

颈动脉粥样硬化对脑小血管病进展的影响： 基于顺义队列研究

潘子昂 张丁丁 刘子悦 舒美钧 翟菲菲 姚明 周立新 倪俊 金征宇 戴晴
张抒扬 崔丽英 韩菲 朱以诚

【摘要】 目的 分析顺义队列社区人群基线无症状性颈动脉粥样硬化对脑小血管病进展的影响。方法 基于顺义队列人群(2013年6月至2016年4月)共选择年龄 ≥ 35 岁居民658人为研究对象。颈动脉超声测量基线是否存在颈动脉斑块;对比基线和随访期间MRI表现以评估脑小血管病影像学标志物腔隙、脑微出血和脑白质高信号进展情况。单因素和多因素 Logistic 回归分析颈动脉斑块对新发腔隙和脑微出血的影响,多因素线性逐步回归分析基线颈动脉斑块与脑白质高信号体积进展之间的线性数量关系。结果 共658人中250人(37.99%)存在颈动脉斑块;平均随访(5.57 ± 0.49)年,70人(10.64%)新发腔隙、56人(8.51%)新发脑微出血,脑白质高信号体积年进展量为 $0.28(0.14, 0.55)$ $\text{cm}^3/\text{年}$ 。Logistic 回归分析显示,存在颈动脉斑块是随访期间新发脑微出血的危险因素($OR = 2.411, 95\%CI: 1.240 \sim 4.687; P = 0.009$)。结论 基线存在颈动脉斑块可增加5年内脑微出血进展风险,而对腔隙、脑白质高信号等缺血改变的影响可能需要更长时间的累积效应。

【关键词】 大脑小血管疾病; 斑块,动脉粥样硬化; 颈动脉; 纵向研究; 居住特征

The effect of carotid atherosclerosis on the progression of cerebral small vessel disease: based on Shunyi Cohort Study

PAN Zi-ang¹, ZHANG Ding-ding², LIU Zi-yue¹, SHU Mei-jun¹, ZHAI Fei-fei¹, YAO Ming¹, ZHOU Li-xin^{1,2}, NI Jun^{1,2}, JIN Zheng-yu³, DAI Qing⁴, ZHANG Shu-yang⁵, CUI Li-ying¹, HAN Fei¹, ZHU Yi-cheng¹

¹Department of Neurology, ²Medical Research Center, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, ³Department of Radiology, ⁴Department of Ultrasound, ⁵Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding authors: HAN Fei (Email: lourahan@163.com); ZHU Yi-cheng (Email: zhuyc@pumch.cn)

【Abstract】 **Objective** To analyze the effect of asymptomatic carotid atherosclerosis on the progression of cerebral small vessel disease (CSVD) in Shunyi cohort community population. **Methods** A total of 658 residents aged ≥ 35 years old from Shunyi cohort population (from June 2013 to April 2016) were selected as study subjects. Carotid ultrasound was used to assess the presence of baseline carotid plaque, and CSVD progression was assessed by baseline and follow-up MRI, which included lacunes, cerebral microbleeds (CMBs) and white matter hyperintensity (WMH). Univariate and multivariate Logistic regression was used to analyze the effect of carotid plaque on incident lacunes or CMBs, and linear regression was used to analyze the linear correlation between baseline carotid plaque and WMH progression. **Results** Among 658 people 250 people (37.99%) had carotid plaque at baseline. After (5.57 ± 0.49) years of follow-up, 70 people (10.64%) developed incident lacunes and 56 people (8.51%) had incident CMBs. The annual WMH progression was $0.28 (0.14, 0.55)$ cm^3/year . Logistic regression analysis showed the

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.11.006

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(项目编号:2022-PUMCH-D-007)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科(潘子昂、刘子悦、舒美钧、翟菲菲、姚明、周立新、倪俊、崔丽英、韩菲、朱以诚),医学研究中心 疑难重症及罕见病国家重点实验室(张丁丁、周立新、倪俊),放射科(金征宇),超声医学科(戴晴),心内科(张抒扬)

通讯作者:韩菲,Email:lourahan@163.com;朱以诚,Email:zhuyc@pumch.cn

presence of baseline carotid plaque significantly predicted incident CMBs ($OR = 2.411$, 95%CI: 1.240–4.687; $P = 0.009$). **Conclusions** Presence of carotid plaque increased CMBs progression during five-year follow-up, but the influence on lacunes and WMH progression requires a longer cumulative effect.

