

影响轻型卒中溶栓临床预后的相关因素分析

梁艺馨^{1,2}, 陈国芳², 刘雯², 刘薇薇²

摘要 目的:分析影响轻型卒中溶栓临床预后的相关因素。**方法:**纳入连续接受静脉溶栓治疗的轻型卒中患者。根据发病后90 d时改良Rankin量表(mRS)评分分为转归不良组(≥ 2 分)和转归良好组(0~1分)。比较2组人口学和临床资料,采用多变量Logistic回归分析确定轻型卒中静脉溶栓后转归不良的独立预测因素。**结果:**共纳入154例接受静脉溶栓治疗的轻型卒中患者,132例(85.71%)转归良好,22例(14.29%)转归不良。2组患者年龄($P=0.045$)、溶栓前血糖($P=0.029$)、房颤病史($P<0.01$)、出血转换($P<0.01$)、第7天mRS评分($P<0.01$)、基线NIHSS评分($P<0.01$)差异有统计学意义。多变量Logistic回归分析显示,患者年龄($P=0.023$)、溶栓前血糖($P=0.046$)和第7天mRS评分($P<0.01$)差异有统计学意义。**结论:**高龄、溶栓前血糖较高、既往有房颤病史、基线NIHSS较高、溶栓后发生出血转换和第7天mRS评分较低的患者具有预后不良的风险。高龄、溶栓前高血糖和第7天mRS评分低是轻型卒中静脉溶栓治疗后转归不良的独立预测因素。

关键词 轻型卒中;溶栓;相关因素

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181048

本文引用格式:梁艺馨,陈国芳,刘雯,刘薇薇.影响轻型卒中溶栓临床预后的相关因素分析[J].神经损伤与功能重建,2021,16(2):95-97.

作者单位

1. 连云港市第一人民医院骨质疏松科
江苏 连云港 222000
2. 南京中医药大学附属徐州市中心医院神经内科
江苏 徐州 221009

收稿日期

2018-09-28

通讯作者

陈国芳

cgfxdd@126.com

急性卒中中已经成为中国人疾病死亡第一位死亡原因^[1]。重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓是目前国际公认最有效的治疗手段^[2]。轻型卒中(minor stroke)是指具有急性缺血性卒中发病特点、症状轻微、非致残但高复发率的脑血管事件^[3]。轻型卒中常因神经系统损害轻微而被医生和患者忽略,导致就诊时间延误和卒中复发风险增高^[4]。同时,基线美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≤ 5 分的急性缺血性卒中患者在临床实践中更易被排除于溶栓治疗^[5]。Khatri等^[6]研究显示,未进行静脉溶栓治疗的轻型卒中患者,90 d后约22%~38%预后不良,并且这些患者更容易在入院后5 d内病情进展加重。本研究即对接受静脉溶栓治疗的轻型卒中患者的相关资料进行分析,探讨影响轻型卒中静脉溶栓治疗转归的因素,为临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年3月至2018年3月在徐州市中心医院神经内科就诊的轻型卒中患者。本研究通过徐州市中心医院伦理委员会的批准。

入组标准:①符合1989年世界卫生组织(WHO)制定的脑卒中诊断标准,且经颅脑CT/MRI确认并排除脑出血;②发病年龄 ≥ 18 岁;③卒中发病4.5 h以内;④NIHSS评分 ≤ 5 分,且NIHSS每一项是0或1分,意识项必须为0分^[7,8];⑤符合静脉溶栓适应证^[9];⑥患者或家属已签署知情同意书;⑦随访3个月,并使用改良Rankin量表(modified rankin

scale, mRS)评分。

排除标准:①发病年龄 <18 岁;②出血性卒中、短暂性脑缺血发作、合并有意识障碍或智能障碍而不能配合研究;③静脉溶栓过程中发生严重不良反应而终止溶栓;④出院后不能遵医嘱坚持服药;⑤发病3个月失访或随访不配合者。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 ①性别、年龄等人口学资料。②缺血性卒中相关危险因素:吸烟史、高血压病、高脂血症、糖尿病、冠心病、房颤。③临床资料:发病至溶栓治疗时间(症状针时间)、到达门急/诊至溶栓治疗时间(门针时间)、基线NIHSS、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分。④实验室检查结果:溶栓前血小板(platelet, PLT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血糖,溶栓后影像学检查是否有出血转换。⑤既往抗血小板治疗情况。

