



**专家简介:**张守字,主任医师,北京老年医院精神心理一科主任;北京神经内科学会认知障碍及相关疾病委员会副主任委员,中国老年保健协会全国“忆路同行”痴呆关爱联盟秘书长,中国老年保健协会阿尔茨海默病分会常务委员,中国老年医学学会认知障碍分会常务委员,中国老年保健医学研究会抗衰老研究分会常委;曾多次参与中央电视台、北京电视台、中央人民广播电台等媒体有关老年痴呆的宣传节目录制。Email:lanczsz@126.com

## 血管性认知障碍的诊断与治疗

张守字

(北京老年医院精神心理一科,北京 100095)

**[摘要]** 血管性认知障碍(VCI)是继阿尔茨海默病(AD)之后第2个常见的痴呆病因。临床发病可以是急性起病,有明确的卒中病史;也可以是渐进或隐袭起病,通常没有明显的卒中病史,经历轻度认知损害(MCI)逐渐发展为痴呆,临床主要依据患者发病特征和认知功能下降表现,结合影像学特征进行诊断。循证医学证据证明,胆碱酯酶抑制剂及兴奋性氨基酸(NMDA)受体拮抗剂对血管性认知障碍治疗有一定疗效。

**[关键词]** 痴呆,血管性;诊断技术,神经病学;药物疗法;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.005

**Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment** Zhang Shouzi (The Psychiatry Department of Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

**[Abstract]** Cognitive impairment of vascular (VCI) is one of the most common cause of clinically diagnosed dementia, which is the second after Alzheimer's disease. The processing of VCI may be acute with a clear history of stroke. The processing of VCI may be gradual or insidious without a clear history of stroke, gradually developing into dementia from mild cognitive impairment (MCI). Clinical diagnosis would mainly base on the patient's characteristics and cognitive decline performance combined with brain imaging. Evidence-based medical evidence shows that cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists have certain therapeutic effects on vascular cognitive impairment.

**[Keywords]** Dementia, vascular; Diagnostic Techniques, Neurological; Drug therapy; Review

血管性认知障碍(VCI)发病和脑血管病变密切相关,包含所有血管损害来源的认知功能障碍,核心症状为渐进性认知功能障碍、合并有局灶性神经缺损症状和体征,一般有多发性缺血性脑血管病病史、脑血管病的神经影像学证据,以及认知功能障碍和脑血管病发病时间有密切相关性。VCI包含血管性轻度认知功能障碍(VaMCI)和血管性痴呆(VaD),前者包括单一认知域损害遗忘型MCI、多认知域损害遗忘型MCI、单一认知域损害非遗忘型MCI以及多认知域损害非遗忘型MCI。VaD是VCI范畴中病

情较重的群体,患病率为1.26%~2.4%,占所有痴呆病因的12%~20%<sup>[1]</sup>。从病史和临床特征来看,VaD大体可分为两个大类:一类是急性或亚急性发病,通常有明确的卒中病史,卒中后3~15个月内30%以上患者出现认知损害,9%发生痴呆,随访5年时认知损害患者中44%发展为痴呆<sup>[2]</sup>。另一类是渐进或隐袭起病,通常没有明显的卒中病史,经历MCI逐渐发展为痴呆,占VaD的36%~67%<sup>[3]</sup>。

### 1 血管性认知障碍的病理生理及类型

血管性认知障碍临床表现多样,这和其有多种

致病因素和脑结构因素有关,脑动脉粥样硬化及血管狭窄导致的脑血流量下降是 VCI 发病重要的病理生理基础。定义 VCI 类型的因素包括脑血管的病理学(如缺血性梗塞、脑出血和白质病变),以及颅内血管受累与组织改变的解剖位置。而且类似于阿尔茨海默病的特征性病理改变如老年斑及神经纤维缠结也常常见于 VCI 患者,这也可能是导致 VCI 患者认知障碍进一步加重的因素<sup>[4]</sup>。神经影像及神经病理研究发现临床中一些无症状脑血管病能导致认知功能障碍,该类别中以脑小血管病为主,脑小血管病(SVD)在病理上以动脉粥样硬化、腔隙性脑梗死、皮层和皮层下的微梗死、脑微出血及脑白质病变为主要特征<sup>[5]</sup>。弥漫脑白质病变(WML)是 SVD 最常见的病理改变,以额叶和枕叶为著,髓鞘和轴突脱失及神经炎性浸润为主要病理改变<sup>[6]</sup>。导致脱髓鞘和神经胶质增生病变涉及多种病理机制,包括血脑屏障损伤、缺氧和灌注不足、氧化应激、神经炎症等<sup>[7]</sup>。除外腔隙性脑梗死和脑白质病变以外,血管周围间隙也是 SVD 比较显著的影像学特征,但其和认知功能障碍之间的联系研究尚少,最近的病理数据表明,SVD 可能与清除错误聚集的蛋白质有关,而脑血管周围间隙就是这种清除蛋白障碍时脑血管失调的表现<sup>[8]</sup>。脑淀粉样血管病(CAA)是由淀粉样物质在软脑膜和大脑皮质小动脉中层沉积导致的脑血管疾病,病理特征为脑小血管和毛细血管管壁内有纤维淀粉样物(A $\beta$ )沉着,是脑叶性出血的主要诱因。CAA 导致的微出血、小出血及皮质浅层铁质沉着症是认知功能障碍的发病因素和发生 VCI 的预测指标<sup>[9]</sup>。伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)是中年发病的非动脉粥样硬化性小动脉脑血管疾病,临床表现为缺血性脑卒中发作、痴呆、假性球麻痹和偏头痛,发病和 19 号染色体上 Notch3 基因突变有关<sup>[10]</sup>。

