

· 论著 ·

合并新型冠状病毒肺炎、卵圆孔未闭的青年脑梗死急诊桥接治疗二例并文献复习*

张洪阳 刘 宁 徐建可 韩 苗 刘雪梅 韩新生*

开封市中心医院/河南省神经疾病区域医疗中心(河南 开封 475000)

【摘要】目的 报告两例同时合并COVID-19和PFO的颅内大血管闭塞性脑梗死患者，行静脉溶栓—动脉取栓桥接治疗的病例。方法 回顾性2022年12月至2023年3月在我院神经内科住院的两例合并COVID-19和PFO的颅内大血管闭塞的青年脑梗死患者，行静脉溶栓桥接动脉取栓桥接治疗的病例，结合相关文献，分析其病因和发病机制。结果 合并新型冠状病毒肺炎的大血管闭塞的青年脑卒中患者，卵圆孔未闭是重要的病因。结论 合并新冠肺炎的青年脑卒中患者急性期应尽早进行静脉溶栓、机械取栓等血管再通治疗，改善病人预后，病情稳定后要进一步完善包括TCD发泡试验、经食道超声或右心声学造影检查明确有无卵圆孔未闭因素导致的心源性卒中可能。新型冠状病毒感染在同时合并急性大血管闭塞的青年脑梗死病人中的病因、发病机制与卵圆孔未闭之间的关系，还需要更多病人的观察和研究进一步证实。

【关键词】新型冠状病毒肺炎；卵圆孔未闭；脑梗死；桥接治疗

【中图分类号】R563.1

【文献标识码】A

【基金项目】开封市科技攻关计划项目(1903016)；开封市软科学研究项目(2304070)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.003

Emergency Bridging Treatment of 2 Cases of Young Cerebral Infarction Complicated with Novel Coronavirus Pneumonia and Patent Foramen Ovale and Literature Review*

ZHANG Hong-yang, LIU Ning, XU Jian-ke, HAN Miao, LIU Xue-mei, HAN Xin-sheng*

Kaifeng Central Hospital, Henan Neurological Disease Regional Medical Center, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To report two cases of intracranial large vessel occlusive cerebral infarction complicated with COVID-19 and PFO who were treated by intravenous thrombolysis and arterial thrombolysis bridge. *Methods* Two cases of young cerebral infarction patients with intracranial large vessel occlusion complicated with COVID-19 and PFO admitted to the Department of Neurology of our hospital from December 2022 to March 2023, who were treated with intravenous thrombolytic bridging artery thrombolysis and bridging therapy, were analyzed in combination with relevant literature to analyze their etiology and pathogenesis. *Results* Patent foramen ovale was an important cause in young stroke patients with large blood vessel occlusion complicated with novel coronavirus pneumonia. *Conclusion* In the acute phase of young stroke patients complicated with COVID-19, venous thrombolysis and mechanical thrombolysis should be performed as soon as possible to improve the prognosis of patients. After the condition is stabilized, further improvement should be made including TCD foam test, transesophageal ultrasound or right echocardiography to determine whether there is a possibility of cardiac stroke caused by the factor of atresia ovalis. The relationship between the etiology, pathogenesis and patent foramen ovale infection of novel coronavirus in young cerebral infarction patients with acute large vascular occlusion needs to be further confirmed by more patient observation and research.

Keywords: Novel Coronavirus Pneumonia; Patent foramen Ovale; Cerebral Infarction; Bridging Therapy

