



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

# 经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中合并心房颤动患者出血转化及预后的影响因素研究

凌芳<sup>1</sup>, 谢菊生<sup>1</sup>, 雷勇前<sup>1</sup>, 王维宇<sup>2</sup>

**【摘要】** 背景 出血转化是溶栓治疗的主要并发症, 其会加重患者神经功能缺损程度甚至导致患者死亡, 因此提前预测患者出血转化风险对临床治疗具有重要意义。目的 分析经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中(AIS)合并心房颤动患者出血转化及预后的影响因素。方法 选取2017—2019年郴州市第四人民医院神经内科收治的AIS合并心房颤动患者60例为研究对象, 所有患者入院后接受阿替普酶静脉溶栓治疗。根据溶栓治疗后24 h有无出血转化将所有患者分为出血转化组27例和无出血转化组33例, 根据溶栓治疗后3个月预后将所有患者分为预后良好组〔改良Rankin量表(mRS)评分 $\leq$ 2分〕39例和预后不良组(mRS评分 $>$ 2分)21例。收集所有患者出血转化和预后的可能影响因素, 并采用多因素Logistic回归分析探讨经阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS合并心房颤动患者出血转化及预后的影响因素。结果 多因素Logistic回归分析结果显示, 溶栓治疗后24 h收缩压 $>$ 140 mm Hg〔OR=2.356, 95%CI(1.337, 4.151)〕、基线空腹血糖 $>$ 5.6 mmol/L〔OR=3.525, 95%CI(2.190, 5.676)〕、发病至溶栓治疗时间 $>$ 3 h〔OR=4.773, 95%CI(1.586, 14.361)〕、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $>$ 7分〔OR=4.609, 95%CI(2.258, 9.407)〕、溶栓治疗后2 h NIHSS评分 $>$ 7分〔OR=1.241, 95%CI(1.047, 1.472)〕是经阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS合并心房颤动患者发生出血转化的独立危险因素( $P < 0.05$ ); 基线空腹血糖 $>$ 5.6 mmol/L〔OR=2.394, 95%CI(1.666, 3.440)〕、溶栓治疗后2 h NIHSS评分 $>$ 7分〔OR=2.620, 95%CI(1.173, 5.851)〕是经阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS合并心房颤动患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论 溶栓治疗后24 h收缩压 $>$ 140 mm Hg、基线空腹血糖 $>$ 5.6 mmol/L、发病至溶栓治疗时间 $>$ 3 h、基线及溶栓治疗后2 h NIHSS评分 $>$ 7分是经阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS合并心房颤动患者发生出血转化的危险因素, 基线空腹血糖 $>$ 5.6 mmol/L和溶栓治疗后2 h NIHSS评分 $>$ 7分是经阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS合并心房颤动患者预后不良的危险因素, 应引起临床医生重视。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 心房颤动; 阿替普酶; 溶栓治疗; 出血转化; 预后

**【中图分类号】** R 743 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.078

凌芳, 谢菊生, 雷勇前, 等. 经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中合并心房颤动患者出血转化及预后的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(4): 45-51. [www.syxnf.net]

LING F, XIE J S, LEI Y Q, et al. Influencing factors of hemorrhage transformation and prognosis in patients with acute ischemic stroke complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(4): 45-51.

**Influencing Factors of Hemorrhage Transformation and Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke Complicated with Atrial Fibrillation Treated by Intravenous Thrombolysis with Alteplase** LING Fang<sup>1</sup>, XIE Jusheng<sup>1</sup>, LEI Yongqian<sup>1</sup>, WANG Weiyu<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, the Fourth People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, China

2. Department of Neurology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, China

Corresponding author: LEI Yongqian, E-mail: leiyq147@163.com

**【Abstract】** **Background** Hemorrhage transformation (HT) is the main complication of thrombolytic therapy, which can aggravate the degree of neurological deficit and even lead to death. Therefore, it is important to predict the risk of HT in advance for clinical treatment. **Objective** To analyze the influencing factors on HT and prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS) complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase. **Methods** A total of 60 patients with AIS complicated with atrial fibrillation admitted to the Fourth People's Hospital of Chenzhou from 2017

