

大脑中动脉深穿支单个腔隙性梗死临床特点及抗血小板药物治疗研究

张燕辉, 史冬梅, 冯浩, 于逢春*

(北京市海淀医院 北京大学第三医院海淀区神经内科, 北京 100080)

【摘要】 目的: 探讨大脑中动脉深穿支单个腔隙性梗死病灶的临床特点及抗血小板药物治疗。 **方法:** 收集 2014 年 1 月至 2015 年 10 月在北京市海淀医院神经内科住院的 72 h 以内发生大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 深穿支供血区域单个腔隙性梗死患者 60 例, 将其根据梗死部位及载体动脉是否存在病变分为 2 组: 腔隙性脑梗死伴有 MCA 病变组和腔隙性脑梗死不伴有 MCA 病变组, 分别对这 2 组的病人进行脑血管病危险因素 (性别、年龄、高血压、血压变异性、糖尿病、冠心病、脑卒中、吸烟)、临床特点 (NIHSS 评分、白质高信号) 及抗血小板药物治疗 3 月后 mRS 评分比较。 **结果:** 两组在高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、吸烟、血压变异性、NIHSS、白质高信号及抗血小板物治疗 3 月后 mRS 方面有统计学差异 ($P<0.05$)。 **结论:** 根据梗死部位及 MCA 病变, 提示了 MCA 深穿支单个腔隙性梗死临床特点、病因及发病机制的多样性。因此需采取不同的治疗措施。

【关键词】 单个腔隙性梗死; 临床特点; 抗血小板药物治疗

【中图分类号】 R743.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)04-0047-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.009

Study of antiplatelet drugs therapy on single lacunar infarction in middle cerebral artery

ZHANG Yan-hui, SHI Dong-mei, FENG Hao, YU Feng-chun*

(Department of Neurology, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical characteristics and effect of antiplatelet drugs therapy on single lacunar infarction in middle cerebral artery. **Methods:** A total of 60 patients with single lacunar infarction in middle cerebral artery within 72 hours occurred between January 2014 and October 2015 in Department of Neurology in Haidian Hospital of Beijing. We classified the patients into two groups according to lesion location: single lacunar infarction with MCA disease group and single lacunar infarction without MCA disease group. We compared the two groups of patients with cerebral vascular disease risk factors (gender, age, hypertension, blood pressure variability, diabetes, coronary heart disease, stroke, smoking) and clinical characteristics (NIHSS and mRS, white matter). **Results:** There were statistical difference in hypertension, diabetes, coronary heart disease, stroke, smoking, blood pressure variability, NIHSS and mRS, white matter signal ($P<0.05$) between the two groups. **Conclusion:** The difference in clinical characteristics, etiology and pathogenesis in patients with single lacunar infarction with MCA disease suggest the diversity of MCA perforating single lacunar infarction. So it is necessary to take different measures to treat.

【Key words】 single lacunar infarction; clinical characteristics; therapy of antiplatelet drugs

脑小血管病是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1]。我国脑小血管病变引起的腔隙性梗死占缺血性脑卒中的 25%~50%^[2]。本试验主要针对发生大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 深穿支供血区域

单个腔隙性梗死, 对其临床特点及抗血小板药物治疗疗效进行分析。

1 资料与方法

1.1 对象

2014 年 1 月至 2015 年 10 月在北京市海淀医

[收稿日期] 2016-05-07

[作者简介] 张燕辉, 女, 主治医师; 研究方向: 神经内科、脑血管与帕金森病; Tel: (010) 13810312156; E-mail: yanhui1029@sina.com

[通讯作者] * 于逢春, 女, 主任医师; 研究方向: 神经内科; Tel: (010) 82693192; E-mail: yufckui@sina.com

院神经内科住院的 72 h 以内发生 MCA 深穿支供血区域单个腔隙性梗死患者 60 例, 经磁共振弥散加权像成像 (DWI) 及头颈部 CTA 证实选取。入组标准: ①有与病变侧 MCA 供血区明确相关的临床症状和体征; 发病后 DWI 证实存在病变侧 MCA 供血区 72 h 新发生的单个腔隙性脑梗死病灶; ②头颈 CT 血管成像 (CT angiography, CTA) 示 MCA 主干狭窄; 排除标准: ①卒中的亚型不是 MCA 动脉粥样硬化性疾病; ②行经颅多普勒超声 (transcranial doppler ultrasonography, TCD)、双侧颈动脉彩超、头颈 CTA 排除同侧颈动脉病变。③已知有心源性栓塞患者, 如近期心肌梗死 (<3 周)、房颤伴有或不伴有附壁血栓、二尖瓣狭窄或人工瓣膜、扩张型心肌病、病窦综合征、急性细菌性心内膜炎、卵圆孔未闭; ④有凝血障碍患者如血小板增多、红细胞增多、弥散性血管内凝血、系统性红斑狼疮等。

