

2019 年中国血管性认知障碍诊治指南

中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会

《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组

通信作者: 贾建平, 100053, 首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心; 北京市老年认知障碍疾病重点实验室; 首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究中心; 教育部神经变性病重点实验室; 国家老年疾病临床医学研究中心; Email: jjp@ccmu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(81530036、31627803); 北京市医院管理局“使命”人才计划(SML20150801); 北京学者; 西学中双领人才

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.005

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是脑血管病变及其危险因素导致的临床卒中或亚临床血管性脑损伤,涉及至少一个认知域受损的临床综合征,涵盖了从轻度认知障碍到痴呆,也包括合并阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等混合性病理所致的不同程度的认知障碍^[1-2]。

我国脑血管病和痴呆的疾病负担沉重,患病率均呈上升趋势。65 岁以上老年人轻度认知障碍总体患病率为 20.8%,其中脑血管病和血管危险因素所致的轻度认知障碍占有轻度认知障碍的 42.0%^[3]。65 岁以上老年人群中,血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的患病率为 1.50%,是仅次于 AD 的常见痴呆类型^[4]。许多老年期痴呆患者常有血管性脑损伤病理和 AD 病理并存,血管危险因素会增加 AD 的风险,脑血管病变和神经退行性病理过程可能相互作用,对认知损害具有累加效应^[5]。VCI 包括 VaD,其发病率也相应增加。迄今为止,尚无针对 VaD 病理的干预药物应用于临床。因此,重视和推广 VCI 的临床诊治规范,对于包括 VaD 和 AD 在内的老年期痴呆的有效防治具有重要的临床意义。

自从 2011 年中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组发表《血管性认知障碍诊治指南》^[6]以来,VCI 研究取得了一系列重要进展。随着对 VCI 认识的不断深入与概念的更新,一些新的指南与诊断标准相继发布,包括美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)与美国卒中协会(American Stroke Association, ASA)2011 年发布的科学声明(Vascular contributions to cognitive impairment and dementia)^[1],美国精神病学协会

(American Psychiatric Association)2013 年发布的《精神疾病诊断与统计手册第 5 版》(The fifth edition of diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5)和国际血管性行为与认知障碍协会(International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders, VASCOG)2014 年发布的诊断标准(Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement)^[7]等。2018 年由全球 27 个国家的专家共同参与制定的血管损伤认知障碍分类研究共识(Guidelines from the vascular impairment of cognition classification consensus study, VICCCS),采用新型大规模的国际专家共识调查方法——Delphi 法,对 VCI 的分类与诊断做了更清晰一致的阐述。我们在此基础上,结合我国实际情况,提出新的 VCI 诊治指南,旨在进一步统一 VCI 的概念、分类、诊断和防治的共识,为 VCI 临床实践和研究提供简明和实用的方案。

一、VCI 的分类

VCI 的分类方式有多种,通常主要根据病因、病理、影像特征和临床病程等方式分类。根据 VICCCS、VASCOG 和 DSM-5 就 VCI 概念和分类的基本共识,在临床拟诊 VCI 时,按认知障碍的严重程度分为轻度 VCI(mild VCI)和重度 VCI(major VCI 或 VaD),由于 VaD 一词已广泛使用,仍将其视为重度 VCI 的同义词保留。

轻度 VCI 目前还不具备足够可进一步分类的临床证据,暂不做亚型分类。依据卒中病史及临床病理/影像学特征,重度 VCI 常见有四种类型:卒中后痴呆(post-stroke dementia, PSD),皮质下缺血性

血管性痴呆 (subcortical ischemic vascular dementia, SIVaD), 多发梗死性痴呆 (multi-infarct dementia, MID) 和混合型痴呆 (mixed dementias, MixD)。

2011年《血管性认知障碍诊治指南》根据病因和血管性脑损伤病理机制提出VCI病因分类^[6], 包括危险因素相关性VCI、缺血性VCI、出血性VCI、其他脑血管病性VCI和脑血管病合并AD等。其中, 危险因素相关性VCI是指在无明确卒中病史且影像学无明显血管损伤病灶的情况下, 长期血管危险因素如高血压病、糖尿病等所导致的认知损害。危险因素相关性VCI的提出有助于对血管危险因素的关注。虽然目前尚缺乏血管危险因素导致实质性脑损伤与认知损害的充分证据, 但这一分类有助于VCI的临床早期识别与针对性干预研究。

