

伴腔隙性脑梗死的白质疏松症与颅内外大动脉狭窄的相关性

王丽娟^{1,2}, 张微微¹, 魏 微¹, 黄勇华¹, 王国强¹

(1. 北京军区总医院神经内科, 北京市 100700; 2. 山西医科大学, 山西省太原市 030001)

[关键词] 腔隙性脑梗死; 脑白质疏松症; 动脉狭窄; 危险因素

[摘要] **目的** 探讨伴腔隙性脑梗死的白质疏松症患者与颅内外大动脉狭窄的相关性。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2012 年 10 月在北京军区总医院神经内科就诊的 100 例经磁共振成像检查确诊的腔隙性脑梗死合并白质疏松患者为病例组, 同期收集 100 例腔隙性脑梗死不合并白质疏松患者为对照组, 按照病例-对照研究设计对所有研究对象行头颈动脉 CTA 或 MRA 检查, 比较颅内白质疏松严重程度与颅内外大动脉狭窄的相关性。**结果** 腔隙性脑梗死合并白质疏松组颅内外大动脉狭窄发生率明显高于腔隙性脑梗死不合并白质疏松组 ($P < 0.05$)。伴腔隙性脑梗死的白质疏松的严重程度与颅内外大动脉狭窄的程度呈正相关。多因素 Logistic 回归分析显示, 高血压、高龄、动脉粥样硬化及狭窄是白质疏松发生的独立危险因素 (OR = 3.56, 95% CI 为 1.40 ~ 9.07; OR = 1.56, 95% CI 为 1.04 ~ 2.34; OR = 2.13, 95% CI 为 1.05 ~ 4.31)。**结论** 脑白质疏松症的严重程度与颅内外大动脉狭窄有关。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Correlation Study of Lacunar Infarction with Leukoaraisis and Intracranial and Extracranial Artery Stenosis

WANG Li-Juan^{1,2}, ZHANG Wei-Wei¹, WEI Wei¹, HUANG Yong-Hua¹, and WANG Guo-Qiang¹

(1. Department of Neurology, Beijing Military General Hospital, Beijing 100700, China; 2. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Lacunar Infarction; Leukoaraisis; Artery Stenosis; Risk Factors

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation of lacunar infarction with leukoaraisis and intracranial and extracranial artery stenosis. **Methods** 200 patients who admitted in the Department of Neurology, Beijing Military General Hospital from January 2012 to October 2012 were divided into lacunar infarction with leukoaraisis group ($n = 100$) and lacunar infarction with non-Leukoaraisis group ($n = 100$) according to their cerebral MRI findings, all of them were examined by head/neck CTA/MRA and it was determined whether leukoaraisis is associated with intracranial or extracranial artery stenosis in patients with leukoaraisis. **Results** The incidence rate of extracranial or intracranial artery stenosis in lacunar infarction with leukoaraisis group was higher than lacunar infarction with non-leukoaraisis. Severity of leukoaraisis in patients with lacunar infarction was associated with extracranial or intracranial artery stenosis. Multiple regression showed age, history of hypertension, and artery plaques/stenosis were the strongest determinants of the leukoaraisis severity. **Conclusion** The leukoaraisis is associated with intracranial and extracranial artery stenosis in patients with lacunar infarction.

脑白质疏松 (leukoaraisis, LA) 常见于老年患者的头颅 CT 或 MRI 的影像学诊断, 对其发病机制的研究多认为由颅内慢性缺血、低灌注、白质纤维脱髓鞘引起, 属于小血管疾病, 并与腔隙性脑梗死 (lacunar infarction, LI)、高血压病、高脂血症等危险因素

素相关^[1-3]。当脑白质疏松发展到一定程度, 常伴有认知功能损害、情绪改变和步态异常等临床表现^[4-6], 也是预测脑卒中的独立危险因素^[7,8], 因此基于预防脑卒中和痴呆发生的重要性, 进一步探讨脑白质疏松的发病机制尤为重要。本研究连续收集

[收稿日期] 2012-11-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助 (81070948, 81171100)

