

脑小血管病总体负荷与血浆同型半胱氨酸关系初探

邱宝山 蓝琳芳 杨丽芝 蔡颖 廖梦诗 范玉华

【摘要】 目的 初步探讨脑小血管病总体负荷与血浆同型半胱氨酸之间的关系。方法 选择 2015 年 1 月至 2017 年 10 月入院的 106 例脑小血管病患者为观察对象,测定血浆同型半胱氨酸水平,根据 MRI 检查获得的腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙共 4 项影像学标志,评价脑小血管病总体负荷。结果 根据脑小血管病总体负荷评分情况分为低负荷组(96 例)和高负荷组(10 例),高负荷组血浆同型半胱氨酸水平有高于低负荷组之趋势但未达到统计学意义($t = -1.702, P = 0.090$)。单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析未能证实血浆同型半胱氨酸水平($OR = 1.041, 95\%CI: 0.952 \sim 1.138; P = 0.381$)和高同型半胱氨酸血症($OR = 3.132, 95\%CI: 0.740 \sim 13.259; P = 0.121$)是脑小血管病总体负荷增加的危险因素。结论 未得出血浆同型半胱氨酸水平和高同型半胱氨酸血症是脑小血管病总体负荷增加的危险因素的结论,但血浆同型半胱氨酸作为预测脑小血管病的可能标志物,值得深入研究。

【关键词】 大脑小血管疾病; 半胱氨酸; 危险因素; 回归分析

The study of relationship between total burden of cerebral small vessel disease and plasma homocysteine

QIU Bao-shan¹, LAN Lin-fang¹, YANG Li-zhi², CAI Ying¹, LIAO Meng-shi¹, FAN Yu-hua¹

¹Department of Neurology, National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

²Department of Neurology, Jieyang People's Hospital, Jieyang 522000, Guangdong, China

Corresponding author: FAN Yu-hua (Email: fansusan@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate preliminarily the relationship between the total burden of cerebral small vessel disease (cSVD) and plasma homocysteine (Hcy). **Methods** A total of 106 patients with cSVD were consecutively enrolled from January 2015 to October 2017. Plasma Hcy test were performed in all patients. The total burden of cSVD was calculated according to the severity of lacunar infarcts, white matter lesions, cerebral microbleeds and enlarged perivascular space according to MRI. **Results** Patients were divided into low burden group (96 cases) and high burden group (10 cases) based on total burden scores of cSVD. The level of Hcy in plasma of high burden group was seem to be higher than that in low burden group without significant difference ($t = -1.702, P = 0.090$). Univariate and multivariate stepwise Logistic regression analysis showed that Hcy level of plasm ($OR = 1.041, 95\%CI: 0.952-1.138, P = 0.381$) and Hyperhomocysteinemia ($OR = 3.132, 95\%CI: 0.740-13.259; P = 0.121$) could not be proved to be risk factor of increasing cSVD burden. **Conclusions** Although plasma Hcy cannot be considered to be one of the risk factors for cSVD based on this study, plasma Hcy need to be further investigated as a potential biomarker for cSVD.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.006

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC1300600);华南神经疾病早期干预及功能修复研究国际合作基地基金资助项目(项目编号:2015B050501003);广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室基金资助项目(项目编号:2014B030301035);广东省神经系统重大疾病诊治基金资助项目;广东省广州市重大疾病临床医学研究与转化中心基金资助项目(项目编号:201604020010)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经科 国家临床重点专科、重点学科(邱宝山,蓝琳芳,蔡颖,廖梦诗,范玉华);522000 广东省揭阳市人民医院神经内科(杨丽芝)

通讯作者:范玉华,Email:fansusan@126.com

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Cysteine; Risk factors; Regression analysis

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC1300600), the Southern China International Cooperation Base for Early Intervention and Functional Rehabilitation of Neurological Diseases (No. 2015B050501003), Guangdong Provincial Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases (No. 2014B030301035), Guangdong Provincial Foundation for Major Neurological Disease Treatment, and Guangzhou Clinical Research, and Translational Center for Major Neurological Diseases (No. 201604020010).

