

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.023

急性脑梗死静脉溶栓影响神经功能改善临床研究*

杨涌涛, 金戈, 李鑫, 陈亮, 李兴贵, 展群岭[△]

(中国科学院大学重庆仁济医院·重庆市第五人民医院神经内科, 重庆 400062)

摘要:目的 探讨影响急性脑梗死静脉溶栓治疗后早期神经功能恢复的危险因素。方法 回顾性分析医院神经内科 2015 年 12 月至 2019 年 1 月收治的 79 例急性脑梗死组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓患者的临床资料。以溶栓 24 h 后的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分较溶栓前减少 4 分及以上或神经功能缺损症状完全消失视为有效,分析影响急性脑梗死溶栓治疗效果的 31 个因素,使用单因素及多因素分析探讨影响溶栓后早期神经功能恢复的危险因素。结果 静脉溶栓早期有效率为 31.65% (25/79);单因素分析显示,有效组患者溶栓后 2 h NIHSS 评分、活化部分凝血活酶时间(APTT)、溶栓后 2 h 舒张压均显著低于无效组($P=0.001$, 0.024);Logistic 多因素回归分析显示,溶栓前 APTT 时间延长($OR=1.147$),溶栓后 2 h NIHSS 评分升高($OR=1.285$),均是急性脑梗死静脉溶栓影响早期神经功能改善的独立危险因素。结论 溶栓前 APTT 延长和溶栓后 2 h NIHSS 评分升高是导致急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恢复不佳的危险因素。

关键词:急性脑梗死;静脉溶栓;早期神经功能改善;危险因素

中图分类号:R969.4;R973.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)01-0076-04

Improvement of Neurological Function After Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Cerebral Infarction

YANG Yongtao, JIN Ge, LI Xin, CHEN Liang, LI Xingui, ZHAN Qunling

(Department of Neurology, Chongqing Renji Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing, China 400062)

Abstract: Objective To investigate the risk factors associated with early improvement of neurological function in patients with acute cerebral infarction who were treated by intravenous thrombolysis. **Methods** A total of 79 patients with acute cerebral infarction who were treated with rt-PA intravenous thrombolysis in the Department of Neurology in the hospital from December 2015 to January 2019 was chosen and retrospectively analyzed. Early good outcome(EGO) was defined by an 4-point improvement in national institute of health stroke scale(NIHSS) score or complete recovery at 24 h. 31 factors for improvement of neurological function were screened and recorded by univariate analysis and multiple stepwise logistics regression analysis to investigate the risk factors of early improvement of neurological function after intravenous thrombolysis. **Results** The early effective rate of intravenous thrombolysis was 31.65% (25/79). Univariate analysis showed that the NIHSS score 2 h after thrombolysis, activated partial thromboplastin time(APTT) and diastolic blood pressure(DBP) 2 h after thrombolysis in the effective group were significantly lower than those in the ineffective group ($P > 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that the APTT was prolonged before thrombolysis ($OR=1.147$) and NIHSS score was increased 2 h after thrombolysis ($OR=1.285$), which were independent risk factors for the early improvement of neurological function after intravenous thrombolysis of acute cerebral infarction ($P < 0.05$). **Conclusion** NIHSS score 2 h after thrombolysis, APTT before thrombolysis are the main risk factors of the early improvement of neurological function for the rt-PA intravenous thrombolytic therapy in acute cerebral infarction.

Key words: acute cerebral infarction; intravenous thrombolysis; early improvement of neurological function; risk factors

卒中已成为全球范围的首要致残原因和第二大致死原因^[1]。急性脑梗死(即急性缺血性卒中)占全部卒中的 60%~80%^[2]。超急性期(4.5 h)内重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓是实行血管有效再灌注及促进神经功能恢复的重要措施,被国内外诊疗指南作为 I 级推荐^[3],但相当一部分患者未能从溶栓治疗中获益,甚至出现神经功能恶化^[4]而影响预后。若能尽早评估和预测静脉溶栓的治疗效果,可控制导致溶栓效果不佳的因素或及时桥接血管内治疗,以尽量使患者获益。本研究中探讨了影响脑梗死急性期静脉溶栓治疗后早期神经功能恢复的危险因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:首次出现急性脑梗死;静脉溶栓前行头颅 CT 检查排除颅内出血;符合 2017 年中国卒中学会关于急性脑梗死静脉溶栓入选标准^[5];治疗期间未使用严重的影响血压和心率的药物;患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:既往有颅内出血、脑动脉瘤及脑血管畸形病史;入院时收缩压超过 180 mmHg 或舒张压超过 100 mmHg;发病时间超过 4.5 h;严重血液系统疾病史;桥接动脉溶栓、机械取栓等血管内治疗。

