

伴原发性干燥综合征的青年缺血性脑卒中 2 例报道并文献复习

张绪利 郑培兵 吴昭英 王玉忠 冯勋刚

【摘要】 目的 探讨伴原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)的青年缺血性脑卒中的发病特点及其可能的致病机制。**方法** 分析 2 例就诊于济宁医学院附属医院神经内科的伴 pSS 的青年缺血性脑卒中患者的临床资料,并文献复习。**结果** 自身免疫介导的血管炎可能是伴 pSS 的青年缺血性脑卒中的病理基础。一些病因不明的青年缺血性脑卒中患者应注意筛查 pSS。**结论** 青年缺血性脑卒中应注意排除 pSS 的可能性,积极处理原发病是青年缺血性脑卒中防治的关键。

【关键词】 青年 缺血性脑卒中 原发干燥综合征 血管炎

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)06-0721-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.019

青年缺血性脑卒中是指 45 岁以下成人发生的缺血性脑卒中,约占所有脑卒中的 9.7%,其发病率呈逐年升高趋势^[1],使中青年患者致残率增加,为患者个人、家庭和整个社会带来沉重负担。除了吸烟、高血压病、高脂血症等常见的脑血管病危险因素^[2],偏头痛、毒品滥用、卵圆孔未闭、口服避孕药、结缔组织病等在青年缺血性脑卒中发病危险因素中也占据了相当的比例^[3-4]。原发性干燥综合征(primary sjögren's syndrome, pSS)作为一种慢性自身免疫性结缔组织病被认为与青年性缺血性脑卒中的关系较为密切,但因其发病率较低,伴 pSS 的缺血性脑卒中报道较少。本研究就 2 例伴 pSS 的青年缺血性脑卒中的患者临床资料进行报道,旨在为青年缺血性脑卒中的临床诊治提供思路。

1 临床资料

病例 1,患者,男,29 岁,因“左侧肢体活动不灵 1 d”于 2016 年 3 月 24 日入住济宁医学院附属医院神经内科。患者 1 d 前在安静状态下突然出现左侧肢体无力,表现为左上肢持物不能,左下肢不能行走,就诊于山东省曲阜市人民医院,查颅脑 MR 示右侧半卵圆中心多发斑片状急性缺血灶,结合 DWI 像考虑为脑梗死,为求进一步治疗转入本院。既往

史:体健,无高血压病、糖尿病、高脂血症病史。个人史:无吸烟、饮酒史。入院后查体:T36.6℃,P72 次/min,R18 次/min,BP127/73 mmHg,心肺腹无异常。神志清楚,言语流利,双侧瞳孔等大等圆,D=3 mm,对光反射灵敏,眼球活动正常,无眼震,左侧鼻唇沟浅,伸舌偏左,左侧肢体肌力 3 级,右侧肢体肌力 5 级,四肢肌张力、腱反射正常,深浅感觉正常,共济运动检查不合作,左侧 Babinski 征阳性,脑膜刺激征阴性。NIHSS 评分 6 分。辅助检查:颈动脉彩超(含椎动脉)、心脏彩超未见异常、血常规、凝血常规、肝肾功能、电解质、血糖、肿瘤标记物均无异常。抗核抗体谱(定性):抗 SSA 抗体(++)、抗 SSB 抗体(++)、抗 RO-52 抗体(++);追问病史,患者诉时有口干,近期饮水增多,为进一步明确原因,行血管炎五项、风湿三项等检查,结果均无异常,拒绝唇腺活检、腮腺 ECT 等检查,初步诊断为脑梗死、原发性干燥综合征?入院后给予改善循环、营养脑细胞、激素等对症治疗,发病第 5 d 患者左侧肢体肌力恢复正常出院。出院 3 个月后患者口干等症状无进展,复查颅脑 MR 提示“右侧半卵圆中心可见多发斑点状、斑片状 T₁WI 低信号、T₂WI 高信号影,结合 DWI 考虑陈旧性脑梗死,MRA 未见明显异常”(图 1);出院 12 个月后患者口干加重,进食干性食物需温水送服,伴眼干,行抗核抗体谱(定性):抗 SSA 抗体(+++)、抗 SSB 抗体(++)、抗 RO-52 抗体(++);唾液腺 ECT:唾液腺自主分泌功能下降;Schirmer 试验(+)。诊断为原发性干燥综合征。

