



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.007

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.007>

· 论著 ·

脑小血管病性认知功能障碍患者脑海马结构特点及其与神经功能评分的相关性

王恒敏 严小宏 杨玲 田蕾

【摘要】 目的 探讨脑小血管病性认知功能障碍(CSVCI)患者脑海马结构特点及其与神经功能评分的相关性。**方法** 选择2018年1月~2019年10月我院收治的脑小血管病(CSVD)患者148例,根据是否发生认知功能障碍将其分为认知功能正常组(60例)和认知功能障碍组(88例),比较两组患者的神经功能评分[蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、简易精神状态量表(MMSE)评分、记忆与执行筛查量表(MES)评分]。再根据MoCA评分将认知功能障碍组患者分为 ≥ 26 分组(43例)和 < 26 分组(45例);根据MMSE评分将认知功能障碍组患者分为 ≥ 25 分组(47例)和 < 25 分组(41例);根据MES评分将认知功能障碍组患者分为 ≥ 68 分组(45例)和 < 68 分组(43例)。比较各组患者双侧海马体积,采用Pearson相关分析探讨CSVCI患者双侧海马体积与MoCA、MMSE、MES评分的相关性。**结果** 认知功能障碍组患者双侧海马体积和MoCA、MMSE、MES评分均明显低于认知功能正常组($P < 0.05$);MoCA评分 < 26 分组CSVCI患者双侧海马体积明显低于 ≥ 26 分组($P < 0.05$);MMSE评分 < 25 分组CSVCI患者双侧海马体积明显低于 ≥ 25 分组($P < 0.05$);MES评分 < 68 分组CSVCI患者双侧海马体积明显低于 ≥ 68 分组($P < 0.05$)。Pearson相关分析结果显示,CSVCI患者双侧海马体积与MoCA、MMSE、MES评分均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** CSVCI患者脑海马出现明显萎缩,MoCA、MMSE、MES评分明显下降,海马萎缩程度越重则患者认知水平、记忆能力、执行功能越差。

【关键词】 脑小血管病; 认知功能障碍; 海马体积; 蒙特利尔认知评估量表; 简易精神状态量表; 记忆与执行筛查量表; 相关性

Structural characteristics of hippocampus and its correlation with neurological function score in patients with cognitive dysfunction of cerebral microvascular disease Wang Hengmin*, Yan Xiaohong, Yang Ling, Tian Lei. * Department of Neurology, Xiehe Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan 430010, China

【Abstract】 Objective To explore the structural characteristics of hippocampus and its correlation with neurological function score in patients with cognitive impairment of cerebral microvascular disease (CSVCI). **Methods** A total of 148 patients with cerebral small vessel disease (CSVD) admitted to our hospital from January 2018 to October 2019 were selected, and divided into normal cognitive function group (60 cases) and cognitive dysfunction group (88 cases) according to the cognitive function status. The neurological function scores [Montreal cognitive assessment (MoCA) score, mini-mental state examination (MMSE) score, memory and execution screening scale (MES) score] were compared between the two groups. According to MoCA score, cognitive dysfunction group patients were divided into ≥ 26 points group (43 cases) and < 26 points group (45 case). According to MMSE score, cognitive dysfunction group patients were divided into ≥ 25 points group (47 case) and < 25 points group (41 cases). According to MES score, cognitive dysfunction group patients were divided into ≥ 68 points group (45 cases) and < 68 points group (43 cases). Bilateral hippocampal volume was compared in each group. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between bilateral hippocampus volume and MoCA, MMSE, MES scores in CSVCI patients. **Results** The volume on both sides of hippocampus and the scores of MoCA, MMSE, MES in cognitive dysfunction group was significantly lower than that in normal cognitive function group ($P < 0.05$). The both sides of hippocampal volumes of CSVCI patients in MoCA scores < 26 points group were significantly lower than those in ≥ 26 points group ($P < 0.05$). The both sides of hippocampal volumes of CSVCI patients in MMSE scores < 25 points group

