

急性缺血性卒中脑水肿影响因素的影像研究

赵玉婵, 袁涛, 许蕾, 全冠民

【摘要】 脑水肿即脑组织内过量水分积聚,是急性缺血性卒中后的严重并发症,包括细胞毒性水肿和血管源性水肿,还可能与脑脊液流动有关。影像学既是判断其类型与程度的方法,也可进一步评估与急性缺血性卒中后脑水肿的发生、发展相关的多种因素如梗死体积、大脑中动脉高密度征(HMCAS)、闭塞血管再通、侧支循环状态、颅内脑脊液体积等。本文对影响急性缺血性卒中后脑水肿形成与发展的影像学相关因素的研究进展进行综述。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 脑水肿; 血脑屏障; 侧支循环; 脑脊液

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)11-1445-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.11.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



脑水肿为脑组织内过量水分的病理性积聚,是急性缺血性卒中后的严重并发症,与 5% 的患者死亡有关^[1]。经典的急性缺血性卒中后脑水肿分为早期的细胞毒性水肿及较晚期的血管源性水肿。除了细胞膜及血脑屏障功能障碍,近年来也认为其与脑脊液流动有关^[2]。据病变程度急性缺血性卒中后脑水肿可分为 3 级^[3]: I 级,肿胀脑组织占半球 1/3 以下; II 级,肿胀脑组织占半球的 1/3 以上且无中线移位; III 级,肿胀脑组织导致中线移位。一般将临床症状迅速恶化或导致死亡及 CT 示透明隔或松果体中线移位 ≥ 5 mm 的脑水肿称为恶性脑水肿^[4]。急性缺血性卒中后脑水肿评估的价值在于预测治疗时间窗、评价病情、判断临床预后等。

由于急性缺血性卒中后脑水肿发展迅速、病死率高,认识急性缺血性卒中后脑水肿的影响因素及早期采取有效措施可延缓脑水肿进程,降低恶性脑水肿发生率及死亡率等。影像学是评估脑卒中病情及制定治疗方案的重要方法及依据,研究已证实急性缺血性卒中后脑水肿的发生、发展与多种因素有关,如梗死体积、动脉高密度征、闭塞血管再通、侧支循环状态及颅内脑脊液体积等。本文对影响急性缺血性卒中后脑水肿形成与发展的影像学相关因素研究进展进行综述。

梗死病灶体积

急性缺血性卒中梗死病灶由中心坏死区及其周围的缺血半暗带组成。梗死病灶体积较大时血脑屏障破

坏范围广泛且程度较重,脑水肿风险较高。如 Castro 等^[5]认为梗死体积与急性缺血性卒中后脑水肿独立相关($P < 0.001$)。Bever 等^[6]发现随着梗死体积增大脑水肿的风险也随之增加($r^2 = 0.22, P = 0.013$)。Cheripelli 等^[7]123 例行静脉溶栓的急性缺血性卒中研究发现当梗死体积 > 50 mL 时脑水肿风险显著增加(OR: 5.4, 95% CI: 2~14; $P < 0.01$)。另一项 153 例急性大脑中动脉近端闭塞的急性缺血性卒中研究^[8]当梗死体积超过 80 mL~85 mL 时几乎均出现恶性脑水肿(敏感度 100%, 特异度 94%)。病理学上当梗死范围较大时内皮细胞释放的炎细胞因子数量足以达到引起血脑屏障开放的阈值,致使白细胞和中性粒细胞经开放的血脑屏障进入脑实质加剧星形胶质细胞及小胶质细胞的激活,水通道蛋白开放等^[9]引起梗死核心病灶周围的脑组织迅速肿胀。

