

缺血性脑卒中并脑微出血的相关因素分析

李洁¹, 刘妍君²

(兰州大学第二医院 1. 放射治疗科, 2. 神经内科, 甘肃省兰州市 730030)

[关键词] 缺血性脑卒中; 脑微出血; 磁敏感加权成像

[摘要] **目的** 探讨缺血性脑卒中患者合并脑微出血(CMB)的相关因素,为临床诊疗提供参考。**方法** 选取2013年3月至2014年3月在兰州大学第二医院行头颅MRI检查的缺血性脑卒中患者142例,记录所有患者的一般临床资料及MRI检查结果。所有患者根据MRI检查结果,分为缺血性脑卒中并脑微出血组和单纯缺血性脑卒中组。对缺血性脑卒中患者脑微出血发生的可能相关因素进行Logistic回归分析。采用Mann-Whitney U检验探讨脑微出血与脑白质疏松分级之间的关系。**结果** 缺血性脑卒中并脑微出血与高血压病、脑白质疏松相关($P < 0.05$),与性别、年龄、2型糖尿病、高脂血症、服用抗凝药或抗血小板药无相关($P > 0.05$)。两组脑白质疏松分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高血压病、脑白质疏松是缺血性脑卒中并脑微出血的独立危险因素。在缺血性脑卒中患者中,缺血性脑卒中并脑微出血者的脑白质疏松程度更严重。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Research on Related Factors About the Ischemic Stroke with Cerebral Microbleeds

LI Jie¹, and LIU Yan-Jun²

(1. The Department of Radiotherapy, 2. The Department of Neurology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[KEY WORDS] Ischemic Stroke; Cerebral Microbleeds; Susceptibility-weighted Imaging

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relevant factors of the ischemic stroke patients with cerebral microbleeds, and to provide reference for clinical diagnosis. **Methods** 142 ischemic stroke patients were collected from the second hospital of Lanzhou university with taking examination of MRI from March 2013 till 2014. Clinical data and the MRI examination results of all the patients were recorded and all the patients were divided into the group of ischemic stroke with cerebral microbleeds and the group of simple ischemic stroke, according to the results of SWI. Possible relevant factors of cerebral microbleeds about ischemic stroke patients were analyzed by logistic regression analysis. Two groups of patients were analyzed by Mann-Whitney U test to explore the relation between CMB and leukoaraiosis. **Results** Ischemic stroke with cerebral microbleeds was associated with hypertension and leukoaraiosis($P < 0.05$). It was not associated with sex, age, diabetes mellitus, hyperlipidemia and the history of taking anti-coagulants or anti-platelet drugs($P > 0.05$). Compared with the group of simple ischemic stroke, the degree of leukoaraiosis was more serious in the group of ischemic stroke with cerebral microbleeds($P < 0.05$). **Conclusion** Hypertension and leukoaraiosis were the relevant factors of ischemic stroke with cerebral microbleeds. Among ischemic stroke patients, the degree of leukoaraiosis in patients with cerebral microbleeds was more serious.

脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)是脑内微小血管纤维透明样变性,以微动脉血液微量外渗导致含铁血红素的沉积为主要特点的一种脑实质亚临床损害。近年来随着磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)技术在临床上的应用大

大提高了脑微出血的检出率^[1]。SWI能够清晰的检出脑微出血病灶,脑微出血在SWI上显示直径 $< 5\text{ mm}$ 低信号点,并排除为连续的血管结构^[2]。组织病理学证实脑微出血主要改变是在微小动脉,其周围有含铁血黄素或者是由吞噬含铁血黄素的巨

[收稿日期] 2014-06-12

[修回日期] 2014-10-05

[作者简介] 李洁, 硕士, 医师, 研究方向为放射诊断与放射治疗学, E-mail 为 lijielzu@126.com。刘妍君, 硕士, 医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 liuyanjunzu@163.com。

