

·综述·

脑白质疏松症与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化和临床预后的研究进展

赵静,杨旭,王培福

作者单位
航天中心医院神
经内科
北京 100049
收稿日期
2020-08-06
通讯作者
王培福
pfuw@sina.com

摘要 脑白质疏松症(LA)是指由多种原因引起的脑室周围或皮质下脑白质的斑点状或斑片状改变,CT上显示低密度,核磁共振的T₂加权像和液体衰减反转恢复序列(FLAIR)呈高信号改变。目前静脉溶栓是治疗急性缺血性脑卒中的首选治疗方案。一些研究表明,急性缺血性脑卒中发生前存在LA将增加静脉溶栓出血转化(HT)及不良预后风险;但也有研究得出了不同的结论。因此,LA与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后HT风险及临床预后还需进一步随机对照试验进行验证。本文对合并LA的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后HT风险及临床预后的研究进展进行综述。

关键词 脑白质疏松症;缺血性脑卒中;静脉溶栓;出血转化;临床预后

中图分类号 R741;R741.05;R74 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191378

本文引用格式:赵静,杨旭,王培福.脑白质疏松症与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化和临床预后的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2021,16(2):90-91,100.

脑白质疏松症(Leukoaraiosis, LA)由加拿大神经病学家Hachinski等^[1]于1987年首次提出的神经影像学改变,以CT出现脑室周围及半卵圆中心区脑白质的弥漫斑点状或斑片状损害为特征。近年来,LA被认为是脑小血管病的主要影像学表现之一。MRI在灵敏度和特异度上均优于CT^[2],LA在MRI的T₂加权成像(T₂WI)和液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)表现为高信号,也称脑白质病变(white matter lesions, WML)、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)等。近年研究表明^[3],在缺血性脑卒中患者中,LA有较高的发病率。病理学研究发现^[4]非特异性白质损害是LA的基本病理改变,表现为颅内小血管内皮破坏、血管间隙扩大、管壁增厚、轴突缺失及空泡形成等。此外,血脑屏障破坏与LA发生、发展密切相关^[5]。普遍认为年龄和高血压是LA最主要的危险因素^[6]。

1995年美国国家神经疾病和卒中研究所(NINDS)^[7]证实应用重组人组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓是发病时间窗内的急性缺血性卒中的有效治疗措施。出血转化(hemorrhagic transformation, HT)是该疗法最重要的并发症,尤其是症状性脑出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH)会导致不良预后。最新研究报道脑梗死患者应用rt-PA静脉溶栓出现的梗死面积增大及HT与血脑屏障受损、通透性改变相关^[8,9]。早期识别并筛选出容易出现HT的患者,可以降低溶栓后的死亡率及改善预后。

LA是由小、微小动脉的慢性缺血所致,并且伴随血脑屏障的破坏。多项研究表明LA是引起溶栓后HT风险增加的独立危险因素,且风险随着LA严

重程度加重而增加,将LA严重程度量化能更好的反映出患者的临床预后^[10-12]。但迄今为止,国内外研究对合并LA的急性缺血性脑卒中患者溶栓后HT及临床预后关系的研究仍存在较多争议。另外一些研究结果得出不同的结论:LA与溶栓后HT的发生及90 d预后无相关性^[13,14]。还有研究结果表明严重LA不增加急性缺血性脑卒中静脉溶栓后HT的风险,但与短期预后不良有关^[15-17]。本文就合并LA的急性缺血性脑卒中患者溶栓后HT及临床预后的相关性综述如下。

