

脑小血管病总体负担与缺血性卒中复发的相关性研究

杨晓雨, 苏 宸, 王 瑶, 赵仁亮

摘 要: **目的** 探讨脑小血管病(cerebral small vessel diseases, CSVD)总体负担与复发性缺血性卒中的关系。**方法** 收集2019年6月-2020年12月期间住院的临床资料完整的704例急性缺血性卒中患者,对其行CSVD总体负担评分。随访90 d、1年,根据有无卒中复发分为复发组和未复发组,比较两组患者临床资料及影像学资料之间的差异,通过Logistic回归分析复发缺血性卒中的危险因素,通过计算受试者工作特征(ROC)曲线下面积来探索CSVD总体负担对卒中复发的预测价值。**结果** 随访90 d时,复发组25例(3.55%),未复发组679例(96.45%),两组在年龄、规律服用抗血小板药物情况、脑动脉狭窄、CSVD总体负担、WMH、CMB、腔隙方面均有统计学差异,Logistic回归分析示脑动脉狭窄、CSVD总体负担是卒中复发独立危险因素,规律服用抗血小板药物是其保护因素;随访1年时,复发组100例(14.20%),未复发组604例(85.80%),两组在年龄、高血压、糖尿病、空腹血糖、服用抗血小板药物情况、服用调脂药物、脑动脉狭窄、CSVD总体负担、WMH、CMB、腔隙方面均有统计学差异,Logistic回归分析显示高血压、糖尿病、脑动脉狭窄、CSVD总体负担、WMH、CMB是卒中复发的独立危险因素,规律服用抗血小板药物是其独立保护因素;ROC曲线结果示:随访90 d AUC=0.823;随访1年, AUC=0.746, CSVD总体负担对90 d、1年卒中复发具有一定的预测价值。**结论** CSVD总体负担与复发缺血性卒中存在相关性,CSVD总体负担是复发性缺血性卒中的独立危险因素,可作为未来缺血性卒中复发的预测指标。

关键词: 总体负担; 脑小血管病; 复发性卒中

中图分类号: R743 **文献标识码:** A

Relationship between total burden of cerebral small vessel disease and recurrent ischemic stroke YANG Xiaoyu, SU Chen, WANG Yao, et al. (Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the total burden of cerebral small vessel diseases (CSVD) and recurrent ischemic stroke. **Methods** We included 704 patients with acute ischemic stroke with complete clinical data admitted to our hospital from June 2019 to December 2020. They were scored for the total CSVD burden. After follow-ups of 90 days and one year, they were divided into recurrence group and non-recurrence group according to whether there was a recurrent ischemic stroke. The clinical data and imaging data of the two groups were compared. The risk factors for recurrent ischemic stroke were determined by Logistic regression analysis. The predictive value of the total CSVD burden for stroke recurrence was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). **Results** At the 90-day follow-up, there were 25 (3.55%) cases in the recurrence group and 679 (96.45%) cases in the non-recurrence group. The two groups differed significantly in age, the use of antiplatelet drugs, cerebral artery stenosis, total CSVD burden, white matter hyperintensities (WMH), cerebral microbleeds (CMB), and lacunes. The Logistic regression analysis showed that cerebral artery stenosis and the total CSVD burden were independent risk factors for recurrent ischemic stroke, while the use of antiplatelet drugs was an independent protective factor against stroke recurrence. At the one-year follow-up, there were 100 (14.20%) cases in the recurrence group and 604 (85.80%) cases in the non-recurrence group, with significant differences in age, hypertension, diabetes, fasting blood glucose level, the use of antiplatelet drugs, the use of lipid-regulating drugs, cerebral artery stenosis, the total CSVD burden, WMH, CMB, and lacunes. The Logistic regression analysis showed that the independent risk factors for stroke recurrence included hypertension, diabetes, cerebral artery stenosis, the total CSVD burden, WMH, and CMB, while the use of antiplatelet drugs was the independent protective factor. The AUC of the total CSVD burden was 0.823 at the 90-day follow-up and 0.746 at the 1-year follow-up, indicating moderate predictive value of the total CSVD burden for 90-day and 1-year stroke recurrence. **Conclusion** The total CSVD burden is associated with recurrent ischemic stroke. It is an independent risk factor for recurrent ischemic stroke, which can be a predictive indicator for ischemic stroke recurrence.

