

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.09.1019

· 专题报道 ·

阿替普酶静脉溶栓治疗卒中预警综合征 11 例临床分析

沈芳, 邢鹏飞, 黄石仁, 张萍, 沈红健, 张永巍, 吴涛, 邓本强*
海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨卒中预警综合征(SWS)的临床特征及静脉溶栓治疗效果。**方法** 选取2013年9月至2018年1月在我院脑血管病中心接受阿替普酶静脉溶栓治疗的SWS患者11例,分析其临床特点、影像学表现及治疗效果。**结果** 11例SWS患者都存在脑血管病危险因素,其中7例有高血压病、4例有糖尿病、2例有高脂血症、1例有痛风。症状发作分型:7例为单纯运动型,4例为运动感觉型。磁共振弥散加权成像显示最终10例患者发展为缺血性脑卒中,病灶部位在内囊后肢、壳核、苍白球、放射冠、脑桥;头颈部计算机断层扫描血管成像检查未见大血管狭窄。治疗3个月后9例患者的改良Rankin量表评分为0~1分、1例为2分、1例为3分。**结论** 穿支病变是SWS发病的主要机制;静脉溶栓治疗不能阻止SWS进展为缺血性脑卒中,但可以改善患者预后。

[关键词] 卒中预警综合征;短暂性脑缺血发作;静脉溶栓疗法;预后

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)09-1019-04

Clinical analysis of 11 stroke warning syndrome patients treated with alteplase intravenous thrombolysis

SHEN Fang, XING Peng-fei, HUANG Shi-ren, ZHANG Ping, SHEN Hong-jian, ZHANG Yong-wei, WU Tao, DENG Ben-qiang*
Stroke Center, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics of stroke warning syndrome (SWS) and to explore the effectiveness of intravenous thrombolysis with alteplase. **Methods** Eleven patients with SWS, who received intravenous thrombolysis with alteplase in Stroke Center of our hospital between Sep. 2013 and Jan. 2018, were selected. The clinical features, imaging findings and therapeutic effects were analyzed. **Results** There were risk factors of cerebrovascular diseases in the 11 patients with SWS, in which 7 had hypertension, 4 had diabetes mellitus, 2 had hyperlipidemia, and 1 had gout. In the classification of symptoms, 7 patients were pure motor type and 4 were motor-sense type. Magnetic resonance diffusion weighted imaging showed that 10 patients developed ischemic stroke. The infarction located in the posterior limb of internal capsule, putamen, globus pallidus, corona and pons. Head and neck computed tomography angiography examination found no large vascular stenosis in the patients. The modified Rankin scale scored 0-1 in 9 patients, 2 in 1 patient, and 3 in 1 patient. **Conclusion** Perforating artery disease is the main pathogenesis of SWS. Intravenous thrombolysis does not prevent SWS to ischemic stroke, but it improves the prognosis of the patients.

[Key words] stroke warning syndrome; transient ischemic attack; intravenous thrombolytic therapy; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(9): 1019-1022]

1993年,Donnan等^[1]报道了表现为短时间内频繁、刻板的脑缺血发作患者50例,这些患者均出现一侧面部、上肢及下肢的运动和(或)感觉功能障碍,但无皮质功能受累表现,其中42%患者计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查显示内囊及内囊附近梗死,因此提出内囊预警综合征(capsular warning syndrome, CWS)的概念。随着磁共振弥散加权成像(diffusion

weighted imaging, DWI)的临床应用,发现部分有典型表现CWS患者的最终梗死病灶位于脑桥,Saposnik等^[2]将其命名为脑桥预警综合征(pontine warning syndrome, PWS)。临床上CWS与PWS难以鉴别,Tassi等^[3]将二者统称为卒中预警综合征(stroke warning syndrome, SWS),因其进展为永久性缺血性脑卒中风险高,且临床预后不良而受到重视。但针对SWS的治疗缺乏公认有效的办

[收稿日期] 2018-07-16 **[接受日期]** 2018-08-02

[基金项目] 上海市科委医学引导项目(124119a8900),上海市科技创新行动计划重点项目(14401970304)。Supported by Medical Guiding Project of Shanghai Science and Technology Committee (124119a8900) and Key Program of Technology and Innovation Action Plan of Shanghai (14401970304).

