

·个案报道·

溶栓后反复脑梗死伴血栓形成的 椎基底动脉扩张延长症1例

郭卫娜^{1,3a},郭巧珍^{1,3a},朱凤英^{1,3b},李晶雪^{2,3a},常雅君^{2,3a},石源源^{3a},王天俊^{3a}

作者单位
1. 河北北方学院研究
生院
河北 张家口 075000
2. 河北医科大学研究
生院
石家庄 050000
3. 河北省人民医院
a. 神经内科, b. 医学
影像科
石家庄 050000
基金项目
河北省卫生健康委医
学科学研究课题计划
项目(No.202000716)
收稿日期
2019-11-18
通讯作者
王天俊
wangtianj2007
@126.com

关键词 椎基底动脉扩张延长症;溶栓;脑梗死
中图分类号 R741;R743.3 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191561
本文引用格式:郭卫娜,郭巧珍,朱凤英,李晶雪,常雅君,石源源,王天俊.溶栓后反复脑梗死伴血栓形成的椎基底动脉扩张延长症1例[J].神经损伤与功能重建,2021,16(11):678-680.

椎基底动脉扩张症(vertebrobasilar dolichiectasia, VBD)是一种罕见的以椎基底动脉扩张、延长和迂曲为特征性疾病。VBD确切发病机制尚不清楚,认为是先天因素和后天因素共同致病^[1]。VBD发病率为0.06%~5.8%^[2]。VBD可无症状和体征,也可表现为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、脑干或颅神经受压、缺血性卒中、蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)和阻塞性脑积水等^[3]。

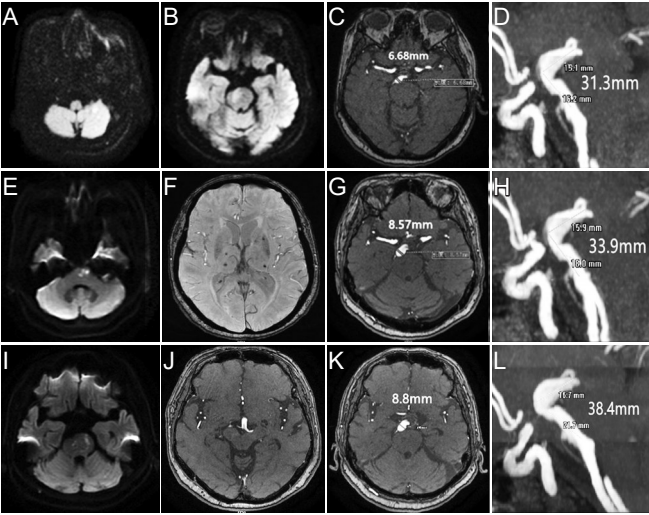
1 病例资料

患者,女,82岁,2018年9月30日因“左侧肢体活动不灵伴言语不利2 h”第一次就诊于我院。入院前2 h余无明显诱因出现左侧肢体活动不灵,持物行走不能,伴言语不利,余无不适,症状持续不缓解。既往高血压病史20余年,最高达160/105 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),间断口服“降压零号”1粒/次,自诉血压控制可;10年前因乳腺癌行右侧乳腺切除术,现无不适。个人史、婚姻史、月经及生育史无特殊,无类似疾病家族史。查体及辅助检查:T 36.7℃,P 84次/分,R 20次/分,BP 159/90 mmHg,心肺腹查体未见明显异常,双下肢无水肿。神志清楚,构音障碍,双侧额纹对称,左侧鼻唇沟稍浅,示齿口角右歪,伸舌左偏;左侧肢体肌力2级,左侧病理征阳性。血甘油三酯2.62 mmol/L,同型半胱氨酸9 μmol/L。头颅MRI平扫+DWI+MRA示:左侧小脑半球、脑桥右侧多发急性脑梗死;右额深、双侧基底节区、双侧丘脑、桥脑多发小软化灶;慢性缺血性脑改变;脑萎缩;椎-基底动脉扩张延长症;双侧大脑后动脉P2段明显狭窄变细且显影浅淡;双侧颈内动脉眼段轻度局限性狭窄;左侧小脑上动脉闭塞不除外。药物基因型结果:①PEAR1为AG型,对阿司匹林应答中等,有一定心血管事件发生;GP IIIa P1A2为TT型,对阿司匹林应答好。综上,该患者为阿司匹林中间应答者。②该患者CYP2C19基因型为*1/*2,该患者CYP2C19酶为中间代谢型,该型代谢氯吡格雷的能力较弱。入院予以rt-PA静脉溶栓、抗血小板聚集、降

