

认知障碍与中枢生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002910



脑小血管病亚型和颅外颈动脉硬化与血管性认知障碍的相关性研究

王 辉¹, 刘 梦², 陈晋莉¹, 陈礼龙¹, 方振平³, 李云霞²

(1. 上海市金山区亭林医院神经内科, 上海 201505; 2. 同济大学医学院/同济大学附属同济医院神经内科, 上海 200092;
3. 上海市金山区亭林医院放射科, 上海 201505)

【摘要】目的:研究脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)亚型与颅外颈动脉粥样硬化及血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的相关性。**方法:**收集 200 例无卒中 CSVD 患者的人口学、用药等资料,行颈动脉超声并使用颅外颈动脉硬化评分评估颈动脉粥样硬化程度,行头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)并评估各类 CSVD 亚型病变程度。采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)筛查认知功能异常患者,根据 MoCA 总分<23 分将患者分成 VCI 组和无 VCI 组。采用单因素分析和多因素 logistic 回归筛选无卒中患者 VCI 的独立危险因素。建立模型并使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估独立危险因素,计算临界值等。根据独立危险因素中的 CSVD 评分最佳界值计算脑小血管性认知负荷评分并使用 ROC 曲线评估。**结果:**Logistic 回归分析得出腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)+腔隙灶个数之和、Fazekas 评分、全脑皮层萎缩(global cortical atrophy, GCA)评分与 VCI 显著正相关($P<0.05$),颅外颈动脉硬化评分与 VCI 无明显相关性($P>0.05$);所建立预测模型和脑小血管性认知负荷评分曲线下面积(area under the curve, AUC)>0.7。**结论:**部分 CSVD 亚型与 VCI 存在明显相关性,颅外轻度颈动脉粥样硬化与 VCI 无明显相关性;可通过 CSVD 建立模型或使用临床更方便的脑小血管性认知负荷评分筛查无卒中患者的小血管性认知障碍。

【关键词】脑小血管病;颅外颈动脉硬化;血管性认知障碍;相关性

【中图分类号】R743.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-08-01

Study on the correlation between subtypes of cerebral small vessel disease, extracranial carotid arteriosclerosis and vascular cognitive impairment

Wang Hui¹, Liu Meng², Chen Jinli¹, Chen Lilong¹, Fang Zhenping³, Li Yunxia²

(1. Department of Neurology, Tinglin Hospital of Jinshan District Shanghai; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University; 3. Department of Radiology, Tinglin Hospital of Jinshan District Shanghai)

作者简介:王 辉, Email: arfledong@163.com,

研究方向:脑小血管病及认知障碍的研究和治疗。

通信作者:李云霞,医学博士,同济大学附属同济医院(上海市同济医院)神经内科主任医师、科副主任,副教授,博导。中国医师协会神经心理专委会委员、中国卒中学会血管性认知障碍分会委员、中国卒中学会脑小血管病分会委员、中国老年学会认知障碍分会神经心理分会委员、上海市医学会神经内科分会青委会副主任委员、上海市医学会痴呆与认知障碍学组委员、中国微循环学会神经变性病专委会磁共振学组委员、中国老年学和老年医学学会脑认知与健康分会委员。主持国家自然科学基金 2 项、科技部重大专项子课题 1 项、上海市卫生局科研项目 1 项,参与国家自然科学基金重大研究计划、上海市科委等多个研究项目。以第一作者或通信作者发表科研论文 47 篇(其中 SCI 收录 22 篇),参编书籍 2 本,获国家发明专利 6 项。Email: doctorliyunxia@163.com。

基金项目:金山区医药卫生类科技创新资金项目(编号:2019-3-16)。
优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211117.0900.006.html>

(2021-11-17)

