

不伴高血压病的动脉硬化性脑梗死患者脑微出血的危险因素分析

桂 千 冯红选 卢艳丽 王媚瑕 侯晓夏 程庆璋 吴冠会

摘 要 **目的** 探讨不伴高血压病的动脉硬化性脑梗死患者发生脑微出血 (cerebral microbleeds, CMB) 的危险因素。**方法** 选取2018年5月~2020年7月在苏州市立医院神经内科住院的101例动脉硬化性脑梗死患者,血压水平均正常,收集患者基本资料。依据头颅MRI磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI),分成CMB组35例和非CMB组66例,先对两组进行单因素分析,再进行二元多因素Logistic回归分析,确定患者发生CMB的独立危险因素。对35例CMB患者按CMB部位分为单纯脑叶组19例,单纯深部组11例,比较两组危险因素的差异。并依据TOAST分型,比较大动脉粥样硬化(large-artery atherosclerosis, LAA)型脑梗死患者和小动脉闭塞(small-artery occlusion, SAO)型脑梗死患者发生CMB的差异。**结果** CMB组与非CMB组单因素分析结果发现,两组年龄、脂蛋白相关磷脂酶A₂(lipoprotein-associated phospholipase A₂, LP-PLA₂)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, EGFR)、脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。进一步多因素分析显示,年龄(OR = 1.091, 95% CI: 1.006 ~ 1.184)、HCY (OR = 1.164, 95% CI: 1.034 ~ 1.310)、LA (OR = 3.797, 95% CI: 1.018 ~ 14.154)是不伴高血压病的动脉硬化性脑梗死患者发生CMB的独立危险因素。单纯脑叶CMB组与单纯深部CMB组比较,所有因素差异无统计学意义。SAO组较LAA组CMB发生率高($P < 0.05$)。**结论** 年龄、HCY、LA是不伴高血压病的动脉硬化性脑梗死患者发生CMB的独立危险因素,不同部位CMB组之间危险因素比较,差异无统计学意义,SAO型脑梗死患者CMB发生率较高。

关键词 高血压病 动脉硬化性脑梗死 脑微出血 危险因素

中图分类号 R743.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.022

Analysis of Risk Factors for Cerebral Microbleeds in Atherosclerotic Stroke Patients Without Hypertension. GUI Qian, FENG Hongxuan, LU Yanli, et al. Department of Neurology and Radiology, Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu 215002, China

Abstract **Objective** To investigate the risk factors of cerebral microbleeds (CMB) in atherosclerotic stroke patients without hypertension. **Methods** A total of 101 patients with atherosclerotic stroke who were hospitalized in the Neurology Department of Suzhou Municipal Hospital from May 2018 to July 2020 were selected. All patients had normal blood pressure. The basic data were collected. According to susceptibility-weighted imaging (SWI) of brain MRI, all patients were divided into CMB group (35 cases) and non-CMB group (66 cases). Univariate analysis was performed to compare the two groups first, and then multivariate Logistic regression analysis was performed to determine the independent risk factors for CMB. The 35 patients with CMB were divided into 19 cases in the pure lobar group and 11 cases in the pure deep group according to the location of CMB. The risk factors in CMB patients between the two groups were compared. And according to TOAST classification, the differences for incidence of CMB in patients with large-artery atherosclerotic stroke and those with small-artery occlusive stroke were compared. **Results** Univariate analysis showed that age, lipoprotein-associated phospholipase A₂ (LP-PLA₂), homocysteine (HCY), estimated glomerular filtration rate (EGFR) and the proportion of leukoaraiosis (LA) were statistically different ($P < 0.05$). Furthermore, multivariate analysis showed that age (OR = 1.091, 95% CI: 1.006 - 1.184), HCY (OR = 1.164, 95% CI: 1.034 - 1.310), and LA (OR = 3.797, 95% CI: 1.018 - 14.154) were independent risk factors for CMB in atherosclerotic stroke patients without hypertension. There were no significant differences in all factors between the pure lobar CMB group and the pure deep CMB group. Compared with the group of large-artery atherosclerotic stroke, the group of small-artery occlusive stroke had a higher incidence of CMB ($P < 0.05$). **Conclusion** Age, HCY and LA were independent risk factors for CMB in atherosclerotic stroke patients without hypertension. There were no significant differences in risk factors between the different CMB groups. The patients with

基金项目:南京医科大学科技发展基金资助项目(NMUB2018227)

作者单位:215002 南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)神经内科(桂千、冯红选、王媚瑕、侯晓夏、程庆璋、吴冠会),影像科(卢艳丽)

通信作者:吴冠会,主任医师,电子信箱:ghwusz26@njmu.edu.cn

small - artery occlusive stroke had a higher incidence of CMB.

