·综 述·

胆碱能通路损伤在血管性认知功能障碍中的现状分析

闫超群[1],霍健伟[2],张帅[1],王忠艳[2],张亚男[2],李俊秋[2],石广霞[1],李倩倩[1],刘存志[1]*
(首都医科大学附属北京中医医院:[1]针灸中心,针灸神经调控北京市重点实验室,[2]放射科,北京 100010)

【摘 要】 血管性认知障碍(VCI)的早期发现与防治对减少痴呆的发生具有重要意义。VCI患者常伴有胆碱能通路的白质病变,可通过胆碱能通路高信号量表评分和弥散张量成像直接评估其严重程度,具有耗时短、简便易行和相对客观等特点。本文梳理总结了胆碱能通路的白质病变与VCI患者认知功能之间的关系,发现VCI的大脑风险期、轻度认知障碍期和痴呆期三个不同阶段均存在胆碱能通路的白质病变,且其病变严重程度与认知功能呈负相关,可为VCI早期筛查和诊断提供影像学依据。

【关键词】 血管性认知功能障碍;胆碱能通路;认知功能
【中图分类号】 R749.1+3 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.02.031

Analysis on current situation of cholinergic pathway lesions in vascular cognitive impairment

YAN Chao-Qun[1], HUO Jian-Wei[2], ZHANG Shuai[1], WANG Zhong-Yan[2], ZHANG Ya-Nan[2], LI Jun-Qiu[2], SHI Guang-Xia[1], LI Qian-Qian[1], LIU Cun-Zhi[1]*
([1]Department of Acupuncture and Moxibustion, Beijing Key Laboratory of Acupuncture Neuromodulation, [2]Department of Radiology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

【Abstract】 Early diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment (VCI) are of great significance to reduce the occurrence of dementia. White matter lesions (WML) within the cholinergic pathways is quite common in the VCI patients. The WHL damage in the pathways can be directly evaluated by Cholinergic Pathways Hyper-intensities Scale (CHIPS) and diffusion tensor imaging, which is time-consuming, easy to operate and comparatively objective. This article summarized the relationship between WML within the cholinergic pathways and cognitive function in VCI patients. The review displays that there are WML within the cholinergic pathway in all the 3 stages of VCI, brain-at-risk, mild cognitive impairment and dementia. In addition, a negative correlation is seen between the severity of WML in the pathways and cognitive function, which provides a valuable imaging reference for early screening and diagnosis of VCI.

【Key words】 vascular cognitive impairment; cholinergic pathway; cognitive function
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81674055) *and the Youth Backbone Project of Excellent Talents Cultivation Program of Beijing* (2015000021469G236).
Corresponding author: *LIU Cun-Zhi*, *E-mail*: *lcz623780@126.com*

血管性认知障碍(vascular cognition impairment, VCI)是因由脑血管病相关危险因素、显性或非显性脑血管病引起的从轻度认知障碍到痴呆的一大类综合征[1]。我国拥有世界上规模最大的脑血管疾病高危人群,其中脑卒中是第一大致死性疾病并以每年8.7%的速率迅速增长,远高于全球平均水平[2]。脑卒中后,高达64%的患者存在不同程度的认知损害,1/3会发展为明显的痴呆[3]。据国外文献报道,VCI是迄今唯一可以防治的痴呆,如及早发现并防治可达到缓解及治愈的目的[4]。同时,VCI是我国轻度认知损害疾病中最常见的类型,约占总发病人群的42%[5]。VCI因高发病率与相对可干预性受到国内外学者的广泛关注,其发生机制的研究日益成为热点。胆碱能系统是与认知功能相关的主要神经递质系统,其功能异常在认知功能障碍中起着重要角色[6]。有研究认为胆碱能通路上的白质损伤

收稿日期:2017-08-03;修回日期:2017-08-30
基金项目:国家自然科学基金(81674055);北京市优秀人才培养资助青年骨干项目(2015000021469G236)
通信作者:刘存志,E-mail:lcz623780@126.com