【Abstract】Objective: To study the correlation between subtypes of cerebral small vessel disease (CSVD) and extracranial carotid atherosclerosis and vascular cognitive impairment (VCI). **Methods:** The demographic and medication history data of 200 stroke-free CSVD patients were collected in the study. Carotid ultrasound was performed and carotid atherosclerosis was assessed using extracranial carotid atherosclerosis score. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed and the lesions of various subtypes of CSVD were assessed. Montreal cognitive assessment (MoCA) score was used to screen patients with cognitive dysfunction. According to the total score of MoCA <23, the patients were divided into VCI group and non-VCI group. Univariate analysis and multivariate logistic regression were used to screen independent risk factors for VCI in stroke-free patients. We also established a model and used the receiver

operating characteristic(ROC) curve to assess independent risk factors and calculated the cut-off value, etc. The best cut-off value of the CSVD score among the independent risk factors was used as a baseline to assess the cognitive impairment of the cerebral small vessels, cerebral small vascular cognitive burden score was calculated and was evaluated by the ROC curve. **Results**: Logistic regression analysis showed that the sum of lacunar infarction(LI)+lacune, Fazekas score and global cortical atrophy(GCA) score were positively correlated with VCI($P<0.05$), while there was no significant correlation between extracranial carotid arteriosclerosis score and VCI($P>0.05$). The area under the curve(AUC) of the established prediction model and the AUC of the cerebral small vascular cognitive burden score were >0.7 , respectively. **Conclusion**: Some subtypes of CSVD are significantly correlated with VCI, while extracranial mild carotid atherosclerosis has no obvious correlation with VCI. The model can be established by CSVD or the cerebral small vascular cognitive burden score which is more convenient in clinic can be used to screen the small vascular cognitive impairment in stroke-free patients.

[Key words] cerebral small vessel disease; extracranial carotid atherosclerosis; vascular cognitive impairment; correlation

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是由颅内小血管病变所引发的脑部血管疾病,发病主要集中于老年群体,21 世纪以来中国老龄化人口占比逐年升高,CSVD 的发病率也逐年上升^[1]。该病主要影响患者的颅内小动脉、小静脉和毛细血管等血管部位,能够导致认知损伤、头晕、步态和平衡能力下降、抑郁情绪、排尿功能异常等临床症状^[2-3]。颅外颈动脉属于动脉粥样硬化的多发位置,且颈动脉出现动脉粥样硬化患者多存在颅内小血管病变的情况^[4]。CSVD 最常见的原因是动脉硬化,主要与年龄、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸、吸烟、高血脂等血管危险因素有关^[5-6],同时这类危险因素也是 CSVD 致血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的原因^[7]。现阶段对颅内 CSVD 病情的判定主要依赖神经影像学,借助头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可以对 CSVD 进行亚型分类^[8],分为 6 类:腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、腔隙灶、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)、脑白质高信号(white matter high signal, WMH)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、脑萎缩。大多数研究发现,CSVD 亚型、颅外颈动脉粥样硬化与 VCI 有一定的相关性^[8-9],但既往研究多为检测单一 CSVD 影像学标志物和认知障碍的关系^[10]。另外,颈动脉硬化与 VCI 的相关性结论也未达成一致^[11]。在疾病预防及治疗中,高龄患者常同时存在颈动脉斑块、2 种及以上 CSVD 病变,能反映颈动脉大血管及颅内小血管整体对认知障碍影响的指标,才能更好地指导决策作用。因此,上海市金山区亭林医院神经内科门诊在筛查认知障碍患者危险因素的同时,开展了 CSVD 亚型和颅外颈动脉粥样硬化与 VCI 的相关性研究,进一步建立小血管性认知障碍(small vascular cognitive impairment, SVCI)患者

的预测模型并设计了临床使用更方便的脑小血管性认知负荷评分,为门诊医生通过影像学检查早期筛查无卒中患者的 SVCI 提供依据。

1 资料与方法

1.1 基础资料

将 2019 年 3 月至 2021 年 3 月上海市金山区亭林医院神经内科门诊接诊的 200 例 CSVD 患者作为研究对象,分为 VCI 组 108 例,无 VCI 组 92 例,平均年龄(69.13 ± 9.48)岁,男 86 例,女 114 例。

