论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201503040

首次前循环TIA后脑血流量降低与认知功能减退的关系

王 俊[1,2],王 建[2],王庆松[2],王志强[1,2],段 丹[2],李余霞[2] (400038 重庆,第三军医大学研究生管理大队[1];610083 成都,成都军区总医院神经内科[2])

[摘要] **目的** 运用脑CT灌注成像技术评估首次TIA后认知功能减退是否与脑血流量变化有关。**方法** 选择性回顾2009年8月至2014年8月在成都军区总医院神经内科住院的发病24 h内首次临床诊断为前循环TIA及认知量表评定正常的50例患者,发病1周内进行全脑CTPI检查,分别监测感兴趣区域脑血容量(cerebral blood volume,CBV)、脑血流量(cerebral blood flow,CBF)、平均通过时间(mean transit time,MTT)、达峰时间(time to peak,TTP);发病第4周进行认知量表评价,根据认知量表结果分为VCI组与对照组,比较2组患者早期CTPI灌注参数的差异,并将VCI组认知量表评分与灌注参数进行相关性分析。**结果** VCI组与对照组在年龄、性别、血压、血脂、血糖、同型半胱氨酸、前循环TIA发作至入院平均时间及前循环TIA发作至完成CTPI的平均时间等方面结果相仿,基线水平无统计学差异;VCI组与对照组相比,VCI组CBF降低,MTT、TTP明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$);2组患者CBV相仿,差异无统计学意义($P>0.05$);Spearman相关性分析显示MoCA与VCI组MTT值负相关($r=-0.51$,$P=0.009$)。**结论** TIA发生后脑血流灌注降低与认知功能下降的发生有一定相关性,提示CTPI对前循环TIA后VCI早期预警有一定诊断价值。

[关键词] 短暂性脑缺血发作;CT灌注成像;痴呆,血管性认知障碍
[中图法分类号] R364.12;R749.13;R814.42 [文献标志码] A

Relationship between cognitive impairment and reduced cerebral blood flow after first-time anterior circulation transient ischemic attack

Wang Jun[1,2], Wang Jian[2], Wang Qingsong[2], Wang Zhiqiang[1,2], Duan Dan[2], Li Yuxia[2] ([1]Graduate Administration Team, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Neurology, General Hospital, Chengdu Military Command, Chengdu, Sichuan Province, 610083, China)

[**Abstract**] **Objective** To adopt brain CT perfusion imaging (CTPI) technology to assess whether cognitive impairment is associated with cerebral blood flow changes after the first-time transient ischemic attack (TIA). **Methods** Fifty patients were diagnosed with the first-time anterior circulation TIA and normal cognition in August 2009 to August 2014 at the department of Neurology, and underwent CTPI examination in 1 week after onset to monitor the cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT), and time to peak (TTP). After 4 weeks, the patients received cognitive assessment, and according to the assessment results, the patients were divided into vascular cognitive impairment (VCI) group and control group. Early CTPI perfusion parameters of the 2 groups were compared, and the relationship between cognitive assessment scores and the perfusion parameters was analyzed. **Results** The VCI group and the control group had similar results in age, sex, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, hyperhomocysteinemia, average time of TIA seizures and average time of complete CTPI, and the baselines had no statistical significant differences. Compared with the control group, the VCI group showed lower CBF,

[基金项目] 成都军区医学科学技术研究"十二五"计划研究项目(C12045);成都军区总医院重点研究项目(2013YG-A006)
[通信作者] 王庆松,电话:(028)86570332, E-mail:wqs832001@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150505.1401.006.html(2015-05-05)

and longer MTT and TTP, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in CBV between the 2 groups. Spearman correlation analysis indicated that MTT was negatively correlated with the scores of Montreal cognitive assessment ($r = -0.51$, $P = 0.009$). **Conclusion** The reduced cerebral blood flow after TIA is correlated with cognitive impairment, and CTPI is helpful for early diagnosis of VCI.

