

# 缺血性脑血管病侧枝增强策略新进展

邱绘颖<sup>1</sup> 李永秋<sup>2</sup> 高红雨<sup>2</sup> 何静<sup>1</sup> 邱绘雯<sup>3</sup>

1 华北理工大学研究生院 2 唐山市工人医院 3 沧州高等专科学院

DOI:10.12238/bmtr.v2i4.2641

**[摘要]** 脑卒中是成人死亡和残疾的首要原因。目前治疗急性缺血性卒中的方法主要是血管再通(静脉溶栓或血管内治疗)策略。但由于受到治疗时间窗的限制,有机会接受血管再通的患者只有一小部分。对于大多数超过时间窗的患者,侧枝增强策略是一种新且有效的方法,通过增强侧枝循环,超早期恢复缺血区域血流,改善缺血半暗带从而改善患者病情及预后。本文就缺血性卒中患者侧枝增强策略的进展进行综述。

**[关键词]** 缺血性脑血管病; 侧枝增强; 治疗

中图分类号: R743 文献标识码: A

## New Advances in Collateral Enhancement Strategies for Ischemic Cerebrovascular Disease

Huiying Qiu<sup>1</sup> Yongqiu Li<sup>2</sup> Hongyu Gao<sup>2</sup> Jing He<sup>1</sup> Huiwen Qiu<sup>3</sup>

1 North China University of Science and Technology 2 Tangshan Gongren Hospital

3 Cangzhou Medical College

**[Abstract]** Stroke is the leading cause of death and disability in adults. The current treatment of acute ischemic stroke is mainly to adopt vascular recanalization (intravenous thrombolysis or endovascular treatment) strategy. However, due to the limitation of the therapeutic time window, only a small percentage of patients have the opportunity to undergo recanalization. For most patients beyond the time window, the collateral enhancement strategy is a new and effective method. It improves the patient's condition and prognosis by enhancing the collateral circulation, restoring blood flow in the ischemic area at an ultra-early stage, and improving ischemic penumbra. In view of this, the article reviews the progress of collateral enhancement strategies in patients with ischemic stroke.

**[Key words]** ischemic cerebrovascular disease; collateral enhancement; treatment

### 引言

今年国家新数据,中国已经有1500万脑卒中患者,每年新增加300万脑卒中患者,每年死于脑卒中的140万人。相关报告显示,我国成年人口死亡率第一的疾病是脑血管病<sup>[1-2]</sup>。我国脑卒中流行病学调查显示,急性缺血性卒中患者所占比例达87%,出血性占13%<sup>[3]</sup>。有资料统计显示超过90%的患者因为治疗超时间窗而丧失血管再通获益的机会<sup>[4]</sup>。随着多模影像广泛认知(DWI-PWI不匹配),人们对脑梗死患者的治疗从血管再通,到增强侧枝循环的构建有了近一步的认识,研究发现良好的侧支循环可减少脑梗死灶面积、改善患者预后,减低脑梗死复发

风险<sup>[5]</sup>。现本文对患者侧枝增强策略的新进展进行综述,目的在于为不能实施血管再通的患者提供一些有效的帮助。

### 1 脑侧枝循环

#### 1.1 脑侧枝循环的概念

正常状态,脑底动脉间存在血管性侧枝循环通路。在正常生理状态下,前、后交通动脉和吻合血管处于关闭状态。一但有颈内动脉、颈外动脉或其他颅内动脉存在重度狭窄或闭塞时,血管间存在动脉间“短路”,则其他“迂回通路”血管增粗开放,血流由临近正常血管通过开放的侧枝通路灌注到缺血区域,使脑组织的缺血状态得到代偿,从而降低脑梗死面积及改善预后,这种通过侧枝血

