

急性缺血性脑卒中静脉溶栓后神经功能恢复及脑出血转化发生的影响因素分析

陈燕¹ 张秋¹ 尤年兴¹ 王利平²

¹徐州医科大学附属常熟医院,常熟市第二人民医院神经内科,江苏常熟 215501, ²常熟市徐市卫生院内科,江苏常熟 215501

通信作者:尤年兴,Email:younx1320@sina.com

【摘要】目的 分析影响急性缺血性脑卒中(AIS)行重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓后患者神经功能恢复及脑出血转化(HT)发生的危险因素。**方法** 选择2018年3月至2020年1月在徐州医科大学附属常熟医院接受rt-PA溶栓的173例AIS患者作为研究对象,按是否发生HT将患者分为HT组(46例)和非HT组(127例)。收集患者性别、年龄、体重指数(BMI)、既往史(包括吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、脑卒中史、心房颤动、冠心病)、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、溶栓前收缩压、溶栓前舒张压、血红蛋白、血糖、三酰甘油、总胆固醇、溶栓时间、责任梗死、CT低密度灶及估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿酸(SUA)、纤维蛋白原(Fib)等资料,比较是否发生HT组和不同预后患者上述指标的差异;采用多因素Logistic回归分析影响HT发生和患者神经功能恢复的因素。**结果** ①单因素分析显示,HT组eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$): 87.53 ± 14.32 比 121.47 ± 32.49)、SUA($\mu\text{mol/L}$): 324.89 ± 70.43 比 383.08 ± 89.21)均明显低于非HT组(均 $P < 0.05$)、Fib(g/L): 2.99 ± 0.57 比 2.58 ± 0.49)、年龄(岁): 70.32 ± 5.87 比 65.28 ± 7.09)、高血压比例[76.1%(35/46)比51.2%(65/127)]、糖尿病[71.7%(33/46)比48.8%(62/127)]、溶栓前NIHSS(分): 13.42 ± 2.97 比 10.18 ± 1.85)、溶栓时间3.0~4.5 h比例[52.2%(24/46)比38.6%(49/127)]、CT低密度灶比例[50.0%(23/46)比22.0%(28/127)]均明显高于非HT组(均 $P < 0.05$);预后不良组eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$): 92.08 ± 22.37 比 116.59 ± 24.57)、SUA($\mu\text{mol/L}$): 332.58 ± 59.03 比 370.34 ± 63.46)均明显低于预后良好组(均 $P < 0.05$)、Fib(g/L): 2.91 ± 0.46 比 2.68 ± 0.52)、年龄(岁): 71.26 ± 5.42 比 64.08 ± 7.48)、BMI(kg/m^2): 24.32 ± 3.68 比 23.18 ± 3.16)和高血压比例[69.7%(46/66)比50.5%(54/107)]、溶栓前NIHSS(分): 12.98 ± 3.02 比 10.32 ± 2.14)、溶栓时间3.0~4.5 h比例[57.6%(38/66)比32.7%(35/107)]、CT低密度灶比例[40.9%(27/66)比22.4%(24/107)]均明显高于预后良好组(均 $P < 0.05$)。②多因素Logistic回归分析显示,SUA $> 364.5 \mu\text{mol/L}$ 是HT的保护因素[优势比(OR)为0.607,95%可信区间(95%CI)为0.493~0.732, $P = 0.012$],年龄 > 69 岁(OR值为2.470,95%CI为1.438~5.291, $P = 0.020$)、溶栓前NIHSS评分 > 12 分(OR值为5.072,95%CI为1.793~12.468, $P = 0.001$)、发病至溶栓时间3.0~4.5 h是HT发生的独立危险因素(OR值为3.854,95%CI为1.600~5.816, $P = 0.005$)、未观察到eGFR和Fib对HT的独立影响(均 $P > 0.05$);eGFR $> 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (OR值为0.663,95%CI为0.544~0.782, $P = 0.005$)、SUA $> 352.7 \mu\text{mol/L}$ (OR值为0.714,95%CI为0.603~0.825, $P = 0.014$)是预后的保护因素,年龄 > 70 岁(OR值为1.642,95%CI为1.173~3.512, $P = 0.038$)、溶栓前NIHSS评分(OR值为2.108,95%CI为1.356~4.438, $P = 0.022$)、HT(OR值为3.852,95%CI为1.819~9.054, $P = 0.001$)均是预后不良的危险因素。**结论** SUA是AIS患者rt-PA静脉溶栓后发生HT和预后的保护因素,eGFR是预后的保护因素,但与HT无相关性,溶栓前Fib与HT和预后不良均无相关性。

【关键词】 缺血性脑卒中; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 估算的肾小球滤过率; 尿酸; 纤维蛋白原; 出血转化

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200713-00517

Analysis of influencing factors of neurological function recovery and cerebral hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke

