

文章编号:1003-2754(2022)02-0123-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2022.0029

脑小血管病总负荷对大动脉粥样硬化型脑梗死急性期病情进展的影响

陆强彬, 柏燕燕, 缪江芳, 张慧萍

摘要: **目的** 探讨脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)总负荷与大动脉粥样硬化(large artery atherosclerosis, LAA)型脑梗死急性期病情进展的关系。**方法** 143例急性LAA型脑梗死患者,依据MRI检查及CSVD总负荷评分量表计算患者的CSVD总负荷评分(总分0~4分)。根据急性期病情有无进展,将患者分为两组:非进展性脑梗死组(non-progressive cerebral infarction, NPCI)和进展性脑梗死组(progressive cerebral infarction, PCI),比较两组间基线资料及CSVD各分项及总负荷评分间的差异,并应用Logistic回归法分析CSVD总负荷评分等指标与LAA型脑梗死急性期进展的关系。**结果** PCI组与NPCI组间CSVD总负荷评分程度有显著性差异($P < 0.05$)。PCI组吸烟史、糖尿病史、基线舒张压、空腹血糖、血管源性腔隙、中重度脑白质病变(WMH)、脑微出血(CMBs)及CSVD总负荷评分均高于NPCI组($P < 0.05$),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)低于NPCI组($P < 0.05$);Logistic回归分析显示:空腹血糖、中重度WMH以及CSVD总负荷评分是LAA型脑梗死急性期病情进展的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** LAA型脑梗死患者CSVD总负荷严重程度与急性期病情进展密切相关。

关键词: 大动脉粥样硬化型脑梗死; 脑小血管病; 总负荷评分; 进展

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

Effect of cerebral small vessel disease on the progress of acute stage of large artery atherosclerotic cerebral infarction LU Qiangbin, BAI Yanyan, MIAO Jiangfang, et al. (Department of Neurology, Jiangyin Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangyin 214400, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the total burden of cerebral small vessel disease (CSVD) and the progression of large artery atherosclerosis (LAA) cerebral infarction in acute stage. **Methods** One hundred and forty-three patients with acute LAA cerebral infarction were collected. The CSVD total load score (0~4 points) was calculated according to MRI and CSVD total load scale. According to the progress of the disease in the acute phase, the patients were divided into two groups: non progressive cerebral infarction group (NPCI) and progressive cerebral infarction group (PCI). The baseline data, CSVD sub items and total load scores were compared between two groups. Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between CSVD total load score and the progression of LAA type cerebral infarction. **Results** There was significant difference in CSVD total load score between PCI group and NPCI group ($P < 0.05$). In group PCI, smoking history, diabetes history, baseline diastolic blood pressure, fasting blood glucose, vascular lacuna, moderate and severe WMH, CMBs and CSVD total load score were all higher than those in NPCI group ($P < 0.05$), and LDL-C level was lower than that in NPCI group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that fasting blood glucose, moderate and severe WMH and CSVD total load score were independent risk factors for the progression of LAA cerebral infarction in acute stage ($P < 0.05$). **Conclusion** The severity of CSVD in patients with LAA type cerebral infarction is closely related to the progress of the disease in acute phase.

Key words: Large artery atherosclerosis cerebral infarction; Cerebral small vessel disease; Total load score; Progress

卒中是我国成年人致死、致残的首位疾病^[1],其中缺血性卒中占69.6%~70.8%^[2]。LAA型脑梗死是缺血性卒中最常见类型之一,其主要与颅内、外大动脉的粥样硬化、狭窄或闭塞有关,而这些常常与CSVD同时发生^[3]。本研究旨在探讨CSVD与大动脉粥样硬化型脑梗死急性期病情进展及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年3月-2020年12月间在江苏省江阴市人民医院住院的大动脉粥样硬化型脑梗死患者143例。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》脑梗死诊断标准及

TOAST分型中的大动脉粥样硬化型标准;(2)年龄45~80岁;(3)首次症状性脑卒中,发病24h以内,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≤ 15 分;(4)责任血管为颈内动脉系统。排除标准:(1)接受静脉溶栓或介入治疗;(2)合并其它分型的脑梗死;(3)伴有风湿免疫系统疾病、感染性疾病等其它可导致血管病变的危险因

收稿日期:2021-10-12;修订日期:2021-11-30

基金项目:南通大学临床医学专项项目(No. 2019LY021)

作者单位:(南通大学附属江阴医院神经内科,江苏 江阴 214400)

通讯作者:张慧萍, E-mail:122294592@qq.com

素;(4)合并其它重要脏器功能障碍性疾病。本研究通过了江苏省江阴市人民医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署了知情同意书。