管代偿病变区域的循环称侧枝循环<sup>[6]</sup>。

#### 1.2 脑侧枝循环的类型

按照部位可分为颅外动脉侧枝循环(通过面动脉a,上颌动脉b,脑膜中动脉c与眼动脉建立侧枝;脑膜中动脉吻合枝d及枕动脉通过乳突孔e及顶孔f与颅内脑膜吻合,建立侧枝循环)(图1)和颅内动脉侧枝循环(后交通动脉a联系前后循环,大脑前与大脑中动脉b,大脑中与大脑后动脉c,大脑后动脉与小脑上动脉d;小脑动脉远端e通过丰富的脑膜吻合支广泛联系)(图2)。注图1、2来自:Lebeskind, D. S. (2003) Collateral Circulation. Stroke, 34, 2279-2284. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000086465.41263.06>.

根据开放层次,脑侧支循环分为三级:一级侧支循环主要是指willis环,正常生理情况下潜在的大血管性侧支循环通路。对颈内动脉系统与椎基底动脉系统之间起到调节和代偿作用<sup>[7]</sup>。二级侧支循环也称次级侧支循环,主要是指眼动脉和软脑膜侧支,当willis动脉环失代偿,眼动脉或软脑膜可经过压力或其他相关内皮因子感应的作用,在在数分钟至数天内开放。三级侧支循环主要是指缺血区周围新生血管<sup>[6][7][8]</sup>,目前被广泛研究。



图1 颅外侧支循环

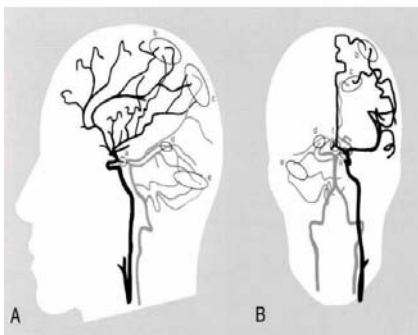


图2 颅内侧支循环

## 2 侧支循环与缺血性卒中

缺血性脑卒中是指因颅内、外血管严重狭窄或闭塞导致脑部血液循环障碍,脑部缺血、缺氧,引起大脑半球或脑干缺血性坏死相关的临床症状<sup>[9]</sup>。1977年Astrup等人<sup>[10]</sup>通过动物实验研究提出IP(缺血半暗带)的概念,指脑梗死核心的周围组织停止电活动,但仍能维持膜电压和膜电位。目前认为,如果能在早期恢复梗死核心周围存在电位变化的脑组织的血液循环,缺血半暗带有可能恢复正常<sup>[11]</sup>,所以超时间窗后最有效的手段就是建立侧支

循环,良好的侧支循环能延长脑梗死患者缺血半暗带的存活时间<sup>[11]</sup>。基于半暗带时间长短不同,DOWN实验通过灌注成像(DWI-PWI不匹配),观察中风患者在症状出现后6-16小时内接受血栓切除术与常规保守治疗患者的预后。结果是血管内治疗组可获得比单纯药物治疗更好的结果<sup>[12]</sup>。Christoforidis<sup>[13]</sup>等通过DSA检查溶栓前软脑膜支再通结果,测定治疗后梗死体积,其结果显示溶栓前软脑膜侧支形成能减小梗死体积和有益于临床预后。而杨、潘等人<sup>[14]</sup>通过对国内外46篇文章进行meta分析,结果也同样得出了良好的侧支循环可以减少急性缺血性卒中患者的初始及最终梗死体积,还对血管再通治疗后的脑血流再灌注成功率有益,还能降低症状性颅内出血风险,最终降低患者死亡率。

## 3 脑侧支循环的主要影响因素

### 3.1 脑血管变异性

发挥一级和二级侧支循良好血液循环的重要前提时完整的willis动脉环,而人群中的完整率仅为42%~52%<sup>[15]</sup>。最新研究表明,基因构造不同可导致侧支循环的差异,1QTL是主要影响侧支循环变异的基因<sup>[16]</sup>,可以说这是不可控因素。

