

新生儿动脉缺血性脑卒中临床诊治专家共识

中国医师协会新生儿科医师分会神经专业委员会

新生儿动脉缺血性脑卒中 (neonatal arterial ischemic stroke, NAIS) 指生后 28 d 内新生儿的大脑动脉一个或多个分支因各种原因发生梗塞, 导致脑组织相应供血区域的缺血性损伤^[1]。由于 NAIS 患儿出生时多无特异临床表现, 往往于生后数月才出现运动或认知功能障碍。因此, 早期诊断比较困难, 治疗往往滞后, 对新生儿危害极大^[2]。目前我国尚没有相应的指导 NAIS 诊治的规范, 为此, 中国医师协会新生儿科医师分会神经专业委员会组织专家, 结合我国相关研究报道, 参考国

外相应的 NAIS 临床研究和指南, 制定“新生儿动脉缺血性脑卒中专家共识”, 旨在为我国 NAIS 诊治提供参考。

1 病因与危险因素

NAIS 的病因繁多, 既有与成人脑卒中相似之处, 又有其特点。孕母和新生儿出生前、出生时及出生后等诸多因素均与 NAIS 的发生相关 (表 1)^[3]。而且往往是几种因素相互作用增加了发病风险。

表 1 NAIS 危险因素

母亲危险因素	新生儿出生前及出生时的危险因素	出生后危险因素
绒毛膜羊膜炎	感染	先天性心脏病
子痫前期	胎儿心率异常	感染
糖尿病	胎盘或脐带异常	低血糖
血栓性疾病	宫内发育迟滞	红细胞增多症
自身免疫性疾病	胎-胎输血综合征	易栓症 (包括凝血因子 V Leiden 突变、凝血酶原 G20210A 突变、蛋白 C 缺陷症、蛋白 S 缺陷症、同型半胱氨酸、脂蛋白或亚甲基四氢叶酸还原酶突变、抗磷脂抗体等)
凝血功能障碍	围生期缺氧	体外膜肺治疗
初产妇	5 min Apgar 评分 <7 分	脐血管置管
不孕史		
吸烟		
发热		

2 临床表现

2.1 发病特征

NAIS 可发生于大脑前、中、后动脉。卒中部位多在左侧, 最常受累的动脉是左侧大脑中动脉^[4]。约 60% NAIS 患儿在新生儿期出现症状, 40% 左右的患儿无明显症状。

2.2 急性期临床症状

惊厥是最常见的临床症状, 大多数在生后 3 d

内出现, 通常表现为病灶对侧局部抽动, 可伴有口角抽动、呼吸暂停等。惊厥常发生于大脑前、中或后动脉主干供血区较大面积严重梗死的病例。如梗死区病变不十分严重或仅为动脉分支供血区梗死, 通常不易发生惊厥。其他临床症状可表现为纳差、反应差等抑制状态, 也可表现为激惹和兴奋。神经系统检查可发现患儿的肌张力存在差异或拥抱、握持反射不对称, 部分患儿神经系统查体可无异常。新生儿期很少出现偏瘫症状^[5]。早

[收稿日期] 2017-04-26; [接受日期] 2017-05-17

[通信作者] 母得志, 男, 主任医师, 教授。

产儿脑卒中惊厥发作较少, 临床表现多不典型。

2.3 慢性期临床症状

部分 NAIS 患儿可在婴儿期遗留癫痫、单侧肢体运动功能障碍等后遗症^[6]。

3 辅助检查

3.1 颅脑影像学检查

MRI是目前诊断新生儿脑卒中最可靠的手段^[7]。与头颅CT比较, MRI显示病灶更早, 能发现直径1 mm大小的病灶, 具有敏感度高、无辐射的优点^[1]。对于临床疑诊NAIS的患儿应行头部MRI检查, 包括常规MRI、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和磁共振血管成像(MR angiography, MRA)。NAIS患儿发病1周内常规MRI表现为病灶区T1低信号和T2高信号, 1周后表现为病灶区T1高信号和T2低信号。DWI在新生儿脑卒中发生后数小时即可发现病灶区呈高信号, 较常规MRI更敏感。DWI在脑卒中发病后2~4 d病灶最明显, 因此对于考虑NAIS的患儿推荐在发病2~4 d内行DWI检查。NAIS早期DWI表现为梗死区高信号, 随后信号逐渐降低, 发病后1周左右DWI敏感性降低。为明确是否存在脑动脉狭窄或阻塞, 有条件的单位可行MRA检查。

