

# 生命体征动态变化与进展性缺血性卒中关系的研究进展

闫石 丰宏林

【关键词】 进展性缺血性卒中； 血压变异性； 心率变异性； 体温； 血氧饱和度； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.11.017

**Dynamic changes of vital signs and progressive ischemic stroke** YAN Shi, FENG Hong-lin. *The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China*

【Key words】 Progressive ischemic stroke; Blood pressure variability; Heart rate variability; Body temperature; Oxygen saturation; Review

进展性缺血性卒中(Progressive Ischemic Stroke, PIS)被认为是卒中不良预后的有力预测因素<sup>[1]</sup>。欧洲进展性卒中研究小组(European Progressing Stroke Study, EPSS)针对进展性卒中商定一个标准化协议,采用斯堪的纳维亚评分量表(Scandinavian Stroke Scale, SSS)进行评估和定义,即3 d内在意识水平或肢体、眼球运动评分增加 $\geq 2$ 分或语言评分增加 $\geq 3$ 分,或发病后72 h内死亡者<sup>[2]</sup>。一直以来,国内外很多学者对急性缺血性卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)患者的生命体征监测进行了大量的临床对照研究,目的是探究各项生命体征基线水平、变化特点与脑梗死患者治疗效果及功能预后的关系,然而,PIS患者生命体征的变化及其临床意义却鲜有研究。现就近年来AIS与血压、心率、体温、血氧饱和度(Oxygen Saturation, SpO<sub>2</sub>)相关研究进展综述如下,并探讨各项指标动态改变对PIS的预测意义。

## 1 血压与PIS

血压值在卒中最初几小时内变化很大,既往高血压病史或者此次出现严重AIS的患者更易出现血压升高,溶栓成功后可显著降低,而血管持续阻塞时血压维持升高,这可能是由于阻塞动脉要维持较高的收缩压,因此收缩压降低可能是血管再通的指标<sup>[3]</sup>。近年来众多研究者们发现单纯入院时血压或清晨血压不足以涵盖其变化特点及与病情变化的关系,因此提出血压变异性(Blood Pressure Variability, BPV)的概念。BPV是一段时间内血压的变化程度,被认为是外在环境、内在因素与调节机制之间复杂相互作用的结果(中枢神经、反射神经、体液的影响)<sup>[4]</sup>,其包括收缩压和舒张压的最大值、最小值、血压均

值、变异系数等指标<sup>[5]</sup>。

1.1 BPV与脑灌注 AIS发生时脑内自动调节系统失衡,缺血区脑血流由系统动脉压决定,且血压过高或过低都会降低神经血管的有效性,导致脑血流自动调节功能进一步受损<sup>[4]</sup>。这种AIS患者血压不稳定性与缺血区灌注压不稳定性呈现出的恶性循环,使缺血损伤加重、血管通透性增加及血脑屏障紊乱,继而加重AIS病情。缺血急性期BPV偏高的特点,要求我们重视血压监测在卒中病程中的重要性,尤其是纠正BPV的错乱。

1.2 BPV与动脉粥样硬化 有研究表明,BPV(尤其是收缩压变异性)越高,对血管壁的机械压力越大,可加速动脉内溃疡斑块形成及不稳定斑块脱落<sup>[6]</sup>。有实验表明,颈动脉粥样硬化是收缩压变异性的独立预测因素,高收缩压变异性的AIS患者心血管死亡率增加可能是由于高动脉粥样硬化负荷及自主神经功能紊乱,两者共同导致猝死和缺血进展的危险性增加<sup>[7]</sup>。因动脉粥样硬化与PIS的密切关系,故对于已有粥样硬化斑块的患者,BPV的监测则尤为重要。

1.3 BPV与炎性介质 在正常成人中,炎性指标(以IL-6水平为例)与BPV呈正相关,高炎性反应状态也可增加收缩压波动幅度,且这种影响是独立于血压绝对值之外的<sup>[8]</sup>。BPV的显著变化对血管壁产生的较大剪切力可触发血管炎性反应,使血管收缩,引起内皮功能障碍和血管重塑。剪切力诱导的血小板活化和随后的高凝状态又可导致血管事件发生。