基金项目:山东省自然科学基金项目(编号为 ZR2017LH034)

作者单位:272000 山东省济宁医学院临床医学院[张绪利(硕士研究生) 郑培兵(硕士研究生)];山东省济宁医学院附属医院神经内科[吴昭英 王玉忠 冯勋刚(通信作者)]

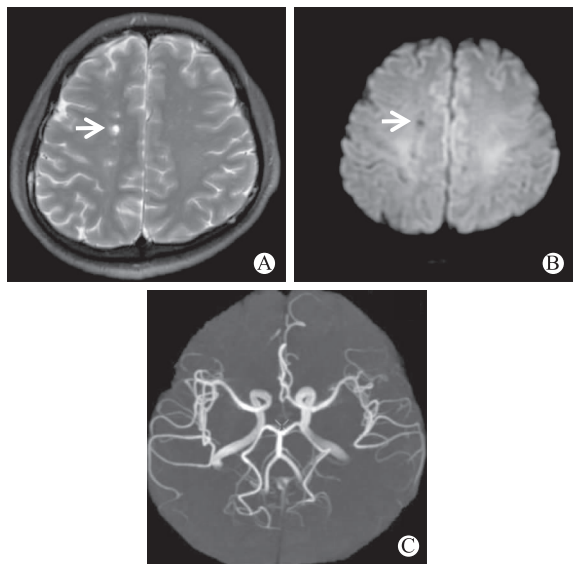


图1 病例1MR显示右侧半卵圆中心斑片状陈旧性缺血灶, T_2 WI呈高信号(A), DWI呈低信号(B), MRA未见明显异常(C)

病例2, 患者, 女, 14岁, 因“发热8 d, 左侧肢体活动不灵2 d”于2018年3月15日入住济宁医学院附属医院神经内科。患者8 d前无明显诱因出现发热, 最高体温 38.0°C , 伴流涕、咳嗽、咳黄白色粘痰, 就诊于当地卫生室, 予感冒药(具体不详)治疗后体温降至正常; 2 d前患者再次出现体温升高, 合并左侧肢体活动不灵, 表现为左上肢持物不稳, 行走较前缓慢, 自诉有肢体麻木感。既往史: 无高血压病、糖尿病、高脂血症病史。个人史: 无吸烟、饮酒史, 无疫区居住史。入院后查体: $T37.1^{\circ}\text{C}$, $P96$ 次/min, $R20$ 次/min, $BP119/69$ mmHg, 心肺腹无异常。神志清楚, 言语流利, 眼球活动正常, 双侧瞳孔等大等圆, $D=3$ mm, 对光反射灵敏, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 左侧肢体肌力4级, 右侧肢体肌力5级, 四肢肌张力正常, 左侧腱反射活跃, 深浅感觉、共济运动检查无异常, 双侧 Babinski 征阴性, 脑膜刺激征阴性。NIHSS评分2分。辅助检查: 2018年3月15日颅脑MR平扫+增强显示右侧基底节异常信号影, 未见异常强化, 结合DWI考虑脑梗死, MRA未见明显异常(图2)。腰穿脑脊液检查显示脑脊液无色清亮, 压力为 140 mmH $_2$ O, 白细胞 3×10^6 /L, 多个核细胞百分比12%; 脑脊液微量白蛋白 0.242 g/L, 脑脊液免疫球蛋白G 76.00 mg/L。血抗核抗体谱测定(定性): 抗SSA抗体(+++), 抗SSB抗体(+++), 抗Ro-52抗体(+++); 血免疫球蛋白测定

