

· 临床研究 ·

急性脑梗死动脉溶栓血管再通后的脑水肿研究*

马海,任亚静,张锡铎,刘静,郝锋利

(中铁二十局中心医院神经内科,陕西咸阳 712000)

摘要:目的 观察急性缺血性脑卒中动脉溶栓血管再通后脑水肿的发生、演变及转归。方法 2010 年 10 月至 2012 年 10 月于该院就诊,通过动脉溶栓血管再通的患者共 36 例。将患者分为 1~3 h 组、>3~6 h 组。头颅 CT 监测、随访脑水肿情况。记录溶栓前、术后 1 周及 1 年的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、溶栓后 1 年改良蓝金评分(MRS)及巴塞尔指数(BI)。结果 动脉溶栓血管再通后脑水肿的发生率为 94%,出现在 1~3 h 组、>3~6 h 组的所有患者中,长期随访表明,脑水肿局部出现了明显的软化灶。两组患者脑水肿及临床结局比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 动脉溶栓血管再通后脑水肿的发生及其脑组织缺失几乎不可避免,良好的脑内局部循环及良好的全身状况是使此类脑水肿逐渐减轻的有利因素。

关键词:脑梗死;动脉溶栓术;脑水肿;头部;体层摄影术,X 线计算机

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3360-03

A clinical study on cerebral edema of intra-arterial thrombolytic recanalization in acute ischemic stroke*

Ma Hai, Ren Yajing, Zhang Xiduo, Liu Jing, Hao Fengli

(Department of Neurology, Chinese Railway No. 20 Part Central Hospital, Xianyang, Shanxi 712000, China)

Abstract: Objective To observe the cerebral edema occurrence, evolution and prognosis of intra-arterial thrombolytic recanalization in patients with acute ischemic stroke. **Methods** From October 2010 to October 2012, 36 patients who underwent the intra-arterial thrombolytic therapy were cerebral recanalization. They were randomly divided into two groups: 1-3 h group and >3-6 h group. The alteration of brain edema was observed by cranial CT. Their mRS, NIHSS and BI were scaled and recorded before and after intra-arterial thrombolytic therapy. **Results** After intra-arterial thrombolytic therapy, the occurrence rate of cerebral edema was 94%, appeared at the onset of more than 1 hours in all patients. Long-term follow-up showed, cerebral edema location appeared obvious cerebromalacia. Cerebral edema and clinical outcome had not significant difference between 1-3 h group and 3-6 h group. **Conclusion** Cerebral edema and loss of cerebral tissue occurred almost inevitability in patients who received intra-artery thrombolysis and recanalized their cerebral artery. It indicates that good local circulation and general condition may be favorable factors that can gradually reduce brain edema.

Key words: brain infarction; intra-arterial thrombolysis; brain edema; head; tomography, X-ray computed

对于急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)唯一有效的治疗方法仍为超早期血管再通即溶栓治疗^[1-4]。无论是静脉溶栓或者动脉溶栓,普遍关注较多的是血管再通和出血转化以及这两种血管转归对神经缺损的最终影响。而 AIS 血管再通后的脑水肿几乎不可避免,对其正确认识及干预,对临床转归可能会有重要影响。此现象在国内外学术界报道较少。以往的脑缺血/再灌注(cerebral ischemia-reperfusion, CIR)损伤理论也不能对此现象满意解释。本研究回顾性分析大脑中动脉 AIS 动脉溶栓血管再通后的脑水肿演变、临床干预以及最终结局,旨在为此类病患的临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 接受动脉溶栓患者共 36 例,男 20 例,女 16 例。年龄 39~73 岁,平均 64 岁。发病小于 6 h 的急性前循环脑梗死患者,符合溶栓标准的患者,给予重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)动脉溶栓治疗。记录患者溶栓后 7 d 及 1 年后的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分。溶栓后 7 d 复查头颅 CT,随访患者在发病后 1 年的改良蓝金评分(modified rankin scale, MRS)及巴塞尔指数(Barthel index, BI)。除 2 例发病在 1 h 的患者

以外,其余患者分为分为 1~3 h 组($n=18$)、>3~6 h 组($n=16$)。对于有神经功能缺损的患者追踪观察发病 1 年后的头颅 CT,患者参与实验前均由家属签署知情同意书。溶栓适应证及禁忌证参照《中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南》^[5]的推荐意见。本研究对象仅限前循环血管闭塞所致缺血性卒中动脉溶栓血管再通者。

