

缺血性脑卒中侧支循环的研究进展

陆文静^{1,2}, 杨昊翔^{1,2*}

¹承德医学院, 河北 承德

²秦皇岛市第一医院, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月29日

摘要

侧支循环对缺血性脑卒中的再灌注治疗十分重要, 良好的侧支循环可减小梗死的体积、维持脑灌注、降低复发及出血转化风险, 还可促进患者神经功能及认知功能的恢复, 全面准确的识别及评估侧支循环对患者的个体化治疗意义重大。现从侧支循环的概述、分级、影响因素、影像学评估及治疗等方面进行全面综述。

关键词

缺血性脑卒中, 脑侧支循环, 综述

Research Progress of Collateral Circulation in Cerebral Ischemic Stroke

Wenjing Lu^{1,2}, Haoxiang Yang^{1,2*}

¹Chengde Medical University, Chengde Hebei

²The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 29th, 2022

Abstract

Collateral circulation is very important for reperfusion therapy of cerebral ischemic stroke. Effective collateral circulation can reduce the volume of infarction, maintain cerebral perfusion, and reduce the risk of recurrence and hemorrhage transformation, and it can also promote the recovery of neurological and cognitive function. Comprehensive and accurate understanding and evaluation of collateral circulation is of great significance for individual treatment of patients. This

*通讯作者。

paper reviews the overview, grading, influencing factors, imaging evaluation and treatment of collateral circulation.

Keywords

Cerebral Ischemic Stroke, Collateral Circulation, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)是因颅内动脉狭窄或闭塞,导致的灌注区域组织缺血缺氧坏死[1]。及时有效地开通闭塞血管、挽救缺血半暗带、促进侧支循环的建立是治疗的关键[2]。良好的侧支循环可维持稳定的脑血流、提高血管内治疗的成功率,对梗死的进程、预后及复发风险具有重要的意义[3] [4]。如何评价及增加侧支循环成为目前研究的热点。

2. 侧支循环的概述及分级

脑侧支循环是指当主干的血管因血栓栓塞、血流动力学损害等因素导致灌注区域供血不足时,产生的稳定的分支血管网络结构[5]。颅内侧支循环分为三级,一级侧枝 Willis 环(前后交通动脉)是颅内最重要的侧枝代偿结构,能迅速使左右大脑半球及前后循环相交通,但 Willis 环的解剖结构存在相当大的变异性,仅在少数情况下存在理想的结构[6] [7];二级侧枝是指颅内外吻合支血管,包括大脑前、中、后动脉远节段之间以及大脑后动脉和小脑大动脉之间的颅内软脑膜吻合,以及颈外动脉(如上颌动脉、面动脉、脑膜中动脉和枕动脉)与颈内动脉(如眼动脉)分支之间的吻合,当一级侧支循环不能满足缺血组织血流灌注时,二级侧支随机开放[8];三级侧枝是指终末新生的小血管,主要通过原有侧枝管腔扩大、血管重塑及毛细血管内皮细胞的增殖、迁移、黏附等形成新的血管,一般需要 3~4 天才能建立[9]。

3. 侧支循环的影响因素及调控机制

影响侧枝形成的因素主要有年龄、遗传(主要指 Willis 环的发育情况)、血管狭窄的部位及程度等[10]。有研究表明,衰老会使软脑膜侧枝显著减少,还可增加这些血管的弯曲度及血管阻力,年龄为侧支循环的独立危险因素[11]。糖尿病、代谢综合征、高血压、高尿酸血症、高脂血症、吸烟等对侧支循环均有着不同程度的影响[5] [10],因此,运动、戒烟、高纤维、低嘌呤饮食、促进尿酸排泄、服用他汀类、血管转化酶抑制剂等药物成为潜在的干预手段。侧支循环的形成及调控主要与 Notch 信号通路(notch signaling pathway)、内皮细胞一氧化氮(endothelial nitric oxide, eNOS)/一氧化氮(nitric oxide, NO)信号通路及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路相关。Notch 通路主要促进血管平滑肌及内皮细胞的增值、分化;NO 可促进血管的舒张、抑制白细胞及血小板的黏附、减少氧自由基等[12];VEGF 可诱导血管的生成、增加血管通透性、调节离子通道功能及神经元的再生、神经递质的传递等[13]。此外,当脑缺血组织灌注不足时,还可使血管生成素、成纤维细胞生长因子、转化生长因子、血小板源性生长因子、胚胎生长因子、人粒细胞集落刺激因子等的表达上调,同时还能促进前列环素的释放、内皮细胞的动员、细胞外基质的降解等[14],从而促进侧支循环的开放及新生。