Key words Hypertension; Atherosclerotic stroke; Cerebral microbleeds; Risk factors

脑微出血 (cerebral microbleeds, CMB) 是常见的出血性脑小血管病,是由于脑内微小血管的渗漏导致的血管周围组织少许含铁血黄素沉积,是一种以微量出血为主要特征的慢性脑实质病变。病灶可分布于大脑皮质与近皮质白质区、基底核区与幕下结构等深部脑区,既往多认为无明显临床症状而缺乏关注。近年来,随着影像学技术的改进,CMB 成为研究热点,发现其和精神障碍、步态障碍、智能减退有关,甚至可预测脑梗死后出血转化的发生^[1,2]。

CMB 在脑梗死患者中常见合并存在。既往的研究已明确,高血压病是 CMB 的独立危险因素^[3,4]。但临床上相当一部分不伴有高血压病的动脉硬化性脑梗死患者亦存在 CMB^[5,6]。因此,本研究旨在研究这部分患者发生 CMB 的危险因素,以及不同部位 CMB 组危险因素的差异,具有重要的临床意义。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 5 月 ~ 2020 年 7 月在苏州市立医院神经内科住院的脑梗死患者,共 101 例,其中,男性 64 例,女性 37 例,患者年龄 42 ~ 85 岁,均符合急性脑梗死的诊断标准^[5]。依据头颅 MRI 磁敏感加权成像 (susceptibility - weighted imaging, SWI),分成 CMB 组 35 例和非 CMB 组 66 例;对 35 例 CMB 患者按 CMB 部位分为单纯脑叶组 19 例,单纯深部组 11 例。入组标准:①发病 1 周以内;②首发脑梗死患者;③ TOAST 分型为大动脉粥样硬化 (large - artery atherosclerosis, LAA) 型 (LAA 组) 及小动脉闭塞 (small - artery occlusion, SAO) 型 (SAO 组) 脑梗死患者;④能配合完成头颅 MRI 检查,病史及资料齐全者。排除标准:①伴有高血压病史及入院后确诊高血压病的患者;②既往有脑出血等出血性脑血管病史患者;③持续服用阿司匹林、华法林等抗栓药物两年及以上者;④伴有自身免疫性疾病、血液病及严重肝肾功能异常的患者。本研究经苏州市立医院本部医学伦理学委员会批准 (伦理审批号: L2018005)。

2. 临床资料收集:入院后,采集患者的病史,包括患者的性别、年龄、饮酒史、吸烟史及高血压病史、糖尿病史、服用阿司匹林华法林等抗栓药物史、脑卒中史等,并记录 NIHSS 评分。第 2 天空腹静脉抽血,包括糖化血红蛋白 A1c (glycated hemoglobin, HbA1c)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇

(low - density lipoprotein cholesterol, LDL - C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high - density lipoprotein cholesterol, HDL - C)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (lipoprotein - associated phospholipase A₂, LP - PLA₂)、同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 等指标。估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, EGFR) 按慢性肾脏病流行病合作工程组 (CKD - EPI) 公式计算^[6]。在急诊留观时已检测过的项目入院后不再重复检测。

