

阿司匹林抵抗与缺血性脑卒中的研究进展

国娟 吴宇卉 王珏 冯娟

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)04-0481-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.029

缺血性脑卒中作为目前中老年人高发疾病之一,其首选阿司匹林抗血小板聚集的防治手段已得到国内外认可。但部分患者服用阿司匹林后仍出现阿司匹林抵抗的现象。现阶段关于阿司匹林抵抗的机制复杂且多样,使其在缺血性脑卒中患者中的发生率逐年增加。因此,在缺血性脑卒中患者中加深对阿司匹林抵抗的认识及掌握阿司匹林抵抗的相关防治措施至关重要。

缺血性脑卒中是中老年人易患的主要疾病之一,其较高致残及致死率严重影响着患者的预后。美国心脏病协会和美国卒中协会提出的最新指南强调阿司匹林是缺血性脑卒中患者重要的一线治疗及二线预防用药^[1]。有关文献也提出阿司匹林既为非心源性脑梗死中最广泛使用的药物之一^[2],又降低了缺血性脑卒中患者的病死率^[3]。然而,尽管阿司匹林作为预防血管血栓形成的抗血小板聚集药物已得到了广泛应用,但随着目前缺血性脑卒中等疾病全球范围内的较高发病率,它所提供的保护程度仍然是值得关注的^[4]。换言之,阿司匹林抵抗这一现象的发生不容忽视。虽然阿司匹林抵抗的发生率仍不确定,但有文献称其可能影响 5%~45% 的患者^[5],尤其对于缺血性脑卒中患者,相关文献统计 30% 的缺血性脑卒中患者服用阿司匹林的疗效差^[6]。总之,各种原因所致阿司匹林抵抗的发生使缺血性脑卒中患者预后不佳,此时针对阿司匹林抵抗与缺血性脑卒中的相关研究必不可少。

1 阿司匹林

阿司匹林作为水杨酸类的非甾体抗炎药,主要是通过干预血小板聚集来达到其对脑梗死等疾病主要的抗血栓作用,阿司匹林在血小板的整个生命周期中使环氧化酶-1(Cyclooxygenase-1, COX-1)的 529 位置和 COX-2 的 516 位置的丝氨酸残基乙酰化,而摄入低剂量的阿司匹林可阻断 95% 以上的血小板 COX-1 活性,从而抑制血栓素 A₂(Thromboxane A₂, TXA₂)以及前列环素等的产生^[7]。现有证据支持,每日服用剂量为 75~150 mg 的阿司匹林能长期预防高危人群的严重血管事件^[8]。对于缺血性脑卒中患者,早期服用阿司匹林抗血小板聚集可使患者获益^[1]。

2 阿司匹林抵抗

2.1 定义及分类

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院神经内科
[国娟 吴宇卉 王珏 冯娟(通信作者)]

阿司匹林的疗效相对有限,因为超过 15%~25% 的动脉血栓形成患者在服用阿司匹林治疗时可能会发生反复的血管事件,这种阿司匹林对治疗剂量反应不佳的情况称为“阿司匹林抵抗”^[7]。然而,从临床的角度来看“阿司匹林抵抗”这个词缺乏一个疾病分类学的临床定义,相比于阿司匹林抵抗,有些文献认为使用“阿司匹林反应不佳或反应不全”或“阿司匹林不敏感”等词语或许表达更准确^[7]。也有文献提到“高阿司匹林血小板反应性”一词,定义为阿司匹林不能适度抑制血小板 TXA₂ 生成或血小板功能,这是可以通过多种不同方法的血小板功能检测而得出结果^[9]。

尽管缺乏正式的诊断标准,但当阿司匹林未能达到预期的血小板抑制等生物学反应或阿司匹林未能预防动脉粥样硬化血栓事件时即认为发生阿司匹林抵抗^[5],由此可以看出,阿司匹林抵抗可分为“生化阿司匹林抵抗”和“临床阿司匹林抵抗”两类。阿司匹林不能有效抑制 TXA₂ 等的生物合成叫做“生化阿司匹林抵抗”。Gum 等^[10]人将 100 μmol/L 二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和 5 mg/L 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)作诱导剂,当两者血小板平均聚集率分别≥70% 和 20% 时即认为具有阿司匹林抵抗现象,此时为“生化阿司匹林抵抗”。患者在服用阿司匹林的同时经历心脑血管缺血事件叫做“临床阿司匹林抵抗”。此外,也有文献^[11]将阿司匹林抵抗按药代学、药效学、假性分三类。

