

脑梗死患者颅内动脉狭窄负荷的危险因素分析

周超¹, 黎红华^{1,2}

摘要 目的:研究脑梗死患者颅内动脉狭窄负荷的危险因素。**方法:**颅内动脉粥样硬化狭窄(ICAS)的脑梗死患者280例纳入研究,经头颅320CTA或MRA明确颅内动脉狭窄支数及动每支脉狭窄的程度。根据动脉狭窄数量分为单支动脉狭窄组102例和多支动脉狭窄组178例;以颅内动脉狭窄评分作为评价狭窄程度的标准,分为颅内动脉狭窄低分组126例和高分组154例;分别对其危险因素进行分析。**结果:**高血压、糖尿病、高脂血症、卒中家族史及高同型半胱氨酸血症与颅内动脉狭窄负荷呈正相关($P<0.05$);高血压、糖尿病、卒中家族史、高同型半胱氨酸血症为多支动脉狭窄($OR=4.900, 3.139, 1.945, 1.861$)与动脉狭窄高分组($OR=4.900, 3.139, 1.945, 1.86$)的独立危险因素。**结论:**高血压、糖尿病、卒中家族史及高同型半胱氨酸血症为颅内动脉狭窄负荷的独立危险因素,这4种危险因素均能使颅内动脉狭窄支数增多及狭窄程度增加。

关键词 颅内动脉狭窄;动脉粥样硬化;危险因素

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.08.004

周超, 黎红华. 脑梗死患者颅内动脉狭窄负荷的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(8): 389-391, 398.

Risk Factors of Intracranial Artery Stenosis Burden in Patients with Cerebral Infarction ZHOU Chao¹, LI Hong-hua^{1,2}. Department of Neurology, Central Theater Command General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Hu Bei University of Chinese Medicine, Wuhan 430000, China

Abstract Objective: To study the risk factors of intracranial artery stenosis (ICAS) burden in patients with cerebral infarction. **Methods:** A total of 280 patients with cerebral infarction and ICAS were included in the study. The number of ICAS and the degree of stenosis in each branch were confirmed by head 320 CTA or MRA. All patients were divided into the single artery stenosis group ($n=102$) or multiple artery stenosis group ($n=178$) according to the number of artery stenosis. Intracranial artery stenosis score was used to evaluate the degree of stenosis, and according to this score, all patients were divided into the low score stenosis group ($n=126$) or high score stenosis group ($n=154$). The risk factors for stenosis were analyzed. **Results:** Hypertension, diabetes, hyperlipidemia, family history of stroke, and hyperhomocysteinemia were positively correlated with ICAS ($P<0.05$). Hypertension, diabetes, family history of stroke, and hyperhomocysteinemia were independent risk factors for multiple artery stenosis ($OR=4.900, 3.139, 1.945, 1.861$) and high score stenosis ($OR=4.900, 3.139, 1.945, 1.86$). **Conclusion:** Hypertension, diabetes, family history of stroke, and hyperhomocysteinemia are independent risk factors for ICAS burden. These four risk factors can increase the number and degree of ICAS.

Key words intracranial arterial stenosis; atherosclerosis; risk factors

颅内动脉粥样硬化狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是缺血性脑卒中最重要危险因素之一, 占有卒中或短暂性缺血发作的33%~67%^[1]。ICAS可能的危险因素有种族、年龄、高血压、吸烟、糖尿病、血脂异常、同型半胱氨酸和卒中家族史等^[2]。颅内动脉狭窄负荷评估包括颅内动脉狭窄数量及动脉狭窄程度, 随着颅内动脉狭窄负荷的增加, 缺血性卒中发生率及复发率逐渐增加^[3]。研究颅内动脉狭窄负荷的危险因素, 有助于减少卒中的发生率及复发率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2017年8月至2018年11月我科

