

近期单发皮质下梗死患者预后不良危险因素分析

袁野 吴波

【摘要】 研究背景 脑白质高信号为脑小血管病的影像学标志物,常与近期单发皮质下梗死并存。本研究旨在筛查近期单发皮质下梗死患者预后不良相关危险因素。方法 纳入 2018 年 6 月至 2019 年 12 月四川大学华西医院收治的 432 例近期单发皮质下梗死患者,头部 MRI 评估脑白质高信号(包括脑室旁白质高信号和脑深部白质高信号)。单因素和多因素 Logistic 回归分析筛查近期单发皮质下梗死预后不良相关危险因素,分层分析评估该危险因素在不同人群中的稳定性。结果 432 例患者根据 Fazekas 评分分为轻度脑白质高信号组(评分 0~3, 277 例)和重度脑白质高信号组(评分 4~6, 155 例)。Logistic 回归分析显示,年龄较大($OR = 1.060, 95\%CI: 1.028 \sim 1.093; P = 0.000$)、发病至入院时间较长($OR = 1.005, 95\%CI: 1.002 \sim 1.008; P = 0.001$)、入院时 NIHSS 评分较高($OR = 1.109, 95\%CI: 1.047 \sim 1.175; P = 0.000$)、梗死灶直径较大($OR = 1.077, 95\%CI: 1.028 \sim 1.129; P = 0.002$)和重度脑白质高信号($OR = 2.229, 95\%CI: 1.082 \sim 4.591; P = 0.030$)是近期单发皮质下梗死患者预后不良的危险因素;进一步分层分析显示,在女性($OR = 2.460, 95\%CI: 1.120 \sim 5.360; P = 0.024$)、年龄 > 50 岁($OR = 1.890, 95\%CI: 1.120 \sim 3.180; P = 0.017$)和高血压($OR = 3.150, 95\%CI: 1.230 \sim 8.100; P = 0.017$)患者中,重度脑白质高信号(Fazekas 评分 4~6)作为近期单发皮质下梗死预后不良的危险因素是稳定的。结论 重度脑白质高信号(Fazekas 评分为 4~6)是近期单发皮质下梗死患者发病 3 个月时预后不良的危险因素,且在女性、年龄 > 50 岁和高血压人群中具有稳定性。

【关键词】 大脑小血管疾病; 预后; 危险因素; Logistic 模型; 磁共振成像

The risk factors for the prognosis in patients with recent single subcortical infarction

YUAN Ye, WU Bo

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: WU Bo (Email: dr.bowu@hotmail.com)

【Abstract】 **Background** White matter hyperintensity (WMH) is an imaging markers of cerebral small vessel disease (CSVD), which often coexists with recent single subcortical infarct (RSSI). This study aimed to explore the risk factors of poor functional prognosis in patients with RSSI. **Methods** A total of 432 patients with RSSI from June 2018 to December 2019 in West China Hospital, Sichuan University were analyzed retrospectively. WMH [including paraventricular white matter hyperintensity (PWMH) and deep white matter hyperintensity (DWMH)] was evaluated by MRI. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to screen for poor prognostic risk factors in patients with RSSI, stratified analyses was used to explore the stability of risk factors associated with poor prognosis in different populations. **Results** Logistic regression analysis showed that older age ($OR = 1.060, 95\%CI: 1.028-1.093; P = 0.000$), longer time from onset to admission ($OR = 1.005, 95\%CI: 1.002-1.008; P = 0.001$), higher National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission ($OR = 1.109, 95\%CI: 1.047-1.175; P = 0.000$), larger direct diameter of infarct ($OR = 1.077, 95\%CI: 1.028-1.129; P = 0.002$) and severe WMH burden ($OR = 2.229, 95\%CI: 1.082-4.591; P = 0.030$) were risk factors for poor prognosis in patients with RSSI. Further stratified analysis showed that the severe WMH burden (Fazekas score 4-6) as a risk factor for poor prognosis in RSSI, which was stable in women ($OR = 2.460, 95\%CI: 1.120-5.360; P = 0.024$), age > 50 years ($OR = 1.890, 95\%CI: 1.120-3.180; P = 0.017$) and hypertension ($OR = 3.150, 95\%CI: 1.230-8.100;$

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.10.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81870937);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82071320);四川大学华西医院住院医师科研专项基金资助项目(项目编号:YB0000005)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:吴波,Email:dr.bowu@hotmail.com

$P = 0.017$). **Conclusions** In patients with RSSI, severe WMH burden (Fazekas score 4-6) is a risk factor for 90 d poor prognosis, and it is stable in women, age > 50 years and in people with a history of hypertension.

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Prognosis; Risk factors; Logistic models; Magnetic resonance imaging

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81870937, 82071320) and Research Fund for Resident Doctors of West China Hospital, Sichuan University (No. YB0000005).

