

脑白质疏松影响因素的病例对照研究

孟秀君, 林巧, 田野, 崔晔, 任玉峰, 胥丽霞, 候华

(中国医科大学附属第四医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110005)

[关键词] 脑白质疏松; 危险因素; 病例对照研究

[摘要] **目的** 探讨住院患者脑白质疏松的危险因素。**方法** 以 2010 年 1 月至 2010 年 6 月在我院就诊的 509 例经磁共振成像检查确诊为脑白质疏松的患者作为病例组, 同期在我院因某种疾病住院的 509 例非脑白质疏松患者作为对照组。按照病例-对照研究设计对所有研究对象进行危险因素调查, 使用 SPSS 12.0 建立数据库并进行统计分析。**结果** 经非条件多元 Logistic 回归分析显示: 女性[OR 及 95% CI: 7.857 (5.139 ~ 12.011)]、高龄、饮酒、舒张压增高、脑梗死[OR 及 95% CI: 5.591 (3.660 ~ 8.541)]、代谢综合征是脑白质疏松的独立危险因素, 明显增加脑白质疏松的患病风险(均 $P < 0.05$); 但是在这些患者中, 总胆固醇增高却降低了脑白质疏松的患病风险[OR 及 95% CI: 0.699 (0.599 ~ 0.815)]。**结论** 引起住院患者脑白质疏松的原因是多方面的, 应该针对不同危险因素, 及早干预, 预防脑白质疏松的发生。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Case-control Study on Influence Factors of Leukoaraiosis

MENG Xiu-Jun, LIN Qiao, TIAN Ye, CUI Ye, REN Yu-Feng, XU Li-Xia, and HOU Hua

(Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110005, China)

[KEY WORDS] Leukoaraiosis; Risk Factors; Case-control Study

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the risk factors of leukoaraiosis (LA) in hospitalized patients. **Methods** Between January 2010 to June 2010 in our hospital 509 patients diagnosed by brain magnetic resonance imaging (MRI) as leukoaraiosis were the case group, and 509 cases with no-leukoaraiosis were the control group during the corresponding period. The risk factors of the two groups were inquired according to case-control study design. A database was used and statistical analysis was undergone by SPSS 12.0. **Results** The unconditional multiple Logistic regression analysis showed that: female [OR and 95% CI: 7.857 (5.139-12.011)], old age, drink, hypertension in diastolic pressure, cerebral infarction [OR and 95% CI: 5.591 (3.660-8.541)], metabolic syndrome were independent risk factors of leukoaraiosis, significantly increasing the risk of leukoaraiosis (all $P < 0.05$). But in these patients, the risk of leukoaraiosis [OR and 95% CI: 0.699 (0.599-0.815)] was decreased in patients with increased total cholesterol. **Conclusion** The causes of hospitalized patients with leukoaraiosis are various, as a result, early intervention should be aimed at different risk factors to prevent the occurrence of leukoaraiosis.

脑白质疏松症 (leukoaraiosis, LA) 是 Hachinski 于 1987 年首先提出的一个影像学诊断术语^[1], 描述脑室周围及半卵圆中心区脑白质的弥漫性斑点状或斑片状改变, 电子计算机 X 射线断层扫描 (computed tomography, CT) 表现为低密度, 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) T2 加权像呈高信号。随着现代医学影像技术的发展, LA 的检出率明显增加, 近年来有学者提出, 脑白质疏松或脑白质病变是脑损害的标志, 它可以引起痴呆、抑郁及步态不稳甚

至跌倒, 严重影响患者的生活质量; 同时也容易发生腔隙性脑梗死及底节区或皮层下的出血^[2-4]。探讨脑白质疏松影响因素, 对危险因素从源头给予干预, 对预防致残性痴呆及卒中的发生至关重要。

1 资料和方法

1.1 病例组与对照组的入选排除标准

病例组: 选择 2010 年 1 月至 6 月在中国医科大

[收稿日期] 2011-05-18

[作者简介] 孟秀君, 副主任医师, 研究方向为心脑血管疾病和抑郁症, E-mail 为 cmu4h-mxj@126.com。林巧, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病。田野, 硕士, 住院医师, 研究方向为脑血管疾病。

