

动态动脉硬化指数、非杓型血压与急性缺血性脑卒中患者脑微出血的相关性研究

柯国秀 王国军 钱俊枫 金梅芳 张军

【摘要】 目的 探讨急性缺血性脑卒中患者动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI)、非杓型血压与脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)的相关性。**方法** 回顾性连续纳入 2014 年 1 月~2015 年 12 月急性缺血性卒中患者 104 例,根据头颅 SWI 检查显示是否发生 CMBs 将患者分为 CMBs 组(42 例)和非 CMBs 组(62 例),比较 2 组患者的临床特点,根据 24 h 动态血压(ABPM)监测计算 AASI,以夜间平均动脉压下降率 $\geq 10\%$ 为正常杓型血压, $< 10\%$ 则为血压昼夜节律异常,即非杓型血压,分析急性缺血性卒中患者 AASI、非杓型血压与脑微出血的相关性。**结果** CMBs 组年龄、抗血小板聚集药物使用、AASI、糖化血红蛋白、非杓型血压、既往脑卒中史与非 CMBs 组比较有明显差异($P < 0.05$),在多因素 logistic 回归分析中 AASI 和非杓型血压、年龄是影响 CMBs 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。Spearman 等级相关分析显示 CMBs 严重程度与 AASI($r = 0.290, P = 0.001$)及非杓型血压($r = 0.203, P = 0.013$)均呈正相关。**结论** 年龄、AASI、非杓型血压是 CMBs 的重要影响因素,可作为预测 CMBs 的独立因素。

【关键词】 动态动脉硬化指数 非杓型血压 脑微出血 缺血性脑卒中

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)03-0200-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.008

The study on the correlation between ambulatory arterial stiffness index, non dipper blood pressure and micro hemorrhage in patients with cerebral ischemic stroke Ke Guoxiu, Wang Guojun, Qian Junfeng, et al. Department of Neurology, The NO.1 People Hospital of Changshu, Changshu 215500

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between ambulatory arterial stiffness index(AASI), nondipper blood pressure and cerebral microbleeds(CMBs) in patients with cerebral ischemic stroke. **Methods** There were 104 consecutive patients with acute ischemic stroke from January 2014 to December 2015 in this study. According to the head SWI examination results and the occurrence of CMBs, the patients were divided into CMBs group (42 cases) and non CMBs group (62 cases), the clinical characteristics of two groups were compared. AASI was calculated by the 24 h dynamic blood pressure (ABPM). The mean arterial pressure drop rate more than 10% at night was normal dipper type blood pressure, when less than 10%, it was the abnormal circadian rhythm of blood pressure, namely nondipper blood pressure in patients with ischemic stroke. **Results** The differences of the age, antiplatelet drug use, AASI, glycosylated hemoglobin, nondipper type blood pressure, history of previous stroke were statistically significant in CMBs group and non CMBs group ($P < 0.05$). In multivariable logistic regression analysis, AASI and nondipper type blood pressure, the age were independent risk factors in influencing the occurrence of CMBs ($P < 0.05$). In spearman rank correlation analysis, CMBs severity and AASI ($r = 0.290, P = 0.001$), nondipper type blood pressure ($r = 0.203, P = 0.013$) were positively correlated. **Conclusion** The age, AASI, nondipper type blood pressure were important factors in affecting the CMBs, and could be used as independent predictors of CMBs.

【Key words】 Ambulatory arterial stiffness index Nondipper hypertension Cerebral microbleeds Ischemic stroke

随着医学影像学特别是三维快速场回波磁敏感

加权成像(Three dimensional fast field echo magnetic susceptibility weighted imaging, 3D-FFESWI, 简称 SWI)等技术的推广应用,脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)在脑血管病研究中越来越多。CMBs 在

