

- with post-bronchiolitis wheeze[J]. *Respir Res*, 2011, 12(1):121-125.
- 8 王琦,李红,王宁萍,等.反复呼吸道感染患儿免疫球蛋白及相关细胞因子水平分析[J].*宁夏医科大学学报*, 2007, 29(5): 86-87.
- 9 赵娟.小儿反复呼吸道感染的临床探讨[J].*中华医学研究杂志*, 2008, 8(2): 65-66.
- 10 屈常林,高和洪,赵宝洪,等.细菌生物被膜与抗生素耐药机制研究进展[J].*动物医学进展*, 2008, 29(3):86-90.
- 11 Guo CH, Wang CL. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(1):79-89.
- 12 Ming-Jie L, Shengying B, Marina GP, et al. The zinc transporter SLC39A8 is a negative feedback regulator of NF- κ B through zinc-mediated inhibition of IKK[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(2): 386-400.
- 13 王晋梅,乔巨,高芳,等.117例缺铁性贫血患者免疫功能与感染因素的实验分析[J].*临床医药实践*, 2005, 14(7): 153-154.
- 14 陈力,林岚,马杰.血微量元素与小儿反复呼吸道感染的关系研究[J].*湖南中医药大学学报*, 2010, 30(12):8-10.
- 15 王俐,蔡美琴.钙与免疫细胞功能及免疫缺陷疾病的关系[J].*中国临床营养杂志*, 2009, 17(1): 60-63.
- 16 朱晓敏,陈冬梅,谭颖慧,等.大气污染对儿童上呼吸道微生物的影响[J].*中国学校卫生*, 2007, 28(4): 377-378.
- 17 耿倩,徐丽,生庆海.母乳营养成分研究[J].*中国妇幼保健*, 2008, 23(8):1161-1164.
- 18 Cai X, Wardlaw T, Brown DW. Global trends in exclusive breastfeeding[J]. *Int Breastfeed J*, 2012, 7(1):12.
- 19 孙台荣.转移因子治疗小儿反复呼吸道感染近期疗效分析[J].*中国医药指南*, 2012, 10(6): 131-132.
- 20 李红子,李今子,许春花.匹多莫德口服液治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察[J].*吉林医学*, 2009, 30(7): 184-185.
- 21 王毅红.胸腺肽治疗儿童反复呼吸道感染 65 例[J].*药物与临床*, 2009, 16(10): 64-67.
- 22 夏以琳,徐亚娜.穴位敷贴配合喘可治肌肉注射治疗小儿反复呼吸道感染 35 例临床观察[J].*中医儿科杂志*, 2009, 5(2): 85-86.
- 23 刘松.加减玉屏风散治疗小儿反复呼吸道感染 34 例临床观察[J].*北方药学*, 2012, 9(7): 17-18.
- 24 岳玉辉,刘春香,张桂玲.中西医结合治疗小儿反复上呼吸道感染 67 例分析[J].*中华现代内科学杂志*, 2009, 6(5): 384-385.
- 25 罗艳.小儿反复呼吸道感染与微量元素锌铁的关系[J].*中国医药指南*, 2012, 10(17): 325-326.
- 26 朱晓红,德桂荣,孟昭清.小儿反复呼吸道感染与微量元素锌铁变化的临床意义[J].*中华现代临床医学杂志*, 2008, 6(2): 138-139.

