

脑小血管病患者中脑微出血与认知功能障碍的关系^{*}

湛长青 费世早 陈宗胜 徐文锐 葛靓

(芜湖市第二人民医院神经内科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】 目的 探讨脑小血管病(SCVD)患者中脑微出血(CMBs)与认知障碍的相关性及影响认知障碍的危险因素。方法 选取 2021 年 3 月—2022 年 3 月在本院收治的 120 例 SCVD 患者行前瞻性研究, 其中 33 例纳入 CMBs 阳性组, 87 例纳入 CMBs 阴性组; 入组后均进行认知功能评估, 并分析脑小血管病患者 CMBs 及其他传统脑血管病危险因素与认知功能障碍的关系。结果 CMBs 阳性组 MMSE 总分及其四个子项内容包括: 定向力、注意力和计算力、回忆能力及语言能力评分均低于 CMBs 阴性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Logistic 回归分析表明, CMBs 阳性、Fazekas 评分、年龄是认知功能损害的独立危险因素 ($P < 0.05$)。结论 SCVD 患者微出血病变与认知障碍的发生密切相关。

【关键词】 脑小血管病; 脑微出血; 认知功能障碍; 危险因素

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 10. 024

Correlation between cerebral microbleeds and cognitive dysfunction in patients with cerebral small-vessel disease

ZHAN Changqing, FEI Shizao, CHEN Zongsheng, XU Wenrui, GE Liang

(Department of Neurology, Wuhu Second People's Hospital, Wuhu 241000, Anhui, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between cerebral microbleeds (CMBs) and cognitive impairment in patients with cerebral small-vessel disease (CSVD) and the risk factors affecting cognitive impairment, so as to provide a potential predictor for prevention of dementia. **Methods** A total of 120 SCVD patients admitted to our hospital from March 2021 to March 2022 were selected, including 33 patients in the CMBs positive group and 87 patients in the CMBs negative group. Cognitive function was assessed after the inclusion, and the relationship between CMBs and other traditional cerebrovascular disease risk factors and cognitive dysfunction was analyzed. **Results** As a result, the total MMSE score of the CMBs positive group and its four contents namely: orientation, attention, computation, recall, and language ability score significantly decreased as compared to those of the CMBs negative group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.05$). Logistic regression analysis showed that CMBs positive, Fazekas score and age were the main risk factors for cognitive impairment. **Conclusion** Microbleeding lesions in SCVD patients are closely related to the occurrence of cognitive impairment.

【Key words】 Cerebral small-vessel disease; Cerebral microbleeds; Cognitive impairment; Risk factors

痴呆症作为一种神经退行性疾病, 目前全球已有 5000 万人患有痴呆症, 由于人口老龄化加速, 未来 30 年, 这一数量可能还要增加将近两倍^[1]。痴呆症以及在此之前出现的认知能力下降患病风险随着年龄的增长而增加。根据第 7 次全国人口普查, 我国 60 岁及

以上人口超过 2.6 亿, 65 岁及以上人口超过 1.9 亿, 因此目前我国人口老龄化的问题尤其突出, 而痴呆症, 在我国也迅速增长^[2]。据报道^[3], 在中国目前约有 900 多万人患有痴呆。痴呆症往往有一个较长的病程, 患者往往容易存在各种合并症, 需要长期大量的生活护理。因此, 痴呆症给社会和家庭均带来了严峻的挑战。血管性痴呆 (Vasculardementia, VD) 和阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是老年期痴呆中最常见的两种类型, 而脑小血管病 (Cerebral small vessel disease, CSVD) 与以上两种类型的痴呆均高度

基金项目: 安徽省医学会急诊医学会分会 2021 年急诊临床研究项目 (Ky2021022)

引用本文: 湛长青, 费世早, 陈宗胜, 等. 脑小血管病患者中脑微出血与认知功能障碍的关系 [J]. 西部医学, 2023, 35 (10): 1533-1536. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 10. 024

相关^[4]。有研究^[5]发现脑小血管病容易发展为 VD；也有研究^[6]发现在老年人群中 β 淀粉样蛋白积累和脑白质高信号(White matter hyperintensities, WMH)既是彼此独立的又可相互促进各自的病变发展。

