

皮质下血管性认知损害危险因素的相关分析

徐群 曹雯炜 林岩 潘元美 陈生弟

【摘要】 目的 分析皮质下血管性认知损害的相关影响因素。方法 61例符合皮质下缺血性血管病诊断标准患者,经详细的神经心理学测验和临床访谈分为无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组,后两组进一步合并为血管性认知损害组;登记并分析所有患者的社会人口学、血管性危险因素和影像学资料。结果 血管性认知损害总患病率为63.93%(39/61),其中非痴呆型血管性认知损害和血管性痴呆患病率分别为36.07%(22/61)和27.87%(17/61)。单因素分析显示:(1)年龄和受教育程度因素比较,血管性痴呆组年龄高于无认知损害组($P=0.029$),而受教育程度低于无认知损害组($P=0.022$);血管性认知损害组(包括非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组)与无认知损害组受试者之间的年龄差异接近统计学意义($t=3.740, P=0.058$),但受教育程度低于无认知损害组($t=7.888, P=0.007$)。 (2)血管性认知损害组糖尿病患病率显著高于无认知损害组($P=0.012$)。 (3)皮质下灰质各部位腔隙性梗死灶数目,组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$);血管性痴呆组白质梗死灶数目高于无认知损害组($P=0.027$),脑白质病变评分高于非痴呆型血管性认知损害组($P=0.001$)和无认知损害组($P=0.017$),内侧颞叶萎缩评分高于非痴呆型血管性认知损害组($P=0.001$)和无认知损害组($P=0.000$);血管性认知损害组白质梗死灶数目、脑白质病变评分和内侧颞叶萎缩评分均高于无认知损害组($t=-2.661, P=0.003; t=-2.953, P=0.005; t=-4.712, P=0.000$)。多因素分析,糖尿病、脑白质梗死和内侧颞叶萎缩同为皮质下血管性认知损害的独立危险因素。结论 皮质下血管性认知损害常见于皮质下缺血性血管病患者,与糖尿病、脑缺血性损伤和退行性变等多种因素有关。

【关键词】 痴呆,血管性; 认知障碍; 神经心理学测验

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.012

Correlation analysis of the risk factors for subcortical vascular cognitive impairment XU Qun*, CAO Wen-wei, LIN Yan, PAN Yuan-mei, CHEN Sheng-di. *Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chen_sd@medmail.com.cn)

【Abstract】 **Objective** Subcortical ischemic vascular disease (SIVD), characterised by multiple lacunar infarcts and white matter lesion (WML), has been considered as a major cause of subcortical vascular cognitive impairment (SVCI). The objective of the study is to identify the risk factors for SVCI in a group of SIVD patients who were registered in a stroke secondary prevention clinic. **Methods** Based on the detailed neuropsychological investigation and clinical interview, 61 cases that met the criteria of SIVD were recruited and classified as 3 groups of different cognitive state: no cognitive impairment (NCI), vascular cognitive impairment no dementia (VCI-ND) and vascular dementia (VaD). The latter two were further grouped as vascular cognitive impairment (VCI). Their demographic data, vascular risk factors and neuroimaging information were documented. **Results** 1) The total prevalence of VCI (VCI-ND and VaD) was 63.93% (39/61). The prevalence of VCI-ND and VaD were 36.07% (22/61) and 27.87% (17/61), respectively. 2) There were significant differences of age and educational years among NCI, VCI-ND and VaD groups ($P=0.032, 0.019$). Paired comparison showed that VaD patients were older and less educated than NCI patients ($P=0.029, 0.022$). The age difference between NCI and VCI groups nearly approached statistical significance ($t=3.740, P=0.058$), while the year of education of VCI was significantly lower than

that of NCI ($t=7.888, P=0.007$). 3) There were significant differences of diabetes mellitus (DM) cases among NCI, VCI-ND and VaD groups ($P=0.037$). There were more DM cases in VCI group than those in NCI group ($P=0.012$), but no significant

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科[徐群(现为上海交通大学医学院附属瑞金医院在读博士,邮政编码:200025),曹雯炜,林岩,潘元美];上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(陈生弟)

