

# 单中心脑小血管病影像学严重程度的预测研究

吕金峰 牟英峰 马爽 王丽 王伟 陈曦 耿德勤

221004 徐州医科大学临床学院(吕金峰、马爽、王丽、王伟、陈曦); 221002 徐州医科大学附属医院神经内科(牟英峰、耿德勤)

通信作者: 耿德勤, Email: gengdeqin@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.12.003

**【摘要】目的** 构建与脑小血管病(CSVD)MRI总负担评分相关的预测模型,实现利用个体化指标来预测影像学上CSVD的严重程度。**方法** 本研究为回顾性研究,共连续纳入2018年7月至2019年3月在徐州医科大学附属医院神经内科门诊及住院就诊的429例CSVD患者,收集所有患者的一般临床资料(包括人口学特征如性别、年龄,血管危险因素如高血压病史、糖尿病史、冠心病史、卒中史、吸烟及饮酒等)、实验室检查(包括血常规、肝功能、血脂、凝血功能、炎性指标、甲状腺功能等)及影像学资料(如头部MRI),根据评价影像学严重程度的总CSVD评分分为轻度组(总CSVD评分0~1分,198例)、中度组(总CSVD评分2分,93例)和重度组(总CSVD评分3~4分,138例)。单因素分析比较各组间各资料的差异,以轻度组为参照,采用多因素Logistic回归分析影响中度或重度组CSVD发生的因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各因素预测中度或重度CSVD的价值。**结果** 以轻度CSVD作为参照,多因素Logistic回归分析结果表明,年龄( $OR=1.115$ ,  $95\%CI: 1.077 \sim 1.156$ )、高血压病史( $OR=2.549$ ,  $95\%CI: 1.393 \sim 4.662$ )、谷草转氨酶( $OR=0.953$ ,  $95\%CI: 0.911 \sim 0.997$ )、胱抑素C( $OR=53.246$ ,  $95\%CI: 2.774 \sim 1021.986$ )是中度CSVD的影响因素(均 $P < 0.05$ );年龄( $OR=1.156$ ,  $95\%CI: 1.113 \sim 1.200$ )、高血压病史( $OR=4.642$ ,  $95\%CI: 2.425 \sim 8.883$ )、肌酐( $OR=1.029$ ,  $95\%CI: 1.007 \sim 1.052$ )、高密度脂蛋白( $OR=0.312$ ,  $95\%CI: 0.102 \sim 0.952$ )、淋巴细胞计数( $OR=0.4406$ ,  $95\%CI: 0.243 \sim 0.797$ )、活化部分凝血活酶时间( $OR=1.158$ ,  $95\%CI: 1.046 \sim 1.282$ )、同型半胱氨酸( $OR=1.119$ ,  $95\%CI: 1.025 \sim 1.220$ )是重度CSVD的影响因素(均 $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,联合诊断中度CSVD的 $AUC_{ROC}$ 为0.828( $95\%CI: 0.777 \sim 0.878$ ,  $P < 0.01$ ),联合诊断重度CSVD的 $AUC_{ROC}$ 为0.910( $95\%CI: 0.880 \sim 0.940$ ,  $P < 0.01$ ),联合诊断中度或重度CSVD的 $AUC_{ROC}$ 较单一因素的 $AUC_{ROC}$ 均大,且差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。**结论** 了解CSVD患者的人口学信息、既往史、实验室检验等信息构建CSVD严重程度的预测模型,相对于单一指标更有利于中度或重度CSVD的预测。

**【关键词】** 脑小血管病; 磁共振成像; 神经影像; 预测

**基金项目:** 国家卫生计生委脑卒中防治工程“中国脑卒中高危人群干预适宜技术研究及推广项目”(GN-2016R0005)

**Prediction of imaging severity in patients with unicentric cerebral small vessel disease** Lyu Jinfeng, Mu Yingfeng, Ma Shuang, Wang Li, Wang Wei, Chen Xi, Geng Deqin  
Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China(Lyu JF, Ma S, Wang L, Wang W, Chen X); Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China (Mu YF, Geng DQ)