推荐 临床实践按照VICCCS新的病程和病理分类方法对VCI进行分类; 临床研究也可按照中国专家2011年提出的VCI病因分类。

二、VCI诊断

(一) 临床评估

主要评估认知障碍与脑血管病发生、发展过程的关系。2006年, 美国国立神经疾病和卒中研究院-加拿大卒中网 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, NINDS-CSN) 制定的VCI诊疗和科学研究所需要的临床评估方案^[8], 得到VICCCS共识的采纳和推荐, 主要包括以下几方面:

1. 病史采集: 应通过患者和知情者详细了解认知障碍和脑血管病的起病时间、起病形式、具体表现、进展方式、诊治经过及转归; 认知障碍与精神行为变化对日常生活及社会功能的影响; 同时要记录基本日常生活能力与工具性日常生活能力表现等。

人口统计学资料至少包括性别、年龄、种族和教育程度。既往史应包括以往基本健康状况, 过去几年是否存在记忆障碍、思维和行动速度、精神状态及社会活动状况等。记录既往心血管和脑血管疾病史, 包括心、脑血管病发作的时间, 是否有心、脑血管病介入及手术病史, 记录是否有高血压、糖尿病、高血脂、心功能不全、房颤及饮酒、吸烟史等相关的血管危险因素, 是否缺乏体育锻炼以及所有的药物使用情况。家族史要记录一级亲属的卒中史、其他血管性疾病和痴呆病史。

2. 体格检查: 包括详细的全身体检与神经系统检查, 评估患者的一般健康状况及精神状态。记录

神经症候包括认知与行为症状, 以及步态异常、震颤、平衡障碍、吞咽困难、假性球麻痹等表现; 记录生命体征和其他资料包括身高、体质量、血压、腰围、定时步态及心血管体征等。

3. 辅助检查: 血液检测主要包括血常规、红细胞沉降率、电解质、血脂、血糖、肝肾功能、甲状腺功能及同型半胱氨酸、维生素B12和C反应蛋白等。还有心电图、心脏超声、颈动脉超声和头颅MRI/CT扫描等影像检查。为鉴别诊断, 有些患者还需要进行脑脊液和基因检测等特殊检查。

推荐 病史采集应全面, 且有知情者的补充, 重点关注认知障碍所累及的认知域, 卒中与心、脑血管病史, 家族史以及相关危险因素。对患者进行详细的一般体格检查与神经系统体检以及相关的辅助检查, 以寻找血管性病因, 并排除其他原因所致的认知障碍。

(二) 神经心理评估

神经心理评估是识别和诊断VCI的重要方法, 也是观察疗效和转归的重要工具。由于VCI在病因、病理等方面存在较大的异质性, 其神经心理特征也不尽相同。VCI患者最常见的受损认知领域是处理速度和执行功能^[9], 表现为信息处理速度减慢, 工作记忆障碍和定势转移降低。因此, 对VCI患者的认知功能评估应包括执行功能、注意力、语言功能、记忆功能和视空间能力等认知域。并非所有的VCI患者早期都会出现记忆力下降, 因而记忆障碍并非诊断VCI的必备条件。2006年NINDS-CSN根据临床应用和研究的需求, 推荐了60 min、30 min和5 min三个成套的VCI神经心理量表测试流程^[8], 由于种族、文化和语言的差异及国情的不同, 在我国尚难于普遍推广应用。此外, 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 对识别轻度VCI优于MMSE^[10], 已广泛应用于国内外临床实践中, 可适用于认知障碍的早期筛查和整体认知评估。根据VICCCS专家共识推荐的VCI核心认知域评测, 结合我国的临床实践, 我们推荐一套包含认知障碍筛查、VCI核心认知域评估及日常生活能力评估的中文版神经心理评估方案 (表1), 包括基本方案和可选方案, 两个评测方案可参照选用。由于我国地域及文化因素较复杂, 人口受教育程度差异大, 目前尚无统一的VCI认知域量表评测阈值, 评测阈值仅供参考。

推荐 对可疑VCI的患者, 应进行完整的神经心理评估, 至少评估注意/执行功能、记忆、语言和

视空间功能等VCI四个核心认知域。

(三)影像学评估

神经影像学检查是确定血管性认知障碍病因和病理诊断的主要方法,影像学评估不仅可以反映血管性脑损伤病理类型、部位和程度,也可以帮助鉴别其他原因导致的认知障碍,如正常颅压脑积水、额颞叶痴呆等。MRI比CT更加敏感,VICCS将MRI视为VCI神经影像诊断的“金标准”,推荐使用NINDS-CSN提出的影像学评估建议。新的VCI诊断标准使用“很可能”或“可能”代表临床诊断的确定性水平,其主要依据在于是否具有神经影像学证据。

