

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.025

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190121.1545.010.html>(2019-01-22)

围生期缺血性脑卒中的研究进展*

杨锡彤 综述,王光明[△] 审校

(大理大学第一附属医院基因检测中心,云南大理 671000)

[摘要] 围生期缺血性脑卒中是婴儿的常见疾病,其发生可能与孕产妇、胎盘和胎儿有关。围生期缺血性脑卒中会引发婴幼儿癫痫,智力和运动障碍,因此对围生期缺血性脑卒中的临床诊断就显得尤为重要,对确诊的围生期缺血性脑卒中患者进行治疗和用药指导能改善患者的预后,提高生活质量。熟悉围生期缺血性脑卒中的病因,做好早期预防和干预指导,加强对围生期缺血性脑卒中的诊断和治疗可减少围生期缺血性脑卒中的发生和严重程度。

[关键词] 围生期缺血性脑卒中;诊断;治疗;用药指导;预后

[中图分类号] R743.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)05-0825-04

围生期缺血性脑卒中会导致患病婴幼儿引发惊厥、智力障碍和运动障碍,对患儿以后的生活质量有严重的影响。由于围生期缺血性脑卒中患者的临床表现早期较为隐匿容易忽略,48~72 h 后症状才逐渐明显,而围生期缺血性脑卒中最佳治疗时间为最初 6 h。因此在临床工作中容易导致误诊及漏诊,此时增强对围生期缺血性脑卒中的研究就显得尤为重要,做到早发现早诊断早治疗对患儿有影响较大,并能提高患儿的生活质量。现对围生期缺血性脑卒中的临床症状、相关检查以及治疗预后等方面进行综述。

1 围生期缺血性脑卒中及其发病机制

围生期缺血性脑卒中是指怀孕 20 周至产后 28 d 内胎儿发生的脑卒中,也包括胎儿在子宫中发育时发生的脑卒中。因此,围生期脑卒中可发生在出生前、出生时和出生后阶段^[1]。围生期脑卒中的分类包括新生儿动脉缺血性脑卒中、新生儿静脉缺血性脑卒中及假定性脑卒中。围生期缺血性脑卒中在新生儿中的发生率为 1/2 500~1/4 000,而每年因围生期缺血性脑卒中引起的婴儿病死率为 3.49/100 000^[2]。围生期缺血性脑卒中对婴幼儿将来的智力、运动、语言发展都有很大影响,早期发现、早期诊断、早期治疗能直接影响患儿的预后,因此加强对此疾病的了解显得尤为重要。

围生期缺血性脑卒中会引起多种疾病包括长期的神经系统障碍,例如脑麻痹、惊厥和认知异常^[2]。婴儿患有围生期缺血性脑卒生在出生 1 周就有临床表现,大多数婴幼儿在 48~72 h 后就会出现临床症状,其中惊厥是最常见的症状。70%~90%的围生期缺血性脑卒中患者都会出现惊厥,起初惊厥发作时的症状可能不明显不会引起重视而导致诊断延误影响

预后。除惊厥外,患儿还会出现呼吸暂停、昏睡、进食困难和呼吸窘迫等状况^[3]。

围生期缺血性脑卒中的病因和发病机制较为复杂并且和多种疾病相关。围生期缺血性脑卒中的影响因素可分为孕产妇因素、胎盘因素和胎儿因素。孕产妇的危险因素包括血栓、先兆子痫、宫内生长受限和感染、破膜时间较长及第二产程延长^[4]。分娩时产妇体温大于 38℃、先兆子痫、羊水过少都是围生期缺血性脑卒中发生的危险因素^[5]。胎盘性危险因素包括绒毛膜炎、胎盘性梗死及胎儿胎盘重量低于同龄胎儿平均重量第 10 百分位^[6]。胎儿的危险因素包括血栓、动脉病变和心脏栓塞、胎儿心动过缓、胎儿发育迟缓等危险因素。将 3 种围生期缺血性脑卒中的危险因素相比发现,围生期缺血性脑卒中的发生与母体环境的改变关联较大,分娩时母体发热表明子宫内有炎症或存在炎症细胞因子可能会对胎儿的神经系统造成伤害。此外,产前助产、真空吸引生产、胎儿心率异常也被列为围生期脑卒中相关的危险因素^[7]。

