

本文引文格式:张灿,张红艳,刘文灿,等.老年人群24 h脉压、脉压指数水平及ApoE基因型频率分布与脑微出血关系研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(1):72-77.

【论著与临床报道】

## 老年人群24 h脉压、脉压指数水平及ApoE 基因型频率分布与脑微出血关系研究

张灿,张红艳,刘文灿,叶斌

(蚌埠医科大学附属蚌埠市第三人民医院神经内科,安徽 蚌埠 233000)

**摘要:**目的 探讨老年缺血性脑血管病患者24 h脉压、脉压指数水平及ApoE基因型频率分布与脑微出血的关系。方法 纳入2022年7月至2023年7月蚌埠医科大学附属蚌埠市第三人民医院神经内科住院的缺血性脑血管病患者146例,根据磁敏感加权成像(SWI)检测结果分为非CMBs组和CMBs组。收集并记录入组患者临床资料及24 h脉压、脉压指数,并检测ApoE基因多态性。结果 非CMBs组与CMBs组24 h脉压、脉压指数水平、ApoE基因型及等位基因频率分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ );Logistic回归分析结果显示, $\epsilon 4$ 等位基因携带组( $OR = 5.321, 95\% CI : 1.849 \sim 15.318$ )、24 h脉压( $OR = 1.086, 95\% CI : 1.031 \sim 1.143$ )是老年缺血性脑血管病发生脑微出血的危险因素; $\epsilon 4$ 等位基因携带组增加了脑叶、深部/幕下组微出血发生率,24 h宽脉压增加了深部/幕下组CMBs发生率。结论 24 h脉压、脉压指数水平以及ApoE基因型频率分布与老年缺血性脑血管病发生脑微出血具有一定的关系, $\epsilon 4$ 等位基因、24 h宽脉压增加脑微出血风险。

**关键词:**载脂蛋白E;基因多态性;24 h脉压;24 h脉压指数;脑出血

**中图分类号:**R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2024)01-0072-06

**doi:**10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.013

### Study on the correlation between 24-hour pulse pressure, pulse pressure index, ApoE genotype frequency distribution and cerebral microhemorrhage in the elderly population

Zhang Can, Zhang Hongyang, Liu Wencan, Ye Bin

(Department of Neurology, The Third People's Hospital of Bengbu  
Medical University, Bengbu 233000, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between 24-hour pulse pressure, pulse pressure index, ApoE genotype frequency distribution, and cerebral microhemorrhage in the elderly patients with ischemic cerebrovascular disease. **Methods** A total of 146 patients with ischemic cerebrovascular disease were admitted in the Department of Neurology at Bengbu Third People's Hospital Affiliated with Bengbu Medical University from July 2022 to July 2023. The patients were divided into two groups based on the detection results of susceptibility weighted imaging (SWI): the non-CMBs group and the CMBs group. We collected and recorded the clinical data, the 24-hour pulse pressure, the pulse pressure index and ApoE gene polymorphism of all enrolled patients. **Results** The study found significant differences between the non-CMBs group and the CMBs group in terms of 24-hour pulse pressure, pulse pressure index, ApoE genotype, and allele frequency distribution ( $P < 0.05$ ). The logistic regression analysis showed that  $\epsilon 4$  allele carrying ( $OR = 5.321, 95\% CI : 1.849$

**基金项目:**安徽省高校科研项目(2023AH051924);蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycx22117)

**第一作者:**张灿,在读硕士研究生,研究方向:脑血管病,E-mail:3241438649@qq.com

**通讯作者:**叶斌,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管病,E-mail:ye7157@139.com

~15.318) and 24-hour pulse pressure ( $OR = 1.086$ , 95%  $CI : 1.031 \sim 1.143$ ) were risk factors for cerebral microhemorrhage in elderly patients with ischemic cerebrovascular disease. The  $\epsilon 4$  allele carrying group had an increased incidence of microbleeding in the lobar and deep/subtentorial groups. Additionally, a wide 24-hour pulse pressure increased the incidence of CMBs in the deep/subtentorial groups. **Conclusion** In elderly patients with ischemic cerebrovascular disease, cerebral microhemorrhage is associated with 24-hour pulse pressure, pulse pressure index and ApoE genotype frequency distribution. The  $\epsilon 4$  allele carrying and 24-hour wide pulse pressure increase the risk of cerebral microhemorrhage.

