

血管周围间隙扩大与老年非血管性认知功能障碍的关系

赵春兰,王雁

摘要 目的:探讨血管周围间隙扩大(EPVS)与老年非血管性认知功能障碍的关系。方法:老年非血管性认知功能障碍患者100例,按简易智能状态检查量表(MMSE)评分分为阿尔兹海默病(AD)组52例和轻度认知障碍(MCI)组48例,同期选取35例健康者为正常对照组,3组均行头颅MRI检查,比较3组基底节区EPVS。结果:与正常对照组相比,AD组和MCI组MMSE评分降低($P<0.05$);与MCI组对比,AD组的MMSE评分降低($P<0.05$)。AD组及MCI组的EPVS分级构成与正常对照组比较差异有统计学意义($Z=-4.484, Z=-2.832$;均 $P<0.05$)。AD组与MCI组的EPVS分级构成比较差异无统计学意义($P>0.05$)。AD及MCI组60~80岁患者的EPVS分级构成与正常对照组比较差异有统计学意义($Z=-3.731, Z=-1.465$;均 $P<0.05$)。3组>80岁者的EPVS分级构成比较差异无统计学意义($P>0.05$)。AD组及MCI组的EPVS评分高于正常对照组($P<0.05$),AD组的EPVS评分高于MCI组($P<0.05$)。60~80岁的AD组及MCI组患者的EPVS评分高于正常对照组($P<0.05$),AD组EPVS评分高于MCI组($P<0.05$)。3组>80岁的受试者EPVS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对于60~80岁的人群,EPVS可能可作为非血管性认知障碍严重程度指标。

关键词 血管周围间隙扩大;认知功能障碍;基底节;磁共振成像

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.03.016

赵春兰,王雁.血管周围间隙扩大与老年非血管性认知功能障碍的关系[J].神经损伤与功能重建,2020,15(3):177-179.

作者单位

青岛大学附属医院
神经内科

山东 青岛 266000

收稿日期

2019-07-17

通讯作者

王雁

drwangyanqd@

126.com

血管周围间隙(perivascular space,PVS)是软脑膜细胞与脑内血管间一个充满组织液的空间,在先天性血管发育异常、血压急剧升高、脑实质萎缩及脑内血管炎等情况下会扩大^[1]。PVS扩大(Expansion of perivascular space,EPVS)多数无典型临床症状,少部分会伴有非特异性临床表现如头晕头痛、视觉改变、注意力减退、眼球运动障碍及共济失调等^[2,3]。老年人脑内血管增加、扭曲,会导致EPVS、脑实质萎缩^[4]。本研究对EPVS与老年非血管性认知功能障碍患者基底节区的关系进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2019年4月山东省菏泽市第三人民医院老年非血管性认知功能障碍患者100例,按简易智能状态检查量表(Mini-mental State Examination,MMSE)评分分为AD组52例和轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)组48例,纳入标准:符合《中国防治认知功能障碍专家共识》中关于非血管性认知障碍的诊断标准^[5];患者及家属知情同意。排除标准:Hachinski缺血评分 ≥ 4 分;短期内发生的痴呆,呈进行性恶化;存在失语、失认及失用的症状;合并可引起脑白质病变或伴有正常压力性积水的疾病;汉密顿抑郁量表评分 < 8 分;合并肾功能不全、充血性心力衰竭、严重糖尿病、无法有效控制的高血压及存在急性脑卒中病史者。另选择同期健康体检者35例为正常对照组。

1.2 方法

受试者于入院后,对照组于体检日行MRI检查,仪器为GE 1.5 T MRI仪。扫描序列包括轴位T₁WI、T₂WI序列、T₂Flair、DWI序列,矢状位T₁WI序列。以5 mm为扫描层厚,2.5 mm为间隔。矩阵192×256为空间分辨率,20~24 cm为视野,2NEX为激励次数。MRI片由两位高年资影像科医师诊断及评估,并获取一致的意见。所有序列与脑脊液信号相同的小圆形,在连续两个层面上同时出现且与血管走行分布相符,则为EPVS。

1.3 评价标准

参考文献进行EPVS分级^[6]:无EPVS为0级,EPVS直径 < 2 mm为1级,EPVS直径2~3 mm为2级,直径 > 3 mm为3级。参考文献对EPVS数目进行评分^[7]:无EPVS为0分, ≤ 10 个为1分,10~20个为2分,21~40个为3分, ≥ 40 个为4分。

1.4 统计学处理

使用SPSS 21.0统计学软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, t/F 检验;计数资料以率表示, χ^2/Z 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料比较

