



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.011

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.011>

· 论著 ·

急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素及预测模型分析

袁长红 吴晓宇 陈长春 刘群

【摘要】 目的 探讨接受静脉溶栓的急性脑梗死患者早期神经功能恶化(END)的危险因素并建立预测模型。**方法** 纳入发病 4.5 小时内行静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者 153 例,根据是否发生 END 将其分为 END 组(31 例)和无 END 组(122 例),比较其一般资料、发病至静脉溶栓时间(ONT)、入院至静脉溶栓时间(DNT)、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、大脑中动脉高密度征(HMCAS)、TOAST 分型、入院血压、相关实验室检查指标、3 个月后改良 Rankin 量表(mRS)评分。采用 logistic 回归分析筛选 END 的危险因素,根据 OR 值拟合出 END 预测评分量表。采用受试者工作特征(ROC)曲线检验评分量表的预测价值。**结果** END 组有 HMCAS 患者比例及溶栓前血糖、白细胞计数、收缩压、D-二聚体水平均明显高于非 END 组($P < 0.05$)。END 组 mRS 评分 0~2 分患者比例明显低于非 END 组, mRS 评分 3~5 分及 6 分患者比例明显高于非 END 组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, HMCAS、溶栓前血糖水平、白细胞计数、收缩压、D-二聚体水平升高是急性脑梗死患者静脉溶栓后发生 END 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, END 预测模型预测 24 小时内发生 END 的曲线下面积为 0.872 (95% CI 0.802~0.943, $P < 0.001$), 截点值为 6 分, 灵敏度为 57.67%, 特异度为 92.12%。**结论** HMCAS、溶栓前血糖、收缩压、白细胞计数、D-二聚体是急性脑梗死患者静脉溶栓后发生 END 的独立影响因素, 应用 END 预测评分有助于筛选出静脉溶栓后易于出现 END 的高危脑梗死患者。

【关键词】 急性脑梗死; 静脉溶栓; 早期神经功能恶化; 危险因素; 预测

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A

临床工作中发现,急性脑梗死患者接受阿替普酶静脉溶栓后的最初 24 小时内症状波动较大,大多数患者病情好转,但仍有部分患者病情进一步恶化^[1]。既往研究显示,急性脑梗死患者发病 24 小时内易出现早期神经功能恶化(END),发生率约为 5%~40%^[2-3],严重影响患者预后。脑梗死进展、脑水肿、出血转化是 END 的主要原因^[4]。既往研究发现,END 与患者年龄、入院时血糖水平、白细胞计数及基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、吞咽障碍、昏迷、责任大血管闭塞及心源性脑栓塞等因素有关^[3]。本研究通过对 END 的危险因素进行分析,建立静脉溶栓后患者是否出现 END 的风险预测模型,以期在溶栓前预测易于出现 END 的患者,以便及早制定临床治疗策略。

对象与方法

1. 对象:2017 年 7 月~2020 年 5 月我科收治的发病

4.5 小时内行阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者 175 例。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;(2)发病时间 <4.5 小时;(3)有缺血性脑卒中导致的神经功能缺损症状;(4)经头颅 CT 检查排除脑出血。排除有静脉溶栓禁忌证^[5]患者。END 定义^[6-7]:静脉溶栓后 24 小时内 NIHSS 评分较入院时增加 ≥4 分或死亡。患者本人或家属接受静脉溶栓治疗前均经签署知情同意书。

2. 方法:收集患者一般资料,包括年龄、性别、BMI、既往是否服用抗血小板聚集药物及他汀类药物、既往疾病史[脑梗死/短暂性脑缺血发作(TIA)、高血压病、糖尿病、冠心病、心房颤动)、吸烟史。记录患者的发病至静脉溶栓时间(ONT)、入院至静脉溶栓时间(DNT)、基线 NIHSS 评分、大脑中动脉高密度征(HMCAS)、TOAST 分型、入院血压、实验室检查指标[溶栓前血常规、血糖、D-二聚体、纤维蛋白原、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]等。由两名有经验的影像学诊断医师共同诊断 HMCAS。静脉溶栓开始后对病情恶化的患者及时进行 NIHSS 评分,

