

## 血管性认知障碍的研究进展

狄景龙 孙伟

【关键词】 卒中； 痴呆； 血管性认知障碍； 综述文献  
doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.022

**Research progress in vascular cognitive impairment** DI Jing-long, SUN Wei. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital(Qunli Branch) of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

【Key words】 Stroke; Dementia; Vascular cognitive impairment; Reviews

血管性认知障碍(Vascular Cognitive Impairment, VCI)的概念最早由Hachinski和Bowler<sup>[1]</sup>于1993年提出,指单纯由于血管因素引起的轻度认知功能减退。随着研究的深入,VCI的概念得到不断的修改和完善,现将其定义为一类特征为影响至少一个认知区域的临床卒中或者亚临床脑损伤的临床综合征,其伴随的认知功能障碍,涵盖了从血管来源的轻度认知功能障碍(Vascular Mild Cognitive Impairment, VaMCI)到重度血管性痴呆(Vascular Dementia, VaD)的认知缺陷的所有表现形式<sup>[2]</sup>。

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第一医院(群力院区)神经内科

通讯作者: 孙伟 Email: 13634809995@163.com

VCI是具有多种多样临床表现、病因和治疗方式的一系列疾病,其特点为执行功能(规划、解决问题等)的减退,临床表现为非常广泛的认知功能障碍、非认知特征和行为改变。现通过对VCI的概念、分类、危险因素、流行病学资料、病理生理、神经生理及预防等方面进行概述,旨在对VCI做出全面、客观的认识,提高人们对VCI的重视程度,努力做到对VCI的早期诊治,延缓VCI患者的病情进展。

### 1 VCI的分类

目前,国际上VCI的分类方法多种多样,不同的分类标准(根据病情程度、病因、遗传因素等)往往分类不同,到目前仍缺乏统一的标准。

1.1 根据病情程度分类 Hachinski和Bowler<sup>[1]</sup>提出将VCI分为脑危险期、围症状期和症状期3个阶段。

- [19] Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes [J]. *Neurology*, 2015, 85(16):1 408-1 416.
- [20] Huang W, FitzGerald G, Goldberg RJ, et al. Performance of the GRACE Risk Score 2.0 Simplified Algorithm for Predicting 1-Year Death After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome in a Contemporary Multiracial Cohort [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8):1 105-1 110.
- [21] Trouillas P, von KR. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(2):556-561.
- [22] Crumrine RC, Marder VJ, Taylor GM, et al. Intra-arterial administration of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) causes more intracranial bleeding than does intravenous rt-PA in a transient rat middle cerebral artery occlusion model [J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2011, 3(1):10.
- [23] Cuadrado E, Ortega L, Hernández-Guillamon M, et al. Tissue plasminogen activator (t-PA) promotes neutrophil degranulation and MMP-9 release [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(1):207-214.
- [24] 王娟, 陈传国, 费世早. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的中文文献Meta分析 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(5):474-477.
- [25] Yepes M, Roussel BD, Ali C, et al. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic [J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(1):48-55.
- [26] Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3):376-385.
- [27] Lopez-Atalaya JP, Roussel BD, Levrat D, et al. Toward safer thrombolytic agents in stroke: molecular requirements for NMDA receptor-mediated neurotoxicity [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(6):1 212-1 221.
- [28] Bartosz K, Henry H, Eric ES, et al. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(10):1 127-1 136.

(收稿日期: 2016-12-26)

而后, Wentzel等<sup>[3]</sup>将其分为非痴呆型血管性认知障碍, VaD和混合性痴呆。非痴呆型血管性认知障碍是指由血管性原因引起的,或与血管性原因有关的轻度认知损害综合征,是正常认知与痴呆之间的过渡阶段<sup>[4]</sup>,尽管存在认知损伤,但不会严重到影响日常生活。O'Brien等<sup>[5]</sup>将这类轻度认知损害综合征定义为VaMCI。VaD则是由各种血管性因素导致的痴呆,伴随两个或更多的认知领域损伤,严重损害日常生活,同时存在心血管风险因素及脑损伤(白质高信号)的神经影像学发现。混合性痴呆则伴有神经变性性痴呆存在,例如叠加血管性痴呆的阿尔茨海默病。