Chen Yan¹, Zhang Qiu¹, You Nianxing¹, Wang Liping²

¹Department of Neurology, Changshu Hospital of Xuzhou Medical University, Changshu Second People's Hospital, Changshu 215501, Jiangsu, China; ²Department of Internal Medicine, Xushi Hospital of Changshu City, Changshu 215501, Jiangsu, China

Corresponding author: You Nianxing, Email: younx1320@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of neurological function recovery and occurrence of cerebral hemorrhage transformation (HT) after recombinant tissue-type plasminogen activator (re-PA) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** The 173 patients with AIS who received rt-PA thrombolysis in Changshu Hospital of Xuzhou Medical University from March, 2018 to January, 2020 were selected as research objects, and they were divided into HT group (46 cases) and non HT group (127 cases) according to whether HT occurred. The data such as gender, age, body mass index (BMI), past histories including smoking, drinking, hypertension, diabetes mellitus, stroke, atrial

fibrillation, coronary heart disease, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score before thrombolysis, systolic blood pressure before thrombolysis, diastolic blood pressure before thrombolysis, hemoglobin, blood glucose, triglyceride, total cholesterol, thrombolytic time, responsible infarction, CT low density foci, estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum uric acid (SUA) and fibrinogen (Fib) were collected. The differences of the above indexes were compared between the HT and non HT groups and the patients with different prognosis. The factors influencing the occurrence and neurological function recovery of HT were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** ① Univariate analysis showed that eGFR ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$): 87.53 ± 14.32 vs. 121.47 ± 32.49) and SUA ($\mu\text{mol/L}$: 324.89 ± 70.43 vs. 383.08 ± 89.21) in HT group were significantly lower than those in non HT group (both $P < 0.05$), Fib (g/L : 2.99 ± 0.57 vs. 2.58 ± 0.49), age (years old: 70.32 ± 5.87 vs. 65.28 ± 7.09), hypertension [76.1% (35/46) vs. 51.2% (65/127)], diabetes mellitus [71.7% (33/46) vs. 48.8% (62/127)], NIHSS before thrombolysis (13.42 ± 2.97 vs. 10.18 ± 1.85), proportion of thrombolytic time 3.0–4.5 hours [52.2% (24/46) vs. 38.6% (49/127)], and the proportion of CT low-density lesions [50.0% (23/46) vs. 22.0% (28/127)] in HT group were significantly higher than those in non HT group (all $P < 0.05$). In poor prognosis group, eGFR ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$: 92.08 ± 22.37 vs. 116.59 ± 24.57) and SUA ($\mu\text{mol/L}$: 332.58 ± 59.03 vs. 370.34 ± 63.46) were significantly lower than those in good prognosis group (both $P < 0.05$), Fib (g/L : 2.91 ± 0.46 vs. 2.68 ± 0.52), age (years old: 71.26 ± 5.42 vs. 64.08 ± 7.48), BMI (kg/m^2 : 24.32 ± 3.68 vs. 23.18 ± 3.16), the proportion of hypertension [69.7% (46/66) vs. 50.5% (54/107)], NIHSS before thrombolysis (12.98 ± 3.02 vs. 10.32 ± 2.14), proportion of thrombolytic time 3.0–4.5 hours [57.6% (38/66) vs. 32.7% (35/107)], proportion of CT low-density lesions [40.9% (27/46) vs. 22.4% (24/107)] were significantly higher than those in good prognosis group (all $P < 0.05$). ② Multivariate Logistic regression analysis showed that SUA $> 364.5 \mu\text{mol/L}$ was a protective factor for HT [odds ratio (OR) = 0.607, 95% confidence interval (95%CI) was 0.493–0.732, $P = 0.012$], age > 69 years old (OR = 2.470, 95%CI was 1.438–5.291, $P = 0.020$), NIHSS score before thrombolysis > 12 points (OR = 5.072, 95%CI was 1.793–12.468, $P = 0.001$), and time from onset to thrombolysis 3.0–4.5 hours (OR = 3.854, 95%CI was 1.600–5.816, $P = 0.005$) were independent risk factors for HT. No independent effects of eGFR and Fib on HT were observed (both $P > 0.05$); eGFR $> 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (OR = 0.663, 95%CI was 0.544–0.782, $P = 0.005$) and SUA $> 352.7 \mu\text{mol/L}$ (OR = 0.714, 95%CI was 0.603–0.825, $P = 0.014$) were protective factors for prognosis, and age > 70 years old (OR = 1.642, 95%CI was 1.173–3.512, $P = 0.038$), NIHSS score before thrombolysis (OR = 2.108, 95%CI was 1.356–4.438, $P = 0.022$) and HT (OR = 3.852, 95%CI was 1.819–9.054, $P = 0.001$) were risk factors for poor prognosis. **Conclusion** SUA is protective factor of HT and poor prognosis in patients with AIS after intravenous thrombolysis with rt-PA, eGFR is protective factor of poor prognosis, but it has no correlation with HT, Fib before thrombolysis has no correlation with HT and poor prognosis.

