

• 综 述 •

单发性皮质下小梗死的早期神经功能恶化的研究进展

乔雪竹 杨春晓

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2017)02-0147-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.02.019

脑血管病已成为危害中老年人身体健康及生命的主要疾病,其中缺血性脑卒中占脑血管病的比例 $>70\%$ ^[1],进展性脑卒中是急性缺血性脑卒中的一种特殊类型,一直是备受关注的临床问题。以往常将单发性皮质下小梗死(Single Small Subcortical Infarctions, SSSI)与腔隙性脑梗死混为一谈,后者被认为是由小动脉病变所致,主要以纤维蛋白降解或脂质透明变性为病理特征,神经功能缺损相对受限^[2];更多研究表明 SSSI 的病理机制还包括载体动脉粥样硬化性病变闭塞穿支动脉,其早期神经功能恶化(Early Neurological Deterioration, END)的发生率达 $20\% \sim 30\%$,并严重妨碍神经功能恢复^[3]。END 发病机制并不明确,诊断标准国内外亦无统一论,微血管病变和动脉粥样硬化都已被提出能独立地促成 SSSI 患者出现 END,为了更有效地应对 SSSI 患者临床病情的进展恶化,阐明 SSSI 的病理机制及明确与进展相关的临床预测因素尤为重要。本研究总结国内外的相关研究,就其病理机制、分类、临床预测因素及治疗等方面的研究进展进行总结。

1 SSSI 概念及发病机制

SSSI 是指位于大脑深部白质的穿支动脉供血区域的孤立性缺血灶,临床上多见于基底节、内囊、半卵圆中心、放射冠、丘脑、脑干等部位的孤立性小梗死,直径通常 $<20\text{ mm}$,其发病机制可以是载体动脉粥样硬化斑块或血栓堵塞了穿支动脉,也可以是穿支动脉本身病变所致,绝不等同于纯形态学描述的腔隙性脑梗死。

脑卒中的分类标准目前采用 2011 年由高山、王拥军等为代表提出的 CISS (Chinese Ischemic Stroke Subclassification) 分型^[4],包括大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis, LAA)、心源性脑卒中(Cardio-genic Stroke, CS)、穿支动脉疾病(Parental Artery Disease, PAD)、其他病因(Other Etiologies, OE)和病因不明(Undetermined Etiology, UE)。其中, LAA 又包含①载体动脉粥样硬化堵塞穿支动脉,表现为穿支动脉孤立性梗死和载体动脉粥样硬化斑块形成;②动脉到动脉栓塞,表现为多发、皮层或区域性梗死;③低灌注/栓子清除下降,表现为分水岭梗死。PAD 又包含动脉粥样

硬化型和玻璃样变型 2 种^[5]。

根据 CISS 分型标准, SSSI 既与 PAD 发病机制相关,又与 LAA 的载体动脉粥样硬化性穿支动脉闭塞密切相关。综合国内外相关研究, SSSI 的发病机制归结为 5 种:①局限性载体动脉粥样硬化闭塞穿支动脉;②载体动脉与穿支动脉结合交界处斑块延伸至穿支动脉引起穿支动脉闭塞;③广泛性载体动脉粥样硬化闭塞穿支动脉;④穿支动脉近端粥样硬化性闭塞;⑤穿支动脉远端的脂质玻璃样变性^[6]。

2 SSSI 分类

2.1 根据梗死位置与载体动脉的关系分类

韩国 Nah 等^[7]一项研究认为, SSSI 可以根据梗死位置和动脉主干的关系进行分类。穿支供血远端区域[distal SSSI (dSSSI)];梗死病灶位于与动脉主干临近的穿支动脉供血远端区域,即未延伸至主干分支处;穿支供血近端区域[proximal SSSI (pSSSI)];梗死病灶位于与动脉主干临近的穿支动脉供血近端区域,即延伸至主干分支处。即在 DWI 横轴位上幕上的梗死灶累及基底节的最底面即中脑消失的上一层面和中脑、脑桥或延髓腹侧表面的为近端梗死,否则为远端梗死^[8]。

