

## • 短篇 •

## 负荷量双联抗血小板聚集治疗内囊预警综合症 1 例临床分析

寇启星 孙玉华 蒋欣 王亚博 李萌萌 卢恒辉 师利芬

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)02-0233-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.026

内囊预警综合症(Capsular Warning Syndrome CWS)由 Donnan 等首次于 1993 年提出,特指 24 h 内至少发作 3 次或 3 次以上的感觉和(或)运动神经功能缺损症状,定位局限于内囊,不累及皮质,症状可完全缓解;由于其具有高比例向脑梗死发展的特点,且最终经影像学证实梗死灶一般多位于内囊,故由此命名。作为一种特殊类型的短暂性脑缺血发作形式,具体发病机制尚不明确,治疗存在一定争议性,对于传统的时间窗内溶栓治疗、抗血小板聚集、抗凝、扩容升压等治疗效果欠佳,仍不能有效阻挡其向脑梗死的高比例、高风险转化。有国外作者发表关于内囊预警综合征对于负荷量氯吡格雷联合阿司匹林治疗能有效改善其预后,但缺乏大规模循证医学证据。本研究现将本院的收治 1 例内囊预警综合征患者的临床表现、实验室检查、影像学特点、治疗及转归报道如下。

## 1 病例

患者,男,67 岁,退休职工,以“发作性口角偏斜伴左侧肢体无力 1 d”为主诉入院,1 d 前无明显诱因夜间出现左侧肢体无力、口角右偏、言语不清,左上肢不能抬举,左上肢不能持物,左下肢不能行走,持续约 10 min 余症状完全缓解;1 d 来上述症状反复发作 4 次,每次症状相同,发作时间 10~30 min,均能完全缓解。

既往否认有高血压病及糖尿病病史。吸烟 30 余年,平均 25 支/d,已戒烟 10 年。否认家族史。

入院后症状仍有发作,发作时查体:神志清,轻度构音障碍,左侧中枢性面瘫,双侧颈动脉区未闻及杂音,左上肢肌力 0 级,左下肢肌力 2 级,右上肢肌力 5 级,左侧偏身痛觉减弱,深感觉未见明显异常,脑膜刺激征阴性,双侧巴氏征阴性。缓解期查体无神经系统缺损体征。

入院诊断:内囊预警综合征 ABCD3-I 评分 8 分;中国缺血性脑卒中亚型(Chinese Ischemic Stroke Subclassification, CISS)分型:穿支动脉病变。

辅助检查:血常规、肝肾功能、甲状腺功能、电解质、血糖、贫血三项、自身免疫及免疫十一项未见异常。总胆固醇 5.09 mmol/L,甘油三酯 1.65 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇 0.91 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇 3.22 mmol/L。同型半

胱氨酸 28.2  $\mu\text{mol/L}$ 。急诊 CTA 提示未见大血管狭窄及血管畸形(图 1),双侧颈动脉硬化,局部管壁增厚,散在斑块影,管腔未见明确狭窄。MRI-DWI 示右侧基底节片状急性期脑梗死(图 1)MRA 未见明显异常。动态脑电图提示未见明显异常。长程心电图提示窦性心律。颈部血管彩超提示内中膜不均匀增厚并单发不稳定斑块形成。

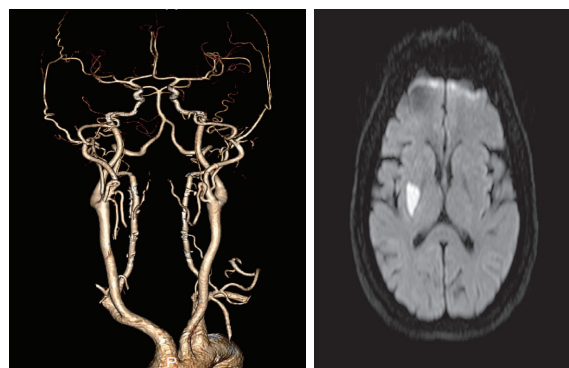


图 1 左侧为患者 CTA 未见大血管狭窄及畸形;右侧为患者入院第 2 d 行 MRI-DWI 示右侧基底节片状急性期脑梗死灶

诊疗经过:患者为凌晨 2 点急诊入院,急性头颅 CT 明确为急性缺血性脑血管疾病后给予 75 mg 氯吡格雷及 100 mg 阿司匹林联合抗血小板聚集,同时给予 20 mg 阿托伐他汀钙片,辅以依达拉奉及活血化瘀类药物静脉点滴,当时症状缓解,夜间未再次呼叫值班医师。晨起查房时患者诉夜间仍频繁发作 8~9 次,症状基本同前,发作时间逐渐延长,最长 1 h,发作间期逐渐缩短,最短 10 min,当时缓解期症状缓解不完全,查体存在左侧中枢性面瘫、左上肢轻瘫试验阳性及左侧病理征阳性。考虑患者此时症状缓解不安全,已超出溶栓时间窗,遂急诊行 CTA 排除大血管病变,无血管介入治疗指征。给予 75 mg $\times$ 4 片氯吡格雷及 100 mg $\times$ 3 片阿司匹林,患者病情得到有效控制,未再次出现症状波动。住院 14 d,出院时 NIHSS 评分 2 分。

