

脑小血管病与认知功能障碍的研究进展

黄雁 综述, 游咏 审校

(南华大学附属第一医院神经内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 脑小血管病; 认知功能障碍; 血管性痴呆

[摘要] 脑小血管病目前已成为血管性痴呆的最常见病因。脑小血管病可导致认知功能、情绪及运动的障碍。近年来,脑小血管病受到越来越多的重视,本文将从脑小血管病的定义、常见分类、病理学、影像学及认知损害等研究现状进行综述。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Advances in Small Vessel Disease and Cognitive Impairment

HUANG Yan, and YOU Yong

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Cerebral Small Vessel Disease; Cognitive Impairment; Vascular Dementia

[ABSTRACT] Cerebral small vessel disease is the most common cause of vascular dementia. In recent year, cerebral small vessel disease has been recognised as a serious problem, which not only can cause substantial cognitive, but also can influence psychiatric and physical disabilities. In this review, the focus will be on diseases of the definition, classification, pathological features, neuroimaging and cognitive impairment.

随着社会老龄化的进程,脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)受到越来越多学者的重视。“小血管病引起大问题”这一论点首次在2008年国际卒中会议及欧洲卒中会议上被提出。多项研究结果显示 CSVD 已成为血管性痴呆最常见的病因^[1,2],是混合性痴呆的主要病因之一,占全球脑卒中的五分之一^[3]。CSVD 不仅可导致思维异常^[4,5]及运动障碍^[6,7],更重要的是对认知功能造成损害^[8],其严重性不亚于大动脉粥样硬化性血栓栓塞,早期诊断及治疗 CSVD 具有重要意义。本文将就 CSVD 的定义、常见分类、病理学、影像学及认知损害等研究现状进行综述。

1 CSVD 的定义

脑小血管病这一术语,常被用来描述一类临床综合征,它是指由颅内小血管病变引起脑白质及深部灰质的脑损伤,最终导致认知功能、神经影像学

和神经病理学等改变的疾病^[9]。其中颅内小血管包括小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉,临床中 CSVD 多指脑小动脉及微动脉病变,因此又称为动脉性小血管病^[1],主要累及直径为 30 ~ 800 μm 的小穿通动脉。

2 CSVD 的分类及病理学改变

根据 CSVD 的病因学,临床中常将 CSVD 分为六大类^[1]:①小动脉硬化,此类为 CSVD 最常见类型,它是与年龄及血管病危险因素相关的小血管病,特别是高血压病,故又称为高血压病性小血管病。病理学表现为脂质透明样变,纤维素样坏死,节段性动脉结构破坏,微小动脉粥样硬化和微动脉瘤的形成。②散发和遗传性脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是以淀粉样蛋白在软脑膜和皮层的小血管壁内沉积为主要病理特征的 CSVD 类型,它与出血性及缺血性脑血管病均有关。CAA

[收稿日期] 2013-11-18

[基金项目] 湖南省科技厅自然科学基金(2013FJ3133);湖南省研究生科研创新项目(CX2013B399)

[作者简介] 黄雁,硕士研究生,住院医师,研究方向为脑小血管病和血管性认知障碍,E-mail 为 huangyan880410@163.com。通讯作者游咏,主任医师,教授,研究方向为脑血管病和血管性认知障碍,E-mail 为 652797262@qq.com。

