

轻型 AIS 患者立位循环调节异常与重度脑白质病变相关性

李双杏 唐玮婷 范文捷 李姝莹 刘 彤 游 咏

摘 要 **目的** 探讨轻型急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者立位循环异常与重度脑白质病变的相关性。**方法** 选取 2019 年 6 月 ~ 2021 年 4 月海南医学院第二附属医院及南华大学附属第一医院神经内科就诊的轻型 AIS 患者。完善头颅磁共振,使用 Fazekas 量表完成脑白质病变的评估,其中 0 ~ 3 分为无 - 轻度脑白质病变,4 ~ 6 分为重度脑白质病变。完善卧立位 TCD 检查,记录患者卧位及直立位血压、心率及脑血流动力学的变化,根据卧立位 TCD 结果将患者进行分组。**结果** 纳入 128 例 AIS 患者,其中无 - 轻度脑白质病变患者 105 例 (82.0%),重度脑白质病变患者 23 例 (18.0%)。重度脑白质病变患者较无 - 轻度脑白质病变患者年龄更大 ($P=0.001$),高血压病史率更高 ($P=0.017$)。依据卧立位血压、心率及脑血流动力学变化特点,AIS 患者可分为卧立位试验正常组 ($n=32,25.0\%$)、OHP 组 ($n=36,28.1\%$)、OHT 组 ($n=38,29.7\%$)、OH - C 组 ($n=8,6.3\%$) 和 OH - U 组 ($n=16,10.9\%$)。重度脑白质病变组较无 - 轻度脑白质病变组 OH - U 患者比例更高 [$6(26.1\%)$ vs $8(7.6\%)$, $P=0.02$]。多因素 Logistic 回归分析显示,高龄 (OR = 0.92, 95% CI: 0.87 ~ 0.97, $P=0.002$)、高血压病史 (OR = 0.162, 95% CI: 0.034 ~ 0.770, $P=0.022$) 及 OH - U 分组 (OR = 4.82, 95% CI: 1.29 ~ 17.91, $P=0.019$) 是轻型缺血性脑卒中脑白质病变的独立危险因素。**结论** OH - U 是轻型 AIS 患者重度脑白质病变的危险因素。

关键词 缺血性脑卒中 直立性低血压 直立性脑低灌注 经颅多普勒

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.016

Relationship between Orthostatic Circulatory Disorders and Severe Cerebral White Matter Lesions in Patients with Mild Acute Ischemic Stroke. LI Shuangxing, TANG Weiting, FAN Wenjie, et al. Department of Neurology, Affiliated 2nd Hospital of Hainan Medical University, Hainan 570100, China

Abstract **Objective** To explore the relationship between orthostatic circulatory disorders and severe cerebral white matter lesions in patients with mild acute ischemic stroke. **Methods** Mild AIS patients visited outpatient and inpatient department of Neurology, from June 2019 to June 2021, were enrolled. Magnetic resonance image were measured among these patients and WMLs was evaluated by Fazekas scale. Patients were divided into non - WMLs or mild WMLs according to 0 - 3 points of Fazekas scale, and severe WMLs group with 4 - 6 points. Active - standing TCD test were performed on all patient, and blood pressure, heart rate and cerebral hemodynamics were recorded. **Results** A total of 128 AIS patients were enrolled, including 105 cases (82.0%) non - WML or mild WMLs, 23 cases (18.0%) severe WMLs. Severe WMLs group was older and prevalence rate of hypertension was higher than that in non - WMLs or mild WMLs group (P were 0.001, 0.017). According to the results of supine - to - standing TCD test, patients were classified into Normal group 32 cases (25.0%), Orthostatic cerebral hypoperfusion (OHP) 36 cases (28.1%), Orthostatic hypertension (OHT) 38 cases (29.7%), Orthostatic hypotension - compensated (OH - C) 8 cases (6.3%) Orthostatic hypotension - uncompensated (OH - U) 16 cases (10.9%). Incidence rate of OH - U was higher in severe WMLs group [$6(26.1\%)$ vs $8(7.6\%)$, $P=0.02$]. Multivariate Logistic regression analysis showed that older age (OR = 0.92, 95% CI: 0.87 - 0.97, $P=0.002$), hypertension (OR = 0.162, 95% CI: 0.034 - 0.770, $P=0.022$) and OH - U (OR = 4.82, 95% CI: 1.29 - 17.91, $P=0.019$) were independent risk factor for severe WMLs in patients with mild AIS. **Conclusion** OH - U is an independent risk factor for mild AIS patients with severe WMLs.