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床主要累及呼吸系统，但同时可以合并神经、心血管、消化、泌尿等多系统损害，表现为急性脑梗死、急性心肌梗死等临床异质性。文献报告COVID-19相关的急性脑梗死发生率约为3.5%-5%^[1-2]其中青年卒中患者以大血管闭塞性脑梗死多见^[3]。国外学者^[4]针对青年卒中的研究显示卵圆孔未闭(PFO)是其主要原因之一。本文报告两例同时合并COVID-19和PFO的颅内大血管闭塞性脑梗死患者，急诊行静脉溶栓—动脉取栓的桥接治疗，预后良好，结合文献，探讨病因和发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例1: 任某，女，32岁，以“咳嗽、发热1周，左侧肢体瘫痪1小时”为主诉于10:48入院。1周前病人出现鼻塞、流涕、咳嗽、发热，体温最高38.5度，伴胸闷，无胸痛、咯血等，食欲差，精神差，活动少，在当地治疗，效果差。1小时前，患者在剧烈咳嗽后突然出现左侧肢体瘫痪，无法持物及站立，伴言语不清，急诊行头颅CT检查排除出血，新型冠状病毒核酸检测阳性，既往体健。查体：T36.5℃，P78次/分，R18次/分，Bp135/88mmHg。轻度贫血貌，全身浅表淋巴结未触及肿大及压痛，双肺呼吸音粗，可闻及少量湿啰音，心率78次

/分，律齐，腹软，肝脾肋下未触及，无压痛及反跳痛，双下肢无水肿。专科检查：神志恍惚，构音不良，双侧瞳孔等大等圆，d=3.0mm，对光反应灵敏，双眼球右向凝视，左侧鼻唇沟浅，伸舌左偏，左侧上下肢肌力0级，右侧上下肢可见自主活动，左侧Babinski征阳性。NIHSS评分：14分；血常规提示中性分叶粒细胞75%，血凝指标提示：D-2聚体偏高0.56mg/L，电解质、肾功能、心肌酶、C反应蛋白未见异常；临床诊断考虑：急性脑梗死，新冠病毒感染性肺炎。

病例2: 江某，女，27岁，以“咳嗽、发热1周，突发意识不清伴四肢瘫痪2小时”为主诉入院。1周前，出现咳嗽、胸闷、发热，体温最高39.5度，当地治疗后体温正常，但仍咳嗽、咳痰。2小时前用力大便后出现眩晕、恶心、呕吐，随即意识不清，呼之不应，四肢活动少。外院头颅CT排除出血，由急救车送入我院。既往体健。查体：T37.5℃，P90次/分，R20次/分，左上肢Bp140/90mmHg，右上肢Bp142/92mmHg。昏睡，精神差，全身浅表淋巴结未触及肿大及压痛，双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音，心率90次/分，律齐，腹软，肝脾肋下未触及，无压痛反跳痛，双下肢无水肿。专科检查：昏睡，不语，双瞳孔等大等圆，d=3.0mm，对光反应灵敏，眼球运动不合作，无眼震，双侧额纹

【第一作者】张洪阳，男，副主任医师，主要研究方向：神经介入，视网膜中央动脉阻塞。E-mail: luyunf_12@163.com

【通讯作者】韩新生，男，主任医师，主要研究方向：神经内科。E-mail: mengchi10@163.com

对称,左侧鼻唇沟浅,示齿、伸舌不合作,左侧上下肢肌力0级,肌张力低,腱反射(+),右侧上下肢有自主活动,肌力约5级,肌张力适中,腱反射(++),双侧Babinski征、Chaddock征未引出,感觉共济运动检查不合作,脑膜刺激征阴性。NIHSS评分:14分;临床诊断考虑:急性脑梗死,新冠病毒感染性肺炎。

1.2 方法 病例1急诊行静脉溶栓治疗(DNT:30min),给予阿替普酶针49mg,前1min静脉推注4.9mg,剩余44.1mg在1h内静脉泵入,同时急查头颅核磁共振提示右侧半球脑梗死,右侧颈内动脉末端、大脑中动脉和大脑前动脉三分叉部位闭塞,急诊行血管内桥接治疗,使用支架取栓器取栓三次,血管再通,血流mTICI 3级。术后病人症状逐渐恢复。病例2,给予应用替奈普酶针14mg静脉溶栓同时行头颅磁共振提示:右侧桥脑、小脑急性期梗死,MRA提示基底动脉闭塞,给予桥接急诊介入血管内治疗,取栓过程中发现基底动脉闭塞再通栓子前移至左侧大脑后动脉闭塞,给予左侧大脑后动脉血栓抽吸及碎栓及替罗非班液动脉内应用等处理。

