

脑梗死后再发缺血性卒中与脑出血患者微血管病变及预后的比较

杨淞然^{1,2}, 华平³, 苏蔼欣¹, 范玉华¹, 邢诒刚², 黄家星¹

(1. 香港威尔斯亲王医院内科及药物治疗学系, 香港 沙田; 2. 中山大学附属第二医院神经内科, 广东 广州 510120;
3. 中山大学附属第二医院胸心外科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨脑梗死后再发缺血性卒中与脑出血患者的临床特点、影像学上微血管病变及预后的异同。【方法】连续收集急性复发性卒中的住院病例(初发事件为脑梗死, 复发事件包括脑梗死或脑出血), 详细记录临床资料, 观察脑内微出血及白质病变的严重程度, 随访有无严重血管事件及死亡的发生。【结果】175 例再发脑梗死患者, 19 例复发事件为脑出血的患者进入本研究。155 例(88.6%)再发脑梗死患者, 以及 18 例(94.7%)脑出血患者存在白质病变。77 例(44%)再发脑梗死患者和 16 例(84.2%)脑出血患者存在脑内微出血。脑出血组白质病变的严重程度及微出血的数目均明显高于再发脑梗死组($P=0.033, 0.016$), 脑出血组的死亡率及再发脑出血的危险性明显增高($P=0.034, 0.036$)。【结论】严重的脑白质病变及微出血的出现与脑梗死后再发脑出血有关, 多发微出血提示出血风险增高。如复发事件为脑出血, 则其死亡率及再次复发脑出血的风险均明显增加。

关键词: 脑梗死; 脑出血; 核磁共振成像; 微出血; 白质病变

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)03-0346-04

Features of Small Vessel Disease Between Patients with Recurrent Ischemic and Hemorrhagic Stroke

YANG Song-ran^{1,2}, HUA Ping³, SU Ai-xin¹, FAN Yu-hua¹, XING Yi-gang², HUANG Jia-xing¹

(1. Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hongkong; 2. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510120, China; 3. Department of Cardio-thoracic Surgery, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510120, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the clinical features, severity of small vessel disease and prognosis of patients with recurrent stroke. 【Method】In-patients with recurrent stroke (both ischemic and hemorrhagic), were recruited consecutively. The clinical data was recorded. Microbleed and white matter change on MRI were evaluated. Then the patients were followed up for severe vascular events or death. 【Result】One hundred and seventy-five patients with recurrent ischemic stroke and 19 patients with intracerebral hemorrhage were included in the study. White matter change was found in 173 patients (155 vs 18), and microbleed was found in 93 patients (77 vs 16). Score of white matter change and number of microbleed were found different between the two groups ($P=0.033, 0.016$). There was also a significant difference between the two groups in developing further intracerebral hemorrhage or death ($P=0.034, 0.045$). 【Conclusion】Severe white matter change and presence of microbleed were associated with further intracerebral hemorrhage among patients with ischemic stroke, which may predict higher mortality and poorer prognosis.

Key words: cerebral infarction; cerebral hemorrhage; magnetic resonance imaging; microbleed; white matter change

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2006, 27(3):346-349]

收稿日期: 2006-01-13

作者简介: 杨淞然(1979-), 女, 山东临清人, 博士生; 邢诒刚, 教授, 博士生导师, 通讯作者; 黄家星, 香港中文大学神经科教授, 主任, 课题负责人. E-mail: yangsongran79@yahoo.com.cn

脑梗死是各种原因所致的脑局部血液供应障碍,使局部脑组织发生不可逆性损害,导致脑组织缺血缺氧性坏死。脑梗死后患者再发缺血性卒中及脑出血的危险性均增高,从而进一步增加卒中后的致残率和死亡率,尤其如果复发事件为脑出血,危害性更大。既往很多研究致力于寻找卒中发生的危险因素,但对于脑梗死患者再发缺血性卒中或脑出血的危险因素及危害性的研究并不多见。前期的研究发现,脑内微出血与阿司匹林相关性脑出血有关^[1]。脑白质病变与各种类型的卒中复发关系密切。为进一步比较筛选脑梗死患者再发缺血性或出血性卒中的危险因素,我们引入本研究,详细比较了二者临床特点、影像学上微血管病变的程度及预后的异同。