**Key words:** ApoE; gene polymorphism; 24-hour pulse pressure; 24-hour pulse pressure index; cerebral hemorrhage

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是指脑内小血管破裂或渗漏,形成以脑组织含铁血黄素沉积为主要特征的一种脑小血管病<sup>[1]</sup>。磁敏感加权成像(sensitivity weighted imaging, SWI)上呈现为直径 2~10 mm 的圆形或类圆形低信号病变<sup>[2]</sup>。因研究对象或疾病不同, CMBs 的检出率差异很大,健康人群、脑梗死患者以及脑出血患者的 CMBs 检出率分别为 5%~21%、18%~71%和 47%~80%。目前, CMBs 的发生机制尚不完全明确,血管内皮细胞损伤引起血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏可能是 CMBs 发生和发展的始动因素<sup>[3]</sup>。脉压升高可导致病理性机械循环拉伸(cyclic stretch, CS)<sup>[4]</sup>,病理性 CS 具有下调内皮细胞增殖相关基因表达以及诱导炎症反应等作用,进而导致 BBB 损伤<sup>[5]</sup>。推测宽脉压可能参与 CMBs 发生和发展。

此外,多种基因可能参与了 CMBs 的发病,载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因位于第 19 号染色体上,主要有  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$  及  $\epsilon 4$  3 种等位基因,其中  $\epsilon 4$  可通过影响内皮细胞增殖、细胞外基质、细胞黏附机制、细胞骨架稳定性来破坏内皮 BBB 完整性,可能诱发或促进 CMBs 发生<sup>[6-7]</sup>。到目前为止,国内外关于老年人群 24 h 脉压、脉压指数水平以及 ApoE 基因型频率分布与脑微出血相关性分析,尚缺少大量的循证医学证据。因此,本研究旨在探讨 24 h 脉压、脉压指数以及 ApoE 基因型频率分布与 CMBs 及其分布的相关性,现报道如下。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 纳入 2022 年 7 月至 2023 年 7 月在蚌埠医科大学附属蚌埠市第三人民医院神经内科收住的缺血性脑血管病患者,纳入标准:①符合中国脑血管病分类(2015)中的缺血性脑血管病(包括短暂性脑缺血发作、脑梗死、慢性脑缺血)<sup>[8]</sup>;②年龄  $\geq 60$  岁。排除标准:①磁敏感加权成像的禁忌证者;②出血性脑梗死、脑出血及蛛网膜下腔出血;③急诊溶栓及取栓患者;④因精神疾患、认知或情绪障碍无法完成本研究者。本研究经本院伦理委员会审核批准(2022K22),

入组患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集 记录研究对象的基本信息:包括个人基本情况、既往疾病史、药物使用情况。完善并记录入组患者血液化验结果如尿酸、肌酐、血同型半胱氨酸、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯。

1.3 影像学检查方法及相关诊断标准 采用德国西门子 3.0T 核磁共振扫描仪,进行 MRI 序列检查[包括 T1WI、T2WI、液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、DWI、SWI]。根据 2021 年《中国脑小血管病诊治专家共识》<sup>[9]</sup> CMBs 的诊断标准为 SWI 序列上边界清晰,周围有脑实质环绕的直径为 2~10 mm 的圆形或类圆形低信号病灶,排除小动脉假性钙化灶、微小血管切面、微动脉瘤等相似的影像学表现。根据 CMBs 分布位置不同,参照 CMBs 解剖评定量表可分为脑叶组 CMBs (皮质和皮质下白质),深部/幕下组 CMBs (基底节、丘脑、内囊、外囊、胼胝体、深部侧脑室白质、小脑、脑干),混合组 CMBs (脑叶+深部/幕下)<sup>[10]</sup>。所有的 MRI 图像均有 2 名影像科医师分别阅片给出报告。

1.4 动态血压监测 所有患者均在入院后 24 h 进行动态血压监测,60 min 监测 1 次,结束后进行脉压和脉压指数的计算。脉压指数=24 h 平均脉压/24 h 平均收缩压。

