

不同治疗方法对成年缺血型烟雾病患者认知功能的影响

周宏智,陈翔,张云峰,吴新民,柯开富

(南通大学附属医院神经内科,江苏 南通 226001)

[摘要] 目的:探讨成年缺血型烟雾病(moyamoya disease, MMD)患者不同治疗方式对长期认知功能改变的影响。方法:连续入组本院住院治疗且经数字减影血管造影(DSA)证实的成年缺血型 MMD 患者。详细记录患者基线人口学及影像学资料并进行蒙特利尔认知功能量表(MoCA)评分。根据患者意愿将入组患者分为保守治疗组及手术治疗组,2年后门诊随访并进行 MoCA 复测,观察不同治疗方式对患者长期认知功能的影响。结果:自 2007 年 1 月~2010 年 1 月,符合入组标准的缺血型 MMD 患者共计 66 例,其中 58 例完成随访并纳入统计。手术治疗组患者远期认知功能相比基线 MoCA 评分总分显著改善[(28.9 ± 1.6)分 vs (27.9 ± 2.5)分, $P = 0.009$],其中以视空间及执行功能障碍[(4.2 ± 0.9)分 vs (4.8 ± 0.7)分, $P = 0.002$]及延迟记忆[(4.6 ± 1.8)分 vs (4.9 ± 0.5)分, $P = 0.012$]为主。保守治疗组 MoCA 总分及各亚项目比较均无统计学意义。手术治疗是影响患者远期认知功能变化的唯一独立因素($P = 0.046$, OR = 2.99, 95%CI: 1.02~8.77)。结论:对成年缺血型 MMD 患者,手术治疗相比保守治疗能够改善患者的远期认知功能。

[关键词] 缺血型烟雾病;认知功能;手术治疗

[中图分类号] R743

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)08-1111-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20140823

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种双侧颈内动脉末端及其大分支血管进行性狭窄闭塞,且以伴发颅底新生血管网为主要特征的慢性进行性脑血管病^[1]。其中,缺血型 MMD 在中国人群中占据较大比重^[2-3]。针对缺血型 MMD 的保守治疗在西方国家采用较多^[4],以抗血小板聚集和钙通道阻滞剂为主。近年的临床研究结果倾向于认为包括直接吻合和间接吻合在内的手术治疗使患者获益更大^[5-6],但高等级循证依据的缺乏及传统思维中对开颅手术的抗拒使患者对此类手术的接受程度普遍不高。

认知功能障碍是成年烟雾病患者较为常见的伴发症状^[7]。既往研究显示,与同年龄对照组比较,缺血型 MMD 患者由于脑实质灌注不足,认知水平会出现较明显的下降,其中又以执行功能的损害最为严重^[8-9]。据此我们推测,相比保守治疗,手术吻合能够通过恢复灌注水平从而达到改善认知功能的目的。

本研究对南通大学附属医院近年来收治的成年缺血型 MMD 患者进行基线认知功能的评价并进行长期随访,观察保守治疗及手术治疗对患者长期认知功能变化的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

根据 1997 年日本卫生福利省提出的烟雾病诊

断标准^[10]前瞻性连续入组 2007 年 1 月~2010 年 1 月首次经脑血管造影证实的成年缺血型烟雾病患者。具体纳入标准如下:①经数字减影血管造影(DSA)证实的双侧颈内动脉末端和(或)大脑中动脉、大脑前动脉脑近端狭窄闭塞;②狭窄或闭塞病灶附近存在异常新生血管网;③年龄 ≥ 18 岁;④首次出现的脑梗死或短暂性脑缺血发作(TIA),且病情稳定(自症状出现至 DSA 检查超过 2 周);⑤文化程度小学以上;⑥排除能引起颅底烟雾样血管网形成的共患疾病,包括如动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、地中海贫血、脑膜炎、颅内肿瘤和放射性脑病等;⑦排除以构音障碍及语言功能损害为主要临床表现的患者以避免量表评分出现偏倚。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

收集所有患者基本资料,包括年龄、性别、磁共振成像中卒中的性质及部位、DSA 手术距离症状出现的时间、DSA 造影结果中的 Suzuki 分级^[1]、大脑后动脉(posterior communicating artery, PCA)分级^[11]等基线人口学及影像学资料。