2 结果

2.1 病例1治疗结果 TCD发泡实验阳性,心脏右心声学造影阳性,提示:卵圆孔未闭。检查血脂、尿酸、同型半胱氨酸、甲状腺功能、动态心电图、心脏超声、双下肢血管和颈部血管彩超等,未

见异常。出院诊断:卵圆孔未闭所致青年脑梗死,合并新型冠状病毒病肺炎。影像资料如图:取栓前核磁:右侧额颞叶梗死病灶DWI与FLAIR序列不匹配,MRA提示右侧颈内动脉末端及右侧大脑中动脉、大脑前动脉起始段闭塞。取栓前后DSA对比:取栓前右侧颈内动脉末端、右侧大脑中动脉闭塞,右侧大脑前动脉A1起始段血栓,取栓后右侧颈内动脉末端、右侧大脑中动脉、大脑前动脉通畅。

2.2 病例2治疗结果 血管再通良好,恢复mTICI分级2b级血流,术后继续药物治疗,病人症状逐渐好转,出院前NIHSS评分0分,MRS评分0分。TCD发泡试验阳性,支持右向左分流(固有型一中量);超声右心声学造影:阳性,提示卵圆孔未闭(RLS+++);双下肢血管彩超:下肢静脉曲张;新型冠状病毒核酸检测阳性;血常规淋巴细胞比率偏高50%;血凝指标:D2聚体0.73mg/L,轻度增高;肺部CT:肺部炎症改变;血脂、尿酸、HCY、控感等未见异常;自身免疫抗体十三项、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体:阴性。颈部血管彩超、心脏彩超、24小时动态心电图:未见异常;出院诊断:卵圆孔未闭所致青年脑梗死,合并新型冠状病毒肺炎。影像资料详见下图:术前磁共振影像:右侧桥脑超急性期脑梗死,基底动脉中上段闭塞。术前、术后DSA影像:术前基底动脉中上段闭塞,术后病人基底动脉及双侧大脑后动脉血管再通。

