

# 脑卒中后早期神经功能恶化

王晴 卢祖能

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2017)01-0080-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0024

## 1 脑卒中后早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)概念演变及其诊断标准

神经功能缺损包括原发性脑功能障碍(再发脑卒中、脑卒中进展、脑出血转化、脑水肿、颅内压增高、痫性发作)以及继发性脑功能障碍(中毒、代谢紊乱、血流动力学变化及感染)。END大多是不可逆的,当引起神经功能恶化的原因比较容易识别时例如供氧不足、低血糖、低血压等,END可被早期发现,并可及时逆转,否则END的鉴别需要时间,且难以逆转<sup>[1]</sup>。脑卒中后的END实际上就是脑卒中后发生的神经功能缺损,其机制与脑卒中本身相同,在早期称其为进展性脑卒中(progressing stroke)或脑卒中进展(stroke in evolution)。所谓进展性脑卒中是较早期的概念,这一概念易让人产生误解,并且不能作为独立的疾病实体来解释疾病过程,而END更能从本质上解释发病过程,所以目前倾向于称为END。所谓脑卒中进展,更倾向于认为是脑卒中进程的一种状态,而不是一种疾病名称,因此脑卒中进展仅是END的一种发病形式。

关于END的诊断,目前缺乏统一标准。根据对患者神经系统评估和时间范围界定的不同,END有不同的诊断标准。在早期临床医生观察到经治疗的脑卒中患者有神经功能障碍(包括意识水平)加重,即认定为END。欧洲急性脑卒中协作研究协会(European cooperative acute stroke study, ECASS)诊断标准为发病24 h后斯堪的纳维亚卒中量表(Scandinavian neurological stroke scale, SSS)意识水平或运动功能评分较基线增加 $\geq 2$ 分,或语言功能评分较基线增加 $\geq 3$ 分<sup>[2]</sup>。Tei等将END定义为发病后7 d内加拿大神经功能评分(Canadian neurological scale, CNS)下降 $\geq 1$ 分,或改良Rankin量表评分增加 $\geq 1$ 分<sup>[3]</sup>。Kwan等则将发病5 d内美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分增加 $\geq 2$ 分作为END的判定标准<sup>[4]</sup>。目前较为广泛使用的是急性缺血性脑卒中发病6 h~2周内NIHSS评分增加 $\geq 2$ 分。

## 2 END的发生机制

END的发生往往不是单一因素造成的,目前倾向于用几种机制来解释,包括侧支循环不良、原发部位血栓继续扩

大、再栓塞(原发病灶或远隔部位)、颅内压增高、痫性发作、脑出血转换。

### 2.1 侧支循环不良

脑主干血管闭塞是END的独立预测因子,主干血管闭塞后导致远端供血区灌注不足,氧供不充足,这时若侧支循环不能及时建立会导致远端(即缺血半暗带)缺氧加重,进而导致更大范围坏死及更严重的神经功能缺损。侧支循环的快速开放也是TIA快速恢复的原因<sup>[5]</sup>。另外,糖尿病导致的微血管病变和高血压病,也可削弱微血管功能,减少侧支循环的代偿能力,这可进一步减少氧供和局部代谢障碍,加剧脑水肿和氧自由基的产生,进一步导致细胞凋亡<sup>[6]</sup>。侧支循环不良导致的缺血半暗带氧供不足是END的最常见机制<sup>[7]</sup>。

### 2.2 原发部位血栓扩大

过去认为,END大多由于血栓进展所致<sup>[8]</sup>;近年来,随着MRI的早期应用,发现大血管闭塞和侧支循环不良比血栓进展更常见,是END发病的主要机制<sup>[7,9-10]</sup>。由于闭塞血管引起的灌注不足,可能削弱对远端栓子的冲刷,从而共同促使END的发生。

### 2.3 再发脑卒中

急性缺血性脑卒中患者发病后第1周,是再发脑卒中的高危期<sup>[11-12]</sup>。然而,弥散加权成像即DWI所示的再次脑卒中病灶,大多不产生进一步的临床神经功能缺损<sup>[13]</sup>。再发脑卒中致END者占11.3%,再次栓塞可发生于原来的或远隔部位;经颅多普勒(TCD)可监测到微栓子信号,并预测患者早期再发脑卒中的风险<sup>[14]</sup>。

