

# 围产期卒中的病因学及治疗研究进展

张媛 陈丽娅 赵振强

(海南医学院第一附属医院神经内科 海南海口 570102)

摘要: 围产期中指发生于胎龄 20 周至产后 28 天之间的脑血管事件, 其发病率仅次于老年期, 其在病理生理机制及治疗方式间均较成人差异巨大, 且大多数患者会长期存在神经功能缺损, 对患儿、家庭及社会造成了严重的负担, 近年来, 有关围产期卒中的研究不断发表, 本文就围产期卒中的病因学及治疗方式研究进展做一系统综述。

关键词: 围产期卒中; 新生儿动脉缺血性卒中; 新生儿出血性卒中; 动脉推定围产期缺血性卒中; 动脉推定围产期出血性卒中; 颅内静脉血栓形成; 脑室周围静脉梗死; 病因; 治疗

围产期卒中是指胎儿生命 20 周至产后 28 天之间发生的局灶性血管性脑损伤, 其发病率较儿童期的发病率高, 仅次于老年期<sup>[1]</sup>。2020 年发表的一项研究估计, 所有围产期卒中疾病的人口出生患病率约为 1/1100<sup>[2]</sup>。根据围产期卒中的起源是动脉性还是静脉性, 是纯缺血性还是包含出血, 以及诊断时的年龄来分类, 可将围产期卒中分为以下 6 种类型: 新生儿动脉缺血性卒中(NAIS)、新生儿出血性卒中(NHS)、颅内静脉血栓形成(CSVT)、脑室周围静脉梗死(PVI)、动脉推定围产期缺血性卒中(APPIS)和推定围产期出血性卒中(PPHS)<sup>[3]</sup>。本文将分两大类主要就动脉性围产期卒中与静脉性围产期卒中病理生理机制及相关治疗方式做一概述。

## 1、动脉围生期卒中: NAIS, APPIS, NHS, PPHS

### 1.1 新生儿动脉缺血性卒中(NAIS)

NAIS 是最常见的围生期卒中类型, 通常发生在出生后的 28 天内, 约占所有围产期卒中的 71%<sup>[4]</sup>, 大多数报告的 NAIS 病例为男性, 高达 70%<sup>[5]</sup>。左大脑中动脉(MCA)是最常见的受累血管, 而左大脑半球是最常见的受累区域<sup>[6]</sup>。弥散 MRI 是诊断新生儿急性脑卒中的金标准<sup>[7]</sup>。最常见的临床表现是在出生后的 12-72 小时内出现全身或局灶性的癫痫发作<sup>[8]</sup>, 有研究表明, NAIS 是 15% 新生儿癫痫发作的病因<sup>[9]</sup>。其他表现包括肌病、易怒、嗜睡、肌张力增加或减少、进食困难。

因 NAIS 有着 0%-2% 的极低复发率, 所以其病理生理学被认为与出生时间的独特环境有关, 最有可能的病变是胎盘引起的血栓栓塞事件<sup>[10]</sup>。病理情况下, 胎盘栓子进入胎儿循环后, 由右心经卵圆孔分流至左心, 进入胎儿体循环, 其中大部分血液直接流向大脑, 引起栓塞。在一个系统分析胎盘病理的研究中<sup>[11]</sup>, 12 例新生儿脑卒中患者中有 10 例(83%)发现胎盘病变, 包括胎盘储备减少、血栓炎症过程和突发性灾难性事件, 其中, 6 例患者(50%)出现与血栓炎症过程一致的胎盘病变; 近一半的患者具有突发性灾难性事件的临床和组织学特征, 如胎盘后血肿或脐血管闭塞。此外该研究还观察到新生儿缺血性卒中与羊水炎症有关联。还有部分学者认为, 直接血管损伤与 NAIS 的发病相关, 一项研究认为<sup>[12]</sup>, 体型较大的婴儿直觉上对与分娩有关的机械力更敏感。因此, 他们更容易遭受直接创伤或颈部血管牵张损伤, 而不是胎盘栓子。但有作者认为<sup>[13]</sup>, 在缺乏解剖证据的情况下, 考虑到受影响的大脑动脉(主要是 MCA)深埋在颅骨内, 外部创伤可能导致 MCA 闭塞在理论上是不合理的。

