

急性缺血性卒中后认知功能障碍及其相关因素的横断面研究

王艳 李攀 张淼 张惠红 刘帅 周玉颖

【摘要】 **研究背景** 急性缺血性卒中可导致认知功能障碍,甚至引起血管性痴呆,早期识别血管性认知损害、积极寻找相关因素、及时进行有效治疗可以减少甚至防止认知功能进一步减退,本研究旨在探讨急性缺血性卒中后认知功能障碍及其相关因素。**方法** 选择符合入组条件的急性缺血性卒中患者共314例,分别应用蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评价认知功能、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价脑卒中后神经功能缺损程度、Barthel指数评价日常生活活动能力、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评价情绪状态。**结果** 与脑卒中后无认知功能障碍组相比,脑卒中后认知功能障碍组患者受教育程度低、日常生活活动能力差($P=0.000, 0.008$),而HAMD评分和NIHSS评分增加(均 $P=0.000$),血清超敏C-反应蛋白和糖化血红蛋白水平升高($P=0.002, 0.005$);其中血清超敏C-反应蛋白和糖化血红蛋白水平、NIHSS评分、HAMD评分与MoCA评分呈负相关(均 $P<0.05$),Barthel指数与MoCA评分呈正相关($P<0.05$);影像学分型以皮质型缺血性脑血管病和左侧大脑半球缺血性脑血管病为主($P<0.05$)。Logistic回归分析提示,受教育程度低、糖尿病病史、HAMD评分、血清超敏C-反应蛋白和糖化血红蛋白水平是脑卒中后认知功能障碍的危险因素。**结论** 脑卒中后认知损害与社会人口学因素、脑卒中部位、抑郁程度、神经功能缺损程度,以及血清超敏C-反应蛋白水平、血糖控制情况密切相关。

【关键词】 脑缺血; 卒中; 认知障碍; 神经心理学测验; 横断面研究; 糖尿病; C反应蛋白

Cross-sectional analysis of cognitive impairment and relative factors after acute ischemic stroke

WANG Yan, LI Pan, ZHANG Miao, ZHANG Hui-hong, LIU Shuai, ZHOU Yu-ying

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: ZHOU Yu-ying (Email: qiyong789@sina.cn)

【Abstract】 **Background** Acute ischemic stroke may decline cognitive function and induce vascular dementia (VaD). In early identification of vascular cognitive impairment (VCI), active searching for relevant factors, effective and timely treatment can reduce or even prevent further decline of cognitive function. The purpose of this study is to investigate the cognitive impairment after acute ischemic stroke and its associated factors. **Methods** A total of 314 cases of acute ischemic stroke patients were recruited in this study. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to evaluate the degree of cognitive impairment. The American National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the extent of neurological deficit. The Barthel Index (BI) was used to evaluate activities of daily living. Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) was used to evaluate the patients' mental or emotional state. **Results** Based on the examination results, post-stroke cognitive impairment (PSCI) group were less educated ($P=0.000$) with lower BI score ($P=0.008$), higher HAMD score and higher NIHSS score ($P=0.000$, for all), and elevated serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP, $P=0.002$) and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) levels ($P=0.005$) than those in post-stroke no cognitive impairment (PSNCI) group. In PSCI group, the concentration of serum hs-CRP and HbA1c, NIHSS and HAMD scores were negatively correlated with the MoCA rating ($P<0.05$, for all); whereas, BI score was positively correlated with the MoCA rating ($P<0.05$). The subjects in PSCI group had more cortical ischemic vascular disease

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.006

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:周玉颖 (Email: qiyong789@sina.cn)

(CIVD) and left hemisphere ischemic vascular disease (LHIVD) than subjects in PSNCI group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis indicated that lower education, history of diabetes, higher HAMD score, higher serum hs-CRP and HbA1c levels were independent risk factors for PSCI. **Conclusion** Cognitive impairment after acute ischemic stroke may be closely related to demographic factors, serum hs-CRP level, stroke subtype, HAMD score, the extent of neurological deficit, as well as glycemic control status.