Corresponding author: Geng Deqin, Email: gengdeqin@126.com

**【Abstract】Objectives** To construct a prediction model related to MRI total burden score of cerebral small vessel disease (CSVD), so as to realize the use of individual indicators to predict the severity of CSVD in imaging. **Methods** This study is a retrospective study, including 429 CSVD patients in outpatient department and inpatient department of Neurology in Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from July 2018 to

March 2019. General clinical data (including demographic characteristics such as gender, age, vascular risk factors such as hypertension history, diabetes history, coronary heart disease history, stroke history, smoking and drinking, etc.), laboratory examination (including blood routine, liver and kidney function, blood lipid, coagulation function, inflammatory index, thyroid function, etc.) and imaging data (such as brain MRI) of all patients were collected. According to the total CSVD score, the patients were divided into mild group (score 0 to 1, 198 cases), moderate group (score 2, 93 cases) and severe group (score 3 to 4, 138 cases). Single factor analysis was used to compare the data differences between the groups. With the mild group as a reference, multivariate Logistic regression was used to analyze the factors influencing the occurrence of CSVD in the moderate or the severe group, and ROC was used to analyze the value of each factor in predicting the moderate or severe CSVD. **Results** Compared with mild CSVD, multivariate Logistic regression showed that age ( $OR=1.115, 95\%CI: 1.077-1.156$ ), history of hypertension ( $OR=2.549, 95\%CI: 1.393-4.662$ ), AST ( $OR=0.953, 95\%CI: 0.911-0.997$ ) and cystatin C ( $OR=53.246, 95\%CI: 2.774-1021.986$ ) were predictors of moderate CSVD ( $P < 0.05$ ), while age ( $OR=1.156, 95\%CI: 1.113-1.200$ ), history of hypertension ( $OR=4.642, 95\%CI: 2.425-8.883$ ), creatinine ( $OR=1.029, 95\%CI: 1.007-1.052$ ), HDL ( $OR=0.312, 95\%CI: 0.102-0.952$ ), lymphocyte count ( $OR=0.4406, 95\%CI: 0.243-0.797$ ), APTT ( $OR=1.158, 95\%CI: 1.046-1.282$ ) and HCY ( $OR=1.119, 95\%CI: 1.025-1.220$ ) were predictors of severe CSVD ( $P < 0.05$ ). By plotting the ROC curve of the prediction probability obtained from the above model and the selected single variable, the  $AUC_{ROC}$  of joint diagnosis of moderate CSVD is  $0.828(95\%CI: 0.777-0.878)$ , and the  $AUC_{ROC}$  of combined diagnosis of severe CSVD is  $0.910(95\%CI: 0.880-0.940)$ . The  $AUC_{ROC}$  of combined diagnosis of moderate/severe CSVD was larger than that of single factor  $AUC_{ROC}$ , and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Understanding the demographic information, past history, laboratory tests and other information of CSVD patients to build a prediction model of CSVD severity is more conducive to the prediction of moderate/severe CSVD than a single index.

**【Key words】** Cerebral small vessel disease; Magnetic resonance imaging; Neuroimaging; Prediction

**Fund Program:** Project on research and application of effective intervention techniques for high risk population of stroke from the National Health and Family Planning Commission in China (GN-2016R0005)

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是临床中常见的一组由各种因素累及大脑的小动脉( $40 \sim 200 \mu m$ )、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所致临床、影像、病理表现的综合征<sup>[1]</sup>。CSVD不仅占全部缺血性卒中病因的20%~30%<sup>[2]</sup>,而且是血管性痴呆和混合性痴呆的主要原因<sup>[3]</sup>。CSVD患者的临床表现可急性起病,表现为腔隙性脑梗死或脑实质出血,但多数患者隐匿起病,且临床表现多样,缺乏特异性表现,患者可出现认知功能下降(血管性痴呆)、抑郁、步态障碍、吞咽和排尿功能异常,认知功能障碍以执行和注意功能下降为特征,但记忆功能相对完整<sup>[4]</sup>。CSVD的诊断标准尚未统一,其诊断依赖于影像学上的表现,影像学标志物包括腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、脑微出血、血管周围间隙扩大(enlarged perivascular space, EPVS)和脑萎缩等<sup>[5]</sup>。Staals等<sup>[6]</sup>首次提出了CSVD磁共振总负担评分(简称总CSVD评分),该评分可更全面地评估CSVD对整体大脑的影响。本研究旨在利用患者人口学特征、既往史、个人史及生化指标来构建总CSVD评分的预测模型,从而希望能实现利用个体化指标来早期预测影像学上CSVD严重程度。

