

急性脑梗死患者静脉溶栓后凸面蛛网膜下腔出血 2 例报道

王振 徐伟 贺国华 王珊 冯铁桥 徐桂兰 肖慧 陈婕 宋治

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)05-0676-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.05.028

脑卒中是我国第一位的死因,具有较高致残率和病死率等特点。脑梗死是其中的主要疾病类型。阿替普酶静脉溶栓是急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)的早期治疗的最有效手段之一,也是治疗热点之一。阿替普酶静脉溶栓的并发症主要是出血并发症,发生风险在6.4%~20%,其中颅内出血是最危险的类型,主要表现为脑实质血肿,而蛛网膜下腔出血是较为少见的并发症。本研究报道本科在2019年3月连续收治的2例静脉溶栓后出现蛛网膜下腔出血患者。

1 临床资料

病例1,男,31岁,因头晕、呕吐、右侧肢体乏力3h入院。患者16:30左右出现头晕、呕吐、右侧肢体乏力伴言语不清,呕吐物为胃内容物,带有咖啡样液体,右侧肢体乏力有一过性好转后病情再次加重,送入本院急诊科,行头颅CT未见出血(图1),诊断考虑急性脑梗死,征得家属同意后于20:14予阿替普酶(0.6 mg/kg)静脉溶栓,21:05患者突然出现剧烈头痛伴出汗、恶心呕吐,心率下降至49~50次/min,停止静脉溶栓(共给药35 mg),复查头部CT示蛛网膜下腔出血(图2)。为求进一步诊治收入本科。既往史:患者数天前感左侧后颈部疼痛。入院血压105/79 mmHg,双肺未闻及干湿啰音,HR86次/min,律齐,未闻及杂音,腹平软,四肢无水肿。专科情况:嗜睡,言语不流利,双侧瞳孔等大等圆,直径4 mm,光反射灵敏,眼球活动正常,左侧鼻唇沟稍浅,口角右歪,伸舌稍偏左,颈胸距两横指,四肢肌力4级,肌张力正常,双侧腱反射等称,病理征未引出,克氏征、布氏征阴性。发病前mRS评分为0分;急诊NIHSS评分为5分;住院NIHSS评分为7分。急诊血常规:白细胞 $16.28 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率88.6%,血小板 $187 \times 10^9/L$;随机血糖6.3 mmol/L;心电图示窦性心律,伴短PR间期偶伴房早。入院后考虑阿替普酶溶栓相关出血并发症,予冷沉淀10单位治疗,以对抗阿替普酶的作用,防止出血增加。并于当晚完善头颈部CTA显示,右额叶小血肿,量约2 mL;蛛网膜下腔出血;左椎动脉改变,考虑夹层并血栓栓塞可能;第2d患者家属要求转院。后电话随访患者情况:患者因左侧小脑大面积梗死行去骨瓣减压术,术后意识尚清楚,肢体活动可。随访追查患者在外院做的超声心动未发现明显心室内赘生物。

病例2,男,70岁,因急起言语不清、左侧肢体无力1.5 h

入院。患者晚餐后突起言语不清,口角流涎,1 h余后送至本院急诊科,头部CTA示右枕叶软化灶,排除脑出血,征得家属同意后予以阿替普酶(0.9 mg/kg)溶栓,后收住本科。既往有高血压病史10余年,2型糖尿病史3年。入院血压164/84 mmHg,双肺未闻及干湿啰音,HR82次/min,律齐,未闻及杂音,腹平软,肝脾肋下未扪及,四肢无水肿。专科情况:神志清楚,言语含糊,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm;口角右偏,伸舌偏左,颈软,左下肢肌力4级,左上肢、右侧肢体肌力正常,四肢肌张力正常,左侧巴氏征阳性。急诊NIHSS评分为3分;住院NIHSS评分为3分。血常规:白细胞 $6.25 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率57.60,血小板 $138 \times 10^9/L$,输血前四项、肝肾功能、凝血常规、电解质水平正常范围,快速血糖9.70 mmol/L。心电图示窦性心律,正常心电图。头颅CT/CTA检查示脑内多发腔隙性脑梗死(图5);脑萎缩、脑白质疏松症;右侧大脑中动脉水平段局部变窄;双侧颈内动脉虹吸段钙化。入院后予以控制血压、血糖,调脂护脑,清除自由基等处理,次日患者言语不清较前有所好转,肢体情况同前。复查头部CT示右顶枕部少量蛛网膜下腔出血(图5)。糖化血红蛋白水平及甲状腺功能正常。心脏彩超示左室舒张功能减退,收缩功能正常。头颅MRI示脑内多发腔隙性脑梗死,右侧枕叶、基底节、放射冠为急性期。入院后全脑血管造影术见右侧大脑中动脉M1段重度狭窄(图5),未见血管畸形及动脉瘤。经治疗患者病情好转于第12 d出院。

