

进展性缺血性脑卒中危险因素分析及微栓子对卒中进展的预测价值

陈金, 姚远, 朱润秀

内蒙古自治区人民医院神经内科, 内蒙古自治区呼和浩特市 010010

摘要:目的 探讨进展性缺血性脑卒中(PIS)患者的危险因素及微栓子对进展性卒中的预测价值。方法 纳入2016年3月至2018年3月就诊于内蒙古自治区人民医院神经内科的50例PIS患者及同时期非进展的缺血性卒中病人62例, 所有纳入的患者均行头颅磁共振、颈动脉血管超声、心脏彩超、心电图、48 h内微栓子检查, 并对纳入的患者进行问卷调查。结果 微栓子阳性PIS患者病灶多位于皮质($P < 0.05$)。PIS与微栓子、低密度脂蛋白异常、院前未服用阿司匹林、院前服用降压药物、颈动脉斑块等因素显著相关($P < 0.05$)。logistic回归分析提示微栓子($OR = 7.246, P = 0.001$)、低密度脂蛋白异常($OR = 3.879, P = 0.007$)、颈动脉斑块($OR = 4.177, P = 0.007$)、院前未口服阿司匹林($OR = 4.304, P = 0.046$)、院前服用降压药物($OR = 3.734, P = 0.01$)为PIS的独立危险因素。结论 微栓子、低密度脂蛋白异常、院前未口服阿司匹林、院前服用降压药物、颈动脉斑块是PIS危险因素, 且微栓子更具预测价值。

关键词: 进展性缺血性脑卒中; 微栓子; 危险因素

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.06.006

Risk factors for progressive ischemic stroke and the value of microemboli in predicting stroke progression

CHEN Jin, YAO Yuan, ZHU Run-Xiu. Department of Neurology, Inner Mongolia People's Hospital, Huhehaote 010010, China

Corresponding author: YAO Yuan, E-mail: zhjyq129@163.com

Abstract: Objective To investigate the risk factors for progressive ischemic stroke (PIS) and the value of microemboli in predicting progressive stroke. **Methods** A total of 50 patients with PIS and 62 patients with non-progressive ischemic stroke (NPIS) who were admitted to Department of Neurology, Inner Mongolia People's Hospital, from March 2016 to March 2018 were enrolled. All patients underwent cranial magnetic resonance imaging, carotid artery ultrasound, echocardiography, electrocardiography, and microembolic signal monitoring within 48 hours, and a questionnaire survey was performed for all patients. **Results** Most of the lesions in PIS patients with microemboli were located in the cortex ($P < 0.05$). PIS was significantly associated with microemboli, abnormal low-density lipoprotein, no administration of aspirin before admission, administration of antihypertensive drugs before admission, and carotid plaque ($P < 0.05$). The logistic regression analysis showed that microemboli (odds ratio [OR] = 7.246, $P = 0.001$), abnormal low-density lipoprotein ($OR = 3.879, P = 0.007$), carotid plaque ($OR = 4.177, P = 0.007$), no administration of aspirin before admission ($OR = 4.304, P = 0.046$), and administration of antihypertensive drugs before admission ($OR = 3.734, P = 0.01$) were independent risk factors for PIS. **Conclusions** Microemboli, abnormal low-density lipoprotein, no administration of aspirin before admission, administration of antihypertensive drugs before admission, and carotid plaque are the risk factors for PIS, and microemboli have a certain predictive value.

Key words: progressive ischemic stroke; microembolic signal; risk factor

进展性缺血性脑卒中(progressive ischemic stroke, PIS)是急性脑缺血卒中的一个类型, 概念尚未统一, 多数研究者定义^[1]为缺血性卒中发病后

6 h到1周内神经功能缺损症状、体征持续进展(NIHSS分值较起病>3分)。这部分患者致残率高, 发现其危险因素对早期针对性治疗有重要临床

基金项目: 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(20170318); 内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2016100)

