超高龄人群颅内外动脉狭窄的发生特点及危险因素分析

王峻峰[1],**郁 可**[1],**周华东**[1],**彭 艳**[2] (1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042;2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肾内科,重庆 400042)

[**摘 要**] **目的** 探讨 90 岁以上超高龄人群颅内外动脉狭窄的发生特点及危险因素。**方法** 选择 2009 年 7 月至 2014 年 7 月在本院住院的年龄超过 90 岁,已行头颈部 CTA 检查的患者 92 例,对其颅内外动脉狭窄的 CTA 影像形态特点进行分析,并记录其病史及住院期间体重指数(BMI)、血压、血糖、血脂、尿酸、胱抑素等检查结果,分析以上因素与颅内外动脉狭窄发生的关系。**结果** 发现患者中单纯型颅内动脉狭窄发生率为 34.8%,颅外动脉狭窄发生率为 8.7%,颅内外混合型狭窄发生率为 19.6%。其中颅内动脉狭窄发生率(86.2%)高于颅外动脉(44.8%),颅内动脉狭窄最常见受累部位为大脑中动脉(43.1%)与大脑后动脉(43.1%);颅外动脉狭窄最常见受累部位为椎动脉颅外段(32.8%)。单因素分析中发现脑动脉狭窄组患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖均高于非狭窄组($P < 0.05$),且多因素 Logistic 回归分析显示 BMI 是颅内外动脉狭窄发生的独立危险因素($\beta = 1.326$, $OR = 3.765$, $P < 0.05$)。**结论** 90 岁以上超高龄人群颅内外动脉狭窄发生率较高,BMI 是其独立危险因素,积极控制体质量可能预防和减少颅内外动脉狭窄以及缺血性脑卒中的发生。

doi:10.11659/jjssx.12E014011

[**基金项目**] 重庆市重点课题(cstc2010AB5106)

[**收稿日期**] 2014-12-29 [**修回日期**] 2015-01-17

沙格列汀与格列美脲相比,具有降糖效果相似,但不增加 2 型糖尿病患者体质量,且较少发生低血糖不良事件的优点。因此 2 型糖尿病患者选用 DPP4 抑制剂沙格列汀控制血糖较格列美脲临床安全性更佳。但是由于该临床研究仅是小样本研究,且存在一定限制,该研究结果需谨慎看待,我们仍需大样本量临床研究加以证实,以期为 2 型糖尿病患者选择临床安全性更佳的降糖药物提供客观参考。

[参考文献]

[1] Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins DJA. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta analysis of clinical studies [J]. J Am Coll Nutr, 2003, 22(5): 331 – 339.

[2] Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight [J]. Expert Opin Drug Saf, 2009, 8(5): 573 – 584.

[3] Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes [J]. JAMA, 2010, 303(14): 1410 – 1418.

[4] Sugihara H, Nagao M, Harada T, et al. Comparison of three α-glucosidase inhibitors for glycemic control and bodyweight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes [J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(2): 206 – 212.

[5] VilsbØll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta – analyses of randomised controlled trials [J]. BMJ, 2012, 344: d7771.

[6] Everson SA, Goldberg DE, Helmrich SP, et al. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome [J]. Diabetes Care, 1998, 21(10): 1637 – 1643.

[7] Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A, et al. Effects of glimepiride on HbA(1c) and body weight in type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 61(1): 13 – 19.

[8] Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1): e15 – 17.

[9] Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents [J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(11): 1174 – 1186.

[10] Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2011, 60(7): 1917 – 1925.

[11] Kirino Y, Sei M, Kawazoe K, et al. Plasma dipeptidyl peptidase 4 activity correlates with body mass index and the plasma adiponectin concentration in healthy young people [J]. Endocr J, 2012, 59(10): 949 – 953.

[12] Sell H, Blüher M, Klöting N, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro [J]. Diabetes Care, 2013, 36(12): 4083 – 4090.

[13] Kos K, Baker AR, Jernas M, et al. DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(4): 285 – 292.

[14] Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2011, 60(7): 1917 – 1925.

[15] Reinehr T, Roth CL, Enriori PJ, et al. Changes of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) in obese children with weight loss: relationships to peptide YY, pancreatic peptide, and insulin sensitivity [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(1 – 2): 101 – 108.

