

· 临床研究 ·

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

李红琰, 尹 雪, 贾俊栋, 岳卫东*

(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科四病房, 哈尔滨 150086)

【摘要】目的 研究皮质下缺血性血管病影像学特点与老年人认知功能的相关性。**方法** 收集2014年9月至2015年1月哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科住院部99例皮质下缺血性血管病患者的临床资料, 分析头部磁共振成像(MRI)的检查结果, 根据基底节和丘脑区腔隙性脑梗死(LI)数目及脑白质病变(WML)患者的胆碱能通路高信号评分量表(CHIPS)的评分进行分组; 采用蒙特利尔认知功能评估量表(MoCA, 北京版)和阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-Cog)作为认知评估工具, 分析WML和LI病变程度与认知功能障碍是否存在相关性。**结果** 根据MoCA和ADAS-Cog评分, LI和WML的中度组与轻度组比较认知功能均没有受到影响($P > 0.05$); 重度组与轻度组比较, 认知功能障碍均显著受到影响($P < 0.05$)。基底节和丘脑区多发性LI数目 < 7 时, 轻、中度WML组与对照组相比, 认知功能没有受到影响($P > 0.05$); 基底节和丘脑区多发性LI数目 ≥ 7 时, 轻中度WML组与对照组相比认知功能显著受到影响($P < 0.05$)。**结论** 严重WML或基底节和丘脑区多发性LI可引起认知功能下降; 轻、中度WML同时伴有基底节和丘脑区多发性LI的老年人认知功能也会下降。

【关键词】 老年人; 皮质下缺血性血管病; 认知功能; 脑白质病变; 腔隙性脑梗死

【中图分类号】 R592; R743

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.100

Imaging features of subcortical ischemic vascular disease and their correlation with cognitive impairment in the elderly

LI Hong-Lian, YIN Xue, JIA Jun-Dong, YUE Wei-Dong*

(Ward No.4, Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Objective To investigate the imaging features of subcortical ischemic vascular disease (SIVD) and their correlation with cognitive impairment in the elderly. **Methods** Clinical data of 99 elderly patients (60 to 75 years old) with SIVD admitted in our department from September 2014 to January 2015 were collected. According to the results of head magnetic resonance imaging (MRI), the patients were divided based on the number of lacunar infarction (LI) lesions in the basal ganglia and thalamus area, and on the severity of white matter lesion (WML) by Cholinergic Pathway High Signal Rating Scale (CHIPS). Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Beijing version) and Alzheimer's Diseases Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) were used as assessing tools to analyze the correlation of severity of LI or WML with cognitive function. **Results** MoCA and ADAS-Cog scale indicated that there was no difference in cognitive function between the moderate and mild LI or WML patients ($P > 0.05$), but significant difference was seen between the severe and mild patients ($P < 0.05$). For the patients with mild and moderate WML and severe LI (infarct lesions < 7), no cognitive impairment was observed ($P > 0.05$). While the number of infarct lesions ≥ 7 , the mild and moderate WML patients suffered from cognitive impairment ($P < 0.05$). **Conclusion** Cognitive impairment is found in the elderly patients with severe WML or with multiple LI in the basal ganglia and thalamus area, and in those with mild and moderate WML and coexisting multiple LI.

【Key words】 aged; subcortical ischemic vascular disease; cognitive function; white matter lesions; lacunar infarction

This work was supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (D201143).

Corresponding author: YUE Wei-Dong, E-mail: yueweidong700422@163.com

皮质下缺血性血管病 (subcortical ischemic vascular disease, SIVD) 由颅内小血管病变所引起,

是引起血管性认知功能障碍的主要原因。该病的晚期可发展为血管性痴呆, 其影像学特点为广泛的脑

收稿日期: 2015-03-18; 修回日期: 2015-05-14

基金项目: 黑龙江省自然科学基金 (D201143)