Conflicts of interest: none declared

近期单发皮质下梗死(RSSI)系指发生于颅内动脉单一深穿支供血区的缺血性卒中,主要位于基底节、丘脑、半卵圆中心、脑干等,通常认为是急性脑小血管病(CSVD)^[1]。近期有研究采用全脑血管壁成像技术揭示了关于单发皮质下梗死的病因学机制,该技术同时显示豆纹动脉的形态和大脑中动脉的斑块之间的空间关系,提示豆纹动脉起源处大脑中动脉上壁斑块与大脑中动脉症状侧豆纹动脉的形态学改变密切相关,表明了斑块的分布而非斑块固有特征决定了单发皮质下梗死的发生,对于阐明单发皮质下梗死的脑卒中病因机制具有很大的作用^[2]。脑白质高信号(WMH)在T₂WI或FLAIR成像表现为对称性分布的高信号改变,主要位于侧脑室旁或脑深部皮质下,是脑小血管病的主要影像学标志物之一^[3],普遍存在于脑卒中患者,占64%~86%^[4-5]。研究认为,脑白质高信号是缺血性卒中患者不良预后、死亡和脑卒中复发的预测因素,具有重要的临床意义^[6-7]。脑白质高信号分为脑室旁白质高信号(PWMH)和脑深部白质高信号(DWMH),前者指邻近侧脑室边缘并向上延伸的病变,以及侧脑室至白质距离≤10 mm区域的病变;后者指与侧脑室边缘分离的病变,与侧脑室边缘的距离无关^[8]。有研究显示,神经功能障碍与脑室旁白质高信号的相关性更强,而与脑深部白质高信号的相关性则较弱^[9-10],二者的病理生理学机制不同,脑深部白质高信号主要破坏短的神经纤维,脑室旁白质高信号则损伤长的神经纤维,进而阻碍脑卒中后神经可塑性。故推测脑白质高信号特别是病变分布是缺血性卒中预后不良、病死和复发的关键危险因素^[9-11],但其对近期单发皮质下梗死患者预后的影响尚无定论^[12]。本研究对四川大学华西医院近年诊断与治疗的近期单发皮质下梗死患者预后不良危险因素进行筛查,以期及时发现并控制相关危险因素,

避免神经功能恶化的发生与发展。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)近期单发皮质下梗死定义为,①DWI呈高信号、表观扩散系数(ADC)呈低信号,符合急性脑梗死的影像学表现。②皮质下病变位于基底节区、丘脑、半卵圆中心和脑干这4个典型区域。③病变单发^[13]。(2)发病14 d内经DWI确认为新发梗死。(3)配合完成3个月随访。

2. 排除标准 (1)多发性脑梗死或皮质梗死。(2)不能配合完成DWI检查或影像学资料质量差。(3)发病3个月时随访资料缺失。

3. 一般资料 选择2018年6月至2019年12月在四川大学华西医院神经内科住院治疗的近期单发皮质下梗死患者共432例,其中,男性198例,女性234例;年龄25~93岁,中位年龄59(51,68)岁;发病至入院时间1~144 h,中位时间48(24,120) h;既往罹患高血压占62.73%(271/432)、糖尿病占26.62%(115/432)、房颤占3.47%(15/432)、高脂血症占3.01%(13/432),缺血性卒中病史[改良Rankin量表(mRS)评分≤1]占9.95%(43/432),吸烟史占39.12%(169/432)。入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分0~36,中位评分3(2,7);TOAST分型大动脉粥样硬化型(LAA型)136例(31.48%),心源性栓塞型(CE型)30例(6.94%),小动脉闭塞型(SAO型)236例(54.63%),其他明确病因型(SOE型)11例(2.55%),不明原因型(SUE型)19例(4.40%)。梗死灶位于基底节区236例(54.63%,图1),丘脑43例(9.95%,图2),半卵圆中心135例(31.25%,图3),脑干18例(4.17%,图4);梗死灶直径2.80~51.60 mm,中位值13.70(10.30,19.10) mm;梗死层面(DWI所示)皮质下梗死累及层

