

脑小血管病总体负荷与急性脑梗死患者溶栓后出血转化的相关性研究

周俞余^{1,2}, 邓晓玲^{1,2}

摘要 **目的:**探讨脑小血管病(CSVD)总体负荷对急性脑梗死(ACI)患者静脉溶栓后发生出血转化(HT)的影响。**方法:**选取进行溶栓治疗的ACI患者219例,根据溶栓后HT的发生与否分为非HT组和HT组,HT组根据脑出血体积划分为血肿型HT($\geq 2.0 \times 2.0 \text{ cm}^2$)和非血肿型HT($< 2.0 \times 2.0 \text{ cm}^2$)。收集患者一般资料、NIHSS评分、基线血压、血脂水平、同型半胱氨酸(Hcy)、CSVD总体负荷、CSVD各分型等,分析CSVD总体负荷与HT的相关性。**结果:**共纳入溶栓患者219例。多因素分析结果显示CSVD总体负荷评分高($OR=9.845, 95\%CI 5.060 \sim 19.155, P=0.000$)与溶栓后HT密切相关,血肿型HT与非血肿型HT在CSVD总体负荷上的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**CSVD总体负荷与溶栓后HT密切相关。CSVD总体负荷评分越高,溶栓后发生血肿型HT的可能性越大。

关键词 急性脑梗死;静脉溶栓;出血性转化;脑小血管病总体负荷

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210803

本文引用格式:周俞余, 邓晓玲. 脑小血管病总体负荷与急性脑梗死患者溶栓后出血转化的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(12): 813-816.

作者单位

1. 锦州医科大学
辽宁 锦州 121001

2. 十堰市人民医院
神经内科

湖北 十堰 442000

收稿日期

2021-08-27

通讯作者

邓晓玲

dxl_197@126.com

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一组病因和发病机制较复杂的疾病,主要影响脑血管系统的微动脉静脉及毛细血管^[1]。在多模MR影像上主要表现为以下六种征象:脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)增宽、腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)和脑萎缩(brain atrophy, BA)。Staals等^[2]为了对CSVD进行量化分析,提出了CSVD总体负荷评分系统。研究显示静脉溶栓后出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)与CSVD有相关性^[3],但并未将CSVD总体负荷量化后进行综合评估,本课题旨在探讨CSVD总体负荷与溶栓后HT发生的相关性,且本研究进一步研究导致预后不良的血肿型HT与CSVD总体负荷的相关性,以期对临床溶栓治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月至2020年12月就诊于十堰市人民医院,发病时间 $<4.5 \text{ h}$,进行阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓治疗的急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者247例,纳入标准:满足《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中的ACI诊断标准;年龄大于18岁且小于80岁;发病时间小于4.5 h,符合rt-PA静脉溶栓适应证并接受治疗;均已签署溶栓知情同意书。排除标准:rt-PA静脉溶栓禁忌证;同时接受血运重建及取栓治疗;临床资料欠完整。筛选后,纳入ACI患者219例,男144例,女75例;平均年龄(64.00 ± 9.90)岁。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的一般资料(年龄、性别、吸烟史、饮酒史)、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病、心房纤颤)、入院后相关检查(血同型半胱氨酸、血脂、肝肾功能、凝血功能等)、溶栓治疗相关信息(溶栓前基线血压情况、溶栓前NIHSS评分、溶栓前头颅CT或MR有无CSVD影像征象、溶栓后24 h复查头颅CT等资料)。溶栓后复查头颅CT出现点状、斑片状或大片状高密度影或头颅MRI出现点状或斑片状长 T_1 长 T_2 信号或等 T_1 短 T_2 信号则判定为溶栓后HT。根据溶栓后是否发生出血转化分为HT组和非HT组,按照溶栓后发生出血转化的血肿最大层面,HT组根据出血面积分为血肿型HT($\geq 2.0 \times 2.0 \text{ cm}^2$)和非血肿型HT($< 2.0 \times 2.0 \text{ cm}^2$)(因此次研究为脑梗死后HT,考虑到溶栓药物影响,出血体积难以计算,以血肿最大层面面积对患者出血量进行评估)。

