

缺血性卒中后认知障碍的危险因素研究进展

李斌 朱延霞 王涛

脑卒中是全球导致死亡的第二大原因,也是引起成年人致残的主要原因,具有发病率高、致残率高、死亡率高和复发率高的特点。2008年国家卫生计生委(原卫生部)公布了中国新的死因顺序,卒中跃升为第一位死因,成为国人的第一杀手。卒中不仅造成病人肢体活动障碍、语言障碍等躯体残疾,而且显著影响患者的认知功能。缺血性卒中是最常见的卒中类型,约占全部卒中的80%,卒中后认知功能障碍不仅严重影响患者的日常生活能力,也对卒中后躯体功能的恢复造成不利影响,是卒中致残的重要原因之一。已发展至重度认知障碍乃至痴呆的患者,尚无较好的治疗方法,因此,加强卒中后认知功能障碍的防治研究尤为重要。国内外对缺血性卒中后认知障碍危险因素的研究主要包括年龄、性别、高血压、糖尿病、颈动脉内膜厚度、生活方式以及脑萎缩、脑白质病变、卒中部位等对卒中后认知障碍的影响,其中部分因素与缺血性卒中后认知障碍的关系尚存在争议。本文就缺血性卒中后认知障碍的危险因素做一综述。

一、不可干预危险因素

不可干预危险因素包括年龄、性别等人口统计学因素以及基因改变等遗传因素。

1. 年龄:多项研究结果均证实,年龄相对较大的卒中患者更容易出现痴呆,并且患者的认知功能状况与梗死灶面积和卒中严重程度无明显相关。Corrada等^[1]研究认为,血管性痴呆(vascular dementia, VaD)患病率和发病率随着年龄的增大而呈指数级增高,但90岁以后的趋势目前尚不确定。Nys等^[2]的研究结果也表明,卒中患者年龄大小可预测其发病3个月后的认知功能情况。由此可见,年龄是脑功能衰退的重要因素,与认知障碍存有相关性。

2. 性别:有学者认为,性激素水平与认知功能障碍相关,但目前关于性别与认知功能障碍的观点不一,尚无定论。Hebert等^[3]研究表明,男性认知功能障碍的发病率高于女性,考虑与雌激素的保护作用有关。亦有些研究显示女性是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及卒中后认知障碍的危险因素^[4],而悉尼卒中研究发现脑卒中后3~6个月轻度认知功能障碍及痴呆的发生均无性别差异^[5]。

3. 遗传因素:一项对137例75岁以上既往无痴呆的卒中患者进行的前瞻性队列研究结果显示,卒中发病后3个月及15个月时携带载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)ε4等位基因的患者发生认知障碍的风险明显增高,并且ApoEε4等位基因

携带者更易出现早期认知功能突然下降^[6]。Wagle等^[7]研究也显示,ApoEε4等位基因与卒中后2周时的认知损害呈独立正相关。因此认为携带ApoEε4等位基因是卒中后认知障碍的危险因素。

二、可干预危险因素

大量研究表明,高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、颈动脉内膜增厚以及不良生活方式不仅可引起缺血性卒中,而且也与卒中后认知功能减退密切相关。对这些危险因素进行干预,能有效改善认知功能,延缓其向痴呆的发展。

1. 高血压:高血压一直被认为可导致卒中。中年期高血压被列为老年认知减退、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和VaD的一个重要的可干预危险因素。Goldstein等^[8]研究发现MCI伴高血压患者视空间执行功能和命名能力较无高血压患者明显下降,高舒张压与认知功能快速下降明显相关。高血压能引起认知功能障碍的主要原因是动脉硬化。高血压作用于大动脉导致大动脉粥样硬化;高血压作用于小动脉,导致血管玻璃样变性和脂肪变性,形成微梗死。高血压导致白质脱髓鞘、卒中、无症状脑梗死、脑萎缩,慢性脑供血不足使局部脑组织缺血缺氧,神经细胞变性、坏死从而形成认知障碍。

