



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

脑微出血、认知功能障碍危险因素及脑微出血与认知功能的关系研究

郑惠文, 张作慧, 陈雪婷, 季郑军, 张琪, 刘洁, 刘永海

【摘要】 背景 脑微出血 (CMBs) 在认知功能障碍 (CI) 患者中的发病率高达 45%, 虽然 CMBs 的危险因素及其与认知功能的关系获得了广泛的关注和研究, 但是目前 CMBs 的危险因素尚无统一论, 且 CMBs 是否独立导致认知功能下降以及不同 CMBs 部位和数量与总体认知功能和具体认知域之间的关系仍需进一步探索。目的 探讨 CMBs、CI 的危险因素, 并分析 CMBs 与认知功能的关系。方法 选取 2019-01-01 至 2020-05-31 在徐州医科大学附属医院神经内科住院的脑小血管病患者 196 例为研究对象。收集患者一般资料、实验室检查指标 [包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸 (BUA)、同型半胱氨酸 (Hcy)、 β 淀粉样蛋白₁₋₄₂ ($A\beta_{1-42}$)、磷酸化 Tau-181 蛋白]、影像学资料、蒙特利尔认知评估 (MoCA) 量表及其各认知域得分。根据颅脑 MRI 检查结果, 将患者分为 CMBs 组 (84 例) 和非 CMBs 组 (112 例)。根据微出血解剖评分量表 (MARS), 将 CMBs 分为皮质-皮质下 CMBs (包括皮质下 U 纤维)、深部 CMBs、幕下 CMBs、混合 CMBs。根据 MoCA 量表得分, 将患者分为 CI 组 (MoCA 量表得分 ≤ 26 分, 90 例) 和非 CI 组 (MoCA 量表得分 > 26 分, 106 例)。CMBs、CI 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; CI 组 CMBs 数目与 MoCA 量表得分的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析; 不同部位 CMBs 与 MoCA 量表各认知域得分之间的相关性分析采用线性混合模型分析。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 吸烟 [$OR=2.857, 95\%CI(1.197, 6.822)$]、高血压病史 [$OR=4.098, 95\%CI(1.949, 8.618)$]、TC [$OR=0.553, 95\%CI(0.370, 0.828)$]、 $A\beta_{1-42}$ [$OR=1.013, 95\%CI(1.002, 1.024)$] 是 CMBs 的影响因素 ($P < 0.05$); 年龄 [$OR=1.065, 95\%CI(1.011, 1.122)$]、受教育年限 [$OR=1.086, 95\%CI(1.023, 1.153)$]、脑白质病变 (WML) [$OR=5.414, 95\%CI(2.411, 11.213)$] 和 CMBs [$OR=7.857, 95\%CI(3.371, 18.313)$] 是 CI 的影响因素 ($P < 0.05$)。CI 组 CMBs 数目与 MoCA 量表得分无直线相关关系 ($r_s=-0.147, P=0.166$)。线性混合模型分析结果显示, CI 组皮质-皮质下 CMBs 与 MoCA 量表延迟记忆、语言能力得分呈负相关 ($P < 0.05$); 深部 CMBs 与 MoCA 量表视空间及执行、定向力得分呈负相关 ($P < 0.05$); 混合 CMBs 与 MoCA 量表注意力得分呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 CMBs 的危险因素包括吸烟、有高血压病史、TC 降低、 $A\beta_{1-42}$ 升高, CI 的危险因素包括高龄、受教育年限短、发生 WML 与 CMBs; CMBs 与 CI 患者认知功能存在一定相关性, 具体为皮质-皮质下 CMBs 与延迟记忆、语言能力呈负相关, 深部 CMBs 与视空间及执行、定向力呈负相关, 混合 CMBs 与注意力呈负相关。

【关键词】 脑出血; 脑微出血; 认知功能障碍; 危险因素

【中图分类号】 R 743.34 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.088

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81501095)

221004 江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院神经内科

通信作者: 刘永海, E-mail: yhliu9968@126.com

of Emergency Medicine, 2018, 23 (2): 121-123, 129.DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2018.02.009.

[15] 严国平. 冠心病合并糖尿病患者心率变异性时域指标及散点图分析 [J]. 现代电生理学杂志, 2017, 24 (2): 77-79.DOI: 10.3969/j.issn.1672-0458.2017.02.003.

YAN G P. Heart rate variability and scatter diagram analysis in patients with coronary heart disease complicated with diabetes [J]. Journal of Modern Electrophysiology, 2017, 24 (2): 77-79. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0458.2017.02.003.

[16] 陈久红, 马兰. Lorenz 散点图在 HRV 分析中的应用 [J]. 临床

心电学杂志, 2019, 28 (1): 35-38.DOI: 10.3969/j.issn.1005-0272.2019.01.009.

CHEN J H, MA L. Application of Lorenz plot in clinical heart rate variability analysis [J]. Journal of Clinical Electrocardiology, 2019, 28 (1): 35-38.DOI: 10.3969/j.issn.1005-0272.2019.01.009.

[17] 冀晓冲. 心力衰竭患者的动态心电图及心率变异性分析 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.

(收稿日期: 2021-02-03; 修回日期: 2021-04-10)

(本文编辑: 李越娜)

郑惠文, 张作慧, 陈雪婷, 等. 脑微出血、认知功能障碍危险因素及脑微出血与认知功能的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (5): 35-42. [www.syxnf.net]

ZHENG H W, ZHANG Z H, CHEN X T, et al. Risk factors of cerebral microbleeds and cognitive dysfunction and the relationship between cerebral microbleeds and cognitive function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (5): 35-42.

