

文章编号:1003-2754(2022)08-0713-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2022.0179

非再灌注的轻型卒中早期神经功能恶化预测

梁玉婵¹, 韩小妍¹, 李素娟², 李又佳¹

摘要: **目的** 探索非再灌注的首发轻型卒中发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)的独立危险因素,构建列线图实现个体化预测。**方法** 选取从 2017 年 1 月 1 日 - 2019 年 12 月 31 日在肇庆市第一人民医院住院的非再灌注治疗的首发轻型缺血性卒中患者,比较 END 组与非 END 组的临床及影像学资料,采用多因素 Logistic 回归筛选独立相关因素并构建列线图预测模型。**结果** 纳入 END 组患者 66 例(17.19%),非 END 组患者 318 例(82.81%)。多因素分析提示糖尿病、TOAST 病因学分型中的 CE 分型、白蛋白水平、动脉粥样硬化评分为非再灌注治疗的首发轻型卒中发生 END 的独立影响因素($P < 0.05$)。构建列线图并生成 ROC 曲线,曲线下面积为 0.859[95% CI (0.758 ~ 0.864)]。校准曲线与 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验提示模型一致性较好。临床决策曲线提示使用该列线图有较高的净获益。**结论** 本研究构建了非再灌注的首发轻型卒中早期神经功能恶化的风险预测模型,由糖尿病、TOAST 分型、白蛋白水平、CAS 构成,有一定的临床应用价值。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 轻型卒中; 非再灌注治疗; 动脉粥样硬化评分
中图分类号:R743.3 文献标识码:A

Predictive model for early neurological deterioration in minor ischemic stroke without reperfusion therapy LIANG Yuchan, HAN Xiaoyan, LI Sijuan, et al. (Department of Neurology, Zhaoqing First People's Hospital, Zhaoqing 526000, China)

Abstract: **Objective** To explore independent risk factors for early neurological deterioration in first-ever minor ischemic stroke without reperfusion therapy, and to achieve individualized prediction by constructing a nomogram model. **Methods** We enrolled first-ever minor ischemic stroke patients of non-reperfusion therapy from January 1, 2017 to December 31, 2019 in the Zhaoqing First People's Hospital. The clinical and imaging data of the Neurological deterioration group (END group) and the non-END group were analyzed. The independent related factors were screened and the nomogram model was constructed. **Results** A total of 384 cases were enrolled, including 66 cases (17.19%) in the END group and 318 cases (82.81%) in the non-END group. Logistic regression analysis showed that diabetes mellitus, TOAST typing, albumin levels, and cerebral atherosclerosis score (CAS) were independent influencing factors ($P < 0.05$). The nomogram model is constructed and the ROC curve is generated, and the area under the curve is 0.859 [95% CI (0.758, 0.864)]. Model consistency can be hinted at by the calibration curve and the Hosmer-Lemeshow test. Finally, the clinical decision curve indicates that the model has clinical application value. **Conclusion** This study explores the nomogram model for END in first-ever minor ischemic stroke without reperfusion therapy, which has some clinical application value, is composed of four major factors: diabetes mellitus, TOAST typing, albumin level and CAS.

Key words: Acute ischemic stroke; Minor stroke; Non-reperfusion; Cerebral atherosclerosis score

轻型缺血性脑卒中(minor ischemic stroke, MIS)是常见的缺血性脑血管病类型^[1],关于 MIS 的定义尚未统一。临床医师在评估急性缺血性卒中再进行灌注治疗的获益与风险时,往往采用简便的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分小于或等于 3 分作为评判标准,这导致部分就诊时症状较轻的患者没有接受再灌注治疗,尤其是非致残性的 MIS^[2]。但这类患者发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)的概率并不低^[3,4],甚至造成近、远期预后不良,部分文献报道概率高达 23.5%^[5]。所以预测 MIS 发生 END 的风险甚为重要,本文结合临床及影像学特征对非再灌注治疗的首发轻型卒中是否发生 END 进行个体化预测。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为单中心回顾性分析,选取从 2017 年 1 月 1 日 - 2019 年 12 月 31 日在广东省肇庆市第一人民医院住院的 MIS 患者。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性卒中诊治指南 2018》制定的急性缺血性卒中诊断标准^[6],且首次发病;(2)发病 24 h 内入院;(3)来院时 NIHSS ≤ 3 分;(4)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)接受溶栓或血管内介入操作;(2)严重炎症或感染性疾病、脏器功能衰竭等