Key words Acute ischemic stroke; Orthostatic hypotension; Orthostatic cerebral hypoperfusion; Transcranial doppler

基金项目:海南省重点研发计划科技合作类项目(ZDYF2020227)

作者单位:570100 海口,海南医学院第二附属医院神经内科(李双杏、唐玮婷、范文捷、李姝莹、刘彤、游咏);421001 衡阳,南华大学附属第一医院病理科(范文捷)

通信作者:唐玮婷,电子邮箱:1310083906@qq.com

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 又称急性脑梗死,是由于脑血管的突然闭塞导致的脑灌注异常,是世界范围内高病死率、高致残率、高复发率的一类疾病^[1]。既往研究表明,急性脑梗死易并发自主神经功能障碍,表现为直立性低血压、压力感

受器受损、心律变异性增大等^[2,3]。AIS 患者合并自主神经功能障碍与再发脑梗死、病死率增加、认知功能障碍等不良预后有关,且具体机制不详^[2,4]。脑白质病变(white matter lesions, WMLs)作为脑小血管病变的表现形式,是脑卒中、认知功能下降、抑郁、病死率增加的危险因素^[5]。此外 WML 也与脑卒中预后不良和机械取栓后脑出血风险增加有关^[6]。已有证据表明,心脑血管调节功能异常与脑白质病变有关^[7]。经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)可动态监测脑血流变化,TCD 结合卧立位的方法可用来评估自主神经功能及脑自动调节功能^[8]。目前鲜有关于轻型 AIS 患者卧立位 TCD 结果与脑白质病变相关性的研究。本研究旨在通过分析轻型 AIS 患者卧立位 TCD 试验结果,探讨轻型 AIS 患者立位循环异常与重度脑白质病变的相关性。

对象与方法

1. 研究对象:连续入组 2019 年 6 月~2021 年 4 月海南医学院第二附属医院及南华大学附属第一医院神经内科就诊的 AIS 患者。共纳入急性脑卒中患者 503 例,依据排除标准,排除 375 例,最终入组 128 例。本研究已通过海南医学院第二附属医院及南华大学附属第一医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号:2019R005 - E02)。所有患者均签署知情同意书。

2. 纳入标准:①诊断符合急性脑梗死诊断标准;②NIHSS ≤ 4 分;③可配合完善卧立位试验;④颞窗声透良好;⑤可配合完成 1.5T 或 3.0T 磁共振检查。

3. 排除标准:①无法配合完成卧立位试验;②双侧颞窗声透不良;③不能完成头颅磁共振;④严重心脏、肺、肝脏及肾脏功能障碍;⑤其他原因造成的白质病变(如感染、中毒、特异性脑白质疾病、多发性硬化等脱水鞘疾病、神经退行性疾病等)。

4. 研究方法:收集患者一般临床信息,包括性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症、心房颤动、高同型半胱氨酸、脑卒中史、完善美国国立卫生研究院脑卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分。

5. 影像学检查:依据头颅磁共振 T₂ 加权 FLAIR 序列显示脑白质病变,应用 FAZEKS 量表进行脑白质病变评分,其中 0~3 分为无-轻度脑白质病变组,4~6 分为重度脑白质病变组^[9]。

6. TCD 卧立位试验:卧立位 TCD 试验在发病 7

天内完成。TCD 卧立位试验均由两名经过专业培训的神内科医生完成。采用 2MHz 探头探及一侧大脑中动脉,在 50~60mm 深度进行脑血流量监测,得到清晰血流信号后使用头套固定超声探头。具体操作过程为:患者平卧 3min 后,于 8s 内迅速站立并保持直立位 10min,之后再平卧 3min^[10]。观察卧立基线时间及立位 1min、5min 及 10min 平均脑血流速度,并计算直立性脑血流速度评分,总分 >1 分为直立性脑低灌注^[10]。