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2018MSXM080]。

第一作者:杨涌涛,女,博士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病的诊治,(电子信箱)smile_z@163.com。

[△]通信作者:展群岭,男,博士研究生,主任医师,研究方向为脑血管病的诊治,(电子信箱)aczhan@163.com。

病例选择与分组:选取我院神经内科 2015 年 12 月至 2019 年 1 月收治的接受组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓的急性脑梗死患者 79 例,根据早期神经功能改善情况分为有效组(25 例)和无效组(54 例)。

1.2 方法

急性脑梗死患者予以注射用阿替普酶(上海勃林格殷格翰药业有限公司,进口药品注册证号 S20110051,规格为每支 50 mg)0.9 mg/kg 静脉溶栓,其中 10% 在 1~2 min 内静脉注射,剩余 90% 在 60 min 内持续静脉滴注完成。溶栓后 2 h 和 24 h 分别行颅脑 CT 检查。

1.3 观察指标

分别在 rt-PA 溶栓前和溶栓后 2 h、24 h,对患者进行神经功能缺损量表(NIHSS)评分^[6]。早期神经功能改善定义为溶栓治疗 24 h 后 NIHSS 评分与溶栓治疗前 NIHSS 评分相比较,降低 ≥ 4 分或降至 0 分。收集下列临床资料:人口学资料(性别、年龄等);发病-溶栓时间(DNT);溶栓前及溶栓后 2 h、24 h NIHSS 评分;脑血管病危险因素,包括高血压史、2 型糖尿病史、冠状动脉粥样硬化性心脏病史、心房颤动、吸烟史、饮酒史、既往卒中史等;溶栓前及溶栓后 2 h 收缩压(SBP)和舒张压(DBP);实验室指标,溶栓前血糖、血钠水平,白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);影像学资料(溶栓前 CT 是否有低密度影,溶栓后 2 h、24 h 是否有出血)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。分类变量使用[例(%)]描述,定量资料以 $M(Q_R)$ 或 $\bar{X} \pm s$ 描述,分类变量组间比较采取 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,对定量资料采取 t /秩和检验。使用二分类 Logistic 进行多因素回归分析。对单因素分析中有意义的影响因素使用向前(LR)法进行 Logistic 多因素逐步回归分析,并计算比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)。利用 ROC 曲线获得多因素分析中有意义的影响因素作为独立因素预测溶栓预后的最佳分割点;使用 Youden 指数(灵敏度+特异度-1)选择最佳分割点。以该最佳分割点为界对患者进行分组,用 χ^2 检验比较两组预后良好的比率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 静脉溶栓后神经功能改善情况

79 例脑梗死患者接受静脉溶栓治疗后,早期神经功能改善 25 例,未改善 54 例,静脉溶栓早期有效率为 31.65% (25/79)。

2.2 单因素分析

单因素分析结果显示,溶栓后 2 h NIHSS 评分有效

组患者显著低于无效组($P < 0.001$);有效组溶栓前 APTT 较无效组显著降低($P = 0.001$);有效组溶栓后 2 h DBP 较无效组显著降低($P = 0.024$)。两组其他指标比较无显著差异($P > 0.05$)。详见表 1。

2.3 多因素分析及相关性分析

以 AIS 溶栓后 24 h 神经功能是否改善为因变量,纳入单因素分析中 $P < 0.01$ 的指标作为自变量进行 Logistic 多因素回归分析,自变量包括溶栓后 2 h NIHSS 评分、溶栓前 APTT 水平、溶栓后 2 h 舒张压、溶栓前 INR 和溶栓前 PT。Logistic 多因素回归分析显示,溶栓后 2 h NIHSS 评分($OR = 1.285$)和溶栓前 APTT($OR = 1.147$)是急性缺血性卒中静脉溶栓后影响早期神经功能改善的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 2。APTT 与出血转化的相关性分析,两者相关系数为 0.140, $P = 0.220$,说明 APTT 与出血转化无相关性。

