

急性脑梗死侧支循环研究现状

陈亚男 综述 何学明 审校

蚌埠医学院附属连云港市立东方医院老年医学科, 江苏省连云港市 222042

摘要:侧支循环被广泛认为对急性脑梗死具有重大影响,包括缺血损伤的进程、脑梗死的严重程度和治疗时机。并且还影响脑梗死后的血管再通、再灌注、出血性转化和神经功能结局。良好的侧支循环可在早期挽救缺血组织,扩大血管再通治疗时间窗,使得缺血组织从延迟的再灌注中获得良好临床结果。因此,目前认为侧支循环是脑梗死潜在的治疗靶点,本文就相关研究进展进行综述。

关键词:急性脑梗死;再灌注;侧支循环;时间窗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.06.022

急性脑梗死是由动脉闭塞时的供血不足引起的。急性脑梗死再灌注治疗的治疗效果基于缺血半暗带概念^[1]。缺血半暗带是指缺血梗死核心区周围存在的具有梗死风险的低灌注组织区域,此区域内神经元功能受损,但在结构上尚保持完整,如果及时恢复正常血流,神经元可能恢复功能。侧支循环的建立^[1-3],可以增加该区域的血流供应,保护受损组织,减小梗死面积,增加再灌注几率,从而减轻患者症状,改善预后。本文就侧支循环临床价值、评估及干预方式等方面研究进展进行综述。

1 侧支循环的定义

侧支循环^[4]指动脉与动脉之间的吻合交通支,正常情况下处于无功能状态,当主干发生阻塞时,由于压力梯度改变,这些侧支通道允许血液从无阻塞动脉的区域流入闭塞动脉的区域,维持缺血组织的血流,延迟或防止细胞死亡,是一种保护组织免受缺血损伤的生理途径。

2 脑侧支循环分级

大脑具有广泛的侧支循环系统。目前认为脑动脉侧支循环分为三级^[4]:一级侧支循环指大脑动脉环(即 Wills 动脉环)主要连接前、后循环和邻近的大脑主动脉;二级为颅内外动脉分支吻合主要包括眼动脉及软脑膜动脉吻合支;三级为新生血管,主要发生在慢性缺血过程中。

3 脑侧支循环的意义

动脉闭塞的再通不一定会导致完全再灌注,也不总是与良好的临床结果相关。Chen 等^[5]回顾分

析 41 例进行机械血栓切除术的急性脑梗死患者的临床资料,发现尽管有 87.80% 的患者实现闭塞血管完全再通,但仍有近 31.71% 的患者在血运重建后发生了恶性事件,而且死亡率高达 21.95%。进一步分析发现除了治疗时间窗,侧支代偿差是恶性事件的独立影响因素。同样脑动脉狭窄或闭塞并不意味着就会出现神经功能缺损症状,这与侧支循环是否充分建立密切相关。郝宁等^[6]研究表明,进展性脑梗死的发生危险因素,相对于血管狭窄或狭窄程度,狭窄相关的侧支循环形成与否及形成时间可能更为关键。

良好的侧支循环是影响成功再灌注和良好临床结局的一个关键因素^[2,3]。侧支循环建立不仅通过恢复缺血区域的血流对脑梗死所致脑损伤起到直接保护作用,也可为脑梗死后向可挽救脑组织输送神经保护剂提供更多的血管通道^[7],进一步保护受损神经。良好的侧支循环使得血流动力学相对稳定^[8]。一项 meta 分析结果显示在脑梗死发生的 3~6 个月时,具有良好侧支循环组的良好功能转归率(MRS 0~3)是不良的侧支循环组的两倍^[3]。周桂桃等^[9]认为侧支循环开放还可以降低血管介入术后 6 个月的再狭窄的概率。

良好的侧支循环与更广泛的再灌注、更小的梗死体积和更少的出血转化有关^[10]。脑缺血梗死是一个动态过程,良好的侧支循环可以减缓梗死的进展,而差的侧支循环则会加速梗死的进展^[11]。梗死核心区域的扩大,可明显增加出血转化率。有研

