

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007 3949(2011) 19 10 0838 04

高龄老人不同类型及程度脑白质损害的血管危险因素 及与动脉硬化的关系

王月菊¹, 李鹏², 侯宝元¹, 董凌燕¹, 李虹¹, 李建中¹

(1. 苏州大学附属第一医院老年病科, 江苏省苏州市 215006; 2. 山东烟台毓璜顶医院肿瘤科, 山东省烟台市 264000)

[关键词] 脑室旁白质损害; 皮质下白质损害; 认知障碍; 血管危险因素; 动脉硬化

[摘要] **目的** 分析高龄老人不同程度脑室旁白质损害及皮质下白质损害的血管危险因素及与动脉硬化的关系。**方法** 根据头颅磁共振成像将 151 例高龄老人脑室旁白质损害和皮质下白质损害严重程度分级, 对比分析不同级别患者认知评分、血管危险因素、腔隙性梗塞数目、颈动脉斑块指数及颅内血管脑血流动力学的差异。**结果** 中重度脑室旁白质损害和皮质下白质损害均表现认知功能障碍($P < 0.05$), 中重度脑室旁白质损害患者高血压、糖尿病患病率有显著性差异($P < 0.05$), 中重度皮质下白质损害血脂和腔隙性梗塞数目有显著性差异($P < 0.05$), 中重度脑室旁白质损害表现大小动脉硬化($P < 0.05$), 而中重度皮质下白质损害仅表现大动脉硬化($P < 0.05$)。**结论** 血管危险因素和动脉硬化参与脑室旁白质损害和皮质下白质损害形成既有相似点, 又有区别点, 脑室旁白质损害和皮质下白质损害均导致认知功能损害, 小血管硬化及低灌注状态可能参与脑室旁白质损害的形成, 血脂因素和腔隙性梗塞可能涉及皮质下白质损害。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Vascular Risk Factors and Relation with Atherosclerosis of the Different Kinds and Degree White Matter Lesions in Advanced Age

WANG Yue Ju¹, LI Peng², HOU Bao Yuan¹, DONG Ling Yan¹, LI Hong¹ and LI Jian Zhong¹

(1. Department of Gerontology, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 2. Department of Oncology, The Yuhuangding Hospital, Yantai, Shandong 264000, China)

[KEY WORDS] Periventricular White Lesions; Deep White Matter Lesions; Cognitive Impairment; Vascular Risk Factors; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To analyse the vascular risk factors and the relation with atherosclerosis between different degree periventricular white lesions (PVL) and deep white matter lesions (DWML) in advanced age people. **Methods** The severity of PVL and DWML was graded and the cognitive score, vascular risk factors, lacunar infarction numbers, carotid atherosclerotic plaque score, the cerebral blood flow velocity and pulsatility index (PI) of intracranial vessels of the different grade participants were analyzed. **Results** Both severe PVL and DWML had significant difference in cognitive score($P < 0.05$), while severe PVL had significant difference in morbidity rate of hypertension and diabetes mellitus($P < 0.05$), and DWML had significant difference in lipidemia and lacunar infarction number($P < 0.05$). Severe PVL manifested both large and small vessel atherosclerosis($P < 0.05$), and severe DWML was only found with large vessel atherosclerosis($P < 0.05$). **Conclusions** Severe PVL and DWML both induced cognitive impairment. The small vessel atherosclerosis and hypoperfusion may play roles in the pathogenesis of PVL, and DWML may be involved in lipid factors and lacunar infarction.