1.1.1 入选标准 ①年龄 >40 岁;②患者因“头晕、记忆力下降、反应迟钝等”为主要主诉就诊;③所有患者就诊当天接受头颅磁共振成像、颈动脉超声及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)筛查;④头颅 MRI 检查示存在 CSVD(除脑萎缩的 CSVD 影像学标志物中的一种或以上)且符合 CSVD 诊断标准^[8];⑤入组患者病历资料齐全;⑥知情同意,依据《赫尔辛基宣言》并得到本院伦理委员会的批准。

1.1.2 排除标准 ①患者既往或新发非腔隙性脑梗死或脑出血患者;②老年性痴呆、额颞叶痴呆、路易体痴呆、帕金森病、心房颤动、严重焦虑抑郁、多发性硬化、脑白质营养不良、恶性肿瘤或精神疾病;③头颅 MRI 示颅内病变部位直径 >1.5 cm;④维生素 B₁₂ 缺乏、甲状腺功能异常、梅毒、艾滋病;⑤心、肺等重要脏器严重衰竭;⑥失语、耳聋、失明、脑外伤史或曾开颅手术史的患者;⑦有金属支架或起搏器术后;⑧近 3 个月服用多奈哌齐、美金刚等抗痴呆药物。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉超声检查和颅外颈动脉硬化评分 1 名有资质医生操作 X-Porte 彩色多普勒超声仪完成所有入组患者的颈动脉超声检查,所有患者的颈动脉和扫描探头(5~10 MHz)的角度保持一致;定义两侧颈动脉各三段(颈动脉分叉处、离颈动脉分叉 1.0 cm 处的颈总动脉、分叉水平上方 1.0 cm 处的颈内动脉)的内中膜厚度(intima media thickness, IMT) ≥ 1.5 mm 为颈动脉斑块^[12];根据 Sutton-Tyrrell 的方法^[13],将颈

动脉各段的 IMT 计分为 0 分(≤ 1.0 mm)、1 分(1.1~1.4 mm)、2 分(1.5~2.0 mm)、3 分(2.1~4.0 mm)、4 分(≥ 4.1 mm)。患者两侧各三段颈动脉 IMT 的总分为颈动脉硬化评分。

1.2.2 头颅 MRI 检查和认知功能评分 使用西门子 3.0 T 磁共振(层厚/间隔, 5/1 mm, FOV 230 mm $\times$ 230 mm)进行 T1、T2、FLAIR 和 SWI 扫描;脉冲序列:TIWI(TR/TE, 1530/15 ms)、T2WI(TR/TE, 4210/96 ms)、FLAIR(TR/TE/TI, 5000/94/1800 ms)、SWI(TR/TE, 40/20 ms; FA, 150°)。1 名有研究量表评估资质的神经科医生采用 MoCA 量表予以评估认知功能。患者受教育年限 ≤ 12 年的 MoCA 评分加 1 分,最高 30 分,以 MoCA 评分为标准定义 <23 分为 VCI 患者^[14]。

1.2.3 脑小血管病诊断标准及评分 以“中国脑小血管病诊治共识”的诊断标准为依据^[6],1 名不知道患者病情的神经科医师通过 MRI 图像进行 CSVD 亚型分类并予以评分:LI、CMB、腔隙灶以个数计算;WMH 以脑室旁及深部白质病变总分计算为 Fazekas 评分(0~6 分)^[15];PVS 在半卵圆中心(central semioval, CSO)及基底神经节(basal ganglia, BG)2 个层面分别计数单侧最高数量予以等级评分(0/1~10/11~20/21~40/ ∞ , 0/1/2/3/4)^[16],其中半卵圆中心层 0~4 分、基底节层 0~4 分;脑萎缩以全脑皮质萎缩量表(global cortical atrophy scale, GCA)在半卵圆中心层及以上行脑叶、脑沟、脑回萎缩等级评分(0~3 分)^[17]。