1.2.2 认知功能评级方法

所有患者在完成 DSA 检查确诊 MMD 后采用蒙特利尔认知功能量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[12](Beijing version 2006)评价患者的认

知功能,包括视空间执行能力、命名、记忆、注意、语言流畅、抽象思维、延迟记忆、定向力等,共计30分。所有量表测量均由第一作者完成,所有受检者均于10 min内完成所有检查。对受教育年限<12年的受试者在基线测试结果的基础上加1分,以矫正文化程度差异导致的评分偏倚。总分不超过30分。

1.2.3 治疗方法

对所有确诊MMD的患者建议手术治疗,并告知各种治疗方式可能出现的短期及长期风险。根据患者意愿选择治疗方式。保守治疗包括阿司匹林(拜耳)0.1 g/d,阿托伐他汀片(辉瑞)20 mg/d,尼莫地平(拜耳)60 mg/d。如出现药物相关不良反应,改换同种类其他药物或完全停止服用。手术治疗方式分为单侧手术及双侧序贯性手术(单侧手术后半年进行另一侧处理)两类,此外,直接吻合术、间接吻合术及联合吻合术作为常见术式种类同样详细记录。

1.2.4 随访方案

所有患者均与专业随访人员保持联系,确诊MMD后6个月进行电话随访,了解患者药物服用情况或术后恢复情况,确诊2年后进行门诊或入院随访,由第一作者本人进行MoCA认知功能量表复测,记录总分及各亚项目指标变化情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件进行分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位间距)[$M(Q_{75-25})$]表示。保守治疗和手术治疗患者间基线资料比较采用两独立样本 t 检验,Mann-Whitney U 检验或卡方检验。患者2年随访完成后的MoCA评分与基线评分的比较采用配对 t 检验,两组患者2年MoCA总分的改变量的比较采用两独立样本 t 检验。以MoCA分值改善量中位数为截点将所有患者

分为认知良好组及认知受损组,以单因素Logistic回归作为变量筛选的方法, $P \leq 0.20$ 的变量纳入多因素回归分析。以双侧 $P \leq 0.05$ 定义为差异存在统计学意义。

2 结果

自2007年1月~2010年1月,符合入组标准的患者共计66例。选择保守治疗的患者共计28例,手术治疗38例。两组患者包括年龄、性别、Suzuki分级、PCA分级、NIHSS评分、MoCA评分总分在内的所有基线资料均未见显著差异(表1)。手术组中仅进行单侧手术的患者共23例,接受序贯性手术的患者15例。按术式进行分类,接受直接吻合术的患者7例,间接吻合16例,联合吻合式手术15例。

2年随访过程中,66例患者失访7例,失访率10.6%。保守治疗组5例,手术治疗组2例。失访患者基线认知功能评分与完成随访患者相比无统计学差异。保守治疗组4例患者出现短暂性脑缺血发作($n=3$)及脑梗死($n=1$),短暂性脑缺血发作患者经继续保守治疗后未再发作。1例再发脑梗死的患者在症状出现后接受病灶侧间接吻合手术治疗,因此排除出最终统计。手术治疗组患者未出现严重围手术期并发症,随访过程中无新发缺血性脑血管事件。

22例保守治疗组患者完成随访,2年随访结果相比基线MoCA评分数值上稍有恶化,总体情况改变无显著差异($P=0.947$),各亚项目改变均无统计学差异。手术治疗组36例患者完成随访,远期认知功能为(28.9 ± 1.6)分,相比基线MoCA评分总分(27.9 ± 2.5)分显著改善($P=0.009$),其中以视空间及执行功能障碍[(4.2 ± 0.9)分 vs (4.8 ± 0.7)分, $P=0.002$]及延迟记忆[(4.6 ± 1.8)分 vs (4.9 ± 0.5)分, $P=$