2. 高血糖、胰岛素抵抗、糖尿病:研究表明,糖尿病为痴呆和认知功能损害的危险因素,糖尿病伴随的血糖和胰岛素调节紊乱可通过多种机制导致血管和神经元损害,高血糖与脑血流的功能性改变有关,有效控制血糖可改善认识功能,脑血流改变可被逆转^[9]。并且Musen等^[10]研究显示,有效控制血糖可使认知功能不受损害。因此认为,糖尿病是导致痴呆发生的重要危险因素,甚至有人将散发性老年性痴呆称为3型糖尿病。

3. 血脂:一项基于医疗记录的研究结果表明,中年期高胆固醇水平能增高以后30年内发生VaD的风险^[11]。另有研究显示,高胆固醇饮食能够增加血清胆固醇水平并且明显影响大鼠的记忆力,长期的他汀治疗能够显著降低大鼠血清胆固醇水平并且明显改善大鼠的记忆功能^[12]。Desmond等^[13]研究也表明,血脂在缺血性脑卒中后不同认知功能患者中分布的差异有统计学意义,提示高脂血症影响缺血性脑卒中后认知功能。而服用降脂药后能明显降低这种风险。

4. 同型半胱氨酸:高同型半胱氨酸是心血管疾病及卒中的危险因素。但是,同型半胱氨酸升高与认知功能的关系尚不明确。Wald等^[14]进行的一项包括8669例参与者的流行病学队列研究的荟萃分析显示血清同型半胱氨酸水平与痴呆患病呈正相关。Ford等^[15]对4227例70~89岁的健康老年人的研究表明,高同型半胱氨酸与痴呆的发生明显相关。但Nilsson等^[16]的研究结果显示同型半胱氨酸水平与认知障碍无明显相关。

5. 肥胖:肥胖或体质指数广泛引起人们的注意,是因为其代谢后果以及最近有关它与所有痴呆相关性的报道。但肥胖与

痴呆的相关性尚不明确。有研究认为, 中年期出现的体质指数增加与血管性认知障碍关系密切, 而老年期体质指数与认知损害呈负相关, 即老年期肥胖预示着痴呆风险降低。Beydoun 等^[17]研究表明, 体质指数过高或过低者患痴呆的风险均高于体质指数正常者, 即体质指数与痴呆之间是一种 U 型关系。

6. 颈动脉内膜厚度: 动脉硬化是缺血性脑卒中的重要病理学基础, 颈动脉内膜厚度能够反映动脉硬化的程度。因而颈动脉内膜厚度与缺血性卒中后认知障碍的关系成为研究热点。Lee 等^[18]研究结果表明, 颈动脉内膜厚度与首次缺血性卒中后认知功能损害密切相关, 并且颈动脉内膜厚度与认知功能下降的程度成正相关。因此认为, 颈动脉内膜增厚是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素。

7. 生活方式因素: (1) 饮食: 有研究显示, 维生素 D 是心血管病和卒中风险增高的一个新兴危险因素^[19]。最近的一项研究显示了循环维生素 D 水平降低与认知功能较差之间的联系, 但另一项研究未能显示这种联系^[20]。要想更好地解释维生素 D 水平与认知功能和认知损害之间的关系, 尚需进行进一步的研究。另有研究认为, 包括维生素 E、维生素 C 和 β -胡萝卜素在内的抗氧化剂, 无论是作为食物(水果和蔬菜)的一部分或营养补充剂摄入, 都能降低认知损害的风险^[21]。Gao 等^[22]研究表明日常 ω -3 多不饱和脂肪酸(n-3 PUFA)的摄入可以减少中国老年人认知功能的下降。我国一项随访 3 年的队列研究显示, 较低的蔬菜和豆类的摄入量与文盲老年华人的认知能力下降有关, 饮食因素可能是预防认知下降重要因素^[23]。Feng 等^[24]研究认为, 经常饮茶能降低中国老年人认知功能损害的风险。尽管研究证实饮食在心脑血管病中起着重要作用, 但有关饮食与认知的关系很难解释。要想在此领域有所进步, 我们需要更有效的食物测量指标。