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2017JJ4082)

1.423000 湖南省郴州市第四人民医院神经内科 2.410000 湖南省长沙市, 湖南省人民医院神经内科

通信作者: 雷勇前, E-mail: leiyq147@163.com

to 2019 were selected as the research objects. All patients received intravenous thrombolysis with alteplase after admission. The patients were divided into the HT group ( $n=27$ ) and non-HT group ( $n=3$ ) according to whether occurred HT 24 h after thrombolytic therapy. The patients were divided into the good prognosis group [modified Rankin Scale (mRS) score  $\leq 2$ ,  $n=39$ ] and the poor prognosis group (mRS score  $> 2$ ,  $n=21$ ) according to the mRS score 3 months after thrombolytic therapy. The possible influencing factors on HT and prognosis were collected, and the multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors on HT and prognosis in patients with AIS complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that systolic blood pressure  $> 140$  mm Hg at 24 h after thrombolytic therapy [OR=2.356, 95%CI (1.337, 4.151)], baseline fasting blood glucose  $> 5.6$  mmol/L [OR=3.525, 95%CI (2.190, 5.676)], time from onset to thrombolytic therapy  $> 3$  h [OR=4.773, 95%CI (1.586, 14.361)], baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score  $> 7$  [OR=4.609, 95%CI (2.258, 9.407)], and NIHSS score  $> 7$  at 2 h after thrombolytic therapy [OR=1.241, 95%CI (1.047, 1.472)] were independent risk factors of HT in AIS patients with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase ( $P < 0.05$ ). Baseline blood glucose  $> 5.6$  mmol/L [OR=2.394, 95%CI (1.666, 3.440)] and NIHSS score  $> 7$  at 2 h after thrombolytic therapy [OR=2.620, 95%CI (1.173, 5.851)] were independent risk factors of poor prognosis in AIS patients complicated with atrial fibrillation treated with intravenous thrombolytic therapy ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Systolic blood pressure  $> 140$  mm Hg at 24 h after thrombolytic therapy, baseline fasting blood glucose  $> 5.6$  mmol/L, time from onset to thrombolytic therapy  $> 3$  h, baseline NIHSS score  $> 7$  and NIHSS score  $> 7$  at 2 h after thrombolytic therapy are risk factors for HT in patients with AIS complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase, and baseline fasting blood glucose  $> 5.6$  mmol/L and baseline NIHSS score  $> 7$  are risk factors for poor prognosis in patients with AIS complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase, and the clinical doctors should pay enough attention to them.

**【 Key words 】** Acute ischemic stroke; Atrial fibrillation; Alteplase; Thrombolytic therapy; Hemorrhagic transformation; Prognosis

心房颤动是由于心房主导的折返环发生异常而形成的较小折返环,其可促使患者形成血栓或急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) [1-2]。据报道, AIS 占全部脑卒中患者总数的 60%~80%,且具有高发病率、高致残率和高死亡率等特点 [3-5]。AIS 是机体在各种因素影响下局部脑血管狭窄或闭塞引起的局部血流供应障碍,从而使患者脑部出现缺血、缺氧甚至坏死,进而出现神经功能缺损等一系列症状 [6-7]。目前,改善 AIS 合并心房颤动患者临床症状的最有效方法是静脉溶栓治疗,其可有效溶解血栓、恢复缺血区域血液再灌注,从而达到促进神经功能恢复的目的 [8]。目前,临床上最常用的溶栓药物有尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA),其中尿激酶虽具有溶栓和防止血栓形成的作用,但由于其会增加纤溶酶活性,因此极易引起出血转化 [9]。阿替普酶能够选择性地激活纤溶酶原,出血转化发生风险低于尿激酶 [10],故临床上多使用阿替普酶溶栓治疗。临床采用阿替普酶或尿激酶溶栓治疗时,如出现出血转化,会明显增加致残、致死风险 [11-12]。因此,早期预测出血转化风险并识别出血转化高风险的 AIS 患者对提高溶栓治疗效果具有重要意义。本研究旨在分析经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化及预后的影响因素,以期改善 AIS 合并心房颤动患者预后提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合《各类脑血管疾病诊断要点》[13]中的 AIS 诊断标准; (2) 发病至入院时间  $\leq 4.5$  h; (3) 年龄  $\geq 18$  岁; (4) 符合静脉溶栓治疗指征; (5) 病例资料完整。排除标准: (1) 颅内出血者; (2) 近两周内发生颅脑创伤者; (3) 合并未破裂且未治疗的颅内小动脉瘤者 (动脉瘤直径  $< 10$  mm); (4) 发病 3.0~4.5 h 内美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分  $> 25$  分; (5) 妊娠期或哺乳期妇女; (6) 合并严重心、肝、肾等脏器疾病者; (7) 有出血风险者; (8) 遗留严重的神经功能障碍者; (9) 惊厥发作者; (10) 不能积极配合治疗及随访者; (11) 对本研究所用药物过敏者。

