

sonized with anti-CD20 mAbs ofatumumab(OFA) or rituximab(RTX);considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX[J]. J Immun,2009,183(6): 749-752.

- [9] Lopez-Albaitero A. Role of polymorphic Fc gamma receptor III a and EGFR expression level in cetuximab mediated,NK cell dependent in vitro cytotoxicity of head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. Cancer Immunology Immunotherapy,2009,58(11):1853-1862.
- [10] Burtneß B. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer;an Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. J Clin Oncol,2005,23(34):8646-8648.
- [11] Chung K. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry[J]. J Clin Oncology,2005,23(9):1803-1805.
- [12] Dechant M. Complement-dependent tumor cell lysis triggered by combinations of epidermal growth factor receptor antibodies[J]. Cancer Res,2008,68(13):4998-4999.
- [13] Beum P. Complement activation on B lymphocytes opsonized with rituximab or ofatumumab produces substantial changes in membrane structure preceding cell lysis[J]. J Immunol,2008,181(1):82-84.
- [14] Lee SA, Lopez-Albaitero M, Ferris R. Immunotherapy of

head and neck cancer using tumor antigen-specific monoclonal antibodies[J]. Current Oncology Reports,2009,11(2):156-162.

- [15] Varchetta S. Elements related to heterogeneity of antibody-dependent cell cytotoxicity in patients under trastuzumab therapy for primary operable breast cancer overexpressing Her2[J]. Cancer Res,2007,67(14):1991-1994.
- [16] Cartron G. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fc gamma RIII a gene[J]. Blood,2002,99(3):754-756.
- [17] Dhodapkar K. Antitumor monoclonal antibodies enhance cross-presentation of cellular antigens and the generation of myeloma-specific killer T cells by dendritic cells[J]. J Expri Med,2002,195(1):125-127.
- [18] Abes R. Long-lasting antitumor protection by anti-CD20 antibody through cellular immune response[J]. Blood,2010,116(6):926-928.
- [19] Knutson KL, Disis ML. Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy[J]. Cancer Immunology Immunotherapy,2005,54(8):721-728.
- [20] Coveler A. Common adjuvant breast cancer therapies do not inhibit cancer vaccine induced T cell immunity[J]. Breast Cancer Res Treatm,2009,113(1):95-100.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-02-13)

· 综 述 ·

## 血管性认知功能障碍早期诊断的研究进展

方 芳 综述,蒋安杰<sup>△</sup> 审校

(重庆市第九人民医院神经内科 400700)

**关键词:**痴呆,血管性;神经影像学;神经心理学;事件相关电位

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.18.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)18-2166-03

随着人口老龄化,痴呆的发病率越来越高。在中国,由于心脑血管疾病的高发,导致血管性痴呆(vascular dementia, VD)成为了痴呆患者中最多的人群。然而,VD的治疗效果却不尽如人意。如果能够在VD的早期及时发现,并对其采取相应措施进行干预,这类患者后期发展为痴呆的概率会大大降低。因此,学者们提出了血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的概念。VCI比VD的范畴更广,它不仅包括了VD,还包括混合性痴呆和无痴呆的血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)。针对于VCI的诊断目前尚无统一标准,有学者主张使用世界卫生组织(WHO)制订的ICD-10中轻-中度认知障碍的诊断标准;也有学者认为除此以外,必须加上明确的脑血管病。在临床上,有很多指标对于早期发现VCI有意义,本文对此做一综述。

### 1 神经影像学对VCI的早期诊断

VCI患者在神经影像学上有其特殊征象,表明神经影像学

与认知功能之间存在密切联系。可见,神经影像学是评估血管损害和VCI之间关系的重要工具之一,特别是对涉及脑小血管疾病(cerebral small vessel disease, SVD)的诊断具有至关重要的作用。SVD主要包括腔隙性脑梗死、白质疏松和脑微出血<sup>[1]</sup>,对卒中(缺血或出血)事件的发生具有一定程度的预示作用。

**1.1 腔隙性脑梗死与VCI的关系** SVD所致皮质下缺血性脑血管病(subcortical ischemic vessel disease, SIVD)是VCI常见类型之一。SIVD的临床症状主要包括运动和认知执行速度减慢、健忘、构音障碍、情绪改变、小便失禁和步态异常等。目前,关于SIVD的病因尚不明确,一般认为,高血压病、糖尿病、心脏病、高脂血症等能导致脑血管疾病的血管性危险因素也是SVD的危险因素。高血压病更多见于小血管病所致的SIVD,而高脂血症、吸烟、心肌梗死和周围血管病更多见于大血管病。不同亚型小血管病的危险因素也不相同,高血压病与

