

进展性卒中的研究进展

蒙科帆 李长清

重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400000

通信作者: 李长清

【摘要】 卒中是全球范围内第二大死因,且脑卒中已成为国内的第一位致死原因,其中急性缺血性卒中占 80%,据统计有大约 1/3 的患者会在发病 1 周内出现神经功能恶化,较其他卒中患者具有更高的致残率及病死率,这一类型卒中多归类为进展性脑卒中。进展性卒中是脑卒中患者预后不良的重要原因,提高早期认识对其预防及改善预后具有重要意义,目前进展性卒中国内外无统一的临床共识或指南,故本文就其定义、发病机制、危险因素、影像学特点及治疗进行系统综述,旨在探讨进展性卒中科学的诊断标准、早期识别信号、预防措施及治疗方法,以期降低脑卒中的致死、致残率,改善患者远期神经功能。

【关键词】 进展性卒中;早期神经功能恶化;发病机制;危险因素

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 08-1017-06

Research progress of progressive stroke

MENG Kefan, LI Changqing

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000

Corresponding author: LI Changqing

【Abstract】 Stroke is the second largest cause of death worldwide, and stroke has become the first cause of death for Chinese people, of which acute ischemic stroke accounts for 80%. According to statistics, about 1/3 of the patients will have neurological deterioration within one week of onset, and have higher disability rate and mortality than other stroke patients. This type of stroke is mostly classified as progressive stroke (PS). Progressive stroke is an important reason for poor prognosis of stroke patients. Improving early understanding is of great significance for its prevention and improvement of prognosis. At present, there is no unified clinical consensus or guideline for progressive stroke at home and abroad. Therefore, this paper systematically reviews its definition, pathogenesis, risk factors, imaging characteristics and treatment, aiming to explore the scientific diagnostic criteria, early identification signals, preventive measures and treatment methods of progressive stroke, so as to reduce the mortality and disability rate of stroke and improve the long-term neurological function of patients.

【Key words】 Progressive stroke; Early neurological deterioration; Pathogenesis; Risk factors

在全球范围内,卒中是第二大死因,并且是造成死亡与残疾的第三大主要原因^[1],脑卒中已成为国内的第一位致死原因,且发病年龄逐步呈年轻化趋势。进展性卒中(Progressive stroke, PS)发病率在 13.3%~36.8%^[2],其更高的致残率和病死率,为家庭及临床工作带来沉重的负担。本文就 PS 研究现况进行系统综述。

1 定义

进展性卒中目前国际上尚无统一的指南及共识,不同国家及区域对其定义称呼也有所不同,如早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)、进行性卒中(stroke in progression, SIP)等。不同的卒中量表评分系统提出的诊断标准各异,国际上使用较广泛的是 2004 年欧洲进展性中风研究

DOI: 10.12083/SYSJ.220378

本文引用信息:蒙科帆,李长清.进展性卒中的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(8):1017-1022.

DOI: 10.12083/SYSJ.220378

Reference information: MENG Kefan, LI Changqing. Research progress of progressive stroke [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(8):1017-1022. DOI: 10.12083/SYSJ.220378

(EPSS)组^[3]使用the Scandinavian Stroke Scale (SSS)评分系统提出的诊断标准:认为发病 7 d 内 SSS 评分中下降 ≥ 3 分,包括意识水平、上下肢及眼球运动评分,或语言功能评分下降 ≥ 2 分为进展性卒中,并以发病 3 d 为界将其分为早发型神经功能恶化和晚发型神经功能恶化。SALEEM、CHUNG 等^[4-5]认为使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes Of Health Stroke Scale,NIHSS)提出的诊断标准为发病 7 d 内 NIHSS 评分至少增加 2 分(包括意识、肢体运动各 1 分)或 4 分为进展性卒中。部分学者认为在最初的 48 h 内加拿大卒中量表评分增加 1 分也可定义为进展性卒中^[6]。

2 发病机制

2.1 症状性出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH) 通过影像学证实梗死区域内脑出血引起的患者神经功能恶化,NIHSS 评分增加至少 ≥ 2 分^[7-8]。TANAKA 等^[9]发现该机制占比约为 6.1%,且在溶栓后进展性卒中患者中可高达 20%。