[作者简介] 沈芳,博士,住院医师。E-mail: 821982272@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161940, E-mail: xiaocalf@163.com

法。研究报道有抗血小板聚集、抗凝、升压、血液稀释和扩容等治疗方法,但疗效均未肯定^[1,4-6]。目前关于 SWS 静脉溶栓治疗的研究较少,且存在争议。本研究总结了 11 例接受静脉溶栓治疗 SWS 患者的临床资料,探讨 SWS 的临床特征及其静脉溶栓治疗效果。

1 资料和方法

1.1 病例资料 选择 2013 年 9 月至 2018 年 1 月在我院脑血管病中心接受重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 阿替普酶 (alteplase) 静脉溶栓治疗的 SWS 患者 11 例。纳入标准: (1) 符合 SWS 诊断标准,即 24 h 内出现 3 次及以上短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA),累及单侧面、上肢及下肢中 2 个及以上部位,表现为单纯运动和 (或) 感觉障碍而不伴皮质功能受损^[1]; (2) 按照急诊静脉溶栓流程进行规范 rt-PA 静脉溶栓治疗^[7]; (3) 入院后完善脑血管病危险因素评估,均行头颅 DWI 和头颈部计算机断层扫描血管成像 (computed tomography angiography, CTA) 检查; (4) 患者获得至少 3 个月的随访。本研究通过我院医学伦理委员会审批。

1.2 研究方法 收集 11 例患者的性别、年龄等一般资料,脑血管病危险因素 (包括高血压病、糖尿病、高脂血症、痛风、吸烟、嗜酒等),评估 TIA 类型 (单纯运动型、单纯感觉型、运动感觉型),抗栓方案,头颅 DWI 和头颈部 CTA 检查资料,年龄、血压、临床表现、症状持续时间、糖尿病 (age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms and diabetes; ABCD₂) 评分,治疗前和出院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分,以及治疗后 3 个月改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 (mRS 评分为 0~1 分为预后良好) 等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料若以 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈偏态分布的计量资料以中位数 (范围) 表示,计数资料以例数和百分数表示。

2 结果

11 例 SWS 患者的临床资料见表 1。其中男 9 例、女 2 例;年龄为 45~75 岁,平均年龄为 (60.8±9.9) 岁。脑血管病危险因素: 7 例有高血压病,4 例有糖尿病,2 例有高脂血症,1 例

有痛风,8 例有吸烟史,1 例有嗜酒史。TIA 类型: 7 例为单纯运动型,4 例为运动感觉型。TIA 次数与持续时间: 溶栓前 24 h 内 3 例患者 TIA 6 次,2 例 5 次,2 例 4 次,4 例 3 次,且所有患者 TIA 持续时间均未超过 1 h; 溶栓后 7 例患者肢体麻木、肢体无力等 TIA 症状消失 (其中 3 例在溶栓后 24 h 内再发 TIA 且最终持续存在),4 例症状持续存在但 TIA 均为 0 次。11 例患者的 ABCD₂ 评分为 3~5 分,平均为 (4.18±0.87) 分; 溶栓前 NIHSS 评分为 3~13 分,中位数为 5 分,出院时 NIHSS 评分为 0~7 分,中位数为 0 分。影像学特点: DWI 检查在溶栓后 36~72 h 完成,10 例患者 DWI 检查提示进展为缺血性卒中,梗死部位包括内囊后肢、壳核、苍白球、放射冠、脑桥腹内侧 (图 1); 仅 1 例患者无新发梗死灶。头颈部 CTA 检查均未见双侧颈内动脉、双侧大脑中动脉、基底动脉狭窄超过 30%。抗栓治疗: 静脉溶栓后无患者发生出血转化,均于溶栓后 24 h 启动阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗 3 周,3 周后 9 例患者接受阿司匹林 100 mg、2 例患者接受氯吡格雷 75 mg 每日 1 次治疗。预后: 治疗后 3 个月无患者再发卒中; 9 例 (81.8%) 患者的 mRS 评分为 0~1 分,1 例为 2 分,1 例为 3 分。

3 讨论

SWS 属于 TIA 一种特殊亚型,发病率较低,占有 TIA 的 1.5%~2.5%^[8]。同期,我院脑血管病中心共有 59 例患者在接受静脉溶栓治疗前 24 h 内有 TIA 史,本组 11 例 SWS 患者占其中 18.64%。与其他类型 TIA 相比,临床对 SWS 患者静脉溶栓治疗选择可能更积极。SWS 发病机制尚未阐明,主要认为与穿支病变有关,包括穿支微血栓及灌注不足、小动脉玻璃样变、大动脉粥样硬化斑块阻塞穿支等^[5,9-10]。本组患者均存在一支或多支小动脉病变的危险因素,其中高血压病占比高。同时,CTA 检查未见头颈部血管明显硬化狭窄。10 例患者溶栓后 DWI 检查提示新发梗死灶位于内囊后肢、放射冠、壳核、苍白球、脑桥腹内侧,这些部位在解剖上属于豆纹动脉、脉络膜前动脉、旁正中动脉等小动脉供血区域,提示穿支病变可能是 SWS 发病的主要机制之一。目前 SWS 尚缺乏公认的治疗方案,常用治疗方法有抗血小板聚集 (双抗或单抗)、抗凝、降纤、升压、血液稀释和扩容等,虽然这些治疗方法对改善 SWS 临床症状有一定益处,但不能改变 SWS 发展为缺血性脑卒中的结局。

