

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.02.012

烟雾病认知功能障碍相关研究进展*

王康 综述 靳峰[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种慢性脑血管阻塞性疾病,常见于东亚人群,可导致缺血性或出血性卒中、头痛、癫痫或短暂性脑缺血发作。近年来认知功能障碍导致的社会独立成问题是困扰成人 MMD 患者的重要社会问题。MMD 认知障碍的放射学和心理学方面的诊断标准尚未确定,为临床诊断和治疗带来了许多困难。本文就 MMD 认知功能障碍的相关研究进展做一综述。

关键词 烟雾病;认知功能;智力;执行力;治疗

中图分类号:R543.5 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2020)04-123-04

Research progress of cognitive dysfunction in moyamoya disease

WANG Kang, JIN Feng[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Moyamoya disease (MMD) is a chronic cerebrovascular obstructive disease, which is common in East Asian people, including children and adults. It can lead to ischemic or hemorrhagic stroke, headache, epilepsy or transient ischemic attack. In recent years, the problem of social independence caused by cognitive dysfunction is an important social problem for MMD patients. The diagnostic criteria of radiology and psychology of cognitive impairment in moyamoya disease have not been determined. It is difficult for patients with cognitive impairment to understand their status, which brings many difficulties for clinical diagnosis and treatment. This paper reviews the research progress of cognitive dysfunction in moyamoya disease.

Keywords: Moyamoya disease; Cognitive function; Intelligence; Executive power; Treatment

烟雾病(moyamoya disease, MMD)的主要特征是颈内动脉(ICA)、大脑中动脉(MCA)和大脑前动脉(ACA)末端的狭窄闭塞性改变,伴随颅底烟雾状异常血管形成。MMD 的临床表现主要有脑缺血和脑出血两种类型。近些年 MMD 所导致的认知功能障碍越来越得到人们的重视。本文就 MMD 的流行病学、认知功能障碍和治疗等方面综述了国内外相关文献。

1 流行病学

MMD 发病率存在显著的区域差异,东亚地区

发病率高,其他地区发病率低。日本 MMD 患病率为 10.5/10 万人,发病率为 0.94/10 万人^[1];韩国 MMD 患病率为 16.1/10 万人,发病率为 2.3/10 万人^[2]。MMD 发病率包括北美在内的其他地区低至 0.09/10 万人,但在美国呈上升趋势^[3]。世界范围内, MMD 发病年龄明显为双峰分布,第一个是 10 岁左右的儿童,第二个是 40 岁左右的成人。MMD 患者的性别比例表现为女性稍多或男女比例相等。总体上, MMD 发病率偏低,但区域差异显著,提示可能与遗传基因相关,但具体机制尚不明确。

2 MMD 患者的认知功能障碍

MMD 是一种闭塞性脑血管疾病,由于血管狭窄导致相应的脑组织血流储备不足,即使不造成器质性损伤,也会对认知功能造成较大影响。临床上主要有 3 种表现:智力受损、执行功能受损和记忆

*[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0518);济宁市科技重点研发计划(2018SMNS005);济宁医学院教师科研扶持基金(JYFC2018FKJ100)

[△][通信作者]靳峰, E-mail: jinfengsdjn@163.com

受损。不同年龄 MMD 患者临床表现也有所不同,成人 MMD 患者主要表现为执行功能受损,儿童患者则主要为智力受损,主要是由两者神经系统的发育程度不同造成的。近年来,随着医疗技术水平的不断提高以及对 MMD 患者生活质量的重视,越来越多的研究开始关注 MMD 患者的认知功能状态。

对于患者神经认知功能的检测,多采用量表的方法,由于大部分量表只侧重于认知功能方面,对于患者认知功能总体上的评价还未形成统一标准。目前按照认知功能损害的表现可以将相对应的检测量表分为 3 类:1) 智力损害检测常用量表。这类量表有两种,一种是韦氏儿童智力量表第四版(Wechsler Intelligence Scale for Children-fourth edition, WISC-IV),这个量表除全量表智商(full scale intelligence quotient, FSIQ)外,还有表示认知能力不同方面的 4 个指数:语言理解指数(Verbal Comprehension Index, VCI)、知觉推理指数(Perceptual Reasoning Index, PRI)、工作记忆指数(Working Memory Index, WMI)和加工速度指数(Processing Speed Index, PSI)^[4]。另一种是第三版韦氏成人智力量表(Wechsler Adult Intelligence Scale-third edition, WAIS-III)^[5];2) 执行功能损害检测常用量表。这类量表一般有执行功能行为评定(Behavior Rating Index of Executive Function, BRIFF)、蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、执行功能障碍综合征(dysexecutive cognitive syndrome, DCS)评估等量表^[6];3) 记忆功能损害检测常用量表。记忆检测主要只针对成人有以下两种测量表:加州言语学习测试(第 2 版)(California Visual Reproduction Subtest-second edition, CVRS-II)和韦氏记忆测验(修订版)(Wechsler Memory Test-Revised Visual Reproduction Subtest, WMT-RVRS)^[7]。

2.1 儿童 MMD 患者认知障碍表现

儿童 MMD 患者的认知障碍中,智力受损一直是关注点。虽然成人和儿童 MMD 患者都有不同程度的认知障碍^[6],但儿童期认知衰退引发的智力障碍,在成年后会因适应社会困难,对生活质量的负面影响更大^[8-9]。Li 等^[10]研究发现 21 名 MMD 患儿中 15 例(71.4%)存在不同程度的认知缺陷,9 例(42.9%)存在整体认知障碍,不仅有低于阈值的全量表智商 FSIQ,语言理解指数等其他认知指标也均显著低于相应年龄段平均分。Kazumat

等^[11]对 21 名未发生明显脑损伤 MMD 患儿采用韦氏儿童智力量表第四版进行智力评估,发现患儿的全量表智商(FSIQ)平均为 101.8 ± 12.5 (76~125),未见明显下降,同时还发现 MMD 所导致的额叶低灌注与患儿的知觉推理指数、加工速度指数的下降有显著相关性。这提示早期报道^[8-10]的认知能力下降和智力障碍,可能是由脑卒中后精神发育迟滞引起的,未发生明显脑损伤的 MMD 患儿的认知功能虽有一定程度的受损但智力仍处于正常水平。在对一些仅使用药物治疗 MMD 患儿的随访中也证实,这些患儿的智力水平稍低但仍处于正常水平,但发作年龄越小、症状持续时间越长者,工作记忆和加工速度的损害越明显^[12]。这表明对于 MMD 患儿及早地发现和干预将改善其未来的认知功能。

2.2 成人 MMD 患者认知障碍表现

成人 MMD 认知功能受损主要表现为执行功能受损,执行功能是指有机体对思想和行动进行有意识控制的心理过程,包括执行加工、工作记忆和持续注意等方面。Fang 等^[13]研究发现成人 MMD 患者在语义抑制、执行加工、工作记忆、持续注意等方面存在障碍,并且额叶灌注不足可能与 MMD 患者的工作记忆和语义抑制障碍有关。在该研究中平时最常用的执行功能障碍量表执行功能失常问卷(dysexecutive questionnaire, DEX)的结果没有反映出患者执行功能损害,这提示许多 MMD 患者或其家属没有认识到他们的执行功能障碍,这可能导致延迟就诊。而就诊延迟可导致执行功能恶化,特别是工作记忆和语义抑制。因此,对成人 MMD 患者进行认知功能全面评估是非常有必要的。有研究^[14]对 25 例 MMD 患者在血管重建术前采用韦氏成人智力量表 III(WAIS-III)、Stroop 测验(Stroop test)和韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale)等相关量表检测认知功能,结果显示患者的认知功能较术前有明显改善,并且在后续的随访中,患者的 Stroop 测验成绩较之前有明显进步,表明患者注意力相关的认知功能较前有所改善。因此,成人 MMD 患者的认知功能损害是可逆的,及时的手术治疗有助于逐渐改善成人 MMD 患者的认知功能^[15]。然而,对于不同亚型的 MMD 患者,决定何时进行手术以及不同的手术方式将改变执行功能的哪一方面还需要进一步研究。

3 MMD 患者认知功能受损的可能机制

目前 MMD 认知功能受损的具体原因尚未明确。目前认为主要有以下两种:1)长期慢性低灌注所引起的血流动力学紊乱,理论上,随着慢性低灌注的时间持续延长,认知功能的损害会逐渐加重;2)脑卒中所造成的颅脑损伤^[16-18]。但目前许多研究还处在初级阶段,有可能是几种机制的共同作用,具体哪种机制占主导作用还需要进一步研究。

3.1 长期慢性低灌注

研究证明 MMD 患者脑血流灌注与认知功能有关,且发现某些特定脑区的低灌注是导致相应认知功能障碍的原因。Nakamizo 等^[15]研究发现成人 MMD 患者注意、记忆、概念化、精神灵活性和抑制性控制均受损,方向、理解、计算、概念化和对于干扰的敏感性与大脑中动脉左腹侧区 BF 相关,而记忆与大脑前动脉右背侧区 BF 相关。概念化也与大脑前动脉左背侧区 BF 有关。儿童 MMD 的认知功能损害也与额叶、颞叶的低灌注有关^[4,10]。成人 MMD 患者脑灌注监测主要靠脑灌注 CT,儿童 MMD 患者脑灌注的监测还不普及,可以使用磁共振灌注成像。

3.2 脑卒中

脑卒中是 MMD 常见的临床表现,脑卒中所造成的脑损伤被认为是影响 MMD 患者认知功能的机制之一^[19]。有研究^[20]发现 MMD 患者扣带回后皮质灰质密度降低,与血流动力学改变有关。侧前额叶、扣带区和下顶叶区白质束的平均各向异性分数与加工速度、执行注意和工作记忆显著相关。这表明白质的破坏可能在认知功能障碍的发展中起关键作用。儿童 MMD 患者中发生脑卒中与未发生的相比,智力水平差距明显,并且在长期随访中这一差距不断扩大^[12]。其机制可能是由于直接破坏了认知功能相关的脑组织造成的。

4 治疗

MMD 的外科血运重建分为 3 种类型:直接血运重建、间接血运重建和联合血运重建。在直接血运重建手术中,最常见的方法是颞浅动脉-大脑中动脉吻合术。当大脑前动脉或大脑后动脉供血区出现缺血低灌注时,可采用颞浅动脉-大脑前动脉或颞浅动脉-大脑后动脉吻合术。间接血运重建是

一种基于多种组织作为血液供应源的手术,主要包括脑肌联血管术、多点钻孔手术和网膜移植等^[21-22]。联合血运重建是指结合使用前两种血运重建技术。

对于认知功能的改善,直接和间接颅内血管吻合术能有效地改善 MMD 患者的低灌注区,理论上可以改善认知功能,并且已在 MMD 患者中得到初步证实^[23-25]。但也有研究表明血管重建术后高灌注会使短期同侧脑血流的增加,远远大于大脑代谢需要,对同侧脑白质和皮质区造成广泛而轻微的损伤,进而引起 MMD 患者认知功能的下降^[26]。由于儿童 MMD 患者的认知功能障碍会对未来的生活质量造成较大影响,所以对于儿童 MMD 患者手术时机的选择非常重要。因此,只有做好 MMD 患者的认知功能的早期评估、及时干预以及长期随访,才能使患者获得相对较好的转归。

5 小结和展望

MMD 在世界范围内的发病率较低,MMD 所导致的成人和儿童不同程度的认知功能障碍,已经严重影响了 MMD 患者的日常生活,需要及时的预防和干预。手术是治疗 MMD 的重要方法,且已经被证明对改善患者的认知障碍很有帮助,但仍需根据每个患者的情况选择个性化的临床治疗策略。

参考文献:

- [1] Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease [J]. Exp Ther Med, 2019, 17 (3): 1977-1984. DOI: 10. 3892/etm. 2019. 7198.
- [2] Ahn IM, Park D, Hann HJ, et al. Incidence, prevalence, and survival of moyamoya disease in Korea [J]. Stroke, 2014, 45 (4): 1090-1095. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 113. 004273.
- [3] Kainth D, Chaudhry SA, Kainth H, et al. Epidemiological and clinical features of moyamoya disease in the USA [J]. Neuroepidemiology, 2013, 40 (4): 282-287. DOI: 10. 1159/000345957.
- [4] Kazumata K, Tokairin K, Sugiyama T, et al. Association of cognitive function with cerebral blood flow in children with moyamoya disease [J]. J Neurosurg Pediatr, 2019: 1-7. DOI: 10. 3171/2019. 7. PEDS19312.
- [5] Ando T, Shimada Y, Fujiwara S, et al. Revascularisation surgery improves cognition in adult patients with moyamoya disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91 (3): 332-334. DOI: 10. 1136/jnnp-2019-

- 321069.
- [6] Kronenburg A, van den Berg E, van Schooneveld MM, et al. Cognitive functions in children and adults with moyamoya vasculopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke*, 2018, 20(3): 332-341. DOI: 10. 5853/jos. 2018. 01550.
 - [7] 马楠, 孙文, 刘文华, 等. 烟雾病患者的认知功能损害[J]. *国际脑血管病杂志*, 2015, 23(1): 48-52. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4165. 2015. 01. 010.
 - [8] Kim JS. Moyamoya disease: epidemiology, clinical features, and diagnosis[J]. *J Stroke*, 2016, 18(1): 2-11. DOI: 10. 5853/jos. 2015. 01627.
 - [9] Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S. Late cerebrovascular events and social outcome after adolescence: long-term outcome of pediatric moyamoya disease[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58(6): 240-246. DOI: 10. 2176/nmc. ra. 2018-0026.
 - [10] Li J, Liu X, Zhang D, et al. Cognitive performance profile in pediatric moyamoya disease patients and its relationship with regional cerebral blood perfusion[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1308. DOI: 10. 3389/fneur. 2019. 01308.
 - [11] Kazumata K, Tokairin K, Sugiyama T, et al. Association of cognitive function with cerebral blood flow in children with moyamoya disease[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019: 1-7. DOI: 10. 3171/2019. 7. PEDS19312.
 - [12] Hsu YH, Kuo MF, Hua MS, et al. Selective neuropsychological impairments and related clinical factors in children with moyamoya disease of the transient ischemic attack type[J]. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30(3): 441-447. DOI: 10. 1007/s00381-013-2271-9.
 - [13] Fang L, Huang J, Zhang Q, et al. Different aspects of dysexecutive syndrome in patients with moyamoya disease and its clinical subtypes[J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(2): 299-307. DOI: 10. 3171/2015. 7. JNS142666.
 - [14] Kazumata K, Tha KK, Tokairin K, et al. Brain structure, connectivity, and cognitive changes following revascularization surgery in adult moyamoya disease[J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(5): E943-E952. DOI: 10. 1093/neuros/nyz176.
 - [15] Nakamizo A, Amano T, Michiaki Y, et al. Long-term neurocognitive outcomes in patients with adult moyamoya disease[J]. *World Neurosurg*, 2018, 119: e441-e448. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2018. 07. 179.
 - [16] Kim W, Lee EY, Park SE, et al. Neuropsychological impacts of indirect revascularization for pediatric moyamoya disease[J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(6): 1199-1206. DOI: 10. 1007/s00381-018-3804-z.
 - [17] Bangen KJ, Werhane ML, Weigand AJ, et al. Reduced regional cerebral blood flow relates to poorer cognition in older adults with type 2 diabetes[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 270. DOI: 10. 3389/fnagi. 2018. 00270.
 - [18] Kolb B, Fadel H, Rajah G, et al. Effect of revascularization on cognitive outcomes in intracranial steno-occlusive disease: a systematic review[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 46(2): E14. DOI: 10. 3171/2018. 11. FOCUS18517.
 - [19] Zeifert PD, Karzmark P, Bell-Stephens TE, et al. Neurocognitive performance after cerebral revascularization in adult moyamoya disease[J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1514-1517. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 116. 016028.
 - [20] Kazumata K, Tha KK, Narita H, et al. Chronic ischemia alters brain microstructural integrity and cognitive performance in adult moyamoya disease[J]. *Stroke*, 2015, 46(2): 354-360. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 114. 007407.
 - [21] Zhao Y, Li J, Lu J, et al. Predictors of neoangiogenesis after indirect revascularization in moyamoya disease: a multicenter retrospective study[J]. *J Neurosurg*, 2019: 1-11. DOI: 10. 3171/2018. 9. JNS181562.
 - [22] 李港, 张浩, 韩光魁, 等. 颞浅动脉-大脑中动脉吻合术治疗成人烟雾病随访观察[J]. *济宁医学院学报*, 2017, 40(1): 36-40. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2017. 01. 009.
 - [23] Ando T, Shimada Y, Fujiwara S, et al. Revascularisation surgery improves cognition in adult patients with moyamoya disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(3): 332-334. DOI: 10. 1136/jnnp-2019-321069.
 - [24] Miki K, Samura K, Kawashima M. Effectiveness of combined direct and indirect revascularization for moyamoya disease with concurrent congenital rubella syndrome[J]. *World Neurosurg*, 2020, 138: 1-6. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2020. 02. 081.
 - [25] Roder C, Haas P, Fudali M, et al. Neuropsychological impairment in adults with moyamoya angiopathy: preoperative assessment and correlation to MRI and H₂¹⁵O PET[J]. *Neurosurg Rev*, 2019. DOI: 10. 1007/s10143-019-01192-3.
 - [26] Yanagihara W, Chida K, Kobayashi M, et al. Impact of cerebral blood flow changes due to arterial bypass surgery on cognitive function in adult patients with symptomatic ischemic moyamoya disease[J]. *J Neurosurg*, 2018, 131(6): 1716-1724. DOI: 10. 3171/2018. 7. JNS18149.

(收稿日期 2019-11-29)

(本文编辑:石俊强)