严重时可致血管扩张、微动脉瘤形成或者破裂,局部管壁成碎片并血液渗出、甚至管腔闭塞^[10,11]。③遗传性小血管病,如伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL),伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy/arteriosclerosis with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL)、瑞典典型遗传性多发梗塞性痴呆、线粒体脑肌病伴高乳酸血症^[12]和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and strokelike episodes, MELAS)、法布里病、遗传性脑-视网膜血管病、伴视网膜病的遗传性血管内皮病、肾病^[13]和卒中、COL4A1 突变所致小血管病。CADASIL 是遗传性 CSVD 最常见类型,具有非动脉硬化和非淀粉样变性的特殊病理学改变,它可累及全身小动脉,嗜银颗粒(granular osmiophilic materia J, GOM)沉积是其特征性病理改变^[14]。④炎症性和免疫介导的小血管病,如韦格纳肉芽肿病、Churg-Strauss 综合征(变应性肉芽肿性血管炎)、显微镜下多血管炎、亨斯二氏紫癜、冷球蛋白血症性血管炎、皮肤白细胞破碎性血管炎(或者小血管皮肤血管炎)、原发性中枢神经系统血管炎、Sneddon 综合征、继发于感染的神经系统血管炎、与诸如系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性血管炎、硬皮病、皮炎等结缔组织病相关的神经系统血管炎。⑤静脉性胶原病,其胶原物质使血管壁增厚,导致管腔狭窄、闭塞,病变部位为靠近侧脑室的静脉和小静脉上^[15]。⑥其它小血管病,包括因脑部放射治疗后延迟出现的副作用放射性脑病(数月或数年之后)。

3 CSVD 的神经影像学表现

由于脑小动脉的特殊解剖结构,CSVD 在体内很难直接看见,因此神经影像学表现具有很大的临床价值。影像学主要表现为腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、脑白质病变(white matter lesion, WML)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)及扩大的周围血管间隙(enlarged perivascular space, EPVS),四者可单独存在或同时存在。

3.1 腔隙性脑梗死

LI 作为 CSVD 的特征目前已得到了广泛的认可。它一般是指皮层下直径小于 20 mm 的缺血性梗死,主要分布在脑穿通动脉供血区域,包括基底

节、丘脑、内囊、豆状核、桥脑和尾状核^[16]。急性期 LI 在弥散加权的磁共振上可表现为边界清晰的圆形、椭圆形或裂隙状, T1 加权像上呈低信号, T2 加权像及 Flair 像上呈高信号;慢性期 LI 则在 T1 加权像及 Flair 像上均为低信号。影像学评估中易将扩大的血管周围间隙误认为 LI。扩大的血管周围间隙为脑实质深部穿支血管周围扩大的腔隙,又称为 Virchow-Robin 间隙,常位于前联合或脑实质顶部,其间隙大小一般小于 $1 \times 2 \text{ mm}$ ^[17],且在质子密度序列上具有与脑脊液相同的信号^[18,19]。

3.2 脑白质病变

WML 又称为脑白质疏松、脑白质高信号。1978 年由 Hachinski 等^[20]首次提出的在 CT 上表现为双侧侧脑室旁及半卵圆中心区脑白质的弥漫性斑点状或斑片状改变为特征的临床综合征。随着影像学技术的发展,头部 MRI 上表现为双侧基本对称的侧脑室周围脑白质 T1 加权等、低信号,而在 T2 加权及 FLAIR 序列高信号的片状点状影,其边界模糊,常累及半卵圆中心、基底核区、放射冠等,故又称为脑白质异常高信号(white matter hyperintensities, WMH)。MRI 较 CT 相比显示更为清楚,白质异常面积更大,FLAIR 序列对脑白质病变检出阳性率较 T2 加权及 CT 明显增加。临床中常用 Fazakas 分级^[21,22]评估白质病变的严重程度。

3.3 脑微出血

CMB 是指由于微小血管壁严重损害时血液通过血管壁漏出,导致脑实质以微小出血为主要特征的亚临床损害^[23]。脑淀粉样血管病中 CMB 最为常见,也可见于原发性脑出血、脑白质病变及腔隙性脑梗死,甚至健康人群中。磁共振梯度回旋波(gradientein, GRE)序列被认为是诊断 CMB 的特异性序列^[24]。因为微小血管旁含铁血黄素沉积,所以在 GRE T2WI 上表现为直径约 2~5 mm 的圆形低信号,周围无水肿,需排除由苍白球钙化血管畸形小血管的流空信号气体及铁沉积所致低信号影^[25]。现在, MRI 推出了一项新技术磁敏感加权成像(SWI),它利用组织间的磁敏感性的差异成像,作为一种新的技术,它基于血氧水平依赖效应和不同组织间磁敏感性的细微差异,能很好地显示微量出血和血管结构,对于诊断微出血更敏感。目前, MRI 通过利用组织间磁敏感性的差异成像诞生了一项新技术—SWI,它依靠血氧水平依赖效应和不同组织间磁敏感性的微小差异清晰地呈现出微量出血和血管结构,从而提高诊断 CMB 的敏感度^[26]。

