

进展性缺血性卒中相关危险因素研究

周彦均 李佳宁 李姗 李永秋

唐山工人医院神经内一科

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5456

[摘要] 脑卒中是全世界重要的致死、致残性疾病,是我国第一大致死疾病和最主要的致残原因。其中缺血性脑卒中占80%。进展性缺血性脑卒中是指发病6小时至7天之内出现神经功能恶化,占缺血性卒中的20%~30%,严重影响患者的生命健康和生活质量。本文就进展性缺血性卒中的概念、发病机制、危险因素进行系统综述,旨在探讨进展性缺血性卒中科学的诊断标准、早期预防措施,以期降低脑血管疾病的致死、致残率。

[关键词] 进展性缺血性卒中; 发病机制; 危险因素

中图分类号: R743.31 **文献标识码:** A

Study on risk factors related to progressive ischemic stroke

Yanjun Zhou Jianing Li Shan Li Yongqiu Li

Department of Neurology, Tangshan workers hospital

[Abstract] Stroke is an important fatal and crippling disease in the world, and it is the first leading cause of death and disability in China. Among them, ischemic stroke accounted for 80%. Progressive ischemic stroke refers to the deterioration of neurological function within 6 hours to 7 days of onset, accounting for 20% to 30% of ischemic stroke, seriously affecting the life health and quality of life of patients. This article systematically reviews the concept, pathogenesis and risk factors of progressive ischemic stroke, aiming to explore the scientific diagnostic criteria and early preventive measures of progressive ischemic stroke, in order to reduce the mortality and disability rate of cerebrovascular disease.

[Key words] progressive ischemic stroke; pathogenesis; risk factors

引言

在我国,脑卒中已经成为主要的致死和致残病因,其中约80%为缺血性脑卒中。急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)又名急性脑梗死,其发病率高,致残、致死率高。有研究^[1]显示,进展性缺血性卒中约占急性缺血性卒中的26.4%~34%,目前没有相对有效的治疗方案。

1 进展性缺血性卒中的定义

进展性缺血性脑卒中(Progressive ischemic stroke, PIS)是指在发病6小时至7天内经过积极的医学治疗,神经功能缺损症状仍进行性加重,目前比较认可的判定标准为NHSS评分增加 ≥ 2 分^[2]; 斯堪地那维亚卒中量表(SSS)评分:在言语程度上有 ≥ 3 分的加重和(或)在眼球运动、意识水平、上下肢运动中,任何1项有 ≥ 2 分的加重或死亡则判定为PIS^[3]。

2 进展性缺血性卒中的发病机制

PIS的发病机制目前尚未完全阐明,最广为认可的几个方面:①梗死后脑水肿。②血管内原位血栓延长或同一部位血管内再栓塞。③侧枝循环缺乏,脑灌注压降低。

2.1 梗死后脑水肿:梗死后水肿是急性脑梗死后的必经过程,

颅内压升高以及脑缺血造成脑血流调节功能障碍,引起神经功能缺损症状加重。有文献^[4]报道,恶性脑水肿约占急性脑梗死的2%~3%,但是却占PIS的14%~27%,机制可能是因为脑水肿对周围脑组织进行挤压造成静脉回流受阻及动脉灌注等。Mohammed等人^[5]在一项动物实验中发现脑脊液流出阻力增高是引起急性脑梗死后颅内压升高的原因,增高的颅内压导致侧支循环血流减少和脑灌注降低,因而最初无症状的组织灌注不足,最终梗塞加重。

2.2 血管内原位血栓延长或同一部位血管内在栓塞:seners^[6]等人研究纳入120例AIS患者,比较神经功能恶化组和非神经功能恶化组,发现神经功能恶化组T2核磁共振成像中的血管征延伸发生率高于非神经功能恶化组,证明了原位血栓延伸与PIS的发生相关。

2.3 侧枝循环缺乏,脑灌注压降低:高振波^[7]等在对285例PIS和NPIS的患者进行研究中发现,其中侧枝循环不良患者比侧枝循环良好者神经功能恶化概率为28.1%~63.2%。表明侧枝循环是AIS患者神经功能发生恶化的独立危险因素。脑梗死后如果血压下降或者患者本身存在颅内外大血管的狭窄,导致侧枝循环不能快速建立,缺血半暗带内血液无法供应,进而发展为脑梗

