

## 脑微出血相关危险因素回顾性研究

杨艳玲<sup>1</sup>,高世龙<sup>1</sup>,尤红<sup>2</sup>,葛力<sup>2</sup>

1. 敦煌市医院,甘肃省敦煌市 736200

2. 甘肃省人民医院,甘肃省兰州市 730000

**摘要:**目的 探讨与脑血管疾病相关的危险因素中哪些与脑微出血(CMBs)的相关。方法 回顾性分析2016年1月至2017年1月在甘肃省人民医院行颅脑MRI磁敏感加权(SWI)检查的患者641例,其中确诊为CMBs的患者100例(CMBs组),正常153例(正常组)。依据SWI对CMBs患者进行病灶计数,分析CMBs患者各危险因素与CMBs的关系。结果 CMBs组与正常组独立样本检验结果表明,肌酐(CREA)、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(cys C)、超氧化物歧化酶(SOD)、纤维蛋白原(FIB)以及年龄和高血压差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。采用Spearman相关分析显示CMBs严重程度与年龄( $r = 0.687, P = 0.000$ )及高血压的严重程度相关( $r = 0.087, P = 0.389$ )。多因素Logistic回归分析显示,发生CMBs与年龄( $OR = 0.930, P = 0.000$ )、高血压病史( $OR = 0.126, P = 0.000$ )、平均动脉压(MAP)( $OR = 0.937, P = 0.000$ )、收缩压(SP)( $OR = 0.954, P = 0.005$ )和舒张压(DP)( $OR = 1.049, P = 0.048$ )相关。结论 CMBs的发生与年龄、高血压病史、收缩压、舒张压和平均动脉压水平相关。

**关键词:**脑微出血;年龄;血压

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.013

### A retrospective study of risk factors associated with cerebral microbleeds

YANG Yan-Ling, GAO Shi-Long, YOU Hong, GE Li. Department of Neurology, The Dunhuang City Hospital, DunHuang, Gansu 736200, China

Corresponding author: YOU Hong, E-mail: 250923213@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors associated with cerebral microbleeds (CMBs) in cerebrovascular diseases. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 641 patients who underwent a susceptibility-weighted imaging (SWI) of brain from January 2016 to January 2017 in Gansu Provincial People's Hospital. Among these patients, 100 patients were diagnosed with CMBs (CMBs group), and 153 patients were free of CMBs (normal group). SWI was used to count the number of lesions in patients with CMBs, and the association between the relevant risk factors and CMBs was analyzed. **Results** The results of independent sample test in the CMBs group and the normal group showed that there were significant differences between the above two groups in creatinine, homocysteine, cystatin C, superoxide dismutase, fibrinogen, age, and hypertension. Spearman correlation analysis showed that the severity of CMBs was correlated with age ( $r = 0.687, P = 0.000$ ) and the severity of hypertension ( $r = 0.087, P = 0.389$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the development of CMBs was associated with age (odds ratio [OR] = 0.930,  $P = 0.000$ ), history of hypertension ( $OR = 0.126, P = 0.000$ ), mean arterial pressure ( $OR = 0.937, P = 0.000$ ), systolic pressure ( $OR = 0.954, P = 0.005$ ), and diastolic pressure ( $OR = 1.049, P = 0.048$ ). **Conclusions** The development of CMBs is related to age, history of hypertension, and systolic pressure, diastolic pressure, and mean arterial pressure level.