1.2.4 独立危险因素及脑小血管性认知负荷评分 独立危险因素的定义:独立于其他传统危险因素,能单独影响无卒中患者 VCI 的因素。以独立危险因素中的 CSVD 亚型评分的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)计算最佳界值,如独立危险因素中 CSVD 亚型评分或个数之和 $\geq$ 最佳界值则计算为该 CSVD 亚型的脑小血管性认知负荷评分等于 1。计算独立危险因素中存在 CSVD 亚型评分的因子数量,即为脑小血管性认知负荷评分最高分。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 21.0 软件分析。表 1 中的数据行单因素分析,用百分率(%)表示分类资料,行卡方检验;均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量或等级资料,行 t 检验;2 组患者的多因素分析用 logistic 二元非条件回归分析,筛选出 VCI 的独立危险因素;使用独立危险因素建立预测模型并使用 ROC 曲线评估独立危险因素及模型、脑小血管性认知负荷评分,计算最佳界值,通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来评价预测模型、脑小血管性认知负荷评分的校准能力。均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 无卒中的 CSVD 入组患者发生 VCI 的单因素及多因素分析

VCI 组患者对比无 VCI 组,行单因素分析,患者的年龄、高同型半胱氨酸血症、颈动脉斑块、颈外颈动脉硬化评分、LI+腔隙灶个数之和、CMB 个数、Fazekas 评分、BG-PVS 评分、GCA 评分、MoCA 评分之间存在统计学差异($P<0.05$),其

余因素经单因素分析无统计学差异($P>0.05$)(表 1)。单因素分析筛查出的危险因素经多因素 logistic 回归分析得出 VCI 的独立危险因素:LI+腔隙灶个数之和、Fazekas 评分、GCA 评分在 VCI 组和无 VCI 组中有统计学差异($P<0.05$),其余危险因素:年龄、高同型半胱氨酸血症、颈动脉斑块、颈外颈动脉硬化评分、CMB 个数、BG-PVS 评分在 2 组中无统计学差异($P>0.05$)(表 2)。

表 1 200 例无卒中的 CSVD 患者发生 VCI 相关因素的单因素分析结果($\bar{x} \pm s; n, \%$)

因素	VCI 组 ($n=108$)	无 VCI 组 ($n=92$)	χ^2 值	单因素 分析 P 值
年龄/岁	71.26 $\pm$ 9.90	66.63 $\pm$ 8.33	-3.590	0.000 ^a
性别(女/男)	61/47	53/39	0.026	0.873
受教育程度			2.442	0.295
文盲	14(12.96)	11(11.96)		
小学	17(15.74)	8(8.70)		
初中及以上	77(71.30)	73(79.34)		
吸烟	26(24.07)	28(30.43)	1.020	0.313
嗜酒	9(8.33)	15(16.31)	2.989	0.084
高同型半胱氨酸血症	31(28.70)	12(13.04)	7.219	0.007 ^a
高血压	61(56.48)	44(47.83)	1.492	0.222
高血脂	59(54.63)	52(56.52)	0.072	0.788
糖尿病	19(17.59)	13(14.13)	0.443	0.506
冠心病	36(33.33)	27(29.35)	0.366	0.545
颈动脉斑块	62(57.41)	31(33.70)	11.228	0.001 ^a
降压药物治疗	44(40.74)	30(32.61)	1.409	0.235
降糖药治疗	18(16.67)	11(11.96)	0.889	0.346
他汀类治疗	38(35.19)	32(34.78)	0.004	0.953
抗血小板治疗	26(24.07)	29(31.52)	1.382	0.240
颈外颈动脉硬化评分	3.21 $\pm$ 2.53	2.21 $\pm$ 2.23	-2.960	0.003 ^a
LI+腔隙灶个数之和	2.14 $\pm$ 2.51	0.83 $\pm$ 1.21	-4.816	0.000 ^a
CMB 个数	1.14 $\pm$ 1.84	0.54 $\pm$ 1.09	-2.826	0.005 ^a
Fazekas 评分	3.06 $\pm$ 2.06	1.66 $\pm$ 1.56	-5.460	0.000 ^a
CSO-PVS 评分	1.18 $\pm$ 1.09	1.17 $\pm$ 1.06	-0.013	0.990
BG-PVS 评分	1.45 $\pm$ 1.28	1.03 $\pm$ 0.98	-2.637	0.009 ^a
GCA 评分	1.86 $\pm$ 0.81	1.25 $\pm$ 0.81	-5.312	0.000 ^a
MoCA 评分	16.31 $\pm$ 5.91	26.34 $\pm$ 1.82	16.706	0.000 ^a