既往影像学及病理学研究^[7]发现,CSVD 发病的主要原因是由于脑内穿支小血管病变所导致的临床综合征,它属于全脑性慢性重大疾病,其患病率随年龄增长呈几何数增加,另外其具有潜伏期长,起病形式及疾病发展复杂多样,患者残疾率高等特点。其影像学主要表现为脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)及 WMH 等^[8]。既往已有文献^[9]表明:36%~67%的痴呆由 CSVD 引起。其中 CMBs 与认知功能障碍^[10-12]的关系受到了广泛关注,本研究探讨 CSVD 患者微出血与认知功能障碍的关系,为痴呆症的早期诊断和预防提供一定的临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2021 年 3 月—2022 年 3 月本院收治的 120 例年龄 <80 岁的 CSVD 患者作为研究对象,行前瞻性研究。入选标准^[13]:①影像学检查结果提示有多发皮质下腔隙性梗死或中度及以上脑白质高信号。②颈动脉血管检查未发现存在 >50% 的狭窄率。③无分水岭及皮质下梗死症状,皮质下未见直径 >1.5 cm 梗死病灶。④无明显听力或视力障碍,能配合完成神经心理学检查。⑤签署相关知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。根据是否合并有微出血,CSVD 患者进一步分成 CMBs 阴性组(87 例,不伴有脑微出血)与 CMBs 阳性组(33 例,伴有脑微出血)。CMBs 阳性参考既往的判断标准:主要在头核磁 SWI 序列上表现为圆形、直径 2~5 mm 的低信号病灶^[14]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 人口学特征(包括年龄、性别、教育背景等)由经过统一培训的研究人员收集。采用简易智力状态量表(MMSE)进行认知评估,检测的具体子项目为定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力及语言能力。MMSE 检测满分 30 分,其中不同教育背景对应正常值范围为:文盲 ≥17 分;小学 ≥20 分;初中及以上 ≥24 分,同时采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)进行心理评估。详细记录其既往是否存在高血压病、高脂血症、糖尿病、心脏病(包括心房颤动、冠状动脉粥样硬化性心脏病)等疾病史;是否长期吸烟及饮酒等个人史。采集晨起空腹静脉血测定包括:同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy),空腹血糖,糖化血红蛋白(GHb),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇

(HDL-C)总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)等常规血清临床检测指标。

1.2.2 脑白质病变的评估 根据头核磁共振 T2 或液体衰减反转恢复序列(FLAIR)中脑室旁和深部脑白质呈点状或斑片状高信号病灶,采用目前常用的 Fazekas 量表^[15]对白质病变(包括脑室旁和脑深部)分别评分,并进一步将两部分的分数相加来计算总分。

1.3 统计学分析 使用软件 SPSS 19.0 进行统计学分析,呈正态分布的计量资料,用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间数据比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布的计量资料以中位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数及构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析认知损害的危险因素,当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及脑血管病危险因素比较 CMBs 阳性组中男性占比为 63.6%,平均年龄(66.09 ± 7.25)岁,平均受教育年限(4.58 ± 4.60)年。CMBs 阴性组中男性占比为 51.7%,平均年龄(64.77 ± 9.66)岁,平均受教育年限(5.94 ± 4.37)年。两组一般资料及脑白质病变 Fazekas 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料及脑血管危险因素比较 [$\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2}), M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of general demographics and cerebrovascular risk factors between the positive and negative groups for CMBs in cerebral small vessel disease

变量	CMBs 阳性组 (<i>n</i> = 33)	CMBs 阴性组 (<i>n</i> = 87)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	66.09 ± 7.25	64.77 ± 9.66	0.713	0.478
男性	21(63.6)	45(51.7)	1.372	0.242
教育程度(年)	6(2.9)	6(2.9)	-1.823	0.068
高血压病	19(57.6)	47(54.0)	0.122	0.727
糖尿病	7(21.2)	12(13.8)	0.988	0.320
高脂血症	11(33.3)	19(21.8)	1.686	0.194
吸烟	2(6.1)	11(12.6)	1.073	0.300
饮酒	3(9.1)	8(9.2)	0.001	0.986
Hcy(μmol/L)	9.96 ± 3.29	10.53 ± 8.17	0.382	0.703
尿酸(μmol/L)	332.85 ± 91.80	328.69 ± 88.91	0.227	0.821
空腹血糖(mmol/L)	5.74 ± 1.80	5.47 ± 1.50	0.821	0.414
GHb($\times 10^{-2}$)	6.09 ± 1.19	6.06 ± 0.74	0.139	0.890
TC(mmol/L)	4.48 ± 0.91	4.33 ± 1.07	0.714	0.477
TG(mmol/L)	1.38 ± 0.76	1.50 ± 0.92	0.668	0.505
LDL-C(mmol/L)	2.83 ± 0.66	2.77 ± 0.81	0.408	0.684
HDL-C(mmol/L)	1.29 ± 0.32	1.18 ± 0.27	1.803	0.074
Fazekas 评分	2(1,2)	2(1,2)	-1.374	0.169

