

原发性脑出血患者脑小血管病负担与左心室射血分数的相关性研究*

徐雨羽^{1,2**} 李佳雯² 叶香华² 高峰^{2***}

1.浙江省嵊州市中医院,浙江 绍兴 312400;

2.浙江大学医学院附属第二医院,浙江 绍兴 310009

【摘要】 目的 探讨原发性脑出血(ICH)患者脑小血管病(CSVD)负担与左心室射血分数(LVEF)的关系。方法 回顾性分析浙江大学医学院附属第二医院神经内科 2016 年 11 月—2018 年 5 月收入的 82 例 ICH 患者临床资料。应用磁共振液体衰减反转恢复,磁敏感加权成像及 T2 加权序列分别评估脑白质高信号(WMHs)、脑微出血(CMBs)、腔隙性脑梗死、扩大的血管周围间隙情况,综合以上四种影像学标志,根据 CSVD 总体负担评分得出总分,分为轻度(0 分和 1 分)、中重度(2 分、3 分和 4 分)两组。同时通过超声心动图检查获取患者的 LVEF,对 ICH 患者 CSVD 与 LVEF 的相关性进行分析,评估 LVEF 与 CSVD 总负担的关系。结果 共纳入 82 例 ICH 患者,中重度 WMHs、脑微出血、扩大血管周围间隙(>11 个)、腔隙性脑梗死的发生率分别是 28.05%,67.07%,36.59%,47.56%,中重度 CSVD 负担占 59.76%。在预测影响脑小血管病负担的多因素回归分析中,在调整混杂因素后,LVEF(OR=0.843,95%CI=0.773~0.920,P<0.05)仍然显著相关。低水平的 LVEF 值有可能成为较重的脑小血管病负荷的标志。结论 原发性脑出血患者 CSVD 的负担与 LVEF 相关。LVEF 有可能成为预测 CSVD 发生的的简易指标,更有利于基层推广应用。

【关键词】 原发性脑出血,脑小血管病,总体负担,左心室射血分数

近年来,随着核磁共振成像技术的不断发展,对脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease,CSVD)的认识也在逐步深入。CSVD 的诊断主要依赖于磁共振(Magnetic Resonance Imaging,MRI),通过详细观察具体的影像学表现特点,有助于临床医务人员识别病灶部位、病情严重程度、周围邻近组织改变等信息,为后续的针对性治疗提供可靠依据^[1]。陆续开展的临床研究对诱发该病症的危险因素做出了一定总结,但其发病的病理生理机制仍不清楚。有研究报道左心室收缩功能与脑血管疾病密切相关,其致病机制是低灌注和血栓栓塞,而弥漫性低灌注和栓塞是 CSVD 的主要机制之一^[2]。有研究表明左心室收缩功能与脑灌注的慢性减少过程相关,从而推测左心室收缩功能与 CSVD 之间存在相关性^[3]。然而,此类研究主要集中在有限的心血管疾病患者中进行。目前,关于左心室收缩功能与 CSVD 之间相关性研究在缺血性脑卒中患者中已有报道^[4],而在脑出血患者中尚无报道。本研究采用

Staals^[5]提出的 CSVD 总体负担评分法进行评分,探讨原发性脑出血(Primary Cerebral Hemorrhage,ICH)患者 CSVD 总体负担与左心室收缩功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析浙江大学医学院附属第二医院神经内科 2016 年 11 月—2018 年 5 月收入的 82 例 ICH 患者临床资料,其中男 56 例,女 26 例,平均年龄(63.09±12.42)岁,发病后入院神经功能缺损(National Institute of Health stroke scale,NIHSS)评分为 3(1—6)分。

1.2 纳入标准 (1)符合 ICH 的临床诊断^[6],且经过影像学检查证实;(2)所有患者收入院后均完成多模式磁共振检查和超声心动图检查;(3)临床资料完整,无影响本研究开展的缺失项或者是关键性数据;(4)入院时的 NIHSS 评分≤6 分者。

1.3 排除标准 (1)既往具有脑血管病史者;(2)心脏

* 基金项目:浙江省嵊州市科技计划项目(20196614)

** 作者简介:徐雨羽,女,(1990—),硕士研究生,浙江嵊州人,主治医师,主要从事研究神经病学方向。

*** 通讯作者:高峰

超声提示中重度瓣膜狭窄或返流;(3)根据 InterTAK 诊断标准临床诊断或实验室检查结果诊断为患有应激性心脏病(Stress-induced Cardiomyopathy, SICMP)的患者^[7];(4)没有或没有足够头颅 MRI 影像及心脏超声学数据。患者和/或家属知情同意参与本研究且已完成伦理审批。