### 3.2 危险因素

最近有学者提出血清碱性磷酸酶(ALP)与脑侧支循环评分成负相关<sup>[17]</sup>,临床有可能通过ALP水平来评估脑梗死<sup>[18]</sup>,或通过降低其水平来改善预后<sup>[19]</sup>。

## 4 脑侧支循环的评估进展

数字减影血管造影(DSA)仍然是评估侧支循环的金标准<sup>[20]</sup>。DSA空间分辨率高并可以动态观察血流方向流速,而且不受金属物质(假牙、钢板等)的干扰,但DSA为有创检查,费用高,需要注射碘造影剂,很多患者及家属不能接受;CT血管造影(CTA)是无创的,且费用相对较低,可以清晰显示颅内外的血管及一、二级侧支循环,且不受金属影响,缺点是需注射碘对比剂,有X线辐射;磁共振血管造影(MRA)无创、无辐射,可以清楚的显示一级侧支循环,对二级侧支循环显示较CTA、DSA差;磁共振动脉自旋标记

灌注成像(3D-ASL)是指利用动脉血中自由扩散的水质子作为内源性对比剂,利用反转脉冲于颈部进行标记,将标记像和未标记像进行减影,便得到CBF图<sup>[21]</sup>,无需对比剂,直接观测伪彩区分灌注信息,且定量测脑血流量,观察脑血管的三级侧支循环,目前多为临床医生应用,且价格相对便宜,但对于患者体位、体内金属等方面要求比较严格,目前是慢性脑低灌注、TIA、脑梗死长期监测、随访的主要手段。值得注意的是,ASL的PLD时间的选择会影响脑血流量的判断及灌注评估。吕、董等人选择73例脑血管重度狭窄患者,利用双时相3D-ASL技术,探讨PLD延迟时间(1525ms, 2525ms)时脑CBF值,结果认为双时相ASL更能脑血管侧支循环情况<sup>[22]</sup>。叶、陈等人对24例慢性大脑中动脉闭塞患者,利用双时相ASL技术测得CBF值比较PLD=1.5s与PLD=2.5s时的差异,结果为PLD=1.5s时反映了患者的一级侧支循环建立,PLD=2.5s反映患者建立二级侧支循环<sup>[23]</sup>。目前双时相ASL已进入临床,成为观察脑侧支循环直观、有效、无创的主要方法<sup>[24][25][26]</sup>(图3)。

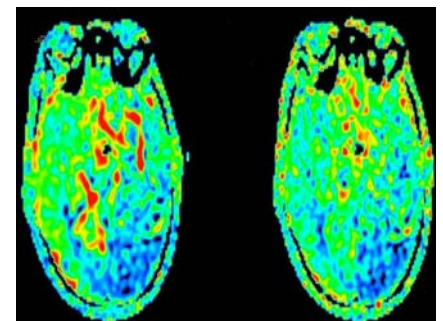


图3 3D-ASL(PLD=1525s, PLD=2525s)时右侧大脑半球低灌注图像

## 5 增加脑侧支循环的干预措施新进展-升高系统血压

研究者基于挽救缺血半暗带理论,2003年Hillis<sup>[27]</sup>等人认为药理学上的血压升高可能改善缺血性中风的功能,通过将患者有弥散-灌注不匹配的患者分为诱发血压升高组和常规治疗组,分别在第3天和6-8周评估两组患者的NIHSS评分、认知得分、脑梗死体积,结果为患者功能变化是由于MAP的变化所致,但本研究患者样本量仅9人,还需进

