

血清胱抑素 C 与缺血性脑卒中患者 脑微出血相关性的 meta 分析

吴遍, 郑静霞, 刘文硕, 叶日春

广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 采用 meta 分析法对血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)与缺血性脑卒中患者脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)的关联性进行评价。 **方法** 系统检索 PubMed、Web of Science、中国全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Database)中关于血清 CysC 水平与缺血性脑卒中患者 CMBs 相关性的观察性研究。对纳入的文献进行质量评价和数据提取后,采用 Stata 12.0 软件对所纳入的研究进行 meta 分析。 **结果** 最终共纳入 12 篇文献(包括 11 个横断面研究和 1 个病例对照研究),共获得 2 622 例样本,其中病例组 1 066 例,对照组 1 556 例。meta 分析结果显示,CMBs 组血清 CysC 浓度显著高于对照组,其合并后的加权均数差值及其 95%CI 为 0.25(0.19~0.32)。此外,合并的 OR 值显示,高血清 CysC 浓度与缺血性脑卒中患者发生 CMBs 的危险性呈正相关($OR = 2.16, 95\%CI: 1.32 \sim 3.56$)。 **结论** 缺血性脑卒中患者 CMBs 的发生与高血清 CysC 浓度相关。

关键词: 缺血性脑卒中;脑微出血;胱抑素 C;meta 分析

中图分类号:R743.3 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-3110(2022)06-0746-05 **DOI:**10.3969/j.issn.1006-3110.2022.06.025

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)在磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)或梯度回波 T2 加权成像(T2-weighted gradient-recalled echo, GRE-T2WI)上表现为直径小于 10 mm 的圆形或卵圆形低信号区,其主要病理改变为脑小血管附近含铁血黄素或吞噬含铁血黄素的巨噬细胞沉积^[1-2]。目前认为 CMBs 主要是由血管危险因素以及血管内淀粉样蛋白积聚所引起的小动脉、毛细血管的微量血液外漏所致^[2-3]。值得注意的是,CMBs 是潜在脑出血风险的标志物。最近的一项 meta 分析结果显示^[4],有缺血性卒中或短暂性脑缺血病史的患者若并发 CMBs,其缺血性脑卒中的复发风险以及首次出现出血性脑卒中的风险均显著增高。

由于大脑和肾脏具有相似的血管解剖结构和血压调节系统,包括:高灌注压、低血管阻力以及一氧化氮在维持肾小球或脑穿通小动脉微循环中的重要作用,因此大脑与肾脏的小血管损伤有着相同的病理生理学机制^[5]。近年来,已有多项研究提示 CMBs 与肾脏功能减退相关^[6-8]。

胱抑素 C(cystatin C, CysC)是血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 大家族中的一员,其体内产生率稳定,几乎完全从肾脏中代谢。与肌酐相比,血清 CysC 浓度受肾外因素的影响较小^[9],是评价肾功能“理想”的内源

性指标。有研究显示^[10],当肾脏出现轻微损伤时,血清 CysC 浓度出现升高,并随病情的加重而逐渐升高。基于此,推测血清 CysC 浓度升高与缺血性脑卒中患者并发 CMBs 相关。迄今为止,已有多项研究表明高血清 CysC 浓度与缺血性脑卒中患者发生 CMBs 的风险呈正相关,但也有研究认为 CysC 与缺血性脑卒中患者发生 CMBs 不存在关联。因此,本研究通过 meta 分析的方法对血清 CysC 浓度与缺血性脑卒中患者发生 CMBs 的关系进行探讨,为缺血性脑卒中预防及临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 由 2 名研究者独立检索 PubMed、Web of Science、中国全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Database),检索时间由建库至 2021 年 4 月,检索语言限于中文和英文。中文检索关键词:“缺血性脑卒中/脑梗死”“脑微出血”“胱抑素 C/半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C/危险因素”;英文检索关键词:“ischemic stroke/cerebral infarction”“cerebral microbleeds”“cystatin C/risk factors”。此外,对综述文献进行二次检索,进一步查找与本主题相关的原始研究。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准:①文献内容为缺血性脑卒中患者血清 CysC 水平与 CMBs 相关性的队列研究、病例对照研究或横断面研究;②采用 SWI 序列或梯度回波 T2 加权成像序列诊断 CMBs,文献中 CMBs 诊断标准明确;③研究对象是缺血性脑卒中患