收稿日期: 2019-05-20; 修回日期: 2019-09-06

作者简介: 陈金(1981-), 女, 副主任医师, 博士, 主要从事神经超声方面研究。

通信作者: 姚远(1984-), 男, 助理研究员, 博士, 主要从事神经生物化学与分子生物学方向研究。E-mail: zhjyq129@163.com。

意义,目前已有 PIS 相关危险因素的研究^[2,3],但微栓子对进展性卒中的预测价值鲜有提出,本研究旨在分析 PIS 危险因素的同时,进一步分析微栓子与危险因素之间的关系,及对进展性卒中的影响,为预防脑梗死的进展提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2016 年 3 月至 2018 年 3 月就诊于内蒙古自治区人民医院神经内科住院的 112 例急性缺血性卒中患者,其中男性 84 例,女性 28 例,平均年龄 66 岁,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4]。按入院后 6 h 到 1 周内 NIHSS 评分是否增加 3 分以上,分为 PIS 组与 NPIS 组。所有患者均行头颅磁共振、心电图、心彩超、微栓子检查。

微栓子监测纳入标准:①TCD 可以穿透颞窗,患者需要耐受头架固定半小时;②入院 48 h 内完成微栓子检测;③患者病灶位于前循环。排除标准:①后循环急性缺血性卒中;②房颤、心脏瓣膜病患者及其它已知病因导致的卒中(自身免疫疾病、PFO 未闭等);③不明原因的脑梗死。

1.2 研究方法

1.2.1 临床信息收集 按照调查问卷,收集病人的详细基础和治疗信息,涵盖性别、年龄、超重(体重指数)、高血压病史、糖尿病病史、吸烟、饮酒、院前是否口服阿司匹林药物、院前是否口服降压药物、随机血糖、入院后 6 h NIHSS 评分、入院 1 周 NIHSS 评分、低密度脂蛋白是否大于 3.4 mmol/L、颈动脉血管超声情况。

1.2.2 微栓子监测 使用德国 DWL 公司生产的 Doppler-box 仪器固定双侧颞窗探查双侧大脑中动脉 30 min。遵循 1995 年国际微栓子专家联盟确定的微栓子信号的诊断标准^[5]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件,对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行成组 *t* 检验。计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用多因素 logistic 回归分析评价 PIS 的危

险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PIS 组与 NPIS 组的基本资料

共有 112 例入组,50 例 PIS 患者,其中男性 40 例,女性 10 例,平均年龄 (67.2 ± 10.4) 岁;62 例 NPIS 患者,其中男性 44 例,女性 18 例,平均年龄 (68.4 ± 6.9) 岁。两组患者基本资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 PIS 组与 NPIS 组的危险因素比较

PIS 组患者的微栓子阳性、低密度脂蛋白异常、院前未口服阿司匹林、院前服用降压药物、颈动脉斑块程度明显高于 NPIS 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而超重、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、随机血糖因素两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

将单因素分析中差异有统计学意义的变量微栓子、低密度脂蛋白异常、院前未口服阿司匹林、院前服用降压药物及颈动脉斑块作为自变量,纳入多因素 logistic 回归分析提示,微栓子 ($OR = 7.246$, $P = 0.001$)、低密度脂蛋白异常 ($OR = 3.879$, $P = 0.007$)、颈动脉斑块 ($OR = 4.177$, $P = 0.007$)、院前未口服阿司匹林 ($OR = 4.304$, $P = 0.046$)、院前服用降压药物 ($OR = 3.734$, $P = 0.01$) 为 IS 的独立危险因素。见表 2。

表 1 PIS 组与 NPIS 组基线资料对比 [$n(\%)$]

危险因素	PIS($n=50$)	NPIS($n=62$)	χ^2	<i>P</i>
男性	40(80)	44(71)	1.204	0.272
超重	10(20)	8(13)	1.033	0.309
吸烟	30(60)	26(42)	3.613	0.057
饮酒	15(30)	12(19)	2.385	0.191
糖尿病	15(30)	20(32)	0.066	0.789
高血压病	36(72)	36(58)	2.341	0.126
院前服用降压药物	32(64)	26(42)	5.397	0.02
院前服用阿司匹林	5(10)	16(26)	4.539	0.033
随机血糖升高	16(32)	16(26)	0.52	0.471
微栓子监测阳性	24(48)	6(10)	20.728	0.00
低密度脂蛋白异常	25(50)	19(31)	4.347	0.037
颈动脉斑块	33(66)	26(42)	6.43	0.011

表 2 进展性卒中危险因素的 logistic 回归分析

危险因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
微栓子	1.980	0.590	11.281	0.001	7.246	2.281 ~ 23.016
低密度脂蛋白异常	1.356	0.504	7.240	0.007	3.879	1.445 ~ 10.411
颈动脉斑块	1.430	0.526	7.380	0.007	4.177	1.489 ~ 11.719
院前未口服阿司匹林	1.459	0.731	3.989	0.046	4.304	1.028 ~ 18.022
院前服用降压药物	1.318	0.509	6.691	0.010	3.734	1.376 ~ 10.135

