

急性脑梗死患者经重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗后预后的影响因素研究

韩杨¹, 周其达¹, 秦琳¹, 潘晓帆¹, 朱晓华¹, 周燕¹, 奚广军²

【摘要】 **目的** 探讨急性脑梗死患者经重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓治疗后预后的影响因素。**方法** 选取2014年10月—2017年10月在无锡市锡山人民医院接受rt-PA静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者110例,根据改良Rankin量表(mRS)评分分为预后良好组62例和预后不良组48例。比较两组患者性别、年龄、糖尿病病史、高血压病史、吸烟史、饮酒史、颅内动脉狭窄及心房颤动发生情况、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、发病至溶栓启动时间,急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后预后的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。**结果** 两组患者性别,有高血压病史、吸烟史、饮酒史者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);预后良好组患者年龄 ≥ 75 岁者所占比例、有糖尿病病史者所占比例、入院时NIHSS评分、颅内动脉狭窄发生率、心房颤动发生率均低于预后不良组,发病至溶栓启动时间短于预后不良组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄[$OR=10.334, 95\%CI(2.831, 37.719)$]、糖尿病病史[$OR=6.050, 95\%CI(1.615, 22.177)$]、心房颤动[$OR=8.392, 95\%CI(1.661, 42.385)$]、入院时NIHSS评分[$OR=6.781, 95\%CI(1.898, 24.233)$]、发病至溶栓启动时间[$OR=9.137, 95\%CI(2.462, 33.908)$]是急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后预后的影响因素($P<0.05$)。**结论** 高龄、糖尿病病史、入院时NIHSS评分高、心房颤动、发病至溶栓启动时间延长是急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后预后不良的影响因素,应根据以上影响因素积极采取有效的干预措施以改善患者预后。

【关键词】 脑梗死;重组组织型纤溶酶原激活物;静脉溶栓;影响因素分析

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.010

韩杨,周其达,秦琳,等.急性脑梗死患者经重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗后预后的影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(11):42-45.[www.syxnf.net]

HAN Y, ZHOU Q D, QIN L, et al. Influencing factors of prognosis in acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolysis of rt-PA [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(11): 42-45.

Influencing Factors of Prognosis in Acute Cerebral Infarction Patients Treated by Intravenous Thrombolysis of rt-PA

HAN Yang¹, ZHOU Qi-da¹, QIN Lin¹, PAN Xiao-fan¹, ZHU Xiao-hua¹, ZHOU Yan¹, XI Guang-jun²

1. Department of Neurology, Wuxi Branch of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University (Xishan People's Hospital of Wuxi), Wuxi 214105, China

2. Department of Neurology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: HAN Yang, E-mail: aertdad@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the influencing factors of prognosis in acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolysis of rt-PA. **Methods** A total of 110 acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolysis of rt-PA were selected in Xishan People's Hospital of Wuxi from October 2014 to October 2017, and they were divided into A group (with good prognosis, $n=62$) and B group (with poor prognosis, $n=48$) according to the modified Rankin Scale score. Gender, age, history of diabetes, hypertension, smoking and drinking, incidence of intracranial arterial stenosis and atrial fibrillation, NIHSS score at admission, duration between attack and intravenous thrombolysis were compared the two groups, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of prognosis in acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolysis of rt-PA. **Results** No statistically significant differences of gender or proportion of patients with history of hypertension, smoking or drinking was found between the two groups ($P>0.05$);

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81201051)

1.214105 江苏省无锡市, 东南大学附属中大医院无锡分院(无锡市锡山人民医院)神经内科 2.214023 江苏省无锡市, 南京医科大学附属无锡人民医院神经内科

通信作者: 韩杨, E-mail: aertdad@163.com

proportion of patients with age equal or over 75 years old, proportion of patients with diabetes history, incidence of intracranial arterial stenosis and atrial fibrillation, NIHSS score at admission in A group were statistically significantly lower than those in B group, and duration between attack and intravenous thrombolysis in A group was statistically significantly shorter than that in B group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, age [$OR=10.334$, $95\%CI(2.831, 37.719)$], diabetes history [$OR=6.050$, $95\%CI(1.615, 22.177)$], atrial fibrillation [$OR=8.392$, $95\%CI(1.661, 42.385)$], NIHSS score at admission [$OR=6.781$, $95\%CI(1.898, 24.233)$], duration between attack and intravenous thrombolysis [$OR=9.137$, $95\%CI(2.462, 33.908)$] were influencing factors of prognosis in acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolysis of rt-PA ($P<0.05$). **Conclusion** Advanced age, diabetes history, high NIHSS score at admission, atrial fibrillation and extension of between attack and intravenous thrombolysis are influencing factors of poor prognosis in acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolysis, so we should adopt active and effective intervention measures according above influencing factors to improve the prognosis.