收稿日期:2019-05-20;修回日期:2019-11-04

作者简介:陈亚男(1991-),女。

通信作者:何学明,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:老年心脑血管发病的机制。E-mail:15261379088@139.com。

究指出脑梗死面积每增加到下一个分型水平(小面积→中面积→大面积),出血转化风险增加大约 4 倍^[12]。Bivard 等^[13]对 561 名在缺血性卒中发病后 4.5 h 内有资格溶栓的患者进行评估,发现 CT 灌注成像(CTP)上的急性梗死核心体积是患者预后的最强单变量预测因子,其次是侧支分级,而治疗时间作用相对较弱。Kim 等^[14]回顾性分析发现,侧支不良组再灌注开始时间每延迟 30 min 其获得良好功能预后可能性将降低 69.5%,而良好组下降为 7.4%。这提示着在侧支血流足够大的情况下,缺血核心区缓慢进展,半暗带区神经元尽可能存活足够长的时间,进而从延迟的再灌注中获得显著的好处。这可能为时间未知或者时间窗外更多的急性脑梗死患者受益。

4 侧支循环的评估方法

血管造影检查(DSA)是评价侧支血管的金标准,但因其有创、费时、技术要求等因素未能在临床上广泛使用。目前认为多模 CT 检查^[15],即 CT 平扫、CT 灌注成像(CTP)、CT 血管造影(CTA),将侧支循环进行了各种可视化处理,可快速有效提供脑血管解剖信息及脑血流动力学信息。研究表明,CTP 和 CTA 联合诊断的价值,与 DSA 检查结果比较显示出很好的一致性^[16]。尽管基于 CT 的侧支评估比基于磁共振(MRI)的技术更快、更容易获得。然而,基于 MRI 对侧支循环评估在提高可行性和准确性方面存在巨大潜力。一项 6 min 的多模式 MRI 检查^[17]显示了其良好的诊断质量,并且与多模式 CT 检查相比,扫描时间明显缩短。Kao 等^[10]通过磁共振扩散及灌注成像评估侧支循环的潜在价值。除了 CT 及磁共振,超声在脑血管病中也起着重要作用。周初勋^[18]在 2018 年中国超声医学工程学会提出,多模态超声诊断与 DSA 诊断具有很好的符合率,且超声可以定量评价血流动力学。其与 CTA 及 DSA 相比,检查结果可靠,且可以提供给临床多重信息。目前,用于侧支血管评估的技术及标准尚待确定,对操作速度的需求压倒性地超过数据的需求,使得这些方法的有效性有限。

5 提高侧支循环血流途径

侧支增强策略是恢复缺血区域血流的重要方法,旨在控制血流动力学以增加脑血流量。急性缺血性脑梗死期间大脑侧支循环的恢复和维持的病理生理学机制还不完全清楚,可能取决于多个因素,包括^[19]解剖变异、血压(动脉和静脉)、血容量

和颅内压。根据上述机制,目前认为可能的治疗方案包括:诱导性高血压、血管内容量负荷、脑选择性血管扩张、脑血流分流。适度的血压升高被认为具有脑保护作用^[20]。动脉压影响急性缺血性脑梗死患者侧支循环的发展,可减小梗死体积。药物诱导性高血压获益尚不明确^[21]。Rusanen 等^[22]认为当收缩压在 170 ~ 190 mmHg 之间时,侧支评分中位数最高。然而,溶栓前后较高的高血压会增加脑出血的风险,而且收缩压 > 170 mmHg 的脑出血风险是 141 ~ 150 mmHg 的 4 倍^[23]。血管扩张对血管神经保护作用并没有得到认可,这可能由于受缺血影响更严重一侧的小动脉系统扩张受限,而非缺血侧血管系统的扩张相对更为明显,导致对缺血组织有害的血流窃取^[24]。扩容又称为血液稀释,血浆、右旋糖酐、羟乙基淀粉、白蛋白、生理盐水等在临床上被广泛应用于急性脑缺血患者,主要认为可以提高胶体渗透压、增加血容量,进而降低血液粘滞度,从而改善脑血流量。也有研究指出脱水在缺血性脑梗死患者中很常见,并与早期神经功能恶化和不良预后有关^[25],早期补液可以改善脑血流灌注。但 2018 年 Bellwald 等^[26]发表一篇文章认为,血液稀释导致红细胞比容降低和氧气输送减少,进而促进梗死面积扩大,对预后产生负面影响。早在 2014 年一项荟萃分析^[27]就已经表明扩容治疗并不能提高生存率或功能性改善。该文特别指出扩容过程中血细胞比容的降低,尤其红细胞压积变化更为明显,并提出新的载氧血液稀释剂和神经保护剂的研发可能是有益的。

