

·临床研究·

溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者发生出血性转化的危险因素探讨

王彬

作者单位
临清市人民医院神
经内科
山东 临清 252600
收稿日期
2018-09-11
通讯作者
王彬
3280958256@qq.
com

摘要 **目的:**探讨尿激酶经导管选择性脑动脉内介入溶栓治疗急性缺血性脑卒中(AIS)患者后发生出血性转化(HT)的危险因素。**方法:**AIS患者120例,根据尿激酶经导管选择性脑动脉内介入溶栓治疗后是否出现HT分为HT组(11例)和非HT组(109例),对溶栓治疗后出现HT的危险因素进行统计分析。**结果:**HT组与非HT组的治疗前服用抗血小板药物史、大面积脑梗死、发病至溶栓治疗时间、房颤史、入院血糖、入院NIHSS评分及溶栓24 h后收缩压差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示引起溶栓后发生HT的独立危险因素主要包括大面积脑梗死、发病至溶栓治疗时间、房颤史、入院血糖、入院NIHSS评分及溶栓24 h后收缩压($P<0.05$)。**结论:**大面积脑梗死、发病至溶栓治疗时间、房颤史、入院血糖、入院NIHSS评分及溶栓24 h后收缩压是AIS患者发生HT的主要危险因素。
关键词 尿激酶;脑动脉内介入溶栓术;急性缺血性脑卒中;出血性转化;危险因素
中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.11.009
王彬. 溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者发生出血性转化的危险因素探讨[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (11): 568-570.

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是心脑血管常见疾病之一,近年来患病人数明显增加,残疾率和死亡率也不断升高^[1,2],严重威胁中老年人身心健康^[3]。目前治疗 AIS最可靠的方法是发病早期溶栓,但溶栓治疗后可能引起出血性转化(hemorrhagic transformation, HT),促进病情发展^[4]。HT可分为脑实质出血和症状性颅内出血,在CT中可见原发低密度梗死灶中有散在点状高密度影或片状高密度影^[5]。静脉溶栓治疗后HT成为当前医学界的研究热点,且关于静脉溶栓治疗导致HT的危险因素研究颇多,本文对尿激酶经导管选择性脑动脉内介入溶栓治疗 AIS患者的相关临床资料进行分析,探讨溶栓治疗 AIS后发生HT的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经我院医学伦理委员会批准,收集2015年3月至2018年5月于我科住院治疗的 AIS患者120例,纳入标准:符合2014年我国 AIS诊治指南^[6]的 AIS诊断标准,并经头颅CT/MRI证实;起病时间 <4.5 h;神经功能障碍及异常神经体征维持 ≥ 1 h;凝血功能正常;血压 $<180/100$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。排除标准:有静脉血栓;临床资料收集不全;伴心、肝或肾等功能衰竭;近期曾有脑梗死或心肌梗死;凝血功能差;怀孕或哺乳期妇女;近年来曾参加其他相关医学研究者或不能配合治疗。全部患者按溶栓后是否出现HT分为HT组和非HT组:①非HT组109例,男63例,女46例,平均年龄 (67.1 ± 8.3) 岁;②HT组11例,男8例,女3例,平均年龄 (71.6 ± 8.9) 岁。所有受试者均自愿签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 采集患者基本信息 入院后采集患者的性别、年龄、治疗前血压、血糖、纤维蛋白原、血小板计数、糖尿病、冠心病、高脂血症、房颤史、饮酒史、吸烟史、入院美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分、治疗前服用抗血小板药物史、发病至神经介入治疗时间、介入治疗24 h后的血压等信息。

1.2.2 溶栓方法 所有患者均于起病4.5 h内进行尿激酶经导管选择性脑动脉内介入溶栓,介入过程中严格控制血压 $<185/95$ mmHg。在DSA图形示踪的帮助下,将Tracker微导管(购于美国Boston-Target公司)插入,使其头端达到脑血管梗死部位,将5 mg地塞米松缓慢注入局部动脉,静滴250 mL 20%甘露醇,随后以1 mL/min速度缓慢推注尿激酶,浓度为1万U/mL,推注过程中观察患者的意识和体征,当注入尿激酶量达20~50万U,则行DSA查看目标血管闭塞情况,若目标血管仍堵塞,则继续缓慢推注尿激酶。若目标血管已开通,再推注20万U尿激酶即可。每推注20万U尿激酶应检测凝血酶时间(thrombin time, TT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)含量及活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。当Fib含量 <1.0 g/L, APTT和TT延长超过正常值2倍,则立刻停止推注尿激酶;否则可继续推注。如目标血管已通或总尿激酶使用量为125万U时,停止推注尿激酶。溶栓结束后静脉注射尼莫地平。溶栓治疗24 h后行头颅CT、头颅TCD及颈动脉超声。溶栓过程中如患者出现头痛、头晕、恶心、呕吐、神经功能障碍等症状加重时,急查头颅CT,同时监测溶栓后24 h血压情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据,计数资料以率(%)表示, χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验;Logistic 多因素回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料对比

