

# 血管性认知障碍临床研究进展

方咏絮<sup>1</sup>, 王 鹏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院神经内科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月19日

## 摘 要

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指脑血管病变及其危险因素导致的临床卒中或亚临床血管性脑损伤, 涉及至少1个认知域受损的临床综合征, 涵盖了从轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)到痴呆, 也包括合并阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等混合性病理所致的不同程度的认知障碍。VCI概念的提出, 有助于优化认知领域的诊疗和研究, 而临床对VCI的认识和应用还有很大不足。本综述分别从概念、病理机制、辅助检查及诊疗方法进行分析, 更加全面了解VCI的研究进展, 从而对VCI患者的危险因素进行积极管控, 对VCI的早期识别及早期治疗有重要的意义。

## 关键词

血管性认知障碍, 血管性痴呆, 病理机制, 辅助检查, 综述

# The Clinical Research Progress in Vascular Cognitive Impairment

Yongxu Fang<sup>1</sup>, Peng Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Neurology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jan. 18<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 19<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Vascular cognitive impairment (VCI) is predominately caused by vascular risk factors and cerebrovascular disease. VCI includes at least one cognitive disorders, from mild cognitive impairment to vascular dementia caused by ischemic or hemorrhagic stroke, and vascular factors alone or in a

\*通讯作者。

文章引用: 方咏絮, 王鹏. 血管性认知障碍临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2972-2981.

DOI: 10.12677/acm.2024.142421

combination with neurodegeneration including Alzheimer's disease (AD) and AD-related dementia. The concept of VCI is helpful to optimize the diagnosis, treatment and research in the cognitive field, but the clinical understanding and application of VCI still leave much to be desired. In this review, the concept, pathophysiological mechanisms, supplementary examinations and therapeutic methods of VCI were systematically examined, which is helpful to control risk factors and have taken early detection and proper treatment for the patients with VCI.

## Keywords

Vascular Cognitive Impairment, Vascular Dementia, Pathophysiological Mechanisms, Auxiliary Examination, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 概念及分类

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指脑血管病变及其危险因素导致的临床卒中或亚临床血管性脑损伤, 涉及至少 1 个认知域受损的临床综合征, 涵盖了从轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)到痴呆所有形式的认知障碍, 也包括合并阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等其他病理的混合型痴呆, 其典型临床表现为记忆逐渐丧失和认知功能损害, 相当一部分患者在出现记忆障碍前出现语言、视觉或执行功能问题。

根据国际血管损伤认知障碍分类研究共识(VICCCS), 将 VCI 分为轻度 VCI (mild VCI)与重度 VCI (vascular dementia, VaD)。依据卒中病史、临床病理及影像学特征, 重度 VCI (VaD)常见有四种类型: 卒中后痴呆(post stroke dementia, PSD), 皮质下缺血性血管性痴呆(subcortical ischemic vascular dementia, SIVaD), 多发梗死性痴呆(multi infarct dementia, MID)和混合型痴呆(mixed dementias, MixD) [1]。

## 2. VCI 的病理机制

(一) VCI 脑血管、脑组织的病理特征

(1) 血脑屏障的损伤

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是中枢神经系统与外周血液循环之间重要的生理屏障, 通过限制血液中毒性物质和炎症因子, 选择性转运脑组织所需营养物质及排除其代谢产物, 维持中枢神经系统内环境稳态[2]。VCI 发生时, 造成血管内皮细胞(brain micro vascular endothelial cells, BMEC)损害和细胞外基底破坏, 由于 BMEC 损伤致 BBB 渗透性升高, 血清中的细胞因子、免疫球蛋白及自身分泌的因子均可进入脑内, 神经细胞浸润在有害渗出物、炎症因子中, 以及基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的释放并激活再次攻击 BBB, 通过正反馈机制, 进一步加速损伤白质、神经元轴突和突触, 导致认知功能障碍[3]。近期的一项 Meta 分析显示, 在年龄相同的群体中, 与健康对照组相比, AD、VCI、混合型痴呆、额颞叶痴呆等各项痴呆类型中, BBB 的通透性均较高[4]。UENO 等[5]发现 VCI 的危险因素高血脂、高血糖、颈动脉粥样硬化、年龄增长, 在疾病早期可致 BBB 受损, 尤其在海马区域, 从而加剧认知障碍的进展。

(2) 脑组织低灌注

保持正常脑灌注是维持正常神经细胞功能的基本条件, 慢性脑组织低灌注(chronic cerebral hypoper-

fusion, CCH)近年来被证实是 VCI 及 AD 等神经退行性疾病的危险因素。有研究发现, 脑皮质、基底核及其他缺血缺氧敏感的重要脑区, 若长时间处于缺血缺氧环境下可通过降低血栓清除能力、激活信号通路、引起神经炎症反应以及氧化应激等机制, 造成神经元损伤和白质病变, 从而导致神经退行性改变及认知功能障碍[6]。脑血管狭窄本身病变导致的微栓子脱落而形成的微栓塞是致脑组织低灌注的一大原因, 一项动物实验中发现, 微栓子可造成海马区的脑源性神经生长因子数量大幅降低, 并导致小鼠的记忆力下降[7]。有学者指出, P13K/Akt 信号通路参与了大鼠 CCH 所导致的认知功能损伤, 同时许多药物(如异丙酚)也被证实通过该信号通路达到神经保护的作用[8]。相关研究发现, CCH 可诱导不同脑区黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)炎性小体及其下游产物激活, 加速细胞凋亡和焦亡通路的表达, 促进髓鞘破裂、海马神经元丢失[9], 还可引起氧化应激(oxidative stress, OS), 导致血管中氧化物增多、一氧化氮的利用率下降以及血管内皮功能失调致血管受损, 与 VCI 密切相关[10]。

