

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.014

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210310.1351.004.html\(2021-03-10\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210310.1351.004.html(2021-03-10))

急性缺血性脑卒中伴脑微出血的危险因素分析*

曹小丽,覃秋燕,龙晓弘

(广西医科大学第一附属医院神经内科,南宁 530021)

[摘要] **目的** 分析急性缺血性脑卒中(AIS)伴脑微出血的危险因素。**方法** 选取2017年10月至2019年5月该院神经内科收治的198例AIS患者为研究对象,根据影像学检查结果分为脑微出血和非脑微出血组,采用脑微出血解剖量表记录病灶分布情况,分析两组一般资料、血生化指标、脑白质病变(WML)分级和其他可能影响脑微出血发生的因素。**结果** 198例AIS患者中89例(44.9%)存在脑微出血。脑微出血组患高血压、吸烟、饮酒比例、三酰甘油(TG)、肌酐、胱抑素-C(Cys-C)和同型半胱氨酸(Hcy)水平均高于非脑微出血组,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 logistic 回归分析显示,高血压($OR = 2.60, 95\% CI: 1.02 \sim 6.55$)、肌酐($OR = 1.03, 95\% CI: 1.01 \sim 1.05$)、Hcy($OR = 1.09, 95\% CI: 1.15 \sim 1.44$)、Cys-C($OR = 6.03, 95\% CI: 1.17 \sim 31.02$)和 WML 分级($OR = 1.26, 95\% CI: 1.12 \sim 1.43$)为 AIS 合并脑微出血的独立危险因素($P < 0.05$),脑微出血严重程度和与 WML 分级有相关性($r = 0.48, P < 0.001$)。**结论** 应针对 AIS 伴发脑微出血的危险因素进行监测和管理。

[关键词] 卒中;脑微出血;脑白质病变;肾功能;危险因素**[中图法分类号]** R743.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1328-04

Analysis of risk factors of acute ischemic stroke complicating cerebral microbleeds*

CAO Xiaoli, QIN Qiuyan, LONG Xiaohong

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of acute ischemic stroke (AIS) complicating cerebral microbleeds. **Methods** A total of 198 patients with AIS in the neurology department of this hospital from October 2017 to May 2019 were recruited as the study subjects and divided into the cerebral microhemorrhage group and the non-cerebral microhemorrhage group according to the imaging examination results, and the distribution of lesions was recorded by the cerebral microhemorrhage anatomy scale. The general data, blood biochemical indicators, white matter lesions (WML) grade and other factors possibly affecting the occurrence of cerebral microhemorrhage in the two groups were analyzed. **Results** Among 198 cases of AIS, 89 cases (44.9%) had cerebral microhemorrhage. The proportion of hypertension, smoking and alcohol consumption, and the levels of triacylglycerol (TG), creatinine, cystatin-C (Cys-C) and homocysteine (Hcy) in the cerebral microhemorrhage group were higher than those in the non-cerebral microhemorrhage group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that hypertension ($OR = 2.60, 95\% CI: 1.02 - 6.55$), creatinine ($OR = 1.03, 95\% CI: 1.01 - 1.05$), Hcy ($OR = 1.09, 95\% CI: 1.15 - 1.44$), Cys-C ($OR = 6.03, 95\% CI: 1.17 - 31.02$) and WML grade ($OR = 1.26, 95\% CI: 1.12 - 1.43$) were the independent risk factors of AIS complicating cerebral microhemorrhage ($P < 0.05$), the severity of cerebral microhemorrhage had the correlation with the WML grade ($r = 0.48, P < 0.001$). **Conclusion** The monitoring and management should be performed by aiming at the risk factors of AIS complicating cerebral microhemorrhage.

[Key words] stroke; cerebral microbleeds; white matter lesions; renal function; risk factor

* 基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(81760218);广西壮族自治区青年科学基金项目(2017GXNSFBA198067)。 作者简介:曹小丽(1979-),副主任医师,博士,主要从事脑血管病的基础与临床研究。