2组治疗前服用抗血小板药物史、大面积脑梗死、发病至溶栓治疗时间、房颤史、入院血糖、入院NIHSS评分及溶栓24 h后收缩压进行比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.2 Logistic 多因素回归分析

将差异有统计学意义的因素作为自变量,是否发生HT为应变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示引起溶栓后发生HT的独立危险因素主要包括大面积脑梗死、发病至溶栓治疗时间、房颤史、入院血糖、入院NIHSS评分及溶栓24 h后收缩压($P<0.05$),见表2。

3 讨论

目前,超早期治疗 AIS 如溶栓可快速改善缺血区血流状态,减轻脑组织损害,提高疗效。研究表明^[7],于发病4.5 h内行溶栓治疗,可取得显著的疗效。溶栓后,患者有可能在24 h内出现HT。HT的发生与病变血管周围的炎症反应、缺血-再灌注损伤及侧支循环的形成等因素有关^[8],破坏脑组织正常的血循环及神经功能等,是溶栓治疗后的严重并发症^[9],影响预后^[10]。了解尿激酶经导管选择性脑动脉内介入溶栓治疗可能引起HT的机制及危险因素,降低发生HT的风险,可提高溶栓疗效,改善预后。

大面积脑梗死、房颤是溶栓治疗后发生HT的危险因素,这与Wang等^[11]的研究结果相似。本研究结果显示HT组合并大面积脑梗死、房颤的比例大于非HT组。张雯君等^[12]认为大面积

脑梗死引起HT的可能机制如下:病变区周围血管受水肿脑组织的压迫,损伤血管内皮组织,一旦脑组织水肿消除后,周围血管可因长期受压而易破裂引起HT;血管内皮细胞因受到炎症反应和氧化应激反应的影响而导致功能紊乱,血-脑屏障受损,极易引发HT。房颤患者一旦引起心源性栓子脱落后,可导致脑部大血管的堵塞,引发脑组织坏死区发生重度水肿,产生缺血带严重的炎症反应,导致血-脑屏障障碍,造成神经功能损伤和HT发生^[13]。本研究结果显示,溶栓治疗24 h后收缩压是溶栓后引起HT的危险因素。当机体血压高于正常值上限时,血管内膜受到破坏,促进内膜脂质沉积,加快生成纤维组织,造成动脉粥样硬化,致使脑血流自主调节功能发生障碍,当堵塞的血管经过溶栓后再通,可能呈过度灌注状态,极易引起HT;再者,动脉粥样硬化会提高脑小血管的压力而易破裂,扰乱血-脑屏障的功能,增加HT风险^[14,15]。Whiteley等^[16]发现,发病后3.0~4.5 h行溶栓治疗者比3.0 h内治疗者发生HT的可能性更大,他认为发病至溶栓治疗时间是AIS患者溶栓治疗后发生HT的危险因素。本研究结果显示发病至溶栓治疗时间越短,发生HT的危险性越小。同时王琛等^[17]研究显示越早进行溶栓治疗,溶栓后发生HT的可能性越低。超早期进行溶栓治疗,可挽救缺血半暗带脑组织,恢复供血状态,降低发生再灌注损伤的可能性^[18]。本研究发现高血糖也是溶栓后发生HT的危险因素,高血糖状态可加速缺血神经元无氧酵解,促进乳酸堆积,改变细胞膜的离子通道,提高血-脑屏障的通透性,同时促进基质金属蛋白酶的产生,加重脑水肿,使血-脑屏障受到破坏,增加发生HT的风险^[5,19]。本研究结果还显示,入院NIHSS评分是发生HT的危险因素。NIHSS评分越高,提示患者神经功能障碍程度越重,也可反映溶栓再通疗效差并预后差^[20]。入院NIHSS评分每提高一分,患者溶栓治疗后发生HT的概率将提高1.38倍^[21]。患者入院