[作者简介] 王丽娟, 医师, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 lijuan0118 @ yeah. net。通讯作者张微微, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 zhangvivian @ sina. vip. com。黄勇华, 博士研究生, 副主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑白质疏松。

2012 年 1 月至 10 月在北京军区总院神经内科住院脑白质疏松患者的临床资料,分析腔隙性脑梗死患者的白质疏松严重程度与颅内大动脉狭窄的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续收集 2012 年 1 月至 10 月在北京军区总医院神经内科住院并经头颅 MRI 诊断为白质疏松的患者为研究对象,白质疏松表现为脑室周围及半卵圆中心白质区 T1M 等(或)低信号,T2WI 为高信号,T2FLAIR 为高信号的弥漫性斑点状或斑片状改变。由神经内科医师根据牛津郡社区卒中项目分类(OCSP)的标准^[9],结合头部 MRI,将患者分为腔隙性脑梗死(梗死灶直径 3~20 mm)合并白质疏松组(LI+LA 组)和腔隙性脑梗死不合并白质疏松组(LI 组),其中腔隙性脑梗死合并白质疏松组 100 例,男 44 例,女 56 例,年龄 65±6 岁;腔隙性脑梗死不合并白质疏松组 100 例,男 54 例,女 46 例,年龄 62±7 岁。入选标准:①年龄在 40~80 岁;②无意识障碍;③头部 CT 检查排除脑出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿等;④头部 MRI 证实腔隙性梗塞灶、白质疏松的发生;⑤均进行头颅 CTA/MRA 检查。排除标准:①急性脑梗死,Glasgow 评分<7 分;②头颅 MRI 提示有出血性卒中、脑肿瘤、脑膜炎、动脉瘤等疾病影响;③合并脑外伤、心房纤颤,有明显肝、肾、心功能衰竭,严重感染,恶性疾病,系统性红斑狼疮,多发性硬化或有遗传病家族史等。

1.2 方法

采用美国 GE1.5T 核磁共振仪,行头颅 MRI、头颈动脉 CTA/MRA 检查,由专业的神经影像学医生读片,确诊腔隙性脑梗死、白质疏松的诊断。头颈 CTA/MRA 对血管狭窄程度测定公式^[10]为狭窄(%)=[1-(D 狭窄/D 正常)]×100%。其中,D 狭窄指最狭窄部位的动脉直径,D 正常指狭窄近端正常血管的直径。根据 Faze-kas 提出的分级方法将脑白质高信号(WMH)分为 0 级(无)、1 级(轻)、2 级(中)、3 级(重)4 个等级。颅内大血管的狭窄程度分级:0 级为正常,1 级为狭窄率<50%,2 级为狭窄率 50%~69%,3 级为狭窄率 70%~99%,4 级为狭窄率 100%(血管闭塞),动脉狭窄累及不同的两支及以上颅内动脉,归为多发动脉狭窄。同时,对入组患者进行一般资料的收集,包括年龄、性别、吸烟史(≥20 支/天,持续 5 年以上)、饮酒史(≥半斤/天,持续 5 年以上)、高血压病史、糖尿病病史、高胆固醇史、高甘油三酯病史、冠心病病史、脑梗死/TIA、颈动脉斑块或狭窄、颅

内动脉狭窄等可能的危险因素。

1.3 统计学方法

计量资料比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料比较采用 Pearson χ^2 检验。颅内大血管的狭窄与白质疏松的严重程度采用非参数 Spearman 等级相关分析,多因素分析采用 Binary Logistic 回归分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般临床资料比较

LI+LA 组年龄、高血压病、心脏病和颈动脉狭窄发生率、收缩压/舒张压水平、颈动脉斑块大小高于 LI 组(*P*<0.05 或 *P*<0.01),而吸烟、饮酒、糖尿病、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉狭窄的发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05;表 1)。

表 1. 两组患者一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data in the two groups