Conflicts of interest: none declared

脑小血管病(cSVD)系各种病因引起的颅内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉、小静脉病变导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1],是脑卒中、认知功能障碍的重要危险因素。近年研究表明,脑小血管病总体负荷可用于评价疾病严重程度,主要包括4种影像学标志,即腔隙性梗死(LACI)、脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CBMs)和扩大的血管周围间隙[EPVS,亦称为扩大的Virchow-Robin间隙(dVRS)]^[2]。脑小血管病发病隐匿,血管内皮细胞功能紊乱可能与其密切相关^[1,3]。高同型半胱氨酸血症是心脑血管病的危险因素^[4],血浆同型半胱氨酸水平升高一方面可导致一氧化氮(NO)生物利用度降低,介导内质网应激、血管内皮细胞凋亡,影响血管内皮正常舒张功能;另一方面使血管内膜增生速度加快,致血管内皮结构和功能紊乱^[5-6]。既往研究认为,高同型半胱氨酸血症与脑小血管病密切相关,但仅局限于血浆同型半胱氨酸水平与脑小血管病单一影像学标志物之间的关系^[7-8],目前尚无有关高同型半胱氨酸血症与脑小血管病总体负荷的研究报道。鉴于此,本研究以脑小血管病患者为观察对象,探讨血浆同型半胱氨酸水平和高同型半胱氨酸血症与脑小血管病总体负荷的关系,以为脑小血管病的预防和治疗提供依据。

对象与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)脑小血管病的诊断符合国际血管改变神经影像学报告标准(STRIVE)^[9]。(2)符合脑小血管病病因分类中的小动脉硬化型。(3)年龄 ≥ 18 岁。(4)入院7d内行头部MRI检查,包括T₁WI、T₂WI、FLAIR成像、扩散加权成像(DWI)和磁敏感加权成像(SWI),并测定血浆同型半胱氨酸水平。(5)本研究经中山大学附属第一医院道德伦理委员会审核批准。

2. 排除标准 (1)非血管源性脑白质病变,如多发性硬化。(2)颈动脉闭塞。(3)散发性或家族性脑淀粉样血管病(CAA)。(4)其他脑小血管病,如放射性血管炎、非淀粉样遗传性脑小血管病等。(5)既往有房颤病史。

3. 一般资料 选择2015年1月至2017年10月在我院神经科住院治疗且诊断明确的脑小血管病患者共106例,男性65例,女性41例;年龄为28~93岁,平均(61.27 \pm 12.24)岁。既往高血压63例(59.43%)、冠心病1例(0.94%)、糖尿病30例(28.30%)、高脂血症37例(34.91%),吸烟45例(42.45%)、饮酒18例(16.98%)。

二、研究方法

1. 实验室检查 于禁食12h后采集患者清晨空腹肘正中静脉血2ml,采用Hitachi7080型全自动生化分析仪(日本HITACHI株式会社),循环酶法测定血浆同型半胱氨酸(Hcy),以及血清总胆固醇(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)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、红细胞沉降率(ESR)。上述指标正常参考值范围:Hcy 5~15 μ mol/L,>15 μ mol/L为高同型半胱氨酸血症;TC 3.10~5.70 mmol/L、TG 0.33~1.70 mmol/L、LDL-C 1.94~3.61 mmol/L、HDL-C 1.09~1.63 mmol/L、HbA_{1c} 4.40%~6.40%,ESR 0~15 mm/h(男性)、0~20 mm/h(女性)。

2. 影像学标志物 患者入院7d内行头部MRI检查,采用美国GE公司生产的MR750 3.0T MRI扫描仪,扫描序列主要包括T₁WI、T₂WI、FLAIR成像、DWI和SWI,由同一位经过培训的影像科医师参照文献[9]的方法进行脑小血管病影像学标志物评价。(1)腔隙性梗死:定义为圆形或卵圆形,直径3~20 mm,位于基底节区、内囊、半卵圆中心或脑干,T₂WI和FLAIR成像呈中心脑脊液样低信号、周围包绕高信号且DWI无高信号。(2)脑白质高信号:定义