2.2 卒中复发(early recurrent ischemic stroke, ERIS) 大部分定义为急性卒中患者在 3 周内的初始神经功能状态已稳定 ≥ 24 h,后出现新的神经功能障碍,在影像学上有相应的缺血性病变证据,提示侵犯最初未受影响的血管区域,多发生于心源性栓塞(房颤)、动脉到动脉栓塞等机制患者中^[10-12]。

2.3 缺血进展(Ischemia progression, IS) 被认为排除颅内出血转化、脑水肿、卒中复发等原因后由早期梗死或其他病变的发展出现的神经功能恶化,其 NIHSS 评分加重至少 2 分^[13],侧支血流丧失而导致的次要血流动力学或代谢紊乱被认为是不明原因的神经功能恶化的主要机制,血栓延展可能是缺血进展原因^[9]。

2.4 恶性脑水肿(malignant edema) 作为进展性卒中的一个原因仅在少数研究中被报道^[10],发病率为 14%~27%,主要通过占位效应对周围脑组织进行压迫损害,引起颅内压升高,导致压迫区域附近脑组织灌注进一步减少引起神经功能恶化。

3 危险因素

3.1 Toast 分型及梗死部位 国际上广泛认可的脑梗死分型是 TOAST 分型。SIEGLER 等^[14]发现在大动脉粥样硬化型和腔隙性脑梗死中,卒中进展的比例最高。溶栓后 24 h 内发现大动脉粥样硬化与缺血进展引起的 END 显著相关,但在心源性栓塞中没有^[15]。

进展在大动脉闭塞性疾病患者中最常见^[16],在栓塞性卒中患者中最不常见,可能原因为以栓塞机制发病时起病急骤,栓塞部位常见为 MCA,发病时无有效的侧支血管代偿,神经损伤多已达高峰,而大动脉粥样硬化型脑梗死患者血管病变较广泛,常为慢性闭塞,颅内外多有侧支血管代偿维持脑灌注,但患者脑血流自身调节受损、血压波动、血糖血脂损害血管内皮加快血栓形成或其他缺血性改变降低脑缺血区域灌注而增加大动脉粥样硬化型卒中患者进展风险^[9]。有研究发现小的非腔隙性梗死患者在症状出现后 7 d 内神经系统恶化的发生率为 13%^[17],这些患者的神经功能恶化影像学 DWI 常提示复发性梗死,多见于心源性栓塞患者中^[18]。ICA 闭塞、脑梗死^[16]、MCA (M1)闭塞、PCA 梗死、桥脑梗死、纹状囊膜梗死,病变大小 15~30 mm 是 48~72 h 后神经功能恶化的独立预测因素^[13,19-20]。上述情况梗死发生卒中进展可能原因与神经束密集、血流动力学不稳定、侧支循环代偿、缺血进展、脑水肿有关。

3.2 血脂 血脂异常是动脉粥样硬化和脑梗死的一个既定的危险因素^[21]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的促炎特性和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的抗炎特性在血管疾病进展中发挥着重要作用。载脂蛋白 B(apoB)覆盖极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白和低密度脂蛋白颗粒^[22],其水平代表了潜在的致动脉粥样硬化颗粒的总数。apoB 的氧化会刺激促炎细胞因子的产生,并加剧血栓形成。载脂蛋白 A-I(apoA-I)是 HDL-胆固醇的主要载脂蛋白,在各种动脉粥样硬化模型中,它将胆固醇从血管壁反向转移到肝脏,减少血小板聚集和炎症^[23]。apoB/apoA-I 比值是一种脂肪生成指数,RYU 等^[24]研究发现 apoB/apoA-I 的比值与早期神经功能恶化相关,其在大动脉粥样硬化型卒中中具有特定意义,但在其他卒中亚型中无明显相关。GORELICK 等^[25]发现早期开始他汀类药物,可降低神经功能恶化的风险。