VCI 临床亚型包括血管性轻度认知损害(VaMCI)、血管性痴呆(VaD)、混合型痴呆(合并神经变性病痴呆,如 AD)。VaD 曾被分为多发梗死性痴呆、单个关键部位梗死性痴呆、小血管病性痴呆、低灌注性痴呆、出血性痴呆以及其他机制 6 类(NINDS-AIREN,1993 年)<sup>[11]</sup>。后又被分为大血管病、小血管病、低灌注、脑出血 4 类(VASCOG,2014 年)<sup>[12]</sup>。最新的血管性认知损害分类共识建议将临床 VCI 分为 4 类:(1)卒中后痴呆(PSD),即认知障

碍发生在卒中后 6 个月以内;(2)皮层下缺血性血管性痴呆(SIVaD);(3)多发脑梗死性痴呆;(4)混合性痴呆<sup>[13]</sup>。2017 年中国老年保健协会阿尔茨海默病分会血管性认知损害分类共识(ADC-VCICC)根据脑血管病影像学特征,将 VCI 分为 5 个类型:I 型为大血管缺血性 VCI,一般为单个关键部位梗死,通常在丘脑或者基底节区,或者为两个以上大血管梗死;II 型为小血管缺血性 VCI,系脑干以外多发腔隙性脑梗死,伴有中度以上的白质病变;III 型为低灌注性 VCI,表现为皮层或者皮层下水岭梗死伴有白质病变的特殊影像学改变,或者海马和皮层硬化的特殊病理学改变;IV 型为出血性 VCI,表现为单个关键部位颅内出血或者其他部位两个以上部位的颅内出血;V 型为脑血管病合并 AD,系脑血管病合并与 AD 一致的影像学表现。该标准较为全面地反映了脑血管病对认知功能影响的病因机制,且各类之间具有内在的逻辑关系和互排性<sup>[14]</sup>。

## 2 血管性认知障碍的临床特征

根据最新的血管性认知障碍的诊断标准,血管性轻度认知功能障碍(VaMCI)患者可以仅仅有记忆力下降主诉,日常生活能力无明显下降或者仅有复杂的日常生活能力轻微下降,尚达不到临床痴呆诊断标准,即不符合两个以上的认知域损伤,如记忆力、语言功能、执行功能、视空间功能等。血管性痴呆(VaD)诊断首先应符合痴呆诊断标准,且同时具备以下特征之一:(1)急性起病,痴呆发生与脑血管事件具有时间相关性,在多次脑血管事件下呈波动样或阶梯样进展病程;(2)缓慢起病,病情逐渐进展,存在信息处理速度、复杂注意力和(或)额叶-执行功能显著减退的证据。且具备下列特征之一:步态异常、小便失禁、人格/性格改变<sup>[12]</sup>。脑血管病所致痴呆综合征是一个异质体,血管性认知障碍的临床特征可以有异质性,大血管梗死最常损害的领域是语言、执行功能、记忆力、注意力,而小血管病变最常损害的领域是执行功能和信息处理速度<sup>[15]</sup>。上述痴呆临床特征是 VCI 筛查和诊断的核心要素,与临床特征一致的脑血管病影像学证据为支持特征,痴呆的其他病因或伴随病变为排除标准。复杂注意(包括加工速度)和额叶执行功能显著下降被认为是与血管性病因一致的突出临床特征。对于绝大多数 VCI 患者来说,其记忆相关结构如内侧颞叶可能是完整的,记忆功能相对保存,因此记忆损害不应该是 VCI 诊断的必要条件。临床对于 VCI 的认