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Plaque, atherosclerotic; Carotid arteries; Longitudinal studies; Residence characteristics

This study was supported by National High Level Hospital Clinical Research Funding of Peking Union Medical College Hospital (No. 2022-PUMCH-D-007).

Conflicts of interest: none declared

脑小血管病(CSVD)是导致脑卒中及认知功能障碍的常见病因,影像学表现为脑白质高信号(WMH)、腔隙(lacunes)、脑微出血(CMBs)等^[1]。除性别、年龄、吸烟,以及高血压、糖尿病、高脂血症等传统脑血管病危险因素外,颈动脉结构改变同样可对下游小血管稳态产生不良影响而导致脑小血管病发生与发展^[2]。颈动脉粥样硬化斑块和狭窄(以下简称颈动脉斑块和颈动脉狭窄)是临床常见的颈动脉粥样硬化相关结构改变,二者均存在一段无症状期,病变早期经颈动脉超声发现异常并及时干预或将减少后续脑卒中等症状性临床事件的发生风险^[3]。研究显示,颈动脉斑块与脑白质高信号和腔隙相关^[4],但其对脑小血管病进展的预测作用尚不明确。目前临床上大多通过测量颈动脉狭窄程度评估大动脉粥样硬化负荷情况,不仅可以预测病情进展且对制定调脂、稳定斑块治疗方案亦有所裨益。目前国内报道的相关研究大多以回顾性病例分析为主,鲜有基于社区人群的长程颈动脉疾病与脑小血管病相关前瞻性研究。基于此,本研究以探究心血管疾病和衰老相关脑疾病影响因素的顺义队列研究^[5]中部分人群为研究对象,分析顺义队列社区人群基线无症状性颈动脉粥样硬化对5年后脑小血管病进展的预测价值,为头颈部大动脉粥样硬化对脑小血管的影响提供临床依据,并为脑小血管病的预防与治疗提供新的思路。

对象与方法

一、研究对象

所有受试者均来自顺义队列研究(2013年6月至2016年4月)所调查的北京市顺义区5个村庄中年龄 ≥ 35 岁居民1586人,并完成基线头部MRI和颈动脉超声评估。排除随访期间头部MRI资料不完整或未完成随访,以及既往存在脑卒中病史者,最终纳入658人。本研究获得中国医学科学院北京协

和医院医学伦理委员会审核批准(审批号:B-160),受试者均签署书面知情同意书。

二、研究方法

1. 临床资料收集 (1)社会人口学资料以及个人史,包括性别、年龄、吸烟史。(2)既往史,包括高血压[满足其中一项即可:高血压病史、正在服用降压药、收缩压 ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)、舒张压 ≥ 90 mm Hg];糖尿病(满足其中一项即可:糖尿病病史、正在服用降糖药或胰岛素、空腹血糖 ≥ 7 mmol/L、糖化血红蛋白 $\geq 6.50\%$);高脂血症(满足其中一项即可:高脂血症病史、正在接受调脂治疗、空腹血清总胆固醇 ≥ 6.20 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.10 mmol/L、甘油三酯 ≥ 2.30 mmol/L)。(3)体格检查,记录身高、体重并计算体重指数(BMI)。

2. 影像学检查 通过同一台3.0T Siemens Skyra MRI扫描仪(德国Siemens公司)采集受试者脑小血管病相关标志物,基线标志物采集时间为2013年8月至2016年5月,影像随访时间为2019年10月至2022年2月。根据STRIVE-1标准(STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging)^[6]评估并记录脑小血管病影像学标志物腔隙、脑微出血和脑白质高信号进展情况。(1)腔隙:分布于基底节区、白质、脑干的直径3~15 mm的局灶性含液空洞。新发腔隙定义为随访期间影像学检查显示1个或多个新发病灶。(2)脑微出血:SWI序列的小圆形或卵圆形低信号。新发脑微出血定义为随访期间影像学检查出现1个或多个新发病灶。(3)脑白质高信号: T_2WI 呈高信号、 T_1WI 呈低或等信号但不同于脑脊液低信号的病灶。脑白质高信号进展通过脑白质高信号体积年进展量进行评估[脑白质高信号体积年进展量($cm^3/年$) = (随访时脑白质高信号体积 - 基线脑白质高信号体积) / 随访时间],脑白质高信号体积的自动分割计算通过病变分割工具LST(<http://www.statistical-modelling>).

