



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.004>

· 综述与讲座 ·

脑微出血与认知障碍

周杨 魏珍玉 钟萍

【摘要】 脑微出血是颅内巨噬细胞中含有的血液降解产物在血管周围的局灶性沉积,与近期皮质下小梗死、腔隙、白质高信号等同为脑小血管病的影像学标志物。随着影像学技术的发展,脑微出血越来越多地被检测出,且文献报道脑微出血在脑内存在的数量和位置与认知功能之间存在一定的相关性,其数量与认知功能下降的程度呈正相关,不同部位脑微出血引起的认知障碍存在一定的差异性。本文通过回顾现有文献,阐述脑微出血的流行病学特点、危险因素及与认知障碍之间的关系和机制,以期为预防和治疗认知障碍提供新的方向。

【关键词】 脑微出血; 脑小血管病; 认知障碍

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A

脑小血管病(CSVD)是由各种病因影响颅内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征,存在多种神经病理过程。据统计,20%~30%的缺血性卒中和脑出血患者伴有CSVD^[1]。CSVD破坏了卒中后恢复所必需的脑网络重组,进而恶化缺血性卒中患者的功能预后。CSVD是血管性认知障碍最常见的病因,与大血管疾病和其他形式脑血管病在血管性认知障碍中的作用相同。此外,CSVD还可以引起抑郁、运动和步态障碍,给患者家庭和社会带来严重负担。

脑微出血(CMBs)是一种小的慢性脑出血,可能由颅内小血管结构异常所导致,与近期皮质下小梗死(RSSI)、腔隙、白质高信号(WMHs)等均属于CSVD的影像学标志物。既往认为CMBs不会引起相应的症状和体征,其临床意义尚有待确定。然而,近年来越来越多的文献报道,CMBs的数量及其在脑内的位置与认知功能之间存在一定的相关性。因此,我们通过对现有文献进行回顾,描述CMBs与认知障碍之间的关系,以期为预防和治疗认知障碍提供新的方向。

一、脑微出血的概念和流行病学特点

CMBs是颅内巨噬细胞中含有的血液降解产物(主要是含铁血黄素颗粒)在血管周围的局灶性沉积,其形成原因是由于小血管退化以及随后从红细胞释放的血红蛋白分解而导致血液外渗^[2]。含铁血黄素是一

种强顺磁性物质,可以在磁场作用下被检测到。在对其顺磁磁化效应敏感的MRI序列上梯度回波T2加权成像(GRE-T2WI)或磁敏感加权成像(SWI)上,CMBs表现为小的、清晰的、低信号的、直径约为5~10 mm的圆形或卵圆形病灶,同时应排除钙沉积、铁沉积、血管流空或外伤性弥漫性轴索损伤等病变。CMBs主要发生在基底节、丘脑和小脑等小血管分布丰富的部位。CMBs的存在已被证明对脑组织有显著影响,可以导致其功能受损。

流行病学研究发现,CMBs的患病率随年龄增加逐渐上升。在不同人群中,CMBs的患病率也存在一定的差异。健康成年人中的患病率较低,约为5%;缺血性卒中患者中约为34%,卒中患者中约为60%^[3];在痴呆患者中,轻度认知障碍患者的CMBs患病率约为14%,阿尔茨海默病(AD)患者约为23%^[4]。

二、脑微出血的危险因素

年龄是CMBs最显著的独立危险因素。在年轻人群(<40岁)中很少检测到CMBs,其患病率和数量随年龄的增加而增加^[5]。鹿特丹的一项扫描研究发现,60~69岁年龄段人群的CMBs患病率为18%,而在80岁以上人群中,患病率增加至38%^[6];对鹿特丹研究的831名普通老年人进行了3.4年的随访,结果提示CMBs的患病率为24%~56%^[7],其中近一半患者存在多个CMBs。随着影像学技术的快速发展,在未来这一数字预计将进一步增加。

高血压是CMBs另一项重要的独立危险因素。研究发现,衰老和高血压相互作用在CMBs的发展中起重要作用,高血压增加了老年患者和老年实验动物的

基金项目:上海市杨浦区医学重点学科A类建设课题(YP19ZA08)