【Key words】 Brain ischemia; Stroke; Cognition disorders; Neuropsychological tests; Cross-sectional studies; Diabetes mellitus; C-reactive protein

血管性认知损害(VCI)系指由脑血管病危险因素如高血压、糖尿病和高脂血症等,以及显性(如脑梗死和脑出血等)或非显性脑血管病(如白质疏松和慢性缺血性卒中)引起的由轻度认知损害(MCI)到痴呆的一大类综合征^[1]。在临床实践中,血管性认知损害诊断率极低,传统观念更多关注躯体功能的恢复。实际上,认知和情绪亦是影响脑卒中患者生活质量的重要因素。由于导致认知功能障碍的血管性因素是可以预防和治疗的,因此寻找血管性认知损害的相关影响因素至关重要。早期识别缺血性卒中后认知功能障碍,及时进行有效治疗可以减少甚至防止认知功能的进一步减退。在本研究中,我们选择急性缺血性卒中患者进行认知功能筛查,以探讨脑卒中后认知功能障碍的相关因素,为早期预防、及时治疗提供临床依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)入组病例均符合中国脑血管病防治指南中缺血性卒中的诊断标准^[2],并经头部CT或MRI检查证实。(2)发病时间 ≤ 7 d。(3)受试者及其家属知情同意,并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)伴有意识障碍、严重失语或偏瘫,无法完成神经心理学测试。(2)患有阿尔茨海默病(AD)、抑郁症、路易体痴呆(DLB)、额颞叶痴呆(FTD),以及其他病因引起的痴呆如恶性肿瘤、颅内感染、神经变性疾病、颅脑创伤等。(3)患有心、肺、肝、肾和内分泌系统疾病,或结缔组织病、血液病、营养不良。(4)既往有精神病史或行为异常者。(5)通过询问病史明确在此次发病之前即存在认知功能障碍者。

二、研究方法

1. 一般资料收集 采用病例对照试验设计,所有患者入组时均详细记录性别、年龄、身高、体质量、受教育程度、痴呆家族史,以及是否伴有血管性危险因素,例如高血压、糖尿病、高脂血症、心脏病

(心房纤颤、心肌梗死、心绞痛和心力衰竭等)、脑卒中和(或)短暂性脑缺血发作(TIA)病史,吸烟史、饮酒史。

2. 影像学分型 根据CT和(或)MRI表现,分为皮质下缺血性脑血管病(SIVD)、皮质型缺血性脑血管病(CIVD)及其他类型。皮质下缺血性脑血管病的诊断参考Erkinjuntti^[3]提出的标准,即广泛性脑室旁及深部白质病灶,或5个以上腔隙性梗死灶伴至少中度以上白质病变;皮质型缺血性脑血管病定义为,仅累及幕上的皮质梗死;而皮质下非腔隙性梗死、皮质-皮质下混合病灶、未达皮质下缺血性脑血管病诊断标准的腔隙性梗死或白质病变等,均归为其他类型。根据影像学检查又将病变部位分为左侧大脑半球缺血性脑血管病(LHIVD)、右侧大脑半球缺血性脑血管病(RHIVD)及其他类型。

3. 实验室检查 所有患者均于入院当晚20:00后禁食,次日清晨空腹采集肘静脉血4~5 ml,采用ADVIA-2400全自动生化分析仪(德国Siemens公司)检测空腹血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);BNP II蛋白分析仪(德国Siemens公司)检测血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、同型半胱氨酸(Hcy)。

4. 量表评价 患者入组后,由经过正规培训、操作熟练的神经科医师对其进行各项神经心理学测试。(1)认知功能评价:采用蒙特利尔认知评价量表(MoCA)对入组患者进行认知功能评价,并详细记录各分项分值,总评分30分,评分 < 26 分者为存在认知功能障碍。对于受教育程度 ≤ 12 年者,测定分值加1分以校正教育偏差。根据MoCA评分分为脑卒中后无认知功能障碍(PSNCI)组和脑卒中后认知功能障碍(PSCI)组。(2)神经功能缺损程度评价:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价脑卒中后神经功能缺损程度,正常者评分为0分,分值越高神经功能缺损程度越重。Barthel指数(BI)评价日常生活活动能力,评分为0~100分,按依赖

程度分为 100 分,独立;75~95 分,轻度依赖;50~70 分,中度依赖;25~45 分,重度依赖;0~20 分,完全依赖。(3)情绪状态评价:采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD,21 项)评价患者情绪状态,7~16 分,轻度抑郁;17~23 分,中度抑郁;≥24 分,重度抑郁。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据计算与分析。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用秩和检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,进行 χ^2 检验;呈正态分布的双变量间的相关关系行 Pearson 相关分析和偏相关分析,脑卒中后认知功能障碍危险因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、社会人口学资料

