

## 急性缺血性卒中患者血栓成分和影像学表现的研究进展

刘佳奕<sup>1</sup>, 章正祥<sup>2\*</sup>, 严民力<sup>2</sup>, 戚观树<sup>2</sup>, 陈强<sup>2</sup>, 侯群<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第一医院(浙江省中医院)神经内科, 浙江 杭州 310006)

**摘要:**近年来随着血管内介入治疗的快速发展,对急性缺血性卒中(AIS)患者血栓的研究日益加深,血栓的组成主要包括红细胞、纤维蛋白/血小板、白细胞、血管性血友病因子(vWF)及其他少见的成分,在非增强电子计算机断层扫描(NCCT)和磁共振成像(MRI)上可分别表现为动脉高密度征(HAS)及磁敏感血管征(SVS)。通过进一步分析其成分、影像学表现有助于了解AIS的病因、选择治疗方法、临床预后等。

**关键词:** 血栓成分;白细胞;血管性血友病因子(vWF);动脉高密度征(HAS);磁敏感血管征(SVS)

中图分类号:R743 文献标志码:A

## Research progress of thrombus compositions and imaging manifestations in patients with acute ischemic stroke

LIU Jia-yi<sup>1</sup>, ZHANG Zheng-xiang<sup>2\*</sup>, YAN Min-li<sup>2</sup>, QI Guan-shu<sup>2</sup>, CHEN Qiang<sup>2</sup>, HOU Qun<sup>2</sup>

(1. the First School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053;

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University

(Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Hangzhou 310006, China)

**Abstract:** With the rapid development of intravascular interventional treatment, the study of thrombus in patients with acute ischemic stroke (AIS) has been intensified in recent years. The composition of thrombus mainly includes red blood cells, fibrin/platelets, white blood cells, and von Willebrand factor (vWF) and other rare components, which can be manifested as arterial hyperdensity sign (HAS) and susceptibility vessel sign (SVS) on non-contrast CT(NCCT) and magnetic resonance imaging (MRI). Further analysis of thrombus components and imaging manifestations will help to understand the etiology, treatment selection and clinical prognosis of AIS.

**Key words:** thrombus compositions; white blood cells; von willebrand factor(vWF); hyperdense artery sign(HAS); susceptibility vessel sign(SVS)

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)具有高发病率、高致残率、高致死率特点,是危害中老年人身体健康和生命的主要疾病之一。AIS治疗的关键是使闭塞血管再通,治疗方法包括静脉溶栓与

血管内治疗,血管内治疗又包括血管内机械取栓、动脉溶栓。静脉溶栓是时间窗内 AIS 治疗的首选,但是溶栓效果不一,特别是心房颤动导致的脱落血栓溶解成功率低,在卒中桥接临床实践中部分取栓失

收稿日期:2020-06-03 修回日期:2020-10-13

基金项目:全国名老中医药专家传承工作室建设项目([2012]149);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(饶旺福全国名老中医药专家传承工作室)([2016]42)

\*通信作者(corresponding author):jxzhangzx@163.com

败,上述表现与血栓成分与结构密切相关。

大约在 50 多年前完成了对 AIS 血栓的第一次组织学评估,血栓来自挪威奥斯陆各大市属医院的 994 例去世志愿者,其中因脑血管意外死亡的占 17%。在血管内介入治疗出现之前,关于 AIS 患者血栓的一般组成及潜在结构信息知之甚少。随着溶栓、取栓、桥接治疗和颈动脉斑块剥脱术的推广,对脑动脉血栓的组成特点及成分的认识不断加深。因此本文综述了近年来对 AIS 患者血栓成分及影像学的研究进展,这有利于更深入地了解 AIS 病因、治疗、预后。