[Key words] Ischemic stroke; Recombinant tissue-type plasminogen activator; Estimated glomerular filtration rate; Uric acid; Fibrinogen; Hemorrhagic transformation

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200713-00517

急性缺血性脑卒中(AIS)发病率、致死率、致残率和复发率高,成为影响我国中老年人群生活质量的重要因素。静脉溶栓可快速开通责任血管,恢复梗死区域血流灌注,改善AIS患者预后,广泛用于早期AIS的临床治疗,但可能增加出血性转化(HT)的发生率^[1]。研究显示,静脉溶栓对无症状性HT患者影响较小,但会显著增加严重HT的发生率,易导致患者神经功能恶化和病死率增加,早期识别HT的危险因素并给予针对性干预对减少HT尤其是严重HT的发生有重要意义^[2]。既往有研究显示,肾功能障碍的AIS患者预后较差,但目前溶栓指南的禁忌证并不包括肾功能障碍,因此肾功能障碍对AIS患者预后的影响尚未达成共识,需要进一步研究^[3]。近年来血尿酸(SUA)与AIS的关系引起学者们的广泛关注,有研究显示,SUA可改善再灌注引发的氧化应激,有利于改善溶栓患者的预后^[4]。1986年Collen等^[5]发现纤维蛋白原(Fib)与溶栓后HT相关,但与何明等^[6]的研究结果并不一致。本研究观察估算的肾小球滤过率(eGFR)、SUA、Fib对AIS患者

重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓后神经功能恢复及脑HT发生的预测价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2018年3月至2020年1月在本院接受rt-PA溶栓的AIS患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①综合临床症状、体征和影像学检查结果符合AIS的诊断标准^[7];②年龄50~80岁,性别不限;③患者出现症状至溶栓时间 $< 4.5 \text{ h}$,未接受过抗血小板、降纤溶、溶栓、抗凝等治疗;④未服用过降低SUA的药物。

1.1.2 排除标准:①合并严重心、肝、肾等器官功能障碍;②合并脑血管畸形、脑动脉瘤、颅内出血、颅脑损伤、昏迷或伴癫痫发作;③既往有颅脑手术史、颅内出血史(包括可疑蛛网膜下腔出血);④合并活动性溃疡或出血性疾病;⑤存在凝血功能异常;⑥中毒、感染、肿瘤等疾病;⑦合并肾脏疾病;⑧服用利尿剂、别嘌醇、秋水仙碱等影响SUA水平的药物;⑨发病前有精神疾病;⑩拟纳入或已纳入其他临床研究。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并通过医院伦理委员会的批准(审批号:2017-CSEY-KY-003),对患者采取的治疗和检测得到过患者或其家属的知情同意。

1.2 一般资料及研究分组: 共纳入患者 173 例,其中男性 102 例,女性 71 例;年龄 52~78 岁,平均(66.38±8.72)岁。将患者按是否发生 HT 分为 HT 组(46 例)和非 HT 组(127 例)。

1.3 治疗方法: 患者均在 4.5 h 内给予 rt-PA 溶栓治疗,常规给予抗栓、清除氧自由基、调脂、抗血小板聚集治疗,总剂量 0.9 mg/kg,总剂量的 10% 1 min 内静脉推注给药,剩余剂量加入到 40 mL 生理盐水中静脉滴注(静滴)1 h。

1.4 临床资料收集: 患者入院后均接受常规生命体征监测;抽取静脉血,采用全自动生化仪测定 SUA 和血肌酐(SCr)水平;采用全自动凝血分析仪测定 Fib 水平;计算 eGFR。溶栓后 24 h 行 CT 检查。3 个月时对患者进行随访,采用改良 Rankin 量表(mRS)^[8]评估患者预后,以 mRS 评分≤2 分定义为预后良好, mRS 评分>2 分定义为预后不良;观察是否发生 HT 两组及不同预后两组患者性别、年龄、体重指数(BMI)、既往史(吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、脑卒中史、心房颤动、冠心病)、溶栓前收缩压、溶栓前舒张压、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血红蛋白、血糖、三酰甘油、总胆固醇、溶栓时间及责任梗死、CT 低密度灶比例和 eGFR、SUA、Fib 水平的差异。将患者按预后分

为存活组和死亡组。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)确定最佳截断值,采用多因素 Logistic 回归分析筛选 AIS 患者发生 HT 和预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT 发生情况: 173 例患者发生 HT 46 例, HT 发生率为 26.59%,其中出血性梗死(HI)43 例,脑实质内血肿(PT)3 例;发生时间<24 h 31 例,24~48 h 11 例,48~72 h 4 例。