**1.2 根据病因分类** 根据不同病因, VCI分为以下几类: (1)由高血压病、糖尿病等危险因素导致的VCI; (2)由多发性脑梗死、脑供血不足等缺血性疾病导致的VCI; (3)由脑出血、蛛网膜下腔出血等出血性疾病导致的VCI; (4)由脑静脉畸形或脑动静脉窦血栓形成等其他脑血管疾病导致的VCI; (5)由脑血管疾病合并阿尔茨海默病等引起的VCI<sup>[6]</sup>。

**1.3 根据遗传因素分类** 根据VCI是否伴有遗传因素,将其分为遗传性VCI和非遗传性VCI,即散发性VCI<sup>[7]</sup>。其中遗传性VCI较为常见的为Maeda综合征、家族性脑血管淀粉样变性、家族性烟雾病等。

## 2 VCI的流行病学

基于社区和医院的关于卒中后认知障碍发生的研究显示,相当大比例的卒中患者发生认知功能受损。Gorelick等<sup>[8]</sup>在加拿大开展的一项研究表明,在65岁以上人群中, VCI的患病率大约为5%。Rist等<sup>[9]</sup>则认为高达30%的卒中患者有认知功能障碍(MMSE评分<27分)。其他研究也显示认知障碍的高发病率:卒中后3个月VCI的发病率为24%,卒中后1年则发展为70%<sup>[10-11]</sup>。综上, VCI在人群中具有较高的患病率。

从经济角度来看, VCI患者的医疗保健花销较高,其家庭经济负担以及护理负担往往较重。据估计,每7秒就会增加1名痴呆患者<sup>[12]</sup>。目前我国有740万老年人患有痴呆,如果不采取有效预防措施,到2030年,人数预计会增长到1800万<sup>[13]</sup>,财政压力和护理负担将更加繁重。

## 3 VCI的风险因素

VCI的危险因素包括可干预危险因素和不可干预危险因素(如年龄、种族、基因等),合理地控制可干预危险因素可以有效地预防VCI的发生与进展。

**3.1 高血压病** 血压的高低与认知功能障碍具有相关性,多项研究均提示较高的动态脉压检测结果与较差的认知功能存在相关性<sup>[14-15]</sup>。Choi等<sup>[16]</sup>发现,

慢性脑缺血伴随长期高血压可能加重血脑屏障完整性的损伤,进而加重脑白质的功能障碍,最终导致空间认知功能障碍。长期高血压与认知功能障碍的发展持续相关<sup>[17]</sup>。有研究表明,降压药物的使用可改善认知功能水平,与未服用任何抗高血压药物的患者相比,长期服用 $\beta$ 受体阻滞剂作为单一的抗高血压药物的高血压病患者VCI风险更低<sup>[18]</sup>。Hajjar等<sup>[19]</sup>研究亦发现在执行功能障碍的个体中,血管紧张素受体阻断剂可优先保护大脑血流动力学和执行功能。

**3.2 糖尿病** 糖尿病往往导致心脑血管疾病的发生,是VCI明确的危险因素,这可能与其引起的神经退行性病变和脑血管疾病有关。研究表明,较高的血糖水平可以增加痴呆发生的风险<sup>[20]</sup>。Nunley等<sup>[21]</sup>发现,在童年时期发作的1型糖尿病患者,中年以后,其认知功能障碍具有很高的发病率。