收稿日期:2022-06-12;修订日期:2022-07-30

作者单位:(1. 肇庆市第一人民医院神经内科,广东 肇庆 526000;2. 肇庆市第一人民医院医学影像中心,广东 肇庆 526000)

通讯作者:李又佳, E-mail: lyj2102353@163.com

严重疾病;(3)临床资料不完全;(4)入院后头部 CT 及 MRI 提示存在明确的陈旧性脑梗死病灶者。本研究经肇庆市第一人民医院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 临床数据收集

一般临床资料:年龄、性别。有无高血压、糖尿病、高脂血症、缺血性心脏病、心房颤动(包括本次住院期间新增的诊断);卒中家族史、吸烟史(吸烟时间在6个月以上,无论戒烟与否)、大量饮酒史(每日摄入酒精含量 >40 g,持续1 y以上)。临床特征:来院时的基线血压、发病时间窗(从发病至到我院就诊时间)、入院时NIHSS评分、是否致残性卒中、是否症状性出血转化、TOAST病因学分型。血清学检查结果:基线血糖值、纤维蛋白原水平、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、糖化血红蛋白、尿酸、白蛋白。影像学特征:由工作8 y以上的1名神内医师和1名影像专业医师共同完成,评估是否存在责任血管中、重度狭窄或闭塞;脑动脉粥样硬化评分(cerebral atherosclerosis score, CAS)、梗死体积。

1.2.2 评判标准

END:卒中单元临床医师会对卒中患者常规每天评价两次NIHSS评分,病情变化时随时评价。END定义为在入院后的7 d内,任何时间段NIHSS评分较入院时提高2分及以上,或患者运动功能的NIHSS评分增加1分及以上^[7]。责任大血管中重度狭窄或闭塞:根据头部CT血管造影(CT angiography, CTA)或MR血管造影(Magnetic Resonance Angiography, MRA),梗死灶对应的责任大血管狭窄率 $\geq 50\%$ 。CAS:采用韩忠奎学者的评分系统^[8],参考Lee等提出的动脉粥样硬化评分^[9],应用于颅内血管的一种方法。参与评价的血管不分是否责任血管,囊括所有颅内血管段,包括以下动脉分段:无名、锁骨下、颈总、颈内、基底、大脑中(水平段、脑岛段、岛盖段)、大脑前(水平段、垂直段)、大脑后(交通前段、环池段)。只要血管狭窄率达到50%及以上,即记1分,两侧单独评分,计分的总和即为CAS。梗死体积:以患者发病时首次查头部MR,END组为早期神经功能恶化前所显示的扩散加权成像序列上责任病灶,梗死体积(cm^3) $=\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{层面}$ ^[10]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比表示,二分类变量组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。将单

因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入Logistic回归。使用R4.1.2软件,“rms”程序包用于构建列线图模型;“pROC”程序包绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,绘制校准曲线与Hosmer-Lemeshow拟合优度检验模型;“rmda”程序包绘制决策曲线分析计算不同阈值概率下的净收益评价列线图的临床有效性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非再灌注治疗的首发轻型卒中END组与非END组基线资料比较

本研究共纳入384例患者,其中男性286例(74.5%),女性98例(25.5%),平均年龄为 64.02 ± 10.84 岁;发病6 h内入院的有90例(23.4%);基线NIHSS评分为0、1、2、3分别有40例(10.4%)、80例(20.8%)、132例(34.4%)、132例(34.4%)。所有患者完善头部MRI检查,206例在完善头部CTA(53.6%),178例完善头部MRA(46.4%)。其中END组66例(17.19%),非END组318例(82.81%)。

单因素分析显示,两组间糖尿病比例、基线血糖、责任血管中、重度狭窄或闭塞比例、CAS、白蛋白水平、病灶体积、TOAST分型构成比例有显著性差异($P < 0.05$)。而年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、缺血性心脏病、心房颤动、卒中家族史、吸烟、饮酒史、收缩压、舒张压、NIHSS评分,发病时间窗、致残性、出血转化、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、纤维蛋白原、糖化血红蛋白、尿酸、病灶分布上均无统计学差异(见表1)。

2.2 多因素Logistic回归分析非再灌注的首发轻型卒中END的独立影响因素

纳入上述分析中有统计学差异的7个因素进行二元Logistic回归,以发生END赋值为1,否则为0,结果显示(见表2),糖尿病、TOAST分型、白蛋白水平、CAS均为非再灌注治疗的首发轻型卒中END的独立影响因素($P < 0.05$)(见表2)。

