急性期液体容量负荷与穿支动脉粥样硬化病相关卒中临床结局分析:多中心前瞻性队列研究

胡海洲 李胜德 倪俊

【摘要】目的 探讨急性期液体容量管理对穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者预后的影响。**方法** 纳入穿支动脉粥样硬化病相关卒中多中心前瞻性队列研究(BAD-study)中 20 所综合性卒中中心 2021 年 6 月至 2023 年 6 月诊断与治疗的 345 例穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者,记录入院后 3 d 内日均入量和日均净入量,采用改良 Rankin 量表评估发病后 90 d 神经功能预后,单因素和多因素 Logistic 回归分析筛查获得极好预后的影响因素。**结果** 多因素 Logistic 回归分析显示,日均入量 < 2000 ml ($OR = 0.345, 95\%CI: 0.133 \sim 0.897; P = 0.029$)、日均净入量 > 500 ml ($OR = 0.457, 95\%CI: 0.222 \sim 0.940; P = 0.033$),以及高龄 ($OR = 0.961, 95\%CI: 0.929 \sim 0.994; P = 0.021$)、糖尿病 ($OR = 0.494, 95\%CI: 0.245 \sim 0.995; P = 0.048$)、既往服用他汀类药物 ($OR = 0.159, 95\%CI: 0.037 \sim 0.684; P = 0.014$)、入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分较高 ($OR = 0.688, 95\%CI: 0.613 \sim 0.772; P = 0.000$)、入院后抗凝治疗 ($OR = 0.416, 95\%CI: 0.203 \sim 0.850; P = 0.016$)、早期神经功能恶化 ($OR = 0.142, 95\%CI: 0.059 \sim 0.343; P = 0.000$) 是穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者未获得极好预后的危险因素。**结论** 穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者急性期保持日均入量 2000 ~ 2500 ml 及日均净入量 0 ~ 500 ml 有可能获得更好的神经功能预后,提示此类患者急性期液体容量管理应平衡避免低血容量与预防容量超负荷的双重目标,个性化指导补液方案。

【关键词】 缺血性卒中; 动脉粥样硬化; 容量管理(非 *MeSH* 词); 危险因素; Logistic 模型; 多中心研究; 前瞻性研究; 队列研究

Association between acute - phase volume load and clinical outcome in branch atheromatous disease-related stroke: a multicenter prospective cohort study

HU Hai-zhou, LI Sheng-de, NI Jun

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: NI Jun (Email: pumchnijun@163.com)

【Abstract】Objective To explore the impact of acute-phase volume load on clinical outcome in patients with branch atheromatous disease (BAD)-related stroke. **Methods** A total of 345 patients with BAD-related stroke were enrolled from June 2021 to June 2023 in the multicenter prospective cohort study (BAD-study) involving 20 comprehensive stroke centers across China. Neurological functional outcome at 90 d was assessed by modified Rankin Scale (mRS). Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify factors influencing 90 d excellent outcome. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that a daily average intake of < 2000 ml ($OR = 0.345, 95\%CI: 0.133-0.897; P = 0.029$), a daily average net intake of > 500 ml ($OR = 0.457, 95\%CI: 0.222-0.940; P = 0.033$), advanced age ($OR = 0.961, 95\%CI: 0.929-0.994; P = 0.021$), diabetes mellitus ($OR = 0.494, 95\%CI: 0.245-0.995; P = 0.048$), previous statin use ($OR = 0.159, 95\%CI: 0.037-0.684; P = 0.014$), higher baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ($OR = 0.688, 95\%CI: 0.613-0.772; P = 0.000$), anticoagulant therapy ($OR = 0.416, 95\%CI: 0.203-0.850; P = 0.016$) and early neurological deterioration ($OR = 0.142, 95\%CI: 0.059-0.343; P = 0.000$) were risk factors for failure to achieve excellent outcome.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2025.05.004

基金项目:四大慢病重大专项(项目编号:2023ZD0515700)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者:倪俊,Email:pumchnijun@163.com

Conclusions For BAD-related stroke patients, a daily average intake of 2000–2500 ml and a daily average net intake of 0–500 ml in the acute-phase may have a better prognosis, suggesting that acute-phase volume management should balance the dual goals of avoiding hypovolemia and preventing volume overload, with individualized fluid rehydration strategies.

【Key words】 Ischemic stroke; Atherosclerosis; Volume management (not in *MeSH*); Risk factors; Logistic models; Multicenter study; Prospective studies; Cohort studies

This study was supported by Noncommunicable Chronic Diseases–National Science and Technology Major Project (No. 2023ZD0515700).

