

· 综述 ·

# 脑小血管病与静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的相关性研究进展

陈彤<sup>1</sup>, 陈国芳<sup>1</sup>, 陈政宇<sup>2</sup>, 马冬娇<sup>3</sup>

1. 徐州市中心医院神经内科, 江苏 徐州 221009; 2. 南京中医药大学研究生院, 江苏 南京 210023;

3. 徐州医科大学徐州临床学院, 江苏 徐州 221004

**摘要:** 静脉溶栓对于发病时间窗内急性缺血性脑卒中(AIS)患者是公认的有效治疗手段。神经影像技术的进步使越来越多的AIS患者检测出合并有脑小血管病。相关研究表明脑小血管病会增加AIS静脉溶栓出血转化发生风险和转归不良,但目前结论尚未统一。本文从脑小血管病亚型和脑小血管病总体负荷两个角度出发,综述其对AIS静脉溶栓出血转化和临床转归影响的研究进展。

**关键词:** 脑小血管病; 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 出血转化; 转归

**中图分类号:** R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)08-1134-04

## Research progress of correlation between cerebral small vessel disease and intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke

CHEN Tong\*, CHEN Guo-fang, CHEN Zheng-yu, MA Dong-jiao

\*Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

Corresponding author: CHEN Guo-fang, E-mail: cgfxdd@126.com

**Abstract:** Intravenous thrombolysis is an effective treatment for patients with acute ischemic stroke (AIS) within the onset time window. With the development of neuroimaging technology, the detection rate of cerebral small vessel disease (CSVD) is higher in AIS patients. Related studies have shown that CSVD can increase the risk and poor outcome of hemorrhage following thrombolytic therapy for AIS, but there has not yet been a unified conclusion at present. Focusing on the subtypes of CSVD and the total illness burden, this paper reviews the research progress of hemorrhage transformation and clinical prognosis in AIS patients after intravenous thrombolysis.

**Keywords:** Cerebral small vessel disease; Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Hemorrhage transformation; Clinical outcome

**Fund program:** National Key Research and Development Plan Precision Medicine Research (2016YFC0901004)

脑血管病已经成为我国居民因疾病死亡的首位病因,其中以急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)最为多见。目前超早期使用rt-PA静脉溶栓是公认的改善神经功能结局的有效治疗手段<sup>[1]</sup>。研究发现导致AIS发生出血转化和转归不良的危险因素很多,神经影像学上如梗死面积和体积、脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)等。其中WMH和CMB是脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)在影像上的标志性表现。目前国内外有多项研究围绕着脑小血管病亚型与AIS静脉溶栓的相关性这一主题开展,但结论尚未统一。在实际的临床工作中脑卒中患者常合并有2种或2种以上CSVD亚

型,因此有学者提出了CSVD总体负荷这一概念<sup>[2]</sup>。本文从脑小血管病亚型和脑小血管病总体负荷两个角度,综述其对静脉溶栓出血转化和临床转归的影响研究进展。

### 1 CSVD亚型对AIS静脉溶栓出血转化和临床转归的影响

由于CSVD初期多无明显的临床症状,所以在疾病发生早期往往易被忽视。神经影像技术的进步通过检测脑部微组织结构 and 评估血管功能使CSVD初期阶段得到研究。CSVD影像上的标志性表现主要包括近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、WMH、CMB、腔隙、血管周围间隙(perivascular space, PVS)和脑萎缩六大征象。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.022

基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究(2016YFC0901004)

通信作者: 陈国芳, E-mail: cgfxdd@126.com

出版日期: 2022-08-20

**1.1 RSSI** RSSI是指位于穿支动脉供血区域的近期梗死灶,影像上提示RSSI发生在近几周内或者与患者临床症状相对应。RSSI的MRI表现为DWI和FLAIR上直径 $\leq 20$  mm的高信号。目前关于静脉溶栓治疗发病时间窗内RSSI的有效性和安全性是有争论的。首先,RSSI是缺血性脑卒中亚型中临床转归最好的,因此一部分患者会因为静脉溶栓增加出血转化的风险而不选择溶栓;其次,RSSI没有明确的血栓形成证据,所以药物再灌注的疗效受到质疑。国内外学者对此进行了相关报道,结果尚未统一。