脑白质损害(WML)是指脑室旁皮质或皮质下区域 CT 扫描呈低密度或磁共振 T2 加权成像呈高

信号的影像学改变,分为脑室旁(PVL)和皮质下白质病变(DWML)。WML患者临床可表现为精神损

[收稿日期] 2011 03 18

[基金项目] 苏州市科技计划项目(2008SS08012)资助

[作者简介] 王月菊, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年退行性疾病, E-mail 为 wangyueju@suda.edu.cn。李鹏, 硕士, 主治医师, 研究方向为恶性肿瘤综合治疗。侯宝元, 副主任医师, 研究方向为老年心脑血管疾病。

害、认知损害、情绪障碍以及步态异常等,病理机制上 WML 与脑低灌注或缺血相关。WML 在伴有脑血管高危因素如高龄、高血压、糖尿病的患者中发病率高,且与痴呆的关系密切。本研究分析不同程度 PVL 和 DWML 高龄老人血管危险因素差异及其与动脉硬化关系的差异。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 9 月至 2010 年 3 月在苏州大学附属第一医院老年病科住院的患者 151 人,其中男性 113 人,女性 38 人,年龄 80.45 ± 8.84 岁。所有入选患者均进行标准的认知问卷调查、既往病史资料的采集和临床资料的收集,排除帕金森氏症、混合性痴呆、阿尔茨海默病、颅内肿瘤患者,同时排除失语、偏瘫、耳聋等无法完成神经心理学评估者,排除脑出血、蛛网膜下腔出血、大面积脑梗死、皮质和皮质下的分水岭梗死、出血、脑积水及其他原因造成的白质病变(如多发性硬化、结节病、放射性脑病)。

1.2 影像学分级

采用美国 GE 公司生产的 1.5T MRI 机对入选患者行头部 MRI 扫描,常规行轴位 T1W1 和 T2W2 扫描,快速液体衰减翻转恢复脉冲序列,层厚 5 mm,间距 1 mm。PVL 和 DWML 的分级标准根据 Fazekas 提出的标准^[1]。PVH 分级标准:0 级为无,1 级为脑室旁高信号呈帽状或铅笔线样,2 级为脑室旁高信号呈连续的晕圈或不规则深入白质深部。DWML 分级标准:0 级为无,1 级为深部白质高信号呈点状,2 级为深部白质高信号开始融合或大片融合。由两个临床医师独立进行图像检验。

1.3 患者认知评分和血管危险因素采集

①认知功能评分:所有患者均采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估,其为视空间能力、画钟试验、记忆、注意、语言、定向能力等各项分数总和;②血管危险因素统一标准:高血压为收缩压 > 140 mmHg 或舒张压 > 90 mmHg 或目前正在服用抗高血压药物治疗;糖尿病为根据 1999 年 WHO IDF 公布标准,至少两次随机血糖 > 11.1 mmol/L 或空腹血糖 > 7.0 mmol/L 或既往有确切糖尿病史,正在使用降血糖药物;冠心病为既往有心房颤动、心肌梗死、心绞痛和心力衰竭病史;吸烟 > 10 支/天,连续 5 年以上;饮酒 > 100 g/d,连续 5 年以上;③血脂分析:包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)的具体检测值;④腔隙性梗塞:计数皮质下直径在 3~15

mm 的边界清楚的缺血性病灶数目。

1.4 脑血流速度和颅内外动脉硬化指标

采用彩色多普勒超声,探头频率 7~10 Hz,测定并记录左侧颈内动脉内膜厚度(LCCA)、右侧颈内动脉内膜厚度(RCCA)和斑块积分(Crouse 积分^[2])。采用广州三瑞仪器设备公司 FDT98 型经颅多普勒分析仪,冲探头频率 2 MHz,分别探测和记录大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)、颈内动脉末段(ICA)、大脑后动脉(PCA)、椎动脉(VA)和基底动脉(BA)的左右侧血管平均血流速度(Vm)及平均血管搏动指数(PI),以及计算颅内各血管总平均 PI 值(PPI)以及左侧(LPI)和右侧血管总平均 PI 值(RPI)。

1.5 统计学方法

计量数据以 $\bar{x} \pm s$, 分类资料采用 χ^2 检验,连续性的计量资料采用单因素方差分析和 Post Hot 多重检验,符合方差齐性,组内两两比较采用 LSD 方法,否则行 TamhaneT2 *t* 检验,非参数检验 Kruskal-Wallis 用来分析非正态分布和方差不齐的数据,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高龄老人的总体特征

