

椎动脉斑块内出血引起反复后循环缺血性脑卒中 1例报道

孙钦峰, 刘莹, 钱菊, 贾丹丹, 赵婷婷, 王勋, 张艳

关键词 急性双侧大脑脚梗死; 磁共振血管壁成像; 斑块内出血; 动脉到动脉栓塞

中图分类号 R741; R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221071

本文引用格式: 孙钦峰, 刘莹, 钱菊, 贾丹丹, 赵婷婷, 王勋, 张艳. 椎动脉斑块内出血引起反复后循环缺血性脑卒中1例报道[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(5): 307-310.

作者单位

哈尔滨医科大学

附属第一医院神

经内科

哈尔滨 150000

收稿日期

2022-12-06

通讯作者

张艳

zhangyanhyd@

126.com

1 病例资料

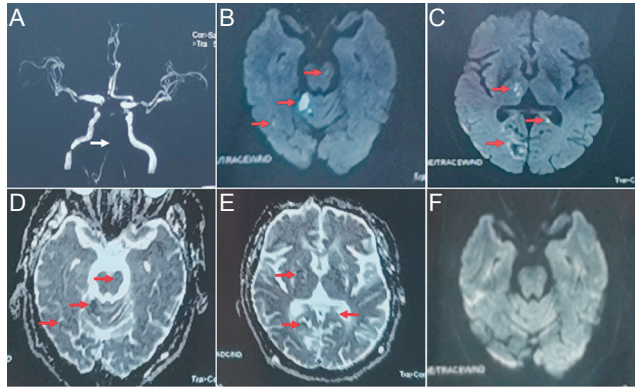
患者,男,71岁,因“双侧肢体无力3 d”于2022年3月20日 18:16入院。患者于入院前3 d余无诱因出现双侧肢体无力,伴有吞咽困难、饮水呛咳,上述症状逐渐加重,至入院当日患者上肢不可持物,下肢行走困难,需搀扶,急诊以“脑梗死”收入神经内科。既往史:2022年1月7日出现发作性视物模糊、言语笨拙、吞咽困难、左下肢无力等症状,就诊于当地医院,患者述当地医院筛查常见卒中原因后诊断为“基底动脉尖综合征、基底动脉狭窄”(图1A~E),给予规范卒中治疗,包括阿司匹林 100 mg 每天一次口服,及阿托伐他汀钙片 20 mg 每天一次口服。2022年2月5日因发作性左侧口角歪斜再次入院,头部DWI检查未见新发脑梗死(图1F),诊断为短暂性脑缺血发作,治疗方案同前。高血压病史30年,现每天规律口服厄贝沙坦片 150 mg;左下肢骨折术后50年;否认糖尿病、心脏病和传染病病史。否认药物过敏史。个人史:吸烟史50年,每日10支,近2月戒烟;饮酒史30年,每日白酒1两。

入院查体:一般状态可,体温36.0℃,脉搏68次/分,血压159/101 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸17次/分。内科体格检查未见异常,左下肢手术瘢痕。神经系统查体:嗜睡,构音障碍,眼球运动自如,无眼震,双侧瞳孔等大同圆,光反射灵敏,双侧鼻唇沟对称,伸舌不配合,咽反射消失,悬雍垂居中,右上肢肌力4级,右下肢肌力3+级,左上肢肌力3+级,左下肢肌力4级,四肢肌张力正常,四肢腱反射对称存在,左下肢Babinski征阳性,感觉及共济运动查体无法配

合,脑膜刺激征阴性;改良Rankin评分(modified Rankin scale, mRS)5分,美国国立卫生卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分12分。辅助检查:2022年3月20日急诊头CT显示多发脑梗死。入院诊断:急性脑梗死,高血压病。