作者简介:吴遍(1990-),女,本科,护师,研究方向:临床护理。

通信作者:郑静霞,E-mail:1067837243@qq.com。

者;④文献提供了缺血性脑卒中患者血清 CysC 水平与 CMBs 相关性的风险效应指标:风险比(hazard ratio, *HR*),危险比(risk ratio, *RR*),比值比(odds ratio, *OR*)及 95%可信区间(95% confidence interval, 95%*CI*);或提供了病例组和对照组样本含量,血清 CysC 浓度。排除标准:①评论或综述;②重复报道文献,或研究对象来自同一样本人群;③有明显的错误信息。

1.3 文献筛选和资料提取 2 名文献评价者独立阅读文献标题和摘要,以进行文献的初步筛选。初筛完成后,通过阅读全文对纳入文献进行最终筛选,筛选完成后,互相核对最终纳入 meta 分析的研究。若出现分歧,则通过讨论解决。从最终纳入的研究中提取相关数据,提取的数据内容包括:第一作者、发表年份、所在地区、病例组和对照组的样本总数、研究设计类型、研究对象的平均年龄、CMBs 诊断方法、研究对象的血清 CysC 浓度均数±标准差($\bar{x}\pm s$)。此外,若文献提供了血清 CysC 浓度最高组对比最低组的 *RR* 值、*HR* 值或 *OR* 值以及 95%*CI*,则对此数据也进行提取。

1.4 文献质量评价 使用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评估纳入的队列研究、病例对照研究的文献质量。NOS 采用星级系统的半定量原则,包括 3 个方面的评价:病例组及对照组的选择、可比性和暴露的评估方法^[11]。满分为 9 分。使用 NOS 量表的改编版本评估纳入的横断面研究。该量表共包括 3 个方面的评价:样本的选择、可比性和结局的评估方法^[12]。满分为 10 分。

1.5 统计学分析 采用 Stata 12.0 软件进行统计学处理,计算血清 CysC 水平的合并加权均数差值(weighted mean difference, WMD)以及 CMBs 的合并 *OR* 值。Oh 等^[6]的研究以“中位数(四分位数间距)”的形式提供两组研究对象的血清 CysC 水平,对于该数据,利用 Hozo 等^[13]的换算方法对其均数和标准差进行估计。以 *I*² 作为异质性检验的指标,以 χ^2 检验进行分析, *P*>0.05 时,研究具有同质性,使用固定效应模型进行合并分析;反之,则采用随机效应模型进行合并分析。通过对纳入的研究类型、研究人数、研究对象的平均年龄、文献质量评分进行亚组分析,探讨异质性的可能来源。

通过比较剔除 NOS 评分最低的文献前后 WMD 合并值的变化,进行敏感性分析。采用 Egger's 检验估算发表偏倚,若存在发表偏倚,则采用剪补法修正效应值。检验水准为双侧 $\alpha=0.05$, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征 依据检索策略,初步检索到相关中英文文献共 379 篇,经阅读题目和摘要,排除综述、评论、不相关研究;并通过进一步阅读全文,剔除不满足纳入要求的文献,最终纳入 12 篇文献^[6-7, 14-23],文献筛选流程见图 1。