通信作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

statistical difference was found among other vascular risk factors. 4) There was no difference of lacunar infarcts in different site of subcortical grey matter among these groups, respectively ($P > 0.05$, for all). Significant differences of subcortical white matter infarcts, WML scores and medial temporal atrophy (MTA) scores were found in patients in NCI, VCI-ND and VaD group ($P = 0.020, 0.001, 0.000$). The number of lacunar infarcts within white matter in VaD group was higher than that in NCI group ($P = 0.027$). The WML scores of VaD was much higher than that of VCI-ND and NCI ($P = 0.001, 0.017$). The MTA scores of VaD patients was much higher than that of VCI-ND and NCI patients ($P = 0.001, 0.000$). The number of white matter lacunar infarcts, the WML scores and the MTA scores of VCI was much higher than that of NCI ($t = -2.661, P = 0.003; t = -2.953, P = 0.005; t = -4.712, P = 0.000$). 5) Logistic regression showed that DM, the number of white matter infarcts and MTA scores were independent risk factors for SVCI. **Conclusion** SVCI is common in SIVD patients and related to DM, ischemic and degenerative injuries of the brain.

【Key words】 Dementia, vascular; Cognition disorders; Neuropsychological tests

美国国立神经系统疾病与卒中研究所-加拿大卒中网(NINDS-CSN)2006年血管性认知损害(VCI)共识^[1]指出:从预防的角度出发,有必要以“血管性认知损害”替代传统的“血管性痴呆(VaD)”,但是血管性认知损害较大的异质性又成为其研究的主要难点。据文献报道,皮质下血管性认知损害(SVCI)是血管性认知损害最常见的临床类型,占50%~70%^[2],它或呈阶梯样进程或以隐匿渐进性发展,因此不仅是医院人群而且是更大范围社区人群中血管性认知损害的主要表现形式。在本研究中,我们拟对皮质下血管性认知损害的相关影响因素进行分析,以为临床早期识别和干预治疗提供一定的参考依据。

对象与方法

一、研究对象

选择2008年6月-2009年3月上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科脑卒中二级预防专科门诊连续登记的最近一次症状性缺血性卒中病史 ≥ 3 个月的皮质下缺血性血管病(SIVD)患者。

1. 纳入标准 (1)入选时年龄50~90岁。(2)受教育程度 ≥ 6 年。(3)头部MRI检查显示皮质下腔隙性梗死和脑白质病变(WML)。影像学诊断参照Galluzzi等^[3]的标准(该标准对Erkinjuntti等^[4]的皮质下血管性痴呆(SVD)的影像学诊断标准进行了部分修改),旨在纳入脑血管性损伤相对较轻的受试人群。(4)能够配合整套神经心理学测验。(5)近期未曾服用过对认知功能有影响的药物。(6)改良Rankin量表(mRS)评分 ≤ 3 分。(7)患者或家属签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)非血管性因素导致的脑白质病变。(2)皮质或皮质-皮质下混合病灶或皮质下非

腔隙性梗死灶。(3)出血灶。(4)其他原因确定引起的认知功能障碍病史,例如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、正常颅内压脑积水、甲状腺功能减退症等疾病。(5)严重心、肝、肾等脏器疾病或未经药物控制的精神疾病。(6)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17项评分 ≥ 18 分。

二、研究方法

1. 一般评价 所有入选患者均需接受健康教育辅导,根据脑卒中二级预防指南进行规范化药物干预治疗,分别予以抗血小板(或抗凝)、降血压、降糖及降血脂(他汀类)药物治疗。均进行详细的神经心理学测验和临床访谈,记录患者的社会人口学资料、血管性危险因素谱。并于神经心理学测验前后30d对MRI检查所显示的病变进行评价,在此期间无新的短暂性脑缺血发作(TIA)和(或)脑卒中病史,具体检查方法见前期相关研究^[5]。