### 2.4 脑水肿

在END患者中约19%可出现颅内压增高<sup>[15]</sup>。前循环脑梗死患者脑肿胀的总体风险较低,约10%~20%<sup>[16]</sup>。大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)主干闭塞的患者脑卒中后第4 d为脑水肿的高峰期。恶性脑梗死是指大范围脑梗死患者24 h内出现脑水肿,可引起正常脑组织移位而导致脑疝形成或(和)死亡<sup>[17]</sup>。临床表现为意识障碍、双睑下垂,并出现非病灶侧症状。在MCA闭塞的患者中以下因素可预测恶性脑水肿的发生:NIHSS评分 $> 20$ ;  $\geq 2/3$  MCA供血区受累;伴随的大脑前、后动脉供血区梗死;病灶体积 $> 145$  mL<sup>[18]</sup>。脑水肿的类型是细胞毒性水肿,对渗透性药物的反应性低,可进一步加重有害代谢废物的毒性作用。

### 2.5 出血转换

缺血性脑卒中后出血转换(haemorrhagic transformation, HT)即脑梗死内出血,是END中比较常见的情况,包

括无症状性微出血以及大的血肿。在仅进行支持治疗的脑卒中患者中症状性 HT 仅占 0.6%。然而,在 rt-PA 溶栓治疗的患者,HT 的发生率达 6%,机械取栓达 8%;动脉溶栓患者也较高<sup>[19-21]</sup>。溶栓相关的 HT 分为 4 种类型:出血性脑梗死 1 型和 2 型,脑实质血肿压迫 1 型和 2 型。出血性脑梗死是指在脑梗死边缘皮层小的点状出血,或脑梗死区域多个出血点的融合,无占位效应。血肿是指脑出血血凝块压迫周围组织。只有实质血肿 2 型(血肿体积>30%梗死病灶体积)的转归不良<sup>[22]</sup>。出血性脑梗死 1、2 型可能是再灌注损伤所致,可缩小缺血灶,并改善临床预后<sup>[23]</sup>。溶栓相关的 HT 的危险因素包括高龄、基线 NIHSS 评分高、高血糖以及初始影像提示大范围脑梗死<sup>[24]</sup>。尽管 rt-PA 可增加脑出血风险,但总体收益仍较高(需要 100 个 rt-PA 治疗的患者才有 1 个有意义的不良转归)<sup>[16]</sup>。

## 2.6 再通动脉的再闭塞

随着溶栓和机械取栓等技术的应用,再通动脉的再闭塞成为 END 的又一重要原因<sup>[5]</sup>。在 rt-PA 治疗后血管再通的患者中 34% 会发生早期再闭塞,2/3 已改善的临床症状会再次恶化<sup>[6]</sup>。rt-PA 溶栓治疗后 MCA 血管再闭塞的独立预测因子包括脑卒中严重程度、rt-PA 溶栓后部分血管再通、同侧颈动脉严重狭窄<sup>[25]</sup>。

## 2.7 痫性发作

在大脑皮质缺血性脑梗死的患者中痫性发作比较常见,约占 5%。痫性发作仅引起暂时性的症状加重,但长期部分性发作可导致永久性的症状恶化,并难以逆转<sup>[26]</sup>。非抽搐性痫性发作可能导致严重神经功能恶化,但仅从临床表现难以发现,往往需要脑电图帮助诊断<sup>[27]</sup>。

# 3 END 的预测指标

## 3.1 临床指标

基线脑卒中严重程度、体温、血压等临床指标为 NED 的预测指标。年龄、性别及脑卒中前的独立自理能力并非 END 有意义的危险因素<sup>[2-4]</sup>,但也有认为年龄是 END 的危险因素<sup>[28]</sup>。

### 3.1.1 高热

脑卒中后最初 24 h 内高热,即使是体温轻度升高,为预后不良及 END 的重要预测因素。体温升高 1℃,END 发病率增加 8.2 倍。高温增加氧耗及糖代谢,进一步加重缺血半暗带组织细胞的存活,使局部乳酸进一步堆积。另外,缺血组织中兴奋性氨基酸释放增加,加速神经元坏死,使梗死面积进一步增大。引起发热的原因可能有感染、炎症反应,也包括脑卒中后应激反应。

