

妊娠相关卒中：危险因素及病理生理机制研究进展

李琳^{1*}, 任宏生^{1#}, 楚玉峰^{2#}

¹山东第一医科大学附属省立医院重症医学科, 山东 济南

²山东第一医科大学附属省立医院神经内科重症监护室, 山东 济南

收稿日期: 2026年6月17日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月21日

摘要

妊娠相关卒中是一种罕见而危害严重的妊娠并发症。妊娠期间的血流动力学改变、凝血功能激活以及子痫前期等病理状态均可增加卒中发生风险。其危险因素可分为妊娠特异性和非特异性两类：前者主要包括妊娠期高血压疾病、子痫前期、凝血与纤溶系统变化、血流动力学负荷及脂代谢紊乱等；后者则涉及剖宫产、多产次、脑血管结构异常以及高龄等因素。本文围绕妊娠相关卒中的流行病学特征、妊娠危险因素及其病理生理机制进行综述，以期为该疾病的早期预防和精准治疗提供理论依据与研究思路。

关键词

妊娠相关卒中, 危险因素, 病理生理机制

Pregnancy Associated Stroke: Research Advances in Risk Factors and Pathophysiological Mechanisms

Lin Li^{1*}, Hongsheng Ren^{1#}, Yufeng Chu^{2#}

¹Department of Critical Care Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Department of Neurocritical Care Unit, Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: June 17, 2026; accepted: July 11, 2026; published: July 21, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李琳, 任宏生, 楚玉峰. 妊娠相关卒中：危险因素及病理生理机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1580-1590. DOI: 10.12677/acm.2026.1672679

Abstract

Pregnancy associated stroke is a rare but serious complication of pregnancy. Changes in hemodynamics, activation of coagulation function, and pathological conditions such as preeclampsia during pregnancy can all increase the risk of stroke. The risk factors can be divided into two categories: pregnancy specific and non-specific. The former mainly includes gestational hypertension, preeclampsia, changes in coagulation and fibrinolysis systems, hemodynamic burden, and lipid metabolism disorders. The latter involves factors such as cesarean section, multiple pregnancies, abnormal cerebrovascular structure, and advanced age. This article reviews the epidemiological characteristics, pregnancy risk factors, and pathophysiological mechanisms of pregnancy related stroke, in order to provide theoretical basis and research ideas for early prevention and precise treatment of this disease.

Keywords

Pregnancy Associated Stroke, Risk Factors, Pathophysiological Mechanisms

Copyright © 2026 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. 定义

妊娠相关卒中(pregnancy associated stroke, PAS)是指在产前、分娩或产后 6 周内发生的中枢神经系统局灶性损伤引起的急性脑血管事件, 包括缺血性卒中、出血性卒中、脑静脉窦血栓形成[1]。

2. 流行病学特征

全球妊娠相关卒中的发病率约为 30 例/10 万妊娠女性[2], 不同地区人群存在波动, 美国 2016~2019 年数据显示, 妊娠住院患者中卒中发生率为 38.2 例/10 万住院人次, 其总体住院死亡率为 3.5%; 法国 2010~2018 年研究发现, 15~49 岁女性中妊娠相关卒中发病率为 24.0 例/10 万人年; 我国台湾地区文献报道为 13.5/10 万人次。2023 年法国队列研究指出[3], 妊娠卒中患者的平均年龄为 31.5 岁, 显著低于非妊娠卒中患者的 39.6 岁, 年长孕妇(35 岁以上)的风险相对较低或接近非妊娠同龄女性水平, 这可能与妊娠期妇女各项生理状态的改变密切相关, 此项研究提示妊娠卒中更常见于相对年轻的女性, 随着孕妇年龄增长, 传统心血管危险因素和妊娠高血压疾病等风险增加, 共同导致卒中发生率上升, 因此年轻孕妇应作为重点预防对象。

3. 妊娠危险因素

3.1. 妊娠特异性危险因素

3.1.1. 妊娠高血压疾病

妊娠高血压疾病(包括子痫前期、妊娠期高血压)是妊娠卒中最突出的独立危险因素。其病理机制涉及血管内皮损伤、系统性炎症反应及凝血功能异常, 显著增加缺血性和出血性卒中风险。研究表明, 妊娠高血压疾病可导致长期血管功能障碍, 进而促进卒中发生[3]。

目前认为, 妊娠高血压疾病中高凝状态的发生的病理生理过程为: ① 子痫前期患者内皮损伤导致组

织因子暴露、血管性血友病因子释放,同时伴随补体系统激活和血小板高反应性,这种内皮病变直接促进凝血级联反应激活[4]。② 凝血酶生成增强子病前期患者表现出异常的凝血酶生成动力学,尤其在疾病早期阶段即出现显著增强的凝血酶生成能力。③ 组织因子途径激活-细胞表面加密状态的组织因子通过鞘磷脂水解作用被激活,成为启动凝血的关键因素[5]。④ 血小板异常活化-血小板通过表达跨膜蛋白,与中性粒细胞形成聚集体,促进血栓性炎症状态而发生异常活化。血小板的高反应性既参与微血栓形成,又加剧内皮损伤[6]。⑤ 抗凝机制受损-血栓调节蛋白功能异常导致蛋白C激活障碍,同时抗凝血酶III和 α_2 -抗纤溶酶选择性消耗,共同促成高凝状态。这些机制共同构成“血栓形成前状态”的病理基础,导致子病前期患者易发生脑静脉窦血栓和缺血性卒中。

