

· 临床研究 ·

远隔缺血预适应疗法对脑白质疏松症患者认知功能损害的影响

郑志君¹ 王贤英¹ 柯达强² 楼海燕² 梁辉²

¹浙江省横店文荣医院神经内科, 金华 322100; ²浙江大学医学院附属第一医院神经内科, 杭州 310003

通信作者: 梁辉, Email: wen1937@163.com

【摘要】 目的 探讨远隔缺血预适应疗法对脑白质疏松症患者认知功能损害的影响。**方法** 采用随机数字表法将 24 例纳入的脑白质疏松患者分为观察组和治疗组, 每组 12 例。在常规血管危险控制基础上, 治疗组应用远隔缺血预适应方法, 每周 5 次, 每次 15~20 min, 共治疗 6 个月。分别于治疗前和治疗 6 个月后(治疗后), 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、数字广度测试(DST)及复杂词语和简单词语的词语流畅性测试(VFT)评分对 2 组患者的认知功能、注意力和工作记忆能力以及言语能力进行神经心理学评定; 采用三维动脉自旋标记(3D-ASL)技术行磁共振灌注成像评估 2 组患者治疗前后双侧脑室旁白质、皮质下白质及全脑平均脑血流量(CBF)的变化。**结果** 经远隔缺血预适应治疗后, 治疗组患者的 MoCA、DST 评分以及复杂词语和简单词语的 VFT 评分分别为(22.75±3.88)、(14.14±2.34)、(8.43±0.97)和(12.29±2.36)分, 均较组内治疗前[(17.88±4.61)、(11.14±2.41)、(7.14±0.89)和(9.14±1.77)分]有明显提高($P<0.05$), 且明显高于观察组治疗后, 组间差异有统计学意义($P<0.05$), 而对照组上述各项指标评分治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 治疗组患者的脑室旁 CBF、皮质下 CBF 和全脑 CBF[(15.85±3.23)、(14.57±3.95)和(53.57±3.59) ml/(min·100 g)]较组内治疗前[(11.71±1.97)、(10.43±1.90)和(47.71±2.14) ml/(min·100 g)]有明显提高($P<0.05$), 而对照组各项指标无明显变化($P>0.05$)。**结论** 远隔缺血预适应改善脑白质疏松患者的认知损害, 有可能与改善脑血流量有关。

【关键词】 脑白质疏松; 认知; 远隔缺血预适应; 脑血流
基金项目: 浙江省金华市科技局项目(2015A33049); 浙江省科技厅公益项目基金(2015C33210)
Funding: Jinhua Science and Technology Bureau Project of Zhejiang Province(2015A33049); Public Welfare Project Fund of Science and Technology Department of Zhejiang Province(2015C33210)
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.03.009

脑白质疏松症(leukoaraiosis)患者存在不同程度的注意力、记忆力、执行功能和信息处理速度等认知功能的异常^[1-2]。远隔缺血预适应治疗是通过一个器官的重复缺血或缺氧, 使该局部器官组织对缺血或缺氧的耐受力提高的同时, 显著增强其它远隔的靶器官或组织(心、脑)对缺血或缺氧的耐受能力^[3]。研究发现, 远隔缺血预适应可以改善动物和术后患者的认知功能下降^[4-5]。本研究旨在探讨远隔缺血预适应对脑白质疏松症患者认知功能的影响及其可能机制。

对象与方法

一、研究对象及分组

入选标准: ①影像学(CT 或 MRI)检查显示有明显的脑白质病变, 且没有大血管病变的病灶(直径>15 mm), 无脑皮质或分水岭部位的梗死、脑室旁白质疏松和脑皮质下白质疏松, Fazekas 评分^[6]总分为 4 分; ②年龄 50~70 岁; ③所有患者签署知情同意书, 且本研究获浙江大学医学院附属第一医院医学伦理委员会审核批准(批准文号 2015011)。

排除标准: ①常染色体显性动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)、丝氨酸蛋白酶 1(high temperature requirement factor A1, HTRA1)杂合突变和脑淀粉样

变等脑白质病变; ②阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病、脑梗死和脑出血、脑炎、癫痫、肿瘤、多发性硬化等引起的认知功能损害。

