

脑小血管病致认知障碍的危险因素研究进展

张 薇, 刘 会, 张亚岚, 王满侠

兰州大学第二医院, 甘肃兰州 730030

摘要:脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是脑内小血管病变所导致的一系列综合征, 可表现为认知功能下降、步态异常、情感障碍等症状, 其中认知损伤是其主要特点。CSVD 所致认知障碍是血管性认知障碍的主要亚型, 而血管性轻度认知障碍是正常认知与血管性痴呆的过渡阶段。早期的预防与治疗, 可延缓上述病程的进展, 改善患者的预后。CSVD 起病隐匿, 对认知的损害与血压、血管硬化、血脂、尿酸、同型半胱氨酸、炎症等因素相关。本文就 CSVD 致认知障碍相关危险因素的研究进展做一综述。

关键词: 脑小血管病; 认知障碍; 危险因素; 血管硬化; 炎症介质

中图分类号: R 743 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)02-0235-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.02.022

网络出版时间: 2021-03-10 16:58 **网络出版地址:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.r.20210308.0959.002.html>

引用本文: 张薇, 刘会, 张亚岚, 等. 脑小血管病致认知障碍的危险因素研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (2): 235-238.

Research advances in risk factors of cognitive disorder caused by cerebral small vessel disease

ZHANG Wei, LIU Hui, ZHANG Yalan, WANG Manxia

Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Corresponding author: WANG Manxia. Email: wmx322@aliyun.com

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a series of syndromes caused by small vessel lesions in the brain, manifested as cognitive impairment, abnormal gait, emotional disorder and other symptoms, among which cognitive impairment is the main feature. CSVD induced cognitive impairment is the main subtype of vascular cognitive impairment, while vascular mild cognitive impairment is the transitional stage between normal cognition and vascular dementia. Early prevention and treatment can delay the progress of the disease course and improve the prognosis. The onset of CSVD is insidious, and the cognitive impairment of CSVD is related to blood pressure, vascular sclerosis, blood lipid, uric acid, homocysteine, inflammation and other factors. This paper reviews the research advances in risk factors of cognitive impairment in CSVD.

Keywords: cerebral small vessel disease; cognitive disorder; risk factors; vascular sclerosis; inflammatory mediator

Cited as: Zhang W, Liu H, Zhang YL, et al. Research advances in risk factors of cognitive disorder caused by cerebral small vessel disease [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (2): 235-238.

随着社会人口老龄化的加剧, 脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 致认知障碍的发病率随之升高。研究发现在 CSVD 致认知损伤的过程中, 早期临床症状隐匿且不典型, 多数患者于疾病中晚期被发现, 此时患者已经出现明显的认知能力下降, 有些甚至已经严重影响到正常生活。CSVD 致病机制并不明确, 可能与患者的年龄、生活习惯、基础疾病、相关血浆标志物水

平、炎症等因素相关。这些相关因素的研究为探究 CSVD 致认知障碍的发病机制及治疗靶点提供思路, 也可以为临床的早期诊断、治疗及预防提供参考。

1 CSVD 致认知障碍及其流行病学

CSVD 是指各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像学 and 病理综合征^[1]。核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是 CSVD 重要诊断方法, 腔隙性脑梗死 (lacunar infarctions, LIs)、脑白质变性 (white matter degeneration of brain, WML)、脑白质高信号 (white matter hyperintensities, WMHs)、脑微出血 (cerebral micro-bleeds, CMBs)、血管周围间隙扩大 (enlargement of perivascular space, VRS) 等影像学表现为 CSVD 的主要诊断指标^[2]。近年来多项研究发现上述影像学表现都与认

收稿日期: 2020-06-06

基金项目: 甘肃省国际科技合作基地项目 (甘科外 [2017]2 号-33); 甘肃省自然科学基金 (20JR5RA331)

Supported by the International Science and Technology Cooperation Base Project of Gansu Province ([2017]2-33); Scientific Research Fund of Gansu Province (20JR5RA331)