作者单位:430010 武汉,协和武汉市红十字会医院神经内科(王恒敏、田蕾),老年病科(严小宏),放射科(杨玲)

通讯作者:田蕾, E-mail: tinna8718@163.com

were significantly lower than those in ≥ 25 points group ($P < 0.05$). The both sides of hippocampal volumes of CSVCI patients in MSE scores < 68 points group were significantly lower than those in ≥ 68 points group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that bilateral hippocampal volume was positively correlated with MoCA, MMSE and MES scores in CSVCI patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with CSVCI show obvious atrophy of hippocampus, and the scores of MoCA, MMSE and MES decreased significantly. The more the degree of hippocampus atrophy was, the lower the cognitive level, memory ability and executive function were.

[Key words] Cerebral small vessel disease; Cognitive dysfunction; Hippocampal volume; Montreal cognitive assessment scale; Mini-mental state examination; Memory and executive screening scale; Correlation

脑小血管病(CSVD)是指颅内的小静脉、小动脉、小穿支动脉、毛细血管等小血管病变所导致的一类疾病^[1],约占缺血性脑血管病(ICD)的25%,老年人群中约20%会出现CSVD,对人类健康水平及生活质量产生了严重影响^[2]。CSVD起病隐匿,病情进展缓慢,患者无临床症状或症状轻微,在临床工作中容易被忽视^[3]。CSVD是导致血管性认知功能障碍(VCI)的重要原因之一,脑小血管病性认知功能障碍(CSVCI)的早期诊断及准确识别较为困难^[4],因此寻找有效的方法对CSVCI进行早期诊断有重要临床指导意义。蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[5]、简易精神状态量表(MMSE)、记忆与执行筛查量表(MES)是目前临床常用的认知功能障碍筛查工具,但存在检查项目不完善、敏感性偏低、干扰因素多等不足,不能全面反映CSVCI人群的认知功能受损情况^[6]。有研究认为脑海马萎缩与CSVCI密切相关,但其具体相关性尚不清楚^[7]。本研究对CSVCI患者脑海马体积与MoCA、MMSE、MES评分的相关性进行分析,以期为CSVCI早期诊断提供一定参考。

对象与方法

1. 对象:2018年1月~2019年10月我院收治的CSVD患者148例,根据是否发生认知功能障碍分为认知功能正常组(60例)和认知功能障碍组(88例)。纳入标准:(1)CSVCI依据《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》中相关诊断标准确诊^[2];(2)无脑卒中、脑出血、脑积水、脑肿瘤、帕金森病等可导致神经功能异常疾病;(3)凝血功能正常;(4)心、肝、肾功能正常;(5)甲状腺功能正常。排除标准:(1)合并其他神经系统病变、恶性肿瘤、凝血系统疾病、感染性疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病、重要脏器功能不全、冠心病;(2)长期应用免疫抑制剂、类固醇药物;(3)有严重复合伤或联合伤。认知功能正常组男36例,女24例,年龄50~85岁,平均年龄(65.11 ± 5.42)岁;受教育年限8~12年,平均年限(11.12 ± 0.58)年;合并高血压32例,合并糖尿病40例,吸烟史44例,饮酒