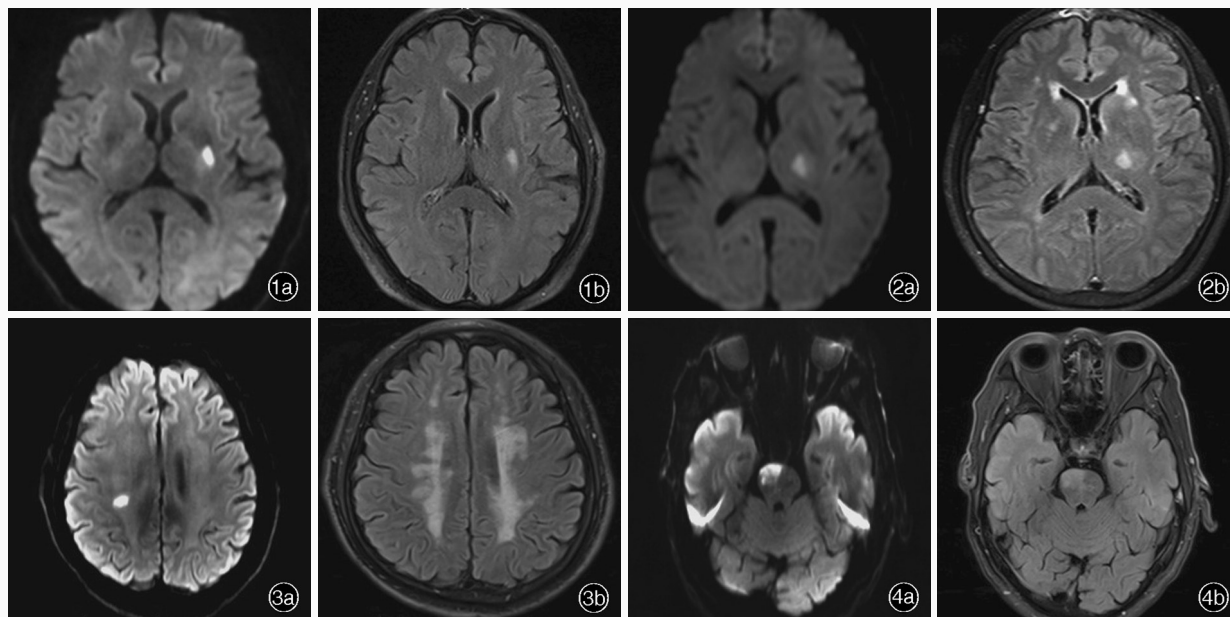


图1 位于基底节区的近期单发皮质下梗死的影像学表现 1a 横断面DWI 1b 横断面FLAIR成像 图2 位于丘脑的近期单发皮质下梗死的影像学表现 2a 横断面DWI 2b 横断面FLAIR成像 图3 位于半卵圆中心的近期单发皮质下梗死的影像学表现 3a 横断面DWI 3b 横断面FLAIR成像 图4 位于脑干的近期单发皮质下梗死的影像学表现 4a 横断面DWI 4b 横断面FLAIR成像

Figure 1 Imaging findings of RSSI in basal ganglia Axial DWI (Panel 1a). Axial FLAIR (Panel 1b). Figure 2 Imaging findings of RSSI in thalamus Axial DWI (Panel 2a). Axial FLAIR (Panel 2b). Figure 3 Imaging findings of RSSI in the centrum semiovale Axial DWI (Panel 3a). Axial FLAIR (Panel 3b). Figure 4 Imaging findings of RSSI in the brainstem Axial DWI (Panel 4a). Axial FLAIR (Panel 4b).

面,层厚5 mm)0~6层,中位值2(2,4)层。发病3个月时预后不良(mRS评分>2)329例(76.16%),预后良好(mRS评分≤2)103例(23.84%)。

二、研究方法

1. 头部MRI检查 采用德国Siemens公司生产的MAGNETOM Trio 3.0T MRI扫描仪,32通道头部线圈,扫描序列包括横断面T₂WI-快速自旋回波(TSE)和T₂WI-FLAIR成像、矢状位T₁WI-自旋回波序列(SE)和T₂WI-梯度回波序列(GRE)、横断面DWI和ADC,其中横断面扫描层厚均为5 mm。

2. 脑白质高信号评估 根据病变部位分为脑室旁白质高信号和脑深部白质高信号,均采用修订版Fazekas评分^[14]。脑室旁白质高信号,0为无脑室旁白质高信号;1为轻度脑室旁白质高信号,帽状或铅笔样薄层病变;2为中度脑室旁白质高信号,病变呈光滑晕圈;3为重度脑室旁白质高信号,不规则病变延伸至脑深部白质。脑深部白质高信号,0为无脑深部白质高信号;1为轻度脑深部白质高信号,点状病灶;2为中度脑深部白质高信号,病灶开始融合;3为重度脑深部白质高信号,病变大面积融合。两部位的评分之和为

总评分(0~6),总评分为0~3为轻度脑白质高信号,4~6为重度脑白质高信号。连续选取20例患者,由2位富有临床经验的神内科医师分别对其Fazekas总评分进行评估,各研究者之间的一致性(κ 值)为0.969。

