

脑小血管病患者血清胱抑素C和甘油三酯与脑微出血及其严重程度的相关性

高科进¹, 魏 锦¹, 李雪宁¹, 赵永丽², 马爱军^{1*}

¹青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

²青岛大学, 青岛市市立医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月9日

摘 要

目的: 探讨血清胱抑素C (CysC)和甘油三酯(TG)与近期皮质下小梗死患者(RSSI)脑微出血(CMBs)部位及严重程度的相关性。方法: 选取2018年7月至2020年1月经青岛大学附属医院神经内科收治并予以头颅MRI检查诊断为RSSI合并CMBs的患者79例, 同时选取同期于我院住院不合并CMBs的RSSI患者76例作为对照组。比较两组患者一般临床资料、实验室指标及影像学指标, 利用多因素logistic回归模型分析RSSI患者合并CMBs的危险因素。在磁敏感加权成像(SWI)中根据CMBs病灶个数、部位不同进行严重程度和部位分组, 分析TG、CysC及CysC/TG比值与CMBs的相关性。结果: 单因素分析中CMBs阳性组患者高血压构成比、中重度脑白质高信号(WMH)构成比以及收缩压、总胆固醇、D-二聚体、TG、CysC水平较阴性组差异有统计学意义($P < 0.01$)。多因素Logistic回归分析显示收缩压($OR = 1.019, 95\%CI = 1.002\sim 1.037$)、中重度WMH ($OR = 3.168, 95\%CI = 1.488\sim 6.741$)、CysC ($OR = 9.523, 95\%CI = 1.656\sim 54.756$)以及TG ($OR = 0.432, 95\%CI = 0.228\sim 0.821$)均是RSSI患者合并CMBs的独立影响因素。随CMBs严重程度增加, CysC、TG及CysC/TG比值均呈现上升趋势, 不同分组之间, CysC/TG比值具有统计学差异($P = 0.0412$)。血清TG ($r = -0.255, P = 0.001$)、CysC ($r = 0.223, P = 0.006$)及CysC/TG比值 ($r = 0.359, P < 0.001$)与CMBs病灶数量相关。不同部位血清TG、CysC水平及CysC/TG比值比较无统计学差异。结论: 血清CysC水平升高和TG水平下降是RSSI患者合并CMBs的危险因素, 且CysC/TG比值较CysC和TG单一指标与CMBs严重程度具有更好的相关性。

关键词

脑小血管病, CMBs, 颅脑磁共振, 甘油三酯, 胱抑素C

Correlation between Serum Cystatin C and Triglycerides Level with Cerebral Microbleeds in Patients with Cerebral Small Vessel Disease

*通讯作者 Email: drmaj@qdu.edu.cn

文章引用: 高科进, 魏锦, 李雪宁, 赵永丽, 马爱军. 脑小血管病患者血清胱抑素 C 和甘油三酯与脑微出血及其严重程度的相关性[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1501-1509. DOI: [10.12677/acm.2023.132208](https://doi.org/10.12677/acm.2023.132208)

Kejin Gao¹, Jin Wei¹, Xuening Li¹, Yongli Zhao², Aijun Ma^{1*}

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 8th, 2023; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 9th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the correlation between serum cystatin C (CysC) and triglycerides (TG) with the location and severity of cerebral microbleeds (CMBs) in patients with recent small subcortical infarction (RSSI). **Methods:** 79 patients admitted to the Department of Neurology of the Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2018 to January 2020 and diagnosed with RSSI combined with CMBs after MRI examination were selected, while 76 patients with RSSI not combined with CMBs who were hospitalized at the Affiliated Hospital of Qingdao University during the same period were selected as the control group. The general clinical data, laboratory data and imaging data of the two groups were compared, and the risk factors of combined CMBs in RSSI patients were analyzed using logistic regression models. According to the number of CMBs lesions and different locations, the patients were divided into groups based on severity and location, and the association between TG, CysC and the CysC/TG ratio with CMBs was analyzed. **Results:** Compared with the control group, patients in the CMBs group had statistically significant difference in hypertension constituent ratios, moderate-to-severe cerebral white matter hyperintensities (WMH) constituent ratios, systolic blood pressure, total cholesterol, D-dimer levels, TG, and CysC levels. Binary logistic regression analysis showed that systolic blood pressure (OR = 1.019, 95% CI = 1.002~1.037), moderate-to-severe WMH (OR = 3.168, 95% CI = 1.488~6.741), CysC (OR = 9.523, 95% CI = 1.656~54.756) and TG (OR = 0.432, 95% CI = 0.228~0.821) were all independent influencing factors for CMBs in patients with RSSI. CysC, TG, and CysC/TG ratios increased with increasing severity of CMBs, and the CysC/TG ratio was statistically different between different subgroups ($P = 0.0412$). Serum TG ($r = -0.255$, $P = 0.001$), CysC ($r = 0.223$, $P = 0.006$) and CysC/TG ratio ($r = 0.359$, $P < 0.001$) were significantly correlated with the severity of CMBs. There was no statistical difference in the comparison of serum TG, CysC levels and CysC/TG ratio at different location of CMBs. **Conclusion:** Elevated serum CysC and decreased TG were risk factors for CMBs in RSSI patients, and CysC/TG ratio had a better correlation with the severity of CMBs than both CysC and TG.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Cerebral Microbleeds, Magnetic Resonance Imaging, Triglycerides, Cystatin C

