

血管性认知功能障碍的危险因素及卒中单元综合治疗的临床分析

罗利俊, 陈玲, 万梅, 李俐娟, 周冰凌, 笱玉兰

摘要 **目的:**分析血管性认知功能障碍(VCI)的危险因素及卒中单元综合治疗VCI的疗效。**方法:**非痴呆性血管认知障碍(VCIND)患者50例,血管性痴呆(VaD)54例及认知正常的脑梗死患者50例分别纳入VCIND组、VaD组及认知正常对照(NCON)组。收集3组的一般资料;检测C反应蛋白(CRP)、血脂、血糖、同型半胱氨酸(Hcy)、总甲状腺素(TT₄)等指标;完善头部MRI检查,并进行影像评分。3组均进行卒中单元综合治疗,VCIND组和VaD组患者均于治疗前和治疗6个月后进行简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估(MoCA)及日常生活活动能力(ADL)评估。**结果:**VaD和VCIND组吸烟、饮酒、高血压及糖尿病人数高于NCON组,CRP、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖、Hcy及TT₄水平高于NCON组(均 $P<0.05$);VaD组患者年龄、CRP、Hcy及TT₄水平高于VCIND组(均 $P<0.05$)。VaD和VCIND组颅脑各部位MRI的Fazekas分级均高于VCIND组,VaD组颅脑各部位MRI的Fazekas分级高于VCIND组(均 $P<0.05$)。VCIND组的MoCA评分和MMSE评分高于同组治疗前,ADL评分低于同组治疗前(均 $P<0.05$),VaD组的MMSE评分高于同组治疗前,ADL评分低于同组治疗前(均 $P<0.05$)。**结论:**高龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病是VCI的危险因素;CRP、Hcy、TT₄及MRI检查有助于提前评估患者的认知功能;卒中单元综合治疗VCI有效。

关键词 血管性痴呆;非痴呆性血管认知障碍;危险因素;检测指标;卒中单元治疗

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.005

罗利俊, 陈玲, 万梅, 等. 血管性认知功能障碍的危险因素及卒中单元综合治疗的临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(2): 81-83, 90.

Clinical Analysis of Risk Factors of Vascular Cognitive Impairment and Effect of Stroke Unit Therapy LUO Li-jun, CHEN Ling, WAN Mei, LI Li-juan, ZHOU Bing-ling, GOU Yu-lan. Department of Neurology, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, China

Abstract **Objective:** This research aimed to study the risk factors for patients with vascular cognitive impairment (VCI) and exam the therapy effects of stroke unit on those people. **Methods:** We included 50 non-dementia VCI (VCIND) patients, 54 vascular dementia (VaD) patients, and 50 normal cognition stroke patients into the VCIND group, VaD group, and NCON group, respectively. We collected general data from all groups and examined various indicators including levels of C-reactive protein (CRP), blood lipid, blood glucose, homocysteine (Hcy), and total serum thyroxine (TT₄); we completed cranial MRI for all the patients and evaluated the results. All 3 groups underwent stroke unit therapy. The Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Activities of Daily Living (ADL) assessment were performed on VCIND and VaD group patients. **Results:** Compared with the NCON group, there were significantly more subjects who smoke, drank, had high blood pressure, and had diabetes in the VaD and VCIND groups ($P<0.05$). Moreover, the levels of CRP, LDL-C, fasting blood glucose, Hcy, and TT₄ were significantly higher in the VaD and VCIND groups than those in the NCON group (all $P<0.05$). Patient age and levels of CRP, Hcy, and TT₄ were higher in the VaD group compared to the VCIND group (all $P<0.05$). In the VaD and VCIND groups, MRI of various brain regions showed higher Fazekas grades compared to those in the NCON group, and furthermore, Fazekas grades of the VaD group were higher than that of the VCIND group (all $P<0.05$). After treatment, the VCIND group showed an increase in MoCA score and MMSE score and a decrease in ADL score compared to before treatment (all $P<0.05$). The VaD group showed an increase in MMSE score and a decrease in ADL after treatment compared to before (all $P<0.05$). **Conclusion:** A higher age, smoking, drinking, hypertension, and diabetes are potential risk factors for VCI. Appropriate testing such as CRP, Hcy, TT₄, and MRI is helpful for the assessment of cognitive function in patients for early detection. Comprehensive stroke unit therapy is effective in the treatment of VCI.