2.2 根据病灶形态分类

Kim 和 Yoon^[6]研究发现,两种穿支动脉不同的病理改变可导致不同形态的选择性梗死。线形 SSSI:穿支动脉疾病的动脉粥样硬化型通常闭塞穿支动脉近端,可引起从基底节至脑实质的梗死,在冠状面影像中呈线形,通常累及 3 个或 3 个以上层面;圆(或椭圆)形 SSSI:脂质玻璃样变型则影响穿支动脉的远端,往往造成小直径小体积梗死,病灶在冠状影像上呈圆形或椭圆形。

3 早期神经功能恶化 (Early Neurological Deterioration, END)^[9]

END 是指发病 72 h 内应用美国国立卫生研究院脑卒中量表 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分,表现为神经功能缺损表现持续加重,有严重残疾甚至死亡的可能,主要有 3 种模式:进展型;复发型;有症状性出血性转归。有研究表明 MCA 狭窄组动脉粥样硬化比例、入院即刻 NIHSS 评分均高于 MCA 非狭窄组,病灶在 DWI 冠状位上多呈线形,易出现进展,且进展程度较重。MCA 狭窄组患者梗死病灶在 DWI 冠状位

上多表现为圆形或椭圆形,动脉粥样硬化比例偏低,LA评分及EPVS评分偏高^[10]。不规则形态病灶的SSSI是发生END的独立预测因素,并且短期功能及预后表现较差。研究中不规则形态表现为有多个角状突起或呈簇状聚集的病灶,其机制可能是动脉粥样硬化斑块堵塞了较大穿支血管,进而累及较多次级血管或较大穿支动脉内的斑块附近发生血栓渐进性叠加或不稳定斑块破裂、脱落随血流堵塞远端小血管所致^[11]。

梗死灶位于后部侧脑室旁邻近侧脑室边界的SSSI易发生END,可作为预测MCA穿支动脉供血区梗死患者END的神经影像学标记物。在梗死体积相同的情况下梗死灶位于后部侧脑室旁更易发生END的可能机制包括①主要由MCA深穿支动脉供血,侧支循环很少或完全缺如,一旦因动脉粥样硬化闭塞极易导致病变范围扩大而呈现病情恶化;②后部侧脑室旁与皮质脊髓束的运动纤维分布密切相关,更易发生神经功能恶化。目前研究多集中在MCA供血区,后循环病灶模式及动脉主干病变之间是否存在相关性的研究较少,韩献军等^[12]前瞻性纳入了椎基底动脉穿支供血区的分布模式与END及发病30d功能预后的关系:与非END组比较,END组糖尿病、NIHSS评分、动脉主干病变、无症状性脑动脉粥样硬化、pSSSI比例明显增多($P<0.05$, $P<0.01$)。Logistic回归分析表明,pSSSI与END独立相关,并直接影响到患者的短期预后,这与Changqing Zhang等^[13]的研究结果相符。

DWI影像学滴水征是穿支动脉供血区梗死特殊模式特征之一,病理机制为穿支动脉口或近端病变所致,穿支动脉分支入口处斑块延展可造成2条小穿支动脉开口同时闭塞,影像学滴水征或可作为END的预测指标^[14]。

4 SSSI的危险因素及与END相关的预测因素

pSSSI的颅内动脉粥样硬化的特征明显,冠心病、高脂血症等动脉粥样硬化的发生率明显增高。不伴有动脉主干狭窄(无动脉主干狭窄或闭塞证据)的dSSSI与pSSSI比较,高血压病、脑白质疏松和微出血等小动脉疾病的特征明显^[8]。从MCA到BA到VA,pSSSI和糖尿病的发病率显著增高,dSSSI的发病率降低($P<0.001$)。脑干合并高血压病、糖尿病、高脂血症、载体动脉狭窄、颈动脉粥样硬化方面危险因素的几率明显高于幕上组,提示随着梗死部位从高到低(由幕上至脑干),动脉粥样硬化标志愈明显,小动脉特征不明显^[15]。不同来源动脉的SSSI其LDL-C及超敏-C反应蛋白水平不同,伴有动脉主干斑块形成或狭窄的SSSI其LDL-C及超敏-C反应蛋白水平更高,有更多动脉粥样硬化因素参与其发病机制^[16]。