[**Key words**] transient ischemic attack; CT perfusion image; dementia; vascular cognitive impairment

Supported by the Projects of Twelfth Five-Year Plan for Medical Science and Technology of Chengdu Military Command (C12045) and the Key Project of General Hospital of Chengdu Military Command (2013YG-A006). Corresponding author: Wang Qingsong, Tel: 86-28-86570332, E-mail: wqs832001@sina.com

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病危险因素(如高血压、糖尿病和高血脂等)、明显(如脑梗塞和脑出血)或不明显的脑血管病(如白质疏松和慢性脑缺血)引起的从轻度认知功能障碍到痴呆的一大类综合征[1]。VCI的发病率呈逐年上升趋势,其发病率仅次于Alzheimer病(Alzheimer disease, AD),是引起老年期痴呆、导致老年生活质量下降的重要因素之一[2]。TIA是临床常见病,超过50%的患者在TIA后逐渐出现不同程度的认知功能下降[3],而目前大部分研究仅仅是专注于TIA的诊断及治疗,忽视了对TIA患者认知功能的评价及早期预警。

传统的影像学资料难以用于TIA的诊断及预后判断,给TIA后患者认知功能下降的早期预警带来挑战。随着功能影像学技术的不断发展,CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)已应用于急性脑血管病[4]及TIA患者的诊断[5],但是全脑CTPI与TIA后患者认知障碍的相关性目前国内外鲜有报道。所以本研究通过MoCA和MMSE量表对前循环TIA患者认知功能进行评价,结合认知功能评价结果及脑CTPI,对CTPI在其诊断及预防中的应用价值进行探索。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2009年8月至2014年8月在成都军区总医院神经内科住院的首次发作前循环TIA及认知量表评定正常患者,所有患者均在发病第4周由专业技术人员随机进行MoCA、MMSE测评并记录得分,将MoCA评分<26分且MMSE<27分的患者即短暂性脑缺血发作伴认知功能受损者记为VCI组,将MoCA评分≥26分且MMSE≥27的患者即短暂性脑缺血发作不伴认知功能受损者记为对照组,本研究共纳入50例患者,每组各25例,年龄55~72岁,平均年龄60.6岁,前循环TIA发作至入院的时间为7.98±0.46。其中前循环TIA患者纳入标准:①符合美国卒中协会(American Stroke Association, ASA)在Stroke杂志上提出关于TIA新定义的标准[6],即脑、脊髓或视网膜局灶性缺血所致的、未伴发急性脑梗死的短暂性神经功能障碍;②症状恢复完全,不遗留任何神经功能缺失体征;③头颅CT/MRI证实无颅内出血、颅内占位及可解释患者症状的定位责任病灶。排除标准:①DWI显示存在急性脑梗死责任病灶;②头颅CT/MRI证实为出血性脑卒中;③既往有脑梗塞病灶;④头颅MRA证实有病灶侧大血管严重狭窄;⑤由于非血管性疾病所致的肢体无力或言语障碍等其他非TIA疾病;⑥有意识障碍、谵妄、精神病、重度失语、明显感觉运动损害等无认知评定证据的病例,且排除其它能引起记忆、认知功能障碍的系统性疾病和其它脑部疾病;⑦既往有严重心、肺、肝或肾脏功能不全病史。本研究纳入患者经过相同临床路径处理,并且通过成都军区总医院医学伦理委员会批准并获得患者及家属的知情同意及签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 CT灌注成像 采用320排容积CT(Aquilion One,日本东芝公司)连续动态容积方式扫描,对比剂采用碘普罗胺注射液60 mL(370 mgI/mL,广州拜耳先灵药业公司),对比剂注射完继续注射20 mL生理盐水,注射流率为6 mL/s。所有动态容积灌注数据经后处理后分别重建出脑血流量图(CBF)、脑血容量图(CBV)、达峰时间(TTP)、平均通过时间(MTT)[7]。所有TIA患者均在发病1周内完成CT灌注成像检查。

