

中国卒中后认知障碍防治研究专家共识

■ 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组



扫一扫下载指南原文

基金项目

国家重点研发计划
(2016YFC1306402)

通信作者单位

¹400042 重庆
陆军军医大学大坪医院
神经内科 (王延江)

²浙江大学医学院附属
第一医院神经内科 (罗
本燕)

通信作者

王延江
yanjiang_wang@tmmu.
edu.cn
罗本燕
luobenyan@zju.edu.cn

【关键词】 卒中; 认知障碍; 痴呆; 血管性认知障碍; 生物标志物; 遗传风险评分; 诊断; 防治

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.02.010

中国卒中学会于2019年5月4日在杭州召开了中国脑血管病圆桌会议第三次全国会议(血管性认知障碍专题)。来自全国各地专家共同讨论了中国卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)可防可治战略目标研究框架,形成本专家共识。

流行病学调查研究显示,2010年,全球卒中患病率为502.3/10万,年发病率为257.96/10万,病死率为88.41/10万^[1],而我国卒中患病率为1114.8/10万,年发病率为246.8/10万,病死率为114.8/10万^[2],且卒中已成为我国首位致死性疾病^[3]。卒中后脑血管病常导致认知损害,血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)成为仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的第二大痴呆原因。

PSCI特指卒中后发生的认知功能下降,是VCI的一个重要亚型,严重影响患者生活质量及生存时间。同AD等神经系统退行性疾病引起的痴呆相比,PSCI有其自身特点,如斑片状认知缺损、病程波动性等,其中可预防和可治疗性是PSCI的一个重要特点。2015世界卒中宣言明确提出“卒中后痴呆是卒中医疗不可或缺的一部分”,2016年的国际卒中大会(International Stroke Conference)也倡导将卒中和痴呆整合的干预策略。

在过去30年间,国内外学者通过对VCI的临床研究,制定了一系列相关诊疗指南,如我国学者编写的《中国痴呆与认知障碍诊治指南》^[4]、《中国痴呆诊疗指南》^[5]、《中国血管性认知障

碍诊疗指导规范》^[6]、《卒中后认知障碍管理专家共识》(2017、2019)等。当前对我国PSCI的研究有诸多问题需要进行探讨。本次中国卒中学会圆桌会议召集从事卒中和认知障碍的同行,对我国PSCI的流行病学、发生机制、诊断标准、生物标志物、预防和治疗等方面的未来探索重点进行商讨,推动实现PSCI可防可治的目标。

1 我国卒中后认知障碍的流行病学现状和挑战

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岁以上老年人群中,血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的患病率为1.50%,是仅次于AD的第二大常见痴呆类型。而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%。目前我国尚无关于PSCI发病率的全国性大规模的流行病学调查报告。2013年国内PSCI流行病学特征系统评价表明,卒中后3个月内PSCI和卒中后痴呆(post-stroke dementia, PSD)的发病率分别为56.6%和23.2%^[7]。2015年,一项我国北京和上海社区人群的研究报道,依据MoCA量表、MMSE量表和Hachinski缺血指数量表(Hachinski ischemic score, HIS)等对患者的认知功能进行评估,结果显示,PSCI的总体患病率高达80.97%,其中PSCI非痴呆(post-stroke cognitive impairment no dementia, PSCIND)患者占48.91%,PSD患者占32.05%^[8]。国际上PSCI研究报道的发病率差

异较大,为19.3%~96%。伴随人类寿命的延长及卒中后生存率的提高, PSCI患病人数将继续增加。PSCI不仅严重影响患者的日常生活能力和社会功能,还将增加患者病死率。有研究报道, PSD患者的病死率较非痴呆的卒中患者显著增高^[9-10]。PSD患者5年生存率仅为39%,而同龄未出现痴呆的卒中患者5年生存率为75%^[11]。我国的研究显示, PSD的1.5年死亡率显著高于卒中后非痴呆患者 (50% vs 8%)^[7]。

