

# 脑微出血患者抗栓治疗相关研究进展

张尧<sup>1</sup>, 隋轶<sup>1,2</sup>, 孙晓红<sup>3</sup>, 董玉霞<sup>3</sup> 综述 王慕一<sup>4</sup> 审校

1. 沈阳市第一人民医院/沈阳脑科医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110041

2. 沈阳医学院, 辽宁省沈阳市 110034

3. 中国医科大学附属第四医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110032

4. 中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110001

**摘要:**脑微出血是脑小血管周围的含铁血黄素沉积(通常包含巨噬细胞)。目前至少存在2种病理机制导致微出血, 脑淀粉样血管病和高血压微血管病变。在需要抗栓治疗的患者中, 至少四分之一的患者存在微出血。目前多数研究支持抗栓治疗会增加患者脑微出血数量。另外, 在亚洲人群中, 脑微出血与再发性脑出血关系密切, 而且脑微出血数量对抗血小板相关脑出血具有预测作用。基础脑微出血 $\geq 5$ 个的患者脑出血风险可能大于二级预防带来的微小收益。

**关键词:**脑微出血; 脑出血; 抗栓治疗; 危险因素

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.017

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是多种危险因素损害血-脑屏障和神经血管单元, 血液通过病变的微小血管壁渗漏并被巨噬细胞吞噬, 在血管周围形成的含铁血黄素沉积。在磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)上表现为圆形或类圆形、均质低信号影。目前, 越来越多的研究认为CMBs与脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)风险升高密切相关, 而抗栓治疗可能加重CMBs或者诱发ICH<sup>[1,3]</sup>, 因而CMBs患者抗栓治疗的安全性问题备受临床医师关注。

## 1 CMBs影像学特点及病理机制

CMBs是脑微小血管结构异常引起慢性微量含铁血黄素沉积。因含铁血黄素具有磁特性, 因而SWI成像呈圆形或类圆形、均质、直径为2~5 mm的低信号影, 病灶周围无水肿, 诊断时需排除潜在伪影、苍白球钙化、血管流空效应、血管畸形及血管周围间隙扩大等的影响。CMBs在MRI梯度回波T<sub>2</sub>加权(T<sub>2</sub>\*-weighted gradient-recalled echo, T<sub>2</sub>\*-GRE)上表现相似, 但检出率低于SWI, SWI是目前检测CMBs最敏感的方法<sup>[4]</sup>。

缺血性脑血管病患者颅内CMBs数量从1到90不等<sup>[5]</sup>。绝大多数患者CMBs数量为1~2个, 少数超过5个<sup>[6]</sup>。CMBs在颅内呈散在分布, 其中

脑叶和基底节-丘脑区是2个相对集中的分布区, 分布率分别为39%和38%<sup>[5]</sup>。这种分布特点与CMBs的病理机制有关。

目前研究认为, CMBs的病理机制主要是脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)和高血压微血管病变, 这2种病理情况下血脑屏障和血管神经单元遭到破坏, 血液从受损血管壁渗漏、出现含铁血黄素沉积<sup>[7,8]</sup>, CAA引起的CMBs主要分布在脑叶, 高血压微血管病变引起者主要分布在基底节-丘脑等深部区域<sup>[1,7,9]</sup>。

此外, 年龄、高血压、糖尿病、脑白质疏松和ApoE  $\epsilon 4$ 基因型等遗传因素也可加速CMBs病理过程<sup>[2,3,10-12]</sup>。

## 2 有抗栓药物应用指征患者颅内CMBs检出率

研究发现, 既往无脑血管病史的患者CMBs检出率约为5%<sup>[13]</sup>, 在一个已经出版的前瞻性的缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)队列研究的META分析中, 脑微出血的发生率为29%<sup>[38]</sup>; 个人研究的发生率预计在7%~32%之间<sup>[19,39]</sup>; 进一步的系统评价发现CMBs在首发缺血性卒中患者中检出率为23%, 在再发缺血性卒中患者中为44%<sup>[13]</sup>。常见缺血性脑血管病CMBs检出率由高到低排序依次为: 急性缺血性卒

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81371395); 辽宁省自然科学基金项目(2015020547)

