

脑微出血与不同亚型缺血性脑卒中的关系及预后分析

刘国玲

郑州大学第五附属医院神经内科,河南省郑州市 450000

摘要:目的 探讨脑微出血(CMBs)与不同亚型缺血性脑卒中的关系及预后。方法 收集2014年3月~2016年5月期间就诊我院,并确诊为缺血性脑卒中的患者116例,根据中国缺血性脑卒中亚型(CISS)标准分为5种亚型,即大动脉粥样硬化型卒中(LAA)、心源性卒中(CS)、其他病因型(OE)、穿支动脉疾病型(PAD)和病因不确定型(UE)。每个亚型分为CMBs组和非CMBs组,比较各组血清相关指标,采用Logistic回归分析每种亚型伴CMBs的影响因素,采用NIHSS评分评价每种亚型伴CMBs的预后情况。结果 PAD组同型半胱氨酸(Hcy)水平(23.32 ± 2.79) $\mu\text{mol/L}$,明显高于LAA(20.64 ± 3.11) $\mu\text{mol/L}$ 、CS(20.7 ± 2.63) $\mu\text{mol/L}$ 、OE(18.92 ± 2.91) $\mu\text{mol/L}$ 和UE(17.63 ± 3.06) $\mu\text{mol/L}$,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。OE组和LAA组糖化血红蛋白(HbA1)水平(7.60 ± 0.25 和 7.11 ± 0.32)明显高于CS组(5.03 ± 0.11)、PAD组(5.10 ± 0.11)和UE组(4.99 ± 0.12),差异具有统计学意义($P < 0.05$);而OE和LAA两组间、CS、PAD和UE三组间HbA1水平差异不明显($P > 0.05$)。长期饮酒是CS和PAD伴CMBs的独立危险因素;Hcy是每种亚型伴CMBs的独立危险因素;HbA1是PAD、LAA伴CMBs的独立危险因素。结论 Hcy、HbA1和长期饮酒是缺血性脑卒中伴CMBs的独立危险因素。不同亚型缺血性脑卒中伴CMBs的预后差异不明显。

关键词:缺血性脑卒中;脑微出血;血清指标;预后

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.004

Relationship between cerebral microbleeds and different subtypes of ischemic stroke and its prognostic analysis

LIU Guo-Ling. Department of Neurology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: LIU Guo-Ling, E-mail: lifugsx76@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between cerebral microbleeds (CMBs) and different subtypes of ischemic stroke and its prognosis. **Methods** Totally 116 patients with ischemic stroke in our hospital from March 2014 to May 2016 were enrolled in this study. According to the Chinese ischemic stroke subclassification system, there were 5 subtypes of ischemic stroke, including large artery atherosclerosis (LAA), cardiogenic stroke (CS), stroke with other etiology (OE), penetrating artery disease (PAD), and stroke with undetermined etiology (UE). Then the patients in each subtype were divided into CMBs group and non-CMBs group. The related serum markers were compared between groups. Logistic regression analysis was used to determine the influencing factors for CMBs in each subtype of ischemic stroke, and the National Institutes of Health Stroke Scale was used to evaluate the prognosis of each subtype with CMBs. **Results** Serum homocysteine (Hcy) level in the PAD group was 23.32 ± 2.79 $\mu\text{mol/L}$, significantly higher than 20.64 ± 3.11 $\mu\text{mol/L}$ in the LAA group, 20.7 ± 2.63 $\mu\text{mol/L}$ in the CS group, 18.92 ± 2.91 $\mu\text{mol/L}$ in the OE group, and 17.63 ± 3.06 $\mu\text{mol/L}$ in the UE group ($P < 0.05$). Serum hemoglobin A1 (HbA1) level was 7.60 ± 0.25 in the OE group and 7.11 ± 0.32 in the LAA group, which were both significantly higher than 5.03 ± 0.11 in the CS group, 5.10 ± 0.11 in the PAD group, and 4.99 ± 0.12 in the UE group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in HbA1 level between the OE and LAA groups or between the CS, PAD, and UE groups ($P > 0.05$). Long-term alcohol consumption was an independent risk factor for CMBs in CS and PAD. Hcy was an independent risk factor for CMBs in each subtype of ischemic stroke. HbA1 was an independent risk factor for CMBs in PAD and LAA. **Conclusions** Hcy, HbA1, and long-term alcohol consumption are independent risk factors for CMBs in ischemic

收稿日期:2017-06-19;修回日期:2017-11-17

作者简介:刘国玲(1979-),女,硕士学位,副主任医师,主要从事脑血管病及周围神经病的研究。E-mail: lifugsx76@163.com。

stroke. The prognosis of ischemic stroke with CMBs is not significantly different between different subtypes.

