

缺血型烟雾病患者围术期认知功能改变的研究进展

陈宣伶^{1,2}, 秦学伟¹, 李正迁², 赵欣¹, 姚兰^{1*}, 郭向阳²

1. 北京大学国际医院 麻醉科, 北京 102206; 2. 北京大学第三医院 麻醉科, 北京 100191

摘要:烟雾病(MMD)是一种发病机制尚不明确的慢性进展性脑血管疾病,其发病特点为单侧或双侧颈内动脉远端狭窄或闭塞,并于颅底或颅内主干动脉附近出现“烟雾样”血管。近年来,随着医疗技术和研究水平的不断提高,MMD患者围手术期认知功能改变的检出率也逐渐提高。本文分别从缺血型烟雾病患者围术期神经认知功能改变的临床表现、发生机制、影响因素进行综述,重点介绍MMD患者认知障碍伴随的脑电图(EEG)和磁共振成像(MRI)特征。

关键词:烟雾病;认知功能;脑电图;磁共振;麻醉

中图分类号:R651 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2023.11.1713

Research progress of perioperative cognitive function changes in patients with ischemic moyamoya disease

CHEN Xuanling^{1,2}, QIN Xuewei¹, LI Zhengqian², ZHAO Xin¹, YAO Lan^{1*}, GUO Xiangyang²

1. Department of Anesthesiology, Peking University International Hospital, Beijing 100191; 2. Department of Anesthesiology, Peking University Third Hospital, Beijing 102206, China

Abstract: Moyamoya disease (MMD) is a chronic cerebrovascular disease of unknown etiology characterized by progressive stenosis or occlusion of unilateral or bilateral terminal internal carotid arteries, accompanied by the abnormal cerebrovascular network (moyamoya vessels) at the skull base. In recent years, with the continuous improvement of medical technology and research level, the detection rate of peri-operative cognitive changes in MMD patients has gradually increased. This paper reviews the clinical manifestations, pathogenesis and influencing factors of peri-operative cognitive changes in patients with ischemic MMD, and focuses on the electroencephalogram(EEG) and magnetic resonance imaging(MRI) features associated with cognitive impairment in patients with MMD.

Key words: moyamoya disease; cognitive function; electroencephalogram; magnetic resonance; anesthesis

1 概述

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种病因不明、罕见的脑血管疾病,以累及前循环(大脑前动脉、

大脑中动脉)为主,并易同时累及同侧前、后循环^[1]。MMD发病机制目前尚不完全清楚,目前主要认为与遗传因素、环境因素和免疫炎症反应等相关^[2]。MMD在全世界各地均有发现,无明显的地域分布特

收稿日期:2023-07-14 修回日期:2023-09-19

基金项目:科技部科技创新2030“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0204300);国家自然科学基金(82271222)

*通信作者(corresponding author): yaolan@pkuhl.edu.cn

征。流行病学数据显示,东亚国家及欧美国家 MMD 的发病率及患病率呈逐年上升趋势,患病率为 6.03/10 万^[3]。中国的 MMD 发病率为 3.92/10 万,年脑出血及脑梗死概率分别为 0.22/10 万与 0.16/10 万。MMD 是儿童和中青年人群脑血管意外的重要原因之一,可导致急性缺血性卒中、出血性卒中、癫痫、局灶性神经功能损伤、认知功能损失等^[4]。

根据颅内、颅外动脉进行性变化将烟雾病病程分为 6 期,即铃木分期(Suzuki)。根据临床症状分型则分为缺血型、出血型以及无症状型,目前缺血型检出率较高,包括近乎全部的儿童烟雾病患者以及大多数成人烟雾病患者^[5],出血型主要见于成年患者,包括脑出血和蛛网膜下隙出血。

2 烟雾病的手术方法

烟雾病手术干预的主要目标是利用颈外动脉的代偿作用,改善颅内脑灌注受损区域的血流动力学状态,进一步阻止病程进展。目前公认的烟雾病的治疗理念是通过增加脑血流量和缓解血流动力学应激相关的脑出血来改善脑缺血,从而改善患者的临床症状及改善患者的生活质量。MMD 的外科手术包括直接血运重建、间接血运重建或这两种手术的组合^[6]。直接和间接血运重建术或直接/间接联合血运重建术都可以改变脑血流动力学,改善短暂性脑缺血发作的严重程度和降低发作频率,降低脑梗死的风险,改善术后日常生活活动能力和认知功能的长期预后。

有研究报道,MMD 患者围手术期缺血事件的发生率高达 34%^[4],提示围术期管理对患者预后及转归的重要性。MMD 的病理生理改变是脑血流自身调节功能受损,大脑前循环脑灌注压逐渐降低,血流逐渐减少,脑血管对二氧化碳反应性受损等。手术治疗已成为缺血型 MMD 确切有效的改善认知功能的方法,术后建立的吻合血管不仅能纠正缺血脑区血流动力学,还可改善脑组织缺血区域血液灌注,有效降低脑梗死和脑出血的发生率,缓解患者临床症状,减缓 MMD 疾病的进展^[7]。

3 烟雾病患者围术期认知功能障碍

3.1 血运重建术前认知功能障碍表现

烟雾病患者较常出现认知功能的改变,部分患

者甚至会出现较为严重的认知障碍^[8]。MMD 出现的认知功能损害主要包括短时记忆、计算能力及复合感觉等 3 个方面^[9],严重影响患者的生活质量,越来越受到人们的关注。

MMD 患者表现出广泛功能的神经认知中断,尤其与大脑皮质和额叶之间的通路有关^[10]。MMD 颅内主干动脉损伤逐渐狭窄直至闭塞,造成脑组织低灌注出现的低氧性脑损伤,引发认知功能障碍,提示慢性低灌注是认知功能障碍的主要原因^[11]。因此,围术期需要对 MMD 患者低灌注脑区进行严密监测,预防脑缺血/再灌注损伤及精确围手术期血压管理,防止认知功能进一步下降。

MMD 对成人智力的影响明显小于儿童患者^[12]。研究发现 MMD 患者成人组平均 IQ 为 95,与健康成人之间智力的差距远远小于儿童 MMD 患者,同时 IQ 评分 ≤ 80 分的比例(11%)亦低于儿童组(38%)^[13]。纳入 49 例 MMD 患者和 23 名健康对照者进行认知功能测试^[14]。研究发现成年 MMD 患者有广泛的认知障碍,主要集中在记忆力障碍和注意力障碍方面,而 MMD 不同亚型认知功能也存在差异。采用标准化神经心理测验对 29 例成人 MMD 患者进行记忆力评估,利用延时单元测试法测试后发现 31% 的患者出现单词记忆受损^[12]。另外,采用加州语言学习测试 II 和韦氏记忆测验修正视觉再现测验后发现成人患者记忆力和触觉感知分数最高,记忆力保持相对完整,并未受到明显损伤^[13]。因此,成人 MMD 患者认知功能障碍常常合并记忆力损伤,手术干预是否修复患者的记忆力功能需要进一步的研究。

执行功能障碍是成人 MMD 患者认知功能障碍中最重要的方面^[8],包括思维灵活性、处理问题能力、动机、情绪控制力以及概念形成能力等。由于执行功能损害最先也最多在额叶损伤(前循环进行性损伤的结果)患者中出现,因此推测 MMD 导致额叶缺血是执行功能障碍进行性加重的主要原因。

3.2 血运重建术后认知功能改变

前瞻性队列研究显示,接受直接血运重建手术的 MMD 患者术后 2 个月认知能力改善和下降的比例分别为 44% 和 31%^[15],缺血性 MMD 成人患者在血运重建手术后神经组织缺氧的改善和脑

氧代谢的恢复与术后认知能力的改善有关。术后认知功能的改善可能与脑灌注、脑组织氧代谢脑区功能恢复有关。纳入 40 例缺血型 MMD 患者, 纳入患者均接受术前和术后标准化神经心理学评估、 $[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O-PET}$ 等影像学检查并完成临床结局和生活质量标准化问卷调查^[11]。在这组缺血型 MMD 患者中, 血运重建后短暂性脑缺血发作 (transient ischemia attack, TIA) 频率、头痛以及脑血管阻力 (cerebral vascular resistance, CVR) 显著改善, 同时语言领域显著改善, 而其他领域保持稳定。纳入 14 例手术治疗并随访 6 个月的 MMD 患者, 分别用单光子发射计算机断层成像术 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 和静息态功能 MRI 检查术后皮质灌注变化和局部低频波动幅值, 执行功能通过 2 项测试连线测绘 (trail-making test-B, TMT-B) 和记忆与执行筛查量表 (memory and executive screening, MES) 执行子测试总和) 进行评估, 研究发现 MMD 患者术后执行力明显上升^[16]。

另一部分研究认为 MMD 患者术后认知功能未有明显改变。研究比较了成年 MMD 患者在接受直接的颅内外搭桥血管重建术前、后在正规神经认知测试中的表现^[17]。在该研究中, 12 例 (14%) 患者在术后出现认知能力的明显下降, 9 例 (11%) 患者有所好转, 63 例 (75%) 患者无明显变化。因此手术治疗对 MMD 患者认知功能的改善, 需要在更多的中心、更大的样本研究中进一步评估。部分研究提出, MMD 患者围手术期认知功能的改变, 不仅受手术影响, 也与术后多种神经系统合并症有关。研究纳入了 313 例接受单侧血运重建术的成年 MMD 患者。首先, 在术前和术后 3 个月使用简易智力状态检查量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 和蒙特利尔认知功能量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 对认知功能进行评分。术前及术后 1 周行颅脑电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检查评估脑灌注。结果显示 55 例 (17.6%) 患者在血运重建后认知功能下降, 74.5% 的认知能力下降患者发生分水岭脑梗死, 显著高于无认知能力下降的患者 (74.5% vs. 0%, $P < 0.0001$)^[18], 提示手术后急性期的脑高灌注可损害认知功能。

4 麻醉与烟雾病患者围术期认知功能障碍

4.1 全身麻醉的影响

研究纳入 4 例 MMD 血运重建术后的患者, 在全麻下行核磁扫描, 研究发现麻醉用药可能会影响 MMD 患者脑血管的收缩与舒张功能, 尤其是吸入七氟烷的患者血管舒张并且脑血流增多^[19]。有研究指出 MMD 患儿在接受全身麻醉进行影像学研究和非神经外科血运重建手术时, 约 1% 的患儿出现短暂性脑缺血发作 (TIA), 推测可能和麻醉药物引起的血管变化有一定关系^[20]。目前, 麻醉方式对 MMD 患者认知功能影响的研究较少, 有待后续深入研究。

4.2 容量管理对认知功能的影响

有效的容量治疗是维持重要脏器氧供需平衡的手段之一。研究表明, 目标导向液体治疗可优化心脏前负荷, 不增加颅内压, 改善神经外科手术患者脑氧供需平衡。纳入择期行颞浅-大脑中动脉吻合术 (superficial temporal artery-middle cerebral artery, STA-MCA) 术的缺血型烟雾病患者 40 例, 分为常规补液组和目标导向液体治疗组^[21]。研究提出目标导向液体治疗可降低缺血型 MMD 患者脑血管重建术后认知功能障碍的发生率,

5 脑电图与神经影像学评价

5.1 脑电图 (electroencephalography, EEG)

研究发现, MMD 患儿围术期容易出现脑梗死、癫痫、TIA 等并发症^[3]。因此, MMD 围术期管理至关重要, 目前尚缺乏有效的监测手段指导围术期管理。脑电图 (electroencephalogram, EEG) 检查是一项较为成熟的用于脑功能评估的神经电生理检查方法, EEG 变化与脑血流量密切相关, 近年来成为 MMD 患者的一个研究热点。

有研究应用皮层 EEG 观察 MMD 患者搭桥手术前后脑电变化^[22]。研究共纳入 9 例 MMD 患者, 同时选取前循环未破裂动脉瘤接受夹闭手术的患者作为对照组。结果显示, MMD 患者术前 β 功率谱较对照组低, 但术后两组间差异无统计学意义。MMD 旁路术后, β 和 γ 功率谱均显著增加, β 功率谱的变化与局灶脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 变化显著相关, 提示 MMD 脑缺血可能

抑制神经生理活动,血管重建手术可能具有潜在的神经调控功能。EEG 可能在 MMD 短暂性神经系统事件(如短暂性脑缺血发作和癫痫发作)的鉴别诊断中发挥作用^[23]。

5.2 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)

静息态功能磁共振成像 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 可以测量低频血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 波动,使研究人员能够估计不同区域的大脑连通性^[16]。因此,将多模态 MRI 方法与认知功能的行为测量相结合,有助于提前发现是否存在认知功能障碍以及阐明 MMD 患者术后脑结构和功能改变的机制。通过 MRI 扫描观察卒中后 MMD 患者的皮质相关指标,并测量器认知功能^[10]。结果提示,MMD 合并卒中患者存在广泛的认知障碍,并伴随双侧大脑半球皮质复杂性的不对称下降。利用动脉自旋标记和 rs-fMRI 序列比较了 26 例无症状 MMD 患者和 20 名健康对照者的脑血流和认知功能状态^[8]。结果提示,无症状 MMD 患者的计算能力出现不同程度的下降同时表现为岛状皮瓣左侧前中央回和左侧额下回脑血流量减少、脑网络多发节点异常、网络连通性降低等,且上述变化与

认知能力下降密切相关。

研究发现执行障碍认知综合征与额叶 CVR 降低有关,同时一些神经心理学测试可以作为这些患者脑灌注受损的临床标志物^[24]。有研究对 25 例 MMD 成人患者在血运重建手术前和术后 12 个月分别进行了神经行为和神经影像学检查,使用 MRI 扫描评估了大脑连通性,提出血运重建手术可以提高 MMD 患者的处理速度和注意力^[13]。研究发现动脉自旋标记磁共振成像是一种可行的、无创的定量评估麻醉下机械通气患者全身和局部 CBF 的方法,其是一种新兴的无创 CBF 测量技术,具有良好的空间分辨率^[19]。

结语:影响 MMD 认知功能的潜在因素包括患者本身脑血管灌注、围术期外科因素及麻醉相关因素。由于 MMD 发病率低、神经心理学评估操作繁琐、随访时间跨度长以及失访率高等原因,一定程度上影响了大样本前瞻性队列研究的开展。此外,功能神经影像学设备和技术尚未完全普及,这使得部分临床中心探索 MMD 患者的认知损害机制受限。未来可结合神经影像学及神经心理学评估手段开展大样本临床队列研究,提高对 MMD 患者围术期认知及转归的认识,继而改善患者预后和转归。

参考文献:

- [1] Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1226-1237.
- [2] 姚紫云,姚飞荣,李文娟,等. 烟雾病的研究进展[J]. *中国血液流变学杂志*, 2021, 31: 137-141.
- [3] Berry JA, Cortez V, Toor H, *et al.* Moyamoya: an update and review[J]. *Cureus*, 2020; 12: e10994. doi: 10.7759/cureus.10994.
- [4] Shang S, Zhou D, Ya J, *et al.* Progress in moyamoya disease[J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43: 371-382.
- [5] He S, Duan R, Liu Z, *et al.* Characteristics of cognitive impairment in adult asymptomatic moyamoya disease[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20: 322. doi: 10.1186/s12883-020-01898-8.
- [6] Fujimura M, Tominaga T, Kuroda S, *et al.* 2021 Japanese Guidelines for the management of moyamoya disease: guidelines from the research committee on moyamoya disease and Japan stroke society[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2022, 62: 165-170.
- [7] Tashihgou SR, Absalom AR. Postoperative neurocognitive disorders[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2021, 74: 15-22.
- [8] He S, Liu Z, Wei Y, *et al.* Impairments in brain perfusion, executive control network, topological characteristics, and neurocognition in adult patients with asymptomatic moyamoya disease[J]. *BMC Neurosci*, 2021, 22: 35. doi: 10.1186/s12868-021-00638-z.
- [9] Sun J, Shi Z, Yu L, *et al.* Predictors of preoperative cognitive dysfunction in adults with Moyamoya disease: a preliminary research[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22: 12. doi: 10.1186/s12883-021-02511-2.
- [10] Liu Z, He S, Wei Y, *et al.* Changes of cerebral cortical

- structure and cognitive dysfunction in “healthy hemisphere” after stroke: a study about cortical complexity and sulcus patterns in bilateral ischemic adult moyamoya disease[J]. *BMC Neurosci*,2021,22:66. doi: 10.1186/s12868-021-00672-x.
- [11] Deckers PT, Kronenburg A, van den Berg E, *et al.* Clinical outcome, cognition, and cerebrovascular reactivity after surgical treatment for moyamoya vasculopathy: a dutch prospective, single-center cohort study[J]. *J Clin Med*,2022,11: 7427-7450.
- [12] Festa JR, Schwarz LR, Pliskin N, *et al.* Neurocognitive dysfunction in adult moyamoya disease [J]. *J Neurol*, 2010,257:806-815.
- [13] Karzmark P, Zeifert PD, Tan S, *et al.* Effect of moyamoya disease on neuropsychological functioning in adults [J]. *Neurosurgery*,2008,62:1048-1052.
- [14] Shi Z, Wen YJ, Huang Z, *et al.* Different aspects of cognitive function in adult patients with moyamoya disease and its clinical subtypes[J]. *Stroke Vasc Neurol*,2020,5: 86-96.
- [15] Ogasawara K, Uchida S, Akamatsu Y, *et al.* Outcomes of medical management alone for adult patients with cerebral misery perfusion due to ischemic moyamoya disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022,31:106588. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106558.
- [16] Lei Y, Li YJ, Guo QH, *et al.* Postoperative executive function in adult moyamoya disease: a preliminary study of its functional anatomy and behavioral correlates[J]. *J Neurosurg*,2017,126:527-536.
- [17] Zeifert PD, Karzmark P, Bell-Stephens TE, *et al.* Neurocognitive performance after cerebral revascularization in adult moyamoya disease[J]. *Stroke*,2017,48:1514-1517.
- [18] Bao Y, Yu F, Wei L, *et al.* Association between cognitive decline and altered cerebral perfusion in adults with moyamoya disease after revascularization[J]. *Cerebrovasc Dis*,2022,51:764-773.
- [19] VenkatraghavanL, Poulblanc J, Bharadwaj S, *et al.* Non-invasive measurement of cerebral blood flow under anesthesia using arterial spin labeling MRI: a pilot study[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*,2016,28:331-336.
- [20] Lang SS, Vollmer E, Wu L, *et al.* A retrospective study of neurological complications in pediatric patients with moyamoya disease undergoing general anesthesia [J]. *Anesth Analg*,2021,132:493-499.
- [21] 黄祥,韩明明,殷国兵,等.目标导向液体治疗对缺血型烟雾病患者脑血管重建术后谵妄的影响[J].*临床麻醉学杂志*,2020,36:13-16.
- [22] Noshiro S, Mikami T, Komatsu K, *et al.* Neuromodulatory role of revascularization surgery in moyamoya disease[J]. *World Neurosurg*,2016,91:473-482.
- [23] Lu J, Xia Q, Yang T, *et al.* Electroencephalographic features in pediatric patients with moyamoya disease in China [J]. *Chin Neurosurg J*, 2020,6:3. doi: 10.1186/s41016-019-0179-2.
- [24] 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: clinical article [J]. *J Neurosurg*,2010,113:753-759.