

·论著·

认知抑郁情绪障碍与脑小血管病总体负担的相关性分析

刘春燕^a, 刘俊华^b

作者单位
山东省菏泽市立医院 a. 神经内科, b. 核磁共振室
山东 菏泽 274031
基金项目
山东省菏泽市立医院科技发展计划项目(No. 2019YN44)
收稿日期
2021-06-17
通讯作者
刘春燕
lcy07809@sina.com

摘要 **目的:**分析认知抑郁情绪障碍与脑小血管病(CSVD)总体负担的相关性。**方法:**172例轻型卒中患者纳入研究,根据核磁共振影像检查结果采用CSVD总负担评分方法评分并分组;分析各组影像学特征;3个月随访,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-D17)评分分别评定患者的认知水平和抑郁程度,并进行统计学分析。**结果:**根据CSVD总负担评分,纳入轻度组37例,中度组101例,重度组34例。与轻度组比较,中、重度组患者年龄、高血压病比例和低密度脂蛋白胆固醇水平均较高(均 $P<0.05$);与轻度组相比,中、重度组的MoCA总分、视空间与执行能力和延迟记忆得分较低(均 $P<0.05$),重度组记忆和语言得分较低(均 $P<0.05$);与轻度组相比,中、重度组的HAMD评分较高(均 $P<0.05$)。CSVD总负担评分与MoCA评分呈负相关($r=-0.512, P<0.05$),与HAMD评分呈正相关($r=0.314, P<0.05$);HAMD评分与MoCA评分呈负相关($r=-0.418, P<0.05$)。**结论:**CSVD患者的CSVD总负担评分越高,认知抑郁情绪障碍越重。

关键词 脑小血管病总体负担;认知功能障碍;抑郁情绪

中图分类号 R741;R741.02;R743;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210138

本文引用格式:刘春燕, 刘俊华. 认知抑郁情绪障碍与脑小血管病总体负担的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 710-713.

Correlation Analysis of Total Burden Score of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Dysfunction and Depression LIU Chun-yan^a, LIU Jun-hua^b. a. Department of Neurology, b. Department of MRI Room, Heze Muinicipal Hospital, Shandong Heze, 274031, China

Abstract **Objective:** To explore the correlation between the total burden score of cerebral small vascular disease (CSVD) and cognitive dysfunction and depressive mood disorder. **Methods:** We selected 172 patients with mild stroke for the study. According to MRI examination results, the total CSVD burden score was obtained and used to divide patients into groups. The imaging characteristics of each group were analyzed. Patients were followed up after 3 months, and cognitive function and depression were assessed by the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and Hamilton Depression Scale 17 (HAMD-D17), respectively. The data were statistically analyzed. **Results:** According to the total CSVD burden score, 37 patients were placed in the mild group, 101 in the moderate group, and 34 in the severe group. Compared with the mild group, the moderate and severe group patients showed a higher age, hypertension rate, and low-density lipoprotein level (all $P<0.05$); the moderate and severe groups showed a lower MoCA total score, visuospatial ability score, executive function score, and delayed memory score (all $P<0.05$), and the severe group displayed lower memory and language function scores (all $P<0.05$); the moderate and severe groups exhibited higher HAMD scores (all $P<0.05$). The total CSVD burden score was negatively correlated with the MoCA score ($r=-0.512, P<0.05$) and positively correlated with the HAMD score ($r=0.314, P<0.05$). The HAMD score was negatively correlated with the MoCA score ($r=-0.418, P<0.05$). **Conclusion:** In CSVD patients, the higher the total CSVD burden score, the more severe the cognitive depressive mood disorder.

Key words total burden score of cerebral small vessel disease; cognitive dysfunction; depression

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是各种病因引起颅内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉、小静脉病变而导致的一系列临床、影像、病理综合征。CSVD与血管性认知损害和卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)密切相关^[1]。CSVD总体负担一词由Staals等^[2]最先提出,其颅脑磁共振特征评估项目包括腔隙

(lacunar infarction, LI)、白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)和血管周围间隙扩大(enlarged perivascular space, EPVS)等。目前国内外关于认知情绪障碍与CSVD总体负担相关性的报道较少。本研究积累相关数据,采用CSVD总负担评分方法分析认知抑郁情绪障碍与CSVD总体负