3. 影像学资料收集:所有患者运用 3.0T MRI 检查,序列包含 T₁ 加权像、T₂ 加权像、抑水像、弥散加权像、磁敏感 (susceptibility - weighted imaging, SWI) 加权像。CMB 病灶在 SWI 像上表现为均匀一致 2 ~ 10mm 的卵圆形低信号,并排除血管周围间隙、钙化、动脉末端分支的流空信号影、软脑膜部位的含铁血黄素沉积^[1]。患者 CMB 病灶的部位分为脑叶组 (分布在大脑皮质及皮质下白质区) 和深部组 (分布在胼胝体的白质区、基底核、丘脑、脑干、小脑等深部部位)。陈旧性腔隙性脑梗死的定义:将 T₁ 像呈低信号、T₂ 像呈高信号、抑水像呈高信号、直径 < 15mm 的卵圆形或圆形病灶,诊断为陈旧性腔隙性脑梗死。依据抑水像呈现的高信号,应用 Fazekas 量表分别对脑室旁与深部脑白质进行评分,将二者得分相加。脑室旁:0 分,无病变;1 分,铅笔样或帽状薄层病变;2 分,光滑的晕圈样病变;3 分,脑室旁形状不规则的高信号,并延续至深部白质。深部脑白质:0 分,无病变;1 分,病变呈点状;2 分,病变开始出现融合;3 分,病变发生大面积融合。依据既往研究,无或轻度脑白质病变评分为 0 ~ 2 分,中重度则评分为 3 ~ 6 分,将评分 0 ~ 2 分定义为无脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA),3 ~ 6 分定义为存在 LA^[7]。影像学阅片由影像科副主任医师按上述标准完成。

4. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。对连续变量进行正态分布检验,符合正态分布的数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 *t* 检验分析,不符合正态分布的数据以中位数 (四分位间距) [M (Q₁, Q₃)] 表示,采用 Mann - Whitney *U* 检验分析。分类变量以频数 (百分比) [n (%)] 表示,应用 χ^2 检验分析。首先应用单因素分析比较 CMB 组与非 CMB 组间资料的差异,再对单因

素分析有意义的指标行二分类资料多因素 *Logistic* 回归,确定不伴高血压病的动脉硬化性脑梗死患者发生 CMB 的危险因素。应用两独立样本检验比较单纯脑叶 CMB 组与单纯深部 CMB 组危险因素的差异。应用 χ^2 检验比较 LAA 型脑梗死患者与 SAO 型脑梗死患者 CMB 发生率的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CMB 一般情况:35 例脑梗死患者发生 CMB,66 例未发生 CMB, CMB 的发生率为 34.7%。共 53 个 CMB 病灶,其中脑叶区 32 个,深部 21 个。单纯脑

叶区发生 CMB 19 例(脑叶组),单纯深部 11 例(深部组),脑叶 + 深部 5 例。单因素分析结果显示,与非 CMB 组比较,CMB 组年龄、LP - PLA₂ 水平、HCY 水平、LA 的比例较高,EGFR 水平较低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而性别、吸烟饮酒史、糖尿病史、HbA1c、TG、LDL - C、HDL - C、FIB、NIHSS 评分、陈旧性腔隙性脑梗死的比例差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。单纯脑叶 CMB 组与单纯深部 CMB 组比较,所有因素比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表 2。

表 1 CMB 组与非 CMB 组比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	CMB 组($n=35$)	非 CMB 组($n=66$)	$\chi^2/t/z$	P
年龄(岁)	73.69 $\pm$ 9.49	60.27 $\pm$ 9.88	6.580	0.000
性别	22(0.629)	42(0.637)	0.006	0.938
吸烟	17(0.486)	27(0.409)	0.546	0.460
饮酒	7(0.200)	13(0.197)	0.001	0.971
糖尿病史	12(0.343)	18(0.273)	0.539	0.463
HbA1c	6.32 $\pm$ 1.42	6.25 $\pm$ 0.95	0.320	0.750
TG(mmol/L)	1.54 $\pm$ 0.51	1.67 $\pm$ 0.69	-0.940	0.350
LDL - C(mmol/L)	2.91 $\pm$ 0.65	3.15 $\pm$ 0.86	-1.429	0.156
HDL - C(mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.29	1.20 $\pm$ 0.28	0.429	0.669
FIB(g/L)	2.58 $\pm$ 0.57	2.54 $\pm$ 0.54	0.293	0.770
LP - PLA ₂ (ng/ml)	156.14 $\pm$ 41.94	137.70 $\pm$ 39.76	2.177	0.032
HCY(μ mol/L)	21.70(19.50, 29.20)	13.25(11.00, 15.00)	7.317	0.000
EGFR[ml/(min. 1.73m ²)]	97.30(83.64, 110.54)	104.06(96.66, 120.06)	-2.426	0.015
NIHSS(分)	2(1, 4)	2(1, 3)	1.623	0.105
陈旧性腔隙性脑梗死	25(0.714)	38(0.576)	1.870	0.171
LA	23(0.657)	8(0.121)	30.881	0.000

