

综述

多发性大动脉炎并发脑梗死临床进展

祁雨综述, 张慧敏审校

摘要 脑梗死是多发性大动脉炎少见的并发症。近些年, 随着多发性大动脉炎并发脑梗死报道的增多, 大动脉炎作为青年人发生脑梗死的病因诊断越来越多地得到重视。本文回顾了近年来多发性大动脉炎并发脑梗死的文献报道, 对其病理、临床表现、诊断及治疗方面进行综述。

关键词 多发性大动脉炎脑梗死; 并发症

大动脉炎(Takayasu's arteritis, TA)是指主动脉及其主要分支的慢性进行性非特异性炎性疾病。多发于年轻女性, 30岁以前发病约占90%, 40岁以后较少发病, 国外资料患病率2.6/百万人。多发生于日本、东南亚、印度和墨西哥^[1]。病因迄今尚不明确, 可能与感染引起的免疫损伤等因素有关。而脑卒中是导致TA患者死亡率增高的一个主要原因。由于TA颈部血管闭塞发展较慢, 其脑血流和代谢功能在很长一段时间内不受损害, 故合并卒中不常见。既往曾出现一过性失明的TA患者有发生脑卒中的倾向; 而其他脑卒中危险因素(高血压、糖尿病、血脂异常以及吸烟史)的发生率在TA脑卒中和非脑卒中的患者中没有明显差异^[2]。

1 病理

TA多累及主动脉弓及其分支, 其次为降主动脉、腹主动脉和肾动脉。主动脉的二级分支, 如肺动脉、冠状动脉也可受累。受累的血管可为全层动脉炎。早期血管为淋巴细胞、浆细胞浸润, 偶见多形核中性粒细胞及多核巨细胞。由于血管内膜增厚, 导致管腔狭窄或闭塞, 少数患者因炎症破坏动脉壁中层, 弹力纤维及平滑肌纤维坏死, 而致动脉扩张、假性动脉瘤或夹层动脉瘤。

TA根据受累动脉可分四型: ①头臂动脉型; ②胸腹主动脉型; ③广泛型; ④肺动脉型。TA合并脑梗死患者多为多支头臂动脉病变^[3]。TA致脑梗死的发生机制主要是TA累及颈部血管时, 病变的动脉壁纤维化, 呈弥漫性或不规则性增厚、变硬, 引起血管不同程度狭窄或闭塞, 同时合并血栓形成, 栓子脱落阻塞血管远端形成脑梗死^[4]。其次, 当颈部动脉狭窄或闭塞时造成其颅内远端血管低灌注, 当侧支循环代偿不良时易形成分水岭脑梗死^[3]。此外, 血管炎累及颅内动脉或者动脉栓塞都可以导致颅内动脉狭窄。若双侧动脉起始部都存在临界性狭窄, 患者直立时脑部血流灌注压会明显下降而表现为反复晕厥^[5]。

2 症状和体征

成人TA分为无脉前期和无脉期。无脉前期表现为非特异性症状, 如发热、乏力、头晕、头痛、关节痛、肌痛、食欲下降、体重下降等, 可持续数月或数年, 由于症状隐袭, 不易引起重视。无脉期以肢体或器官缺血的症状和体征为主要特点。在TA患者中大约10%~20%的人会出现缺血性卒中^[5]。头臂动脉型患者, 颈动脉和椎动脉狭窄和闭塞, 可引起脑部不同程度的缺血, 出现头昏、眩晕、头痛, 记忆力减退, 单侧或双侧视物有黑点, 视力减退, 视野缩小甚至失明, 咀嚼肌无力和咀嚼疼痛, 甚至反复晕厥、抽搐、失语、偏瘫或昏迷。根据疾病的持续情况、临床症状的不同, TA可以分为无症状无脉前期, 症状性系统性炎症疾病, 慢性反复发作, 严重的神经系统症状以及迅速致死的难逆性疾病期。罕见TA以脑卒中起病者。

外周血管搏动检查在年轻卒中患者的鉴别诊断中十分重要^[6]。TA合并脑梗死患者的颈动脉、桡动脉和肱动脉搏动减弱或消失(无脉征)。约半数患者于颈部或锁骨上部可听到Ⅱ级以上收缩期血管杂音, 少数伴有震颤。