脂固斑、营养神经、改善脑代谢等治疗,14 d后出院时无言语不利,左侧肢体活动尚可。

2019年7月8日该患者因“头晕1周,加重伴言语不利、吞咽困难2 d”再次就诊于我院。入院前1周患者无明显诱因出现持续性头晕,为头部憋胀感,未予重视,入院前2 d上述症状加重,进而出现言语不利,说话含糊不清,伴吞咽困难,无饮水呛咳等其他伴随症状。自上次出院后常规服用降压药物、抗血小板、降脂固斑等二级预防药物。查体及辅助检查:T 36.2℃,P 63次/分,R 20次/分,BP 155/89 mmHg,意识清楚,构音障碍,双侧额纹对称,右侧鼻唇沟稍浅,示齿口角不歪,伸舌居中;吞咽困难,无饮水呛咳,右侧肢体肌力4级,左侧肢体共济稍差,左侧肱二头肌腱反射及跟、膝腱反射较对侧活跃,双侧病理征阳性。甘油三酯1.74 mmol/L,同型半胱氨酸9.6 μmol/L。头颅MRI平扫+DWI+MRA+SWI示:桥脑左侧急性脑梗死;双侧丘脑、双侧基底节区、桥脑多发小软化灶;双顶叶、双侧基底节区、双侧丘脑及桥脑多发微出血灶;慢性缺血性脑改变;脑萎缩;椎-基底动脉扩张延长症,左侧椎动脉内血栓形成,基底动脉瘤伴血栓可能性大;脑动脉粥样硬化性改变。入院给予抗血小板聚集、抗凝、降脂固斑、营养神经、改善脑代谢等治疗,10 d后出院时仍有头晕,轻度构音障碍,偶有饮水呛咳,无吞咽困难。

2019年10月15日该患者因“右侧肢体麻木力弱10 h”第三次就诊于我院。入院前10 h余出现右侧肢体力弱,尚可持物、自行行走,伴走路不稳,自觉身体晃动感,伴右侧肢体麻木、言语不利、吞咽困难,无饮水呛咳等不适,症状持续不缓解。查体及辅助检查:T 36.6℃,P 80次/分,R 20次/分,BP 126/83 mmHg,意识清楚,构音障碍,双侧额纹对称,右侧鼻唇沟稍浅,示齿口角不歪,伸舌右偏;吞咽困难,无饮水呛咳,悬雍垂居中,双侧软腭抬举有力,咽反射存在,右侧肢体肌力4级,左上肢针刺痛觉较对侧减退,左侧肱二头肌腱反射及跟、膝腱反射较对侧活跃,双侧病理征阳性。凝血五项:1.33 mg/L FEU;同型半胱氨酸10.3 μmol/L;血小



注：A~D为2018年9月30日头颅影像学；E~H为2019年7月8日头颅影像学；I~L为2019年10月15日头颅影像学。A、B、E、I：头颅DWI示左侧小脑半球、桥脑右侧及桥脑左侧、桥脑内部高信号。C、G、K：头颅MRA示基底动脉宽度由6.68 mm扩至8.57 mm，进而至8.8 mm。D、H、L：头颅MRA示基底动脉由32.2 mm延长至33.9 mm，进而至38.4 mm。F：头颅SWI示双侧基底节区、双侧丘脑多发微出血灶。J：头颅MRA示基底动脉分叉处位于第三脑室底部。