正常对照组35例,男18例,女17例;年龄 (69.25 ± 6.34) 岁,60~80岁19例(54.29%),>80岁16例(45.71%);MMSE评分 (28.88 ± 1.37) 分。MCI组48例,男25例,女23例;年龄 (69.31 ± 6.40) 岁,60~80

岁 26 例(54.17%), >80 岁 22 例(45.83%); MMSE 评分(26.52±1.86)分。AD 组 52 例, 男 27 例, 女 25 例; 年龄(69.26±6.37)岁, 60~80 岁 28 例(53.85%), >80 岁 24 例(46.15%); MMSE 评分(18.65±4.53)分。3 组性别及年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与正常对照组相比, AD 组和 MCI 组的 MMSE 评分降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与 MCI 组比较, AD 组的 MMSE 评分降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 3 组 EPVS 分级的比较

AD 组及 MCI 组的 EPVS 分级构成与正常对照组比较差异有统计学意义($Z=-4.484, Z=-2.832, P$ 均 <0.05)。AD 组与 MCI 组的 EPVS 分级构成比较差异无统计学意义($P>0.05$)。AD 及 MCI 组中 60~80 岁患者的 EPVS 分级构成与正常对照组比较差异有统计学意义($Z=-3.731, Z=-1.465, P$ 均 <0.05)。3 组>80 岁患者的 EPVS 分级构成比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 3 组 EPVS 分级的比较[例(%)]

组别	例数	0 级	1 级
正常对照组	35	18(51.43)	14(40.00)
60~80 岁	19	14(40.00)	5(14.29)
>80 岁	16	4(11.43)	9(25.71)
MCI 组	48	8(16.66)	36(71.79)
60~80 岁	26	7(14.58)	20(38.46)
>80 岁	22	1(2.08)	16(33.33)
AD 组	52	3(5.77)	35(67.31)
60~80 岁	28	2(3.85)	18(34.62)
>80 岁	24	1(1.92)	17(32.69)

组别	2 级	3 级
正常对照组	3(8.57)	0(0.00)
60~80 岁	0(0.00)	0(0.00)
>80 岁	3(8.57)	0(0.00)
MCI 组	4(8.33)	0(0.00)
60~80 岁	0(0.00)	0(0.00)
>80 岁	4(8.33)	0(0.00)
AD 组	12(23.07)	2(3.85)
60~80 岁	8(15.38)	0(0.00)
>80 岁	4(7.69)	2(3.85)

2.3 3 组 EPVS 评分的比较

AD 组及 MCI 组的 EPVS 评分高于正常对照组($P<0.05$); AD 组的 EPVS 评分高于 MCI 组($P<0.05$)。60~80 岁的 AD 组及 MCI 组患者的 EPVS 评分高于正常对照组($P<0.05$); AD 组的 EPVS 评分高于 MCI 组($P<0.05$)。>80 岁的 3 组患者的 EPVS 评分差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

表 2 3 组 EPVS 评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	>60 岁	60~80 岁	>80 岁
正常对照组	35	0.94±1.01	0.51±0.49	1.97±0.96
MCI 组	48	1.34±0.91 ^①	1.33±0.54 ^①	2.02±0.96
AD 组	52	1.76±0.87 ^{①②}	2.07±0.77 ^{①②}	2.01±0.85

注: 与正常对照组比较, ^① $P<0.05$; 与 MCI 组比较, ^② $P<0.05$

3 讨论

目前关于 EPVS 的机制尚未明确, 有以下观点: ①炎症导致部分 PVS 纤维化和闭塞, 从而导致组织液引流障碍, 组织液于未纤维化和闭塞的 PVS 聚集^[8]。②不明原因增高血管壁通透性, 组织液流入 PVS 所致。③随着年龄增加, 脑实质萎缩导致 EPVS。④皮质下血管存在β淀粉样蛋白沉积, 血管出现闭塞, 从而引起蛋白质中的 PVS 逆行扩大。既往研究认为^[9,10], EPVS 只是一种无关紧要的 MRI 技术发现的影像学表现。目前越来越多学者认为 EPVS 是疾病的标志物, 大量研究认为脑淀粉样血管病所致的脑出血与 EPVS 有密切关系^[11,12]。此外, 范凤姣等^[13]研究表明, 老年人颅内 EPVS 的严重程度与认知能力减退密切相关。宗黎霞等^[14]研究发现, 基底节区 EPVS 可影响认知功能。本研究通过观察不同程度老年非血管性认知功能障碍患者的基底节区 EPVS, 探讨 EPVS 与非血管性认知障碍的关系。