大脑中动脉高密度征

大脑中动脉高密度征(hyperdense middle cerebral artery sign, HMCAS),指 CT 上梗死病变近侧大脑中动脉密度增高,与大脑中动脉 M1 段血栓形成有关,是 CT 上急性缺血性卒中的早期诊断特征之一^[10]。目前认为影像上存在 HMCAS 预示着急性缺血性卒中后脑水肿的发生风险增加。Strbian 等^[3]943 例急性缺血性卒中研究发现水肿组 HMCAS 显示率明显高于无水组, HMCAS 与急性缺血性卒中后脑水肿独立相关(33.3% 和 13.0%; $P < 0.001$)。Thoren 等^[11]进一步发现 HMCAS 发生率与脑水肿的级别有关:当脑水肿级别为 I 级、II 级、III 级时 HMCAS 发生率分别为 34.3%、38.5%、44.4% ($P < 0.001$),多因素回归分析显示随着脑水肿级别的增加, HMCAS 对脑水肿的比值比也随之增大(OR: 2.09,

作者单位: 050000 石家庄,河北医科大学第二医院影像科(赵玉婵、袁涛、全冠民),神经内科(许蕾)

作者简介: 赵玉婵(1993—),女,河北赞皇人,硕士,主要从事神经影像学。

通讯作者: 全冠民, quanguanmin@163.com

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2020054);河北省医学科学研究重点课题计划(2020052)

2.13, 2.51; $P < 0.001$)。Muscarì 等^[12]也发现 HMCAS 与急性缺血性卒中后脑水肿独立相关 (OR: 4.12; $P = 0.0001$) 且多在发病 4 d 后出现。HMCAS 与急性缺血性卒中后脑水肿有关, 这可能是因为大脑中动脉是最粗大的脑动脉, 供血范围广泛且当 HMCAS 出现时表明栓塞位置为大脑中动脉近心端, 致使最大范围的脑组织处于低灌注缺血缺氧区并产生大量的炎症介质及活性氧等导致血脑屏障通透性增加, 促进脑水肿的形成。

闭塞血管再通

对于治疗时间窗内的急性缺血性卒中患者, 目前提倡尽早行闭塞血管再通治疗。然而, 闭塞血管再通对于急性缺血性卒中后脑水肿的形成具有双重作用。一方面, 闭塞血管早期再通可及时挽救缺血半暗带组织, 延缓梗死核心进一步增大, 降低脑水肿发生率; 另一方面, 再通治疗可能引起缺血再灌注损伤^[13]从而抵消脑血流量重建的收益, 使脑水肿发生率及脑水肿等级与无再通患者差别并不明显, 甚至进一步加重脑水肿的发生与发展。

Thoren 等^[14]发现闭塞血管再通后脑水肿的发生率较无再通组明显降低 (13.0% 和 23.6%; $P < 0.001$)。据报道 CT 图像上急性缺血性卒中病灶核心的净吸水率与脑水肿的严重程度有关, 净吸水率每增加 1%, 恶性脑水肿的可能性即增加 1.27 倍^[8,15,16]。Broocks 等^[17]194 例前循环大血管闭塞的急性缺血性卒中研究表明闭塞血管再通组的净吸水率较持续性大动脉闭塞组降低了 6.3% (95%CI: 3.7%~9.0%; $P < 0.001$), 提示闭塞血管再通可有效减轻急性缺血性卒中后脑水肿的严重程度, 降低恶性脑水肿发生率。廖等^[18]进一步对 78 例静脉溶栓再通急性缺血性卒中的研究发现急性缺血性卒中 1~3 h 内再通组脑水肿发生率显著低于 3~4.5 h 组 (23.26% 和 48.57%, $P < 0.05$)。因此, 急性缺血性卒中后闭塞血管再通可显著降低脑水肿发生率及进展为恶性脑水肿的可能性, 且越早进行再通治疗脑水肿发生率越低。病理学早期再通可及时挽救缺血半暗带组织, 阻止或延缓急性缺血性卒中病灶增大, 减少血脑屏障破坏, 进而降低了急性缺血性卒中后脑水肿发生率及进展为恶性脑水肿的可能性。

相反, 有研究认为急性缺血性卒中后闭塞血管再通对脑水肿的发生率及等级影响并不明显, 甚至会增加脑水肿的风险。Bever 等^[6]发现当急性缺血性卒中梗死核心与对侧正常大脑半球的表现扩散系数比 $\geq 64\%$ 时, 无论闭塞血管是否再通均不会影响脑水肿形成 ($P = 0.827$)。Cheripelli 等^[7]123 例行静脉溶栓的

