

急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的研究进展

易 葳^{1,2}, 刘 丽², 满荣勇^{2*}

¹南华大学衡阳医学院, 湖南 衡阳

²南华大学怀化临床学院神经内科, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月18日; 发布日期: 2025年1月30日

摘 要

本综述全面回顾了急性缺血性脑卒中患者在静脉溶栓治疗后发生早期神经功能恶化(END)的研究进展。END是静脉溶栓后常见的并发症, 其发生机制复杂, 包括血液流动障碍、炎症反应激活和机体平衡破坏等多方面因素。END的定义和诊断标准尚未统一, 目前多依据NIHSS评分进行评估, 其发生率在不同患者群体中差异显著, 约为5%~40%。研究表明, 患者年龄、血糖、血压、心房颤动及入院时NIHSS评分等均是END的重要危险因素。此外, 炎症因子和实验室指标(如C反应蛋白和血清同型半胱氨酸)也在END的发生中扮演关键角色。静脉溶栓虽然能够恢复脑部血液供应, 但也可能通过增加血液粘稠度和微血栓形成导致血流再堵塞, 加重脑组织损伤。目前, 对END的预测多集中在单一因素的分析, 缺乏综合性预测模型; 对其预防和治疗也尚无统一策略, 现有研究建议通过个性化评估患者病情、优化治疗方案以及使用抗氧化剂和抗炎药物进行干预, 以降低END的发生率并改善患者预后, 未来研究方向应包括END综合预测体系的建立、多维度病理机制的探索以及新型治疗药物的开发。

关键词

急性缺血性脑卒中, 静脉溶栓, 早期神经功能恶化, 炎症因子, 危险因素, 治疗策略

Research Progress on Early Neurological Deterioration after Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke

Wei Yi^{1,2}, Li Liu², Rongyong Man^{2*}

¹Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang Hunan

*通讯作者。

文章引用: 易葳, 刘丽, 满荣勇. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1978-1985. DOI: 10.12677/acm.2025.151263

²Department of Neurology, Huaihua Clinical College, University of South China, Huaihua Hunan

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 18th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

This review comprehensively examines the research progress on early neurological deterioration (END) in patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. END is a common complication following intravenous thrombolysis, with complex underlying mechanisms including blood flow disturbances, activation of inflammatory responses, and disruption of homeostasis. The definition and diagnostic criteria for END have not yet been unified, and currently, it is primarily assessed using the NIHSS score. The incidence of END varies significantly among different patient populations, ranging from approximately 5% to 40%. Studies have shown that patient age, blood glucose levels, blood pressure, atrial fibrillation, and NIHSS scores at admission are important risk factors for END. Additionally, inflammatory cytokines and laboratory indicators (such as C-reactive protein and serum homocysteine) also play crucial roles in the occurrence of END. While intravenous thrombolysis can restore cerebral blood flow, it may also lead to re-occlusion of blood flow by increasing blood viscosity and microthrombus formation, thereby exacerbating brain tissue damage. Currently, predictions of END mostly focus on the analysis of single factors, lacking a comprehensive predictive model. There are also no unified strategies for its prevention and treatment. Existing research suggests personalized assessments of patient conditions, optimization of treatment protocols, and the use of antioxidants and anti-inflammatory drugs for intervention to reduce the incidence of END and improve patient prognosis. Future research directions should include the establishment of a comprehensive predictive system for END, exploration of multidimensional pathological mechanisms, and the development of novel therapeutic drugs.

Keywords

Acute Ischemic Stroke, Intravenous Thrombolysis, Early Neurological Deterioration, Inflammatory Factors, Risk Factors, Therapeutic Strategy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性缺血性脑卒中是全球范围内致死和致残的主要疾病之一，其发生主要由脑血管堵塞引起，导致脑组织供血不足，进而引发严重的神经功能障碍，这一疾病不仅对患者的生活质量产生巨大影响，也给家庭和社会带来了沉重负担。在医学领域，静脉溶栓治疗被视为急性缺血性脑卒中的重要治疗方式，通过溶解血栓来恢复脑部血液供应。然而，尽管静脉溶栓治疗已被广泛应用并显示出显著的临床疗效，但部分患者在治疗后出现了早期神经功能恶化(END)，使得本应改善的病情进一步恶化，甚至导致严重后果。END的发生显著影响了患者的预后和生存质量，因此对其病理机制、危险因素及预防治疗策略的深入研究具有重要意义。目前，对于早期神经功能恶化的定义和诊断标准尚未形成统一的共识。END通常表现为患者神经功能缺损加重，其发生标准主要依赖于临床评价量表，如NIHSS评分的变化。然而，这些量表的应用在不同临床研究中存在差异性，使得END的诊断和评估缺乏统一依据。此外，研究结果显