[收稿日期 2013-09-25][本文编辑 谭毅韦颖]

新进展综述

颈动脉狭窄与轻度认知功能障碍关系研究进展

吴永钧(综述), 钟维章(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院神经内科

作者简介: 吴永钧(1986-),男,在读研究生,研究方向:脑血管疾病的诊治。E-mail:yongjun3231@126.com

通讯作者: 钟维章(1962-),男,大学本科,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病的介入诊疗。E-mail:zhongwzh@163.com

[摘要] 老年性痴呆(阿尔茨海默病, Alzheimer disease, AD)是目前严重影响老年人生存质量的疾病,且疗效不佳,因此,对 AD 早期出现的轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)诊断尤为重要。颈动脉狭窄与 MCI 关系密切,该文就颈动脉狭窄与 MCI 关系的研究进展进行综述。

[关键词] 轻度认知功能障碍; 颈动脉狭窄

[中图分类号] R 74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)01-0084-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.01.32

The research progress of relations between the carotid artery stenosis and mild cognitive impairment WU Yong-jun, ZHONG Wei-zhang. Department of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Alzheimer disease (AD) is the main cause that affects the quality of life in elderly at present, and the curative effect on AD is not very good. Therefore, it's especially important to diagnose the mild cognitive impair-

ment(MCI) that emerges in the early stage of AD. As the carotid artery stenosis has close relation with MCI, the re-search progress of the relations between carotid artery stenosis and MCI is reviewed in the paper.

[Key words] Mild cognitive impairment(MCI); Carotid artery stenosis

近年来,老年性痴呆(阿尔茨海默病, Alzheimer disease, AD)不仅成为患者及其家庭的沉重负担,其高发病率和致残率更成为发达国家公共卫生体制的巨大挑战。每年约有 10% ~ 15% 的轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)转化为临床 AD,而正常老年人群每年仅 1% ~ 2% 发展为 AD^[1], MCI 在老年人群发病率高达 8.72%^[2]。目前临床上对痴呆中晚期患者的治疗疗效不佳,因此对 MCI 早期作出诊断并进行干预尤其重要。越来越多的研究表明颈动脉狭窄与 MCI 密切相关^[3~8],本文对颈动脉狭窄与 MCI 关系的研究进展进行综述。

1 MCI 的概念及分型

MCI 这一概念由 Petersen 等^[1]于 1999 年提出,是指有轻度记忆或认知障碍,但未达到痴呆诊断标准的老年人,其总体认知功能保留,日常生活能力正常。早期的 MCI 概念仅指记忆损害,以后发现也可有语言、注意和视觉空间障碍。其病因和发病机制尚未完全阐明。以往的观点认为认知功能的变化一般只是由正常老化所导致的认知功能障碍直接进展为痴呆,因此这一概念的提出恰恰可以补充这两者之间的空白。准确的说, MCI 是痴呆与正常人的衰老之间的以认知功能轻微损坏为主要特点的一种过渡病态。Petersen 等^[9]将 MCI 分为三个亚型:(1)遗忘型 MCI(amnestic MCI, a-MCI),以记忆损伤为主,多可进展为 AD;(2)复合型 MCI(multiple-domain MCI, md-MCI),除记忆力受累外,尚有其他认知领域损害(如语言流畅性、注意力、视觉空间及执行功能损害等),有可能进展为 AD,也可能发展为血管性痴呆,或是症状保持长期稳定;(3)单一型 MCI,即非记忆领域单一功能损害型 MCI(single-domain non-memory MCI, sd-MCI),如单纯语言障碍、注意力减退、执行功能障碍等。

2 MCI 的筛查和诊断

既往筛查 MCI 大多借用痴呆或其他认知功能筛查量表,使用最多的是简易智能精神状态检查(mini mental status examination, MMSE)量表,但其对 MCI 的敏感性、特异性差, MCI 的检出率低。加拿大学者 Nasreddine 等^[10]根据临床经验并参考 MMSE 而制定的一种 MCI 专用测查工具—蒙特利尔认知量表(montreal cognitive assessment, MoCA), MoCA