为 T₂WI 或 FLAIR 成像呈侧脑室旁或脑深部白质高信号,以 Fazekas 分级^[10]评价脑白质高信号严重程度,包括侧脑室旁白质高信号和脑深部白质高信号。①侧脑室旁白质高信号,0分,无病变;1分,病变呈帽状、铅笔样薄层;2分,病变呈光滑晕圈;3分,不规则侧脑室旁白质高信号并延伸至脑深部白质。②脑深部白质高信号,0分,无病变;1分,点状病变;2分,病灶开始融合;3分,病灶大面积融合。(3)脑微出血:定义为 SWI 呈小圆形、直径 < 5 mm、边界清晰的信号缺失灶,位于小脑、脑干、基底节区、脑白质。(4)扩大的血管周围间隙:定义为 T₂WI 可见呈直径 < 3 mm 的点状或线样高信号,位于基底节区或半卵圆中心。参照英国爱丁堡大学临床脑科学中心的方法^[2],腔隙性梗死灶 ≥ 1 个计 1 分、脑微出血灶 ≥ 1 个计 1 分、基底节区中至重度扩大的血管周围间隙计 1 分、Fazekas 分级侧脑室旁白质高信号 3 分或脑深部白质高信号 ≥ 2 分计 1 分,4 项影像学标志评分之和即为脑小血管病总体负荷评分,评分 0~3 分为低负荷、4 分为高负荷。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 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。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。脑小血管病总体负荷危险因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析,选入与剔除变量的标准为 $\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$ 。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 106 例患者脑小血管病总体负荷评分 0 分者 24 例(22.64%)、1 分 34 例(32.08%)、2 分 27 例(25.47%)、3 分 11 例(10.38%)、4 分 10 例(9.43%)。根据脑小血管病总体负荷评分,低负荷组 96 例(0~3 分)、高负荷组 10 例(4 分),两组患者临床资料比较,高负荷组血浆同型半胱氨酸水平呈高于低负荷组趋势但差异仍未达到统计学意义($P = 0.089$),其余各项资料组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

以脑小血管病总体负荷为因变量、各项临床资料为自变量,进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,高脂血症($OR = 5.133, 95\% CI: 1.241 \sim 21.231; P = 0.024$)、高 TC($OR = 4.256, 95\% CI: 1.056 \sim$

表 1 低负荷组与高负荷组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between low burden group and high burden group

项目	低负荷组 (N=96)	高负荷组 (N=10)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			2.135	0.144
男性	65(67.71)	9(9/10)		
女性	31(32.29)	1(1/10)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.90 ± 12.58	64.90 ± 7.87	-1.017	0.309
高血压[例(%)]	57(59.38)	6(6/10)	0.000	1.000
冠心病[例(%)]	1(1.04)	0(0/10)	—	1.000
糖尿病[例(%)]	29(30.21)	1(1/10)	0.963	0.326
高脂血症[例(%)]	31(32.29)	6(6/10)	1.962	0.161
吸烟[例(%)]	40(41.67)	5(5/10)	0.029	0.864
饮酒[例(%)]	15(15.63)	3(3/10)	0.504	0.478
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.31 ± 1.28	4.96 ± 1.58	-1.284	0.199
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.25 (0.97, 1.75)	1.51 (1.12, 1.87)	-0.800	0.424
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.70 ± 0.88	3.25 ± 1.17	-1.475	0.140
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.04 ± 0.24	1.01 ± 0.18	-0.017	0.986
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	6.72 ± 1.81	5.83 ± 0.72	-0.103	0.319
ESR [$M(P_{25}, P_{75})$, mm/h]	17.00 (8.00, 32.00)	19.50 (3.50, 44.00)	-0.124	0.901
Hcy($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	12.37 ± 5.97	14.10 ± 4.21	-1.702	0.089
高同型半胱氨酸血症 [例(%)]	16(16.67)	4(4/10)	1.877	0.171

—, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法。Two-independent-sample *t* test for comparison of age, TC, LDL-C, HDL-C, HbA1c and Hcy, Mann-Whitney *U* test for comparison of TG and ESR, and χ^2 test for comparison of others, 年龄、TC、LDL-C、HDL-C、HbA1c 和 Hcy 的比较采用两独立样本的 *t* 检验, TG 和 ESR 的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 其余各项比较采用 χ^2 检验。TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low density lipoprotein chesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high density lipoprotein chesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; HbA1c, hemoglobin A1c, 糖化血红蛋白; ESR, erythrocyte sedimentation rate, 红细胞沉降率; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

17.152; $P = 0.042$)、高同型半胱氨酸血症($OR = 3.333, 95\% CI: 0.843 \sim 13.174; P = 0.086$)是脑小血管病总体负荷增加的危险因素(表 2, 3)。按照选入与剔除变量标准,将上述自变量纳入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,上述指标均非脑小血管病总体负荷增加的危险因素($P > 0.05$,表 4)。综上,统计分析未能证实血浆同型半胱氨酸水平($OR = 1.041, 95\% CI: 0.952 \sim 1.138; P = 0.381$)和高同型半胱氨酸血症($OR = 3.132, 95\% CI: 0.740 \sim 13.259; P = 0.121$)是脑小血管病总体负荷增加的危险因素。

讨 论

脑小血管病发病率较高,流行病学资料结果显

表 2 脑小血管病总体负荷相关危险因素赋值表

Table 2. Variable assignment table for risk factors associated with total burden of cSVD

项目	赋值	
	0	1
性别	男性	女性
年龄(岁)	< 65	≥ 65
高血压	无	有
糖尿病	无	有
高脂血症	无	有
吸烟	无	有
饮酒	无	有
TC(mmol/L)	≤ 5.70	> 5.70
TG(mmol/L)	≤ 1.70	> 1.70
LDL-C(mmol/L)	≤ 3.61	> 3.61
HDL-C(mmol/L)	≤ 1.09	> 1.09
HbA1c(%)	≤ 6.40	> 6.40
ESR(mm/h)	男性 ≤ 15, 女性 ≤ 20	男性 > 15, 女性 > 20
Hcy(μmol/L)	≤ 15	> 15
高同型半胱氨酸血症	无	有

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; HbA1c, hemoglobin A1c, 糖化血红蛋白; ESR, erythrocyte sedimentation rate, 红细胞沉降率; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

表 3 脑小血管病总体负荷相关危险因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of possible risk factors related to total burden of cSVD

项目	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	OR 95%CI
性别	-1.457	1.076	1.832	0.176	0.233	0.028 ~ 1.921
高龄	0.294	0.665	0.195	0.659	1.341	0.364 ~ 4.941
高血压	0.026	0.678	0.001	0.969	1.026	0.272 ~ 3.877
糖尿病	-1.360	1.077	1.593	0.207	0.257	0.031 ~ 2.120
高脂血症	1.636	0.724	5.100	0.024	5.133	1.241 ~ 21.231
吸烟	0.336	0.665	0.256	0.613	1.400	0.380 ~ 5.159
饮酒	0.839	0.745	1.268	0.260	2.314	0.537 ~ 9.969
高 TC	1.448	0.711	4.149	0.042	4.256	1.056 ~ 17.152
高 TG	0.638	0.686	0.866	0.352	1.893	0.493 ~ 7.265
高 LDL-C	1.153	0.702	2.699	0.100	3.167	0.800 ~ 12.527
高 HDL-C	-0.154	0.723	0.045	0.831	0.857	0.208 ~ 3.537
高 HbA1c	-0.831	0.819	1.030	0.310	0.436	0.088 ~ 2.167
高 Hcy	0.040	0.046	0.766	0.381	1.041	0.952 ~ 1.138
高同型半胱氨酸血症	1.024	0.701	2.948	0.086	3.333	0.843 ~ 13.174

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; HbA1c, hemoglobin A1c, 糖化血红蛋白; ESR, erythrocyte sedimentation rate, 红细胞沉降率; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