2.4 预测溶栓后早期功能变化的 ROC 曲线分析

多因素 Logistic 回归分析表明,溶栓后 2 h NIHSS 评分高、溶栓前 APTT 水平高是急性缺血性卒中早期预后差的独立预测因素。溶栓后 2 h NIHSS 评分预测早期神经功能改善的最佳分割点为 6.50 分,敏感性为 64.80%,特异性为 84.00%,曲线下面积为 0.790[95% CI(0.688~0.892)]。溶栓后 2 h NIHSS 评分 > 6.5 分组患者早期神经功能改善(有效)发生率为 10.30%,明显低于 NIHSS 评分 < 6.5 分组的 52.50% ($\chi^2 = 16.291$, $P < 0.001$)。溶栓前 APTT 预测早期神经功能改善的最佳分割点为 27.15s,敏感性为 79.60%,特异性为 60.00%,曲线下面积为 0.717[95% CI(0.601~0.833)]。溶栓前 APTT 水平 > 27.15 s 患者的早期神经功能改善(有效)发生率为 18.90%,明显低于 NIHSS 评分 < 27.15 s 患者的 57.70% ($\chi^2 = 12.155$, $P < 0.001$)。

3 讨论

3.1 溶栓后 2 h NIHSS 评分的影响

急性脑梗死严重程度与静脉溶栓的预后相关^[7],溶栓前神经功能评分是预后不良的重要预测因素^[8]。NIHSS 评分反映神经功能缺损程度,较高水平 NIHSS 评分提示自发性颅内出血的高风险,以及后续发生严重脑水肿的可能,此类患者溶栓效果较差,可严重影响神经功能的恢复^[9]。且溶栓后神经功能缺损越重可预后不良风险^[10]。MURESAN 等^[11]研究发现,溶栓后 1 h 神经功能改善可预测 90 d 后的良好预后,因此可快速识别对静脉溶栓无反应的患者,与徐刚等^[12]的研究结果相似。凌倚峰等^[10]在研究中将是否获得早期症状改善代替 24 h NIHSS 评分纳入多因素回归分析,发现早期症状改善是临床结局良好的独立预测因素。

溶栓后 2 h NIHSS 评分 > 6.50 分组患者早期神经功能改善发生率(10.30%)明显优于 NIHSS 评分 $<$

表1 影响患者静脉溶栓早期预后危险因素的单因素分析结果

危险因素	有效组 (n = 25)	无效组 (n = 54)	t/χ ² 值	P 值
性别(男/女,例)	14/11	32/22	0.075	0.785
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	70.36 ± 10.76	70.91 ± 12.50	0.605	0.851
高血压[例(%)]	14(56.00)	31(57.41)	0.014	0.906
糖尿病[例(%)]	2(8.00)	11(20.37)	1.902	0.145
心房颤动[例(%)]	6(24.00)	23(42.59)	2.543	0.111
卒中病史[例(%)]	4(16.00)	9(16.67)	0.019	1.000
饮酒史[例(%)]	7(28.00)	12(22.22)	0.312	0.576
吸烟史[例(%)]	9(36.00)	12(22.22)	1.662	0.197
DNT[$M(Q_R)$,h]	2.50(2.00)	3.00(2.00)	1.039	0.299
NIHSS 评分[$M(Q_R)$,分]	10.00(9.00)	10.50(8.00)	-0.370	0.711
溶栓前				
溶栓后 2 h	4.00(5.00)	9.50(9.00)	-4.532	<0.001
CT 示低密度影[例(%)]	4(16.00)	10(18.51)	0.074	1.000
溶栓后出血转化[例(%)]	3(12.00)	13(24.07)	1.542	0.248
SBP($\bar{X} \pm s$,mmHg)	142.40 ± 21.51	150.19 ± 22.88	-1.433	0.156
溶栓前				
溶栓后 2 h	138.16 ± 22.84	145.54 ± 20.14	-1.451	0.151
溶栓后 24 h	136.32 ± 18.86	141.39 ± 22.20	-0.988	0.326
DBP 溶栓前($\bar{X} \pm s$,mmHg)	80.76 ± 15.11	86.46 ± 15.76	-1.515	0.130
溶栓后 2 h[$M(Q_R)$,mmHg]	71.00(19.00)	81.50(17.00)	2.257	0.024
溶栓后 24 h($\bar{X} \pm s$,mmHg)	75.92 ± 13.42	80.06 ± 15.10	-1.171	0.245
溶栓前血糖[$M(Q_R)$,mmol/L]	7.10(3.11)	6.80(2.29)	-0.047	0.962
溶栓前血钠($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	139.91 ± 4.42	139.71 ± 4.41	0.211	0.835
溶栓前 WBC[$M(Q_R)$,×10 ⁹ /L]	7.63(3.44)	7.20(3.92)	-0.596	0.551
溶栓前 PLT($\bar{X} \pm s$,×10 ⁹ /L)	199.29 ± 55.05	194.46 ± 68.83	0.308	0.759
Fib[$M(Q_R)$,g/L]	2.56(0.93)	2.38(0.85)	2.4(0.85)	0.551
APTT($\bar{X} \pm s$,s)	27.04 ± 4.25	31.57 ± 6.22	-3.297	0.001
INR[$M(Q_R)$,s]	0.89(0.12)	0.93(0.12)	1.957	0.050
PT[$M(Q_R)$,s]	10.50(1.60)	11.10(1.53)	1.857	0.063
TG($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	1.33 ± 0.75	1.26 ± 0.67	0.447	0.656
TC($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	4.25 ± 1.00	4.18 ± 1.00	0.300	0.766
LDL-C($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	2.59 ± 0.84	2.56 ± 0.92	0.129	0.898
HDL-C($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	1.20 ± 0.36	1.18 ± 0.49	0.123	0.902