表 1 11 例卒中预警综合征患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of 11 patients with stroke warning syndrome

No.	Gender	Age (year)	Risk factor	TIA type	TIA times before/after IVT	ABCD ₂ score before IVT	NIHSS score before/after IVT	Lesion location in DWI	3-month mRS score
1	Male	70	HP, smoking	Left motor-sense	5/0	3	4/0	Right pallidum	0
2	Male	65	DM, smoking	Right motor	4/0	5	6/2	Left internal capsule	1
3	Male	73	HP, gout	Right motor	3/0	5	6/7	Left anteromedial pons	3
4	Male	59	DM, smoking	Left motor-sense	3/0	4	4/0	Right internal capsule/allidum	0
5	Male	51	HP, smoking	Left motor-sense	5/1	3	13/0	Right putamen/corona	0
6	Female	75	HP, DM	Right motor	6/0	5	4/0	None	0
7	Male	45	HLP, smoking	Left motor	3/0	3	8/0	Right internal capsule	0
8	Female	60	DM	Left motor	3/0	5	3/0	Right putamen/corona	0
9	Male	59	HP, HLP, smoking	Right motor	4/0	4	3/1	Left anteromedial pons	1
10	Male	64	HP, smoking, drinking	Right motor	6/4	5	5/3	Left anteromedial pons	1
11	Male	48	HP, smoking	Left motor-sense	6/1	4	9/5	Right internal capsule	2

HP: Hypertension; DM: Diabetes mellitus; HLP: Hyperlipoidemia; TIA: Transient ischemic attack; IVT: Intravenous thrombolysis; ABCD₂: Age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms and diabetes; NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; DWI: Diffusion weighted imaging; mRS: Modified Rankin scale

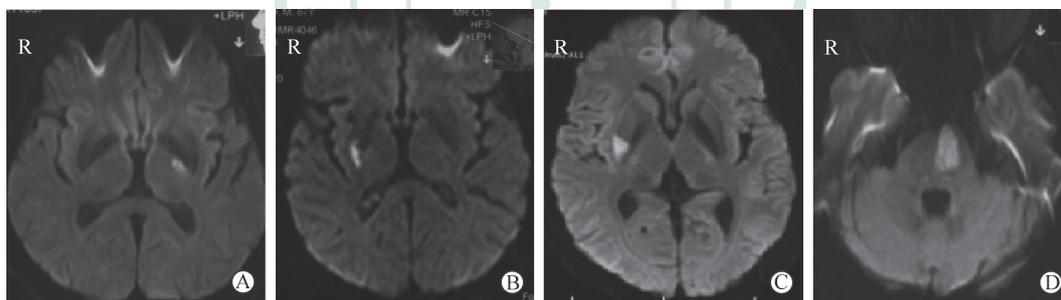


图 1 卒中预警综合征患者头颅磁共振弥散加权成像

Fig 1 Cranial magnetic resonance diffusion weighted imaging of stroke warning syndrome patients

A: Patient 2 with posterior limb of left internal capsule infarction; B: Patient 4 with posterior limb of right internal capsule and right pallidum infarction; C: Patient 5 with right putamen and corona infarction; D: Patient 10 with left anteromedial pons infarction

国内关于 SWS 患者静脉溶栓治疗效果的研究仅有个案报道。在国外, Tassi 等^[3]报道 9 例 SWS 患者接受 rt-PA 静脉溶栓治疗, 仅有 2 例 3 个月随访 mRS 评分为 0~1 分。Camps-Renom 等^[6]报道 12 例静脉溶栓的 SWS 患者中 8 例预后良好。这两项小样本研究结果中静脉溶栓治疗的预后差异大, 无病例发生溶栓后出血。因此, 对 SWS 患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性缺乏有力证据。本研究纳入的 11 例 SWS 患者在静脉溶栓前都经过慎重考虑, 且在选择病例时均遵循 TIA 频率高、持续时间长、发作时 NIHSS 评分高、肢体功能障

碍明显的原则。本组患者中 TIA 均为单纯运动型或运动感觉型, 无单纯感觉型, ABCD₂ 评分普遍较高, 也体现了这一点。

与其他类型 TIA 不同, SWS 早期进展为缺血性脑卒中风险更高, 7 d 内脑卒中发生率达 60%^[8]。但本组患者并未因为接受静脉溶栓治疗, 而降低发展为缺血性脑卒中的可能性。所有患者均在治疗后 72 h 内进行头颅 DWI 检查, 发现 10 例 (90.9%) SWS 患者有新发梗死灶。分析原因: (1) ABCD₂ 评分是预测早期脑卒中风险的重要手段, ABCD₂ 评分越高 DWI 检查阳性概率越