住院的ICAS的脑梗死患者280例, 其中男202例, 女78例; 45~88岁, 平均(62.59 ± 9.87)岁。纳入标准: 符合1995年全国第四届脑血管病会议制定的诊断标准, 所有患者经头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)或电子计算机X射线断层扫描(computed tomography, CT)证实有脑梗死, 且均完善头颈部320 CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)或头颅磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA), 证实有颅内动脉狭窄。排除标准: 颅内出血或颅内占位; 颅内动脉无狭窄的脑梗死; 房颤、风湿性心脏病引起心源性栓塞; 严重营养不良、贫血或肝肾功

作者单位

1. 湖北中医药大学
研究生院

武汉 430065

2. 中国人民解放军
中部战区总医院

武汉 410070

收稿日期

2019-01-06

通讯作者

黎红华

lihonghua567@

aliyun.com

能异常;患有恶性肿瘤、活动性结核并服用抗结核、抗肿瘤等药物;其他原因或不明原因引起的缺血性卒中患者;临床检查不合作者等。

1.2 方法

1.2.1 动脉狭窄的评定及分组 依据头颅320 CTA或MRA检查结果,明确患者颅内动脉狭窄数量及动脉狭窄程度,其中颅内动脉包括:颈内动脉颅内段(intracranial internal carotid artery, I-ICA)、大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)、大脑后动脉(anterior cerebral artery, ACA)、椎动脉颅内段(intracranial vertebral artery, I-VA)、基底动脉(basilar artery, BA)。依据患者颅内动脉狭窄支数分为单支动脉狭窄组 102 例,多支动脉狭窄组 178 例(动脉狭窄支数≥2 支)。狭窄程度评分参照 Samuels 标准^[4],狭窄率 50%~69%计 1 分,狭窄率 70%~99%计 2 分,闭塞计 3 分。依据患者颅内动脉狭窄的总评分将患者分为狭窄低分组(颅内血管狭窄评分 1~2 分)、狭窄高分组(颅内血管狭窄评分≥3 分),若 1 个动脉段有多处狭窄,按狭窄最重处计算。其中狭窄低分组 126 例,狭窄高分组 154 例。

1.2.2 收集患者危险因素 患者入院后详细询问患者的既往史,收集危险因素:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、卒中家族史、高血压病史、糖尿病史;并在住院期间完善以下指标:血压(8:00、16:00)、尿酸、同型半胱氨酸、血脂 4 项、空腹血糖及糖化血红蛋白。所有患者血液生化指标均在入院后第 2 天清晨空腹抽血获得。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;回归分析采用二分类 Logistic 回归, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颅内多支动脉狭窄组与单支动脉狭窄组危险因素比较

2 组高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症(high homocysteine, HHcy)、卒中家族史人数差异有统计学意义(*P*<0.05);年龄、性别、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学差异(*P*>0.05),见表 1。

2.2 颅内动脉狭窄高分组与低分组的危险因素比较

2 组高血压、糖尿病、高脂血症、HHcy、卒中家族史人数差异有统计学意义(*P*<0.05);年龄、性别、吸烟

史、饮酒史比较差异无统计学差异(*P*>0.05),见表 2。

2.3 各组 Logistic 回归分析

将表 1 中单因素分析有意义的因素(高血压、糖尿病、高脂血症、HHcy、卒中家族史)为自变量,以患者颅内动脉狭窄支数(多支血管狭窄=1,单支血管狭窄=0)为因变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示高血压、糖尿病、HHcy、卒中家族史与颅内动脉多支狭窄呈独立正相关(*P*<0.05),见表 3。

将表 2 中单因素分析有意义的因素(高血压、糖尿病、高脂血症、HHcy、卒中家族史)为自变量,以患者颅内动脉狭窄程度(狭窄高分组=1,狭窄低分组=0)为因变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示高血压、糖尿病、卒中家族史、HHcy 与颅内动脉狭窄程度呈独立正相关(*P*<0.05),见表 4。