1.2 临床资料

收集每位患者的如下资料: 年龄、性别、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、高脂血症、脑卒中病史、吸烟史、NIHSS 神经功能缺损评分 (NIHSS 评分由经培训的神经内科专科医师完成, 且经两人以上核实得出)。所有患者入院后行心电图、血常规、胆固醇 (CHOL)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、凝血指标、空腹血糖、24 h 动态血压、TCD、颈动脉彩超、头颈 CTA 等化验及检查。所有入组患者均于起病 72 h 内行颅脑 MRI+DWI 检查。使用阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 d, 此后可单用阿司匹林或氯吡格雷治疗 3 月后进行 mRS 评分。

1.3 核磁共振研究

新发小的皮层下梗死定义为: 显示穿支动脉供血区的新发腔隙性脑梗死, 引起相应临床症状。轴位切面显示急性期梗死直径 <20 mm, 冠状位或矢状位可以超过 20 mm。DWI 对很小的病变也非常敏感, 病灶直径没有下限。可能为血管起源的白质高信号定义为: 脑白质异常信号, 病变范围可以大小不等, 在 T2 或 T2-FLAIR 序列上呈高信号, T1 呈等信号或低信号, 取决于序列参数和病变的严重程度, 其内无空腔, 与脑脊液信号不同 [3]。

1.4 统计学方法

计数资料以百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。非正态分布的计量资料以

中位数和四分位数间距表示, 组间比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伴 MCA 病变组和不伴 MCA 病变组危险因素比较情况

其中男 40 例, 女 20 例, 年龄 55~85 岁。两组患者在高血压病、糖尿病、冠心病、脑卒中、吸烟等方面, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者在性别、年龄、高脂血症方面, 差异不具有统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 伴 MCA 病变组和不伴 MCA 病变组临床特点比较情况

两组患者在血压变异率、动脉粥样硬化、脑白质高信号、NIHSS 评分、抗血小板药物治疗 3 月后 mRS 评分方面, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

腔隙性脑梗死是指发生在大脑皮层下区域小而深的梗死, 梗死病灶通常 <20 mm, 这些病灶发生在穿支动脉, 以基底节区最常见。腔隙性脑梗死的血管病变发生是多个危险因素共同作用的结果。本研

表 1 伴 MCA 病变组和不伴 MCA 病变组危险因素的比较。[例 (%)]

组别 (例数)	伴 MCA(35)	不伴 MCA(25)	合计	χ^2	P 值
男性	26 (74.3)	14 (56.0)	40 (66.7)	2.194	0.171
年龄 ≥ 60 岁	32 (91.4)	25 (100)	57 (95)	2.256	0.258
高血压病	22 (62.9)	22 (88)	44 (73.3)	4.714	0.040
糖尿病	30 (85.7)	9 (36.0)	39 (65.0)	15.843	0.000
冠心病	26 (74.3)	9 (36.0)	35 (58.3)	8.795	0.004
高脂血症	29 (82.9)	17 (68.0)	46 (76.7)	1.799	0.223
脑卒中	25 (71.4)	8 (32.0)	33 (55.0)	9.16	0.004
吸烟	26 (74.3)	10 (40)	36 (60)	7.143	0.015

表 2 伴 MCA 病变组和不伴 MCA 病变组临床特点的比较。[例 (%)]

组别	血压变异率	动脉粥样硬化	脑白质高信号	NIHSS	3 月后 mRS
伴 MCA	10(28.6)	34(97.1)	10(28.6)	2(1-2)	1(0-1)
不伴 MCA	23(92.0)	10(40)	21(84.0)	1(1-2)	1(1-2)
χ^2	23.706	24.351	17.942	-3.667	-4.466
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

究提示伴有 MCA 病变组糖尿病、冠心病、脑卒中史、吸烟方面比不伴 MCA 组比例高。与国外的研究类似^[4]。糖尿病、冠心病、脑卒中史、吸烟是大动脉粥样硬化的危险因素。穿支动脉病理显示,导致症状性梗死灶的主要是载体动脉堵塞穿支动脉口粥样病变而导致,穿支动脉病理主要是终末小动脉的脂质玻璃样变。脂质透明样变性是长期高血压的结果,被认为是微小动脉硬化和纤维素样坏死的中间阶段,与微小动脉硬化相关^[5]。本试验提示在不伴 MCA 组高血压病的发生率高上述结论相符。说明高血压与脑小血管病的发生密切相关。进一步说明不伴 MCA 病变的腔隙性脑梗死发病机制与穿支动脉硬化有关。也有研究^[6]发现高血压和腔隙性脑梗死的关系并不清晰,腔隙性脑梗死既见于控制良好的高血压也见于无高血压的患者。年龄是脑卒中发生的独立危险因素。脑小血管病的发生率与年龄呈正相关。提示腔隙性脑梗死年龄与随年龄有增长趋势,但年龄在两组患者中无显著性差异。可能也说明高血压对大动脉粥样硬化及脑小血管病都有相关性。对两组患者分别进行 24 h 动态血压检测,提示不伴 MCA 病变组有更高的血压变异性。研究^[7]表明,访视间血压变异太大,会促进脑小血管病的进展。控制收缩压和舒张压的同时,需要控制血压变异。提示高脂血症在两组分布中无显著性差异。与国外的一项研究^[6]提示,少有证据支持血脂水平升高对腔隙性脑梗死的发展起作用相一致。