相关研究表明,接受静脉溶栓的RSSI患者有着更低的出血风险和更好的临床转归。一项基于SITS国际卒中登记中心数据库的研究将RSSI患者根据是否溶栓分为两组,分析数据后显示,溶栓组与未溶栓组相比,有着更好的神经功能结局;而与接受溶栓的其他AIS亚型组相比,RSSI组有着更低的出血风险<sup>[3]</sup>。该研究证实了静脉溶栓治疗发病时间窗内RSSI是有效且安全的,并表示在AIS超急性期不能因为怀疑是RSSI而采用与其他卒中亚型不同的治疗方法。Zivanovic等<sup>[4]</sup>研究表明,与未接受静脉溶栓的RSSI组相比,RSSI溶栓组住院时间明显缩短,出院时无神经功能缺损症状的可能性明显增加,获得完全康复的概率增加了约8倍。

另一些研究却表示RSSI是早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)和转归不良的独立危险因素。一项前瞻性研究纳入了227例大脑中动脉穿支血管供血区的急性单发皮质下小梗死患者,根据病变部位分为近端单发皮质下小梗死组和远端单发皮质下小梗死组,研究发现近端组患者出现END和转归不良的概率更高<sup>[5]</sup>。Zhou等<sup>[6]</sup>研究表明虽然RSSI早期可能会有较好的转归,但是通过随访观察发现RSSI患者长期转归是不佳的,其发生卒中复发、痴呆和死亡的风险是增加的。

**1.2 WMH** WMH指位于脑室周围和半卵圆中心弥漫的斑点状或斑片状病灶,在MRI的T2WI和FLAIR上为高信号。虽然年龄是决定WMH严重程度最重要的因素,但遗传因素和血管危险因素如高血压、糖尿病、吸烟等对WMH的发生发展也起着重要作用。目前国内外关于WMH对AIS静脉溶栓出血转化和临床转归的影响说法不一。

相关研究表明WMH可导致梗死体积扩大,与END、出血转化和转归不良有关。一多中心研究共纳入5 035例患者,研究发现基线WMH体积与大动脉粥样硬化型脑卒中和小血管闭塞型脑卒中发病后90 d时改良Rankin量表评分呈正相关,WMH体积越大,患者临床转归越差<sup>[7]</sup>。Henninger等<sup>[8]</sup>研究在证实上述观点的同时发现重度WMH与AIS梗死体积 $> 27$  ml呈显著相关性。一项荟萃分析纳入15项研究共6 967例接受静脉或动脉溶栓的患者,结果发现WMH严重程度与症状性脑出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, SICH)和转归不良有关<sup>[9]</sup>。

有研究显示WMH与AIS静脉溶栓出血转化和临床转归无明显相关性。Curtze等<sup>[10]</sup>研究表明WMH不增加AIS静脉溶栓出血转化的发生风险。Yang等<sup>[11]</sup>研究主要是探讨亚洲

人WMH严重程度与SICH的相关性,该研究采用两种WMH评分量表及CT和MRI两种成像方式进行评估,结果显示无论采用何种评分量表或者何种成像方式,WMH与SICH之间无明显相关性。但该研究存在局限性,研究过程中患者若发生出血事件则不再完善颅脑MRI检查,所以在接受MRI检查的患者中发生SICH或者其他出血事件的比例是低于未接受颅脑MRI检查的患者。

**1.3 CMB** CMB是由于血液经过小血管壁渗漏导致脑小血管周围含铁血黄素沉积造成的,在影像学上表现为T2GRE和SWI上边界清楚均质的信号缺失灶。位于灰白质交界区或额顶颞枕皮质的CMB通常与脑淀粉样血管病有关;位于皮质下深部区域如基底节区、脑干和小脑等部位的CMB通常认为与高血压病有关。有研究指出CMB数量和部位可能会影响静脉溶栓出血转化和临床转归,但尚无定论。

Charidimou等<sup>[12]</sup>研究共纳入8个中心的1 973例AIS静脉溶栓患者,进行Meta分析后发现CMB高负荷与出血转化和3~6个月不良转归有关。CMB数量 $> 5$ 个,患者转归不良概率增加1倍;CMB数量 $> 10$ 个,患者转归不良概率增加4倍。该研究还认为CMB与远端脑实质出血相关,但尚未从统计学角度证明。Zand等<sup>[13]</sup>研究显示CMB数量 $> 10$ 个时,静脉溶栓患者SICH的发生风险增加( $P < 0.01$ )。我国关于AIS的诊治指南中也将CMB(1~10个)纳入rt-PA静脉溶栓的相对禁忌证之中<sup>[1]</sup>。