示,END 的发生率因患者类型和病情严重程度的不同而有所差异,这进一步增加了其临床诊断的复杂性。因此,明确 END 的诊断标准以及相关的预测方法,是提高急性缺血性脑卒中治疗效果的关键环节。END 的发生机制复杂多样,与静脉溶栓治疗过程中血液动力学的变化、炎症反应的激活以及机体平衡的破坏密切相关。研究发现,脑灌注不足是导致 END 的主要原因之一。在静脉溶栓过程中,溶栓药物可能导致血液粘稠度升高,同时释放的炎症因子加剧血脑屏障的破坏,使得脑组织在溶栓后仍无法获得充分的血氧供应。此外,微小栓子的迁移和血管再堵塞也是常见诱因,进一步限制了脑血流的恢复。这些病理变化显示,静脉溶栓虽然是一种恢复血液供应的有效治疗方式,但同时也可能引发一系列负面效应,使得脑组织处于更易损状态。尽管关于 END 的研究不断深入,但目前的研究多集中于单一因素的分析,缺乏对多种危险因素之间关系的系统探讨。这种单一性限制了 END 在临床预测和干预中的应用价值。此外,END 的发生通常伴随着复杂的炎症反应和免疫调节失衡,现有的治疗手段未能完全解决这些问题。因此,针对 END 的研究不仅需要进一步明确其病理机制,还需要开发多维度的综合预测模型和更加高效的治疗策略。

2. END 的定义、标准及流行病学

早期神经功能恶化在临床研究中也称之为“进展性卒中”,该疾病的具体病症和定义尚不明确。在临床治疗中该疾病主要指患者神经功能缺失加重的病症。早期神经功能恶化的具体标准由神经功能评估工具决定,在临床治疗和学术研究中常用的标准三个:一是美国国立卫生研究院卒中量表;二是斯堪的纳维亚中风量表;三是加拿大神经量表。早期神经功能恶化的诊断标准也尚未统一,在临床治疗中应用较多的诊断标准是患者发病 7 天内,采用美国国立卫生研究院卒中量表进行评分,其得分同入院时相比较增加 2 分[1]。不同学者针对急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化发生率的研究结果存在一定的差异。综合相关学者的研究成果,不同类型的急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化发生率在 5%~40% 之间[2],其中轻中型急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化发生率约为 21.2% [3],急性脑梗死患者早期神经功能恶化发生率约为 62.5% [4]。基于现有研究结果分析,急性缺血性脑卒中患者病症的严重程度,同早期神经功能恶化发生率存在正向联系。

3. 静脉溶栓后 END 的发生机制

3.1. 血液流动受阻机制

急性缺血性脑卒中是患者血液循环受阻而导致的疾病,脑组织供血不足是疾病发展的根本原因。针对静脉溶栓后出现早期神经功能恶化患者 CT 灌注定量指标的检测结果表明,患者脑血流、平均运转时间显著低于未出现早期神经功能恶化患者[5]。脑部供血除受血管直径的影响之外,也受个体血液的粘稠度影响,个体血液越粘稠,血流速度越慢,满足缺血脑组织营养氧气需要的时间越长,越容易导致患者疾病进一步恶化。静脉溶栓过程之中产生了栓子、斑块等物质,溶栓暴露出了血管内皮创面强化了血小板自身的聚集作用,同时导致纤溶酶原激活剂增加,释放出凝血酶,进一步提升了患者血液的粘稠度,影响了血液流动速度。针对低灌注和早期神经功能恶化的研究证实两者之间存在较高的相关性[6]。脑灌注同颅内压也存在紧密的联系,通常颅内压升高将导致患者脑灌注降低,进而对脑血流的恢复产生负面影响。急性缺血性脑卒中患者在病发后,脑细胞正常功能丧失,脑部屏障结构的正常功能失效,进而使患者脑部的体液环境失衡,出现脑部水肿,进而导致颅内压升高,在静脉溶栓之后,患者脑部体液环境未及时得到有效改善,低灌注现象仍然持续,进而导致了早期神经功能恶化。患者自身的血管在复通的过程之中,原闭塞位置仍处于相对狭小的状态,血液流过该区域时会强化血小板和血管内膜的作用,促进血小板在该区域聚集和黏附,诱发再灌注状态,使患者脑细胞进一步受损,出现早期神经功能恶化病

