·综述·

急性缺血性脑卒中血栓成分研究进展

李冉[1],刘俊汝[1],张广宇[1],袁海成[2*]
([1]山东第二医科大学临床医学院,山东 潍坊 261053;[2]康复大学青岛中心医院·青岛市中心医疗集团神经内科,山东 青岛 266042)

【摘 要】 脑卒中是我国致残、致死性最高的疾病之一,其中缺血性脑卒中占比约80%,老年人口中比例更高。血栓导致的脑血管闭塞事件是缺血性脑卒中发生的主要原因之一,近年来机械取栓在急性缺血性脑卒中的成功应用提升了人们对血栓的直接认识。血栓的病理学成分主要包括血小板、红细胞、白细胞、纤维蛋白、血管性血友病因子(VWF)等,血栓成分通常与卒中病因有关,研究显示大动脉粥样硬化性血栓比其他病因含有更多的红细胞。不同血栓成分在CT、MRI及数字剪影血管造影等影像学检查中存在不同特点,同时静脉溶栓、机械取栓对不同成分血栓的治疗效果不同。本文对血栓的病理成分与卒中病因、影像学及治疗方式的关系进行综述,旨在指导脑卒中的治疗和二级预防。

【关键词】 脑梗死;血栓成分;血小板;红细胞
【中图分类号】 R743.33 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.09.159

Research progress on thrombus components in acute ischemic stroke

Li Ran[1], Liu Junru[1], Zhang Guangyu[2], Yuan Haicheng[2*]
([1]Clinical Medical School of Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China; [2]Department of Neurology, Qingdao Central Hospital of University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Central Medical Group, Qingdao 266042, Shandong Province, China)

【Abstract】 Stroke is one of the most disabling and fatal diseases in China, with ischemic stroke accounting for about 80% and even higher in the elderly. Thrombosis-induced cerebrovascular occlusive events are one of the main causes of ischemic stroke. The successful application of mechanical thrombectomy in acute ischemic strokes in recent years has enhanced people′s understanding of thrombi. The pathological components of thrombi primarily include platelets, red blood cells (RBCs), white blood cells (WBCs), fibrin, and von Willebrand factor (VWF). The composition of a thrombus is often associated with the etiology of the stroke. Studies have shown that thrombi resulting from large artery atherosclerosis contain a higher proportion of RBCs than those from other causes. Different thrombus components exhibit distinct characteristics in imaging modalities such as CT, MRI and digital subtraction angiography. At the same time, the therapeutic efficacy of thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy varies with thrombus components. This article provides a comprehensive review of the relationship between the pathological components of thrombi and stroke etiology, imaging and treatment modalities, aiming to guide the treatment and secondary prevention of stroke.

【Key words】 ischemic stroke; thrombus component; blood platelet; erythrocyte

Corresponding author: *Yuan Haicheng*, *E-mail*: *yuanhaicheng@sina.com*

脑卒中因其高致残率和高致死率已经成为影响老年人健康的头号负担。截止到2022年,我国50岁及以上人群发生脑卒中的病例数位居全球第一,高达1 500万以上[1]。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)发生的直接原因之一是血栓导致的脑血管闭塞,从而导致责任血管供血区脑组织的缺血缺氧损伤,因此及时恢复血流成为AIS治疗的最有效手段。对于AIS,目前国内指南推荐的再通手段包括静脉溶栓、血管内治疗等。其中血管内机械取栓可以直观地观察血栓的形态、组织学和病理学特征,从而能更好地选择治疗手段,提高血管再通率。因此,本文对经机械取栓取得的AIS血栓病理成分的研究进展进行综述。

1 血栓的研究方法及病理成分

1.1 血栓的病理研究方法

既往主要通过苏木精-伊红(hematoxylin and eosin,HE)染色、马休猩红蓝(Martius scarlet blue,MSB)染色以及免疫组化等技术对血栓进行研究[2]。其中,HE染色是石蜡切片技术中常用的染

