

无症状脑梗死认知障碍的相关危险因素分析

徐磊,高春岭,刘玉洁,魏江山,谭华[△]

(泸州医学院附属医院神经内科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 探讨无症状脑梗死(SCI)患者认知障碍的发生率及其相关危险因素。**方法** 连续收集该院 SCI 患者 98 例,采用中文版蒙特利尔认知量表(MoCA)进行评分,将其分为认知障碍组及非认知障碍组,比较两组间相关因素的差异,将具有统计学意义的因素进入多因素分析,采用二分类非条件 Logistic 回归分析研究各因素对结果的影响。**结果** 本组 SCI 患者认知障碍发生率为 59.18%(58 例)。认知障碍组中男性比例较高,受教育年限较低,具有较高的三酰甘油(TG)、尿酸(UA)及白细胞介素-6(IL-6)。多因素 Logistic 回归分析表明教育年限($OR:0.222,95\%CI:0.076\sim0.647,P=0.006$),UA($OR:1.068,95\%CI:1.013\sim1.126,P=0.015$),IL-6($OR:1.803,95\%CI:1.103\sim2.945,P=0.019$)与认知障碍相关。**结论** SCI 患者具有较高的认知障碍发生率,教育年限越低,UA 及 IL-6 越高可能是 SCI 患者认知障碍的危险因素。

[关键词] 无症状脑梗死;认知障碍;尿酸;白细胞介素 6**[中图分类号]** R743.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)04-0481-03

Analysis of related risk factors for cognitive impairment in patients with silent cerebral infarction

Xu Lei, Gao Chunling, Liu Yujie, Wei Jiangshan, Tan Hua[△]

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of cognitive impairment and its related risk factors in the patients with silent cerebral infarction(SCI). **Methods** A total of 98 consecutive patients with SCI in our hospital were selected, evaluated by adopting the Chinese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and divided into the cognitive impairment group and the non-cognitive impairment group. The differences in the related factors were compared between the two groups, and the factors with statistical significance were performed the multi-factor analysis. The dichotomy nonconditional Logistic regression analysis was adopted to investigate the influence of the various factors on the results. **Results** The incidence rate of cognitive impairment in 98 cases was 59.18% (58 cases), in the cognitive impairment group, males had higher proportion, educated-years was lower, triglyceride (TG), uric acid (UA) and interleukin-6 (IL-6) level were higher. The multi-factor Logistic regression analysis showed that the educated-years($OR:0.222,95\%CI:0.076-0.647,P=0.006$), UA($OR:1.068,95\%CI:1.013-1.126,P=0.015$) and IL-6($OR:1.803,95\%CI:1.103-2.945,P=0.019$) were associated with the cognitive impairment. **Conclusion** The patients with SCI have higher occurrence rate of cognitive impairment, the low educated-years and high UA and IL-6 levels may be the risk factors of cognitive impairment.

[Key words] silent cerebral infarction; cognition disorders; uric acid; interleukin-6

无症状脑梗死(silent cerebral infarction, SCI)是指临床无明显卒中病史和体征,或表现为非特异性症状如头晕、头痛等,而由影像学或尸解发现的脑梗死。随着影像技术的发展,越来越多的 SCI 被发现和重视。SCI 具有较高的患病率,一项系统评价显示 SCI 在成年人中的患病率为 5.00%~62.00%^[1]。尽管 SCI 患者临床症状不明显,但部分患者可出现认知损害,并且与高风险的卒中明显相关^[2]。国外关于 SCI 认知障碍的发生率研究较少,国内研究其发生率约为 50.00%^[3]。目前关于 SCI 认知障碍相关危险因素研究相对较少,本研究旨在通过 Logistic 回归分析探讨 SCI 患者认知障碍的相关危险因素,以便早期诊断及治疗 SCI 患者的认知障碍,防止或延缓痴呆的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集泸州医学院附属医院神经内科病房 2013 年 10 月至 2014 年 10 月以头晕、头痛等非特异性症状为主诉患者的病案资料,参照以下纳入及排除标准,最终确定 98 例 SCI 患者。纳入标准:(1)参照全国第 4 届脑血管病学术会议制定的 SCI 诊断要点,无任何脑及视网膜症状的血管疾病,仅为影像学所证实;头颅 MRI 表现为 T₁ 序列低信号, T₂ 序列高信号且直径大于或等于 3 mm 的梗死灶,并利用液体衰减翻

