

相对脱水状态影响进展性脑梗死发生的研究进展

郭媛玲 刘巍松

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 刘巍松, Email: lwshyd@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.12.015

【摘要】 进展性脑梗死是临床工作中较为棘手的疾病, 近些年寻找引起急性脑梗死进展的原因及相关实验室指标受到广泛关注。机体处于相对脱水状态可导致急性缺血性脑梗死出现神经功能恶化的风险增加。现对相对脱水状态相关的机制以及能够代表相对脱水状态的实验室指标进行综述, 来探讨脱水对于进展性脑梗死的影响, 旨在为进展性脑梗死的早期预测提供更多的临床依据。

【关键词】 脑梗死; 血尿素氮; 肌酐; 尿比重; 血浆渗透压; 综述

Research progress of relative dehydration status affecting the development of progressive cerebral infarction

Guo Yuanling, Liu Weisong

Neurology Department, the First Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Liu Weisong, Email: lwshyd@163.com

【Abstract】 Progressive cerebral infarction is a difficult problem in clinical work. In recent years, the cause of the progression of acute cerebral infarction and related laboratory indicators have attracted wide attention. Relative dehydration may increase the risk of neurological deterioration in acute ischemic cerebral infarction. This article reviews the mechanism of relative dehydration and laboratory indicators that can represent relative dehydration to explore the effect of dehydration on progressive cerebral infarction, in order to provide more clinical evidence for the early prediction of progressive cerebral infarction.

【Key words】 Cerebral infarction; Blood urea nitrogen; Creatinine; Urine specific gravity; Plasma osmotic pressure; Review

临床上普遍认为进展性脑梗死(progressive ischemic stroke, PIS)是指脑梗死发生6 h至1周内经积极临床治疗后, 神经功能缺损仍进行性加重的一种临床过程, 其发生率占急性脑梗死的20%~40%^[1-2]。在医患关系如此紧张的情况下, 找出更多与其相关的危险因素, 从而预测脑梗死患者病情是否会进一步进展及评估预后非常重要。近些年, 机体相对脱水与进展性脑梗死的关系得到国内外学者的广泛关注^[3]。

有关脱水(dehydration)的概念尚缺乏共识, 一般主要是指通过尿液、汗液、粪便和呼吸气体进行的失水过程, 在该过程中, 总体水分减少至平均基础值以下^[4], 现阶段国内外文献中普遍将相对脱水状态定义为血尿素氮/肌酐比率 ≥ 15 、尿比重 > 1.010 ^[5]。

在脱水的状态下可造成血栓的形成, Dmitrieva和Burg^[6]通过动物实验发现, 当小鼠处于相对脱水状态时, 血管中的微栓子数量明显增加。该实验发现正常非脱水状态的小鼠肝毛细血管内的微血栓数

量为20个/ m^3 , 而当小鼠机体处于相对脱水状态时, 微血栓的数量增加到55个/ m^3 。他们推测, 这可能是由于机体脱水时, 细胞外液中钠离子增加, 从而导致血管性血友病因子(vWF)增多, 使机体处于高凝状态, 进而引起微血栓形成增多。另外, 机体处于相对脱水状态时可出现血液黏度增加、心脏输出量减少、机体血压下降和脑血流灌注减少等不良后果^[7]。2013年由美国心脏协会/美国卒中协会发布的《急性缺血性卒中患者早期管理指南》中指出, 处于脱水的急性脑梗死的患者给予补液治疗能够有效地改善预后和减少不良后果的发生^[8]。Rowat等^[9]用3年时间, 收集了2 778例患者的临床资料及采血结果分析得出, 脱水在脑梗死住院患者中很常见且与出院时不良预后相关, 减少脱水的频率和持续时间有可能改善脑梗死的预后及减少不良后果的出现。一些生物学指标可以反映机体处于脱水状态, 最常见使用的是血尿素氮/肌酐比值、尿比重、血浆渗透压^[10]。

