

文章编号:1003-2754(2019)08-0708-06

脑微出血合并认知功能障碍的相关性因素及与血清 IL-18 的分析

于美玉, 焦卓敏, 张雪梅, 李矜玥, 欧阳元娇, 李薇, 王静

摘要: **目的** 为了揭示影响脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)合并认知功能障碍患者中的相关性因素,并进一步分析 CMBs 在不同的认知方面的影响。**方法** 研究对象来自 2017 年 12 月-2018 年 10 月在哈尔滨医科大学附属第二医院接受诊治的患者 80 例(男 45 例,女 35 例),正常对照组 40 例(健康男性、女性各 20 例)。根据简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Scale, MOCA)评估 CMBs 组患者是否存在认知功能障碍,采用 Fazekas 量表评价脑白质病变严重程度, CMBs 组采用微出血解剖评分量表(microbleed anatomical rating scale, MARS)评估 CMBs 严重程度。分析比较 CMBs 的严重程度与基本临床资料、脑白质病变程度、CMBs 个数、认知功能的相关性。两组各项人口学资料及临床资料、相关检验指标进行比较,采用 *t* 检验进行组间比较,组间率的比较采用卡方检验分析脑微出血的影响因素。**结果** 侧脑室旁脑白质病变严重程度与 CMBs 合并认知功能障碍明显相关,且脑白质病变越重,认知功能障碍越明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$); CMBs 数量与 CMBs 合并认知功能障碍明显相关,且数量越多,认知功能障碍越明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。血清 IL-18 水平与 CMBs 及 CMBs 合并认知功能障碍成正相关,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CMBs 患者存在认知功能障碍,且侧脑室旁脑白质病变程度越重、CMBs 数量越多、IL-18 水平越高, CMBs 合并认知功能障碍程度越重。CMBs 合并认知功能障碍的患者,主要在定向力、注意力、语言等认知方面受到影响。

关键词: CMBs; 认知功能障碍; 脑白质病变; CMBs 数量; IL-18

中图分类号: R743.34 **文献标识码:** A

Correlation factors of cerebral microhemorrhage with cognitive dysfunction and analysis of serum IL-18 YU Meiyu, JIAO Zhuomin, ZHANG Xuemei, et al. (Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: **Objective** To reveal the correlation factors affecting CMBs in patients with cognitive impairment, and to further analyze the effects of CMBs on different cognitive aspects. **Methods** 80 patients (45 males and 35 females) were enrolled in the second affiliated hospital of Harbin medical university from December 2017 to October 2018, and 40 normal control group (20 healthy males and 20 healthy females respectively). According to mini-mental state examination (MMSE) and Montreal Cognitive Scale (MOCA), whether patients in the CMBs group have Cognitive dysfunction was assessed, and the severity of leukoencephalopathy was assessed with Fazekas Scale. CMBs severity was assessed by the microbleed anatomical scale (MARS) in the CMBs group. The correlation between the severity of CMBs and basic clinical data, degree of leukoencephalopathy, number of CMBs, and cognitive function was analyzed and compared. The demographic data, clinical data and relevant test indexes of the two groups were compared, the T test was used for inter-group comparison, and the chi-square test was used for inter-group comparison to analyze the influencing factors of cerebral microhemorrhage. **Results** The severity of paraventricular leukodystrophy was significantly correlated with CMBs combined with cognitive dysfunction, and the more severe the leukodystrophy was, the more obvious the cognitive dysfunction was, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The number of CMBs was significantly correlated with the combined cognitive dysfunction of CMBs, and the more the number was, the more obvious the cognitive dysfunction was, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum IL-18 level was positively correlated with CMBs and CMBs combined cognitive dysfunction, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The patients with CMBs had cognitive dysfunction, and the more severe the paracerebral white matter lesion, the more CMBs, the higher the IL-18 level, and the more severe the cognitive dysfunction associated with CMBs. Patients with CMBs combined with cognitive dysfunction are mainly affected from orientation, attention, language and other cognitive aspects.