2. MRI评价 (1)腔隙性梗死灶部位和数目:腔隙性梗死灶定义为T₁WI与脑脊液信号相近,且直径3~15mm的边界清晰的低信号区;T₂WI则为高信号。按照病灶部位(丘脑、壳核、尾状核、苍白球和皮质下白质)进行计数。(2)脑白质病变评分:脑白质病变定义为边界不清的T₂WI高信号、T₁WI等或低信号病灶(排除梗死灶)。于横断面FLAIR成像测量脑白质病变,根据年龄相关性脑白质改变(ARWMC)量表对双侧额叶、顶枕叶、颞叶和基底节区进行等级评分,双侧评分分别叠加,总评分为0~24分^[6]。(3)内侧颞叶萎缩(MTA)评分:采用Scheltens等^[7]半定量评分方法对患者斜冠状位MRI重建图像进行评价,根据脉络膜裂宽度、颞角宽度和海马高度分为0~4分共5级,进行双侧评分,总评分为双侧评分的平均值。

3. 神经心理学测验 (1)总体认知功能:采用简

易智能状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评价患者总体认知功能状态。(2)注意力和执行能力:根据连线测验(TMT)A和B、数字符号转换测验(DSST)、Stroop色词测验(CWT)和1分钟动物命名的言语流畅性测验(VFT),分别分析各项测验耗时数、数字符号转换测验90s内正确数目和语言流畅性。(3)记忆力和学习能力:采用听觉词语学习测验(AVLT)和Rey-Osterrieth复杂图形测验(ROCF),分析患者短时延迟回忆、长时延迟回忆和再认正确数目,以及Rey-Osterrieth复杂图形延迟回忆。(4)语言能力:采用30个字词的Boston命名测验(BNT)评价患者语言能力。(5)视空间能力:Rey-Osterrieth复杂图形复制。凡神经心理学测验评分低于年龄和教育相匹配的对照组均数的1.50个标准差(SD),或耗时数超过对照组均数的1.50个标准差,则认为该项测验异常。对照组神经心理学测验评分参照郭启浩等^[8,9]的研究结果。(6)抑郁:采用汉密尔顿抑郁量表17项评分对患者抑郁症状进行评价。(7)精神行为:所有患者均接受神经精神科问卷(NPI)调查。

4. 日常生活活动能力评价 采用基本和工具性日常生活活动能力问卷(ADL)对患者进行功能评价,由认知功能(而非躯体障碍)导致的日常生活活动能力分级降低被定义为日常生活活动能力下降,与认知功能障碍发生在时间及进展程度上同步。

5. 血管性认知损害诊断标准 (1)无认知损害(NCI):各认知域测验评分均于正常值范围。(2)血管性痴呆:根据Erkinjuntti等^[4]提出的皮质下血管性痴呆的临床诊断标准,该标准在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)可能或很可能血管性痴呆诊断标准的基础上进行了一定的修正。(3)非痴呆型血管性认知损害(VCI-ND):一个或多个认知域的任何一项神经心理学测验评分异常,而基本或工具性日常生活活动能力分级未受影响,不符合以上血管性痴呆的诊断标准。

6. 统计分析方法 采用SPSS 16.0软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,其中,无认知损害和血管性认知损害两组呈正态分布的计量资料行*t*检验;非正态分布的计量资料行Mann-Whitney *U*检验。无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组之间呈正态分布且方差齐性的计量资料采用单因素方差分析,两两

比较行Bonferroni法,并进行年龄校正;非正态分布的计量资料,多组之间行Kruskal-Wallis检验(又称*H*检验),两两比较行Nemeyi法。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,两组的比较采用Fisher精确概率法,多组间的比较行 χ^2 检验。单因素分析有统计学意义者则进入Logistic逐步回归模型,进行血管性认知损害相关影响因素的多因素分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、血管性认知损害患病率

本研究共随访61例皮质下缺血性血管病患者,血管性认知损害患病率约为63.93%(39/61),其中非痴呆型血管性认知损害和血管性痴呆患病率分别为36.07%(22/61)和27.87%(17/61),分别占血管性认知损害总病例数的56.41%(22/39)和43.59%(17/39)。

二、社会人口学因素的比较

表1,2显示,各组患者性别构成差异无统计学意义($P > 0.05$),均以男性为主。3组不同认知水平患者的年龄比较,差异有统计学意义($P = 0.032$),其中血管性痴呆组高于无认知损害组($P = 0.029$);当后两组合并为血管性认知损害组后,其与无认知损害组患者之间发病年龄差异接近统计学意义($P = 0.058$)。无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害