**收稿日期:**2016-03-30; **修回日期:**2016-07-18

**作者简介:**张尧(1988-), 男, 住院医师, 硕士, 主要从事脑血管病及眩晕相关疾病的诊治。E-mail: zy\_nkyy@163.com。

**通讯作者:**隋轶(1977-), 男, 副主任医师, 博士, 主要从事卒中和退行性变疾病的研究。E-mail: jakeyisui@icloud.com。

中、TIA、心源性卒中<sup>[15-19]</sup>。近期研究发现在那些伴随有非瓣膜性房颤的缺血性卒中患者中脑微出血的存在和数量和 CHADS2 评分及 VASc 评分成强烈正相关<sup>[19]</sup>。另外,研究发现脑微出血在常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)的患者中也很常见(25%~69%)<sup>[42]</sup>。CMBs 随时间和年龄推进呈动态性积累<sup>[2]</sup>,同时,CMBs 动态演变可能与 CAA 和高血压微血管病变等随时间进展有关<sup>[2]</sup>。此外,CMBs 在其他有抗栓治疗指征疾病中检出率为:急性心肌梗死患者约 4%、周围动脉疾病 13% 等<sup>[20]</sup>。

总之,在需要抗栓治疗的缺血性卒中和 TIA 的患者中,脑微出血并不少见,其中至少四分之一的患者有微出血。因此,探讨在这些人群中开展抗栓治疗的安全性具有深刻的临床意义。

### 3 抗栓治疗是否增加患者颅内 CMBs 数量?

如前述,CMBs 在有抗栓治疗指征疾病中检出率较高、且 CMBs 呈自发增多趋势,CMBs 患者抗栓治疗是否会诱发形成更多 CMBs?

目前临床循证研究尚无统一结论。部分研究认为,阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑、噻氯匹定、以及双联抗血小板治疗增加 CMBs 数量<sup>[16, 22-24]</sup>。以口服阿司匹林和氯吡格雷患者为例。北京天坛医院回顾性分析 300 例门诊急性脑卒中患者,其中 150 例口服阿司匹林 > 1 年,另 150 例从未口服阿司匹林,发现口服阿司匹林组 CMBs 和 ICH 发生率明显增高,与对照组对比,CMBs 发生率分别为 40% (60/150) 比 12% (18/150),比值比 4.899,  $P < 0.0001$ ; ICH 发生率分别为 28% (42/150) 比 1% (2/150),比值比 28.778,  $P < 0.0001$ 。阿司匹林服药时间 > 5 年的患者,与服药时间 ≤ 5 年者相比,CMBs 发生率更高 62% (42/68) 比 22% (18/82),比值比 5.744,  $P < 0.0001$ <sup>[24]</sup>。荷兰一项横断面研究,选取 4408 例有 CMBs 影像资料且无卒中病史的患者,其中口服氯吡格雷 121 例,无氯吡格雷口服史 4287 例,多元回归分析分析氯吡格雷与 CMBs 数量间关联,发现口服氯吡格雷者 CMBs 发生率高(比值比 1.55, 95% 可信区间 1.01 - 2.37)、数量多(> 4 CMBs, 比值比 3.19, 95% 可信区间 1.52 - 6.72)、深部及幕下 CMBs 发生率高(比值比 1.90, 95% 可信区间 1.05 - 3.45)<sup>[22]</sup>。在一项基于人口的横断面研究中,香豆素类抗凝药

使用者中 CMBs 的患病率为 19.4%, 经过平均 3.9 年的随访 CMBs 的发生率是为 6.9%。香豆素类抗凝药使用者,与从未使用者相比,幕下或深部微出血的比例较高,同时微出血的发生率也较高,另外国际标准化比值(INR)高,或 INR 值变异性大与幕下或深部 CMBs 增高发生率相关<sup>[40]</sup>。此外,口服抗血小板药物可导致 CMBs 可能性增加,且还与基础 CMBs 数量密切相关<sup>[43]</sup>。

另有部分类似研究得出了不同结论。这些研究同样选取阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑、噻氯匹定、或双联抗血小板患者为研究对象,未发现抗血小板药物与 CMBs 发生率间有统计学关联<sup>[25-27]</sup>。不同的研究结论可能与研究对象选取标准、样本量、CMBs 检测方法差异有关<sup>[28]</sup>。

### 4 CMBs 是否与 ICH 风险升高相关?

目前研究发现 CMBs 与复发性 ICH 和复发性急性缺血性脑卒中均有相关性。在亚洲人群中,CMBs 多与再发性 ICH 关系密切,而欧美人群则多与再发性急性缺血性脑卒中相关,呈现种族特异性<sup>[28]</sup>。故本文仅总结 CMBs 与 ICH 风险相关研究。