Key words: Total burden; Cerebral small vessel disease; Recurrent stroke

收稿日期:2023-02-15;修订日期:2023-05-18

作者单位:(青岛大学附属医院神经内科,山东 青岛 266003)

通信作者:赵仁亮, E-mail:zhrenliang@163.com

脑小血管病(cerebral small vessel diseases, CSVD)是各种病因影响脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的临床、影像、病理综合征,是目前严重影响着我国人民的健康的常见疾病^[1]。其主要影像学特征包括近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、腔隙、脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)和脑萎缩^[2]。众所周知,缺血性卒中具有高复发率的特点,卒中1年复发率约为12.5%^[3],与首次卒中相比,复发性卒中的致残率和病死率较高,严重影响患者的预后和生活质量^[4]。因此全面探究复发缺血性卒中的影响因素及预测方法具有重要意义。近期研究发现CSVD与复发缺血性卒中相关^[5],但是以往国内外研究局限于CSVD单一MR影像学表现与卒中复发的相关性。而关于CSVD总体负担与复发性缺血性卒中的相关性研究较少报道。本研究旨在探讨CSVD总体负担与复发性缺血性卒中相关性,为预测卒中复发提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2019年6月-2020年12月期间在青岛大学附属医院神经内科住院的首次发生急性脑梗死患者,共704例,首发脑梗死定义为:(1)首次出现神经系统缺损症状和体征;(2)头部MRI显示责任病灶为新发且唯一的病灶。纳入标准:(1)所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中关于脑梗死的诊断标准^[6];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)发病7d内就诊;(4)病史资料完整、配合随访。排除标准:(1)合并其他中枢神经系统疾病(如脑出血、蛛网膜下腔出血、脑肿瘤等)的患者;(2)合并严重心肺功能不全、严重心律失常、肾功能不全的患者;(3)因心脏起搏器、支架置入、严重肾功能不全、造影剂过敏等不能行头部MR和头颈部CTA检查者;(4)急性脑梗死接受过溶栓治疗或血管内介入治疗患者;(5)既往发生脑梗死、脑内出血、蛛网膜下腔出血者。

1.2 临床资料收集 入院当天收集患者的基本资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史;既往史包括高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等病史,实验室

指标包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)、同型半胱氨酸(HCY)。分别收集患者随访90d、1年期间服用抗血小板、调脂药物情况。平均每月服用抗血小板、调脂药物25d以上定义为规律服药。所有入组患者入院后行NIHSS评分。

1.3 影像学检查方法和CSVD总体负担评分

所有入组患者在入院1周内完善头部MRI和头颈部CTA检查。头部MRI使用Signa HD3.0T(美国GE公司)强超导磁共振扫描仪;采用头颈部CTA检测脑动脉狭窄情况,颅内动脉狭窄程度按照北美症状性颈动脉内膜切除试验研究测量标准。颅内动脉狭窄采用华法林阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄的随机对照研究中所公布的WASID法^[7]。本研究根据颅内或颅外动脉狭窄程度将入组患者分为:脑动脉狭窄 $< 50\%$ 组,脑动脉狭窄 $50\% \sim 70\%$ 组,脑动脉狭窄 $> 70\%$ 组。

WMH、CMB、腔隙和EPVS诊断标准参考中国脑小血管病诊治专家共识^[1]。采用Fazekas评分对WMH严重程度进行评分,将WMH分为深部WMH和脑室旁WMH,2个部位评分之和为总评分(0~6分),评分0分为WMH0级,评分1~2分为1级,评分3~4分为2级,评分5~6分为3级^[8]。采用视觉量化评分评估扩大的血管周围间隙(EPVS),根据EPVS数目将入组患者分为 < 11 组,11~20组和 > 20 组。