3 实验室检查

目前尚缺乏特异的实验室检查指标。可出现血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高, 白细胞、抗核抗体、抗主动脉抗体升高, 但特异性和敏感性均不高。TA的活动性标志(ESR和CRP)在脑卒中和非脑卒中患者间无差异^[2], 其变化往往与脑卒中发生不平行。目前仍缺乏TA活动性和脑卒中发生之间关系的研究。

血管超声检查发现TA并发脑梗死病变多位于颈总动脉、颈内动脉、锁骨下动脉及腋动脉, 亦可伴有四肢动脉、胸主动脉、腹主动脉、肺动脉、肾动脉受累, 表现为管壁不同程度增厚、管壁呈均一增强回声、血流速度降低。X线计算机体层成像(x-ray computed tomography, CT)、磁

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 阜外心血管病医院 高血压诊治中心

作者简介: 祁雨 硕士研究生 主要研究方向高血压的临床诊断与治疗 Email: qiqiyuyu@aliyun.com 通讯作者: 张慧敏 Email: zhanghuimin@medmail.com.cn

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2014)05-0396-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.05.020

共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示脑梗死常发生在基底节区、脑叶、内囊、分水岭, 可以有多个梗死。头颅 CT 是脑卒中最方便、快捷和常用的影像学检查手段, 但对脑干、小脑部位病灶及较小的梗死灶分辨率差。MRI 可清晰显示早期缺血性梗死、脑干、小脑梗死, 尤其是弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 为早期治疗提供信息。数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA)、CT 血管造影 (CT angiography, CTA)、MR 血管成像 (MR angiography, MRA) 可以对血管受累情况进行评估, 为血管内治疗提供依据。其中 DSA 是脑血管病变检查的金标准, 缺点是有创、费用高、技术条件要求高。有研究显示 CTA 的诊断准确率较传统的造影高。

经颅多普勒超声 (TCD) 可对颅内血管狭窄、闭塞、痉挛或血管侧支循环的建立情况进行评估; 但由于受到血管周围软组织或颅骨干扰及操作人员技术水平的影响, 不能完全替代 DSA, 只能用于高危患者的筛查和病变定期监测, 为进一步更加积极治疗提供依据。反复出现直立性晕厥的患者, TCD 特点是减弱的或钝的波谱伴有低血流搏动^[5]。此外, TCD 可以发现 TA 患者大脑中动脉微血栓^[7], 并将有可能代替传统的造影作为预防脑动脉瘤的检查手段 (还包括 CTA、MRA)。

4 诊断

TA 的诊断采用 1990 年美国风湿病学会的分类标准:

①发病年龄 ≤ 40 岁。②活动时 1 个或多个肢体出现逐渐加重的乏力和肌肉不适, 尤以上肢明显。③一侧或双侧肱动脉搏动减弱。④双侧上肢收缩压差 >10 mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)。⑤一侧或双侧锁骨下动脉或腹主动脉闻及杂音。⑥血管造影主动脉一级分支或上下肢近端的大动脉狭窄或闭塞, 病变常为局灶或节段性, 且不是由动脉硬化、纤维肌发育不良等引起。符合上述 6 项中的 3 项者可诊断本病。此诊断标准的敏感性和特异性分别是 90.5% 和 97.8%。诊断为 TA 的患者出现局灶性脑损害的症状和体征, CT 或 MRI 检查发现脑梗死表现可明确诊断。

诊断 TA 活动期的金标准为血管组织病理有活动性血管炎的标志, 但其在临床中难以实现。通常以血沉 ≥ 20 mm/h 作为判断疾病活动性标志, 但特异性差, 且有近 1/3 的活动性 TA 患者血沉正常。所以, 临床上判断疾病活动时综合各种非特异性的炎症指标和疾病的非典型症状。

TA 所致的脑梗死需要与动脉粥样硬化性脑梗死相鉴别。TA 脑梗死的发病年龄更早, 除了高血压和血脂异常, 脑梗死的传统危险因素发生率较低; 而脑动脉粥样硬化主要发生在管径 $500 \mu\text{m}$ 以上的动脉, 以动脉分叉处多见。

5 治疗

TA 患者需要长期的免疫抑制治疗, 包括糖皮质激素治疗和糖皮质激素联合其他免疫抑制剂 (甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯) 治疗。疾病缓解是指没有新的动脉损伤, 没有系统性症状, 能够通过小剂量激素 (减至 10 mg/d) 维持。TA 活动期糖皮质激素可有效降低血沉及减轻炎症反应; 但约一半的患者对激素无反应, 需要免疫抑制剂 (甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等)^[8]。而长期应用激素对动脉壁炎性病变无改善, 可能促进动脉瘤的形成^[8]。合并脑梗死时要同时扩容、抗血小板聚集, 也可抗

