

高血压病合并不同类型脑小血管病与认知功能障碍的关系*

武汉市汉口医院 李姣 高文勇 艾艳萍 吴琼莹 王芙蓉^{1*}, 武汉 430030

摘要 目的:探讨高血压病合并不同类型脑小血管病(CSVD)与认知功能障碍的关系,及其可能机制。方法:收集 168 例高血压病合并 CSVD 住院患者的临床资料,CSVD 分为腔隙性脑梗死、脑白质变性和脑微出血 3 种类型。根据其(VCI)程度将患者分为无 VCI(NVCI)组(99 例)和非痴呆性 VCI(VCIND)组(69 例),比较 2 组病例简易精神状态量表(MMSE)评分的差异,并检测 2 组患者血清白介素 1(IL-1)、IL-6、IL-10 及高迁移率蛋白(HMGB1)的水平,研究其发病机制。结果:VCIND 组 MMSE 评分明显低于 NVCI 组[(16.20 ± 3.35)分 vs (29.40 ± 5.74)分, $t = 13.650, P < 0.05$];而各组内 3 种不同类型 CSVD MMSE 评分比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与 NVCI 组比较,VCIND 组血清 IL-1、IL-6、HMGB1 水平显著升高(均 $P < 0.05$),而 IL-10 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:高血压病合并不同类型 CSVD 人群发生 VCIND 可能与高细胞炎症反应相关。

关键词 高血压病; 脑小血管病; 认知功能障碍; 腔隙性脑梗死; 脑白质变性; 脑微出血; 痴呆

中图分类号 R544.1;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200304

Relationship between hypertension with different types of cerebral small vessel disease and cognitive impairment LI Jiao, GAO Wen-yong, AI Yan-ping, WU Qiong-ying, WANG Fu-rong^{1*}. Wuhan Hankou Hospital, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the relationship between hypertension with different types of cerebral small vessel disease (CSVD) and cognitive impairment and the possible mechanism. Methods: Clinical data of 168 patients diagnosed with hypertension complicated with CSVD were collected, and divided into three types: lacunar cerebral infarction, white matter degeneration and cerebral microbleeds. According to the degree of the vascular cognitive impairment (VCI), the patients were divided into the non-VCI (NVCI) group (99 cases) and the non-dementia VCI (VCIND) group (69 cases). The difference in the MMSE score between two groups was compared. Serum levels of inflammatory cytokines [interleukin-IL-1, IL-6, IL-10, and high-mobility group protein 1 (HMGB1)] in the two groups were determined to investigate the pathogenesis. Results: MMSE score in VCIND group was significantly lower than that in NVCI group [(16.20 ± 3.35) vs (29.40 ± 5.74), $t = 13.650, P < 0.05$]. There was no difference in MMSE scores among three types of CSVD in two groups (all $P > 0.05$). The levels of IL-1, IL-6 and HMGB1 in the VCIND group were significantly higher than those in the NVCI group (all $P < 0.05$), while the level of IL-10 in the two groups showed no significant difference ($P > 0.05$). Conclusion: The occurrence of VCIND in hypertensive patients with different types of CSVD might be related to the hypercellular inflammatory response.

Key words Hypertension; Cerebral small vessel disease; Cognitive impairment; Lacunar cerebral infarction; White matter degeneration; Cerebral microbleeds; Dementia

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指颅内小血管异常改变而导致的一系列病症的统称。根据其影像学特征,分为腔隙性脑梗死、脑白质变性和脑微出血 3 种类型。CSVD 特异性临床特征易被忽视,长期发展可导致机体出现认知功能障碍(cognitive impairment, CI)、运动障碍、感觉

障碍及晕厥等临床表现,影响患者生活质量及预后。CSVD 认知功能障碍(CSVD-CI)作为血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)中一类重要而常见的亚型,其患病率约占 VCI 的 40 ~ 50%^[1],占血管性痴呆(vascular dementia, VD)的 35 ~ 65%^[2]。高血压病人影像学检查发现合并相关 CSVD 发病率极高,但其发病机制目前尚不明确。流行病学调查表明,约 70% ~ 80% 未经治疗的 CSVD 患者最终会发展为 CI^[3]。本研究拟探讨高血压病合并腔隙性脑梗死、脑白质变性和脑微出血 3 种

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81974218、No:81671064、No:81371222)

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院

*通信作者:王芙蓉, E-mail: wangfurong_china@163.com

类型 CSVD 患者 VCI 程度及其可能的发病机制。

资料与方法

一般资料 收集 2018 年 1 月~2019 年 4 月武汉市汉口医院神经内科住院的 168 例高血压病合并 CSVD 患者的临床资料,患者影像学均分别符合腔隙性脑梗死、脑白质变性或脑微出血 3 种类型特征。其中腔隙性脑梗死 105 例、脑白质变性 49 例,脑微