Key words: ischemic stroke; cerebral microbleeds; serum markers; prognosis

脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 是一种脑实质亚临床损害,属于脑小血管疾病,临床表现为脑内血管变性,血液微量外渗,在 MR 磁敏感加权成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI) 上显示直径约 2 ~ 5 mm 的类圆形低信号点^[1]。缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 好发于老年人,其发病率、复发率和致残致死率均较高。研究显示高血压、糖尿病、心脏病和高脂血症是发生缺血性脑卒中的危险因素^[2]。同时有研究报道缺血性脑卒中患者部分伴脑微出血,且脑微出血与缺血性脑卒中的复发具有一定的相关性^[3]。因此,探讨脑微出血与不同亚型缺血性脑卒中的关系及预后,可为临床对不同亚型缺血性脑卒中伴脑微出血的治疗采取个体化治疗方案提供参考依据。本文根据中国缺血性脑卒中亚型 (Chinese ischemic stroke subclassification, CISS) 病因分型分为:大动脉粥样硬化型卒中 (large artery atherosclerosis, LAA)、心源性卒中 (cardiogenic stroke, CS)、其他病因型 (other etiology, OE)、穿支动脉疾病型 (penetrating artery disease, PAD) 和病因不确定型 (undetermined etiology, UE)^[4]。同时,分析脑微出血与以上五种缺血性脑卒中亚型的关系及预后,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

本次研究入选的 116 例患者均为 2014 年 3 月 ~ 2016 年 5 月在我院就诊经头部 MRI-SWI 检查确诊为缺血性脑卒中,诊断标准参照中华医学会 2014 年诊治指南^[5],患者年龄范围 35 ~ 84 岁,平均年龄 (57.3 ± 10.2) 岁,男 67 例,女 49 例。根据有无脑微出血分为 CMBs 组和非 CMBs 组,其中 CMBs 组 47 例,男 27 例,女 20 例,年龄 35 ~ 79 岁,平均年龄 (56.8 ± 9.6) 岁;非 CMBs 组 69 例,其中男 40 例,女 29 例,年龄 37 ~ 84 岁,平均年龄 (57.8 ± 10.6) 岁。根据 CISS 分型结果得到 LAA: 26 例;CS: 32 例;PAD: 19 例;UE: 21 例;OE: 18 例。纳入标准:患者发病 7 d 入院且病例资料完整。排除标准:不能进行磁共振检查者;凝血功能障碍有出血倾向者;出血性卒中;医源性卒中;严重的重要脏器功能障碍者。本次研究征得患者本人或其家属同意,书面签署知情同意后经我院医

学伦理委员会批准。

1.2 检查方法

脑微出血的诊断标准^[6]见参考文献[6]。

使用 3.0 T 磁共振扫描仪 (SIEMENS, 德国) 进行检查,所得图像由两位经验丰富的影像科医生进行独立评价。

患者入院次日清晨于空腹状态抽取外周静脉血 5 ml,分离得到血清后检测血清中的糖化血红蛋白 (HbA1) (HLC-723G7 全自动糖化血红蛋白分析仪, HPLC 法检测)、总胆固醇 (TC)、同型半胱氨酸 (Hcy)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) (乳胶增强免疫透射比浊法) 和尿酸 (UA) 的含量。

1.3 临床资料收集

收集所有入选对象的年龄、性别、CISS 分型和长期饮酒史 (指饮酒时间超过 10 年) 等一般临床资料。

1.4 评价方法

采用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 对患者刚入院和住院第 10 天进行评分,用于评价患者的预后情况。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 19.0 进行数据统计。计量资料以均数 \pm 标准差表示 ($\bar{x} \pm s$),组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 LSD-*t* 分析。计数资料组间比较使用卡方 (χ^2) 检验,采用多因素 Logistic 回归分析不同亚型缺血性脑卒中脑微出血的危险因素。