de/1st.html)实现。对腔隙和脑微出血的评估由 4 位接受过 ≥ 3 年神经影像学培训的神经科医师盲法独立进行,阅片结果不一致时,由我科具备 ≥ 10 年神经影像阅片经验的高年资医师决定^[7]。

3. 颈动脉超声检查 彩色多普勒超声诊断系统(5~13 MHz,血管探针 LA523)购自意大利 Esaote 公司,扫描范围双侧颈总动脉、颈内动脉及其分叉部,评估受试者基线时颈动脉斑块和狭窄。(1)颈动脉斑块:为侵入动脉管腔内 ≥ 1.50 mm 的局灶性结构;任意一侧颈动脉检测到粥样硬化斑块则为存在颈动脉斑块。(2)颈动脉狭窄:定义为颈动脉存在粥样硬化斑块且斑块造成管径缩小 $\geq 25\%$ ^[8]。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;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;计数资料或分类变量以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验;新发腔隙或脑微出血影响因素的筛查采用单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{进}} = 0.10$);通过多因素线性逐步回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{进}} = 0.10$)探究基线颈动脉斑块或狭窄与脑白质高信号体积进展之间的线性数量关系(对脑白质高信号体积年进展量进行自然对数化处理,以 \ln 表示)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 658 位受试者中男性 216 人(32.83%),女性 442 人(67.17%);年龄 35~80 岁,平均(53.79 \pm 7.92)岁,仍在吸烟者 127 人(19.30%);既往高血压病史 302 人(45.90%),糖尿病病史 85 人(12.92%),高脂血症病史 306 人(46.50%);体重指数 17.30~40.94 kg/m²,平均(26.58 \pm 3.70) kg/m²。

基线 MRI 显示,71 人(10.79%)存在腔隙;59 人(8.97%)存在脑微出血;脑白质高信号体积为 0.19~43.33 cm³,中位值 2.65(1.80, 4.46) cm³。随访截至 2022 年 2 月,平均随访(5.57 \pm 0.49)年,其中 70 人(10.64%)新发腔隙;56 人(8.51%)新发脑微出;脑白质高信号体积为 0.66~74.13 cm³,中位值为 4.36(2.74, 7.26) cm³;脑白质高信号体积年进展量为 0~9.07 cm³/年,中位值 0.28(0.14, 0.55) cm³/年。

本研究受试者中存在颈动脉斑块者 250 人(37.99%),因斑块造成管腔狭窄 $\geq 25\%$ 者 35 人

(5.32%)、 $\geq 50\%$ 者 7 人(1.06%)。经统计分析,年龄 ≥ 65 岁的老年人群,颈动脉斑块和管腔狭窄 $\geq 25\%$ 患病率均高于 35 岁 \leq 年龄 < 65 岁的年轻人群[斑块 79.37% (50/63) 对 33.61% (200/595), $\chi^2 = 50.617, P = 0.000$;狭窄 12.70% (8/63) 对 4.54% (27/595); $\chi^2 = 7.533, P = 0.006$];男性颈动脉斑块和管腔狭窄 $\geq 25\%$ 患病率均高于女性[斑块 50% (108/216) 对 32.13% (142/442), $\chi^2 = 19.675, P = 0.000$;狭窄 9.72% (21/216) 对 3.17% (14/442), $\chi^2 = 12.378, P = 0.001$]。

对新发腔隙的单因素 Logistic 回归分析显示,性别($P = 0.000$)、年龄($P = 0.000$)、高血压($P = 0.000$)、糖尿病($P = 0.029$)、吸烟($P = 0.000$)、颈动脉斑块($P = 0.001$)是新发腔隙的影响因素(表 1, 2);将差异具有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,随着年龄增长($OR = 1.043, 95\%CI: 1.006 \sim 1.081; P = 0.023$)、高血压($OR = 2.523, 95\%CI: 1.413 \sim 4.503; P = 0.002$)、吸烟($OR = 2.406, 95\%CI: 1.117 \sim 5.180; P = 0.025$)是随访期间新发腔隙的危险因素(表 3)。对新发脑微出血的单因素 Logistic 回归分析显示,年龄($P = 0.000$)、高血压($P = 0.000$)、颈动脉斑块($P = 0.000$)是新发脑微出血的影响因素(表 1, 4);将差异具有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,高血压($OR = 2.486, 95\%CI: 1.289 \sim 4.796; P = 0.007$)、颈动脉斑块($OR = 2.411, 95\%CI: 1.240 \sim 4.687; P = 0.009$)是随访期间新发脑微出血的危险因素(表 5)。

