



## 周华东

1989年7月蚌埠医学院解剖学专业硕士研究生毕业, 现陆军军医大学大坪医院神经内科教授、主任医师, 博士生导师, 技术三级, 中华老年医学会脑血管病分会副会长, 中华医学脑血管病学组成员, 世界脑图学会中国地区主席, 中华医学会神经病学专委会委员, 全军神经病学专委会常委, 中央军委保健专家。获重庆市科技进步一等奖2项, 军队一等奖1项, 2017年获国家科技进步奖1项。擅长阿尔茨海默病、脑血管疾病以及脑血管介入手术的治疗。

[文章编号] 1000-2200(2018)10-1368-05

· 临床医学 ·

# 中老年人代谢综合征与脑白质病变发生的相关性

郭均涛<sup>1</sup>, 陈乐<sup>2</sup>, 尹泽钢<sup>3</sup>, 周华东<sup>4</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨中老年人代谢综合征(Metabolic syndrome, MetS)与脑白质病变(white matter lesions, WML)发生的相关性。**方法:**临床纳入50岁以上MetS病人852例,经MRI影像检查诊断为WML。将病人按照WML部位分为脑室旁白质病变(PVWML)组和深部白质病变(DWML)组,并按照WML程度分为轻、中、重度。**结果:**MetS与非MetS病人相比,PVWML和DWML病变程度差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。调整了年龄和性别后,logistic回归分析显示,MetS与PVWML和DWML的发生风险均有关,而MetS组分个数越多,PVWML和DWML的患病风险也越高( $P < 0.01$ )。**结论:**MetS可以增加WML的发生风险。

**[关键词]** 脑白质病变;代谢综合征

[中图分类号] R 742; R 589

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.023

## Study on the association between white matter lesions and metabolic syndrome in middle-aged and elderly

GUO Jun-tao<sup>1</sup>, CHEN Le<sup>2</sup>, YiIN Ze-gang<sup>3</sup>, ZHOU Hua-dong<sup>4</sup>

(1. Department of Neurology, Chongqing Qijiang People's Hospital, Chongqing 401420; 2. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030; 3. Department of Neurology, Chengdu General Hospital, Chengdu Sichuan 610083; 4. Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between metabolic syndrome (MetS) and occurrence of white matter lesions (WML) in middle-aged and elderly. **Methods:** Eight hundred and fifty-two metabolic syndrome patients over 50 years old were diagnosed as WML using by MRI imaging. The patients were divided into the periventricular white matter lesions (PVWML) group and deep white matter lesions (DWML) according to the lesion site. According to the degree of WML, the patients were divided into the mild, moderate and severe degree. **Results:** The difference of the lesion degree in PVWML group and DWML group between MetS and non-MetS patients was statistically significant ( $P < 0.01$ ). After adjusting age and gender, the logistic regression analysis showed that MetS was associated with the risk of PVWML and DWML. The more the number of MetS components, the higher the risk of PVWML and DWML was ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Metabolic syndrome can increase the risk of white matter lesions.

**[Key words]** metabolic syndrome; white matter lesions

[收稿日期] 2018-08-01

[作者单位] 1. 重庆市綦江区人民医院 神经内科, 重庆 401420; 2. 蚌埠医学院 研究生院, 安徽 蚌埠 233030; 3. 成都军区总医院 神经内科, 四川 成都 610083; 4. 陆军军医大学第三附属医院神经内科, 重庆 400042

