

# 血管性轻度认知障碍的相关危险因素研究进展

周勇 孙伟

【中图分类号】 R742.8<sup>+</sup>9    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2017)05-0478-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.05.028

血管性轻度认知障碍是近年来提出的一种概括脑血管疾病引起的早期认知损伤的专业术语。随着对血管性痴呆(vascular dementia, VaD)及血管性认知障碍(VCI)调查研究越来越多, VaMCI也逐渐成为研究者关注的热点。目前国内有关 VaMCI的诊断标准尚未统一,各种筛查方案差异较大,严重影响了其临床诊断水平,并且 VaMCI人群早期认知损伤程度可能轻微,容易被临床工作者和患者自身所忽视。当随着认知功能的恶化,影响到日常生活能力,甚至最终发展为 VaD,才被得到重视。因此,制订确切的 VaMCI的诊断标准和筛查方案显得至关重要,这样就能够早期诊断,针对相关危险因素,早期预防和治疗,延缓患者认知功能的衰退及精神和行为症状的进展,避免其发展为痴呆。

## 1 VaMCI的定义

血管性轻度认知障碍被描述为由脑血管疾病引起的一种尚未达到痴呆标准的认知功能障碍,对于 VaMCI的确切定义,目前尚无统一论, O'Brien 等认为最恰当的定义是指由血管性原因引起的,或与血管性原因有关的轻度认知损害综合征<sup>[1]</sup>,是正常认知与痴呆之间的过渡阶段。现在临床上被采纳最多并被美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版(DSM-IV)认可。

## 2 VaMCI的流行病学

Douiri 等<sup>[2]</sup>使用简易智力检查法(mini-mental state examination, MMSE)对大规模脑卒中人群的认知功能进行评估发现,急性脑卒中 3 个月内有 24%~55% 患者出现至少 1 个认知领域的损害,6 个月内 72.7% 患者有认知损害,1 年内有 69.8% 患者有认知损害。调查结果显示脑卒中后认知障碍的机率明显增加。国内学者以社区为基础对 599 例脑卒中后患者进行认知功能筛查研究发现,我国脑卒中后认知障碍发生率高达 80.9%,其中非痴呆性认知障碍为 48.9%,痴呆为 32.1%<sup>[3]</sup>。从中可以看出 VaMCI 在脑卒中后发生认知损伤的人群中占有相当一部分比例。加拿大健康和老年研究中心(CSHA)对 10,263 名随机选择的社区居民和住院患者进行调查发现,65 岁或以上老年人中 VCI 的患病率约 5%,并随年龄增长而增长,其中 65~84 岁老年人中 VaMCI 所占比例最高,平均每年会有 10% VaMCI 患者进展为

VaD,2 年后统计约有 19% 患者进展为 VaD,5 年后随访发现 46% 进展为 VaD,52% 死亡<sup>[4]</sup>。同时该调查结果也表明 VaMCI 有向痴呆进展的风险,并随着时间推移比例增加。从以上流行病学调查结果可以得出这样的结论,脑血管病与认知功能障碍有着密切的联系,脑血管病早期 VaD 的发生率较 VaMCI 低,随着时间推移和病程进展 VaMCI 会进展为 VaD, VaD 是可以预防的,但是需要提高 VaMCI 的诊断筛查力度,以便早期干预。

## 3 VaMCI的危险因素

### 3.1 高血压病

近年来国内外对高血压病与认知功能的流行病学研究证明了高血压病与 VCI 的相关性<sup>[5,6]</sup>。高血压病是导致 VaMCI 的危险因素之一,越来越受到关注。有学者认为降压治疗可降低 VaMCI 的发病率, Gelber 等对 2,197 例无痴呆或无认知障碍的老年男性高血压病患者进行随访研究,得出  $\beta$  受体阻滞剂降低了认知功能障碍的风险<sup>[7]</sup>。高血压病引起血管性认知障碍主要是小动脉内皮损害和动脉硬化造成,当这些病理改变涉及脑血管时会影响脑组织功能,导致脑组织低灌注甚至缺血而发生坏死。另外,长期脑缺血所致的较广泛的脑白质病变可继发神经元的变性萎缩,这些因素均会导致认知功能损害。