项 目	LI 组(<i>n</i> = 100)	LI + LA 组(<i>n</i> = 100)
年龄(岁)	62 ± 7	65 ± 6 ^a
男/女(例)	45/56	54/46
吸烟(例)	45(45%)	35(35%)
饮酒(例)	34(34%)	45(45%)
高血压(例)	48(48%)	68(68%) ^b
收缩压(mmHg)	135 ± 7	151 ± 10 ^b
舒张压(mmHg)	78 ± 11	90 ± 5 ^a
糖尿病(例)	28(28%)	32(32%)
空腹血糖(mmol/L)	5.0 ± 1.2	6.0 ± 0.8
心脏病(例)	36(36%)	51(51%) ^a
颈动脉斑块(例)	41(41%)	55(55%) ^a
大动脉狭窄(例)		
颈动脉	17(17%)	29(29%) ^a
大脑前动脉	3(3%)	5(5%)
大脑中动脉	7(7%)	6(6%)
大脑后动脉	1(1%)	2(2%)
基底动脉	0	1(1%)
甘油三酯(mmol/L)	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.1
总胆固醇(mmol/L)	3.0 ± 0.7	3.5 ± 0.3
HDL(mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.5
LDL(mmol/L)	3.5 ± 1.0	3.2 ± 1.3
颈动脉斑块(cm)	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.5 ^b

a 为 *P*<0.05, b 为 *P*<0.01, 与 LI 组比较。

2.2 两组颅内大动脉狭窄发生率比较

LI+LA 组颈内动脉狭窄 29 例,大脑前动脉狭窄 5 例,大脑中动脉狭窄 6 例,大脑后动脉 2 例,基底动脉狭窄 1 例,颅内大动脉狭窄发生率为 43%;LI 组颈内动脉狭窄 17 例,大脑前动脉狭窄 3 例,大

脑中动脉狭窄 7 例,大脑后动脉狭窄 1 例,颅内外动脉狭窄发生率为 28%。LI + LA 组颅内外大动脉狭窄发生率明显高于 LI 组($P < 0.05$)。

2.3 白质疏松严重程度与颅内外大动脉狭窄的相关性分析

Spearman 等级相关分析显示,白质疏松的严重程度与颅内外大动脉狭窄的程度呈正相关($r = 0.83, P < 0.001$;图 1)。

2.4 影响白质疏松发生的 Logistic 回归分析

因变量为是否有白质疏松,自变量包括年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、高胆固醇、高甘油三酯、颅内外动脉狭窄及脑梗死或 TIA、腔隙性脑梗死。多因素 Logistic 回归分析显示高龄、高血压、动脉粥样硬化及狭窄是白质疏松发生的独立危险因素(表 2)

表 2. Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis

自变量	B	S. E.	Wald	df	Sig.	OR	95% CI
年龄	0.444	0.206	4.633	1	0.031	1.56	1.04 ~ 2.34
高血压	1.27	0.477	7.091	1	0.008	3.56	1.40 ~ 9.07
动脉狭窄	0.754	0.361	4.358	1	0.037	2.13	1.05 ~ 4.31
甘油三酯	0.953	0.397	5.753	1	0.016	2.59	1.19 ~ 5.65
高胆固醇	0.789	0.359	4.844	1	0.028	2.20	1.09 ~ 4.45
常数	-5.165	0.925	31.2	1	0.000	0.006	

3 讨论

近年来随着影像学技术的发展,白质疏松、腔隙性脑梗死的诊断多见于 40 岁以上人群,白质疏松多为双侧大脑半球深部白质的对称性病变,而腔隙性脑梗死则多为单发的较大的孤立病灶或多发的不对称分布的病灶,既往研究多把上述两种病变归为脑小血管病,认为由颅内小动脉和微动脉的缺血或出血性损害导致。但本研究发现,腔隙性脑梗死合并白质疏松组颅内外大动脉狭窄的发生率明显高于单纯腔隙性脑梗死组,白质疏松的发生与颅内外大动脉的狭窄程度有关,相关系数为 0.83;在多因素分析中,调整其它因素后,颅内外大动脉的狭窄是白质疏松发生的独立危险因素。分析其原因可能是颈动脉狭窄导致狭窄处的血流速度增快,引起远端血流速度减慢,血流动力学变化,导致颅内灌注压下降,再加上脑白质区域供血为大脑中动脉以及大脑前动脉深穿支动脉,均属于颈内动脉的终末血管,侧支循环较少且多为分水岭,长期脑深部白质区域血液循环障碍,缺血缺氧导致白质纤维脱髓鞘,在影像学上表现出白质区域的 MRI 信号异常。当颅内大血管,尤其是大脑前、大脑