有些研究却显示CMB并不会增加溶栓出血转化的发生风险,也与临床转归无关。Gratz等<sup>[14]</sup>研究共计纳入392例AIS患者,其中静脉溶栓174例,动脉溶栓150例,桥接治疗68例,所有患者在溶栓前均接受SWI检查。该研究显示无论是CMB的数量、优势部位,还是推断的可能发病机制,均不会增加出血转化的发生。Turc等<sup>[15]</sup>通过回顾性分析发现,CMB的存在、负荷、优势部位和推测的潜在血管病变与SICH和转归不良之间无相关性。

**1.4 腔隙** 腔隙是指位于皮质下直径3~15 mm充满液体的小腔,信号强度与脑脊液相同。腔隙的出现主要与以下3个方面有关:(1)陈旧性腔隙性脑梗死;(2)陈旧性出血性病变;(3)扩大的血管周围间隙。相关研究表明腔隙与脑白质结构的完整性、认知障碍、步态障碍和卒中后抑郁等方面密切相关。关于腔隙对静脉溶栓出血转化和临床转归的影响相关文献报道较少。一项前瞻性研究中共纳入175例AIS患者,根据腔隙数量分为单发组(1个腔隙)和多发组( $> 1$ 个腔隙),通过为期1年的随访观察后发现:多发组较单发组有着更高的卒中复发率和更差的临床转归<sup>[16]</sup>。而另一项研究在对259例AIS患者完成基线MRI扫描并随访90 d后发现,腔隙与临床转归之间无显著相关性<sup>[17]</sup>。

**1.5 PVS** PVS是指包绕穿支血管沿着血管走行的间隙。由于PVS是微观结构,不能在常规MRI上观察到,所以通常能在MRI序列上观察到的是扩大的血管周围间隙(enlarged PVS, EPVS),其信号强度在MRI各个序列上与脑脊液相同,直径一般 $< 3$  mm。EPVS高负荷与卒中后神经功能转归、认知

障碍、血管性痴呆、阿尔茨海默病等有关。EPVS 根据病变部位分为基底节区 EPVS(basal ganglia EPVS, BG-EPVS)和半卵圆中心 EPVS(entrum semiovale EPVS, CS-EPVS)。BG-EPVS 在高血压相关性 CSVD 中常见,CS-EPVS 常提示脑淀粉样血管病和阿尔兹海默病。关于 EPVS 与静脉溶栓出血转化和临床转归的关系研究者们尚未达成共识。一项多中心前瞻性研究经过为期 6 年的随访观察后显示,BG-EPVS 数量 11~20 个组与 BG-EPVS 数量 $\leq 10$  个组相比,脑卒中复发风险不增加;BG-EPVS 数量 $>20$  个组,患者脑卒中复发风险增加 1 倍;研究同时证实 CS-EPVS 与脑卒中复发不相关<sup>[18]</sup>。Duperron 等<sup>[19]</sup>研究 EPVS 总负荷与缺血性脑卒中出血转化之间的关系( $n=1\ 678$ )。在随访(9.1 $\pm$ 2.6)年后发现 EPVS 总负荷越重,AIS 出血转化的发生风险越高。哥伦比亚大学一项基于多种族前瞻性研究发现,EPVS 高负荷增加了患者血管事件(心肌梗死和所有类型脑卒中)的患病风险和死亡风险<sup>[20]</sup>。Ding 等<sup>[21]</sup>研究指出 EPVS 可以作为预测 AIS 患者临床转归的指标。上述研究表明 EPVS 高负荷会增加 AIS 出血转化的发生风险和卒中复发,导致转归不良。

但也有研究指出 EPVS 与 AIS 静脉溶栓患者神经功能结局无关,也不会增加出血转化的发生<sup>[22]</sup>。另一项 Meta 分析结果也显示 EPVS 与 AIS 的发生无明显相关性<sup>[23]</sup>。