症。静脉溶栓后部分微小的栓子随着血液的流动, 汇聚在患者体内存在堵塞或较为细小的血管处, 可能导致患者体内其他血管堵塞, 进而诱发早期神经功能恶化[7]。

3.2. 机体平衡破坏机制

当患者出现血管狭窄, 导致脑供血不足之后, 人体会进入到一种应激机制, 体内的小胶质细胞、星形胶质细胞将分泌 MMP、GFPA 等促炎因子, 使内皮细胞粘附分子上调, 促进淋巴细胞、中性粒细胞进入到缺血区域对脑细胞神经元造成损伤, 死亡的神经元也能够进一步激活免疫细胞, 继续产生促炎因子, 进一步加强对脑细胞的损伤, 形成一种恶性循环[8]。患者体内的中性粒细胞能够释放蛋白酶、活性氧等诸多的细胞毒性产物, 对脑细胞造成直接的损伤, 此外中性粒细胞产生的基质金属蛋白酶能够对血脑屏障造成一定损害。MMP 是一种炎症介质, 能够分解脑血管基底膜, 激活多种类型的促炎细胞因子, 促进白细胞进入到内皮, 对脑部神经元和血脑屏障造成损害[9]。部分研究发现 MMP 基因变异能够增强自身的表达, 进而使个体体内 MMP 含量显著升高, 导致神经元细胞受损凋亡, 提升患者出现早期神经功能恶化现象的几率[10]。针对 IL-6 和 IL-10 炎症因子的研究发现, 两者是急性缺血性卒中患者早期神经功能恶化的标志物[11]。IL-6 能够提高细胞间粘附分子的表达水平, 促进炎症细胞粘附聚集, 进而形成血栓, 诱导 C 反应蛋白出现, 对脑细胞造成额外损伤。此外 IL-6 还能够有效地抑制胶原蛋白沉积, 对神经干细胞的正常增殖造成破坏, 降低人体对受损脑细胞的修复能力。患者在溶栓治疗的过程之中会产生各种类型的纤维蛋白降解物, 超过人体自身的调节能力, 导致人体自身的促凝和抗凝系统失衡, 使血小板出现聚集、黏附等现象, 对脑血流的再灌注产生影响, 提升早期神经功能恶化发生几率[12]。

4. 静脉溶栓后 END 发生的危险因素

4.1. 神经功能损伤程度

尽管在临床诊断中存在多个量表对患者的神经功能损伤程度进行评价, 但是受评价量表效度和信度的影响, NIHSS 是当前被认可度最高的神经功能评价量表, 采用该量表能够全面科学地评价急性缺血性脑卒中神经受损程度, 进而明确其同静脉溶栓后患者出现早期神经功能恶化之间的关系。NIHSS 评分越高表明患者发生闭塞的血管同主干血管越近, 患者自身脑组织受损程度越严重。现有的研究已经证明入院 NIHSS 评分同患者溶栓后发生早期神经功能恶化显著相关[13]。

4.2. 年龄

现有的研究证实年龄同急性缺血性脑卒中患者, 静脉溶栓后发生早期神经功能恶化存在显著相关性[14]。尽管老年患者也能够通过静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者, 但是在完成治疗后出现早期神经功能恶化现象的风险显著高于年轻人[2]。老年患者静脉溶栓之后早期神经功能恶化显著提升的潜在原因是并发症较多[15]。随着年龄的增长, 人体的机能不同程度下降, 人体内血管的弹性降低, 出现狭窄和硬化的概率显著增加, 在静脉溶栓治疗后诱发了早期神经功能恶化[16]。

4.3. 血糖

高血糖能够诱使人体细胞内线粒体功能异常, 进而导致人体的正常代谢紊乱, 现有研究证明超过 50% 的脑卒中患者在发病前存在高血糖现象[17]。高血糖对患者溶栓治疗后血液流动恢复产生一定阻碍作用, 进而导致患者出现早期神经功能恶化[18]。高血糖对大脑的自我调节能力产生了一定的影响, 使大脑对灌注不足的自我感知能力下降[19]。此外部分研究证实高血糖对血栓的形成具有一定的促进作用[20]。综上, 高血糖通过作用于人体正常代谢、大脑自我调节能力、以及血栓形成, 对静脉溶栓患者早期神经功能恶化发生造成了影响。