采用Staals等^[9]提出的评分量表对入组患者进行CSVD总体负担评分,包括腔隙、WMH、CMB和EPVS,具体评分细则如下:(1)WMH:深部WMH的Fazekas评分为2~3分或脑室旁WMH的Fazekas评分为3时评为1分^[8];(2)腔隙数量 ≥ 1 个时评为1分;(3)中重度EPVS(数目 ≥ 11),评为1分;(4)CMB数目 ≥ 1 个时评为1分。

1.4 统计学分析 应用SPSS 26.0软件进行统计学处理。定性资料以频数表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验;符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的定量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;采用多因

素 Logistic 回归分析复发缺血性卒中的影响因素, $P < 0.05$ 有统计学意义; 计算 ROC 曲线下面积评估 CSVD 总体负担的预测价值, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发组与未复发组患者一般临床资料比较 研究期间共纳入 704 例患者, 90 d 随访分析示复发组 25 例, 未复发组 679 例, 两组在年龄、规律服用抗血小板药物、脑动脉狭窄、CSVD 总体负担、WMH、CMB、腔隙方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 1 年随访分析示复发组 100 例, 未复发组 604 例, 两组在年龄、高血压、糖尿病、空腹血糖 (FBG)、规律服用抗血小板药物、规律服用调脂药物、脑动脉

狭窄、CSVD 总体负担、WMH、CMB、腔隙方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 1、表 2)。

2.2 复发性缺血性卒中的多因素分析 利用 Logistic 回归模型, 以表 1、表 2 中影响复发性缺血性卒中单因素分析中有统计学意义的因素为自变量, 以复发组/未复发组为因变量进行统计分析, 结果: 脑动脉狭窄、CSVD 总体负担是 90 d 卒中复发的独立危险因素, 规律服用抗血小板药物是其保护性因素 ($P < 0.05$); 高血压、糖尿病、脑动脉狭窄、CSVD 总体负担、WMH、CMB 是 1 年卒中复发的独立危险因素, 而规律服用抗血小板药物是其保护性因素 ($P < 0.05$) (见表 3)。

表 1 复发组与未复发组一般临床资料的比较

变量	随访 90 d			随访 1 年		
	未复发组 ($n = 679$)	复发组 ($n = 25$)	统计值	未复发组 ($n = 604$)	复发组 ($n = 100$)	统计值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁] * ▲	65 (57, 70)	68 (65, 73)	$Z = -2.820$	64 (56, 70)	67 (64, 73)	$Z = -3.885$
性别 (男/女)	458/221	18/7	$\chi^2 = 0.228$	409/195	67/33	$\chi^2 = 0.020$
高血压 [$n(\%)$]	440 (64.8)	18 (72.0)	$\chi^2 = 0.550$	376 (62.3)	82 (82.0) ▲	$\chi^2 = 14.719$
糖尿病 [$n(\%)$]	231 (34)	9 (36.0)	$\chi^2 = 0.042$	190 (31.5)	50 (50.0) ▲	$\chi^2 = 13.129$
冠心病 [$n(\%)$]	108 (15.9)	6 (24.0)	$\chi^2 = 1.164$	93 (15.4)	21 (21.0)	$\chi^2 = 1.984$
高脂血症 [$n(\%)$]	79 (11.6)	3 (12.0)	$\chi^2 = 0.003$	67 (11.1)	15 (15.0)	$\chi^2 = 1.273$
吸烟史 [$n(\%)$]	272 (40.1)	11 (44.0)	$\chi^2 = 0.156$	241 (39.9)	42 (42.0)	$\chi^2 = 0.157$
饮酒史 [$n(\%)$]	214 (31.5)	8 (32.0)	$\chi^2 = 0.003$	192 (31.8)	30 (30.0)	$\chi^2 = 0.127$
服用抗血小板药 [$n(\%)$]	578 (85.1)	14 (56.0) #	$\chi^2 = 15.289$	399 (66.1)	52 (52.0) ☆	$\chi^2 = 7.366$
服用调脂药 [$n(\%)$]	623 (91.8)	22 (88.0)	$\chi^2 = 0.442$	410 (67.9)	56 (56.0) ☆	$\chi^2 = 5.412$
实验室指标 [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]						
LDL-C	2.41 (1.90, 3.02)	2.35 (1.76, 3.59)	$Z = -0.505$	2.41 (1.90, 2.99)	2.38 (1.79, 3.29)	$Z = -0.901$
TG	1.19 (0.86, 1.66)	1.21 (0.83, 1.77)	$Z = -0.227$	1.19 (0.84, 1.67)	1.19 (0.93, 1.61)	$Z = -0.757$
TC	4.11 (3.44, 4.83)	3.89 (3.21, 5.48)	$Z = -0.143$	4.16 (3.44, 4.83)	4.06 (3.35, 5.11)	$Z = -0.044$
FBG	5.31 (4.76, 6.83)	6.04 (4.84, 7.46)	$Z = -1.234$	5.29 (4.74, 6.68)	6.05 (5.01, 8.01) ☆	$Z = -3.116$
HDL-C	1.12 (0.97, 1.29)	1.03 (0.88, 1.17)	$Z = -1.952$	1.13 (0.97, 1.30)	1.06 (0.96, 1.22)	$Z = -1.750$
HCY	11.77 (9.65, 14.1)	12.34 (10.36, 14.34)	$Z = -0.670$	11.79 (9.65, 14.20)	11.84 (9.90, 13.84)	$Z = -0.337$
NIHSS [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	3 (1, 6)	5 (2, 7)	$Z = -1.314$	3 (1, 6)	3 (2, 6)	$Z = -1.502$