Risk Factors of Cerebral Microbleeds and Cognitive Dysfunction and the Relationship between Cerebral Microbleeds and Cognitive Function ZHENG Huiwen, ZHANG Zuohui, CHEN Xueting, JI Zhengjun, ZHANG Qi, LIU Jie, LIU Yonghai

Yonghai

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: LIU Yonghai, E-mail: yhliu9968@126.com

【Abstract】 Background The prevalence of cerebral microbleeds (CMBs) in patients with cognitive impairment (CI) is as high as 45%. Although the risk factors of CMBs and its relationship with cognitive function have received extensive attention and research, there is no certain theory on the risk factors of CMBs, and whether CMBs independently leads to the decline of cognitive function and the relationship between the position and number of different CMBs and the overall cognitive function and specific cognitive domains still need to be further explored. **Objective** To investigate the risk factors of CMBs and CI, and analyze the relationship between CMBs and cognitive function. **Methods** A total of 196 patients with cerebral small vessel disease admitted in the Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 1, 2019 to May 31, 2020 were selected as the research objects. General information, laboratory examination indexes [including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), blood uric acid (BUA), homocysteine (Hcy), β -amyloid peptide₁₋₄₂ ($A\beta_{1-42}$), phosphorylated tau-181 protein], imaging data, and scores of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and its cognitive domain. According to the results of brain MRI examination, the patients were divided into CMBs group (84 cases) and non-CMBs group (112 cases). According to the Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS), CMBs were divided into cortical-subcortical CMBs (including subcortical U fibers), deep CMBs, subtentorial CMBs, and mixed CMBs. According to the scores of the MoCA scale, patients were divided into CI group (MoCA scale score ≤ 26 , 90 cases) and non-CI group (MoCA scale score > 26 , 106 cases). Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CMBs and CI. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between the number of CMBs and MoCA scale score. Linear mixed model was used to analyze the correlation between CMBs of different parts and the scores of each cognitive domain on the MoCA scale. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that smoking [OR=2.857, 95%CI (1.197, 6.822)], history of hypertension [OR=4.098, 95%CI (1.949, 8.618)], TC [OR=0.553, 95%CI (0.370, 0.828)], and $A\beta_{1-42}$ [OR=1.013, 95%CI (1.002, 1.024)] were influencing factors of CMBs ($P < 0.05$); age [OR=1.065, 95%CI (1.011, 1.122)], years of education [OR=1.086, 95%CI (1.023, 1.153)], white matter lesions (WML) [OR=5.414, 95%CI (2.411, 11.213)] and CMBs [OR=7.857, 95%CI (3.371, 18.313)] were influencing factors of CI ($P < 0.05$). There was no linear correlation between the number of CMBs and the score of the MoCA scale in the CI group ($r_s = -0.147$, $P = 0.166$). The results of linear mixed model analysis showed that cortical-subcortical CMBs were negatively correlated with the scores of delayed recall and language ability of MoCA scale ($P < 0.05$); deep CMBs were negatively correlated with the scores of visual space, execution and orientation of MoCA scale ($P < 0.05$); mixed CMBs were negatively correlated with the scores of attention of MoCA scale ($P < 0.05$). **Conclusion** The risk factors of CMBs include smoking, history of hypertension, decreased TC and increased $A\beta_{1-42}$, and the risk factors of CI include old age, short years of education, WML and CMBs. There is a certain correlation between CMBs and cognitive function in CI patients. Specifically, cortical-subcortical CMBs are negatively correlated with delayed recall and language ability, deep CMBs are negatively correlated with visual space, execution, and orientation, and mixed CMBs are negatively correlated with attention.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Cerebral microbleeds; Cognitive impairment; Risk factors

认知功能障碍 (cognitive impairment, CI) 包括记忆力、执行功能、注意力、语言及视空间功能等认知域的障碍。随着人们平均寿命的延长, CI 带来的社会负

担变得越来越重。尽管阿尔茨海默病是老年 CI 患者最常见的病因, 但研究显示, 血管疾病 (包括亚临床脑损伤、无症状性脑梗死和临床上明显的脑卒中) 也是引起

CI的重要原因,其占CI病因的20%,仅次于阿尔茨海默病^[1]。近年随着影像学检查技术的提高,脑小血管病的检出率越来越高,其典型的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)改变包括腔隙性脑梗死、脑白质病变(white matter lesions, WML)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)及脑萎缩^[2]。其中CMBs的定义为可见的MRI上小(通常为2~5 mm,最大10 mm)的信号空隙区域,是由血管壁上含铁血黄素沉积物引起的^[3]。近年来虽然CMBs的危险因素及其与认知功能的关系获得了广泛的关注和研究,但是目前CMBs的危险因素尚无统一论, CMBs是否独立导致认知功能下降以及不同CMBs部位和数量与总体认知功能和具体认知域之间的关系尚不明确, CMBs导致CI的机制及其在血管损伤和淀粉样蛋白病理学中的作用仍需进一步探索。本研究旨在分析CMBs、CI的危险因素及CMBs与认知功能的关系,以期对可能存在CMBs的高危人群进行早期影像学筛查,同时早期干预导致CMBs的可调控危险因素,从而提高患者的生活质量,减轻社会负担。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019-01-01至2020-05-31在徐州医科大学附属医院神经内科住院的脑小血管病患者196例为研究对象。由至少2名专业神经内科住院医师严格按照纳入与排除标准筛选研究对象。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)因头晕、头痛、记忆力下降等神经科主观不适就诊;(2)入院后行颅脑MRI检查,且入院后可配合完善蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表评分。(3)对本研究知情同意。排除标准:(1)皮质和/或皮质下的非腔隙性梗死、脑出血;(2)非脑小血管病(多发性硬化、结节病、脑部放疗)引起的WML;(3)脑部病变(如阿尔茨海默病、路易体痴呆、额颞叶痴呆、帕金森病、脑肿瘤、脑积水、脑创伤、神经梅毒、艾滋病所致神经功能障碍、克雅氏病等);(4)严重精神疾病及癫痫、酒精及药物滥用、中毒和代谢异常等;(5)足以解释记忆障碍或CI的其他影像学改变或疾病。

