

脑侧支循环与缺血性脑卒中

王富鑫¹ 综述 李龙宣^{1,2} 审校

1. 广东医学院附属医院神经内科, 广东省湛江市 524001

2. 上海市浦东新区公利医院神经科, 上海市 200135

摘要: 脑侧支循环的建立是脑缺血后的一种继发性代偿机制, 影响着缺血性脑卒中的发生、发展、治疗和预后。良好的侧支循环可以减少患者发生缺血性脑卒中的风险, 增加可逆性脑缺血区的血液供应, 保护脑组织, 使脑梗死面积减少, 改善预后, 准确而完整地评估侧支循环有助于判断脑梗死患者的预后, 制定相应的治疗方案。

关键词: 缺血性脑卒中; 侧支循环; 血管新生; 评估; 预后

缺血性脑卒中具有发病率高、致残率高、复发率高的特点, 目前主要的治疗措施是使血管再通。近年研究发现良好的侧支循环可减少梗死灶容积、改善预后, 降低复发风险^[1,2]。此外, 准确而完整地评估侧支循环可能是决定缺血性脑卒中个体化治疗的前提条件之一^[3]。因此, 了解脑侧支循环的功能状况具有重要价值。本文将从侧支循环的代偿分级、影响因素、评估方法和临床意义等多方面对其进行综述, 以期为临床和科研工作提供思路。

1 侧支循环的概念及代偿途径

脑侧支循环是指当大脑的某供血动脉严重狭窄或闭塞时, 血流通过其他血管(侧支或新形成的血管吻合)到达缺血区, 从而使缺血组织得到不同程度的灌注代偿^[4]。

根据开放层次, 脑侧支循环可分为 3 级: 一级侧支循环即脑底的 Willis 环, 作为最重要的代偿途径, 可迅速使左右大脑半球及前后循环的血流相互沟通, 在缺血早期即可发挥代偿作用。二级侧支循环是指眼动脉、软脑膜吻合支以及其他颅内、外动脉分支的吻合等, 当 Willis 环的代偿不能满足患侧脑组织供血需求时, 开始发挥作用, 在缺血后需要一定的时间进行代偿。当二级代偿仍不能满足供血需求时, 三级侧支循环——新生血管就成为最终的侧支代偿途径, 这一代偿过程需要数天才能完成。因个体差异, 侧支代偿起主要作用的血管可以是一

级侧支, 也可以是二或三级侧支^[5]。

2 影响侧支循环的因素

侧支循环的代偿能力受诸多因素的影响, 包括侧支循环血管的完整性及变异性、管腔内径、脑血管狭窄程度和速度、脑血管病相关危险因素以及遗传因素等。

侧支循环的结构完整性是发挥其一级和二级侧支循环代偿能力的重要前提, 尤其是 Willis 环, 而普通人群中 Willis 环的完整率仅为 50%^[6]。侧支循环血管变异性是指血管起源数目的异常, 以后交通动脉变异最为常见^[7], 表现为胚胎型大脑后动脉, 这种 Willis 环无法完成前后循环之间的代偿作用。侧支循环代偿能力最终取决于管腔内径, 管径越粗则代偿能力越强。一般认为 Willis 环管径 < 1 mm, 其代偿能力不良, 但依然有一定的代偿作用。Orosz 等^[8]研究表明侧支循环代偿能力不仅取决于管腔内径, 而且受前交通动脉/后交通动脉末端压力梯度的影响。研究发现脑动脉狭窄程度越重, 狭窄发生速度越慢, 侧支循环越好, 其可能因为脑长期低灌注, 使得脑组织处于低氧耐受状态, 导致多种促血管生长因子浓度增加, 进而促进血管新生和侧支循环建立^[9]。

脑血管病的危险因素高龄、高血压、心脏病、糖尿病、高脂血症等与侧支循环也紧密相关。随着年龄的增加, 侧支循环代偿能力逐渐下降。Cui 等^[10]

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171244); 广东省自然科学基金项目(S2011010004095); 广东省医学科研基金项目(A2011440); 第 44 批教育部留学人员回国启动基金项目(教外司留[2012]940 号); 上海市浦东新区科委科技发展基金项目(PKJ2014-Y21); 上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助(PWZx2014-08); 上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划(PWR12014-05)

收稿日期: 2014-11-18; 修回日期: 2015-01-23

作者简介: 王富鑫(1987-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管疾病的研究。

通讯作者: 李龙宣(1972-), 男, 博士, 硕士生导师, 教授, 主任医师, 主要从事血管神经病学与神经变性疾病(痴呆)的研究。Email: Longxuan-lee30@aliyun.com。