凝治疗, 而疾病预后取决于对 TA 的有效治疗, 激素疗程应在 1 年以上^[9]。

TA 的再血管化治疗包括外科手术治疗 (血管旁路移植术、动脉内膜切除术) 和介入治疗 (血管成形术、支架置入术)。对于激素治疗反应不佳的患者需要手术干预。手术可恢复缺血肢体、脑、肾及其他重要脏器的供血, 切除动脉瘤, 处理并发症。对于单侧或双侧颈动脉狭窄引起的脑部严重缺血或视力明显障碍者, 可行主动脉及颈动脉人工血管重建术、内膜血栓摘除术或颈部交感神经阻断术。手术适合于 ESR 等指标正常、病情稳定 6 个月至 1 年、病变局限者。经皮腔内血管成形术 (PTCA) 目前主要用于治疗肾动脉狭窄及腹主动脉、锁骨下动脉狭窄等。主动脉弓上动脉完全闭塞属大动脉炎中症状最重、治疗最困难的一类, 致残、致死率较高。这类患者靠残存的侧枝循环给颅内动脉供血, 病情严重, 往往不能耐受外科搭桥手术; 另外, 外科开放手术可能会破坏残存的侧枝循环, 手术后血管吻合口出血和假性动脉瘤发生率亦很高; 而导管介入技术因微创、并发症少等优点在外周动脉严重狭窄或闭塞的血运重建中已经得到肯定^[10]。

对于颈动脉完全阻塞的患者进行外科手术干预仍然备受争议。动脉壁的瘢痕形成和毁灭性损伤是外科手术的主要挑战, 并且移植失败率较高。但是 TA 患者症状的改善有赖于动脉血运重建治疗。有关严重 TA 患者动脉重建的研究表明外科侵入性治疗可明显改善患者预后^[11]。因此对于出现血流受限损伤相关症状的患者, 仍然推荐血运重建手术。目前认为传统的旁路移植是改善患者长期预后最好的治疗方式^[12]。

6 讨论

中国、印度、以色列和西方国家的数据显示 TA 的男女比为 $1.6\sim 2.8/1$ ^[13]。TA 从症状出现到明确诊断需要 1~10 年。增加对该疾病的认识可以缩短诊断时间, 更准确地估计该病的发生率。TA 作为青年卒中的一种少见病因, 应引起高度重视。

目前仍缺乏诊断 TA 的特异性实验室指标, 明确诊断非常困难, 尤其当临床症状严重, 没有足够的时间等待组织病理学证实的时候。当年轻患者以全身不适等非特异性表现为首发症状时, 主动脉或锁骨下动脉、颈总动脉的受累强烈提示 TA [7]; 颅内和颅外动脉的共同受累, 左颈总动脉的多个分支受累以及主动脉弓动脉壁向心性增厚伴有升主动脉代谢增高, 高度提示 TA^[14]。CTA、MRI 可以早期诊断大动脉炎, 但对其活动性的判断还有待提高; 氟 ¹⁸ 标记的脱氧葡萄糖正电子发射技术 (¹⁸F-FDG-PET) 可以判断病变活动性, 但对其准确性还需要更多的病理组织学证据来证实; 血管内造影虽然可以准确判断狭窄部位和程度, 但不能显示血管壁的情况^[15]。

有报道显示从 TA 诊断到卒中发生的平均时间为 0~4 年^[3]。TA 的患者进行颅内血管的检查有助于制定疾病的一级和二级预防策略^[6]。

有报道发现炎症性肠病, 尤其是克罗恩病往往合并有 TA。大多数报道显示克罗恩病合并的 TA 处于非活动期, 仅个别报道显示 TA 合并缺血性脑卒中。已有报道显示抗 TNF 单克隆抗体在治疗儿童难治性 TA 有效^[14]。但是, 有

报道称克罗恩病的患者在使用抗 TNF 单克隆抗体进行治疗的第二年会出现 TA 的症状, 并增加突发脑卒中的风险。

TA 致神经系统病变时的临床表现具有种族异质性。欧洲 TA 患者脑卒中和锁骨下动脉窃血综合征发生率低, 且免疫抑制治疗效果良好^[6]。在日本人中, TA 诊断后的 5 年生存率是 83.1%。在北美, 诊断后 5 年生存率是 94%。脑血管事件是影响预后的主要因素之一, 此外还包括心脏瓣膜病, 充血性心力衰竭, 缺血性心脏病和肾动脉性高血压。