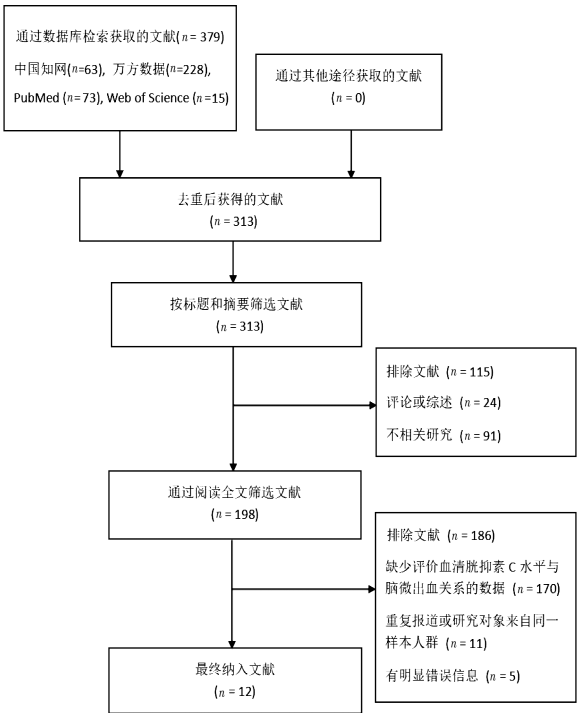


图 1 文献筛选流程

共纳入中英文文献 12 篇(中文 10 篇,英文 2 篇),其中 11 篇为横断面研究,1 篇为病例对照研究。所纳入研究的发表时间为 2013—2020 年。样本总量为 2 622 例,其中病例组 1 066 例,对照组 1 556 例。研究人群年龄>60 岁。根据 NOS 研究质量评分,评分最高的文献为 8 分,评分最低的文献为 4 分,所有纳入文献的质量评分均值为 6.4 分,见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究 | 地区 | 样本含量(n) | | | 研究设计类型 | 平均年龄 (岁) | CMBs 诊断方法 | 血清 CysC 浓度(mg/L) | | NOS 评分 |
|------------------------------|----|---------|--------|-----|--------|-------------|--------------|------------------|-----------|--------|
| | | 总 | CMBs 组 | 对照组 | | | | CMBs 组 | 对照组 | |
| Zhang JB 2013 ^[7] | 中国 | 485 | 151 | 334 | 横断面研究 | 63.4 | SWI | 1.24±0.13 | 1.02±0.11 | 7 |
| Oh MY 2014 ^[6] | 韩国 | 683 | 189 | 494 | 横断面研究 | 66.5 | GRE-T2WI | 0.82±0.07 | 0.72±0.04 | 8 |

续表 1

| 纳入研究 | 地区 | 样本含量(n) | | | 研究设计类型 | 平均年龄 (岁) | CMBs 诊断方法 | 血清 CysC 浓度(mg/L) | | NOS 评分 |
|--------------------------|----|---------|--------|-----|--------|-------------|--------------|------------------|-----------|--------|
| | | 总 | CMBs 组 | 对照组 | | | | CMBs 组 | 对照组 | |
| 季波 2015 ^[14] | 中国 | 108 | 44 | 64 | 横断面研究 | 67.6 | SWI | 1.23±0.11 | 1.01±0.10 | 7 |
| 成帅 2016 ^[15] | 中国 | 326 | 132 | 194 | 横断面研究 | 60.9 | SWI | 1.31±0.37 | 1.06±0.22 | 6 |
| 谢丽桔 2017 ^[16] | 中国 | 255 | 140 | 115 | 横断面研究 | 62.9 | SWI | 1.05±0.25 | 0.98±0.34 | 7 |
| 于文肖 2018 ^[17] | 中国 | 109 | 55 | 54 | 横断面研究 | 65.3 | SWI | 0.97±0.28 | 0.95±0.24 | 4 |
| 何龙 2019 ^[18] | 中国 | 106 | 69 | 37 | 横断面研究 | 64.2 | SWI | 1.27±0.14 | 0.97±0.12 | 6 |
| 孙翠梅 2019 ^[19] | 中国 | 165 | 102 | 63 | 横断面研究 | 64.1 | SWI | 1.16±0.31 | 0.85±0.27 | 7 |
| 张宇 2019 ^[20] | 中国 | 120 | 49 | 71 | 横断面研究 | 60.4 | SWI | 1.26±0.25 | 0.98±0.18 | 7 |
| 陈丝雨 2020 ^[21] | 中国 | 115 | 67 | 48 | 横断面研究 | 61.9 | SWI | 0.92±0.18 | 0.84±0.13 | 7 |
| 张多斌 2020 ^[22] | 中国 | 80 | 33 | 47 | 横断面研究 | 64.2 | SWI | 1.38±0.23 | 0.86±0.19 | 7 |
| 钟锐 2020 ^[23] | 中国 | 70 | 35 | 35 | 病例对照研究 | 73.2 | SWI | 1.64±0.45 | 0.73±0.29 | 4 |

2.2 meta 分析结果 对纳入 meta 分析的 12 篇文献进行异质性检验,结果 $\chi^2 = 336.69, P < 0.001$,提示各研究间存在显著异质性,因此使用随机效应模型合并加权均数差值。结果显示,CMBs 组和对照组血清 CysC 浓度的差异有统计学意义(WMD = 0.25, 95% CI: 0.19 ~ 0.32),表明缺血性脑卒中患者高血清 CysC 浓度与 CMBs 相关,见图 2。

