DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000969

蛛网膜下腔出血后脑萎缩与认知功能障碍相关性研究进展

车旭东，何朝晖
（重庆医科大学附属第一医院神经外科，重庆 400016）

【摘 要】认知功能障碍普遍存在于动脉瘤性蛛网膜下腔出血（aneurysm subarachnoid hemorrhage，aSAH）患者，超过 70%的幸存者存在不同类型的认知功能障碍，而 aSAH 后脑萎缩同样普遍存在，最近的研究表明 aSAH 后认知功能障碍与脑萎缩密切相关。本文综述了近些年 aSAH 后认知功能障碍与脑萎缩相关性的研究进展、认知功能障碍的评价方法以及脑萎缩影像学检查方法，旨在对 aSAH 后认知功能障碍的诊断及治疗提供参考。

【关键词】蛛网膜下腔出血；认知功能障碍；脑萎缩
【中图分类号】R743.35 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-11-16

Research progress on correlation between brain atrophy with cognitive and functional impairment after subarachnoid hemorrhage

Che Xudong, He Zhaohui
(*Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Cognitive impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage(aSAH) is frequently detected. Prior research investigated on atrophy in specific brain areas and more than 70% survivors suffered from brain atrophy and poor cognitive and functional outcome after aSAH. This article aims to characterize the long-term effects of aSAH on cognition, day-to-day function, and summarizes the recent progress of brain atrophy after aSAH and different imaging examination methods of brain atrophy, providing a reference for the diagnosis and treatment of cognitive and functional impairment after aSAH.

【Key word】aneurysmal subarachnoid hemorrhage; cognitive and functional impairment; brain atrophy

认知功能障碍普遍存在于动脉瘤性蛛网膜下腔出血（aneurysm subarachnoid hemorrhage，aSAH）幸存者中，既往的研究表明，约有 2/3 的存活者遗留神经功能缺陷或认知功能障碍，而且超过一半的幸存者不能从事原来的职业或重返病前工作岗位[1-2]。然而 aSAH 后认知功能障碍原因尚不完全明确。研究表明，前交通动脉瘤较其他部位颅内动脉瘤，夹闭术后更容易出现认知功能障碍[3]，提示 aSAH 后认知功能障碍可能与不同区域脑损伤有关。研究进一步证实，aSAH 后大部分幸存者存在前额叶、颞叶内侧、丘脑等特定区域脑萎缩及全脑萎缩现象，而且脑萎缩的部位及程度与认知功能障碍密切相关[4-7]。本文拟对近些年 aSAH 后脑萎缩的研究进展、脑萎缩与认知功能障碍相关性研究进展、认知功能的检测方法及脑萎缩的检测方法进行综述。

1 蛛网膜下腔出血后认知和功能障碍

1.1 动脉瘤发生部位与 SAH 后认知功能障碍

越来越多的研究发现 aSAH 后血管内介入治疗和显微手术夹闭治疗动脉瘤，在记忆力，注意力、执行能力、重返病前工作岗位、日常生活能力等认知功能预后方面并无统计学差异[8]。但是多数研究提示动脉瘤的发生部位可能影响 aSAH 后认知功能障碍。研究表明记忆障碍与破裂的前交通和后交通动脉瘤显著相关[9]，而且前交通动脉瘤破裂出血或夹闭手术往往因损伤额叶前部而普遍存记忆、语言流畅度、逻辑性、

作者介绍：车旭东，Email：343129492@qq.com，
研究方向：脑血管疾病的研究及外科治疗。
通信作者：何朝晖，Email：geno_he@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81371309）；重庆市科委自然科学基金资助项目（编号：cstc2012jjA0472）；国家临床重点专科建设经费资助项目（编号：财社[2011]170 号）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1615.084.html（2016-05-13）

计划能力、决策障碍等认知功能障碍类型[3]。同样，脉络膜前动脉动脉瘤手术可能损伤丘脑及颞叶前内侧造成永久性记忆障碍[9]。上述研究提示 SAH 后认知功能障碍可能与不同部位脑组织损伤相关。

