

急性脑梗死患者脑微出血的危险因素分析

湛彦强¹, 许峰², 邢变枝¹, 张海栋¹, 段申汉¹, 曾非¹, 姚涛¹

摘要 目的: 分析急性脑梗死患者脑微出血(CMBs)的危险因素。**方法:** 回顾性分析急性脑梗死患者336例临床资料,根据磁敏感加权成像(SWI)扫描是否存在CMBs分为无CMBs组154例,CMBs组182例;CMBs组按CMBs分布的位置分为大脑皮质、皮质下、基底节及幕下。比较2组患者人口学特征、相关危险因素、血液检验结果及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,并进行相关性分析;比较CMBs组中不同出血部位患者的尿酸、同型半胱氨酸(Hcy)和NIHSS评分。**结果:** 与无CMBs组相比,CMBs组的尿酸和Hcy水平更高,合并高血压病、糖尿病、高总胆固醇及既往脑卒中病史的几率均更高($P<0.05$);Logistic回归分析结果显示,高血压、高血糖、高胆固醇血症、脑卒中病史、Hcy和尿酸水平与CMBs的发生有关($P<0.05$);高尿酸、高Hcy、糖尿病、脑卒中病史、高胆固醇血症和高血压均为CMBs发生的独立预测因素;不同部位CMBs的发生率差异无统计学意义($P>0.05$);CMBs分布于不同部位患者的尿酸水平、Hcy水平及NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 高尿酸、高Hcy、糖尿病、脑卒中病史、高胆固醇血症和高血压可能是急性脑梗死患者发生CMBs的独立危险因素。CMBs分布的部位对NIHSS评分无影响。

关键词 微出血;尿酸;同型半胱氨酸;美国国立卫生研究院卒中量表

中图分类号 R741;R741.2;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.02.003

湛彦强, 许峰, 邢变枝, 等. 急性脑梗死患者脑微出血的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(2): 65-67, 71.

Analysis of Risk Factors of Cerebral Microbleeds in Patients with Acute Cerebral Infarction
ZHAN Yan-qiang¹, XU Feng², XING Bian-zhi¹, ZHANG Hai-dong¹, DUAN Shen-han¹, ZENG Fei¹, YAO Tao¹. 1. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430063, China; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China.

Abstract Objective: To analysis the risk factors of cerebral microbleeds(CMBs) in patients with acute cerebral infarction. **Methods:** Clinical data of 336 patients with acute cerebral infarction was retrospectively analyzed. All the cases were divided into non-CMBs group (n=154) and CMBs group (n=182) according to SWI scan. Cases in the CMBs group were further divided into four sub-groups according to CMBs location. Demographic characteristics, risk factors, blood test results, and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores of two groups were compared and analyzed. The levels of uric acid and homocysteine and the NIHSS scores of four sub-groups were compared and analyzed. **Results:** Compared with those in the non-CMBs group, cases in CMBs group had higher levels of uric acid and homocysteine, higher incidence rate of hypertension, diabetes, hyperlipidemia and stroke history ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that hypertension, hyperglycemia, hypercholesterolemia, stroke history, homocysteine and uric acid levels were associated with CMBs ($P<0.05$). High levels of uric acid and homocysteine, hyperglycemia, history of stroke, hypercholesterolemia and hypertension are independent predictors of CMBs ($P<0.05$). No significant difference was detected in the incidence rates of CMBs in four sub-groups ($P>0.05$). No significant differences were detected in levels of uric acid and homocysteine, NIHSS scores in four sub-groups ($P>0.05$). **Conclusion:** High levels of homocysteine and uric acid, hypertension, hyperglycemia, hypercholesterolemia and stroke history maybe risk factors of CMBs in patients with acute cerebral infarction. The location of CMBs distribution has no effect on the NIHSS score.

