

Correlation of Cerebral Hemo-Dynamics and Cognitive Function of 47 Patients with Cerebral Small Vessel Diseases

Yan Wang*, Yijuan Wang*, Xiaoxia Hu, Ru Hao, Tong Yong, Cai Wei, Jun Yang#

Department of Gerontology, Xinjiang Urumqi Military General Hospital, Urumqi Xinjiang
Email: #junyang0919@163.com

Received: Oct. 27th, 2016; accepted: Nov. 15th, 2016; published: Nov. 18th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To explore the correlation of cerebral hemo-dynamics and cognitive function in patients with cerebral small vessel diseases (CSVD). **Methods:** Clinical data were collected in consecutive patients who visited the gerontology department in Xinjiang Urumqi Military General Hospital from June 2015 to March 2016 and were diagnosed with CSVD after exclusion of large cerebral vascular disease by CTA or MRA. Cerebral hemo-dynamics were assessed using Transcranial Doppler, while cognitive function was assessed by neuropsychological scale and event-related potential. Then the correlations were analyzed. **Results:** Of the 47 patients included, 80.9% were male, aged 65.17 ± 10.68 years. Cognitive function in Montreal Cognitive Assessment (MOCA) was mildly abnormal with scores of 23.70 ± 5.46 , and Mini-Mental State Examination (MMSE) scores were 26.38 ± 3.37 . The P3 latencies of Cz and Pz were 346.87 ± 34.12 ms and 346.66 ± 35.14 ms respectively. There was significantly correlation between RI of left middle cerebral artery with P3 latency of Cz and Pz among these patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** The cognitive function was significantly affected by cerebral hemo-dynamics in patients with CSVD. The TCD examination of cerebral hemo-dynamics could be an early, noninvasive and simple screening method for cognitive function decline in patients with CSVD.

Keywords

Cerebral Small Vessel Diseases, Trans Cranial Doppler, Event-Related Potential, Cognitive Function

*并列第一作者。

#通讯作者。

47例脑小血管病患者脑血流动力学与认知功能损害的相关性研究

王艳*, 王易娟*, 胡晓霞, 郝茹, 勇彤, 魏才, 杨俊#

新疆军区总医院老年病科, 新疆 乌鲁木齐

Email: #junyang0919@163.com

收稿日期: 2016年10月27日; 录用日期: 2016年11月15日; 发布日期: 2016年11月18日

摘要

目的: 探讨脑小血管病患者脑血流动力学改变与认知功能损害的相关性。方法: 连续纳入2015年6月至2016年3月就诊于兰州军区乌鲁木齐总医院干三科的经MRI诊断的脑小血管病患者, 经CTA、MRA排除大动脉狭窄后, 对其进行经颅多普勒(Trans cranial Doppler, TCD)监测和事件相关电位(Event-related potential, ERP)检查, 结合神经心理学量表(Montreal Cognitive Assessment, MOCA和Mini-Mental State Examination, MMSE)检测评价其脑血流动力学参数与认知功能相关性。结果: 47例患者中, 男性80.9%, 年龄 65.17 ± 10.68 岁, MOCA评分: 23.70 ± 5.46 分, MMSE评分: 26.38 ± 3.37 分。Cz位置P3潜伏期: 346.87 ± 34.12 ms; Pz位置P3潜伏期: 346.66 ± 35.14 ms。通过多元逐步回归分析, TCD指标中左侧大脑中动脉RI与ERP中Cz位置P3潜伏期及Pz位置P3潜伏期均有明显相关性($P < 0.05$)。结论: 脑血流动力学的改变对脑小血管病患者的认知功能有明显影响, 脑血流动力学TCD检测结果可能成为评判脑小血管病患者认知功能下降早期、无创、简便的筛查方法。