4.4. 血压

血压是影响脑血管各种疾病的常见因素,急性缺血性脑卒中患者在发病的过程之中,会激活金属蛋白酶,对血脑屏障造成严重破坏,进而放大其他各种因素对脑细胞的损害作用。针对高血压与早期神经功能恶化的研究证明,入院时高血压患者在住院治疗的过程之中发生早期神经功能恶化的概率显著高于非高血压患者[21]。急性缺血性脑卒中患者体内的缺血组织对脑灌注压的变化较为敏感,高血压患者自身无法有效地调整自身血压,进而导致机体无法对低灌注区进行调节,使其进一步受损,现有研究证实若在静脉溶栓之后能够实现对收缩压的有效控制,将极大地降低早期神经功能恶化发生的概率[22]。

4.5. 心房颤动

心房颤动是导致心源性栓塞的原因。患者在接受静脉溶栓治疗之后,体内的促凝、抗凝系统平衡被破坏,在各种炎症因子的作用,机体内的血小板处于活跃状态,极容易在患者体内淤塞血管位置再次发生栓塞,进而对患者的脑组织造成损害,诱发早期神经功能恶化,心房颤动则是导致栓塞再次发生的重要原因之一[23]。综上,心房颤动能够显著提升患者出现早期神经功能恶化的概率。

4.6. 实验室指标

4.6.1. C 反应蛋白

在临床治疗中 C 反应蛋白是特异性炎症的指标,其是一种急性期反应蛋白,该蛋白同缺血性脑卒中等一系列脑血管疾病存在紧密的联系。针对 C 反应蛋白与房颤病史患者早期神经功能恶化的研究证实两者之间存在紧密的联系,但是当前的医学研究尚未证实两者之间发生关系的具体机制[24]。潜在的作用机制是患者脑部组织的水肿会诱发机体的炎症反应,炎症反应诱发了早期神经功能恶化。对于无基础病的急性脑卒中患者,尚未发现 C 反应蛋白同早期神经功能恶化之间存在的关系。综上 C 反应蛋白同早期神经功能恶化两者之间的关系有待进一步研究。

4.6.2. 同型半胱氨酸

血清同型半胱氨酸是人体在正常代谢的过程之中出现的含硫氨基酸,其在水体内的含量,能够影响人体血管内皮损伤情况、小动脉损伤情况、氧化应激反应、平滑肌细胞增殖等生理活动。同型半胱氨酸在人体内含量的上升同心血管疾病发生风险存在显著正相关性[25]。血清同型半胱氨酸含量升高可能产生神经毒性,进而导致人体的血管内皮损伤,促进各种血栓的形成[26]。血清同型半胱氨酸含量的升高还能够加速各种氧自由基的产生,强化炎症效应,进而诱发早期神经功能恶化[27]。

4.6.3. 其他炎症因子

现有研究证实患者体内白细胞数量、纤维蛋白浓度同早期神经功能恶化存在紧密的联系[28]。针对中性粒细胞的实证研究证明其能够对患者的血脑屏障造成破坏,进而损害患者脑部组织[29]。针对外周血细胞、白细胞的一项研究证明,该指标同患者预后和生存质量也存在密切关系,相关研究揭示了免疫系统在缺血性脑卒中患者病理进程中发挥的复杂作用,启发了神经保护的新思路[30]。

5. 静脉溶栓后 END 预测的临床意义

静脉溶栓是治疗急性缺血性脑卒中的有效方法,但是个别患者在采用该治疗方式之后会出现病情恶化的情形突出表现为早期神经功能恶化,对患者的恢复造成了巨大的负面影响。对早期神经功能恶化进行预测,能够提前识别和预防该疾病的发生,有利于降低相关疾病对人体造成的损害,降低病死率。相关研究通常采用单个因素作为预测指标[31],该方法存在异质性强的问题[32],无法有效地应用于临床实