史38例。认知功能障碍组男53例,女35例,年龄50~83岁,平均年龄(65.86 ± 5.49)岁;受教育年限9~12年,平均受教育年限(11.05 ± 0.73)年;合并高血压47例,合并糖尿病58例,吸烟史64例,饮酒史55例。两组患者性别、年龄、受教育年限、合并高血压及糖尿病、吸烟史、饮酒史等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。再根据MoCA评分将认知功能障碍组患者分为 ≥ 26 分组(43例)和 < 26 分组(45例),其中 ≥ 26 分组男26例,女17例,年龄50~82岁,平均年龄(65.77 ± 5.30)岁; < 26 分组男27例,女18例,年龄50~83岁,平均年龄(65.95 ± 5.68)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。根据MMSE评分将认知功能障碍组分为 ≥ 25 分组(47例)和 < 25 分组(41例),其中 ≥ 25 分组男28例,女19例,年龄50~83岁,平均年龄(65.93 ± 5.76)岁; < 25 分组男25例,女16例,年龄50~82岁,平均年龄(65.78 ± 5.18)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。根据MES评分将认知功能障碍组分为 ≥ 68 分组(45例)和 < 68 分组(43例),其中 ≥ 68 分组男27例,女18例,年龄50~83岁,平均年龄(66.45 ± 5.18)岁; < 68 分组男26例,女17例,年龄50~82岁,平均年龄(65.24 ± 5.81)岁。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

1. 方法

(1)一般临床资料收集:收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、受教育年限、疾病史、吸烟史及饮酒史。

(2)头颅MRI检查:使用1.5T Philips Ingenia MRI扫描仪(荷兰 Philips Medical Systems Norderland B. Y.)对患者的脑部进行扫描,扫描序列为3D-MPRAGE序列,扫描参数为矩阵 256×256 ,层厚5 mm,重复时间为5 290 ms,层间距1.5 mm,回波时间120 ms,视野 $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$,偏转角 70° ,激励次数为1。扫描结束后获取海马影像学结构,由一名经验丰富的影像科主治医

师应用 ITK-SNAP 软件在 3D-MPRAGE 序列中勾画出冠状位左侧海马、右侧海马的边界,采用 ITK-SNAP 软件自动生成勾画区域海马体积,海马体积(mm^3) = 每层面积(mm^2) \times [层厚(mm) + 层间隔(mm)]。

(3)神经功能评分:MoCA 评分包括视结构技能、语言、执行功能、抽象思维、计算、定向力、记忆、注意与集中 8 个领域,总分为 30 分, ≥ 26 分为认知功能正常, < 26 分为认知功能障碍,分数越低则提示认知功能受损越严重。MMSE 评分包括语言、即刻记忆、延迟回忆、时间定向力、地点定向力、视空间能力、计算力 7 个方面,总分共 30 分,分数越低则提示认知功能障碍越明显。MES 评分包括记忆能力和执行功能两个部分,记忆能力测试通过对同一个有 10 个得分点的语句进行 5 次回忆,第 1~3 次为学习后立即回忆,第 4 次为学习后间隔 1 min 回忆,第 5 次为学习后间隔 5 min 回忆,执行功能包括连续动作测试、语言流利性测试、扣指测试、指令与动作矛盾测试,记忆能力测试和执行功能测试各 50 分,总分共 100 分,MES 评分越低则提示记忆能力下降及执行功能减退越明显。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 *Pearson* 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 认知功能正常组和认知功能障碍组患者脑海马体积比较:认知功能障碍组双侧海马体积均明显低于认知功能正常组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 认知功能正常组和认知功能障碍组患者脑海马体积比较($\text{mm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	左侧海马体积	右侧海马体积
认知功能正常组	60	3 488.58 \pm 350.16	3 571.02 \pm 362.80
认知功能障碍组	88	2 891.23 \pm 300.15	2 956.33 \pm 315.56
t 值		11.105	10.945
P 值		< 0.001	< 0.001

2. 认知功能正常组和认知功能障碍组患者 MoCA、MMSE、MES 评分比较:认知功能障碍组患者 MoCA、MMSE、MES 评分明显低于认知功能正常组($P < 0.05$)。见表 2。

3. 不同 MoCA 评分的 CSVCI 患者脑海马体积比较:MoCA 评分 < 26 分组 CSVCI 患者双侧海马体积均明显低于 ≥ 26 分组($P < 0.05$)。见表 3。