Conflicts of interest: none declared

穿支动脉粥样硬化病(BAD)是一种累及颅内穿支动脉的缺血性卒中亚型,占缺血性卒中病因的10%~15%^[1]。发病机制主要为载体动脉粥样硬化斑块堵塞穿支动脉开口或延伸至穿支动脉内,导致穿支动脉闭塞,引起深部脑组织缺血,常见于豆纹动脉(LSA)和脑桥旁正中动脉(PPA)供血区^[2]。穿支动脉粥样硬化病相关卒中临床表现为反复刻板的短暂性脑缺血发作(TIA)或急性腔隙性梗死(LACI),部分患者发病48~72 h内发生早期神经功能恶化(END),临床预后欠佳^[3]。急性期治疗以静脉溶栓及抗血小板、抗凝、强化调脂、扩容等药物治疗为主,但均缺乏高级别循证医学证据^[3-6]。穿支动脉粥样硬化病相关卒中因脑深部穿支动脉闭塞,侧支循环代偿能力降低^[7-10],局部脑灌注高度依赖全身血流动力学状态,液体容量不足可能导致脑低灌注,促进梗死核心扩大^[11-12],容量超负荷则可能诱发脑水肿^[13]或心功能不全,由此认为液体容量管理可能是改善预后之关键。现有指南对穿支动脉粥样硬化病相关卒中的液体容量管理缺乏共识,部分医疗中心通过补液(如静脉滴注生理盐水)改善脑灌注,但缺乏循证医学证据支持^[14-15]。基于此,本研究开展前瞻性队列研究探讨穿支动脉粥样硬化病相关卒中急性期液体容量负荷对预后的影响,旨在为临床制定合理的液体容量管理方案提供依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入与排除标准 本研究纳入穿支动脉粥样硬化病相关卒中多中心前瞻性观察性队列研究(BAD-study,注册号:NCT04973774)中20所综合性卒中中心的病例。(1)均符合穿支动脉粥样硬化病相关卒中的诊断标准:①头部DWI显示豆纹动脉和(或)脑桥旁正中动脉供血区单发或孤立的脑深部

和(或)皮质下梗死灶。豆纹动脉供血区,冠状位DWI显示的自下而上呈扇形扩展的“逗号”样梗死灶,或横断面DWI显示病灶≥3个层面(层厚为5~7 mm),且病灶长轴直径≥20 mm;脑桥旁正中动脉供血区,横断面DWI显示梗死灶自脑桥深部延伸至脑桥腹侧表面。②头部MRA、CTA或DSA证实责任载体动脉(即对应大脑中动脉或基底动脉)狭窄率<50%。(2)年龄为18~80岁。(3)发病至入院时间<72 h。(4)临床数据完整并获得全程随访。(5)排除颅内出血等其他颅内病变、责任侧颅外动脉狭窄率≥50%、心源性栓塞(CE)等其他缺血性卒中病因、已接受或计划接受急诊血管内治疗、发病前改良Rankin量表(mRS)评分≥2分。(6)本研究获得中国医学科学院北京协和医院伦理委员会批准(审批号:I-23PJ792),并遵循《观察性研究STROBE报告指南》^[16],主要研究结果已发表^[3]。

2. 一般资料 共纳入BAD-study登记研究中476例患者,1例失访,根据上述纳入与排除标准,排除130例液体出入量数据完全或部分缺失患者,最终纳入2021年6月至2023年6月中国20所综合性卒中中心诊断与治疗的穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者共345例,男性240例,女性105例;年龄24~80岁,中位年龄61(53,67)岁;合并高血压占53.62%(185/345)、糖尿病占25.51%(88/345)、高脂血症占2.03%(7/345)、高同型半胱氨酸血症占36.23%(125/345)、冠心病占6.67%(23/345),吸烟占42.03%(145/345)、饮酒占28.99%(100/345);65例(18.84%)既往有脑卒中病史,55例(15.94%)有脑卒中家族史;既往曾服用抗血小板药物占8.99%(31/345),抗凝药物占0.29%(1/345),他汀类药物占6.67%(23/345);发病至入院时间0~166 h,中位时间14(6,24) h;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分0~14分,中位评分3(2,6)分;入院

时收缩压 101 ~ 200 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 中位值 144 (135, 155) mm Hg; 入院时舒张压 56 ~ 134 mm Hg, 中位值 86 (78, 95) mm Hg; 临床症状为运动障碍 174 例 (50.43%), 感觉障碍 4 例 (1.16%), 运动感觉障碍 84 例 (24.35%), 其他症状 83 例 (24.06%); 起病形式为脑梗死 339 例 (98.26%), 短暂性脑缺血发作 6 例 (1.74%); 病变分别位于豆纹动脉 214 例 (62.03%), 脑桥旁正中动脉 131 例 (37.97%)。

二、研究方法

1. 临床资料采集 前瞻性收集患者性别、年龄、既往史 (包括高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、冠心病、吸烟史、饮酒史, 既往脑卒中病史、脑卒中家族史)、既往药物应用史 (抗血小板药物、抗凝药物、他汀类药物)、发病至入院时间、入院时 NIHSS 评分、临床症状、起病形式、病变部位、入院后治疗 [静脉溶栓、抗血小板药物、替罗非班、抗凝治疗 (静脉泵入阿加曲班或皮下注射低分子量肝素)、他汀类药物]。