TC: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; HCY: 同型半胱氨酸; $M(P_{25}, P_{75})$: 中位数 (四分位数); n : 例数; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; 随访 90 d, 与未复发组比较 * $P < 0.05$, # $P < 0.001$; 随访 1 年, 与未复发组比较 ☆ $P < 0.05$, ▲ $P < 0.001$ 。

表 2 复发组和未复发组影像特征比较

变量	随访 90 d			随访 1 年		
	未复发组	复发组	χ^2 值	未复发组	复发组	χ^2 值
脑动脉狭窄[$n(\%)$] ^{#☆}			17.988			7.297
<50%	370(54.5)	4(16.0)		333(55.1)	41(41.0)	
50%~70%	247(36.4)	14(56.0)		216(35.8)	45(45.0)	
>70%	62(9.1)	7(28.0)		55(9.1)	14(14.0)	
CSVD 总体负担[$n(\%)$] ^{#▲}			54.547			83.605
0	124(18.3)	0(0)		119(19.7)	5(5.0)	
1	211(31.1)	2(8.0)		203(33.6)	10(10.0)	
2	240(35.3)	6(24.0)		205(33.9)	41(41.0)	
3	87(12.8)	12(48.0)		67(11.1)	32(32.0)	
4	17(2.5)	5(20.0)		10(1.7)	12(12.0)	
WMH[$n(\%)$] ^{*▲}			17.079			55.847
0 级	101(14.9)	1(4.0)		98(16.2)	4(4.0)	
1 级	295(43.4)	5(20.0)		279(46.2)	21(21.0)	
2 级	203(29.9)	10(40.0)		167(27.6)	46(46.0)	
3 级	80(11.8)	9(36.0)		60(9.9)	29(29.0)	
CMB[$n(\%)$] ^{*▲}			13.060			43.276
无	552(81.3)	13(52.0)		509(84.3)	56(56.0)	
有	127(18.7)	12(48.0)		95(15.7)	44(44.0)	
EPVS[$n(\%)$]			5.656			5.949
<11	348(51.3)	7(28.0)		313(51.8)	42(42.0)	
11~20	278(40.9)	16(64.0)		249(41.2)	45(45.0)	
>20	53(7.8)	2(8.0)		42(7.0)	13(13.0)	
腔隙[$n(\%)$] ^{#☆}			17.739			12.111
无	397(58.5)	4(16.0)		360(59.6)	41(41.0)	
有	282(41.5)	21(84.0)		244(40.4)	59(59.0)	

n :例数;随访 90 d,与未复发组比较 * $P<0.05$,# $P<0.001$;随访 1 年,与未复发组比较 ☆ $P<0.05$,▲ $P<0.001$ 。