知评估至少应该包含记忆、语言、视空间/注意力、执行等 4 个主要领域和综合认知功能,尤其应该重视对执行功能和信息处理速度的评估<sup>[16]</sup>。2018 年最新的血管性认知障碍分类研究共识(VICCS)建议将主要 VCI 定义为至少 1 个认知领域的临床显著缺陷,且显著影响到工具性日常生活活动能力。患者的认知衰退逐步发展,记忆力减退不是必要条件,主要表现为执行功能和处理速度受损的症状,另外患者可以表现为词语或视觉内容的延迟回忆缺陷<sup>[13]</sup>。

### 3 VCI 临床诊断与评估

血管性认知障碍首先要符合轻度认知功能障碍或者痴呆的诊断标准,具备与临床特征一致的脑血管病影像学证据,且不能用其他脑疾病或系统性疾病解释。血管性认知障碍的影像学证据需有与临床一致的脑血管病影像学证据<sup>[12]</sup>。

2018 年 VICCS 建议血管性认知功能障碍临床发病一般和脑血管事件有一定的时间关联性,往往和卒中事件同时发生或者在卒中后数月到几年内发生,且具备与临床一致的脑血管病影像学证据,临床影像学的评估应该包括如下主要内容:(1)脑萎缩;(2)脑白质病变;(3)脑梗死;(4)脑出血<sup>[13]</sup>。

临床总体认知功能评估可以作为 VCI 痴呆诊断的确定性水平,临床中认知障碍的评估应包含如下 5 个核心领域:执行功能、记忆力、注意力、语言和视空间功能<sup>[13]</sup>。在脑中中风后的 3 到 6 个月期间,推荐使用蒙特利尔认知评估(MoCA)对患者进行常规评价,能够较好评价认知功能下降和预测包含认知障碍在内的长期不良事件,但对卒中急性期的谵妄和失语要给予鉴别诊断,以免影响认知功能评价准确性<sup>[17]</sup>。简易精神状态检查(MMSE)是最常用的认知筛查和评估测试,筛查 VCI 有中等的敏感性,最佳分界值受教育程度的影响,故推荐了教育程度调整值。虽然 MoCA 筛查 VaMCI 较 MMSE 敏感,但特异性低,在各自最佳分界值下,MoCA  $\geq 25$  分的敏感度高于 MMSE  $\geq 27$  分,特异度低于 MMSE,存在过度筛查风险,且至今尚缺乏最佳分界值及其教育程度调整值一致性共识<sup>[18]</sup>。美国国家阿尔茨海默病合作中心(NACC)曾建议将 MoCA 分界值调低到  $\leq 21$  分,但筛查 VaMCI 的敏感性为 0.94,特异性仅 0.42,建议临床使用 MMSE 结合 MoCA 来对 VCI 进行筛查和评估<sup>[19]</sup>。

中国老年保健协会阿尔茨海默病分会血管型认知损害分类共识(ADC-VCICC)建议依据脑血管病

和痴呆之间的关联强度及是否合并其他致病因素做出 VaD 诊断,主要通过 3 种关联关系来评估两者之间的相关性:(1)认知损害与脑血管病事件之间的时间关系;(2)认知损害表现与影像学改变之间的关系;(3)影像学改变与脑血管病临床表现之间的定位关系,最后达成脑血管病是痴呆的主要病因。ADC-VCICC 提出了通过病史和临床表现判断痴呆与脑血管病之间相关性的操作标准<sup>[20]</sup>。

### 4 VCI 的治疗

已有研究指出 VCI 患者的脑皮质、海马和纹状体等部位存在乙酰胆碱通路的破坏、乙酰胆碱含量的减少和乙酰胆碱活性的下降等,这些为胆碱酯酶抑制剂治疗 VCI 提供了理论基础。盐酸多奈哌齐可特异性抑制脑内乙酰胆碱的降解,提高中枢神经系统,尤其是皮质和基底节等部位的乙酰胆碱浓度,已被批准用于对 AD 的治疗。关于盐酸多奈哌齐疗效的 Meta 分析表明其能够改善 VaD 患者的认知功能,推荐用于血管性痴呆治疗<sup>[21]</sup>。但也有证据提示盐酸多奈哌齐的临床疗效尚不能确定<sup>[22]</sup>,中华医学会中国痴呆与认知障碍诊治指南(2015)推荐多奈哌齐可以用于全程治疗 VaD<sup>[23]</sup>。