选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在浙江省横店文荣医院和浙江大学医学院附属第一医院神经内科就医且符合上述标准的脑白质疏松症患者 29 例, 按随机数字表法分为治疗组(15 例)和对照组(14 例)。在治疗过程中, 治疗组因患者不能坚持每周 5 次治疗而剔除 2 例, 另脱落 1 例, 对照组脱落 2 例, 最终纳入本研究的脑白质疏松症患者 24 例, 每组 12 例。2 组患者的性别、年龄、既往病史等一般临床资料经统计学分析比较, 组间差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 详见表 1。

表 1 2 组患者的一般临床资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	合并疾病(例)	
		男	女		高血压	2 型 糖尿病
观察组	12	8	4	63.1±4.9	7	3
治疗组	12	7	5	62.8±5.2	6	3

二、治疗方法

2 组患者均采用常规控制血压和血糖的基础治疗, 治疗组患者在此基础上接受远隔缺血预适应治疗, 参考文献^[3]的方

法,将缺血预适应心脑血管保护仪(深圳市华盈泰智能技术有限公司生产)束带绑在上臂,血压上升至 200 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)或收缩压升高 30 mmHg 以上,持续 3~5 min,松开袖套,休息 5 min 后,换另一侧上臂,再次充气;3~4 个循环为一个周期,每次缺血 5 min,每日 2 个周期,每周 5 次,共治疗 6 个月。先期在院内由课题组人员操作,后期由课题组人员对患者及家属培训后,于患者家中进行治疗。保持每 2 周至少 1 次电话随访,有效监督和指导患者治疗。若患者不能坚持每周 5 次治疗,则不纳入本研究。

三、疗效评估

分别于入组时(治疗前)和治疗 6 个月后(治疗后),采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)^[7]、数字广度测试(digit span test,DST)^[8]、词语流畅性测试(verbal fluency test,VFT)^[8]评分对 2 组患者的认知功能、注意力和工作记忆能力以及言语能力进行神经心理学评定,具体方法如下。

1. MoCA 评分:采用北京改良版 MoCA 测定患者的认知功能,观察患者各子项目(包括视空间与执行功能、注意、延迟回忆、定向等)的改善情况,包括视空间与执行功能 5 分(其中画钟测验 3 分)、命名 3 分、延迟回忆 5 分、注意 6 分(其中计算 3 分)、语言 3 分、抽象 2 分、定向 6 分,共 30 分,≤26 分为异常,如受教育年限≤12 年则得分加 1 分以校正文化程度。

2. DST 评分:主要测量被试者注意力和工作记忆能力^[8],该测验要求受试者按顺序或倒序复述数字,分别记录正确数目,总分为顺背数字正确数量与倒背数字正确数量之和,正确回答一个数列计 1 分。DST 总分受教育程度影响,文盲组>5 分为正常,小学文化程度组>6 分为正常,初中及以上文化程度组>7 分为正常。

3. VFT 评分:包括复杂词语主动-持续性和简单词语主动-持续性评分,反映受试者词语搜索能力、主动开始一项任务的能力及概括能力等^[8]。前者要求受试者在 1 min 内尽可能多的说出超市可买到的东西,每个正确答案计 1 分;后者要求受试者在 60 s 内尽可能多地讲出动物类的名称,每个正确答案计 1 分。

四、MRI 检查

根据文献^[9]略作调整,所有患者均先行超导磁共振扫描仪(美国 GE 公司 Signa HDXT 1.5T)常规扫描,包括 T₁ FLAIR、T₂ WI、T₂ FLAIR 以确定病灶的范围,然后用三维动脉自旋标记(3D-arterial spin labeling,3D-ASL)技术行磁共振灌注成像。颅脑主要成像序列及参数为 TR 4545 ms,TE 10.4 ms,矩阵 512×512,视野 26 mm×26 mm,层厚 4.0 mm,激励次数 3,标记后延迟时间 1525 ms,30 层连续扫描以覆盖全脑。扫描结束后,将

3D-ASL原始数据传输至 GEADW4.5 工作站,使用 Functool 软件对 3D-ASL 图像进行处理后得到双侧脑室旁白质、皮质下白质和全脑脑血流(cerebral brain flow,CBF)数据参数。

五、统计学方法

使用 SPSS 20.0 版统计软件包对所得数据进行统计学分析处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗前后各项指标评分比较