2.2 生化阿司匹林抵抗的测量方法

生化阿司匹林抵抗可以通过实验室检测方法测量,其测量方法多种多样,主要集中于血小板的聚集,其中体外试验包括光投射聚集法、血小板功能分析仪、快速血小板功能测定法等,这些试验虽然不能再现血小板聚集的生理条件,但它们仍可用于评估阿司匹林的疗效^[12]。前文提到的利用 ADP, AA 诱导测量血小板聚集率所采用的方法为光投射法,是目前较公认及常用的方法。体内试验最常见的方法是 TXA₂ 产生量的测定。由于 TXA₂ 是一种能诱导血小板聚集的有效血小板激动剂^[13],因此抑制 TXA₂ 可改善内皮功能,抑制血小板聚集,减轻脑梗死患者动脉粥样硬化的进展^[14]。而对于 TXA₂ 的测定,往往通过其在尿中稳定的非活性代谢物 11 脱氢血栓素 B₂(11dehydrothromboxane B₂, 11dhTXB₂)来实现。相关循证医学证据证实当患者服用阿司匹林 7 d 后尿中 11dhTXB₂ 水平≥1500 pg/mg 尿肌酐即认为阿司匹林抵抗的发生^[7]。

2.3 机制

对于缺血性脑卒中患者,阿司匹林抵抗的机制多种多样,目前尚不能完全确定。答案可能是影响血小板功能的临

床、生物学和遗传特性等的结合^[5]。

2.3.1 临床方面

服用阿司匹林(阿司匹林治疗失败)的患者反复出现心脑血管事件最可能的原因是剂量不足或治疗依从性差^[2]。阿司匹林剂量过低与阿司匹林抵抗的发生密切相关,且增加阿司匹林剂量至每天300 mg可有效预防某些患者发生阿司匹林抵抗的风险^[15]。而依从性差导致阿司匹林抵抗的原因是患者阿司匹林用药不足,使其进入体内的血药浓度不能到达临床有效浓度,进而抗血小板 COX-1 乙酰化水平降低,因此容易导致缺血性脑卒中等疾病的复发^[16]。除此之外,也有文献发现在吸烟者和腔隙性脑梗死患者中男性、老年人等更容易发生阿司匹林抵抗^[17]。特别是针对腔隙性脑卒中患者,Englyst 等^[18]研究发现在脑梗死严重程度没有统计学差异的情况下阿司匹林抵抗现象在腔隙性脑梗死组比栓塞性脑梗死组更常见。也有文献强调对于合并代谢综合征、高血压病以及其他心血管疾病的患者更容易发生阿司匹林抵抗^[19-21]。同时,某些非甾体类抗炎药影响阿司匹林的疗效,因为其主要是对 COX-1 的活性部位具有阻断作用。另外,他汀类、血管紧张素受体抑制剂等药物也可能干扰阿司匹林的疗效^[22]。总之,可以将临床方面影响阿司匹林疗效的几种因素分为(1)剂量不足及依从性差;(2)临床危险因素如男性、老年人、吸烟、腔隙性脑梗死、代谢综合征、高血压病、心血管相关疾病等;(3)药物之间的相关作用。

2.3.2 遗传方面

近来单核苷酸多态性也被认为是阿司匹林抵抗的主要原因,这其中包括血小板膜糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a, 血小板膜 GP I a/II a, COX 等基因的多态性。(1)关于血小板膜 GP II b/III a, 目前公认的其血小板抗原 I /血小板抗原 2 基因表达导致阿司匹林抵抗的发生^[23];(2)血小板表面的糖蛋白 I a/II a 复合体是一种胶原起始受体,在血小板和受损血管壁的黏附和聚集方面发挥重要作用,最近 Colaizzo 等^[24]人在血小板膜 GP I a 基因编码序列中发现其 C807T (rs126643) 和 G873A 等位基因与血小板膜 GP I a/II a 受体的密度有关。因此,推测血小板膜 GP Ia 基因多态性可能是血栓性疾病如缺血性脑卒中的遗传易感因素^[25];(3)而对于 COX 基因,有人认为 COX-1 的阿司匹林靶点处基因具有高度多态性,这其中最广泛研究的是 C50T,但关于这一基因导致阿司匹林抵抗这一观点仍存在一些争议^[26]。Weng 等^[27]人通过荟萃分析发现 COX-2 基因缺陷或许能增加阿司匹林抵抗的风险;(4)除此之外,相关研究发现血小板微小 RNA(miRNAs) 包括 miR-191、miR-223、miR-150 和 miR-126 等也参与阿司匹林抵抗的发生^[28]。

