

卒中后认知功能损害的演变及治疗进展

覃莲

(广西科技大学第一附属医院神经内科, 广西 柳州 545002)

摘要:脑卒中是我国中老人群最主要的死亡原因之一。卒中可导致神经功能缺损、行为、情感障碍外, 认知功能损害很常见。认知功能损害是卒中复发的重要危险因素, 使血管性痴呆发生的风险增高并影响病人的康复。研究卒中后认知功能损害的特征, 以及病程中的演变轨迹及其相关影响因素, 给予针对性干预及治疗, 以减少及延缓认知损害的发生。该文对卒中后认知功能损害的演变及治疗进展进行综述。

关键词:血管性认知障碍; 卒中; 危险因素; 演变

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.006

Evolution and influence factors of cognitive impairment after stroke

QIN Lian

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Technology,
Liuzhou, Guangxi 545002, China)

Abstract: Stroke is the main cause of death among the middle-aged and elderly population in China. It can cause neurological function deficiency, behavioural and affective disorder, and the cognitive impairment is common in stroke patients. Cognitive impairment is an independent risk factor in stroke recurrence, which increases the risk of vascular dementia and affects the patients' rehabilitation. The characteristics of cognitive impairment, the evolution in the course of disease and the related influence factors of cognitive impairment after stroke were studied, and to reduce and delay the emergence of cognitive impairment, the method of targeted interventions and treatment were adopted. This paper reviewed the evolution and influence factors of cognitive impairment after stroke.

Key words: Vascular cognitive impairment; Stroke; Risk factors; Trends

《柳叶刀》杂志刊发最新研究报道了我国人群疾病死亡谱变化, 指出脑血管病成为我国中老人群最主要的死亡原因^[1]。以往认为神经功能缺损、情感行为障碍是脑卒中的主要症状体征。近十多年的研究证实: 认知功能损害是卒中后高发、长期伴随病人并对其康复带来重要影响的症状之一^[2-3]。卒中后认知功能损害有何特征, 在病程中的演变轨迹如何, 促使认知障碍发生、恶化或逆转的相关因素是什么, 认识并找到卒中后认知损害风险标志因子, 针对性干预及治疗以减少及延缓认知损害的发生。现对卒中后认知功能损害的演变及治疗进展进行综述。

1 卒中后认知功能损害发生率及演变

1993年 Hachinski 等^[4]提出了血管性认知损害(VCI)的概念, 它涵盖由脑血管危险因素、显性或非显性脑血管病引起的, 从前驱期的非痴呆型血管性认知损害(VCIND)到认知损害完全显现的血管性痴呆(VaD)的一大类综合征。

阿尔茨海默病(AD)与 VaD 是导致中老年期痴呆的两大疾病, 是痴呆不可逆阶段。轻度认知功能障碍(MCI)是 AD 的过渡阶段, 是最佳治疗阶段。受 AD 研究的启示, 在 VCI 概念提出之初, 有提出 VCIND 是否是 VaD 的过渡状态最终自然转归结局即发展为痴呆的假设。但是, 近十多年研究逐渐发现, VCIND 的长期转归仍存在相当的不确定性^[5-10]。Del Ser 等^[5]对 193 例脑卒中病人于病后 3 个月行认知功能测定, 其中认知正常 139 例, VCIND 病人 18 例, VaD 病人 36 例, 2 年随访后发现 151 例病人(78.2%)认知功能稳定, 27 例病人(14.0%)认知功能有恶化, 15 例病人(7.8%)认知功能出现改善; 这说明 VCIND 与 VaD 之间并不存在必然的甚至是线性的关联性, 所以对卒中后的不同认知状态, 其向 VCIND、向 VaD 的年转化率和逆转率分别是多少及转化的影响因素等问题, 需要对卒中后认知状态进行系统全面的基线状态评估及长期随访。