收稿日期:2023-11-25;接受日期:2024-02-06
通信作者:袁海成,E-mail:yuanhaicheng@sina.com

色法之一,但不能区分纤维蛋白和血小板。MSB 染色是一种纤维素染色法,以 MSB 染色为基础的血栓病理切片可以更好地区分纤维蛋白和血小板成分。免疫组织化学技术主要用于检测血栓中的血管性血友病因子(von Willebrand factor,VWF)、血小板及白细胞的表达水平。此外,有研究使用扫描电子显微镜对血栓的血纤维蛋白超微网状结构进行超微可视化分析[3]。最近新的研究方法如免疫荧光染色技术、使用其他标记物的染色、扫描电镜、傅立叶变换红外光谱等也被用于研究 AIS 血栓,有助于发现血栓中不同的成分。

1.2 血栓的病理学成分

血栓的病理学成分主要包括血小板、红细胞、白细胞、纤维蛋白、VWF 等[4-6]。有研究应用免疫荧光技术检测血栓成分,将血栓分为红细胞富集区和血小板富集区,红细胞富集区由缠绕在薄纤维蛋白网状物中的红细胞组成,而血小板富集区是与 VWF 一致的致密纤维蛋白结构、大量白细胞和 DNA 的累积,VWF 在血小板粘附和聚集过程中起到分子桥梁作用,进一步稳定血小板血栓,使血栓对溶栓药物具有更强的抵抗力[7]。因此不同的血栓成分往往预示着其来源不同,对溶栓、取栓的反应性不同,从而影响其治疗效果和预后。

2 血栓病理成分与卒中病因

在 AIS 的治疗中,确定病因极其重要,因为病因学在二级预防方法的选择中起着重要作用。通过对血栓病理成分进行研究,寻找可能指示病因的血栓成分以指导治疗是一个重要方向。Hund 等[8]研究表明,心源性栓塞性血栓的血栓中含有的红细胞较少,纤维蛋白/血小板高于非心源性栓塞,心源性栓塞和未确定来源的患者的血栓组成相似。Fitzgerald 等[9]则证实大动脉粥样硬化性血栓比其他病因含有更多的红细胞。对于不同成分的血栓,其治疗的选择、溶/取栓的难易程度不同,多项研究均证实以红细胞为主的血栓对溶栓和机械取栓的反应性均优于以纤维蛋白、血小板为主的血栓[10,11]。因此,若能明确表明血栓组成与病因之间存在关联,将极大地帮助卒中二级预防策略的制定。

3 血栓成分与影像学

3.1 CT 上血栓成分的特点

CT 平扫(non-contrast CT,NCCT)上显示的血栓密度与血栓组织病理学成分存在相关性。NCCT 上的高密度动脉征象(hyperdense artery sign,HAS)被认为是急性血栓闭塞的指标。有研究显示,高密度血管征象与血栓中更高的红细胞成分有关[12]。此外,血栓渗透性是描述血液或造影剂渗透进入血栓组织程度的参数,可通过同时测量 NCCT 和增强 CT 经血栓衰减后的残余血流来量化,称为“血栓衰减增加”(thrombus attenuation increase,TAI)[13]。最近一项研究通过 NCCT 与增强 CT 联合分析血栓衰减增加和血栓孔隙度评估血栓的渗透性,发现高渗透性的血栓含有更多的红细胞成分[14]。血栓的高渗透性允许血液、溶栓药物、取栓装置更好地通过,这与较高的血管再通率及良好的预后相关。同时血栓的高渗透性可作为一种新的影像学指标,可用于治疗方式抉择的证据、血栓特征的描述及脑卒中发病机制的分类。

3.2 MRI 上血栓成分的影像学特点

相较于 CT,磁共振可以更好地显示脑组织和脑血管的病变情况。目前绝大部分关于磁共振成像与血栓成分的研究主要集中在 T2 加权成像(T2 weighted image,T2WI)、磁敏感加权成像技术(susceptibility weighted imaging,SWI)以及液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR),其他序列与脑动脉血栓成分的相关研究较少。Cahalane 等[15]综述了磁共振成像上血栓成分的影像特点,其综述中提到在 FLAIR 序列中能够识别血栓中的红细胞与其他成分。敏感性血管征象(susceptibility vessel sign,SVS)是一种较新的 MRI 成像指标,定义为血管内 T2 相上的低信号超过对侧动脉直径的大小[16]。研究表明,以红细胞为主的血栓与 SVS 的存在密切相关,而富含血小板的血栓与 SVS 的缺乏相关[10]。一项研究纳入了 128 例大脑中动脉急性闭塞患者,所有患者术前均完善了 SWI 检查,结果发现 SWI 所显示的血栓长度是机械取栓术再通失败的预测因素,血栓长度越长,再通的成功率明显下降[17]。因此,对纤维蛋白和红细胞含量不同比例的血栓的分析证实,MRI 可以区分红细胞血栓和纤维蛋白,并估计红细胞浓度,还可以预测大血管闭塞的 AIS 患者的治疗有效性。

