

# 出血性转化类型对急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能的影响研究

米海英<sup>1</sup>, 李延涛<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 探讨出血性转化类型对急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能的影响。方法 选取 2012 年 6 月—2016 年 6 月延安市博爱医院收治的急性缺血性卒中患者 675 例, 其中发生出血性转化患者 220 例 (剔除症状性出血患者 30 例), 未发生出血性转化患者 425 例。所有患者予以重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 静脉溶栓治疗。比较不同类型出血性转化患者临床资料、实验室检查指标及神经功能损伤加重发生率, 急性缺血性卒中患者溶栓治疗后早期神经功能损伤加重的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。结果 本组患者出血性转化发生率为 32.6% (220/675), 其中出血性梗死 (HI) 1 型 68 例、HI2 型 58 例、脑实质血肿 (PH) 1 型 42 例、PH2 型 52 例。不同类型出血性转化患者性别、年龄、心房颤动病史、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、吸烟史、冠心病发生率、发病至溶栓治疗时间、纤维蛋白原、血肌酐、血小板计数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 不同类型出血性转化患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、收缩压、舒张压、空腹血糖及神经功能损伤加重发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, NIHSS 评分 [ $OR = 3.317, 95\% CI (3.085, 6.836)$ ]、空腹血糖 [ $OR = 1.280, 95\% CI (1.054, 1.554)$ ]、出血性转化类型 [ $OR = 3.979, 95\% CI (1.774, 8.922)$ ] 是急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能损伤加重的影响因素 ( $P < 0.05$ )。结论 出血性转化类型是急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能损伤加重的影响因素之一。

**【关键词】** 卒中; 神经功能; 出血性转化; 影响因素分析

**【中图分类号】** R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.007

米海英, 李延涛. 出血性转化类型对急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (9): 29-32. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

MI H Y, LI Y T. Impact of types of hemorrhagic transformation on neurological function of acute ischemic stroke patients treated by thrombolytic therapy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (9): 29-32.

## Impact of Types of Hemorrhagic Transformation on Neurological Function of Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Thrombolytic Therapy MI Hai-ying<sup>1</sup>, LI Yan-tao<sup>2</sup>

1. Department of General Practice, Boai Hospital of Yan'an, Yan'an 716000, China

2. Department of Emergency, Boai Hospital of Yan'an, Yan'an 716000, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the impact of types of hemorrhagic transformation on neurological function of acute ischemic stroke patients treated by thrombolytic therapy. **Methods** A total of 675 patients with acute ischemic stroke were selected in Boai Hospital of Yan'an from June 2012 to June 2016, thereinto 220 patients with hemorrhagic transformation were served as A group (rejected 30 patients with symptomatic hemorrhage), 425 patients without hemorrhagic transformation were served as B group. All of the 675 patients received rt-PA for venous thrombolytic therapy. Clinical data, laboratory examination index and the aggravation rate of nerve function damage was compared in patients with different types of hemorrhagic transformation, and influencing factors of exacerbation of early neurological impairment in acute ischemic stroke patients treated by thrombolytic therapy were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** The incidence of hemorrhagic transformation was 32.6% (220/675), including 68 patients with type 1 hemorrhagic infarction, 58 patients with type 2 hemorrhagic infarction, 42 patients with type 1 brain parenchyma hematoma and 52 patients with type 2 brain parenchyma hematoma. No statistically significant differences of gender, age, history of atrial fibrillation, hypertension, diabetes or

1. 716000 陕西省延安市博爱医院全科医学科

2. 716000 陕西省延安市博爱医院急诊科

hyperlipidaemia, smoking history, incidence of coronary heart disease, duration between attack and thrombolytic therapy, fibrinogen, Scr or PLT was found in patients with different types of hemorrhagic transformation ( $P > 0.05$ ), while there were statistically significant differences of NIHSS score, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, FPG and the aggravation rate of nerve function damage in patients with different types of hemorrhagic transformation ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, NIHSS score [ $OR = 3.317, 95\% CI (3.085, 6.836)$ ], FPG [ $OR = 1.280, 95\% CI (1.054, 1.554)$ ] and hemorrhagic transformation types [ $OR = 3.979, 95\% CI (1.774, 8.922)$ ] were influencing factors of exacerbation of early neurological impairment in acute ischemic stroke patients treated by thrombolytic therapy ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Hemorrhagic transformation types is one of the influencing factors of exacerbation of early neurological impairment in acute ischemic stroke patients treated by thrombolytic therapy.