### 3.1.2 高血压病

高血压病是脑卒中的主要危险因素之一。长期血压升高可导致严重脑血管硬化、狭窄、脑动脉阻力增加,进而使脑血流减慢,易发生脑卒中,且脑卒中后血流速度减慢,使脑部血栓向近心端发展,进而闭塞更多分支,梗死范围加大,导致 END。另外,脑卒中后儿茶酚胺等升压物质骤然增加,导致应激性血压升高,而脑血流相对稳定是脑组织维护功能的必

要条件。脑梗死后缺血区域脑组织部分甚至完全丧失对脑血流的自动调节能力,使该缺血区域脑血流几乎完全依赖于动脉血压;高血压病患者动脉血压基线较高,脑血流自动调节范围较窄。一旦血压过低则加重缺血半暗带的缺血程度,而血压过高则导致水肿加重甚至继发脑出血,故血压过低或过高均可导致 END<sup>[30]</sup>。值得关注的是,脑卒中后医源性不适当过度降压也是 END 的危险因素。因此,脑卒中后适当降压将有助于避免 END 的发生。

3.1.3 基线 NIHSS 评分 脑梗死后基线 NIHSS 评分>7 分的患者,65.9% 出现 END,而≤7 分者仅占 14.8%。因此,NIHSS 评分 7 分可作为 NED 的早期预测指标<sup>[31]</sup>。也有学者认为,NIHSS 评分>12 分为 END 的独立危险因素<sup>[32]</sup>。另外,脑卒中后意识水平的下降也与 END 有一定的相关性<sup>[33]</sup>。

## 3.2 生化指标

### 3.2.1 肾功能及尿比重

血尿素氮/肌酐比率(BUN/Cr)、尿比重(specific gravity,SG)均是反映体内缺水程度的指标,通过影响患者血流动力学变化,从而引起 END。脑卒中患者入院后当 BUN/Cr>15,END 的发生增加 3.14 倍。由此可见,BUN/Cr 可作为 END 的早期预测指标<sup>[34]</sup>。与 BUN/Cr 相比,SG 可反映脑卒中患者早期体内缺水的程度,且标本更易得到,因此可更早预测 END<sup>[32]</sup>。此外,取发病第 1 d 的尿液标本测定,当 SG>1.010,END 的发生增加 2.78 倍<sup>[35]</sup>。

3.2.2 高血糖 高血糖包括既往有糖尿病、糖尿病前状态(空腹血糖受损和糖耐量异常)及卒中后应激性血糖升高。糖尿病是脑卒中的主要危险因素之一,但是否是 END 的诱发因素,目前尚无统一观点。高血糖可诱导基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达增高,使得血脑屏障通透性增高,大量炎性细胞进入脑内,导致炎症反应加剧,产生细胞毒性作用<sup>[36]</sup>。另外,高血糖引起血管内皮水肿,脑组织乳酸堆积,加重脑组织缺血、水肿、坏死。与血糖正常组的脑卒中患者组比较,糖尿病组( $P=0.019$ )、糖尿病前状态组( $P=0.093$ )更易发展为 END,且长期预后差<sup>[37]</sup>。长期的血糖代谢紊乱使脑血管出现弥漫性病变,尤其是广泛的微血管病变,使脑血管的储备能力和侧支循环代偿能力均明显下降,因此脑梗死后更易发生 END。然而,国内的研究发现缺血性脑卒中后应激性血糖升高是 END 的确切预测因子,而糖尿病本身并非 END 的预测因子<sup>[38]</sup>。总体而言,现倾向于认为糖尿病本身也可作为 END 的早期预测指标。

3.2.3 纤维蛋白原 血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen,FIB)增高对脑卒中的发生、发展以及预后具有重要影响。在有动脉粥样硬化的患者其 FIB 水平明显高于不伴动脉粥样硬化的患者,且 FIB 水平与疾病严重程度呈正相关<sup>[39]</sup>。另外,血浆 FIB 水平每升高 1 g/L,脑卒中事件的风险增加 1 倍<sup>[40]</sup>。因此,患者 FIB 也可作为 END 的早期预测指标。