Key words: CMBs; Cognitive dysfunction; White matter lesion; CMBs number; IL-18

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)在影像学方面被定义为颅脑磁共振图像(magnetic resonance images, MRI)的 T₂ 加权成像或磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)中直径小于 10 mm 的、圆形的或类圆形的、性质相同的病灶^[1]。CMBs 是脑小血管病变的一部分^[2]。近年来随着我国老龄化社会的日趋明显及头部 MRI 及 SWI 的应

收稿日期:2019-06-15;修订日期:2019-08-01

基金项目:2015 黑龙江省博士后资助(No. 20142150015);哈尔滨医科大学第三批于维汉院士杰出青年培养基金(No. 002000013)

作者单位:(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科,黑龙江 哈尔滨 150081)

通讯作者:张雪梅, E-mail: zxmjsz198@126.com

用,CMBs 被诊出率也越来越高^[3]。CMBs 的危害逐渐引起医学界的广泛重视。CMBs 可引起记忆力下降、认知能力障碍(cognition impairment, CI)、姿势平衡障碍、情绪异常等临床症状。可能在一定程度上影响认知功能障碍的发生和发展^[4],有研究表明CMBs 是老年人认知功能下降常见原因^[5]。目前研究显示,CMBs 与认知功能障碍有关,是血管性痴呆的主要危险因素^[6]。CMBs 在认知功能方面的意义引起了人们的广泛关注。

1 材料和方法

1.1 研究对象 分析2017年12月-2018年10月在哈尔滨医科大学附属第二医院接受诊治的脑微出血患者80例(男45例,女35例),正常对照组40例(健康男性、女性各20例)。所有CMBs患者均经磁共振检查证实有CMBs病灶,所有健康对照组均经影像学显示为无明显异常。

入组标准包括:(1)患者18~85岁;(2)根据2014年《脑小血管病诊治专家共识》诊断为CMBs^[7];(3)患者意识清醒;(4)行头部磁共振检查(包括MRI、SWI);(5)无先天性认知功能障碍;(6)临床资料相对完整者。

排除标准包括:(1)患者处于昏睡、昏迷或植物状态;(2)患者病情发展较快或伴有严重并发症;(3)患者存在严重语言功能障碍和/或双侧上肢运动功能障碍;(4)患者存在严重的视力和/或听力障碍;(5)患者存在严重精神障碍、身体虚弱或其他情况(如对测试不能耐受或不合作者等);(6)患有严重的脑积水、脑出血、脑外伤及脑手术病史;(7)患有脱髓鞘病、脑代谢疾病、脑肿瘤等疾病。

1.2 研究对象分组 A组诊断标准:(1)由患者家属提供信息或患者自身有认知功能衰退主诉者;(2)MMSE针对受教育年限认知功能障碍的划界分为:文盲组 ≤ 17 分、小学组 ≤ 20 分、中学或以上组 ≤ 24 分;根据Lees等^[8]、Salvadori等^[9]不同荟萃分析将MOCA量表评分初步划分为:小学组及文盲组 ≤ 22 分;中学或以上组 ≤ 26 分。

B组诊断标准:(1)无认知功能衰退主诉者;(2)MMSE量表评分文盲组 > 17 分、小学组 > 20 分、中学或以上组 > 24 分,或MOCA量表评分:小学组及文盲 > 22 分、中学或以上组 > 26 分;(3)认知功能总体表现正常者。C组正常对照:门诊健康体检人群。

1.3 临床资料收集 入院第1天对所有患者进行问卷调查,问卷内容包括:性别、年龄、职业、吸烟史(吸烟年限、每日吸烟量、是否戒烟)、嗜酒史(每周饮酒天数、平均每天饮酒量、饮酒年限、是否戒酒)、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史。所有患者入院36h内于清晨空腹采静脉血行下列指标检查:空腹血糖、总胆固醇、尿酸等。ELISA检测试剂盒主要用于血清IL-18指标水平的检测。接受诊治的患者72h内行3.0T磁共振检查,MRI T₁WI、T₂WI及T₂Flair、弥散功能呈像SWI横断位和

