脉压差预测中老年脑白质病变的临床价值

李子卓 杨秀华△

(哈尔滨医科大学第一临床医学院腹部超声科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的：研究脉压差等危险因素在中老年脑白质病变(WMLs)中的作用及临床意义。**方法：**入选 213 例无神经病学症状及体征的中老年病人（年龄 >50 岁），根据 MRI 影像学诊断标准分为中重度 WMLs 组（125 例）及轻无 WMLs 组（88 例），通过回顾性分析，记录年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、脉压差、收缩压、舒张压、血脂水平、左房内径，比较两组间各项指标差异，并做 Binary Logistic 回归分析，筛选出 WMLs 的独立危险因素。**结果：**在控制了高血压、年龄及其他混杂因素后，脉压差仍与 WMLs 密切相关，且独立于年龄和高血压，是 WMLs 的独立危险因素，OR 值为 2.954，95%CI 1.032~8.453。**结论：**压差在预测中老年人亚临床脑血管事件中可能起到重要作用。

关键词：脑白质病变；脉压差；年龄；高血压；独立危险因素

中图分类号：R544，R742 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2012）01-97-04

The Clinical Value of Pulse Pressure in Prediction of White Matter Lesions in Elderly Individuals

LI Zi-zhuo, YANG Xiu-hua△

(Department of Abdominal Ultrasound of 1st Affiliated Clinical Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the function and clinical value of pulse pressure and other risk factors in white matter lesions (WMLs) in elderly individuals. Methods: 213 elderly individuals (>50years) with no symptoms or signs of neurological manifestations were divided into the "advanced" WMLs group (125 cases) and the "little or no" WMLs group according to the MRI criterion. Age, sex, hypertension, diabetes, smoking, pulse pressure, systolic BP, diastolic BP, plasma lipid and left atrium diameter were recorded and were compared between the two groups. Independent risk factors of WMLs were obtained by the method of binary logistic analysis. Results: After controlling for hypertension, age and other confounders, pulse pressure was still significantly associated with WMLs. Pulse pressure was an independent risk factor of WMLs (OR 2.954,95%CI 1.032~8.453). Conclusion: Pulse Pressure may play an important role in predicting sub-clinical cerebrovascular events in elderly individuals.

Key words: White matter lesions; Pulse pressure; Age; Hypertension; Independent risk factor

Chinese Library Classification (CLC): R544, R742 Document code: A

Article ID: 1673-6273（2012）01-97-04

前言

脑白质病变（cerebral white matter lesions，WMLs）是慢性血管因素造成的脑白质疏松[1]，由加拿大神经生物学家 Hachinski 于 1987 年首次提出。表现为脑白质内斑点状或斑片状的 CT 低密度、MRI-T2WI 及 FLAIR 高信号改变，病理表现为脱髓鞘。随着人口老龄化和影像学技术的广泛应用，脑白质病变的检出率大大提升。因其发病率较高且具有可能预测脑卒中事件的发生等临床意义，脑白质病变越来越引起人们的重视。脑白质病变是脑损害的一个重要标志[2]，且为脑卒中的危险因子，后果包括认知功能障碍及最终痴呆等危险，因此有必要从危险因素入手进行干预，减轻脑白质病变的严重程度。目前国外诸多研究认为高血压和年龄是脑白质病变[3,4]的主要独立危险因素，但近来国外研究发现脉压差在预测脑白质病变中有重要作用[5]，国内尚无此方面研究。为探讨脉压差增大等因素在脑白质病变中的作用，本文通过回顾性分析进行初步研究，现将结果报道如下。

作者简介：李子卓（1984-），女，硕士研究生，医师，主要研究方向：腹腔脏器超声诊断。

电话：15145114052，E-mail:lizizhuo0814@126.com

△通讯作者：杨秀华 Email: yxiuhua0818@163.com

(收稿日期：2011-08-23 接受日期：2011-09-18)

1 对象与方法

1.1 研究对象

选自 2009 年 1 月至 2011 年 5 月在哈尔滨医科大学第一临床医学院心内科住院的病人 213 例(年龄均大于 50 岁)，其中 125 例 MRI 影像学符合中重度脑白质病变标准，88 例符合轻无脑白质病变标准。入选病人均无神经学症状及体征，排除脑卒中、颅内肿瘤、脑积水、神经系统遗传变性等。记录病人的年龄，性别，既往史(包括高血压、糖尿病、吸烟)，收缩压，舒张压以及计算出脉压差(收缩压与舒张压之差)，血脂水平(包括总胆固醇，甘油三酯，高密度脂蛋白)，根据心脏超声结果记录左房内径。

