

腔隙性脑梗死与脑白质疏松的相关性

高关然¹, 伊红丽¹, 黄勇华², 张微微²

(1. 河北联合大学, 河北省唐山市 063000; 2. 北京军区总医院神经内科, 北京市 100700)

[关键词] 腔隙性脑梗死; 脑白质疏松; 核磁共振成像

[摘要] **目的** 探讨腔隙性脑梗死在不同程度脑白质疏松患者中的发生率及两者之间的关系。**方法** 连续收集 2012 年 6 月至 2012 年 12 月在北京军区总医院就诊并经核磁共振成像检查确诊为脑白质疏松患者 130 例作为病例组, 同期选取 130 例无脑白质疏松症的健康体检者为对照组, 按照病例-对照研究设计, 对所有患者均进行头颅核磁共振成像检查, 观察脑白质疏松的严重程度, 并记录腔隙性脑梗死的数目。**结果** 腔隙性脑梗死在脑白质疏松患者中的发生率明显高于对照组。脑白质疏松的严重程度与腔隙性脑梗死的数目呈正相关 ($r=0.921, P=0.000$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、高血压、腔隙性脑梗死是脑白质疏松发生的独立危险因素。**结论** 腔隙性脑梗死的发生与脑白质疏松有一定的相关性。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Relationship Between Lacunar Infarction and Leukoaraiosis

GAO Guan-Ran¹, YI Hong-Li¹, HUANG Yong-Hua², and ZHANG Wei-Wei²

(1. Hebei United University, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Neurology, Beijing Military General Hospital, Beijing 100700, China)

[KEY WORDS] Lacunar Infarction; Leukoaraiosis; MRI

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the incidence and association of lacunar infarction (LI) with varying degrees leukoaraiosis. **Methods** A total of 130 cases of leukoaraiosis patients admitted in the department of Neurology, Beijing Military General Hospital from Jun 2012 to Dec 2012 and 130 healthy subjects were enrolled. The degree of leukoaraiosis and number of lacunar infarction were evaluated on MRI. **Results** The incidence of lacunar infarction in patients with leukoaraiosis was significantly higher than that of control group. The degree of leukoaraiosis was significantly associated with the number of lacunar infarction ($r=0.921, P=0.000$). Logistic regression demonstrated that age, hypertension, and lacunar infarction were the risk factors of the leukoaraiosis. **Conclusion** Occurrence of lacunar infarction has certain correlation with leukoaraiosis.

脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 是一种神经影像学改变, 是脑室周围白质或皮质下 (半卵圆中心) 区 CT 上的低密度或 MRI T2 像上的斑状或弥漫性境界不清的高信号改变^[1], 被认为是缺血性损伤或髓鞘脱失。脑白质疏松在老年人大脑影像研究中普遍存在, 并与缺血性卒中^[2,3]、脑出血^[4,5]、全脑功能下降和痴呆有关。随着 MRI 技术的不断发展, 脑白质疏松逐渐受到越来越多的重视。因而, 我们通过观察腔隙性脑梗死 (lacunar infarction, LI) 在脑白质疏

松患者中的发生率, 研究脑白质疏松的严重程度与腔隙性脑梗死之间的关系, 探讨腔隙性脑梗死的发生与脑白质疏松的相关性。

1 对象和方法

1.1 病例收集

连续收集北京军区总医院 2012 年 6 月至 2012 年 12 月住院的 130 例脑白质疏松患者, 记录年龄、

[收稿日期] 2013-07-13

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81171100)

[作者简介] 高关然, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事脑血管病研究, E-mail 为 gaoguanran@163.com。通讯作者伊红丽, 博士, 主任医师, 主要从事脑血管疾病研究, E-mail 为 yihonggod@sina.com。黄勇华, 博士, 主任医师, 主要从事脑血管病、脑白质疏松研究。

性别、高血压、糖尿病、冠心病、卒中、吸烟、饮酒等病史,并对血脂水平进行检测,并选取 130 例非脑白质疏松的健康体检者作为对照。两组在年龄、性别构成比、受教育程度等方面差异无显著性($P > 0.05$)。排除腔隙性脑梗死以外脑出血及梗死、血管性痴呆(包括 BD)、阿尔兹海默病、多发性硬化、肝肾功能不全、甲状腺功能减退、正在服用维生素 B 族和叶酸者等。

1.2 MRI 检查

所有的入院患者经过 1.5T 的扫描仪进行头颅 MRI 检查,包括 T1、T2、DWI 和梯度回波 T2 (GRE-T2),层厚 5 mm,间隙 0.5 mm。观察腔隙性脑梗死:直径小于 20 mm 的脑实质内核心病灶与脑脊液相同的边界清楚的低密度病灶。脑白质疏松参照 Wohlund 标准分级:0 级为无病灶,1 级(轻度)为局灶的白质改变,2 级(中度)为开始融合的病灶,3 级(重度)为已经融合的弥漫的信号改变。

