·脑小血管病·

脑微出血与脑白质高信号及服用阿司匹林相关性分析

巴华敏 侯雨桐 杨名 曹红玉 胡文立

【摘要】 **目的** 探讨脑微出血与脑白质高信号和服用阿司匹林的关联性，并筛查脑微出血相关危险因素。**方法** 纳入2016年6月至2021年2月首都医科大学附属北京朝阳医院收治的2654例缺血性脑血管病患者，记录入院时收缩压和舒张压、是否服用阿司匹林和服药时间，以及入院24 h内测定血清高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和血浆糖化血红蛋白（HbA1c）、同型半胱氨酸（Hcy）、纤维蛋白原、D-二聚体；头部MRI评估脑白质高信号严重程度（Fazekas评分）并计数脑微出血灶数目[脑微出血解剖评分量表（MARS）]。单因素和多因素逐步法Logistic回归分析筛查脑微出血及其严重程度相关危险因素。**结果** 2654例患者根据Fazekas评分分为对照组（1315例）、轻度脑白质高信号组（461例）、中度脑白质高信号组（440例）和重度脑白质高信号组（438例），各组年龄（$H=353.837$，$P=0.000$），合并高血压（$\chi^2=79.818$，$P=0.000$）、冠心病（$\chi^2=56.768$，$P=0.000$）和糖尿病（$\chi^2=8.936$，$P=0.030$）比例，入院时收缩压（$H=47.979$，$P=0.000$），服用阿司匹林比例（$\chi^2=161.576$，$P=0.000$）和服药时间（$H=4.766$，$P=0.000$），血清LDL-C（$H=16.533$，$P=0.002$），血浆HbA1c（$H=22.127$，$P=0.000$）和Hcy（$H=83.558$，$P=0.002$），脑微出血比例（$\chi^2=642.054$，$P=0.000$）差异有统计学意义。Logistic回归分析显示，入院时舒张压高（$OR=1.017$，95%CI：1.007～1.026，$P=0.001$；$OR=1.020$，95%CI：1.011～1.029，$P=0.000$）和Fazekas评分高（$OR=1.673$，95%CI：1.590～1.761，$P=0.000$；$OR=1.754$，95%CI：1.669～1.844，$P=0.000$）是存在脑微出血及其严重程度的危险因素，血清LDL-C是存在脑微出血及其严重程度的保护因素（$OR=0.856$，95%CI：0.765～0.957，$P=0.006$；$OR=0.860$，95%CI：0.774～0.956，$P=0.005$）；而服用阿司匹林和服药时间与存在脑微出血及其严重程度无明显关联性。**结论** 脑白质高信号严重程度（Fazekas评分）是存在脑微出血及其严重程度的危险因素。

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

A clinical study of the association between white matter hyperintensity, aspirin therapy and cerebral microbleeds

BA Hua-min[1], HOU Yu-tong[1], YANG Ming[2], CAO Hong-yu[3], HU Wen-li[1]

[1]*Department of Neurology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China*

[2]*Department of Gastrointestinal Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China*

[3]*Department of Neurology, Beijing Huairou Hospital, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 101400, China*

Corresponding author: HU Wen-li (Email: wenlihu3366@126.com)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the association between white matter hyperintensity (WMH), aspirin therapy and cerebral microbleeds (CMBs), and to screen risk factors for CMBs and severity of CMBs. **Methods** Total 2654 patients with ischemic cerebrovascular disease were admitted to Department of Neurology in Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University from June 2016 to February 2021. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), aspirin therapy, time of aspirin therapy, high-

doi：10.3969/j.issn.1672-6731.2021.10.006

基金项目：北京市科技计划首都临床特色应用研究与成果推广基金资助项目（项目编号：Z171100001017073）

作者单位：100020 首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科（巴华敏，侯雨桐，胡文立）；100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科（杨名）；101400 首都医科大学附属北京朝阳医院怀柔医院神经内科（曹红玉）

通讯作者：胡文立，Email：wenlihu3366@126.com

density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of the serum, glycated hemoglobin (HbA1c), homocysteine (Hcy), fibrinogen (FIB) and D-dimer of plasma were collected within 24 h of admission. MRI was used to evaluate the severity of WMH by Fazekas score and identify the number of CMBs by Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS). Univariate and multivariate stepwise Logistic regression analyses were used to screen the related risk factors for CMBs and its severity. **Results** Total 2654 patients were divided into control group (n = 1315), mild (n = 461), moderate (n = 440) and severe (n = 438) WMH groups by Fazekas score. There was statistically significant difference in age (H = 353.837, P = 0.000), history of hypertension (χ^2 = 79.818, P = 0.000), coronary heart disease (χ^2 = 56.768, P = 0.000) and diabetes (χ^2 = 8.936, P = 0.030), SBP at admission (H = 47.979, P = 0.000), aspirin therapy (χ^2 = 161.576, P = 0.000), time of aspirin therapy (H = 4.766, P = 0.000), serum LDL-C (H = 16.533, P = 0.002), plasma HbA1c (H = 22.127, P = 0.000) and Hcy (H = 83.558, P = 0.002), proportion of CMBs (χ^2 = 642.054, P = 0.000) among groups. Logistic regression analysis showed that DBP at admission (OR = 1.017, 95%CI: 1.007–1.026, P = 0.001; OR = 1.020, 95%CI: 1.011–1.029, P = 0.000) and Fazekas score (OR = 1.673, 95%CI: 1.590–1.761, P = 0.000; OR = 1.754, 95%CI: 1.669–1.844, P = 0.000) were risk factors for CMBs and its severity. Serum LDL-C was a protective factor for CMBs and its severity (OR = 0.856, 95%CI: 0.765–0.957, P = 0.006; OR = 0.860, 95%CI: 0.774–0.956, P = 0.005). Aspirin therapy and time of aspirin therapy were not significantly correlated with CMBs and its severity. **Conclusions** Severity of WMH (Fazekas score) was a risk factor for CMBs and its severity.

