

文章编号:1003-2754(2019)10-0906-04

脑小血管病的 MRI 负荷评分与卒中高危人群 认知功能障碍的关系

吴卫文¹, 王 阳¹, 徐 俊², 陆丽霞¹, 陈 林¹, 余 慧¹, 武 刚², 丁 晶³

摘 要: **目的** 探讨脑小血管病(cerebral small-vessel disease, CSVD)的核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)负荷评分与卒中高危人群认知功能障碍的关系。**方法** 选择社区 220 例卒中高危人群作为研究对象,进行认知及 MRI 影像学改变评估。并按 MOCA 评分及 CSVD 的 MRI 负荷评分 0、1、2 以及 3~4 分进行分组。**结果** MOCA≥26 分认知功能正常 77 例,MOCA<26 分认知障碍 143 例,两组在受教育年限、卒中家族史、吸烟史的比较有显著差异($P<0.05$)。不同 CSVD 的 MRI 负荷评分组的比较结果显示 3~4 分组与 0 分和 1 分组在年龄与高脂血症史方面的比较有显著差异($P<0.05$);2 分组与 0 分和 1 分组的比较在高血压史方面有显著差异($P<0.05$),认知障碍方面 3~4 分与 0 分组有显著差异($P<0.05$)。双变量线性回归分析显示总体认知功能、记忆及语言功能与 CSVD 的 MRI 负荷评分呈现负相关($\beta = -0.189, 95\% CI -0.298 \sim -0.019, P = 0.018$; $\beta = -0.211, 95\% CI -0.396 \sim -0.048, P = 0.010$; $\beta = -0.203, 95\% CI -0.358 \sim -0.049, P = 0.009$)。**结论** CSVD 的 MRI 负荷评分与卒中高危人群认知障碍的发生具有一定的相关性,评分越高,认知、记忆及语言功能下降更为明显。

关键词: 脑小血管病; 认知功能障碍; 核磁共振
中图分类号: R743 **文献标识码:** A

The relationship with the Magnetic Resonance Imaging burden score of cerebral small-vessel disease and cognitive impairment in high-risk stroke population WU Weiwen, WANG Yang, XUN Jun, et al. (Department of Neurology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201700, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between the MRI burden score of CSVD and cognitive impairment in high-risk stroke population. **Method** 220 cases of high-risk stroke population in community were selected as research subjects to test cognitive function and MRI changes of CSVD. The 220 patients were divided into groups according to the score of MOCA and the MRI burden score of 0, 1, 2 and 3~4. **Results** There were 77 cases with normal cognitive function with MOCA ≥26 and 143 cases with cognitive impairment with MOCA <26. There were significant differences in education, family history of stroke, smoking history ($P<0.05$). The results of the different groups of MRI burden score showed that there were significant differences in age, hyperlipidemia and cognitive impairment between 3 to 4 group and 0 to 1 groups of MRI burden score ($P<0.05$), and there were significant differences in the history of hypertension between 2 group and 0 to 1 group ($P<0.05$). The results of Bivariate linear regression equation showed the overall cognitive function, memory and language function were negatively correlated with the MRI burden score of CSVD ($\beta = -0.189, 95\% CI -0.298 \sim -0.019, P = 0.018$; $\beta = -0.211, 95\% CI -0.396 \sim -0.048, P = 0.010$; $\beta = -0.203, 95\% CI -0.358 \sim -0.049, P = 0.009$). **Conclusions** The MRI burden score of CSVD is correlated with the occurrence of cognitive impairment in high-risk stroke population. And there were more obvious declines in the cognitive, memory and language functions with higher CSVD scores.