1.2.2 认知功能评价 采用简易精神状态测试量表(Minimum Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评价患者认知状况。所有患者均在发病第4周由专业技术人员随机进行MoCA、MMSE测评并记录得分。

1.2.3 分组 由于入选者文化教育程度及MoCA、

MMSE量表完成程度等因素的不同,本研究最终回顾分析50例前循环TIA患者临床及影像资料,将MoCA评分<26分且MMSE<27分的25例患者即短暂性脑缺血发作伴认知功能受损者为VCI组,将MoCA评分≥26分且MMSE≥27的25例患者即短暂性脑缺血发作不伴认知功能受损者为对照组。

1.2.4 影像分析 CT灌注成像分析由2位不清楚患者分组信息的副主任医师以上影像科医生阅片完成,根据CTPI影像变化区域由2位阅片者共同讨论设定感兴趣区(ROI),采用不规则形勾画前循环CTPI影像变化的ROI并进行测量,计算机自动在对侧生成对应镜像感兴趣区并进行测量,在修正镜像感兴趣区灌注参数的前提下,分别随机双盲测定50例前循环TIA患者感兴趣区脑组织灌注参数(CBV、CBF、MTT、TTP),再由2位神经内科医师按不同分组对数据进行总结分析。

1.3 统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件,计量资料用$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用t检验、卡方检验或Mann-Whitney符号秩和检验,相关性检验采用Spearman相关性分析。

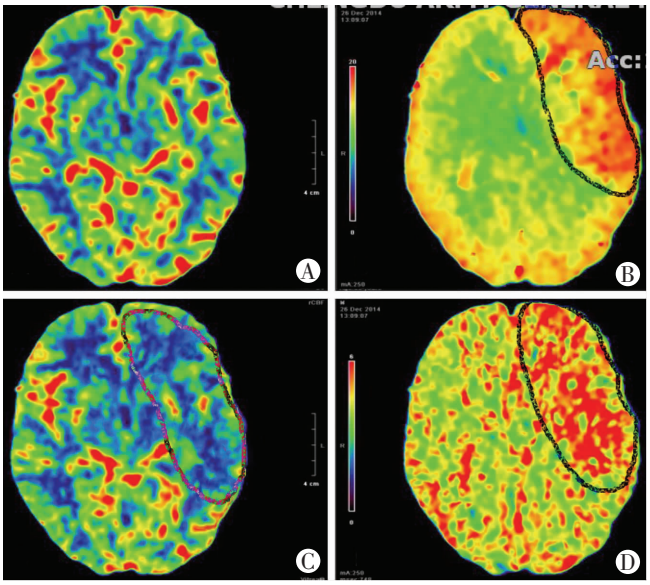
2 结果

2.1 基线资料比较

2组患者在年龄、性别、吸烟、饮酒、受教育程度及高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸、前循环TIA发作至入院的平均时间、前循环TIA发作至完成CTPI的平均时间等方面比较结果相仿,差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