通信作者: 岳卫东, E-mail: yueweidong700422@163.com

白质病变 (white matter lesion, WML) 和多发性腔隙性脑梗死 (lacunar infarction, LI) [1]。根据其磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 表现分为WML型、LI型和WML与LI并存 (WML + LI) 型3种情况, 其中并存型占95% [2]。近年来国、内外许多学者研究WML与认知功能的关系, 然而对于WML与LI并存对老年患者认知功能影响的研究却很少。本文将从不同程度的SIVD的影像学表现与老年人认知功能的关系进行阐述。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有入选病例均为2014年9月至2015年1月哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科住院患者, 合计99例。本研究经该院伦理委员会批准, 患者和家属同意并签署知情同意书。纳入标准: (1) 年龄在60~75岁; (2) 美国国立卫生研究院脑卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分为0分; (3) 所有患者经头颅MRI检查均符合SIVD的影像学诊断标准 [3]。排除标准: (1) 既往急性缺血性或者出血性卒中史; (2) 脑积水或其他原因引起的WML (如多发性硬化、结节病和放射性脑病等); (3) 既往有癫痫或者精神障碍病史; (4) 严重的系统性疾病; (5) 既往有重要脏器功能不全及甲状腺功能减退等疾病史。

1.2 方法

由两名神经影像科医师对患者基底节和丘脑区的LI的发病进行计数 [4], WML的评定采用Bocti [5] 提出的胆碱能通路高信号评分量表 (Cholinergic Pathway High Signal Rating Scale, CHIPS), 建立在人脑胆碱能通路的免疫组化标记和MRI的重叠分析上。采用解剖标志在第三脑室和第四脑室层面的4个轴位像上, 内侧通路 (扣带回白质) 和外侧通路 (外囊和半卵圆中心) 被分成10个区域。每个区WML的程度分为3级, 正常为0分, 累及区域 < 1/2 为1分, 累及区域 > 1/2 为2分; 左右侧分别评分。影像学检查结果由两名神经影像科医师进行判断和评分。若两者结果不一致, 经会议讨论并最终确定。

神经心理学评估: (1) 蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA; 北京版) [6], 包括视空间/执行功能5分、命名3分、注意6分、语言3分、抽象2分、延迟回忆 (记忆力) 5分和定向力6分。总分30分, ≥ 26 分为正常, < 26分为认知功能

障碍; 为校正受教育程度的偏倚, 受教育年限 ≤ 12 年则加1分; 在10min内完成测评。(2) 阿尔茨海默病评定量表认知分量表 (Alzheimer's Diseases Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog [7]), 评分范围0~75分, 分数越高表示认知功能障碍越严重。ADAS-Cog总分15.5分为轻度认知功能障碍患者和正常人的划定标准。因此, $ADAS-Cog < 15.5$ 分为认知功能正常, $ADAS-Cog \geq 15.5$ 分认为是认知功能下降; 评定的时间约为30~45min。由专门的精神心理科医师盲法进行评价。

1.3 分组方法

按照基底节和丘脑区LI的计数进行分组: 轻度组1~3个; 中度组: 4~6个; 重度组: ≥ 7 个; 按照WML严重程度分组, CHIPS评分轻度组1~5分; 中度组16~29分; 重度组: ≥ 30 分。

1.4 统计学处理

所有数据均采用SAS9.13国际标准统计学编程软件进行统计分析。各组患者计数资料采用百分率表示, 检验方法采用 χ^2 检验和Fisher精确概率法; 计量资料服从正态分布时采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

以LI计数分组的3组患者和以WML严重程度分组的3组患者性别、年龄、受教育程度等一般情况及吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、胆固醇等危险因素比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表1, 表2)。

2.2 基底节、丘脑区LI的病变程度与认知功能的关系

在MoCA和ADAS-Cog量表评分中, LI中度组与轻度组对认知功能的影响比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); LI重度组与轻度组比较, 重度患者的认知功能显著受到影响 ($P < 0.05$; 表3)。

2.3 WML病变程度与认知功能的关系

在MoCA和ADAS-Cog量表评分中, WML中度组与轻度组比较认知功能没有受到影响 ($P > 0.05$); WML重度组与轻度组比较, 重度组的认知功能显著受到影响 ($P < 0.05$; 表4)。