卒中后认知损害发病情况的研究有在社区人群或医院病人背景下进行, 研究背景、对象、样本量及采用的评估标准不同, 报道的结果不尽一致。早

先研究多关注卒中后认知损害的流行病学特征。国外一项基于医院数据的大型队列随访研究,连续收集年龄在 60 岁以上的缺血性卒中病人,校正人口统计学数据和基线认知水平后得出缺血性卒中病人 VaD 的发生是正常对照组的 4 倍,认知功能恶化与卒中类型、卒中复发及并发加重脑部缺血缺氧的疾病有关^[6]。国内流行病学调查中,刘宏军等^[7]在北京市社区人群进行的横断面调查,纳入了首发和复发缺血性卒中的病人,结果显示:基线数据认知功能损害的患病率 7.9%,卒中后第 1 年、第 2 年分别为 10.1%、4.9%,多灶性卒中、抑郁状态和日常生活能力障碍为认知损害的独立危险因素。长沙市区以社区为中心的纳入 ≥ 40 岁以上缺血性脑卒中人群的横断面研究,显示 VCI 发病率高达 41.8%,其中 VCIND 患病率为 32.1%,VaD 患病率为 9.7%^[8]。

越来越多的研究试图分析卒中后认知损害的发生及转化的特征、趋势,以寻找可能的预测性指标。一项长达 15 年的追踪随访,对社区卒中登记中心的 4 212 例卒中幸存者,由医院和社区完成基线数据后每年进行认知功能等相关评估,分析卒中后认知损害发生率及变化,结果:卒中后一周认知损害发生率较高,3 月时部分认知损害发生逆转改善,卒中后 3 月、5、10、14 年 VCI 发生率分别为 24%、22%、18%、21%,随时间推移认知损害的发病率始终是高的,排除年龄影响后仍有显著意义。研究还显示:不同的卒中亚型其认知损害及演变有不同:5 年内认知损害在前循环缺血及大血管病变的病人为高发,分别为 49%、40%,而腔隙性脑梗死和小血管缺血病人的认知损害发生率于随访第 3~4 年期间显示缓慢上升^[9]。卒中复发率高,被认为是认知恶化、致死率高的主要因素^[3,10]。Sachdev 等^[11]3 年随访研究发现:首次卒中后,每发生一次卒中或缺血事件复发,MMSE 评分平均下降 1.62 分。认知受损的领域与认知障碍的相关性研究证实:卒中早期即有执行功能和注意障碍者强烈预示 VCI,也是预示轻度认知损害向痴呆发展的标志,尤其高血压病人^[12-13]。系统回顾及 Meta 分析证实执行功能受损意味着潜在的脑血管病理基础,这类人群将来脑血管事件发生的风险明显提高^[14]。

2 血管危险因素与认知功能损害

VCI 诊断强调血管危险因素或血管事件与认知损害的因果关系。高血压病、糖尿病、高脂血症及心房纤颤等是公认的血管危险因素。血管危险因素可独立或协同于卒中对认知功能造成损害,是

VCI 的风险标志^[15]。研究报道^[3]首次卒中病人中约有 10% 已存在血管性认知损害,同时,卒中后认知损害又使卒中复发率增高,可能的解释为:长期的血管危险因素导致潜在的脑血管病理改变,另外有研究认为这些病人普遍存在影像条件下的亚临床脑损害,随着时间的推移引发明显的卒中事件^[3]。有学者通过功能磁共振研究血管危险因素对脑代谢的影响,对一组尚未发生卒中的人群进行检测显示:随着血管危险因素的聚集,显示了受试者左侧海马处谷氨酸递质复合物(Glx)含量明显减少,且血脑屏障通透性指数及血管容积指数与血管危险因素负荷之间呈显著的线性变化规律,说明长期存在血管危险因素可能影响血脑屏障的结构功能、局部血流变化等而引发海马神经递质的改变^[16]。载脂蛋白 E(ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因是 AD 遗传风险的一项重要指标,血管危险因素也可能是 AD 的风险标志。有研究认为 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因与血管危险因素水平增高相关^[17]。一项纵向队列研究纳入 252 例缺血性卒中/TIA 病人,129 例对照组,神经影像及遗传因素研究发现:以记忆功能下降为主的认知损害病人其海马、杏仁核体积缩小程度明显于对照组;在 3 年随访过程中,发现以口语记忆下降显著而无卒中复发病人与 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因阳性明显相关,提示卒中后认知损害的发生可能包含了血管病变与神经变性两个混合状态,病程中卒中复发则因血管病变所起的优势作用^[11]。

