

急性穿支动脉粥样硬化病相关卒中早期神经功能恶化的研究进展

李美琪^{1,2}, 郭爱红^{1,2*}, 张佳慧^{1,2}, 魏小彤^{1,2}, 陶晨鑫¹

¹延安大学咸阳医院神经内科, 陕西 咸阳

²延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2025年6月11日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月14日

摘要

穿支动脉粥样硬化病(Branch Atheromatous Disease, BAD)是急性穿支动脉梗死的重要病因, 占亚洲人群小动脉闭塞性卒中的30%~50%。国内外研究对于BAD相关卒中易出现早期神经功能恶化(END)的机制和危险因素已有一定的结论, 但目前对于END的确切病因、病理机制及预测指标尚未完全阐明, 仍有不同观点。因此缺乏有效防治措施, 导致患者预后不良。近期大量研究显示BAD型脑梗死发生END可能与以下临床、检验、影像学等因素有关, 有望成为更好的预测指标。本文就END的发生机制及相关危险因素进行综述。

关键词

急性缺血性卒中, 高分辨率MRI, 穿支动脉粥样硬化病, 血管危险因素, 早期神经功能恶化

Research Progress on the Deterioration of Neurological Function in the Early Stage of Stroke Related to Acute Branch Atheromatous Disease

Meiqi Li^{1,2}, Aihong Guo^{1,2*}, Jiahui Zhang^{1,2}, Xiaotong Wei^{1,2}, Chenxin Tao¹

¹Department of Neurology, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang Shaanxi

²Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 11th, 2025; accepted: Jul. 4th, 2025; published: Jul. 14th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李美琪, 郭爱红, 张佳慧, 魏小彤, 陶晨鑫. 急性穿支动脉粥样硬化病相关卒中早期神经功能恶化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 810-815. DOI: 10.12677/acm.2025.1572058

Abstract

Branch Atheromatous Disease (BAD) is an important cause of acute atheromatous infarction, accounting for 30%~50% of small arterial occlusive strokes in Asians. Studies at home and abroad have drawn certain conclusions on the mechanism and risk factors of early neurological deterioration (END) in BAD-related stroke. However, the exact etiology, pathological mechanism and prediction indicators of END have not been fully clarified, and there are still different views. Therefore, the lack of effective prevention and control measures leads to poor prognosis of patients. A large number of recent studies have shown that the END of BAD cerebral infarction may be related to the following clinical, laboratory, imaging and other factors, which are expected to be a better predictive indicator. This article reviews the mechanism of END and related risk factors.

Keywords

Acute Ischemic Stroke, High-Resolution MRI, Branch Atheromatous Disease, Vascular Risk Factors, Early Deterioration of Neurological Function

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. END 的流行病学与临床特点

1989 年 Caplan 首次描述了穿支动脉粥样硬化病(Branch Atheromatous Disease, BAD) [1], 其特征是穿透动脉起始处的狭窄或闭塞, 导致皮质下梗死。常见的穿支动脉包括豆纹动脉(lenticulostriate arteries, LSA)、脑桥旁正中动脉(paramedian pontine arteries, PPA) [2]。BAD 的发病机制始于大口径穿支动脉的血管口处的动脉粥样硬化形成, 与终末穿支动脉的脂质透明变性改变引起的腔隙性梗死不同[3]。相对于脂质透明质变性或脑淀粉样血管病的其他病理, BAD 引起的皮质下梗死与早期神经功能恶化(END)和复发性卒中的发生概率增加相关, 特别是进行性运动功能障碍[4]。在磁共振成像(MRI)的辅助下, 最近的研究发现 BAD 相关卒中在亚洲人群中更常见[5]。

BAD 占有缺血性卒中病因的 10%~15%, 临床上多表现为以进行性运动功能缺失(progressive motor deficiency, PDM)为主的早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END), 多发生在发病 48~72 h, 临床预后差[6]。据报道, BAD 相关卒中的 END 发生率高达 17%至 75% [7]。然而, END 的定义在不同的研究中缺乏一致性: 虽然大多数研究都基于临床恶化的定义, 如通过国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)测量, NIHSS 运动项目增加至少 1 分或总体 NIHSS 评分增加至少 4 分, 并排除出血转化或其他并发症。