入院后完善相关检查,心电图未见异常,实验室检查:纤维蛋白原定量:4.82 g/L,血同型半胱氨酸:18.9 μmmol/L;其余生化系列、甲功、尿常规、叶酸B12、心肌酶均未见明确异常。影像学检查:心脏超声检查显示:左室射血分数60%,各房、室未见明显异常;颈部血管超声检查显示:双侧颈内动脉内-中膜增厚伴多发斑块形成,左侧椎动脉频谱阻力增高(考虑远端血管病变),双侧颈内静脉未见异常;头部MRI显示:脑桥、胼胝体、双额顶颞、左枕、双侧丘脑、双侧基底节区、双侧脑室旁周围多发腔隙性脑梗死,部分陈旧软化。头部MRA显示基底动脉纤细,左侧椎动脉与基底动脉汇合部位狭窄,右侧椎动脉显影不清;头部DWI/ADC显示:双侧大脑脚DWI高信号,对应部位ADC低信号,考虑急性期脑梗死,见图2。

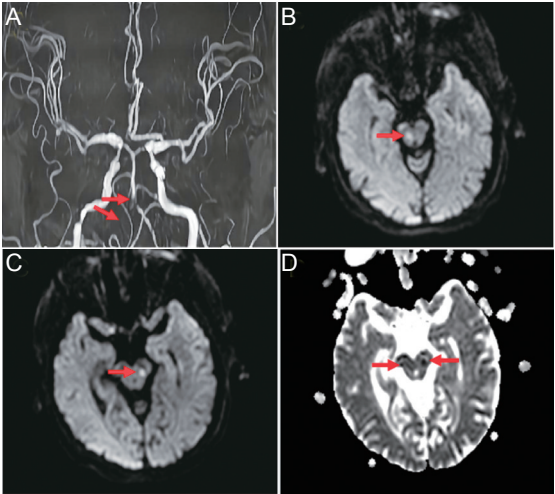
综合患者病情特点及颈部血管超声检查结果,于3月23日完善以基底动脉为扫描中心的血管壁磁共振成像(vessel wall magnetic resonance imaging, VW-MRI),结果显示:基底动脉纤细,右侧椎动脉颅内段与基底动脉汇合处斑块形成伴斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH),对应位置管腔重度狭窄;右椎动脉颅内段与基底动脉汇合部管壁强化,考虑不稳定斑块,左椎动脉管腔未见著征,见图3。临床确定诊断:急性双侧大脑脚梗死,CISS分型:大动



注:A~E:2022年1月8日头部磁共振检查。A:TOF-MRA序列:MRA示基底动脉、左侧椎动脉显影不清(白色箭头所示),B~E:DWI/ADC序列:DWI序列可见右侧小脑半球、中脑、右侧丘脑、双侧枕叶扩散受限,ADC图可见对应部位低信号病灶(红色箭头所示);F:2022年2月6日头部磁共振检查,DWI序列未见高信号

图1 患者头颅磁共振检查

脉粥样硬化型(动脉-动脉栓塞),右侧椎动脉颅内段、椎基底动脉汇合部重度狭窄伴不稳定斑块形成;高血压2级 很高危组;高同型半胱氨酸血症。除急性缺血性脑卒中的规范治疗外,给予强化他汀类药物治疗,阿托伐他汀钙片 40 mg 每天一次口服,降血脂稳定斑块。至入院 7 d 后患者病情缓解,专科查体:神清,构音障碍稍好转,双侧鼻唇沟对称,伸舌不配合,咽反射消失,悬雍垂居中,右上肢肌力 4 级,右下肢肌力 4 级,左上肢肌力 4 级,左下肢肌力 4 级,左下肢 Babinski 征阳性,粗测感觉无异常,共济运动查体无法配合,脑膜刺激征阴性;mRS 3 分,NIHSS 8 分。2022 年 3 月 28 日患者出院,出院后建议患者合理饮食、定期检测血压,阿司匹林 100 mg 每天一次口服,阿托伐他汀钙片 40 mg 每天一次口服,厄贝沙坦片 150 mg 每天一次口服,另口服叶酸片及 B 族维生素降低同型半胱氨酸,2 月后电话随访,患者家属代述患者病情进一步恢复,mRS 2 分,NIHSS 3 分,脑缺血事件未再发。



