

· 临床研究 ·

超敏C反应蛋白与偏头痛患者脑微出血的关系

郭啸鸣, 李新玲, 朱羽婷, 朱向阳*

南通大学第二附属医院神经内科, 江苏 南通 226000

[摘要] 目的:分析炎症标志物超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)与偏头痛患者脑微出血(cerebral microbleed, CMB)的关系。方法:选取185例偏头痛患者,利用磁敏感加权成像(sensitive weighted imaging, SWI)评价CMB的存在、分布和数量。根据不同CMB状态分成无CMB、总CMB、脑叶CMB和深部CMB组,比较各组hs-CRP水平。应用二分类多因素Logistic回归分析探讨hs-CRP与总CMB、脑叶CMB和深部CMB的关系。结果:①53例(28.6%)发现CMB,其中脑叶CMB 23例(43.4%),深部CMB 30例(56.6%),单个CMB 26例(49.1%),多个CMB 27例(50.9%);②总CMB、脑叶CMB、深部CMB、单个及多个CMB患者的hs-CRP水平均显著高于无CMB患者($P < 0.05$);③Logistic回归分析显示,在对头痛特征、年龄、性别等混杂因素进行校正之后,高水平hs-CRP是偏头痛患者CMB的独立危险因素($P < 0.05$)。此外,高水平hs-CRP与脑叶、深部CMB均独立相关($P < 0.05$)。结论:无论是在脑叶还是深部,高水平hs-CRP与偏头痛患者CMB相关,表明炎症反应参与介导了偏头痛患者CMB的发生。

[关键词] 偏头痛;脑微出血;超敏C反应蛋白;炎症;脑小血管病

[中图分类号] R743.34

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)08-1171-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20220819

偏头痛是常见的慢性神经血管疾病,其典型特征是反复发作的头痛和自主神经系统功能障碍。普通人群中患病率为10%~14%,男女比例1:3左右^[1]。关于偏头痛的病理生理学,可能与皮层扩张抑制、三叉神经血管系统激活和脑血管功能障碍有关^[1-2]。偏头痛与卒中、动脉粥样硬化和心血管疾病的风险增加相关。随着影像技术的发展,我们在MRI上发现,偏头痛与脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)相关^[3-6]。脑微出血(cerebral microbleed, CMB)是CSVD的一种标志,被认为是无症状的病变,可以预测卒中的未来风险,并且与认知退化和痴呆的风险增加有关^[7-8]。因此,寻找能够早期预测偏头痛患者CMB的生物学标志物至关重要。

超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)是一种敏感但非特异性的全身炎症标志物,与中风、心血管疾病和痴呆风险增加有关。在

偏头痛中,观察到hs-CRP水平升高,这已在多项研究中得到证实^[9-11]。然而,偏头痛和CMB之间的联系机制并不完全清楚。本研究回顾性分析了偏头痛患者hs-CRP水平与CMB之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性选取了2019年5月—2020年5月在南通大学第二附属医院神经内科住院或门诊就诊的226例偏头痛患者,他们都进行了头颅MRI+磁敏感加权成像(sensitive weighted imaging, SWI)扫描和相关血生化检查。hs-CRP采血前均至少3 d无偏头痛发作。偏头痛患者符合2013年国际头痛协会(International Headache society, IHS)颁布的ICHD-3β诊断标准^[12]。排除标准:①偏头痛合并其他病因头痛的患者,及任何临床疾病对CMB和hs-CRP有影响的患者,其中脑卒中或短暂性脑缺血发作病史($n=8$)、颅脑创伤史($n=2$);②风湿及胶原病患者($n=4$)、恶性疾病患者($n=2$)、血液透析患者($n=1$)、近期有感染性疾病患者($n=8$)、近2周内服用止痛药患者($n=12$),因为这些情况会增加炎症标志物hs-CRP的水平;③高水平hs-CRP ≥ 8 mg/L的患者($n=4$)被

[基金项目] 江苏省卫健委面上项目(H2019057);南通市卫生计生委(青年011)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhuxxy2092@163.com

排除在研究之外。最终,185例偏头痛患者被纳入研究,其中男57例,女128例,平均年龄(51.32 ± 6.28)岁,平均头痛病程(8.60 ± 2.47)年。本研究经医院伦理委员会批准(2019KS032),所有患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

