

# 轻型脑卒中后认知功能障碍的相关研究进展

任源水 苏志强 沈翠茹

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2019)03-0367-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.030

脑卒中也被定义为由脑血流紊乱引起的脑功能障碍,是世界上第二大常见的死亡和成人残疾的原因<sup>[1]</sup>。脑卒中不仅可以导致躯体功能障碍等各种神经系统症状和体征,而且还可以导致失语、失认、记忆力障碍、执行功能障碍、视空间障碍等认知功能障碍,严重者会发展成痴呆。近年来随着脑卒中的病死率下降,研究人员更加关注脑卒中后的认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)<sup>[2]</sup>。然而由于轻型脑卒中患者症状轻微、住院时间短,而其 PSCI 常常被人们忽视。

## 1 轻型脑卒中定义

轻型脑卒中(minor ischemic stroke, MIS)是脑卒中当中以症状轻微和持续时间短暂为特点的一类疾病。目前有关 MIS 的准确定义尚无统一的标准。临床上大多研究将美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分 $\leq 5$ 分或 $\leq 3$ 分作为诊断轻型脑卒中的标准。Muus 等<sup>[3]</sup>研究认为①突发性的神经功能缺损时间超过 24 h,排除其他诊断,NIHSS 评分 $\leq 5$ 分和或经头部核磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWD)证实为急性缺血性脑卒中;②NIHSS 评分 $\leq 5$ 分,通过 DWI 证实有急性期缺血病灶而不考虑其临床症状的持续时间。

Fischer 等<sup>[4-5]</sup>在研究探讨了 6 种轻型脑卒中的定义后,最终认为轻型脑卒中最好的定义可能是 NIHSS 评分 $\leq 1$ 而且无意识障碍和 NIHSS 评分 $\leq 3$ 分。当前国内比较公认 MIS 的定义为一种由于血管病因素所导致的一种突发的局灶性轻型神经功能障碍,持续时间常超过 24 h,NIHSS 评分 $\leq 3$ 分,或神经功能障碍是由于与临床症状相关的影像学上缺血灶引起,而非出血所导致<sup>[6]</sup>。总之,目前国内外对于轻型脑卒中的准确定义尚未达成共识,因此有待进一步的研究。

## 2 认知功能障碍发病情况

认知功能是指认识、了解和学习客观事物的能力。认知功能障碍涉及记忆、定向、学习、判断、计算、理解、语言、视空间功能以及分析解决问题的能力,有时还伴有精神、行为和人格的异常,常常导致患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社会交往能力的明显减退。已经证实脑卒中不仅可以引起躯体运动、感觉障碍,还可以导致认知功能障碍<sup>[7]</sup>。通

常应用简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)检查和蒙特利尔认知评估量表(montre cognitive assessment, MoCA)进行筛查。因国家、种族和诊断标准之间的差异而有所不同,其 PSCI 发生率报道不一。Rist 等<sup>[8]</sup>有关研究表明大约 30% 的缺血性脑卒中患者出现了认知功能障碍;瑞典和英国研究人员研究表明脑卒中患者 3 个月发生后发生认知功能障碍的比列从 24%~39% 不等<sup>[9]</sup>。在澳大利亚 Sachdev 等人<sup>[10]</sup>研究表明脑卒中后 3 个月认知障碍患病率为 50%~58%。国内学者曲艳吉等<sup>[11]</sup>研究认为认知功能障碍的平均发病率和脑卒中后 3 个月内的发病率分别为 55.9% 和 56.6%;脑卒中后 3 个月以上认知功能障碍的发病率高于脑卒中后 3 个月以内的,而且复发脑卒中患者认知功能障碍发病率较高。另外,依据地域与人群分布的不同,发病率也有所差异,如东北地区的认知功能障碍的发病率要高于华中、华北地区;年龄 $< 60$ 岁和 $> 60$ 岁的脑卒中患者认知功能障碍发病率为 20.2% 和 33.6%。此外,受教育年限较短的脑卒中患者认知障碍的发病率要高于受教育年限较长的患者。