1.2 SAH 后特定区域脑萎缩与认知功能障碍

阿尔兹海默病以脑体积缩小和重量减轻，脑沟加深、变宽，颞叶、海马萎缩等为主要病理表现。在对脑卒中后认知功能障碍的研究中同样发现颞叶内侧存在明确的萎缩[10]。近期的研究表明蛛网膜下腔出血患者亦存在类似的脑萎缩现象，而且特定区域脑萎缩与不同认知功能障碍类型相关。

1.2.1 前额叶 大脑额叶包括前区、中区和后区，已知的前额叶功能包括：记忆、分析、思考、判断及操作等，前额叶对人的思维活动及行为表现的作用极为突出，是大脑与智力密切相关的重要脑区。Martinaud 等[11]发现 aSAH 患者执行功能障碍仅与左侧大脑损伤相关，执行功能（如习惯、计划等）受损与左前额叶（包括额上回、额中回以及半卵圆中心）损伤相关。Fontanella 等[3]研究发现，在破裂的前交通动脉瘤行夹闭手术的患者中，即使格拉斯哥预后评分（glasgow outcome scale，GOS）评分良好，认知功能评分亦明显下降。Bendel 等[5]使用基于体素的形态学分析检查 aSAH 患者大脑灰质含量时发现，前交通动脉瘤破裂后，患者双侧前额叶皮层（包括眼窝前额叶皮层、额下回、直回及同侧尾状回）广泛萎缩，而且前额叶脑萎缩与包括一般智能损伤、语言障碍、记忆障碍等多种认知功能障碍密切相关。以上研究均表明 SAH 前额叶萎缩与认知功能障碍密切相关。

1.2.2 颞叶内侧 颞叶内侧区域指侧裂沟底以下内侧的颞叶部分，包括内嗅区、钩回、杏仁核簇外下部、海马旁回、齿状回、海马、海马伞、以及部分舌状回、扣带峡。在缺血性脑卒中、阿尔茨海默病等的研究中均发现颞叶内侧萎缩与认知功能障碍相关[10,12]。近期的一篇个案报道中，大脑后动脉瘤破裂后颞叶内侧包括海马和海马旁回区域的血肿可导致患者认知功能障碍[13]。但是多数 aSAH 患者并不存在明确的颞叶血肿，而仅存在海马、海马旁回、杏仁核等结构的萎缩。Bendel 等[14]在对 77 例 aSAH 患者在 1 年后行 MRI 检查发现，正常的海马体积大小约 24.7/23.7（右/左），杏仁核体积约 21.0/20.5（右/左），aSAH 患者相应脑区体积明显减少，海马约 23.2/21.3（P=0.072/0.002），杏仁核 18.4/18.7（P=0.012/0.045），夹闭组杏仁核体积较介入组明显更小（20.3；P<0.001），但是夹闭组海马体积与介入组无统计学差异。进一步研究表明，aSAH 后海马体积变化与神经心理学评分相关，再一次提示手术方式并不影响 aSAH 后认知功能损害。上述证据提示：aSAH 后内侧颞叶萎缩普遍存在，且内侧颞叶的萎缩尤其是海马的萎缩与认知功能障碍密切相关。

1.2.3 丘脑和脑干 丘脑是除嗅觉以外各种感觉传导的皮质下中枢和中继站，近期的研究表明丘脑在认知功能活动中同样扮演者重要角色。丘脑性痴呆以丘脑前核、丘脑乳头体束的萎缩为特点，主要表现为记忆、注意力、使动性以及执行能力受损。Bergsland 等[15]在对多发性硬化的研究中发现，丘脑前核萎缩与认知功能损害相关。Jang 等[16]使用弥散张量成像对 aSAH 患者分析后发现丘脑乳头体束损伤与 aSAH 后认知功能障碍相关。Bendel 等的研究[5]同样发现，相比较正常人，aSAH 和前交通动脉瘤夹闭术后的患者丘脑和背侧脑干存在明显的萎缩。有理由相信，aSAH 后丘脑萎缩同样与认知功能障碍相关。