噬细胞沉积^[3]。脑微出血是微血管损伤所致的病变的出血形式,其出现提示出血倾向的增高,微出血灶的数目反映了脑内微血管受损的程度^[4]。由于患者常常没有明显的症状和体征,常常被忽视或漏诊。近年来,国内外学者对脑微出血的相关因素研究较多,但报道不尽相同。本文对缺血性脑卒中并脑微出血的相关因素进行探讨,以提高临床医师对脑微出血的重视。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 3 月至 2014 年 3 月在兰州大学第二医院核磁共振科进行头颅 MRI 检查的缺血性脑卒中患者 142 例,年龄 46~88 岁,平均 65.0±12.3 岁,其中男性 82 例,女性 60 例。入选标准:①研究对象愿意配合本研究,接受问卷调查,提供完整的调查资料;②生命体征稳定,能配合头颅 MRI 检查;③排除凝血功能障碍性疾病,脑肿瘤、脑外伤、脑血管畸形、动脉瘤等可导致脑出血疾病,多发性硬化、感染、中毒、甲状腺功能低下、代谢性疾病等引起的脑白质病变以及磁共振检查禁忌证者。分组标准:MR-SWI 发现脑微出血灶患者为缺血性脑卒中并脑微出血组,未发现脑微出血灶患者为单纯缺血性脑卒中组。

1.2 资料收集

记录所有研究对象的性别、年龄、既往病史(高血压病、糖尿病、高脂血症、冠心病)、服用抗凝药或抗血小板药的情况、生活习惯(吸烟史、饮酒史)、是否肥胖。其中吸烟指每天吸烟 1 支以上,时间长于 3 个月者。酗酒指饮酒量≥100 g/d,连续 5 年以上者。肥胖指实测体重超过标准体重 20% 以上者,男性平均体重(kg)=身高(cm)-105,女性平均体重(kg)=身高(cm)-100。

1.3 MRI 检查

所有研究对象采用西门子公司 verio 3.0T 磁共振扫描仪进行颅脑检查。SWI 序列所得原始数据传输到后处理工作站,进行冠状位、矢状位及最小强度投影重建。脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)的 MRI 表现为双侧侧脑室周围脑白质区对称性点、片状长 T1 长 T2 信号,边界模糊,T2FLAIR 呈高信号。LA 的分级根据病灶范围、融合程度与脑白质容积之比,可分为 4 级:0 级为无脑白质改变;1 级为病变仅限于双侧侧脑室周围区,可见散在的点、片状局限性病灶,病灶范围小于 25% 脑白质容积;2 级为病灶

位于双侧侧脑室周围并可累及皮质下白质区,无融合性或部分融合,占脑白质容积的 25%~50%;3 级为病灶累及双侧侧脑室周围及皮质下白质区,融合成片,占脑白质容积 50% 以上。所有影像图像分析均由影像科主任医师或副主任医师审核。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,将相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,缺血性脑卒中并脑微出血组与单纯缺血性脑卒中组脑白质疏松分级比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

缺血性脑卒中并脑微出血组 86 例,其中男性 51 例,女性 35 例;单纯缺血性脑卒中组 56 例,其中男性 31 例,女性 25 例。通过对缺血性脑卒中并脑微出血组与单纯缺血性脑卒中组一般资料进行比较,结果显示缺血性脑卒中并脑微出血的发生与高血压病、2 型糖尿病、脑白质疏松、服用抗凝药或抗血小板药相关(*P*<0.05;表 1)。

表 1. 缺血性脑卒中并脑微出血组与单纯缺血性脑卒中组一般资料比较(例)

Table 1. The general information between the group of ischemic stroke with cerebral microbleeds and the group of simple ischemic stroke(case)