1.4 BPV与神经功能恶化 一项对照试验发现AIS中,BPV与神经功能恶化严重程度存在线性且独立相关,尤其是收缩压或舒张压的最大值是独立于血压均值而存在的卒中强预测因子<sup>[5]</sup>,证明了BPV与卒中风险增加有关。

**1.5 BPV与机体调节** 高BPV可能与神经体液调节因素有关,脑损伤后交感神经系统激活,血浆内24 h的儿茶酚胺变化幅度直接影响血压的变异程度,白天高收缩压变异是心血管疾病和全因死亡率的预测因子<sup>[9]</sup>,与此同时,肾素-血管紧张素系统的激活是另一个影响BPV的因素。

因脑灌注不足或过度、动脉粥样硬化程度、炎性介质为PIS独立危险因素,而神功能恶化程度、机体调节紊乱与PIS的发生密切相关,高BPV可预测PIS的进程,对PIS患者及非PIS患者动态血压的监测和组间对比,不仅能反映患者病情加重前后血压的变化情况及特点,也能通过对比两组BPV的程度获得更多的临床意义,例如指导治疗及预后。

## 2 心率与PIS

在神经、体液等因素共同调节下,心率表现出不规则变化,使其在不同环境下有应变潜力。脑梗死患者的机体平衡系统被打破,心率发生更大的变异性,近年来,临床上多采用心率变异性(Heart Rate Variability, HRV)监测心率,评估自主神经系统(Autonomic Nervous System, ANS)功能,因为ANS功能障碍可通过增加BPV、损伤脑的自动调节系统、加重心血管并发症、触发炎症引起继发性脑损伤、升高血糖、破坏血脑屏障功能来影响预后,故ANS与卒中进展与否紧密相关<sup>[10]</sup>。HRV是通过连续测定正常窦性心率周期期间的变异数,从而反映心率变化的大小。

**2.1 HRV与神经系统功能状态** HRV包括线性参数与非线性参数,共同反映整体ANS功能、迷走神经张力、迷走神经和交感神经的平衡性等<sup>[11]</sup>,其中前者与晚期(卒中后90 d)预后有关,后者与AIS早期(卒中后7 d)神经功能不良预后有关<sup>[12]</sup>。HRV的多个参数共同体现了ANS对心率动态变化的不同且短暂的影响,因此,HRV既可反映脑损伤后神经系统功能状态又能评价预后情况。

**2.2 HRV与炎性介质、动脉硬化** 如前所述,HRV反映ANS的调节作用,ANS又可启动免疫调节反应,激活炎性介质<sup>[13]</sup>。HRV指数对判断危重患者的感染风险具有诊断和预后价值<sup>[14]</sup>。此外,HRV降低以及炎症发生也可能是动脉粥样硬化的附带现象,在一项前瞻性研究中,HRV是冠状动脉粥样硬化病变进展的最强独立预测因子<sup>[15]</sup>,因此我们可以探究HRV是否对颈内动脉、颅内动脉粥样硬化的进展依旧存在预测作用。

