

# 亚甲基四氢叶酸还原酶的基因多态性与缺血性脑血管病的关系

李婧<sup>1</sup>, 李爱松<sup>1</sup> 综述 任长虹<sup>2</sup>, 吉训明<sup>2</sup>, 朱榆红<sup>1</sup> 审校

1. 昆明医学院第二附属医院神经内科, 云南省昆明市 650101

2. 首都医科大学宣武医院, 北京市 100053

**摘要:**近年来研究表明, 血浆同型半胱氨酸浓度升高是脑血管疾病的独立危险因素, 而 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因突变使亚甲基四氢叶酸还原酶的活性下降, 可导致高同型半胱氨酸血症, 因此, 许多学者认为 MTHFR 基因突变与脑血管疾病的发生密切相关。随着分子遗传学研究进展, 越来越多的研究表明 MTHFR 基因的多态性与动脉粥样硬化性脑梗死、无症状脑梗死和儿童及青年脑梗死存在关联, 但与复发性脑梗死无关。因此, 本文对 MTHFR 的多态性与脑血管病的相关性进行详细综述。

**关键词:**亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 脑血管病; 脑梗死; 同型半胱氨酸

脑血管病是一种高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率、高医疗费用的疾病, 因而也是一种高社会负担的重大疾病。每年脑梗死的发病率为 2‰, 在所有缺血性脑卒中的新发病例中, 约有 30% 的患者死亡, 而 35% 的患者遗留有终身残疾<sup>[1]</sup>。2008 年 4 月卫生部公布, 我国城市居民前十位死因, 脑血管病占第二位。而美国亦为脑卒中发病付出庞大的社会成本, 2007 年美国卒中患者总死亡人数为 27.3 万<sup>[2]</sup>。多项研究表明, 血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 水平升高是脑梗死的独立危险因素。亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 是 Hcy 代谢的关键酶, 其 C677T 基因突变可导致血浆 Hcy 水平升高, 可能是脑血管疾病的遗传易感因素。随着科学技术的改进与不断深入发展, MTHFR 的多态性对脑血管病的影响已引起众多学者的关注。

## 1 MTHFR 及基因多态性

### 1.1 MTHFR 的生物学活性

5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (5, 10-methylenetetrahydrofolate, MTHFR) 是一种黄素蛋白。MTHFR 基因定位于染色体 1P36.3, 包括 11 个外显子和 10 个内含子, cDNA 全长 2.2 kb。MTHFR 是 Hcy 代谢途径中的关键酶之一, 可使亚甲基四氢叶酸还原为甲基四氢叶酸, 参与 Hcy 的再甲基化过程。目前研

究发现, MTHFR 基因至少有 6 个位点易发生碱基 C 突变为 T, 分别位于 559、677、692、985、1015 和 1081 处, 其中研究发现, 第 4 外显子的 C677T 位点碱基突变最为常见。

### 1.2 MTHFR 基因多态性与血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 的水平

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种含硫氨基酸, 代谢途径之一为再甲基化。再甲基化反应需要蛋氨酸合成酶参与, 同时需要维生素 B<sub>12</sub> 作为辅酶, 在此条件下 Hcy 与 5'-甲基四氢叶酸合成蛋氨酸和四氢叶酸, 而 5'-甲基四氢叶酸是由 5, 10-亚甲基四氢叶酸在 MTHFR 催化下还原而来。MTHFR 活性下降可使血浆中 Hcy 的水平升高。血 Hcy 水平的升高受环境和遗传两个方面的影响。常见的遗传因素为亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 的突变。在高度保守的分子残链中, 这个突变由 Val223Val 替换引起, 从而使亚甲基四氢叶酸还原酶的耐热性下降, 导致高同型半胱氨酸血症<sup>[3]</sup>。突变后产生 3 种基因型: 野生纯合型 C/C (198bp)、杂合型 C/T (198/175bp) 及突变纯合型 T/T (175bp)。Casas 等<sup>[4]</sup> 研究发现 TT 基因型引起血浆 Hcy 水平增高较 CT 基因型、CC 基因型明显。TT 基因型可降低过氧化物歧化酶的活性, 因此, 认为 TT 基因型突变是氧