3.3 抗血小板药物抵抗 SIP 在急性卒中患者中非常常见,抗血小板药物是脑梗死的主要治疗药物,相关研究^[26]调查了急性脑梗死患者中 PS 的发生率及其与氯吡格雷相关基因的 16 个变异的相关性,LIN 等^[27]发现 25.3%的患者患有 END。CYP2C19*2rs4244285、P2Y12rs16863323、GPIIb/IIIa rs2317676 的基因相互作用对 END 风险有协同效应,三种变异之间的高危相互作用是 SIP 的独立预测因子。携带 CYP2C19*2AG/AA(CYP2C19*2 功能降低等位基因)和氯吡格雷抵抗的患者与 PS 风险相关,双重抗血小板治疗与较低

的 PS 风险相关。其未携带 CYP2C19*2 功能降低等位基因的患者接受氯吡格雷加阿司匹林治疗的患者与单独接受氯吡格雷的患者之间, SIP 的发生率无显著差异。对于至少一种 CYP2C19*2 功能降低等位基因的携带者, 阿司匹林+氯吡格雷双重抗血小板治疗在减少 PS 和抑制血小板聚集方面比单独使用氯吡格雷更有效。人群中部分存在阿司匹林抵抗 (aspirin resistance AR), 杨阿莉等^[28]发现 AR 是 END 危险因素, 血栓延伸是导致 END 的原因之一^[12], 抗血小板治疗对血小板活化的抑制不足可能导致血栓扩张或更大的血栓, 进一步可能导致神经功能恶化^[29-30]。

3.4 血压 缺血性脑卒中患者多伴有血压升高, 早期不恰当的对血压进行处理可能导致患者病情变化, OIS 等^[31]发现血压可能通过改变血流动力学稳态来加速神经功能恶化的发展, 脑血流动力学储备的减少和侧支血供的缺失可能与神经功能恶化有关^[32-34], 而侧支血流的存在可能与急性缺血性脑卒中的早期自发性神经系统改善有关, CHUNG 等^[35]研究发现血压变异性 (BPV) 与缺血性脑卒中急性期神经功能恶化的发生呈独立和线性相关。

3.5 血糖 LEE 等^[36]发现糖化白蛋白 (glycated albumin GA) 与缺血性卒中 END 的发生和不良功能预后密切相关。在糖尿病前期患者及糖尿病患者中, 高 GA 组 (>16%) 和 HbA1c > 7.0% 是 SIP 的预测因子。快速的血糖波动产生氧化应激和活性氧^[37], 进展为微血管和大血管损伤, 增加了血脑屏障的破坏, 并促进了颅脑出血、神经元损伤。

3.6 肌钙蛋白 心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 是一种控制钙介导的心肌收缩细胞内蛋白, cTnI 升高也常见于高达 34% 的急性缺血性卒中患者中^[38-39]。NAM 等^[40]发现高血清 cTnI 水平与 AF 相关卒中患者的 PS 相关。缺血性脑卒中急性期 cTnI 升高的机制不明, 可能与隐性心脏病或神经源性心脏综合征有关。

3.7 BUN/Cr 高比值 尿素氮水平可能广泛地表明了潜在的肝肾脑血管易感性, KELLY 等^[41]发现急性缺血性卒中后几天的脱水与 BUN/Cr 比率的增加和静脉血栓栓塞的倾向相关, BUN/Cr 比值较高的卒中患者可能有早期恶化的风险。LIN 等^[42]研究发现血尿素氮/肌酐比值 (BUN/Cr) 升高在进展性卒中患者中较为常见, 经多因素分析, 其值 > 15 可能是 SIP 的独立预测因子。

3.8 血红蛋白和白蛋白升高 血液黏度已被发现与主要心血管事件的发生有关^[43], 血红蛋白和白蛋白升高与血黏度有密切关系, CHANG 等^[37]研究发现血

