



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

# 急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血风险预测列线图模型研究

梅丽<sup>1</sup>, 高勇<sup>2</sup>, 吕士英<sup>3</sup>, 田爽<sup>1</sup>, 王慧<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血发生率为25%~73%。脑微出血可影响溶栓治疗效果,还可加重患者神经功能缺损,影响预后。尽管目前关于该并发症危险因素的研究较多,但仍缺乏危险因素验证分析和防控措施探讨。目的 构建急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血风险预测列线图模型并进行验证。方法 回顾性选取石家庄市人民医院2018年1月—2020年4月收治的行溶栓治疗的急性脑梗死患者176例为研究对象。收集患者性别、年龄、合并高血压情况、合并高脂血症情况、合并糖尿病情况、合并心房颤动情况、腔隙性脑梗死发生情况、溶栓治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、发病至溶栓治疗时间、溶栓治疗方式、联合机械取栓情况、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、平均动脉压(MAP)、同型半胱氨酸(Hcy)、脑白质疏松评分、阿司匹林治疗史。采用多因素Logistic回归分析探讨急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的影响因素,建立列线图模型并进行验证。结果 多因素Logistic回归分析结果显示,年龄[OR=4.593, 95%CI(1.564, 13.504)]、合并高血压[OR=6.742, 95%CI(1.643, 27.638)]、合并高脂血症[OR=7.006, 95%CI(1.964, 25.004)]、合并糖尿病[OR=5.489, 95%CI(1.428, 21.105)]、合并心房颤动[OR=7.015, 95%CI(2.185, 22.515)]、腔隙性脑梗死[OR=3.126, 95%CI(1.532, 6.382)]、溶栓治疗前NIHSS评分[OR=6.087, 95%CI(2.231, 16.602)]、发病至溶栓治疗时间[OR=7.412, 95%CI(2.760, 19.902)]、联合机械取栓[OR=4.653, 95%CI(1.247, 17.377)]、MAP[OR=6.869, 95%CI(2.356, 20.029)]、Hcy[OR=7.032, 95%CI(2.502, 19.745)]、脑白质疏松评分[OR=6.910, 95%CI(2.436, 19.604)]、阿司匹林治疗史[OR=0.511, 95%CI(0.301, 0.869)]是急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的影响因素( $P < 0.05$ )。将多因素Logistic回归分析中有统计学意义的指标纳入列线图模型。列线图模型验证结果显示,一致性指数为0.873,校准曲线采用1 000次自抽样,发现校正曲线与理想曲线贴合良好。结论 急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的发生风险较高,年龄、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、合并心房颤动、腔隙性脑梗死、溶栓治疗前NIHSS评分、发病至溶栓治疗时间、联合机械取栓、MAP、Hcy、脑白质疏松评分均是其危险因素,有阿司匹林治疗史是其保护因素,且本研究建立的列线图模型对急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血发生风险有良好的预测效能。

**【关键词】** 脑梗死; 脑出血; 脑微出血; 溶栓治疗; 预测; 列线图模型; 危险因素

**【中图分类号】** R 743.33 R 743.34 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.037

梅丽, 高勇, 吕士英, 等. 急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血风险预测列线图模型研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(3): 33-38. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

MEI L, GAO Y, LYU S Y, et al. Nomograph model for predicting the risk of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(3): 33-38.

## Nomograph Model for Predicting the Risk of Cerebral Micro-bleeds in Patients with Acute Cerebral Infarction after Thrombolytic Therapy

MEI Li<sup>1</sup>, GAO Yong<sup>2</sup>, LYU Shiyong<sup>3</sup>, TIAN Shuang<sup>1</sup>, WANG Hui<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China

2. 1st Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050048, China

3. MRI Room, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: MEI Li, E-mail: 68598067@qq.com

**【Abstract】** **Background** The incidence rate of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy is 25%~73%, which can affect the effect of thrombolytic therapy, aggravate the neurological deficit and

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20191471)

1.050011 河北省石家庄市人民医院神经内科 2.050048 河北省石家庄市, 河北省胸科医院呼吸与危重症医学一科 3.050011 河北省石家庄市人民医院核磁共振室