2.3 PIS 微栓子阳性组与 PIS 微栓子阴性组基本资料

微栓子阳性组男性 18 例,女性 6 例,平均年龄 (67.08 ± 1.2) 岁;微栓子阴性组男性 22 例,女性 4 例,平均年龄 (67.3 ± 3.1) 岁。两组基本资料差异无统计学意义。

2.4 PIS 微栓子阳性组与 PIS 微栓子阴性组危险因素比较

PIS 微栓子阳性组的皮质病灶明显高于微栓子阴性组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而超重、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压病、院前服用降压药物、颈动脉斑块因素、院前未服用阿司匹林、低密度脂蛋白异常两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 PIS 微栓子阳性组与 PIS 微栓子阴性组基线资料对比
[n (%)]

危险因素	微栓子阳性组 ($n=24$)	微栓子阴性组 ($n=26$)	χ^2	P
男性	18(75)	22(85)	0.361	0.645
超重	6(25)	4(15)	0.321	0.728
吸烟	16(67)	14(54)	0.855	0.355
饮酒	2(8)	3(11)	3.147	0.22
糖尿病	10(42)	6(23)	1.982	0.159
高血压病	18(75)	18(69)	0.206	0.65
院前服用降压药物	16(67)	16(62)	0.142	0.706
颈动脉斑块	19(79)	14(54)	3.566	0.078
病灶部位(皮质)	9(38)	3(12)	6.74	0.017
院前未服阿司匹林	2(8)	3(12)	0.142	1.000
低密度脂蛋白异常	10(42)	14(54)	0.742	0.389

3 讨论

PIS 是严重危及患者临床预后的缺血性脑卒中的重要亚型,因此研究其相关危险因素,及早评估患者病情是否进展,对于患者预后有重要意义。本研究 50 例 PIS 患者均在 48 h 内出现神经功能恶化,研究发现院前服用降压药物、低密度脂蛋白异常、颈动脉斑块、院前未口服阿司匹林、微栓子与 PIS 有关。

在缺血性脑卒中急性期,血压普遍偏高,这与脑灌注需求有关,一旦血压不稳或下降,可能会造成脑灌注不良,从而引起卒中后压力-流量调节机制受损,增加了脑细胞死亡的数量及加快了脑细胞死亡速度,本研究显示院前口服降压药物是 SIP 的独立危险因素,这与梁锐锋等^[6]关于血压变异性研究有相似处。

低密度脂蛋白异常可以导致高凝状态,增加缺血性卒中风险,是动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素,斑块在血液动力学不稳定的情况下,可能出现破溃,破溃面容易导致血小板聚集,在局部形成新的血栓或脱落导致脑血管动脉到动脉栓塞,脑卒中进展发生几率增高,这与本研究发现低密度脂蛋白异常、颈动脉斑块是 PIS 的独立危险因素是一致的。因此使用抗血小板药物可以抑制溃疡面或斑块表面血小板聚集,可能会减慢或干预 PIS 进程,这与 Djelilovic-Vranic 等^[7]的观点一致。本研究并未发现低密度脂蛋白异常与颈动脉斑块及院前未口服阿司匹林之间有关联,可能是样本量少,颈动脉斑块未分级的原因。

Spencer 等^[8]在行颈内动脉剥脱术时监测发现同侧大脑中动脉出现微栓子信号,这一发现为后期研究颈动脉斑块与微栓子的关系指明了方向。目前多项研究^[9-11]提示微栓子的出现与颈动脉不稳定斑块及颈动脉斑块导致的血管狭窄密切相关。但是,亦有研究^[12]得出了相反的结果,微栓子与颈动脉狭窄及斑块大小无关,而与斑块的溃疡程度相关。本研究颈动脉斑块患者微栓子阳性率高于无颈动脉斑块患者,虽然有差异,但未得到阳性结果。