1.3 研究方法

1.3.1 一般资料收集 收集患者一般资料,包括:性别、年龄、受教育年限、吸烟情况(吸烟量 ≥ 20 支/d,持续时间超过2年定义为吸烟)、饮酒情况(饮酒量女性 ≥ 50 g/d,男性 ≥ 60 g/d定义为饮酒)、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、抗血小板药物使用情况、降脂药物使用情况。

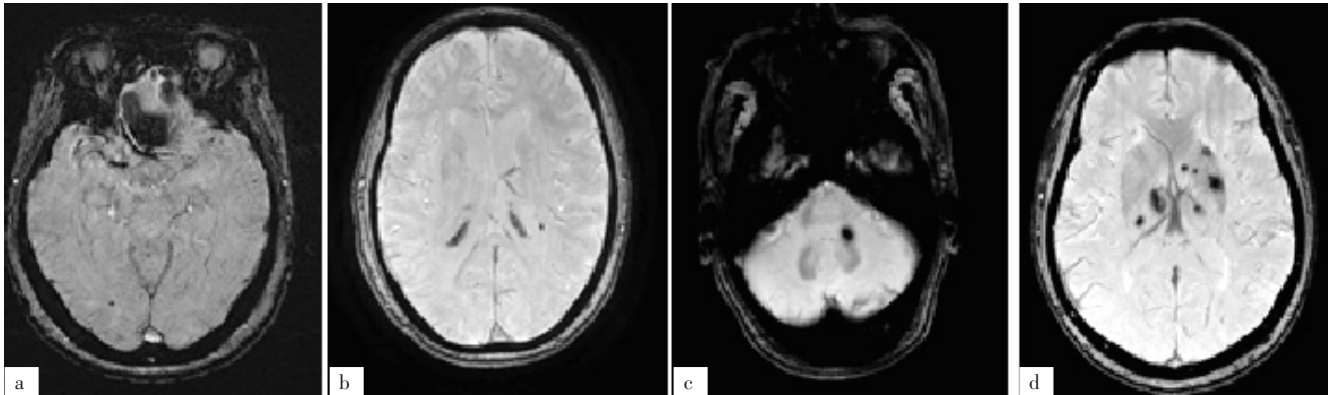
1.3.2 实验室检查指标收集 采集患者空腹静脉血10 ml,置于2支乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝管中,4 h内4 000 r/min离心5 min(离心半径15 cm),取

上清液待测。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)和直接匀相测定法检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿酸(blood uric acid, BUA)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。

采集患者空腹(12 h)静脉血5 ml,1 h内3 000 r/min离心5 min(离心半径15 cm),取上清液,保存于-20℃冰箱中。采用双抗体夹心ELISA检测血清 β 淀粉样蛋白₁₋₄₂(β -amyloid peptide₁₋₄₂, A β ₁₋₄₂)、磷酸化Tau-181蛋白,试剂盒由深圳市安群生物工程有限公司提供,严格按照说明书步骤建立标准曲线后根据各孔的吸光度计算血清A β ₁₋₄₂、磷酸化Tau-181蛋白。

1.3.3 影像学资料收集 采用GE Signa EXCITE HD 3.0 T超导型全身磁共振扫描仪,8通道头部相控阵线圈,进行MRI检查,获得横断面T1加权成像(T1 weighted image, T1WI)、T2加权成像(T2 weighted image, T2WI)、磁共振成像液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)和矢状面T2WI及磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)序列。由2名经验丰富的影像学医师分别进行读片,最后将二者读片结果进行对比,差异较大患者的资料由第3名影像学医师判读。WML判断标准:T2WI和FLAIR表现为高信号。CMBs判断标准:在SWI序列上被界定为2~5 mm圆形及类圆形的低信号,周围无水肿且界限清晰。脑萎缩判断标准:颅脑MRI上表现为脑组织结构体积缩小,脑实质减少,脑回变平,脑沟增宽加深,脑室、脑池和蛛网膜下腔扩大。腔隙性脑梗死判断标准:多为直径 < 20 mm的圆形或卵圆形病灶,通常发生在穿支动脉区域,常见于丘脑、脑桥及基底核等部位, T1WI呈低信号, T2WI、FLAIR呈高信号。根据颅脑MRI检查结果将患者分为CMBs组(84例)和非CMBs组(112例)。根据微出血解剖评分量表(Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS)^[4]将CMBs分为皮质-皮质下CMBs(包括皮质下U纤维)、深部CMBs、幕下CMBs、混合CMBs,见图1。

1.3.4 认知功能资料收集 由对影像学检查结果不知情的医师应用MoCA量表^[5]对患者认知功能进行检测。MoCA量表包含视空间及执行、命名、注意力、语言能力、抽象能力、延迟记忆和定向力7个认知域,一般在10 min内完成测评,总分为30分,若受教育年限 ≤ 12 年,则评估结果加1分。得分越高,说明认知功能越好。MoCA量表得分 > 26 分为认知功能正常, ≤ 26 分为存在CI。根据MoCA量表得分将患者分为CI组(90例)和非CI组(106例)。