脑微出血是脑实质基底节区或皮层下微血管破裂所致的一种亚临床损害,被认为是脑部小血管病的标志或淀粉样血管病变的表现之一^[1],在 T2WI-梯度回波序列(GRE)或磁敏感加权成像(SWI)上表现为直径 2~5 mm 的卵圆形小灶性状均匀低信号或信号缺失,由于 GRE 和 SWI 的普及,使得脑微出血的关注度迅速升高,其被认为与卒中的发生和复发^[2-4]、认知功能下降^[5]、变性疾病^[6-7]、全因死亡率^[8]、抗血小板和抗凝药物的使用有关^[9-10],但由于症状隐匿不易识别,难以干预,危害性较大^[11]。鉴于急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)与脑微出血的发生、发展有密切关系,本研究回顾性分析了 AIS 患者的一般资料,对其影响因素进行总结,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2019 年 5 月于本院神经内科就诊且资料完整的 198 例 AIS 患者为研究对象,其中男 116 例,女 82 例;患高血压 111 例,糖尿病 74 例。纳入标准:(1) AIS 诊断标准符合全国第 4 届脑血管病会议的标准;(2)起病 7 d 内首次或再次出现 AIS 且之前无严重残疾或认知功能损害;(3)改良 Rankin 评分(modified rankin scale, mRS)≤2 分;(4)已行颅脑磁共振成像(MRI)常规及 SWI 扫描;(5)具有完整的临床资料;(6)经患者和(或)家属知情同意。排除标准:脑外伤、肿瘤、脑动脉瘤、动静脉畸形、严重心脏疾病、肝脏疾病、血液系统疾病和感染性疾病。根据是否有脑微出血分为脑微出血组和非脑微出血组。脑微出血组 89 例(44.9%),其中男 55 例,女 34 例,平均年龄(51.87±16.72)岁;非脑微出血组 109 例(55.0%),其中男 61 例,女 48 例,平均年龄(56.22±16.30)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集人口学特征、糖尿病及高血压病史、吸烟史等资料,记录入院后首次血清学检验结果,包括血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、肌酐、胱抑素-C(Cys-C)、尿酸、尿素氮、同型半胱氨酸(Hcy)。受检者均于清晨空腹取静脉血 5 mL 并分离血清,TC 及 TG 测定采用氧化酶法,LDL-C、HDL-C 测定使用化学屏蔽法,采用肌酐酶法测定肌酐,透射比浊法测定 Cys-C,尿酸酶法测定尿酸,尿素酶法测定血清尿素氮,酶循环法测定 Hcy,以上操作均在日立 7600 全自动生化分析仪上进行。

1.2.2 MRI 检查

SWI 检查使用 Siemens 3.0T MR 机(德国西门子公司)进行,设定重复时间及回波时间分别为 27、20 ms,矩阵 350×445,视野 190×220,偏转 150 度,扫描

层厚为 1.2 mm,最终由 6 个原始的 SWI 层面重建为 7.2 mm 的最小信号强度投影层面。脑微出血影像学定义:SWI 上所示脑实质内直径 2~10 mm 的均匀圆形低信号影,边界清楚,周围无水肿。除外大脑各动脉远端分支的小血管流空影、基底节区钙化灶和海绵状血管瘤。依照脑微出血解剖量表的标准图谱^[3]记录皮层-皮层下、深部及幕下的数量。以上 MRI 测量由两名培训后的神经内科医师利用东软图像存储与传输系统完成。按脑微出血个数分为 4 级:0 级,无脑微出血;1 级,1~3 个;2 级,4~9 个;3 级,10 个及以上。根据 Fazekas 量表将患者脑白质病变(white matter lesion, WML)分为 4 个等级:Fazekas 0 级,无或 1 个 WML 信号斑点;Fazekas 1 级,多个 WML 信号斑点;Fazekas 2 级,病灶开始相互融合(桥形成);Fazekas 3 级,融合成大的病灶^[12]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;采用 logistic 回归进行多因素分析,非参数变量采用 Spearman 进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

与非脑微出血组比较,脑微出血组高血压、吸烟及饮酒比例,以及 TG、肌酐、Cys-C 和 Hcy 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	脑微出血组 (n=89)	非脑微出血组 (n=109)	χ^2/t	P
男性[n(%)]	55(61.80)	62(56.88)	1.420	0.23
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	51.87±16.72	56.22±16.30	1.847	0.07
高血压[n(%)]	64(71.91)	47(43.12)	7.308	<0.01
糖尿病[n(%)]	43(48.31)	41(37.61)	0.214	0.75
吸烟[n(%)]	43(48.31)	32(29.36)	7.482	0.01
饮酒[n(%)]	29(32.58)	21(19.27)	4.604	0.03
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.21±1.24	7.73±34.08	1.381	0.17
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.52±1.52	1.36±0.93	2.362	0.01
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.43±0.88	2.83±1.88	11.842	0.18
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.18±0.39	1.22±0.40	0.261	0.82
肌酐($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	86.04±48.73	77.33±28.11	2.136	0.03
Cys-C($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.94±0.30	0.83±0.22	4.149	0.02
尿酸($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	305.92±114.29	311.70±112.75	0.166	0.90
尿素氮($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.45±2.22	5.54±2.18	0.597	0.51
Hcy($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	16.07±4.70	12.26±3.71	5.882	0.02