2.2 影响 HT 发生的单因素和多因素分析

2.2.1 单因素分析(表 1): HT 组 eGFR、SUA 均明显低于非 HT 组(均 $P<0.05$), Fib 水平、年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、卒中史和冠心病比例、溶栓前 NIHSS 评分、血糖、总胆固醇以及溶栓时间 3.0~4.5 h 比例、CT 低密度灶患者比例均明显高于非 HT 组(均 $P<0.05$)。两组性别、BMI、饮酒史、心房颤动比例、溶栓前收缩压、溶栓前舒张压、血红蛋白、三酰甘油、责任梗死患者比例比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2.2 多因素分析(表 2;图 1): 采用 ROC 曲线计算 eGFR、SUA、Fib、年龄、溶栓前 NIHSS 评分、血糖、总胆固醇等计量资料的截断值,其中 eGFR 为 105.3 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², SUA 为 364.5 μmol/L, Fib 为

表 1 是否发生 HT 两组 AIS 行 rt-PA 静脉溶栓患者基本特征比较

项目	HT 组 (46 例)	非 HT 组 (127 例)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	项目	HT 组 (46 例)	非 HT 组 (127 例)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	70.32±5.87	65.28±7.09	-2.632	0.011	溶栓前 NIHSS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	13.42±2.97	10.18±1.85	2.810	0.007
性别(例)			1.014	0.314	血红蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$)	143.59±33.26	145.87±41.89	-0.534	0.596
男性	30	72			血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	8.31±1.73	7.23±1.54	3.191	0.002
女性	16	55			三酰甘油(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.72±0.53	1.59±0.61	0.772	0.444
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.87±4.08	23.42±3.53	0.469	0.641	总胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.67±1.32	3.98±0.82	2.147	0.036
既往史[% (例)]					溶栓时间[% (例)]			11.776	0.001
吸烟史	65.2(30)	39.4(50)	7.862	0.005	≤3.0 h	47.8(22)	61.4(78)		
饮酒史	67.4(31)	55.1(70)	2.093	0.148	3.0~4.5 h	52.2(24)	38.6(49)		
高血压	76.1(35)	51.2(65)	8.588	0.003	责任梗死[% (例)]			1.192	0.275
糖尿病	71.7(33)	48.8(62)	7.165	0.007	前循环	52.2(24)	61.4(78)		
脑卒中史	23.9(11)	8.7(11)	7.077	0.008	后循环	47.8(22)	38.6(49)		
心房颤动	28.3(13)	18.1(23)	2.099	0.153	CT 低密度灶[% (例)]	50.0(23)	22.0(28)	12.692	0.001
冠心病	26.1(12)	13.4(17)	3.904	0.048	eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² , $\bar{x}\pm s$)	87.53±14.32	121.47±32.49	-5.038	0.001
溶栓前血压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)					SUA(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	324.89±70.43	383.08±89.21	-4.287	0.001
收缩压	153.87±21.97	149.85±18.65	0.699	0.488	Fib(g/L, $\bar{x}\pm s$)	2.99±0.57	2.58±0.49	3.486	0.001
舒张压	89.07±9.13	88.13±8.28	0.391	0.697					

注: HT 为出血性转化, AIS 为急性缺血性卒中, rt-PA 为重组组织型纤溶酶原激活剂, BMI 为体重指数, NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表, eGFR 为估算的肾小球滤过率, SUA 为血尿酸, Fib 为纤维蛋白原; 1 mmHg=0.133 kPa

2.8 g/L, 年龄为69岁, 溶栓前NIHSS评分为12分, 血糖为7.8 mmol/L, 总胆固醇为4.3 mmol/L。以是否发生HT为因变量, 将单因素分析中有统计学意义的变量赋值后的自变量eGFR($\geq 105.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}=0$, $< 105.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}=1$), SUA($\leq 364.5 \mu\text{mol/L}=0$, $> 364.5 \mu\text{mol/L}=1$), Fib($\leq 2.8 \text{ g/L}=0$, $> 2.8 \text{ g/L}=1$), 年龄(≤ 69 岁=0, > 69 岁=1), 吸烟史(否=0, 是=1), 高血压(否=0, 是=1), 糖尿病史(否=0, 是=1), 卒中史(否=0, 是=1), 冠心病史(否=0, 是=1), 溶栓前NIHSS评分(≤ 12 分=0, > 12 分=1), 血糖($\leq 7.8 \text{ mmol/L}=0$, $> 7.8 \text{ mmol/L}=1$), 总胆固醇($\leq 4.3 \text{ mmol/L}=0$, $> 4.3 \text{ mmol/L}=1$), 溶栓时间($\leq 3 \text{ h}=0$, $3 \sim 4.5 \text{ h}=1$), CT低密度灶(否=0, 是=1)引入二分类多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄 > 69 岁、溶栓前NIHSS评分 > 12 分、发病至溶栓时间 $3.0 \sim 4.5 \text{ h}$ 是影响HT发生的危险因素(均 $P < 0.05$), SUA $> 364.5 \mu\text{mol/L}$ 是HT的保护因素($P < 0.05$), 未观察到eGFR和Fib对HT的独立影响($P > 0.05$)。