死区,造成神经功能恶化。

3 进展性缺血性卒中的危险因素

不同的病因会通过上述的发病机制而导致PIS,目前关于造成PIS的影响因素有很多,根据以往的文献报道,可大致分为以下几点:①血流动力学因素:血压及血压变异性。急性脑梗死后由于不恰当降压或其他因素使血压下降,有可能会进一步造成梗死面积扩大,继发恶性脑水肿,神经细胞不可逆损伤,从而出现神经功能恶化。血压变异性(BPV)是与急性脑梗死相关的敏感指标,它的升高可以引起脑血流动力学不稳定,造成梗死部位扩大或出现某些新发梗死。②实验室生化指标:血糖,血脂,同型半胱氨酸,超敏C蛋白等因素损伤脑神经细胞,引起一系列的氧化应激,酸性物质沉积血管壁等,进一步导致神经功能出现恶化。③梗死部位、梗死范围及卒中分型:穿支动脉和椎体束走行集中部位梗死更容易导致进行性缺血性卒中,如分水岭梗死,纹状体内囊梗死,放射冠区梗死以及脑桥梗死等。有研究^[8]显示,梗死面积范围较大时,病变部位周围炎症因子聚集,产生一系列反应,病情加重。由于大脑动脉粥样硬化造成的脑梗死病变范围较广,引起脑血流动力学障碍或者引起其他部位的缺血性改变而导致神经缺损症状进展的可能性增加^[9]。④其他:发热,高龄,入院时基线NHSS评分, BMI,房颤病史等。

3.1血流动力学因素。①梗死后血压下降:脑梗死后出现血压下降,其原因可能是长期的动脉粥样硬化造成血管玻璃样变,血管壁官腔狭窄,血管硬化弹性变差,血压降低后引起了低灌注,缺血半暗带不可逆损伤。同样有研究^[10]指出脑血管在一定的血压范围内可自行调节保证脑血流量,即Bayliss效应,当血压过高超出了脑血管自动调节能力时,可反射性出现脑血流下降,从而脑灌注降低,神经功能出现恶化。急性脑梗死患者发病2小时之内收缩压每下降1mmHg(1mmHg=0.133kPa),脑梗死体积增加6.9ml。②血压变异性:24小时血压节律呈双峰双谷,这种血压变化节律可以有效保护人体的心脑肾等重要脏器的功能。Kang等^[11]认为收缩压升高以及变异性增加是早期神经功能恶化的危险因素。其原因可能是血压波动增加以后影响缺血半暗带的血液供应,造成脑组织一过性充血,颅内压升高脑组织水肿,脑梗死的病情进展。③症状内颅内大血管中-重度狭窄或闭塞与不稳定性斑块:当大血管中-重度狭窄时,侧枝血管建立不成,容易使缺血半暗带发展成中心梗死区,结果卒中进展。不稳定斑块破裂后,可以形成微栓子,使梗死部位扩大或造成其他部位的新发梗死,或者可能是斑块脱落暴露内皮下胶原纤维,激活内源性及外源性凝血机制,血小板聚集形成新发血栓,最终也可导致卒中进展。

3.2实验室生化指标。①血糖因素:Wei Hu等人^[12]研究发现空腹血糖升高与早期神经功能恶化密切相关。说明血糖变异性和血糖控制不达标都会使脑梗死患者早期神经功能恶化,血糖增高可使血管内皮细胞损伤,参与动脉粥样硬化形成。高血糖能够使血液黏度与渗透压增加,血液处于高渗、高凝状态,加剧脑水肿。②血脂因素:常见的血脂生化指标主要有TC、LDL-C、TG和HDL-C。血液内的LDL-C、TG升高以及HDL-C水平降低所致血脂

异常,可促使血小板聚集、血流缓慢,导致血管阻力增加,使血栓形成的风险增加。TG升高可以通过促进凝血系统,抑制纤溶系统,从而使血液粘稠度增加,血流速度变慢,促进血栓形成,引起卒中进展。③同型半胱氨酸因素:黄琴等^[13]通过单因素分析及二次元方程回归分析证实了高同型半胱氨酸血症是PIS的独立危险因素,对缺血性卒中的神经功能损伤结局及患者预后具有预测作用。主要作用机制可能是通过多种机制引起神经毒性和血管内皮损伤,并促进促血栓形成因子的形成,导致卒中进展。④C反应蛋白(CRP)和超敏C反应蛋白(hs-CRP):很多研究都证实了炎症因子也与其有相关性。CRP是反应身体内存在炎症的灵敏标记物,白细胞介素-6升高可使CRP升高,CRP激活补体系统,促进凝血系统,血栓形成造成卒中进展^[14]。CRP的升高可以反应卒中的严重程度及预后。我国学者田晶等^[15]对42例PIS患者和93例NPIS患者研究发现,PIS组的hs-CRP水平显著高于NPIS组,并且hs-CRP指标在发病3天时达到高峰,因此hs-CRP可作为病情进展的预测指标。

