

## 血管性认知障碍早期诊断的研究进展

王苗苗, 刘晓林

**【摘要】** 目的 血管性认知障碍 (VCI) 涵盖从轻度认知障碍到痴呆全过程, 近年来其发病率逐年增高, 且痴呆患者由于严重的认知功能障碍而丧失了治疗机会, 严重影响患者的生活质量, 因此, 早期诊断 VCI 具有重要的临床意义。本文介绍了临床评估、神经影像学检查、神经心理评估、生物学标志物等在 VCI 早期诊断中的应用价值, 以期对早期诊断 VCI 提供参考。

**【关键词】** 认知障碍; 诊断; 神经成像; 神经心理学; 生物学标志物

**【中图分类号】** R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.08.002

王苗苗, 刘晓林. 血管性认知障碍早期诊断的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (8): 5-8. [www.syxnf.net]

WANG M M, LIU X L. Progress on early diagnosis of vascular cognitive impairment [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (8): 5-8.

**Progress on Early Diagnosis of Vascular Cognitive Impairment** WANG Miao - miao, LIU Xiao - lin. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

Corresponding author: LIU Xiao - lin, Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China; E-mail: sqw2408@126.com

**【Abstract】** Vascular cognitive impairment (VCI) ranges from mild cognitive impairment to dementia, and its morbidity increases obviously in recent years. Due to severe cognitive dysfunction, dementia patients lose the opportunity for treatment, which badly affect the quality of life, so early diagnosis of VCI is of great clinical significance. This paper reviewed the application of clinical assessment, neurological imaging examination, neuropsychological assessment and biomarkers in the early diagnosis of VCI, in order to provide references for clinicians.

**【Key words】** Cognition disorders; Diagnosis; Neuroimaging; Neuropsychiatry; Biomarker

脑血管疾病和认知障碍均为老年人群高发性疾病, 其中脑血管疾病被认为是导致患者出现认知障碍和痴呆的常见病因, 其可单独或与其他神经退行性疾病共同存在。近年来, 由于血管性因素引发的认知障碍发病率逐年上升。有研究表明, 约 1/2 的卒中患者会出现卒中后认知障碍, 其中约 1/3 的患者会发展为痴呆, 且其发生率随年龄的增长而增高<sup>[1]</sup>。血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是指由脑血管疾病危险因素 (高龄、高血压、高脂血症、糖尿病等)、明显脑血管疾病 (脑梗死、脑出血等) 或不明显脑血管疾病 (脑白质疏松、慢性脑缺血等) 引起的从轻度认知障碍到痴呆的一大类综合征<sup>[2]</sup>。这一概念的提出旨在早期发现、早期干预并阻止认知障碍患者病情的进展。VCI 在早期阶段可预防及逆转, 因此, 早期确诊极其重要。本文介绍了临床评估、神经影

像学检查、神经心理学和生物学标志物在 VCI 诊断中的特点和用途, 以便为早期诊断 VCI 提供参考。

### 1 临床评估

VCI 诊断必须具备两大因素, 即存在认知障碍和血管性因素, 且二者之间存在因果关系<sup>[2]</sup>。全面而综合的临床评估是临床医师诊断 VCI 的关键, 首先进行病史采集, 对主诉有认知障碍的患者, 需重点询问其认知障碍的起病时间、外在表现、疾病进展、诊疗经过及转归、是否对日常生活能力和社会功能产生影响、有无脑血管疾病危险因素及干预措施、有无卒中病史等; 另外, 进行体格检查时还需了解有无脑血管疾病的局灶或体征等。总而言之, 若要进一步了解认知障碍的起病、发展过程及其与脑血管疾病和脑血管疾病危险因素的关系, 需对患者进行一般体格检查及神经系统检查, 寻找脑血管疾病的危险因素, 同时排除其他可导致认知障碍的因素。

### 2 神经影像学检查

2.1 结构影像学 结构影像学的常规检查方法包括颅脑 CT 和 MRI。虽然颅脑 CT 是应用较早的影像学技术, 但其对很多疾病诊断效果不如 MRI, MRI 是脑血管疾病的主要检查方法,

作者单位: 233004 安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院第一附属医院神经内科

通信作者: 刘晓林, 233004 安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院第一附属医院神经内科; E-mail: sqw2408@126.com