图1 患者头颅影像学

板聚集两项：ADP血小板聚集率89.2%，花生四烯酸聚集率24.9%。头颅MRI平扫+DWI+MRA示：双侧丘脑、双侧基底节区、桥脑多发小软化灶；桥脑左侧亚急性脑梗死；慢性缺血性脑改变；脑萎缩；左侧椎动脉远段及基底动脉管明显扩张，其内血栓形成可能性大；双侧脑后动脉P2段明显狭窄；双侧颈内动脉眼段轻度局限性狭窄。入院给予抗血小板聚集、抗凝、降脂固斑、营养神经、改善脑代谢等治疗，14 d患者出院时右侧肢体麻木减轻，查体较前无明显变化。

2 讨论

VBD发病率低，大多数患者没有临床症状，但有症状的VBD患者的死亡率和致残率很高^[4]。目前VBD的具体发病机制尚不完全明确，大部分认为是先天因素与获得性因素共同作用的结果。与VBD相关的先天因素包括多囊肾、庞贝病、法布里氏病、Marfan综合征和Ehlers-Danlos综合征^[5]。获得性因素主要与VBD动脉粥样硬化有关，此外还与男性、年龄、高血压、肥胖、高脂血症、糖尿病、长期吸烟及陈旧性心肌梗死有关，腔隙性脑梗死和久坐也可能是VBD的危险因素^[6]。此外VBD还与梅毒、水痘带状疱疹和人类免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合症等免疫感染性疾病有关^[5]。然而有学者认为动脉粥样硬化是由VBD引起的形态学和血流动力学变化所致，并非VBD病因^[7]，故动脉粥样硬化在VBD中的作用值得商榷。本例患者为老年女性，有高血压、高脂血症病史，MRA显示右椎动脉优势，考虑与后天获得性因素的相关性较大。

Smoker等提出VBD的CT/CTA诊断标准：基底动脉位于小

脑桥脑角斜坡外边缘或鞍上池以上，直径>4.5 mm，接着Ubogu和Zaidat提出了MRA诊断标准：基底动脉长度>29.5 mm，或上段基底动脉长度超过鞍上池平面6 mm，以及椎动脉颅内段长度>23.5 mm，即符合VBD^[8]。其中椎动脉的直径>4.0 mm为扩张^[9]。VBD的诊断主要取决于影像学检查。DSA检查目前是诊断VBD的金标准，因其有创性，故MRA检查是临床上诊断VBD的最佳方法。该患者MRA提示BA长度及最大直径均在增加，BA分叉高度位于第三脑室底部，VAD诊断明确，且影像学表现逐渐进展。应对本例患者定期随访，在病情允许的情况下下行头颅CTA或DSA检查，为诊断提供确切证据。

VBD可无任何临床症状，即使有症状，临床表现多样且不典型。有研究表明，缺血性卒中不仅是VBD最常见的临床表现，还是VBD患者最重要的死亡原因^[10]。第二常见症状是脑干和颅神经的压迫症状，主要表现为肢体无力、颅神经麻痹及颅内假性占位病变等，其中脑神经麻痹以压迫三叉神经、面神经根导致的三叉神经痛和面肌痉挛最常见^[11]。迂曲扩张的基底动脉抬高可压迫室间孔、第三脑室底部或通过“水锤效应”传导至脑室而干扰脑脊液循环则可造成脑积水^[12]。VBD还可能导致出血，或者由于大血管破裂而导致SAH，或者由于主要大血管上的穿支血管病变导致颅内出血^[13]。此外，对高血压的控制不佳以及使用抗血小板或抗凝药也会增加出血风险^[3]。脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是脑小血管病表现之一^[14]，有研究指出CMBs与VBD密切相关^[15]。Förster等^[16]对94例VBD患者研究发现CMBs主要位于后循环，最常见于丘脑、枕叶和小脑，他们还发现后循环微出血量较多的患者更易发生后循环脑出血。