表1 不同认知水平组患者社会人口学因素的比较

组别	样本例数	性别 例(%)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育程度 ($\bar{x} \pm s$, 年)
		男	女		
NCI组	22	17(77.27)	5(22.73)	66.05 ± 7.62	11.82 ± 2.91
VCI-ND组	22	19(86.36)	3(13.64)	68.09 ± 8.65	9.95 ± 2.77
VaD组	17	12(70.59)	5(29.41)	72.71 ± 6.42	9.18 ± 3.23
χ^2 或 <i>F</i> 值		1.498		3.665	4.255
<i>P</i> 值		0.473		0.032	0.019

表2 血管性认知损害组与无认知损害组患者社会人口学因素的比较

组别	样本例数	性别 例(%)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育程度 ($\bar{x} \pm s$, 年)
		男	女		
NCI组	22	17(77.27)	5(22.73)	66.05 ± 7.62	11.82 ± 2.91
VCI组	39	31(79.49)	8(20.51)	70.10 ± 8.00	9.62 ± 2.96
统计量值		—		3.740	7.888
<i>P</i> 值		1.000		0.058	0.007

注:两组患者性别的比较行Fisher精确概率法,其余行*t*检验

组和血管性痴呆组患者受教育程度比较,差异有统计学意义($P=0.019$),其中无认知损害组受教育程度高于血管性痴呆组($P=0.022$);血管性认知损害组受教育程度显著低于无认知损害组($P=0.007$)。

三、血管性危险因素的单因素筛选

由表 3,4 可见,在所有血管性危险因素中以高血压患病率最高,占各组病例的 >70%,但组间差异无统计学意义($P>0.05$);糖尿病患病率在无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组之间差异存在统计学意义($P=0.037$),血管性认知损害组亦高于无认知损害组($P=0.012$);冠心病、心房纤颤、多次症状性脑卒中病史(≥ 2 次)、吸烟和饮酒,以及糖基化血红蛋白、血清总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、叶酸和维生素 B₁₂水平比较,各组之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

四、影像学资料的比较

1. 腔隙性梗死灶数目 如表 5,6 所示,皮质下灰质腔隙性梗死灶数目(丘脑、壳核、尾状核和苍白球)比较,各组之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。但皮质下白质腔隙性梗死灶数目,无认知损

害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组之间差异具有统计学意义($P=0.020$),其中,血管性痴呆组高于无认知损害组($P=0.027$);血管性认知损害组患者白质梗死灶数目亦高于无认知损害组($P=0.003$)。

2. 脑白质病变 表 5,6 显示,无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组患者脑白质病变评分比较,差异有统计学意义($P=0.001$),其中,血管性痴呆组患者脑白质病变评分高于非痴呆型血管性认知损害组($P=0.001$)和无认知损害组($P=0.017$);血管性认知损害组患者脑白质病变评分高于无认知损害组($P=0.005$)。

3. 内侧颞叶萎缩 由表 5,6 可见,无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组内侧颞叶萎缩评分比较,组间差异有统计学意义($P=0.000$),其中,血管性痴呆组高于非痴呆型血管性认知损害组($P=0.001$)和无认知损害组($P=0.000$);血管性认知损害组患者内侧颞叶萎缩评分高于无认知损害组($P=0.000$)。

