



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.009

• 论著 •

急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究

黄攀攀 刘学文

[摘要] **目的** 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者应用重组组织型纤维蛋白酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗后预后不良的危险因素。**方法** 收集接受rt-PA静脉溶栓治疗的AIS患者97例,根据预后将其分为预后良好组(77例)和预后不良组(20例),记录并比较其一般资料、发病至溶栓时间(ONT)、门诊到溶栓开始时间(DNT)、溶栓前血压、血糖、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、缺血性卒中病因分型(TOAST分型)、90天改良Rankin量表(mRS)评分。采用多因素logistic回归分析探讨AIS患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NIHSS评分对AIS患者静脉溶栓后预后的预测价值。**结果** 两组患者的溶栓前血压、血糖、各阶段NIHSS评分、TOAST分型比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,溶栓后1天NIHSS评分升高($OR = 1.736, 95\% CI 0.997 \sim 3.022, P = 0.047$)、溶栓后7天NIHSS评分升高($OR = 2.195, 95\% CI 1.144 \sim 4.211, P = 0.018$)是rt-PA溶栓90天预后不良的独立危险因素。溶栓后1天、7天NIHSS评分预测AIS患者溶栓治疗预后的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.901、0.944。**结论** 溶栓后1天及7天的NIHSS评分升高是AIS患者应用rt-PA静脉溶栓治疗后预后不良的独立危险因素,提示NIHSS评分有助于指导临床治疗及预测预后。

[关键词] 缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 预后; 危险因素

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

Analysis of the risk factors for poor prognosis of acute ischemic stroke patients with intravenous thrombolysis Huang Panpan, Liu Xuwen. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China

[Abstract] **Objective** To observe the risk factors for poor prognosis in the treatment of acute ischemic stroke (AIS) patients with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA). **Methods** Ninety-seven patients accepted rt-PA intravenous thrombolysis treatment were included and divided into two groups: good prognosis group (77 patients) and poor prognosis group (20 patients) according to the prognosis. Record and compare their general information, onset to needle time (ONT), door to needle time (DNT), prethrombotic blood pressure and blood glucose before thrombolysis, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, ischemic stroke etiology type (TOAST), 90-day modified Rankin scale (mRS) score. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors of poor prognosis in patients with AIS after intravenous thrombolysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of NIHSS score for the prognosis of AIS patients after intravenous thrombolysis. **Results** There were statistically significant differences in the blood pressure, blood glucose, NIHSS scores and TOAST classifications between the two groups before thrombolysis ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis suggested that the NIHSS score increased of the first day after thrombolysis ($OR = 1.736, 95\% CI 0.997 \sim 3.022, P = 0.047$), and the NIHSS score increased of the seventh day after thrombolysis ($OR = 2.195, 95\% CI 1.144 \sim 4.211, P = 0.018$) were independent risk factors for poor prognosis after rt-PA thrombolysis. The area under ROC curve (AUC) of the NIHSS scores predicting the prognosis of AIS patients with thrombolytic therapy at the first day and seventh day after thrombolysis were 0.901 and 0.944. **Conclusion** The increase in NIHSS scores at the first day and seventh day after thrombolysis is an independent risk factor for poor prognosis in AIS patients after intravenous thrombolysis with rt-PA. It is suggested that NIHSS score can help guide clinical treatment and predict prognosis.

