

缺血性脑白质疏松症病变部位危险因素分析

黄瑞 曹红

【摘要】目的 探讨缺血性脑白质疏松症病变部位(侧脑室体旁和皮质下白质)相关危险因素。**方法** 共 127 例缺血性脑白质疏松症患者(包括单纯侧脑室体旁白质疏松 78 例以及侧脑室体旁和皮质下白质疏松共存 49 例),行头部 MRI 检查,采用 Fazekas 分级评价脑白质疏松分级,单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析筛查缺血性脑白质疏松症相关危险因素。**结果** Logistic 回归分析显示,年龄是单纯侧脑室体旁白质疏松的危险因素($OR = 1.103, 95\%CI: 1.054 \sim 1.155; P = 0.000$);年龄($OR = 1.154, 95\%CI: 1.072 \sim 1.242; P = 0.000$)、高血压($OR = 6.804, 95\%CI: 1.793 \sim 25.825; P = 0.005$)和凝血酶原时间($OR = 2.418, 95\%CI: 1.025 \sim 5.704; P = 0.044$)是侧脑室体旁和皮质下白质疏松的危险因素;年龄是总侧脑室体旁白质疏松的危险因素($OR = 1.137, 95\%CI: 1.064 \sim 1.216; P = 0.000$)。**结论** 年龄是单纯侧脑室体旁白质疏松的危险因素,年龄、高血压和凝血酶原时间是侧脑室体旁和皮质下白质疏松的危险因素;年龄是总侧脑室体旁白质疏松的危险因素。

【关键词】 脑白质疏松症; 脑缺血; 危险因素; 回归分析

Analysis of risk factors for lesion site of ischemic leukoaraiosis

HUANG Rui¹, CAO Hong²

¹Department of Neurology, Yan'an University Xianyang Hospital, Xianyang 712000, Shaanxi, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China

Corresponding authors: HUANG Rui (Email: huangrui@163.com);

CAO Hong (Email: caohongnn@163.com)

【Abstract】Objective To explore the related risk factors for ischemic leukoaraiosis (periventricular lesions and subcortical lesions). **Methods** A total of 127 patients with ischemic leukoaraiosis, including 78 patients with periventricular leukoaraiosis and 49 patients with coexisted periventricular and subcortical leukoaraiosis, were enrolled in this study. Fazekas classification was used to rate the severity of leukoaraiosis. Univariate and multivariate forward Logistic regression analysis were used to analyze and screen the related risk factors for ischemic leukoaraiosis. **Results** Logistic regression analysis showed age was independent risk factor for periventricular leukoaraiosis ($OR = 1.103, 95\%CI: 1.054-1.155; P = 0.000$); age ($OR = 1.154, 95\%CI: 1.072-1.242; P = 0.000$), hypertension ($OR = 6.804, 95\%CI: 1.793-25.825; P = 0.005$) and prothrombin time (PT; $OR = 2.418, 95\%CI: 1.025-5.704, OR = 0.044$) were independent risk factors for periventricular and subcortical leukoaraiosis; age was independent risk factor for total periventricular leukoaraiosis ($OR = 1.137, 95\%CI: 1.064-1.216; P = 0.000$). **Conclusions** Age was independent risk factor for periventricular leukoaraiosis; age, hypertension and PT were independent risk factors for periventricular and subcortical leukoaraiosis; age was independent risk factor for total periventricular leukoaraiosis.

【Key words】 Leukoaraiosis; Brain ischemia; Risk factors; Regression analysis

This study was supported by Key Research and Development Project of Shaanxi Province, China (No. 2017SF-105).

缺血性脑白质疏松症是 1987 年 Haehinski 等^[1]

首次提出的影像学诊断术语,系指缺血性脑血管病在 T₂WI 上表现为脑室周围和(或)皮质下(半卵圆中心)弥漫性高信号。严重的缺血性脑白质疏松症可以出现认知功能障碍、步态异常、共济失调和大小便障碍等症状,是目前严重影响老年人生活质量的原因之一。大多数学者认为,记忆、情绪和行为等高级智能活动相关联系纤维分别通过脑室周围形

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.11.013

基金项目:陕西省重点研发计划项目(项目编号:2017SF-105)

作者单位:712000 延安大学咸阳医院神经内科(黄瑞);
116011 大连医科大学附属第一医院神经内科(曹红)

通讯作者:黄瑞 (Email: huangrui@163.com); 曹红 (Email: caohongnn@163.com)