目前相关的研究证实, 最一致的危险因素是相互高度相关的非特异性分娩期间过渡困难标记。包括第一次怀孕、围产期感染/炎症、第二产程延长、需要复苏、男性和先天性心脏病<sup>[4,5,12-14]</sup>。但是考虑到新生儿动脉缺血性卒中也可能与其他形式的缺氧缺血性脑病共同发生, 因此, 这些危险因素不符合既定的因果关系标准, 可能只是表明胎儿出生时存在难以过渡的风险<sup>[14]</sup>。在许多情况下, 存在多种危险因素增加 NAIS 的可能性, Martinez-biarge M 等人<sup>[15]</sup>研究确定了 NAIS 和新生儿缺血缺氧性脑病的多个危险因素的重叠, 包括男性、胎膜早破(PROM)、胎粪的存在以及需要复苏。胎膜早破、产妇产时发热等产时炎症并发症在 NAIS 中更为常见, 这进一步提示炎症是一个重要的危险因素<sup>[16]</sup>。

目前还没有针对 NAIS 的标准急性疗法。当中风出现临床症状, 梗死通常已经形成且时间不明确, 因此, 治疗的重点是支持性治疗, 并注重神经功能的保护。抗癫痫治疗是急性 NAIS 治疗的主要手段, 目的是尽量减少半影实质损伤, 左乙拉西坦和苯巴比妥是最常用的

药物<sup>[17,18]</sup>。NAIS 的新兴疗法包括促红细胞生成素的使用<sup>[17]</sup>和干细胞疗法<sup>[18]</sup>。在中风动物模型中, 干细胞疗法可能刺激神经发生、胶质瘤发生和轴突重塑, 并与改善运动功能和认知能力有关。在动物模型中, 间充质干细胞已被证明可以减少梗死体积。

### 新生儿出血性卒中(NHS)

新生儿出血性卒中定义为脑实质内的局灶性血液积聚(经尸检或影像学证实), 在分娩后的前 28 天内表现为脑病、癫痫、精神状态改变或神经功能缺损。它特指足月出生的儿童, 而不是早产儿常见的生发基质和脑室内出血<sup>[19]</sup>。NHS 包括原发性特发性出血和动脉或静脉梗死的出血性转化。颞叶是特发性 NHS 最常见的位置, 最常见的临床表现是在出生后的最初几天出现脑病, 其次是癫痫和低张力<sup>[20]</sup>。

历史上将围生期出血性卒中归因于复杂分娩或凝血功能障碍, 然而, 一项研究发现, 创伤: 包括辅助分娩的假定创伤, 在颅内出血中并不占显著比例, 该研究认为颅内出血与需要辅助分娩有关, 而不是分娩本身<sup>[21]</sup>。新生儿出血性中风可能的致病危险因素的证据仅限于两项研究<sup>[22,24]</sup>, 在这些研究中确定了几个明确病因, 如出血因素和动静脉畸形等结构性病变, 包括遗传(如血友病)和获得性(如新生儿同种免疫血小板减少症)疾病。出生时, 胎儿由宫内过渡到宫外, 当血压发生巨大变化时, 动静脉畸形和其他动脉异常可能容易在出生时发生破裂。然而, 这种明确的原因占少数病例, 大多数特发性新生儿出血性中风的机制尚不清楚。与新生儿动脉缺血性卒中的危险因素相似, 此两项研究也观察到新生儿出血性卒中与过渡期的非特异性标记物(包括胎龄小、胎儿心动过缓、紧急剖宫产和低 Apgar 评分的相关性。但这些危险因素是否与儿童的内在差异、已经发生的脑损伤的影响或其他因素有关尚不清楚。

新生儿出血性卒中时发生明显占位效应、疝或是其它需要神经外科手术干预的情况很少见<sup>[22]</sup>, 因此 NHS 的治疗主要是神经重症监护和癫痫检测等支持治疗, 大约 3 个月血肿吸收后, 可再次行影像学检查, 明确是否存在颅内肿瘤或动静脉畸形。脑室扩张可并发出血后脑积水, 这就需要持续监测患儿头围, 定期颅脑成像检查, 必要时行分流手术。