担的相关性,为病情的诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年10月至2020年2月我科收治的轻型脑卒中患者纳入研究。纳入标准:经临床及影像学检查确诊为腔隙性脑梗死、脑微出血、血管周围间隙扩大及脑白质疏松中的1种;无明显颅内大血管狭窄或闭塞或颈动脉狭窄;发病前无认知或情绪情感障碍病史。排除标准:既往大面积脑梗死或脑出血病史;颅内外血管狭窄程度>50%;明显肝肾功能不全或严重肝肾疾病影响认知、情绪情感;嗜酒、吸毒者;近半年服用影响情绪的药物;有其他智能障碍、抑郁、精神疾病或失语等影响认知功能评定。本研究获得菏泽市立医院伦理委员会批准并获得患者或家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 由2名神经内科医生记录研究对象的一般资料,受教育程度及高血压、糖尿病、高血脂、吸烟史。

1.2.2 影像学检查及评估 对所有入组患者采用3.0T超导核磁共振扫描仪进行常规横断面、矢状面及冠状面扫描,获取T₁/T₂加权图像、液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI);扫描层厚5.00 mm,层间距6.50 mm。所有影像学资料均由2名影像科医师和1名神经内科副主任以上医师进行评估,参照文献进行CSVD总体负担评分^[2]。以下4项指标达到标准,各记1分。①腔隙灶(<15 mm)数量≥1个;②早期融合性深部白质高信号(Fazekas评分为2~3分)或已延伸到深部白质的不规则脑室旁白质高信号(Fazekas评分为3分);③微出血数量≥1个;④基底节或半卵圆中心血管周围间隙>10个。总分为0~4分;0分为轻度组,1~2分为中度组,3~4分为重度组。

1.2.3 认知功能及PSD评定 对所有入组患者3个月后随访,采用蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)评价认知功能,包括视空

间与执行能力、命名、注意力、记忆及延迟回忆、语言、抽象、定向力检测;总分为30分,评分<26分为认知损害;如受教育年限<12年,加1分以矫正教育偏差。抑郁障碍的诊断标准以国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)-10^[3]为依据,采用汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton depression scale, HAMD)-17评估患者精神状态, HAMD得分≥7分为抑郁障碍。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0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,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;双变量间的相关性采用Person线性相关分析;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

共有172例患者入组并完成随访,其中男性92例(53.5%),女性80例(46.5%);平均年龄(64.7±10.1)岁。根据CSVD总负担评分,纳入轻度组37例(21.5%),纳入中度组101例(58.7%),纳入重度组34例(19.7%)。

2.1 3组基线资料比较结果

3组间基线资料比较结果显示,与轻度组比较,中、重度组患者年龄、高血压病比例和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平均较高(均P<0.05);3组的性别构成比和空腹血糖水平差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

2.2 CSVD影像学特征比较

依据影像学特征,CSVD总负担评分为0分的有37例(21.5%),1分的有45例(26.2%)、2分的有56例(32.6%)、3分的有23例(13.4%),4分(同时存在4种影像学特征)的有11例(6.4%);各组的神经影像学特征分布见表2。

2.3 3组的CSVD总负担评分及认知情绪障碍比较

MoCA评分结果显示,与轻度组相比,中、重度组的MoCA总分、视空间与执行能力和延迟记忆得分较低(均P<0.05),重度组记忆和语言得分较低(均P<0.05);其余各分项组间差别无统计学意义(P>0.05)。

表1 3组一般资料比较[($\bar{x}\pm s$)或例或例(%)]

组别	例数	年龄/岁	男/女	高血压病	血糖/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
轻度组	37	57.5±6.2	16/21	20(54.1)	5.41±0.55	2.1±0.6
中度组	101	64.7±7.1	54/47	71(70.3)	6.41±0.21	2.4±0.8
重度组	34	68.5±9.2	15/19	35(79.5)	5.53±0.51	2.8±0.8
P值		0.035	0.627	0.016	0.548	0.043

HAMD 评分结果显示,与轻度组相比,中、重度组的 HAMD 评分较高(均 $P<0.05$);见表 3。

表2 CSVD 总负担评分各组的神经影像学特征分布[例(%)]

组别	例数	LI	WMH	CMBs	EPVS
1 分组	45	20(44.4)	16(35.6)	6(13.3)	3(6.7)
2 分组	56	36 (64.3)	30(53.6)	13(23.2)	24(42.9)
3 分组	23	22(95.7)	16(69.6)	12(52.2)	20(87.0)

