

应加强对血管性认知损害的防与治

邢姚姚 郁金泰 谭兰

【关键词】 痴呆,血管性; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.02.006

在老年期痴呆中,血管性痴呆(VaD)和阿尔茨海默病(AD)是最为常见的两种类型。而血管性痴呆与阿尔茨海默病相比,病因较明确,患者多有脑卒中病史,表现为波动性病程、阶梯式恶化,而且相对可干预治疗,疗效和预后相对较好。因此,对于血管性痴呆患者早期发现、早期诊断即显得尤为重要。随着对认知功能障碍形式、严重程度和脑组织损害等方面的深入研究,发现以阿尔茨海默病为模式的血管性痴呆诊断标准存在明显缺陷。为此,Hachinski 和 Bowler^[1]于 1993 年提出了“血管性认知损害(VCI)”的概念,即由血管性脑组织损害引起的各种认知功能障碍,包括血管性痴呆及未达到痴呆诊断标准的认知功能障碍。提出这一概念重点在于强调血管病变因素,发现可治疗的血管性原因和危险因素,有利于疾病的早期诊断和早期干预,从而进行一级预防或二级预防。

一、血管性认知损害的概念及意义

1995 年, Bowler 和 Hachinski^[2]首次提出:血管性痴呆应被血管性认知损害这一新的、广泛的概念所替代。血管性痴呆系指存在脑血管危险因素和各种脑血管病的痴呆患者,而血管性认知损害则是由脑血管病相关危险因素(如高血压、心脏病、糖尿病和高脂血症等),以及明显(如脑梗死、脑出血等)或不明显的脑血管病(如腔隙性梗死、脑白质疏松症和慢性脑组织缺血等)引起的从轻度认知损害(MCI)到痴呆的一大类临床综合征^[3-4]。与血管性痴呆相比,血管性认知损害的内涵更广泛^[5]:(1)只要存在某些认知方面(如执行能力等)的功能下降,即使没有记忆力减退,仍可定性为认知功能障碍。

(2)认知功能障碍不仅包括痴呆,还包括已经有轻度或中度认知损害但尚未达到痴呆的患者。(3)血管病变不仅有脑出血或脑梗死,还包括各种可能影响神经功能的其他心脑血管病变。(4)血管性认知损害还包括阿尔茨海默病合并血管性痴呆的混合性痴呆(MD)。血管性痴呆是迄今为止唯一可防治的痴呆,如果早期治疗具有可逆性,诊断血管性认知损害即意味着确定伴有血管因素的认知功能障碍的早期阶段,在日常生活活动受到影响前进行干预,可以避免疾病进展至不可逆性血管性痴呆的晚期阶段^[6]。因此,在进展为血管性痴呆之前发现伴有血管因素的认知损害患者并进行早期干预治疗,具有重要临床意义。

二、血管性认知损害分类

血管性认知损害可以按照临床表现、病情严重程度和遗传因素分类:(1)按照临床表现可分为 3 种亚型,即非痴呆型血管性认知损害(VCI-ND)、血管性痴呆和伴有脑血管因素的阿尔茨海默病即混合性痴呆^[7]。(2)根据病情严重程度可分为轻、中、重度血管性认知损害。轻度血管性认知损害常见于皮质下白质损害或存在脑血管危险因素的人群,主要表现为注意力和执行能力障碍,而记忆力相对保留,可出现抑郁、情绪不稳及情感淡漠等症状;中度血管性认知损害呈现语言、记忆力、视空间能力、人格、计算力、判断力、概括能力至少 1 项以上功能受损,但尚未达到痴呆的标准,可有或无局灶性神经系统症状与体征;重度血管性认知损害多于脑内有明显病灶,且伴有局灶性神经系统症状与体征,以痴呆为主要表现^[8]。(3)按照遗传因素可分为散发性和遗传性血管性认知损害^[4]。其中散发性血管性认知损害即非遗传性,主要由脑血管因素或脑血管病变如脑白质疏松症^[9]、腔隙性梗死、大面积脑梗死或脑出血等引起的各种程度不同的认知功能障碍或