有关轻型脑卒中患者 PSCI,由于其症状较轻、住院时间短、后续无康复治疗、随访较少,较难被专科医师发现。Manon<sup>[12]</sup>研究认为大约 50% 的 TIA 和轻型脑卒中患者出现日常工作能力及回归社会能力的下降;TIA 及轻型脑卒中患者中 39%~49% 出现了认知功能障碍和交流困难。Moran 等<sup>[13]</sup>研究表明部分 TIA 和轻型脑卒中患者后续出现了日常生活、工作学习的障碍包括抑郁、认知障碍、创伤后应激障碍和疲劳、焦虑等,而且并未经过系统正规的治疗,往往对患者的学习工作、回归社会造成了较大的影响。轻型脑卒中后 PSCI 发病率因不同的测量工具有着显著的差异,MMSE 评估脑卒中认知障碍患病率约为 17%、MoCA 评估约为 54%。可以明显看出与 MMSE 比较,MoCA 评估认知功能障碍的患病率较高,而且研究中还观察到脑卒中认知功能障碍的发病率会随着时间的推移而降低。但 Radman 等<sup>[14]</sup>人在研究中观察到 PSCI 患病率并没有随着时间推移而显著下降。

## 3 PSCI 的危险因素

### 3.1 PSCI 与年龄、教育水平

PSCI 的风险与年龄以及教育水平是密切相关的,高龄不仅是脑卒中的危险因素,也是影响脑卒中后认知功能障碍的独立危险因素之一<sup>[15]</sup>。Gorelick 等<sup>[16]</sup>研究表明 PSCI 患病率会随着年龄的增加而增长。年龄对于脑卒中后认知功

能的影响可能是由于随着年龄增长,机体免疫力以及抵抗力降低,动脉粥样硬化导致脑组织处于低灌注状态以及脑萎缩大脑皮质细胞减少、可塑性降低等所致<sup>[17]</sup>。教育水平也是影响患者认知功能的1个重要因素,Wu<sup>[18]</sup>研究表明,随着教育水平的提高,认知能力也进一步的提升。此外,Elbaz等<sup>[19]</sup>研究表明更好的认知表现与更高的教育水平呈正相关。Zahodne等<sup>[20]</sup>人研究了教育水平对认知功能障碍的影响,发现教育水平对认知功能障碍进展的速度没有影响。另外,Douiri等<sup>[21]</sup>人提出职业对认知功能障碍的发生也有一定的影响,体力劳动者认知功能下降较脑力劳动者会更明显,患病率会更高。

### 3.2 PSCI与脑卒中类型、病灶特点及复发

脑卒中病变类型、病灶特点以及复发性脑卒中等也与PSCI发生有密切关系。有研究表明,急性缺血性脑卒中中较出血性脑卒中发生认知功能障碍的风险会更高;复发性脑卒中患者较首发脑卒中患者、多病灶脑卒中较单病灶脑卒中患者来说,认知功能障碍的发生率会更高<sup>[22-23]</sup>。

### 3.3 其他

另外,脑白质病变以及脑血管病危险因素如高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒、心房颤动、颈动脉狭窄等也会增加脑卒中后认知功能障碍患病风险<sup>[24]</sup>。

## 4 PSCI的发生机制

PSCI机制复杂,目前尚不明确,其发病机制有以下几种可能:

### 4.1 脑神经结构损害

Zekry等<sup>[25]</sup>研究发现大脑关键部位的梗死在PSCI发生中发挥着重要的作用如皮质边缘区。Taylor等<sup>[26]</sup>认为额叶皮质、基底节、丘脑和杏仁核通路的单个或者多发脑梗死灶可能引起患者执行功能的紊乱。Szabo等<sup>[27]</sup>人进行研究提示大脑后动脉急性闭塞导致的海马梗死可以引起长久的记忆损害以及认知功能障碍。Kronenberg等<sup>[28]</sup>进行了大脑中动脉闭塞模型的研究,发现左侧大脑中动脉闭塞后可以导致左腹侧被盖区多巴胺神经元的异常,可导致纹状体区多巴胺含量减少,从而引起反应迟缓等认知功能障碍症状。