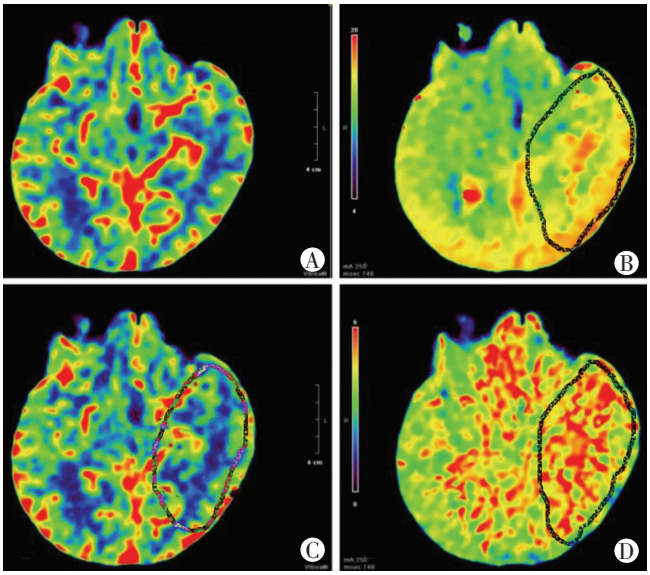
2.2 灌注参数比较

VCI组灌注成像显示:达峰时间(TTP)、平均通过时间明显延长(MTT),脑血流量(CBF)明显下降,而脑血容量(CBV)正常(图1);对照组灌注成像显示:达峰时间、平均通过时间延长,脑血流量下降、而脑血容量正常(图2)。2组患者相比我们发现:VCI组CBF明显低于对照组($P<0.05$),而MTT、TTP明显延长($P<0.05$),CBV 2组间无显著差别($P>0.05$,表2)。



A:脑血容量正常;B:达峰时间明显延长;C:脑血流量明显下降;D:平均通过时间明显延长;图注示缺血部位

图1 短暂性脑缺血发作伴认知功能受损患者CT灌注成像表现



A:脑血容量正常;B:达峰时间延长;C:脑血流量下降;D:平均通过时间延长;图注示缺血部位

图2 短暂性脑缺血发作不伴认知功能受损患者CT灌注成像表现

表1 VCI组与对照组患者一般资料比较

组别	n	男/女(例)	年龄(岁)	高血压(例)	糖尿病(例)	高脂血症(例)	心房纤颤(例)
对照组	25	12/13	59.4±2.22	11	4	4	2
VCI组	25	13/12	61.8±2.15	13	5	6	3
P值		0.777	0.43	0.571	0.713	0.48	0.222

组别	高同型半胱氨酸(例)	吸烟(例)	饮酒(例)	受教育程度<12年(例)	TIA发作至完成CTPI的时间(h)	TIA发作至入院的时间(h)
对照组	3	10	12	19	82.80±3.45	7.88±0.58
VCI组	4	12	14	22	75.56±4.05	8.08±0.72
P值	0.684	0.569	0.571	0.556	0.437	0.313

表 2　VCI 组与对照组患者认知量表、CTPI 灌注参数比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	MMSE	MoCA	CBF[mL/(100 g·min)]	CBV(mL/100 g)	MTT(s)	TTP(s)
VCI 组	22.68 ± 2.10	21.00 ± 2.50	21.34 ± 4.83	1.89 ± 0.37	5.44 ± 0.99	13.74 ± 0.61
对照组	28.36 ± 1.04	27.76 ± 1.23	23.98 ± 2.09	1.86 ± 0.31	4.72 ± 0.92	12.30 ± 1.06
t/Z 值	−6.101[a]	−5.454[a]	−2.261[a]	0.253[a]	2.680[b]	−4.727[a]
P 值	0.000	0.000	0.024	0.801	0.010	0.000

a：Mann-Whitney 检验；b：独立样本 *t* 检验

2.3　CTP 灌注异常与 VCI 相关性

通过 Spearman 相关性分析 VCI 组患者 MoCA 评分的下降与 MTT 延长有较强的相关性（$r = -0.51$，$P = 0.009$，图 3），本研究中 VCI 组患者 MoCA 评分与 CBF、TTP 无明显相关性，MMSE 与灌注参数均无明显相关性。由于 MoCA 为非连续变量，故做散点图分析。