无脑血管病史的老年人中发病率为 5%, 而急性缺血性脑卒中患者 CMBs 发病率高达 17%^[1]。动态动脉硬化指数 (Ambulatory arterial stiffness index, AASI) 是利用常规 24 h 动态血压监测 (Ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) 数据中的舒张压作为应变量, 收缩压作为自变量, 进行线性回归分析得出回归系数, 计算出反映动脉硬化程度的指数, $AASI = 1 - \text{回归系数}$ 。AASI 通过检查整体动脉弹性功能, 反映动脉硬化程度的新指标。在生理情况下夜间平均血压较白天下降 10%~15% 称为杓型血压 (dipper hypertension, DIP)。当血压昼夜节律异常时, 夜间血压均值较白天下降不足 10%, 称之为非杓型血压 (Nondipper hypertension, NDIP)。与 DIP 患者比较, NDIP 患者由于心脑血管和肾脏夜间长时间处于较高的血压负荷下, 因而有更严重的靶器官损害倾向, 不仅急性心梗等心血管事件的危险性增加, 脑卒中及肾功能损害也更为常见^[2]; AASI 及 NDIP 在心血管疾病中研究较多, 被认为可独立预测心血管事件, 但其与脑血管病特别是 CMBs 的相关性鲜见报道。本研究通过对急性缺血性脑卒中患者进行 SWI 及 24 h 动态血压检查, 旨在探讨 AASI、NDIP 与 CMBs 的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月~2015 年 12 月就诊于本科住院的急性缺血性脑卒中且发病时间 < 72 h 的患者共 104 例, 其中男 72 例, 女 32 例; 年龄 49~81 岁, 平均年龄 (66.4 ± 7.7) 岁。入组标准: ①年龄 > 18 岁; ②颅脑 CT 或 MRI 确诊的缺血性脑卒中, 缺血性脑卒中符合《中国急性期缺血性脑卒中诊治指南 2014》的诊断标准; ③能完成临床生化指标、经颅多普勒颈动脉超声、头颅 MRI + DWI + SWI、24 h 动态血压监测; ④签署知情同意书。排除标准: ①继发性高血压病、高血压危象; ②糖尿病, 伴有严重的心脏疾病与肝肾疾病; ③恶性肿瘤。所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 CMBs 的诊断及严重程度分级 MRI 检查采用 Siemens 公司 3.0T12 通道 MRI 系统, 磁敏感加权成像 (SWI) 采用静脉血氧水平依赖 (VenoBO-LD) 序列, FOV 22 cm × 22 cm, 翻转角 30°, TR 50 ms, TE 25 ms, 矩阵 224 × 384, 采集次数为 1。CMBs 的 MRI 诊断标准: (1) SWI 序列上直径 2~

10 mm 圆形或卵圆形均匀低信号, 周围无水肿及占位; (2) 排除对称性苍白球钙化、脑内小血管流空以及铁沉积等所致低信号。按照 CMBs 分布的解剖区域对其数量和严重程度分级进行评判。CMBs 严重程度按数量分为 0~3 级^[3]: 0 级无 CMBs, 1 级为 1~2 个, 2 级为 3~10 个, 3 级为 10 个以上; 由 2 名有经验的神经影像学医师在不知道分组情况下, 依据上述标准对所有患者的 CMBs 进行评判, 意见不一致时协商决定。根据是否合并 CMBs 分为 CMBs 组和非 CMBs 组, 分别纳入 42 例和 62 例患者。

1.2.2 24 h 动态血压测定 采用美国 SunTech 无创便携式 ABPM 监测仪。设置白昼时间为 6:00~22:00, 每 0.5 h 测量 1 次; 夜间为 22:00~次日 6:00, 每 1 h 测量 1 次。观察 24 h 收缩压 (24 hSBP)、24 h 舒张压 (24 hDBP)、24 h 心率、24 h 脉压差以及血压杓型。根据 24 h 血压记录值, 以 DBP 为纵坐标, SBP 为横坐标, 求出斜率 (β), $AASI = 1 - \beta$ 。