(IgG、IgA、IgM): 免疫球蛋白G 24.90 g/L。追问病史, 患者有口干, 口腔检查发现1颗龋齿。为明确病因, 行风湿免疫相关检查, 即抗核抗体定量: 核颗粒型 $1:1000$; 抗双链DNA抗体 59.33 IU/mL; RF 46.1 IU/mL。血管炎五项、ASO、CRP、抗环瓜氨酸抗体、抗心磷脂抗体、Schirmer试验、唾液腺ECT检查均无异常。血常规: 白细胞 3.39×10^9 /L, 红细胞 4.12×10^{12} /L, 血红蛋白 122 g/L, 血小板 336×10^9 /L, 中性粒细胞百分比 54.6% ; 红细胞沉降率 68.00 mm/h; 血清同型半胱氨酸 17.3 $\mu\text{mol/L}$ 。心脏彩超、肝功能、肾功能、电解质、血糖、血脂均正常。初步诊断为脑梗死、原发性干燥综合征? 入院后给予改善循环、营养脑细胞、醋酸泼尼松等对症支持治疗。发病第7 d患者左侧无力好转出院。出院3个月后患者口干加重, 伴眼干, 复查血抗核抗体谱测定(定性): 抗SSA抗体(+++), 抗SSB抗体(+++), 抗Ro-52抗体(+++); 唾液腺ECT: 唾液腺自主分泌功能降低; Schirmer试验(+). 诊断为原发性干燥综合征。

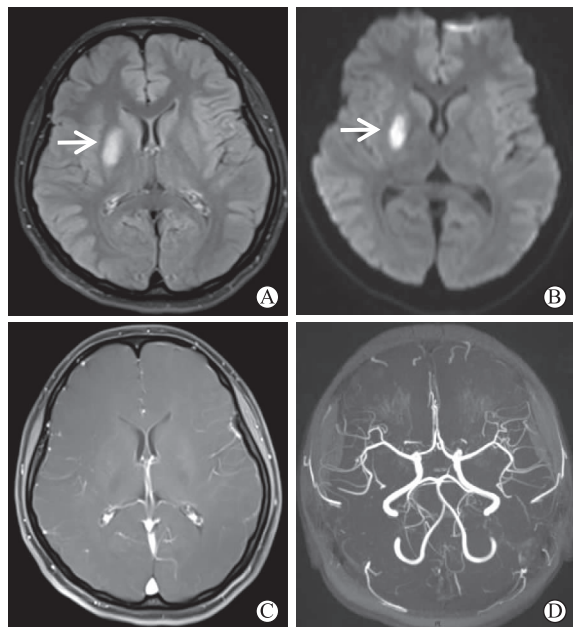


图2 病例2MR显示右侧基底节新发缺血灶, FLAIR、DWI呈高信号(A, B), 未见强化(C), MRA未见明显异常(D)

2 讨论

近年来青年缺血性脑卒中的发病率呈上升趋势, 以男性患者居多。与中老年缺血性脑卒中相比, 青年缺血性脑卒中的危险因素谱更加复杂, 部分患

者表现为“隐源性缺血性脑卒中”,以致青年性缺血性脑卒中患者复发率较高、预后较差^[5]。本研究中 2 例患者均有 pSS 的特征性表现,无年龄、高血压病等缺血性脑卒中的常见危险因素,心脏彩超检查排除心脏器质性病变,也没有毒品滥用病史,考虑 pSS 可能为青年缺血性脑卒中的主要危险因素。