围生期缺血性脑卒中的发生与多种疾病有关联,例如与血栓形成有联系,抗凝血酶的缺乏,蛋白质 C、蛋白质 S、凝血 V 因子及同型半胱氨酸的脂蛋白 a 升高与围生期缺血性脑卒中的发生有联系,先天性心脏病及反复性脑卒中也能诱发围生期缺血性脑卒中的发生^[4]。此外,围生期缺血性脑卒中与妊娠糖尿病、妊娠高血压、子痫前期等疾病也有联系。子痫前期胎盘的血流量会降低,导致胎儿脑血流灌注不足并引起栓塞从而造成部分或整个大脑缺血性损伤。新生儿出生窒息会导致淤血,内皮损伤和血管内凝血,随后引起低氧局部缺血和围生期动脉缺血性脑卒中。低血糖也是诱发围生期缺血性脑卒中的危险因素,在足

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360206);云南省中青年学术技术带头人后备人才基金(2014HB025)。 作者简介:杨锡彤(1992-),本科,主要从事脑卒中研究。 [△] 通信作者,E-mail:gmwang1991@hotmail.com。

月新生儿中发现低血糖与双侧枕叶梗死有关,并且低血糖还与弥散性皮质和皮质下白质损伤有联系^[6]。

胎盘在新生儿神经系统紊乱中起到重要作用,胎盘早剥使得灌流减少从而与新生儿脑卒中和新生儿缺血缺氧性脑病有关联,慢性的胎盘灌流不足能够在分娩期间引起急剧的变化^[6]。患先天性心脏病婴幼儿发生围生期缺血性脑卒中的风险性较高,其发生率可达 1/125^[4]。此外,新生儿在出生后接受过心脏手术的也比较容易发生围生期缺血性脑卒中,心脏栓塞也作为围生期缺血性脑卒中发生的一个潜在因素。目前围生期缺血性脑卒中的发生机制并不完全清楚但是孕产妇、胎盘因素及胎儿因素能诱发围生期缺血性脑卒中其中以孕产妇因素为主,多种疾病也与围生期缺血性脑卒中的发生有关联,因此围生期缺血性脑卒中的发生是一个复杂的过程。

2 围生期缺血性脑卒中对患儿的影响

围生期缺血性脑卒中能够引起惊厥,新生儿出生至生后 4~5 个月会出现双侧上肢非对称性运动,神经精神发育落后于健康婴儿,随着年龄的增长还会出现智力障碍和行为障碍。患儿在出生后第 1 周就会出现相应症状,而多在 48~72 h 之后就会出现。患有围生期缺血性脑卒中的婴幼儿 70%~90% 会出现惊厥,与缺血缺氧性脑病引起的惊厥相比,围生期缺血性脑卒中出现惊厥症状的时间相对较晚^[8]。围生期缺血性脑卒中诱发的惊厥在初始阶段症状较轻可能并未引起注意因而导致病情诊断的延误。此外,围生期缺血性脑卒中可能还会引起其他症状包括呼吸暂停、嗜睡、进食困难和肌张力减弱,一些婴儿在第 1 天到数周之中可能还会出现音调不对称,张力减退等状况^[3]。除惊厥以外,发育迟缓和认知障碍也是围生期缺血性脑卒中的常见症状,随着年龄的增长行为与认知方面的障碍会愈加明显。

围生期缺血性脑卒中患者的认知功能会随着时间的推移而降低,早期由于婴幼儿自身发育缓慢的特点可能容易忽略其智力发育障碍,但随着时间推移其智力与同龄人相比明显降低。除了认知障碍,视觉功能异常在围生期缺血性脑卒中患者中也并不罕见。围生期缺血性脑卒中患者 MRI 的异常与视觉辐射和视觉皮质并没有关联,可能与其他皮层或皮层下结构有关^[3]。儿童患有围生期缺血性脑卒中发生运动障碍的可能性较高,偏瘫是运动障碍的主要症状,但新生儿的运动障碍发生率较低或许是与新生儿的发育缓慢特点有关导致忽略了运动障碍的临床表现。围生期缺血性脑卒中中不仅会引起临床症状,若治疗不及时就会留下后遗症,严重影响了患儿的生活质量。单侧脑瘫是围生期缺血性脑卒中中最常见的后遗症,据报道在所有脑卒中的患者中单侧脑瘫的发生率高达 50%^[9]。

3 临床诊断

临床上围生期缺血性脑卒中患者的确诊依赖于

一系列辅助检查如脑电图、超声检查、核磁共振。围生期缺血性脑卒中中诱发婴儿惊厥发作时可通过振幅整合脑电图(aEEG)及全脑电图两种定位惊厥的起源部位,并且在新生儿出生后早期 aEEG 变化与围生期窒息及窒息后脑损伤密切相关,采用 aEEG 对出生时具有脑损伤高危因素的新生儿提供早期诊断、早期干预的理论依据,避免了脑损伤加剧^[10]。脑电图分为单相和双相两种,但双相脑电图可提供关于受损部位的惊厥模式更多的信息。而对于围生期缺血性脑卒中患者而言,脑电图还能预测运动方面的预后。