3.1.2. 血流动力学变化

首先,妊娠期血容量增加50%,心输出量代偿性增加30%~50%,以维持血液循环,然而,血容量的增加可能使血管壁承受更大压力,尤其在脑部小动脉,易引发血管痉挛或损伤,增加出血性卒中风险。其次,妊娠期血压波动显著,正常孕妇妊娠期的血压呈现先降后升的“U形变化”[7]。血压过高时,脑血管压力增大,易导致血管破裂出血;而血压过低则会影响脑部供血,引发缺血性卒中。此外,分娩过程中,产妇用力可能导致血压瞬间升高,也会增加脑血管破裂风险。产后卒中(占妊娠卒中的40.4%)风险尤其高,可能与分娩后体液转移和血压剧烈波动有关[8]。

另外,子病前期会导致全身小动脉痉挛,脑血管痉挛使管腔狭窄,脑血流灌注减少,引发脑组织缺血、缺氧。同时,血管内皮细胞受损,通透性增加,血-脑屏障功能障碍,进一步加重脑水肿[9],可能诱发出血性或缺血性卒中。此外,子病前期患者表现出的动态脑血流自动调节功能受损,进一步诱发出血性或缺血性卒中[10]。

3.1.3. 妊娠期生理性高凝状态

妊娠期发生时,雌激素水平升高导致凝血因子(如纤维蛋白原、凝血因子VII、VIII、X)的生成增加,同时抗凝血蛋白(如蛋白S)活性降低,使血液处于高凝状态。以上状态虽然有助于减少分娩时的出血风险,但也增加了血栓形成的可能性,从而可能导致缺血性卒中[11]。随着妊娠进展,增大的子宫压迫下腔静脉和盆腔静脉,导致下肢静脉回流受阻,血流速度减慢,静脉淤滞,进一步促进血栓形成[12]。

妊娠期高血压疾病通过内皮功能障碍、凝血功能紊乱加剧高凝状态,导致患者卒中风险进一步增加。由于分娩后组织因子释放、活动减少及激素水平变化,导致产后高凝状态延续。以上因素之共同作用,使得妊娠期及产褥期成为静脉血栓栓塞症的高发阶段。

3.1.4. 脂代谢异常

近期有研究指出,严重脂代谢紊乱(如高甘油三酯、低高密度脂蛋白胆固醇)可能促进血管内皮功能障碍和炎症反应,增加血栓形成风险[13]。低密度脂蛋白胆固醇水平升高是缺血性卒中的独立危险因素,而妊娠期脂代谢异常可能进一步加剧这一过程[14]。高胆固醇可能通过促进动脉粥样硬化斑块的形成和不稳定性,增加卒中风险。高甘油三酯血症可能通过增加血液黏度、促进动脉粥样硬化和血栓形成,直接参与缺血性卒中的发生[15]。妊娠期本身处于高凝状态(如凝血因子增加、抗凝蛋白减少),若合并脂代谢异常,可能进一步加剧卒中的发生概率。

3.2. 妊娠非特异性危险因素

3.2.1. 血管异常

既往存在的脑血管异常(如动脉瘤、动静脉畸形)在妊娠期更易破裂出血。超过一半(55.7%)的妊娠相关出血性卒中患者存在潜在的脑血管疾病,其中动静脉畸形是最常见的类型,其破裂发生率是动脉瘤的

1.8 倍。绝大多数的这些脑血管病变在卒中发生前并未被诊断。在妊娠 32 周前发生的出血性卒中，其潜在血管病变的检出率(90%)显著高于 32 周后(53.3%) [10]。

3.2.2. 多产

多产(≥ 3 次妊娠)是产后 1 年内卒中发生的独立危险因素，尤其合并高血压、糖尿病或凝血障碍时风险进一步增加。尽管产后早期风险升高，但可能通过免疫调节和血管修复机制带来长期保护，多产女性长期(产后 1 年以上)卒中风险显著低于未产妇[16]。

3.2.3. 高龄妊娠

高龄妊娠显著提升妊娠期卒中风险及孕产妇死亡率，日本数据显示，孕产妇死亡率随年龄显著上升， ≥ 40 岁年龄组的死亡率(11.2/10 万)远高于 30~34 岁组(3.9/10 万)，在 ≥ 40 岁的孕产妇死亡案例中，出血性卒中是最主要的直接死因[17]。高龄本身常伴随血管弹性下降和基础健康问题，孕期特殊的生理变化(如血容量增加、高凝状态)进一步加重心血管系统负担，共同导致血管易损性增加。另外，高龄也是静脉血栓栓塞的强预测因素，从而增加了脑静脉窦血栓导致卒中的风险。

4. 病理生理机制

4.1. 线粒体的多重作用机制

4.1.1. 能量代谢失衡与氧化应激

近期研究表明，妊娠期母体对能量需求显著增加，而线粒体作为能量生成的主要场所，其功能障碍会导致 ATP 合成不足和活性氧过度积累[18]。活性氧可损伤线粒体 DNA 和膜结构，进一步加剧氧化应激，形成恶性循环[19]。线粒体功能障碍时，钙离子外流和 K/Na ATP 酶活性降低会导致细胞内钙超载，钙超载激活了线粒体渗透转换孔，促使细胞色素 C 等促凋亡因子释放到胞浆中，激活 caspase 级联反应，进一步损伤线粒体功能，并引发神经元凋亡。钙超载还会激活钙蛋白酶，进一步加剧细胞损伤。

