

· 论著 ·

急性孤立性脑桥梗死神经功能缺损进展的危险因素分析

■ 姚丽, 樊嘉欣, 张宏, 李涛, 曹会芳, 吴海琴, 张桂莲

基金项目

国家自然科学基金资助项目 (81971116)

陕西省重点研发计划项目 (2019ZDLSF01-04)

陕西省自然科学基金资助项目 (2016JM8139)

作者单位

710004 西安

西安交通大学第二附属医院神经内科

通信作者

张桂莲

zhgl_2006@126.com

【摘要】

目的 探讨急性孤立性脑桥梗死 (acute isolated pontine infarction, AIPI) 神经功能缺损进展的危险因素、病因分型及预后。

方法 回顾性分析2015年1月—2018年6月在西安交通大学第二附属医院神经内科住院的AIPI患者临床资料, 根据其是否存在神经功能缺损进展, 将患者分为进展组与非进展组。记录两组患者一般资料、病因分型、椎-基底动脉延长扩张症 (vertebrobasilar dolichoectasia, VBD) 的发生率及预后, 通过多元逻辑回归分析确定AIPI神经功能缺损进展的危险因素。

结果 最终纳入122例AIPI患者, 进展组28例 (23.0%), 非进展组94例 (77.0%)。进展组在糖尿病患病率、入院时吞咽障碍发生率及出院时mRS评分均高于非进展组, 差异具有统计学意义。进展组病因分型中基底动脉分支动脉疾病 (basilar artery branch disease, BABD) 有16例 (57.1%), 小动脉疾病 (small artery disease, SAD) 有2例 (7.1%), 大动脉闭塞性疾病 (large artery occlusive disease, LAOD) 有10例 (35.7%), 进展组与非进展组差异有统计学意义 ($\chi^2=8.739, P=0.013$)。进展组VBD的发生率为25.0% (7/28), 高于非进展组的13.8% (13/94), 但两组比较差异无统计学意义 ($P=0.267$)。相比非进展组, 进展组不良预后比例显著增加 (46.4% vs 10.6%, $P<0.001$)。Logistic回归分析显示, 吞咽障碍是AIPI神经功能缺损进展的独立危险因素 ($OR\ 4.610, 95\%CI\ 1.461\sim14.546, P=0.009$)。

结论 AIPI的患者, 当存在糖尿病、吞咽障碍、VBD、病因分型BABD时可能更容易出现神经功能缺损进展; 吞咽障碍是AIPI神经功能缺损进展的独立危险因素; 发生神经功能缺损进展的AIPI患者预后不良的发生率增高。

【关键词】 急性孤立性脑桥梗死; 神经功能缺损; 病因分型; 吞咽障碍

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.09.004

Analysis of Risk Factors for Neurological Deficit Progression in Acute Isolated Pontine Infarction

YAO Li, FAN Jia-Xin, ZHANG Hong, LI Tao, CAO Hui-Fang, WU Hai-Qin, ZHANG Gui-Lian.
Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710004, China

Corresponding Author: ZHANG Gui-Lian, E-mail: zhgl_2006@126.com

【Abstract】

Objective To analyze the risk factors, etiological subtype and prognosis of neurological deficit progression in acute isolated pontine infarction (AIPI).

Methods The data of AIPI patients consecutively admitted in Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University from January 2015 to June 2018 were retrospectively analyzed. According to whether there was neurological deficit progression or not, all the patients were divided into progression group and non-progression group. The baseline clinical data, causative classification subtypes, incidence of vertebrobasilar dolichoectasia (VBD) and prognosis of the two groups were recorded and analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of neurological deficit progression in AIPI.

Results Finally, a total of 122 AIPI patients were included, with 28 cases (23.0%) in progression group and 94 cases (77.0%) in non-progression group. The rate of diabetes, dysphagia on admission and the mRS score at discharge in progression group were all higher than that in non-progression

group ($P<0.05$). The causative classification subtypes of the two groups had statistical difference ($\chi^2=8.739$, $P=0.013$), the progression group had 16 cases (57.1%) of basilar artery branch disease (BABD), 2 cases (7.1%) of small artery disease (SAD) and 10 cases (35.7%) of large artery occlusive disease (LAOD). The incidence of VBD in progression group (25%) was higher than that in non-progression group (13.8%), but there was no statistical difference between the two groups ($P=0.267$). Compared to the non-progression group, the rate of poor prognosis in progression group significantly increased (46.4% vs 10.6%, $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that dysphagia was an independent risk factor for neurological deficit progression in AIPI patients (OR 4.610, 95% CI 1.461-14.546, $P=0.009$).