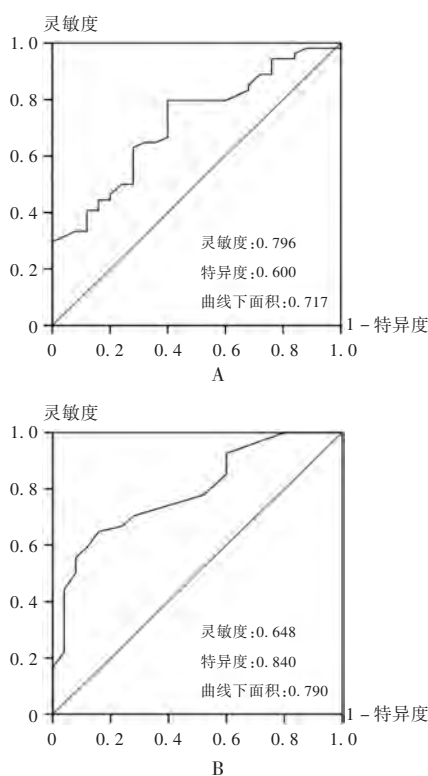
表2 影响患者静脉溶栓后早期神经功能改善的多因素 Logistic

回归分析							
变量	回归系数	标准误	Wald 统计量	P 值	OR	OR 的 95% CI	
2 h NIHSS 评分	0.251	0.077	10.665	0.001	1.285	1.105	1.493
APTT	0.137	0.059	2.295	0.021	1.147	1.020	1.288

6.50 分组(52.50%)。因此,对于急性脑梗死患者,尽早确定对 rt-PA 静脉溶栓无反应(溶栓后 2 h NIHSS > 6.5 分),对下一步采取更为积极的手段以改善其预后至关重要。而对于 rt-PA 静脉溶栓后神经功能早期已改善的患者(溶栓后 2 h NIHSS < 6.5 分),特别是年龄大、基础状况不佳、有潜在肾功能损害易发生造影剂肾病等介入风险较高的患者,应最大程度确保患者安全,而非追求血管的介入开通。

3.2 溶栓前 APTT 水平的影响

急性脑梗死患者静脉溶栓治疗的作用机制是通过激活纤溶系统溶解血栓开通闭塞血管的过程。病理变化过程中伴随着凝血和纤溶系统的相互作用^[13]。通过凝血相关实验室指标,在治疗前判断静脉溶栓预后,对静脉溶栓具有指导意义。目前,关于卒中与凝血功能的研究很多,但预测溶栓后预后的研究较少。洪二春等^[14]研究证实,静脉溶栓后 1 年预后良好的患者纤维蛋白产物(FDP)中位数显著低于预后不良者,并进一步明确了 FDP 的增高与静脉溶栓预后不良呈正相关。杨寓玲等^[15]研究发现,溶栓前 INR 值越高,患者静脉溶栓后 3 个月的死亡率越高,然而其对预后的影响尚不清楚。目前,指南指出,INR > 1.7,PT > 15 s,PLT 小于 100 × 10⁹/L 是静脉溶栓的禁忌证^[3]。MERETOJA 等^[16]研究表明,INR >