目前PSCI流行病学研究存在的主要问题包括: ①不同研究报道的PSCI发病率/患病率差异较大。造成较大差异的原因除人口特征、遗传与环境差异及样本量大小外,还有一个主要的原因就是纳入标准不统一,如PSCI的诊断标准、评估距卒中事件的时间、卒中次数、卒中前认知功能状态等;另一个影响流行病学调查结果的重要原因是对认知功能的评估方法不统一,如不同的认知评估量表对不同认知域的侧重不同,对认知功能障碍的诊断敏感度也不同。②当前流行病学研究报道的PSCI患病率普遍低于其实际患病率。牛津大学针对导致该偏倚的研究方法学问题进行了系列报道: ①纳入标准不同导致的偏倚: 这些研究在纳入研究对象时倾向于排除那些不能参加认知评估或随访的“大卒中”(larger stroke)患者^[12]; ②失访人群导致的偏倚: 在卒中后1个月至5年的随访过程中有8.2%~43.4%的患者因死亡或退出等原因而失访^[13]; ③认知评估量表的适用性导致的偏倚: 流行病学调查研究中最常用的认知评估量表为MoCA量表和MMSE量表。在完成随访的患者中, 12%~24%的患者因语言、视听和感觉运动等功能障碍或淡漠等神经精神症状等原因,不能较好完成认知检测^[14]。而在这些排除入组的患者、失访或不能完成认知检测的人群中,痴呆的发生率可能更高。

今后我国PSCI流行病学研究的目标是开展全国性PSCI流行病学调查研究,明确我国PSCI的发病率和患病率及其所带来的社会经

济负担。面对目前PSCI流行病学研究存在的发病率/患病率差异大、评估不足等问题,在开展我国大规模PSCI发病率/患病率的流行病学调查研究前,需先解决以下问题:

(1) 统一PSCI的诊断标准: 见PSCI诊断部分。需强调的是,诊断标准中提及的时间点仅适用于PSCI的诊断,因为认知功能改变是一个动态过程,且与AD不同,部分PSCI患者的认知障碍是可逆的,在探讨PSCI的发生及演变或防治方面需对其进行动态监测。2016年美国心脏学会(American Heart Association, AHA)/美国卒中学会(American Stroke Association, ASA)成人卒中康复指南推荐临床上对所有卒中患者出院前均应筛查认知状态^[15]。《卒中后认知障碍管理专家共识》(2017、2019年)亦指出,需对PSCI高危个体或PSCI患者早期进行认知功能评估,并推荐卒中发生后每3个月进行认知评估随访,但在对一个患者进行多次评定随访时,需防止短时间间隔的评定,以避免练习效应和测试疲劳^[16]。

(2) 开展卒中前的认知筛查: 当前诊断的PSCI患者中不排除有部分或少量患者在卒中前即已存在认知功能损害,因PSCI包括了卒中前已存在认知障碍(pre-stroke cognitive impairment),卒中事件加重了其认知下降的患者,这类患者多同时伴发退行性疾病如AD等。有研究报道,在PSD患者中,约1/3患者伴有AD病变^[17]。对于这类患者,卒中前的认知筛查则尤为重要。

(3) 编制和选择适合我国PSCI诊断的神经心理量表: 当前临床采用的神经心理评定量表[详见《卒中后认知功能障碍管理专家共识(2019)》]多是根据AD等退行性疾病来编制的。PSCI与神经系统退行性疾病相比具有自身特点: ①PSCI主要累及卒中病灶区域相关的认知功能,一般不引起全面性的认知障碍,甚至可以没有记忆力的下降; ②PSCI可累及皮层和皮层下的认知功能障碍; ③PSCI患者因卒中导

致的运动、语言和视觉功能障碍,可显著影响认知功能的评估;④PSCI可以是暂时性的状态。因此,需要选择和编制适合PSCI的量表。

针对PSCI的以上特点,在今后神经心理量表的编制工作中需解决以下问题:①编制适合有运动、感觉、言语等神经功能缺损症状患者的评估量表,如,对低教育水平的老人或优势侧偏瘫患者,可选择MoCA基础量表(MoCA-B),尽可能不选择执笔项目;针对有失语症和(或)忽略的患者,可选择伯明翰认知筛查量表(Birmingham cognitive screen, BCoS)^[18]和牛津认知筛查量表(Oxford cognitive screen, OCS)^[19];②根据患者的教育水平、职业等将全认知域测评量表中各项认知域按权重计算总分,或选择适用的划界值;③国外的部分认知评估量表可能由于存在社会文化背景差异而不适用于中国人群,需根据地城文化修订本土化的版本,如MoCA香港版、长沙版,汉化版OCS量表等^[20];④在全国范围内统一各种量表的使用,如卒中前的筛查,针对低教育水平患者,针对优势侧偏瘫患者,有空间忽略、失语、视野缺损等患者分别统一选择某种量表。此时则要求临床医师熟知各个认知域及各种认知评估量表,在采集病史或临床检查过程中适时选用合适的量表对卒中患者进行评估。