2. 观察指标 (1) 急性期液体容量负荷: 记录患者入院后 3 d 内液体出入量。入量包括静脉滴注液体 (如生理盐水、药物)、口服液体 (如饮水)、肠内营养等; 出量包括尿液、引流液 (如胃肠减压液)、呕吐/腹泻液等, 隐性失水 (如呼吸道蒸发、皮肤不显性失水) 不计入出量。计算日均入量 [日均入量 (ml) = (第 1 个 24 h 入量 + 第 2 个 24 h 入量 + 第 3 个 24 h 入量) / 3], 以及日均净入量 [日均净入量 (ml) = (总入量 - 总出量) / 3]。(2) 早期神经功能恶化: 定义为发病 7 d 内 NIHSS 总评分较入院时增加 ≥ 4 分, 或 NIHSS 运动分评分较入院时增加 ≥ 1 分, 或内囊和 (或) 脑桥预警综合征患者入院后仍刻板发作 ≥ 3 次或进展为持续状态^[3]。记录早期神经功能恶化发生率及发病至早期神经功能恶化时间。(3) 神经功能预后: 发病后 90 d 采用 mRS 量表评估神经功能预后, mRS 评分 ≤ 1 分为极好预后^[3]。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Shapiro-Wilk 检验验证数据是否服从正态分布, 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Kruskal-Wallis H 检验。穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者发病后 90 d 预后影响因素的筛查采用单因素和多因素 Logistic 回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组有 61 例 (17.68%) 入院后接受静脉溶栓治疗, 120 例 (34.78%) 单药抗血小板治疗, 221 例 (64.06%) 双联抗血小板治疗, 65 例 (18.84%) 静脉泵入替罗非班, 63 例 (18.26%) 抗凝治疗, 333 例 (96.52%) 服用他汀类药物。急性期液体容量负荷, 日均入量为 1243 ~ 4433 ml, 中位值 2370 (2185, 2605) ml; 日均净入量 - 411 ~ 2500 ml, 中位值 233 (123, 516) ml。51 例 (14.78%) 发生早期神经功能恶化, 发病至早期神经功能恶化时间 6 ~ 168 h, 中位时间 38 (21, 61) h。249 例 (72.17%) 获发病后 90 d 神经功能极好预后。基于临床实践, 按照日均入量分为 < 2000 ml 组 (31 例)、2000 ~ 2500 ml 组 (201 例) 和 > 2500 ml 组 (113 例), 除高同型半胱氨酸血症 ($P = 0.004$)、饮酒 ($P = 0.011$)、临床症状 ($P = 0.000$) 和单药抗血小板治疗 ($P = 0.043$) 外, 余指标日均入量各组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1); 按照日均净入量分为 < 0 ml 组 (21 例)、0 ~ 500 ml 组 (236 例) 和 > 500 ml 组 (88 例), 除高脂血症 ($P = 0.026$)、饮酒 ($P = 0.002$)、临床症状 ($P = 0.000$)、单药抗血小板治疗 ($P = 0.041$) 和双联抗血小板治疗 ($P = 0.044$) 外, 其余临床资料日均净入量各组间差异亦无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 2)。

以发病后 90 d 神经功能预后为因变量、各项临床指标为自变量, 单因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 ($P = 0.000$)、既往服用他汀类药物 ($P = 0.010$)、入院时 NIHSS 评分 ($P = 0.000$)、入院后应用替罗非班 ($P = 0.016$) 和抗凝治疗 ($P = 0.000$)、早期神经功能恶化 ($P = 0.000$)、日均入量 ($P = 0.021$) 是穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者获得极好预后的影响因素 (表 3, 4)。将单因素 Logistic 回归分析中 $P < 0.05$ 的变量及已知可能影响预后的变量如性别、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、冠心病、吸烟史、既往脑卒中病史、入院后静脉溶栓和双联抗血小板治疗、日均净入量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 以日均入量 2000 ~ 2500 ml 为参照, 日均入量 < 2000 ml 是未获得发病后 90 d 极好预后的危险因素 ($OR = 0.345$, 95%CI: 0.133 ~ 0.897; $P = 0.029$), 日均入量 > 2500 ml 则无显著统计学差异 ($P = 0.718$); 以日均净入量 0 ~ 500 ml 为参照, 日均净入量 > 500 ml 是未获得发病后 90 d 极好预后的危险因素 ($OR = 0.457$, 95%CI: 0.222 ~ 0.940; $P = 0.033$), 日

表1 日均入量各组间临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data among daily average intake < 2000 ml, 2000–2500 ml and > 2500 ml groups