2.2 AIS 伴脑微出血的数量与分布

脑微出血组出现 1~28 个不等的微出血灶,共 706 个,病灶个数按好发部位分为:皮层-皮层下 388 个(54.96%),深部 168 个(23.80%),幕下 150 个(21.25%)。大部分病例在不同部位出现多个病灶,其中 1 级 38 例(42.70%),2 级 30 例(33.70%),3 级 21 例(23.60%)。

2.3 AIS 伴脑微出血的危险因素

多因素 logistic 回归分析显示,高血压、肌酐、Cys-C、Hcy 和 WML 分级是 AIS 伴脑微出血的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 AIS 伴脑微出血的相关危险因素

项目	OR	95%CI	P
性别	0.67	0.30~1.50	0.33
年龄	0.98	0.96~1.00	0.10
高血压	2.60	1.02~6.55	0.04
糖尿病	1.14	1.48~2.69	0.77
吸烟	1.65	0.83~0.42	0.29
饮酒	0.87	0.36~2.15	0.77
TC	0.98	0.89~1.08	0.61
TG	1.24	0.91~1.68	0.17
LDL-C	0.92	0.61~1.39	0.71
HDL-C	0.99	0.37~2.63	0.98
肌酐	1.03	1.01~1.05	0.04
Cys-C	6.03	1.17~31.02	0.03
尿酸	0.99	0.99~1.00	0.58
尿素氮	1.07	0.85~1.34	0.53
Hcy	1.09	1.15~1.44	<0.01
WML 分级	1.26	1.12~1.43	<0.01

2.4 AIS 伴脑微出血严重程度与 WML 分级相关性

Spearman 相关性分析显示相关系数 $r = 0.48$ ($P < 0.001$),脑微出血与 WML 分级的严重程度有相关性,WML 分级越高的患者,脑微出血分级更高,见表 3。

表 3 AIS 伴脑微出血严重程度与 WML 分级相关性分析(n)

脑微出血分级	WML 分级			
	0 级	1 级	2 级	3 级
0 级	27	49	22	11
1 级	6	12	9	11
2 级	0	11	15	4
3 级	0	6	7	8

3 讨论

脑微出血在不同群体中检出率有较大差异,在 AIS 中发生率约为 34.0%^[13]。本研究在 198 例患者中脑微出血检出率为 44.9%(89/198),再次证实

AIS 患者中脑微出血是颇为常见的一种影像学改变。已知性别、高血压病史、高水平 Hcy 为脑微出血的危险因素^[1]。本研究中 AIS 合并脑微出血与高血压、高 WML 分级、高 Hcy 血症、高 Cys-C、高血肌酐水平等有关,与 KESAV 等^[3]和 KIM 等^[14]研究基本一致,但未发现与性别、年龄有明显相关性,可能与入选两组研究对象性别、年龄基本匹配有关。

有报道指出高血压病是脑微出血的强危险因素,脑微出血是高血压靶器官损害的标志之一^[15-16]。本研究发现在 AIS 患者中,脑微出血组患高血压比例高于非脑微出血组,多因素 logistic 回归分析提示高血压为脑微出血的独立危险因素,证实高血压性脑微出血可能是 AIS 合并脑微出血的主要类型,与 LYU 等^[16]研究结果一致,但其机制并不十分明确,鉴于和皮层-皮层下及幕下脑微出血相比,深部脑微出血与高血压病的关系更密切,与高血压脑出血好发于大脑半球深部(基底节区与丘脑)的特征一致,提示与高血压脑出血机制类似,深部脑微出血的病因可能为高血压性小动脉病变。LYU 等^[16]研究认为,与脑叶微出血相比,非脑叶区脑微出血与高血压的血压波动关系更密切,由于血压调节机制不同,与脑叶区的毛细血管比较,在血压异常情况下,非脑叶区的小动脉具有更高的粥样斑块和管腔狭窄的风险,长期血压偏高破坏小动脉内膜,形成玻璃样变性物质沉积于血管内引起脑小动脉玻璃样变、纤维素样坏死和动脉粥样硬化,进一步发展并破裂,产生微量出血经小血管壁漏出,另外血压增高使得小血管壁向外突出形成微动脉瘤破裂出血可能是脑微出血形成和发展的原因。

