

颈动脉支架置入术对认知功能的影响

吴迎春 王哲 王俊梅 冯丽娜 马梅林

【中图分类号】 R749.1⁺3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)06-0478-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.06.026

随着人们对脑血管疾病认识的深入,越来越多的颈动脉狭窄被临床医师所发现和积极干预。大量研究已经证实,动脉粥样硬化引起的颈动脉狭窄是缺血性脑血管病的独立危险因素,在>65岁人群中男性颈动脉狭窄的发生率高达75%、女性达62%,颈动脉狭窄率>50%的发生率分别为7%和5%^[1]。在颈内动脉重度狭窄的患者中缺血性脑卒中的发生率显著升高,可达20%~30%^[2]。缺血性脑卒中的发生与认知功能减退密切相关^[3-5]。颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS)由于其不需全身麻醉、创伤小、疗效确切,因而被广泛应用于治疗颈动脉狭窄疾病, CAS可有效降低脑卒中风险^[6-7], 也可能延缓或改善认知功

能减退^[8]。本研究现就颈动脉狭窄支架置入术与认知功能相关性的研究进展做一综述。

1 颈动脉狭窄与认知损害

多种原因可导致颈动脉狭窄,约90%的颈动脉狭窄是动脉粥样硬化所致。认知功能由多个认知域构成,包括定向、注意、记忆、计算、分析、综合、结构能力、执行能力等。认知障碍有轻重之分,轻者表现为轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI),重者表现为痴呆。

近年来发现颈动脉狭窄与认知损害密切相关。Mathiesen等^[9]应用多普勒超声检测患者颈动脉狭窄程度,应用19项神经心理测试量表评估患者的认知功能,同时做颅脑MRI检查,结果提示无脑卒中史的颈动脉狭窄患者的认知功能比无颈动脉狭窄患者更差。Kim等^[10]采用磁共振

作者单位:017000 内蒙古鄂尔多斯市中心医院神经内科[吴迎春 王哲(通信作者) 王俊梅 马梅林];鄂尔多斯市东胜区妇幼保健所(冯丽娜)

血管成像和汉城神经心理学检测量表判断患者认知功能也得到类似的结论。国内陈蕾等^[11]研究发现严重颈动脉狭窄患者 MoCA 评分低于正常值,提示颈动脉狭窄可能普遍存在不同程度的认知功能受损。同时 Casas-Hernanz 等^[12]研究发现认知功能受损程度与血管狭窄程度有关。Landgraff 等^[13]将 79 例无症状颈动脉狭窄患者按中度、重度和闭塞分为 3 组发现,颈动脉闭塞组视空间、注意力、语言和延时记忆等认知领域受损,而中度和重度患者认知领域受损广泛。国内对 2015 例非卒中老年受试者进行的一项研究表明,重度颈动脉狭窄($>70\%$)患者简易精神状态检查量表(Minimum Mental State Examination, MMSE)评分显著性低于轻中度颈动脉狭窄($40\% \sim 70\%$)患者^[14]。颈动脉狭窄程度不同,累及的认知功能领域亦不同。国内李艳艳等^[15]的研究结果显示,与无颈动脉狭窄患者比较,存在颈动脉狭窄的患者认知功能受损,如轻度狭窄者顺背测试、词汇测试、数字符号测试得分降低;中度狭窄者顺背测试、数字符号测试得分降低,连线测试 B 得分升高;重度狭窄者认知功能各指标均有改变。提示轻度狭窄者的记忆力、语言能力、视觉-空间能力受损;中度狭窄者的记忆力、视觉-空间能力、执行能力及注意力受损;重度狭窄者的所有认知功能均受损。有关重度颈动脉狭窄引起认知功能受损的原因,目前认为颈动脉狭窄导致脑血流量降低是产生并使认知障碍逐步加重的重要原因之一。脑组织慢性低灌注导致脑组织缺血、缺氧,局部神经元有氧代谢受到抑制,无氧酵解代偿性激活使神经元处于低能量状态,继发各种病理改变^[16-17],而颈动脉狭窄程度越高,颅内灌注水平下降越明显,因此认知功能受损越严重。重度颈动脉狭窄患者脑代谢受累严重,各个认知领域均可能受到不同程度的损伤,导致整体认知功能明显下降。Meyer 等研究结果表明,大脑皮质血流灌注降低;皮质和白质低密度以及脑萎缩均与认知障碍呈正相关。颈动脉狭窄可导致白质病变。MRI 检查显示,脑室周围白质病变和深部白质病变,以多发腔隙性脑梗死和广泛白质损害为主要特征,并且与认知障碍有关^[18]。另外,可能的原因有功能 MRI 证实颈动脉狭窄后可导致神经网络功能障碍^[19]及血流动力发生变化时脑血管反应性降低^[20]。另有研究显示,相对于右侧狭窄,左侧颈动脉重度狭窄($\geq 75\%$)与认知损害和认知功能减退相关^[21];与无颈动脉狭窄者相比,双侧或单侧颈动脉狭窄患者都更易出现认知功能减退,且左侧与右侧颈动脉狭窄造成的认知功能减退结果不同,可能与单侧颈动脉血流主要供应同侧大脑半球有关。