2 卒中后认知障碍诊断的现状和挑战

2017年及2019年的《卒中后认知障碍管理专家共识》^[16],均将PSCI定义为“在卒中这一临床事件后6个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,强调了卒中与认知障碍之间潜在的因果关系以及两者之间临床管理的相关性,包括了多发性梗死、关键部位梗死、皮质下缺血性梗死和脑出血等卒中事件引起的认知障碍,同时也包括了脑退行性病变如AD在卒中后6个月内进展引起认知障碍”。它包括了从PSCIND至PSD的不同程度的认知功能障碍。

PSCI是VCI的一种亚型,特指卒中事件后6个月内出现的认知障碍,其病因可以是血管性、退变性或两者的混合型。

目前国际上尚无对PSCI的明确定义,仅强调了卒中事件后发生的或加重的认知功能障碍,但并未明确以下问题:

(1) 流行病学发现,TIA后也会出现认知下降^[21]。这一认知下降是否也属于PSCI? 尽管该命名用的是“卒中后”(post-stroke),但部分临床研究将TIA患者纳入研究,亦有部分研究将其排除。

(2) 卒中事件与认知障碍间的因果关系如何界定? 对于该问题,国际上倾向于仅强调二者的时间(发生顺序)关系,用卒中后3~6个月的时间来定义潜在的因果关系是否可靠?

(3) 卒中事件发生多久后进行认知功能的评估? 流行病学研究中对认知的评估在卒中事件后1个月、3个月、6个月或1年不等。卒中发生后短时间内会出现急性的认识功能下降,并在随后的几周时间内有所恢复。2017年发表于*Stroke*杂志的一项研究表明PSCI患者的MoCA评分在卒中发生后6个月较卒中后2个月有所提高,且患病率降低,其可能与血管再通、再灌注及脑的可塑性有关^[22]。因此,有研究提出PSCI的最终诊断应在卒中事件后至少6个月后判断,以留有充足的脑功能恢复的时间^[23]。那么,对于在卒中事件后认知下降,但在随后的一段时间认知功能恢复正常,这部分患者是否应诊断为PSCI? 或可诊断为PSCI状态? 同年,*Nature Reviews Neurology*杂志发表的一篇关于PSD的文章按照卒中后痴呆发生的时间将PSD分为早发型PSD(early-onset PSD)和迟发型PSD(delayed-onset PSD)^[24]。早发型PSD指卒中事件后3~6个月内出现的痴呆;而在该时间窗内未发生痴呆的卒中患者在随后的时间里发生痴呆的风险较未发生卒中事件的对照人群高1.6~10.3倍,这些在卒中事件6个月后发生的痴呆被定义为迟发型PSD。根

据该分类标准, PSCI可按照卒中事件后认知障碍出现的时间分为早发型PSCI (early-onset PSCI) (卒中事件后3~6个月) 和迟发型PSCI (delayed-onset PSCI) (卒中事件后6个月后)。

(4) 各种PSCI临床分类的诊断标准需进一步明确。PSCI具有高度异质性, 包括卒中病因、卒中类型(出血/缺血)、卒中发生部位及责任血管等方面的异质性, 每种不同类型的PSCI其认知障碍发展历程可能不同, 治疗方法亦可能不同。因此, 今后的PSCI诊断除区分认知功能障碍程度外, 还应注明其临床类型或性质。建议在以后的临床研究或临床诊疗中, 尽可能明确详细诊断, 并标注临床类型, 如早发型PSD(多发梗死型)、晚发型PSCI-AD(混合型)等。另外, 不同类型的PSCI其认知功能自然发展史可能不同, 今后需在前瞻性队列研究中明确并绘制不同类型的PSCI认知功能改变的自然发展历程。

3 卒中后认知障碍生物标志物研究的现状和挑战

目前对PSCI的诊断主要依赖临床表现、神经心理评估和神经影像学检查。当前也有学者提出从多组学角度寻找PSCI的生物标志物是一个值得探索的方向。

3.1 神经影像学标志物

早发型PSCI的发生主要与梗死部位及再灌注状态有关。脑内无症状血管病, 如脑白质病变、微出血等, 是PSCI发生的独立危险因素。随着现代神经影像学技术的发展和运用, 如动脉自旋标记灌注成像(artery spin labeling, ASL)、SWI、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等影像技术, 有助于对脑低灌注、神经网络损伤和微出血等脑损伤的早期识别, 也有助于对PSCI的临床类型的分类。神经影像学检查的选择及所检测病灶见表1。但这些新型影像学检测方法目前尚未在临床常规应用, 其标准化模式尚需进一步研究明确。