Key words vascular dementia; non-dementia vascular cognitive impairment; risk factors; detection index; stroke unit treatment

作者单位

武汉市第一医院
神经内科

武汉 430022

基金项目

湖北省卫生与健康
委员会科研项目
(No. WJ2017F011)

收稿日期

2019-12-21

通讯作者

陈玲

chenling2008@163.
com

血管性认知功能障碍 (vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病的危险因素、显性脑血管病(脑梗死和脑出血等)及非显性脑血管病(白质疏松等)引起的一组从轻度认知损害到痴呆的综合征。VCI包括了血管源性因素导致的认知功能障碍由轻至重的发展过程,包括非痴呆性 VCI (vascular cognitive impairment not dementia, VCIND)和血管性痴呆 (vascular dementia, VaD)^[1]。卒中后认知功能障碍是 VCI 中最重要的一部分。2016 年 5 月,美国心脏协会联合美国卒中协会联合发布了首部《成人卒中康复指南》,I A 级推荐卒中患者应进行认知功能训练^[2]。本研究项目,旨在通过研究 VCIND 及 VaD 患者临床资料,探索在临床上如何早期发现并诊断 VCI;同时评价卒中单元综合治疗及后续随访干预对 VCI 的疗效,为 VCI 的早诊断、早治疗提供客观科学的临床依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

纳入 2017 年 1 月至 2017 年 10 月我科收治的 VCIND 患者 57 例纳入 VCIND 组,55 例 VaD 纳入 VaD 组,认知正常的脑梗死患者 54 例纳入认知正常对照 (normal cognitive function, NCON) 组。纳入标准:① VCIND 组患者符合 2016 年《中国血管性轻度认知损害诊断指南》确定的轻度血管性认知障碍(即 VCIND)的诊断标准^[3];VaD 组患者符合“美国精神病协会的诊断和统计手册中血管性痴呆 (VaD) 诊断标准^[4];NCON 患者符合如下条件:简易智能精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分,文盲 ≥ 17 分、小学 ≥ 20 分、初中及以上 ≥ 24 分,且日常生活活动能力 (activities of daily living, ADL) 评分 < 14 分的脑梗死患者。② 年龄 40 ~ 85 岁。③ 所有患者及家属知情同意。

排除标准:① 各种意识障碍、昏迷、严重失语、严重的心肝肾功能障碍、既往有精神疾病史者、依从性差者;② 既往石杉碱甲和尼莫地平片过敏者;③ 正在参加其他试验者;④ 有自杀行为者;⑤ 磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示其他原因导致的认知功能障碍:包括脑肿瘤、颅内感染及正常颅压脑积水者等。

病例脱落及剔除标准:① 临床观察中因各种原因不能完成治疗者;② 临床观察中患者病情发生变化,不适宜继续试验者;③ 失访者。

1.2 方法

1.2.1 指标检测及收集 收集 3 组的一般资料。进行病史采集和体格检查。均于入院后次日清晨空腹采取静脉血,检测 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血脂、血糖、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、总甲状腺素 (total thyroxine, TT₄) 等指标。均完善头部 MRI 检查,并进行影像评分^[5]:统计顶叶、额叶、颞叶、枕叶、小脑病变情况,每项计 0 ~ 4 分;无病变(影像学无明显的血管性病灶、脑组织无明显萎缩、Fazekas 评分 0 分)计为 0 分,轻度(影像学有相关关联的血管性病灶直径 1 ~ 1.5 cm 或多发腔隙性脑梗死或脑组织轻度萎缩或 Fazekas 评分 1 分)为 1 分,中度(影像学有相关关联的血管性病灶直径 > 1.5 cm 伴或不伴多发腔隙性脑梗死或脑组织中度萎缩或 Fazekas 评分 2 ~ 3 级)为 2 分,中度-重度间为 3 分,重度(影像学有相关关联的血管性病灶直径 > 3.0 cm 或脑组织重度萎缩、Fazekas 评分 6 分)为 4 分。VCIND 组和 VaD 组患者均于治疗前和治疗 6 个月后进行 MMSE、蒙特利尔认知评估 (montreal cognitive assessment, MoCA) 及 ADL 评估。MMSE 总分 30 分,识别痴呆的划界分为文盲 ≤ 17 分、小学 ≤ 20 分、中学或以上 ≤ 24 分^[6]。MoCA 总分 30 分, < 26 分表示存在认知功能障碍,大学以下文化程度总分可加 1 分^[7,8]。ADL 评估日常生活行为能力,包含 14 项,每项评分为 1 ~ 4 分,总分 56 分,评分愈高,日常生活能力愈低。

