

## 颈内动脉中重度狭窄患者发生非痴呆性血管性认知功能障碍的危险因素

肖成业 杨国帅 余丹 王良 程启慧 孙荣道

570208 海口市人民医院神经内科

通信作者: 杨国帅, Email: youngester4213@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.008

**【摘要】目的** 探讨颈内动脉(ICA)中重度狭窄发生非痴呆性血管性认知功能障碍(VCIND)的危险因素,为临床防治VCIND提供参考依据。**方法** 回顾性分析2017年4—12月收治的ICA中重度狭窄患者56例,其中合并VCIND 26例,不合并VCIND 30例。单因素分析两组患者的临床资料,并采用Logistic回归分析ICA中重度狭窄患者发生VCIND的独立危险因素。**结果** 单因素分析显示年龄、收缩压、脑血管储备、同型半胱氨酸(Hcy)与ICA中重度狭窄患者发生VCIND相关( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析显示,患者的脑血管储备受损及高Hcy血症是ICA中重度狭窄患者发生VCIND的独立危险因素( $OR=6.333, 3.733, P < 0.05$ )。**结论** 脑血管储备受损及高Hcy血症是ICA中重度狭窄患者发生VCIND的独立危险因素。

**【关键词】** 颈内动脉狭窄; 非痴呆性血管性认知功能障碍; 脑血管储备; 同型半胱氨酸

**基金项目:** 海南省自然科学基金项目(20158272);海口市重点科技计划(2014-073)

**Risk factors of vascular cognitive impairment with no dementia in patients with moderate to severe internal carotid artery stenosis** Xiao Chengye, Yang Guoshuai, Yu Dan, Wang Liang, Cheng Qihui, Sun Rongdao

Neurology Department, People's Hospital of Haikou City, Haikou 570208, China

Corresponding author: Yang Guoshuai, Email: youngester4213@sina.com

**【Abstract】Objective** To investigate the risk factors of vascular cognitive impairment with no dementia (VCIND) in patients with moderate to severe internal carotid artery (ICA) stenosis, and to provide reference for clinical prevention and treatment of VCIND. **Methods** A retrospective analysis was made of 56 patients with moderate or severe ICA stenosis admitted from April to December 2017, including 26 with VCIND and 30 without VCIND. The clinical data of the two groups were analyzed by univariate analysis, and the risk factors of VCIND in ICA patients with moderate or severe stenosis were analyzed by Logistic regression. **Results** Univariate analysis revealed that age, systolic blood pressure, cerebrovascular reserve, homocysteinemia (Hcy) were relative factors of VCIND in patients with moderate to severe ICA stenosis ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the patient's impaired cerebrovascular reserve and hyperhomocysteinemia were independent risk factors for VCIND in patients with moderate to severe ICA stenosis ( $OR=6.333, 3.733, P < 0.05$ ). **Conclusions** Impaired cerebrovascular reserve and hyperhomocysteinemia were independent risk factors for VCIND in patients with moderate to severe ICA stenosis.

**【Key words】** Internal carotid artery stenosis; Vascular cognitive impairment with no dementia; Cerebrovascular reserve; Cerebrovascular reserve; Homocysteinemia

**Fund programs:** Natural Science Foundation Project of Hainan Province (20158272); Haikou Key Science and Technology Plan (2014-073)

非痴呆性血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment with no dementia, VCIND)是指未达到痴呆标准但合并有脑血管病或有脑血管病高危因素的认知功能障碍<sup>[1]</sup>。近年来,我国的VCIND发病率呈现逐年上升的形势,由于其起病隐匿,致病因素复杂,在临床上容易被忽略。颅内血管狭窄诱发

VCIND是其中一个重要原因<sup>[2]</sup>,颈内动脉(internal carotid artery, ICA)是颅内重要的供血动脉,供应大脑的前2/3功能区,支配记忆、执行及定向等认知功能。血液中增高的同型半胱氨酸(homocysteinemia, Hcy)通过刺激血管壁致其损伤引起血流灌注不足,在血管自身血液代偿调节下,血液供应尚能满足神