2. END 的发病机制

1971 年, Fisher 和 Caplan [8]对两例病例尸检发现起源于基底动脉的穿支动脉开口处闭塞, 其中一例的病理提示基底动脉粥样硬化斑块导致了穿支动脉的闭塞; 在对另一例病例进行病理研究后, Fisher 提出了“交界处斑块”这一概念, 即基底动脉斑块延伸至穿支动脉开口致血管闭塞。2010 年, Tatsum 等[9]报道了一例偏侧脑桥梗死患者, 头颅 MRA 显示基底动脉正常, 但病理结果提示基底动脉存在中重度的狭窄, 在基底动脉至穿支动脉开口处发现责任血栓, 在血栓的纤维斑块中有巨噬细胞的浸润。

颅内穿支动脉 LSA 和 PPA 皆从其载体动脉垂直发出, 由于其主干动脉管径粗、血流量大、血流速度快、压力高, 以直角形式发出的 PPA 与 LSA 较主干动脉明显变细, 这种血流动力学的变化更易损伤血管内皮并促进动脉粥样硬化的形成, 而高血压、糖尿病等血管危险因素则可加速这个过程的进展。

3. END 的风险预测指标

3.1. 影像学预测因素

影像学作为在临床中较为容易获取的病例资料, 在脑血管病的诊治过程中发挥着不可或缺的重要作用。BAD 一词最初是基于病理学发现而产生的, 但迄今为止病理学研究很少, 与此同时, 影像学研究更为多样。随着影像技术的飞速发展, 穿支动脉粥样硬化病的诊治也有着进一步的提升。

首先表现在穿支动脉形态学对于发生早期神经功能恶化的预测意义, Sang Hee Ha 等人[10]在脑豆纹动脉梗死患者动脉迂曲与早期神经功能恶化的关系一文中得出的研究结论为高大脑中动脉(MCA)迂曲指数与 END 独立相关。其中 MCA 迂曲的计算公式为实际长度/直线长度。Liangbin Dong 等人[11]则研究得出前循环皮质下小梗死患者中, 影像 ≥ 3 层的病变与进展性梗死独立相关。也有研究表明[12], 豆纹动脉的长度越长, 发生神经功能恶化的概率越低, 同时, Yuying Yan 也发现大脑中动脉斑块位于邻近豆纹动脉起源是患者 END 的独立预测因子。

其次为穿支动脉所致脑梗死的面积形状对于发生早期神经功能恶化的预测意义。Yang Yang [13]弥散加权成像上的“岛状征”, 即 DWI 上多个病变, 去预测穿透性动脉区域梗死的早期神经功能恶化, 得出的结论为在 LSA 组中, “岛状征”与 END 特别相关。

弥散加权成像(DWI)检测到的病变类型与 END 的存在也有一定关系。有研究表明[14], 穿支动脉近端梗死较远端梗死发生 END 的概率更大。Yamada 等人[15]进行了灌注 CT, 证明脑血流减少与脑豆纹动脉梗死患者的进行性运动障碍相关, 提示血流动力学机制的重要性。

3.2. 检验指标预测价值

3.2.1. 炎症因子

通过急性 BAD 相关卒中患者的血液化验结果预测其是否发生早期神经功能恶化的研究更为广泛。但至今仍无统一结论, 预测指标仍较为多样且不确定性高。有研究表明, 全身炎症标志物, 如嗜中性粒细胞-淋巴细胞比率升高(NLR), 提示 BAD 脑梗死发生 END 概率升高[16]。有研究表明[3], 在 BAD 患者中, C-反应蛋白升高可独立预测疾病进展和预后。

3.2.2. 血脂

患者体内的血脂成分骤然升高时, 血液黏稠度急剧增加、使组织内血小板聚集, 促使血栓形成; 此外, 血脂中的低密度脂蛋白胆固醇升高直接会使动脉粥样硬化病变加重, 血管就容易因此出现硬化狭窄或血栓性闭塞, 促使神经损伤。Di Jin 等人[17]研究发现, LDL-C 水平较高的患者发生 END 的风险较高。

3.2.3. 同型半胱氨酸

同型半胱氨酸与血管粥样硬化有关, 而且使血小板聚集, 导致脑再灌注损伤, 最终使梗死体积扩大, 所以可能参与脑梗死病情的进展。最早在 2013 年, Xuejiao Men 等人[3]发现, 在 BAD 患者中, 血同型半胱氨酸升高则预后相对较差。

3.2.4. 凝血因子

凝血因子包括纤维蛋白原, 数值高于正常水平时, 可引起炎症细胞的凝聚, 使血液流动性降低; 另外, 纤维蛋白单体也参与附壁血栓的形成, 促进了血管粥样硬化的发展和疾病的恶化。D-二聚体是一种