【Key words】 Cerebral infarction; Recombinant tissue plasminogen activator; Intravenous thrombolysis; Root cause analysis

急性脑梗死是在动脉粥样硬化、管腔狭窄基础上,血管内发生血栓形成、栓塞,导致脑血流中断或血流量骤减造成相应支配区域脑组织缺血、软化、坏死^[1]。重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)是超早期急性脑梗死的有效治疗药物,能开通闭塞血管,恢复脑血流再灌注,挽救濒临坏死的缺血半暗带脑组织^[2]。急性脑梗死患者病情严重程度、基础疾病存在明显差异,rt-PA静脉溶栓治疗后预后的影响因素众多,因此探讨急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后预后的影响因素对指导临床采取有效的干预措施具有重要意义^[3]。本研究旨在探讨急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后预后的影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年10月—2017年10月无锡市锡山人民医院收治的急性脑梗死患者110例,均符合急性脑梗死诊断标准^[4],并经颅脑CT、磁共振(MR)检查确诊。纳入标准:(1)符合rt-PA静脉溶栓治疗适应证^[5];(2)能遵医嘱完成相关检查、治疗。排除标准:(1)合并精神异常或心、肺、肾等重要脏器功能不全者;(2)治疗期间因发生严重并发症而需终止治疗者。根据改良Rankin量表(mRS)评分将所有患者分为预后良好组62例(mRS评分0~2分)和预后不良组48例(mRS评分3~6分)。本研究经无锡市锡山人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者一般资料,包括性别、年龄、糖尿病病史、高血压病史、吸烟史(连续吸烟>6个月)、饮酒史(连续饮酒>6个月)、颅内动脉狭窄及心房颤动发生情况、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、发病至溶栓启动时间。

1.2.2 治疗方法 所有患者行rt-PA(德国勃林格殷格

翰公司生产,批准文号:S20110051)静脉溶栓治疗,rt-PA总剂量0.9 mg/kg,10%药物静脉推注1 min,剩余90%药物溶于0.9%氯化钠溶液100 ml静脉滴注1 h^[5]。溶栓治疗后24 h动态监测凝血功能指标并行颅脑CT、MR检查;对无颅内出血者给予阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20130078)300 mg口服,1次/d,连续治疗2周后改为100 mg,1次/d,连续治疗2周^[6]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验;急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后预后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 单因素分析 两组患者性别,有高血压病史、吸烟史、饮酒史者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);预后良好组患者年龄 ≥ 75 岁者所占比例、有糖尿病病史者所占比例、颅内动脉狭窄发生率、心房颤动发生率、入院时NIHSS评分均低于预后不良组,发病至溶栓启动时间短于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 以表1中有统计学差异的指标为自变量,以急性脑梗死患者临床疗效为因变量(变量赋值见表2)进行多因素Logistic回归分析,结果显示,年龄、糖尿病病史、颅内动脉狭窄、心房颤动、入院时NIHSS评分、发病至溶栓启动时间是急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后预后的影响因素($P<0.05$,见表3)。

3 讨论

脑梗死具有发病率高、致残率高、病死率高等特点,目前其主要治疗目的是促进脑血管微循环、恢复及改善缺血区血液供应、阻止脑梗死病情进展^[7-8],主要治疗

表 1 急性脑梗死患者经 rt-PA 治疗后预后影响因素的单因素分析

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ≥ 75 岁 [n (%)]	糖尿病病史 [n (%)]	高血压病史 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]
预后不良组	48	28/20	25 (52.1)	29 (60.4)	32 (66.7)	16 (33.3)	11 (22.9)
预后良好组	62	36/26	10 (16.1)	22 (35.5)	40 (64.5)	20 (32.3)	15 (25.0)
$\chi^2 (t)$ 值		0.001	16.121	6.763	0.055	0.014	0.024
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	颅内动脉狭窄 [n (%)]	心房颤动 [n (%)]	入院时 NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	发病至溶栓启动时间($\bar{x} \pm s$, min)
预后不良组	34 (70.8)	17 (35.4)	15.4 ± 4.6	182.95 ± 9.73
预后良好组	30 (48.4)	7 (11.3)	8.2 ± 4.5	125.32 ± 6.79
$\chi^2 (t)$ 值	5.602	9.232	11.589 ^a	14.235 ^a
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表; ^a 为 t 值