红蛋白和白蛋白升高是急性缺血性卒中后住院期间持续神经恶化的危险因素, 这表明血液黏度可能也与神经系统恶化有关。

3.9 氧化应激 在脑卒中后损伤的进化过程中起着重要的作用, 因为它可以激活金属蛋白酶, 然后导致血脑屏障的破坏, 炎症细胞因子通过破坏血脑屏障的完整性, 显著促进脑水肿的发展, 导致卒中进展。HE 等^[44]发现水通道蛋白 4 (AQP-4) 是一种双向的水转运蛋白, AQP-4 在炎症相关疾病中表达上调, 在水肿的形成中起着关键作用。

3.10 入院时三甲胺 N-氧化物 (TMAO) 水平 TMAO 升高可能与急性缺血性卒中后的神经功能恶化有关^[45]。三甲胺 N-氧化物 (TMAO) 与动物和人类动脉粥样硬化的发展有关, 增加 TMAO 可直接导致血小板的高反应性, 并增加血栓形成风险, 增加循环 TMAO 水平会损害线粒体。线粒体能量代谢损伤可减少 ATP 的产生, 加重钙缓冲液损伤和过氧化氢的生成, 这被认为是脑缺血-再灌注损伤中的关键作用。

3.11 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) hs-CRP 水平是心源性栓塞卒中患者 SIP 的一个独立危险因素^[46], hs-CRP 作为一种急性期反应物和全身炎症的指标, 其水平也可能因急性脑梗死后的液体积聚和水肿而升高。在相关报道中房颤患者提示血栓发生的风险增加, 高风险的 hsCRP 水平是 AF-S (房颤卒中) 患者 PS 的一个独立危险因素, 而非 AF-S 患者的任何 hsCRP 风险水平都与 SIP 无相关性。

3.12 睡眠呼吸暂停 (sleep apnea, SA) SA 的严重程度与 SIP 的增加相关^[47]。呼吸暂停可导致夜间脑缺血, 加重包括半暗带在内的脑损伤, 促进神经功能恶化。

3.13 其他因素 甘油三酯-葡萄糖指数与单个皮质下梗死的早期神经功能恶化相关^[48]。既往研究还发现包括年龄, 糖尿病共病条件, 关节硬化症, 慢性心脏病, 高体温, 癫痫发作, 入院时卒中严重程度 (高 NIHSS 评分) 和纤维蛋白原浓度等危险因素。

4 影像应用

4.1 颅脑 CT 及 MR 影像在静脉和动脉内缺血性卒中治疗中起着重要的作用。计算机断层扫描 (CT)/CT 血管成像或磁共振 (MR)/MR 血管成像用于排除模拟卒中和出血^[49], 确定卒中的原因和机制, 确定脑梗死的扩展和确定动脉闭塞。

4.2 脑灌注及弥散成像技术 血流的可视化和定量

是脑血管疾病诊疗评价的重要内容。影像技术通过灌注或弥散加权评估,包括脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV),平均运输时间(MTT)、 T_{max} 和 time-to-peak (TTP)等^[50],识别潜在可行脑组织半暗带和不可逆脑核心梗死病变的扩展、动脉侧支循环的状态等评估卒中进展的风险。GWAK等^[51]发现 $T_{max}>6$ s可以识别由大血管闭塞引起的轻微卒中后的END高危患者。MR技术弥散加权成像(DWI),可在急性卒中发病数分钟内明确责任病灶,其灵敏度高达88%~100%,但KIM等^[52]发现在临床中有部分(小脑、脑干)后循环卒中患者早期DWI阴性表现,发生神经功能恶化其DWI阳性转化率较高,可能与影像技术的限制或原发性缺血损伤严重程度不足以引起生物学变化,导致DWI上最初没有病变,而继发性损伤(如卒中复发或长期缺血负担)随后发生,最终使病变可检测到。

4.3 FVH 在某些卒中患者核磁FLAIR序列可以见到相对于蛛网膜下腔的条状、点状或管状高信号出现^[53],即液体衰减反转恢复血管高信号征(FLAIR vascular hyperintensity, FVH),FVH是血流缓慢的结果,包括顺行血流动力学受损和逆行侧支血流量受损,其意义提示了颅内血管急性闭塞或严重狭窄,FVH的出现可能与DWI上梗死核心体积较小,缺血半暗区面积较大(DWI-PWI不匹配较大)有关。