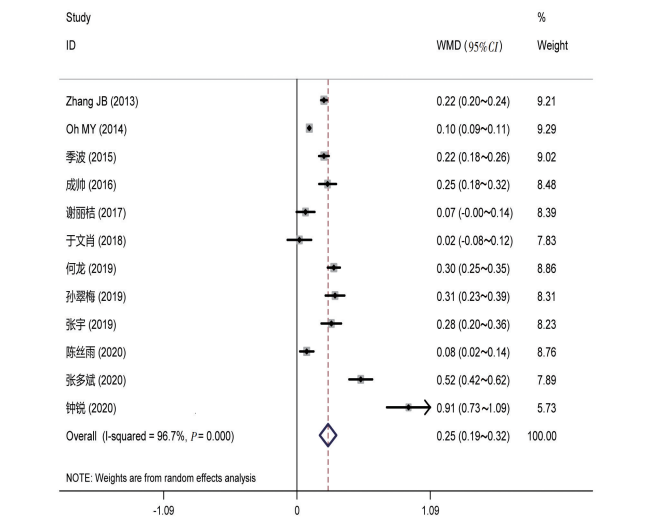


图 2 CMBs 组与对照组血清 CysC 水平加权均数差值(WMD)的 meta 分析森林图

2 篇^[6, 22]文献报道了血清 CysC 浓度最高组对比最低组的 OR 值(均为调整了年龄、高血压病史等混杂因素的 OR 值)。经异质性检验, $\chi^2 = 0.8, P = 0.37$,提示两项研究具有同质性,因此使用固定效应模型合并效应值。结果表明,血清 CysC 浓度最高组的缺血性脑卒中患者发生 CMBs 的危险性是血清 CysC 浓度最低组的 2.16 倍(OR = 2.16, 95% CI: 1.32 ~ 3.56)。meta 分析森林图见图 3。

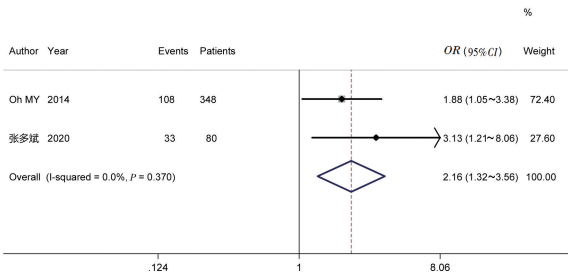


图 3 血清 CysC 水平最高组 VS 最低组患者发生 CMBs 的 OR 值的 meta 分析森林图

2.3 亚组分析 由于研究间异质性显著,因此根据地区、研究类型、研究对象平均年龄、样本总量、NOS 评分进行亚组分析以探讨异质性来源(表 2)。每个亚组均显示,CMBs 组患者的血清 CysC 的平均水平显著高于对照组患者。亚组分析结果提示研究间异质性不能通过地区、研究类型、研究对象平均年龄、样本总量和 NOS 评分来解释。

2.4 敏感性分析 剔除 NOS 文献质量评分最低(4 分)的 2 篇文献^[17, 23]后,WMD 的合并值由 0.25 (95% CI: 0.19 ~ 0.32) 下降至 0.23 (95% CI: 0.16 ~ 0.30),差异不明显,表明本研究的敏感性低,结果相对稳定。

2.5 发表偏倚检测 Egger 线性回归法检验结果为 $t = 2.88 (< 0.05)$,提示存在发表偏倚。采用剪补法修正效应值,在添补 5 个研究后,可以发现,漏斗图无明显不对称,提示无发表偏倚(图 4)。固定效应模型计算合并 WMD 值在剪补前后分别为 0.14 (95% CI: 0.13 ~ 0.15)、0.124 (95% CI: 0.116 ~ 0.133),随机效应模型计算合并 WMD 值在剪补前后分别为 0.25 (95% CI: 0.19 ~ 0.32)、0.13 (95% CI: 0.06 ~ 0.20),均说明剪补前后结论未发生明显变化,提示该研究的结论稳健。

表 2 血清 CysC 水平与缺血性脑卒中患者脑微出血关系的亚组分析

| 亚组 | 纳入研究数 (篇) | WMD (95%CI) | 异质性检验 | |
|------------------|--------------|------------------|--------------------|--------|
| | | | I ² (%) | P 值 |
| 地区 | | | | |
| 中国 | 11 | 0.27 (0.20~0.34) | 94.0 | <0.001 |
| 韩国 | 1 | 0.10 (0.09~0.11) | — | — |
| 研究类型 | | | | |
| 横断面研究 | 11 | 0.21 (0.15~0.28) | 96.2 | <0.001 |
| 病例对照研究 | 1 | 0.91 (0.73~1.09) | — | — |
| 平均年龄(岁) | | | | |
| <65 | 8 | 0.25 (0.18~0.32) | 92.5 | <0.001 |
| >65 | 4 | 0.27 (0.13~0.42) | 97.3 | <0.001 |
| 样本总量 | | | | |
| <200 | 8 | 0.31 (0.20~0.43) | 95.3 | <0.001 |
| >200 | 4 | 0.16 (0.08~0.24) | 96.9 | <0.001 |
| NOS 评分 | | | | |
| 低质量 | 8 | 0.22 (0.15~0.29) | 96.6 | <0.001 |
| 高质量 ^a | 4 | 0.35 (0.14~0.56) | 96.1 | <0.001 |