1.3 统计学方法

全部资料采用 SPSS17.0 软件进行处理,计数和计量资料分别采用 χ^2 检验和 t 检验进行分析。腔隙性脑梗死的数量和脑白质疏松程度的关系采用 Spearman 等级相关分析,多因素分析采用 Binary Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

脑白质疏松组平均年龄、腔隙性脑梗死、高血压、高同型半胱氨酸、低叶酸血症、低维生素 B12、高尿酸血症的发生率明显高于对照组($P < 0.01$;表 1)。

表 1. 脑白质疏松组与对照组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in leukoaraiosis group and control group

项目	脑白质疏松组 ($n = 130$)	对照组 ($n = 130$)	P 值
男性(例)	75(57.6%)	87(66.9%)	0.491
女性(例)	55(42.3%)	43(33.1%)	0.491
年龄(岁)	72.41 ± 4.26	67.51 ± 5.34	0.000
高血压(例)	107(82.3%)	76(87.3%)	0.000
糖尿病(例)	39(30.1%)	20(15.3%)	0.479
高脂血症(例)	54(41.5%)	58(44.6%)	0.615
吸烟(例)	35(26.9%)	53(40.7%)	0.217
冠心病(例)	24(18.4%)	22(16.9%)	0.214
腔隙性脑梗死(例)	110(84.6%)	84(64.6%)	0.002
高同型半胱氨酸(例)	87(66.9%)	19(14.6%)	0.001
低叶酸血症(例)	76(58.4%)	13(10.2%)	0.001
低维生素 B12(例)	78(60.1%)	9(6.9%)	0.001
高尿酸血症(例)	92(70.7%)	24(18.4%)	0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、高血压、腔隙性脑梗死、高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、低叶酸血症、低维生素 B12、尿酸是脑白质疏松发生的独立危险因素($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 多因素 Logistic 回归分析

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis

危险因素	B	SE	OR	95% CI	P 值
年龄	0.185	0.037	1.165	1.101 ~ 1.312	0.000
性别	0.234	0.497	0.769	0.510 ~ 3.414	0.598
高血压	0.971	0.501	3.319	1.510 ~ 6.924	0.004
糖尿病	0.029	0.408	1.103	0.412 ~ 3.109	1.024
冠心病	0.794	0.605	0.510	0.159 ~ 1.425	0.097
高脂血症	0.401	0.508	1.501	0.301 ~ 1.702	0.410
腔隙性脑梗死	1.097	0.385	2.974	1.301 ~ 7.394	0.010
高 Hcy	0.397	0.216	1.478	0.942 ~ 2.171	0.021
低叶酸血症	2.473	0.962	10.439	1.195 ~ 7.274	0.005
低维生素 B12	1.796	0.904	1.287	1.041 ~ 6.851	0.037
高尿酸血症	0.517	0.312	1.671	1.279 ~ 2.573	0.001

2.3 不同程度脑白质疏松与腔隙性脑梗死发生率的关系

在脑白质疏松组中,轻度 35 例(27.3%),中度 54 例(41.4%),重度 41 例(31.3%);轻度、中度、重度脑白质疏松患者腔隙性脑梗死的发生率分别为 57.1% (20/35)、66.7% (36/54)、87.8% (36/41),腔隙性脑梗死的发生率随脑白质疏松程度的加重而增加,中、重度脑白质疏松组腔隙性脑梗死的发生率明显高于轻度脑白质疏松组($P < 0.05$)。

2.4 脑白质疏松程度与腔隙性脑梗死数量的相关性

将腔隙性脑梗死的数目分为 1~2 个、3~4 个和 4 个以上,对脑白质疏松的严重程度进行 Spearman 等级相关分析,结果显示脑白质疏松程度与腔隙性脑梗死数量成正相关($r = 0.921$, $P = 0.000$;图 1)。

3 讨论

目前认为脑白质疏松的发生可能提示脱髓鞘区域、缺血或损害,存在血管灌注不足、血流动力学障碍,深穿支动脉供应大脑内部的血流减少,可以出现微梗死、神经元的萎缩、髓鞘丢失,是小血管疾病的表现形式^[6,7]。其他的病理学因素还包括脑部