## 3.3 神经影像学指标

### 3.3.1 非对称性皮层血管征<sup>[41]</sup>

磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging,SWI)利用动静脉内血红蛋白和脱氧血红蛋白磁敏感性不同,间接

反映脑组织供氧情况。所谓非对称性皮层血管征 (asymmetric cortical vessel sign, ACVS) 是指脑梗死患者 SWI 显示病灶侧较对侧大脑半球皮层区有更大或/和更多的血管信号 (即病灶侧氧供较差, 脱氧血红蛋白含量较对侧高), 即两侧皮层区血管的不对称性。有资料表明, 在 364 例 MCA 供血区梗死患者中 39 例 SWI 显示存在 ACVS, 占 6.8%; 血管造影证实这 39 例 ACVS 患者中 37 例 (94.4%) 存在同侧颈内动脉/MCA 狭窄或闭塞。由此认为, ACVS 间接反映了大血管狭窄或闭塞, 这对 END 及预后不良的早期预测具有较大价值。

### 3.3.2 皮质下分水岭区

所谓皮质下分水岭区也称内交界区 (internal border zone, IBZ), 是指 MCA 浅表穿支与 MCA 深穿支以及 MCA 浅表穿支与大脑前动脉浅表穿支供血区的交界部位, IBZ 闭塞引起的梗死, 其病灶部位主要分布于侧脑室旁、放射冠或半卵圆中心。IBZ 病灶通常是由颈内动脉闭塞或重度狭窄, 而引起血流动力学性低灌注所致。在伴有重度血管狭窄的急性轻型脑卒中患者 IBZ 可作为 END 的早期预测指标。Kim 等回顾分析了 12 例重度血管狭窄的轻型卒中患者 (NIHSS 评分  $\leq 6$  分), 其中 5 例出现 END, 均为 DWI 上显示 IBZ 病灶及 IBZ 合并其他类型病灶, 而其余 7 例未发展为 END 的患者, DWI 均未出现 IBZ 病灶<sup>[42]</sup>。因此, 有 IBZ 病灶者更易发展为 END, 且其远期预后相对较差。另外, Yong 等研究也进一步证实, IBZ 病灶较皮层边界区 (cortical border zone, CBZ) 病灶者更容易出现 END<sup>[43]</sup>。推测其可能机制是血流动力学不足以及不稳定斑块引起的微栓子, 加剧了 END 发生。另外, 大血管 (例如颈内动脉或 MCA) 狭窄也可诱发早期再栓塞, 导致 END。但具体机制尚待进一步研究。

## 4 结束语

END 的发生是多种因素、多种机制共同作用的结果, 及早发现其预测因素, 充分评估患者危险因素, 可尽早采取措施, 遏制 NED 的进展。

## 参 考 文 献

- [1] Siegler JE1, Martin-Schild S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke; the END depends on the definition[J]. *Int J Stroke*, 1994, 6(3): 51-52.
- [2] Davalos A, Toni D, Iweins F, et al. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I[J]. *Stroke*, 1999, 30(12): 2631-2636.
- [3] Tei H, Uchiyama S, Ohara K, et al. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project[J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2049-2054.
- [4] Kwan J, Hand P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome[J]. *QJM-An International Journal of Medicine*, 2006, 99(9): 625-633.
- [5] Caplan LR. Worsening in ischemic stroke patients; is it time for a new strategy? [J]. *Stroke*, 2002, 33(6): 1443-1445.
- [6] Toni D, De Michele M, Fiorelli M, et al. Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 123(1/2): 129-133.
- [7] Ali LK, Saver JL. The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches[J]. *Rev Neurol Dis*, 2007, 4(2): 85-91.
- [8] Fisher CM. The use of anticoagulants in cerebral thrombosis [J]. *Neurology*, 1958, 8(5): 311-332.
- [9] Schellinger PD, Fiebach JB, Jansen O, et al. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia[J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(4): 460-469.
- [10] Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2006, 67(6): 980-984.
- [11] Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (Express study): a prospective population-based sequential comparison [J]. *Lancet*, 2007, 370(9596): 1432-1442.
- [12] Kang DW, Latour LL, Chalela JA, et al. Early ischemic lesion recurrence within a week after acute ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(1): 66-74.
- [13] Kang DW, Chu K, Ko SB, et al. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(10): 1577-1582.
- [14] Valton L, Larrue V, Le TA, et al. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 1998, 29(10): 2125-2128.
- [15] Weimar C, Miesck T, Buchthal J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(3): 393-397.
- [16] Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator [J]. *Neurology*, 2002, 59(6): 862-867.
- [17] Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, et al. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care[J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24(6): 620-623.
- [18] Oppenheim C, Samson Y, Manai R, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging[J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2175-2181.
- [19] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke[J]. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*, 1999, 282(21): 2003-2011.
- [20] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1994, 333(24): 51-52.
- [21] Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1432-1438.
- [22] Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue - Asymptomatic or symptomatic? [J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1330-1335.
- [23] Larrue V, Von Kummer R, Del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Potential contribu-