表2 影响HT发生的多因素 Logistic 回归分析

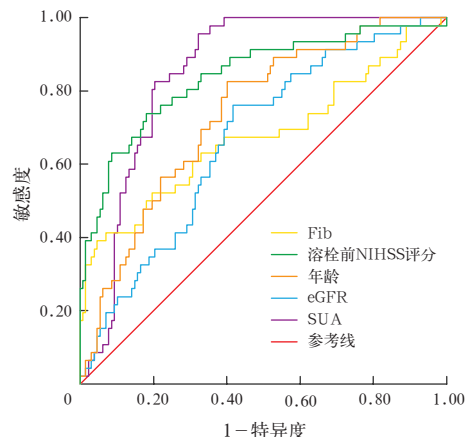
自变量	β 值	s_e	χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄 > 69 岁	0.714	0.168	5.436	0.02	2.47	1.438 ~ 5.291
溶栓前NIHSS评分 > 12 分	1.083	0.285	10.194	0.001	5.072	1.793 ~ 12.468
发病至溶栓时间 $3.0 \sim 4.5 \text{ h}$	0.924	0.204	7.736	0.005	3.854	1.600 ~ 5.816
SUA $> 364.5 \mu\text{mol/L}$	-0.825	0.231	6.345	0.012	0.607	0.493 ~ 0.732

注: HT为出血性转化, NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表, SUA为尿酸, OR为优势比, 95%CI为95%可信区间

表3 影响AIS行rt-PA静脉溶栓患者神经功能恢复的单因素分析

项目	预后不良组 (66例)	预后良好组 (107例)	t/ χ^2 值	P值	项目	预后不良组 (66例)	预后良好组 (107例)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	71.26 \pm 5.42	64.08 \pm 7.48	2.716	0.009	血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	141.67 \pm 35.49	146.26 \pm 6.85	-0.333	0.740
性别(例)			5.084	0.024	血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.42 \pm 1.52	7.08 \pm 1.37	2.439	0.018
男性	46	56			三酰甘油(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.67 \pm 0.61	1.60 \pm 0.58	0.183	0.856
女性	20	51			总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.32 \pm 1.28	4.20 \pm 1.43	0.509	0.613
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.32 \pm 3.68	23.18 \pm 3.16	2.042	0.046	溶栓时间[% (例)]			10.348	0.001
既往史[% (例)]					$\leq 3.0 \text{ h}$	42.4(28)	67.3(72)		
吸烟史	34.8(23)	53.2(57)	6.710	0.010	$3.0 \sim 4.5 \text{ h}$	57.6(38)	32.7(35)		
饮酒史	53.3(35)	61.7(66)	1.258	0.262	责任梗死[% (例)]			1.691	0.193
高血压	69.7(46)	50.5(54)	6.189	0.013	前循环	65.2(43)	55.1(59)		
糖尿病	68.2(45)	46.7(50)	7.588	0.006	后循环	34.8(23)	44.9(48)		
脑卒中史	22.7(15)	6.5(7)	9.634	0.002	CT低密度灶[% (例)]	40.9(27)	22.4(24)	6.705	0.010
心房颤动	28.8(19)	15.9(17)	4.122	0.042	HT[% (例)]	40.9(27)	17.8(19)	11.210	0.001
冠心病	21.2(14)	14.0(15)	1.514	0.219	eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	92.08 \pm 22.37	116.59 \pm 24.57	-2.481	0.016
溶栓前NIHSS评分(分, $\bar{x} \pm s$)	12.98 \pm 3.02	10.32 \pm 2.14	2.837	0.006	SUA($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	332.58 \pm 59.03	370.34 \pm 63.46	-2.250	0.029
溶栓前血压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)					Fib(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.91 \pm 0.46	2.68 \pm 0.52	2.182	0.034
收缩压	155.68 \pm 23.48	148.42 \pm 29.08	0.968	0.337					
舒张压	88.67 \pm 8.54	88.93 \pm 7.14	-0.074	0.941					

注: AIS为急性缺血性卒中, rt-PA为重组组织型纤溶酶原激活剂, BMI为体重指数, NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表, HT为出血性转化, eGFR为估算的肾小球滤过率, SUA为尿酸, Fib为纤维蛋白原; 1 mmHg=0.133 kPa



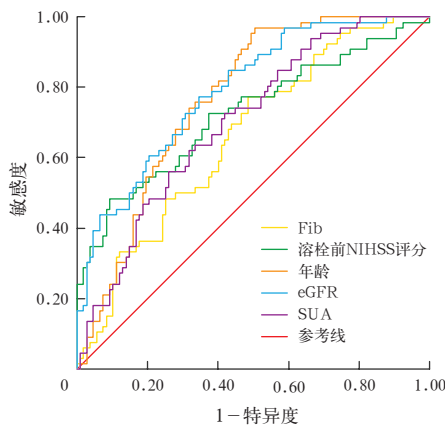
注: eGFR为估算的肾小球滤过率, SUA为尿酸, Fib为纤维蛋白原, NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表, AIS为急性缺血性卒中, HT为出血性转化, ROC曲线为受试者工作特征曲线; 1 mmHg=0.133 kPa

