

· 述 评 ·

重视急性脑梗死后缺血半暗带的临床评估和治疗

曾进胜*[◎] 于生元[△] 谢鹏*

半暗带 (penumbra) 原为物理学名称, 指天体本影周围有部分光通过的影区, 也就是黑暗与光明之间的半影, 如日偏食期间的半影等。缺血半暗带-ischemic penumbra 在早期医学文献中, 也翻译成缺血半影带或半影区, 用于描述梗死灶周围因缺血性损伤而发生功能异常但尚未死亡的组织, 恢复血流后这部分组织结构和功能都可以恢复正常。由于脑血液循环的高度特殊性和神经细胞对缺血的极端不耐受性, 这种现象主要在脑梗死时尤受关注, 一般所谓的缺血半暗带几乎都特指脑缺血半暗带。

缺血半暗带概念从提出至今, 一直在不断完善中。最早可追溯到上世纪 70 年代, 英国研究人员在狒狒一侧大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 实验中, 发现当脑血流 (cerebral blood flow, CBF) 由正常的 40~50 mL/(min·100g) 减少至 6~20 mL/(min·100g) 时, 脑电活动虽受损, 但 CBF 改善后电活动可恢复正常^[1-2], 为此, ASTRUP 等^[3]于 1981 年正式提出实验研究领域的“缺血半暗带”概念。随后研究还发现, 这部分脑组织能否恢复正常, 不仅与 CBF 有关, 还受缺血持续时间影响^[4]。临床上利用正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 技术也发现, 脑动脉闭塞的患者脑组织, 有类似的缺血损伤

随后又能恢复的现象, 从而提出了与实验研究发现的缺血半暗带对等的“低血流灌注 (misery-perfusion)”临床概念^[5], 并强调把尽量延长缺血半暗带存活时间, 挽救缺血脑组织作为脑梗死的临床治疗策略^[6-7]。但长期以来, 以保护缺血半暗带为目的的治疗策略, 多数只在啮齿类动物脑缺血模型中得到阳性结果, 延伸到临床研究时均以失败而告终^[8]。随后十余年中, 缺血半暗带的临床研究和意义一直处于相对沉寂状态。直至 1995 年, 美国国立神经病与卒中研究院 (the National Institutes of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 将阿替普酶静脉溶栓用于治疗发病 3 h 内的脑梗死, 发现 3 个月时每 100 例患者临床良好结局比对照组净获益多 29 例^[9]。证明脑梗死发病 3 h 内行阿替普酶静脉溶栓安全有效, 明确时间窗内血管再通治疗才是挽救缺血半暗带的主要手段。但是严格的时间窗限制, 影响静脉溶栓的临床应用, 扩大时间窗的探讨就成为了静脉溶栓治疗研究的热点。同时, 神经影像学技术的高速发展, 促进了临床评估缺血半暗带的研究探索。特别是自 2015 年后, 发病 6 h 内血管内治疗前循环大动脉闭塞性脑梗死取得明确疗效^[10], 扩大血管内治疗的时间窗探讨也成为研究焦点。各种影像技术显示的“不匹配 (mismatch)”和临床表现与影像学的“不匹配”^[11-13], 为缺血半暗带的临床评估提供了可能, 直接指导了超时间窗或发病时间不明患者的血管再通治疗, 更催生了“组织窗”的概念。

目前, 比较一致认可的缺血半暗带定义是指与脑梗死核心相同血管供血区内梗死灶周围的血流低灌注区, 该区域神经细胞因缺血发生生理生化异常并导致功能障碍, 但尚未死亡, 及时改善低

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.06.001

* 中山大学附属第一医院神经内科, 广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室, 国家重点学科和国家临床重点专科 (广州 510080)

[△] 解放军总医院第一医学中心神经内科医学部

^{*} 重庆医科大学附属第一医院

[◎] 通信作者 (E-mail: zengjs@pub.guangzhou.gd.cn)

灌注可恢复正常, 否则可恶化进展为梗死灶而加重脑损害^[14-15]。虽然目前尚缺乏单纯凭临床症状或体征变化预判缺血半暗带的确切依据, 但脑梗死后急性期神经功能缺失程度和发病时间可能有一定预测价值。对发病早期神经功能缺失较轻, 但随后有病情进展^[16], 或神经功能缺失严重而影像学显示的梗死灶较小^[17]的患者, 均应警惕缺血半暗带的存在。临床上采用 CT 或 MRI 技术显示的缺血半暗带与起源于病理生理学研究的缺血半暗带不完全等同。PET 显示的脑氧代谢率 (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO₂) 和 CBF 之间的差异应为评估缺血半暗带的金标准, 但 PET 设备普及率低, 成像成本较高, 检查耗时长, 在急诊状态下可操作性差, 并不能在临床上满足快速精准评估缺血半暗带的广大需求。而基于 CT 或 MRI 等影像学技术的缺血灌注/梗死核心“不匹配”已经成为评估缺血半暗带简单而快速的方法^[11,13], 并能指导临床救治。新近开发的各种人工智能辅助分析软件, 能使临床医师快速阅读影像资料, 并精准识别急性大动脉闭塞, 早期准确计算梗死核心和缺血半暗带体积, 比传统肉眼判定 CBF/CBV 和 CBF/DWI“不匹配”更快速和准确, 值得在我国各卒中中心推广使用。未来如能将缺血区神经组织蛋白合成受抑制而三磷酸腺苷生成不受影响的代谢改变^[18], 用于临床确定缺血半暗带, 可能将更精准指导急性脑梗死的临床评估和治疗。