以脑白质高信号体积年进展量作为因变量,以性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、颈动脉斑块、随访时间作为自变量,进一步行多因素线性逐步回归分析,结果显示,年龄(标准化偏回归系数 = 0.397, $P = 0.000$)、糖尿病(标准化偏回归系数 = 0.111, $P = 0.004$)、随访时间(标准化偏回归系数 = -0.090, $P = 0.016$)与脑白质高信号进展存在线性数量关系。从标准化偏回归系数的比较可知,年龄对脑白质高信号进展的影响强度约为糖尿病的 3.60 倍、随访时间的 4.11 倍(表 6)。

讨 论

不同队列研究对颈动脉斑块和狭窄的定义有所不同。既往研究将斑块定义为,颈动脉管壁突出到管腔的距离超过邻近内-中膜厚度的 50%,该项研究对 301 例平均年龄为 45 岁的美国中年人的筛查

表 1 新发腔隙和新发脑微出血影响因素变量赋值表

Table 1. Variable assignment of influencing factors related to incident lacunes and CMBs

变量	赋值	
	0	1
新发腔隙或新发脑微出血	无	有
性别	女性	男性
吸烟	无	有
高血压	无	有
糖尿病	无	有
高脂血症	无	有
颈动脉斑块	无	有

表 2 新发腔隙影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 2. Univariate Logistic regression analysis of influencing factors in incident lacunes

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	0.941	0.256	13.540	0.000	2.562	1.552~4.228
年龄	0.061	0.016	14.395	0.000	1.063	1.030~1.096
高血压	1.039	0.271	14.731	0.000	2.826	1.663~4.804
糖尿病	0.694	0.318	4.771	0.029	2.003	1.074~3.734
高脂血症	-0.113	0.255	0.197	0.657	0.893	0.542~1.471
BMI	0.014	0.034	0.161	0.688	1.014	0.948~1.085
吸烟	1.095	0.270	16.427	0.000	2.989	1.760~5.076
颈动脉斑块	0.875	0.256	11.659	0.001	2.400	1.452~3.967
随访时间	-0.359	0.260	1.908	0.167	0.689	0.420~1.162

BMI, body mass index, 体重指数

表 3 新发腔隙影响因素多因素前进法 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate forward Logistic regression analysis of influencing factors in incident lacunes

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	0.268	0.368	0.530	0.467	1.307	0.636~2.688
年龄	0.042	0.019	5.139	0.023	1.043	1.006~1.081
高血压	0.925	0.296	9.798	0.002	2.523	1.413~4.503
糖尿病	0.559	0.347	2.592	0.107	1.748	0.886~3.450
吸烟	0.878	0.391	5.034	0.025	2.406	1.117~5.180
颈动脉斑块	0.282	0.299	0.890	0.345	1.326	0.738~2.384
常数项	-4.151	2.205	3.544	0.060		

发现,颈动脉斑块患病率为 22.8%,明显高于同年龄段日本人(313 例)的 4.8% 和韩国人(301 例)的 10.6%^[9]。我国无症状多血管异常社区研究(APAC)对颈动脉斑块的定义是,颈动脉超声显示内膜-管腔界面到中膜-外膜界面的厚度达 1.50 mm,或侵入动脉管腔的局灶性结构厚度 ≥ 0.50 mm 或侵入管腔的局灶性结构达到周围内-中膜厚度的 50%,

表 4 新发脑微出血影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 4. Univariate Logistic regression analysis of influencing factors in incident CMBs