2.3.3 生物学方面

在缺血性脑卒中患者中阿司匹林不敏感的 TXA2 生物合成、独立的血小板活化途径等多种影响因素均能导致阿司匹林抵抗的发生:(1)血小板并不是循环中提供 TXA2 的唯一来源,血小板外的 COX-2 以及单核细胞中的 COX-1 等均可通过一系列反应产生阿司匹林不敏感的 TXA2,从而使脑梗死患者发生阿司匹林抵抗^[29];(2)独立的血小板活化途径使血小板的反应性和数量增加,包括胶原、凝血酶、肾上腺

素以及某些炎症因子等均可招募额外的血小板引发血小板聚集,促发脑梗死患者血栓形成^[30]。有文献证明一种氧化应激诱导阿司匹林抵抗的途径,主要是通过非 COX 途径的 8-异前列腺素 F2 α 的产生使血小板活化,从而导致阿司匹林抵抗^[31],而独立的血小板活化途径基本上不受阿司匹林的影响。

3 阿司匹林抵抗在缺血性脑卒中患者中的意义

目前关于阿司匹林抵抗的研究数据主要集中于心血管病患者,而脑梗死患者阿司匹林无效者的数据相对较少,尤其是在亚洲患者,这可能是由于脑梗死除动脉粥样硬化血栓形成外,还可由多种机制引起如心脏栓塞、动脉夹层或低灌注,这也说明在进行抗血小板聚集治疗的同时再出现缺血性脑卒中,可能并不仅仅代表对抗血小板的抗药性^[32]。但无论如何,阿司匹林抵抗确实增加了缺血性脑卒中患者相关心脑血管病的复发危险。Wang 等^[33]通过 NIHSS 评分和梗死面积发现伴有阿司匹林抵抗的缺血性脑卒中患者会导致更严重的神经缺陷。Yi 等^[34]发现阿司匹林等抗血小板聚集药物的抵抗确实增加了缺血性卒中患者早期神经功能恶化,且针对此现象没有标准化治疗方案。Cheng 等^[35]通过试验首次在中国人群中得出阿司匹林抵抗的脑梗死患者比阿司匹林敏感患者出现严重脑梗死和大面积脑梗死的风险更高。由此可见,为了改善患者预后,减少患者病死率,缺血性脑卒中患者中阿司匹林抵抗的发生值得探讨。

4 阿司匹林抵抗的防治措施

缺血性脑卒中患者阿司匹林抵抗的发生严重影响患者的预后,加重患者生活负担,因此需要制定相关方案改善其阿司匹林抵抗现象。以下从阿司匹林机制方面对缺血性脑卒中患者提出相关防治方法,从而降低缺血性脑卒中患者不良预后风险。(1)增加阿司匹林剂量。有文献发现大部分患者每日服用81mg阿司匹林均有足够的抗血小板反应,小部分阿司匹林反应差的患者,在剂量增加到162mg或更高后产生了抗血小板聚集作用^[36]。但增加某些脑梗死患者阿司匹林剂量后其出血风险也随之增加。因此,在临床工作中应根据患者实际情况综合考虑,酌情调整阿司匹林服用剂量;(2)提高患者服用阿司匹林依从性。临床上医患之间需要相互合作,医生督促缺血性脑卒中患者每天按时服用阿司匹林进行缺血性脑卒中的二级预防,不能随便停止服用阿司匹林或减少阿司匹林用量^[37]。通过医患努力共同减少阿司匹林抵抗的发生及降低复发脑卒中的风险;(3)积极治疗及控制临床危险因素。在脑梗死患者服用阿司匹林期间,应告知其戒烟。同时积极检测及控制患者血压、血糖至安全水平。对于脑梗死合并相关心脑血管等疾病的患者,也应对症治疗相关疾病,减少阿司匹林抵抗的发生;(4)阿司匹林与其他抗血小板聚集药物联用。某项国际性的多中心随机试验发现轻度缺血性脑卒中或高风险的短暂性脑缺血发作患者,联合使用氯吡格雷和阿司匹林,其复发缺血事件风险降低,且出血风险未必增加^[38]。因此,在治疗缺血性脑卒中患者阿司匹林