4. 侧支循环的评估方法

目前评价侧支循环的方法主要有数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、计算机断层血管造影(computed tomography angiography, CTA)、MR 血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)、计算机断层扫描灌注成像(computed tomography perfusion imaging, CTP)、磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振灌注加权成像(perfusion imaging, PWI)、动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)、颅脑 MRI FLAIR 序列高信号血管征(hyperintense vessel sign, HVS), 此外, 还有氩增强 CT、单光子发射 CT、正电子成像术等。全面准确地评估侧支循环, 对临床治疗方案的选择和预测预后具有重要的价值。

4.1. 结构评估

1) DSA 是目前评价颅内血管狭窄程度和侧支循环的“金标准”, 对血流状况及软脑膜侧枝的评估系统较为完善, 可直观地监测血流的充盈、消散及血流方向, 但具有一定的风险、耗时长且费用较高, 临床上较少应用此方法评价侧枝循环[15]。2) CTA 具有较高的灵敏度及特异度, 具有无创、快速、准确、简便易行的特点, 目前在侧支循环的结构评估方面应用最为广泛[10], 但对发育不良的结构描述时有一定的局限[16], 且具有一定的辐射量。常规单相 CT 血管造影(single-phase CT angiography, sCTA)由于造影剂的注射速度和图像采集时间的原因, 会丢失部分血管信息, 从而低估了侧支循环情况。与之相比, 4D CTA 及多时项 CTA [17] (mCTA)能够综合评价血管状态和脑血流动力学, 4D CTA 不仅能用于评价侧支循环, 还能预测最终脑缺血灶的体积、继发性脑水肿及预后等, 可达到类似 DSA 的效果[18]。mCTA 可评估侧枝的充盈程度及时间, 且后期处理相对不复杂、执行速度较快, 较 4D CTA 的辐射暴露少[19]。3) MRA 利用多个射频脉冲进行成像, 不应用外源性造影剂, 在评估血管闭塞和侧支循环方面的敏感性和阳性预测价值较 CTA 低, 且无法很好地评估远端软脑膜血管和新生血管, 此外, MRA 检查时间相对较长, 噪声较大, 许多患者不能很好地忍受, 其图像质量易受到患者运动的影响且易错过延迟增强的侧枝[1] [18], 但相对经济安全、不用注射造影剂、副作用小。飞行时间磁共振血管造影(time of flight magnetic resonance angiography, TOF-MRA)基于流入增强效应、饱和效应、流动诱导相效应等, 利用静态血管壁与血流的信号比较, 直接显示血管[20], 其中 3D-TOF MRA 最常用, 较 2D-TOF MRA 信噪比及空间分辨率高、信息丢失少、采集范围更广[21]。4) TCD 可通过音频特点、血流方向、速度及频谱等直观地显现出狭窄部位血流情况, 以间接评估侧枝开放程度[22], 且还可作为实时的床旁检测工具, 能在患者接受静脉 rt-PA 治疗时提供连续的无创动脉监测, 实时快速地确定是否存在闭塞或是否再通[23], 具有无创、廉价、便捷、可重复强的特点[24], 但部分患者会受到颅骨的阻挡使显示率降低[25], 操作人员技术经验水平的不同, 也可对检查结果造成不同程度的影响, 且 TCD 主要用于大血管血流的监测[23], 多用来筛查或初步评估侧支循环状态。经颅彩色多普勒超声(transcranial color-coded sonography, TCCS)在 TCD 基础上加了彩色多普勒血流成像及二灰阶成像, 并可进行角度校正, 弥补了 TCD 不能识别血管变异的局限, 对血流速度的测定更系统更精准, 还能提供阻力指数、搏动指数等参数, 更好地评估远端灌注及血管狭窄情况, 还可用于急诊检查, 为临床方案的制定争取宝贵的时间[25]。