成 3 种边缘环路,即内侧边缘环路、基底外侧边缘环路、防御环路,因此,发生于脑室周围的缺血性脑白质疏松症主要表现为思维分析速度减慢和抑郁情绪^[2]。Delano-Wood 等^[3]认为,皮质下深部脑白质疏松越严重,患者神经心理功能越差。由此可见,不同部位缺血性脑白质疏松症对老年人的影响不同,积极筛查、预防和治疗相关危险因素十分重要。本研究探讨缺血性脑白质疏松症的脑白质疏松分级,并筛查其相关危险因素,以为临床预防和治疗缺血性脑白质疏松症提供依据。

材料与方 法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)缺血性脑白质疏松症符合头部 MRI 显示的侧脑室周围和半卵圆中心脑白质弥漫性斑点状或斑片状梗死灶,边界模糊,常累及半卵圆中心、基底节区和放射冠等, T_1WI 呈等或低信号、 T_2WI 呈高信号、FLAIR 成像呈高信号。(2)既往无脑卒中病史,或影像学有梗死灶(梗死灶直径 < 1.50 cm)但无临床症状。(3)年龄 25~90 岁。(4)本研究经延安大学咸阳医院道德伦理委员会审核批准,所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)非血管因素[如免疫反应、炎症反应、代谢性、中毒性、感染性、放射线、遗传因素、颅脑创伤(TBI)、肿瘤及其他因素]导致的脑白质疏松症。(2)合并其他神经系统疾病,如多发性硬化(MS)、神经变性病、蛛网膜下隙出血(SAH)、癫痫、脑积水、放射性脑病、颅脑创伤、慢性硬膜下血肿等。(3)合并急性或慢性感染、肿瘤、结缔组织病、弥散性血管内凝血(DIC)、血液系统疾病、甲状腺功能障碍、呼吸和循环功能障碍、严重胃肠道疾病或胃肠道手术史、急性或慢性肝胆疾病,严重营养不良性疾病、器官移植术后,既往 6 个月内急性缺血性卒中和(或)急性心肌梗死,肾小球肾炎、肾病综合征、肾功能障碍失代偿期伴血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)为正常参考值上限 1.50 倍。(4)酒精和(或)药物滥用史,毒品应用史。(5)妊娠期或哺乳期女性。(6)无法配合试验。

3. 一般资料 (1)缺血性脑白质疏松症组:选择 2012 年 3 月-2013 年 9 月在延安大学咸阳医院神经内科住院治疗的 127 例缺血性脑白质疏松症患者,包括单纯侧脑室体旁白质疏松 78 例(单纯组)以及侧脑室体旁和皮质下白质疏松共存 49 例(共存

组)。(2)正常对照组(对照组):选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者共 60 例。

二、研究方法

1. 病史采集 入院时详细记录患者性别、年龄、病程、既往史(高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、脑卒中)、吸烟史和饮酒史。

2. 实验室检查 入院 24 h 内空腹采集肘静脉血 12 ml,检测空腹血糖、血清脂质[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白(a)]、血清同型半胱氨酸(Hcy)、肾功能试验(半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、肌酐、尿素氮)、血清尿酸(UA)、C-反应蛋白(CRP)和凝血功能[纤维蛋白原、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)]。

3. 头部 MRI 检查 采用美国 GE 公司生产的 Signa HDxT 1.5T MRI 超导型扫描仪,8 通道相控阵线圈,梯度场强 33 mT/m,梯度切换率 120 T/(m·s),以头皮外毗-外耳道连线(OM 线)为基线,扫描序列包括横断面 T_1 -FLAIR 成像、 T_2WI 、 T_2 -FLAIR 成像。(1) T_1 -FLAIR 成像:重复时间(TR)2124 ms、回波时间(TE)28.40 ms、反转时间(TI)760 ms,扫描视野(FOV)230 mm × 173 mm,矩阵 288 × 192,激励次数(NEX)2 次,扫描层厚 6 mm、层间距 1 mm,扫描时间 84 s,层数 20 层,范围覆盖全脑。(2) T_2WI :重复时间 3860 ms、回波时间 98.30 ms,扫描视野 230 mm × 173 mm,矩阵 320 × 224,激励次数 2 次,扫描层厚为 6 mm、层间距 1 mm,扫描时间 85 s,层数 20 层,范围覆盖全脑。(3) T_2 -FLAIR 成像:重复时间为 8002 ms、回波时间 130 ms、反转时间 2000 ms,扫描视野为 230 mm × 230 mm,矩阵 256 × 160,激励次数 1 次,扫描层厚为 6 mm、层间距 1 mm,扫描时间 128 s,层数 20 层,范围覆盖全脑。由 1 位具有丰富临床经验的神经内科医师盲法采用 Fazekas 分级进行脑白质疏松分级,以 T_2 -FLAIR 成像作为基准,侧脑室体旁白质疏松分级和皮质下白质疏松分级之和为 Fazekas 分级。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验或秩和检验。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25},$