1.2 脑白质病变程度的评定[6]

①MRI T2 加权相中，根据白质高信号将白质疏松分为侧

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

脑室前角、半卵圆中心、体部、尾部 4 个部位；②对上述每一部位白质疏松的分布范围进行评分，无白质疏松计 0 分，白质疏松范围 <25 %计 1 分、白质疏松范围在 25 %-50 %之间计 2 分、白质疏松范围 >50 %计 3 分；③将上述 4 个部位的白质疏松范围评分相加，为白质疏松总分，即总分 = 前角(0~3)+ 体部(0~3) + 尾部(0~3)+ 半卵圆中心(0~3)=0~12 分。0 分表示无病变。总分 1~3 分为轻度病变，4~6 分为中度病变，7~12 分为重度病变。

1.3 脉压差及其他危险因素评定标准

本研究中脉压差≥ 60 mmHg 定义为增大[7]。收缩压增高定义为≥ 140 mmHg，舒张压升高定义为≥ 90 mmHg。高血压定义为未服抗高血压药的情况下，收缩压≥ 140 mmHg 和(或)舒张压≥ 90mmHg，或者目前已使用抗高血压药物。糖尿病定义为空腹血糖≥ 7.0 mmol/L 或正在应用抗糖尿病药物。每天吸烟 1 支以上，吸烟长于 1 年者为吸烟。总胆固醇≥ 6.2 mmol/L，甘油三酯≥ 1.7 mmol/L 定义为增高，而高密度脂蛋白≤ 1.03 mmol/L 定义为减低[8]。左房内径≥ 39 mm 定义为增大。在本研究中，患者年龄≥ 65 岁定义为老年。

1.4 统计学方法

计量资料采用 t 检验，计数资料采用卡方检验。脑白质病变危险因素分析采用 Binary Logistic 回归分析方法。P<0.05 为差异有显著性。采用统计软件 17.0 进行统计学处理。

2 结果

2.1 入选病人的一般情况

在 213 例研究对象中，男性 76 人，女性 137 人，年龄范围为 50-92 岁，平均年龄为 64.5 岁。患高血压者占 65.7 %，患糖尿病者占 18.3 %，吸烟者占 27.7 %。收缩压和舒张压平均值分别为 152 mmHg 和 88 mmHg，脉压差平均值为 64 mmHg。左房内径平均值为 36 mm。

2.2 轻无 WMLs 组与中重度 WMLs 组一般临床资料对比

125 人(58.7%)被确定为中重度 WMLs。如表 1 所示，中重度 WMLs 组的脉压差水平明显高于轻无 WMLs 组 (74± 24 mmHg vs. 51± 19 mmHg，P<0.05)。中重度 WMLs 组的年龄、收缩压、舒张压、甘油三酯、左房内径、高血压患病率方面均高于轻无 WMLs 组(P<0.05)。但两组间在性别、糖尿病史、吸烟、总胆固醇、高密度脂蛋白方面无显著差异(P>0.05)。

表 1 轻无脑白质病变组与中重度脑白质病变组一般临床资料对照($\bar{X}$± S，%)

Table 1 Baseline clinical characteristics comparison between "little or no WMLs" group and "advanced WMLs" group

	"little or no WMLs" group (n=88)	"advanced WMLs" group(n=125)
年龄 Age(year)*	60.5± 8.5	67.3± 9.2
男性 Male	32(36.4%)	44(35.2%)
高血压 Hypertension*	30(34.1%)	110(88.0%)
糖尿病 Diabetes	16(18.2%)	23(18.4%)
吸烟 Smoking	22(25.0%)	37(29.6%)
脉压差 Pulse Pressure(mmHg)*	51± 19	74± 24
收缩压 SBP(mmHg)*	135± 31	164± 31
舒张压 DBP(mmHg)*	84± 17	90± 16
总胆固醇 Total cholesterol(mmol)	5.0± 1.1	5.3± 1.1
高密度脂蛋白 HDL cholesterol(mmol)	1.4± 0.3	1.3± 0.4
甘油三酯 Triglyceride(mmol)*	1.4± 1.0	1.7± 0.9
左房内径 Left atrium diameter(mm)*	35.0± 4.9	36.7± 4.6