151 名受试者年龄为 80.45 ± 8.84 岁,男性比例为 74.8%;总体认知评分为 21.07 ± 7.11 分;高龄老年人高血压患病率较高,为 83.4%;糖尿病患病率为 37.1%;冠心病患病率为 27.2%;有吸烟史和饮酒史分别为 39.1% 和 26.5%。TC 为 4.30 ± 0.83 mmol/L, TG 为 1.38 ± 0.81 mmol/L, LDLC 为 2.64 ± 0.64 mmol/L, HDLC 为 1.21 ± 0.32 mmol/L。

2.2 各级别 PVL 和 DWML 患者血管危险因素的比较

PVL 2 级患者与 0 和 1 级患者相比认知评分、高血压、吸烟均有显著性差异($P < 0.05$), DWML 2 级患者与 0 级和 1 级患者相比同样认知评分、吸烟有显著性差异($P < 0.05$),但高血压仅 2 级与 0 级间有显著性差异($P < 0.05$); PVL 2 级患者与 1 级患者相比糖尿病患病率存在显著性差异($P < 0.05$),而三组间 DWML 糖尿病患病率无显著性差异; PVL 2 级患者与 0 级患者相比腔隙性梗塞数目有显著性差异($P < 0.05$),而 3 级 DWML 患者腔隙性梗塞数目间均有显著性差异($P < 0.05$),较 PVL 关系紧密。DWML 1 级患者与 0 级患者相比 TC 水平有显著差异($P < 0.05$),而 PVL 未发现显著差异(表 1)。

表 1. 各级别 PVL 和 DWML 患者认知评分及血管危险因素的比较

Table 1. The comparison of cognitive score and vascular risk factors in the different degree patients with PVL and DWML

项 目	PVL			DWML		
	0 (n = 75)	1 (n = 38)	2 (n = 38)	0 (n = 75)	1 (n = 35)	2 (n = 41)
认知评分(分)	24.03 ± 3.94	21.5 ± 3.20	14.82 ± 6.99 ^{ab}	24.04 ± 4.46	22.97 ± 5.59	14.02 ± 7.47 ^{ab}
学习年限(年)	9.15 ± 3.00	9.42 ± 2.81	10.05 ± 3.15	9.44 ± 3.23	9.20 ± 2.40	9.65 ± 3.06
高血压(例)	56(74.7%)	34(89.5%) ^a	36(94.7%) ^{ab}	56(74.3%)	28(80%)	40(97.6%) ^b
糖尿病(例)	28(37.3%)	14(37.1%)	18(47.4%) ^b	28(37.3%)	12(34.3%)	16(39%)
冠心病(例)	14(19.3%)	7(18.4%)	12(31.6%)	20(26.7%)	9(25.7%)	12(29.3%)
吸烟(例)	20(26.3%)	14(36.1%) ^a	18(47.1%) ^{ab}	17(22.9%)	13(38.1%)	22(53.7%) ^{ab}
喝酒(例)	19(25.2%)	12(31.1%)	13(35.2%)	15(20.1%)	8(22.2%)	11(26.5%)
腔隙性梗塞数(个)	2.09 ± 0.31	3.34 ± 0.47	4.85 ± 1.12 ^a	2.16 ± 0.43	4.08 ± 0.99 ^a	6.01 ± 1.15 ^{ab}
TC (mmol/L)	4.33 ± 0.74	4.43 ± 0.89	4.12 ± 0.92	4.23 ± 0.74	4.61 ± 0.78 ^a	4.16 ± 0.98
TG (mmol/L)	1.39 ± 0.69	1.44 ± 0.86	1.30 ± 0.98	1.40 ± 0.71	1.51 ± 0.94	1.23 ± 0.87
LDLC (mmol/L)	2.66 ± 0.59	2.76 ± 0.68	2.46 ± 0.68 ^a	2.58 ± 0.60	2.92 ± 0.66	2.49 ± 0.52
HDL (mmol/L)	1.23 ± 0.31	1.21 ± 0.34	1.18 ± 0.34	1.19 ± 0.30	1.24 ± 0.31	1.23 ± 0.38