1.2 一般资料 选取 2017—2019 年郴州市第四人民医院神经内科收治的 AIS 合并心房颤动患者 60 例为研究对象。根据溶栓治疗后 24 h 有无出血转化将所有患者分为出血转化组 27 例和无出血转化组 33 例,根据溶栓治疗后 3 个月改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分将患者分为预后良好组 39 例和预后不良组 21 例。本研究经郴州市第四人民医院伦理委员会审核批准,所有患者及家属知情并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 所有患者入院后给予吸氧及控制体温、血压、血糖等治疗,并给予阿替普酶 (生产厂家:德

国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG; 批准文号: 注册证号 S20160055) 静脉溶栓治疗, 用药剂量为 0.9 mg/kg, 总剂量不超过 90 mg, 其中 10% 的阿替普酶经静脉注射, 剩余 90% 的阿替普酶溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 ml 中并于 1 h 内经静脉微电脑泵入。溶栓治疗过程中严密监测患者生命体征, 若收缩压  $\geq 180$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 或舒张压  $\geq 100$  mm Hg, 则要静脉给予降压药以使血压  $< 180/100$  mm Hg。此外, 溶栓治疗 24 h 内禁止使用抗凝、抗血小板药物等, 溶栓后病情波动者即刻复查颅脑 CT, 病情稳定者溶栓治疗后 24 h 复查颅脑 CT, 并根据影像学检查结果决定是否使用抗血小板药物治疗。

#### 1.4 观察指标

1.4.1 出血转化 采用颅脑 CT 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 评估患者出血转化情况, 其中出血转化包括症状性颅内出血 (即 NIHSS 评分增加, 且有头痛、恶心呕吐等临床症状) 和无症状颅内出血 (有出血转化, 但 NIHSS 评分未增加)。

1.4.2 预后 溶栓治疗后 3 个月, 采用 mRS<sup>[14]</sup> 评估患者预后, 其中 0 分表示完全没有症状; 1 分表示有轻微症状, 但无明显残障, 可完成之前的日常活动和基本工作; 2 分表示轻度残障, 不能完成之前的基本工作, 但可完成日常活动; 3 分表示中度残障, 除走路外其他日常活动需他人协助; 4 分表示重度残障, 日常活动需要他人协助; 5 分表示严重残障, 卧床不起, 大小便失禁, 需持续护理; 6 分表示死亡。其中 mRS 评分  $\leq 2$  分定义为预后良好, mRS 评分  $> 2$  分定义为预后不良。

1.4.3 出血转化和预后的可能影响因素 收集出血转化和预后的可能影响因素: (1) 人口学资料: 性别、年龄; (2) 脑血管病危险因素: 高血压、糖尿病、高脂血症及吸烟史 (每天吸烟 20 支及以上, 连续或累计吸烟 6