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

This study was supported by Capital Clinical Characteristic Application Research and Achievement Promotion Fund of Beijing Science and Technology Program (No. Z171100001017073).

Conflicts of interest: none declared

脑微出血(CMBs)是颅内微小血管渗漏形成的小血管周围含铁血黄素沉积,SWI表现为小圆形均匀低信号病灶,提示出血倾向。研究显示,脑微出血是颅内出血的独立危险因素,且与颅内出血体积相关[1-2]。有大量研究对脑微出血相关危险因素进行探讨,但其结果存在一定的局限性和争议[3-4]。因此,明确脑微出血相关危险因素对临床出血风险评估至关重要。脑小血管病(CSVD)是严重危害国民健康的常见病,可以引起认知功能、运动、情感和大小便障碍等[5]。脑白质高信号(WMH)和脑微出血是脑小血管病的典型表现,二者常并存且有共同的危险因素,但其相关性仍存争议[3,6-8]。阿司匹林是临床常用的抗血小板药物,广泛应用于心脑血管病一级和二级预防,出血是其最严重的并发症。抗血小板药物一方面可能增加脑卒中患者发生脑微出血的风险,另一方面可能使存在脑微出血的患者更易发生症状性颅内出血,且脑微出血灶数目>10个的患者颅内出血发生率更高[9-10]。既往有研究分析阿司匹林与脑微出血的相关性,但研究结果存有争议[11-12]。本研究筛查脑微出血相关危险因素,并探讨服用阿司匹林和脑白质高信号与脑微出血的关联性。

资料与方法

一、临床资料

1.纳入标准 (1)均符合缺血性脑血管病的诊断,并经头部MRI(包括T_1WI、T_2WI、FLAIR成像、DWI、SWI)证实。(2)有明确既往史,包括高血压、冠心病、糖尿病以及吸烟史、饮酒史。(3)临床资料完整,包括入院时收缩压(SBP)和舒张压(DBP),以及血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血浆糖化血红蛋白(HbA1c)、同型半胱氨酸(Hcy)、纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体等实验室指标。

2.排除标准 (1)存在严重的内科疾病,如心脏病、肝肾疾病、肿瘤或其他系统性疾病。(2)存在严重的神经系统疾病,如帕金森病、颅脑创伤、脱髓鞘疾病等。(3)既往曾应用抗凝药物或除阿司匹林外的其他抗血小板药物。(4)无法配合完成头部MRI检查。

3.一般资料 纳入2016年6月至2021年2月在首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科住院治疗的缺血性脑血管病患者共2654例,男性1694例,女性960例;年龄16~93岁,中位值64(56,72)岁;

既往有高血压1755例(66.13%)、冠心病374例(14.09%)、糖尿病1002例(37.75%),吸烟史1200例(45.21%)、饮酒史800例(30.14%)。

二、研究方法

1.临床资料采集 记录患者入院时收缩压和舒张压及是否服用阿司匹林和服药时间。入院24 h内空腹采集肘静脉血12 ml,分别测定血清HDL-C和LDL-C以及血浆HbA1c、Hcy、FIB和D-二聚体。

2.头部MRI检查 由2位神经内科医师分别对患者影像学结果进行评估,意见不一致时由高级别神经内科医师最终确定。(1)检查方法:采用德国Siemens公司生产的MAGNETOM Prisma 3.0T MRI扫描仪,64通道头部线圈,扫描序列包括横断面和矢状位T_1WI、T_2WI、FLAIR成像、DWI和SWI。扫描时告知患者保持静止以避免运动伪影。(2)脑白质高信号的定义及分级:T_2WI和FLAIR成像呈高信号且无空洞形成,定义为脑白质高信号,包括脑深部白质高信号(DWMH)和脑室旁白质高信号(PWMH)。采用Fazekas评分[13]独立评分,脑深部白质高信号,0为无白质高信号,1为点状病变,2为病变开始融合,3为病变大面积融合;脑室旁白质高信号,0为无白质高信号,1为帽状或铅笔样薄层病变,2为病变呈光滑的晕圈,3为不规则的脑室旁高信号。两部位评分之和为总评分(0~6),评分为0,无脑白质高信号;评分为1~2,轻度脑白质高信号;评分为3~4,中度脑白质高信号;评分5~6,重度脑白质高信号[14]。(3)脑微出血的定义及分级:脑微出血系颅内微小血管病变导致的以血管周围含铁血黄素沉积为主要特征的脑实质亚临床损害,SWI表现为脑实质小圆形或卵圆形、边界清晰、均匀低信号病灶,直径2~5 mm,最大不超过10 mm,主要分布于皮质及皮质下区、基底节区(壳核、苍白球、尾状核头部)、丘脑、脑干和小脑。大多数患者可同时存在多部位微出血灶。采用脑微出血解剖评分量表(MARS),根据脑微出血灶数目共分为4级,0级,无脑微出血;1级,1~4个脑微出血灶;2级,5~9个脑微出血灶;3级,≥10个脑微出血灶[15]。