4.4 多普勒超声 TCD已被用于通过静脉溶栓的血流动力学变化来评估血管的再通化和END后的高灌注状态^[54]。TCD可经济并安全的评估脑血流动力学状况,评估卒中进展的风险,其参数脉搏指数(PI)与颅内压增加有关,平均血流速度(MFV)/平均动脉压(MBP)与脑血流自动调节功能障碍相关, $PI \geq 0.85$ 和 $MFV/MBP \geq 0.84$ 是END的独立预测因子。

5 治疗

早期开始他汀类药物治疗,与神经系统的改善有关,可明显减少大动脉粥样硬化型脑梗死早期神经功能恶化的事件发生^[31]。神经系统恶化的处理在很大程度上取决于潜在的原因^[55]。在寻找病因时,可以采用一些基本的干预措施:补充氧气、气道管理、血糖调控、床头位置改变、调控血压维持脑灌注,有脑疝迹象的渗透治疗,苯二氮草类药物持续惊厥发作等。

在大约十分之一接受静脉注射rt-PA治疗急性缺血性卒中的患者中发生了PS,溶栓后早期使用抗血小板、抗凝药物增加了神经功能恶化率^[56],其中

sICH占SIP总原因的三分之一,故正确使用溶栓药物、抗血小板等抗栓药物也是预防卒中进展的关键。

急性卒中后的氯吡格雷抵抗(CR)和PS相当常见,且CR与PS的高风险相关,氯吡格雷联合阿司匹林治疗对血小板聚集的抑制作用更强,并可能对PS提供保护^[30]。有研究显示尿激酶介导的静脉溶栓后早期给予替罗非班可减少早期神经功能恶化,改善分支动脉粥样硬化疾病患者的长期预后^[57-58],且替罗非班在小动脉闭塞型的亚组患者中能显著改善神经功能症状,sICH发生率与阿司匹林无明显差异^[59-60]。

在五分之一的大血管闭塞和轻度症状患者中在病程早期能观察到急性神经功能恶化NIHSS ≥ 4 分,严重影响功能预后,抢救性动脉取栓^[61]与神经功能恶化患者出院时临床结局的改善相关,但“穿刺再通时间”(PTR)^[62]也是与END相关的独立危险因素,故合理的血管内治疗也是进展性卒中的方法之一。

6 展望

进展性脑卒中致残率及病死率高,且其神经功能恶化常出现在院内治疗期间,容易造成医患纠纷,临床上如能早期识别该类患者对其进行防治,将极大程度改善患者预后,但目前关于PS研究无统一指南,现研究虽增多,但相关研究结果无特异性,故需进行更高质量的研究,指导临床工作。

7 参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (10): 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422 (21) 00252-0.
- [2] 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. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308327.
- [3] SENERS P, BARON J C. Revisiting 'progressive stroke': incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. *J Neurol*, 2018, 265 (1): 216–225. DOI: 10.1007/s00415-017-8490-3.
- [4] SALEEM Y, NOGUEIRA R G, RODRIGUES G M, et al. DC. Acute Neurological Deterioration in Large Vessel Occlusions and Mild Symptoms Managed Medically [J]. *Stroke*, 2020, 51 (5): 1428–1434. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027011.
- [5] CHUNG J W, 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): 2099–2106. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000675.
- [6] MIYAMOTO N, TANAKA Y, UENO Y, et al. Demographic, clinical, and radiologic predictors of neurologic deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,

