

影像学标志物对轻型脑卒中和 TIA 患者 脑卒中复发的预测价值

李鹏飞 刘东辉 张 浩

摘 要 **目的** 在轻型脑卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者中,验证同时存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶预测早期缺血性脑卒中复发的效能。**方法** 分析在中国人民解放军陆军第八十二集团军医院前瞻性入组的发病 24h 内的轻型脑卒中[美国国立卫生研究院脑卒中量表评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) ≤ 3 分]或 TIA 患者。患者均在发病后 3 天内完成磁共振检查(必须包括磁共振血管成像和弥散加权成像)和颈部血管超声检查。主要终点事件为 90 天内发生缺血性脑卒中复发事件。使用多因素 COX 回归分析症状性大动脉狭窄和出现急性新发梗死与脑卒中复发风险的相关性。**结果** 2018 年 2 月~2020 年 1 月,连续性入组 392 例轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者,其中 38 例(9.7%)患者在 90 天内脑卒中复发。与非症状性大动脉狭窄且不伴新发梗死病灶的患者比较,同时存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶患者的轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者复发风险显著升高(16.7% vs 1.8%, HR = 8.70, 95% CI: 1.31 ~ 57.78)。**结论** 在轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者中,同时存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶与早期脑卒中复发相关。

关键词 症状性大动脉狭窄 脑梗死 脑卒中复发

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.029

Predictive Value of Imaging Markers for Stroke Recurrence in Patients with Minor Stroke or TIA. Li Pengfei, Liu Donghui, Zhang Hao. Department of Neurology, No. 82 Group Army Hospital of PLA, Hebei 071000, China

Abstract **Objective** To explore the efficacy of the presence of symptomatic large - artery stenosis and acute infarctions in predicting stroke recurrence in patients with minor stroke or TIA. **Methods** Patients with minor stroke [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≤ 3] or TIA prospectively enrolled in the No. 82 Group Army Hospital of PLA of Baoding from February 2018 to January 2020 were analyzed. Magnetic resonance imaging (including magnetic resonance angiography and diffusion weighted imaging) and carotid artery ultrasound were performed within 3 days after index minor stroke or TIA. The primary outcome was ischemic stroke recurrence within 90 days. We assessed the associations between symptomatic large - artery stenosis and numbers of acute infarction and the risk of ischemic stroke recurrence using multivariable COX regression models. **Results** Among the 392 patients, 38 (9.7%) patients had ischemic stroke recurrence within 90 days. Compared with patients with neither symptomatic large - artery stenosis nor acute infarction, patients both symptomatic large - artery stenosis and acute infarction had a higher risk of stroke recurrence within 90 days (16.7% vs 1.8%, HR = 8.70, 95% CI: 1.31 - 57.78). **Conclusion** In patients with minor stroke or TIA, both symptomatic large - artery stenosis and acute infarction were associated with stroke recurrence at 3 months.

Key words Symptomatic large - artery stenosis; Infarction; Stroke recurrence

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)和轻型脑卒中是常见的急性脑血管病,约占急性缺血性脑血管病的 65%^[1]。该疾病具有发病后早期脑卒中复发风险高、病情易恶化的特点。既往研究显示其早期脑卒中复发风险高达 18%^[2]。尽管经过严格的二级预防治疗,其 1 年血管复发风险降至

6.2%,但 5 年风险仍高达 12.9%^[3,4]。因此,大量随机对照试验探索了轻型缺血性脑卒中或 TIA 的早期治疗策略^[5~8]。

目前,预后风险预测模型是高危轻型缺血性脑卒中和 TIA 的重要筛查手段,其中 ABCD² 评分已被脑卒中指南所推荐作为高危患者的分层工具^[9,10]。遗憾的是,虽然 ABCD² 评分被普遍应用于 TIA 人群,而且 ABCD² 评分预测效能有限并受到广泛质疑,因此,国际上尚无统一、公认的轻型缺血性脑卒中和 TIA 联合人群的早期风险预测模型^[11~14]。近年来,影像标

作者单位:071000 保定,中国人民解放军陆军第八十二集团军医院神经内科(李鹏飞);071000 保定市第二医院神经外科(刘东辉);071000 保定市第一中心医院肿瘤内科(张浩)

通讯作者:李鹏飞,电子邮箱:123138412@qq.com

志物被证实为缺血性脑卒中和 TIA 的脑卒中复发预测因子,在轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者中,大动脉粥样硬化型脑卒中患者 1 年的复发风险高于其他病因分型的患者,且伴有脑梗死的患者脑血管病复发风险显著增加^[3]。近年来研究显示,在轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者中,同时存在大动脉粥样硬化性脑卒中和影像学上[头部计算机断层扫描(computed tomography, CT)或者弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)]梗死病灶的患者早期发生脑血管事件复发性的风险最高,但上述结论仍需在其他队列中进行验证^[15]。