具有较高的敏感性及分辨率,并具有与病理学诊断一致的组织敏感性和特异性,因此关于VCI的结构影像学,仅涉及MRI的研究。

**2.1.1 传统MRI技术** 常规影像学检查有助于寻找患者脑血管疾病的证据。VCI无特异性影像学表现,常见的与VCI相关的结构影像学特征主要包括脑梗死、脑萎缩及白质高信号<sup>[3]</sup>。常规MRI成像包括3D T1加权像、T2加权像、液体衰减反转恢复(FLAIR)和梯度回波序列<sup>[4]</sup>,其中T1加权像是诊断神经系统疾病的一个重要指标,很多缺血性病变和脑白质病变均为低信号;T2加权像对检测血管病变具有高敏感性;FLAIR序列常用来检测白质高信号。尽管以上技术对组织损伤高度敏感,但无法辨别病变的病理起源(脱髓鞘性、血管性、肿瘤性等),因此在临床实践和科研中需结合临床基础病史及其他新型MRI技术作为补充。

**2.1.2 新型MRI技术** 磁化转移成像(MTI)是一种先进的MRI技术,已广泛用于评估病变组织和正常脑组织的特征。MTI可半定量、可重复地辨别正常脑组织和病变组织,并可极大提高MRI的特异性。如与年龄相关的白质高信号具有异质性,其在T2加权像中表现相似,但在MTI中表现可能有差异。因此,可通过MTI进一步解释认知障碍研究结果中白质高信号产生差异的原因。

弥散加权成像(DWI)和扩散张量成像(DTI)均是先进的MRI技术。DTI技术可定量、无创地测量脑组织中水的扩散各向异性,通过测定平均弥散率(MD)、各向异性分数等多个参数以定量评价脑白质细微结构的异常。DWI/DTI可用来评估常规MRI表现正常的脑白质细微结构变化,而脑白质的早期病变(白质萎缩或白质体积病变)与认知障碍有关<sup>[5]</sup>。DTI在诊断脑白质细微结构早期损害的表现较常规MRI敏感<sup>[6]</sup>,提示新的成像技术具有巨大的潜力,DWI/DTI有望在认知障碍发病机制的进一步研究中发挥重要作用。

**2.2 功能成像技术** 当前常用的功能成像技术包括单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射计算机断层扫描(PET),两者均可用于评估脑血流灌注情况及物质和能量代谢。在某些情况下,PET较SPECT敏感,如VCI患者在PET成像中常显示脑内单一或多发局灶性代谢降低和血流灌注减少。利用核医学分子成像技术,如淀粉样蛋白经PET成像可以揭示皮质下缺血性血管性痴呆(subcortical vascular dementia, SVD)的病理机制。功能成像技术是一种有效的早期诊断工具,可在脑结构性病变前早期诊断VCI。

**2.3 代谢成像技术** 磁共振波谱分析(MRS)是基于化学位移原理测定机体内化学成分的一种无创性技术,临床上最常用的MRS技术是<sup>1</sup>H光谱,萘乙酸(NAA)、肌酐(Cr)是其最常检测的代谢物,多体素二维磁共振波谱法(H-MRS)分析表明,血管性痴呆(vascular dementia, VD)患者NAA含量和NAA/Cr降低,与认知功能正常的卒中患者相比,VD患者体内NAA含量进一步下降,NAA/Cr降低是神经功能障碍的一种标志<sup>[7]</sup>。有研究证实,质子磁共振波谱成像(<sup>1</sup>H-MRSI)

可提供与VCI患者认知状态更直接相关的信息<sup>[8]</sup>。MRS对VCI的诊断明显早于颅脑CT与MRI,甚至DTI<sup>[9]</sup>。最新研究表明,<sup>1</sup>H-MRS代谢物的测量对多领域遗忘型轻度认知障碍和非痴呆性VCI有鉴别诊断价值<sup>[10]</sup>。

### 3 神经心理评估

简明精神状态量表(MMSE)是国内外最普及、最常用的痴呆筛查量表<sup>[11]</sup>,其操作简单,耗时较少,适用于大样本调查和临床医师对可疑痴呆患者的初步筛查。MMSE项目包括定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆能力及语言能力,其灵敏度为71%~92%,特异度为56%~96%,阳性预测值为15%~72%,阴性预测值为95%~99%<sup>[12]</sup>。MMSE诊断痴呆的最佳截断值为23分和24分,但MMSE也有一定的局限性,如其对于诊断轻度认知障碍的灵敏度和特异度不高,诊断的精确度受年龄、教育程度、种族等影响<sup>[13]</sup>;且其强调语言功能,非言语项目较少,对右半球功能失调和额叶功能障碍不够敏感;缺乏对额叶执行功能的项目评估,无鉴别诊断价值,对于随访意义不大。