NINDS-CSN标准中神经影像学评估建议,MRI应至少包括T₁WI、T₂WI和FLAIR序列^[20],评估内容主要包括五个方面:(1)脑萎缩:使用心血管健康研究(cardiovascular health study, CHS)量表对脑萎缩指标进行定量测量^[21];(2)脑白质高信号:临床广泛使用的是Fazekas量表(0~6分)^[22],它将脑室旁和深部白质病变分开评分,两部分的分数相加计算总分。脑室旁高信号评分:①0分:无病变;②1分:帽状或者铅笔样薄层病变;③2分:病变呈光滑的晕圈;④3分:不规则的脑室旁高信号,延伸到深部白质。深部白质高信号评分:①0分:无病变;②1分:点状病变;③2分:病变开始融合;④3分:病变大面积融合。此外,也可以使用年龄相关性白质改变(age-related white matter changes, ARWMC)量表进行评估^[23];(3)脑梗死:要记录所有脑梗死的数量、大小及位置,并使用CHS量表与血管周围间隙进行区分;(4)脑出血:报告出血位置、数量及大小;(5)其他:包括占位性病变、动静脉畸形等。

明确血管性脑损伤在认知障碍中所起的作用对VCI的诊断至关重要。由于VCI的血管病变异质性较大,且常有混合型的病理表现^[24],目前尚未建立统一的影像学阈值标准。在NINDS-CSN标准基础上,2014年VASCOG声明中提出了诊断VCI的最低影像学标准^[7],评估内容包括脑梗死、脑白质病变与脑出血等。该标准相对简明,可操作性强,便于临床推广应用。随着影像技术的发展,一些新型的结构与功能影像技术在VCI的临床研究中起到重要的推动作用,如弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)有助于发现脑白质纤维束超微结构损害;T₂梯度回波和磁敏感成像(susceptibility weighted imaging, SWI)有助于发现脑微出血;动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)和SPECT有

助于检测脑血流量,显示脑低灌注。但这些影像学检测方法目前未在临床常规应用,其标准化检测模式以及与VCI的关系尚需要进一步的研究明确。

推荐 对所有可疑VCI的患者,均应进行神经影像检查,首选MRI检查。评估内容至少包括脑萎缩(部位与程度);脑梗死(部位、大小、数量);脑白质病变(范围)和脑出血(部位、大小、数量)。推荐使用VASCOG影像学诊断标准。

(四)诊断标准

自2013年DSM-5标准发布以来,已陆续推出了三项国际VCI诊断标准,其诊断的基本路径基本一致,即首先确定认知障碍的存在,其次确定脑血管病是导致认知障碍的主要原因,排除导致认知障碍的其他原因,同时对认知障碍的严重程度及病理类型进行描述。近年来的诊治指南和专家共识除对VCI相关的概念、分类改进以外,诊断细则也做了比较具体的修改,如所需要累及的认知域数量从原来的≥2个认知域损害变为至少1个认知域损害即可诊断。基于VASCOG声明、最新研究进展以及专家建议,我们推荐VCI诊断包括以下核心要素、分类与标准以及排除因素。

1. VCI诊断需要具备的3个核心要素:(1)存在认知损害:主诉或知情者报告或有经验临床医师判断存在认知障碍,而且神经心理学检测也有认知障碍的证据,和(或)客观检查证实认知功能较以往减退,并至少存在1个认知域的损害。(2)存在血管性脑损伤的证据:包括血管危险因素、卒中病史、脑血管病的神经损伤症候、影像学显示的脑血管病变证据,以上各项不一定同时具备。(3)明确血管性脑损伤在认知损害中占主导地位:明确血管性脑损伤在认知障碍中是否起主要作用是诊断VCI的重要环节,尤其是合并有AD病理表现时,应根据认知障碍和脑血管病的临床表现结合神经影像表现判断血管性脑损伤对认知障碍的影响。

临床特征需要符合下列之一:(1)认知障碍的发生在时间与1个或多个脑血管事件相关(认知障碍的发生往往是突发的,并随着多次类似脑血管事件的发生而表现为阶梯式进展或波动性,并且认知障碍在脑血管事件发生后3个月仍然持续存在)。(2)如果没有卒中事件的病史,那么需要受损的认知域主要是信息处理速度、复杂注意力,和(或)额叶执行功能,以下特征可作为支持点:①早期出现的步态异常,包括行走不平衡感或反复的跌倒;②早期出现尿频、尿急或其他不能用泌尿系统