作者简介: 张薇, 女, 硕士, 医师。研究方向: 神经感染与免疫、脑血管病。Email: katherinevivi1993@163.com

通信作者: 王满侠, 女, 学士, 主任医师, 教授, 主任。Email: wmx322@aliyun.com

知功能损伤有关^[3-5]。

认知障碍是指认知功能的短暂和渐进下降,但不符合痴呆的诊断标准。研究发现,认知障碍至少先于50%的痴呆发作。认知障碍可以通过神经心理测试发现,但在日常生活中不易被发觉。认知功能减退不仅通过记忆的改变来衡量,而且还通过语言、知觉、抽象思维、判断、计划能力和注意力等来衡量。这点与痴呆不同,痴呆主要是智力的退化,包括记忆的下降及其他神经心理方面的改变^[6]。

研究发现,血管性认知障碍是由认知正常到痴呆的连续过程^[7]。如果早期不进行干预,病程进展到中后期,症状很难有较大缓解,最终痴呆就是不可避免的结果。有研究认为CSVD以及CSVD致认知障碍可能是血脑屏障通透性增加,从而致脑血管周围间隙扩大,出现LIs、WML和CMBs等情况导致^[8],也有研究认为是颅内小穿支动脉的闭塞所导致^[9]。目前尚无准确定论。

CSVD的发病率与年龄相关。在我国,认知障碍在 ≥ 65 岁人群中的患病率约为8%, >80 岁人群为15%~20%,其中血管性认知障碍约占认知障碍的30%,而且约每5.3年增加一倍^[6]。而CSVD引起的认知功能障碍可占血管性痴呆的36%~67%^[1]。

2 CSVD 认知障碍相关危险因素

2.1 高血压及血压波动 大脑及其功能是高血压引起器官损伤的早期靶点^[10]。研究表明,高血压会导致大脑微血管的结构改变,导致内皮功能障碍、血脑屏障通透性增加和脑血流调节失调,出现WML、LIs、CMBs等病变,进而影响认知功能,导致认知损伤^[10-15]。高血压还能加速动脉硬化的发展,使得高血压患者腔隙性脑卒中、动脉粥样硬化性血栓梗死、原发性脑出血和脑卒中复发的风险升高,而这些病变均与认知损害相关^[13]。

CSVD患者的认知功能还与血压波动密切相关,步行血压的升高、平均脉冲击力和血压的下降均为CSVD患者认知损伤的危险因素。改善患者血压管理将降低CSVD患者认知障碍的发生率^[16]。有研究发现,日常收缩压的变异性与CSVD记忆负担相关,日常收缩压的变异性增高会使血管壁承受更大波动的机械应力,导致内皮损伤、动脉硬化和缺血性低灌注,促进神经退行性改变,影响认知功能^[11]。而夜间血压下降的减少与LIs和WMHs的发展独立相关,较高的血压晨潮与CMBs的风险独立相关^[17]。在社区老年人中,

家庭测量的直立性低血压发作是CSVD的独立危险因素。随着家庭测量的直立性低血压发作的增加,WMHs、LIs、CMBs和VRS的总数增加,可影响认知功能^[18]。还有研究表明,24 h动态血压的节律异常主要影响CSVD患者的记忆力、注意力、计算力、回忆力、视空间和执行力,对定向力、语言力、命名力、抽象概括力等影响不显著^[19]。

2.2 血管硬化及血脂 动脉硬化通常被认为是心脑血管疾病的独立预测因子。而CSVD正是脑内小血管病变引起的综合征。研究证实,动脉硬化程度与认知障碍水平呈正相关,动脉硬化的特点是动脉血容量随压力的变化减少,是血管弹性和动脉顺应性丧失的结果。动脉硬化和认知障碍关系的潜在机制可能与动脉搏动有关,因为大脑微循环有高流量、低阻抗的特点,更大的动脉搏动性会损害大脑微循环,从而引起与脑小血管疾病有关的各种现象,如WMHs、CMBs和LIs^[20]。其中,颈动脉粥样硬化主要与缺血性CSVD相关,即与WMHs和LIs相关,这些病变主要位于深部白质和基底节区^[21]。