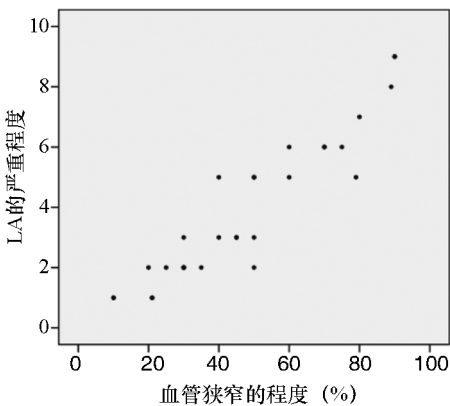


图 1. 白质疏松与颅内外大动脉狭窄程度的相关性分析
LA 量表共分 9 分,其中最低分为 0 分,最高分 9 分,0 ~ 2 分为轻度,3 ~ 6 分为中度,7 ~ 9 分为重度。

Figure 1. Correlation of leukoaraiosis severity and intracranial and extracranial artery stenosis

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。所以,无论是颅外还是颅内大动脉狭窄,均可引起白质区域灌注不足,血液循环障碍,神经细胞变性及轴索脱髓鞘改变,最终导致白质疏松的发生。近期 Yamada 等^[11]报道,对颈动脉狭窄伴发白质疏松患者行颈动脉支架成形术后 2 周,复查头颅核磁 T2-Flair,白质高信号体积明显减少,提示改善颈动脉血供可逆转白质疏松的发生,减轻认知障碍的发生,进一步支持了颈动脉狭窄与白质疏松的相关性。Chuang 等^[12,13]研究报道 62 例颈动脉狭窄患者,通过头颅 MRI/MRA 发现不完整 Willis 动脉环(CoW)患者白质疏松的严重程度明显高于完整 Willis 动脉环患者,因为当一侧颈动脉狭窄后,健侧颈内动脉系统血流通过 ACoA 经患侧 ACA 之 A1 段向患侧 MCA 供血,椎基底动脉系统通过 PCoA 向患侧的大脑后动脉供血,所以 Willis 动脉环前后交通的开放在颅内改善血液循环中起着重要作用,完整的 Willis 动脉环可作为预防白质疏松发生的保护因素,减轻白质疏松的发生,更进一步支持了颅内大血管的狭窄可引起白质疏

松的发生。本研究还发现,腔隙性脑梗合并白质疏松组中梗塞灶面积明显大于单纯腔隙性脑梗死组,在腔隙性脑梗死合并白质疏松组颅内梗塞灶的直径多为10~20 mm,且多伴颅内外大血管狭窄、高血压,提示大血管狭窄引起颅内远端小动脉粥样硬化,低灌注,血管内皮下脂质沉积,血流动力学改变,自由基清除能力下降,微血栓形成,导致脑深部白质及脑干穿动脉血管病变或闭塞形成腔隙灶。王国平等^[14]研究报告颅内外动脉狭窄可导致分水岭去脑梗死,尤其是皮质下型。而在单纯腔隙性脑梗死组,梗塞灶直径多为3~5 mm,为穿支动脉本身末梢闭塞,多由脂质玻璃样变性,内皮细胞提空造成,合并白质疏松者较少,综合以上结果发现颅内外大血管狭窄共同参与了白质疏松和腔隙性脑梗死的形成,且作为白质疏松发生的独立危险因素,与既往研究发现的^[15,16]严重颈动脉狭窄导致血液动力学改变及动脉-动脉栓塞是引起白质疏松和腔隙性脑梗死的重要病因基本一致,即白质疏松与腔隙性脑梗死的发生两者不互为因果,而在病因学方面存在交叉。近年来不对称性白质疏松在头颅MRI中并不少见,且年龄、高血压病史、腔隙性脑梗死是其发生发展的独立危险因素,不对称性白质疏松是否与伴有单侧大动脉狭窄,单侧颅内外大血管狭窄是否是不对称白质疏松的责任血管,两者是否有明显的相关性,需进一步研究证实。