进一步研究两组的临床特点。为了排除由于局部血管栓塞引起血管病的可能性,除外了心源性和近心端血管引起局部血管栓塞的可能。对两组患者进行 TCD、颈动脉血管超声、头颈 CTA 检查,仍发现合并 MCA 病变组有较高的动脉粥样硬化的发生率。也进一步说明了合并 MCA 病变组的病因为大动脉粥样硬化性。但一项研究^[8]提示,新近“腔隙性”脑梗死同侧颈内动脉狭窄的严重性与对侧相似,说明颈动脉狭窄和腔隙性脑梗死关系微弱。慢性脑小血管病变主要依靠神经影像学来进行诊断,突出表现为脑白质病变或脑微出血。临床缺乏特异性,可以没有症状。严重的脑白质病变可以引起认知功能下降。有研究^[4]显示,伴有载体动脉粥样硬化的单个腔隙性脑梗死与不伴有载体动脉粥样硬化,但影像学表现为脑白质疏松和微出血的单个腔隙性脑梗死相比,前者仍占多数。本试验与国外研究结果相一

致。提示不合并 MCA 病变组脑白质高信号发生率高。对两组患者分别进行 NIHSS 评分。结果发现,两组患者 NIHSS 评分均较低(1~2 分),但合并 MCA 病变组神经系统体征更为严重。指南建议对于 NIHSS ≤ 3 分的轻型缺血性脑卒中患者,应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 d(I 级推荐, A 级证据),此后可单用阿司匹林或氯吡格雷作为长期二级预防一线药物(I 级推荐, A 级证据)^[9]。两组均为轻型缺血性脑卒中,均予以阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 d,3 月后的 mRS 评分也表明合并 MCA 病变组预后较差。因其有大血管病变,血流情况差,再合并小血管病变,而卒中的预后认为与大脑的神经纤维网络有关,而脑小血管病则能破坏神经纤维网络的完整性,所以可以推测大动脉病变基础上合并脑小血管病变,预后较差。提示穿支动脉疾病型缺血性卒中入院时 NIHSS 评分较低,进展性脑梗死发生率较低,提示与非穿支动脉疾病型缺血性卒中相比,穿支动脉疾病型缺血性卒中病情相对较轻,较少发生进展。区别两组患者存在不同的病因及发病机制,是为了进一步指导临床治疗。对于合并 MCA 病变的深穿支单个腔隙性梗死,由于病因倾向于大动脉粥样硬化,因此治疗上积极予以抗血小板、他汀及调控血压、血糖等治疗。而对于不合并 MCA 病变的深穿支单个腔隙性梗死,病因倾向于穿支动脉病,无论是一级预防还是二级预防,高血压都是最重要、可控的危险因素。在皮层下小卒中的二级预防(SPS3)的相关研究^[10]中,提示对于新发皮层下小卒中的患者,可以考虑更为积极的降压方案,将收缩压降至 130 mmHg 以下。建议选用减少血压变异性的药物,如长效钙拮抗剂(CCB)和肾素血管紧张素系统(RAS)阻断剂。而 β 受体阻断剂降低了心率的自动调节能力,会增加血压的变异性^[3]。目前尚缺乏相应的研究资料支持缺血性脑小血管病的一级预防中抗血小板药物的有效性。对于症状性新发皮层下小梗死灶的二级预防仍然需要选用抗血小板药物,多项研究^[10]结果显示长期联合使用两种抗血小板药物会增加脑出血的风险。因此对于穿支动脉疾病型缺血性卒中患者也许可不必进行阿司匹林联合氯吡格雷治疗,以免增加脑出血的风险,而对于大动脉病变基础上合并脑小血管病变应积极进行联合抗血小板治疗更为获益。脑小血管病的主要病理改变为纤维玻璃样,

没有针对小血管病是否应用他汀类药物的临床研究。本次局限性在于穿支动脉起始部微粥样也可表现为小动脉病变,临床较难鉴别,因此没有纳入本研究范围之内。

【参考文献】

- [1] Smith E E, Schneider J A, Wardlaw I M, et al. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3):172-282.
- [2] Tsai C F, Thomas B, Sudlow C L. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3):264-272.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病组. 中国脑小血管病诊治共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10):838-844.
- [4] Nah H W, Kang D W, Kwon S U, 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.
- [5] 高山, 穿支动脉梗死与穿支动脉病变 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2010, 7(1):10-11.
- [6] Jackson C A, Hutchison A, Dennis M S, et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy [J]. *Stroke*, 2010, 41(4):624-629.
- [7] Liu W, Liu R, Sun W, et al. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions[J]. *Stroke*, 2012, 43(11):2916-2922.
- [8] Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts[J]. *Stroke*, 2005, 36(4):891-901.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(27):2092-2096.
- [10] Fu J H, Lu C Z, Hong Z, et al. Relationship between cerebral vasomotor reactivity and white matter lesions in elderly subjects without large artery occlusive disease[J]. *J Neuroimaging*, 2006, 16(2):120-125.