伴有白质病变的腔隙性脑梗死相关,而高脂血症、糖尿病和心肌梗死与不伴有白质病变的腔隙性脑梗死有关<sup>[2-3]</sup>。在对一些 VD 或混合性痴呆患者进行尸体解剖时发现,其大脑中普遍存在腔隙性脑梗死, Eric 等<sup>[4]</sup>进一步指出腔隙性脑梗死是认知功能损害的独立预测指标。由此作者认为,腔隙性脑梗死是认知功能损害的独立危险因素,它可以增加患者发生痴呆的风险,且对 VCI 的诊断具有重要的早期预测作用。

**1.2 白质疏松与 VCI 的关系** 近年来,对于脑白质病变与 VCI 关系的探讨越来越受到重视。白质疏松在核磁共振成像(MRI)上主要表现为脑室周围及半卵圆区脑白质的局限性或弥散性脱髓鞘改变和胶质增生,在侧脑室角顶部表现为“戴帽征”。白质疏松的发病机制为深穿支动脉损害后引起的一种慢性缺血表现,是患者发生认知功能障碍(痴呆或非痴呆)的独立危险因素之一。有学者认为在小血管病变的患者中,认知障碍的严重程度与脑白质疏松关系更为密切,而并非取决于局部缺血的严重性;且这种认知障碍,特别是执行速度的衰退与 MRI 上白质疏松的区域容量相关<sup>[5-6]</sup>。因此,可以预见,白质疏松的患者后期发生卒中、痴呆甚至死亡的风险会大大增加。根据这些研究不难推断出,白质疏松的程度与患者认知功能损害的严重性密切相关。换言之,白质疏松程度越重,患者认知功能损害越严重。因此,影像学上发现白质疏松对 VCI 的早期诊断具有非常重要的作用。

**1.3 脑微出血与 VCI 的关系** 脑微出血是一种微小、血管周围的出血,在 MRI 上表现为边界清楚、低信号圆形病灶,其也属于小血管病的一种特征表现。在 1/3 的缺血性卒中患者头颅 MRI 上可以发现脑微出血,在阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病和 VD 患者身上比例更高,在一些正常老年人身上也有发现。脑微出血是小血管病的重要影像学标志,它对认知功能的临床影响还不十分确切。但多数学者认为,脑微出血可以引起认知功能损害,其作用机制可能为<sup>[7-8]</sup>:(1)脑微出血直接导致周围脑组织结构损害,从而引起皮质和皮质下结构之间重要功能发生断裂;(2)脑微出血以后,附近的神经元功能遭到破坏,引起周围组织的功能紊乱;(3)脑微出血以后,小动脉狭窄引起脑灌注不足或微小的缺血性损害,对认知功能造成间接影响。虽然脑微出血尚未被确定为认知功能直接、独立的影响因素,但由于其与老年人小血管病以及神经变性疾病的关系甚为紧密,所以,脑微出血对认知功能的影响也具有特殊意义。鉴于前述,不难得出以下结论,即脑微出血在研究 VCI 发病机制、诊断和评估其严重程度及预后方面具有重要作用,是重要的影像学标志。显然,如果将脑微出血与小血管病的其他影像学结果相结合,对 VCI 的诊断将更具说服力。

## 2 心脑血管疾病危险因素对 VCI 的早期诊断

心脑血管疾病危险因素(如高血压病、糖尿病、冠心病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟、肥胖等)也可引起认知损害,进而发展为痴呆。而当血管性危险因素得到控制后,部分 VCIND 患者将不再发展为 VD。

**2.1 糖尿病与 VCI 的关系** 糖尿病能增加患者发生血管性认知功能障碍的风险,其引发 VCI 的机制为:(1)糖尿病患者的血糖状态增加了血液黏稠度,从而影响脑的血液流变学,进而导致脑灌注不足;(2)糖尿病导致脑部物质代谢紊乱、微血管玻璃样变、大血管动脉粥样硬化等,使脑部血管管腔变小,影响了局部脑组织的血流供应,导致脑组织缺血、缺氧,从而使脑部神经元发生退行性改变,进而发展为痴呆。对于长期处于高血

