

血管性痴呆与血管性认知损害的再认识

洪震

【关键词】 痴呆,血管性; 认知障碍; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.002

血管性痴呆(VaD)系指由脑血管病(包括出血性和缺血性脑血管病)导致的、影响日常生活活动能力(ADL)的认知功能障碍。血管性痴呆的两项核心要素是:临床痴呆综合征及作为痴呆病因的脑血管病的客观证据。

“血管性痴呆”概念的提出已有一个世纪之久,但至今发病机制未完全阐明,其诊断标准仍不十分理想。目前应用较为广泛的美国国立神经系统疾病与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会(NINDS-AIREN)标准比美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)、美国加利福尼亚州阿尔茨海默病诊断与治疗中心(ADDTC)标准更为严格。而且,现有的血管性痴呆诊断标准对亚型的区分是不足的,目前仅有美国国立神经系统疾病与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会标准将血管性痴呆粗分为皮质型、丘脑型和Binswanger病(BD)。因此,应用何种诊断标准确诊血管性痴呆是多年来临床研究和流行病学研究中分歧最多、争议最大的问题。一般而言,血管性痴呆的患病率为3%~6%,但文献报道则为0~20%,目前仍然无法确定不同国家血管性痴呆流行病学调查资料所存在的差异是源于人种、地域、社会经济因素,还是诊断标准和方法学所造成的偏倚^[1]。不管是哪种原因,解读文献时均应注意:应用美国国立神经系统疾病与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会标准或缺乏CT和(或)MRI等影像学资料可能低估脑血管病或血管性痴呆。

血管性痴呆诊断困难的原因,是血管性病变与

认知损害之间因果关系的确定,这其中的难点又在于血管性病变与中枢神经系统退行性病变的鉴别。过去习惯用简单的“二分法”将血管性痴呆与阿尔茨海默病割裂开来。然而,随着基础与临床研究的不断深入,逐渐发现血管性病变和中枢神经系统退行性病变呈平行发展且相互影响;而且,与以往注重大血管关键部位梗死相比,小血管病变的重要性正日益为临床所认识,并逐渐成为近年研究的热点。

以往对阿尔茨海默病与血管性痴呆的鉴别主要依靠血管性危险因素、神经影像学检查,以及临床特征如急性起病、阶梯样进展、情感失控等^[2]。然而,现在的观点认为,血管性病变和中枢神经系统退行性病变是处于同一疾病谱的两端:一端是“单纯阿尔茨海默病”,完全由退行性病变致病,另一端则为“单纯血管性痴呆”,由血管性病变致病。实际上,更多的痴呆或认知损害介于二者之间,既存在退行性病理改变,又受到血管性因素的影响,二者密不可分,很难用清晰的界线将其区分。研究表明,脑血管病变与阿尔茨海默病样神经系统退行性改变之间存在相互作用,即同时存在中枢神经系统退行性病变和血管性病变的患者认知损害更为严重^[2]。流行病学调查资料显示,阿尔茨海默病与血管性痴呆存在共同的血管性危险因素(如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等),而这些血管因素不仅与中枢神经系统退行性病变共同导致认知功能障碍,还可通过炎症反应、感染、氧化应激等多条途径参与痴呆的病理性致病过程;反之亦然。这使得血管性认知损害的范畴进一步扩大。正因为如此,目前对痴呆亚型的划分、血管性痴呆的诊断标准一直众说纷纭,导致血管性痴呆在痴呆患病率中的构成比报道也高低悬殊,从0~85%不等^[3]。笔者认为,应摒弃传统的简单的“二分法”,以辩证的观点来看待

基金项目:上海市科学技术委员会重点科技攻关计划项目(项目编号:08411951000);上海市科学技术委员会重大专项项目(项目编号:09DZ1950400)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科, Email: profzhong@sina.com

这一问题,将患者置于疾病谱中,考虑患者的哪些症状可能系退行性病变所致,而哪些表现则可能归因于血管因素,综合考虑方可能有助于更好地制订个体化治疗方案^[3]。

“血管性认知损害(VCI)”的概念是由 Bowler 和 Hachinski^[4,5]在 2002 年提出,涵盖了所有与血管因素有关的认知损害,是较为广义的范畴(umbrella term)。相对血管性认知损害,轻度认知损害(MCI)则为狭义的概念,主要指痴呆前期的认知损害状态,其中遗忘型轻度认知损害(aMCI)系阿尔茨海默病的前期状态。而血管性认知损害则包括了与血管因素及其相关其他危险因素有关的各种不同程度的认知损害,其中既包含非痴呆性轻度认知损害,亦有血管性痴呆、混合性痴呆(MD)、合并血管因素的阿尔茨海默病^[6]。非痴呆型血管性认知损害(VCI-ND)即是由此而衍生出来的狭义范畴,专指与血管因素相关但尚未达到痴呆程度的认知损害,就病因学而言,它与血管源性轻度认知损害(vMCI)有着相似的范畴。还有学者曾经提出“血管性认知障碍(VCD)”的概念基本等同于广义的血管性认知损害,但临床较少应用^[1,7]。

