

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0366

内囊预警综合征研究进展

孙旭,黎佳思,陆悦,郑惠文,毕晓莹*

第二军医大学长海医院神经内科,上海 200433

[摘要] 内囊预警综合征是短暂性脑缺血发作的一种特殊类型,发病率低,但易进展为急性脑梗死。本文就内囊预警综合征的发病原因和机制、临床表现、影像学特点、治疗和预后等研究现状予以了综述,以期提高临床医师对内囊预警综合征的重视,及早诊治,改善预后。

[关键词] 短暂性脑缺血发作;内囊预警综合征;脑梗死;诊断;预后

[中图分类号] R 743.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)03-0366-04

Research progress of capsular warning syndrome

SUN Xu, LI Jia-si, LU Yue, ZHENG Hui-wen, BI Xiao-ying*

Department of Neurology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Capsular warning syndrome (CWS) is a specific form of transient ischemic attack with low incidence; however, it may proceed to acute cerebral infarction with high possibility. In this review, we summarized the pathogenesis and mechanisms, clinical symptoms, imaging features, treatment and prognosis of the CWS, hoping to attract the clinicians' attention on it and to promote the early diagnosis of patients with CWS, and thus to improve the prognosis of CWS.

[Key words] transient ischemic attack; capsular warning syndrome; brain infarction; diagnosis; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 366-369]

内囊预警综合征(capsular warning syndrome, CWS)是一种脑血管病综合征,由 Donnan 等^[1]于 1993 年首次提出。CWS 是指在 24 h 内反复出现至少 3 次刻板样发作的短暂性运动和(或)感觉症状,累计包括面部和上肢或下肢中的 2 个及以上部位,无皮质受累表现(如失用、失语等)。它是短暂性缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的一种特殊类型,发生率约为 1.5%^[2],但较易进展为内囊部位梗死^[3]。因此及早识别 CWS,引起医护人员重视非常重要。本文主要就 CWS 的发病原因和机制、临床表现、影像学特点以及治疗和预后等研究现状予以综述,以便在早期加强诊治,避免 CWS 进展为急性脑梗死。

1 发病机制

CWS 的病理生理机制尚不明确。CWS 后出现

的梗死灶大多为腔隙性梗死,表明 CWS 可能是由穿支动脉病变引起的^[4]。穿支动脉病变是最为广泛接受的假说,这类病变也是 TIA 和脑梗死的重要病因之一^[5]。Muengtawepongsa 等^[6]报道 11 例 CWS 患者的发病原因均为穿支动脉病变。Camps-Renom 等^[7]进行了一项有关 CWS 的临床特点和预后的多中心研究,报道了 42 例 CWS 患者,其中有 31 例患者的病因为穿支动脉病变。穿支动脉病变的引发原因也各有不同,常见的有大动脉粥样硬化阻塞穿支、穿支动脉本身粥样硬化、小动脉玻璃样变以及其他部位栓子脱落阻塞穿支等。由于穿支动脉的病理较少,目前主要依赖影像学技术进行进一步研究,其中高分辨率磁共振(magnetic resonance, MR)管壁成像技术就可以较好地显示血管内情况。在一项报道了 46 例 CWS 患者的研究中,通过高分辨率 MR 管壁成像检查发现有 35 例患者的大脑中

[收稿日期] 2016-12-23 **[接受日期]** 2017-02-17

[基金项目] 国家自然科学基金(81571299)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81571299)。

[作者简介] 孙旭,硕士生。E-mail: sunxu158@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31161939, E-mail: bxy616@sina.com

动脉管壁上有小斑块形成,这些小斑块导致穿支动脉阻塞,即为穿支动脉病变的发病原因^[8]。

由于CWS患者表现为频繁刻板样的发作形式,有学者提出血流动力学改变这一脑血管病发生的重要病因可能也是CWS的主要发生机制^[9-10]。Lalive等^[11]报道了6例CWS患者,这些患者均出现过血压降低和症状加重,且接受抗凝治疗后仍未能阻止病情恶化;其中4例出现急性梗死,1例平卧后症状改善,1例使用血管升压药后症状完全缓解。表明血流动力学改变可能也是CWS的发病原因之一。还有学者运用梗死周边去极化机制解释CWS的反复发作,如内囊区域梗死灶周围的代谢改变导致间歇性去极化,进而影响邻近的运动或感觉传导通路^[12]。此外,还有一些少见的病因及病理生理学机制假说。Lee等^[13]报道了1例33岁的CWS患者,患者无脑血管病危险因素,脑血管检查发现右侧大脑中动脉存在局限性狭窄,接受血管成形术后症状再无复发。Camps-Renom等^[7]研究也发现了4例明显血管狭窄的CWS患者,提示局限性的血管狭窄可能也是CWS的病因之一。Chen等^[14]报道的1例CWS患者除吸烟外无其他危险因素,血管检查发现其CWS也是由大脑中动脉夹层导致的。