P_{75}]表示,采用Kruskal-Wallis检验(H 检验),两两比较行Mann-Whitney U 检验。缺血性脑白质疏松症相关危险因素的筛查采用单因素和多因素前进法Logistic回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料的比较

3组受试者一般资料比较,年龄差异有统计学意义($P = 0.000$),其中,单纯组($t = -5.531, P = 0.000$)和共存组($t = -7.135, P = 0.000$)年龄高于对照组,共存组年龄高于单纯组($t = -2.718, P = 0.008$);高血压比例差异有统计学意义($P = 0.000$),其中,共存组高血压比例高于对照组($Z = -4.228, P = 0.000$)和单纯组($Z = -3.157, P = 0.002$);血清同型半胱氨酸差异有统计学意义($P = 0.014$),其中,共存组血清同型半胱氨酸水平高于对照组($Z = -2.909, P = 0.004$);血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C差异有统计学意义($P = 0.003$),其中,共存组血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C水平高于对照组($Z = -3.346, P = 0.001$)和单纯组($Z = -2.589, P = 0.010$);血浆纤维蛋白原差异有统计学意义($P = 0.018$),其中,共存组血浆纤维蛋白原水平高于对照组($t = -3.047, P = 0.005$);凝血酶原时间差异有统计学意义($P = 0.024$),其中,单纯组凝血酶原时间长于对照组($Z = -2.729, P = 0.006$);国际标准化比值差异有统计学意义($P = 0.021$),其中,单纯组国际标准化比值高于对照组($Z = -2.815, P = 0.005$);其余各项指标组间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

二、影像学的比较

3组受试者侧脑室体旁白质疏松分级差异有统计学意义($P = 0.000$),其中,单纯组($Z = -11.216, P = 0.000$)和共存组($Z = -9.909, P = 0.000$)侧脑室体旁白质疏松分级高于对照组,共存组高于单纯组($Z = -4.824, P = 0.000$);3组受试者皮质下白质疏松分级差异有统计学意义($P = 0.000$),其中,共存组皮质下白质疏松分级高于对照组($Z = -9.869, P = 0.000$)和单纯组($Z = -10.842, P = 0.000$);3组受试者基底节区梗死灶数目差异有统计学意义($P = 0.000$),其中,单纯组($Z = -3.578, P = 0.000$)和共存组($Z = -6.817, P = 0.000$)基底节区梗死灶数目高于对照组,共存组高于单纯组($Z = -5.125, P = 0.000$);3组受试者组幕下梗死灶数目差异有统计学意义

($P = 0.000$),其中,共存组幕下梗死灶数目高于对照组($Z = -3.651, P = 0.000$)和单纯组($Z = -3.728, P = 0.000$);而皮质下梗死灶数目组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

三、缺血性脑白质疏松症危险因素分析

1. 单纯侧脑室体旁白质疏松 单因素 Logistic 回归分析显示,年龄($P = 0.000$)、凝血酶原时间($P = 0.006$)、国际标准化比值($P = 0.024$)是单纯侧脑室体旁白质疏松的危险因素(表3);将上述变量代入多因素 Logistic 回归方程,其结果显示,仅年龄是单纯侧脑室体旁白质疏松的危险因素($OR = 1.103, 95\%CI: 1.054 \sim 1.155, P = 0.000$;表4)。

2. 侧脑室体旁和皮质下白质疏松 单因素 Logistic 回归分析显示,年龄($P = 0.000$)、高血压($P = 0.000$)、同型半胱氨酸($P = 0.011$)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C($P = 0.002$)、纤维蛋白原($P = 0.006$)、凝血酶原时间($P = 0.032$)是侧脑室体旁和皮质下白质疏松的危险因素(表5);将上述变量代入多因素 Logistic 回归方程,其结果显示,年龄($OR = 1.154, 95\%CI: 1.072 \sim 1.242; P = 0.000$)、高血压($OR = 6.804, 95\%CI: 1.793 \sim 25.825; P = 0.005$)和凝血酶原时间($OR = 2.418, 95\%CI: 1.025 \sim 5.704; P = 0.044$)是侧脑室体旁和皮质下白质疏松的危险因素(表6)。