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院急诊科(周杨);上海理工大学附属市东医院神经内科(魏珍玉、钟萍)

通讯作者:钟萍, E-mail: zphgl@163.com

CMBs 患病率^[8]。

AD 和脑淀粉样血管病(CAA)也是 CMBs 的重要危险因素。AD 患者的 CMBs 患病率为 26%~48%^[9],同时常检测出多个 CMBs,这在临床上有一定指导价值,因为它们可能加重认知功能下降,可用于预测未来脑出血的风险。AD 患者的 CMBs 通常表现出皮质/皮质下定位。此外,CAA 在 AD 患者中也表现出相似的分布^[10],可能是因为大多数 CMBs 在受到 CAA 影响的血管中形成。在动物模型中,CAA 也可以自发地发生 CMBs。

除了上述几项危险因素,CMBs 还与男性、吸烟、动脉高压、心房颤动、糖尿病、认知表现及载脂蛋白 E (ApoE)基因型等存在关联。有研究证明了吸烟、不健康饮食、动脉高压和心房颤动在 CMBs 中的致病作用^[11]。鹿特丹研究表明,CMBs 在脑内的空间分布可以反映潜在的病因学差异,脑叶的微出血与 ApoEε4 和舒张压升高有关,而深部或幕下区域的微出血与腔隙性脑梗死、吸烟和收缩压升高有关^[6]。CMBs 的发生非常复杂,往往由多个病理过程共同参与。

三、脑微出血与认知障碍的相关性

CMBs 通常不引起相应的症状和体征,且常规的 CT 和 MRI 检查难以检测到,因而长期以来未引起临床医生的重视。近年来,随着影像学技术的快速发展,GRE-T2WI 和 SWI 的出现使 CMBs 的检出率显著提高。越来越多的学者发现,微出血的发生与各种病理生理状态存在一定的相关性。其中,受 CMBs 影响最常见的症状是认知功能改变。CMBs 的影响后果可能取决于多种因素,包括 CMBs 的数量、大小、位置和(或)其他疾病的共同发生。强有力的证据表明,更多数量的 CMBs 与更严重的认知功能障碍有关。Seo 等^[12]证实颅内 CMBs 数量是多个领域认知障碍和痴呆严重程度的独立预测因子。一项纳入 524 例具有血管危险因素受试者的纵向研究结果显示,多个或混合性 CMBs 独立地显示出更高的痴呆全因风险^[13]。在纳入 3 906 例人群的年龄基因/环境敏感性-雷克雅未克(AGES-Reykjavik)横断面研究中发现,存在 CMBs 尤其是多个 CMBs,与更差的处理速度和执行功能有关^[14]。此外,CMBs 还与重要的行为问题相关,如卒中后情绪异常^[15]、抑郁、自杀、疲劳和卒中后认知恢复受损^[16]等。一项横断面研究表明,CMBs 与全脑认知受损、注意力和处理速度下降及执行功能受损有关^[17]。因此,未来的研究还应探讨在高危人群中预防 CMBs 是否能防治或延缓认知下降和(或)降低老年人行为异常的发生率。

CMBs 的分布与认知障碍程度和损伤的认知域之间似乎存在解剖关系。在日本一项对 1 279 例无神经系统疾病的健康人群进行的研究中,研究者采用 MRI

梯度回波和简易精神状态检查量表(MMSE)探讨了疾病严重程度与 CMBs 位置之间的关系,结果表明 CMBs 位于深部的患者较位于脑叶的患者 MMSE 评分更低^[18]。Chung 等^[19]研究检测了 959 例志愿者的特定认知领域,包括言语记忆、视觉空间执行功能、语言执行功能,结果表明脑叶 CMBs 与认知功能的变化相关,尤其是在视觉空间执行功能方面。一项 Meta 分析结果显示,深部脑区、脑叶区域、基底节和丘脑的 CMBs 与显著的认知功能下降相关^[20]。“他汀治疗的主要结局-以患者为中心卒中患者偏好和有效性研究”(PROSPER 研究)表明,校正性别、年龄、白质高信号和梗死后,幕下 CMBs 患者在即时图片-单词学习测试、延迟图片-单词学习和日常生活的器乐活动中得分显著降低,提示幕下 CMBs 与认知功能下降有关^[21]。在深部脑区和脑叶区域的 CMBs 与注意力/执行力和流利度相关^[22]。脑叶 CMBs 和主要位于左半球的 CMBs 被证明与迟发性抑郁相关^[23]。颞叶 CMBs 与记忆和注意力障碍相关,而额叶 CMBs 与记忆障碍、概念转移、精神运动速度和注意力相关^[24]。但应注意的是,由于磁共振成像方式固有的局限性、研究人群的不同、常用认知测量量表中的混杂变量(如教育程度等)及认知测量量表的敏感性不同等因素,根据 CMBs 的分布位置建立不同认知域的关联性仍然存在局限性。

