

急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的研究

郑晶, 杨斐斐, 占茂芳, 何丹丹, 陶小明, 柯应兵, 黄毅, 左靖, 万跃

湖北省第三人民医院, 湖北 武汉 430000

摘要:目的 探讨发病 6 h 内静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者发生早期神经功能恶化(END) 的危险因素。方法 回顾性分析 2017 年 7 月至 2019 年 8 月该科收治的 151 例发病 6 h 内进行静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者的临床资料, 以溶栓后 24 h 内美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) 较前增加 ≥ 4 分作为 END 标准将患者分为恶化组与非恶化组, 应用多因素 logistic 回归分析溶栓后 END 的危险因素。结果 151 例患者中恶化组 26 例, 非恶化组 125 例。恶化组患者的年龄、NIHSS 评分、房颤患病率高于非恶化组 ($P < 0.05$); 发病到静脉溶栓时间(OTT) 低于非恶化组 ($P < 0.05$); 两组患者的 TOAST 分型比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。logistic 回归分析结果显示, NIHSS 评分 ($OR = 1.124$, $95\% CI = 1.007 \sim 1.254$)、房颤 ($OR = 6.425$, $95\% CI = 1.230 \sim 33.561$)、收缩压 ($OR = 1.031$, $95\% CI = 1.001 \sim 1.063$)、冠心病 ($OR = 0.072$, $95\% CI = 0.006 \sim 0.904$) 与溶栓后 END 显著相关 ($P < 0.05$)。结论 高 NIHSS 评分、房颤及高收缩压患者静脉溶栓后发生 END 风险大。

关键词:急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 早期神经功能恶化

中图分类号: R743.3

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.011

Early neurological deterioration after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke

ZHENG Jing, YANG Fei-Fei, ZHAN Mao-Fang, HE Dan-Dan, TAO Xiao-Ming, KE Ying-Bing, HUANG Yi, ZUO Jing, WAN Yue.
The Third People's Hospital Of Hubei Province, Wuhan, Hubei 430000, China

Corresponding author: ZOU Jing, Email: 22812954@qq.com

Abstract: Objective To investigate the risk factors for early neurological deterioration (END) after intravenous thrombolysis within 6 hours after onset in patients with acute ischemic stroke. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 151 patients with acute ischemic stroke who were treated with intravenous thrombolysis within 6 hours after onset in our department from July 2017 to August 2019. END was defined as an increase of ≥ 4 points in National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) within 24 hours after thrombolysis, and according to such criteria, the patients were divided into deterioration group and non-deterioration group. The multivariate logistic regression analysis was used to identify the risk factors for END after thrombolysis. **Results** Of all 151 patients, there were 26 in the deterioration group and 125 in the non-deterioration group. Compared with the non-deterioration group, the deterioration group had significantly higher age, NIHSS score, and prevalence rate of atrial fibrillation ($P < 0.05$) and a significantly shorter onset-to-treatment time ($P < 0.05$), and there was also a significant difference in TOAST typing between the two groups ($P < 0.05$). The logistic regression analysis showed that NIHSS score (odds ratio [OR] = 1.124, 95% confidence interval [CI]: 1.007 – 1.254, $P < 0.05$), atrial fibrillation ($OR = 6.425$, 95% CI : 1.230 – 33.561, $P < 0.05$), systolic pressure ($OR = 1.031$, 95% CI : 1.001 – 1.063, $P < 0.05$), and coronary heart disease ($OR = 0.072$, 95% CI : 0.006 – 0.904, $P < 0.05$) were significantly associated with END after intravenous thrombolysis. **Conclusions** Patients with high NIHSS score, atrial fibrillation, and high systolic blood

收稿日期: 2019-11-28; 修回日期: 2020-05-28

作者简介: 郑晶(1993-), 女, 住院医师 硕士学位, 主要从事脑血管病研究。

通信作者: 左靖(1977-), 男, 神经内科主任, 硕士学位, 主要从事脑血管病介入治疗研究。Email: 22812954@qq.com

pressure have a high risk of END after intravenous thrombolysis.