3.2 脑脊液及血液标志物

需要指出的是, 不同于其他中枢神经系统退行性疾病所导致的认知障碍, PSCI除神经影像学可明确的卒中病灶外, 并无特征性的病理表现; 同时, 卒中后一旦病灶稳定后, 不再持续释放病理性物质。因此, 体液标志物的价值和意义可能在于卒中后早期体液中脑损害相关分子对PSCI发生的预测及早期干预措施对PSCI防治的评估。

目前尚无确立的或公认的PSCI的脑脊液及血液标志物。脑脊液内 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta, A\beta$) 42、t-tau、p-tau是用于AD诊断的脑脊液标志物, 可用于伴发AD的混合型PSCI的诊断。有研究报道, VaD患者脑脊液中MMP-2和MMP-9水平较AD患者和健康老年对照者增高, 二者与血脑屏障的破坏有关。脑脊液中 α -1抗胰蛋白酶、纤溶酶原激活物抑制剂-1、载脂蛋白H亦可能与VaD相关。炎症反应是卒中后神经元损伤的重要影响因素, 研究表明血清中增高的CRP可预测卒中后认知功能的下降和痴呆的发生^[25]。血清中 β -分泌酶、晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)等可能与早期PSCI

表1 卒中后认知障碍的神经影像检查

病灶	MRI序列	CT	PET	技术优越性
大面积脑梗死	T ₂ WI	可检测	不适用	MRI=CT
小面积脑梗死, 腔隙性脑梗死	T ₁ WI, T ₂ WI, FLAIR	可检测	不适用	MRI>CT
脑白质病变	FLAIR	可检测	不适用	MRI>CT
微出血	SWI	不可检测	不适用	MRI
血管周间隙扩大	T ₂ WI	可检测	不适用	MRI>CT
脑萎缩	T ₁ WI, FLAIR	可检测	不适用	MRI=CT
脑白质结构完整性	DTI	不可检测	不适用	MRI
皮层微梗死	DWI	不可检测	不适用	3T MRI
脑血流灌注	ASL	不可检测	不适用	MRI
β -淀粉样蛋白沉积	不可检测	不可检测	amyloid β PET	PET
病理性tau蛋白聚集	不可检测	不可检测	tau PET	PET
神经炎症	不可检测	不可检测	神经炎症PET	PET
糖代谢	不可检测	不可检测	FDG-PET	PET

注: ASL: 动脉自旋标记灌注成像; DTI: 弥散张量成像; amyloid β : β -淀粉样蛋白; FDG: 氟代脱氧葡萄糖。本表根据参考文献[26]进行修订。

有关; Hcy、维生素B₁₂、叶酸水平在PSCI患者中亦发生改变。然而这些标志物未被广泛证实, 且缺乏与发病机制或病理特征及其发展进程的相关性。

在PSCI的生物标志物研究中, 应着重于寻找与PSCI病理生理机制密切相关的标志物, 包括卒中的发生机制及卒中导致认知障碍发生的机制。例如, 导致PSCI发生的直接病理原因为关键脑区的神经元损伤, 因此寻找神经元损伤有关的标志物或可预测和反映认知水平下降。脑脊液tau或神经丝轻链 (neurofilaments light chain, NFL) 的浓度反映神经元的损伤, 且与认知水平相关, 是潜在的PSCI的生物标志物。但这些体液标志物可能随卒中后病程进展而发生动态变化, 因此, 在确定标志物的同时还需明确其随病程进展的变化历程。因脑脊液采集相对困难, 尤其对于卒中患者, 所以开发血液生物标志物 (如外泌体等) 则尤为重要, 是今后PSCI标志物研究的一个重要靶点。

针对以上问题, 今后PSCI生物标志物研究需解决的重要科学问题包括: ①开展基于影像表型的组学研究, 绘制认知障碍 (包括全面和特定认知域功能障碍) 相关的关键脑区或脑网络 (strategic brain regions and networks) 定位图谱; ②寻找可预测PSCI发生的生物标志物, 明确其随病程进展的自然变化历程, 以实现PSCI的预测或预后评估, 为早期干预提供条件。

4 卒中后认知障碍防治的现状和挑战

4.1 卒中后认知障碍的危险因素

目前PSCI相关研究发现的危险因素包括以下几个方面 (至少在2项独立的研究中证实):