抵抗时可酌情采用双抗治疗;(5)尽量避免药物之间的相互作用。有研究已经表明布洛芬等干扰阿司匹林疗效,因此最好减少阿司匹林和非甾体类抗炎药物的同时使用,这也能减少胃肠道出血风险^[39]。虽然有关文献提出他汀类药物影响阿司匹林疗效,但对于大部分缺血性脑卒中患者他汀类药物稳定血管斑块的治疗必不可少。针对这一矛盾的情况,需要慎重考虑,且仍以同时服用阿司匹林和他汀类药物治疗为主;(6)减少或阻滞血小板活化途径。血小板活化主要受 TXA₂ 的影响,但也同时受到其他多个复杂通路的作用,所以应该减少或阻滞血小板其他途径活化的通路,以降低阿司匹林抵抗的发生率^[40];(7)及时监测,个体化治疗。实际上对脑梗死患者阿司匹林的治疗应充分结合患者的临床及基因多态性情况,及时评估患者发生阿司匹林抵抗风险,针对个人制定最适合的给药方案^[15]。特别需要测定患者服用阿司匹林前后的血小板聚集功能,因为在患者服药期间如血小板聚集情况不明将出现阿司匹林抵抗以及脑梗死复发情况,因此应及时监测患者血小板聚集等情况,从而积极调整方案,以减少甚至避免阿司匹林抵抗的发生^[40]。

5 结束语

综上所述,目前有关阿司匹林抵抗在缺血性脑卒中的研究价值已得到肯定,相关防治措施也相继被提出。但由于人们对“阿司匹林抵抗”认识仍旧欠缺以及对阿司匹林抵抗具体机制的不确定,使缺血性脑卒中患者发生阿司匹林抵抗的情况逐年增加。而阿司匹林抵抗的发生导致缺血性脑卒中患者复发脑梗死及其他心血管疾病的危险性增加,并可能使疾病的复发出现的更早且更严重。因此,提高缺血性脑卒中患者抗血小板聚集治疗效果至关重要。尽管针对阿司匹林抵抗的具体机制存在相应的干预措施,但现阶段临床医生发现缺血性脑卒中的阿司匹林抵抗现象的发生率仍高居不下。因此,未来仍需临床医生对缺血性脑卒中患者阿司匹林抵抗的发生进行深入研究,同时给予患者一定的健康教育,从而取得其积极配合。