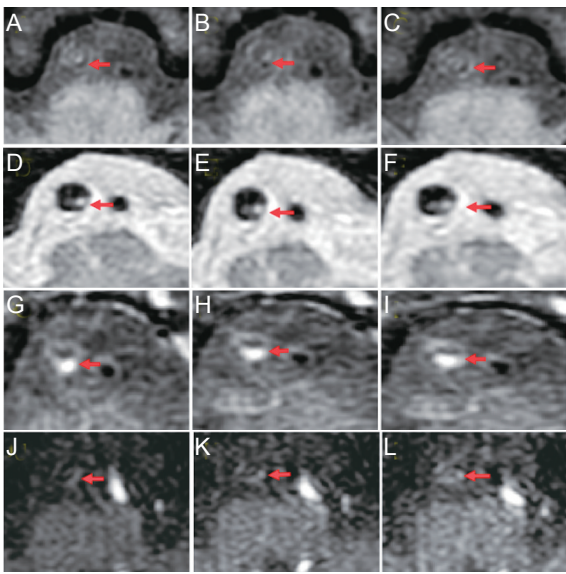
注:A:TOF-MRA 序列:基底动脉纤细,右侧椎动脉颅内段与基底动脉汇合部显影不清,左侧椎动脉颅内段与基底动脉汇合部狭窄(图中红色箭头所示);B-D:DWI/ADC 序列:双侧大脑脚高信号,ADC 图显示对应部低信号(图中红色箭头所示)

图2 患者2022年3月22日头部磁共振检查

2 讨论

本例患者接受了以基底动脉为中心的VW-MRI检查,结果显示右椎动脉与基底动脉汇合部重度狭窄,伴斑块内出血的特征如斑块表面不规则及纤维帽破损、IPH、斑块强化(plaque enhancement, PE)和脂质核心的存在。

1995 年美国心脏学会(The American Heart Association, AHA)将动脉粥样硬化分为 6 个组织学类型^[1],其中 I 型斑块特征为巨噬细胞和泡沫细胞沉积;II 型斑块特征为脂纹;III 型斑块特征为斑块内细胞外脂质沉积;IV 型病变的特征是脂质核心形成,是晚期动脉硬化性疾病的第一个表现,IV 型斑块表面缺乏纤维覆盖,脂质核心边缘有较多的炎症细胞聚集和新生毛细血管,斑块容易破裂并迅速发展为 VI 型病变;V 型斑块的特征是大量平滑肌细胞和新生的纤维结缔组织在脂质核心表面形成纤维帽;若斑块表面纤维帽破裂、出血和血栓形成则形成 VI 型斑块,



注:A~C:平扫T₁ VISTA 序列,可见右侧椎动脉重度狭窄,局部斑点状短 T₁信号(红色箭头所示),左椎动脉显影尚可;D~F:平扫T₂ VISTA 序列,可见右椎动脉与基底动脉汇合部斑块表面不规则及纤维帽缺损,斑块内点状高信号,存在脂质核心(红色箭头所示),左椎动脉显影尚可;G~I: T₁ VISTA 增强扫描序列,可见斑块内强化(红色箭头所示),左椎动脉显影尚可;J~L: TOF-MRA 序列原始图像:可见右侧椎动脉血流信号消失,管壁内点状稍高信号(红色箭头所示),左椎动脉显影尚可

图3 2022年3月23日以基底动脉为扫描中心完善患者的VW-MRI

是动脉粥样硬化症引起临床事件的主要原因。IPH 是 VI 型病变的特征之一,炎症和血流动力学因素导致斑块破裂和溃疡,脂质核心暴露;斑块内新生血管的增生中断导致 IPH。这些裂缝和溃疡斑块可被周围的血栓重新密封,导致斑块内血肿和血栓。随着这一过程的反复发生,斑块迅速扩张,动脉狭窄快速进展,远端血栓栓塞事件的发生率增加。