3.4 扩大的周围血管间隙

周围血管间隙(perivascular space, PVS)这一概念是由 Virchow^[27]和 Robin^[28]首次提出。PVS 是属于正常的解剖学结构,指围绕着小动脉和小静脉的两层软脑膜构成的非常狭窄的间隙,它起着参与组织间液引流和免疫功能。当 PVS 扩大至一定程度时才能被 MRI 所显现^[29],即扩大的周围血管间隙(enlarged perivascular space, EPVS)。EPVS 在 MRI 上表现为界限清楚的卵圆形、圆形或线状结构,与穿支血管走行一致,在 T1 加权、T2 加权和 FLAIR 序列上与脑脊液信号相同,无增强效应和占位效应^[30]。由于 EPVS 很少会造成脑实质损伤,常被认为是良性或者正常变异,未引起人们足够重视。

4 CSVD 与认知功能障碍

CSVD 所导致的认知功能障碍及血管性痴呆是近年来的研究热点。最新一项大型的病理学研究证实,发现年龄超过 75 岁者,小血管病的存在增加了 2 倍以上的痴呆风险。血管性认知功能障碍主要表现在执行功能、注意力、记忆力及日常生活能力的损害,其中以执行功能的受损最为突出,而腔隙性脑梗死及脑白质病变作为认知功能障碍的重要基质^[31],与认知功能障碍有密切联系^[32]。

4.1 腔隙性脑梗死与认知功能障碍

LI 分为无症状性腔隙性脑梗死及有症状性腔隙性脑梗死。无症状性腔隙性脑梗死又称沉默性腔隙性脑梗死^[33],是指无明显卒中发作的症状,只在影像学检查偶然发现,其出现频率明显高于有卒中症状的脑梗死。此类型腔隙性脑梗死提示与临床长期预后不佳有关,同时也影响认知功能的下降。症状性腔隙性脑梗死也称为腔隙综合征,它除了可表现出局灶的神经功能损伤外,主要可引起以执行功能及信息处理速度为主的认知功能障碍。多项研究证实腔隙性脑梗死的数目和部位与血管性认知功能障碍有密切关联。Saczynski 等^[34]发现两个以上部位同时出现梗死,信息处理速度及执行功能降低;多个部位的多个梗死时,其认知功能进一步降低。而记忆下降与基底节区腔隙性脑梗死有关,丘脑部位的腔隙性脑梗死则导致 MMSE 得分以及速度、运动控制及执行功能混合得分下降^[35]。其机制认为是 LI 破坏了与记忆、信息处理速度及执行功能相关的额叶—皮层下环路,从而降低了额叶皮质的连通性,最终是认知功能受损。

4.2 WML 与认知功能障碍

WML 对于认知功能的影响毋庸置疑。多个研究均发现 WML 与痴呆及非痴呆患者的认知功能障碍均有关^[36]。其认知功能的损害主要表现在信息处理速度减慢、主观记忆力及执行功能的障碍。WML 多分布于基底节及半卵圆中心区域,此处集中着大量与学习、记忆等认知功能相关的神经元及神经纤维,同时与额叶也存在联系。当脑白质病变时,上述区域大量的白质纤维的完整性被破坏,从而影响认知功能;其白质纤维损伤严重程度越大,认知功能障碍越明显。因此,WML 可作为认知功能障碍的早期预警信号。值得一提的是,在没有其它病变同时出现的情况下,白质病变并不与全脑的认知功能下降相关,因此它不应作为痴呆的标志^[37]。