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种多种病因引起的脑内小血管损伤及由其导致的脑实质损伤所引发的一系列临床、病理以及影像学综合征。脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是CSVD 的典型影像学表现之一, 被认为是由血液从受损血管渗漏后产生的含铁血黄素沉积引起的在磁敏

感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)上表现为信号强度均匀的小圆形或卵圆形病灶。研究表明,CMBs与认知障碍和痴呆的高风险相关[1],中风患者中CMBs的存在也被认为是预后更差的标志[2]。此外,因与预后及脑出血转化的相关性,是否合并CMBs及合并CMBs严重程度是缺血性卒中患者选择溶栓、抗血小板及抗凝治疗应考虑的重要因素[3]。目前的研究表明,相较于大动脉动脉粥样硬化病因,CMBs在腔隙亚型中更为普遍且易多发[4],因此,分析近期皮质下小梗死(RSSI)患者合并CMBs的影响因素有着重要的临床意义。胱抑素(CysC)和甘油三酯(TG)在既往研究中被发现与卒中患者CMBs发生有关[5][6],本研究以SWI结果为诊断依据,探讨CysC、TG以及二者比值CysC/TG与RSSI患者是否合并CMBs及CMBs严重程度和部位的相关性。

2. 对象及方法

2.1. 研究对象选取

连续选取2018年7月至2020年1月经青岛大学附属医院神经内科收治并经头颅MRI检查诊断为RSSI合并CMBs的患者79例。同时选取于青岛大学附属医院同期住院不合并CMBs的RSSI患者76例作为对照组。入组标准:1)年龄 ≥ 18 岁;2)RSSI及合并CMBs者满足《中国脑小血管病诊治专家共识2021》相关诊断标准[7];3)有完善的头颅MRI和SWI影像资料者;4)同意参与本研究。排除标准:1)临床资料及影像学检查不全者;2)颅内钙化、骨、血管流空影及外伤性弥漫性轴索损伤等;3)供血区颅内、外大动脉狭窄 $\geq 50\%$ 者;4)合并严重的心、肺、肝和肾疾病以及恶性肿瘤患者;5)拒绝参加本研究。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2.2. 基线资料收集

详细记录患者入院时的一般临床资料、实验室指标及影像学指标。一般临床资料包括年龄、性别、收缩压、舒张压及卒中危险因素(高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史、饮酒史);实验室指标包括入院24h内采集空腹静脉血测定的TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、脂蛋白A、空腹血糖、尿素氮、肌酐、尿酸、白细胞计数(WBC)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原、D-二聚体、CysC、超敏CRP及同型半胱氨酸(Hcy)。影像学指标包括颅内CMBs和WMH病变情况。

2.3. 影像学诊断标准

CMBs影像学诊断标准:CMBs在SWI中表现为小圆形或卵圆形、界清、均质性低信号病灶(直径一般2~5 mm大小,最大不超过10 mm),但在T1、T2像的相应部位不显示高信号,同时应与钙铁沉积、骨及血管流空等与CMBs有相似影像学特点的结构鉴别[3]。根据CMBs病灶数量分为:轻度,病灶数量为1个;中度,病灶数量为2~5个;重度,病灶数量 ≥ 5 个[8]。按照MARS量表将CMBs的位置分为脑叶组(皮质和皮质下区)、深部组(基底节、深部和室周脑白质)和幕下(小脑、脑干)以及混合组[9],具体可见图1。WMH是指T2WI和FLAIR成像表现为弥漫性或局灶性脑白质高信号,根据Fazekas量表评价其严重程度,脑室周围及皮质下深部脑白质病变评分之和 ≥ 3 分被认为是中重度WMH[10]。