一般资料	缺血性脑卒中并脑微出血组(<i>n</i> = 86)	单纯缺血性脑卒中组(<i>n</i> = 56)	χ^2	<i>P</i> 值
男性	51(59.30%)	31(55.36%)	0.216	0.642
年龄≥65 岁	56(65.12%)	29(51.79%)	2.508	0.113
合并高血压病	80(93.02%)	20(35.71%)	53.477	0.000
合并 2 型糖尿病	31(36.05%)	5(8.93%)	13.179	0.000
合并高脂血症	21(24.42%)	9(16.07%)	1.418	0.234
合并冠心病	8(9.30%)	4(7.14%)	0.021	0.886
脑白质疏松	68(79.07%)	11(19.64%)	48.526	0.000
服用抗凝药或抗血小板药	76(88.37%)	17(30.36%)	50.510	0.000
吸烟史	52(60.47%)	33(58.93%)	0.033	0.855
饮酒史	56(60.47%)	36(64.29%)	0.010	0.919
肥胖	5(5.81%)	2(3.57%)	0.043	0.836

2.2 Logistic 回归分析

通过单因素 Logistic 回归分析,结果显示缺血

性脑卒中并脑微出血的发生与高血压病、2 型糖尿病、脑白质疏松、服用抗凝药或抗血小板药相关($P<0.05$),与性别、年龄、高脂血症、冠心病、吸烟史、饮酒史及肥胖无明显相关性($P>0.05$;表 2)。

以是否检出缺血性脑卒中并脑微出血为应变

表 2. 缺血性脑卒中并脑微出血相关因素的单因素 Logistic 回归分析结果

Table 2. The results of related factors about the ischemic stroke with cerebral microbleeds by using logistic regression analysis

变 量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
男性	0.161	0.347	0.216	0.642	1.175	0.595 ~ 2.320
年龄 ≥ 65 岁	0.553	0.350	2.489	0.115	1.738	0.875 ~ 3.453
合并高血压病	3.178	0.507	39.308	0.000	24.000	8.887 ~ 64.816
合并 2 型糖尿病	1.749	0.520	11.328	0.001	5.749	2.076 ~ 15.920
合并高脂血症	0.523	0.442	1.400	0.237	1.687	0.709 ~ 4.013
合并冠心病	0.288	0.638	0.203	0.652	1.333	0.382 ~ 4.656
脑白质疏松	2.738	0.428	40.875	0.000	15.455	6.676 ~ 35.775
服用抗凝药或抗血小板药	2.858	0.445	41.347	0.000	17.435	7.295 ~ 41.671
吸烟史	0.064	0.350	0.033	0.855	1.066	0.537 ~ 2.116
饮酒史	0.036	0.359	0.010	0.919	1.037	0.513 ~ 2.096
肥胖	0.511	0.855	0.357	0.550	1.667	0.312 ~ 8.903

表 3. 缺血性脑卒中并脑微出血相关因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 3. The results of related factors about the ischemic stroke with cerebral microbleeds by using multivariate logistic regression analysis

变 量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
合并高血压病	2.079	0.882	5.560	0.018	8.000	1.420 ~ 45.059
合并 2 型糖尿病	0.005	0.653	0.000	0.993	1.005	0.280 ~ 3.613
脑白质疏松	1.531	0.697	4.832	0.028	4.625	1.181 ~ 18.119
服用抗凝药或抗血小板药	0.000	0.935	0.000	1.000	1.000	0.160 ~ 6.255

2.3 两组脑白质疏松分级比较

缺血性脑卒中并脑微出血组中,脑白质疏松分级 0 级 29 例,1 级 28 例,2 级 17 例,3 级 12 例;单纯缺血性脑卒中组中,0 级 36 例,1 级 11 例,2 级 6 例,3 级 3 例。采用 Mann-Whitney U 检验比较两组脑白质疏松分级,发现缺血性脑卒中并脑微出血组的脑白质疏松程度更严重($P<0.05$;表 4)。

3 讨 论

3.1 性别、年龄

多数研究显示,脑微出血主要发生在老年人群,并随着年龄的增长,脑卒中、脑白质病变、高血

量,将单因素 Logistic 回归分析检出的有意义指标为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示缺血性脑卒中并脑微出血的发生与高血压、脑白质疏松相关($P<0.05$;表 3)。

表 4. 两组脑白质疏松分级的比较(例)

Table 4. The comparison of grade of leukoaraiosis in two groups(case)