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(项目编号:81000544);山东省自然科学基金资助项目(项目编号:ZR2010HQ004)

作者单位:266071 山东省青岛市市立医院神经科

通信作者:谭兰(Email:dr.tanlan@163.com)

痴呆;遗传性血管性认知损害包括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),以及淀粉样脑血管病(CAA)等引起的认知功能障碍。

三、血管性认知损害的流行病学研究

Rockwood 等^[10]对 10 263 例(年龄 > 65 岁)随机筛选入组的社区居民的认知功能进行评价,其中 18.10% 受试者存在不同程度的认知损害;非痴呆型血管性认知损害约占 8.40%,而在这些患者中约 17.30% 有造成认知损害的脑血管原因。在此项研究中,血管性认知损害是继年龄相关性记忆力损害之后引起认知功能减退而无痴呆的第 2 位原因。Tham 等^[11]于 2002 年对 252 例短暂性脑缺血发作(TIA)和非残疾缺血性卒中患者进行为期 1 年的随访研究,结果显示,最初无认知损害患者占 56%,非痴呆型血管性认知损害占 40%,痴呆占 4%;1 年后有 31% 的非痴呆型血管性认知损害患者的认知功能恢复,10% 无认知损害患者发展为非痴呆型血管性认知损害,11% 非痴呆型血管性认知损害患者进展为痴呆。国内也有相类似的研究,Zhang 等^[12]对 34 807 例居住在中国各地区、年龄 > 65 岁的痴呆患者进行调查,其中阿尔茨海默病的发病率约为 4.80%,血管性痴呆为 1.10%。另一项对 434 例缺血性卒中患者的研究结果提示,脑卒中后认知损害发生率为 37.10%,其中 32.20% 为脑卒中相关认知损害,首次脑卒中后认知损害发生率为 29.60%^[13]。从这些研究可以看出,我国血管性认知损害的发病率亦较高,且社会和家庭负担较重。因此,血管性认知损害的研究对于预防痴呆发生、减少社会和家庭支出、改善患者生存质量,具有重大现实意义。

四、相关危险因素

血管性认知损害的危险因素包括可干预的脑血管危险因素和不可干预的危险因素。

1. 可干预的脑血管危险因素 (1) 高血压:一项群体性前瞻性研究显示,收缩压升高是血管性痴呆的独立危险因素^[14]。长期高血压可导致动脉粥样硬化和小血管扩张,影响脑组织灌注,以及血管自动调节功能丧失,引起脑白质病变。总之,高血压通过影响脑组织代谢和破坏脑结构而损害认知功能。(2) 糖尿病:为心脑血管疾病的独立危险因素,也是血管性认知损害的明确危险因素,与糖尿病的大血管、微血管并发症有关。相关研究证实,2 型糖尿病患者多有认知功能障碍,以中老年人多见,有

时甚至可以出现在年龄更小的 1 型糖尿病患者中,主要是由于长期血糖过高而引起脑组织和神经系统慢性损害^[15]。(3) 高脂血症:由于脂质成分沉积在血管壁,形成粥样硬化斑块使血管管腔狭窄或闭塞,促进动脉粥样硬化的发展,容易诱发脑卒中,后者则为血管性认知损害或痴呆的重要危险因素。(4) 心脏病与心房颤动:心肌梗死、充血性心力衰竭、心房颤动等均是血管性认知损害或痴呆的高危因素,心律失常特别是心房颤动患者发生脑卒中或脑卒中后痴呆的危险性远高于正常人群^[16]。心房颤动引起的心排出量减少继而脑组织低灌注,可能是脑损伤和认知功能障碍的继发性病理学机制之一^[17]。(5) 其他影响因素:据研究显示,饱和脂肪酸摄入过多和多种维生素(如抗氧化剂、维生素 C 和 E、胡萝卜素和 B 族维生素)相对摄入不足,都是血管性认知损害或痴呆的高危因素^[17]。吸烟或大量饮酒亦会增加脑卒中的危险性,并与脑卒中后的认知功能障碍相关^[17]。