记录患者是否出现 END。发病 3 个月后电话或门诊随访患者预后并对其进行改良 Rankin 量表评分(mRS), 0~2 分为转归良好、能够生活自理, 3~5 分为转归不良、不能生活自理, 6 分为死亡。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 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 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素纳入到多因素 logistic 回归分析中筛选出 END 的独立危险因素, 并建立预测模型, 采用 Hosmer-Lemeshow 检验对预测模型进行拟合度检验评估其拟合程度。将危险因素的 OR 值转换为项目得分并四舍五入, 再将每例患者的总和加起来为单项总分, 建立 END 预测评分; 应用受试者工作特征(ROC)曲线下面积检验 END 预测模型的预测能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较:排除资料不完整、患肿瘤、肝肾功能不全等疾病 5 例, 桥接血管内治疗 15 例, 诊断错误 2 例, 最终本研究共纳入病例 153 例, 其中 31 例出现 END(END 组), 122 例患者未出现 END(非 END 组)。两组患者一般资料比较差异均无统计学意

义($P > 0.05$)。END 组有 HMCAS 患者比例及溶栓前血糖、白细胞计数、收缩压、D-二聚体水平均高于非 END 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者预后比较:END 组 mRS 评分 0~2 分患者比例明显低于非 END 组, mRS 评分 3~5 分及 mRS 评分 6 分患者比例明显高于 END 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者预后比较[例, (%)]

组别	例数	mRS 评分 0~2 分	mRS 评分 3~5 分	mRS 评分 6 分
END 组	31	4(12.9)	18(58.1)	9(29.0)
非 END 组	122	79(64.8)	35(28.7)	8(6.6)
χ^2 值		26.776	9.422	12.642
P 值		<0.001	0.002	<0.001

3. 急性脑梗死患者静脉溶栓后发生 END 的危险因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示, HMCAS、溶栓前血糖水平、白细胞计数、溶栓前收缩压、D-二聚体水平升高是急性脑梗死患者静脉溶栓后发生 END 的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 3。对预测模型进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, 差异无统计学意义($\chi^2 = 6.251, P > 0.05$)。

4. END 预测评分模型建立和预测能力分析:将上述多因素 logistic 回归系数除以回归系数最小的溶栓前 D-二聚体(1.0~4.0mg/L), 四舍五入取整数以作

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	接受抗血小板 聚集治疗[例, (%)]	接受他汀类 药物治疗[例, (%)]	脑梗死/TIA [例, (%)]
END 组	31	19/12	64.5 ± 8.9	23.1 ± 3.4	17(54.8)	10(32.3)	5(16.1)
非 END 组	122	74/48	65.4 ± 9.0	23.7 ± 3.1	65(53.3)	45(36.9)	10(8.2)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.004	-0.475	-0.831	0.024	0.230	1.759
P 值		0.948	0.635	0.407	0.876	0.632	0.185

组别	例数	高血压病 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	冠心病 [例, (%)]	心房颤动 [例, (%)]	吸烟 [例, (%)]	ONT (min)
END 组	31	16(51.6)	12(38.7)	6(19.4)	10(32.3)	12(38.7)	196.0 ± 24.9
非 END 组	122	68(55.7)	50(41.0)	13(10.7)	25(20.5)	30(24.6)	191.6 ± 22.6
$\chi^2/t/Z$ 值		0.170	0.035	1.720	1.940	2.474	0.939
P 值		0.680	0.851	0.190	0.164	0.116	0.349