疾病解释的症状;③人格或情绪改变,如意志力丧失、抑郁或情绪失禁。

神经影像检测需要符合 VASCOG 诊断 VCI 的最低影像学标准,即至少具备以下影像学表现之一:(1)一个大血管脑梗死足以导致 VaMCI,而诊断重度 VCI (VaD) 往往需要 2 个或多个大血管脑梗死,(2)存在一个广泛的或者关键部位的脑梗死,位于丘脑或基底节区可能足以导致重度 VCI,(3)存在 2 个以上脑干以外的腔梗;1~2 个关键部位的腔隙,或者 1~2 个非关键部位的腔隙同时合并广泛的脑白质高信号,(4)广泛或融合的白质高信号,(5)关键部位的脑出血,或者 2 个及 2 个以上的脑出血,(6)以上形式的组合。

2. VCI 的程度及其亚型:(1)轻度 VCI (mild VCI):存在 1 个或多个认知域的功能障碍,不影响日常生活的独立性(工具性日常生活能力正常或轻微受损),但是为了保持独立性,需要付出更大的努力或代偿性措施。(2)重度 VCI (major VCI 或 VaD):临床表现为至少一个认知域存在显著的认知障碍(认知障碍可以存在于多个域中),其严重程度影响到日常生活的独立性,同时要排除脑血管事件感觉/运动障碍所致的日常生活能力障碍(独立于血管事件所致的运动/感觉后遗症)。脑血管事件或血管性脑损伤(病理/影像学)与认知障碍发生之间存在明显的时间关系。

3. 重度 VCI 的临床亚型:重度 VCI 患者的病因、临床特征及影像学表现具有较大的异质性,卒中事件是重度 VCI 最受关注的临床表现,而同一个患者可能同时存在多种血管性脑损伤的病理/影像学表现,目前对重度 VCI 尚缺乏统一的临床分类。基于 VICCCS 专家共识推荐,根据认知障碍与卒中事件的时间关系,重度 VCI 表现为卒中后痴呆和非卒中痴呆,可再根据临床特征和影像学表现进一步描述为皮质下缺血性痴呆、多发梗死性痴呆和混合型痴呆。各临床亚型分类之间的病理/影像学表现可以有交叉。(1)卒中后痴呆(PSD):卒中事件是诊断 PSD 的前提条件,以缺血性卒中最为常见,也包括出血性卒中。PSD 患者卒中后表现出即时和(或)延迟的认知障碍,时间界定在卒中后 6 个月以内开始,认知障碍持续存在 3 个月以上。部分患者可在卒中前即可能有轻度认知障碍。卒中患者可同时有多种血管性脑损伤病理/影像学表现,因此,PSD 还可进一步描述为多发梗死性痴呆,皮质下缺血性血管性痴呆以及混合性痴呆等。认知障碍与

卒中事件的时间关系将 PSD 与其他类型的重度 VCI (VaD) 区分开来。(2)皮质下缺血性血管性痴呆 (SIVaD):SIVaD 是重度 VCI 最常见的类型,病理改变主要位于皮质下,脑小血管疾病是 SIVaD 的主要病因,腔隙性脑梗死和广泛融合的脑白质高信号是最常见的影像学表现。(3)多发梗死性痴呆(MID):多发梗死性痴呆用于指示多个皮质-皮质下梗死的存在及其对痴呆的可能影响。(4)混合型痴呆 (MixD):MixD 的血管性脑损伤与神经变性病理并存,以脑血管病伴发 AD 最为常见,血管病变可能发生在 AD 或其他神经退行性疾病之前,之后或同时发生。MixD 诊断需要结合临床表现、影像学特征和生物标志物来确定哪一种病理损害在认知损害中占主导地位,代表血管病和神经变性疾病之间的每种组合的表型,命名的先后顺序应尽可能反映两种病理对痴呆影响的差异,如 VCI-AD 或 AD-VCI, VCI-DLB 或 DLB-VCI 等。

4. VCI 诊断的排除因素:主要包括:(1)早期出现并进行性恶化的记忆缺陷、早期突出的帕金森病特征、原发性神经系统疾病(如多发性硬化、脑炎等)特征;(2)神经影像学检查中缺乏血管性损伤病变;(3)其他可解释认知损害的疾病如脑肿瘤、多发性硬化、脑炎、抑郁症、中毒,以及明显影响认知功能的系统性疾病及代谢异常等。此外,首次诊断认知障碍前 3 个月内的药物或酒精的滥用/依赖也需排除。