[作者简介] 郭均涛(1975-), 男, 副主任医师。

[通信作者] 周华东, 博士, 博士研究生导师, 主任医师, 教授。E-mail: zhouhuad@163.com

脑白质病变(white matter lesions, WML)是指脑深部和侧脑室旁白质的斑点状或片状病变,在脑磁共振(magnetic resonance imaging, MRI) T2 加权像和液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)呈高信号。流行病学研究<sup>[1-2]</sup>显示, WML 在 65 岁以上老年人群中的发生率为 35% ~ 54%。WML 曾被认为是一种生理性改变,然而,近年来研究<sup>[3]</sup>发现 WML 与认知功能下降、卒中、抑郁、步态异常和排尿障碍等病变有关。代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是一种临床症候群,综合了一组与代谢紊乱和血管病变相关的危险因素,包括腹型肥胖、血压升高、血糖异常和血脂紊乱等<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>显示,西方人群中,成年人 MetS 患病率为 21% ~ 38%。在 2001 年,通过对 15 540 名年龄 35 ~ 74 岁的中国人群抽样调查<sup>[6]</sup>显示, MetS 在男性中患病率为 19.8%, 在女性中为 17.8%。MetS 不仅与心血管疾病的发生有关,同时也是脑血管病的重要危险因素,而 MetS 与 WML 的关系研究仍较少。PARK 等<sup>[7]</sup>通过大样本横断面研究,纳入 1 030 名平均年龄为 52.7 岁人群,最小年龄仅 28 岁,研究对象主要为中年人群,结果显示, MetS 是 WML 发生的危险因素。本研究探讨 50 岁以上中老年人中 MetS 与 WML 发生的相关性。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)年龄  $\geq 50$  岁;(2)同意进行头颅 MRI 检查;(3)能够理解研究目的并签署知情同意书。排除标准:(1)非血管源性的 WML,如多发性硬化、白质营养不良等;(2)急性卒中病人;(3)肿瘤、痴呆和精神疾病病人;(4)有 MRI 检查禁忌症者;(5)临床资料收集不完整者。2012 年 6 月至 2013 年 1 月,共收集 1 065 名  $\geq 50$  岁且同意进行头颅 MRI 检查受试者,按照纳入标准和排除标准,纳入连续住院病人 852 例。

1.2 临床资料收集 人口学资料收集采用标准化调查问卷,由经过统一培训的研究人员面对面逐项询问或测量,包括姓名、性别、年龄、身高、体质量、腰围、既往病史、吸烟和饮酒状况等。

1.3 诊断标准 (1)MetS:按照修订后的 ATP III 标准<sup>[8]</sup>诊断,具备以下 5 项中 3 项者诊断为 MetS:① TG 升高 ( $\geq 1.7$  mmol/L);② HDL-C 降低 (男性  $< 1.03$  mmol/L, 女性  $< 1.30$  mmol/L);③ 血压升高 (收缩压  $\geq 130$  mmHg 和/或舒张压  $\geq 85$  mmHg,或已使用降压药物);④ 血糖升高 ( $\geq 5.6$  mmol/L,或既

往诊断糖尿病);⑤腹型肥胖(界值参考亚洲人群标准<sup>[9]</sup>,男性腹围  $\geq 90$  cm;女性腹围  $\geq 80$  cm)。(2) WML:定义为在 FLAIR 序列脑白质区呈高信号的点状或斑块状病变,边缘模糊,常两侧对称分布,常累及脑室旁、放射冠和半卵圆中心。按照修订后的 Fazekas 标准<sup>[10]</sup>分级,并参考欧洲老年人白质病变和残疾研究设立的量化指标<sup>[11]</sup>。其中,脑室旁白质病变(PVWML)中,正常为无病变或病变直径  $< 3$  mm;轻度为脑室旁的线状或脑室脚的帽状病变;中度为脑室旁的平滑带状病变或脑室脚较大的帽状病变;重度为脑室旁的不规则病变,或已进入深部白质区。深部白质病变(DWML)中,正常为无病变或病变直径  $< 3$  mm;轻度为单个病变直径  $3 \sim < 10$  mm,成组病变总直径  $< 20$  mm;中度为单个病变直径  $10 \sim < 20$  mm,成组病变总直径  $\geq 20$  mm,且病变之间无明显融合;重度为单个或融合病变直径  $\geq 20$  mm。(3)高血压为收缩压  $\geq 140$  mmHg 和/或舒张压  $\geq 90$  mmHg<sup>[12]</sup>,或既往存在高血压病史。糖尿病为空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L<sup>[13]</sup>,或既往存在糖尿病病史。

1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验、独立样本  $t$  检验和 logistic 回归分析。

## 2 结果

2.1 WML 组与非 WML 组的临床特征比较 WML 组病人年龄明显大于非 WML 组 ( $P < 0.01$ ),女性比例明显高于非 WML 组 ( $P < 0.01$ ),冠心病、卒中史、高血压和糖尿病比例均明显高于非 WML 组 ( $P < 0.01$ ),体质量指数、腹围、收缩压、舒张压、FBG、TC、TG 和 LDL-C 均明显高于非 WML 组 ( $P < 0.01$ ),HDL-C 明显低于非 WML 组 ( $P < 0.01$ )。MetS 组分中, WML 组病人血压升高、血糖升高、TG 升高、HDL-C 降低和腹型肥胖均明显多于非 WML 组 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

2.2 MetS 与非 MetS 病人 WML 严重程度比较 将 WML 按部位分为 PVWML 和 DWML,并进一步按 WML 的病变程度将 PVWML 和 DWML 分别分为轻、中、重病程度。结果显示, MetS 与非 MetS 病人相比, PVWML 和 DWML 病变程度差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (见表 2)。