3.统计分析方法 采用SPSS 26.0统计软件和R语言4.0.1版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。正态性检验采用Shapiro-Wilk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。脑微出血及其严重程度相关危险因素的筛查采用单因素和多因素逐步法Logistic回归分析($\alpha_{入}=0.05$,$\alpha_{出}=0.05$)。以$P\leqslant0.05$为差异具有统计学意义。

结 果

本研究2654例患者的入院时收缩压为83~242 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),中位值为147(134,168) mm Hg;舒张压41~138 mm Hg,中位值为81(73,90) mm Hg;445例(16.77%)服用阿司匹林,服药时间0.04~32.00年、中位时间5(2,10)年;血清HDL-C为0.50~9.00 mmol/L,中位值为1.10(0.90,1.20) mmol/L;LDL-C为0.50~6.20 mmol/L,中位值为2.60(2.00,3.20) mmol/L;血浆HbA1c为3.11%~16.50%,中位值为6.00(5.60,7.20)%;Hcy为7~250 μmol/L,中位值15(12,20) μmol/L;FIB为31~705 mg/dl,中位值25.00(188.18,300.00) mg/dl;D-二聚体为0.09~26.10 mg/L,中位值0.28(0.15,0.63) mg/L;有818例(30.82%)患者存在脑微出血。根据Fazekas评分,无脑白质高信号1315例(对照组),脑白质高信号1339例,其中轻度461例(轻度WMH组)、中度440例(中度WMH组)、重度438例(重度WMH组)。各组患者一般资料比较,年龄($P=0.000$),合并高血压($P=0.000$)、冠心病($P=0.000$)和糖尿病($P=0.030$)比例,入院时收缩压($P=0.000$),服用阿司匹林比例($P=0.000$)和服药时间($P=0.000$),血清LDL-C($P=0.002$),血浆HbA1c($P=0.000$)和Hcy($P=0.002$),脑微出血比例($P=0.000$)差异有统计学意义,其余各项指标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,男性($P=0.000$,0.000)、年龄大($P=0.000$,0.000)、高血压($P=0.000$,0.000)、吸烟史($P=0.011$,0.022)、入院时收缩压($P=0.000$,0.000)和舒张压($P=0.000$,0.000)水平高、服用阿司匹林($P=0.000$,0.000)、血浆Hcy水平高($P=0.031$,0.003)、Fazekas评分高($P=0.000$,0.000)是存在脑微出血及其严重程度的危险因素,而血清LDL-C水平高($P=0.000$,0.000)是存在脑微出血及其严重程度的保护因素(表2,3)。将上述影响因素均纳入多因素Logistic回归方程,结果显示,入院时舒张压高($OR=1.017$,95%CI:1.007~1.026,$P=0.001$;$OR=1.020$,95%CI:1.011~1.029,$P=0.000$)和Fazekas评分高($OR=1.673$,95%CI:

表1 不同脑白质高信号组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of baseline clinical data in patients in different groups of WMH