转恢复序列(fluid-attenuated inversion recover, FLAIR)排除周围血管间隙等因素引起的类似缺血灶。(2)年龄在 40 岁以上。(3)梗死部位在基底节区。排除标准:(1)语言、视力及听力障碍无法完成量表评估;(2)癫痫发作、肺部感染患者;(3)既往精神分裂症、情感障碍及其他精神疾病史;(4)既往卒中病史;(5)既往痴呆、帕金森病及其他神经系统变性疾病;(6)药物、酒精滥用史;(7)严重肝肾功能不全、甲状腺疾病、自身免疫疾病及肿瘤患者。该研究获得泸州医学院附属医院伦理委员会同意,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病史采集及分组 收集所有受试者的年龄、性别、教育年限、吸烟、饮酒、脑血管病危险因素等资料。通过中文版蒙特利尔认知量表(montreal cognitive assessment, MoCA)对所有 SCI 患者进行评分,将得分小于 26 分确定为认知障碍^[4],并根据得分情况将患者划分为认知障碍组和非认知障碍组。

1.2.2 相关因素定义 (1)吸烟:每天吸烟大于或等于 1 支,至少持续 1 年;或每年吸烟大于或等于 360 支^[5]。(2)饮酒:1 年内每周饮酒至少 1 次且每次大于或等于 50 g,戒烟或戒酒不足 1 年定义为吸烟或饮酒^[6]。(3)高血压:非同日 3 次测量血

压,收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg。患者既往有高血压史,目前正在使用降压药物,血压虽然低于 140/90 mm Hg,也诊断为高血压^[7]。(4)糖尿病:糖尿病症状加上随机血糖监测大于或等于 11.10 mmol/L 或空腹血糖(FPG) ≥ 7.00 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 h 血糖(2hPG) ≥ 11.10 mmol/L,无糖尿病症状者,需改日重复检查^[8]。(5)冠心病:三甲医院诊断的冠心病史。(6)心房颤动:根据心电图检查诊断。

1.2.3 认知功能评定 中文版 MoCA 量表可以作为 SCI 患者认知功能评估和筛查的良好工具^[9]。量表评定由受过标准化培训的神经内科医师采用统一的调查语言在安静房间一对一的对患者进行测评。MoCA 量表总分为 30 分,其评分标准以 26 分为分界值,敏感度为 0.918,特异度为 0.961^[10]。得分小于 26 分被界定为认知障碍,若受教育年限小于 12 年,总分加 1 分^[4]。

1.2.4 检测指标 所有患者在入院第 2 天抽取空腹肘正中静脉血,以 1 500 r/min,离心 20 min 后取血清,储存于 -80 °C 冰箱中保存批量检测。采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定患者血清白细胞介素 6(interleukin-1, IL-6)水平,试剂盒购自美国 RB 生物科技有限公司,操作严格按试剂盒说明进行。同时取静脉血利用全自动生化分析仪检测超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(HCY)以及尿酸(UA)水平。

1.3 统计学处理 运用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料满足正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计 *t* 检验;若不符合正态分布采用中位数(四分位数间距)描述,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。首先进行单因素分析,将单因素分析中具有统计学意义的因素进入多因素分析,采用二分类非条件 Logistic 回归分析研究各因素对结果的影响。所有统计学检验均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SCI 认知障碍发生与患者年龄、性别及受教育年限等因素的相关性 98 例 SCI 患者中认知障碍患者 58 例(认知障碍组),认知障碍发生率为 59.18%,其中男 32 例(55.17%),女 26 例(44.83%);患者年龄 44~80 岁,平均(65.38 \pm 8.45)岁;平均教育年限为(3.24 \pm 1.98)年。认知障碍与非认知障碍组患者在性别及受教育年限方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者年龄、性别及受教育年限等比较

