

· 论著 ·

高血压合并脑微出血认知障碍特点及中医证型分析

武秋娣，晏晓慧，吴旦，李文磊

南京中医药大学附属医院 江苏省中医院神经内科，江苏南京 210000

摘要：目的 分析高血压合并脑微出血患者中医证型和影像学特点，及其与认知功能障碍的相关性。**方法** 利用磁敏感加权成像技术(SWI)对2019年1月至2021年12月在江苏省中医院就诊的225例高血压患者进行脑微出血评估，将患者分为脑微出血组108例和非脑微出血组117例，对2组患者进行中医证型和脑微出血病灶特点分析，应用简易智力状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知量表(MoCA)对认知功能进行评定，比较两组患者认知障碍的发生情况，分析认知障碍患者中医证型特点。**结果** 225例高血压患者中108例(48.0%)存在脑微出血，位置主要位于深部及幕下。脑微出血患者中肝火亢盛型最多见，其次是阴虚阳亢型。脑微出血组认知功能障碍发生率(58.3%)明显高于非脑微出血组(21.4%)，合并认知功能障碍患者肝火亢盛型最多见。**结论** 肝火亢盛和阴虚阳亢是高血压脑微出血患者的主要证型，高血压脑微出血患者认知障碍的发生率明显升高，肝火亢盛型是合并认知障碍患者的主要证型。

关键词：高血压；脑微出血；认知障碍；磁敏感加权成像；中医证型；肝火亢盛；阴虚阳亢

中图分类号：R544.1 R743.34 文献标识码：A 文章编号：1674-8182(2023)03-0334-05

Characteristics of cognitive impairment and analysis of TCM syndrome differentiation in hypertensive patients with cerebral microbleed

WU Qiu-di, YAN Xiao-hui, WU Dan, LI Wen-lei

Department of Neurology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Corresponding author: LI Wen-lei, E-mail: liwenlei80@163.com

Abstract: **Objective** To analyze the TCM syndrome differentiation and imaging characteristics of hypertensive patients with cerebral microbleeds (CMB), as well as their correlation with cognitive dysfunction. **Methods** A total of 225 hypertensive patients who were treated in Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine from January 2019 to December 2021 were assessed for CMB by sensitivity weighted imaging (SWI), and they were divided into CMB group ($n=108$) and non-CMB group ($n=117$). The two groups of patients were analyzed by TCM syndrome differentiation, CMB lesions characteristics, and the cognitive function was assessed by the simple mental state scale (MMSE) and the Montreal cognitive scale (MoCA). The occurrence of cognitive impairment between the two groups was compared, and the characteristics of TCM syndrome types of patients with cognitive impairment were analyzed. **Results** In 225 hypertensive patients, 108 cases (48.0%) had CMB, which was mainly located in the deep and infratentorial. The type of liver-fire flaring-up was the most common syndrome type in patients with CMB, followed by the type of hyperactivity of yang due to yin deficiency. The incidence of cognitive dysfunction in CMB group (58.3%) was significantly higher than that in non-CMB group (21.4%), and type of liver-fire flaring-up was the most common syndrome type in patients with cognitive impairment. **Conclusion** Liver-fire flaring-up and hyperactivity of yang due to yin deficiency are the main syndrome types of hypertensive CMB. The incidence of cognitive impairment in patients with hypertensive CMB is

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.03.004

基金项目：国家自然科学基金面上项目(81973794)；江苏省中医药局课题(JD201803)；江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才项目(LGY201806)

通信作者：李文磊，E-mail: liwenlei80@163.com

出版日期：2023-03-20

significantly higher, and the type of liver-fire flaring-up is the main syndrome type of patients with cognitive impairment.