3. 统计分析方法 采用SPSS 22.0统计软件和风锐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;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[M(P₂₅, P₇₅)]表示,采用Mann-Whitney U检验。近期单发皮质下梗死患者预后不良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($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{进}} = 0.10$),进一步采用Logistic回归分析进行分层分析,评估近期单发皮质下梗死患者预后不良相关危险因素在不同人群中的稳定性。以P≤0.05为差异具有统计学意义。

结 果

本组432例患者根据修订版Fazekas评分分为轻度脑白质高信号组(轻度组,277例)和重度脑白

表 1 轻度组与重度组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of baseline characteristics of RSSI patients between mild WMH group and severe WMH group

观察指标	轻度组 (n=277)	重度组 (n=155)	χ ² 或 Z 值	P 值
性别[例(%)]			1.479	0.224
男性	133(48.01)	65(41.94)		
女性	144(51.99)	90(58.06)		
年龄 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	59.00 (51.00, 68.00)	71.00 (62.00, 77.00)	-8.382	0.000
发病至入院时间 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),h]	48.00 (24.00, 120.00)	48.00 (13.00, 96.00)	1.620	0.106
高血压[例(%)]	160(57.76)	111(71.61)	8.156	0.004
糖尿病[例(%)]	73(26.35)	42(27.10)	0.028	0.867
房颤[例(%)]	7(2.53)	8(5.16)	2.058	0.151
高脂血症[例(%)]	6(2.17)	7(4.52)	1.162	0.281
缺血性卒中病史 [例(%)]	19(6.86)	24(15.48)	7.314	0.007
吸烟史[例(%)]	110(39.71)	59(38.06)	0.134	0.715
入院时 NIHSS 评分 [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.00 (2.00, 7.00)	4.00 (2.00, 8.00)	0.022	0.983
TOAST 分型[例(%)]			3.019	0.555
LAA 型	92(33.21)	44(28.39)		
CE 型	16(5.78)	14(9.03)		
SAO 型	152(54.87)	84(54.19)		
SOE 型	6(2.17)	5(3.23)		
SUE 型	11(3.97)	8(5.16)		
梗死灶部位[例(%)]			2.794	0.424
基底节区	149(53.79)	87(56.13)		
丘脑	24(8.66)	19(12.26)		
半卵圆中心	93(33.57)	42(27.10)		
脑干	11(3.97)	7(4.52)		
梗死灶直径 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),mm]	13.70 (10.30, 19.10)	13.70 (11.20, 19.00)	0.456	0.649
梗死层面 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),层]	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 3.00)	7.526	0.675
发病 3 个月时 mRS 评分[例(%)]			12.541	0.000
≤2	226(81.59)	103(66.45)		
>2	51(18.41)	52(33.55)		

Mann-Whitney U test for comparison of age, time from onset to admission, NIHSS at admission, infarct diameter and infarct level, and χ² test for comparison of others, 年龄、发病至入院时间、入院时 NIHSS 评分、梗死灶直径和梗死层面的比较行 Mann-Whitney U 检验, 其余各项指标的比较行 χ² 检验。NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; LAA, large artery atherosclerosis, 大动脉粥样硬化; CE, cardiac embolism, 心源性栓塞; SAO, small artery occlusion, 小动脉闭塞; SOE, stroke of other determined etiology, 其他明确病因; SUE, stroke of undetermined etiology, 不明原因; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表

质高信号组(重度组, 155 例)。重度组患者年龄(P = 0.000)、高血压比例(P = 0.004)、缺血性卒中病史比例(P = 0.007)、预后不良(mRS 评分 > 2)比例

(P = 0.000)均高于轻度组, 其余临床资料组间差异无统计学意义(均 P > 0.05, 表 1)。

单因素 Logistic 回归分析显示, 年龄较大(P = 0.007)、发病至入院时间较长(P = 0.032)、入院时 NIHSS 评分较高(P = 0.000)、TOAST 分型为 CE 型(P = 0.000)、梗死灶直径较大(P = 0.000)、梗死层面较多(P = 0.005)、重度脑白质高信号(P = 0.000)和脑深部白质高信号(P = 0.011)是近期单发皮质下梗死患者预后不良的危险因素(表 2, 3)。根据纳入与剔除变量标准将上述因素纳入多因素 Logistic 回归方程发现, 年龄较大(OR = 1.060, 95%CI: 1.028 ~ 1.093; P = 0.000)、发病至入院时间较长(OR = 1.005, 95%CI: 1.002 ~ 1.008; P = 0.001)、入院时 NIHSS 评分较高(OR = 1.109, 95%CI: 1.047 ~ 1.175; P = 0.000)、梗死灶直径较大(OR = 1.077, 95%CI: 1.028 ~ 1.129; P = 0.002)和重度脑白质高信号(OR = 2.229, 95%CI: 1.082 ~ 4.591; P = 0.030)是近期单发皮质下梗死患者预后不良的危险因素(表 4)。