### 3.2 糖尿病

糖尿病能引起心脑血管疾病,是 VaMCI 明确的危险因素。有研究证明糖尿病引起的脑血管病变和神经退行性改变影响了认知功能,其可能机制为(1)糖尿病患者过高的血糖会增加血液的粘稠度,影响血流动力学的改变,从而导致全脑的灌注不足;(2)糖尿病可以引起颅内动脉硬化改变,导致管腔狭窄,影响脑组织的代谢和局部血流供应,导致脑组织缺血缺氧,引起神经退行性改变,进而发展为认知功能障碍;(3)Ettorre 等的研究结果显示随着糖尿病患者海马中胰岛素受体减少或敏感性降低,必然引起海马功能下降,从而导致患者认知功能发生改变<sup>[8]</sup>。因此,糖尿病与 VaMCI 相关并不完全依赖于它作为脑血管病的危险因素而影响认知功能。

### 3.3 房颤

心肌梗死、房颤等心脏病均是 VaMCI 的高危因素,尤其是房颤患者中 VaMCI 的发生率明显增加。目前大多数人认为,房颤引起的心输出量减少导致的脑组织低灌注会引起认知功能下降;另一方面房颤易发生附壁血栓脱落或微栓子形

成导致缺血性脑卒中或无症状性腔隙性脑梗死,最终造成认知功能受损。但是近年来也有学者发现其他房颤与认知功能障碍相关的发生机制:Son 等研究发现房颤引起的脑深部及皮质下脑白质病变会引起认知功能的损害<sup>[9]</sup>;Lappegard 等认为房颤的患者中炎症因子(如白细胞介素-6、高敏 C 反应蛋白)水平升高会影响认知功能,可能与炎症导致的微血栓形成有关,并对房颤患者进行研究发现,服用他汀类药物的房颤患者可以使体内炎症因子水平降低,延缓认知功能与大脑体积的退化<sup>[10]</sup>。

### 3.4 高脂血症

目前调查发现高脂血症尤其是高胆固醇血症与轻度认知功能障碍(包括 VaMCI)相关,是痴呆的一个重要危险因素<sup>[11-12]</sup>。血浆中胆固醇水平升高,脂质成分易于沉积在血管壁可导致动脉硬化和微血管病变,使血管管腔狭窄或阻塞,以至于脑组织灌注降低最终造成神经细胞变性、坏死和脑血管病。

### 3.5 颈动脉粥样硬化

颈动脉粥样硬化也是引起 VaMCI 的危险因素之一,但是它引起认知功能障碍的机制尚未完全清楚,多项研究表明其可能机制是颈动脉粥样硬化可导致颈动脉内膜厚度增加和颈动脉狭窄甚至闭塞,进而引起脑血流动力学发生改变,脑动脉灌注不足,导致大脑结构和功能活动的改变特别是乳头体、海马及海马旁等边缘系统结构和功能的退化,造成患者认知功能损伤;同时长期脑血流低灌注状态可造成脑白质损害,特别是中、重度脑白质疏松可使患者认知功能下降;颈动脉粥样硬化性斑块脱落形成的微栓子可以造成脑内多发的腔隙性脑梗死灶也会引起认知功能减退<sup>[13]</sup>。

### 3.6 高同型半胱氨酸血症

大量观察性研究提示了同型半胱氨酸(Hcy)与认知功能障碍的关系,Feng 等研究证明了同型半胱氨酸与 VCI(包括 VaMCI)之间的关联,Hcy 水平与认知功能呈负相关性,高同型半胱氨酸血症是 VaMCI 的一个独立危险因素<sup>[14]</sup>。目前认为 Hcy 水平升高导致认知障碍的可能机制是高 Hcy 会产生氧化物或氧自由基,具有神经毒性作用,不仅促进神经元凋亡,损伤海马区细胞修复进而导致记忆减退,而且损伤血管内皮细胞,使动脉内皮平滑肌细胞增生,造成动脉粥样硬化,引起继发性的脑缺血、脑白质疏松、脑萎缩等一系列改变,导致认知障碍。