出血 14 例。根据其 VCI 程度分为无 VCI (non-vascular cognitive impairment, NVCI) 组 99 例(男 52,女 47),年龄 52~78 岁,平均(62.50 ± 4.26)岁;非痴呆性 VCI (vascular cognitive impairment, no dementia, VCIND) 组 69 例(男 44,女 25),年龄 52~80 岁,平均(63.15 ± 4.53)岁。2 组性别、年龄、吸烟史、收缩压、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)水平等一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	性别(例)		年龄(岁)	吸烟史(例)	收缩压(mmHg)	糖尿病(例)	LDL-c (mmol/L)	心血管病家族史(例)
		男	女						
NVCI 组	99	52	47	62.50 ± 4.26	34	159 ± 26	28	3.32 ± 0.58	15
VCIND 组	69	44	25	63.15 ± 4.53	23	161 ± 27	19	3.41 ± 0.60	11

纳入与排除标准 纳入标准:参照 2016 年 CSVD 诊治专家共识 CSVD 诊断标准^[4];所有患者为右利手,有原发性高血压病,持续时间 ≥ 6 月。排除标准:①有其他可能导致认知功能改变的中枢神经系统疾病;②合并其他严重疾病,如恶性肿瘤、精神病、血液系统疾病;③伴甲状腺功能减退、高钾血症、肾上腺皮质功能减退、神经性梅毒及人类获得性免疫缺陷病毒感染等系统性疾病;④心、肾、肝等脏器功能严重受损者;⑤3 个月内服用可能对研究结果造成一定影响的药物者,如他汀类、抗氧化剂等;⑥教育程度低于小学无法配合认知功能评估者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及其家属均知情并签署同意书。

方法

1. 分组标准 ①NVCI 组:患者总体认知功能正常,日常生活能力较好,无失语、失认等认知损伤;②VCIND 组:患者日程生活基本能自理,但复杂的日常能力有一定损伤,符合痴呆诊断标准。采用国际上常用的简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估检查表中文版(MoCA)和日常生活能力检查表(ADL)进行认知功能的综合评估并分组,且以 MMSE 评分为主要的分组标准。MMSE 评分量表包括记忆力、回忆力、语言能力、计算能力及定向力共 5 项,总分 30 分,得分越低,认知功能障碍越严重。MMSE 量表均由专业心理评估员完成。

2. 标本取样及检测 清晨 6 时抽取空腹静脉血 5 mL,4℃以 800 r/min,离心 10 min,分离血清,采用酶法测定 LDL-c、血糖、糖化血红蛋白(Beckman 全自动生化分析仪);采用酶联免疫吸附试验测定血清白介素 1(IL-1)、IL-6、IL-10、高迁移率族蛋白

(HMGB1)水平。试剂盒购自杭州宝德生物科技有限公司。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,变量间的相关性分析采用 Pearson 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

不同类型 MMSE 评分 VCIND 组 MMSE 评分明显低于 NVCI 组($P < 0.05$)。各组内腔隙性脑梗死、脑白质变性和脑微出血 3 种类型 MMSE 评分比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 不同类型 MMSE 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	MMSE 评分
NVCI 组	99	29.40 ± 5.74
腔隙性脑梗死	73	32.10 ± 6.16
脑白质变性	21	28.39 ± 5.46
脑微出血	5	27.50 ± 5.24
VCIND 组	69	$16.20 \pm 3.35^*$
腔隙性脑梗死	32	17.96 ± 3.66
脑白质变性	28	16.02 ± 3.20
脑微出血	9	15.50 ± 3.13

注:与 NVCI 组比较, * $P < 0.05$

血清水平 VCIND 组血清 IL-1、IL-6、HMGB1 水平高于 NVCI 组(均 $P < 0.05$),而 2 组血清 IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

讨论

CSVD 是一组发生在脑小动脉、微动脉、毛细血管网的病因复杂的病理过程,如动脉粥样硬化、遗传

表 3 2 组血清炎症因子水平比较

(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	IL-1	IL-6	IL-10	HMGB1
NVCI	99	62.31 $\pm$ 5.81	8.39 $\pm$ 1.20	39.71 $\pm$ 7.62	156.58 $\pm$ 21.49
VCIND	69	87.50 $\pm$ 9.47 *	10.32 $\pm$ 2.88 *	37.00 $\pm$ 7.58	222.55 $\pm$ 28.91 *