学附属第四医院住院患者行头部 MRI 检查,根据郭洪志等^[5]提出的单纯脑白质疏松症的诊断及排除标准,纳入其中 509 例符合诊断标准的患者;对照组为同期在该医院住院的患者,经头部 MRI 检查排除脑白质疏松,共 509 例患者。

排除标准:Binswanger 病、多发性硬化、正常颅压脑积水、一氧化碳中毒、线粒体脑肌病、脑白质营养不良、进行性多灶性白质脑病等白质变性疾病,伴随颅内感染、全身感染及严重心、肺、肝、肾病变者均排除。

1.2 资料收集方法

病例与对照均按照统一的调查表收集每位患者的临床资料,包括年龄、性别、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、吸烟、饮酒、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、缺血性脑血管病史,及检测血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、尿酸等。

1.3 统计分析方法

使用 SPSS 12.0 建立数据库并进行统计学分

析。单因素分析:定量资料采用独立两样本 *t* 检验,分类资料采用 χ^2 检验。对单因素分析有统计学意义的变量进行多元非条件 Logistic 回归分析, *P* < 0.05 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般临床资料

病例组平均年龄为 71.4 岁,远高于对照组的平均年龄 61.98 岁(*P* < 0.001);病例组中女性比例明显高于对照组(38.1% 比 10.8%, *P* < 0.001);病例组中 SBP 和 DBP 水平明显高于对照组(均 *P* < 0.05);既往吸烟史、饮酒史、脑梗死、高血压史、代谢综合征、高尿酸血症比例在病例组中明显高于对照组(均 *P* < 0.05);但是,LDLC、血糖、冠心病史、糖尿病史等在两组之间并没有统计学意义(*P* > 0.05),而病例组 TC 水平低于对照组(4.81 mmol/L 比 5.00 mmol/L, *P* = 0.006;表 1)。

表 1. 病例组与对照组的相关危险因素分析

Table 1. The associated risk factors analysis between case and control groups

因 素	对照组 (<i>n</i> = 509)	病例组 (<i>n</i> = 509)	<i>t</i> / χ^2 值 ^a	<i>P</i> 值
年龄(岁)	61.98 ± 11.86	71.34 ± 9.18	14.75	<0.001
SBP(mmHg)	142.76 ± 22.89	152.71 ± 23.43	6.850	<0.001
DBP(mmHg)	84.77 ± 12.70	87.85 ± 12.68	3.876	<0.001
TC(mmol/L)	5.00 ± 1.11	4.81 ± 1.09	2.781	0.006
LDLC(mmol/L)	2.99 ± 0.88	2.95 ± 0.85	0.893	0.372
血糖(mmol/L)	6.38 ± 2.41	6.29 ± 0.29	0.590	0.556
女性(例)	55(10.8%) ^b	194(38.1%)	102.719	<0.001
吸烟(例)	176(34.7%)	213(41.8%)	5.886	0.017
饮酒(例)	119(23.4%)	150(29.5%)	4.856	0.028
冠心病(例)	113(22.2%)	137(26.9%)	3.054	0.081
脑梗死(例)	301(59.1%)	467(91.7%)	146.104	<0.001
高血压(例)	301(59.1%)	377(74.1%)	25.507	<0.001
糖尿病(例)	126(24.8%)	142(27.9%)	1.297	0.255
代谢综合征(例)	97(19.1%)	142(27.9%)	11.072	0.001
高尿酸血症(例)	67(13.2%)	100(19.6%)	7.801	0.005

a: 计量资料为 *t* 值,计数资料为 χ^2 。b: 括号内为该组数所占百分比。

2.2 脑白质疏松危险因素 Logistic 分析

将单因素分析有统计学意义的变量,包括年龄、

性别、SBP、DBP、TC、吸烟、饮酒、脑梗死、高血压、代谢综合征、高尿酸血症等变量进行多元非条件 Lo-

gistic 回归分析(后退法;表 2)。结果显示:女性 [OR 及 95% CI:7.857 (5.139 ~ 12.011)]、高龄、饮酒、舒张压增高、脑梗死 [OR 及 95% CI: 5.591 (3.660 ~ 8.541)]、代谢综合征是脑白质疏松的独

立危险因素,明显增加脑白质疏松的患病风险(均 $P < 0.05$);但是在这些患者中,TC 增高却降低了脑白质疏松的患病风险 [OR 及 95% CI:0.699 (0.599 ~ 0.815)]。