脑梗死早期微栓子检出几率高,离发病时间越近,检出率越高^[13]。本研究发现脑卒中早期微栓子脱落显著增加了 PIS 风险,原因是微栓子一旦脱落可以导致远端狭窄血管的重度狭窄或者闭塞,在脑血管低灌注的环境下,栓子自溶机制受到影响,如果这时侧枝循环不能快速建立,脑梗死将会进一步恶化,进展加重;再就是斑块上的微栓子脱落后遗留溃疡面加重血栓形成也会导致脑梗死进一步进展。有研究^[14]提示微栓子与载脂蛋白 A1、脂蛋白磷脂酶 A2 及调节性 T 细胞有关,说明微栓子可能参与了脑梗死进程中炎性免疫调节过程。因此微栓子与血液动力学变化、血栓形成及炎性免疫调节有密切关系,这与 PIS 病理生理机制^[3]是一致的。我们发现 PIS 微栓子阳性组皮质区域的梗死灶多见,原因可能是皮质区域相比于其它脑组织区域灌注不足,清除微栓子能力有限有关,这与雷寿平等^[15]描述的微栓塞部分相似。

目前对于 PIS 药物治疗已有相关研究报道^[16-19],如使用双抗、单抗、噻吩吡啶、强化他汀、替罗非班等,使用药物的过程中,颅内狭窄血管中的斑块形态可能短期内发生变化,动态评估微栓子可

以评估脑梗死的发展情况及评价药物的治疗效果。因此微栓子与 PIS 的发生、发展关系密切,对缺血性脑卒中进展有一定的预测价值。

参 考 文 献

- [1] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications[J]. J Neurol Neurol Surg Psychiatry, 2015, 86(1): 87-94.
- [2] 贾革,陈秋惠,张海娜,等. 进展性卒中相关危险因素分析[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14): 4110-4113.
- [3] Chen Y, Liu Y, Luo C, et al. Analysis of multiple factors involved in acute progressive cerebral infarction and extra- and intracranial arterial lesions[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(6): 1495-1505.
- [4] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium, Stroke, 1995, 26(6): 1123.
- [6] 梁锐锋,李超英. 血压变异性与进展性卒中的相关研究[J]. 吉林医学, 2018, 39(6): 1055-1057.
- [7] Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Zelija-Asimi V, et al. Predilection role diabetes mellitus and dyslipidemia in the onset of ischemic stroke[J]. Med Arch, 2013, 67(2): 120-123.
- [8] Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, et al. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography[J]. Stroke, 1990, 21(3): 415-423.
- [9] Best LM, Webb AC, Gurusamy KS3, et al. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 52(5): 565-580.
- [10] Van Lammeren GW, Van De Mortel RH, Visscher M, et al. Spontaneous preoperative microembolic signals detected with transcranial Doppler are associated with vulnerable carotid plaque characteristics[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2014, 55(3): 375-380.
- [11] 杨梅,局克举,仲玲玲,等. 急性症状性颈动脉狭窄患者斑块特征与微栓子信号的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(6): 538-540.
- [12] Mitchell CC, Wilbrand SM, Kundu B, et al. Transcranial Doppler and Microemboli Detection: Relationships to Symptomatic Status and Histopathology Findings[J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43(9): 1861-1867.
- [13] Sun DJ, Zhuang AX, Zeng QH. A study of microemboli monitoring of atherosclerotic thrombotic cerebral infarction and artery stenosis[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3): 6734-6745.
- [14] 董礼全,颜丽丽,王鹏飞,等. 青年脑梗死患者微栓子信号的观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(11): 1123-1127.
- [15] 雷寿平,韩妮,苏志强. 分水岭性脑梗死[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38(6): 531-535.
- [16] Chen X, Zhuang X, Peng Z, et al. Intensive Statin Therapy for Acute Ischemic Stroke to Reduce the Number of Microemboli: A Preliminary, Randomized Controlled Study[J]. Eur Neurol, 2018, 80(3-4): 163-170.
- [17] Levitt MR, Ghodke BV, Hallam DK, et al. Incidence of microemboli and correlation with platelet inhibition in aneurysmal flow diversion[J]. Am J Neuroradiol, 2013, 34(12): 2321-2325.
- [18] Van Der Heyden J, Van Werkum J, Hackeng CM. High versus standard clopidogrel loading in patients undergoing carotid artery stenting prior to cardiac surgery to assess the number of microemboli detected with transcranial Doppler: results of the randomized IMPACT trial[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2013, 54(3): 337-347.
- [19] Saedon M, Singer DR, Pang R. Registry report on kinetics of rescue antiplatelet treatment to abolish cerebral microemboli after carotid endarterectomy[J]. Stroke, 2013, 44(1): 230-233.