表3 3 组的 MoCA 和 HAMD 量表评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA 总分	视空间与执行	命名
轻度组	37	25.8±1.1	4.2±0.7	2.3±0.5
中度组	101	19.7±3.2 ^①	3.1±1.1 ^①	2.1±0.6
重度组	34	13.8±4.2 ^①	2.0±1.1 ^①	1.9±0.4
P 值		0	0	0.478
组别	记忆	注意	语言	抽象
轻度组	1.8±0.3	2.2±0.4	2.4±0.5	1.1±0.5
中度组	1.6±0.4	2.4±0.3	2.0±1.4	0.9±0.4
重度组	1.1±0.3 ^①	2.2±0.5	1.2±0.6 ^①	0.8±0.3
P 值	0.004	0.701	0	0.119
组别	定向力	延迟记忆	HAMD 评分	
轻度组	5.0±1.3	3.6±1.2	10.7±1.9	
中度组	4.8±1.4	2.7±1.8 ^①	20.1±2.5 ^①	
重度组	4.5±1.3	1.8±0.7 ^①	26.8±3.7 ^①	
P 值	0.37	0.001	0	

注:与轻度组比较,^① $P<0.05$

2.4 CSVD 总负担评分、MoCA 评分、HAMD 评分相关性分析

相关分析结果显示,CSVD 总负担评分与 MoCA 评分呈负相关($r=-0.512, P<0.05$),与 HAMD 评分呈正相关($r=0.314, P<0.05$);HAMD 评分与 MoCA 评分呈负相关($r=-0.418, P<0.05$),见表 4。

表4 CSVD 总负担评分、MoCA 评分和 HAMD 评分相关性分析

指标	CSVD 总负担评分		HAMD 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
MoCA 评分	-0.512	0.008	-0.418	0.006
HAMD 评分	0.314	0.005	-	-

3 讨论

随着影像学技术的发展,CSVD 的检出率越来越高,已成为目前研究的热点。本研究基线资料分析显示 CSVD 总负担评分中、重度组患者的年龄、高血压和 LDL-C 水平高于轻度组(均 $P<0.05$),相关性分析发现年龄与 CSVD 总负担评分呈正相关,这与 CSVD 在老年人群中多发结论一致^[4]。有研究表明血压升高造成血管内皮功能障碍和血管结构损伤,这是 CSVD 的重

要发病机制之一^[5]。高血压病是 CVSD 重要的危险因素^[6]。高血脂促进脑动脉粥样硬化斑块形成,加速了血管腔的狭窄及血流速度的减慢,导致缺血、缺氧使 CSVD 发生的危险性升高。

CSVD 与 PSD 具有显著的相关性,是 PSD 的重要预测因素^[7]。同一个体内往往可同时存在多种表型的 CSVD。在本研究中,CSVD 总负担评分为 1 分时,神经影像学特征分布 LI、WMH 占比较高;在评分为 3 分时,LI、EPVS 和 WMH 占比较高。Baune 等^[8]发现同时存在 2 种影像学特征比只存在单一影像学特征的认知功能下降更加明显。近年来,多项研究应用 CSVD 总体负担评分探讨了 CSVD 对认知功能障碍的影响。Staals 等^[9]发现 CSVD 总体负担评分越高,总体认知功能越差。Uiterwijk 等^[10]发现 CSVD 总体评分与执行功能下降有关。本研究结果亦显示 CSVD 患者总体负担评分中、重度组的 MoCA 总分低于轻度组,总体 CSVD 评分与 MoCA 评分呈负相关。本研究 MoCA 量表各子项比较发现,与轻度组相比,中度组的视空间与执行能力和延迟记忆得分较低(均 $P<0.05$),重度组的视空间与执行能力、记忆、延迟记忆和语言得分较低(均 $P<0.05$)。这说明 CSVD 患者首先出现空间及执行功能、延迟回忆下降,随着病情的发展,记忆及语言功能受损加重。Zi 等^[11]的病例对照研究也显示,脑室周围脑白质病变与卒中后言语流利和执行功能障碍有关。另有研究显示,脑叶 CMB 与执行功能衰退加速、信息处理速度和记忆功能下降相关^[12],基底节区 EPVS 与认知损害密切相关^[13]。

近年来,多项研究结果提示 CSVD 总体负担与 PSD 关系密切^[14-16]。本研究结果亦显示 CSVD 总体负担评分中、重度组的 HAMD 高于轻度组,且 CSVD 总负担评分与 HAMD 评分呈正相关。由于神经递质通路存在于皮质和皮质下结构,慢性微血管障碍时神经递质通路受损,5-羟色胺能和去甲肾上腺素能神经元损害相对严重,可能是 PSD 发病的重要因素。

研究显示抑郁症状与认知功能障碍有关。本研究结果也显示 HAMD 评分与 MoCA 评分呈负相关。有研究结果显示抑郁与认知损害存在交互作用。Rock 等^[17]研究显示皮质下缺血性脑血管患者存在不同程度的认知损害和抑郁症状,伴有抑郁的脑缺血患者存在更为明显的认知功能损害。亦有学者发现患者的执行和注意功能也许受到认知损害程度和抑郁功能调控^[18]。杨明明等^[19]认为,脑卒中伴有认知功能障碍的患者在康复过程中,改善抑郁情绪、提高日常生活能力