4. 皮质下血管性认知损害的独立影响因素 将

表 3 不同认知水平组患者血管性危险因素的比较

观察项目	NCI组 (n=22)	VCI-ND组 (n=22)	VaD组 (n=17)	χ^2 或 F 值	P 值
高血压 例(%)	16(72.73)	18(81.82)	15(88.24)	1.531	0.465
糖尿病 例(%)	3(13.64)	10(45.45)	8(47.06)	6.599	0.037
冠心病 例(%)	2(9.09)	4(18.18)	2(11.76)	0.823	0.663
心房纤颤 例(%)	0(0.00)	1(4.55)	1(5.88)	1.862	0.394
脑卒中心 例(%)	4(18.18)	4(18.18)	8(47.06)	4.972	0.083
烟酒嗜好 例(%)					
吸烟史	7(31.82)	11(50.00)	11(64.71)	4.242	0.120
目前吸烟	3(13.64)	4(18.18)	2(11.76)	0.344	0.842
饮酒史	6(27.27)	5(22.73)	7(41.18)	1.652	0.438
目前饮酒	2(9.09)	1(4.55)	4(23.53)	3.383	0.184
HbA1c ($\bar{x} \pm s, \%$)	5.96 ± 1.00	6.07 ± 1.10	6.64 ± 0.93	1.820	0.172
TC ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.78 ± 1.22	4.72 ± 0.97	5.05 ± 1.53	0.204	0.816
LDL-C ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	2.83 ± 0.70	2.77 ± 0.63	2.78 ± 0.97	0.089	0.915
叶酸 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)	10.68 ± 7.59	7.95 ± 5.39	10.94 ± 6.88	0.579	0.564
维生素 B ₁₂ ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)	448.00 ± 201.00	356.00 ± 105.00	492.00 ± 364.00	1.594	0.212

注: HbA1c, 糖基化血红蛋白; TC, 总胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白-胆固醇。表 4 同

表 4 血管性认知损害组与无认知损害组患者血管性危险因素的比较

观察项目	NCI组 (n=22)	VCI组 (n=39)	统计量值	P 值
高血压 例(%)	16(72.73)	33(84.62)	—	0.322
糖尿病 例(%)	3(13.64)	18(46.15)	—	0.012
冠心病 例(%)	2(9.09)	6(15.38)	—	0.699
心房纤颤 例(%)	0(0.00)	2(5.13)	—	0.531
脑卒中心 例(%)	4(18.18)	12(30.77)	—	0.370
烟酒嗜好 例(%)				
吸烟史	7(31.82)	22(56.41)	—	0.108
目前吸烟	3(13.64)	6(15.38)	—	1.000
饮酒史	6(27.27)	12(30.77)	—	1.000
目前饮酒	2(9.09)	5(12.82)	—	1.000
HbA1c ($\bar{x} \pm s, \%$)	5.96 ± 1.00	6.32 ± 1.06	0.641	0.427
TC ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.78 ± 1.22	4.86 ± 1.24	0.022	0.882
LDL-C ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	2.83 ± 0.70	2.77 ± 0.79	0.082	0.776
叶酸 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)	10.68 ± 7.59	9.26 ± 6.19	2.114	0.151
维生素 B ₁₂ ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)	448.00 ± 201.00	415.00 ± 258.00	0.010	0.921

注: 两组计数资料的比较行 Fisher 精确概率法, 计量资料的比较行 t 检验

表 5 不同认知水平组患者影像学资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本例数	梗死灶数目(个)					脑白质病变评分	内侧颞叶萎缩评分
		丘脑	壳核	尾状核	苍白球	白质		
NCI组	22	0.36 ± 0.79	1.05 ± 0.95	0.14 ± 0.35	0.05 ± 0.21	0.86 ± 1.21	6.82 ± 3.14	0.82 ± 0.59
VCI-ND组	22	0.45 ± 0.60	1.27 ± 1.93	0.18 ± 0.50	0.18 ± 0.40	1.73 ± 1.64	8.14 ± 3.44	1.36 ± 0.71
VaD组	17	0.71 ± 1.05	1.29 ± 1.65	0.18 ± 0.39	0.06 ± 0.24	2.88 ± 2.80	12.40 ± 4.50	2.27 ± 1.03
F 值		2.305	0.105	0.128	2.677	7.845	7.917	14.362
P 值		0.316	0.949	0.938	0.262	0.020	0.001	0.000