3 讨论

与颅内动脉狭窄负荷较轻的患者相比,颅内动脉狭窄负荷重的患者具有更高的卒中发生率及复发率,卒中后神经功能缺损症状更严重,预后一般也较差^[5]。

ICAS 的负荷评估包括颅内动脉狭窄的数量及狭窄程度。本研究显示,在多支动脉狭窄组与单支动脉狭窄组、狭窄程度高分组与低分组的比较中,高血压、糖尿病、卒中家族史及 HHcy 均为导致脑梗死的独立危险因素;高血压均占首位,糖尿病在导致狭窄动脉数量上较影响狭窄程度重,卒中家族史在导致狭窄程度上,狭窄程度高分组为低分组的 1.855 倍,占第 2 位;其次分为别为糖尿病、HHcy。

高血压与 ICAS 的关系更为密切^[6],本研究也提示高血压是多发狭窄及导致狭窄程度增加的独立危险因素。WASID 研究显示^[7],血压控制不良可增加 ICAS 患者责任与非责任血管区卒中再发风险,严格控制血压的患者发生颅内动脉粥样硬化进展的比例降低^[8]。

糖尿病是一种亚临床炎症性疾病,而炎症反应在动脉粥样硬化发生发展中有重要意义^[9]。糖尿病与血糖异常是颅内动脉狭窄的独立危险因素^[10],在糖尿病与非糖尿病脑梗死的颅内动脉粥样硬化及狭窄程度比较研究中,前者明显较后者严重^[11],这也与本研究结果一致。糖尿病参与脂质代谢过程,糖尿病脂质异常主要表现为极低密度脂蛋白胆固醇升高,高密度脂蛋白胆固醇降低,总胆固醇轻度升高,而极低密度脂蛋白胆固醇升高所致低密度脂蛋白胆固醇是致动脉硬化的主要因素,二者相互作用又能加重 ICAS 的进程^[12]。

Hcy 通过参与血管内皮功能、影响平滑细胞的增

表1 颅内动脉多支狭窄组与单支动脉狭窄组危险因素比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女	高血压/ 例	糖尿病/ 例	高脂血症/ 例	HHcy/ 例	高尿酸 血症/例	吸烟史/ 例	饮酒史/ 例	卒中 家族史/例
单支狭窄组	102	63.62±11.13	74/28	80	24	27	32	24	53	41	36
多支狭窄组	178	65.03±9.99	128/50	170	98	73	79	45	97	62	95
t/χ ² 值		1.043	0.013	19.76	26.213	5.971	5.528	0.107	0.167	0.803	8.511
P值		0.295	0.909	0.000	0.000	0.019	0.022	0.743	0.682	0.370	0.004

表2 颅内动脉狭窄高分组与低分组危险因素比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女	高血压/ 例	糖尿病/ 例	高脂血症/ 例	HHcy/ 例	高尿酸 血症/例	吸烟史/ 例	饮酒史/ 例	卒中 家族史/例
狭窄低分组	126	63.71±11.48	96/30	104	37	34	43	42	71	43	46
狭窄高分组	154	65.18±10.24	106/48	146	70	66	70	27	79	60	87
t/χ ² 值		1.131	1.868	10.898	7.598	7.605	4.914	1.275	0.711	0.696	11.100
P值		0.259	1.868	0.001	0.006	0.006	0.004	0.259	0.399	0.404	0.001

表3 多支动脉狭窄狭窄与单发狭窄组二元 Logistic 回归分析结果

变量	B	S.E.	Wald	OR 值	P 值	95%CI
高血压	1.589	0.485	10.727	4.900	0.001	1.893~12.683
糖尿病	1.198	0.750	6.533	3.139	0.011	1.564~49.635
HHcy	0.265	0.297	5.018	1.945	0.025	1.087~3.482
卒中家族史	0.621	0.286	4.697	1.861	0.030	1.061~3.262
高脂血症	0.359	0.320	1.256	1.432	0.262	0.764~2.683

表4 颅内动脉狭窄高分组与低分组二元 Logistic 回归分析结果

变量	B	S.E.	Wald	OR 值	P 值	95%CI
高血压	1.072	0.455	5.556	2.921	0.018	1.198-7.124
卒中家族史	0.681	0.260	5.665	1.855	0.017	1.115-3.085
糖尿病	0.559	0.272	4.208	1.749	0.040	1.025-2.983
HHcy	0.051	0.022	5.572	1.052	0.018	1.009-1.098
高脂血症	0.473	0.309	2.344	1.605	0.126	0.876-2.943