3. 总侧脑室体旁白质疏松 单因素 Logistic 回归分析显示,年龄($P = 0.000$)、高血压($P = 0.004$)、同型半胱氨酸($P = 0.044$)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C($P = 0.020$)、纤维蛋白原($P = 0.014$)、凝血酶原时间($P = 0.007$)、国际标准化比值($P = 0.029$)是总侧脑室体旁白质疏松的危险因素(表7);将上述变量代入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,仅年龄是总侧脑室体旁白质疏松的危险因素($OR = 1.137, 95\%CI: 1.064 \sim 1.216, P = 0.000$;表8)。

讨 论

在本研究中,单纯组年龄、凝血酶原时间和国际标准化比值均高于对照组;进一步行单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析显示,仅年龄是单纯侧脑室体旁白质疏松的危险因素,凝血酶原时间和国际标准化比值并非单纯侧脑室体旁白质疏松的危险因素,后两者主要反映外源性凝血系统功能,其延长常见于维生素K缺乏症、严重肝脏疾病、纤维蛋白溶解亢进、弥散性血管内凝血、服用抗凝药等;其缩短常见于血液高凝状态、血栓性疾病等。单纯侧

表 1 3 组受试者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data among 3 groups

| Item | Control (N = 60) | Leukoaraiosis of lateral ventricles (N = 78) | Leukoaraiosis of lateral ventricles and subcortex (N = 49) | Statistic value | P value | Item | Control (N = 60) | Leukoaraiosis of lateral ventricles (N = 78) | Leukoaraiosis of lateral ventricles and subcortex (N = 49) | Statistic value | P value |
|--|-------------------|--|--|-----------------|---------|---|--------------------|--|--|-----------------|---------|
| Sex [case (%)] | | | | 0.052 | 0.974 | HDL-C | 1.17 | 1.21 | 1.24 | 3.560 | 0.169 |
| Male | 32 (53.33) | 43 (55.13) | 27 (55.10) | | | [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L] (1.03, 1.33) (1.06, 1.48) (1.01, 1.37) | | | | | |
| Female | 28 (46.66) | 35 (44.87) | 22 (44.90) | | | Lipoprotein (a) | 109.00 | 106.00 | 124.65 | 1.659 | 0.436 |
| Age ($\bar{x} \pm s$, year) | 51.68 \pm 11.13 | 61.50 \pm 9.68 | 66.39 \pm 10.15 | 29.760 | 0.000 | [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L] (70.25, 198.75) (44.50, 217.25) (64.25, 285.71) | | | | | |
| Hypertension [case (%)] | 16 (26.67) | 30 (38.46) | 33 (67.35) | 18.978 | 0.000 | Hcy | 12.10 | 13.80 | 15.60 | 8.594 | 0.014 |
| Coronary heart disease [case (%)] | 2 (3.33) | 11 (14.10) | 8 (16.33) | 5.645 | 0.059 | [M (P ₂₅ , P ₇₅), μ mol/L] (9.38, 16.00) (10.80, 17.70) (12.23, 20.08) | | | | | |
| Diabetes [case (%)] | 7 (11.67) | 9 (11.54) | 9 (18.37) | 1.425 | 0.490 | Cystatin C | 0.82 | 0.86 | 0.92 | 11.962 | 0.003 |
| Hyperlipemia [case (%)] | 4 (6.67) | 4 (5.13) | 8 (16.33) | 5.199 | 0.074 | [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L] (0.72, 0.93) (0.76, 0.95) (0.80, 1.03) | | | | | |
| Smoking [case (%)] | 16 (26.67) | 22 (28.21) | 14 (28.57) | 0.059 | 0.971 | Cr | 60.00 | 57.50 | 61.00 | 0.677 | 0.713 |
| Drinking [case (%)] | 12 (20.00) | 14 (17.95) | 10 (20.41) | 0.148 | 0.929 | [M (P ₂₅ , P ₇₅), μ mol/L] (52.00, 68.00) (50.00, 70.00) (52.00, 73.75) | | | | | |
| FBG | 5.04 | 5.06 | 5.24 | 1.340 | 0.512 | BUN | 5.05 \pm 1.32 | 5.15 \pm 1.45 | 5.55 \pm 1.39 | 1.924 | 0.149 |
| [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L] | (4.68, 5.54) | (4.79, 5.59) | (4.74, 6.08) | | | ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | | | | | |
| TC | 4.56 \pm 0.74 | 4.72 \pm 1.04 | 4.58 \pm 0.98 | 0.618 | 0.540 | UA ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L) | 307.91 \pm 76.81 | 309.43 \pm 83.79 | 321.13 \pm 85.98 | 0.388 | 0.679 |
| ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | | | | | | CRP | 1.01 | 1.53 | 1.07 | 0.659 | 0.719 |
| TG | 1.36 | 1.14 | 1.12 | 1.320 | 0.517 | [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L] (0.48, 2.62) (0.49, 2.64) (0.58, 2.57) | | | | | |
| [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L] | (0.96, 1.97) | (0.84, 2.04) | (0.90, 1.95) | | | Fibrinogen | 2.68 \pm 0.54 | 2.88 \pm 0.72 | 3.05 \pm 0.70 | 4.131 | 0.018 |
| LDL-C | 2.67 \pm 0.55 | 2.76 \pm 0.70 | 2.67 \pm 0.72 | 0.448 | 0.639 | ($\bar{x} \pm s$, g/L) | | | | | |