日本 Sueda 等<sup>[3]</sup>回顾性分析 ICH 和腔隙性脑梗死(lacunar infarct, LI)与 CMBs 相关性,发现 ICH 合并 CMBs 的患者占 61.8%, LI 合并 CMBs 者仅 4.8%。日本 Bokura 等<sup>[29]</sup>纵向回顾性研究 2102 例无脑血管病病史的“健康”老年人,平均随访 3.6 年,有 CMBs 病变者发生 ICH 的概率升高 50.2 倍。韩国 Lee 等<sup>[30]</sup>研究发现,脑叶出血伴 CMBs 的患者出血量增加 2~3 倍。北京天坛医院同类研究数据显示,202 例首次 ICH 患者 CMBs 发生率明显高于对照组,多元回归分析提示 CMBs 患者发生 ICH 的概率升高 8 倍<sup>[31]</sup>。Charidimou 等<sup>[1]</sup>对包含 3607 例缺血性卒中和 TIA 患者在内的 10 组队列进行 META 分析,发现 CMBs 患者自发 ICH 风险升高(相对危险度 8.52, 95% 可信区间 4.23 - 17.18,  $P = 0.007$ )。另外,CMBs 导致脑出血风险的增高可能与既往脑出血部位有关。Pasquini 等<sup>[44]</sup>发现在脑叶出血患者当中,CMBs 导致未来脑出血风险增高 9.76 倍;而在非脑叶出血的患者中,CMBs 却只导致腔隙性脑梗死的风险增加 2.86 倍。

### 5 抗栓治疗是否增加 CMBs 患者 ICH 风险,风险是否大于获益?

鉴于缺血性卒中和 TIA 患者有较高 CMBs 相关性 ICH 风险,抗栓治疗是否会进一步增加 ICH 风

险,风险是否大于收益?

Soo 等<sup>[32]</sup>选取 908 例急性缺血性卒中患者,给予单一抗栓药物(840 例抗血小板、39 例应用华法林、29 例抗血小板或抗凝药更换),比较 ICH 风险和抗栓获益情况。随访 26 个月,CMBs 患者 ICH 发生率为 4.4%,无 CMBs 者 ICH 发生率为 0.6%,ICH 发生率与基础 CMB 数量正相关:0.6%(0 CMBs)、1.9%(1 CMBs)、4.6%(2~4 CMBs)、7.6%(≥5 CMBs);提示抗栓治疗可增加 CMBs 患者 ICH 风险,CMBs 数量与抗栓治疗引起的 ICH 密切相关。Gregoire 等<sup>[33]</sup>从 1017 例患者中选取抗血小板相关 ICH 患者 16 例,和无 ICH 的抗血小板患者 32 例进行病例对照研究,发现抗血小板相关 ICH 患者 CMBs 发生率高,与对照组比较(81%比 19%),数量多(0-28 比 0-15),提示了 CMBs 数量对抗血小板相关 ICH 的预测作用。基础 CMBs ≥ 5 患者 ICH 风险约为 7.6%,可能大于二级预防带来的微小收益(阿司匹林减少卒中风险 0.69%~2.49%,华法林 6%)<sup>[34,35]</sup>。

在患有缺血性卒中并适合静脉溶栓治疗的患者中,脑微出血会增加溶栓后患者出血的风险。在一项基于磁共振静脉溶栓患者的队列研究中,研究者发现多发微出血能够诱导脑实质出血及症状性颅内出血的发生。有增加或扩大脑微出血基线的分级关系<sup>[41]</sup>。

Charidimou 等<sup>[36]</sup>对包括 2028 例急性缺血性卒中溶栓患者的 10 组队列研究行 META 分析,分析 CMBs 与溶栓后 ICH 间相关性,发现 CMBs 患者溶栓后 ICH 发生率为 40/472(8.5%),无 CMBs 者溶栓后 ICH 发生率为 61/1556(3.9%),汇总所得相对危险为 2.26。目前已知单一抗栓药物引发 ICH 风险排序由高到低依次为:阿司匹林、氯吡格雷、华法林、新抗凝药物<sup>[37]</sup>。