2 临床表现

CWS的主要临床表现是反复刻板样发作的皮质下缺血症状,包括感觉运动性发作、单纯运动性发作、单纯感觉性发作等,且以运动障碍为主要发作形式,但无皮质缺血表现^[15]。Donnan等^[1]报道的50例CWS患者中,感觉运动性发作25例,单纯运动性发作22例,单纯感觉性发作2例。而在Camps-Renom等^[7]进行的多中心研究中,没有纳入单纯感觉性发作患者,报道的42例患者中有26例表现为单纯运动性发作,且所有患者入院时的美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)的均值为2分。

CWS患者的发病年龄一般为45~80岁。作为TIA的一种特殊类型,CWS发病的危险因素与TIA一致,主要有年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、心房纤颤、TIA及卒中病史等。Donnan等^[1]报道的50例CWS患者中,42例患有高血压病,9例有吸烟史,9例有高脂血症,5例有糖尿病。Camps-Renom等^[7]报道的42例患者中,30例为男性患者,28例患有高血压病,14例患有高脂血症,7例患有

糖尿病,4例有心房纤颤,13例有吸烟史。国内相关报道与国外类似。卑红喆等^[16]报道了39例CWS患者,其中男性25例,高血压病患者32例,高脂血症患者10例,糖尿病患者14例,心房纤颤患者6例,吸烟者18例。上述研究均发现CWS患者有较高的高血压占比,表明高血压可能是CWS发病最重要的危险因素之一,但目前尚无大规模数据,需要进一步研究证实。

3 影像学特点

CWS发生急性脑梗死的风险较高。Donnan等^[1]最早发现在50例CWS患者中有21例患者的头颅CT可见急性脑梗死,且梗死灶均在囊内,这也使得该病被命名为“内囊预警综合征”。颅脑CT对急性梗死灶的敏感性较低,仅有4%~8%的TIA患者可检出急性梗死灶^[17-18]。随着神经影像技术的发展,其对急性梗死灶的敏感性也逐渐提高,其中MR弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)技术对急性脑缺血的敏感性极高,可作为CWS的首选影像学检查方法^[19]。对于TIA患者,在CT检查未发现急性梗死灶的情况下,使用DWI成像的检出率为33%~35%^[18,20]。Camps-Renom等^[7]对42例CWS患者行MR检查,发现30例患者出现急性脑梗死病灶,其中15例为内囊部位梗死,其余位于脑桥、纹状体、丘脑、中脑等部位。由于影像技术对病灶的精确显示,近年来研究发现CWS患者的病灶并不局限在内囊部位^[21-22],Oliveira-Filho等^[23]通过MR发现了2例梗死灶位于脑桥而症状典型的CWS患者。由此学者们也提出了“脑桥预警综合征”“卒中预警综合征”等名词。CWS的影像学特点使我们对该综合征有了更进一步的认识^[24]。

在国内外报道中,CWS患者的梗死灶大多集中在豆纹动脉供血区,也有报道指出梗死灶位于脉络膜前动脉以及Heubner返动脉供血区^[25]。目前关于CWS患者血管成像的研究较少。一些相关研究发现经CT或MR血管检查的CWS患者大多无明显颅内血管狭窄^[1,7,26]。Xu等^[8]报道了46例CWS患者,常规头颅CT或MR血管检查并未发现明显颅内血管狭窄,但通过高分辨率MR管壁成像技术发现在35例患者的大脑中动脉管壁上有斑块形成。CWS患者的血管成像研究结果表明,CWS的发病机制和影像学特点与脑梗死不尽相同,提示CWS的

治疗及预防有其特殊之处。

4 治疗及预后

目前,针对CWS的治疗并没有公认有效的治疗方案和明确的指南。国内外文献报道中大多使用传统的抗血小板聚集、抗凝、升压药物等治疗方法,效果并不理想。静脉溶栓治疗也存在一定的争议^[27]。但有一些特殊病因的患者接受了病因治疗后效果显著^[13-14]。