### (3) 脑白质病变

脑白质病变(white matter lesions, WML)是一种以白质受累为主的大脑结构性改变, 主要病理特征为脱髓鞘改变、胶质增生、纤维和少突胶质细胞的丢失[11]。1987 年加拿大学者 Hachinski 首次提出脑白质病变的概念, 运用磁共振成像技术, 发现在脑室旁和半卵圆中心对称出现的 T2WI 高信号影, 人脑与行为、情感、记忆和学习相关的认知功能和大量神经元与神经纤维均集中于此区域, 因此 WML 可引起多种认知功能障碍[12]。HU 等[13]的一项 Meta 分析共纳入 36 项前瞻性研究共 19040 例受试者, 发现 WML 可使认知障碍和全因痴呆风险增加 14%, VCI 风险增加 73%, 阿尔茨海默病风险增加 25%。国外一项研究共纳入 519 例老年人群, 通过探究该人群大脑皮质厚度在 WML 和认知功能之间的作用, 发现皮质厚度和内侧颞叶厚度介导了 WML 体积与整体认知和记忆功能的相关性[14]。越来越多的研究证实, 在 VCI 发生时脑白质血供有受损的情况, 且动脉闭塞所致的 VCI 患者的深部白质在供血受损程度上最为严重[15]。

### (4) 脑微出血

脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)是由于微小血管严重损害时, 血液通过血管漏出, 形成以脑实质含铁血黄素沉积为主要特征的亚临床损害。有研究发现 CMB 数量对认知障碍的影响可能存在阈值效应, 即在一定范围内, CMB 越多, 造成的血管损伤越重, 更容易造成认知功能障碍[16]。CHRIST 等[17]将纳入人群分为脑微出血组与无脑微出血组, 采用简易精神状态量表(MMSE)得分评估认知功能, 发现微出血组 MMSE 评分较低。CHUNG 等[18]的一项研究, 共纳入 959 例社区健康人群, 按 CMB 分布分为脑叶(皮质及皮质下区域), 深部(基底神经节、丘脑、内囊、外囊、胼胝体及心室周围的深部白质)和幕下(脑干和小脑), 结果表明脑叶 CMB 与认知功能变化的相关性最大。相关研究进一步证实, CMB 分布部位不同会导致损害的认知域有所差异: 脑叶 CMB 与执行功能、记忆力下降密切相关, 基底节区 CMB 与注意力、计算力有关, 丘脑 CMB 主要影响人体感知外界距离及定向功能[19] [20]。

## (二) VCI 的神经细胞特征

### (1) 星形胶质细胞的增生

星形胶质细胞作为大脑中最常见的胶质细胞, 参与神经递质回收、保持离子平衡、调节突触发生及传递等关键过程, 与维持中枢神经系统稳态密切相关[21]。其对脑缺血、缺氧敏感, 易受 CCH 作用而损伤, 损伤时在结构上表现为细胞胞体肿大、细胞内容物丢失, 在功能上主要体现在增殖活跃和细胞内 p38MAPK 炎症途径被激活[22]。颅脑损伤时, 星形胶质细胞的激活和增殖可以保护脑内微环境, 并在一定程度上达到抑制炎症扩散的作用, 同时神经元还可以增加对兴奋性神经递质的重摄取从而减少兴奋性毒性[23], 但后期形成胶质瘢痕会抑制突触的伸长进而影响认知功能的恢复, 且星形胶质细胞上存在水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4), 由于星形胶质细胞受损, AQP4 数量急剧减少, 颅内液体动态平衡被打破,

诱发或加重脑损伤, 加剧 BBB 损害, 使毒性物质累积在脑部, 损害认知功能[24]。此外, 脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是由星形胶质细胞分泌的一种神经营养因子, 其表达的变化可影响神经元结构及功能的改变, 导致痴呆的发生[25]。

### (2) 小胶质细胞的激活

当中枢神经系统组织发生损伤时, 使大量小胶质细胞被迅速激活, 分泌大量 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-18 等炎症因子, 加重神经元损伤或死亡, 推动 VCI 进展[26] [27]。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 作为最重要的免疫受体之一, 参与了颅脑损伤炎症过程, YAO 等[28]发现 TLR4 敲除后的小鼠相比野生型小鼠在控制性皮层撞击造模后表现出了更高的认知功能评分, 并且这个过程可能是通过调节小胶质细胞的极化状态实现的。小胶质细胞被激活后, 还能抑制多种神经营养因子生成, 造成神经元受损、轴突生长减缓、神经递质传导阻滞等, 从而影响中枢神经损伤后恢复, 促进 VCI 发展[29]。另有研究发现激活胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 通路可减少 A $\beta$  诱导的小胶质细胞活化, 抑制反应性星形胶质细胞的形成, 因此靶向上调 GLP-1 的表达, 抑制神经炎症发生, 延缓认知损伤进程[30]。