2.3 非再灌注治疗的首发轻型卒中END发生的风险列线图模型建立及验证

选取上述4个独立影响因素构建列线图模型(见图1)。绘制该模型的ROC曲线,曲线下面积为 $0.859 [95\% CI (0.758, 0.864)]$ (见图2),提示该模型的区分度较好。绘制校准曲线(见图3),预测曲线与实际曲线重合度较好,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示, $\chi^2 = 13.481, P = 0.96$,提示模型的准确性较高。临床决策曲线的横坐标为阈概率,纵坐标表示净获益率,横坐标上方的黑色线表示全部判定为非END,三条灰色线代表全部判定为END及其95%可信区间,三条红色线代表使用模型判断END及其95%可信

区间。红色线位于黑色线及灰色线之间,显示当阈值概率在 0.10 ~ 0.82 范围内时,使用列线图预测非

再灌注治疗的首发轻型卒中发生 END 有较高的净获益(见图 4)。

表 1 非再灌注的首发轻型卒中 END 组与非 END 组资料比较

变量	END 组 (n = 66)	非 END 组 (n = 318)	t / χ^2 / z 值	P 值
人口学特征				
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	66.0 \pm 10.8	63.6 \pm 10.8	-1.675	0.095
男性 [n (%)]	49 (74.2)	237 (74.5)	0.002	0.961
既往病史 [n (%)]				
高血压	39 (59.1)	193 (60.7)	0.059	0.809
糖尿病	22 (33.3)	68 (21.4)	4.349	0.037 *
高脂血症	14 (21.2)	80 (25.2)	0.460	0.498
缺血性心脏病	5 (7.6)	23 (7.2)	0.010	0.922
心房颤动	4 (6.1)	24 (7.6)	0.184	0.668
卒中家族史	3 (4.5)	19 (6)	0.207	0.649
吸烟	33 (50.0)	150 (47.2)	0.176	0.675
饮酒	2 (3.0)	27 (8.5)	2.334	0.127
临床特征				
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	153.29 \pm 23.65	152.74 \pm 22.17	0.062	0.857
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	85.29 \pm 13.18	87.01 \pm 14.52	2.190	0.374
TOAST 分型 [n (%)]				
LAA	43 (65.2)	48 (15.1)	65.708	<0.001 *
CE	1 (1.5)	18 (5.7)		
SAA	17 (25.8)	188 (59.1)		
SOE	2 (3.0)	21 (6.6)		
SUE	3 (4.5)	43 (13.5)		
入院 NIHSS 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	2 (1, 3)	2 (1, 3)	-0.460	0.645
发病时间窗 (h)	12 (8.0, 23)	10.5 (6.8, 22)	-1.532	0.125
致残性卒中 [n (%)]	50 (75.6)	224 (70.4)	0.756	0.385
出血转化 [n (%)]	1 (1.5)	2 (0.6)	0.554	0.457
实验室检查				
总胆固醇 (mmol/L)	4.70 (4.08, 5.48)	5.00 (4.25, 5.65)	-1.126	0.260
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.05 (0.90, 1.29)	1.01 (0.86, 1.23)	-1.324	0.185
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.13 \pm 1.067	3.32 \pm 1.017	1.405	0.161
甘油三酯 (mmol/L)	1.42 (1.11, 1.78)	1.45 (1.06, 2.23)	-1.079	0.281
基线血糖 (mmol/L)	7.14 (5.86, 8.88)	6.36 (5.42, 8.20)	-2.212	0.027 *
纤维蛋白原 (g/L)	3.39 (2.93, 4.14)	3.26 (2.79, 3.88)	-1.702	0.089
糖化血红蛋白 (g/L)	6.05 (5.50, 6.75)	5.90 (5.40, 6.30)	-1.835	0.066
尿酸 (μ mol/L)	331.90 (268.7, 441.7)	353.00 (287, 415.4)	-0.153	0.878
白蛋白 (g/L)	38.60 (35.48, 41.73)	40.88 (38.94, 43.00)	-4.332	<0.001 *
影像学特征				
病灶分布 [n (%)]				
前循环	41 (62.1)	224 (70.4)	2.614	0.271
后循环	23 (34.9)	80 (25.2)		
前、后循环	2 (3)	14 (4.4)		
病灶体积 (cm ³)	0.5 (0.1, 1.2)	1.0 (0.5, 2.1)	-3.772	<0.001 *
责任血管中重度狭窄或闭塞 [n (%)]	41 (62.1)	44 (13.8)	73.932	<0.001 *
动脉粥样硬化评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	1 (0, 3)	0 (0, 0)	-9.082	<0.001 *