基金项目: 国家自然科学基金 (81060102)

收稿日期: 2011-05-06; 修回日期: 2011-07-13

作者简介: 李婧 (1985-), 女, 在读硕士研究生, 脑血管病方向。

通讯作者: 朱榆红, 女, 教授, 医学博士, 博士生导师, 主要从事脑血管病的研究。E-mail: yuhong\_lilin@yahoo.com.cn。

化应激的一种标志以及动脉粥样硬化的原因<sup>[5]</sup>。Al-Allawi 等<sup>[6]</sup>采用比色微孔板反向杂交法对脑梗死患者进行分析发现,突变纯合子 TT 基因型受试者发生脑卒中的危险性是野生型 CC 基因型的 4.85 倍,并且病例组血清同型半胱氨酸水平明显高于对照组,TT 和 CT 基因型的血浆同型半胱氨酸浓度也明显高于 CC 基因型。

### 1.3 血浆同型半胱氨酸(Hcy)的水平与脑血管疾病

Hcy 是人体的正常代谢产物,由于各种原因使其代谢受阻,在细胞内积聚,并进入血液循环,导致血中 Hcy 含量增高,形成高同型半胱氨酸血症(HHcy)。其代谢包括再甲基化和转硫化两条途径。再甲基化途径指 Hcy 再次甲基化生成蛋氨酸,从而完成蛋氨酸循环,由 S-腺苷 Hcy 提供甲基满足生理需要,这一过程需要 MTHFR 酶解、叶酸和 VitB<sub>12</sub> 参与。转硫化途径指 Hcy 可与丝氨酸缩合成胱硫醚,这一过程需要胱硫醚-β-合成酶(CBS)及 VitB<sub>6</sub> 参与。影响血浆同型半胱氨酸浓度的常见因素有:年龄、维生素 B<sub>12</sub> 的摄入量、叶酸浓度以及 MTHFR 基因多态性等。Hcy 代谢发生障碍,使血中 Hcy 浓度升高。高同型半胱氨酸血症可导致血管内皮损伤以及刺激血管内皮炎症反应,引起动脉粥样硬化和血栓形成,从而增加脑梗死的风险。Sen 等<sup>[7]</sup>研究证实了该观点,Hcy 与动脉粥样硬化有关,它作用于动脉斑块形成的中间过程。因此,可以认为高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化脑梗死的危险因素。Salem-Berrabah 等<sup>[8]</sup>研究发现脑梗死病例组的血浆同型半胱氨酸浓度明显高于实验对照组,并且高同型半胱氨酸血症发生缺血性卒中的风险是正常受试者的 2.4 倍。Yan 等<sup>[9]</sup>对 291 个初发脑卒中患者的血浆同型半胱氨酸水平进行监测,并且追踪调查他们在接下来的 5 年里再次发生中风及死亡情况,结果显示,在 5 年里患者的死亡或再发脑血管事件的概率随着血浆同型半胱氨酸水平的升高而增加。当血浆同型半胱氨酸浓度  $\geq 18 \mu\text{mol/L}$  时,死亡或再发脑血管事件的相对风险率为 4.67,说明高同型半胱氨酸血症个体对脑卒中易感。由此可见,血浆同型半胱氨酸浓度升高是脑梗死的独立危险因素。

## 2 MTHFR 基因多态性与脑血管病

脑卒中是由多种遗传和环境因素共同导致的一类复杂的疾病。其中,遗传因素在脑卒中发病中起重要作用,脑卒中遗传学的病因已成为脑卒中病因

研究的一大重点和热点。在众多基因中,影响同型半胱氨酸代谢的 MTHFR 基因是脑血管病比较明确的易感基因。目前,国外很多实验证实 MTHFR 基因的多态性是脑梗死的独立危险因素。