1.2 方法

1.2.1 溶栓治疗方案 准确筛选合适病例后,即行动脉溶栓治疗。首先进主动脉弓上造影,随后将椎动脉管置于责任血管侧颈内动脉开口处,造影明确闭塞血管并即刻经颈内动脉推注 rt-PA 20 mg,随后完成全脑血管造影,进而反复行闭塞侧血管造影。若已再通即停止手术,若未再通,改为经导引导管将微导管通过微导丝引导,置于闭塞侧血管近端行接触溶栓。rt-PA 总量不超过 50 mg。

1.2.2 术后处理 给予大剂量维生素 C 及依达拉奉静滴,房颤患者给予抗凝治疗。根据患者具体情况尽早进行脑血管病的二级预防治疗,管控血压、血糖、血脂及同型半胱氨酸等^[6]。

1.2.3 脑水肿监测及治疗结果评价 采用头颅 CT 监测及随访。记录术后 1 周、1 个月及 1 年的 CT 结果。术后 1 周至 1

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划(2011K12-28)。 作者简介:马海(1972~),副主任医师,主要从事脑血管病诊疗工作。

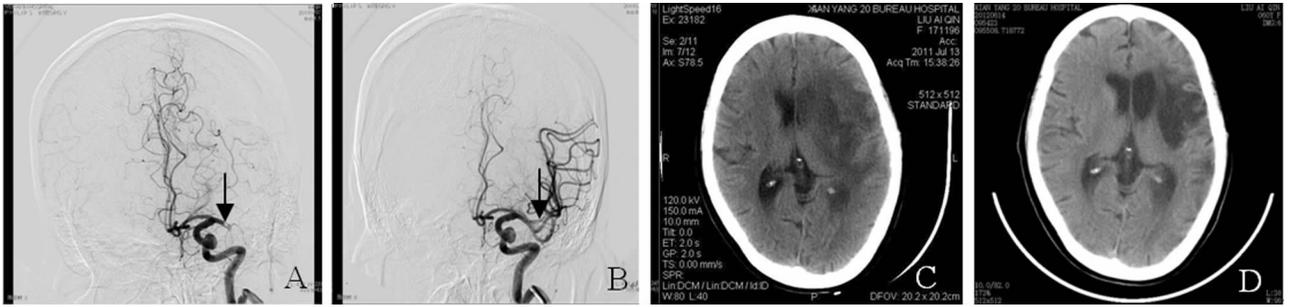
年 NIHSS 减少大于或等于 4 分或完全改善的视为治疗有效, NIHSS 为 0 或 1 分视为痊愈^[7]; 术后 1 年 MRS 0~1 分视为临床结局良好, BI ≥ 95 分也视为预后良好^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 溶栓前后 NIHSS 评分比较采用配对 *t* 检验。计数资料采用率表示, 不同时间窗组溶栓治疗 1 年 MRS、BI 评分评价预后良好率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