1 LA是否增加静脉溶栓后HT风险?

2006年Neumann-Haefelin等^[18]研究表明,中重度LA患者较无LA患者静脉溶栓后sICH风险更高(OR=2.9, 95%CI 1.29-6.59, P=0.015),是其独立危险因素。进一步研究认为深部LA(与室周LA相比)是增加sICH风险的重要因素。Curtze等^[19]收集行静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者2485例,发现不同视觉评分量表均提示中重度LA可使HT风险增加超过2倍。该研究^[20]进一步指出,LA对溶栓后HT的影响与出血部位有关,重度LA与远隔部位脑实质出血相关,多分布于皮质(74%),而与梗死区域出血无关。上述结果与SITS研究^[21]结果一致,SITS研究显示远隔部位脑出血与既往存在的血管性病变相关,如脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA),由于β淀粉样蛋白在小、中脑膜皮质血管沉积,导致皮质进行性出血事件,与常见于LA所致远隔部位脑实质出血一致。而大动脉高密度征多出现在梗死区域脑出血组,推测梗死区域脑出血与大动脉闭塞有关。一项纳入15项研究、6967例急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者的Meta分析^[22]结果显示,LA组患者出现HT风险为6.6%,高于无LA组的4.1%

($P<0.05$),且任何程度LA都意味着HT的绝对风险增加2.5%;进一步将LA严重程度进行分层,比较了无-轻度LA和中-重度LA患者溶栓后HT风险,前者HT风险为4.0%,后者为10.2%,结果表明严重LA可使HT绝对风险增加近3倍。另一项纳入11项研究、包括7194例患者的Meta分析^[23]与该研究结果基本一致,并进一步指出LA是预后不良的独立预测因子。这些结果公布以后,人们开始关注合并LA的急性缺血性脑卒中患者应用rt-PA静脉溶栓的安全问题。rt-PA增加HT风险可能由于在溶栓治疗的同时,介导纤溶系统,参与产生炎性介质、激活小胶质细胞、增加血管通透性,导致血脑屏障通透性增加,从而增加患者的梗死面积及HT风险^[24]。

但也有研究结果表明LA不会增加急性缺血性脑卒中患者溶栓后HT风险^[13-17]。Demchuk等^[13]视觉评分量表对LA严重程度进行分层,接受溶栓治疗的严重LA组出现HT的绝对风险为7.9%,明显高于安慰剂治疗组(2.9%),但2组差异无统计学意义($P>0.05$)。洪浩敏等^[15]及陈秀娣等^[25]研究结果表明严重LA不增加急性缺血性脑卒中患者溶栓后HT风险;进一步分为出血性梗死及脑实质出血2种类型,结果仍表明严重LA与2种出血类型无相关性($P>0.05$)。Arie's等^[16]研究显示24%患者出现LA,LA组(11%)与无LA组(4%)出现HT风险差异无统计学意义($P=0.02$),调整混杂因素后也表明LA与HT无相关性($P=0.16$)。Yang等^[26]研究表明,无论使用何种脑白质病变评估量表或成像方式对脑白质病变的严重程度进行评估,均未发现LA与HT有相关性。

总之,关于LA对急性缺血性脑卒中静脉溶栓后HT的影响各研究结果不一,仍需要大量前瞻性研究来进一步证实。

2 LA是否不利于缺血性脑卒中静脉溶栓患者的临床预后?

LA是否对急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者产生不良预后也是一个重要临床问题,一些研究认为LA与不良预后相关^[9,27],由于缺血性脑卒中合并中重度LA主要表现为脑血流量降低、脑小动脉硬化、血管通透性增加等病理生理改变,血液中多种小分子及有害物质漏出血管,造成神经元及神经纤维破坏,损害神经网络功能完整性,而外源性rt-PA进一步加剧上述过程^[28],并延迟组织再灌注,从而加重神经功能损伤,延缓神经功能恢复。此外,由于LA常与栓塞性和大动脉粥样硬化性卒中并存,也与预后不良有关^[29]。

前文所述的一项荟萃分析^[22]汇总了合并LA的急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者90 d临床预后情况,发现60.8%的患者溶栓后预后不良(改良Rankin评分量表 ≥ 2 分),LA组出现预后不良68%,高于不伴LA组的52.6%。该研究进一步将LA严重程度进行分层,结果表明患者预后不良风险随LA严重程度增加而增高,严重LA患者预后不良的绝对风险增加15.4%。Yang等^[26]研究与上述结果一致,表明严重LA与90 d预后不良($mRS=3-6$ 分)独立相关($OR=1.96$, 95%CI 1.24-3.11, $P=0.004$)。Liu等^[30]根据LA部位将患者分为深部组(51例)及侧脑室旁组(62例),结果