注: * 轻无 WMLs 组与中重度 WMLs 比较, P<0.05

Note: * "little or no WMLs" group compared with "advanced WMLs" group, P<0.05

2.3 脑白质病变(WMLs) Binary Logistic 回归分析

如表 2 所示，在调整了高血压、年龄及其他混杂因素(如性别、糖尿病、吸烟、收缩压、舒张压、血脂水平、左房内径)后，脉压差增大仍与脑白质病变密切相关，且独立于年龄和高血压，是 WMLs 的独立危险因素，OR 值为 2.954, 95% CI 1.032~8.453。同样，年龄(OR 值为 2.464，95%CI 1.132~5.363)和高血压(OR 值为 8.301，95%CI 1.666~41.366)亦为脑白质病变的独立危险因素。而其余指标并非为 WMLs 的独立危险因素。

3 讨论

本研究显示中重度 WMLs 组平均年龄高于轻无 WMLs 组(60.5± 8.5 岁 vs 67.3± 9.2 岁，P<0.05)，且年龄是 WMLs 的一个独立危险因素(OR 2.464，95%CI 1.132~5.363)，这与以往研究结果一致。大量流行病学资料表明，随着年龄的增长，WMLs 危险增加，患病率明显增高。年龄每增加 10 岁 WMLs 的发生率增加 1 倍，80 岁以上的老年人发生率近 100 %，85 岁以上的人群中每年进展为血管性痴呆的约有 9/1000 人 [9]。关于年龄对 WMLs 的作用有如下解释：首先，由于脑内的蛋白质比如髓鞘碱性蛋白和卵磷脂是髓鞘的主要组成部分，成年后随年龄增长而减少，而白质区主要为有髓纤维，因此随年龄增长，髓鞘碱性

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

蛋白和卵磷脂逐渐减少，出现脱髓鞘改变，引起小血管周围间隙扩大，进而引发脑白质病变[10]；另外，随年龄增长导致的动脉硬化等其他因素也会引起 WMLs。

表 2 脑白质病变(WMLs) Binary Logistic 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis of white matter lesions (WMLs)

	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
脉压差 Pulse pressure	1.083	0.536	4.077	0.043	2.954	1.032~8.453
高血压 Hypertension	2.116	0.819	6.670	0.010	8.301	1.666~41.366
年龄 Age	0.902	0.397	5.162	0.023	2.464	1.132~5.363

本研究结果显示高血压同样为 WMLs 的另一独立危险因素，这一结果和以往研究结果相吻合。一次大规模社区人群回顾性研究证实，高血压与脑白质损害的风险增高相关，而且经过治疗但未控制在正常范围的高血压病人发生此病的风险高于经过治疗控制血压达标的患者 [11]。一次前瞻性研究在随访 845 名受试者 4 年后发现，高血压是严重脑白质损害的重要危险因素[12]，但血压正常的人也可能发生脑白质损害。长期高血压会造成脑小血管病变，易导致脑白质缺血损伤，另外长期高血压改变了脑血管内皮细胞及血管内弹力膜、中膜的结构，导致脑血管通透性升高，血管屏障完整性破坏以及血管对血压波动耐受力下降，造成脑白质区水肿，渗出增加，胶质细胞增生及炎性改变，最终形成 WMLs。

WMLs 是亚临床脑缺血损害的影像学标志，主要由血管退行性变引起，而脉压差恰好是动脉僵硬度良好的标志，并且为测量血管退行性变的有效工具[5]。但目前国外对 WMLs 和脉压差的关系的研究少见，国内尚未见此方面的报道。故本研究对 213 例无神经学症状、体征的中老年患者进行分析，探讨脉压差增大是否与 WMLs 相关。结果显示在同时考虑年龄、高血压、血管危险因子等其他因素的情况下，脉压差增大与 WMLs 独立显著相关，是 WMLs 的独立危险因素。Kim[5]等对 692 例无神经学症状、体征的中老年人进行研究，发现脉压差≥54mmHg 与 WMLs 密切相关，并且此相关性独立于年龄和高血压。本研究得出的结果与 Kim 等的研究结果一致。