1.2.2 治疗措施 患者发病时间 $<4.5 \text{ h}$,予以rt-PA静脉溶栓治疗,给药剂量为 0.9 mg/kg ,最大剂量 $\leq 90 \text{ mg}$,先将药物总量的10%静脉推入患者体内,剩余90%药物需在1 h内持续静脉滴注。

1.2.3 影像学检查及评估细则 患者入院当天完善头部CT平扫,入院2 d内完善头颅MRI,主要包括DWI序列、 T_1 WI序列、 T_2 WI序列、FLAIR序列、SWI序列等。根据Staals等^[4]提出的CSVD总体负荷评分系统对患者进行评估,总分0~4分,分数越高,表明患者脑小血管病越重。根据分数将严重程度分成3类:轻度(0~1分)、中度(2分)、重度(3~4分)^[4,5]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,计量资料以(均值 $\pm$ 标准差)表示, $LSD-t$ 检验;计数资料以

率(%)表示, χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本情况及总体特征

219例患者中,发生静脉溶栓后 HT 26例(11.87%)。单因素分析结果显示,性别($\chi^2=0.158,P=0.691$)、高血压病病史($\chi^2=0.031,P=0.859$)、糖尿病病史($\chi^2=1.069,P=0.301$)、冠心病病史($\chi^2=3.802,P=0.051$)、房颤病史($\chi^2=2.754,P=0.097$)、吸烟史($\chi^2=0.804,P=0.370$)、饮酒史($\chi^2=0.804,P=0.370$)、基线收缩压($t=0.929,P=0.354$)与溶栓后 HT 的发生无明显相关性($P>0.05$),见表 1。

2.2 溶栓后 HT 与 CSVD 总体负荷的相关性分析

CSVD 总体负荷评分 0~4 分,在非 HT 组中 CSVD 总体负荷评分占比最高为 1 分(40.1%),在 HT 组中占比最高为 3 分(42.3%),见表 2。溶栓后 HT 发生与 CSVD 总体负荷评分有相关性($P<0.05$),CSVD 影像学各分型与溶栓后 HT 发生有相关性的分别是 WMHs ($P=0.001$)、PVS ($P=0.000$)、CMBs ($P=0.000$)、LI($P=0.021$)、BA($P=0.029$),见表 2。

2.3 静脉溶栓后血肿型 HT 危险因素的比较

静脉溶栓后发生 HT 的 26 例患者中有 7 例按照出血大小归类于血肿型。结果显示血肿型 HT 与非血肿型 HT 在 Hcy、初评 NIHSS 评分、CSVD 总体负荷方面的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 溶栓后 HT 发生的多因素 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析结果显示,年龄较大($OR=1.082,95\%CI 1.005 \sim 1.141,P=0.004$)、低水平 LDL-C ($OR=0.235,95\%CI 0.065 \sim 0.851,P=0.027$)、较高 Hcy 水平 ($ORR=1.207,95\%CI 1.124 \sim 1.295,P=0.001$)、入院后初评 NIHSS 评分较高 ($OR=$

1.150,95%CI 1.050~1.259, $P=0.003$)、CSVD 总体负荷评分较高($OR=9.845,95\%CI 5.060 \sim 19.155,P=0.000$)是 ACI 患者静脉溶栓后 HT 发生的独立危险因素,见表 4。

3 讨论

HT 是静脉溶栓后的严重并发症,常可导致患者神经功能恶化,严重者可导致脑疝、呼吸心跳骤停、死亡等,HT 的发生很大程度上限制了临床上溶栓治疗的运用,常可导致 ACI 患者预后欠佳^[6]。研究表明,CSVD 在影像学上的成像特征是静脉溶栓后 HT 发生及神经功能预后不良的预后因素^[7],其发生机制是内皮功能损伤,它既可改变血脑屏障的通透性,又可影响内皮细胞的分泌功能,引起血管收缩障碍、脑组织的自我调节及储血功能受损。CSVD 总体负荷是评价 CSVD 患者认知功能障碍、发生脑卒中及卒中复发、精神活动异常及后续生活质量的重要预后因素。本研究共纳入患者 219 例,溶栓后发生 HT 的患者 26 例(11.87%),在排除了患者部分一般临床资料对研究的影响后,运用 CSVD 总体负荷评分系统对 2 组患者影像学资料进行评估,结果提示 CSVD 总体负荷与 ACI 患者静脉溶栓后 HT 的发生有相关性($P<0.05$),CSVD 总体负荷评分越高的患者静脉溶栓后发生 HT 的可能性越大。