一、脱水引发脑梗死进一步加重的相关机制

Bahouth 等^[11]通过纳入包括 25 项研究在内的 8 699 例急性卒中患者进行相关研究分析指出,脱水可能会对急性卒中患者产生多方面的不良影响:脑灌注减少;增加疲劳;神经可塑性受损。

1. 脑血流灌注及脑灌注压降低: Leigh 等^[12]和 McLeod^[13]基于大鼠的脑缺血动物实验模型发现,当脑血流灌注降低时,会发生脑灌注压下降。机体将通过调节小动脉的平滑肌细胞以及扩张小动脉方式来保持脑血流量的恒定,这将会导致动脉血中血小板的容量增加。当血流持续下降至基线的 40%~45% 时,葡萄糖的脑代谢率首先会增加,以维持正常脑细胞代谢所需要,当脑血流量下降至基线的 35%~40% 时,脑组织发生电生理活动的丧失。脑血流量的持续下降导致组织缺氧和乳酸的进一步增加,这些都将对脑组织的代谢产生严重的危害。最终,在基线 20%~24% 的阈值时,葡萄糖利用率和 ATP 水平迅速下降,导致细胞内钾离子大量释放,膜去极化,而钠离子和水在细胞内积聚,细胞体积不断增加,导致细胞膜功能丧失,细胞破裂死亡。

2. 影响神经可塑性受损: Font 等^[14]认为,神经细胞具有可塑性,有助于神经发生、血管生成和脑损伤的最终恢复。侧支循环的建立可能对神经的重塑起到重要的促进作用,新形成的血管可用于去除坏死组织,并促进血管生成。

急性脑梗死期间脑血管的闭塞导致缺血脑组织周围细胞由于缺氧而死亡。围绕在死亡细胞周围的细胞处于缺氧状态,其并未完全死亡,若出现新生血管提供营养仍然可“复活”。它们的状态取决于侧支的循环,而侧支循环是否开放又取决于患者的水合状态,因此,如果患者脱水,侧支循环会受到损害,处于缺血半暗带的细胞将会逐渐死亡,引发进展性脑梗死^[15]。血管生成与神经发生直接相关,因为血液供应对于新的神经元存活和发育是必需的。Hakim^[16]认为,脑缺血及其继发病理机制使缺血半暗带成为一个处于动态变化过程中的组织,既可通过改善脑血流量使半暗带的功能恢复,也可由于脑血流得不到改善而进一步发展为坏死脑组织,其范围可由缺血中心向周边扩展。故当机体脱水时脑灌注不足,脑梗死范围继续由中心向周围发展,最终导致神经缺损功能进一步加重,导致进展性脑梗死发生,通过全脑血流灌注检查可以发现脑血量的变化,但是对于预测脑梗死是否出现进展,并对其加以控制则选用脑血流灌注检查不是一项方便且经济

的方法,故通过患者日常化验指标来寻找与进展性脑梗死发生相关的指标是临床治疗中迫切需要的。

二、血尿素氮/肌酐比值、尿比重与进展性脑梗死

目前,对于机体的脱水状态并没有一个“金标准”,近些年许多国内外的学者将血尿素氮/肌酐 >15 、尿比重 >1.010 作为衡量相对脱水的指标,这些指标对于神经内科临床应用来说具有一定的诊断价值^[5]。Bahouth 等^[11]在 PubMed、CINAHL、Cochrane 和 Scopus 等数据库以脱水、血液稀释、血液黏度等为检索词对 1997 年 1 月—2017 年 3 月发表的有关脱水的文章进行检索,发现在这些研究中使用的最多的评定脱水的实验室指标是血尿素氮与肌酐比值,尽管在 12 项相关研究中使用了 3 种不同的阈值来定义“脱水”(血尿素氮/肌酐 >15 、 >20 、 >25),但是用血尿素氮/肌酐 >15 和尿比重 >1.010 来评定脱水仍然是现阶段国内外相关实验中应用最广泛的标准。