急性缺血性卒中研究显示闭塞血管是否再通与脑水肿级别无关 (OR: 0.5, $P = 0.13$; OR: 1.45, $P = 0.55$)。Paciaroni 等^[19]506 例颈内动脉闭塞的急性缺血性卒中研究发现急性缺血性卒中发生后及时行再通治疗组脑水肿发生率较未再通组增加 2.7 倍 ($P = 0.013$)。闭塞血管再通加重脑水肿的原因是再通后缺血脑组织更容易暴露在激活的炎症介质中, 加剧了血脑屏障开放和微血管通透性^[9,20,21]; 脑缺血后星形胶质细胞肿胀, 微血管受压、脑血管自动调节受损、远端微血栓形成导致大血管再通后其所属的缺血脑组织并不能获得有效再灌注^[20]。

因此, 闭塞血管再通对于急性缺血性卒中后脑水肿的影响可能是双重性的, 再通对于急性缺血性卒中后脑水肿的正向或反向作用的判定需结合发病时间、影像学征象、再通治疗方式及患者的神经功能状态等综合考虑。

侧支循环状态

众所周知, 侧支循环状态是决定梗死核心增长速度及缺血半暗带大小的关键因素之一^[22,23]。侧支循环较差者梗死核心体积往往较大, 血脑屏障受损范围广泛, 脑水肿程度严重。Galego 等^[24]108 例接受再灌注治疗急性缺血性卒中患者研究中侧支循环较差者脑水肿程度明显重于侧支循环良好者 (OR: 0.22, 95%CI: 0.08~0.59; $P = 0.003$)。Broocks 等^[25]发现侧支循环评分每增加 1 分, 净吸水率降低 1% (95%CI: 0.4~1.7%, $P = 0.03$) 即侧支循环越好急性缺血性卒中后脑水肿程度越轻。Kemmling 等^[26]176 例血管内血栓切除术的前循环急性缺血性卒中研究探讨了侧支循环状态对急性缺血性卒中后脑水肿形成速度的影响, 该研究采用水肿进展率量化评估脑水肿形成的速度, 进展率越大脑水肿形成越迅速; 反之, 进展率越小脑水肿形成越缓慢, 侧支循环良好组的中位水肿进展率低于侧支循环不良组 (1.4%/h 和 5.8%/h; $P < 0.0001$), 侧支循环评分每增加 1 分进展率降低 1.6%/h ($P = 0.002$)。因此侧支循环较差者不仅急性缺血性卒中后脑水肿的严重程度更重, 进展速度也更快, 这是因为侧支循环较差者, 梗死范围较大, 激活了更多星形胶质细胞、小胶质细胞及水通道蛋白, 脑水肿程度更重; 另外, 脑水肿形成后组织间压力升高, 低灌注区侧支小动脉和下游穿通小动脉阻力增加、微循环功能衰竭^[27], 形成了侧支循环下降与脑水肿程度加重的恶性循环。