与认知障碍的严重程度密切相关[7]。本文通过梳理文献,系统阐述了胆碱能通路上的白质病变与血管性认知障碍的关系,以期为 VCI 研究和防治提供参考。

1 胆碱能通路的解剖结构

中枢胆碱能递质对学习记忆行为有重要的调节作用。脑内乙酰胆碱,存在于胆碱能神经元囊泡中,是迄今发现与学习记忆关系最密切的神经递质。大脑白质区的胆碱能神经分布于 20 世纪 90 年代被确定,与认知功能有关的胆碱能系统主要位于基底前脑[8]。从 Meynert 基底核发出的神经元组成大部分通往皮质和杏仁核的胆碱能纤维,被认为是影响认知功能的主要通路。由于该部位多为无髓鞘纤维,同时也是最易受小血管病变影响的部位,Selden 等[9]对人脑胆碱能通路进行了免疫组化标记和磁共振成像的重叠分析,发现 Meynert 基底核的胆碱能神经元与皮层主要通过中间通路和外侧通路两条通路相连,它们均从基底节投射至大脑皮层及杏仁核。中间通路汇入直回的白质,包绕胼胝体的嘴部,在枕叶与外侧通路的纤维汇合,它供应嗅球、扣带回、扣带前回等部位;外侧通路又分为穿过外囊、钩束的囊支和穿过屏状核的囊周支,囊周支供应额叶、顶叶、岛叶和颞上回皮层,囊支向内侧弯曲行走供应额、颞和项叶皮层。

2 胆碱能通路损害的评估方法

2.1 FLAIR 加权上胆碱能通路高信号量表评分

为了量化白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)对认知功能下降的影响,有学者建立了一些可考虑 WMH 的病变数量、大小、体积的 WMH 评估量表,但与认知功能下降的相关性不明确。Bocti 等[10]提出的胆碱能通路高信号量表(Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale, CHIPS)是建立在人脑胆碱能通路免疫组化标记和磁共振成像重叠分析基础上的半定量影像学评价方法,不仅考虑了白质病变的数量、大小、形状,还考虑了 WMH 与从 Meynert 基底核发出的胆碱能通路投射的空间相关性。CHIPS 计分在液体衰减反转恢复(fluidattenuated inversion recovery, FLAIR)序列进行,采用解剖标志在三脑室和四脑室层面的四个轴位像上,内侧通路和外侧通路被分成 10 个区域,从下往上依次为低外囊层面、高外囊层面、放射冠层面和半卵圆中心层面。低外囊层面分为前区和后区(左右共 4 区);高外囊层面分为前部、后部和扣带回区(左右共 6 区);放射冠层面分为前区、后区和扣带回区(左右共 6 区);半卵圆中心层面分为前区和后区(左右共 4 区)。每个区的 WMH 的程度评分为 3 级:正常为 0 分;轻度为 1 分,区域中 < 50% 的部分受累;中到重度为 2 分,区域中有大约 50% 的部分受累。每个层面的评分根据胆碱能纤维的分布密度进行加权处理,层面 1 加权系数为 4,层面 4 加权系数为 1。单侧半球最大分数 50[11]。

2.2 弥散张量成像的纤维束评价

弥散张量成像[12](diffusion tensor imaging, DTI)是目前唯一能显示神经传导束的无创成像方法,可反映白质纤维解剖位置及病理过程。DTI 可以定量分析大脑的微细结构,在大脑白质纤维的成像方面具有独特优势,通过对 DTI 数据进行白质纤维束追踪,可直接观测大脑神经纤维的走向和完整性。主要参数有各向异性(fraction anisotropy, FA)、平均弥散率(mean diffusivity, MD)和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。FA 是组织的物理特性,能较好地体现白质内髓鞘的完整性、纤维的致密性和平行性;MD 可反映弥散张量的各向同性;ADC 值反映体内水分子向各个方向弥散的平均值,水分子弥散运动越明显,ADC 值增高。

3 血管性认知障碍不同阶段的胆碱能通路异常

3.1 大脑风险期

大脑风险期又称轻度血管性认知障碍前期,存在血管性脑损害可以没有任何认知损害的证据,这种无症状的个体将来认知功能下降的风险较高,需及早关注并防止认知下降。有研究纳入 102 例存在脑卒中危险因素的患者,并进行头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描和影像学评分,结果表明,既往卒中史可能是导致大脑胆碱能通路损伤的独立危险因素[13]。谭玉等[14]对 35 例 2 型糖尿病患者进行头颅 MRI 扫描,并采用多个认知量表测评患者认知能力,研究发现 2 型糖尿病患者的延迟记忆、符号数字转换和连线测验 B 的成绩明显差于正常对照组,CHIPS 评分较对照组显著增高,且延迟记忆、符号数字转换测验得分与 CHIPS 评分呈负相关,连线测验 B 得分与 CHIPS 评分呈正相关,证实了胆碱能通路的白质高信号与认知障碍存在相关。