记录患者人口统计学(性别、年龄、体重指数)、血管危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、吸烟及饮酒史)、实验室检验结果(空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、hs-CRP)。

1.2.2 头痛特征

记录患者头痛病程(年)、发作频率(次/月)、每次头痛持续时间(h)、头痛严重程度、有无先兆、有无伴随症状及有无家族史。头痛严重程度用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),范围为1(最小疼痛)~10(最大疼痛)进行评估。

1.2.3 影像学评估

所有患者均接受了德国西门子公司3.0T MRI扫描,扫描序列包括:弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、T1加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)、T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI)、T2液衰减反转恢复(T2-fluid-attenuated inversion recovery, T2-FLAIR)及SWI序列。由1名影像科医生和1名神经内科医生对MRI图像进行分析。CMB定义为SWI序列上直径2~10 mm的小圆形或卵圆形、边界清楚、均质性的低信号影,周围无水肿,同时排除钙、铁沉积,骨影,血管流空信号等^[7]。根据脑微出血解剖评定量表(microbleed anatomical rating scale, MARS)描述CMB的解剖分布和数量^[13],CMB按部位分为脑叶CMB(皮质、皮质下白质)和深部CMB(基底节、丘脑、幕下,伴或不伴有脑叶)。无症状性腔梗(silent lacunar infarction, SLI)定义为FLAIR序列上直径3~15 mm边界清楚的低信号影,边缘呈高信号影,T2WI序列上呈高信号影,T1WI序列上呈低信号影^[14]。脑白质病变(white matter lesions, WML)定义为T2WI和FLAIR序列上呈高信号,T1WI序列上呈等或低信号的圆形、类圆形或融合成斑片状病灶^[14]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分

位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料采用百分比(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验;以单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量为自变量,分别以总CMB、脑叶CMB和深部CMB为应变量,进行二分类多因素Logistic回归分析,探讨hs-CRP与总CMB、脑叶CMB和深部CMB的关系,计算优势比(odds ratio, OR)和95%可信区间(confidence interval, CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 偏头痛患者CMB的数量与分布

185例偏头痛患者中有53例(28.6%)观察到CMB,其中单个CMB患者26例(49.1%),多个CMB患者27例(50.9%),脑叶CMB患者23例(43.4%),深部CMB患者30例(56.6%),所有CMB($n=148$)分布在脑叶(60.1%)和深部(39.9%)(图1)。

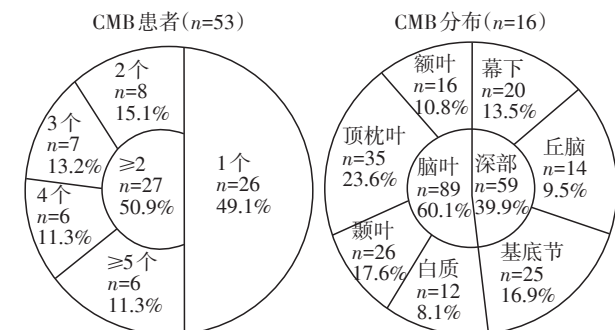


图1 偏头痛患者CMB的数量和分布

2.2 基线特征比较

2.2.1 总CMB患者与无CMB患者比较

总CMB患者的年龄高于无CMB患者,差异有统计学意义($t=2.166, P=0.032$);高血压、SLI、WML患病率高于无CMB患者,差异有统计学意义($\chi^2=4.834, P=0.028$; $\chi^2=8.255, P=0.004$; $\chi^2=9.368, P=0.002$);头痛病程较无CMB患者延长,差异有统计学意义($t=2.689, P=0.008$),头痛发作频率较无CMB患者增加,差异有统计学意义($t=2.223, P=0.027$),伴先兆偏头痛比例较无CMB患者增加,差异有统计学意义($\chi^2=6.481, P=0.011$,表1)。

2.2.2 脑叶CMB患者与无CMB患者比较

脑叶CMB患者年龄高于无CMB患者,差异有统计学意义($t=2.164, P=0.032$),WML患病率高于无CMB患者,差异有统计学意义($\chi^2=4.630, P=0.031$),头痛病程较无CMB患者延长,差异有统计学意义($t=2.271, P=0.025$),头痛发作频率较无CMB患者增加,差异有统计学意义($t=2.041, P=0.043$,表1)。

