

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.11.025

急性缺血性脑卒中患者重度脑白质病变的危险因素分析

曹 林,张美芳,胡旻婧,沈丽华[△]
(南通大学附属医院神经内科,江苏南通 226000)

[摘要] **目的** 探讨急性缺血性脑卒中患者重度脑白质病变(WML)发生情况及其危险因素。**方法** 入选 248 例急性缺血性脑卒中患者,调查患者的一般资料,Fazekas 量表对 WML 严重程度评定并根据评定结果分为重度组和非重度组,对比观察两组患者一般资料差异,以重度 WML 为应变量,将单因素筛选的可能影响因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。**结果** 248 例急性缺血性脑卒中患者中发生重度 WML 106 例,发生率为 42.74%;单因素分析发现,重度组年龄显著高于非重度组,合并高血压、糖尿病发生率显著高于非重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析发现,年龄($OR=4.116, 95\%CI:1.816\sim6.454, P=0.000$)、高血压($OR=1.462, 95\%CI:0.842\sim1.946, P=0.026$)和糖尿病($OR=1.157, 95\%CI:0.698\sim1.673, P=0.038$)是急性缺血性脑卒中患者发生重度 WML 的独立危险因素。**结论** 急性缺血性脑卒中患者重度 WML 发生率较高,临床要对高龄及合并高血压、糖尿病等高危人群采取针对性预防措施,以降低重度 WML 发生。

[关键词] 缺血性脑卒中;脑白质病变;严重程度;危险因素

[中图分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)11-1526-02

The risk factors of severe white matter lesions in acute ischemic stroke

Cao Lin, Zhang Meifang, Hu Minjing, Shen Lihua[△]

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of white matter lesions(WML) in acute ischemic stroke, and to analyze its the risk factors. **Methods** Totally 248 cases of acute ischemic stroke patients were selected, patients' general information were investigated, the WML severity with Fazekas rating scale were evaluated and patients were divided into severe group and no severe group according to the results, the differences of general information between two groups were compared, the severe WML was set as dependent variable, the risk factors were analyzed by multivariable Logistic regression analysis. **Results** There were 106 cases severe WML patients among 248 cases acute ischemic stroke, the incidence was 42.74%; single factor analysis found that the age in severe group was significantly higher than non severe group, the incidence of hypertension, diabetes in severe group was significantly higher than non severe group, the difference was statistical significance ($P<0.05$); multivariable Logistic regression analysis showed that age ($OR=4.116, 95\%CI:1.816\sim6.454, P=0.000$), hypertension ($OR=1.462, 95\%CI:0.842\sim1.946, P=0.026$) and diabetes ($OR=1.157, 95\%CI:0.698\sim1.673, P=0.038$) were the independent risk factors of severe WML in acute ischemic stroke. **Conclusion** The incidence of severe WML in acute ischemic stroke patients is high, we need to targeted prevention measures on older age, hypertension, diabetes mellitus patients to reduce severe WML occurred.

[Key words] ischemic stroke; white matter lesions; severity; risk factors

脑白质病变(WML)也称脑白质疏松症,是一类影像学表现为脑白质高密度,好发于中老年人群的疾病^[1-2]。WML 患者头颅 MRI 表现为脑白质高信号,根据解剖区域不同分为脑室旁白质病变(PVH)和深部脑白质病变(DWMH)。WML 的发病机制尚未阐明,但目前普遍认为,脑部动脉血管硬化是引起 WML 的主要病因^[3]。急性缺血性脑卒中是临床常见的有大动脉粥样硬化和小血管病变所致卒中。由于急性缺血性脑卒中患者组织灌注不足,可能会增加 WML 发病风险,而近期研究表明,急性缺血性脑卒中患者 WML 检出率较高^[4-5]。WML 能够损害患者认知功能,出现抑郁、痴呆、步态异常等症状和体征,特别是重度 WML,还可能与脑卒中患者预后、缺血性事件的发生等有关^[6]。因此,作者旨在探讨急性缺血性脑卒中患者重度 WML 发生情况及其危险因素,以期临床采取针对性预防措施提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2015 年 4 月本院神经内科收治的急性缺血性脑卒中患者 248 例,患者均符合以下入选