经细胞的生理代谢功能。然而,随着血管狭窄程度的加重,血管内血流储备的代偿功能下降,由于无法满足脑细胞对血流量的需求,导致脑功能区细胞加速凋亡,从而引起患者认知功能障碍<sup>[3]</sup>。本文通过回顾性分析 ICA 中重度狭窄患者的临床资料,旨在探讨发生 VCIND 的危险因素,为临床治疗提供思路。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性选取 2017 年 4—12 月在海口市人民医院入院的 ICA 中重度狭窄患者为研究对象。纳入标准: (1) 经颅脑 MRA 或 CTA 证实 ICA 的狭窄率  $\geq 50\%$ , 狭窄率 =  $(1 - \text{狭窄段最窄处的管径} / \text{同一动脉的正常血管的管径}) \times 100\%$ <sup>[4]</sup>。(2) 有认知功能障碍, 且不符合痴呆标准。(3) 年龄 45~65 岁。(4) 意识清楚, 能配合检查。排除标准: (1) 存在除 ICA 以外的其他脑大动脉(颈总动脉、颈外动脉、大脑后动脉、椎基底动脉及其一级分支)  $> 30\%$  的狭窄。(2) 存在 MRI 提示的可能导致 VCIND 的相关部位梗死(如内侧颞叶、海马和丘脑)。(3) 存在与 ICA 中重度狭窄相关的神经功能缺损症状(如偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲及失语)。(4) 既往有影响认知功能的病史(如阿尔茨海默病)以及影响认知功能的伴发疾病(如睡眠呼吸暂停综合征)。(5) 存在血管内支架植入术适应证, 且完成血管内支架植入术的患者。(6) 有不稳定或严重疾病影响量表结果的评定。(7) 伴有严重心脏、肺、肝脏或肾脏功能不全。(8) 伴有甲状腺疾病、叶酸-维生素 B<sub>12</sub> 缺乏及感染性疾病。共纳入 ICA 中重度狭窄患者 56 例, 其中合并 VCIND 患者 26 例, 作为 VCIND 组; 不伴有 VCIND 患者 30 例, 作为非 VCIND 组。

2. 方法: (1) 一般临床资料收集: 记录患者的临床资料, 包括年龄、性别、受教育程度、吸烟、饮酒、收缩压、舒张压、血糖、高脂血症、缺血性心脏病、ICA 狭窄程度、脑血管储备、Hcy 浓度。(2) VCIND 诊断: ① 主观感觉有记忆力减退, 病程  $> 3$  个月; ② 客观认知功能障碍依据: 蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 总分  $< 26$  分, 临床痴呆评定(Clinical Dementia Rating, CDR) 量表 = 0.5 分; ③ 认知功能减退未达到痴呆的标准; ④ 除外其他可引起认知功能障碍的疾病。MoCA 量表检测内容共有 7 个认知域, 包括注意力、语言功能视空间与执行功能、抽象概括能力、命名、定向力及记忆能力, 满分 30 分, 若受教育年限  $< 12$  年, 则在测试结果上加 1 分, 正常值  $\geq 26$  分,  $< 26$  分评定为认知功能障碍。CDR 量表检测内容共有 6 个领域, 包括记忆力、定

