



· 病例讨论 ·

阿替普酶静脉溶栓后替罗非班桥接双重抗血小板聚集治疗内囊预警综合征病例报道

■ 郑剑华, 崔燕玲, 曹莹, 戴建武

作者单位

广州 510000
广州市第十二人民医院
神经内科
通信作者
郑剑华
1171467118@qq.com

【摘要】 内囊预警综合征 (capsule warning syndrome, CWS) 是一组罕见的临床症状, 具有反复发作刻板样神经功能缺损症状, 易进展成完全性卒中的特点。本研究报道1例表现为发作性言语不清伴左侧肢体无力的CWS, 该患者经阿替普酶静脉溶栓治疗后24 h内, 仍反复发作刻板样言语不清、左侧肢体无力。经评估风险后, 静脉溶栓后24 h内予以替罗非班抗血小板聚集治疗, 3 d后桥接双重抗血小板聚集治疗, 患者未再发作神经功能缺损症状。静脉溶栓治疗后启动抗血小板聚集时机以及抗血小板聚集的方案, 仍需大规模数据进一步探讨。

【关键词】 内囊预警综合征; 阿替普酶; 静脉溶栓; 替罗非班; 阿司匹林; 氯吡格雷

【中图分类号】 R74

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.03.011

A Case Report of Capsule Warning Syndrome Treated with Tirofiban Bridging Dual Antiplatelet Therapy after Intravenous Thrombolysis with Alteplase

ZHENG Jianhua, CUI Yanling, CAO Ying, DAI Jianwu. Department of Neurology, Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou 510000, China

Corresponding Author: ZHENG Jianhua, E-mail: 1171467118@qq.com

【Abstract】 Capsule warning syndrome (CWS) is a group of rare clinical symptoms with frequent episodes of stereotyped neurological deficits, and easy progression to complete stroke. This study reported a case of CWS with paroxysmal speech inarticulateness and left limb weakness. Within 24 hours after intravenous thrombolysis with alteplase, the patient still had repeated episodes of stereotypical speech inarticulateness and left limb weakness. After assessing the risk, tirofiban was given within 24 hours after intravenous thrombolysis, and dual antiplatelet therapy was bridged 3 days later. The patient had no recurrence of neurological deficits. However, the timing of initiation of dual antiplatelet therapy after intravenous thrombolysis and the dual antiplatelet therapy program still need large-scale data to further explore.

【Key Words】 Capsule warning syndrome; Alteplase; Intravenous thrombolysis; Tirofiban; Aspirin; Clopidogrel

1 病例介绍

患者女性, 80岁, 因“发作性言语不清、左侧肢体无力4小时, 加重94分钟”于2022年1月6日17时08分就诊于我院。患者于就诊前4 h无明显诱因下突发意识不清, 当时站立不稳, 缓慢跌倒, 被家属搀扶后意识转清, 但言语不清, 左侧肢体无力, 持续约10 min后症状缓解。家属送其至我院急诊, 就诊中17时13分再次出现言语不清及左侧肢体无力, 症状呈持续性。当时查体: 神志清醒, 构音不清, 左侧肢体肌力下降,

NIHSS评分7分 (言语1分, 左上肢3分, 左下肢3分)。急查头颅CT未见颅内出血 (图1)。该患者符合静脉溶栓适应证, 无静脉溶栓禁忌证, 可行静脉溶栓治疗, 患者家属签署知情同意后于17时45分开始予以阿替普酶静脉溶栓治疗。溶栓后肢体无力症状明显好转, NIHSS评分降低至1分 (言语1分)。以拟诊“短暂性脑缺血发作”收入神经内科进一步住院诊治。

既往史: 有高血压病史10年, 长期服用硝苯地平控释片 (30 mg, 每日1次) 治疗, 平素血

压波动于130/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 左右。否认糖尿病、高脂血症、心脏病病史,无嗜烟、嗜酒史。