对疑似头部损伤的婴儿,头颅超声检查因操作简单且对患儿无损伤成为首选的影像学检查,如果在临床症状出现后不久就进行头颅超声检查结果可能依然为正常假阴性状态。COWAN 等^[11]对 47 例围生期缺血性脑卒中婴儿进行头颅超声检查,症状出现的最初 3 d 灵敏度为 68%,4~10 d 检测的灵敏度增至 87%,因此头颅 B 超的敏感性在症状出现 72 h 后更高,并且头颅超声还需要依靠技术人员的经验及临床技术。

核磁共振对于围生期缺血性脑卒中患者来说是最敏感的,是检验围生期缺血性脑卒中的金标准。核磁共振中使用较为频繁的检查是 T1 加权(T1-weighted imaging, T1WI), T2 加权(T2-weighted imaging, T2WI), 弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWIDWI)。近年来一些 MRI 新技术如磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、功能磁共振(functional MRI)也逐渐应用于新生儿脑卒中的诊断^[12]。围生期缺血性脑卒中诊断 1 周后 T2WI 在受累的皮质和白质中的信号强度表现较高,在 24~48 h 内能够明显观察到,反之 T1WI 在皮质和白质中的信号表现较低。围生期缺血性脑卒中确诊 1 周后这种状况就发生改变, T2WI 在皮质中的信号强度变低,而 T1WI 的信号强度会增强^[13]。弥散加权成像的核磁共振成像是诊断围生期缺血性脑卒中的主要技术,因为其在急性阶段检测缺血性损伤的灵敏度较高,而最初时期 T1WI 和 T2WI 可能会得到假阴性结果。早期核磁共振成像是诊断围生期缺血性脑卒中的关键并且对于脑卒中后的预后也极为重要。ILVES 等^[14]的临床研究表明新生儿有轻度或中度缺血缺氧性脑病时,利用 DWIDWI 成像,能够明确显示大脑损伤坏死区域及阴影区域。

4 围生期脑卒中的治疗

在围生期缺血性脑卒中急性发展阶段,通过监测基础体征即用氧监测,血糖和体温的监测(应避免高热,尤其是在热疗过程中),维持正常的水和电解质、血红蛋白、氧饱和度和 pH 值,预防脱水和贫血/红细胞增多症等,可以明显地降低患儿后遗症的发生。目前针对脑卒中的治疗方法有多种,但它们在围生期缺血性脑卒中中的有效性和适应性还需要长期临床研

究。围生期缺血性脑卒中治疗难点在于最佳治疗时间较短,而临床上明确诊断的时间又相对滞后。在急性缺血缺氧性损伤阶段治疗最佳时间为发病的 6 h 内,而有部分患有围生期缺血性脑卒中的婴儿在 24 h 后才出现惊厥症状,另外早期的临床症状表现并不明显等,导致错失治疗的最佳时间。

围生期缺血性脑卒中最常见的临床表现为惊厥发作,可通过振幅整合脑电图或者完整脑电图来识别。对于惊厥的治疗大多数是通过中枢治疗,苯巴比妥作为首要治疗药物。小鼠中风模型和新生儿脑卒中模型研究证明他汀类药物,消炎药和神经营养因子等其他药物对围生期缺血性脑卒中的治疗是有效的,但上述药物的有效性仍需长期的临床观察^[15]。发生惊厥的围生期缺血性脑卒中患者在使用抗惊厥药物之后症状得到很好的缓解,但是由于长时间使用抗惊厥药物会有 10%~15% 的患儿产生耐药性^[3]。

围生期缺血性脑卒中的治疗目的在于恢复或重塑神经系统。围生期缺血性脑卒中的典型症状主要在出生 24 h 后出现,而不是观察到急性损伤时才出现,但在临床上使用溶栓治疗围生期缺血性脑卒中的大多数是年龄稍大的患有动脉脑卒中的儿童,出于对安全问题的考虑在新生儿中的应用并不多。在欧洲,抗凝治疗在婴幼儿中主要用于患有先天性心脏病和遗传性血栓患儿,而患围生期缺血性脑卒中的婴幼儿中应用较少。