### (3) 少突胶质细胞的损伤

少突胶质细胞在协助生物电信号的高效传递、维持和保护神经元的正常功能方面发挥不可或缺的作用。少突胶质细胞及其形成的髓鞘是脑白质主要组成成分, 当 CCH 时, 髓鞘再生被抑制, 导致脑白质不可逆转的损害, 增加 VCI 患病的风险[31]。

## 3. VCI 的辅助检查

### (一) 影像学

#### (1) 神经结构影像

CT 影像学检查可以对患者脑部组织的病灶、倾向、容积以及脑萎缩等情况进行全面反映, 并因其费用相对较低、快捷实用的优势, 已成为临床上用来诊断 VCI 的主要手段之一[32]。VCI 患者 CT 影像呈现以脑萎缩、蛛网膜下腔间隙变宽及脑脊变窄为主要表现的征象。经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD) 近年来通过评估脑血流速度、脑血管反应等脑血管血流动力学变化及微栓子信号记录反映脑血管健康状况[33], 逐渐发展成为 VCI 认知损害识别的另一筛查手段。

但目前在国际上被视为 VCI 神经影像诊断金标准的检查手段仍是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。解剖上 VCI 分为大血管和小血管病变。大血管病变可引起较大面积梗死或多发性梗死, 认知障碍多在卒中后不久达到顶峰, 随后有改善, 但认知障碍持续存在超过 3 个月才能诊断 VCI [34]。有研究发现, VCI 患者的梗死灶主要集中在角回、内侧额叶及颞叶、丘脑和基底节, 常规 MRI 可观察到梗死的部位及其对灰质和白质的影响[35]。脑小血管病变(cerebral small vessel disease, CSVD)是 VaD 的核心病变, 约占 VCI 的 50%~70% [36], 其 MRI 特征性病变表现主要包括脑白质高信号(WMH)、近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、血管源性腔隙、微出血(CMB)及血管周围间隙增大(perivascular spaces, PVS)。WMH 通常表现为 T2WI、质子密度加权像和 FLAIR 序列上呈点状、斑块状或融合而成的高信号, 可用于早期诊断脑白质损伤相关性认知障碍疾病[37]。RSSI 是指近几周内在一个穿支小动脉区域发生的梗死, 在 T1WI 上呈现低信号, T2WI 和 FLAIR 上和扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)上呈高信号, RSSI 可能通过影响脑白质束增加脑血管事件和认知功能下降的风险[38], 其中丘脑区域 RSSI 对记忆能力影响最大[39]。血管源性腔隙是脑内直径为 3~15 m 的有脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)填充的空隙, MRI 上表现为具有 CSF 信号的空腔和 FLAIR 高信号的周围边界, 主要分布在半卵圆中心和基底节, 腔隙的数量和体积与执行功能的减低和信息加工速度的下降呈正相关, 因此可作为 VCI 患者的重要预测因子[40]。在一般人群中, CMB 标志着弥漫性血管和神经退行性脑损伤的存在, 其计数



与认知功能退化和痴呆风险增加相关[41]。CMB 在常规 MRI 上较难有特征性表现,但在对血液敏感的 MRI 序列上,如 T2\*加权梯度回波序列(T2\*-GRE)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)序列上,表现为小而均匀、圆或卵圆形低信号[42]。PVS 是小血管穿过脑表面进入脑实质时,环绕在血管周围的一个潜在间隙,在 MRI 上呈圆形、卵圆形或条状 T1WI、FLAIR 低信号、T2WI 高信号。虽然 PVS 的有关数据不足,但是有研究证实高负担的 PVS 与痴呆和中风高风险有关[43]。

## (2) 神经功能影像

与传统神经结构影像学相比,功能神经影像如弥散张力图像(diffusion tensor imaging, DTI)、动态增强 MRI (dynamic contrast MRI, DCEMRI)、质子磁共振波谱(1H-MRS)、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)等在显示神经轴索损伤、脑屏障破坏、炎症浸润等病变方面具有其特有的优势。