入院查体: 心率72次/分, 血压157/70 mmHg。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。心律齐, 未闻及杂音。腹软, 肝脾未触及肿大。神经系统查体: 意识清醒, 构音含糊; 眼球各向运动正常, 无眼球震颤, 无复视; 双侧瞳孔等大等圆, 直径2.5 mm, 对光反射灵敏, 角膜反射存在; 双侧额纹对称, 双侧鼻唇沟对称, 无口角歪斜, 伸舌居中, 咽反射正常; 左侧肢体肌力3级。病理反射: 左侧巴宾斯基征阳性。NIHSS评分7分(言语1分, 左上肢3分, 左下肢3分)。ABCD²评分6分(年龄1分, 血压1分, 临床症状2分, 症状持续时间2分)。

辅助检查: 糖化血红蛋白8.8%, 平均血糖11.4 mmol/L。空腹血糖8.12 mmol/L, 餐后2 h 19.64 mmol/L。血常规: 白细胞计数 $14.23 \times 10^9/L$, 嗜中性粒细胞计数 $10.17 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 $3.27 \times 10^9/L$, 单核细胞计数 $0.65 \times 10^9/L$, 血小板计数 $232.00 \times 10^9/L$ 。

床边全胸正位片: 可疑双下肺少许慢性炎症, 部分纤维化; 心影增大, 动脉硬化。动态心电图: 窦性心律, 房性期前收缩伴室内差异性传导, 伴短阵房性心动过速; 监测全程ST-T呈间歇性差异。心脏超声: 老年瓣膜退行性变, 动脉硬化, 主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣关闭不全(轻度), 左心室收缩功能正常,

舒张功能降低(I级)。颈部血管超声: 双侧颈动脉、椎动脉硬化性改变, 双侧颈总动脉分叉处粥样硬化斑块形成, 狭窄比值 $<50\%$ 。

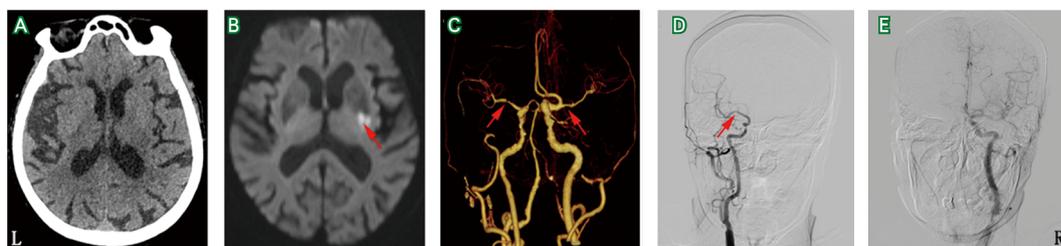
头颅CTA(2022年1月6日18时16分): 脑动脉硬化, 双侧颈内动脉、椎动脉颅内段粥样硬化, 右侧椎动脉颅内段中度狭窄, 双侧大脑中动脉M1段轻度狭窄, 双侧大脑后动脉P1、P2段轻度狭窄, 双侧大脑前动脉共干(图1)。

头颅MRI(2022年1月7日9时11分): DWI序列可见右侧基底节和放射冠区高信号病灶, 提示急性腔隙性脑梗死, 双侧基底节和放射冠区陈旧性腔隙性脑梗死、脑萎缩(图1)。

入院诊断:

急性脑梗死
右侧大脑半球
高血压
大脑动脉粥样硬化
糖尿病待排

诊疗经过: 入院后给予改善循环、阿托伐他汀(40 mg, 睡前口服)稳定斑块、调控血糖(门冬胰岛素注射液, 5 U, 三餐前皮下注射; 甘精胰岛素注射液, 10 U, 睡前皮下注射)治疗。2022年1月7日上午10时患者再次出现构音不清、左侧肢体无力, 行DSA检查(图1), 术中见右侧颈总动脉分叉处轻度狭窄($<30\%$)并斑块形成, 右侧颈内动脉起始处中度狭窄($<50\%$), 右侧颈内动脉海绵窦段瘤样扩张, 右侧大脑中动脉未见明显异常, 大脑前动脉共干; 左侧颈总



A—就诊当日急诊头颅CT未见明确新发脑梗死病灶; B—MRI检查DWI序列示右侧基底节和放射冠区高信号病灶, 提示急性脑梗死(箭头所示); C—头颅CTA示双侧大脑中动脉M1段轻度狭窄(箭头所示); D~E—DSA显示左侧大脑中动脉M1段轻度狭窄(箭头所示)。