差异具有统计学意义 * P < 0.05

表 2 非再灌注治疗的首发轻型卒中发生 END 的独立影响因素

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR (95% CI)	P 值
糖尿病	0.999	0.379	6.928	2.715 (1.291 ~ 5.710)	0.008 *
TOAST 分型			10.433		0.034 *
LAA				参考	参考
CE	1.77	0.734	5.808	5.869 (1.392 ~ 24.754)	0.016 *
SAO	-0.008	1.217	<0.001	0.992 (0.091 ~ 10.778)	0.995
SOE	0.381	0.674	0.319	1.464 (0.390 ~ 5.487)	0.572
SUE	0.327	0.982	0.111	1.387 (0.202 ~ 9.499)	0.739
白蛋白	-0.143	0.044	10.574	0.867 (0.796 ~ 0.945)	0.001 *
CAS	0.533	0.209	6.503	1.705 (1.131 ~ 2.568)	0.011 *
常数项	2.636	1.829	2.077	13.953 (-)	0.150

差异具有统计学意义 * $P < 0.05$

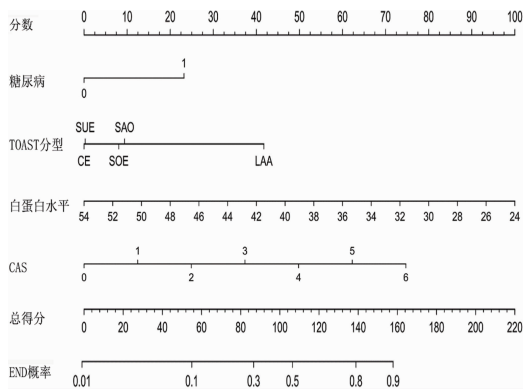


图 1 非再灌注治疗的首发轻型卒中 END 发生的风险列线图

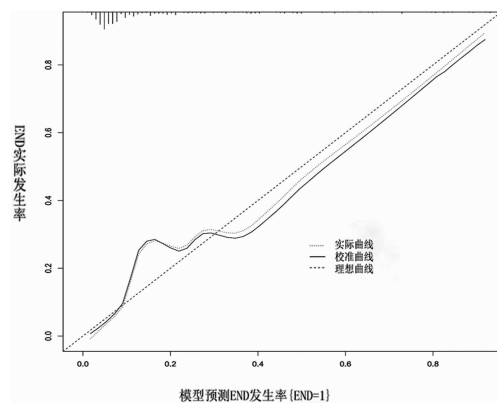


图 3 非再灌注治疗的首发轻型卒中 END 的风险模型校准曲线

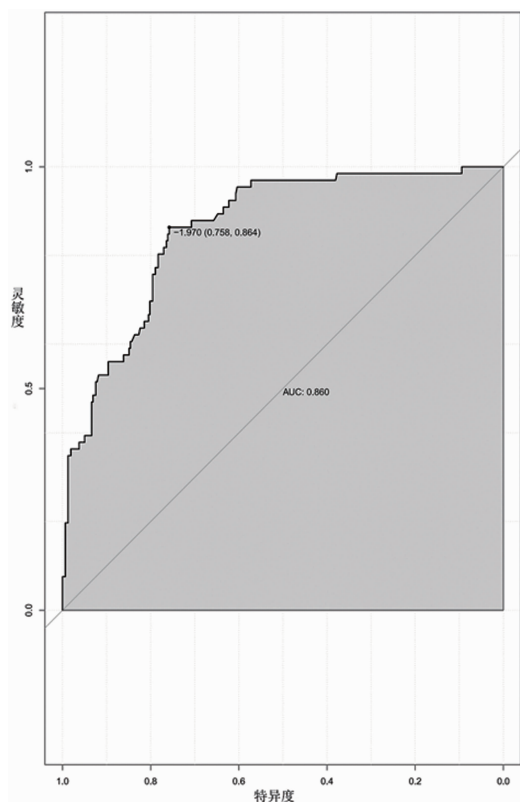


图 2 列线图预测非再灌注治疗的首发轻型卒中 END 发生的 ROC 曲线

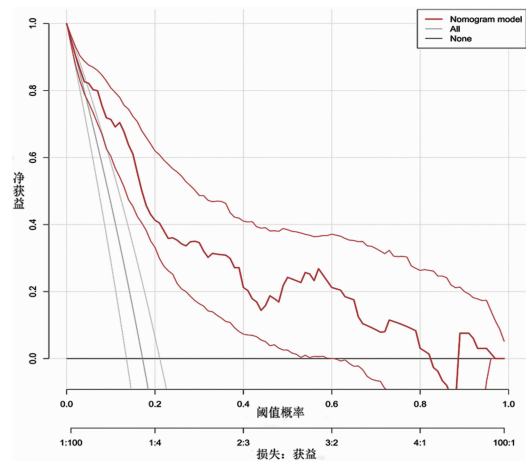


图 4 非再灌注治疗的首发轻型卒中 END 风险模型的临床决策曲线

3 讨论

MIS 症状轻, 临床医师在对 MIS 是否再灌注治疗的风险把控时, 往往会权衡再灌注治疗的风险与不进行再灌注治疗发生 END 甚至预后不良的风险。关于轻型卒中后发生 END 的机制未明, 危险因素探索也是研究的热点。既往的部分研究表明糖尿病、代谢综合征、血压变异性、血脂、入院时白细胞、