pSS 是一种以侵犯外分泌腺体、具有淋巴细胞浸润和特异性自身抗体为特征的弥漫性结缔组织病,其临床表现多样,除腺体功能减退相关症状外约 20% 的患者可引起中枢神经系统损伤,其中局灶性损伤以缺血性脑卒中为主^[6]。目前认为,自身免疫介导的血管炎可能是 pSS 合并缺血性脑卒中的病理基础。炎症细胞或炎性因子损伤皮层下、脑室周围白质的小血管,引起血管炎性坏死、管腔狭窄闭塞,导致缺血性脑卒中发生^[15]。支持这一假说的依据:(1)pSS 合并中枢神经系统损伤患者脑组织病理检查可见小血管淋巴细胞浸润和缺血性脑血管病变^[6];(2)Ichikawa 等^[7]报道 1 例 pSS 合并小脑缺血性卒中的患者,尸检发现其颅内小动脉呈肉芽肿性动脉炎改变,认为免疫介导的肉芽肿性动脉炎导致了该患者小脑梗死病;(3)抗 SSA 抗体是 pSS 患者最常见的抗体,有研究表明抗 SSA 抗体可介导单核细胞浸润血管,引起脑血管狭窄闭塞,导致缺血性脑卒中发病^[8]。本研究 2 例患者血清中也检测出抗 SSA 等抗体,颅脑 MRA 检查无颅内大动脉狭窄表现,且脑梗死区域局限在大脑半球半卵圆中心、基底节等部位,猜测与单核细胞浸润血管损伤有关;(4)曾有研究报道 pSS 合并中枢神经系统损伤患者体内补体成分异常,认为补体介导的膜攻击复合物的形成参与了炎性血管损伤的病理过程,这在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并缺血性脑卒中的患者中被证实^[6,9]。SLE 患者体内存在抗脑组织抗体(如抗 ANA 抗体),可与自身抗原结合形成可溶性免疫复合物,在脑组织中引起 III 型变态反应,直接或间接激活一系列细胞因子引起血管内皮损伤、血小板聚集,导致血栓形成。约 30% 的 SLE 患者会继发 pSS,且曾有学者在 pSS 脑脊液中检测到抗 SSA 等抗体^[9-10],故本研究推测 pSS 和 SLE 可能存在共同发病机制,自身免疫性抗体激活补体可能参与缺血性脑卒中的发病。除以上免疫性相关致病机制外,有研究表明同型半胱氨酸可通过诱导多种趋化因子及其受体的表达,刺激炎症细胞因子释放,增强自身免疫性血管炎反应^[11]。

本研究病例 2 患者伴有高同型半胱氨酸血症,本研究认为高同型半胱氨酸血症可能参与了该患者缺血性脑卒中的发病。

伴 pSS 的中枢神经系统损伤的临床表现存在异质性,相当部分的患者在缺血性脑卒中、多发性硬化、脑膜炎等中枢神经系统损伤发生后才确诊 pSS,为疾病的防治带来挑战。Delalande 等^[12]回顾性分析 82 例合并神经系统损伤的 pSS 患者发现,47% 患者在中枢神经系统损伤 4~5 年后确诊 pSS;张菁等^[13]报道了 28 例 pSS 合并中枢神经系统病变患者,有 43% 患者中枢神经系统病变发生于明确诊断前。由于伴 pSS 的缺血性脑卒中发病率相对较低,缺血性卒中与 pSS 二者发病的先后关系及时间间隔目前尚无确切统计资料。马婧、杨丹等^[14-15]曾报道了 2 例 pSS 确诊 2 年、5 年后出现缺血性脑卒中的中老年患者,而本研究中 2 例青年患者缺血性脑卒中均发生于 pSS 确诊之前。因此,病因不明的青年缺血性脑卒中患者更应重视 pSS 筛查。积极治疗原发病是降低青年缺血性脑卒中发病、复发的关键,而 pSS 合并缺血性脑卒中尚无成熟的治疗方案^[15]。本研究 2 例患者入院后接受改善循环治疗脑卒中、激素治疗干燥综合征后恢复良好。有学者提出,糖皮质激素可导致患者高血压病、糖尿病等的发病进而加重血管损害^[16]。由于 pSS 合并青年缺血性脑卒中相对少见,激素对该类患者远期预后的影响尚需大样本量临床研究明确。

综上所述,pSS 可能是青年缺血性脑卒中少见的危险因素,积极治疗 pSS 对于该类脑卒中的治疗和二级预防至关重要。本报告将为临床青年缺血性脑卒中的诊治提供参考。

参 考 文 献

- [1] Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term Consequences[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(6): 315-325.
- [2] Aigner A, Grittner U, Rolfs A, et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults[J]. Stroke, 2017, 48(7): 1744-1751.
- [3] Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(11): 1085-1096.
- [4] Jaffre A, Guidolin B, Ruidavets JB, et al. Non-obstructive carotidatherosclerosis and patent foramen ovale in young adults with cryptogenic stroke[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(5): 663-666.

(下转第 730 页)