脑实质可分为白质、灰质两种基本类型,白质具有信号传导功能,传统 MRI 上不能对白质纤维束进行定量分析,DTI 技术可通过重建白质纤维束,提供水扩散各项异性的程度及取向的信息,由此评估脑组织完整性。有研究发现,与健康人群比较,VCI 患者双侧额叶前部、双侧侧脑室前角区及后角区、下额、枕束、扣带束平均弥散系数显著升高[44]。潘氏等人[45]采用简易智能精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知量表(MoCA)及临床痴呆量表作为认知评估手段,对脑梗死合并脑白质疏松患者行 DTI 检查,发现平均弥散系数与认知功能缺损程度明显相关。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是探测特定认知状态下神经系统功能活动的成像技术,可反映两个空间脑区的时间相关性,即功能链接(functional connectivity, FC),有研究经分析发现,VCI 患者相对健康人群在前扣带回、颞下回、海马等区域 FC 降低,而这些脑区正是注意、执行功能和记忆编码所必须的[46]。PET 检查技术日益成熟,可广泛应用于日常临床诊疗中,对于 VCI 患者,常用的 PET 类型主要有观察糖代谢的 18F-脱氧葡萄糖 PET 和观察淀粉蛋白沉积的 11C-PiB PET。国外有学者通过 PET 检查,发现丘脑旁正中动脉供血区梗死伴认知障碍的患者多存在该区域的低氧代谢,单光子发射计算机断层显像(singlephoton emission computed tomography, SPECT)通过对脑血流灌注进行定量分析,进一步探究缺血灶与认知功能障碍的关系[47]。

## (二) 生物学标志物

多项研究证实生物学标志物能有效地反映脑组织的病理改变和损伤的严重程度。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种与叶酸、蛋氨酸和半胱氨酸代谢相关的含硫基氨基酸。高 Hcy 通过损伤凝血系统、加速动脉粥样硬化、促进神经元凋亡,产生神经兴奋性作用,阻断神经传导等机制导致脑缺血坏死,进而损害认知功能[48]。C-反应蛋白(c-reactive protein, CPR)是炎症急性期由肝细胞生成的一种非糖基化聚合蛋白,其作用机制可能是损伤血管内皮细胞、抑制新生血管生成、促炎性反应或因 CPR 过度表达,加重脑组织损伤,发生 VCI [49]。另有一些相关因子,如 IL-6、转化生长因子- $\beta$ 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、炎症小体和 P 物质(substance, SP)等均通过炎症机制参与了脑血管病患者认知损害的进展[50]。 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid beta, A $\beta$ )沉积被普遍认为是 AD 发病的关键机制,A $\beta$ 可能通过促脂质过氧化、产生自由基和过氧化物、破坏细胞膜完整性、激活炎症反应、干扰 ATP 生成等机制,导致淀粉样血管病,发挥神经毒性作用,导致认知功能受损。DAO 等发现 A $\beta$ 沉积促进 VCI 患者记忆力和执行功能的衰退[51]。Tau 蛋白是一种主要分布在神经元轴突中的微管蛋白,Tau 蛋白过度去磷酸化会打破平衡状态,致使微管崩解,引起神经元的退化与丧失影响认知[52]。RAVAGLIA 等[53]发现过度磷酸化 Tau 蛋白可能有助于预测认知衰退的速度。多项研究发现脑血管病发病机制与中枢胆碱能受损密切相关,因此乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)产生减少可预测痴呆的发生[54]。周氏等[55]采用高效液相色谱检测方法,对受试者进行脑脊液中 Ach 和胆碱(choline, Ch)检测发现, VaD 组的 Ach、Ch 含量均高于对照组( $P < 0.05$ ),且 Ach 的降低与认知障碍呈正相关。此外,血脂、血糖、兴奋性氨基酸、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)高敏肌钙蛋白 T (high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTnT)的升高

及生长抑素(somatostatin, SS)、血管加压素(arginine vasopressin, AVP)的降低逐渐被证实可能为 VCI 早期诊断提供依据[56]-[62]。

## 4. VCI 的治疗

(一) 预防治疗: 主要包括生活方式的干预与血管危险因素的控制。

(1) 生活方式干预: 有效的生活方式虽然不能影响脑损伤病理的发生和进展, 但经大量研究证实其可有效延缓认知障碍的临床表现。主要干预方式包括戒烟、戒酒, 限制进食动物性脂肪或高胆固醇的食物, 多吃蔬菜、水果、控制糖和盐的摄入, 适当进行有氧运动, 尽可能让患者进行力所能及的工作与学习, 多与社会建立有效的联系[63]。通过以上生活方式的改变, 可有效地控制危险因素, 同时可促进人体、血液循环、改善神经组织的可塑性, 保留大脑容量, 降低认知衰退的风险[64]。研究发现, 包括平衡力、步态及动作维持在内的运动功能与注意力、决策和其他表现形式的认知功能密切相关, 提示了运动训练对于延缓认知障碍的重要作用[65]。

(2) 血管危险因素控制: 可通过抑制血管病理负担来潜在地预防 VCI。主要包括肥胖、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、心血管病。国内外多项研究发现抗高血压药物可减轻 VCI 患者认知功能下降的程度, 且疗效与治疗的持续时间相关[66], 但此观点尚存在争议。流行病学研究显示, 高脂血症患者患 VCI 的风险较大, 他汀类药物可通过调节外周及中枢神经系统内的稳态, 抗炎、抗氧化, 减少淀粉蛋白形成等机制, 起到预防 VCI 的作用[67]。糖尿病是精神症状和痴呆症的重要危险因素, 长期高糖会导致血管内膜增厚, 同时引起脑元氧化代谢及酸中毒[68], 因此控制血糖水平可减少脑血管事件的发生, 对预防 VCI 有益。有研究发现, 阿司匹林可通过抗血小板凝集、减少血液循环中-淀粉蛋白沉积、阻止超氧自由基和血小板活化因子释放等机制预防或延缓认知功能减退, 但目前为止, 尚未由充分证据表明阿司匹林对 VCI 有治疗作用[69]。