4. 不同 MMSE 评分的 CSVCI 患者脑海马体积比较:MMSE 评分 < 25 分组 CSVCI 患者双侧海马体积明

显低于 ≥ 25 分组($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 认知功能正常组和认知功能障碍组患者 MoCA、MMSE、MES 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MoCA 评分	MMSE 评分	MES 评分
认知功能正常组	60	26.53 \pm 0.51	29.68 \pm 2.26	85.48 \pm 5.38
认知功能障碍组	88	20.56 \pm 1.88	25.52 \pm 1.37	68.49 \pm 3.89
t 值		23.980	13.928	22.297
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 不同 MoCA 评分的 CSVCI 患者脑海马体积比较($\text{mm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	左侧海马体积	右侧海马体积
MoCA 评分 ≥ 26 分组	43	2 747.18 \pm 295.63	2 856.27 \pm 306.89
MoCA 评分 < 26 分组	45	2 963.32 \pm 305.56	3 012.20 \pm 323.58
t 值		3.370	2.317
P 值		0.001	0.023

表 4 不同 MMSE 评分的 CSVCI 患者脑海马体积比较($\text{mm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	左侧海马体积	右侧海马体积
MMSE 评分 ≥ 25 分	47	2 771.28 \pm 298.34	2 864.47 \pm 310.11
MMSE 评分 < 25 分	41	2 926.62 \pm 302.74	3 005.51 \pm 319.86
t 值		2.423	2.098
P 值		0.018	0.039

5. 不同 MES 评分的 CSVCI 患者脑海马体积比较: MES 评分 < 68 分组 CSVCI 患者双侧海马体积均明显低于 ≥ 68 分组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同 MES 评分的 CSVCI 患者脑海马体积比较($\text{mm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	左侧海马体积	右侧海马体积
MES 评分 ≥ 68 分	45	2759.99 \pm 296.63	2874.42 \pm 311.15
MES 评分 < 68 分	43	2913.33 \pm 304.44	3025.63 \pm 318.57
T 值		2.393	2.252
P 值		0.019	0.027

6. CSVCI 患者脑海马体积与 MoCA、MMSE、MES 评分的相关分析:*Pearson* 相关分析结果显示, CSVCI 患者双侧海马体积与 MoCA、MMSE、MES 评分均呈正相关($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 CSVCI 患者脑海马体积与 MoCA、MMSE、MES 评分的相关分析

项目	MoCA 评分		MMSE 评分		MES 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
左侧海马体积	0.425	< 0.001	0.598	< 0.001	0.471	< 0.001
右侧海马体积	0.623	< 0.001	0.456	< 0.001	0.599	< 0.001

讨 论

MoCA、MMSE、MES 是目前应用最广泛的认知功能障碍筛查量表,具有操作简单、可行性强、测评时间短等优点,但存在以下不足:(1)MMSE 检查项目不完善,易造成早期认知功能障碍的漏诊;(2)MoCA 测评结果受教育年限影响大,受教育年限 < 12 年的患者应用该量表测评时总分值会加 1 分,导致该测评的准确性偏低;(3)MES 诊断轻度认知功能障碍的敏感性和特异性较低,易出现假阴性及假阳性结果^[8-10]。本研究表明,认知功能障碍组 MoCA、MMSE、MES 评分显著低于认知功能正常组,提示 CSVCI 患者 MoCA、MMSE、MES 评分明显下降,MoCA、MMSE、MES 评分对 CSVCI 发生具有一定的预测作用。现阶段临床诊断 CSVD 主要依赖于神经影像学检查,神经影像学变化包括腔隙性脑梗死、脑微出血、脑萎缩、脑白质病变、血管周围间隙扩大,同一患者可存在 1 个或多个影像学表现类型,当多个影像学表现类型同时存在时可认为 CSVD 致认知功能障碍风险增加^[11]。有研究认为 CSVD 致认知功能障碍是由于皮层-皮层下环路受到损伤所致,而皮层-皮层下环路受损与海马的广泛区域存在密切联系^[12]。另有研究认为海马萎缩与 CSVD 致认知功能障碍密切相关^[13]。有学者通过尸检发现阿尔兹海默病(AD)和血管性痴呆(VD)患者可出现相同形式的海马萎缩,而且海马 CA1 区神经元也具有相似缺失^[14]。还有学者通过制备 CSVD 动物模型研究发现 CSVD 模型小鼠最初神经影像学表现为脑白质受损,随着病情进展,后期出现海马萎缩^[15]。本研究表明,认知功能障碍组患者双侧海马体积均明显低于认知功能正常组,提示 CSVCI 患者脑海马出现明显萎缩。分析其原因,长期脑白质缺血导致微血管闭塞,对海马造成亚临床缺血损伤,从而导致海马萎缩、体积变小。Pearson 相关分析结果显示,CSVCI 患者双侧海马体积随 MoCA、MMSE、MES 评分的降低而缩小,提示 CSVCI 患者脑海马体积与 MoCA、MMSE、MES 评分均呈正相关,说明 CSVCI 患者海马萎缩程度越高,则认知水平、记忆能力、执行功能越低,海马体积能够在一定程度上预测 CSVCI 的发生。