Key words: Cerebral small vessel diseases; Cognitive dysfunction; Magnetic resonance imaging

中国拥有庞大的卒中高危人群。调查显示,我国现患高血压 2.66 亿、糖尿病 9200 万、血脂异常 2.5 亿、吸烟 3.5 亿、心房颤动 770 万、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA) 2390 万^[1]。卒中高危因素与认知功能障碍的发生有着密切关系^[2]。因痴呆的早期临床症状不明显,发现时往往已进入不可逆转的中晚期,且缺乏有效的治疗措施。因此探索能预测认知功能障碍发生的有效指标成为

痴呆早期预防的关键问题。本文通过对社区脑卒中高危人群进行认知功能的筛查及头部 MRI 影像学

收稿日期:2019-08-15;修订日期:2019-09-30
作者单位:(1. 复旦大学附属中山医院青浦分院神经内科,上海 201700;2. 复旦大学附属中山医院青浦分院放射科,上海 201700;3. 复旦大学附属中山医院神经内科,上海 200032)
通讯作者:丁 晶, E-mail:ding.jing@zs-hospital.sh.cn

检查,探讨 CSVD 的 MRI 负荷评分对卒中高危人群认知障碍的早期诊断、损伤程度评估中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 入选标准:(1) ≥ 60 岁,自愿加入本研究并签署知情同意书。(2)符合以下脑卒中高危人群诊断标准,每一项为 1 分, ≥ 3 分为高危人群。①高血压病史($\geq 140/90$ mmHg),或正在服用降压药;②房颤或明显的脉搏不齐;③吸烟;④血脂异常或未知;⑤糖尿病;⑥很少进行体育活动(体育锻炼的标准是每周锻炼 > 3 次、每次 > 30 min、持续时间超过 1 y,从事农业体力劳动可视作为有体育活动);⑦明显超重或肥胖($BMI \geq 26$ kg/m²);⑧有卒中家族史。(3)无临床脑卒中史及痴呆史。(4)无脑肿瘤、脑积水等脑部占位性疾病病史。(5)无非小血管性白质病变(如多发性硬化)。(6)无磁共振禁忌证:心脏植入起搏器、植入式除颤仪、心脏支架、人工耳蜗等金属植入物、无幽闭恐惧症等患者。(7)无行动不便、无法独立配合完成本研究或有其他严重身体心理疾病易致失访者。

1.2 研究方法

1.2.1 头部 MRI 检查 使用联影医疗 Umr770(3.0 T)核磁共振,对所有入组患者进行常规序列 T₁WI、T₂WI、DWI、FLAIR 以及 SWI 检查。其中 SWI 参数:偏转角 15°;重复时间 30 ms;回波时间 20 ms;层厚 1 mm;视野 230 mm $\times$ 230 mm;矩阵 448 $\times$ 380;层间距 1 mm。

1.2.2 观察评估 (1)影像评估:所有 CSVD 相关影像学改变的定義均遵循 2012 年制定的 CSVD 影像学改变评估标准相关共识^[3]。①腔隙(Lacunes):直径 3 ~ 15 mm 的囊性病灶,T₁加权像及 FLAIR 像上均呈低信号,T₂加权像呈高信号。②新发皮质下小梗死(recent small subcortical infarct):DWI 上表现为直径 3 ~ 20 mm 的高信号病灶。③扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS):直径 < 3 mm 的囊性病灶,T₁加权像及 FLAIR 像上均呈低信号,T₂加权像呈高信号。④脑白质疏松(white matter hyperintensities, WMH):运用 Fazekas 量表评定严重程度。脑室旁高信号评分:0 分:无病变;1 分:帽状或者铅笔样薄层病变;2 分:病变呈光滑的晕圈;3 分:不规则的脑室旁高信号,延伸到深部白质。深部白质信号:0 分:无病变;1 分:点状病变;2 分:病变开始融合;3 分:病变大面积融合。⑤脑微出血(Cerebral Microbleeds, CMBs):GRE-T₂*WI 或 SWI 序列低信号缺失灶,圆形或卵圆形,边界清晰,体积在 2 ~ 5 mm 或 2 ~ 10 mm,病灶