### 2.1 MTHFR 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死

动脉粥样硬化性脑梗死是缺血性脑卒中的一个重要类型,60 岁以后该类型发病率显著增高。动脉粥样硬化导致血管壁增厚、管腔狭窄闭塞和血栓形成是脑血栓形成最主要的病因。脂质沉积、内皮功能障碍、炎症反应、细胞凋亡、组织因子活化等多种因素可导致动脉粥样硬化。而 MTHFR 基因突变可影响内皮功能和脂质代谢<sup>[25]</sup>。因此,MTHFR 基因的多态性与动脉粥样硬化有关。They-They 等<sup>[10]</sup>研究发现,MTHFR 基因 C677T 多态性与动脉粥样硬化性脑梗死显著相关,与心源性脑梗死及腔隙性脑梗死无关。Kawamoto 等<sup>[11]</sup>对经颅脑 CT 确诊为动脉粥样硬化脑梗死的病人进行研究得出,T 等位基因频率为 0.54,由此证明了 MTHFR 的 T 等位基因与动脉粥样硬化脑梗死显著相关。同时他们也进行了多元统计分析,得出该相关性与年龄、性别及吸烟等其他危险因素无关,是一个独立的危险因素。

### 2.2 MTHFR 基因多态性与无症状脑梗死

无症状脑梗死(silent brain infarction, SBI)是脑梗死的一种特殊类型。临床上无自觉神经系统症状,神经系统查体无神经系统定位体征,大部分患者是通过脑 CT 扫描、脑 MRI 检查发现脑梗死病灶,特别是在老年人群,并且无症状脑梗死的患病率随年龄的增长而增加。超过 20% 的老年人有无症状性脑梗死,其中 30%~40% 的患者大于 70 岁。随着影像学技术的发展和健康检查的推广,SBI 已成为近年来缺血性脑血管病的一种常见类型。Kohara 等<sup>[12]</sup>对经过颅脑 MRI 证实为无症状脑梗死的患者进行研究发现,MTHFR 多态性是无症状脑梗死的危险因素,特别是在老年患者中,并且 TT 型基因携带者的患病率明显高于 TC 和 CC 基因型。国内研究也得到相同的结论,高同型半胱氨酸血症是无症状性脑梗死的一个独立危险因素,5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因可能是无症状性脑梗死的易感基因<sup>[13]</sup>。但是 Han 等<sup>[14]</sup>却得出了相反的结论。他们对 264 例无症状脑梗死患者和 234 例健康对照者进行研究后指出,MTHFR677C>T 基因型与无症状脑梗死无相关性。但是 MTHFR 677C>T 和 1298A>C 的协调作用可以增加无症状脑梗死患病的风险。

## 2.3 MTHFR 基因多态性与复发脑梗死

脑梗死是一种复发率较高的脑血管疾病,复发脑梗死的致残率及病死率均较初次发病高。许多研究已证实 MTHFR 基因多态性与脑梗死密切相关。而进一步研究该基因与复发脑梗死的关系对指导临床缺血性脑血管疾病的预防和治疗有重大意义。研究显示,MTHFR 基因 C677T 突变可能与脑梗死的发病有关,但与脑梗死发病的次数无关<sup>[15]</sup>。Zhang 等<sup>[16]</sup>对 1823 例初发脑梗死患者进行 4.5 年的追踪调查发现,MTHFR 基因 C677T 与复发脑梗死无相关性。由此可见,血浆同型半胱氨酸浓度和 MTHFR 基因多态性与复发脑梗死无关。脑梗死复发更多的与心脏病、糖尿病、高血压病、高血脂症、TIA、近期感染等因素有关。

## 2.4 MTHFR 基因多态性与小儿脑梗死

小儿脑梗死虽然发病率不高,但却是儿科的急重症。每 10 万个儿童有 2~3 个患动脉缺血性脑卒中<sup>[17]</sup>,并且有很高的死亡率和复发率<sup>[18]</sup>。对于儿童而言,很少受到外界环境因素的影响,因此基因遗传因素的影响显得极为重要。Zak 等<sup>[19]</sup>研究发现,在波兰 MTHFR 677C>T 多态性是小儿脑卒中的遗传危险因素,特别是在男孩中。同时,他们还指出脑卒中患儿中,TT 基因型的频率约为健康儿童的 4 倍,T 等位基因频率是 37%,明显高于对照组,由此可见 TT 基因型与小儿脑卒中密切相关。Rook 等<sup>[20]</sup>指出 MTHFR C677 基因多态性和小儿脑卒中有关。MTHFR 677C>T 多态性是否为儿童脑梗死的危险因素,仍然是不确定的。与上述研究不同的是,Sirachainan 等<sup>[21]</sup>研究发现,在泰国儿童中 MTHFR C677T 基因多态性和缺血性脑卒中的发病率无统计学差异。Djordjevic 等<sup>[22]</sup>研究 MTHFR 及 eNOS 基因得出,仅就 MTHFR 单个基因而言,MTHFR 多态性与儿童脑梗死没有相关性,但是将 MTHFR 与 eNOS 基因联合研究发现,病例组与对照组之间有明显的统计学差异。

