

以典型内囊预警综合征发病的卵圆孔未闭 2 例报道

王笑雨 白小欣 蔡军

【中图分类号】 R743.33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)04-0533-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.04.028

1 临床资料

病例 1,男,65 岁,因“1 d 内发作性言语不清、左侧肢体乏力 10 余次”入院。入院前 1 d(下午 17:30)突发言语不清,左侧肢体乏力,持物不稳,行走拖步,无其它不适,约 1 min 症状完全缓解,夜间反复发作 10 余次,发作间歇症状完全缓解,发病第 2 d 上午至当地医院治疗,予阿司匹林肠溶片 100 mg + 硫酸氯吡格雷片 75 mg 抗血小板聚集、阿托伐他汀钙片降脂稳斑等治疗,住院期间仍反复发作,发作时间延长至 30 min,遂转至本院就诊。既往有高血压病史,吸烟史多年。入院查体:血压 157/79 mmHg,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分 0 分,神经专科查体无异常。入院完善头颅 DWI 提示未见明显异常信号病灶;头颅 MRA 提示颅内血管未见明显狭窄。诊断:短暂性脑缺血发作。诊疗过程:入院完善头颅 MRI + DWI 提示未见急性梗死灶,颅脑 MRA 未见颅内血管明显狭窄(图 1),颈部 CTA 提示颈、椎动脉未见明显狭窄(图 1),治疗上予阿司匹林肠溶片 100 mg + 硫酸氯吡格雷片 75 mg 双联抗血小板聚集、阿托伐他汀钙片 40 mg 降脂稳斑等专科治疗后上述症状未再次发作,完善经颅 TCD 发泡试验提示(1)发泡试验阳性-支持右向左分流(固有型;中量)(图 1),经食道心脏彩超显示(1)左右房未见血栓;(2)卵圆孔未闭(1.8 mm)(图 1)。双下肢静脉彩超显示双下肢静脉主干血流通畅,未见明显血栓。予停用双联抗血小板聚集改达比加群 110 mg, bid 抗凝治疗,在本院住院治疗期间未出现言语不清、左侧肢体乏力。随访:患者出院 2 周后至当地医院行卵圆孔封堵术,服用抗凝药及封堵术 2 月内患者未出现神经功能缺损症状。

病例 2,男,47 岁,因“言语不利伴右侧肢体乏力 10 h”入院。10h 前(上午 10:00)突发言语不利,右侧肢体乏力,约上午 11:30 至当地医院就诊,就诊时 NIHSS 评 6 分,接诊医师考虑急性脑梗死,排除溶栓禁忌症后予阿替普酶静脉溶栓治疗 1 h 后症状完全缓解,复测 NIHSS 评分 0 分;约下午 15:30 再次出现言语不利,右侧肢体乏力,不能抬离床面,复测 NIHSS 评分 10 分,复查头颅 CT 提示未见脑出血,约 10 min 症状好转,复测 NIHSS 评分 0 分;约至 16:24 患者再次出现言语不利,右上肢乏力,复测 NIHSS 评分 4 分,遂送至本院

急诊,复测 NIHSS 评分 0 分,头颅 MRI + DWI 提示左侧内囊后肢病灶考虑为急性梗死(图 2);3D TOF-MRA 示颅内动脉多发狭窄,提示脑动脉硬化,右侧大脑前动脉 A1 段,左侧大脑后动脉 P1 段中度狭窄(图 2),遂收至本科。既往有高血压病史,吸烟史多年。入院查体:血压 189/93 mmHg,专科查体:NIHSS 评分 1 分,神志清楚,言语不利,其它专科查体无异常。诊断:急性脑梗死。诊疗过程:患者于外院签署知情同意后静脉溶栓治疗,溶栓 60 min 后症状完全缓解,NIHSS 评分由 6 分减至 0 分,溶栓后 240~300 min 反复发作 2 次言语不利及右侧肢体乏力,NIHSS 评分波动在 4~10 分。因症状反复转至本科,药物予阿司匹林 300 mg 抗血小板聚集、阿托伐他汀钙片 40 mg 降脂稳斑等治疗后症状逐渐好转,未再次出现肢体乏力,溶栓 24 h 后复查头颅 CT 提示未见脑出血,后维持阿司匹林 100 mg + 硫酸氯吡格雷片 75 mg 双联抗血小板聚集治疗,住院期间完善颈动脉彩超提示双侧颈总动脉内中膜层增厚、双侧颈动脉斑块形成;椎动脉彩超提示双侧椎动脉血流速度低,右侧锁骨下动脉斑块形成,左侧锁骨下动脉近段、无名动脉未见明显异常;经颅 TCD 发泡试验提示发泡试验阳性-支持右向左分流(潜在型;大量,雨帘状)(图 2);经食道心脏彩超显示(1)卵圆孔未闭(2.3 mm);(2)左、右房未见血栓;(3)静息状态房间隔水平左向右分流(图 2)。予停用双联抗血小板聚集改达比加群 110 mg, bid 抗凝治疗,后行卵圆孔封堵术,术后服用阿司匹林 100 mg。随访:患者出院 1 月后未诉不适。

