

# 合并微出血对脑小血管闭塞性卒中患者认知功能的影响及其与 P300 的关系

黄庆松, 马爱玲, 张 瑞, 万浩鹏, 李化强

(上海市嘉定区中医医院脑病科, 上海 201800)

**摘要:**目的 探讨合并微出血(CMBs)对脑小动脉闭塞性卒中(SAO)患者认知功能的影响及与事件相关电位(ERP)P300 的相关性。方法 选取本院 2017 年 12 月~2019 年 4 月脑病科 SAO 患者 70 例作为研究对象,应用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估。应用 1.5T 超导磁共振对所有患者进行常规序列及磁敏感(SWI)序列检查,分析 SAO 患者认知功能损伤与 CMBs 的关系。采用 Keypoint 诱发电位仪检测 P300 电位,分析 SAO 患者 CMBs 与 P300 电位关系。结果 本研究最终纳入 70 例 SAO 患者,其中 MoCA 总分异常者 48 例,MoCA 总分正常者 22 例。年龄、教育年限、高血压病史、白质疏松程度和 CMBs 的有无与 SAO 患者 MoCA 评分异常有关( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析发现,CMBs 的有无( $OR=5.648$ , 95%  $CI=1.105\sim28.869$ ,  $P=0.038$ )仍然是 MoCA 评分异常的独立危险因素。微出血(CMBs)组 MoCA 总分降低,P300 潜伏期显著延长、波幅明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。CMBs 程度与 P300 潜伏期相关  $Pz(r=0.252, P<0.05)$ ;  $Cz(r=0.296, P<0.05)$ 。结论 CMBs 与 SAO 患者认知功能损伤相关,伴 CMBs 的 SAO 患者 P300 电位有明显改变,P300 可作为评估 SAO 合并 CMBs 患者的认知功能障碍的客观指标之一。

**关键词:**小血管闭塞性卒中;脑微出血;认知功能;P300

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.22.021

文章编号:1006-1959(2019)22-0066-04

## Effect of Combined Microbleeds on Cognitive Function in Patients with Cerebral Small Vessel Occlusive Stroke and Its Relationship with P300

HUANG Qing-song, MA Ai-ling, ZHANG Rui, WAN Hao-peng, LI Hua-qiang

(Department of Encephalopathy, Jiading District Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 201800, China)

**Abstract:** Objective To investigate the effects of combined microbleeds (CMBs) on cognitive function in patients with cerebral small artery occlusion stroke (SAO) and its correlation with event-related potential (ERP) P300. Methods 70 patients with SAO in encephalopathy from December 2017 to April 2019 in our hospital were selected as subjects, and the cognitive function assessment was performed using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). Routine sequence and magnetic susceptibility (SWI) sequence examinations were performed in all patients with 1.5T superconducting magnetic resonance to analyze the relationship between cognitive impairment and CMBs in SAO patients. The P300 potential was detected by Keypoint evoked potential meter, and the relationship between CMBs and P300 potential in SAO patients was analyzed. Results The study included 70 patients with SAO, including 48 patients with abnormal MoCA scores and 22 patients with normal MoCA scores. Age, years of education, history of hypertension, degree of white matter loosening, and presence or absence of CMBs were associated with abnormal MoCA scores in SAO patients ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis found that the presence or absence of CMBs ( $OR=5.648$ , 95%  $CI=1.105\sim28.869$ ,  $P=0.038$ ) remained an independent risk factor for abnormal MoCA scores. In the micro-bleeding (CMBs) group, the total score of MoCA decreased, the latency of P300 was significantly prolonged, and the amplitude was significantly decreased, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The degree of CMBs is related to the latency of P300  $Pz(r=0.252, P<0.05)$ ;  $Cz(r=0.296, P<0.05)$ . Conclusion CMBs are associated with cognitive impairment in SAO patients, and P300 potential in SAO patients with CMBs is significantly altered. P300 can be used as an objective indicator for assessing cognitive dysfunction in patients with SAO and CMBs.