2.4. 研究方法

比较CMBs阳性组和CMBs阴性组病人入院时的一般临床资料、实验室指标以及影像学指标,利用二元logistic回归模型分析RSSI病人发生CMBs的相关危险因素。根据CMBs病灶数量以及位置分布进行严重程度及部位分组,分析相关危险因素与CMBs的相关性。

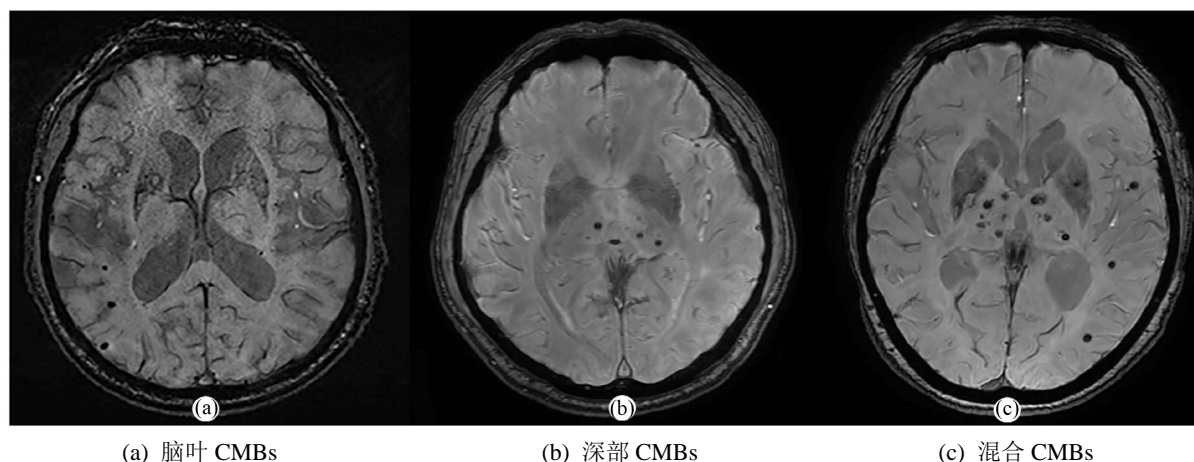


Figure 1. SWI sequence images of CMBs at different sites
图 1. 不同部位 CMBs 的 SWI 表现

2.5. 统计学分析

应用 SPSS 25 软件进行数据统计分析，所有数据正态性检验采用 Shapiro-Wilk (S-W)方法。计量资料若符合正态分布，数据描述用 $x \pm sd$ 表示，两组间比较用 t 检验，多组间比较用单因素方差分析；非正态分布计量资料用中位数(四分位距)表示，组间比较应用秩和检验。计数资料用百分数表示，组间比较采用卡方检验。危险因素分析采用二元 Logistic 回归分析。相关性分析采用 Spearman 相关分析。P < 0.05 表示差异有统计学差异。

3. 结果

3.1. 两组患者临床资料比较

纳入的 155 例病人，男性 88 例(56.8%)，女性 67 例(43.2%)；平均年龄 62.57 岁。CMBs 阳性组 79 例(50.97%)，CMBs 阴性组 76 例(49.03%)。CMBs 阳性组患者高血压病史构成比、中重度 WMH 构成比以及收缩压、TG、TC、D-二聚体和 CysC 水平差异有统计学意义(P < 0.05)。两组患者其他指标比较差异无显著性，详见表 1。

Table 1. Comparison of clinical data between the two groups
表 1. 两组人群临床资料的比较

	total (n = 155)	CMBs 组(n = 76)	对照组(n = 79)	P 值
性别(男性, %)	88 (56.8%)	40 (52.6%)	48 (60.8%)	0.307
年龄(年)	62.57 ± 11.51	61.76 ± 11.17	63.35 ± 11.92	0.393
高血压病史(例, %)	109 (70.3%)	45 (59.2%)	64 (81%)	0.003
糖尿病病史(例, %)	46 (29.7%)	24 (31.6%)	22 (27.8%)	0.611
冠心病病史(例, %)	11 (7.1%)	5 (6.6%)	6 (7.6%)	0.805
吸烟史(例, %)	54 (34.8%)	25 (32.9%)	29 (36.7%)	0.618
饮酒史(例, %)	40 (25.8%)	16 (21.1%)	24 (30.4%)	0.185
收缩压(mmHg)	152.50 (137.00~170.00)	148.50 (136.25~164.75)	157.00 (141.00~174.00)	0.026