条件:(1)符合急性缺血性脑卒中诊断标准^[7],均经头颅 CT 或(和)MRI 确诊;(2)均为首次发病,病程短于 7 d;(3)入院后临床生化检查完整;(4)排除合并认知功能障碍患者;(5)排除合并肝、心、肾功能不全及恶性肿瘤患者;(6)排除颅内、外大动脉狭窄率大于 50%患者。其中男 158 例,女 90 例;年龄 47~79 岁,平均(63.05±16.12)岁。248 例患者均知情同意并自愿参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 一般资料调查 自制调查问卷调查患者的姓名、年龄、性别、身高、体质量、吸烟史、饮酒史等一般资料,对于卧床不便测量身高、体质量的患者由患者或家属提供最近一次身高、体质量测量值,计算体质量指数(BMI)。定义每日吸烟 12 支及以上,持续 5 年以上为有吸烟史;定义每日饮用酒精含量 12 g 以上,持续 5 年以上为有饮酒史。

1.2.2 并发症 入院第 2 天抽取患者清晨空腹静脉血检测血糖、血脂指标,电子血压计测量舒张压、收缩压和心率,参照 WHO 关于高血压、糖尿病和高脂血症的诊断标准对患者并发

症进行判定。

1.2.3 WML 评估 根据 MRI 图像对 WML 及其严重程度进行评定,采用 Fazekas 量表评分,分为 PVH 和 DWMH。PVH 无病变计 0 分,铅笔细线样或冒状病变计 1 分,平滑光晕计 2 分,不规则脑室周围病变延伸至深部白质计 3 分;DWMH 无病变计 0 分,白质有点或片状病变计 1 分,点状灶开始融合计 2 分,大面积融合出现大的连续病变区域计 3 分。两部分的分数相加总分大于或等于 3 分为重度组,总分小于 3 分为非重度组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件包,单因素筛选采用 χ^2 检验或 t 检验;以重度 WML 为应变量,将单因素筛选的可能影响因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 重度 WML 发生情况及单因素分析 248 例急性缺血性脑卒中患者中发生重度 WML 106 例,发生率为 42.74%。单因素分析发现,重度组患者年龄显著高于非重度组,重度组合并高血压、糖尿病发生率显著高于非重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组在性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高脂血症、心率等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 重度 WML 单因素分析

影响因素	重度组 (n=106)	非重度组 (n=142)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	60.73±16.28	66.41±13.69	4.921	0.000
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.73±5.12	25.16±5.08	0.965	0.534
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	72.30±8.64	73.09±9.12	0.984	0.352
男性[n(%)]	68(64.15)	90(63.38)	0.213	0.793
吸烟史[n(%)]	30(28.30)	46(32.39)	1.262	0.273
饮酒史[n(%)]	20(18.87)	32(22.54)	0.918	0.331
高血压[n(%)]	49(46.23)	33(23.24)	14.209	0.000
糖尿病[n(%)]	28(26.42)	19(13.38)	10.863	0.000
高脂血症[n(%)]	28(26.42)	37(26.06)	0.187	0.897

2.2 重度 WML 多因素 Logistic 回归分析 以重度 WML 为应变量,以年龄、高血压和糖尿病作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果发现,年龄、高血压和糖尿病是急性缺血性脑卒中患者发生重度 WML 的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 重度 WML 多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	标准误	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	1.165	0.476	10.683	4.116(1.816~6.454)	0.000
高血压	0.634	0.301	8.189	1.462(0.842~1.946)	0.026
糖尿病	0.535	0.276	6.530	1.157(0.698~1.673)	0.038

3 讨 论

WML 与小动脉硬化、脑小动脉玻璃样变性等病理改变有关,是脑小血管病常见的临床病理特征。作为脑血管病的一种亚型,脑小血管病主要累及放射冠供血和向基底节等小的穿支动脉,造成这些小血管出现完全或不完全闭塞,完全闭塞引起腔隙性脑梗死,不完全闭塞引起的组织慢性低灌注则造成 WML^[8-9]。急性缺血性脑卒中是由大动脉粥样硬化和小血管病变所致卒中,其发生 WML 风险更高。Frisoni 等^[10]对健康老年人进行 MRI 筛查发现,有 49.7% 患有不同程度的 WML。魏娜等^[11]则发现,缺血性卒中 WML 发生率为 53.8%,认为缺

血性卒中患者发生 WML 风险要高于健康老年人,且发病年龄更早。WML 不仅能够损害认知功能,还与脑卒中患者的预后密切相关,特别是重度 WML,会增加缺血性事件及脑卒中后痴呆和死亡的发生风险。本研究对 248 例急性缺血性脑卒中患者的调查发现,共发生重度 WML 106 例,发生率为 42.74%,与秦琳等^[12]报道的 40% 接近。