## 2.5 MTHFR 多态性与青年脑梗死

青年脑梗死的发病率呈逐年上升趋势。临床实践中发现大部分青年脑梗死患者有心脑血管病家族史,并且明显多于老年脑梗死患者。青年脑梗死患者受环境因素影响的时间很短,因此他们更多的受到遗传因素的影响<sup>[23]</sup>。Xin 等<sup>[24]</sup>研究发现,在年轻人中 MTHFR 基因突变可影响同型半胱氨酸及脂代谢,这增加了缺血性脑卒中发病的危险。Isordia-Salas 等<sup>[25]</sup>也发现,墨西哥青年脑梗死患者的 MTHFR

C677T T 等位基因是特发性缺血性脑卒中的独立危险因素。然而,更重要的是在纠正了其他危险因素后,比如吸烟、饮酒等,该危险因素依然存在。但是也有研究得出了不同的结论。Shi 等<sup>[26]</sup>对小于 45 岁的中国年轻人进行研究发现,突变纯合子 TT 基因型不是动脉缺血性中风的危险因素。

## 3 MTHFR 多态性在不同脑梗死人群的分布差异

在世界范围内的不同人群中,已经有许多针对 MTHFR C677T 基因多态性的研究,但是结果仍然有争议。MTHFR 基因 C677T 突变的频率在不同人群有较大的差异,种族及地区分布不同。Cronin 等<sup>[27]</sup>对来自北欧、中欧、北美及意大利的不同种族的 1.5 万脑梗死病人进行 Meta 分析得出,MTHFR T 等位基因与脑梗死有相关性。Moe 等<sup>[28]</sup>和 Al-Allawi 等<sup>[29]</sup>分别对新加坡人及伊拉克人进行研究,也得到了相同的结论。有学者对亚洲人口包括日本、韩国、中国和印度的脑卒中患者的 MTHFR C677T 多态性的进行 Meta 分析显示,该人群脑卒中发病有更高的风险,为其他人群的 1.47 倍<sup>[30]</sup>。某些学者却得出了不同的结论。在巴西人群中,MTHFR C677T 基因突变不是缺血性脑卒中的危险因素<sup>[31]</sup>。Somarajan 等<sup>[32]</sup>的研究揭示了在印度北部的脑卒中病人中,MTHFR C677T 基因多态性和缺血性脑卒中没有相关性。这些结果的不一致性显示了缺血性脑血管疾病致病因素的复杂性,这些复杂性可能与研究方法、所选病例及研究人群之间差异有关。同时,也告诉我们,基因的研究不能忽视种族差异的影响。

## 4 小结

目前多数研究结果提示,MTHFR 基因多态性可能是脑卒中的危险因素,但尚存在争议,主要反映在不同研究之间病例组与对照组基因型频率有差异,其可能原因与研究的设计、方法存在一定的差异和研究例数的多少以及 MTHFR 基因频率分布在不同种族、地区的差异有关。MTHFR 基因多态性与脑卒中的相关性有待进一步证实。有家族史的个人更容易患脑梗死。因此,通过了解遗传基因对脑卒中的影响,可以更好的预防脑梗死的发生。希望通过对基因遗传的大量研究,可以建立基因诊断方法,制订出有效的预防和治疗卒中的措施,极大地降低卒中的发病率和致死、致残率,减轻人们和社会的负担。