本研究期望在轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者中验证和分析大动脉粥样硬化性脑卒中和出现急性新发梗死病灶对早期缺血性脑卒中复发性的风险预测效能。

资料与方法

1. 一般资料:2018 年 2 月~2020 年 1 月在中国人民解放军陆军第八十二集团军医院神经内科前瞻性入组的发病 24h 内的轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者 392 例。

2. 纳入标准:①由神经内科医生诊断为新发 TIA 和轻型缺血性脑卒中,TIA 和脑卒中定义符合 WHO 诊断标准^[16]。其中轻型缺血性脑卒中定义为美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) ≤ 3 分^[8];②发病在 24h 内;③能够在 3 天内完成磁共振检查(必须包括 DWI 序列),并能够完成颅内、外大动脉评估;④预期能够完成 90 天随访。

3. 基线临床资料收集:收集入组患者的基线临床资料包括人口学资料年龄、性别等。血管危险因素包括吸烟状态、冠心病、糖尿病、高脂血症、高血压、既往脑卒中、TIA、心肌梗死等。临床变量包括收缩压、舒张压、NIHSS 评分、症状持续时间等。

4. 影像收集及分析:通过磁共振 DWI 序列判读有无新发梗死。磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)评估颅内大动脉狭窄,颈部血管超声评估颅外大动脉狭窄。症状性大动脉狭窄定义为责任的颅内或者颅外动脉狭窄 $\geq 50\%$ 或闭塞,且狭窄或闭塞部位与 TIA 和轻型缺血性脑卒中的梗死病灶或症状相关。颅内大动脉包括颈动脉颅内段、双侧大脑中动脉 M1~M2 段、双侧大脑前动脉 A1~A2 段、双侧椎动脉颅内段、基底动脉和双侧大脑后动脉 P1~P2 段,狭窄评价方法采用华法林阿司匹林治疗症

状性颅内动脉狭窄的随机对照研究(the warfarin - aspirin symptomatic intracranial disease study, WASID)的诊断标准^[17];颅外动脉包括颈动脉颅外段和椎动脉颅外段,狭窄采用《中国脑卒中血管超声检查指南》诊断标准^[18]。影像学评估由两名神经内科医生共同确定,如果两者有异议,则由第 3 名医生确定。根据是否存在症状性大动脉狭窄和有无新发梗死病灶将患者分为 4 组,即 A 组(仅存在新发梗死病灶)、B 组(仅存在症状性大动脉狭窄)、C 组(同时存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶)和 D 组(非症状性大动脉狭窄且不伴新发梗死病灶)^[15]。

5. 终点事件:患者发病 90 天时进行面对面随访,主要终点事件是发病 90 天内脑卒中复发,包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中。缺血性脑卒中定义为世界卫生组织的诊断标准,即急性发作的新的局灶性神经功能缺损的临床征象或影像学证据持续时间超过 24h,排除其他非缺血性病因,且有影像学支持诊断^[16]。

6. 统计学方法:采用 SAS 9.40 统计学软件对数据进行统计分析。分类变量以率(%)表示,连续变量以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示。连续变量使用 *t* 检验或者非参数检验,分类变量采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法。使用多因素 COX 回归分析影像学标志物与早期缺血性脑卒中复发的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:2018 年 2 月~2020 年 1 月共纳入 392 例轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者,其中 299 例患者为轻型脑卒中,93 例患者为 TIA。在纳入的患者中,男性 252 例,占比 64.3%。299 例(76.3%)患者 DWI 上存在新发梗死灶;175 例(44.6%)患者存在症状性大动脉狭窄。轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者的临床基线特征详见表 1。与非症状性大动脉狭窄且不伴新发梗死病灶的患者比较,同时存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶患者的既往脑卒中比例更高,伴随高血压、糖尿病的比例也更高。

2. 验证结果:同时存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶的患者 90 天内的脑卒中复发的比例最高(16.7%);非症状性大动脉狭窄且不伴新发梗死病灶患者 90 天内的脑卒中复发的比例最低(1.8%)。在校正年龄、性别、体重指数、既往脑卒中病史、TIA、糖尿病、高血压、高脂血症和吸烟状态等混杂因素后,

表 1 轻型缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者的基线特征 [*n*(%), *M*(*Q*1, *Q*3)]