观察指标	对照组(n=1315)	轻度WMH组(n=461)	中度WMH组(n=440)	重度WMH组(n=438)	χ^2或H值	P值
性别[例(%)]*					4.359	0.225
男性	817(62.13)	294(63.77)	289(65.68)	294(67.12)		
女性	498(37.87)	167(36.23)	151(34.32)	144(32.88)		
年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁]#	60.00(53.00, 67.00)	64.00(57.00, 72.00)	68.00(60.00, 77.00)	71.00(63.00, 79.00)	353.837	0.000
高血压[例(%)]*	771(58.63)	312(67.68)	323(73.41)	349(79.68)	79.818	0.000
冠心病[例(%)]*	120(9.13)	99(21.48)	77(17.50)	78(17.81)	56.768	0.000
糖尿病[例(%)]*	461(35.06)	194(42.08)	175(39.77)	172(39.27)	8.936	0.030
吸烟史[例(%)]*	578(43.95)	224(48.59)	203(46.14)	195(44.52)	3.200	0.362
饮酒史[例(%)]*	389(29.58)	143(31.02)	127(28.86)	141(32.19)	1.580	0.664
SBP[$M(P_{25},P_{75})$,mm Hg]#	144.00(131.00,160.00)	148.00(133.00,161.00)	151.00(137.00,167.00)	150.00(139.00,165.00)	47.979	0.000
DBP[$M(P_{25},P_{75})$,mm Hg]#	81.00(73.00, 90.00)	80.00(73.00, 89.00)	82.00(74.00, 91.00)	83.00(74.00, 91.00)	5.465	0.119
服用阿司匹林[例(%)]*	105(7.98)	94(20.39)	111(25.23)	135(30.82)	161.576	0.000
服药时间[$M(P_{25},P_{75})$,年]#	4.00(1.00, 10.00)	5.00(2.00, 10.00)	5.00(3.00, 9.50)	6.00(2.00, 11.00)	4.766	0.000
HDL-C[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]#	1.10(0.90, 1.20)	1.10(0.90, 1.25)	1.10(0.90, 1.30)	1.10(0.90, 1.20)	0.677	0.415
LDL-C[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]#	2.60(2.10, 3.20)	2.60(2.10, 3.30)	2.70(2.02, 3.26)	2.40(1.83, 3.09)	16.533	0.002
HbA1c[$M(P_{25},P_{75})$,%]#	6.00(5.60, 6.90)	6.00(5.60, 6.90)	6.10(5.70, 8.00)	6.10(5.60, 7.00)	22.127	0.000
Hcy[$M(P_{25},P_{75})$,μmol/L]#	15.00(11.00, 19.00)	15.00(12.00, 20.00)	16.00(13.00, 22.00)	17.00(14.00, 22.00)	83.558	0.002
FIB[$M(P_{25},P_{75})$,mg/dl]#	245.00(175.00,293.00)	256.00(199.40,302.10)	256.00(193.00,308.10)	256.00(202.00,308.00)	20.454	0.072
D-二聚体[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]#	0.26(0.14, 0.54)	0.24(0.14, 0.46)	0.32(0.17, 0.66)	0.40(0.19, 0.84)	60.649	0.740
CMBs[例(%)]*	168(12.78)	116(25.16)	213(48.41)	321(73.29)	642.054	0.000

*χ^2 test,χ^2检验;#Kruskal-Wallis test,Kruskal-Wallis检验(H检验)。WMH,white matter hyperintensity,脑白质高信号;SBP,systolic blood pressure,收缩压;DBP,diastolic blood pressure,舒张压;HDL-C,high-density lipoprotein cholesterol,高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C,low-density lipoprotein cholesterol,低密度脂蛋白胆固醇;HbA1c,glycosylated hemoglobin,糖化血红蛋白;Hcy,homocysteine,同型半胱氨酸;FIB,fibrinogen,纤维蛋白原;CMBs,cerebral microbleeds,脑微出血

1.590~1.761,P=0.000;OR=1.754,95%CI:1.669~1.844,P=0.000)是存在脑微出血及其严重程度的危险因素,血清LDL-C是存在脑微出血及其严重程度的保护因素(OR=0.856,95%CI:0.765~0.957,P=0.006;OR=0.860,95%CI:0.774~0.956,P=0.005);而服用阿司匹林和服药时间与存在脑微出血及其严重程度无关联性(均P>0.05,表4)。

讨 论

流行病学研究显示,健康人群脑微出血发病率约为5%[16],老年缺血性卒中患者脑微出血发病率为30%~40%,罹患高血压患者的脑微出血发病率高达64.7%[17-18]。本研究纳入的2654例缺血性脑血管病患者中818例发生脑微出血,发病率约30.82%,且中位年龄为64(56,72)岁,与老年缺血性卒中患者脑微出血发病率相近。

脑微出血和脑白质高信号均为脑小血管病的表现形式且二者常同时存在。本研究Logistic回归分析显示,脑白质高信号严重程度(Fazekas评分)是存在脑微出血及其严重程度的危险因素。脑白质高信号与血-脑屏障功能障碍、血管内皮功能障碍、神经胶质细胞损伤等相关[19]。脑微出血系颅内微血管破裂或渗漏导致的一种脑实质亚临床损害[4],这也许可以解释重度脑微出血患者中存在更严重的脑白质高信号,与既往研究结果相一致[11,20]。但二者病变的先后顺序尚待进一步研究。

本研究结果显示,服用阿司匹林和服药时间与脑微出血及其严重程度无关联性。关于服用阿司匹林和服药时间与脑微出血及其严重程度的关联性,各项研究结果不尽一致。Liu和Li[9]的Meta分析显示,服用阿司匹林是缺血性卒中(OR=1.650,95%CI:1.060~2.590;P=0.006)和出血性卒中(OR=1.960,95%CI:1.220~3.160;P=0.007)患者发生脑微出血的危险因素。Lau等[11]认为,服用抗血小板药物是缺血性卒中患者发生脑微出血的独立危险因素(OR=6.080,95%CI:1.110~33.210;P=

表2 脑微出血及其严重程度相关危险因素的变量赋值表

Table 2. The variable assignment of related risk factors for CMBs and severity of CMBs

变量	赋值				变量	赋值			
	0	1	2	3		0	1	2	3
脑微出血	无	有			糖尿病	无	有		
脑微出血严重程度	0级（0个）	1级（1～4个）	2级（5～9个）	3级（≥10个）	吸烟史	无	有		
性别	女性	男性			饮酒史	无	有		
高血压	无	有			服用阿司匹林	无	有		
冠心病	无	有							

表3 脑微出血及其严重程度相关危险因素的单因素Logistic回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of CMBs and severity of CMBs