在全球范围内,目前的医学技术还无法检测到由围生期缺血性脑卒中引起的特定认知方面缺陷。认知障碍在出现惊厥或者偏瘫的儿童中较为常见,但目前并没有发现认知障碍与实质病变的范围、受损方向之间有一致的联系。在幼儿园(5~6 岁)阶段评估曾患有围生期脑卒中的儿童智力与健康人群没有明显不同,然而在学龄时期(6~11 岁)却发现他们的智力明显下降,此外他们在非语言推理、记忆和处理事物速度方面也表现出不足。对围生期缺血性脑卒中患儿进行长时间的随访发现儿童在一个或多个智力检测中智力显著下降,只是智力下降表现的时间可能会存在差异。因此早期诊断对于认知障碍的治疗极为重要,早期诊断、早期治疗可将围生期缺血性脑卒中引起的认知障碍降到最低。

5 用药指导

对于大多数患有围生期缺血性脑卒中的新生儿应避免使用抗血栓的药物,只有反复性的急性动脉性脑卒中或心脏栓塞、静脉窦血栓形成的患儿才建议使用阿司匹林和抗凝剂^[16]。一些婴幼儿被诊断出特殊症状如血栓形成,可能将来出现血栓性疾病(不仅仅是脑卒中)的风险会更高。新生儿期后可以使用抗惊厥药物,但是没有数据表明维持这种治疗就能预防将来癫痫的发生,并且长时间使用抗惊厥药物对人体也有影响。

目前的研究发现重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)在围生期缺血性脑卒中中的应用较广, rhEPO 能减少氧缺血诱导自由基的形成和炎症,在小鼠新生儿脑卒中的模型中发现应用 rhEPO 可以减少梗死面积并能改善认知功能。BENDERS 等^[15]通过对 21 例围生期缺血性脑卒中婴儿进行 rhEPO 安全性评估,在使用 rhEPO 期间检查血流动力学(心率、血压)或者血液系统(血红蛋白、凝血酶原或者活化部分凝血酶原时间)等指标,结果发现没有出现不良事件,也就是 rhEPO 在围生期缺血性脑卒中中使用是安全的。有试验表明患有脑卒中的成年人应用 rhEPO 处理是有效的, rhEPO 治疗在梗死面积和预后方面都能起到积极的效果^[17]。新生儿和儿童安全使用 rhEPO 的安全剂量一直被广泛研究, JUUL 等^[18]的研究发现高剂量的 rhEPO 对低体质量新生儿有神经保护作用。

大多数新生儿脑卒中患者通过应用 rhEPO 或是调节 rhEPO 的剂量发现, rhEPO 对患儿起到神经保护作用并且能减少梗死面积,并且研究表明 rhEPO 的治疗效果,女性优于男性。 rhEPO 的神经保护的作用机制是 rhEPO 作为一种营养因子以保护神经及神经元,因此人们认为 rhEPO 的使用应该是长期使用。WEBER 等^[19]研究表明 rhEPO 起神经保护作用的剂量应该在 1 000~5 000 IU/kg,若是剂量超过了 20 000 IU/kg 可能会产生不良反应。目前由于缺乏围生期缺血性脑卒中诊断方面的相关知识而忽略患儿的病情,可能使得患儿的诊断和治疗被延误,但 rhEPO 在脑卒中 24~48 h 后也有神经保护作用。

6 预 后

在新生儿时期(自胎儿娩出脐带结扎至生后 28 d)之后,治疗围生期缺血性脑卒中的主要方面是治疗其引起的后遗症。目前大多数的研究主要是在于对运动障碍的治疗,针对运动障碍一旦发现症状应尽早治疗,传统治疗运动障碍引起的损伤主要是减少肌肉僵直状态和扩大活动范围,运动障碍引起的严重痉挛可通过口服药物或者是注射肉毒杆菌毒素缓解并且可以结合高强度的物理治疗。

癫痫是围生期缺血性脑卒中的临床表现之一,但也作为后遗症的一种,可通过适当的药物缓解。癫痫在目前虽不能被治愈,但可以使用抗癫痫药物使病情得到缓解,由于长时间的使用抗癫痫药物可能会产生耐药性,虽然耐药比例不高,但是仍需关注耐药性的产生,对于严重癫痫引起的神经组织病变也可通过外科手术切除。围生期缺血性脑卒中导致儿童认知障碍、视觉缺陷因此可能需要学校、家庭、社会更多的关心或者是接受特殊的教育,尤其是在参加一些学校活动例如竞赛、阅读等应该被关心,加强与围生期缺血性脑卒中患病儿童沟通,消除他们的自卑心理,改善他们的生活质量等都是必要的。围生期缺血性脑