4.1.2. 线粒体自噬的双刃剑效应

线粒体自噬是清除受损线粒体的主要途径，有助于维持线粒体质量和功能。线粒体自噬在缺血性卒中的作用具有两面性。适度的线粒体自噬可以保护细胞免受进一步损伤，但过度的线粒体自噬可能促进细胞死亡[19]。

4.1.3. 线粒体与炎症小体的交叉对话

线粒体功能障碍可触发 NLRP3 炎症小体活化，促进白细胞介素- 1β 等促炎因子释放，加剧神经炎症反应[20]。核因子 κB 等转录因子在炎症与线粒体功能障碍的交叉调控中起核心作用，核因子 κB 通过调节细胞黏附分子和炎症介质促进中风后的神经元损伤、细胞凋亡和免疫应答[21]。

4.1.4. 线粒体 DNA 损伤

线粒体 DNA 损伤会导致线粒体功能障碍，包括线粒体膜电位降低、钙离子稳态失衡以及线粒体通透性转换孔的激活。这些变化进一步增加活性氧的产生，加剧氧化应激。受损的线粒体 DNA 作为损伤相关分子模式释放到胞质中，激活先天免疫反应，引发系统性炎症。这种炎症反应在妊娠期间可能加剧血管内皮损伤，促进血栓形成和卒中发生[22]。

4.2. 免疫代谢因素

免疫系统与卒中之间存在复杂且动态的相互作用，这种作用贯穿于卒中的病理生理过程，有多项研究已经证实卒中危险因素都可以通过炎症应答导致卒中的发生，卒中与免疫的交互是涉及局部神经炎症、

全身免疫重编程及年龄相关变化的复杂网络。

4.2.1. 免疫反应在卒中病理生理中的核心作用

卒中(尤其是缺血性卒中)后,免疫反应被危险相关分子模式激活,触发先天性和适应性免疫系统的级联反应。微胶质细胞作为中枢神经系统的主要免疫细胞,通过吞噬死亡神经元释放促炎因子,启动局部神经炎症[23]。同时,外周免疫细胞(如 T 淋巴细胞)被募集至损伤部位,参与炎症放大或调节[24]。这种反应不仅限于脑部,还涉及全身免疫系统的激活,形成“血管-免疫-神经网络”的动态交互模式[25]。

4.2.2. 免疫双刃剑效应

免疫系统在相关病理过程中呈现“双刃剑”效应,具体体现在促炎损伤与抗炎修复两方面。一方面,免疫反应过度激活可导致神经损伤,促炎性 T 细胞浸润及炎性细胞因子释放等现象,会加剧血脑屏障破坏、引起神经元死亡,并加重行为功能障碍[26][27]。研究提示,老年患者因免疫调节功能衰退,更易出现炎症失衡,从而可能导致不良预后[28]。

另一方面,免疫调节机制也参与神经保护与修复过程。调节性 T 细胞等免疫亚群能够抑制过度炎症、维持免疫稳态,进而促进组织修复[29]。机体在特定阶段呈现的全身性免疫抑制状态,虽可能增加感染风险,但也被认为可能是限制炎症扩散的一种适应性保护机制[30]。

4.2.3. 全身性免疫与“第二战场”现象

卒中后,外周器官(如脾脏、肠道)可成为免疫反应的“第二战场”。系统性免疫激活常伴随代偿性免疫抑制,并可能诱发器官功能障碍,从而恶化卒中预后。这一过程涉及“中心-外周对话”机制,通过神经-免疫通路(如迷走神经信号传导)实现,进而影响卒中后的恢复进程[31]。近期研究表明,衰老会改变免疫系统与脑血管之间的相互作用,导致高龄产妇卒中后的免疫反应更易趋向促炎状态,增加血管内皮细胞活化风险,从而加重卒中结局[28]。

4.2.4. 免疫适应失调与妊娠卒中的关系

免疫适应是维持妊娠成功的必要生理过程,母体免疫系统在母胎界面建立耐受性微环境,同时保留抗病原体能力[32]。免疫适应失调具体表现为病理性炎症与免疫细胞异常活化,通过驱动子痫前期等并发症,间接增加妊娠卒中风险。蜕膜与胎盘中巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、T 淋巴细胞的浸润与活化是免疫失调的典型病理特征[33]。正常免疫适应是妊娠保护机制,并不导致卒中,妊娠卒中管理的核心在于早期识别子痫前期高危孕妇、管理妊娠高血压疾病,而非干预生理性免疫过程。

4.3. 程序性细胞死亡网络

4.3.1. 细胞焦亡

细胞焦亡作为一种炎症性程序性细胞死亡形式,在妊娠卒中的发生发展中扮演了重要角色。妊娠特异性因素(如子痫前期、妊娠高血压)通过焦亡通路促进卒中发生。这些特异性因素激活 NLRP3 炎症小体,引发内皮细胞焦亡和全身性炎症反应,焦亡导致内皮细胞死亡和紧密连接蛋白降解,显著破坏血脑屏障,增加血栓形成和脑血管损伤风险[34]。妊娠卒中后,小胶质细胞迅速聚集于损伤区域并极化为 M1/M2 型,在刺激下发生焦亡,释放促炎因子(如 IL-1 β 、IL-18),加剧血脑屏障破坏和脑损伤。这种炎症级联反应是缺血性脑损伤恶化的关键因素[35]。