## 对象与方法

### 一、研究对象

回顾性连续纳入2018年7月至2019年3月在徐州医科大学附属医院神经内科门诊及住院就诊的CSVD患者429例。纳入标准:(1)年龄 $> 40$ 岁;(2)MRI至少有1种典型CSVD表型、伴或不伴血管病危险因素;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $\leq 2$ 分的急性腔隙性脑梗死患者。排除标准:(1)大血管卒中、心房颤动所致的急性心源性脑栓塞;(2)颅内或颅外动脉及其分支狭窄程度 $> 50\%$ ;(3)MRI显示陈旧性或急性梗死灶 $> 15 mm$ ;(4)既往或本次就诊有明确脑出血或蛛网膜下腔出血史;(5)伴有颅内肿瘤、颅脑外伤、颅内感染等其他严重中枢神经系统疾病;(6)患者一般情况差,严重肝肾功能、凝血功能障碍或自身免疫性疾病等;(7)研究者认为其不能加入研究项目者。本研究方案经徐州医科大学附属医院临床试验伦理委员会批准(审批号:XYFY2017-KL040-01)。

### 二、临床资料收集

记录受试者的病史资料,包括人口学信息(年龄、性别),既往史信息(高血压病史、糖尿病史、冠心病史、卒中史<sup>[7-8]</sup>),吸烟史(平均每日吸烟1支以上并

且持续6个月及以上者<sup>[9]</sup>), 饮酒史(每周平均饮酒至少1次并且持续1年及以上者<sup>[10]</sup>), 以及实验室检查[包括血常规(中性粒细胞计数、红细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数、血红蛋白)、肝肾功能(谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总蛋白、白蛋白、肌酐、尿酸、胱抑素C)、血脂(总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯)、凝血功能(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间)、炎性指标(超敏C反应蛋白、同型半胱氨酸)、甲状腺功能(游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素)]等。实验室检查项目采集受试者空腹后(禁食8 h以上)肘静脉血, 采集后立即送检, 由检验科医师进行检测。

### 三、影像学检查

颅脑MRI检查采用GESignaHDX3.0T磁共振成像系统, 所有受试者在门诊或住院3 d内需接受头部MRI检查, 包括轴位T1加权成像、T2加权成像、液体衰减反转恢复序列、扩散加权成像和磁敏感加权成像, 层厚5 mm, 层距3 mm。所有获得的影像学图像均由两名神经影像学专家采取完全随机阅读的方式对影像资料按照CSVD专家共识<sup>[4]</sup>进行盲审, 如有争议, 则由两位专家通过协商判断达成一致。根据既往的研究<sup>[6]</sup>, 总CSVD评分具体包括如下, 即(1)LI: 0分(无), 1分(有); (2)脑微出血: 0分(无), 1分(有); (3)中重度(> 10个)的基底节区EPVS计1分; (4)侧脑室旁及深部WMH按照Fazekas量表分别进行评分<sup>[11]</sup>, 侧脑室旁Fazekas量表评分达到3分者, 和(或)深部脑白质Fazekas量表评分达到2~3分者计1分。0分表示患者存在CSVD部分影像学表现但尚未达到上述计分标准, 4分表示患者同时合并上述4种影像学表现且符合各自计分标准。根据总CSVD得分将患者严重程度分为3类: 轻度(0~1分), 中度(2分), 重度(3~4分)<sup>[6, 12]</sup>; 按照严重程度分为3组: 轻度组、中度组和重度组。

### 四、统计学方法

采用IBM SPSS 23.0统计软件进行统计学处理。服从正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA); 不服从正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示, 组间比较采用Kruskal-Wallis非参数检验。计数资料以频数(百分比)表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。单因素分析比较轻度、中度、重度组患者的临床资料水平差异, 以轻度组作为参照, 采用多因素二元Logistic回归分析, 方法选择“Forward: conditional”,