量表设计理念是对脑进行简要的神经心理扫描,以帮助医生定位和确诊认知损害。MoCA 量表测试的认知领域不仅包括了 MMSE 所评定的内容,还注重视觉空间、抽象思维等 MMSE 没有涉及的内容。与 MMSE 相比 MoCA 量表是一项检出 MCI 和早期 AD 的更有效的工具,其对于 MCI 的敏感度为 90%, 特异度为 87%, 而 MMSE 敏感度为 18%, 特异度为 100%^[10]。MoCA 量表已得到美国国立卫生研究院(NIH)和加拿大卒中集团推荐用于血管性认知损害的检测^[11],加拿大心血管学会共识会议推荐^[12]用于 MCI 的检测。MoCA 量表已经被翻译成 35 种语言,在国际上广泛应用。国内刘雪琴等^[13]应用 MoCA 量表研究发现, MoCA 量表能很好地鉴别 MCI 与正常人和 AD,具有很高的筛查价值。翟雅莉等^[14]根据中国人的文化背景及生活习惯对原 MoCA 量表关于阅读、语言理解和书写部分进行修订,修订后的 MoCA 量表在中国人 MCI 的诊断中有更好的信度和效度。一些学者^[15,16]对 MCI 的筛查和评定探索研究发现图片学习检测、老年记忆功能问卷、韦氏智力量表中文修订版(WASI-RC)和韦氏记忆量表中文修订版(WMS-RC)中的图片记忆和快速认知筛查测验(QCST)可以作为临床医生筛选 MCI 的有效工具。MCI 的诊断目前国内外尚无统一标准,1999 年 Petersen 等^[1]首先提出 MCI 的经典临床诊断标准。2001 年美国神经病学学会在此基础上提出的 MCI 诊断标准^[17],主要以记忆下降为核心,增加了一些客观量表数值,如总体衰退量表(CDS = 2 或 3)或临床痴呆量表(CDR = 5),记忆测查分值在年龄和教育匹配对照组 1.5 标准差以下, MMSE 至少 24 分或 Mattis 痴呆评价量表(DRS)至少 123 分。欧洲阿尔茨海默病协会(EADC)于 2006 年对诊断标准进行完善并明确 MCI 是一个异质性临床综合征的概念^[18], EADC 提出的诊断标准及诊断程序目前被广泛应用于临床。2010 年中国痴呆与认知障碍诊治指南推荐轻度认知障碍的诊断和治疗^[19], MCI 的诊断标准包括以下三点:(1)认知功能下降。主诉或知情者报告的认知损害,而且客观检查有认知损害的证据和客观检查证实认知功能较以往减退。(2)日常基本能力正常,复杂的工具性日常能力可以有轻微损害。(3)无痴呆。在实际工作或研

究中常加入一些可操作性的客观指标如:临床痴呆量表(CDR)评分为0.5分,记忆测查分值在年龄和教育匹配对照组1.5标准差以下,MMSE至少24分。

3 颈动脉狭窄患者认知功能改变

早在20世纪80年代,就有颈动脉狭窄与认知功能减退的观察报道。此后这方面的报道逐渐增多,但不同的研究结果有一定的差异,甚至互相矛盾。Romero等^[3]报道重度颈动脉狭窄可能导致认知功能损害,尽管这些患者影像资料未显示脑组织结构改变,这提示颈动脉狭窄在出现影像学显示脑组织结构改变之前已经有认知功能的损害。Rao^[4]的研究发现,颈动脉狭窄可能导致大脑额叶损害,40%的颈动脉狭窄患者在注意力以及行为失控评分方面均较对照组差,行为失控评分和注意力均反映患者的额叶功能,可能为额叶皮质下功能障碍所致。Johnston等^[5]报道一项纳入4 006例无症状性颈动脉狭窄病例的队列性研究,发现左侧颈内动脉重度狭窄($\geq 75\%$)与认知功能损害显著相关,右侧颈动脉狭窄与认知功能损害无如此显著相关。Landgraff等^[6]研究报道,无论是中重度颈动脉狭窄还是颈动脉闭塞患者,均无执行功能障碍证据,而90%有视觉空间和结构领域损害,其中左侧颈动脉狭窄患者可见各认知领域普遍受损,而视觉空间和结构领域损害则仅见于右侧颈动脉狭窄。Silvestrini等^[7]也发现,左侧颈动脉狭窄患者有语言功能障碍,而右侧颈动脉狭窄患者有视觉空间结构领域障碍。上述结果说明左、右两侧颈动脉狭窄认知功能损害的内容有所差异,这可能是由于颈动脉狭窄对大脑半球的影响以同侧为主造成。目前研究中发现一侧的颈动脉狭窄影响的认知功能与动脉狭窄同侧脑组织功能相关,右侧颈动脉狭窄更多的影响视觉认知功能,而左侧的颈动脉狭窄更多影响语言功能。总体来说,颈动脉狭窄与轻度认知功能减退相关,已得到了比较普遍的公认。也有研究报道^[8],随着颈动脉狭窄程度越严重,认知功能损害越明显。但颈动脉狭窄到多大程度、多长时间才出现认知功能损害目前还不清楚,仍需更多研究去探索颈动脉狭窄后治疗的“时间窗”,以便为临床治疗提供依据。