**1.6 脑萎缩** 脑萎缩是指脑容积的减少,其发生发展与特定的局灶性损伤无关。目前研究中较为统一的观点是脑萎缩是卒中后认知功能障碍的危险因素。关于脑萎缩对卒中患者神经功能结局和终末风险的影响目前尚无统一的说法。Pedraza 等<sup>[24]</sup>研究纳入 295 例合并有前循环颅内血管闭塞的 AIS 患者,所有患者均接受血管内介入治疗并经影像证实血管再通成功。该研究将发病后 90 d 改良 Rankin 量表评分 $>2$  定义为血管无效再通。该研究显示顶枕颞区的皮质萎缩与无效再通有关。同时 Qu 等<sup>[25]</sup>考虑到不同部位对血管病变的耐受性不同,将纳入病例资料根据脑萎缩部位分组,随访 6 个月后发现内侧面叶萎缩是转归不良的独立危险因素。然而,Arba 等<sup>[26]</sup>研究结果却与上述结论大相径庭,该研究指出脑萎缩与 AIS 静脉溶栓患者临床转归无关。另外一项前瞻性研究发现,脑萎缩可降低 AIS 恶性水肿相关的 END 发生风险,并指出脑萎缩与患者发病 3 个月后的临床结局无关<sup>[27]</sup>。

## 2 CSVD 总体负荷对 AIS 静脉溶栓临床转归的影响

目前 CSVD 总体负荷评分量表种类较多,不同研究根据 CSVD 亚型在脑损伤中所占比重不同,赋予的分值也不同。目前应用较为广泛的是 Staals 等<sup>[2]</sup>提出的 CSVD 总体负荷评分量表。该量表总分为 0~4 分,评分标准如下:根据 Fazekas 量表 DWMH 评分 $\geq 2$  分和(或)PVH 评分为 3 分计为 1 分;腔隙数量 $\geq 1$  个计为 1 分;CMB 数量 $\geq 1$  个计为 1 分;PVS 数量 $>10$  个计 1 分,分数越高,代表 CSVD 总体负荷越重。目前研究者们围绕 CSVD 总体负荷开展了多项研究。Lau 等<sup>[28]</sup>研究发现 CSVD 总体负荷与 AIS 和短暂性脑缺血发作的复发有显著相关性。刘雪云等<sup>[29]</sup>研究表明 CSVD 总体负荷是预测 AIS 静

脉溶栓临床转归的可靠指标,CSVD 总体负荷评分区别转归良好与转归不良的截断值为 1.5 分。另外一项研究共纳入 1 096 例 AIS 患者,探讨了 CSVD 总体负荷与 AIS 死亡风险的相关性,长期随访观察后发现,CSVD 总体负荷与全因死亡和致死性缺血性/出血性脑卒中的发生呈独立相关,CSVD 可作为预测脑卒中患者死亡风险的影像学标志物<sup>[30]</sup>。Suzuyama 等<sup>[31]</sup>研究健康成年人 CSVD 总体负荷与心脑血管事件(所有形式的脑卒中、缺血性心脏病、急性心力衰竭和主动脉夹层)之间的关系,在平均随访 7.6 年后发现 CSVD 总体负荷评分越高,患者发生心脑血管事件的风险越大。目前关于 CSVD 总体负荷与静脉溶栓出血转化和 END 的相关性研究很少,因此在未来有待进一步探索。

## 3 总结与展望

CSVD 总体负荷这一概念被提出后研究者们发现其能更有效的评估 CSVD 对静脉溶栓出血转化和临床转归的影响。目前 CSVD 总体负荷评分标准尚不完善,一方面是因为不同量表纳入的 CSVD 影像学标志物不同,赋予的分值也不同;另一方面是因为随着影像技术的进步如 7.0 T MRI 的应用,新的影像学标志物如脑微小梗死等概念被提出,但是现有量表却很少将其纳入模型之中。希望未来能够科学全面的制定出 CSVD 总体负荷影像学标志物的纳入标准,制定出更合理的 CSVD 总体负荷评分量表。