1.5 血液标本的收集 利用 EDTA 抗凝真空采血管抽取入组患者外周静脉血 2 mL,保存于  $-80$  °C 冰箱,以备 ApoE 基因测序。

1.5.1 ApoE 基因型检测方法 利用 PCR 检测入组患者的 ApoE 基因型,具体操作步骤如下:①提取外周血白细胞中的 DNA;②PCR 扩增:根据检测信息,查找参考序列,用 Primer Premier 5 软件设计引物,反应总体积为 15  $\mu$ L,96 °C 预变形 5 min,然后按 96 °C 变性 20 s、62 °C 退火 30 s、72 °C 延伸 30 s 的循环条件扩增 35 个循环,最后 72 °C 延伸 10 min;③PCR 产物纯化:按照磁珠纯化标准操作流程操作;④DNA 测序:将纯化后的 PCR 产物进行上机检测。

1.5.2 ApoE 等位基因携带组分组标准  $\epsilon 2$  等位基因携带组定义为含有  $\epsilon 2$  等位基因的入组患者,包括  $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$  和  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ;  $\epsilon 3$  等位基因携带组定义为含有  $\epsilon 3$  等位基因的入组患者,包括  $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ ;  $\epsilon 4$  等位基因携带组定义为含有  $\epsilon 4$  等位基因的入组患者,包括  $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据,数据中正态及近似正态分布计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,非正态分布计量资料数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示,计数资料数据以  $[n(\%)]$  表示,方差齐的正态及近似正态分布计量资料组间均数比较采用独立样本  $t$  检验、单因素 ANOVA 检验,方差不齐或不符合正态分布的计

量资料则应用非参数 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。应用 Logistic 回归分析确定脑微出血的影响因素。 $P < 0.05$  时差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 非 CMBs 组与 CMBs 组一般临床资料比较 非 CMBs 组、CMBs 组间年龄,性别,吸烟,饮酒,既往病史(合并高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心房颤动),药物使用史(降压药物、抗血小板药物、抗凝药物、使用他汀类药物),血液化验结果(空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐、尿酸、血同型半胱氨酸)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 非 CMBs 组与 CMBs 组的一般临床资料

项目	非 CMBs 组 ( $n=76$ )	CMBs 组 ( $n=70$ )	$t/\chi^2/Z$	$P$
年龄/岁	70.11±6.89	71.97±7.36	1.582	0.116
总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.81±1.11	4.89±1.46	0.396	0.693
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.22±0.39	1.18±0.29	0.838	0.403
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.81±0.83	2.92±1.26	0.625	0.533
尿酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )	320.96±90.68	314.93±95.90	0.391	0.697
肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	62.50(52.25~76.00)	66.00(49.00~88.00)	1.038	0.299
甘油三酯/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.74(1.21~2.51)	1.65(1.07~2.50)	0.780	0.436
空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.49(4.96~6.29)	5.32(4.88~7.06)	0.055	0.956
血同型半胱氨酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )	11.40(10.50~14.58)	12.90(10.58~17.38)	1.534	0.125
男性	42(55.26)	42(60.00)	0.335	0.563
高血压	55(72.37)	52(74.29)	0.068	0.794
糖尿病	20(26.32)	24(34.29)	1.099	0.294
冠状动脉粥样硬化性心脏病	11(14.47)	13(18.57)	0.445	0.505
心房颤动	3(3.95)	2(2.86)	0.000	1.000
吸烟	22(28.95)	19(27.14)	0.059	0.808
饮酒	16(21.05)	13(18.57)	0.141	0.707
降压药物	53(69.74)	49(70.00)	0.001	0.972
抗血小板药物	32(42.11)	28(40.00)	0.067	0.796
抗凝药物	1(1.31)	1(1.43)	0.000	1.000
使用他汀类药物	29(38.16)	29(41.43)	0.163	0.687

注:表内正态分布计量资料数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,非正态分布计量资料数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示,计数资料数据用  $[n(\%)]$  表示。

2.2 非 CMBs 组与 CMBs 组以及 CMBs 各亚组 24 h 脉压、24 h 脉压指数结果比较 非 CMBs 组与 CMBs 组间 24 h 脉压、脉压指数分布差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ),合并 CMBs 的缺血性脑血管患者 24 h 脉压、脉压指数明显升高,见表 2。而 24 h 脉压、脉压指数在 CMBs 各亚组间差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.3 非 CMBs 组与 CMBs 组以及 CMBs 各亚组 ApoE 基因表型及等位基因分布情况 非 CMBs 组与 CMBs 组分别检出  $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$  4 种基因型以及  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$  3 种等位基因。CMBs 组 ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$