无条件行MRI检查的患儿可行头颅CT。动脉缺血性脑卒中发病后12~24 h CT可无阳性发现, 24 h后头颅CT表现为局灶性低密度影, 脑结构界限模糊, 晚期可出现典型的楔形病灶。因此, 对于考虑NAIS的患儿如需行头颅CT, 建议在发病24 h后进行。

对于生命体征不稳定或疑诊脑卒中的新生儿, 特别是早产儿, 头颅超声检查可协助诊断。在NAIS发病后48 h内, 头颅B超检查可能无阳性发现; 48 h后的头颅B超表现为病变区脑实质强回声, 病变后期梗死部位的脑组织逐渐坏死液化, 回声由强转低^[8]。

头颅B超和CT的敏感性低于MRI, 因此早期头颅超声及CT检查阴性不能排除脑卒中。而且CT检查有较强的放射性, 需慎用。

3.2 心脏超声检查

如果临床查体发现心脏病理性杂音或高度怀疑先天性心脏病, 或头颅MRI提示多发血栓形成,

应行心脏超声检查以明确是否存在心内血栓, 或导致血栓形成的结构异常^[9]。

3.3 脑电图

对于有惊厥发作的NAIS患儿应常规行脑电图(electroencephalograph, EEG)检查, 临床高度怀疑NAIS的患儿有条件时可行多通道视频脑电图监测^[10-11]。NAIS在新生儿期EEG的特征通常是梗死区局灶性尖波, 伴背景波抑制。

3.4 其他检查

对于考虑NAIS的患儿常规行凝血功能检查。国外研究显示易栓症是导致NAIS的重要危险因素。因此, 应重视与易栓症鉴别, 进行抗凝血酶、蛋白C和蛋白S活性^[12], 凝血因子V Leiden或凝血酶原G20210A突变检测, 以及抗心磷脂抗体(如母亲合并抗心磷脂抗体综合征)或血浆同型半胱氨酸检测^[13]。

4 诊断

对于存在NAIS高危因素, 新生儿期出现惊厥特别是单侧肢体抽动者, 应考虑NAIS的可能。

头颅MRI是NAIS诊断的优选方法。DWI较常规MRI更敏感, 发病后2~4 d病灶最明显, 表现为梗死区高信号; 在NAIS发病7 d内, 常规MRI表现为病灶区T1序列低信号, T2序列高信号, 7 d后病灶区T1序列呈高信号、T2低信号。

5 治疗

5.1 急性期治疗

5.1.1 去除病因 感染致脑卒中者应积极抗感染治疗; 中心血管导管血栓形成致脑卒中者应及时拔除导管; 红细胞增多症导致血液粘滞度增高者可进行部分换血疗法; 血糖过低应积极纠正低血糖等^[14]。

5.1.2 对症支持治疗 急性期主要以对症支持治疗为主, 包括: ①抗惊厥治疗: 由于惊厥可引起进一步脑损伤, 早期积极有效的控制惊厥是减轻脑损伤的重要措施^[15]。苯巴比妥可作为一线抗惊厥药物: 负荷剂量20~40 mg/kg, 维持剂量每日5 mg/kg。单用苯巴比妥无法控制的惊厥, 可使用二线抗惊厥药物。惊厥持续状态时可使用咪达唑

仑, 负荷量 0.15 mg/kg、静脉推注, 维持剂量每分钟 1~7 $\mu\text{g/kg}$ ^[16]。② 维持血糖、水电解质等内环境稳定。③ 保持良好的通气及氧合。④ 维持心率、血压在正常范围内。

