

经颅多普勒在血管性认知功能障碍中的应用

裴晗蕾 段雅鑫 赵岩 成斯琪(综述) 吕佩源(审校)

【中图分类号】 R743.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0242-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.025

血管性认知功能障碍(Vascular cognitive impairment, VCI)是由脑血管病相关危险因素或/和脑血管病引起的各种程度的认知障碍到痴呆的一类综合征。人口老龄化导致VCI发病率不断增长,成为认知功能障碍中常见的类型。其依据程度可分为①非痴呆型血管性认知功能障碍(Vascular cognitive impairment with no dementia, VCIND):患者仍保留正常的生活能力,未达到痴呆的程度^[1],是VCI的早期阶段^[2];②血管性痴呆(Vascular dementia, VaD):符合痴呆的诊断标准,患者日常生活能力、职业或社交能力明显损害^[3];③混合性痴呆:伴有血管因素的阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)。有学者认为若早期采取有效措施,VCI发病6个月以内的认知功能下降是可逆转的^[4]。因此,早期识别VCI有助于延缓其病程甚至阻止痴呆的发生。目前有研究发现VCI患者血流动力学变化先于认知功能损伤,且血流动力学改变对VCI患者的预后具有判断意义^[5]。因此,VCI患者颅内血流变化的特点成为了近年的研究热点。

1 TCD技术的优势及指标

经颅多普勒(Transcranial Doppler, TCD)是一种应用较为广泛的、采用低频超声探头检测颅内血流变化的影像学方法,可实时监测双侧大脑动脉血流动力学指标,以此反映颅内灌注情况以及血管硬化程度。其与正电子发射断层扫描(Positron emission computed tomography, PET)及单光子发射计算机化断层显像(Single photon emission computed tomography, SPECT)等影像学检查比较具有更高的时间分辨率,可更好地反映实时脑血流的变化^[6],且具有廉价、操作简便、非侵入性、安全性和可重复性高等优点^[7-8]。TCD主要参数有平均血流速度(Mean blood flow velocity, Vm)、舒张末期流速(Diastolic end velocity, Vd)、收缩期峰值流速(Systolic peak flow velocity, Vs)、搏动指数(Pulsatility index, PI)、阻力指数(Resistance index, RI)及大脑中动脉(Middle cerebral artery, MCA)的屏气指数(Breath holding index, BHI)等^[7],在临床上广泛用于研究颅内血管的血流变化及调节机制等。

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生学院[裴晗蕾(河北省人民医院神经内科在读研究生) 赵岩(河北省人民医院神经内科在读研究生) 成斯琪(河北省人民医院神经内科在读研究生)];华北理工大学研究生学院[段雅鑫(河北省人民医院神经内科在读研究生)];河北省人民医院神经内科[吕佩源(通信作者)]

2 TCD指标与VCI

2.1 Vm与VCI

关于VCI患者Vm的研究结果不甚一致。国内有学者研究发现VCI与正常对照组比较Vm差异无统计学意义^[9-10],Shim等^[11]国外学者也发现Vm主要与年龄而非认知功能相关,说明在VCI患者的颅内血流速度变化并不明显。但与之结论不同,有研究分别用VCIND和VaD的Vm与正常对照组比较,结果显示Vm均较正常对照组降低^[12-13],这代表早期VCI患者大脑即可能出现低灌注现象,从而导致海马等缺血敏感区域的脑细胞功能异常,使认知功能下降。关于VCI患者颅内Vm的变化仍需进一步研究。

2.2 BHI与VCI

通过TCD屏气试验检测得到的BHI值= $(Vm_{屏气末} - Vm_{屏气前}) \times 100 / (Vm_{屏气前} \times \text{屏气时间})$ ^[11],是评价脑血管反应性(Cerebrovascular reactivity, CVR)的可靠指标,其客观性、准确性已得到较为广泛的认可^[4],且有试验表明患者取坐位时测量更加准确^[14]。CVR主要反映患者脑微小血管的功能,是指在各种因素作用下脑微小血管自身舒张/收缩以维持脑血流量稳定的代偿能力,是脑认知功能的重要影响因素^[15]。通过TCD测量CVR的主要原理为检测升高细胞外液和动脉血中CO₂分压,使阻力血管启动调节功能,通过扩张/收缩改变脑循环阻力,从而使TCD检测到的脑血流量发现变化^[16]。主要诱发方式有乙酰唑胺静脉注射、二氧化碳吸入及屏气试验等^[17]。前两者易致患者血压升高、胸闷不适,因此屏气试验以其易操作性成为最常用的诱发方式。BHI>1.0为CVR良好,≥0.69为CVR正常,<0.69则为CVR受损。其数值降低说明颅内血管不能在外界刺激下进行适当的调节,提示颅内微小血管受损,导致脑部低灌注损伤,进而造成大脑对信息认知和整合能力发生障碍,使认知功能下降。