2 讨论

内囊预警综合征(Capsular warning syndrome,CWS)最早由 Donnan 等于 1993 年提出并定义,是指在 24 h 内反复出现≥3 次的累及面部、上肢、下肢中的 2 个及以上部位的定型重复的纯运动性偏瘫和(或)感觉异常的一组临床综合征,其病变部位大多位于内囊,且发作间歇症状完全缓解的一组临床综合征,同时提出 CWS 后的前 7 d 发生脑卒中的风险高达 60%。CWS 是 TIA 的一种特殊亚型,临床并不常见,发病率占 TIA 的 1.5%~4.5%,其向完全性脑卒中进展风险高,致残率高,预后差。Staff 及相关研究者后将内囊预警综合征的发病时间延长范围 72 h~7 d。随着影像学发展及研究的深入,相继出现脑卒中预警综合征(Stroke warning syndrome,SWS)、血管预警综合征等一系列术语。病例 1 和病例 2 患者均表现为 24 h 内频发、刻板样发作的言语不利伴同侧肢体乏力多次,且发作间歇症状完全缓解,不伴有皮质功能缺损症状,病例 1 的 DWI 未见高信号灶,病例 2 的

基金项目:广东省教育厅重点平台科研项目(No.2017KTSCX039)

作者单位:510000 广州中医药大学第二临床医学院(王笑雨);
广东省中医院脑病五科[白小欣(通信作者) 蔡军]

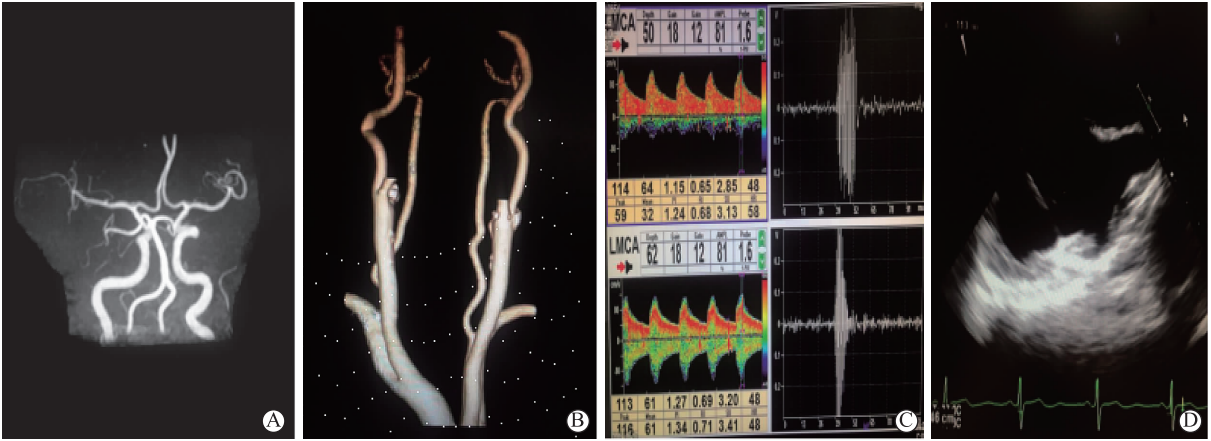


图1 A为病例1的头颅MR血管成像显示颅内血管未见明显异常;B为病例1的颈部+血管螺旋CT增强扫描重建显示双侧颈动脉、椎动脉未见明显狭窄;C为病例1的经颅多普勒超声发泡实验(TCD)显示发泡实验阳性;D为病例1的经食道心脏彩超显示卵圆孔未闭