项目	A 组 (<i>n</i> = 161)	B 组 (<i>n</i> = 37)	C 组 (<i>n</i> = 138)	D 组 (<i>n</i> = 56)	<i>P</i>
年龄 (岁)	61 (54, 71)	65 (60, 72)	65 (57, 74)	61 (54, 71)	0. 340
男性	102 (63. 4)	24 (64. 9)	92 (66. 7)	34 (60. 7)	0. 870
BMI (kg / m ²)	24. 2 (22. 5, 26. 0)	24. 7 (22. 8, 26. 6)	26. 5 (22. 9, 27. 8)	24. 2 (22. 1, 26. 6)	0. 560
吸烟	57 (35. 4)	14 (37. 8)	62 (44. 9)	19 (33. 9)	0. 320
既往病史					
脑卒中	24 (14. 9)	7 (18. 9)	46 (33. 3)	6 (10. 7)	0. 000
TIA	2 (1. 2)	3 (8. 1)	4 (2. 9)	2 (3. 6)	0. 150
心肌梗死	2 (1. 2)	1 (2. 7)	4 (2. 9)	1 (1. 8)	0. 770
高血压	105 (65. 2)	26 (70. 3)	113 (81. 9)	36 (64. 3)	0. 000
糖尿病	26 (16. 1)	8 (21. 6)	49 (35. 6)	8 (14. 3)	0. 000
高脂血症	18 (11. 2)	5 (13. 5)	17 (12. 3)	9 (16. 1)	0. 810
药物治疗					
抗血小板药物	159 (98. 8)	36 (97. 3)	136 (98. 6)	55 (98. 2)	0. 930
降脂药物	152 (94. 4)	36 (97. 3)	135 (97. 8)	51 (91. 1)	0. 180
降压药物	82 (50. 9)	18 (48. 6)	68 (49. 3)	27 (48. 2)	0. 980
降糖药物	24 (14. 9)	8 (21. 6)	34 (24. 6)	7 (12. 5)	0. 100

TIA. 短暂性脑缺血发作; BMI. 体重指数

表 2 影像学标志物与轻型缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者 90 天脑卒中复发的相关性

组别	<i>n</i> (%)	HR [*]	95% CI	<i>P</i>	HR [#]	95% CI	<i>P</i>
A 组	10 (6. 2)	3. 64	0. 46 ~ 29. 12	0. 220	2. 25	0. 35 ~ 14. 46	0. 190
B 组	4 (10. 8)	6. 67	0. 71 ~ 62. 21	0. 100	4. 76	0. 56 ~ 40. 46	0. 130
C 组	23 (16. 7)	11. 00	1. 45 ~ 83. 57	0. 020	8. 70	1. 31 ~ 57. 78	0. 030
D 组	1 (1. 8)	1. 00	—	—	1. 00	—	—

HR. 风险比; CI. 置信区间; * 校正年龄和性别; # 校正年龄、性别、体重指数、吸烟状态、既往脑卒中病史、TIA、心肌梗死、高血压、糖尿病、高脂血症、抗血小板药物、降脂药物、降压药物和降糖药物

与非症状性大动脉狭窄且不伴新发梗死病灶的患者比较,症状性大动脉狭窄且伴有新发梗死病灶患者的脑卒中复发风险显著升高(*HR* = 8. 70, 95% *CI*: 1. 31 ~ 57. 78, 表 2)。

讨 论

在轻型脑卒中或 TIA 患者中,与非症状性大动脉狭窄且不伴新发梗死病灶患者比较,同时存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶患者 90 天内的脑卒中复发风险显著升高。联合影像学标志物具有预测轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者早期脑卒中复发的价值。本研究在中国人群中证实了联合大动脉粥样硬化疾病和梗死病灶对轻型缺血性脑卒中或 TIA 脑卒中患者临床预后预测的价值。

本研究队列中缺血性脑卒中复发的发生率为 9. 7%, 该复发率高于哥伦比亚大学医学中心和杜兰大学医学中心的联合分析报告的早期复发率 (6. 0%), 考虑与中国人人群中颅内动脉狭窄患者较多

以及脑卒中复发风险高有关^[15,19]。本研究在 TIA 和轻型缺血性脑卒中患者中梗死病灶的阳性率为 76. 3%, 与我国多中心的 TIA 和轻型缺血性脑卒中患者研究的梗死病灶阳性率相似 (76. 6%)^[20]。既往研究提示亚洲人群颅内动脉狭窄发生率较高, 本研究症状性大动脉狭窄的发生率为 44. 6%, 与以往报道的高发生率相似^[21]。

既往研究显示,存在新发脑梗死病灶和大动脉粥样硬化性脑卒中是轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者的独立危险因素^[3]。DWI 上存在脑梗死病灶的 TIA 患者早期脑卒中复发风险高于不伴有脑梗死病灶的患者。ABCD3 - I 评分中,加入了新发脑梗死病灶和颈动脉狭窄两个影像相关变量,上述两个变量均显著预测 TIA 患者的早期脑卒中复发风险。ABCDE + 评分,包括 DWI 上脑梗死灶和大动脉粥样硬化性脑卒中,提示与 TIA 患者的脑卒中复发相关^[22]。大动脉狭窄联合多发脑梗死能够显著预测脑卒中复发,其原因主要