### 3.7 脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)

卒中后抑郁与认知功能障碍存在相关性,PSD 患者最常见的认知功能损害是执行功能为主的额叶相关功能的损害和以记忆障碍为主的额叶相关功能损害,而 VaMCI 最显著的认知损害领域是处理速度和额叶执行能力,与 PSD 相互关联,是 PSD 早期认知损伤的表现。PSD 加重脑卒中后认知功能障碍的具体原因可能是(1)脑卒中中的病灶直接破坏与认知、情感活动相关的神经结构,影响与认知、情感相关的中枢性神经递质(如 5-羟色胺、乙酰胆碱等),同时引起抑郁和认知功能障碍的发生<sup>[15]</sup>;(2)抑郁可抑制患者的心理活动,包括思维、情感,导致认知功能障碍<sup>[16]</sup>。

### 3.8 吸烟与饮酒

吸烟与酗酒增加脑卒中的发生率,是 VaMCI 的相关危险因素之一,其原因可能是通过诱发血管痉挛、改变血压、血糖等途径间接引起 VaMCI。

### 3.9 年龄、性别、受教育程度等因素

相关研究发现,VaMCI 的发病率与年龄有明显相关性,随着年龄的增长,动脉硬化的程度可能会增加,导致颅内血管的自我调节能力变差,影响脑组织的灌注和代谢,可能会造成脑组织不可逆的损伤,从而影响了认知功能。调查发现,男性的 VaMCI 发生率高于女性,可能与男性缺血性脑卒中发病率高于女性有关。文化程度越低 VCI 的发病率越高,可能与其神经元突触连接较少有关。

## 4 VaMCI 的诊断及筛查工具

### 4.1 VaMCI 的诊断标准

目前关于 VaMCI 的诊断标准国内外尚不统一,并且筛查方案缺少有力的循证医学证据,加上我国语言文化环境与西方不同,给临床诊断和筛查带来了不便。为此,中国老年保健协会老年痴呆及相关疾病专业委员会指南工作组在《中国血管性轻度认知损害诊断指南》中制定了一个我国 VaMCI 诊断的共识标准<sup>[17]</sup>,即(1)神经心理学测评证实存在认知功能损害。1 个以上认知领域确定的损害或 2 个以上领域临界的损害(临界损害指在年龄匹配常模的第 5%~10%或常模均值的 1.5 个标准差);(2)结构影像学证实存在脑血管病,包括多发腔隙性脑梗死、关键部位脑梗死及脑白质病变;(3)脑血管病和认知功能损害之间具有相关性或足以构成认知损害的原因[如认知损害发生在脑血管病 3 个月内或哈金斯缺血评分(HIS)≥7 分,或无脑血管事件发生,但存在信息处理速度和/或执行功能明显减退证据,且具步态、小便、人格异常特征之一];(4)日常生活能力属于正常范围;(5)不符合痴呆的诊断标准;(6)除外认知功能损害的其他原因。上述 6 条全部符合,可诊断为 VaMCI。

### 4.2 VaMCI 的筛查工具

MMSE 和 MoCA(Montreal Cognitive Assessment)量表是目前国内外常用的认知功能筛查工具。简易智力状况检查法(MMSE)一直用于对认知功能的评估和痴呆的筛查,能很好辨别正常人和痴呆患者,但由于其对记忆力、计算力检查设计分值过高,而对执行功能未设置项目进行评估,对于识别轻度认知功能障碍作用有限。MoCA 量表包含了 8 个方面的认知功能,包括视空间执行能力、命名、记忆、注意、语言、抽象思维、延迟记忆、定向力等。MoCA 量表在筛查轻度认知损伤时比 MMSE 量表更敏感,而且使用简便、耗时较短,适用于临床研究,对 VaMCI 患者的筛查有明显的优势,MoCA 量表得分<26 分时显示被检查者存在认知功能障碍,如果被检查者的受教育年限<12 年,在其总得分基础上增加 1 分。

复杂的工具性日常生活能力(Instrumental activity of daily living, IADL)基本保留是区分血管性轻度认知损害和血管性痴呆的重要因素<sup>[18-19]</sup>,轻度认知损害患者通常表现为工具性日常生活活动能力轻度损害,而基本日常生活活动能