## 1 血栓组成成分

### 1.1 红细胞、纤维蛋白/血小板

AIS 患者血栓由富红细胞区及富血小板区组成<sup>[1]</sup>。富红细胞区由致密红细胞组成,包含在网状薄纤维蛋白中,少量白细胞均匀分布在红细胞中。相反,富血小板区结构更为复杂,包括纤维蛋白、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和细胞外 DNA<sup>[1]</sup>。致密的纤维蛋白结构与 vWF 对齐并充满血小板(核-壳结构)<sup>[1]</sup>。国外多项研究试图将红细胞、纤维蛋白/血小板的相对含量与 AIS 的病因联系起来,但结果并不一致。2011 年一项小样本研究(50 例 AIS 患者)显示血栓成分与 AIS 病因无关<sup>[2]</sup>。但是也有研究认为心源性栓塞型血栓(22 例)主要是由红细胞组成,动脉粥样硬化型血栓(8 例)主要是由纤维蛋白和血小板组成<sup>[3]</sup>。2016、2017 年两项大型研究(病例数均大于 140 例)均发现与其他卒中亚型相比,心源性栓塞型患者血栓中的纤维蛋白/血小板比例更高,红细胞更少<sup>[4-5]</sup>。近年来国内学者研究显示大动脉粥样硬化型患者组血栓富含红细胞,心源性栓塞型患者组血栓富含纤维蛋白原<sup>[6-7]</sup>,与此<sup>[4-5]</sup>一致,同时血栓中纤维蛋白/血小板含量相对较高的患者预后较差<sup>[7]</sup>。心房颤动是导致心源性栓塞型 AIS 最常见的原因,临床上伴心房颤动的 AIS 患者静脉溶栓效果较无房颤患者差。虽然心源性栓子含有纤维蛋白,但部分栓子可能形成时间较长,伴有机化或钙化,导致对组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)的敏感性降低,血栓溶解差。综上,目前仍需要更多大样本的研究以进一步阐明 AIS 病因、预后和血栓成分之间的潜在联系。

血小板的趋化、黏附、聚集和活化在血栓形成的

过程中起着关键的作用。各种标志物现已被用于单独研究血栓中的血小板,如 GP II b/III a (CD61), GP I b, CD31 等。血栓核-壳结构中的血小板具有相对抗 tPA 作用,对 tPA 介导的溶栓作用敏感性较低<sup>[8]</sup>。核-壳结构的发现为寻找作用于新靶点的溶栓方法提供了新的研究方向。

### 1.2 白细胞

白细胞存在于 AIS 血栓中<sup>[9]</sup>,是血栓中重要的成分,可能与病因、预后有关。大动脉粥样硬化和心源性栓塞之间的白细胞比例没有差异<sup>[4]</sup>。心源性栓塞患者血栓中白细胞更多,其可能与源于心肌栓塞的血栓组织化程度高、再通不畅及临床预后差有关<sup>[9]</sup>。AIS 患者血栓中大部分白细胞为中性粒细胞,也观察到其他白细胞,如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等<sup>[10]</sup>。动脉粥样硬化型 AIS 血栓中存在大量 CD3<sup>+</sup> T 细胞<sup>[11]</sup>,但是其与 AIS 病因之间无明显关系<sup>[5]</sup>。与新鲜的血栓相比,在更成熟中的血栓中中性粒细胞更多,提示中性粒细胞可能参与血栓的成熟<sup>[10]</sup>。白细胞参与血栓形成、血栓机化等过程机制尚未清楚,需要更多的研究来证实各种白细胞亚型在血栓中意义。

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞释放的以核内或线粒体内 DNA 为骨架,负载蛋白酶和水解酶组成的网状结构。研究表明 NETs 广泛存在于 AIS 血栓中。中性粒细胞标志物(CD66b 和中性粒细胞弹性蛋白酶)和 Nets 标志物(瓜氨酸组蛋白 H3、细胞外 DNA、髓过氧化物酶抗体 MPO)均被用于评估血栓中 NETs 结构。与新鲜的血栓相比,在更成熟的血栓中存在更多的 NETs<sup>[10]</sup>,但 NETs 的含量与 AIS 发病原因并无明显关系<sup>[12]</sup>。NETs 也可能参与 tPA 的抵抗作用,抑制 NETs 产生或促进其降解,都可以有效促进脑卒中后血管新生和功能重塑,并改善受损的神经功能<sup>[13]</sup>。在体外靶向实验中 DNase I 对血栓中 Nets 均显示出显著的溶栓作用。这些研究成果可能为 AIS 靶向治疗提供一定的参考。

### 1.3 vWF

vWF 是一种由巨噬细胞和内皮细胞合成分泌的多聚体。当内皮细胞受到损伤时,血管内皮下胶原蛋白显露, vWF 释放显著增多,改变内皮细胞表面结构,使其与血小板黏附聚集,促进血栓形成。AIS 患者血栓中都存在 vWF,但含量个体差异较