通过BHI检测CVR有助于发现早期VCI,评估认知功能受损的程度,且在预测VCI发展趋势方面有重要意义。有学者发现未发生认知障碍的缺血性脑卒中患者、VCIND及VaD患者的BHI逐渐降低,且差异有统计学意义^[4]。同样,边际等^[7]将急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)后VCI与ACI后认知功能正常组进行比较,发现ACI后VCI患者BHI降低,且与蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive scale, MoCA)评分呈正相关。以上研究说明,VCIND阶段BHI即出现下降,说明脑微小血管的自我调节功能在VCI的早期阶段即出现异常,且随着VCI患者病情的进展,

BHI 值逐渐降低, CVR 受损愈发严重, 且与认知功能密切相关。以往有研究通过对伴大脑中动脉(Middle cerebral artery, MCA)狭窄的中度 VaD 患者 MCASVaD 组、无颅内动脉狭窄的中度 VaD 的无狭窄 VaD 组及健康对照组进行研究, 入组时 MCASVaD 组及无狭窄 VaD 组患者的 BHI 显著低于对照组, 随访 6 个月后对照组的 BHI 和简易智力状态检查量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分无变化; MCASVaD 组患者及无狭窄 VaD 组患者的 BHI, MMSE 评分明显降低, 且 MCASVaD 组患者下降更加显著^[18]。这说明 CVR 降低和 VaD 的发生、发展有直接关系, 且伴颅内动脉狭窄者更为显著。综上所述, TCD 通过屏气试验对 BHI 进行测试以评估 CVR, 可作为发现早期 VCI 的指标, 可与认知量表联合用于判断认知功能障碍程度, 亦可作为预测病情进展的指标。

2.3 屏气加速指数与 VCI

近年来, Alwatban 等^[19-20]学者认为 BHI 具有低重复性和高变异性, 因此提出了 1 个新的指标屏气加速指数(breath-hold acceleration index, BHAI)评估 CVR。BHAI 是由最线性部分的线性回归得到的屏气时脑血流速度(Cerebral blood flow velocity, CBFV)增加的程度。其研究发现, 与传统的 BHI 测量方法比较, 该指标的可变性较小, 且具有更高的敏感性, 且与 MMSE 具有中等相关性。但目前关于 BHAI 的相关研究较少, 其准确性需要进一步验证。

2.4 PI 与 VCI

$PI = (V_s - V_d) / V_m$, 用于反映血流速度的变异性, 间接反映远端动脉的阻力和血管壁硬度^[21]。高阻力脑血管床具有较低的 V_d , 导致 PI 值高, 这表示该区域脑血流灌注不足。近期研究指出, PI 是心率、脑灌注压、动脉血压、CVR 和脑血管阻力等多个血流动力学参数相互作用的结果^[22]。国内研究发现, 与 ACI 后认知功能正常者比较, ACI 后 VCIND 患者颅内的主要动脉(包括大脑前、大脑中、大脑后、椎、基底动脉等)的 PI 值均较对照组升高^[23], 越来越多的研究表明 VCIND 患者 MCA 的 $PI(MCA-PI)$ 值与 MMSE 评分呈负相关^[5, 13]。这说明在 VCIND 阶段颅内血管床已经开始出现广泛的阻力增加。余凡等^[10]选取 VCI 患者与认知功能正常的血管性疾病患者进行比较, 也得出了 VCI 患者 MCA-PI、大脑前动脉(Anterior cerebral artery, ACA) $PI(ACA-PI)$ 值明显升高的结论, 其中 MCA-PI 与 MoCA 评分负相关, 这与一项国外学者针对 50~65 岁无症状参与者的研究结果一致^[24]。目前研究普遍认为, 缺血性脑卒中未发生认知功能障碍患者、VCIND 及 VaD 患者的 MCA-PI 值逐渐升高^[4, 25]。综上所述, VCI 早期阶段即出现了广泛颅内血管阻力增加, 这可能与脑内微血管的受损相关, 且随着 VCI 程度的加重, 脑内微血管损伤逐渐加重, PI 值逐渐升高, 且 MCA-PI 值与认知功能障碍的程度具有密切相关性。

3 微栓子与 VCI

微栓子(Microembolus, MES)是缺血性脑卒中的先兆表现, 通常无明显临床症状, 但可导致认知功能下降, 其原理为 MES 随血流入脑导致的微栓塞, 使栓塞部位组织缺血缺