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	0.223	0.289	0.591	0.442	1.249	0.708~2.203
年龄	0.065	0.018	13.411	0.000	1.067	1.030~1.104
高血压	1.262	0.313	16.270	0.000	3.532	1.913~6.522
糖尿病	-0.051	0.422	0.014	0.904	0.951	0.416~2.173
高脂血症	0.059	0.280	0.045	0.832	1.061	0.613~1.836
BMI	0.052	0.038	1.866	0.172	1.053	0.978~1.134
吸烟	-0.222	0.380	0.341	0.559	0.801	0.380~1.687
颈动脉斑块	1.096	0.289	14.398	0.000	2.992	1.699~5.271
随访时间	-0.303	0.287	1.117	0.291	0.739	0.421~1.295

BMI, body mass index, 体重指数

表 5 新发脑微出血影响因素的多因素前进法 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate forward Logistic regression analysis of influencing factors in incident CMBs

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	0.030	0.021	2.029	0.154	1.030	0.989~1.073
高血压	0.911	0.335	7.381	0.007	2.486	1.289~4.796
颈动脉斑块	0.880	0.339	6.736	0.009	2.411	1.240~4.687
常数项	-4.658	2.506	3.453	0.063		

分析显示,颈动脉斑块患病率约 54.0%,其中稳定斑块者占总人数的 25.9%、不稳定斑块者占 28.1%^[10]。本研究受试者无症状颈动脉斑块患病率为 37.99%。虽然上述各项研究对颈动脉斑块的定义存在一定差异,但可以明确,中国人群颈动脉斑块患病率高于美国、日本和韩国。美国 Framingham 子代研究(平均年龄 56.9 岁)结果显示,12.7% 存在颈动脉管腔狭窄 $\geq 25\%$,1.6% 存在管腔狭窄 $\geq 50\%$ ^[11-12]。一项基于挪威 Tromsø 研究、瑞典 Malmö 饮食与癌症研究(MDCS)、德国颈动脉粥样硬化进展研究和美国心血管健康研究共 4 个社区队列研究计 23 706 人的汇总结果显示,0.62% 的 50~59 岁社区人群存在无症状颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ ^[12]。韩国一项平均年龄为 55 岁的社区队列研究表明,5.5% 人群颈动脉管腔狭窄程度为 30%~49%,1.0% 存在狭窄 $\geq 50\%$ ^[13]。本研究以颈动脉存在斑块且管径狭窄 $\geq 25\%$ 定义为颈动脉狭窄,人群患病率约为 5.32%,而 $\geq 50\%$ 狭窄占总人数的 1.06%,提示相近年龄段中国人群颈动脉狭窄患病率与其他东亚人群相当,低于美国但高于欧洲。

表 6 颈动脉斑块与脑白质高信号进展的多因素线性逐步回归分析**Table 6.** Multiple linear stepwise regression analysis of carotid plaque with WMH progression

变量	回归系数	SE	t值	P值	标准化偏回归系数
性别	-0.017	0.001	-0.140	0.889	-0.007
年龄	0.056	0.000	4.524	0.000	0.397
高血压	-0.059	0.001	-0.653	0.514	-0.026
糖尿病	0.370	0.001	2.901	0.004	0.111
高脂血症	-0.129	0.001	-1.449	0.148	-0.057
BMI	0.020	0.000	1.690	0.091	0.067
吸烟	0.288	0.010	0.300	0.766	0.051
颈动脉斑块	0.108	0.001	1.079	0.281	0.046
随访时间	-0.207	0.001	-2.405	0.016	-0.090
截距	3.169	0.007	4.524	0.000	