观察指标	日均入量 < 2000 ml 组 (n = 31)	日均入量 2000 ~ 2500 ml 组 (n = 201)	日均入量 > 2500 ml 组 (n = 113)	χ ² 值	P值
性别[例(%)]				5.647	0.059
男性	17(54.84)	137(68.16)	86(76.11)		
女性	14(45.16)	64(31.84)	27(23.89)		
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	61.00(55.00, 70.00)	62.00(53.00, 67.00)	59.00(52.00, 67.00)	1.990	0.370
高血压[例(%)]	16(51.61)	104(51.74)	65(57.52)	1.027	0.598
糖尿病[例(%)]	7(22.58)	49(24.38)	32(28.32)	0.745	0.689
高脂血症[例(%)]	1(3.23)	2(1.00)	4(3.54)	—	0.246
高同型半胱氨酸血症[例(%)]	10(32.26)	87(43.28)	28(24.78)	10.953	0.004
冠心病[例(%)]	2(6.45)	15(7.46)	6(5.31)	0.541	0.814
吸烟[例(%)]	10(32.26)	81(40.30)	54(47.79)	3.000	0.223
饮酒[例(%)]	4(12.90)	53(26.37)	43(38.05)	9.078	0.011
既往脑卒中病史[例(%)]	5(16.13)	34(16.92)	26(23.01)	1.920	0.383
脑卒中家族史[例(%)]	1(3.23)	38(18.91)	16(14.16)	5.326	0.070
抗血小板药物[例(%)]	6(19.35)	15(7.46)	10(8.85)	4.648	0.098
抗凝药物[例(%)]	0(0.00)	0(0.00)	1(0.88)	—	0.417
他汀类药物[例(%)]	2(6.45)	12(5.97)	9(7.96)	0.465	0.793
发病至入院时间[M(P ₂₅ , P ₇₅), h]	19.00(8.00, 24.00)	13.00(6.00, 24.00)	15.00(5.00, 28.00)	1.028	0.598
入院时NIHSS[M(P ₂₅ , P ₇₅), 评分]	3.00(2.00, 6.00)	4.00(2.00, 5.00)	4.00(2.00, 7.00)	1.353	0.508
入院时收缩压[M(P ₂₅ , P ₇₅), mm Hg]*	138.00(131.00, 160.00)	142.50(134.25, 155.00)	148.00(138.00, 155.00)	2.745	0.253
入院时舒张压[M(P ₂₅ , P ₇₅), mm Hg]*	84.00(73.00, 95.00)	86.00(78.00, 95.00)	86.00(79.50, 93.00)	1.288	0.525
临床症状[例(%)]				—	0.000
运动障碍	20(64.52)	93(46.27)	61(53.98)		
感觉障碍	1(3.23)	3(1.49)	0(0.00)		
运动感觉障碍	5(16.13)	41(20.40)	38(33.63)		
其他	5(16.13)	64(31.84)	14(12.39)		
起病形式[例(%)]				—	0.259
脑梗死	31(100.00)	199(99.00)	109(96.46)		
短暂性脑缺血发作	0(0.00)	2(1.00)	4(3.54)		
病变部位[例(%)]				4.094	0.129
豆纹动脉	24(77.42)	125(62.19)	65(57.52)		
脑桥旁正中动脉	7(22.58)	76(37.81)	48(42.48)		
入院后治疗[例(%)]					
静脉溶栓	5(16.13)	35(17.41)	21(18.58)	0.125	0.940
单药抗血小板治疗	13(41.94)	78(38.81)	29(25.66)	6.276	0.043
双联抗血小板治疗	18(58.06)	121(60.20)	82(72.57)	5.337	0.069
替罗非班	3(9.68)	33(16.42)	29(25.66)	5.914	0.052
抗凝治疗	5(16.13)	37(18.41)	21(18.58)	0.105	0.949
他汀类药物	31(100.00)	195(97.01)	107(94.69)	1.744	0.386
早期神经功能恶化[例(%)]	6(19.35)	25(12.44)	20(17.70)	2.155	0.340
发病至早期神经功能恶化时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), h]*	49.24(31.25, 78.22)	43.93(8.70, 66.38)	33.58(19.21, 54.28)	1.456	0.483

*one case missed, 1例数据缺失。—, Fisher's exact probability, Fisher确切概率法。Kruskal-Wallis H test for comparison of age, time from onset to admission, NIHSS score at admission, systolic blood pressure and diastolic blood pressure at admission, and time from onset to END, and χ² test for comparison of others, 年龄、发病至入院时间、入院时NIHSS评分、入院时收缩压和舒张压、发病至早期神经功能恶化时间的比较采用Kruskal-Wallis H检验, 其余指标的比较采用χ²检验。NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表。The same for Table 2

表 2 日均净摄入量各组间临床资料的比较

Table 2. Comparison of clinical data among daily average net intake < 0 ml, 0-500 ml and > 500 ml groups