糖状态、血浆胰岛素减少、胰岛素降解酶活性降低或减少的患者,发生认知功能障碍的风险将会大大增加。胰岛素受体主要位于星形胶质细胞和神经突触中,高度集中于嗅球、大脑皮层、海马、丘脑下部、扁桃体和透明隔<sup>[9-11]</sup>。其中,海马与认知功能有更紧密的联系。可以推测,随着糖尿病患者海马中胰岛素受体减少或敏感性降低,必然引起海马功能下降,从而导致患者认知功能发生改变。因此,糖尿病患者发生 VCI 的概率远远高于非糖尿病患者。

**2.2 高同型半胱氨酸血症(hypohomocysteinemia, HHcy)与 VCI 的关系** 高同型半胱氨酸血症是发生脑血管病、冠状动脉粥样硬化性心脏病的高危因素。研究发现,HHcy 能导致患者认知功能损害,为 VCI 的一个独立危险因素<sup>[12-13]</sup>。HHcy 究竟如何引起患者发生认知功能损害,其具体机制主要表现为:(1)HHcy 可促使氧自由基和过氧化氢生成,直接或间接导致血管内皮和凝血系统损害;(2)HHcy 可使脂质代谢发生紊乱,促进动脉粥样硬化、认知功能下降,继而引发认知障碍或痴呆;(3)HHcy 可促进海马神经元的凋亡、 $\beta$  蛋白淀粉样发生变性,造成患者记忆功能下降;(4)HHcy 可促进谷氨酸对神经细胞的毒性作用;(5)HHcy 可影响神经的传导功能,导致脑组织缺血坏死、脑白质疏松、脑萎缩等,进而形成 VCI。可以说,HHcy 从不同方面直接或间接地影响着脑功能,最终导致患者发生认知功能损害。

**2.3 冠状动脉粥样硬化性心脏病与 VCI 的关系** 预防心血管疾病的危险因素,可以起到预防认知功能减退的作用。研究表明,冠心病患者(无论是否行冠脉支架植入术)发生认知功能减退的可能性远远大于无冠心病者。低心血管疾病风险指数的患者痴呆发生率为 4%,中等风险指数者为 23%,而高风险指数者为 56%<sup>[14-15]</sup>。冠状动脉粥样硬化性心脏病患者其认知功能损害可能由于心脏本身病变导致脑血流灌注不足,从而引起一系列的脑组织结构和功能的改变,由此间接引起认知功能损害。

## 3 神经心理学对 VCI 的早期诊断

**3.1 简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)** MMSE 是一种传统的筛查认知功能的工具,在临床上得到广泛应用。然而,临床工作中发现,MMSE 对于中重度的痴呆患者具有一定的价值,而对于那些轻度痴呆或达不到痴呆程度、仅为轻度认知功能障碍的患者却不敏感。许多临床已经发现存在或轻或重的认知功能障碍患者,其 MMSE 得分仍正常。此外,不同文化程度的患者进行 MMSE 测量时,其敏感性差别比较大。MMSE 主要针对患者的记忆力、定向力、计算力和语音功能进行检查,缺乏对患者的视空间能力、执行功能以及抽象思维的评估。因此,MMSE 已不适宜作为早期诊断 VCI 的心理评估量表。

**3.2 蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)** MoCA 比 MMSE 涉及的范围更广,它主要涉及视空间和执行功能、命名、注意力与计算力、语言、抽象思维、延迟记忆和定向力 7 个方面的认知评估,明显提高了对语言、记忆力、复杂空间能力的要求,强化了对执行能力和注意力的检查。据报道,MoCA 对 CVI 的敏感特性可以达到 90%<sup>[16]</sup>。Masafumi 等<sup>[17]</sup>对一些经 MRI 检查证实有白质疏松的患者进行 MMSE 和 MoCA 检查,发现用于筛查伴有皮质下血管认知缺陷的患者,MoCA 比 MMSE 更灵敏。MMSE 在对患者的视空间能力和执行能力方面灵敏度较差,而 MoCA 弥补了这一不足。对