本研究结果显示 WMHs 是静脉溶栓后发生 HT 的独立危险因素($OR=2.582,95\%CI 1.751 \sim 3.805,P=0.001$),WMHs 发生的机制未明确^[8],其病理机制可能为:缺血性变化,脱髓鞘改变,血脑屏障功能障碍,小胶质异常表达,炎症反应。中重度的 WMHs 可导致 ACI 患者静脉溶栓后 HT 的风险增高^[9],运用 Fazekas 量表对患者 WMHs 程度进行评估有助于临床上对静脉溶栓患者进行预后评估。现有研究中有关 LI 与溶栓后 HT 相关性的研究较少,未明确表述 LI 与溶栓后 HT 发生的关系,本研究将 2 组患者根据 LI 发生与否进行分类统计,进行多因素分析后结果显示 LI 与溶栓后 HT 的发生相关($P<0.05$),可能机制是 LI 造成的慢性炎症反应和氧化应激反应造成血管壁损害^[10],导致溶栓后 HT 发生的风险性增加,因此 LI 可作为溶栓后发生 HT 的独立危险因素($OR=1.053,95\%CI 1.026 \sim 1.178,P=0.027$);PVS 增宽与动脉硬化性脑血管病、淀粉样脑血管病、阿尔兹海默病、帕金森病等有明确相关性^[11],对于 PVS 增宽是否影响溶栓后 HT

表1 静脉溶栓后 HT 单因素分析

组别	例数	年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	性别/[例(%)]	
			男	女
非 HT 组	193	63.27±9.91	126(65.3)	67(34.7)
HT 组	26	69.42±8.06	18(69.2)	8(30.8)
χ^2/t 值		3.030	0.158	
P 值		0.003	0.691	

组别	高血压/[例(%)]		糖尿病/[例(%)]		冠心病/[例(%)]		房颤/[例(%)]		吸烟/ [例(%)]	饮酒/ [例(%)]
	有	无	有	无	有	无	有	无		
非 HT 组	153(79.3)	40(20.7)	62(32.1)	131(67.9)	41(21.2)	152(78.8)	17(8.8)	176(91.2)	77(39.9)	54(28.0)
HT 组	21(80.8)	5(19.2)	11(42.3)	15(57.7)	10(38.5)	16(61.5)	5(19.2)	21(80.8)	8(30.8)	8(30.8)
χ^2/t 值	0.031		1.069		3.802		2.754		0.804	0.088
P 值	0.859		0.301		0.051		0.097		0.370	0.707

组别	TC/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	TG/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	LDL-C/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	收缩压/ [mmHg, ($\bar{x}\pm s$)]	舒张压/ [mmHg, ($\bar{x}\pm s$)]	Hcy/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	初评 NIHSS/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]
非 HT 组	4.15±1.00	1.79±1.03	2.75±0.78	156.26±18.0	93.28±12.1	12.62±5.46	7.54±4.96
HT 组	3.43±0.76	1.18±0.73	2.06±0.61	159.81±20.1	98.31±11.2	22.35±6.34	12.73±4.91
χ^2/t 值	-3.580	-2.924	-4.348	0.929	2.006	8.361	5.009
P 值	0.001	0.004	0.001	0.354	0.046	0.000	0.001

表2 ACI患者静脉溶栓后HT与CSVD总体负荷单因素分析[例(%)]

组别	例数	CSVD 总体负荷评分					WMHs			
		0分	1分	2分	3分	4分	0分	1分	2分	3分
非HT组	193	18(9.3)	78(40.1)	71(36.8)	24(12.4)	22(1.0)	29(15.0)	77(39.9)	37(19.2)	50(25.9)
HT组	26	0(0)	0(0)	5(19.2)	11(42.3)	10(38.5)	1(3.8)	3(11.5)	2(7.7)	20(76.9)
χ^2/t 值		86.332					27.487			
P值		0.000					0.001			