Conclusions Diabetes, dysphagia, VBD and the BABD of causative classification subtype were associated with neurological deficit progression in AIPI patients, and dysphagia was an independent risk factor for neurological deficit progression. The incidence of poor prognosis significantly increased in AIPI patients after neurological deficit progression.

【Key Words】 Acute isolated pontine infarction; Neurological deficit; Causative classification; Dysphagia

急性孤立性脑桥梗死 (acute isolated pontine infarction, AIPI) 是后循环梗死最常见的类型, 约占缺血性脑血管病的7%, 占后循环梗死的15%^[1]。AIPI神经功能缺损的进展及波动临床上较为常见, 直接影响患者的预后, 相关危险因素仍存在争议^[2]。本研究回顾性分析急性孤立性脑桥梗死患者的临床资料, 对其危险因素、病因分型及预后进行分析, 探索AIPI神经功能缺损进展的危险因素, 以期针对性地早期干预, 改善患者预后。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2015年1月-2018年6月在西安交通大学第二附属医院神经内科连续登记住院的AIPI患者。纳入标准: ①脑桥梗死诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》的诊断标准^[3]; ②发病48 h内入院, 经头颅DWI证实为AIPI; ③入院1周内完成脑血管CTA、MRA或DSA的影像学检查。排除标准: ①伴有脑桥炎症、脱髓鞘及肿瘤性疾病; ②合并有脑桥以外部位新发梗死病灶或双侧脑桥梗死的患者; ③既往存在心房颤动和(或)心脏瓣膜疾病; ④既往卒中或其他疾病遗留明显神经功能缺损的患者; ⑤既往各种原因导致存在吞咽障碍的患者; ⑥因其他疾病导致的病情加

重, 如重症感染、心力衰竭及代谢性疾病等。

1.2 方法

1.2.1 基线资料 收集并记录入组患者的基线资料, 包括: ①性别、年龄; ②既往史: 包括高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、吸烟、饮酒史及卒中病史; ③入院次日抽血实验室检查结果; ④影像学资料: 颅脑MRI、DWI及同期完成的CTA、MRA或DSA检查影像学图像, 由2名经验丰富的神经科医师进行盲法评估; ⑤入院时NIHSS评分; ⑥入院时洼田饮水试验评估吞咽功能; ⑦出院时mRS评分。发病前吸烟>10支/天并持续1年以上者, 认为存在吸烟史。将12.5 g酒精界定为1杯, 发病前男性每周饮酒≥14杯, 女性每周饮酒≥7杯, 并持续1年以上者, 即认为有饮酒史。

1.2.2 脑桥梗死基于形态的病因分型^[4] ①基底动脉分支动脉疾病 (basilar artery branch disease, BABD): 脑桥旁正中梗死 (病灶在头部轴位DWI上由脑桥深部延伸至脑桥腹侧面), 且不合并基底动脉>50%的狭窄; ②小动脉疾病 (small artery disease, SAD): 脑桥深部腔隙性梗死 (梗死病灶直径<15 mm, 且位于脑桥深部未累及脑桥腹侧面), 且不合并基底动脉>50%的狭窄; ③大动脉闭塞性疾病 (large artery occlusive disease, LAOD):

任何AIFI合并基底动脉>50%狭窄。

1.2.3 椎-基底动脉延长扩张症的诊断 椎-基底动脉延长扩张症 (vertebrobasilar dolichoectasia, VBD) 是以基底动脉和(或)椎动脉扩张、延长和扭曲为特征的血管疾病^[5]。符合下列条件之一即可诊断: ①基底动脉直径 ≥ 4.5 mm或椎动脉直径 ≥ 4.0 mm; ②基底动脉长度 >29.5 mm或横向偏离基底动脉起始点到分叉之间垂直连线 >10 mm; ③椎动脉颅内段长度 >23.5 mm或椎动脉任意一支偏离椎动脉入颅骨处与基底动脉起始点之间连线 >10 mm^[6]。

1.2.4 神经功能缺损进展的诊断 神经功能缺损进展是指卒中发生后病情最严重时NIHSS评分较入院增加 ≥ 2 分或运动障碍评分增加 ≥ 1 分,且持续时间 ≥ 24 h^[7]。按此标准将患者分为进展组和非进展组。