[Key words] Ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Prognosis; Risk factor

脑卒中中具有发病率高、致残率高、再发率高、死亡率高的特征^[1],其中缺血性卒中约占脑卒中的 80% 左右^[2]。目前认为,静脉应用重组组织型纤维蛋白酶原激活剂(rt-PA)治疗是发病时间 <4.5 h 的急性缺血性脑卒中(AIS)患者最有效的治疗方法之一,且静脉溶栓治疗时间越早,病变血管的再通率就越高,预后效果越好^[3,4]。但临床中并非所有溶栓患者均能获得良好预后,个体间存在一定差异。本研究以接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 AIS 患者为研究对象,收集其相关临床资料进行回顾性分析,以探讨导致预后不良的影响因素。

对象与方法

1. 对象:2017 年 1 月~2019 年 5 月于我科行 rt-PA 静脉溶栓治疗的 AIS 患者 97 例。纳入标准:(1)发病时间 <4.5 h;(2)神经功能损伤的体征持续存在时间 >1 h;(3)头颅 CT 检查结果排除出血、占位等病变且责任病灶未显现。排除标准:(1)存在《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[3]中提到的 rt-PA 禁忌证;(2)病例资料不完整;(3)意识状态差以致不能准确完成美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分者。随访 90 天记录患者的改良 Rankin 量表(mRS)评分,将 mRS 评分 ≤2 分者分为预后良好组(77 例),mRS 评分 >2 分者分为预后不良组(20 例)。本研究经过我院伦理委员会批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:对溶栓前伴有高血压、高血糖的患者及时给予降压、降糖治疗,达到国际安全值范围后启动静脉溶栓治疗,并实时监测血压、血糖。rt-PA 初始剂量为 0.9 mg/kg,最高剂量不超过 90 mg,其中将总剂量的 10% 于 1 min 持续静脉推入,余 90% 用 0.9% 的灭菌生理盐水稀释后 60 min 内持续静脉泵入。同时予以营养脑神经及对症治疗。溶栓过程中患者如出现头疼、恶心呕吐或病情恶化,及时复查头颅 CT 评估有无颅内出血。溶栓 24 h 后复查头颅 CT,无颅内出血者予以抗血小板聚集药物治疗。

(2)观察指标:入院后完善血糖、血压、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定,收集既往病史及发病时间,记录门诊到溶栓开始时间(DNT)、发病至溶栓时间(ONT)、各阶段 NIHSS 评分(溶栓前、中、结束及溶栓后 1 天、7 天)。根据相关辅助检查(头颅磁共振、血管超声、血管造影等)进行缺血性脑卒中病因分型(TOAST 分型),包括:大动脉粥样硬化型(LAA)、小动脉闭塞型(SAO)、心源性栓塞型(CE)、不明原因型(SUE)、其他原因型(SOE)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析探讨 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者临床资料比较:两组患者的年龄、性别、体重、rt-PA 剂量、有高血压病、糖尿病、脑卒中、心房颤动(简称房颤)病史及吸烟史、饮酒史患者的比例、DNT、ONT、TG、LDL-C、TC、HDL-C 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的溶栓前血压、血糖、各阶段 NIHSS 评分、TOAST 分型比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2. rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 患者预后影响因素的多因素 logistic 回归分析结果:溶栓后 1 天 NIHSS 评分升高($OR = 1.736, 95\% CI 0.997 \sim 3.022, P = 0.047$)、溶栓后 7 天 NIHSS 评分升高($OR = 2.195, 95\% CI 1.144 \sim 4.211, P = 0.018$)是 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 患者预后不良的独立危险因素,见表 2。

3. NIHSS 评分对静脉溶栓治疗 AIS 患者预后评估价值的 ROC 曲线分析结果:溶栓后 1 天、7 天 NIHSS 评分预测 AIS 患者溶栓治疗预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.901、0.944,表明两者对 AIS 患者溶栓治疗预后均有预测价值,且溶栓后 7 天 NIHSS 评分对预后的预测能力更强。见图 1。