2.2.3 深部CMB患者与无CMB患者比较

深部CMB患者高血压、SLI、WML患病率高于无CMB患者,差异有统计学意义($\chi^2=6.518, P=0.011$; $\chi^2=7.450, P=0.006$; $\chi^2=6.809, P=0.009$),甘油三酯水平高于无CMB患者($t=2.144, P=0.034$),头痛病程较无CMB患者延长($t=1.999, P=0.047$),伴先兆偏头痛比例较无CMB患者增加($\chi^2=4.699, P=0.030$,表1)。

2.3 不同CMB患者的hs-CRP水平的比较

结果显示,总CMB患者的hs-CRP水平[2.94(1.78,4.89)mg/L]显著高于无CMB患者[1.87(0.96,3.23)mg/L],差异有统计学意义($z=-3.233, P<0.001$,表1),脑叶CMB[2.94(1.88,5.18)mg/L]、深部CMB[2.74(1.77,4.47)mg/L]、单个CMB[2.74(1.84,4.88)mg/L]和多个CMB[2.94(1.67,4.91)mg/L]患

者的hs-CRP水平也显著高于无CMB患者,差异有统计学意义($z=-2.781, P=0.005$; $z=-2.350, P=0.019$; $z=-2.127, P=0.033$; $z=-2.759, P=0.006$)。但是,脑叶和深部、单个和多个CMB患者之间的hs-CRP水平没有显著差异($z=-0.853, P=0.394$; $z=-0.253, P=0.800$)。

2.4 hs-CRP与偏头痛患者CMB的关系

二分类多因素Logistic回归分析显示,在校正了偏头痛特征后(模型1),校正了偏头痛特征、年龄、性别后(模型2),以及在对血管危险因素、SLI、WML额外校正后(模型3),高水平hs-CRP是偏头痛患者总CMB、脑叶及深部CMB的独立危险因素(表2)。

3 讨论

本研究纳入的185例偏头痛患者中有28.6%合并CMB,其中脑叶CMB病灶数量居多,占60.1%,与

表1 偏头痛患者不同CMB状态的基线特征比较

项目	无CMB(n=132)	总CMB(n=53)	脑叶CMB(n=23)	深部CMB(n=30)
人口学特征				
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.70 ± 6.29	52.90 ± 6.00*	53.83 ± 7.00*	52.17 ± 5.17
女[n(%)]	90(68.2)	38(71.7)	17(73.9)	21(70.7)
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.47 ± 2.51	23.70 ± 3.30	23.90 ± 3.41	23.56 ± 3.21
血管危险因素[n(%)]				
高血压	42(31.8)	26(49.1)*	9(39.1)	17(56.7)*
糖尿病	26(19.7)	13(24.5)	4(17.4)	9(30.0)
高脂血症	31(23.5)	14(26.4)	6(26.1)	8(26.7)
冠心病	14(10.6)	5(9.4)	2(8.7)	3(10.0)
吸烟	18(13.6)	10(18.9)	5(21.7)	5(16.7)
饮酒	44(33.3)	16(30.2)	5(21.7)	11(36.7)
实验室检查				
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.63 ± 2.70	6.73 ± 3.39	6.60 ± 2.17	6.66 ± 3.08
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.33 ± 0.29	1.25 ± 0.46	1.30 ± 0.38	1.21 ± 0.29
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.41 ± 0.90	2.30 ± 0.78	2.21 ± 0.64	2.38 ± 0.90
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.46 ± 0.85	1.71 ± 0.97	1.58 ± 1.04	1.83 ± 0.89*
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.37 ± 0.96	4.58 ± 1.44	4.35 ± 0.98	4.75 ± 1.71
hs-CRP[mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.87(0.96, 3.23)	2.94(1.78, 4.89)**	2.94(1.88, 5.18)**	2.74(1.77, 4.47)*
头痛特征				
头痛病程(年, $\bar{x} \pm s$)	8.30 ± 2.23	9.36 ± 2.87**	9.48 ± 2.68*	9.27 ± 3.04*
头痛频率(次/月, $\bar{x} \pm s$)	7.15 ± 2.29	7.98 ± 2.31*	8.17 ± 1.75*	7.83 ± 2.69
每次头痛持续时间(h, $\bar{x} \pm s$)	8.58 ± 2.73	9.45 ± 3.72	9.43 ± 3.31	9.47 ± 4.06
VAS(分, $\bar{x} \pm s$)	5.38 ± 2.31	5.23 ± 2.10	5.26 ± 2.36	5.20 ± 1.92
伴先兆偏头痛[n(%)]	15(11.4)	14(26.4)*	6(26.1)	8(26.7)*
伴随症状[n(%)]	44(33.3)	17(32.1)	6(26.1)	11(36.7)
偏头痛家族史[n(%)]	66(50.0)	30(56.6)	13(56.5)	17(56.7)
CSVD[n(%)]				
SLI	28(21.2)	22(41.5)*	7(30.4)	15(50.0)**
WML	29(22.0)	23(43.4)**	9(39.1)*	14(46.7)**