根据上述病例选择标准,选择 2010 年 10 月-2012 年 12 月在天津市环湖医院神经内科住院治疗并连续登记的急性缺血性卒中患者共计 314 例,男性 236 例,女性 78 例。(1)PSNCI 组:94 例患者,男性 73 例,女性 21 例;年龄 40~78 岁,平均(60.35 ± 9.22)岁。(2)PSCI 组:共 220 例患者,男性 163 例,女性 57 例;年龄 42~76 岁,平均(60.47 ± 9.04)岁。

两组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、高血压病史、冠心病病史、吸烟史、饮酒史、痴呆家族史、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、空腹血糖等比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);其他资料如受教育程度、糖尿病病史、脑卒中病史、血清超敏 C-反应蛋白、糖化血红蛋白和 HAMD 评分,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 1)。

二、神经功能缺损程度评价

神经功能评价结果显示,PSCI 组患者 NIHSS 评分高于 PSNCI 组($P = 0.000$)、BI 评分低于 PSNCI 组

表 1 两组患者社会人口学资料的比较

Table 1. Comparison of demographic analysis between two groups

Observation item	PSNCI group (N = 94)	PSCI group (N = 220)	Statistic value	P value
Gender N (%)			0.449	0.503
Male	73 (77.66)	163 (74.09)		
Female	21 (22.34)	57 (25.91)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	60.35 ± 9.22	60.47 ± 9.04	0.104*	0.917
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.74 ± 2.65	25.00 ± 0.25	0.638*	0.524
Education ($\bar{x} \pm s$, year)	10.64 ± 2.92	8.79 ± 3.93	-4.033*	0.000
Hypertension N (%)	54 (57.45)	138 (62.73)	0.773	0.379
Diabetes mellitus N (%)	15 (15.96)	61 (27.73)	4.973	0.026
Coronary artery disease N (%)	13 (13.83)	24 (10.91)	0.540	0.462
Smoking N (%)	35 (37.23)	97 (44.09)	1.271	0.260
Drinking N (%)	25 (26.60)	79 (35.91)	2.579	0.108
Stroke history N (%)	20 (21.28)	74 (33.64)	4.797	0.029
Dementia family history N (%)	7 (7.45)	24 (10.91)	0.887	0.346
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.91 ± 1.05	4.75 ± 0.98	-1.268*	0.206
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.60 ± 0.86	1.50 ± 0.77	-1.018*	0.310
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.05 ± 0.24	1.03 ± 0.25	-0.497*	0.620
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.15 ± 0.86	3.07 ± 0.83	-0.716*	0.475
Hcy [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	10.50 (9.12, 14.85)	11.85 (9.15, 16.70)	-1.202#	0.229
hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.18 ± 1.72	4.31 ± 2.59	3.100*	0.002
Fasting blood glucose ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.47 ± 2.97	6.28 ± 1.98	-0.653*	0.514
HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	6.27 ± 0.46	7.00 ± 1.09	2.848*	0.005
HAMD [$M(P_{25}, P_{75})$, score]	4.00 (2.00, 5.00)	5.00 (3.00, 8.00)	-4.117#	0.000

* *t* test; # rank-sum test; others, χ^2 test. BMI, body mass index, 体质质量指数; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏 C-反应蛋白; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表; PSNCI, post-stroke no cognitive impairment, 脑卒中后无认知功能障碍; PSCI, post-stroke cognitive impairment, 脑卒中后认知功能障碍

($P = 0.008$,表 2)。

三、不同影响因素的相关分析

Pearson 相关分析结果显示,急性缺血性卒中患者超敏 C-反应蛋白($r = -0.160, P = 0.006$)、糖化血红蛋白($r = -0.139, P = 0.018$)、HAMD 评分($r = -0.276, P = 0.000$)和 NIHSS 评分($r = -0.116, P = 0.041$)与 MoCA 评分呈负相关;而 BI 评分与 MoCA 评分呈正相关($r = 0.145, P = 0.011$)。为控制其他因素的影响,进一步行偏相关分析,结果与前一致(表 3)。

四、不同脑卒中部位对认知功能的影响

影像学(CT 或 MRI)检查显示,PSCI 组影像学分

表 2 两组患者脑卒中后神经功能缺损程度的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 2. The analysis of neurological deficit of two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