**【Key words】** Stroke; Nerve function; Hemorrhagic transformation; Root cause analysis

急性缺血性卒中是临床常见病,发病率和致残率均较高,临床主要治疗方法为溶栓治疗。出血性转化是急性缺血性卒中患者溶栓治疗后的常见并发症,可分为出血性梗死(HI)和脑实质水肿(PH),两者又分别分为2个亚型:HI1型为梗死边缘小片状出血;HI2型为梗死区内融合片状出血;PH1型为水肿小于梗死面积的30%,有轻度占位效应;PH2型为水肿大于梗死面积的30%,有明显占位效应<sup>[1-2]</sup>。研究发现,约27%的急性缺血性卒中患者溶栓治疗后发生出血性转化,其中2.2%~8.8%的患者发生神经功能损伤<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨出血性转化类型对急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年6月—2016年6月延安医院博爱医院收治的急性缺血性卒中患者675例,均符合2013年美国心脏协会/美国卒中协会制定的急性缺血性卒中诊断标准,并经颅脑CT检查排除脑出血。其中发生出血性转化患者220例(剔除症状性出血患者30例),未发生出血性转化患者425例。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)发病至入院时间 $< 24$ h。排除标准:(1)溶栓治疗失败后行机械取栓者;(2)溶栓治疗后24h内死亡者;(3)合并认知障碍或精神疾病者;(4)合并可能导致死亡的严重疾病者。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者采用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)进行静脉溶栓治疗,用药剂量为0.9mg/kg,其中总剂量的10%于1min内静脉推注完毕,剩余90%加入0.9%氯化钠溶液100ml,于60min内静脉滴注完毕。如出现严重头痛、高血压、恶心呕吐或神经功能损伤症状,则立即停用溶栓药物并进行颅脑CT检查;当收缩压 $\geq 180$ mmHg(1mmHg=0.133kPa)或舒张压 $\geq 110$ mmHg时予以降压药物治疗。

1.2.2 临床资料收集 收集所有患者临床资料,包括

性别、年龄、既往病史(心房颤动、高血压、糖尿病、高脂血症)、吸烟史、冠心病、发病至溶栓治疗时间、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血压。吸烟是指连续或累积吸烟 $\geq 6$ 个月。NIHSS评分包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动及下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍及忽视症,评分越高表明神经功能损伤越严重。采用瑞士迈克大夫BP3A90上臂式血压计测量所有患者溶栓治疗后血压(收缩压、舒张压)。

1.2.3 实验室检查 采集所有患者溶栓治疗后清晨空腹静脉血5ml,3000r/min离心5min,采用全自动PUZS-300生化分析仪检测空腹血糖、纤维蛋白原、血肌酐、血小板计数。

1.3 神经功能判定标准 采用NIHSS评估所有患者溶栓治疗后神经功能,NIHSS评分增加 $\geq 2$ 分为神经功能损伤加重。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料分析采用 $\chi^2$ 检验;急性缺血性卒中患者溶栓治疗后早期神经功能损伤加重的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出血性转化发生情况 本组患者出血性转化发生率为32.6%(220/675),其中HI1型68例、HI2型58例、PH1型42例、PH2型52例。

2.2 不同类型出血性转化患者临床资料和实验室检查指标比较 不同类型出血性转化患者性别、年龄、心房颤动病史、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、吸烟史、冠心病发生率、发病至溶栓治疗时间、纤维蛋白原、血肌酐、血小板计数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );不同类型出血性转化患者NIHSS评分、收缩压、舒张压、空腹血糖比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,见表1)。

表 1 不同类型出血性转化患者临床资料和实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of clinical data and laboratory test indexes in patients with different types of hemorrhagic transformation

出血性转化类型	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	既往病史[n(%)]				吸烟史 [n(%)]	冠心病 [n(%)]
				心房颤动	高血压	糖尿病	高脂血症		
HI1 型	68	51/17	67.6 ± 13.0	32(47.1)	48(70.6)	7(10.3)	21(30.9)	19(27.9)	10(14.7)
HI2 型	58	44/14	64.2 ± 12.4	23(39.7)	41(70.7)	7(12.1)	17(29.3)	18(31.0)	9(15.5)
PH1 型	42	32/10	69.3 ± 14.2	24(57.1)	25(59.5)	6(14.3)	13(31.0)	18(42.9)	4(9.5)
PH2 型	52	42/10	70.3 ± 13.7	29(55.8)	32(61.5)	7(13.5)	17(32.7)	23(44.2)	5(9.6)
$F(\chi^2)$ 值		0.453 <sup>a</sup>	0.496	0.785 <sup>a</sup>	0.712 <sup>a</sup>	0.753 <sup>a</sup>	0.426 <sup>a</sup>	0.475 <sup>a</sup>	0.893 <sup>a</sup>
P 值		0.793	0.726	0.485	0.563	0.483	0.715	0.485	0.237