纳入所有因素作为自变量, 筛选出差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的指标, 从而构建CSVD严重程度的预测模型, 并在原始数据中保存预测概率, 利用预测概率绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 同时计算出ROC曲线下面积(area under curve, AUC)。若用预测概率所绘制的AUC<sub>ROC</sub> 95%CI与其他指标的AUC<sub>ROC</sub> 95%CI存在重叠, 则使用Medcalc 19.0.7软件进一步验证不同指标的AUC差异是否存在统计学意义。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 3组间一般资料及临床生化指标比较: 根据纳入标准和排除标准, 研究共纳入CSVD患者429例, 其中轻度组198例, 中度组93例, 重度组138例, 3组的一般临床资料见表1。在人口学资料和既往史资料方面, 3组患者的年龄以及男性、高血压病史、冠心病史、卒中史、吸烟史、饮酒史的患者比例差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ); 在一般实验室化验结果方面, 3组患者的谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总蛋白、白蛋白、肌酐、胱抑素C、高密度脂蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、超敏C反应蛋白、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、同型半胱氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

2. CSVD不同严重程度发生影响因素的Logistic回归分析结果: 矫正所有人口学因素、既往史资料、临床生化指标, 二分类Logistic回归分析结果显示, 年龄、高血压病史、谷草转氨酶、胱抑素C是中度CSVD发生的影响因素, 见表2, 年龄、高血压病史、肌酐、高密度脂蛋白、淋巴细胞计数、活化部分凝血活酶时间、同型半胱氨酸是重度CSVD的影响因素, 见表3, 并均在原始数据中保存预测概率。

3. 年龄、高血压病史、谷草转氨酶、胱抑素C联合预测中度CSVD的价值: 年龄+高血压病史+谷草转氨酶+胱抑素C的AUC<sub>ROC</sub>最大。因为联合诊断与年龄的AUC95%CI存在重叠, 故使用MedCalc软件进一步求证联合诊断与年龄的AUC<sub>ROC</sub>间差异是否存在统计学意义, 结果显示, 两者AUC之差为0.0395, 95%CI为0.004~0.068, 标准误为0.016,  $P=0.028$ , 说明联合诊断与年龄的AUC<sub>ROC</sub>差异存在统计学意义, 联合诊断的AUC<sub>ROC</sub>更大, 因此联合诊断更有利于中度CSVD的预测, 见图1(见本期封三), 表4。