随着人口老龄化加剧, AD 发病率呈逐年增长的趋势, 已成为威胁老年人生活质量的主要疾病之一^[15,16]。MCI 是介于轻微 AD 与正常老化的过渡状态, 相关调查显示^[17], 每年大约有 15% 的遗忘型 MCI 患者可发展为痴呆。AD 及 MCI 患者主要临床表现为认知功能减退^[18,19]。临床主要通过观察患者的记忆、思维、自知、结构及执行等能力对其认知受损情况进行判定, 存在主观性和不可预知性。本研究通过头颅 MRI 检查 AD、MCI 患者及健康者, 结果显示, 随着认知障碍严重程度增加, EPVS 评分升高, 与文献报道一致^[15]。本文对 3 组受试者 EPVS 进行分级, 结果显示, AD 组及 MCI 组 EPVS 分级构成与正常对照组比较差异有统计学意义, AD 组与 MCI 组 EPVS 分级构成比较差异无统计学意义, 提示 EPVS 与认知功能障碍可能相关。原因考虑为患者发生认知功能障碍后, 脑实质出现萎缩, 血管闭塞, 从而导致 PVS 扩张。

本研究对不同年龄阶段的老年患者进行分层研究, 结果显示, AD 及 MCI 组 60~80 岁患者的 EPVS 分级构成与正常对照组比较差异有统计学意义, AD 组及 MCI 组 EPVS 评分高于正常对照组; 3 组>80 岁患者的 EPVS 分级构成及 EPVS 评分比较差异无统计学意义, 提示 60~80 岁的非血管性认知功能障碍患者的 EPVS 发生率和等级随着认知功能障碍严重程度增加而升高, EPVS 可反映认知功能障碍的严重程度。此外, >80 岁人群的 EPVS 发生率均增高, 分析原因可能为>80 岁人群的脑实质萎缩发生率普遍升高, 因此对于>80 岁人群, EPVS 不可作为反映认知功能障碍程度的指标。对于 60~80 岁的人群, EPVS 可能可作为反映非血管性功能障碍严重程度指标。

参考文献

[1] Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, et al. Imaging the Perivascular Space as a Potential Biomarker of Neurovascular and Neurodegenerative Diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36: 1-11.
[2] Tao XX, Li GF, Wu YL, et al. Relationship between intracranial internal carotid artery calcification and enlarged cerebral perivascular space [J]. Neuroradiology, 2017, 59: 577-586.
[3] Banerjee G, Kim HJ, Fox Z, et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid

burden[J]. Brain, 2017, 140: 1107-1116.

[4] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114: 1462-1473.

[5] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2006, 45: 171-173.

[6] Taniguchi D, Shimura, Hideki, Watanabe, Masao, et al. Widespread enlarged perivascular spaces associated with dementia and focal brain dysfunction: case report[J]. BMC Neurol, 2017, 17: 210.

[7] Dubost F, Adams H, Bortsova G, et al. 3D Regression Neural Network for the Quantification of Enlarged Perivascular Spaces in Brain MRI[J]. Med Image Anal, 2018, 51: 315-320.

[8] Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X, et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. Eur J Neurol, 2016, 23: 1044-1050.

[9] Jiménezbalado J, Riballena I, Garde E, et al. Prevalence of hippocampal enlarged perivascular spaces in a sample of patients with hypertension and their relation with vascular risk factors and cognitive function[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89: 651-656.

[10] Gutierrez J, Elkind MSV, Dong C, et al. Brain Perivascular Spaces as Biomarkers of Vascular Risk: Results from the Northern Manhattan Study [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38: 862-867.

[11] Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular

spaces and cerebral small vessel disease[J]. Int J Stroke, 2015, 10: 376-381.

[12] Tao XX, Li GF, Wu YL, et al. Relationship between intracranial internal carotid artery calcification and enlarged cerebral perivascular space [J]. Neuroradiology, 2017, 59: 577-586.

[13] 范凤姣, 闫中瑞. 血管周围间隙扩大与血管性认知损害[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25: 1041-1045.

[14] 宗黎霞, 朱以诚, 袁晶, 等. 基底节区大量扩大血管周围间隙患者八例临床特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 103-107.

[15] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. Int J Stroke, 2016, 13: 47-56.

[16] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. EMBO Mol Med, 2016, 8: 595-608.