  

出血性转化类型	发病至溶栓治疗时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	NIHSS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	血压( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)		空腹血糖 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	纤维蛋白原 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	血肌酐 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	血小板计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	
			收缩压	舒张压					
HI1 型	242.2 ± 94.2	8.3 ± 2.4	145 ± 22	95 ± 16	7.9 ± 2.9	2.9 ± 0.9	70.1 ± 21.2	182.9 ± 49.3	
HI2 型	254.3 ± 96.8	9.4 ± 2.6	149 ± 23	95 ± 13	8.4 ± 2.4	2.9 ± 0.9	72.3 ± 22.3	186.4 ± 53.5	
PH1 型	263.3 ± 99.5	11.7 ± 2.9	155 ± 24	95 ± 14	8.3 ± 2.7	2.9 ± 0.9	71.2 ± 19.8	165.3 ± 57.9	
PH2 型	257.4 ± 97.2	14.9 ± 3.4	159 ± 25	99 ± 15	8.6 ± 2.8	2.9 ± 0.9	70.8 ± 20.6	162.3 ± 58.9	
$F(\chi^2)$ 值		0.480	8.982	2.235	1.726	3.034	0.105	0.263	0.927
P 值		0.696	<0.001	0.021	0.034	0.012	0.924	0.841	0.089

注:<sup>a</sup>为  $\chi^2$  值; HI = 出血性梗死, PH = 脑实质水肿, NIHSS = 美国国立卫生研究院卒中量表

2.3 不同类型出血性转化患者神经功能损伤加重发生率比较 HI1 型患者发生神经功能损伤加重 18 例 (26.5%), HI2 型患者发生神经功能损伤加重 17 例 (29.3%), PH1 型患者发生神经功能损伤加重 14 例 (33.3%), PH2 型患者发生神经功能损伤加重 23 例 (44.2%)。不同类型出血性转化患者神经功能损伤加重发生率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.267, P < 0.05$ )。

2.4 急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能损伤加重影响因素的多因素 Logistic 回归分析 将 NIHSS 评分、收缩压、舒张压、空腹血糖、出血性转化类型作为自变量, 将早期神经功能损伤加重作为因变量 (变量赋值见表 2) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, NIHSS 评分、空腹血糖、出血性转化类型是急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能损伤加重的影响因素 ( $P < 0.05$ , 见表 3)。

表 2 变量赋值

Table 2 Variable assignment

变量	赋值
NIHSS 评分	实测值
收缩压	≤95 mm Hg = 0, >95 mm Hg = 1
舒张压	≤150 mm Hg = 50, >150 mm Hg = 1
空腹血糖	≤8.3 mmol/L = 0, >8.3 mmol/L = 1
出血性转化类型	HI1 型 = 1, HI2 型 = 2, PH1 型 = 3, PH2 型 = 4
神经功能损伤加重	无 = 0, 有 = 1

表 3 急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能损伤加重影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of exacerbation of early neurological impairment in acute ischemic stroke patients treated by thrombolytic therapy

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)	P 值
NIHSS 评分	1.199	0.369	10.563	3.317(3.085, 6.836)	<0.001
收缩压	0.356	0.202	3.102	1.428(0.961, 2.121)	0.073
舒张压	0.517	0.279	3.426	1.677(0.979, 2.873)	0.470
空腹血糖	0.247	0.099	6.245	1.280(1.054, 1.554)	0.010
出血性转化类型	1.381	0.412	11.234	3.979(1.774, 8.922)	<0.001

### 3 讨论

急性缺血性卒中是由于脑供血动脉 (颈动脉和椎动脉) 狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死。急性缺血性卒中患者脑血管闭塞后导致血管和相关组织缺氧, 造成氧自由基释放, 破坏血-脑脊液屏障, 若早期自发性再通或建立侧支循环则可恢复缺血区血供, 但在血液灌注压的作用下会出现血液外渗, 可能出现占位效应, 压迫周围脑组织, 导致脑梗死面积增大, 损伤神经功能。出血性转化是指急性缺血性卒中梗死血管分布区或梗死区出现的异常出血, 是急性缺血性卒中患者溶栓治疗后的常见并发症。

目前, 溶栓治疗已成为早期治疗急性缺血性卒中的常见手段<sup>[4-5]</sup>, 但急性缺血性卒中患者溶栓治疗后发生出血性转化会影响患者预后和临床疗效, 降低溶栓治疗安全性<sup>[6-7]</sup>。近年来, 临床有关出血性转化对急性缺血性卒中患者神经功能影响的研究报道较少。