观察指标	日均净摄入量 < 0 ml 组 (n = 21)	日均净摄入量 0 ~ 500 ml 组 (n = 236)	日均净摄入量 > 500 ml 组 (n = 88)	χ ² 值	P 值
性别[例(%)]				1.660	0.436
男性	14(66.67)	160(67.80)	66(75.00)		
女性	7(33.33)	76(32.20)	22(25.00)		
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	62.00(55.00, 64.00)	61.00(54.00, 68.00)	58.00(52.00, 66.50)	2.024	0.363
高血压[例(%)]	11(52.38)	119(50.42)	55(62.50)	3.773	0.152
糖尿病[例(%)]	3(14.29)	61(25.85)	24(27.27)	1.550	0.461
高脂血症[例(%)]	0(0.00)	2(0.85)	5(5.68)	—	0.026
高同型半胱氨酸血症[例(%)]	7(33.33)	88(37.29)	30(34.09)	0.365	0.833
冠心病[例(%)]	2(9.52)	15(6.36)	6(6.82)	0.315	0.930
吸烟[例(%)]	10(47.62)	97(41.10)	38(43.18)	0.401	0.818
饮酒[例(%)]	2(9.52)	61(25.85)	37(42.05)	12.285	0.002
既往脑卒中病史[例(%)]	2(9.52)	45(19.07)	18(20.45)	1.350	0.509
脑卒中家族史[例(%)]	1(4.76)	40(16.95)	14(15.91)	2.138	0.343
抗血小板药物[例(%)]	1(4.76)	24(10.17)	6(6.82)	1.368	0.505
抗凝药物[例(%)]	0(0.00)	1(0.42)	0(0.00)	—	1.000
他汀类药物[例(%)]	1(4.76)	14(5.93)	8(9.09)	1.158	0.560
发病至入院时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),h]	16.00(7.00, 31.00)	13.00(6.00, 24.00)	19.00(5.50, 27.50)	3.096	0.213
入院时 NIHSS[M(P ₂₅ ,P ₇₅),评分]	3.00(2.00, 5.00)	4.00(2.00, 6.00)	3.00(2.00, 6.00)	2.039	0.361
入院时收缩压[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mm Hg]*	140.00(136.00,159.00)	143.00(135.00,155.00)	145.00(135.00,154.00)	0.685	0.710
入院时舒张压[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mm Hg]*	83.00(75.00, 92.00)	86.00(79.00, 95.00)	86.00(80.00, 95.00)	0.839	0.657
临床症状[例(%)]				—	0.000
运动障碍	10(47.62)	106(44.92)	58(65.91)		
感觉障碍	1(4.76)	2(0.85)	1(1.14)		
运动感觉障碍	4(19.05)	58(24.58)	22(25.00)		
其他	6(28.57)	70(29.66)	7(7.95)		
起病形式[例(%)]				—	0.555
脑梗死	21(100.00)	233(98.73)	85(96.59)		
短暂性脑缺血发作	0(0.00)	3(1.27)	3(3.41)		
病变部位[例(%)]				0.320	0.852
豆纹动脉	14(66.67)	147(62.29)	53(60.23)		
脑桥旁正中动脉	7(33.33)	89(37.71)	35(39.77)		
入院后治疗[例(%)]					
静脉溶栓	5(23.81)	39(16.53)	17(19.32)	0.920	0.631
单药抗血小板治疗	9(42.86)	90(38.14)	21(23.86)	6.398	0.041
双联抗血小板治疗	12(57.14)	143(60.59)	66(75.00)	6.243	0.044
替罗非班	5(23.81)	43(18.22)	17(19.32)	0.412	0.814
抗凝治疗	2(9.52)	45(19.07)	16(18.18)	1.177	0.555
他汀类药物	20(95.24)	225(95.34)	88(100.00)	—	0.083
早期神经功能恶化[例(%)]	3(14.29)	36(15.25)	12(13.64)	0.138	0.934
发病至早期神经功能恶化时间 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),h]*	60.48(55.23, 78.28)	38.00(22.92, 60.45)	24.00(8.42, 52.34)	4.311	0.116

均净摄入量 < 0 ml 则无显著统计学差异 ($P = 0.121$) ; 此外, 高龄 ($OR = 0.961, 95\%CI: 0.929 \sim 0.994; P = 0.021$)、糖尿病 ($OR = 0.494, 95\%CI: 0.245 \sim 0.995$;

$P = 0.048$)、既往服用他汀类药物 ($OR = 0.159, 95\%CI: 0.037 \sim 0.684; P = 0.014$)、入院时 NIHSS 评分高 ($OR = 0.688, 95\%CI: 0.613 \sim 0.772; P = 0.000$)、发

表3 穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者发病后90 d极好预后影响因素的变量赋值表

Table 3. Variable assignment of influencing factors for 90 d excellent prognosis in patients with BAD-related stroke

变量	赋值			变量	赋值		
	0	1	2		0	1	2
发病后90 d极好预后	否	是		他汀类药物	无	有	
性别	女性	男性		起病形式	脑梗死	短暂性脑缺血发作	
高血压	无	有		病变部位	豆纹动脉	脑桥旁正中动脉	
糖尿病	无	有		入院后治疗			
高脂血症	无	有		静脉溶栓	无	有	
高同型半胱氨酸血症	无	有		双联抗血小板治疗	无	有	
冠心病	无	有		替罗非班	无	有	
吸烟	无	有		抗凝治疗	无	有	
饮酒	无	有		他汀类药物	无	有	
既往脑卒中病史	无	有		早期神经功能恶化	无	有	
脑卒中家族史	无	有		日均入量(ml)	< 2000	2000 ~ 2500	> 2500
抗血小板药物	无	有		日均净入量(ml)	< 0	0 ~ 500	> 500

生早期神经功能恶化($OR = 0.142$, 95%CI: 0.059 ~ 0.343; $P = 0.000$)、入院后抗凝治疗($OR = 0.416$, 95%CI: 0.203 ~ 0.850; $P = 0.016$)是穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者未获得发病后90 d极好预后的危险因素(表5)。

讨 论

本研究结果显示,穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者急性期液体容量负荷与发病后90 d预后存在关联性,以日均入量2000 ~ 2500 ml为参照,日均入量< 2000 ml是未获得极好预后的危险因素,而日均入量> 2500 ml则无显著统计学差异;以日均净入量0 ~ 500 ml为参照,日均净入量> 500 ml是未获得极好预后的危险因素,日均净入量< 0 ml则无显著统计学差异。本研究上述结果提示,与日均入量< 2000 ml相比,日均入量2000 ~ 2500 ml的患者获得发病后90 d极好预后的概率更高,而未发现日均入量> 2500 ml可获得更多益处;此外,日均净入量0 ~ 500 ml较日均净入量> 500 ml的患者获得发病后90 d极好预后的可能性更大。本研究首次提出穿支动脉粥样硬化病相关卒中急性期合理适度的液体容量管理具有重要意义。

与其他病因缺血性卒中相似,静脉溶栓、双联抗血小板治疗、强化调脂治疗等是穿支动脉粥样硬化病相关卒中急性期治疗的主要方法^[3-7]。近年有研究显示,替罗非班有助于改善穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者的神经功能^[3,7,17]。但这些治疗主