Continued

舒张压(mmHg)	85.00 (76.00~94.00)	84.00 (72.00~93.00)	86.00 (79.00~98.00)	0.083
ALT (U/L)	17.00 (12.45~23.00)	16.95 (12.00~23.15)	17.00 (12.70~23.00)	0.852
AST (U/L)	16.45 (13.43~20.50)	15.95 (13.25~19.65)	16.50 (13.60~21.00)	0.325
TG (mmol/L)	13.20 (0.96~1.69)	1.45 (1.06~1.89)	1.19 (0.92~1.56)	0.005
TC (mmol/L)	4.30 (3.63~4.89)	4.37 (3.90~5.09)	4.08 (3.29~4.72)	0.025
HDL (mmol/L)	1.20 ± 0.25	1.21 ± 0.24	1.20 ± 0.26	0.766
LDL (mmol/L)	2.56 ± 0.79	2.68 ± 0.72	2.45 ± 0.85	0.062
脂蛋白 A	164.50 (111.25~246.50)	182.00 (122.25~262.75)	147.00 (98.00~238.00)	0.06
空腹血糖(mmol/L)	5.41 (4.73~6.67)	5.47 (4.84~7.62)	5.26 (4.67~6.24)	0.075
尿素氮(mmol/L)	4.89 (3.99~5.62)	4.76 (4.06~5.42)	4.91 (3.97~5.72)	0.457
肌酐(μmol/L)	83.25 (75.63~92.58)	82.65 (73.73~90.60)	85.19 (77.00~97.30)	0.154
尿酸(μmol/L)	297.00 (242.25~346.25)	292.50 (240.80~325.40)	300.77 (243.00~367.00)	0.248
WBC (10 ⁹ /L)	5.87 (4.96~6.67)	5.59 (4.97~6.43)	5.96 (4.87~6.77)	0.669
INR	0.91 (0.85~0.97)	0.91 (0.87~0.95)	0.91 (0.85~0.99)	0.504
纤维蛋白原(g/L)	2.82 (2.35~3.07)	2.82 (2.23~3.04)	2.82 (2.46~3.13)	0.144
D-二聚体(ng/ml)	205.00 (120.00~389.55)	180.00 (92.50~389.55)	220.00 (130.00~389.55)	0.037
胱抑素 CysC (mg/L)	0.92 (0.79~1.008)	0.89 (0.78~0.98)	0.96 (0.81~1.18)	0.007
超敏 CRP (mg/L)	0.67 (0~4.26)	0.58 (0~4.26)	0.69 (0~3.53)	0.956
Hcy (μmol/L)	12.00 (10.39~14.18)	11.75 (10.40~14.08)	12.11 (10.30~14.30)	0.509
中重度 WMH (例, %)	71 (45.8%)	20 (26.3%)	51 (64.6%)	<0.001

显著变量(P < 0.05)加粗。

3.2. CMBs 影响因素的回归分析

以 CMBs 为因变量,将包括 CysC 和 TG 在内的单因素分析中满足 P < 0.05 的变量纳入多因素 logistic 回归分析。结果显示收缩压、中重度 WMH 以及 CysC 以及 TG 均是 RSSI 患者合并 CMBs 的独立影响因素,结果详见表 2。

Table 2. Multivariable logistic regression analysis of risk factors for CMBs

表 2. CMBs 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	标准误差	Wald 值	P 值	OR 值	OR 值的 95% 置信区间	
					下限	上限
高血压病史	0.439	1.448	0.229	1.697	0.717	4.015
中重度 WMH	0.385	8.953	0.003	3.168	1.488	6.741
收缩压	0.009	4.661	0.031	1.019	1.002	1.037
TG	0.327	6.560	0.010	0.432	0.228	0.821
TC	0.195	1.475	0.225	0.789	0.538	1.157
D 二聚体	0.000	0.963	0.327	1.000	1.000	1.001
胱抑素	0.892	6.377	0.012	9.523	1.656	54.756