**Key words:** Small vessel occlusive stroke; Cerebral microbleeds; Cognitive function; P300

由脑白质区域的穿支动脉或者小动脉闭塞引起的卒中被称为小动脉闭塞性卒中 (small artery occlusion, SAO), 约占缺血性脑血管疾病的 30%~42.3%<sup>[1,2]</sup>。其影像表现主要包括腔隙性梗死、脑白质病变、血管周围间隙和微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 等。随着研究的深入,发现 CMBs 在各类脑卒中及健康老年人中均有较高的发生率<sup>[3]</sup>,是严重脑小血管病的标志,与认知功能密切相关<sup>[4]</sup>。在 SAO 卒中患者中,CMBs 与认知功能损害的关系尚不明确,因此,本研究通过对 SAO 患者进行核磁共振成像

(magnetic resonance imaging, MRI) 检查判定是否合并 CMBs, 并对其认知功能评定和事件相关电位 P300 检查,旨在探讨 CMBs 对 SAO 患者认知功能和 P300 的影响,以期临床 SAO 伴有 CMBs 的患者认知功能评估提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 12 月~2019 年 4 月嘉定区中医医院脑病科住院急性 SAO 患者。诊断参照全国第四届脑血管病学术会议标准 (1995)<sup>[5]</sup>和 TOAST 分型诊断标准<sup>[6]</sup>。纳入标准:①临床表现符合 SAO,并经颅脑 CT 或 MRI 证实,病灶与神经功能缺失一致;②对调查所用各种量表的内容能够熟练阅读和理解,表达沟通无明显障碍;③生化资料完整,自愿接受 MRI 及 P300 检测。排除标准:①合并有严重心

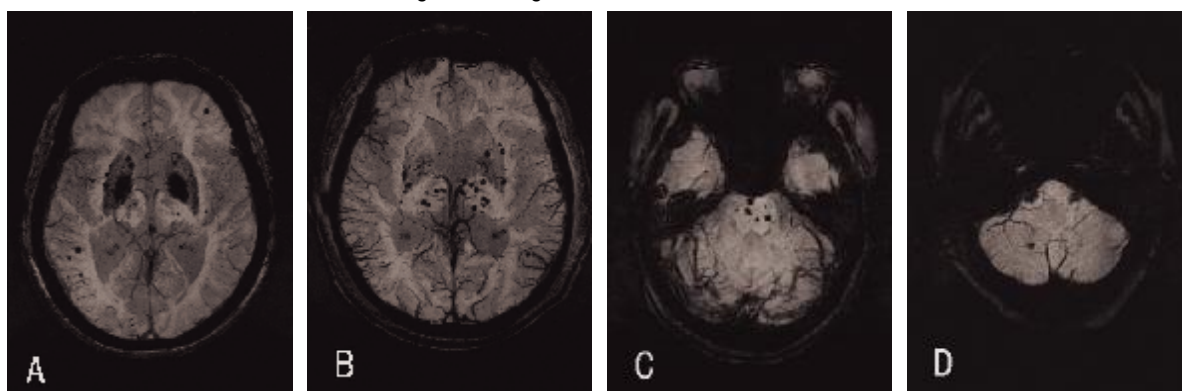
基金项目:嘉定区卫生和计划生育委员会中医药科研项目 (编号:2017-KY-ZYY-14)

作者简介:黄庆松 (1972.4-),男,江苏淮安人,硕士,主任医师,主要从事中西医结合防治脑血管疾病的研究

血管疾病、血液病、肝肾功能异常、哮喘、慢性阻塞性肺病或严重消化系统疾病者,或合并疾病(如糖尿病、高血压)控制不良者;②严重脑卒中病史引起的肢体功能障碍、严重失语、失认无法沟通者;③既往有认知功能障碍或者合并焦虑、抑郁等精神障碍者;④合并癫痫或者神经精神疾病者;⑤过敏体质及对试验药和对照药已知成分过敏者。⑥妊娠或哺乳期妇女。本研究得到嘉定区中医医院伦理委员会批准,患者自愿参加本试验并签署知情同意书。对患者的一般情况进行采集,包括性别、年龄、受教育年限、是否合并高血压、糖尿病、冠心病基础疾病。