T₁WI矢状位扫描。对于已确诊CMBs患者进行认知功能量表测定,采用简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)及蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Scale, MOCA)对受试者的认知功能进行快速筛查量表的所有项目均由本院两位神经内科副主任医师完成。

1.4 实验室检查 (1)所有患者入院36h内于清晨空腹采静脉血行下列指标检查:空腹血糖、总胆固醇、尿酸等;(2)ELISA检测试剂盒主要用于血清IL-18指标水平的检测。ELISA检测试剂盒,方法如下:患者于入院72h内采集血液,血标本置于EDTA试管内,2000 r离心10 min后取上清液,于-20℃冰箱冻存。使用上海优选生物公司提供的试剂盒、酶联免疫吸附法测定血清IL-18水平。设置标准品孔及样品孔,标准品孔各加不同浓度的标准品10 μl,血浆10 μl加入样本孔,分别再加稀释液40 μl稀释。除空白孔外,标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的Klotho蛋白抗体100 μl,用封板膜封住反应孔,在37℃水浴锅或恒温箱温育60 min。弃去液体,于吸水纸上拍干,每孔加满洗涤液,静置1 min,甩去洗涤液,吸水纸上拍干,如此重复洗板5次。每孔加入底物A、B各50 μl,37℃避光孵育15 min。每孔加入终止液50 μl,15 min内,在450 nm波长处测定各孔的OD值。所有结果均重复检测3次。最后根据OD值计算浓度值,试剂均有原公司提供校验品,进行有效的质控。

1.5 头部磁共振检查 接受诊治的72h内行3.0T磁共振检查,采用德国Siemens MAGNETOM Verio 3.0T MR扫描仪。所有患者行头部T₁WI、T₂WI及T₂Flair、SWI横断位和T₁WI矢状位扫描。T₁WI参数:TR 450 ms,TE 15 ms;T₂WI参数:TR 4000 ms,TE 120 ms;T₂Flair参数:TR 7000 ms,TE 120 ms;SWI参数:TR 86.20 ms,TE 43.90 ms。根据患者病情需要再行各相冠状位及矢状位(除T₁WI外)扫描,层厚3~6 mm,层间距0.3~0.6 mm。脑白质病变的评估,根据MRI T₂或T₂Flair序列,采用Fazekas量表^[10]对脑室旁和深部白质病变分别评分,两部分的分数相加计算总分(最低0分,最高6分)。脑微出血严重程度评估,采用微出血解剖评分量表(Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS),在T₂加权的三维梯度回波序列计算CMBs数目(包括全脑CMBs、深部CMBs、脑叶CMBs以及幕下CMBs)。由经过培训的神经科医师、放射科医师各一名进行采用双盲法对所有影像资料进行分析,结果不一致时经协商后达成一致。

1.6 神经心理学的测评 对于已确诊CMBs患者进行认知功能量表测定,采用简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)及蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Scale, MOCA)对受试者的认知功能进行快速筛查量表均所有项目均由本院两位神经内科副主任医师完成。

1.7 统计学方法 用 SPSS 20.0 软件进行数据整理、筛选与统计分析,计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料数据以 N(%) 形式记录,组间各指标采用独立样本 *t* 检验进行组间比较,组间率的比较采用卡方检验(必要时辅以精确概率法 Fisher 直接计算 *P* 值),按 0.05 检验水准, $P < 0.05$ 则差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CMBs 患者一般临床资料分析 本研究共收录 80 例 CMBs 患者,男性 45 人,女性 35 人,正常对照组 40 例,男、女各 20 人。为了消除其他影响因素对试验结果的影响,我们对 A 组与 B 组中的年龄、性别、吸烟、饮酒情况、高血压、糖尿病及高脂血症发病率进行了比较分析,结果发现,年龄、性别、吸烟、饮酒情况、高血压、糖尿病及高脂血症发病率在两组间差别均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