因素	认知障碍组 (n=58)	非认知障碍组 (n=40)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.38 \pm 8.45	68.05 \pm 9.10	1.490	0.140
教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	3.24 \pm 1.98	6.95 \pm 2.83	7.174	0.000
性别[男, <i>n</i> (%)]	32(55.17)	10(25.00)	8.800	0.003
吸烟[<i>n</i> (%)]	9(15.52)	5(12.50)	0.176	0.675
饮酒[<i>n</i> (%)]	7(12.07)	1(2.50)	—	0.136

—:此项无数据。

2.2 两组患者脑血管病危险因素比较 SCI 认知障碍组中高血压患者所占比例较高,具有较高的 TG、UA、IL-6 及较低的 HDL-C 水平,两组患者高血压、TG、UA、IL-6 及 HDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 SCI 认知障碍的多因素 Logistic 回归分析 以 SCI 患者是否发生认知障碍为因变量(否=0、是=1),将单因素分析中具有统计学意义的因素(性别、教育年限、高血压、HDL-C、TG、

IL-6、UA)作为自变量带入多因素 Logistic 回归模型,使用 Enter 方法进行分析,经变量筛选后得到的影响因素有:教育年限($OR: 0.222, 95\% CI: 0.076 \sim 0.647, P = 0.006$), IL-6($OR: 1.803, 95\% CI: 1.103 \sim 2.945, P = 0.019$), UA($OR: 1.068, 95\% CI: 1.013 \sim 1.126, P = 0.015$),见表 3。其中教育年限 $OR < 1$, IL-6 与尿酸的 $OR > 1$,表明受教育年限越低,IL-6 及 UA 越高可能是 SCI 患者认知障碍的危险因素,见表 3。

表 2 两组患者脑血管病危险因素比较

因素	认知障碍组 (n=58)	非认知障碍组 (n=40)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
高血压[<i>n</i> (%)]	40(68.96)	19(47.50)	4.553	0.033
糖尿病[<i>n</i> (%)]	16(27.59)	6(15.00)	2.154	0.142
冠心病[<i>n</i> (%)]	8(13.79)	5(12.50)	0.034	0.853
心房颤动[<i>n</i> (%)]	5(8.62)	2(5.00)	—	0.697
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.74 \pm 1.13	4.97 \pm 0.95	1.050	0.296
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.89 \pm 0.77	1.44 \pm 0.66	3.005	0.003
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.27 \pm 0.28	1.41 \pm 0.38	2.116	0.037
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.69 \pm 0.86	2.85 \pm 0.75	0.995	0.322
HCY($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	14.58 \pm 4.23	13.46 \pm 3.15	1.424	0.158
UA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	348.79 \pm 61.08	239.51 \pm 57.09	8.938	0.000
IL-6($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	23.53 \pm 2.50	20.98 \pm 2.09	5.308	0.000
hsCRP[中位数(四分位间距), mg/L]	2(2.25)	2(2.00)	0.972	0.331

—:此项无数据(为 Fisher 确切概率法)。

表 3 Logistic 回归模型的参数、Wald 检验和 OR 值估计

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 检验	<i>P</i>	OR	95%CI
性别	2.014	1.907	1.115	0.291	7.494	0.178~314.793
教育年限	-1.504	0.546	7.600	0.006	0.222	0.076~0.647
高血压	2.143	1.492	2.063	0.151	8.525	0.458~158.693
HDL-C	3.082	2.423	1.617	0.203	21.796	0.189~2 518.135
TG	1.509	1.169	1.665	0.197	4.522	0.457~44.745
IL-6	0.589	0.250	5.537	0.019	1.803	1.103~2.945
UA	0.066	0.027	5.894	0.015	1.068	1.013~1.126
常数项	-31.611	10.805	8.559	0.003	0.000	—