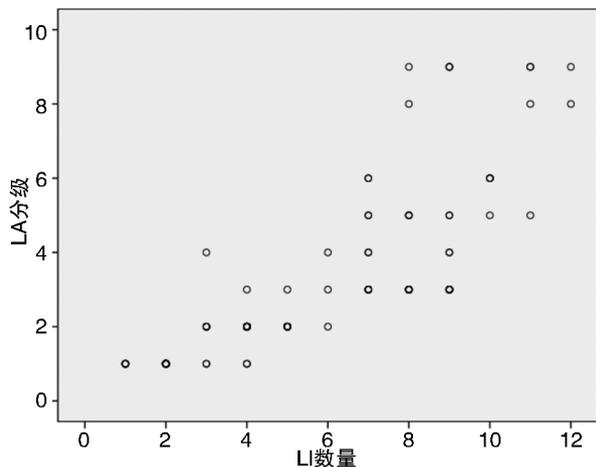


图 1. 脑白质疏松严重程度的 Spearman 等级相关分析

Figure 1. Spearman rank correlation analysis of leukoaraiosis severity

血流和血管完整性的破坏,使脑室周围空间扩大、髓鞘脱失、轴突变性,脑白质深部静脉回流、脑脊液循环障碍,室周静脉壁非炎性角质增生^[8,9]。诸多研究发现脑白质疏松患者中普遍存在腔隙性脑梗死,脑白质疏松与缺血性卒中后的不良结果有关。黄维星等^[10]研究发现,溶血性磷脂促进血小板聚集,是低密度脂蛋白致血管内皮病变的活性成分,在动脉粥样硬化斑块中位于脂质的中心,可能是不稳定性颈动脉斑块形成的微栓子,导致脑白质疏松的主要原因。孟秀君等^[11]研究结果显示,女性也是发生脑白质疏松的独立危险因素,原因其一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;其二可能是雌激素水平下降使脑血流减少和神经元修复机制受阻。

目前认为脑白质疏松为小血管病,但是诸多研究发现其与大动脉粥样硬化关系密切,尤其以颈动脉为大血管代表的研究证明与脑白质疏松的形成与发展具有相关性^[12]。大脑的血流供应 70% ~ 85% 来自颈动脉,颈动脉的硬化程度与脑血流的灌注直接相关。王丽娟等^[13]研究发现,白质疏松合并腔隙性脑梗死患者颅内外大动脉狭窄的发生率明显高于单纯腔隙性脑梗死患者,当颅内大血管,尤其是大脑前、大脑中动脉狭窄后,直接降低了白质区域血流量,小动脉供血不足引起血管内皮受损,坏死,炎性介质渗出,细胞水肿,胶质细胞增殖,内环境的改变引发白质疏松的发生。

颅内血管阻力主要来自于小动脉、微动脉和毛细血管前括约肌,反映多普勒血流频谱的形态特征的搏动指数,能反应潜在的颅内弥漫性的小血管病

变所引起的阻力改变。李蓓蓓等^[14]通过统计脑白质疏松患者的经颅多普勒血流频谱结果发现,白质疏松患者相对于非白质疏松患者的颅底大动脉平均血流速度普遍减慢,搏动指数增高,与病理学改变相符。轻度脑白质疏松与中度脑白质疏松的平均血流速度(V_m)可能是由于存在自身血管代偿性扩张而使脑血流量维持在接近的水平,随着脑白质疏松程度的逐渐加重,小血管病变进行性加重,血流阻力逐渐增高,搏动指数随脑白质疏松病变程度逐渐增高。杨茜等^[15]研究发现脑白质疏松组颅内各动脉 V_m 与对照组同名血管比较流速普遍减慢,老年脑白质疏松组颅内各动脉 V_m 与非老年脑白质疏松组同名血管比较流速亦普遍减慢。说明增龄及血流动力学低灌注可能是脑白质疏松形成的重要原因。

脑室周围深部白质主要是由穿支动脉以直角形式发出短支为大脑白质区供应血液,侧支循环很少或缺如。长期高血压等危险因素存在使脑内的微小动脉发生玻璃样变性、纤维素样坏死等病理学改变,导致管壁增厚,管腔狭窄、闭塞,白质区血流量下降。当穿支动脉发生不完全闭塞时则引起白质疏松;当发生完全闭塞、侧支循环不能及时建立时,则导致腔隙性脑梗死的发生^[16,17]。Marshall 等^[18]尸解证实了在 MRI 上的 T2 高信号的组织在病理切片上符合大脑深部白质梗塞表现。本研究发现,脑白质疏松的严重程度越高,提示深穿支动脉损伤越严重,则发生腔隙性脑梗死的机率越高、数量也随之增加。