3.3梗死部位、梗死范围及卒中分型:常见的易引起卒中进展的梗死部位有分水岭梗死,侧脑室旁梗死,纹状体内囊梗死,放射冠区梗死以及脑干梗死等。

3.3.1分水岭梗死指的是两支血管相交界的供血区,那里供血薄弱且侧枝循环较少,对血压下降不敏感,对缺血缺氧的耐受性差,极易引起卒中进展。颈动脉狭窄并存在不稳定斑块的情况下,常常会引起分水岭脑梗死,分水岭梗死同样由于血流动力学障碍引起卒中进展。

3.3.2侧脑室旁锥体束走行较集中,且血管离心脏最远,属于终末血管,当存在大血管狭窄时,脑组织血流量降低,一旦发生梗死,常引起梗死范围扩大,神经功能缺损症状进展。

3.3.3纹状体内囊梗死:纹状体内囊(striatocapsular infarction, SCI)梗死是深部脑梗死的一种临床类型,供血区为豆纹动脉,纹状体内囊梗死的定义为发生与基底节区的直径 $\geq 3\text{cm}$ 的梗死灶,比基底腔隙性梗死直径(1.5cm)大的单病灶梗死,此部位梗死易造成卒中的加重。

3.3.4脑桥梗死:脑干(Brainstem)是高级生命中枢,主宰人体呼吸、运动平衡、听力、语言、吞咽等功能。脑桥位于中脑和延髓之间,脑桥的供血血管主要为脑桥长旋支、脑桥短旋支及脑桥旁正中动脉。脑桥旁正中动脉和脑桥短旋支动脉几乎以直角由基底动脉发出,此部位易发生动脉粥样硬化堵塞血管,同时也容易受血压变化的影响,血压下降易发生梗死。Yamada^[16]等人在应用CT灌注成像预测神经恶化的研究中发现梗死的进展是由于穿支动脉梗死引起的血流动力学障碍,此为卒中进展的发病机制。

3.3.5患者入院时的相关基本资料:除上述与PIS的相关危险因素外,患者入院时的相关基本资料也与其相关,如高龄、入院时基线NHSS评分、体重指数(BMI)、房颤病史等。

①发热:急性脑梗死后患者全身状况不佳,尤其是卧床的患者极易发生坠积性肺炎,造成全身感染引起发热,温度每升高 1°C ,早期神经功能恶化的危险度增高8.2倍。发热后会令全身

的能量代谢加快,造成脑供血不足,引起乳酸类的物质堆积,更加影响了血流的通畅。②高龄:年龄越大身体的各项机能如心肺功能较差,急性脑梗死可能引起全身应激,如梗死后发热,梗死后恶性水肿,易造成卒中进展。③入院基线NHSS评分:黄琴等回顾性分析85例PIS患者和259例NPIS患者发现,入院时高NHSS评分是PIS的独立危险因素。④体重指数(BMI):体重指数(BMI)的计算公式为体重/身高的平方(kg/m²),用于衡量人的肥胖程度,在我国的标准规定BMI<18.5为体重过低,18.5-23.9为正常,24-27.9为超重,≥28为肥胖,≥30为重度肥胖,≥40为极重度肥胖。肥胖患者体内脂肪过多,脂肪分解后产生大量游离脂肪酸,加速胆固醇的形成。脂肪组织通过分泌脂肪因子影响血管内皮,从而影响血管壁的形态,造成粥样硬化。⑤房颤:我国学者侯兵兵等研究报道原发性房颤或既往有房颤病史患者会产生一些微栓子引起血流动力学障碍,造成梗死部位增加。房颤作为一种常见的严重的恶性心律失常是进展性缺血性脑卒中的危险因素,且是病人的死亡率大大增加原因。