Keywords: Hypertension; Cerebral microbleed; Cognitive impairment; Magnetic sensitivity weighted imaging; TCM syndrome type; Liver-fire flaring-up; Hyperactivity of yang due to yin deficiency

Fund program: General Project of National Natural Science Foundation of China (81973794); Jiangsu Province Administration of Chinese Medicine Project(JD201803); Jiangsu Province High level Health Talents “Six One Project” Top Talent Project (LGY201806)

脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)是一种由脑微血管病变引起的脑组织病理改变,其特征为极少量的脑出血。高血压是引起脑内微出血的重要原因之一^[1]。长期的血管内压力增高使颅内微血管的平滑肌变性坏死或纤维化,继发血管壁破裂,血液外渗至脑组织并形成微小的出血灶。近年研究显示,CMB的数量、部位与认知障碍密切相关^[2],是主要的小血管性认知障碍类型之一,而且认知障碍随CMB的进展而逐步加重^[3]。严格控制血压水平,仔细评价CMB的部位和严重程度有助于认知障碍的早期诊断和预防,而对患者的中医证型进行判定分析,有利于对患者进行更为针对性的治疗,从而减缓认知功能障碍的进程,改善患者的生存质量。本研究对高血压CMB患者的中医证型、影像学表现、认知障碍的发生率进行分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象来自2019年1月至2021年12月在江苏省中医院就诊的高血压患者,符合2018年《中国高血压防治指南》的高血压诊断标准^[4]。根据头颅MRI-磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)序列检查,分为CMB组和非CMB组。共纳入高血压患者225例,CMB组108例,其中男63例,女45例,年龄42~75(62.30±8.40)岁;非CMB组117例,其中男67例,女50例,年龄40~75(65.36±7.62)岁。收集以上患者一般临床资料,包括血压值、既往史、吸烟史和饮酒史等。患者对本研究内容知情并同意。

1.2 CMB诊断 利用Siemens 3.0T超导MR成像系统,8通道相控阵头颅线圈。轴位SWI成像参数:回波时间(TE)为20 ms,重复时间(TR)为28 ms,层厚为1.5 mm,层数为88层,矩阵320×295,翻转角(FA)为15°,扫描时间为6 min。由2名高年资神经影像学医生进行双盲读片分析,记录CMB病灶的位置、大小和数量。CMB病灶标准为:性质均匀,边界清楚,直径在2~5 mm的圆形或椭圆形的低信号区,且周围无水肿信号,排除钙化、血管流空效应、血管间隙等干扰影像。按照分布的部位不同,分为脑叶型(额、颞、顶、

枕叶)、深部及幕下型(基底节区、丘脑、胼胝体、脑干、小脑)和混合型。根据CMB病灶的数量将严重程度分为4个等级:0级(无出血灶),1级(1~5个),2级(6~10个),3级(大于10个)。

1.3 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[5]关于治疗高血压病所确定的辨证标准进行辨证分型。共分为4个证型。(1)肝火亢盛型:眩晕头痛、面红目赤、急躁易怒、口干口苦、便秘溲赤、舌红苔黄、脉弦;(2)阴虚阳亢型:眩晕头痛、腰酸膝软、五心烦热、心悸失眠、耳鸣健忘、舌红少苔、脉弦细而数;(3)痰湿壅盛型:眩晕头痛、头重如裹、心悸失眠、胸闷腹胀、呕吐痰涎、口淡食少、舌苔白腻、脉滑;(4)阴阳两虚型:眩晕头痛、耳鸣如蝉、心悸气短、失眠多梦、腰酸腿软、畏寒肢冷、夜尿频多、舌淡苔白、脉沉细或细数。由2名高年资中医师进行辨证分型。

1.4 认知障碍评定 利用简易智力状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知量表(MoCA)对认知功能进行评定。MMSE:包括时间定向、地点定向、即刻记忆、短时记忆、注意力、计算能力、视空间能力、语言能力等方面;满分30分,正常值范围:文盲≥17分,小学≥20分,初中及以上≥24分。MoCA:包括视空间与执行功能、命名、记忆力、注意力、语言、抽象、延迟回忆和定向力等内容;满分30分,正常值范围:文盲(未受教育)组≥13分,小学(受教育年限≤6年)组≥19分,中学或以上(受教育年限>6年)组≥24分。由经过培训的神经内科医师进行认知障碍测评。