表1 各组患者基线资料表

基线资料	保守治疗组 ($n=28$)	手术治疗组 ($n=38$)	P 值
年龄(岁)	40.0 \pm 10.6	41.2 \pm 13.3	0.696
男性[$n(\%)$]	12 (42.9)	18 (47.4)	0.566
缺血部位及性质[$n(\%)$]			0.594
白质病灶	16 (57.1)	27 (71.1)	
灰质病灶	2 (7.1)	1 (2.6)	
混合性病灶	4 (1.3)	3 (7.9)	
短暂性脑缺血发作	6 (21.4)	7 (18.4)	
NIHSS评分[$M(Q_{75-25})$]	2 (3)	3 (3)	0.852
Suzuki分级[$M(Q_{75-25})$]	3 (2)	4 (1)	0.270
PCA分级[$M(Q_{75-25})$]	1 (1)	1 (1)	0.987
确诊时间[d, $M(Q_{75-25})$]	21 (6)	27 (5)	0.187
基线MoCA评分(分)	27.2 \pm 3.1	27.7 \pm 2.6	0.355

0.012]为主。

所有患者 MoCA 量表改变值的中位数为 0, ≥ 0 分为认知良好组, < 0 为认知受损组。在所有基线资料的组间比较中, Suzuki 分级 ($P = 0.084$)、治疗方式 ($P = 0.029$) 符合 $P < 0.2$ 的纳入条件, 矫正 Suzuki 分级后, 手术治疗是导致认知良好的唯一独立影响

因素 ($P = 0.046$, OR = 2.99, 95%CI: 1.02~8.77, 表 2)。

在手术组的不同手术方式的比较中, 接受单侧手术及序贯性手术的患者其认知功能改善情况不具统计意义 ($P = 0.366$)。接受不同术式治疗的 3 组患者的认知功能改变情况同样未见明显差异 ($P = 0.701$)。

表 2 患者认知功能改变的单因素/多因素分析

因素	未调整			调整后		
	风险比	95%可信区间	P 值	风险比	95%可信区间	P 值
年龄	0.99	0.95~1.04	0.828			
性别 (男性 vs 女性)	1.90	0.59~6.09	0.280			
缺血部位及性质	0.92	0.71~1.42	0.818			
基线 NIHSS 评分	1.08	0.89~1.31	0.454			
Suzuki 分级	1.58	0.94~2.65	0.084	1.48	0.89~2.47	0.134
PCA 分级	1.31	0.63~2.69	0.468			
确诊时间	0.91	0.72~1.10	0.399			
治疗方式(手术治疗 vs 保守治疗)	3.22	1.13~9.23	0.029	2.99	1.02~8.77	0.046

3 讨论

关于 MMD 的治疗选择长期存在争议, 近期国内外的研究结果均倾向于手术治疗能够降低缺血型 MMD 患者的再发梗死风险^[5]。而本研究在此基础上首次证实, 对未再发脑血管事件的 MMD 患者, 手术治疗仍然能够改善患者认知功能, 从而有提高患者长期生活质量的可能。而保守治疗对缺血型 MMD 患者的认知功能无明显改善。

既往对脑血管病患者认知功能的筛查通常采用简易智能状态量表 (mini-mental state examination, MMSE), 但对于 MMD 患者而言, 其认知功能的损害状态通常较轻, 若采用 MMSE 作为评价指标, 敏感性较差。而 MoCA 量表作为另一种临床普遍采用的认知功能评价工具, 对轻度认知功能障碍有较高的敏感性^[12], 因此本研究以 MoCA 中文版 (Beijing version 2006) 作为主要评价指标。

认知功能下降是影响患者中长期生活质量的重要因素。既往研究一致认为, 在缺血性脑血管病患者中, 由大动脉狭窄导致的脑实质低灌注能够作为患者认知功能障碍的主要原因之一^[13-14]。由于 MMD 病变本身的特点, 高龄、小血管病变等认知功能的主要影响因素基本不会出现, 有可能作为慢性低灌注性认知功能障碍的较好模型。

对 MMD 患者的药物治疗主要以抗血小板聚集及扩张血管为主, 主要目的是预防缺血性事件的再发。本研究中, 药物治疗组患者在 2 年随访过程中

有近 20% 再发缺血事件。说明药物治疗本身的效果并不理想。另外, 针对认知功能的随访研究表明, 药物治疗并不能改善患者的认知状态, 相反在数值上有恶化的倾向。相对地, 手术治疗通过颈外动脉与颅内血管分支的直接/间接吻合, 达到缓解低灌注并改善患者认知功能的目的, 使患者的获益更大。

本研究同样存在几点不足: 第一, MoCA 量表对于认知功能的细化评价作用有限, 近期研究多采用多种评估量表加权平均的方法进行评价。第二, 本研究缺乏基线及随访的功能影像资料, 不能明确认知功能改善是否与灌注的改善直接相关。但本研究开始自 2007 年, 此类认知功能及功能影像的评价方式尚未在国内外普及, 这些缺陷将在下一步的随机对照研究中加以克服。总之, 手术治疗相比保守治疗能够明显改善患者的认知功能, 对有条件进行手术治疗的 MMD 患者应优先进行手术。

[参考文献]

- [1] Scott R, Smith E. Moyamoya disease and moyamoya syndrome[J]. N Engl J Med, 2009, 360(12): 1226-1237
- [2] Duan L, Bao XY, Yang WZ, et al. Moyamoya disease in China: its clinical features and outcomes [J]. Stroke, 2012, 43(1): 56-60
- [3] Miao W, Zhao PL, Zhang YS, et al. Epidemiological and clinical features of Moyamoya disease in Nanjing, China [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(3): 199-203
- [4] Kraemer M, Berlit P, Diesner F, et al. What is the expert's option on antiplatelet therapy in moyamoya disease? Results of a worldwide survey [J]. Eur J Neurol, 2012, 19(1):

- 163-167
- [5] Cho WS, Lee HY, Kang HS, et al. Symptomatic cerebral hyperperfusion on SPECT after indirect revascularization surgery for Moyamoya disease[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(1):44-46
- [6] Dusick JR, Gonzalez NR, Martin NA, et al. Clinical and angiographic outcomes from indirect revascularization surgery for moyamoya disease in adults and children: a review of 63 procedures [J]. Neurosurgery, 2011, 68(1): 34-43
- [7] Calviere L, Catalaa I, Marlats F, et al. Correlation between cognitive impairment and cerebral hemodynamic disturbances on perfusion magnetic resonance imaging in European adults with moyamoya disease [J]. J Neurosurg, 2010, 113(4):753-759
- [8] Kossorotoff M. Cognitive decline in moyamoya: influence of chronic cerebral hypoxia, history of stroke, or comorbid conditions? [J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 54(1):5-6
- [9] Calviere L, Catalaa I, Marlats F, et al. Improvement in cognitive function and cerebral perfusion after bur hole surgery in an adult with moyamoya disease[J]. J Neurosurg, 2011, 115(2):347-349
- [10] Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan [J]. Clin Neurol Neurosurg, 1997, 99(Suppl 2):S238-240
- [11] Mugikura S, Takahashi S, Higano S. The relationship between cerebral infarction and angiographic characteristics in childhood moyamoya disease[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1999, 20(2):336-343
- [12] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4):695-699
- [13] de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia [J]. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2012, 2012:367516
- [14] Feng Z, Lu Y, Wu X, et al. Ligustilide alleviates brain damage and improves cognitive function in rats of chronic cerebral hypoperfusion [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(2):313-321

[收稿日期] 2013-08-23

科技出版物中数字的用法

1. 凡是可以用阿拉伯数字且很得体的地方, 均应使用阿拉伯数字。
2. 日期和时刻的表示。需注意年份不能简写, 如 1997 年不能写成 97 年。
3. 计量或计数单位前的数字应采用阿拉伯数字; 多位阿拉伯数字不能拆开转行; 小数点前或后超过 4 位数(含 4 位)的应从小数点起向左或向右每 3 位空出适当间隙, 不用千分撇“,”; 数值的有效数字应全部写出, 如“1.50、1.75、2.00”, 不能写成“1.5、1.75、2”。
4. 参数与偏差范围的表示:
 - (1) 数值范围: 5~10; 注意 $3 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$, 不能写成 $3 \sim 8 \times 10^3$;
 - (2) 百分数范围: 20%~30%, 不能写成 20~30%;
 - (3) 具有相同单位的量值范围: 1.5~3.6 mA 不必写成 1.5 mA~3.6 mA;
 - (4) 偏差范围: $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不写成 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, $(85 \pm 2)\%$ 不能写成 $85 \pm 2\%$;
5. 附带尺寸单位的量值相乘写为: 50 cm×80 cm×100 cm, 不能写成 50×80×100 cm, 或 $50 \times 80 \times 100 \text{ cm}^3$ 。

(本刊编辑: 接雅俐)