3.3 数字减影血管造影上血栓成分的影像学特点

目前只有很少的研究比较了数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA)图像上血栓组成的成像特征。一项研究根据 DSA 图像上血栓的成像特点将患者分为 3 组,通过 HE 染色比较 3 组间的血栓成分,发现 3 组间血栓成分无显著差异[18]。作者认为,未来更大样本量的研究可能会发现血栓外观和组织学组成之间的联系。

4 血栓成分与治疗方式

4.1 血栓成分与静脉溶栓

目前静脉溶栓最常用的药物是重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA),其敏感性与血栓中的纤维蛋白凝块结构有关。血浆中的纤溶酶原和 rt-PA 结合到纤维蛋白凝块表面,形成三元复合物(纤溶酶原/tPA/纤维蛋白),促进纤溶酶原转化为纤溶酶,纤溶酶使交联的纤维蛋白裂解成纤维蛋白降解产物[19]。Choi 等[10]对 92 例接受桥接取栓的脑卒中患者血栓进行分析,结果显示,与富含纤维蛋白的血栓相比,富含红细胞的血栓对 rt-PA 的敏感性更高。而 rt-PA 对于其他类型的血栓,如粥样斑块或白细胞为主血栓、肿瘤血栓等无明显效果[20]。一项研究血栓成分排列的研究推测,AIS 血栓中具有薄纤维蛋白排列的富含红细胞的区域最容易被 rt-PA 降解,而富血小板区其纤维蛋白结构较致密,同时含有大量的 VWF 和细胞外 DNA,导致其抵抗 rt-PA[21]。通过扫描电镜和透射电镜的进一步研究表明,抗溶栓血栓含有压缩的多面体红细胞,其表面的纤维蛋白排列比未溶栓治疗的血栓更加密集[22]。

4.2 血栓成分与机械取栓

通过评估临床和介入结果的研究发现,血栓的组成成分和力学特性可能对取栓的疗效和风险有重大影响。研究表明,与富含红细胞的血栓闭塞的血管相比,富含纤维蛋白的血栓闭塞的血管需要更多次的取栓操作才能实现再通[11]。Duffy 等[23]发现多次取栓的同一患者先取出的血栓其红细胞含量明显高于后取出的血栓,提示红细胞含量高的血栓更易取出。Sporns 等[24]认为富红细胞血栓再通的效果增强可能归因于其物理特性,与其他富含纤维蛋白的血栓相比,其硬度降低,可变形性增加。相反,Gunning 等[25]发现富含纤维蛋白的血栓类似物比富含红细胞的血栓具有更高的摩擦系数,进而增加了血栓取出的难度。

然而,血栓的机械稳定性,即韧性、弹性和硬度,在很大程度上是由纤维蛋白决定的。富含红细胞的血栓在易取出的同时,存在着容易破碎的特点。Sporns 的研究纳入了 163 例患者,其中 36 例患者出现了血栓迁移影响患者远端血供,有血栓移位的患者的红细胞水平显著高于无血栓移位的患者,纤维蛋白含量明显低于无血栓移动组[26]。因此在怀疑血栓富含红细胞时,可以采用球囊导管来减少正向血流对血栓远端迁移的发生率及程度,进而可以减少远端血管堵塞事件的发生。此外,因为富含红细胞的血栓具有柔软、易变形的特性,容易通过导管抽吸的方式取出,而纤维蛋白为主的血栓及陈旧性血栓,硬度较大,通过导管抽吸取出的成功率较低,更适宜使用可回收取栓支架治疗[20]。综上,脑动脉血栓的成分决定了其物理特性,通过研究血栓成分对手术方式的反应性,有助于更好地指导血管内治疗,促进脑灌注的恢复。