因此对AIS患者进行HRV分析,评估患者ANS功能障碍,也是从侧面反映卒中的严重程度、缺血进展发生的可能性、早晚期并发症甚至是死亡的发生。

## 3 体温与PIS

AIS发生后体温升高非常常见,早期发热可能反映缺血性脑损伤后全身反应,而晚期发热可能是由于严重的并发症,如感染、深静脉血栓形成,因此体

温与卒中的严重程度、神经功能恶化、不良预后相关。AIS中血栓形成和缺氧触发血管内炎症级联反应<sup>[16]</sup>,炎症过程通过影响动脉粥样硬化的进展、血管反应性的改变以及凝血系统来引发血栓,形成恶性循环。有大型临床试验证实24 h内体温升高与症状改善不良、预后差有关<sup>[16]</sup>。但近年来人们通过对临床现象的观察发现,体温测量时间的不同与预后密切相关:急性期(卒中后4 h内)体温可能与卒中严重程度呈负相关,即患者初始体温高可能神经功能缺损较少、梗死体积较小<sup>[17]</sup>,原因可能是:(1)较高的体温促进血栓溶解,低体温条件下凝血和纤溶存在不平衡,即使轻微的低体温也可明显延长凝血时间;(2)低温下自发纤溶所需时间越长,血管再通时间也就越长。体外研究表明<sup>[18]</sup>,体温每降低1℃,溶解活性降低5%。亚急性期(卒中后4~48 h)体温可能与卒中的严重程度直接相关<sup>[17]</sup>,因该期体温可达峰值,峰值越高,持续时间就越长,也就预示着梗死组织更长期、更重的炎性反应,90 d后功能预后越差。研究者们通过磁共振波谱观测颅内不同区域脑组织温度时发现,较高温度可能会加速缺血病灶的进展、促使缺血区血脑屏障开放、增加毛细血管血流量、加重组织肿胀、病灶扩大<sup>[19]</sup>。因此,低温可通过防止组织级联、冷却非缺血组织、防止血脑屏障开放、减少梗死周围损伤、预防梗死进展来起作用,并且结合溶栓挽救濒死组织共同改善功能,此外,溶栓还有助于低温疗法,因为缺血细胞恢复血流有助于去除多余的热量,故在卒中后6 h开始低温治疗可能是有益的,即使只有1~2℃的适当降温<sup>[19]</sup>。

体温作为另一项观测颅内损伤严重情况的指标,从炎症机制及血流动力学的方面影响卒中结果,故急性期对体温的监测也可直观病情进展的要素之一。此外,先前尚未有研究验证体温的变异程度与PIS的关系,故加强对体温的监测,通过其升高、降低的幅度来反映梗死进展情况,是我们的探究目标之一。

## 4 SpO<sub>2</sub>与PIS

轻度缺氧在AIS中很常见,并且可能对缺血区脑组织产生严重影响,临床上SpO<sub>2</sub>的监测是缺氧与否的直观表现。一项包括16例患者的临床试验表明:急性卒中后高流量氧治疗(45 L/min)达8 h会短暂改善临床功能和AIS发病后24 h内的磁共振异常表现,但3个月长期预后没有显著改善<sup>[20]</sup>。此外,一项近期临床对照试验表明,纳入的AIS患者中,有90%存在睡眠呼吸障碍(Sleep-disordered Breathing, SDB)<sup>[21]</sup>,且阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)在AIS后很常见,已被认为是脑卒中的独立危险因素,OSA发作可能导致间歇性低氧血症,低氧血症使血压上升,交感神经激活和缩血管物质的释放。在卒中后急性期,OSA患者比非OSA患者有更严重的功能障碍和更高的死亡率<sup>[21-22]</sup>。SDB与

OSA 患者中, 炎性标志物水平均大幅度增加<sup>[21]</sup>, 随之触发动脉粥样硬化、自身免疫性疾病进程, 促使 PIS 发生。临床试验表明给予无创通气校正比对照组 30 d 内美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分改善更明显, 而血管事件的风险性和死亡率两组比较, 差异无统计学意义。对于有 OSA 的 AIS 患者, 无创通气校正似乎与短期神经功能改善相关<sup>[22]</sup>。

低 SpO<sub>2</sub> 从炎性介质、脑血管收缩、能量供应、脑灌注压的变化等方面影响着 AIS 的预后, 当 SpO<sub>2</sub> 下降明显, 提示 PIS 发生的可能性更大。此外, 虽然尚无研究明确 SpO<sub>2</sub> 动态变化与 AIS、PIS 的关系, 但已有实验证明 SpO<sub>2</sub> 白夜的波动, 尤其夜间低 SpO<sub>2</sub>, 与卒中发生的密切关系, 因此, 在临床上对 SpO<sub>2</sub> 进行监测, 一方面可以对照 PIS 与非 PIS 的差异, 另一方面观察进展时可以将 SpO<sub>2</sub> 的情况与未进展时的 SpO<sub>2</sub> 情况进行比较。