1.2.2 治疗方法 3 组均进行卒中单元综合治疗(常规药物治疗+综合康复治疗+健康教育),病情稳定后出院,发放出院后训练处方、健康教育手册和 VCI 随访卡。出院后每 2 周电话随访指导 1 次,进行各项训练的督促和药物指导,必要时到门诊复查,将卒中单元的康复治疗从住院期间延续到家庭。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗结束时,VCIND 组脱落 3 例, VaD 组脱落 5 例, NCON 对照组脱落 4 例,脱落病例不纳入统计学处理,最终完成治疗观察及统计的病例为:VCIND 组 54 例, VaD 组 50 例, NCON 对照组 50 例。

2.1 3 组一般资料比较

VaD 和 VCIND 组吸烟、饮酒、高血压及糖尿病人

数高于NCON组($P<0.05$),CRP、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、空腹血糖、Hcy及TT₄水平高于NCON组($P<0.05$);VaD组患者年龄、CRP、Hcy及TT₄水平高于VCIND组($P<0.05$);3组性别比及受教育程度差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 3组患者颅脑MRI影像的Fazekas分级比较

VaD和VCIND组颅脑各部位MRI的Fazekas分级均高于VCIND组($P<0.05$),VaD组颅脑各部位MRI的Fazekas分级高于VCIND组($P<0.05$),见表2。

2.3 VaD和VCIND组疗效比较

VCIND组的MoCA评分和MMSE评分高于同组治疗前,ADL评分低于同组治疗前(均 $P<0.05$),VaD组的MMSE评分高于同组治疗前,ADL评分低于同组治疗前(均 $P<0.05$),见表3。

3 讨论

高龄、高血压、糖尿病、吸烟、高血脂、心脏病等是VCI的主要危险因素^[6,7]。本研究中,VCIND组和VaD组年龄、高血压病、糖尿病、吸烟、饮酒人数和血脂、血糖

水平均高于NCON组($P<0.05$),与既往研究一致^[8]。有报道,炎症标记物在痴呆临床症状出现前就可能检测到,可能参与了VCI的病理过程^[9],CRP与VCI存在相关性^[10]。研究表明,Hcy对海马和大脑灰质的神经元具有兴奋毒性作用^[11],高Hcy增加了VCI的患病风险^[11],Hcy通过多重机制参与VCI的病理过程^[11]。研究还显示,TT₄水平与痴呆的危险性呈正相关^[13]。本研究显示,VaD和VCIND组CRP、LDL-C、空腹血糖、Hcy及TT₄水平高于NCON组,VaD组CRP、Hcy及TT₄水平高于VCIND组(均 $P<0.05$),支持既往研究结果。

功能MRI检查有助于VCI的早期发现,如弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI),通过测量表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)和部分各向异性(fraction anisotropy,FA)值,可间接反映脑白质组织的完整性,定量分析脑组织的显微结构改变,有利于早期发现潜在的病变^[14]。VCI常见的影像改变有缺血性脑白质病变和多发性腔梗,影响了与认知和情感相关的必须白质纤维束,阻断了额叶皮质下的非运动性环路,引起起始和执行功能障碍,造成认知损害和行为异常^[15]。本研究亦借助MRI检查,对其结果进行