注: a 高质量定义为病例对照研究评分≥6 分,横断面研究评分≥7 分;反之则为低质量。

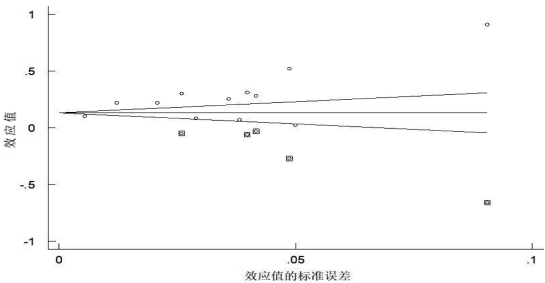


图 4 剪补后所得漏斗图

3 讨论

最近的两项 meta 分析显示^[24-25],无脑卒中病史的人群中,CMBs 的患病率为 7.3%;而在缺血性脑卒中患者中,CMBs 的患病率则高达 18%。此外,多项研究表明,CMBs 不仅是一些神经系统疾病如脑出血、认知功能障碍、脑白质疏松的危险因素^[26-28],也与脑卒中的复发相关^[4]。亦有研究显示^[29],患有 CMBs 的患者卒中相关死亡率是无卒中人群的 6 倍。因此在缺血性卒中患者中,通过检测与 CMBs 有关的血清学指标,对于预测和判断 CMBs 的发生,以及了解缺血性脑卒中的预后具有重要的临床意义。

本研究基于 meta 分析的方法,研究血清 CysC 水平与 CMBs 的关系,结果显示:①CMBs 组的血清 CysC 浓度显著高于对照组;②血清 CysC 浓度最高组患者发生

CMBs 的危险性明显高于最低组;③根据地区、研究类型、研究对象平均年龄、样本总量、NOS 评分进一步进行亚组分析,CMBs 组血清 CysC 水平仍高于对照组。结果均提示高血清 CysC 水平与 CMBs 关系密切,高血清 CysC 浓度可能是缺血性脑卒中患者发生 CMBs 的危险因素。

综合既往研究分析高血清 CysC 水平与 CMBs 的病理生理学机制可能为:①一氧化氮在抑制平滑肌增生、维持血管张力恒定、抗氧化应激中发挥着重要作用,微血管病变中血管内皮细胞结构退化,一氧化氮水平降低,促使炎症反应与血栓形成,导致靶器官血流自动调节功能的丧失^[30],最终水钠潴留、肾素血管紧张素系统激活以及儿茶酚胺水平升高均会导致高血压^[31],这些效应可能是肾功能不全时发生 CMBs 的部分原因,考虑到脑与肾脏小血管病变的相似的病理机制,CysC 作为一种理想的肾功能标志物,能准确反映 CMBs 的发生和严重程度;②肾脏与脑的血管床均有低阻力的特点,易受到血压以及血流波动的损害^[32],因此,高血清 CysC 浓度与 CMBs 的发生也可能是高血压引起靶器官损伤的共同表现;③有研究显示^[3],脑幕下和脑深部 CMBs 的发生与脑动脉硬化性微血管病变相关联,而 CysC 在动脉粥样硬化形成中具有保护作用^[33],提示高血清 CysC 浓度可通过影响动脉粥样硬化过程间接反映 CMBs 的存在。

本研究首次对血清 CysC 水平与缺血性脑卒中患者发生 CMBs 的相关性进行了 meta 分析,制定了严格的文献纳入以及排除标准,并对所有纳入文献进行了质量评价,但仍存在以下的局限性:①纳入的文献包括 11 篇横断面研究和 1 篇病例对照研究,病例对照研究和横断面研究的病因推断能力均不如队列研究;②纳入的研究中,仅有 2 项研究提供了血清 CysC 浓度最高组对比最低组的 OR 值(均对混杂因素进行了调整),而进行 WMD 值的合并时,并未对混杂因素进行调整,故高血清 CysC 水平与 CMBs 的联系是否为混杂偏倚所致,尚不能完全排除;③进行剂量-反应关系的探讨,有助于加强因果关系的推断,而本次纳入的研究中,多项研究并未提供各浓度水平的血清 CysC 与 CMBs 关系的 OR 值,因而本研究未能进行剂量-反应关系的研究,研究结果不够精准。