- (1) 卒中相关因素: 卒中病变特征 (如脑梗死部位、脑梗死面积), 低灌注, 卒中史 (首发/再发), 卒中发生时临床缺损症状的严重程度。
- (2) 人口特征: 年龄, 教育水平。
- (3) 卒中前认知状态。

(4) 心血管危险因素: 糖尿病、心房颤动、心律失常。

(5) 慢性脑病理改变: 脑白质病变, 脑萎缩 (全脑萎缩、颞叶萎缩), 无症状梗死, 脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA)。

(6) 风险基因: 载脂蛋白E ε 4等。近年在欧美人群中发现了一系列与VaD相关的易感风险突变。

(7) 其他因素: 癫痫发作、败血症。

(8) 有研究表明, 铁、硒等微量元素、脂代谢异常等参与PSCI的发生发展, 是PSCI发生的潜在风险因子。

这些因素通过影响卒中的发生或大脑顺应性 (详见病理生理机制部分) 而影响PSCI的发生^[24]。针对卒中的发生, 在今后的危险因素研究中, 可尝试寻找预测卒中定位损害的危险因素, 如心房颤动、局灶性动脉粥样硬化等。除以上危险因素外, 心肌梗死、心绞痛、心功能衰竭、高脂血症、肥胖、抑郁、生活方式 (如吸烟、缺乏锻炼等) 等因素可增加VCI发病风险^[26], 这些因素是否与PSCI有关仍待进一步确认。在后续PSCI临床研究中应尽可能详细地收集患者资料, 尤其是饮食及运动等生活方式, 以利于寻找PSCI的危险或保护因子。PSCI研究中存在的一个主要问题是对照组应选择哪种人群, 是未发生卒中的健康人群还是发生卒中后但无认知障碍的人群? 目前的研究多为无认知障碍的卒中人群, 但这样易掩盖卒中相关风险因素的作用。

遗传因素在卒中和VCI中的作用受到重视。针对大样本的临床诊断信息准确的患者, 可开展相关的遗传易感关联分析, 通过遗传风险评分 (polygenic risk score, PRS), 评价遗传易感基因和变异在风险预测模型中的效果。基于目前的全基因组遗传关联分析 (genome-wide association analysis, GWAS) 和全基因组测序等分析, 对于卒中、血管性病变、VaD和AD

等,在欧美人群中已开展了相应的研究,发现了系列易感风险基因位点,对于个体临床发病风险预测有一定的参考意义。但由于我国人群和欧美人群在遗传背景方面的差异,基于欧美人群的研究,不能够完全应用到我国人群。因此,迫切需要针对我国PSCI群体的遗传分析,识别和鉴定易感风险位点,针对性指导临床用药和干预。

今后PSCI生物标志物研究的一项重要任务是明确PSCI的危险因素及其对认知障碍的贡献大小,并根据危险因素、生物标志物及遗传风险评估,建立一套对卒中患者PSCI的风险评估体系。

4.2 卒中后认知障碍的预防及治疗

PSCI是临床异质性较大的一类综合征,PSCI患者既患有卒中,又患有认知障碍,所以对PSCI的防治应同时包括针对卒中和认知障碍的防治。因此,当前对卒中的防治指南同样适用于PSCI,控制卒中的危险因素(如高血压、糖尿病、高脂血症等)、减少卒中的发生,是PSCI预防的基石[详见《卒中后认知障碍管理专家共识》]。除了对高血压、糖尿病、高脂血症的控制,还应积极改善生活方式,如合理膳食、适当运动、戒烟、戒酒等。多模式干预(multidomain intervention)也受到越来越多的关注。芬兰老年人预防认知障碍和残疾的干预研究(Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability, FINGER)^[27]结果显示,多模式干预(均衡营养、运动、认知训练、控制血管危险因素)可预防认知下降,该研究为PSCI的多模式干预临床试验提供了经验借鉴和理论支持。

在PSCI的危险因素中,无症状脑血管病,如无症状脑梗死、脑白质病变、微出血等,在老年人群中广泛存在,是卒中和PSCI的独立危险因素,但目前尚缺乏针对该人群的卒中或PSCI的预防研究。2017年,AHA/ASA工作组提出将对无症状脑血管病的管理作为卒中中的一级预