(2) 体力活动和躯体功能: 对于能进行锻炼的个人, 美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)推荐在大多数日子内每天进行至少 30 min 的中等强度锻炼。有研究显示, 长期规律的体力活动与认知功能水平较高、认知减退较少以及 VaD 发病风险较低密切相关^[25]。Cotman 等^[26]研究认为体力活动可能会增高脑组织神经营养因子水平(如脑源性神经营养因子)、改善脑血管功能和脑灌注、减轻应激反应以及通过突触发生促进脑可塑性。Suzuki 等^[27]研究也表明, 运动干预有利于遗忘型老年 MCI 患者的逻辑记忆的提高和认知功能的保持, 并能够减少全脑皮层萎缩。因此, 合理的运动干预可能会预防认知障碍的发生或延缓其发展。

(3) 吸烟: 吸烟对认知功能的影响研究结果不一。Barr 等^[28]研究表明, AD 患者可通过尼古丁受体介导途径改善认知能力。Rusanen 等^[29]研究却认为, 吸烟者 20 年后患 AD、VaD 的风险增加。Nooyens 等^[30]对 40~70 岁的参与者进行的 5 年随访的基础研究也表明吸烟与认知功能下降明显相关。

三、影像学危险因素

影像学技术的发展使其在认知障碍早期诊断方面的优势越来越突出。目前有关认知障碍的影像学因素研究主要包括: 脑白质病变、区域性脑萎缩、卒中部位与认知功能障碍的关系。

1. 脑白质病变: 有研究认为对于缺血性卒中患者, 脑白质病变是患者出现行为学改变的一种潜在危险因素, 白质完整性在卒中后患者认知功能方面发挥着非常重要的作用^[31]。Maillard 等^[32]对认知功能正常老年人的研究表明, 脑白质高信号(cerebral white matter hyperintensity)与情节记忆衰退和执行功能下降显著相关。Debette 等^[33]研究也表明, 卒中患者脑白质高信号严重程度与卒中后 3 个月时的执行和运动功能独立相关。因此认为, 脑白质病变可能是卒中后认知障碍的危险因素。

2. 区域性脑萎缩: 研究表明, 卒中后认知障碍患者与卒中后认知功能完好的患者相比往往存在广泛的脑白质病变和区域性脑萎缩^[34]。Stebbins 等^[35]采用基于像素的形态学技术(voxel-based morphometry technique), 对卒中后 3~6 个月时伴有认知损害和不伴有认知损害患者的区域性灰质体积差异进行了比较, 提示丘脑在缺血性卒中后认知损害的发生发展中起着重要作用。此外, Ihle-Hansen 等^[36]研究认为, 卒中后执行功能和记忆与内侧颞叶萎缩有显著性相关。Firbank 等^[37]研究也得出内侧颞叶萎缩与老年卒中幸存者短时间内痴呆的发生明显相关。由此可见, 丘脑、内侧颞叶等区域性脑萎缩可能与卒中后认知障碍存在相关性。

3. 卒中部位: 众多研究表明前循环卒中发生痴呆的风险明显高于后循环卒中。Kandiah 等^[38]认为, 额叶皮层下急性腔隙性梗死患者卒中后认知障碍的发生率是其他部位脑梗死者的 1.5 倍。Narasimhalu 等^[39]研究显示, 前循环梗死、大脑中动脉区域卒中以及皮质卒中患者出现认知损害的风险较高, 但也有研究显示, 幕下卒中患者认知损害的发生率与幕上卒中患者相似^[40]。由上述研究结果可见, 关于卒中部位对卒中后认知障碍的影响尚存争议, 有待进一步大规模临床研究证实。

随着社会老龄人口比例的增加, 我国的脑卒中发生率逐年上升。卒中可引起严重而持久的认知功能障碍, 给社会及家庭带来沉重负担。筛选出缺血性卒中后认知障碍高危患者及早期认知功能损害患者, 并对其可干预危险因素进行积极干预, 能够尽可能减少缺血性卒中后认知障碍的发生, 并能给予积极合理的治疗, 因此卒中后认知障碍危险因素的研究应成为目前研究的热点。