- 2013, 22 (3) : 205–210. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.018.
- [7] KIM J M, MOON J, AHN S W, et al. The Etiologies of Early Neurological Deterioration after Thrombolysis and Risk Factors of Ischemia Progression [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (2) : 383–388. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.010.
- [8] PARK T H, LEE J K, PARK M S, et al. Neurologic deterioration in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Neurology*, 2020, 95 (16) : e2178–e2191. DOI: 10.1212/WNL.000000000010603.
- [9] TANAKA K, MATSUMOTO S, FURUTA K, et al. Differences between predictive factors for early neurological deterioration due to hemorrhagic and ischemic insults following intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49 (4) : 545–550. DOI: 10.1007/s11239-019-02015-4.
- [10] SENERS P, TURC G, TISSERAND M, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis: incidence, predictors, and associated factors [J]. *Stroke*, 2014, 45 (7) : 2004–2009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005426.
- [11] JEONG H G, KIM B J, YANG M H, et al. Neuroimaging markers for early neurologic deterioration in single small subcortical infarction [J]. *Stroke*, 2015, 46 (3) : 687–691. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007466.
- [12] BOULENOIR N, TURC G, HENON H, et al. Early neurological deterioration following thrombolysis for minor stroke with isolated internal carotid artery occlusion [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (2) : 479–490. DOI: 10.1111/ene.14541.
- [13] SIEGLER J E, SAMAI A, SEMMES E, et al. Early Neurologic Deterioration after Stroke Depends on Vascular Territory and Stroke Etiology [J]. *J Stroke*, 2016, 18 (2) : 203–10. DOI: 10.5853/jos.2016.00073.
- [14] SIEGLER J E, BOEHME A K, ALBRIGHT K C, et al. Beasley TM, Martin-Schild SA proposal for the classification of etiologies of neurologic deterioration after acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22 (8) : e549–556. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.012.
- [15] YU W M, ABDUL-RAHIM A H, CAMERON A C, et al. The Incidence and Associated Factors of Early Neurological Deterioration After Thrombolysis: Results From SITS Registry [J]. *Stroke*, 2020, 51 (9) : 2705–2714. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028287.
- [16] MIYAMOTO N, TANAKA Y, UENO Y, et al. Demographic, clinical, and radiologic predictors of neurologic deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22 (3) : 205–210. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.018.
- [17] MATSUMOTO N, KIMURA K, YOKOTA C, et al. Early neurological deterioration represents recurrent attack in acute small non-lacunar stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2004, 217 (2) : 151–155. DOI: 10.1016/j.jns.2003.09.003.
- [18] CONG L, MA W. Early neurological deterioration in cardiogenic cerebral embolism due to nonvalvular atrial fibrillation: Predisposing factors and clinical implications [J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (2) : e01985. DOI: 10.1002/brb3.1985.
- [19] WEIMAR C, MIECK T, BUCHTHAL J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62 (3) : 393–397. DOI: 10.1001/archneur.62.3.393.
- [20] LI H, DAI Y, WU H, et al. Predictors of Early Neurologic Deterioration in Acute Pontine Infarction [J]. *Stroke*, 2020, 51 (2) : 637–640. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027239.
- [21] HONG K S, BANG O Y, KANG D W, et al. Stroke statistics in Korea; part I. Epidemiology and risk factors; a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke [J]. *J Stroke*, 2013, 15 (1) : 2–20. DOI: 10.5853/jos.2013.15.1.2.