2 结果

2.1 不同亚型缺血性脑卒中患者临床基线资料及相关血清指标比较

5 种不同亚型缺血性脑卒中患者在发病年龄、男女比例和血清 TC 水平无明显差异 ($P < 0.05$)。在所有患者中有长期饮酒史的患者共 89 例,占 76.7%。而 5 种不同亚型缺血性脑卒中患者在血清 HbA1、Hcy、hs-CRP 和 UA 的水平存在明显差异 (P 值均 < 0.05)。LAA 组和 OE 组的 CMBs 组和非 CMBs 组的血清 HbA1 水平明显高于其他三种亚型水平,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),CS 组患者血清 hs-CRP 和 UA 水平明显高于其他四种亚型,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。以上各比

较因素在 CMBs 组和非 CMBs 组之间均无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同亚型缺血性脑卒中患者临床基线资料及相关血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	长期饮酒史[n(%)]	Hcy(μmol/L)	HbA1(%)	TC(mmol/L)	hs-CRP	UA(μmol/L)
LAA 组(n=26)								
CMBs 组	8/7	57.2 ± 8.6	10(66.67)	20.42 ± 4.42	7.26 ± 0.31	4.01 ± 1.02	5.75 ± 1.26	417.21 ± 68.37
非 CMBs 组	6/5	56.3 ± 7.8	8(72.73)	21.16 ± 4.31	7.13 ± 0.42	3.86 ± 0.93	5.67 ± 1.01	411.32 ± 65.26
CS 组(n=32)								
CMBs 组	5/4	57.1 ± 8.3	7(77.78)	21.63 ± 3.83	5.12 ± 0.20	3.68 ± 0.84	9.48 ± 1.07	423.16 ± 69.17
非 CMBs 组	13/10	55.8 ± 9.2	19(82.61)	20.57 ± 2.99	4.98 ± 0.19	3.94 ± 0.87	9.56 ± 0.94	426.23 ± 64.34
OE 组(n=18)								
CMBs 组	5/3	55.9 ± 8.2	6(75.00)	19.43 ± 3.28	7.86 ± 0.21	3.26 ± 1.03	5.24 ± 1.13	419.33 ± 62.42
非 CMBs 组	6/4	54.6 ± 6.9	7(70.00)	18.76 ± 4.01	7.33 ± 0.25	3.31 ± 1.12	5.01 ± 0.97	420.48 ± 63.37
PAD 组(n=19)								
CMBs 组	4/2	58.6 ± 7.8	4(66.67)	23.61 ± 4.14	5.26 ± 0.13	4.13 ± 1.14	7.03 ± 0.63	395.28 ± 60.69
非 CMBs 组	8/5	59.3 ± 6.2	9(69.23)	23.15 ± 3.97	5.10 ± 0.09	4.01 ± 0.75	6.84 ± 0.77	398.49 ± 56.74
UE 组(n=21)								
CMBs 组	5/4	56.9 ± 8.0	8(88.89)	18.36 ± 3.19	5.14 ± 0.16	3.79 ± 1.08	5.18 ± 1.19	399.36 ± 64.29
非 CMBs 组	7/5	56.5 ± 7.5	11(91.67)	17.24 ± 3.62	4.97 ± 0.08	3.62 ± 0.91	4.89 ± 0.97	393.47 ± 61.37

2.2 不同亚型缺血性脑卒中脑微出血的多因素 Logistic 回归分析

将每种缺血性脑卒中亚型伴脑微出血作因变量,对单因素分析有统计学意义的因素:长期饮酒、Hcy、HbA1、hs-CRP 和 UA 作为自变量,对每种缺血性脑卒中亚型进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:长期饮酒、Hcy 是 CS 伴脑微出血的危险因素,Hcy 是 OE 和 UE 伴脑微出血的危险因素,Hcy 和 HbA1 是 LAA 伴脑微出血的危险因素,长期饮酒、Hcy 和 HbA1 是 PAD 伴脑微出血的危险因素。见表 2 ~ 表 6。

表 2 LAA 伴脑微出血的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
长期饮酒	0.012	0.366	0.026	0.076	1.033	0.775 ~ 1.165
Hcy	0.021	0.425	0.084	0.013	0.828	0.839 ~ 1.257
HbA1	0.015	0.557	0.296	0.009	0.924	0.593 ~ 1.127
hs-CRP	0.352	0.518	0.379	0.106	1.229	0.665 ~ 1.361
UA	0.262	0.327	2.994	0.125	1.015	0.933 ~ 1.269