文献表明^[2,3],IPH 在前、后循环急性缺血性卒中患者中广泛存在且与其发作明显相关,识别 IPH 对精准治疗及长期预防至关重要。Chu 等^[4]将 IPH 患者的动脉内膜剥脱手术标本与 VW-MRI 结果对照分析后,按时间顺序分为新发 IPH(<1 周)、近期 IPH(1~6 周)、晚期 IPH(>6 周)。本例患者 IPH 病灶在 TOF MRA 水平断面图像及 VW-MRI 的 T₁ 序列、T₂ 序列图像上均为高信号(图 3A~F、J~L),为近期 IPH,即出血时间约在 1~6 周内。荟萃分析结果表明,在平均 19.6 月的随访期内,VW-MRI 检测出 IPH 阳性的患者随访期间发生卒中事件的风险比阴性患者明显增加(30.6% v.s. 4.1%),这似乎表明即使不是新发(<1 周)IPH,仍与卒中事件的发生相关^[5]。有研究比较了动脉到动脉栓塞和载体动脉疾病之间斑块特征的区别,虽然最终两者 IPH 的发生率之间没有统计学意义,但是相比载体动脉疾病,动脉到动脉栓塞 IPH 发生率更高(31% v.s.13.6%)^[6]。由此可见,该患者第二次及第三次卒中事件发生与 IPH 所致的动脉到动脉栓塞具有高度相关性,但对于第一次卒中事件的病因仍需进一步探讨。

从图像上看(图3D~F),VW-MRI的T₂序列还可观察到明显的斑块表面纤维帽缺损及脂质核心的存在,二者均为不稳定斑块的特征^[7]。IV型病变的出现使动脉内膜增厚,但动脉管腔也相应扩张,并不表现为狭窄,人们将这种动脉适应性扩张的现象称为正性重构,正性重构是一种与斑块易损相关的危险的重构方式,就斑块本身而言,脂质核心越大则斑块负荷越大,在外力作用下斑块破裂的风险会增加^[1,8,9]。当纤维帽缺损时V型斑块会变得不稳定,研究认为在椎基底动脉粥样硬化性疾病中,斑块内增强与动脉到动脉栓塞相关^[6]。此外该患者T₁增强序列提示明显的PE(图3G~I),这与广泛的新血管形成和炎症细胞浸润相关^[10];当急性卒中事件发生时PE最显著,随着时间推移PE逐渐消退^[11]。

另外,该患者基底动脉纤细所致的血管结构及血流动力学改变,可能并非一个能完全排除的病因,但近几年的相关研究更多关注椎基底动脉几何形状变异与斑块形成和缺血性卒中之间的关系^[12,13],我们并未查阅到与先天性基底动脉纤细相关的文献,这可能是未来一个不错的探索方向。

本例患者无其他卒中危险因素,VW-MRI示患者椎动脉PE、斑块表面不规则、脂质核心伴近期IPH,结合该患者近期反复发作卒中事件与影像学所示右椎动脉与基底动脉汇合部斑块的高度强化,笔者推测该患者反复发作的后循环卒中事件与动斑块的近期快速发展相关。第一次缺血事件的发生有两种可能:一是斑块发展到IV型,脂质核心周围聚集大量炎症细胞使得斑块快速发展并破裂;二是该斑块系V型病变,脂质核心周围毛细血管增生伴炎症和微出血。由于斑块破裂和溃疡,斑块表面血栓形成并脱落导致患者第一次卒中事件发生。未脱落的血栓重新封堵了斑块表面,IPH的出现导致了斑块迅速扩张,此过程反复发生,血管迅速狭窄,导致第二次及三次缺血事件的发生。

在本例患者的病程中,动脉粥样斑块由仅存在脂质核心的IV型或存在脂质核心及纤维帽的V型病变迅速发展为以斑块表面破裂、血栓形成和IPH为特征的VI型病变,而患者卒中事件反复发生,与第一次卒中事件相比,第三次发病时症状明显加重,这与患者右椎动脉粥样斑块的发展过程一致。除常规治疗外,本例患者给予负荷剂量阿托伐他汀钙片稳定斑块。

研究表明,他汀类药物对于提高斑块的稳定性有积极效果,且高剂量给药后患者耐受好,效果更确切^[14]。病理研究证实,使用他汀类药物后颈动脉内膜剥脱术后标本IPH减少^[15];Massaro等^[16]发现他汀类药物能通过抑制基质金属蛋白酶-9(matrix Metalloproteinases 9,MMP-9)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)的表达来降低内皮细胞的促血管生成激活;一项动物研究认为阿托伐他汀通过抑制血管生成素-2(angiopoietin-2,Ang-2)释放和磷酸化调节VE-钙黏蛋白内化从而介导血管成熟,减少IPH的发生^[17];这些研究给强化使用他汀类药物以减少IPH,预防急性缺血性脑卒中提供了理论依据。此外,动物实验表明血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2,VEGFR-2)的特异性抗体可显著减少IPH发生^[18],但目前尚未应用于临床。