推荐 通过临床评估了解认知障碍发病过程及其与脑血管病、血管危险因素之间的关系,结合神经心理评测和脑影像检查寻找血管性病因,明确认知障碍程度和血管性脑损伤类型,并排除其他可导致认知障碍的疾病。推荐 VASCOG 诊断标准。

三、预防及治疗

(一)VCI 的预防

VCI 预防的关键是脑血管病和痴呆危险因素的控制,主要包括生活方式干预与血管危险因素的控制。

1. 生活方式:低教育程度与各种类型的痴呆相关,但是没有足够的证据显示教育、认知训练和任何结构性认知干预可以降低血管性或神经变性脑损伤的发生。已有的证据显示教育因素可以缓解脑损伤病理的认知障碍临床表现,但不能影响脑损伤病理的发生和进展^[25]。停止吸烟是否降低认知衰退的风险尚不明确,但是戒烟者的认知衰退风险比目前仍吸烟者要低^[26]。

地中海饮食结构已经被证实与 AD 和认知衰退的风险降低有关,但是饮食改善在 VCI 中的作用目前仍缺乏证据^[27]。

体育锻炼对突触和神经发生及血管健康有益,继而可能降低认知障碍的风险。基于人群中的观察性研究显示,体育锻炼可降低 AD、VaD 和其他类型痴呆的风险^[28]。随机对照研究显示包括体育活动在内的多重生活方式和血管危险因素干预可降低 AD 和认知衰退的风险,但目前仍缺乏生活方式对 VCI 患者认知功能影响的随机对照研究^[27]。在人群观察性研究中,肥胖是认知衰退的重要危险因素,但目前尚无随机对照试验验证减重对认知的保护作用^[27]。

2. 血管危险因素和血管性疾病:弗明汉队列研究的数据显示,从 1970 年到 20 世纪初,包括 VaD 在内的痴呆发病率在美国呈现下降的趋势,这归因于多种血管危险因素的有效控制^[29]。一些大数据和计算机模型分析估计,控制好 7 个重要危险因素(肥胖、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、抽烟、低教育水平和心血管病),有望减少全球 1/3 的痴呆发生,尤其是 VaD^[30]。一项最新的队列研究也显示更好的心血管健康指标可显著降低痴呆及认知衰退的风险^[31]。PROGRESS 研究显示降压治疗可显著降低因卒中复发而导致的痴呆和认知障碍^[32]。荟萃分析的结果也显示降压药物(CCB、ACEI 与利尿剂)的使用可降低痴呆与卒中的风险^[33]。用他汀类降脂与阿司匹林抗血小板治疗虽可预防卒中的发生,但并不能预防认知减退^[32]。preVIDA 研究未能证实强化血管危险因素控制对 VaD 的预防效果^[34],但是该研究入组的人群存在心脑血管病负荷普遍偏低的问题。最近的研究显示,综合性干预可能对卒中或痴呆高风险人群更有效,FINGER 研究中包括血管危险因素控制、饮食调节、认知训练和体育锻炼在内的综合性干预措施可显著降低痴呆高危人群的认知损害风险^[35]。

推荐 锻炼、健康饮食、戒烟和教育可能降低 VCI 的风险。高危老年人群的多因素干预(锻炼、饮食、认知训练及血管危险因素控制)很可能对预防 VCI 有益。

(二)VCI 的治疗

VCI 的治疗包括药物治疗和非药物治疗。目前对于 VCI 的药物治疗研究多集中在 VaD(重度 VCI)。已有一些临床试验评价了胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂对 VaD 的效果,一项三期临床

试验评价了美金刚对轻中度 VaD 患者的作用,结果提示患者各认知域评分均得以提高,但总体执行功能与安慰剂组无明显差异,美金刚在患者中耐受性较好,无明显不良反应^[36]。一项荟萃分析显示经过 6 个月的胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂治疗后,VaD 患者的认知功能得到轻度改善,但是这些效果并未带来日常生活能力的明显改善^[37]。胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂用于 VCI 治疗的部分原因是 AD 与 VaD 病理共存关系比较常见,而临床诊断与鉴别诊断中 AD 的生物标志物检测尚未普遍开展。此外,胆碱酯酶抑制剂的新剂型利斯的明透皮贴剂改变了给药途径,可减少胃肠道的不良反应发生,增加用药的依从性^[38]。