于一些早期出现认知功能损害的患者,经 MoCA 筛查可以识别。因此,将 MoCA 作为 VCI 的筛查工具不失为一种理想的选择。

#### 4 事件相关电位对 VCI 的早期诊断

事件相关电位(event related potential,ERP)是大脑对刺激的识别、分辨、期待和判断,并准备作出运动反应的过程中所伴随产生的脑电活动。ERP 包括外源性成分(P1、N1、P2)和内源性成分(N2、P3),其中内源性成分 P3(也称为 P300)与认知功能密切相关,它检测了患者的感知、比较、判断、记忆、思维等一系列心理活动,反映了认知过程的不同方面。通过检测 P300,能显示认知过程中大脑的神经电生理的变化,从而反映大脑的认知功能活动。而且,P300 电位的检查不受患者的文化程度和时间的限制,在反映患者的高级心理活动和认知反应过程中显得客观而有效,因而被认为是一种能反映认知功能的很有价值的电生理指标。Egerhazi 等<sup>[18]</sup>在一项对照研究中发现,轻度认知功能障碍和痴呆患者其 P300 潜伏期均明显延长,且潜伏期延长的程度与痴呆的严重性呈正比。Gironell 等<sup>[19]</sup>对 116 例主观述说有记忆力下降的门诊患者做 P300 检查,并对其随访了 27.7 个月,最后 30 例发展为轻度认知功能障碍,28 例发展为痴呆。这些研究结果均证实 P300 在判断认知功能损害方面具有较高的灵敏度。

VCI 是基于血管源性认知功能障碍所产生的一个新概念,其范畴较 VD 更为宽广,针对性更强,目前,该概念已受到国内外学者的广泛关注。然而,由于影响因素复杂,临床资料欠缺,VCI 的诊断标准尚不统一,对深入认识其发病机理和系统研究相关影响机制带来不便。所以,全面收集和分析 VCI 的临床资料就显得尤为重要,是建立统一诊断标准、积极开展相关科学研究、开发有效防治措施的基础。希望通过广大学者和医务工作者的共同努力,真正提高 VCI 的早期诊断水平,改善患者的认知损害,减轻家庭和社会负担。

#### 参考文献:

- [1] Lenoardo P, Philip G. Advance in vascular cognitive impairment 2010[J]. Stroke, 2011, 42(2): 291-293.
- [2] Krishnan KR, Taylor WD, Mcquoid DR, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression[J]. Biolog Psychi, 2004, 55(4): 390-397.
- [3] Peters R. Blood pressure, smoking and alcohol use, association with vascular dementia[J]. Experi Gerontol, 2012, 47(7): 865-872.
- [4] Eric ES, Julie AS, Joanna MW, et al. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(2): 272-282.
- [5] Kim SH, Park JS, Ahn HJ, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in patients with subcortical vascular cognitive impairment: correlates with cognitive and motor deficits[J]. J Neuroimag, 2011, 21(4): 317-324.
- [6] Marco D, Mariya G, Rainer M, et al. Identification of a strategic brain network underlying processing deficits in vascular cognitive impairment[J]. Neuro Image, 2013, 66(2): 177-183.
- [7] David JW, Simone MG, Lisa C. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment[J]. J Neurolog Sci, 2010, 299(1): 131-135.
- [8] Andreas C, David JW. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update[J]. J Neurolog Sci, 2012, 32(1): 50-55.
- [9] Ettorre E, Cerra E, Marigliano B, et al. Role of cardiovascular risk factors in the patients with mild cognitive impairment[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2012, 54(2): 330-332.
- [10] Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities(ARIC) study[J]. Amer J Epidemiol, 2008, 168(10): 1153-1160.
- [11] Wu W, Brickman AM, Luchsinger J, et al. The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life[J]. Annals Neurol, 2008, 64(6): 698-706.
- [12] Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, et al. Homocysteine and cognitive function in a population based study of older adults[J]. J Amer Geriatr Soci, 2005, 53(3): 381-388.
- [13] Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia[J]. Amer J Clin Nutr, 2004, 80(1): 114-122.
- [14] Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? [J]. Annals Thorac Surg, 2009, 88(2): 445-454.
- [15] Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, et al. Predicting risk of dementia in older adults: the late-life dementia risk index[J]. Neurology, 2009, 73(3): 173-179.
- [16] Dong Y, Sharma VK, Chan BP, et al. The montreal cognitive assessment (MoCA) is superior to the mini-mental state examination(MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke[J]. J Neurolog Sci, 2010, 299(1): 15-18.
- [17] Masafumi I, Yoko O, Ryosuke T. Suitability of the montreal cognitive assessment versus the mini-mental state examination in detecting vascular cognitive impairment[J]. J Stroke Cerebravas Dis, 2012, 34(1): 1-5.
- [18] Egerhazi A, Glaub T, Balla P, et al. P300 in mild cognitive impairment and in dementia[J]. Psychiatr Hung, 2008, 23(3): 349-357.
- [19] Gironell A, Garcia-Sanchez C, Estevez-Gonzalez A, et al. Usefulness of P300 in subjective memory complaints: a prospective study[J]. J Clin Neurophysiol, 2005, 22(2): 279-284.