(二) 药物治疗

目前尚未有一种针对 VCI 的特效治疗药物, 但经过众多临床试验证实, 胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂、钙离子通道阻滞剂及尼麦角林等在延缓疾病进展、改善疾病核心症状、治疗相应精神神经症状方面具有十分积极的意义。近年来, 越来越多的研究证实中药有效成分对 VCI 治疗具有积极意义, 发现银杏叶、人参、石菖蒲、川穹、淫羊藿、红景天、丹参、葛根等对 VCI 具有一定改善作用[70]。对于有精神症状的 VCI 患者, 如出现抑郁症状, 可选用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs); 出现幻觉、妄想、激越和冲动攻击行为等, 可短期实用非典型抗精神病药物如奥氮平、利培酮等[71]。

(三) 手术治疗

手术治疗可以清除粥样斑块、解除血管狭窄, 恢复动脉血流, 预防脑血管事件, 但对 VCI 的预防和治疗效果仍存在一定争议, 其主要术式分为动脉内膜剥脱术和动脉支架成形术[72]。相关研究发现[73], 颈动脉支架置入术可使左侧额回、右侧中央前回及右侧额上回灌注增加, 同时认知默认网络模式的功能连通性逐渐恢复正常, 使认知功能得到改善。支架置入术解除大脑中动脉和椎-基底动脉狭窄后, 患者脑灌注增加, 改善了海马神经元的血液和能量供应, 恢复大脑和神经功能。但少部分手术干预认知功能改善功能的研究出现了相反结果, 有术者[74]发现 20%~30%的患者在接受动脉内剥脱术后会出现与低密度脂蛋白异常有关的认知功能障碍。Chida 等[75]发现动脉剥脱术后, 脑部过度灌注引起再灌注损伤也可导致认知障碍发生。总之, 手术治疗解除血管狭窄对 VCI 的治疗效果仍需开展长时间大规模前瞻性研究予以论证, 但其对重度脑血管狭窄患者而言, 具有创伤小、并发症少、收益高、预后佳等特点, 故提倡广泛使用。

#### (四) 其他治疗

除上述治疗方法以外, 针灸治疗作为中医治疗 VCI 的重要手段, 其对 VCI 显著改善及治疗作用越来越得到国际上的认可, 现已被临床广泛应用。国内多位学者通过总结近年防治 VCI 的方法及疗效, 发现毫针、电针、头针、舌针、耳针、针药结合、穴位注射均对 VCI 有确切疗效[76]。高压氧治疗通过抗炎、抗氧化应激、介导自噬途径、改善脑血流及诱导神经重塑和血管形成, 提高 VCI 患者认知功能[77]。李氏等[78]采用星状神经节阻滞(stellate ganglion block, SGB)对 VaD 患者进行治疗, 患者的 MMSE、ADL 评分优于对照组, 为临床治疗 VaD 提供了新的途径。此外, 音乐疗法、经颅磁刺激认知训练可能对改善认知功能有一定的积极作用, 需要进一步研究。

### 5. 总结与展望

VCI 概念的提出将优化整个认知领域的诊疗与研究。虽然 VCI 的研究已经取得很大进展, 但大多数研究成果不十分明确, 且对于 VCI 的早期发现、早期诊断尚未有公认的标准和特效的治疗手段。因此, 统一 VCI 的诊断标准将有助于更好地预防和延缓 VCI 进展。此外, 有关 VCI 的神经心理学评估、影像学特点、生物学标志物尚未大规模的研究结果, 有待于更多的临床研究来完善。