(编辑:周小林)

[关键词] 脑动脉狭窄;CT 血管造影;超高龄人群;危险因素
[中途分类号] R743.9 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0162-04

Analysis on characteristics and risk factors of the cerebral artery atherosclerotic stenosis in patients aged 90 years and older

WANG Jun-feng[1], YU Ke[1], ZHOU Hua-dong[1], PENG Yan[2] (1. Department of Neurology, Research Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University; 2. Department of Nephrology, Research Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics and risk factors of the cerebral artery atherosclerotic stenosis in patients aged 90 years and older. **Methods** A total of 92 patients, aged 90 years or older, admitted to our hospital from July 2009 to July 2014 were respectively enrolled in this study. All participants underwent CTA to assess the presence and severity of atherosclerotic stenosis with intracranial and extracranial cerebral artery. The association between atherosclerotic stenosis and related risk factors were analyzed. **Results** The prevalence of cerebral artery atherosclerotic stenosis was high in the cohort. The frequency of stenosis with intracranial artery was higher than the frequency with extracranial artery (86.2% vs 44.8%). The most common positions of cerebral artery atherosclerotic stenosis were the middle cerebral artery (43.1%), the posterior cerebral artery (43.1%), and extracranial vertebral artery (32.8%). The mean age, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, and fasting blood glucose of stenosis group are significantly different from the non- stenosis group in single factor analysis ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed body mass index was the independent risk factor of cerebral artery atherosclerotic stenosis ($\beta=1.326$, $OR=3.765$, $P<0.05$). **Conclusion** The prevalence of cerebral artery atherosclerotic stenosis was high in the patients aged 90 years and older. Body mass index was the independent risk factor. The weight control should be pay attention to prevent cerebral artery atherosclerotic stenosis and stroke.

Keywords: cerebral artery atherosclerotic stenosis; CT angiography; the patients aged 90 years and older; risk factors

随着人类平均寿命水平的提高,高龄人群数量逐年增多,临床上缺血性脑血管事件也逐年增多。高龄人群脑血管事件发病率高、预后差,致残、致死率高。而有症状的脑动脉狭窄与缺血性脑血管事件高度相关。目前国内尚无对 90 岁以上超高龄老年人颅内外动脉狭窄分布特点及相关危险因素的相关报道。本研究旨在探讨超高龄老年人群颅内外动脉狭窄发生特点及相关危险因素,希望对这类人群颅内外动脉狭窄的预防及治疗有一定的指导意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾分析 2009 年 7 月至 2014 年 7 月在我院住院的年龄超过 90 岁且已行头颈部 CTA 检查的患者资料,共 92 例。其中男 58 例,女 34 例;平均(91.5 ± 1.7)岁。最后诊断:短暂性脑缺血发作 19 例,腔隙性脑梗死 40 例,脑梗死 33 例。排除因动脉炎、肌纤维发育不良、动脉夹层所致非动脉硬化性动脉狭窄。

1.2 资料收集与相关危险因素分析

资料收集包括:①一般资料,如姓名、性别、年龄等;②既往病史,如高血压病、2 型糖尿病、血脂异常、冠心病、脑卒中及吸烟饮酒史;③入院查体资料,如身高、体质量、血压;④实验室检查,如血糖、血脂、血尿酸等。

1.3 头颈部 CTA 检查

头颈部 CTA 检查脑动脉狭窄率参照北美症状性颈动脉内膜切除术试验(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)测量标准计算。按巴塞罗那无症状性颅内动脉粥样硬化研究方法[1]将动脉狭窄率大于或等于 50% 定义为动脉粥样硬化性狭窄病变。统计下列颅内外动脉狭窄分布:颅外动脉包括颈总动脉(CCA)、颈内动脉颅外段(ICAE)、椎动脉颅外段(VAE);颅内动脉包括颈内动脉颅内段(ICAI)、椎动脉颅内段(VAI)、基底动脉(BA)、大脑后动脉(PCA)、大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA),共 9 段。