其他 VCI 治疗的药物临床试验还包括丁苯酞、脑活素、小牛血去蛋白提取物和尼莫地平。丁苯酞具有抗血小板、抗氧化应激及改善微循环的作用,一项 RCT 研究显示 6 个月的丁苯酞治疗有助于改善脑小血管病相关的轻度 VCI 患者的认知功能^[39],但需要更多的长时期前瞻性研究进一步证实其对 VCI 的治疗效果。一项荟萃分析显示脑活素(一种从猪脑中分离的脑神经生长因子复合物)对 VaD 的认知和整体功能有益^[40]。一项随机对照试验显示 6 个月疗程的小牛血去蛋白提取物可显著改善卒中后轻度认知损害患者的认知功能^[41],但还需要进一步的研究。尼莫地平具有一定的扩张血管和脑保护作用,随机对照研究显示经过 52 周的尼莫地平治疗后可改善皮质下 VaD 患者的执行功能,但对整体认知功能无效^[42]。一些临床试验也探索了银杏叶提取物 EGb 761 对痴呆的疗效,亚组分析显示 EGb 761 可以改善 VaD 患者的认知障碍、日常生活能力和神经精神症状^[43-44],但研究的证据级别一般,需要进一步更严格的前瞻性研究。其他可能有效但还需要进一步研究的症状性治疗措施包括经颅磁刺激、多能干细胞治疗等。此外,中药在我国临床实践中广泛应用,塞络通在 II 期临床试验显示对 VaD 有一定的疗效,还需在 III 期临床试验验证。

推荐 胆碱酯酶抑制剂与 NMDA 受体拮抗剂用于 VCI 的治疗效果有待进一步临床评价。对于 VCI 合并 AD 的混合性痴呆,胆碱酯酶抑制剂与美金刚也是治疗选项。丁苯酞、尼莫地平、银杏叶提取物、脑活素、小牛血去蛋白提取物等对 VCI 的治疗可能有效,但还需要更多的临床研究证据。

(三)VCI 的精神症状治疗

VCI患者如果存在精神行为症状,应分析其原因,尽量采用非药物治疗,包括环境和社会心理干预等。胆碱酯酶抑制剂与NMDA受体拮抗剂对VCI精神行为症状有一定改善作用。抗精神病药可能增加代谢综合征和死亡的风险,VCI伴发兴奋、激越症状应慎用^[45]。为减少心血管病风险,对合并重度抑郁的患者建议使用选择性SSRI类药物,而非三环类抗抑郁药物^[46]。由于VCI患者常有多种合并症,建议组织包括护理、心脑血管、精神科和物理治疗等专业医师在内的多学科团队综合管理。

推荐 治疗VCI精神行为症状应首选非药物治疗;胆碱酯酶抑制剂与NMDA受体拮抗剂对精神行为症状有一定的改善作用;使用抗精神病药物时应充分考虑患者的临床获益和潜在风险。

四、结语

尽管VCI的定义涵盖了血管因素所致的不同程度和各种形式的认知障碍综合征,但血管性脑损伤可以存在于没有任何明显认知障碍的个体,患者在未来出现认知衰退的风险可能增高,值得医学重视以防止这种衰退。目前的VCI临床分类和诊断依据主要基于临床症候结合影像学等多种因素综合评估。处于“脑危险期”的血管危险因素相关性VCI的诊断以及轻度VCI的亚型分类尚缺乏公认的生物标志物和充分的临床证据。混合型病理在认知障碍中的作用与权重尚难作出明确的界定和量化,VCI及AD的相关指南尚未明确混合型痴呆的诊断标准。

神经影像学技术的发展与应用,如ASL、DTI和SWI等影像技术以及使用7.0-Tesla MRI可能有助于提高对脑低灌注、神经网络损伤、微出血和微梗

死等VCI血管性脑损伤早期识别的敏感性和特异性,便于轻度VCI的适当细分。正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)可显示脑葡萄糖的代谢以及淀粉样蛋白和tau的积累。结构影像和功能影像技术的融合用于显示血管性脑损伤和AD病理等神经变性病混合病理对认知障碍的影响,帮助确定脑损伤严重程度的阈值,以建立混合性痴呆的诊断标准,有利于对VCI亚型进行更精确的诊断和多靶点防治^[47]。

我们期望通过本指南的更新和应用,推广与国际接轨的、规范化的并具有可操作性的VCI临床分类、诊断标准以及防治策略,同时导向通过建立高质量的临床多中心VCI研究队列,纵向研究VCI临床症状的发展与多模态脑影像及其他生物标志的变化,并通过神经病理学进行验证,对VCI进行更深入的研究,将目前主要基于临床症候的VCI诊治方法逐渐转变为基于病因、病理和发病机制的VCI精准诊断与防治策略,不断提高VCI的研究与防治水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔:章军建(武汉大学中南医院神经内科)