表1 3组脑小血管病患者一般资料及临床生化指标比较

因素	轻度组(n=198)	中度组(n=93)	重度组(n=138)	H/ $\chi^2$ /F值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	55(48, 63)	69(60, 73)	70(63, 77)	132.035	<0.001
男性[例(%)]	89(44.9)	48(51.6)	84(60.9)	8.252	0.016
高血压病[例(%)]	61(30.8)	49(52.7)	94(68.1)	46.640	<0.001
糖尿病[例(%)]	29(14.6)	22(23.7)	31(22.5)	4.799	0.091
冠心病[例(%)]	8(4.0)	15(16.1)	13(9.4)	12.309	0.002
卒中史[例(%)]	33(16.7)	22(23.7)	47(34.1)	13.573	0.001
吸烟史[例(%)]	15(7.6)	13(14.0)	29(21.0)	12.797	0.002
饮酒史[例(%)]	14(7.1)	5(5.4)	19(13.8)	6.301	0.043
AST[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	21.0(17.0, 25.0)	19.0(17.0, 23.0)	18.5(16.0, 23.0)	6.639	0.036
ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	21.5(16.0, 28.0)	18.0(14.0, 23.0)	17.0(13.0, 25.0)	14.280	0.001
总蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	72.85(69.18, 76.00)	71.30(68.20, 74.65)	71.30(66.85, 75.03)	6.652	0.036
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	45.61 $\pm$ 3.55	43.88 $\pm$ 4.06	43.34 $\pm$ 4.35	15.133	<0.001
肌酐[ $\mu$ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	60.5(50.0, 69.0)	61.0(50.0, 71.5)	67.5(57.8, 80.0)	28.740	<0.001
尿酸[ $\mu$ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	263.0(226.8, 318.8)	283.0(224.0, 321.5)	279.5(238.3, 352.5)	4.220	0.121
胱抑素C[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.69(0.63, 0.75)	0.76(0.68, 0.86)	0.79(0.73, 0.89)	76.787	<0.001
总胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4.66(4.05, 5.31)	4.66(3.84, 5.31)	4.45(3.81, 5.10)	5.904	0.052
甘油三酯[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.30(0.93, 1.81)	1.25(0.88, 1.66)	1.31(0.98, 1.71)	0.587	0.746
HDL[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.25(1.07, 1.47)	1.22(0.98, 1.46)	1.18(1.01, 1.36)	6.371	0.041
LDL[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	2.83(2.30, 3.40)	2.85(2.01, 3.32)	2.68(2.09, 3.10)	4.736	0.094
中性粒细胞计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	3.21(2.63, 4.12)	3.57(2.82, 4.32)	3.61(2.83, 4.88)	7.837	0.020
淋巴细胞计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.70(1.40, 2.10)	1.60(1.30, 2.05)	1.50(1.20, 1.90)	17.049	<0.001
红细胞计数[ $\times 10^{12}/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4.43(4.15, 4.77)	4.41(4.09, 4.67)	4.44(4.14, 4.82)	0.205	0.902
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	135.39 $\pm$ 14.26	135.02 $\pm$ 14.35	138.21 $\pm$ 15.76	1.867	0.156
血小板计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	220.0(181.8, 251.0)	216.0(170.5, 248.5)	203.5(164.3, 235.3)	10.398	0.006
超敏CRP[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.20(0.50, 5.13)	2.40(0.65, 5.13)	3.35(0.80, 5.13)	14.934	0.001
PT[s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	10.30(9.90, 10.83)	10.60(10.10, 11.15)	10.80(10.38, 11.33)	37.778	<0.001
APTT[s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	26.45(25.10, 28.03)	26.70(24.90, 28.75)	27.35(26.18, 29.40)	15.800	<0.001
HCY[ $\mu$ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	11.23(9.16, 12.86)	12.21(10.44, 13.48)	12.86(11.30, 16.69)	35.876	<0.001
FT3[pmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4.59(4.21, 5.11)	4.42(4.00, 4.76)	4.38(4.06, 4.86)	15.555	<0.001
FT4[pmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	16.39(14.95, 18.02)	16.43(15.13, 18.11)	16.39(14.59, 18.33)	1.800	0.406

注: AST 谷草转氨酶; ALT 谷丙转氨酶; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白; CRP C 反应蛋白; PT 凝血酶原时间; APTT 活化部分凝血活酶时间; HCY 同型半胱氨酸; FT3 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4 游离甲状腺素

4. 年龄、高血压病史、肌酐、高密度脂蛋白、淋巴细胞计数、活化部分凝血活酶时间、同型半胱氨酸联合诊断预测重度CSVD的价值: 年龄+高血压病史+肌酐+高密度脂蛋白+淋巴细胞计数+活化部分凝血活酶时间+同型半胱氨酸的AUCROC最大, 且联合诊断的AUC95%CI的下限均大于其余指标的AUC95%CI的上限, 表明联合诊断更有利于重度CSVD的预测, 见图2(见本期封三), 表5。

### 讨 论

CSVD患者往往同时合并有多种影像学表型<sup>[6]</sup>。总CSVD评分这一视觉评分系统可较单一影像学标志物更好地反映了归因于CSVD的脑损伤程度, 在一些以二级预防为重点的临床试验中, 其可以作为

CSVD的替代联合标志物<sup>[13]</sup>。完整地评估总CSVD评分成本(尤其是需要多次评估时)较高及现有临床指导意义有限, 故该评分尚未在临床实践中广泛采用<sup>[13]</sup>。但已患有CSVD的患者, 尤其是处于早期CSVD的患者利用该评分预测其未来加重的可能性的思路是可行的, 这样不仅可以节约成本, 而且可以为将来的临床诊疗提供思路。故本研究将总CSVD评分与患者个体化指标联合起来, 以便筛选出可以预测CSVD患者在影像学严重程度的指标。

本研究在纳入影响因素的选择方面, 首先选择已知的对CSVD可产生影响的因素。根据既往研究<sup>[13]</sup>, 高血压病、年龄、男性和吸烟与更高的总CSVD评分相关, 突出了可能存在共同潜在致病机制。因此年龄、性别、既往史、不良嗜好史首先被纳入。CSVD