2.2 CMBs 组与影像学结果的关系 影像学显示侧脑室旁脑白质病变与 CMBs 合并认知功能障碍明显相关,且脑白质病变越重,认知功能障碍越明显,具有统计学意义($P < 0.05$);CMBs 数量与 CMBs 合并认知功能障碍明显相关,且数量越多,认知功能障碍越明显,具有统计学意义($P < 0.05$)。而 CMBs 部位及大小与 CMBs 合并认知功能障碍无明显相关性($P > 0.05$) (见表 2)。

2.3 血清 IL-18 水平与 CMBs 及 CMBs 合并认知功能障碍的关系 CMBs 组(A 组与 B 组共同组成)中血清 IL-18(72.44 ± 14.38) pg/ml 水平明显高

于 C 组(50.07 ± 22.02) pg/ml,且差异具有统计学意义(P 值 < 0.05) (见表 3);A 组 IL-18 水平(76.85 ± 11.46) pg/ml 高于 B 组(67.92 ± 15.75) pg/ml,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见表 3)。

2.4 CMBs 组神经心理学测评比较 在 MMSE 量表显示,CMBs 主要与定向力、注意力与计算力、回忆、语言明显相关,具有统计学意义($P < 0.05$),而与记忆力无明显相关,无统计学意义($P > 0.05$)。MoCA 量表显示,CMBs 主要与定向力、注意、语言、视空间与执行力、命名明显相关,具有统计学意义($P < 0.05$)。而与抽象、延时回忆无明显相关性,无统计学意义($P > 0.05$) (见表 4)。

表 1 CMBs 组是否合并认知功能障碍患者基本情况比较

		A 组(n=40)	B 组(n=40)	P
年龄(岁)	<65	15(37.50)	19(47.50)	0.058
	≥ 65	25(62.50)	21(52.5)	
性别	男	22(48.89)	23(51.11)	0.822
	女	18(51.43)	17(48.57)	
个人史	吸烟	13(54.17)	11(45.83)	0.678
	饮酒	9(56.25)	7(43.75)	
合并症	高血压	32(47.06)	36(52.94)	0.21
	糖尿病	18(58.06)	13(41.94)	
	高脂血症	11(42.31)	15(57.69)	

注:A 组:CMBs 组合并认知功能障碍组;B 组:CMBs 组无认知功能障碍组; $P < 0.05$ 具有统计学意义

表 2 CMBs 是否合并认知功能障碍的影像学比较

影像学结果		A 组(n=40)	B 组(n=40)	P
Fazekas 评分	侧脑室旁 + 深部脑组织脑白质病变	5.17 ± 1.14	4.68 ± 1.23	0.072
	侧脑室旁脑白质病变	2.61 ± 0.59	2.26 ± 0.69	
	深部脑组织	2.56 ± 0.63	2.39 ± 0.64	
SWI 个数	>100	1(25)	3(75)	0.002
	≥ 30	21(73.33)	8(26.67)	
	<30	18(38.3)	29(61.7)	
CMBs 大小	无	5(45.45)	6(54.55)	0.298
	<10 mm	4(33.33)	8(66.67)	
	>10 mm	31(54.38)	26(45.61)	
MARS	无	4(40)	6(60)	0.077
	脑叶为主	6(66.67)	3(33.33)	
	深部为主	23(56.09)	18(43.91)	
	幕下为主	0(0)	5(100)	
	全脑叶	7(46.67)	8(53.33)	

注:A 组:CMBs 组合并认知功能障碍组;B 组:CMBs 组无认知功能障碍组;Fazekas 评分:脑室旁和深部白质病变分别评分;SWI:磁敏感加权成像;CMBs:脑微出血;MARS:微出血解剖评分量表; $P < 0.05$ 具有统计学意义

表 3 CMBs 组、CMBs 合并认知功能障碍组与正常对照组 IL-18 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