要针对血栓形成和动脉粥样硬化机制,而对穿支动脉粥样硬化病特殊病理生理学改变的意义有限,即穿支动脉为脑深部终末动脉,侧支吻合不佳^[7-10],局部脑灌注依赖全身血流动力学状态。本研究结果显示,在标准治疗方案下,约27.83%(96/345)的患者发病后90 d并未获得极好预后,亟待探索针对此类患者血流动力学脆弱性的优化策略。美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)发布的指南以及《中国急性缺血性卒中诊治指南2023》仅推荐分水岭梗死、低容量患者进行适当补液扩容治疗^[4,18]。穿支动脉粥样硬化病患者侧支代偿差,对血流动力学的稳定性要求较高,补液治疗有望成为其获得良好临床结局的重要靶点。

液体入量反映补液治疗的总容量负荷。在本研究中,穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者液体日均入量不足(< 2000 ml)未获得极好预后的概率更高,提示入量不足可能导致血容量减少、血液黏稠度增加^[19-20],增加脑低灌注风险,导致预后不良。适度补液(2000 ~ 2500 ml/d)通过维持正常脑血容量(CBV)和脑灌注压(CPP)改善神经功能^[11-12]。本研究并未发现大量补液(> 2500 ml/d)的额外获益,推测过度补液或因血液稀释效应可削弱红细胞携氧能力^[15],抵消补液扩容的潜在益处。此外,本研究还发现,将日均净入量控制在0 ~ 500 ml更有利于穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者获得极好预后。对于合并心功能不全或高龄患者,心血管系统代偿能力下降,容量超负荷更容易诱发心力衰竭或肺水

表 4 穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者发病后 90 d 极好预后影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 4. Univariate Logistic regression analysis of influencing factors for 90 d excellent prognosis in patients with BAD-related stroke

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	0.318	0.255	1.553	0.213	1.375	0.833 ~ 2.268
年龄	-0.044	0.013	11.059	0.000	0.957	0.932 ~ 0.982
高血压	-0.264	0.243	1.184	0.277	0.768	0.477 ~ 1.236
糖尿病	-0.403	0.266	2.293	0.130	0.668	0.396 ~ 1.126
高脂血症	-0.102	0.280	0.133	0.716	0.903	0.522 ~ 1.563
高同型半胱氨酸血症	-0.137	0.248	0.307	0.580	0.872	0.536 ~ 1.417
冠心病	-0.349	0.455	0.589	0.443	0.705	0.289 ~ 1.721
吸烟	-0.039	0.243	0.025	0.874	0.962	0.598 ~ 1.549
饮酒	0.058	0.266	0.048	0.827	1.060	0.629 ~ 1.786
既往脑卒中病史	-0.266	0.298	0.798	0.372	0.767	0.428 ~ 1.374
脑卒中家族史	-0.074	0.325	0.052	0.819	0.929	0.491 ~ 1.755
抗血小板药物	-0.698	0.386	3.274	0.070	0.498	0.234 ~ 1.060
他汀类药物	-1.128	0.436	6.690	0.010	0.324	0.138 ~ 0.761
起病形式	0.666	1.102	0.365	0.546	1.947	0.224 ~ 16.882
病变部位	0.406	0.255	2.535	0.111	1.501	0.901 ~ 2.476
入院时 NIHSS	-0.319	0.047	45.495	0.000	0.727	0.662 ~ 0.797
入院后治疗						
静脉溶栓	-0.003	0.315	0.000	0.993	0.997	0.538 ~ 1.848
双联抗血小板治疗	0.155	0.248	0.390	0.532	1.168	0.718 ~ 1.900
替罗非班	-0.693	0.288	5.778	0.016	0.500	0.284 ~ 0.880
抗凝治疗	-1.090	0.289	14.251	0.000	0.336	0.191 ~ 0.592
他汀类药物	-0.676	0.784	0.744	0.388	0.509	0.109 ~ 2.364
早期神经功能恶化	-1.497	0.315	22.561	0.000	0.224	0.121 ~ 0.415
日均入量 < 2000 ml*	-0.911	-0.396	5.292	0.021	0.402	0.185 ~ 0.874
日均入量 > 2500 ml*	-0.177	0.265	0.444	0.505	0.838	0.499 ~ 1.409
日均净入量 < 0 ml#	-0.383	-0.486	0.620	0.431	0.682	0.263 ~ 1.769
日均净入量 > 500 ml#	-0.366	0.272	1.815	0.178	0.694	0.407 ~ 1.181

*The daily average intake was referenced by 2000–2500 ml, 日均入量以 2000 ~ 2500 ml 为参照; #The daily average net intake was reference by 0–500 ml, 日均净入量以 0 ~ 500 ml 为参照。NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表。The same for Table 5

肿^[21], 导致血流动力学不稳定, 加重缺氧, 使脑缺血区域的低灌注进一步恶化, 导致预后不良。故对于老年尤其是合并心脏病的患者, 实施限制性液体容量管理策略尤为重要。应注意的是, 本研究得出的穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者急性期最佳液体入量与健康成人每日液体生理需要量相近^[22], 但并不意味着此类患者的液体容量管理可以简化为满足基础代谢需求, 这是由于穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者因疾病状态(如饮水呛咳、吞咽障碍等)出现被动性容量不足, 需依赖外界干预满足入量需求^[23]; 此外, 健康成人通过心肾代偿机制可耐