1.3 aSAH 后全脑萎缩与认知功能障碍

在 aSAH 后认知功能的研究中发现，全脑萎缩同样与认知功能损害密切相关。蛛网膜下腔出血后脑室扩大和脑沟加深是一种极为普遍的现象，过去常常将其解读为慢性脑积水的表现，而最新的研究发现，aSAH 后脑室扩大，脑沟加深，灰质减少是脑萎缩的表现，同时，该研究明确脑室的扩大与认知功能损害相关[4]。Tam 等[6]对 97 名 SAH 患者发病时和 6 周的 CT 比较发现发现，aSAH 患者存在明显的全脑萎缩，并且脑萎缩与神经功能预后和认知功能损害相关，脑萎缩可以作为评价 aSAH 后急性脑损害和预测预后的重要指标。在该研究中，aSAH 后全脑萎缩与造影血管痉挛、迟发型脑缺血、世界神经外科医师联盟委员会的蛛网膜下腔出血分级等并无明确相关性，认为 aSAH 后弥漫性脑萎缩的发生机制可能不是局部脑缺血，而是早期脑损伤的结果[6-7]。

1.4 aSAH 后脑萎缩的危险因素

既往的研究表明，aSAH 后言语记忆、文字记忆、视觉空间记忆等认知功能受损与迟发型脑梗死密切相关[17]。然而，Tam 等[6]采用多因素分析表明，aSAH 后脑萎缩与年龄（连续变量；OR=1.05，95% CI=1.01~1.12；P=0.018）、性别（OR=3.38，95% CI=1.14~9.98；P=0.028）以及住院前 4 d 全身炎症反应综合征（OR=1.82，95% CI=0.93~3.57；P=0.08）相关，而与造影血管痉挛、迟发型脑缺血、WFNS 分级等并无明确相关性[6]。上述研究提示 aSAH 后认知功能障碍的原因可能与多种因素共同作用有关。

尽管目前已经对 aSAH 后脑萎缩、认知功能障碍以及脑萎缩与认知功能障碍的相关性已经有较为深入的研究，但目前对 aSAH 后脑萎缩与相应认知功能障碍相关性的研究，尚不能完全解释所有认知功能障碍类型，脑萎缩对认知功能障碍的作用机制尚不明确，尚需进一步研究。

2 认知功能障碍的检测

2.1 认知功能检查

2.1.1 认知预后受损评估及标准 aSAH 后认知障碍包括：记忆障碍，记忆力主要包括言语记忆、视觉记忆、短期记忆及长期记忆，其中言语记忆力下降是 aSAH 患者认知障碍的重

要组成之一，aSAH 幸存者的 14%~61%继发有言语记忆障碍，14%~49%继发视觉记忆障碍；执行功能障碍，执行功能主要包括高级认知能力比如计划、自制、解决问题、注意力以及做出决策等，aSAH 患者执行功能障碍的发生率较为广泛，估计在 3%~76%之间；语言功能障碍，语言功能包括理解力、文字表达能力及言语能力，估计 aSAH 患者的语言功能受损发生率的在 0%~76%之间[8]。由于各国语言、文化等差别，不同国家或地区采用的认知预后量表不尽相同，主要包括：韦氏成人智力量表，韦氏记忆量表，加利福尼亚语言测试（California verbal learning trial），线索追踪试验 A 和 B（trail making tests A and B），符号数字模式测试（symbol digit modalities test），简易精神状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）等。最近，蒙特利尔认知评估量表（montreal cognitive assessment scale，MoCA）在卒中后认知功能障碍的初级筛查中被广泛应用。在 aSAH 认知功能障碍的研究结果发现，MoCA 筛查 aSAH 认知功能障碍的灵敏度及特异度远远高于 MMSE，在国内被广泛应用[2]。

2.1.2 功能预后受损评估及标准 aSAH 后功能预后受损包括：日常活动障碍，日常活动（activities of daily living，ADLs）是那些生活中需要自己完成的，如：进食、打扮、穿衣、洗漱，个人卫生和上厕所等活动。研究表明 SAH 后约有 4%~12%的幸存者存在日常活动障碍；工具性日常活动（instrumental activity of daily living，IADLs），IADLs 比起日常活动更为复杂，包括管理家庭财产，购物以及看家等，工具性日常活动障碍比起日常活动障碍发生率更高，估计发生率在 44%~93%；不能重返病前工作岗位，许多年轻的 aSAH 患者需要负担家庭，大多数研究表明，aSAH 发病前有固定工作的患者中超过 40%不能重返原来的岗位。常用于评价 ADLs 的量表有 Barthel 指数、Katz 独立日常生活能力指数等，用于评价 IADLs 的量表有 Lawton 工具性日常活动量表等，以及国内常用评价二者的日常生活活动能力量表。然而这些量表均有明显的上限效应，如超过 95%的患者均能获得最大可能的评分，主要因为这些量表依赖患者主观报告，然而大多数患者往往不愿或羞于公布自己在如厕、洗浴等方面的障碍。因此，通过侧面比较客观评价该类患者 ADLs 及 IADLs 障碍的量表尚需进一步探索[8]。