2. CMB 的多因素 *Logistic* 回归分析:将表 1 单因素分析有意义的指标(年龄、LP - PLA₂、HCY、EGFR、LA)作为自变量,以是否发生 CMB 为因变量,进行多因素 *Logistic* 回归,结果显示,年龄、HCY、LA 是不伴高血压病的动脉硬化性脑梗死患者发生 CMB 的独立危险因素($P < 0.05$),而 LP - PLA₂、EGFR 与 CMB 均无相关性($P > 0.05$),详见表 3。

3. LAA 型脑梗死患者与 SAO 型脑梗死患者 CMB 发生率比较:LAA 型脑梗死患者 38 例(LAA 组),8 例发生 CMB,SAO 型 63 例(SAO 组),27 例发生 CMB,SAO 型脑梗死患者 CMB 发生率较高,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.977$, $P = 0.026$),详见表 4。

讨 论

Dar 等^[2]研究发现,CMB 的程度与脑梗死患者出血转化有关,CMB 的存在影响着急性脑梗死患者抗栓治疗的选择。故研究脑梗死患者发生 CMB 的危险

因素,可为降低脑梗死后出血转化甚至脑出血的发生提供依据。既往部分关于 CMB 的研究采用 MRI 的场强较低,亦有采用梯度回波 T₂ 加权像检测 CMB 的研究。有研究表明,MRI 场强越高对 CMB 病灶识别越精确,且 SWI 序列检测 CMB 较梯度回波成像敏感^[8]。故本研究采用 3.0T MRI SWI 序列检测 CMB,影像学方法较精准。

张波等^[4]与蔡乃青等^[9]也进行了急性脑梗死患者伴 CMB 的研究,CMB 的发生率分别为 45%、54%,本研究 CMB 的发生率为 34.7%,较上述比例偏低,可能与以下原因有关。首先,本研究排除了高血压病人群,旨在研究高血压以外的引起 CMB 的危险因素。其次,已发生脑梗死患者多在服用抗血小板聚集药物,心房颤动患者大多行抗凝治疗,抗栓药物的使用势必增加 CMB 的发生率^[10,11]。曹红玉等^[12]研究亦发现,持续服用阿司匹林 ≥ 2 年是发生 CMB 的独

表 2 单纯脑叶 CMB 组与单纯深部 CMB 组比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$, $M(Q1, Q3)$]

项目	脑叶组($n=19$)	深部组($n=11$)	$\chi^2/t/z$	P
年龄(岁)	73.95±8.97	74.91±9.46	-0.277	0.783
性别	13(0.684)	7(0.636)	0.072	0.789
吸烟	10(0.526)	5(0.455)	0.144	0.705
饮酒	4(0.211)	2(0.182)	0.036	0.850
糖尿病史	5(0.263)	4(0.364)	0.335	0.563
HbA1c	6.37±1.62	6.28±1.38	0.149	0.883
TG (mmol/L)	1.59±0.42	1.54±0.71	0.269	0.790
LDL-C (mmol/L)	3.02±0.68	2.58±0.56	1.838	0.077
HDL-C (mmol/L)	1.21±0.32	1.21±0.26	0.038	0.970
FIB (g/L)	2.43±0.57	2.66±0.53	-1.122	0.272
LP-PLA ₂ (ng/ml)	153.11±37.39	165.55±46.49	-0.803	0.429
HCY (μmol/L)	21.70(19.20, 29.80)	26.00(21.00, 29.00)	-0.668	0.504
EGFR [ml/(min·1.73m ²)]	95.40(77.26, 108.34)	102.63(92.54, 115.48)	-1.700	0.089
NIHSS (分)	2(2, 3)	2(1, 6)	0.044	0.965
陈旧性腔隙性脑梗死	13(0.684)	8(0.727)	0.062	0.804
LA	10(0.526)	9(0.818)	2.556	0.110

表 3 CMB 的多因素分析

项目	β	Wald	P	OR(95% CI)
年龄	0.087	4.443	0.035	1.091(1.006~1.184)
LP-PLA ₂	0.010	1.688	0.194	1.010(0.995~1.026)
HCY	0.152	6.365	0.012	1.164(1.034~1.310)
EGFR	-0.025	1.596	0.206	0.975(0.938~1.014)
LA	1.334	3.949	0.047	3.797(1.018~14.154)