4.2. 功能评估

1) CTP 利用静脉推注的示踪剂成像, 再根据各层面的时间增强曲线生成相关可量化的参数, 反映颅内灌注情况, 能迅速区分缺血半暗带及梗死核心, 还可提示预后[26], 但该检查存在一定的禁忌, 如对造影剂过敏者、严重肾功能不全等。2) PWI 也可提示颅内灌注及缺血半暗带情况, 从而间接反映颅内侧枝

开放程度[27]。3) HVS 是指沿患侧大脑半球脑裂、脑沟分布的蛇纹状、条状或点状的高信号[28], 通过抑制 MRI T2WI 序列上的脑脊液高信号来显示病灶, 近端提示颅内大血管狭窄的顺向缓慢血流及闭塞血管, 远端提示软脑膜侧枝的逆向缓慢血流, 还可判断缺血半暗带范围及预后情况, 具有方便、无创、快速的特点[29] [30], 目前已作为脑梗死诊断与鉴别的常规序列。4) ASL 以动脉内标记的水质子为示踪剂反映颅内灌注情况, 是无创、可定量的灌注功能成像, 具有经济、简单易行、可重复性强的特点且无外源性对比剂的不良反应, 能够提供脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的数值, 但其空间及时间分辨率较缓慢、信噪比较低。而三维动脉自旋标记(3D-ASL)已克服以上缺点, 具有高保真度及稳定性[31], 有研究表明, ASL 能识别侧支循环, 且可基于 DSA 的侧枝分度来区分不良侧枝流和稳健侧枝流[32]。5) SWI 是新型的磁共振成像技术, 主要根据组织对磁敏感度的不同进行三维成像, 具有高信噪比、高分辨率的特点, 对静脉、铁沉积、血液代谢产物的敏感度较高, 可清晰地显示静脉结构、微出血灶及梗死周围侧枝的微小血管, 还可对缺血灶附近血流灌注进行评估[33] [34], 定量磁敏感图(Quantitative magnetic sensitivity map, QSM)是在 SWI 基础上发展的可对组织内铁含量进行定量分析的新型磁敏感技术[35]。

5. 侧支循环开放的意义

良好的侧支循环可使梗死区域小于责任动脉的供血区, 增强脑组织的代偿能力, 使缺血半暗带维持时间延长、体积增加, 延长了血管内治疗的时间窗。对于急性大血管闭塞的患者, 各种神经保护因子及药物可通过侧支到达闭塞血管的末端, 更有效地挽救缺血半暗带, 缓解再灌注损伤, 降低出血转化风险[5] [12]。有研究表明, 侧支循环与时间因素相比, 其与梗死生长及半暗带挽救更为相关, 且对于溶栓及机械取栓的患者, 拥有良好侧支的患者预后相对较好[13] [36]。

6. 增加侧支循环的手段

目前增加患者颅内侧支循环的措施主要有: 尤瑞克林、丁苯酞、他汀类药物、体外反搏等, 平躺头位的临床获益尚不清楚, 颅内外动脉搭桥术、NeuroFlo 技术、升血压、扩容、羟乙基淀粉或白蛋白等临床上一般不推荐使用[36]。增强型体外反搏(enhanced external counterpulsation, EECP)是一种无创序贯加压的辅助机械循环装置, 在冠心病、高血压、糖尿病等疾病中已取得显著疗效, 能够调节脑血流, 增加脑灌注, 促进侧支循环建立, 修复血管内皮细胞等[37], 在增加脑侧支循环方面的推荐意见为 IIb 类推荐, C 级证据[38], 具有经济、无创、禁忌证及并发症少的特点, 是一种安全增加脑血流灌注及侧支循环的方法[39]。

7. 总结与展望

目前侧支循环的评价手段多样、各有利弊, 尚缺乏金标准, 各评价系统之间的研究较少, 各实验的侧重点也不尽相同, 导致后续的评价标准不一, 如何快捷、全面、准确、个体化地评价颅脑侧支循环、建立标准化定量的研究方法成为研究的热点。侧支循环的影响因素尚需进一步的验证, 用以指导临床干预措施, 从而促进侧支循环的及早建立。在治疗方面, 体外反搏技术作为一种安全有效、简便易行的新型手段, 尚需更多大规模、设计合理的研究进一步证实其对缺血性脑卒中侧支循环的影响。