图1 患者头颅影像学资料

Figure 1 Imaging data of the patient's head



动脉分叉处轻度狭窄 (<30%) 并斑块形成, 左侧颈内动脉海绵窦段中度狭窄 (约50%), 左侧大脑中动脉M1段轻度狭窄 (<30%); 右侧椎动脉未见显影, 左侧椎动脉起自主动脉弓造影未见明显异常, 基底动脉未见明显异常, 右侧胚胎型大脑后动脉, 左侧大脑后动脉P1段轻度狭窄。DSA检查结束时患者再次发作构音不清、左侧肢体乏力, 持续约5 min自行缓解。考虑患者存在内囊预警综合征 (capsule warning syndrome, CWS)。2022年1月7日复查头颅CT未见颅内出血, 予替罗非班 (6 mL/h) 持续泵入抗血小板聚集治疗, 患者未再发神经功能缺损症状。替罗非班持续泵入3 d后桥接抗血小板聚集 (阿司匹林, 100 mg, 每日1次, 联合硫酸氢氯吡格雷, 75 mg, 每日1次) 双重抗血小板聚集治疗 (总疗程21 d), 21 d后改成硫酸氢氯吡格雷片75 mg, 每日1次, 长期抗血小板聚集治疗。病情稳定后予加强康复训练治疗, 住院期间患者无再发神经功能缺损。出院时NIHSS评分1分, 出院随访3个月, 患者无肢体无力症状复发。

最终诊断:

脑梗死

右侧基底节-放射冠区

小动脉闭塞型

2型糖尿病

高血压病2级, 很高危

大脑动脉粥样硬化

2 讨论

CWS是Donnan等^[1]于1993年提出的一组临床症状, 表现为反复发作的刻板样感觉和(或)运动障碍, 累及偏侧面部、上肢、下肢中的2个及以上部位, 包括纯运动性偏瘫和感觉异常的一组临床综合征, 无皮质支受累表现, 梗死灶多位于内囊, 丘脑和脑桥也可累及。多数CWS病例MRI检查中DWI序列可发现内囊附近新发梗死^[2-3]。部分CWS患者在发病24 h后

仍频繁出现神经功能缺损症状, 因此有学者将CWS发病时间定义为72 h~7 d^[4]。

多数CWS病例存在高龄、高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等常见的血管危险因素, 提示动脉粥样硬化可能参与CWS的发病过程^[1, 5-6]。目前认为CWS与小血管穿通动脉病变^[2-3, 7-8]、血流动力学改变^[9-10]、动脉夹层^[11-12]、血管炎^[13]等有关。本例CWS患者有高血压病史, 入院后确诊2型糖尿病, CTA提示脑动脉硬化, DSA提示颅内动脉粥样硬化性狭窄、颈总动脉斑块形成。因此, 该患者发病原因不排除为穿支动脉病变或动脉到动脉栓塞可能。

CWS发病率较低, 仅占TIA的1.5%~4.5%, 但预后较差, 7 d内发生完全性卒中的风险高达60%, 存在致残风险^[3, 14]。但目前尚缺乏公认CWS有效治疗方案。不同研究者采用包括阿替普酶静脉溶栓^[2]、抗血小板聚集^[2, 15-16]、抗凝^[10]、扩容提高灌注压^[10]等不同方案治疗CWS, 疗效均不肯定。《短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011年)》提出, TIA和脑梗死都是缺血性脑损伤动态过程的不同阶段, 对症状持续 ≥ 30 min者, 应按急性脑梗死流程开始紧急溶栓评估, 发病4.5 h内的患者应考虑阿替普酶静脉溶栓治疗^[17]。但目前不同研究者对CWS患者采用阿替普酶静脉溶栓治疗, 患者预后不尽相同。有研究对CWS患者采用阿替普酶静脉溶栓治疗, 患者获得较好的预后^[3, 18-19]。He等^[2]将61例CWS患者分阿替普酶组(阿替普酶+溶栓24 h后予阿司匹林或氯吡格雷单抗)、非阿替普酶组(阿司匹林或氯吡格雷单抗、阿司匹林+氯吡格雷双重抗血小板聚集)治疗, 尽管两组患者在发病3个月时的预后差异无统计学意义, 但每组患者多数有较好的预后, 提示阿替普酶静脉溶栓或抗血小板聚集治疗对CWS是有效的。然而, 也有研究提示CWS患者经阿替普酶静脉溶栓治疗后仍反复出现神经功能缺损症状, 头颅CT或MRI检查提示存在脑缺血性病变^[7]。在溶栓治疗的安全