注：a 为皮质-皮层下脑微出血（CMBs），b 为深部 CMBs，c 为幕下 CMBs，d 为混合 CMBs

图 1 不同部位 CMBs

Figure 1 CMBs in different positions

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用两独立样本 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；CMBs、CI 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析；CI 组 CMBs 数目与 MoCA 量表得分的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析；CI 组不同部位 CMBs 与 MoCA 量表各认知域得分之间的相关性分析采用线性混合模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CMBs 影响因素分析

2.1.1 CMBs 组和非 CMBs 组一般资料、实验室检查指标比较 CMBs 组和非 CMBs 组性别、饮酒率和有糖尿病病史、冠心病病史、使用降脂药物者所占比例及 TG、LDL-C、BUA、Hcy 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；CMBs 组年龄大于非 CMBs 组，受教育年限短于非 CMBs 组，吸烟率和有高血压病史、使用抗血小板药物者所占比例及 $A\beta_{1-42}$ 、磷酸化 Tau-181 蛋白高于非 CMBs 组，TC、HDL-C 低于非 CMBs 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.1.2 CMBs 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 根据临床经验，以年龄（赋值：实测值）、吸烟情况（赋值：是=1，否=0）、高血压病史（赋值：有=1，无=0）、抗血小板药物使用情况（赋值：使用=1，未使用=0）、TC（赋值：实测值）、HDL-C（赋值：实测值）、 $A\beta_{1-42}$ （赋值：实测值）、磷酸化 Tau-181 蛋白（赋值：实测值）为自变量，患者是否发生 CMBs 为因变量（赋值：是=1，否=0），进行多因素 Logistic 回归分析（向前 Wald 法），结果显示，吸烟、高血压病史、TC、 $A\beta_{1-42}$ 是 CMBs 的影响因素 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.2 CI 影响因素分析

表 1 CMBs 组和非 CMBs 组一般资料、实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of general data and laboratory examination indexes between CMBs group and non-CMBs group

项目	非 CMBs 组 (n=112)	CMBs 组 (n=84)	检验统计量值	P 值
性别 (男/女)	80/32	60/24	0	1.000
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.1 ± 6.4	70.1 ± 6.9	-2.052 ^a	0.041
受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	7.0 ± 2.6	5.9 ± 3.4	2.614 ^a	0.010
吸烟 [n (%)]	14 (12.5)	24 (28.6)	7.933	0.005
饮酒 [n (%)]	16 (14.3)	12 (14.3)	0	1.000
高血压病史 [n (%)]	48 (42.9)	65 (77.4)	23.433	< 0.001
糖尿病病史 [n (%)]	22 (19.6)	16 (19.0)	0.011	0.917
冠心病病史 [n (%)]	18 (16.1)	22 (26.2)	3.026	0.082
使用抗血小板药物 [n (%)]	36 (32.1)	46 (54.8)	10.092	0.001
使用降脂药物 [n (%)]	36 (32.1)	22 (26.2)	0.816	0.366
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.06 ± 1.01	3.62 ± 0.80	3.292 ^a	0.001
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.18 (0.84, 1.66)	1.28 (0.99, 1.89)	1.801 ^b	0.075
HDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.07 (0.96, 1.30)	1.02 (0.81, 1.18)	-2.469 ^b	0.014
LDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.32 (1.75, 2.69)	2.51 (1.61, 3.14)	-0.743 ^b	0.457
BUA ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	309.2 ± 79.3	311.6 ± 80.5	0.212 ^a	0.833
Hcy ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	17.6 ± 8.3	19.9 ± 10.0	-1.766 ^a	0.079
$A\beta_{1-42}$ ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	51.0 ± 43.1	71.8 ± 40.4	3.439 ^a	0.001
磷酸化 Tau-181 蛋白 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	20.5 ± 13.3	25.2 ± 10.5	2.659 ^a	0.009

注：CMBs= 脑微出血，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，BUA= 尿酸，Hcy= 同型半胱氨酸， $A\beta_{1-42}$ = β 淀粉样蛋白₁₋₄₂；^a 为 *t* 值，^b 为 *Z* 值，余检验统计量值为 χ^2 值

2.2.1 CI 组和非 CI 组一般资料、实验室检查指标、影像学资料比较 CI 组和非 CI 组性别、吸烟率、饮酒率和有糖尿病病史、冠心病病史、使用抗血小板药物、使用降脂药物者所占比例及 TG、HDL-C、LDL-C、BUA、腔隙性脑梗死发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；CI 组年龄大于非 CI 组，受教育年限短于非 CI 组，有高血压病史者所占比例、Hcy、 $A\beta_{1-42}$ 、

表 2 CMBs 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of CMBs

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.042	0.026	2.652	0.103	1.043	(0.992, 1.096)
吸烟	1.050	0.444	5.593	0.018	2.857	(1.197, 6.822)
高血压病史	1.411	0.379	13.834	< 0.001	4.098	(1.949, 8.618)
使用抗血小板药物	-0.761	0.422	3.245	0.072	0.467	(0.204, 1.069)
TC	-0.592	0.206	8.269	0.004	0.553	(0.370, 0.828)
HDL-C	-0.529	0.617	0.736	0.391	0.589	(0.176, 1.974)
A β_{1-42}	0.013	0.005	5.319	0.021	1.013	(1.002, 1.024)
磷酸化 Tau-181 蛋白	-0.005	0.018	0.078	0.780	0.995	(0.961, 1.030)