关键词

脑小血管病, 经颅多普勒, 事件相关电位, 认知功能

1. 引言

脑小血管病(cerebral small vessel diseases, CSVD)是多种原因致颅内小血管病变引起的一系列临床、影像、病理综合征[1]。CSVD是认知障碍和痴呆最常见的原因[2], 但是由于起病隐袭, 在患病早期认知功能障碍通常不易引起人们的重视。经颅多普勒(TCD)监测可根据频谱形态和参数指标了解脑血流动力学[3], 被认为可作为识别阿尔茨海默氏病患者认知功能障碍的潜在方法[4]。然而对于CSVD患者脑血流动力学与认知功能之间的关系, 国内外鲜见深入报道。因此, 综合分析CSVD患者的脑血流动力学及认知功能改变的相关性, 可能为脑小血管病患者认知功能早期改变提供无创、简便的筛查方法。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选择2015年6月至2016年4月就诊于XX医院干三科的CSVD患者47例。详细记录患者一般情况及临床信息, 所有受试者均进行MOCA和MMSE、ERP及TCD检查。

纳入标准: 1) CSVD患者: 头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) T2加权成像及液体衰

减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)上脑白质多灶高信号, Fazekas 评分[5] ≥ 2 级和至少一个腔隙性梗死灶; 2) 双耳听力正常, 可以配合完成检查。3) 患者血压控制在收缩压 120~140 mmHg, 舒张压 70~90 mmHg。4) 同意参加研究并签署知情同意书。排除标准: 1) 有不能纠正的听力障碍或其他原因, 不能配合检查者; 2) 可能的心源性栓塞和大动脉硬化性脑梗死; 3) 其他原因的脑白质高信号, 如多发性硬化、代谢或中毒性脑病、感染等; 4) 可疑存在其他神经系统疾病; 5) 有严重的骨关节疾病, 影响活动者; 6) 经 CTA、MRA 检查颈动脉及颅内大动脉狭窄者。

2.2. 方法

2.2.1. TCD 测量脑血液动力学

使用德国 DWL 公司生产的 Dopplar-Box 型超声经颅多普勒分析仪, 软件版本 2.7。经颞窗探查血管分别选择大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)、大脑后动脉(PCA)。经枕窗检测血管依次选择椎动脉(VA)、基底动脉(BA)。记录脑血流峰值流速(peak velocity, Vp)、平均流速(mean velocity, Vm)、血管搏动指数(pulsatility index, PI)及血管阻力指数(resistance index, RI)。以 MCA 的 TCD 参数作为与 ERP 进行相关统计的数据源, 同时观测各动脉血流频谱形态及声频特征。

2.2.2. ERP 检查

采用美国尼高力公司生产的 Vikinguest4 肌电诱发电位系统测试听觉事件相关电位。针电极置于 Cz、Pz 位置, 非靶刺激以大概率呈现(80%), 靶刺激以小概率呈现(20%)。分析时间为 75 ms, 平均叠加次数 400 次, 声音刺激采用 2000 Hz 和 750 Hz 的纯音[6]。ERP 采集靶刺激引出的 N1、P2、N2 及 P3 波为分析成分, 测量各成分潜伏期(PL, 由刺激起始点至 N1、P2、N2 及 P3 等波顶点的时间), 同时观察波幅情况。

2.2.3. 神经心理学检测

对所有脑小血管病患者进行认知功能测定(包括蒙特利尔认知评估量表和简易智能量表), 均由二名医师在安静的室内进行指导及测验。

蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MOCA)测定, 包括注意与集中, 执行功能, 记忆, 语言, 视结构技能, 抽象思维, 计算和定向力。满分 30 分。如果受试者受教育年限 ≤ 12 年则加 1 分。 ≥ 26 分属于正常, < 26 分提示患者已有认知功能损害。

简易智力量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)测定, 包括以下 7 个方面: 时间定向力, 地点定向力, 即刻记忆, 注意力及计算力, 延迟记忆, 语言, 视空间。量表总分范围为 0~30 分。正常界值划分标准为: 文盲 > 17 分, 小学 > 20 分, 初中及以上 > 24 分。

2.3. 统计学分析

数据分别由 2 人录入 EXCEL 文件, 进行比对核实准确性, 应用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量数据以均数 \pm 标准差, 组间比较用 t 检验。相关分析使用 Pearson 相关分析和逐步多元回归分析方法。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线资料