5 血栓成分应用多组学研究的最新进展

蛋白质组学是一种用于识别疾病相关病理生理机制的新标记物的创新方法。Schartz 等[27]对 24 例急性缺血性脑卒中患者的血栓进行了机械取栓,并利用质谱检测分析了其蛋白组学特点,发现相比于脑动脉高密度征象阴性患者,阳性患者血栓肌动蛋白细胞骨架蛋白、博来霉素水解酶等蛋白的含量明显升高。Dargazanli 等[28]之前的一项研究对 32 个心源性栓塞型卒中和 28 个动脉粥样硬化型卒中血栓的蛋白质组进行了研究,发现纤维蛋白稳定凝血因子ⅩⅢ与心源性栓塞型卒中显著相关。此外,其他新兴组学,如微生物组学等在血栓成分方面的应用也各有其独特发现。例如,Liao 等[29]应用 16S 核糖体 RNA(16S ribosomal RNA)基因扩增子测序法比较血栓、口腔、粪便及血浆的微生物组成,发现血栓菌群中变形菌群过度富集,同时在心源性栓塞型和大动脉粥样硬化型中风的血栓中,细菌浓度、优势细菌和分布模式不同,不动杆菌和肠杆菌科的高丰度与围手术期不良反应的高风险相关,而不动杆菌的高丰度与 90 d 死亡率的高风险相关。通过对血栓的多组学研究,可以确定与 AIS 病因相关的潜在生物标志物,进一步探寻 AIS 各类病因的病理生理机制。作为新兴学科,多组学研究目前在血栓成分中的应用潜力巨大,未来大样本量、多组学综合分析的研究将为 AIS 的血栓形成、诊断及治疗等提供更深层次的理解。

6 小 结

脑动脉血栓性闭塞是急性缺血性脑卒中发生的主要原因,这在中老年人群中十分常见,发病后常导致肢体功能瘫痪,远期甚至出现痴呆等严重后果,对中老年群体的生存质量造成了严重影响[30]。因此对于脑动脉血栓成分的深入认识将有助于指导医师对血管再通治疗的选择。目前对脑动脉血栓的研究多数集中在血栓中的红细胞、纤维蛋白上,未来对于血栓中的细微结构、新成分的研究可能更具指导意义。同时结合血栓病理成分与影像学改变之间的联系和动态变化,医师可以对缺血性脑卒中进行早期诊断,指导优化静脉溶栓与机械取栓治疗,并评价脑卒中的治疗效果,最终改善患者的预后。

【参考文献】

[1] 蔡璧, 刘琼. 老年脑卒中患者营养风险评估及与其预后的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(11): 821-825. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.11.173.

[2] 汪琛栋, 贾振宇, 施海彬. 急性缺血性脑卒中颅内血栓的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(1): 137-141. DOI: 10.7655/NYDXBNS20220127.

[3] Di Meglio L, Desilles JP, Mazighi M, *et al*. Thrombolysis-resistant intracranial clot[J]. Neurology, 2018, 90(23): 1075. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005645.

[4] 倪小宇, 吴嶂, 赵卫东, 等. 急性缺血性脑卒中栓子成分与手术过程及临床结局关系的探讨[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(7): 670-676. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201219-00987.

[5] Vajpeyee A, Chauhan PS, Pandey S, *et al*. Metagenomics analysis of thrombus samples retrieved from mechanical thrombectomy[J]. Neurointervention, 2021, 16(1): 39-45. DOI: 10.5469/neuroint.2020.00353.

[6] 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(6): 557-562. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-015410.

[7] 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(19): 2337-2345. DOI: 10.1182/blood-2015-08-662650.

[8] Hund HM, Boodt N, Hansen D, *et al*. Association between thrombus composition and stroke etiology in the MR CLEAN Registry biobank[J]. Neuroradiology, 2023, 65(5): 933-943. DOI: 10.1007/s00234-023-03115-y.

[9] Fitzgerald S, Rossi R, Mereuta OM, *et al*. Per-pass analysis of acute ischemic stroke clots: impact of stroke etiology on extracted clot area and histological composition[J]. J Neurointerv Surg, 2021,13(12): 1111-1116. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016966.

[10] Choi MH, Park GH, Lee JS, *et al*. Erythrocyte fraction within retrieved thrombi contributes to thrombolytic response in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(3): 652-659. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019138.

[11] Shin JW, Jeong HS, Kwon HJ, *et al*. High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e197492. DOI: 10.1371/journal.pone.0197492.