纤溶标记物, 当其升高时, 可导致血管黏膜受损, 凝血系统被激活, 血小板聚集, 形成高凝状态。Haixu Zhao 等人[14]观察到血清纤维蛋白原/白蛋白比值水平升高与 BAD 相关卒中患者入院后 7 天内发生早期神经功能恶化相关。

3.2.5. 中性粒细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(NHR)

众所周知, 炎症反应和脂质代谢与急性缺血性卒中的发生发展密切相关。中性粒细胞(Neutrophil, NEUT)作为炎症反应的核心成分, 在趋化因子的作用下被吸引到脑卒中病灶, 并表现出功能的异质性。血脂异常则是卒中的一个极其重要的危险因素。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是血脂家族中不可缺少的一种成分, 并与缺血性和出血性脑卒中的发病率密切相关[18]。据研究表明, NHR 是 BAD 相关卒中发生 END 的独立风险因素, 具有预测价值。

3.2.6. 其他

除上述检验指标外, 还有另外一些指标具有预测价值。Yinglin Liu 等人[14]发现血清尿酸/血清肌酐比值与 BAD 卒中患者的 END 风险呈负相关。Satoru Oji 等人[19]发现入院时高 MPV 值可能是 END 的独立生物标志物。也有研究发现胱抑素 C、白蛋白尿、高尿酸血症、尿微量白蛋白、脂联素等可作为脑梗死发生 END 的预测因子。总之, 一些影响因素对于脑梗死发生 END 的预测价值已得到证实, 未来需进一步研究其在 BAD 患者发生 END 中的价值, 并阐明其确切机制。

3.3. 临床特征的预测价值

3.3.1. 基本资料

首先, 年龄作为患者的基本资料, 在 BAD 患者中是否发生 END 有一定的预测价值。Kazo Kanazawa 等人[20]在研究中提出, 年龄大于 69 岁为阳性预测因子。其次是性别, 有研究表明[21], BAD 相关卒中的患者中, 女性发生 END 的可能性较高。

3.3.2. 既往病史

血压: 临床上处于超急性期或者急性期的脑梗死患者, 大多合并血压升高情况, 且多数患者均有高血压这一基础疾病, 这是由于发生梗死后, 出现应激反应, 随即出现血压增高。Zuowei Duan 等人[22]研究发现, 血压变异性与 PAD 型脑梗死发生 END 密切相关。同时也有研究表明[17], 既往有高血压病史的患者发生 END 的风险较高。

3.3.3. 入院 NIHSS 评分

NIHSS 评分是神经科医师常用的评估量表, 与患者神经功能恶化严重程度有关, 分值的高低与患者临床症状、梗死面积及累及的范围有关, 并呈正相关。国内外许多学者都会将 NIHSS 评分纳入研究, Xiao Feng 等人[23]在研究中发现, 入院时的高 NIHSS 评分是患者发生 END 的独立危险因素[15]。

4. END 的防治策略

1989 年 Caplan 首次描述了动脉粥样硬化病(BAD), 其特征是穿支动脉起始处的狭窄或闭塞, 导致皮质下梗死。与脂肪透明变性导致的腔隙性梗死不同, BAD 归因于动脉粥样硬化[1]。与脂质透明变性或脑淀粉样血管病的其他病理相比, BAD 引起的皮质下梗死与早期神经功能恶化(END)和复发性卒中的可能性增加有关, 特别是进行性运动缺陷[24]。已经提出 BAD 应归类为大动脉粥样硬化而不是小血管闭塞。高强度他汀类药物治疗已显示出稳定症状性颅内动脉粥样硬化斑块的有效性。Yen-Chu Huang 等人[4]在 42 例动脉粥样硬化斑块患者中, 36 例接受高强度他汀类药物治疗 6 个月, 并进行了随访 MRI。得出结论高强度他汀治疗导致斑块体积减少, 有利于改善患者不良功能结局。

对于小动脉的动脉粥样硬化闭塞, 早期替罗非班加一种口服抗血小板药物可显著降低美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分[25], 这些研究强调了双联抗血小板治疗在 BAD 引起的卒中的有效性, 尤其是在 END 中。近年来也有研究行替罗非班联合阿司匹林的双抗治疗急性穿透性动脉区域梗死[26]。

5. 局限性

关于急性穿支动脉粥样硬化病相关卒中早期神经功能恶化的许多研究都是回顾性研究, 存在选择偏差的风险。在这一课题上也应作出相对应的前瞻性研究, 对于其发生早期神经功能恶化的流行病学及预测价值上更加有意义。而对于患者有重要意义的改善其早期神经恶化的治疗性研究相对较少, 应针对其动脉粥样硬化的病理机制, 在降低血脂方面有进一步的相关性研究。