CMBs 组患者(n=80)		A 组(n=40)	B 组(n=40)	C 组(n=40)	P
IL-18	72.44 ± 14.38	76.85 ± 11.46	67.92 ± 15.75	50.07 ± 22.02	<0.001

注:A 组:CMBs 组合并认知功能障碍组;B 组:CMBs 组无认知功能障碍组; $P < 0.05$ 具有统计学意义

表4 神经心理学的测评

量表名称	量表中项目	A组	B组	P
MMSE		16.83 ± 5.25	25.88 ± 2.9	<0.001
	定向力	5.83 ± 2.27	9.3 ± 0.97	<0.001
	记忆力	2.67 ± 2.08	3.03 ± 1.27	0.347
	注意与计算力	2.12 ± 2.07	4 ± 1.22	<0.001
	回忆	0.98 ± 0.98	1.93 ± 0.97	<0.001
MoCA	语言	6.29 ± 2.03	8 ± 1.43	<0.001
		11.44 ± 5.15	20.5 ± 4.07	<0.001
	视空间与执行力	1.54 ± 1.48	3.06 ± 1.35	<0.001
	命名	2.2 ± 0.9	2.74 ± 0.67	0.007
	注意	2.83 ± 1.74	4.63 ± 1.34	<0.001
	语言	0.83 ± 0.86	1.53 ± 0.84	0.006
	抽象	0.69 ± 0.83	0.89 ± 0.88	0.391
	延时回忆	0.6 ± 1.29	1.32 ± 1.63	0.082
	定向	2.94 ± 1.75	5.47 ± 0.7	<0.001

注:A组:CMBs组合并认知功能障碍组;B组:CMBs组无认知功能障碍组;MMSE:简易智力状态量表;MoCA:蒙特利尔认知量表;P<0.05具有统计学意义

3 讨论

3.1 CMBs患者临床基本资料分析 CMBs与腔隙性脑梗死、脑白质病变、血管周围间隙扩大都属于脑小血管病变疾病范畴,并且作为脑小血管疾病的一种影像学标志。目前大部分研究认为CMBs病变是血液成分的外渗,含铁血黄素及吞噬有含铁血黄素的巨噬细胞形成微小集合灶^[1,11]。有研究认为脑动脉硬化导致脑微血管脆性增加^[12,13],极容易出血。也有研究认为在颅内血管发生闭塞,由于血流代偿机制也可造成患者出现CMBs性损伤。关于CMBs发病机制及发病危险因素目前尚无定论。有研究对部分导致CMBs发生的危险因素进行Logistic多因素回归分析,结果显示:CMBs的发生可能与高龄、性别、高血压病、2型糖尿病、淀粉样血管病、脑白质变性、血脂异常、服用抗血小板聚集药物、使用抗凝药物及吸烟等因素有关^[14]。由于CMBs症状隐匿,不易被早期发现,但是一旦出现症状后常无法治愈,可能逐渐出现记忆减退、头晕、共济失调等轻度症状,尤其以短时记忆减退症状明显,一些隐匿性症状可能随时间逐渐加重,也可以随着每次脑卒中的发生而突然加重,甚至严重影响患者的认知功能。我们入组的CMBs患者分析结果显示影响CMBs发生认知障碍患者的年龄、性别、个人史等人口学资料及高血压、糖尿病、高脂血症等临床基本资料无明显相关性,这可能是由于我们的样本数据过少导致的。但是我们推测年龄、性别、个人史、高血压、糖尿病、高脂血症等危险因素也有可能是影响CMBs患者认知功能的相关危险因素。下一步需要扩大样本量进行研究。

3.2 CMBs与影像学的关系 大部分患者的CMBs病灶一般无明显临床症状,一旦出现可以察觉的症状,会大大降低对于疾病的控制效果,对于患者来说是一个随时潜在的危险,因此患者及时行影像学检查是非常必要的,不仅能够提高CMBs检出率,还对于CMBs患者的早期诊断、早期干预、早期治疗具有较大的临床指导意义。