性方面, 研究显示, 阿替普酶静脉溶栓治疗后, CWS患者发生出血性转化的风险较低^[2, 7], 阿替普酶静脉溶栓治疗CWS可能是一种安全的治疗方法^[18-19]。不过目前相关研究报道纳入的患者数量较少, 阿替普酶静脉溶栓治疗CWS的有效性和安全性仍需更大规模的临床研究证实。

CWS是穿支动脉粥样硬化病的临床表现之一, 对于发病时间处于溶栓时间窗内的急性缺血性卒中患者, 使用替罗非班作为静脉溶栓的辅助治疗是合理的^[20-21]。本例患者急性期予以阿替普酶静脉溶栓, 溶栓后24 h内仍发作2次左侧肢体无力、构音障碍, 复查头颅CT未见颅内出血, 予以替罗非班抗血小板聚集治疗, 发作性神经功能缺损得以控制, 3 d后改阿司匹林联合氯吡格雷21 d治疗, 21 d后改为氯吡格雷单抗治疗, 3个月后随访患者无复发。因此, 针对由穿支动脉粥样硬化病因导致的CWS, 时间窗内予以阿替普酶静脉溶栓, 溶栓后予以替罗非班并桥接双重抗血小板聚集治疗, 可能会改善CWS的预后。

综上, CWS患者反复出现神经功能缺损症状, 存在发展为完全性卒中的高风险, 需引起临床医师的重视。现国内外对CWS的有效治疗方案未达成统一共识, 结合国内外研究结果, 对CWS患者进行阿替普酶静脉溶栓治疗可能是有效的, 至少是安全的, 但静脉溶栓治疗后启动抗血小板聚集时机以及采用何种抗血小板聚集的方案, 仍需大规模数据进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] DONNAN G A, O'MALLEY H M, QUANG L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features[J]. *Neurology*, 1993, 43 (5) : 957-962.

[2] HE L Y, XU R H, WANG J, et al. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment[J/OL]. *BMC Neurol*, 2019, 19 (1) : 285[2023-04-01]. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1522-0>.

[3] CAMPS-RENOM P, DELGADO-MEDEROS

R, MARTINEZ-DOMENO A, et al. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10 (4) : 571-575.

[4] STAAF G, GEIJER B, LINDGREN A, et al. Diffusion-weighted MRI findings in patients with capsular warning syndrome[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17 (1) : 1-8.

[5] FARRAR J, DONNAN G A. Capsular warning syndrome preceding pontine infarction[J]. *Stroke*, 1993, 24 (5) : 762.

[6] SAPOSNIK G, NOEL D T L, CAPLAN L R. Pontine warning syndrome[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65 (10) : 1375-1377.

[7] TASSI R, CERASE A, ACAMPA M, et al. Stroke warning syndrome: 18 new cases[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 331 (1/2) : 168-171.

[8] FISHER C M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts[J]. *Neurology*, 2011, 77 (24) : 2104.

[9] MUENGTAWEEPONGSA S, SINGH N N, CRUZ-FLORES S. Pontine warning syndrome: case series and review of literature[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19 (5) : 353-356.

[10] LALIVE P H, MAYOR I, SZTAJZEL R. The role of blood pressure in lacunar strokes preceded by TIAs[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16 (1) : 88-90.

[11] 霍旭宁, 曲方, 陈会生, 等. 自发性大脑中动脉夹层1例病例分析[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25 (1) : 65-67, 91.

HUO X N, QU F, CHEN H S, et al. A case analysis of spontaneous middle cerebral artery dissection[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2017, 25 (1) : 65-67, 91.