综上所述,脑微出血在需要抗栓治疗的相关疾病中并不少见,并且 CMBs 呈自发增多趋势。对 CMBs 的认识总的来说,未知领域多,研究工作还有很大空间<sup>[45]</sup>。脑微出血是一种代表了出血倾向的血管病理,抗栓治疗可能会增加微出血相关的出血风险,特别是在那些有相关危险因素的病人中(如多发微出血,亚洲人群等),选择抗栓治疗必须评估危险获益比值,不伤害原则应当应用于具有最高危风险的患者当中。未来,需要对其他尚未研究的抗栓药物及双抗等各种药物联合使用进行进一步

相关研究,同时对使用不同抗栓药物风险进行分层,从而评估不同药物的抗栓治疗风险<sup>[28]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 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. *Stroke*, 2013, 44: 995-1001.
- [2] Lee SH, Lee ST, Kim BJ, et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One*, 2011, 6: e25930.
- [3] Sueda Y, Naka H, Ohtsuki T. Positional relationship between recurrent intracerebral hemorrhage / lacunar infarction and previously detected microbleeds. *AJNR*, 2010, 31: 1498-1503.
- [4] Goos JDC, van der Flier WM, Knol DL, et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2011, 42: 1894.
- [5] Roob G, Lechner A, Schmidt R, et al. Frequency and location of cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2000, 31: 2665-2669.
- [6] Soo YO, Siu DY, Abrigo J, et al. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with cerebral microbleeds undergoing endovascular intervention. *Stroke*, 2012, 43: 1532-1536.
- [7] Schrag M, McAuley G, Pomakian J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 291-302.
- [8] Fisher M, French S, Ji P, et al. Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis. *Stroke*, 2010, 41: 2782-2785.
- [9] Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*, 2008, 70: 1208-1214.
- [10] Jia Z, Mohammed W, Qiu Y, et al. Hypertension increases the risk of cerebral microbleed in the territory of posterior cerebral artery: a study of the association of microbleeds categorized on a basis of vascular territories and cardiovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: e5-e11.
- [11] Yamado S, Saiki M, Satow T, et al. Periventricular and deep white matter leukoaraiosis have a closer association with cerebral microbleeds than age. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 98-104.
- [12] Maxwell S, Jackson C, Paternoster L, et al. Genetic associations with brain microbleeds systematic review and meta-analysis.

- ses. *Neurology*, 2011, 77: 158-167.
- [13] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*, 2007, 130 (pt 8): 1988-2003.
- [14] Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*, 2006, 37: 550-555.
- [15] Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA, et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology*, 2005, 65: 1914-1918.
- [16] Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *AJNR*, 2004, 25: 714-719.
- [17] Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, et al. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke*, 2002, 33: 1536-1540.
- [18] Chatzikonstantinou A, Willmann O, Szabo K, et al. Cerebral microbleeds are uncommon in ischemic stroke associated with nonvalvular atrial fibrillation. *J Neuroimaging*, 2011, 21: 103-107.
- [19] Song TJ, Kim J, Lee HS, et al. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS(2) scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 502-508.
- [20] Kwa VI, Franke CL, Verbeeten B Jr, et al. Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. Amsterdam Vascular Medicine Group. *Ann Neurol*, 1998, 44: 372-377.
- [21] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2010, 41: 103-106.
- [22] Darweesh SK, Leening MJ, Akoudad S, et al. Clopidogrel use is associated with an increased prevalence of cerebral microbleeds in a stroke-free population: the Rotterdam study. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000359.
- [23] Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol*, 2009, 66: 714-720.
- [24] Ge L, Niu G, Han X, et al. Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38: 863-868.
- [25] Yamashiro K, Tanaka R, Okuma Y, et al. Associations of durations of antiplatelet use and vascular risk factors with the presence of cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 433-440.
- [26] Kim CK, Kwon HT, Kwon HM. No significant association of aspirin use with cerebral microbleeds in the asymptomatic elderly. *J Neurol Sci*, 2012, 319: 56-58.
- [27] Nishikawa T, Ueba T, Kajiwara M, et al. Cerebral microbleeds in patients with intracerebral hemorrhage are associated with previous cerebrovascular diseases and white matter hyperintensity, but not with regular use of antiplatelet agents. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2009, 49: 333-338.
- [28] Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safety to administer? *Stroke*, 2014, 45: 2811-2817.
- [29] Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke*, 2011, 42: 1867-1871.
- [30] Lee SH, Kim BJ, Roh JK. Silent microbleeds are associated with volume of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006, 66: 430-432.
- [31] Sun S, Cao P, Sui B, et al. Association between cerebral microbleeds and the first onset of intracerebral hemorrhage a 3.0T MR study. *Acta Radiol*, 2012, 53: 203-207.
- [32] Soo YO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs benefit of antithrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol*, 2008, 255: 1679-1686.
- [33] Gregoire SM, Jäger HR, Yousry TA, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 679-684.
- [34] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86.
- [35] Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 4: 1-14.
- [36] Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk: Updated meta-analysis. *J Neurology*, 2015, 85: 925-932.
- [37] Reiffel JA. Novel oral anticoagulants. *Am J Med*, 2014, 127: e16-e17.
- [38] 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. *Stroke J Cereb Circ*, 2013, 44(4): 995-1001.
- [39] Chatzikonstantinou A, Willmann O, Szabo K, et al. Cerebral microbleeds are uncommon in ischemic stroke associated with nonvalvular atrial fibrillation. *J Neuroimaging*, 2011, 21(2): 103-107.