变量	*b*	*SE*	Wald χ^2	*P*值	*OR*值	*OR* 95%CI	变量	*b*	*SE*	Wald χ^2	*P*值	*OR*值	*OR* 95%CI
脑微出血							脑微出血严重程度						
男性	0.335	0.090	14.020	0.000	1.398	1.173～1.667	男性	0.326	0.089	13.554	0.000	1.385	1.165～1.648
年龄	0.030	0.004	66.515	0.000	1.030	1.023～1.038	年龄	0.030	0.004	68.641	0.000	1.030	1.023～1.038
高血压	0.527	0.093	32.051	0.000	1.694	1.412～2.034	高血压	0.554	0.092	34.621	0.000	1.723	1.437～2.065
糖尿病	0.106	0.086	1.509	0.219	1.112	0.939～1.317	糖尿病	0.082	0.085	0.916	0.338	1.085	0.918～1.281
冠心病	0.125	0.119	1.111	0.292	1.134	0.898～1.431	冠心病	0.127	0.117	0.181	0.277	1.136	0.903～1.428
吸烟史	0.214	0.084	6.473	0.011	1.239	1.050～1.462	吸烟史	0.191	0.083	5.261	0.022	1.210	1.028～1.425
饮酒史	0.128	0.091	1.997	0.158	1.137	0.952～1.358	饮酒史	0.135	0.089	2.263	0.132	1.144	0.960～1.363
SBP	0.007	0.002	12.711	0.000	1.007	1.003～1.011	SBP	0.008	0.002	14.842	0.000	1.008	1.004～1.012
DBP	0.012	0.003	14.267	0.000	1.012	1.006～1.018	DBP	0.013	0.003	18.733	0.000	1.013	1.007～1.019
服用阿司匹林	0.765	0.106	51.758	0.000	2.150	1.745～2.648	服用阿司匹林	0.728	0.103	49.517	0.000	2.071	1.691～2.536
服药时间	0.007	0.015	0.193	0.660	1.007	0.978～1.036	服药时间	0.002	0.014	0.023	0.879	1.002	0.974～1.031
HDL-C	-0.241	0.155	2.413	0.120	0.786	0.580～1.065	HDL-C	-0.223	0.153	2.309	0.129	0.792	0.587～1.070
LDL-C	-0.187	0.049	14.378	0.000	0.829	0.753～0.914	LDL-C	-0.180	0.049	13.680	0.000	0.835	0.759～0.919
HbA1c	0.001	0.026	0.001	0.971	1.001	0.951～1.053	HbA1c	-0.005	0.026	0.038	0.845	0.995	0.946～1.046
Hcy	0.007	0.003	4.659	0.031	1.007	1.001～1.013	Hcy	0.009	0.003	8.768	0.003	1.009	1.003～1.014
FIB	0.001	0.000	2.814	0.093	1.001	1.000～1.002	FIB	0.001	0.000	3.879	0.051	1.000	1.000～1.002
D-二聚体	0.034	0.021	2.561	0.110	1.035	0.992～1.079	D-二聚体	0.031	0.021	2.210	0.137	1.031	0.990～1.074
Fazekas评分	0.528	0.023	517.856	0.000	1.696	1.621～1.775	Fazekas评分	0.566	0.022	635.435	0.000	1.762	1.686～1.841

SBP，systolic blood pressure，收缩压；DBP，diastolic blood pressure，舒张压；HDL-C，high-density lipoprotein cholesterol，高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C，low-density lipoprotein cholesterol，低密度脂蛋白胆固醇；HbA1c，glycosylated hemoglobin，糖化血红蛋白；Hcy，homocysteine，同型半胱氨酸；FIB，fibrinogen，纤维蛋白原

0.037）。Naka等[12]对有明确颅内出血的患者服用抗血小板药物情况进行分析，发现服用阿司匹林是此类患者发生脑微出血的危险因素（*OR* = 2.418，95%CI：1.236～4.730；*P* = 0.010），但在缺血性卒中患者中并未发现这一关联性。然而，一项来自日本的研究显示，在缺血性脑血管病患者中，校正高血压及其他混杂因素之后，服用阿司匹林和服药时间＞10年与发生脑微出血无明显关联性[21]。Liu和Li[9]的Meta分析在非脑卒中人群中亦发现，服用阿司匹林与脑微出血无明显关联性。尽管并发重度脑微出血的缺血性脑血管病患者服用阿司匹林后，颅内出血风险增加，但对于既往有短暂性脑缺血发作或缺血性卒中的患者，发病1年内仍推荐应用抗血小板药物[22-24]。不同人群脑微出血与抗血小板药物的相关性以及阿司匹林的安全性尚待进一步研究[25]。

本研究结果还显示，入院时舒张压高是存在脑微出血及其严重程度的危险因素，血清LDL-C水平高则是存在脑微出血及其严重程度的保护因素，而年龄、高血压比例和入院时收缩压与脑微出血及其严重程度无关联性。目前，年龄被认为是脑微出血的重要危险因素[26-28]，本研究并未发现二者关联，可能与本研究对象为缺血性脑血管病患者、患者年龄

表4 脑微出血及其严重程度相关危险因素的多因素逐步法Logistic回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of CMBs and severity of CMBs

