学表现,但该患者年龄较小(< 50 岁)、病程短,ApoE检测未携带阿尔茨海默病风险基因,根据淀粉样脑血管病Boston诊断标准2.0版^[32],不支持淀粉样脑血管病的诊断,其脑微出血病因有待进一步明确。而例2脑微出血灶主要分布在基底节区,系高血压脑微出血的常见部位,从临床表现看,例2相对于例1的认知损害程度更为严重,且其病变主要位于优势半球的基底节区,头部¹⁸F-FDG PET显示相应部位葡萄糖代谢显著降低,可能与脑微出血导致局部血管功能障碍有关。对本研究2例患者临床特点分析提示,例1脑微出血灶数量多,但认知损害程度轻微,说明脑微出血对认知功能的损害并非源于单一因素,微出血仅是脑血管和神经损伤的下游产物^[33],因此诊断过程中明确脑微出血原因至关重要。

研究显示,青年期发病的脑小血管病常见病因是单基因疾病所致^[6],基于此,本研究对2例患者行WES测序,但无一例发现具有临床诊断意义的基因变异,推测可能尚未发现真正的致病性突变位点,或尚未见诸文献或未被数据库收录,也有可能是本研究所采用的检测方法存在一定局限性,未能检测到基因组结构变异(易位、倒位等)和大片段插入变异。如需进一步明确脑微出血病因,则应进一步行脑组织活检,由于活检方法为有创性检查且价格昂贵,故接受度较低。未来将进一步深入探究青年脑微出血病因及进行有效的生物学标志物分析。

综上所述,本研究报告2例表现为脑微出血的脑小血管病患者,均伴有认知功能障碍,结合临床表现及影像学特点,推测脑微出血灶数量及部位可能与认知功能障碍严重程度有关。提示临床对于脑小血管病,特别是青年期发病的脑小血管病患者,应进一步行病因探查,可辅助制定个体化预防和治疗方案,从而延缓或减轻病情进展。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Martínez Cambor L, Peña Suárez JM, Martínez-Cachero García M, Santamarta Liébana E, Rodríguez Castro J, Saiz Ayala A. Cerebral microbleeds: utility of SWI sequences [J]. Radiologia

- (Engl Ed), 2023, 65:362-375.
- [2] Graff-Radford J, Botha H, Rabinstein AA, Gunter JL, Przybelski SA, Lesnick T, Huston J 3rd, Flemming KD, Preboske GM, Senjem ML, Brown RD Jr, Mielke MM, Roberts RO, Lowe VJ, Knopman DS, Petersen RC, Kremers W, Vemuri P, Jack CR Jr, Kantarci K. Cerebral microbleeds: prevalence and relationship to amyloid burden[J]. *Neurology*, 2019, 92:e253-e262.
 - [3] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92:1146-1156.
 - [4] Li X, Yang S, Li Y, Qin W, Yang L, Yuan J, Hu W. The performance of patients with cerebral microbleeds in different cognitive tests: a cross-sectional study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1114426.
 - [5] Mitaki S, Takamura M, Yamaguchi S, Nagai A. Increase in cerebral microbleeds and cognitive decline [J]. *Neurol Sci*, 2023, 44:2369-2374.
 - [6] Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: a review [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30:349-356.
 - [7] Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. Cerebral small vessel disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27:1711-1722.
 - [8] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1:83-92.
 - [9] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease 2020 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2022, 55:807-818. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南 2020 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55:807-818.]
 - [10] van Uden IW, van der Holst HM, Tuladhar AM, van Norden AG, de Laat KF, Rutten-Jacobs LC, Norris DG, Claassen JA, van Dijk EJ, Kessels RP, de Leeuw FE. White matter and hippocampal volume predict the risk of dementia in patients with cerebral small vessel disease: the RUN DMC study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49:863-873.
 - [11] Tang J, Zhang M, Liu N, Xue Y, Ren X, Huang Q, Shi L, Fu J. The association between glymphatic system dysfunction and cognitive impairment in cerebral small vessel disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:916633.
 - [12] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia [J]. *Science*, 2020, 370:50-56.
 - [13] Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, Vinitzky HS, Stæger FF, Metcalfe T, Nguyen R, Benraiss A, Nedergaard M. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow [J]. *Nat Commun*, 2020, 11:4411.
 - [14] Chong PLH, Garic D, Shen MD, Lundgaard I, Schwichtenberg AJ. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: a systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61:101572.
 - [15] Passiak BS, Liu D, Kresge HA, Cambroner FE, Pechman KR, Osborn KE, Gifford KA, Hohman TJ, Schrag MS, Davis LT, Jefferson AL. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers [J]. *Neurology*, 2019, 92:e1309-e1321.
 - [16] Fan H, Hao X, Yang S, Li Y, Qin W, Yang L, Yuan J, Hu W. Study on the incidence and risk factor of silent cerebrovascular disease in young adults with first-ever stroke [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97:e13311.
 - [17] The LADIS Study Group; Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Fazekas F, Ferro J, O'Brien J, Hennerici M, Scheltens P, Erkinjuntti T, Visser M, Langhorne P, Chabriat H, Waldemar G, Wallin A, Wahlund A. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study. What have we learned about white matter changes and small-vessel disease [J]? *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32:577-588.
 - [18] Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition [J]. *Neurology*, 2003, 60:831-836.
 - [19] Chung CP, Chou KH, Chen WT, Liu LK, Lee WJ, Chen LK, Lin CP, Wang PN. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2016, 47:2497-2502.
 - [20] Kitagawa K. Blood pressure management for secondary stroke prevention [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45:936-943.
 - [21] Lee SH, Park JM, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, Roh JK, Yoon BW. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients [J]. *Neurology*, 2004, 63:16-21.
 - [22] van Norden AG, van den Berg HA, de Laat KF, Gons RA, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) study [J]. *Stroke*, 2011, 42:3382-3386.
 - [23] Christ N, Mocke V, Fluri F. Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline early after ischemic stroke [J]. *J Neurol*, 2019, 266:1091-1094.
 - [24] Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, Eiriksdóttir G, Meirelles O, Kjartansson O, Lopez OL, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community [J]. *Neurology*, 2017, 88:2089-2097.
 - [25] Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, Nishihara M, Eriguchi M, Nanri Y, Nishiyama M, Hirotsu T, Nakajima J, Kuroda Y, Hara H. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder [J]. *Stroke*, 2012, 43:1800-1805.
 - [26] Gregoire SM, Scheffler G, Jäger HR, Yousry TA, Brown MM, Kallis C, Cipolotti L, Werring DJ. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2013, 44:1267-272.
 - [27] Gyanwali B, Lui B, Tan CS, Chong EJY, Vrooman H, Chen C, Hilal S. Cerebral microbleeds and white matter hyperintensities are associated with cognitive decline in an Asian memory clinic study [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 18:399-413.
 - [28] Nannoni S, Ohlmeier L, Brown RB, Morris RG, MacKinnon AD, Markus HS; DNA Lacunar 2 Investigators. Cognitive impact of cerebral microbleeds in patients with symptomatic small vessel disease [J]. *Int J Stroke*, 2022, 17:415-424.
 - [29] Ahn SJ, Anrather J, Nishimura N, Schaffer CB. Diverse inflammatory response after cerebral microbleeds includes coordinated microglial migration and proliferation [J]. *Stroke*, 2018, 49:1719-1726.
 - [30] Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322:50-55.
 - [31] Tuladhar AM, Tay J, van Leijssen E, Lawrence AJ, van Uden IWM, Bergkamp M, van der Holst E, Kessels RPC, Norris D, Markus HS, De Leeuw FE. Structural network changes in cerebral small vessel disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91:196-203.
 - [32] Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albuher JF, Banerjee G, Barbato C, Bonneville F, Brandner S, Calviere L, Caparros F, Casolla B, Cordonnier C, Delisle MB, Deramecourt V, Dichgans M, Gokal E, Herms J, Hernandez-Guillamon M, Jäger HR, Jaunmuktane Z, Linn J, Martinez -