至少有 1/2 被脑实质环绕。(2)CSVD 的 MRI 评分^[4]:① WML:Fazekas 量表 ≥ 2 分)-1 分;②腔梗 ≥ 1 个-1 分;③深部 CMBs ≥ 1 个-1 分;④基底节区 EPVS > 10 个-1 分。(3)认知功能评估:总体认知功能采用简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA 量表, Montreal Cognitive Assessment)。其中受教育年龄 ≥ 6 y 用 MOCA-A;受教育年龄 < 6 y 用 MOCA-B。MOCA ≥ 26 分为认知功能正常;MOCA < 26 分为认知障碍。并采用连线测验(trail making test, TMT)和数字广度测试(digit span test, DST)及词语流畅性测验(verbal fluency test, VFT)再进行相关认知域的评估。

1.2.3 统计学分析 应用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理。定性资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;定量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。将认知功能的 Z 值与 CSVD 的 MRI 负荷评分采用双变量线性回归分析,评价各认知域与 CSVD 的负荷评分之间的相关性, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 研究结果

2.1 不同认知功能组临床资料的比较 220 例患者中认知功能正常者为 77 例,认知障碍者为 143 例,两组在年龄、性别、有无照料者、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、明显超重或肥胖(BMI 指数)方面的比较无显著差异($P > 0.05$);在受教育年限、吸烟史、卒中家族史的比较有显著差异($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 不同 CSVD 的 MRI 负荷评分组之间的临床资料比较 对 220 例入组患者按总 CSVD 的 MRI 负荷评分为 0、1、2 以及 3 ~ 4 分分成 4 组进行了比较,4 组受试者在年龄、高血压史及有无认知障碍的构成比差异有统计学意义($P < 0.05$);在性别、受教育年限、饮酒史、卒中家族史、吸烟史、糖尿病史、高脂血症史、明显超重或肥胖(BMI 指数)方面的比较无显著差异($P > 0.05$)。两两比较的结果显示, MRI 总负荷评分 3 ~ 4 分组与 0 分和 1 分组的比较,在年龄与高脂血症史方面有显著差异,2 分组与 0 分和 1 分组的比较在有无高血压史方面有显著差异,认知障碍方面 3 ~ 4 分组与 0 分组有显著差异(见表 2)。

2.3 认知评分与 CSVD 的 MRI 负荷评分之间的关系 采用双变量线性回归方程评估各认知域与 CSVD 的 MRI 负荷评分之间的关系。结果显示,视空间与执行功能($\beta = 0.053, 95\% CI -0.088 \sim 0.197; P = 0.302$)与 CSVD 的 MRI 负荷评分无相

关,总体认知功能($\beta = -0.189, 95\% CI -0.298 \sim -0.019; P = 0.018$)及记忆($\beta = -0.211, 95\% CI -0.396 \sim -0.048; P = 0.010$)、语言功能($\beta = -0.203, 95\% CI -0.358 \sim -0.049; P = 0.009$)均与总 SVD 评分呈现负相关(见表 3)。即总 CSVD 评分越高,总体认知功能、记忆功能和语言功能越差($P < 0.05$)。

表 1 不同认知功能临床资料的比较

组别项目	例数(220 例)	无认知障碍(77 例)	认知障碍(143 例)	<i>t</i> 值或 χ^2	<i>P</i> 值
性别(男/女)	99/121	39/38	60/83	1.527	0.216
年龄	67.40 ± 5.08	66.71 ± 5.32	67.92 ± 5.07	2.341	0.157
照料者(有/无)	182/38	61/16	121/22	1.019	0.313
教育年限(≤6 y/ >6 y)	132/88	34/43	98/45	12.391	0.000 *
饮酒史(有/偶尔/无)	37/44/139	18/18/41	19/26/98	5.556	0.062
卒中家族史(有/无)	45/175	10/67	35/108	4.06	0.044 *
吸烟史(有/无)	74/146	40/37	34/109	17.794	0.000 *
高血压史(有/无)	141/79	44/33	97/46	2.485	0.115
糖尿病史(有/无)	67/153	24/53	43/100	0.028	0.866
高脂血症(有/无)	62/158	21/56	41/102	0.048	0.826
BMI (≥ 26/ <26) kg/m ²	59/161	23/54	36/107	0.562	0.453

