

缺血性脑卒中合并认知障碍影响因素分析

胡颖 徐明然 卫清琪 王俊 王璐 胡蒙

[摘要] 目的 分析缺血性脑卒中合并认知功能障碍的相关影响因素,旨在为其临床预防提供参考。方法 选取2020年5月至2022年1月上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院神经内科诊治的120例缺血性脑卒中合并认知功能障碍患者(研究组)及120例单纯缺血性脑卒中患者(对照组)为研究对象,收集两组患者一般临床资料、神经影像学资料以及蒙特利尔认知评估表(MoCA)、简易精神状态评价量表(MMSE)、痴呆评分量表(CDR)评估结果。采用logistic回归分析缺血性脑卒中合并认知功能障碍的影响因素。结果 logistic回归分析显示,教育水平为保护因素($OR = 0.430, 95\% CI: 0.193 \sim 0.959$);吸烟($OR = 2.136, 95\% CI: 1.061 \sim 4.300$),嗜酒($OR = 1.919, 95\% CI: 1.201 \sim 3.066$),既往原发性高血压($OR = 4.623, 95\% CI: 1.046 \sim 20.423$),糖化血红蛋白水平升高($OR = 1.943, 95\% CI: 1.142 \sim 3.304$),同型半胱氨酸水平升高($OR = 2.620, 95\% CI: 1.251 \sim 5.484$),低密度脂蛋白水平升高($OR = 1.931, 95\% CI: 1.235 \sim 3.019$),胱抑素C水平升高($OR = 1.659, 95\% CI: 1.219 \sim 2.256$),颞叶缺血($OR = 3.564, 95\% CI: 1.433 \sim 8.868$),顶叶缺血($OR = 4.084, 95\% CI: 1.349 \sim 12.359$),额叶缺血($OR = 3.483, 95\% CI: 1.107 \sim 10.964$),多发病灶($OR = 4.963, 95\% CI: 1.407 \sim 17.501$),脑白质疏松($OR = 3.536, 95\% CI: 1.239 \sim 10.091$),脑动脉粥样硬化($OR = 2.568, 95\% CI: 1.334 \sim 4.941$)为缺血性脑卒中合并认知功能障碍的危险因素。结论 缺血性脑卒中患者受教育水平越高,其出现认知功能障碍的风险越低;存在吸烟、嗜酒不良习惯,合并原发性高血压史、代谢异常,颞叶、顶叶、额叶部位缺血,多发病灶,脑白质疏松,脑动脉粥样硬化,出现认知障碍风险增高。

[关键词] 缺血性脑卒中;认知障碍;危险因素;代谢水平

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.10.012

认知功能障碍是脑卒中常见的并发症之一,其中由脑血管病引起的认知功能障碍称之为血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment,VCI),是一种从轻度认知功能损害到痴呆的综合征^[1]。缺血性脑卒中是脑血管病中最常见类型,针对缺血性脑卒中患者,筛查并确定导致患者出现认知功能障碍的因素,早期识别,以开展针对性的早期干预具有重要意义^[2]。此外,通过筛查认知障碍影响因素,结合磁共振检查,有助于实现VCI的标准化诊断^[3],能够为中重度痴呆提供预警,从而改善患者的预后。现阶段,VCI发生的具体机制尚不明确^[4],临幊上由于神经认知功能评定标准评估工具、认知评估与脑卒中发生的时间间隔、脑卒中前的认知状态及研究人群的异质性等多方面因素的影响,尚无有效的筛查方法。因此,本次研究对缺血性脑卒中合并认知功能障碍与单纯缺血性脑卒中的患者进行对比研究,通过分析两组患者临床资料,旨在筛查VCI的影响因素,为缺血性脑卒中合并认知障碍临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年5月至2022年1月上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院神经内科收治的120例缺血性脑卒中患者合并认知功能障碍患者(研究组)及120例单纯缺血性脑卒中患者(对照组)为研究对象。纳入标准:①所有患者均符合2018版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]中缺血性脑卒中的相关诊断标准;②年龄50~85岁;③患者及家属(由家属根据患者实际情况填写)完成相关认知功能评估表调查;④临床资料完整。排除标准:①存在听力、视力、语言、意识障碍;②合并精神疾病;③脑出血、脑肿瘤、脑炎等其他脑部疾病;④严重肝肾功能不全等全身合并症。两组患者在年龄、性别上具有可比性($P > 0.05$)。本研究得到研究对象或其家属的知情同意,研究取得医院的伦理委员会批准(伦理审批号:伦审2020-S-03)。