践。脑卒中患者在发病初期,受脑组织缺氧、缺血的影响,体内的炎症标志物被大量激活,导致脑组织所处区域体液平衡被破坏,促进了脑组织受损死亡。部分研究采用 NLR 衡量患者免疫和炎症状况,并借助这一指标实现对静脉溶栓后患者病情发展的预测[33]。一项针对静脉溶栓后早期神经功能恶化的 meta 分析指出,患者体内 NLR 水平同早期神经功能恶化发生概率存在显著相关性[34]。部分研究认为血糖也是预测早期神经功能恶化的重要指标,血糖能够放大炎症所发挥的破坏作用,增强患者脑屏障的通透性,诱发脑水肿,提高颅内压,影响血液回流。此外血糖还能够刺激无氧糖酵解,使患者体内累积大量的乳酸,诱发酸中毒,损伤患者的脑神经。综上,相关学者已经围绕静脉溶栓后 END 预测进行了大量的研究,但是仍然集中在单个因素的层面,尚未取得对临床实际治疗具有指导价值的研究成果。

6. 静脉溶栓后 END 的预防与治疗

现阶段针对急性缺血性脑卒中静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的相关研究,未能够明确其发生的具体机制,但是已经掌握了同该疾病发生存在显著相关性的若干独立性因素,为科学预测和预防治疗该疾病奠定了良好的基础。受限于当前的医学研究成果,对于早期神经功能恶化预防和治疗尚未形成共性的预防治疗策略,在实际治疗的过程之中,应针对患者个体自身各项身体指标,对患者的病情进行合理的判断,再展开精准治疗。对于出现早期神经功能恶化病症的患者,医护人员应将其作为监护治疗的重点。在完成静脉溶栓治疗后,应采用消除患者体内自由基的药物,例如依达拉奉,对患者体内的炎症反应进行控制,优化患者体内的体循环状态。为有效改善患者神经功能,可以采用改善神经功能药物,以及促进血液流动和循环的药物。依据国际相关治疗标准,在静脉溶栓之前,应向患者注射纤溶酶原激活剂,进而有效降低血栓逃逸的概率,提升血管疏通的成功率[35]。

7. 小结与展望

早期神经功能恶化(END)是急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后常见的严重并发症,其定义、发生率及病理机制是目前研究的重点。然而,现有研究在报道 END 发生率时存在显著差异,不同文献中 END 发生率从 5%到 40%不等,主要与患者的入选标准、诊断定义、研究设计及分析方法有关。譬如,有些研究仅针对轻中度卒中患者,而另一些研究则纳入了更为广泛的病例,导致数据缺乏一致性。除此之外,诊断标准的差异,如 NIHSS 评分的变化阈值、观察时间长度的不同,也使得结果之间难以直接比较,表明未来研究需统一诊断标准并明确患者纳入条件,以提高研究结果的可比性。END 的发生机制虽然已被广泛探讨,但目前的研究多聚焦于单一病理过程,如血液动力学改变或炎症因子激活,未能全面整合多因素交互的作用。例如,静脉溶栓后脑血流再灌注是否在不同病理背景下具有不同影响,炎症反应与再灌注损伤之间是否存在双向调节关系,这些问题尚未充分阐明。

当前对 END 的预测和治疗研究主要集中于单因素分析,缺乏综合性、多维度的预测体系和干预策略。尽管 NLR、血糖、C 反应蛋白等指标已被证实与 END 的发生相关,但这些指标的预测效能在不同人群中的表现可能受种族、年龄等因素的影响。此外,治疗策略也较为有限,针对炎症调节、血脑屏障修复等领域的药物开发进展缓慢,现有治疗手段难以完全逆转 END 造成的神经功能损伤。

未来研究方向应聚焦于以下几个方面:其一,强化多中心队列研究,基于统一的诊断和评价标准,探索 END 发生率及其危险因素的区域或种群间差异;其二,建立基于多组学数据的综合预测模型,将遗传学、代谢学和影像学数据整合,用于精准预测 END 的发生风险;其三,加大对炎症因子调控、血脑屏障保护及血流动力学优化的新型药物研发力度,并通过大规模临床试验验证其疗效。这些研究将有助于进一步揭示 END 的复杂机制,为改善急性缺血性脑卒中的诊治效果提供新思路。