7. 血压和心率测量:所有患者均测量卧位以及直立后 1min、3min、5min、10min 时的血压和心率,根据卧立位血压、心率和脑血流速度变化进行分组。直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)组:是指卧立位试验直立后收缩压下降 ≥ 20 mmHg,或舒张压下降 ≥ 10 mmHg。

8. 本研究分为 5 组:(1)直立性脑低灌注(orthostatic hypoperfusion, OHP)组:直立性脑血流速度评分 >1 分,不伴直立性低血压或直立性心动过速。(2)直立性低血压不伴直立性脑低灌注(orthostatic hypotension - compensated, OH - C)组。(3)直立性低血压伴直立性脑低灌注(OH - uncompensated, OH - U)组:OH 合并直立性脑血流速度评分 >1 分。(4)直立性高血压(orthostatic hypertension, OHT)组:由卧位变为立位时收缩压增加 ≥ 20 mmHg^[10]。(5)正常反应组:卧立位 TCD 试验血压、心率、脑血流反应均正常。存在直立性脑低灌注、直立性低血压及直立性高血压均定义为立位循环异常。

9. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。不符合正态分布的数据以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,两组间比较采用 Mann - Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行分析。采用二分类 Logistic 回归分析卧立位试验结果与脑白质病变的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本情况:入组 128 例 AIS 患者,其中男性 100 例,女性 28 例,平均年龄为 58.8 ± 10.06 岁。无-轻度脑白质病变组 105 例(82.0%),重度脑白质病变组 23 例(18.0%),两组患者性别、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、脑卒中史、心房颤动史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。重度脑白质

病变组年龄较无 - 轻度脑白质病变组大,差异有统计学意义 ($P=0.001$)。重度脑白质病变组高血压病史率较无 - 轻度脑白质病变组高,差异有统计学意义 ($P=0.017$),详见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]				
项目	无 - 轻度 脑白质病变组 ($n=105$)	重度 脑白质病变组 ($n=23$)	t	P
年龄 (岁)	57.44 $\pm$ 9.72	65.08 $\pm$ 9.34	3.53	0.001
男性/女性	80/25	20/3	-	0.400
吸烟史	56(53.3)	17(73.9)	-	0.100
高血压病史	64(61.0)	21(91.3)	-	0.017
糖尿病	35(33.3)	4(17.4)	-	0.150
高脂血症	45(42.9)	7(30.4)	-	0.350
高同型半胱氨酸血症病史	12(11.4)	3(13.0)	-	-
脑卒中心	22(21.0)	4(17.4)	-	0.780
心房颤动	3(2.9)	1(4.3)	-	0.550

- . 采用 Fisher 确切概率法检验 (无统计值)

2. 无 - 轻度脑白质病变组与重度脑白质病变组临床数据比较:无 - 轻度脑白质病变组在卧 - 立位收缩压、舒张压、心率及大脑中动脉平均流速上比较,差异均无统计学意义 (表 2)。依据卧 - 立位血压、心率及脑血流变化特点,AIS 患者可分为卧立位试验正常组 ($n=32,25\%$)、OHP 组 ($n=36,28.1\%$)、OHT 组 ($n=38,29.7\%$)、OH - C 组 ($n=8,6.3\%$) 和 OH - U 组 ($n=16,10.9\%$)。重度脑白质病变组较无 - 轻度脑白质病变组 OH - U 患者比例更高 [6(26.1%) vs 8(7.6%), $P=0.02$],两组在 OHP、OHT、OH - C 及卧立位试验正常反应组患者比例比较,差异均无统计学意义,详见表 3。

3. 多因素 Logistic 回归分析显示,高龄 (OR = 0.92,95% CI:0.87 ~ 0.97, $P=0.002$)、高血压病史 (OR = 0.162,95% CI:0.034 ~ 0.770, $P=0.022$) 及 OH - U 分组 (OR = 4.82,95% CI:1.29 ~ 17.91, $P=0.019$) 是轻型缺血性脑卒中重度脑白质病变的独立危险因素,详见表 4。