1.2 方法 收集两组患者一般临床资料,包括年龄、性别、教育水平、既往病史(包括原发性高血压、高血脂、糖尿病、冠心病等),个人生活习惯(包括吸烟、嗜

基金项目:上海市黄浦区科研项目计划(项目编号:HLM202010)

作者单位:200011 上海 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院神经内科(胡颖,徐明然,卫清琪,王俊),急诊科(王璐),放射科(胡蒙)

通信作者:徐明然,xumingran2000@hotmail.com

酒),其中嗜酒标准为连续5年以上每日饮含酒精量达到100 g或以上。同时收集患者经MRI(德国SIEMENS公司生产,设备型号SOMATOM Definition AS)和/或CT(德国SIEMENS公司生产64排CT)检查发现的缺血性脑卒中病灶部位及数量、脑白质疏松情况等神经结构影像结果;颈动脉超声检查结果(GE vividE95或PHILIPS EPIQ7C);抽取两组患者肘静脉血10 mL检测血常规、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hey)、胱抑素C、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、维生素B12、叶酸等,检测仪器采用血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,BC-2800)、全自动生化分析仪(西门子ADVIA CHENMISTRY XPT)进行检测。应用蒙特利尔认知评估表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[6]和简易精神状态评价量表(Mini mental state examination, MMSE)^[7],对患者注意力集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力等认知功能进行评估。应用痴呆评分量表(clinical dementia rating, CDR)^[8]进行痴呆病情严重程度分级。

1.3 观察指标及评估标准 对比观察两组患者一般资料、影像学资料及MoCA、MMSE、CDR等量表评估结

果。MoCA评分:MoCA总分0~30分,≥26分为正常,如受教育年限≤12年,在评分基础上加1分为最终评分。MMSE评分标准总分为30分,根据文化水平,正常值为:文盲>17分,小学>20分,初中及以上>24分。CDR:包含6项功能,各项功能得分不叠加,根据总评分标准将6项功能的评定综合为一个总分,总分按照0、0.5、1、2、3分别判定为正常、可疑、轻、中、重度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0进行统计分析,两组为1:1配对设计,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用独立样本t检验,多组间均数比较采用单因素方差分析;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,危险因素分析采用多元logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者教育水平、既往原发性高血压史、吸烟情况、嗜酒情况、病灶部位与数量、脑白质疏松情况、动脉粥样硬化、HbA1c水平、Hey水平、胱抑素C水平、LDL水平、维生素B12水平、MoCA评分、MMSE评分、CDR评分对比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床资料比较结果

临床资料	研究组(n=120)	对照组(n=120)	Z/t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	69.58±8.87	67.74±8.16	1.672	0.096
性别(男性/女性,例)	72/48	69/51	0.155	0.694
教育水平(例)			3.920	0.048
小学及以下	37	35		
初中	41	30		
高中及以上	42	55		
既往史(例)				
原发性高血压	53	32	8.033	0.005
高血脂	36	26	2.174	0.140
糖尿病	39	30	1.647	0.199
冠心病	19	16	0.301	0.583
吸烟(例)			3.438	0.001
从不	29	56		
偶尔	34	31		
经常	57	33		
嗜酒(例)			5.035	0.025
有	56	39		
无	64	81		
病灶部位(例)			4.251	0.039
小脑缺血	6	12		
脑干缺血	5	9		
下丘脑缺血	6	12		
丘脑后部缺血	6	10		
基底节缺血	15	21		
枕叶缺血	12	19		

续表1

临床资料	研究组(n=120)	对照组(n=120)	Z/t/χ ² 值	P值
颞叶缺血	16	9		
顶叶缺血	14	6		
额叶缺血	18	10		
多发病灶(>2个)	22	12		
脑白质疏松(例)	56	25	17.908	<0.001
脑动脉粥样硬化(例)	81	45	21.654	<0.001
血红蛋白(g/L)	136.97±31.42	145.01±31.85	1.969	0.050
HbA1c(%)	6.24±0.67	5.97±0.52	3.487	0.001
Hcy(μmol/L)	18.20±5.65	11.85±4.12	9.081	<0.001
胱抑素C(mg/L)	1.01±0.23	0.89±0.25	3.869	<0.001
LDL(mmol/L)	2.93±0.27	2.15±0.29	21.564	<0.001
维生素B12(pmoll/L)	482.75±66.87	521.03±71.23	4.292	<0.001
叶酸(nmol/L)	24.09±6.24	23.53±6.17	0.699	0.485
MMSE评分(分)	22.22±4.37	26.34±3.09	8.433	<0.001
MoCA评分(分)	19.12±4.56	26.09±3.23	14.153	<0.001
CDR评分(分)	2.15±0.43	0.45±0.13	41.455	<0.001