4.3.2. 铁死亡

铁死亡是一种独特的、由氧化应激诱导的细胞死亡途径,其特征是脂质过氧化和谷胱甘肽耗竭。铁死亡通过铁代谢紊乱-氧化应激-炎症反应的级联反应参与妊娠卒中的病理过程,并与妊娠特有的生理

变化和并发症相互作用，共同加剧脑血管损伤[36]。

在妊娠卒中中，氧化应激可能通过激活铁死亡途径加剧神经元损伤，而铁死亡又进一步加重氧化应激，形成恶性循环[37]，铁死亡与氧化应激存在双向促进作用。妊娠期间的高血压疾病(如子痫前期)可能通过加剧氧化应激和铁死亡增加卒中风险[38]。妊娠相关的血流动力学改变和凝血功能异常也可能通过氧化应激-铁死亡轴促进血栓形成，从而诱发缺血性卒中[39]。

4.4. 胎盘-脑轴

近年来，有学者认为，妊娠卒中与胎盘-脑轴存在着相互作用，具体表现为：胎盘病理(如高血压疾病、胎盘源性细胞外囊泡释放异常)可能直接或间接增加卒中风险；而卒中引发的全身性改变又可能反馈影响胎盘功能，形成恶性循环。这一轴线的研究为理解妊娠卒中的病因和开发靶向干预提供了新视角。

4.4.1. 妊娠卒中对胎盘-脑轴的影响

妊娠卒中可能通过母体全身炎症反应或胎盘缺血，干扰胎盘-脑轴的正常功能。例如， $TGF\beta$ 信号通路在妊娠免疫耐受中起关键作用，其异常可能导致 NK 细胞和调节性 T 细胞功能紊乱。妊娠卒中可能通过线粒体动力学异常或表观遗传修饰(如 DNA 甲基化)影响胎盘功能，进而传递给胎儿大脑，导致长期神经发育缺陷[40] [41]。

4.4.2. 胎盘因子与卒中风险

妊娠期高血压疾病时，可能通过胎盘血管病变(如螺旋动脉重塑失败)引发胎盘缺血，当胎盘灌注不良时会诱导内质网应激与铁死亡，促进 sFlt-1 和 sEng 的异常释放。sFlt-1 作为血管内皮生长因子和胎盘生长因子的天然拮抗剂，通过结合并中和这些促血管生成因子，破坏血管稳态[42]。sEng 通过干扰 $TGF-\beta$ 信号通路及整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 介导的血小板-纤维蛋白原相互作用，损害内皮功能与血栓稳定性[43]。二者协同导致“内皮功能障碍、高血压及多器官损伤”，构成子痫前期的核心病理特征。且当胎盘缺血或损伤时，胎盘源性细胞外囊泡释放异常，细胞外囊泡可能携带病理分子(如促凝物质或炎症介质)进入母体循环，促进血栓形成或血管痉挛，以导致卒中[2]。

4.5. 微栓子瀑布效应

妊娠本身是一种生理性高凝状态(如凝血因子增加、抗凝蛋白减少)，这种状态可能通过凝血级联反应促进微栓子形成。微栓子激活血小板和凝血系统释放促凝物质，然后机械性损伤血管内皮，暴露内皮下胶原，促进继发性血栓形成的恶性循环，最终导致多发性脑栓塞事件[44]。

4.6. 抗磷脂综合征(Antiphospholipid Antibody Syndrome, APS)效应

4.6.1. 抗体介导的促血栓机制

抗磷脂抗体通过识别磷脂和磷脂结合蛋白(如 $\beta 2$ 糖蛋白 I)，激活内皮细胞、血小板和单核细胞，促进促凝状态形成，这些抗体作为病理生理的关键驱动因素，通过多种途径引发血栓形成[45]。APS 的发病遵循免疫血栓形成模型，即免疫系统异常激活导致血栓形成。APS 患者存在持续的高凝状态，妊娠本身的高凝状态与 APS 的病理机制协同作用，增加卒中风险[46]。

4.6.2. 血栓炎症机制

APS 是一种典型的血栓炎症性疾病，炎症和血栓形成相互促进。这种机制在妊娠期间尤为突出，可能导致微血管血栓形成和胎盘缺血。这些机制共同作用，导致 APS 患者在妊娠期间面临较高的卒中风险[47]。

4.7. 遗传调控与遗传易感性

非编码 RNA (如 LncRNA SNHG12/miR-25-3p 轴)通过调控 SIRT6 表达影响内皮细胞对血管紧张素 II 的敏感性。SNHG12 过表达可减轻血管紧张素 II 诱导的内皮损伤,提示表观遗传修饰在子痫前期中的作用[48]。全基因组关联研究发现多个基因位点如代谢调节基因 *Metn1* 与卒中风险相关[49], *Metn1* 可能通过调节血管内皮功能影响缺血性卒中发生[50]。由 NOTCH3 基因突变引起的常染色体显性遗传性脑动脉病,血管平滑肌细胞变性与 NOTCH3 蛋白聚集,引起小动脉闭塞和脑灌注不足,进而引发卒中[51]。携带血管紧张素原基因的孕妇,其胎盘缺血、氧化应激更为严重,极易发展为子痫前期,遗传效应通过诱发重度高血压和系统性血管损伤,最终导致卒中的发生[52]。此外,V 因子莱顿突变、凝血酶原基因突变或 MTHFR 纯合突变的孕妇,妊娠期自然的生理性高凝状态与这些基因突变叠加,使血栓形成风险急剧上升,导致脑静脉窦血栓形成,可能需要孕中期开始预防性抗凝[53]。