1.2.5 吞咽障碍及预后的判断 洼田饮水试验分级 ≥ 3 级诊断为吞咽障碍;出院时mRS评分 ≥ 3 分定义为短期预后不良。

1.2.6 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行统

计学分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的以中位数(四分位数)表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精准检验。采用Logistic回归分析AIFI神经功能缺损进展的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 最终纳入122例AIFI患者,其中进展组28例(23.0%),非进展组94例(77.0%)。单因素分析显示:进展组在糖尿病患病率、入院时吞咽障碍发生率及出院时功能预后不良组比例均高于非进展组,且差异有统计学意义;而两组在其他方面均无统计学差异(表1)。

2.2 基于形态的病因分型比较 进展组病因分型中BABD有16例(57.1%),SAD有2例(7.1%),LAOD有10例(35.7%),进展组与非进展组在病因分型上的差异有统计学意义(表2)。

2.3 椎-基底动脉延长扩张症发生率比较 进展组VBD的发生率为25.0%(7/28),高于非进展组13.8%(13/94),但差异无统计学意义($\chi^2=1.234, P=0.267$)。

2.4 急性孤立性脑桥梗死神经功能缺损进展的多因素Logistic回归分析 将性别、高血压、入院时NIHSS评分及单因素分析 $P < 0.15$ 的相关因素(年龄、糖尿病、吞咽障碍、病因分型)进行Logistic回归分析,结果表明吞咽障碍是AIFI神经功能缺损进展的独立危险因素($OR 4.610, 95\%CI 1.461 \sim 14.546, P=0.009$) (表3)。

表1 进展组和非进展组患者的一般资料比较

	进展组	非进展组	χ^2/Z	P值
n	28	94		
性别			0.110	0.741
男, n (%)	16 (57.1)	57 (60.6)		
女, n (%)	12 (42.9)	37 (39.4)		
年龄(岁)	66.93 \pm 10.72	62.51 \pm 10.39	1.961	0.052
高血压, n (%)	22 (78.6)	64 (68.1)	1.140	0.286
糖尿病, n (%)	19 (67.9)	42 (44.7)	4.635	0.031
高脂血症, n (%)	18 (64.3)	53 (56.4)	0.554	0.457
冠状动脉粥样硬化性心脏病, n (%)	3 (10.7)	13 (13.8)	0.012	0.913
高同型半胱氨酸血症, n (%)	5 (17.9)	19 (20.2)	0.076	0.783
高尿酸血症, n (%)	2 (7.1)	5 (5.7)		0.660
吸烟, n (%)	9 (32.1)	28 (29.8)	0.057	0.812
饮酒, n (%)	5 (17.9)	19 (20.2)	0.076	0.783
卒中病史, n (%)	7 (25.0)	13 (13.8)	1.234	0.267
入院时NIHSS评分(分)	5.0 (2.3~5.0)	4.0 (2.0~5.0)	-1.385	0.166
吞咽障碍, n (%)	11 (39.3)	13 (13.8)	8.847	0.003
出院时mRS评分 ≥ 3 分, n (%)	13 (46.4)	10 (10.6)	18.064	<0.001

表2 进展组和非进展组患者的病因分型比较

	进展组	非进展组	χ^2	P值
BABD, n (%)	16 (57.1)	37 (39.4)		
SAD, n (%)	2 (7.1)	34 (36.2)	8.739	0.013
LAOD, n (%)	10 (35.7)	23 (24.5)		

注: BABD: 基底动脉分支动脉疾病; SAD: 小动脉疾病; LAOD: 大动脉闭塞性疾病

3 讨论

脑桥梗死患者急性期神经功能缺损进展的发生率为10%~60%，与患者的不良预后密切相关^[8]。目前研究发现可能的发生机制有血栓蔓延、侧支循环建立失败、严重动脉狭窄、卒中复发、继发性水肿及出血转化等^[9]。可能相关的危险因素有基底动脉穿支病变、女性、高血压及血压波动、高血糖、病灶的形态学特点、严重的脑白质病变、基底动脉粥样硬化、基底动脉的粗管径及位于中线等^[2]。但相关危险因素仍存在争议，尚需要进一步探索。