1.5 统计学方法 利用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以百分率表示,并通过 χ^2 检验分析比较;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高血压CMB患者证型特点 根据证型特征分型,肝火亢盛型最多,共93例,阴虚阳亢型55例,痰湿壅盛型40例,阴阳两虚型37例。4种证型在CMB组及非CMB组中的构成比差异有统计学意义($\chi^2=8.057, P=0.045$)。见表1。肝火亢盛型是高血压

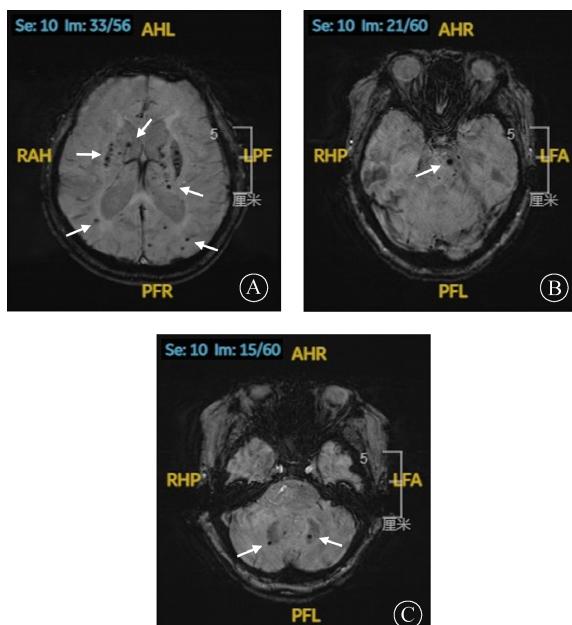
CMB患者的主要证型,占50.9% (55/108),在非CMB组患者中占32.5% (38/117)。

2.2 高血压CMB证型与微出血在脑内分布的关系 根据微出血病灶发生部位的不同,分为脑叶组、深部及幕下组和混合组(图1)。肝火亢盛、阴虚阳亢、阴阳两虚以单纯深部及幕下和混合性微出血为主,痰湿壅盛微出血病灶多出现脑叶或混合型,单纯深部及幕下较少见。三组间比较,证型与CMB发生部位差异无统计学意义($\chi^2 = 9.655, P = 0.140$)。见表2。

2.3 高血压CMB证型与CMB分级的关系 根据CMB病灶严重程度不同分为3级,CMB患者共108例,1级45例,2级15例,3级48例,各临床证型CMB严重程度主要集中在1级和3级,各证型之间CMB严重程度差异无统计学意义($\chi^2 = 2.443, P = 0.875$)。见表3。

2.4 高血压CMB患者认知障碍发生情况 高血压CMB患者,经MMSE和MoCA评定诊断为认知功能障碍者有63例(58.3%),非CMB患者诊断认知功能障碍25例(21.4%)。高血压CMB患者认知障碍的发生率明显高于非CMB患者,差异具有统计学意义($\chi^2 = 32.225, P < 0.001$)。

2.5 高血压CMB认知障碍患者证型特点 高血压CMB患者合并认知功能障碍的共63例,无认知功能障碍的患者45例。4种证型在CMB认知功能障碍



注:A. 脑叶和深部微出血病灶(混合型);B. 脑干微出血病灶(深部及幕下型);C. 小CMB病灶(深部及幕下型)。

图1 CMB病灶分布部位
Fig. 1 Distribution of CMB

组及非认知功能障碍组中的构成比差异有统计学意义($\chi^2 = 8.516, P = 0.036$)。见表4。肝火亢盛型是高血压CMB认知障碍患者的主要证型,共计38例(60.3%)。

表1 高血压CMB与非CMB组证型分布比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of syndrome type distribution between CMB group and non-CMB group [case (%)]

证型	例数	CMB组 (n=108)	非CMB组 (n=117)	χ^2 值	P值
肝火亢盛	93	55(50.9)	38(32.5)		
阴虚阳亢	55	21(19.4)	34(29.1)	8.057	0.045
痰湿壅盛	40	17(15.7)	23(19.7)		
阴阳两虚	37	15(13.9)	22(18.8)		