4.8. 内源性雌激素驱动的高凝状态

相关文献表明内源性 & 外源性雌激素如口服避孕药、妊娠等为 CVST 的传统风险因素[54],妊娠期生理性雌激素水平显著升高,生理性高雌激素状态导致凝血系统改变,促进高凝状态。CVST 的发生由血液高凝、血流动力学改变、内皮损伤三要素共同介导,生理性高凝状态使血液处于易栓倾向,是妊娠特异性血栓形成的基础。此外,围产期并发症如子痫前期相关脑水肿可能诱发局部的脑静脉充血,脑静脉充血通过诱导静脉窦内皮细胞损伤,内皮细胞损伤会加速凝血并促进血小板活化,最终增加 CVT 的风险[55]。

妊娠期卒中并非由单一机制驱动,而是一系列病理生理事件在代谢、免疫、血管与胎盘等多个层面交互耦合、逐级放大的结果。妊娠期能量需求急剧增加,线粒体功能受损,导致 ATP 合成不足与活性氧过量产生。ROS 进一步损伤线粒体,并与钙超载共同破坏线粒体结构,诱导线粒体自噬失衡、NLRP3 炎症小体活化及线粒体 DNA 的释放。线粒体功能障碍与炎症活化,最终汇聚为两条致伤路径:一是促进血栓形成,二是诱导神经元凋亡。两者共同作用,直接导致妊娠期卒中发生。卒中发生后,局部免疫反应被激活,促炎性 T 细胞浸润及炎性细胞因子释放,不仅进一步破坏血脑屏障、加剧神经元死亡,还会波及脾脏、肠道等外周器官,引起功能障碍。这些外周改变反过来恶化卒中预后,并通过免疫适应失调(如病理性炎症与免疫细胞异常活化)驱动子痫前期等并发症,间接提高妊娠卒中的发生与复发风险。子痫前期及妊娠高血压激活 NLRP3 炎症小体,引发内皮细胞焦亡,显著破坏血脑屏障,增加血栓形成风险;同时,氧化应激与铁死亡被进一步加剧。且妊娠期高血压会导致螺旋动脉重塑失败,胎盘缺血诱发内质网应激与铁死亡,促使 sFlt-1 和 sEng 异常释放,两者协同破坏血管稳态、引发内皮障碍与高血压,并由此诱发卒中。此外,胎盘释放的外囊泡携带促凝物质进入血液循环,直接促进血栓形成或诱发血管痉挛,成为卒中的直接诱因。妊娠期生理性雌激素水平的显著升高,导致全身处于高凝状态。这一背景性变化,叠加上述所有机制中的促栓倾向,显著提升了卒中发生的整体风险(见图 1)。

5. 结论

妊娠相关卒中是一个相对罕见但严重威胁孕产妇生命的并发症,具有较高的致残率和死亡率。高血压疾病(如子痫前期)是妊娠期卒中的重要危险因素,且与长期心血管风险相关。此外,妊娠期的高凝状态、血流动力学改变以及糖尿病、高龄等因素也增加了卒中风险。妊娠相关卒中的病理生理机制具有高度复杂性,涉及线粒体功能障碍、免疫代谢失衡、程序性细胞死亡、胎盘-脑轴异常、微栓子形成、抗磷脂综合征及遗传调控等多个关键环节。优化孕妇的监测,明确病理生理机制,以提高妊娠期卒中的早期识别和干预能力,对改善母婴预后至关重要。