与无CMB组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

表2 hs-CRP与偏头痛患者CMB的Logistic回归分析

模型	总CMB			脑叶CMB			深部CMB		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
模型1	1.469	1.201~1.798	<0.001	1.404	1.098~1.795	0.007	1.329	1.057~1.671	0.015
模型2	1.468	1.193~1.808	<0.001	1.375	1.064~1.776	0.015	1.329	1.055~1.676	0.016
模型3	1.480	1.191~1.839	<0.001	1.365	1.057~1.762	0.017	1.334	1.031~1.725	0.028

模型1:校正偏头痛特征;模型2:校正偏头痛特征、年龄、性别;模型3:校正偏头痛特征、年龄、性别、血管危险因素、SLI及WML。

之前的研究报道基本符合^[4,15],提示偏头痛患者CMB在临床中较为常见,应引起足够重视。单因素分析发现,年龄、高血压、SLI、WML、hs-CRP水平以及偏头痛相关特征包括头痛病程、发作频率和伴先兆头痛是影响偏头痛患者CMB的危险因素。

目前,被广泛接受的“三叉神经血管理论”认为,偏头痛是由三叉神经和三叉神经节周围的血管炎症引起的^[2]。多项研究表明,高水平hs-CRP是偏头痛患者促炎状态的一个标志^[9-11]。本研究发现,偏头痛患者无论何种部位及数目的CMB,hs-CRP水平均显著高于无CMB患者,表明炎症反应可能是偏头痛和CMB的潜在共同基础机制之一。hs-CRP升高可能由氧化应激、白细胞活化和血管炎症扩张引起,炎性细胞因子在偏头痛急性发作和发作间期增加^[9]。偏头痛的炎症过程及其相关的血管危险性会破坏血管内皮功能和血管壁结构,导致动脉粥样硬化和血管疾病^[9-10]。hs-CRP可能通过诱导细胞因子释放和黏附分子的表达直接导致内皮功能障碍,继而导致血脑屏障通透性增加^[16]。内皮功能障碍和血脑屏障的破坏被认为是CSVD的主要初始病理特征^[17]。在严重的WML中,炎症细胞聚集在血管周围,其中缺氧诱导因子-1 α 、巨噬细胞和基质金属蛋白酶的存在支持了炎症病因。在老年人中,含铁血黄素沉积发生在毛细血管周围,这可能代表了与年龄相关的血脑屏障易损性。血管内皮功能障碍时可出现血管脆性和通透性增加,致使血管内物质大量外渗,从而出现CMB改变。脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)相关CMB是血管壁存在 β -淀粉样蛋白,其中以活化的小胶质细胞和表达血红素加氧酶-1活性的T淋巴细胞和晚期补体激活最为突出。此外,渗出的含铁血黄素通过扩大的血管周围间隙迁移,传播炎症反应,并促进SLI的形成。以上这些发现均支持炎症反应导致CSVD的血管功能障碍,包括CMB。