颅内脑脊液体积

完整颅腔的容积固定包括脑组织、血液和脑脊液,

其中脑脊液作为大脑的“第三循环”,对于颅内压升高引起的病理变化具有重要缓冲作用。颅内脑脊液体积测量方法为利用半自动分割工具在各成像层面勾画所有脑室、脑池和脑沟内的脑脊液区域,根据层厚获得该层面脑脊液体积,逐层累加即为颅内脑脊液体积^[4]。研究表明颅内基线脑脊液体积及脑脊液动态变化量与急性缺血性卒中后脑水肿密切相关即颅内基线脑脊液体积越低、脑脊液动态变化量越大,脑水肿越显著。Minnerup 等^[28]发现颅内基线脑脊液体积越低越容易发展为恶性脑水肿($P=0.004$)。Dhar 等^[29]利用基于随机森林的机器学习以及脑脊液自动分割技术进一步探讨颅内脑脊液体积与急性缺血性卒中后脑水肿间的关系,结果显示颅内基线脑脊液体积、急性缺血性卒中后 24 h 内颅内脑脊液减少量(脑脊液)均与脑水肿显著相关($P<0.001$),颅内脑脊液体积每减少 10%,中线移位发生的风险几乎增加一倍(OR:1.76,95%CI:1.46~2.14; $P<0.0001$)。研究报道年龄较大^[30,31]、既往中风史^[11,32]、脑白质病变^[12]、脑萎缩^[33]等可能是急性缺血性卒中后脑水肿的保护因素,Broocks 等^[17]报道年龄每增加 10 岁,急性缺血性卒中后病变核心的净吸水量降低 1.2%,其原因可能是上述因素均会导致颅内脑脊液体积增加即颅内内容积储备增加,因此更容易抵消水肿引起的颅内压增高。颅内基线脑脊液体积及脑脊液动态变化量均影响急性缺血性卒中后脑水肿,这是因为急性缺血性卒中发病时已有部分脑脊液沿血管周围间隙流入脑组织、参与脑水肿形成,此时颅内基线脑脊液体积较小;颅内脑脊液体积较小时代偿脑组织肿胀的能力有限,更容易发生恶性脑水肿。急性缺血性卒中早期难以在影像上通过视觉量化脑水肿程度,而脑沟、脑池及脑室的变浅、消失或移位等导致的颅内脑脊液减少量可通过脑脊液自动分割技术实现早期量化,因此在中线移位等脑水肿征象出现前测量脑脊液的体积变化即可较早评估急性缺血性卒中后脑水肿。

小结与展望

梗死病灶体积、HMCAS、闭塞血管再通、侧支循环状态及颅内脑脊液体积等均会影响急性缺血性卒中后脑水肿的形成与发展。闭塞血管再通对急性缺血性卒中后脑水肿的影响可能是双重性的,需结合影像学征象、治疗方案及患者的神经功能状态等多种因素。侧支循环状态与急性缺血性卒中后脑水肿之间存在复杂的交互影响,侧支循环较差者急性缺血性卒中后脑水肿进展迅速,需要即刻采取治疗措施。总之,急性缺血性卒中后脑水肿的影响因素众多且复杂,未来研究中需要利用改良的脑水肿评估方式,建立纳入多种因

素的多参数影像学模型,分析众多因素之间的联系及机制,综合评估急性缺血性卒中后脑水肿的影响因素及其影响程度。

参考文献:

- [1] Brogan ME, Manno EM. Treatment of malignant brain edema and increased intracranial pressure after stroke[J]. Curr Treat Options Neurol, 2015, 17(1):327-338.
- [2] Mestre H, Du T, Sweeney AM, et al. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling [J]. Science, 2020, 367(6483):1195-1196.
- [3] Strbian D, Meretoja A, Putaala J, et al. Cerebral edema in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. Int J Stroke, 2013, 8(7):529-534.
- [4] Dhar R, Yuan K, Kulik T, et al. CSF volumetric analysis for quantification of cerebral edema after hemispheric infarction[J]. Neurocrit Care, 2016, 24(3):420-427.
- [5] Castro P, Azevedo E, Serrador J, et al. Hemorrhagic transformation and cerebral edema in acute ischemic stroke: link to cerebral autoregulation[J]. J Neurol Sci, 2017. DOI:10.1016/j.jns.2016.11.065.
- [6] Bevers Matthew B, Battey Thomas WK, Ostwaldt AC, et al. Apparent diffusion coefficient signal intensity ratio predicts the effect of revascularization on ischemic cerebral edema[J]. Cerebrovasc Dis, 2018, 45(3-4):93-100.
- [7] Cheripelli BK, Huang X, MacIsaac R, et al. Interaction of recanalization, intracerebral hemorrhage, and cerebral edema after intravenous thrombolysis[J]. Stroke, 2016, 47(7):1761-1767.
- [8] Broocks G, Flottmann F, Scheibel A, et al. Quantitative lesion water uptake in acute stroke computed tomography is a predictor of malignant infarction[J]. Stroke, 2018, 49(8):1906-1912.
- [9] Salmeron KE, Edwards DN, Fraser JF, et al. Edema and BBB breakdown in stroke [M]. London: Academic Press, 2017: 219-233.
- [10] Koo C, Teasdale E, Muir KW. What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign? [J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(6):419-423.
- [11] Thoren M, Azevedo E, Dawson J, et al. Predictors for cerebral edema in acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis[J]. Stroke, 2017, 48(9):2464-2471.
- [12] Muscari A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting cerebral edema in ischemic stroke patients[J]. Neurol Sci, 2019, 40(4):745-752.
- [13] Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema[J]. Int J Stroke, 2015, 10(2):143-152.
- [14] Thoren M, Dixit A, Escudero-Martinez I, et al. Effect of recanalization on cerebral edema in ischemic stroke treated with thrombolysis and/or endovascular therapy [J]. Stroke, 2020, 51(1):216-223.
- [15] Broocks G, Flottmann F, Ernst M, et al. Computed tomography-based imaging of voxel-wise lesion water uptake in ischemic brain: relationship between density and direct volumetry[J]. Invest Radiol, 2018, 53(4):207-213.
- [16] Minnerup J, Broocks G, Kalkoffen J, et al. Computed tomography-based quantification of lesion water uptake identifies pa-