**Key words:** microbleeds; age; blood pressure

收稿日期:2017-10-24;修回日期:2018-04-08

作者简介:杨艳玲(1987-),女,硕士学位,医师,主要从事神经系统疾病诊治与康复。

通信作者:尤红(1961-),男,硕士学位,主任医师,主要从事神经系统疾病诊治与康复。E-mail:250923213@qq.com。

脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 是一种无症状、出血量微小为主要特征的一种脑实质损害<sup>[1]</sup>, 病理表现为单发或多发微量出血灶及含铁血黄素沉积, 多分布在大脑皮质、皮质下白质和基底节等。在颅脑 MRI 磁敏感加权 (susceptibility-weighted imaging, SWI) 中 CMBs 呈现为类圆形、密度均匀、小范围 (直径 2 ~ 10 mm) 的低信号或信号丢失, 病灶周边无水肿<sup>[2]</sup>。近年来影像技术的发展, CMBs 检出率逐渐增高。Angelidis 等<sup>[3]</sup> 研究报道, 35% ~ 60% 的脑出血者, 18% ~ 29% 的缺血性脑卒中者和 5% 的正常健康老年人在 SWI 检查时可检出 CMBs。Kim 等<sup>[4]</sup> 研究报道, 在总人群中 CMBs 的发病率约为 10.4%。大量研究发现, CMBs 不仅是急性脑血管疾病的危险因素, 还可以导致认知功能障碍等隐性疾病的发生和进展<sup>[2-7]</sup>。然而, 临床上对无症状 CMBs 重视不足, 关于 CMBs 危险因素的研究欠缺。本研究拟通过回顾性分析正常组与 CMBs 患者临床和影像资料, 探讨正常组和 CMBs 患者在年龄、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 和高血压以及肌酐 (creatinine, CREA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、胱抑素 C (cystatin C, cys C)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 和纤维蛋白原 (Fibrinogen, FIB) 水平与 CMBs 的相关性及其临床意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月 ~ 2017 年 1 月在甘肃省人民医院住院行 SWI 的患者共 641 例, 纳入研究的 253 例, 其中确诊为 CMBs 的患者 100 例 (CMBs 组), 正常 153 例 (正常组)。

纳入标准: ① 年龄 20 ~ 85 岁; ② CMBs 组 SWI 检查呈现为类圆形、密度均匀、小范围 (直径 2 ~ 10 mm) 的低信号或信号丢失, 病灶周边无水肿<sup>[2]</sup>。

排除标准: ① 存在严重感染性疾病者 (中枢神经系统感染、重症肺炎、败血症和脓毒血症等); ② CMBs 和正常组 MRI 存在以下影像学表现: 海绵状血管瘤、脑血管瘤、脑白质病、急性脑血管病、颅内肿瘤、多发性硬化和颅内手术等。

分组标准: CMBs 组 SWI 仅表现为脑微出血, 不伴其他影像学表现; 正常组 SWI 表现正常。

### 1.2 记录资料

经过培训的专科医师收集并记录一般资料和病史, 其中高血压和糖尿病均采用 WHO 诊断标

准; 血压均取最高血压值; 记录静脉采血指标。

### 1.3 实验室检查

采用甘肃省人民医院检验科 (甘肃省检验中心, 通过 ISO15189 医学实验室认可) Olympus AU5400 全自动生化分析仪和 Roche Elecsys 2010 电化学发光仪测定。

### 1.4 头颅 MR-SWI 检查

入选者在住院期间采用甘肃省人民医院放射科 SIEMENS MAG-NETOM Skyra 3.0T 智能磁共振成像仪完成头颅 MR-SWI 检查。根据 SWI 诊断 CMBs, 并且按照 CMBs 数量分为无、轻度 (1 ~ 2 个)、中度 (3 ~ 9 个) 和重度 ( $\geq 10$  个)。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。计量资料符合正态分布的均以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义; 计数资料以百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关分析确定参数变量水平与 CMBs 程度之间的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析确定 CMBs 的危险因素, 检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 脑微出血检出率

行 SWI 检查者共 641 例。检出单纯 CMBs 患者 100 例 (15.6%), 正常 153 例 (23.86%)。单纯脱髓鞘脑白质病中检出 94 例 (14.66%) CMBs, 单纯脑出血检出 26 例 (4.06%), 单纯脑梗死检出 93 例 (14.51%), 脱髓鞘脑白质病合并脑微出血检出 81 例 (12.64%), 脑出血合并脑微出血检出 12 例 (1.87%), 脑梗死合并脑微出血检出 45 例 (7.02%), 脑出血合并脱髓鞘脑白质病检出 11 例 (1.71%), 脑梗死合并脱髓鞘脑白质病检出 26 例 (4.06%)。