的动物实验发现持续高血压能在很大程度上损害血管内皮细胞尤其是脑血管内皮细胞的相关功能,从而抑制动脉生成。高脂血症和血糖增高可影响血管调节能力和内皮功能,从而导致三级侧支循环的代偿能力下降^[11,12]。

临床及动物试验已经证实,遗传多样性不仅影响侧支循环吻合血管的建立和成熟,还影响缺血发生时的重塑^[13,14]。此外,尚有多种因素影响侧支循环,如脱水、高热、血液黏稠度增高、全身感染、肺部疾病、心力衰竭、电解质紊乱、肾功能不全、影响血压的药物以及脑动脉粥样硬化等^[15]。

3 评估侧支循环的方法

目前评估侧支循环的方法分为直接法和间接法。直接法即直观检测血管及血流情况,包括经颅多普勒超声(transcranial Doppler ultrasonography, TCD)、经颅彩色多普勒(transcranial color Doppler ultrasound, TCCD)、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、CT血管造影(CT angiography, CTA)和数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)等技术。其中 DSA 被认为是评估各级侧支循环的金标准,它可以清晰地显示各种侧支循环的解剖结构和代偿情况。但由于 DSA 是有创检查,且费用高,故临床普及率低。2013 年缺血性脑卒中侧支循环评估与干预中国专家共识^[16]指出:TCD 或 TCCD 可用于对卒中患者侧支循环初步的评估与诊断,在不适于或无条件进行 DSA 检查情况下,MRA 可用于评估 Willis 环,CTA 可用于评估软脑膜侧支。Martinon 等^[17]研究表明动态 CTA(dynamic CTA, dCTA)才是软脑膜侧支的最佳评估手段。

间接法主要是通过评估脑血流动力学来反映侧支循环,包括氙增强 CT(Xenon-enhanced computed tomography, Xe-CT)、单光子发射 CT(single-photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)、CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTP)和 MR 灌注成像(perfusion-weighted imaging, PWI)。间接法主要反映的是感兴趣区内的总体代偿结果,包括脑血管自身扩张及侧支循环共同作用,不能明确侧支代偿的血管来源,而且这些检查都是半定量的^[18]。

最新研究发现^[19],非时变 CTA 血管成像技术(time-invariant computed tomography angiography, TI-CTA)弥补了 CTA 联合 CTP 评估侧支循环的局限

性,能够更好地评估侧支循环的真实水平。因直接法和间接法各有优劣,并互相补充,所以应综合考虑患者的年龄、病情、经济状况及检测的血管等情况选择一种或多种方法进行评估。

4 侧支循环的临床意义

众多研究显示,侧支循环影响着缺血性脑卒中的发生、发展、治疗和预后。WASID 研究发现,侧支循环程度是症状性颅内动脉狭窄供血区域内发生脑卒中事件的独立预测因素^[2]。NASCET 研究^[20]亦表明,严重颈动脉狭窄患者侧支循环代偿良好与围手术期和远期卒中或 TIA 风险降低具有相关性,该研究还发现侧支代偿好的患者卒中复发较少,更易获得良好预后。相反,没有或较少侧支循环代偿是卒中复发的独立危险因素^[21]。

Marks 等^[22]的研究显示侧支循环良好患者其美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、梗死体积以及溶栓后再灌注情况显著优于侧支循环不良患者,再灌注及侧支循环均不良者更易发生梗死体积的扩大。多因素回归分析结果亦显示,治疗前侧支循环建立较差是卒中梗死体积扩大的独立预测指标^[23]。Bang 等^[24,25]的研究表明,侧支循环程度是血管内治疗血管再通后出血转化的较强的影响因素,该研究者通过对 222 例急性缺血性卒中患者进行血管内治疗(包括动脉内溶栓和机械取栓),发现治疗前侧支循环越好,治疗后血管再通率就越高,且血管再通后出血转化的风险也就越低。Liebeskind 等^[26]最新的大规模研究也证实了这一点。此外,研究资料显示,Willis 环不完整的患者中症状性颅内出血(NIHSS 评分增加 ≥ 4 分)的比例比 Willis 环完整者高 3 倍^[1]。因此,侧支循环是溶栓后出血转化的预测因素,在溶栓治疗前对侧支循环进行系统地评估是十分必要的。