氧, 神经细胞发生退行性变及神经纤维脱髓鞘, 影响其功能^[26-27]。颅内 MES 来源多为动脉-动脉源性、心源性、脂肪源性及血管介入致内膜损伤等, 但目前的 TCD 仅可鉴别固态与气态, 不能对微栓子的成分进行区分^[28]。

李娜等^[27]的研究中 VCI 病例 MES 的检出率 36.7%; Tsivgoulis 等^[29]研究也发现 VCI 患者 MES 量明显高于对照组, 说明 MES 可能是 VCI 的一项危险因素。另有研究报道, MCA 的 MES 数量越多, 其管腔狭窄程度越重, 患者的 MoCA 评分越低^[26], 谢铭等^[30]学者的研究也支持了这一观点。进一步研究发现, MES 阳性 VaD 患者的认知功能恶化速度明显快于脑动脉 MES 阴性患者^[31]。因此, 及时给予 MES 阳性的 VCI 患者有效的干预措施对延缓甚至阻止 VCI 患者认知功能的下降具有重要的临床意义。综上所述, MES 作为 VCI 的危险因子, 为评估患者认知功能损害程度、指导治疗和判断预后提供了重要的临床依据。但 MES 与具体认知功能领域的相关性仍需进一步研究, 可能与缺血受损部位密切相关^[28]。

4 TCD 在 VCI 与 AD 鉴别诊断中的应用

AD 与 VCI 的病理机制不同, 早期对二者进行鉴别可有效地指导治疗, 改善预后。遗忘型轻度认知障碍(Amnestic mild cognitive impairment, aMCI)和 VCIND 分别是正常老化和 AD, VaD 的中间阶段。研究者将 aMCI 患者及 VCIND 患者的 V_m , BHI 进行对照发现, 组间差异无统计学意义^[32]。这提示 AD 与 VCI 的早期阶段脑血流动力学的变化无明显差异。当进展到痴呆阶段 AD 组与 VaD 组的 PI 值均升高, 但 VaD 组 PI 值更明显^[5, 33]。说明 AD 及 VaD 均存在血流动力学异常, 但 VaD 患者更为显著^[34], 血管阻力增高在 VCI 的发生发展中起到更加重要的作用, 即 VCI 患者脑微血管受损较 AD 更加严重。但也有研究发现, AD 与 VCI 患者 PI 值和 V_m 值均无明显差异^[12]。因此, 通过 TCD 指标的变化对二者进行鉴别诊断仍需进一步研究。

5 结束语

综上所述, TCD 作为一种应用广泛的影像学技术已经成为了 VCI 的重要辅助检查, 临床中可用于检测 CVR、脑血管阻力和 MES 情况, 以早期识别 VCI 患者, 并明确其认知功能下降程度、指导治疗及预测病情进展情况。但 TCD 也存在一定局限性, 如放置 TCD 超声探头的颞叶窗随着年龄的增长而增厚, 因此 TCD 检查并不适用于所有患者。关于 TCD 在 VCI 患者中的研究仍存在诸多问题, 结论各异, 尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 陈红霞, 郭姗姗, 武一平, 等. 非痴呆性血管性认知障碍的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(12): 1148-1153.
- [2] Sanford AM. Mild cognitive impairment [J]. Clin Geriatr Med, 2017, 33(3): 325-337.
- [3] Guo Z, Liu X, Hou HT, et al. (1)H-MRS asymmetry changes in the anterior and posterior cingulate gyrus in patients