### 2.2 两组临床资料分析

CMBs 组患者平均年龄大于正常组 ( $P < 0.01$ ); 高血压比例明显高于正常组 ( $P < 0.01$ ); CREA、空腹血糖 (GLU)、收缩压 (systolic pressure, SP)、舒张压 (diastolic pressure, DP)、SOD、MAP、Hcy、PLT 和 FIB 均高于正常组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组在 UA、CRP、WBC 和 APTT 虽然差异无统计学意义, 却一致地表现为正常组优于 CMBs 组。见表 1。

### 2.3 脑微出血的部位分布特点

100 例 CMBs 中, 出现 1 ~ 39 个不等的微出血

灶,共 1116 个,多数患者可同时出现在脑的多个部位。以病例数计算,好发部位依次为皮质/皮质下 96 例(96%)、基底节 69 例(69%)、脑干 38 例(38%)和小脑 36 例(36%)。以病灶个数计算,部位分布依次为:皮质/皮质下 623 个(55.82%)、基底节 296 个(26.52%)、脑干 106 个(9.50%)和小脑 91 个(8.15%)。

## 2.4 高血压分级、年龄段与 CMBs 程度的关系

对 CMBs 组病例进行 CMBs 程度分级:轻度 13 例(13%)、中度 52 例(52%)和重度 35 例(35%)。Spearman 秩相关分析发现,高血压严重程度与脑微出血严重程度之间存在等级相关性( $r = 0.087, P = 0.389$ );不同年龄段与脑微出血严重程度之间存在等级相关性( $r = 0.687, P = 0.000$ )。见表 2、表 3。

表 1 两组一般资料、病史、实验室检查等比较 [ $n(\%)$ ; $\bar{x} \pm s$ ]

变量	CMBs 组	正常组	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	68.13 ± 11.43	47.8 ± 13.26	-12.574	0.000
男性	63(63)	84(54.25)	-1.283	0.201
高血压病史	76(76)	24(15.68)	-11.581	0.000
糖尿病病史	37(37)	15(9.8)	-5.019	0.000
收缩压(mmHg)	142.01 ± 20.16	122.97 ± 14.16	-8.213	0.000
舒张压(mmHg)	82.59 ± 13.45	78.25 ± 9.99	-2.767	0.006
MAP(mmHg)	102.39 ± 14.15	93.15 ± 10.17	-5.645	0.000
ALT(U/L)	26.14 ± 28.56	32.59 ± 33.30	1.593	0.113
AST(U/L)	22.45 ± 13.23	26.69 ± 27.53	1.639	0.103
ALP(U/L)	91.11 ± 31.19	87.22 ± 54.79	-0.646	0.519
Urea(mmol/L)	5.65 ± 1.82	5.20 ± 3.21	-1.255	0.211
CREA(umol/L)	73.46 ± 16.10	66.85 ± 14.44	-3.403	0.001
UA(umol/L)	326.04 ± 77.93	320.90 ± 93.64	-0.473	0.637
GLU(mmol/L)	6.35 ± 2.39	5.35 ± 1.20	-3.895	0.000
CHOL(mmol/L)	4.29 ± 1.11	4.55 ± 0.93	1.936	0.054
TG(mmol/L)	1.52 ± 0.90	1.63 ± 0.85	1.030	0.304
HDL-C(mmol/L)	1.23 ± 0.26	1.30 ± 0.34	1.803	0.073
LDL-C(mmol/L)	2.79 ± 0.93	2.96 ± 0.81	1.465	0.144
动脉硬化指数	2.56 ± 0.90	2.68 ± 1.12	0.976	0.330
SOD(U/mL)	165.55 ± 34.81	185.9 ± 38.73	4.251	0.000
CRPhs(mg/L)	8.48 ± 23.86	3.71 ± 11.99	-1.854	0.066
Hcy(umol/L)	19.22 ± 11.82	16.21 ± 10.33	-2.14	0.033
cys C(mg/L)	0.94 ± 0.19	0.81 ± 0.22	-4.88	0.000
WBC( $\times 10^9/L$ )	6.61 ± 2.48	6.48 ± 2.50	-0.397	0.692
RBC( $\times 10^9/L$ )	4.81 ± 0.64	4.86 ± 0.62	0.589	0.556
HGB(g/L)	146.29 ± 19.94	148.86 ± 23.80	0.895	0.375
PLT( $\times 10^9/L$ )	177.97 ± 58.53	203.01 ± 66.11	3.079	0.002
INR	1.03 ± 0.07	1.01 ± 0.08	-1.632	0.104
APTT(s)	37.25 ± 5.75	36.86 ± 4.25	-0.628	0.531
FIB(g/L)	3.36 ± 0.97	3.03 ± 0.79	-2.881	0.004
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.74 ± 2.68	24.39 ± 3.12	1.698	0.091