本组APII患者神经功能缺损进展率为23.0%，略低于国内罗颖等^[9]的报道。进展组与非进展组在糖尿病、入院时合并吞咽障碍、病因分型方面有显著差异。进展组出院时mRS评分高，预后不良发生率更高。进行多因素Logistic回归分析后发现，仅有吞咽障碍是APII神经功能缺损进展的独立危险因素。

吞咽障碍是急性卒中患者常见的症状，发病率为29%~81%，与不良预后相关且增加了卒中患者的病死率^[10-11]。大多数研究关注吞咽障碍与幕上梗死及延髓梗死的相关性，而有关脑桥梗死与吞咽障碍的相关研究较少。有关APII神经功能缺损进展与吞咽障碍的相关性研究鲜有报道。Sriramya Lapa等^[11]的研究发现，急性脑桥梗死吞咽障碍的发生较为常见，发生率为23.7%，多因素回归分析后发现年龄、梗死体积、入组时的NIHSS是吞咽障碍发生的预测因子，且脑桥上部和前外侧的梗死较其他部位更容易引起吞咽障碍。Min Cheol Chang等^[10]的研究发现，急性脑桥梗死在入组第1天吞咽障碍的发生率高达34.1%，4周后仍有16.4%，mRS及NIHSS被认为是吞咽障碍发生的预测因子。本研究APII的患者中有19.7%的患者存在吞咽障碍，进展组的发生率更高39.3%，Logistic回归分析后发现吞咽障碍是APII神经功能缺损进展的独立危险因素。分析本组患者吞咽障碍发生率较既往研究偏低的原因

表3 急性孤立性脑桥梗死神经功能缺损进展的多因素Logistic回归分析

变量	B	Wald	OR	95%CI	P值
性别	0.382	0.539	1.465	0.529~4.055	0.463
高血压	0.806	1.965	2.239	0.725~6.914	0.161
年龄	0.041	2.460	1.042	0.990~1.906	0.117
糖尿病	0.912	2.440	2.490	0.793~7.825	0.118
入院NIHSS评分	0.237	3.376	1.276	0.984~1.632	0.066
吞咽障碍	1.528	6.793	4.610	1.461~14.546	0.009
病因分型	0.076	0.055	1.079	0.574~2.025	0.814

因可能有：①评估吞咽障碍的工具不同，本组患者均采用洼田饮水试验评估吞咽功能，该量表操作相对简单，但仅仅测试并反映患者对液体误吸的程度，不能全面反映各种食物黏度的误吸情况；②本组APII患者不包括双侧脑桥梗死患者；③本研究为单中心回顾性分析，样本量偏小，还需要大样本的前瞻性研究来验证。综上，在临床实际工作中，不应忽视对APII患者吞咽功能的评估，及早发现吞咽障碍，警惕APII合并吞咽障碍的患者发生神经功能缺损进展的可能。

本研究APII患者病因分型中BABD发生率最高，达43.3%，与既往报道相一致^[12-14]。其中进展组BABD有16例(57.1%)，提示APII中BABD更为常见，且BABD更容易出现神经功能缺损进展。进展组LAOD仅有10例患者合并基底动脉>50%狭窄，说明大动脉狭窄导致血流量减少可能不是APII进展的主要因素。BABD更容易出现神经功能缺损进展的原因可能是由于BABD的病灶位于脑桥深部且延伸至脑桥腹侧表面，而供应脑桥腹侧表面的脑桥旁正中动脉和短旋动脉以直角和锐角从基底动脉发出，是基底动脉的终末分支，易受高血压的影响且缺乏侧支循环，故更容易发生进展^[9]。

VBD是一种复杂的进展性动脉疾病，随着人们对该疾病的认识和神经影像技术的飞速进展，VBD已不再是罕见疾病，文献报道其发病率为0.05%~18%^[15-17]。VBD病因目前仍不清楚，一般认为存在先天性和(或)后天性因素^[18]。其临床表现多种多样，包括脑血管病、颅神经或脑干

压迫症状及梗阻性脑积水等^[19]。VBD是脑梗死的独立危险因素,且增加卒中的复发,基底动脉直径每增加1 mm,致命性卒中发生风险便增加1.23倍^[6, 20-21]。VBD导致后循环血流动力学的改变,局部灌注减少,引起脑梗死的部位多位于后循环供血区域,以脑桥最常见^[22]。本组AIFI患者中VBD的发生率为16.4%,其中进展组达到25.0%,明显高于文献报道的发病率。提示VBD可能与AIFI发生神经功能缺损的进展有关。但本研究中VBD的发生率在进展组与非进展组差异比较无统计学意义,不排除与本组患者样本量少有关,尚需要大样本、多中心、前瞻性的研究进一步探索。