磷酸化 Tau-181 蛋白和 WML、CBMs、脑萎缩发生率高于非 CI 组, TC 低于非 CI 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.2.2 CI 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以年龄 (赋值: 实测值)、受教育年限 (赋值: 实测值)、高血压病史 (赋值: 有 =1, 无 =0)、TC (赋值: 实测值)、Hcy (赋值: 实测值)、A β_{1-42} (赋值: 实测值)、磷酸化 Tau-181 蛋白 (赋值: 实测值)、WML 发生情况 (赋值: 发生 =1, 未发生 =0)、CBMs 发生情况 (赋值: 发生 =1, 未发生 =0)、脑萎缩发生情况 (赋值: 发生 =1, 未发生 =0) 为自变量, 患者是否发生 CI 为因变量 (赋值: 是 =1, 否 =0), 进行多因素 Logistic 回归分析 (向前 Wald 法), 结果显示, 年龄、受教育年限、WML 和 CBMs 是 CI 的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 CI 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of CI

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.063	0.026	5.630	0.018	1.065	(1.011, 1.122)
受教育年限	0.083	0.030	7.400	0.007	1.086	(1.023, 1.153)
高血压病史	-0.309	0.357	0.748	0.387	0.734	(0.365, 1.478)
TC	-0.361	0.190	3.601	0.058	0.697	(0.480, 1.012)
Hcy	0.042	0.022	3.687	0.055	1.043	(0.999, 1.089)
A β_{1-42}	0.010	0.007	1.778	0.182	1.010	(0.995, 1.025)
磷酸化 Tau-181 蛋白	0.032	0.018	3.046	0.081	1.032	(0.996, 1.070)
WML	1.675	0.102	19.797	0.001	5.414	(2.411, 11.213)
CBMs	2.061	0.432	22.794	< 0.001	7.857	(3.371, 18.313)
脑萎缩	0.966	0.588	2.699	0.100	2.629	(0.830, 8.327)

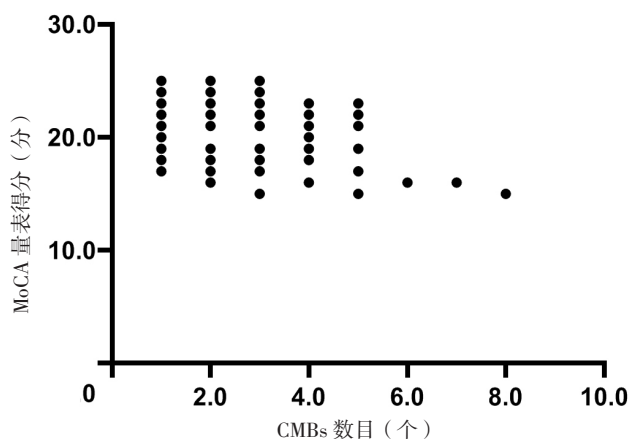
2.3 CI 组 CMBs 与认知功能的相关性

2.3.1 CI 组 CMBs 数目与 MoCA 量表得分的相关性 CI 组 CMBs 数目为 (2.80 ± 1.38) 个, MoCA 量表得分为 20 (18, 23) 分。CI 组 CMBs 数目与 MoCA 量表得分无直线相关关系 ($r_s = -0.147, P = 0.166$), 见图 2。

表 3 CI 组和非 CI 组一般资料、实验室检查指标、影像学资料比较
Table 3 Comparison of general data, laboratory examination indexes, and imaging data between CI group and non-CI group

项目	非 CI 组 (n=106)	CI 组 (n=90)	t (χ^2) 值	P 值
性别 (男/女)	75/31	65/25	0.051 ^a	0.821
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.3 \pm 7.5	72.2 \pm 6.6	2.895	0.004
受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	7.8 \pm 3.9	6.6 \pm 3.6	-2.226	0.027
吸烟 [n (%)]	20 (18.9)	18 (20.0)	0.040 ^a	0.842
饮酒 [n (%)]	15 (14.2)	13 (14.4)	0.003 ^a	0.953
高血压病史 [n (%)]	53 (50.0)	59 (65.6)	4.809 ^a	0.028
糖尿病病史 [n (%)]	18 (17.0)	20 (22.2)	0.855 ^a	0.355
冠心病病史 [n (%)]	21 (19.8)	18 (20.0)	0.001 ^a	0.974
使用抗血小板药物 [n (%)]	40 (37.7)	42 (46.7)	1.595 ^a	0.207
使用降脂药物 [n (%)]	26 (24.5)	32 (35.6)	2.841 ^a	0.092
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.89 \pm 1.04	3.60 \pm 0.93	-2.041	0.043
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.37 \pm 0.63	1.58 \pm 1.42	1.372	0.173
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.12 \pm 0.344	1.10 \pm 0.32	-0.422	0.674
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.36 \pm 0.92	2.40 \pm 0.80	0.322	0.748
BUA ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	276.2 \pm 83.0	289.5 \pm 92.6	1.059	0.291
Hcy ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	17.0 \pm 6.8	20.5 \pm 10.8	2.690	0.008
A β_{1-42} ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	47.1 \pm 47.2	63.0 \pm 37.2	2.586	0.010
磷酸化 Tau-181 蛋白 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	18.5 \pm 10.4	22.8 \pm 12.9	2.534	0.012
WML [n (%)]	17 (16.0)	40 (44.4)	19.044 ^a	< 0.001
CBMs [n (%)]	24 (22.6)	60 (66.7)	38.522 ^a	< 0.001
脑萎缩 [n (%)]	5 (4.7)	17 (18.9)	9.810 ^a	0.002
腔隙性脑梗死 [n (%)]	87 (82.1)	81 (90.0)	2.496 ^a	0.114

注: CI= 认知功能障碍, WML= 脑白质病变; ^a 为 χ^2 值



注: MoCA= 蒙特利尔认知评估

图 2 CI 组 CMBs 数目与 MoCA 得分相关性的散点图

Figure 2 Scatter plot of the correlation between the number of CMBs and the MoCA scale score in the CI group