**利益冲突** 无

## 参考文献

- [1] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): 1-LXII.
- [2] Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. Neurology, 2014, 83(14): 1228-1234.
- [3] Matusевич M, Paciaroni M, Caso V, et al. Outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute lacunar stroke: an observational study based on SITS international registry and a meta-analysis [J]. Int J Stroke, 2019, 14(9): 878-886.
- [4] Zivanovic Z, Gubi M, Vlahovic D, et al. Patients with acute lacunar infarction have benefit from intravenous thrombolysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(2): 435-440.
- [5] 付胜奇, 李浩然, 石宝洋, 等. 大脑中动脉供血区单发皮质下小梗死患者的临床特征分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(3): 202-206.  
Fu SQ, Li HR, Shi BY, et al. Characteristics of single subcortical small infarction in the middle cerebral artery territory[J]. Natl Med J China, 2020, 100(3): 202-206.
- [6] Zhou ZE, Delcourt C, Xia C, et al. Low-dose vs standard-dose alteplase in acute lacunar ischemic stroke: the ENCHANTED trial[J]. Neurology, 2021, 96(11): e1512-e1526.
- [7] Xu TQ, Lin WZ, Feng YL, et al. Leukoaraiosis is associated with clinical symptom severity, poor neurological function prognosis and

- stroke recurrence in mild intracerebral hemorrhage: a prospective multi-center cohort study[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(4): 819–823.
- [8] Henninger N, Khan MA, Zhang JY, et al. Leukoaraiosis predicts cortical infarct volume after distal middle cerebral artery occlusion [J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 689–695.
- [9] Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, et al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis[J]. *Neurology*, 2017, 88(7): 638–645.
- [10] Curtze S, Melkas S, Sibolt G, et al. Cerebral computed tomography-graded white matter lesions are associated with worse outcome after thrombolysis in patients with stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1554–1560.
- [11] Yang CM, Hung CL, Su HC, et al. Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196505.
- [12] Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis [J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2084–2090.
- [13] Zand R, Tsivgoulis G, Singh M, et al. Cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage post intravenous thrombolysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(3): 538–544.
- [14] Gratz PP, El-Koussy M, Hsieh K, et al. Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients [J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1684–1688.
- [15] Turc G, Sallem A, Moulin S, et al. Microbleed status and 3-month outcome after intravenous thrombolysis in 717 patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2458–2463.
- [16] Arauz A, Murillo L, Cantú C, et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases [J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2453–2458.
- [17] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1462–1473.
- [18] Du J, Xu Q. Neuroimaging studies on cognitive impairment due to cerebral small vessel disease [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(2): 99–101.
- [19] Duperron MG, Tzourio C, Schilling S, et al. High dilated perivascular space burden: a new MRI marker for risk of intracerebral hemorrhage [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 84: 158–165.
- [20] Gutierrez J, Elkind MSV, Dong C, et al. Brain perivascular spaces as biomarkers of vascular risk: results from the northern Manhattan study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(5): 862–867.
- [21] Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(9): 1105–1112.
- [22] Arba F, Giannini A, Piccardi B, et al. Small vessel disease and biomarkers of endothelial dysfunction after ischaemic stroke [J]. *Eur Stroke J*, 2019, 4(2): 119–126.
- [23] Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(4): 359–371.
- [24] Pedraza MI, de Lera M, Bos D, et al. Brain atrophy and the risk of futile endovascular reperfusion in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1514–1521.
- [25] Qu JF, Chen YK, Zhong HH, et al. Preexisting cerebral abnormalities and functional outcomes after acute ischemic stroke [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2019, 32(6): 327–335.
- [26] Arba F, Palumbo V, Boulanger JM, et al. Leukoaraiosis and lacunes are associated with poor clinical outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(1): 62–67.
- [27] Tschirret O, Moreno Legast G, Mansuy A, et al. Impact of brain atrophy on early neurological deterioration and outcome in severe ischemic stroke treated by intravenous thrombolysis [J]. *Eur Neurol*, 2018, 79(5/6): 240–246.
- [28] Lau KK, Li LX, Schulz U, et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: validation in 2 large cohorts [J]. *Neurology*, 2017, 88(24): 2260–2267.
- [29] 刘雪云, 李坦, 王濯, 等. 脑小血管病总体负荷与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的关系 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(3): 209–215.
- Liu XY, Li T, Wang Z, et al. Relationship between total cerebral small vessel disease burden and hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis [J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(3): 209–215.
- [30] Song TJ, Kim J, Song D, et al. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke [J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(2): 187–195.
- [31] Suzuyama K, Yakushiji Y, Ogata A, et al. Total small vessel disease score and cerebro-cardiovascular events in healthy adults; the Kashima scan study [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(9): 973–979.

收稿日期:2022-01-16 修回日期:2022-02-11 编辑:石嘉莹