2 CAS 对认知功能的影响

目前,颈动脉狭窄的治疗方法包括药物治疗、颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)和颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS)。研究表明,CAS 较药物能更好地改善颈内动脉狭窄患者的认知功能^[22],CEA 与 CAS 对患者认知功能均有改善作用^[23],而且两者并无差异^[24-25]。

不过,随着介入材料、神经影像技术等的发展和介入技术的提高,尤其是脑栓塞远端保护装置的应用,CAS 被应用于颈动脉狭窄尤其是外科高危患者的治疗。CAS 的安全性及有效性已被临床研究所证实。且手术不需全身麻醉、创伤小、疗效确切、操作简单、恢复快等优点被大量国内患者所接受用于治疗颈动脉狭窄,从而可有效降低脑卒中风险。同时动物实验证实,解除颈动脉狭窄能增加脑血流量并显著改善认知功能^[8],从而引起临床医师关注 CAS 对认知功能的影响。

越来越多的研究发现颈动脉支架置入术后患者的认知功能会有所提高。石向群等^[26]研究经全脑血管造影诊断的无症状性颈内动脉中重度狭窄患者 92 例,支架治疗后 3 个月,不仅 Moca 评分改善明显,而且认知功能减退的比率也明显降低,与对照组比较差异有统计学意义。由此提示,颈内动脉支架治疗对颈内动脉重度狭窄合并认知功能减退有改善作用。赵启媛等^[27]研究发现,颈动脉狭窄患者经 CAS 治疗后其注意、记忆、视空间和颞叶流畅性功能均得到显著改善。CAS 术后不论随访时间的长短,大量研究都证实不论无症状^[26]或症状性^[15]颈动脉狭窄 CAS 术后患者的认知功能都有不同程度的提高,甚至在腔隙性脑梗死患者中。国内学者杨华等^[28]对 43 例伴有颈内动脉狭窄的腔隙性脑梗死患者颈动脉支架置入术后进行 2 年的随访发现,患者的 Moca 总分明显提高,部分认知功能得以改善,主要表现在视空间功能(交替连线试验、复制立方体、画钟)、注意力及延迟回忆方面,甚至个别认知域达到正常水平。以上结果提示,CAS 后腔隙性脑梗死患者部分认知功能明显改善,且以注意力、延迟回忆为著,但对其他认知功能无明显影响。分析其可能机制为(1)解除颈内动脉狭窄,提高脑灌注面积,增加大脑的氧供给,促进对缺血缺氧敏感的和认知有关的脑功能区如海马、颞叶等功能恢复,同时阻断了因脑低灌注而引发的神经元缺血瀑布损伤的级联反应;(2)由于稳定了动脉粥样硬化斑块,减少了栓子的脱落,预防了栓塞所致的脑卒中。CAS 不仅使狭窄段血流速度恢复,而且明显改善了远端脑组织低灌注现象;(3)CAS 术后往往给予正规双抗(阿司匹林+氯吡格雷)和他汀类药物治疗,这在减少缺血性脑卒中事件、改善认知功能方面也起到了积极的作用。

但亦有相反研究结果报道。Gaudet 等^[29]报道 CAS 可引起术后早期至少是等程度的认知功能恶化。有学者分析认为 CAS 后部分患者早期认知功能出现恶化,其机制可能为①脑组织过度灌注损害。长期的缺血状态使颅内小动脉极度扩张,造成血管反应性和紧张度降低,导致自主调节功能障碍。CAS 后受累区域毛细血管和小静脉被暴露于未调节的动脉压之下,加上各种反应性氧化物的产生,会使血管内皮损伤加重,进一步导致皮层神经元坏死^[30];②微栓塞形成。虽然 2002 年脑保护装置的出现使 CAS 术中斑块脱落造成远端颅内血管栓塞的风险明显下降,但仍有未被过滤的微栓子逃逸。尽管这些微栓子很难引起急性脑缺血事件,但亦有研究认为其可造成认知障碍^[31]。

总之,CAS可最终改善注意力和延迟回忆功能。虽然术后早期可出现暂时的、可逆的、较广泛的认知功能恶化,但术后远期多会出现恢复性改善。今后有必要综合应用敏感认知量表、分子生物学标志物,结合脑实质影像学、脑血管影像学、脑血流动力学、脑血管危险因素和遗传背景,进行更多个时间段的动态随访研究,以进一步明确CAS对认知的影响。