表明深部LA组溶栓后早期神经功能恶化风险较高,90 d随访发现侧脑室旁LA组具有较高的卒中复发风险,且调整混杂因素后仍显示其是缺血性卒中复发的独立危险因素。Arie's等^[16]研究结果也表明LA与预后不良($mRS=3-6$ 分)独立相关($OR=2.39$, 95%CI 1.21-4.72, $P=0.01$),但认为中-重度LA患者预后无差别。Curtze等^[31]研究结果表明中度LA(Blennow量表 >3 分)可独立预测缺血性脑卒中静脉溶栓后预后不良。Curtze等^[19]另外一项研究认为不同出血类型预后不同,出血性梗死患者90 d的mRS评分更低,而脑实质出血患者mRS评分较高,预后不良,推测前者可能是早期(6 h)血管再通的标志,而后者与再通不良有关,其机制还需要进一步研究。

目前仅有几项研究表明LA与缺血性脑卒中溶栓患者的临床预后无相关性。Demchuk等^[13]对溶栓组和安慰剂组随访90 d,发现严重LA患者中,溶栓组(31.6%)较安慰剂组(14.7%)预后更好($mRS<1$ 分),但无统计学差异,故认为LA不能作为急性缺血性脑卒中患者判断静脉溶栓的决策因素。综上所述,由于目前已发表的研究不多,入组人数较少,且没有随机对照试验结果支持,LA对患者溶栓后临床转归的影响目前证据尚不充分。

3 总结

静脉溶栓是急性缺血性脑卒中的一个标准治疗方法,但溶栓后HT在一定程度上影响了溶栓治疗在临床中的广泛应用。多项研究显示,合并LA与静脉溶栓后HT及临床预后不良相关,但另外一些研究持不同观点。由于多数为小样本的回顾性研究,因此结果颇受争议。因此,在未有随机对照试验验证合并LA患者能否从溶栓中获益之前,临床医师不应排除适宜溶栓治疗的LA患者。建议今后研究进一步扩大样本、采用多中心、随机对照试验,尽可能的为预测静脉溶栓后出血转化的发生及评估临床预后提供一定的帮助。

参考文献

- [1] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44: 21-23.
- [2] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 822-838.
- [3] Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease(leukoaraiosis): a review[J]. Postgrad Med J, 2012, 88: 79-87.
- [4] Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment[J]. Am Heart Assoc, 2015, 4: 1140.
- [5] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 483-497.
- [6] 潘静,陈晓霞,程洁,等. 血压及其变异性与脑白质疏松症的相关性研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2017, 25: 241-245.
- [7] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1581-1587.
- [8] Simão F, Ustunkaya T, Clermont AC, et al. Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke[J]. Blood, 2017, 129: 2280-2290.
- [9] Schreiber S, Bueche CZ, Garz C, et al. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? New insights from a

早期转归及护理措施[J]. 检验医学与临床, 2017, 14: 1491-1493.

[11] 张丹丹. 不同重组人组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗时机对急性脑梗死伴心房颤动患者临床疗效及出血事件影响的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26: 54-57.

[12] 余智, 于民, 顾苏兵, 等. [Gly14]-Humanin对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠神经保护作用及自由基代谢的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35: 515-520.

[13] 王彦阔. 介入手术与单纯药物干预对缺血性脑血管病患者远期生活质量的改善作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20: 74-76.

[14] 杜亚明, 赵志刚. 神经保护药治疗急性缺血性脑卒中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34: 725-727.

[15] 王婷, 杨可, 张圆. 早期血脑屏障损伤在急性缺血性卒中中 tPA 溶栓后出血性转化中的作用及其机制[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24: 1033.

[16] 吴丽, 王林元, 刘畅, 等. 利湿活血方对高尿酸血症大鼠血尿酸及抗氧化能力的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12: 134-137.