参考文献

- [1] Chen, H.S., Cui, Y., Wang, X.H., *et al.* (2024) Clopidogrel Plus Aspirin vs Aspirin Alone in Patients. *JAMA Neurology*, **81**, 450-460.
- [2] Deng, Q., Huang, S., Li, S., Zhai, Q., Zhang, Q., Wang, Z., *et al.* (2021) Inflammatory Factors as Potential Markers of Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Endovascular Therapy—The AISRNA Study. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 4399-4407. <https://doi.org/10.2147/jir.s317147>
- [3] 林凌, 蒋柳结, 陈华, 李智. 轻中型急性缺血性脑卒中静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 右江医学, 2023, 51(9): 774-779.
- [4] Liu, H., Liu, K., Zhang, K., Zong, C., Yang, H., Li, Y., *et al.* (2023) Early Neurological Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **16**, Article No. 17562864221147743. <https://doi.org/10.1177/17562864221147743>
- [5] Yamada, M., Yoshimura, S., Kaku, Y., *et al.* (2004) Prediction of Neurologic Deterioration in Patients with Lacunar Infarction in the Territory of the Lenticulostriate Artery Using Perfusion CT[I]. *American Journal of Neuroradiology*, **25**, 402-408.
- [6] Alawneh, J.A., Moustafa, R.R. and Baron, J. (2009) Hemodynamic Factors and Perfusion Abnormalities in Early Neurological Deterioration. *Stroke*, **40**, c443-c450. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.532465>
- [7] 黄瑞珏, 寿宇雁, 李兆燕. NIHSS 与 MAP 在缺血性脑卒中溶栓后出血中的预测价值[J]. 护理与康复, 2017, 16(12): 1280-1282.
- [8] Jayaraj, R.L., Azimullah, S., Beiram, R., Jalal, F.Y. and Rosenberg, G.A. (2019) Neuroinflammation: Friend and Foe for Ischemic Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>
- [9] Barr, T.L., Latour, L.L., Lee, K., Schaewe, T.J., Luby, M., Chang, G.S., *et al.* (2010) Blood-Brain Barrier Disruption in Humans Is Independently Associated with Increased Matrix Metalloproteinase-9. *Stroke*, **41**, e123-e128. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.570515>
- [10] Zhang, X., Cao, X., Xu, X., Li, A. and Xu, Y. (2015) Correlation between the -1562C/T Polymorphism in the Matrix Metalloproteinase-9 Gene and Hemorrhagic Transformation of Ischemic Stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 1043-1047. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2186>
- [11] Vila, N., Castillo, J., Dávalos, A. and Chamorro, A. (2000) Proinflammatory Cytokines and Early Neurological Worsening in Ischemic Stroke. *Stroke*, **31**, 2325-2329. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.10.2325>
- [12] 林小惠, 陈鸿滨, 林菲菲, 等. 急性大脑中动脉闭塞患者血管再通治疗后早期神经功能恶化的预测指标及对预后的影响[J]. 中国医刊, 2022, 57(2): 201-204.
- [13] Wang, D., Hao, Z., Tao, W., Kong, F., Zhang, S., Wu, B., *et al.* (2011) Acute Ischemic Stroke in the Very Elderly Chinese: Risk Factors, Hospital Management and One-Year Outcome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **113**, 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.01.005>
- [14] Girot, J., Richard, S., Gariel, F., Sibon, I., Labreuche, J., Kyheng, M., *et al.* (2020) Predictors of Unexplained Early Neurological Deterioration after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **51**, 2943-2950. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.029494>
- [15] Slawski, D.E., Salahuddin, H., Shawver, J., Kenmuir, C.L., Tietjen, G.E., Korsnack, A., *et al.* (2018) Mechanical Thrombectomy in Elderly Stroke Patients with Mild-to-Moderate Baseline Disability. *Interventional Neurology*, **7**, 246-255. <https://doi.org/10.1159/000487333>
- [16] Li, Z., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Wang, D., Wang, C., *et al.* (2016) Treatment Effect of Clopidogrel Plus Aspirin within 12 Hours of Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e003038. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.003038>
- [17] Toni, D., Sacchetti, M.L., Argentino, C., Gentile, M., Cavalletti, C., Frontoni, M., *et al.* (1992) Does Hyperglycaemia Play a Role on the Outcome of Acute Ischaemic Stroke Patients? *Journal of Neurology*, **239**, 382-386. <https://doi.org/10.1007/bf00812155>
- [18] Tanaka, R., Ueno, Y., Miyamoto, N., Yamashiro, K., Tanaka, Y., Shimura, H., *et al.* (2013) Impact of Diabetes and Prediabetes on the Short-Term Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, **332**, 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.06.010>
- [19] Hou, Q., Zuo, Z., Michel, P., Zhang, Y., Eskandari, A., Man, F., *et al.* (2013) Influence of Chronic Hyperglycemia on Cerebral Microvascular Remodeling. *Stroke*, **44**, 3557-3560. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.003150>
- [20] Lemkes, B.A., Hermanides, J., Devries, J.H., Holleman, F., Meijers, J.C.M. and Hoekstra, J.B.L. (2010) Hyperglycemia: A Prothrombotic Factor? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **8**, 1663-1669. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x>