综上所述,尽管缺血性脑卒中患者中,脑微出血的发生是多因素作用所产生的结果,但是本次 meta 分析结果同样可以提示高血清 CysC 水平可能在 CMBs 的发生发展中起一定作用,在今后的预防和治疗过程中给医疗工作者以启示。

参考文献

- [1] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 165-174.
- [2] Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al. 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] Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study[J]. *Neurology*, 2008, 70(14): 1208-1214.
- [4] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts[J]. *Stroke*, 2013, 44(4): 995-1001.
- [5] Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between brain and kidney in small vessel disease[J]. *Cardiol Res Pract*, 2011, 2011: 306189.
- [6] Oh MY, Lee H, Kim JS, et al. Cystatin C, a novel indicator of renal function, reflects severity of cerebral microbleeds[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14(1): 127.
- [7] Zhang JB, Jü XH, Wang J, et al. Serum cystatin C and cerebral microbleeds in patients with acute cerebral stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(2): 268-273.
- [8] Zhang JB, Liu LF, Li ZG, et al. Associations between biomarkers of renal function with cerebral microbleeds in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(6): 739-745.
- [9] Grubb A, Bjrk J, Nyman U, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71(2): 145-149.
- [10] 吴家玉, 熊冠泽, 丁福全, 等. 血清胱抑素 C 和尿 NGAL 联合检测在急性肾损伤病情评估及预后中的价值[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35(1): 152-155, 封 3.
- [11] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [12] Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, et al. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 154.
- [13] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005, 5: 13.
- [14] 季波, 李巧转. 急性脑梗死脑微出血的危险因素分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2015(20): 4693-4694.
- [15] 成帅, 丁长霞. 血清 CysC 与脑梗死患者脑微出血的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(19): 89-90.
- [16] 谢丽桔. 伴有急性脑梗死的脑微出血相关危险因素研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [17] 于文肖. 血脂对脑微出血及其严重程度相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [18] 何龙. 急性脑梗死患者早期肾功能指标与脑微出血的相关性研究[D]. 石家庄: 河北大学, 2019.
- [19] 孙翠梅, 李强, 刘建强, 等. 血清胱抑素 C 与急性脑梗死患者脑微出血的相关性[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(11): 696-699.
- [20] 张宇, 孔令博, 苗青, 等. 脑梗死患者肾小球滤过率预估值、胱抑素 C 水平与脑微出血的相关性分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(6): 44-47.
- [21] 陈丝雨. 急性脑梗死合并脑微出血的相关危险因素临床分析[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [22] 张多斌, 陈后勤, 蔡红星, 等. 缺血性脑卒中患者脑微出血的危险因素及血清 CysC、NLR 与脑微出血的关系[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(35): 38-41.
- [23] 钟锐, 周坤元, 王弘. 脑梗死合并微出血与胱抑素 C 和同型半胱氨酸的相关性分析[J]. *心血管病防治知识*, 2020, 10(20): 45-47.
- [24] Yakushiji Y, Wilson D, Ambler G, et al. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West: individual participant meta-analysis[J]. *Neurology*, 2019, 92(10): e1086-e1097.
- [25] Wu X, Yan J, Ye H, et al. Pre-treatment cerebral microbleeds and intracranial hemorrhage in patients with ischemic stroke receiving endovascular therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(5): 1227-1232.
- [26] Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(1): 38-47.
- [27] Zhang J, Liu L, Sun H, et al. Cerebral microbleeds are associated with mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11): e008453.
- [28] 薛笑仙, 刘利红, 杨清成, 等. 青年缺血性脑卒中患者危险因素、临床特征及预后分析[J]. *实用预防医学*, 2021, 28(4): 499-502.
- [29] Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJ, et al. Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly[J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 638-644.
- [30] Faraci FM, Brian JJ. Nitric oxide and the cerebral circulation[J]. *Stroke*, 1994, 25(3): 692-703.
- [31] Masuo K, Lambert GW, Esler MD, et al. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease[J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(6): 521-528.
- [32] Seo SW, Hwa LB, Kim EJ, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia[J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1949-1951.
- [33] Wu H, Du Q, Dai Q, et al. Cysteine protease cathepsins in atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(2): 111-123.

收稿日期: 2022-01-06