表 2 两组卧立位数据比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项目	无 - 轻度脑白质病变组 ($n=105$)	重度脑白质病变组 ($n=23$)	t	P
卧位收缩压 (mmHg)	144.06 $\pm$ 14.83	149.30 $\pm$ 18.90	-0.140	0.330
卧位舒张压 (mmHg)	83.54 $\pm$ 15.32	83.30 $\pm$ 15.08	0.068	0.950
立位收缩压 (mmHg)	152.26 $\pm$ 19.98	154.96 $\pm$ 27.61	-0.390	0.690
立位舒张压 (mmHg)	94.35 $\pm$ 14.89	93.00 $\pm$ 18.76	0.310	0.750
卧位心率 (次/分)	66.72 $\pm$ 10.30	70.82 $\pm$ 11.73	-1.870	0.064
立位心率 (次/分)	74.41 $\pm$ 14.41	78.30 $\pm$ 18.40	-0.280	0.190
卧位脑血流 (cm/s)	62.09 $\pm$ 20.75	59.62 $\pm$ 16.75	0.540	0.590
立位脑血流 (cm/s)	55.35 $\pm$ 16.57	54.05 $\pm$ 16.33	0.340	0.730

表 3 两组不同立位循环异常组比较 [$n(\%)$]			
组别	无 - 轻度脑白质病变组 ($n=105$)	重度脑白质病变组 ($n=23$)	P
OH - C 组	8(6.7)	0(0)	0.350
OH - U 组	8(7.6)	6(26.1)	0.020
OHT 组	31(29.5)	7(30.4)	1.000
OHP 组	31(29.5)	5(21.7)	0.810

表 4 重度脑白质病变危险因素分析				
项目	β	OR	95% CI	P
年龄	-0.086	0.920	0.870 ~ 0.970	0.002
OH - U	1.600	4.820	1.290 ~ 17.910	0.019
高血压	-1.820	0.162	0.034 ~ 0.770	0.022
OHP	0.670	1.940	0.610 ~ 6.230	0.260
OHT	0.330	1.390	0.480 ~ 4.030	0.540
OH - C	-20.045	0.000	-	0.990

讨 论

脑白质病变 (white matter lesions, WMLs) 作为脑小血管病变的表现形式,在脑卒中患者中常见,与认知能力下降、抑郁、步态障碍、跌倒和脑卒中风险增加有关^[7]。在基于社区人群的筛查中发现 60 岁时年龄相关血管性 WMLs 的患病率为 10% ~ 20%,90 岁以上人群接近 100%^[5]。对于急性缺血性脑卒中患者,国内一项研究表明其脑白质病变的患病率为 53.8%^[11]。也有多项研究发现,急性缺血性脑卒中患者重度脑白质病变的发生率约 40%^[12~14]。近年来研究发现,中 - 重度脑白质病变患者 NIHSS 评分更高^[15]。本研究中轻型 AIS 患者重度脑白质病变的发生率约为 18%,明显低于国内相关研究结果,考虑与入组脑梗死的严重程度较轻及对重度脑白质病变的定义方法不同有关。

WMH 最常见的危险因素是高龄和高血压, 本研究中, 重度脑白质病变患者较无 - 轻度脑白质病变患者年龄更大, 高血压患病率更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进行 Logistic 相关性分析提示年龄及高血压是轻型 AIS 患者重度脑白质病变的独立危险因素, 与曹琳等^[14]的研究结果一致。

血管相关性脑白质病变的形成与动脉粥样硬化、脂质透明样变或小血管纤维样坏死导致的慢性缺血有关^[5]。有脑白质病变的 AD 患者脑血流下降较无脑白质病变患者更明显^[16]。本研究将卧立位脑血流纳入评估, 将 OH 患者进一步分为 OH - C 及 OH - U, 发现重度脑白质 OH - U 患者较无 - 轻度脑白质病变组更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 相关性分析提示 OH - U 是急性缺血性脑卒中重度脑白质病变的独立危险因素 (OR = 4.82, 95% CI: 1.29 ~ 17.91, $P = 0.019$)。脑白质病变的进展是多种因素作用的结果, 对于急性缺血性脑卒中患者, 多评估高血压病、糖尿病、高血脂、同型半胱氨酸等常规危险因素, 很少将卧立位血流动力学参数纳入评估^[17]。何芸等^[9]研究发现, 在高血压患者中 OH 可能是脑白质病变的促成因素之一。刘辉等^[4]研究认为, OH 与老年人急性缺血性脑卒中认知功能下降有关, 但均未对脑血流进行评估。本研究中重度脑白质病变与 OH - U 相关, 而与 OH - C 并无相关性, 考虑直立性脑低灌注是促成轻型 AIS 合并 OH 患者脑白质病变的重要因素。其他类型的立位循环异常如直立性脑低灌注及直立性高血压并未发现与重度脑白质病变具有相关性。