表 4 LAA 组与 SAO 组 CMB 发生率比较

组别	CMB	非 CMB	发生率(%)
LAA 组	8	30	0.211
SAO 组	27	36	0.429

立危险因素,且服用阿司匹林时间越长,CMB 程度越重。故本研究均为首发非心源性脑梗死患者,且排除了持续服用上述抗栓药物两年及以上者。

本研究发现,年龄、HCY、LA 是不伴高血压病的动脉硬化性脑梗死患者发生 CMB 的独立危险因素。本研究入组患者虽不伴高血压病史,但随着年龄增长,患者血压易波动,变异性大,另外,老龄患者脑血管病危险因素多,脑血管侧支代偿能力差,易发生脑小血管内皮病变,诱发 CMB,本研究关于年龄与 CMB 关系的结论与国内外多项研究结果一致^[3,4]。Wang 等^[13]研究了血压正常的 LAA 型脑梗死患者,发现 HCY 与 CMB 的严重程度相关,高 HCY 血症会引起大量蛋白质在内质网内错误折叠,发生应激反应,致使血管内皮细胞损伤凋亡、炎症反应等,从而增加 CMB 风险。Viswanathan 等^[14]研究认为,HCY 与血浆 β 淀粉样蛋白会相互作用,导致二者水平升高,产生神经毒性,引起脑微血管病变,发生 CMB。本研究关于 HCY 与 CMB 关系的结果可能与上述机制有关。

LA 与 CMB 同属于脑小血管病,Kawada^[15]研究发现,LA 发生越早,引起 CMB 的风险越大,其病理机制可能与脑慢性低或高灌注导致血-脑脊液屏障破坏或脑内血管反应性损伤有关。曹红玉等^[12]也研究发现,LA 的严重程度与 CMB 的严重程度相关,LA 可能引起脑内小血管管壁变薄,导致血液渗漏,支持本研究关于 LA 与 CMB 关系的结论。

本研究中 CMB 组与非 CMB 组比较,EGFR 水平较低,但多因素分析比较,差异无统计学意义。这与蔡乃青等^[9]的研究结论不尽一致,他们发现,低 EGFR 水平、长高血压病程是脑梗死患者发生 CMB 的危险因素,脑和肾脏在长期高血压的影响下有着相同的血流动力学特点。造成上述结论不一的原因考虑与本研究排除了高血压病患者有关。同样,多因素 Logistic 回归在校正混杂因素干扰后,CMB 组与非 CMB 组 LP-PLA₂ 水平比较,差异也无统计学意义,这与 Shoamanesh 等^[16]研究结论一致。

脑梗死合并不同部位 CMB 患者危险因素差异仍结论不一。本研究单纯脑叶 CMB 组与单纯深部 CMB 组比较,所有因素比较差异均无统计学意义。Zhang 等^[17]运用 3.0T 梯度回波成像研究了急性脑梗死患者,结果发现,单纯脑叶区 CMB 与高龄相关,单

纯深部 CMB 与平均动脉压相关。Kim 等^[18] 运用 1.5T 或 3.0T 梯度回波成像研究了急性脑梗死患者,发现抗凝剂的使用与脑叶区 CMB 有关,高龄及高血压与深部 CMB 有关。Romero 等^[19] 采用 3.0T 梯度回波成像研究了非脑梗死患者,发现 LP-PLA₂ 与深部 CMB 相关,LP-PLA₂ 可能通过载脂蛋白 E 基因多态性参与 CMB 的发生。上述结论不一的原因可能为本研究均为脑梗死患者,且排除了规律服用抗栓剂及高血压病人群,以及不同研究使用 MRI 的场强与序列不同。本研究同样发现,SAO 型脑梗死患者较 LAA 型脑梗死患者 CMB 发生率高,考虑因为 CMB 属于脑小血管病,这与 Terasawa 等^[20] 的结论相符。