- tients within 4.5 hours of stroke onset; a multicenter observational study[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(6):924-934.
- [17] Broocks G, Flottmann F, Hanning U, et al. Impact of endovascular recanalization on quantitative lesion water uptake in ischemic anterior circulation strokes[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(2):437-445.
- [18] 廖艳红. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓血管再通后脑水肿的发生、演变及转归[J]. *河北医药*, 2019, 41(19):3004-3006.
- [19] Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and internal carotid artery occlusion[J]. *Stroke*, 2012, 43(1):125-130.
- [20] Al-Mufti F, Amuluru K, Roth W, et al. Cerebral ischemic reperfusion injury following recanalization of large vessel occlusions[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(6):781-789.
- [21] Meyer M, Juenemann M, Braun T, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in large vessel occlusive stroke after successful mechanical thrombectomy; a prospective cohort study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(3):104596.
- [22] 刘蓉, 朱江涛, 龚建平, 等. 利用 CTA 的侧支循环评分预测大脑中动脉 M1 段闭塞后脑梗死体积及分布情况[J]. *放射学实践*, 2016, 31(10):919-922.
- [23] Boers AMM, Jansen IGH, Berkhemer OA, et al. Collateral status and tissue outcome after intra-arterial therapy for patients with acute ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 37(11):3589-3598.
- [24] Galego O, Jesus-Ribeiro J, Baptista M, et al. Collateral pial circulation relates to the degree of brain edema on CT 24 hours after ischemic stroke[J]. *Neuroradiol J*, 2018, 31(5):456-463.
- [25] Broocks G, Kemmling A, Aberle J, et al. Elevated blood glucose is associated with aggravated brain edema in acute stroke[J]. *J Neurol*, 2020, 267(2):440-448.
- [26] Broocks G, Kemmling A, Meyer L, et al. Computed tomography angiography collateral profile is directly linked to early edema progression rate in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(12):3424-3430.
- [27] 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.
- [28] Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements [J]. *Stroke*, 2011, 42(12):3403-3409.
- [29] Dhar R, Chen Y, Hamzehloo A, et al. Reduction in cerebrospinal fluid volume as an early quantitative biomarker of cerebral edema after ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(2):462-467.
- [30] Jo K, Bajgur SS, Kim H, et al. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171425.
- [31] Kim JM, Moon J, Ahn SW, et al. The etiologies of early neurological deterioration after thrombolysis and risk factors of ischemia progression[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(2):383-388.
- [32] Ong CJ, Gluckstein J, Laurido-Soto O, et al. Enhanced detection of edema in malignant anterior circulation stroke (EDEMA) score; a risk prediction tool[J]. *Stroke*, 2017, 48(7):1969-1972.
- [33] Beck C, Kruetzelmann A, Forkert ND, et al. A simple brain atrophy measure improves the prediction of malignant middle cerebral artery infarction by acute DWI lesion volume[J]. *J Neurol*, 2014, 261(6):1097-1103.

(收稿日期:2020-05-12 修回日期:2020-07-02)