示, 约有 25% 的缺血性卒中系颅内小血管病变所致, 并与脑卒中复发、认知功能障碍、情感障碍等密切相关^[1]。脑小血管病总体负荷是新近提出的系统评价脑小血管病严重程度的指标, 综合腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙共 4 项影像学标志, 将脑小血管病看作一个整体疾病, 弥补了既往研究仅局限于单一影像学标志物的缺陷^[2]。

本研究脑小血管病高负荷组患者血浆同型半胱氨酸水平有高于低负荷组的趋势但差异未达到统计学意义, 考虑是由于样本量较小(高负荷组仅 10 例患者)。既往研究显示, 血浆同型半胱氨酸水平与脑白质疏松程度、腔隙性梗死灶、脑微出血灶呈正相关关系, 即同型半胱氨酸水平越高、脑白质疏松程度越严重, 以及腔隙性梗死灶和脑微出血灶越多^[7,11]; 血浆同型半胱氨酸升高还与脑血管病认知功能障碍、血管性痴呆(VaD)密切相关^[12-13]。血浆同型半胱氨酸水平升高可能通过以下途径引起血管内皮功能紊乱: (1) 促进内皮素合成, 抑制一氧

化氮生成, 促进一氧化氮分解代谢。(2) 产生一系列活性氧(如超氧化物阴离子、过氧化氢等)和炎性因子等。(3) 同型半胱氨酸的毒性作用可加快胶原纤维合成和弹力纤维降解, 而导致血管病变^[5-6,14-16]。血管内皮功能紊乱是颅内小血管结构和功能改变的重要机制之一, 可以引起脑血流量(CBF)下降、脑血流自动调节(CA)能力障碍、血-脑屏障破坏等, 从而导致脑小血管病^[17-18]。

本研究纳入的脑小血管病患者病因分类均为小动脉硬化型, 亦称为年龄和血管危险因素相关性小血管病, 常见的危险因素是高龄、糖尿病和高血压。既往研究显示, 男性、高龄、高血压、吸烟、腔隙性梗死为脑小血管病总体负荷增加的危险因素^[2]。脑小血管病总体负荷还与降钙素原水平、动态血压、步态异常、脑卒中后抑郁(PSD)等有关^[19-22]。但是本研究并未筛查出脑小血管病总体负荷增加的相关危险因素, 亦未能证实血浆同型半胱氨酸水平和高同型半胱氨酸血症是脑小血管病总体负荷增加的危险因素。究其原因, 主要是由于: (1) 本研究

表 4 脑小血管病总体负荷相关危险因素的多因素逐步 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of risk factors related to total burden of cSVD

项目	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
高脂血症	1.386	0.836	2.750	0.097	3.997	0.777~20.557
高 TC	0.532	0.831	0.409	0.522	1.702	0.334~8.676
高同型半胱氨酸血症	1.142	0.736	2.405	0.121	3.132	0.740~13.259
常数项	-3.412	0.656	27.025	0.033		

TC, total cholesterol, 总胆固醇

为单中心临床研究,样本量较小,纳入对象中高负荷组患者较少(仅 10 例)。(2)可能存在影响血浆同型半胱氨酸水平的其他因素,如发病前药物使用情况和吸烟情况等均未进行控制。(3)本研究属于横断面研究,无法得出血浆同型半胱氨酸水平升高与脑小血管病总体负荷之间的因果关系。此外,本研究未进行认知功能评价,无法明确血浆同型半胱氨酸与脑小血管病相关认知功能障碍之间的关系。因此有待多中心大样本队列研究对血浆同型半胱氨酸水平与脑小血管病总体负荷之间的关系进行更深入的探讨。

综上所述,本研究初步探讨了血浆同型半胱氨酸水平与脑小血管病总体负荷之间的关系,但尚不能得出血浆同型半胱氨酸水平和高同型半胱氨酸血症是脑小血管病总体负荷增加的危险因素的结论。虽然本研究结果呈阴性,但血浆同型半胱氨酸作为预测脑小血管病的可能标志物,值得进一步深入探讨。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11:6-18.

[2] Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83:1228-1234.

[3] Chen XM. Endothelial dysfunction and cerebral small vessel disease[J]. *Guoji Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 24:1111-1114.[陈雪梅. 内皮功能障碍与脑小血管病[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24:1111-1114.]