Ramirez S, Martínez-Súez E, Mawrin C, Montaner J, Moulin S, Olivot JM, Piazza F, Puy L, Raposo N, Rodrigues MA, Roeber S, Romero JR, Samarasekera N, Schneider JA, Schreiber S, Schreiber F, Schwall C, Smith C, Szalardy L, Varlet P, Viguier A, Wardlaw JM, Warren A, Wollenweber FA, Zedde M, van Buchem MA, Gurol ME, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Smith EE, Werring DJ, Greenberg SM. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI - neuropathology diagnostic accuracy study [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21:714-725.

[33] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Vernooij MW. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:934-943.

(收稿日期:2023-06-02)

(本文编辑:袁云)

【点评】 我国人群脑血管病以及脑血管相关认知功能障碍的发生有年轻化趋势! 该文对 2 例青年认知功能障碍患者的临床及影像学表现进行了详细描述,并结合近期文献对以脑微出血为主要表现的脑小血管病与青年认知功能障碍之间的关系和潜在机制进行分析,对今后血管源性痴呆的临床研究具有重要参考价值。该文 2 例患者具有以下共同特征:年龄不超过 40 岁;严重高血压病史(高血压 3 级)多年;本次住院以记忆力减退为主要临床表现;排除阿尔茨海默病遗传学基础;MRI 存在多种脑小血管病特征性改变如脑室旁和皮质下白质高信

号、腔隙和腔隙性梗死、扩大的血管周围间隙、颞叶萎缩和多发脑微出血;存在一定程度的大血管病变如附壁斑块和血管壁局部增厚。发生在脑小血管壁的病理改变主要包括皮质浅表小血管壁淀粉样变和高血压性脑深部小血管壁透明质样变,其后果均为小血管管腔变窄、管壁僵硬、调节功能下降甚至消失;脑微循环长期、慢性供血不足,最终可导致神经组织逐渐坏死、失能。这一点,从该文 2 例患者的头部 ^{18}F -FDG PET 图像清晰可见,二者均表现为脑组织内散在不同程度的低代谢灶;而这种广泛存在的低代谢灶与头部 MRI 多发脑小血管病变密切相关。

虽然目前尚无法证实脑小血管病与认知功能障碍之间存在明确的因果关系,但应当注意到,认知功能障碍实际上是神经网络中信息处理以及信号传导出现异常的表现,而神经血管单元(NVU)的调节失衡,是其中一个重要因素;而脑小血管病与血脑屏障完整性破坏、通透性增加有直接关系,而后者又是血管源性痴呆的重要病理改变之一。总之,了解脑小血管的发病机制及其与认知功能障碍之间的关系是今后临床研究的重要方向,本文在这方面进行了有意义的探索。

(天津市环湖医院神经外科 卓杰教授)

《中国现代神经疾病杂志》2024 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)和 2020 年版(即第 9 版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020、2021 和 2022 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。