[17] 陈佳, 叶子容, 袁满琼, 等. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍筛查中的应用与进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50: 386-389.

[18] Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Garde E, et al. Prevalence of hippocampal enlarged perivascular spaces in a sample of patients with hypertension and their relation with vascular risk factors and cognitive function[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89: 651-656.

[19] Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X, et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. Eur J Neurol, 2016, 23: 1044-1050.

(本文编辑:王晶)

(上接第169页)

损伤,破坏其完整性,对认知功能造成进一步损伤。

CXCL12是趋化因子CXC亚家族成员之一,在神经系统中起重要作用。老年人发生LI后,局部脑组织处于缺血缺氧状态,血清CXCL12水平明显升高,随后与其受体特异性结合,其不仅能诱导炎症因子到达损伤病灶,而且可以趋化神经干细胞及内皮祖细胞等向损伤部位募集,促进神经功能恢复^[16]。本研究中,老年LI患者CXCL12水平与其MoCA评分呈正相关,回归分析也进一步证实CXCL12是老年LI患者认知功能障碍的独立保护因素。Yuan等^[17]研究也显示,CXCL12对表达其受体的内皮祖细胞具有很强的趋化作用,脑部出现缺血性损伤后,刺激骨髓内皮祖细胞迅速进入外周血,循环至损伤病灶,参与血管新生及恢复供血,从而促进脑功能恢复,与本研究一致。此外,出现LI后,CXCL12水平上调能有效增加γ-氨基丁酸进入新的神经元,促进神经组织的修复,从而改善患者的认知功能^[18]。

参考文献

[1] Li Y, Liu N, Huang Y, et al. Risk Factors for Silent Lacunar Infarction in Patients with Transient Ischemic Attack [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 447-453.

[2] 袁晓东,熊建平,吴过. 急性腔隙性脑梗死患者cSVD负荷与颈总动脉环壁张力的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 108-110.

[3] Yang L, Qin W, Zhang X, et al. Infarct Size May Distinguish the Pathogenesis of Lacunar Infarction of the Middle Cerebral Artery Territory [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 211-218.

[4] 李婷婷,李宝善,裴文楠,等. 老年腔隙性脑梗死与血浆FGF23蛋白水平的研究[J]. 重庆医学, 2016, 45: 3229-3230.

[5] Wang C, Fang X, Hua Y, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase

A2 and Risk of Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in Community-Based Older Adults in China [J]. Angiology, 2017, 69: 49-58.

[6] Mühlstedt S, Ghadge SK, Duchene J, et al. Cardiomyocyte-derived CXCL12 is not involved in cardiogenesis but plays a crucial role in myocardial infarction [J]. J Mol Med(Berl), 2016, 94: 1-10.

[7] 王晓霞, 鲜彤章, 贾晓凡. 2型糖尿病患者的心脑血管疾病影响因素的Nomogram分析[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22: 43-48.

[8] 秦琳, 潘晓帆. 首次腔隙性脑梗死患者扩张的血管周围间隙与动态血压变异性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18: 948-952.

[9] Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131: 659-685.

[10] 吴超, 李顺振. 老年腔隙性脑梗死认知功能障碍患者临床特点分析[J]. 医学综述, 2018, 24: 621-624.

[11] 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]. Oncotarget, 2016, 7: 78310-78319.

[12] 孟根托娅, 陈凤英, 牛君义, 等. 围术期阿托伐他汀强化治疗对急性ST段抬高型心肌梗死患者Lp-PLA2与炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17: 3880-3882.

[13] 靳志峰, 郭施勉. Lp-PLA2与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15: 398-401.

[14] 朱力勤, 王翔宇. 腔隙性脑梗死伴脑白质疏松患者的认知功能研究[J]. 河北医学, 2017, 23: 398-401.

[15] 陈丹燕, 黄晓龙, 卢松, 等. RBP4对糖尿病肾病无症状脑梗死神经认知功能的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47: 473-476.

[16] 王昊, 卢明. CXCL12/CXCR4轴的表达和功能研究进展[J]. 激光生物学报, 2018, 27: 97-102.

[17] Yuan F, Chang S, Luo L, et al. cxcl12 Gene Engineered Endothelial Progenitor Cells Further Improve the Functions of Oligodendrocyte Precursor Cells [J]. Exp Cell Res, 2018, 367: S0014482718302015.

[18] Shi L, Bi Q, Li W, et al. CXCL12 impairs the acquisition and extinction of auditory fear conditioning in rats via crosstalk with GABAergic system [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2016, 148: 21-27.

(本文编辑:王晶)