2.2 脑萎缩的影像学检查

检查患者脑萎缩部位和程度可以评价、预测患者认知功能受损情况。临床上，通常使用影像学检查了解患者脑萎缩部位及程度，但是不同的影像学检查所适用的范围不同，对脑萎缩的影像学检查方法概述如下。

2.2.1 传统影像学检查 通过 CT 及 MRI 等影像学方法检查脑萎缩征象包括：脑组织体积减少、脑室扩大、脑皮质与颅骨板间隙增大、大脑沟增宽增深、脑回变平缩小、侧脑室及第三脑室扩大、侧脑室前后角周围密度减低等。

2.2.2 磁共振显像三维测量（3D- magnetic resonance imaging，3D-MRI） 3D-MRI 可以对不同脑组织结构进行半自动分割分析，对评价认知功能障碍患者局部微小体积的脑结构损害具有实际应用价值。Bendel 在对 77 例 aSAH 患者进行 MRI 分析结果提示：aSAH 后海马和杏仁核体积均较正常对照小，而海马体积减小与认知功能受损相关[15]。

2.2.3 基于 K 最近邻（k-nearest neighbor，K-NN）的磁共振颅脑图像分割 该方法可以对人脑图像进行分割，将脑组织分割为白质、灰质及脑脊液等，分割后图像与原始图像形态基本一致。Bresser 等[18]对 55 例 SAH 患者使用 KNN 分割法测定其脑组织含量，结果显示：相对较对照组，SAH 患者侧脑室明显增大（-26 ml；95%*CI*=-40~-11），幕上脑实质减少（-2 ml；95%*CI*=-10~15），而 SAH 患者幕上脑实质含量（平均数；*OR*=38.8；95%*CI*=4.6~329.0）及侧脑室大小（7.4；95%*CI*=1.6~33.5）与功能预后密切相关。

2.2.4 基于体素形态学分析（voxel-based morphometry，VBM） VBM 通过定量计算分析 MRI 中每个体素的脑灰、白质密度以及体积的变化来反映相应解剖结构的差异，是评价脑部灰、白质病变的一种新的方法。Bendel 等[5]使用 VBM 对 37 位患有前交通动脉瘤的患者进行分析提示：相比较对照组，aSAH 后双侧额叶（主要是额底区域）皮质萎缩显著，脑干、双侧丘脑、同侧尾状核也存在萎缩现象，而海马和海马旁回的萎缩一般位于手术路径侧。

2.2.5 磁共振弥散张量成像（diffusion tensor imaging，DTI） DTI 利用水分子的扩散运动各向异性进行成像，可反映脑白质纤维的结构变化，显示常规 MRI 不能观察到的白质纤维损害。Jang 等[16]使用 DTI 对 16 例 aSAH 患者丘脑乳头体束的研究中发现：aSAH 患者丘脑乳头体各向异性值（fractional anisotropy，FA）明显低于对照组，而丘脑乳头体损伤与认知功能障碍相关。

2.2.6 功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging，fMRI） fMRI 可检测患者接受包括视觉、听觉、触觉等刺激后的脑灌注变化，对皮质活动进行定位，目前 fMRI 成像技术主要以磁对比剂或去氧血红蛋白对比增强成像的敏感效应为基础。Ellmore 等[19]对 aSAH 后患者进行 fMRI 检查时发现：aSAH 后言语记忆受损伴随着广泛的神经激活差异。

3 小 结

随着外科技术的发展，越来越多的 aSAH 患者在手术处理动脉瘤后得以幸存，而幸存者中认知功能障碍高发的现状，使临床医生逐渐开始关注 aSAH 患者认知功能预后以及脑萎缩现象。研究表明，特定区域脑萎缩及全脑萎缩与 aSAH后认知功能障碍相关。然而，目前对 aSAH 认知功能障碍以及脑萎缩的发生机制尚不明确，特定区域脑萎缩对应相关认知