表1 3组患者资料比较[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

组别	例数	年龄/	男	女	吸烟	饮酒	文盲	小学学历	初中及以上学历
NCON组	50	61.6±9.1	34(68.0)	16(32.0)	21(42.0)	9(18.0)	3(6.0)	13(26.0)	34(68.0)
VCIND组	54	62.8±8.9	34(63.0)	20(37.0)	28(51.8) ^①	16(29.6) ^①	4(7.4)	14(25.9)	36(66.7)
VaD组	50	67.4±8.3 ^②	33(66.0)	17(34.0)	27(54.0) ^①	16(32.0) ^①	3(6.0)	12(24.0)	35(70.0)
组别	高血压	糖尿病	CRP/(mg/L)	LDL-C/(mmol/L)	空腹血糖/(mmol/L)	Hcy/(μmol/L)	TT4/(μg/dL)		
NCON组	21(42.0)	13(26.0)	1.03±1.38	2.58±1.25	5.87±1.73	14.67±3.55	9.13±2.88		
VCIND组	33(61.1) ^①	19(35.2) ^①	2.48±1.47 ^①	3.39±1.37 ^①	7.48±1.69 ^①	17.93±3.68 ^①	13.07±3.12 ^①		
VaD组	32(64.0) ^①	18(36.0) ^①	2.81±1.65 ^{①②}	3.57±1.42 ^①	7.72±1.54 ^①	20.55±3.43 ^{①②}	16.09±2.98 ^{①②}		

注:与NCON组比较,^① $P<0.05$;与VCIND组比较,^② $P<0.05$

表2 3组患者颅脑MRI影像的Fazekas分级比较(级, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	顶叶	额叶	颞叶	枕叶	小脑
NCON组	50	1.05±0.72	1.07±0.69	1.21±0.63	0.21±0.17	1.19±0.57
VCIND组	54	1.89±0.26 ^{①②}	1.68±0.47 ^{①②}	1.75±0.35 ^{①②}	0.66±0.13 ^{①②}	1.94±0.38 ^{①②}
VaD组	50	2.03±0.34 ^{①②}	1.92±0.64 ^{①②}	2.24±0.51 ^{①②}	0.82±0.15 ^{①②}	2.13±0.46 ^{①②}

注:与NCON组比较,^① $P<0.05$;与VCIND组比较,^② $P<0.05$

表3 2组治疗前后疗效比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MoCA评分	MMSE评分	ADL评分
VCIND组	54	治疗时	16.31后3.28	19.70后2.63	34.24后4.68
		6个月后	19.74后3.67 ^①	23.28后2.13 ^①	28.30后5.08 ^①
VaD组	50	治疗时	13.3603.56	17.4302.11	38.8705.26
		6个月后	14.5703.75	19.8702.19 ^①	35.6905.34 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$

等无需特殊处理的表现^[10]。而药物诱导的催眠治疗虽然也存在32.3%的不良反比率,但低于抗精神病药所致的不良反应(60.9%)。所有接受该疗法的患者没有出现严重的不良反应,因此药物诱导催眠治疗是安全有效的。硫喷妥钠是一个较老的麻醉药,目前已经采用新型麻醉药如丙泊酚诱导催眠的报道^[11],结合麻醉控制技术,使这种治疗更安全、成功率更高。

综上所述,硫喷妥钠辅助的催眠治疗成功率高,见效快,疗效显著,是急诊处理DD较好的方法之一。当然,本研究存在一些不足之处。首先是样本例数较小;其次是未采用随机和盲法,主要是考虑伦理问题,更多地遵从患者的意愿,但这种试验设计使研究结论的证据性下降;还有其他一些缺点,如观察时间过短、心理干预未作为一个观察因素等。因此,将来合理设计进一步试验获得更可靠的结论是非常有必要和有意义的。

参考文献

[1] Krause-Utz A, Frost R, Winter D, et al. Dissociation and Alterations in

Brain Function and Structure: Implications for Borderline Personality Disorder[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19: 6-10.

[2] Weber P, Erlacher R. Dissociative sensibility disorders - A retrospective case series and systematic literature review[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22: 27-38.

[3] 方爱清. 癔症急诊128例临床资料分析[J]. *临床心身疾病杂志*, 2008, 14: 253-255.