Group	N	NIHSS	BI
PSNCI group	94	2.31 ± 1.77	88.83 ± 11.06
PSCI group	220	4.46 ± 2.99	84.22 ± 14.99
<i>t</i> value		6.176	-2.664
<i>P</i> value		0.000	0.008

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; BI, Barthel Index, Barthel 指数; PSNCI, post-stroke no cognitive impairment, 脑卒中后无认知功能障碍; PSCI, post-stroke cognitive impairment, 脑卒中后认知功能障碍

表 3 MoCA 评分与其他各项指标之间的偏相关分析

Table 3. Partial correlation analysis between MoCA scores and other indicators

Observation item	<i>r</i> value	<i>P</i> value
hs-CRP	-0.134	0.027
HbA1c	-0.121	0.035
HAMD	-0.244	0.000
NIHSS	-0.114	0.047
BI	0.135	0.018

hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏 C-反应蛋白; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; BI, Barthel Index, Barthel 指数

表 4 两组患者影像学类型的比较 例(%)

Table 4. The relation of stroke sites with cognitive function in two groups

Group	N	CIVD	SIVD	LHIVD	RHIVD
PSNCI group	94	21 (22.34)	63 (67.02)	35 (37.23)	33 (35.11)
PSCI group	220	69 (31.36)	112 (50.91)	113 (51.36)	54 (24.54)
χ^2 value		4.404		5.435	
<i>P</i> value		0.036		0.020	

CIVD, cortical ischemic vascular disease, 皮质型缺血性脑血管病; SIVD, subcortical ischemic vascular disease, 皮质下缺血性脑血管病; LHIVD, left hemisphere ischemic vascular disease, 左侧大脑半球缺血性脑血管病; RHIVD, right hemisphere ischemic vascular disease, 右侧大脑半球缺血性脑血管病; PSNCI, post-stroke no cognitive impairment, 脑卒中后无认知功能障碍; PSCI, post-stroke cognitive impairment, 脑卒中后认知功能障碍

型分别以皮质型缺血性脑血管病和左侧大脑半球缺血性脑血管病为主, 而且发生率均高于 PSNCI 组 ($P < 0.05$, 表 4)。对不同亚组患者认知功能进一步分析, PSCI 组皮质型缺血性脑血管病患者 MoCA 评分低于皮质下缺血性脑血管病患者, 且差异具有统计学意义 ($P = 0.041$, 表 5), 主要表现为注意力减退;

而左侧大脑半球缺血性脑血管病与右侧大脑半球缺血性脑血管病患者 MoCA 评分比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.300$, 表 6)。

五、脑卒中后认知功能障碍影响因素分析

单因素分析显示, 与急性缺血性卒中后认知功能障碍有关的影响因素, 包括受教育程度、糖尿病病史、脑卒中病史、HAMD 评分、血清超敏 C-反应蛋白和糖化血红蛋白水平, 以及 NIHSS 和 BI 评分 ($P < 0.05$)。将这些因素一并纳入 Logistic 逐步回归方程进行多因素分析(赋值: 无糖尿病病史 = 0、有糖尿病病史 = 1), 结果显示低教育程度、糖尿病病史、高 HAMD 评分、高血清超敏 C-反应蛋白和糖化血红蛋白水平为缺血性卒中后认知功能障碍的独立危险因素 ($P < 0.05$, 表 7)。

讨 论

有研究显示, 脑卒中后 3 个月和 1 年痴呆患病率分别为 25% 和 32%, 而脑卒中急性期认知功能障碍患病率可高达 70% 以上^[4-5]。作为目前唯一可以防治的痴呆性疾病, 血管性认知损害的早期诊断、及时干预具有重要临床意义^[6]。对本组病例观察表明, 急性缺血性卒中后认知功能障碍患病率为 70.06% (220/314), 与文献报道一致。

受教育程度与认知功能有一定相关性, 已经证实, 受教育程度是脑卒中急性期认知功能障碍的一项独立影响因素, 老年患者受教育程度越高, 脑卒中后发生认知损害的概率越低, 认知功能障碍程度越轻, 并具有更长的生存期^[7]。在本研究中, 我们发现 PSNCI 组患者平均受教育程度明显高于 PSCI 组, 而且受教育程度高的患者发生认知损害的风险是受教育程度较低患者的 89%。提示较高受教育程度有益于提高认知储备, 受教育过程可增加脑血流量, 为神经元活动提供氧和能量, 同时降低神经元对神经毒素的敏感性; 而且不断地学习有助于促进神经突触发生、增加神经元之间的突触联系, 对认知功能具有一定保护作用^[8]。