注:与 NVCI 组比较, * $P < 0.05$

性淀粉样血管病、炎症或免疫介导的小血管病、其他小血管疾病(如放射后血管损伤)等^[5~8]。而高血压病合并脑动脉粥样硬化是最常见的病因。CSVD 患者大脑存在影像学上发现的“周围效应”和“远隔效应”,或为炎症水肿带,造成其认知功能降低并有脑皮质下及皮质受累的复杂表现^[9]。CSVD 微小病灶的坏死区为不可逆损害,其周边缺血半暗带炎症性水肿带有部分神经细胞尚存在可拯救的条件,为可以进行临床挽救的范畴^[10],研究机制可针对性干预。而迄今为止,CSVD 引起 VCI 的机制尚不明确,曾有检测 VCIND 患者血清 hs-CRP 水平高于正常,提示可能与炎症反应有关。本文旨在研究高血压病合并 CSVD 可能导致 VCIND 发生,采用了 MMSE 评分量表为主的认知功能障碍评价法,研究结果示 VCIND 组 MMSE 评分明显低于 NVCI 组($t = 13.650, P < 0.05$)。在此分组基础上,检测血清特异性炎症细胞因子 IL-1、IL-6、IL-10 等水平,探讨其可能的发病机制。结果显示 VCIND 组血清 IL-1、IL-6、HMGB1 水平均高于 NVCI 组,说明这 3 种细胞因子均与炎症反应密切相关,而 IL-10 水平与介导炎症反应呈负相关性,且特异性稍差。VCIND 组血清 IL-1、IL-6、HMGB1 水平升高,提示该组发生细胞因子介导的炎症反应越严重。研究显示,高血压病存在脑小动脉内皮功能损伤,易引起动脉粥样硬化形成或斑块破裂,同时,血管内皮损伤还能使体内的某些活性物质、降解酶等增高,在高血压及心脑血管疾病发生、发展过程中发挥重要作用^[11],故高血压病人群更易并发 CSVD。另有研究表明,高血压病合并 CSVD 患者内皮细胞激活状态下,炎症细胞因子和黏附分子表达增高,在高血压发病中起关键作用^[12]。血清 IL-1、IL-6、HMGB1 等炎症因子相互作用激活介导高血压患者出现了脑血管结构及血管功能的细胞炎症改变,远期可引起认知功能障碍^[13~15]。

参考文献

- 1 Thomas MH, Pelleieux S, Vitale N, et al. Dietary arachidonic acid as a risk factor for age-associated neurodegenerative diseases: Potential mechanisms[J]. *Biochimie*, 2016, 130:168-177.
- 2 陈建媚,张旭,茅新蕾,等. 脑小血管病患者轻度认知功能障碍与

- 血浆同型半胱氨酸、hs-CRP 水平的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(2):203-205.
- 3 Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension[J]. *Lancet*, 2017, 370(9587):591-603.
 - 4 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10):838-844.
 - 5 Demirci S, Aynali A, Demirci K, et al. The serum levels of resistin and its relationship with other proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2017, 15(1):59-63.
 - 6 Kouchaki E, Kakhaki RD, Tamtaji OR. Increased serum levels of TNF- α and decreased serum levels of IL-27 in patients with Parkinson disease and their correlation with disease severity[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 166:76-79.
 - 7 Muller K, Courtois G, Ursini MV, et al. New insight into the pathogenesis of cerebral small vessel diseases[J]. *Stroke*, 2017, 48(2):520-527.
 - 8 Roberts RO, Cha RH, Mielke MM, et al. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older[J]. *Neurology*, 2015, 84(18):1854-1861.
 - 9 Ter Tlegte A, van Leijssen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7):387-398.
 - 10 孙荣道,余丹,杨国帅. 急性复发性脑梗死患者外周血中血管内皮生长因子水平的变化对预后的评估[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(1):59-60,86.
 - 11 王兰,牟建军,杨睿海,等. 高血压前期青年血管内皮功能障碍及其影响因素[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2017, 38(4):574-578.
 - 12 Wu IH, Wu JS, Sun ZJ, et al. Higher serum uric acid level increases risk of prehypertension in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(8):479-482.
 - 13 Park HJ, Kim MK, Kim Y, et al. Gastrin-releasing peptide promotes the migration of vascular smooth muscle cells through upregulation of matrix metalloproteinase-2 and -9[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(12):628-633.
 - 14 Thornton KJ, Kamanga-Sollo E, White ME, et al. Active G protein-coupled receptors (GPCR), matrix metalloproteinases 2/9 (MMP2/9), heparin-binding epidermal growth factor (hbEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), erbB2, and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) are necessary for trenbolone[J]. *J Anim Sci*, 2016, 94(6):2332-2343.
 - 15 Fong SW, Few LL, See Too WC, et al. Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PIGF in patients with coronary artery disease[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8:679.

(2020-04-10 收稿 2020-05-08 修回)