[4] Iserson KV. An hypnotic suggestion: review of hypnosis for clinical emergency care[J]. *J Emerg Med*, 2014, 46: 588-596.

[5] 杜立宏, 陈景亮, 郭虹. 紧张型头痛药物催眠暗示心理疗法的研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2003, 9: 243-244.

[6] Goldie L. Hypnosis in the Casualty Department [J]. *Br Med J*, 1956, 2: 1340-1342.

[7] Montgomery GH, David D, Kangas M, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 557-563.

[8] Fung HW, Choi TM, Chan C, et al. Psychometric properties of the pathological dissociation measures among Chinese - a pilot study using online methods[J]. *J Evid Inf Soc Work*, 2018, 28: 1-14.

[9] 方莉, 刘协和. 分离体验量表II的信度与效度检测[J]. *中国临床康复*, 2006, 10: 1-4.

[10] 方晓婷, 魏英. 奥氮平致多形红斑型药疹1例[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 附2.

[11] Padula F, Ionescu C, Latronico N, et al. Optimized PID control of depth of hypnosis in anesthesia [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2017, 144: 21-35.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第83页)

相关技术分析和量表评分,结果VaD和VCIND组颅脑各部位MRI的Fazekas分级均高于VCIND组,VaD组颅脑各部位MRI的Fazekas分级高于VCIND组(均 $P<0.05$)。

相关指南及文献表明^[16],VCI患者需进行综合干预,包括对已知危险因素的干预、药物治疗和康复治疗。本研究通过注重健康教育(戒烟、戒酒)和血压、血糖、血脂的控制,同时根据综合治疗原则进行卒中单元综合干预管理,并将卒中单元的系列康复治疗方法延伸到家庭,进行随访督促指导。结果表明卒中单元及其后续的跟踪随访干预可提高VCI患者的整体治疗水平,明显改善患者认知功能,提高患者日常生活能力,从而改善患者的生活质量。

参考文献

[1] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. NINDS-CSN vascular cognitive impairment harmonization standards[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2220-2241.

[2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131: e29-e322.

[3] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 中国血管性轻度认知损害诊断指南[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55: 249-256.

[4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. Fourth Edition (DSM IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 143-147.

[5] 国家卫生计生委卒中防治工程委员会, 卒中防治系列指导规范编审委员会. 2016中国血管性认知障碍诊疗指导规范[J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17: 3-6.

[6] Roh JH, Lee JH. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia[J]. *J Stroke*, 2014, 16: 18-26.

[7] Munoz Maniega S, Chappell FM, Vekdes Hernández MC, et al. Integrity of normal - appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small - vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37: 644-656.

[8] Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, et al. Retinal micro-vascular abnormalities and risk of lacunar stroke: atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*, 2010, 41: 1349-1355.

[9] Schmidt R, Schmidt H, Curb J, et al. Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the HonoLuLu-Asia Aging Study[J]. *Ann neurol*, 2002, 52: 168-174.

[10] Hu SL, Xiong W, Dai ZQ, et al. Cognitive changes during Prolonged Stay at High Altitude and Its Correlation with C-Reactive Protein[J]. *Plos One*, 2016, 11: e0146290

[11] Ford AH, Garrido GJ, Beer C, et al. Homocysteine, Grey Matter And cognitive function in Adult with Cardiovascular disease[J]. *Plos one*, 2012, 7: 33345-3347.

[12] 刘远兴. 血管性痴呆患者血浆同型半胱氨酸监测的临床意义分析[J]. *吉林医学*, 2014, 35: 3464-3465.

[13] 程敏峰, 温盛霖, 钟智勇. 首发精神分裂症患者血清甲状腺激素的变化及相关因素分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2012, 22: 1606-1607.

[14] Tuladhar AM, van Norden AG, de Laat KF, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 518-524.

[15] Wu YF, Wu WB, Liu QP, et al. Presence of lacunar infarctions is associated with the spatial navigation impairment in patients with mild cognitive impairment: a DTI study[J]. *Onco-target*, 2016, 7: 78310-78319.

[16] 董强, 郭起浩, 罗本燕, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12: 519-531.

(本文编辑:唐颖馨)