综上所述, 轻型 AIS 患者重度脑白质病变与高龄、高血压及 OH - U 有关, 除了关注高血压、年龄等常见危险因素, 还应关注直立性低血压合并脑低灌注等不常见因素, 因此有必要对于轻型 AIS 患者进行卧立位 TCD 筛查, 对于危险因素进行干预从而降低脑卒中复发, 减少不良预后发生。

参考文献

- 1 Carandina A, Lazzeri G, Villa D, *et al.* Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction and neuro-modulation in ischemic stroke[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2357
- 2 Li X, Ge T, Leung H, *et al.* Autonomic dysfunction predicts clinical outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study [J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 215 - 218
- 3 Sykora M, Diedler J, Turcani P, *et al.* Baroreflex: a new therapeutic

- target in human stroke? [J]. *Stroke*, 2009, 40(12): 678 - 682
- 4 刘辉, 陈长, 蔺阳刚, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者直立性低血压状态与卒中后认知障碍相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(2): 128 - 131
- 5 Kasner SE, Greenberg SM, Higashida RT, *et al.* 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: A Journal of Cerebral Circulation*, 2017, 48(2): E44 - E71
- 6 Venema S, Postma AA, Wijngaard I, *et al.* White matter lesions and outcomes after endovascular treatment for acute ischemic stroke: MR CLEAN registry results[J]. *Stroke*, 2021, 52(9): 2849 - 2857
- 7 Zhang D, Zhang J, Zhang B, *et al.* Association of blood pressure, white matter lesions, and regional cerebral blood flow[J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2021, 21(27): e929958
- 8 Norcliffe - Kaufmann L, Galindo - Mendez B, Garcia - Guarniz AL, *et al.* Transcranial doppler in autonomic testing: standards and clinical applications[J]. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 2018, 28: 187 - 202
- 9 何芸, 屈秋民. 高血压患者脑白质病变与直立性低血压的相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(6): 5
- 10 唐玮婷, 余雅纯, 顾慧, 等. TCD 联合卧立位试验观察帕金森病患者神经循环异常的临床特点[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(2): 134 - 139
- 11 魏娜, 沈东超, 张玉梅, 等. 缺血性卒中合并脑白质病变的危险因素研究[J]. *中国卒中杂志*, 2011, 6(12): 960 - 966
- 12 秦琳, 周其达, 邹锡良, 等. 急性缺血性脑卒中患者血管僵硬与脑白质病变的关系研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 2: 103 - 106
- 13 张小峰, 徐文灯, 武剑. 急性缺血性脑卒中患者脑白质病变与血压变异性的相关性[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2021, 15(3): 153 - 156
- 14 曹林, 张美芳, 胡旻婧, 等. 急性缺血性脑卒中患者重度脑白质病变的危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(11): 1526 - 1527, 1530
- 15 Guo Y, Chen Z, Wang Q, *et al.* Influence of white matter lesions on the prognosis of acute cardioembolic stroke without reperfusion therapy [J]. *BMC Neurology*, 2021, 21(1): 364
- 16 Hanaoka, T, Kimura N, Aso Y, *et al.* Relationship between white matter lesions and regional cerebral blood flow changes during longitudinal follow up in Alzheimer's disease. [J]. *Geriatrics & Gerontology International*, 2016, 16(7): 836 - 842
- 17 Muscarì A, Faccioli L, Ghinelli M, *et al.* Hypertension and other determinants of white matter lesions in stroke patients[J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2016, 18(9): 907 - 912

(收稿日期: 2021 - 11 - 03)

(修回日期: 2022 - 02 - 09)