脑白质高信号系脑小血管病的影像学标志物, 本文进一步探讨该危险因素在不同人群中的稳定性, 分层分析结果显示, 在女性(OR = 2.460, 95%CI: 1.120 ~ 5.360; P = 0.024)、年龄 > 50 岁(OR = 1.890, 95%CI: 1.120 ~ 3.180; P = 0.017)和高血压(OR = 3.150, 95%CI: 1.230 ~ 8.100; P = 0.017)患者中, 重度脑白质高信号仍是近期单发皮质下梗死患者预后不良的危险因素, 表明该危险因素在不同人群中稳定(图 5)。

讨 论

本研究结果显示, 年龄较大、发病至入院时间较长、入院时 NIHSS 评分较高、梗死灶直径较大和重度脑白质高信号(Fazekas 评分 4 ~ 6)均为近期单发皮质下梗死患者预后不良的危险因素, 其中重度脑白质高信号作为危险因素在女性、年龄 > 50 岁和高血压患者中是稳定的。既往研究显示, 脑白质高信号与缺血性卒中发病 3 个月时 mRS 评分相关, 是预后不良的危险因素^[15-16], 与本研究结果相一致。究其原因, 可能与全身系统反应有关, 如高凝状态、血小板激活、炎症反应以及不同脑白质高信号患者遗传因素存有差异, 均导致脑缺血加重。重度脑白质高信号患者脑灌注和脑血管反应性(CVR)降低, 可能导致急性缺血性卒中预后更差^[17]。此外, 脑白

表 2 近期单发皮质下梗死患者预后不良相关危险因素 的变量赋值表

Table 2. The variable assignment of related risk factors associated with poor prognosis in patients with RSSI

变量	赋值				
	1	2	3	4	5
性别	女性	男性			
高血压	无	有			
糖尿病	无	有			
房颤	无	有			
高脂血症	无	有			
缺血性卒中病史	无	有			
吸烟史	无	有			
TOAST 分型	LAA 型	CE 型	SAO 型	SOE 型	SUE 型
梗死灶部位	基底节区	丘脑	半卵圆中心	脑干	
Fazekas 评分	轻度脑白质高信号(0~3)		重度脑白质高信号(4~6)		
脑室旁白质高信号	无	有			
脑深部白质高信号	无	有			

LAA, large artery atherosclerosis, 大动脉粥样硬化; CE, cardiac embolism, 心源性栓塞; SAO, small artery occlusion, 小动脉闭塞; SOE, stroke of other determined etiology, 其他明确病因; SUE, stroke of undetermined etiology, 不明原因

表 3 近期单发皮质下梗死患者预后不良相关危险因素 的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of risk factors associated with poor prognosis in patients with RSSI

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
男性	-0.041	0.226	0.032	0.858	0.960	0.616 ~ 1.497
年龄	-1.054	0.394	7.165	0.007	0.349	0.161 ~ 0.754
发病至入院时间	0.002	0.001	4.596	0.032	1.002	1.000 ~ 1.004
高血压	-0.381	0.247	2.385	0.123	0.683	0.422 ~ 1.108
糖尿病	-0.366	0.250	2.145	0.143	0.694	0.425 ~ 1.132
房颤	0.854	0.773	1.221	0.269	2.348	0.517 ~ 10.674
高脂血症	-0.558	0.777	0.515	0.473	0.572	0.125 ~ 2.626
缺血性卒中病史	0.478	0.348	1.884	0.170	1.613	0.815 ~ 3.194
吸烟史	-0.405	0.240	2.851	0.091	0.667	0.417 ~ 1.067
入院时 NIHSS 评分	0.082	0.021	15.823	0.000	1.085	1.042 ~ 1.130
TOAST 分型为 CE 型	-0.888	0.250	12.651	0.000	0.411	0.252 ~ 0.671
TOAST 分型为 SAO 型	-0.715	0.491	2.120	0.145	0.489	0.187 ~ 1.281
TOAST 分型为 SOE 型	0.489	0.632	0.598	0.439	1.630	0.472 ~ 5.628
TOAST 分型为 SUE 型	-0.358	0.552	0.422	0.516	0.699	0.237 ~ 2.060
梗死灶位于丘脑	0.244	0.680	0.129	0.719	1.277	0.337 ~ 4.837
梗死灶位于半卵圆中心	-0.298	0.798	0.139	0.709	0.743	0.155 ~ 3.549
梗死灶位于脑干	0.542	0.690	0.616	0.433	1.719	0.444 ~ 6.650
梗死灶直径	0.087	0.017	27.398	0.000	1.091	1.056 ~ 1.127
梗死层面	0.213	0.076	7.954	0.005	1.238	1.067 ~ 1.436
重度脑白质高信号	0.805	0.230	12.240	0.000	2.237	1.425 ~ 3.512
脑室旁白质高信号	-0.012	0.525	0.001	0.981	0.988	0.353 ~ 2.767
脑深部白质高信号	0.714	0.281	6.457	0.011	2.041	1.177 ~ 3.539