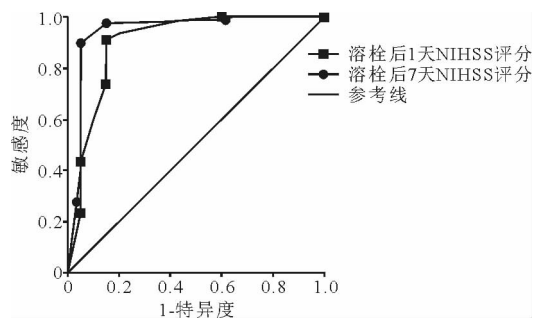


图1 溶栓后 1 天、7 天 NIHSS 评分对静脉溶栓治疗 AIS 患者预后评估价值的 ROC 曲线分析

4. TOAST 分型分析:各分型的占比分别为:LAA 34.0% (33/97),SAO 47.4% (46/97),CE 8.3% (8/97),SUE 10.3% (10/97),SOE 0%。两组患者 TOAST 分型比较结果显示,预后不良组中 LAA 比例最高(60.0%, 12/20),且明显高于其他亚型(SAO 15.0%, CE 10.0%, SUE 15.0%, SOE 0, P 均 < 0.05);预后良

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体重 (kg)	rt-PA 剂量 (mg)	溶栓前血糖 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	溶栓前收缩压 (mmHg)	溶栓前舒张压 (mmHg)
预后良好组	77	56/21	66.36 ± 6.61	69.30 ± 13.02	61.17 ± 12.81	6.73(5.86, 8.17)	156.18 ± 24.82	89.78 ± 13.24
预后不良组	20	15/5	65.75 ± 5.27	68.55 ± 10.39	61.67 ± 9.06	7.72(6.45, 10.74)	172.20 ± 26.60	96.65 ± 14.22
$\chi^2/t/u$ 值		0.042	0.690	-0.239	0.163	-1.971	2.534	-2.037
P 值		0.838	0.518	0.812	0.871	0.049	0.013	0.044

组别	例数	高血压病史 [例, (%)]	糖尿病病史 [例, (%)]	房颤病史 [例, (%)]	脑卒中病史 [例, (%)]	吸烟史 [例, (%)]	饮酒史 [例, (%)]	DNT [min, $M(P_{25}, P_{75})$]	ONT [min, $M(P_{25}, P_{75})$]
预后良好组	77	40(51.9)	11(14.3)	5(6.5)	14(18.2)	40(51.9)	24(31.2)	78.0(62.5, 112.5)	210.0(180.0, 241.0)
预后不良组	20	11(55.0)	7(35.0)	2(10.0)	7(35.0)	14(70.0)	10(50.0)	91.0(67.5, 109.3)	218.5(201.0, 256.5)
$\chi^2/t/u$ 值		0.059	3.241	0.003	1.749	2.096	2.473	699.500	648.000
P 值		0.808	0.072	0.956	0.186	0.148	0.116	0.530	0.276

组别	例数	TOAST 分型(例)					NIHSS 评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]				
		LAA	SAO	CE	SUE	SOE	溶栓前	溶栓中	溶栓结束	溶栓后 1 天	溶栓后 7 天
预后良好组	77	21	43	6	7	0	5.0(2.5, 9.5)	3.0(2.0, 6.0)	3.0(1.0, 5.0)	2.0(1.0, 4.0)	1.0(0.2, 5)
预后不良组	20	12	3	2	3	0	10.0(4.0, 14.0)	4.0(3.0, 13.8)	8.5(3.0, 12.8)	10.0(8.3, 14.0)	9.5(8.3, 13.8)
$\chi^2/t/u$ 值				12.022			459.500	450.500	415.000	153.000	85.500
P 值				0.005			0.005	0.004	0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]			TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
预后良好组	77	1.29(0.90, 1.70)			4.64 ± 1.14	2.90 ± 0.97	1.04(0.87, 1.32)
预后不良组	20	1.61(0.98, 2.55)			4.76 ± 0.97	2.75 ± 0.91	1.04(0.88, 1.26)
$\chi^2/t/U$ 值		620.000			0.430	-0.639	724.500
P 值		0.181			0.668	0.524	0.685

表 2 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 患者预后影响因素的多因素 logistic 回归分析