目前非痴呆型血管性认知损害还缺乏具有可操作性的临床诊断标准^[8]。2006 年, Hachinski 等^[9]发表了美国国立神经系统疾病与卒中研究所-加拿大卒中网(NINDS-CSN)血管性认知损害一致性诊断标准,对血管性认知损害的临床及流行病学研究的诊断流程作了规范化指导,并推荐相应的神经心理学测验工具。非痴呆型血管性认知损害的认知损害可累及各个认知域,但以执行能力损害更为突出,例如,信息处理速度减慢、定势转移能力下降、保存及处理信息的能力(工作记忆)下降等。因此,用于检测非痴呆型血管性认知损害的神经心理学测验量表既要对各认知域损害有良好的敏感性,也要侧重于执行能力的评价。由于信息处理速度减慢是非痴呆型血管性认知损害患者普遍存在的特征性表现,计时性执行能力测验对非痴呆型血管性认知损害尤其敏感。美国国立神经系统疾病与卒中研究所-加拿大卒中网根据临床研究的不同需要,推荐 60 min、30 min 和 5 min 共 3 套神经心理学测验组合量表,以供科研人员参考。其中,60 min 组适用于神经心理学学者细致研究非痴呆型血管性认知损害各认知域的损害特征;30 min 组适用于医师在临床中评价患者认知功能;5 min 组适用于大样本流行

病学筛查以及电话访问。详细测试内容参见表 1。但是在 Hachinski 等^[9]的诊断标准中并未对认知损害患者的病史、发病时间等给出明确的定义,亦未制订相应的神经心理学测验量表划界评分,而且未对血管性病变的神经影像学表现的量化评价标准进行限定。因此,该项诊断标准不能作为血管性认知损害的操作标准。在进行血管性认知损害相关神经心理学研究时应注意:虽然执行能力是诊断血管性认知损害和评价患者预后的敏感指标,但执行能力损害并非血管性认知损害的特异性表现。与其定义和临床表现相同,血管性认知损害的病理学特征也包罗万象,诸如皮质大梗死,单一关键部位梗死,多发性小梗死,脑出血,低灌注所引起的皮质病理改变(如海马硬化、缺血缺氧损伤、皮质层状硬化),胶质增生,以及各种血管性病变[如脂质沉积病、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL)、淀粉样脑血管病(CAA)],若为混合性痴呆(MD),则可有阿尔茨海默病样病理改变^[2]。

表 1 美国国立神经系统疾病与卒中研究所-加拿大卒中网推荐的非痴呆型血管性认知损害神经心理学测验组合量表

神经心理学测验量表
30 min 组
动物流畅性测验
语音流畅性测验
数字符号转换测验[DSST,选自韦氏成人智力量表(WAIS)第 3 版]
霍普金斯词语学习测验(HVLT)
流行病学调查中心抑郁自评量表(SDS)
神经精神科问卷(NPI)
补充:简易智能状态检查量表(MMSE)、连线测验(TMT)
5 min 组
蒙特利尔认知评价量表(MoCA)分测验
5 个词语记忆测验(即刻复述、回忆、再认)
定向力测验(共 6 项)
字母流畅性测验

注:表 1 中绝大部分测验均已汉化,个别测验如语音流畅性测验等因语言差异尚无中文版本,需稍作修订。60 min 组量表可参考相关文献[Hachinski 等^[9](2006)]

由于广义血管性认知损害的范畴十分广泛,其异质性特征给临床研究带来了极大的困难。因此,根据危险因素、发病机制、病理学特征、临床表现、药物疗效等可将血管性认知损害分为若干亚型。