专家委员会成员(按姓氏笔画为序):王廷江(第三军医大学大坪医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);刘军(中山大学孙逸仙纪念医院神经科);汤荟冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);孙冬(武汉大学中南医院神经内科);杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);肖世富(上海交通大学附属精神卫生中心);张杰文(郑州大学人民医院神经内科);陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科);屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科);贾龙飞(首都医科大学宣武医院神经内科);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科);

表1 根据VICCCS共识VCI核心认知领域评估中文修订方案

评估认知域	推荐评估量表	可选评估量表	推荐阈值
注意与处理速度	连线试验(TMT-A)	数字符号转换测验	重度 VCI:TMT-A(中文版)≥77.5 s ^[11]
执行功能	连线试验(TMT-B)	交替流畅性测验	重度 VCI:TMT-B(中文版)≥147.5 s ^[11] 轻度认知损害:交替流畅性测验≤14个 ^[12]
语言功能	波士顿命名测试第2版(BNT-2)	动物流畅性测验(ANT)	BNT-2(中文版)≤22分(总分30分) ^[12] 轻度认知损害:ANT≤14分 ^[12]
学习记忆能力	霍普金斯语言学习测试(HVLT)	简易视觉空间记忆测验	HVLT(中文版)≤18.5分(总分36分) ^[13]
视空间能力	画钟试验(CDT)	Rey-Osterrieth 复杂图形测验 ^[14]	CDT(中文版)≤3分(总分4分) ^[15]
整体认知	蒙特利尔认知评估量表(MoCA)	简易智能状态检查(MMSE)	MoCA:文盲≤13分,受教育年限1~6年≤19分, 受教育年限7年及以上≤24分 ^[16] MMSE:认知损害≤17分(文盲),≤19分(受教育年限1~6年),≤24分(受教育年限≥7年) ^[17]
日常生活能力	工具性日常生活能力(IADL)量表	功能活动量表(FAQ)	IADL(中文版)≤9分 ^[18]
精神行为	神经精神问卷(NPI)	流调用抑郁量表(CESD)	CESD:阳性为≥16分 ^[19]

贾建军(解放军总医院神经内科);郭起浩(上海市第六人民医院老年病科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, 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. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [2] Skrobot OA, Black SE, 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. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.09.007.
- [3] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(4): 439-447. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.09.008.
- [4] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1):1-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.012.
- [5] Liu W, Wong A, Au L, et al. Influence of amyloid- β on cognitive decline after stroke / transient ischemic attack: three-year longitudinal study[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3074-3080. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010449.
- [6] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2011,44(2): 142-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.02.017.
- [7] 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. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034.
- [8] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards[J]. *Stroke*, 2006,37(9):2220-2241. DOI: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47.
- [9] Salvadori E, Poggesi A, Pracucci G, et al. Development and psychometric properties of a neuropsychological battery for mild cognitive impairment with small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(4): 1313-1323. DOI: 10.3233/JAD-141449.
- [10] Koski L. Validity and applications of the Montreal cognitive assessment for the assessment of vascular cognitive impairment[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(1): 6-18. DOI: 10.1159/000352051.
- [11] Wei M, Shi J, Li T, et al. Diagnostic accuracy of the Chinese version of the trail-making test for screening cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(1): 92-99. DOI: 10.1111/jgs.15135.
- [12] 郭起浩,洪震,史伟雄,等. Boston命名测验在识别轻度认知损害和阿尔茨海默病中的作用[J]. *中国心理卫生杂志*, 2006, 20(2):81-84. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2006.02.003.
- [13] Shi J, Tian J, Wei M, et al. The utility of the Hopkins Verbal Learning Test (Chinese version) for screening dementia and mild cognitive impairment in a Chinese population[J]. *BMC Neurol*, 2012,12:136. DOI: 10.1186/1471-2377-12-136.
- [14] 郭起浩,吕传真,洪震. Rey-Osterrieth 复杂图形测验在中国正常老人中的应用[J]. *中国临床心理学杂志*, 2000, 8(4): 205-207. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3611.2000.04.003.
- [15] Shi J, Wei M, Tian J, et al. The Chinese version of story recall: a useful screening tool for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in the elderly[J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14:71. DOI: 10.1186/1471-244X-14-71.
- [16] Lu J, Li D, Li F, et al. Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(4):184-190. DOI: 10.1177/0891988711422528.
- [17] Li H, Jia J, Yang Z. Mini-mental state examination in elderly Chinese: a population-based normative study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016,53(2):487-496. DOI: 10.3233/JAD-160119.
- [18] Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, et al. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people—the ADCS/MCI/ADL scale[J]. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14(8): 703-709.
- [19] 袁家珍,朱紫青,金华. 流调用抑郁自评量表在社区应用的效度研究[J]. *上海精神医学*, 1998 (3):150-151,153.
- [20] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels CJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [21] Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT, et al. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: data from the cardiovascular health study[J]. *Radiology*, 1997, 202(1):33-39. DOI: 10.1148/radiology.202.1.8988189.
- [22] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- [23] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT [J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1318-1322. DOI: 10.1161 / 01.str.32.6.1318.
- [24] Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 934-943. DOI: 10.1016 / S1474-4422(16)30029-1.
- [25] Zieren N, Duering M, Peters N, et al. Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(2):400-407. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.019.
- [26] Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Am J Epidemiol*, 2007,166(4):367-378. DOI: 10.1093/aje/kwm116.
- [27] Dichgans M, Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2012,43(11):3137-3146. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.651778.
- [28] Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008,300(9): 1027-1037. DOI: 10.1001/jama.300.9.1027.