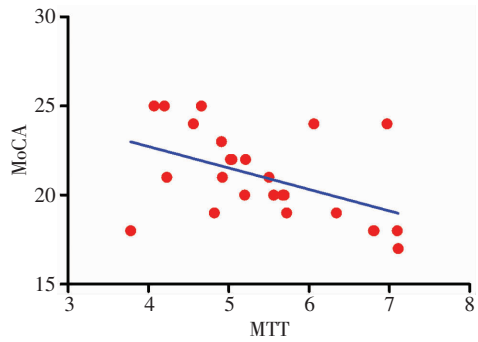


图 3　MTT 与 MoCA 评分散点图分析

3　讨论

随着人们生活水平的不断提高，脑卒中也成为我国国民第一位死亡原因，其中缺血性脑卒中占 43% ~ 79%[8]。据统计，在缺血性脑卒中患者中，新发 TIA 患者每年超过 200 万[9]。由于 TIA 发病后 2 d 内为卒中再发的高风险期[10]，并且 TIA 后 7 d 内具有 4% ~ 10% 的卒中再发风险，90 d 内具有 8% ~ 12% 的卒中再发风险[11]，因此，TIA 具有高发病率、高致残率及高复发率等特点，也是成年人致残的主要病因[12]，并且约 30% 的患者伴有卒中后情感障碍，严重影响患者认知功能，不仅显著降低了患者的生存质量，也妨碍了患者神经功能的恢复；不仅给患者带来了躯体和精神上的痛苦，而且增加了患者家庭和社会的负担[13]。因此，在做好短暂性脑缺血发作患者的紧急评估与干预治疗的同时，还应该做好血管性认知障碍的早期预警及干预处理。

血管性认知功能障碍首先是由 Hachinski 和 Bowlerl 于 1993 年提出[14]，但是为了更好研究和描述 VCI，2005 年国立神经病和卒中研究所（the National Institute for Neurological Disorders and Stroke，NINDS）和加拿大卒中网（the Canadian Stroke Network，CSN）联合各方面的专家，将 VCI 明确定义为血管或与血管相关因素引起的认知功能障碍，它可以单独或与 AD 合并出现，其范围囊括血管性认知障碍非痴呆（vascular cognitive impairment with no dementia，VCIND）、血管性痴呆和混合型痴呆等各种程度及类型的认知功能障碍[15]。由于高达 64% 的脑卒中患者存在有某种程度的认知功能障碍，并且其中近 1/3 的患者可能发展为 VaD，一旦 VCI 发展至 VaD 阶段，就意味着患者已经失去有效治疗的最佳时机，并且临床疗效很有限[16]，因此，血管性认知障碍的早期预警及干预处理对于 TIA 预后及 VaD 预防具有深远意义。

近年来，随着 CTPI 技术的不断成熟，CTPI 已广泛运用于临床评估缺血性脑卒中血管功能及侧枝代偿，并且在缺血性脑卒中发病 40 min 后即可检测出脑组织灌注异常区[17]，对于 TIA 患者早期脑组织灌注异常区的识别尤其关键，其提供了早期紧急评估与干预治疗的依据，赢得了宝贵时间并能改善患者预后。

目前，TIA 与认知功能障碍的关系越来越引起业界的重视及关注[18]，并且国内外鲜有相关报道，尤其是 CTPI 在 TIA 与认知功能障碍中的运用。由于 MMSE 和 MoCA 评估血管性认知障碍具有较高的特异性及敏感性[19]，因此，本研究通过 MMSE 和 MoCA 量表筛选出前循环 TIA 伴或不伴有认知功能障碍患者，通过回顾性对比分析患者的 CTPI 影像学资料，并探讨 MMSE 和 MoCA 与 CTPI 参数的相关性。我们研究发现：前循环 TIA 伴有认知功能障碍患者达峰时间（TTP）、平均通过时间延长（MTT），脑血流量（CBF）下降，而脑血容量（CBV）正常；而前循环 TIA 不伴有认知功能障碍患者达峰时间、平均通过时间延长，而脑血流量、脑血容量正常。两组患者相比可见 VCI 组 CBF 明显低于对照组（$P < 0.05$），而 MTT、TTP 明显延长（$P < 0.05$），CBV 两组间无显著差别。通过 Spearman 相关性分析可见 MoCA 值与 VCI 组 MTT 值有较强的相关性（$r = -0.51$，$P = 0.009$），而与 CBF、TTP 无明显相