蒙特利尔认知评估量表(MOCA)是轻度认知障碍的快速筛查工具,其评定的认知域包括注意力、执行功能、记忆力、语言功能、视结构功能、抽象思维、计算和定向力,耗时约10 min。对诊断轻度认知障碍具有较高的灵敏度和特异度,可用于筛查MMSE得分正常的患者<sup>[14]</sup>。目前,国内的MOCA分为北京版、长沙版和香港版,且MOCA的最佳截断值尚不统一。当MOCA截断值为26分、研究对象年龄60~77岁、受教育年限3~17年时,其灵敏度为0.90,特异度为0.71,但MOCA中的部分项目并不适合文盲和低教育程度的老年患者。MOCA与MMSE的不同之处在于其涵盖多数脑血管疾病认知领域(执行功能、注意力、专注力),常用以诊断VCI<sup>[15]</sup>,MOCA在筛查卒中后患者VCI方面的灵敏度较MMSE更高<sup>[16]</sup>。

Addenbrooke改良认知评估量表(ACE-R)<sup>[17]</sup>是原版ACE的修改版本,其是一种简短、可靠、有效的早期认知功能筛查工具,耗时16 min,测试5个认知领域:注意力/定向力、记忆力、流畅性、语言和视空间。推荐2个截断值用以不同的研究目的,分别是88分(灵敏度为0.94,特异度为0.89)、82分(灵敏度为0.84,特异度为1.00),最佳截断值的选择取决于其是作为筛查工具(要求高灵敏度)还是诊断工具(要求高特异度)。PENDLEBURY等<sup>[16]</sup>通过对MOCA、ACE-R和MMSE进行对比研究发现,MOCA和ACE-R在检测脑血管病患者认知功能方面作用类似,MOCA包含了抽象概念和更多注意力的测试,ACE-R包含更多的是语言和记忆测试的条目,ACE-R耗时较MOCA长,但其包含MMSE多数项目。MORRIS<sup>[18]</sup>等研究发现,ACE-R不适合用于对急性卒中患者总体认知功能的筛查,而适用于对急性卒中患者局部认知功能缺损的测试,尤其是对其视空间、注意力和执行能力的检测。

认知损害程度的单项认知测试是灵活多变的,包括对记忆(听觉词语学习、California词语学习等)、语言(词语流畅性、Boston命名)、注意(数字广度、数字符号转换)、视觉空间

能力(画钟、复杂图形)、执行功能(连线、Stroop 色词) 5 个认知域的检测。近年来,各国学者致力于对几种单项测验组合进行相关研究,国内学者 GUO 等<sup>[19]</sup> 研究显示,记忆和执行筛查量表(MES)是一种敏感度和特异度均较高的认知筛查工具,具有有效、易于实施、耗时短的特点,相关分析发现,记忆得分、执行得分和总分与患者年龄具有相关性,即年龄越大,得分越低;患者受教育程度和 MES 的表现不相关,在我国,文盲老人占比很大,因此,编制一个适合教育程度较低人群的测验十分必要。国外研究者 BROOKES 等<sup>[20]</sup> 组合了一个简短的记忆与执行量表(BMET),其是一种敏感的皮质下 VCI 的筛查工具,最初的一项研究提示 BMET 能够准确区分皮质下 SVD 和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的认知障碍,截断值为 13 分时,检测 SVD 患者的敏感度为 93%,特异度为 76%。鼓励研究者根据不同认知障碍的特点,组合最适合研究目的的量表,应用于临床及科研。

目前,VCI 的评估在神经心理学上尚未达成共识,尤其在中国人范围内,为了促进多中心、跨文化的 VCI 研究达成共识,美国国立神经疾病和卒中研究所加拿大卒中网络(NINDS-CSN)<sup>[4]</sup> 提出了 3 个独立的神经心理学评估方案,即 60 min, 30 min, 5 min 方案,以适用于不同的研究目的。60 min 方案覆盖面较广,包括 4 个认知领域的检测,即执行/活动、语言、视空间和记忆,包含精神行为和情绪的检测,其主要用于 VCI 的临床研究。30 min 方案来自于 60 min 方案,具体包括语言流畅性、数字符号转换及连线测验、自恋人格量表(NPI)、MMSE,主要用于可疑 VCI 患者的筛查。5 min 方案来自 MOCA 量表的子测验,可用来增补其他测验,如连线测验、语义流畅性、MMSE,主要用于 VCI 的快速筛查。