表 2 非 CMBs 组与 CMBs 组 24 h 脉压、24 h 脉压指数结果

项目	非 CMBs 组 ( $n=76$ )	CMBs 组 ( $n=70$ )	$t$	$P$
24 h 脉压/kPa	7.86±1.82	9.68±2.28	5.342	<0.001
24 h 脉压指数	0.45±0.06	0.49±0.06	3.906	<0.001

注:表内计量资料数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示。

基因型、 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$  等位基因频率高于非 CMBs 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。CMBs 各亚组间  $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$  4 种基因型以及  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$  3 种等位基因差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 5。

表 3 CMBs 各亚组 24 h 脉压、24 h 脉压指数结果比较

项目	脑叶组 CMBs	深部/幕下组 CMBs	混合组 CMBs	F	P
	(n = 16)	(n = 28)	(n = 26)		
24 h 脉压/kPa	9.82±1.98	9.36±2.47	10.44±2.10	2.502	0.090
24 h 脉压指数	0.48±0.06	0.49±0.07	0.50±0.05	0.289	0.750

注:表内计量资料数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示。

表 4 非 CMBs 组与 CMBs 组 ApoE 基因表型及等位基因分布情况

分组	n	基因型频率				等位基因频率		
		$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
非 CMBs 组	76	4(5.26)	2(2.63)	65(85.53)	5(6.58)	6(3.95)	139(91.45)	7(4.61)
CMBs 组	70	7(10.00)	8(11.43)	39(55.71)	16(22.86)	15(10.71)	101(72.14)	24(17.14)
$\chi^2$		1.174	3.148	15.804	7.841	5.000	18.555	12.072
P		0.279	0.076	<0.001	0.005	0.025	<0.001	0.001

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

表 5 CMBs 各亚组 ApoE 基因表型及等位基因分布情况

分组	n	基因型频率				等位基因频率		
		$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
脑叶组	16	1(6.25)	2(12.50)	8(50.00)	5(31.25)	3(9.38)	22(68.75)	7(21.88)
深部/幕下组	28	3(10.71)	3(10.71)	16(57.14)	6(21.43)	6(10.71)	41(73.21)	9(16.07)
混合组	26	3(11.54)	3(11.54)	15(57.69)	5(19.23)	6(11.54)	38(73.08)	8(15.38)
$\chi^2$		0.374	0.237	0.276	0.865	0.097	0.238	0.663
P		1.000 <sup>a</sup>	1.000 <sup>a</sup>	0.871	0.649	0.953	0.888	0.718

注:①表内计数资料数据用[n(%)]表示;②a:采用 Fisher 确切概率法。

2.4 ApoE 各等位基因携带组比较 是否携带  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$  在两组分布差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与非 CMBs 组相比,  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$  携带组增加了缺血性脑血管病患者 CMBs 发生率, 见表 6。

表 6 非 CMBs 组与 CMBs 组中 ApoE 不同基因携带组比较

变量	非 CMBs 组 (n = 76)	CMBs 组 (n = 70)	$\chi^2$	P
$\epsilon 2$ 等位基因携带组	6(7.89)	15(21.43)	5.420	0.020
非 $\epsilon 2$ 等位基因携带组	70(92.11)	55(78.57)		
$\epsilon 3$ 等位基因携带组	74(97.37)	62(88.57)	3.148	0.076
非 $\epsilon 3$ 等位基因携带组	2(2.63)	8(11.43)		
$\epsilon 4$ 等位基因携带组	7(9.21)	24(34.29)	13.699	<0.001
非 $\epsilon 4$ 等位基因携带组	69(90.79)	46(65.71)		

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.5 CMBs 危险因素的多因素回归分析 以是否存在 CMBs 为因变量, 以单因素分析中有统计学差异的因素为自变量, 采用多因素 Logistic 回归分析(自变量赋值为:  $\epsilon 2$  等位基因携带组 = 1, 非  $\epsilon 2$  等位基因携带组 = 0;  $\epsilon 4$  等位基因携带组 = 1, 非  $\epsilon 4$  等位基因携带组 = 0; 其余变量均以连续性变量直接纳入模型分析), 结果显示:  $\epsilon 4$  等位基因携带组是老年缺血性脑血管病患者