2.4 WML与LI并存与认知功能的关系

因严重WML对认知功能有显著的影响, 我们选取轻度与中度组WML与LI并存患者共68例, 以基底

表1 LI三组患者基线资料的比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics among three groups with LI

Item	Mild LI group (n = 34)	Moderate LI group (n = 37)	Severe LI group (n = 23)	P value
Male[n(%)]	18 (52.9)	17 (45.9)	11 (47.8)	0.3402
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	66.77 $\pm$ 1.96	66.54 $\pm$ 4.87	66.48 $\pm$ 4.7	0.9516
Alcohol history[n(%)]	6 (17.6)	7 (18.9)	5 (21.7)	0.1206
Hypertension[n(%)]	10 (29.4)	12 (32.4)	9 (39.1)	0.1397
Diabetes[n(%)]	7 (20.5)	8 (21.6)	6 (26.0)	0.0902
Smoking history[n(%)]	5 (14.7)	6 (16.2)	4 (17.3)	0.0845
Cholesterol(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.93 $\pm$ 1.39	4.35 $\pm$ 0.61	4.33 $\pm$ 0.62	0.1154
Education duration (years, $\bar{x} \pm s$)	10.42 $\pm$ 2.28	9.75 $\pm$ 3.52	10.14 $\pm$ 1.96	0.6197

LI: lacunar infarction

表2 WML三组患者基线资料的比较
Table 2 Comparison of baseline characteristics among three groups with WML

Item	Mild WML group (n = 38)	Moderate WML group (n = 39)	Severe WML group (n = 22)	P value
Male[n(%)]	17 (44.7)	16 (41.0)	13 (59.1)	0.4891
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	66.35 $\pm$ 2.96	65.54 $\pm$ 4.67	66.78 $\pm$ 3.7	0.8516
Alcohol history[n(%)]	7 (18.4)	8 (20.5)	5 (22.7)	0.0931
Hypertension[n(%)]	6 (15.7)	7 (17.9)	4 (18.1)	0.7849
Diabetes[n(%)]	9 (23.6)	10 (25.6)	6 (27.2)	0.0789
Smoking history[n(%)]	8 (21.0)	9 (23.0)	5 (22.7)	0.0647
Cholesterol(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.92 $\pm$ 0.95	3.92 $\pm$ 0.59	3.89 $\pm$ 0.61	0.6743
Education duration (years, $\bar{x} \pm s$)	10.22 $\pm$ 2.38	9.65 $\pm$ 3.82	11.14 $\pm$ 1.96	0.6897

WML: white matter lesion

表3 LI三组患者认知功能评分情况
Table 3 Cognitive function score in patients with LI

Scale	Mild LI group (n = 34)	Moderate LI group (n = 37)	Severe LI group (n = 23)
ADAS-Cog	6.88 $\pm$ 3.17	9.32 $\pm$ 5.46	11.64 $\pm$ 5.23*
MoCA	26.16 $\pm$ 1.83	23.55 $\pm$ 4.37	20.16 $\pm$ 3.16*

LI: lacunar infarction; ADAS-Cog: Alzheimer's Diseases Assessment Scale-Cognitive; MoCA: Montreal Cognitive Assessment. Compared with mild LI group, * $P < 0.05$

表4 WML三组患者认知功能评分情况
Table 4 Cognitive function score in patients with WML

Scale	Mild WML group (n = 38)	Moderate WML group (n = 39)	Severe WML group (n = 22)
ADAS-Cog	7.86 $\pm$ 4.39	10.52 $\pm$ 2.1	13.83 $\pm$ 6.03*
MoCA	24.85 $\pm$ 2.67	20.3 $\pm$ 3.84	18.62 $\pm$ 2.02*

WML: white matter lesion; ADAS-Cog: Alzheimer's Diseases Assessment Scale-Cognitive; MoCA: Montreal Cognitive Assessment. Compared with mild WML group, * $P < 0.05$