总之,对于AIFI的患者,当存在糖尿病、吞咽障碍、VBD、病因分型BABD时可能更容易出现神经功能缺损的进展,其中吞咽障碍是AIFI神经功能缺损进展的独立危险因素;进展后患者预后不良的发生率明显增高。

参考文献

- [1] BASSETTI C, BOGOUSLAVSKY J, BARTH A, et al. Isolated infarcts of the pons[J]. *Neurology*, 1996, 46 (1) : 165-175.
- [2] 李焱, 刘凡, 王苏平, 等. 孤立性脑桥梗死急性期病情进展的相关因素研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9) : 754-758.
- [3] 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2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4) : 246-257.
- [4] HUANG R, ZHANG X, CHEN W, et al. Stroke subtypes and topographic locations associated with neurological deterioration in acute isolated pontine infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (1) : 206-213.
- [5] GUTIERREZ J, SACCO R L, WRIGHT C B. Dolichoectasia-an evolving arterial disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7 (1) : 41-50.
- [6] UBOGU E E, ZAIDAT O O. Vertebrobasilar dolichoectasia diagnosed by magnetic resonance angiography and risk of stroke and death: a cohort study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75 (1) : 22-26.
- [7] 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.
- [8] SAIA V, PANTONI L. Progressive stroke in pontine infarction[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120 (4) : 213-215.
- [9] 罗颖, 张仲慧, 丁凤玲, 等. 孤立性脑桥梗死急性期神经功能缺损进展的预测因素[J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30 (6) : 422-425.
- [10] CHANG M C, KWAK S G, CHUN M H. Dysphagia in patients with isolated pontine infarction[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13 (12) : 2156-2159.
- [11] LAPA S, LUGER S, PFELISCHIFTER W, et al. Predictors of Dysphagia in Acute Pontine Infarction[J]. *Stroke*, 2017, 48 (5) : 1397-1399.
- [12] 王红霞, 刘欣, 王丽娟, 等. 脑桥梗死不同病因机制的临床研究[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13 (2) : 139-143.
- [13] 周立新, 姚明, 倪俊, 等. 急性孤立性桥脑梗死形态学分类及其临床相关性[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (45) : 3672-3675.
- [14] 张江义, 王红霞. 孤立性脑桥梗死预后不良的影响因素分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32 (1) : 22-24.
- [15] YUAN Y J, XU K, LUO Q, et al. Research progress on vertebrobasilar dolichoectasia[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11 (10) : 1039-1048.
- [16] DEL BRUTTO V J, ORTIZ J G, BILLER J. Intracranial arterial dolichoectasia[J/OL]. *Front Neurol*, 2017, 8: 344. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00344>.
- [17] SAMIM M, GOLDSTEIN A, SCHINDLER J, et al. Multimodality imaging of vertebrobasilar dolichoectasia: clinical presentations and imaging spectrum[J]. *Radiographics*, 2016, 36 (4) : 1129-1146.
- [18] 魏佳军, 董慧敏, 曾非, 等. 椎-基底动脉延长扩张症并脑干梗死3例的临床特点[J]. *卒中与神经疾病*, 2016, 23 (6) : 412-415.
- [19] HOLMES B B, GREEN W C, KUNG N H, et al. Vertebrobasilar Dolichoectasia causing an optic tract syndrome[J]. *J Neuroophthalmol*, 2017, 37 (2) : 179-181.
- [20] CHEN Z, ZHANG S, DAI Z, et al. Recurrent risk of ischemic stroke due to Vertebrobasilar Dolichoectasia[J/OL]. *BMC Neurol*, 2019, 19: 163. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1400-9>.
- [21] PICO F, LABREUCHE J, GOURFINKEL-AN I, et al. Basilar artery diameter and 5-year mortality in patients with stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37 (9) : 2342-2347.
- [22] 陈笛, 张保朝. 椎基底动脉延长扩张症与脑卒中关系的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18 (1) : 123-125.

(收稿日期: 2019-05-06)



【点睛】 本文对急性孤立性脑桥梗死住院患者的临床资料进行回顾性分析,发现吞咽障碍是神经功能缺损进展的独立危险因素。