### 参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会, 《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737-2744.
- [2] 陈亦豪, 吴昊, 魏俊吉. 血脑屏障损伤诱发神经病变的评估方法及机制研究进展[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(1): 120-124.
- [3] Truettner, J.S., Alonso, O.F. and Dietrich, W.D. (2005) Influence of Therapeutic Hypothermia on Matrix Metalloproteinase Activity after Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **25**, 1505-1516. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600150>
- [4] Skillbäck, T., Delsing, L., Synnergren, J., et al. (2017) CSF/Serum Albumin Ratio in Dementias: A Cross-Sectional Study on 1861 Patients. *Neurobiology of Aging*, **59**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.028>
- [5] Ueno, M., Chiba, Y., Murakami, R., et al. (2019) Disturbance of Intracerebral Fluid Clearance and Blood-Brain Barrier in Vascular Cognitive Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2600. <https://doi.org/10.3390/ijms20102600>
- [6] Tang, H., Gao, Y., Zhang, Q., et al. (2017) Chronic Cerebral Hypoperfusion Independently Exacerbates Cognitive Impairment within the Pathopoiesis of Parkinson's Disease via Microvascular Pathologys. *Behavioural Brain Research*, **333**, 286-294. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.061>
- [7] Himi, N., Takahashi, H., Okabe, N., et al. (2016) Exercise in the Early Stage after Stroke Enhances Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression and Memory Function Recovery. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, 2987-2994. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.017>
- [8] Shu, Y., Zhang, H., Kang, T., et al. (2013) PI3K/Akt Signal Pathway Involved in the Cognitive Impairment Caused by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *PLOS ONE*, **8**, e81901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081901>
- [9] Poh, L., Fann, D.Y., Wong, P., et al. (2021) AIM2 Inflammasome Mediates Hallmark Neuropathological Alterations and Cognitive Impairment in a Mouse Model of Vascular Dementia. *Molecular Psychiatry*, **26**, 4544-4560. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00971-5>
- [10] Bennett, S., Grant, M.M. and Aldred, S. (2009) Oxidative Stress in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: A Common Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, **17**, 245-257. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1041>
- [11] Ter Telgte, A., Van Leijssen, E., Wiegertjes, K., et al. (2018) Cerebral Small Vessel Disease: From a Focal to a Global Perspective. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 387-398. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0014-y>
- [12] Etherton, M.R., Wu, O. and Rost, N.S. (2016) Recent Advances in Leukoaraiosis: White Matter Structural Integrity and Functional Outcomes after Acute Ischemic Stroke. *Current Cardiology Reports*, **18**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0803-0>
- [13] Hu, H.Y., Ou, Y.N., Shen, X.N., et al. (2021) White Matter Hyperintensities and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 36 Prospective Studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,



- 120, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.007>
- [14] Rizvi, B., Narkhede, A., Last, B.S., *et al.* (2018) The Effect of White Matter Hyperintensities on Cognition Is Mediated by Cortical Atrophy. *Neurobiology of Aging*, **64**, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006>
- [15] Bell, R.D., Deane, R., Chow, N., *et al.* (2009) SRF and Myocardin Regulate LRP-Mediated Amyloid-Beta Clearance in Brain Vascular Cells. *Nature Cell Biology*, **11**, 143-153. <https://doi.org/10.1038/ncb1819>
- [16] Akoudad, S., De Groot, M., Koudstaal, P.J., *et al.* (2013) Cerebral Microbleeds Are Related to Loss of White Matter Structural Integrity. *Neurology*, **81**, 1930-1937. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436609.20587.65>
- [17] Christ, N., Mocke, V. and Fluri, F. (2019) Cerebral Microbleeds Are Associated with Cognitive Decline Early after Ischemic Stroke. *Journal of Neurology*, **266**, 1091-1094. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09236-w>
- [18] Chung, C.P., Chou, K.H., Chen, W.T., *et al.* (2016) Strictly Lobar Cerebral Microbleeds Are Associated with Cognitive Impairment. *Stroke*, **47**, 2497-2502. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014166>
- [19] Yakushiji, Y., Noguchi, T., Hara, M., *et al.* (2012) Distributional Impact of Brain Microbleeds on Global Cognitive Function in Adults without Neurological Disorder. *Stroke*, **43**, 1800-1805. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.647065>
- [20] Werring, D.J., Frazer, D.W., Coward, L.J., *et al.* (2004) Cognitive Dysfunction in Patients with Cerebral Microbleeds on T2\*-Weighted Gradient-Echo MRI. *Brain*, **127**, 2265-2275. <https://doi.org/10.1093/brain/awh253>
- [21] Lee, H.G., Wheeler, M.A. and Quintana, F.J. (2022) Function and Therapeutic Value of Astrocytes in Neurological Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 339-358. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00390-x>
- [22] Lee, K.M., Bang, J., Kim, B.Y., *et al.* (2015) Fructus Mume Alleviates Chronic Cerebral Hypoperfusion-Induced White Matter and Hippocampal Damage via Inhibition of Inflammation and Downregulation of TLR4 and P38 MAPK Signaling. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **15**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0652-1>
- [23] Anderson, M.F., Blomstrand, F., Blomstrand, C., *et al.* (2003) Astrocytes and Stroke: Networking for Survival? *Neurochemical Research*, **28**, 293-305. <https://doi.org/10.1023/A:1022385402197>
- [24] Boespflug, E.L., Simon, M.J., Leonard, E., *et al.* (2018) Targeted Assessment of Enlargement of the Perivascular Space in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Subtypes Implicates Astroglial Involvement Specific to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **66**, 1587-1597. <https://doi.org/10.3233/JAD-180367>
- [25] Nagahara, A.H. and Tuszynski, M.H. (2011) Potential Therapeutic Uses of BDNF in Neurological and Psychiatric Disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, **10**, 209-219. <https://doi.org/10.1038/nrd3366>
- [26] Chen, A.Q., Fang, Z., Chen, X.L., *et al.* (2019) Microglia-Derived TNF- $\alpha$  Mediates Endothelial Necroptosis Aggravating Blood Brain-Barrier Disruption after Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 487. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1716-9>
- [27] Davalos, D., Ryu, J.K., Merlini, M., *et al.* (2012) Fibrinogen-Induced Perivascular Microglial Clustering Is Required for the Development of Axonal Damage in Neuroinflammation. *Nature Communications*, **3**, Article No. 1227. <https://doi.org/10.1038/ncomms2230>
- [28] Yao, X., Liu, S., Ding, W., *et al.* (2017) TLR4 Signal Ablation Attenuated Neurological Deficits by Regulating Microglial M1/M2 Phenotype after Traumatic Brain Injury in Mice. *Journal of Neuroimmunology*, **310**, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.06.006>
- [29] Parkhurst, C.N., Yang, G., Nanan, I., *et al.* (2013) Microglia Promote Learning-Dependent Synapse Formation through Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Cell*, **155**, 1596-1609. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.030>
- [30] Park, J.S., Kam, T.I., Lee, S., *et al.* (2021) Blocking Microglial Activation of Reactive Astrocytes Is Neuroprotective in Models of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, **9**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01180-z>
- [31] Ma, J., Bo, S. H., Lu, X, T., *et al.* (2016) Protective Effects of Carnosine on White Matter Damage Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Neural Regeneration Research*, **11**, 1438-1444. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.191217>
- [32] 顾雨铖, 徐运. 脑小血管病与血管性认知损害: 关注神经影像学[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(3): 244-250.
- [33] Malferrari, G., Bertolino, C., Casoni, F., *et al.* (2007) The Eligible Study: Ultrasound Assessment in Acute Ischemic Stroke within 3 Hours. *Cerebrovascular Diseases*, **24**, 469-476. <https://doi.org/10.1159/000108922>
- [34] Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., *et al.* (2014) Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **28**, 206-218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>
- [35] Carnevale, L. and Lembo, G. (2019) Innovative MRI Techniques in Neuroimaging Approaches for Cerebrovascular Diseases and Vascular Cognitive Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2656. <https://doi.org/10.3390/ijms20112656>
- [36] Du, J. and Xu, Q. (2019) Neuroimaging Studies on Cognitive Impairment Due to Cerebral Small Vessel Disease.