1.2.3 临床资料收集及相关生化指标检测 记录患者年龄、性别、血压、血糖、血脂及有无吸烟史、饮酒史、心脏病史、既往脑卒中史、使用抗血小板聚集、抗凝及溶栓药物等资料。收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg, 或既往有高血压病史或正在服用抗高血压病药物即诊断为高血压病。吸烟史、饮酒史包括过去曾经吸烟、饮酒已戒除或未戒除者。甘油三酯 (Triglyceride, TG) 参考值: 0.40~1.80 mmol/L; 总胆固醇 (Total cholesterol, TC) 参考值: 2.80~5.18 mmol/L; 高密度脂蛋白 (HDL) 参考值: 1.04~1.55 mmol/L; 低密度脂蛋白 (LDL) 参考值: 2.1~3.37 mmol/L。空腹血糖水平 ≥ 7.0 和 (或) 餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L 诊断为糖尿病。糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 参考值: 4.0%~6.0%。血同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 参考值: 5~15 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.4 颈动脉内膜中层厚度 (cIMT) 检测 采用彩色多普勒超声诊断仪 (Philips HD11 型), 探头频率 7.5 MHz; 患者于检查前休息 10~15 min, 检查时取常规仰卧位, 充分暴露颈部, 头偏向被检查对侧, 在双侧颈总动脉处沿血管长轴测量; 管腔内膜交界面至中层与外层交界面之间的垂直距离为 IMT, 共测量 3 次, 取平均值为患者的颈动脉 cIMT 值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件, 计量资料符合正态分布的用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的用中位

数(四分位数间距)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用频数(百分数)表示,组间比较采用 χ^2 检验,所有检验均以双侧 $P<0.05$ 为标准;以是否伴有 CMBs 为应变量,将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多自变量,采用多因素 Logistic 逐步回归进行分析,以 $P<0.05$ 表示因素有统计学意义。

2 结 果

2.1 CMBs 组与非 CMBs 组患者一般资料比较

2 组的年龄、抗血小板聚集药物使用、AASI、糖化血红蛋白(HbA1c)、非构型血压、既往脑卒中史等方面进行比较有明显差异($P<0.05$),而吸烟、饮酒史、性别、合并高血压病史、糖尿病史、心脏病史、高脂血症及甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)、NIHSS 评分、颈动脉内膜-中层厚度(Carotid artery intima media thickness, cIMT)等 2 组比较也均无明显差异($P>0.05$)。抗凝治疗 CMBs 组 3 例,非 CMBs2 例;溶栓治疗 CMBs 组 1 例,非 CMBs0 例,上述两方面因例数太少未进行统计学分析(表 1)。

表 1 CMB 组与非 CMBs 组患者的一般资料比较

指标	CMBs 组 (n = 42)	非 CMBs 组 (n = 62)	P
年龄(岁)	69.96 ± 7.83	61.49 ± 10.26*	0.039
性别(男)[例(%)]	25(59.52%)	35(56.45%)	0.471
吸烟史(例)	16(38.10%)	22(35.48%)	0.537
饮酒史(例)	11(26.19%)	18(29.03%)	0.129
高血压病史(例)	29(69.05%)	41(66.13%)	0.072
糖尿病史(例)	15(35.71%)	21(33.87%)	0.318
高脂血症(例)	13(30.95%)	20(32.26%)	0.473
心脏病史(例)	20(47.62%)	28(45.16%)	0.614
既往脑卒中史(例)	20(47.62%)	15(24.19%)*	0.036
抗血小板聚集药物使用史(例)	19(45.24%)	16(25.81%)*	0.028
HbA1c(%)	9.04 ± 2.32	6.27 ± 1.94*	0.041
TG(mmol/L)	1.72 ± 0.36	1.81 ± 0.28	0.104
TC(mmol/L)	4.73 ± 1.21	4.79 ± 1.14	0.563
LDL-C(mmol/L)	2.76 ± 0.49	2.84 ± 0.37	0.289
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.25	1.28 ± 0.14	0.664
Hcy(μmol/L)	19.43 ± 11.75	18.94 ± 8.59	0.418
cIMT(mm)	1.07 ± 0.46	1.05 ± 0.57	0.105
NIHSS 评分(分)	12.52 ± 4.68	12.07 ± 6.74	0.738