人体内的蛋白质经过生物代谢最终产生尿素氮,主要是蛋白质分解产生氨基酸,氨基酸脱氨基产生氨气和二氧化碳,这两种产物在肝脏中经过经典的尿素循环产生尿素,尿素随着血液从肾小球滤过后在肾小管的各段进行重新吸收。在肾功能损伤的早期,血液中的尿素氮可处于一个相对正常的范围内,当肾小球滤过率下降到正常值的一半时,血尿素氮开始升高。急性脑梗死时大脑的血管闭塞,为保持一定的脑灌注量,全身的血液重新分布,肾脏的血流量相对减少,而对于伴有高血压病、心力衰竭、休克等并发症的患者,其体内下丘脑-垂体-肾上腺轴异常,从而导致机体的分解代谢异常,尿素氮合成增多,血尿素氮和肌酐比值增高^[17-18]。在多变量分析中,对于进展性脑梗死重要的独立预测因子包括血尿素氮/肌酐 >15 。血尿素氮/肌酐 >15 的患者发生神经系统功能恶化的风险较不伴有血尿素氮/肌酐 >15 的患者增加 3.14 倍。Lin 等^[19]通过一项前瞻性研究,收集了 317 例急性脑梗死的患者,其中有 43 例(13.6%) 在入院过程中出现神经系统症状的加重,且被诊断为进展性脑梗死。这组患者的血尿素氮/肌酐比率和尿比重显著高于非进展性脑梗死组,且血尿素氮/肌酐 >15 ,结果表明,血尿素氮/肌酐 >15 为进展性脑梗死的危险因素。Kelly 等^[20]也提出,在急性脑梗死出现的前几天,血尿素氮/肌酐增加与静脉血栓栓塞症风险的增加具有相关性。

尿比重测量是用于评估肾脏的浓缩功能,尿比重高低由尿液中溶解的溶质的分子量、摩尔浓度和

摩尔体积决定。尿比重高低与机体相对含水量有关,近期有研究表明:尿比重 > 1.010 代表尿液在肾脏中被浓缩,也说明身体处于脱水状态。Bhatia等^[21]通过一项前瞻性的研究,统计了114例就诊患者,对于入组的患者分别测出入院第1天、第2天、第3天的尿比重结果,有25例(21.9%)患者出现了神经系统症状的恶化。尿比重 > 1.010 的患者中20.80%的患者存在神经功能的进行性恶化,在早期神经功能恶化的患者中可观察到血尿素氮/肌酐比值和尿比重平均值的上升,通过统计分析得出尿比重 > 1.010 和神经功能进行性恶化之间有相关性。

三、急性脑梗死血浆渗透压变化与进展性脑梗死的关系

大多数国内外学者提出血浆渗透压可作为合适的脱水指数(通常定义为 $> 300 \text{ mmol/kg}$)^[22-23]。血浆渗透压主要为胶体渗透压以及晶体渗透压的总和,晶体渗透压的维持主要靠血液中钠离子、钾离子、尿素等,胶体渗透压主要由血浆内总蛋白来决定,因蛋白的分子量较小,故血浆中胶体渗透压主要通过白蛋白来反映。

Rodriguez等^[24]证明老年患者表现为短暂性脑缺血发作或急性缺血性脑梗死常常会伴有血浆渗透压增加,这可能代表液体耗尽状态,并可能导致脑梗死患者的脑缺血进一步加重或神经系统症状结局变得更差。血浆渗透压一方面引起脑血流流速降低,另一方面使脑灌注不足,急性脑梗死的患者由于神经细胞周围的血流中断,导致缺血、缺氧,神经细胞损伤进一步加重。

对于渗透压改变对脑梗死影响的主要机制为以下几方面:(1)水盐代谢紊乱:当大脑出现局部血管闭塞出现血液灌注不足时,则机体会处于一种应激性代偿的状态,引起多种激素如抗利尿激素、糖皮质激素、盐皮质激素的分泌异常,从而引起血浆渗透压水平的升高。(2)肾功能异常:一方面是脑供血不足,使得全身血流重新分布,流经肾脏的血流相对减少,肾脏在代偿的同时出现相对的损伤;另一方面很多脑梗死的患者既往存在高血压病、糖尿病等危险因素^[25],故在长期高血压及糖尿病等危险因素的影响下,则会出现肾脏不同程度的损伤^[26-28],故对钠离子、钾离子的排泄减少,引起血浆晶体渗透压升高,增高的血浆晶体渗透压引起机体相对脱水,从而出现神经功能的进行性恶化。(3)自由基增多:脑梗死后大量的神经细胞死亡,死亡的神经细胞产生大量的自由基,自由基与血浆白蛋白之间相