Key words microbleeding; uric acid; homocysteine; NIHSS score

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是因为各种原因导致脑微小血管壁损伤,血管通透性发生改变,血液从血管壁渗出,导致含铁血黄素在脑实质内沉积为主要特征的一种特殊影像学表现。CMBs通常临床无

症状,其在颅脑MRI T₂ 加权梯度回波序列 (gradient-recall echo, GRE)及磁敏感加权成像序列 (susceptibility weighted imaging, SWI)上特异性表现为直径2~5 mm,最大不超过10 mm的圆形或卵圆形低信号病灶,病

作者单位

- 1. 武汉大学人民医院神经内科
武汉 430063
- 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

基金项目

- 湖北省自然科学基金项目(No.2016CFB575, No.2016CFB552);
 - 武汉大学人民医院引导基金(No.RM YD2018M09);
 - 华中科技大学自主创新研究基金重点专项项目(No.2015 ZHYX010)
- 收稿日期** 2018-08-13
- 通讯作者** 姚涛
8336942@qq.com

灶周围无水肿现象。目前国内外研究均将SWI序列作为CMBs的标准检测序列^[1]。高尿酸和高同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平与急性脑梗死密切相关,但两者与CMBs的关系尚不确定^[2]。本研究对336例急性脑梗死患者的临床和影像学资料进行回顾性分析,探索急性脑梗死患者高尿酸、高Hcy水平及其他脑血管病危险因素与CMBs的相关性及不同部位CMBs对脑梗死神经损伤的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月至2018年7月在我院就诊的急性脑梗死患者336例,其中无CMBs 154例(无CMBs组),伴CMBs 182例(CMBs组)。纳入标准:符合中国急性脑梗死诊治指南2010标准,且经头颅MRI平扫+T₂Flair+DWI+ADC确诊;发病7 d内;年龄≥60岁。排除标准:出血性卒中;有明确栓子来源的脑梗死,如房颤、肿瘤细胞等;有肿瘤、血液系统疾病、血管畸形、动脉瘤等病史;伴严重基础疾病,如重症感染、肾功能衰竭、呼吸循环衰竭、内分泌疾病等;长期服用化疗药、糖皮质激素、免疫抑制剂等^[3]。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 记录与CMBs相关的人口学特征、相关危险因素和血液检验结果:高血压病、高胆固醇血症、糖尿病、心脏疾病(房颤、心肌梗死及瓣膜疾病)、抗凝剂使用史、血尿酸水平、Hcy水平及饮酒史。入院后次日清晨收集空腹血液标本,采用酶偶联测定法测定血清尿酸及Hcy水平。

1.2.2 检测仪器及方法 采用美国GE公司1.5T MRI成像仪,相关序列参数:①T₁ Flair加权扫描TE=25.1 ms, Tr=1 751.1 ms;②T₂ 加权扫描 TE=92.8 ms, Tr=5 657.3 ms;③T₂ Flair 加权扫描 TE=146.6 ms, Tr=8 400 ms;④弥散加权扫描TE=65.4ms, Tr=3 000 ms;⑤SWI扫描TE=40 ms, Tr=50 ms,层厚2 mm,矩阵330×390,翻转角为30°。CMBs的MRI影像学表现为点状圆形或类圆形、直径<10 mm、性质均一、周围无水肿带的信号减低区,且排除动脉留空影横断面、血管周围间隙、海绵状血管瘤、苍白球钙化及动脉粥样硬化钙化斑。

1.2.3 神经功能评估 采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对患者神经功能受损情况进行评估,量表内容包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、共济失调、感

觉、语言、构音障碍和忽视,总分范围0~42分,分数越高,患者神经功能受损越严重。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,t检验;计数资料以率表示, χ^2 检验;单因素分析采用Logistic回归分析,多因素分析采用Cox比例风险回归模型;相关性采用Pearson相关分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组基线资料比较