a 为 $P < 0.05$, 与 0 级比较; b 为 $P < 0.05$, 与 1 级比较。

2.3 各级别 PVL 和 DWML 患者动脉粥样硬化斑块和脑血流动力学的比较

各级别 PLV 和 DWML 患者 RCCA、LCCA 以及各颅内各血管的 Vm 均未见显著差异。PVL 2 级患者与

0 级患者相比 Crouse 积分、PPI、RPI、MCAPI、ACAPI、BAPI 均有显著性差异 ($P < 0.05$), 而 DWML 患者仅 2 级与 0 级在 Crouse 积分上有显著性差异 ($P < 0.05$), 颅内各动脉的 PI 值均无显著性差异 (表 2)。

表 2. 各级别 PVL 和 DWML 患者动脉粥样硬化斑块及颅内血流动力学的比较

Table 2. The comparison of atherosclerotic plaque and intracranial hemodynamics in the different degree patients with PVL and DWML

项 目	PVL			DWML		
	0 (n = 75)	1 (n = 38)	2 (n = 38)	0 (n = 75)	1 (n = 35)	2 (n = 41)
RCCA (mm)	0.88 ± 0.25	0.92 ± 0.34	0.95 ± 0.32	0.87 ± 0.23	0.97 ± 0.37	0.93 ± 0.31
LCCA (mm)	1.01 ± 0.60	0.91 ± 0.28	1.11 ± 0.47	0.98 ± 0.59	0.95 ± 0.30	1.12 ± 0.48
Crouse 积分	2.25 ± 1.96	2.30 ± 2.08	3.09 ± 3.32 ^a	2.00 ± 1.98	2.42 ± 1.96	2.98 ± 3.39 ^a
ICAVm	22.82 ± 5.49	19.97 ± 4.04	20.29 ± 5.15	22.57 ± 5.41	20.62 ± 4.72	20.17 ± 5.13
MCAVm	53.11 ± 3.08	52.23 ± 0.73	54.71 ± 1.67	53.49 ± 2.60	52.88 ± 1.90	53.29 ± 1.12
ACAVm	47.40 ± 8.10	43.75 ± 9.72	45.11 ± 2.20	47.24 ± 7.38	44.40 ± 1.27	44.72 ± 1.85
PCAVm	31.18 ± 4.63	31.86 ± 7.39	29.73 ± 4.64	31.47 ± 4.50	31.42 ± 8.08	29.73 ± 4.04
VBVm	19.54 ± 6.22	20.01 ± 0.07	24.27 ± 20.43	19.56 ± 6.42	22.91 ± 6.64	21.44 ± 5.73
BAVm	26.39 ± 9.40	26.49 ± 5.91	33.64 ± 27.87	26.60 ± 9.80	31.46 ± 29.81	28.49 ± 4.33
PPI	1.20 ± 0.16	1.23 ± 0.14	1.26 ± 0.18 ^a	1.21 ± 0.15	1.22 ± 0.18	1.24 ± 0.16
LPI	1.17 ± 0.17	1.22 ± 0.16	1.21 ± 0.14	1.18 ± 0.16	1.21 ± 0.19	1.21 ± 0.13
RPI	1.21 ± 0.17	1.23 ± 0.16	1.29 ± 0.24 ^a	1.22 ± 0.16	1.22 ± 0.19	1.27 ± 0.23
ICAPI	1.28 ± 0.22	1.34 ± 0.24	1.36 ± 0.18	1.28 ± 0.21	1.32 ± 0.27	1.32 ± 0.17
MCAPI	1.11 ± 0.15	1.14 ± 0.15	1.17 ± 0.18 ^a	1.11 ± 0.14	1.15 ± 0.20	1.15 ± 0.14
ACAPI	1.12 ± 0.14	1.17 ± 0.18	1.18 ± 0.16 ^a	1.14 ± 0.13	1.16 ± 0.20	1.17 ± 0.17
PCAPI	1.14 ± 0.16	1.15 ± 0.15	1.18 ± 0.19	1.14 ± 0.14	1.18 ± 0.23	1.16 ± 0.13
VBPI	1.29 ± 0.38	1.32 ± 0.21	1.38 ± 0.53	1.32 ± 0.39	1.26 ± 0.23	1.36 ± 0.50
BAPI	1.26 ± 0.23	1.31 ± 0.23	1.35 ± 0.26 ^a	1.26 ± 0.23	1.30 ± 0.25	1.33 ± 0.25