动脉主干粥样硬化性病变和穿支动脉粥样硬化性损害引起的SSSI更易发生END,与脑白质疏松、陈旧性腔隙性脑梗死、脑内微出血无关;线形SSSI组糖尿病、高脂血症、病灶侧动脉主干狭窄、END的发生率要明显增高,而圆形SSSI组高血压病、脑白质疏松的发生率要明显增高($P<0.05$ 或

<0.01),线形病灶的发病机制与动脉粥样硬化的关系可能比较密切,而圆形病灶发病机制则更可能与脂质透明样变以及纤维蛋白的降解有关^[17]。动脉狭窄程度超过50%是脑卒中进展及脑卒中后30d内再次脑卒中的独立危险因素;狭窄程度 $\geq 70\%$ 者继发其供血范围内缺血性脑卒中的风险最高^[18]。

5 影像学技术

临床上常用的评估脑血管狭窄的检查手段有数字减影血管成像(DSA)、经颅多普勒超声(TCD)、CT血管成像(CTA)以及磁共振血管成像(MRA),由于影像学检查的局限性,动脉主干狭窄的检测率较低。3.0T高分辨磁共振成像(3T high-resolution MRI, 3T HRMRI)^[19]的动脉壁高分辨成像技术包括黑血序列以及血液、脂肪预饱和技术的应用能够清晰地描绘血管壁和血管腔,能够避免MRA高估血管狭窄程度的缺陷,较真实地反映脑动脉狭窄情况,明显提高了伴有动脉主干狭窄的SSSI的检测率。但是这些方法都不能十分准确地评估PAD,尤其对穿支动脉近端粥样硬化性闭塞的评判略显无力。有研究表明,7-Tesla MR对穿支动脉的分辨较敏感,可以使中等大小的动脉血管得以显影,能够稍微清晰地检测到轻度的动脉粥样硬化^[20],这为SSSI的诊断、治疗、预防等提供宝贵信息,能更有效地指导临床。

6 内、外科治疗

汪效松等^[21]研究表明急性穿支动脉供血区梗死患者血浆纤维蛋白原及D-二聚体水平升高,与正常对照组比较差异有统计学意义;同时因其可能存在高凝状态和继发纤溶亢进,所以进行降纤治疗是可行的。对于伴有动脉主干狭窄的SSSI和不伴有动脉主干狭窄的pSSSI给予抗血栓、降脂治疗效果可能更佳,对不伴有动脉主干狭窄的dSSSI应积极控制血压。双重抗血小板聚集能明显抑制患者血小板聚集及血栓素合成酶释放、降低凝血活性,改善纤溶,对于动脉粥样硬化型SSSI具有较好的临床疗效。

国外大型前瞻性、多中心、临床随机对照研究WASID研究结果表明,目前临床应用的抗血小板聚集及抗凝等抗栓药物治疗对于狭窄程度 $\geq 50\%$ 的颅内大动脉狭窄无效,不能降低其发生缺血性脑卒中的风险。经皮腔内血管成形支架置入术(PTAS)^[22]现已广泛应用于症状性颅内大动脉粥样硬化性狭窄的治疗,术后联合抗血小板聚集药物治疗有利于预防血栓形成或动脉-动脉栓塞造成再次缺血性脑卒中。

综上所述,SSSI发生END与梗死灶部位、形态有关,pSSSI、线形、不规则形态的病灶均易发生END,其机制都与动脉粥样硬化病变(动脉主干粥样硬化性病变和穿支动脉粥样硬化性损害)密切相关,其临床意义在于完善脑血管检查手段和筛查动脉粥样硬化性病变,治疗方案以抗动脉粥样硬化为重点,控制粥样硬化标志糖尿病、高脂血症等预测因素,此外还应密切关注患者病情波动,影像学显示缺乏侧支循环、患者饮食不佳基础上应及时补充血容量,必要时强化治

