

多发颅内动脉粥样硬化性狭窄对轻型卒中和短暂性脑缺血发作早期卒中复发风险影响研究

■ 荆京, 孟霞, 王安心, 赵性泉, 王伊龙, 刘丽萍, 王拥军

【摘要】

目的 探讨多发颅内动脉狭窄对轻型缺血性卒中和TIA早期卒中复发的影响。

方法 纳入氯吡格雷用于急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效 (Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events, CHANCE) 研究影像亚组1089例非心源性高危TIA和轻型缺血性卒中患者。根据患者入院时MRA序列的检查结果分为无颅内动脉狭窄、单发颅内动脉狭窄和多发颅内动脉狭窄3组。随访患者90 d卒中复发(缺血性和出血性卒中)事件。采用Cox回归分析多发颅内动脉狭窄对轻型缺血性卒中和TIA患者90 d卒中复发风险的影响。

结果 无颅内动脉狭窄、单发颅内动脉狭窄和多发颅内动脉狭窄组分别有608例、298例和183例患者;90 d卒中发生风险比例分别为5.43%、9.06%和18.03%。与无颅内动脉狭窄患者相比,伴有颅内动脉狭窄(包含单发和多发颅内动脉狭窄)患者卒中复发风险显著高于非颅内动脉狭窄患者(12.50% vs 5.40%, $P<0.001$)。其中,多发颅内动脉狭窄卒中复发风险最高(18.03%),是无颅内动脉狭窄患者的3.578倍(HR 3.578, 95% CI 2.189~5.850)。

结论 多发颅内动脉狭窄是非心源性TIA和轻型卒中患者早期卒中复发的独立危险因素。

【关键词】 颅内动脉狭窄; 短暂性脑缺血发作; 轻型卒中; 卒中复发

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.06.007

作者单位

100070 北京
首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心; 国家神经系统疾病临床研究中心神经影像研究中心; 北京脑重大疾病研究院脑卒中研究所; 脑血管病转化医学北京市重点实验室

通信作者

王拥军
yongjunwang111@aliyun.com

Effect of Multiple Intracranial Atherosclerotic Stenosis on the Risk of Recurrent Stroke in Patients with Transient Ischemic Attack and Minor Stroke

JING Jing, MENG Xia, WANG An-Xin, ZHAO Xing-Quan, WANG Yi-Long, LIU Li-Ping, WANG Yong-Jun. Department of Neurology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University; Neuroimaging Center, National Clinical Research Center for Neurological Diseases; Center of Stroke, Beijing Institute for Brain Disorders; Beijing Key Laboratory of Translational Medicine for Cerebrovascular Disease, Beijing 100070, China

Corresponding Author: WANG Yong-Jun, E-mail: yongjunwang111@aliyun.com

【Abstract】

Objective To investigate the effect of multiple intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) on early stroke recurrence in patients with TIA and minor ischemic stroke.

Methods 1089 patients with noncardioembolic high-risk TIA and minor ischemic stroke in the imaging subgroup of the Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) randomized clinical trial were included in this study. Based on MRA results after admission, ICAS status were grouped into no ICAS, single ICAS and multiple ICAS. The outcomes were recurrent stroke (including ischemic or hemorrhagic stroke) during 90-day follow-up. Cox proportional hazards models were used to assess the association of ICAS status and stroke recurrence.

Results 608 patients had no ICAS, 298 patients had single ICAS and 183 patients had multiple ICAS, and their corresponding risk of recurrent stroke was 5.43%, 9.06% and 18.03%, respectively. Patients with ICAS (including single and multiple ICAS) had a significantly higher risk of s recurrent stroke than patients without ICAS (12.50% vs 5.40%, $P<0.0001$). The risk of recurrent stroke in patients with mutiple ICAS was the highest (18.03%) and was 3.578 times higher than that of patients without ICAS (HR 3.578, 95% CI 2.189-5.850).

Conclusions Multiple intracranial arterial stenosis was an independent risk factor of 90-day recurrent stroke in patients with noncardioembolic high-risk TIA and minor ischemic stroke.