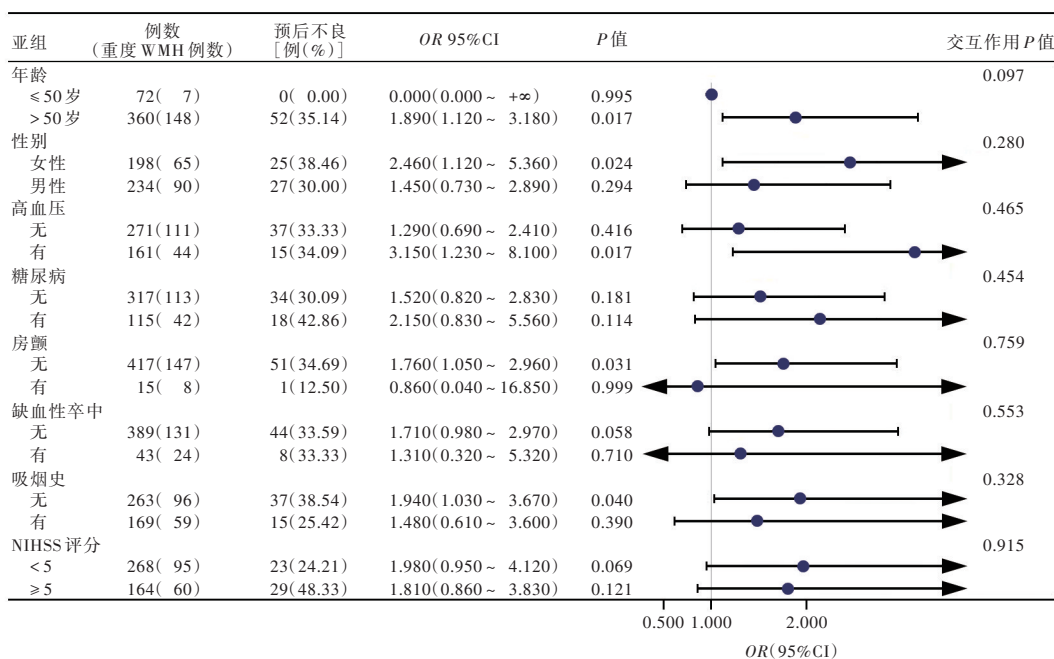
NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; CE, cardiac embolism, 心源性栓塞; SAO, small artery occlusion, 小动脉闭塞; SOE, stroke of other determined etiology, 其他明确病因; SUE, stroke of undetermined etiology, 不明原因

表 4 近期单发皮质下梗死患者预后不良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 of risk factors associated with poor prognosis in patients with RSSI

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
年龄	0.058	0.016	13.700	0.000	1.060	1.028 ~ 1.093
发病至入院时间	0.005	0.002	10.327	0.001	1.005	1.002 ~ 1.008
吸烟史	0.050	0.337	0.022	0.881	1.052	0.543 ~ 2.037
入院时 NIHSS 评分	0.103	0.029	12.437	0.000	1.109	1.047 ~ 1.175
TOAST 分型为 CE 型	-0.520	0.341	2.323	0.127	0.595	0.305 ~ 1.160
梗死灶直径	0.075	0.024	9.600	0.002	1.077	1.028 ~ 1.129
梗死层面	0.260	0.452	0.331	0.565	1.297	0.535 ~ 3.147
重度脑白质高信号	0.801	0.369	4.728	0.030	2.229	1.082 ~ 4.591
脑深部白质高信号	0.161	0.447	0.131	0.718	1.175	0.490 ~ 2.821
常数项	-7.586	1.253	36.668	0.000		

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; CE, cardiac embolism, 心源性栓塞



WMH, 脑白质高信号; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表

图 5 重度脑白质高信号作为近期单发皮质下梗死患者预后不良危险因素在不同人群中稳定性的分层分析的森林图
Figure 5 Stratified analysis of the stability of severe WMH as a risk factor related to poor prognosis in patients with RSSI in different populations.