表 2 变量赋值
Table 2 Variable assignment

变量	赋值
年龄	<75 岁 =0, ≥ 75 岁 =1
糖尿病病史	无 =0, 有 =1
颅内动脉狭窄	无 =0, 有 =1
心房颤动	无 =0, 有 =1
入院时 NIHSS 评分 ^[7]	<15 分 =0, ≥ 15 分 =1
发病至溶栓启动时间 ^[8]	<180 min =0, ≥ 180 min =1
预后	良好 =0, 不良 =1

表 3 急性脑梗死患者经 rt-PA 治疗后预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of prognosis in acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolysis of rt-PA

因素	β	SE	Wald χ^2 值	OR (95%CI)	P 值
常数项	-4.691	0.915	26.293	-	<0.001
年龄	2.335	0.661	12.500	10.334 (2.831, 37.719)	<0.001
糖尿病病史	1.800	0.663	7.378	6.050 (1.651, 22.177)	0.007
颅内动脉狭窄	1.245	0.713	3.050	3.474 (0.859, 14.055)	0.081
心房颤动	2.127	0.826	6.627	8.392 (1.661, 42.385)	0.010
入院时 NIHSS 评分	1.914	0.650	8.679	6.781 (1.898, 24.233)	0.003
发病至溶栓启动时间	2.212	0.669	10.935	9.137 (2.462, 33.908)	0.001

方法包括抗血小板治疗、降血脂、活血化瘀等, 但患者因不能及时溶栓而导致后遗症发生风险增加^[9]。rt-PA 是目前唯一通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的溶栓药物, 其属于内源性酶, 可促使血小板表面和血管内皮纤溶酶原转化为有活性的纤溶酶, 促使纤维蛋白原降解, 降低血小板聚集, 进而溶解血栓^[5]。国内外

有关 rt-PA 治疗脑梗死的研究报道较多, 但对溶栓治疗后预后的影响因素研究报道较少^[10]。

本研究结果显示, 预后良好组患者年龄 ≥ 75 岁者所占比例、有糖尿病病史者所占比例、入院时 NIHSS 评分、颅内动脉狭窄发生率、心房颤动发生率均低于预后不良组, 发病至溶栓启动时间短于预后不良组; 进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高龄、糖尿病病史、心房颤动、入院时 NIHSS 评分高、发病至溶栓启动时间延长是急性脑梗死患者经 rt-PA 静脉溶栓治疗后预后的危险因素, 且上述因素相互影响^[11], 分析其原因可能如下: (1) 老年急性脑梗死患者心、肺、肾等重要脏器功能减退, 肺部感染、癫痫等并发症多见, 加之脑小动脉管壁 β 淀粉样肽沉积, 血管脆性增加, 溶栓后出血性转化风险明显增高, 导致 rt-PA 静脉溶栓治疗效果劣于低龄患者^[6, 12-13]。(2) 脑梗死发生后机体处于应激状态, 会导致血糖进一步升高, 胰岛素相对或绝对缺乏, 引起脑细胞葡萄糖有氧代谢障碍、乳酸堆积、细胞内酸中毒、氧自由基增加、细胞内钙超载等, 进而导致脑细胞发生不可逆性损伤^[14]。(3) 心房颤动患者心房内栓子体积较大, 脱落后常阻塞大脑中动脉、颈内动脉等主干血管, 导致梗死面积大、神经功能缺损严重、发病急骤, 且心房内栓子多为机化性栓子, 采用 rt-PA 的溶解效果较差, 故合并心房颤动的急性脑梗死患者经 rt-PA 静脉溶栓治疗后预后不良^[15-17]。(4) 入院时 NIHSS 评分越高提示患者神经功能缺损程度越重, 分析原因可能与梗死体积较大、梗死位置血管侧支代偿能力下降有关, 故入院时 NIHSS 评分高的急性脑梗死患者经 rt-PA 静脉溶栓治疗后预后不良^[18]。(5) 既往研究表明, 随着脑梗死时间延长, 周围缺血半暗带不断缩小, 中心坏死区域不断扩大, 导致神经功能缺损严重^[19]。因此, 在具备 rt-PA 静脉溶栓治疗适应证