2 讨论

急性脑梗死患者静脉溶栓后蛛网膜下腔出血是一种较罕见的并发症,在国内外的文献中报道较少。Nogueira等报道阿替普酶溶栓加桥接治疗的SAH率仅为2.8%。欧洲协作性急性卒中研究(ECASS)和加拿大阿替普酶卒中疗效研究(CASES)报道溶栓延时与剂量增大会增加出血风险。另外,血压过高、高血糖、甘油三酯和低密度脂蛋白水平偏低、脑白质疏松、感染性心内膜炎等均可能导致出血风险增加。也有个案报道动脉瘤患者在AIS溶栓治疗后破裂出血,但更多研究认为颅内未破裂动脉瘤患者在发生脑梗死后接受静脉溶栓治疗并不增加出血风险。本研究报道的2例患者除第2例有糖尿病史外没有上述其他因素,这2个病例的共同点包括①均在阿替普酶静脉溶栓后出现蛛网膜下腔出血;②出血均位于大脑凸面;③2例出血的部位也不是闭塞血管的责任供血区,均在分水岭区;④均经脑血管影像学检查排除颅内动脉瘤或脑血管畸形;⑤详细询问病史,2例患者均没有头部外伤史,没有溶栓禁忌症。本研究的2例患者考虑

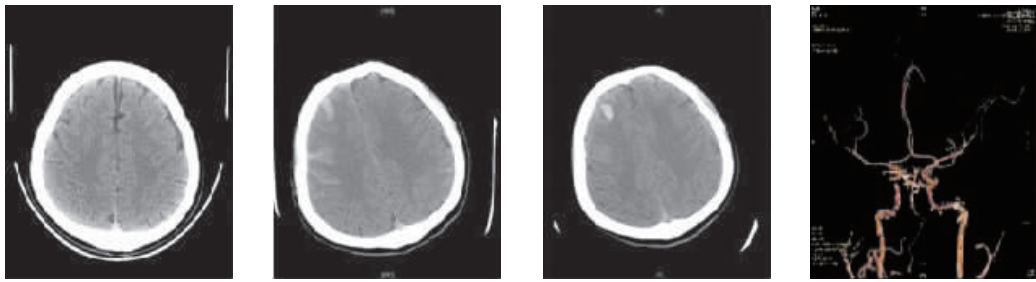


图 1 溶栓前 CT 图 2 溶栓即刻复查 CT 图 3 溶栓 3 h 后复查 CT 图 4 颅内 CTA

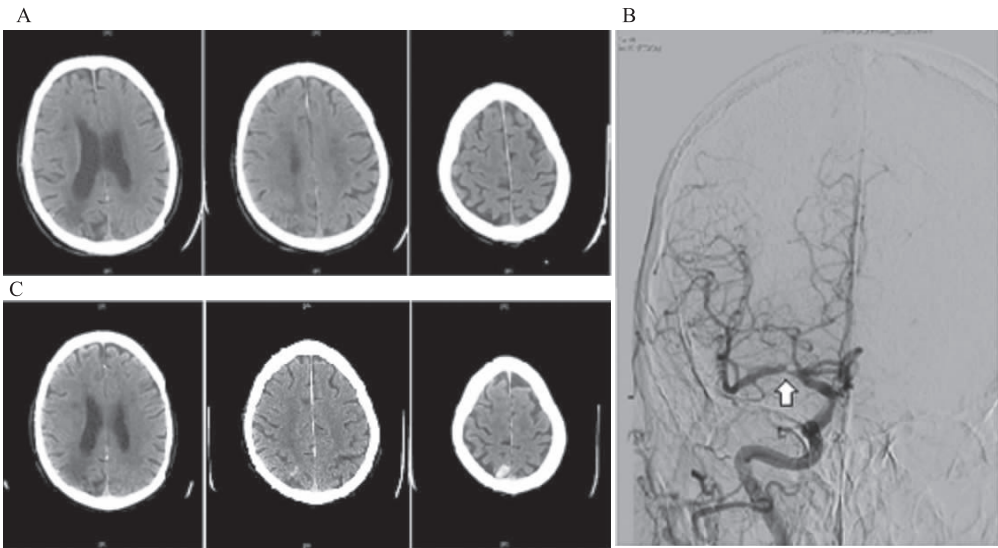


图 5 A 为溶栓前 CT;B 为溶栓后 CT 复查;C 为入院后全脑血管造影术见右侧大脑中动脉 M1 段重度狭窄(如箭头所示)