考虑大动脉狭窄是脑卒中分型中最易复发的脑卒中类型,特别是中国人群^[21]。同时,出现脑梗死代表了患者本身的不稳定性。而大动脉狭窄联合新发脑梗死主要考虑大动脉狭窄引起血管内血流紊乱,进而引起动脉粥样硬化的斑块破裂、局部血栓形成或者进一步形成栓塞,其联合出现本身就代表了不稳定的斑块状态^[23]。因此联合使用脑血管和脑组织影像可提高轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者的早期复发风险预测能力。

本研究也存在一定的局限性:(1)本研究为单中心研究,可能会存在选择偏倚。(2)本研究只研究了患者 90 天内的缺血性脑卒中复发率,未对患者进行长期随访。(3)本研究的样本量较小,可能对回归分析的结果有一定影响。因此,需要在全国范围内开展多中心、前瞻性的登记研究,并对患者进行长期随访,进一步验证影像学标志物对轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者的脑卒中复发的预测效能。

综上所述,存在症状性大动脉狭窄和新发梗死病灶患者的 90 天脑卒中复发风险更高,提示在临床工作中应尽早完善轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者的影像学检查,明确患者梗死病灶及责任动脉狭窄状态,及时筛选出高危患者进行强化二级预防治疗方案,以减少脑卒中的复发。

参考文献

- 1 von Weitzel - Mudersbach P, Andersen G, Hundborg HH, *et al.* Transient ischemic attack and minor stroke are the most common manifestations of acute cerebrovascular disease: a prospective, population - based study - the Aarhus TIA study[J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 40 (1): 50 - 55
- 2 Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services [J]. *BMJ*, 2004, 328 (7435): 326
- 3 Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, *et al.* One - year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (16): 1533 - 1542
- 4 Amarenco P, Lavalley PC, Monteiro Tavares L, *et al.* Five - year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (23): 2182 - 2190
- 5 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al.* Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high - risk TIA[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (3): 215 - 225
- 6 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, *et al.* Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (1): 35 - 43
- 7 Johnston SC, Amarenco P, Denison H, *et al.* The acute stroke or transient ischemic attack treated with ticagrelor and aspirin for preven-

- tion of stroke and death (THALES) trial: rationale and design [J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(7): 745 - 751
- 8 Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (1): 11 - 19
- 9 Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen - Huynh MN, *et al.* Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack[J]. *Lancet*, 2007, 369 (9558): 283 - 292
- 10 Amarenco P. Transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1933 - 1941
- 11 Nasr DM, Brown RD Jr. The challenges of stroke prediction scores [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 510 - 511
- 12 Diener HC, Frank B. Stroke: stroke prevention - - time to say goodbye to the ABCD2 score? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11 (10): 552 - 553
- 13 Edlow JA. Risk stratification in TIA patients: "it's the vascular lesion, stupid!" [J]. *Neurology*, 2012, 79 (10): 958 - 959
- 14 Coutts SB, Barrett KM. TIA risk stratification: what an event was and why it happened are more important than a score [J]. *Neurology*, 2015, 85 (4): 304 - 305
- 15 Yaghi S, Rostanski SK, Boehme AK, *et al.* Imaging parameters and recurrent cerebrovascular events in patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73 (5): 572 - 578
- 16 Stroke - 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders[J]. *Stroke*, 1989, 20 (10): 1407 - 1431
- 17 Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, *et al.* A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21 (4): 643 - 646
- 18 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2015, 12(8): 599 - 610
- 19 Wang Y, Minematsu K, Wong KS, *et al.* Ticagrelor in acute stroke or transient ischemic attack in Asian patients: from the SOCRATES trial (acute stroke or transient ischemic attack treated with aspirin or ticagrelor and patient outcomes)[J]. *Stroke*, 2017, 48 (1): 167 - 173
- 20 Pan Y, Meng X, Jing J, *et al.* Association of multiple infarctions and ICAS with outcomes of minor stroke and TIA[J]. *Neurology*, 2017, 88 (11): 1081 - 1088
- 21 Wang Y, Zhao X, Liu L, *et al.* Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study [J]. *Stroke*, 2014, 45 (3): 663 - 669
- 22 Engelter ST, Amort M, Jax F, *et al.* Optimizing the risk estimation after a transient ischaemic attack - the ABCDE plus sign in circle score[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 55 - 61
- 23 Jing J, Meng X, Zhao X, *et al.* Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns: subgroup analysis of the chance randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(6): 711 - 719

(收稿日期: 2020 - 08 - 20)

(修回日期: 2020 - 08 - 28)