的前体下,建议急性脑梗死患者尽快启动 rt-PA 静脉溶栓治疗方案,以改善患者预后^[20]。

综上所述,高龄、有糖尿病病史、心房颤动、入院时 NIHSS 评分高、发病至溶栓启动时间延长是急性脑梗死患者经 rt-PA 静脉溶栓治疗后预后不良的危险因素,应根据以上影响因素积极采取干预措施以改善患者预后;此外,有条件的医院应建立卒中绿色通道,缩短就诊时间,以尽早启动 rt-PA 静脉溶栓治疗。本研究为单中心研究,且样本量较小,结果结论仍需扩大样本量、联合多中心进一步证实。

作者贡献:韩杨进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责;潘晓帆、朱晓华、周燕进行试验实施、评估、资料收集;周其达、秦琳、奚广军进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 宋静静,刘培慧,姜源,等.CT早期梗死征象与急性脑梗死静脉 rt-PA 溶栓患者预后的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(14):4-6.DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2016.14.002.
- [2] 周秉博,王晓宏,杨军.急性脑梗死患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓后出血性转化的危险因素分析[J].中国医科大学学报,2017,46(12):1101-1104,1110.DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2017.12.010.
- [3] JACOBSEN D.The effects of introduction of Brown trout (*L.*) on *L.drift* and density in two fishless Danish streams [J].*Lancet*, 2016, 375(9727):1695-1703.DOI:10.1016/S0140-6736(16)60491-6.
- [4] 中华神经科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [5] 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识(2012版)[J].中华内科杂志,2012,51(12):1006-1010.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.12.022.
- [6] 刘思维,贾伟华,周立春.急性脑梗死后非溶栓患者出血转化的影响因素分析[J].首都医科大学学报,2016,37(4):534-537.DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2015.08.004.
- [7] KHERA A V, WON H H, PELOSO G M, et al.Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia [J].*J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(22):2578-2589.DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.520.
- [8] 高宗恩,陈晓辉,陈健,等.以机械取栓为主的动脉内多模式方法治疗急性大动脉闭塞性脑梗死的效果分析[J].中国脑血管病杂志,2017,14(2):71-76.DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2017.02.003.
- [9] 张萍,张永巍,吴涛,等.静脉溶栓联合血管内治疗对急性中重症脑梗死患者预后的影响因素分析[J].中国脑血管病杂志,2016,13(7):343-347.DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2016.07.002.
- [10] AMARATUNGA C, LIM P, SUON S, et al.Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study [J].*Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3):357-365.DOI:10.1016/S1473-3099(15)00487-9.
- [11] 姜一,张永巍,吴涛,等.血压变异与静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中预后的相关性[J].第二军医大学学报,2016,37(10):1201-1205.DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1201.
- [12] 马传花,柯绍发,冉刚,等.脑梗死患者肺部感染特点与多因素 logistic 回归分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(10):2214-2217.DOI:10.11816/cn.ni.2017-163667.
- [13] 陈敏,龙双祁,彭超,等.痫性发作在超早期脑梗死患者 rt-PA 溶栓预后的评估价值[J].重庆医学,2016,45(18):2538-2540.DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.028.
- [14] 贾秀凤,范金环,杨景艳,等.血糖水平对重组组织型纤维蛋白酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中预后的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(5):1105-1106.DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.05.038.
- [15] 何斌,邵斌霞,张劲松,等.侧支循环对急性脑梗死溶栓患者预后的影响[J].中华急诊医学杂志,2017,26(8):910-913.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.08.016.
- [16] 李建彬,段伟,陈秀丽.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗心源性脑梗死及非心源性脑梗死的疗效及安全性对比[J].临床和实验医学杂志,2017,16(14):1404-1406.DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2017.14.018.
- [17] 郭洪权,李华,谢怡,等.大脑中动脉供血区急性脑梗死患者早期神经功能恶化危险因素分析[J].中国脑血管病杂志,2017,14(1):15-19.DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2017.01.004.
- [18] 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.
- [19] 张忠波,田丽,宋彦丽,等.急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗后早期缺血加重影响因素分析[J].山东医药,2016,56(2):37-38.DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.02.014.
- [20] GUELLA I, ASSELTA R, ARDISSINO D, et al.Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population [J].*J Lipid Res*, 2016, 51(11):3342-3349.DOI:10.1194/jlr.M010009.

(收稿日期:2018-09-27;修回日期:2018-12-18)

(本文编辑:刘新蒙)