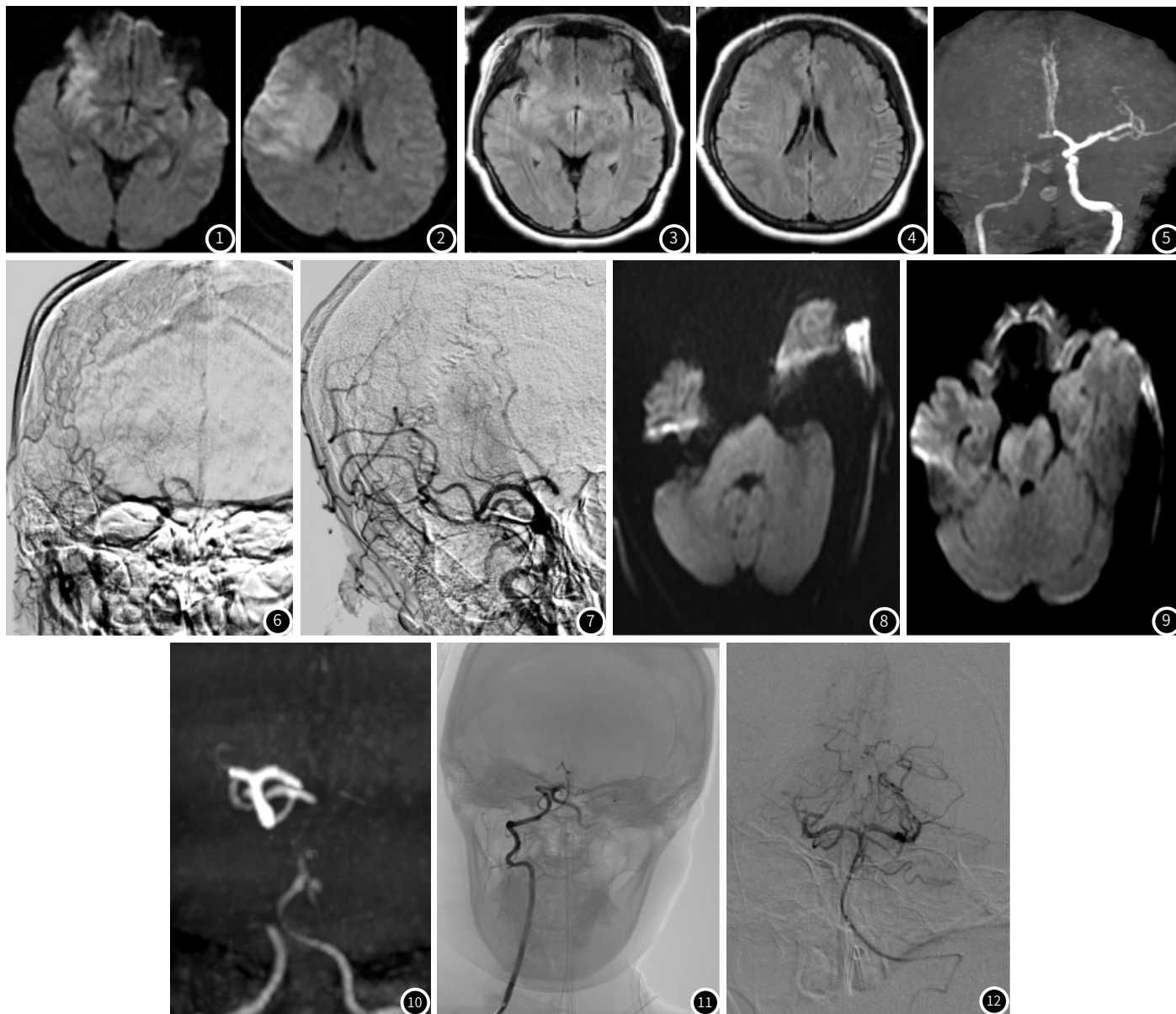


图1-图2 DWI序列:右侧额叶,额叶急性脑梗死。图3-图4 T2 FLAIR序列:在相应位置显影不明显。图5 右侧颈内动脉末端、右侧大脑中动脉及右侧大脑前动脉A1段不显影。图6-图7 取栓术后,右侧颈内动脉,右侧大脑中动脉,右侧大脑前动脉血管再通。图8-图9 磁共振DWI序列提示右侧桥脑急性脑梗死可能。图10 MRA提示基底动脉中上段及远端血管闭塞。图11 术中造影,基底动脉中上段及远端血管闭塞。图12 术后造影,基底动脉及远端血管再通,左侧大脑后动脉残余轻度狭窄。

3 讨论

本文报告两个病例的共同特点：青年脑梗死；合并卵圆孔未闭和新冠病毒感染性肺炎；动态下突然起病；颅内大血管闭塞，进入卒中中心绿色通道流程，实施桥接治疗，开通闭塞血管，预后良好。

青年脑梗死的发病率呈逐年上升趋势，其年龄特点和在家庭中所处位置的特殊性，使其成为临床诊疗和研究的热点。研究^[4]显示：40岁以下缺血性脑卒中或者TIA，PFO合并RLS占50%，而对照组中仅为15%。卵圆孔未闭导致的反常性脑栓塞是青年脑梗死的主要病因之一，但是既往报告的卵圆孔未闭导致的反常性脑栓塞，绝大部分系皮层下、病灶较小、无症状性的缺血灶^[5]。