表 3 复发性卒中危险因素 Logistic 回归分析

变量	随访 90 d			随访 1 年		
	回归系数	OR (95% 可信区间)	P 值	回归系数	OR (95% 可信区间)	P 值
年龄	0.040	1.041(0.983~1.103)	0.170	0.016	1.017(0.988~1.046)	0.261
高血压				0.652	1.919(1.061~3.471)	0.031*
糖尿病				0.587	1.798(1.002~3.227)	0.049*
空腹血糖				0.091	1.096(0.967~1.241)	0.151
服抗血小板药物情况	-1.760	0.172(0.066~0.451)	<0.001*	-0.912	0.402(0.168~0.962)	0.041*
服用调脂药物情况				0.035	1.036(0.431~2.491)	0.938
脑动脉狭窄	1.456	4.287(2.167~8.481)	<0.001*	0.456	1.577(1.105~2.252)	0.012*
CSVD 总体负担	0.953	2.594(1.074~6.268)	0.034*	0.463	1.589(1.025~2.462)	0.038*
WMH	0.008	1.008(0.490~2.072)	0.983	0.499	1.647(1.123~2.416)	0.011*
CMB	0.113	1.120(0.347~3.616)	0.850	0.864	2.372(1.269~4.433)	0.007*
腔隙	1.331	3.786(0.957~14.981)	0.580	0.293	1.341(0.721~2.494)	0.354

* $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2.3 复发性缺血性卒中的 ROC 曲线分析 随访 90 d 时,CSVD 总体负担评分 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.823,95% 置信区间:0.745 ~ 0.900,最佳截断值:2.5,灵敏度:0.68,特异度:0.84 (见图 1);随访 1 年时,CSVD 总体负担评分 AUC 值为 0.746,95% 置信区间:0.694 ~ 0.797,最佳截断值:1.5,灵敏度:0.85,特异度:0.53 (见图 2)。