纳入研究共 47 例, 其中男 38 例(80.9%), 女 9 例(19.1%), 年龄 50 岁~87 岁, 平均年龄 65.17 ± 10.68 岁。受教育程度小学 3 例(6.4%), 中学 23 例(48.9%), 大学 21 例(44.7%)。其详细资料见表 1。

3.2. TCD 结果分析

各血管血流动力学数据分析如表 2 所示。

3.3. 认知功能检测结果

所有患者 MOCA 分数为 6~30, 平均 23.70 ± 5.46 分。 ≥ 26 分者 27 例(57.4%), < 26 分者 20 例(42.6%); MMSE 分数为 13~30, 平均 26.38 ± 3.37 分。 ≥ 24 分者 40 例(85.1%), 小于 24 分者 7 例(14.9%)。ERP 结果见表 3, Cz 位置 P300 值 295~513 ms, 平均值 346.87 ± 34.12 ms; Pz 位置 P300 值 284~515 ms, 平均值 346.66 ± 35.14 ms。

3.4. 脑血流动力参数与认知功能相关性分析

3.4.1. 单因素 Pearson 相关分析

双侧大脑中动脉 TCD 检查结果与事件相关电位及神经心理学量表作单因素相关分析, 结果如表 3。左侧大脑中动脉血流 PI 与 Pz 位置的 P3 潜伏期正相关($P < 0.05$), 左侧大脑中动脉血流 PI 及 RI 均与 Cz 位置的 P3 潜伏期正相关($P < 0.05$)。

Table 1. General clinical data of patients

表 1. 患者一般临床资料

临床资料	例数(%)
年龄	65.17 ± 10.68
男性	38(80.9)
受教育程度	
小学	3(6.4)
中学	23(48.9)
大学	21(44.7)
高血压	34(72.3)
糖尿病	18(38.3)
高胆固醇血症	15(31.9)

Table 2. TCD each index value

表 2. TCD 各指标值

血管位置	Vp(m/s)	Vm(m/s)	PI	RI
左侧ACA	74.33 ± 18.58	47.50 ± 11.52	0.86 ± 0.26	0.54 ± 0.09
右侧ACA	77.13 ± 21.61	49.23 ± 14.03	0.89 ± 0.36	0.54 ± 0.10
左侧MCA	92.85 ± 21.83	58.43 ± 13.75	0.85 ± 0.21	0.55 ± 0.08
右侧MCA	101.32 ± 38.70	64.02 ± 27.20	0.86 ± 0.14	0.54 ± 0.06
左侧PCA	52.05 ± 25.88	30.61 ± 8.82	0.91 ± 0.11	0.54 ± 0.15
右侧PCA	49.29 ± 13.22	30.22 ± 8.74	0.84 ± 0.13	0.54 ± 0.09
左侧VCA	44.49 ± 12.84	29.17 ± 8.62	0.78 ± 0.13	0.51 ± 0.06
右侧VCA	44.77 ± 11.25	29.60 ± 7.38	0.76 ± 0.16	0.50 ± 0.07
BA	54.22 ± 17.41	35.98 ± 11.06	0.77 ± 0.13	0.50 ± 0.06

3.4.2. 多元回归分析

以大脑中动脉的 TCD 各指标为自变量, 分别以 MOCA 分数、MMSE 分数、Cz 与 Pz 位置的 P3 潜伏期为因变量建立多元逐步回归方程, 筛选相关因素。结果发现(表 4、表 5), 与 Cz 位置 P3 潜伏期相关的因素为: 左侧大脑中动脉 RI; 与 PzP3 潜伏期相关的因素为: 左侧大脑中动脉 RI。