**3.3 血脂异常** 高脂血症导致的动脉硬化是明确的脑卒中危险因素,而卒中往往会导致认知功能的下降。高脂血症(尤其是高胆固醇血症)与继发的,尤其是在中年人群中的轻度认知功能障碍相关<sup>[22]</sup>。

**3.4 心脏病** 心肌梗死、心律失常都是VCI的高危因素,其中房颤已被证实为AD和VCI发展的独立预测因子<sup>[23]</sup>,房颤患者发生卒中后认知障碍的危险性远高于健康人群。

**3.5 其他** Rusane等<sup>[24]</sup>发现吸烟与AD和VCI的发病呈正相关,尤其是重度吸烟(每天超过40支)者发病风险更高,而高同型半胱氨酸对血管及神经系统具有毒性作用,是健康老年人认知能力下降的独立危险因素<sup>[25]</sup>。

## 4 VCI的病理生理学

VCI患者常见的病理改变是脑白质损伤及脑梗死、脑出血导致组织损伤。导致VCI的梗死可以是宏观的,也可以是微观的。在VCI患者中通常存在微血管结构的改变,例如基底部增厚、血管迂曲和数目减少、小动脉的变化和深穿支透动脉的脂肪变性。高血压可导致血脑屏障的改变,损害大脑微环境,增加对认知功能相关脑区域(皮质下白质、海马和大脑皮层)的损伤,引起缺血缺氧性脑损伤,最终导致神经元功能障碍和认知缺陷<sup>[26]</sup>。血脑屏障的破坏也可能与炎症反应相关,并可引发脑血管受损后的自动调节。淀粉样蛋白 $\beta$ 在皮层小动脉介质中的沉积损伤了血管壁,且最终可能导致脑出血。在VCI患者中,血浆淀粉样蛋白 $\beta$ 含量升高,并导致与白质变化潜在相关的血管功能不全<sup>[2]</sup>。炎症和反应性氧化物亦干扰少突胶质细胞及其前体细胞的增殖和分化<sup>[27]</sup>,这可导致各种生长因子和化学物质的释放、血管通

透性增加、蛋白外渗、血脑屏障改变和轴突脱髓鞘,最终影响神经脉冲传输并妨碍受损白质的修复。在这个过程中,部分生长因子生成受损,最终导致VCI患者发生脑萎缩<sup>[2]</sup>。VCI与小血管疾病和脑萎缩有潜在的复杂关联和相互作用<sup>[28-29]</sup>。

### 5 VCI的神经生理评估量表

不同亚型的VCI有不同的神经认知模式。在选择用于评估VCI的神经心理学测试时,所述测试必须对广泛的认知能力敏感,尤其是要适合对执行功能的评估。

美国国立神经疾病和卒中研究所、加拿大卒中网络在基于流行病学、临床表现、神经影像学、神经心理和VCI的神经病理概况的基础上,共同提出了使用3个神经心理测试(即60, 30, 5 min方案)诊断VCI,以帮助识别早期阶段的认知损伤。该测试已经在几个国家的卒中和短暂性脑缺血发作患者中得到验证<sup>[30]</sup>,也被用于鉴别VCI的研究<sup>[31]</sup>。3种筛查方案的外部一致性分别为0.88, 0.88和0.86,内部一致性分别是0.90, 0.83和0.75,对卒中组和对照组的鉴别准确性为0.77~0.79<sup>[30]</sup>。其中,中文版60 min方案中4个认知领域(即执行、语言、视空间和记忆)对两组受试者的鉴别能力为0.78,对卒中后认知损害的鉴别能力为0.76,都达到了较强水平<sup>[32]</sup>。5 min方案总分与年龄和心血管风险呈负相关,与受教育年限、6项筛查(Six Item Screener, SIS)呈正相关,且与SIS有良好的一致性(AUC=0.82),区分VaMCI与健康对照的效能较SIS更优<sup>[33]</sup>,区别VaD与健康对照的敏感性和特异性分别为0.85和0.88,准确性较高(AUC=0.78)<sup>[34]</sup>。这种用于诊断VCI的神经心理测试,有助于为不同亚型的VCI制定一个可以充分抓住VCI神经心理学特征的诊断标准。此外,临床上还常使用简易智力状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活能力评定量表(ADL)等神经生理测试对患者的认知损伤进行评估。