与无CMBs组相比,CMBs组尿酸和Hcy水平更高,合并高血压病、糖尿病史、高总胆固醇及既往卒中中病史的几率均更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 2组基线资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/ [例(%)]	高血压/ [例(%)]
无CMBs组	154	65.8±6.2	97(62.99)	84(54.54)
CMBs组	182	67.8±8.4	123(67.58)	157(86.26)
P值		0.062	0.374	<0.01

组别	高胆固醇 血症/[例(%)]	脑卒中病史/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]
无CMBs组	25(16.23)	25(16.23)	40(25.97)
CMBs组	74(40.66)	57(32.32)	62(34.07)
P值	0.032	0.042	0.025

组别	抗凝剂 使用史/[例(%)]	尿酸/ ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	Hcy/ ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)
无CMBs组	7(4.55)	252±48	13.4±5.1
CMBs组	9(4.95)	460±25	18.9±8.6
P值	0.845	0.034	0.041

2.2 CMBs发生的单因素Logistic回归分析

Logistic回归分析结果显示,高血压、高胆固醇血症、高血糖、脑卒中病史、Hcy和尿酸水平与CMBs的发生有关($P<0.05$),见表2。

2.3 CMBs发生的多因素分析

高尿酸、高Hcy、高血压、高胆固醇血症、糖尿病和卒中病史均为CMBs发生的独立预测因素,见表3。

2.4 CMBs组中不同出血部位的患者尿酸、Hcy、NIHSS评分比较

CMBs组CMBs分布于皮质37例(20.3%),皮质下区45例(24.7%),基底节区61例(33.5%),幕下39例(21.4%),差异无统计学意义($P>0.05$);CMBs分布于

不同部位患者的尿酸水平、Hcy水平及NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表4、图1。

表2 CMBs单因素 Logistic 回归分析结果

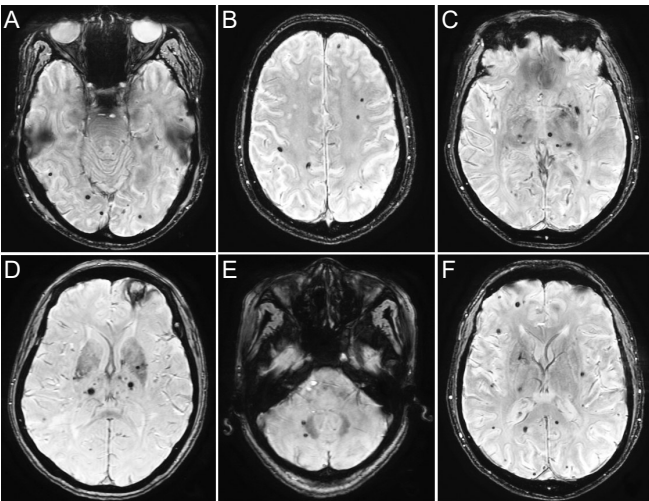
因素	OR 值	95%可信区间	P 值
年龄	1.08	0.784~1.253	0.476
男性	1.12	0.856~1.364	0.396
高血压	2.16	1.395~2.832	0.022
高胆固醇血症	1.62	1.146~2.536	0.038
脑卒中病史	1.71	1.163~2.314	0.042
糖尿病	1.41	0.957~1.683	0.035
抗凝剂使用史	0.76	0.693~1.267	0.436
尿酸	2.92	2.573~4.284	0.006
Hcy	1.85	1.229~2.840	0.037

表3 CMBs发生的多因素 Cox 比例风险回归分析

因素	β 值	SE	OR 值	95% CI
高血压	1.3474	0.272	2.78	1.241~2.845
高胆固醇血症	1.263	0.296	1.52	1.354~2.683
糖尿病史	1.373	0.696	1.92	1.154~2.853
脑卒中病史	1.352	0.246	1.38	1.032~2.371
高尿酸	1.617	0.503	2.54	2.267~4.642
高 Hcy	1.114	0.232	-11.58	1.153~2.743

表4 不同脑区 CMBs 患者尿酸水平、Hcy 水平及 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