利益冲突

文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

作者贡献声明

构思与设计为杨昊翔, 研究准备、论文撰写为陆文静, 论文修订为杨昊翔审校。

参考文献

- [1] Heit, J.J., Sussman, E.S. and Wintermark, M. (2019) Perfusion Computed Tomography in Acute Ischemic Stroke. *Radiologic Clinics of North America*, **6**, 1109-1116. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.06.003>
- [2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004>
- [3] 柳雅洁, 李自如, 袁军. 急性缺血性脑卒中血管内治疗预后影响因素的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(11): 637-640. <https://doi.org/10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191543>
- [4] Jung, S., Wiest, R., Gralla, J., et al. (2017) Relevance of the Cerebral Collateral Circulation in Ischaemic Stroke: Time Is Brain, but Collaterals Set the Pace. *Swiss Medical Weekly*, **147**, w14538. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14538>
- [5] 任瑜, 杨琴. 脑侧支循环影响因素及评估方法的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(9): 1358-1361. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2020.09.023>
- [6] De Caro, J., Ciacciarelli, A., Tessitore, A., et al. (2021) Variants of the Circle of Willis in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Neurology*, **268**, 3799-3807. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10454-4>
- [7] Rosner, J., Reddy, V. and Lui, F. (2022) Neuroanatomy, Circle of Willis. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [8] Ginsberg, M.D. (2018) The Cerebral Collateral Circulation: Relevance to Pathophysiology and Treatment of Stroke. *Neuropharmacology*, **134**, 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.003>
- [9] Zhang, X., Chen, X.P., Lin, J.B., et al. (2017) Effect of Enriched Environment on Angiogenesis and Neurological Functions in Rats with Focal Cerebral Ischemia. *Brain Research*, **1655**, 176-185. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.11.001>
- [10] 葛永桂, 郭婷婷, 王玉洁. 影响大脑中动脉狭窄后侧支循环建立的因素及其研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(2): 211-213.
- [11] Arsava, E.M.M., Vural, A.M.P., Akpınar, E.M., et al. (2014) The Detrimental Effect of Aging on Leptomeningeal Collaterals in Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, 421-426. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.014>
- [12] 王玮, 徐杰, 孙凯. 颅内侧支循环对急性缺血性脑卒中患者预后影响的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(9): 744-752. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1009-5918.2020.09.014>
- [13] 姜玉红, 周鹏. 缺血性脑卒中患者不同侧支循环开放程度相关指标分析[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2019, 31(6): 739-741. [https://doi.org/10.008-9274\(2019\)06-0739-03](https://doi.org/10.008-9274(2019)06-0739-03)
- [14] 郭晋文, 王宝军. 侧支循环形成机制研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2009, 9(2): 177-179. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6574.2009.02.032>
- [15] 赵佳驹. 脑侧支循环在急性脑梗死再灌注治疗中的研究进展[J]. 中外医学研究, 2021, 19(6): 190-193. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2021.06.072>
- [16] Han, A., Yoon, D.Y., Chang, S.K., et al. (2011) Accuracy of CT Angiography in the Assessment of the Circle of Willis: Comparison of Volume-Rendered Images and Digital Subtraction Angiography. *Acta Radiologica*, **52**, 889-893. <https://doi.org/10.1258/ar.2011.110223>
- [17] 何源青, 李媛媛, 马宁, 等. 源于全脑 CTP 数据的颅脑 mCTA 在单侧 MCA 闭塞所致的 AIS 患者侧支循环评价方面的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(15): 119-121. <https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202115040>
- [18] Cao, R., Qi, P., Liu, Y., et al. (2019) Improving Prognostic Evaluation by 4D CTA for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke Patients: A Preliminary Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, 1971-1978. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.038>
- [19] Volders, D., Shewchuk, J.R., Marangoni, M., et al. (2019) Beyond the Collaterals: Additional Value of Multiphase CTA in Acute Ischemic Stroke Evaluation. *The Neuroradiology Journal*, **32**, 309-314. <https://doi.org/10.1177/1971400919845361>
- [20] Yuan, H.W., Ji, R.J., Wang, A.L., et al. (2019) A Grading Scale for Pial Collaterals in Middle Cerebral Artery Total Occlusion Based on Time-of-Flight MR Angiography Source Images. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, **18**, 62-69. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2018-0001>
- [21] 张浩南, 宋清伟, 张钦和, 等. 磁共振血管成像评估颈动脉狭窄的研究进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(3): 92-94. <https://doi.org/10.12015/issn.1674-8034.2021.03.022>
- [22] 郑园园, 惠晶晶, 韩佳霖, 等. 经颅多普勒量化评估单侧颈内动脉重度狭窄或闭塞侧支循环的可行性[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(9): 782-786. <https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2018.09.003>