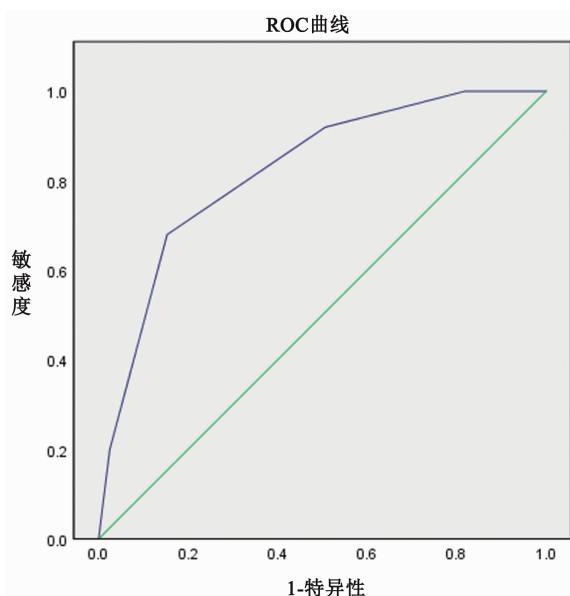


图 1 随访 90 d,CSVD 总体负担对卒中复发的预测价值

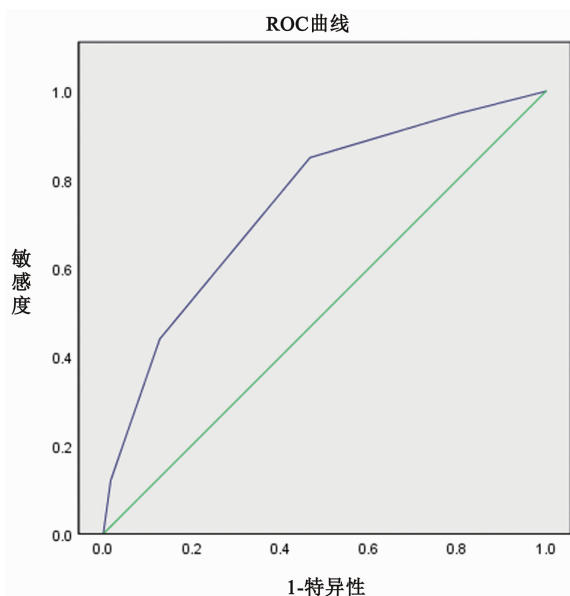


图 2 随访 1 年,CSVD 总体负担对卒中复发的预测价值

3 讨论

研究表明首次卒中患者的卒中复发率从 1995 年-2005 年间有所下降,但此后没有明显变化^[10],这表明目前的卒中二级预防策略还需进一步改进和

完善。CSVD 在缺血性卒中患者中普遍存在,CSVD 总体负担与缺血性卒中复发之间是否存在相关性尚不明确,因此明确 CSVD 总体负担对复发性卒中的影响对指导卒中的二级预防从而减少卒中复发率具有重要意义。

3.1 复发缺血性卒中危险因素分析 复发性缺血性卒中有多种危险因素:高血压、糖尿病、脑动脉粥样硬化性狭窄、是否规律服用抗血栓药物等^[11]。本研究显示高血压、糖尿病是卒中后 1 年复发缺血性卒中的独立危险因素。最新卒中二级预防策略提出,对于合并有高血压的卒中/TIA 患者,推荐血压控制在 130/80 mmHg 以下,可降低卒中复发率^[11]。研究表明约 30% 的急性缺血性卒中患者患有 2 型糖尿病^[12],而在本研究中 2 型糖尿病患者占比更高。2 型糖尿病与 1 年卒中复发独立相关。但是本研究未发现卒中后 90 d 复发与高血压、糖尿病存在相关性,原因可能与患者在首次卒中发生后短时间内药物依从性好,更严格控制血压、血糖相关。本研究显示脑动脉狭窄是卒中后 90 d、1 年复发性缺血性卒中的独立危险因素。研究表明颅内动脉狭窄的严重程度是卒中复发风险的有力预测因子,狭窄 $\geq 70\%$ 的患者 1 年复发率可达 18%^[13]。本研究显示服用抗血小板药物情况与复发性缺血性卒中存在相关性,规律服用抗血小板药物的患者卒中复发率较低,表明抗血栓治疗可有效预防卒中复发。二级预防策略建议非心源性卒中患者长期服用单一抗血小板药物预防卒中复发^[11]。而本研究数据显示随访 1 年时坚持规律服用抗血小板药物的患者比随访 90 d 时数量明显减少,表明患者药物依从性尚待提高。最新二级预防指南首次提出患者行为干预策略-卒中/TIA 患者可以通过加强对卒中知晓程度、改变生活方式、提高药物依从性来预防卒中复发^[11]。

3.2 CSVD 单一影像学表现与复发缺血性卒中相关性 研究发现复发性缺血性卒中常常合并有多种脑小血管病影像学表现,CSVD 各种 MR 影像学特征可能是脑梗死后功能障碍、卒中复发及死亡的危险因素之一^[5,14]。研究发现重度 WMH 可能增加缺血性卒中复发风险,对未来卒中复发高危人群具有预测价值^[5]。一项前瞻性研究发现,脑室旁 WMH 患者与卒中复发存在相关性,脑室旁 WMH 是缺血性卒中复发的独立预测因子^[15]。本研究根据 WMH 严重程度和 WMH 部位,将 WMH 分为 0 ~ 3 级,发现 WMH 和卒中后 1 年缺血性卒中复发相关。可能机制是 WMH 破坏脑白质纤维束和神经纤维网

络,导致脑可塑性下降,除此以外,严重的 WMH 患者脑远端血管的血流动力学受损,导致缺血性卒中再次发生。本研究发现 CMB 与缺血性卒中复发存在相关性,与既往研究结果一致。既往荟萃分析显示 CMB 与 1 年卒中复发存在相关性,CMB 可能是复发缺血性卒中的独立危险因素^[14]。Wilson 等^[16]研究表明无论 CMB 负荷大小和分布(即混合、深度或脑叶)状况,CMB 与复发缺血性卒中存在相关性。虽然 CMB 数量越多,复发缺血性卒中的风险可能越大,但是脑出血的风险也相应增加^[14],因此如何平衡严重 CMB 脑梗死患者的抗血栓治疗获益与风险显得尤为重要。