通信作者: 梅丽, E-mail: 68598067@qq.com

affect the prognosis. Although there are many studies on the risk factors of this complication, there is still a lack of risk factor verification analysis and prevention and control measures. **Objective** To establish a nomograph model for predicting the risk of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy, and to verify it. **Methods** A total of 176 patients with acute cerebral infarction treated with thrombolytic therapy in Shijiazhuang People's Hospital from January 2018 to April 2020 were retrospectively selected as the research objects. Gender, age, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, atrial fibrillation, lacunar cerebral infarction, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score before thrombolytic therapy, time from onset to thrombolytic therapy, thrombolytic therapy methods, combined mechanical thrombectomy, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), mean arterial pressure (MAP), homocysteine (Hcy), leukoaraiosis score, aspirin treatment history of the patients were collected. The influencing factors of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy was analyzed by multivariate Logistic regression analysis, and a nomograph model was established and verified. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that age [OR=4.593, 95%CI (1.564, 13.504)], hypertension [OR=6.742, 95%CI (1.643, 27.638)], hyperlipidemia [OR=7.006, 95%CI (1.964, 25.004)], diabetes [OR=5.489, 95%CI (1.428, 21.105)], atrial fibrillation [OR=7.015, 95%CI (2.185, 22.515)], lacunar cerebral infarction [OR=3.126, 95%CI (1.532, 6.382)], NIHSS score before thrombolytic therapy [OR=6.087, 95%CI (2.231, 16.602)], time from onset to thrombolytic therapy [OR=7.412, 95%CI (2.760, 19.902)], combined mechanical thrombectomy [OR=4.653, 95%CI (1.247, 17.377)], MAP [OR=6.869, 95%CI (2.356, 20.029)], Hcy [OR=7.032, 95%CI (2.502, 19.745)], leukoaraiosis score [OR=6.910, 95%CI (2.436, 19.604)], aspirin treatment history [OR=0.511, 95%CI (0.301, 0.869)] were risk factors of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy ( $P < 0.05$ ). The indexes with statistical significance in multivariate Logistic regression analysis were included in the nomograph model. The validation results of nomograph model showed that concordance index was 0.873, calibration curve adopted 1 000 times of self sampling, and the calibration fitted the ideal curve well. **Conclusion** The risk of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy is high, and age, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, atrial fibrillation, lacunar cerebral infarction, NIHSS score before thrombolytic therapy, time from onset to thrombolytic therapy, combined mechanical thrombectomy, MAP, Hcy and leukoaraiosis score are risk factors of cerebral micro-bleeds in those patients, and aspirin treatment history is protective factor. The nomograph model established in this study has a good predictive effect on the risk of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy.

**【Key words】** Brain infarction; Cerebral hemorrhage; Cerebral micro-bleeds; Thrombolytic therapy; Forecasting; Nomogram model; Risk factors

调查显示,我国急性脑梗死的发病率约为110/10万,死亡率约为10%,致残率超过50%,且存活患者的复发率高达40%<sup>[1]</sup>。另有报道指出,随着我国人口老龄化趋势的不断加重,急性脑梗死的发病率明显增长<sup>[2]</sup>。脑微出血是急性脑梗死患者溶栓治疗后的常见并发症,且一旦出现该并发症,不仅可增加脑出血转化的发生风险,还可加重神经功能缺损程度,影响患者的预后及生存质量。有研究显示,急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的发生率为25%~73%<sup>[3]</sup>。另有研究指出,急性脑梗死患者溶栓治疗后一旦并发脑微出血,其症状性脑出血和神经功能不良发生率增加<sup>[4]</sup>。因此临床医师需加强对急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血危险因素的探讨,并针对急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血并发症进行针对性地预防。既往关于急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血危险因素的报道较多<sup>[5-7]</sup>,但是缺少系统性的报道和对其脑微出血预防措施探讨。鉴于此,本研究通过对176例行溶栓治疗的急性脑梗死患者的临床资料进行回顾性分析,构建急性脑梗死患者溶栓