- [21] Gilligan, A.K., Markus, R., Read, S., Srikanth, V., Hirano, T., Fitt, G., *et al.* (2002) Baseline Blood Pressure But Not Early Computed Tomography Changes Predicts Major Hemorrhage after Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **33**, 2236-2242. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000027859.59415.66>
- [22] 黄家贵, 杨琴, 刘骅, 等. 血压对 rt-PA 静脉溶栓后发生早期神经功能恶化及 MMP-9 水平的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(6): 496-499.
- [23] Kwan, J. (2006) Early Neurological Deterioration in Acute Stroke: Clinical Characteristics and Impact on Outcome. *QJM: An International Journal of Medicine*, **99**, 625-633. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl082>
- [24] Duan, Z., Guo, W., Tang, T., Tao, L., Gong, K. and Zhang, X. (2020) Relationship between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Early Neurological Deterioration in Stroke Patients with and without Atrial Fibrillation. *Heart & Lung*, **49**, 193-197. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2019.10.009>
- [25] Moretti, R., Giuffr , M., Caruso, P., Gazzin, S. and Tiribelli, C. (2021) Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2051. <https://doi.org/10.3390/ijms22042051>
- [26] Bro ek, J., Szczeklik, A. and Undas, A. (2005) Homocysteine and Thrombosis: From Basic Science to Clinical Evidence. *Thrombosis and Haemostasis*, **94**, 907-915. <https://doi.org/10.1160/th05-05-0313>
- [27] Larsson, S.C., Traylor, M. and Markus, H.S. (2019) Homocysteine and Small Vessel Stroke: A Mendelian Randomization Analysis. *Annals of Neurology*, **85**, 495-501. <https://doi.org/10.1002/ana.25440>
- [28] Gong, P., Liu, Y., Huang, T., Chen, W., Jiang, T., Gong, Y., *et al.* (2019) The Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein at Admission and Progressive Motor Deficits in Patients with Penetrating Artery Infarctions. *BMC Neurology*, **19**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1538-5>
- [29] Jickling, G.C., Liu, D., Ander, B.P., Stamova, B., Zhan, X. and Sharp, F.R. (2015) Targeting Neutrophils in Ischemic Stroke: Translational Insights from Experimental Studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **35**, 888-901. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.45>
- [30] Serena, J., Rodr guez-Y  ez, M. and Castellanos, M. (2006) Deterioration in Acute Ischemic Stroke as the Target for Neuroprotection. *Cerebrovascular Diseases*, **21**, 80-88. <https://doi.org/10.1159/000091707>
- [31] Sharma, A., Pandit, A.K., Mishra, B., Srivastava, M.V.P., Srivastava, A.K., Vishnu, V.Y., *et al.* (2023) Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke. *Irish Journal of Medical Science*, **193**, 949-955. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03485-5>
- [32] Nair, S.B., Somarajan, D., Pillai, R.K., Balachandran, K. and Sathian, S. (2022) Predictors of Early Neurological Deterioration Following Intravenous Thrombolysis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **25**, 627-633. https://doi.org/10.4103/aian.aian_893_21
- [33] Lattanzi, S., Norata, D., Broggi, S., Meletti, S.,  wito ska, M.,  lomka, A., *et al.* (2022) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Neurological Deterioration after Endovascular Treatment in Patients with Ischemic Stroke. *Life*, **12**, Article 1415. <https://doi.org/10.3390/life12091415>
- [34] Sarejloo, S., Kheradjo, H., Es Haghi, S., Hosseini, S., Gargari, M.K., Azarhomayoun, A., *et al.* (2022) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Early Neurological Deterioration in Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bio-Med Research International*, **2022**, Article 8656864. <https://doi.org/10.1155/2022/8656864>
- [35] 张佩兰. 静脉溶栓后发生早期神经功能恶化研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(8): 719-726.