## 参 考 文 献

- [1] Hankey GJ. Ischaemic stroke-prevention is better than cure. J

- R Coll Physicians Edinb, 2010, 40(1): 56-63.
- [2] 谭雪莉,耿直. 卒中中早期康复与卒中后抑郁的相关性. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(3): 294-296.
  - [3] Gemmati D, Serino ML, Trivellato C, et al. C677T substitution in the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for venous thrombosis and arterial disease in selected patients. *Haematologica*, 1999, 84(9): 824-828.
  - [4] Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: Evidence on a causal link from mendelian randomization. *Lancet*, 2005, 365(9455): 224-232.
  - [5] Moe KT, Woon FP, De Silva DA, et al. Association of acute ischemic stroke with the MTHFR C677T polymorphism but not with NOS3 gene polymorphisms in a Singapore population. *Eur J Neurol*, 2008, 15(12): 1309-1314.
  - [6] Al-Allawi NA, Avo AS, Jubrael JM. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neurol India*, 2009, 57(5): 631-635.
  - [7] Sen S, Reddy PL, Grewal RP, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol*, 2010, 26(1): 131.
  - [8] Salem-Berrabah OB, Mrissa R, Machghoul S, et al. Hyperhomocysteinemia, C677T MTHFR polymorphism and ischemic stroke in Tunisian patients. *Tunis Med*, 2010, 88(9): 655-659.
  - [9] Yan J, Liao JK, Wang D. Elevated homocysteine and C-reactive protein levels independently predict worsening prognosis after stroke in Chinese patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(5): 643-647.
  - [10] They-They TP, Nadifi S, Rafai MA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) polymorphism and large artery ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Scand*, 2011, 123(2): 105-110.
  - [11] Kawamoto R, Kohara K, Oka Y, et al. An Association of 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphism and Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2005, 14(2): 67-74.
  - [12] Kohara K, Fujisawa M, Ando F, et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: The NILS-ISA Study. *Stroke*, 2003, 34(5): 1130-1135.
  - [13] 马建军,孙翠萍,许予明,等. 血清同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与无症状性脑梗死的关系. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(7): 634-636.
  - [14] Han IB, Kim OJ, Ahn JY, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C > T and 1298A > C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population. *Yonsei Med J*, 2010, 51(2): 253-260.
  - [15] 廖远高,杨期明,杨期东. 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 突变与再发脑梗死的关系. 卒中与神经疾病, 2007, 14(1): 10-12.
  - [16] Zhang W, Sun K, Chen J, et al. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 118(3): 187-194.
  - [17] Barnes C, de Veber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res*, 2006, 118(1): 67-74.
  - [18] de Veber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost*, 2003, 29(6): 567-573.
  - [19] Zak I, Sarecka-Hujar B, Kopyta I, et al. The T Allele of the 677C > T Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke in Polish Children. *J Child Neurol*, 2009, 24(10): 1262-1267.
  - [20] Rook JL, Nugent DJ, Young G. Pediatric stroke and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 27(11): 590-593.
  - [21] Sirachainan N, Sasanakul W, Visudtibhan A, et al. The effect of polymorphisms of MTHFR C677T, A1298C, MS A2756G and CBS 844ins68bp on plasma total homocysteine level and the risk of ischemic stroke in Thai children. *Thromb Res*, 2008, 122(1): 33-37.
  - [22] Djordjevic V, Stankovic M, Brankovic-Sreckovic V, et al. Genetic Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke in Children: A Possible MTHFR and eNOS Gene-Gene Interplay? *J Child Neurol*, 2009, 24(7): 823-827.
  - [23] Flossman E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*, 2004, 35(1): 212-227.
  - [24] Xin XY, Song YY, Ma JF, et al. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. *Thromb Res*, 2009, 124(5): 619-624.
  - [25] Isordia-Salas I, Barinagarrementeria F, Aldatz F, Leaños-Miranda A, et al. The C677T Polymorphism of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Is Associated with Idiopathic Ischemic Stroke in the Young Mexican-Mestizo Population. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(5): 454-459.
  - [26] Shi C, Kang X, Wang Y, et al. The coagulation factor V Leiden, MTHFR C677T variant and eNOS 4ab polymorphism in young Chinese population with ischemic stroke. *Clin Chim Acta*, 2008, 396(1-2): 7-9.
  - [27] Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke evidence from