防策略^[28]。对于脑内已存在无症状梗死或脑白质病变但尚未发生卒中的高危人群应如何管理,目前尚无指南推荐意见。对该人群应用阿司匹林或其他抗血小板药物治疗是否可预防症状性卒中或PSCI的发生,目前也缺乏研究报道。针对该人群的高血压治疗目标值也有待进一步研究确定。

对于已经发生卒中的患者应注重卒中二级预防,积极治疗卒中,预防再发卒中,可预防PSCI的发生和(或)进展,因为每复发一次卒中都会增加认知障碍的风险^[29]。低灌注是PSCI的独立危险因素,研究显示针对命名性失语的卒中患者积极恢复卒中后脑血流灌注可在短期内(5 d)改善失语症状^[30];卒中后rt-PA溶栓治疗可改善患者6个月后的日常生活能力,但对认知水平并无明显改善^[31]。卒中超早期的血管再通与再灌注治疗是否可预防PSCI的发生仍有待进一步验证。

对PSCI的治疗应以预防认知功能进一步下降、提高认知水平、改善精神行为症状、提高日常基本功能、降低病死率、管理卒中后的其他功能缺损为目的。《卒中后认知障碍管理专家共识》指出,对于PSCI提倡及早筛查发现、及时综合干预的原则。综合干预包括了前述对已知危险因素的干预、药物治疗和康复治疗。现有证据表明对PSCI有治疗作用的药物包括胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏)、非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体拮抗剂(美金刚)、尼麦角林、尼莫地平、丁苯酞、奥拉西坦等,需要进一步针对发病机制寻找新的治疗药物。PSCI的康复训练包括补偿训练策略和直接修复认知训练,需要进一步探索和优化相关技术与方案。

4.3 卒中后认知障碍防治的挑战

目前对PSCI的临床防治主要参考对VCI或痴呆的防治策略,缺乏针对PSCI防治的纵向临床研究,包括药物治疗、康复治疗(包括躯体康

复和认知康复)及多模式干预等。而今后PSCI的临床研究开展前,需先建立规范的PSCI临床研究模式:包括入组标准(涉及PSCI的诊断、卒中前认知评估)、结局的评估(涉及认知评估方法、混杂因素的影响)等。需指出的是,PSCI具有高度异质性,所以对PSCI的干预试验需根据患者的异质性,即针对不同PSCI类型/认知领域损害的临床分型进行分层研究,针对性地进行临床前期或者临床试验,为PSCI患者提供精准的预防及治疗证据。

5 卒中后认知障碍的病理生理机制和潜在防治靶点

AD临床治疗试验相继失败,其原因之一是干预时机太晚,认知障碍已经发生,推荐应在痴呆前针对高危人群进行预防干预。同样,PSCI在做出诊断时已经出现认知障碍,此时干预或许已错过最佳干预时机。因此,在卒中发生后预判哪些患者会出现认知障碍并进行早期干预尤为重要。脑梗死部位和范围与痴呆发生有密切关系,但并不能解释所有PSCI病例。明确与认知相关的梗死部位、寻找认知障碍预测指标是PSCI预防研究的重要内容(预防卒中的发生不可忽视)。认知障碍的预测指标应与其病理生理机制密切相关。

卒中事件通过缺血缺氧导致脑结构的损伤及导致脑网络功能障碍,如脑白质纤维物理连接的断裂或者脑功能网络连接的异常等,从而造成认知功能障碍。卒中导致认知功能障碍的发生依赖于两个关键因素:卒中病变特征和脑顺应性。易患痴呆的卒中病变即使在大脑顺应性较高的条件下也可导致急性期认知障碍;相反,当患者的脑顺应性较低时,即使是较轻的血管损伤,如腔隙性脑梗死,也可导致认知障碍发生。

5.1 卒中病变

易患痴呆的卒中病变包括广泛梗死(即大面积梗死和多发性梗死)和可破坏认知相关脑

区或环路的关键部位梗死。卒中发生后血管是否再通、脑灌注是否充足也是决定认知障碍发生的关键因素。认知相关的关键脑区包括优势大脑半球(通常为左侧大脑半球)幕上梗死,及大脑前、后动脉供血区(优势侧角回、额中回、颞中回、丘脑、优势侧基底节区)。

5.2 大脑顺应性

大脑顺应性指大脑抵抗损伤或从损伤中恢复以维持大脑正常功能的总体能力。而大脑顺应性又依赖于以下两方面因素:

(1) 认知储备(cognitive reserve):指大脑通过调动尚存的神经网络或重新搭建可替代的神经网络,以抵御病理损害,从而维持最佳认知功能的能力。认知储备与年龄、教育水平和生活方式(如参加智力活动和规律的体育锻炼)有关。早发型PSCI的危险因素、年龄、教育水平和生活方式可能通过影响认知储备而促进认知障碍的发生。

(2) 大脑储备(brain reserve):指可抵抗损伤和病理改变(如淀粉样斑块和脑白质病变)以维持足够大脑功能的能力。例如,AD脑内存在的淀粉样斑块和脑小血管病中存在的脑白质病变、腔隙、微出血、脑室周围间隙扩大等慢性脑病理改变可能通过影响大脑储备而降低大脑对血管损害的顺应力。

早发型PSCI主要由卒中病灶特征及再灌注情况决定,而晚发型PSCI主要由是否再发卒中、脑顺应力等因素决定。脑顺应性如何量化评估是今后研究的一个重要内容。上述病理生理机制阐释了相关危险因素如何导致PSCI的发生,也为PSCI高危人群的筛选和防治靶标的研究提供了方向。

综上所述,PSCI优先研究方向归纳为以下几个主要方面:①建立PSCI统一的诊断标准以及适用于PSCI的认知功能评估工具;②进一步探索不同临床类型的PSCI的病理生理机制和认知障碍自然发展历程(转归与预后),绘制不同类型的PSCI的认知功能轨迹图(cognitive

trajectory); ③开展大规模流行病学调查研究, 评估我国PSCI的患病率/发病率及危险因素; ④寻找可预测PSCI发生的生物标志物及其遗传易感基因, 并结合危险因素及生物标志物, 建立一套对PSCI的风险评估体系; ⑤开展基于影像表型的多组学研究, 绘制认知障碍(包括全面和特定认知域功能障碍) 相关的关键脑区或脑网络定位图谱; ⑥针对潜在的病理生理机制, 探索药物和非药物治疗方法, 并建立针对不同类型PSCI患者的认知康复训练方案; ⑦建立规范的PSCI临床研究模式: 包括入组标准(涉及PSCI的诊断、卒中前认知评估)、结局的评估(涉及卒中后认知评估的时间和方法) 等。并根据患者的异质性进行分层, 针对性地进行临床试验, 为PSCI患者提供精准的预防及治疗方案。

执笔:

王 俊 陆军军医大学大坪医院

参加讨论专家按姓氏笔画排序:

王 柠 福建医科大学附属第一医院
王 俊 陆军军医大学大坪医院
王延江 陆军军医大学大坪医院
王建枝 华中科技大学
王春雪 首都医科大学附属北京天坛医院
向 阳 中国人民解放军西部战区总医院
刘 强 中国科学技术大学
刘丽萍 首都医科大学附属北京天坛医院
李 阳 山西医科大学第一医院
李子孝 首都医科大学附属北京天坛医院
杨国源 上海交通大学Med-X研究院
杨锦霞 中南大学湘雅医院
汪 凯 安徽医科大学第一附属医院
宋伟宏 University of British Columbia, Canada
张 杰 厦门大学
张 研 北京大学
张云武 厦门大学
武力勇 首都医科大学宣武医院
林 毅 福建医科大学附属第一医院
郁金泰 复旦大学附属华山医院
罗本燕 浙江大学医学院附属第一医院
周华东 陆军军医大学大坪医院
赵 钢 空军军医大学西京医院
柏 峰 南京大学医学院附属鼓楼医院

钟春玖 复旦大学附属中山医院
段树民 浙江大学
施 炯 首都医科大学附属北京天坛医院
姚永刚 中国科学院昆明动物研究所
贺权威 华中科技大学同济医学院附属协和医院
徐 俊 首都医科大学附属北京天坛医院
唐 毅 首都医科大学宣武医院
黄立安 暨南大学附属第一医院
黄勇华 中国人民解放军总医院第七医学中心
章军建 武汉大学中南医院
彭国平 浙江大学医学院附属第一医院
董志芳 重庆医科大学附属儿童医院
韩 翔 复旦大学附属华山医院
靳 航 吉林大学第一医院
楼 敏 浙江大学医学院附属第二医院
雷 鹏 四川大学
梁直厚 华中科技大学同济医学院附属协和医院
蔡志友 中国科学院大学重庆医院(重庆市人民医院)
管阳太 上海交通大学医学院附属仁济医院