2. 不可干预的危险因素 (1) 社会人口学因素:在此类危险因素中年龄、性别、种族和受教育程度与认知损害有关^[18]。(2) 遗传基因:载脂蛋白 E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) 基因多态性为血管性认知损害或痴呆的易感因素之一。Folin 等^[19]经研究发现,ApoE ϵ 4 基因可增加血浆总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇水平,从而加速粥样硬化斑块的形成,提高血管性认知损害的患病危险性。此外,目前比较明确的与血管性认知损害或痴呆有关的基因是 Notch3 基因,该基因为 CADASIL 的缺陷基因,定位于第 19 号染色体短臂,发生突变后可导致血管平滑肌细胞变性,已在 CADASIL 患者中发现 10 种不同的 Notch3 基因突变^[20]。(3) 其他危险因素:主要包括胰岛素抵抗和高同型半胱氨酸血症。张荣伟等^[21]认为,胰岛素抵抗是老年缺血性卒中患者认知功能减退的重要危险因素。可能的机制是,胰岛素受体在与学习和记忆相关的特定脑区呈丰富表达;胰岛素抵抗参与脑老化调节,引起脑组织有氧代谢、细胞器、细胞周期功能下调^[22]。已知血浆同型半胱氨酸表达水平升高是脑血管病的一项独立危险因素,与脑卒中发病率相关。Kim 等^[23]发现,高同型半胱氨酸血症与血管性认知损害亦相关。

五、病理生理学研究及发病机制

在血管、遗传因素、年龄、生活方式等危险因素的作用下,造成机体大血管、小血管、部分病变血管

呈低灌注,可能即是血管性认知损害的主要病理生理学基础^[24]。血管性认知损害常见的病理学类型是皮质下缺血性血管病变,是由小血管病变所引起的。大血管源性认知损害主要由来源于大血管动脉粥样硬化性损伤造成的血栓性栓塞所引起,大血管闭塞导致大面积脑梗死,可累及皮质、白质、中心灰质和脑干等结构^[24]。脑组织低灌注所导致的认知损害是血流暂时性降低或基础供血低于神经结构保持完整所需要的水平,而且这种状态可持续一段时间,造成脑组织损伤,而后认知功能下降^[24]。目前认为血管性认知损害的可能发病机制包括^[16]:急性缺血使脑组织软化坏死;小血管病变如动脉粥样硬化等;慢性缺血引起脑白质损伤,轴突转运受损导致局部炎性反应,使信号转导发生障碍;神经元损伤和缺失是导致临床症状与体征及各种认知功能减退的最终环节。

六、血管性认知损害的诊断标准

血管性认知损害尚无统一的诊断标准。目前一般采用 Rockwood 等^[25]提出的血管性认知损害可操作性的诊断标准:(1)患者有获得性认知功能障碍,根据病史推断比以前的认知水平有所下降并得到认知功能检测的证实。(2)临床特点提示为血管源性病因,有突发性脑血管病病史或缺血性血管损伤,包括逐步恶化的、持续的或病程波动的血管源性损伤。(3)认知功能检测证实至少有某些局灶性神经功能缺损。(4)存在局灶性神经系统体征或影像学检查提示为脑缺血。