入院时收缩压、入院时NIHSS评分、血糖、颅内血管狭窄、阿司匹林抵抗等可能是相关影响因素^[8,11~13],但单一的危险因素无法解释,所以本研究结合临床特征、血液检验结果及影像学改变构建相关模型。目前预测轻型卒中发生END及预后不良的研究不多,国内同为探讨MIS发生END的类似研究中,龚鹏宇等学者构建了MIS患者发生END的风险模型^[14],但笔者认为该研究纳入起病24h内的患者,但没有对部分时间窗内的患者是否进行再灌注治疗(包括溶栓与取栓)进行纳入讨论,而再灌注治疗是目前卒中治疗的最有效治疗且影响患者预后的主要因素。其余大部分研究探讨的对象为再灌注治疗后患者^[15~19]。综上所述,目前尚缺少非再灌注治疗的MIS发生END的风险预测模型,同时笔者认为选取首发患者可减少抗血小板药物应用的偏倚,故本文探索了首发的非再灌注治疗的MIS患者发生END的风险模型。

在本研究中,入选的384例轻型缺血性脑卒中患者中,发生END为66例,占比17.19%。以往的研究中,部分采用NIHSS评分为5分作为轻型卒中标准,部分采用3分。END的标准及时间限定也各异,有24h、3d、7d作为出现症状加重的时间限制点。由于标准各异,报道的END发生率在10.6%~39.4%^[4,8,11,12,20,21]。本研究的列线图风险模型包括了糖尿病、TOAST分型、白蛋白水平、CAS。其中糖尿病史通过询问病史或检验、白蛋白水平为血检验结果,二者均容易获得。TOAST分型及CAS需结合影像学特征,目前对于缺血性脑卒中国家脑防委大力建设卒中的绿色通道,即便在基层医院,发病24h内患者的头部CT及CTA检查可获得性高,所以可根据模型快速判断患者END的风险,无论是对于病情的沟通,还是对于如何积极干预防止END的发生有重要意义。

本研究发现糖尿病、TOAST分型、白蛋白水平、CAS与首发轻型缺血性卒中非再灌注患者发生END独立相关。经建立风险列线图模型,一致性指数为0.859,提示模型预测能力为中等。临床决策曲线提示列线图模型具有一定临床应用价值。

在本列线图模型中,有糖尿病者对比无糖尿病患者增加列线图评分23.5分。已有相关的研究发现血糖升高的状态导致卒中发生END甚至预后不良^[13,14,22]。只是部分研究发现糖尿病史是独立影响因素,另外一些研究发现相对于糖尿病病史,空腹血糖或基线血糖值才是。无论采用以上各异的血糖指标,归根到底是机体血糖升高的状态可能与END的发生有关。这个机制可能与血糖的升高状态对于血管内皮细胞的损害有关^[23],后者加剧血管脆性,甚至诱发MMP-9等炎症因子聚集,促进炎症反应^[24]。本研究采用的糖尿病包括了既往的糖尿病病史,也