为非外伤性凸面蛛网膜下腔出血 (Convexal subarchnoid hemorrhage, C-SAH),但静脉溶栓导致的 C-SAH 相关文献报道不多。

C-SAH 局限于大脑外凸面,与常见动脉瘤性蛛网膜下腔出血明显不同,出血量一般不大,临床表现各不相同,病因多样。头痛多在 60 岁以下患者中出现,多为轻微头痛,少部分为严重雷击样痛,Spitzer 认为这与凸面蛛网膜下腔出血量少有关,这种出血不是动脉源性出血,而是其他原因所致。Kumar 等报道 60 岁以下凸面非外伤性蛛网膜下腔出血可能的常见原因为可逆性脑血管收缩综合征 (Reversible cerebral vasoconstriction syndromes, RCVS),Anne Ducros 等认为超过一半的 RCVS 患者发病与使用肾上腺素或者血管活性药物有关。阿替普酶溶栓会导致血脑屏障的进一步破坏,可能在使用后起到类似血管活性药物的作用。Introna 等报道 4 例 AIS 患者出现凸面蛛网膜下腔出血,且考虑为边缘带效应,这 4 例患者都是小梗死病灶,蛛网膜下腔出血均在大脑凸面分水岭区 (即主要颅内大血管供血区的边缘地带),考虑原因可能与血流动力学改变相关。本研究的 2 例患者均有大血管狭窄或者闭塞,第 1 例左侧椎动脉夹层,第 2 例在出血同侧有大脑中动脉重度狭窄。Nakajima 等认为这种颅内大血管狭窄或者闭塞导致血流动力学的剧烈改变,从而导致脑灌注压改变,而发生 C-SAH。Introna 等人的报道中也有因合并颅内外动脉显著狭窄的患者,并认为血流动力学的改变让远端分水岭区的脑凸面小血管更容易出血。

对于 60 岁以上患者,凸面蛛网膜下腔出血的最多见原因是脑动脉淀粉样变性 (CAA),其病理特点为 β 淀粉样蛋白沉积在脑皮质和软脑膜血管而导致血管壁的病变,这些患者更多地合并有高血压病、糖尿病等疾病。有 CAA 的 C-SAH 患者往往没有明显头痛等表现,而容易表现为短暂性局灶性神经功能缺损,具体表现在运动、感觉、语言、视觉功能障碍。Mattila 等报道脑淀粉样变患者在溶栓治疗后出血,尸检发现在出血部位的脑膜动脉和皮层动脉内 β 淀粉样物质染色增厚。Hill 等报道溶栓后脑出血位置可能不在所谓的“静止”梗死区,而可能远离梗死病灶。磁共振的液体衰减反转恢复序列 (FLAIR)、梯度回波 T_2 加权成像 (GRE- T_2 WI)、磁敏感加权成像 (SWI) 对于 CAA 所致的 C-SAH 诊断有较好的指导作用,而 C-SAH 和含铁血黄素沉积也对 CAA 患者今后的颅内出血风险有较好的预测作用。Nakajima 报道的 CAA 患者并发出血后容易发生再出血,本研究的 2 例患者并未再发出血,预后也相对较好。

综上所述,AIS 患者使用阿替普酶静脉溶栓发生蛛网膜下腔出血仍是临床较为少见的情况,需要对此类患者进行更深入的血管评估,可能包括 DSA、心脏检查、血管炎性检查、血管淀粉样变的相关检查等。考虑到 C-SAH 发生的可能性,神经内科急诊医生在接诊时可能需要对大血管狭窄或闭塞、年龄 60 岁以上的患者考虑做 MRI 相关序列检查,但如何快速准确地筛选出这类患者以及怎样选择治疗方案仍需要进一步大样本的研究。