目前临床上常用于MRI成像序列主要为T₂梯度回波序列(T₂-GRE)和磁敏感加权成像(SWI序列)的扫描检查方式检测CMBs,尤其是SWI序列已逐渐成为检测CMBs的标准序列^[1,3,15]。然而因其成像及后处理时间较长,因此大多数医院为不将SWI序列作为常规扫描序列。本研究为了更好的显示出CMBs的存在并且排除脑部其他疾病,如脑梗死、烟雾病、CADASIL等,患者除常规行MRI轴位T₂WI序列外,还进行了SWI序列检查。由于MRI轴位T₂序列对于脑白质病变更加敏感,本研究选择MRI轴位T₂WI序列可观察脑白质病变的大小及程度,利用Fazekas评分^[10](其中脑室旁和深部白质病变分开评分)对脑白质病变严重程度进行比较,T₂WI序列虽然也可以显示出部分CMBs,但病灶显示并不完全,一些小的点状微出血灶甚至无法显示或者辨认,所以我们结合了SWI序列观察患者CMBs病灶情况,SWI序列扫描模式在对CMBs检查中不仅能够清楚显示微出血灶,而且在显示病灶的数目及直径等方面均显著多于或大于其他MRI序列,因为在人体内,血液常为顺磁性物质,当出现微血管变性出血时,红细胞被巨噬细胞吞噬导致含铁血黄素聚集,当患者出现CMBs时常有信号缺失,所

以 SWI 对于患者 CMBs 检出率较其他检测手段检出率更高,可用于确诊 CMBs,也为本研究的入组标准提供了可靠依据。我们的结果显示了侧脑室旁脑白质病变程度越重、CMBs 数量越多,CMBs 合并认知功能障碍程度越重。

3.3 CMBs 与 IL-18 的关系 白细胞介素-18 (IL-18) 基因位于第 11 号染色体上,IL-18 由巨噬细胞等诱导产生,属于促炎细胞因子,由 IL-18 基因编码的蛋白质广泛存在于人类中。IL-18 存在于白细胞介素-1 (IL-1) 超家族的细胞因子,IL-18 能够诱导产生严重的炎症反应,在某些炎症疾病中具有重要作用。有研究显示,IL-18 促炎症作用下可以影响老年人的认知功能^[16]。但目前关于 IL-18 与 CMBs 及 CMBs 合并认知功能障碍发生的临床研究罕见报道。本研究结果证明,IL-18 水平越高,CMBs 组明显升高,且在 CMBs 合并认知功能障碍组中更加明显。IL-18 水平升高,不仅可以加重 CMBs 疾病发生,而且可以作为 CMBs 患者合并认知功能障碍影响程度重要指标。IL-18 做为一种应激蛋白是能够诱导 Th1 细胞产生细胞因子同时促进 NK 细胞活性,促进 T 细胞增殖的物质,IL-18 可以激活其他多种炎症因子,参与应激和多种免疫机制炎症反应过程^[17]。因此 IL-18 的外周水平升高可能反映了疾病干扰中枢免疫相关稳态变化,有研究显示 IL-18 水平升高可能提示患者体内的神经细胞处于损伤状态,有局灶性或全身性炎症的发生,这意味着与患者体内的病变神经细胞的营养状态密切相关,还可能累及多种信号途径发生改变,如:下丘脑-垂体-肾上腺素轴等。患者在 IL-18 水平升高后,还可能表现出减弱对神经细胞损伤的修复能力,以及影响神经细胞的信号传递功能,这些均与 IL-18 的炎性作用直接密切相关。当 IL-18 进入神经系统后,一方面如果适度的 IL-18 炎性反应表达可以对于神经细胞内环境的维持与稳定具有一定的保护作用;另一方面如果炎性反应表达过度将影响正常神经细胞的成熟过程,正常神经细胞的成熟通常情况下需要炎性小体和转化酶的辅助和参与,所以炎性小体的成熟和活性大小对于保护、维持神经内环境正常功能或其过表达导致损伤神经细胞内环境稳态与否具有关键性的作用^[18,19]。IL-18 可能更容易通过炎性小体发挥对神经细胞的损伤作用,导致神经系统功能的失调。有文献报道 IL-18 可以在一定程度上改变患者糖皮质激素及其受体的含量和表达水平,引起神经元功能和结构发生改变,这些改变共同促使 CMBs 的形成。因此在人体内高表达的 IL-18 可能

