

进展性卒中发病机制及危险因素

胡美珍 卢宝全*

华北理工大学 研究生学院

DOI:10.12238/bmtr.v4i2.4997

[摘要] 脑卒中对全人类健康的危害非常严重,是全球第三大常见死亡原因,也是导致成年人残疾的主要原因之一。神经功能恶化在缺血性卒中急性期很常见,早期卒中进展导致死亡和长期残疾占总负担的很大一部分。本文就急性缺血性卒中进展性卒中发病机制及危险因素做一综述。

[关键词] 进展性卒中; 发病机制; 危险因素

中图分类号: R3 文献标识码: A

The Pathogenesis and risk factors of progressive stroke

Meizhen Hu Baoquan Lu*

Graduate School of North China University of Technology

[Abstract] Stroke is the third most common cause of death in the world and one of the main causes of adult disability. Neurological deterioration is common in the acute phase of ischemic stroke, with early stroke progression leading to death and long-term disability accounting for a significant portion of the total burden. This article reviews the pathogenesis and risk factors of progressive acute ischemic stroke.

[Key words] progressive stroke; Pathogenesis; Risk factors

引言

全世界范围内中风的发病率正在逐年增加。缺血性卒中的发病率相比较于出血性卒中要高得多,且男性患缺血性卒中的发病率要高于女性^[1]。在过去50余年里,中低收入国家的中风的发病率、流行率、死亡率和残疾率的绝对增长速度远远快于高收入国家。中国作为拥有世界上总人口五分之一的最大的发展中国家,其现患卒中的人数位居世界首位。据统计,国外进展性卒中的发生率约占缺血性卒中的10~40%,我国进展性卒中的发生率约占缺血性卒中16~40%^[2]。导致患者死亡或长期残疾,加重全社会负担。

1 进展性卒中发病机制

脑卒中又称为缺血性脑卒中,脑卒中意味着大脑的血液供应被阻断,然后脑组织缺血、缺氧坏死,出现相对应的神经缺损症状。进展性卒中:神经缺损的症状在发病48小时内逐渐增加。目前,针对进展性卒中(Progressive ischemic stroke PIS)的发病机制,国内外都没有明确的观点。有研究表明,这可能是多种原因和多种状态下的病理生理机制共同作用的结果。

1.1侧枝循环障碍。侧枝循环障碍被认为是病理生理学机制中最常见的一种,由于其他原因,如责任血管原位狭窄和血压偏低等,导致本应在缺血半暗带建立的侧支循环消失或脑灌注不足,导致患者神经功能缺损症状加重^[3]。发生脑血流障碍、脑组织灌注不足时,侧支循环的形成分为三级:一级侧支为Willis环,但人群变异度极大,同时合并发育不良,结构完整Willis环

仅在极少数的人群被发现,皮质软膜支、颅外动脉属于二级侧支范畴;三级侧支是一种新的血管。在以上基础上,大脑的血流自动调节可以使脑组织适应和耐受缺血,若脑血流的自动调节失代偿则会出现缺血性卒中。因此,脑部大血管发生急性闭塞后,缺血耐受的过程和侧支循环建立的过程都是脑组织尚未经历的,遂导致病灶区脑组织持续性的低灌注,神经缺损症状进展。侧支循环的有效建立可以使脑梗死的预后相对较好,并明显改善脑梗死部位血液供给,在有效的侧支循环建立后,其可促进脑血流被恢复,降低脑组织缺血程度。脑细胞损伤可在脑缺血数小时内恢复,对预后非常有利。

1.2血栓进展。原有动脉血栓进展,闭塞部位的远端或近端,血流速度会减慢或阻滞,易形成新鲜血栓,一方面,新形成的血栓极不稳定,远端新鲜血栓容易脱落进而堵塞远端血管;同时超早期静脉溶栓治疗可能会使导致本次脑梗死发生的血栓溶解,溶解不完全的较小的栓子脱落后会造成新的栓塞性脑血管事件,或者导致责任血管内斑块因失去纤维帽而暴露内部组织,进而形成新的血栓,上述均会导致患者神经功能缺损症状加重。另一方面,新鲜血栓形成后血管内局部血流受阻,导致新的血栓不断形成、延长,更进一步的堵塞远端或近端血管;同时大脑中动脉、基底动脉的深穿支丰富,上述血管血栓形成后更易发生穿支动脉闭塞事件,致使脑组织缺血缺氧区域进一步扩大,最终导致神经功能缺损症状加重^[4]。