**1.2 MRI 检查** 应用德国西门子 1.5T 超导磁共振,对所有受检者进行  $T_1$  加权 ( $T_1$  weighted image,

$T_1WI$ )、 $T_2$  加权 ( $T_2$  weighted image,  $T_2WI$ )、 $T_2$  液体衰减反转恢复脉冲序列 ( $T_2$  fluid attenuated inversion recovery,  $T_2$  Flair)、磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI)、弥散加权 (diffusion weighted imaging, DWI) 序列扫描。CMBs 在磁共振 SWI 序列中表现为质地均一、圆形、边界清楚、直径在 2~5 mm 的信号缺失区,并排除钙化影及动脉横断面流空影,见图 1。依据 CMBs 所在的部位<sup>[4]</sup>(即皮质-皮质下区、基底节、丘脑、脑干和小脑)确定 CMBs 的位置,并计算各部位 CMBs 的数量,并按照数目分为无、轻度(1~5 个)、中度(6~15 个)和重度(>15 个),同时对白质疏松程度进行判断。



注:A:皮质及皮质下 CMBs;B:基底节丘脑 CMBs;C:脑干 CMBs;D:小脑 CMBs

图 1 MRI 的 SWI 序列图像

**1.3 P300 检查** 采用丹麦丹迪 KEYPOINT 全功能肌电图/诱发电位仪进行检测。电极放置参照国际脑电协会推荐的 10/20 标准,其中颅顶中央中线点 Cz 为记录电极,双侧耳垂处的 A1 或者 A2 点为参考电极,额极中线的 FPz 点为接地电极,电极和皮肤之间的阻抗 <5 k $\Omega$ ,灵敏度为 10  $\mu$ V,分析时间为 800 ms。测试环境要求屏蔽、恒温且安静,测试者要求全程闭目放松,保持清醒和注意力高度集中。受试者佩戴耳机,采用靶刺激听觉 oddball 序列,随机发放听觉靶刺激和非靶刺激两种声调刺激被试者双耳,其中靶刺激音频频率为 2000 Hz,非靶刺激音频频率为 1000 Hz,靶刺激和非靶刺激音频出现比例为 1:4,音强 95 分贝,将靶刺激叠加 30~50 次,要求被试者记下靶刺激的次数。测量 Pz 点及 Cz 点靶刺激引出的 P300 潜伏期及波幅。

**1.4 认知功能评价** 由经过培训的测评医师使用中文版蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment scale, MoCA) 检测患者的认知功能。测试内容包括 7 小部分,测试时间为 10 min。测试过程中要求测试环境安静,测试者保持清醒状态。MoCA 总分 30 分,<26 分为异常,得分越低说明认知功能越差。为了校正文化程度带来的偏倚,对于受教育年限少于 12 年的受试者,在测试结果上加 1 分。

**1.5 统计学方法** 运用 SPSS 17.0 软件分析,计数资料用  $[n(\%)]$  表示,比较用  $\chi^2$  检验。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,比较用  $t$  检验。多因素分析采用 Binary Logistic 回归分析。MoCA 评分与 P300 电位应用 Spearman 等级相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料** 本研究共纳入符合研究标准、资料完整的 SAO 患者 70 例,其中合并 CMBs 30 例,无 CMBs 40 例。CMBs 数目 1~43 个不等,平均 CMBs 数目 ( $8.53 \pm 2.32$ ) 个。皮质及皮质下出现 CMBs 的患者有 20 例 (66.67%),基底节 16 例 (53.33%),丘脑 12 例 (40.00%),脑干为 13 例 (43.33%),小脑为 5 例 (16.67%)。

**2.2 SAO 的 MoCA 评分与有无 CMB 的相关性分析** SAO 患者共 70 例,其中 MoCA 总分异常 (<26 分) 者 48 例,MoCA 总分正常者 ( $\geq 26$  分) 22 例。两者比较,MoCA 总分异常者平均年龄大于总分正常者,平均受教育年限长于总分正常者,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ );MoCA 总分异常者较 MoCA 总分正常者,高血压病发病率增高,脑白质疏松程度较重,CMBs 发生率高 ( $P < 0.05$ )。二者在性别、糖尿病病史及冠心病病史方面比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 SAO 患者 MoCA 总分正常与异常者比较 $(\bar{x}\pm s, n(\%))$ 