七、血管性认知损害的预防

预防血管性认知损害的关键是早期识别、控制危险因素并采取干预措施,防止血管性认知损害进展为血管性痴呆^[26]。(1)对脑血管危险因素的干预:由于脑血管危险因素可能自 40 岁左右开始导致血管性损害,但血管性损害的早期阶段在临床较为隐匿,不易被发现,早期干预十分重要^[17]。对亚临床脑卒中患者实施一级预防性治疗可减少血管进一步受损,避免血管性认知损害发生,应积极处理高血压、糖尿病、心脏病、高脂血症、吸烟、酗酒等危险因素。有研究显示,他汀类药物可调节脑组织内胆固醇代谢、抑制 ApoE 表达、减少 β -淀粉样蛋白(A β)形成,降低脑卒中风险和增强胆碱能神经元功能等,起到防治血管性认知损害的作用^[27]。(2)对脑血管病的治疗:包括急性脑血管病的治疗和急性脑卒中后防止复发的处理,即二级预防。抗血小板及溶

栓治疗在急性期的应用已取得一定进展,还包括血压、血糖、血脂的管理,心房颤动的抗凝治疗,颈动脉内膜切除术及高同型半胱氨酸血症的治疗等^[17]。

八、血管性认知损害的治疗

对于血管性认知损害的治疗,目前尚无特效药物,部分药物仅能改善一些记忆及认知功能,使其病情进展缓慢,延长生命^[28]。临床上治疗认知功能障碍的药物主要包括:(1)胆碱酯酶抑制剂(ChEI),例如盐酸多奈哌齐(安理申)^[29]、加兰他敏、卡巴拉汀、石杉碱甲等。基于血管性认知损害存在胆碱能神经元功能减退,基底节胆碱能核团局部缺血时引起胆碱能神经元缺失,因此,提高胆碱能神经元功能,可能是胆碱酯酶抑制剂治疗血管性认知损害的理论依据^[30]。(2)改善脑循环药及神经细胞代谢激活药,包括尼麦角林、丁咯地尔、长春胺、环扁桃酯、吡咯酮等。例如奥拉西坦,为神经细胞代谢激活药,具有增加神经传导、调节离子流的作用,同时对中枢性胆碱能神经通路有刺激作用,并可以改善记忆。这些药物能够扩张血管,增加脑血流量及脑组织对氧和葡萄糖的利用,改善脑梗死后遗症,具有抑制血小板聚集和抗血栓作用,并可以改善记忆。(3)神经细胞保护药,包括钙拮抗药(尼莫地平)以及 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断药(美金刚)。前者能够抑制钙离子超载,延缓患者认知功能障碍的发展,同时降低脑血管性不良事件的发生,尤其对皮质下缺血性血管性认知损害有益^[31];后者可有效抑制缺氧时突触前兴奋性氨基酸的释放,以减轻大脑在缺血、缺氧时对神经元的损害,达到保护神经细胞的目的。(4)雌激素替代疗法。雌激素可刺激乙酰胆碱等神经递质,激活神经生长因子,有促进和维持神经功能、保护神经细胞的作用。

综上所述,血管性认知损害较血管性痴呆扩大了病因学范畴,“血管性认知损害”概念的提出弥补了血管性痴呆所未能包括的内容,为预防和改善血管性痴呆提供了光明的前景。但是目前尚不能完全地描述血管性认知损害的特点,尚缺乏公认的诊断标准,需要对其作进一步的深入研究。特别是对轻度血管性认知损害的诊断应明确其危险因素,筛选干预和治疗方法,尽量防止或延缓非痴呆型血管性认知损害进展为痴呆,从而减少血管性痴呆的发生。所有的研究均是为了寻求早期诊断及早期干预的有效措施,以达到降低发病率并改善患者生存质量的目的。