注:a,与无 VCI 组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)

2.2 ROC 曲线及预测模型、脑小血管性认知负荷评分

表 2 剔除变量后使用独立危险因素再次行 logistic 回归分析(表 3),然后根据表 3 的结果,建立预测模型 $prob(event) = 1/(1+e^{-z})$, $z = -1.875 + 0.256 \times (LI+腔隙灶个数之和) + 0.270 \times Fazekas 评分 + 0.687 \times GCA 评分$ 。将 LI+腔隙灶个数之和、Fazekas 评分、GCA 评分及预测模型纳入 VCI 的向量矩阵中,行 ROC 曲线分析,结果预测模型的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.769(图 1,表 4)。选择最大约登指数对应的界值作为 VCI 发生的预测阈值,预测模型的约登指数为 0.426,最佳界值为 0.623(表 5)。LI+腔隙灶个数之和、Fazekas

评分、GCA 评分的 AUC 值分别为 0.624、0.697、0.701, 约登指数分别为 0.312、0.335、0.381, 最佳界值分别为 2、4、2 (图 1, 表 4、表 5)。按 CSVD 亚型评分 $\geq$ 上述独立危险因素的最佳界值 (LI+腔隙灶个数之和 ≥ 2 、Fazekas 评分 ≥ 4 、GCA 评分 ≥ 2 , 表 5) 为计算脑小血管性认知负荷评分, 行 ROC 曲线分析, 其 AUC 为 0.783, 约登指数为 0.506, 最佳界值为 2, 特异度 0.913, 阳性预测值 0.889 (图 1, 表 4、表 5)。其余各指标的最佳界值、约登指数、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值见表 5。预测模型的 Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=3.504$ ($P>0.05$), 脑小血管性认知负荷评分的 Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=5.796$ ($P>0.05$), 提示模型及脑小血管性认知负荷评分的预测值与实际观测值之间的差异都没有统计学意义, 预测模型及脑小血管性认知负荷评分有较好的校准能力。

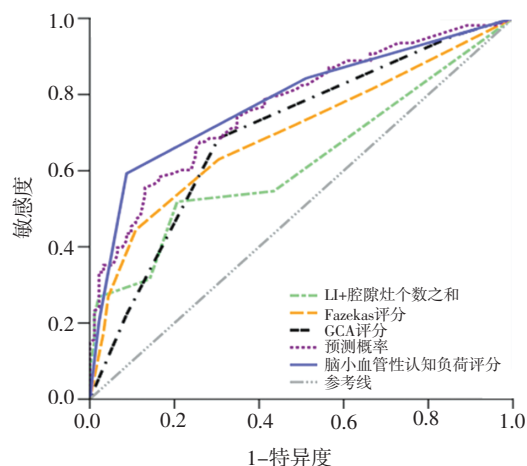


图 1 ROC 曲线

表 2 200 例无卒中的 CSVD 患者发生 VCI 的危险因素行多因素 logistic 回归分析结果

危险因素	β 值	SE 值	wald χ^2 值	P 值	OR 值 (95%CI)
年龄	-0.021	0.022	0.876	0.349	0.979 (0.938~1.023)
高同型半胱氨酸血症	0.320	0.445	0.517	0.472	1.377 (0.576~3.293)
颈动脉斑块	0.222	0.549	0.164	0.686	1.249 (0.425~3.666)
颅外颈动脉硬化评分	-0.070	0.126	0.307	0.579	0.933 (0.729~1.193)
LI+腔隙灶个数之和	0.277	0.111	6.261	0.012 ^a	1.319 (1.062~1.638)
CMB 个数	0.184	0.135	1.850	0.174	1.202 (0.922~1.566)
Fazekas 评分	0.318	0.109	8.435	0.004 ^a	1.374 (1.109~1.703)
BG-PVS 评分	-0.149	0.201	0.550	0.458	0.862 (0.581~1.277)
GCA 评分	0.752	0.223	11.410	0.001 ^a	2.121 (1.371~3.282)