因素	B 值	$S.E.$	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
溶栓前 NIHSS 评分	-0.093	0.518	0.032	0.858	0.911	0.330 ~ 2.517
溶栓中 NIHSS 评分	-0.063	0.770	0.007	0.935	0.939	0.208 ~ 4.246
溶栓结束 NIHSS 评分	-0.028	0.488	0.003	0.955	0.973	0.374 ~ 2.531
溶栓后 1 天 NIHSS 评分	0.552	0.283	3.805	0.047	1.736	0.997 ~ 3.022
溶栓后 7 天 NIHSS 评分	0.786	0.332	5.594	0.018	2.195	1.144 ~ 4.211
溶栓前血糖	0.508	0.288	3.102	0.078	1.662	0.944 ~ 2.925
溶栓前收缩压	-0.022	0.036	0.369	0.544	0.979	0.912 ~ 1.049
溶栓前舒张压	0.155	0.086	3.205	0.073	1.167	0.985 ~ 1.382
TOAST 分型	-	-	1.100	0.777	-	-

好组中 SAO 比例最高(55.8%, 43/77), 且明显高于其他亚型(LAA 27.9%, CE 7.8%, SUE 9.1%, SOE 0%, P 均 < 0.05)。在各 TOAST 分型中, LAA 预后不良率最高, 为 36.4% (12/33), 其次为 SUE(30.0%, 3/10)、CE(25.0%, 2/8), SAO(6.5%, 3/46) 最低。

讨 论

AIS 形成的原因较多, 主要原因是由于血管管腔

内生成粥样硬化斑块和血小板不断集聚形成附壁血栓引起管腔狭窄或闭塞, 导致供血区域脑组织发生病变。AIS 发生初期, 梗死灶周围出现缺血半暗带区, 若早期恢复梗死区域血液灌注, 半暗带区内的部分受损脑细胞可恢复正常生理功能。rt-PA 能特异性地与栓子表面纤维蛋白结合, 将纤维蛋白酶原转化为纤维蛋白溶酶, 将栓子溶解, 使血管再通, 恢复缺血区域血流再灌注, 改善溶栓患者的症状及预后^[5], 因此现已被各指南推荐使用^[3,4]。本研究表明, 溶栓前血压、血糖、溶栓各阶段 NIHSS 评分、TOAST 分型与溶栓治疗预后不良相关, 其中溶栓后 1 天、7 天 NIHSS 评分升高是预后不良的独立危险因素。相关研究发现, 入院时高血糖患者与入院时血糖值在正常范围内的 AIS 患者比较, 其病死率和不良预后发生率更高^[6-7], 本研究证实溶栓前高血糖与不良预后具有一定的相关性。Ahmed 等^[8]研究发现, 溶栓前血压与预后呈现出“U”型曲线关系, 收缩压处于 140 ~ 150 mmHg 的 AIS 患者预后最好, 血压过高或过低患者的预后均较差, 可能原因为血压过高有加重脑组织水肿的风险, 而血压过低则容易导致脑组织血流灌注不足。本研究结果证实, 溶栓前血压与溶栓预后具有相关性, 但最佳的血压控制范围至今尚无统一结论。NIHSS 评分主要反映 AIS 患者的神经功能缺损情况, 是一项评估病情严重程度的重要指标, NIHSS 评分分值越高表明神经功能缺损越重、梗死面积越大、继发脑损伤也越重^[9], 目前被广泛应用于 AIS