由于各国语言、文化的差异,探讨 NINDS-CSN 作为神经心理学筛查工具的有效性在 VCI 的诊断筛查中至关重要。近年来,各国学者均在积极建立适合本国的神经心理学量表。我国学者根据中国文化建立了一个适合中国人的改编的 NINDS-CSN 神经心理学方案<sup>[21]</sup>,修改了连线测验、波士顿命名测验(BNT)和霍普金斯词汇学习测验-修订版(HVLT-R),使其可在评估卒中 VCI 患者研究中提供可靠的数据。对于轻度卒中患者,中文版本可以更好地区别对照组,60-min、30-min 和 5-min ROC 曲线下面积(AUC)分别是 0.88、0.88 和 0.86;通过验证该方案的有效性和可靠性,结果表明,改编的中国版本的 3 个 NINDS-CSN 神经心理学测试均能有效识别卒中患者和认知功能正常的对照组,有良好的可重复性和内在一致性。该研究是对 VCI 统一标准的发展做出的国际化努力,有助于中国人 VCI 的早期识别和诊断。

#### 4 生物学标志物

血液和脑脊液的生物学标志物可协助诊断 VCI,血液中同型半胱氨酸(Hcy)、维生素 B<sub>12</sub> 和脂肪酸(FA)水平与患者卒中后认知功能下降有关,在卒中后认知障碍的诊断中意义重大<sup>[22]</sup>。炎症反应是脑血管疾病的重要组成部分,有研究发现,血清白介素 6 和 C 反应蛋白水平升高与认知功能下降有关,是

卒中后痴呆的预测因子<sup>[23]</sup>。YARDAN 等<sup>[24]</sup> 研究显示,VCI 患者记忆功能障碍与血清中高水平 S100 $\beta$  蛋白有关,提示血清 S100 $\beta$  蛋白水平可作为诊断 VCI 的生化指标之一。近年来,脑脊液生物学标志物成为广泛使用的一种诊断指标,动态增强 MRI 显示,VCI 患者的血-脑脊液屏障渗透性增加,而血-脑脊液屏障的破坏是脑血管疾病患者认知功能下降的影响因素。脑脊液中清蛋白比例可作为血-脑脊液屏障破坏与否的有力证据。有研究发现,AD 患者 A $\beta$ 42 水平明显低于 VD 患者,VD 患者 A $\beta$ 40 水平低于 AD 患者和对照组,因此 A $\beta$ 42/40 有助于鉴别 AD 和 VD<sup>[25]</sup>。其他脑脊液生物学标志物包括基质金属蛋白酶(MMPs),神经炎症的标志,特别是金属蛋白酶 9(MMP-9)在 VCI 的诊断中具有一定的特异性。硫苷脂可用于识别白质脱髓鞘,神经丝可识别轴索变性,虽然这些生物学标志物对 VCI 无特异性,但其单独或联合应用均可提高诊断的准确性,有助于鉴别诊断痴呆。

#### 5 小结

VCI 是一种具有不同病因、发病机制和临床表现的异质性疾病,目前尚缺乏被广泛认可的统一的诊断标准。神经心理学量表是判断认知障碍的重要手段,不同量表均有其优缺点,有各种各样的筛选工具可供选择,但尚无达成共识的首选方法,评估方法的选择和测量结果的不同需进一步统一。另外,构建敏感、特异的筛查和评估工具是关键,可通过对 VCI 临床表现、神经影像学及生物学标志物等方面的研究,寻找脑组织变化的客观依据,以期早期诊断 VCI 并及时给予有效干预,防止其进一步发展,减少 VD 的发生。

#### 文献检索策略

采用“advanced search”模式在 PubMed 中检索英文文献,检索公式:vascular cognitive impairment OR VCI AND early diagnosis;中文文献检索库包括中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网,先以“血管性认知障碍”为检索词获得相关文献后再以“早期诊断”“神经影像学”“神经心理评估”“量表”“生物学标志物”为关键词进行二次检索;文献检索时间为 2000—2016 年。文献纳入标准:(1)国内外公开发表的与血管性认知障碍诊断相关的研究报告;(2)临床研究类文献和动物实验类文献。文献排除标准:(1)会议论文、报纸文章;(2)重复发表文献(选择最先发表的文献)。检索完成后逐一阅读纳入文献,分析并提炼文献观点、汇总实验设计、总结研究成果及进展等。