a 为 $P < 0.05$, 与 0 级比较; b 为 $P < 0.05$, 与 1 级比较。

3 讨 论

WML 的确切病因和发病机制尚未完全阐明, 可能的机制包括缺血、细胞凋亡、血脑屏障破坏、慢性水肿及遗传因素等。高血压和年龄是仅有的已被确定 WML 的危险因素^[3]。本研究中 90% 受试者的年龄为 78 ~ 83 岁的高龄老人, 年龄的均质性高, 可排除年龄的混杂因素。PVL 和 DWML 2 级患者与对

照组相比表现显著性差异, 提示轻度 PVL 和 DWML 患者临床改变不显著。这可能与其病理机制不同有关, 轻度 PVL 与脱髓鞘相关的室管膜下胶质细胞过度增生相关, 本质上并非缺血。重度 PVL 和 DWML 与不规则的脱髓鞘相关, 本质上是缺血引起的^[4,5], 表明 PVL 和 DWML 血管危险因素既有相似点也有区别, 既均与认知功能密切相关, 高血压、糖尿病与 PVL 关联更紧密, 而血脂升高和腔隙性梗塞与 DWML 关系更密切。PVL 与高血压关系更为密切,

可能由于脑室周围白质的血供来源于室管膜下动脉的脉络膜动脉或纹状体动脉的终末分支,与来源于脑表面的血管相互之间的吻合稀疏或缺如,从理论上分析更易受脑低灌注、动脉硬化等因素影响。有研究提出 DWML 是腔隙性梗塞的预测者^[6],也提示了腔隙性梗塞与 DWML 的密切关系。

PI 主要用于反映来自于小动脉、微动脉和毛细血管前括约肌 TCD 的特征,可反映潜在的颅内弥漫性的小血管病变所引起的阻力改变,而 Crouse 积分反映大血管硬化程度。本研究中,PVL 2 级患者与 0 级患者相比 Crouse 积分、PPI、RPI、MCAPI、ACAPI、BAPI 有显著性差异,提示 PVL 患者同时存在大动脉及小动脉硬化,而 DWML 仅与 Crouse 积分(大动脉硬化)相关。目前 WML 被普遍认为是与小动脉硬化相关的疾病,然而相关研究表明颈内动脉严重狭窄或闭塞^[7]、不稳定性斑块^[8]与同侧脑部脑白质高信号有密切联系,而 Lee 等^[9]研究表明,脑白质疏松在大血管粥样硬化性卒中中更为常见,这些研究都支持脑白质损害与大血管动脉硬化病变的联系。我们的研究表明 PVL 表现小动脉硬化,DWML 仅表现大动脉硬化相关。其机制也可能是 PVL 特殊的解剖结构位置,侧脑室旁的白质又处于动脉边缘区,生理状态下已处于灌流边缘,特别易受局部或全身血流量异常降低的损害,高血压和小动脉硬化可直接导致白质血管透明样变性、迂曲和延伸,使脑血流量减少,使原本处于灌流边缘的脑白质出现更低的灌流状态;两者共同作用加重了白质区血流动力学障碍,使白质广泛脱髓鞘和组织疏松并水肿、反应性胶质细胞增殖,同样吸烟可能通过引起小血管的硬化、内皮损伤、抵抗导致 WML^[10]。WML 可能与大脑低灌注有关。Bastos Leite 等^[11]研究表明严重脑白质疏松患者的脑血流明显降低,而 Tomura 等^[12]发现严重脑白质疏松患者的血管反应性下降,脑血流量储备明显下降。本研究中,不同级别 PVL 和 DWML 患者的 V_m 均无明显差异,可能的原因为 WML 患者颅内血管同时存在动脉硬化及狭窄,颅内血管可能同时存在血流速度增快和减慢的表现,因此 V_m 不能完全反应颅内灌注情况。而 PI 值与脑灌注压的相关度更高^[13],同时 PI 值增高也反映了小动脉反应性下降,提示重度 PVL 患者低灌注现象和血管反应性降低更显著。重度 PVL 患者 PPI、RPI、MCAPI、ACAPI、BAPI 有显著性差异,这与高血压动脉粥样硬化的发病部位一致,而损害最多的血管均是 MA,其余依次为 ACA、BA^[14]。