殖与凋亡、参与氧化应激与炎症因子的表达等过程,促进动脉粥样硬化的发生和发展^[13]。有研究表明Hcy水平升高能增加颈动脉粥样硬化性狭窄程度,这也与本研究结果一致^[14]。CATIS随机临床试验也提示Hcy水平升高与内皮细胞衰老引起的血管事件风险增加有关,与颅内动脉钙化和动脉粥样硬化独立相关^[15]。

目前认为脑卒中和动脉粥样硬化是多基因和环境因素共同的结果,国内大样本研究发现 有卒中家族史的急性缺血性脑卒中患者合并脑血管疾病危险因素较无家庭史患者更多,且神经功能缺损更为常见,预后也更差^[16]。Xu等^[17]研究表明在中国北方汉族人群中,TLR4的3个单核苷酸多态性位点中2个基因位点(rs1927911、rs2149356)与大动脉粥样硬化性脑卒中有关。Morrison等^[18]发现丝氨酸蛋白酶抑制蛋白A家族9与动脉粥样硬化性狭窄引起的脑梗死有关。本研究

中仅从家族卒中史定性分析,提示卒中家族史患者更易患多支动脉狭窄,并使颅内动脉狭窄程度增加,但目前发现与动脉粥样硬化相关的等位基因仍非常有限^[17],仍需更多分子机制及基因多态性研究。

相对于颅内单支动脉狭窄而言,颅内多支动脉狭窄血管内治疗难度大,治疗效果及预后也更差^[19]。目前ICAS的机制仍不清楚,无论是积极的药物治疗还是血管内干预都不能根除ICAS人群卒中的发生及复发,而ICAS患者的卒中风险较高^[20]。因此,研究ICAS的内在机制有重要的临床意义。

本研究证明了高血压、糖尿病、HHcy、卒中家族史为多发颅内动脉狭窄与使颅内动脉狭窄程度增加的独立危险因素,可为缺血性卒中患者的二级预防提供一定的参考依据。但目前研究颅内动脉狭窄负荷危险因素的大样本数据相对较少,仍需更大样本的数据支持。

(下转第398页)

RESLES 预后不良的因素^[3]。本组Ⅱ型胼胝体压部外病灶以半卵圆中心区、放射冠区、皮质下白质多见。多数文献认为RESLES的临床症状及影像表现一般1月内好转,本组病例MRI病灶平均消失时间成人为19.5 d,儿童为14.9 d。预后以Ⅰ型为好,Ⅱ型相对差些,但与基础疾病有关,单纯病毒感染的预后比基础疾病多的为好,故认为该病预后可能取决于导致该综合征的原发病,而非胼胝体压部病变。

RESLES患者合并低钠血症较为常见^[10],本组儿童和成人低血钠症分别为43.59%和24.44%。低钠血症可能是RESLES的直接原因,但普通低钠血症患者并无RESLES报道,可能是多数RESLES患者发病前有病毒感染或抗癫痫药等原因破坏血脑屏障,胼胝体压部对低钠血症的敏感性增高,导致出现髓鞘水肿。

总之,本病是一种临床-影像学综合征,笔者提倡使用RESLES的概念。本病病因复杂,以感染为主,根据是否感染性病因可分为感染型和非感染型。临床表现无特异性,主要为脑病表现,影像学有特异性可逆性异常信号。本病发病机制尚未完全清楚,若非严重疾病所致,一般预后良好。

参考文献

[1] Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion[J]. *Neurology*, 2004, 63: 1854-1858.

[2] Garcia-Monco JC, Cortina IE, Ferreira E, et al. Reversible splenial lesion syndrome (RESLES): what's in a name[J]. *J Neuroimaging*, 2011, 21: e1-e14.

[3] 张硕, 冯娟, 翟志永. 成人可逆性胼胝体压部病变综合征临床特点及预后的比较性分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28: 426-430.