个月及以上定义为有吸烟史)、饮酒史 (累计饮酒 6 个月及以上定义为有饮酒史); (3) 基线及溶栓治疗后 24 h 血压; (4) 基线空腹血糖; (5) 发病至溶栓治疗时间; (6) 基线及溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分; (7) 抗血小板药物使用情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化及预后的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析 (逐步法)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化影响因素的单因素分析 出血转化组与无出血转化组患者男性占比、年龄、有吸烟史、有饮酒史、基线舒张压  $> 90$  mm Hg、基线收缩压  $> 140$  mm Hg、溶栓治疗后 24 h 舒张压  $> 90$  mm Hg 者所占比例及高血压、糖尿病、高脂血症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 出血转化组患者溶栓治疗后 24 h 收缩压  $> 140$  mm Hg、基线空腹血糖  $> 5.6$  mmol/L、发病至溶栓治疗时间  $> 3$  h、基线 NIHSS 评分  $> 7$  分及溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分  $> 7$  分者所占比例高于无出血转化组, 使用抗血小板药物者所占比例低于无出血转化组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

2.2 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生出血转化为因变量 (赋值: 否 = 0, 是 = 1), 以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 溶栓治疗后 24 h 收缩压  $> 140$  mm Hg、基线空腹血糖  $> 5.6$  mmol/L、发病至溶栓治疗时间  $> 3$  h、基线 NIHSS 评分  $> 7$  分及溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分  $> 7$  分是经阿替普酶静脉溶栓

表 1 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化影响因素的单因素分析 [n (%)]

Table 1 Univariate analysis on influencing factors of hemorrhagic transformation in AIS patients complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase

组别	例数	男性	年龄 $\geq 60$ 岁	高血压	糖尿病	高脂血症	吸烟史	饮酒史	基线舒张压 $> 90$ mm Hg	基线收缩压 $> 140$ mm Hg
出血转化组	27	18 (66.7)	9 (33.3)	16 (59.3)	10 (37.0)	7 (25.9)	9 (33.3)	12 (44.4)	9 (33.3)	20 (74.1)
无出血转化组	33	18 (54.5)	9 (27.3)	19 (57.6)	11 (33.3)	12 (36.4)	8 (24.2)	16 (48.5)	13 (39.4)	21 (63.6)
$\chi^2$ 值		0.909	0.260	0.017	0.090	0.748	0.604	0.097	0.235	0.748
P 值		0.340	0.610	0.895	0.765	0.387	0.437	0.755	0.628	0.387
组别	溶栓治疗后 24 h 舒张压 $> 90$ mm Hg	溶栓治疗后 24 h 收缩压 $> 140$ mm Hg	基线空腹血糖 $> 5.6$ mmol/L	发病至溶栓治疗时间 $> 3$ h	基线 NIHSS 评分 $> 7$ 分	溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 $> 7$ 分	使用抗血小板药物			
出血转化组	5 (18.5)	22 (81.5)	24 (88.9)	21 (77.8)	24 (88.9)	21 (77.8)	8 (29.6)			
无出血转化组	7 (21.1)	15 (45.5)	14 (42.4)	10 (30.3)	15 (45.5)	11 (33.3)	19 (57.6)			
$\chi^2$ 值	0.067	8.154	13.806	13.403	12.314	11.786	4.868			
P 值	0.795	0.004	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	0.030			

注: NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表

治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.3 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者预后影响因素的单因素分析 预后良好组与预后不良组患者男性占比、有吸烟史、有饮酒史、基线舒张压  $> 90$  mm Hg、基线收缩压  $> 140$  mm Hg、溶栓治疗后 24 h 舒张压  $> 90$  mm Hg、溶栓治疗后 24 h 收缩压  $> 140$  mm Hg、使用抗血小板药物者所占比例及高血压、糖尿病、高脂血症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 预后良好组患者年龄  $\geq 60$  岁、基线空腹血糖  $> 5.6$  mmol/L、发病至溶栓治疗时间  $> 3$  h、基线 NIHSS 评分  $> 7$  分和溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分  $> 7$  分者所占比例低于预后不良组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

2.4 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以预后为因变量 (赋值: 预后良好 =0, 预后不良 =1), 以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 基线空腹血糖  $> 5.6$  mmol/L、溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分  $> 7$  分是经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 2 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of hemorrhagic transformation in AIS patients complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase

变量	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
溶栓治疗后 24 h 收缩压 $> 140$ mm Hg	否 =0, 是 =1	0.857	0.289	8.794	0.003	2.356	(1.337, 4.151)
基线空腹血糖 $> 5.6$ mmol/L	否 =0, 是 =1	1.260	0.243	26.886	$< 0.001$	3.525	(2.190, 5.676)
发病至溶栓治疗时间 $> 3$ h	否 =0, 是 =1	1.563	0.562	7.735	0.006	4.773	(1.586, 14.361)
基线 NIHSS 评分 $> 7$ 分	否 =0, 是 =1	1.528	0.364	17.622	$< 0.001$	4.609	(2.258, 9.407)
溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 $> 7$ 分	否 =0, 是 =1	0.216	0.087	6.614	0.013	1.241	(1.047, 1.472)
使用抗血小板药物	是 =0, 否 =1	1.223	0.740	2.731	0.099	3.397	(0.797, 14.489)

表 3 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者预后影响因素的单因素分析 [n (%)]

Table 3 Univariate analysis on influencing factors of prognosis in AIS patients complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase

组别	例数	男性	年龄 $\geq 60$ 岁	高血压	糖尿病	高脂血症	吸烟史	饮酒史	基线舒张压 $> 90$ mm Hg	基线收缩压 $> 140$ mm Hg
预后良好组	39	23 (59.0)	8 (20.5)	20 (51.3)	11 (28.2)	11 (28.2)	10 (25.6)	16 (41.0)	17 (43.6)	28 (71.8)
预后不良组	21	14 (66.7)	10 (47.6)	15 (71.4)	10 (47.6)	8 (38.1)	7 (33.3)	12 (57.1)	5 (23.8)	13 (61.9)
$\chi^2$ 值		0.342	4.776	2.279	2.261	0.617	0.398	1.425	2.300	0.617
P 值		0.559	0.029	0.131	0.133	0.432	0.528	0.233	0.129	0.432

  

组别	溶栓治疗后 24 h 舒张压 $> 90$ mm Hg	溶栓治疗后 24 h 收缩压 $> 140$ mm Hg	基线空腹血糖 $> 5.6$ mmol/L	发病至溶栓治疗时间 $> 3$ h	基线 NIHSS 评分 $> 7$ 分	溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 $> 7$ 分	使用抗血小板药物
预后良好组	7 (17.9)	26 (66.7)	20 (51.3)	15 (38.5)	20 (51.3)	17 (43.6)	15 (38.5)
预后不良组	5 (23.8)	11 (52.4)	18 (85.7)	16 (76.2)	19 (90.5)	15 (71.4)	12 (57.1)
$\chi^2$ 值	0.041	1.178	6.969	7.781	9.217	4.250	0.192
P 值	0.839	0.278	0.008	0.005	0.002	0.039	0.165

表 4 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of prognosis in AIS patients complicated with atrial fibrillation treated by intravenous thrombolysis with alteplase

变量	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄 $\geq 60$ 岁	否 =0, 是 =1	0.157	0.096	2.675	0.103	1.170	(0.969, 1.412)
基线空腹血糖 $> 5.6$ mmol/L	否 =0, 是 =1	0.873	0.185	22.268	$< 0.001$	2.394	(1.666, 3.440)
发病至溶栓治疗时间 $> 3$ h	否 =0, 是 =1	0.553	0.363	2.321	0.128	1.738	(0.853, 3.541)
基线 NIHSS 评分 $> 7$ 分	否 =0, 是 =1	1.250	0.723	2.989	0.085	3.490	(0.846, 14.398)
溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 $> 7$ 分	否 =0, 是 =1	0.963	0.410	5.517	0.019	2.620	(1.173, 5.851)

### 3 讨论

出血转化是 AIS 患者静脉溶栓治疗后的主要并发症, 其可使患者病情恶化, 严重者甚至死亡<sup>[15]</sup>。出血转化部位一般指梗死区域或梗死相邻区域, 出血转化的发生机制可能如下: 狭窄和闭塞血管出现严重病变, 致使梗死区域缺血、缺氧, 从而导致血-脑脊液屏障通透性增加。而经阿替普酶静脉溶栓治疗后, 纤维蛋白激活又进一步加剧了血-脑脊液屏障损伤程度, 从而引发出血转化<sup>[16-17]</sup>。因此, 提前评估 AIS 患者出血风险对减少出血转化及改善预后具有重要意义。