参考文献

- [1] FEIGIN V L, FOROUZANFAR M H, KRISHNAMURTHI R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2014, 383 (9913) : 245-254.
- [2] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135 (8) : 759-771.
- [3] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
- [4] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [5] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [6] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国血管性认知障碍诊疗指导规范[J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14 (5) : 484-487.
- [7] 曲艳吉, 卓琳, 詹思延. 中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中国老年心脑血管病杂志, 2012, 15 (12) : 1294-1301.
- [8] QU Y, ZHUO L, LI N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study[J/OL]. PLoS One, 2015, 10 (4) : e0122864[2019-10-12]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122864.
- [9] ROCKWOOD K, WENTZEL C, HACHINSKI V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment investigators of the Canadian Study of Health and

- Aging[J]. *Neurology*, 2000, 54 (2) : 447-451.
- [10] NARASIMHALU K, ANG S, DE SILVA D A, et al. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients[J]. *Stroke*, 2011, 42 (4) : 883-888.
- [11] DANOVSKA M, STAMENOV B, ALEXANDROVA M, et al. Post-stroke cognitive impairment-phenomenology and prognostic factors[J]. *Journal of IMAB*, 2012, 18 (3) : 290-297.
- [12] PENDLEBURY S T, CHEN P J, BULL L M, et al. Methodological factors in determining rates of dementia in transient ischemic attack and stroke: (I) impact of baseline selection bias[J]. *Stroke*, 2015, 46 (3) : 641-646.
- [13] PENDLEBURY S T, CHEN P J, WELCH S J V, et al. Methodological factors in determining risk of dementia after transient ischemic attack and stroke: (II) effect of attrition on follow-up[J]. *Stroke*, 2015, 46 (6) : 1494-1500.
- [14] PENDLEBURY S T, KLAUS S P, THOMSON R J, et al. Methodological factors in determining risk of dementia after transient ischemic attack and stroke: (III) applicability of cognitive tests[J]. *Stroke*, 2015, 46 (11) : 3067-3073.
- [15] WINSTEIN C, STEIN J, ARENA R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2016, 47 (6) : e98-e169[2019-10-12]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>.
- [16] 中国卒中学会, 卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12 (6) : 519-531.
- [17] DESMOND D W, MORONEY J T, PAIK M C, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2000, 54 (5) : 1124-1131.
- [18] CHECHLACZ M, ROTSHTEIN P, ROBERTS K L, et al. The prognosis of allocentric and egocentric neglect: evidence from clinical scans[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (11) : e47821[2019-10-12]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047821>.
- [19] CHECHLACZ M, ROTSHTEIN P, ROBERTS K L, et al. The Oxford Cognitive Screen (OCS) : validation of a stroke-specific short cognitive screening tool[J]. *Psychol Assess*, 2015, 27 (3) : 883-894.
- [20] 洪文军. 牛津认知筛查量表的汉化修订及在脑卒中患者中的信度和效度研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [21] VAN ROOIJ F G, KESSELS R P, RICHARD E, et al. Cognitive impairment in transient ischemic attack patients: a systematic review[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42 (1-2) : 1-9.
- [22] NIJSSE B, VISSER-MEILY J M, VAN MIERLO M L, et al. Temporal evolution of poststroke cognitive impairment using the montreal cognitive assessment[J]. *Stroke*, 2017, 48 (1) : 98-104.
- [23] MIJALLOVIĆ M D, PAVLOVIĆ A, BRAININ M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review[J]. *BMC Med*, 2017, 15 (1) : 11.
- [24] MOK V C, LAM B Y, WONG A, et al. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia - revisiting the mechanisms[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13 (3) : 148-159.
- [25] KUO H K, YEN C J, CHANG C H, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4 (6) : 371-380.
- [26] VAN DER FLIER W M, SKOOG I, SCHNEIDER J A, et al. Vascular cognitive impairment[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18003[2019-10-12]. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>.
- [27] 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.
- [28] SMITH E E, SAPOSNIK G, BIESSELS G J, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2017, 48 (2) : e44-e71[2019-10-12]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000116>.
- [29] PENDLEBURY S T, ROTHWELL P M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (11) : 1006-1018.
- [30] HILLIS A E, KLEINMAN J T, NEWHART M, et al. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming[J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (31) : 8069-8073.
- [31] NYS G M, VAN ZANDVOORT MJ, ALGRA A, et al. Cognitive and functional outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with a first symptomatic brain infarct[J]. *J Neurol*, 2006, 253 (2) : 237-241.

(收稿日期: 2019-10-12)