表 2 高血压分级与脑微出血分级关系

脑微出血 分级	无高血压 (例)	高血压分级			合计 (例)
		1	2	3	
0	129	1	7	16	153
1	6	0	1	5	12
2	12	2	8	27	49
3	6	1	6	26	39
合计(例)	153	4	22	74	253

注: $r = 0.087, P = 0.389$ 。

## 2.5 患者发生 CMBs 危险因素分析

取 CMBs 为因变量,纳入年龄、糖尿病病史、高血压病史、GLU、SP、DP、MAP、Hcy、SOD、CREA、Cys C、PLT 和 FIB 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄、高血压病史、SP、DP 和 MAP 增高与 CMBs 相关。见表 4。

表 3 年龄段与脑微出血分级关系

年龄(岁)	脑微出血分级			合计(例)	
	0	2	3		
<60	128	4	11	5	148
60~69	17	5	14	11	47
70~79	6	2	14	16	38
≥80	2	1	10	7	20
合计(例)	153	12	49	39	253

注: $r = 0.687, P = 0.000$ 。

表 4 患者发生 CMBs 多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	标准误	Wald	OR	95% CI	$P$
年龄	-0.073	0.019	13.982	0.930	0.895 ~ 0.966	0.000
高血压史	-2.073	0.465	19.880	0.126	0.051 ~ 0.313	0.000
糖尿病	-0.677	0.572	1.402	0.508	0.166 ~ 1.559	0.236
GLU	-0.009	0.130	0.005	0.991	0.768 ~ 1.277	0.942
CREA	-0.017	0.014	1.389	0.983	0.956 ~ 1.011	0.239
Hcy	0.005	0.017	0.091	1.005	0.972 ~ 1.040	0.763
Cys C	0.283	1.124	0.063	1.327	0.147 ~ 12.0010	0.801
SOD	0.010	0.007	1.907	1.010	0.996 ~ 1.025	0.167
PLT	0.003	0.003	0.531	1.003	0.996 ~ 1.009	0.466
FIB	-0.067	0.255	0.070	0.935	0.568 ~ 1.540	0.792
SP	-0.047	0.017	7.858	0.954	0.923 ~ 0.986	0.005
DP	0.048	0.024	3.899	1.049	1.000 ~ 1.100	0.048
MAP	-0.065	0.012	27.559	0.937	0.915 ~ 0.960	0.000

## 3 讨论

脑微出血是脑微小血管病变所致的以微量血液外漏为特征的脑实质损害,SWI 表现为圆形或椭圆形信号缺失。有研究发现,CMBs 可作为脑出血的预测因素预示将来可能发生出血性脑卒中<sup>[8]</sup>,并对缺血性脑卒中患者的溶栓治疗及抗凝、抗血小板

聚集治疗有重要的指导意义<sup>[9]</sup>。

本研究共收集 641 例行 SWI 检查者,纳入符合标准的 253 例作横断面研究,CMBs 检出比例达 15.6%。本研究中,CMBs 组与正常组在性别、血脂、动脉硬化指数、肝功能、Urea、UA 和 BMI 基线水平相比较,均无显著统计学差异,与林莉研究<sup>[10]</sup>结果一致。这与血脂异常是 CLVD (颅内大血管病变)的独立危险因素<sup>[11,12]</sup>形成反差,提示 CMBs 发病机制和病理生理变化可能与 CLVD 不完全相同。