CMBs 的危险因素 ( $P < 0.05$ ),  $\epsilon 4$  等位基因携带组发生 CMBs 是非  $\epsilon 4$  等位基因携带者的 5.321 倍 (OR : 5.321, 95% CI : 1.849~15.318); 24 h 脉压是老年缺血性脑血管病患者 CMBs 的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 宽脉压发生 CMBs 是非宽脉压的 1.086 倍 (OR : 1.086, 95% CI : 1.031~1.143), 见表 7。

表 7 非 CMBs 组与 CMBs 组多因素 Logistic 回归结果

变量	B	P	OR	95% CI
24 h 脉压/kPa	0.082	0.002	1.086	1.031~1.143
24 h 脉压指数	-7.288	0.237	0.001	0.000~120.778
$\epsilon 2$ 等位基因携带组	1.140	0.072	3.126	0.903~10.822
$\epsilon 4$ 等位基因携带组	1.672	0.002	5.321	1.849~15.318
常量	-2.474	0.140	0.084	

2.6 携带  $\epsilon 4$  等位基因与不同 CMBs 部位的相关分析 多因素 Logistic 回归显示,  $\epsilon 4$  等位基因携带组是老年缺血性脑血管病 CMBs 危险因素, 故对  $\epsilon 4$  等位基因携带组与非  $\epsilon 4$  等位基因携带组进行分析。采用人工  $\alpha$  分割法进行  $\chi^2$  检验的多重比较, 确定新的检验水准  $\alpha' = 0.05/3 = 0.0167$ , 结果显示: 脑叶组和深部/幕下组 CMBs 的  $\epsilon 4$  等位基因携带比率高于非 CMBs 组, 即与

非  $\epsilon 4$  等位基因携带组相比,  $\epsilon 4$  等位基因携带组的脑叶组和深部/幕下组 CMBs 发生率增加 ( $P < 0.0167$ ), 见表 8。

表 8 携带  $\epsilon 4$  等位基因与 CMBs 分布部位的分析

分组	$\epsilon 4$ 等位基因携带组	非 $\epsilon 4$ 等位基因携带组	$\chi^2$	$P$
脑叶组 CMBs 组	7	9	11.205	0.001
非 CMBs 组	6	70		
深部/幕下组 CMBs	9	19	7.882	0.005
非 CMBs 组	6	70		
脑叶组 CMBs	7	9	0.593	0.441
深部/幕下组 CMBs	9	19		

2.7 24 h 脉压与不同 CMBs 部位的相关分析 多因素 Logistic 回归显示, 宽脉压是缺血性脑血管病 CMBs 危险因素, 因此对不同部位的 CMBs 进行相关分析。进行 3 次两两比较的  $t$  检验后, 结果显示: 深部/幕下组 CMBs 的脉压高于非 CMBs 组, 即与非 CMBs 组相比, 宽脉压增加了深部/幕下组 CMBs 发生率 ( $P < 0.05$ ), 见表 9。

表 9 脉压与 CMBs 分布部位的分析

分组	脉压/kPa	平均值差 值(I-J)	标准 错误	$P$	95% CI
脑叶组	9.02±1.98	8.681	4.154	0.116	-1.409~18.771
非 CMBs 组	7.86±1.82				
深部/幕下组	9.36±2.47	11.226	3.339	0.003	3.116~19.335
非 CMBs 组	7.86±1.82				
脑叶组	9.02±1.98	-2.545	4.733	1.000	-14.041~8.951
深部/幕下组	9.36±2.47				

### 3 讨论

脑微出血作为脑小血管疾病的影像学标志之一, 其临床表现隐匿, 极易被临床医师忽视。相关研究<sup>[11-14]</sup>证实, CMBs 与认知功能障碍、情感障碍、步态障碍等表现有关。此外, CMBs 也增加缺血性中风、缺血性中风出血转化和脑内出血的风险<sup>[15-16]</sup>。因此, CMBs 与缺血性脑血管病的预后密切相关, 本研究通过探讨 24 h 脉压、脉压指数水平以及 ApoE 基因型频率分布与老年缺血性脑血管病患者 CMBs 的相关性, 进一步了解 CMBs 发生的影响因素, 以早期发现脑微出血危险因素, 从而为预防与治疗提供依据。