参 考 文 献

- [1] Powers William J, Rabinstein Alejandro A, Ackerson Teri, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the heart association/american stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110.
- [2] McCullough PA, Vasudevan A, Mohanakrishnan S, et al. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B and mortality in patients with stable coronary artery disease [J]. J Cardiol, 2017, 119(7): 972-977.
- [3] Halawani SH, Williams DJ, Webster JA, et al. Aspirin failure in patients presenting with acute cerebrovascular ischaemia [J]. Thromb Haemost, 2011, 106(2): 240-247.
- [4] Divani AA, Zantek ND, Borhani-Haghighi A, et al. Antiplatelet therapy: aspirin resistance and all that jazz! [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2012, 19(1): 5-18.
- [5] Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): 986-993.
- [6] Zhang N, Wang ZH, Zhou LH. Aspirin resistance are associated with long-term recurrent stroke events after ischaemic stroke [J]. Brain Res Bull, 2017, 134(7329): 205-210.
- [7] Lopez LR, Guyer KE, Torre Ignacio Garcia De La, et al. Platelet thromboxane (11-dehydro-Thromboxane B₂) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease [J]. World J Diabetes, 2014, 5(2): 115-127.
- [8] Antithrombotic Trialists's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002, 324: 71-86.
- [9] Norgard NB. Obesity and altered aspirin pharmacology [J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(6): 663-672.
- [10] Pakottke-Marchant PK, Poggio ED. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease [J]. Am J Cardiol, 2001, 88(3): 230-235.
- [11] Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach [J]. Platelets, 2002, 13(1): 37-40.
- [12] Tseung S, Arora R. Aspirin resistance: Biological and clinical implications [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2008, 13(1): 5-12.
- [13] Svenstrup PT, Kristensen SR, Atar D, et al. A critical appraisal of the phenomenon of aspirin resistance [J]. Cardiology, 2005, 104(2): 83-91.
- [14] Chamorro Angel. TP receptor antagonism: a new concept in atherothrombosis and stroke prevention [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27 (Suppl 3): 20-27.
- [15] 顾永丽, 孙增先. 阿司匹林抵抗与氯吡格雷抵抗的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(10): 866-869.
- [16] 杨昊翔, 尹立勇, 于丹军, 等. 阿司匹林抵抗与缺血性脑卒中复发相关性研究 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(9): 957-959.
- [17] El-Mitwalli A, Azzam H, Abu-Hegazy M, et al. Clinical and biochemical aspirin resistance in patients with recurrent cerebral ischemia [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(7): 944-947.
- [18] Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, et al. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity [J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2008, 28(6): 1196-1203.
- [19] 刘敏, 邹晓, 李建华, 等. 老年代谢综合征患者阿司匹林抵抗与平均血小板体积和收缩压的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(08): 815-818.
- [20] Chadha D S, Sumana Budha, Karthikeyan Ganesan, et al. Prevalence of aspirin resistance in Asian-Indian patients with stable coronary artery disease [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, 88(4): e126-e131.
- [21] 柯瑟章, 邹晓, 孙玉发, 等. 老年高血压患者阿司匹林抵抗的现患率和危险因素调查 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(4): 366-369.
- [22] Pettersen AA, Ames H, Seljeflot I. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity [J]. Vascu Pharmacol, 2015, 67-69: 6-9.
- [23] Derle E, Ocal R, Kibaroglu S, et al. Aspirin resistance in cerebrovascular disease and the role of glycoprotein IIIa polymorphism in Turkish stroke patients [J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2016, 27(2): 169-175.
- [24] Colaizzo D, Fofi L, Tiscia G, et al. The COX-2 G/C-765 polymorphism May modulate the occurrence of cerebrovascular is-

- chemia[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2006, 17(2): 93-96.
- [25] Wang H, Sun X, Dong W, et al. Association of GPIa and COX-2 gene polymorphism with aspirin resistance[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(4): e22331.
- [26] Fitzgerald R, Pirmohamed M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors[J]. Pharmacol Ther, 2011, 130(2): 213-225.
- [27] Weng ZY, Li XB, Li YQ, et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78093.
- [28] Du G, Lin Q, Wang JH. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance[J]. Int J Cardiol, 2016, 220: 21-26.
- [29] Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance[J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(1): 69-78.
- [30] 黄亚, 闫福岭. 阿司匹林抵抗研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(3): 459-462.
- [31] McCullough Peter A, Vasudevan Anupama, Lopez Luis R, et al. Oxidative stress reflected by increased F-isoprostanes is associated with increasing urinary 11-dehydro thromboxane B levels in patients with coronary artery disease[J]. Thromb Res, 2016, 148: 85-88.
- [32] Dharmasaroja PA, Sae-Lim S. Comparison of aspirin response measured by urinary 11-Dehydrothromboxane B2 and Veri-fyNow aspirin assay in patients with ischemic stroke[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2014, 23(5): 953-957.
- [33] Wang CW, Su LL, Hua QJ, et al. Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients[J]. Brain Res Bull, 2018, 142: 176-182.
- [34] Yi XY, Wang C, Liu P, et al. Antiplatelet drug resistance is associated with early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke in the Chinese population[J]. J Neurol, 2016, 263(8): 1612-1619.
- [35] Cheng X, Xie NC, Xu HL, et al. Biochemical aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volumes in ischemic stroke patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 77086-77095.
- [36] Gengo Fran, Westphal Erica S, Rainka Michelle, M et al. Platelet response to increased aspirin dose in patients with persistent platelet aggregation while treated with aspirin 81 mg [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(4): 414-421.
- [37] 王彦喆, 何志义. 阿司匹林抵抗与卒中防治的现状[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2014, 4(4): 212-217.
- [38] Johnston SC, Easton JD, Farrant MA, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and High-Risk TIA[J]. N Engl J Med, 2018, 379(3): 215-225.
- [39] Bhatt Deepak L. My Approach to the patient with CAD and aspirin resistance[J]. Trends Cardiovasc. Med, 2017, 27(7): 518-519.
- [40] 黄引怀, 董春玲, 邹雅敏, 等. 浅谈阿司匹林抵抗的临床防治措施[J]. 北方药学, 2017, 14(11): 146-147.