Beretta 等^[19]通过随机对照试验比较 4 种方案的安全性及有效性。发现 4 种方式的侧支治疗均较对照组的残余灌注更高、及 24 h 梗死体积更低、预后更好。亚组分析结果显示扩容和血管扩张有利于影响结构结果,而脑血流分流有利于影响结构和功能结果。诱导性高血压对结构或功能结果的影响均相对较小。综合分析后认为脑血流分流作为缺血性脑卒中的辅助治疗不仅具有良好的疗效,还具有更高的安全性,因此具有较高的临床转化潜力。短暂性主动脉阻塞^[28]可将外周循环中的血流短暂地转移到大脑中,通过大脑前动脉和中动脉之间的吻合口持续增加血流。体位改变通过重力影响使血液向头部转移,影响血流动力学改变。急性脑梗死患者 0°平躺或 15°向下倾斜与 30°的直立头部相比^[29],平均流速在受脑梗死缺血影响

的一侧显著增加,而且不影响未受影响的一侧。根据现有的证据,2018年美国心脏协会的指南^[21]建议,在急性缺血性脑梗死中增加急性脑梗死患者脑血流的治疗具有2 b级推荐,B-R级证据,目前只能用于临床试验。而且该指南不建议采取容积扩张、血液稀释和血管扩张措施。

其他研究包括电刺激^[30]、高氧^[31]、吸入一氧化氮^[32]等也被证明可以增加缺血区域的脑血流。药理学研究发现他汀类药物^[33]、粒细胞集落刺激因子^[34]等在促进侧支动脉生成、增加脑血流方面有着重要作用。

6 小结

急性脑梗死的治疗仍为世界难题,侧支循环的潜在价值带来了新的治疗方向。侧支循环形成受多种因素影响,如何建立侧支循环,侧支循环的建立是否可以作为有效独立影响因素指导临床为超时间窗的溶栓患者进行个体化治疗以及影像学评估方案是否会延误早期治疗等等,均需要进一步探讨解决。