4 进展性缺血性脑卒中的预防与治疗

进展性缺血性脑卒中病情发展迅速,病死率高,一般往往以预防和控制危险因素为主,目前关于进展型卒中中没有特定的治疗方案,内科治疗主要包括溶栓治疗、抗凝治疗、抗血小板治疗、降纤维、改善侧枝循环、清除自由基以及血管内治疗等,积极控制血压避免低灌注,控制体温,检测生化指标以及动态变化。除此之外还需要密切关注病情变化,根据患者的不同病因采取积极的个体化治疗、控制已知危险因素,降低致死率。

5 总结与展望

PIS属于难治性脑血管病,严重危害人类的生命健康,给患者带来不可磨灭的伤痛。PIS的致死率和致残率居高不下,目前亟待找到一个系统的诊治手段和治疗方案。PIS是多种危险因素共同影响的结果,其原因具有个体化,多年来许多学者研究其影响因素及发病机制,但所用的方法和手段多种多样,故结果具有特异性。同时目前也缺乏一个权威的评价预测模型,只能对有危险因素的患者进行早期干预,从而降低病死、病残率。

[参考文献]

[1]Siegler JE,Samai A,Semmes E,et al.Early neurologic deterioration after stroke depends on vascular territory and stroke etiology[J].Stroke,2016,18(2):203-210.
 [2]Klowska E, Rostrup E, Rosenbaum S, et al. Acute MRI changes in progressive ischemic stroke[J].European Neurology, 2008,59(5):229-236.
 [3]Birscheil P, Ellul J, Barer D, et al. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J].Cerebrum Dis,2004,17(2-3):242-252.
 [4]Seners P,Turc G,Oppenheim C,et al.Incidence,causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications[J].J Neurol Neurosurg

Psychiatry,2015,86(1):87-94.

[5]Alshuhei M S, Gallagher L, Mccabe C, et al. Change in CSF Dynamics Responsible for ICP Elevation After Ischemic Stroke in Rats: a New Mechanism for Unexplained END? [J].Translational stroke research, 2020,11(2):310-318.

[5]Seners P, Hurford R, Tisserand M, et al. Is Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis Associated With Thrombus Extension? [J].Stroke,2017,48(2):348-352.

[6]高振波,王百灵,孔伶俐,等.动脉狭窄/闭塞、侧支循环程度与前循环进展性卒中的相关研究[J].中国继续医学教育,2016,8(24):134-135.

[7]童宁.缺血性脑卒中早期神经功能恶化相关危险因素分析[D].山东大学,2013.

[8]Lee SJ, Lee DG, Distribution of atherosclerotic stenosis determining early neurologic deterioration in acute ischemic stroke[J].PLoS One,2017,12(9):e0185314.

[9]Lackland DT, Carey RM, Conforto AB, et al. Implications of Recent Clinical Trials and Hypertension Guidelines on Stroke and Future Cerebrovascular Research[J].Stroke,2018 03;49(3):772-779.

[10]Kang J,Hong JH,Jang MU,et al. Change in blood pressure variability in patients with acute ischemic stroke and its effect on early neurologic outcome[J].PLoS One,2017,12(12):e0189216.

[11]胡伟,刘东,李强.缺血性卒中患者血清25-羟基维生素D水平下降及早期神经系统恶化风险[J].大脑行为,2019,9(3):1227.

[12]黄琴.大脑中动脉区域进展性缺血性卒中的危险因素探究[D].南昌大学,2019.

[13]刘忠志,王普清.老年高血压病人并发进展性脑梗死血压波动及临床分析[J].实用老年医学,2015,29(8):686-690.

[14]田晶,刘海波,崔勇,等.血浆超敏C-反应蛋白及D-二聚体水平与进展性缺血性卒中的相关性[J].中国临床研究,2016,29(8):1081-1082,1086.

[15]Yamada M, Yoshimura S, Kaku Y, et al. Prediction of neurologic deterioration in patients with lacunar infarction in the territory of the lenticulostriate artery using perfusion CT[J].Am J Neuroradiol 2004,25:402-408.

[16]侯兵兵,张本平,毛森林,等.进展性卒中危险因素的研究现状[J].临床神经病学杂志,2020,33(02):146-151.

作者简介:

周彦均(1996--),女,汉族,河北唐山人,在读硕士研究生,研究方向:神经病学。

通讯作者:

李永秋(1965--),男,汉族,河北唐山人,医学博士,主任医师,研究方向:神经病学。