有助于减少患者的焦虑,提高认知水平。

本研究显示,有效的影像学评估CSVD总体负担可作为评估发生认知及抑郁障碍的手段;改善抑郁情绪,可能会提高患者的认知水平,提高患者生活质量。本研究尚存在不足之处:①入组患者的病情相对较轻。②随访时未进行颅脑核磁复查。③样本较小,选择有偏倚,没有能够进行长期随访,对入选样本中认知障碍合并抑郁患者应进行抗抑郁治疗后进一步认知评估,除外抑郁所致假性认知障碍。故临床结果具有一定的局限性。

参考文献

[1] Russo E, Leo A, Scicchitano F, et al. Cerebral small vessel disease predisposes to temporal lobe epilepsy in spontaneously hypertensive rats [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 130: 245-250.

[2] 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: 1228-1234.

[3] World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, Tenth Revision (ICD-10). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*[M]. Springer, 2009: 107-110.

[4] Longstreth WT Jr, Arnold AM, Kuller LH, et al. Progression of magnetic resonance imaging-defined brain vascular disease predicts vascular events in elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. *Stroke*, 2011, 42: 2970-2972.

[5] Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies[J]. *J Stroke*, 2018, 20: 302-320.

[6] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 684-696.

[7] Kandiah N, Wiryasaputra L, Narasimhalu K, et al. Frontal subcortical

ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 309: 92-95.

[8] Baune BT, Roesler A, Knecht S, et al. Single and combined effects of cerebral white matter lesions and lacunar infarctions on cognitive function in an elderly population[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64: 118-124.

[9] Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 2806-2811.

[10] 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: 301.

[11] Zi W, Duan D, Zheng J. Cognitive impairments associated with periventricular white matter hyperintensities are mediated by cortical atrophy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130: 178-187.

[12] Gregoire SM, Scheffler G, Jager HR, et al. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2013, 44: 1267-1272.

[13] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13: 47-56.

[14] Liang Y, Chen YK, Mok VC, et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poststroke Depressive Symptoms: A 15-Month Prospective Study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 46.

[15] 杜娟, 陈念东, 张雪玲, 等. 急性缺血性脑卒中后抑郁与脑小血管病负荷的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 12: 1287-1290.

[16] Zhang X, Tang Y, Xie Y, et al. Total 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: 374-380.

[17] Rock P L, Roiser J P, Riedel W J, et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2014, 44: 2029-2040.

[18] Dieguez S, Staub F, Bruggemann L, et al. Is post stroke depression a vascular depression[J]. *J Neuro Sci*, 2004, 226: 53-58.

[19] 杨明明. 510例脑卒中患者的抑郁、焦虑及其相关因素分析[J]. *中国康复理论与实践*, 2006, 6: 498-500.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第705页)

epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58: 512-521.

[6] Martin HC, Kim GE, Pagnamenta AT, et al. Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 3200-3211.

[7] Schnekenberg RP, Németh AH. Next-generation sequencing in childhood disorders[J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99: 284-290.

[8] Helbig I, Swinkels ME, Aten E, et al. Structural genomic variation in childhood epilepsies with complex phenotypes[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22: 896-901.

[9] Wincent J, Kolbjør S, Martin D, et al. Copy number variations in children with brain malformations and refractory epilepsy[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167: 512-523.

[10] Cetica V, Chiari S, Mei D, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations[J]. *Neurology*, 2017, 88: 1037-1044.

Neurology, 2017, 88: 1037-1044.

[11] Appavu B, Guido-Estrada N, Lindstrom K, et al. Electroclinical phenotypes and outcomes in TBC1D24-related epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2016, 18: 324-328.

[12] Balestrini S, Milh M, Castiglioni C, et al. TBC1D24 genotype-phenotype correlation: Epilepsies and other neurologic features [J]. *Neurology*, 2016, 87: 77-85.

[13] 刘娜, 刘晓鸣. TBC1D24 基因突变引起的致死性癫痫性脑病一家系报道[J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45: 560.

[14] Young-Baird SK, Shin BS, Dever TE. MEHMO syndrome mutation EIF2S3-I259M impairs initiator Met-tRNAiMet binding to eukaryotic translation initiation factor eIF2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 855-867.

[15] Gregory LC, Ferreira CB, Young-Baird SK, et al. Impaired EIF2S3 function associated with a novel phenotype of X-linked hypopituitarism with glucose dysregulation[J]. *EBioMedicine*, 2019, 42: 470-480.

(本文编辑:唐颖馨)