大<sup>[14-15]</sup>。vWF 含量与 AIS 病因没有明显的相关性<sup>[14]</sup>,但与红细胞含量呈负相关,与血小板含量呈正相关<sup>[15]</sup>。ADAMTS13 是 vWF 的裂解蛋白酶,通过裂解 vWF 在血栓形成和炎症反应中发挥作用。通过靶向 vWF 治疗如 ADAMTS13 和 N-乙酰半胱氨酸,可能改善 tPA 耐药血栓的溶栓。ADAMTS13 与 tPA 联合治疗具有协同溶栓作用,同时可降低缺血性卒中急性期的相关出血风险<sup>[14]</sup>。越来越多的证据表明高 vWF 水平、低 ADAMTS13 水平是 AIS 的重要危险因素<sup>[16]</sup>。将 vWF 作为治疗 AIS 治疗新靶点具有重要的临床价值。

#### 1.4 其他

大部分血栓是由红细胞、血小板、纤维蛋白原和白细胞组成,但是在个别血栓中可见其他成分,如内皮化、钙化、细菌等。

血栓形成后,内皮细胞、成纤维细胞和成肌纤维细胞从周围血管壁逐渐长入血栓内部,这一过程称为血栓的机化。内皮化出现在血栓机化的过程中,新生的血管内皮细胞长入裂隙之中,并覆盖于其表面而成新的血管,并相互沟通,在阻塞的血管局部部分重建血流。虽然内皮化是血栓机化过程中正常的现象,但是 tPA 并不会渗透内皮,因此内皮化程度越高,血栓抗溶解的程度越高。目前关于 AIS 患者血栓内皮化研究鲜有开展,仅有 2 项研究发现在 AIS 患者血栓边缘有部分内皮化表现<sup>[9,17]</sup>,其中还发现 2 例血栓中具有钙化成分,认为可能是动脉粥样硬化斑块破裂导致含有钙化成分斑块形成血栓,也可能是取栓装置在取出血栓的同时损伤了斑块,使斑块内成分被一起取出所致<sup>[9]</sup>。

目前感染已被证明是发生 AIS 的一个影响因素<sup>[18]</sup>。常见的感染如牙周炎、尿路感染会使 AIS 的风险增加 3 倍<sup>[18]</sup>。感染性心内膜炎的 AIS 患者中存在革兰阳性细菌<sup>[19-20]</sup>。在 AIS 患者脑血栓中发现了在口腔中存在的链球菌属 DNA<sup>[21]</sup>,但是最近一项研究并未在血栓中发现这种细菌<sup>[22]</sup>。总之需要更多的研究来阐释细菌在形成 AIS 血栓中的

作用。

## 2 血栓与影像学成像

AIS 影像学诊断包括非增强电子计算机断层扫描(non-contrast computed tomography, NCCT)、电子计算机断层血管造影(CT angiography, CTA)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。

动脉高密度征(hyperdense artery sign, HAS)是指在 NCCT 下因血管梗塞导致血流阻断,局部红细胞聚集而呈现出的高密度征象,往往提示新鲜血栓形成。HAS 不仅与富红细胞血栓形成有关<sup>[2]</sup>,还与血管再通率提高<sup>[2,23]</sup>有关。AIS 患者血栓中血小板成分与 NCCT 上的密度相关联,结果显示 CT 衰减与血小板比例之间没有显著的负相关<sup>[9]</sup>。

磁敏感血管征(susceptibility vessel sign, SVS)表示血栓在 MRI T2 上呈现出低信号的部位,其信号与红细胞数量呈正相关<sup>[24]</sup>,在红细胞占优势和混合型血栓中 SVS 更常见<sup>[2]</sup>。血小板的比例在 SVS 阴性的血栓中显著高于 SVS 阳性的血栓<sup>[3]</sup>。同时越来越多的证据显示 SVS 与功能的改善结果有关,与血运重建改善的结果无关<sup>[25]</sup>。SVS 阳性患者(217 例 AIS 受试者)在 3 个月时与较低的残疾率有关<sup>[25]</sup>。综上, HAS 和 SVS 均有助于临床医生预测血栓组成成分和卒中病因,从而进一步预测静脉溶栓和机械取栓术的效果。

## 3 问题与展望

迄今为止,各学者已从不同的角度和侧重点对 AIS 血栓进行了相关研究报道,但是研究的样本量不大,难免产生偏差,而且主要集中于国外,国内对这一部分的研究甚少。血栓的成分、影像学表现可能对于选择血管再通的治疗方法和判断病因、预后起着很大的作用,有助于改进 AIS 的治疗措施和改善预后,对 AIS 的二级预防也有重要的意义。然而目前对于本身难以取出的血栓并不能进行分析,这是需要突破的一个难点。

#### 参考文献:

[1] Staessens S, Denorme F, Francois O, *et al.* Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications

for therapy resistance [J]. *Haematologica*, 2020, 105: 498-507.