关性,MMSE与灌注参数均无明显相关性。我们认为:由于MoCA在认知功能评定的敏感性及特异性均较MMSE高,并且CTPI的MTT值能发现较早期病灶的低灌注情况,当MTT值上升至一定程度时患者可能容易出现认知功能障碍及MoCA值的改变。

综上所述,前循环TIA后脑血流灌注降低与认知功能障碍的发生存在一定相关性。而CT灌注成像MTT值能够早期反应脑血流灌注降低,并且MTT值改变与认知功能障碍具有明显的相关性,因此,CTPI对前循环TIA后VCI早期预警有一定诊断价值。本研究由于样本数量少,随访时间短,尚需大样本及长期随访进一步验证其结果。

参考文献:

[1] O'Brien J T, Erkinjuntti T, Reisberg B, *et al*. Vascular cognitive impairment[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(2): 89-98.

[2] Etherton-Beer C D. Vascular cognitive impairment in dementia[J]. Maturitas, 2014, 79(2): 220-226.

[3] Bakker F C, Klijn C J, Jennekens-Schinkel A, *et al*. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks[J]. J Neurol, 2003, 250(11): 1340-1347.

[4] Wang G, Cheng X, Zhang X. Use of various CT imaging methods for diagnosis of acute ischemic cerebrovascular disease[J]. Neural Regen Res, 2013, 8(7): 655-661.

[5] Mehta B K, Mustafa G, McMurtray A, *et al*. Whole brain CT perfusion deficits using 320-detector- row CT scanner in TIA patients are associated with ABCD2 score[J]. Int J Neurosci, 2014, 124(1): 56-60.

[6] Easton J D, Saver J L, Albers G W, *et al*. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2276-2293.

[7] 杜飞舟, 顾明, 何次, 等. 320排CT全脑一站式成像技术对颅内高灌注病灶的诊断价值分析[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(3): 217-221.

[8] Liu L, Wang D, Wong K S, *et al*. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. Stroke, 2011, 42(12): 3651-3654.

[9] Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, *et al*. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study[J]. Stroke, 2005, 36(4): 720-723.

[10] Wasserman J, Perry J, Dowlatshahi D, *et al*. Stratified, urgent care for transient ischemic attack results in low stroke rates[J]. Stroke, 2010, 41(11): 2601-2605.

[11] Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, *et al*. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study[J]. Stroke, 2005, 36(4): 720-723.

[12] Wang Y J, Zhang S M, Zhang L, *et al*. Chinese guidelines for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2010[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(2): 93-101.

[13] Joubert J, Reid C, Joubert L, *et al*. Risk factor management and depression post-stroke: the value of an integrated model of care[J]. J Clin Neurosci, 2006, 13(1): 84-90.

[14] Hachinski V C, Bowler J V. Vascular dementia[J]. Neurology, 1993, 43(10): 2159-2160.

[15] Hachinski V, Iadecola C, Petersen R C, *et al*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards[J]. Stroke, 2006, 37(9): 2220-2241.

[16] Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, *et al*. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study[J]. Stroke, 2006, 37(2): 345-350.

[17] Baron J C. Clinical use of positron emission tomography in cerebrovascular diseases[J]. Neurosurg Clin N Am, 1996, 7(4): 653-664.

[18] van-Rooij F G, Schaapsmeerders P, Maaijwee N A, *et al*. Persistent cognitive impairment after transient ischemic attack[J]. Stroke, 2014, 45(8): 2270-2274.

[19] Webb A J, Pendlebury S T, Li L, *et al*. Validation of the Montreal cognitive assessment versus mini-mental state examination against hypertension and hypertensive arteriopathy after transient ischemic attack or minor stroke[J]. Stroke, 2014, 45(11): 3337-3342.

(**收稿**:2015-03-06;**修回**:2015-03-09)

(编辑 邓强庭)