质高信号患者脑网络功能失调也可能是导致缺血性卒中预后不良的原因^[18]。脑白质高信号由于脱髓鞘、轴突丢失和少突胶质细胞损伤致神经元连接性降低,可能导致远端皮质区功能连接性降低,从而损伤神经元可塑性和抑制神经元可塑性恢复^[19]。

既往研究显示,缺血性卒中功能预后与脑室旁白质高信号密切相关,而与脑深部白质高信号无明显关联性^[10-11]。但本研究并未得出脑白质高信号

部位是近期单发皮质下梗死预后不良危险因素结论。究其原因,可能是由于神经功能改善通常持续>6个月,而本研究功能预后评估时间为发病3个月时,且未进行更长期的随访;此外,本研究样本量较小,未对不同认知域进行评估,具有一定的局限性,因此,脑白质高信号部位是否是缺血性卒中预后的影响因素尚待进一步研究。

本研究进一步采用 Logistic 回归分析进行分层

分析,显示重度脑白质高信号(Fazekas评分4~6)作为近期单发皮质下梗死患者的预后不良危险因素,在女性、年龄>50岁和既往有高血压的人群中稳定,而在既往有糖尿病、房颤、高脂血症、缺血性卒中病史和吸烟史的患者人群中不具有稳定性。推测其原因为,年龄越大、脑白质高信号病变程度越严重。纵向研究显示,高龄是脑白质病变的危险因素,随着年龄增长,脑白质高信号发病风险增加,患病率升高,与本研究结论一致,这是由于随着年龄增长,脑血流自动调节能力降低、敏感性增加,更易发生脑白质病变^[20]。糖尿病与脑白质病变和缺血性卒中预后之间的关系尚存争议,既往研究显示,糖尿病与脑白质高信号的发病机制密切相关^[21]。但本研究并未得出重度脑白质高信号(Fazekas评分4~6)作为预后不良危险因素在糖尿病患者中的稳定性,因此尚待进一步验证。高血压是脑白质高信号的危险因素,脑室深部白质由穿支动脉供血,易受脑灌注的影响,高血压患者颅内动脉粥样硬化致脑低灌注,从而导致脑白质病变^[22];高血压患者颅内动脉管壁增厚,脑血管反应性降低,也易导致脑白质病变;同时,高血压使少突胶质细胞功能异常,引起广泛脱髓鞘,亦与脑白质病变密切相关^[23];此外,高血压还常伴颅内小血管变化,血管内皮细胞损伤,血-脑屏障破坏等。高血压可以导致血管内皮细胞损伤和内皮下层纤维样物质沉积,使中膜增厚、粥样硬化斑块形成,因此在高血压人群中脑白质病变作为缺血性卒中预后不良的危险因素较为稳定。女性患者中,重度脑白质高信号(Fazekas评分4~6)作为近期单发皮质下梗死预后不良的危险因素也是稳定的,可能与不同性别、激素、危险因素、遗传因素均存有差异相关,亦可能与女性卒中并发症发生率更高相关,但尚缺乏有力证据^[24]。

本研究分层分析还显示,在既往有房颤和吸烟史的近期单发皮质下梗死患者中,重度脑白质高信号(Fazekas评分4~6)并非预后不良的危险因素。既往研究显示,吸烟可以导致动脉粥样硬化性狭窄或闭塞,使脑血流自动调节失衡,与脑白质病变严重程度相关^[25]。房颤患者心律不齐,心脏收缩强弱不等,影响血流动力学,使血流速度减慢,间接影响脑灌注,长期发展亦导致脑白质病变^[24]。与本研究结果不符,究其原因,可能是由于本研究为回顾性研究且样本量较小致选择偏倚有关。

本研究的优势在于,所纳入患者为发病14天内

经DWI确诊并采用统一影像学评价标准的近期单发皮质下梗死,诊断明确、同质性强且既往相关研究较少,并收集大量基线临床资料,资料相对完整。本研究亦存在一定的局限性,样本量较小;未对梗死部位和损伤机制进行详细评估;所纳入患者均基于影像学标准,未结合临床表现,可能存在一定偏倚;并非所有患者均进行24小时动态心电图监测,有可能降低CE型比例,将来尚待设计更合理、样本量更大的研究进一步得出明确的结论;此外,年龄、发病至入院时间、入院时NIHSS评分和梗死灶直径作为非小血管病因,亦是近期单发皮质下梗死预后不良的危险因素,但本研究并未探讨其在不同人群中的稳定性,也是不足之处,今后研究还应关注年龄、发病至入院时间、入院时NIHSS评分、梗死灶直径等非小血管危险因素对预后的影响,从而更全面地预防预后不良的发生。