1.4 诊断标准

糖尿病诊断依照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准[2]。血脂异常依照《中国成人血脂异常防治指南》的诊断标准,总胆固醇超过 5.18 mmol/L,或甘油三酯(TG)超过2.26 mmol/L,或低密度脂蛋白胆固醇大于等于 4.12 mmol/L,或高密度脂蛋白胆固醇小于 1.04 mmol/L。高血压病诊断符合 2007 年 ESC/ESH 原发性高血压诊断标准[3]。尿酸异常定义为:男性超过 420 mmol/L,或女性超过 360 mmol/L;载脂蛋白异常定位为 ApoB≥1.1 g/L;胱抑素 C 异常定义为大于等于1.03 mmol/L。入院前 1 年内规则吸烟或饮酒者定义为当前吸烟或饮酒者。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态性检验采用正态概率图法。偏态分布数据(甘油三酯、胱抑素 C)经由自然对数转换符合正态分布后再进行下一步统计学分析。计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;多因素分析中采用 Logistic 回归分析颅内外动脉狭窄发生的危险因素;$P<0.05$,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颅内外动脉狭窄发生分布情况

92 例患者中,狭窄 58 例,无狭窄 34 例,单纯颅内 32 例,单纯颅外 8 例,混合型 18 例。其中颅内动脉狭窄发生率为 34.8%,颅外动脉狭窄发生率为 8.7%,颅内外混合型狭窄发生率为 19.6%,颅内外差异具有统计学意义($P<0.05$)。颅外动脉狭窄发生率分布由高到低依次为:VAE19 例(20.7%)、CCA + ICAE 14 例(15.2%)。颅内动脉狭窄分布由高到低依次为:MCA 25 例(27.2%)、PCA 25 例(27.2%)、ACA 18 例(19.7%)、ICAI 11 例(11.9%)、VAI 8 例(8.7%)、BA 6 例(6.5%),狭窄动脉分布情况见表 1。

2.2 颅内外动脉狭窄发生危险因素单因素分析

应用独立样本 t 检验或 χ^2 检验对颅内外动脉狭窄组与非狭窄组的动脉狭窄相关单因素进行比较。颅内外动脉狭窄组患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖均高于非狭窄组($P<0.05$),见表 2。

表 1 颅内外动脉狭窄发生分布情况

	颅外颈动脉(例)				颅内颈动脉(例)										
	CCA + ICAE		VAE		ICAI		VAI		BA	PCA		MCA		ACA	
	左	右	左	右	左	右	左	右		左	右	左	右	左	右
非狭窄	85	82	78	86	87	83	85	90	86	81	76	81	76	84	80
狭窄	7	10	14	6	5	9	7	2	6	11	16	11	16	8	12

表 2 颅内外动脉狭窄危险因素分析

危险因素		狭窄组($n=58$)	非狭窄组($n=34$)	P 值
年龄(岁)		91.8 ± 1.7	91.0 ± 1.7	0.044
性别	男(例)	35	23	0.484
	女(例)	23	11	
高血压病史[例(%)]		37(63.8)	19(55.9)	0.453
2 型糖尿病史[例(%)]		9(15.5)	3(8.8)	0.357
冠心病史[例(%)]		32(55.2)	17(50.0)	0.631
脑卒中病史[例(%)]		28(48.3)	15(44.1)	0.700
体重指数(kg/m^2)		22.3 ± 2.8	20.9 ± 2.9	0.039
收缩压(mmHg)		145.1 ± 19.4	133.6 ± 21.9	0.014
舒张压(mmHg)		78.7 ± 13.4	73.9 ± 9.5	0.048
血尿酸(mmol/L)		332.3 ± 112.9	320.7 ± 95.1	0.601
空腹血糖(mmol/L)		6.5 ± 3.1	5.6 ± 1.6	0.048
总胆固醇(mmol/L)		4.5 ± 1.1	4.3 ± 1.2	0.529
甘油三酯(mmol/L)		1.23 ± 0.69	1.27 ± 0.77	0.832
低密度脂蛋白(mmol/L)		2.46 ± 0.78	2.39 ± 0.88	0.682
高密度脂蛋白(mmol/L)		1.24 ± 0.37	1.21 ± 0.45	0.753
载脂蛋白 B(mmol/L)		0.92 ± 0.28	0.85 ± 0.23	0.228
胱抑素(mmol/L)		1.57 ± 0.72	1.46 ± 0.60	0.404