部位	例数	尿酸/ ($\mu\text{mol/L}$)	Hcy/ ($\mu\text{mol/L}$)	NIHSS 评分/分	P 值
皮质	37	410.2 $\pm$ 45.0	18.7 $\pm$ 4.1	7.8 $\pm$ 1.1	>0.05
皮质下区	45	386.8 $\pm$ 32.0	16.5 $\pm$ 5.5	8.2 $\pm$ 1.5	>0.05
基底节区	61	463.8 $\pm$ 53.0	19.8 $\pm$ 6.3	9.6 $\pm$ 2.1	>0.05
幕下	39	395.5 $\pm$ 16.0	17.3 $\pm$ 3.8	7.4 $\pm$ 1.7	>0.05



注:(A)皮质;(B)皮质下;(C、D)基底节区;(E)小脑半球;
(F)混合分布(皮质+皮质下+基底节)

图1 不同脑区 CMBs 典型分布的 MRI 影像

3 讨论

CMBs 是颅内微小脑血管破裂,含铁血黄素在脑内局部沉积,MRI 上相应的沉积区域由于铁的顺磁效应导致磁共振信号减低,通过磁共振晕染效应(blooming effect)来凸显微出血病灶,在 MRI 上显示为小圆形或类圆形低信号,而且其低信号不同于 MRI 血管流空效应及非出血性皮质下矿物质沉积^[3],病灶周围也无水肿。最初的 GRE 及 T₂ 序列可检测到毫米级别的顺磁性物质,由于含铁血黄素可沉积在巨噬细胞中很多年,GRE 序列评估 CMBs 的可靠性长期存在。SWI 等核磁的新技术对 CMBs 病灶成像更加敏感,显著提高 CMBs 的检测率。

CMBs 是脑小血管病的一种,是微小血管损伤程度的标志之一。有研究报道,CMBs 是脑梗死继发脑出血的独立危险因素,还与共济失调、情感障碍、认知功能障碍等临床症状^[4]相关。根据 CMBs 的病灶数量、分布部位还可进一步指导临床诊断及调整抗栓、抗凝、溶栓等治疗的强度。CMBs 病因复杂多样,其发病机制仍不清楚,前比较统一的观点认为 CMBs 与高血压动脉粥样硬化、脑血管淀粉样变有关,但新的研究发现 CMBs 与内皮细胞功能障碍、炎症反应可能也存在密切关系^[5]。

既往研究已证实,高血压是 CMBs 的独立危险因素^[6]。荟萃分析结果表明高血压及糖尿病患者 CMBs 风险增加,但早期研究无法区分与不同脑区发生 CMBs 的风险。既往研究发现^[7]:分布于皮质软脑膜、皮质及灰白质交界处的 CMBs 常与脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)相关;而分布于基底节、丘脑、脑干及小脑的 CMBs 常与高血压病相关^[8]。高血压血管病、CAA、大脑常染色体显性动脉病变伴皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)等疾病中的 CMBs 的存在和数量也可反映小血管病变的严重程度,并能预测这些疾病的临床结果,包括痴呆症和认知能力下降的风险^[9]。

本研究结果显示,CMBs 组的尿酸及 Hcy 水平高于无 CMBs 组,合并高血压病、糖尿病史、高总胆固醇及卒中史的几率均更高($P<0.05$);单因素 Logistic 回归分析结果表明,高血压、糖尿病史、高胆固醇血症、脑卒中病史、Hcy 和尿酸水平与 CMBs 的发生有关($P<0.05$);多变量分析显示,高尿酸、高 Hcy、糖尿病史、脑卒中病史、高胆固醇血症和高血压均为 CMBs 发生的独立预测因素。既往血压或血糖控制不佳、有卒中病

(下转第 71 页)

参考文献

[1] Tang YZ, Booth TC, Bhogal P, et al. Imaging of primary central nervous system lymphoma[J]. Clin Radiol, 2011, 66: 768-777.