3 脑血管病变与认知功能障碍

VCI 具有很大异质性,其发生的机制尚未阐明,血管病变基础、卒中类型、组织损害类型、血管危险因素等不同,导致 VCI 的机制不同,通常是诸多途径共同促进的结果。纵览近 20 年对 VCI 开展的研究结果,发现血管性因素在老年认知损害和痴呆中的作用十分普遍^[18]。

很显然,伴随卒中突发的认知损害往往与大血管梗死有时间相关性,与梗死面积、个数、部位有关。大血管病变在亚洲人种很常见,其对认知功能的促成作用还不是很清楚^[19]。有研究证实:颅内外段大动脉管壁粥样硬化斑块与脑白质高信号显著相关,而且这种相关性独立于年龄和高血压等主要心脑血管危险因素^[20]。脑白质病变(WMLS)常见于老年人,反映脑小血管病。为探讨大、小血管病变对卒中后认知的可能协同影响,Man 等^[21]选择一组并 WMLS 的缺血性卒中病人,按有及无大血管病变设计对照研究:采用 MRA 技术检测卒中病人颈动脉及颅内段血管病变,按照 Fazekas 法进行 WMLS

的程度分级诊断,结果显示:伴颈部血管、颅内大血管病变组的病人认知损害高发,大血管病变与 WMLS 对认知损害有明显叠加效应,并以执行功能损害为主,这组病人发生卒中前认知损害已经存在。系统评价显示:颈动脉狭窄即可直接导致认知功能减退^[22]。两者都存在无疑会增加认知损害及恶化的可能。目前,随着四维彩超、MRA、CTA、DSA 等检测技术的开展,对大血管病变检查评估的可及性、准确性提高。颈部及颅内段大血管粥样硬化性病变与小血管病变是否有相关性、平行性,造成认知影响所需要的血管结构改变量化指标、血流动力改变等问题,仍需要深入研究。

实际上,很大部分被诊断 VCI 的病人并无明显血管事件,脑小血管病(SVD)起着关键性作用,是导致 VCI 的最常见原因^[23]。SVD 的研究深入得益于 MRI 技术的不断提升,检出率较以往明显提高,主要影像改变为:腔隙性脑梗死(LI)、脑白质高信号(WML)、微出血(CMBS)、血管周围间隙(VRS)等形式。与心血管性危险因素呈明显相关性,尤其高血压、糖尿病、高脂血症和吸烟^[18]。这些影像改变可单独和/或共存于病人脑部。以隐袭、缓慢进展的认知功能障碍、卒中事件发生及病情累加等为主要表现。认知损害模式多种多样,随数量及梗死部位而变。近年,CMBS 的研究成为热点,皮质区的 CMBS 病因主要是淀粉样血管病变(CAA),脑深部灰白质区域 CMBS 多与脑白质病变相关,其次是血管危险因素相关。CMBS 发病率因年龄、性别及脑血管病、脑变性疾病类型而异,也与血管危险因素有关。报道健康老年人中发病率 5%~6%的,在缺血性卒中病人的发生率达 12%~71%^[24]。CMBS 造成认知功能损害的机制尚未完全明确,相关推测有:直接的脑组织损伤,皮质-皮质下传导通路及白质传导束的完整性受影响,神经血管单元损伤,相邻脑组织的功能失调及神经退行性变等学说。很多研究证实,CMBS 的数目与认知功能下降明显负相关,数目越多,认知功能的损害程度越严重,所以有作者提出:CMBS 可作为导致认知功能障碍的潜在的、严重的小血管病变的生物学标志^[25-26]。