【Key Words】 Intracranial arterial stenosis; Transient ischemic attack; Minor ischemic stroke; Stroke recurrence

轻型缺血性卒中和TIA是最常见的脑血管病亚型,具有发病后早期卒中复发风险高、病情易恶化的特点,3个月内复发卒中及病情进展风险高达10%~20%^[1-5]。我国每年60%的新发卒中为轻型缺血性卒中和TIA^[6]。

颅内动脉粥样硬化性狭窄 (intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS) 是缺血性卒中和TIA的重要病因,在亚洲、西班牙和非洲人种中发病率较高^[7-8]。我国的症状性颅内狭窄的登记研究 (Chinese Intracranial Atherosclerosis, CICAS) 显示ICAS占全部缺血性脑血管病因的46.6%,且伴有ICAS的患者预后较差^[9]。近年来研究显示,部分卒中患者伴有多发颅内动脉狭窄,且多发颅内动脉狭窄的临床预后不良^[10-12]。上述结论能否适用于轻型缺血性卒中和TIA人群尚不明确。本研究利用氯吡格雷用于急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效 (Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events, CHANCE) 研究影像亚组的数据,探讨多发颅内动脉狭窄对轻型缺血性卒中和TIA患者早期卒中复发风险的影响。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 本研究的研究对象为CHANCE研究中的影像亚组人群。CHANCE试验是一项多中心、随机、双盲、双模拟、对照临床试验,共纳入了114家分中心的5170例发病24 h内的急性轻型缺血性卒中或中高危及TIA患者,在3个月内联合应用氯吡格雷 (首次剂量300 mg,之后75 mg/d) 与阿司匹林 (75 mg/d) 治疗21 d,之后单独应用氯吡格雷 (75 mg/d),对比在3个月内单独应用阿司匹林 (75 mg/d) 治疗的安全性及有效性^[13-14]。CHANCE研究的入组标准

为:①年龄>40岁;②临床诊断为轻型卒中或TIA;③发病24 h内。其中轻型卒中的定义为入院时NIHSS评分≤3分;TIA的定义为发病24 h内,神经系统症状完全恢复^[13]。

CHANCE影像亚组是CHANCE研究的一个预设亚组^[15-18]。在114家分中心中,45家 (39%) 进入该亚组。所有入组的患者均在住院期间完成 (3.0T或者1.5T) 的MRI扫描。亚组分析纳入完成基线T₁WI、T₂WI、DWI和MRA的患者。

1.2 基线临床资料收集 收集数据库中记录的入组患者的基线临床资料,包括年龄、性别等人口学资料;收集患者BMI、吸烟及既往卒中、TIA、心肌梗死、心血管病、高血压、糖尿病、高脂血症等心脑血管危险因素;记录随机化时间 (发病至研究随机入组时间) 及药物治疗情况。

1.3 影像收集及分析 CHANCE影像亚组的影像数据均由分中心以医学数字成像和通信格式 (DICOM) 的原始文件汇总至首都医科大学附属北京天坛医院神经影像研究中心进行统一整理。全部数据经过序列分割、去隐私后进行统一的影像判读。判读人员进行中心化双盲判读。

颅内动脉评价均使用MRA序列进行评估。颅内动脉狭窄定义为颅内动脉狭窄率>50%。颅内动脉包括颈内动脉颅内段、大脑中动脉 (M1/M2段),椎动脉颅内段和基底动脉。颅内动脉评估原则参照华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉疾病 (Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease, WASID) 研究的诊断标准^[19]。对于不能确定的ICAS病变,需要通过咨询第三位判读者。颅内动脉狭窄分为单发颅内动脉狭窄和多发颅内动脉狭窄,多发颅内动脉狭窄定义为相同一支颅内动脉中存在2个不连续的动脉狭窄 (狭窄率>50%),或多支颅内动脉存在动脉狭窄。判读人员的MRA

图像一致性检验内部验证和外部验证分别为0.793和0.815^[16]。

1.4 结局定义 各家分中心经中心化培训的神经内科医师通过面对面随访采集终点数据。主要结局为发病90 d随访的卒中事件(包括出血性卒中和缺血性卒中)^[13]。所有终点事件由对研究分组不知情的事件仲裁委员会进行最终仲裁和判定。