项目	MoCA 总分正常者( $n=22$ )	MoCA 总分异常者( $n=48$ )	统计值	P
年龄(岁)	63.36 $\pm$ 11.59	70.00 $\pm$ 10.84	$t=2.328$	0.023
男性	14(63.64)	25(52.08)	$\chi^2=0.816$	0.366
受教育年限(年)	11.46 $\pm$ 3.40	13.32 $\pm$ 2.48	$t=2.583$	0.012
高血压	13(59.09)	41(85.42)	$\chi^2=5.929$	0.015
糖尿病	3(13.64)	8(16.67)	$\chi^2=0.001$	0.746
冠心病	4(18.18)	11(22.92)	$\chi^2=0.001$	0.654
脑白质疏松(分)	2.05 $\pm$ 1.53	3.58 $\pm$ 1.74	$t=3.542$	0.001
CMBs	3(13.64)	27(56.25)	$\chi^2=11.186$	0.001

2.3 Logistic 回归分析 以 MoCA 量表总分正常或异常为因变量,将年龄、性别、受教育年限、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、脑白质疏松程度及有无 CMBs 引入 Logistic 回归模型,显示有无 CMBs 与 MoCA 评分异常相关( $P<0.05$ ),见表 2。

2.4 CMBs 与无 CMBs 相关评分比较 CMBs SAO 患者的 MoCA 总分以及波幅低于无 CMBs 者,差异有

统计学意义( $P<0.05$ );P300 潜伏期长于无 CMBs 者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.5 CMBs 严重程度与 P300 电位的相关性分析 将 CMBs 的严重程度与 P300 电位进一步作 Spearson 等级相关分析,显示 CMBs 的严重程度与 P300 潜伏期相关 Pz( $r=0.252, P<0.05$ );Cz( $r=0.296, P<0.05$ )。

表 2 SAO 患者 MoCA 总分与 CMBs 的 Logistic 多因素分析

变量	OR	95%CI	P	变量	OR	95%CI	P
CMBs	5.648	1.105~28.869	0.038	脑白质疏松	1.243	0.803~1.924	0.328
教育年限	0.736	0.559~0.969	0.029	高血压病史	2.821	0.681~11.687	0.153
年龄	1.043	0.980~1.111	0.186	糖尿病史	1.723	0.249~11.913	0.582
性别	0.955	0.188~4.863	0.956	冠心病史	1.019	0.159~6.544	0.079

表 3 有无 CMBs 者的 MoCA 总分以及 P300 电位评分比较

组别	有 CMBs 者( $n=30$ )	无 CMBs 者( $n=40$ )	t	P
MOCA 总分(分)	21.70 $\pm$ 2.56	24.15 $\pm$ 2.45	4.062	0.000
P300 潜伏期(ms)(Pz)	434.60 $\pm$ 48.76	361.14 $\pm$ 72.02	4.815	0.000
P300 波幅(ms)(Pz)	3.16 $\pm$ 2.45	8.85 $\pm$ 2.94	8.593	0.000
P300 潜伏期(ms)(Cz)	432.87 $\pm$ 47.89	364.30 $\pm$ 44.51	6.174	0.000
P300 波幅(ms)(Cz)	3.43 $\pm$ 2.27	8.20 $\pm$ 3.16	7.016	0.000

注:Pz/Cz 为电极记录点

### 3 讨论

本研究发现在 SAO 患者中,认知功能损害与 CMBs 密切相关,SAO 合并 CMBs 相比无 CMBs 者 MoCA 总分以及波幅明显偏低,且 CMBs 的严重程度与 P300 潜伏期呈正相关。小动脉闭塞是缺血性脑血管病的常见原因,与认知功能损伤密切相关,其影像表现主要有腔隙性梗死、脑白质疏松和 CMBs 等。随着 MRI 检查尤其是 SWI 序列的发展,CMBs 的检测率逐渐增高<sup>[8]</sup>。研究发现<sup>[9]</sup>,CMBs 的数量和部位可导致 SAO 患者认知功能的损害。本研究中 SAO 合并 CMBs 患者出现认知功能障碍的发生率增加,多因素分析经引入年龄、性别、高血压病、糖尿病、白质疏松等变量仍显示 CMBs 的存在与认知损伤相关。因此推测 CMBs 在 SAO 患者认知功能损伤发生发展过程中起重要作用。组织病理学证实 CMBs、腔隙性脑梗死和脑白质病变是小血管病的三个重要标志<sup>[10]</sup>。CMBs 脑内小血管发生纤维玻璃样变