治疗后脑微出血风险预测列线图模型,并进行内部验证,进而提出相应的干预建议,以期指导临床工作,降低此类并发症发生率。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取石家庄市人民医院2018年1月—2020年4月收治的行溶栓治疗的急性脑梗死患者176例为研究对象。其中男112例,女64例;年龄43~88岁,平均(63.3±9.9)岁;合并症:高血压91例(高血压分级:1级26例、2级41例、3级24例),高血脂症86例,糖尿病69例,心房颤动34例;腔隙性脑梗死70例;溶栓治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分3~25分,平均(14.8±2.1)分;发病至溶栓治疗时间0.5~12.0 h,平均(5.8±1.2) h;溶栓治疗方式:动脉溶栓44例、静脉溶栓94例、动静脉联合溶栓38例;联合机械取栓39例。纳入标准:(1)符合急性脑梗死的诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)溶栓治疗后72 h~1周接受磁共振敏感加权成像(susceptibility weighted imaging,

SWI) 检查以明确脑微出血的发生情况; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 有脑血管病病史者, 如急性脑梗死复发、高血压脑出血病史等; (2) 有溶栓治疗禁忌证者; (3) 近3个月内有大型手术史者, 如心脏手术等; (4) 转院或失访者; (5) 入院后48 h内死亡者。本研究经过石家庄市人民医院伦理委员会审核批准, 患者均知情同意。

## 1.2 方法

1.2.1 脑微出血的判断方法<sup>[9]</sup> 采用德国西门子3.0 T超导型磁共振仪进行颅脑MRI扫描, 并安装配套的SWI检查软件。实施常规自旋回波 (spin echo, SE) 序列、液体衰减反转恢复序列 (fluidattenuatedinversion recovery, FLAIR)、SWI等检查。SWI参数: 偏转角度15°, 层厚2 mm, 重复时间/回波时间49/40 ms, 视野230 mm, 矩阵256×256, 层间距0 mm。若观察到脑叶、皮质下、大脑深部和/或幕下有圆形或类圆形低信号灶, 具有放大效应, 常规T1加权像 (T1 weighted image, T1WI) 及T2加权像 (T2 weighted image, T2WI) 上无高密度信号表现, 至少一半缺损被脑实质环绕, 且排除可能为血管影的管型或线形低信号, 潜在伪影, 颅骨、铁钙沉积或血管流空效应等导致的信号缺失, 创伤性弥漫性轴索病变病史, 则为发生脑微出血。根据患者脑微出血发生情况, 将其分为发生脑微出血组 (47例) 和未发生脑微出血组 (129例)。

1.2.2 临床资料收集 收集患者性别、年龄、合并高血压情况、合并高脂血症情况、合并糖尿病情况、合并心房颤动情况、腔隙性脑梗死发生情况、溶栓治疗前NIHSS评分、发病至溶栓治疗时间、溶栓治疗方式、联合机械取栓情况、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、脑白质疏松评分、阿司匹林治疗史。其中PT、APTT、FIB、MAP、Hcy均为入院时检测数据; 脑白质疏松评分采用Wahlund方案, 评价部位包括额叶、颞叶、基底核区、幕下、顶枕叶, 均以无病灶记为0分, 以局部白质改变记为1分, 以轻度融合白质改变记为2分, 以严重融合白质改变记为3分, 上述部位评分总和即为脑白质疏松评分, 总分范围为0~15分, 得分越高, 表示脑白质疏松程度越严重。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 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; 急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。采用R 3.5.3软件包建立列线图模型, 采用rms程序包计算一致性指数

(concordance index, CI), 采用Bootstrap自抽样法进行内部验证。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组性别、溶栓治疗方式、PT、APTT、FIB比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 发生脑微出血组年龄大于未发生脑微出血组, 合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、合并心房颤动、联合机械取栓者所占比例及腔隙性脑梗死发生率、溶栓治疗前NIHSS评分、MAP、Hcy、脑白质疏松评分高于未发生脑微出血组, 发病至溶栓治疗时间长于未发生脑微出血组, 有阿司匹林治疗史者所占比例低于未发生脑微出血组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表1。