参考文献

[1] Numano F, Okawara M, Inomata H, et al. Takayasu's arteritis. *Lancet*, 2000, 356: 1023-1025.
 [2] Hwang J, Kim SJ, Bang OY, et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms. *ClinNeurol*, 2012, 8: 109-115.
 [3] 毛俊杰. TA 合并脑梗死 11 例临床分析. *中国综合临床*, 2008, 24: 1036-1037.
 [4] Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 481-486.
 [5] Vidhate M, Garg RK, Yadav R, et al. An unusual case of Takayasu's arteritis: Evaluation by CT angiography. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2011, 14: 304-306.
 [6] Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, et al. Cerebrovascular

manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology*, 2005, 44: 1012-1015.
 [7] Kumral E, Eyyapan D, Aksu K, et al. Microembolus detection in patients with Takayasu's arteritis. *Stroke*, 2002, 33: 712-716.
 [8] Vanoli M, Daina E, Salvarani C, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*, 2005, 53: 100-107.
 [9] 黄达. TA 合并脑梗死的诊治体会. *中国医师进修杂志*, 2009, 32: 9-10.
 [10] 董徽, 蒋雄京, 滕思勇, 等. 单纯球囊扩张术治疗大动脉炎所致主动脉弓上动脉完全闭塞一例. *中国循环杂志*, 2011, 26: 473.
 [11] Kim HJ, Suh DC, Kim JK, et al. Correlation of neurological manifestations of Takayasu's arteritis with cerebral angiographic findings. *Clin Imaging*, 2005, 29: 79-85.
 [12] Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2005, 17: 16-24.
 [13] B  jot Y, Couvreur G, Ricolfi F, et al. Acute cerebrovascular manifestation of takayasu arteritis. *Am J Med*, 2011, 124: 5-6.
 [14] Maffei S, Di Renzo M, Santoro S, et al. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009, 13: 63-65.
 [15] 孙腾. 大动脉炎累及冠状动脉的临床特点与诊治. *中国循环杂志*, 2012, 27: 239-241.

(收稿日期: 2014-01-01)

(编辑: 常文静)

综述

胰升糖素样肽 -1 类降糖药在心力衰竭中的治疗前景

王运红综述, 张宇辉、张健审校

摘要 心力衰竭患者中糖尿病患病率高达 40%, 但心力衰竭合并糖尿病的治疗却面临极大挑战, 因为传统降糖药物有些会加重心力衰竭, 有些因心力衰竭合并肾功能不全而应用受限。新型调节肠促胰素类降糖药在心力衰竭合并糖尿病患者中的应用越来越受到关注, 主要包括胰升糖素样肽 -1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物或其受体激动剂, 和二肽基肽酶 -4 (dipeptidyl peptidase, DPP-4) 抑制剂。GLP-1 受体表达于心血管及心肌组织, 且在心力衰竭时表达上调, 动物实验中已显示 GLP-1 可能通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶途径增加糖摄取改善心功能, 亦有小型临床试验发现 GLP-1 可改善心力衰竭患者的心功能, 提高射血分数、降低脑钠肽水平。以肠促胰素为靶点的降糖药物 GLP-1 及其受体激动剂可能是未来心力衰竭合并糖尿病患者的新选择。
关键词 心力衰竭; 糖尿病; 肠促胰素 GLP-1 类似物; GLP-1 受体激动剂

糖尿病和心血管疾病是当今世界两大重要疾病, 且常并存^[1], 目前越来越多的流行病学资料显示糖尿病与心力衰竭密切相关, EHFS II 研究发现以急性失代偿性心力衰竭住院的患者中 33% 患有糖尿病^[2], 而普通人群糖尿病发

病率仅为 8%^[3], 由此可见糖尿病是心力衰竭的重要危险因素^[4]。另一方面, 心力衰竭也对糖尿病的发生起到预示作用, 一项观察性研究显示 28% 老年心力衰竭患者在未来的 3 年中新发了 2 型糖尿病^[5]。此外, 有些心力衰竭患者

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 心血管病研究所 阜外心血管病医院 心内科

作者简介: 王运红 住院医师 博士研究生 主要从事心力衰竭临床和科研工作 Email: wangstyle@126.com 通讯作者: 张健 Email: fwzhangjian62@126.com

中图分类号: R445.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2014)05-0398-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.05.021