- [29] Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6): 523-532. DOI: 10.1056 / NEJMoa1504327.
- [30] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8):788-794. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- [31] Samieri C, Perier MC, Gaye B, et al. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia[J]. *JAMA*, 2018, 320(7):657-664. DOI: 10.1001/jama.2018.11499.
- [32] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(9): 1069-1075. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069.
- [33] Sharp SI, Aarsland D, Day S, et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(7): 661-669. DOI: 10.1002 / gps.2572.
- [34] Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388 (10046):797-805. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3.
- [35] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2255-2263. DOI: 10.1016 / S0140-6736(15)60461-5.
- [36] Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) [J]. *Stroke*, 2002, 33(7): 1834-1839. DOI: 10.1161 / 01. str.0000020094.08790.49.
- [37] Kavirajan H, Schneider LS. 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. DOI: 10.1016 / S1474-4422(07) 70195-3.
- [38] Zhang ZX, Hong Z, Wang YP, et al. Rivastigmine patch in Chinese patients with probable Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind parallel-group study comparing rivastigmine patch (9.5 mg / 24 h) with capsule (6 mg twice daily) [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(6): 488-496. DOI: 10.1111/ens.12521.
- [39] Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 89-99. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.04.010.
- [40] Chen N, Yang M, Guo J, et al. Cerebrolysin for vascular dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (1): CD008900. DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2.
- [41] Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA trial (a randomized trial of efficacy, 12 months international double-blind actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1262-1270. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.116.014321.
- [42] Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 619-624. DOI: 10.1161/01.STR.0000155686.73908.3e.
- [43] Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGB 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45 (2):41-46. DOI: 10.1055/s-0031-1291217.
- [44] Yuan Q, Wang CW, Shi J, et al. Effects of Ginkgo biloba on dementia: an overview of systematic reviews[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195:1-9. DOI: 10.1016/j.jep.2016.12. 005.
- [45] DE Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review[J]. *World Psychiatry*, 2009, 8(1):15-22.
- [46] Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis[J]. *BMJ*, 1995, 310(6992): 1433-1438. DOI: 10.1136/bmj.310.6992.1433.
- [47] 章军建, 王涛. 混合性认知损害——一个临床新概念[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(45): 3634-3636. DOI: 10.3760/cma.j. issn.0376-2491.2016.45.005.

(收稿日期:2019-01-29)

(本文编辑:朱瑶)

·读者·作者·编者·

本刊对论文中化学元素与核素符号书写的要求

根据国家标准 GB 3100~3102-1993《量和单位》，本刊对论文中化学元素与核素符号的书写规定如下。

(1) 化学元素符号使用罗马(正)体,首字母大写,在符号后不加圆点。(2) 核素的核子数(质量数)标注在元素符号的左上角。例如: ^{14}N , ^{60}Co , 不写成 $^{14}\text{氮}$ 或 N^{14} , $^{60}\text{钴}$ 或 Co^{60} 。(3) 分子中核素的原子数标注在核素符号的右下角。例

如: $^{14}\text{N}_2$ 。(4) 质子数(原子序数)标注在元素符号的左下角。例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 。(5) 离子价和表明阴、阳离子的符号“+”或“-”标注于元素符号的右上角,离子价数写在符号前。例如:正2价的镁离子,应写成 Mg^{2+} ,不宜写成 Mg^{++} 。(6) 激发态标注在元素符号的右上角。例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$,不写成 $^{99\text{m}}\text{锝}$ 、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。