1.3 动脉再闭塞。进行过静脉内RTPA溶栓或机械性血栓清除术后的血管再通的患者,48小时内早期血管再闭塞很少见,血管再闭塞的风险较高的患者普遍入院时血小板含量高、取栓部位残留栓塞碎片导致栓塞或血管原位狭窄,使动脉再闭塞,导致神经功能缺损症状加重且预后较差^[5]。

1.4 脑组织水肿及缺血再灌注损伤。脑梗死后流向大脑的血液减少,导致脑组织压力增高和细胞坏死。坏死后细胞质膜破裂,细胞器肿胀,细胞内容物渗漏到细胞外间隙,神经元功能丧失。卒中进一步进展可能是由于低灌注区域的脑组织继发的病理改变导致的。血-脑屏障在血管再通后被破坏,脑组织缺血-再灌注的损伤会导致许多的严重不良事件,如脑组织严重水肿、出血性转化,使神经功能缺损症状加重^[6]。

1.5 其他。患者机体的一般状态:心肺功能、低血压、全身感染、水电解质失衡、酸碱平衡紊乱等可干扰脑组织代谢。国内外许多科学家认为,感染会使卒中患者的病情恶化。进展性卒中和肺部感染之间存在的相关性非常显著。肺部感染会加重脑损伤和中风患者的病情。以上所述均会导致PIS的发生^[7]。

2 进展性脑卒中危险因素及预测指标

动脉狭窄、动脉粥样硬化斑块、高血压、糖尿病、高尿酸、感染与发热、脑血管储备能力下降等均被证明可能为卒中进展的危险因素及预测指标。

2.1 动脉狭窄与动脉粥样硬化斑块。目前绝大多数学者认为,会导致缺血性脑卒中发生及迅速进展的非常重要危险因素为脑动脉狭窄^[8]。以大动脉粥样硬化型的脑梗死为著,该类型患者PIS的发生率更高,在发病的早期神经功能缺损症状进展可能性大^[9]。PIS的发生与颈动脉粥样硬化关系密切,预测进展性脑卒中的重要指标之一:颈动脉狭窄率、颈动脉斑块性质。卒中的进展与粥样硬化斑块的进展可互相影响,互为因果。卒中会导致急性或慢性炎症反应的发生,流行病学研究表明,由于动脉粥样硬化导致的卒中的患者,卒中复发的风险会显著增加。Arthur Liesz和他的同事们发现,卒中引发的免疫反应会导致动脉粥样硬化斑块的进展。急性缺血性卒中产生大量促炎蛋白质等,如高机动组蛋白B1(HMGB1),介导了脑组织缺氧、坏死。HMGB1通过受体介导晚期糖基化终末产物信号通路诱导单核细胞和内皮细胞活化^[10],而粥样硬化斑块进展又会导致血管进一步狭窄,从而导致进展性卒中。有研究表明,广泛的动脉粥样硬化疾病可能引起神经功能恶化^[11]。

2.2 血压。曾有研究表明,进行性缺血性中风患者的昼夜血压节律以“反杓形”或“非杓形”变化为特征。张云峰等的研究还得出结论:进PIS的危险因素之一:血压的昼夜节律异常。且相比较于高血压病导致的偏高水平的血压,血压昼夜节律异常对脑卒中患者的影响更大^[12]。急性脑卒中后病情进展与血压变异性具有明确的相关性。在既往罹患高血压病的患者中脑血流量的自动调节机制受损,血压基线水平较正常人高,大脑自我调节能力不能处理超量的血流时,颅内动脉血管痉挛,最终使脑组织血液灌注不足、脑组织缺血缺氧、脑组织萎缩、神经功能受损^[13]。因此对于处于缺血性卒中急性期的患者,即使轻微的

血压波动也可能导致患者脑血流量进一步减少,尤其在伴有动脉狭窄闭塞性疾病的脑卒中中。首先,血压变异性的升高可能会加重人脑组织的低灌注,从而导致病变扩展,其次,血压变异性的升高也可能与过度灌注脆弱的缺血神经元有关,上述会导致脑组织的水肿、脑组织出血性转化、以及其他血管事件。缺血半暗带区域进一步扩大,从而导致进展性卒中的发生^[14]。