显著变量(P < 0.05)加粗。

3.3. TG、CysC 及 CysC/TG 比值与 CMBs 严重程度的关系

基于 SWI 结果,对 79 例 CMBs 组患者按 CMBs 个数进行严重程度分组,其中轻度组 17 例(21.5%),中度组 30 例(38.0%),重度组 32 例(40.5%)。不同严重程度 CMBs 分组之间 TG 水平分别为(1.582 ± 0.8947), (1.261 ± 0.4225)和(1.203 ± 0.5049) mmol/L, 各组间 TG 水平成下降趋势, 差异无统计学意义。不同严重程度 CMBs 分组之间 CysC 水平分别为(0.9975 ± 0.3702), (0.9750 ± 0.2957)和(1.057 ± 0.2948) mg/L, 各组间 CysC 水平差异无统计学意义。不同严重程度 CMBs 分组之间 CysC/TG 比值水平分别为(0.7495 ± 0.3547), (0.8235 ± 0.3191)和(1.002 ± 0.3868), 各组间 CysC/TG 比值成上调趋势, 差异具有统计学意义($P = 0.0412$)。结果详见图 2。分别做 CMBs 患者 TG、CysC、CysC/TG 比值水平与 CMBs 个数的 spearman 相关性分析, 结果显示, TG ($r = -0.255, P = 0.001$)、CysC ($r = 0.223, P = 0.006$)水平分别与 CMBs 病灶数量呈显著负相关和正相关, CysC/TG 比值($r = 0.359, P < 0.001$)与 CMBs 病灶数量呈显著正相关, 且较独立指标与 CMBs 病灶数量有更明显的相关性, 详见图 3。

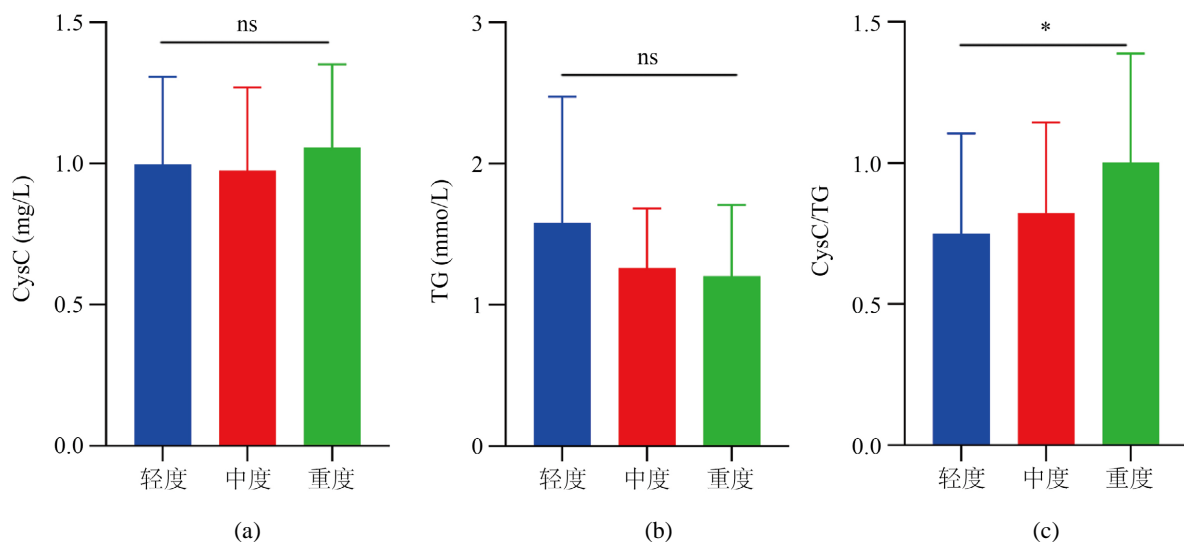


Figure 2. Relationship between each indicator and the severity of CMBs. * $P < 0.05$
图 2. 不同指标与 CMBs 严重程度关系。* $P < 0.05$