组别	LI		PVS					CMBs		BA	
	无	有	0分	1分	2分	3分	4分	无	≥1个	无	有
非HT组	25(13.0)	168(87.0)	9(4.7)	114(59.1)	65(33.7)	4(2.1)	1(0.5)	183(94.8)	10(5.2)	80(41.5)	113(58.5)
HT组	0(0)	26(100.0)	0(0)	2(7.7)	10(38.5)	14(53.8)	0(0)	11(42.3)	14(53.8)	5(19.2)	21(80.8)
χ^2/t 值	8.802		87.644					64.072		4.764	
P值	0.021		0.000					0.000		0.029	

表3 ACI静脉溶栓后发生血肿型HT的单因素分析

组别	例数	年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	性别(例)		TC/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	TG/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	LDL-C/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]
			男	女			
非血肿型	19	69.11±8.86	11(57.9)	8(42.1)	3.38±0.73	1.20±0.61	2.04±0.57
血肿型	7	70.29±5.79	5(71.4)	2(28.6)	3.56±0.90	1.10±1.05	2.10±0.77
χ^2/t 值		0.325	0.029		0.530	−0.302	0.225
P值		0.748	0.149		0.601	0.765	0.824

组别	Hcy/[μmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	初评NIHSS/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	CSVD 总体负荷评分/[例(%)]				
			0分	1分	2分	3分	4分
非血肿型	19.73±6.25	10.77±4.86	0(0)	0(0)	5(26.3)	9(47.4)	5(26.3)
血肿型	23.71±7.50	13.47±5.38	0(0)	0(0)	0(0)	2(28.6)	5(71.4)
χ^2/t 值	2.134	1.876	7.564				
P值	0.035	0.041	0.023				

表4 静脉溶栓后发生HT的Logistic回归分析

危险因素	β	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.078	0.027	8.314	0.004	1.082	1.005 ~ 1.141
LDL-C	−1.450	0.657	4.868	0.027	0.235	0.065 ~ 0.851
TG	−0.521	0.392	1.772	0.183	0.594	0.275 ~ 1.279
总胆固醇	0.219	0.545	0.161	0.688	1.244	0.427 ~ 3.622
Hcy	0.188	0.036	27.045	0.001	1.207	1.124 ~ 1.295
初始NIHSS	0.140	0.047	9.007	0.003	1.150	1.050 ~ 1.259
基线舒张压	0.024	0.024	0.992	0.319	1.024	0.977 ~ 1.072
CSVD 总体负荷	2.287	0.340	45.356	0.000	9.845	5.060 ~ 19.155
WMHs	0.948	0.198	22.946	0.001	2.582	1.751 ~ 3.805
LI	0.057	0.031	4.923	0.027	1.053	1.026 ~ 1.178
PVS	1.934	0.312	38.406	0.000	6.918	3.753 ~ 12.754
CMBs	3.387	0.545	38.595	0.000	29.583	10.161 ~ 86.126
BA	1.060	0.404	1.926	0.171	0.762	1.307 ~ 6.376

的发生仍存在争议,本研究将PVS增宽分为0~4级,以此评价规则对患者影像学资料进行对照评比,统计学分析结果显示PVS增宽的严重程度影响着溶栓后HT的发生(*OR*=6.918,95%*CI* 3.753~12.754,*P*=0.000),PVS增宽越重,分级越高,ACI患者静脉溶栓后发生HT的可能性越大,因此,ACI患者溶栓前评估

PVS增宽程度对判断溶栓预后有指导性意义。Charidimou等^[12]认为,CMBs作为CSVD常见的一个类型也使HT发生的风险升高,CMBs的出现会增加原发性脑出血及ACI患者自然病程下的HT风险^[13],本研究证实CMBs是溶栓后HT发生的独立危险因素(*OR*=29.583,95%*CI* 10.161~86.126,*P*=0.000)。溶栓后发

生HT的独立危险因素还有PVS增宽、CMBs、LI,考虑造成PVS增宽、CMBs及LI发生的主要原因是内皮细胞损伤增加血脑屏障的通透性,导致各种类型脑卒中的发生,从而促进溶栓后HT的发生,但具体发生机制尚未有定论。BA指脑组织体积缩小且质量减轻,BA作为CSVD影像学征象的一种类型,既往未被研究者纳入CSVD总体负荷评分细则,现有研究较少关注BA与静脉溶栓后HT的相关性,本研究结果表明BA的发生与溶栓后HT的发生无明显相关性($P=0.171$),有研究提示可能因为BA患者脑内剩余空间较大,在各种病因引起脑水肿时有一定空间缓冲,减少其导致的一系列恶性改变发生,因年轻患者脑组织较饱满,较少发生脑萎缩,ACI及脑出血发生时较易引起恶性脑水肿^[14],一定程度上BA可考虑为高年龄患者静脉溶栓后脑功能恢复的保护性因素。