- [40] Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke*, 2014, 5: 3436-3439.
- [41] Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*, 2014, 45: 2900-2905.
- [42] Viswanathan A, Chabriot H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*, 2006, 37: 550-555.
- [43] Wobith M, Mayer C, Belke M, et al. Predictors of New Cerebral Microbleeds in Patients with Antiplatelet Drug Therapy. *J Stroke Cerebrovasc*, 2016, 25: 1671-1677.
- [44] Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, et al. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2016, 47(3): 689-694.
- [45] 涂雪松. 脑微出血的临床意义. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(4): 359-362.

## 糖尿病脑病危险因素及发病机制研究进展

杜宇 综述 付剑亮 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

**摘要:**许多研究表明糖尿病会增加痴呆的患病风险,然而关于糖尿病与痴呆之间关联的确切机制目前尚不明确。糖尿病脑病发生的危险因素包括两部分,一是与糖尿病相关的因素,如高血糖、高胰岛素血症、低血糖等,二是糖尿病继发的心脑血管疾病。许多病理生理学机制可能在糖尿病相关痴呆的发生中起到一定作用,包括胰岛素抵抗与信号转导通路受损、炎症与线粒体功能障碍、氧化应激及自噬等。这里我们就糖尿病脑病相关的危险因素及一系列发病机制进行简要探讨。

**关键词:**糖尿病脑病;阿尔茨海默病;认知功能障碍;胰岛素抵抗;氧化应激

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.018

糖尿病是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。在过去的几十年里,随着生活方式的现代化以及饮食结构的转变,糖尿病的发病率和患病率呈现快速上升的趋势。最新统计显示,我国成人糖尿病患病率已达11.6%,而糖尿病前期的比例更高达50.1%<sup>[1]</sup>。糖尿病作为一种系统性疾病可引起多种慢性并发症,如心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病及中枢神经系统并发症等。与糖尿病及代谢综合征相关的大血管病变,会导致脑梗死或脑出血,进而引起中枢神经系统损伤以及痴呆,而在无急性并发症或中风事件发生的糖尿病患者中,仍有部分患者出现不同程度的认知障碍甚至痴呆。“糖尿病脑病(diabetic encephalopathy, DE)”一词最早于1950年提出,描述了糖尿病的认知损害并发症<sup>[2]</sup>。1965年,在16例死于血管性并发症的青少年糖尿病患者脑组织

中发现了一系列病理学改变,证实了“糖尿病脑病”这一定义<sup>[3]</sup>。

### 1 糖尿病患者患痴呆风险增加的流行病学证据

许多病例对照研究或以人群为基础的队列研究都表明,糖尿病会增加痴呆的患病风险。Ninomiya等<sup>[4]</sup>对18项相关研究进行了Meta分析,结果表明,糖尿病可以使痴呆患病风险增大至1.7倍,是血管性痴呆(vascular dementia, VaD)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的重要危险因素。另有Meta分析显示,糖尿病患者患痴呆的总风险增加了73%,患AD风险增加56%,而患VaD风险增加127%<sup>[5]</sup>。此外,有研究表明,糖尿病的严重程度与进展情况也会影响痴呆的发生<sup>[6]</sup>。

### 2 糖尿病脑病危险因素

糖尿病脑病发生的相关危险因素包括两部分,一是与糖尿病相关的一些因素:高血糖、高胰岛素

收稿日期:2016-04-07;修回日期:2016-08-11

作者简介:杜宇(1992-),女,硕士在读,主要从事脑血管病和痴呆的研究。

通讯作者:付剑亮(1970-),男,博士,主任医师,主要从事脑血管病和痴呆的研究。E-mail:fujianliang@163.com。