

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.017

文章编号: 1005-8982(2019)03-0088-05

急性脑梗死患者脑微出血的危险因素及其对心脑血管事件发生率影响的研究*

朱慧颖, 余萍, 梅俊华, 刘文华, 陈玲, 彭红芬

(武汉市第一医院 神经内科, 湖北 武汉 430022)

摘要: **目的** 研究急性脑梗死(ACI)患者脑微出血(CMBs)的影响因素, 以及CMBs对ACI患者再发心脑血管事件发生率的影响。**方法** 选取2014年3月—2017年4月武汉市第一医院神经内科住院的ACI患者131例, 分为无CMBs组(85例)和CMBs组(46例)。根据两组患者的吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、脑出血等既往史, 探讨引起ACI患者CMBs的危险因素, 并分析CMBs对两组患者心脑血管事件发生情况的影响。**结果** 脑梗死、脑出血既往史是引起CMBs的危险因素, 年龄、性别、抽烟、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)等一般资料不是CMBs的危险因素。131例患者中46例CMBs, 共查出脑微出血183个; 46例CMBs中, 重度17例, 中度13例, 轻度16例。心脑血管事件主要为再发脑卒中、脑梗死、脑出血、缺血性心脏病以及死亡。CMBs组患者的再发脑卒中和脑出血发生率与无CMBs组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CMBs组患者的脑梗死、缺血性心脏病及病死率与无CMBs组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); CMBs严重程度与再发脑卒中发生率差异有统计学意义($P < 0.05$), 重度CMBs组的发生率最高; 脑梗死、脑出血、缺血性心脏病及病死率与CMBs严重程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 脑梗死、脑出血既往史是脑微出血的危险因素, 而脑微出血也可一定程度增加ACI患者再发心脑血管事件发生率, 脑微出血严重程度与脑出血发生率呈正相关。

关键词: 脑出血; 脑梗死/脑梗塞; 磁共振磁敏感加权成像/磁共振成像

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Study on risk factors of cerebral microbleeds and its effect on incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in patients with acute cerebral infarction*

Hui-ying Zhu, Ping Yu, Jun-hua Mei, Wen-hua Liu, Ling Chen, Hong-fen Peng

(Department of Neurology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influencing factors of brain microbleeds (CMBs) in patients with acute cerebral infarction (ACI) and the effect of CMBs on the incidence of recurrent cardiovascular and cerebrovascular events in patients with ACI. **Methods** A total of 131 ACI patients admitted to the Department of Neurology, Wuhan NO. 1 Hospital from March 2014 to April 2017 were enrolled. The patients were divided into non-CMBs group (85 cases) and CMBs group (46 cases). According to the previous history of smoking, drinking, diabetes, hypertension, cerebral hemorrhage, the risk factors of CMBs in patients with ACI were discussed, and the effect of CMBs on the occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events were analyzed. **Results** The past history of cerebral infarction and cerebral hemorrhage was a risk factor for CMBs. The general data such as age, gender, smoking,

收稿日期: 2018-05-09

基金项目: 湖北省武汉市卫生局项目 (No: WX14C02)

[通信作者] 余萍, E-mail: 1623560982@qq.com; Tel: 13207124292

hypertension, coronary atherosclerotic heart disease (hereinafter referred to as coronary heart disease) were not risk factors for CMBs. Of the 131 patients, 46 were CMBs, and 183 brain microbleeds were detected. Of the 46 CMBs, 17 were severe, 13 were moderate, and 16 were mild. Cardiovascular and cerebrovascular events were mainly recurrent stroke, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, ischemic heart disease and death. The incidence of recurrent stroke and cerebral hemorrhage in the CMBs group was significantly lower than that in the non-CMBs group ($P < 0.05$). The cerebral infarction, ischemic heart disease and mortality in the CMBs group were compared with those without CMBs. The difference was not statistically significant ($P > 0.05$); the difference between the severity of CMBs and the incidence of recurrent stroke was statistically significant ($P < 0.05$), and the incidence of severe CMBs was the highest. There was no significant difference between the severity of CMBs and the incidence of cerebral infarction, cerebral hemorrhage, ischemic heart disease and death ($P > 0.05$). **Conclusions** The past history of cerebral infarction and cerebral hemorrhage is a risk factor for CMBs, and CMBs can also increase the incidence of recurrent cardiovascular and cerebrovascular events in ACI patients. The severity of CMBs is positively correlated with the incidence of cerebral hemorrhage.