- Stroke and Vascular Neurology*, **4**, 99-101. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000209>
- [37] 杨丹, 徐运. 弥散张量成像和静息态功能磁共振在脑白质损伤相关性认知障碍早期诊断中的作用[J]. 华西医学, 2019, 34(10): 1087-1090.
- [38] Fruhwirth, V., Enzinger, C., Fandler-Höfler, S., *et al.* (2021) Baseline White Matter Hyperintensities Affect the Course of Cognitive Function after Small Vessel Disease-Related Stroke: A Prospective Observational Study. *European Journal of Neurology*, **28**, 401-410. <https://doi.org/10.1111/ene.14593>
- [39] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [40] Benjamin, P., Trippier, S., Lawrence, A.J., *et al.* (2018) Lacunar Infarcts, but Not Perivascular Spaces, Are Predictors of Cognitive Decline in Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*, **49**, 586-593. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017526>
- [41] Akoudad, S., Wolters, F.J., Viswanathan, A., *et al.* (2016) Association of Cerebral Microbleeds with Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurology*, **73**, 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2016.1017>
- [42] Charidimou, A., Shakeshaft, C. and Werring, D.J. (2012) Cerebral Microbleeds on Magnetic Resonance Imaging and Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage Risk. *Frontiers in Neurology*, **3**, Article 133. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00133>
- [43] Debette, S., Schilling, S., Duperron, M.G., *et al.* (2019) Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, **76**, 81-94. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>
- [44] 林霖. 皮质下缺血性血管病患者的扩散张量成像分析和认知功能相关研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [45] 潘永进, 曹茂红, 周树虎, 等. 皮质下缺血性血管性痴呆患者大脑联络纤维弥散张量成像研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2015(2): 101-105.
- [46] 衣立业. 皮层下血管型轻度认知功能障碍的多模态磁共振研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2012.
- [47] Frantellizzi, V., Conte, M. and De Vincentis, G. (2021) Hybrid Imaging of Vascular Cognitive Impairment. *Seminars in Nuclear Medicine*, **51**, 286-295. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.12.006>
- [48] Feng, L., Isaac, V., Sim, S., *et al.* (2013) Associations between Elevated Homocysteine, Cognitive Impairment, and Reduced White Matter Volume in Healthy Old Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **21**, 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.10.017>
- [49] Kuo, H.K., Yen, C.J., Chang, C.H., *et al.* (2005) Relation of C-Reactive Protein to Stroke, Cognitive Disorders, and Depression in the General Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Neurology*, **4**, 371-380. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70099-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70099-5)
- [50] 陈粤璜, 宋晓楠, 杨树龙. 炎症相关因子在血管性痴呆发病机制中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(7): 693-699.
- [51] Dao, E., Hsiung, G.Y., Sossi, V., *et al.* (2015) Exploring the Effects of Coexisting Amyloid in Subcortical Vascular Cognitive Impairment. *BMC Neurology*, **15**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0459-1>
- [52] 方宇, 张璐, 朱红灿, 等. 脑脊液磷酸化 Tau 蛋白及  $\beta$  淀粉样蛋白检测在老年期痴呆患者早期鉴别诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(13): 2561-2562.
- [53] Ravaglia, S., Bini, P., Sinforiani, E., *et al.* (2008) Cerebrospinal Fluid Levels of Tau Phosphorylated at Threonine 181 in Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Neurological Sciences*, **29**, 417-423. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-1023-1>
- [54] Tucek, S. (1984) Problems in the Organization and Control of Acetylcholine Synthesis in Brain Neurons. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **44**, 1-46. [https://doi.org/10.1016/0079-6107\(84\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0079-6107(84)90011-7)
- [55] 周广安, 王安民. 依达拉奉对血管性痴呆患者脑脊液中乙酰胆碱和胆碱含量的影响[J]. 社区医学杂志, 2012, 10(2): 10-11.
- [56] Fanning, J.P., Wong, A.A. and Fraser, J.F. (2014) The Epidemiology of Silent Brain Infarction: A Systematic Review of Population-Based Cohorts. *BMC Medicine*, **12**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0119-0>
- [57] Strachan, M.W. (2011) R D Lawrence Lecture 2010. The Brain as a Target Organ in Type 2 Diabetes: Exploring the Links with Cognitive Impairment and Dementia. *Diabetic Medicine*, **28**, 141-147. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03199.x>
- [58] Almaguer-Melian, W., Cruz-Aguado, R., Riva Cde, L., *et al.* (2005) Effect of LTP-Reinforcing Paradigms on Neuro-