糖尿病是一种系统性、全身性疾病, 对机体多个器官均有严重损害作用^[9]。近年流行病学及临床研究结果发现, 1 型和 2 型糖尿病均与认知损害有密切相关性, 已成为血管性认知损害的一项独立危险因素^[10-11]。本研究对 314 例急性缺血性卒中患者的认知功能进行分析, PSCI 组患者糖尿病比例明显高

表 5 PSCI 组患者不同影像学类型(基于皮质缺血分型) MoCA 各项评分的比较(评分)

Table 5. Comparison of MoCA scores in different imaging findings (based on cortical ischemia) of PSCI group (score)

Observation item	CIVD (N=69)	SIVD (N=220)	t or Z value	P value
Total score ($\bar{x} \pm s$)	18.86 ± 5.81	20.52 ± 4.97	-2.059	0.041
Visuospatial and executive function ($\bar{x} \pm s$)	2.96 ± 1.57	3.34 ± 1.57	-1.592	0.113
Naming function ($\bar{x} \pm s$)	2.78 ± 0.59	2.80 ± 0.56	-0.139	0.890
Attention ($\bar{x} \pm s$)	4.45 ± 1.56	5.13 ± 1.13	-3.370	0.001
Language function ($\bar{x} \pm s$)	1.61 ± 0.81	1.69 ± 0.75	-0.668	0.505
Abstract function [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	-0.460	0.646
Delayed recall [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.00 (0.00, 3.00)	1.00 (0.00, 3.00)	-0.665	0.506
Orientation ($\bar{x} \pm s$)	4.49 ± 1.60	4.82 ± 1.42	-1.456	0.147

CIVD, cortical ischemic vascular disease, 皮质型缺血性脑血管病; SIVD, subcortical ischemic vascular disease, 皮质下缺血性脑血管病; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表

表 6 PSCI 组患者不同影像学类型(基于大脑半球分型) MoCA 各项评分的比较(评分)

Table 6. Comparison of MoCA scores in different imaging lesions (based on hemisphere) of PSCI group (score)

Observation item	LHIVD (N=113)	RHIVD (N=54)	t or Z value	P value
Total score ($\bar{x} \pm s$)	19.63 ± 5.38	20.56 ± 5.41	-1.040	0.300
Visuospatial and executive function ($\bar{x} \pm s$)	3.21 ± 1.62	3.11 ± 1.56	0.382	0.703
Naming function ($\bar{x} \pm s$)	2.86 ± 0.50	2.78 ± 0.57	0.933	0.352
Attention ($\bar{x} \pm s$)	4.67 ± 1.41	5.07 ± 1.16	-1.816	0.071
Language function ($\bar{x} \pm s$)	1.66 ± 0.80	1.69 ± 0.75	-0.166	0.868
Abstract function ($\bar{x} \pm s$)	1.13 ± 0.83	1.22 ± 0.86	-0.644	0.520
Delayed recall [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.00 (0.00, 3.00)	1.00 (0.00, 3.00)	-0.483	0.629
Orientation ($\bar{x} \pm s$)	4.55 ± 1.60	5.00 ± 1.23	-1.812	0.072

LHIVD, left hemisphere ischemic vascular disease, 左侧大脑半球缺血性脑血管病; RHIVD, right hemisphere ischemic vascular disease, 右侧大脑半球缺血性脑血管病; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表

表 7 急性缺血性卒中后认知功能障碍危险因素 Logistic 回归分析

Table 7. The Logistic regression analysis of risk factors for the cognitive function following acute ischemic stroke

Factor	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> value	<i>OR</i>	95%CI
Education	-0.112	0.045	6.188	0.013	0.894	0.819-0.977
Diabetes mellitus	1.176	0.418	7.908	0.005	3.243	1.428-7.362
HAMD	0.138	0.047	8.630	0.003	1.148	1.047-1.258
hs-CRP	0.155	0.069	5.098	0.024	1.168	1.021-1.336
HbA1c	0.801	0.224	12.813	0.000	2.227	1.437-3.453
Constant term	-3.945	1.491	7.000	0.008		

HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏 C-反应蛋白; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白