4.3 CMB 与认知功能障碍

CMB 与认知功能障碍的关系是近年来的研究热点。既往认为 CMB 作为一种亚临床损害,不会引起临床症状^[38]。同时一些研究证实 CMB 并非完全无临床症状,其与认知功能损害具有一定的相关性^[39-41]。CMB 数目的增加,患者认知障碍的严重程度随之加重。特别是既往有卒中史患者的关系更为密切,这也提示积累效应的存在^[41]。组织病理学研究表明微出血灶包含含铁血黄素沉积、神经细胞凋亡及胶质细胞增殖,并有腔隙性脑梗塞灶的存在。由此可见,CMB 可对神经认知功能产生影响。Werring 等^[41]认为主要发生在额叶和基底神经节的 CMB 可能损伤神经传导纤维及神经递质皮层下环路,影响与认知有关的 NE 和 5-HT 神经递质导致患者的执行功能障碍。研究证实基底节、顶枕叶和颞叶的 CMB 患者的认知功能障碍可能与额叶皮质之间胆碱能通路的损伤有关^[42]。因此,CMB 可能是认知功能障碍的潜在血管病变的生物学标志^[43,44]。

4.4 EPVS 与认知功能障碍

尽管 EPVS 的发病机制目前尚不明确,但一些研究者认为扩大的血管周围间隙是小血管病的另外一种表现形式^[45]。一项回顾性分析表明,EPVS 的大小和数目与 WML 范围有关^[46]。Doubal 等^[47]研究发现 EPVS 与 WML 具有共同的危险因素。因白质病与认知功能障碍具有相关性,故认为 EPVS 与认知功能障碍同样具有密切关系。Maclullich 等^[48]对社区抽样结果表明 EPVS 与非文字推理及视空间能力降低相关,分析其原因可能是基底节区等部位与认知功能有联系的神经纤维的破坏。

5 结 语

CSVD 作为最为常见的隐匿性脑血管病,是导致血管性认知障碍痴呆的主要病因。随着影像学技术的发展,CSVD 的发病机制及关于认知功能方面的研究将更加明确,有助于 CSVD 的早期诊断,从而减轻社会和家庭的经济负担。

[参考文献]

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (7): 689-701.
- [2] Ihara M. Management of cerebral small vessel disease for the diagnosis and treatment of dementia[J]. *Brain Nerve*, 2013, 65 (7): 801-809.
- [3] Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e61014.
- [4] Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP, et al. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 (6): 619-624.
- [5] 王 龙, 孙中武. 脑白质疏松与神经精神综合征[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40 (1): 94-98.
- [6] Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort [J]. *BMJ*, 2009, 339: 279-382.
- [7] De Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AGW, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2011, 134 (1): 73-83.
- [8] Umemura T, Kawamura T, Umegaki H, et al. Association of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease with cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3 (1): 212-222.
- [9] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M, et al. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (5): 483-497.
- [10] Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review[J]. *Stroke*, 1987, 18: 311-324.
- [11] Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study[J]. *Ann Neurol*, 1991, 30: 637-649.
- [12] 赵一婷, 孙鲁宁. 线粒体核糖体蛋白与人类线粒体疾病[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33 (3): 256-260.
- [13] 廖永强, 彭可君, 刘剑荣, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测在类风湿性关节炎并发新月体性肾小球肾炎中的临床意义[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32 (2): 104-109.
- [14] Morroni M, Marziani D, Ragno M, et al. Role of electron microscopy in the diagnosis of cadasil syndrome: a study of 32 patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e65482.
- [15] Brown WR, Moody DM, Challa VR, et al. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis [J]. *J Neurol Sci*, 2002, 203: 159-163.
- [16] Chang GY. Acute simultaneous multiple lacunar infarcts: a severe disease entity in small artery disease [J]. *Eur Neurol*, 2012, 68 (4): 258.
- [17] Wang G. Perivascular space and neurological disorders [J]. *Neurosci Bull*, 2009, 25 (1): 33-37.
- [18] Tsutsumi S, Ito M, Yasumoto Y, et al. The Virchow-Robin spaces: delineation by magnetic resonance imaging with considerations on anatomofunctional implications [J]. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27 (12): 2 057-066.
- [19] Chen W, Song X, Zhang Y, et al. Assessment of the Virchow-Robin Spaces in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging, using high-field MR imaging[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32 (8): 1 490-495.
- [20] Hachiski VC, Potter P, Mersky H, et al. Leuko-araiosis [J]. *Arch Neurol*, 1987, 44 (1): 21-23.
- [21] Pantoni L, Simoni M, Pracucci G, et al. Visual rating scales for age-related white matter changes (leukoaraiosis): can the heterogeneity be reduced [J]? *Stroke*, 2002, 33 (12): 2 827-833.
- [22] Papp KV, Kaplan RF, Springate B, et al. Processing speed in normal aging: Effects of white matter hyperintensities and hippocampal volume loss [J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2014, 21 (2): 197-213.
- [23] Braun H, Schreiber S. Microbleeds in cerebral small vessel disease[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (8): 735-736.
- [24] 董春霞, 冯加纯. 脑微出血的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30 (1): 83-86.
- [25] Bokura H, Yamaguchi S. Diagnosis and treatment of brain microbleeds[J]. *Brain Nerve*, 2013, 65 (7): 825-830.
- [26] Cheng AL, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds [J]. *Stroke*, 2013, 44 (10): 2 782-786.
- [27] Virchow R. Ueber die Erweiterung kleinerer Gefäesse