参 考 文 献

- [1] Jung S, Wiest R, Gralla J, et al. Relevance of the cerebral collateral circulation in Ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace[J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147: w14538.
- [2] Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, et al. Impact of collaterals on successful revascularization in Solitaire FR with the intention for thrombectomy[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2036-2040.
- [3] Wufuer A, Wubuli A, Mijiti P, et al. Impact of collateral circulation status on favorable outcomes in thrombolysis treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 707-718.
- [4] Nishijima Y, Akamatsu Y, Weinstein PR, et al. Collaterals: implications in cerebral ischemic diseases and therapeutic interventions[J]. *Brain Res*, 2015, 1623: 18-29.
- [5] Chen W, Song X, Tian D, et al. Clinical efficacy of collateral circulation in the evaluation of endovascular treatment for acute internal carotid artery occlusion[J]. *Heliyon*, 2019, 5(4): e01476.
- [6] 郝宁. 进展性缺血性脑卒中与侧支循环及脑组织灌注的相关性研究[D]. 吉林大学, 2018.
- [7] Xiong XY, Liu L, Yang QW. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 249.
- [8] Liu X, Dornbos D 3rd, Pu Y, et al. Collateral circulation alters downstream hemodynamic stress caused by intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(6): 498-503.
- [9] 周桂桃, 龚昭惠, 谈惠群, 等. 脑血管侧支循环评估在脑血管介入术后再次狭窄及缺血性脑血管事件中的应用[J]. *海南医学*, 2018, 29(18): 2534-2537.
- [10] Kao YJ, Oyarzabal EA, Zhang H, et al. Role of genetic variation in collateral circulation in the evolution of acute stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study[J]. *Stroke*, 2017, 48(3): 754-761.
- [11] Rocha M, Jovin TG. Fast Versus slow progressors of infarct growth in large vessel occlusion stroke: clinical and research implications[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2621-2627.
- [12] Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis[J]. *J Neurol*, 2014, 261(5): 905-912.
- [13] Bivard A, Spratt N, Miteff F, et al. Tissue Is More Important than Time in Stroke Patients Being Assessed for Thrombolysis[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 41.
- [14] Kim BM, Baek J, Heo JH, et al. Collateral status affects the onset-to-reperfusion time window for good outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(9): 903-909.
- [15] Dankbaar JW, Horsch AD, vanden Hoven AF, et al. Prediction of Clinical Outcome After Acute Ischemic Stroke: The Value of Repeated Noncontrast Computed Tomography, Computed Tomographic Angiography, and Computed Tomographic Perfusion[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2593-2596.
- [16] 夏倩倩, 王希明, 张征宇, 等. 急性缺血性脑卒中 CTA 侧支等级与 CTP 之间的相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(2): 224-228.
- [17] Nael K, Khan R, Choudhary G, et al. Six-minute magnetic resonance imaging protocol for evaluation of acute ischemic stroke: pushing the boundaries[J]. *Stroke*, 2014, 45: 1985-1991.
- [18] 周初勋. 多模态超声检查在颈部多支血管闭塞后侧枝开放评估的应用[C]. 陕西省西安市: 中国超声医学工程学会, 2018, 57.
- [19] Beretta S, Versace A, Carone D, et al. Cerebral collateral therapeutics in acute ischemic stroke: A randomized preclinical trial of four modulation strategies[J]. *J Cerebr Blood Flow Metabol*, 2017, 37: 3344-3354.
- [20] Bager JE, Hjalmarsson C, Manhem K, et al. Acute blood pressure levels and long-term outcome in ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(6): e00992.
- [21] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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*, 2018, 49(3): e46-e110.

- [22] Rusanen H, Saarinen JT, Sillanpää N. The association of blood pressure and collateral circulation in hyperacute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39 (2) : 130-137.
- [23] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. 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 (3) : 870-947.
- [24] Vastagh I, Pozsár M, Folyovich A, et al. Intracerebral steal after acetazolamide administration [J]. *Ideggyogy Sz*, 2008, 61 (5-6) : 168-173.
- [25] Tsai YH, Yang JL, Lee IN, et al. Effects of dehydration on brain perfusion and infarct core after acute middle cerebral artery occlusion in rats : Evidence from high-field magnetic resonance imaging [J]. *Front Neurol*, 2018, 9 : 786.
- [26] Bellwald S, Balasubramaniam R, Nagler M, et al. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (9) : e0203535.
- [27] Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (8) : CD000103.
- [28] Winship IR, Armitage GA, Ramakrishnan G, et al. Augmenting collateral blood flow during ischemic stroke via transient aortic occlusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34 (1) : 61-71.
- [29] Olavarria VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke : a systematic review and meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37 (6) : 401-408.
- [30] Pan HC, Liao LD, Lo YC, et al. Neurovascular function recovery after focal ischemic stroke by enhancing cerebral collateral circulation via peripheral stimulation-mediated interarterial anastomosis [J]. *Neurophotonics*, 2017, 4 (3) : 035003.
- [31] Shi S, Qi Z, Ma Q, et al. Normobaric Hyperoxia Reduces Blood Occludin Fragments in Rats and Patients With Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48 (10) : 2848-2854.
- [32] Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (5) : 727-738.
- [33] Malhotra K, Safouris A, Goyal N, et al. Association of statin pretreatment with collateral circulation and final infarct volume in acute ischemic stroke patients : A meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282 : 75-79.
- [34] Dela Peña IC, Yang S, Shen G, et al. Extension of Tissue Plasminogen Activator Treatment Window by Granulocyte-Colony Stimulating Factor in a Thromboembolic Rat Model of Stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6) . pii : E1635.