本例患者多次临床症状及影像学均以后循环缺血性卒中为主要表现，且CMBs部位也集中在后循环，目前患者尚无脑干和颅神经的压迫症状、脑积水及脑出血表现，考虑与椎基底动脉扩张延长程度尚轻有关，随时间进展，应警惕上述症状发生，定期影像学随访。笔者认为该患者反复脑梗死可能与异常的血流动力学有关。3次DWI表现均为点片状梗死可能是由动脉栓塞和低灌注引起。然而，基底动脉逐渐扩大、延长也可能会牵拉或压迫穿支动脉起始段，从而导致血供区的梗死^[17]。由于DWI分别累及1次桥脑右侧和左侧小脑，2次桥脑左侧呈多发点片样梗死，且患者发病前均无少饮、腹泻、大汗等诱因，因此排除后一种机制。目前认为VBD会随时间推移而进展，内膜增生和新生血管形成，继之壁内出血和血栓形成，然后机化血栓再通和反复出血，其中高血压可能是VBD进展的驱动因素^[18]。患者反复出现缺血性卒中事件，结合影像学检查，考虑与椎基底动脉内血栓形成有关。颅内动脉瘤的发生机制尚不清楚，且本例患者是否存在仍需进一步行DSA确诊。患者头颅SWI有多处微出血灶，主要集中在后循环，应警惕脑出血的发生，必要时调整药物剂量。

目前针对VBD尚无统一的治疗原则，对无症状的VBD患者暂不采取治疗措施，但需影像学随访以监测疾病进展。对于VBD引起的TIA或缺血性卒中，在干预危险因素的同时，应当予以抗血小板聚集、抗凝药物以减少缺血性卒中复发，但会增加

出血的风险。对于VBD引起的血栓形成,在溶栓时间窗内的患者是否需要溶栓治疗仍有争议。De Georgia等^[19]曾报道过1名VBD患者静脉溶栓后2月因基底动脉破裂致SAH去世。日本学者曾报道过1例6月内发生4次脑梗死且2次溶栓治疗的VBD患者,他们推测溶栓可能会加速VBD进展。故对在溶栓时间窗内的VBD患者的溶栓治疗应谨慎进行^[20]。He等^[21]对19例VBD患者进行支架植入管腔重建术,效果尚可,但对于VBD是否可行血管内介入治疗,尚在探索阶段。对于临近脑神经及脑干的压迫症状,可行外科微血管减压术等治疗,但出现并发症的可能性较大。VBD所致阻塞性脑积水者需行脑室分流术缓解症状。对于VBD所致脑出血,以脱水降颅内压等对症处理或手术治疗为主。一旦发生SAH,目前尚不清楚是否应将其作为动脉瘤破裂来处理。

本例患者3次均发生后循环缺血性卒中,治疗上予以控制危险因素、溶栓、抗血小板聚集、抗凝等治疗后好转出院。溶栓是否可促进反复卒中发生,尚不能定论,且机制不明。药物基因型结果提示本患者为阿司匹林中间应答者,代谢氯吡格雷的能力较弱,虽常规服用卒中二级预防药物后血小板聚集功能有一定程度的下降,但病理学研究认为,动脉粥样硬化主要累及大中动脉的内层,因内皮的损伤导致粥样硬化斑块的形成,而VBD主要累及动脉壁的中层^[9],这可能是患者持续卒中二级预防效果欠佳的原因。

综上所述,因VBD涉及解剖学、血流动力学、管壁重构、全身及遗传因素等多方面,未来需通过多模式成像进一步研究VBD进展,以深入了解该疾病的潜在病理生理机制。本病例提示临床上如遇到患者反复出现后循环缺血性脑卒中,应警惕VBD可能,影像学检查可确诊。当VBD患者头颅SWI可见多发微出血时,颅内出血风险较高。至于在时间窗内的VBD患者是否可以溶栓治疗,应权衡利弊。有研究表明,基底动脉(basilar artery, BA)破裂的风险与初始动脉直径>10 mm有关^[17]。随时间推移基底动脉瘤会逐渐增大到致命的程度,因此持续对VBD患者进行随访,实施适当、及时的干预措施进而改善患者的预后至关重要。

参考文献

[1] Zhang DP, Peng YF, Ma QK, et al. Why does my patient's basilar artery continue to grow? A four-year case study of a patient with symptoms of vertebrobasilar dolichoectasia[J]. BMC Neurol, 2018, 18: 45.
[2] Mohammed K, Iqbal J, Kamel H, et al. Obstructive hydrocephalus and facial nerve palsy secondary to vertebrobasilar dolichoectasia: Case Report [J]. Surg Neurol Int, 2018, 9: 60.