[2] Malikova H. Can morphological MRI differentiate between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma[J]. Cancer Imaging, 2016, 16: 40

[3] 黄秀武, 王阳华. 甲氨蝶呤联合替莫唑胺对原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 132-134.

[4] Doucet S, Kumthekar P, Raizer J. Primary central nervous system lymphoma[J]. Curr Treat Options Oncol, 2013, 14: 185-197.

[5] Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, et al. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges[J]. Radiographics, 2017, 37: 1483-1503.

[6] 刘慧, 王小宜, 龙学颖. 基于CT图像纹理分析肿瘤异质性的研究进展及应用[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39: 543-548.

[7] 苏昌亮, 李丽, 陈小伟, 等. 2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类总结[J]. 放射学实践, 2016, 31: 570-579.

[8] Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, et al. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme [J]. Magn Reson Med, 2009, 62: 1609-1618.

[9] Orphanidou-Vlachou E, Vlachos N, Davies NP, et al. Texture analysis of T1 - and T2 - weighted MR images and use of probabilistic neural network to discriminate posterior fossa tumours in children[J]. Nmr in Biomedicine, 2014, 27: 632-639.

[10] 郭玺, 农村立, 龙腾河. 图像纹理分析技术在肝纤维化CT图像分析中的应用研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12: 229-231.

[11] Nardone V, Tini P, Biondi M, et al. Prognostic Value of MR Imaging Texture Analysis in Brain Non-Small Cell Lung Cancer Oligo-Metastases Undergoing Stereotactic Irradiation[J]. Cureus, 2016, 8: e584.

[12] Skogen K, Ganeshan B, Good C, et al. Measurements of heterogeneity in gliomas on computed tomography relationship to tumour grade[J]. J Neurooncol, 2013, 111: 213-219.

[13] 孙振国, 汪秀玲, 朱辉, 等. 纹理分析在原发性脑淋巴瘤与高级别胶质瘤鉴别诊断中的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36:1229-1234.

[14] 张胜, 李玉林, 黄送. 增强T1WI直方图在胶质母细胞瘤和脑单发转移瘤鉴别诊断中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25: 89-92.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第67页)

史或腔隙性梗死病史及高Hcy水平患者发生CMBs风险更高。

CMBs的出现可能会加速脑梗死后出血转化的进展过程,影响脑梗死后的转归,它对疾病的诊断、预后评估及治疗可能有重要的指导作用。后续需要大规模、随机对照临床研究进一步证实。

参考文献

[1] 杨义芳, 谌建, 刘洪艳. 脑血管病致脑微出血的影响因素分析及其治疗[J]. 临床合理用药, 2017, 10: 160-161.

[2] 随晓非, 尤志珺, 蔡志友, 等. 高尿酸血症和高同型半胱氨酸血症引起青脑梗死一例[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 375-376.

[3] Wu Y, Chen T. An Up-to-Date Review on Cerebral Microbleeds[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25: 1301-1306.

[4] 刘建军, 王建民, 仲光娟. 血清尿酸水平与急性缺血性脑卒中患者脑微出血的相关性研究[J]. 河北医药, 2017, 39: 3213-3216.

[5] 邓秀梅, 毛诗贤. 脑微出血危险因素和预防的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34: 466-468.

[6] Wobith M, Mayer C, Belke M, et al. Predictors of New Cerebral Microbleeds in Patients with Antiplatelet Drug Therapy[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 7: 1671-1677.

[7] Dupont G, Daubail B, Vergely C, et al. Cerebral microbleeds: A clinical issue for cardiologists[J]? Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109: 299-302.

[8] Li L, Fisher M, Lau WL, et al. Cerebral Microbleeds and Cognitive Decline in a Hemodialysis Patient: Case Report and Review of Literature [J]. Hemodial Int, 2015, 19: E1-E7.

[9] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral Microbleeds and Recurrent Stroke Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Cohorts[J]. Stroke, 2013, 44: 995-1001.

(本文编辑:王晶)