BMI, body mass index, 体重指数

既往多项大型横断面研究发现,颈动脉粥样硬化与腔隙、脑白质高信号等缺血性脑小血管病影像学标志物存在相关性^[4,14],顺义队列相关横断面研究也得出类似结论^[15]。二者相关的可能机制包括:(1)大血管动脉粥样硬化与脑微动脉粥样硬化及脂质透明样变并存。颈动脉斑块或狭窄是大动脉粥样硬化改变的标志物,存在大动脉粥样硬化斑块常提示动脉粥样硬化负荷较重,且颅内小动脉可能同时合并内膜增厚、管腔狭窄等改变,此类个体在穿支动脉中并发微动脉粥样硬化的风险更高,可能导致腔隙、脑白质高信号等缺血性脑实质病变。(2)大血管斑块堵塞穿支口。Fisher^[16]的病理研究发现,大动脉斑块延伸、堵塞穿支口,导致远端组织坏死液化形成含液空洞可能是导致腔隙的原因之一。目前高分辨率MRI研究也发现,颅内大动脉斑块与腔隙性梗死相关^[17],但具体机制尚不明确,待进一步探索。(3)源自颈动脉斑块破裂引起的动脉-动脉栓塞。研究发现,颈动脉斑块破裂引起的动脉-动脉栓塞也可导致腔隙,但仅10%~15%急性腔隙性梗死可能与栓子造成的栓塞相关^[18-19],故推测动脉-动脉栓塞并非社区人群产生腔隙的主要因素^[20]。目前有关基线颈动脉粥样硬化与脑小血管病进展的纵向研究较少。EVA (Epidemiology of Vascular Ageing)研究对640位平均年龄为65岁的社区人群进行4年随访,发现基线时存在颈动脉斑块与脑白质高信号严重程度呈正相关($OR = 1.700, 95\%CI: 1.050 \sim 2.740$)^[21];Rotterdam研究纳入668位健康社

区人群(平均年龄71岁),经3.4年的随访发现,基线时存在颈动脉斑块与新发腔隙呈正相关($OR = 1.170, 95\%CI: 1.000 \sim 1.370$),而与脑白质高信号进展无显著关联性^[22]。本研究未发现颈动脉斑块或狭窄与随访时新发腔隙之间存在关联性,亦未发现与脑白质高信号进展之间存在线性数量关系,推测可能与纳入人群较年轻、颈动脉粥样硬化5年累积效应不明显有关,未来尚待更长时间的随访进一步验证。

目前,颈动脉粥样硬化与脑微出血等出血性脑小血管病影像学标志物的相关性仍存争议。既往横断面研究发现,急性脑梗死或短暂性脑缺血发作(TIA)患者CTA发现,颈动脉斑块钙化与存在脑微出血灶显著相关^[23]。Framingham子代横断面研究显示,社区人群中颈动脉管腔狭窄 $\geq 25\%$ 与存在脑微出血灶显著相关($OR = 2.200, 95\%CI: 1.100 \sim 4.400$)^[11]。纵向研究以冰岛的AGES-Reykjavik队列研究较具代表性,该项研究共纳入2512位平均年龄为75岁的社区健康居民,平均随访5.20年,结果显示,基线颈动脉僵硬程度(carotid stiffness)与新发脑微出血灶存在显著正相关($OR = 1.110, 95\%CI: 1.010 \sim 1.210$),但该项研究并未探讨颈动脉斑块或狭窄与新发脑微出血灶的相关性^[24]。顺义队列相关横断面研究虽然未发现颈动脉斑块与脑微出血之间的关联性,但本研究结果显示,基线存在颈动脉斑块可增加随访时新发脑微出血的风险。颈动脉斑块与脑微出血进展的机制尚不明确,推测可能与以下因素有关:(1)脑组织对灌注压力的波动极为敏感,动脉粥样硬化可减弱对左心室射血相关血流搏动的缓冲作用^[25]。局部脑血流量增加和微血管阻抗能力降低可造成传入微循环的搏动压力过高,导致血管内皮细胞和平滑肌细胞损伤,破坏脑血管,造成血液渗漏并引起脑微出血^[26]。(2)动脉搏动增加可促使淋巴液内流至脑实质,破坏血脑屏障完整性,导致更多液体外渗至血管周围间隙,加重脑微出血^[27]。(3)与基底节等深部脑区相比,皮质供血动脉迂回曲折、走行距离更长,后者对过度的灌注压和血流搏动有额外的保护作用^[25,28],可使脑深部组织更易发生脑微出血。

本研究尚存局限性。首先,纳入病例均为顺利完成基线和随访评估的人群,这部分人群更年轻、健康状况和血管状态较好,可能造成选择偏倚。其次,未纳入MRA评估的颅内动脉狭窄数据,使动脉

粥样硬化负荷的连续性欠佳。再次,本研究仅选择北京顺义区农村人群进行分析,存在选择偏倚;鉴于南北地区饮食习惯、危险因素控制情况存在差异,可能影响结论的推广,有待全国多中心研究进一步佐证。最后,未根据颈动脉狭窄的供血范围对腔隙进行分区,使因果关系稍减弱。未来仍要进行基于社区人群的大样本、长程、纵向研究,以探讨脑大血管病与小血管病之间的相关性及其病理生理学机制。