2.3.2 CI 组不同部位 CMBs 与 MoCA 量表各认知域得分的相关性 以 CI 组 MoCA 量表各认知域得分为因变量, 不同部位 CMBs 为自变量, 以 WML、脑萎缩和腔隙性脑梗死为协变量, 采用固定效应方法建立线性混合模

型,结果显示,CI组皮质-皮质下CMBs与MoCA量表延迟记忆、语言能力得分呈负相关($P < 0.05$);深部CMBs与MoCA量表视空间及执行、定向力得分呈负相关($P < 0.05$);混合CMBs与MoCA量表注意力得分呈负相关($P < 0.05$),见图3~6。

3 讨论

研究显示,CMBs的危险因素包括年龄、性别、高血压、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)、血脂、他汀类药物的使用、高尿酸、载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)基因及其他罕见危险因素等^[6]。一项针对弗雷明汉老年人的横断面研究发现,CMBs患病率随年龄增长而增加,男性患病率较高,高血压可增加深部CMBs和混合CMBs的发生风险^[7]。被

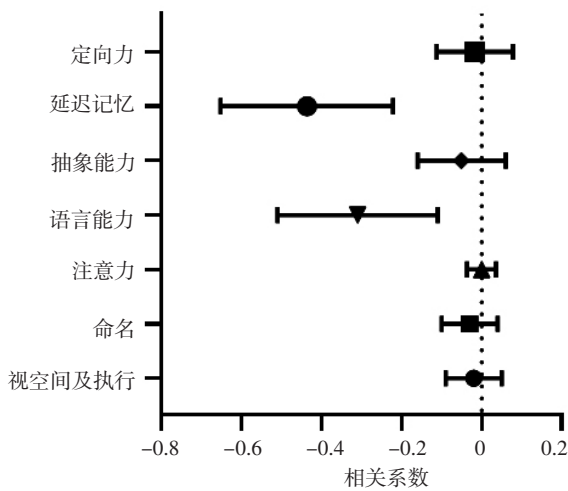


图3 CI组皮质-皮质下CMBs与MoCA量表各认知域得分的关系
Figure 3 Relationship between cortical and subcortical CMBs and the scores of each cognitive domain of MoCA scale in the CI group

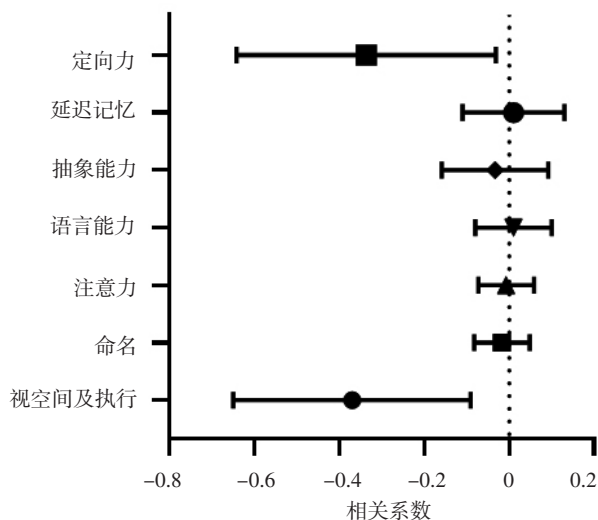


图4 CI组深部CMBs与MoCA量表各认知域得分的关系
Figure 4 Relationship between deep CMBs and the scores of each cognitive domain of MoCA scale in the CI group

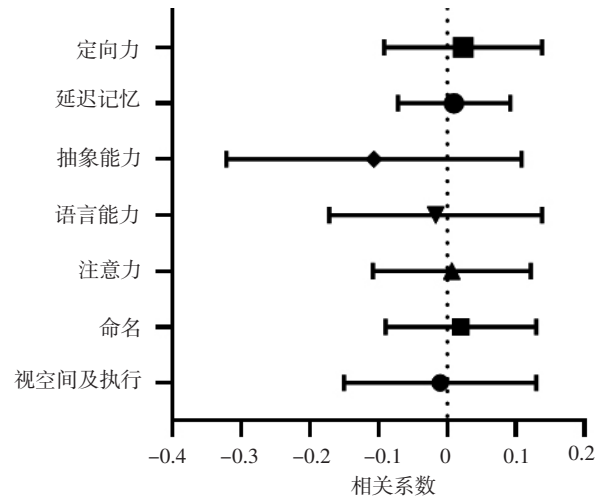


图5 CI组幕下CMBs与MoCA量表各认知域得分的关系
Figure 5 Relationship between subtentorial CMBs and the scores of each cognitive domain of MoCA scale in the CI group

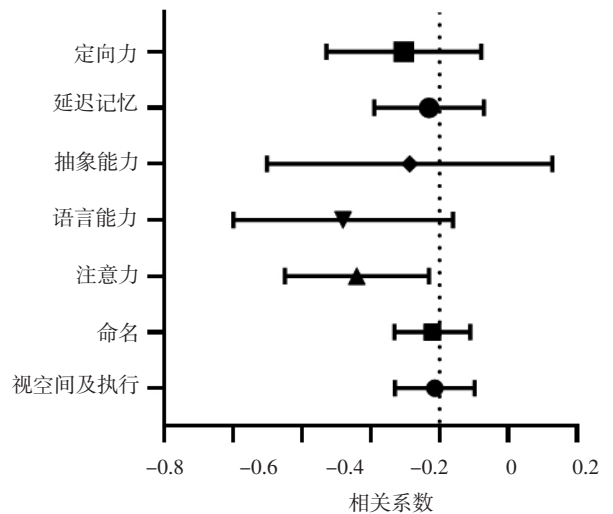


图6 CI组混合CMBs与MoCA量表各认知域得分的关系
Figure 6 Relationship between mixed CMBs and the scores of each cognitive domain of MoCA scale in the CI group