[4] 赵立荣, 吴晔, 郭芒芒, 等. 伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病2儿童病例一例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52: 218-222.

[5] 张坤, 丁昌红, 陶晓娟, 等. 儿童伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病25例临床表现分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32: 898-902.

[6] Prilipko O, Delavelle J, Lazeyras F, et al. Reversible cytotoxic edema in the splenium of corpus callosum related to antiepileptic treatment: report of two cases and literature review[J]. *Epilepsia*, 2005, 46: 1633-1636.

[7] Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, et al. Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 292: 24-27.

[8] Anneken K, Evers S, Mohammadi S, et al. Transient lesion in the splenium related to antiepileptic drug: case report and new pathophysiological insights[J]. *Seizure*, 2008, 17: 654-657.

[9] Takanashi J, Barkovich AJ, Shihara T, et al. Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 836-838.

[10] 张扬, 陈为安, 毕涌, 等. 107例伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病临床分析[J]. *中华全科医学*, 2014, 12: 875-878.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第391页)

参考文献

[1] Niu JW, Gao S, Cui LY, et al. Intracranial atherosclerosis in Chinese young adult stroke patients[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 1519-1523.

[2] Lei C, Wu B, Liu M. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 1112-1117.

[3] Kim JM, Park KY, Bae JH, et al. Intracranial Arterial Calcifications Can Reflect Cerebral Atherosclerosis Burden[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15: 38-45.

[4] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis[J]. *AJNR*, 2000, 21: 643-646.

[5] Hoshino T, Sissani L, Labreuche J, et al. Prevalence of Systemic Atherosclerosis Burdens and Overlapping Stroke Etiologies and Their Associations With Long-term Vascular Prognosis in Stroke With Intracranial Atherosclerotic Disease[J]. *JAMA neurology*, 2018, 75: 203-211.

[6] Wang Y, Zhang J, Qian Y, et al. Association of Homocysteine with Aysmptomatic Intracranial and Extracranial Arterial Stenosis in Hypertension Patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 595.

[7] Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis[J]. *Neurology*, 2007, 69: 2063-2068.

[8] Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis[J]. *Circulation*, 2007, 115: 2969-2975.

[9] Zhong Z, Wu H, Ye M, et al. Association of APoE gene polymorphisms with cerebral Infarction in the Chinese population[J]. *Medsci Monit*, 2018, 24: 1171-1177.

[10] Wang J, Wu J, Zhang S, et al. Elevated fasting glucose as a potential

predictor for a symptomatic cerebral artery stenosis: across-sectional study in Chinese adults[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237: 661-665.

[11] 陈伟彬, 刘国荣, 徐永平, 等. 糖尿病对脑梗死患者颈动脉CT血管成像特征的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20: 1062-1065.

[12] Li Y, Zhao L, Yu D. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China[J]. *PloS one*, 2018, 13: e0205709.

[13] Zhao J, Chen H, Liu N, et al. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26: 2695-2699.

[14] 林亚琴, 姜河, 余晓峰, 等. 同型半胱氨酸与脑梗死颈动脉狭窄相关性研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 148-150.

[15] Kim JM, Park KY, Shin DW, et al. Relation of serum homocystein levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 200-204.

[16] 黎洁洁, 赵性泉, 王伊龙, 等. 有家族史急性缺血性脑卒中患者临床特征分析[J]. *中国全科医学*, 2018, 21: 2957-2960.

[17] Xu X, Na N, Pan X, et al. Association of TLR4 gene polymorphisms with large artery atherosclerotic stroke and vascular bed selectivity of atherosclerotic lesions[J]. *Zhong hua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2014, 31: 455-461.

[18] Joffre J, Potteaux S, Zeboudj L, et al. Genetic and pharmacological inhibition of TREM-1 limits the development of experimental atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68: 2776-2793.

[19] Compter A, van der Worp HB, Algra A, et al. Risks of stenting in patients with extracranial and intracranial vertebral artery stenosis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 875.

[20] Wang Y, Meng R, Liu G, et al. Intracranial atherosclerotic disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 118-132.

(本文编辑:唐颖馨)