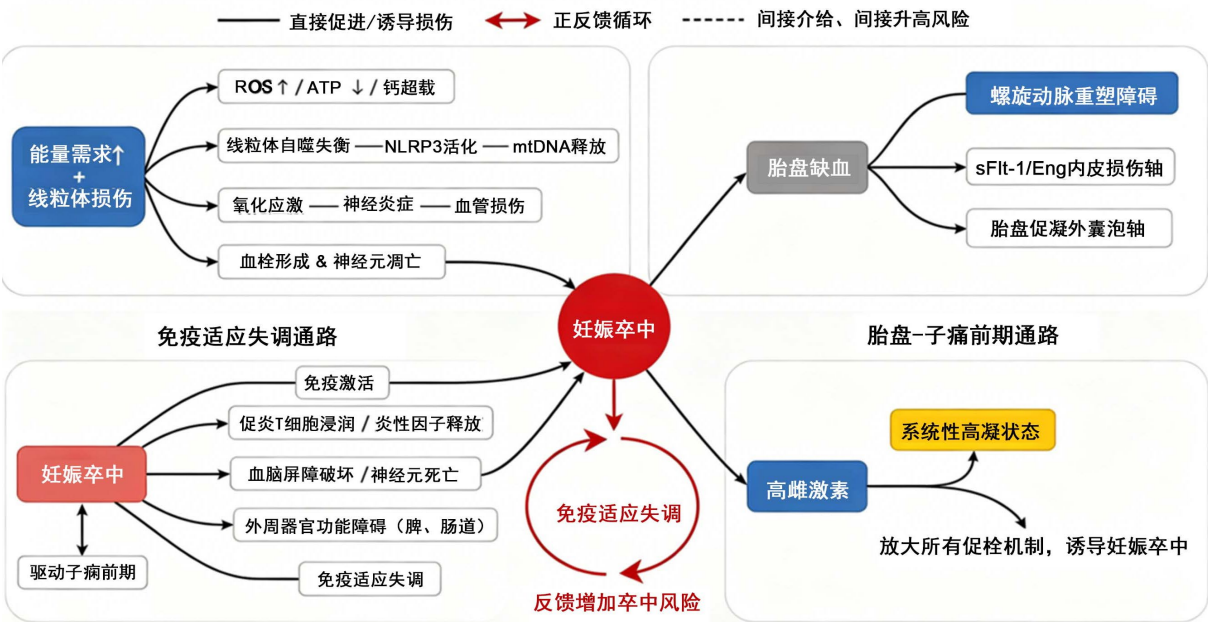


Figure 1. Comprehensive pathological mechanism network of pregnancy-related stroke
图 1. 妊娠卒中相关病理机制图

6. 展望

未来其诊断及治疗工作应重点关注以下方向：1) 建立大规模前瞻性的妊娠期卒中生物样本库与临床登记系统，整合基因组、蛋白组等多组学数据；2) 阐明“胎盘-脑轴”中关键信号分子的致病机制，并发展相应的靶向阻断策略；3) 开展针对妊娠人群的靶向治疗临床试验，重新评价传统药物(如他汀类)在特定风险人群中的获益风险比；4) 利用人工智能技术构建动态风险预测模型，实现从高危筛查、急性期干预到长期二级预防的全周期管理。以上基于通过多学科、多层次整合的研究策略，通过医学研究中新质生产力的多维度整合，有望实现切断病因学根据致病因素的影响，以期在未来显著降低此类疾病的发病率，减少其对孕产妇及其家庭造成的严重影响。

致谢

感谢任宏生教授与楚玉峰教授对本研究的构思或设计作出重要贡献以及对关键学术内容进行的严格修订。

声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

省级课题：2024 年山东省医药卫生重点学科(建设项目)；No.鲁卫函[2024]449 号。

参考文献

- [1] 高霞. 妊娠相关卒中产科护理的研究进展[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2023, 45(5): 357-358.
- [2] Miller, E.C. and Leffert, L. (2020) Stroke in Pregnancy: A Focused Update. *Anesthesia & Analgesia*, **130**, 1085-1096. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000004203>
- [3] Béjot, Y., Olié, V., Lailler, G., Grave, C., Regnault, N., Duloquin, G., et al. (2023) Comparison of Stroke Recurrence,

- Cardiovascular Events, and Death among Patients with Pregnancy-Associated vs Non-Pregnancy-Associated Stroke. *JAMA Network Open*, **6**, e2315235. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.15235>
- [4] Martini, C., Saeed, Z., Simeone, P., Palma, S., Ricci, M., Arata, A., *et al.* (2025) Preeclampsia: Insights into Pathophysiological Mechanisms and Preventive Strategies. *American Journal of Preventive Cardiology*, **23**, Article 101054. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.101054>
- [5] Wang, J., Pendurthi, U.R., Yi, G. and Rao, L.V.M. (2021) SARS-CoV-2 Infection Induces the Activation of Tissue Factor-Mediated Coagulation via Activation of Acid Sphingomyelinase. *Blood*, **138**, 344-349. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010685>
- [6] De Almeida, L.G.N., Young, D., Chow, L., *et al.* (2022) Proteomics and Metabolomics Profiling of Platelets and Plasma Mediators of Thrombo-Inflammation in Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Cells*, **11**, Article No. 1526.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期血压管理中国专家共识(2021) [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(11): 737-745.
- [8] 李博雅, 杨慧霞. 产前与产后 HELLP 综合征的临床特征分析[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(12): 907-913.
- [9] 李育健, 郑峻, 李浩. 妊娠相关脑卒中[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(11): 1007-1012.
- [10] Takahashi, J.C., Iihara, K., Ishii, A., Watanabe, E., Ikeda, T. and Miyamoto, S. (2014) Pregnancy-Associated Intracranial Hemorrhage: Results of a Survey of Neurosurgical Institutes across Japan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, e65-e71. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.017>
- [11] Merz, L.E., Bassa, B., Ni Áinle, F. and Fogerty, A.E. (2025) Thrombotic Complications in Pregnancy: A Case-Based Review of the Evidence. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **23**, 417-428. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.09.029>
- [12] Bukhari, S., Fatima, S., Barakat, A.F., Fogerty, A.E., Weinberg, I. and Elgendy, I.Y. (2022) Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period. *European Journal of Internal Medicine*, **97**, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.12.013>
- [13] Xu, Z., Shi, L., Li, D., Wu, Q., Zhang, Y., Gao, M., *et al.* (2022) Real Ambient Particulate Matter-Induced Lipid Metabolism Disorder: Roles of Peroxisome Proliferators-Activated Receptor Alpha. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **231**, Article 113173. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113173>
- [14] Servadei, F., Scimeca, M., Palumbo, V., Oddi, F.M., Bonfiglio, R., Giacobbi, E., *et al.* (2025) Aging and Sex Modify the Risk of Carotid Plaque Thrombosis Related to Dyslipidemic Profile. *Stroke*, **56**, 2879-2887. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.125.051754>
- [15] Liang, H., Zhang, Q., Hu, Y., Liu, G. and Qi, R. (2022) Hypertriglyceridemia: A Neglected Risk Factor for Ischemic Stroke? *Journal of Stroke*, **24**, 21-40. <https://doi.org/10.5853/jos.2021.02831>
- [16] Cheng, C., Lee, J., Lin, H., Lin, H., Chung, C., Lin, F., *et al.* (2017) Pregnancy Increases Stroke Risk Up to 1 Year Postpartum and Reduces Long-Term Risk. *QJM*, **110**, 355-360. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw222>
- [17] Tanaka, H., Hasegawa, J., Katsuragi, S., Tanaka, K., Arakaki, T., Nakamura, M., *et al.* (2023) High Maternal Mortality Rate Associated with Advanced Maternal Age in Japan. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 12918. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40150-4>
- [18] Toledano, J.M., Puche-Juarez, M., Galvez-Navas, J.M., Moreno-Fernandez, J., Diaz-Castro, J. and Ochoa, J.J. (2024) Pregnancy Disorders: A Potential Role for Mitochondrial Altered Homeostasis. *Antioxidants*, **13**, Article 979. <https://doi.org/10.3390/antiox13080979>
- [19] Jia, J., Jin, H., Nan, D., *et al.* (2021) New Insights into Targeting Mitochondria in Ischemic Injury. *Apoptosis*, **26**, 163-183.
- [20] Yin, J., Wan, J., Zhu, J., Zhou, G., Pan, Y. and Zhou, H. (2021) Global Trends and Prospects about Inflammasomes in Stroke: A Bibliometric Analysis. *Chinese Medicine*, **16**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00464-9>
- [21] Hu, Z., Zhao, M., Shen, H., Wei, L., Sun, J., Gao, X., *et al.* (2026) Organelle Symphony: Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 and Nuclear Factor-Kappa B in Stroke Pathobiology. *Neural Regeneration Research*, **21**, 1483-1496. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-01404>
- [22] Bradshaw, J.L., Cushen, S.C., Phillips, N.R. and Gouloupoulou, S. (2022) Circulating Cell-Free Mitochondrial DNA in Pregnancy. *Physiology*, **37**, 187-196. <https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2021>
- [23] Wicks, E.E., Ran, K.R., Kim, J.E., Xu, R., Lee, R.P. and Jackson, C.M. (2022) The Translational Potential of Microglia and Monocyte-Derived Macrophages in Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 897022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.897022>
- [24] Liu, Y., Chen, S., Liu, S., Wallace, K.L., Zille, M., Zhang, J., *et al.* (2023) T-Cell Receptor Signaling Modulated by the Co-Receptors: Potential Targets for Stroke Treatment. *Pharmacological Research*, **192**, Article 106797. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106797>