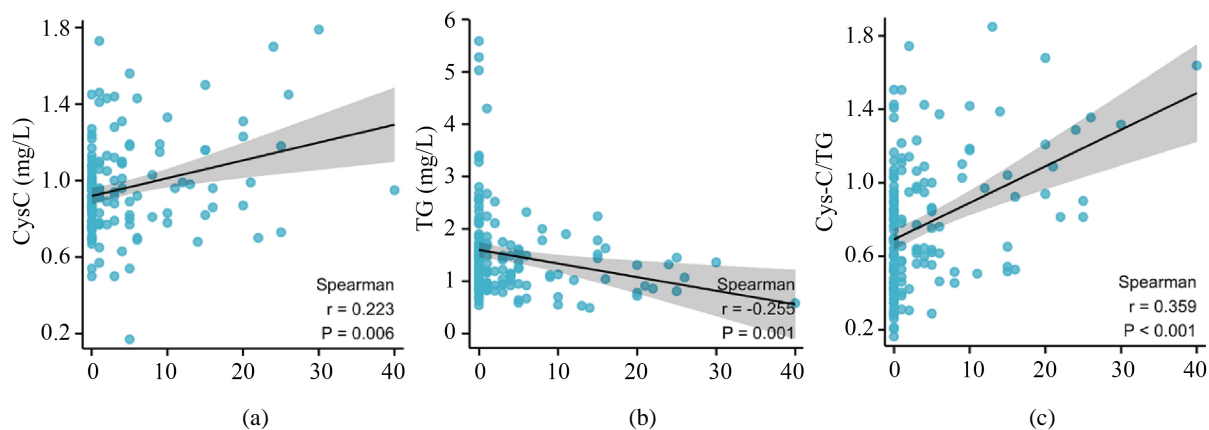


Figure 3. Correlation analysis of each indicator with the number of CMBs
图 3. 不同指标与 CMBs 数量的相关性分析

3.4. CMBs 影响因素与 CMBs 区域分布的关系

对 79 例 CMBs 组患者按 CMBs 部位分组, 其中脑叶组 9 例(11.4%), 深部或幕下组 49 例(62.0%), 混合组 21 例(26.6%)。本研究中, 不同部位 CMBs 分组的 TG、CysC 及 CysC/TG 比值水平未见统计学意义($P > 0.05$), 详见表 3。

Table 3. Comparison of TG, CysC and CysC/TG ratio in patients with CMBs at different sites
表 3. 不同部位 CMBs 患者 TG、CysC 及 CysC/TG 水平比较

出血部位	n	TG (mmol/L)	CysC (mg/L)	CysC/TG
脑叶组	9	1.153 ± 0.233	1.071 ± 0.231	0.979 ± 0.335
深部和幕下组	49	1.362 ± 0.662	0.9804 ± 0.324	0.834 ± 0.425
混合组	21	1.192 ± 0.514	1.064 ± 0.255	1.038 ± 0.411
P 值		0.613	0.470	0.148

4. 讨论

脑小血管病最常见的病因是小动脉硬化, 小动脉硬化型的脑小血管病也称为年龄和血管危险因素相关性脑小血管病, 年龄、高血压是其最常见危险因素。同时年龄和高血压也是 CMBs 重要的独立危险因素。这可能部分地解释了腔隙性脑梗死患者脑内常合并 CMBs 发生的原因。二者均代表了脑内小血管的损伤, 机制与发生上密切相关。然而 CMBs 与脑小血管病的出血倾向有关, 是否合并 CMBs 可能意味着卒中病人治疗上的不同和预后的差异。目前我国对于 CMBs 的研究大多集中于单一病变患者, 对于 RSSI 合并 CMBs 患者的研究较少。

目前认为, 脑叶和深部微出血被认为分别由高血压和脑淀粉样血管病驱动[3]。高血压是 CMBs 的独立危险因素, 该类患者 CMBs 分布上以深部或幕下区域为主。长期高血压条件下, 脑小动脉发生脂质透明样变、玻璃样变或者纤维素样坏死, 导致小动脉管壁僵硬管腔狭窄和收缩舒张调节功能障碍, 最终使血管易损性和脆性增加。我们的研究中, 单因素分析未发现 CMBs 组患者具有更高的高血压患病率, 原因可能是对照组人群同样是存在高血压高患病率的 RSSI 患者。多因素分析中, 收缩压的升高是 RSSI 患者合并 CMBs 的独立危险因素, 该结果反映了收缩压对 CMBs 更为突出的影响, 提示临床 RSSI 合并 CMBs 患者的降压治疗尤其要关注收缩压的控制。同既往大量研究结果一致, WMH 和 CMBs 的发生存在剂量相关性[11], 此外, 同李万春等人的研究相似, 我们的研究结果表明在小动脉闭塞性脑梗死患者中中重度的 WMH 与 CMBs 的发生独立相关, 二者可能共同基于微血管损伤和血脑屏障破坏而作为伴随表现同时出现在 RSSI 患者脑内[12]。

在 RSSI 人群, 我们的研究同样发现血清高水平 CysC 和低水平 TG 分别是 RSSI 患者合并 CMBs 的独立危险因素。CysC 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 以恒定的速率从所有有核细胞中释放, 其可被肾小球自由过滤, 在肾小管中几乎完全被重新吸收和分解[5]。CysC 是一种肾脏疾病标志物, 近年来也被发现和动脉粥样硬化等血管损伤病理相关[13]。肾脏和大脑血管床具有相似的结构, 较低的阻力使其整个收缩期和舒张期以高流量被动灌注, 高剪切应力下, 容易受到高血压损伤和血压变化的影响。既往基于相似的小血管病理机制, 作为肾脏病标志物, CysC 和 CMBs 之间是否也存在相关性引起了人们的研究兴趣。在后续多项横断面研究中, CysC 被证明是检测 CMBs 严重程度的敏感指标。Jin-Biao Zhang 等人首次研究发现在新入院急性脑梗死和脑出血患者中血清 CysC 水平升高与 CMBs 的存在和数量相关, 提示 CysC 水平升高不仅仅是临床前肾病的表现, 可能反映了潜在的更广泛的血管损伤[5]。值得注意的是, Mi-Young

