

侧支循环对急性脑梗死溶栓患者预后的影响

何斌 邵斌霞 张劲松 许晓泉 赵林波 蒋雷 施海彬 刘强晖

【摘要】目的 利用头颅 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 显示的颅内侧支循环分布状况, 研究侧支循环丰富与否对大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 梗死患者溶栓获益和风险的影响。**方法** 回顾性分析 2014 年 10 月 1 日至 2016 年 2 月 1 日期间南京医科大学第一附属医院收治的急性脑梗死再通治疗患者, 选取其中 MCA 梗死并接受重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓患者共 49 例。根据溶栓前头颅 CTA 显示的软脑膜吻合支分布状况, 分为侧支良好组和侧支不良组, 分别为 31 例和 18 例。比较两组患者 30 d 病死率, 以及两组溶栓后的获益和风险, 包括溶栓后 24 h 和 30 d 的美国国立卫生研究院卒中量表评分 (NIHSS) 评分、症状性脑出血发生率。使用校正 χ^2 检验、Fisher's 精确检验或 t 检验进行相应的统计学分析。**结果** 侧支良好组的 30 d 病死率明显低于侧支不良组 (0% vs. 16.7%, $P < 0.05$); 两组间溶栓后 24 h NIHSS 评分、症状性脑出血发生率相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而侧支良好组溶栓 30 d 的 NIHSS 较侧支不良组明显降低 (7.2 ± 3.1) vs. (9.6 ± 2.7), ($P < 0.05$)。**结论** 对于 MCA 梗死并接受静脉溶栓的患者, 良好的侧支代偿可减少其病死率, 并在溶栓后期获益更多, 但并不减少症状性脑出血的发病风险。

【关键词】 回顾性研究; 大脑中动脉梗死; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 侧支循环; CT 血管造影; 美国国立卫生研究院卒中量表; 症状性脑出血; 病死率

Effect of collateral circulation on prognoses of patients with acute cerebral ischemia after thrombolysis He Bin, Shao Binxia, Zhang Jinsong, Xu Xiaoquan, Zhao Linbo, Jiang Lei, Shi Haibin, Liu Qianghui

Department of Emergency, (He Bin, Zhang Jinsong, Jiang Lei, Liu Qianghui), Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Xu Xiaoquan, Zhao Linbo, Shi Haibin); Department of Emergency, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China (Shao Binxia)

Corresponding author: Liu Qianghui, Email: jasonlion815@163.com

【Abstract】Objective The goal of this study is to compare the prognosis of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis for middle cerebral artery (MCA) occlusion with patients with good and poor cerebral collateral circulation. **Methods** This retrospective study included 49 patients diagnosed with acute MCA occlusion and treated with rt-PA in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between October 1, 2014 and February 1, 2016. Patients were divided into good collaterals group ($n = 31$) and poor collaterals group ($n = 18$) according to their distribution of leptomeningeal arteries with CTA. Thirty day mortality rate, the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage, 24h and 30 day Stroke scores with National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) were compared between the two groups. Corrected chi-squared test, Fisher's exact test, or t test was used to statistical analysis as appropriate. **Results** The 30 day mortality rate of good collaterals group was

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.08.016

基金项目: 国家自然科学基金 (81571777)

作者单位: 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院急诊科 (何斌、刘强晖、蒋雷、张劲松), 介入放射科 (许晓泉、赵林波、施海彬); 210002 南京, 南京军区南京总医院急诊科 (邵斌霞)

通信作者: 刘强晖, jasonlion815@163.com

significantly lower than that of poor collaterals group (0% vs. 16.7%, $P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage and 24h NIHSS score between the two groups ($P > 0.05$), however, 30 day NIHSS score of good collaterals group was significantly lower than that of poor collaterals group (7.2 ± 3.1 vs. 9.6 ± 2.7 , $P < 0.05$). **Conclusion** For patients with MCA occlusion and receiving intravenous thrombolysis, good cerebral collateral circulation may reduce their mortality and improve their clinical outcome after thrombolysis. However, good cerebral collateral circulation does not reduce the risk of symptomatic intracranial hemorrhage in those patients.