1.2 资料采集 入院 24 h 内收集患者的基线资料,包括且不限于性别、年龄、既往病史(高血压病、糖尿病、高脂血症、心房颤动、冠心病等)、吸烟史、饮酒史、基线 NIHSS 评分、基线收缩压、基线舒张压、实验室检查数据[空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等]。入院 48 h 内完善头部 MRI 检查。

1.3 病情进展的判定方法及分组办法 采用 NIHSS 量表评估病情的严重程度,以 7 d 时的 NIHSS 评分较 24 h 内的评分增加 ≥ 1 分为病情进展,纳入 PCI 组,共 42 例;否则纳入 NPCI 组,共 101 例。

1.4 头部 MRI 检查及 CSVD 总负荷评分 采用 Philips 3.0T 磁共振仪,检查序列包括 T₁、T₂ 加权自旋回波序列(T₁WI、T₂WI)、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)、弥散加权成像序列(DWI)及磁敏感加权成像序列(SWI)。根据美国心脏协会/美国卒中协会 2017 年的相关标准^[4]以及 Staals J 等^[5]提出的 CSVD 总负荷评分方法(见表 1),由资深放射科专家对每个研究对象的影像学表现进行评判和计分。再按照 CSVD 总负荷评分对患者进行严重程度分级:轻度(0~1 分),中度(2 分),重度(3~4 分)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型以确定独立危险因素,并计算优势比(OR)和 95% 可信区间(CI),设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料分析 本研究共纳入研究对象 143 例,男性 81 例,女性 62 例,年龄 45~80 岁,平均年龄(68.92 \pm 9.81)岁。采集所有研究对象的 CSVD 发生情况:(1)合并血管源性腔隙(lacunae) 94 例(65.73%);(2)合并中重度脑白质病变(white matter hyperintensities,WMH) 39 例(27.27%);(3)合并脑微出血(cerebral microbleeds,CMBs)43 例(30.07%);(4)合并中重度血管周围间隙扩大(enlarged perivascular space,EPVS)52 例(36.36%)。143 例患者中,至少有一项 CSVD 表现的达 115 例(80.42%),同时具有 4 项表现的有 13 例(9.09%)。

2.2 两组间不同程度 CSVD 总负荷评分情况比较

PCI 组中,CSVD 总负荷评分轻度 10 例(23.81%),中度 21 例(50.00%),重度 11 例(26.19%);NPCI 组中,CSVD 总负荷评分轻度 48 例(47.52%),中度 38 例(37.62%),重度 15 例(14.85%)。两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 7.312, P = 0.026$)。

2.3 LAA 型脑梗死急性期病情进展的单因素分析

143 例 LAA 型脑梗死患者中,PCI 组 42 例,NPCI 组 101 例。单因素分析显示,两组在吸烟史、糖尿病史、基线舒张压、空腹血糖、LDL-C、血管源性腔隙、中重度 WMH、CMBs 及 CSVD 总负荷评分方面存在显著性差异($P < 0.05$)。而两组在年龄、性别、饮酒史、高血压史、基线 NIHSS 评分、基线收缩压、HbA1c、TG、HDL-C、TC 及中重度 EPVS 方面差异无统计学意义(见表 2)。

2.4 LAA 型脑梗死急性期进展的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型。结果表明:空腹血糖、中重度 WMH 以及 CSVD 总负荷评分是 LAA 型脑梗死急性期病情进展的独立危险因素(见表 3)。

表 1 CSVD 评判标准及总负荷评分计算方法

MRI 特征	定义	计分依据	计分
血管源性腔隙(Lacunae)	圆形或卵圆形皮质下空腔,呈脑脊液信号的病灶,直径 3~15 mm	数量 ≥ 1 个	1
脑白质病变(WMH)	脑室旁或深部白质 T ₁ 等或偏低信号,T ₂ 高信号病灶,无空洞形成。	根据 Fazekas 评分 ^[6] ,以脑室旁高信号 3 分或/和深部白质信号评分 ≥ 2 分为中重度,作为计分依据	1
脑微出血(CMBs)	直径 2~5 mm 圆形或卵圆形 SWI 低信号病灶,伴晕染效应	数量 ≥ 1 个	1
血管周围间隙扩大(EPVS)	沿血管走行,边界清晰,直径 < 3 mm 的与脑脊液信号相似的病灶	采用 5 级量表法 ^[7] 进行严重程度评估,以 2~4 级为中重度 EPVS,作为计分依据	1
CSVD 总负荷			0~4 分