- [22] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473 (7347) : 317–325. DOI: 10.1038/nature10146.
- [23] BARTER P J, NICHOLLS S, RYE K A, et al. Antiinflammatory properties of HDL [J]. *Circ Res*, 2004, 95 (8) : 764–72. DOI: 10.1161/01.RES.0000146094.59640.13.
- [24] RYU W S, SCHELLINGERHOUT D, JEONG S W, et al. Association between Serum Lipid Profiles and Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (8) : 2024–2030. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.009.
- [25] CHUNG J W, GORELICK P B, BAE H J. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. *J Hypertens*, 2015, 33 (10) : 2099–2106. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000675.
- [26] YI X, ZHOU Q, ZHANG Y, et al. Variants in clopidogrel-relevant genes and early neurological deterioration in ischemic stroke patients receiving clopidogrel [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20 (1) : 159. DOI: 10.1186/s12883-020-01703-6.
- [27] LIN J, HAN Z, WANG C, et al. Dual therapy with clopidogrel and aspirin prevents early neurological deterioration in ischemic stroke patients carrying CYP2C19*2 reduced-function alleles [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74 (9) : 1131–1140. DOI: 10.1007/s00228-018-2468-7.
- [28] 杨莉莉, 胡亚梅, 向莉, 等. 进展性缺血性脑卒中与阿司匹林抵抗及 PEAR 1 基因型的相关性研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22 (1) : 1–5. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.01.001
- [29] YI X, WANG C, LIU P, et al. Antiplatelet drug resistance is associated with early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke in the Chinese population [J]. *J Neurol*, 2016, 263 (8) : 1612–1619. DOI: 10.1007/s00415-016-8181-5.
- [30] YI X, LIN J, WANG Y, et al. Response to clopidogrel is associated with early neurological deterioration after acute ischemic stroke [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (28) : 19900–19910. DOI: 10.18632/oncotarget.24945.
- [31] OIS A, MARTINEZ-RODRIGUEZ J E, MUNTEIS E, et al. Steno-occlusive arterial disease and early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25 (1/2) : 151–156. DOI: 10.1159/000113732.
- [32] ALVAREZ F J, SEGURA T, CASTELLANOS M, et al. Cerebral hemodynamic reserve and early neurologic deterioration in acute ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24 (11) : 1267–1271. DOI: 10.1097/01.WCB.0000139370.93203.4A.
- [33] TONI D, FIORELLI M, ZANETTE E M, et al. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. A serial study with transcranial Doppler ultrasonography [J]. *Stroke*, 1998, 29 (6) : 1144–1148. DOI: 10.1161/01.str.29.6.1144.
- [34] SERENA J, RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, CASTELLANOS M. Deterioration in acute ischemic stroke as the target for neuroprotection [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21 Suppl 2 : 80–88. DOI: 10.1159/000091707.
- [35] CHUNG J W, GORELICK P B, BAE H J. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. *J Hypertens*, 2015, 33 (10) : 2099–2106. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000675.
- [36] LEE S H, KIM Y, PARK S Y, et al. Pre-Stroke Glycemic Variability Estimated by Glycated Albumin Is Associated with Early Neurological Deterioration and Poor Functional Outcome in Prediabetic Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2021, 50 (1) : 26–33. DOI: 10.1159/000511938.
- [37] CHANG J Y, KIM W J, KWON J H, et al. Prestroke Glucose Control and Functional Outcome in Patients With Acute Large Vessel Occlusive Stroke and Diabetes After Thrombectomy [J].