[3] Yuan YJ, Xu K, Luo Q, et al. Research progress on vertebrobasilar dolichoectasia[J]. Int J Med Sci, 2014,11: 1039-1048.
[4] Wang F, Hu XY, Wang T, et al. Clinical and imaging features of vertebrobasilar dolichoectasia combined with posterior circulation infarction: A retrospective case series study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97: e13166.
[5] Alabri H, Lewis WD, Manjila S, et al. Acute Bilateral Ophthalmoplegia Due to Vertebrobasilar Dolichoectasia: A Report of Two Cases[J]. Am J Case Rep, 2017, 18: 1302-1308.
[6] Ikeda K, Nakamura Y, Hirayama T, et al. Cardiovascular risk and neuroradiological profiles in asymptomatic vertebrobasilar dolichoectasia [J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 30: 23-28.
[7] Gupta D, George UB, Pandian JD. Vertebrobasilar dolichoectasia and a tale of two brothers[J]. Neurol India, 2010, 58: 810-812.
[8] 邱菊,杜静,孙悦,等.椎基底动脉延长扩张症致多发性脑神经麻痹和脑桥旁正中梗死:1例报道并文献复习[J].国际脑血管病杂志,2019, 27: 477-480.
[9] 谭臻,李向荣.椎基底动脉延长扩张症与脑梗死的影像研究进展[J].实用放射学杂志,2019, 35: 1003-1006.
[10] Nakamura Y, Hirayama T, Ikeda K. Clinoradiologic features of vertebrobasilar dolichoectasia in stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21: 5-10.
[11] Ebrahimzadeh K, Bakhtevvari MH, Shafizad M, et al. Hydrocephalus as a rare complication of vertebrobasilar dolichoectasia: A case report and review of the literature[J]. Surg Neurol Int, 2017, 8: 256.
[12] 张双,张华,李世强,等.椎-基底动脉延长扩张症压迫延髓及锥体束所致下肢行走启动困难一例报道并文献复习[J].实用心脑血管病杂志,2019, 27: 113-117.
[13] Chakraborty T, Lanzino G, Flemming KD. Vertebrobasilar dolichoectasia presenting simultaneously with ischemic and hemorrhagic strokes[J]. J Clin Neurosci, 2019, 61: 296-297.
[14] Thijs V, Grittner U, Fazekas F, et al. Dolichoectasia and Small Vessel Disease in Young Patients With Transient Ischemic Attack and Stroke[J]. Stroke, 2017, 48: 2361-2367.
[15] Ichikawa H, Mukai M, Katoh H, et al. Cerebral microbleeds and dilative remodeling of the basilar artery: a magnetic resonance imaging study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20: 429-435.
[16] Förster A, Wenz R, Maros ME, et al. Anatomical distribution of cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhage in vertebrobasilar dolichoectasia[J]. PLoS One, 2018, 13: e0196149.
[17] Pico F, Labreuche J, Amarenco P. Pathophysiology, presentation, prognosis, and management of intracranial arterial dolichoectasia[J]. Lancet Neurol, 2015, 14: 833-845.
[18] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014,45: 3754-3832.
[19] De Georgia M, Belden J, Pao L, et al. Thrombus in vertebrobasilar dolichoectatic artery treated with intravenous urokinase[J]. Cerebrovasc Dis, 1999, 9: 28-33.
[20] Moriyoshi H, Furukawa S, Iwata M, et al. A case of intracranial arterial dolichoectasia with 4 repeated cerebral infarctions in 6 months and enlargement of basilar artery[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2017, 57: 124-129.
[21] Wang J, Jia L, Yang X, et al. Outcomes in Symptomatic Patients With Vertebrobasilar Dolichoectasia Following Endovascular Treatment[J]. Front Neurol, 2019, 10: 610.

(本文编辑:王晶)