2.3 血糖。糖代谢紊乱非常普遍的存在于已确诊脑血管病的患者中。糖尿病前期的缺血性中风患者比率高达28%,约有25%~45%的患者患有明显的糖尿病。总的来说,60%~70%的患者可能有其中一种血糖异常状态。糖受尿病会增加缺血性中风复发的风险。遗传特征、年龄和后天行为易感人群摄入过多的卡路里会导致胰岛素抵抗和β细胞功能受损^[15]。高血糖能够使细胞内无氧酵解增加,细胞内乳酸堆积而产生乳酸中毒,从而损害细胞内线粒体功能,导致脑细胞能量代谢障碍,加重脑组织的水肿、坏死致进展性卒中的发生。研究表明入院时的血糖升高可能是PIS的发生因素之一。入院时血糖升高可能原因如下:既往罹患糖尿病,脑梗死急性期导致反应性的血糖增高。Parsons等通过灌注流和扩散成像对比度和共振光谱研究证实,高血糖可以通过使缺血半暗区的细胞加速坏死,进而增加了梗死灶的区域,使得脑组织缺血半暗带区不能获得血液供应,最终导致卒中进展^[16]。

2.4 感染与发热。感染被一些学者证实可能是PIS的危险因素之一,在发生肺部感染时卒中进展的可能性更高^[17]。感染使卒中进展的机制可能为感染时机体自身会分泌多种有害分子,如蛋白酶、谷氨酸、细胞因子等。这些有害的分子不仅会使炎症细胞的粘连和渗出加剧,还会导致炎症的恶性循环,同时也会损害细胞、血管和细胞外的基质,最终导致血脑屏障被破坏、脑细胞水肿和死亡加剧,导致神经功能恶化。卒中发病后产生的感染也较多见,最常见的感染被认为是肺部感染。大部分学者认为,原因是由于增高的颅内压力、脑缺血使下丘脑损伤从而导致内脏植物神经功能不全,肺动脉高压、肺内的毛细血管结构破坏、血浆浸润到肺泡影响气体交换,最终导致肺水肿、肺淤血并淤积大量无法排出的分泌物,细菌易在分泌物中大量繁殖而引起肺炎。有研究表明卒中后肺炎是急性脑梗死患者发病后6个月内病死率、预后不良的独立预测因子^[18]。脑梗死本身可引起发热,发热与脑梗死的部位、体积以及严重程度有关。体温每升高1℃,卒中进展的相对危险程度增加8.2倍^[19]。在国外文献也多有报道,有研究结果示,对于急性缺血性卒中患者,发热与卒中进展有关。在发病后的第1周内,若发热出现越晚,临床预后越差^[20]。

2.5 脑血管储备能力下降。有研究表明:脑血管储备能力下降既是缺血性脑卒中发生的独立危险因素之一,也是进展性脑卒中的独立危险因素之一。由于脑血管储备能力下降可以导致进展性脑卒中的发生^[21]。

2.6 高同型半胱氨酸血症。高同型半胱氨酸对脑梗死进展起着重要的促进作用,是进展性脑卒中的重要危险因素。有研究表明高同型半胱氨酸血症与脑梗死进展发生的时间相关,但血同型半胱氨酸升高的程度与脑梗死进展时间的相关性并不明显。高同型半

胱氨酸血症、动脉狭窄及动脉粥样硬化斑块类型与脑梗死进展时间高度相关,同型半胱氨酸水平越高、颈动脉狭窄程度越重、且为不稳定性斑块,那么脑梗死发生进展的时间会越早;若高同型半胱氨酸血症与颈动脉狭窄同时存在时,会更容易导致卒中的进展^[20]。血清同型半胱氨酸水平越高,AIS患者病情进展的风险也随之增高。

3 结论

PIS患者的预后通常比较差,PIS的致死率、致残率都非常高,有国外研究显示:PIS是脑卒中导致死亡的独立的预测因素^[23],幸存者的神经功能障碍普遍很重,患者生活质量会非常差,给家庭和社会都造成很大的负担。PIS的病因是复杂的病理过程和多因素、多机制相互作用的结果,在治疗过程中,应注意对进行性缺血性脑卒中危险因素进行干预,以降低其发病率。合适恰当的治疗对预防和改善预后具有重要作用^[24]。