### 6 VCI的诊断、预防和治疗

VCI目前尚无统一的诊断标准。现普遍认为,VCI的诊断核心要素为:认知功能障碍、血管因素、认知功能障碍与血管因素存在因果关系。VCI的早期诊断需要敏感性好、特异性高、可操作性强且适合国人的认知功能评估工具;需有神经影像学检查,研究表明,VCI与磁共振成像(MRI)上梗死病灶有关。腔梗的数量直接影响到认知功能的评分,数量越多越容易阻断额叶—皮质下环路、丘脑—皮质连接和皮质—纹状体通路,从而更易导致认知功能损伤<sup>[35]</sup>。另一方面,腔梗的部位也发挥着一定的作用,如丘

脑、基底核、额叶等关键部位与人类的执行功能和语言功能密切相关<sup>[36]</sup>。因此,建议将MRI作为VCI早期筛查项目,以准确反映血管性病变及严重程度,尽早发现无症状性脑血管病相关损害,同时排除或证实其他可能导致认知功能障碍的疾病。

VCI预防策略的关键是VCI的早期识别和危险因素的管理。初步评估应包括病史、功能评估(全身功能和日常生活能力)、认知筛查、行为和心理症状评估以及神经影像学检查。

VCI的治疗需要长期、联合用药,注重认知功能的改善,加强患者日常生活能力训练。目前临床工作中常用的药物有胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、利斯的明、石杉碱甲、加兰他敏等)、兴奋性氨基酸受体拮抗剂(美金刚)、脑代谢赋活剂(吡拉西坦、奥拉西坦等)、钙离子通道拮抗剂(硝苯地平、非洛地平、氨氯地平)、中药制剂(银杏制剂等)。Deborah和Levine<sup>[37]</sup>发现,血管性痴呆患者在应用多奈哌齐治疗半年后,其临床痴呆症状和日常生活能力均得到明显改善。对于伴有精神行为症状的患者,在加强日常行为能力训练、鼓励患者多与外界接触的同时,必要时给予抗抑郁药物治疗。

VCI的非药物治疗同样需要人们给予足够重视。在常规治疗的基础上加用针刺治疗,对VaD患者的认知状况和日常生活能力有着优于常规治疗的效果<sup>[38]</sup>。高压氧治疗可改善卒中后记忆障碍患者的记忆功能,且这种作用能持续多年<sup>[39]</sup>。

综上所述,目前对VCI的研究尚未成熟,我国现已步入老龄化社会,脑血管病和认知功能损害已发展成为老年人群的高发疾病,因此必须给予VCI足够的重视,努力做到早预防、早诊断、早治疗,以降低VCI的患病率,改善患者的病情和生活质量,减轻社会的经济负担。

### 参 考 文 献

- [1] Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia[J]. *Neurology*, 1993, 43(10):2159-2161.
- [2] Farooq MU, Gorelick PB. Vascular cognitive impairment[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(6):330.
- [3] Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia[J]. *Neurology*, 2001, 57(4):714-716.
- [4] Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(11):634-642.
- [5] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(2):89-98.
- [6] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2013:208.
- [7] Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, et al. Fallacies in the

- pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64(1):18–24.
- [ 8 ] 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):2 672–2 713.
- [ 9 ] 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):1 790–1 795.
- [ 10 ] Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010 [J]. *Stroke*, 2013, 44:138–145.
- [ 11 ] Ihle–Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first–ever stroke in patients without pre–existing cognitive impairment [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 32(6):401–407.
- [ 12 ] Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, et al. Mild cognitive impairment and its management in older people [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10:687–693.
- [ 13 ] Ding D, Zhao Q, Guo Q, et al. The Shanghai Aging Study: study design, baseline characteristics, and prevalence of dementia [J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 43(2):114–122.
- [ 14 ] Viscogliosi G. [ Disentangling the differential contribution of hypertension and aging on dementia risk ] [J]. *Recenti Prog Med*, 2015, 106(2):92–96.
- [ 15 ] Riba–Llena I, Nafría C, Filomena J, et al. High daytime and nighttime ambulatory pulse pressure predict poor cognitive function and mild cognitive impairment in hypertensive individuals [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1):253–263.
- [ 16 ] Choi JY, Cui Y, Kim BG. Interaction between hypertension and cerebral hypoperfusion in the development of cognitive dysfunction and white matter pathology in rats [J]. *Neuroscience*, 2015, 303:115–125.
- [ 17 ] Sharp SI, Aarsland D, Day S, et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(7):661–669.
- [ 18 ] Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu–Asia Aging Study [J]. *Neurology*, 2013, 81(10):888–895.
- [ 19 ] Hajjar I, Hart M, Chen YL, et al. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double–blind randomized clinical trial [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(5):442–444.
- [ 20 ] 王俊玲, 马丽娜, 张立华, 等. 老年2型糖尿病患者的认知功能水平及与胰岛素抵抗的相关性 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(5): 463–466.
- [ 21 ] Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, et al. Clinically Relevant Cognitive Impairment in Middle–Aged Adults With Childhood–Onset Type 1 Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1 768–1 776.
- [ 22 ] Kovács KR, Bajkó Z, Szekeres CC, et al. Elevated LDL–C combined with hypertension worsens subclinical vascular impairment and cognitive function [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(8):550–560.
- [ 23 ] Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(4):433–437.
- [ 24 ] Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, et al. Heavy smoking in midlife and long–term risk of Alzheimer disease and vascular dementia [J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(4):333–339.
- [ 25 ] Ansari R, Mahta A, Mallack E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review [J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(4):281–288.
- [ 26 ] Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications [J]. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(3):361–373.
- [ 27 ] Simpson JE, Fernando MS, Clark L, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(4):410–419.
- [ 28 ] Nitkunan A, Lanfranconi S, Charlton RA, et al. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow–up study [J]. *Stroke*, 2011, 42(1):133–138.
- [ 29 ] Gorelick PB, Pantoni L. Advances in vascular cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2013, 44(2):307–308.
- [ 30 ] Chen X, Wong A, Ye R, et al. Validation of NINDS–CSN neuropsychological battery for vascular cognitive impairment in Chinese stroke patients [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15:20.
- [ 31 ] Akinyemi RO, Allan L, Owolabi MO, et al. Profile and determinants of vascular cognitive impairment in African stroke survivors: the CogFAST Nigeria Study [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 346(1/2):241–249.
- [ 32 ] Wong A, Xiong YY, Wang D, et al. The NINDS–Canadian stroke network vascular cognitive impairment neuropsychology protocols in Chinese [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(5):499–504.
- [ 33 ] Kennedy RE, Wadley VG, McClure LA, et al. Performance of the NINDS–CSN 5–minute protocol in a national population–based sample [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2014, 20(8):856–867.
- [ 34 ] Wong A, Nyenhuis D, Black SE, et al. Montreal Cognitive Assessment 5–minute protocol is a brief, valid, reliable, and feasible cognitive screen for telephone administration [J]. *Stroke*, 2015, 46(4):1 059–1 064.
- [ 35 ] Lee JS, Choi JC, Kang SY, et al. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal–dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(4):210–214.
- [ 36 ] Jakab A, Blanc R, Berényi EL. Mapping changes of in vivo connectivity patterns in the human mediodorsal thalamus: correlations with higher cognitive and executive functions [J]. *Brain Imaging Behav*, 2012, 6(3):472–483.
- [ 37 ] Deborah A, Levine KM. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications [J]. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(12):361–373.
- [ 38 ] Shi GX, Li QQ, Yang BF, et al. Acupuncture for Vascular Dementia: A Pragmatic Randomized Clinical Trial [J]. *ScientificWorldJournal*, 2015, 2 015:161 439.
- [ 39 ] Boussi–Gross R, Golan H, Volkov O, et al. Improvement of memory impairments in poststroke patients by hyperbaric oxygen therapy [J]. *Neuropsychology*, 2015, 29(4):610–621.

(收稿日期: 2017-01-04)