认知障碍与无认知障碍组的比较 * $P < 0.05$

表 2 不同 CSVD 的 MRI 总负荷评分组的基线资料比较

组别项目	0 分(53 例)	1 分(64 例)	2 分(66 例)	3 分~4 分(37 例)	<i>F</i> 值或 χ^2	<i>P</i> 值
性别(男/女)	18/35	30/34	30/36	21/16	2.87	0.412
年龄	66.42 ± 5.86	66.85 ± 4.15	67.74 ± 4.92	69.84 ± 5.03 ^{ab}	3.86	0.021
教育年限(≤6 y/ >6 y)	27/26	36/28	44/22	12 月 25 日	3.79	0.285
饮酒史 (有/偶尔/无)	7/8/38	13/12/39	13/11/42	4/13/20	12.17	0.058
卒中家族史	9/44	13/51	12/54	11 月 26 日	1.83	0.609
吸烟史	14/39	21/43	22/44	17/20	2.55	0.465
高血压史	25/28	39/25	53/13 ^{ab}	24/13	13.51	0.004
糖尿病史	15/38	20/44	21/45	11 月 26 日	0.2	0.977
高脂血症	11/42	14/50	21/45	16/21 ^{ab}	7.28	0.063
BMI(kg/m ²) (≥26/ <26)	14/39	17/47	16/50	12 月 25 日	0.82	0.844
MOCA 评分 (≥ 26/ <26)	23/30	21/43	25/41	8/29 ^a	9.405	0.024

与 0 分组的比较 a $P < 0.05$;与 1 分组的比较 b $P < 0.05$

表 3 各认知域与 CSVD 负荷评分之间的关系

认知域 Z 值	β 系数	95% 置信区间	<i>P</i> 值
视空间与执行能力	0.053	-0.088 ~ 0.197	0.302
记忆	-0.211	-0.396 ~ -0.048	0.01
语言	-0.203	-0.358 ~ -0.049	0.009
总认知 Z 值	-0.189	-0.298 ~ -0.019	0.018

3 讨 论

本研究结果显示,发生认知障碍的比例为 72.5%,比例高于国内报道^[5],这可能与本研究样本量较小且入组人群为 60 岁以上具有多种卒中高危因素的老年人有关。高血压、高血脂、糖尿病等卒中危险因素除参与了血管性痴呆(vascular dementia, VaD)发生之外,与老年人阿尔茨海默病(Alzheimer’s s disease,AD)的发生也有密切关系^[6,7]。而这些卒