1.2.2 静脉溶栓治疗方法 在发病4.5 h内应用阿替普酶(德国勃林格殷格翰公司)进行静脉溶栓治疗,剂量为0.9 mg/kg,最大剂量不超过90 mg,其中10%剂量先在1 min内静脉注射,剩余90%剂量在1 h内静脉泵入。在溶栓过程中动态记录血压等生命体征指标变化,24 h后复查颅脑CT或MRI排除有症状性颅内出血,然后给予抗血小板药等常规治疗,出院后坚持治疗并随访至90 d。

于治疗前及治疗90 d后,由对患者临床资料不知情的神经内科主治医师进行NIHSS、GCS和mRS评分。治疗90 d时,mRS评分0~1分定义为转归良好, ≥ 2 分定义为转归不良。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以二分类的 90 d-mRS 评分为因变量,以影响预后的因素为自变量进行 Logistic 单因素分析;对单因素分析有意义的自变量再进行多因素 Logistic 回归; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共 154 例轻型卒中患者入组,平均年龄(61.75±9.57)岁;其中男性 106 例(68.83%),女性 48 例(31.17%);132 例(85.71%)转归良好,22 例(14.29%)转归不良。在入组的 154 例轻型卒中患者中,其脑血管相关危险因素所占比例如下:高血压病 95 例(61.69%);冠心病 13 例(8.44%);吸烟 43 例(27.92%);房颤 4 例(2.60%);糖尿病 22 例(14.29%);高脂血症 5 例(3.25%);脑梗死病史 30 例(19.48%)。

转归良好组与转归不良组患者年龄($P=0.045$)、房颤病史($P < 0.01$)、溶栓前血糖($P=0.029$)、溶栓后出血转换($P < 0.01$)、基线 NIHSS 评分($P < 0.01$)、第 7 天 mRS 评分($P < 0.01$)差异有统计学意义,见表 1。对单因素分析有意义的自变量再进行多因素 Logistic 回归分析显示,患者年龄($P=0.023$)、溶栓前血糖($P=0.046$)和第 7 天 mRS 评分($P < 0.01$)是轻型卒中静脉溶栓治疗后转归不良的独立预测因素($P < 0.01$),见表 2。

3 讨论

轻型卒中在临床上常见,虽然症状较轻,但其预后不一定良好。针对轻型急性缺血性事件后卒中早期复发的 CHANCE 研究^[10],将轻型卒中定义为 NIHSS 评分 ≤ 3 分,发现同时接受双

重抗血小板药物治疗患者的卒中复发率更低。和 CHANCE 研究一致,POINT 研究^[11]主要纳入标准为 NIHSS 评分 ≤ 3 分或高危短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)(ABCD2 ≥ 4 分)的患者,结果显示双抗治疗显著降低了轻型卒中的复发风险,但仍有 8.2%的复发风险^[12]。几项大型流行病学研究以及瑞典卒中登记研究,将轻型卒中定义为 NIHSS 评分 ≤ 5 分^[13],因为这类患者常因症状较轻被排除于溶栓治疗,所以其溶栓率较低;2003 年到 2009 年间,美国心脏病学会“跟着指南走”注册的 73004 例发病 2 h 内到达医院的患者,29612 例(41%)因为症状较轻或逐渐好转而没有溶栓治疗,其中约 75%的患者基线 NIHSS 评分 < 5 分^[14]。Meretoja 等^[15]在对具有禁忌因素患者溶栓治疗的安全性研究也将轻型卒中定义为 NIHSS 评分 ≤ 5 分。不少基线 NIHSS 评分 > 3 分的急性缺血性脑卒中患者因症状较轻而没有接受溶栓治疗。在临床实践和实验中更易将基线 NIHSS 评分 ≤ 5 的急性缺血性脑卒中患者排除于溶栓治疗^[1]。因此,从临床角度,可以认为轻型卒中是症状较轻、基线 NIHSS 评分较低而常常被误认为不需要溶栓治疗的急性缺血性脑卒中,因此将轻型卒中定义为“基线 NIHSS 评分 ≤ 5 分的急性缺血性脑卒中”更接近于实际状况。