表2 高血压CMB证型与CMB分布的关系 (例)

Tab. 2 The relationship between the syndrome types and the distribution of CMB (case)

证型	例数	脑叶 (n=15)	深部及幕下 (n=31)	混合 (n=62)	χ^2 值	P值
肝火亢盛	55	5	18	32		
阴虚阳亢	21	3	7	11		
痰湿壅盛	17	6	2	9	9.655	0.140
阴阳两虚	25	1	4	10		

表3 高血压CMB证型与CMB分级的关系 (例)

Tab. 3 The relationship between the syndrome types and the grading of CMB (case)

证型	例数	1级 (n=45)	2级 (n=15)	3级 (n=48)	χ^2 值	P值
肝火亢盛	55	21	10	24		
阴虚阳亢	21	9	2	10		
痰湿壅盛	17	7	2	8	2.443	0.875
阴阳两虚	15	8	1	6		

表4 高血压CMB认知障碍患者证型分析 [例(%)]

Tab. 4 Analysis of syndrome types in patients of hypertensive CMB with cognitive impairment [case (%)]

证型	例数	认知障碍 (n=63)	非认知障碍 (n=45)	χ^2 值	P值
肝火亢盛	55	38(60.3)	17(37.8)		
阴虚阳亢	21	8(12.7)	13(28.9)		
痰湿壅盛	17	11(17.5)	6(13.3)	8.516	0.036
阴阳两虚	15	6(9.5)	9(20.0)		

3 讨论

高血压作为CMB最常见的危险因素,在CMB的形成和发展过程中起重要的作用^[6],而CMB在血管性认知功能减退中扮演着重要角色,因而日益受到学者的关注^[7-8]。然而,目前对高血压合并CMB认知障碍特点及中医证候的特点认识不足,更缺乏针对性的辨证论治的治疗措施。本研究借助于MRI-SWI对高血压患者进行CMB筛查,应用MMSE、MoCA等较

公认的量表进行认知功能评定,探讨 CMB 中医证候特征和认知障碍特点,从而为临床辨证论治提供依据,探讨有效的治疗措施。

“痰瘀互结,阴阳失调”是高血压病的重要病因,络脉受损和络脉内气血运行紊乱是高血压病的病理基础^[9~10]。长期高血压,痰瘀为毒至脑,则毒损脑络,脑络损伤,血内溢成离经之血,故影像可见 CMB 灶^[11~12]。在本研究中,225 例高血压患者有 108 例合并 CMB,CMB 在高血压患者中的发生率近 50%。肝火亢盛型在 CMB 患者中最多见,阴虚阳亢型次之,提示临床治疗高血压 CMB 过程中应考虑到中医证型的影响,改善中医证型可能有助于减少 CMB 的发生。对于中医证型和 CMB 痘灶位置的关系,本研究发现肝火亢盛、阴虚阳亢、阴阳两虚以深部及幕下和混合性微出血为主,痰湿壅盛以脑叶及混合性微出血多见,CMB 以混合型为主者,更多出现在脑深部及幕下,提示与高血压关系更为密切。

CMB 作为脑小血管病的一种影像学标志,过去学者认为它只是一种无临床症状的病理性改变。但随着研究的不断深入,发现 CMB 有着重要的临床意义,CMB 是脑出血和缺血性卒中患者继发脑出血的独立危险因素^[13],是导致小血管性认知障碍的主要原因之一^[14~15]。本研究发现 CMB 患者认知功能下降明显,108 例高血压 CMB 患者,诊断为认知功能障碍者有 63 例,认知障碍发生率高达 58.3%,明显高于非 CMB 患者。CMB 导致认知功能障碍的机制被认为可能与额叶皮质、皮质下环路受损有关^[16],也可能是外渗的血液分解代谢出多种毒性产物和局部缺血缺氧导致周围脑细胞损伤,病灶多发就会累及多个认知领域,导致认知功能全面下降^[17~18]。认知障碍的早期诊断和积极治疗,能够减缓认知功能障碍的进程而改善患者的生存质量。