包括此次入院后新添的诊断,所以相对入院的基线血糖,糖尿病是对于END影响更强的因子。

白蛋白作为END的保护因素,随着白蛋白水平降低,END风险增加。对于白蛋白与卒中END或者预后的文献大部分集中研究于急性缺血性脑卒中合并感染的患者,发现白蛋白为急性缺血性脑卒中合并感染的保护因素。而基础实验也支持了白蛋白对急性缺血性脑卒中的神经保护作用及内皮细胞的抗炎作用^[25,26]。近年来也有部分研究热点聚焦于营养状态与急性冠状动脉综合征预后关系,而白蛋白水平是作为营养状态的其中一个客观的指标,根据控制营养状态(CONUT)评分、营养风险指数(NRI)、营养预后指数(PNI)均由白蛋白水平组成,已有研究发现3种营养指标与心血管时间发生、预后及卒中的复发有密切关系^[27,28],本研究初步探索了白蛋白可能与非再灌注治疗的首发轻型卒中END有关,这也为未来的卒中与营养的关系研究提供方向。

本研究还发现TOAST分型与CAS也是影响END的因素,其中LAA型风险最高,增加列线图评分42分,SAA次之,增加10分,OE及SUE均为0分。其实TOAST分型与CAS对于END的影响有异曲同工之妙,都是提示大血管的粥样硬化对于轻型卒中的影响。以往有较多研究发现二者可能是卒中预后不良或END的危险因素^[29]。所以,这也回到我们开篇的疑问,是否简单的把NIHSS评分小于等于3分作为“轻型”卒中的评判标准。Boston Acute Stroke Imaging Scale (BASIS) classification是基于影像学对轻型卒中进行分类的一种分类,发现合并大血管狭窄的轻型卒中预后不良^[30],所以,血管的筛查相当重要。另外,对于大动脉粥样硬化的判断采用哪项指标,以往多采用责任大血管重度狭窄作为评判标准,但这是否作为唯一的评判标准呢?在临床上,经常遇到有患者仅仅轻微的责任血管动脉粥样硬化,但合并有其他颅内血管粥样硬化严重的情况,这是否会影响END的发生?所以,受韩忠奎学者^[8]的启发,本研究除了采用责任大血管中重度狭窄评价血管,还引用了CAS,它是对于颅内血管粥样硬化严重程度评价的一个指标,分数越高越严重。结果显示其中相较前者,后者的影响更强,也被引入模型中。CAS越高,尽管责任血管没有重度闭塞,但从侧面提示末端分支循环的微小动脉粥样硬化程度也可能越高,血管侧支循环的缺乏、局部炎症反应可能是相关机制^[31]。总而言之,这也给了临床一个启发,对MIS是否再灌注治疗的风险把控时,不能仅仅简单的以NIHSS评分作为“轻型”的判断,需结合血管的筛查结果,且不能仅仅关注责任血管,颅内外的动脉粥样硬化同样重要。

本研究还存在一些不足:(1)本研究为单中心回顾性分析,END 组样本量不足以进行外部验证;(2)因是回顾性分析,有部分可能对首发轻型急性缺血性脑卒中发生 END 的影响因素因太多病例缺项没有纳入研究,如高敏 C 反应蛋白、血小板抵抗、IL-6 等炎性因子;(3)没有进一步对患者进行随访,探索 END 对于近、远期预后的影响。未来我们将加大样本量,建立前瞻性队列,力求完善各种可能的影响因子,并进一步阐述轻型急性缺血性脑卒中发生 END 与预后的关系。