**表2** 中度脑小血管病发生影响因素的多元Logistic回归分析结果

自变量	B值	S.E.	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
截距	-9.733	1.455	44.775	<0.001	-	-
年龄(岁)	0.109	0.018	36.445	<0.001	1.115	1.077 ~ 1.156
高血压病	0.936	0.308	9.222	0.002	2.549	1.393 ~ 4.662
AST	-0.048	0.023	4.362	0.037	0.953	0.911 ~ 0.997
胱抑素C	3.975	1.507	6.953	0.008	53.246	2.774 ~ 1 021.986

注: AST谷草转氨酶; -无

**表3** 重度脑小血管病发生影响因素的多元Logistic回归分析结果

自变量	B值	S.E.	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
截距	-14.684	2.375	38.216	<0.001	-	-
年龄(岁)	0.145	0.019	57.314	<0.001	1.156	1.113 ~ 1.200
高血压病	1.535	0.331	21.487	<0.001	4.642	2.425 ~ 8.883
肌酐	0.029	0.011	6.581	0.010	1.029	1.007 ~ 1.052
HDL	-1.164	0.569	4.185	0.041	0.312	0.102 ~ 0.952
淋巴细胞计数	-0.821	0.303	7.339	0.007	0.440	0.243 ~ 0.797
APTT	0.147	0.052	7.999	0.005	1.158	1.046 ~ 1.282
HCY	0.112	0.044	6.389	0.011	1.119	1.025 ~ 1.220

注: HDL 高密度脂蛋白; APTT 活化部分凝血活酶时间; HCY 同型半胱氨酸; -无

**表4** 各因素预测中度脑小血管病的ROC曲线下面积

变量	AUC <sub>ROC</sub>	AUC95%CI	S.E.	P值
年龄	0.792	0.736 ~ 0.848	0.028	<0.01
AST	0.431	0.363 ~ 0.500	0.035	0.06
胱抑素C	0.687	0.620 ~ 0.754	0.034	<0.01
联合诊断	0.828	0.777 ~ 0.878	0.026	<0.01

注: AST 谷草转氨酶; AUC 曲线下面积; ROC 受试者工作特征

**表5** 各因素预测重度脑小血管病的ROC曲线下面积

变量	AUC <sub>ROC</sub>	AUC95%CI	S.E.	P值
年龄	0.836	0.793 ~ 0.879	0.022	<0.01
肌酐	0.669	0.610 ~ 0.728	0.030	<0.01
HDL	0.421	0.359 ~ 0.483	0.032	0.01
淋巴细胞计数	0.368	0.308 ~ 0.428	0.031	<0.01
APTT	0.628	0.568 ~ 0.689	0.031	<0.01
HCY	0.689	0.633 ~ 0.746	0.029	<0.01
联合诊断	0.910	0.880 ~ 0.940	0.015	<0.01

注: HDL 高密度脂蛋白; APTT 活化部分凝血活酶时间; HCY 同型半胱氨酸; AUC 曲线下面积; ROC 受试者工作特征

的发生机制虽尚不明确,但公认炎症反应、弥漫的血管内皮损伤是引起CSVD的主要病理机制<sup>[1]</sup>,血管内皮功能障碍和血-脑屏障损害是CSVD的早期改变<sup>[14]</sup>。此外,CSVD引起血-脑屏障破坏后,可使脑内的抗原进入外周循环系统,从而激活淋巴细胞等免疫反应,还涉及系统炎症标志物(如C反应蛋白、白细胞介素6、纤维蛋白原)、血管内皮炎症标志物(如同型半胱氨酸、细胞黏附分子)、凝血酶等<sup>[15]</sup>。另

有研究显示,降脂药物可以通过降低低密度脂蛋白水平等改善患者认知功能<sup>[16]</sup>,共识也对抗血小板聚集药物、降脂药物、抗凝药物的使用给予了相应的意见<sup>[4]</sup>。因此本研究在选择纳入实验室指标时涉及血常规、血脂、凝血功能、炎症指标,考虑到无论凝血及炎症物质的产生、降脂药物发挥作用等生化反应离不开肝脏,因此反映肝功能指标被纳入进来。同时纳入的还有可部分反映脑小血管损伤的肾功能指标。关于纳入的甲状腺功能,虽目前现有研究中暂未发现其与CSVD直接关系,但考虑到甲状腺可通过内环境影响机体绝大多数反应,不排除两者可能存在某种未知的联系,并且临床获取难度也相对较易,故本试验纳入探索。