治疗前,2 组患者的 MoCA、DST 及复杂词语和简单词语 VFT 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。远隔缺血预适应治疗半年后,治疗组患者的 MoCA、DST 及复杂词语和简单词语 VFT 评分均较治疗前有明显改善($P<0.05$),但对照组的上述各项指标未见明显变化($P>0.05$);治疗后,治疗组的 MoCA、DST 评分及复杂词语和简单词语的 VFT 评分均较对照组有明显改善,且组间差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

二、2 组患者治疗前后脑血流情况比较

治疗前,2 组患者的脑室旁 CBF、皮质下 CBF 和全脑 CBF 组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组患者经远隔缺血预适应治疗 6 个月后,上述各项指标均较治疗前明显改善($P<0.05$),而对照组各项指标无明显变化($P>0.05$);治疗后,治疗组患者的脑室旁 CBF、皮质下 CBF 和全脑 CBF 均较对照组明显改善,且组间差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

讨 论

脑白质异常可破坏神经纤维束,损害正常认知功能环路,引起认知损害,临床出现记忆力降低、注意力不集中、语言表达能力差等症状^[10]。脑白质疏松症的病灶体积大小与认知严重程度呈正相关,并且随着病灶的进展,认知损害增加^[11]。早期干预,可以延缓脑白质疏松症所致认知障碍的发展。

执行功能障碍是认知功能障碍的核心症状及早期症状,早期的干预有助于改善认知功能,减少血管性痴呆的发生和发展^[12]。工作记忆是执行功能的子成分,对认知相关信息进行暂时储存、加工,是执行功能的基础^[7]。本研究中,脑白质疏松症患者经远隔缺血预适应治疗后,患者的数字广度测试评分明显改善,提示执行功能在好转,认知水平提高。

词语流畅性是执行功能的另一个要素,反映受试者额叶的思维组织、构思能力和语义记忆的贮存能力^[8]。本研究通过组

表 2 2 组患者治疗前后各项评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA 评分	DST 评分	VFT 评分	
				复杂词语	简单词语
观察组					
治疗前	12	18.13±4.32	11.29±2.05	6.86±1.84	8.85±1.35
治疗后	12	17.25±3.49	10.71±1.89	7.0±1.15	8.57±1.51
治疗组					
治疗前	12	17.88±4.61	11.14±2.41	7.14±0.89	9.14±1.77
治疗后	12	22.75±3.88 ^{ab}	14.14±2.34 ^{ab}	8.43±0.97 ^{ab}	12.29±2.36 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与观察组治疗后比较,^b $P<0.05$

表 3 2 组患者治疗前后脑血流评定指标
比较[ml/(min · 100 g) , $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	脑室旁 CBF	皮质下 CBF	全脑 CBF
观察组				
治疗前	12	12.43±1.98	10.86±1.47	47.00±1.53
治疗后	12	11.57±1.98	10.29±2.29	46.85±2.54
治疗组				
治疗前	12	11.71±1.97	10.43±1.90	47.71±2.14
治疗后	12	15.85±3.23 ^{ab}	14.57±3.95 ^{ab}	53.57±3.59 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与观察组治疗后比较,^b $P<0.05$

间比较发现,经远隔缺血预适应治疗半年后,治疗组患者的复杂词语流畅性和简单词语流畅性评分均较治疗前明显改善($P<0.05$),而观察组无明显变化($P>0.05$),提示远隔缺血预适应改善了患者的认知功能,尤其是患者的执行功能得到了改善,对听觉语言亦有一定的恢复,具有一定的治疗作用。

研究表明,脑室周围及深部的白质主要由深穿支动脉和皮质长髓支供血,血流速度缓慢,血流量少,缺少侧枝循环,易发生缺血,损害脑白质。研究发现脑白质病变与大脑半卵圆区脑血流量下降有关,相对于散在白质病变患者,弥漫性病变者脑血流下降约 20%^[13]。慢性缺血病变影响执行功能皮质和/或皮质下网络结构和功能,产生认知功能异常^[14-15]。近年研究已证实,远隔缺血预适应有助于改善脑供血,对患者的上肢进行远隔缺血预适应治疗后,通过单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography,SPECT)观察到颅内狭窄患者丘脑与基底节区的脑血流量增加,而大脑皮质脑血流虽未明显增加,但能缓解病情进一步增加^[3]。本研究中,经远隔缺血预适应治疗半年后,患者的全脑血流、脑室旁白质血流量和深部白质脑血流均有不同程度升高,表明远隔缺血预适应改善了脑灌注;结合认知测评的改变,推测远隔缺血预适应改善认知功能变化可能与改善脑白质疏松症患者脑血流灌注有关。