杨琨等<sup>[18]</sup> 研究结果显示, 接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 AIS 患者出血转化发生率为 15.5%。魏笑凡等<sup>[19]</sup> 研究结果显示, AIS 患者溶栓治疗后出血转化发生率为 23.9%。本研究结果显示, 经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化发生率为 45.0% (27/60), 高于上述研究结果, 分析其原因如下: 本研究对象均为 AIS 合并心房颤动患者, 陶安阳等<sup>[20]</sup> 研究指出, 心房颤动会增加 AIS 患者静脉溶栓治疗后出血转化发生风险, 主要原因为心房颤动患者脱落的栓子成分较复杂, 尤其是持续性心房颤动脱落的陈旧机化栓子会到达颅内动脉, 因此不会被溶栓药物溶解, 这使血管再通时间延长, 与此同时也增加了出血转化风险<sup>[21-22]</sup>。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示, 溶栓治疗后 24 h 收缩压 > 140 mm Hg、基线空腹血糖 > 5.6 mmol/L、发病至溶栓治疗时间 > 3 h 及基线、溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 > 7 分是经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者出血转化的独立危险因素, 分析原因如下: (1) 溶栓治疗后 24 h 收缩压升高。静脉溶栓治疗后血压升高会损伤患者动脉内皮, 破坏血管壁的完整性, 增加其通透性, 从而促进出血转化<sup>[23-24]</sup>。杭小芳等<sup>[25]</sup> 研究结果显示, 溶栓治疗后收缩压升高是 AIS 患者出血转化的独立危险因素。因此, 对于血压升高的 AIS 合并心房颤动患者, 静脉溶栓治疗期间应密切监测血压变化。(2) 基线空腹血糖升高。血糖较高会促进基质金属蛋白酶表达, 不利于血-脑脊液屏障的维持; 此外, 血糖较高还会增加乳酸含量, 从而改变细胞膜上的离子通道, 增加血-脑脊液屏障的通透性, 进而增加出血转化风险<sup>[26-27]</sup>。陈颖等<sup>[28]</sup> 研究结果显示, 基线空腹血糖较高会增加严重 AIS 患者静脉溶栓治疗后症状性出血转化发生率。王彬<sup>[29]</sup> 研究结果显示, 高血糖是 AIS 患者发生出血转化的危险因素。因此, 对于血糖较高的 AIS 合并心房颤动患者, 在积极溶栓治疗前提下, 应密切监测其血糖变化, 保持血糖稳定。(3) 发病至溶栓治疗时间较长。发病至溶栓治疗时间越长, 脑梗死病灶中央坏死区域越大, 血-脑脊液屏障损伤越严重, 而经静脉溶栓治疗后闭塞的血管再通, 血液通过损伤的血-脑脊液屏障渗出到血管外, 从而导致出血转化<sup>[30]</sup>。但患者发病至入院时间是临床医生所不能控制的, 而入院至溶栓治疗时间是临床医生能够掌控的, 因此针对 AIS 合并心房颤动患者, 应尽量减少入院至溶栓治疗时间, 以降低出血转化发生风险。(4) NIHSS 评分较高。NIHSS 评分是用于评估 AIS 患者神经功能缺损的重要指标, NIHSS 评分越高提示梗死越严重。XU 等<sup>[31]</sup> 研究结果显示, 基线 NIHSS 评分 > 7 分是 AIS 患者溶栓治疗后发生出血转化的独立危险因素。杨涌涛等<sup>[32]</sup> 研究结果显示, 溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 > 7 分, 出血风险明