氧化应激和脂质氧化在血管性认知障碍的发展中也起着至关重要的作用,脂质过氧化可能影响神经元膜通透性,影响细胞功能并破坏膜结合受体和酶。由于多不饱和脂肪酸含量高,大脑可能特别容易受到氧化脂质损伤,进而影响认知功能。而高水平的低密度脂蛋白和低水平的高密度脂蛋白是动脉粥样硬化的危险因素,也可能导致继发于脑低灌注或栓塞的认知障碍^[22]。在家族性高胆固醇血症的研究中发现,持续升高的低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)可导致脑室周围白质高强度病变^[23]。在血脂与CSVD的联系中,还可能存在着性别差异。研究发现,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和载脂蛋白A-1(apolipoprotein A-1, ApoA-1)水平与女性脑室周围白质病变(periventricular white matter lesions, PVWMLs)和深部白质病变(deep white matter lesions, DWMLs)的严重程度呈负相关^[24]。

2.3 尿酸 Jiménez-Balado等^[25]研究发现,肾功能的下降是因为微血管病变,而在脑损伤中可能有相同过程,二者相似的原因可能是由于共同的病因和危险因素。尿酸(uric acid, UA)是一种抗氧化剂和自由基清除剂,是嘌呤代谢的最终产物,可作为反映肾功能的指标之一。UA可增加内皮细胞活化和血小板黏附,与动脉粥样硬化有

关,是大动脉粥样硬化发生的危险因素^[26-27]。王学颖等^[28]的研究显示,CSVD患者外周血清UA水平明显增高,且在轻度认知功能障碍患者中水平更高,提示UA可能参与CSVD患者轻度认知障碍的发生和发展。李衍芳等^[29]的研究里同样证实了UA水平升高是CSVD发生轻度认知障碍的危险因素,主要影响患者视空间、执行、记忆、语言能力。而在Verhaaren等^[30]的研究中,血清UA水平还与脑萎缩、认知功能减退程度呈正相关。

2.4 同型半胱氨酸 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫的非必需氨基酸,由蛋氨酸代谢产生,是甲硫氨酸循环的中间代谢产物。Hcy不能直接从食物中获得,而是通过肝、肾等组织中的蛋氨酸代谢经过一系列甲基化反应而获得。叶酸(folic acid, FOA)和维生素B₁₂(vitamin B₁₂, VitB₁₂)是Hcy代谢的辅助因子,FOA和VitB₁₂的缺失或异常可导致Hcy代谢紊乱,导致血浆Hcy的积累^[31]。同型半胱氨酸对血管和神经细胞具有毒性^[32],直接的神经毒性造成神经细胞损伤,可致认知障碍^[33]。有研究表明,Hcy水平增高可导致高凝状态和氧化应激,诱导内皮功能障碍和平滑肌细胞增殖,从而造成血脑屏障损伤,炎症介质透过增多,损伤神经细胞^[14]。Hcy水平也与CSVD密切相关,特别是与白细胞增多症和无声性脑梗死相关,被认为是CSVD的独立危险因素,也被认为是CSVD认知障碍的危险因素^[34-35]。有研究发现,血清总Hcy(total homocysteine, tHcy)水平升高与CSVD的发展独立相关,特别是与神经系统健康人群的WML、CMBs和VRS有关,而且在tHcy传统的正常范围内观察到了tHcy与CSVD的发展呈剂量依赖性^[36]。国内有研究表明,在CSVD患者中,Hcy水平与蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分呈负相关,Hcy水平升高与认知损伤程度有关^[34]。国外的一项研究也证实了高Hcy水平与CSVD患者认知损害相关,且血清Hcy水平与MoCA总评分、视觉空间能力、执行功能、语言能力、延迟回忆能力及计算能力等呈负相关^[31]。以上结果说明,Hcy可能参与CSVD患者认知损伤过程。