高水平的 Hcy 可损伤血管内皮,刺激炎症反应,影响高血压和卒中等疾病的发生、发展,是血管性疾病的重要危险因素^[17]。本研究显示,高 Hcy 水平也与脑微出血的发生相关。但作用机制尚不明确,推测由于不能正常通过转硫化或甲硫氨酸循环途径代谢,Hcy 在降解过程中会产生大量过氧化氢和超氧离子自由基,损伤血管内皮细胞;同时,暴露于高水平的 Hcy 中也会导致 NO 产生减少,内皮细胞介导的血小板抑制作用减弱,血小板更易黏附聚集,最终为血管性疾病的产生提供了条件。另外,自身硫化产生的活性氧(ROS)堆积及蛋白质的翻译后修饰,作用于细胞膜的不饱和脂肪酸,启动脂质链式反应,破坏细胞膜的完整性,引起细胞脱落死亡也是可能的机制^[18]。

随着肾小球滤过率的降低,卒中的发生风险显著增高,有研究指出脑微出血与微量蛋白尿、肾小球滤过率有相关性^[19-20]。本研究探讨了常见的肾脏功能血清学标志物与脑微出血的关系,发现脑微出血组血清肌酐和 Cys-C 水平较非脑微出血组高,多因素回归分析证实血清肌酐水平和 Cys-C 均为脑微出血的独立危险因素。二者均可反映肾小球滤过率,而 Cys-C 更为敏感,其为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,由于 Cys-C

编码基因为管家基因,可在有核细胞中稳定表达,产量不受内源和外源因素影响,几乎全部被肾小管重吸收或分解,因此能敏感反映肾小球滤过功能。Cys-C 可调节金属蛋白酶及半胱氨酸蛋白酶的生物活性,维持细胞外基质生成与降解的动态平衡,参与炎症反应,并在实验性动脉粥样硬化形成期间减少血管壁细胞外基质降解而导致血管壁重构,影响动脉粥样斑块的变化及稳定性^[20-21],因此 Cys-C 独立预测脑微出血的发生,说明其同样参与小血管病壁的动脉硬化过程,从而促进脑微出血的发生。

既往研究显示,在颅脑 MRI 影像学参数中,WML 分级与脑微出血关系密切^[1],尤其是深部 WML^[13]。本研究探讨了脑微出血与 WML 分级的关系,发现脑微出血与 WML 分级的严重程度呈正相关,WML 分级越严重的患者,脑微出血分级越高。由于 WML 与脑微出血同属脑小血管病变范畴,因此,可能存在类似的病理生理机制。

本研究证实了高血压、高 Hcy 水平和肾脏损害为 AIS 伴脑微出血的独立危险因素,脑微出血严重程度与 WML 分级呈正相关。但作为临床横断面研究,本研究存在如下局限性:(1)研究纳入的变量有限,样本量较小;(2)指出了一些常见危险因素与 AIS 伴发脑微出血的可能相关性,但未能深入探讨二者是否存在因果关系;(3)发现了肾功能损害在 AIS 伴脑微出血中的作用,但未能排除研究对象的糖尿病和高血压病史对肾脏功能的影响。

综上所述,AIS 合并脑微出血危险因素众多,且大部分与脑血管疾病危险因素类似,但临床仍需要重视对脑微出血的筛查和更深入的研究。

参考文献

- [1] HUMPHRIES T J, MATHEW P. Cerebral microbleeds: hearing through the silence—a narrative review[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(2):359-366.
- [2] WILSON D, AMBLER G, LEE K J, et al. Microbleeds International Collaborative Network. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7):653-665.
- [3] KESAV P, MENON D, VYSAKHA K V, et al. Differential distribution of cerebral microbleeds in subtypes of acute ischemic minor stroke and tia as well as its association with vascular risk factors[J]. *Neurol India*, 2020, 68(5):1139-1143.
- [4] MIKI K, NATORI Y, KAI Y, et al. Absence of microbleeds reduces the risk for recurrent intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(3):104585.
- [5] 朱洁,张敏.缺血性脑卒中合并脑微出血患者认知功能及血清细胞因子变化的研究[J]. *重庆医学*[J], 2019, 48(11):1909-1911.
- [6] MOULIN S, CORDONNIER C. Role of cerebral microbleeds for intracerebral haemorrhage and dementia[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(8):51.
- [7] KIM K J, BAE Y J, KIM J M, et al. The prevalence of cerebral microbleeds in non-demented Parkinson's disease patients[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(46):e289.
- [8] ROMERO J R, PREIS S R, BEISER A, et al. Cerebral microbleeds as predictors of mortality: the framingham heart study[J]. *Stroke*, 2017, 48(3):781-783.
- [9] BOUASQUEVISQUE D S, BENAVENTE O R, SHOAMANESH A. Antiplatelet therapy in cerebral small vessel disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(9):61.
- [10] CASOLLA B, CORDONNIER C. Intracerebral haemorrhage, microbleeds and antithrombotic drugs[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(1):11-22.
- [11] SHUAIB A, AKHTAR N, KAMRAN S, et al. Management of cerebral microbleeds in clinical practice[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(5):449-457.
- [12] ZHOU Y N, GAO H Y, ZHAO F F, et al. The study on analysis of risk factors for severity of white matter lesions and its correlation with cerebral microbleeds in the elderly with lacunar infarction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(4):e18865.
- [13] ELMSTÅHL S, ELLSTRÖM K, SIENNICKI-LANTZ A, et al. Association between cerebral microbleeds and hypertension in the Swedish general population "Good Aging in Skåne" study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(8):1099-1107.
- [14] KIM B J, YOON Y, SOHN H, et al. Difference in the location and risk factors of cerebral microbleeds according to ischemic stroke subtypes[J]. *J Stroke*, 2016, 18:297-303.