卵圆孔未闭(PFO)在正常人群中的检出率是27.3%，而在青年脑卒中人群中的检出率可高达50%^[6]。大部分人群的PFO为“良性”，PFO导致脑栓塞需要具备三个条件^[7]：(1)存在卵圆孔未闭或房间隔缺损；(2)心房内部存在右向左分流；(3)存在栓子的来源。1985年，Nellessen等^[8]首次用心脏超声证实了PFO处有骑跨血栓。临床上找到血栓的概率很低，即使未发现骑跨血栓，亦不能除外反常性脑栓塞。反常性脑栓塞的诊断应符合^[7](1)无左侧心脏栓子源的全身性或脑动脉栓塞；(2)存在RLS(主要为PFO)；(3)有静脉血栓和(或)肺动脉栓塞。既往报告的病例大部分为无症状性、皮层下较小的缺血灶^[5]，颅内大血管反常性脑栓塞相对少见，多为个例报告^[9]。脑卒中发作时神经影像学特征亦有助于判断卵圆孔未闭与脑卒中的关联。一项对比心房颤动或PFO导致脑卒中的研究发现，PFO所致卒中更常发生单一皮质梗死(34.2%vs3.1%)或多发小的(<15mm)散在病变(23.1%vs5.9%)，且椎基底动脉区域为44.4%(44.4% vs 22.9%)；浅表分布的脑卒中证实与PFO的存在相关(OR=1.54, P<0.001)^[10]。

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)为新型冠状病毒所致，可累及呼吸系统，还可累及其他系统，如心脏、肾脏、消化道，并且可合并多个系统疾病，如急性脑血管病等，特别是急性缺血性卒中。Klok等^[1]对184例来自荷兰多家医院ICU的COVID-19重症患者进行临床分析发现：在所有患者均接受标准预防血栓的措施下，血栓事件的总体发生率为31.0%，其中肺栓塞和下肢深静脉血栓为27.0%，而缺血性脑卒中发生率为3.7%，而文献报告^[2]COVID-19相关的缺血性卒中在中国的发生率约为5%。来自美国纽约的一篇报告中^[11]，COVID-19相关的缺血性卒中病例多为年轻患者且多为大血管堵塞所致，证明青年脑卒中病人更容易出现大血管堵塞性脑卒中。对于COVID-19引起血栓形成的具体机制仍不清楚^[12]，可能与感染本身或免疫系统对病毒的反应有关。多数研究认为COVID-19可能与促炎细胞因子有关，促炎细胞因子诱导内皮细胞和单核细胞活化，并表达组织因子，从而导致凝血活化和凝血酶的产生，循环中游离的凝血酶可激活血小板并导致血栓形成。除了体内持续的炎症反应，COVID-19患者出现的高凝状态还可能与以下几种因素有关：COVID-19病毒直接攻击肺组织和外周血管导致血管内皮损伤；凝血功能障碍可增强免疫反应，两者形成反馈机制；抗磷脂抗体(aPL)等物质的产生^[13-14]。有文献报告^[15]，而针对青年脑卒中病人，特别是没有危险因素的年轻人感染新型冠状病毒后出现大血管闭塞性脑卒中的原因是更多是由于心源性栓塞或反常性栓塞引起。

本研究中的两个病人均为青年脑卒中患者，既往无高血压、糖尿病、烟酒史等常见脑卒中危险因素，发病在新型冠状病毒肺炎流行期间，合并有新型冠状病毒感染的症状及新型冠状病毒感染的证据，均在动态活动时发病(病例1是用力咳嗽时，病例2是用力排便时)，随后出现大血管闭塞的临床症状与体征，影像学证实为颅内大血管闭塞(病例1出现右侧大脑颈内动脉末端及大脑中动脉起始闭塞性脑梗死，病例2为基底动脉中上段闭塞导致急性脑梗死)，经评估后迅速启动脑卒中急诊急救绿色通道，行静脉溶栓桥接急诊介入血管内治疗，血管再通良好，恢复至前向血流mTICI分级2级以上血流，病人症状逐渐好转，病例1术后出现再灌注损伤及少量灶内出血，经过后期治疗及康复，MRS评分恢复至2分，病例2症状完全缓解，MRS评分0分；两位病人后期