注:HbA1c为糖化血红蛋白,Hcy为同型半胱氨酸,LDL为低密度脂蛋白,MMSE为简易精神状态评价量表,MoCA为蒙特利尔认知评估表,CDR为痴呆评估量表。

2.2 缺血性脑卒中合并认知功能障碍相关因素的 logistic 回归分析 对单因素分析差异有统计学意义的因素进行 logistic 回归分析(赋值见表2),患者教育水平为保护因素,吸烟、嗜酒、存在原发性高血压、动脉粥样硬化、糖化血红蛋白水平升高、同型半胱氨酸水平升

高、胱抑素C水平升高、低密度脂蛋白水平升高,颞叶缺血、顶叶缺血、额叶缺血、多发病灶以及存在脑白质疏松是缺血性脑卒中合并认知功能障碍危险因素。见表3。

表2 自变量赋值表

指标	赋值
高中及以上	是=1,否=0
吸烟	是=1,否=0
嗜酒	是=1,否=0
原发性高血压	是=1,否=0
脑动脉粥样硬化	是=1,否=0
HbA1c水平升高	是=1,否=0
Hcy水平升高	是=1,否=0
胱抑素C水平升高	是=1,否=0
LDL水平升高	是=1,否=0
病灶部位	
颞叶缺血	是=1,否=0
顶叶缺血	是=1,否=0
额叶缺血	是=1,否=0
多发病灶(>2个)	是=1,否=0
脑白质疏松	是=1,否=0

注:HbA1c为糖化血红蛋白,Hcy为同型半胱氨酸,LDL为低密度脂蛋白。

表3 缺血性脑卒中合并认知功能障碍的危险因素 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ ² 值	P值	OR值	95%CI
高中及以上	-0.843	0.409	4.248	0.041	0.430	0.193~0.959
吸烟	0.759	0.357	4.520	0.010	2.136	1.061~4.300
嗜酒	0.652	0.239	7.442	0.017	1.919	1.201~3.066
原发性高血压	1.531	0.758	4.080	0.029	4.623	1.046~20.423
脑动脉粥样硬化	0.943	0.334	7.971	0.000	2.568	1.334~4.941
HbA1c水平升高	0.664	0.271	6.003	0.031	1.943	1.142~3.304
Hcy水平升高	0.963	0.377	6.525	0.037	2.620	1.251~5.484
胱抑素C水平升高	0.506	0.157	10.387	0.000	1.659	1.219~2.256

续表3

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
LDL 水平升高	0.658	0.228	8.329	0.040	1.931	1.235~3.019
病灶部位						
颞叶缺血	1.271	0.465	7.471	0.001	3.564	1.433~8.868
顶叶缺血	1.407	0.565	6.201	0.000	4.084	1.349~12.359
额叶缺血	1.248	0.585	4.551	0.000	3.483	1.107~10.964
多发病灶(>2个)	1.602	0.643	6.207	0.000	4.963	1.407~17.501
脑白质疏松	1.263	0.535	5.573	0.000	3.536	1.239~10.091

注:HbA1c 为糖化血红蛋白,Hcy 为同型半胱氨酸,LDL 为低密度脂蛋白。

3 讨论

VCI 患者可表现为记忆力、认知力、情绪反应和执行力等一系列障碍^[9],是目前唯一可预防的痴呆类型^[10],因此制定具有识别 VCI 发生的危险因素筛查工具是十分必要的。本研究发现缺血性脑卒中合并认知功能障碍影响因素主要有以下方面。

3.1 教育水平 本研究发现,高中及以上学历是缺血性脑卒中患者发生认知功能障碍的保护因素。这与孔祥增等^[11]对不同类型脑小血管患者认知功能损害危险因素的研究中的结果相似。在泰国一项研究^[12]中也发现,文化程度较低与血管性痴呆风险增加相关。上述结果提示,患者学历水平越高,其发生认知功能障碍的概率越低。这可能是因为较高教育水平的患者,对于健康的认知水平更高,能够自主养成良好的生活习惯。与此同时,高等教育的终身心理刺激对神经元的生长有一定的促进作用,较高水平的教育有助于增加突触密度与效率,提高认知功能与痴呆阈值^[13]。