1 资料与方法

1.1 病例收集

连续收集自1999年1月至2004年10月间于香港中文大学威尔斯亲王医院住院的急性复发性卒中病例。所有入组患者初次发病时均为缺血性卒中,此次发作包括缺血性卒中或脑出血。所有患者均详细登记年龄、性别,检查并记录有无高血压、糖尿病、缺血性心脏病、房颤、高脂血症,并检测血压、血脂水平。详细询问并记录既往用药史,包括有无长期使用抗凝或抗血小板药物。所有病人入院时按照美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)进行评分。对入组患者进行随访,平均随访时间为(26.1±16.2)月,记录有无再次复发脑梗死、复发脑出血、其他严重血管事件及死亡事件。

1.2 磁共振成像检查

所有入组患者发病7d内用1.5T的扫描仪进行头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,包括传统的T1、T2及梯度回波T2*成像,层厚为5mm,间隙为0.5mm。脑内微出血(microbleed)被定义为梯度回波T2*成像上圆形或类圆形、质地均一、边界清楚、直径介于2mm至10mm之间的信号减低或缺失区。按照Wohlund提出的方案^[2]对脑白质改变的严重程度进行分级。首先分别对额叶、顶枕叶、颞叶、基底节区和幕下五个部位评分,0~3分分别代表无病灶、局灶的白质改变、轻度融合的白质改变、包含或不

包含U纤维的整个区域的已经融合的弥漫的信号改变。将每个患者5个部位评分相加,所得结果即为该患者脑白质改变的最后评分,用以评估脑白质改变的严重程度。

1.3 统计方法

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料则选用t检验。微出血数目与白质病变分值关系的探讨采用Spearman相关分析。所有资料采用SPSS10.0进行数据统计。P<0.05被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

在入组期间,194例复发性卒中患者进入本研究,其中175例患者此次发作为脑梗死,19例为脑出血。两组资料的年龄、性别相当,既往口服抗凝剂或抗血小板药物未见差别,高血压、糖尿病、缺血性心脏病、房颤、高脂血症无明显差异。收缩压、舒张压水平,高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、胆固醇水平两组间无明显差异(表1)。

2.2 影像学改变

77例(44%)再发脑梗死患者脑内存在微出血,数目1~50个,平均5.7个,其中见于脑叶者46例,见于基底节-丘脑区者57例,见于幕下者38例。16例(84.2%)脑出血患者脑内存在微出血,数目介于1~43个,平均12.6个,见于脑叶者13例,见于基底节-丘脑区者12例,见于幕下者11例。微出血的发现率在两组间有显著差别($\chi^2=11.104$, $P=0.001$)。

155例(88.6%)再发脑梗死患者存在白质病变,分值介于1~12,平均为4.6。白质病变见于额叶者140例,顶叶者145例,颞叶者35例,基底节-丘脑区者77例,幕下者41例。18例(94.7%)脑出血患者存在白质病变,评分为1~14,平均值为6.2。白质病变发生在额叶的17例,发生在顶叶的18例,发生在颞叶的8例,发生在基底节-丘脑区的11例,发生在幕下的8例。两组间白质病变的发现率无明显差别($\chi^2=0.675$, $P=0.700$)。

再发脑梗死组微出血平均值为2.5±5.8个,脑出血组为10.6±13.3个($P=0.016$)。两组白质病变分值分别为4.2±3.0,6.2±4.0($P=0.033$)。Spearman相关分析示微出血数目与白质病变分值呈显著相关($r=0.531$, $P<0.001$)。

表 1 两组间患者基本资料比较

Table 1 Baseline characteristics of the patients in two groups

[$\bar{x} \pm s$ or n (%)]