4 颈动脉狭窄导致MCI的可能发病机制

4.1 脑低灌注 根据Spencer曲线,轻中度颈动脉狭窄时的脑灌注可保持稳定,而重度颈动脉狭窄可导致脑低灌注^[20]。目前普遍认为,慢性脑低灌注是颈动脉狭窄患者MCI的主要发病机制。脑血流灌注不足时,脑组织缺血、缺氧,局部神经元有氧代谢

受抑制,无氧酵解代偿性激活使神经元处于低能量状态,继发脑组织各种病理改变^[21]。海马是脑组织对缺血缺氧最敏感的部位,长期低灌注可导致海马缺血、缺氧,自由基过量产生,兴奋性氨基酸大量释放,细胞内钙离子超载等病理改变,逐渐表现为认知功能损害。氧自由基也可导致脑实质和脑微血管系统的氧化损伤,从而引起认知功能障碍^[22]。Cheng等^[23]一项前瞻性研究发现,血管重建术后改善同侧大脑灌注,半年后随访患者认知测评得分显著提高,这表明随着脑低灌注的改善认知功能损害也会好转。

4.2 静息脑栓塞 颈动脉粥样硬化斑块脱落形成栓子,引发脑内多发性静息性脑栓塞。当梗死或缺血区累及与认知功能有关的脑组织(海马、颞叶、额叶等)时,神经细胞死亡及神经纤维发生改变,导致与认知功能有关的神经结构受损^[24]。Vermeer等^[25]报道一项前瞻性随访3.6年的研究显示,磁共振(MRI)显示有静息性脑梗死的人群与基础人群相比发生痴呆或AD的风险增加了一倍多,这显示静息性脑梗死增加认知功能损害的风险。而新近Scherr等^[26]研究发现,有认知功能障碍的颈动脉狭窄患者在MRI上并未发现梗死灶,这提示静息脑梗死可能并不是主要的发病机制。

4.3 脑白质病变 皮质下白质病变或脑室周围白质病变与记忆、精神性运动的速度和全脑认知功能减退有关。颈动脉狭窄引起的慢性缺血状态可导致白质病变,白质病变的典型神经病理改变主要有弥漫性脱髓鞘、轴突变性和神经胶质增生。Cheng等^[27]一项对严重颈动脉狭窄患者大脑内部连接的研究发现,这些患者有弥漫性白质结构的损害及特定区域的功能连接损害,白质病变引起的网络连接破坏与认知损害直接相关。Shibata等^[28]在动物实验中发现双侧颈动脉重度狭窄的大鼠,白质损害明显而灰质则不受影响。这可能是由于白质的网络连接结构被破坏引起认知功能损害。

5 结语

MCI早期不易识别,其评估量表多且复杂,如何选择合适临床工作的诊断工具一直是临床研究的热点。颈动脉狭窄与MCI关系密切,有可能是MCI的独立危险因素。颈动脉狭窄导致MCI的发病机制仍未完全明确,仍需大量的临床研究。