大^[1]。本研究中有 8 例患者 ABCD₂ 评分≥4 分,挑选的病例本身已在早期发生脑卒中的中高危组。高萍等^[12]报道 6 例 SWS 患者的 ABCD₂ 评分≥4 分,5 例均经 DWI 检查证实为急性内囊或丘脑梗死。此外,可以通过年龄、血压、临床表现、症状持续时间、糖尿病和双重短暂性脑缺血发作(age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms, diabetes and dual transient ischemic attack; ABCD₃-I)评分预测早期脑卒中风险。马灿灿等^[13]报道 3 例静脉溶栓 SWS 患者 ABCD₃-I 评分均≥8 分。本组患者以目前 ABCD₂ 评分为基础,每例患者最少可以增加 4 分推算,至少 7 例患者的 ABCD₃-I 评分≥8 分。(2)付胜奇等^[14]研究认为糖尿病、入院时体温高、高血压病可能是 SWS 进展为缺血性脑卒中的主要危险因素。本组患者高血压病、糖尿病患病率高,发病前疾病知晓率低、控制情况差,是进展为缺血性脑卒中的另一可能原因。

尽管如此,本组 SWS 患者在溶栓后 TIA 次数明显减少,甚至未再发作,这提示早期 rt-PA 静脉溶栓治疗仍是有效的。陈淑媛等^[15]研究发现 TIA 患者在早期进行静脉溶栓治疗可以较大程度降低发作频率,降低急性缺血性脑卒中风险,尤其是高危患者疗效更为显著,并认为与静脉溶栓治疗能溶解闭塞血管的微血栓有关。另外,所有患者 rt-PA 静脉溶栓治疗后均未发生出血转化,溶栓 24 h 后使用双联抗血小板治疗,尽管 10 例患者有新发梗死灶,但 5 例患者出院时无症状。在双联抗血小板治疗 3 周后调整为阿司匹林或氯吡格雷单联抗血小板治疗,且积极控制动脉粥样硬化危险因素情况下,3 个月随访无患者再发脑卒中事件,9 例患者的 mRS 评分为 0~1 分,预后良好率为 81.8%,明显优于国外研究报道的治疗效果^[3,6]。这一结果也表明 SWS 患者静脉溶栓联合后续的抗血小板治疗安全、有效,远期预后良好。

SWS 在临床实践中并不罕见,但在进行静脉溶栓时往往存在病例选择的偏倚,因此较难进行基线一致的病例对照研究以证实静脉溶栓治疗的有效性和安全性。静脉溶栓治疗虽难以阻止进展为缺血性脑卒中的结局,但是可改善患者预后。在其他治疗方案缺乏有力证据的情况下,对于脑卒中风险中高危的 SWS 患者静脉溶栓治疗可能是一个理想的选择。

[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] SAPOSNIK G, NOEL DE TILLY L, CAPLAN L R. Pontine warning syndrome[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65: 1375-1377.

[3] TASSI R, CERASE A, ACAMPA M, D'ANDREA P, GUIDERI F, LO GIUDICE G, et al. Stroke warning syndrome: 18 new cases[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 331: 168-171.

[4] 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.

[5] 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.

[6] CAMPS-RENOM P, 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.

[7] JAUCH E C, SAVER J L, ADAMS H P JR, BRUNO A, CONNORS J J, DEMAERSCHALK B M, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44: 870-947.

[8] 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.

[9] XU X, WEI Y, ZHANG X, YANG L, CUI Z, YAN 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.

[10] 孙旭,黎佳思,陆悦,郑惠文,毕晓莹. 内囊预警综合征研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38: 366-369.

[11] SUN X, LI J S, LU Y, ZHENG H W, BI X Y. Research progress of capsular warning syndrome[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2017, 38: 366-369.

[12] CALVET D, TOUZÉ E, OPPENHEIM C, TURC G, MEDER J F, MAS J L. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA[J]. *Stroke*, 2009, 40: 187-192.

[13] 高萍,张志翔,陈治国,恽文伟. 内囊预警综合征的临床分析(附 6 例报道)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2013, 20: 180-183.

[14] 马灿灿,陈蓓蕾,徐俊,张熙斌,叶靖,李晓波,等. 内囊预警综合征患者静脉溶栓三例报道[J]. *中国卒中杂志*, 2016: 131-136.

[15] 付胜奇,张淑玲,张洪涛,张道培,嵇朋. 内囊预警综合征进展为脑梗死患者的危险因素分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31: 50-52.

[15] 陈淑媛,王新平,王世民,陈荣杰,张东菊,王江川. 以 TIA 为临床表现的急性脑梗死溶栓观察[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31: 236-239.

[本文编辑] 杨亚红