综上所述,脑白质疏松症患者存在不同程度的认知功能损害,远隔缺血预适应可以通过改善脑血流灌注,减轻认知功能损害。由于本研究样本量偏小也存在不足,有待于今后增加样本量研究,进一步明确远隔缺血预适应作用的有效性;为了研究的一致性,本研究选择了深部脑白质和皮质下脑白质 Fazekas 评分总分为 4 分的脑白质疏松症患者,远隔缺血预适应对于轻度的或者更严重的脑白质疏松症患者是否有治疗作用,值得下一步探讨;另外,由于认知的完成需要复杂的神经纤维网络,远隔缺血预适应是否通过纤维修复达到保护作用,尚需要进一步探讨。

参 考 文 献

[1] Tomimoto H. White matter integrity and cognitive dysfunction: radiological and neuropsychological correlations[J]. Geriatr Gerontol Int, 2015, Suppl(1):3-9. DOI:10.1111/ggi.12661.
[2] Te M, Zhao E, Zheng X, et al. Leukoaraiosis with mild cognitive im-

pairment[J]. Neurol Res, 2015, 37(5):410-414. DOI: 10.1179/1743132815Y.0000000028.
[3] 何洁,吉训明,李思颖,等.远隔缺血预适应对脑缺血疗效的 SPECT 评价[J].首都医科大学学报,2013,34(1):6-10. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2013.01.002.
[4] He Z, Xu N, Qi S. Remote ischemic preconditioning improves the cognitive function of elderly patients following colon surgery: a randomized clinical trial[J]. Medicine, 2017, 96(17):e6719. DOI: 10.1097/MD.0000000000006719.
[5] Khan MB, Hafez S, Hoda MN, et al. Chronic remote ischemic conditioning is cerebroprotective and induces vascular remodeling in a VCID model[J]. Transl Stroke Res, 2018, 9(1):51-63. DOI: 10.1007/s12975-017-0555-1.
[6] Pan J, Yin B, Xu ZQ, et al. Hemoglobin is associated with periventricular but not deep white matter hyperintensities in lacunar ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19:632-634. DOI:10.1111/cns.12110.
[7] 陈宁,何俐.蒙特利尔认知评估(MoCA)的研究和应用概况[J].中国神经精神杂志,2009,35(10):632-634.
[8] 杨光,陈海光,李淑华.老年遗忘型轻度认知损害患者语言记忆损害特点[J].中华神经科杂志,2010,43(10):721-723.
[9] Noguchi T, Nishihara M, Egashira Y, et al. Arterial spin-labeling MR imaging of cerebral hemorrhages[J]. Neuroradiology, 2015, 57(11):1135-1144. DOI:10.1007/s00234-015-1574-9.
[10] Wang S, Yuan J, Guo X, et al. Correlation between prefrontal-striatal pathway impairment and cognitive impairment in patients with leukoaraiosis[J]. Medicine, 2017, 96(17):e6703. DOI: 10.1097/MD.0000000000006703.
[11] Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of relevance to vascular cognitive impairment[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(6):001140. DOI: 10.1161/JAHA.114.001140.
[12] Wiggins ME, Tanner J, Schwab N, et al. Regional leukoaraiosis and cognition in non-demented older adults[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(5):1246-1254. DOI:10.1007/s11682-018-9938-5.
[13] Liu J, Tseng BY, Khan MA, et al. Individual variability of cerebral autoregulation, posterior cerebral circulation and white matter hyperintensity[J]. J Physiol, 2016, 594:3141-3155. DOI: 10.1113/JP271068.
[14] Leeuwis AE, Smith LA, Melbourne A, et al. Cerebral blood flow and cognitive functioning in a community-based, multi-ethnic cohort: the SABRE study[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10:279. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00279.
[15] Promjunyakul NO, Lahna DL, Kaye JA, et al. Comparison of cerebral blood flow and structural penumbras in relation to white matter hyperintensities: a multi-modal magnetic resonance imaging study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(9):1528-1536. DOI: 10.1177/0271678X16651268.

(修回日期:2021-12-20)
(本文编辑:汪 玲)