血肿型HT是ACI患者溶栓后发生的导致患者严重预后不良的HT类型^[15],极大地影响患者后期生活质量,出血面积 $\geq 2.0\times 2.0\text{ cm}^2$ 定义为血肿型HT。本研究中溶栓后发生HT的患者共计26例,发生血肿型HT的患者7例(3.19%)。本研究将血肿型与非血肿型资料进行对比分析发现CSVD总体负荷与血肿型HT的发生密切相关($P<0.05$),CSVD总体负荷可作为溶栓后血肿型HT发生的独立危险因素,临床上通过溶栓前对患者CSVD总体负荷进行评估来用以判断患者溶栓治疗预后及转归,本研究对象中发生血肿型HT的患者例数较少,故不可避免有一定统计学偏倚存在,有待更多研究者共同参与探讨预后欠佳的血肿型HT与CSVD总体负荷的关系。

该研究同时纳入患者血脂情况、既往病史情况、入院后初评NIHSS评分、基线血压情况、Hcy等影响因素,统计学研究分析表明,年龄大、LDL-C水平较低、血Hcy水平高及初评NIHSS评分高均可作为溶栓后发生HT的独立危险因素,与此同时,Hcy、入院后初评NIHSS评分越高,ACI患者溶栓后有越高发生血肿型HT的机会,严重影响患者溶栓预后。对可进行静脉溶栓治疗的ACI患者,溶栓前进行一般情况评估(年龄)、化验结果(LDL-C、Hcy)、影像学检查(头颅磁共振、头颅CT等)有利于判断溶栓预后。

综上所述,对于符合溶栓条件的ACI患者,在进行静脉溶

栓之前,对患者行头颅影像学检查评估CSVD总体负荷水平,有利于临床工作者判断患者溶栓后HT发生的风险性,帮助医生判断溶栓治疗预后转归,让静脉溶栓治疗的安全性和有效性得到保障。

参考文献

[1] Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral Small Vessel Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 9729.

[2] Arba F, Inzitari D, Ali M, et al. Small vessel disease and clinical outcomes after IV rt - PA treatment[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136: 72-77.

[3] Kim BJ, Lee SH. Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome[J]. *J Stroke*, 2015,17: 101-110.

[4] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83: 1228-1234.

[5] 杜娟, 陈念东, 张雪玲, 等. 急性缺血性脑卒中后抑郁与脑小血管病负荷的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19: 1287-1290.

[6] Vivien D. Can the benefits of rtPA treatment for stroke be improved? [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173: 566-571.

[7] Nighoghossian N, Abbas F, Cho TH, et al. Impact of leukoaraiosis on parenchymal hemorrhage in elderly patients treated with thrombolysis[J]. *Neuroradiology*, 2016, 58: 961-967.

[8] Todoroki K, Ikeya Y, Fukui S, et al. Severity of white matter hyperintensities in older adults aged in their mid 80s and its relationship with hemodynamic and cardiac parameters[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15 Suppl 1: 66-73.

[9] 刘艳艳, 张敏, 恽文伟, 等. 中重度脑白质疏松对急性脑梗死静脉溶栓患者出血转化及预后的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50: 885-891.

[10] 黄倩, 曾娇, 苟伟. 腔隙性脑梗死患者血清细胞因子水平与外周动脉弹性及舒张功能的关系[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 410-412.

[11] 张晗, 郑东明. 扩大的血管周围间隙临床意义的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46: 684-688.

[12] Charidimou A, Shoamanesh A, International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis[J]. *Neurology*, 2016, 87: 1534-1541.

[13] Song TJ, Kim J, Song D, et al. Total Cerebral Small-Vessel Disease Score is Associated with Mortality during Follow-Up after Acute Ischemic Stroke[J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13: 187-195.

[14] 贾晓军, 么冰, 陈思嘉, 等. 脑萎缩对严重缺血性脑卒中静脉溶栓治疗后早期神经功能恶化及预后的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23: 1116-1121.

[15] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 483-497.

(本文编辑:王晶)