4 卒中后认知功能障碍治疗与干预

卒中后认知功能损害的保护和治疗越来越被重视。卒中与 VCI 共同存在血管危险因素高聚集的特征。大多数血管危险因素是可控的。长期的临床试验已证实针对血管危险因素的二级预防的益处,使卒中复发和病死率下降。目前,长期的血

管危险因素控制与认知损害相关性研究的证据还很少。近期完成的来源于 SRSR 的研究,对 1 682 例卒中幸存者进行长达 10 年随访,其中缺血性卒中占 81%,出血性卒中占 19%,基线及每年随访过程以简易智力状态检查量表(MMSE)、简易智力测试(AMT)进行认知功能测定,对各病人卒中前及随访过程中的二级预防用药进行登记,评价不同用药对认知功能的影响,经过长期随访监测显示:针对血管危险因素选用恰当的干预治疗能使非栓塞性缺血性卒中病人的认知功能损害风险降低,分别为:利尿剂降压治疗(RR, 0.7, 95% CI 0.57~0.82),ACEI 类降压(RR, 0.8, 95% CI 0.64~0.98),两者合用(RR, 0.7, 95% CI 0.55~0.81);抗血小板聚集:阿司匹林与双嘧达莫联合降低风险(RR, 0.8, 95% CI 0.68~1.01);他汀类的作用(RR, 0.9, 95% CI 0.76~1.06),降血压、抗凝治疗、抗血小板聚集、他汀类降血脂联合,对认知功能保护作用更明显(RR, 0.55, 95% CI 0.40~0.77);特别提到,他汀类对血脂的管理与 VCI 风险降低有独立相关性,无论短期及长期均显示明显作用;优化的药物降压治疗(ACEI+利尿制)、双重抗血小板治疗对认知保护有明显效果;但是,这些二级预防治疗在出血性卒中及伴有房颤的脑栓塞病人的认知保护上未显示明显效果^[27]。近期一项随机对照、2 年跟踪研究发现:多种方式、多领域包括饮食控制、有氧运动、认知训练及针对血管危险因素的综合干预显示能有效阻止和延缓痴呆高风险病人的认知损害^[28]。但类似研究,有学者得出中性甚至阴性的结果^[29-30],可能与干预时间较短及病例选择有关。研究证实:血管危险因素不仅是 VCI 的独立风险因子,也是 AD 的风险标志物^[18]。中年时期存在的血管危险因素及不健康的生活方式与老年期的认知损害是密切相关,意味着早期危险因素检测及干预治疗的重要性^[30]。

5 展望

随着老龄化及导致卒中的几种主要危险因素,如高血压病、糖尿病、高脂血症等的患病率快速上升,我国在相当一段时期内的卒中发病率仍居高难下。VCI 发生率高,与卒中复发互为因果,脑小血管病变是 VCI 最常见的原因,卒中及 VCI 均具血管危险因素高聚集性特征。积极控制血管危险因素,采取优化的卒中一、二级预防治疗,改变不良生活方式,结合认知康复训练及运动疗法,可以降低 VCI 的风险,减轻和延缓认知损害的发生。因此,制定个性化、优化的针对高危人群及卒中人群的综合防