[4] Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8:CD006612.

[5] Tian X, Shi Y, Liu N, Yan Y, Li T, Hua P, Liu B. Upregulation of DAPK contributes to homocysteine - induced endothelial apoptosis via the modulation of Bcl2/Bax and activation of

caspase 3[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14:4173-4179.

[6] Lai WK, Kan MY. Homocysteine - induced endothelial dysfunction[J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 67:1-12.

[7] Kloppenborg RP, Geerlings ML, Visseren FL, Mali WP, Vermeulen M, van der Graaf Y, Nederkoorn PJ, SMART Study Group. Homocysteine and progression of generalized small - vessel disease: the SMART-MR Study[J]. *Neurology*, 2014, 82: 777-783.

[8] Jeon SB, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Homocysteine, small - vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients[J]. *Neurology*, 2014, 83:695-701.

[9] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:822-838.

[10] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *A JR Am J Roentgenol*, 1987, 149:351-356.

[11] Wang BR, Ou Z, Jiang T, Zhang YD, Zhao HD, Tian YY, Shi JQ, Zhou JS. Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25:2746-2751.

[12] Licking N, Murchison C, Cholerton B, Zabetian CP, Hu SC, Montine TJ, Peterson - Hiller AL, Chung KA, Edwards K, Leverenz JB, Quinn JF. Homocysteine and cognitive function in Parkinson's[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 44:1-5.

[13] Moretti R, Caruso P, Dal Ben M, Conti C, Gazzin S, Tiribelli C. Vitamin D, Homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:169.

[14] Ren H, Mu J, Ma J, Gong J, Li J, Wang J, Gao T, Zhu P, Zheng S, Xie J, Yuan B. Selenium inhibits homocysteine - induced endothelial dysfunction and apoptosis via activation of AKT[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38:871-882.

[15] Li T, Yu B, Liu Z, Li J, Ma M, Wang Y, Zhu M, Yin H, Wang X, Fu Y, Fu F, Wang X, Fang X, Sun J, Kong W. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury[J]. *Nat Commun*, 2018, 9:11.

[16] Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36:72-94.

[17] Hainsworth AH, Oommen AT, Bridges LR. Endothelial cells and human cerebral small vessel disease [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25:44-50.

[18] van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of microvascular dysfunction with late-life depression: a systematic review and Meta - analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74:729-739.

[19] Li G, Zhu C, Li J, Wang X, Zhang Q, Zheng H, Zhan C. Increased level of procalcitonin is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in patients with ischemic stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662:242-246.

[20] Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouh RP, Knottnerus IL,

Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2013, 44:2995-2999.

[21] Loos CM, McHutchison C, Cvorovic V, Makin SD, Staals J, Chappell F, Dennis MS, van Oostenbrugge RJ, Wardlaw JM. The relation between total cerebral small vessel disease burden and gait impairment in patients with minor stroke [J]. Int J

Stroke, 2018, 13:518-524.

[22] Zhang X, Tang Y, Xie Y, Ding C, Xiao J, Jiang X, Shan H, Lin Y, Li C, Hu D, Li T, Sheng L. Total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease is associated with post-stroke depression in patients with acute lacunar stroke [J]. Eur J Neurol, 2017, 24:374-380.

(收稿日期:2019-07-16)

· 临床医学图像 ·

多激素 PIT-1 阳性腺瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.013

Plurihormonal PIT-1-positive adenoma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