研究表明,DSA 显示的侧支循环程度决定着血运重建治疗后的血管再通率。如前所述,侧支循环越好,溶栓后血管再通率就越高,因此,侧支循环程度可帮助进行血管内治疗决策。研究显示,软脑膜侧支代偿较好的患者动脉内治疗的时间窗相应延长^[27],溶栓后不仅疗效好,其长期预后亦较好。国外进一步研究发现,对于症状性颅内动脉中重度狭窄患者患者,可根据侧支循环的代偿程度,选择不同的治疗方案,如代偿良好且无症状者可选择药物治疗,而代偿差的则选择介入治疗^[28,29]。

侧支循环对于评估急性缺血性脑卒中的预后具有指导作用^[30],大量研究表明缺血区域的残余脑灌注是决定卒中预后的重要因素,而残余脑灌注受侧支循环和脑血管自动调节的影响。已经证实,对于颅内大血管近端闭塞引起的急性缺血性卒中,开放良好的软脑膜侧支可以增加脑组织的存活时间,此时无论静脉内还是动脉内再灌注疗法,均能促进建立有效侧支循环而改善预后^[15]。资料显示,Willis 环结构完整者更易获得早期神经功能改善和 3 个月时良好预后^[11]。多因素回归分析显示,Willis 环的完整性是 3 个月时预后良好的独立预测因素。

5 促进侧支循环开放的措施

目前增加侧支循环代偿能力的方法大致分为直接与间接干预措施。直接干预措施主要指颅外-颅内动脉搭桥术(extracranial-intracranial bypass surgery),现已证实脑梗死患者颅外-颅内动脉搭桥术术后的脑血流有所改善。新近的一项回顾性研究^[31]显示,颅外-颅内动脉搭桥术能改善神经功能,降低卒中再发的风险。但此项措施是否长期有效需进一步研究,如何选择合适的患者可能是获得显著疗效的关键。

间接干预措施主要有体外反搏术、短暂阻塞大动脉(transient aortic occlusion, TAO)、升高系统血压、过度换气、以及尤瑞克林、他汀类、丁苯酞等药物治疗方法。体外反搏术和升高系统血压可以提高脑灌注压,加强血栓清除能力,增加脑血流量,促进侧支循环的开放。动物实验及临床均表明,TAO 也能通过增加侧支循环血流量而起到神经保护作用^[32,33]。他汀类药物及尤瑞克林均可通过促进血管新生,抑制细胞凋亡、氧化应激等机制改善侧支循环^[34,35]。此外,基因治疗也可能促进侧支循环的建立,例如缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α)的基因插入可能会诱导硬脑膜翻转肌贴服治疗的患者侧支循环代偿血管的快速建立,促进血管新生^[36]。

综上所述,侧支循环对缺血性脑卒中的发生、发展、治疗和预后具有重要影响。初级侧支代偿为先生成,目前尚无有效干预措施。如何有效开放二级侧支循环和促进三级侧支代偿已成为临床治疗的重要研究方向。恰当地评估脑侧支循环水平有助于制订个体化治疗方案。影响侧支循环建立的诸多因素尚需进行深入研究,促进血管再生

和侧支建立的治疗手段已成为治疗缺血性脑卒中的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Chuang YM, Chan L, Lai YJ, et al. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Crit Care*, 2013, 28(2): 166-172.
- [2] Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol*, 2011, 69(6): 963-974.
- [3] 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗专家共识组. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识. *中华内科杂志*, 2013, 52(3): 271-275.
- [4] Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*, 2003, 34(9): 2279-2284.
- [5] 史文倩,石进. 脑动脉侧支循环代偿分型与评价. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(3): 148-150.
- [6] Kapoor K, Singh B, Dewan LI, et al. Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anat Sci Int*, 2008, 83(2): 96-106.
- [7] Poudel PP, Bhattarai C. Anomalous formation of the circulus arteriosus and its clinico-anatomical significance. *Nepal Med Coll J*, 2010, 12(2): 72-75.
- [8] Orosz L, Hoksbergen AW, Molnar C, et al. Clinical applicability of a mathematical model in assessing the functional ability of the communicating arteries of the circle of Willis. *J Neurol Sci*, 2009, 287(1-2): 94-99.
- [9] Kitagawa K, Yagita Y, Sasaki T, et al. Chronic mild reduction of cerebral perfusion pressure induces ischemic tolerance in focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2005, 36(10): 2270-2274.
- [10] Cui X, Chopp M, Zacharek A, et al. Role of endothelial nitric oxide synthetase in arteriogenesis after stroke in mice. *Neuroscience*, 2009, 159(2): 744-750.
- [11] Omura-Matsuoka E, Yagita Y, Sasaki T, et al. Hypertension impairs leptomeningeal collateral growth after common carotid artery occlusion: restoration by antihypertensive treatment. *J Neurosci Res*, 2011, 89(1): 108-116.
- [12] van Weel V, de Vries M, Voshol PJ, et al. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(6): 1383-1390.
- [13] Chalothorn D, Faber JE. Formation and maturation of the native cerebral collateral circulation. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(2): 251-259.