综上所述,基线存在颈动脉斑块可增加 5 年内脑微出血进展风险,但对腔隙、脑白质高信号等缺血性脑实质改变的影响可能需要更长时间的累积效应。进行颈动脉粥样硬化的筛查和早期干预有助于减轻脑小血管病负荷。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:689-701.
- [2] Xu WH. Large artery: an important target for cerebral small vessel disease[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2:78.
- [3] Hackam DG. Optimal medical management of asymptomatic carotid stenosis[J]. *Stroke*, 2021, 52:2191-2198.
- [4] Brisset M, Boutouyrie P, Pico F, Zhu Y, Zureik M, Schilling S, Dufouil C, Mazoyer B, Laurent S, Tzourio C, Debette S. Large-vessel correlates of cerebral small-vessel disease[J]. *Neurology*, 2013, 80:662-669.
- [5] Han F, Zhou LX, Ni J, Yao M, Zhai FF, Liu YT, Wu W, Xue HD, Li ML, Yang M, Dai Q, Cui LY, Jin ZY, Zhu YC, Zhang SY. Design of the Shunyi study on cardiovascular disease and age-related brain changes: a community-based, prospective, cohort study[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8:1579.
- [6] 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.
- [7] Zhai FF, Yan S, Li ML, Han F, Wang Q, Zhou LX, Ni J, Yao M, Zhang SY, Cui LY, Jin ZY, Zhu YC. Intracranial arterial dolichoectasia and stenosis: risk factors and relation to cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2018, 49:1135-1140.
- [8] Ao DH, Zhang DD, Zhai FF, Zhang JT, Han F, Li ML, Ni J, Yao M, Zhang SY, Cui LY, Jin ZY, Zhou LX, Zhu YC. Brain deep medullary veins on 3-T MRI in a population-based cohort [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41:561-568.
- [9] Vishnu A, Choo J, Kadota A, Barinas-Mitchell EJM, Fujiyoshi A, Long DL, Hisamatsu T, Ahuja V, Nakamura Y, Evans RW, Miura K, Masaki KH, Shin C, Ueshima H, Sekikawa A. Comparison of carotid plaque burden among healthy middle-aged men living in the US, Japan, and South Korea[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266:245-249.
- [10] Wang A, Wu L, Liu X, Su Z, Luo Y, Chen S, Li H, Liu X, Tao L, Guo J, Zhang F, Cao Y, Zhao X, Wu S, Guo X. The prevalence of carotid plaque with different stability and its association with metabolic syndrome in China: the Asymptomatic Polyvascular Abnormalities Community study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:e4619.
- [11] Romero JR, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasani RS, Polak JF, Seshadri S. Carotid atherosclerosis and cerebral microbleeds: the Framingham Heart Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5:e002377.
- [12] de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis [J]. *Stroke*, 2010, 41:1294-1297.
- [13] Roh YN, Woo SY, Kim N, Kim S, Kim YW, Kim DI. Prevalence of asymptomatic carotid stenosis in Korea based on health screening population[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26: 1173-1177.
- [14] Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasani RS, Au R, DeCarli C, Wolf PA. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study[J]. *Stroke*, 2009, 40:1590-1596.
- [15] Zhai FF, Yang M, Wei Y, Wang M, Gui Y, Han F, Zhou LX, Ni J, Yao M, Zhang SY, Jin ZY, Cui LY, Dai Q, Zhu YC. Carotid atherosclerosis, dilation, and stiffness relate to cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*, 2020, 94:e1811-e1819.
- [16] Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions [J]. *Arch Neurol*, 1979, 36:65-73.
- [17] Yoon Y, Lee DH, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Single subcortical infarction and atherosclerotic plaques in the middle cerebral artery: high-resolution magnetic resonance imaging findings[J]. *Stroke*, 2013, 44:2462-2467.
- [18] Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Severe ipsilateral carotid stenosis and middle cerebral artery disease in lacunar ischaemic stroke: innocent bystanders[J]? *J Neurol*, 2002, 249:266-271.
- [19] Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, Anderson CS, Hankey GJ, Jamrozik K, Appelos P, Sudlow CL. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy [J]? *Stroke*, 2010, 41:624-629.
- [20] Manolio TA, Burke GL, O'Leary DH, Evans G, Beauchamp N, Knepper L, Ward B; CHS Collaborative Research Group. Relationships of cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19:356-365.
- [21] Pico F, Dufouil C, Lévy C, Besançon V, de Kersaint-Gilly A, Bonithon-Kopp C, Ducimetière P, Tzourio C, Alperovitch A. Longitudinal study of carotid atherosclerosis and white matter hyperintensities: the EVA-MRI cohort [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14:109-115.
- [22] 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.
- [23] Chung PW, Park KY, Kim JM, Shin DW, Ha SY. Carotid artery calcification is associated with deep cerebral microbleeds [J].