表1 2组基本资料对比

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/[例(%)]	入院血压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)		入院纤维蛋白原/ (g/L, $\bar{x}\pm s$)	入院血小板计数/ ($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)
				收缩压	舒张压		
非HT组	109	69.1 $\pm$ 8.4	63(57.8)	155.6 $\pm$ 18.9	87.9 $\pm$ 10.3	2.9 $\pm$ 0.7	189.2 $\pm$ 47.6
HT组	11	71.6 $\pm$ 8.9	8(72.7)	158.5 $\pm$ 21.3	89.7 $\pm$ 10.1	3.1 $\pm$ 0.7	173.8 $\pm$ 46.2
χ^2/t 值		1.735	0.619	0.713	0.564	0.379	-0.315
P值		0.155	0.645	0.893	0.407	0.141	0.096

组别	入院血糖/ (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	入院NIHSS评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	高血压/ [例(%)]	冠心病/ [例(%)]	房颤/ [例(%)]	高脂血症/ [例(%)]	吸烟/ [例(%)]
非HT组	6.5 $\pm$ 0.9	12.30 $\pm$ 4.67	57(52.3)	18(16.5)	19(17.4)	21(19.3)	20(18.3)
HT组	8.2 $\pm$ 0.7	17.85 $\pm$ 5.03	7(63.6)	2(18.2)	5(45.5)	2(18.2)	2(18.2)
χ^2/t 值	3.326	3.318	1.735	0.602	3.337	0.623	0.913
P值	<0.001	<0.001	0.115	0.634	<0.001	0.818	0.991

组别	饮酒/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]	大面积脑梗死/ [例(%)]	服用抗血小板 药物史/[例(%)]	发病至溶栓治疗 时间/(min, $\bar{x}\pm s$)	溶栓24 h后血压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	
						收缩压	舒张压
非HT组	19(17.4)	27(24.8)	10(9.2)	9(8.3)	160.6 $\pm$ 41.4	147.8 $\pm$ 17.6	87.1 $\pm$ 8.4
HT组	2(18.2)	3(27.3)	6(54.5)	3(27.3)	238.5 $\pm$ 55.6	158.9 $\pm$ 22.6	89.6 $\pm$ 9.0
χ^2/t 值	0.675	0.621	2.836	2.157	3.335	3.307	0.573
P值	0.872	0.649	0.008	0.036	<0.001	<0.001	0.416

表2 AIS患者溶栓后发生HT危险因素的
多因素Logistic回归分析

变量	β	OR	OR的95%CI	P值
发病至溶栓治疗时间	0.878	2.439	1.326 ~ 4.489	0.005
服用抗血小板药物史	0.142	1.249	0.516 ~ 1.706	0.132
大面积脑梗死	1.968	7.147	1.334 ~ 38.317	0.023
房颤史	2.867	4.537	2.037 ~ 14.133	0.001
入院血糖	2.643	3.782	1.853 ~ 11.768	0.004
入院NIHSS评分	1.675	2.679	1.386 ~ 10.443	0.021
溶栓24 h后收缩压	0.977	1.582	1.072 ~ 6.416	0.031

NIHSS评分超过20分,发生HT的可能性将是评分低于5分患者的11倍^[22]。在临床中,要正确评估患者的NIHSS评分,综合分析患者机体现况,尽量避免发生HT。

综上所述,大面积脑梗死、发病至溶栓治疗时间、房颤史、入院血糖、入院NIHSS评分及介入24 h后收缩压是患者发生HT的主要危险因素。患者入院后应立即综合评估上述因素,于超早期进行溶栓治疗,对患者的治疗及预后有重要意义。

参考文献

[1] 申婧,余鹃,梁华峰,等.急性动脉粥样硬化型脑梗死患者血清CXCL16水平与2型糖尿病的相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24: 443-447.

[2] 张宝琴,董秦川,张应喜.2型糖尿病合并急性脑梗死患者血清胰岛素样生长因子-1水平的变化及与神经功能缺损评分的相关性[J].神经损伤与功能重建,2016,11: 256-257.

[3] 张民,马铁柱,程世翔,等.亚低温结合针刺治疗创伤性脑梗死的临床研究[J].中国针灸,2012,32: 697-700.

[4] Harris D, Hall C, Lobay K, et al. Canadian Association of Emergency Physicians position statement on acute ischemic stroke [J]. CJEM, 2015, 17: 217-226.