参 考 文 献

- [1] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study[J]. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, 1992, 23(12): 1752-1760.
- [2] Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism[J]. *Stroke*, 1992, 23(4): 486-491.
- [3] Grunwald IQ, Papanagiotou P, Reith W, et al. Influence of carotid artery stenting on cognitive function[J]. *Neuroradiology*, 2010, 52(1): 61-66.
- [4] Arntzen KA, Schirmer H, Johnsen SH, et al. Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4,371 stroke-free subjects - the Troms study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2): 159-165.
- [5] Zhong W, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive function in midlife: the Beaver Dam Offspring Study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 330-333.
- [6] Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. MRC asymptomatic carotid surgery trial (ACST) Collaborative group[Z], 2004; 363.
- [7] Schneider PA, Naylor AR. Asymptomatic carotid artery stenosis-medical therapy alone versus medical therapy plus carotid endarterectomy or stenting[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(2): 499-507.
- [8] Duan W, Chun-Qing Z, Zheng J, et al. Relief of carotid stenosis improves impaired cognition in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2011, 71(2): 233-243.
- [9] Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis - The Tromsø Study[J]. *Neurology*, 2004, 62(5): 695-701.
- [10] Kim JE, Lee BR, Chun JE, et al. Cognitive dysfunction in 16 patients with carotid stenosis: detailed neuropsychological findings[J]. *J Clin Neurol*, 2007, 3(1): 9-17.
- [11] 陈蕾, 佟小光, 吴潇哲, 等. 血管重建术对颈动脉严重狭窄患者认知功能的作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(11): 1162-1165.
- [12] Casas-Hernanz L, Garolera M, Badenes-Guia D, et al. The effect of carotid occlusion in cognition before endarterectomy[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2012, 27(8): 879-890.
- [13] Landgraff NC, Whitney SL, Rubinstein EN, et al. Cognitive and physical performance in patients with asymptomatic carotid artery disease[J]. *J Neurol*, 2010, 257(6): 982-991.
- [14] Xiang J, Zhang T, Yang QW, et al. Carotid artery atherosclerosis is correlated with cognitive impairment in an elderly urban Chinese non-stroke population[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(11): 1571-1575.
- [15] 李艳艳, 高连波, 田沈, 等. 不同程度颈动脉狭窄患者治疗后认知功能改变情况研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(15): 1710-1714.
- [16] Ohta H, Nishikawa H, Kimura H, et al. Chronic cerebral hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats[J]. *Neuroscience*, 1997, 79(4): 1039-1050.
- [17] Kitagawa K, Oku N, Kimura Y, et al. Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(9): 816-820.
- [18] Jiwa NS, Garrard P, Hainsworth AH. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(4): 814-828.
- [19] Cheng HL, Lin CJ, Soong BW, et al. Impairments in cognitive function and brain impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2567-2573.
- [20] Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis[J]. *Neurology*, 2012, 79(17): 1788-1795.
- [21] Johnston SC, Omeara ES, Manolio TA, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(4): 237-247.
- [22] 张俊玲, 相凤兰, 王馥梅, 等. 颈内动脉重度狭窄支架治疗和药物治疗对认知功能的影响[J]. *临床荟萃*, 2010, 25(24): 2142-2145.
- [23] Takaiwa A, Hayashi N, Kuwayama N, et al. Changes in cognitive function during the 1-year period following endarterectomy and stenting of patients with high-grade carotid artery stenosis[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, 151(12): 1593-1600.
- [24] Lal BK, Younes M, Cruz G, et al. Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(3): 691-698.
- [25] Picchetto L, Spalletta G, Casolla B, et al. Cognitive performance following carotid endarterectomy or stenting in asymptomatic patients with severe ICA stenosis[Z], 2013; 342571.
- [26] 石向群, 张志强, 张亮, 等. 无症状性颈内动脉中重度狭窄及支架置入对患者认知功能的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(12): 630-633.
- [27] 赵启媛, 金平, 吴章松, 等. 颈动脉支架置入术对无症状重度颈动脉狭窄患者认知功能的影响[J]. *国际脑血管病杂志*, 2014, 22(3): 172-175.
- [28] 杨华, 夏章勇, 单广振, 等. 颈动脉支架置入术对脑梗死患者认知功能的影响及危险因素分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(7): 603-606.
- [29] Gaudet JG, Meyers PM, McKinsey JF, et al. Incidence of moderate to severe cognitive dysfunction in patients treated with carotid artery stenting[J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(2): 325-329; discussion 329-30.
- [30] Chida K, Ogasawara K, Suga Y, et al. Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: 123I-iodoamphetamine SPECT study[J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 448-453.
- [31] Chmaysani M, Festa JR, Marshall RS. Chronic ischemia and neurocognition[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2007, 17(3): 313-324.