1.4 方法 详细统计患者的基本信息,包括年龄、性别、吸烟、饮酒、入院 NIHSS 评分、入院血压、合并症、既往用药(降压药物、降糖药物)、血肿体积(采用多田公式计算血肿体积)。

1.4.1 超声心动图数据收集及计算 超声心动图在 2.5—MHz 的超声机(Sequoia, Simemens, 美国)上进行,由经验丰富的超声科医生操作检查,实时获取心腔检测结果,包括左心室室壁厚度(Left Ventricular Septum Thickness, LVST)、左心室收缩末内径(Left Ventricular Internal End-systolic Diameter, LVIDs)、左心室舒张末内径(Left Ventricular Internal Diameter at End-diastole, LVIDd)、左心室收缩末期后壁厚度(Left Ventricular End-systolic Posterior Wall Thickness, LVPWs)、左心房内径(Left Atrium Diameter, LA)、左心室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF),并根据获取的检测结果分别计算左心室短轴缩短率(Fractional Shortening, FS)、每搏输出血量(Stroke Volume, SV)。LVEF、FS 和 SV 分别作为左心室收缩功能标记。

1.4.2 CSVD 总体负荷评分 该项评估工作均由具有丰富工作经验的 2 名神经病学领域专家学者完成,获取患者的影像学检查结果后展开深入细致的分析,交流彼此意见并形成共识,评估标准参照欧洲卒中大会形成的报告^[8-9],包括:(1) WMHs:通过 Fazekas 分级标准进行评定,其中 0 分为未发现 WMHs 出现,1 分为 WMHs 呈帽状或者是铅笔样,2 分为病变部位呈现出晕圈影响且边缘光滑,3 分为存在不规则的高信号并一直从脑室旁延伸至深部白质。(2) CMBs:当影像学检查结果提示存在微量出血时计为 1 分,反之为 0 分。(3)扩大的血管周围间隙(EPVS):本研究中只记录基底节区 EPVS 数目,评分法则采用 5 级计数法^[8],未发现 EPV 征象为 0 级,EPVS 数量在 10 个以下时为 1 级,EPVS 数量在 11 个至 20 个之间时为 2 级、EPVS 数量

在 21 个至 40 个之间时为 3 级,EPVS 数量在 40 个以上时为 4 级。当评估结果为 0 级和 1 级时计为 1 分,反之其余评估结果均计为 1 分。(4)腔隙性脑梗死:影像学检查提示存在腔隙性脑梗死征象时计为 1 分,未发现征象则计为 0 分。综合以上四种影像学特征对 CSVD 总体负担评分,将四个影像指标负担评分进行相加,评分范围为 0~4 分,分数越高,说明颅内脑小血管病负担越严重^[5,9]。示例:患者,男 80 岁,左侧枕叶血肿,MRI 显示所有 4 个影像学标记,此患者 CSVD 总负担评分 4 分,见图 1。

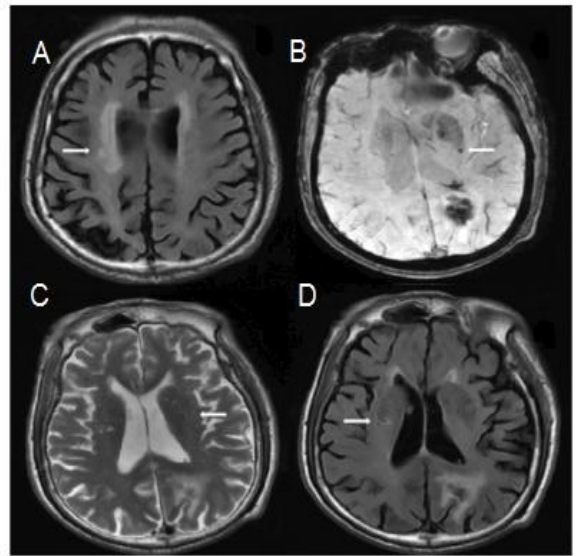


图 1 入组的一例 80 岁左侧枕叶血肿男性患者, MRI 显示所有 4 个影像学标记(A: FLAIR 显示侧脑室旁脑白质病变(Fazekas 3 级);B:SWAN 显示左侧基底节区微出血;C:T2WI 显示存在 EPVS;D:FLAIR 显示患者右侧基底节区腔隙性成)。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 22.0 版统计学软件进行分析。符合正态分布计量资料采用均数±标准差表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料用中位数[M(Q₁~Q₃)]表示,采用 Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料用例(%)表示,采用卡方或 Fisher 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 CSVD 患者的一般资料比较 两组 CSVD 患者的一般资料比较,除脑血肿体积差异明显外其余指标数值相近,见表 1。