A. 溶栓前 APTT 值 B. 溶栓后 2 h NIHSS 评分
图 1 ROC 曲线

1.7 或 $PT > 15$ s 的 152 例患者中有 7 例发生颅内出血,其预后与其他患者并无差异。刘海艳^[17]的研究表明,INR,PLT 等不是预后不良的危险因素,且 APTT 在出血转化单因素分析时有风险($P < 0.05$),但多因素回归分析时无统计学意义。

本研究结果显示,溶栓前 APTT 水平是急性缺血性卒中静脉溶栓影响早期神经功能改善的独立危险因素。溶栓前 APTT 预测早期神经功能改善的最佳分割点为 27.15 s,当 APTT 水平 < 27.15 s 时早期神经功能改善明显好于 APTT > 27.15 s 时。且 APTT 与出血转化的相关性分析结果提示两者无相关性,表明预后不良并不是因为 APTT 延长导致颅内出血所致,推测较高的 APTT 值可能影响凝血与纤溶系统之间的平衡,进而影响闭塞血管的开通,导致了不良预后。因此,溶栓前结合 APTT 值判断患者预后可帮助医师选择进一步的治疗方案。

综上所述,溶栓后 2 h 的 NIHSS 评分和溶栓前 APTT 水平是影响急性缺血性卒中神经功能恢复的独立危险因素。对该类患者应严格掌握静脉溶栓时机及适应证,根据指标变化确定是否需要进一步的血管内治疗,才能使患者更大程度获益。由于本研究属单中心、回顾性研究,样本量相对有限,且只观察了 rt-PA 静脉溶栓的早期预后(溶栓后 24 h),对于更长时间(30 d、3 个月和 1 年)的神经功能改善还需作进一步研究。对于影响 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死预后的因素,还需行大

样本、多中心的研究对以上结论作进一步证实。

参考文献:

- [1] KÜPPER C, HEINRICH J, MÜLLER K, et al. Acute stroke[J]. MMW Fortschr Med, 2019, 161(Suppl 1): 22-31.
- [2] SHIBATA K, HASHIMOTO T, MIYAZAKI T, et al. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: Past and Future[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(3): 242-250.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 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] ÇELİK O, ÇİL C, BİTEKER FS, et al. Early neurological deterioration in acute ischemic stroke[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(3): 245.
- [5] 中国卒中学会科学声明专家组. 急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(3): 267-284.
- [6] YOSHIMURA S, LINDLEY RI, CARCEL C, et al. NIHSS cut point for predicting outcome in supra- vs infratentorial acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2018, 91(18): e1695-e1701.
- [7] BANDETTINI DI POGGIO M, FINOCCHI C, BRIZZO F, et al. Management of acute ischemic stroke, thrombolysis rate, and predictors of clinical outcome [J]. Neurol Sci, 2019, 40(2): 319-326.
- [8] YUE YH, LI ZZ, HU L, et al. Clinical characteristics and risk score for poor clinical outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis therapy[J]. Brain Behav, 2019, 9(4): e01251.
- [9] STRBIAN D, MERETOJA A, PUTAALA J, et al. Cerebral edema in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. Int J Stroke, 2013, 8(7): 529-534.
- [10] 凌倚峰, 程 忻, 杨璐萌, 等. 急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗的临床预后影响因素分析[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(7): 449-453.
- [11] MURESAN IP, FAVROLE P, LEVY P, et al. Very early neurologic improvement after intravenous thrombolysis [J]. Arch Neurol, 2010, 67(11): 1323-1328.
- [12] 徐 刚, 张新江, 陈 斌, 等. 静脉溶栓后早期神经功能改善的急性脑梗死患者预后良好[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(6): 497-500.
- [13] 黄培荣. 血液流变学与凝血功能检测对预防脑血栓的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(6): 702-703.
- [14] 洪二春, 戴李华, 王海嵘, 等. 凝血功能及血栓弹力图在急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后中的预警作用[J]. 东南国防医药, 2018, 20(5): 485-489.
- [15] 杨寓玲. 急性缺血性卒中静脉 rt-PA 溶栓预后的影响因素分析[D]. 康山: 华北理工大学, 2016.
- [16] MERETOJA A, PUTAALA J, TATLISUMAK T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke[J]. Stroke, 2013, 44: 727-733.
- [17] 刘海艳. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化及预后相关危险因素分析[D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2018.

(收稿日期: 2019-03-29; 修回日期: 2019-05-07)