Keywords: cerebral microbleeds; cerebral infarction; magnetic resonance imaging

脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 作为脑血管病理性改变中的一种类型, 主要由于患者脑部微小血管破损, 血液通过血管壁漏出所引起, 其主要特征为微量出血, 可增加脑梗死患者自然病程下出血转化的风险, 危及生命安全^[1-2]。随着磁共振 T₂ 回波序列和磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 技术的应用, CMBs 才逐步被临床认知和广泛研究, 其中 CMBs 是有出血倾向的脑微小血管病变的重要标志, 可早期诊断脑微小血管病变^[3-4]。影响高血压、脑小血管病及出血症状的发生率, 可提前发现再出血的高危患者, 利于医生采取针对性、有效性的治疗方案应对 CMBs 的脑血管意外者, 降低再发心脑血管事件发生率, 指导评估患者的预后效果。目前, 临床医师常针对疑似小血管病变的病例进行头颅 MRI 及 SWI 序列检查, 以确诊脑微血管是否发生病理性改变, 并结合 CMBs 危险因素、CMBs 严重程度进行有效性治疗或者预防, 对提高患者的预后和生存质量及降低再发心脑血管事件发生率都有重要指导意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 3 月—2017 年 4 月武汉市一医院神经内科住院的急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 患者 131 例。根据有无 CMBs 将患者分成两组, 无 CMBs 组 85 例, 其中, 男性 50 例, 女性 35 例, 年龄 (67.3 ± 5.5) 岁; CMBs 组 46 例, 其中, 男性 35 例, 女性 11 例, 年龄 (67.7 ± 5.8) 岁。纳入标准: ①均通过头颅磁共振 DWI 证实有新发脑梗死病灶, 符合 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议通过的急性缺

血性脑血管病诊断标准; ②无意识障碍。排除标准: ①肝肾等重要器官功能严重异常, 恶性肿瘤, 以及全身性免疫系统疾病。②不能进行 MRI 检查。患者入组前均签署知情同意书, 且获本院医学伦理委员会批准。

1.2 CMBs 的影像诊断标准及分级

本研究中, 协助患者取枕平卧位, 使用 Siemens Magnetom Trio 3.0T 超导型磁共振扫描仪对头部进行常规 MR 序列平扫, T₁ 加权像 (T₁WI)、T₂ 加权像 (T₂WI)、T₂ FLAIR、弥散加权成像 (DWI), 同时行 SWI 序列扫描。SWI 扫描 [参数: TE 20 ms, TR 55 ms, 矩阵 448 × 168, 激励次数 1 次, 3D 成像, 层厚 2 mm, 翻转角 (FA) 20]。根据 SWI 融合图、相位图、幅度图及最大密度投影 (MIP) 图上呈现的相关信息进行影像分析, 其中 CMBs 是指在 SWI 上表现质地匀称、圆形、边缘清晰、半径在 1 ~ 2.5 mm 区间内呈现低信号缺失, 周边无肿胀现象, 与此同时结合头颅 CT、相位图、MIP 图剔除苍白球区两端对称性低信号区, 以及脑动脉横断面流空影, 根据总的微出血灶个数将 CMBs 分成 3 级: 轻 (1 ~ 5 个), 中 (6 ~ 15 个), 重 (>15 个)。

1.3 临床资料及治疗方法

录入所有入组病例的基本资料, 以年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病史、既往脑卒中史 (包括脑梗死、脑出血以及两者兼有) 及血脂等为主。患者完成 CT、MRI 及 SWI 扫描 MRI, 包括平扫 MRI、MRA、弥散加权成像 DWI、SWI、心脏彩超、心电图、胸片、颈动脉彩超、椎动脉锁骨下动脉彩超、TCD 或脑血管造影 (DSA、CTA) 检查。分析两组患者的临床资料和有关影像学检查结果, 并找出 CMBs 的分布特征。通过电话跟踪进行随访, 平均 (12.5 ± 3.5) 个月。随

访期间,按医生指导服用阿司匹林 0.1 g/d 和 / 或氯吡格雷 75 mg/d,同时使用华法林 3 ~ 6 mg/d 进行抗凝治疗,并维持国际标准化比值 2 ~ 3。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CMBs 分布特点

46 例 CMBs 急性脑梗死患者中,基底节 / 丘脑区 80 个,皮质 / 皮质下区 65 个,幕下区 38 个,共查出脑微出血 183 个;重度 17 例,中度 13 例,轻度 16 例。

2.2 两组患者一般临床资料及影响因素的比较

两组患者一般临床资料及影响因素的比较见表 1。

存在脑出血既往史或者同时存在脑梗死、脑出血既往史与是否存在 CMBs 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),存在脑出血既往史或者同时存在脑梗死、脑出血既往史的急性脑梗死患者发生 CMB 可能性更大,是引起 CMB 的危险因素。

2.3 心脑血管事件发生率的比较

CMBs 组患者的再发脑卒中和脑出血发生率与无 CMBs 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),CMBs 组患者的脑梗死、缺血性心脏病以及病死率与无 CMBs 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。CMBs 严重程度与再发脑卒中发生率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),重度 CMBs 组的发生率最高,其次是中度,最后是轻度。而脑梗死、脑出血、缺血性心脏病以及病死率与 CMBs 严重程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