表 2. 脑白质疏松危险因素的非条件多元 Logistic 回归分析

Table 2. The multiple Logistic regression analysis of risk factors about leukoaraiosis

危险因素	β 值	S. E.	Wald χ^2 值	P 值	OR	95% CI
性别(女/男)	2.061	0.217	90.602	<0.001	7.857	5.139 ~ 12.011
年龄(岁)	0.079	0.008	96.971	<0.001	1.082	1.065 ~ 1.099
饮酒(是/否)	1.077	0.189	32.490	<0.001	2.937	2.028 ~ 4.253
DBP(mmHg)	0.018	0.006	7.766	0.005	1.018	1.005 ~ 1.030
脑梗死(mmHg)	1.721	0.216	63.416	<0.001	5.591	3.660 ~ 8.541
代谢综合征(是/否)	0.708	0.197	12.887	<0.001	2.030	1.379 ~ 2.987
TC(mmol/L)	-0.358	0.079	20.800	<0.001	0.699	0.599 ~ 0.815

3 讨 论

随着头颅 MRI 的广泛应用,越来越多的脑白质疏松被检出。脑白质的病变主要是神经纤维脱髓鞘和小胶质增生。各种原因导致的脱髓鞘、水肿、缺血、缺氧和微梗死,均可引起脑白质的异常改变。广泛的脑血流低灌注和脑动脉硬化是 LA 形成的主要病理机制^[6]。

本研究选择了 15 个可能有关的因素进行多因素分析,结果显示年龄是 LA 确定的危险因素(OR 1.082,95% CI 1.065 ~ 1.099; $P < 0.001$),与国内外研究基本一致。既往研究^[7-10]MRI 检测到的 LA 发生率和严重程度都与年龄呈明显线性相关,并认为所有 LA 的危险因素中年龄与白质异常程度关系最密切。提示部分脑白质疏松可能与老年化过程本身有关。可见随着年龄增大,其 MRI 脱髓鞘程度越严重。首先白质内的多数神经纤维是有髓鞘纤维,主要成分是髓鞘碱性蛋白和卵磷脂,且成年后则随着年龄增加逐渐减少,因此,可随着年龄不断增高而出现脱髓鞘的改变。脑白质弥漫性脱髓鞘病变可导致小血管周围间隙不断扩大导致脑白质萎缩,临床表现为认知功能减退和痴呆。其次,年龄的增长使小动脉出现动脉硬化性血管改变,当循环血压下降时,硬化的血管不能通过扩张保持脑部白质的血供,从而引起白质慢性缺血。有研究表明,年龄每增加 10 岁 LA 的发生率增加 1 倍,85 岁以上人群每年进展为血管性痴呆的约 0.9%^[11]。

本研究结果显示,女性 [OR 及 95% CI:7.857 (5.139 ~ 12.011)] 也是发生脑白质疏松的独立危险因素,与研究发现女性比男性更易发生白质损害的结论相一致^[12],原因还未能解释清楚。一种可能是女性绝经后雌激素水平下降,提高了脑对缺氧的敏感性,而缺血缺氧通常被认为在脑白质损害的发病机制中起中介作用。雌激素水平下降使脑血流减少和神经元修复机制受阻。

本研究确定了高血压史特别舒张压升高 [OR 及 95% CI:7.857 (5.139 ~ 12.011)] 是脑白质疏松的独立危险因素。国外研究发现,无论是收缩压还是舒张压均与严重的脑室旁白质病变有关,与血压控制良好的患者相比,控制不佳的患者脑白质病变的风险性更高,而成功的控制高血压可以减少此风险^[4,13]。其机制认为大脑半球白质位于皮质深穿动脉供血的终末区,较皮质更易受到缺血损伤。高血压尤其是持续慢性高血压导致颅内小动脉及深穿支动脉内壁增厚和玻璃样变性,到一定程度可引起脑深部白质缺血损伤,出现缺血缺氧性脱髓鞘改变,甚至发生腔隙性脑梗死。这些研究提示预防及控制高血压将是防治脑白质疏松的关键靶点。

本研究显示,代谢综合征是脑白质疏松发病的危险因素,且发现血胆固醇增高却降低了脑白质疏松的患病风险 [OR 及 95% CI: 0.699 (0.599 ~ 0.815)],机制不明。这可能与脑白质疏松的发病机制与大动脉粥样硬化不同有关,前者主要是由于小动脉玻璃样变性^[5],也有研究^[10]提示颈动脉粥样