治措施并进行长期随访监测至关重要。

参考文献

- [1] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385(9963):117-171.
- [2] DESMOND DW, MORONEY JT, SANO M, et al. Incidence of Dementia After Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2002, 33(9):2254-2260.
- [3] PENDLEBURY ST, ROTHWELL PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11):1006-1018.
- [4] HACHINSKI VC, BOWLER JV. Vascular dementia [J]. *Neurology*, 1993, 43(10):2159-2160.
- [5] DEL SER T, BARBA R, MORIN MM, et al. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression [J]. *Stroke*, 2005, 36(12):2670-2675.
- [6] DESMOND DW, MORONEY JT, SANO M, et al. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study [J]. *Stroke*, 2002, 33(9):2254-2260.
- [7] 刘宏军, 方向华, 秦晓明, 等. 北京市社区缺血性卒中患者认知功能障碍及危险因素调查 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(10):514-518.
- [8] 涂秋云, 杨霞, 丁斌蓉, 等. 缺血性脑卒中后血管性认知障碍的流行病学调查 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(18):3576-3579.
- [9] DOUIRI A, RUDD AG, WOLFE CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment; South London Stroke Register 1995-2010 [J]. *Stroke*, 2013, 44(1):138-145.
- [10] HANKEY GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16(Suppl 1):14-19.
- [11] SACHDEV PS, LIPNICKI DM, CRAWFORD JD, et al. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2014, 85(12):1324-1330.
- [12] O'BRIEN JT, ERKINJUNTTI T, REISBERG B, et al. Vascular cognitive impairment [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(2):89-98.
- [13] OVEISGHARAN S, HACHINSKI V. Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the canadian study of health and aging [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(2):187-192.
- [14] ROSTAMIAN S, MAHINRAD S, STIJNEN T, et al. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Stroke*, 2014, 45(5):1342-1348.
- [15] ALONSO A, JACOBS DR JR, MENOTTI A, et al. Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 280(1/2):79-83.
- [16] SUN D, ZHANG J, FAN Y, et al. Abnormal levels of brain metabolites may mediate cognitive impairment in stroke-free patients with cerebrovascular risk factors [J]. *Age Ageing*, 2014, 43(5):681-686.
- [17] EICHNER JE, DUNN ST, PERVEEN G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review [J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(6):487-495.
- [18] RODRIGUEZ-GARCIA PL, RODRIGUEZ-GARCIA D. Letter by Rodriguez-Garcia and Rodriguez-Garcia Regarding Article, "Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association" [J]. *Stroke*, 2011, 42(11):e584.
- [19] MOK VC, FAN YH, LAM WW, et al. Small subcortical infarct and intracranial large artery disease in Chinese [J]. *J Neurol Sci*, 2003, 216(1):55-59.
- [20] KIM TH, CHOI JW, ROH HG, et al. Atherosclerotic arterial wall change of non-stenotic intracranial arteries on high-resolution MRI at 3.0T: Correlation with cerebrovascular risk factors and white matter hyperintensity [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 126:1-6.
- [21] MAN BL, FU YP, WONG A, et al. Cognitive and functional impairments in ischemic stroke patients with concurrent small vessel and large artery disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(8):612-616.
- [22] CHANG XL, ZHOU HQ, LEI CY, et al. Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8):1493-1499.
- [23] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病的诊治专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(10):893-896.
- [24] CORDONNIER C, AL-SHAHI SALMAN R, WARDLAW J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting [J]. *Brain*, 2007;130(Pt 8):1998-2003.
- [25] 邢立红, 翟飞, 张敬, 等. 脑微出血灶与认知功能相关性的磁共振研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(3):287-290.
- [26] ZHANG M, CHEN M, WANG Q, et al. Relationship between cerebral microbleeds and cognitive function in lacunar infarct [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(2):347-355.
- [27] DOUIRI A, MCKEVITT C, EMMETT ES, et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients [J]. *Circulation*, 2013, 128(12):1341-1348.
- [28] NGANDU T, LEHTISALO J, SOLOMON A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9984):2255-2263.
- [29] MATZ K, TEUSCHL Y, FIRLINGER B, et al. Multidomain lifestyle interventions for the prevention of cognitive decline after ischemic stroke Randomized trial [J]. *Stroke*, 2015, 46(10):2874-2880.
- [30] IHLE-HANSEN H, THOMMESSEN B, FAGERLAND MW, et al. Multifactorial vascular risk factor intervention to prevent cognitive impairment after stroke and TIA: a 12-month randomized controlled trial [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(7):932-938.

(收稿日期:2016-10-14, 修回日期:2017-02-09)