6. 挑战与未来方向

现存问题: BAD 的影像诊断标准尚未统一, 不同研究对病灶大小的定义存在差异(如 DWI 层面数或体积阈值)。缺乏针对 BAD-END 的特异性预测模型及高质量循证治疗指南。

研究方向: 开发基于 HR-MRI 和 DTI 的 END 预测工具, 整合影像与生物标志物。探索新型抗血栓药物(如双重抗血小板联合抗凝)及神经保护剂的疗效。

本研究检索了 PubMed、知网等 4 个数据库及临床试验注册平台, 时间跨度为 2002 年 1 月至 2025 年 3 月。结合医学主题词与自由词(例如: “急性缺血性卒” “高分辨率 MRI” “穿支动脉粥样硬化病” “血管危险因素” “早期神经功能恶化” “BAD” 等), 未限制语言。两名研究者独立筛选文献并提取数据, 分歧通过讨论或第三方仲裁解决。

参考文献

- [1] Caplan, L.R. (1989) Intracranial Branch Atheromatous Disease: A Neglected, Understudied, and Underused Concept. *Neurology*, **39**, 1246-1246. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.9.1246>
- [2] 门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 等. 穿支动脉粥样硬化病中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(5): 508-514.
- [3] Men, X., Li, J., Zhang, B., Zhang, L., Li, H. and Lu, Z. (2013) Homocysteine and C-Reactive Protein Associated with Progression and Prognosis of Intracranial Branch Atheromatous Disease. *PLOS ONE*, **8**, e73030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073030>
- [4] Huang, Y., Tsai, Y., Lin, L., Weng, H., Lee, J. and Yang, J. (2024) Preliminary Results on Temporal Evolution and Clinical Implications of Atherosclerotic Plaque in Branch Atheromatous Disease after Statin Treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **17**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/17562864241273902>
- [5] Li, S., Wang, L., Liu, B., Zhang, P., Zhang, J., Chen, G., et al. (2024) Clinical and Prognostic Characteristics of Acute Bad-Related Stroke: A Multicenter MRI-Based Prospective Study. *Stroke*, **55**, 2431-2438. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.124.047688>
- [6] Men, X., Wu, A., Zhang, B., Li, H., Zhang, L., Chen, S., et al. (2013) Leukoaraiosis and NIHSS Score Help to Differentiate Subtypes of Intracranial Branch Atheromatous Disease in Southern Han Chinese Patients with Stroke. *Neurological Sciences*, **34**, 1727-1733. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1322-z>
- [7] Kumral, E., Afsar, N., Kırbas, D., Balkır, K. and Özdemirkıran, T. (2002) Spectrum of Medial Medullary Infarction: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Journal of Neurology*, **249**, 85-93. <https://doi.org/10.1007/pl00007852>
- [8] Fisher, C.M. and Caplan, L.R. (1971) Basilar Artery Branch Occlusion: A Cause of Pontine Infarction. *Neurology*, **21**, 900-900. <https://doi.org/10.1212/wnl.21.9.900>
- [9] Tatsumi, S. and Yamamoto, T. (2010) An Autopsied Case of an Apparent Pontine Branch Atheromatous Disease. *European Neurology*, **63**, 184-185. <https://doi.org/10.1159/000290248>
- [10] Ha, S.H., Jeong, S., Park, J.Y., Chang, J.Y., Kang, D., Kwon, S.U., et al. (2023) Association between Arterial Tortuosity and Early Neurological Deterioration in Lenticulostriate Artery Infarction. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 19865. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47281-8>
- [11] Dong, L., Mao, X., Jiang, K., Xu, Z., Li, S., Tang, J., et al. (2025) Imaging Predictors of Progressive Infarction in Patients