缺血性卒中定义为:急性脑或视网膜缺血事件,局灶症状或者体征持续时间超过24 h;急性脑或者视网膜缺血事件,局灶症状或者体征持续时间<24 h,但伴有影像学上新发梗死的证据;原有血管源缺血性卒中进展(即在原发缺血性卒中基础上NIHSS评分增加≥4分,不包括脑梗死后出血转化或者症状性颅内出血)持续时间>24 h,伴有头颅MRI或CT上的新的缺血性改变。出血性卒中定义为:局灶性神经系统症状或者体征,表现为相应区域脑出血影像表现(头颅CT或MRI),不考虑症状持续时间及原因(自发性或者创伤后出血,或者由于脑肿瘤及其他原因导致的脑出血)。

1.5 统计学处理 分类变量采用率进行描述。使用中位数和四分位间距描述不符合正态分布的连续变量。使用Kaplan-Meier曲线模拟90 d随访时的卒中复发的累积风险。使用Cox比例风险模型计算不同梗死模式的风险比例和95% CI。所有统计数据都将采用双侧检验, $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。所有的统计使用SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) 进行统计。

2 结果

2.1 病例筛选结果 CHANCE研究在2009年10月-2012年7月期间共1342例患者完成基线MRI检查。经中心化判读后排除137例没有完成T₁WI、4例没有完成T₂WI、23例没有完成DWI和89例没有完成MRA的患者后,最后共1089例患者完成了所有基线要求的MRI序列检查。与

CHANCE研究非影像亚组患者相比,纳入影像分析的患者年龄稍大,BMI较低,随机化时间较长,缺血性卒中史较低,符合条件的轻度卒中病例较多^[15]。

2.2 研究对象一般临床资料 1089例患者中,平均年龄为(63.1±10.7)岁,731例(65%)为男性。颅内动脉狭窄发生率为44.2%(481/1089)。在全部颅内动脉狭窄患者中,38.0%(183/481)为多发颅内动脉狭窄。相对于无颅内动脉狭窄的TIA和轻型卒中患者,伴有多发颅内动脉狭窄的患者年龄更大,男性比例更高,既往卒中及TIA病史发生率更高,糖尿病及吸烟比例更高。而各组间药物治疗及发病至随机化时间无明显差异(表1)。

2.3 多发颅内动脉狭窄与卒中复发的多因素分析 90 d随访时,共93例(8.5%)患者发生卒中复发。其中,无颅内动脉狭窄人群复发33例(5.43%),单发颅内动脉狭窄复发27例(9.06%),

表1 不同颅内动脉狭窄状态患者的基线特征

	无颅内动脉狭窄	单发颅内动脉狭窄	多发颅内动脉狭窄	P值
<i>n</i>	608	298	183	
年龄(岁)	61.73 (10.86)	64.93 (9.88)	64.97 (10.90)	<0.0001
男性, <i>n</i> (%)	412 (67.76)	174 (58.39)	127 (69.40)	0.0097
BMI(kg/m ²)	24.35 (3.13)	24.51 (3.09)	24.38 (3.56)	0.6891
吸烟, <i>n</i> (%)	266 (43.75)	103 (34.56)	89 (48.63)	0.0045
既往病史, <i>n</i> (%)				
卒中	78 (12.83)	76 (25.50)	33 (18.03)	<0.0001
TIA	11 (1.82)	14 (4.70)	7 (3.83)	0.0396
心肌梗死	7 (1.15)	6 (2.01)	6 (3.28)	0.1433
心血管病	3 (0.49)	1 (0.34)	0 (0)	0.6228
高血压	383 (62.99)	212 (71.14)	115 (62.84)	0.041
糖尿病	104 (17.11)	76 (25.50)	47 (25.68)	0.0029
高脂血症	78 (12.83)	39 (13.09)	20 (10.93)	0.7567
随机化时间, <i>n</i> (%)				
≤12 h	285 (46.88)	160 (53.69)	93 (50.82)	0.1427
>12 h	323 (53.13)	138 (46.31)	90 (49.18)	
药物治疗, <i>n</i> (%)				
双联抗血小板	300 (49.34)	133 (44.63)	98 (53.55)	0.1497
降脂治疗	308 (50.99)	162 (54.73)	101 (55.80)	0.3892
降糖治疗	75 (12.42)	41 (13.85)	31 (17.13)	0.1427

多发颅内动脉狭窄复发33例(18.03%)。颅内动脉狭窄(包含单发和多发颅内动脉狭窄)患者卒中复发风险高于非颅内动脉狭窄患者,差异有统计学意义(12.50% vs 5.40%, $P < 0.0001$),同时多发颅内动脉狭窄复发风险显著高于无颅内动脉狭窄和单发颅内动脉狭窄患者($P < 0.0001$)。