#### 参考文献

- [1] BARBA R, MARTÍNEZ-ESPINOSA S, RODRÍGUEZ-GARCÍA E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors [J]. Stroke, 2000, 31 (7): 1494-1501.
- [2] 贾建平,魏翠柏. 血管性认知障碍提出的临床意义 [J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24 (1): 9-11.
- [3] GORELICK P B, COUNTS S E, NYENHUIS D. Vascular cognitive

- impairment and dementia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862 (5): 860–868.
- [4] HACHINSKI V, IADECOLA C, PETERSEN R C, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards [J]. *Stroke*, 2006, 37 (9): 2220–2241.
- [5] VERNOOIJ M W, IKRAM M A, VROOMAN H A, et al. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66 (5): 545–553.
- [6] O’SULLIVAN M. Imaging small vessel disease: lesion topography, networks, and cognitive deficits investigated with MRI [J]. *Stroke*, 2010, 41 (10 Suppl): S154–158.
- [7] WANG S, YUAN J, GUO X, et al. Neurochemical correlates of cognitive dysfunction in patients with leukoaraiosis: a proton magnetic resonance spectroscopy study. [J]. *Neurol Res*, 2012, 34 (10): 989–997.
- [8] GASPAROVIC C, PRESTOPNIK J, THOMPSON J, et al. 1H – MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84 (7): 715–721.
- [9] STEEL R M, BASTIN M E, MCCONNELL S, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls [J]. *Psychiatry Res*, 2001, 106 (3): 161–170.
- [10] CHEN S Q, CAI Q, SHEN Y Y, et al. Hydrogen Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Multidomain Amnesic Mild Cognitive Impairment and Vascular Cognitive Impairment Without Dementia [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2016, 31 (5): 422–429.
- [11] FLEISHER A S, SOWELL B B, TAYLOR C, et al. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2007, 68 (19): 1588–1595.
- [12] BOUSTANI M, PETERSON B, HANSON L, et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138 (11): 927–937.
- [13] SRIKANTH V, THRIFT A G, FRYER J L, et al. The validity of brief screening cognitive instruments in the diagnosis of cognitive impairment and dementia after first – ever stroke [J]. *Int Psychogeriatr*, 2006, 18 (2): 295–305.
- [14] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BÉDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53 (4): 695–699.
- [15] KOSKI L. Validity and applications of the Montreal cognitive assessment for the assessment of vascular cognitive impairment [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36 (1): 16–18.
- [16] PENDLEBURY S T, MARIZ J, BULL L, et al. MoCA, ACE – R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43 (2): 464–469.
- [17] MIOSHI E, DAWSON K, MITCHELL J, et al. The Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised (ACE – R): a brief cognitive test battery for dementia screening [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21 (11): 1078–1085.
- [18] MORRIS K, HACKER V, LINCOLN N B. The validity of the Addenbrooke’s Cognitive Examination – Revised (ACE – R) in acute stroke [J]. *Disabil Rehabil*, 2012, 34 (3): 189–195.
- [19] GUO Q H, ZHOU B, ZHAO Q H, et al. Memory and Executive Screening (MES): a brief cognitive test for detecting mild cognitive impairment [J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 119.
- [20] BROOKES R L, HOLLOCKS M J, KHAN U, et al. The Brief Memory and Executive Test (BMET) for detecting vascular cognitive impairment in small vessel disease: a validation study [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 51.
- [21] CHEN X, WONG A, YE R, et al. Validation of NINDS-CSN neuropsychological battery for vascular cognitive impairment in Chinese stroke patients [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 20.
- [22] KHEDR E M, HAMED S A, EL – SHEREEF H K, et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5: 103–116.
- [23] KLIPER E, BASHAT D B, BORNSTEIN N M, et al. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume [J]. *Stroke*, 2013, 44 (5): 1433–1435.
- [24] YARDAN T, ERENLER A K, BAYDIN A, et al. Usefulness of S100B protein in neurological disorders [J]. *J Pak Med Assoc*, 2011, 61 (3): 276–281.
- [25] SPIES P E, SLATS D, SJÖGREN J M, et al. The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer’s disease from non – Alzheimer’s dementia [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7 (5): 470–476.

(收稿日期: 2016–05–01; 修回日期: 2016–08–12)

(本文编辑: 李越娜)