组别	例数	DNT (min)	溶栓前 NIHSS 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	HMCAS [例, (%)]	TOAST 分型[例, (%)]			
					大动脉粥样 硬化性卒中	心源性脑 卒中	小动脉闭塞性 卒中	其他原因或原因 不明性卒中
END 组	31	58.7 ± 3.4	12(8, 15)	22(71.0)	13(41.9)	7(22.6)	6(19.4)	5(16.1)
非 END 组	122	58.4 ± 7.1	11(8, 14)	55(45.1)	48(39.3)	32(26.2)	22(18.0)	20(16.4)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.298	-0.729	7.052	0.069	0.173	0.173	0.001
P 值		0.766	0.466	0.008	0.792	0.677	0.677	0.972

组别	例数	溶栓前血糖 (mmol/L)	溶栓治疗前 收缩压(mmHg)	溶栓治疗前 舒张压(mmHg)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	溶栓前纤维 蛋白原(g/L)	溶栓前 D-二聚体(mg/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
END 组	31	8.8 ± 2.1	163.0 ± 13.0	86.4 ± 9.9	8.0 ± 2.0	3.12 ± 1.26	2.71 ± 3.00	1.48 ± 0.39	3.15 ± 0.85
非 END 组	122	6.9 ± 2.1	156.7 ± 15.7	83.8 ± 12.1	7.0 ± 2.0	3.01 ± 1.11	1.50 ± 0.43	1.50 ± 0.43	3.2 ± 0.97
$\chi^2/t/Z$ 值		4.418	2.070	1.065	2.583	0.492	3.443	0.253	0.250
P 值		<0.001	0.040	0.228	0.011	0.623	<0.001	0.801	0.803

表 3 急性脑梗死患者静脉溶栓后发生 END 的危险因素分析

项目	OR 值(95% CI)	P 值	评分(分)
HMCAS	8.030(2.282 ~ 28.256)	0.001	2
溶栓前血糖			
<7 mmol/L	1	-	0
7 ~ 10 mmol/L	4.674(1.014 ~ 21.557)	0.048	1
>10 mmol/L	10.503(2.055 ~ 53.668)	0.005	2
溶栓前白细胞计数			
<8 × 10 ⁹ /L	1	-	0
8 ~ 12 × 10 ⁹ /L	6.056(1.094 ~ 33.532)	0.039	1
>12 × 10 ⁹ /L	13.801(2.007 ~ 94.906)	0.008	3
溶栓前收缩压			
<160 mmHg	1	-	0
160 ~ 180 mmHg	5.504(1.132 ~ 26.760)	0.035	1
>180 mmHg	14.125(2.370 ~ 84.191)	0.004	3
溶栓前 D-二聚体			
<1.0 mg/L	1	-	0
1.0 ~ 4.0 mg/L	4.295(1.172 ~ 15.733)	0.028	1
>4.0 mg/L	9.776(2.294 ~ 41.656)	0.002	2

为项目得分。得分为 0 ~ 3 分,总分范围为 0 ~ 16 分。见表 3。*ROC* 曲线分析结果显示,END 预测评分预测急性脑梗死患者接受静脉溶栓后 24 小时内发生 END 的曲线下面积为 0.872 (95% *CI* 0.802 ~ 0.943, $P < 0.001$),截点值为 6 分,灵敏度为 57.67%,特异度为 92.12%。

讨 论

本研究中,急性脑梗死患者静脉溶栓后 END 的发生率为 20%,与既往研究结果一致^[8]。本研究结果显示,HMCAS 是 END 重要的独立预测因子,HMCAS 的发生机制多认为与血栓或栓塞有关,CT 检查显示大脑中动脉密度增高提示血管内血流缓慢或闭塞。宋红松等^[9]研究发现,HMCAS 阳性患者发病 24 小时后脑梗死面积明显大于阴性患者,同时 NIHSS 评分显著升高。Kim 等^[10]研究发现,静脉溶栓治疗后 24 小时内出现 END 最主要原因是缺血进展,其次是脑水肿、症状性脑出血,且 TOAST 分型中大血管粥样硬化患者最易出现 END,支持本研究结论。