χ^2 test for comparison of sex, coronary heart disease, diabetes, hyperlipemia, smoking and drinking, ANOVA for comparison of age, TC, LDL-C, BUN, UA and fibrinogen, and Kruskal-Wallis test for comparison of others。FBG, fasting blood glucose, 空腹血糖; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; Cr, creatinine, 肌酐; BUN, blood urea nitrogen, 尿素氮; UA, uric acid, 尿酸; CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白; APTT, activated partial thromboplastin time, 活化部分凝血活酶时间; PT, prothrombin time, 凝血酶原时间; TT, thrombin time, 凝血酶时间; INR, international normalized ratio, 国际标准化比值

脑室体旁白质疏松患者常合并基底节区腔隙性梗死,本研究 MRI 显示,单纯组患者基底节区梗死灶数目多于对照组,表明在梗死灶形成时启动凝血机制,此时凝血酶原时间和国际标准化比值改变。

在本研究中,共存组年龄、高血压和血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平高于对照组和单纯组,血清同型半胱氨酸和血浆纤维蛋白原水平高于对照组;进一步行单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析显示,年龄、高血压和凝血酶原时间是侧脑室体旁和皮质下白质疏松的危险因素,而血清同型半胱氨酸、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和血浆纤维蛋白原并非侧脑室体旁和皮质下白质疏松的危险因素,考虑后者是通过其他机制发挥作用的。

研究显示,高龄是脑白质疏松的危险因素^[4-6],高血压是皮质下白质疏松的危险因素^[7]。罹患高血压的患者,其血压可能长期偏高和(或)昼夜血压波

动较大,导致脑小血管(包括软脑膜动脉长穿支动脉)内皮功能紊乱、小动脉粥样硬化,其相应供血区长期缺血导致脑白质改变,T₂-FLAIR 成像呈高信号。目前,多数学者认为,缺血性脑白质疏松症的主要发病机制是脑小动脉粥样硬化,与高龄、缺血性脑血管病密切相关。皮质下白质主要由软脑膜动脉长穿支动脉(直径 200~800 μ m)供血,该穿支动脉呈直角,起源于蛛网膜血管,穿过大脑皮质垂直区域,沿有髓纤维进入脑白质,且以直角形式发出短支(直径 40~300 μ m)供血脑白质^[8],较少或完全无侧支循环,因此,皮质下白质易受缺血损害。研究显示,脑和脑膜小动脉(直径 200~800 μ m)粥样硬化的病理类型与动脉粥样硬化相似:供血脑白质的动脉直径为 40~300 μ m,表现为不对称区域纤维化和(或)玻璃样变性,初期病变是管壁无炎症性纤维素样坏死;直径 40~150 μ m 的动脉则表现为管

表 2 3 组受试者 MRI 指标的比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

Table 2. Comparison of MRI indicators among 3 groups [M (P₂₅, P₇₅)]

| Item | Control (N = 60) | Leukoaraiosis of lateral ventricles (N = 78) | Leukoaraiosis of lateral ventricles and subcortex (N = 49) | H value | P value |
|--|----------------------|--|--|---------|---------|
| Grade of periventricular leukoaraiosis | 0.00 (0.00, 0.00) | 1.00 (1.00, 1.00) | 2.00 (1.00, 2.00) | 150.921 | 0.000 |
| Grade of subcortical leukoaraiosis | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 2.00 (2.00, 4.00) | 181.002 | 0.000 |
| Number of infarcts in basal ganglia | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 1.00 (0.00, 4.50) | 57.914 | 0.000 |
| Number of subcortical infarcts | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 2.235 | 0.327 |
| Number of infratentorial infarcts | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 25.262 | 0.000 |