- [25] Fang, Y., Zhu, Z., Zhang, J.H., Shi, F. and Yang, Q. (2025) The Vascular-Immune-Neural Network: A New Pathophysiological Paradigm and the Dawn of Cytoprotection in Stroke. *eBioMedicine*, **118**, Article 105843. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105843>
- [26] Liang, J., Yang, F., Li, Z. and Li, Q. (2024) Epigenetic Regulation of the Inflammatory Response in Stroke. *Neural Regeneration Research*, **20**, 3045-3062. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-00672>
- [27] Cheng, W., Zhao, Q., Li, C. and Xu, Y. (2022) Neuroinflammation and Brain-Peripheral Interaction in Ischemic Stroke: A Narrative Review. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1080737. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1080737>
- [28] Finger, C.E., Moreno-Gonzalez, I., Gutierrez, A., Moruno-Manchon, J.F. and McCullough, L.D. (2022) Age-Related Immune Alterations and Cerebrovascular Inflammation. *Molecular Psychiatry*, **27**, 803-818. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01361-1>
- [29] Zhang, Y., Liesz, A. and Li, P. (2021) Coming to the Rescue: Regulatory T Cells for Promoting Recovery after Ischemic Stroke. *Stroke*, **52**, E837-E841. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.036072>
- [30] Wu, F., Liu, Z., Zhou, L., Ye, D., Zhu, Y., Huang, K., et al. (2022) Systemic Immune Responses after Ischemic Stroke: From the Center to the Periphery. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 911661. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.911661>
- [31] Yu, H., Cai, Y., Zhong, A., Zhang, Y., Zhang, J. and Xu, S. (2021) The “Dialogue” between Central and Peripheral Immunity after Ischemic Stroke: Focus on Spleen. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 792522. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.792522>
- [32] Ortiz, O.A., Santiago, R.B., Muñiz, G.O., et al. (2026) Antimicrobial Proteins and Peptides in Pregnancy: Guardians of The Maternal-Fetal Frontier. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1783841.
- [33] Bu, C., Wang, Z., Ren, Y., Chen, D. and Jiang, S. (2022) Syncytin-1 Nonfusogenic Activities Modulate Inflammation and Contribute to Preeclampsia Pathogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 290. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04294-2>
- [34] Long, J., Sun, Y., Liu, S., Yang, S., Chen, C., Zhang, Z., et al. (2023) Targeting Pyroptosis as a Preventive and Therapeutic Approach for Stroke. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01440-y>
- [35] Yang, K., Bao, T., Zeng, J., Wang, S., Yuan, X., Xiang, W., et al. (2023) Research Progress on Pyroptosis-Mediated Immune-Inflammatory Response in Ischemic Stroke and the Role of Natural Plant Components as Regulator of Pyroptosis: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **157**, Article 113999. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113999>
- [36] Ren, J.X., Li, C., Yan, X.L., Qu, Y., Yang, Y. and Guo, Z. (2021) Crosstalk between Oxidative Stress and Ferroptosis/Oxytosis in Ischemic Stroke: Possible Targets and Molecular Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 6643382. <https://doi.org/10.1155/2021/6643382>
- [37] Liu, D., Yang, S. and Yu, S. (2024) Interactions between Ferroptosis and Oxidative Stress in Ischemic Stroke. *Antioxidants*, **13**, Article 1329. <https://doi.org/10.3390/antiox13111329>
- [38] Wardlaw, J.M., Mair, G., von Kummer, R., Williams, M.C., Li, W., Storkey, A.J., et al. (2022) Accuracy of Automated Computer-Aided Diagnosis for Stroke Imaging: A Critical Evaluation of Current Evidence. *Stroke*, **53**, 2393-2403. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.036204>
- [39] Li, Z., Bi, R., Sun, S., Chen, S., Chen, J., Hu, B., et al. (2022) The Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke-related Thrombosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 8418820. <https://doi.org/10.1155/2022/8418820>
- [40] Horvat Mercnik, M., Schlieffsteiner, C., Sanchez-Duffhues, G. and Wadsack, C. (2024) Tgf β Signalling: A Nexus between Inflammation, Placental Health and Preeclampsia Throughout Pregnancy. *Human Reproduction Update*, **30**, 442-471. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae007>
- [41] Datta, A., Rahane, D., Bhurle, G., Akundi, S., Mukherjee, U., Dubey, A., et al. (2025) Stroke in Pregnancy Brings Epigenetic Changes in Correlation with Affected Mitochondrial Dynamics and Inflammasome Mediated Apoptosis in Rodents. *Journal of the American Heart Association*, **14**, E039411. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.039411>
- [42] Wewers, T.M., Schulz, A., Nolte, I., Pavenstädt, H., Brand, M. and Di Marco, G.S. (2021) Circulating Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase in Renal Diseases Other than Preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1853-1863. <https://doi.org/10.1681/asn.2020111579>
- [43] Elisa, R., Miguel, P., Alexandre, K., et al. (2023) Soluble Endoglin Reduces Thrombus Formation and Platelet Aggregation via Interaction with A α IIb β 3 Integrin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **21**, 1943-1956.
- [44] Navi, B.B., Sherman, C.P., Genova, R., Mathias, R., Lansdale, K.N., LeMoss, N.M., et al. (2021) Mechanisms of Ischemic Stroke in Patients with Cancer: A Prospective Study. *Annals of Neurology*, **90**, 159-169. <https://doi.org/10.1002/ana.26129>
- [45] Yang, L., Guo, R., Liu, H., Chen, B., Li, C., Liu, R., et al. (2025) Mechanism of Antiphospholipid Antibody-Mediated

- Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1527554. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1527554>
- [46] Pine, A., Butt, A., Andreoli, L., Knight, J.S., Gerosa, M., Cecchi, I., *et al.* (2025) A Proteomic Map of Thromboinflammatory Signatures in Antiphospholipid Syndrome: Results from Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) Registry. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1676578. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1676578>
- [47] Salet, D.M., Bekkering, S., Middeldorp, S. and van den Hoogen, L.L. (2023) Targeting Thromboinflammation in Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **21**, 744-757. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2022.12.002>
- [48] Qian, W., Zheng, Z., Nie, J., Liu, L., Meng, X., Sun, H., *et al.* (2021) LncRNA SNHG12 Alleviates Hypertensive Vascular Endothelial Injury through miR-25-3p/SIRT6 Pathway. *Journal of Leukocyte Biology*, **110**, 651-661. <https://doi.org/10.1002/jlb.1a0820-501r>
- [49] Wu, B., Chen, S., Huang, S., Ou, Y., Deng, Y., Chen, S., *et al.* (2022) Identifying Causal Genes for Stroke via Integrating the Proteome and Transcriptome from Brain and Blood. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 181. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03377-9>
- [50] Miao, Z., Wang, N., Hu, W., Zheng, S., Wang, D., Chang, F., *et al.* (2024) Chronic Vascular Pathogenesis Results in the Reduced Serum Metrn1 Levels in Ischemic Stroke Patients. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 914-925. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01204-5>
- [51] Yuan, L., Chen, X., Jankovic, J. and Deng, H. (2024) CADASIL: A Notch3-Associated Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Advanced Research*, **66**, 223-235.
- [52] Radkov, O.V., Kalinkin, M.N. and Zavarin, V.V. (2013) Genophenotypic Analysis of Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism and Preeclampsia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **154**, 354-356. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-1949-z>
- [53] 李芷馨, 陈奕. 妊娠及产褥期静脉血栓栓塞症风险评估及预防指南推荐比较分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(5): 553-555.
- [54] Dix, C. and Hunt, B.J. (2024) The Changing Face of Cerebral Venous Sinus Thrombosis—Emerging New Causes and Treatments. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **22**, 3346-3354. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.08.012>
- [55] Caranzano, L., Fenter, H., Maeder, P., Michel, P. and Strambo, D. (2022) Pearls & Oy-Sters: Postdural Puncture Headache, Cerebral Sinus Venous Thrombosis, and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome in the Peripartum Period. *Neurology*, **99**, 665-668. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000201111>