本研究共收集到 154 例轻型卒中溶栓患者,其中 132 例 90 d 预后良好,占 85.71%,略高于国内相关研究相比。可能与轻型卒中常因神经系统损害轻微而被医生和患者忽略,导致就诊和接受治疗时间延误有关。多项研究表明,30%~60%在溶栓治疗时间窗内入院的急性缺血性卒中患者因为症状较轻或逐渐好转而未接受溶栓治疗^[16]。静脉溶栓治疗是当前急性缺血性卒中最有效的治疗方法,溶栓开始越早、组织化规范管理越好、院内延误越短,患者获益越多,风险也越低^[17]。但静脉溶栓也存在着一定的风险,例如出血性转化以及致死性颅内出血风险增高,有

表 1 转归良好组与转归不良组人口统计学和基线特征比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/ [例(%)]	房颤/ [例(%)]	高血压/ [例(%)]	高血脂/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]
转归良好组	132	61.12±9.04	88(66.7)	1(0.8)	82(62.1)	4(3.0)	18(13.6)
转归不良组	22	65.55±11.98	18(81.8)	3(13.6)	13(59.1)	1(4.5)	4(18.2)
χ^2 或 <i>t</i> 值		-2.0222	2.020	12.363	0.073	0.138	0.318
<i>P</i> 值		0.045	0.155	<0.01	0.787	0.710	0.573
组别	冠心病/ [例(%)]	脑梗死/ [例(%)]	吸烟/ [例(%)]	既往抗血小板/ [例(%)]	出血转化/ [例(%)]	门针时间/ (h, $\bar{x}\pm s$)	症状针时间/ (h, $\bar{x}\pm s$)
转归良好组	10(7.6)	24(18.2)	37(28.0)	12(9.1)	2(1.5)	1.09±0.57	2.94±0.92
转归不良组	3(13.6)	6(27.3)	6(27.3)	3(13.6)	8(36.4)	1.22±0.65	2.99±0.93
χ^2 或 <i>t</i> 值	0.896	0.994	0.005	0.443	37.716	-0.944	-0.222
<i>P</i> 值	0.344	0.319	0.942	0.506	<0.01	0.347	0.824
组别	溶栓前 PLT/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	溶栓前血糖/ (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	溶栓前 INR/ ($\bar{x}\pm s$)	溶栓前 APTT/ (s, $\bar{x}\pm s$)	基线 NIHSS/ [分, 中位数(P_{25} , P_{75})]	第 7 天 mRS/ (分, $\bar{x}\pm s$)	
转归良好组	212.13±52.16	7.05±1.99	0.96±0.97	26.20±4.24	4.0(3.0-5.0)	3.41±1.14	
转归不良组	205.82±45.73	9.74±5.32	0.97±0.66	26.07±3.17	4.0(4.0-4.5)	1.06±0.82	
χ^2 或 <i>t</i> 值	0.534	-2.341	-0.361	0.139	-4.382	-9.289	
<i>P</i> 值	0.594	0.029	0.718	0.890	<0.01	<0.01	

表2 轻型卒中患者溶栓预后的影响因素的多因素回归分析结果

变量	回归系数	标准误	95%置信区间	P值
年龄	0.170	0.074	1.024~1.371	0.023
血糖	0.341	0.171	1.005~1.967	0.046
第7天mRS	2.566	0.743	3.034~55.774	<0.01