注: a, VCI 的多因素 logistic 回归分析有统计学意义 ($P<0.05$)

表 3 200 例无卒中的 CSVD 患者剔除变量后剩余的 3 种独立危险因素按有无 VCI 再次行 logistic 回归分析结果

独立危险因素	β 值	SE 值	wald χ^2 值	P 值	OR 值 (95%CI)
LI+腔隙灶个数之和	0.256	0.098	6.838	0.009	1.292 (1.066~1.565)
Fazekas 评分	0.270	0.092	8.674	0.003	1.310 (1.095~1.568)
GCA 评分	0.687	0.203	11.481	0.001	1.987 (1.336~2.956)
常量	-1.875	0.384	23.793	0.000	0.153

表 4 独立危险因素及模型、脑小血管性认知负荷评分预测患者发生 VCI 的 AUC

独立危险因素及模型等	AUC	SE	P 值	95%CI
LI+腔隙灶个数之和	0.624	0.039	0.002	0.547~0.702
Fazekas 评分	0.697	0.037	0.000	0.625~0.770
GCA 评分	0.701	0.037	0.000	0.627~0.774
预测模型	0.769	0.033	0.000	0.705~0.834
脑小血管性认知负荷评分	0.783	0.033	0.000	0.719~0.847

表 5 相关独立危险因素及模型、脑小血管性认知负荷评分对患者发生 VCI 的预测最佳界值

独立危险因素及模型等	最佳界值	约登指数	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
LI+腔隙灶个数之和	2	0.312	0.519	0.793	0.747	0.584
Fazekas 评分	4	0.335	0.444	0.891	0.828	0.577
GCA 评分	2	0.381	0.685	0.696	0.725	0.653
预测模型	0.623	0.426	0.556	0.870	0.833	0.625
脑小血管性认知负荷评分	2	0.506	0.593	0.913	0.889	0.656

3 讨论

本研究通过筛查 VCI 的独立危险因素,探索性提出并验证了脑小血管性认知负荷评分。研究首先通过单因素分析发现,年龄、高同型半胱氨酸血症、颈动脉斑块及颈动脉硬化程度、LI、腔隙灶、CMB、WMH、基底节 PVS、脑萎缩可能是 VCI 的独立危险因素,既往有较多文献支持上述观点^[5,7-9,18]。但也有争议的地方,如 Arba F 等^[19]研究提示基底节 PVS 是患者 1 年后的 VCI 的重要因素,也有人研究认为半卵圆和基底节扩大的 PVS(>3 mm)都会增加 VCI 的风险^[20],另外 Hilal S 等^[21]纳入总人数达 3 575 人的 5 项关于 PVS 的联合研究,仍未得出总 PVS 或区域性(中脑、海马、半卵圆、基底节)PVS 与认知有关。考虑本研究中入组患者缺少足够多的中重度半卵圆或基底节 PVS 患者,PVS 病变可能未达到能对患者认知功能造成损伤的程度,但目前 PVS 与认知的相关性仍未明确。CSVD 型脑萎缩指继发于其他 CSVD 的脑皮质萎缩,Tang J 等^[22]研究发现皮质萎缩与中度至重度 WMH 或 LI 患者的认知障碍相关,认为皮质萎缩可能继发于中重度 WMH 或 LI,且可独立加重认知损伤。后来 Mayer C 等^[23]研究得出 CSVD 型脑萎缩在 MRI 上常表现为因侧脑室旁 WMH 继发的远端全脑皮质均匀萎缩,目前临床中也常用 GCA 评分评估。另外研究最终结果中 VCI 的独立危险因素不包括 CMB,考虑可能是此次入组患者中平均 CMB 个数少,因为研究认为不论位置的 CMB ≥ 3 个才对患者认知有影响^[24]。目前国内外研究公认和 SVCI 有明显正相关性的 CSVD 是 LI、腔隙灶、WMH、脑萎缩^[25]。本研究 logistic 回归筛选出的最终结果显示,上述 CSVD 影像学标志物也是作为主要影响 VCI 的独立危险因素。考虑腔隙灶多发生于 LI 病变后^[26],LI 和腔隙灶的个数组合可能更适用于衡量 CSVD 对认知损伤的影响。