本研究结果表明,以轻度总CSVD评分作为参照,采用多因素二元Logistic回归分析,结果显示,年龄、高血压病作为CSVD发病最为明确的危险因素<sup>[17-18]</sup>,在不同CSVD严重程度中仍然表现出了差异性,相对于轻度CSVD而言,年龄越高、有高血压病史的患者发生中度或重度CSVD的可能性越高,这与既往研究的结果相吻合。从微观讲,肾脏的小血管与脑小血管的解剖结构、血流动力学、病理生理基础具有相似性,因此可反映肾功能的指标也可能与CSVD密切相关<sup>[19]</sup>。肌酐是临床中反映肾小球率过率的常用指标,胱抑素C优势在于在人体组织中变异性较肌酐小而被认为是反映肾小球滤过功能

的理想型内源性标志物<sup>[20]</sup>。组织蛋白酶与胱抑素C等组织蛋白酶抑制剂的分泌失衡是促使血管重构引起动脉硬化的一个重要机制<sup>[21]</sup>。Wada等<sup>[22]</sup>研究发现,高水平的胱抑素C与更多的腔隙灶以及更高级别的脑白质病变呈高度相关性。也有学者认为,胱抑素C可能是肾脏标志物中预测小血管病最为敏感的指标<sup>[23]</sup>。本研究结果表明,血清肌酐、胱抑素C水平在不同程度的CSVD之间比较差异均有统计学意义,较为敏感的胱抑素C水平升高可作为中度CSVD的风险因素,而肌酐水平升高可作为重度CSVD的风险因素。同型半胱氨酸是蛋氨酸经肝脏和肾脏转甲基反应后产生的代谢产物,可以给中枢神经系统提供甲基供体,产生乙酰胆碱等神经递质等<sup>[24]</sup>,而蛋氨酸代谢障碍会产生高同型半胱氨酸血症,进而继续损害脑小血管,引发脑白质变性和无症状脑梗死等<sup>[25]</sup>。本研究结果显示,3组患者的同型半胱氨酸水平差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且多因素Logistic回归分析结果显示,同型半胱氨酸可作为重度CSVD的风险因素,表明随着血清同型半胱氨酸水平的升高,发生严重CSVD的可能性越高。Kim等<sup>[26]</sup>回顾性研究779例首发急性脑梗死患者发现,较低的淋巴细胞计数与较低的卒中严重性增长及较差的功能预后相关,这与本试验结果相类似,推测原因可能为淋巴细胞作为免疫系统的主要调节细胞,脑血管病可使交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,导致儿茶酚胺和类固醇水平升高,诱导外周淋巴细胞功能失活和凋亡有关<sup>[27]</sup>。既往研究中早已证实,高密度脂蛋白具有抗动脉粥样硬化的作用,与动脉粥样硬化性心血管疾病发病呈负相关<sup>[28]</sup>,与本研究结果即HDL为重度CSVD的保护性因素相吻合。本研究结果还显示,联合诊断中度或重度CSVD的AUC<sub>ROC</sub>均为最大(分别为0.828和0.910),提示筛选出数个指标进行联合预测相对于单一指标更有利于中度或重度CSVD的预测。基于以上结论,在临床的应用中可以考虑利用模型开发相应的软件,患者通过输入自己的各项指标后可以得到未来疾病加重的可能性,从而有利于疾病早期的评估及干预。

本研究目前尚存在局限性:(1)本研究为单中心、回顾性研究,纳入病例较少,且对纳入分析的因素可能不够全面;(2)缺乏动态追踪各个指标的变化,缺乏干预措施以及干预后影像学变化追踪等,尚需要一项精密设计的前瞻性随机对照试验来进一步研究、证实、指导临床。

综上所述,了解CSVD患者的人口学信息、既往史、实验室检验结果等信息构建CSVD严重程度的预测模型,相对于单一指标更有利于中度或重度CSVD的预测。在临床实际工作中,应重视对CSVD患者的早期筛查,同时可利用模型预测出该患者疾病进展的可能性,不仅可以节省医疗成本,而且更有利于使CSVD概念在人群中普及以及动态观察干预效果等。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思与设计为吕金峰、牟英峰、耿德勤,研究准备、数据分析、数据解释、论文撰写为吕金峰,数据搜集、数据整理为吕金峰、马爽、王丽、王伟和陈曦,论文修订为吕金峰、耿德勤