卒中运动障碍的预后发展较好,运动障碍是婴幼儿发展中比较早的。运动神经损伤的表现形式主要是脑瘫,以单侧痉挛性脑瘫为主。婴幼儿出现早期癫痫和异常症状时应结合患儿损伤的位置、范围、脑电图的结果,在出院时建议行神经学检查预测运动结果。然而,年龄和早期影像学检查结果作为预测预后的两个主要因素^[20]。

总之,围生期缺血性脑卒中不仅影响婴幼儿的身体健康,还能引起一系列的后遗症严重影响患儿以后的生活质量,因此对围生期缺血性脑卒中的进展认识就显得尤为重要,争取做到早期发现,早期诊断,早期治疗。目前国内对围生期缺血性脑卒中的研究较少,针对围生期缺血性脑卒中的治疗,患者可通过长期使用 rhEPO 保护神经,减少因脑卒中引起的神经损伤。围生期缺血性脑卒中的预后对患儿以后的生活、学习影响较大,积极治疗减少后遗症的发生对患儿极为重要。

参考文献

- [1] LEHMAN L L, BEAUTE J. Workup for perinatal stroke does not predict recurrence[J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2078-2083.
- [2] KOCAK O, YARAR C, TURHAN A B, et al. Evaluation of hypercoagulability state in perinatal arterial ischemic stroke with rotation thromboelastometry [J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(12): 2395-2401.
- [3] VAN DERAA N E, BENDERS M J, GROENENDAAL F, et al. Neonatal stroke: a review of the current evidence on epidemiology pathogenesis, diagnostics and therapeutic options[J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(4): 356-364.
- [4] ILVES P, LAUGESAAR R, LOORITS D, et al. Presumed perinatal stroke: Risk factors, clinical and radiological findings[J]. *Child Neurol*, 2016, 31(5): 621-628.
- [5] LI C, MIAO J K. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2017, 24(8): 1006-1015.
- [6] ELBERS J, VIERO S, MACGREGOR D, et al. Placental pathology in neonatal stroke[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(3): e722-e729.
- [7] LEE J, CROEN L A, BACKSTRAND K H, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant[J]. *JAMA*, 2005, 293(6): 723-729.
- [8] FOX C K, GLASS H C, SIDNEY S, et al. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2016, 86(23): 2179-2186.
- [9] KUCZYNSKI A M, SEMRAU J A, KIRTON A, et al. Kinesthetic deficits after perinatal stroke: robotic measurement in hemiparetic children [J]. *Neuroeng Rehabil*, 2017, 14(1): 13.
- [10] 马娟, 陈龙, 薛颖, 等. 振幅整合脑电图在新生儿窒息早期诊断和预后评估中的临床价值[J]. *重庆医学*, 2017, 46(15): 2037-2038.
- [11] COWAN F, MERCURI E, GROENENDAAL F, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90(3): F252-256.
- [12] WAGENAAR N, VAN DER AA N E, GROENENDAAL F, et al. MR imaging for accurate prediction of outcome after perinatal arterial ischemic stroke: Sooner not necessarily better[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(4): 666-670.
- [13] CARLSON H L, MACMASTER F P, HARRIS A D, et al. Spectroscopic biomarkers of motor cortex developmental plasticity in hemiparetic children after perinatal stroke [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 38(3): 1574-1587.
- [14] ILVES P, LAUGESAAR R. Presumed perinatal stroke: risk factors, clinical and radiological findings [J]. *Child Neurol*, 2016, 31(5): 621-628.
- [15] BENDERS M J, VAN DER AA N E, ROKS M, et al. Feasibility and safety of erythropoietin for neuroprotection after perinatal arterial ischemic stroke [J]. *Pediatr*, 2014, 164(3): 481-486.
- [16] BASU A P, PEARSE JE, BAGGALEY J, et al. Participatory design in the development of an early therapy intervention for perinatal stroke [J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1): 33.
- [17] IWAI M, STETLER R A, XING J, et al. Enhanced oligodendrogenesis and recovery of neurological function by erythropoietin after neonatal hypoxic/ischemic brain injury [J]. *Stroke*, 2010, 41(5): 1032-1037.
- [18] JUUL S E, MCPHERSON R J, BAUER L A, et al. A phase I / II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety [J]. *Pediatrics*, 2012, 122(2): 383-391.
- [19] WEBER A, DZIETKO M, BERNS M, et al. Neuronal damage after moderate hypoxia and erythropoietin [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 20(2): 594-600.
- [20] CHEN C Y, GEORGIEFF M, ELISON J, et al. Understanding brain reorganization in infants with perinatal stroke through neuroexcitability and Neuroimaging [J]. *Pediatr Phys Ther*, 2017, 29(2): 173-178.

(收稿日期: 2018-08-18 修回日期: 2018-11-21)