注:TC(total cholesterol)为总胆固醇;HDL-c(High density lipoprotein)为高密度脂蛋白;LDL-c(Low density lipoprotein)为低密度脂蛋白;HbA1c(glycosylated hemoglobin),糖化血红蛋白;Hcy(homocysteine),血同型半胱氨酸;cIMT(Carotid artery intima media thickness)为颈动脉内膜-中层厚度;NIHSS(National Institutes of health neurological deficit score)为美国国立卫生研究院神经功能缺损评分。与 CMBs 组比较,* $P<0.05$

2.2 2 组 AASI 及非构型血压比较及 Spearman 等级相关分析

CMBs 组的 AASI 指数及非构型血压均高于非 CMBs 组($P<0.05$)(表 2)。Spearman 等级相关分析显示 CMBs 严重程度与 AASI($r = 0.290, P = 0.001$)及非构型血压($r = 0.203, P = 0.013$)均呈正相关。

表 2 2 组 AASI 及非构型血压比较

指标	CMBs 组 (n = 42)	非 CMBs 组 (n = 62)	P
AASI	0.61 ± 0.15*	0.45 ± 0.06	0.012
非构型血压	31(73.81%)*	30(48.39%)	0.031

注:AASI(Ambulatory arterial stiffness index)为动态动脉硬化指数;与非 CMBs 组比较,* $P<0.05$

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以 SWI 确诊是否发生 CMBs 为应变量,将经单因素分析 $P<0.05$ 的年龄、糖化血红蛋白(HbA1c)、既往脑卒中史、抗血小板聚集药物使用、AASI、非构型血压等 6 个自变量引入 logistic 回归方程进行多因素分析显示,年龄、AASI、非构型血压是影响 CMBs 发生的独立危险因素(表 3)。

表 3 多因素 Logistic 回归分析各个变量对 CMBs 的影响

变量	β	OR	95% CI	P
年龄	0.047	1.048	1.004~1.095	0.034
HbA1c	0.012	1.014	0.371~2.733	0.992
既往脑卒中史	1.185	3.263	0.813~13.027	0.104
抗血小板聚集药物使用史	0.04	1.492	0.953~2.347	0.094
AASI	0.124	1.132	1.007~1.272	0.038
非构型血压	1.322	3.752	1.317~10.688	0.013

3 讨 论

脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)是指脑内微小血管病变所致的脑微少量出血,大多数研究表明 CMBs 是急性缺血性脑卒中的一个重要危险因素,甚至有研究显示健康老年人群中 CMBs 的存在与后期的脑梗死也有相关性^[4]。还有研究表明曾患脑梗死的患者伴有 CMBs 时发生脑梗死的概率反而比脑出血更大^[5]。因此,CMBs 与脑卒中的关系极为密切,近年来越来越受到重视。

本研究发现,2 组年龄、抗血小板聚集药物使用、动态动脉硬化指数(Ambulatory arterial stiffness index, AASI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、非构型血压(Nondipper hypertension, NDIP)、既往卒中史等比较有明显差异($P<0.05$)。国内外研究均已证实,CMBs 随着年龄的增长而增加^[6-7]。对于抗血小

板聚集治疗是否增加急性缺血性脑卒中患者 CMBs 的数目以及出血风险,目前尚未有统一意见。Liu 等^[8]汇集了 11 项研究的数据,涉及 10429 例参与者,发现抗血小板聚集治疗可提高 CMBs 发生的风险。这与本研究结果一致。HbA1c 通常可以反映患者近 8~12 周的血糖控制情况。本研究发现,在 CMBs 组内 HbA1c 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HbA1c 增高影响 CMBs 发生的可能机制包括①可改变红细胞对氧的亲合力,使氧离曲线左移,引起组织与细胞缺氧,且构成基底膜和血管壁的胶原蛋白糖化后引起血管病变,血浆白蛋白的糖化可加速动脉粥样硬化形成,加速心脑血管并发症发生发展;②可引起肾小球增厚,诱发糖尿病肾病;③还可引起血脂和血粘滞度增高,可导致微血管病变,长期微血管损害可能与微出血有关^[9]。