节、丘脑区LI数目7为界线划分成两组。LI数目 < 7 时的WML患者的ADAS-Cog评分与MoCA评分与LI数目 ≥ 7 时相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),即轻度与中度组WML患者的LI数目 ≥ 7 时认知功能显著受到影响(表5)。

3 讨论

随着人口的老龄化,预防痴呆已成为初级卫生保健中的重要目标,血管性痴呆发病率在痴呆中居第2位^[8]。WML与LI并存患者在SIVD中所占比例非

表5 WML与LI并存认知功能评分情况
Table 5 Cognitive function score in patients with WML and coexisting LI

Scale	The number of LI < 7 (n = 47)	The number of LI ≥ 7 (n = 21)	P value
ADAS-Cog	7.98 $\pm$ 4.47	10.24 $\pm$ 4.23	< 0.0001
MoCA	26.16 $\pm$ 3.08	21.16 $\pm$ 3.56	< 0.0001

WML: white matter lesion; LI: lacunar infarction; ADAS-Cog: Alzheimer's Diseases Assessment Scale-Cognitive; MoCA: Montreal Cognitive Assessment

常大,因此我们要重视WML与LI并存与认知功能的关系,为防治血管性认知功能障碍开拓一个新的视野^[2]。

国外的研究已有证实,随着时间的推移,LI数目 < 7 的患者认知功能无明显下降,而LI数目 ≥ 7 的患者认知功能明显下降^[9],本研究与此一致。基底节、丘脑区发出的投射纤维到前额叶发挥着至关重要的作用,多发的LI导致额叶皮质下连接环路中断^[10]。这一联系中断妨碍了患者进行测试方面的所有任务,使患者在测试中不能采取适当有效的行为应对测试。基底节、丘脑区多发性LI损伤了投射纤维也许是SIVD发展成血管性认知功能障碍最重要的机制^[11]。

本研究发现严重的WML(CHIPS ≥ 30 分)患者与轻、中度WML(CHIPS < 30 分)的患者相比,认知功能明显下降。其可能的原因为认知功能依赖于不同大脑区域多轴突路径连接的完整性。轻度与中度WML可能与慢性动脉粥样硬化有关,是血管源性水

肿,不引发髓鞘脱失,没有轴突损伤,机体功能可以代偿^[12];当长期持续脑血流灌注下降,出现重度的脑白质损伤引起髓鞘脱失,继发了轴突变性^[13]。髓鞘脱失会引起神经传导速度下降,轴突变性会引起神经联系中断,出现认知功能下降^[14]。有研究表明严重融合的WML预示着患者3年内日常生活能力明显下降,可能的原因是连接双侧额叶胼胝体膝部纤维束大部分中断^[15]。本研究中严重的WML患者(CHIPS ≥ 30 分),可能达到了一定的阈值,机体功能不能代偿,出现了认知功能下降。

常规的MRI影像学显示,轻、中度WML对认知功能没有明显影响。轻、中度WML的认知功能主要取决于基底节和丘脑区LI的总数^[4]。基底节和丘脑是发生LI的关键部位,能更好地预测认知功能下降^[16]。分布于脑白质中的LI广泛地干扰了脑白质的结构,出现慢性的炎症过程、髓鞘的脱失、轴突的变性,可能由于这种干扰引起了更严重的认知功能下降^[17]。WML发病过程是从皮质下白质进展到脑室旁的白质。囊性LI可能被卷在皮质下广泛的WML中,不能充分地识别出皮质下WML中LI数目^[18],因此本研究仅对基底节、丘脑区的LI进行计数。对基底节和丘脑区的LI和WML的MRI结果进行分析表明,WML严重程度及基底节和丘脑区LI的数目均与SIVD认知损害的程度有关。这与国外的Pavlovic等^[9]的研究结果一致,即LI数目和WML严重程度均为血管性认知功能障碍独立预测因素。本研究分别将WML和LI放入模型中,发现严重的WML或基底节和丘脑区多发性的LI均可引起认知功能下降。可能是由于认知功能依赖于神经网络功能,WML和LI都有神经网络中断的现象,即所谓的“分离综合征”,出现认知功能下降^[11]。