同时,本文通过Logistic回归分析,校正混杂因素年龄、性别、血管危险因素、SLI、WML及头痛相关特征后,发现高水平hs-CRP与脑叶和深部CMB均

独立相关,没有特定的部位联系。CMB的分布被认为反映了2种不同的微血管病的潜在类型,脑叶CMB被认为可能归因于CAA,而深部CMB被认为归因于高血压性动脉病。因此,本研究结果提示了一种可能性,即高水平hs-CRP似乎在脑叶区CAA和深部区高血压动脉病相关的CMB形成中均起着重要的作用。目前,国内外仅有少数研究检查了hs-CRP与CMB之间的关系。Gu等^[18]发现,hs-CRP水平与脑叶CMB的发生概率增加有关,而与深部CMB无关。Low等^[17]的文章中也提到全身炎症,而非血管炎症,似乎更多地涉及脑叶和半卵圆中心区域,通常与CAA相关。本研究结果与之不一致,可能的解释为:首先,在本研究中脑叶CMB居多,深部CMB中涵盖了部分脑叶CMB,影响了统计结果;其次,本组脑叶、深部CMB组的样本量均较少,hs-CRP水平与CMB部位的关系仍需进一步大样本的研究来证实。

本研究还存在一些局限性:①本研究为单中心患者,且病例数较少,可能存在选择偏倚;②研究结果仅限于一定年龄段,无法推广到一般人群;③影响hs-CRP的相关危险因素并未完全纳入研究当中,如颈动脉内膜中层厚度^[19];④横断面研究,无法得到因果结论,需要在以后的大样本研究中进行纵向分析。

总之,本研究结果表明,无论在何种部位,偏头痛CMB患者的炎症标志物水平hs-CRP更高,炎症反应参与介导了偏头痛患者CMB的发生。具有炎症模式的偏头痛患者,可能更容易有出血风险,对这一过程的选择性筛查可能是有必要的,可能需要尝试进行降低炎症水平的特殊治疗。

[参考文献]

- [1] ROOS C. Migraine epidemiological, clinical and therapeutic data[J]. Biol Aujourd'hui, 2019, 213(1-2): 35-41
- [2] NAGATA E. Recent advances in the elucidation of migraine pathophysiology[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2020, 60(1): 20-26
- [3] NEGM M, HOUSSEINI A M, ABDELFAH M, et al. Re-

- lation between migraine pattern and white matter hyperintensities in brain magnetic resonance imaging[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54(1): 24
- [4] ARKINK E B, TERWINDT G M, DE CRAEN A J, et al. Infratentorial microbleeds: another sign of microangiopathy in migraine[J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 1987-1989
- [5] TEHRANI K H N. An investigation of the prevalence of subclinical brain lesions in MRI images of migraine patients[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(7): 1239-1243
- [6] 贾艳露,刘春岭. 偏头痛与脑小血管病[J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25(12): 1114-1147
- [7] LEE J, SOHN E H, OH E, et al. Characteristics of cerebral microbleeds[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2018, 17(3): 73-82
- [8] 侯小顺,朱东亚. 脑小血管病及其相关的认知功能障碍研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(6): 920-926
- [9] EDVINSSON L, HAANES K A, WARFVINGE K. Does inflammation have a role in migraine? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 483-490
- [10] TIETJEN G E, KHUBCHANDANI J, HERIAL N, et al. Migraine and vascular disease biomarkers: a population-based case-control study[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(3): 511-518
- [11] YAZAR H O, YAZAR T, AYGUN A, et al. Evaluation of simple inflammatory blood parameters in patients with migraine[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(2): 677-683
- [12] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211
- [13] 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
- [14] CHEN X, WANG J, SHAN Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication [J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362
- [15] 杨峰,吴承龙,谢建平,等. 偏头痛伴发脑微出血的相关危险因素分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(3): 182-185
- [16] MITAKI S, NAGAI A, OGURO H, et al. C-reactive protein levels are associated with cerebral small vessel-related lesions[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(1): 68-74
- [17] LOW A, MAK E, ROWE J B, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53: 100916
- [18] GU Y, GUTIERREZ J, MEIER I B, et al. Circulating inflammatory biomarkers are related to cerebrovascular disease in older adults [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(1): e521
- [19] YILMAZ AVCI A, AKKUCUK M H, TORUN E, et al. Migraine and subclinical atherosclerosis: endothelial dysfunction biomarkers and carotid intima-media thickness: a case-control study[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(4): 703-711

[收稿日期] 2022-02-29

(本文编辑:唐震)