在本研究中,CMBs 组和正常组在年龄、糖尿病病史、高血压病史、空腹血糖、SP、DP、MAP、Hey、SOD、CREA、Cys C、PLT 和 FIB 方面比较存在显著差异。其中,年龄与微出血的发生密切相关,多项研究<sup>[13-15]</sup>证实随着年龄的增加,CMBs 发生的概率也增加,本研究与既往研究结果一致,CMBs 组患者的年龄显著大于正常组的年龄,多因素 Logistic 回归分析提示年龄与 CMBs 有显著相关性。

目前,CMBs 病因研究中,高血压与 CMBs 相关性是国内外研究的热点之一。普遍认为长期高血压可导致血管形成微动脉瘤和小动脉脂质玻璃样变,该类病变是 CMBs 形成的基础, Lee 等<sup>[16]</sup>认为 CMBs 是长期高血压颅内靶器官损害的标志之一。Kinoshita 等<sup>[17]</sup>研究的结果也证实 CMBs 在高血压患者中的发生率明显高于血压正常的患者。本研究结果同样证实高血压与 CMBs 有相关性,CMBs 组患者的高血压患病率及血压值均高于非 CMBs 组,同时多因素 Logistic 回归分析示高血压病史、SP、DP 和 MAP 为 CMBs 的独立危险因素,与既往 Nig-hodhossian 等<sup>[18]</sup>研究显示 CMBs 与收缩压呈正相关以及 Fan 等<sup>[19]</sup>研究显示舒张压与 CMBs 的发生呈正相关的结果一致。糖尿病作为脑血管病的危险因素,是否与 CMBs 的发生相关,国内外专家观点不一。一项纳入 1411 健康人的研究发现糖尿病与 CMBs 独立相关<sup>[20]</sup>,但本研究未得出糖尿病和微出血相关,可能糖尿病导致的脑卒中和 CMBs 的发生病理机制不同。

Hey 是血管性疾病的独立危险因素,通过损伤血管内皮,刺激炎症反应等途径在高血压和脑卒中等疾病的发生进展中起作用<sup>[21]</sup>,但 Hey 在 CMBs 发生机制中的作用尚不明确。SOD 是机体内唯一以超氧阴离子自由基为底物的酶,其水平与自由基含量呈负相关,随着年龄的增长,SOD 水平随之下降,机体清除自由基的能力下降,从而诱导炎症因

子的产生,动脉硬化斑块逐渐形成,增加心脑血管疾病的风险<sup>[22]</sup>。本研究中 CMBs 与正常组比较,SOD 值减少,说明发生脑血管疾病时 SOD 被消耗,SOD 在血清中的浓度下降,引起氧自由基在血液中的堆积,同样也为临床中给予清除氧自由基药物<sup>[23]</sup>及提高抗氧化酶活性药物可改善脑血管疾病提供依据。有研究证实随着肾小球滤过率的降低,脑卒中的发生风险显著增高<sup>[24]</sup>,说明 CMBs 与肾脏小血管病密切相关。Cys C 是半胱氨酸蛋白酶的主要抑制剂,其产量恒定、不易受内源和外源因素影响、几乎全部被肾小管重吸收或分解的特性,能敏感反映肾小球滤过功能。本研究中反应肾功能的 CREA 和 Cys C 在 CMBs 组和正常组有差异,与 CMBs 无相关性,我们认为,Cys C 本身可能对脑小血管具有损伤作用,这种损害不依赖于其他因素存在。因本研究肾功能不全数量少,肾功能不全与 CMBs 有无相关性需大样本进一步研究。

PLT 在止血、血栓形成等生理病理过程中发挥着重要的作用。本研究 CMBs 组与正常组比较,PLT 明显减少,说明 PLT 减少时,易发生 CMBs。因此 CMBs 与抗血小板聚集药物是否具有相关性,尤其 CMBs 是否使用抗血小板聚集药物及时间、剂量需要大样本的前瞻性研究;FIB 增高是缺血性脑血管病的危险因素,本研究发现 CMBs 组水平显著高于正常组,提示 FIB 升高也有可能是 CMBs 的危险因素,与丁建等<sup>[25]</sup>的研究结果相同。有研究提示,FIB 高水平对较大血管的内皮造成损伤,但并未证明其可以导致微血管损害发生微出血<sup>[26]</sup>。急性脑出血 FIB 增高,因出血刺激释放凝血因子而增加凝血活性,CMBs 是否也会通过此途径导致 FIB 升高<sup>[27]</sup>,目前尚需要更多的证据。