变量	*b*	*SE*	Wald χ^2	*P*值	*OR*值	*OR* 95%CI	变量	*b*	*SE*	Wald χ^2	*P*值	*OR*值	*OR* 95%CI
脑微出血							脑微出血严重程度						
男性	0.137	0.125	1.218	0.270	1.147	0.899～1.465	男性	0.064	0.118	0.293	0.588	1.066	0.846～1.344
年龄	0.003	0.005	0.411	0.521	1.003	0.994～1.013	年龄	0.000	0.005	0.001	0.975	1.000	0.991～1.009
高血压	0.155	0.109	2.030	0.154	1.167	0.944～1.444	高血压	0.161	0.105	2.347	0.126	1.175	0.956～1.443
吸烟史	0.170	0.118	2.094	0.148	1.186	0.941～1.493	吸烟史	0.105	0.111	0.908	0.341	1.111	0.895～1.380
SBP	-0.006	0.003	3.591	0.058	0.994	0.989～1.000	SBP	-0.006	0.003	4.674	0.053	0.994	0.988～1.000
DBP	0.017	0.005	11.501	0.001	1.017	1.007～1.026	DBP	0.020	0.005	18.026	0.000	1.020	1.011～1.029
LDL-C	-0.156	0.057	7.432	0.006	0.856	0.765～0.957	LDL-C	-0.151	0.054	7.808	0.005	0.860	0.774～0.956
Hcy	0.001	0.004	0.021	0.886	1.001	0.993～1.008	Hcy	0.004	0.004	1.434	0.231	1.004	0.997～1.011
服用阿司匹林	0.181	0.125	2.902	0.148	1.199	0.938～1.533	服用阿司匹林	0.093	0.117	0.633	0.426	1.097	0.873～1.379
Fazekas评分	0.515	0.026	393.318	0.000	1.673	1.590～1.761	Fazekas评分	0.562	0.025	490.556	0.000	1.754	1.669～1.844
常数项	-2.503	0.522	22.988	0.000			常数项	2.557	0.496	26.552	0.000		

SBP, systolic blood pressure, 收缩压; DBP, diastolic blood pressure, 舒张压; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

较集中有关。高血压被认为是脑微出血可靠的危险因素[26],收缩压和舒张压是高血压患者脑微出血的危险因素[29]。本研究未发现入院时收缩压和高血压病史与脑微出血的关联性,可能受样本量限制及患者自述病史时主观因素的影响,未来将细化人群,扩充样本量,对不同人群脑微出血相关影响因素进行探讨。既往研究显示,高血脂状态可以使脑微出血的风险降低,而他汀类调脂药可能增加颅内出血的风险[26];但亦有研究显示,血清脂质与脑微出血并无关联性[30-31]。血浆Hcy与脑微出血的相关性目前仍存争议[32]。

SWI是检测脑微出血较敏感的影像学方法[33]。本研究采用SWI精确计数脑微出血灶数目,是目前国内关于服用阿司匹林和脑白质高信号严重程度与脑微出血的关系研究中样本量最大的,并证实脑白质高信号严重程度(Fazekas评分)是存在脑微出血及其严重程度的危险因素,为国人脑微出血危险因素筛查提供参考。本研究亦存在不足之处,为一项回顾性横断面研究,尽管证实脑白质高信号严重程度(Fazekas评分)是存在脑微出血及其严重程度的危险因素,未见服用阿司匹林及服药时间与脑微出血的关联性,但缺少随访,未来将对这些受试者进行随访,纵向研究服用阿司匹林和脑白质高信号严重程度(Fazekas评分)与脑微出血及其严重程度的相关性。

综上所述,脑白质高信号严重程度(Fazekas评分)是存在脑微出血及其严重程度的危险因素,而服用阿司匹林和服药时间与脑微出血及其严重程度无明显关联性。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta - analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts[J]. Stroke, 2013, 44:995-1001.

[2] Lee SH, Kim BJ, Roh JK. Silent microbleeds are associated with volume of primary intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2006, 66:430-432.

[3] Gao Z, Wang W, Wang Z, Zhao X, Shang Y, Guo Y, Gong M, Yang L, Shi X, Xu X, An N, Wu W. Cerebral microbleeds are associated with deep white matter hyperintensities, but only in hypertensive patients[J]. PLoS One, 2014, 9:e91637.

[4] Yu YP, Tan L. Pathogenesis, epidemiology, imaging manifestations and clinical significance of cerebral microbleeds [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2017, 12:759-764.[于永鹏, 谭兰. 脑微出血发病机制、流行病学、影像学表现及其临床意义[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12:759-764.]

[5] Cerebral Small Vessel Disease Professional Committee Consensus Writing Group, Chinese Research Hospital Association. Chinese consensus on diagnosis and therapy of cerebral small vessel disease 2021[J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2021, 16:716-726.[中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16:716-726.]

[6] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. Lancet Neurol, 2010, 9:689-701.

[7] Fladt J, Kronlage C, De Marchis GM. Cerebral white matter hyperintensities and microbleeds in acute ischemic stroke: impact on recanalization therapies: a review of the literature[J].