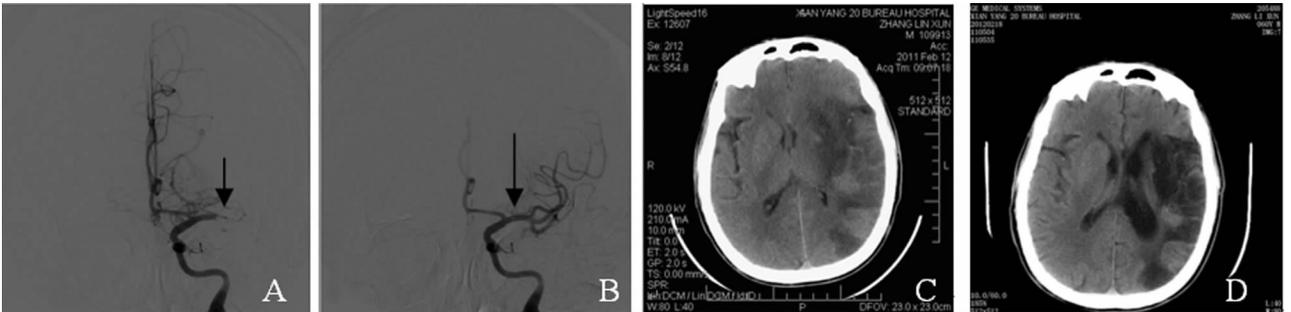
2.1 血管再通及脑水肿形成情况 溶栓后即刻造影, 入组病

例责任血管完全再通。主要观察大脑中动脉 M1 段及其供血支配区脑水肿。不同时间窗内动脉溶栓血管再通有不同的脑水肿表现及最终结果。发病 1 h 之内进行溶栓血管再通的患者, 2 例均未出现明显的脑水肿, 系院内发病。而 1~3 h 组、>3~6 h 组的患者情况则不同, 均出现了明显的脑水肿, 脑水肿发生率为 100%。3 例血管再通后患者的脑水肿形成情况见图 1~3。图 1~3 中 A、B 分别显示动脉溶栓再通前的大脑中动脉主干。图 1、2 中 C 图示: 动脉溶栓 7 d 后 CT 平扫, 提示明显脑水肿; 图 1、2 中 D 图: 动脉溶栓 1 年 CT 平扫, 提示软化灶形成; 图 3 中 C 图: 动脉溶栓 7 d CT 平扫, 未见脑水肿。



A: 溶栓前造影(↑示闭塞端血管); B: 溶栓后造影(↑示闭塞端血管再通); C: 动脉溶栓 7 d 后 CT 平扫; D: 动脉溶栓 1 年 CT 平扫。

图 1 AIS 发病 2.5 h 动脉溶栓前后的 DSA 影像及术后脑水肿演变的脑 CT 图像



A: 再通前造影(↑示闭塞端血管); B: 溶栓后造影(↑示闭塞端血管再通); C: 动脉溶栓 7 d 后脑 CT 平扫; D: 动脉溶栓 1 年脑 CT 平扫。

图 2 AIS 发病 5 h 动脉溶栓前后的 DSA 影像及术后脑水肿演变的脑 CT 图像



A: 溶栓前造影(↑示闭塞端血管); B: 溶栓后造影(↑示闭塞端血管再通); C: 动脉溶栓 7 d CT 平扫。

图 3 AIS 发病 40 min 动脉溶栓前后的 DSA 影像及术后脑 CT 图像

2.2 随访及预后情况 对所有患者都进行临床随访, 主要是通过头颅 CT 监测脑水肿情况, 并持续进行 NIHSS、mRS、BI 的评分对比。发病 1 h 之内进行溶栓血管再通的患者 2 例, 均未遗留明显神经功能缺损。发病 1~3 h 组、>3~6 h 组两组溶栓后 1 周、1 年 NIHSS 评分, 溶栓后 1 年的 MRS、BI 评分对比临床结局差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1、2。

表 1 两组患者动脉溶栓前、术后 1 周及术后 1 年 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | n | 溶栓前 | 溶栓后 1 周 | 溶栓后 1 年 |
|----------|----|--------------|-------------|-------------|
| 1~3 h 组 | 18 | 14.20 ± 6.08 | 4.20 ± 4.02 | 2.72 ± 2.08 |
| >3~6 h 组 | 16 | 15.06 ± 5.44 | 6.30 ± 4.37 | 3.05 ± 2.36 |

表 2 两组患者溶栓后 1 年疗效对比分析 (n)

| 组别 | n | MRS 0~1 分 | BI(≥95) |
|----------|----|-----------|---------|
| 1~3 h 组 | 18 | 10 | 11 |
| >3~6 h 组 | 16 | 12 | 10 |

3 讨 论

3.1 AIS 动脉溶栓血管再通后脑水肿的可能机制 脑组织缺血缺氧将会引起神经细胞肿胀、变性、坏死、凋亡、胶质细胞肿胀、增生等一系列继发反应。经典的脑水肿分为 3 型:血管源性脑水肿、细胞毒性脑水肿和间质性脑水肿^[9]。本研究的结果显示,在发病 1 h 内大脑中动脉再通,1 周后未见有明显的脑水肿产生,患者基本未见有明显的神经功能缺损,达到了临床治愈。发病 1~3 h 组、>3~6 h 组血管再通的病例,早期即均有显著的脑水肿,尽管神经功能缺损有了极大程度的改善,但后期影像学监测出明显的脑水肿及软化灶。可以设想,由于动脉急性闭塞,下游血管及相应脑组织得不到有效灌注,短时间内形成急性细胞毒性水肿。AIS 发生后 30 min 即可在磁共振扩散加权成像上有显著表现,此表现即是由细胞毒性脑水肿所致^[10]。缺血、缺氧持续存在,血管内皮损伤,血脑屏障破坏,促使细胞毒性脑水肿向兼有血管源性脑水肿过渡^[11]。既往的研究表明,血管源性脑水肿可能是缺血性脑水肿最重要的机制,水肿的程度和可逆性可能与缺血的时间长短和严重程度相一致,即缺血时间越长,程度越重,血脑屏障受损和水肿形成就越严重^[12]。而本研究显示,1~3 h 组、>3~6 h 组,再通后水肿及临床结局差异无统计学意义,表明在 1~6 h 时间段血管再通时脑损害的程度与时间关系并不是很明确,考虑可能是不同患者脑缺血时脑内侧枝循环不同程度的开放影响了脑水肿形成及临床结局。