进一步对急性缺血性脑卒中患者重度 WML 的危险因素分析,结果发现,年龄($OR=4.116,95\%CI:1.816\sim6.454,P=0.000$)、高血压($OR=1.462,95\%CI:0.842\sim1.946,P=0.026$)和糖尿病($OR=1.157,95\%CI:0.698\sim1.673,P=0.038$)是急性缺血性脑卒中患者发生重度 WML 的独立危险因素。Chowdhury 等^[13]研究发现,随着年龄的增加,WML 的发生率和严重程度均显著增加,这可能是由于一方面高龄患者白质髓鞘磷脂的绝对浓度减少并逐渐被间质液体代替,MRI 影像学异常明显;另一方面,高龄伴随的血和脑屏障破坏和脑小动脉硬化,脑白质逐渐处于低灌注状态,加上 IgG 和脑脊液清蛋白的渗漏,进一步增加了 WML 发生风险^[11,13];最后,老年人常合并高血压、糖尿病等多种慢性病,这些疾病一定程度上会增加脑内小动脉硬化风险。Sierra^[14]研究认为,与血压正常人群相比,高血压患者 WML 发生率更高,且更严重。解剖学认为,脑室周围穿支动脉是脑室周围深部白质主要的供血区,高血压会引起穿支动脉和脑内小动脉内壁增厚及玻璃样变性,造成脑室周围深部白质供血不足,引起脑白质缺血性损伤;另外,高血压患者由于服药不规律,血压异常波动,造成脑灌注产生波动,增加 WML 发生风险;最后,高血压引起的血脑屏障改变会造成慢性和亚急性性脑水肿,从而使髓鞘样改变^[11,15]。WML 主要是 DWMH,容易受缺血的影响。长期高血糖作用于穿支动脉的内皮细胞,干扰小动脉的正常收缩和舒张,造成血管持续性收缩,引起脑深部白质缺陷,激发 WML。另外,神经细胞外葡萄糖浓度增高会降低乙酰硫激酶活性降低,乙酰硫激酶是神经鞘膜内合成脂肪必需的酶,因此会造成脂肪代谢紊乱,引起神经损害;另一方面,高浓度的葡萄糖可被催化生成果糖,神经组织内不能分解过程,因此果糖沉积在周围神经,引起神经细胞水肿,细胞内渗透压增高,神经纤维变性坏死,导致 WML 的发生^[11,16]。

总而言之,本研究发现急性缺血性脑卒中患者重度 WML 发生率较高,高龄、合并高血压、合并糖尿病是其独立危险因素,临床要对这部分高危人群采取针对性预防措施以降低重度 WML 发生,从而改善患者预后。

参考文献

[1] Kersbergen KJ,Benders MJ,Groenendaal F,et al. Different patterns of punctate white matter lesions in serially scanned preterm infants[J]. PLoS One, 2014, 9 (10): e108904.

[2] Sibolt G,Curtze S,Melkas S,et al. White matter lesions are associated with hospital admissions because of hip-fractures and trauma after ischemic stroke[J]. Stroke, 2014,45(10):2948-2951.

[3] Park E,Gallezot JD,Delgadillo A,et al. (11)C-PBR28 imaging in multiple sclerosis patients and healthy controls: test-retest reproducibility and focal visualization of active? white matter areas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015,42(7):1081-1092.

(下转第 1530 页)

小分子组分,1 例未出现,可能与肾小管损伤程度有关。5 例尿蛋白电泳出现小分子组分,而肾组织病理未提示肾小管损伤,可能与肾穿刺活检的局限性有关。

尿蛋白电泳为一无创的检测方法,且复查较方便,其对肾脏损伤部位的意义报道较多。本文结果提示不同的病理类型有不同的尿蛋白质图谱,尿蛋白电泳和肾组织病理相结合对疾病的诊治有重要的意义。尿蛋白质组学在肾小球疾病中的应用是目前不成熟的一门新的学科,推测其对疾病的诊断、治疗及其发病机制的意义重大^[9-15]。那么,需要建立更多的健康人和患者的尿蛋白质图谱,将对肾小球疾病的发病机制做出巨大的贡献。

参考文献

- [1] 河内裕,万毅刚.肾病综合征的发病机理——蛋白尿发病机制的最新认识[J].日本医学介绍,2005,26(9):385-387.
- [2] 张小玲,顾晓琼,徐家瑜,等.小儿肾病尿液总蛋白、微量白蛋白及尿蛋白电泳联合检测的探讨[J].实用医学杂志,2006,22(3):296-298.
- [3] 张小玲,杨丽媛,谭晓明,等.尿蛋白电泳在小儿肾病诊断中的应用价值[J].实用医学杂志,2010,26(2):279-281.
- [4] 王素霞,邹万忠,王海燕.局灶节段性肾小球硬化症的病理诊断及分型[J].中华肾脏病杂志,2005,21(1):55-58.
- [5] 张昱.紫癜性肾炎的发病机制及治疗进展[J].国外医学:泌尿系统分册,2004,24(3):423-427.
- [6] 达展云,范亚平.足细胞抗原与肾小球疾病[J].细胞与分子免疫学杂志,2009,25(6):562-564,567.
- [7] 张敏,姜华军,何艳,等.足细胞的免疫功能[J].中国细胞生物学学报,2010,32(6):908-913.