(2018-12-15 收稿)

(上接第 476 页)

2 讨论

中枢神经系统表面含铁血黄素沉积症(Superficial Siderosis of the Central Nervous System, SS-CNS)是一种罕见的以小脑性共济失调、锥体束征、感音性耳聋、脑脊液黄变为主要临床特征和核磁共振 T₂ 像、SWI 像上显示脑及脊髓表面呈低信号为主要影像学特征的综合症,其发病主要是由于各种原因导致的蛛网膜下腔慢性出血后含铁血黄素沉积于脑及脊髓表面进而引起各种临床症状,部分病例不能找到明确原因称为特发性 SS-CNS。1963 年 Ohlmeier 和 Noetzel 首先命名该病,其后 Tomlinson 和 Walton 总结出小脑性共济失调、双下肢明显的锥体束征以及感音性耳聋是该病典型的三联征,其他症状如认知功能障碍、失语、颅神经损害等也较常见。在 MRI 诞生前 SS-CNS 诊断主要依靠尸检及活检,截止目前尚未发布该病公认的诊断标准,临床上主要依靠典型的三联征+腰穿脑脊液检查提示陈旧性出血+典型 MRI 特征即可诊断。本例患者存在明显的共济失调、感音性耳聋、双下肢明显的锥体束征及 MRI 提示广泛的蛛网膜下腔出血可诊断为 SS-CNS。然而本例患者由于早期临床症状及影像学不典型,极易误诊为以下疾病:①脊髓亚急性联合变性。本例患者为慢性病程,存在踩棉花感、共济失调以夜间及闭眼时明显并伴有锥体束征阳性,容易误诊为脊髓亚急性联合变性,但患者既往无慢性胃炎、胃部切除史及挑食习惯,

查维生素 B12 水平不低,无明显感觉障碍,周围神经肌电图也提示正常,故可能性小;②脊髓小脑性共济失调。患者慢性病程,存在步基宽大、闭目难立征阳性等共济失调特征,伴有锥体束征阳性需与脊髓小脑性共济失调鉴别;结合患者无家族史、典型 MRI 影像学表现可基本排除,但本病早期患者头颅及脊髓 MRI 未见明显异常,鉴别存在一定的困难;③多系统萎缩。该病临床表现为不同程度的自主神经功能障碍、对左旋多巴类药物反应不良的帕金森综合征、小脑性共济失调和锥体束征等症状, MRI 可发现壳核、桥脑、小脑中脚和小脑等处有明显萎缩,第四脑室、脑桥小脑脚池扩大。高场强(1.5 T 以上)MRI T₂ 像可见壳核背外侧缘条带状弧形高信号、脑桥基底部“十字征”和小脑中脚高信号。本例患者头颅及脊髓 MRI 未见以上征象,无明显自主神经功能异常,故可能性小;④中枢神经系统慢性感染。表现也可类似,但本例患者腰穿脑脊液检查未见细胞数增多及蛋白增高表现,头颅及脊髓核磁共振表现也不支持。

对于病因明确的 SS-CNS 患者,手术去除出血灶是最佳治疗方案,而本例患者头颅+脊髓 DSA 未见明显异常,考虑特发性 SS-CNS 可能,对于此类患者人工耳蜗植入及驱铁治疗可能是有效治疗办法,然而其有效性及安全性尚待进一步研究证实。综上所述,SS-CNS 临床少见,今后对于伴有共济失调、锥体束受损的患者应考虑到 SS-CNS 的可能,若其他疾病可能性较小时有必要进一步完善头颅及脊髓 MRI 特别是 SWI 序列助诊。

(2018-11-21 收稿)