2.3 MetS 与 PVWML 和 DWML 患病风险的 logistic 回归分析 调整了年龄和性别后, logistic 回归分析表明, MetS 与 PVWML 和 DWML 发生风险升高均相关。除 MetS 以外,有意义的变量还包括年龄和卒中

表1 WML病人与非WML的临床特征比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床特征	全部 ( <i>n</i> = 852)	非WML ( <i>n</i> = 479)	WML ( <i>n</i> = 373)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁	66.0 ± 9.4	65.2 ± 9.3	67.2 ± 9.5	3.09	<0.01
女性	437 (51.3)	227 (47.4)	210 (56.3)	6.66 <sup>#</sup>	<0.01
吸烟	188 (22.1)	110 (23.0)	78 (21.1)	0.51 <sup>#</sup>	>0.05
饮酒	96 (11.3)	61 (12.8)	35 (9.5)	2.36 <sup>#</sup>	>0.05
冠心病	130 (15.3)	58 (12.2)	72 (19.3)	8.39 <sup>#</sup>	<0.01
卒中史	133 (15.6)	60 (12.6)	73 (19.6)	7.90 <sup>#</sup>	<0.01
高血压	448 (52.6)	160 (33.3)	288 (77.1)	161.42 <sup>#</sup>	<0.01
糖尿病	172 (20.2)	35 (7.4)	137 (36.7)	242.49 <sup>#</sup>	<0.01
体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 3.3	22.6 ± 3.0	25.2 ± 3.0	12.55	<0.01
腹围/cm	83.1 ± 9.2	79.8 ± 8.1	88.3 ± 8.4	14.95	<0.01
收缩压/mmHg	134.7 ± 16.5	131.8 ± 16.0	139.3 ± 16.4	6.71	<0.01
舒张压/mmHg	81.0 ± 10.0	79.7 ± 9.6	83.0 ± 10.3	4.82	<0.01
FBG/(mmol/L) <sup>△</sup>	5.03 (4.58 ~ 5.73)	4.87 (4.48 ~ 5.35)	5.55 (4.83 ~ 6.77)		<0.01
TC/(mmol/L)	4.80 ± 1.05	4.72 ± 1.01	4.93 ± 1.10	2.90	<0.01
TG/(mmol/L) <sup>△</sup>	1.24 (0.90 ~ 1.83)	1.07 (0.80 ~ 1.38)	1.83 (1.20 ~ 2.51)		<0.01
HDL-C/(mmol/L)	1.20 ± 0.32	1.29 ± 0.33	1.05 ± 0.25	12.07 <sup>*</sup>	<0.01
LDL-C/(mmol/L)	2.56 ± 0.71	2.49 ± 0.69	2.68 ± 0.74	3.86	<0.01
MetS 组分					
血压升高	532 (62.4)	210 (43.8)	322 (86.2)	161.41 <sup>#</sup>	<0.01
血糖升高	299 (35.1)	82 (17.1)	217 (58.1)	155.20 <sup>#</sup>	<0.01
TG 升高	263 (30.9)	53 (11.0)	210 (56.3)	201.08 <sup>#</sup>	<0.01
HDL-C 降低	462 (54.2)	157 (32.8)	305 (81.7)	202.79 <sup>#</sup>	<0.01
腹型肥胖	379 (44.5)	109 (22.7)	270 (72.5)	209.16 <sup>#</sup>	<0.01

\* 示 *t* 值; # 示  $\chi^2$  值;  $\Delta$  示偏态分布的连续性变量, 以中位数表示

表2 MetS病人与对照之间临床特征比较[*n*; 百分率(%)]

分组	<i>n</i>	无	轻度	中度	重度	<i>Hc</i>	<i>P</i>
PVWML							
非 MetS	588	421 (71.6)	95 (16.1)	38 (6.5)	34 (5.8)		
MetS	264	133 (50.4)	63 (23.9)	35 (13.2)	33 (12.5)	6.21	<0.01
合计	852	554 (65.0)	158 (18.5)	73 (8.6)	67 (7.9)		
DWML							
非 MetS	588	436 (74.1)	87 (14.8)	36 (6.1)	29 (5.0)		
MetS	264	141 (53.4)	57 (21.6)	34 (12.8)	32 (12.2)	6.26	<0.01
合计	852	577 (67.7)	144 (16.9)	70 (8.2)	61 (7.2)		