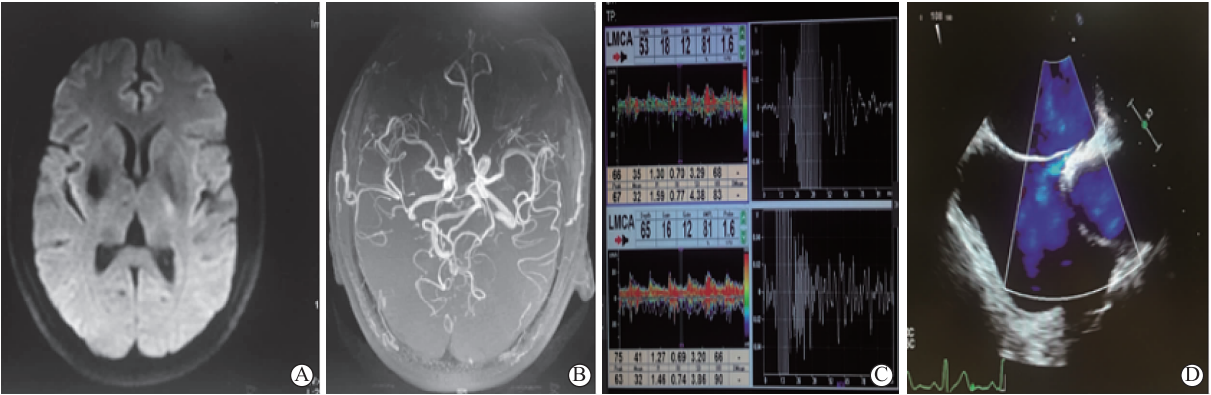


图2 A为病例2的头颅DWI显示左侧内囊后肢高信号灶;B为病例2的头颅MRA显示颅内动脉多发狭窄;C为病例2的经颅多普勒超声发泡实验(TCD)显示发泡实验阳性;D为病例2的经食道心脏彩超显示卵圆孔未闭

DWI明确梗死部位处于内囊后肢,2例病例均属于内囊预警综合征,可明确诊断。

内囊预警综合征的病理生理机制尚不清楚,关于发病机制的假说包括穿支动脉病变、间歇性梗死周围去极化、血管炎、大脑中动脉夹层、大脑中动脉狭窄、脑静脉血栓形成等。本研究的病例1和病例2均符合CWS的诊断标准,病例1和病例2均存在高血压病史及吸烟史,病例1完善头颅MRA+颈部CTA提示颅内外大血管未见明显狭窄,病例2头颅MRA提示脑动脉硬化、多发狭窄。2例患者的发病原因不能完全排除与小血管病变或动脉到动脉栓塞有关,但是Staff等研究提出对于刻板、频发样的TIA事件,单个穿透动脉内的重复微栓塞或动脉到动脉栓塞似乎是不太可能的原因。即使是在穿透动脉的血流动力学基础上间歇低灌注也很难解释这种现象。为进一步明确发病原因,病例1和病例2均完善经颅多普勒超声发泡实验(TCD)提示右向左分流阳性,经食道心脏彩超均提示存在卵圆孔未闭。许多学者研究证实,大约25%的成年人存在卵圆孔未闭(Patent foramen ovale,PFO),在正常情况下左房压略高于右房压时卵圆孔基本处于关闭状态,当做Valsalva动作导致右房压高于左房压

时则可能出现房间隔水平的右向左分流(Right-to-left shunt,RLS)。Kim等研究提示对PFO分流中度及以上等级的患者进行PFO封闭与药物组治疗比较,患者脑卒中或TIA复发率显著降低。此研究说明了右向左分流的PFO与脑卒中、TIA的发生具有相关性,结合以下国外研究:Giardini等研究提出R-to-L分流可使小规模的静脉血栓或血小板聚集,小静脉栓塞自相矛盾地穿过PFO并进入脑循环,较小的栓子或血小板聚集物会引起去极化扩散波,与Nozari等研究提出的在小鼠模型中微栓塞可以触发皮质扩散抑制(Cortical spreading depression,CSD),一种缓慢去极化现象相一致。Staff等研究提到CWS最可能的发病机制就是间歇性梗死周围去极化(Peri-infarct depolarizations,PID)导致梗死附近的运动路径受损,从而引起刻板样TIA的发生。本研究初步推测CWS的发病机制:右向左分流使血栓穿过PFO进入脑循环,导致局部脑缺血,引起去极化扩散波,间歇性梗死周围去极化(PID)导致梗死附近的运动路径受损,从而引起刻板样TIA的发生。那么,间歇性梗死周围去极化与频发、刻板样TIA的发生之间又存在怎样的关系?血栓引起局部脑血流减少,限制了代谢产物,使能量产生不足