[12] Boodt N, Compagne K, Dutra BG, *et al*. Stroke etiology and thrombus computed tomography characteristics in patients with acute ischemic stroke: a MR CLEAN registry substudy[J]. Stroke, 2020, 51(6): 1727-1735. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027749.

[13] Patil S, Darcourt J, Messina P, *et al*. Characterising acute ischaemic stroke thrombi: insights from histology, imaging and emerging impedance-based technologies[J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(4): 353-363. DOI: 10.1136/svn-2021-001038.

[14] Benson JC, Fitzgerald ST, Kadirvel R, *et al*. Clot permeability and histopathology: is a clot's perviousness on CT imaging correlated with its histologic composition? [J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12(1): 38-42. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-014979.

[15] Cahalane R, Boodt N, Akyildiz AC, *et al*. A review on the association of thrombus composition with mechanical and radiological imaging characteristics in acute ischemic stroke[J]. J Biomech, 2021, 129: 110816. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2021.110816.

[16] Joundi RA, Menon BK. Thrombus composition, imaging, and outcome prediction in acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2021, 97(20 Suppl 2): S68-S78. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012796.

[17] Lee DH, Sung JH, Yi HJ, *et al*. Effect on successful recanalization of thrombus length in susceptibility-weighted imaging in mechanical thrombectomy with stent retrieval[J]. Curr Neurovasc Res, 2021, 18(1): 78-84. DOI: 10.2174/1567202618666210225102029.

[18] Monch S, Boeckh-Behrens T, Berndt M, *et al*. Angiographic baseline proximal thrombus appearance of M1/M2 occlusions in mechanical thrombectomy[J]. Clin Neuroradiol, 2021, 31(1): 189-196. DOI: 10.1007/s00062-019-00863-4.

[19] Liu S, Feng X, Jin R, *et al*. Tissue plasminogen activator-based nanothrombolysis for ischemic stroke[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2018, 15(2): 173-184. DOI: 10.1080/17425247.2018.1384464.

[20] 腾云, 高玉元, 马桂贤, 等. 缺血性脑卒中脑动脉血栓病理研究及应用进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(12): 1339-1341. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2021.12.029.

[21] Staessens S, Denorme F, Francois O, *et al*. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance[J]. Haematologica, 2020, 105(2): 498-507. DOI: 10.3324/haematol.2019.219881.

[22] Li Y, Wang H, Zhao L, *et al*. A case report of thrombolysis resistance: thrombus ultrastructure in an ischemic stroke patient[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 135. DOI: 10.1186/s12883-020-01706-3.

[23] Duffy S, McCarthy R, Farrell M, *et al*. Per-pass analysis of thrombus composition in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy[J]. Stroke, 2019, 50(5): 1156-1163. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023419.

[24] Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, *et al*. Ischemic stroke: what does the histological composition tell us about the origin of the thrombus? [J]. Stroke, 2017, 48(8): 2206-2210. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016590.

[25] Gunning GM, McArdle K, Mirza M, *et al*. Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy[J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10(1): 34-38. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012721.

[26] Sporns PB, Jeibmann A, Minnerup J, *et al*. Histological clot composition is associated with preinterventional clot migration in acute stroke patients[J]. Stroke, 2019, 50(8): 2065-2071. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023314.

[27] Schartz D, Akkipeddi S, Chittaranjan S, *et al*. CT hyperdense cerebral artery sign reflects distinct proteomic composition in acute ischemic stroke thrombus[J]. J Neurointerv Surg, 2023, 15(12): 1264-1268. DOI: 10.1136/jnis-2022-019937.

[28] Dargazanli C, Zub E, Deverdun J, *et al*. Machine learning analysis of the cerebrovascular thrombi proteome in human ischemic stroke: an exploratory study[J]. Front Neurol, 2020, 11: 575376. DOI: 10.3389/fneur.2020.575376.

[29] Liao Y, Zeng X, Xie X, *et al*. Bacterial signatures of cerebral thrombi in large vessel occlusion stroke[J]. mBio, 2022, 13(4): e108522. DOI: 10.1128/mbio.01085-22.

[30] 刘美, 周凌燕. CT联合MRI对老年多发性急性期脑梗死患者的临床诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(2): 29-31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2021.02.008.

(编辑: 郑真真)