### 动脉推定围产期缺血性卒中 (APPIS)

APPIS 指诊断于出生后 28 天出现局灶性神经系统病变或癫痫伴慢性动脉梗死的儿童。一项与其他推定的围产期中风进行比较的研究认为, APPIS 是 NAIS 的晚期表现形式, 可能代表高达 50% 的围产期动脉缺血性卒中, 估计发病率约为 1:3600 活产, 最常见的表现是偏瘫, 通常在 1 岁前表现明显。轻度的早期偏手症可能在多年后才能被诊断出来。其他少见的症状是出现在学龄前或学龄(3-10 岁)时期, 伴有学习障碍、认知、视觉或其他局灶性缺陷, 或远端症状性癫痫。因动脉推定围产期缺血性卒中与新生儿动脉缺血性卒中具有相似的临床表现、影像学表现和功能结局, 因此认为其与 NAIS 是同一疾病的不同时期表现形式, 所以可能二者的病理生理也可能是相似的。因为动脉推定围产期缺血性卒中的发病时间长远难以确定, 所以治疗的重点是康复。

### 动脉推定围产期出血性卒中(PPHS)

对于 PPHS 的相关研究较少, 近期的一项新生儿出血性中风的大型人群研究对 PPHS 进行了定义: 一部分围产期出血出现在出生后 28 天以外, MRI 结果与远端实质出血的病灶区域一致。尽管 PPHS 更可能包括产前胎儿事件, 但目前观点认为与动脉推定围产期缺血

性卒中类似, PPHS 与有症状的新生儿出血性卒中具有相似的病理生理过程, 此项研究中, 有 5 例被确诊为动脉推定围产期出血性卒中, 其临床表现包括 2 例癫痫发作和发育迟缓, 2 例早期偏手征或运动不对称伴发育迟缓。第 5 例为阳性家族史, 影像学检查和诊断无症状。病因方面, 2 例为遗传性出血性毛细血管扩张, 1 例为血友病 B 型, 2 例为特发性。由于存在上述遗传学机制, 所以可以认为围生期出血性卒中的复发风险较高, 应注意相关筛查。治疗方面主要是针对慢性后遗症和任何潜在的相关医疗状况。

## 2 静脉性围生期中风

### 2.1 新生儿脑静脉血栓形成 (CSVT)

CSVT 是指在出生后的前 28 天内, 在 1 条或多条大脑静脉或窦中存在血栓, CSVT 本身不是中风, 但大约 50% 的患者会发生静脉梗死, 新生儿脑静脉血栓形成的估计发病率为 1-12/10 万活产, 其中男性比例较大。最常见的临床表现是出生后的最初几天内出现的癫痫。明确的致病因素包括败血症和感染(包括脑膜炎)、脱水、机械鼻窦压迫和心脏手术, 相关性不太明显的因素包括转化困难和围产期窒息。此外, 血栓性疾病也可能是相关因素, 但尚不能完全确定, 有待进一步研究。

治疗方面, W zenZ 等人研究认为新生儿 CSVT 不推荐溶栓治疗。在 YOUNG G 等人的报告中低分子肝素或肝素抗凝治疗是安全的, 应根据具体情况加以考虑。在 Mahendranath D. Moharir 等人进行的一项大型单中心前瞻性的研究中, 抗凝与降低血栓扩大风险相关, 并且没有增加出血恶化的风险。然而, 尚需多中心临床研究来标准化新生儿脑静脉形成的治疗。

### 2.2 脑室周围静脉梗死(PVI)

和其他所有围产期中风一样, 脑室周围静脉梗死是一种临床和影像学诊断。早产儿室周静脉梗死有着既定的机制, 是妊娠 34 周前发生基质出血, 导致髓静脉受压和室周白质局灶性静脉梗死。而足月儿童的 PVI 被认为是同一中风类型的宫内版本。其发病率约占推定围生期中风的一半, 与其他围产期中风相似, PVI 最常见的表现是早期偏手征或其他运动发育不对称。一般在平均 6 个月的年龄是被发现, 但诊断通常延迟到 18 个月<sup>[21]</sup>。与动脉性围产期中风相比, 脑室周围静脉梗死患者下肢更受影响。由于对照性研究的不足, PVI 的危险因素尚完全不清楚。类似于已知的血管完整性遗传疾病, 如 COL4A182, 可能易导致生发基质出血, 但尚未在 PVI 中进一步研究。由于大多数脑室周围静脉梗死的患儿不会出现认知迟缓或癫痫, 所以治疗的重点是运动康复治疗。

结语:

围产期中带来的神经功能缺损对患儿及家庭影响巨大, 目前国内关于围产期中风的研究尚不足, 对于其病因及标准化治疗方面尚需更多的研究来完善。对于围产期中风的患者, 因做到即时预防、早发现、早诊断、早治疗, 来进一步降低其神经功能缺损对患儿长期生存所带来的影响。

参考文献:

[1]RAJU T N K, NELSON K B, FERRIERO D, et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3): 609-16.