四、脑微出血引起认知障碍的机制

迄今为止,CMBs 影响认知功能的机制仍然是推测性的,主要包括以下几点:(1)CMBs 可能通过含铁血黄素局部沉积直接破坏皮质、皮质下及深部脑组织,导致其联系纤维、神经传导通路受损。(2)CMBs 可能导致周围组织的功能紊乱,引起持续的局部炎症反应,局部血脑屏障被破坏,小胶质细胞和血管周围巨噬细胞活化。动物模型研究证实,CMBs 可以干扰附近神经元和星形胶质细胞的功能;Cianchetti 等^[25]进行的研究表明,CMBs 附近区域存在神经元和星形胶质细胞功能的暂时丧失,这些变化可能导致神经局灶发作(TFNEs)的发生。(3)CMBs 附近的脑组织可能受到不可逆转的破坏。研究发现,CMBs 患者的大脑白质状况看似正常,但 CMBs 却降低了其微观结构内的白质完整性^[26]。(4)CMBs 可能通过间接效应(如小动脉狭窄导致低灌注和微缺血损伤)影响认知功能。(5)CMBs 是 CSVD 的其中一种表现,可能是影响认知功能的一种生物学标志物。当然,CMBs 也可能仅是反映 CSVD 严重程度和类型的一个影像学标记物,对认知功能没有直接独立的影响。

五、总结与展望

目前,CMBs 被认为是 CSVD 的一种表现。随着影

像学技术的发展,在正常的老年人群和所有类型的脑血管病患者中,CMBs 被越来越多地检测到;同时,许多学者发现 CMBs 在认知障碍患者中非常普遍,且 CMBs 的数量及部位与认知功能之间存在密切关系。然而,CMBs 对认知功能影响的潜在机制仍不十分明确,因此,未来还需要进一步开展大规模的临床研究及探讨 CMBs 对认知功能影响的潜在机制研究,以期对预防和延缓高危人群发生认知障碍提供一定的帮助。