- [2] Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, *et al.* CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1237-1243.
- [3] Kim SK, Yoon W, Kim TS, *et al.* Histologic analysis of retrieved clots in acute ischemic stroke: correlation with stroke etiology and gradient-echo MRI[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36: 1756-1762.
- [4] Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, *et al.* Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1864-1871.
- [5] Sporns PB, Hanning U, Schwandt W, *et al.* Ischemic stroke: What does the histological composition tell us about the origin of the thrombus? [J]. *Stroke*, 2017, 48: 2206-2210.
- [6] 薛亚, 赵颖, 曹洁, 等. 急性缺血性卒中血栓取出物分析及临床疗效探讨[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98: 3697-3700.
- [7] 王素匣, 吴虹辰, 文岚, 等. 急性脑梗死取栓患者血栓成分与预后的特性分析[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41: 1976-1981.
- [8] Di Meglio L, Desilles JP, Ollivier V, *et al.* Acute ischemic stroke thrombi have an outer shell that impairs fibrinolysis[J]. *Neurology*, 2019, 93: e1686-e1698. doi: 10.1212/WNL.0000000000008395.
- [9] Boeckh-Behrens T, Schubert M, Forschler A, *et al.* The impact of histological clot composition in embolic stroke [J]. *Clin Neuroradiol*, 2016, 26: 189-197.
- [10] Laridan E, Denorme F, Desender L, *et al.* Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82: 223-232.
- [11] Dargazanli C, Rigau V, Eker O, *et al.* High CD3+ cells in intracranial thrombi represent a biomarker of atherothrombotic stroke[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0154945. doi: 10.1371/journal.pone.0154945.
- [12] Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, *et al.* Thrombus neutrophil extracellular traps content impair tPA-induced thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49: 754-757.
- [13] Kang L, Yu H, Yang X, *et al.* Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 2488. doi: 10.1038/s41467-020-16191-y.
- [14] Denorme F, Langhauser F, Desender L, *et al.* ADAMTS13-mediated thrombolysis of t-PA resistant occlusions in ischemic stroke in mice[J]. *Blood*, 2016, 127: 2337-2345.
- [15] Douglas A, Fitzgerald S, Mereuta OM, *et al.* Platelet-rich emboli are associated with von Willebrand factor levels and have poorer revascularization outcomes [J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12: 557-562.
- [16] Bustamante A, Ning M, García-Berrococo T, *et al.* Usefulness of ADAMTS13 to predict response to recanalization therapies in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2018, 90: e995-e1004. doi:10.1212/WNL.0000000000005162.
- [17] Almekhlafi MA, Hu WY, Hill MD, *et al.* Calcification and endothelialization of thrombi in acute stroke[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64: 344-348.
- [18] Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6: 681-694.
- [19] Hernández-Fernández F, Rojas-Bartolomé L, García-García J, *et al.* Histopathological and bacteriological analysis of thrombus material extracted during mechanical thrombectomy in acute stroke patients[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40: 1851-1860.
- [20] Bhaskar S, Saab J, Cappelen-Smith C, *et al.* Clot histopathology in ischemic stroke with infective endocarditis [J]. *Can J Neurol Sci*, 2019, 46: 331-336.
- [21] Patrakka O, Pienimäki JP, Tuomisto S, *et al.* Oral bacterial signatures in cerebral thrombi of patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8: e012330. doi:10.1161/JAHA.119.012330.
- [22] Khashim Z, Fitzgerald S, Kadirvel R, *et al.* Clots retrieved by mechanical thrombectomy from acute ischemic stroke patients show no evidence of bacteria [J]. *Interv Neuroradiol*, 2019, 25: 502-507.
- [23] Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, *et al.* Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9: 529-534.
- [24] Hashimoto T, Hayakawa M, Funatsu N, *et al.* Histopathologic analysis of retrieved thrombi associated with successful reperfusion after acute stroke thrombectomy [J]. *Stroke*, 2016, 47: 3035-3037.
- [25] Bourcier R, Hassen WB, Soize S, *et al.* Susceptibility vessel sign on MRI predicts better clinical outcome in patients with anterior circulation acute stroke treated with stent retriever as first-line strategy [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 328-333.