多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、高血压病史、SP 增高、DP 增高、MAP 增高为发生 CMBs 的危险因素。其中年龄为不可控因素,因此预防 CMBs 及其发生出血性脑卒中的治疗,更需重视优化降压治疗和高血压管理的重要性。本研究尚存在一些不足,未纳入使用抗血小板聚集药物与 CMBs 的相关性研究;肾功能不全对象少,未能对肾功能与 CMBs 相关性研究。

综上所述,我们认为年龄、血压可能是发生 CMBs 的独立危险因素,在临床治疗中需重视调控血压、优化降压目标和高血压管理的重要性及抗血小板聚集药物的个体化。

## 参 考 文 献

- [1] 蒋小群,刘鸣,游潮. 脑出血分型研究进展[J]. 国际脑血管病杂志, 2013, 21(3): 207-210.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
- [3] Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease [J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 164-165.
- [4] Kim BJ, Lee SH. Cerebral Microbleeds: Their Associated Factors, Radiologic Findings, and Clinical Implications [J]. *J Stroke*, 2013, 15(3): 153-163.
- [5] 滕振杰,冯静,吕佩源,等. 脑小血管病与卒中后认知障碍研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(1): 102-105.
- [6] Charidimou A, Krishnan A, Werring DJ, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings [J]. *Neuroradiology*, 2013, 55(6): 655-674.
- [7] Wu Y, Chen T. An Up-to-Date Review on Cerebral Microbleeds [J]. *J Stroke Cerebrov Dis*, 2016, 25(6): 1301-1306.
- [8] 刘国玲. 脑微出血与不同亚型缺血性脑卒中的关系及预后分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(6): 582-586.
- [9] Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, et al. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(5): 348-356.
- [10] 林莉,纪建松,韦铁民,等. 高血压脑卒中患者的脑微出血临床特点[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(3): 227-231.
- [11] Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 453-463.
- [12] Kromhout D. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths (Prospective Studies Collaboration) [J]. *Lancet*, 2007, 370(9602): 1829-1839.
- [13] Roob G, Schmidt R, Kapeller P, et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population [J]. *Neurology*, 1999, 52(5): 991-994.
- [14] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 315-322.
- [15] Hankey G, Patel M, Stevens S, et al. ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF [J]. *Lancet Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 1002-1006.
- [16] Lee SH, Park JM, Kwon SJ, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients [J]. *Neurology*, 2004, 63(1): 16-21.
- [17] Staals J, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, et al. Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients [J]. *Stroke*, 2009, 40(10): 3264.
- [18] Nighoghossian N, Wertheimer P, Hermier M, et al. Old microbleeds may increase the risk of acute hemorrhagic transformation in stroke patients: A gradient-echo T2\*-weighted brain MRI study [J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 367.
- [19] Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2459-2462.
- [20] Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3298-3304.
- [21] Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyper homocysteinaemia: an Independent Risk Factor for Vascular Disease [J]. *New Engl J Med*, 1991, 324(17): 1135-1149.
- [22] 沈云峰,胡远贵,张洪波,等. 冠心病患者血清胱抑素C、一氧化氮、超氧化物歧化酶及超敏C反应蛋白水平变化及与冠脉狭窄程度的相关性[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(3): 28-31.
- [23] 蒋奇慧. 丁苯酞在抗动脉粥样硬化中的作用及可能机制[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(6): 657-659.
- [24] Nickolas TL, Khatri M, Boden-Albala B, et al. The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2876-2879.
- [25] Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam Scan Study [J]. *Neurology*, 2006, 2(3): 1208-1214.
- [26] Undas A, Slowik A, Gissel M, et al. Circulating activated factor XI and active tissue factor as predictors of worse prognosis in patients following ischemic cerebrovascular events [J]. *Thromb Res*, 2011, 128(5): 62-64.
- [27] Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder [J]. *Stroke*, 2008, 39(12): 3323-3328.