2.2 两组患者神经心理学评分比较 CMBs 阳性组患者 MMSE 总分及其中四个子项目包括定向力、注意力和计算力、回忆能力及语言能力评分均低于

CMBs 阴性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而两组 MMSE 中记忆力子项目、HAMD 与 HAMA 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者神经心理评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of neuropsychological scores between the positive and negative groups of CMBs

评价指标	CMBs 阳性组 ($n=33$)	CMBs 阴性组 ($n=87$)	t	P
MMSE	20.09±5.91	23.98±4.19	3.463	0.001
定向力	8.61±1.17	9.14±1.27	2.093	0.038
记忆力	2.76±0.44	2.90±0.34	1.651	0.105
注意力和计算力	2.52±1.75	3.78±1.48	3.683	0.001
回忆能力	1.27±0.98	2.23±0.92	4.988	<0.001
语言能力	4.94±2.33	5.90±1.66	2.159	0.036
HAMD	4.30±2.70	4.26±2.91	0.066	0.947
HAMA	2.76±2.56	2.71±2.10	0.098	0.922

2.3 CSVD 认知损害亚组与认知正常亚组危险因素分析 以 MMSE 检测实际得分低于受教育年限对应的 MMSE 最低正常值判定为认知功能损害, 并将其设为因变量, 同时将 CMBs 阳性、Fazekas 评分、受教育年限、性别、年龄、高脂血症、高血压病及糖尿病设为协变量进行多因素 Logistic 分析, 结果显示 CMBs 阳性、Fazekas 评分、高龄是认知损害的危险因素 ($P < 0.05$), 表 3。

表 3 认知损伤危险因素的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of risk factors for cognitive impairment

变量	系数值 (B)	标准误 (SE)	卡方值 ($Wald$)	OR 值	95%CI	P
CMBs 阳性	1.943	0.566	11.766	6.978	2.299~21.175	0.001
Fazekas 评分	0.708	0.324	4.791	2.030	1.077~3.828	0.029
受教育年限	-0.017	0.067	0.067	0.983	0.861~1.12	0.796
性别	0.814	0.541	2.258	2.256	0.781~6.519	0.133
年龄	0.083	0.034	6.077	1.088	1.017~1.161	0.014
高脂血症	-0.453	0.585	0.600	0.636	0.202~1.999	0.439
高血压病	0.561	0.539	1.083	1.753	0.609~5.046	0.298
糖尿病	-0.888	0.742	1.432	0.412	0.096~1.762	0.231

3 讨论

CSVD 是累及全脑的疾病, 其普遍存在小血管病理改变和血脑屏障损伤^[16]。CMBs 是 CSVD 常见一种的类型。目前临床上常应用头核磁的 SWI、FSE 及 GRE 序列来检测微出血病灶, Souza 等^[17]指出头核磁中 SWI 序列在确定 CMBs 病变的敏感性明显高于 t2 加权 FSE 和 GRE 序列, 其中头核磁 SWI 显示的微出血病灶比 t2 加权 GRE 序列发现的病灶多了 73%。因为在 T2 加权 FSE 和 GRE 序列中常出现光晕 (Blooming) 效应会导致较小的微出血病变模糊, 而这种效应在 SWI 序列中不常见, 因此为了更有效检测微