Donnan等^[1]对50例CWS患者给予传统治疗(如抗血小板聚集、抗凝、升压等),结果有21例出现急性脑梗死。同样,Camps-Renom等^[7]使用传统方法治疗30例CWS患者,结果有24例进展为急性脑梗死。上述研究提示,传统治疗方法无法有效控制相当一部分CWS患者的症状进展。有报道发现负荷剂量的氯吡格雷(300 mg)可能对CWS有一定的疗效^[28-31]。Kawano等^[32]报道了1例CWS患者,在给予阿司匹林、阿加曲班、阿托伐他汀、西洛他唑、依达拉奉以及扩容药物治疗后,短暂性缺血症状仍反复发作;发作10次后给予负荷剂量的氯吡格雷,服药后2 h内再发3次,之后症状再无复发,提示负荷剂量的氯吡格雷对CWS有效。溶栓治疗是目前急性缺血性脑血管病最有效的治疗方法,但其能否应用于CWS的治疗尚存在争议,相关研究也较少。Camps-Renom等^[7]报道了12例接受溶栓治疗的CWS患者,入院时NIHSS平均为7分,其中有7例溶栓后短暂性缺血症状仍有发作,6例发展为脑梗死;3个月后随访发现有9例患者的改良RANKIN量表(mRS)评分 ≤ 2 分。该报道还综合了其他几个溶栓治疗的研究,共统计有29例CWS患者接受溶栓治疗,其中有16例患者在出院或者发病3个月后的mRS评分 ≤ 2 分,预后较好,且未见溶栓后出血的发生^[7]。此外,有些CWS患者有明确的病因,如大脑中动脉狭窄、大脑中动脉夹层、血管炎等,可尽早给予对因治疗,预后较好^[13-14, 33]。一些有关缺血性脑血管病抗血小板药物选择的研究发现,阿司匹林联合氯吡格雷^[34]或阿司匹林联合双嘧达莫^[35]治疗对预防TIA和脑梗死的发生效果显著,这两种治疗方案或许可以控制CWS的发生,防止CWS进展为脑梗死。

5 小结及展望

CWS是TIA的一种特殊亚型,发病率较低。目前国内外关于CWS的报道较少,且其发病机制和

治疗措施均未达成共识和指南,因此需要更多的大规模、多中心临床研究提供循证医学证据以指导临床诊治。由于CWS容易进展为急性脑梗死,危害较大,临床医生应在早期予以重视,加强诊治。

[参考文献]

- [1] DONNAN G A, O' MALLEY H M, QUANG L, HURLEY S, BLADIN P F. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features [J]. *Neurology*, 1993, 43: 957-962.
- [2] PAUL N L, SIMONI M, CHANDRATHEVA A, ROTHWELL P M. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA[J]. *Neurology*, 2012, 79: 1356-1362.
- [3] STAAF G, GEIJER B, LINDGREN A, NORRVING B. Diffusion-weighted MRI findings in patients with capsular warning syndrome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17: 1-8.
- [4] TASSI R, CERASE A, ACAMPA M, D' ANDREA P, GUIDERI F, GIUDICE G L, et al. Stroke warning syndrome: 18 new cases[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 331: 168-171.
- [5] FUJINAMI J, UEHARA T, KIMURA K, OKADA Y, HASEGAWA Y, TANAHASHI N, et al. Incidence and predictors of ischemic stroke events during hospitalization in patients with transient ischemic attack[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37: 330-335.
- [6] MUENGTAWEEPONGSA S, SINGH N N, CRUZ-FLORES S. Pontine warning syndrome: case series and review of literature[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19: 353-356.
- [7] CAMPS-RENO M, DELGADO-MEDEROS R, MARTÍNEZ-DOMEÑO A, PRATS-SÁNCHEZ L, CORTÉS-VICENTE E, SIMÓN-TALERO M, et al. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 571-575.
- [8] XU X, WEI Y F, ZHANG X D, YANG L L, CUI Z T, YAN J J. Value of higher-resolution MRI in assessing middle cerebral atherosclerosis and predicting capsular warning syndrome [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44: 1277-1283.
- [9] GUO Z N, XING Y Q, WANG S, MA H Y, LIU J, YANG Y. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: diffuse and sustained[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15269.
- [10] WILLIE C K, TZENG Y C, FISHER J A, AINSLIE P N. Integrative regulation of human brain blood flow [J]. *J Physiol*, 2014, 592: 841-859.
- [11] LALIVE P H, MAYOR I, SZTAJZEL R. The role of blood pressure in lacunar strokes preceded by TIAs