参 考 文 献

- [1] Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology*, 1993, 43:2159-2160.
- [2] Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin Neurol*, 1995, 4: 357-376.
- [3] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2003, 2:89-98.
- [4] Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neural Transm Suppl*, 2002, (63):91-109.
- [5] 洪震. 血管性痴呆与血管性认知损害的再认识. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:279-281.
- [6] Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment. *Br Med Bull*, 2007, 83:291-305.
- [7] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*, 2008, 7:246-255.
- [8] Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Sci*, 2004, 226(1/2):3-7.
- [9] 于兰, 赵欣春, 黄岚, 等. 皮质下血管性痴呆与脑白质疏松症关系的研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4:239-241.
- [10] Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment: Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*, 2000, 54:447-451.
- [11] Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204:49-52.
- [12] Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Socio-demographic variation of dementia subtypes in China: methodology and results of a prevalence study in Beijing, Chengdu, Shanghai, and Xi'an. *Neuroepidemiology*, 2006, 27:177-187.
- [13] Zhou DH, Wang JY, Li J, et al. Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in China: the Chongqing stroke study. *Neuroepidemiology*, 2005, 24(1/2):87-95.
- [14] Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*, 1995, 45:1161-1168.
- [15] Kreitler S, Weissler K, Nuryberg K. The cognitive orientation of patients with type 2 diabetes in Israel. *Patient Educ Couns*, 2004, 53:257-267.
- [16] 郭轩东, 常履华. 血管性认知障碍研究进展. *医学综述*, 2010, 16:1379-1381.
- [17] 汪皖君, 王新平. 血管性认知障碍的研究进展. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11:130-132.
- [18] Román GC. Vascular dementia: advances in nosology, diagnosis, treatment and prevention. *Panminerva Med*, 2004, 46: 207-215.
- [19] Folin M, Baiguera S, Conconi MT, et al. Apolipoprotein E as vascular risk factor in neurodegenerative dementia. *Int J Mol Med*, 2004, 14:609-613.
- [20] Souza DR, de Godoy MR, Hotta J, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36:919-923.
- [21] 张荣伟, 王希福, 王慕一. 老年缺血性脑卒中患者的认知功能与胰岛素抵抗的关系. *中国临床康复*, 2005, 9:16-17.
- [22] 尹晓燕, 徐新献. 血管性认知障碍的概念及危险因素. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13:86-88.
- [23] Kim J, Park MH, Kim E, et al. Plasma homocysteine is associated with the risk of mild cognitive impairment in an elderly Korean population. *J Nutr*, 2007, 137:2093-2097.
- [24] 黄礼媛, 贾建平. 血管性认知障碍的研究进展. *中国脑血管病杂志*, 2010, 7:93-97.
- [25] Rockwood K, Howard K, MacKnight C, et al. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology*, 1999, 18:248-254.
- [26] 贾建平, 魏翠柏. 血管性认知障碍——预防重于治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:277-278.
- [27] 林岩, 李焰生. 他汀类药物与痴呆. *国外医学脑血管疾病分册*, 2005, 13:689-693.
- [28] 王本孝, 黄自丽, 许平. 血管性认知功能障碍的临床研究进展. *神经损伤与功能重建*, 2009, 4:291-293.
- [29] 王鲁宁. 盐酸多奈派齐治疗阿尔茨海默病. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:158-159.
- [30] 徐姜定. 血管性认知功能障碍(痴呆)诊断与治疗进展. *浙江临床医学*, 2008, 10:1153-1154.
- [31] Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*, 2005, 36:619-624.

(收稿日期:2011-03-28)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(五)

骨髓间充质干细胞

bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BMSCs)

骨形态发生蛋白 bone morphogenetic protein(BMP)

冠状动脉旁路术 coronary artery bypass grafting(CABG)

CT灌注成像 CT perfusion imaging(CTPI)

胱硫醚β-合成酶 cystathionine β-synthase(CBS)

国际动脉瘤性蛛网膜下隙出血试验

International Subarachnoid Aneurysm Trial(ISAT)

国际颈动脉支架植入术研究

International Carotid Stenting Study(ICSS)

国际抗癫痫联盟

International League Against Epilepsy(ILAE)

国际脑出血外科手术试验

International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage(STICH)

国际脑静脉和硬膜窦血栓形成试验

International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis(ISCVT)

国际未破裂颅内动脉瘤研究

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA)