

## • 临床研究 •

测评 Binswanger 型皮质下血管性痴呆的胆碱能通路  
白质病变的新型 MRI 量表

冯涛,王拥军,芦林龙,李伟,史伟雄,唐鹤飞

[摘要] 目的 探讨测评 Binswanger 型皮质下血管性痴呆的胆碱能通路损伤程度的新型量表。方法 对 41 例 Binswanger 皮质下血管性痴呆患者的 MRI 片采用 Bocti 胆碱能通路高信号评分量表(CHIP 评分),选择 4 个特定的轴位片,对 10 个解剖部位内损伤胆碱能通路的白质病变程度进行评分,同时采用 Mattis 痴呆量表(DRS)评定认知障碍程度,对导致胆碱能通路损伤的白质病变 CHIP 评分与 DRS 评分进行相关性分析。结果 41 例患者总的 CHIP 评分为( $35.6 \pm 13.7$ )分,DRS 总评分( $105.6 \pm 18.2$ )分,DRS 注意力评分( $29.5 \pm 4.2$ )分,DRS 记忆力评分( $11.3 \pm 3.2$ )分;CHIP 评分与 DRS 评分有相关性( $r = -0.43$ ,  $P < 0.05$ ),这种相关性与年龄和受教育程度无关。结论 皮质下血管性痴呆中的 Binswanger 型患者认知障碍的程度可能与其白质病变中胆碱能通路的损害程度相关,CHIP 评分可评估损害程度。

[关键词] 血管性痴呆;胆碱能通路;脑白质;磁共振成像

MRI Rating of White Matter Hyperintensities within Cholinergic Pathway and Vascular Dementia in Binswanger's Disease FENG Tao, WANG Yong-jun, LU Lin-long, et al. The Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Beijing 100050, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between MRI rating of white matter hyperintensities (WMH) within cholinergic pathway and vascular dementia in Binswanger's disease. **Methods** 41 patients with Binswanger's disease undergone inspection of MRI. On 4 selected axial images, the severity of WMH in the cholinergic pathways was rated on a 3-point scale for ten regions identified with major anatomical landmarks. The cholinergic pathways hyperintensities scale (CHIPS) were developed by Bocti based immunohistochemical tracings of the cholinergic pathways. Subjects underwent neuropsychological testing with the Mattis Dementia Rating Scale (DRS) to assess cognitive domains of interest (attention, episodic memory, executive functions). Spearman correlation coefficients were used to compute association between CHIPS score and DRS score. **Results** The total score of DRS, the scores of DRS attention subscale and memory subscale were  $105.6 \pm 18.2$ ,  $29.5 \pm 4.2$  and  $11.3 \pm 3.2$  respectively. The score of CHIPS was  $35.6 \pm 13.7$ . After accounting for age and education in a multiple linear regression model, the CHIP ratings were associated with impaired performance on the DRS ( $r = -0.43$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The MRI rating of WMH within cholinergic pathway has strong correlations with cognitive performance in patients with Binswanger's disease.

**Key words:** vascular dementia; cholinergic pathway; white matter; magnetic resonance imaging (MRI)

[中图分类号] R749.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)12-1095-03

[本文著录格式] 冯涛,王拥军,芦林龙,等. 测评 Binswanger 型皮质下血管性痴呆的胆碱能通路白质病变的新型 MRI 量表[J]. 中国康复理论与实践,2006,12(12):1095-1097.

皮质下缺血性血管病和痴呆(subcortical ischemic vascular disease, SIVD)包括两个临床类型: Binswanger's 病和腔隙状态<sup>[1]</sup>。Binswanger's 病的主要病理改变是白质的缺氧缺血性脱髓鞘,典型的 MRI 表现是在 T2 加权像上的脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)。应用简单的以测量 WMH 体积为主的量表评价 WMH 发现,血管性痴呆(vascular dementia, VD)的认知障碍和 WMH 之间的相关性不一致<sup>[2]</sup>。关于脑血管病导致的皮质胆碱能失神经病变导致认知功能下降的假说是研究 WMH 对认知障碍影响的新的研究方向<sup>[3,4]</sup>。研究提示,WMH 导致的

皮质下胆碱能通路破坏比未累及胆碱能通路的 WMH 病变对认知功能障碍产生更特异的影响,而以测定胆碱能通路范围内的 WMH 为主的 MRI 量表比普通的 WMH 量表能更特异地反映 WMH 对认知障碍的影响<sup>[5]</sup>。本研究旨在应用新的 MRI 量表更特异地测定 Binswanger's 病患者 MRI 显示的可能累及胆碱能通路的 WMH,并研究其与认知障碍的相关性,以验证该量表的有效性和可靠性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 1 月~2006 年 6 月在北京天坛医院神经内科就诊的 Binswanger's 病患者 41 例,符合 Bennett 提出的 Binswanger's 病诊断标准<sup>[6]</sup>;排除标准为:①既往有认知障碍或者其他类型痴呆;②有甲状腺功能障碍、维生素缺乏;③严重皮质萎缩;④有梅毒、AIDS 感染等;⑤其他类型白质病变;⑥其他神经系统

作者单位:首都医科大学附属北京天坛医院神经内科,北京市 100050。作者简介:冯涛(1968-),男,北京市人,副主任医师,博士,主要研究方向:脑血管病、帕金森病、痴呆和认知障碍。

疾病;⑦严重系统性疾病;⑧有长期饮酒史。41 例患者中,男性 26 例、女性 15 例,平均年龄( $71.5 \pm 8.7$ )岁,平均病程( $3.2 \pm 1.7$ )年。

**1.2 辅助检查** 所有患者进行头部 MRI、血常规、血生化、血清维生素 B<sub>12</sub>、血同型半胱氨酸、梅毒和 AIDS 抗体检测、血甲状腺功能检测等。

**1.3 头部 MRI 胆碱能通路量表评分** 采用 Bocti 建立的胆碱能通路高信号评分量表 (Cholinergic Pathways HyperIntensities Scale, CHIP)<sup>[4]</sup>,由两名经过量表培训的神经科医师进行评分(这两名医师不参与患者的入选和其他检查)。Bocti 等提出的此新型量表是建立在人脑胆碱能通路的免疫组化标记和 MRI 的重叠分析上的,采用解剖标志在第三脑室和第四脑室层面的四个轴位像上,内侧通路(扣带回白质)和外侧通路(外囊和半卵圆中心)被分成 10 个区域。WMH 的程度分为 3 级,正常为 0 分,WMH 累及一个区域的 1/2 以下为 1 分,累及一个区域的 1/2 以上为 2 分。从下往上,由于胆碱能纤维向上投射并在白质内分散,每一层面有不同的加权系数,层面 1 为 4,层面 4 为 1。每个半球的最高分数为 50 分。按照 CHIPS 评分将患者分为 3 组,1~15 分为 A 组,16~30 分为 B 组,>30 分为 C 组。

**1.4 认知评定** 采用 Mattis 痴呆量表 (Dementia Rating Scale, DRS)<sup>[7]</sup>,由两名经过量表培训的神经科医师进行评分(这两名医师不参与 MRI 胆碱能通路的评定)。

**1.5 统计学处理** CHIPS 和 DRS 评分分别用( $\bar{x} \pm s$ )表示,应用 SPSS 11.5 统计软件对组间 DRS 总评分、DRS 注意力评分和 DRS 记忆力评分的差异进行 *t* 检验,并分别对 CHIPS 和 DRS 总评分、DRS 注意力评分和 DRS 记忆力评分进行线性回归分析。

## 2 结果

**2.1 头部 MRI 的 CHIP 评分** 41 例患者总的 CHIP 评分为( $35.6 \pm 13.7$ )分,按评分分为 A 组 8 例、B 组 14 例、C 组 19 例。

**2.2 DRS 评分** 41 例患者按照 CHIPS 评分分组后,DRS 总评分、DRS 注意力评分和 DRS 记忆力评分从高到低依次为 A 组、B 组、C 组;DRS 总评分、DRS 注意力评分三组间两两比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ );DRS 记忆力评分 A 组和 B 组之间差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),C 组和 B 组之间以及 C 组和 A 组之间两两比较差异有非常显著性意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

**2.3 CHIP 评分与 DRS 评分的相关性** CHIP 评分与 DRS 总评分有相关性( $r = -0.43$ ,  $P < 0.05$ ),与 DRS 注意力评分和 DRS 记忆力评分亦有相关性( $r =$

$-0.47$ 及  $r = -0.42$ ,  $P < 0.05$ )。

表 1 41 例患者的 DRS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组情况	DRS 总评分	DRS 注意力评分	DRS 记忆力评分
未分组时	105.6 ± 18.2	29.5 ± 4.2	11.3 ± 3.2
分组后			
A 组	118.6 ± 16.2 <sup>a</sup>	32.5 ± 2.2 <sup>a</sup>	14.3 ± 3.2 <sup>b,c</sup>
B 组	106.6 ± 14.3 <sup>a</sup>	26.5 ± 2.6 <sup>a</sup>	13.8 ± 3.1 <sup>c</sup>
C 组	98.3 ± 17.5 <sup>a</sup>	19.6 ± 5.7 <sup>a</sup>	8.3 ± 3.7

注:a.三组间两两比较,  $P < 0.05$ ;b.与 B 组比较,  $P > 0.05$ ;c.与 C 组比较,  $P < 0.01$ 。

**2.4 量表可靠性** 两名经过培训的神经科医师采用 CHIPS 评分和 DRS 评分的一致性较高,组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)分别为 0.96 和 0.94。

## 3 讨论

胆碱能通路与认知功能障碍的相关性理论已提出约 30 年,为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的治疗提供了理论依据。一些关于 VD 的临床和病理研究也显示胆碱能通路与血管性认知障碍有相关性<sup>[8]</sup>。有研究者认为,白质病变对皮质下胆碱能通路的破坏可能是主要原因之一<sup>[9]</sup>。一项关于伴皮质下梗死和脑白质病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)的研究显示,从基底核发出的胆碱能投射纤维可能被单纯的皮质下缺血性病灶破坏。尽管神经退行性病变或者血管病导致的胆碱能缺乏不太可能是 AD 和 VD 认知功能下降的单一病因,但显然是有关的<sup>[3]</sup>。

对胆碱能系统损伤导致的认知功能下降,需要通过合理的量表工具正确评估这种破坏的程度和范围对认知下降的影响。另一方面,Binswanger's 病常见的白质改变在 MRI 上显示为 T2 像上的 WMH。研究显示,这种 WMH 与 VD 以及 AD 患者的认知下降均有关。有学者建立了一些基于 MRI 的 WMH 评估量表,以量化 WMH 对认知功能下降的影响。这些量表主要考虑 WMH 的病变数量、大小、体积,但研究发现,这些量表与认知功能下降的相关性不够明确<sup>[2]</sup>。因此,从认知功能下降的角度分析,有必要建立新型的 WMH 量表评估 WMH 对认知功能的影响,这种量表除应考虑 WMH 病变数量、大小、体积之外,也应考虑 WMH 与胆碱能系统的空间相关性。Bocti 等提出的 CHIPS 与以往量表的不同在于,考虑了 WMH 与从 Meynert 基底核发出的胆碱能通路投射的空间相关性<sup>[10]</sup>。该量表评价了包含胆碱能纤维的 MRI 轴位片上 WMH 的程度。由于从基底核向上进入大脑半球的纤维在白质到皮质过程中呈扇型放射,其在单位体积中的密度逐渐下降,因此,CHIP 中将这种白质中纤维密度的因素在 MRI 的轴位像上从下到上给予 1~4