因此,我们的研究表明 PVL 和 DWML 表现出不

同的血管危险因素及与动脉硬化的相关程度,都与认知障碍的联系密切,提示腔隙性梗塞、小动脉硬化、低灌注等机制共同参与了认知障碍的形成,今后的研究中需更深入的了解 PVL 和 DWML 病因学的起源,可以对疾病的早期干预治疗起积极的作用。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B mode ultrasound[J]. Stroke, 1986, 17 (2): 270-275.
- [3] Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people[J]. Stroke, 1996, 27 (8): 1274-282.
- [4] Thomas AJ, O'Brien JT, Barber R, et al. A neuropathological study of periventricular white matter hyperintensities in major depression[J]. J Affect Disord, 2003, 76 (1-3): 49-54.
- [5] van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, et al. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly[J]. Brain, 1991, 114 (Pt 2): 761-774.
- [6] Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons[J]. Biol Psychiatry, 2008, 64 (4): 273-280.
- [7] Kurata M, Okura T, Watanabe S. Association between carotid hemodynamics and asymptomatic white and gray matter lesions in patients with essential hypertension[J]. Hypertens Res, 2005, 28 (10): 797-803.
- [8] Altaf N, Daniels L, Morgan PS, et al. Cerebral white matter hyperintense lesions are associated with unstable carotid plaques[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 31 (1): 8-13.
- [9] Lee SJ, Kim JS, Lee KS, et al. The leukoaraiosis is more prevalent in the large artery atherosclerosis stroke subtype among Korean patients with ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2008, 8: 31.
- [10] Varela-Carver A, Parker H, Kleinert C, et al. Adverse effects of cigarette smoke and induction of oxidative stress in cardiomyocytes and vascular endothelium[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16 (23): 2551-558.
- [11] Bastos Leite AJ, Kuijper JP, Rombouts SA, et al. Cerebral blood flow by using pulsed arterial spin labeling in elderly subjects with white matter hyperintensities[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29 (7): 1296-301.
- [12] Tomura N, Sasaki K, Kidani H, et al. Reduced perfusion reserve in leukoaraiosis demonstrated using acetazolamide challenge 123I-IMP SPECT[J]. J Comput Assist Tomogr, 2007, 31 (6): 884-887.
- [13] 朱建新, 李刚, 邓林, 等. TCD 参数与重型颅脑损伤患者颅内压及脑灌注压的相关性研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2006, 44 (10): 1046-052.
- [14] 刘国荣, 李月春, 田力川. 高血压病的 TCD 研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 1997, 5 (4): 230.

(此文编辑 文玉珊)