受短期液体容量过量或不足, 而穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者多为高龄且合并高血压等基础疾病, 脑血流自动调节(CA)能力受损, 容量超负荷风险增加, 液体容量和(或)血压的微小波动即可影响脑灌注, 导致病情变化^[24]。

本研究结果显示, 高龄、糖尿病、入院时 NIHSS 评分高、出现早期神经功能恶化是穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者发病后 90 d 预后不良的危险因素, 与急性缺血性卒中预后不良的共性危险因素相一致^[1, 25-26]; 此外, 本研究还发现既往服用他汀类药物和入院后抗凝治疗亦为穿支动脉粥样硬化病相

表5 穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者发病后90 d极好预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for 90 d excellent prognosis in patients with BAD-related stroke

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	-0.210	0.392	0.287	0.592	0.811	0.376 ~ 1.747
年龄	-0.040	0.017	5.347	0.021	0.961	0.929 ~ 0.994
高血压	0.068	0.330	0.042	0.837	1.070	0.560 ~ 2.044
糖尿病	-0.705	0.357	3.898	0.048	0.494	0.245 ~ 0.995
高同型半胱氨酸血症	-0.527	0.351	2.254	0.133	0.591	0.297 ~ 1.174
冠心病	0.195	0.605	0.103	0.748	1.215	0.371 ~ 3.978
吸烟	0.247	0.380	0.424	0.515	1.281	0.608 ~ 2.695
既往脑卒中病史	-0.174	0.413	0.178	0.673	0.840	0.374 ~ 1.889
他汀类药物	-1.838	0.744	6.101	0.014	0.159	0.037 ~ 0.684
入院时 NIHSS	-0.375	0.059	40.470	0.000	0.688	0.613 ~ 0.772
入院后治疗						
静脉溶栓	0.422	0.435	0.942	0.332	1.526	0.650 ~ 3.580
双联抗血小板治疗	0.040	0.346	0.014	0.907	1.041	0.528 ~ 2.053
替罗非班	-0.374	0.404	0.856	0.355	0.688	0.312 ~ 1.518
抗凝治疗	-0.878	0.365	5.779	0.016	0.416	0.203 ~ 0.850
早期神经功能恶化	-1.951	0.450	18.788	0.000	0.142	0.059 ~ 0.343
日均入量 < 2000 ml*	-1.065	0.488	4.760	0.029	0.345	0.133 ~ 0.897
日均入量 > 2500 ml*	0.132	0.366	0.131	0.718	0.141	0.557 ~ 2.338
日均净入量 < 0 ml#	-0.932	0.601	2.406	0.121	0.394	0.121 ~ 1.279
日均净入量 > 500 ml#	-0.783	0.368	4.532	0.033	0.457	0.222 ~ 0.940
常数项	6.224	1.225	25.801	0.000		

关卒中患者发病后90 d预后不良的危险因素。理论上,他汀类药物的抗炎症、抗氧化机制有助于改善神经功能预后^[27-28],本研究观察到的矛盾关联可能反映出高合并症(如冠心病、高脂血症等)人群的残余混杂。抗凝治疗不是非心源性急性缺血性卒中的常规治疗方法^[18],对穿支动脉粥样硬化病相关卒中可能有效^[5,29],故认为本研究入院后抗凝治疗的患者预后不良可能归因于选择偏倚,即神经功能缺损较严重的患者更可能接受抗凝治疗。

综上所述,本研究提出一种穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者液体容量管理模式,即保证液体总入量充足(2000~2500 ml/d)的情况下严格限制净入量(0~500 ml/d),临床需根据患者心功能、血压、侧支循环代偿等指标动态调整液体出入量,指导个性化补液方案。然而,本研究仍存在一定的局限性:(1)本研究的观察性试验设计存在固有的混杂偏倚、信息偏倚等,尽管统计学分析对已知可能影响预后的变量进行调整,但仍可能残留未平衡的混杂因素。(2)本研究为一项多中心登记研究,具体补液

方案未知且存在不可避免的异质性;此外,液体出入量的记录也存在人为因素干扰。(3)本研究未进行B型利尿钠肽(BNP)等指标收集,未进行补液前后脑血流动力学检测和血压测定等。未来结合脑灌注成像与相关生物学标志物分析穿支动脉粥样硬化病相关卒中患者急性期补液治疗有效性和安全性的研究值得期待。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Nakase T, Yoshioka S, Sasaki M, Suzuki A. Clinical evaluation of lacunar infarction and branch atheromatous disease [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22:406-412.
- [2] Men XJ, Chen WQ, Xu YY, Zhu YC, Hu WL, Cheng X, Bai F, Wang LH, Mao L, Qu H, Lü PY, Liu J, Sun ZW, Sun L, Li YS, Wu ZL, Wu DH, Wu B, Gu WP, Fan YH, Zhou GY, Ni J, Gao F, Huang SX, Cao YJ, Peng DT, Xie CM, Cai ZY, Xu Y, Wang YL, Lu ZQ. Chinese expert consensus on branch atheromatous disease [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2021, 16:508-514. [门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 朱以诚, 胡文立, 程忻, 柏峰, 王丽华, 毛玲, 曲辉, 吕佩源, 刘军, 孙中武, 孙莉, 李玉生, 吴中亮, 吴丹红, 吴波, 谷文萍, 范玉华, 周国钰, 倪俊, 高峰, 黄仕雄, 曹勇军, 彭丹涛, 谢春明, 蔡志友, 徐运, 王伊龙, 陆正齐. 穿支动