### 4.2 脑小血管病变

脑小血管病变引起的脑白质病变、腔隙性脑梗死也可能导致PSCI。Jokinen等<sup>[29]</sup>研究认为脑白质病变和腔隙性脑梗死主要引起执行功能、精神运动速度和全面认知功能的损害,而且还发现脑白质病变和脑萎缩如颞叶内侧、皮质下的萎缩与认知功能障碍的发生密切相关,脑萎缩可加速脑白质病变对认知功能的影响,这表明脑萎缩与脑白质病变相互作用可能加重认知能力的下降。另外,Benisty等<sup>[30]</sup>研究发现丘脑腔隙性梗死、壳核以及苍白球的病变可以引起认知功能障碍,其中壳核以及苍白球病变主要降低记忆功能。

### 4.3 其他

此外,认知功能障碍与炎症机制、神经递质可能具有一定的相关性。Li等<sup>[31]</sup>在研究中发现下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴的异常可导致皮质醇的水平升高,皮质醇的增多可抑制炎症细胞因子的水

平,增强叫啡胺2,3-双加氧酶的活性,抑制5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的合成和功能,从而引起认知功能障碍,而且HPA轴的异常以及炎症细胞因子的增加也可以抑制海马神经元的再生,引起认知功能障碍<sup>[32]</sup>。另外,Ap的生成与清除失衡也是导致神经元变性和认知功能障碍发生的重要机制<sup>[33]</sup>。

## 5 PSCI评价标准

目前PSCI的诊断多采用神经心理学量表评估。目前临床应用最多的还是MMSE和MoCA<sup>[34]</sup>。MMSE简单易行,国内外广泛应用,是认知障碍筛查的首选量表。该量表包括以下7个方面:时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力、计算力、延迟记忆、语言以及视空间,其优点是方便快捷,便于大型筛查,即使受教育程度较低(如文盲)也可基本完成评测,对于中重度痴呆和多个认知域受损的认知障碍诊断敏感度以及特异性较高,但缺点是所涉及的认知域较少,各认知域分值比重不一,对单项认知域(如执行功能)障碍的筛查不敏感。对于受教育程度较高的患者来说,该量表过于简单,量表评分常在正常范围,其认知功能的损害常被忽略<sup>[35]</sup>。MOCA涵盖的认知领域更加全面、广泛,分值分配更合理,提高了视空间及执行功能的分值,对单个认知域受损的轻度认知功能障碍的患者的筛查更敏感,增加了词汇的数量及难度,延长了延迟回忆的时间,对记忆力的检测更合理,更能真实地反映患者记忆力的状况,较适用于文化水平高、配合能力强的患者,缺点是耗时相对较长,量表中部分认知域测评(如执行功能、抽象能力)对受教育程度低的患者来说有一定难度,患者的配合度及完成度会降低,较易出现假阳性<sup>[36]</sup>。有学者将两者联合应用进行认知障碍评估,弥补了二者的缺点,提高了认知障碍筛查的准确性,可初步对各种认知障碍进行简单的筛查,提高了认知障碍的检出率,增加了灵敏度和特异度,减少了假阳性率和假阴性率。但量表的评估易受外界环境及患者主观因素的影响,有一定的局限性,也不可能达到百分之百的敏感度和特异性<sup>[37-38]</sup>。因此,对于认知障碍的诊断,需要结合病史、临床表现、电生理学检查、影像学、病理、随访等综合判断。

## 6 PSCI的防治

### 6.1 识别以及控制脑血管病的危险因素

控制危险因素,重视并加强一级预防的意义重大。主要包括高血压病、糖尿病、高脂血症、心脏病、颈动脉狭窄、高同型半胱氨酸血症、肥胖等应进行积极处理。其他的有戒烟、戒酒、改善生活方式、适度的运动等<sup>[39]</sup>。如有认知和记忆方面的主诉,应全面检查和客观评价,早期的正确处理对于防治脑卒中后认知功能障碍有重大的意义。