本研究结果显示, 24 h 脉压、脉压指数水平与老年缺血性脑血管病患者 CMBs 的发生密切相关, 仅 24 h 脉压是 CMBs 影响因素。对不同部位 CMBs 进行分析显示, 24 h 脉压增加了深部/幕下组 CMBs 发生率。脉压定义为收缩压(SBP)和舒张压(DBP)之间的差异, 它们代表心动周期中的最大和最小循环压。正常脉压约为 5.32 kPa, 超过 7.98 kPa 临床认为宽脉压<sup>[17]</sup>。

其主要反映一定时间内血压波动程度, 受心血管调节机制与内外环境刺激共同调节, 以保证器官组织血流灌注。脉压易受情绪、药物、运动等波动的影响, 而脉压指数作为脉压与收缩压比值, 极少受到上述因素的影响, 是更加稳定客观的评价指标。既往研究表明, 脉压指数的范围为 0~1, 其越接近 1 表示血管的顺应性越差<sup>[18]</sup>。24 h 动态血压监测可以更客观、全面地记录全天血压的变化, 其反映的脉压差可以更好地预测患者心脑血管疾病。异常升高的脉压差会使血管壁承受应力增加, 导致血管内皮损伤、动脉硬化, 使小血管通透性增加, 血管壁弹性降低, 小动脉硬化脑小血管病发病概率增大。本研究显示, CMBs 组 24 h 脉压、脉压指数水平高于非 CMBs 组, 且 24 h 脉压水平超过 7.98 kPa、24 h 脉压指数水平接近 1。国外一项观察性、基于社区的前瞻性研究发现<sup>[19]</sup>, 高脉压差与脑微出血相关, 其未对不同分布部位的 CMBs 进一步研究。相比之下, 本研究创新点在于, 进一步对不同分布部位 CMBs 研究发现, 宽脉压与深部/幕下脑微出血有关。ApoE 是一种脂结合蛋白, 在肝脏和大脑中含量最高。在外周组织, ApoE 主要由肝脏和巨噬细胞产生; 在中枢神经系统, 主要由星形胶质细胞和少量小胶质细胞产生。研究报道, ApoE 是引起脑微出血的遗传性危险因素, ApoE  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$  等位基因诱导血管内皮细胞增殖, 而 ApoE  $\epsilon 4$  等位基因减少其增殖, 且 ApoE  $\epsilon 4$  等位基因通过激活周细胞中的亲环蛋白 A 基质金属蛋白酶-9 (MMP9) 加速 BBB 的降解<sup>[7-8]</sup>。国外关于 CMBs 全基因组关联研究发现<sup>[20]</sup>, ApoE  $\epsilon 2$  等位基因与 CMBs 无关, ApoE  $\epsilon 4$  等位基因与 CMBs 特别是脑叶 CMBs 发病率增加有关。而本研究表明, ApoE  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$  等位基因与 CMBs 发生有关, 且 ApoE  $\epsilon 4$  等位基因为 CMBs 影响因素, 携带  $\epsilon 4$  等位基因发生 CMBs 是非携带  $\epsilon 4$  等位基因的 5.321 倍。宋雨等<sup>[21]</sup>研究表明, ApoE 基因多态性与脑微出血具有一定相关性,  $\epsilon 4$  基因携带组增加脑微出血风险, 与本研究结果类似。进一步对不同分布部位 CMBs 研究发现, ApoE  $\epsilon 4$  等位基因与脑叶组、深部/幕下组 CMBs 发生有关。既往研究报道, ApoE  $\epsilon 4$  等位基因与急性脑梗死相关<sup>[22]</sup>。本研究并未发现携带  $\epsilon 4$  等位基因在脑叶组和深部/幕下组 CMBs 个体之间分布存在差异, 这可能与本研究选取缺血性脑血管病患者为研究对象有关, 急性脑梗死的病理过程可能产生新的 CMBs, 导致 ApoE 基因型和 CMBs 分布位置分析存在偏倚。