互作用,最终使血浆中白蛋白量发生异常,从而使血浆渗透压异常^[29]。

发生脑梗死后脑血管闭塞,导致缺血组织周围脑细胞在一段时间内缺氧后死亡。而坏死细胞周围的缺血半暗带内细胞是否可以存活,取决于大血管周围的侧支循环通路能否开放,而这又取决于患者的脑血流量,因此,如果患者处于脱水状态,侧支循环则不会或者较晚开放,故将导致更多的脑细胞死亡,从而引起进展性脑梗死的发生^[21]。另外,机体相对脱水引起内环境紊乱,这也促进了脑梗死的进展。血尿素氮/肌酐比值、尿比重、血浆渗透压对于评估机体脱水是较为可信的检验指标^[30-31]。对于这些指标在临床工作中的应用仍然较少,且对于临床应用的可能性有待于进一步确认,找出更多能够反映脑梗死患者相对缺水状态的指标,对于预测进展性脑梗死的发生及评估其预后都至关重要。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思、文献整理、撰写及修改为郭媛玲,论文审校为刘巍松

参 考 文 献

- [1] Tanabe N, Hiraoka E, Hoshino M, et al. Progressive Ischemic Stroke due to Thyroid Storm-Associated Cerebral Venous Thrombosis[J]. Am J Case Rep, 2017, 18: 194-197. DOI: 10.12659/AJCR.902297.
- [2] 李冬华,王海鹏,刘洁,等.进展性缺血性卒中预测指标的临床研究[J].中国慢性病预防与控制, 2016, 24(12): 894-898. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2016.12.004. Li DH, Wang HP, Liu J, et al. Clinical study of predictive indicators of progressive ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Chronic Disease Prevention and Control, 2016, 24(12): 894-898.
- [3] Cheuvront SN, Kenefick RW. Dehydration: physiology, assessment, and performance effects[J]. Compr Physiol, 2014, 4(1): 257-285. DOI: 10.1002/ephy.c130017.
- [4] Armstrong LE. Assessing hydration status: the elusive gold standard[J]. J Am Coll Nutr, 2007, 26(5 Suppl): 575S-584S. DOI: 10.1080/07315724.2007.10719661.
- [5] Wu FF, Hung YC, Tsai YH, et al. The influence of dehydration on the prognosis of acute ischemic stroke for patients treated with tissue plasminogen activator[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 154. DOI: 10.1186/s12872-017-0590-6.
- [6] Dmitrieva NI, Burg MB. Secretion of von Willebrand factor by endothelial cells links sodium to hypercoagulability and thrombosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(17): 6485-6490. DOI: 10.1073/pnas.1404809111.
- [7] Chang SW, Huang YC, Lin LC, et al. Effect of dehydration on the development of collaterals in acute middle cerebral artery occlusion[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(3): 494-500. DOI: 10.1111/ene.12841.
- [8] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline

- for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [9] Rowat A, Graham C, Dennis M. Dehydration in hospital-admitted stroke patients: detection, frequency, and association [J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 857-859. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.640821.
- [10] Kim H, Lee K, Choi HA, et al. Elevated Blood Urea Nitrogen/ Creatinine Ratio Is Associated with Venous Thromboembolism in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2017, 60(6): 620-626. DOI: 10.3340/jkns.2016.1010.009.
- [11] Bahouth MN, Gottesman RF, Szanton SL. Primary 'dehydration' and acute stroke: a systematic research review [J]. *J Neurol*, 2018, 265(10): 2167-2181. DOI: 10.1007/s00415-018-8799-6.
- [12] Leigh R, Knutsson L, Zhou J, et al. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(9): 1500-1516. DOI: 10.1177/0271678X17700913.
- [13] McLeod DD, Parsons MW, Hood R, et al. Perfusion computed tomography thresholds defining ischemic penumbra and infarct core: studies in a rat stroke model [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 553-559. DOI: 10.1111/ijis.12147.
- [14] Font MA, Arboix A, Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2010, 6(3): 238-244. DOI: 10.2174/157340310791658802.
- [15] Liu XT, Wang W, Wang LJ, et al. Correlation of collateral circulation and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91(11): 766-768. DOI: 10.1007/s10008-010-1224-4.
- [16] Hakim AM. Ischemic penumbra: the therapeutic window [J]. *Neurology*, 1998, 51(3 Suppl 3): S44. DOI: 10.1212/WNL.51.3_Suppl_3.S44.
- [17] Sollanek KJ, Kenefick RW, Walsh NP, et al. Assessment of thermal dehydration using the human eye: What is the potential? [J]. *Journal of Thermal Biology*, 2012, 37(2): 111-117. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2011.12.006.
- [18] 朱珂丽. 急性脑卒中患者体内血尿素氮的检测分析 [J]. *中国乡村医药*, 2013, 20(2): 63. DOI: 10.19542/j.cnki.1006-5180.2013.02.035.
Zhu KL. Detection and analysis of blood urea nitrogen in patients with acute stroke [J]. *Chinese Rural Medicine*, 2013, 20(2): 63-63.
- [19] Lin LC, Fann WC, Chou MH, et al. Urine specific gravity as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(1): 11-14. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.03.012.
- [20] Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke [J]. *QJM*, 2004, 97(5): 293-296. DOI: 10.1093/qjmed/hch050.
- [21] Bhatia K, Mohanty S, Tripathi BK, et al. Predictors of early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke with special reference to blood urea nitrogen (BUN)/creatinine ratio & urine specific gravity [J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141(3): 299-307. DOI: 10.4103/0971-5916.156564.
- [22] Hernández-Pérez M, Puig J, Blasco G, et al. Dynamic Magnetic Resonance Angiography Provides Collateral Circulation and Hemodynamic Information in Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 531-534. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010748.
- [23] Chevront SN, Kenefick RW, Charkoudian N, et al. Physiologic basis for understanding quantitative dehydration assessment [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(3): 455-462. DOI: 10.3945/ajcn.112.044172.
- [24] Rodriguez GJ, Cordina SM, Vazquez G, et al. The hydration influence on the risk of stroke (THIRST) study [J]. *Neurocrit Care*, 2009, 10(2): 187-194. DOI: 10.1007/s12028-008-9169-5.
- [25] Armstrong LE, Kavouras SA, Walsh NP, et al. Diagnosing dehydration? Blend evidence with clinical observations [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(6): 434-438. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000320.
- [26] Isaacs AN, Vincent A. Antihypertensive therapy for the prevention of nephropathy in diabetic hypertensive patients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(2): 111-115. DOI: 10.1111/jcpt.12361.
- [27] Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011, 18(1): 28-41. DOI: 10.1053/j.ackd.2010.10.003.
- [28] Lopes de Faria JB, Silva KC, Lopes de Faria JM. The contribution of hypertension to diabetic nephropathy and retinopathy: the role of inflammation and oxidative stress [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(4): 413-422. DOI: 10.1038/hr.2010.263.
- [29] Taverna M, Marie AL, Mira JP, et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin [J]. *Ann Intensive Care*, 2013, 3(1): 4. DOI: 10.1186/2110-5820-3-4.
- [30] Li SS, Yin MM, Zhou ZH, et al. Dehydration is a strong predictor of long-term prognosis of thrombolysed patients with acute ischemic stroke [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(11): e00849. DOI: 10.1002/brb3.849.
- [31] Ekka M, Lakra SB, Aggarwal P, et al. Hydration therapy: critical intervention in the ED to prevent stroke in evolution after acute ischemic stroke [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(12): 1544. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.031.

(收稿日期: 2018-11-11)

(本文编辑: 戚红丹)