图1 eGFR、SUA、Fib、年龄、溶栓前NIHSS评分预测AIS行静脉溶栓患者发生HT的ROC曲线

2.3 影响患者预后的单因素和多因素分析

2.3.1 单因素分析(表3): 溶栓后3个月, mRS ≤ 2 分预后良好患者为107例, mRS > 2 分预后不良患者为66例。单因素分析显示, 预后不良组eGFR、SUA均明显低于预后良好组(均 $P < 0.05$), Fib水平、年龄、BMI和高血压、脑卒中史、糖尿病、心房颤动比例、溶栓前NIHSS、血糖以及溶栓时间 $3.0 \sim 4.5 \text{ h}$ 、CT低密度灶、HT患者比例均明显高于预后良好组(均 $P < 0.05$)。不同预后两组患者饮酒史、冠心病比例和溶栓前舒张压、溶栓前收缩压、血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇以及责任梗死患者比例比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3.2 多因素分析(图2,表4):以是否预后不良为因变量,将单因素分析有意义的自变量赋值:eGFR($\leq 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}=0, > 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}=1$)、SUA($\leq 352.7 \mu\text{mol/L}=0, > 352.7 \mu\text{mol/L}=1$)、Fib($\leq 2.8 \text{ g/L}=0, > 2.8 \text{ g/L}=1$)、年龄($\leq 70 \text{ 岁}=0, > 70 \text{ 岁}=1$)、性别(女性=0,男性=1)、吸烟史(否=0,是=1)、高血压(否=0,是=1)、糖尿病(否=0,是=1)、卒中史(否=0,是=1)、心房颤动(否=0,是=1)、溶栓前NIHSS评分($\leq 12 \text{ 分}=0, > 12 \text{ 分}=1$)、血糖($\leq 7.7 \text{ mmol/L}=0, > 7.7 \text{ mmol/L}=1$)、溶栓时间($\leq 3 \text{ h}=0, 3 \sim 4.5 \text{ h}=1$)、CT低密度灶(否=0,是=1)、HT(否=0,是=1),将赋值后的自变量引入二分类多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄 >70 岁、溶栓前NIHSS评分、HT是患者预后不良的危险因素(均 $P < 0.05$),eGFR $> 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、SUA $> 352.7 \mu\text{mol/L}$ 是预后的保护因素(均 $P < 0.05$)。



注:eGFR为估算的肾小球滤过率,SUA为血尿酸,Fib为纤维蛋白原,NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表,AIS为急性缺血性脑卒中,ROC为受试者工作特征曲线

图2 eGFR、SUA、Fib、年龄、溶栓前NIHSS评分预测AIS行静脉溶栓患者预后不良的ROC曲线

表4 影响AIS行rt-PA静脉溶栓患者神经功能恢复的多因素分析

自变量	β 值	s_e	χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄 >70 岁	0.632	0.117	4.296	0.038	1.642	1.173 ~ 3.512
溶栓前NIHSS评分	0.718	0.143	5.246	0.022	2.108	1.356 ~ 4.438
HT	1.058	0.226	13.285	0.001	3.852	1.819 ~ 9.054
eGFR $> 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	-0.854	0.173	7.736	0.005	0.663	0.544 ~ 0.782
SUA $> 352.7 \mu\text{mol/L}$	-0.785	0.168	6.054	0.014	0.714	0.603 ~ 0.825

注:AIS为急性缺血性脑卒中,rt-PA为重组组织型纤溶酶原激活剂,NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表,HT为出血性转化,eGFR为估算的肾小球滤过率,SUA为血尿酸,OR为优势比,95%CI为95%可信区间

3 讨论

eGFR是评估肾功能障碍的重要指标,研究显示,

肾功能障碍与AIS发生风险增加有关,但与AIS患者静脉溶栓结局的关系目前尚存在争议^[9]。Lo等^[10]以eGFR $< 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 为评估肾功能障碍的标准,结果显示,有无肾功能障碍患者3个月神经功能、溶栓后24hNIHSS评分、30d病死率和HT发生率等均无明显差异,因此认为肾功能障碍不影响溶栓结局和HT发生。Lyrer等^[11]的研究则显示,eGFR与患者3个月病死率相关,但与HT发生无关。日本的一项rt-PA溶栓研究显示,eGFR与患者HT和3个月预后不良相关^[12]。Carr等^[13]研究显示,eGFR降低患者的出血发生率虽然优于eGFR正常者,但两者出血发生率比较差异无统计学意义。本研究结果显示,eGFR与HT不存在相关性,但与患者3个月神经功能恢复存在相关性,eGFR $> 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 患者的预后优于eGFR $\leq 102.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 者,结果提示eGFR与患者3个月预后相关,但与HT无关,与Lyrer等^[11]研究结果类似。eGFR降低导致预后不良的原因可能与患者脑血管内皮介导的慢性微血管损伤(如脑白质病变、腔隙性梗死等)有关,这些因素导致eGFR降低患者更易受到再灌注损伤,预后欠佳。既往研究表明,肾功能不全可能导致rt-PA代谢障碍,血药浓度降低缓慢,增加出血风险^[14],但本研究未观察到eGFR与HT的相关性,结果提示对eGFR降低患者行静脉溶栓不会增加HT风险。