- Eur Neurol, 2014, 72:60-63.
- [24] Ding J, Mitchell GF, Bots ML, Sigurdsson S, Harris TB, Garcia M, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Carotid arterial stiffness and risk of incident cerebral microbleeds in older people: the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35:1889-1895.
- [25] Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility - Reykjavik study [J]. Brain, 2011, 134(Pt 11):3398-3407.
- [26] O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy[J]. Hypertension, 2005, 46:200-204.
- [27] Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain[J]. Ann Neurol, 2014, 76:845-861.
- [28] Lu D, Liu J, MacKinnon AD, Tozer DJ, Markus HS. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an analysis from the UK Biobank[J]. Neurology, 2021, 97:e1493-e1502.
- (收稿日期:2023-08-27)
(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

脑梗死溶栓血流分级

Thrombolysis in Cerebral Infarction(TICI)

脑微出血 cerebral microbleeds(CMBs)

脑小血管病 cerebral small vessel disease(CSVD)

脑血管反应性 cerebrovascular reactivity(CVR)

脑血流量 cerebral blood flow(CBF)

脑卒中易感型自发性高血压

stroke-prone spontaneously hypertensive(SHRSP)

Rasmussen 脑炎 Rasmussen encephalitis(RE)

内侧颞叶萎缩 medial temporal atrophy(MTA)

内皮素-1 endothelin-1(ET-1)

内皮衍生外泌体 endothelium-derived exosomes(EDE)

颞顶联合区 temporal-parietal junction(TPJ)

欧洲神经病学学会 European Academy of Neurology(EAN)

平均分数低频振幅

mean fractional amplitude of low-frequency fluctuation (mfALFF)

平均局部一致性 mean regional homogeneity(mReHo)

平均扩散率峰宽

the peak width of skeletonized mean diffusivity(PSMD)

全外显子组测序 whole exome sequencing(WES)

Hachinski 缺血评分 Hachinski Ischemic Score(HIS)

缺氧缺血性脑病 hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE)

热休克蛋白 heat shock protein(HSP)

人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)

认知行为疗法 cognitive behavioral therapy(CBT)

日常生活活动能力量表

Activities of Daily Living Scale(ADL)

神经精神科问卷 Neuropsychiatric Inventory(NPI)

神经精神性狼疮

neuropsychiatric systemic lupus erythematosus(NPSLE)

神经丝轻链 neurofilament light chain(NfL)

神经血管耦联 neurovascular coupling(NVC)

生长激素 growth hormone(GH)

事件相关去同步化 event-related desynchronization(ERD)

受试者工作特征曲线

receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)

双侧颈总动脉闭塞

bilateral common carotid artery occlusion(BCCAO)

丝裂原激活蛋白激酶

mitogen-activated protein kinase(MAPK)

四维相位对比磁共振成像

4-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging (4D-PCMRI)

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白

myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)

体素内不相干运动成像 intravoxel incoherent motion(IVIM)

体重指数 body mass index(BMI)

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

听觉惊跳反射 acoustic startle reflex(ASR)

推荐分级的评估、制定与评价

Grades of Recommendations Assessment Development and Evaluation(GRADE)

卫生保健实践指南的报告条目

Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare (RIGHT)

稳态模型胰岛素抵抗指数

homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR)

无症状多血管异常社区

asymptomatic polyvascular abnormalities community(APAC)

系统评价方法学质量评价工具 2

A Measure Tool to Assess Systematic Reviews II (AMSTAR2)

系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)

细胞间黏附分子-1

intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)

纤溶酶原激活物抑制物-1

plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)