Key words: acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; early neurological deterioration

静脉溶栓是急性缺血性脑卒中安全有效的治疗方法^[1],能增加患者良好临床结局的概率,但仍有 2.2%~37.5% 的患者溶栓后 24 h 内发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)^[2],而 END 与患者不良预后相关。END 没有统一的定义,目前研究多以静脉溶栓后 24 h 内美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分较入院时增加 ≥ 4 分或死亡作为溶栓后 END 的标准^[3],但 Siegler 等^[4]认为将 END 定义为 24 h 内 NIHSS 评分增加 ≥ 2 分较 ≥ 4 分能更准确的预测住院期间死亡率。本研究通过回顾性分析我科收治的发病 6 h 内静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者的临床资料,分析溶栓后 END 的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象与治疗方法

选取 2017 年 7 月至 2019 年 8 月我科收治的发病 6 h 内进行静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者 151 例。

纳入标准:①年龄大于 18 岁;②急性缺血性脑卒中,入院时存在神经功能缺损,头颅 CT 排除出血;③发病时间 6 h 内;④患者或家属同意溶栓。

排除标准:①发病时间大于 6 h;②活动性出血、既往颅内出血病史、近 3 月严重头颅外伤史或卒中史、巨大颅内动脉瘤、凝血功能异常、严重肝肾功能损害、近期消化道或泌尿系出血病史等其他静脉溶栓禁忌证;③患者或家属拒绝静脉溶栓。

2017 年 7 月至 2018 年 9 月患者在发病 4.5 h 内予以阿替普酶(勃林格殷格翰公司,德国)0.6~0.9 mg/kg 静脉溶栓,最大剂量 90 mg/kg,10% 在 1 min 内静脉推注,剩余 90% 在 1 h 内静脉泵完;2018 年 9 月后根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》发病 6 h 内患者可给予尿激酶(天津生物化学制药有限公司)100 万 IU,溶于生理盐水 100 ml 内持续静脉滴注 30 min。

1.2 临床资料与评价指标

收集所有患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、既往史(高血压,糖尿病,冠心病,房颤,脑梗死病史)、既往服用抗血小板聚集药物及他汀药物情况、病前改良 Rankin 量表评分(modified Rankin Scale, mRS)、NIHSS 评分、收缩压、舒张压、血糖、入院到静脉溶栓时间(door to needle times, DNT)、发病到静脉溶栓时间(onset to treatment times, OTT)、TOAST 分型(大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性脑梗死型、其他病因或原因不明的卒中)、溶栓用药(阿替普酶、尿激酶)等资料。

静脉溶栓后 24 h 内 NIHSS 评分较前增加 ≥ 4 分或死亡即为 END。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料采用均数(四分位数)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验或连续校正的卡方检验或 Fisher 精确概率检验。将单因素分析具有统计学意义的指标及临床可能的危险因素均纳入 logistic 回归方程中进行多因素分析探讨溶栓后 END 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究共纳入 151 例发病 6 h 内进行静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者,其中恶化组 26 例,非恶化组 125 例。恶化组患者的年龄、NIHSS 评分、房颤患病率高于非恶化组($P < 0.05$);OTT 低于非恶化组($P < 0.05$);两组患者的 TOAST 分型比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的性别、吸烟史、饮酒史、血糖、收缩压、舒张压、DNT、高血压病史、高脂血症病史、糖尿病病史、脑梗死病史、冠心病病史、既往服用抗血小板聚集药物、既往服用他汀药物、病前 mRS 评分、溶栓药物比较,均无明显差异($P > 0.05$)。见表 1。

表1 恶化组与非恶化组患者的基线资料 [n(%); $\bar{x}\pm s$]

指标	恶化组(n=26)	非恶化组(n=125)	t/Z/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	72.1 \pm 9.5	67.0 \pm 11.1	-2.196	0.030
男性	15(57.7)	70(56.0)	0.025	0.874
吸烟	8(30.8)	39(31.2)	0.002	0.966
饮酒	6(23.1)	30(24.0)	0.010	0.920
高血压	16(61.5)	92(73.6)	1.537	0.215
糖尿病	2(7.7)	17(13.6)	0.251	0.616
脑梗死	5(19.2)	30(24.0)	0.275	0.600
高脂血症	2(7.7)	31(24.8)	3.688	0.055
房颤	10(38.5)	21(16.8)	6.190	0.013
冠心病	2(7.7)	13(10.4)	0.004	0.952
病前 MRS 评分 \geq 1	2(7.7)	11(8.8)	0.000	1.000
NIHSS 评分[分,M(P ₂₅ , P ₇₅)]	12(5, 20)	3(2, 9)	-3.943	0.000
用药			0.000	1.000
阿替普酶	23(88.5)	110(88.0)		
尿激酶	3(11.5)	15(12.0)		
抗血小板聚集药物	2(7.7)	7(5.6)	0.000	1.000
他汀药物	1(3.8)	4(3.2)		1.000
血糖(mmol/L)	8.5 \pm 2.5	8.4 \pm 4.1	-0.112	0.911
收缩压(mmHg)	172.3 \pm 34.4	160.8 \pm 27.3	-1.859	0.065
舒张压(mmHg)	93.2 \pm 15.0	91.8 \pm 15.4	-0.397	0.692
OTT[min, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	107(84.8, 140.3)	135(91, 180)	-2.322	0.020
DNT[min, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	34(23.8, 41.0)	38(26, 45)	-0.414	0.679
TOAST 分型				0.000
大动脉粥样硬化性卒中	13(50)	32(25.6)		
小动脉闭塞性卒中	3(11.5)	78(62.4)		
心源性脑梗死	10(38.5)	12(9.6)		
其他病因或原因不明的卒中	0	3(2.4)		