- a cumulative meta-analysis. *Stroke*, 2005, 36(7): 1581-1587.
- [28] Moe KT, Woon FP, De Silva DA, et al. Association of acute ischemic stroke with the MTHFR C677T polymorphism but not with NOS3 gene polymorphisms in a Singapore population. *Eur J Neurol* Dec, 2008, 15(12): 1309-1314.
- [29] Al-Allawi NA, Avo AS, Jubrael JM. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neurol India*, 2009, 57(5): 631-635.
- [30] Banerjee I, Gupta V, Ganesh S. Association of gene polymorphism with genetic susceptibility to stroke in Asian populations: a meta-analysis. *J Hum Genet*, 2007, 52(3): 205-219.
- [31] Marie SK, Shinjo SK, Oba-Shinjo SM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism is not related to the risk of ischemic cerebrovascular disease in the a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)*, 2007, 62(3): 295-300.
- [32] Somarajan BI, Kalita J, Mittal B, et al. Evaluation of MTHFR C677T polymorphism in ischemic and hemorrhagic stroke patients. A case-control study in a Northern Indian population. *J Neurol Sci*, 2011, 304(1-2): 67-70.

## 分水岭性脑梗死

雷寿平, 韩妮 综述 苏志强 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

**摘要:**分水岭脑梗死(CWI)是一类常见的缺血性卒中。早期多数学者根据尸检材料,从病理学方面对 CWI 病因、发病机制等进行了较为深入的研究。近年来,随着我国人口老龄化的加剧,且 MRI、CT 等影像学技术的不断提高,对 CWI 有了进一步的研究,提示临床医生更应该重视 CWI 的诊治。文章简要的回顾了 CWI 的病因、发病机制、分型,诊疗及预防。

**关键词:**分水岭脑梗死;病因;发病机制;诊断;治疗;磁共振

分水岭脑梗死(cerebral watershed infarction, CWI)是指发生于脑的两条或两条以上主要动脉分布区交界处的脑梗死,可于大动脉和皮质动脉之间、皮质支和深穿支之间以及深穿支和深穿支之间的边缘带,又称边缘带脑梗死。CWI 约占所有脑梗死的 10%<sup>[1]</sup>,随着影像技术的发展,使得临床对 CWI 的诊断变得容易,其在脑梗死中所占的比例有所增高。CWI 多发生在 60 岁以上的老年人,随着我国人口逐步老龄化,使 CWI 成为一种不可忽视的脑梗死类型,所以研究分水岭脑梗死的病因及其诊治,对降低脑梗死患者的致残率、提高其生活质量极为重要。

### 1 病因及发病机制

CWI 的病因及发病机制一直存在争论,通常认为 CWI 主要有以下几个病因。

#### 1.1 血液动力学改变

以体循环低血压低血容量最为常见,如不合理降压、失血、腹泻、血液透析<sup>[2]</sup>、大量脱水、心脏外科

手术<sup>[3]</sup>、严重的心率失常等。而脑分水岭区是脑血流灌注的边缘区,供血动脉多为终末微细动脉,动脉吻合网较脑内其他部位少,其血流灌注易受血压及有效循环血容量的影响,对缺血非常敏感<sup>[4]</sup>,尤其是原有动脉硬化已导致慢性脑供血不足的老年人,对血管调节功能减退,一旦血压降低极易发生脑分水岭梗死。Bladin 等<sup>[5]</sup>观察了 18 例 CWI 病人,发现脑梗死时低血压是所有患者的起病原因。Noce 等<sup>[6]</sup>也对 39 例儿童缺血性卒中的研究中发现,脱水及休克引起的低灌注导致的脑分水岭梗死亦是儿童缺血性卒中的主要病因。

#### 1.2 血流变学异常

高脂血症、嗜酸细胞增多症<sup>[7]</sup>、真性红细胞增多症<sup>[8]</sup>、血小板黏附及凝集功能增强等血流变学异常基础上,由各种原因所致的体循环低血压、心输出量减少、血管异常及管腔狭窄等综合诱因共同作用更容易发生 CWI。

收稿日期:2011-07-08;修回日期:2011-09-14

作者简介:雷寿平(1984-),男,住院医师,在读硕士研究生,主要从事脑血管病研究。

通讯作者:苏志强(1965-),男,教授,博士生导师,从事脑血管病、癫痫的研究。