表 1 两组不同程度 CSVD 负担患者的一般资料比较

项目	轻度 CSVD(n=33)	中重度 CSVD(n=49)	U/t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	62.82±12.60	63.27±12.43	-0.159	>0.05
男性[例(%)]	25(75.75)	31(63.27)	1.421	>0.05
入院 NIHSS 评分(分)	3.00(1.00, 5.25)	2.50(1.00, 7.75)	0.462	>0.05
入院收缩压(mmHg)	148.58±20.70	151.08±21.37	-0.527	>0.05
脑血肿体积(mL)	3.00(2.00, 8.00)	10.00(3.00, 16.00)	3.001	<0.05
高血压[例(%)]	23(69.69)	31(63.27)	0.363	>0.05
糖尿病[例(%)]	2(6.06)	6(12.24)	0.298	>0.05
心房颤动[例(%)]	1(3.03)	1(2.04)	0.000	>0.05
冠心病[例(%)]	1(3.03)	1(2.04)	0.000	>0.05
脑梗死或 TIA[例(%)]	1(3.03)	5(10.20)	0.626	>0.05
吸烟史[例(%)]	8(24.24)	16(32.65)	0.647	>0.05
饮酒史[例(%)]	8(24.24)	10(20.41)	0.169	>0.05
降压药物[例(%)]	12(36.36)	22(44.90)	0.592	>0.05
降糖药物[例(%)]	2(6.06)	6(12.24)	0.298	>0.05

2.2 两组 CSVD 患者 MR 检查结果及心超指标比较
轻度 CSVD 患者的 LVEF、FS 高于中重度 CSVD 患者，其余指标间数值相当，见表 2。其中，中重度 WMHs、脑

微出血、扩大血管周围间隙(>11 个)、腔隙性脑梗死的发生率分别是 28.05%、67.07%、36.59%、47.56%。

表 2 两组 CSVD 患者 MR 检查结果及心超指标比较

项目	轻度 CSVD(n=33)	中重度 CSVD(n=49)	U/t/ χ^2 值	p 值
WMHs 中重度[例(%)]	6(18.18)	17(34.69)	2.664	>0.05
脑微出血[例(%)]	19(57.58)	36(73.47)	2.256	>0.05
PVS(>11 个)[例(%)]	10(30.30)	20(40.82)	0.939	>0.05
腔隙性脑梗死[例(%)]	13(39.39)	26(53.06)	1.477	>0.05
IVST(mm)	10.05(9.30, 11.05)	10.35(9.25, 11.25)	0.676	>0.05
IVDs(mm)	27.70(26.05, 31.18)	30.00(26.60, 32.33)	1.419	>0.05
LVPWs(mm)	14.52±2.09	14.73±2.41	-0.405	>0.05
LA(mm)	34.10(31.18, 37.45)	34.55(31.80, 39.00)	0.586	>0.05
LVEF(%)	69.79±5.89	62.77±7.88	4.357	<0.05
FS(%)	41.00(37.00, 45.50)	34.00(32.00, 38.00)	4.292	<0.05
SV(ml)	66.80(58.63, 79.15)	63.30(56.55, 74.80)	-0.766	>0.05

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将表 2 中 P 值<0.05 的指标筛选出来后采用多因素 Logistic 回归模型进行检验，在调整混杂因素(脑血肿体积)后，与 CVSD 总负

担独立相关(模型 1)。当在排除有心脏病史的患者后，以上结果保持不变(模型 2)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

P 值	B	SE	Wald	OR(95%CI)
模型 1				
<LVEF5	-0.170	0.044	14.643	0.843(0.773, 0.920)
>FS)5	-0.091	0.060	2.327	0.913(0.812, 1.026)
模型 2				
<LVEF5	-0.127	0.052	5.916	0.881(0.796, 0.976)
>FS)5	-0.099	0.061	2.629	0.91(0.804, 1.021)

3 讨 论

通过超声心动图测定的 LVEF 通常被用作左心室收缩功能的简易指标，其病理机制与脑灌注有关。因此，可能通过 LVEF 与 CSVD 之间具有共同的病理生理学机制来解释本次研究结果，如弥漫性的低灌注。曾有研究提出了几种可能，来解释 LVEF 与 CSVD 之间的密切关系。其中一个研究表明，亚临床性左心室收缩功能降低会引起一系列血流动力学改变，促进心源性栓子的形成^[10]，从而表现为腔隙性脑梗死。另外，Jefferson AL^[11]等研究表明左心室收缩功能降低会引起弥漫性低灌注。人类的大脑拥有有敏感的自我