- 脉粥样硬化病中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16:508-514.]
- [3] Li S, Wang L, Liu B, Zhang P, Zhang J, Chen G, Yang Q, Bian H, Li X, Wu J, Zhao F, Liu S, Bai H, Zhao W, Yue W, Feng K, Tang Y, Lu Z, Li Y, Zhang J, Zhou L, Zhu Y, Ni J, Peng B; BAD-Study Investigators. Clinical and prognostic characteristics of acute BAD - related stroke: a multicenter MRI - based prospective study[J]. *Stroke*, 2024, 55:2431-2438.
- [4] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie - Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50: e344-e418.
- [5] Xu J, Xu X, Wang H, He L, Liu Q, Du Y, Wang J. Dual antiplatelet therapy plus argatroban prevents early neurological deterioration in branch atherosclerosis disease[J]. *Stroke*, 2022, 53:e19-e20.
- [6] Li W, Wu Y, Li XS, Liu CC, Huang SH, Liang CR, Wang H, Zhang LL, Xu ZQ, Wang YJ, Zhang M. Intravenous tirofiban therapy for patients with capsular warning syndrome[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4:22-27.
- [7] Deguchi I, Takahashi S. Pathophysiology and optimal treatment of intracranial branch atheromatous disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30:701-709.
- [8] Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, Saia V, Piccardi B, Inzitari D. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7:321-329.
- [9] Feekes JA, Cassell MD. The vascular supply of the functional compartments of the human striatum[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 8): 2189-2201.
- [10] Rudilosso S, Laredo C, Mancosu M, Moya - Planas N, Zhao Y, Chirife O, Chamorro Á, Urra X. Cerebral perfusion and compensatory blood supply in patients with recent small subcortical infarcts [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39: 1326-1335.
- [11] Huang YC, Tsai YH, Lee JD, Weng HH, Lin LC, Lin YH, Wu CY, Huang YC, Hsu HL, Lee M, Yang HT, Hsu CY, Pan YT, Yang JT. Hemodynamic factors may play a critical role in neurological deterioration occurring within 72 hrs after lacunar stroke[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e108395.
- [12] Huang YC, Lee JD, Pan YT, Weng HH, Yang JT, Lin LC, Tsai YH. Perfusion defects and collateral flow patterns in acute small subcortical infarction: a 4D dynamic MRI study [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13:399-409.
- [13] Dharmasaroja PA. Fluid intake related to brain edema in acute middle cerebral artery infarction[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7: 49-53.
- [14] Tsai YH, Su CH, Lee IN, Yang JT, Lin LC, Huang YC, Yang JL. Effects of early rehydration on brain perfusion and infarct core after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Brain Sci*, 2021, 11:439.
- [15] Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014:IDCD000103.
- [16] Ghaferi AA, Schwartz TA, Pawlik TM. STROBE reporting guidelines for observational studies[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156: 577-578.
- [17] Chinese Stroke Association; Neurointervention Branch, Chinese Stroke Association; Interventional Group, Stroke Prevention and Control Committee, Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on clinical application of tirofiban in atherosclerotic cerebrovascular diseases[J]. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2019, 14:1034-1044.[中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14:1034-1044.]
- [18] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2024, 57:523-559.[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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57:523-559.]
- [19] Furukawa K, Abumiya T, Sakai K, Hirano M, Osanai T, Shichinohe H, Nakayama N, Kazumata K, Hida K, Houkin K. Increased blood viscosity in ischemic stroke patients with small artery occlusion measured by an electromagnetic spinning sphere viscometer[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25:2762-2769.
- [20] Grottemeyer KC, Kaiser R, Grottemeyer KH, Husstedt IW. Association of elevated plasma viscosity with small vessel occlusion in ischemic cerebral disease[J]. *Thromb Res*, 2014, 133:96-100.
- [21] Jozwiak M, Teboul JL. Heart-Lungs interactions: the basics and clinical implications[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14:122.
- [22] Armstrong LE, Johnson EC. Water intake, water balance, and the elusive daily water requirement [J]. *Nutrients*, 2018, 10: 1928.
- [23] Crary MA, Humphrey JL, Carnaby - Mann G, Sambandam R, Miller L, Silliman S. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care[J]. *Dysphagia*, 2013, 28:69-76.
- [24] Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101:1487-1559.
- [25] Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and ischemic stroke: an old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:2397.
- [26] Liu H, Liu K, Zhang K, Zong C, Yang H, Li Y, Li S, Wang X, Zhao J, Xia Z, Song B, Xu X, Gao Y. Early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16:17562864221147743.
- [27] Yu D, Liao JK. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118:413-423.
- [28] Liu JC, Lei SY, Zhang DH, He QY, Sun YY, Zhu HJ, Qu Y, Zhou SY, Yang Y, Li C, Guo ZN. The pleiotropic effects of statins: a comprehensive exploration of neurovascular unit modulation and blood - brain barrier protection [J]. *Mol Med*, 2024, 30:256.
- [29] Duan H, Yun HJ, Geng X, Ding Y. Branch atheromatous disease and treatment[J]. *Brain Circ*, 2022, 8:169-171.

(收稿日期:2025-04-14)

(本文编辑:许畅)