患者的严重程度评定。多项研究发现,入院时 NIHSS 评分是患者 3 个月预后不良的影响因素^[10-11]。本研究结果显示,溶栓各阶段 NIHSS 评分均影响患者预后,且溶栓后 1 天、7 天 NIHSS 评分是预后的独立影响因素;*ROC* 曲线分析结果显示,二者与 90 天 mRS 评分具有明显相关性,且后者 *AUC* 值更大,反映预后的能力更强,与 Xu 等^[12]的研究结果大致相符。TOAST 分型是根据缺血性脑卒中的发病特点、病理生理特征并结合影像学等辅助检查结果进行的病因分型。国外一项研究对 235 例 AIS 患者进行回顾性分析发现 LAA 型最多,占 59.6%^[13];而国内有研究对 214 例 AIS 患者进行研究发现 SAO 型最多,占 47.7%^[14];本研究数据结果与后者接近,SAO 型最多,占 47.4%。国内外研究结果的不一致可能与多种因素相关,如地域、种族、基因、饮食等。本研究还发现 LAA 型 AIS 患者预后不良的发生率较高,约为 36.4%,而 SAO 型最低,约为 6.5%,主要是因为前者病变部位多位于大动脉,病变导致脑缺血面积更大,患者神经功能缺损更重、预后更差;而后者病变部位多位于穿支小动脉,梗死面积较小,患者神经功能缺损较轻、预后恢复较好;以上结果提示,在制定治疗方案时,应首先进行病因分型,针对不同类型制定相应的治疗方案指导临床治疗。

综上,AIS 患者静脉溶栓早期的 NIHSS 评分与预后明显相关,尤其是溶栓后 1 天和 7 天的 NIHSS 评分,能够较大程度地预测溶栓预后,对临床治疗有指导作用。此外,溶栓前血压、血糖、脑卒中病因分型等均可影响患者预后,对临床溶栓治疗具有重要指导意义。但本研究为单中心回顾性研究,且样本量较小,因此需要大规模、多中心研究进一步对本研究结论进行论证。

参 考 文 献

[1] Higashida R, Furlan A, Roberts H, et al. Trial Design and Reporting

- Standards for Intraarterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke[J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14(8): E1-E31.
- [2] Abilleira S, Ribera A, Cardona P, et al. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different[J]. Stroke, 2017, 48(2): 375-378.
- [3] 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(4): 246-257.
- [4] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110.
- [5] 任小鹏, 王枫, 赵玉武. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血液流变学的影响和疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(10): 701-702.
- [6] Yaghi S, Hinduja A, Bianchi N. The Effect of Admission Hyperglycemia in Stroke Patients Treated With Thrombolysis [J]. Int J Neurosci, 2012, 122(11): 637-640.
- [7] 马行, 朱晓临. 高血糖对脑梗死患者预后影响的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(10): 714-715.
- [8] Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of Blood Pressure, Antihypertensive Therapy, and Outcome in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis Retrospective Analysis From Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) [J]. Stroke, 2009, 40(7): 2442-2449.
- [9] Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale[J]. Arch Neurol, 1989, 46(6): 660-662.
- [10] Mazyra MV, Lees KR, Collas D, et al. IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry [J]. Neurology, 2015, 85(24): 2098-2106.
- [11] 黄小钦, 贾建平, 马青峰, 等. NIHSS 评分结合 CT 血管成像对超早期急性缺血性脑卒中临床预后的预测价值[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(2): 109-112.
- [12] Xu X, Li C, Wan T, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study[J]. World Neurosurg, 2017, 101: 155-160.
- [13] Harris S, Sungkar S, Rasyid A, et al. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia[J]. Stroke Res Treat, 2018, 2018: 9589831.
- [14] 王彦, 王拥军, 孟令海. 急性脑梗死的亚型分类研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2000, 3(9): 929-930.

(收稿日期: 2019-10-14)

(本文编辑: 张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》2021 年重点内容安排

第一期 妊娠合并心血管疾病的诊治

第二期 炎症性肠病新知

第三期 移植相关肾损伤

第四期 消化系统疾病与感染性疾病

第五期 脊柱关节炎的诊治进展

第六期 某些非呼吸道疾病的呼吸系统表现

第七期 胆汁淤积性肝病的诊治进展

第八期 糖尿病患者 β 细胞功能解读和胰岛素的应用

第九期 脓毒症

第十期 治疗内镜新进展

第十一期 血管性认知障碍

第十二期 多发性骨髓瘤的现代治疗