	Ischemia (n=175)	Hemorrhage (n=19)	t or χ^2	P
Clinical characteristics				
Age (yr)	71.7 \pm 9.3	69.1 \pm 4.2	1.119	0.265
Male	109 (62.3)	11 (57.9)	0.140	0.805
Hypertension	142 (81.1)	14 (73.7)	0.605	0.541
Diabetes	61 (34.9)	5 (26.3)	0.557	0.612
Ischemic heart disease	21 (12.0)	0 (0)	2.557	0.233
Atrial fibrillation	17 (9.7)	3 (15.8)	0.684	0.422
Hyperlipidemia	97 (55.4)	8 (42.1)	1.412	0.331
Systolic blood pressure (mmHg)	166.0 \pm 25.7	165.0 \pm 19.1	0.191	0.851
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.0 \pm 5.0	86.1 \pm 5.4	-0.482	0.636
High density lipoprotein (mmol/L)	1.3 \pm 0.4	1.6 \pm 0.5	-1.764	0.113
Low density lipoprotein (mmol/L)	3.1 \pm 1.0	3.7 \pm 0.6	-1.429	0.180
Tryglyceride (mmol/L)	1.7 \pm 1.1	1.6 \pm 0.5	-0.877	0.701
Cholesterol (mmol/L)	5.1 \pm 1.1	5.5 \pm 0.9	-1.398	0.194
Medication history				
Oral anticoagulant	9 (5.1)	2 (10.5)	0.929	0.294
Antiplatelet	143 (81.7)	14 (73.7)	0.078	0.855
Neither	29 (16.6)	4 (21.1)	0.168	0.754
MRI changes				
Number of microbleed	2.5 \pm 5.8	10.6 \pm 3.3	-2.636	0.016
Score of white matter change	4.2 \pm 3.0	12.4 \pm 7.9	-2.285	0.033

3 例再发脑出血的患者脑内未发现微出血, 白质病变评分分别为 0, 2, 5。3 例患者均有高血压病史, 并且长期口服抗血小板聚集药物。2 例患者脑出血发生于基底节-丘脑区, 1 例发生在额叶。只有 1 例白质病变评分为零的患者发生了脑出血, 该患者脑内未发现微出血。

2.3 病情及预后

再发脑梗死组此次发病急性期 NIHSS 分值 6.5 \pm 4.5, 而脑出血组 9.7 \pm 6.3 ($P=0.112$)。对所有入

组患者进行随访, 平均随访时间 26.1 \pm 16.2 月。再发脑梗死组有 1 例患者失访, 故 174 例再发脑梗死患者及 19 例脑出血患者进入最后的分析 (表 2)。随访过程中, 再发脑梗死组有 33 例 (19.0%) 患者死亡, 而脑出血组死亡 8 例 (42.1%) ($P=0.034$)。脑出血组再发脑出血的危险性也明显增高, 差异有统计学意义 ($P=0.045$)。

3 讨论

再次卒中为脑出血的患者, 微血管病变明显较再发脑梗死患者严重。白质病变是一种缺血性微血管病变, 既往的研究发现白质病变的存在与各种类型的卒中复发有关。再发脑梗死的患者中白质病变的发现率为 88.6%, 复发事件为脑出血的患者中白质病变的发现率为 94.7%, 两组间的发现率无明显差别, 但脑出血组白质病变的评分明显高于再发梗死组, 患者脑内存在着更为严重的白质病变。微出血见于 44% 的再发脑梗死患者和 84.2% 的脑出血患者, 微出血的发现率在两组

表 2 两组患者病情严重度及预后比较

Table 2 Clinical severity and prognosis of the patients in two groups

	[$\bar{x} \pm s$ or n (%)]			
	Ischemia (n=174)	Hemorrhage (n=19)	t or χ^2	P
Score of NIHSS	6.5 \pm 4.5	9.7 \pm 6.3	-1.716	0.112
Period of follow up (month)	25.9 \pm 5.7	28.3 \pm 20.2	-0.472	0.615
Death	33 (19.0)	8 (42.1)	5.482	0.034
Severe vascular events				
Intracerebral hemorrhage	5 (2.9)	3 (15.8)	6.844	0.036
Cerebral infarction	33 (19.0)	6 (31.6)	4.234	0.393
Ischemic heart disease	11 (6.3)	2 (10.5)	0.485	0.627