史, 而性别、吸烟、饮酒和冠心病均不是 PVWML 和 DWML 的独立危险因素。此外, MetS 组分个数越多, PVWML 和 DWML 的患病风险越高 ( $P < 0.01$ )。在结果分析中, 由于有全部 5 个组分者人数较少, 将其与 4 个组分者合并统计。较之组分个数为 0 者, 组分个数最多(4 或 5 个组分)的病人, 其患 PVWML 的风险升高 6.5 倍, 患 DWML 的风险升高 3.7 倍。MetS 与各个程度的 WML 均有关, 但与重度 WML 的

关系最为密切, MetS 发生 PVWML 和 DWML 的风险较无 MetS 者分别上升了 5.4 倍和 6.3 倍(见图 1、表 3)。

### 3 讨论

本研究在中国中老年人人群中首次发现, MetS 使 WML 的发生风险增加了约 3 倍, 并且男性和女性有同样的影响。进一步发现, MetS 与 PVWML 和 DWML 的发生显著相关, MetS 与 WML 的严重程度也密切相关。MetS 的患病率在全球范围内不断升高, 特别是在中老年人人群中<sup>[14]</sup>, 女性患病率高于男性<sup>[15]</sup>。我国的一项研究<sup>[16]</sup>显示, 血压升高、血糖升高、TG 升高、HDL-C 降低和腹型肥胖在人群中的比例分别为 59.8%、28.7%、21.4%、45.0% 和 40.9%, 低于本研究的结果, 可能是因为该研究包括了较多的乡村人群, 而本研究则以城市人口为主。另外, 本项研究主要来自于住院病人, 而上述研究为社区人群。

2007 年, PARK 等<sup>[7]</sup>在日本健康体检者中发现

表 3 MetS 及其组分个数与 PVWML 和 DWML 患病风险的相关性

	PVWML				DWML			
	年龄和性别调整		多因素调整		年龄和性别调整		多因素调整	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
MetS								
全部	3.33 (2.37 ~ 4.69)	<0.01	3.21 (2.26 ~ 4.55)	<0.01	3.05 (2.19 ~ 4.24)	<0.01	2.93 (2.09 ~ 4.09)	<0.01
男性	3.25 (1.95 ~ 5.43)	<0.01	3.27 (1.91 ~ 5.60)	<0.01	2.86 (1.73 ~ 4.73)	<0.01	2.71 (1.62 ~ 4.55)	<0.01
女性	3.37 (2.13 ~ 5.34)	<0.01	3.24 (2.03 ~ 5.18)	<0.01	3.18 (2.06 ~ 4.92)	<0.01	3.03 (1.94 ~ 4.72)	<0.01
年龄	1.62 (1.18 ~ 2.03)	<0.05	1.56 (1.10 ~ 2.16)	<0.05	1.59 (1.09 ~ 1.86)	<0.05	1.54 (1.08 ~ 1.83)	<0.05
卒中史	3.15 (1.86 ~ 5.32)	<0.01	3.12 (1.84 ~ 5.31)	<0.01	3.04 (1.79 ~ 4.95)	<0.05	2.89 (1.71 ~ 4.87)	<0.05
MetS 组分个数								
0	1.00 (reference)	—	1.00 (reference)	—	1.00 (reference)	—	1.00 (reference)	—
1	1.98 (1.09 ~ 3.59)	<0.05	1.93 (1.06 ~ 3.49)	<0.05	1.42 (0.82 ~ 2.47)	0.212	1.39 (0.80 ~ 2.42)	0.246
2	1.78 (1.01 ~ 3.16)	<0.05	1.65 (0.93 ~ 2.93)	0.085	1.26 (0.74 ~ 2.14)	0.391	1.17 (0.69 ~ 2.00)	0.559
3	4.66 (2.51 ~ 8.63)	<0.01	4.24 (2.28 ~ 7.88)	<0.01	3.75 (2.10 ~ 6.71)	<0.01	3.45 (1.92 ~ 6.16)	<0.01
4~5	7.03 (3.69 ~ 13.42)	<0.01	6.54 (3.41 ~ 12.54)	<0.01	3.97 (2.18 ~ 7.22)	<0.01	3.66 (2.00 ~ 6.69)	<0.01
P <sub>trend</sub>		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01