—:此项无数据。

3 讨 论

SCI 由于无确切神经系统缺损的症状及体征,容易被人们所忽视,而且目前也未引起临床医生重视。但其在老年人中具有较高的发病率,同时未经治疗的 SCI 具有较高的卒中风险,而且容易发展为血管性认知障碍^[11]。因此,对 SCI 患者早期发现及治疗认知障碍有助于防止或延缓痴呆的发生。SCI 具有较高认知障碍发生率,国外研究显示腔隙性脑梗死患者认知障碍发生率为 47.00%^[12]。张为等^[13]通过简易精神状态量表(MMSE)评分发现 SCI 患者认知功能障碍发生率为 53.80%。本研究通过 MoCA 量表评定 SCI 患者认知损害,结果显示 SCI 认知障碍的发生率为 59.18%,其发生率略高于以上研究,考虑其原因可能为研究地区人群的受教育年限相对较低,并且本研究使用 MoCA 量表评定患者认知损害,其对轻度认知损害的敏感度优于 MMSE^[14]。

本研究显示,SCI 患者中 58 例认知障碍与 40 例非认知障碍相比,认知障碍组中男性比例较高,受教育年限较低,高血压所占比例较高,且具有较高的 TG、UA 及 IL-6 水平。多因素 Logistic 回归分析表明受教育年限越低,UA 及 IL-6 越高可能是 SCI 患者认知障碍的独立危险因素。文师访^[3]通过 MoCA 量表测定,采用 Pearson 相关系数检验,结果表明 HCY 及 hsCRP 可能是影响 SCI 患者认知功能的 2 个相互独立的因素;

张为等^[13]通过 MMSE 评分,进行组间比较,认知功能下降与年龄、高血压、糖尿病及高脂血症显著相关。以上研究与本研究结果存在一定差异,可能与研究因素纳入不全面,认知损害评定量表的差异,统计学方法不同等因素相关。本研究脑血管病危险因素纳入较为全面,使用 MoCA 量表评定并运用多因素 Logistic 回归分析,尽量控制了相关混杂因素的影响。

本研究发现,UA 及 IL-6 可能是 SCI 认知障碍的独立危险因素。多项研究证实 UA 水平升高与认知障碍相关^[15-17]。UA 为体内嘌呤类物质的代谢终产物,可与其他危险因素共同作用下而引起动脉血管疾病。一方面 UA 可能通过损害血管内皮紧张度及细胞功能,从而加重脑部缺血程度导致认知功能下降^[17]。另一方面脑组织缺血缺氧程度的加重可能造成海马神经元细胞膜磷脂代谢障碍,通过产生大量自由基及兴奋性氨基酸的释放等,最终导致海马胆碱能神经元死亡及乙酰胆碱转移酶活性下降,造成脑内乙酰胆碱水平减少,从而出现认知障碍^[18]。IL-6 由激活的巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞分泌,是炎症反应的促发剂。在中枢神经系统中,IL-6 主要由星形胶质细胞和小胶质细胞合成和分泌,正常情况下其水平很低,但具有极高的生物活性,对人体具有广泛作用。IL-6 与认知功能相关已得到证实,Mooijart 等^[19]一项前瞻性研究共纳入超过 5 000 名参与者,分别在基线及 39 个月评估其认知功能,结果显示高水平 IL-6 与严重的认知功能相关,而且与执行功能相关。IL-6 导致认知损害的原因有以下几方面:(1)IL-6 可以促进神经元上调表达 β 淀粉样蛋白前体而影响认知功能^[20];(2)IL-6 可能在早期神经突斑的发展中起到重要作用^[21];(3)IL-6 可直接作用于脑组织,导致 MMSE 评分下降^[22];(4)IL-6 通过影响神经发生和突触可塑性而引起认知功能损害^[23]。本研究的局限性:(1)病例来自泸州医学院附属医院神经内科,可能存在选择偏倚;(2)采用横断面研究只能确定相关性,不能得出因果联系;(3)纳入患者主要为基底节区梗死,不利于推广。