脑白质疏松分级	单纯缺血性脑卒中组	缺血性脑卒中并脑微出血组
0 级	36	29
1 级	11	28
2 级	6	17
3 级	3	12
秩均值	57.57	80.57
Mann-Whitney U	1628.000	
P	0.001	

压、血管淀粉样变的发病率增高而脑组织的恢复能力下降。一项研究^[5]对社区内 45 岁以上(平均年龄 60.3 岁)共 3979 例人群筛查发现:在 45 ~ 50 岁区间人群至少检出 1 个病灶的比例 6.5%,而 80 及 80 岁以上人群为 35.7%,提示脑微出血在中年已存在,随年龄增大而增多。本次研究中,通过单因素 Logistic 分析结果显示年龄不是缺血性脑卒中并脑微出血发生的相关因素,这可能与入选的缺血性卒中患者的年龄多集中在 60 ~ 70 岁之间,年龄跨度较小,高龄患者偏少有关。资料显示,脑微出血多发于男性,这可能与男性的出血性脑卒中发病率较高有关。

3.2 高血压、糖尿病、高脂血症

现在普遍认为高血压导致的脑小血管发生纤维透明样变性和微动脉瘤是脑微出血形成的主要原因之一。多项研究表明,高血压是脑微出血的独立危险因素。Gregoire 等^[6]的研究中,收缩压 > 150 mmHg 的 8 例患者在随访 5.5 年后均出现了新的脑微出血病灶。随着血压升高,脑深层组织的供血动脉更容易受到影响,其引起的微血管病变则多见于皮质下、基底节、丘脑和脑干、小脑等深部脑结构^[7],这与脑微出血的好发部位相符。降压治疗不充分可能是导致这些部位出现脑微出血的原因。本次研究显示通过多因素 Logistic 回归分析,高血压病是缺血性脑卒中并脑微出血发生的相关因素,这与既往的文献报道相符。因此,严格控制存在微出血的缺血性脑卒中患者的血压水平能够预防小血管病变以及脑微出血病灶的出现。

关于糖尿病是否为缺血性脑卒中并脑微出血发生的危险因素,研究报道不一。张继红等^[8]对 261 例缺血性卒中患者进行有关脑微出血的危险因素分析时,结果显示脑微出血与糖尿病病史无明显相关性。另有一项研究^[9]显示脑微出血分级与糖尿病有关联,糖尿病是影响脑微出血发生的显著因素。本次研究中,单因素 Logistic 回归分析结果显示 2 型糖尿病与缺血性脑卒中并脑微出血发生相关,但最终没有进入 Logistic 回归方程,一方面与降糖药物的治疗有关,另一方面,提示糖尿病对微小血管的损害可能与其他脑血管病危险因素有不同的病理生理机制。

目前,降低血脂对于预防心血管疾病的发生已达成共识。但对于脑血管疾病与血脂水平的相关性,国内外研究尚无一致结论。有学者认为降脂药物在脑卒中的二级预防中发挥着重要的作用。

Michiya 等^[10]研究发现胆固醇水平与脑微出血的存在无明显相关性。Lee 等^[11]在对脑微出血危险因素的研究中,将血脂水平和脑微出血程度各自分类,结果显示脑微出血与低水平血总胆固醇和高水平高密度脂蛋白明显相关。本研究显示,高脂血症对是缺血性脑卒中并脑微出血发生没有直接联系。

3.3 服用抗凝药或抗血小板药

抗凝药及抗血小板聚集治疗广泛的用于缺血性脑卒中的二级预防。随着 MRI 及 SWI 技术的发展,对脑微出血以及出血转化的研究对以上治疗方案提出了挑战。荷兰的一项研究^[12]发现与未服用抗栓药物的老年人相比,服用阿司匹林的老年人的脑部出现微出血的状况更普遍,而且服用这些药物的剂量越大,脑微出血的可见程度越高。与之相反,张春生等^[13]对 651 例急性脑梗死患者合并脑微出血的危险因素研究显示服用阿司匹林、低分子肝素抗凝治疗、尿激酶溶栓治疗,不是脑微出血发病的危险因素。本次研究中,单因素 Logistic 回归分析结果显示服用抗凝药或抗血小板药与缺血性脑卒中并脑微出血发生相关,但多因素 Logistic 分析结过显示二者无相关性。这可能与入组患者的治疗剂量及周期有关。