表 3 CS 伴脑微出血的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
长期饮酒	0.291	0.509	0.662	0.017	1.612	2.105 ~ 10.303
Hcy	1.816	0.676	1.667	0.006	1.253	0.183 ~ 9.435
HbA1	2.337	0.884	0.269	0.152	1.068	0.562 ~ 2.339
hs-CRP	0.083	0.904	0.624	0.083	1.127	0.759 ~ 8.047
UA	0.627	0.447	2.427	0.079	1.008	0.572 ~ 11.621

表 4 OE 伴脑微出血的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
长期饮酒	0.921	0.766	0.635	0.084	1.006	0.764 ~ 3.958
Hcy	0.675	0.094	1.028	0.031	3.524	0.425 ~ 4.791
HbA1	0.551	0.799	0.719	0.096	1.000	0.562 ~ 8.312
hs-CRP	1.021	0.902	1.310	1.131	1.136	0.332 ~ 4.835
UA	2.304	0.637	2.019	0.326	1.029	0.738 ~ 4.927

表 5 PAD 伴脑微出血的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
长期饮酒	1.215	0.916	1.139	0.027	5.237	0.335 ~ 3.718
Hcy	1.096	0.768	0.926	0.016	2.028	0.207 ~ 3.041
HbA1	0.827	0.734	0.764	0.037	1.634	1.154 ~ 3.668
hs-CRP	0.059	0.206	0.996	0.106	1.323	1.106 ~ 4.762
UA	0.704	0.314	1.031	0.227	1.029	0.675 ~ 3.924

表 6 UE 伴脑微出血的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
长期饮酒	2.675	0.681	0.457	0.076	4.036	0.604 ~ 4.732
Hcy	2.739	0.493	0.533	0.024	2.117	0.015 ~ 2.976
HbA1	1.056	0.325	0.712	0.081	1.624	0.536 ~ 1.602
hs-CRP	0.827	0.646	1.107	1.062	1.135	0.702 ~ 1.104
UA	0.136	0.714	0.898	0.337	0.996	0.839 ~ 1.092

2.3 不同亚型缺血性脑卒中入院及出院 NIHSS 评分比较

根据每种亚型缺血性脑卒中有无 CMBs 分为 CMBs 和非 CMBs 两个亚组,比较每组患者入院和出院 NIHSS 评分情况,结果得出不同亚型缺血性脑卒中患者 CMBs 组和非 CMBs 组入院和出院时 NIH-

SS 评分之间均存在明显差异,具有统计学意义 (P 值均 < 0.05),即不同亚型缺血性脑卒中患者非 CMBs 组预后好于 CMBs 组。但是不同亚型缺血性脑卒中患者伴脑微出血组入院时和出院时评分差异组间无显著性区别,即不同亚型缺血性脑卒中患者伴脑微出血预后差异不明显。无论是 CMBs 组

和非 CMBs 组在入院时和出院时的 NIHSS 评分最低为 PAD 患者,最高为 CS 患者,并且 CS 患者在入院和出院时 NIHSS 评分差异最大,而 UE 患者在入院和出院时 NIHSS 评分差异最小。另外,不同亚型缺血性脑卒中患者入院和出院时 NIHSS 评分结果均为 CMBs 组高于非 CMBs 组。见表 7。

表 7 不同亚型缺血性脑卒中入院时及出院时 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CMBs 组($n=47$)		非 CMBs 组($n=69$)		F	P
	入院时评分	出院时评分	入院时评分	出院时评分		
LAA 组($n=26$)	8.52 \pm 2.27	5.22 \pm 1.06	6.03 \pm 2.11	4.17 \pm 1.18	5.19	<0.05
CS 组($n=32$)	15.79 \pm 6.35	11.24 \pm 3.38	14.27 \pm 5.39	10.08 \pm 6.19	13.45	<0.05
OE 组($n=18$)	9.04 \pm 2.62	7.48 \pm 2.19	8.66 \pm 1.82	6.22 \pm 1.25	8.43	<0.05
PAD 组($n=19$)	4.16 \pm 1.03	1.77 \pm 1.26	3.79 \pm 1.14	1.32 \pm 1.26	3.23	<0.05
UE 组($n=21$)	7.88 \pm 4.39	6.92 \pm 3.74	7.28 \pm 3.21	6.65 \pm 2.18	7.58	<0.05
F	8.46	11.27	9.33	10.08		
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