综上所述,SCI 具有较高的认知障碍发生率,约 3/5 SCI 患者表现为认知障碍。本研究初步显示受教育年限越低,UA 及 IL-6 越高可能是 SCI 患者认知障碍的独立危险因素。因此对于 SCI 患者早期检测 UA、IL-6 水平,早期进行认知损害量表评定及干预,可以延缓或防止痴呆的发生。当然由于本研究样本量少,它们之间的关系还有待于进一步扩大样本量证实。

参考文献

- Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts[J]. BMC Med, 2014, 12(1): 119-130.
- Rostamian S, Mahinrad S, Stijnen T, et al. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Stroke, 2014, 45(5): 1342-1348.
- 文师访. 老年无症状性脑梗死患者认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白水平的相关性[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(8): 74-75.
- 王炜, 王鲁宁. “蒙特利尔认知评估量表”在轻度认知损伤患者筛查中的应用[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 414-416.
- Luo S, Wang F, Li Z, et al. Effect of the +781C/T polymorphism in the interleukin-8 gene on atherosclerotic cerebral infarction, and its interaction with smoking and drinking[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80246.
- 罗俊一, 马依彤, 谢翔, 等. CD36 基因多态性与急性冠脉综合征关联性的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(2): 200-204.
- 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(6): 1-9.
- 刘军莉, 许慧宁, 代青湘, 等. MoCA 量表对无症状腔隙性脑梗死患者认知功能评价的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2514-2515.
- 高中宝, 王炜, 尚延昌, 等. 蒙特利尔认知量表中文版诊断老年轻度认知功能损害的应用研究[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(3): 225-227.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline [J]. N Engl J Med, 2003, 348(13): 1215-1222.
- Jacova C, Pearce LA, Costello R, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial[J]. Ann Neurol, 2012, 72(3): 351-362.
- 张为, 周博锋, 胡才友, 等. 老年无症状性脑梗死患者的认知功能障碍及其影响因素[J]. 中国全科医学, 2010, 13(20): 2190-2192.
- 王盼, 张熙, 周波, 等. 蒙特利尔认知评价量表(中文版)在轻度认知损害诊断及进展过程中的作用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(2): 193-197.
- 周霞, 王龙, 刘寒, 等. 皮质下缺血性血管病患者血清胆红素和尿酸水平与认知损害的关系[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(5): 305-310.
- 张海燕, 云月仙. 尿酸水平对脑卒中后发生血管性认知功能障碍的临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(18): 2495-2496.
- Cicero AF, Desideri G, Grossi G, et al. Serum uric acid and impaired cognitive function in a cohort of healthy young elderly: data from the Brisighella Study[J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(1): 25-31.
- Ni JW, Matsumoto K, Li HB, et al. Neuronal damage and decrease of central acetylcholine level following permanent occlusion of bilateral common carotid arteries in rat [J]. Brain Res, 1995, 673(2): 290-296.
- Mooijart SP, Sattar N, Trompet S, et al. Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study[J]. J Intern Med, 2013, 274(1): 77-85.
- Qiu Z, Gruol DL. Interleukin-6, beta-amyloid peptide and NMDA interactions in rat cortical neurons[J]. J Neuroimmunol, 2003, 139(1/2): 51-57.
- Hull M, Strauss S, Berger M, et al. The participation of interleukin-6, a stress-inducible cytokine, in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Behav Brain Res, 1996, 78(1): 37-41.
- Wright CB, Sacco RL, Rundek T, et al. Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2006, 15(1): 34-38.
- McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2009, 33(3): 355-366.