以维持细胞膜内外的离子梯度,当能量耗竭时膜电势能减弱,导致神经元和胶质细胞产生去极化。在动物中慢电位变化(Slow potential changes, SPC)是 CSD 和 PID 的标志。Fabricius 等研究对 12 例急性脑损伤的患者进行了皮质电(ECoG)记录活动,研究发现短暂性 ECoG 抑制的每次发作都伴随着明显且刻板的 SPC,每次 CSD 期间检测到的 SPC 传播时间顺序和形状完全相同,即每次 CSD 发作时都伴有明显、定型的 SPC,随后出现突发 ECoG 抑制模式,此时新陈代谢受损,该类事件归为 PID。研究记录 CSD 发作的恢复时间范围 8~86 min,单个患者中 CSD 发作之间恢复时间的差异代表了组织再生跨膜离子梯度的能力随时间的变化,即能量需求和可利用性之间的匹配变化。当 CSD 恢复时 ECoG 抑制就停止,在 10 min 内 ECoG 的恢复被认为是快速的,而持续时间超过 10 min 的抑郁表明恢复时间延长。不同患者之间 SPC 的轮廓各不相同,但同一患者内 SPC 的分布基本保持不变。虽然 SPC 会扩散到不同通道内,但 ECoG 抑制仅在 1 个通道中传播,从而影响邻近运动和感觉传导通路,引起神经功能损伤^[12]。该研究提出同一患者的 SPC 分布不变,其引发的 ECoG 抑制只在 1 个通道内传导,很好地解释刻板 TIA 的发作。与此相关的是有研究表明去极化次

数与 ATP 耗竭量之间的线性关系支持了它们对不可逆性损伤进展的致病性,在血管闭塞的最初 3 h 内每次去极化都会使梗死体积增加>20%,从而使临床表现进行性加重,随着时间的推移,最终可能会发展为梗死。只有当局部血流恢复,钠泵活动有足够的能量依赖性补充后可阻止去极化的扩散。通过以上国外文献报道,可推测出右向左分流使血栓穿过 PFO 进入脑循环,导致局部脑缺血,引起去极化扩散波,而间歇性梗死周围去极化(PID)导致梗死附近的运动路径受损,从而引起刻板样 TIA 的发病机制假说。以上发病机制尚缺乏大规模的循证医学数据去证实。

就本研究的 2 例 CWS 患者的发病机制而言,不能单纯地认为仅与小血管或者动脉到动脉栓塞相关,2 例患者均存在 PFO 右向左分流情况,仅以此 2 例报道引起临床工作者对于频发、刻板 TIA 的患者与 PFO 之间的关系引起重视。目前国内外关于其发病机制和有效治疗措施均未达成共识和指南,而 CWS 的脑卒中风险及致残率较高,有必要对其发病机制进行前瞻性研究,从而针对发病机制采取相应有效的治疗措施,改善预后,减轻社会及家庭负担。

(2020-01-14 收稿)

(上接第 519 页)

- [9] Moon K, Albuquerque FC, Cole T, et al. Stroke prevention by endovascular treatment of carotid and vertebral artery dissections[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(10): 952-957.
- [10] Baumgartner RW, Georgiadis D, Nedelchev K, et al. Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion[J]. Stroke, 2008, 39(2): e27-e28.
- [11] Kurre W, Bansemir K, Aguilar Pérez M, et al. Endovascular treatment of acute internal carotid artery dissections: technical considerations, clinical and angiographic outcome[J]. Neuroradiology, 2016, 58(12): 1167-1179.
- [12] Fisher M. The ischemic penumbra: a new opportunity for neu-

- roprotection[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21(Suppl 2): 64-70.
- [13] Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia[J]. Nat Neurosci, 2007, 10(6): 754-762.
- [14] Jensen J, Salottolo K, Frei D, et al. Comprehensive analysis of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke due to cervical artery dissection[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(7): 654-658.
- [15] Compagne KCJ, Goldhoorn RB, Uyttenboogaart M, et al. Acute endovascular treatment of patients with ischemic stroke from intracranial large vessel occlusion and extracranial carotid dissection[J]. Front Neurol, 2019, 10: 102.

(2019-12-04 收稿)