表 2 LAA 型脑梗死急性期病情进展的单因素分析

观察指标	PCI 组 (n = 42)	NPCI 组 (n = 101)	t/χ^2	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.12 ± 9.91	68.84 ± 9.77	0.155	0.438
男性[例(%)]	25(59.52)	56(55.45)	0.201	0.654
吸烟史[例(%)]	17(40.48)	23(22.77)	4.615	0.032
饮酒史[例(%)]	14(33.33)	27(26.73)	0.632	0.427
高血压史[例(%)]	29(69.05)	52(51.49)	3.726	0.054
糖尿病史[例(%)]	21(50.00)	32(31.68)	4.267	0.039
基线 NIHSS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	7.72 ± 2.03	7.91 ± 2.24	0.474	0.317
基线收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	155.45 ± 21.72	151.32 ± 20.98	1.061	0.145
基线舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	101.52 ± 18.70	95.69 ± 17.44	1.782	0.038
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.82 ± 1.08	6.33 ± 0.84	2.913	0.002
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	6.65 ± 1.12	6.38 ± 1.01	1.410	0.080
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.52 ± 0.42	2.33 ± 0.45	2.344	0.010
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.26 ± 0.21	1.32 ± 0.24	1.411	0.080
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.24 ± 0.38	2.37 ± 0.40	1.796	0.037
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.29 ± 0.87	4.40 ± 0.82	0.718	0.237
影像学表现[例(%)]				
血管源性腔隙	34(80.95)	60(59.41)	6.114	0.013
中重度 WMH	18(42.86)	21(20.79)	7.281	0.007
CMBs	18(42.86)	25(24.75)	4.624	0.032
中重度 EPVS	19(45.24)	33(32.67)	2.024	0.155
CSVD 总负荷(分, $\bar{x} \pm s$)	2.12 ± 0.49	1.38 ± 0.37	9.865	0.000

表 3 LAA 型脑梗死急性期病情进展的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	OR 值	95% CI	P 值
吸烟史	-0.291	0.369	0.747	0.363 - 1.539	0.429
高血压史	-0.411	0.24	0.663	0.415 - 1.061	0.087
糖尿病史	-0.122	0.248	0.885	0.545 - 1.438	0.623
基线舒张压	0.562	0.657	1.753	0.484 - 6.357	0.393
空腹血糖	1.262	0.565	3.531	1.167 - 10.684	0.026
HbA1c	0.104	0.193	1.11	0.761 - 1.618	0.589
HDL-C	-0.294	0.209	0.745	0.495 - 1.122	0.158
LDL-C	-0.093	0.181	0.911	0.639 - 1.300	0.609
血管源性腔隙	-0.595	0.319	0.552	0.295 - 1.03	0.062
中重度 WMH	0.702	0.314	2.018	1.091 - 3.730	0.025
CMBs	-0.127	0.448	0.881	0.366 - 2.119	0.777
CSVD 总负荷	1.463	0.428	5.541	2.163 - 11.335	0.008

3 讨论

CSVD 是由影响脑小动脉、小静脉和毛细血管的多种疾病组成,涉及多种病理过程和病因^[8]。CSVD 的主要神经影像学表现包括血管源性腔隙、脑白质病变、脑微出血、血管周围间隙扩大^[9]。在过去的几十年里,CSVD 的不同表现长期以来被认为是不同类型的组织变化,关于这些变化的患病率、临床意义和预后价值的争论一直存在。然而,最近的研究表明,这些特征是相互关联的,更可能具有共同的弥漫性

内在小血管病变,而且可能也比以前认为的更具“动态性”。现在人们普遍认为,它们与卒中、认知能力下降、精神和运动障碍、残疾和死亡密切相关。总的来说,它们被认为是预后不良的标志。

研究表明,CSVD 可导致 20% 的卒中发生,占有缺血性卒中病因的 25% 左右^[10,11]。CSVD 与脑实质损伤之间的联系机制还不完全清楚。血管壁的结构改变,或血管腔结构限制,或其功能失调,可引起慢性低灌注状态,导致不完全梗死或急性局灶性坏

死(腔隙性脑梗死)^[12]。近年的研究发现,大动脉粥样硬化造成的头颈部血管狭窄往往同时伴随不同程度的CSVD改变^[3,13]。多项研究指出,血管源性腔隙、CMBs均是缺血性卒中复发的独立危险因素^[14,15]。Christoph JG等的研究指出,与WMH负荷较低的患者相比,负荷较高的患者更可能出现神经功能障碍^[16]。磁共振CSVD总负荷评分是Staals J等^[5]于2014年提出的新的观念,它是不同类型、不同程度的CSVD特征的累积效应,可作为影像学标志来预测缺血性脑卒中患者的临床结局,较单一脑小血管病影像学特征价值更高。研究表明,CSVD总负荷评分是卒中后临床预后不良的预测因子^[17]。