表 1 两组患者一般临床资料及影响因素的比较

组别	<i>n</i>	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性例 (%)	吸烟例 (%)	高血压例 (%)	冠心病例 (%)	房颤例 (%)	糖尿病例 (%)	高脂血症例 (%)	脑出血既往史例 (%)	有脑梗死、脑出血既往史例 (%)
CMB 组	46	67.3 \pm 5.5	35 (76.1)	18 (39.1)	36 (78.3)	2 (4.35)	4 (8.7)	12 (26.1)	13 (28.3)	5 (10.9)	4 (8.7)
无 CMB 组	85	67.7 \pm 5.8	54 (63.5)	36 (42.6)	54 (63.5)	10 (11.8)	2 (2.35)	30 (35.3)	17 (20.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
t / χ^2 值		0.384	2.160	0.130	3.010	2.160	2.750	1.160	1.150	9.610	4.600
<i>P</i> 值		0.702	0.142	0.720	0.083	0.326	0.097	0.281	0.283	0.002	0.032

表 2 是否存在 CMBs 与心脑血管事件发生率的比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	再发脑卒中	脑梗死	脑出血	缺血性心脏病	死亡
CMBs 组	46	11 (23.9)	6 (13.0)	5 (10.9)	1 (2.2)	6 (13.0)
无 CMBs 组	85	8 (9.4)	7 (8.2)	1 (1.2)	5 (5.9)	11 (12.9)
χ^2 值		5.060	0.770	6.420	0.940	0.000
<i>P</i> 值		0.025	0.380	0.011	0.333	0.987

表 3 CMBs 严重程度与心脑血管事件发生率的比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	再发脑卒中	脑梗死	脑出血	缺血性心脏病	死亡
重度 CMBs 组	17	8 (47.1)	3 (17.6)	4 (23.5)	1 (5.9)	3 (17.6)
中度 CMBs 组	13	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
轻度 CMBs 组	16	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
χ^2 值		8.270	1.030	4.900	1.740	0.650
<i>P</i> 值		0.016	0.597	0.086	0.418	0.723

3 讨论

SWI 是一项新发现的对比度增强磁共振技术,最先由 REICHENBACH 等^[5]提出,其具有的高敏感性可有效反应组织磁化特性,呈现血液产物成分以及静脉血管结果的分布情况信息,从而让医师可更加清楚地观察脑出血和静脉病理性改变。SWI 是目前检出 CMBs 的最佳手段,其序列特色之处是能够呈现出各类潜在出血性脑血管病,以微出血、海绵状血管瘤及动静脉畸形、少量蛛网膜下腔出血及超早期脑出血症状最为显著^[6-8]。其中,CMBs 是由颅内微小血管病变所引起的大脑实质损伤,由于临床症状不明易被忽视,从而导致急性缺血性脑卒中以及并发脑出血,危及患者生命。CMBs 可反应脑小血管病变的严重程度,可作为抗栓治疗后脑出血、原发性脑出血的危险因素,同时由于与急性脑梗死的治疗密切相关,可用于指导急性脑梗死患者的治疗和预后。

本研究结果显示,存在脑出血既往史或者同时存在脑梗死、脑出血既往史与是否存在 CMBs 差异有统计学意义,存在脑出血既往史或者同时存在脑梗死、脑出血既往史的急性脑梗死患者发生 CMBs 可能性更大,是引起 CMBs 的危险因素,而年龄、性别比例、抽烟、高血压、冠心病、房颤、糖尿病、高血脂不是引起 CMBs 的危险因素,故而可推测存在脑出血既往史或者同时存在脑梗死、脑出血既往史的急性脑梗死患者更容易引发急性缺血性脑卒中以及并发脑出血,针对此类既往病史的患者需密切关注治疗过程中的脑部出血状态,警惕心脑血管事件的发生。尽管本研究发现年龄、吸烟等一般资料不是引起 CMBs 的危险因素,在实际治疗或者预后过程,患者的生活饮食习惯仍需值得关注,例如,年龄是综合的体现,随着年龄的增加,脑动脉硬化逐步形成和脑实质逐步出现退行性病变,同时基础性的老年疾病也逐步积累,可在一定程度上增加 CMBs 的发生率^[9]。其中本研究发现,基础慢性病如高血压、冠心病、糖尿病、高血脂等并不是引起 CMB 的危险因素,但以上基础性疾病协同作用则会在不同方面影响患者生理状态,如长期的高血压可导致患者的小动脉出现脂质玻璃样变,以及促进微动脉瘤产生^[10],高血脂则会增加血液黏稠,引起动脉粥样硬化和血管壁病变等,可能在一定程度影响 CMB 的发生,对伴随的基础慢性病,同样值得关注。