然而,对于高血压 CMB 认知功能障碍的防治,目前尚缺乏有效的措施。根据文献检索,目前还没有针对 CMB 认知功能障碍的防治指南。作为 CMB 最常见的危险因素,高血压在 CMB 的形成和发展的过程中起到重要的作用,因此对高血压等危险因素的控制是 CMB 认知障碍预防和治疗的重要方面。此外,本研究发现肝火亢盛型是高血压 CMB 认知障碍患者的主要证型,对患者中医证型进行准确的辨证论治,有利于对认知功能障碍进行更为针对性的中医药治疗。潜阳育阴颗粒是江苏省中医院方祝元教授根据全国名老中医唐蜀华教授临床经验创制的院内制剂,广泛应用于治疗肝火亢盛型高血压及相关并发症^[19]。全

方包含 6 味中药,分别为鬼针草、制首乌、山萸肉、玄参、川牛膝、泽泻。方中君药鬼针草和制何首乌,清肝火、补肝益肾;臣药山萸肉和玄参,补肝肾、清火兼养阴;川牛膝活血利水,引火下行,泽泻专于清肾火,两药同用共为佐使药,使补而不滞。近年来开展了大量的关于潜阳育阴颗粒的基础与临床研究^[20~22],证实该药具有明确的平稳降压、减少血压变异性,降低心脑血管事件发生风险、保护靶器官的作用。新近的研究发现,潜阳育阴颗粒早期介入能够改善高血压患者认知功能,延缓脑白质病变进展^[23],该药有望能够改善高血压伴脑出血患者的认知功能障碍。

综上所述,高血压患者中 CMB 的发生率 48%,肝火亢盛和阴虚阳亢是高血压 CMB 患者的主要证型,认知功能障碍在高血压 CMB 患者中的发生率明显升高,肝火亢盛型是高血压 CMB 认知障碍患者的主要证型,针对肝火亢盛型的中药治疗有望改善高血压伴脑出血患者的认知功能障碍。本研究的不足之处在于样本量较少,进一步研究需要扩大样本量,进行亚类研究分析,以指导临床诊疗方案的制定。

利益冲突 无

参考文献

- Reddy ST, Savitz SI. Hypertension-related cerebral microbleeds [J]. Case Rep Neurol, 2020, 12(3): 266~269.
- Zhang JB, Liu LF, Sun HR, et al. Cerebral microbleeds are associated with mild cognitive impairment in patients with hypertension [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(11): e008453.
- Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia [J]. JAMA Neurol, 2016, 73(8): 934~943.
- 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24~56. Writing Group of Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2019, 24(1): 24~56.
- 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[S].北京:中国医药科技出版社,2002:73~77.
- Zheng XY. Guiding principles for clinical research of new drugs of traditional Chinese medicine: Trial version [S]. Beijing: China Medicine Science and Technology Press, 2002: 73~77.
- Lyu LC, Shen JY, Zeng CL, et al. Cerebral microbleeds are associated with blood pressure levels in individuals with hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(4): 328~334.
- Shao PF, Xu HH, Sheng XN, et al. Lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive decline in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Front Neurol, 2022, 13: 843260.
- 周杨,魏珍玉,钟萍.脑微出血与认知障碍[J].临床内科杂志,2021,38(11):731~733.