【Key words】 Retrospective studies; Middle cerebral artery occlusion; Recombinant tissue plasminogen activator; Collateral circulation; Computed tomography angiography; National Institute of Health Stroke Scale; Symptomatic cerebral hemorrhage; Mortality

重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓是脑梗死早期最重要的治疗手段, 被证实可有效减少此类患者的致残率^[1-3]。不过由于患者的个体差异, 尽管在时间窗内给予溶栓, 疗效也不确切, 大约 40% 左右患者得到获益, 同时也存在 6% 的出血风险^[4]。因此, 如何个体化评估溶栓的获益和风险受到重视。目前研究较多的是经头颅 MRI 弥散加权成像计算缺血半暗带范围, 以之预测溶栓的疗效^[5], 不足是检查费时, 将挤压珍贵的溶栓时间。本院自 2014 年 10 月起改进急性脑梗死溶栓流程, 在患者头颅 CT 排除脑出血之时, 即于同一检查平台上行头颅 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 检查, 节省搬运时间, 并根据头颅 CTA 结果在溶栓同时安排介入衔接治疗。本研究回顾性分析了本院自 2014 年 10 月 1 日至 2016 年 2 月 1 日期间收治的大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 梗死患者溶栓病例, 以头颅 CTA 显示的梗死区侧支循环状况, 评估患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性分析南京医科大学第一附属医院自 2014 年 10 月 1 日至 2016 年 2 月 1 日期间收治的急性脑梗死再通绿色通道患者。参考《重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识 (2012 版)》^[1], 该绿色通道进入标准为: ①年龄 > 18 岁。②突发言语含糊、单侧肢体肌力下降等疑似卒中症状, 且美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分 4 ~ 25 分。③发病时间小于 4.5 h。排除标准为: ①既往有脑出血、脑动脉瘤或颅内肿瘤病史; ②近 3 月有严重颅脑外伤、颅脑手术或脑卒中病史; ③身体有可疑活动性出血证据; ④出血倾向: 血小板小于 $100 \times 10^9 L^{-1}$; 口服抗凝剂者,

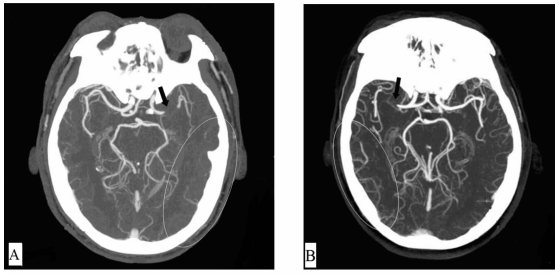
PT > 15 s, APTT > 35 s; ⑤妊娠。⑥拒绝签署知情同意书。血压过高不作为排除标准, 但要在溶栓或介入治疗前将血压降至 180/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以下。

所有进入绿色通道患者, 均提前签署静脉溶栓治疗和头颅 CTA 检查知情同意书。先予头颅 CT 检查, 若 CT 提示脑出血或既往脑梗死范围大于 1/3 大脑半球, 患者退出绿色通道。否则在同一检查台立即行头颅 CTA 检查, 根据其不同结果, 选择如下治疗方案: ①同时具有静脉溶栓指征 (尚在时间窗 4.5 h 内) 和介入治疗指征, 立即给予 rt-PA 静脉溶栓 (按 0.9 mg/kg 体质量剂量, 先将 10% 药量静脉推注, 余下药液用时 1 h 静脉泵入), 并衔接介入祛栓治疗。②静脉溶栓或介入治疗仅有一项指征, 则给予相应治疗。③两者皆无, 则退出绿色通道。所有完成绿色通道再通治疗患者, 继续住院予神经科相关治疗和后续的康复治疗。再通治疗后 6 h、24 h 复查头颅 CT, 症状加重则随时复查, 以明确是否有症状性脑出血。定期随访 30 d, 再通治疗后 24 h 和 30 d 给予 NIHSS 评分。

1.2 研究方法

按以上方案, 共有 96 例急性脑梗死患者完成绿色通道再通治疗, 本研究入选标准为其中头颅 CTA 显示 MCA 梗死者。排除标准为: ①仅行介入治疗而无静脉溶栓。②有介入治疗指征而患方拒绝。③严重的循环、呼吸、肝、肾功能不全。④既往疾病遗留神经功能缺失。⑤资料缺失、不全。按该标准, 共收集 49 例 MCA 梗死溶栓患者病例。参照已往报道^[6], 按头颅 CTA 显示的患侧 MCA 供血区软脑膜吻合支分布状况 (图 1), 大于 50% 认为侧支循环良好, 小于 50% 认为侧支循环不良, 评价由 3 位工作 8 年以上的放射科医师分别进行, 若有争议以多数意见为准。据此分为侧支良好组和侧支不良组, 分别有 31 例和 18 例。收集并比较两组患者一般资料, 包括年龄、性别、病史、介入干预