SUA是内源性和外源性嘌呤的代谢产物,嘌呤代谢紊乱可致高尿酸血症,也是体内重要的抗氧化剂和自由基清除剂^[15]。SUA与AIS关系较为复杂,研究显示,高尿酸血症可提高炎症因子表达水平,通过炎症损伤破坏血管内皮细胞,增加心脑血管事件的发生风险,但另一方面SUA又有抗炎特性和抗动脉粥样硬化的作用^[16]。有研究指出,AIS患者血清SUA水平与病情严重程度呈正相关,且AIS急性期血清SUA水平升高对患者病情有保护作用^[17]。基础研究显示,外源性SUA可改善AIS实验动物的神经功能^[18]。临床研究显示,接受静脉溶栓的AIS患者,UA基线水平升高与3个月mRS改善独立相关^[19]。但也有研究显示,SUA是AIS预后不良的危险因素^[20]。因此探讨SUA与溶栓结局之间的关系可能为患者溶栓后干预措施制订提供新的思路。本研究结果显示,SUA对HT和3个月预后均有保护作用,提示,AIS急性期SUA水平升高可降低患者HT的发生率和促进神经功能恢复,是临床预后良好的预测因素,这可能与其有效的抗氧化能力有关。

Fib 是凝血系统的重要组成部分,在体内可迅速参与凝血、止血等病理过程,rt-PA 遇到交联的纤维蛋白后被激活,并进一步激活纤溶酶对交联蛋白进行降解,继而溶解血栓,研究显示,使用 rt-PA 后循环系统中未交联 Fib 大量降低,导致患者 Fib 水平显著降低,出血风险增加^[21]。此外,Fib 降解产物进一步干扰血小板功能,导致机体凝血功能异常。马国重等^[22]发现,溶栓后 Fib 水平降低是 HT 的危险因素。本研究显示,溶栓前 Fib 水平与 HT 和 3 个月时 mRS 功能改善均无相关性,提示应观察 AIS 患者的 Fib 动态水平,而不能将溶栓前 Fib 水平作为预测指标。