表1 两组临床资料比较  
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	发生脑微出血组 (n=47)	未发生脑微出血组 (n=129)	$\chi^2 (t)$ 值	P 值
性别 [n (%)]			0.149	0.699
男	31 (66.0)	81 (62.8)		
女	16 (34.0)	48 (37.2)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	68.8±10.0	61.3±9.9	4.397 <sup>a</sup>	< 0.001
合并高血压 [n (%)]			8.797	0.003
是	33 (70.2)	58 (45.0)		
否	14 (29.8)	71 (55.0)		
合并高脂血症 [n (%)]			7.499	0.006
是	31 (66.0)	55 (42.6)		
否	16 (34.0)	74 (57.4)		
合并糖尿病 [n (%)]			8.953	0.003
是	27 (57.4)	42 (32.6)		
否	20 (42.6)	87 (67.4)		
合并心房颤动 [n (%)]			6.528	0.011
是	15 (31.9)	19 (14.7)		
否	32 (68.1)	110 (85.3)		
腔隙性脑梗死 [n (%)]			12.873	< 0.001
是	29 (61.7)	41 (31.8)		
否	18 (38.3)	88 (68.2)		
溶栓治疗前NIHSS评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	18.5±2.1	13.5±2.0	14.289 <sup>a</sup>	< 0.001
发病至溶栓治疗时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)	7.5±1.4	5.1±1.0	12.278 <sup>a</sup>	< 0.001
溶栓治疗方式 [n (%)]			0.242	0.623
动脉溶栓	13 (27.7)	31 (24.0)		
静脉溶栓	26 (55.3)	68 (52.7)		
动静脉联合溶栓	8 (17.0)	30 (23.3)		
联合机械取栓 [n (%)]			7.298	0.007
是	17 (36.2)	22 (17.1)		
否	30 (63.8)	107 (82.9)		
PT ( $\bar{x} \pm s$ , s)	14.3±2.2	14.0±2.1	0.892 <sup>a</sup>	0.374
APTT ( $\bar{x} \pm s$ , s)	30.2±5.4	28.8±5.2	1.523 <sup>a</sup>	0.130
FIB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	4.5±1.0	4.3±0.8	1.492 <sup>a</sup>	0.137
MAP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	112.5±13.9	89.8±11.3	11.081 <sup>a</sup>	< 0.001
Hcy ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	14.6±2.9	9.1±2.2	13.474 <sup>a</sup>	< 0.001
脑白质疏松评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	6.5±1.1	3.7±0.6	22.475 <sup>a</sup>	< 0.001
阿司匹林治疗史 [n (%)]			8.051	0.005
有	30 (63.8)	108 (83.7)		
无	17 (36.2)	21 (16.3)		

注: <sup>a</sup> 为 $t$ 值; NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, PT=凝血酶原时间, APTT=活化部分凝血活酶时间, FIB=纤维蛋白原, MAP=平均动脉压, Hcy=同型半胱氨酸; 1 mm Hg=0.133 kPa



2.2 急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以性别（赋值：男 =1，女 =0）、年龄（赋值：实测值）、合并高血压情况（赋值：是 =1，否 =0）、合并高脂血症情况（赋值：是 =1，否 =0）、合并糖尿病情况（赋值：是 =1，否 =0）、合并心房颤动情况（赋值：是 =1，否 =0）、腔隙性脑梗死发生情况（赋值：是 =1，否 =0）、溶栓治疗前 NIHSS 评分（赋值：实测值）、发病至溶栓治疗时间（赋值：实测值）、溶栓治疗方式（赋值：动脉溶栓 =0，静脉溶栓 =1，动静脉联合溶栓 =2）、联合机械取栓情况（赋值：是 =1，否 =0）、PT（赋值：实测值）、APTT（赋值：实测值）、FIB（赋值：实测值）、MAP（赋值：实测值）、Hcy（赋值：实测值）、脑白质疏松评分（赋值：实测值）、阿司匹林治疗史（赋值：有 =1，无 =0）为自变量，急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血情况为因变量（赋值：发生 =1，未发生 =0），进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，年龄、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、合并心房颤动、腔隙性脑梗死、溶栓治疗前 NIHSS 评分、发病至溶栓治疗时间、联合机械取栓、MAP、Hcy、脑白质疏松评分、阿司匹林治疗史是急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的影响因素（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2 急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy

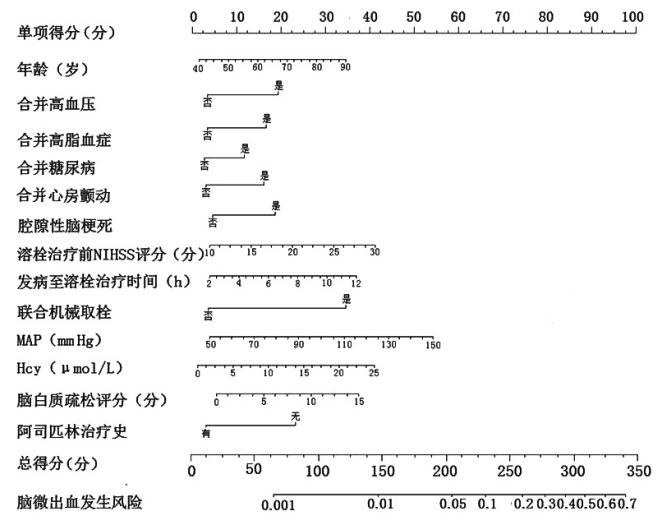
变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	1.525	0.550	7.680	0.007	4.593	(1.564, 13.504)
合并高血压	1.908	0.720	7.018	0.009	6.742	(1.643, 27.638)
合并高脂血症	1.947	0.649	8.996	0.005	7.006	(1.964, 25.004)
合并糖尿病	1.703	0.687	6.142	0.011	5.489	(1.428, 21.105)
合并心房颤动	1.948	0.595	10.709	0.001	7.015	(2.185, 22.515)
腔隙性脑梗死	1.140	0.364	9.812	0.003	3.126	(1.532, 6.382)
溶栓治疗前 NIHSS 评分	1.806	0.512	12.436	< 0.001	6.087	(2.231, 16.602)
发病至溶栓治疗时间	2.003	0.504	15.781	< 0.001	7.412	(2.760, 19.902)
联合机械取栓	1.538	0.672	5.240	0.026	4.653	(1.247, 17.377)
MAP	1.927	0.546	12.471	< 0.001	6.869	(2.356, 20.029)
Hcy	1.950	0.527	13.692	< 0.001	7.032	(2.502, 19.745)
脑白质疏松评分	1.933	0.532	13.211	< 0.001	6.910	(2.436, 19.604)
阿司匹林治疗史	-0.671	0.271	6.153	0.011	0.511	(0.301, 0.869)

2.3 脑微出血风险预测列线图模型的建立及验证 将多因素 Logistic 回归分析中有统计学意义的指标纳入列线图模型，见图 1。采用 Bootstrap 自抽样法和 CI 对列线图模型进行验证，结果显示， $CI=0.873$ ，其中校准曲线采用 1 000 次自抽样，发现校正曲线与理想曲线贴合

良好，见图 2。

### 3 讨论

急性脑梗死的病因、病理机制复杂，各种可导致脑血管、血液及血流动力学异常引发的大脑动脉狭窄和阻塞均是急性脑梗死的常见发病原因，相关研究证实，心房颤动、高血压、糖尿病、高脂血症等均是急性脑梗死的危险因素<sup>[10-11]</sup>。目前临床上针对此类患者多主张实施溶栓治疗，其不仅可快速恢复血供，有助于及时挽救患者的生命，还可减轻脑组织病理改变和神经功能缺损，改善患者预后。但溶栓治疗后患者常出现脑微出血、出



注：NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表，MAP= 平均动脉压，Hcy= 同型半胱氨酸

Figure 1 Nomogram model for predicting the risk of cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy

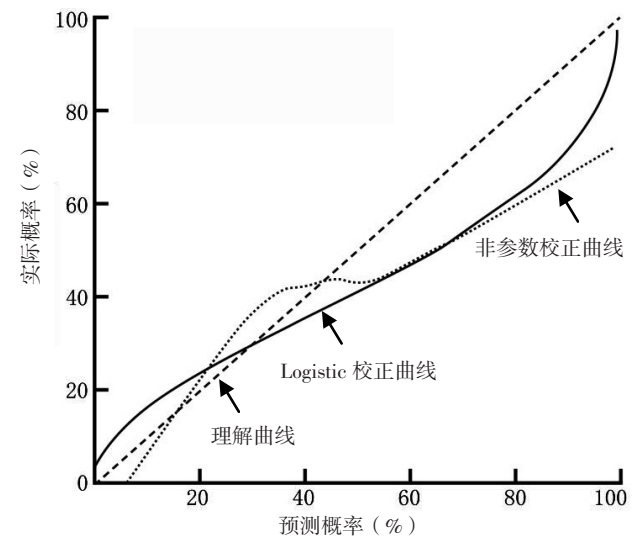


Figure 2 Correction chart of nomogram model for predicting cerebral micro-bleeds in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy

血性转化等并发症,推测与病情严重程度、溶栓治疗操作等有关<sup>[12-13]</sup>。但目前人们对于急性脑梗死溶栓治疗后发生脑微出血的危险因素的认识尚浅,且缺乏有效的预测模型和防控策略,故对该问题进行深入探讨十分必要。本研究旨在构建急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血风险预测列线图模型,以期指导临床决策,进而降低脑微出血的发生率。

本研究结果显示,急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血发生率为26.7%,与文献报道的25%~73%<sup>[3]</sup>相符,提示急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的发生风险较高,也肯定了建立此类患者脑微出血风险预测模型及分析相应预防策略的必要性。本研究结果还显示,年龄、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、合并心房颤动、腔隙性脑梗死、溶栓治疗前NIHSS评分、发病至溶栓治疗时间、联合机械取栓、MAP、Hcy、脑白质疏松评分均是急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的危险因素,提示上述因素均可增加急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的发生风险,需加强干预。既往研究显示,年龄、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、合并心房颤动、腔隙性脑梗死、溶栓治疗前NIHSS评分、发病至溶栓治疗时间、脑白质疏松评分均是急性脑梗死患者发生脑微出血的独立危险因素<sup>[14-16]</sup>,本研究与其结果一致。朱慧颖等<sup>[17]</sup>还发现,凝血功能障碍也是急性脑梗死患者发生脑微出血的独立危险因素,但本研究并未发现PT、APTT、FIB是急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的影响因素,分析原因可能是入选患者的病情、治疗史等不同所致。分析上述危险因素增加急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血发生风险的原因为:年龄越大患者的机体素质越差,对疾病和临床治疗的耐受性越差,因此可增加脑微出血的发生风险;合并高血压、高脂血症、糖尿病等均可导致患者血管内皮功能受损,使得脑血管脆性增加,因而脑微出血的发生风险升高;合并心房颤动的患者可由于心率变异性影响机体生命体征,导致脑电生理大幅波动,进而引发脑微出血;腔隙性脑梗死患者颅内压升高,脑血管承受的压力增大,出血风险增加;溶栓治疗前NIHSS评分越高患者的病情越严重,溶栓治疗后各种并发症的发生风险也随之增高;发病至溶栓治疗时间越长,溶栓治疗的效果越差,患者脑组织病理损伤越严重,微血管破裂出血的风险也越高,有研究对比不同时间窗溶栓治疗的效果及预后发现,超时间窗溶栓治疗患者的效果差,且术后并发症发生率高<sup>[18]</sup>,本研究结果与上述研究结果一致;联合机械取栓可能会对脑组织造成创伤性刺激,加重应激反应性损伤,增加脑微出血的发生风险;MAP和Hcy越高,对脑血管造成的压力越大,脑血管内皮损伤也越严重,脑微出血的发生风险也越高;脑白质疏松评分越高意味