### 参 考 文 献

- [1] Wardlaw JM, Smith C. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 483-497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- [2] De Silva TM, Miller AA. Cerebral small vessel disease: targeting oxidative stress as a novel therapeutic strategy?[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 61. DOI: 10.3389/fphar.2016.00061.
- [3] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2672-2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [4] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
- [5] Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014.
- [6] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.
- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 218-245.
- [8] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 190-210.
- [9] 翁心植, 邱鹤庚. 世界卫生组织(WHO)关于吸烟情况调查方法标准化的建议(节译)[J]. *心肺血管病杂志*, 1984, 3(1): 21-26.
- [10] McKechnie F, Lewis S, Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein[J]. *J R Coll Physicians Edinb*, 2010, 40(1): 9-12. DOI: 10.4997/JRCPE.2010.103.
- [11] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 15 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.

- [ 12 ] 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): 2081-2086. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008155.
- [ 13 ] Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, et al. Asymptomatic cerebral small vessel disease: insights from population-based studies[ J ]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 121-138. DOI: 10.5853/jos.2018.03608.
- [ 14 ] Wardlaw JM, Smith C. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[ J ]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1.
- [ 15 ] 敖冬慧,朱以诚.炎症反应与脑小血管发病机制研究进展[ J ]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(5): 318-320. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2019.05.002.  
Ao DH, Zhu YC. Emerging role of inflammation in cerebral small vessel disease[ J ]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2019, 26(5): 318-320.
- [ 16 ] 关双,徐蕊,刘骏,等.脑小血管病诊治的研究进展[ J ]. *医学综述*, 2019, 25(23): 4696-4701. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.23.019.  
Guan S, Xu R, Liu J, et al. Progress in diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease[ J ]. *Med Recapitulate*, 2019, 25(23): 4696-4701.
- [ 17 ] Thompson CS. Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis[ J ]. *Stroke*, 2009, 40(5): e322-e330. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.542266.
- [ 18 ] Moran C, Phan TG. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes[ J ]. *Int J Stroke*, 2012, 7(1): 36-46. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00725.x.
- [ 19 ] Lau KK, Tsang ACO, Teo KC, et al. Age-specific associations of renal impairment and cerebral small vessel disease burden in Chinese with ischaemic stroke[ J ]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(5): 1274-1280. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.018.
- [ 20 ] Xu Y, Ding Y, Li X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation[ J ]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(5): 442-451. DOI: 10.1038/icc.2014.121.
- [ 21 ] Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms[ J ]. *J Clin Invest*, 1999, 104(9): 1191-1197. DOI: 10.1172/JCI7709.
- [ 22 ] Wada M, Nagasawa H, Kawanami T, et al. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly[ J ]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(3): 383-390. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02809.x.
- [ 23 ] Oh MY, Lee H, Kim JS, et al. Cystatin C, a novel indicator of renal function, reflects severity of cerebral microbleeds[ J ]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 127. DOI: 10.1186/1471-2377-14-127.
- [ 24 ] Kumar BH, Kumar BD, Diwan PV. Hesperidin, a citrus flavonoid, protects against l-methionine-induced hyperhomocysteinemia by abrogation of oxidative stress, endothelial dysfunction and neurotoxicity in Wistar rats[ J ]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 146-155. DOI: 10.1080/13880209.2016.1231695.
- [ 25 ] Shankle WR, Hara J, Barrentine LW, et al. Therapy of Hyperhomocysteinemia Delays Cortical and White Matter Atrophy in Alzheimer's Disease and Cerebrovascular Disease[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(3): 1073-1084. DOI: 10.3233/JAD-160241.
- [ 26 ] Kim J, Song TJ, Park JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction[ J ]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 464-467. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.042.
- [ 27 ] Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance[ J ]. *Stroke*, 2007, 38(2 Suppl): 770-773. DOI: 10.1161/01.STR.0000251441.89665.bc.
- [ 28 ] Gotto AM. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update[ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5): 717-724. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.061.

(收稿日期: 2019-10-25)

(本文编辑: 赵金鑫)