3.3 CSVD 总体负担与复发缺血性卒中的相关性 目前研究认为与 CSVD 单一影像学特征相比,CSVD 总体负担能更好地预测脑卒中患者预后结局^[17]。Lau 等^[18]曾进行两项大型前瞻性研究,通过 Staals 评分^[9]来评估 CSVD 总体负担,提出 CSVD 总体负担可预测 TIA/缺血性卒中后卒中复发。但是该研究并没有考虑脑动脉狭窄对卒中复发的影响,而脑动脉狭窄是缺血性卒中复发的重要危险因素之一^[13],脑动脉狭窄患者可能同时合并有 CSVD。不同研究中关于合并脑动脉狭窄的患者 CSVD 对卒中复发的影响结果不同,Nam 等^[19]探讨了脑小血管病对合并大动脉粥样硬化狭窄的缺血性卒中患者卒中复发的影响,结果显示 CSVD 单一影像学表现:WMH、腔隙、CMB 与卒中复发显著相关,CSVD 与卒中复发存在剂量-反应关系——CSVD 的 MR 影像学特征(WMH、CMB、腔隙)数量越多,卒中复发的风险越高^[19]。但是该研究评估 CSVD 总体负担时未纳入 EPVS 影像特征,可能低估了 CSVD 总体负担对卒中复发的影响。Kwon 等^[20]研究认为颅内动脉狭窄经常合并 CSVD,但是 CSVD 与颅内动脉狭窄患者缺血性卒中复发无明显相关性。研究表明 CSVD 总负担评分的实用阈值随研究人群的不同而不同^[18,21,22]。近期一项回顾性研究表明血液透析的脑卒中患者,CSVD 总体负担越重,卒中复发风险越大^[23]。房颤是心源性卒中的重要原因,在缺血性卒中患者中,房颤患者可通过长期口服抗凝治疗来预防卒中复发^[11]。一项针对缺血性卒中或 TIA 后抗凝治疗房颤患者的前瞻性多中心队列研究显示长期服用抗凝药物期间,房颤患者卒中复发与脑小血管病总体负担存在相关性,复发缺血性卒中的风险随着 CSVD 总体负担评分的增加而增加^[24]。因此对于心源性卒中合并脑小血管病患者,单纯抗凝治疗预防卒中复发的效果不佳,药物治疗时应该考虑

CSVD 总体对卒中复发的影响。虽然既往研究认为 CSVD 总体负担与卒中 90 d 后缺血性卒中复发不存在相关性^[25],但是该研究样本量较小,并且忽视了随访期间患者抗血栓治疗情况,结果准确性尚待证实。本研究排除脑动脉狭窄、抗血栓治疗情况等因素对卒中复发的影响,发现 CSVD 总体负担与卒中后 90 d、1 年缺血性卒中复发均存在相关性,CSVD 总体负担可作为复发性缺血性卒中的独立危险因素。进一步计算 CSVD 总体负担的 ROC 曲线下面积,随访 90 d 时,CSVD 总体负担评分 AUC 值为 0.823,当 CSVD 总体负担评分 ≥ 3 分时,90 d 卒中复发的风险较高,随访 1 年时,CSVD 总体负担评分 AUC 值为 0.746,当 CSVD 总体负担评分 ≥ 2 分时,1 年卒中复发的风险较高,因此 CSVD 总体负担对 90 d、1 年卒中复发可能具有预测价值,未来需要更多前瞻性研究来探究。CSVD 总体负担或可用于二级预防策略,比如对患者未来卒中复发进行危险分层^[26]。