重石酒酸卡巴拉汀是一种选择性作用于脑部的非特异性的乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制剂,可通过增加皮质和海马等区域神经细胞突触间隙乙酰胆碱的浓度改善认知功能。有 2 项高质量大样本的 RCT 研究显示加兰他敏能显著改善 VaD 患者的认知、总体功能、日常生活能力及精神行为症状<sup>[24]</sup>。兴奋性氨基酸受体拮抗剂盐酸美金刚是一个治疗中重度阿尔茨海默病的药物,有 2 项 RCT 评估了美金刚对轻至中度 VaD 的疗效,荟萃分析提示美金刚能显著改善认知和行为,但无显著的功能及临床总体变化改善,耐受性较好<sup>[24]</sup>。

在其他治疗药物中,在国家“十一五”期间由贾建平教授主持的一项为期 24 周的多中心随机、双盲、安慰剂对照临床试验发现丁苯酞可以有效改善缺血性皮层下非痴呆型血管性认知功能障碍患者的认知功能和日常生活能力<sup>[23]</sup>。此外,像尼莫地平、吡拉西坦、石杉碱甲、尼麦角林、长春西汀等药物,虽然多年来被应用于血管性认知功能障碍的治疗,但目前为止国内外仍无充分的证据证明这类药物有效。还有研究发现活血化瘀中药制剂治疗血管性痴呆有一定效果,且较为安全,但目前临床试验质量有待提高。

在血管性认知障碍治疗中预防性治疗是非常重要的。大量的流行病学研究证明高血压、高胆固醇血症、糖尿病等血管性危险因素是 VCI 的重要致病因素,积极治疗和控制血管性危险因素是预防 VCI 的重要环节。

### 参考文献

- [1] VAN DER FLIER W M, SKOOG I, SCHNEIDER J A, et al. Vascular cognitive impairment[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 15:18003.
- [2] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(3):332-384.
- [3] LEYS D, HÉNON H, MACKOWIAK-CORDOLIANI M A, et al. Poststroke dementia[J]. Lancet Neurol, 2005, 4(11):752-759.
- [4] CHUI H. Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury[J]. Neurol Clin, 2000, 18(4):951-978.
- [5] MCALEESE K E, ALAFUZOFF I, CHARIDIMOU A, et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: Advances and aspirations[J]. BMC Med, 2016, 14(1):129.
- [6] KALARIA R N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(5):659-685.
- [7] YANG T, SUN Y, LU Z, et al. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia[J]. Ageing Res Rev, 2017, 34(1):15-29.
- [8] RAMIREZ J, BEREZUK C, MCNEELY A A, et al. Imaging the perivascular space as a potential biomarker of neurovascular and neurodegenerative diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(2):289-299.
- [9] YILMAZ P, IKRAM M K, NIESSEN W J, et al. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death[J]. Stroke, 2018, 49(12):2857-2865.
- [10] PETERS N, OPPERK C, DANER A, et al. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia[J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(11):2078-2085.
- [11] ROMÁN G C, TATEMICHI T K, ERKINJUNTTI T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDSAIREN International Workshop[J]. Neurology, 1993, 43(2):250-260.
- [12] SACHDEV P, KALARIA R, O'BRIEN J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28(3):206-218.
- [13] SKROBOT O A, BLACK S E, CHEN C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(3):280-292.
- [14] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南(2017年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:35-39.
- [15] EDWARDS J D, JACOVA C, SEPEHRY A A, et al. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke[J]. Neurology, 2013, 80(3):315-322.
- [16] SKROBOT O A, BLACK S E, CHEN C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the vascular impairment of cognition classification consensus study[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(3):280-292.
- [17] ZIETEMANN V, GEORGAKIS M K, DONDAINE T, et al. Early MoCA predicts long-term cognitive and functional outcome and mortality after stroke[J]. Neurology, 2018, 91:e1838-e1850.
- [18] TSOI K K, CHAN J Y, HIRAI H W, et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(9):1450-1458.
- [19] KAYA Y, AKI O E, CAN U A, et al. Validation of Montreal cognitive assessment and discriminant power of Montreal cognitive assessment subtests in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia in Turkish population[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2014, 27(2):103-109.
- [20] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的血管性痴呆筛查和诊断框架[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(1):10-16.
- [21] GORELICK P B, SCUTERI A, BLACK S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(9):2672-2713.
- [22] ROCKWOOD K, MITNITSKI A, BLACK S E, et al. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia[J]. Can J Neurol Sci, 2013, 40(4):564-571.
- [23] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊疗指南(2015年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:52-53.
- [24] KAVIRAJAN H, SCHNEIDER L S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(9):782-792.

(收稿日期:2019-09-22)