于 PSNCI 组, 而且糖尿病患者发生认知损害的风险是非糖尿病患者的 3.24 倍, 为脑卒中后认知功能障碍的一项独立危险因素。有学者认为, 脑卒中基础上合并糖尿病可减弱神经损伤后的自我保护能力, 加剧认知功能障碍^[12]。目前, 关于脑卒中伴糖尿病患者易感知知功能障碍的病理生理学机制尚不十分明确, 推测可能存在以下机制: (1) 糖尿病的某些病理因素参与脑卒中后组织内阿尔茨海默病病因学变化, 并最终引起显著的阿尔茨海默病样病理改变。Zhang 等^[13]通过对急性缺血性卒中大鼠进行研究发现, 2 型糖尿病可通过激活 β -淀粉样蛋白(A β) 合成过程中的关键酶——淀粉样蛋白前体 β 位点剪切酶-1 (BACE-1) 活性, 促进 A β 生成和神经炎症斑(NPs) 沉积。此外, 糖尿病还可通过促进 tau 蛋白过度磷酸化和形成神经原纤维缠结(NFTs) 而协同加剧脑卒中后认知功能障碍^[14]。(2) 胰岛素抵抗(IR) 可导致对葡萄糖转化利用和脂肪代谢障碍, 降低乙酰辅酶 A (CoA) 的生成, 后者是合成神经递质乙酰胆碱的必须底物, 导致胆碱能通路受损, 从而出现认知功能减退, 严重者可以发生痴呆^[15]。(3) 糖尿病能够引起甚至加重脑卒中后中枢神经系统氧化应激反应, 导致机体抗氧化作用减弱和氧化应激产物增加, 损伤血管内皮功能和线粒体功能^[16-17]。(4) 糖尿病可引起自主神经功能紊乱, 导致血管内皮功能障碍, 后者是动脉粥样硬化和斑块形成的主要影响因素^[18]。(5) 2 型糖尿病患者多伴动脉血管壁炎症改变, 慢性炎症反应引起动脉粥样硬化和供血动脉狭窄, 使脑组织慢性缺血, 进一步引起能量代谢障碍、神经递质改变和神经元变性坏死, 构成认知损害的病理生理学基础^[19-20]。本研究显示, PSCI 组患者血清糖化血红蛋白水平明显高于 PSNCI 组, 与 MoCA 评分呈负相关, 为脑卒中后认知功能障碍独立危险因素。血清糖化血红蛋白可以反映患者近 8~12 周血糖控制情况, 由此可见, 急性脑卒中患者入院前近 3 个月的血糖控制状态与急性脑卒中后认知功能障碍密切相关。

非特异性炎症标志物血清超敏 C-反应蛋白不仅是动脉粥样硬化的重要预测因子, 且与脑血管病的发生发展及预后密切相关。目前关于超敏 C-反应蛋白与脑卒中后认知功能障碍之间的相互关系仍存有争议。有研究表明, 超敏 C-反应

蛋白可以作为脑卒中后认知功能的监测指标^[21]。Kuo 等^[22]通过对 19 项有关 C-反应蛋白的研究进行系统评价,结果显示,血清 C-反应蛋白水平升高可导致健康人群罹患脑卒中的风险增加近 70%,高水平 C-反应蛋白也预示着认知功能障碍和痴呆的发生,他们推测,C-反应蛋白可通过介导巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白形成泡沫细胞,诱发内皮细胞功能失调,抑制血管平滑肌细胞再生和迁移,从而导致大脑动脉粥样硬化,引起血管病变。此外,C-反应蛋白还可直接引起神经元损伤,破坏额叶-皮质下神经环路,从而导致认知功能障碍和痴呆。然而,也有研究并未发现超敏 C-反应蛋白与血管性认知损害相关的直接证据,他们认为血管性认知损害的主要病因是血管损伤,而与单一影响因素如超敏 C-反应蛋白无直接相关关系,因此超敏 C-反应蛋白不能作为评价认知功能的标志物^[23-24]。我们通过对本组病例观察发现,急性缺血性卒中患者血清超敏 C-反应蛋白水平高于正常值,而 PSCI 组患者血清超敏 C-反应蛋白水平升高更显著,并与认知功能呈负相关,高水平超敏 C-反应蛋白患者发生认知功能障碍的风险是低水平患者的 1.17 倍。由此可见,糖尿病和血清超敏 C-反应蛋白对脑卒中后认知功能障碍不仅具有共同的病理生理学机制,而且具有共同的作用靶点。新近研究发现,具有高水平超敏 C-反应蛋白的人群往往伴随胰岛素抵抗、代谢综合征、颈动脉内-中膜增厚^[25]。但是超敏 C-反应蛋白、糖尿病与脑卒中后认知功能三者之间的确切关系尚需进一步的临床和基础研究加以证实。