- [8] Matousovici K,Novak J,Yanagihara T,et al. IgA-containing immune complexes in the urine of IgA nephropathy patients[J]. Nephrology Dialysis Transplantation September,2006,21(9):2478-2484.
- [9] Balog CI,Hensbergen PJ,Derks R,et al. Novel automated biomarker discovery work flow for urinary peptidomics [J]. Clin Chem,2009,55(1):117-125.
- [10] Candiano G,Musante L,Bruschi M,et al. Repetitive fragmentation products of albumin and alpha1-antitrypsin in glomerular diseases associated with nephrotic syndrome [J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(11):3139-3148.
- [11] Magistroni R,Ligabue G,Lupo V,et al. Proteomic analysis of urine from proteinuric patients shows a proteolytic activity directed against albumin[J]. Nephrology Dialysis Transplantation May,2009,24(5):1672-1681.
- [12] Plymoth A,Hainaut P. Proteomics beyond proteomics: toward clinical applications [J]. Curr Opin Oncol Janu, 2011,23(1):77-82.
- [13] Wu J,Chen YD,Gu W. Urinary proteomics as a novel tool for biomarker discovery in kidney diseases[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2010,11(4):227-237.
- [14] 吕杨,谢院生,陈香美.蛋白质组学在肾小球疾病研究中的应用[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(4):357-359.
- [15] 马骏,沈汉超.尿液蛋白质组学在泌尿系统疾病研究中的应用[J].国际泌尿系统杂志,2006,26(1):84-88.

(收稿日期:2015-10-23 修回日期:2016-01-04)

(上接第 1527 页)

- [4] Tateishi Y,Wisco D,Aoki J,et al. Large deep white matter lesions May predict futile recanalization in endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. Interv Neurol, 2015,3(1):48-55.
- [5] Ueda K,Watanabe Y,Katsumata T,et al. Carotid intima-media thickness and cerebral white matter lesions are more advanced in acute ischemic stroke patients with renal dysfunction[J]. Clin Nephrol,2011,76(4):290-295.
- [6] 芦林龙,冯涛,刘萍,等.急性缺血性卒中患者脑白质病变与认知功能障碍的相关性研究[J].中国卒中杂志,2010,5(11):882-887.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中国全科医学,2011,14(35):4013-4017.
- [8] Pflugrad H,Bronzlik P,Raab P,et al. Cerebral white matter lesions in patients with cirrhosis - causative for hepatic encephalopathy or bystanders? [J]. Liver Int, 2015,35(7):1816-1823.
- [9] Ai Q,Pu YH,Sy C,et al. Impact of regional white matter lesions on cognitive function in subcortical vascular cognitive impairment[J]. Neurol Res,2014,36(5):434-443.
- [10] Frisoni GB,Galluzzi S,Pantoni LA. The effect of white matter lesions on cognition in the elderly - small but de-

- tectable[J]. Nat Clin Pract Neurol,2007,3(11):620-627.
- [11] 魏娜,沈东超,张玉梅,等.缺血性卒中合并脑白质病变的危险因素研究[J].中国卒中杂志,2011,6(12):960-966.
- [12] 秦琳,周其达,邹锡良,等.急性缺血性脑卒中患者血管僵硬与脑白质病变的关系研究[J].临床神经病学杂志, 2015,28(2):103-106.
- [13] Chowdhury MH,Nagai A,Bokura H,et al. Age-related changes in white matter lesions, hippocampal atrophy, and cerebral microbleeds in healthy subjects without major cerebrovascular risk factors[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2011,20(4):302-309.
- [14] Sierra C. Essential hypertension, cerebral white matter pathology and ischemic stroke[J]. Curr Med Chem,2014,21(19):2156-2164.
- [15] Assareh AA,Mather KA,Crawford JD,et al. Renin-Angiotensin system genetic polymorphisms and brain white matter lesions in older australians[J]. Am J Hypertens, 2014,27(9):1191-1198.
- [16] Biessels GJ,Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? [J]. Diabetes,2014,63(7):2244-2252.

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2015-12-20)