率和 30 d 病死率, 并比较两组的溶栓获益和风险, 包括溶栓后 24 h 和 30 d NIHSS 评分、症状性脑出血发生率。



A. 软脑膜吻合支不良; B 软脑膜吻合支良好; 箭头示 MCA 梗死部位; 线圈示患侧 MCA 供血区软脑膜吻合支分布范围

图 1 MCA 侧支循环的分布差异

Fig 1 The differences in the distribution of MCA collateral circulation

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 两组间比较用校正 χ^2 或 Fisher's 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组间年龄、性别、基础慢性病, 以及介入干预率相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示两组基础一致, 具有可比性。而对于 30 d 患者病死率, 侧支不良组较侧支良好组明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data between the two groups

指标	侧支良好组 (n=31)	侧支不良组 (n=18)	t /校正 χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	69.7 \pm 12.6	63.9 \pm 14.2	1.479	0.146
性别 (男/女)	18/13	12/6	0.085	0.771
病史 (例, %)				
心房纤颤	7 (22.6)	5 (27.8)	0.004	0.950
高血压	21 (67.7)	8 (44.4)	1.685	0.194
糖尿病	10 (32.3)	2 (11.1)	1.729	0.189
介入干预 (例, %)	14 (45.2)	11 (61.1)	0.609	0.435
30 d 死亡 (例, %) ^a	0 (0)	3 (16.7)	—	0.044

注:^a 使用 Fisher's 精确检验

2.2 溶栓获益和风险比较

溶栓前 NIHSS 评分两组间相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示两组具有可比性。两组症

状性脑出血发生率、溶栓后 24 h NIHSS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 30 d 后侧支良好组 NIHSS 评分却显著低于侧支不良组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者溶栓获益和风险比较

Table 2 Comparison of the benefits and risks of thrombolysis in two groups

指标	侧支良好组 (n=31)	侧支不良组 (n=18)	t /校正 χ^2 值	P 值
症状性脑出血 (例, %)	1 (3.2)	1 (5.6)	0.000	1.000
溶栓前 NIHSS 评分	13.7 \pm 5.2	15.3 \pm 3.1	-1.202	0.235
溶栓后 NIHSS 评分				
24 h	12.1 \pm 4.6	13.0 \pm 2.7	-0.727	0.471
30 d	7.2 \pm 3.1	9.6 \pm 2.7 ^a	-2.494	0.016

注:^a 溶栓 30 d 侧支不良组存活患者为 15 例

3 讨论

脑组织主要由一对颈内动脉和一对椎动脉供血, 这些动脉可由颅内侧支循环相连接, 后者可分为 3 级^[7-8]: ①初级侧支循环为 Willis 环, 是颅内最重要的侧支循环途径。当一侧颈内动脉严重狭窄或闭塞, 经 Willis 环可向患侧提供代偿血流, 从而减轻脑组织缺血性损伤。②二级侧支循环主要包括眼动脉和软脑膜吻合支, 其中软脑膜吻合支由脑表面动脉末梢相连而成, 当 MCA 严重狭窄或闭塞时, 软脑膜吻合支的开通将作为主要代偿方式, 为缺血半暗带供血。③三级侧支循环为新生血管, 脑动脉供血不足时, 可引起血管发生以生成新的血管。颅内侧支循环存在着明显的个体差异, 其丰富与否影响着脑组织对缺血的耐受能力, 侧支代偿良好的脑梗死患者预后更好^[9]。在本研究中, 侧支良好组的病死率明显低于侧支不良组, 与以往报道相符。

一项 68 家医疗机构参与的多中心临床研究曾显示, 有效的侧支代偿是脑梗死患者预后良好的独立性预测因素^[9]。近期另一项多中心前瞻性对照研究发现, 拥有良好侧支循环的脑梗死患者, 将介入治疗时间窗延长至 12 h 仍可获益^[6]。有鉴于此, 本研究以头颅 CTA 显示的软脑膜吻合支丰富程度, 判断 MCA 梗死患者的溶栓预后。结果显示, 软脑膜吻合支代偿是否良好对溶栓后症状性脑出血发生率、24 h NIHSS 评分无显著影响, 不过对于溶栓 30 d NIHSS 评分, 软脑膜吻合支丰富患者明显优于吻合支不良患者, 提示侧支代偿良好与否对溶栓风险和短期获益无明显影响, 但良好的侧支代偿可使患者