[2]DUNBAR M, MINEYKO A, HILL M, et al. Population Based Birth Prevalence of Disease-Specific Perinatal Stroke [J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5).

[3]DUNBAR M, KIRTON A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(9): 666-76.

[4]KIRTON A, ARMSTRONG-WELLS J, CHANG T, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study [J]. *Pediatrics*, 2011, 128(6): e1402-e10.

[5]MARTINEZ-BIARGE M, CHEONG J L Y, DIEZ-SEBASTIAN J, et al. Risk Factors for Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The Importance of the Intrapartum Period [J]. *J Pediatr*, 2016, 173.

[6]BERNSEN-LEUNG M E, RIVKIN M J. Stroke in Neonates and

Children [J]. *Pediatr Rev*, 2016, 37(11): 463-77.

[7]TEKGUL H, GAUVREAU K, SOUL J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(4): 1270-80.

[8]LEHMAN L L, BEAUTE J, KAPUR K, et al. Workup for Perinatal Stroke Does Not Predict Recurrence [J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2078-83.

[9]ELBERS J, VIERO S, MACGREGOR D, et al. Placental pathology in neonatal stroke [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(3): e722-e9.

[10]CHABRIER S, SALIBA E, NGUYEN THE TICH S, et al. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010, 14(3): 206-13.

[11]DUNBAR M, KIRTON A. Perinatal Stroke [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2019, 32: 100767.

[12]LYNCH J K. Epidemiology and classification of perinatal stroke [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009, 14(5): 245-9.

[13]LEHMAN L L, RIVKIN M J. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(6): 760-8.

[14]GIRAUD A, GUIRAUT C, CHEVIN M, et al. Role of Perinatal Inflammation in Neonatal Arterial Ischemic Stroke [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 612.

[15]MICHOUAS A, BASHEER S N, ROLAND E H, et al. The role of hypoxia-ischemia in term newborns with arterial stroke [J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 44(4): 254-8.

[16]MARTINEZ-BIARGE M, CHEONG J L Y, DIEZ-SEBASTIAN J, et al. Risk Factors for Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The Importance of the Intrapartum Period [J]. *J Pediatr*, 2016, 173.

[17]PRYDE K, WALKER W T, HOLLINGSWORTH C, et al. Stroke in paediatric pneumococcal meningitis: a cross-sectional population-based study [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(8): 647-9.

[18]CHANG C J, CHANG W N, HUANG L T, et al. Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis [J]. *QJM*, 2003, 96(10): 755-62.

[19]WAGENAAR N, DE THEIJE C G M, DE VRIES L S, et al. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(1-2): 372-84.

[20]KIM E S, AHN S Y, IM G H, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation attenuates severe brain injury by permanent middle cerebral artery occlusion in newborn rats [J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(3): 277-84.

[21]SAVER J L, WARACH S, JANIS S, et al. Standardizing the structure of stroke clinical and epidemiologic research data: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Common Data Element (CDE) project [J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 967-73.

[22]COLE L, DEWEY D, LETOURNEAU N, et al. Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes Associated With Neonatal Hemorrhagic Stroke: A Population-Based Case-Control Study [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(3): 230-8.

[23]TOWNER D, CASTRO M A, EBY-WILKENS E, et al. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(23): 1709-14.

[24]ARMSTRONG-WELLS J, JOHNSTON S C, WU Y W, et al. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the kaiser pediatric stroke study [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(3): 823-8.

作者简介:

第一作者: 姓名: 张媛, 性别: 女, 民族: 汉, 出生年月: 1994 年 5 月, 籍贯: 四川德阳, 学历: 硕士研究生, 专业: 神经病学  
通讯作者: 姓名: 赵振强, 性别: 男, 民族: 汉。