性,出现血管渗透现象。CMBs 的严重程度在一定程度上反映了微血管病变的损伤情况<sup>[11]</sup>。杜宇平等<sup>[12]</sup>研究发现,CMBs 好发于脑白质病变所致的显微结构不完整的区域,例如基底节、脑叶、丘脑、皮层及皮层下等。尤其是脑叶的 CMBs 与患者的高级认知功能障碍明显相关,如执行功能、计算力、注意力、脑卒中后情感障碍等。

MoCA 表是加拿大 Nasreddine 等根据临床经验并参照简明精神状态检查(MMSE)的认知项目和评分而制定,包括了 8 个认知领域的 11 个检查项目。对于轻度认知功能障碍的筛查更具敏感性<sup>[13]</sup>。事件相关电位 P300 是一种能反映大脑高级认知功能的电生理检测技术,能客观识别早期认知功能减退,包括语言、记忆、执行功能域的损害<sup>[14]</sup>。P300 与特定的认知活动相关,其敏感性和客观性较神经心理学更高,既可以识别早期痴呆,也能区分和抑郁相关的假

(下转第 78 页)

(上接第 68 页)

性痴呆,是临床评估认知功能的一种有效工具<sup>[15]</sup>。研究发现<sup>[16]</sup>,MoCA 及 P300 均随认知障碍程度而改变,可作为认知障碍的监测指标,MoCA 和 P300 潜伏期对轻度血管性认知功能障碍更敏感。

总之,CMBs 与 SAO 患者认知功能受损密切相关,伴 CMBs 的 SAO 认知功能障碍患者 P300 电位潜伏期及波幅均有明显改变。CMBs 在今后的临床预防和治疗方面,更应受到重视。

#### 参考文献:

- [1]脑小血管病诊疗专家共识组.脑小血管病的诊治专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(10):893-896.
- [2]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [3]Lee J,Sohn EH,Oh E,et al.Characteristics of Cerebral Microbleeds[J].Dementia and Neurocognitive Disorders,2018,17(3):73-82.
- [4]Valenti R,Del Bene A,Poggesi A,et al.Cerebral microbleeds in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease:The Vascular Mild Cognitive Impairment(VMCI)-Tuscany study[J].J Neurol Sci,2016(368):195-202.
- [5]全国第四届脑血管病学术会议标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):376-381.
- [6]Adms HP,Bendixen BH,Kappelle I,et al.Classification of subtype of acute ischemic stroke[J].Stroke,2019,24(1):35-41.
- [7]陶永君.磁敏感加权成像在脑微出血诊断中的应用价值[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(8):96-97.
- [8]李志红,亢世栋.磁敏感加权成像诊断脑微出血的临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(7):1102-1103.
- [8]姜伟,侯宇,于敏.脑微出血危险因素及与认知功能障碍的关系分析[J].中国医药指南,2017,15(17):84-85.
- [10]王瑾.脑白质微结构性损伤与脑小血管病变认知功能障碍的相关性研究[D].2018,昆明医科大学.
- [11]陶永丽.急性小动脉闭塞型脑梗死患者发生脑微出血的相关因素分析[D].2014,郑州大学.
- [12]杜宇平,张敏,诸兴明,等.急性缺血性脑卒中患者脑微出血与基质金属蛋白酶 9 相关研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):90-91.
- [13]王利军,王建平,牛延良,等.蒙特利尔认知量表对脑白质疏松患者认知功能障碍的诊断价值[J].中国老年学杂志,2017,37(23):5975-5976.
- [14]郭艳平,杨清成,王永姣,等.MoCAMMSE 及 P300 对急性脑梗死后血管性认知障碍早期诊断价值[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(7):90-91.
- [15]王蕾,张海宁,梁婷婷,等.事件相关电位 P300、MMN 与阿尔茨海默病和血管性认知障碍的研究进展 [J].2017,34(12):1130-1132.
- [16]刘娜,孟品,耿闪,等.脑卒中后认知障碍患者蒙特利尔认知评估量表变化特征及其与 TOAST 亚型的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(4):345-348.

收稿日期:2019-9-18;修回日期:2019-9-30

编辑/肖婷婷