综上所述,伴腔隙性脑梗死的白质疏松症与颅内外大血管狭窄有关,且在多因素回归分析中,高龄、高血压、动脉粥样硬化及大动脉狭窄是白质疏松发生的独立危险因素,与以往国内外的研究基本一致。随着我国人口结构的老龄化,白质疏松合并腔隙性脑梗死的发病率明显增多,在白质疏松合并腔隙性脑梗死患者中颅内大血管的检出率较单纯腔隙性脑梗死患者高,两者的发生存在密切关系,为了减少或避免白质疏松的发生,头颅CTA/MRA作为一种无创的检查手段对于早期发现颅内外大血管狭窄,评估血管狭窄程度,尤其对于较慢的后循环血管评价方面,CTA 优于DSA^[17]。从而进一步指导临床早期预防及治疗白质疏松的发生尤为重要,但由于本研究样本量小,其结论有待大规模基础与临床试验来探索证实。

[参考文献]

[1] 黄勇华, 张微微, 林琅, 等. 伴脑白质疏松的脑梗死者脑小动脉定量研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10 (9): 688-690.

[2] Longstreth WT, Alice M, Norman J, et al. Incidence, manifestations,

and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly[J]. Stroke, 2005, 36 (1): 56-61.

[3] Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham study[J]. Stroke, 2004, 35 (8): 1 857-861.

[4] Madureira S, Verdelho A, Moleiro C, et al. Neuropsychological predictors of dementia in a three-year follow-up period: data from the LADIS study[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010, 29 (4): 325-334.

[5] Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, et al. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study[J]. Psychol Med, 2010, 40 (4): 603-610.

[6] Komaki S, Nagayama H, Ohgami H, et al. Prospective study of major depressive disorder with white matter hyperintensity: Comparison of patients with and without lacunar infarction[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2008, 258 (3): 160-164.

[7] Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR. Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease[J]. Stroke, 2003, 34 (8): 1 913-916.

[8] Auriel E, Bornstien NM, Berenyi E, et al. Clinical, radiological and pathological correlates of leukoaraiosis[J]. Acta Neurol Scand, 2011, 123 (1): 41-47.

[9] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. Lancet, 1991, 337 (8756): 1 521-526.

[10] Niu T, Chen X, Xu X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications[J]. Drugs, 2002, 62 (7): 977-993.

[11] Yamada K, Sakai K, Owada K, et al. Cerebral white matter lesions may be partially reversible in patients with carotid artery stenosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31 (7): 1 350-352.

[12] Chuang YM, Huang KL, Chang YJ, et al. Associations between Circle of Willis morphology and white matter lesion load in subjects with carotid artery stenosis[J]. Eur Neurol, 2011, 66 (3): 136-144.

[13] Chuang YM, Huang KL, Chang YJ, et al. Immediate regression of leukoaraiosis after carotid artery revascularization[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32 (5): 439-446.

[14] 王国平, 程昭昭, 胡伟, 等. 37例分水岭脑梗死的临床与影像学研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21 (21): 3 923-925.

[15] Li JM, Xu ZB, Zhang CL, et al. Cerebral hemodynamic changes and the subtypes of cerebral infarction in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis[J]. Intern J Cerebrovasc Dis, 2006, 14 (12): 891-895.

[16] Patankara T, Widjajaa E, Chanth H, et al. Relationship of deep white matter hyperintensities and cerebral blood flow in severe carotid artery stenosis[J]. Eur J Neurol, 2006, 13 (1): 10-16.

[17] 刘感哲, 杨锡荣, 刘佳, 等. DSA、CTA及MRA对诊断颅内动脉粥样硬化性疾病的医用评价[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39 (2): 173-176.

(此文编辑 文玉珊)