2.3 颅内外动脉狭窄发生多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中提示可能与颅内外动脉狭窄相关的变量用 Logistic 回归进行多因素分析发现 BMI 是颅内外动脉狭窄发生的独立危险因素($\beta=1.326$, $OR=3.765$, $P<0.05$),见表 3。

表 3 颅内外动脉狭窄发生的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β	95% CI	OR	P 值
超重	1.326	1.242 ~ 11.412	3.765	0.019
高血压病	0.766	0.717 ~ 6.446	2.150	0.172
冠心病	0.070	0.377 ~ 3.049	1.072	0.896
脑卒中病	0.236	0.475 ~ 3.372	1.266	0.638
高脂血症	−0.414	0.195 ~ 2.243	0.661	0.507
糖尿病	0.795	0.639 ~ 7.678	2.215	0.210
高尿酸血症	0.932	0.824 ~ 7.834	2.541	0.105

3 讨论

随着医疗技术的不断发展,人类寿命逐年增长。以前在医院里较难见到的 90 岁以上高龄患者,现今在大医院神经科已常见。因此要提高长寿老年人群疾病防治水平,就必须进一步认识其脑动脉狭窄特点。90 岁以上人群年龄明显高于平均寿命水平,其在脑动脉狭窄的发生分布上是否有其自身特点,危险因素是否与常见危险因素有所不同? 以上问题均为我们所关注。

在本次研究中,超高龄人群单纯颅内动脉狭窄患病率、单纯颅外动脉狭窄患病率和颅内外混合型狭窄患病率与 Xue[4] 等的研究结果相类似。颅内动脉狭窄患病率明显高于颅外动脉,与大量国内外研究一致[5-8]。这种颅内外动脉狭窄的种族差异,早期由 Feldmann 等[9] 报道提出:颅外动脉粥样硬化性狭窄是欧美白色人种缺血性卒中的主要原因,而颅内动脉粥样硬化狭窄则为亚洲黄色人种缺血性卒中的重要原因。本研究也证实了上述观点。但这种族群差异的机制尚不明确,Rincon 等[10] 研究认为上述差异可能与遗传易感性的差异及不同危险因素相关,有待进一步研究证实。本研究中颅内动脉狭窄最好发于大脑中动脉及大脑后动脉,其中大脑中动脉狭窄发生率与国内其他研究结果相近[11],而大脑后动脉狭窄发生率高于国内部分研究报道[11-12],这可能与动脉狭窄的定义方式相关,部分研究者未明确给出脑动脉狭窄定义,而部分研究则采用北美症状性颈内动脉内膜切除协作研究所(NASCET)标准[13] 或欧洲协作组(ECSG)标准[14] 定义脑动脉狭窄,不同的狭窄纳入标准可能导致统计结果的差异。关于大脑后动脉相对较高的狭窄发生率是否

为 90 岁以上高龄人群所独有特点也有待进一步研究。Kim 等[15]研究认为,动脉狭窄的好发部位可能与血管剪切力有关,血液流动特征对内皮功能、内皮与底层结缔组织连接及内膜增生、平滑肌聚集具有重要影响。

本研究还发现颅内外动脉狭窄组患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖均高于非狭窄组,且多因素 Logistic 回归分析显示 BMI 是颅内外动脉狭窄发生的独立危险因素。Park 等[16]推测认为可能因为随着年龄增长,颅内动脉的抗氧化物酶活性降低,比颅外动脉降低的程度更加明显,导致对颅内动脉的氧化应激作用增强,进而加快了颅内动脉粥样硬化的形成。高血压直接作用于直径 50 ~ 200 μm 的小动脉,使其发生玻璃样变性;直径大于 200 μm 的较大血管及其内皮亦可因受到高血压的机械刺激而损伤,随着疾病发展,出现内皮细胞肿胀、平滑肌增生,进而内膜结构破坏,发生动脉硬化,造成狭窄[17]。糖尿病为脑动脉硬化狭窄的重要危险因素。国外有研究[18]表明高血糖可通过以下途径导致动脉硬化:①直接损伤内皮,并导致其修复变慢;②增加蛋白糖基化水平,从而导致低密度脂蛋白不易被其受体辨识,使其转运活动降低;血小板及纤维蛋白被糖基化后则不利内环境稳定;③经葡萄糖自动氧化等方式致自由基增多,进而发生氧化应激,致使动脉硬狭窄化形成;④增加内皮细胞中蛋白激酶-C 等蛋白表达,从而增多血管收缩及增生物质导致血管功能变化。此外,肥胖可能是糖尿病、动脉粥样硬化、高血压等疾病发病的"共同土壤",在其发病机制中可能扮演着中心环节协调角色。因此,合理控制体质量对于预防和减少 90 岁以上超高龄患者颅内外动脉狭窄以及缺血性脑卒中的发生有着较为重要的意义。