2.2 静脉溶栓后 END 危险因素的 logistic 分析

将年龄、房颤、NIHSS 评分、OTT、TOAST 分型、血糖、收缩压、舒张压、DNT、吸烟、高血压病史、高脂血症病史、糖尿病病史、脑梗死病史、冠心病病史、既往服用抗血小板聚集药物、既往服用他汀药物等指标纳入 logistic 回归方程中作为自变量,分析溶栓后 END 的危险因素,结果显示,NIHSS 评分

(每增加 1 分:OR = 1.124,95% CI = 1.007 ~ 1.254)、房颤 (OR = 6.425,95% CI = 1.230 ~ 33.561)、收缩压(每增加 10 mmHg:OR = 1.031,95% CI = 1.001 ~ 1.063)、冠心病 (OR = 0.072,95% CI = 0.006 ~ 0.904)与溶栓后 END 显著相关 (P < 0.05)。见表 2。

表2 溶栓后发生 END 的危险因素的 logistic 分析

自变量	B 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
房颤	1.860	4.864	6.425	1.230 ~ 33.561	0.027
NIHSS 评分	0.117	4.382	1.124	1.007 ~ 1.254	0.036
冠心病病史	-2.633	4.154	0.072	0.006 ~ 0.904	0.042
收缩压	0.031	4.024	1.031	1.001 ~ 1.063	0.045

3 讨论

静脉溶栓通过静脉注射溶栓药物溶解急性血栓,防止新发血栓形成,使闭塞血管部分或完全再通,缺血脑组织在短时间内获得血流再灌注,挽救缺血半暗带,逆转神经功能损害。静脉溶栓使至少

30% 的患者获得良好预后^[5],但 11% 的患者溶栓后出现 END^[6],END 对病人的预后造成不良影响。Hou 等^[7]纳入 11 项研究的 meta 分析结果显示,静脉溶栓后 24 h 内 END 的发生率为 3.4% ~ 28.8%,本研究中 END 发生率为 17%,与文献报道

相符,静脉溶栓后血管再狭窄和再灌注损伤是 END 发生的重要原因^[8]。

本研究中,恶化组患者的年龄明显高于非恶化组,高龄是溶栓后出血和住院死亡的独立危险因素^[9],高龄患者各器官功能减退,多合并高血压、冠心病、心房纤颤等基础疾病,故静脉溶栓后发生出血风险高。高龄患者血管基础差,侧枝循环血流少,实现血管再通的可能性小。虽然高龄患者静脉溶栓后发生脑出血的风险增加,但静脉溶栓仍能使高龄急性缺血性脑卒中患者获益,因此高龄并不是静脉溶栓的禁忌证^[10]。END 的发病机制尚未完全阐明,直接原因有脑出血、恶性脑水肿、早期再发卒中,部分原因不明的称为无法解释 END (END unexplained)^[11]。高 NIHSS 评分患者神经功能损害重、脑组织损伤重、血脑屏障受损导致缺血性脑水肿甚至脑疝形成^[12]。本研究中恶化组患者的 NIHSS 评分明显高于非恶化组,NIHSS 评分与溶栓后 END 相关。高 NIHSS 评分多提示大血管闭塞,而大血管闭塞患者静脉溶栓后血管再通率为 25% ~ 30%,实现血流再灌注的可能性小,溶栓效果差^[13]。

房颤是溶栓后出血转化的危险因素^[13],本研究中恶化组患者的房颤患病率明显高于非恶化组。血栓溶解与血栓部位、大小和血栓成分有关,房颤患者心腔壁多附有陈旧性大血栓,来自心脏的血栓突然堵塞颅内大血管,而这种血栓对静脉溶栓药物反应差,血管再通率低,加上患者侧枝循环血管差,脑组织损伤重,易出现脑出血及恶性脑水肿^[13]。静脉溶栓可使心脏附壁血栓溶解脱落导致脑梗死,所以部分患者在静脉溶栓后短时间内再发脑梗死^[14],笔者曾遇到一例房颤患者在静脉溶栓过程中再发脑梗死。END 与原位血栓扩大或再发新血栓的关联尚无法解释,但房颤患者再发新血栓风险大,溶栓后易出现 END^[11]。