综上所述, ApoE  $\epsilon 4$  等位基因、24 h 宽脉压可能是 CMBs 的危险因素, 并且  $\epsilon 4$  等位基因与脑叶、深部/幕下组 CMBs 发生有关, 24 h 宽脉压与深部/幕下组 CMBs 发生有关。本研究尚存以下不足: ①本研究为

单中心回顾性研究,有待将来多中心及大样本前瞻性研究进一步验证;②本研究因样本数量有限,未对缺血性脑血管病进一步分型,有待将来样本量扩大后进一步分型研究;③疾病的进展机制非常复杂,其他未纳入比较的因素可能影响结果,需要在未来的多因素随机对照试验中进一步验证。

#### 参考文献:

- [1] WATANABE T, KANZAKI Y, YAMAUCHI Y, et al. Increased prevalence of cerebral microbleeds in patients with low left ventricular systolic function[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(3):384-390.
- [2] CHESEBRO A G, AMARANTE E, LAO P J, et al. Automated detection of cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):4004.
- [3] WANG H L, ZHANG C L, QIU Y M, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in cerebral microbleeds: from bedside to bench[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(8):1898-1919.
- [4] ANWAR M A, SHALHOUB J, LIM C S, et al. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression[J]. *J Vasc Res*, 2012, 49(6):463-478.
- [5] LAI M W, CHOW N, CHECCO A, et al. Systems biology analysis of temporal dynamics that govern endothelial response to cyclic stretch[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12):1837.
- [6] MASUDA T, SHIMAZAWA M, HASHIMOTO Y, et al. Apolipoprotein E2 and E3, but not E4, promote retinal pathologic neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2):1208-1217.
- [7] BARISANO G, KISLER K, WILKINSON B, et al. A “multi-omics” analysis of blood-brain barrier and synaptic dysfunction in APOE4 mice[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(11):e20221137.
- [8] 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. 中国脑血管疾病分类 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(3):168-171.
- [9] 胡文立, 杨磊, 李譞婷, 等. 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.
- [10] GREGOIRE S M, CHAUDHARY U J, BROWN M M, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. *Neurology*, 2009, 73(21):1759-1766.
- [11] LI X T, YANG S N, LI Y, et al. The performance of patients with cerebral microbleeds in different cognitive tests: a cross-sectional study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1114426.
- [12] WANG M H, LIU J L, WANG F, et al. The correlation between the severity of cerebral microbleeds and serum HMGB1 levels and cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1221548.
- [13] CAO Q L, SUN Y, HU H, et al. Association of cerebral small vessel disease burden with neuropsychiatric symptoms in non-demented elderly: a longitudinal study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 89(2):583-592.
- [14] SU C, YANG X Y, WEI S Q, et al. Association of cerebral small vessel disease with gait and balance disorders [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:834496.
- [15] WANG M, YANG Y Y, LUAN M X, et al. Role of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke and atrial fibrillation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 55(3):553-565.
- [16] XU C X, XU H, YI T, et al. Cerebral microbleed burden in ischemic stroke patients on aspirin: prospective cohort of intracranial hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:742899.
- [17] HOMAN TD, BORDES S, CICHOWSKI E. *Physiology, Pulse Pressure*. StatPearls Publishing LLC; 2022. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright.
- [18] 王文慧, 王育珊, 王淑霞. 不同脉压指数水平与脑卒中危险因素的相关分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(10):1344-1348.
- [19] SALMAN E, KADOTA A, HISAMATSU T, et al. Relationship of four blood pressure indexes to subclinical cerebrovascular diseases assessed by brain MRI in general Japanese men[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(2):174-187.
- [20] KNOL M J, LU D W, TRAYLOR M, et al. Association of common genetic variants with brain microbleeds: a genome-wide association study [J]. *Neurology*, 2020, 95(24):e3331-e3343.
- [21] 宋雨, 田淑芬. ApoE 基因多态性与缺血性脑血管病患者脑微出血的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019(4):47-51.
- [22] 赵顺锋, 王建红, 许红霞, 等. 急性脑梗死患者中 ApoE 基因多态性与 Lp-PLA2 的关系研究[J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2018, 6(3):140-144.

收稿日期:2023-10-23;修回日期:2023-11-22