显增加, 且其是 AIS 患者静脉溶栓治疗后出血转化的危险因素。因此, 对于 AIS 合并心房颤动患者, 溶栓治疗过程中要密切监测其基本生命体征和神经功能变化等, 多次复查颅脑 CT 以便调整治疗方案。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果还显示, 基线空腹血糖 > 5.6 mmol/L、溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 > 7 分是经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者预后不良的独立危险因素。许超等<sup>[33]</sup> 通过分析经静脉溶栓治疗的 AIS 患者临床预后的影响因素发现, 血压升高、高基线 NIHSS 评分、溶栓治疗时间延长、大面积脑梗死均是影响患者预后的不良因素。徐七等<sup>[34]</sup> 研究结果显示, 年龄、基线 NIHSS 评分及溶栓治疗期间平均动脉压是 AIS 患者静脉溶栓治疗后预后的影响因素。

综上所述, 溶栓治疗后 24 h 收缩压 > 140 mm Hg、基线空腹血糖 > 5.6 mmol/L、发病至溶栓治疗时间 > 3 h、基线及溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 > 7 分是经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者发生出血转化的危险因素, 基线空腹血糖 > 5.6 mmol/L 和溶栓治疗后 2 h NIHSS 评分 > 7 分是经阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 合并心房颤动患者预后不良的危险因素, 应引起临床医生重视。但本研究仍存在一定局限: 样本量较小, 且为单中心研究, 结果可能存在一定偏倚, 故需开展大样本量、多中心研究验证本研究结论。

作者贡献: 雷勇前进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析; 凌芳进行数据收集、整理、分析, 结果分析与解释, 负责撰写及修订论文, 并对文章整体负责、监督管理; 谢菊生、王维宇负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 白冰, 代大伟, 张黎明. 心房颤动合并急性缺血性脑卒中的溶栓及抗凝治疗研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2016, 24(5): 568-573, 585.
- BAI B, DAI D W, ZHANG L M. The therapy of thrombolytic and anticoagulant in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2016, 24(5): 568-573, 585.
- [2] 吕红叶, 付梦丽, 赵贺. 协同干预模式改善急性缺血性脑卒中患者负性情绪, 自我感受负担和生存质量的效果 [J]. 中国健康心理学杂志, 2020, 28(4): 515-520. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2020.04.009.
- LYU H Y, FU M L, ZHAO H. Effects of collaborative care model on improving negative emotions, self-perceived burden and quality of life in patients with AIS [J]. China Journal of Health Psychology, 2020, 28(4): 515-520. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2020.04.009.
- [3] 王颖超, 王晨雨, 刘磊, 等. 脂肪因子与老年急性缺血性脑卒中血管内介入治疗短期预后的关系 [J]. 中华老年心脑血管病