着患者脑白质疏松越严重,可加重脑组织损伤,增加脑微出血的发生风险。

本研究结果显示,发生脑微出血组有阿司匹林治疗史者所占比例低于未发生脑微出血组,且阿司匹林治疗史是急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的保护因素,提示阿司匹林治疗史可降低急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的发生风险。唐永亮等<sup>[19]</sup>研究结果也显示,阿司匹林治疗史是急性脑梗死患者发生出血性转化的保护因素。阿司匹林是人工合成的乙酰水杨酸,属于一种抗血小板聚集药物,可抑制环加氧酶的活性,阻断血栓素A<sub>2</sub>的形成,降低心脑血管病的发生风险。有研究发现,阿司匹林可通过抑制血小板聚集而改善血小板功能,增加血液流动性,减轻对血管造成的损伤,推测该药物很可能是通过此作用来降低急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血发生风险的<sup>[20]</sup>。此外,本研究建立列线图模型,经内部验证发现,校准曲线与理想曲线贴合良好,证实该列线图模型对急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血发生风险的预测效能理想,可在临床推广使用。

结合上述分析,针对本研究结果,提出急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的预防策略如下:对老年尤其是高龄患者应加强监护,积极控制脑微出血的其他危险因素;对合并高血压、高脂血症、糖尿病、心房颤动的患者积极采取对症治疗以控制相关指标,同时还需稳定患者情绪,稳定其生命体征,进而降低脑微出血发生率;对于腔隙性脑梗死患者,除常规支持治疗外,还应予以脑微出血的预防治疗,如保护脑血管、降低颅内压等;溶栓治疗前NIHSS评分较高者溶栓治疗后应加强监护,术后早期予以高压氧、营养脑神经等支持治疗,以降低NIHSS评分;若有必要联合机械取栓,应注意保护患者脑血管,术后积极控制创伤性应激反应,减轻对局部脑血管造成的伤害;围术期密切监测并采取有效措施控制MAP和Hcy水平;对有急性脑梗死高危因素的患者加强健康指导和宣教,符合阿司匹林治疗指征者应遵医嘱做好治疗,以降低溶栓治疗后脑微出血的发生风险。

本研究仍存在一定局限性:(1)尚未探讨急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的发生机制;(2)上述预防急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的策略在临床实践中的有效性尚需要进一步验证;(3)如何对脑微出血的预防措施进行优化也需要深入思考。

综上所述,急性脑梗死患者溶栓治疗后脑微出血的发生风险较高;年龄、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、合并心房颤动、腔隙性脑梗死、溶栓治疗前NIHSS评分、发病至溶栓治疗时间、联合机械取栓、MAP、Hcy、脑白质疏松评分均是急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑微出血的危险因素,有阿司匹林治疗史是其保护因素,且本研究建立的列线图模型对脑微出血发