出院随访:出院嘱患者口服阿司匹林(100 mg qd)、氯吡格雷(75 mg qd)及阿托伐他汀钙片(20 mg qd),自住院日算起 21 d 后改为口服阿司匹林(100 mg qd)单一抗血小板聚集治疗,随访 6 个月患者病情稳定未再发作,改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分 1 分。

## 2 讨 论

内囊预警综合征作为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的一种特殊类型,最早于 1993 年提出并定义为 24 h 内至少发生 3 次或 3 次以上,反复发作的运动或感觉神经功能缺损症状,且能够完全缓解;Staff 等将内囊预警综合征的发病时间范围重新定义为 72 h,先后有研究也将 CWS 的时间范围定义为 7 d,其发生率约为 1.5%,且预后较差。42%~60%内囊预警综合征患者在发病 10 d 内出现内囊梗死并存在特定的神经系统缺损症状。随着影像学技术的发展,最新的研究显示 CWS 的梗死部位不同,50%的 CWS 患者内囊梗死,而另一半急性梗死部位分布在其他区域。因此,一些研究者和临床医生已经提出“内囊预警综合征”概括是不完全的,而“血管预警综合征”或“卒中预警综合征”已被用于最近的一些报道。本例患者表现为频繁发作的面部肌肉瘫痪及肢体无力,不伴有皮质功能缺损症状,明确诊断为内囊预警综合征,其后的磁共振 DWI 可见内囊急性梗死灶。

关于 CWS 的发病机制不明确,但近年来已提出许多假说,目前公认的最主要病理生理基础为穿支动脉病变。然而穿支动脉病变的病因也各不相同如大动脉粥样硬化阻塞穿支、穿支动脉本身粥样硬化、血管炎性病变以及动脉到动脉栓塞等。陈智才等报道 11 例中有 10 例血管成像未见大动脉狭窄。Muengtaweepongsa 等报道 11 例 CWS 患者的发病机制均为穿支动脉病变。Cohen 等曾报道 1 例由 Heubner 返动脉开口狭窄引起的 CWS,认为小血管本身的动脉硬化性狭窄是造成其供血区低灌注的常见原因,同样 Pol 等对入组 42 例患者进行病因学分析,其中 31 例患者 TOAST 分型归为小血管病,这些研究都说明大多数 CWS 患者大多不存在颅内、外大血管狭窄,进一步支持 CWS 发病机制中小血管病变学说。此外,血管痉挛、穿支动脉供血区域低灌注、动脉到动脉栓塞、大脑中动脉夹层和梗死灶周边去极化也可能参与其中。Prabhakaran 和 Krakauer 曾报道 1 例 33 岁男性 CWS 患者经全脑数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查证实存在大脑中动脉夹层,推测其可能的发病机制为豆纹动脉开口处动脉夹层分离形成了内膜活瓣或局部血栓形成后栓子不断脱落进入豆纹动脉开口,从而导致反复缺血事件发生。Lee 等报道 1 例 CWS 患者右侧大脑中动脉(MCA)严重狭窄,导致流向豆状动脉的血流受损,颅内血管成形术改善了豆纹动脉的血流,并终止了患者 TIA 的发作。Ferro 等曾报道 1 例颅内静脉窦血栓形成患者,其临床表现亦为 CWS,经抗栓治疗无效,给予抗癫痫药物后终止了频繁癫痫发作,推测癫痫机制可能存在于 CWS。对于该病例而言,患者老年男性,无高血压病及糖尿病危险因素,但有吸烟史,表现为反复发作的 TIA,符合 CWS 诊断标准,血管影像学检查均未找到颅内、外大血管狭窄及畸形证据,长程脑电图排除癫痫诊断,动态血压监测排除低灌注可能,心电图监护排除房颤,病因首先考虑为小血管病变,但该患者颈