表 3 单纯侧脑室体旁白质疏松相关危险因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis on related risk factors for periventricular leukoaraiosis

| Variable | b | SE | Wald χ^2 | P value | OR value | OR 95%CI |
|----------|-------|-------|---------------|---------|----------|------------------|
| Age | 0.098 | 0.021 | 21.198 | 0.000 | 1.103 | 1.058-1.149 |
| PT | 0.654 | 0.240 | 7.445 | 0.006 | 1.923 | 1.202-3.075 |
| INR | 6.340 | 2.802 | 5.121 | 0.024 | 566.985 | 2.337-137556.700 |

PT, prothrombin time, 凝血酶原时间; INR, international normalized ratio, 国际标准化比值

表 4 单纯侧脑室体旁白质疏松相关危险因素的多因素前进法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate forward Logistic regression analysis on related risk factors for periventricular leukoaraiosis

| Variable | b | SE | Wald χ^2 | P value | OR value | OR 95%CI |
|----------|---------|-------|---------------|---------|----------|-------------|
| Age | 0.098 | 0.023 | 17.864 | 0.000 | 1.103 | 1.054-1.155 |
| Constant | -11.335 | 3.122 | 13.184 | 0.000 | | |

腔向心性狭窄^[9]。供血皮质下白质的小动脉发生上述病理改变可以导致管腔狭窄,皮质下白质发生慢性缺血改变,进而发生脱髓鞘改变。

血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、血清同型半胱氨酸、血浆纤维蛋白原分别通过不同环节和作用机制导致供血皮质下白质的小动脉粥样硬化。(1)血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C:是一种反映肾小球滤过率的内源性标志物。国内外多项研究显示,血管损伤的多个环节均有血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的参与,半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平越高、冠心病血管病变程度越严重、心肌梗死发生的可能性越高、心力衰竭程度越严重、肾功能越差、缺血性卒中的发生率也越高。动脉粥样硬化涉及广泛的细胞外基质(ECM)降解和血管壁重塑,在动脉粥样硬化病变中,巨噬细胞和平滑肌细胞过表达半胱氨酸蛋

表 5 侧脑室体旁和皮质下白质疏松相关危险因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 5. Univariate Logistic regression analysis on related risk factors for periventricular leukoaraiosis and subcortical leukoaraiosis

| Variable | b | SE | Wald χ^2 | P value | OR value | OR 95%CI |
|--------------|-------|-------|---------------|---------|----------|----------------|
| Age | 0.146 | 0.025 | 33.642 | 0.000 | 1.157 | 1.101-1.215 |
| Hypertension | 1.736 | 0.422 | 16.919 | 0.000 | 5.672 | 2.481-12.968 |
| Hcy | 0.083 | 0.033 | 6.414 | 0.011 | 1.087 | 1.019-1.159 |
| Cystatin C | 4.661 | 1.473 | 10.020 | 0.002 | 105.793 | 5.901-1896.564 |
| Fibrinogen | 0.867 | 0.314 | 7.626 | 0.006 | 2.380 | 1.286-4.404 |
| PT | 0.547 | 0.255 | 4.612 | 0.032 | 1.727 | 1.049-2.844 |

Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; PT, prothrombin time, 凝血酶原时间

表 6 侧脑室体旁和皮质下白质疏松相关危险因素的多因素前进法 Logistic 回归分析

Table 6. Multivariate forward Logistic regression analysis on related risk factors for periventricular and subcortical leukoaraiosis

| Variable | b | SE | Wald χ^2 | P value | OR value | OR 95%CI |
|--------------|---------|-------|---------------|---------|----------|--------------|
| Age | 0.143 | 0.038 | 14.469 | 0.000 | 1.154 | 1.072-1.242 |
| Hypertension | 1.918 | 0.681 | 7.940 | 0.005 | 6.804 | 1.793-25.825 |
| PT | 0.883 | 0.438 | 4.065 | 0.044 | 2.418 | 1.025-5.704 |
| Constant | -21.964 | 5.619 | 15.281 | 0.000 | | |