是病变严重程度的重要客观指标,CMBs 的形成有一定促进作用,可能是预示 CMBs 形成的客观指标。表明 IL-18 的水平升高对于导致患者认知功能障碍的鉴别与诊断方面是极其重要的。说明 IL-18 的升高很可能是造成 CMBs 患者出现认知功能下降以及出现相应病理结果的原因。

3.4 CMBs 与认知功能的关系 CMBs 患者影响认知功能的主要表现在对外界信息处理速度明显减缓、有效的注意力持续时间减少、语言流利程度显著降低等执行功能减退等症状,起病隐匿,症状进展缓慢。在认知功能障碍患者众多筛查量表中,简易智能精神状态量表(MMSE 量表)简单易行,在国内外应用最为广泛,是筛查认知功能障碍及痴呆量表的首选,此量表中包含有视空间、定向力、计算力、语言、注意力、记忆 5 个方面内容,可以全面、迅速且准确地反映受试者的智力状况及认知功能缺损情况。MoCA 量表注重对受试者执行能力的认知功能及注意力的评价,故本研究结合 MoCA 量表及 MMSE 量表筛查受试者的认知功能。

Seo 等^[20]在皮质下血管性痴呆的患者中研究了 CMBs 对多重认知域的独立影响,结果提示 CMBs 不仅能够影响执行功能,还对记忆、语言以及视空间功能有着同样的影响。本研究显示 CMBs 患者,在认知领域主要影响定向力、注意、语言功能。CMBs 对于认知功能的影响已经明确,但是我们还需要进一步研究影响认知功能机制,才能更好的从根本改善 CMBs 带来的认知功能方面的影响。

总之,我们已经确定了许多 CMBs 合并认知功能障碍的相关性因素,对于 CMBs 合并认知障碍的影像学检查在临床实践中应充分发挥各种 MRI 序列的优势,如:联合应用 SWI 序列、DWI 序列图像与常规 MRI 序列,用以排除小静脉、钙化、血管周围间隙、海绵状血管瘤、软脑膜含铁血黄素沉积的低信号的干扰,提高患者 CMBs 检出率和检出量,可以早期发现无症状 CMBs,这对于患者 CMBs 合并认知障碍早期诊断、早期干预具有巨大帮助。并且研究了 CMBs 患者合并认知功能障碍的患者与血清 IL-18 之间的相关性,我们发现血清 IL-18 水平对于 CMBs 合并认知功能障碍的患者具有重要意义,此项结果可有利于加深临床上对 CMBs 的诊治认识,因而可依据上述研究结果排除不合理方案进而制定合理的诊疗方案,降低 CMBs 可能发生的风险。同时我们的研究显示 IL-18 的外周水平升高可能反映了疾病干扰中枢免疫相关稳态变化,这表明 IL-18 的升高对于导致患者认知功能障碍的鉴别与诊断方面是极