[17] 余智, 于民, 顾苏兵, 等. [Gly14]-Humanin对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激及神经细胞凋亡的影响[J]. 预防医学, 2018, 30: 55-58.

[18] 范琳, 黄晶, 吴正刚, 等. 尿酸与缺血性脑卒中中 rt-PA 静脉溶栓预后: 前瞻性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35: 48-51.

[19] 芦丹丹, 侯岚, 魏书艳, 等. 血清尿酸、胆红素水平与急性缺血性卒中患者近期转归的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24: 193-197.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第91页)

rat model[J]. Exp Transl Stroke Med, 2013, 5: 4.

[10] The ISTc group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2015, 14: 485-496.

[11] Karaszewski B, Houlden H, Smith EE, et al. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 1127-1136.

[12] Curtze S, Haapaniemi E, Melkas S, et al. White matter lesions double the risk of post-thrombolytic intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2015, 46: 2149-2155.

[13] Demchuk AM, Khan F, Hill MD, et al. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26: 120-125.

[14] Yang CM, Hung CL, Su HC, et al. Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis[J]. PLoS One, 2018, 13: e0196505.

[15] 洪浩敏, 陈松深, 邱浩强, 等. 脑白质高信号严重程度与急性缺血性卒中患者静脉溶栓后的出血转化及神经功能结局关系探讨[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 13: 19-22.

[16] Arie's MJ, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, et al. tPA treatment for acute ischaemic stroke in patients with leukoaraiosis[J]. Eur J Neurol, 2010, 17: 866-870.

[17] Curtze S, Melkas S, Sibolt G, et al. Cerebral computed tomography graded white matter lesions are associated with worse outcome after thrombolysis in patients with stroke[J]. Stroke, 2015, 46: 1554-1560.

[18] Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke[J]. Stroke, 2006, 37: 2463.

[19] Curtze S, Haapaniemi E, Melkas S, et al. White matter lesions double the risk of post-thrombolytic intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2015, 46: 2149-2155.

[20] Curtze S, Putaala J, Sibolt G, et al. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage[J]. Ann Neurol, 2016, 80: 593-599.

[21] Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, et al. Remote or extracerebral

intracerebral hemorrhage-an uncommon complication of stroke thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register[J]. Stroke, 2014, 45: 1657-1663.

[22] Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, et al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis: A Meta-analysis[J]. Neurology, 2017, 88: 638-645.

[23] Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, et al. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A Meta-analysis(V1)[J]. Stroke, 2016, 47: 2364-2372.

[24] Arba F, Inzitari D, Ali M, et al. Small vessel disease and clinical outcomes after IV rt-PA treatment[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 136: 72-77.

[25] 陈秀娣, 严慎强, 胡海涛, 等. 脑白质 T2 高信号与缺血性卒中静脉溶栓后出血转化及神经功能的关系[J]. 中华神经科杂志, 2013, 6: 370-374.

[26] Yang CM, Hung CL, Su HC, et al. Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis[J]. PLoS One, 2018, 13: e0196505.

[27] Dey AK, Stamenova V, Turner G, et al. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: A systematic review[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12: 831-845.

[28] Ji B, Zhou F, Han L, et al. Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Enhances Effectiveness Rt-PA Treatment in Acute Ischemic Stroke Patients Associated with Ameliorating Blood-Brain Barrier Damage[J]. Transl Stroke Res, 2017, 8: 334-340.

[29] Onteddu SR, Goddeau RP Jr, Minaian A, et al. Clinical impact of leukoaraiosis burden and chronological age on neurological deficit recovery and 90-day outcome after minor ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2015, 359: 418-423.

[30] Liu Y, Zhang M, Bao H, et al. The efficacy of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with white matter hyperintensity[J]. Brain Behav, 2018, 8: e01149.

[31] Curtze S, Melkas S, Sibolt G, et al. Cerebral computed tomography-graded white matter lesions are associated with worse outcome after thrombolysis in patients with stroke[J]. Stroke, 2015, 46: 1554-1560.

(本文编辑:唐颖馨)