在校正年龄、性别、既往卒中病史、既往TIA病史、既往高血压病史、既往糖尿病病史和吸烟史等混杂因素后,相对于无颅内动脉狭窄的TIA和轻型卒中人群,多发颅内动脉狭窄人群复发风险显著高于无颅内动脉狭窄人群(表2)。Kaplan-Meier生存曲线见图1。

3 讨论

在CHANCE影像亚组中的研究中发现伴有多发颅内动脉狭窄在非心源性TIA和轻型卒

中患者中发生率为16.8%,多发颅内动脉狭窄患者在发病90 d内卒中复发风险最高(18.03%),是非心源性TIA和轻型卒中早期卒中复发的独立危险因素。

ICAS是导致缺血性卒中和TIA的重要病因。在美国,在每年估计的90万例卒中或TIA中,多达10%是由ICAS引起,且这些患者的复发率为每年15%^[19]。亚洲是ICAS高发区,我国ICAS估计占卒中的33%~50%,泰国占47%,韩国28%~60%,新加坡约48%^[8, 20-22]。虽然大量流行病学调查探寻ICAS的发病率及患病率,但针对多发颅内动脉狭窄的发病率调查却非常稀少。有研究提示多发颅内动脉狭窄在缺血性卒中的比例高达12%^[10]。在另一项中国研究中,在伴有大脑中动脉狭窄的缺血性卒中患者中,伴有其他颅内动脉狭窄的患者比例高达64%^[11]。本研究发现,在非心源性TIA和轻型卒中患者中,多发颅内动脉狭窄的发生率为16.8%,与以往报道的高发病率类似。

虽然大量研究结果证实颅内动脉狭窄是卒中发生及卒中复发的独立危险因素,但对于多发颅内动脉狭窄的研究及多发颅内动脉狭窄与临床预后关系的研究很少。有研究显示,缺血性卒中患者颅内外动脉狭窄部位越多,其6个月的血管事件及死亡率越高^[23]。在伴有大脑中动脉狭窄的缺血性卒中患者中,伴有其他颅内动脉狭窄的患者卒中复发和死亡风险增加2倍^[11]。本研究中,伴有多发颅内动脉狭窄的轻型缺血性卒中和TIA早期卒中复发风险显著升高,与以往研究结论类似。多发颅内动脉狭窄的高复发风险可能与更高比例的脑血管病史、高血压、吸烟等危险因素相关。

本研究的优势主要包括以下几个方面:①首次探讨了TIA和轻型卒中患者中多发颅内动脉狭窄的发生率及对临床预后的影响,为TIA和轻型卒中患者预测临床预后补充了新的影像标志物及独立危险因素;②本研究样本来源于CHANCE研究影像亚组,数据可靠肯定。本研

表2 多元回归模型与卒中复发

	HR	95%CI	P值
模型1*			
无颅内动脉狭窄	—	—	—
单发颅内动脉狭窄	1.578	0.937~2.657	0.0864
多发颅内动脉狭窄	3.578	2.189~5.850	<0.0001
模型2#			
无颅内动脉狭窄	—	—	—
单发颅内动脉狭窄	1.570	0.930~2.649	0.0913
多发颅内动脉狭窄	3.770	2.301~6.176	<0.0001

注: *: 校正年龄、性别、既往卒中病史、既往TIA病史、既往高血压病史、既往糖尿病病史和吸烟史。上述基线变量在不同颅内动脉狭窄水平人群中存在统计学差异; #: 校正全部基线变量

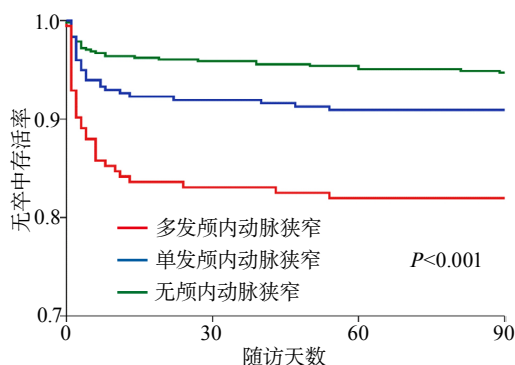


图1 不同颅内动脉狭窄水平的TIA和轻型卒中患者90 d生存曲线图

究同时具有一定局限性:①本研究入组为TIA和轻型卒中人群,因此研究结论不能推广至全部卒中人群;②本研究中颅内动脉狭窄并非症状性颅内动脉狭窄,主要原因考虑多数TIA人群无梗死病灶,无法肯定得出颅内狭窄和患者发病症状相关;③入组人群均为中国人群,中国人群颅内动脉狭窄发病率高,因此其结论需要进一步在西方人群中进行验证。