由小动脉、微动脉、微静脉及毛细血管病变引起的脑小血管病患者也存在胆碱能通路的异常,研究表明,CHIPS 评分与脑小血管病患者蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评

分呈负相关,经调整高血压、既往卒中史及受教育程度等因素后,两者的负相关性仍然存在[15]。有研究根据脑白质损伤的严重程度使用 CHIPS 评分将皮质下缺血性血管病患者分为轻度组、中度组和重度组,发现重度组较轻度组认知功能显著受到影响[16]。在急性缺血性脑卒中患者中,白质病变患者较无白质病变患者认知水平受损严重,不同部位白质病变与认知功能受损程度相关性不同,胆碱能通路上白质损伤的患者发生认知功能下降的比例较高,且胆碱能通路白质损伤与认知功能之间密切相关[17-19]。

3.2 轻度认知障碍期

轻度认知障碍期是指认知缺陷水平低于相同年龄、性别、教育和社会文化背景人群平均值的1~2个标准差,但其日常生活能力相对保持完整。Liu等[20]通过对25例血管性认知障碍非痴呆型患者(vascular cognitive impairment-no dementia, VCI-ND)和24名健康受试者进行结构 MRI、DTI 扫描及认知水平测评,发现 VCI-ND 患者 Meynert 基底核并没有萎缩,但在脑胆碱能通路的神经纤维后发现,VCI-ND患者中间和外侧的胆碱能上行通路的 FA 值较健康受试者均显著降低,且3条胆碱能通路的 FA 与MoCA及简易智力状态检查(mini-mental state examinatlon, MMSE)正相关,提示胆碱能通路白质内髓鞘的高完整性与更好的认知功能相关。

有研究同时纳入皮质下 VCI 和皮质下血管性痴呆(vascular dementia, VaD)患者,使用 CHIPS 评估在皮质下 VCI 患者中胆碱能通路损伤情况是否可作为认知下降的独立预测值,结果显示,VaD 患者胆碱能通路损伤较 VCI 患者严重,CHIPS 得分与总体认知测量临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)得分呈正相关,高 CHIPS 得分与较差的语义流畅性相关,全脑白质高信号得分与认知得分不相关,表明皮质下 VCI 患者中胆碱能通路的白质损伤与痴呆严重程度相关并不受全脑白质信号影响,胆碱能通路的白质病变与认知障碍相关,尤其是前额叶功能障碍相关[21]。

3.3 痴呆期

VaD 是否存在胆碱能通路的损伤尚存争议,不少研究对 VaD 患者的胆碱能缺损持怀疑态度,但对较"纯"的 VaD,即患有常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)患者的尸检结果显示,CADASIL 患者的脑内胆碱酶活性显著降低,且存在 Meynert 基底核胆碱能神经元的丢失和胆碱能通路的损害[22]。对于较年轻的 CADASIL 患者[较少合并阿尔茨海默病(Alzheimer's, AD)病理的改变],脑切片显示,一些囊性损伤打断了胆碱能上行神经元轴索在半卵圆和外囊的走行,结果也证实了 VaD 患者脑内存在胆碱能通路损伤[23]。小样本的横断面研究显示,可能患有 VaD 的患者中60%均存在中到重度的胆碱能通路损伤,且与轻度胆碱能通路损伤的受试者相比,即使总体认知损害和记忆损害水平相同,重度胆碱能通路受损的受试者执行能力和视空间注意力的损害更为严重[24]。Bella 等[25]发现皮质下 VaD 的患者 MMSE 与 CDR 评分及 CHIPS 评分存在显著相关性,不同于 AD 与无名质的厚度相关,研究认为 AD 和皮质下 VaD 均存在胆碱能通路的异常,但机制完全不同,AD 的认知损害与 Meynert 基底核萎缩有关,而皮质下 VaD 的认知损害与胆碱能通路损伤相关。一项病例对照研究纳入中风>3个月诊断为 VaD 的患者,每个患者匹配2例年龄、性别、教育和中风严重程度相同的对照者并进行功能磁共振扫描,结果显示,急性缺血损伤主要影响 VaD 患者的默认网络和中央执行网络,多因素 logistic 回归模型校正潜在混杂因素后发现,放射冠、海马和后顶叶皮层存在急性损伤的患者易患 VaD,研究认为胆碱能通路及大尺度网络重要节点的损伤可能是导致急性缺血性中风患者发展为 VaD 的重要原因[26]。