行全面, 双盲的临床试验。同年Marzan等人<sup>[28]</sup>回顾性分析34例接受去甲肾上腺素(NE)治疗的患者, 在缺血性卒中急性期诱导动脉高压(初始值的10%至20%)的可行性和安全性, NE应用期间收缩压的最大变化在目标值的15%以内。作者得出结论, 急性卒中患者诱发动脉高压是可行和安全的。2019年韩国Gil Jeong等人<sup>[29]</sup>探索了未再通情况下大血管闭塞患者的血压下降和半暗带组织丢失情况, 主要研究对象是发病24小时内入院的80例持续性颈内动脉或大脑中动脉大血管闭塞患者, 以美国国立卫生研究院卒中评分 $\geq 4$ 分为基线, 计算治疗前后半暗带体积和最终梗死面积并与血压变异程度比较, 结果是血压波动, 即使在最初的24小时内短暂而剧烈的血压下降, 也是导致半暗带组织丢失的重要原因, 与基线低灌注无关。我国学者聂等人<sup>[30]</sup>先后探讨了脑梗死中的特殊梗死类型-脑分水岭梗死(CWI)患者急性期血压与预后的相关性, 结果显示CWI患者急性期收缩压(SBP)与预后呈U型曲线关系。收缩压最适水平在150~160mmHg。多因素logistic回归显示, 当收缩压 $< 150$  mmHg时, 收缩压每降低10mmHg, 预后不良率增加73.3%; 当收缩压 $\geq 160$  mmHg时, 收缩压与预后无明显相关。后又探讨对急性脑分水岭梗死给予升高系统血压治疗, 观察患者近期及远期预后的影响, 结果证明脑梗死早期进行短期升压治疗可能会改善SBP在120-140mmHg的急性脑分水岭梗死患者的预后结局<sup>[31]</sup>。2001年Hillis<sup>[32]</sup>等人对1例非急性期运动性失语患者并且影像学Wernicke区存在低灌注患者, 进行升压治疗, 结果是患者语言障碍通过药物升压时得到了部分改善, 当血压下降时, 语言障碍再次加剧。综上所述, 笔者认为升高系统血压是可以改善侧枝循环从而改善缺血半暗带, 减少患者梗死体积, 有益于患者预后的办法。

## 6 结语

对于不能进行血管再通的患者, 侧枝增强策略的提出是一种新且有效的办法。初级侧枝循环完整主要取决于基因

的变异, 有效打开次级侧枝循环, 促进三级侧枝循环的建立方法的研究对于指导急性期与恢复期的治疗, 预测预后都具有重要的意义。目前我国药物方面促进侧枝循环建立主要为丁苯酞和尤瑞克林, 升高系统血压的方法近年来也得到很多学者的认可, 根据目前研究进展, 升高系统血压有希望给未能在时间窗内血管再通的患者带来不错的收益。

## 【参考文献】

- [1]Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J].Lancet, 2014,383:245-254.2.
- [2]陈竺, 全国第三次死因回顾抽样调查报告[M]. 中国协和医科大学出版社, 2008:10-17.
- [3]Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors[J]. Neurology Clin, 2008, 26(4):871-895.
- [4]Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in china: Analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry(CNSR)[J]. Stroke, 2011, 42:1658-1664.
- [5]Liebeskind DS, Cotton GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis[J]. Ann Neurol, 2011, 69:963-974.
- [6]饶明俐. 神经病学[M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:168.
- [7]陈锋, 谭最. 血管生成与动脉生成[J]. 国外医学外科学分册, 2005, 32(2):64-67.
- [8]杜鹃, 赵红如. 脑侧支循环与缺血性卒中[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(9):701-705.
- [9]吴江, 贾建平, 崔丽英, 等. 神经病学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:152-158.

[10]Astrup J, Symon L, Branston N M et al. Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia.[J]. Stroke, 1977, 8:51-7.

[11]Jung Simon, Wiest Roland, Gralla Jan et al. Relevance of the cerebral collateral circulation in ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace.[J]. Swiss Med Wkly, 2017, 147:14538.

[12]Albers Gregory W, Marks Michael P, Kemp Stephanie et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging.[J]. N. Engl. J. Med., 2018, 378:708-718.

[13]Christoforidis Gregory A, Mohammad Yousef, Kehagias Dimitris et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke.[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26:89-97.

[14]杨园. 侧枝循环对急性缺血性卒中再通治疗预后的影响[D]. 湖北: 华中科技大学, 2018.