- ting factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*, 1997, 28(5): 957-960.
- [24] Saver JL. Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke - The clinically relevant number needed to harm[J]. *Stroke*, 2007, 38(8): 2279-2283.
- [25] Rubiera M, Alvarez-Sabín J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1452-1456.
- [26] Bogousslavsky J, Martin R, Regli F, et al. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures[J]. *Arch Neurol*, 1992, 49(4): 385-388.
- [27] Vespa PM, Ophelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage - A factor in progressive midline shift and outcome[J]. *Neurology*, 2003, 60(9): 1441-1446.
- [28] Birschel P, Ellul J, Barer D, et al. Progressing stroke: Towards an internationally agreed definition[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2004, 17(2/3): 242-252.
- [29] Castillo J. Deteriorating stroke: Diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 1999, 9(3): 1-8.
- [30] Barber M, Wright F, Stott DJ, et al. Predictors of early neurological deterioration after ischaemic stroke: a case-control study [J]. *Gerontology*, 2004, 50(2): 102-109.
- [31] Degraa TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, et al. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials[J]. *Stroke*, 1999, 30(6): 1208-1212.
- [32] Ybhatia K, Mohanty S, Tripathi BK, et al. Predictors of early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke with special reference to blood urea Nitrogen(BUN)/creatinine ratio&urine specific gravity[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141(3): 299-307.
- [33] Castillo J, D valos A, Noya M. Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism [J]. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9(1): 22-27.
- [34] Lin LC, Yang JT, Weng HH, et al. Predictors of early clinical deterioration after acute ischemic stroke[J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2011, 29(6): 577-581.
- [35] Lin LC, Fann WC, Chou MH, et al. Urine specific gravity as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(1): 11-14.
- [36] Kumari R, Willing LB, Patel SD, et al. Increased cerebral matrix metalloprotease-9 activity is associated with compromised recovery in the diabetic db/db mouse following a stroke[J]. *J Neurochem*, 2011, 119(5): 1029-1040.
- [37] Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332(1/2): 45-50.
- [38] 张瑞萍, 黄超平, 尹亚东. 糖尿病史及入院血糖水平与缺血性进展型卒中关系的研究[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(24): 159-160.
- [39] Tataru MC, Schube H, Yon EA, et al. Plasma fibrinogenin relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2001, 12(3): 157-165.
- [40] Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis[J]. *JA-MA*, 2005, 294(14): 1799-1809.
- [41] Sun W, Liu W, Zhang Z, et al. Asymmetrical cortical vessel sign on susceptibility-weighted imaging: a novel imaging marker for early neurological deterioration and unfavorable prognosis[J]. *European Journal of Neurology*, 2014, 21(11): 1411-1418.
- [42] Kim JT, Yoon GJ, Nam TS, et al. Internal border Zone lesions as a predictor of early neurological deterioration in minor stroke patients with severe arterial Steno-Occlusion[J]. *Journal of Neuroimaging*, 2011, 21(2): 173-176.
- [43] Yong SW, Bang OY, Lee PH, et al. Internal and cortical border-zone infarction-Clinical and diffusion-weighted imaging features[J]. *Stroke*, 2006, 37(3): 841-846.

(2016-04-15 收稿 2016-05-07 修回)