进一步的多因素 Logistic 回归分析表明,年龄、AASI、NDIP 是影响 CMBs 发生的独立危险因素;Spearman 等级相关分析显示 CMBs 严重程度与 AASI($r = 0.290, P = 0.001$)及非杓型血压($r = 0.203, P = 0.013$)均呈正相关,即随着 CMBs 严重程度的加重,AASI 指数及 NDIP 的程度更为严重。AASI 作为新的动脉硬化评价指标,近年来引起了广泛的研究。24 h 动态血压监测提供了 1 d 不同生理状态下收缩压和舒张压的数值,AASI 正是利用这些收缩压和舒张压数值计算得来,等于 1 减去 24 h 舒张压对 24 h 收缩压的回归系数,AASI 越接近 1,动脉的弹性越差,动脉硬化越严重。目前应用最广泛的动脉硬化评价指标为脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV),被认为是金指标,但是由于 PWV 技术的设备昂贵以及需要专业操作人员,限制了它在临床和科研工作中的应用。有 Meta 分析对 AASI 与 PWV 相关性的研究进行了汇总,发现 AASI 不是一个单纯反映动脉硬化的指标,而是一个能够一定程度代表动脉硬化程度,同时也包含血压变异等信息的动脉系统综合指标^[10]。非杓型血压(NDIP)是高血压病患者由于长期血压节律紊乱会出现血压负荷增加、血管结构功能障碍,可导致动脉硬化^[11]。NDIP 与动脉硬化之间密切相关,可能的机制是 NDIP 血压节律夜间较高的血压机械力作用于血管内皮,导致血管内皮功能紊乱,脂质沉积,尤其是收缩压持续升高,导致血管平滑肌痉挛,导致血管结构改变,易形成血管斑块,而动脉粥样硬化出现的动脉结构改变会降低动脉顺应性,使夜间血压

居高不下,加重昼夜血压节律紊乱^[12]。因此,二者相互促进,相互影响。对于 CMBs 的发病机制,有研究认为高血压病可导致脑小血管发生纤维透明样变性和微动脉瘤,动脉纤维层和平滑肌层的缺乏容易导致小血管的破裂出血。病理学研究也发现 CMBs 多位于这些小动脉或微动脉瘤的周围^[13];这一发现揭示了本研究中 AASI 与 NDIP 影响 CMBs 发生发展的可能的病理生理机制。

综上所述,AASI 与 NDIP 是 CMBs 的重要影响因素,可作为预测 CMBs 的独立因素,这提示我们在平时的工作中对于降压治疗不仅要平均血压水平控制到目标值以下,更应关注血压昼夜变异性,针对不同患者制定个体化治疗将有助于减少 CMBs 的发生及发展。

参 考 文 献

- [1] Shoamanes A, Kwok CS, Lim PA, et al. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Stroke, 2013, 8(5): 348-356.
- [2] Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F. Morning blood pressure surge, dipping, and risk of ischemic stroke in elderly patients treated for hypertension[J]. Am J Hypertens, 2014, 27(4): 564-570.
- [3] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 165-174.
- [4] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts[J]. Stroke, 2013, 44(4): 995-1001.
- [5] Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke[J]. Stroke, 2010, 41(9): 2005-2009.
- [6] 王本孝. 脑微出血的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 31(1): 52-55.
- [7] Vernooij MW, Haag MD, Van Der Lugt A, et al. Use of anti-thrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study[J]. Arch Neurol, 2009, 66(6): 714-720.
- [8] Liu S, Li C. Antiplatelet drug use and cerebral microbleeds: a meta-analysis of published studies [J]. J stroke cerebrovasc Dis, 2015, 24(10): 2236-2244.
- [9] Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds[J]. Diabetologia, 2012, 55(3): 636-643.
- [10] Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2012, 224(2): 291-301.
- [11] Vasunta RL, Kesniemi YA, Ylitalo A, et al. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis in a middle-aged population: OPERA Study[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(1): 60-66.
- [12] Demir M, Demir C, Keceoglu S. Relationship between serum bilirubin concentration and nondipper hypertension[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(5): 1454-1458.
- [13] Paul AY, Victor LV, Kathryn AE, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations[J]. Front Neurol, 2013, 4: 205.