此外,缺血再灌注损伤对脑的影响也很大,可能与再灌注后所造成的自由基损伤、细胞内钙离子超载、白细胞积聚、炎性细胞因子的损伤、兴奋性氨基酸的神经毒性作用、缺血区的代谢障碍等因素有关。脑缺血再灌注损伤既包括急性细胞坏死也包括细胞凋亡,虽然近年来此类研究比较多,但对于迟发性脑水肿及神经元死亡的确切机制目前仍不清楚,尚需进一步深入研究^[13]。

由此可见,术前缺血及溶栓再通后的再灌注损伤共同影响了脑水肿的形成。

3.2 AIS 动脉溶栓血管再通后脑水肿的治疗 本研究结果显示,AIS 动脉溶栓血管再通后,虽然会出现明显的脑水肿,但所有入组患者高颅压的表现并不明显。可以考虑酌情使用下述药物:(1)自由基清除剂;(2)钙离子拮抗剂;(3)脑保护剂。不难想象,闭塞动脉再通以后即具备了良好的局部循环,血管源性及细胞中毒性脑水肿的病因得到了消除,良好的全身状况就成了脑功能恢复的最主要条件。所以不用甘露醇一类的高渗性脱水药物,此类药物的全身性不良反应可能会影响患者的总体恢复^[14]。而积极创造良好的全身状况,即关注患者的饮食、大小便、生命体征情况,尽早的康复锻炼及二级预防治疗,更有利于脑水肿消除。

本研究提示,对大多数 AIS 患者来说,血管再通并不是治疗的全部。血管再通后可能会经历一个较长时间的脑水肿过程。所以准确评价、恰当处理血管再通后的脑水肿同样十分重

要。尽管 AIS 患者血管再通可不同程度的获益,但因血管再通而获得完全治愈,其时间窗可能非常狭窄且因人而异。

本研究对脑水肿的监测只用 CT 检查及随访,水肿的程度难以精确量化。总病例也较少,尤其是发病小于 1 h 的患者仅有 2 例,且均系院内发病,可能会对统计数据有一定影响,需在日后工作中进一步完善。

参考文献:

- [1] 马海,陈康宁,任亚静,等.多模式 CT 指导下动脉溶栓术对急性脑梗死的治疗研究[J].第三军医大学学报,2012,34(21):2188-2190.
- [2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [3] Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism [J]. JAMA, 1999, 282(21): 2003-2011.
- [4] González RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain" [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(4): 728-735.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南撰写组.中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南[J].中华神经科杂志,2011,44(12):863-869.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):154-160.
- [7] 孙威,丁则显,张静波,等.急性脑梗死患者多模式 CT 指导下的静脉溶栓治疗[J].中华神经科杂志,2010,43(4):260-266.
- [8] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [9] 冯新为.病理生理学[M].北京:人民卫生出版社,1994:60-62.
- [10] 王拥军,董强,曾进胜,等.脑卒中:新理论与新实践[M].北京:大百科全书出版社,2008:194-204.
- [11] 李传勇,刘红春.脑水肿常见临床病因分析及治疗现状[J].中国社区医师:医学专业半月刊,2008,188(11):3-5.
- [12] 李燕华,张国威.影响缺血性脑水肿产生的相关因素[J].中国急救医学,2006,26(11):846-848.
- [13] 刘启锋,刘明,刘玉河,等.脑缺血再灌注损伤机制研究进展[J].中华神经外科疾病研究杂志,2006,5(6):566-568.
- [14] 朱国行,姚景莉.脑水肿的病理生理及治疗进展[J].现代实用医学,2002,14(12):632-634.