SIVD的影像学特点与老年人的认知功能具有密切的相关性。通过影像学表现,能更早地识别出认知功能下降,对于血管性认知功能障碍的治疗及预后至关重要。对于严重的WML病变或基底节、丘脑区的多发性LI,则认知功能下降的风险增加,应给予足够的重视和早期干预。

【参考文献】

- [1] Scherr M, Krenn Y, Sorg C, *et al.* Patterns of cognitive performance in subcortical ischemic vascular disease (SIVD)[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2014, 26(2): 150-154.
- [2] Gold G, Kövari E, Herrmann FR, *et al.* Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia[J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1184-1188.
- [3] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, *et al.* Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials[J]. *J Neural Transm Suppl*, 2000, 59(5): 23-30.
- [4] Liem MK, van der Grond J, Haan J, *et al.* Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 923-928.
- [5] 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.
- [6] Wang W, Wang LN. MoCA was used to screen for MCI[J]. *Chin J Intern Med*, 2007, 46(5): 414-416. [王 炜, 王鲁宁. “蒙特利尔认知评估量表”在轻度认知损伤患者筛查中的应用[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(5): 414-416.]
- [7] Mohs RC. The Alzheimer's Disease Assessment Scale[J]. *Int Psychoeriatr*, 1996, 8(2): 195-203.
- [8] Cavallari M, Moscufo N, Meier D, *et al.* Thalamic fractional anisotropy predicts accrual of cerebral white matter damage in older subjects with small-vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(8): 1321-1327.
- [9] Pavlovic AM, Pekmezovic T, Tomic G, *et al.* Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(4), 37-43.
- [10] Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, *et al.* Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke (SCANS) study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): 1014-1016.
- [11] Lin L, Xue Y, Duan Q, *et al.* Microstructural white matter abnormalities and cognitive dysfunction in subcortical ischemic vascular disease: an Atlas-Based Diffusion Tensor Analysis Study[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, Apr 10. doi: 10.1007/s12031-015-0550-5. [Epub ahead of print]
- [12] Miyao S, Takano A, Teramoto J, *et al.* Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction[J]. *Stroke*, 1992, 23(10): 1434-1438.
- [13] Bjerke M, Zetterberg H, Edman Å, *et al.* Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in combination with subcortical and cortical biomarkers in vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27(3): 665-676.
- [14] McMurtry AM, Liao A, Haider J, *et al.* Cognitive performance after lacunar stroke correlates with leukoaraiosis severity[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(2-3): 271-276.
- [15] Makin SD, Turpin S, Dennis MS, *et al.* Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison

- with other stroke subtypes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(8): 893–900.
- [16] 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]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(5): 478–483.
- [17] Reijmer YD, Freeze WM, Leemans A, *et al.* The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity[J]. Stroke, 2013, 44(7): 2019–2021.
- [18] Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, *et al.* Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease[J]. Neurology, 2000, 55(11): 1626–1635.
- (编辑: 刘子琪)

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志 (英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志 (英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology*, JGC, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R)是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于2004年,目前编委会由分布在35个国家的350多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊,致力于国际老年心脏病学交流,特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展,加强心血管病学的学术交流,现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件,我们的优势:

快速评审:所有来稿均可在一个月内得到审稿意见,已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大:我们有来自世界各地的360名心血管领域专家为我们审稿,能保证每篇稿件的审稿质量,即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表,详尽的评审意见也会为您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高:本刊目前被许多国际著名医学数据库收录,比如PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ等,并已于2011年11月被SCIE收录,是我国心脏病学第一个被SCIE收录的医学学术期刊,其影响因子已达1.056。于2013年被中国科学引文数据库(CSCD)收录。又于2014年12月被国内学术期刊相关研究机构评为“中国最具国际影响力学术期刊”之一。

地址:100853 北京市复兴路28号,《老年心脏病学杂志 (英文版)》编辑部

电话:010-68295464

传真:010-68295464

E-mail: jgc@jgc301.com; zhanghe@jgc301.com; lilifu@jgc301.com

投稿网址: <http://www.jgc301.com>