向力、判断力和解决问题能力、社会事务、家庭和爱好、个人料理。正常: CDR=0 分; 非痴呆型认知功能障碍: CDR=0.5 分; 痴呆: CDR  $\geq 1$  分。(3) 脑血管储备的评估: 采用德国 DWL 公司生产的 Multi-DOP  $\times 4$  TCD 检测仪, 经颞窗用 2 MHz 脉冲探头检查 ICA, 用 Spencer 支架固定头部。患者平静呼吸, 待患侧 ICA 血流速度基线平稳后, 记录静息态 ICA 平均流速(V<sub>m</sub>静息), 搏动指数(PI); 患者屏气 1 min 诱发高碳酸血症, 记录屏气态 ICA 血流流速(V<sub>m</sub>屏气)。休息 15 min 后重复上述试验 2 次后取平均值, 若双侧 ICA 出现狭窄, 取平均流速变化明显侧行数据统计。脑血管储备计算方法: 脑血管储备 =  $(V_m \text{静息} - V_m \text{屏气}) / V_m \text{屏气} \times 100\%$ , 脑血管储备  $< 10\%$  定义为脑血管储备功能受损。(4) Hcy 血症的评定: 患者血浆中的 Hcy 浓度  $> 15 \mu\text{mol/L}$ 。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 符合正态分布的计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料用频数和百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以单因素分析中  $P < 0.1$  的变量作为自变量, 以 VCIND 作为因变量, 进行多变量 Logistic 回归分析, 并计算 OR 值和 95% CI。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. ICA 中重度狭窄患者发生 VCIND 的单因素分析: 见表 1。VCIND 组患者和非 VCIND 组患者在年龄、收缩压、脑血管储备、Hcy 等方面的比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), VCIND 组患者较非 VCIND 组年龄更大、收缩压更高, 脑血管储备功能更低、Hcy 水平更高。

2. ICA 中重度狭窄患者发生 VCIND 的多因素分析: 见表 2。将年龄、收缩压、脑血管储备、Hcy 等因素纳入多因素分析, 结果可见脑血管储备受损、高 Hcy 血症是 ICA 中重度狭窄患者发生 VCIND 的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。

讨论 VCIND 是介于正常和痴呆过渡之间的血管性认知功能障碍<sup>[5]</sup>, 中老年人群中发病率高达 20%, 大部分患者在未进行干预的条件下多进展为痴呆, 从而错失治疗的有效时期, 对患病人群今后的日常生活带来极大的不便。ICA 狭窄所致的认知功能障碍是发生 VCIND 的重要因素<sup>[6]</sup>。因此, 研究 ICA 狭窄与 VCIND 之间的相关性, 可早期识别和及早治疗 VCIND, 从而延缓认知功能进展加重, 甚至逆转患者的认知功能障碍。本研究对 ICA 中重度狭窄患者发生 VCIND 的危险因素进行分析, 为其有效

表1 两组患者一般资料比较

项目	VCIND组(n=26)	非VCIND组(n=30)	$\chi^2/t/H$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	54.38 ± 6.19	50.43 ± 4.39	2.780	0.007
男性(例, %)	15(57.69)	21(70.00)	0.919	0.338
吸烟(例, %)	9(34.61)	16(53.33)	1.975	0.160
饮酒(例, %)	7(26.92)	13(43.33)	1.634	0.201
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	167.50 ± 7.51	162.86 ± 7.50	2.302	0.025
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	97.42 ± 8.85	96.30 ± 10.71	0.424	0.674
血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	10.41 ± 2.47	9.55 ± 2.13	1.399	0.167
高脂血症(例, %)	18(69.23)	23(76.66)	0.393	0.531
缺血性心脏病(例, %)	9(34.61)	12(40.00)	0.172	0.678
脑血管储备功能(%, $\bar{x} \pm s$ )	9.07 ± 1.62	11.06 ± 3.90	-2.422	0.019
Hcy( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	17.30 ± 3.68	11.50 ± 3.78	5.797	< 0.001
受教育程度(例, %)				
小学及以下	3(11.54)	5(16.67)		
初中	16(61.54)	19(63.33)	0.551	0.759
高中及以上	7(26.92)	6(20.00)		
MCA狭窄程度(例, %)				
中度狭窄(狭窄率50%~69%)	15(57.69)	22(73.33)		
重度狭窄(狭窄率70%~99%)	10(38.46)	8(26.67)	2.272	0.321
闭塞(狭窄率100%)	1(3.85)	0(0)		