本研究仅为一项回顾性研究,限于样本量较小,在说明 90 岁以上高龄人群颅内外动脉狭窄的发生特点及其危险因素方面仍有一定局限性。但本研究结果仍向我们提示,及早合理控制体质量对预防长寿老年人群颅内外动脉狭窄乃至于缺血性脑卒中发生有着非常重要的意义。当然这仍需多中心大样本研究来证实。同时,在 90 岁以上超高龄患者的脑血管病研究方面仍需我们不懈努力,以更好地服务临床工作。

[参考文献]

[1] Lopez Cancio E, Galan A, Dorado L, et al. Biological signatures of asymptomatic extra- and intracranial atherosclerosis: the Barcelona-AsIA (A-symptomatic Intracranial Atherosclerosis) study[J]. Stroke, 2012, 43(10): 2712 - 2719.

[2] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539 - 553.

[3] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. J Hypertens, 2007, 25(6): 1105 - 1187.

[4] Xue MZ, Li YJ, Gao XG, et al. Atherosclerotic stenosis of intracranial and extracranial cerebral arteries in patients with cerebral infarction and the correlative factors[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91(11): 762 - 765.

[5] Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis[J]. J Neuroimaging, 2009, 19(Suppl1): S11 - 6.

[6] Kim BJ, Kim JS. Ischemic stroke subtype classification: an asian viewpoint[J]. J Stroke, 2014, 16(1): 8 - 17.

[7] Mi D, Zhang L, Wang C, et al. Impact of metabolic syndrome on the prognosis of ischemic stroke secondary to symptomatic intracranial atherosclerosis in Chinese patients[J]. PLoS One, 7(12): e51421.

[8] De Silva DA, Woon FP, Lee MP, et al. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of dise ase[J]. Stroke, 2007, 38(9): 2592 - 2594.

[9] Feldmann E, Daneault N, Kwan E, et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease[J]. Neurology, 1990, 40(10): 1541 - 1545.

[10] Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, et al. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(1): 65 - 71.

[11] 魏 薇, 胡中文, 曾庆宏, 等. 急性脑梗死患者脑动脉狭窄的分布及危险因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, (6): 532 - 535.

[12] 李 琳, 张临洪, 徐武平, 等. 短暂性脑缺血发作样缺血性卒中颅内外动脉狭窄的年龄分布特征[J]. 临床放射学杂志, 2014, (10): 1489 - 1492.

[13] Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. N Engl J Med, 1991, 325(7): 445 - 453.

[14] Verstraete M, Bernard R, Bory M, et al. Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activ ator[J]. Lancet, 1985, 1(8433): 842 - 847.

[15] Kim CS, Kiris C, Kwak D, et al. Numerical simulation of local blood flow in the carotid and cerebral arteries under altered gravity[J]. J Biomech Eng, 2006, 128(2): 194 - 202.

[16] Park JH, Kwon HM, Roh JK. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(4): 379 - 386.

[17] 赵 颖, 赵连东, 邹文卫, 等. 308 例脑动脉狭窄分布及相关危险因素分析[J]. 西部医学, 2012, (2): 310 - 312.

[18] Strojek K, Majkowska L, Zozulinska D, et al. Postprandial glycemia--review of current pathophysiological, epidemiological and clinical aspe cts[J]. Pol Arch Med Wewn, 2007, 117(5 - 6): 252 - 259.

(编辑:周小林)