目前多数研究认为大动脉粥样硬化仍然是缺血性脑血管病的主要病因^[19],心源性病因次之,但仍有 40% 左右的急性缺血性卒中病因不明,尤其是中青年患者。研究表明,近 50% 的不明原因缺血性卒中患者同时合并卵圆孔未闭(PFO),越来越多的研究提示 PFO 可能是不明原因缺血性卒中的重要致病因素。PFO 可使动、静脉血直接混合,其不仅可作为静脉血凝块的通道,还可使 5-羟色胺等有害因子免于肺脏滤过而在血液循环中保持高水平,从而可能促进血栓形成,增加梗死发生的危险^[20]。先天性心脏病中,PFO 导致的从右到左分流的存在可以导致反常脑栓塞,是青年人缺血性卒中的重要病因^[21]。

本研究发现,年龄、高血压与脑白质疏松的关系最强,与脑白质疏松的发生和进程有独立的相关性,所以积极治疗高血压病可能能够减轻脑白质疏松的严重程度,防止脑白质疏松继续发展。腔隙性

脑梗死的发生、进展与脑白质疏松的形成和演变之间存在密切关系,腔隙性脑梗死的数目与脑白质疏松的严重程度成正比关系,提示脑白质疏松是腔隙性脑梗死发生的相关因素。同时发现高脂血症、糖尿病和冠心病与独立的腔隙性脑梗死也有很密切的关系,提示可能发病的机制不同。目前关于脑白质疏松和吸烟、糖尿病、血脂异常、冠心病和大血管动脉粥样硬化疾病之间的关系尚存在争议。

总之,发生脑白质疏松的原因是多方面的,应该针对高血压、高同型半胱氨酸等不同的危险因素及早进行干预和治疗。为了减少或避免白质疏松的发生,头颅 MRI、TCD 等无创的检查手段可早期发现颅内大血管狭窄,评估血管狭窄程度,颅内血管血流情况进行评价。对临床早期预防及治疗白质疏松的发生具有重要作用。随着人口老龄化的逐渐发展,脑白质疏松的防治对改善腔隙性脑梗死发生、进展及预后尤为重要。

[参考文献]

[1] Ay H, Arsava EM, Rosand J, et al. Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39: 1 409-413.

[2] Arsava EM, Rahman R, Rosand J, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1 403-410.

[3] Inzitari D, Giordano GP, Ancona AL, et al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and arterial hypertension [J]. *Stroke*, 1990, 21: 1 419-423.

[4] Leys D, Englund E, Del Ser T, et al. White matter changes in stroke patients. Relationship with stroke subtype and outcome[J]. *Eur Neurol*, 1999, 42: 67-75.

[5] Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61: 1 531-534.

[6] van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study [J]. *Stroke*, 2008, 39: 2 712-719.

[7] Wiszniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J, et al. What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke[J]? *Arch Neurol*, 2000, 57: 967-973.

[8] Auriel E, Csiba L, Berenyi E, et al. Leukoaraiosis is associated with arterial wall thickness: a quantitative analysis [J]. *Neuropathology*, 2012, 32: 227-233.

[9] Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, et al. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations [J]. *Stroke*, 1986, 17: 1 090-097.

[10] 黄维星, 王宝军. 同型半胱氨酸、溶血磷脂酸与脑白质疏松关系的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 13 (5): 48-52.

[11] 孟秀君, 林巧. 脑白质疏松影响因素的病例对照研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (2): 153-156.

[12] 刘杰, 刘若卓. 脑白质疏松症与动脉粥样硬化相关性分析 [J]. *中国康复理论与实践*, 2007, 13 (10): 977-978.

[13] 王丽娟, 张微微. 伴腔隙性脑梗死的白质疏松症与颅内大动脉狭窄的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (3): 243-246.

[14] 李蓓蓓, 张微. 白质疏松症的血流动力学研究 [J]. *临床军医杂志*, 2011, 39 (2): 240-243.

[15] 杨茜, 陈红. 脑白质疏松症经颅多普勒超声及磁振血管成像的对比研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 8 (3): 63-66.

[16] Masdeu JC, Wolfson L, Lantos G, et al. Brain white-matter changes in the elderly prone to falling [J]. *Arch Neurol*, 1989, 46 (12): 1 292-296.

[17] Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, et al. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly [J]. *Neurology*, 1989, 39 (11): 1 470-473.

[18] Marshall VG, Bradley WG, Marshall CE, et al. Deep white matter infarction: correlation of MR imaging and histopathologic findings [J]. *Radiology*, 1988, 167 (2): 517-522.

[19] 赵红玲, 王虹. 经颅多普勒超声检查对卵圆孔未闭所致脑栓塞的筛查意义 [J]. *中国医师进修杂志*, 2012, 35 (18): 12-14.

[20] 赵伟丽, 芦军. 经颅多普勒超声在不明原因缺血性脑卒中的应用研究 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19 (2): 94-99.

[21] 狄俊雷. 青年先天性心脏病致缺血性卒中四例 [J]. *中国医师进修杂志*, 2012, 35 (34): 76-77.

(此文编辑 文玉珊)