综上所述,急性脑梗死患者行 MRI 检查时尽量采用场强高的设备,并需完善 SWI 像及抑水像,了解 CMB 及 LA 情况,亦需常规行 HCY 检查,综合评估 CMB 风险,对高 HCY 血症患者应给予积极治疗,并谨慎决定抗栓治疗方案,降低脑梗死后出血转化甚至脑出血的发生。当然,本研究也有一些不足,不适用于伴高血压病及心房颤动的脑梗死患者,样本量偏小,未对 CMB 的程度分级,需进一步扩大样本量进行多中心研究。

参考文献

- Qian Y, Zheng K, Wang H, *et al.* Cerebral microbleeds and their influence on cognitive impairment in dialysis patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(1): 85–95
- Dar NZ, Ain QU, Nazir R, *et al.* Cerebral microbleeds in acute ischemic stroke as a predictor of hemorrhagic transformation[J]. *Cureus*, 2018, 10(9): e3308
- Liang C, Wang J, Feng M, *et al.* White matter changes, duration of hypertension, and age are associated with cerebral microbleeds in patients with different stages of hypertension[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(1): 119–130
- 张波, 何祥英, 黄丹, 等. 急性缺血性脑卒中并发脑微出血的危险因素及血清 sICAM-1、Hcy、IL-6 水平分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(12): 772–776
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666–682
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604–612
- Nam KW, Kwon HM, Lim JS, *et al.* Leukoaraiosis is associated with pneumonia after acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 51
- Buch S, Cheng YN, Hu J, *et al.* Determination of detection sensitivity for cerebral microbleeds using susceptibility-weighted imaging[J]. *NMR Biomed*, 2017, 30(4): 1–19
- 蔡乃青, 谢丽桔, 李智文, 等. 脑梗死患者微出血危险因素分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(6): 326–330
- Ge L, Ouyang X, Ban C, *et al.* Cerebral microbleeds in patients with ischemic cerebrovascular disease taking aspirin or clopidogrel[J]. *Medicine: Baltimore*, 2019, 98(9): e14685
- Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, *et al.* Cerebral microbleeds: relationship to antithrombotic medications[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 2347–2355
- 曹红玉, 秦伟, 杨磊, 等. 缺血性脑白质高信号患者脑微出血的危险因素分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(6): 485–489
- Wang BR, Ou Z, Jiang T, *et al.* Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(11): 2746–2751
- Viswanathan A, Raj S, Greenberg SM, *et al.* Plasma beta, homocysteine, and cognition: the vitamin intervention for stroke prevention(VISP) trial[J]. *Neurology*, 2009, 72: 268–272
- Kawada T. Risk assessment of cerebral microbleeds and white matter hyperintensities in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 37(3): 245–249
- Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, *et al.* Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: framingham Heart Study[J]. *Neurology*, 2015, 84(8): 825–832
- Zhang C, Li Z, Wang Y, *et al.* Risk factors of cerebral microbleeds in strictly deep or lobar brain regions differed[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(1): 24–30
- Kim BJ, Yoon Y, Sohn H, *et al.* Difference in the location and risk factors of cerebral microbleeds according to ischemic stroke subtypes[J]. *J Stroke*, 2016, 18(3): 297–303
- Romero JR, Preis SR, Beiser AS, *et al.* Lipoprotein phospholipase A2 and cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study[J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3091–3094
- Terasawa Y, Sakai K, Komatsu T, *et al.* Microbleeds of lacunar infarction and middle cerebral artery flow velocity of branch atherosclerotic disease are essential factors of stroke etiology[J]. *Eur Neurol*, 2019, 81(1–2): 19–23

(收稿日期: 2022-03-21)

(修回日期: 2022-03-31)

(上接第 105 页)

- Miyauchi E, Motoi N, Ono H, *et al.* Distinct characteristics of small cell lung cancer correlate with central or peripheral origin: subtyping based on location and expression of Transcription Factor TTF-1[J]. *Medicine*, 2015, 94(51): e2324–e2330
- Wang DM, Chen DM, Zhang C, *et al.* Analysis of the relationship between Ki-67 expression and chemotherapy and prognosis in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9

(5): 3491–3498

- Yu XF, Dong ZW, Wang WY, *et al.* Adenocarcinoma of high-grade patterns associated with distinct outcome of first-line chemotherapy or EGFR-TKIs in patients of relapsed lung cancer[J]. *Cancer Management and Research*, 2021, 13: 3981–3990

(收稿日期: 2022-03-10)

(修回日期: 2022-03-24)