综上所述,CSVCI 患者的脑海马出现明显萎缩,MoCA、MMSE、MES 评分明显下降,海马萎缩程度越明显则患者认知水平、记忆能力、执行功能越低,这可为 CSVCI 的早期诊断提供更为有力的理论依据。但本研究为小样本研究,且研究时间较短,需要扩大样本量和延长进一步探讨脑海马体积影响 MoCA、MMSE、MES 评分的机制。

参 考 文 献

- [1] 王琳,李凡,舒俊龙,等. 分层血压控制对脑小血管病患者认知功能障碍的影响[J]. 中国医药,2019,14(9):1344-1348.
- [2] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组,脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小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.
- [3] Tang J, Shi L, Zhao Q, et al. Coexisting cortical atrophy plays a crucial role in cognitive impairment in moderate to severe cerebral small vessel disease patients[J]. Discov Med, 2017, 23(126):175-177.
- [4] 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.
- [5] 李楠,王翔,郭小平,等. 2 型糖尿病患者海马区氢质子磁共振波谱的临床研究[J]. 临床内科杂志,2018,35(11):767-769.
- [6] Meng Y, Li H, Hua R, et al. A correlativity study of plasma APL1 β 28 and clusterin levels with MMSE/MoCA/CASI in aMCI patients[J]. Sci Rep, 2015, 5(12):15546-15550.
- [7] 董艺,李袁婧,王永祥,等. 脑小血管病与认知功能障碍[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(8):684-687.
- [8] Erken E, Altunoren O, Senel ME, et al. Impaired cognition in hemodialysis patients: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and important clues for testing[J]. Clin nephrol, 2019, 17(8):2112-2115.
- [9] 李楠,王翔,郭小平,等. 2 型糖尿病患者海马区氢质子磁共振波谱的临床研究[J]. 临床内科杂志,2018,35(11):767-769.
- [10] 张涛,司夏樱. 老年 2 型糖尿病患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平与认知功能的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2018,35(8):536-553.
- [11] 张颖,秦鼎,顾启亮. 脑小血管病的结构影像学特征与认知功能障碍的关联性观察[J]. 中国实用医药,2019,12(6):210-213.
- [12] Wallin A, Gustavo C, Esiri M, et al. Update on Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small-Vessel Disease[J]. J Alzheimers dis, 2018, 62(3):1417-1441.
- [13] 栗珺,任力杰. 脑小血管病的结构影像学特征与认知功能障碍的关联性分析[J]. 中国当代医药,2018,25(31):92-94.
- [14] Cai Z, Wang C, He W, et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10(9):1695-1704.
- [15] Walker KA, Power MC, Hoogeveen RC, et al. Midlife Systemic Inflammation, Late-Life White Matter Integrity, and Cerebral Small Vessel Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Stroke, 2017, 48(12):117-120.

(收稿日期:2020-04-11)

(本文编辑:余晓曼)