生风险有良好的预测效能。建议在临床实践中利用该列线图模型预测此类患者脑微出血的发生风险,并结合上述防控建议,降低脑微出血的发生率。

作者贡献:梅丽、王慧进行文章的构思与设计,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;梅丽、田爽进行研究的实施与可行性分析;吕士英、王慧进行数据收集;梅丽、高勇进行数据整理、统计学处理、论文的修订;田爽、王慧进行结果的分析与解释;梅丽撰写论文;高勇、吕士英进行英文的修订。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 孙海欣, 王文志. 中国 60 万人群脑血管病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18 (2): 83-88. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.002.
- SUN H X, WANG W Z. A nationwide epidemiological sample survey on cerebrovascular disease in China [J]. Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery, 2018, 18 (2): 83-88. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.002.
- [2] 王宝艳, 刘刚, 刘永宏, 等. 缺血性脑血管疾病发病相关因素调查研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47 (9): 1210-1212. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.09.033.
- [3] WILSON D, AMBLER G, LEE K J, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies [J]. Lancet Neurol, 2019, 18 (7): 653-665. DOI: 10.1016/s1474-4422 (19) 30197-8.
- [4] 曹江慧, 刘广志, 周军, 等. 脑微出血对急性脑梗死患者溶栓治疗后出血转化及功能预后的影响: 一项 Meta 分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10 (5): 399-402, 405. CAO J H, LIU G Z, ZHOU J, et al. Effect of cerebral microbleeds on hemorrhagic transformation and function prognosis in patients with cerebral infarction after thrombolysis: a meta-analysis [J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2015, 10 (5): 399-402, 405.
- [5] 朱慧颖, 余萍, 梅俊华, 等. 急性脑梗死患者脑微出血的危险因素及其对心脑血管事件发生率影响的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29 (3): 88-92. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.017. ZHU H Y, YU P, MEI J H, et al. Study on risk factors of cerebral microbleeds and its effect on incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in patients with acute cerebral infarction [J]. China Journal of Modern Medicine, 2019, 29 (3): 88-92. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.017.
- [6] NI R, CHU L, XU D, et al. Risk factors of cerebral microbleeds in young and middle-aged patients with hypertension [J]. Neurol Res, 2018, 40 (5): 413-418. DOI: 10.1080/01616412.2018.1451268.
- [7] CHARIDIMOU A, SHAMS S, ROMERO J R, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: a comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1) [J]. Int J Stroke, 2018, 13 (5): 454-468. DOI: 10.1177/1747493017751931.
- [8] 黄如训. 脑梗死急性期治疗指南的解读与思考 [C] // 中华医学会, 山东省医学会. 2007 年神经科学新进展国际研讨会论文集. 2007.
- [9] 孙亚楠, 杨阳, 宫恒恒, 等. 脑微出血的临床表现及意义 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16 (5): 556-558. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2014.05.035.
- [10] NOMA K, HIGASHI Y. Cilostazol for treatment of cerebral infarction [J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19 (15): 1719-1726. DOI: 10.1080/14656566.2018.1515199.
- [11] PERERA A H, RUDARAKANCHANA N, MONZON L, et al. Cerebral embolization, silent cerebral infarction and neurocognitive decline after thoracic endovascular aortic repair [J]. Br J Surg, 2018, 105 (4): 366-378. DOI: 10.1002/bjs.10718.
- [12] HALLER S, VERNOOIJ M W, KUIJER J P A, et al. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance [J]. Radiology, 2018, 287 (1): 11-28. DOI: 10.1148/radiol.2018170803.
- [13] BADI M K, VILANILAM G K, GUPTA V, et al. Pharmacotherapy for patients with atrial fibrillation and cerebral microbleeds [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (8): 2159-2167. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.027.
- [14] 夏莉君, 陈映, 黄敏, 等. 脑微出血与急性脑梗死后出血的临床研究 [J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (5): 260-262.
- [15] HUSSEINZADEH H, CHIASAKUL T, GIMOTTY P A, et al. Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds among adult patients with haemophilia A or B [J]. Haemophilia, 2018, 24 (2): 271-277. DOI: 10.1111/hae.13398.
- [16] ZHAO F F, GAO H Y, GAO Y, et al. A correlational study on cerebral microbleeds and carotid atherosclerosis in patients with ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27 (8): 2228-2234. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.009.
- [17] 朱慧颖, 彭红芬, 陈玲, 等. 急性脑梗死后脑微出血影响因素分析 [J]. 实用预防医学, 2018, 25 (5): 583-585.
- [18] 李江涛, 刘荣丽, 王润青. 急性脑梗死不同时间窗内阿替普酶静脉溶栓治疗效果 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16 (1): 30-33. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2019.01.009. LI J T, LIU R L, WANG R Q. Effect of intravenous thrombolytic therapy with alteplase in different time windows of acute cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2019, 16 (1): 30-33. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2019.01.009.
- [19] 唐永亮, 朱刚. 不同剂量阿司匹林对急性脑梗死患者 rt-PA 溶栓治疗后出血转化的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26 (10): 624-627.
- [20] HWANG M, PARK H H, CHOI H, et al. Effects of aspirin and clopidogrel on neural stem cells [J]. Cell Biol Toxicol, 2018, 34 (3): 219-232. DOI: 10.1007/s10565-017-9412-y.

(收稿日期: 2020-12-17; 修回日期: 2021-02-04)

(本文编辑: 崔丽红)