表 6 血管性认知损害组与无认知损害组患者影像学资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本例数	梗死灶数目(个)					脑白质病变评分	内侧颞叶萎缩评分
		丘脑	壳核	尾状核	苍白球	白质		
NCI组	22	0.36 ± 0.79	1.05 ± 0.95	0.14 ± 0.35	0.05 ± 0.21	0.86 ± 1.21	6.82 ± 3.14	0.82 ± 0.59
VCI组	39	0.56 ± 0.82	1.28 ± 1.79	0.18 ± 0.45	0.13 ± 0.34	2.23 ± 2.27	9.97 ± 4.41	1.76 ± 0.97
t 值		-1.419	-0.008	-0.220	-1.034	-2.661	-2.953	-4.712
P 值		0.156	0.994	0.826	0.301	0.003	0.005	0.000

血管性认知损害组和无认知损害组经单因素分析所筛选出的各项影响因素,例如:受教育程度、糖尿病、脑白质梗死、脑白质病变评分、内侧颞叶萎缩评分等逐一代入 Logistic 回归模型,由于年龄因素也显示出差异趋势($P = 0.058$),故代入该模型一并进行回归分析。表 7 显示,最终糖尿病、脑白质梗死和内侧颞叶萎缩等因素为皮质下血管性认知损害的独立影响因素。

表 7 血管性认知损害独立影响因素的 Logistic 逐步回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2 值	df	P 值	OR 值	95%CI
糖尿病	2.265	0.925	5.991	1	0.014	9.626	1.570 ~ 59.042
脑白质梗死	0.867	0.333	6.799	1	0.009	2.381	1.240 ~ 4.569
内侧颞叶萎缩	2.197	0.709	9.604	1	0.002	8.998	2.242 ~ 36.105
常数项	-3.712	1.140	10.595	1	0.001		

讨 论

研究表明,皮质下血管性认知损害以执行能力损害和抑郁症状等认知、情感障碍为主要临床表现,而血管病变导致的躯体功能受累症状则相对轻微,往往首先累及患者工具性日常生活活动能力,具有较大的同质性,适宜作为血管性认知损害发病机制研究和干预的对象^[10]。皮质下缺血性血管病由皮质下多发性腔隙性梗死和脑白质病变为主要

脑损害,是皮质下血管性认知损害重要的发病原因,业已成为其重要的研究对象。在本研究中,我们即以脑卒中二级预防专科门诊连续登记的皮质下缺血性血管病患者为研究对象,分析影响皮质下血管性认知损害的相关因素。

本研究结果显示,皮质下缺血性血管病患者以男性为主,约占 78.69%(48/61),但性别与认知功能障碍无明显相关性;年龄因素在不同认知水平组呈递增趋势,其中血管性痴呆组高于无认知损害组;无认知损害组受教育程度显著高于血管性痴呆组和血管性认知损害组。皮质下缺血性血管病患者最常见的血管性危险因素是高血压,约占 80.33%(49/61),但高血压在不同认知水平组之间无明显差异。同样,冠心病、心房纤颤、多次症状性脑卒中病史、糖基化血红蛋白、血清总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇水平、叶酸和维生素 B₁₂ 水平、吸烟和饮酒等影响因素,在各组亦未显示出统计学意义。糖尿病患病率在无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组则显示差异有统计学意义($P = 0.037$),血管性认知损害组罹患糖尿病者较无认知损害组显著增加($P = 0.012$),且多因素分析显示,其为皮质下血管性认知损害的独立危险因素。Biessels 等^[11]对糖尿病和不同类型痴呆患者进行的系统评价结果显示,在纳入的 11 项研究中 7 项显示糖尿病患者(> 65 岁)罹患阿尔茨海默病的风险增加,总体患病率增加 50% ~ 100%;7 项研究中 6 项支

持老年糖尿病患者患血管性痴呆风险增加,总体患病率增加 100%~150%。尸体解剖和影像学研究发现,糖尿病患者腔隙性梗死灶更多、微血管病变和脑萎缩程度更为严重^[12-14];携带 *ApoEε4* 等位基因的糖尿病患者海马和皮质神经原纤维缠结(NFTs)和淀粉样斑块等病理改变更明显^[13]。此外,血糖水平升高可增加蛋白质糖基化和氧化应激^[15],胰岛素也可增加β-淀粉样蛋白(Aβ)分泌,并减少其降解^[16],从而增加了糖尿病患者罹患痴呆的风险。在本组皮质下缺血性血管病患者中,糖尿病独立于腔隙性梗死和脑白质病变成为皮质下血管性认知损害的影响因素。提示:糖尿病与认知功能障碍的相关性除导致皮质下缺血性血管病患者继发缺血性损害外,还与疾病自身的多重损伤机制相关。