Table 3. Correlation between TCD indexes and cognitive function in MCA

表 3. MCA 各 TCD 指标与认知功能相关性

		Pz P3	Cz P3	MMSE	MOCA
MCA-L-Vp	Pearson 相关指数	0.115	0.124	0.132	0.119
	<i>P</i>	0.442	0.405	0.376	0.425
MCA-L-Vm	Pearson 相关指数	0.075	0.075	0.221	0.192
	<i>P</i>	0.617	0.614	0.135	0.196
MCA-L-PI	Pearson 相关指数	0.286	0.335 [*]	0.039	0.073
	<i>P</i>	0.052	0.021	0.792	0.624
MCA-L-RI	Pearson 相关指数	0.327 [*]	0.381 ^{**}	-0.105	0.030
	<i>P</i>	0.025	0.008	0.480	0.839
MCA-R-Vp	Pearson 相关指数	0.183	0.148	0.059	-0.114
	<i>P</i>	0.218	0.320	0.694	0.445
MCA-R-Vm	Pearson 相关指数	0.172	0.133	0.107	-0.063
	<i>P</i>	0.248	0.371	0.473	0.672
MCA-R-PI	Pearson 相关指数	-0.109	-0.031	-0.147	-0.106
	<i>P</i>	0.468	0.838	0.323	0.480
MCA-R-RI	Pearson 相关指数	-0.067	0.002	-0.159	-0.143
	<i>P</i>	0.657	0.991	0.285	0.336

Table 4. Multivariate stepwise regression models of the TCD parameters of the middle cerebral artery were associated with PzP3

表 4. 大脑中动脉 TCD 参数与 PzP3 相关的多元逐步回归模型

模型	非标准化回归系数		标准偏回归系数	t	<i>P</i>
	B	标准误差			
1 (常量)	267.321	34.531		7.741	0.000
MCA-L-RI	144.807	62.389	0.327	2.321	0.025

a 因变量: PzP3, $R^2 = 0.107$ 。

Table 5. Multivariate stepwise regression model of TCD parameters of middle cerebral artery CzP3

表 5. 大脑中动脉 TCD 参数与 CzP3 相关的多元逐步回归模型

模型	非标准化回归系数		标准偏回归系数	t	<i>P</i>
	B	标准误差			
1 (常量)	257.073	32.809		7.835	.000
MCA-L-RI	163.899	59.278	.381	2.765	.008

a 因变量: CzP3, $R^2 = 0.145$ 。

4. 讨论

CSVD 主要表现为腔隙性脑梗死、皮质下白质病变、脑微出血和微梗死[1]。在我国, CSVD 病变所引起的腔隙性梗死占缺血性脑卒中的 25%~50%, 而脑出血占有所有类型脑卒中的 25%, 显著高于西方国家[7]。多项研究结果显示 CSVD 已成为血管性痴呆最常见的病因, 是混合性痴呆的主要病因之一[8]。CSVD 不仅可导致思维异常及运动障碍, 更重要的是对认知功能造成损害[9], 其严重性不亚于大动脉粥样硬化性血栓栓塞, 因此早期诊断及治疗 CSVD 相关的认知功能下降具有重要意义。

本研究结果显示, CSVD 患者 MOCA 平均分数小于 26 分, Cz 和 Pz 位置的 P3 潜伏期也较平均水平延长, 提示存在轻度认知功能损害, 与国内 CSVD 人群的同类研究结果一致[10]。大脑中动脉 PI 与 RI 指标与 ERP 的 P3 潜伏期有显著性相关, 提示 CSVD 患者认知损害与 TCD 指标之间存在相关性。国外 meta 分析显示, 阿尔兹海默症和血管性痴呆患者脑血流动力学变化为血流最大速度减小和 PI 增大[11]。我国学者研究发现, 轻度认知功能障碍患者表现为 TCD 的 RI 指数与 ERP 的 P3 潜伏期有弱相关, PI 指数与 ERP 潜伏期和波幅均无相关[12]。本研究结果提示, 脑部小血管尤其是前循环的大脑中动脉血液微循环与认知功能之间相关。可能是 CSVD 患者动脉硬化造成了血管壁的顺应性和弹性下降, 引起脑血流动力学紊乱, 体现在 PI 指数和 RI 指数升高, 使远端血管供血区域形成局灶性缺血缺氧, 造成脑功能不同程度紊乱, 从而表现出认知功能损害, 与 Stefani [13]等提出的认知功能障碍患者血管损害的研究结果类似。研究中相关分析显示左侧大脑中动脉 PI、RI 与 P3 潜伏期相关, 可能与大多数患者右利手, 左侧大脑供血更多影响整体认知功能有关系。