综上,本例患者诊疗过程中,VW-MRI表现出其不可替代性。其不仅能精准识别斑块内出血,从血管壁层面寻找卒中事件的病因;还可以结合病理学分期,追踪动脉粥样斑块的发展过程,对斑块危险性进行分级,早期识别高危斑块,达到个体化治疗和精准预防的目的。

参考文献

- [1] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association[J]. Circulation, 1995, 92: 1355-1374. DOI: 10.1161/01.atv.15.9.1512.
- [2] Ukingim JM, Tang TY, Patterson A, et al. Characterisation of carotid atheroma in symptomatic and asymptomatic patients using high resolution MRI[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79: 905-912. DOI: 10.1136/jnnp.2007.127969.
- [3] Zhu C, Tian X, Degnan AJ, et al. Clinical Significance of Intraplaque Hemorrhage in Low- and High-Grade Basilar Artery Stenosis on High-Resolution MRI[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2018, 39: 1286-1292. DOI: 10.3174/ajnr.A5676.
- [4] Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study[J]. Stroke, 2004, 35: 1079-1084. DOI: 10.1161/01.STR.0000125856.25309.86.
- [5] Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 1081-1091. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.015.
- [6] Hou Z, Li M, Lyu J, et al. Intraplaque Enhancement Is Associated With Artery-to-Artery Embolism in Symptomatic Vertebrobasilar Atherosclerotic Diseases[J]. Front Neurol, 2021, 12: 680827. DOI: 10.3389/fneur.2021.680827.
- [7] Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38: 218-229. DOI: 10.3174/ajnr.A4893.
- [8] Zhang DF, Chen YC, Chen H, et al. A High-Resolution MRI Study of Relationship between Remodeling Patterns and Ischemic Stroke in Patients with Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Stenosis[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 140. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00140.
- [9] Luo J, Li L, Wang T, et al. Risk Factors of New Cerebral Infarctions After Endovascular Treatment for Basilar Artery Stenosis Based on High-Resolution Magnetic Resonance Imaging[J]. Front Neurol, 2020, 11: 620031. DOI: 10.3389/fneur.2020.620031.
- [10] Millon A, Boussel L, Brevet M, et al. Clinical and histological significance of gadolinium enhancement in carotid atherosclerotic plaque[J]. Stroke, 2012, 43: 3023-3028. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.662692.
- [11] Yang WJ, Abrigo J, Soo YO, et al. Regression of Plaque Enhancement Within Symptomatic Middle Cerebral Artery Atherosclerosis: A High-Resolution MRI Study[J]. Front Neurol, 2020, 11: 755. DOI: 10.3389/fneur.2020.00755.
- [12] Sun J, Liu G, Zhang D, et al. The Longitudinal Distribution and Stability of Curved Basilar Artery Plaque: A Study Based on HR-MRI[J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28: 1333-1339. DOI: 10.5551/jat.62448.
- [13] Zheng J, Sun B, Lin R, et al. Association between the vertebrobasilar artery geometry and basilar artery plaques determined by high-resolution magnetic resonance imaging[J]. BMC Neurosci, 2021, 22: 20. DOI: 10.1186/s12868-021-00624-5.
- [14] Chung JW, Cha J, Lee MJ, et al. Intensive Statin Treatment in Acute Ischaemic Stroke Patients with Intracranial Atherosclerosis: a High-Resolution Magnetic Resonance Imaging study (STAMINA-MRI Study) [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91: 204-211. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320893.
- [15] Konishi T, Funayama N, Yamamoto T, et al. Stabilization of symptomatic carotid atherosclerotic plaques by statins: a clinico-pathologi-

cal analysis[J]. Heart Vessels, 2018, 33: 1311-1324. DOI: 10.1007/s00380-018-1193-6.

[16] Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, et al. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability[J]. Cardiovasc Res, 2010, 86: 311-320. DOI: 10.1093/cvr/cvp375.