2.5 炎症 炎症越来越多地被认为是痴呆、卒中和小血管疾病的危险因素^[37]。事实上,炎症与动脉粥样硬化、小血管疾病及脑萎缩有关。在痴呆发生的临床前期,亚临床全身炎症被认为是痴呆发生的重要机制^[38]。但其潜在的具体机制和致病

途径尚不清楚^[37]。炎症最广泛研究的标志物之一是C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),以CRP为代表的炎症标志物升高可能导致血脑屏障功能障碍^[37]。有研究表明,基础CRP水平与痴呆和血管性认知障碍的风险增加有关^[38]。国内有研究显示,CSVD患者认知功能损害程度与血清基质金属蛋白酶-9及超敏C反应蛋白水平相关^[39]。白细胞介素6也是炎症的标志物之一,已有研究证实IL-6对有血管危险因素的患者发生认知障碍有显著促进作用^[38]。

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)也是炎症介质。近期的研究证明,相对较低水平的Lp-PLA2和SOD是CSVD患者认知障碍的显著独立危险因素,重度白质病变的CSVD患者Lp-PLA2和SOD水平明显低于轻度或中度白质病变的患者。二者对于CSVD认知障碍的快速评估可能有价值^[40]。

3 结语

CSVD致认知障碍的原因可能与高血压及血压波动、血管硬化、血脂异常、UA和Hcy等血浆标志物水平、炎症及炎症介质水平、基因、肥胖、吸烟、受教育程度等因素相关^[41-42],但具体发病机制尚不明确。对于这些危险因素的研究能够从不同途径进一步探究CSVD致认知障碍的发病机制或关键步骤,从而找到治疗的关键点,及时介入,改善患者的预后。

参考文献

- 1 中华医学会老年医学分会老年神经病学组,脑血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组.脑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.
- 2 王志鹏,高仲磊,卫孟佳.脑血管疾病磁共振成像表现与血管性认知功能障碍[J].中国临床医生杂志,2019,47(7):814-817.
- 3 Gioia LC, Kate M, Choi V, et al. Ischemia in intracerebral hemorrhage is associated with leukoaraiosis and hematoma volume, not blood pressure reduction[J]. Stroke, 2015, 46(6):1541-1547.
- 4 Wu Y, Chen T. An up-to-date review on cerebral microbleeds[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(6):1301-1306.
- 5 梁永平,李宝民,潘卿.脑血管病发病机制和神经影像学特征[J].解放军医学院学报,2014,35(7):773-775.
- 6 Sierra C. Cerebral small vessel disease, cognitive impairment and vascular dementia[J]. Panminerva Med, 2012, 54(3):179-188.
- 7 Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28(3):206-218.
- 8 Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, et al. Vascular