- [14] Sealock R , Zhang H , Lucitti JL , et al. Congenic fine-mapping identifies a major causal locus for variation in the native collateral circulation and ischemic injury in brain and lower extremity. *Circ Res* , 2014 , 114(4) : 660-671.
- [15] Shuaib A , Butcher K , Mohammad AA , et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* , 2011 , 10(10) : 909-921.
- [16] 黄家星 ,林文华 ,刘丽萍 ,等. 缺血性卒中侧支循环评估与干预中国专家共识. *中国卒中杂志* , 2013 , 8(4) : 285-293.
- [17] Martinon E , Lefevre PH , Thouant P , et al. Collateral circulation in acute stroke: assessing methods and impact: a literature review. *J Neuroradiol* , 2014 , 41(2) : 97-107.
- [18] 丁笑笑 ,石进 ,马露娜. 单侧大脑中动脉狭窄患者脑血管储备力的评估. *中华神经医学杂志* , 2014 , 13(2) : 188-190.
- [19] Smit EJ , Vonken EJ , van Seeters T , et al. Timing-invariant imaging of collateral vessels in acute ischemic stroke. *Stroke* , 2013 , 44(8) : 2194-2199.
- [20] Henderson RD , Eliasziw M , Fox AJ , et al. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* , 2000 , 31(1) : 128-132.
- [21] Kim JJ , Fischbein NJ , Lu Y , et al. Regional angiographic grading system for collateral flow: correlation with cerebral infarction in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke* , 2004 , 35(6) : 1340-1344.
- [22] Marks MP , Lansberg MG , Mlynash M , et al. Effect of collateral blood flow on patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* , 2014 , 45(4) : 1035-1039.
- [23] Han A , Yoon DY , Chang SK , et al. Accuracy of CT angiography in the assessment of the circle of Willis: comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography. *Acta Radiol* , 2011 , 52(8) : 889-893.
- [24] Bang OY , Saver JL , Kim SJ , et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* , 2011 , 42(3) : 693-699.
- [25] Bang OY , Saver JL , Buck BH , et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2008 , 79(6) : 625-629.
- [26] Liebeskind DS , Tomsick TA , Foster LD , et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke* , 2014 , 45(3) : 759-764.
- [27] Ribo M , Flores A , Rubiera M , et al. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation. *Stroke* , 2011 , 42(12) : 3465-3469.
- [28] Albers GW. Impact of recanalization , reperfusion , and collateral flow on clinical efficacy. *Stroke* , 2013 , 44(6 Suppl 1) : S11-S12.
- [29] Uda T , Murata K , Sakaguchi M , et al. Riles type 1A common carotid artery occlusion diagnosed by specific external carotid artery Doppler waveform pattern in carotid ultrasonography. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* , 2010 , 50(12) : 1091-1094.
- [30] Liu XT , Wang W , Wang LJ , et al. Correlation of collateral circulation and prognosis in patients with acute cerebral infarction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* , 2011 , 91(11) : 766-768.
- [31] Horiuchi T , Nitta J , Ishizaka S , et al. Emergency EC-IC bypass for symptomatic atherosclerotic ischemic stroke. *Neurosurg Rev* , 2013 , 36(4) : 559-565.
- [32] Winship IR , Armitage GA , Ramakrishnan G , et al. Augmenting collateral blood flow during ischemic stroke via transient aortic occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* , 2014 , 34(1) : 61-71.
- [33] Shuaib A , Bornstein NM , Diener HC , et al. Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation: safety and efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke trial. *Stroke* , 2011 , 42(6) : 1680-1690.
- [34] Chen ZB , Huang DQ , Niu FN , et al. Human urinary kallidinogenase suppresses cerebral inflammation in experimental stroke and downregulates nuclear factor-kappa B. *J Cereb Blood Flow Metab* , 2010 , 30(7) : 1356-1365.
- [35] Rink C , Christoforidis G , Khanna S , et al. Tocotrienol vitamin E protects against preclinical canine ischemic stroke by inducing arteriogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* , 2011 , 31(11) : 2218-2230.
- [36] Anan M , Abe T , Shimotaka K , et al. Induction of collateral circulation by hypoxia-inducible factor 1 alpha decreased cerebral infarction in the rat. *Neurol Res* , 2009 , 31(9) : 917-922.