可能导致患者转归不良甚至死亡。因此,预测影响轻型卒中溶栓临床预后的相关因素具有重要意义。

本研究单因素分析显示,预后不良组的年龄、基线NIHSS、基线血糖水平、第7天mRS、发生出血转换概率、房颤比例要显著高于预后良好组。与既往一些TIA和小卒中预后研究的报道类似^[18-22]。出血转换是指缺血性卒中患者由于梗死区血流再通而发生脑出血,致残率、病死率较高。卒中后即使是无症状加重的颅内出血,也会造成不良的卒中预后^[23]。同时,有糖尿病史或入院时血糖升高,会严重影响患者预后,增加早期神经功能恶化的可能^[18]。HAO等^[20]研究显示,高龄是轻型缺血性卒中不良预后的预测因素。本研究的154例轻型卒中患者中,年龄为(61.75±9.57)岁,而中青年患者(<65岁)所占比例为55.84%(86/154),可见轻型卒中发病呈现年轻化趋势。本研究结果显示预后与第7天mRS有关,即与早期神经功能恢复有关。国内外许多临床研究也显示早期神经功能改善可能是溶栓预后良好的一个标志。高血糖是影响早期神经功能改善的重要影响因素^[24,25]。脑卒中患者常有卒中后高血糖,且亦常见于非糖尿病患者,持续高血糖影响缺血半暗带区的再灌注,严格控制血糖水平可显著提高静脉溶栓治疗效果,显著降低住院期间的死亡率。本研究同时评估了缺血性卒中危险因素、基线临床数据、实验室指标、影像学结果,因此结果更全面可靠。

综上所述,轻型卒中发病呈现年轻化趋势;高龄、溶栓前血糖较高、既往有房颤病史、基线NIHSS较高、溶栓后发生出血转换和第7天mRS评分较低的患者具有预后不良的风险。高龄、溶栓前高血糖和第7天mRS评分低是轻型卒中静脉溶栓治疗后转归不良的独立预测因素。

参考文献

[1] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. International Journal of Stroke, 2011, 6: 355-361.
 [2] Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry[J]. JAMA Neurol, 2015, 72: 423-431.
 [3] Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischemic attack and minor stroke: results of the prospective CATCH study[J]. Stroke, 2012, 43: 1013-1017.
 [4] 王清华, 张庆军, 李霞, 等. 轻型卒中90d预后及药物依从性的关系分析[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11: 438-442.

[5] Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, et al. Strokes with minor symptoms: an exploratory analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator trials[J]. Stroke, 2010, 41: 2581-2586.
 [6] Khatri P, Conaway MR, Johnston KC, et al. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke[J]. Stroke, 2012, 43: 560-562.
 [7] Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke[J]? Stroke, 2010, 41: 661-666.
 [8] Stecksén A, Asplund K, Appelros P, et al. Thrombolytic therapy rates and stroke severity: an analysis of data from the Swedish stroke register (Riks-Stroke) 2007-2010[J]. Stroke, 2012, 43: 536-538.
 [9] 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.
 [10] 陈瑶, 付锦. 缺血性卒中的双重抗血小板治疗[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24: 457-460.
 [11] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA[J]. N Engl J Med, 2018, 379: 215-225.
 [12] 王伊龙, 王拥军. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻型卒中或短暂性脑缺血发作[J]. 中华内科杂志, 2013, 52: 771-772.
 [13] Stecksén A, Asplund K, Appelros P, et al. Thrombolytic therapy rates and stroke severity: an analysis of data from the Swedish stroke register (Riks-Stroke) 2007-2010[J]. Stroke, 2012, 43: 536-538.
 [14] Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke[J]. Stroke, 2011, 42: 3110-3115.
 [15] Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke[J]. Stroke, 2010, 41: 1450-1458.
 [16] Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke[J]. Stroke, 2011, 42: 3110-3115.
 [17] Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day[J]. Stroke, 2014, 45: 1053-1058.
 [18] Barber M, Wright F, Stott DJ, et al. Predictors of early neurological deterioration after ischaemic stroke: a case-control study[J]. Gerontology, 2004, 50: 102-109.
 [19] Kwan J, Hand P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome [J]. QJM, 2006, 99: 625-633.
 [20] Hao Z, Liu M, Wang D, et al. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry [J]. BMC Neurol, 2013, 13: 154.
 [21] Kim JT, Kim HJ, Yoo SH, et al. MRI findings may predict early neurologic deterioration in acute minor stroke or transient ischemic attack due to intracranial atherosclerosis[J]. Eur Neurol, 2010, 64: 95-100.
 [22] Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischemic attack and minor stroke: results of the prospective CATCH study[J]. Stroke, 2012, 43: 1013-1017.
 [23] Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, et al. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry [J]. Stroke, 2007, 38: 75-79.
 [24] Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review[J]. Stroke, 2013, 44: 1915-1923.
 [25] 杨寓玲, 廖晓凌, 王春娟, 等. 早期神经功能改善对缺血性卒中患者静脉溶栓预后的预测作用[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11: 277-282.

(本文编辑:唐颖馨)