高收缩压也是溶栓后 END 的危险因素,在收缩压小于 185 mmHg 的情况下,高收缩压仍会增加溶栓后症状性颅内出血的风险^[15],高血压导致血栓溶解时更急骤的再灌注损伤,活性氧自由基产生增多,从而损伤血管内皮细胞结构和功能,使血脑屏障通透性变大,导致血管源性脑水肿^[12]。局部缺血时,受损的脑血管非常脆弱,高血压可增加血液外渗的驱动力,导致脑出血,因此适当降压能减少溶栓后脑出血的发生^[16]。缺血时大脑代偿性地

舒张血管和形成侧枝循环,过度降压可能降低脑灌注,抵消掉静脉溶栓的疗效^[17]。

恶化组患者 OTT 短于非恶化组,考虑恶化组患者 NIHSS 评分高,临床症状重,易被人发现,及早送医就诊。本研究中冠心病患者静脉溶栓后发生 END 风险小,这与以往研究结果不同,动脉粥样硬化多累及全身血管,冠心病患者多伴有颅内动脉粥样硬化,脑细胞耐受缺血缺氧,能减轻静脉溶栓后的缺血再灌注损伤,减少溶栓后 END 风险,其原因有待进一步探讨。

本研究结果显示高 NIHSS 评分、高收缩压、房颤患者静脉溶栓后易出现 END,对这部分患者静脉溶栓过程中应密切观察病情变化,及时发现患者神经功能恶化情况并积极应对处理。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [2] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(1): 87-94.
- [3] Torbey MT, Jauch E, Liebeskind DS. Thrombolysis 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. New Engl Med, 2008, 359(26): 2839-2841.
- [4] Siegler JE, Boehme AK, Kumar AD, et al. What Change in the National Institutes of Health Stroke Scale Should Define Neurologic Deterioration in Acute Ischemic Stroke? [J]. J Stroke Cerebravasc Dis, 2013, 22(5): 675-682.
- [5] Eriksson M, Jonsson F, Appelros P, et al. Dissemination of thrombolysis for acute ischemic stroke across a nation: experiences from the Swedish stroke register, 2003 to 2008[J]. Stroke, 2010, 41(6): 1115-1122.
- [6] Seners P, Turc G, Tisserand M, et al. Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis: Incidence, Predictors, and Associated Factors[J]. Stroke, 2014, 45(7): 2004-2009.
- [7] Hou X, Chen W, Xu H, et al. The rate of early neurological deterioration occurring after thrombolytic therapy: A meta-analysis[J]. Brain Behav, 2019, 9(2): e01210-e01217.
- [8] Saqqur M, Molina CA, Salam A, et al. Clinical Deterioration After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment: A Multicenter Transcranial Doppler Study[J].

Stroke, 2007, 38(1): 69-74.

- [9] Tong X, George MG, Yang Q, et al. Predictors of in-hospital death and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy: Paul Coverdell Acute Stroke Registry 2008-2012 [J]. Int J Stroke, 2014, 9(6): 728-734.
- [10] Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke [J]. Stroke, 2015, 47(2): 581-641.
- [11] Seners P, Hurford R, Tisserand M, et al. Is Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis Associated With Thrombus Extension? [J]. Stroke, 2017, 48(2): 348-352.
- [12] 张金灵,于朕楠,石向群. 缺血性脑水肿的分子机制 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(5): 580-585.
- [13] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2017, 48(12): e343-e361.
- [14] Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation [J]. J Neurol Sci, 2009, 276(1): 6-8.
- [15] Awadh M, Macdougall N, Santosh C, et al. Early Recurrent Ischemic Stroke Complicating Intravenous Thrombolysis for Stroke: Incidence and Association With Atrial Fibrillation [J]. Stroke, 2010, 41(9): 1990-1995.
- [16] Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk Score for Intracranial Hemorrhage in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator [J]. Stroke, 2012, 43(9): 2293-2299.
- [17] Tejima E, Katayama Y, Suzuki Y, et al. Hemorrhagic Transformation After Fibrinolysis With Tissue Plasminogen Activator: Evaluation of Role of Hypertension With Rat Thromboembolic Stroke Model [J]. Stroke, 2001, 32(6): 1336-1340.