其重要的,可作为对 CMBs 患者早期诊断认知功能障碍的生物学标志。而对于患者神经心理学的测评表明 CMBs 合并认知能力障碍的患者主要选用 MoCA 量表及 MMSE 量表筛查受试者的认知功能。结果显示在 MMSE 量表中,主要与定向力、注意力、计算力、回忆、语言明显相关,而与记忆力无明显相关。而在 MoCA 量表中主要与视空间与执行力、命名、注意、语言、定向力明显相关。而与抽象、延时回忆无明显相关,这对于临床诊断以及判断病情变化具有极其重要的意义,当然我们的实验因为时间及条件的限制还有很多的局限性,比如:加用其他量表可能将得到更加全面的数据评估,以及减少在量表评定中可能存在各式各样的误差,在控制变量上我们所选择的试验项目还应更加严格,对于其他学科的可能存在实验项目的交叉应该加以注意甄别,同时对于样本的数量如有必要还应继续收集,以增加试验组以及对照组的容量。但是我们可以预期,对于 CMBs 合并认知功能障碍的患者选择 SWI 序列、T₂ 序列、MMSE 量表及 MoCA 量表筛查以上检查方式以及上述结果能够提高临床医生对于患者的诊断准确性,并据此选择合理医疗方案,及时治疗患者疾病,延缓患者疾病发展,降低死亡率,值得临床大力推广。

该试验通过应用 MMSE 量表、MoCA 量表评分对 CMBs 患者认知功能下降程度进行分组,并将 CMBs 患者中的 IL-18 进行单独研究,对比组间相关性因素、脑白质病变、CMBs 的数量差异,得出 CMBs 人群中,IL-18 水平、侧脑室旁脑白质病变程度、CMBs 数量与认知功能有关。CMBs 人群中,人口学及高血压、糖尿病、高脂血症等危险因素对于 CMBs 患者的认知功能影响并不明显,但是我们也应当重视高血压、糖尿病、高脂血症对于 CMBs 患者的认知功能的影响。因此在临床上我们应重视 CMBs 对于认知功能的影响,及早干预从而减慢 CMBs 病变的进展。本研究样本量较小,可能导致结果不完全准确,需要扩大的样本量进一步研究验证。

[参考文献]

- [1] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation [J]. *J Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 165-174.
- [2] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *J Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [3] Haller S, Vernooij MW, Jpa K, et al. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance [J]. *J Radiology*, 2018, 287(1): 11-28.
- [4] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the rotterdam scan study [J]. *J Stroke*, 2011, 42(3): 656-661.
- [5] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *J Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [6] Li X, Yuan J, Yang L, et al. The significant effects of cerebral microbleeds on cognitive dysfunction: An updated meta-analysis [J]. *J PLoS One*, 2017, 12(9): e0185145.
- [7] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识 [J]. *中国临床医生*, 2014, 1: 84-90.
- [8] Owen RK, Cooper NJ, Quinn TJ, et al. Network meta-analysis of diagnostic test accuracy studies identifies and ranks the optimal diagnostic tests and thresholds for health care policy and decision-making [J]. *J Clin Epidemiol*, 2018, 99: 64-74.
- [9] Pasi M, Salvadori E, Poggesi A, et al. Factors predicting the Montreal cognitive assessment (MoCA) applicability and performances in a stroke unit [J]. *J Neurol*, 2013, 260(6): 1518-1526.
- [10] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *J AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356.
- [11] Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T₂-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds [J]. *J AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20(4): 637-642.
- [12] Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Carotid atherosclerosis and cerebral microbleeds: the framingham heart study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002377.
- [13] Wobith M, Mayer C, Belke M, et al. Predictors of new cerebral microbleeds in patients with antiplatelet drug therapy [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7): 1671-1677.
- [14] Shams S, Wahlund LO. Cerebral microbleeds as a biomarker in Alzheimer's disease. A review in the field [J]. *J Biomark Med*, 2016, 10(1): 9-18.
- [15] Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P, et al. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities [J]. *J Stroke*, 2009, 40(7): 2382-2386.
- [16] Sutinen EM, Pirttil T, Anderson G, et al. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid- β production in human neuron-like cells [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 199.
- [17] Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 649.
- [18] Becher B, Spath S, Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation [J]. *J Nat Rev Immunol*, 2017, 17(1): 49-59.
- [19] Prieto GA, Cotman CW. Cytokines and cytokine networks target neurons to modulate long-term potentiation [J]. *J Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 34: 27-33.
- [20] Seo SW, Hwa LB, Kim EJ, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia [J]. *J Stroke*, 2007, 38(6): 1949-1951.