综上所述,SUA 是 AIS 患者 HT 和预后的保护性因素,eGFR 是预后的保护性因素,但与 HT 无相关性,溶栓前 Fib 与 HT 和预后均无相关性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高峰,刘亦华,王旭磊,等.瑞替普酶治疗不同时间窗急性缺血性脑卒中的疗效评价[J].中华危重病急救医学,2016,28(11):1029-1031. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.018. Gao F, Liu YH, Wang XL, et al. Efficacy of reteplase in the treatment of acute ischemic stroke at different therapeutic time windows [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (11): 1029-1031. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.018.
- [2] 邱焕,刘文平,余日胜.磁敏感加权成像联合血小板分布宽度在急性脑梗死患者静脉溶栓治疗中的应用价值研究[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(1):88-92. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.024. Qiu H, Liu WP, Yu RS. A study on application value of susceptibility weighted imaging combined with platelet distribution width in intravenous thrombolysis for treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2019, 26 (1): 88-92. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.024.
- [3] 张萃萍,欧阳晓春,余小骊,等.中老年人群肾小球滤过率与急性缺血性脑卒中的关系[J].上海交通大学学报(医学版),2019,39(1):65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.01.012. Zhang CP, Ouyang XC, Yu XL, et al. Relationship between glomerular filtration rate and acute ischemic stroke in middle-aged and elderly population [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2019, 39 (1): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.01.012.
- [4] 王琰,李伟,杨骏,等.不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后关系的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(10):6-9,14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.002. Wang Y, Li W, Yang J, et al. Research progress on gender-specific relations of serum uric acid level to onset risk and prognosis of ischemic stroke [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneumal Vasc Dis, 2019, 27 (10): 6-9, 14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.002.
- [5] Collen D, Stump DC, Van de Werf F. Coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction by intravenous infusion of synergic thrombolytic agents [J]. Am Heart J, 1986, 112 (5): 1083-1084. DOI: 10.1016/0002-8703(86)90323-6.
- [6] 何明,何继荣,宋永建.血清同型半胱氨酸、纤维蛋白原与急性缺血性脑卒中预后的相关性研究[J].海南医学,2016,27(19):3124-3126. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.19.009. He M, He JR, Song YJ. Relationship of prognosis with homocysteine and fibrinogen in patients with acute ischemic stroke [J]. Hainan Med J, 2016, 27 (19): 3124-3126. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.19.009.
- [7] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):897-901. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015. Zhong D, Zhang ST, Wu B. Interpretation of "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018" [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2019, 19 (11): 897-901. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015.
- [8] 朱森,徐树军,罗璇,等.急性脑卒中发病后认知功能改变的患者 MRS 与 MoCA 得分相关性分析[J].医学综述,2020,26(1):164-168. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.01.032. Zhu M, Xu SJ, Luo X, et al. Correlation between MRS and MoCA scores in patients with cognitive impairment after acute stroke [J]. Med Recapitulate, 2020, 26 (1): 164-168. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.01.032.
- [9] 裴洪菲,佟旭,于萍,等.估算肾小球滤过率下降与急性缺血性卒中患者静脉溶栓后结局相关性研究的 meta 分析[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(5):388-394. Pei HF, Tong X, Yu P, et al. The relationship of decreased estimated glomerular filtration rate and outcome of patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis: a meta-analysis [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2019, 36 (5): 388-394.
- [10] Lo WT, Cheung CY, Li CK, et al. Thrombolysis in chinese ischemic stroke patients with renal dysfunction [J]. Interv Neurol, 2015, 3 (2): 101-106. DOI: 10.1159/000375466.
- [11] Lyrer PA, Fluri F, Gislser D, et al. Renal function and outcome among stroke patients treated with IV thrombolysis [J]. Neurology, 2008, 71 (19): 1548-1550. DOI: 10.1212/01.wnl.00000338459.82173.78.
- [12] Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, et al. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry [J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 31 (2): 123-129. DOI: 10.1159/000321516.
- [13] Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, et al. Influence of renal impairment on outcome for thrombolysis-treated acute ischemic stroke: ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) post hoc analysis [J]. Stroke, 2017, 48 (9): 2605-2609. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017808.
- [14] 熊莉君,张临洪.急性脑梗死出血转化危险因素研究[J].中国全科医学,2014,17(15):1707-1709,1722. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.15.005. Xiong LJ, Zhang LH. Risk factors for hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction [J]. Chin Gen Prac, 2014, 17 (15): 1707-1709, 1722. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.15.005.
- [15] 李永姝,李旭,王晶,等.血清尿酸水平对脑卒中患者预后影响的探讨[J].实用检验医师杂志,2013,5(3):137-141. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.002. Li YS, Li X, Wang J, et al. The influence of serum uric acid levels on the prognosis of patients with stroke [J]. Chin J Clin Pathol, 2013, 5 (3): 137-141. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.002.
- [16] 李鹤婷,徐艳红,杨嘉君. rt-PA 静脉溶栓脑梗死患者治疗前血清胆红素、尿酸水平与早期神经功能改善情况及预后的关系[J].山东医药,2017,57(27):43-45. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.27.012. Li HT, Xu YH, Yang JJ. Relationship between serum bilirubin and uric acid levels before treatment and early neurological improvement and prognosis in patients with cerebral infarction treated by rt-PA intravenous thrombolysis [J]. Shandong Med J, 2017, 57 (27): 43-45. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.27.012.
- [17] 范琳,黄晶,吴正刚,等.尿酸与缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓预后:前瞻性研究[J].中风与神经疾病杂志,2018,35(1):48-51. Fan L, Huang J, Wu ZG, et al. Association between serum uric acid levels and outcome in stroke patients with rt-PA intravenous thrombolysis: a prospective study [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35 (1): 48-51.
- [18] Romanos E, Planas AM, Amaro S, et al. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27 (1): 14-20. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600312.
- [19] 赵丽静.血清尿酸与急性脑梗死尿酸酶溶栓的相关性研究[J].中国临床医生杂志,2017,45(3):65-67. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.03.023. Zhao LJ. Correlation between serum uric acid and urokinase thrombolysis in acute cerebral infarction [J]. Chin J Clin, 2017, 45 (3): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.03.023.
- [20] 刘宣,潘耀明,王海嵘,等.尿酸对溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者预后的影响[J].中国急救医学,2013,33(5):420-423. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.5.009. Liu X, Pan SM, Wang HR, et al. Prognostic significance of uric acid in the patients with acute ischemic stroke treated with thrombolysis [J]. Chin J Crit Care Med, 2013, 33 (5): 420-423. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.5.009.
- [21] 张占华.重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活剂静脉溶栓对高龄急性脑梗死患者神经功能的影响[J].实用临床医药杂志,2019,23(9):52-54,58. DOI: 10.7619/jcmp.201909015. Zhang ZH. Effect of intravenous thrombolysis by recombinant human tissue fibrinogen activator on neurological function in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. J Clin Med Pract, 2019, 23 (9): 52-54, 58. DOI: 10.7619/jcmp.201909015.
- [22] 马国重,崔芳,鲁向辉,等.纤维蛋白原与缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化相关性分析[J].中华保健医学杂志,2017,19(4):322-325. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2017.04.014. Ma GZ, Cui F, Lu XH, et al. The relationship between plasma fibrinogen and haemorrhagic transformation in cerebral rt-PA thrombolysis [J]. Chin Health Care Med, 2017, 19 (4): 322-325. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2017.04.014.

(收稿日期:2020-07-13)