参考文献

- [1]甘勇,杨婷婷,刘建新,等.国内外脑卒中流行趋势及影响因素研究进展[J].中国预防医学杂志,2019,20(2):139-144.
- [2]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,彭斌,等.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(09):666-682.
- [3]MARIE, TISSERAND, PIERRE, et al. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis [J]. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2014, 45(12): 3527-3534.
- [4]WEIMAR C, MIECK T, BUCHTHAL J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke [J]. Archives of Neurology, 2005, 62(3): 393.
- [5]MOSIMANN P J, KAESMACHER J, GAUTSCHI D, et al. Predictors of Unexpected Early Reocclusion After Successful Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. Stroke, 2018, 49(11): 2643-2651.
- [6]KWAN J, HAND, P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome [J]. Quarterly Journal of Medicine, 2006, 99(9): 625-633.
- [7]朱长杰, 邵义泽. 进展性缺血性卒中研究现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11(6): 651-654.
- [8]OIS A, MARTINEZ-RODRIGUEZ J E, MUNTEIS E, et al. Steno-occlusive arterial disease and early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. Cerebrovascular Diseases, 2008, 25(1-2): 151-156.
- [9]王惠, 马先军, 卞光荣, 等. 大动脉粥样硬化型脑梗死病情进展的预测因素[J]. 吉林医学, 2016, 37(5): 1075-1078.
- [10]LIM, GREGORY B. Alarmin(g) stroke response drives atheroprogession [J]. Nature Reviews Cardiology, 2018, 15(6): 318-319.
- [11]SüMER M, ZN A V. Progression in acute ischemic stroke: Is widespread atherosclerotic background a risk factor? [J].

Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2018, 64(1):46-51.

- [12]张云峰. 进展性缺血性卒中血压变化昼夜节律及相关因素的研究[D]. 河南科技大学, 2010.
- [13]李讷. 血压变异性与急性脑梗死进展的相关性研究[D]. 湖北民族大学, 2020.
- [14]ZUOWEID, LIHONG T, MING Y, et al. Acute in-hospital blood pressure variability predicts early neurological deterioration in acute minor stroke or transient ischemic attack with steno-occlusive arterial disease [J]. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn), 2021, 22(2): 205-211.
- [15]POWERS, W. J, RABINSTEIN, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. JOURNAL OF VASCULAR SURGERY, 2018.
- [16]PARSONS M W, BARBER P A, DESMOND P M, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study [J]. Annals of Neurology, 2010, 52(1): 20-28.
- [17]付海龙, 孙强, 刘逾前, 等. 发热及感染与进展性缺血性卒中相关性的单因素分层研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(4): 3.
- [18]李慎军, 胡怀强, 王晓玲, 等. 急性脑梗死患者卒中后肺炎与预后的关系[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(35): 6.
- [19]刘丽萍, 王拥军. 体温与卒中的关系[J]. 国际脑血管病杂志, 2004, 012(004): 267-270.
- [20]DEL ZOPPO G J. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia [J]. Neuroscience, 2009, 158(3): 972-982.
- [21]霍长禄. 进展性脑梗死的脑血管储备能力相关研究[D]. 滨州医学院, 2011.
- [22]高立林. 高同型半胱氨酸血症及颈动脉粥样硬化与进展性脑梗死的相关性研究[D]. 滨州医学院, 2015.
- [23]MOULIN T, TATU L, VUILLIER F, et al. Role of a Stroke Data Bank in Evaluating Cerebral Infarction Subtypes: Patterns and Outcome of 1,776 Consecutive Patients from the Besancon Stroke Registry [J]. Cerebrovascular Diseases, 2000, 10(4): 261.
- [24]贾璵, 张艳军. 进展性缺血性脑卒中的发病机制、危险因素及预后[J]. 医疗装备, 2019, 32(16): 2.
- 作者简介:**
胡美珍(1995--),女,汉族,河北唐山人,硕士,研究方向: 脑血管病。
- 通讯作者:**
卢宝全(1969--),男,汉族,河北省唐山市人,博士,研究方向: 脑血管病。