认为是出血性血管病的CAA主要影响皮质和软脑膜中的小动脉和微动脉,这些血管的血管壁中存在 β 淀粉样蛋白₁₋₄₀(β -amyloid peptide₁₋₄₀, $A\beta_{1-40}$)、 $A\beta_{1-42}$ 的沉积,而 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 的沉积可导致血管顺应性丧失和脑血管阻力降低,导致其对CMBs的敏感性增加^[8]。本研究结果显示,CMBs组年龄大于非CMBs组,受教育年限短于非CMBs组,吸烟率和有高血压病史、使用抗血小板药物者所占比例及 $A\beta_{1-42}$ 、磷酸化Tau-181蛋白高于非CMBs组,TC、HDL-C低于非CMBs组,与既往研究结果^[7, 9-10]一致。本研究多因素Logistic回归分析结果显示,吸烟、高血压病史、TC、 $A\beta_{1-42}$ 是CMBs的影响因素,提示临床工作中对于有高血压病史、吸烟、TC降低和 $A\beta_{1-42}$ 升高的脑小血管病患者,应警

惕其发生 CMBs, 并早期针对上述因素进行干预以预防 CMBs 的发生发展。

虽然目前广泛认为 CMBs 会导致认知功能下降^[1, 11-12], 但 CMBs 数目、部位对不同认知域的影响仍不明确。目前有研究表明, 脑叶 CMBs 与 CI 存在相关性, 但其与不同认知域障碍的相关性尚不确切^[13]。DING 等^[11]研究发现, 具有 ≥ 3 个严格大叶 CMBs 患者的执行功能下降最明显。前瞻性鹿特丹研究表明, 大叶(有或无小脑)微出血与执行功能下降、信息处理速度变慢、记忆功能下降有关^[14]。深部 CMBs 与认知功能下降存在一定的相关性^[11], 但目前深部 CMBs 与具体认知域的关系尚无定论, 这可能与深部 CMBs 的部位及纤维联系不同有关。WANG 等^[15]针对脑梗死/短暂性脑缺血发作患者的研究显示, 伴有深部 CMBs 的患者注意力障碍尤为突出。混合 CMBs 是指同时合并脑叶 CMBs 和深部 CMBs 或幕下 CMBs。目前普遍认为, 混合 CMBs 患者的 CI 更严重, 受影响的认知域更多, 这可能与混合 CMBs 分布广、破坏的大脑联系纤维更多有关^[11]。2014 年日本的一项研究显示, 混合 CMBs 可增加患者全因痴呆发生风险^[16]。本研究结果显示, CI 组年龄大于非 CI 组, 受教育年限短于非 CI 组, 有高血压病史者所占比例、Hcy、 $A\beta_{1-42}$ 、磷酸化 Tau-181 蛋白和 WML、CBMs、脑萎缩发生率高于非 CI 组, TC 低于非 CI 组, 推测脑小血管病与退行性疾病标志物($A\beta_{1-42}$ 、磷酸化 Tau-181 蛋白)可能共同作用于大脑, 从而导致认知功能损伤。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄、受教育年限、WML、CMBs 是 CI 的影响因素, 说明 CMBs 能够独立导致认知功能下降, 对 CMBs 进行早期影像学筛查并预防其危险因素, 可能改善 CMBs 所致相关认知功能下降, 从而延缓痴呆的进展。Spearman 秩相关分析结果显示, CI 组 CMBs 数目与 MoCA 量表得分无直线相关关系; 线性混合模型分析结果显示, 皮质-皮质下 CMBs 与 MoCA 量表延迟记忆、语言能力得分呈负相关, 深部 CMBs 与 MoCA 量表视空间及执行、定向力得分呈负相关, 混合 CMBs 与 MoCA 量表注意力得分呈负相关; 说明是 CMBs 部位而非 CMBs 数目导致的认知功能下降, 与前瞻性鹿特丹研究结果^[14]一致。

CMBs 影响认知功能的机制目前尚不清楚, 可能是直接因果关系也可能是非直接因果关系^[17]。一方面, CMBs 可能对神经系统造成局灶性损伤, 从而导致特定认知域的损伤^[18]。另一方面, CMBs 可能只是脑血管损伤的一个典型表现, 其可能间接影响认知功能。有研究表明, 血管病理学在认知功能下降中起核心作用^[1]。脑小血管病病理改变的相关研究强调了脑小血管病在 CI 和痴呆发生中的潜在作用^[19-20]。动脉硬化和 CAA 是脑小血管病的主要原因。通过神经影像学可以发现脑

小血管病对脑实质的影响, 这些病变可能是局部缺血(腔隙性脑梗死、WML)或出血(CMBs)。尽管腔隙性脑梗死和 WML 的发病机制主要围绕血管疾病危险因素(如高血压、吸烟、糖尿病)^[21], 但 CMBs 的发病机制却是由血管疾病危险因素和 β 淀粉样蛋白的沉积共同导致的^[22]。因此, CMBs 可以帮助解释 CI 和痴呆中脑血管病和神经退行性病变机制之间的重叠。但是血管病理学如何与淀粉样蛋白病理学相互作用, 从而引起临床认知能力下降和痴呆, 目前尚未研究透彻。原则上, 上述关系可以分为两个方面: 血管淀粉样蛋白沉积会对脑微血管的反应性产生不利影响, 从而导致血管正常功能丧失, 并伴有缺血性改变和出血性改变; 或者高血压对小血管造成的损伤会导致淀粉样蛋白清除障碍, 从而增加血管中淀粉样蛋白的含量^[12]。另有研究表明, 在神经退行性疾病的发生过程中, 血管损伤可能特别重要, 而在临床疾病阶段, β 淀粉样蛋白的影响更为突出^[23]。