- Diabetes Care, 2021, 44 (9) : 2140–2148. DOI: 10.2337/dc21-0271.
- [38] ETGEN T, BAUM H, SANDER K, et al. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis[J]. Stroke, 2005, 36(2):270–275. DOI:10.1161/01.STR.0000151364.19066.a1.
- [39] DI ANGELANTONIO E, FIORELLI M, TONI D, et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(1):76–81. DOI:10.1136/jnnp.2004.041491.
- [40] NAM K W, KIM C K, YU S, et al. Elevated troponin levels are associated with early neurological worsening in ischemic stroke with atrial fibrillation[J]. Sci Rep, 2020, 10(1) : 12626. DOI: 10.1038/s41598-020-69303-5.
- [41] KELLY J, HUNT B J, LEWIS R R, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke [J]. QJM, 2004, 97(5):293–296. DOI:10.1093/qjmed/hch050.
- [42] LIN L C, YANG J T, WENG H H, et al. Predictors of early clinical deterioration after acute ischemic stroke [J]. Am J Emerg Med, 2011, 29(6):577–581. DOI:10.1016/j.ajem.2009.12.019.
- [43] JEONG S K, CHO Y I, DUEY M, et al. Cardiovascular risks of anemia correction with erythrocyte stimulating agents: should blood viscosity be monitored for risk assessment? [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2010, 24 (2) : 151–160. DOI: 10.1007/s10557-010-6239-7.
- [44] HE Y, YANG Q, LIU H, et al. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood–brain barrier disruption and AQP4 up-regulation [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8) : 104997. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104997.
- [45] HOU L, ZHANG Y, ZHENG D, et al. Increasing trimethylamine N-oxide levels as a predictor of early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. Neurol Res, 2020, 42(2) : 153–158. DOI:10.1080/01616412.2019.1710416.
- [46] DUAN Z, GUO W, TANG T, et al. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and early neurological deterioration in stroke patients with and without atrial fibrillation [J]. Heart Lung, 2020, 49(2) : 193–197. DOI:10.1016/j.hrtlng.2019.10.009.
- [47] YOON C W, PARK H K, BAE E K, et al. Sleep Apnea and Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(2) : 104510. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104510.
- [48] NAM K W, KANG M K, JEONG H Y, et al. Triglyceride-glucose index is associated with early neurological deterioration in single subcortical infarction: Early prognosis in single subcortical infarctions [J]. Int J Stroke, 2021, 16 (8) : 944–952. DOI: 10.1177/1747493020984069.
- [49] VILELA P, ROWLEY H A. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke [J]. Eur J Radiol, 2017, 96: 162–172. DOI:10.1016/j.ejrad.2017.08.014.
- [50] SCALZO F, LIEBESKIND D S. Perfusion Angiography in Acute Ischemic Stroke [J]. Comput Math Methods Med, 2016, 2016: 2478324. DOI:10.1155/2016/2478324.
- [51] GWAK D S, KWON J A, SHIM D H, et al. Perfusion and Diffusion Variables Predict Early Neurological Deterioration in Minor Stroke and Large Vessel Occlusion [J]. J Stroke, 2021, 23(1):61–68. DOI:10.5853/jos.2020.01466.
- [52] KIM K, KIM B J, HUH J, et al. Delayed Lesions on Diffusion-Weighted Imaging in Initially Lesion-Negative Stroke Patients [J]. J Stroke, 2021, 23 (1) : 69–81. DOI: 10.5853/jos.2020.02110.
- [53] LI G, HUANG R, BI G. The impact of FLAIR vascular hyperintensity on clinical severity and outcome : A retrospective study in stroke patients with proximal middle cerebral artery stenosis or occlusion [J]. Neurol Sci, 2021, 42 (2) : 589–598. DOI: 10.1007/s10072-020-04513-3.
- [54] HE Y B, SU Y Y, RAJAH G B, et al. Trans-cranial Doppler predicts early neurologic deterioration in anterior circulation ischemic stroke after successful endovascular treatment [J]. Chin Med J (Engl) , 2020, 133 (14) : 1655–1661. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000881.
- [55] SIEGLER J E, MARTIN-SCHILD S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition [J]. Int J Stroke, 2011, 6 (3) : 211–212. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00596.x.
- [56] TANAKA K, MATSUMOTO S, FURUTA K, et al. Differences between predictive factors for early neurological deterioration due to hemorrhagic and ischemic insults following intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 49 (4) : 545–550. DOI: 10.1007/s11239-019-02015-4.
- [57] LIU B, ZHANG H, WANG R, et al. Early administration of tirofiban after urokinase-mediated intravenous thrombolysis reduces early neurological deterioration in patients with branch atheromatous disease [J]. J Int Med Res, 2020, 48(5) : 300060520926298. DOI:10.1177/0300060520926298.
- [58] 马冬璞, 肖茜茜, 李菲菲, 等. 替罗非班治疗进展性脑梗死临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(7) : 576–580. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.07.100
- [59] JUNG HANS U, SEITZ R J, AULICH A, et al. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GPIIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study [J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 12(4):308–312. DOI:10.1159/000047726.
- [60] PHILIPPS J, THOMALLA G, GLAHN J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban—experience in 35 patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(5):435–438. DOI:10.1159/000235987.
- [61] SALEEM Y, NOGUEIRA R G, RODRIGUES G M, et al. Acute Neurological Deterioration in Large Vessel Occlusions and Mild Symptoms Managed Medically [J]. Stroke, 2020, 51 (5) : 1428–1434. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.027011.
- [62] ZHONG X, TONG X, SUN X, et al. Early Neurological Deterioration Despite Recanalization in Basilar Artery Occlusion Treated by Endovascular Therapy [J]. Front Neurol, 2020, 11: 592003. DOI:10.3389/fneur.2020.592003.