3 讨论

脑血管疾病中最常见的类型是缺血性脑卒中^[7]。不同亚型缺血性脑卒中的危险因素不尽相同,总体来说,主要包括不可干预的因素如种族、遗传因素,可干预的危险因素如高血压、糖尿病、心脏疾病、血脂异常、吸烟、饮酒、肥胖、血管疾病、睡眠呼吸障碍、感染、口服避孕药、偏头痛、妊娠,以及近年新发现的危险因素如炎症标记物等^[8]。临床实际诊疗中,准确鉴别不同亚型缺血性脑卒中的危险因素对有针对性的治疗及患者的预后具有重要的指导意义。

脑微出血是脑内小血管发生病变,含铁血黄素沉积其中,它与任何一种缺血性脑卒中亚型的关系均密切相关^[9]。现在临床中应用磁敏感加权成像技术检测脑微出血灵敏度较高,它是一种三维梯度回波序列,具有分辨率高、高速流动补偿的特点^[10],近年来该技术使脑微出血的检出率也获得提高,本实验利用磁敏感加权成像技术检测不同亚型缺血性脑卒中患者脑微出血的情况,并对每种亚型缺血性脑卒中伴脑微出血的危险因素进行分析,结果得到长期饮酒是 CS、PAD 伴 CMBs 的独立危险因素。可见患者长期饮酒的生活习惯也是导致部分亚型缺血性脑卒中伴 CMBs 发生的危险因素。王立侠等^[11]认为血浆 Hey 与脑小血管病的病情严重程度密切相关,病情越严重,其值越高。本次研究中我们的结果认为 Hey 是每种亚型缺血性脑卒中伴 CMBs 的独立危险因素,在不同亚型中 Hey 水

平比较具有统计学意义,以 PAD 检测值最高,而临床中该种亚型缺血性脑卒中严重程度也高,该结果与既往的研究报道一致。此外,有研究报道^[12]HbA1 对卒中患者的磁共振信号无影响,与缺血性脑卒中伴 CMBs 无相关性。而王国珍等^[13]的研究认为 HbA1 是急性脑梗死患者伴 CMBs 的独立危险因素,我们本次研究结果认为 HbA1 是 PAD、LAA 伴 CMBs 的独立危险因素,该结论与既往有的报道一致,有的报道不一致,可见该结论尚存在一定的争议。

综合以上分析,本研究初步探讨了 CMBs 与不同亚型缺血性脑卒中的关系及预后,但仍存在不足之处:仅根据患者入院和出院时 NIHSS 评分进行短期疗效分析总结,未对患者进行长期随访分析,因而尚不能对不同亚型缺血性脑卒中伴 CMBs 的长期预后做判断。由于本次研究样本量较小,得出的结论可能有不足之处。因此,下一步的工作将对不同亚型缺血性脑卒中伴 CMBs 发生的危险因素进行临床大样本前瞻性研究证实,对其长期预后作进一步研究。

参 考 文 献

[1] 涂雪松. 脑微出血的临床意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(4): 359-362.

[2] 龙秀英,曾倩,李秋茹,等. 缺血性脑卒中复发危险因素分析及风险评估[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(7): 442-446.

[3] 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(4): 995-1001.
- [4] 李宜军,王满侠. 不同缺血性脑卒中亚型危险因素研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(5): 722-727.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] 孙亚楠,杨阳,宫恒恒,等. 脑微出血的临床表现及意义[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(5): 556-558.
- [7] 李洁,刘妍君. 缺血性脑卒中并脑微出血的相关因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(2): 180-184.
- [8] 李艳,梁直厚. C 反应蛋白在缺血性脑卒中病情以及预后评估中的价值[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(2): 150-153.
- [9] 汪国宏,吴竹青,王小强,等. 脑微出血的危险因素及其对认知功能影响的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(7): 736-739.
- [10] 张楚楚,孙永安,程欣欣,等. 磁敏感成像对脑淀粉样血管病导致脑出血的诊断价值探讨[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(12): 1253-1256.
- [11] 王立侠,董俊兴,焦敬美. 血浆同型半胱氨酸与不同类型脑小血管病相关性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(24): 75-76.
- [12] An H, Rajeev O, Huang D, et al. Influence of internal carotid artery stenosis, blood pressure, glycated hemoglobin, and hemoglobin level on fMRI signals of stroke patients[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(6): 502-506.
- [13] 王国珍,张持,汪国宏,等. 急性缺血性脑卒中伴脑微出血与糖化血红蛋白及血脂的相关性研究[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(4): 438-442.