[15]Okahara M, Kiyosue H, Mori H, et al. Anatomic variations of the cerebral arterial tree and their embryology: a pictorial review[J]. Eur Radiol, 2002, 12:2548-2561.

[16]Wang Shiliang, Zhang Hua, Dai Xuming et al. Genetic architecture underlying variation in extent and remodeling of the collateral circulation. [J]. Circ. Res., 2010, 107:58-68.

[17]Omura A, Matsuo A, Yagita A, Sasaki T, et al. Hypertension impairs leptoneuronal collateral growth after common carotid artery occlusion: restoration by antihypertensive treatment[J]. J Neurosci Res, 2011, 89:108-116.

[18]Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction [J]. Cell Metab, 2008, 7:476-484.

- [19]刘琳,罗华.血清碱性磷酸酶对急性脑梗死发生、侧支循环及预后的影响[J].川北医学院学报,2019,34(5):539-543.
- [20]Lee K Y, Latour L L, Luby M et al. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke?[J]. Neurology, 2009,72:1134-9.
- [21]中华医学会放射学分会质量管理与安全管理学组中华医学会放射学分会磁共振学组.动脉自旋标记脑灌注MRI技术规范应用专家共识[J].中华放射学杂志,2016,(11):66.
- [22]吕晓波,董欣欣,郇迎东,等.双时相动脉自旋标记对脑血管重度狭窄患者侧支循环的评估价值[J].中国基层医药,2020,27(02):129-133.
- [23]叶天涛,陈锋,张光辉,等.双参数3D-ASL在单侧大脑中动脉慢性闭塞的侧支循环评估中的应用价值分析[J].中华神经医学杂志,2018,17(6):605-609.
- [24]Lyu J, Ma N, Liebeskind DS, et al. Arterial spin labeling magnetic resonance imaging estimation of antegrade and collateral flow in unilateral middle cerebral artery stenosis[J]. Stroke, 2016,47(2):428-433.
- [25]Wang DJ, Alger JR, Qiao JX, et al. Multi-delay multi-parametric arterial spin-labeled perfusion MRI in acute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion imaging[J]. Neuroimage Clin, 2013,3:1-7.
- [26]Zaharchuk G, Olivot JM, Fischbein NJ, et al. Arterial spin labeling imaging findings in transient ischemic attack patients: comparison with diffusion- and bolus perfusion-weighted imaging[J]. Cerebrovasc Dis, 2012,34(3):221-228.
- [27]中华医学会放射学分会质量管理与安全管理学组中华医学会放射学分会磁共振学组.动脉自旋标记脑灌注MRI技术规范应用专家共识[J].中华放射学杂志,2016,50(11):817-824.
- [28]Li Le, Ke Zheng, Tong Kai Yu et al. Evaluation of cerebral blood flow changes in focal cerebral ischemia rats by using transcranial Doppler ultrasonography[J]. Ultrasound Med Biol, 2010, 36:595-603.
- [29]Hillis A E, Ulatowski J A, Barker P B et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke.[J]. Cerebrovasc. Dis. 2003,16:236-46.
- [30]Arzan A S, Hungerbühler H-J, Studer A et al. Feasibility and safety of norepinephrine-induced arterial hypertension in acute ischemic stroke.[J]. Neurology, 2004,62:1193-5.
- [31]Jeong Han-Gil, Kim Beom Joon, Kim Hyeran et al. Blood Pressure Drop and Penumbra Tissue Loss in Nonrecanalized Emergent Large Vessel Occlusion.[J]. Stroke, 2019,50:2677-2684.
- [32]舒豪,聂志余.脑分水岭梗死急性期血压与预后相关性研究[J].中国卒中杂志,2015,(9):751-756.

#### 作者简介:

邱绘颖(1992--),女,汉族,河北省唐山市人,研究生,研究方向:神经病学脑血管病。

李永秋(1965--),男,汉族,唐山市乐亭县人,博士,研究方向:神经病学脑血管病。