疗。另外,有研究指出急性期炎症反应、水肿及兴奋性中毒都被认为是 END 可能的发生机制,需要在以后的研究中进一步验证。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 缺血性脑卒中二级预防指南撰写组中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [2] Hao Z, Liu M, Wang D, et al. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry[J]. BMC Neurol, 2013, 13(1): 154.
- [3] Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, et al. Neuroimaging markers for early neurologic deterioration in single small subcortical infarction[J]. Stroke, 2015, 46(3): 687-691.
- [4] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke sub-classification[J]. Front Neurol, 2011, 2(2): 6.
- [5] Kwan MW, Mak W, Cheung RT, et al. Ischemic stroke related to intracranial branch atheromatous disease and comparison with large and small artery diseases[J]. J Neurol Sci, 2011, 303(1/2): 80-84.
- [6] Kim JS, Yoon Y. Single subcortical infarction associated with parental arterial disease: important yet neglected sub-type of atherothrombotic stroke[J]. International Journal of Stroke, 2013, 8(3): 197-203.
- [7] Nah HW, Kang DW, Kwon S, et al. Diversity of single small subcortical infarctions according to infarct location and parent artery disease: analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis[J]. Stroke, 2010, 41(12): 2822-2827.
- [8] Cho HJ, Roh HG, Moon WJ, et al. Perforator territory infarction in the lenticulostriate arterial territory: mechanisms and lesion patterns based on the axial location[J]. Eur Neurol, 2010, 63(2): 107-115.
- [9] Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits[J]. J Neurol Sci, 2011, 304(1/2): 78-82.
- [10] 卜香叶, 刘定华, 牛国忠. 大脑中动脉深穿支孤立性脑梗死的临床分析[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(7): 1234-1236.
- [11] 邱忠明, 段作伟, 桑红菲, 等. 大脑中动脉深穿支单发小脑梗死病灶形态与早期功能预后的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 57-60.
- [12] 韩献军, 张春宁, 黄红莉, 等. 椎基底动脉穿支动脉梗死与早期神经功能恶化的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(7): 690-693.
- [13] Zhang CQ, Wang YL, Zhao XQ, et al. Distal single subcortical infarction had a better clinical outcome compared with proximal single subcortical infarction[J]. Stroke, 2014, 45(9): 2613.
- [14] 于永鹏, 迟相林, 王默然, 等. 穿支动脉区梗死扩散加权成像影像学“滴水征”与进展性运动缺损的关系[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2013, 3(6): 9-14.
- [15] Bang OY, Joo SY, Lee PH, et al. The course of patients with lacunar infarcts and a parent arterial lesion - Similarities to large artery vs small artery disease[J]. Arch Neurol, 2004, 61(4): 514-519.
- [16] 王鹏, 高鸿, 付志平. 皮质下单发小梗死不同来源动脉与 LDL-C、超敏-C 反应蛋白的相关性分析[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(4): 270-271.
- [17] 颜颖颖, 周琳. 孤立性皮质下小梗死不同形态病灶的临床特征及与早期神经功能恶化的关系[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(1): 57-60.
- [18] Takase K, Murai H, Tasaki R, et al. Initial MRI findings predict progressive lacunar infarction in the territory of the lenticulostriate artery[J]. Eur Neurol, 2011, 65(6): 355-360.
- [19] Hunter MA, Santosh C, Teasdale E, et al. High resolution double inversion recovery black blood imaging of cervical artery dissection using 3T Mr imaging[J]. American Journal of Neuroradiology, 2012, 33(11): E133-E137.
- [20] Kang CK, Park CA, Kim KN, et al. Non-Invasive visualization of basilar artery perforators with 7T Mr angiography[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2010, 32(3): 544-550.
- [21] 汪效松, 张旭, 雷惠新, 等. 急性脑穿支动脉梗死患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体浓度测定研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(9): 1062-1063.
- [22] 叶子明, 秦超, 石胜良, 等. 血管内支架治疗症状性颈内动脉颅内段狭窄的临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(1): 40-42.

(2016-09-25 收稿)