- [J]. *Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med*, 1851, 3: 426-462.
- [28] Robin C. Recherches sur quelques particularités de la structure des capillaires de l'encephale [J]. *J physiol Homme Anim*, 1859, 2: 537-548.
- [29] Groeschel S, Chong WK, Surtees R, et al. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images; normative data, their dilatation, and a review of the literature [J]. *Neuroradiology*, 2006, 48 (10): 745-754.
- [30] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2010, 41 (3): 450-454.
- [31] 高关然, 伊红丽, 黄勇华, 等. 腔隙性脑梗死与脑白质疏松的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (11): 1009-1012.
- [32] 王月菊, 李鹏, 侯宝元, 等. 高龄老人不同类型及程度脑白质损害的血管危险因素及动脉硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (10): 838-841.
- [33] Vermeer SE, Prins MD, Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (13): 1 215-222.
- [34] Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, et al. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts [J]. *Stroke*, 2009, 40 (3): 677-682.
- [35] Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non disabled subjects with age-related white matter changes: the LADIS study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80 (5): 478-483.
- [36] Fang M, Feng C, Xu Y, et al. Microbleeds and silent brain infarctions are differently associated with cognitive dysfunction in patients with advanced periventricular leukoariosis [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10 (10): 1 307-313.
- [37] Frisoni GB, Galluzzi S, Pantoni L, et al. The effect on cognition of white matter lesions in the elderly: small but detectable [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3 (11): 620-627.
- [38] Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, et al. Silent cerebral microbleeds on T^{*}-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke occurrence, and leukoariosis [J]. *Stroke*, 2002, 33 (6): 1 536-540.
- [39] Won Seo S, Hwa Lee B, Kim EJ, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia [J]. *Stroke*, 2007, 38: 1 949-951.
- [40] Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting [J]. *Neurology*, 2006, 66: 1 356-360.
- [41] Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T^{*}-weighted gradient-echo MRI [J]. *Brain*, 2004, 127: 2 265-275.
- [42] Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancic LS, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in Parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study [J]. *Arch Neurol*, 2003, 60: 1 745-748.
- [43] Fiehler J. Cerebral microbleeds: old leaks and new haemorrhages [J]. *Int J Stroke*, 2006, 1 (3): 122-130.
- [44] 史焕昌, 毛伯镛. 脑微出血研究近况 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38 (3): 284-286.
- [45] Rouhl RP, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, et al. Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity [J]. *Neurol*, 2008, 255: 692-696.
- [46] Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L, et al. Large Virchow-Robin spaces: MR clinical correlation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1989, 10 (5): 929-936.
- [47] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2010, 41 (3): 450-454.
- [48] MacLulich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75 (11): 1 519-523.

(此文编辑 文玉珊)