Neurosci Lett, 2018, 687:55-64.
[8] Fan YH, Mok VC, Lam WW, Hui AC, Wong KS. Cerebral microbleeds and white matter changes in patients hospitalized with lacunar infarcts[J]. J Neurol, 2004, 251:537-541.
[9] Liu S, Li C. Antiplatelet drug use and cerebral microbleeds: a meta-analysis of published studies[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24:2236-2244.
[10] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49:e46-110.
[11] Lau KK, Wong YK, Teo KC, Chang RSK, Tse MY, Hoi CP, Chan CY, Chan OL, Cheung RHK, Wong EKM, Kwan JSK, Hui ES, Mak HKF. Long-term prognostic implications of cerebral microbleeds in Chinese patients with ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6:e007360.
[12] Naka H, Nomura E, Kitamura J, Imamura E, Wakabayashi S, Matsumoto M. Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22:834-840.
[13] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities [J]. Neurology, 1993, 43:1683-1689.
[14] Giese AK, Schirmer MD, Dalca AV, Sridharan R, Donahue KL, Nardin M, Irie R, McIntosh EC, Mocking SJT, Xu H, Cole JW, Giralt-Steinhauer E, Jimenez-Conde J, Jern C, Kleindorfer DO, Lemmens R, Wasselius J, Lindgren A, Rundek T, Sacco RL, Schmidt R, Sharma P, Slowik A, Thijs V, Worrall BB, Woo D, Kittner SJ, McArdle PF, Mitchell BD, Rosand J, Meschia JF, Wu O, Golland P, Rost NS; International Stroke Genetics Consortium and the MRI-GENIE Investigators. White matter hyperintensity burden in acute stroke patients differs by ischemic stroke subtype[J]. Neurology, 2020, 95:e79-88.
[15] Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, Werring DJ. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. Neurology, 2009, 73:1759-1766.
[16] Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer[J]? Stroke, 2014, 45: 2811-2817.
[17] Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, Greenberg SM, Higashida RT, Kasner SE, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Hypertension. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2017, 48:e44-71.
[18] Lee SH, Park JM, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, Roh JK, Yoon BW. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients[J]. Neurology, 2004, 63:16-21.
[19] 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.
[20] Ni R, Chu L, Xu D, Li Y, Li Y, Zhang Y, You M, Zhu Y, Ouyang F, Zhang J, Cai G, Lin X, Yang Z, Gao Z. Risk factors of cerebral microbleeds in young and middle-aged patients with hypertension[J]. Neurol Res, 2018, 40:413-418.
[21] Yamashiro K, Tanaka R, Okuma Y, Ueno Y, Tanaka Y, Hattori N, Urabe T. Associations of durations of antiplatelet use and vascular risk factors with the presence of cerebral microbleeds [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23:433-440.
[22] Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds[J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30:38-47.
[23] Lau KK, Lovelock CE, Li L, Simoni M, Gutnikov S, Küker W, Mak HKF, Rothwell PM. Antiplatelet treatment after transient ischemic attack and ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds in 2 large cohorts and an updated systematic review [J]. Stroke, 2018, 49:1434-1442.
[24] Wilson D, Ambler G, Lee KJ, Lim JS, Shiozawa M, Koga M, Li L, Lovelock C, Chabriat H, Hennerici M, Wong YK, Mak HKF, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Inamura S, Yoshifuji K, Arsava EM, Horstmann S, Purrucker J, Lam BYK, Wong A, Kim YD, Song TJ, Schrooten M, Lemmens R, Eppinger S, Gattringer T, Uysal E, Tanriverdi Z, Bornstein NM, Assayag EB, Hallevi H, Tanaka J, Hara H, Coutts SB, Hert L, Polymeris A, Seiffge DJ, Lyrer P, Algra A, Kappelle J, Al-Shahi Salman R, Jäger HR, Lip GYH, Mattle HP, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Gunkel S, Christ N, Abrigo J, Leung T, Chu W, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams DJ, Kooi ME, van Dam-Nolen DHK, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Maaijwee N, Guevarra C, Yatawara C, Mendyk AM, Delmaire C, Köhler S, van Oostenbrugge R, Zhou Y, Xu C, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Lou M, Staals J, Bordet R, Kandiah N, de Leeuw FE, Simister R, van der Lugt A, Kelly PJ, Wardlaw JM, Soo Y, Fluri F, Srikanth V, Calvet D, Jung S, Kwa VIH, Engelter ST, Peters N, Smith EE, Yakushiji Y, Orken DN, Fazekas F, Thijs V, Heo JH, Mok V, Veltkamp R, Ay H, Imaizumi T, Gomez-Anson B, Lau KK, Jouvent E, Rothwell PM, Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ; Microbleeds International Collaborative Network. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies[J]. Lancet Neurol, 2019, 18:653-665.
[25] Casolla B, Cordonnier C. Intracerebral haemorrhage, microbleeds and antithrombotic drugs[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177:11-22.
[26] Lee J, Sohn EH, Oh E, Lee AY. Characteristics of cerebral microbleeds[J]. Dement Neurocogn Disord, 2018, 17:73-82.
[27] Lee JS, Ko K, Oh JH, Park JH, Lee HK, Floriolli D, Paganini-Hill A, Fisher M. Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. Front Neurol, 2017, 8:203.
[28] Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, Aspelund T, Lopez OL, Jonnson PV, Harris TB, van Buchem M, Gudnason V, Launer LJ; Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study Investigators. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study[J]. Neurology, 2014, 82: 2187-2195.
[29] Lyu L, Shen J, Zeng C, Ji J, Hu W, Wei T, Mao W. Cerebral microbleeds are associated with blood pressure levels in individuals with hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42: 328-334.
[30] Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease[J]. Stroke, 2008, 39: 497-502.