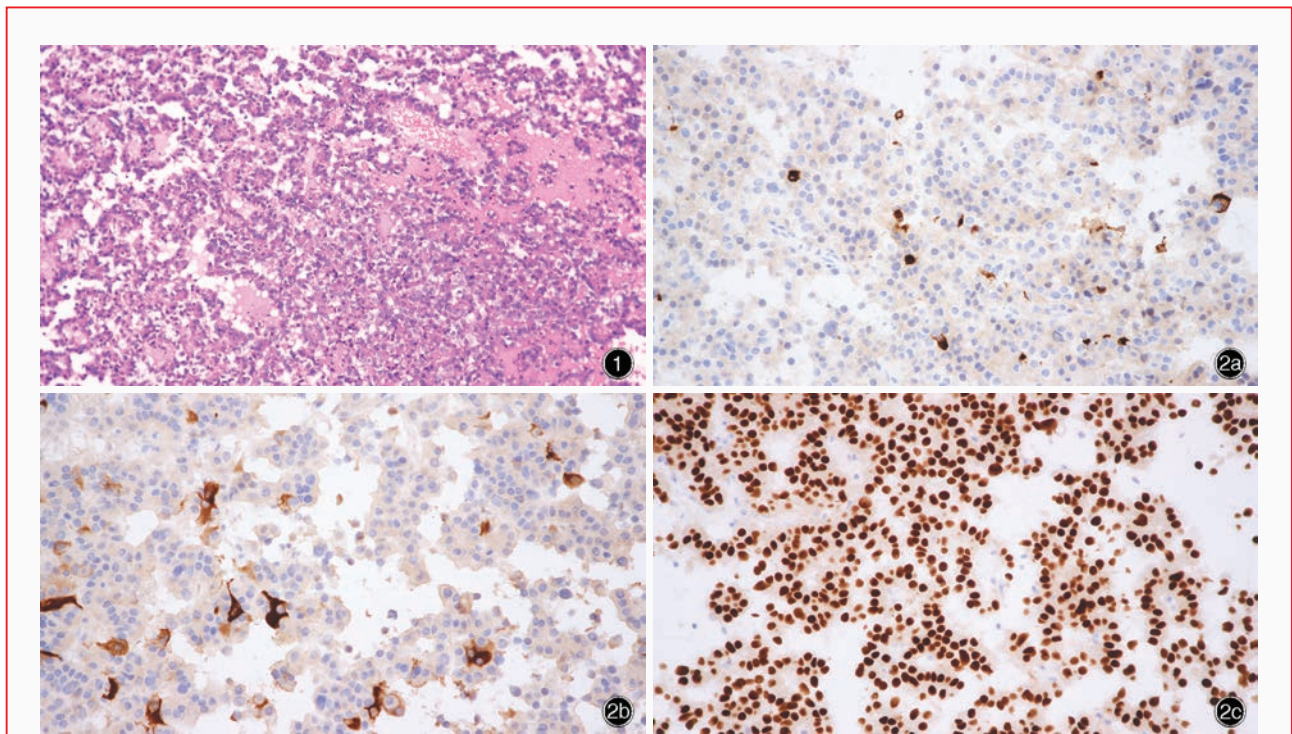


图1 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞呈巢片状或“菊形团”样结构排列 HE染色 ×100 图2 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision二步法) ×200 2a 部分肿瘤细胞胞质PRL呈阳性 2b 部分肿瘤细胞胞质TSH呈阳性 2c 肿瘤细胞核PIT-1呈弥漫性强阳性

Figure 1 Optical microscopy findings Tumor cells were arranged in a sheet-like or pseudorosette pattern. HE staining ×100
 Figure 2 Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) ×200 The cytoplasm of partial tumor cells were positive for PRL (Panel 2a) and TSH (Panel 2b). The nuclei of tumor cells were strongly and diffusely positive for PIT-1 (Panel 2c).

2017年世界卫生组织(WHO)内分泌系统肿瘤分类重新定义多激素垂体腺瘤,提出“垂体多激素 PIT-1 阳性腺瘤”这一新命名,既往称为静止性第三亚型腺瘤,该肿瘤侵袭性较高、易复发。组织学形态可见肿瘤细胞呈巢片状或“菊形团”样结构排列(图1),多呈嫌色性,亦有肿瘤细胞呈嗜酸性,胞核异型性明显,可见双核仁。免疫组织化学染色,肿瘤细胞胞质不同程度表达生长激素(GH)、催乳素(PRL,图2a)、促甲状腺激素(TSH,图2b)、α亚单位和促肾上腺皮质激素(ACTH),胞核弥漫性表达垂体特异性PIT-1(图2c)。特殊染色高碘酸-雪夫(PAS)染色呈阴性。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)