急性脑梗死后, 延长缺血半暗带的存活时间, 使其尽快恢复正常是临床治疗的焦点。已经明确有效的缺血半暗带治疗措施主要是时间窗内采用静脉溶栓或血管内取栓技术, 使闭塞血管再通并恢复有效血流灌注。调控血压和血糖, 控制脑梗死后出现的各种异常生理生化指标, 对延长半暗带存活时间也可能有利。增加缺血半暗带氧供或减少耗氧的临床研究表明, 此类措施并不能获得明确疗效^[19-20]。虽然经过大量动物实验和临床研究探索和验证, 国际上依然未最后明确改善侧支循环和使用神经细胞保护性药物对缺血半暗带的临床治疗作用^[21-22], 但近年来我国学者在这些领域做了开创性的探讨, 并取得了有意义的研究结果^[23-24],

值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] BRANSTON NM, SYMON L, CROCKARD HA, et al. Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon[J]. *Exp Neurol*, 1974, 45(2): 195-208.
- [2] ASTRUP J, SYMON L, BRANSTON NM, et al. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia[J]. *Stroke*, 1977, 8(1): 51-57.
- [3] ASTRUP J, SIESJO BK, SYMON L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra[J]. *Stroke* 1981, 12(6): 723-725.
- [4] JONES TH, MORAWETZ RB, CROWELL RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys[J]. *J Neurosurg*, 1981, 54(6): 773-782.
- [5] BARON JC, BOUSSER MG, REY A, et al. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 150 positron emission tomography[J]. *Stroke*, 1981, 12(4): 454-459.
- [6] WISE RJ, BERNARDI S, FRACKOWIAK RS, et al. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction[J]. *Brain*, 1983, 106 (Pt 1): 197-222.
- [7] POWERS WJ, GRUBB RL JR, DARRIET D, et al. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1985, 5(4): 600-608.
- [8] NEUHAUS AA, COUCHY, HADLEY G, et al. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility[J]. *Brain*, 2017, 140(8): 2079-2092.
- [9] National Institute Of Neurological Disorder And Stroke Rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [10] BREKHEMER OA, FRANSEN PS, BEUMER D, et al. A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20.
- [11] ALBERS GW, MARKS MP, KEMP S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 708-718.
- [12] NOGUEIRA RG, JADHAV AP, HAUSSEN DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 11-21.
- [13] DAVALOS A, BLANCO M, PEDRAZA S, et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at

- risk of infarction[J]. *Neurology*, 2004, 62(12): 2187-2192.
- [14] RAMOS-CABRER P, CAMPOS F, SOBRINO T, et al. Targeting the ischemic penumbra[J]. *Stroke*, 2011, 42(S1): S7-11.
- [15] PACIARONI M, CASO V, AGNELLI G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities [J]. *Eur Neurol*, 2009, 61(6): 321-330.
- [16] ARENILLAS JF, ROVIRA A, MOLINA CA, et al. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(9): 2197-2203.
- [17] DAVALOS A, BLANCO M, PEDRAZA S, et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction[J]. *Neurology*, 2004, 62(12): 2187-2192.
- [18] HATA R, MAEDA K, HERMANN D, et al. Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(6): 937-946.
- [19] SINGHAL AB, BENNER T, ROCCATAGLIATA L, et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(4): 797-802.
- [20] WU TC, GROTTA JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 275-284.
- [21] KANAZAWA M, TAKAHASHI T, ISHIKAWA M, et al. Angiogenesis in the ischemic core: A potential treatment target?[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(5): 753-769.
- [22] SOMMER CJ, SCH?BITZ W-R. Principles and requirements for stroke recovery science[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(3): 471-485.
- [23] HUANG Y, WANG B, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of human urinary kallidinogenase for acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 0300060520943452.
- [24] XU J, WANG A, MENG X, et al. Edaravone dextrobofeol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: A phase iii, randomized, double-blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52: 772-780.
- 【中图分类号】 R743 (收稿日期:2020-05-31)
【文献标识码】 A (责任编辑:李立)

描述统计检验结果需注意的问题

论文描述统计检验结果时,应注意以下问题:

1. P 值指零假设成立的前提下,出现目前样本数据对应的统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)乃至更极端数值的概率。因此,描述统计检验结果时应给出统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)和 P 值。

2. 目前统计分析软件已可以计算精确的 P 值,文中应报告精确的 P 值。当 P 值过小,统计软件输出结果 P 值为“0.000”,是因为目前小数位数不足以显示有效数字,在文中描述结果应写为“ $P<0.001$ ”或“ $P<0.01$ ”。

3. 当 $P<0.05$ 时,其统计学含义为可以拒绝零假设,因此可以得到“组间差异有统计学意义(significant difference)”的结论,而不译作“有显著差异”。更不能因为 P 值较小,如 $P<0.01$,而称“差异非常显著”。