国内外关于CSVD总负荷评分与脑梗死预后及复发风险的相关性研究已有报道。一项关于149例患者的回顾性研究发现^[18],LAA型脑梗死患者常合并有不同程度的CSVD影像学表现,这种表现可以是单一类型或是混合型的,且伴有中重度CSVD的脑梗死患者卒中出现梗死后出血和卒中复发的风险均显著增加,预后较差。国内赵丽贤等^[19]的前瞻性研究则发现:CSVD总负荷与LAA型脑梗死患者的长期预后相关。

然而,目前国内外关于CSVD与脑梗死急性期进展的关系研究报道较少,且多局限于CSVD的某一类型。暂无研究从CSVD总负荷角度出发,研究CSVD与LAA型脑梗死急性期病情进展的关系,此为本文研究的立题依据。本研究发现,143例患者中,至少有一项CSVD表现的达115例(80.42%),较Arba等^[20]的报道稍高,可能与本研究的研究对象为LAA型脑梗死有关。本研究结果表明,PCI组中,中、重度CSVD总负荷评分患者比例较NPCI组中明显增高。单因素分析显示,吸烟史、糖尿病史、基线舒张压、空腹血糖、LDL-C、血管源性腔隙、中重度WMH、CMBs、CSVD总负荷评分均与LAA型脑梗死急性期病情进展有关。进一步Logistics回归分析则显示,CSVD总负荷评分、中重度WMH以及空腹血糖与LAA型脑梗死急性期病情进展有关。本研究结果表明,CSVD总负荷评分有助于预测LAA型脑梗死患者的急性期病情恶化风险,为临床医生根据患者的实际情况选择个体化治疗方案提供理论依据。

本研究还存在一些不足:本研究样本量较小,且为单中心研究,可能存在一定的偏倚。本研究纳入标准为NIHSS评分 ≤ 15 分且梗死部位为颈内动脉系统的患者,故对于NIHSS评分15分以上的重度LAA型患者或后循环梗死的患者不具有指导意义,仅能作为参考。这些不足,希望国内外学者在今后的研究中能不断完善。

[参考文献]

[1]《中国脑卒中防治报告2019》编写组.《中国脑卒中防治报告2019》[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):272-281.

- [2]中华医学会神经病学分会,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2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [3]Lu T,Liang J,Wei N,et al.Extracranial artery stenosis is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in ischemic stroke patients of suspected small or large artery origins[J].Front Neurol,2019,10:243.
- [4]Eric E.Smith,Gustavo Saposnik,Geert Jan Biessels,et al.Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease:A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J].Stroke,2017,48(2):e44-e71.
- [5]Staals J,Makin SD,Doubal FN,et al.Stroke subtype,vascular risk factors,and total MRI brain small-vessel disease burden[J].Neurology,2014,83(14):1228-1234.
- [6]Fazekas F,Chawluk JB,Alavi A,et al.MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging[J].AJR,1987,149(2):351-356.
- [7]Doubal FN,MacLulich AM,Ferguson KJ,et al.Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J].Stroke,2010,41(3):450-454.
- [8]Qian L,Yang Y,Cesar R,et al.Cerebral small vessel disease[J].Cell Transplant,2018,27(12):1711-1722.
- [9]Natalia SR,Mark E.Cerebral small vessel disease[J].Continuum,2020,26(2):332-352.
- [10]Rosalind B,Helene B,Sandra EB,et al.Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease[J].Cardiovasc Res,2018,114(11):1462-1473.
- [11]Anemiekke TT,Esther MC,Kim W,et al.Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J].Nat Rev Neurol,2018,14(7):387-398.
- [12]Yulu S,Joanna MW.Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J].Stroke Vasc Neurol,2016,1(3):83-92.
- [13]Nam KW,Kwon HM,Lim JS,et al.The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease[J].PLoS One,2017,12(10):e0184944.
- [14]Robert WR,Alvin SD,Eng HL,et al.Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke:A review[J].JAMA Neurol,2018,75(10):1273-1281.
- [15]Georgios T,Aristeidis HK.Can cerebral microbleeds predict stroke recurrence[J].Lancet Neurol,2019,18(7):619-620.
- [16]Christoph JG,David M,Andrea B,et al.Effects of white matter hyperintensities on 90-day functional outcome after large vessel and non-large vessel stroke[J].Cerebrovasc Dis,2020,49(4):419-426.
- [17]Song TJ, Kim J, Song D, et al. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke[J]. Journal of Clinical Neurology, 2017, 13(2): 187-195.
- [18]Nam KW,Kwon HM,Lim JS,et al.The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease[J].PLoS One,2017,12(10):e0184944.
- [19]赵丽贤,朱慧,阎文静,等.脑小血管病总体负担对大动脉粥样硬化型脑梗死患者长期预后的影响[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(4):292-297.
- [20]Arba F,Inzitari D,Ali M,et al.Small vessel disease and clinical outcomes after IV rt-PA treatment[J].Acta Neurologica Scandinavica,2017,136(1):72-77.