综上所述, CMBs 的危险因素包括吸烟、有高血压病史、TC 降低、 $A\beta_{1-42}$ 升高, CI 的危险因素包括高龄、受教育年限短、发生 CMBs 与 WML; CMBs 与 CI 患者认知功能存在一定相关性, 具体为皮质-皮质下 CMBs 与延迟记忆、语言能力呈负相关, 深部 CMBs 与视空间及执行、定向力呈负相关, 混合 CMBs 与注意力呈负相关。但由于研究条件和时间的限制, 本研究尚存在以下不足: 首先, 本研究是针对存在神经系统症状的就诊患者的横断面研究, 不能反映普通人群的 CMBs 和 CI 的发生情况; 其次, 本研究样本量较小, 且没有足够的时间进行回访, 没有纵向研究 CMBs 患者认知功能的变化情况。今后可基于大范围社区普通人群进行长期纵向研究, 定期随访并进行认知功能评估和影像学检查, 从而进一步验证本研究结论。

作者贡献: 郑惠文进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析, 撰写论文; 陈雪婷、季郑军、张琪、刘浩进行数据收集、整理、分析; 张作慧进行论文、英文的修订; 刘永海负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GORELICK P B, SCUTERI A, BLACK S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42 (9): 2672-2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [2] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组. 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38 (4): 345-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.04.001.

- Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics, Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group. Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease of China (2019) [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2019, 38 (4): 345-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.04.001.
- [3] LI Q, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease [J]. Cell Transplant, 2018, 27 (12): 1711-1722. DOI: 10.1177/0963689718795148.
- [4] GREGOIRE S M, CHAUDHARY U J, BROWN M M, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds [J]. Neurology, 2009, 73 (21): 1759-1766. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d.
- [5] O' DRISCOLL C, SHAIKH M. Cross-cultural applicability of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a systematic review [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58 (3): 789-801. DOI: 10.3233/JAD-161042.
- [6] KESAV P, MENON D, VYSAKHA K V, et al. Differential distribution of cerebral microbleeds in subtypes of acute ischemic minor stroke and TIA as well as its association with vascular risk factors [J]. Neurol India, 2020, 68 (5): 1139-1143. DOI: 10.4103/0028-3886.299147.
- [7] ROMERO J R, PREIS S R, BEISER A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study [J]. Stroke, 2014, 45 (5): 1492-1494. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004130.
- [8] KEABLE A, FENNA, YUEN H M, et al. Deposition of amyloid β in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862 (5): 1037-1046. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.08.024.
- [9] LIU W, LIU R, SUN W, et al. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions [J]. Stroke, 2012, 43 (11): 2916-2922. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.658369.
- [10] VERGOUWEN M D, DE HAAN R J, VERMEULEN M, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease [J]. Stroke, 2008, 39 (2): 497-502. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488791.
- [11] DING J, SIGURÐSSON S, JÓNSSON P V, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community [J]. Neurology, 2017, 88 (22): 2089-2097. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003983.
- [12] AKOUDAD S, WOLTERS F J, VISWANATHAN A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia [J]. JAMA Neurol, 2016, 73 (8): 934-943. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1017.
- [13] CHUNG C P, CHOU K H, CHEN W T, et al. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment [J]. Stroke, 2016, 47 (10): 2497-2502. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014166.
- [14] LI L, WU D H, LI H Q, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline: a longitudinal study [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 75 (2): 571-579. DOI: 10.3233/jad-191257.
- [15] WANG Z, WONG A, LIU W, et al. Cerebral microbleeds and cognitive function in ischemic stroke or transient ischemic attack patients [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 40 (3/4): 130-136. DOI: 10.1159/000379744.
- [16] MIWA K R, TANAKA M, OKAZAKI S, et al. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors [J]. Neurology, 2014, 83 (7): 646-653. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000692.
- [17] WERRING D J, GREGOIRE S M, CIPOLLOTTI L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment [J]. J Neurol Sci, 2010, 299 (1/2): 131-135. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.034.
- [18] BÜYÜKSERBETÇİ G, SAKA, OGUZ K K, et al. Cognitive dysfunction in relation to topography and burden of cerebral microbleeds [J]. Noro Psikiyatrs Ars, 2018, 55 (1): 84-90. DOI: 10.29399/npa.23018.
- [19] KALARIA R N. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans [J]. Stroke, 2012, 43 (9): 2526-2534. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.655803.
- [20] PARK J H, SEO S W, KIM C, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: in vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment [J]. Ann Neurol, 2013, 73 (5): 584-593. DOI: 10.1002/ana.23845.
- [21] VAN DIJK E J, PRINS N D, VROOMAN H A, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: rotterdam scan study [J]. Stroke, 2008, 39 (10): 2712-2719. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176.
- [22] VERNOOIJ M W, VAN DER LUGT A, IKRAM M A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study [J]. Neurology, 2008, 70 (14): 1208-1214. DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9.
- [23] CORDONNIER C, VAN DER FLIER W M. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? [J]. Brain, 2011, 134 (pt 2): 335-344. DOI: 10.1093/brain/awq321.

(收稿日期: 2021-01-18; 修回日期: 2021-03-19)

(本文编辑: 崔丽红)