注: 1 mmHg=0.133 kPa

表2 ICA中重度狭窄患者发生VCIND的多因素分析(例, %)

变量	VCIND组(n=26)	非VCIND组(n=30)	OR值	95%CI	P值
年龄 > 50岁	21(80.76)	17(56.66)	3.212	0.954 ~ 10.809	0.059
收缩压 > 160 mmHg	23(88.46)	24(80.00)	1.971	0.428 ~ 8.584	0.395
脑血管储备功能 < 10%	19(73.07)	10(33.33)	6.333	1.925 ~ 20.840	0.002
Hcy > 15 $\mu$ mol/L	16(61.53)	9(30.00)	3.733	1.229 ~ 11.338	0.020

注: 1 mmHg=0.133 kPa

治疗提供思路。

本研究结果显示, 脑血管储备是ICA中重度狭窄患者发生VCIND的相关危险因素, VCIND组中出现脑血管储备受损的比例为73.07%(19/26), 远远低于非VCIND组中的脑血管储备受损比例33.33%(10/30), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。正常情况下的脑血管储备功能通过调节血管收缩和舒张使血管内的血流量维持相对稳定, 当ICA开始出现狭窄至一定范围内时, 由于脑血管储备功能代偿性调节缺血区血流, 脑白质未见明显缺血性损害<sup>[7]</sup>。随着狭窄程度的逐渐增加, 血管阻力也随着进一步增大, 狭窄远端的血管舒张力显著降低, 引起脑血管储备减弱, 血流量亦逐渐下降<sup>[8-9]</sup>。长时间缺血所致供血区血流灌注不足, 脑白质在血流不足的环境下发生显著病变, 致脑细胞内能量代谢障碍, 从而引起部分细胞早期凋亡的出现, 进而发生VCIND<sup>[10]</sup>。

研究发现, 血浆中Hcy影响脂质代谢, 通过刺

激血液中的凝血物质生成, 进而形成Hcy硫内酯, 促使神经细胞发生凋亡, 从而影响患者的认知功能<sup>[11]</sup>。高同型半胱氨酸血症指患者血浆中的Hcy浓度 > 15  $\mu$ mol/L。本研究结果显示, VCIND组中出现高Hcy血症的患者占61.53%(16/26), 远远高于非VCIND组的30.00%(9/30)。高Hcy血症患者血液中Hcy的增多可激发氧化应激反应, 通过损伤血管内皮, 进而加重血管的狭窄程度<sup>[12]</sup>。血管性狭窄患者常伴有高血压, 在长期高血压致病基础上血管收缩严重, 血管阻力大大增加。加之Hcy刺激血管壁, 更加容易使血管内血流量持续下降, 导致供血区长期低灌注, 细胞发生缺血性损伤, 引起细胞凋亡进程加快, 认知功能逐渐减退至出现VCIND<sup>[13]</sup>。Hcy水平的升高亦使其转化为同型胱氨酸的发生率增高, 后者对神经细胞有兴奋毒性, 破坏细胞正常的生理代谢过程, 衰老细胞逐渐增多, 进而严重影响认知功能<sup>[14]</sup>。

ICA 中重度狭窄和高 Hcy 血症两种致病因素相互作用, 进一步加重血管的病变程度, 使得脑血管储备受损, 致病变区血液发生低灌注引起细胞缺血缺氧性损害, 从而出现梗死面积扩大, 脑白质显著受损, 导致严重的认知功能障碍, 加快 VCIND 的发生和进展。鉴于 VCIND 的隐匿性发病和病情可逆转性好转的特征, 针对 ICA 中重度狭窄患者, 及早识别其危险因素, 采取适当的干预措施, 给予积极有效的治疗方案, 势必能延缓 VCIND 的进展, 减轻 VCIND 的损害。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计、论文构思、撰写为肖成业, 论文审校为杨国帅, 数据整理为余丹、王良, 论文修订为程启慧、孙荣道