- with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease [J]. *Comprehensive Psychiatry*, 2016, 69: 179-185.
- [4] 马彩虹,胡萍.经颅多普勒评价脑血管储备功能对血管性痴呆病情判断价值[J].*现代仪器与医疗*,2016,22(5):4-5, 25.
- [5] Vinciguerra L, Lanza G, Puglisi V, et al. Transcranial doppler ultrasound in vascular cognitive impairment-no dementia[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0216162.
- [6] Wolf ME. Functional TCD: regulation of cerebral hemodynamics—cerebral autoregulation, vasomotor reactivity, and neurovascular coupling[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2015, 36: 40-56.
- [7] 边际. TCD血流动力学指标评价急性脑梗死患者认知功能损伤程度的价值[J].*医学信息*,2019,32(24):54-56.
- [8] 张金枝,张潇,刘真真.脑小血管病患者 TCD 检测脑血流改变与认知功能障碍的相关性研究[J].*昆明医科大学学报*,2019, 40(2):106-109.
- [9] 王晶茹,王慧婷,宋亚敏. TCD 下血流动力学与血管性认知功能障碍患者认知功能的相关性研究[J].*中国实用医药*,2017, 12(2):22-24.
- [10] 余凡.经颅多普勒超声下血流动力学与血管性认知功能障碍患者认知功能的相关性[J].*中国健康心理学杂志*,2018,26(1): 65-68.
- [11] Shim Y, Yoon B, Shim DS, et al. Cognitive correlates of cerebral vasoreactivity on transcranial Doppler in older adults[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6): 1262-1269.
- [12] Roher AE, Garami Z, Tyas SL, et al. Transcranial doppler ultrasound blood flow velocity and pulsatility index as systemic indicators for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): 445-455.
- [13] 于佳楠,李欣. TCD 检测 MCA 供血区非痴呆型血管性认知障碍的血流动力学相关性研究[J].*广东微量元素科学*,2017,24 (6):23-26.
- [14] McDonnell MN, Berry NM, Cutting MA, et al. Transcranial doppler ultrasound to assess cerebrovascular reactivity: reliability, reproducibility and effect of posture[J]. *Peer J*, 2013, 1: e65.
- [15] 周俊超,禹萌.脑血管反应性 TCD 检测与轻度认知障碍的相关性[J].*临床医学研究与实践*,2019,4(34):13-14.
- [16] 李丽,张馨,李淞.经颅多普勒屏气试验对中度血管性痴呆的预后评估[J].*中风与神经疾病杂志*,2015,32(6):541-543.
- [17] 林海凉,王亭如,樊丽霞,等.脑小血管病患者经颅多普勒脑血管反应性评估[J].*脑与神经疾病杂志*,2019,27(4):215-217.
- [18] 罗德宏,林涛,林惠贤.经颅多普勒屏气试验研究脑血管储备功能对中度血管性痴呆预后的影响[J].*中国实用医药*,2016,11 (33):47-49.
- [19] Alwatban M, Murman DL, Bashford G. Cerebrovascular reactivity impairment in preclinical alzheimer's disease [J]. *J Neuroimaging*, 2019, 29(4): 493-498.
- [20] Alwatban M, Truemper EJ, Al-Rethaia A, et al. The Breath-Hold acceleration index: a new method to evaluate cerebrovascular reactivity using transcranial doppler[J]. *J Neuroimaging*, 2018, 28(4): 429-435.
- [21] Altmann M, Thommessen B, Rønning OM, et al. Middle cerebral artery pulsatility index is associated with cognitive impairment in lacunar stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26(4): 431-435.
- [22] Beishon L, Haunton VJ, Panerai RB, et al. Cerebral hemodynamics in mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(1): 369-385.
- [23] 龙翠英,郑春玲,曹新亚,等.非痴呆型血管性认知障碍与脑梗死部位及 TCD 的相关性分析[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2016,19(22):44-45.
- [24] Lopez-Oloriz J, Lopez-Cancio E, Dacosta-Aguayo R, et al. Diffusion tensor imaging, intracranial vascular resistance and cognition in middle-aged asymptomatic subjects[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2014, 37(1): 497.
- [25] Zavoreo I, Kes VB, Morović S, et al. Breath holding index in detection of early cognitive decline[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1/2): 116-119.
- [26] 沈小平,王士列,李年春,等.大脑中动脉微栓子数量与急性脑梗死患者血管性认知障碍的关系研究[J].*实用心脑血管病杂志*,2014,22(12):19-21.
- [27] 李娜,李林文.血管性认知功能障碍患者微栓子监测与同型半胱氨酸的相关性研究[J].*中国实用医药*,2019,14(12):90-91.
- [28] 刘扬,贾砚秋,何莎莎,等.经颅多普勒监测微栓子阳性的临床分析及思考[J].*国际神经病学神经外科学杂志*,2019,46(1): 70-73.
- [29] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Papageorgiou SG, et al. The role of neurosonology in the diagnosis of vascular dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42 Suppl 3(s3): S251-S257.
- [30] 谢铭,刘雅洁.急性脑梗死患者的大脑中动脉微栓子数量与血管性认识障碍的相关性研究[J].*华夏医学*,2017,30(5):46-48.
- [31] 宁敏,吴亦影,倪秀石.脑动脉微栓子的实验研究进展[J].*中华老年医学杂志*,2012,31(8):722-725.
- [32] 刘虹,黄家俊,吴建平.老年遗忘型轻度认知障碍患者认知特征与脑血管储备的相关性分析[J].*西部医学*,2018,30(6):883-887.
- [33] Keage HK. Cerebrovascular function in aging and dementia a systematic review of transcranial doppler studies[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 1(2): 258-270.
- [34] Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: A meta-analysis of transcranial Doppler studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2012, 11(2): 271-277.

(2020-08-30 收稿)