部血管彩超均提示有不稳定斑块,不排除存在动脉到动脉栓塞。

目前对于 CWS 的治疗国内外尚没有统一的治疗方案及指南。传统的抗血小板聚集、抗凝、静脉溶栓、升压扩容等治疗并不能有效阻挡其病程自然进展,高风险向脑梗死转化并造成局部神经功能缺损。静脉溶栓作为颇具争议性治疗措施,先后有国内外专家发表关于 CWS 患者静脉溶栓治疗的个案,Vivanco Hialgo 等报道 4 例 CWS 患者接受静脉溶栓治疗,其中 3 例完全恢复,表明 rt-PA 溶栓治疗 CWS 有效。然而,Tassi 等人报道 9 例接受 rt-PA 治疗 CWS 患者对比 9 例接受其他治疗的 CWS 患者,得出结果 rt-PA 似乎比其他疗法疗效低。González 等报道的 1 例 CWS 患者在静脉使用 rt-PA 进行溶栓治疗后仍然没有阻挡疾病进展形成脑梗死病灶,遗留有神经功能缺损。因此,静脉溶栓治疗的有效性、安全性仍有待进一步证实。关于 CWS 患者的抗血小板聚集治疗,经典疗法包括阿司匹林和肝素对于病情的缓解及控制疗效并无明显作用;周杰等报道 1 例穿支动脉发育不良的 CWS 患者,在给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗后明显减少了患者症状的发作频率,头颅核磁共振未见新发梗死灶,提示双联抗血小板聚集治疗 CWS 患者具有一定临床意义,但并没有终止患者的发作,在出院 1 月内仍有发作。Asil 等对 2 例 CWS 患者制定联合抗血小板聚集治疗方案,给予起始负荷剂量氯吡格雷和阿司匹林(各 300 mg)后患者症状得到明显控制,终止了频繁的 TIA 发作。Kawano 等人同样报道 1 例 66 岁频繁发作肢体无力的 CWS 患者,在给予阿司匹林、阿加曲班、阿托伐他汀、西洛他唑、依达拉奉以及扩容药物治疗后短暂性脑缺血发作症状仍反复发生;在发作第 10 次后给予负荷剂量的氯吡格雷,随后的 2 h 内再发上述症状 3 次,之后症状再无复发,提示负荷剂量的氯吡格雷对 CWS 有效;其次关于针对 CWS 患者病因的其它治疗如存在低血压灌注不足患者给予扩容升压治疗,存在大血管狭窄及夹层患者行介入治疗,针对抗凝及抗栓无效考虑梗死周围去极化患者给予抗癫痫治疗以及针对血管炎等的病因治疗。就本研究的 CWS 患者而言,在接受了常规剂量阿司匹林及氯吡格雷后症状仍然反复发作,发作频率及持续时间逐渐延长趋势,发作间隔逐渐缩短,发生急性脑梗死造成左侧肢体偏瘫风险较高,在 CTA 排除了大血管病变后考虑为穿支动脉病变,追加了负荷量的阿司匹林及负荷量的氯吡格雷(均为 300 mg)后病情得到有效控制,虽然核磁共振提示有急性脑梗死病灶,遗留有左侧肢体轻度无力,但并未影响患者肢体功能,出院时 NIHSS 评分 2 分,在其后的随访中患者改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分 1 分。本研究考虑可能的药理机制为氯吡格雷及阿司匹林以常规剂量开始时它需要几天才能出现抗血小板聚集作用。而已被证实的 300~400 mg 剂量的氯吡格雷及阿司匹林药效作用迅速发生,在 2 h 内达到接近稳态的抑制水平。

(下转第 240 页)

(上接第 234 页)

CWS 病例在临床并不少见,有着高风险向脑梗死转化的特点,区别于急性脑梗死患者在数秒钟、数分钟达到发病的巅峰,出现神经系统不可逆的损伤,对于 CWS 患者,在早期接受及时有效的治疗可以大大降低脑梗死发病率及致残率,因此探讨 CWS 的最佳有效治疗方案显得尤为重要。静脉溶栓作为已被国内外学者报道的治疗方案,其有效性仍待进一步探讨,同时静脉溶栓药物的出血风险远远高于传统的抗血小板聚集药物,其安全性需作为临床医生的考量内容。而目前已有国外学者报道负荷量氯吡格雷联合阿司匹林可

能是优选的治疗 CWS 患者的方案,尚未见有国内报道相关病例资料,本病例采用负荷量的氯吡格雷及阿司匹林的治疗方案,终止了患者频繁发作的肢体无力,取得了较为满意的临床结局,说明了负荷量的氯吡格雷及阿司匹林对于 CWS 的治疗是有益并有效的,但缺乏大规模、多中心临床研究提供循证医学证据。因此,有必要对 CWS 的发病机制进行深入研究,同时进行大样本的临床疗效分析制定有效治疗方案,从而缓解 CWS 患者临床症状,降低致残率。

(2018-09-13 收稿)