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Liu YY, Yang ZX, Shen ZW, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Amnesic Mild Cognitive Impairment and Vascular Cognitive Impairment With No Dementia[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2014, 29(5): 474-481. DOI: 10.1177/1533317513495106.
- [ 2 ] Bella R, Cantone M, Lanza G, et al. Cholinergic circuitry functioning in patients with vascular cognitive impairment--no dementia [ J ]. Brain Stimul, 2016, 9(2): 225-233. DOI: 10.1016/j.brs.2015.09.013.
- [ 3 ] Barone FC, Gustafson D, Crystal HA, et al. First translational 'Think Tank' on cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia[ J ]. J Transl Med, 2016, 14: 50. DOI: 10.1186/s12967-016-0806-z.
- [ 4 ] Khan A, Kasner SE, Lynn MJ, et al. Risk factors and outcome of patients with symptomatic intracranial stenosis presenting with lacunar stroke[ J ]. Stroke, 2012, 43(5): 1230-1233. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641696.
- [ 5 ] Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, et al. The pattern of neuropsychological deficits in Vascular Cognitive Impairment-No Dementia (Vascular CIND) [ J ]. Clin Neuropsychol, 2004, 18(1): 41-49. DOI: 10.1080/13854040490507145.
- [ 6 ] Kirkpatrick AC, Vincent AS, Guthery L, et al. Cognitive impairment is associated with medication nonadherence in asymptomatic carotid stenosis[ J ]. Am J Med, 2014, 127(12): 1243-1246. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.08.010.
- [ 7 ] Restrepo C, Patel SK, Rethnam V, et al. Left ventricular hypertrophy and cognitive function: a systematic review[ J ]. J Hum Hypertens, 2018, 32(3): 171-179. DOI: 10.1038/s41371-017-0023-0.
- [ 8 ] Chen J, Liu J, Xu WH, et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular reactivity in middle cerebral artery stenosis[ J ]. PLoS One, 2014, 9(2): e88232. DOI: 10.1371/journal.pone.0088232.
- [ 9 ] Yu YP, Tan L. The Vulnerability of Vessels Involved in the Role of Embolism and Hypoperfusion in the Mechanisms of Ischemic Cerebrovascular Diseases[ J ]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 8531958. DOI: 10.1155/2016/8531958.
- [ 10 ] Sánchez-Catasús CA, Sanabria-Diaz G, Willemsen A, et al. Subtle alterations in cerebrovascular reactivity in mild cognitive impairment detected by graph theoretical analysis and not by the standard approach[ J ]. Neuroimage Clin, 2017, 15: 151-160. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.04.019.
- [ 11 ] Kim G, Kim H, Kim KN, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey[ J ]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(3): 853-862. DOI: 10.3233/JAD-2012-121345.
- [ 12 ] Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, et al. Effect of homocysteinylation of low density lipoproteins on lipid peroxidation of human endothelial cells[ J ]. J Cell Biochem, 2004, 92(2): 351-360. DOI: 10.1002/jcb.20069.
- [ 13 ] Moazzami K, Ostovaneh MR, Ambale Venkatesh B, et al. Left Ventricular Hypertrophy and Remodeling and Risk of Cognitive Impairment and Dementia: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [ J ]. Hypertension, 2018, 71(3): 429-436. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10289.
- [ 14 ] Gallucci M, Zanardo A, Bendini M, et al. Serum folate, homocysteine, brain atrophy, and auto-CM system: The Treviso Dementia (TREDDEM) study[ J ]. J Alzheimers Dis, 2014, 38(3): 581-587. DOI: 10.3233/JAD-130956.

(收稿日期: 2018-10-08)

(本文编辑: 戚红丹)