[31] Orken DN, Kenangil G, Uysal E, Gundogdu L, Erginoz E, Forta H. Lack of association between cerebral microbleeds and low serum cholesterol in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112:668-671.
[32] Cao Y, Su N, Zhang D, Zhou L, Yao M, Zhang S, Cui L, Zhu Y, Ni J. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: a Mendelian randomization study[J]. Eur J Neurol, 2021, 28:1931-1938.
[33] Guo LF, Wang G, Zhu XY, Liu C, Cui L. Comparison of ESWAN, SWI-SPGR, and 2D T2*-weighted GRE sequence for depicting cerebral microbleeds[J]. Clin Neuroradiol, 2013, 23: 121-127.

（收稿日期：2021-10-20）
（本文编辑：彭一帆）

·小词典·

中英文对照名词词汇（三）

美国国家阿尔茨海默病协调中心
National Alzheimer's Coordinating Center（NACC）

美国国立卫生研究院卒中量表
National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）

美国心脏协会 American Heart Association（AHA）

美国卒中协会 American Stroke Association（ASA）

蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment（MoCA）

锰超氧化物歧化酶
manganese superoxide dismutase（MnSOD）

免疫细胞化学 immunocytochemistry（ICC）

脑白质病变 white matter lesion（WML）

脑白质高信号 white matter hyperintensity（WMH）

脑干听觉诱发电位
brain stem auditory-evoked potential（BAEP）

脑深部白质高信号 deep white matter hyperintense（DWMH）

脑室旁白质高信号
periventricular white matter hyperintense（PWMH）

脑微出血 cerebral microbleeds（CMBs）

脑微出血解剖评分量表
Microbleed Anatomical Rating Scale（MARS）

脑小血管病 cerebral small vessel disease（CSVD）

脑血管反应性 cerebrovascular reactivity（CVR）

脑血流自动调节 cerebral autoregulation（CA）

脑源性神经营养因子
brain-derived neurotrophic factor（BDNF）

脑卒中后痴呆 post-stroke dementia（PSD）

脑卒中后认知功能障碍
post-stroke cognitive impairment（PSCI）

脑卒中后抑郁 post-stroke depression（PSD）

内皮型一氧化氮合酶
endothelial nitric oxide synthase（eNOS）

内-中膜厚度 intima-media thickness（IMT）

欧洲抗风湿病联盟
European League Against Rheumatism（EULAR）

帕金森病 Parkinson's disease（PD）

^{11}C-匹兹堡复合物B ^{11}C-Pittsburgh compound B（^{11}C-PIB）

Tinetti平衡和步态量表
Tinetti Balance and Gait Analysis（TBGA）

Berg平衡量表 Berg Balance Scale（BBS）

Fugl-Meyer评价量表 Fugl-Meyer Assessment Scale（FMA）

葡萄糖调节蛋白78 glucose regulated protein 78（GRP78）

其他明确病因 stroke of other determined etiology（SOE）

腔隙性梗死 lacunar infarct（LACI）

5-羟色胺转运体 5-hydroxytryptamine transporter（5-HTT）

轻度认知损害 mild cognitive impairment（MCI）

散发性淀粉样脑血管病
sporadic cerebral amyloid angiopathy（sCAA）

少数等位基因频率 minor allele frequency（MAF）

射血分数 ejection fraction（EF）

神经血管单元 neurovascular unit（NVU）

神经炎性斑 neuritic plaques（NPs）
［老年斑 senile plaques（SPs）］

神经影像学血管性改变报告标准
STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging（STRIVE）

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles（NFTs）

实验性自身免疫性脑脊髓炎
experimental autoimmune encephalomyelitis（EAE）

视觉诱发电位 visual-evoked potential（VEP）

视神经脊髓炎 neuromyelitis optica（NMO）

视神经脊髓炎谱系疾病
neuromyelitis optica spectrum disorders（NMOSDs）

收缩压 systolic blood pressure（SBP）

舒张压 diastolic blood pressure（DBP）

水通道蛋白4 aquaporin 4（AQP4）

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白
myelin oligodendrocyte glycoprotein（MOG）

髓鞘水成像 myelin water imaging（MWI）

糖化血红蛋白 glycosylated hemoglobin（HbA1c）

糖尿病周围神经病变 diabetic peripheral neuropathy（DPN）

梯度回波序列 gradient echo sequence（GRE）

听觉词语学习测验 Auditory Verbal Learning Test（AVLT）

统一帕金森病评价量表
Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）

α-突触核蛋白 α-synuclein（α-Syn）

卫星胶质细胞 satellite glial cells（sGCs）