3.2 动脉粥样硬化与代谢水平 本研究发现,脑动脉粥样硬化、原发性高血压、较高的 HbA1c 水平、LDL 水平升高是缺血性脑卒中合并认知功能障碍危险因素,且相关性分析中发现,动脉粥样硬化与认知障碍程度呈正相关,这与代晨阳等^[14]、杨宇等^[15]在脑梗死患者认知功能障碍影响因素调查中的研究结果相似。综合上述结果表明,动脉粥样硬化和血糖、血脂、血压等代谢水平异常会增加患者认知功能障碍的风险。这主要是因为在高血压状态下,血流对血管壁的冲击力增加,继而引起内皮细胞损伤与功能障碍,此时血管张力升高,脂蛋白渗入内膜后,可诱发或促进动脉粥样硬化。动脉粥样硬化会影响血管弹性,导致血管管腔逐渐变窄,影响脑部血流灌注。脑组织在长期供血不足下容易出现脑萎缩,造成智力减退甚至痴呆。血浆中的 LDL 水平持续升高会促使动脉粥样硬化形成,造成脑组织缺氧、营养物质运输障碍,增加脑血管风险事件的发生。Georgakis 等^[16]研究显示,2 型糖尿病的遗传易

感性和较高的 HbA1c 水平与缺血性卒中、大动脉卒中和小血管卒中的较高风险相关,同时与颈动脉粥样硬化斑块、白质疾病标志物和脑萎缩标志物也有类似的相关。进一步说明血糖、血脂可在一定程度上增加缺血性脑卒中认知功能障碍的风险。针对糖尿病对于认知功能的影响,一方面是因为大部分糖尿病患者均存在不同程度的血脂异常;另一方面则是因为血糖升高,促使晚期糖基化终末产物大量合成,继而加重脑组织炎症反应与氧化应激,造成脑神经元细胞损伤^[17]。

3.3 生活习惯 本研究中吸烟、嗜酒是缺血性脑卒中合并认知功能障碍的危险因素。这可能与吸烟、嗜酒会进一步加重高血压、高血脂相关。赵建国^[18]通过对 VCI 患者与无 VCI 患者吸烟、嗜酒情况,结果差异并无统计学意义($P > 0.05$),与本次研究不一致,这可能与研究样本量有关,研究样本量较少可能导致一定的偶然性。在 Mistarz 等^[19]研究中,酒精的使用可以引起一系列的神经认知障碍。对于该 2 项生活习惯与缺血性脑卒中认知功能障碍的相关性仍需进一步研究。

3.4 病灶部位与数量 本研究通过对患者病灶部位的分析发现,颞叶、顶叶、枕叶等部位缺血、脑白质疏松以及多发病灶是引起缺血性脑卒中患者认知功能障碍的危险因素,并且多发病灶与认知功能障碍程度呈正相关。牛建伟^[20]研究发现,左额叶、下丘脑、丘脑后部、左颞叶、左枕叶、脑白质病变、脑萎缩以及多发病灶与认知功能障碍关系密切。由此说明脑缺血病灶部位及是否为多病灶是影响患者认知功能障碍的因素之一。这主要是因为颞叶作为感觉性语言中枢,其前部主要控制记忆、联想、比较等高级神经活动,内侧主要与记忆、精神和行为等功能相关,当其出现病变时,会导致其相应功能损害。顶叶病变则会引起体象障碍;额叶尤其是优势半球额叶损伤会导致患者记忆力、注意力减退,造成患者感情淡漠、反应迟钝。脑白质是大脑联络纤维,脑白质疏松造成的皮层间联络纤维受损,会使与之相关的联络中断,继而引起记忆力、语言等障碍^[21]。

3.5 Hcy 和胱抑素 C 水平 本研究发现,Hcy 水平升高、胱抑素 C 水平升高是缺血性脑卒中合并认知功能障碍的危险因素。与雷武刚等^[22]研究结果一致。这主要是因为 Hcy 升高会活化机体内的炎性反应,促使氧自由基形成,从而引起血管内皮细胞损伤,在加速动脉粥样硬化形成的基础上,促使神经元损伤和凋亡^[23]。胱抑素 C 是肾小球滤过率变化的内源性标志物,高血压、高血糖以及年龄的增长等因素均可引起肾小动脉、微血管病变从而导致动脉粥样硬化使胱抑素 C 水平升高。