功能障碍的类型更知之甚少，更不能用于指导临床工作，需要进一步的研究来明确 aSAH 患者认知功能障碍的机制；脑萎缩与各种认知障碍类型的对应关系等，以期改善 aSAH 患者神经功能预后。

参 考 文 献

[1] Lovelock C E, Rinkel G J E, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage Population-based study and systematic review[J]. Neurology, 2010, 74(19): 1494-1501.

[2] 李朝霞，赵性泉. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后认知功能障碍的特点[J]. 中国卒中杂志，2013(11)：921-926.

[3] Fontanella M, Perozzo P, Ursone R, et al. Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm[J]. Acta Neurochirurgica, 2003, 145(10): 867-872.

[4] Bendel P, Koivisto T, Äikiä M, et al. Atrophic enlargement of CSF volume after subarachnoid hemorrhage: correlation with neuropsychological outcome[J]. American Journal of Neuroradiology, 2010, 31(2): 370-376.

[5] Bendel P, Koivisto T, Niskanen E, et al. Brain atrophy and neuropsychological outcome after treatment of ruptured anterior cerebral artery aneurysms: a voxel-based morphometric study[J]. Neuroradiology, 2009, 51(11): 711-722.

[6] Tam AKH, Kapadia A, Ilodigwe D, et al. Impact of global cerebral atrophy on clinical outcome after subarachnoid hemorrhage: clinical article[J]. Journal of Neurosurgery, 2013, 119(1): 198-206.

[7] Tam AKH, Ilodigwe D, Li Z, et al. Global cerebral atrophy after subarachnoid hemorrhage: a possible marker of acute brain injury and assessment of its impact on outcome[M]//Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Springer Vienna, 2013: 17-21.

[8] Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2010, 41(8): e519-e536.

[9] Amici S. Memory dysfunction[J]. Neurologic and Other Disorders, 2012(30): 54-56.

[10] Akinyemi RO, Firbank M, Ogbole GI, et al. Medial temporal lobe atrophy, white matter hyperintensities and cognitive impairment among Nigerian African stroke survivors[J]. BMC Research Notes, 2015, 8(1): 625.

[11] Martinaud O, Perin B, Gérardin E, et al. Anatomy of executive deficit following ruptured anterior communicating artery aneurysm[J]. European Journal of Neurology, 2009, 16(5): 595-601.

[12] Oosterman JM, Oosterveld S, Rikkert MGO, et al. Medial temporal lobe atrophy relates to executive dysfunction in Alzheimer's disease [J]. International Psychogeriatrics, 2012, 24(09): 1474-1482.

[13] Maeshima S, Osawa A, Yamane F, et al. Memory impairment caused by cerebral hematoma in the left medial temporal lobe due to ruptured posterior cerebral artery aneurysm[J]. BMC Neurology, 2014, 14(1): 44.

[14] Bendel P, Koivisto T, Hänninen T, et al. Subarachnoid hemorrhage is followed by temporomesial volume loss MRI volumetric study[J]. Neurology, 2006, 67(4): 575-582.

[15] Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer M G, et al. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients[J]. Multiple Sclerosis Journal, 2015. doi: 10.1177/1352458515616204. [Epub ahead of print]

[16] Jang SH, Choi BY, Kim SH, et al. Injury of the mammillothalamic tract in patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective diffusion tensor imaging study [J]. BMJ Open, 2014, 4(7): e005613.

[17] Chu ACH, Wong GKC, Lam SW, et al. Cognitive impairment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with delayed cerebral infarction: prevalence and pattern[M]//urovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. Springer International Publishing, 2015: 303-306.

[18] de Bresser J, Vincken KL, Kaspers AJ, et al. Quantification of cerebral volumes on MRI 6 months after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2012, 43(10): 2782-2784.

[19] Ellmore TM, Rohlffs F, Khursheed F. FMRI of working memory impairment after recovery from subarachnoid hemorrhage[J]. Frontiers in Neurology, 2013, 4(4): 179.

（责任编辑：冉明会）