5.1.3 抗凝、溶栓 ①抗凝: 不推荐对 NAIS 患儿常规抗凝治疗。但存在以下情况可考虑抗凝治疗^[17-18]: 确定血栓来源于心脏者, 多发性脑或全身血栓, 严重易栓症患儿, 或复发的 NAIS 患儿。抗凝治疗可选用肝素、低分子肝素或小剂量阿司匹林: 肝素每次 75 IU/kg, 10 min 内输注, 维持剂量每小时 28 IU/kg; 低分子肝素钠每次 1.5 mg/kg, 皮下注射, 每日 2 次; 阿司匹林口服, 每日 2~4 mg/kg。抗凝治疗最好在有经验的新生儿科和血液科专家参与下进行, 并监测凝血功能、抗 Xa 水平和血小板计数, 及时调整用药。②溶栓: 尽管组织型纤溶酶原激活剂已被推荐用于治疗成人急性缺血性脑卒中, 但用于新生儿的安全性和有效性尚缺少足够的证据。

5.2 慢性期治疗

早期康复干预可能最大程度减少新生儿动脉缺血性脑卒中的不良后果。推荐急性期后进行长期多学科团队的神经康复随访、评估和治疗^[19]。

6 转归

NAIS 复发率较低, 复发者大多合并有导致血液高凝状态的基础疾病, 如先天性心脏病、易栓症或动脉疾病等。运动障碍, 特别是偏瘫是最常见的后遗症, 部分患儿可在学龄前或学龄期出现认知、语言及行为障碍^[13]。NAIS 患儿应注意神经、心理及行为的远期随访。

[参 考 文 献]

- [1] 母得志. 新生儿脑卒中的诊断和治疗[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(3): 207-211.
- [2] Rutherford MA, Ramenghi LA, Cowan FM. Neonatal stroke[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(2): F180.
- [3] Lee S, Mirsky DM, Beslow LA, et al. Pathways for neuroimaging of neonatal stroke[J]. Pediatr Neurol, 2017, 69: 37-48.
- [4] Machado V, Pimentel S, Pinto F, et al. Reply to letter to the editor on: perinatal ischemic stroke: a five-year retrospective study in a level-III maternity[J]. Einstein, 2015, 13(1): 65-71.
- [5] Fernández-López D, Natarajan N, Ashwal S, et al. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(6): 921-932.
- [6] Chen CY, Tafone S, Lo W, et al. Perinatal stroke causes abnormal trajectory and laterality in reaching during early infancy[J]. Res Dev Disabil, 2015, 38: 301-308.
- [7] Watson CG, Dehaes M, Gagoski BA, et al. Arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging performed in acute perinatal stroke reveals hyperperfusion associated with ischemic injury[J]. Stroke, 2016, 47(6): 1514-1519.
- [8] Paddock M, Demetriou A, Nicholl R. Are we considering neonatal stroke early enough in our differential diagnosis[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2014, 7(4): 293-299.
- [9] Armstrong-Wells J, Ferriero DM. Diagnosis and acute management of perinatal arterial ischemic stroke[J]. Neurol Clin Pract, 2014, 4(5): 378-385.
- [10] Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, et al. Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e100973.
- [11] Walsh BH, Low E, Bogue CO, et al. Early continuous video electroencephalography in neonatal stroke[J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(1): 89-92.
- [12] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 982.
- [13] Saliba E, Debillon T, Auvin S, et al. Neonatal arterial ischemic stroke: Review of the current guidelines[J]. Arch Pediatr, 2017, 24(2): 180-188.
- [14] Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young[J]. Stroke, 2008, 39(9): 2644-2691.
- [15] Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome[J]. Pediatr Neurol, 2014, 51(6): 760-768.
- [16] Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital[J]. Neurology, 2005, 64(5): 876-879.
- [17] Armstrong-Wells J, Ferriero DM. Diagnosis and acute management of perinatal arterial ischemic stroke[J]. Neurol Clin Pract, 2014, 4(5): 378-385.
- [18] Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e737S-e801S.
- [19] Morgan C, Darrah J, Gordon AM, et al. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review[J]. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(9): 900-909.

(执笔: 石晶 李丽华 母得志)
(本文编辑: 俞燕)