综上所述,本研究建立了预测非再灌注的首发 MIS 发生 END 的风险列线图,由糖尿病、TOAST 分型、白蛋白水平、CAS 构成,有一定的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] Wu L, Wang A, Wang X, et al. Factors for short-term outcomes in patients with a minor stroke: results from China National Stroke Registry [J]. *BMC Neurology*, 2015, 15: 253.
- [2] Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Distinct short-term outcomes in patients with mild versus rapidly improving stroke not treated with thrombolytics [J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1278-1285.
- [3] Seners P, Ben Hassen W, Lapergue B, et al. Prediction of early neurological deterioration in individuals with minor stroke and large vessel occlusion intended for intravenous thrombolysis alone [J]. *JAMA Neurology*, 2021, 78(3): 321-328.
- [4] Kim JT, Heo SH, Yoon W, et al. Clinical outcomes of patients with acute minor stroke receiving rescue IA therapy following early neurological deterioration [J]. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 2016, 8(5): 461-465.
- [5] Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms [J]. *Stroke*, 2007, 38(9): 2531-2535.
- [6] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, et al. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 871-873.
- [8] 韩忠奎, 夏元亮, 锁六军, 等. 脑动脉粥样硬化评分与轻型缺血性卒中早期神经功能恶化的相关性研究 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(11): 1140-1143.
- [9] Lee EJ, Choi KH, Ryu JS, et al. Stroke risk after coronary artery bypass graft surgery and extent of cerebral artery atherosclerosis [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 57(18): 1811-1818.
- [10] Pullicino P, Nelson RF, Kendall BE, et al. Small deep infarcts diagnosed on computed tomography [J]. *Neurology*, 1980, 30(10): 1090-1096.
- [11] 华键, 周其达, 秦琳, 等. 颅内动脉狭窄与急性轻型缺血性脑卒中神经功能恶化及早期预后的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(11): 1911-1913.
- [12] 田雨桐, 刘智杰, 吴建丽, 等. 轻型卒中静脉溶栓患者发生早期神经功能恶化的影响因素分析 [J]. *农垦医学*, 2021, 43(1): 19-25.
- [13] 段作伟, 刘海艳, 徐将, 等. 代谢综合征与轻型卒中或高危短暂性脑缺血发作患者早期神经功能恶化的相关性 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2021, 29(9): 666-670.
- [14] 龚鹏宇, 周俊山, 龚亚驰, 等. 轻度急性缺血性卒中早期神经功能恶化的风险因素及列线图预测模型的构建 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(7): 1039-1043.
- [15] 胡岩芳, 赵杨, 李喜朋, 等. 高龄轻型脑卒中患者溶栓治疗后发生早期神经功能恶化的危险因素及列线图风险预测模型 [J]. *广西医学*, 2021, 43(9): 1069-1073.
- [16] 龚鹏宇. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对急性缺血性卒中静脉溶栓后早期神经功能恶化的预测作用研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- [17] Xie X, Xiao J, Wang Y, et al. Predictive model of early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: A retrospective cohort study [J]. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 2021, 30(3): 105459.
- [18] Tang H, Yan S, Wu C, et al. Characteristics and outcomes of intravenous thrombolysis in mild ischemic stroke patients [J]. *Frontiers in neurology*, 2021, 12: 744909.
- [19] 李鑫, 王军伟, 杨涌涛, 等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的多因素联合预测模型研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(6): 330-333.
- [20] You W, Li Y, Ouyang J, et al. Predictors of poor outcome in patients with minor ischemic stroke by using magnetic resonance imaging [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*; MN, 2019, 69(3): 478-484.
- [21] Sung SM, Kang YJ, Cho HJ, et al. Prediction of early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke by machine learning algorithms [J]. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2020, 195: 105892.
- [22] Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, 332(1-2): 45-50.
- [23] 汪云云, 谢小华. 急性缺血性脑卒中发生早期神经功能恶化影响因素的研究进展 [J]. *护理研究*, 2019, 33(4): 595-599.
- [24] Tureyen K, Bowen K, Liang J, et al. Exacerbated brain damage, edema and inflammation in type-2 diabetic mice subjected to focal ischemia [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2011, 116(4): 499-507.
- [25] Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells [J]. *Cardiovascular Research*, 2002, 55(4): 820-829.
- [26] Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection [J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2011, 22(3): 355-363.
- [27] Raposeiras RS, Abu AE, Cespedes FM, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with acute coronary syndrome [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76(7): 828-840.
- [28] Han X, Cai J, Li Y, et al. Baseline Objective Malnutritional indices as immune-nutritional predictors of long-term recurrence in patients with acute ischemic stroke [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1337.
- [29] Cui Y, Meng WH, Chen HS. Early neurological deterioration after intravenous thrombolysis of anterior vs posterior circulation stroke: a secondary analysis of INTRECEIS [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 3163.
- [30] Torres-Mozqueda F, He J, Yeh IB, et al. An acute ischemic stroke classification instrument that includes CT or MR angiography: the Boston Acute Stroke Imaging Scale [J]. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 2008, 29(6): 1111-1117.
- [31] 王东明. 急性脑梗死侧支循环建立的神经影像学评估 [J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 1(11): 3-5.