的系数<sup>[5]</sup>。

Bocti 等选择了 AD 患者评价 CHIPS,而本研究将该量表扩展应用到 VD 的重要类型之一 Binswanger's 病评价 CHIPS 的有效性和可靠性,结果显示:①按照 CHIPS 评分分组的 DRS 评分比较:DRS 总评分以及注意力评分在三组之间两两比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),随着 CHIPS 评分增高,DRS 总评分以及注意力评分有下降趋势,C 组和 B 组之间以及 C 组和 A 组之间 DRS 记忆力评分的两两比较差异有非常显著性意义( $P < 0.01$ );②损伤胆碱能通路白质病变程度的 CHIP 评分与 DRS 总评分有相关性( $r = -0.43$ ,  $P < 0.05$ ),与 DRS 注意力评分以及记忆力评分也有相关性;③量表可靠性研究:两名经过培训的神经科医师采用 CHIPS 评分的一致性较高,ICC 依次为 0.96 和 0.94。本研究结果显示,CHIPS 评分不仅可用于 AD 合并 WMH 时评价 WMH 对认知障碍的影响程度,也可用于皮质下 VD 评估 WMH,并可以比较有效地反映其对认知障碍影响的程度,比通用的 WMH 评分与 DRS 认知评分的相关性更明确,表明 CHIPS 不只是反映 WMH 的程度,更能反映与认知特异性相关的发病病因。

以往的研究提示,特定部位的胆碱能通路内的 WMH 与不同病因(血管性和退行性)认知障碍患者的执行功能和视空间注意能力障碍有关<sup>[11]</sup>。本研究选用 Mattis 量表(DRS)可以在综合评估认知功能下降程度时比较有效地对其注意力进行评估<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,随着 CHIPS 评分增高,DRS 注意力评分逐渐下降,CHIP 评分与 DRS 注意力评分有相关性,提示 CHIPS 量表评测的 WMH 可以反映其对认知障碍中注意力下降的影响,这也是以往 WMH 量表未关注的。

Bocti 等选择了 AD 患者评价 CHIPS,不仅因为 AD 有胆碱能系统病变,而且 WMH 也很常见。本研究以 Binswanger's 病患者为研究对象,其病理基础主要是皮质下白质病变,WMH 对白质内胆碱能纤维的破坏是比较直接和主要的检测手段。因此,将 CHIPS 量表应用于评估 Binswanger's 病白质病变的 WMH 的程度,有更明确和可靠的临床应用价值和指导意义。本研究初步验证了这种定量评定胆碱能通路 WMH 工具的有效性和可靠性,由于 CHIPS 没有考虑涉及认知过程的全部胆碱能系统,只是集中在从 Meynert 基

底核发出的胆碱能纤维,因此存在局限性,有必要进一步研究和完善。

## [参考文献]

- [1] Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia[J]. J Neural Transm Suppl, 2002, (63): 91—109.
- [2] Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements[J]. Stroke, 2003, 34(2): 441—445.
- [3] Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL[J]. Neurology, 2003, 60(7): 1183—1185.
- [4] Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? [J]. J Stroke Cerebrovascular Dis, 2003, 12(1): 29—36.
- [5] Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, et al. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia stroke[J]. Stroke, 2005, 36(10): 2126—2131.
- [6] Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, et al. Clinical diagnosis of Binswanger's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990, 53(11): 961—965.
- [7] Monsch AU, Bondi MW, Salmon DP, et al. Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample[J]. Archives Neurol, 1995, 52(9): 899—904.
- [8] Tohgi H, Abe T, Kimura M, et al. Cerebrospinal fluid acetylcholine and choline in vascular dementia of Binswanger and multiple small infarct types as compared with Alzheimer-type dementia[J]. J Neural Transm, 1996, 103(10): 1211—1220.
- [9] Wallin A, Sjogren M, Blennow K, et al. Decreased cerebrospinal fluid acetylcholinesterase in patients with subcortical ischemic vascular dementia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003, 16(4): 200—207.
- [10] Selden NR, Gitelman DR, Salamon Murayama N, et al. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain[J]. Brain, 1998, 121(Pt 12): 2249—2257.
- [11] Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? [J]. J Stroke Cerebrovascular Dis, 2003, 12(1): 29—36.

(收稿日期:2006-10-10)