- 中雌激素受体孕激素受体人表皮生长因子受体 2 和 Ki-67 的表达变化[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(9):681-685.
- [9] 李文洁, 李王平, 金发光, 等. EGFR19 和 21 外显子突变非小细胞肺癌患者的外周血微量元素含量对比及原因分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(3):335-336.
- [10] 王艳, 张申众, 袁秀敏, 等. EGFR 基因 19 或 21 外显子突变非小细胞肺癌的临床病理特征及靶向治疗效果[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(5):759-762.
- [11] 韩昕, 白维君. EGFR-TKI 靶向治疗 EGFR19 或 21 突变的非小细胞肺癌临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(1):71-74.
- [12] LIANG W, LI C, ZHAO Y, et al. Ma15.05 the mutational profiles of EGFR19 Exon deletion and 21 Exon L858R mutation and their association with primary response to EGFR-TKIs[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10):S408.
- [13] HONG W W, WU Q J, ZHANG J H, et al. Prognostic value of EGFR19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4):3887-3895.
- [14] 赵文芮, 许茂盛, 王世威, 等. DCE-MRI 及 DWI 影像特征对乳腺癌病理组织学分级及 Ki-67 表达的预测研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(2):176-183.
- [15] LI Q, MA J, LI H, et al. Correlation between uptake of (18)F-FDG during PET/CT and Ki-67 expression in patients newly diagnosed with multiple myeloma having extramedullary involvement [J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18:1533033819849067.
- [16] LEE G S, YANG H G, KIM J H, et al. Pine (pinus densiflora) needle extract could promote the expression of PCNA and Ki-67 after partial hepatectomy in rat [J]. Acta Cirurgica Brasileira, 2019, 34(6):e201900606.
- [17] YANG C B, WANG S K, LIU W, et al. Anthocyanidin extract from summer-black-grape affects the expression of Ki-67 in testis, ovary of D-Galactose-induced aging mice[J]. J Oleo Sci, 2020, 69(4):369-376.
- [18] REBUZZI S E, ALFIERI R, LA MONICA S, et al. Combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in advanced EGFR mutated NSCLC: review of the literature and future perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 146:102820.

(收稿日期:2020-08-11 修回日期:2020-12-30)

(上接第 1331 页)

- [15] NI R, CHU L, XU D, et al. Risk factors of cerebral microbleeds in young and middle-aged patients with hypertension[J]. Neurol Res, 2018, 40(5):413-418.
- [16] LYU L, SHEN J, ZENG C, et al. Cerebral microbleeds are associated with blood pressure levels in individuals with hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(4):328-334.
- [17] WU G H, KONG F Z, DONG X F, et al. Association between hyperhomocysteinemia and stroke with atherosclerosis and small artery occlusion depends on homocysteine metabolism-related vitamin levels in Chinese patients with normal renal function [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3):859-865.
- [18] WANG BR, OU Z, JIANG T, et al. Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(11):2746-2751.
- [19] LAU W L, NUNES A C F, VASILEVKO V, et al. Chronic kidney disease increases cerebral microbleeds in mouse and man [J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(1):122-134.
- [20] YU G, SUN X, LI L, et al. Cystatin C promotes cognitive dysfunction in rats with cerebral microbleeds by inhibiting the ERK/synapsin Ia/Ib pathway[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3):2282-2290.
- [21] LIU J Y, ZHOU Y J, ZHAI F F, et al. Cerebral microbleeds are associated with loss of white matter integrity[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(8):1397-1404.

(收稿日期:2020-08-18 修回日期:2020-12-22)