得到更多的长期获益。以往有报道表明,脑梗死患者在溶栓之后,其神经功能康复呈渐进性,溶栓后期 NIHSS 评分明显好于溶栓早期^[5-6,10-11]。至于本研究所显示的良好侧支循环在后期神经功能改善中更具优势,推测可能的原因为,良好的侧支循环可以向缺血半暗带提供更多的血流,增加其对缺血的耐受性,在溶栓后可使更多的神经细胞存活。随着恢复期新生血管逐渐长入,这些神经细胞将发挥更多的作用^[12]。同时,“缺血性神经元顿抑”(ischemic neuron stunning)也可能在其中发挥作用,该现象指的是脑组织在经历缺血-再灌注后,局部存活的神经元在早期处于无功能状态,可持续数日,甚至数周才恢复功能^[13]。具体机制不详,可能与脑水肿或缺血-再灌注损伤有关^[14-16]。在本研究中,丰富的侧支循环尽管有利于更多的神经细胞存活,但由于它们在早期处于顿抑状态,所以神经功能表现并不占优,随着这些神经细胞逐渐“苏醒”,拥有更多存活神经细胞的优势才逐步显现,此时神经功能改善的更显著。

参 考 文 献

[1] 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识(2012版) [J]. 中华内科杂志, 2012, 51 (12): 1006-1100. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2012. 12. 022.

[2] 陈寿权, 雷远丽. 常见急症抗凝溶栓治疗规范的进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24 (4): 352-355. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2015. 04. 002.

[3] Liu M, Wang HR, Liu JF, et al. Therapeutic effect of recombinant tissue plasminogen activator on acute cerebral infarction at different times [J]. World J Emerg Med, 2013, 4 (3): 205-209. DOI: 10. 5847/wjem. j. issn. 1920-8642. 2013. 03. 009.

[4] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke; a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2013, 44 (3): 870-947. DOI: 10. 1161/STR. 0b013e318284056a.

[5] Jean-Marc O, Mosimann PJ, Julien L, et al. Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy [J]. Stroke, 2013, 44 (8): 2205-2211. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 113. 000911.

[6] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke

[J]. N Engl J Med, 2015, 372 (11): 1019-1030. DOI: 10. 1056/NEJMoa1414905.

[7] Alderazi YJ, Grotta JC. Acute antithrombotic treatment of ischemic stroke [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2014, 12 (3): 353-364. DOI: 10. 2174/157016111203140517190731.

[8] Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, et al. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease [J]. Curr Cardiol Rev, 2009, 5 (4): 279-288. DOI: 10. 2174/157340309789317887.

[9] Schellinger PD, Martin K, Songling L, et al. Favorable vascular profile is an independent predictor of outcome; a post hoc analysis of the safety and efficacy of NeuroFlo Technology in Ischemic Stroke trial [J]. Stroke, 2013, 44 (6): 1606-1608. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 111. 000709.

[10] 李海林, 贾晓雁, 王晋鹏, 等. 急诊独立模式溶栓缩短急性缺血性脑卒中患者入院-溶栓时间探讨 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (9): 1180-1183. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2016. 09. 017.

[11] Nacu A, Kvistad CE, Logallo N, et al. A pragmatic approach to sonothrombolysis in acute ischaemic stroke; the Norwegian randomised controlled sonothrombolysis in acute stroke study (NOR-SASS) [J]. BMC Neurology, 2015, 15 (1): 1-12. DOI: 10. 1186/s12883-015-0359-4.

[12] Nishijima Y, Akamatsu Y, Weinstein PR, et al. Collaterals: Implications in cerebral ischemic diseases and therapeutic interventions [J]. Brain Research, 2015, 1623: 18-29. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2015. 03. 006.

[13] Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, et al. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2004, 35 (2): 449-452. DOI: 10. 1161/01. STR. 0000113737. 58014. B4.

[14] Kummer RV, Bourquain H, Bastianello S, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT [J]. Radiology, 2001, 219 (1): 95-100. DOI: 10. 1148/radiology. 219. 1. r01ap0695.

[15] Uematsu D, Greenberg DJ, Reivich MD, et al. Direct evidence for calcium-induced ischemic and reperfusion injury [J]. Annals of Neurology, 1989, 26 (2): 280-283. DOI: 10. 1002/ana. 410260217.

[16] Shibata Y, Suzuki K, Arai S, et al. Effects of hyperbaric oxygen on intestinal mucosa apoptosis caused by ischemia-reperfusion injury in rats [J]. World J Emerg Med, 2012, 1 (2): 505-511. DOI: 10. 5847/wjem. j. issn. 1920-8642. 2012. 02. 010.

(收稿日期: 2017-02-17)

(本文编辑: 何小军)