[5] O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of Postthrombolysis Hemorrhagic and Orolingual Angioedema Complications [J]. Neurohospitalist, 2015, 5: 133-141.

[6] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48: 246-257.

[7] 张兆耘,王玉梅.急性缺血性脑卒中患者选择性脑动脉介入溶栓治疗的效果观察[J].甘肃医药,2012,31: 569-571.

[8] 杨润华,范赟芝,张龙海,等.急性脑梗死患者静脉溶栓治疗后出血性转化的影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23: 16-19.

[9] Wu L, Shi W, Xiao L, et al. High expression of the human equilibrative nucleoside transporter 1 gene predicts a good response to decitabine in patients with myelodysplastic syndrome [J]. J Transl Med, 2016, 14: 66.

[10] Álvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke [J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 689-705.

[11] Wang D, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis [J]. J Neurol, 2014, 261: 905-912.

[12] 张雯君,王伟平,李保华.脑梗死后出血转化的危险因素分析[J].中国脑血管病杂志,2012,9: 72-76.

[13] Chen G, Wang A, Zhao X, et al. Frequency and risk factors of spontaneous hemorrhagic transformation following ischemic stroke on the initial brain CT or MRI: data from the China National Stroke Registry (CNSR) [J]. Neurolog Res, 2016, 38: 538-544.

[14] Liu K, Yan S, Sheng Z, et al. Systolic Blood Pressure Variability is Associated with Severe Hemorrhagic Transformation in the Early Stage After Thrombolysis[J]. Transl Stroke Res, 2016, 7: 186-191.

[15] Kassner A, Roberts TP, Moran B, et al. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: an MR imaging permeability study [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30: 1864-1869.

[16] Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies [J]. Stroke, 2012, 43: 2904.

[17] 王琛,陈国芳,刘薇薇,等.阿替普酶在急性脑梗死静脉溶栓中出血转化的相关因素分析[J].中华临床医师杂志:电子版,2016,10: 3198-3202.

[18] Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality [J]. Acta Neuropathol, 2017, 133: 245-261.

[19] Fan Y, Yang X, Tao Y, et al. Tight junction disruption of blood-brain barrier in white matter lesions in chronic hypertensive rats [J]. Neuroreport, 2015, 26: 1039-1043.

[20] Cappellari M, Bovi P, Micheletti N, et al. The risk stratification based on the CHA₂DS-VASc may predict the response to intravenous thrombolysis after stroke [J]. J Neurol, 2013, 260: 2681-2683.

[21] Li X, Ling L, Li C, et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96: e6667.

[22] Hao Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Interv Neurol, 2017, 6: 57-64.

(本文编辑:王晶)

(上接第561页)

mosaicism in SCN1A-related epilepsy by single-molecule molecular inversion probes and next-generation sequencing[J]. J Med Genet, 2019, 56: 75-80.

[13] Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheless JW. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies [J]. Semin Pediatr Neurol, 2016, 23: 167-179.

[14] Esterhuizen AI, Mefford HC, Ramesar RS, et al. Dravet syndrome in South African infants: Tools for an early diagnosis [J]. Seizure, 2018, 62: 99-105.

[15] Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, et al. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome [J]. Curr Treat Options Neurol, 2018, 20: 52

[16] Hawkins NA, Anderson LL, Gertler TS, et al. Screening of conventional anticonvulsants in a genetic mouse model of epilepsy [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4: 326-339.

[17] Pembegul YE, Ozkan MU, Uzunhan TA, et al. Efficacy of Stiripentol and the Clinical Outcome in Dravet Syndrome [J]. J Child Neurol, 2019,

34: 33-37.

[18] Pertwee RG. Medical uses of cannabinoids: the way forward[J]. Addiction, 2015, 94: 317-320.

[19] Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). II. Drugs in more advanced clinical development [J]. Epilepsia, 2018, 59: 1842-1866.

[20] Polster T. Individualized treatment approaches: Fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome [J]. Epilepsy Behav, 2019, 91: 99-102.

[21] Schoonjans AS, De Keersmaecker S, Van Bouwel M, et al. More daytime sleepiness and worse quality of sleep in patients with Dravet Syndrome compared to other epilepsy patients [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23: 61-69.

[22] Myers KA, Davey MJ, Ching M, et al. Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study [J]. Clin Sleep Med, 2018, 14: 1697-1704.

(本文编辑:王晶)