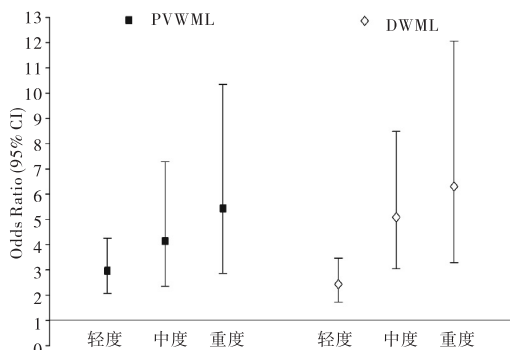


图 1 MetS 与不同严重程度 PVWML 和 DWML 患病风险的关系

MetS 是 WML 的危险因素,但该研究未区分 PVWML 和 DWML。本研究首次在中国中老年人中发现 MetS 是 PVWML 和 DWML 的独立危险因素,尤为重要的是,我们发现, MetS 与各个程度的 WML 均有关,但与重度 WML 的关系最为密切,有 MetS 者发生重度 PVWML 和 DWML 的风险较无 MetS 者分别上升了 5.4 倍和 6.3 倍。MetS 导致 WML 的确切机制仍有待研究,目前已有一些可能的解释。通过电镜对 WML 组织进行超微结构观察,发现病变的小微血管与外周动脉的粥样硬化有关<sup>[17]</sup>。这一研究结果提示脑血管病最重要的病理改变——小动脉硬化,可能是全身动脉粥样硬化在脑部血管的一种表现。而 MetS 作为一组血管危险因素的集合,是全身动脉粥样硬化负担最重要的病因之一。另一方面, MetS 可以直接促进炎症反应<sup>[18-19]</sup>,而后者是 WML 形成的机制之一<sup>[20]</sup>。

探讨 MetS 与 WML 发生的关系, MetS 作为一种

危险因素比传统的单一危险因素,如高血压、糖尿病等,作为防治 WML 是否更具有临床价值,这一问题仍存在争议<sup>[21]</sup>。本研究发现 MetS 是 WML 的独立危险因素,且随着 MetS 组分个数的增加, WML 的发生风险也增加。MetS 与 WML 发生的严重程度也存在显著相关性。控制 MetS,包括对 MetS 各组分的治疗,可能对 WML 的防治具有重要意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] LAUNER LJ, BERGER K, BRETELER MM, *et al.* Regional variability in the prevalence of cerebral white matter lesions: an MRI study in 9 European countries (CASCADE) [J]. *Neuroepidemiology*, 2006, 26(1): 23.
- [2] WEN W, SACHDEV PS, LI JJ, *et al.* White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44 - 48 [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(4): 1155.
- [3] POGGESI A, PANTONI L, INZITARI D, *et al.* 2001 - 2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study: what have we Learned about white matter changes and small-vessel disease? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(6): 577.
- [4] ALBERTI KGMM, ZIMMET P, SHAW J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition [J]. *The Lancet*, 2005, 366(9491): 1059.
- [5] CORNIER MA, DABELEA D, HERNANDEZ TL, *et al.* The metabolic syndrome [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(7): 777.
- [6] GU D, REYNOLDS K, WU X, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China [J]. *Lancet*, 2005, 365(9468): 1398.
- [7] PARK K, YASUDA N, TOYONAGA S, *et al.* Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects [J]. *Neurology*, 2007, 69(10): 974.

- [8] GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [J]. *Circulation*, 2005, 112(17):2735.
- [9] ALBERTI KGMM, ZIMMET P, SHAW J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition [J]. *The Lancet*, 2005, 366(9491):1059.
- [10] FAZEKAS F, CHAWLUK JB, ALAVI A, *et al.* MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 149(2):351.
- [11] PANTONI L, BASILE AM, PRACUCCI G, *et al.* Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability—the LADIS study: rationale, design and methodology [J]. *Neuroepidemiology*, 2005, 24(1/2):51.
- [12] CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19):2560.
- [13] 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.
- [14] FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *JAMA*, 2002, 287(3):356.
- [15] MAGGI S, NOALE M, GALLINA P, *et al.* Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(5):505.
- [16] WANG J, LI H, FRANCO OH, *et al.* Adiponectin and metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(1):172.
- [17] FARKAS E, DE VOS RA, DONKA G, *et al.* Age-related microvascular degeneration in the human cerebral periventricular white matter [J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 111(2):150.
- [18] GREGOR MF, HOTAMISLIGIL GS. Inflammatory mechanisms in obesity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29:415.
- [19] PURKAYASTHA S, CAI D. Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome [J]. *Mol Metab*, 2013, 2(4):356.
- [20] FORNAGE M, CHIANG YA, O'MEARA ES, *et al.* Biomarkers of Inflammation and MRI-Defined Small Vessel Disease of the Brain: The Cardiovascular Health Study [J]. *Stroke*, 2008, 39(7):1952.
- [21] BAYTURAN O, TUZCU EM, LAVOIE A, *et al.* The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(5):478.

(本文编辑 卢玉清)