- with Anterior Circulation Small Subcortical Infarction. *BMC Neurology*, **25**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04097-5>
- [12] Yan, Y., Jiang, S., Yang, T., Yuan, Y., Wang, C., Deng, Q., *et al.* (2022) Lenticulostriate Artery Length and Middle Cerebral Artery Plaque as Predictors of Early Neurological Deterioration in Single Subcortical Infarction. *International Journal of Stroke*, **18**, 95-101. <https://doi.org/10.1177/17474930221081639>
 - [13] Yang, Y., Si, Z., Wang, D., Dong, D., Liu, R., Yu, X., *et al.* (2023) The “Island Sign” on Diffusion-Weighted Imaging Predicts Early Neurological Deterioration in Penetrating Artery Territory Infarctions: A Retrospective Study. *BMC Neurology*, **23**, Article No. 298. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03351-y>
 - [14] Zhao, H., Yao, Y., Zong, C., Liu, H., Zhang, K., Song, Y., *et al.* (2024) Serum Fibrinogen/Albumin Ratio and Early Neurological Deterioration in Patients with Recent Small Subcortical Infarction. *Annals of Medicine*, **56**, Article ID: 2396072. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2396072>
 - [15] Yamada, M., Yoshimura, S., Kaku, Y., Iwama, T., Watarai, H., Andoh, T. and Sakai, N. (2004) Prediction of Neurologic Deterioration in Patients with Lacunar Infarction in the Territory of the Lenticulostriate Artery Using Perfusion CT. *American Journal of Neuroradiology*, **25**, 402-408.
 - [16] Nam, K., Kwon, H. and Lee, Y. (2021) Different Predictive Factors for Early Neurological Deterioration Based on the Location of Single Subcortical Infarction: Early Prognosis in Single Subcortical Infarction. *Stroke*, **52**, 3191-3198. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.032966>
 - [17] Jin, D., Yang, J., Zhu, H., Wu, Y., Liu, H., Wang, Q., *et al.* (2023) Risk Factors for Early Neurologic Deterioration in Single Small Subcortical Infarction without Carrier Artery Stenosis: Predictors at the Early Stage. *BMC Neurology*, **23**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03128-3>
 - [18] Yu, L., Ma, K., Hao, J. and Zhang, B. (2023) Neutrophil to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio, a Novel Risk Factor Associated with Acute Ischemic Stroke. *Medicine*, **102**, e34173. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034173>
 - [19] Oji, S., Tomohisa, D., Hara, W., Tajima, T., Suzuki, M., Saito, A., *et al.* (2018) Mean Platelet Volume Is Associated with Early Neurological Deterioration in Patients with Branch Atheromatous Disease: Involvement of Platelet Activation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 1624-1631. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.012>
 - [20] Kanazawa, K., Miyamoto, N., Hira, K., Kijima, C. and Hattori, N. (2024) Relative Score of Early Neurological Deterioration in Perforator Artery Infarction: A Retrospective Study. *BMC Neurology*, **24**, Article No. 298. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03807-9>
 - [21] Duan, Z., Sun, W., Liu, W., Xiao, L., Huang, Z., Cao, L., *et al.* (2014) Acute Diffusion-Weighted Imaging Lesion Patterns Predict Progressive Small Subcortical Infarct in the Perforator Territory of the Middle Cerebral Artery. *International Journal of Stroke*, **10**, 207-212. <https://doi.org/10.1111/ijis.12352>
 - [22] Duan, Z., Tao, L., Yang, M., Gong, K. and Tang, T. (2020) Acute In-Hospital Blood Pressure Variability Predicts Early Neurological Deterioration in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack with Steno-Occlusive Arterial Disease. *The Journal of Clinical Hypertension*, **22**, 205-211. <https://doi.org/10.1111/jch.13809>
 - [23] Feng, X., Taiwakuli, M., Du, J., Zhu, W. and Xu, S. (2025) Clinical and Imaging Risk Factors for Early Neurological Deterioration and Long-Term Neurological Disability in Patients with Single Subcortical Small Infarction. *BMC Neurology*, **25**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04067-x>
 - [24] Yamamoto, Y., Ohara, T., Hamanaka, M., Hosomi, A., Tamura, A. and Akiguchi, I. (2011) Characteristics of Intracranial Branch Atheromatous Disease and Its Association with Progressive Motor Deficits. *Journal of the Neurological Sciences*, **304**, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.02.006>
 - [25] Philipps, J., Thomalla, G., Glahn, J., Schwarze, M. and Röther, J. (2009) Treatment of Progressive Stroke with Tirofiban—Experience in 35 Patients. *Cerebrovascular Diseases*, **28**, 435-438. <https://doi.org/10.1159/000235987>
 - [26] Liao, X., Feng, S., Wang, Y., Pan, Y., Chen, W., Qu, H., *et al.* (2023) Tirofiban Combined with Aspirin in the Treatment of Acute Penetrating Artery Territory Infarction (STRATEGY): Protocol for a Multicentre, Randomised Controlled Trial. *Stroke and Vascular Neurology*, **9**, 75-81. <https://doi.org/10.1136/svn-2022-002284>