目前比较常见的分型方法是根据临床表现和神经影像学特征,分为非痴呆型血管性认知损害、血管性痴呆、退行性与血管性混合性痴呆^[2]。

在“非痴呆型血管性认知损害”概念的形成之初,人们自然而然地认为其必然转归结局即痴呆。然而,近年研究逐渐发现,非痴呆型血管性认知损害为一极不稳定的认知状态,存在相当的不确定性。非痴呆型血管性认知损害与痴呆之间并不存在必然的甚至是线性的关联性。尽管横断面研究显示,非痴呆型血管性认知损害患者的认知功能是介于正常与痴呆之间的过渡状态,但目前对非痴呆型血管性认知损害的长期转归仍知之甚少。无论临床研究或流行病学调查资料均显示,许多非痴呆型血管性认知损害患者经治疗后认知功能可得到改善。这可能与研究时所纳入的非痴呆型血管性认知损害患者中有相当一部分为脑卒中后认知损害患者有关。对非痴呆型血管性认知损害患者进行长期随访,观察并分析未转化为痴呆甚至认知功能恢复至正常水平的人群,将有助于加深对该认知状态的认识,并可能进一步了解环境因素与病理改变之间的相互作用方式^[2]。

传统的影像学检查方法尽管对血管性认知损害的诊断与治疗有所帮助,但基于MRI的一些新成像技术对了解血管性认知损害的发病机制更有帮助。有研究表明,扩散张量成像(DTI)技术对甄别血管性认知损害具有良好的作用,且可提示并非所有脑白质病变(WML)都是缺血灶。脑白质病变是神经元完整性遭到破坏,导致DTI影像上扩散力均值增加、部分各向异性(FA)值降低。DTI为检测白质纤维束数量,以及与白质相连的脑功能区提供了技术手段^[2]。

由于“血管性认知损害”的概念十分广泛,加之患者均质性较差,从而大大限制了临床研究的进展。因此,尽管这一概念已经提出近10年,但该领

域的进展却不似轻度认知损害迅速。人们对血管性认知损害的认识和了解仍然停留在概念本身,较少关注疾病的预后和转归,因而临床药物治疗亦缺乏循证医学的指导。

目前,对于血管性认知损害的共识是:血管性认知损害为一临床诊断,神经病理学和神经影像学进展将为完善这一概念不断补充信息。我们应当充分了解血管因素与认知功能之间的相互关系,了解混合性痴呆可能是临床最常见的痴呆类型,积极预防及治疗血管性危险因素,防止再一次的脑血管事件对认知功能的进一步损害。

参 考 文 献

- [1] Iemolo F, Duro G, Rizzo C, et al. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*, 2009, 6:13.
- [2] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*, 2008, 7:246-255.
- [3] Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*, 2009, 72:368-374.
- [4] Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment//Erkinjuntti T, Gauthier S. *Vascular cognitive impairment*. London: Dunitz, 2002: 9-25.
- [5] Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new concept//Bowler JV, Hachinski V. *Vascular cognitive impairment: preventable dementia*. Oxford University Press: Oxford, 2002: 321-337.
- [6] Reitz C, Luchsinger JA, Mayeux R. Vascular disease and cognitive impairment. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8:1171-1174.
- [7] Román GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2004, 226(1/2): 81-87.
- [8] Stephan BC, Matthews FE, Khaw KT, et al. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimers Res Ther*, 2009, 1:4.
- [9] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006, 37:2220-2241.

(收稿日期:2010-05-09)

下期内容预告 本刊2010年第4期报道专题为神经麻醉学,重点内容包括:神经外科手术麻醉深度监测技术,神经外科手术围手术期容量管理策略与术后转归,神经外科手术中唤醒麻醉现状,急性颅脑创伤手术患者的麻醉,颈动脉内膜切除术麻醉学进展,癫痫手术麻醉进展,手术后认知功能障碍,神经外科麻醉恢复期常见并发症的回顾性分析,两种麻醉方法用于脊柱神经外科手术的比较研究,舒芬太尼和芬太尼用于神经外科手术麻醉的比较研究,美托洛尔对麻醉诱导气管插管期间血流动力学和熵指数的影响,大鼠蛛网膜下隙出血后脑血管痉挛模型的建立,羟乙基淀粉130/0.4对全脑缺血-再灌注损伤大鼠血-脑屏障的影响,大鼠全脑缺血-再灌注损伤后APC-Cdh1 mRNA的表达,丙泊酚诱导HO-1表达抑制氧糖剥夺大鼠海马神经元凋亡及机制的研究,依托咪酯对小鼠诱导分化神经元缝隙连接子表达量的影响,最低意识状态定义、诊断标准及治疗,颅内巨大动静脉畸形切除术中超大量失血抢救成功两例