硬化与脑小血管病比较,高胆固醇血症与颈动脉粥样硬化的关系更为密切;高低密度脂蛋白血症是颈动脉粥样硬化的独立危险因素,而非脑小血管病的危险因素。另一方面,与血脂特别是类脂和胆固醇是细胞膜、神经髓鞘的主要成分有关,过低的胆固醇会增加细胞膜渗透性,不利于细胞信号传导及髓鞘合成不良等。有研究也提示了 LA 与甘油三脂、低密度脂蛋白相关,而与胆固醇无明显的关联性^[14]。

本研究也发现了饮酒是 LA 的危险因素。有研究表明,饮酒可致部分血脂指标增加,血脂增高是脑卒中的危险因素^[15]。

我们的观察结果显示脑梗死与 LA 严重程度存在一定相关性。我们的结论支持脑血管病变主要导致大脑深部白质供血不足、侧枝循环形成不利、组织缺氧、酸中毒,从而导致脑白质神经纤维弥漫或局限性变性,脱髓鞘胶质细胞增生,小血管周围水肿则以 LA 表现为主;若病变累及脑内中、小动脉或微动脉并进一步形成血栓或栓子,则导致局部脑缺血超过阈值范围,发生组织的坏死软化甚至囊变从而出现脑梗死。

尽管有研究发现糖尿病、冠心病与脑白质疏松有一定的相关性^[16],但也有一些不支持的结果^[17]。本研究不能确定糖尿病、冠心病与 LA 发病的相关性,可能 LA 的发病不同于一般脑血管病,有其自身特点;有待进一步研究证实。

综上所述,本研究结果提示引起住院患者脑白质疏松的原因是多方面的,应该针对不同危险因素,及早干预,高血压、代谢综合征、饮酒等是脑白质疏松可改变的重要危险因素,控制高血压是防治脑白质疏松的关键靶点。

[参考文献]

- [1] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44(1): 21-23.
- [2] Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort[J]. BMJ, 2009, 339(6): b2 477-485.
- [3] Srikanth V, Beare R, Blizzard L, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study[J]. Stroke, 2009, 40(1): 175-180.

- [4] Guo X, Pantoni L, Simoni M, et al. Blood pressure components and changes in relation to white matter lesions: a 32-year prospective population study[J]. Hypertension, 2009, 54(1): 57-62.
- [5] 郭洪志. 脑白质疏松症[J]. 临床神经病学杂志, 2002, 15(1): 3-4.
- [6] 王国艳, 郭洪志, 屈传强. 脑白质疏松症的血流动力学及局部脑血流变化的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17(2): 92-94.
- [7] Meyer JS, Kawamura J, Terayama Y. White matter lesions in the elderly[J]. J Neurol Sci, 1992, 110(1-2): 1-7.
- [8] Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review[J]. Stroke, 1997, 28(3): 652-659.
- [9] 李蓓蓓, 魏微, 张微微, 等. 不对称性脑白质疏松症的危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3) 216-219.
- [10] 张冬平, 张波, 胡长林, 等. 脑小血管病及其亚型与颈动脉硬化相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(6): 487-491.
- [11] Jeerakathil T, Wolff PA, Beiser A, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham study[J]. Stroke, 2004, 35(8): 1 861-875.
- [12] de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study--The Rotterdam Scan Study[J]. J NeurolNeurosurg Psychiatry, 2001, 70(1): 9-14.
- [13] van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study[J]. Hypertension, 2004, 44(5): 625-630.
- [14] 陈志斌, 涂蓉, 钱士匀, 等. 脑白质疏松症临床相关因素和脂质代谢的影响[J]. 海南医学院学报, 2005, 11(1): 1-5.
- [15] 樊雪英, 任昭, 韦君丽, 等. 饮酒对血脂的影响及与脑血管病的关系[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(14): 1 503-504.
- [16] Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability Study[J]. Stroke, 2008, 39(5): 1 414-420.
- [17] Coskun O, Yildiz H, Emre U, et al. Leukoaraiosis in stroke patients[J]. Int J Neurol, 2003, 113(7): 915-922.

(此文编辑 曾学清)