出血病灶, 本研究采用头核磁 SWI 序列作为 CMBs 的影像学诊断依据。

本研究发现, 年龄是认知功能损害的危险因素, 与 Zhang 等^[18]研究结果一致。本研究发现脑白质高信号越严重, 即 Fazekas 评分越高, CVSD 患者认知功能损害越明显, Wolters 等^[19]研究指出 WMH 在 60 岁以上的人群中非常普遍, 且 WMH 患病率随年龄增长而增加。Hase 等^[20]研究指出磁共振成像上明显的 WMH 已成为包括 VD 和 AD 在内的相关神经退行性疾病脑白质病变的重要特征, 引起脑白质变性的, 具体机制包括脑深部白质由于慢性缺血缺氧所诱导氧化应激、炎症和血脑屏障损伤。王兴等^[21]也同样指出 WMH 与 VD 的发生及发展均密切相关, WMH 已经被视为血管性认知障碍的独立危险因素, 同时也是其早期预测指标。目前利用头核磁检查, 进行 Fazekas 评分是对 WMH 严重程度评估最常用方法之一。多项研究^[22-23]显示 WMH 的体积越大, Fazekas 评分得分越高, 认知功能检测得分越低。本研究在 CVSD 患者中, CMBs 独立于其他 CVSD 标志物以及其他传统的危险因素, 与较差的认知功能相关。研究 CMBs 与认知功能障碍的关系已成为研究血管性认知障碍的热点, 但是目前对于 CMBs 与认知功能损害的相关性仍存在较大的争议。如 Brundel 等^[24]指出: 在短暂性脑缺血 (TIA) 及轻型缺血性卒中患者中, CMBs 与 TIA 或缺血性卒中发病 4 年后的认知能力无明确相关性, CMBs 不同于脑小血管疾病的其他标记物, 可能与认知功能之间并无明确相关性。而最近的一项新加坡的研究^[25]发现, CMBs 患者更容易同时患有神经精神障碍, Hilal 等^[26]表明在华人人群中, CMBs 独立于其他 CSVD 标志物, 与较差的认知功能相关。而本研究同样发现 CMBs 组认知功能 MMSE 总分明显低于 CMBs 阴性组。另外一项荟萃^[27]分析发现 CMBs 患者尤其是在定向力、注意力、计算能力和延迟回忆能力更容易受损, 而本研究的结果显示: 除了上面 MMSE 的四个子项目, CMBs 患者的语言能力也低于 CMBs 阴性组, 这可能与 CMBs 患者的语言记忆及执行功能受损相关^[28]。目前 CMBs 病变导致认知功能损害的具体致病机制尚不清楚, 有研究指出多发性 CMBs 可直接破坏脑网络微结构和组织^[29], 另外 CMBs 可能对大脑神经元正常的电活动产生影响, 从而进一步影响正常运行认知功能^[30]。

本研究提示在 CVSD 患者中, CMBs 病变与其他脑血管病危险因素并存是认知功能障碍的独立危险因素。但本研究的样本量较小, 并缺乏长期随访前后对照研究, 没有进一步分析不同数量与位置的

CMBs 病变与认知功能的关系,仍需要未来结合功能核磁等其他影像技术来深入探讨脑 CMBs 病变导致认知功能损害发生的具体致病机制。

4 结论

SCVD 患者微出血病变与认知障碍的发生密切相关,临床上应积极对 CVSD 患者进行头核磁 SWI 检测并结合 MMSE 评分,尽早发现相应危险因素,并制定相应的应对措施对于减少认知障碍的发生具有重要的临床指导意义。