- Zhou Y, Wei ZY, Zhong P. Cerebral microbleeds and cognitive impairment[J]. J Clin Intern Med, 2021, 38(11): 731–733.
- [9] 汤笑尘,张久亮,李琳,等.高血压病中医病机探析[J].中华中医药杂志,2022,37(8):4619–4621.
- Tang XC, Zhang JL, Li L, et al. Analysis of pathogenesis of hypertension in Chinese medicine[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(8): 4619–4621.
- [10] 郑玉姣,陆培荣,吴晓晓,等.从络病理论论治老年性高血压[J].长春中医药大学学报,2021,37(6):1263–1265.
- Zheng YJ, Lu PR, Wu XX, et al. A discussion on the treatment of senile hypertension from the theory of collateral diseases [J]. J Chang Univ Chin Med, 2021, 37(6): 1263–1265.
- [11] 范欣,熊健,王超,等.高血压中医分型与脑微出血的关系[J].光明中医,2020,35(21):3321–3324.
- Fan X, Xiong SJ, Wang C, et al. Relationship between traditional Chinese medical syndrome classification of hypertension and cerebral microbleeds [J]. Guangming J Chin Med, 2020, 35 (21): 3321–3324.
- [12] 李伶,岳婷婷,周艳霞,等.脑微出血患者阴阳证型的脑血流特点[J].广州中医药大学学报,2021,38(1):10–14.
- Li L, Yue TT, Zhou YX, et al. Characteristics of cerebral blood flow in patients with cerebral microbleeds differentiated as Yin and Yang syndromes[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2021, 38 (1): 10–14.
- [13] 赵宏祥,马越捷,赵青军,等.脑微出血影响因素及其对出血性卒中的影响分析[J].实用心脑肺血管病杂志,2021,29 (6): 57–62.
- Zhao HX, Ma YJ, Zhao QJ, et al. Influencing factors of cerebral microbleeds and its influence on hemorrhagic stroke [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneumal Vasc Dis, 2021, 29(6): 57–62.
- [14] Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management[J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34(2): 246–257.
- [15] Cipriano L, Saracino D, Oliva M, et al. Systematic review on the role of lobar cerebral microbleeds in cognition[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 86(3): 1025–1035.
- [16] Xin HT, Wen HW, Feng MM, et al. Disrupted topological organization of resting-state functional brain networks in cerebral small vessel disease[J]. Hum Brain Mapp, 2022, 43(8): 2607–2620.
- [17] Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Abril O, et al. Cognitive impact of cerebral small vessel disease changes in patients with hypertension [J]. Hypertension, 2019, 73(2): 342–349.
- [18] Qiu QW, Zhou XR, Wu LS, et al. Serum cortisol is associated with cerebral small vessel disease-related brain changes and cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 13: 809684.
- [19] 邹冲,蒋卫民,张思奇,等.潜阳育阴颗粒改善高血压早期肾损害指标的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19 (6):897–902.
- Zou C, Jiang WM, Zhang SQ, et al. Effect of Qianyang Yuyin Granule on early renal damage index of hypertension [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2021, 19 (6): 897–902.
- [20] 马思齐,许骏尧,郑亚威,等.基于AMPK/mTOR信号通路探讨潜阳育阴颗粒对高血压肾损伤的影响[J].中华中医药杂志,2022,37(6):3559–3563.
- Ma SQ, Xu JY, Zheng YW, et al. Effects of Qianyang Yuyin Granules on renal injury of spontaneously hypertensive rats based on AMPK/mTOR signal pathway[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(6): 3559–3563.
- [21] Qian LC, Ren S, Xu ZC, et al. Qian Yang Yu Yin Granule improves renal injury of hypertension by regulating metabolic reprogramming mediated by HIF-1 α /PKM2 positive feedback loop[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 667433.
- [22] 方媛,张蓓蓓,黄辉,等.基于剪切波弹性成像技术评价潜阳育阴颗粒改善阴虚阳亢型老年高血压早期肾损害的临床研究[J].南京中医药大学学报,2022,38(4):285–290.
- Fang Y, Zhang BB, Huang H, et al. Clinical study based on shear wave elastography to evaluate the efficacy of Qianyang Yuyin Granules in reducing early renal damage in the hypertensive elderly with the syndrome of Yin deficiency and Yang hyperactivity [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(4): 285–290.
- [23] 颜习武,孟婷,刘金凤,等.潜阳育阴颗粒早期介入延缓高血压认知障碍患者脑白质病变的临床研究[J].南京中医药大学学报,2022,38(4):291–297.
- Yan XW, Meng T, Liu JF, et al. Clinical study on early intervention of Qianyang Yuyin Granules to slow progression of leukoencephalopathy in hypertensive patients with cognitive impairment [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(4): 291–297.

收稿日期: 2022-12-31 编辑:叶小舟