Oh 等人在研究中发现腔隙性卒中患者相比非腔隙性脑卒中患者 CMBs 严重程度与 CysC 的相关性更强 [14]。此外,在 Jin-Biao Zhang 等人后续的研究中发现血清 CysC 对无卒中病史的高血压人群是否合并 CMBs 具有良好的诊断价值 [15],表明 CysC 脱离血压因素与 CMBs 的发生独立相关,我们本次研究同样在 RSSI 人群中发现了 CysC 对 CMBs 发生的独立作用。CysC 参与 CMBs 发病的机制目前尚不明确,但基于目前的研究,可能有以下机制: Cys-C 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可通过参与细胞外基质产生和降解的平衡,直接影响脑小血管壁的重构;此外,炎症反应在脑小血管病的损伤中发挥重要作用,血清 Cys-C 作为一种显著的炎症因子 [16] [17] 可能参与脑小血管病中复杂的炎症反应。与 Jin-Biao Zhang 等人研究结果一致,本研究中未观察到 CMBs 与 CysC 的部位特异性关联,这可能由于本研究中脑叶组患者数量较少,或表明 CysC 是高血压血管病和脑淀粉样血管病两种途径的共同下游产物,这需要后续进一步研究证实。

既往多项研究发现较低的水平 TG 与 CMBs 的高风险相关。我们的结果与之前的研究结果相似,低水平 TG 可作为 CMBs 的独立危险因素发挥作用。TG 作为细胞膜组成部分,低水平 TG 可能会导致颅内小血管内皮功能减弱,从而导致微动脉瘤和渗漏,这是低水平 TG 易合并 CMBs 的可能机制。另外,我们的研究中未发现脑叶组、深部及幕下组和混合组患者间 TG 水平的显著差异。在既往研究中,低水平 TG 对 CMBs 分布的影响在不同研究中结果并不一致,在 Rotterdam 研究中,较低的水平 TG 与脑出血和深部或幕下 CMB 密切相关 [6]。相反,在 Reykjavik 研究表明,较低的水平 TG 与脑叶 CMB 风险增加有关 [18]。而在 Praveen Kesav 的研究中, TG 水平低于 150 mg/dL 的患者更容易出现脑叶 (P = 0.002) 或幕下 CMB (P = 0.022) [4]。这些结果的不一致性可能源于不同的研究人群, CMBs 分布评估的标准和影像判读人员主观评估差异。但总的来说,我们的研究发现低水平 TG 可作为 CMBs 的独立危险因素起作用,并且与 CMBs 的数量存在显著相关,表明 TG 在协助临床评估 CMBs 时具有一定价值。

目前有研究表明 TG 和 CysC 二者比值对糖尿病肾病具有一定诊断价值 [19],而基于相似的血管床结构, CMBs 往往与一些慢性肾脏疾病存在密不可分的联系,杜晓晖等人研究也发现 CMBs 与 2 型糖尿病患者更严重的肾功能不全相关 [20]。这些结果提示 CysC/TG 比值在 CMBs 研究中可能存在研究价值。我们的研究中发现 CysC/TG 比值与 RSSI 合并 CMBs 以及与 CMBs 严重程度相关,且相较于 CysC 和 TG 单一指标,表现出与 CMBs 的数量更好的相关性。CysC/TG 比值在 RSSI 患者中同时考虑到血脂异常状态、肾功能异常、血管损伤及炎症的指标,在评估 CMBs 时可能更具临床意义。该结果需后续更大样本及多中心的验证,以进一步评估其临床价值。

5. 结论

综上所述, TG 和 CysC 是 RSSI 患者合并 CMBs 的独立危险因素且与 CMBs 严重程度相关,对于二者的监测有助于临床 CMBs 的评估,协助对 RSSI 患者的临床决策。CysC/TG 比值可能具有更大的临床价值,这需要后续研究进一步评估。