参 考 文 献

- [1] Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, et al. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol*, 2010, 67: 114-121.
- [2] Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23: 408-416.
- [3] Hébert R, Lindsay J, Verreault R, et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*, 2000, 31: 1487-1493.
- [4] Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke*, 1998, 29: 2087-2093.
- [5] Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 21: 275-283.
- [6] Ballard CG, Morris CM, Rao H, et al. APOE epsilon4 and cognitive

- decline in older stroke patients with early cognitive impairment. *Neurology*, 2004, 63: 1399-1402.
- [7] Wagle J, Farnar L, Flekkøy K, et al. Association between ApoE epsilon4 and cognitive impairment after stroke. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27: 525-533.
- [8] Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61: 67-73.
- [9] Fei M, Yan Ping Z, Ru Juan M, et al. Risk factors for dementia with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China. *Age Ageing*, 2013, 42: 398-400.
- [10] Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2008, 31: 1933-1938.
- [11] Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging*, 2009, 30: 1006-1009.
- [12] Ghodke RM, Tour N, Devi K. Effects of statins and cholesterol on memory functions in mice. *Metab Brain Dis*, 2012, 27: 443-451.
- [13] Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology*, 2000, 54: 1124-1131.
- [14] Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement*, 2011, 7: 412-417.
- [15] Ford AH, Flicker L, Alfonso H, et al. Plasma homocysteine and MTHFR677T polymorphism as risk factors for incident dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 70-75.
- [16] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Elevated plasma homocysteine level is not primarily related to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34: 121-127.
- [17] Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2008, 9: 204-218.
- [18] Lee YH, Yeh SJ. Correlation of common carotid artery intima media thickness, intracranial arterial stenosis and post-stroke cognitive impairment. *Acta Neurol Taiwan*, 2007, 16: 207-213.
- [19] Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64: 888-895.
- [20] Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al. 25-Hydroxy vitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology*, 2010, 74: 33-41.
- [21] Perez L, Heim L, Sherzai A, et al. Nutrition and vascular dementia. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16: 319-324.
- [22] Gao Q, Niti M, Feng L, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and cognitive decline: Singapore Longitudinal Aging Studies. *J Nutr Health Aging*, 2011, 15: 32-35.
- [23] Chen X, Huang Y, Cheng HG. Lower intake of vegetables and legumes associated with cognitive decline among illiterate elderly Chinese: a 3-year cohort study. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16: 549-552.
- [24] Feng L, Li J, Ng TP, et al. Tea drinking and cognitive function in oldest-old Chinese. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16: 754-758.
- [25] Soumaré A, Tavernier B, Aléprouvitch A, et al. A cross-sectional and longitudinal study of the relationship between walking speed and cognitive function in community-dwelling elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64: 1058-1065.
- [26] Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, 2007, 30: 464-472.
- [27] Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*, 2013, 8: e61483.
- [28] Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 480-490.
- [29] Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, et al. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 333-339.
- [30] Nooyens AC, van Gelder BM, Verschuren WM. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Am J Public Health*, 2008, 98: 2244-2250.
- [31] Erkan D, Kozora E, Lockshin MD. Cognitive dysfunction and white matter abnormalities in antiphospholipid syndrome. *Pathophysiology*, 2011, 18: 93-102.
- [32] Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, et al. Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology*, 2012, 79: 442-448.
- [33] Debette S, Beiser A, DeCarli C, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*, 2010, 41: 600-606.
- [34] Tay SY, Ampil ER, Chen CP, et al. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *J Neurol Sci*, 2006, 250: 58-61.
- [35] Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*, 2008, 39: 785-793.
- [36] Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Impact of white matter lesions on cognition in stroke patients free from pre-stroke cognitive impairment: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 2: 38-47.
- [37] Firbank MJ, Allan LM, Burton EJ, et al. Neuroimaging predictors of death and dementia in a cohort of older stroke survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 263-267.
- [38] Kandiah N, Wiryasaputra L, Narasimhalu K, et al. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2011, 309: 92-95.
- [39] Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients. *Stroke*, 2011, 42: 883-888.
- [40] Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 895-905.

(收稿日期: 2013-08-01)

(本文编辑: 郝锐)