本研究发现,心脑血管事件主要为再发脑卒中、脑梗死、脑出血、缺血性心脏病以及死亡,CMBs 与

心脑血管事件发生率有关,其中 CMBs 组患者的再发脑卒中和脑出血发生率与无 CMBs 组比较差异有统计学意义,CMBs 组患者的脑梗死、缺血性心脏病以及病死率与无 CMBs 组比较差异无统计学意义,表明 CMBs 是再发脑卒中和脑出血的危险因素,可增加患者再发脑卒中和脑出血发生率。AKTER 等^[1]研究表明 CMBs 是急性缺血性脑梗死患者后期出现脑出血的重要危险因素,与本研究结果一致。将 CMBs 严重程度与以上心脑血管事件发生率进行统计学分析发现,CMBs 严重程度与再发脑卒中发生率差异有统计学意义,重度 CMBs 组的发生率最高,其次是中度,最后是轻度。而脑梗死、脑出血、缺血性心脏病以及病死率与 CMBs 严重程度差异无统计学意义,表明 CMBs 严重程度与脑出血发生率呈正相关。LEE 等^[11]证实 CMBs 和腔隙性脑梗死损伤的严重性之间存在正相关关系,在腔隙性脑梗死组 CMBs 的发生率和数目大大高于常规脑梗死组,腔隙性脑梗死数目与 CMBs 灶数目呈正相关。本试验同样发现脑梗死的发生率随着 CMBs 严重程度的增加而增加,无差异,推测可能是本试验的患者样本数较小,而导致选择性偏倚,追踪随访时间相对较短等弊端,故此所得出的结论还需要有大样本研究的检验与论证。随着医疗水平的发展,对 CMBs 的了解程度也不断深入,但诱发 CMBs 的危险因子、临床价值与伴随 CMBs 的脑梗死者的治疗方案的制定还需有更大规模、前瞻性的研究,进一步评估 CMBs 患者长期接受抗血小板或者抗凝治疗的风险与获益,以及研究 CMBs 对心脑血管事件的影响^[12-13]。本研究价值在于对 CMBs 的观察,评估合并 CMBs 脑梗死患者小血管病变程度和后期发生心脑血管事件的风险,有助于指导减少脑出血发生,完善脑卒中的个体化,精细化治疗和预防的方案。

综上所述,脑梗死、脑出血既往史是脑微出血的危险因素,而脑微出血也可一定程度增加急性脑梗死患者再发心脑血管事件发生率,脑微出血严重程度与脑出血发生率呈正相关。

参考文献:

- [1] 曹江慧,刘广志,周军,等.脑微出血对急性脑梗死患者溶栓治疗后出血转化及功能预后的影响:一项 Meta 分析[J].神经损伤与功能重建,2015,10(5):399-402.
- [2] 林清原,杨继党.急性脑梗死患者合并脑微出血的静脉溶栓治疗[J].实用医学杂志,2014,30(6):900-902.
- [3] AKTER M, HIXAI T, HIAI Y, et al. Detection of hemorrhagic

- hypointense foci in the brain on susceptibility-weighted imaging clinical and phantom studies[J]. *Acad Radiol*, 2007, 14(9): 1011-1119.
- [4] LIU T, SURAPANENI K, LOU M, et al. Cerebral microbleeds; burden assessment by using quantitative susceptibility mapping[J]. *Radiology*, 2012, 262(1): 269-278.
- [5] REICHENBACH J R, VENKATESAN R, SCHILLINGER D J, et al. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent[J]. *Radiology*, 1997, 204(1): 272-277.
- [6] 刘文源, 张立波, 邹明宇, 等. 磁共振磁敏感加权成像对脑梗死患者微出血的诊断价值[J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(12): 1131-1133.
- [7] GREGOIRE S M, JAGER H R, YOUSRY T A, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based case-control study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 679-684.
- [8] 罗何婷, 董玮, 鹿晓君, 等. SWI 对急性脑梗死并发脑微出血的诊断价值研究[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2016, 14(10): 11-13.
- [9] 王本国, 林棉, 杨楠, 等. 不同脑血管病患者脑微出血的患病率及其危险因素分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(5): 303-306.
- [10] 郑继珍, 柳运宏. 急性脑梗死并脑微出血后期心脑血管事件发生率及危险因素[J]. *临床医学*, 2016, 36(3): 30-31.
- [11] LEE S H, PARK J M, KWON S J, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients[J]. *Neurology*, 2004, 63(1): 16-21.
- [12] 程伟. 急性脑梗死患者脑微出血的相关危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(2): 40-42.
- [13] 张斌, 张淑玲, 付胜奇, 等. 急性脑梗死合并脑微出血的危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(14): 67-69.

(张西倩 编辑)