- [23] Saqqur, M., Khan, K., Derksen, C., *et al.* (2018) Transcranial Doppler and Transcranial Color Duplex in Defining Collateral Cerebral Blood Flow. *Journal of Neuroimaging*, **28**, 455-476. <https://doi.org/10.1111/jon.12535>
- [24] 陈金, 朱润秀, 冯银铃, 等. 颈内动脉急性闭塞致大面积脑梗死侧支循环建立及影响因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(1): 81-84. <https://doi.org/10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.017>
- [25] 杨华荣, 马青峰. 多模式血管影像在急性大脑中动脉闭塞性缺血性脑卒中侧支循环评估中的价值及对预后的影响[J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 227-232. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1949.2021.03.009>
- [26] 田炯平, 赖年升, 刘策刚. 脑灌注 CT 在颅脑疾病中的应用进展[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(9): 1433-1436. <https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2021.09.009>
- [27] 冯锦荣. 磁共振 SWI 和 PWI 在急性缺血性脑梗死缺血半暗带量化评定中的应用[J]. 影像技术, 2021, 33(4): 49-53. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-0270.2021.04.10>
- [28] Jiang, L., Peng, M., Geng, W., *et al.* (2019) FLAIR Hyperintensities-DWI Mismatch in Acute Stroke: Associations with DWI Volume and Functional Outcome. *Brain Imaging and Behavior*, **14**, 1230-1237. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00156-x>
- [29] 陆平, 赵性泉. 磁共振液体衰减反转恢复序列高信号血管征在急性缺血性卒中诊疗中的应用价值[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(11): 1172-1177. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5765.2021.11.015>
- [30] 林志伟, 陈丽芳, 马琪林, 等. 急性缺血性卒中磁共振成像液体衰减反转恢复序列血管高信号征的临床意义分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(3): 152-157. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5921.2021.03.002>
- [31] 周倩, 王倩倩, 刘新疆. 磁共振三维动脉自旋标记技术研究进展及临床应用[J]. 磁共振成像, 2019, 10(12): 955-960. <https://doi.org/10.12015/issn.1674-8034.2019.12.019>
- [32] Zaharchuk, G., Do, H.M., Marks, M.P., *et al.* (2011) Arterial Spin-Labeling MRI Can Identify the Presence and Intensity of Collateral Perfusion in Patients with Moyamoya Disease. *Stroke*, **42**, 2485-2491. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.616466>
- [33] 马小梅, 张旗松, 奉继运. 磁敏感加权成像对脑梗死侧支循环监测的敏感性对脑梗死预后判断价值探讨[J]. 现代医用影像学, 2021, 30(7): 1252-1254.
- [34] 邱焕, 刘文平, 余日胜. 磁敏感加权成像联合血小板分布宽度在急性脑梗死患者静脉溶栓治疗中的应用价值研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 88-92. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.024>
- [35] 毛慧敏, 王新怡, 陈坤健, 等. 单侧大脑中动脉狭窄或闭塞脑铁沉积的定量磁敏感图初步研究[J]. 磁共振成像, 2021, 12(11): 16-20. <https://doi.org/10.12015/issn.1674-8034.2021.11.004>
- [36] Vagal, A., Aviv, R., Sucharew, H., *et al.* (2018) Collateral Clock Is More Important than Time Clock for Tissue Fate. *Stroke*, **49**, 2102-2107. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021484>
- [37] 中国卒中学会脑血流与代谢分会. 缺血性卒中侧支循环评估与干预中国指南(2017) [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 460-471. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.016>
- [38] 中国生物医学工程学会体外反搏分会老年学组中华医学会老年医学分会心血管病学组中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人体外反搏临床应用中国专家共识(2019) [J]. 中华老年医学杂志, 2019(9): 953-961. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.09.001>
- [39] 颜甜. 体外反搏在缺血性脑卒中患者中的应用研究进展[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(6): 598-599. <https://doi.org/10.13517/j.cnki.ccm.2021.06.010>