综上所述,缺血性脑卒中合并认知功能障碍的影响因素主要与受教育程度、既往病史、病灶部位和 Hcy 水平等相关,临床需要针对不同的危险因素采取针对性健康教育、早期筛查和综合干预^[24-25]。本研究是单中心的回顾性研究,样本量较小,研究结果可能存在偏倚。

参考文献

- [1] TAKEDA S, RAKUGI H, MORISHITA R, et al. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia [J]. Hypertension Research, 2020, 43(3): 162-167.
- [2] 刘萍萍,季一飞,龙继发,等.缺血性脑卒中患者非急性期血管性认知功能障碍的影响因素分析[J].中国病案,2018,19(12):93-96.
- [3] ZANON ZOTIN M C, SVEIKATA L, VISWANATHAN A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management [J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34(2): 246-257.
- [4] 于永华,韩骐,唐茂庆.急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍情况及影响因素分析[J].四川解剖学杂志,2019,27(3):128-129.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [6] NASREDDINE Z S, PHILIPS N A, BEDIRIAN V. The montreal cognitive assessment MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [7] 王征宇,张明园.中文版简易痴呆状态检查(MMSE)的应用[J].上海精神医学,1989,7(3):108-111.
- [8] 李佳蕊,罗本燕.不同量表对评价急性期卒中后认知功能障碍的作用[J].阿尔茨海默病及相关病杂志,2020,2(3):108-112.
- [9] BIR S C, KHAN M W, JAVALKAR V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 1058-1064.
- [10] 刘玲,马英.血管性认知功能障碍可干预危险因素研究进展[J].四川医学,2019,40(6):636-641.
- [11] 孔祥增,王彦永,王晓,等.不同类型脑小血管病患者认知功能损害特征及危险因素分析[J].中国全科医学,2017,20(5):543-548.
- [12] DHARMASAROJA P A, LIMWONGSE C, CHARERNBOON T. Incidence and risk factors of vascular dementia in Thai stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8): 1048-1078.
- [13] 郭帅,刘尚君,肖阳梅,等.中国老年人认知障碍患病率的变化趋势:教育水平提高的作用[J].残疾人研究,2021,1(2):74-80.
- [14] 代晨阳,张倩,计海霞,等.合肥市某社区脑卒中高危人群颈动脉内中膜厚度影响因素分析[J].安徽医学,2021,42(1):90-93.
- [15] 杨宇,蒙钟文,张煜.脑梗死患者认知功能障碍的临床特征与影响因素研究[J].中国实验诊断学,2020,24(9):1510-1513.
- [16] GEORGAKIS M K, HARSHFIELD E L, MALIK R, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study [J]. Neurology, 2021, 96(13): 732-742.
- [17] 王旭刚,那力荣,高政.糖尿病与非糖尿病急性脑梗死患者非痴呆型血管性认知障碍的相关因素差异分析[J].大连医科大学学报,2021,43(1):54-58.
- [18] 赵建国.急性脑梗死患者血管性认知功能障碍的影响因素分析[J].河北医学,2018,24(5):841-844.
- [19] MISTARZ N, ANDERSEN K, NIELSEN A S, et al. Pharmacological enhancing agents targeting cognition in patients with alcohol-induced neurocognitive disorders: A systematic review [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 38(2): 608-626.
- [20] 牛建伟.缺血性脑血管病患者认知功能障碍与病灶部位的相关性研究[J].航空航天医学杂志,2019,30(8):915-917.
- [21] 沈友进,王丹,万婷玉,等.脑白质病变、颈动脉狭窄与非痴呆型血管性认知功能障碍患者预后的关系[J].中国现代医学杂志,2020,30(7):117-120.
- [22] 雷武刚,倪歆璟,赖维萍.老年认知功能障碍患者血清中尿酸、同型半胱氨酸、叶酸水平与磁共振影像的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2020,30(6):729-731,734.
- [23] 刘维洲,胡婧婷,杨运方,等.铜陵鹤山社区心脑血管病流行病学调查及防治模式探讨[J].中华全科医学,2020,18(9):1539-1542.
- [24] 马少辰,郭昕,王铭维,等.基于游戏的脑电神经反馈训练对认知功能改善作用的研究[J].诊断学理论与实践,2022,21(1):41-93.
- [25] JOHANSEN M C, GOTTESMAN R F. Cerebrovascular disease and cognitive outcome in patients with cardiac disease [J]. Semin Neurol, 2021, 41(4): 463-472.

(2022-04-07 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)