- inflammation in cerebral small vessel disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 (8): 1800-1806.
- 9 Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, et al. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans: a systematic review [J]. *Brain Pathol*, 2012, 22 (5): 583-591.
- 10 Liu Y, Dong YH, Lyu PY, et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131 (5): 615-619.
- 11 de Heus RAA, Reumers SFI, van der Have A, et al. Day-to-day home blood pressure variability is associated with cerebral small vessel disease burden in a memory clinic population [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74 (2): 463-472.
- 12 Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Abril O, et al. Cognitive impact of cerebral small vessel disease changes in patients with hypertension [J]. *Hypertension*, 2019, 73 (2): 342-349.
- 13 Arboix A, Parra O. Hypertension and small vessel disease: a dangerous association for cognitive impairment over time [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20 (9): 1266-1267.
- 14 Li T, Liu X, Diao S, et al. H-Type Hypertension Is a Risk Factor for Cerebral Small-Vessel Disease [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2020/6498903>.
- 15 高中宝, 赵杏丽, 王炜, 等. 老年脑微出血分布特点及相关危险因素分析 [J]. 解放军医学院学报, 2013, 34 (3): 201-203.
- 16 Li XF, Cui LM, Sun DK, et al. The correlation between cognitive impairment and ambulatory blood pressure in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (3 Suppl): 52-56.
- 17 Zhang H, Cui Y, Zhao YX, et al. Association of circadian rhythm of blood pressure and cerebral small vessel disease in community-based elderly population [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74 (8): 1322-1330.
- 18 Cui Y, Zhang H, Zhao YX, et al. Home-measured orthostatic hypotension associated with cerebral small vessel disease in a community-based older population [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43 (8): 798-807.
- 19 庄焕霞. 脑小血管病患者24小时动态血压与认知功能障碍相关性研究 [J]. 健康之友, 2019 (6): 7-8.
- 20 Li X, Lyu P, Ren Y, et al. Arterial stiffness and cognitive impairment [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 380: 1-10.
- 21 Zhai FF, Yang M, Wei Y, et al. Carotid atherosclerosis, dilation, and stiffness relate to cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2020, 94 (17): e1811-e1819.
- 22 Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, et al. Hypercholesterolaemia and vascular dementia [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131 (14): 1561-1578.
- 23 Todate Y, Uwano I, Yashiro S, et al. High prevalence of cerebral small vessel disease on 7T magnetic resonance imaging in familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26 (12): 1045-1053.
- 24 Yin ZG, Wang QS, Yu K, et al. Sex differences in associations between blood lipids and cerebral small vessel disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28 (1): 28-34.
- 25 Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Pizarro J, et al. Kidney function changes and their relation with the progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 409: 116635.
- 26 Liu HX, Reynolds GP, Wei XW. Uric acid and high-density lipoprotein cholesterol are differently associated with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73 (3): 1125-1131.
- 27 Acevedo A, Benavides J, Chowdhury M, et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease in patients with hypertension [J]. *Conn Med*, 2016, 80 (2): 85-90.
- 28 王学颖, 王洪权, 赵伟丽. 脑小血管病患者认知功能障碍与尿酸、同型半胱氨酸水平相关性研究 [J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (7): 360-361.
- 29 李衍芳, 高鸣, 张志超, 等. 尿酸与脑小血管病患者血管性轻度认知障碍的相关性研究 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13 (3): 237-241.
- 30 Verhaaren BF, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: the Rotterdam Scan Study [J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 41 (1): 29-34.
- 31 Wang T, Sun ZW, Shao LQ, et al. Diagnostic values of serum levels of homocysteine and uric acid for predicting vascular mild cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2217-2225.
- 32 Sonoda M, Shoji T, Kuwamura Y, et al. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 4382.
- 33 Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, et al. Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216 (2): 461-466.
- 34 余招平, 徐文安, 洪玉娥. 脑小血管病的轻度认知损害与同型半胱氨酸的相关性研究 [J]. 山东医药, 2011, 51 (16): 84-86.
- 35 王晓楠, 白小涓, 王春雷. 老年2型糖尿病患者伴高同型半胱氨酸血症与轻度认知功能障碍的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (5): 485-487.
- 36 Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population [J]. *Neurology*, 2019, 92 (4): e317-e325.
- 37 Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53: 100916.
- 38 Miwa K, Okazaki S, Sakaguchi M, et al. Interleukin-6, interleukin-6 receptor gene variant, small-vessel disease and incident dementia [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23 (3): 656-663.
- 39 赵玲, 崔素敏, 郭威, 等. 脑小血管病认知功能损害与血管炎性因子的相关性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7 (34): 80-81.
- 40 Zhu SZ, Wei XB, Yang XH, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and superoxide dismutase are independent predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients: diagnosis and assessment [J]. *Ageing Dis*, 2019, 10 (4): 834-846.
- 41 牛智领, 牛好敏, 刘远洪, 等. 缺血性脑小血管病轻度认知障碍的危险因素 [J]. 临床医学, 2014, 34 (8): 15-17.
- 42 曾龙欢, 崔华. 老年男性高血压患者血清炎性因子与脑血管疾病的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18 (7): 691-693.