调节系统，从而来保证稳定的脑灌注和血压的短暂变化，然而当灌注长期减少时，会减弱此调节系统^[11,12]。迄今已有许多的研究均发现左心室收缩功能与脑灌注的慢性减少有关。因此，正如之前的许多研究^[13]所述，低灌注可能为解释低 LVEF 和高 CSVD 负担之间联系的主要因素，特别是在 WMHs 和腔隙性脑梗死的发展中。

由于脑血管和心血管疾病共有许多的危险因素，因此，这些血管危险因素可能同时存在亚临床心肌细胞损伤与 CSVD 的发展。Vogels 等^[14]研究发现心力衰竭患者伴有更严重的 WMH 评分和腔隙数目，LVEF 值与 WMH 评分独立相关。Nam K-W 等^[4]的研究中发现

在缺血性脑卒中患者中,LVEF 与 CSVD 同样呈负相关,并呈现剂量等级关系。但 Russo 等^[10]与我们的研究相反,未显示 LVEF 和 CSVD 之间的密切关系,这可能由于研究群体的不同,他们主要针对的是患有心血管疾病的患者,排除了脑血管疾病史的患者。大脑拥有的自我调节功能可能不允许细微的灌注改变而发展为 CSVD 的病变。

在临床上,超声心动图评估的脑血管病患者可能更多关注的是脑卒中筛查评估。存在亚临床水平的 LVEF 变化相对被忽视。然而,根据本次主要研究发现,LVEF 与 CSVD 密切相关,尽管 LVEF 在传统上是处于正常范围内。因此,临床医生在评估超声心动图时,应该关注该指标。LVEF 有可能成为预测 CSVD 发生的简易指标,且更有利于基层推广应用。而且,鉴于 LVEF 和 CSVD 间存在着密切的关联性,在今后展开的研究中尚需要对此展开更为深入的分析,以明确其对和 CSVD 患者临床结果的影响程度。此外 LVEF 低于 50%,提示心功能不全,针对心功能不全所使用的治疗药物作用机制是不是会对 CSVD 的治疗产生协同作用尚不明确,而且该指标能否用于疗效评估工作中也需要加用明确。

本研究结果提示,低水平的 LVEF 值有可能成为较重的脑小血管病负荷的标志。但本研究同样存在着一定的不足,首先,纳入研究的样本量过少且并非随机对照试验,存在着较高的样本选择偏倚性。其次,通过横断面的分析,不能直接得出确定的因果关系,需要进一步通过后续的前瞻性研究来证实。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会.中国脑小血管病诊治共识[J].中华神经科杂志,2015,48(10):838-844.
- [2] Mok V, Kim JS. Prevention and management of cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2015, 17(2):111-22.
- [3] Massaro A, Dutra A, Almeida D, Diniz R, Malheiros S. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation [J]. Neurology, 2006, 66(1):124-126.
- [4] Nam K-W, Kwon H-M, Kim H-L et al. Left ventricular ejection fraction is associated with small vessel disease in ischaemic stroke patients [J]. Eur. J. Neurol, 2019, 26(5):747-753.
- [5] Staals Julie, Makin Stephen D J, Doubal Fergus N et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [J]. Neurology, 2014, 83(14):1228-34.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑血管疾病分类及诊断要点 (1995). 中华神经科杂志, 1996, 29(6):376-383.
- [7] Cocco G, Chu D. Stress-induced cardiomyopathy: a review [J]. Eur J Intern Med, 2007, 18(5):369-379.
- [8] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged Perivascular Spaces on MRI Are a Feature of Cerebral Small Vessel Disease. Stroke, 2010, 41(3):450-454.
- [9] Xiao L, Lan W, Sun W, et al. Chronic Kidney Disease in Patients With Lacunar Stroke: Association With Enlarged Perivascular Spaces and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease [J]. Stroke, 2015, 46(8):2081-6.
- [10] Russo Cesare, Jin Zhezheng, Homma Shunichi et al. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study [J]. Circulation, 2013, 128:1105-11.
- [11] Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, et al. Cardiac index is associated with brain aging. Circulation, 2010;122(11):690-697.
- [12] Jefferson AL, Tate DF, Poppas A, et al. Lower cardiac output is associated with greater white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease [J]. Am Geriatr Soc, 2007, 55:1044-1048.
- [13] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. Stroke Vasc Neurol, 2016;1(3):83-92.
- [14] Vogels RL, van der Flier WM, van Harten B, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(10):1003-1009.