4 结语

随着人口老龄化加剧,脑血管事件发病率居高不下,VCI 发病率也逐年升高。探寻其病理机制及早期标志物,可为早期诊断提供依据,便于医师进行及时干预。胆碱能通路的损伤情况可通过 FLAIR 像上的 CHIPS 量表快速直观获得,由于认知功能与胆碱能通路白质高信号之间存在显著负相关,可便捷地为临床医师提供重要参考,及早预见存在血管性危险因素的患者可能发生认知功能下降或未来几年内下降的情况。尽管伴随磁共振技术的普及,相关研究也迅速增加,目前研究仍存在诸多不足:(1)如研究纳入标准不规范,对于轻度血管性认知障碍的诊断尚不确切,没有依据诊断标准,仅是通过某个量表的异常值作为标准,诊断相对粗糙;(2)多数研究仅通过单一的半定量量表作为主要指标,对于胆碱能通路纤维的微结构研究相对欠缺;(3)不同研究设置的对照组较为混杂,同质性较差等。期待更多的高质量研究继续明确 VCI 患者胆碱能通路损伤与认知障碍的关系,为 VCI 的早期诊断提供可靠的生物学标志物。

【参考文献】

[1] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(3): 246 - 255. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70040-1.

[2] 宇传华, 罗丽莎, 李梅, 等. 从全球视角看中国脑卒中疾病负担的严峻性[J]. 公共卫生与预防医学, 2016, 27(1): 1 - 5.
Yu CH, Luo LS, Li M, *et al*. From the global views to understand the seriousness of the burden of stroke in China[J]. J Public Health Prev Med, 2016, 27(1): 1 - 5.

[3] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, *et al*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards[J]. Stroke, 2006, 37(9): 2220 - 2241. DOI: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47.

[4] Chaaya M, Phung TK, EIAsmar K, *et al*. Validation of the Arabic Rowland Universal Dementia Assessment Scale (A-RUDAS) in elderly with mild and moderate dementia[J]. Aging Ment Health, 2016, 20(8): 880 - 887. DOI: 10.1080/13607863.2015.1043620.

[5] Jia J, Zhou A, Wei C, *et al*. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(4): 439 - 447. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.09.008.

[6] Bartus RT, Dean RL, Beer B, *et al*. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction[J]. Science, 1982, 217(4558): 408 - 414.

[7] Park HE, Park IS, Oh YS, *et al*. Subcortical whiter matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism[J]. J Neurol Sci, 2015, 353(1 - 2): 44 - 48. DOI: 10.1016/j.jns.2015.03.046.

[8] Mesulam MM. The cholinergic innervation of the human cerebral cortex[J]. Prog Brain Res, 2004, 145: 67 - 78. DOI: 10.1016/S0079-6123(03)45004-8.

[9] Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, *et al*. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain[J]. Brain, 1998, 121 (Pt 12): 2249 - 2257.

[10] Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, *et al*. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia[J]. Stroke, 2005, 36(10): 2126 - 2131. DOI: 10.1161/01.STR.0000183615.07936.b6.

[11] 冯涛, 王拥军. 脑白质疏松的影像学评测量表[J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(3): 226 - 230. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2009.03.010.
Feng T, Wang YJ. Imaging Assessment Scales for leukoaraiosis[J]. Chin J Stroke, 2009, 4(3): 226 - 230. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2009.03.010.

[12] 刘宏毅, 常义, 邹元杰, 等. 三维弥散张量成像在脑胶质瘤术前评价及术中神经导航中的应用[J]. 临床神经外科杂志, 2004, 1(4): 146 - 148. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2004.04.002.
Liu HY, Chang Y, Zou YJ, *et al*. Three-dimensional diffusion tensor imaging: evaluation preoperation of glioma and application in neuronavigated operation[J]. J Clin Neurosurg, 2004, 1(4): 146 - 148. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2004.04.002.