### 6.2 认知功能障碍的药物治疗

最新指南推荐的药物有胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐,可以改善脑卒中后认知障碍患者的认知功能和日常生活能力;离子型丙氨酸受体拮抗剂如美金刚的安全性和耐受性较好。其他的有卡巴拉汀、尼麦角林、尼莫地平、丁苯酞、双氢

麦角毒碱、胞磷胆碱、脑活素及某些中成药<sup>[40]</sup>。但上述药物对认知功能障碍的治疗效果尚不明确仍有争议,有待进一步研究。

### 6.3 其他的措施

如对脑卒中后认知障碍精神行为症状进行干预<sup>[41]</sup>;脑卒中后认知障碍的康复训练应制定个体化长期的康复训练目标,以帮助患者尽可能地恢复一些日常生活能力。

## 7 小 结

近几年在我国随着脑血管病发病率的上升,PSCI的发病率也呈现一个上升的态势。PSCI 损害涉及记忆学习、判断计算、语言理解、视空间功能以及执行功能,严重影响了脑卒中后患者的神经功能恢复以及回归社会的能力。因此,早期识别、诊断以及干预 PSCI 意义重大,但 PSCI 的评价标准以及治疗仍有待进一步的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world[J]. The Lancet Neurology, 2007, 6(2):182-187.
- [2] Hauer K, Becker C, Lindeman U, et al. Effectiveness of physical training on motor performance and fall prevention in cognitively impaired older persons: A systematic review[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2006, 85(10):847-857.
- [3] Muus I, Petzold M, Ringsberg KC. health related quality of life among danish patients 3 and 12 months after TIA or mild stroke[J]. Scand J Caring Sci, 2010, 24(2):211-218.
- [4] Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, et al. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review[J]. European Journal of Neurology, 2014, 21(10):1258-1267.
- [5] Sangha RS, Caprio FZ, Askew R, et al. Quality of Life in patients with TIA and minor ischemic stroke[J]. Neurology, 2015, 85(22):1957-1963.
- [6] 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014)[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(10):33.
- [7] Nys GM, Van Zandvoort MJ, De Kort PL, et al. Restrictions of the Mini-Mental state examination in acute stroke[J]. Archives of Clinical Neuropsychology: the Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists, 2005, 20(5):623-629.
- [8] Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke[J]. Stroke, 2013, 44(7):1790-1795.
- [9] Gutiérrez Pérez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26(6):622-629.
- [10] Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study[J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2006, 21(5/6):275-283.
- [11] 曲艳吉, 卓琳, 詹思延. 中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(12):1294-1301.
- [12] Manon Fens, Caroline Mvan H, George HMIB et al. Not as transient: patients with transient ischaemic attack or minor stroke experience cognitive and communication problems; an exploratory study[J]. European Journal of General Practice, 2013, 19(1):11-16.
- [13] Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, et al. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review[J]. European Journal of Neurology, 2014, 21(10):1258-1267.
- [14] Radman N, Staub F, Aboulafia-Brakha T, et al. Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study[J]. Neurology, 2012, 79(14):1422-1427.
- [15] Moore SA, Hallsworth K, Jakovljevic DG, et al. Effects of community exercise therapy on metabolic, brain, physical, and cognitive function following stroke: a randomized controlled pilot trial[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2015, 29(7):623-635.
- [16] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2011, 42(9):2672-2713.
- [17] 杨明华, 秦锦标. 缺血性卒中后认知损害的危险因素: 回顾性病例系列研究[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(4):247-250.
- [18] Wu YB, Wang MQ, Ren MS, et al. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke[J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2013, 20(10):1406-1410.
- [19] Elbaz A, Vicente-Vytopylova P, Tavernier B A, et al. Motor function in the elderly Evidence for the reserve hypothesis[J]. Neurology, 2013, 81(5):417-426.
- [20] Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria longitudinal study[J]. Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 2011(17):1039-1046.
- [21] Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010[J]. Stroke, 2013, 44(7):138-145.
- [22] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Neurology, 2009, 8(11):1006-1018.
- [23] Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke[J]. Cerebrovascular Diseases, 2013, 35(3):499.
- [24] Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review[J]. International Journal of Stroke, 2012, 7(1):61-73.
- [25] Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy[J]. Neurobiology of Aging, 2003, 24(2):213-219.
- [26] Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression[J]. Molecular Psychiatry, 2013, 18(9):963-974.