目前对 CSVD 的认知功能损害还没有可操作的国际普遍接受的诊断标准。本研究中 CSVD 患者 MOCA 评分较其他研究高[14], ERP 结果 P3 潜伏期虽然有所延长, 但还处于正常范围, 因此 CSVD 的认知功能损害早期临床表现可仅有轻度下降, 在认知电位检测结果及神经心理量表评分表现不明显。但脑血流动力学的改变, 可以早于症状出现之前就已经存在。因此脑血流动力学的改变, 可用于早期评估 CSVD 患者认知状态。通过早期发现、早期干预, 可以预防其病情发展, 避免加重家庭和社会的照护和经济负担。

本研究局限性在于样本量较小, 只是初步分析了 TCD 和认知功能的相关性, 可能有影响的更多其他因素在有限的样本量得到的数据分析中还未能显示出其阳性结果。需要在后期研究中进一步扩大样本量, 深入分析 CSVD 脑部病变的数量和程度, 得出更加准确的结果。

5. 结论

脑血流动力学的改变对脑小血管病患者的认知功能有明显影响, 脑血流动力学 TCD 检测结果可能成为评判脑小血管病患者认知功能下降早期、无创、简便的筛查方法。

参考文献 (References)

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
- [2] Cai, Z., Wang, C., He, W., et al. (2015) Cerebral Small Vessel Disease and Alzheimer's Disease. *Clinical Interventions in Aging*, **10**, 1695-1704.
- [3] Purkayastha, S. and Sorond, F. (2012) Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. *Seminars in Neurology*, **32**, 411-420. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1331812>
- [4] Urbanova, B., Tomek, A., Mikulik, R., et al. (2014) Neurosonological Examination: A Non-Invasive Approach for the Detection of Cerebrovascular Impairment in AD. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **8**, 4.
- [5] Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., et al. (1987) MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging. *American Journal of Neuroradiology*, **8**, 421-426.
- [6] 汤晓芙. 神经系统临床电生理学(下) [M]. 神经病学, 2002: 42-47.

- [7] Tsai, C.F., Thomas, B. and Sudlow, C.L. (2013) Epidemiology of Stroke and Its Subtypes in Chinese vs White Populations: A Systematic Review. *Neurology*, **81**, 264-272. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829bfde3>
- [8] Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., *et al.* (2011) Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*, **42**, 2672-2713. <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- [9] Umemura, T., Kawamura, T., Umegaki, H., *et al.* (2013) Association of Chronic Kidney Disease and Cerebral Small Vessel Disease with Cognitive Impairment in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, **3**, 212-222. <http://dx.doi.org/10.1159/000351424>
- [10] 李楠. 脑小血管病患者的认知功能改变[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [11] Sabayan, B., Jansen, S., Oleksik, A.M., *et al.* (2012) Cerebrovascular Hemodynamics in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: A Meta-Analysis of Transcranial Doppler Studies. *Ageing Research Reviews*, **11**, 271-277. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.009>
- [12] 王晔, 顾慎为, 周展红, 等. 轻度认知障碍患者的脑血流动力学临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(4): 308-312.
- [13] Stefani, A., Sancesario, G., Pierantozzi, M., *et al.* (2009) CSF Biomarkers, Impairment of Cerebral Hemodynamics and Degree of Cognitive Decline in Alzheimer's and Mixed Dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, **283**, 109-115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.343>
- [14] 曹月洲, 陈伟贤, 王峥, 等. 脑小血管病 MRI 表现与认知障碍的相关性研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2013, 32(6): 738-742.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网覆盖推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ijpn@hanspub.org