本研究最终未发现颈动脉硬化或斑块是 VCI 的独立危险因素。既往颈动脉硬化与 VCI 的相关性一直存在争议,有人认为颅外颈动脉硬化只是提醒颅内血管的状态,而不是导致 VCI 的直接原因^[11]。颈动脉硬化与 VCI 有相关性的原因,可能是通过全脑血管功能、脑小血管疾病、血管危险因素与神经退行性病理生理学相互作用引起的混合性病变等机制间接影响非卒中患者的认知功能^[11]。而 Yan Z 等^[27]研究证明无症状颈动脉中重度狭窄与认知障碍下

降有明显相关性,其相关性独立于其他血管危险因素,提示重度颈动脉硬化与 VCI 相关的可能性;考虑本研究入选的患者大多是轻度颈动脉硬化,中重度狭窄少,其结果表明轻度颈动脉粥样硬化与认知障碍无明显相关。研究中 2 组患者的颈动脉斑块发生率虽有差异,但统计结果未显示颈动脉斑块是 VCI 的独立危险因素,考虑可能入组的无卒中患者中基本都是稳定性斑块,而 VCI 主要和易损斑块有关^[28]。

表 4 中 AUC 从大到小,依次为模型、GCA 评分、Fazekas 评分、LI+腔隙灶个数之和,考虑此次入组患者中存在全脑皮质萎缩的必须合并一种或多种其他 CSVD,即研究中脑萎缩患者常合并存在 WMH、LI、腔隙灶等一种或多种,这可能是 GCA 评分的 AUC 比 Fazekas 评分等 AUC 相近甚至略高的原因。另外,横断面研究仍不能完全区分 CSVD 合并老年退行性脑萎缩或是并发 CSVD 型脑萎缩,而 MoCA 评分更适合于 VCI 的筛查,这可能是表 5 中单一 GCA 评分的特异度及阳性预测值相对偏低的原因;所以结合以上 3 种独立危险因素计算出的模型对 VCI 比单一独立危险因素有更高的预测能力。根据表 5 中的界值,Fazekas 评分 4 分、GCA 评分 2 分、LI+腔隙灶个数 2 个及以上,考虑患者发生 SVCI 的风险性较大。所以按照上述界值进一步设计脑小血管性认知负荷评分,统计结果发现脑小血管性认知负荷评分 2 分或以上[即满足以下三者中的 2 个(Fazekas ≥ 4 分、GCA ≥ 2 分、LI+腔隙灶 ≥ 2 个)],其对 SVCI 的预测特异度达 91%、阳性预测值达 89%。SVCI 占 VCI 的比率为 36%~67%^[25],此次使用 MoCA 评分筛查的是整体 VCI,这可能是导致此认知负荷评分预测认知障碍敏感度只有 59%的原因;从另一方面反映出此认知负荷评分对预测 SVCI 的敏感度理论上明显高于 59%。关于 CSVD 总负荷评分与认知障碍的研究,已有研究证明二者之间存在相关性^[10],Liu JP 等^[29]研究提出将此评分结合血清 A β_{42} 浓度预测 VCI 发生的可能,但未改良的 CSVD 总负荷评分无法起到单独预测 VCI 的作用。此次研究则详细验证了各个 CSVD 病变程度与 VCI 发生的关联,并根据临床实用性进一步设计了合理的认知负荷评分方法。最近有人研究颈动脉粥样硬化性钙化、CSVD 与卒中后认知障碍的相关性^[9],得出颈动脉钙化、WMH、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分等组成的模型可用于预测卒中后痴呆。本研究调查无卒中的 CSVD 患者 VCI 的独立危险因素,结