参 考 文 献

- [1] Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes[J]. Brain, 2017, 140(1):158-170.
- [2] Lawrence TP, Pretorius PM, Ezra M, et al. Early detection of cerebral microbleeds following traumatic brain injury using MRI in the hyperacute phase[J]. Neurosci Lett, 2017, 655:143-150.
- [3] Cordonnier C, Al-Shahi SR, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds; systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting[J]. Brain, 2007, 130(Pt 8):1988-2003.
- [4] Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy[J]. Stroke, 2009, 40(4):1269-1274.
- [5] Daugherty AM, Raz N. Incident risk and progression of cerebral microbleeds in healthy adults: a multi-occasion longitudinal study[J]. Neurobiol Aging, 2017, 59:22-29.
- [6] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study[J]. Stroke, 2010, 41(10 Suppl):S103-S106.
- [7] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study[J]. Stroke, 2011, 42(3):656-661.
- [8] Toth P, Tarantini S, Springo Z, et al. Aging exacerbates hypertension-induced cerebral microhemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection[J]. Aging Cell, 2015, 14(3):400-408.
- [9] Yates PA, Desmond PM, Phal PM, et al. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease[J]. Neurology, 2014, 82(14):1266-1273.
- [10] Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes[J]. Stroke, 1983, 14(6):924-928.
- [11] Del BO, Mera RM, Ha JE, et al. Oily fish consumption is inversely correlated with cerebral microbleeds in community-dwelling older adults: results from the Atahualpa Project[J]. Aging Clin Exp Res, 2016, 28(4):737-743.
- [12] Seo SW, Hwa LB, Kim EJ, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia[J]. Stroke, 2007, 38(6):1949-1951.
- [13] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors[J]. Neurology, 2014, 83(7):646-653.
- [14] Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study[J]. Neurology, 2010, 75(24):2221-2228.
- [15] Tang WK, Chen YK, Lu JY, et al. Microbleeds and post-stroke emotional lability[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(10):1082-1086.
- [16] Tang WK, Chen YK, Lu JY, et al. Absence of cerebral microbleeds predicts reversion of vascular cognitive impairment no dementia in stroke[J]. Int J Stroke, 2011, 6(6):498-505.
- [17] Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations[J]. Front Neurol, 2014, 4:205.
- [18] Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, et al. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder[J]. Stroke, 2012, 43(7):1800-1805.
- [19] Chung CP, Chou KH, Chen WT, et al. Strictly Lobar Cerebral Microbleeds Are Associated With Cognitive Impairment[J]. Stroke, 2016, 47(10):2497-2502.
- [20] Wu R, Feng C, Zhao Y, et al. A meta-analysis of association between cerebral microbleeds and cognitive impairment[J]. Med Sci Monit, 2014, 20:2189-2198.
- [21] van Es AC, van der Grond J, de Craen AJ, et al. Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study[J]. Neurology, 2011, 77(15):1446-1452.
- [22] Valenti R, Del BA, Poggesi A, et al. Cerebral microbleeds in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease: The Vascular Mild Cognitive Impairment (VMCI)-Tuscany study[J]. J Neurol Sci, 2016, 368:195-202.
- [23] Feng C, Fang M, Xu Y, et al. Microbleeds in late-life depression: comparison of early- and late-onset depression[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:682092.
- [24] van Norden AG, van den Berg HA, de Laat KF, et al. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study[J]. Stroke, 2011, 42(12):3382-3386.
- [25] Del BO, Mera RM, Gillman J, et al. Calcifications in the carotid siphon correlate with silent cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults: A population-based study in rural Ecuador[J]. Geriatr Gerontol Int, 2016, 16(9):1063-1067.
- [26] Brundel M, Heringa SM, de Bresser J, et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31(2):259-263.

(收稿日期:2021-3-27)

(本文编辑:张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年 11 期《临床内科杂志》综述与讲座——“血管性认知障碍”栏目导读

血管性认知障碍是近年来医学研究的热点之一,是指由脑血管病变及其他血管危险因素导致的临床卒中或亚临床血管性脑损伤,涉及至少一个认知域受损的临床综合征,涵盖了轻度认知障碍到痴呆,也包括合并阿尔茨海默病等混合性病理所致的不同程度认知障碍。本期“综述与讲座”栏目特别邀请复旦大学附属上海市第五人民医院神经内科吴丹红教授为“血管性认知障碍”专栏组稿,邀请该领域的资深专家撰稿。脑小血管病是多种类型认知障碍的主要危险因素,而视网膜血管被认为是研究脑小血管的便捷“窗口”,吴丹红教授撰写的《视网膜血管改变与认知障碍》对视网膜血管改变在认知障碍评估中的应用及二者相关性进行了综述;复旦大学附属华山医院神经内科韩翔教授的《FBN1 基因与马凡综合征及其相关表型关系研究进展》对 FBN1 基因与马凡综合征及其相关表型之间相关性进行详细阐述;复旦大学附属中山医院神经内科丁晶教授在《血管源性脑白质高信号与血管性认知障碍》一文中则对血管源性脑白质高信号的定义、病理学特征、影像学表现及与认知障碍的关系进行了详细论述;上海理工大学附属市东医院神经内科钟萍教授撰写的《脑微出血与认知障碍》全面阐述了脑微出血的流行病学特点、危险因素及与认知障碍之间的关系和机制;上海中医药大学附属曙光医院神经内科俞晓飞教授撰写的《治疗血管性认知障碍的中药有效成分研究进展》则从中药角度对几种主要中药的有效成分治疗血管性认知障碍的相关研究进展进行综述。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部