本文仍存在一定局限性: 1) 单中心样本量少,例如,脑叶组 CMBs 患者样本量较少,可能错过一些阳性发现,研究结果仍需要大样本多中心研究进行验证。2) 本研究属于横断面研究,单次血液化验结果可能受机体内外环境因素而具有随机性,对相关指标的动态随访和整体评价可能更具临床意义。

参考文献

- [1] Ding, J., Sigurðsson, S., Jónsson, P.V., et al. (2017) Space and Location of Cerebral Microbleeds, Cognitive Decline, and Dementia in the Community. *Neurology*, **88**, 2089-2097. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003983>
- [2] Haller, S., Vernooij, M.W., Kuijjer, J.P.A., et al. (2018) Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*, **287**, 11-28. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170803>

- [3] Puy, L., Pasi, M., Rodrigues, M., *et al.* (2021) Cerebral Microbleeds: From Depiction to Interpretation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **92**, 598-607. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323951>
- [4] Kesav, P., Menon, D., Vysakha, K.V., *et al.* (2020) Differential Distribution of Cerebral Microbleeds in Subtypes of Acute Ischemic Minor Stroke and TIA as Well as Its Association with Vascular Risk Factors. *Neurology India*, **68**, 1139-1143.
- [5] Zhang, J.-B., Jü, X.-H., Wang, J., Sun, H.-R. and Li, F. (2014) Serum Cystatin C and Cerebral Microbleeds in Patients with Acute Cerebral Stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**, 268-273. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.04.014>
- [6] Wieberdink, R.G., Poels, M.M.F., Vernooij, M.W., *et al.* (2011) Serum Lipid Levels and the Risk of Intracerebral Hemorrhage: The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 2982-2989. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.234948>
- [7] 胡文立, 杨磊, 李讓婷, 黄勇华. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [8] Gao, Z., Wang, W., Wang, Z., *et al.* (2014) Cerebral Microbleeds Are Associated with Deep White Matter Hyperintensities, but Only in Hypertensive Patients. *PLOS ONE*, **9**, e91637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091637>
- [9] Gregoire, S.M., Chaudhary, U.J., Brown, M.M., *et al.* (2009) The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): Reliability of a Tool to Map Brain Microbleeds. *Neurology*, **73**, 1759-1766. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d>
- [10] Giese, A.-K., Schirmer, M.D., Dalca, A.V., *et al.* (2020) White Matter Hyperintensity Burden in Acute Stroke Patients Differs by Ischemic Stroke Subtype. *Neurology*, **95**, e79-e88. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009728>
- [11] 高中宝, 赵杏丽, 王振福, 等. 脑微出血与脑白质病变及腔隙性梗死关系研究[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(10): 822-826.
- [12] 李万春, 孟晏莉, 单志愿. 腔隙性脑梗死脑白质病变与脑微出血的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(2): 131-134.
- [13] 蒋小晶, 陈新云, 陈航, 等. 血清胱抑素 C 对冠状动脉粥样硬化斑块状况的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(5): 99-101.
- [14] Oh, M.-Y., Lee, H., Kim, J.S., *et al.* (2014) Cystatin C, a Novel Indicator of Renal Function, Reflects Severity of Cerebral Microbleeds. *BMC Neurology*, **14**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-127>
- [15] Zhang, J.-B., Liu, L.-F., Li, Z.-G., Sun, H.-R. and Jü, X.-H. (2015) Associations between Biomarkers of Renal Function with Cerebral Microbleeds in Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*, **28**, 739-745. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu229>
- [16] Lee, S.-H., Park, S.-A., Ko, S.-H., *et al.* (2010) Insulin Resistance and Inflammation May Have an Additional Role in the Link between Cystatin C and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Metabolism*, **59**, 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.019>
- [17] Keller, C.R., Odden, M.C., Fried, L.F., *et al.* (2007) Kidney Function and Markers of Inflammation in Elderly Persons without Chronic Kidney Disease: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Kidney International*, **71**, 239-244. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002042>
- [18] Ding, J., Sigurdsson, S., Garcia, M., *et al.* (2015) Risk Factors Associated With Incident Cerebral Microbleeds According to Location in Older People. *JAMA Neurology*, **72**, 682-688. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0174>
- [19] Wei, J., Wang, B., Shen, F., *et al.* (2022) Diagnostic Value of Triglyceride and Cystatin C Ratio in Diabetic Kidney Disease: A Retrospective and Prospective Cohort Study Based on Renal Biopsy. *BMC Nephrology*, **23**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02888-3>
- [20] 杜晓晖, 赵祥峰. 老年 2 型糖尿病患者中脑微出血与糖尿病并发症的关系[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(4): 207-209.