本研究结果显示, 675 例患者中发生出血性转化 220 例, 发生率为 32.6%, 提示急性缺血性卒中患者溶栓治疗后出血性转化发生率较高; 不同类型出血性转化患者 NIHSS 评分、收缩压、舒张压、血糖、早期神经功能损伤加重发生率间有差异, 与既往研究报道一致<sup>[8-9]</sup>。NIHSS 评分可评估急性缺血性卒中患者病情, 且评分越高表明神经功能损伤越严重。空腹血糖升高会导致缺血性卒中患者血管调节功能降低, 导致高血糖和乳酸毒性, 会加重组织损伤。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示, NIHSS 评分、空腹血糖、出血性转化类型是急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能损伤加重的影响因素, 与既往研究报道一致<sup>[10-12]</sup>。

综上所述, 出血性转化类型是急性缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能损伤加重的影响因素之一, 临床应加以注意。但本研究样本量较小, 且为单中心研究, 未具体探讨出血性转化类型对缺血性卒中患者溶栓治疗后神经功能产生影响的作用机制, 结果结论仍有待扩大样本量、进行多中心研究进一步证实。

作者贡献: 米海英进行文章的构思与设计, 实施与可行性分析, 数据收集、整理、分析, 结果分析与解释, 撰写论文; 李延涛进行论文和英文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

**参考文献**

[1] 郭文超, 潘速跃. 急性脑梗死后出血转化的临床特征研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42 (31): 3781 - 3783. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 - 8348. 2013. 31. 021.

[2] LIU J, WANG D, LI J, et al. Increased Serum Alkaline Phosphatase as a Predictor of Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation and/or Rheumatic Heart Disease [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25 (10): 2448 - 2452. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2016. 06. 017.

[3] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4. 5 hours after acute ischemic stroke [J]. N Engl J

Med, 2008, 359 (13): 1317 - 1329. DOI: 10. 1056/NEJMoa0804656.

[4] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4): 246 - 257. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006 - 7876. 2015. 04. 002.

[5] GUO Y, ZHANG C H, WANG H Y, et al. Effect of intravenous thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) in different time windows on acute cerebral infarction patients with atrial fibrillation [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96 (26): 2054 - 2058. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376 - 2491. 2016. 26. 004.

[6] MEHRPOUR M, MEHRPOUR M. Is the serum ferritin level a considerable predictor for hemorrhagic transformation of ischemic stroke? [J]. Med J Islam Repub Iran, 2016, 30: 363.

[7] 尹俊雄, 王欣, 霍晓丽, 等. 血压变异性与脑梗死后自发性出血性转化的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28 (6): 453 - 455.

[8] KABLAU M, KREISEL S H, SAUER T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32 (4): 334 - 341. DOI: 10. 1159/000331702.

[9] SUSSMAN S E, SANDER CONNOLLY E Jr. Hemorrhagic Transformation: A Review of the Rate of Hemorrhage in the Major Clinical Trials of Acute Ischemic Stroke [J]. Front Neurol, 2013, 4: 69. DOI: 10. 3389/fneur. 2013. 00069.

[10] D'AMELIO M, TERRUSO V, FAMOSO G, et al. Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23 (4): 649 - 654. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis.

[11] LIBMAN R, KWIATKOWSKI T. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type of the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry [J]. Stroke, 2007, 38 (9): e88.

[12] 苏克江, 安荣彪. 缺血性卒中静脉内溶栓治疗后症状性脑出血危险因素的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12 (2): 97 - 104. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672 - 5921. 2015. 02. 014.

(收稿日期: 2017-06-07; 修回日期: 2017-09-15)

(本文编辑: 李洁晨)

**• 读者 • 作者 • 编者 •**

**《实用心脑血管肺血管病杂志》“医学循证”栏目征稿启事**

循证医学的核心思想是“任何医疗卫生方案、决策的确定都应遵循客观的临床科学研究产生的最佳证据”, 从而制定出科学的预防对策和措施, 达到预防疾病、促进健康和提高生命质量的目的, 实用性、针对性、可行性强, 是临床医务工作者青睐的一个诊断和治疗疾病的有效方法。“医学循证”栏目是本刊的特色栏目, 主要刊登心、脑、肺血管疾病领域的系统评价/Meta 分析类型文章及心、脑、肺血管病领域的循证诊疗经验、思路、方法等, 为心、脑、肺血管病学学者提供经验交流与分享的平台, 欢迎您踊跃投稿! 本刊具有刊登周期短、信息时效性强等特点, 并免收审稿费, 凡稿件刊出作者均可获赠当期杂志 2 册, 欢迎广大医务工作者踊跃投稿。

投稿网站: <http://www.syxnf.net>; 咨询电话: 0310 - 2067168。

(本刊编辑部整理)