从解剖学特点来看，脑白质的血供多源于软脑膜动脉的长穿支动脉，后者呈直角起源于蛛网膜血管，从大脑表面垂直穿过皮质，再沿有髓纤维进入白质。邻近脑室壁的白质区域接受来自室管膜下动脉的血供，这些分支来源于脉络膜动脉或豆纹动脉终末支，长约 15 mm，与来源于大脑表面的血管相互之间吻合稀疏或缺如。在脑室周围的深部白质，即脑室壁周围 3-10 mm 范围内，恰好处于动脉供血的分水岭区[4]。这种解剖结构决定了该区白质易受到缺血的影响而最终导致脱髓鞘改变。在中老年人群中，供应这部分脑白质的脑小动脉发生硬化性改变(不是动脉粥样硬化)，血管中层平滑肌被玻璃样物质代替，管壁增厚，最后闭塞导致白质缺血缺氧，造成 WMLs。另外，随着年龄的增长，动脉硬化通过各种机制使收缩压升高，舒张压降低，脉压差增宽，导致血管缓冲能力下降，脉动波可直接传至微循环。而在脑这一灌注量较大的器官中，脉动波可深达脑小动脉甚至毛细血管。长期的脉动波冲击，外加脑小动脉改变所造成的脑自身调节紊乱，使脉压差增大所造成的损害被放大，造成血管壁疲劳，周围出现水肿、出血、炎症，最终累及白质，形成 WMLs[5,13]。上述观点均表示在中老年人群中，WMLs 与动脉硬化高度相关。

脉压差增大是动脉僵硬度增加的表现。动脉血压异常与动脉结构改变互为因果，形成一个恶性循环，不论是单纯由于动脉血压升高引起动脉壁张力增加，还是由于动脉结构改变，都会导致动脉壁弹性降低，收缩压峰值增大，舒张压降低，脉压差增大。Lakka 等通过一项针对中年男性连续 4 年的研究，将颈总动脉的平均和最大内膜中层厚度(IMT)作为量化动脉硬化的指标，发现收缩压和脉压差的轻微升高即可加速亚临床期动脉硬化的进度[14]。总之，目前脉压差被认为是反映动脉硬化的可靠指标[15]。而上文已阐述脑白质病变与动脉硬化高度相关。所以根据实验结果，本研究认为，在中老年人群中，脉压差增大是脑白质病变的独立危险因素。Simone G[16]等的研究已证实脉压差可以预测亚临床心血管事件。故本研究推测，脉压差同样可能预测中老年人亚临床脑血管事件，即脑白质病变，并且独立于高血压和年龄。

国外已有研究探讨了脉压差和 WMLs 之间的关系，但该研究并未控制如高血压和年龄等主要混杂因素[17]。最近国外另有研究认为在高血压患者中，脉压差与 WMLs 并非独立相关[18]。本结果与前者不一致，因为研究的人群有所不同。首先前者研究的人群年龄相对较小，近一半患者年龄小于 52.7 岁，而脉压差在年龄较小人群中未必能反映血管老化程度，即动脉僵硬程度。其次，前者研究的对象均为高血压患者，而本研究对象为神经学方面相对健康的个体，与总体人群更为接近。

本研究结果发现单纯收缩压或舒张压升高不是脑白质病变的独立危险因素，而脉压差则是。这与 Kim 等[5]的研究结果一致。已有研究证实，脉压差在预示心血管方面胜于单一的收缩压或舒张压[19]。且最近有研究发现舒张压已不再是预测心血管事件的可靠因素，因为正常的舒张压可能是升高 DBP 的因素(周围血管阻力)和降低 DBP 的因素(动脉硬化)二者相互抵消的结果[20]。目前国外关于单纯收缩压或舒张压升高与脑白质病变的相关研究少见。根据本研究结果推测，脉压差增大在预测脑血管事件方面可能优于单纯收缩压或舒张压，关于这一问题有待进一步研究。关于血脂方面，本研究结果显示，总胆固醇、高密度脂蛋白和甘油三酯对患者是否患 WMLs 无显著影响。这与以往的结果一致。由于血脂的高低与患者的运动、饮