- transmitter Release in the Dentate Gyrus of Young and Aged Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **327**, 877-883. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.12.085>
- [59] Xu, G., Zhang, H., Zhang, S., *et al.* (2008) Plasma Fibrinogen Is Associated with Cognitive Decline and Risk for Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Clinical Practice*, **62**, 1070-1075. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01268.x>
- [60] Folsom, A.R., Nambi, V., Bell, E.J., *et al.* (2013) Troponin T, N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, and Incidence of Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, **44**, 961-967. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000173>
- [61] 张华, 左军杰, 刘顺达, 等. 血浆生长抑素与血管性痴呆的发病部位及其特点的相关性研究[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2011, 5(6): 488-493.
- [62] 陈伟. 血管性痴呆患者血清生长抑素、精氨酸加压素的含量变化及其临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(12): 1115-1116.
- [63] Pettigrew, C. and Soldan, A. (2019) Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>
- [64] Dichgans, M. and Zietemann, V. (2012) Prevention of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*, **43**, 3137-3146. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.651778>
- [65] 张立, 赵小娟, 张继瑶, 等. 脑卒中后认知障碍康复治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 179-183.
- [66] Iadecola, C. and Gottesman, R.F. (2019) Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circulation Research*, **124**, 1025-1044. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313260>
- [67] 李森, 徐万鹏. 他汀类药物治疗血管性认知障碍的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2013(50): 8769-8774.
- [68] 刘小梅, 陶琼瑶, 陈治秀, 等. 糖尿病认知障碍影响因素的研究进展[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(19): 2785-2786.
- [69] Broe, G.A., Grayson, D.A., Creasey, H.M., *et al.* (2000) Anti-Inflammatory Drugs Protect against Alzheimer Disease at Low Doses. *Archives of Neurology*, **57**, 1586-1591. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.11.1586>
- [70] 凌佳, 张宗奇, 李清华, 等. 治疗血管性认知障碍的中药有效成分研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(11): 734-737.
- [71] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 234.
- [72] 杨志杰, 高宗恩, 张立功, 等. 支架成形术对伴轻度认知损害的无症状性颈内动脉重度狭窄患者认知功能的影响[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(10): 743-748.
- [73] Tani, N., Yaegaki, T., Nishino, A., *et al.* (2018) Functional Connectivity Analysis and Prediction of Cognitive Change after Carotid Artery Stenting. *Journal of Neurosurgery*, **131**, 1709-1715. <https://doi.org/10.3171/2018.7.JNS18404>
- [74] Guillaume, D.J., Doolittle, N.D., Gahramanov, S., *et al.* (2010) Intra-Arterial Chemotherapy with Osmotic Blood-Brain Barrier Disruption for Aggressive Oligodendroglial Tumors: Results of a Phase I Study. *Neurosurgery*, **66**, 48-58; Discussion 58.
- [75] Chida, K., Ogasawara, K., Suga, Y., *et al.* (2009) Postoperative Cortical Neural Loss Associated with Cerebral Hyperperfusion and Cognitive Impairment after Carotid Endarterectomy: <sup>123</sup>I-Iomazenil SPECT Study. *Stroke*, **40**, 448-453. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.515775>
- [76] 余盼, 唐纯志. 基于数据挖掘技术分析针灸治疗血管性认知障碍的选穴规律[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(12): 2694-2700.
- [77] 王年花, 孙瑞, 章志超, 等. 脑卒中后认知障碍患者高压氧治疗的研究进展[J]. 江苏医药, 2023, 49(11): 1170-1174.
- [78] 李小云, 潘娟. SGB 对血管性痴呆患者认知功能的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(19): 40-41.