中高危因素,也是脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)的主要病因^[8]。

脑小血管病与不同类型痴呆密切相关^[9]。鹿特丹扫描研究显示 CMBs 灶越多,认知功能越差^[10]。老年人白质疏松与残疾研究(LADIS)^[11]表明 MRI 显示的脑白质病变和腔隙性脑梗死进展与患者的认知功能减退呈平行相关。而 CSVD 的 MRI 总负荷评分^[4]则通过计算患者头部 MRI 上出现的这些 CSVD 的标志性影像学改变的种类和数量,评估两种及以上 CSVD 影像学表型合并出现造成的疾病总负荷,以量化的方式评估不同 CSVD 影像学改变的严重程度。研究发现 CSVD 总评分其与年龄、血压、吸烟这些血管危险因素具有相关性^[12~13],糖尿病及 MMSE 评分也有关^[14]。本研究结果显示,认知障碍上的发生与受教育年限、吸烟及卒中家族史有关。对不同 CSVD 的 MRI 总负荷评分的受试者的比较发现,在年龄、高血压史及认知障碍的构成比上差异有统计学意义,MRI 总负荷评分 3~4 分组与 0 分和 1 分组的比较,在年龄与高脂血症史方面有显著差异;2 分组与 0 分和 1 分组的比较在有无高血压史方面有显著差异;而认知障碍方面 3~4 分组与 0 分组有显著差异。而不同认知域与 CSVD 的 MRI 负荷评分之间的相关性比较发现,总体认知功能、记忆及语言功能与 MRI 负荷总评分呈负相关,也即 CSVD 的 MRI 负荷评分与卒中高危人群认知障碍的发生具有一定的相关性,且评分越高,预示更为严重的认知、记忆及语言功能下降。但本研究结果显示视空间与执行功能与 CSVD 的 MRI 负荷评分之间无相关,这与 CSVD 主要表现为注意力下降和执行功能障碍的有所不同。样本量小,总评分为 3~4 分的受试者更少,可能对本研究结果有一定的影响。

有研究显示,CSVD 的 MRI 负荷评分可预测高血压患者 4 y 期间的认知功能减退,尤其是执行功能减退^[15],同时也是一种潜在的预测急性缺血性脑卒中死亡率的成像生物标志物^[16]。因此 CSVD 的 MRI 负荷评分在认知功能、不同认知域及其他疾病进展中预测的价值,还需要更多的样本量研究及追踪随访。

[参考文献]

[1]王陇德.中国脑卒中防治报告2015[M].北京:中国协和医科大学出版社,2015.9-11.
[2]田倩倩,薛蓉,张素杰,等.社区卒中高危人群非痴呆性血管性认知功能障碍筛查及相关因素分析[J].中华老年心脑血管

杂志,2014,16(5):452-455.
[3]Wardlaw JM,Smith EE,Biessels GJ,et al. Standards for reporting vascular changes on Euroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol,2013,12(8):822-838.
[4]Klarenbeek P,van Oostenbrugge RJ,Rouhl RP,et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease[J]. Stroke,2013,44:2995-2999.
[5]赵程,于会艳,张坚,等.社区老年人群痴呆早期筛查和预测的生物指标研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2018,25(2):102-107.
[6]Tosto G,Zimmerman ME,Hamilton JL,et al. The effect of white matter hyperintensities on neurodegeneration in mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement,2015,11(12):1510-1519.
[7]Thomas T,Miners S,Love S. Post-mortem assessment of hypoperfusion of cerebral cortex in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Brain,2015,138(4):1059-1069.
[8]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):838-846.
[9]Joanna M,Wardlaw E,Smith E,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.
[10]Poels MM,Ikram MA,van der Lugt A,et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study[J]. Neurology,2012,78(5):326-333.
[11]LADIS Study Group. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease[J]. Cerebrovasc Dis,2011,32(6):577-588.
[12]Staals J,Makin SD,Doubal FN,et al. Stroke subtype,vascular risk factors,and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. Neurology,2014,83(14):1228-1234.
[13]Zhang X,Tang Y,Xie Y et al. Magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease is associated with post-stroke depression in patients with acute lacunar stroke[J]. Eur J Neurol,2017,24(2):374-380.
[14]Yakushiji Y,Charidimou A,Noguchi T,et al. Total small vessel disease score in neurologically healthy Japanese adults in the kashima scan study[J]. Intern Med,2018,57(2):189-196.
[15]Uiterwijk R,van Oostenbrugge RJ,Huijts M,et al. Total cerebral small vessel disease MRI score is associated with cognitive decline in executive function in patients with hypertension[J]. Front Aging Neurosci,2016,8(72):298-301.
[16]Song TJ,Kim J,Song D,et al. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke[J]. Journal of Clinical Neurology (Seoul,Korea),2017,13(2):187-195.