由于皮质下缺血性血管病常表现为躯体症状轻微的“小卒中”,约 60%患者甚至缺乏急性发病过程,其诊断在很大程度上依赖神经影像学诊断标准,即 MRI 所显示的皮质下多发腔隙性梗死和脑白质病变。许多研究表明,腔隙性梗死为血管性认知损害的重要影响因素^[17,18];但也有证据显示,腔隙性梗死对认知而言仅是神经影像学或尸体解剖的巧合发现^[19,20]。一项针对 633 例老年人的社区人群调查发现,腔隙性梗死与认知水平测验表现有显著相关性,但这种相关性仅见于认知功能相对正常的人群^[21]。同样,一些横断面研究结果也支持脑白质病变与认知功能减退之间的关系,足以表明它可以被视为认知功能障碍的危险因素^[22]。但这种关系尚存在争议,即脑白质病变也存在于认知和行为正常的老年人群中,纵向研究结果证实, MRI 随访研究虽然发现脑白质病变随时间而进展,但并未观察到相应的认知功能减退^[23]。本研究结果表明,皮质下白质梗死灶数目和脑白质病变评分在无认知损害组、非痴呆型血管性认知损害组和血管性痴呆组之间差异具有统计学意义,其中,血管性痴呆组白质梗死灶数目高于无认知损害组,脑白质病变评分则显著高于非痴呆型血管性认知损害组和无认知损害组;而血管性认知损害组白质梗死灶数目和脑白质病变评分均高于无认知损害组。结果提示:脑白质梗死和脑白质病变均参与了血管性认知损害形成的过程。但是,当这两项危险因素带入 Logistic 回归模型后,仅白质梗死灶数目成为血管性认知损害的独立影响因素。一项对伴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)的

研究发现,相对于脑白质病变,腔隙性梗死灶数目与 MMSE 评分呈负相关,腔隙性梗死灶和年龄因素为 CADASIL 患者进展至痴呆的独立影响因素^[24]。针对白质完整性进行的扩散张量成像(DTI)研究提示,白质破坏的程度较其受累的广度与认知功能障碍的相关性更为密切^[25]。在本研究中,仅白质腔隙性梗死灶成为皮质下血管性认知损害的独立危险因素,与 Mungas 等^[26]的研究结果一致,表明存在两种可能:两种损害的人群一致性较高;影像学上的梗死灶对白质完整性的破坏在程度上可能较影像学显示的脑白质病变更为严重,因此对血管性认知损害影响的临床意义更大。

除 CADASIL 外,散发型皮质下缺血性血管病多为老年人,因此所伴有的阿尔茨海默病病理改变对认知功能障碍亦会起一定作用。根据血管性危险因素谱,对基于一般人群的 308 例痴呆患者进行重新分类,结果显示,仅 47%阿尔茨海默病属于所谓“单纯阿尔茨海默病”;约 26%“单纯阿尔茨海默病”患者在 3 年内发生了血管性事件;在这组人群中以阿尔茨海默病伴脑血管病患者最为常见^[27]。在心血管健康研究(CHS)中,根据 MRI 检查所显示的病变,3375 例受试者中 480 例符合美国加利福尼亚州阿尔茨海默病诊断与治疗中心(ADDTTC)标准中的很可能血管性痴呆患者,但有相当多的阿尔茨海默病患者与血管性痴呆之间有重叠,提示混合性痴呆(MD)高发^[28]。目前认为,内侧颞叶萎缩是阿尔茨海默病退行性变的重要 MRI 参数,它在阿尔茨海默病组与对照组之间具有统计学意义^[29]。内侧颞叶萎缩与阿尔茨海默病的神经病理诊断和 Braak 分期有关^[30]。根据 Dubois 等^[31]提出的 2007 年阿尔茨海默病诊断新标准,内侧颞叶萎缩被作为阿尔茨海默病的一项支持条件。本研究结果显示,血管性痴呆组患者发生内侧颞叶萎缩的比例高于非痴呆型血管性认知损害组和无认知损害组,且为皮质下血管性认知损害的独立危险因素。提示:阿尔茨海默病退行性变因素在皮质下血管性认知损害形成中起重要作用。但也有研究认为,由于海马萎缩不仅由阿尔茨海默病病变所决定,亦可是缺血性海马硬化的后果,因此缺血性改变同样可以导致严重的内侧颞叶萎缩^[32,33]。在本研究中,我们对代表血管因素的腔隙性梗死灶数目、脑白质病变和内侧颞叶萎缩进行相关分析,提示后两者有一定的相关性($r = 0.410, P = 0.001$)。