果显示:相比 MoCA 评分筛查结果包含其他多种类型的认知障碍,对 SVCI 的特异度有下降,根据影像学检查计算出的脑小血管性认知负荷评分操作简单,特异度及阳性预测值高,适合临床工作中行 MoCA 评分后进一步使用此评分明确是否存在 SVCI。对于部分必须行头颅 MRI 检查的患者,可直接使用脑小血管性认知负荷评分明确 SVCI。

综上所述,CSVD、颅外颈动脉硬化与 VCI 的相关性比较复杂,三者之间的关联受到干扰的因素多,比如颅外颈动脉硬化和 VCI 的相关性不明显,或者可能不是直接相关性。在临床工作中由于引起 CSVD 的血管危险因素多,在早期干预治疗中可能起到预防认知障碍的作用。另外本研究为横断面研究,无法得出 CSVD 亚型、颈动脉硬化与 VCI 之间的因果关系。

参 考 文 献

- [1] Li TM, Huang YN, Cai W, et al. Age-related cerebral small vessel disease and inflammation[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):932.
- [2] 赵弘轶, 刘 宇, 黄勇华. 脑小血管病相关头晕症状的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(11):1186-1189.
- [3] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. Cell Transplant, 2018, 27(12):1711-1722.
- [4] Wang H, Nie ZY, Liu M, et al. Clinical characteristics of perivascular space and brain CT perfusion in stroke-free patients with intracranial and extracranial atherosclerosis of different extents[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(5):215.
- [5] 周婷婷, 李晓红, 梁战华. 脑小血管病所致血管性认知功能障碍研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(9):896-899.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10):838-844.
- [7] Paradise MB, Sachdev PS. Vascular cognitive disorder[J]. Semin Neurol, 2019, 39(2):241-250.
- [8] 王多浩, 林兴建, 祝东林, 等. 脑小血管病与认知功能障碍研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(3):237-240.
- [9] Wang YZ, Li CC, Ding MY, et al. Carotid atherosclerotic calcification characteristics relate to post-stroke cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13:682908.
- [10] Jiang YF, Wang YZ, Yuan ZY, et al. Total cerebral small vessel disease burden is related to worse performance on the mini-mental state examination and incident dementia: a prospective 5-year follow-up[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 69(1):253-262.
- [11] Chen WH, Jin W, Lyu PY, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(19):2375-2379.
- [12] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 18(4):346-349.
- [13] Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, et al. Predictors of carotid Stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension[J]. Stroke, 1993, 24(3):355-361.
- [14] Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal cognitive assessment (MoCA) cutoff scores[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(2):379-388.
- [15] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT[J]. Stroke, 2001, 32(6):1318-1322.
- [16] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2010, 41(3):450-454.
- [17] Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts[J]. Eur Neurol, 1996, 36(5):268-272.
- [18] van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4:18003.
- [19] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. Int J Stroke, 2018, 13(1):47-56.
- [20] Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(9):1105-1112.
- [21] Hilal S, Tan CS, Adams HHH, et al. Enlarged perivascular spaces and cognition: a Meta-analysis of 5 population-based studies[J]. Neurology, 2018, 91(9):e832-e842.
- [22] Tang J, Shi LF, Zhao QH, et al. Coexisting cortical atrophy plays a crucial role in cognitive impairment in moderate to severe cerebral small vessel disease patients[J]. Discov Med, 2017, 23(126):175-182.
- [23] Mayer C, Frey BM, Schlemm E, et al. Linking cortical atrophy to white matter hyperintensities of presumed vascular origin[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(7):1682-1691.
- [24] Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community[J]. Neurology, 2017, 88(22):2089-2097.
- [25] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4):345-354.
- [26] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels CJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8):822-838.
- [27] Yan Z, Liang Y, Shi J, et al. Carotid Stenosis and cognitive impairment amongst older Chinese adults living in a rural area: a population based study[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(1):201-204.
- [28] Rossetti HC, Weiner M, Hynan LS, et al. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1):36-41.
- [29] Liu JP, Zhao WH, Gui QH, et al. Addition of Aβ₄₂ to total cerebral small vessel disease score improves the prediction for cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2021, 17:195-201.

(责任编辑:冉明会)