参考文献

- 1 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999,

- 56(3):303-308.
- 2 周东升,徐银儿,陈中鸣,等.老年人轻度认知功能障碍患病调查[J].中国公共卫生,2011,27(11):1375-1377.
- 3 Romero JR, Beiser A, Seshadri S, et al. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study[J]. Stroke, 2009, 40(5):1590-1596.
- 4 Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment[J]. J Neurol Sci, 2002, 203-204:103-107.
- 5 Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(4):237-247.
- 6 Landgraf NC, Whitney SL, Rubinstein EN, et al. Cognitive and physical performance in patients with asymptomatic carotid artery disease[J]. J Neurol, 2010, 257(6):982-991.
- 7 Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 25(4):719-726.
- 8 赵文新,何月,严斌,等.老年颈动脉粥样硬化性狭窄与认知功能障碍的相关性[J].中国老年学杂志,2012,32(22):4893-4895.
- 9 Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256(3):183-194.
- 10 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4):695-699.
- 11 Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards[J]. Stroke, 2006, 37(9):2220-2241.
- 12 Malcom J, Arnold O, Howlett JC, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure—2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies[J]. Can J Cardiol, 2008, 24(1):21-40.
- 13 刘雪琴,张立秀.蒙特利尔认知评估表在老年轻度认知障碍评估中的应用[J].中国行为医学科学,2008,17(4):343-345.
- 14 翟雅莉,钞秋玲,沈明志,等.修订后的 MoCA 量表在老年人轻度认知功能障碍诊断中的信度和效度分析[J].中华神经医学杂志,2013,12(2):179-182.
- 15 郭起浩,陈瑞燕,洪震,等.图片学习测验在识别老年人轻微认知功能损害中的作用[J].中国神经精神疾病杂志,2004,30(4):258-260.
- 16 Guo QH, Cao XY, Zhou Y, et al. Application study of quick cognitive screening test in identifying mild cognitive impairment[J]. Neurosci Bull, 2010, 26(1):47-54.
- 17 Petersen RC, Stevens JC, Ganquli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment(an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2001, 56(9):1133-1142.
- 18 Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(6):714-718.
- 19 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组,中国阿尔茨海默病协会(ADC).中国痴呆与认知障碍诊治指南:轻度认知障碍的诊断和治疗[J].中华医学杂志,2010,90(41):2887-2893.
- 20 管维平,吴智平.无症状性颈动脉狭窄与认知功能障碍[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(2):113-114.
- 21 Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, et al. Association between hypotension, low ejection fraction and cognitive performance in cardiac patients[J]. Behav Neurol, 2010, 22(1-2):63-71.
- 22 Derdeyn CP, Videen TO, Fritsch SM, et al. Compensatory mechanisms for chronic cerebral hypoperfusion in patients with carotid occlusion[J]. Stroke, 1999, 30(5):1019-1024.
- 23 Cheng Y, Wang YJ, Yan JC, et al. Effects of carotid artery stenting on cognitive function in patients with mild cognitive impairment and carotid stenosis[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(4):1019-1024.
- 24 杨波.多发腔隙性脑梗死与轻度认知功能障碍患者预后的相关性[J].中国老年学杂志,2012,32(19):4302-4303.
- 25 Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline[J]. N Engl J Med, 2003, 348(13):1215-1222.
- 26 Scherr M, Trinka E, McCoy M, et al. Cerebral hypoperfusion during carotid artery stenosis can lead to cognitive deficits that may be independent of white matter lesion load[J]. Curr Neurovasc Res, 2012, 9(3):193-199.
- 27 Cheng HL, Lin CJ, Soong BW, et al. Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis[J]. Stroke, 2012, 43(10):2567-2573.
- 28 Shibata M, Yamasaki N, Miyakawa T, et al. Selective impairment of working memory in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. Stroke, 2007, 38(10):2826-2832.
- [收稿日期 2013-07-18][本文编辑 谭毅 吕文娟]