有研究显示,脑卒中患者神经功能缺损程度越严重,认知功能障碍越明显^[26]。本研究结果提示,神经功能缺损程度与缺血性卒中患者认知功能呈负相关,可能与严重神经损伤后导致的自我保护和代偿能力下降有关。通过对脑卒中部位和认知功能的相关分析发现,PSCI 组皮质型缺血性脑血管病患者比例明显高于 PSNCI 组,主要表现为注意力损害;而且左侧大脑半球缺血性脑血管病患者比例也高于 PSNCI 组。PSCI 组患者 HAMD 评分明显高于 PSNCI 组,HAMD 评分与脑卒中后认知功能呈负相关,与文献报道结果相一致^[22]。Logistic 回归分析也显示,抑郁是脑卒中后认知功能障碍的一项独立危险因素,但高血压、高脂血症等脑卒中危险因素以及性别与认知功能无相关性,可能与选择样本、研究方法或病例纳入时间不同有关。

综上所述,对缺血性卒中急性期患者进行认知功能筛查十分必要。受教育程度低、既往糖尿病病史、持续高血糖状态、高水平超敏 C-反应蛋白和高 HAMD 评分均为缺血性卒中后认知功能障碍的独立影响因素。脑卒中后认知功能障碍的早期识别与及时干预对预防血管性认知损害的发生和控制疾病进展具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] Dementia and cognitive impairment writing group of neurology branch in the Chinese Medical Association. The guidelines for vascular cognitive impairment. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:142-147. [中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南. *中华神经科杂志*, 2011, 44:142-147.]
- [2] Rao ML. The guidelines for prevention and treatment of cerebrovascular diseases. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 31. [饶明俐. 脑血管病的诊断和治疗. *中国脑血管病防治指南*. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 31.]
- [3] Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13 Suppl 2:58-60.
- [4] Leys D, Hénon H, Mackowiak - Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*, 2005, 4:752-759.
- [5] van der Zwaluw CS, Valentijn SA, Nieuwenhuis-Mark R, Rasquin SM, van Heugten CM. Cognitive functioning in the acute phase poststroke: a predictor of discharge destination? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20:549-555.
- [6] Jia JP, Wei CB. Vascular cognitive impairment—prevention is more important than treatment. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:277-278. [贾建平, 魏翠柏. 血管性认知损害——预防重于治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:277-278.]
- [7] Ojala-Oksala J, Jokinen H, Kopsi V, Lehtonen K, Luukkonen L, Paukkunen A, Seeck L, Melkas S, Pohjasvaara T, Karhunen P, Hietanen M, Erkinjuntti T, Oksala N. Educational history is an independent predictor of cognitive deficits and long-term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke. *Stroke*, 2012, 43:2931-2935.
- [8] Albertine KH. A rich history of scientific and educational contributions: celebrating 125 years of the American Association of Anatomists. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295:900-901.
- [9] Arrese M. Nonalcoholic fatty liver disease: an overlooked complication of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6: 660-661.
- [10] Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 2008, 29:494-511.
- [11] Chen JJ, Wang F, Xiang JY, Zhao YW. Analysis of the cognitive impairment of type 2 diabetic patients combined with acute cerebral infarction and the related factors. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:187-192. [陈静炯, 王枫, 项静燕, 赵玉武. 糖尿病伴脑梗死患者急性期认知损害及其相关因素分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:187-192.]
- [12] Chen RH, Jiang XZ, Zhao XH, Qin YL, Gu Z, Gu PL, Zhou B, Zhu ZH, Xu LY, Zou YF. Risk factors of mild cognitive impairment in middle aged patients with type 2 diabetes: a cross-section study. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73:208-212.
- [13] Zhang T, Pan BS, Zhao B, Zhang LM, Huang YL, Sun FY. Exacerbation of poststroke dementia by type 2 diabetes is associated with synergistic increases of beta-secretase activation and beta-amyloid generation in rat brains. *Neuroscience*, 2009,