[17] Baganha F, De Jong R, Peters EA, et al. Atorvastatin pleiotropically

decreases intraplaque angiogenesis and intraplaque haemorrhage by inhibiting ANGPT2 release and VE-Cadherin internalization[J]. Angiogenesis, 2021, 24: 567-581. DOI: 10.1007/s10456-021-09767-9.

[18] De Vries MR, Parma L, Peters H, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibits intraplaque haemorrhage by normalization of plaque neovessels[J]. J Intern Med, 2019, 285: 59-74. DOI: 10.1111/joim.12821.

(本文编辑:王晶)



(上接第306页)

究时间较短等不足,应在今后的研究中扩大样本量、延长随访时间、采用随机双盲试验进行深入分析,以提高结果的准确性。

参考文献

[1] 张静, 赵建华, 刘娜, 等. 脑卒中后癫痫发作的预测因素及预后[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31: 414-419.

[2] 陈丹丹, 董莹. 天麻钩藤汤联合丙戊酸钠治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41: 1869-1871.

[3] 李艳, 狄政莉, 朱旭蓉. 他汀类药物在脑卒中后癫痫中的治疗应用[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19: 211-213.

[4] Holland E, Holbert R. Repetitive TMS for refractory depression in a patient with a seizure disorder[J]. Brain Stimul, 2022, 15: 1335-1336.

[5] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 666-682.

[6] Engel J Jr, International League Against Epilepsy(ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology[J]. Epilepsia, 2001, 42: 796-803.

[7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术出版社, 2010: 393-394.

[8] Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, et al. Simplified modified Rankin scale questionnaire: Reproducibility over the telephone and validation with quality of life[J]. Stroke, 2011, 42: 2276-2279.

[9] O'Connor MG, Duncanson H, Hollis AM. Use of the MMSE in the prediction of driving fitness: Relevance of specific subtests[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67: 790-793.

[10] Alberti S, Chiesa A, Andrisano C, et al. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression: A meta-analysis[J]. J Clin Psychopharmacol, 2015, 35: 296-303.

[11] Winter Y, Uphaus T, Sandner K, et al. Efficacy and safety of

antiseizure medication in post-stroke epilepsy[J]. Seizure, 2022, 100: 109-114.

[12] Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Brivaracetam as add-on treatment in patients with post-stroke epilepsy: Real-world data from the BRIVAracetam Add-on First Italian Network Study (BRIVAFIRST) [J]. Seizure, 2022, 97: 37-42.

[13] 吴青, 李卓, 沈一飞. 基于深度Q网络的BECT治疗药物左乙拉西坦用药剂量推荐[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39: 1585-1590.

[14] 阮志芳, 陈玲红, 何文钦, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗颞叶癫痫的临床观察[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2021, 30: 220-224.

[15] 王世雁, 巩尊科, 陈伟, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对卒中后认知障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43: 721-723.

[16] 彭艳, 李莹莹, 林华. 重复经颅磁刺激治疗难治性癫痫的研究进展及技术优化[J]. 中国全科医学, 2019, 22: 3250-3254.

[17] Gersner R, Oberman LM, Sanchez MJ, et al. Preliminary report of the safety and tolerability of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in temporal lobe epilepsy.[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2022, 14: 11795735221088522.

[18] 张娟娟, 朱美兰, 胡东霞, 等. 不同频率重复经颅磁刺激治疗脑梗死后轻度认知障碍疗效观察[J]. 山东医药, 2020, 60: 59-62.

[19] 张祎辰, 王强, 孟萍萍, 等. 不同频率健侧半球重复经颅磁刺激对脑卒中后吞咽障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42: 295-299.

[20] Helling RM, Shmueli S, Bauer PR, et al. Tracking cortical excitability dynamics with transcranial magnetic stimulation in focal epilepsy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2022, 9: 540-551.

[21] Pang S, D'Ambrosio S, Battaglia G, et al. The impact of transcranial magnetic stimulation (TMS) on seizure course in people with and without epilepsy[J]. Clin Neurophysiol Pract, 2022, 7: 174-182.

[22] Kletzel SL, Aaronson AL, Guernon A, et al. Safety considerations for the use of transcranial magnetic stimulation as treatment for coma recovery in people with severe traumatic brain injury[J]. J Head Trauma Rehabil, 2020, 35: 430-438.

(本文编辑:雷琪)