- [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16: 88-90.
- [12] FEDERICO F, SIMONE I L, LUCIVERO V, GIANNINI P, LADDOMADA G, MEZZAPESA D M, et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55: 489-494.
- [13] LEE J, ALBERS G W, MARKS M P, LANSBERG M G. Capsular warning syndrome caused by middle cerebral artery stenosis[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 296: 115-120.
- [14] CHEN Z C, SUN J Z, SHI Z H, LOU M. Capsular warning syndrome caused by spontaneous middle cerebral artery dissection [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18: 702-704.
- [15] CHATZIKONSTANTINOOU A, WILLMANN O, JÄGER T, SZABO K, HENNERICI M G. Transient ischemic attack patients with fluctuations are at highest risk for early stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27: 594-598.
- [16] 卑红喆, 佟丹, 王东, 王世霞, 杨月明, 黄维星, 等. 内囊预警综合征患者脑梗死的危险因素[J]. *国际脑血管病杂志*, 2015, 23: 607-610.
- [17] DOUGLAS V C, JOHNSTON C M, ELKINS J, SIDNEY S, GRESS D R, JOHNSTON S C. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2003, 34: 2894-2898.
- [18] MOREAU F, ASDAGHI N, MODI J, GOYAL M, COUTTS S B. Magnetic resonance imaging versus computed tomography in transient ischemic attack and minor stroke; the more you see the more you know[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2013, 3: 130-136.
- [19] ZHOU L X, NI J, XU W H, YAO M, PENG B, LI M L, et al. High-resolution MRI findings in patients with capsular warning syndrome [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 16.
- [20] FÖRSTER A, GASS A, KERN R, AY H, CHATZIKONSTANTINOOU A, HENNERICI M G, et al. Brain imaging in patients with transient ischemic attack; a comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging [J]. *Eur Neurol*, 2012, 67: 136-141.
- [21] ENRIQUEZ-MARULANDA A, AMAYA-GONZALEZ P, OROZCO J L. Pontine warning syndrome: a chameleon of ischemic stroke [J]. *Neurologist*, 2016, 21: 93-96.
- [22] NADARAJAN V, ADESINA T. Capsular warning syndrome [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-010503.
- [23] OLIVEIRA-FILHO J, AY H, KOROSHETZ W J, BUONANNO F S. Localization of clinical syndromes using DWI: two examples of the "capsular" warning syndrome[J]. *J Neuroimaging*, 2001, 11: 44-47.
- [24] SPRINGER M V, LABOVITZ D L. The capsular warning syndrome reconsidered[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36: 152.
- [25] COHEN J E, RABINSTEIN A, GOMORI J M, LEKER R R. Capsular warning syndrome and crescendo lacunar strokes after atherosclerotic stenosis of the recurrent artery of Heubner [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19: 1730-1733.
- [26] 陈智才, 胡笑月, 周佳君, 方珊, 魏孟丽, 刘建仁. 内囊警示综合征 11 例临床分析[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43: 824-827.
- [27] GUTIÉRREZ R B, GARCÍA P A, VILLANUEVA OSORIO J A, BRAVO Q N, VÁZQUEZ A P, DÍAZ O F, et al. [Intravenous thrombolysis in capsular warning syndrome: is it beneficial] [J]. *Neurologia*, 2013, 28: 444-446.
- [28] FAHEY C D, ALBERTS M J, BERNSTEIN R A. Oral clopidogrel load in aspirin-resistant capsular warning syndrome[J]. *Neurocrit Care*, 2005, 2: 183-184.
- [29] SAVCIC M, HAUERT J, BACHMANN F, WYLD P J, GEUDELIN B, CARIOU R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25 (Suppl 2): 15-19.
- [30] THEBAULT J J, KIEFFER G, CARIOU R. Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25: 3-8.
- [31] ASIL T, IR N, KARADUMAN F, CAGLI B, TUNCEL S. Combined antithrombotic treatment with aspirin and clopidogrel for patients with capsular warning syndrome; a case report [J]. *Neurologist*, 2012, 18: 68-69.
- [32] KAWANO H, NAKAJIMA M, INATOMI Y, YONEHARA T, ANDO Y. Loading dose of clopidogrel in combination with other antithrombotic therapy for capsular warning syndrome[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 1265-1266.
- [33] TANG C W, WANG P N, LIN K P, HUANG D F, WANG S J, CHEN W T. Microscopic polyangiitis presenting with capsular warning syndrome and subsequent stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 277: 174-175.
- [34] WANG Y J, WANG Y L, ZHAO X Q, LIU L P, WANG D, WANG C X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11-19.
- [35] MALLOY R J, KANAAN A O, SILVA M A, DONOVAN J L. Evaluation of antiplatelet agents for secondary prevention of stroke using mixed treatment comparison meta-analysis [J/OL]. *Clin Ther*, 2013, 35: 1490-1500. e7. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.004.