- [27] Szabo K, Foerster A, Jaeger T, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke clinical and MRI findings[J]. *Stroke*, 2009, 40(6):2042-2045.
- [28] Kronenberg G, Balkaya M, Prinz V, et al. Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression[J]. *Biological Psychiatry*, 2012, 72(4): 273-281.
- [29] Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease - the LA-DIS study[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2009, 27(4):384-391.
- [30] Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes; the LADIS study[J]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2009, 80(5):478-483.
- [31] Li WY, Ling SC, Yang Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments[J]. *Neuro Endocrinology Letters*, 2014, 35(2):104-109.
- [32] Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, et al. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(6):2669-2674.
- [33] Back DB, Kwon KJ, Choi DH, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces post-stroke dementia following acute ischemic stroke in rats[J/OL]. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1):216.
- [34] 崔杨, 韩雪梅, 邢影, 等. 缺血性脑血管病轻度认知障碍 MoCA 与 MMSE 评估的比较及分析[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2010, 36(5):969-974.
- [35] Van Heugten CM, Walton L, Hentschel U. Can we forget the Mini-Mental State Examination? A systematic review of the validity of cognitive screening instruments within one month after stroke[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2015, 29(7):694 - 704.
- [36] Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, et al. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment[J]. *Journal of Neurology*, 2013, 260(9):2220-2227.
- [37] Sivakumar L, Kate M, Jeerakathil T, et al. Serial Montreal cognitive assessments demonstrate reversible cognitive impairment in patients with acute transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(6):1709-1715.
- [38] Dong Y, XU J, Chan BL, et al. The Montreal cognitive assessment is superior to National institute of neurological disease and Stroke-Canadian stroke network 5-minute protocol in predicting vascular cognitive impairment at 1 year[Z], 2016: 46.
- [39] Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial[J]. *Aging & Mental Health*, 2014, 18(5):540-546.
- [40] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17):1294-1301.
- [41] Moore SA, Hallsworth K, Jakovljevic DG, et al. Effects of community exercise therapy on metabolic, brain, physical, and cognitive function following stroke: a randomized controlled pilot trial[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2015, 29(7):623-635.

(2018-11-06 收稿)

(上接第 364 页)

- [25] Costa-Almeida R, Carvalho DT, Ferreira M J, et al. Effects of hypergravity on the angiogenic potential of endothelial cells [J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2016, 13(124): 20160688.
- [26] Wang ZK, Hu SB, Sang SP, et al. Age-Period-Cohort analysis of stroke mortality in China: data from the global burden of disease study 2013[J]. *Stroke*, 2017, 48(2):271-275.
- [27] Xiao JJ, Jin KY, Wang JP, et al. Conditional knockout of TFPI-1 in VSMCs of mice accelerates atherosclerosis by enhancing AMOT/YAP pathway[J]. *International Journal of Cardiology*, 2017, 228(3):605-614.
- [28] Conda E, Strachan H, Gutierrez-Sanchez GA, et al. The C-terminal fragment of axon guidance molecule Slit3 binds heparin and neutralizes heparin's anticoagulant activity[J]. *Glycobiology*, 2012, 22(9):1183-1192.
- [29] Xiao W, Yue J. Heparan sulfate modulates slit3-induced endothelial cell migration [J]. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N. J.)*, 2015, 1229(1229):549-555.
- [30] Ni W, Liu T, Wang H Y, et al. Expression of Slit3/Robo signal pathway in mouse aortic smooth muscle cell and its impact on proliferation and migration[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 44(6):542-547.

(2018-12-04 收稿)