PT, prothrombin time, 凝血酶原时间

白酶,有活性的半胱氨酸蛋白酶可以降解细胞外弹力纤维^[10],因此,半胱氨酸蛋白酶可能参与血管壁重塑。Shi 等^[11]的研究显示,正常动脉管壁含有丰富的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,可提高半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与半胱氨酸蛋白酶相互对抗的可能性,而动脉粥样硬化斑块中几乎不含半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,因此我们推测,半胱氨酸蛋白酶与半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 之间的平衡破坏,从而在血管壁重塑中发挥重要作用,这可能参与小动脉粥样硬化病理改变的几个环节。①大脑小动脉与肾脏小动脉相似,皮质下白质疏松与肾脏小动脉病变具有共同的危险因素——高血压。长期高血压和(或)昼夜血压波动较大,不仅损伤大脑小动脉,同时也损伤肾脏小动脉,造成肾小球滤过率下降,作为检测肾小球滤过率的敏感性指标——半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 则相应升高^[12]。②半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 恒定表达于机体所有有核细胞,各组织半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平升高,血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平亦升高。Hasegawa 等^[13]的研究显示,中枢神经系统成熟星形胶质细胞产生半胱氨酸

表 7 总侧脑室体旁白质疏松危险因素的单因素 Logistic 回归分析**Table 7.** Univariate Logistic regression analysis on related risk factors for total periventricular leukoaraiosis

| Variable | <i>b</i> | SE | Wald χ^2 | <i>P</i> value | OR value | OR 95%CI |
|--------------|----------|-------|---------------|----------------|----------|-----------------|
| Age | 0.113 | 0.021 | 29.909 | 0.000 | 0.000 | 1.075-1.165 |
| Hypertension | -0.996 | 0.342 | 8.496 | 0.004 | 0.369 | 0.189-0.722 |
| Hcy | 0.057 | 0.029 | 4.046 | 0.044 | 1.059 | 1.001-1.120 |
| Cystatin C | 2.901 | 1.243 | 5.449 | 0.020 | 18.196 | 1.592-207.936 |
| Fibrinogen | 0.646 | 0.264 | 5.984 | 0.014 | 1.908 | 1.137-3.201 |
| PT | 0.611 | 0.227 | 7.264 | 0.007 | 1.842 | 1.181-2.873 |
| INR | 5.803 | 2.659 | 4.762 | 0.029 | 331.257 | 1.806-60773.663 |

Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; PT, prothrombin time, 凝血酶原时间; INR, international normalized ratio, 国际标准化比值

表 8 总侧脑室体旁白质疏松相关危险因素的多因素前进法 Logistic 回归分析**Table 8.** Multivariate forward Logistic regression analysis on risk factor for total periventricular leukoaraiosis

| Variable | <i>b</i> | SE | Wald χ^2 | <i>P</i> value | OR value | OR 95%CI |
|----------|----------|-------|---------------|----------------|----------|-------------|
| Age | 0.129 | 0.034 | 14.457 | 0.000 | 1.137 | 1.064-1.216 |
| Constant | -19.524 | 5.406 | 13.045 | 0.000 | | |

蛋白酶抑制剂 C, 具有减少少突胶质细胞、抑制其生长发育的作用。对缺血性脑白质疏松症患者进行病理学检查发现, 少突胶质细胞数目明显减少、星形胶质细胞数目明显增加, 故血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平升高。(2) 血清同型半胱氨酸: 同型半胱氨酸无法在体内合成, 是含硫元素的必需氨基酸甲硫氨酸的中间代谢产物。血清同型半胱氨酸呈高表达是心脑血管病的危险因素。过量胆固醇沉积可以导致动脉壁损伤, 但胆固醇在动脉壁的沉积与体内多种脂蛋白有关, 尤其与低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇密切相关。研究显示, 血清同型半胱氨酸水平升高时, 形成的同型半胱氨酸巯基内酯与低密度脂蛋白胆固醇形成复合体, 被巨噬细胞吞噬, 最终形成泡沫细胞, 并沉积于动脉粥样硬化斑块; 同型半胱氨酸也可以自发氧化, 形成超氧化物和过氧化氢, 这些产物可以导致内皮细胞损害和低密度脂蛋白胆固醇氧化, 并造成血管平滑肌持续收缩; 同型半胱氨酸还可以诱导血管平滑肌细胞中新的 mRNA 形成, 使动脉壁平滑肌细胞增殖, 并造成血管内皮细胞脱落, 从而加速动脉粥样硬化的进程^[14]。(3) 血浆纤维蛋白原: 纤维蛋白原由肝细胞合成, α 、 β 和 γ 3 种同源多肽链组成。Lepedda 等^[15]发现, 合并不稳定斑块的患者较合并