本研究对皮质下血管性认知损害的相关影响因素进行了较为详细的横断面队列分析,在研究方法上采用了较为全面的神经心理学测验和影像学测量指标,尤其是鉴别梗死灶和脑白质病变,有助于区别不同皮质下缺血灶对皮质下血管性认知损害的影响。但也存在一些不足,如样本量尚待扩展,采用MRI定量指标可能会使分析更具客观性。

皮质下血管性认知损害在皮质下缺血性血管病患者中较为常见,其机制可能与社会人口学因素、血管病变和中枢神经系统退行性改变等因素的综合作用相关,其中糖尿病、脑白质梗死和内侧面叶萎缩为本组皮质下缺血性血管病患者认知功能障碍的独立影响因素。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Chui H. Dementia due to subcortical ischaemic vascular disease. *Clin Cornerstone*, 2001, 3:40-51.
- [3] Galluzzi S, Sheu CF, Zanetti O, et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19: 196-203.
- [4] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neurol Transm Suppl*, 2000, 59:23-30.
- [5] 徐群, 曹雯炜, 潘元美, 等. 皮质下缺血性血管病的神经心理特征. *中国卒中杂志*, 2009, 4:189-193.
- [6] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 2001, 32:1318-1322.
- [7] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:967-972.
- [8] 郭起浩, 孙一恣, 袁晶, 等. 8种执行功能测验在上海社区老年人中的应用. *中国行为医学科学*, 2007, 16:628-631.
- [9] 郭起浩, 孙一恣, 虞培敏, 等. 听觉词语学习测验的社区老人常模. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15:132-134.
- [10] Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13(Suppl 2):58-60.
- [11] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5:64-74.
- [12] Vermeer SE, den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2003, 34:392-396.
- [13] Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, et al. Type 2 diabetes, ApoE gene and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 2002, 51:1256-1262.
- [14] Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. *Diabetes*, 2004, 53:687-692.
- [15] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, 414:813-820.
- [16] Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*, 2004, 3:169-178.
- [17] Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2005, 229-230:57-63.
- [18] Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2004, 226(1/2):75-80.
- [19] Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke*, 1989, 20:990-999.
- [20] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*, 2003, 348:1215-1222.
- [21] van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*, 2005, 36:2116-2120.
- [22] Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, et al. Evolution of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13 Suppl 2:16-20.
- [23] White L, Petrovich H, Hardman J, et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu - Asia Aging Study participants. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 977:9-23.
- [24] Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology*, 2007, 69:172-179.
- [25] Dichgans M, Putz B, Boos D, et al. Role of subvoxel free fluid on diffusion parameters in brain tissue with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and its correlation with physical disability: histogram analysis of standard and fluid - attenuated MR diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24:1083-1089.
- [26] Mungas D, Harvey D, Reed BR, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology*, 2005, 65: 565-571.
- [27] Aguero-Torres H, Kivipelto M, von Strauss E. Rethinking the dementia diagnoses in a population - based study: what is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? A study from the Kungsholmen project. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 22:244-249.
- [28] Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology*, 2005, 64:1548-1552.
- [29] DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, et al. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol*, 2007, 64:108-115.
- [30] Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, 2002, 58:750-757.
- [31] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS - ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 2007, 6:734-746.
- [32] Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study. *Neurology*, 1996, 46:678-681.
- [33] Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol*, 2008, 63:72-80.