CSVD 总体负担如何影响卒中复发的机制尚不明确,可能的原因有以下几点:研究认为 CSVD 可能是长期高血压或弥漫低灌注的结果,代表小血管损伤的慢性累积,在这种状态下,脑组织易受到缺血损伤,脑循环自动调节功能受损,代偿侧枝的血流减少,可能导致卒中复发的频率增加^[1,5,27];CSVD 常常伴有全身内皮功能障碍,而内皮功能受损可能激活血管内凝血途径,从而导致血栓形成^[28],除此以外,动物实验表明 CSVD 可能影响梗死部位的缺血半暗带程度及缺血核心区大小,与不伴 CSVD 组相比,伴 CSVD 的脑组织缺血半暗带程度更小,缺血核心区面积更大^[29]。上述原因表明 CSVD 总体负担重的脑梗死患者复发缺血性卒中的风险可能更大。

综上所述,CSVD 总体负担是复发性缺血性卒中的独立危险因素,CSVD 总体负担有望成为复发性缺血性卒中的预测指标,这对临床医师早期评估缺血性卒中患者复发风险及改进卒中二级预防策略具有重要指导意义。

伦理学声明:患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:杨晓雨负责论文设计、论文撰写、研究过程的实施、统计学分析及绘制图表;苏宸和王瑶负责数据及文献收集;赵仁亮负责论文修改、指导撰写文章并最后定稿等。

[参考文献]

[1] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16 (7): 1673-

- 5765.
- [2] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):822-838.
 - [3] Xu J, Zhang X, Jin A, et al. Trends and risk factors associated with stroke recurrence in China, 2007 – 2018 [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(6):e2216341.
 - [4] Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(4):359-371.
 - [5] Park JH, Heo SH, Lee MH, et al. White matter hyperintensities and recurrent stroke risk in patients with stroke with small-vessel disease [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(6):911-918.
 - [6] 彭 斌, 吴 波. 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.
 - [7] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(4):643-646.
 - [8] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2):351-356.
 - [9] Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(10):2806-2811.
 - [10] Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, et al. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A population-base cohort study [J]. *Stroke*, 2020, 51(8):2435-2444.
 - [11] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2021, 52(7):e364-e467.
 - [12] Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(2):227-233.
 - [13] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *Circulation*, 2006, 113(4):555-563.
 - [14] Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA-A meta-analysis[J]. *Neurology*, 2016, 87(14):1501-1510.
 - [15] Liu Y, Zhang M, Bao H, et al. The efficacy of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with white matter hyperintensity[J]. *Brain and behavior*, 2018, 8(12):e01149.
 - [16] Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies [J]. *Lancet Neurology*, 2019, 18(7):653-665.
 - [17] Huo YC, Li Q, Zhang WY, et al. Total small vessel disease burden predicts functional outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2019, 6(10):808.
 - [18] Lau KK, Li L, Schulz U, et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke-Validation in 2 large cohorts [J]. *Neurology*, 2017, 88(24):2260-2267.
 - [19] 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.
 - [20] Kwon HM, Lynn MJ, Turan TN, et al. Frequency, risk factors, and outcome of coexistent small vessel disease and intracranial arterial stenosis: results from the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) trial [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(1):36-42.
 - [21] Yilmaz P, Ikram MK, Niessen WJ, et al. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death [J]. *Stroke*, 2018, 49(12):2857-2865.
 - [22] 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]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(2):187-195.
 - [23] Umeno T, Yamashita A, Mizota T, et al. Predictive value of total small-vessel disease score for recurrent stroke in patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(5):106400.
 - [24] Du H, Wilson D, Ambler G, et al. Small vessel disease and ischemic stroke risk during anticoagulation for atrial fibrillation after cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2021, 52(1):91-99.
 - [25] Chen X, Wang L, Jiang J, et al. Association of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1):21.
 - [26] 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.
 - [27] Lim JS, Hong KS, Kim GM, et al. Cerebral microbleeds and early recurrent stroke after transient ischemic attack: results from the Korean Transient Ischemic Attack Expression Registry [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3):301-308.
 - [28] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis [J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 2):424-432.
 - [29] McCabe C, Gallagher L, Gsell W, et al. Differences in the evolution of the ischemic penumbra in stroke-prone spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats [J]. *Stroke*, 2009, 40(12):3864-3868.
-
- 引证本文: 杨晓雨, 苏 宸, 王 瑶, 等. 脑小血管病总体负担与缺血性卒中复发的相关性研究 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2023, 40(8):723-729.