综上所述,重度脑白质高信号(Fazekas评分4~6)是近期单发皮质下梗死患者发病3个月时预后不良的危险因素,且在女性、年龄>50岁和高血压患者中具有稳定性。除脑白质病变外,年龄较大、发病至入院时间较长、入院时NIHSS评分较高、梗死灶直径较大等亦是近期单发皮质下梗死预后不良相关危险因素,亦应引起足够重视,以期早期预防相关危险因素,防止或延缓神经功能障碍的进展。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Eppinger S, Gattringer T, Nachbaur L, Fandler S, Pirpamer L, Ropele S, Wardlaw J, Enzinger C, Fazekas F. Are morphologic features of recent small subcortical infarcts related to specific etiologic aspects[J]? *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12:1-11.
- [2] Jiang S, Yan Y, Yang T, Zhu Q, Wang C, Bai X, Hao Z, Zhang S, Yang Q, Fan Z, Sun J, Wu B. Plaque distribution correlates with morphology of lenticulostriate arteries in single subcortical infarctions[J]. *Stroke*, 2020, 51:2801-2809.
- [3] Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of: relevance to vascular cognitive impairment[J]? *J Am Heart Assoc*, 2015, 4:001140.
- [4] Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76:793-796.
- [5] Li L, Simoni M, Küker W, Schulz UG, Christie S, Wilcock GK, Rothwell PM. Population-based case-control study of white matter changes on brain imaging in transient ischaemic attack and ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44:3063-3070.
- [6] Arsava EM, Rahman R, Rosand J, Lu J, Smith EE, Rost NS, Singhal AB, Lev MH, Furie KL, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Ay H. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2009, 72:1403-1410.
- [7] Hasan TF, Barrett KM, Brott TG, Badi MK, Lesser ER, Hodge

- DO, Meschia JF. Severity of white matter hyperintensities and effects on all-cause mortality in the Mayo Clinic Florida Familial Cerebrovascular Diseases Registry[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94:408-416.
- [8] Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, Tiamkao S, Jichi F, Palumbo V, Hill MD, Buchan AM, Jung S, Mattle HP, Henninger N, Werring DJ. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis[J]. *Neurology*, 2017, 88:638-645.
- [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, Kilimani 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] de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the rotterdam scan study[J]. *Ann Neurol*, 2000, 47:145-151.
- [11] Kang HJ, Stewart R, Park MS, Bae KY, Kim SW, Kim JM, Shin IS, Cho KH, Yoon JS. White matter hyperintensities and functional outcomes at 2 weeks and 1 year after stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35:138-145.
- [12] Liou LM, Chen CF, Guo YC, Cheng HL, Lee HL, Hsu JS, Lin RT, Lin HF. Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29:22-27.
- [13] O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease[J]. *Br J Psychiatry*, 1996, 168:477-485.
- [14] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149:351-356.
- [15] Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction[J]. *Stroke*, 1992, 23:1434-1438.
- [16] Koton S, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Philips T, Tsabari R, Orion D, Dichtiar R, Tanne D. Cerebral leukoaraiosis in patients with stroke or TIA: clinical correlates and 1-year outcome[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16:218-225.
- [17] Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, Hoff EI, Staals J, van Oostenbrugge RJ, Backes WH. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*, 2019, 92:e1669-1677.
- [18] Ishihara M, Kumita S, Hayashi H, Kumazaki T. Loss of interhemispheric connectivity in patients with lacunar infarction reflected by diffusion-weighted MR imaging and single-photon emission CT[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20:991-998.
- [19] Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, Decarli C, Fletcher E, Jagust WJ. White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals[J]. *J Cogn Neurosci*, 2006, 18:418-429.
- [20] Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D; LADIS Study Group. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21:315-322.
- [21] Rojas-Carranza CA, Bustos-Cruz RH, Pino-Pinzon CJ, Ariza-Marquez YV, Gomez-Bello RM, Canadas-Garre M. Diabetes-related neurological implications and pharmacogenomics[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24:1695-1710.
- [22] Wei QS, Li DH, Wei RF, Zhu MY, Wang RQ, Pan Z, Huang ZH, Pan XS. Polymorphisms of HSD3B1 in the salt sensitive hypertension populations of Zhuang nationality[J]. *Nei Ke*, 2017, 12:147-149. [韦秋社, 李达汉, 韦润峰, 朱明毅, 王若琦, 潘征, 黄照河, 潘兴寿. 壮族盐敏感高血压患者 HSD3B1 基因多态性研究[J]. *内科*, 2017, 12:147-149.]
- [23] Chen YL, Liu HX, Wang J, Zhou TT, Sun SW, Zhang H, Duan DD, Liu ZD. Effect of telmisartan combined with rosuvastatin on white matter lesion in elderly hypertensive patients[J]. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2018, 20:145-148. [陈亚丽, 刘红霞, 王娟, 周婷婷, 孙尚文, 张华, 段丹丹, 刘振东. 替米沙坦联合瑞舒伐他汀对老年高血压患者脑白质损害的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20:145-148.]
- [24] Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Ouditayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *BMJ*, 2016, 532:h7013.
- [25] Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, Marshall I, Geerlings MI, de Craen AJM, van Buchem MA, Wardlaw JM. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36:1653-1667.

(收稿日期:2021-10-08)

(本文编辑:彭一帆)