### 5 小结

PIS 是脑卒中的一种特殊类型, 约占全部脑卒中的 1/4, 如何准确预测到卒中进展的发生一直是困惑临床医师的难题。目前临床上预测卒中是否进展还主要靠临床医生的临床经验, 而临床经验往往缺乏足够的理论支持和实践验证, 缺乏量化标准及对预测准确程度的评价。通过上述研究回顾我们发现, 在 AIS 基础上, 颈内动脉或颅内动脉狭窄、再通及侧支的建立, 脑组织出血、水肿及再灌注损伤, 内环境、血流动力学、凝血与纤溶系统、炎性因子、氧化应激及基础疾病等众多因素都会促使 PIS 的出现, 我们对生命体征的监测和分析可以从很多方面反映上述因素的变化, 从而直接或间接对 PIS 的发生发展进行预测。先前的研究中, 由于监测仪器、记录等条件的限制, 对各项指标的收集不够完善, 且多为单中心、小样本研究, 缺乏特异性和灵敏性, 虽然提示生命体征监测对 PIS 有预测效果, 但对治疗的评估效果未进行研究。相信今后在临床中, 我们需涵盖多中心、大样本的临床研究、随机对照, 描绘缺血性卒中患者各项指标动态变异性图谱, 那么越详尽的记录数据, 所提供的信息越能反映 PIS 的临床变化特点, 也更利于我们对 PIS 的预测和预后的评估。

### 参 考 文 献

[1] Sugiyama T, Kazumata K, Asaoka K, et al. Reappraisal of Microsurgical Revascularization for Anterior Circulation Ischemia in Patients with Progressive Stroke[J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(6): 1 579–1 588.

[2] Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(2/3): 242–252.

[3] Ritter MA, Kimmeyer P, Heuschmann PU, et al. Blood pressure threshold violations in the first 24 hours after admission for acute stroke: frequency, timing, predictors, and impact on clinical outcome[J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 462–468.

[4] Geng S, Liu N, Meng P, et al. Midterm Blood Pressure

Variability Is Associated with Poststroke Cognitive Impairment: A Prospective Cohort Study[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 365.

[5] Chung JW, Kim N, Kang J, et al. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(10): 2 099–2 106.

[6] Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, et al. Ambulatory blood pressure and the brain: a 5-year follow-up[J]. *Neurology*, 2005, 64(11): 1 846–1 852.

[7] Lau KK, Wong YK, Chan YH, et al. Visit-to-visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases—relationships and comparisons with vascular markers of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 230–235.

[8] Poortvliet RK, Lloyd SM, Ford I, et al. Biological correlates of blood pressure variability in elderly at high risk of cardiovascular disease[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(4): 469–479.

[9] Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 354: i4 098.

[10] Sykora M, Diedler J, Turcani P, et al. Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke?[J]. *Stroke*, 2009, 40(12): e678–e682.

[11] Graff B, Gąsecki D, Rojek A, et al. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(8): 1 629–1 636.

[12] Hilz MJ, Moeller S, Akhundova A, et al. High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control[J]. *Stroke*, 2011, 42(6): 1 528–1 533.

[13] Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(3): 1 177–1 200.

[14] Günther A, Salzmann I, Nowack S, et al. Heart rate variability—a potential early marker of sub-acute post-stroke infections[J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126(3): 189–196.

[15] Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(8): 1 979–1 985.

[16] Tiainen M, Meretoja A, Strbian D, et al. Body temperature, blood infection parameters, and outcome of thrombolysis-treated ischemic stroke patients[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(8): 632–638.

[17] Kim SH, Saver JL. Initial Body Temperature in Ischemic Stroke: Non-Potentialiation of TPA Benefit and Inverse Association with Severity[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 132–136.

[18] van der Worp HB, Macleod MR, Kollmar R. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials?[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(6): 1 079–1 093.

[19] Karaszewski B, Carpenter TK, Thomas RG, et al. Relationships between brain and body temperature, clinical and imaging outcomes after ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(7): 1 083–1 089.

[20] Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(4): 797–802.

[21] Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, et al. Obstructive Sleep Apnea in Acute Stroke: A Role for Systemic Inflammation[J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1 207–1 212.

[22] Tsigoulis G, Alexandrov AV, Katsanos AH, et al. Noninvasive Ventilatory Correction in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2 285–2 288.

(收稿日期: 2017-10-17)