本研究发现,静脉溶栓前随机血糖水平较高的患者易出现 END,与崔颖等^[2]研究结果一致。较高的血糖水平可能会增加缺血半暗带脑组织无氧糖酵解过程,促进乳酸增加导致线粒体功能紊乱、自由基生成增多,促进脑水肿发生发展,此外,处于危险边缘的低灌注脑组织更易形成新的梗死,从而导致不良预后^[11]。但也有研究报道入院时高随机血糖水平与临床预后无明显相关^[12],因此二者之间关系有待进一步证实。

本研究还发现,END 组患者白细胞计数明显高于非 END 组,是 END 的独立危险因素,与 Qu 等^[13]研究

结果一致。早期白细胞的聚集与粘附会降低脑组织局部血液循环的通畅性,抵抗溶栓,从而在一定程度上阻碍侧支循环的有效建立^[14]。

本研究结果显示,溶栓前收缩压也与 END 相关。2019 年的 INSPIRE 研究结果发现,更高的基线收缩压与脑梗死面积扩大有关,从而导致不良临床结局^[15]。Hsu 等^[16]研究发现,脑卒中后 24 小时内 D-二聚体水平升高的患者出血转化风险增加并且与预后不良有关,与本研究结果相似。

综上所述,本研究发现 HMCAS、溶栓前血糖、白细胞计数、溶栓前收缩压、溶栓前 D-二聚体是静脉溶栓后 END 的独立影响因素,并建立预测静脉溶栓后是否出现 END 的 END 预测评分,显示对 END 有较好的预测能力。因此,在静脉溶栓治疗前可对患者的上述指标进行评估,以减少静脉溶栓后 END 的发生和提高溶栓后结局的预判能力。

参 考 文 献

- [1] 喻明,陈小容,李琳琳,等.不同剂量重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗高龄急性脑梗死患者的有效性及安全性分析[J].临床内科杂志,2019,36(9):612-614.
- [2] 崔颖,佟旭,王伊龙,等.急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的危险因素分析[J].中华神经科杂志,2016,49(12):925-931.
- [3] 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.
- [4] Zhang YB, Su YY, He YB, et al. Early Neurological Deterioration after Recanalization Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Study[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(2): 137-143.
- [5] 彭斌,吴波.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.
- [6] Tisserand M, Seners P, Turc G, et al. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis (Article) [J]. Stroke, 2014, 45(12): 3527-3534.
- [7] Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke trial[J]. Stroke, 2014, 45(10): 3080-3082.
- [8] 王玮,李悦,徐霁华,等.急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2019, 21(6): 619-622.
- [9] 宋红松,袁慧书,樊东升.超急性期严重缺血性卒中患者大脑中动脉高密度征研究[J].北京大学学报(医学版),2012,44(1):142-146.
- [10] Kim JM, Moon J, Ahn SW, et al. The Etiologies of Early Neurological Deterioration after Thrombolysis and Risk Factors of Ischemia Progression[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(2): 383-388.
- [11] Brooks G, Kemmling A, Aberle J, et al. Elevated blood glucose is associated with aggravated brain edema in acute stroke[J]. J Neurol, 2020, 267(2): 440-448.
- [12] Ntaios G, Abatzis C, Alexandrou M, et al. Persistent Hyperglycemia at 24 ~ 48 h in Acute Hyperglycemic Stroke Patients Is Not Associated with a Worse Functional Outcome[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32(6): 561-566.
- [13] Qu X, Shi J, Cao Y, et al. Prognostic value of white blood cell counts and c-reactive protein in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis[J]. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(1): 10-17.
- [14] Nardi K, Milia P, Eusebi P, et al. Admission leukocytosis in acute cerebral ischemia: influence on early outcome[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(8): 819-824.
- [15] Hong L, Cheng X, Lin L, et al. The blood pressure paradox in acute ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2019, 85(3): 331-339.
- [16] Hsu PJ, Chen CH, Yeh SJ, et al. High Plasma D-Dimer Indicates Unfavorable Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Intravenous Thrombolysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 42(1-2): 117-121.

(收稿日期:2020-07-03)

(本文编辑:张一冰)