【参考文献】

- [1] Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines[M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] IA J, WEI C, CHEN S, *et al.* The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018,14(4): 483-491.
- [3] 王涛,郭志伟,母其文.轻度认知功能障碍的诊断与治疗研究进展[J].西部医学,2019,31(9):1470-1473,1477.
- [4] RAMIREZ J, MCNEELY AA, SCOTT C, *et al.* White matter hyperintensity burden in elderly cohort studies: The Sunnybrook Dementia Study, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Three-City Study[J]. *Alzheimers Dement*, 2016,12(2): 203-210.
- [5] MORTAMAI S, ARTERO S, RITCHIE K. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2013,25(6): 686-698.
- [6] ROSEBOROUGH A, RAMIREZ J, BLACK S E, *et al.* Associations between amyloid β and white matter hyperintensities: A systematic review [J]. *Alzheimers Dement*, 2017,13(10): 1154-1167.
- [7] 胡文立,杨磊,李譔婷,等.中国脑血管病诊治专家共识 2021 [J].中国卒中杂志,2021,16(7):716-726.
- [8] 柏晶,朱晓月,李峰.脑血管病性认知功能障碍的研究进展[J].卒中与神经疾病,2021,28(1):119-122.
- [9] 吴睿,甄娜,王欣丽,等.老年脑血管病患者认知障碍发生率及影响因素分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2022,29(2):89-92,97.
- [10] 马红,杨萍,范学文.脑微出血与认知功能障碍的相关性分析[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(4):352-354.
- [11] 郎晓岚,苗树川,孙晓培.脑微出血与认知功能障碍相关性研究进展[J].中国卒中杂志,2018,13(9):951-955.
- [12] 牛爽,杨谦,康蓓,等.脑微出血危险因素和认知功能障碍的相关性[J].国际精神病学杂志,2019,46(6):1067-1069.
- [13] 中国研究型医院学会脑血管病专业委员会,《中国脑血管病诊治专家共识》编写组,胡文立,等.中国脑血管病诊治专家共识 2021[J].中国卒中杂志,2021,16(7):11.
- [14] 仵佳宁,张潇,江文.伴有脑微出血的缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的卒中二级预防研究进展[J].中国脑血管病杂志,2022,19(3):211-216.
- [15] FAZEKAS F, CHAWLUK J B, ALAVI A, *et al.* MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987,149(2):351-356.
- [16] 侯小顺,朱东亚.脑小血管病及其相关的认知功能障碍研究进展[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(6):920-926.
- [17] SOUZA J D, DOMINGUES R C, CRUZ L, *et al.* Susceptibility-Weighted Imaging for the Evaluation of Patients with Familial Cerebral Cavernous Malformations: A Comparison with T2-Weighted Fast Spin-Echo and Gradient-Echo Sequences[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008,29(1):154-158.
- [18] ZHANG Q, WU Y, HAN T, LIU E. Changes in Cognitive Function and Risk Factors for Cognitive Impairment of the Elderly in China: 2005-2014[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019,16(16):2847.
- [19] WOLTERS F J, ZONNEVELD H I, HOFMAN A, *et al.* Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study[J]. *Circulation*, 2017,136(8):719-728.
- [20] HASE Y, HORSBURGH K, IHARA M, *et al.* White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias[J]. *J Neurochem*, 2018,144(5):617-633.
- [21] 王兴,施余露,陈奕奕,等.脑小血管病脑白质高信号与认知障碍的关系研究进展[J].中国卒中杂志,2019,14(11):1146-1152.
- [22] SIVAKUMAR L, RIAZ P, KATE M, *et al.* White matter hyperintensity volume predicts persistent cognitive impairment in transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Int J Stroke*, 2017,12(3):264-272.
- [23] 柯维春,陈向红,苏庆杰.血清 GFAP、Hcy 与 Fazekas 评分对脑小血管病患者认知障碍的预测价值[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(1):45-49.
- [24] BRUNDEL M, KWA V, BOUVY W H, *et al.* Cerebral Microbleeds Are Not Associated with Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Transient Ischemic Attack or Minor Stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014,37(3):195-202.
- [25] XU X, CHAN Q L, HILAL S, *et al.* Cerebral microbleeds and neuropsychiatric symptoms in an elderly Asian cohort[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017,88(1):7-11.
- [26] HILAL S, SAINI M, TAN C S, *et al.* Cerebral microbleeds and cognition: the epidemiology of dementia in Singapore study[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014,28(2):106-112.
- [27] LI X, YUAN J, YANG L, *et al.* The significant effects of cerebral microbleeds on cognitive dysfunction: An updated meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017,12(9):e0185145.
- [28] 王少朋,迟丽屹,马芮,等.老年脑血管病患者语言流畅性的网络图分析研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(4):353-356.
- [29] 许康,杜远敏,李清.脑微出血数量及分布对认知的影响[J].神经损伤与功能重建,2021,16(6):347-349,358.
- [30] 仵佳宁,张潇,江文.伴有脑微出血的缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的卒中二级预防研究进展[J].中国脑血管病杂志,2022,19(3):211-216.

(收稿日期:2022-11-23;修回日期:2023-03-23;编辑:王小菊)