稳定斑块的患者, 其血浆纤维蛋白原水平更高。纤维蛋白原导致皮下白质疏松的可能机制是, ①纤维蛋白原和纤维蛋白可以刺激趋化因子分泌, 促进中性粒细胞与内皮细胞相互作用, 损伤脑小血管内皮细胞。②纤维蛋白原可以导致体内胆固醇代谢紊乱, 促进动脉粥样硬化。③纤维蛋白原可以改变血流动力学, 发生高粘血症和血管痉挛^[16]。

综上所述, 仅年龄是单纯侧脑室体旁白质疏松的危险因素, 年龄、高血压和凝血酶原时间是侧脑室体旁和皮质下白质疏松的危险因素, 年龄是总侧脑室体旁白质疏松的危险因素。

参 考 文 献

- [1] Haehinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44:21-23.
- [2] Chen YF, Tseng YL, Lan MY, Lai SL, Su CS, Liu JS, Chang YY. The relationship of leukoaraiosis and the clinical severity of vascular Parkinsonism[J]. J Neurol Sci, 2014, 346(1/2):255-259.
- [3] Delano-Wood L, Abeles N, Sacco JM, Wierenga CE, Horne NR, Bozoki A. Regional white matter pathology in mild cognitive impairment: differential influence of lesion type on neuropsychological functioning[J]. Stroke, 2008, 39:794-799.
- [4] van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences Rotterdam Scan Study[J]. Stroke, 2008, 39:2712-2719.
- [5] Duan ZP, Dai CB, Zhang YH, Zhang X, Wang S, Ma GX, Liu XT, Huang B, Tang HM, Cao YM, Long L, Wang LJ. Analysis of risk factors for leukoaraiosis in patients with large artery atherosclerosis [J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2014, 11:449-453. [段振鹏, 代成波, 张玉虎, 张雄, 王硕, 马桂贤, 刘新通, 黄飏, 唐红梅, 曹裕民, 龙隆, 王丽娟. 大动脉粥样硬化性卒中患者脑白质疏松危险因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11:449-453.]
- [6] Liu W, Liu JY, Gao DM, Wei JH. Incidence and risk factors of leukoaraiosis in patients with cerebral infarction[J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2006, 3:61-64. [刘玮, 刘俊艳, 高东美, 魏娟红. 脑梗死患者脑白质疏松症发病率及其相关因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2006, 3:61-64.]
- [7] Huang YH, Zhang WW, Lin L, Feng J, Guo WH, Wei W, Li L. Analysis of 24-hour ambulatory blood pressure in leukoaraiosis[J]. Beijing Yi Xue, 2009, 31:270-272. [黄勇华, 张微微, 林琅, 冯军, 郭文华, 魏微, 李莉. 脑白质疏松患者动态血压的 Logistic 回归分析[J]. 北京医学, 2009, 31:270-272.]
- [8] Wang Y. Leukoaraiosis[J]. Heilongjiang Yi Xue, 2002, 26:897-901. [王晔. 白质疏松[J]. 黑龙江医学, 2002, 26:897-901.]
- [9] Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119:277-290.
- [10] Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells[J]. J Clin Invest, 1998, 102:576-583.
- [11] Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH,

- Lee RT, Ridker PM, Libby P, Chapman HA. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104:1191-1197.
- [12] Xu YQ, She JH, Yang H, Weng BH. Kidney function and leukoaraiosis correlation study [J]. *Hang Kong Hang Tian Yi Yao*, 2009, 20:17-18. [徐运启, 余军红, 阳洪, 翁保慧. 肾功能与脑白质疏松症的相关性研究[J]. *航空航天医药*, 2009, 20: 17-18.]
- [13] Hasegawa A, Naruse M, Hitoshi S, Iwasaki Y, Takebayashi H, Ikenaka K. Regulation of glial development by cystatin C [J]. *J Neurochem*, 2007, 100:12-22.
- [14] Wald DS, Law M, Morios JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 32:1202-1208.
- [15] Lepedda AJ, Cigliano A, Cherchi GM, Spirito R, Maggioni M, Carta F, Turrini F, Edelstein C, Scanu AM, Formato M. A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from human carotid arteries [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203:112-118.
- [16] Zhang B. Related risk factors of lacunar cerebral infarction and related study of leukoaraiosis [D]. Suzhou: Soochow University, 2011. [张贝. 腔隙性脑梗死的相关危险因素分析与伴脑白质疏松的相关研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2011.]

(收稿日期:2018-10-25)

《中国现代神经疾病杂志》2019年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和RCCSE中国核心学术期刊,并已被EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座2楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。