病情稳定后进一步完善相关病因学筛查，排除了常见的动脉粥样硬化、血管夹层、排除了阵发性房颤等因素，常规超声心动图的检查未见到明确的异常，术后复查发病时闭塞部位的血管管壁正常，不支持动脉粥样硬化斑块及狭窄，最终发泡实验及右心声学造影证实存在有卵圆孔未闭，病例1后期行卵圆孔封堵手术，病例2家属暂拒绝行封堵手术，正在动态随访中。病人最终考虑脑梗死的病因为卵圆孔未闭，发病机制考虑为：心脏存在有卵圆孔未闭，存在有右向左分流解剖异常；新冠病毒肺炎导致机体存在高凝状态，导致易发生血栓，静脉血栓或动脉血栓，静脉系统血栓更常见，病例2有下肢静脉曲张的下肢静脉血栓的高危因素，病例1有新型冠状病毒感染后卧床静脉血栓形成的高危因素，两个病例的D2聚体均高于正常；病人用力大便及用力咳嗽增多，提供了右向左分流的机会和时机；同时具备了卵圆孔未闭导致反常性脑栓塞的三个条件。因此两位病人的病因本研究考虑为卵圆孔未闭。这两个病人成功救治的关键是在急性期快速启动静脉溶栓桥接介入血管再通，而病人病情平稳之后进一步病因学筛查也至关重要，为病人的二级预防指明了方向。二个病人的诊疗过程更进一步支持文献报告的“没有危险因素的年轻人感染新型冠状病毒后因大血管闭塞而导致脑卒中的原因是心源性栓塞或反常性栓塞引起的”推断^[14]。

对于合并新型冠状病毒感染的急性大血管闭塞性脑梗死的青年卒中病人，入院后要尽快启动急性卒中绿色通道，进行静脉溶栓、机械取栓等血管再通治疗，改善病人预后。病情稳定后要进一步完善包括TCD发泡试验、经食道超声或右心声学造影检查明确有无卵圆孔未闭因素导致的心源性卒中可能。新型冠状病毒感染在同时合并急性大血管闭塞的青年脑梗死病人中的病因、发病机制与卵圆孔未闭之间的关系，还需要更多病人的观察和研究进一步证实。

参考文献

- [1] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [J]. JAMA Neurology, 2020.
- [2] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [J]. Thrombosis Research, 2020, 191: 145-147.
- [3] Oxley T J, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young [J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382 (20): e60.
- [4] Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients [J]. Lancet, 1988, 2: 1-12.
- [5] 姚靖璠, 张玉梅, 王拥军, 等. 卵圆孔未闭与隐性卒中卒中的关系探讨 [J]. 中国医刊, 2014 (10): 4.
- [6] Ojha R, Huang D, An H, et al. Distribution of ischemic infarction and stenosis of intra-and extracranial arteries in young Chinese patients with ischemic stroke [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15 (1): 158.
- [7] Meister SG, Grossman W, Dexter L, et al. Paradoxical embolism. Diagnosis during life [J]. Am J Med, 1972, 53: 292-298.
- [8] Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, et al. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery [J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5: 1002-1004.
- [9] 宋小洁, 田茜, 李伟, 等. 急诊动脉取栓治疗合并卵圆孔未闭患者反常性大脑中动脉栓塞1例 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2016, 38 (2): 3.
- [10] Thaler D E, Ruthazer R, Angelantonio E D, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without PFO [J]. Other, 2013, 44 (3).
- [11] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [J]. JAMA Neurology, 2020.
- [12] Oxley T J, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young [J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382 (20): e60.
- [13] Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis [J]. Cell Research, 2020, 30 (5).
- [14] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 [J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382 (17).
- [15] Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19 [J]. Cerebrovasc Dis, 2020, 49 (4): 451-458.

(收稿日期: 2023-10-25)

(校对编辑: 韩敏求)