3.4 脑白质疏松

脑微出血被认为是微血管损伤所致的病变,其严重程度在一定程度上反映微血管损伤的情况,而 LA 是脑内缺血性微小血管病变表现形式之一。由于脑白质的血供源于相互之间侧枝循环稀疏或缺如的深穿支动脉,这些小血管的损伤导致白质区血供发生改变,引起脑白质弥漫性或局限性脱髓鞘,从而形成 LA。一项国外研究证实 LA 与脑微出血的发生有显著相关性^[14]。本次研究显示 LA 是缺血性脑卒中并脑微出血发生的相关因素,与文献报道一致。另外,本次研究通过 Mann-Whitney U 检验分析结果显示在缺血性脑卒中患者中,缺血性脑卒中并脑微出血组的脑白质疏松程度更严重。上述二者之间是否存在共同的病理生理机制,脑微出血能否成为除了 LA 以外脑微小血管病变在影像学上的特征,尚需深入研究。

本研究通过对缺血性脑卒中并脑微出血的相关因素进行分析,有助于临床医师评估缺血性脑卒中后出血转化及减少出血性脑卒中的发生,对脑卒中患者治疗方案的选择、病情判断、预后评估以及个体化治疗、二级预防有着重要意义。本研究尚存在不足,如本研究的样本量偏少,且研究对象仅为缺血性脑卒中患者,并未对不同时期、类型的卒中

进行分析,以及影像学结果是否受到磁共振技术参数和检测方法的影响等,这些情况均可使研究结果产生不同程度的偏倚。虽然近年来有关脑微出血的文献已发表了很多,但我们对脑微出血仍然缺乏系统性认识,尚需针对上述内容扩大样本量展开更加深入的研究。

[参考文献]

- [1] Goos JD, Flier WM, Knol DL, et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1 894-900.
- [2] Huang P, Chen CH, Lin WC, et al. Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke[J]. *J Neurol*, 2012, 259(7): 1 426-432.
- [3] 徐杰文, 邹学良, 邓丽影. 脑微出血的临床研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 7(29): 666-668.
- [4] 杨 昂, 张雪林, 陈燕萍, 等. SWI 在高血压患者伴发脑内微出血的诊断应用[J]. *临床放射学杂志*, 2009, 28(8): 1 055-059.
- [5] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam Scan Study [J]. *Stroke*, 2010, 41 (10): 103-106.
- [6] Gregoire SM, Brown MM, Kallis C, et al. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow up study[J]. *Stroke*, 2010, 41 (1): 184-186.
- [7] 唐洲平, 刘 菲, 张 琳, 等. 高血压脑微出血患者磁共振成像特征[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42 (1): 53-55.
- [8] 张继红, 田开语, 李雪松, 等. 缺血性卒中患者脑内微出血特点及危险因素的研究[J]. *中国卒中杂志*, 2012, 7(9): 709-714.
- [9] 方依卡, 潘速跃. 脑微出血相关危险因素分析[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(6): 1 425-427.
- [10] Machiya M, Tabara Y, Igase K, et al. Asymptomatic cerebral microbleeds seen in healthy subjects have a strong association with asymptomatic lacunar infarction [J]. *Circ J*, 2009, 73(3): 530-533.
- [11] Lee SH, Bae HJ, Yoon BW. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: a analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions [J]. *Stroke*, 2002, 33(12): 2 845-849.
- [12] Meike W, Mendel D, Aad M, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds-the rotterdam scan study[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(6): 714-720.
- [13] 张春生, 金 辉, 胡喜庆, 等. 急性脑梗死合并脑微出血有关危险因素的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 4(28): 338-343.
- [14] Yamada S, Saiki M, Satow T, et al. Periventricular and deep white matter leukoaraiosis have a closer association with cerebral microbleeds than age[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 98-104.

(此文编辑 许雪梅)