[13] 韩翔, 韩旭, 朱珠, 等. 脑卒中危险因素与大脑胆碱能通路损伤的相关性[J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8(4): 282 - 284. DOI: 10.3870/sjsscj.2013.04.015.
Han X, Han X, Zhu Z, *et al*. Role of risk factors of cerebral vascular diseases in cholinergic pathways impairment[J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2013, 8(4): 282 - 284. DOI: 10.3870/sjsscj.2013.04.015.

[14] 谭玉, 陈皆春, 伏兵. 2 型糖尿病患者认知功能与脑白质病变程度的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(17): 557 - 558. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2012.17.429.
Tan Y, Chen JC, Fu B. Correlation between cognitive function and the degree of white matter lesions in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Guide China Med, 2012, 10(17): 557 - 558. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2012.17.429.

[15] 朱力勤, 王翔宇. 腔隙性脑梗死伴脑白质疏松患者的认知功能研究[J]. 河北医学, 2017, (3): 398 - 401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.03.015.
Zhu LQ, Wang XY. Study on cognitive function of lacunar cerebral infarction with cerebral leukemia[J]. Hebei Med, 2017, 23(3): 398 - 401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.03.015.

[16] 李红琏, 尹雪, 贾俊栋, 等. 皮质下缺血性血管病影像学特点与老年人认知功能相关性研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2015, 14(6): 435 - 439. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.100.
Li HL, Yin X, Jia JD, *et al*. Imaging features of subcortical ischemic vascular disease and their correlation with cognitive impairment in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(6): 435 - 439. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.100.

[17] 王翠棉, 刘红, 任王芳, 等. 急性脑梗死患者认知功能、脑白质损伤的评定及相关性研究[J]. 浙江医学, 2012, 34(10): 798 - 801. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2012.10.015.
Wang CM, Liu H, Ren WF, *et al*. Assessment of cognitive function in patients with acute brain infarction and its correlation with white matter lesions[J]. Zhejiang Med J, 2012, 34(10): 798 - 801. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2012.10.015.

[18] 侯宇, 娄伟, 张彬彬, 等. 急性脑梗死患者不同部位脑白质病变对认知功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(4): 36 - 40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.04.011.
Hou Y, Lou W, Zhang BB, *et al*. The effect of leukoencephalopathy on cognitive function in patients with acute cerebral infarction[J]. Chin J Postgrad Med, 2014, 37(4): 36 - 40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.04.011.

[19] 钱爱星, 刘荣荣, 顾盈盈, 等. 急性脑梗死伴脑白质疏松症对患者认知功能障碍的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(29): 27 - 30.
Qian AX, Liu RR, Gu YY, *et al*. Influence of leukoaraiosis on cognitive dysfunction in the patients with acute cerebral infarction[J]. China Med Herald, 2015, 12(29): 27 - 30.

[20] Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, *et al*. White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 47. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00047.

[21] Kim SH, Kang HS, Kim HJ, *et al*. The effect of ischemic cholinergic damage on cognition in patients with subcortical vascular cognitive impairment[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2012, 25(2): 122 - 127. DOI: 10.1177/0891988712445089.

[22] Keverne JS, Low WC, Ziabreva I, *et al*. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL[J]. Stroke, 2007, 38(1): 188 - 191. DOI: 10.1161/01.STR.0000251787.90695.05.

[23] Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL[J]. Neurology, 2003, 60(7): 1183 - 1185.

[24] Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter?[J]. Stroke Cerebrovasc Dis, 2003, 12(1): 29 - 36. DOI: 10.1053/jscd.2003.5.

[25] Bella R, Cantone M, Lanza G, *et al*. Cholinergic circuitry functioning in patients with vascular cognitive impairment-no dementia[J]. Brain Stimul, 2016, 9(2): 225 - 233. DOI: 10.1016/j.brs.2015.09.013.

[26] Lim JS, Kim N, Jang MU, *et al*. Cortical hubs and subcortical cholinergic pathways as neural substrates of poststroke dementia[J]. Stroke, 2014, 45(4): 1069 - 1076. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004156.

(编辑: 张美)