间有显著性差别。微出血的存在即提示着更高的出血风险。

微出血与白质病变作为两种不同的微血管病变,两者之间可能存在着共同的发病机制。研究发现白质病变与高龄、高血压、既往的卒中病史有着密不可分的关系^[3-5]。类似的,高龄、高血压、血管淀粉样变及缺血性损害也被认为是微出血的主要危险因素,微出血的形成可能与以上因素所致的血管壁病变有关^[6-8]。组织病理学已证实,MRI T2*上的这种信号缺失,其病理基础为微小血管周围含铁血黄素的沉积或吞噬有含铁血黄素的巨噬细胞的聚集。微出血被认为系各种危险因素引起的微小血管破裂所致。既往的研究报道白质病变和微出血常常共存于患者脑部,且在严重程度上相关^[6,7,9]。白质病变与卒中的复发有关,严重的白质病变也提示着出血的风险。而多发微出血则提示微血管病变的损伤已经达到一定的程度,在这种情况下,出血的风险明显增高。相对于卒中复发,微出血可能对出血的预测意义更大。

脑梗死后脑出血的发病率低于其他常见并发症,但一旦出现,危害极大。在我们的研究中,复发事件为脑出血的患者,随访过程中的死亡率明显增高,达42.1%。再次发作脑出血的风险也明显增高。由此提示我们,脑梗死的二级预防,血压的管理极为重要,另外,能否在临床诊治患者的过程中筛选出那部分出血风险过高的患者,给予个体化的治疗,是我们进一步研究的方向。

本研究存在着一定的不足之处。其一,复发事件为脑出血的病例数目相对较少,可能会导致结果的粗糙。其二,3例再发脑出血的患者脑内未发现微出血,其中1例白质病变的评分亦为零,提示可能有其他的机制参与了脑出血的形成,有待于扩大病例数行进一步的分析探讨。

(致谢:感谢香港威尔斯亲王医院放射科 Winney Lam 医生给予的悉心指导和技术支持。)

参考文献:

- [1] WONG K S, MOK V, LAM W W, et al. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage: clinical and radiologic features [J]. *Neurology*, 2000, 54(6):2298-2301.
- [2] WAHLUND L O, BARKHOF F, FAZEKAS F, et al. A new scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT [J]. *Stroke*, 2001, 32(6):1318-1322.
- [3] KOBARI M, MEYER J S, ICHIJO M, et al. Leukoaraiosis: correlation of MR and CT finding with blood flow, atrophy, and cognition [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1990, 11(2):273-281.
- [4] BIENNOW K, WALLIN A, UHLEMANN C, et al. White matter lesions on CT in Alzheimer patients: relation to clinical symptomatology and vascular factors [J]. *Acta Neurol Scand*, 1991, 83(3):187-193.
- [5] HIJDRA A, VERBEETEN B Jr, VERHULST J A. Relation of leukoaraiosis in elderly neurological patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 1991, 1(5):345-347.
- [6] KATO H, IZUMIYAMA M, IZUMIYAMA K, et al. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence and leukoaraiosis [J]. *Stroke*, 2002, 33(6):1536-1540.
- [7] KWA V I, FRANKE C L, VERBEETEN B Jr, et al. Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 1998, 44(3):372-377.
- [8] GREENBERG S M, O DONNELL H C, SCHAEFER P W, et al. MRI detection of new hemorrhages: potential marker of progression in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 1999, 53(5):1135-1138.
- [9] FAN Y H, MOK V C, LAM W W, et al. Cerebral microbleeds and white matter changes in patients hospitalized with lacunar infarcts [J]. *J Neurol*, 2004, 251(5):537-541.

(编辑 刘清海)