[12] CHEN Z C, SUN J Z, SHI Z H, et al. Capsular warning syndrome caused by spontaneous middle cerebral artery dissection[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18 (8) : 702-704.

[13] REICHART M D, BOGOUSLAVSKY J, JANZER R C. Early lacunar strokes complicating polyarteritis nodosa: thrombotic microangiopathy[J]. *Neurology*, 2000, 54 (4) : 883-889.

[14] PAUL N L, SIMONI M, CHANDRATHEVA A, et al. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA[J]. *Neurology*, 2012, 79 (13) : 1356-1362.

[15] BONARDO P, BANDEO L, CHERTCOFF A, et al. Capsular warning syndrome as a manifestation of isolated middle cerebral artery dissection in a Latin American patient[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12 (4) : 10-11.

[16] 寇启星, 孙玉华, 蒋欣, 等. 负荷量双联抗血小板聚

- 集治疗内囊预警综合征1例临床分析[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26 (2) : 233-234, 240.
- KOU Q X, SUN Y H, JIANG X, et al. Clinical analysis of load dual antiplatelet therapy for capsule warning syndrome: a case report[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2019, 26 (2) : 233-234, 240.
- [17] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011年) [J]. 中华内科杂志, 2011, 50 (6) : 100-105.
- Experts Group of Chinese Consensus on Transient Ischemic Attack. Chinese consensus update on transient ischemic attack (2011) [J]. Chin J Intern Med, 2011, 50 (6) : 100-105.
- [18] FUSEYA Y, KAWAMURA M, MATSUDA E, et al. Rt-PA with antithrombotic therapies in a case with capsular warning syndrome[J]. Intern Med, 2017, 56 (4) : 441-444.
- [19] GUTIERREZ R B, GARCIA P A, VILLANUEVA O J, et al. Intravenous thrombolysis in capsular warning syndrome: is it beneficial?[J]. Neurologia, 2013, 28 (7) : 444-446.
- [20] 门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 等. 穿支动脉粥样硬化病中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16 (5) : 508-514.
- MEN X J, CHEN W Q, XU Y Y, et al. Chinese experts consensus on branch atheromatous disease[J]. Chin J Stroke, 2021, 16 (5) : 508-514.
- [21] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14 (10) : 1034-1044.
- Chinese Stroke Association, Chinese Interventional Neuroradiology Society, Intervention Group of Committee of Stroke Prevention and Control of Chinese Preventive Medicine Association. Chinese experts consensus on clinical application of tirofiban in atherosclerotic cerebrovascular diseases[J]. Chin J Stroke, 2019, 14 (10) : 1034-1044.

收稿日期: 2023-04-03

本文编辑: 栾璟煜



点评专家: 徐思 教授, 主任医师

E-mail: enxu@163.net

工作单位: 广州医科大学附属第二医院, 广州医科大学神经科学研究所

主要研究方向: 脑血管病诊治

出诊时间: 特需门诊: 周一上午, 周二上午和周五下午;

专家门诊: 周二下午, 周三下午和周五上午

专家点评:

内囊预警综合征 (capsular warning syndrome, CWS) 是一种特殊类型的TIA, 表现为反复发作的刻板样感觉和 (或) 运动障碍, 无皮质支受累表现。CWS虽然发病率较低, 但发生完全性卒中的风险较高, 及时有效的诊治对改善CWS患者的预后具有重要意义。目前对CWS的治疗, 主要采用阿替普酶静脉溶栓、抗血小板聚集、抗凝、扩容升压等, 但疗效尚不确定。

本文报道了1例CWS病例, 该患者虽经阿替普酶静脉溶栓治疗, 但仍然反复出现发作性刻板样言语不清、左侧肢体无力, 作者经调整抗血小板聚集治疗方案后, 使患者病情趋于稳定, 没有再发短暂神经功能缺损症状。该病例报道较详细地记录了患者起病经过、临床征象、病情变化和治疗方案, 并对患者进行了3个月的随访。在文章中作者结合国内外对CWS的诊疗现状, 对该病例的诊治过程进行分析。通过该病例报道, 可以加深临床医师对CWS的认识, 对CWS患者的及时诊断及治疗具有一定的指导意义。