- 161:1045-1056.
- [14] Zhang T, Pan BS, Sun GC, Sun X, Sun FY. Diabetes synergistically exacerbates poststroke dementia and tau abnormality in brain. *Neurochem Int*, 2010, 56:955-961.
- [15] Park HY, Kyeong-Ho, Park DS, Lee HS, Chang H, Kim YS, Cho KH. Correlation between insulin resistance and intracranial atherosclerosis in patients with ischemic stroke without diabetes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17:401-405.
- [16] Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999, 48:1-9.
- [17] Wright G, Terada K, Yano M, Sergeev I, Mori M. Oxidative stress inhibits the mitochondrial import of preproteins and leads to their degradation. *Exp Cell Res*, 2001, 263:107-117.
- [18] Matei D, Popescu CD, Ignat B, Matei R. Autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus with and without vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2013, 325(1/2):6-9.
- [19] Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH. The heterogeneity of diabetes: unraveling a dispute. Is systemic inflammation related to islet autoimmunity? *Diabetes*, 2007, 56:1189-1197.
- [20] Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39:945-953.
- [21] Sánchez-Moreno C, Dashe JF, Scott T, Thaler D, Folstein MF, Martin A. Decreased levels of plasma vitamin C and increased concentrations of inflammatory and oxidative stress markers after stroke. *Stroke*, 2004, 35:163-168.
- [22] Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2005, 4:371-380.
- [23] Chan Carusone S, Smieja M, Molloy W, Goldsmith CH, Mahony J, Chernesky M, Gnarp J, Standish T, Smith S, Loeb M. Lack of association between vascular dementia and Chlamydia pneumoniae infection: a case-control study. *BMC Neurol*, 2004, 4:15.
- [24] Silbert B, Evered L, Scott DA, McCutcheon C, Jamrozik K. Homocysteine and C-reactive protein are not markers of cognitive impairment in patients with major cardiovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25:309-316.
- [25] DeBoer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions. *Nutrition*, 2013, 29:379-386.
- [26] da Costa FA, da Silva DL, da Rocha VM. The neurological state and cognition of patients after a stroke. *Rev Esc Enferm USP*, 2011, 45:1083-1088.

(收稿日期:2013-02-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 毛细胞型星形细胞瘤 pilocytic astrocytoma(PA)
- 酶联免疫斑点试验
enzyme-linked immunospot assay(ELISPOT)
- 每分静息通气量 minute ventilation(VE)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国食品与药品管理局
Food and Drug Administration(FDA)
- 蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 脑灌注压 cerebral perfusion pressure(CPP)
- 脑缺血溶栓分级
Thrombolysis in Cerebral Ischemia Scale(TICI)
- 脑缺血事件患者特鲁曲班与阿司匹林疗效平行对照临床研究
Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischemic origin with teRutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack study(PERFORM)
- 脑卒中后无认知功能障碍
post-stroke no cognitive impairment(PSNCI)
- 脑卒中后认知功能障碍
post-stroke cognitive impairment(PSCI)
- 内-中膜厚度 intima-media thickness(IMT)
- 皮质室管膜瘤 cortical ependymoma(CE)
- 皮质下缺血性脑血管病
subcortical ischemic vascular disease(SIVD)
- 皮质型缺血性脑血管病
cortical ischemic vascular disease(CIVD)
- 平均动脉压 mean arterial pressure(MAP)
- 平均红细胞体积 mean corpuscular volume(MCV)
- 平均红细胞血红蛋白含量
mean corpuscular hemoglobin(MCH)
- 平均气道压力 mean airway pressure(MAP)
- 平均通过时间 mean transit time(MTT)
- 去氨普酶治疗急性缺血性卒中试验
Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke(DIAS)trial
- 卟胆原 Porphobilinogen(PBG)
- 卟胆原脱氨酶 porphobilinogen deaminase(PBGD)
- 其他明确病因型 stroke of other determined etiology(SOE)
- 气道压力释放通气
airway pressure release ventilation(APRV)
- 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)
- 缺血预适应 ischemic preconditioning(IPC)
- 人绒毛膜促性腺激素β亚单位
β-human chorionic gonadotropin(β-hCG)
- 乳头状胶质神经元肿瘤
papillary glioneuronal tumour(PGNT)
- 散发型克-雅病 sporadic Creutzfeldt-Jakob disease(sCJD)
- 沙格雷酯与阿司匹林对脑梗死二级预防有效性和安全性比较研究
Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction(S-ACCESS)