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

食、是否服用降脂药有较大关系，处于动态变化中，而 WMLs 是一个慢性病变过程，受多因素影响，所以当前的血脂水平不能反映患者是否患有 WMLs。关于左房内径，本研究结果显示，中重度 WMLs 组的左房内径略高于轻无 WMLs 组，有统计学差异($P<0.05$)，但左房内径增大不是 WMLs 的独立危险因素。虽然左房内径增大与高血压密切相关，而高血压目前被认为是脑白质病变的重要独立危险因素，但左房内径受高血压的病程长短、用药等多因素影响，加之血压正常的人也可能发生脑白质损害，所以关于此方面问题值得进一步探讨。

本研究的局限性有以下方面：一、研究样本未脱离住院患者，但本研究所选择的样本无神经学症状、体征，排除了脑卒中、颅内肿瘤等病变，与总体人群更接近。二、患者的血压数值仅为某一时间点的测量值，所以 24 小时动态血压变化应纳入进一步研究中。

参 考 文 献 (References)

[1] Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Cardiac diastolic dysfunction is associated with cerebral white matter lesions in elderly patients with risk factors for atherosclerosis [J]. Tohoku J Exp Med, 2008, 216(2): 99-108

[2] Inzitari D. Leukoaraiosis: an independent risk factor for stroke [J]. Stroke, 2003, 34(8): 2067-2071

[3] Longstreth Jr WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study [J]. Stroke, 1996, 27: 1274-1282

[4] 詹丽璇, 徐恩. 缺血性脑白质病变的研究进展 [J]. 中华脑血管病杂志(电子版),2008, 2(3):174-177
Zhan Li-xuan, Xu En. Progress in white matter ischemic lesion [J]. Chin J Cerebrovasc Dis (Electronic Version), 2008, 2(3):174-177

[5] Kim CK, Lee SH, Kim BJ, et al. Age-independent association of pulse pressure with cerebral white matter lesions in asymptomatic elderly individuals [J]. J Hypertens, 2011, 29:325-329

[6] Mandell DM, Han JS, Poublanc J, et al. Selective reduction of blood flow to white matter during hypercapnia corresponds with leukoaraiosis [J]. Stroke, 2008, 39(7): 1993-1998

[7] Alderman MH. A new model of risk: implication of increasing pulse pressure and systolic blood pressure on cardiovascular disease [J]. J Hypertens Supp1, 1999, 17(5):S25-28

[8] van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study [J]. Circulation, 2005, 112: 900-905

[9] Strub R. Vascular dementia [J]. South Med J, 2003, 96(4): 363-366

[10] 成戎川, 赵士福, 帅杰等. 老化及血压与脑白质疏松症的关系 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2006, 14(6): 466-472
Cheng Rong-chuan, Zhao Shi-fu, Shuai Jie, et al. The relationship between aging, blood pressure and leukoaraiosis [J]. Journal of brain and nervous diseases, 2006, 14(6): 466-472

[11] Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. Stroke, 1996, 27:2262-2270

[12] Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort [J]. Neurology, 2001, 56: 921-926

[13] Bateman GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus [J]. Neuroradiology, 2002, 44(9): 740-748

[14] Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, et al. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men [J]. Hypertension, 1999, 34: 51-56

[15] 梅琪, 毕春辉, 张庆成. 高血压患者脉压差与脑卒中的关系 [J]. 基层医学论坛, 2007, 11(3): 225
Mei Qi, Bi Chun-hui, Zhang Qing-cheng. The relationship between pulse pressure and stroke in patient with hypertension [J]. Public Medical Forum Magazine, 2007, 11(3): 225

[16] de Simone G, Roman MJ, Alderman MH, et al. Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease [J]? Hypertension, 2005, 45(4):575-579

[17] Liao D, Cooper L, Cai J, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study [J]. Neuroepidemiology, 1997, 16(3):149-162

[18] Henskens LH, Kroon AA, van Ootenbrugge RJ, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients [J]. Hypertension, 2008, 52 (6): 1120-1126

[19] 李杰, 王亮. 脉压差对高血压病人心脏结构和功能影响的超声研究 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(21): 87-88
Li Jie, Wang Liang. Effect of pulse pressure on cardiac structure and function of hypertensive patients: an ultrasound study [J]. China Modern Doctor, 2010, 48(21): 87-88

[20] 陶新云, 吴红萍, 包晓燕. 高血压病左心室肥厚与脉压差相关性分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(2): 95-96
Tao Xin-yun, Wu Hong-ping, Bao Xiao-yan. The correlation analysis between left ventricular hypertrophy and pulse pressure in hypertension [J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2008, 18(2): 95-96

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net