总之,本研究结果提示多发颅内动脉狭窄是非心源性TIA和轻型卒中早期卒中复发的独立危险因素。在未来临床诊疗中,在关注颅内动脉狭窄的同时更应关注复发率更高的多发颅内动脉狭窄,同时在轻型缺血性卒中和TIA风险预测模型中,应考虑加入多发颅内动脉狭窄这一危险因素,以提高预测效能。

参考文献

- [1] VON WEITZEL-MUDERSBACH P, ANDERSEN G, HUNDBORG H H, 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 A J, LOVETT J K, ROTHWELL P M. 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] GILES M F, ROTHWELL P M. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (12) : 1063-1072.
- [4] JOHNSTON S C, GRESS D R, BROWNER W S, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA[J]. *JAMA*, 2000, 284 (22) : 2901-2906.
- [5] WU C M, MCLAUGHLIN K, LORENZETTI D L, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (22) : 2417-2422.
- [6] WANG Y, CUI L, JI X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events; design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6 (4) : 355-361.
- [7] KIM J S, KIM Y J, AHN S H, et al. Location of cerebral atherosclerosis; why is there a difference between East and West?[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13 (1) : 35-46.
- [8] WONG L K. Global burden of intracranial atherosclerosis[J]. *Int J Stroke*, 2006, 1 (3) : 158-159.
- [9] 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.
- [10] LAU A Y, WONG K S, LEV M, et al. Burden of intracranial steno-occlusive lesions on initial computed tomography angiography predicts poor outcome in patients with acute stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44 (5) : 1310-1316.
- [11] TIAN L, YUE X, XI G, et al. Multiple intracranial arterial stenosis influences the long-term prognosis of symptomatic middle cerebral artery occlusion[J/OL]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 68. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0326-0>.
- [12] Sun P, Liu L, Pan Y, et al. Intracranial Atherosclerosis Burden and Stroke Recurrence for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis (sICAS) [J]. *Aging Dis*, 2018, 9 (6) : 1096-1102.
- [13] WANG Y J, WANG Y L, ZHAO X Q, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (1) : 11-19.
- [14] WANG Y, JOHNSTON S C. Rationale and design of a randomized, double-blind trial comparing the effects of a 3-month clopidogrel-aspirin regimen versus aspirin alone for the treatment of high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular event[J]. *Am Heart J*, 2010, 160 (3) : 380-386.
- [15] 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.
- [16] LIU L, WONG K S, LENG X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE[J]. *Neurology*, 2015, 85 (13) : 1154-1162.
- [17] 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.
- [18] WANG G, JING J, PAN Y, et al. Does all single infarction have lower risk of stroke recurrence than

- multiple infarctions in minor stroke?[J]. BMC Neurol, 2019, 19 (1) : 7.
- [19] CHIMOWITZ M I, LYNN M J, HOWLETT-SMITH H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. N Engl J Med, 2005, 352 (13) : 1305-1316.
- [20] NAM H S, HAN S W, LEE J Y, et al. Association of aortic plaque with intracranial atherosclerosis in patients with stroke[J]. Neurology, 2006, 67 (7) : 1184-1188.
- [21] BANG O Y, KIM J W, LEE J H, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke[J]. Neurology, 2005, 65 (2) : 296-298.
- [22] SUH D C, LEE S H, KIM K R, et al. Pattern of atherosclerotic carotid stenosis in Korean patients with stroke: different involvement of intracranial versus extracranial vessels[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, 24: 239-244.
- [23] WONG K S, LI H, CHAN Y L, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease[J]. Stroke, 2000, 31 (11) : 2641-2647.
- (收稿日期: 2018-12-23)



【点睛】 本研究通过对CHANCE研究影像数据库的回顾性分析发现,多发性颅内动脉狭窄是非心源性轻型缺血性卒中和TIA患者短期卒中复发的独立危险因素。