力相对保留。IADL 能力评估是 VaMCI 筛查不可或缺的, IADL 量表区分 MCI 与痴呆的分界阈值为 9/10 分(10 分或以上提示痴呆), 敏感性和特异性分别为 92.2% 和 92.5%<sup>[20]</sup>。因此, IADL 量表被强烈推荐用于 VaMCI 筛查<sup>[21]</sup>。

## 5 结束语

VaMCI 的相关危险因素较多, 如高血压病、冠心病、糖尿病、高脂血症等血管性因素均是 VaMCI 的可干预因素, 而年龄、性别、受教育程度等是不可干预的, 但它们之间也互相交叉, 互为因果。VaMCI 处于 VCI 的早期, 诊断意义重大, 早期发现并控制其可干预的危险因素, 能延缓认知功能恶化, 防止其向 VaD 的进展。但是目前对 VaMCI 诊断尚缺乏统一的标准, 而且筛查工具差异性较大, 对其临床资料的收集及研究增加了难度, 所以需要针对这些方面开展更可靠的研究。

## 参 考 文 献

- [1] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(2): 89-98.
- [2] Douiri A, Rudd AG, Woife CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment; South London Stroke Register 1995-2010[J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 138-145.
- [3] Qu YJ, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of Post-Stroke cognitive impairment in China: a Community-Based, Cross-Sectional study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122864.
- [4] 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[J]. *Neurology*, 2000, 54(2): 447.
- [5] 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[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(2): 142-147.
- [6] Adiukwu F, Ofori S, Ugbomah L, et al. Vascular cognitive impairment, a cardiovascular complication[J]. *World J Psychiatry*, 2016, 6(2): 199-207.
- [7] Gelber RP, Ross GW, Petrovitch HA, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment the Honolulu Asia Aging Study[J]. *Neurology*, 2013, 81(10): 888-895.
- [8] Ettorre E, Cerra E, Marigliano B, et al. Role of cardiovascular risk factors (CRF) in the patients with mild cognitive impairment (MCI)[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 54(2): 330-332.
- [9] Son SJ, Ke KS, Na DL, et al. The effect of anemia and white matter hyperintensities(WMH) on cognitive impairment in patients with amnesic mild cognitive impairment(MCI)[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 55(2): 251-256.
- [10] Lappegrd KT, Pop-Purceanu M, van Heerde W, et al. Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(1): 78.
- [11] Kovacs KR, Bajko Z, Szekeres CC, et al. Elevated LDL-C combined with hypertension worsens subclinical vascular impairment and cognitive function[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(8): 550-560.
- [12] Schipper HM, Apolipoprotein E. Implication for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(5): 778-790.
- [13] Ktgern C, Roberil RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase-serum levels after controlled corial impact injury in the rat[J]. *Neurotrum*, 2001, 8(5): 569-573.
- [14] Feng L, Isaac V, Sim S, et al. Associations between elevated homocysteine, cognitive impairment, and reduced white matter volume in healthy old adults[J]. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2013, 21(2): 164-172.
- [15] Kim JM, Stewart R, Bae KY, et al. Serotonergic and BDNF genes and risk of depression after stroke[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3): 833-840.
- [16] Ltieri M, Maestrini I, Mercurio A, et al. Depression after minor stroke: prevalence and predictors[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(13): 517-521.
- [17] 田金洲, 解恒革. 秦斌等代表中国老年保健协会老年痴呆及相关疾病专业委员会指南工作组[J]. *中华内科杂志*, 33(3): 249-255.
- [18] Sachdev P, Kalaria R, O'brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(3): 206-218.
- [19] Achdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach[J]. *Nat Rev Neural*, 2014, 10(11): 634-642.
- [20] Ni JL, Shi J, Wei MQ, et al. Screening mild cognitive impairment by delayed story recall and instrumental activities of daily living[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(8): 888-889.
- [21] Kim J, Park M, Yoon G, et al. White matter hyperintensity as a factor associated with delayed mood disorders in patients with acute ischemic stroke[J]. *Eur Neurol*, 2011, 66(6): 343-349.

(2016-11-21 收稿)