- 杂志, 2020, 22(3): 296-299. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.019.
- WANG Y C, WANG C Y, LIU L, et al. Relationship between adipokines and short-term outcome in elderly acute ischemic stroke patients after intravascular intervention [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2020, 22(3): 296-299. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.019.
- [4] HUANG Z X, LIN X L, LU H K, et al. Lifestyles correlate with stroke recurrence in Chinese inpatients with first-ever acute ischemic stroke [J]. *J Neurol*, 2019, 266(5): 1194-1202. DOI: 10.1007/s00415-019-09249-5.
- [5] 信嘉轩, 刘颖, 程谟国, 等. 超声速度向量成像技术评价急性缺血性脑卒中患者颈动脉弹性变化[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2020, 6(1): 19-21. DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2020.01.005.
- XIN J X, LIU Y, CHENG M G, et al. Evaluation of carotid artery elasticity in patients with acute ischemic stroke by ultrasound velocity vector imaging [J]. *Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2020, 6(1): 19-21. DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2020.01.005.
- [6] ATHIRAMAN U, TEMPELHOFF R, KARANIKOLAS M. Effects of hypoxic and ischemic clinical conditions on the outcomes of acute ischemic stroke patients [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(2): 104-108. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23349.
- [7] 边祥兵, 张德康, 吕晋浩, 等. 多模式 MRI 技术在急性缺血性脑卒中的临床应用价值 [J]. *中国医学装备*, 2020, 17(3): 57-61. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2020.03.015.
- BIAN X B, ZHANG D K, LYU J H, et al. The clinical application value of multi-modality MRI technique in acute ischemic stroke [J]. *China Medical Equipment*, 2020, 17(3): 57-61. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2020.03.015.
- [8] NOGUEIRA R C, LAM M Y, LLWYD O, et al. Cerebral autoregulation and response to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10554. DOI: 10.1038/s41598-020-67404-9.
- [9] 刘学平. 尿激酶溶栓治疗急性脑梗塞的疗效及 NIHSS 评分和安全性观察 [J]. *中国保健营养*, 2020, 30(30): 268-269.
- [10] 卜欣欣. 阿替普酶与尿激酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性卒中的临床效果 [J]. *中国民康医学*, 2020, 32(1): 34-36. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2020.01.014.
- [11] 尹彩霞, 邵培宁, 秦荣荣. 急性缺血性脑卒中合并房颤患者的危险因素和静脉溶栓疗效分析 [J]. *系统医学*, 2019, 4(22): 67-69. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.22.067.
- YIN C X, SHAO P N, QIN R R. Analysis of risk factors and intravenous thrombolytic effect in patients with acute ischemic stroke complicated with atrial fibrillation [J]. *Systems Medicine*, 2019, 4(22): 67-69. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.22.067.
- [12] HARRIS D, HALL C, LOBAY K, et al. Canadian Association of Emergency Physicians position statement on acute ischemic stroke [J]. *Can J Emerg Med*, 2015, 17(2): 217-226. DOI: 10.1017/cem.2015.26.
- [13] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379.
- [14] 于海龙, 徐俊, 李晓波, 等. 血管事件健康风险评估对急性脑血管闭塞患者 Solitaire AB 支架取栓术预后的预测价值 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(11): 1170-1175. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.11.013.
- YU H L, XU J, LI X B, et al. Role of THRIVE score in predicting prognosis of acute cerebrovascular occlusion patients after thrombectomy using Solitaire AB stent [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2017, 19(11): 1170-1175. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.11.013.
- [15] 包品, 宫玉霞. 心房颤动对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后神经功能和预后的影响研究 [J]. *实用心脑血管肺血管杂志*, 2017, 25(9): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.006.
- BAO P, GONG Y X. Impact of atrial fibrillation on neurological function and prognosis in acute ischemic stroke patients treated by intravenous thrombolytic therapy [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2017, 25(9): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.006.
- [16] 冯跃明, 杨辉. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后不同部位出血转化的影响因素 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(3): 59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.03.034.
- [17] 金玲, 毕国荣. 胚胎型大脑后动脉与急性缺血性卒中患者梗死分布和卒中严重程度的相关性 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25(4): 320-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.04.003.
- JIN L, BI G R. Associations of fetal-type posterior cerebral artery with infarction distribution and stroke severity in patients with acute ischemic stroke [J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2017, 25(4): 320-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.04.003.
- [18] 琚琨, 高美琳. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的危险因素分析 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(24): 4260-4262. DOI: 10.11655/zgywylc.2019.24.010.
- [19] 魏笑凡, 车春晖, 刘昌云, 等. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的危险因素分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(36): 15-16, 18. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.36.008.
- WEI X F, CHE C H, LIU C Y, et al. Analysis of risk factors related to hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke [J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2017, 10(36): 15-16, 18. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.36.008.
- [20] 陶安阳, 王志敏, 陈红芳, 等. 合并心房颤动对缺血性脑卒中患者静脉溶栓后颅内出血转化的影响 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2019, 48(3): 254-259. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2019.06.04.

- TAO A Y, WANG Z M, CHEN H F, et al. Association of atrial fibrillation with hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences*, 2019, 48 (3): 254-259. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2019.06.04.
- [21] KIMURA K, SHIBAZAKI K, IGUCHI Y, et al. The combination of elevated BNP and AF as a predictor of no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke [J]. *J Neuro Sci*, 2010, 290 (1/2): 37-40. DOI: 10.1016/j.jns.2009.11.014.
- [22] NAESS H, WAJE-ANDREASSEN U, THOMASSEN L. Persistent atrial fibrillation is associated with worse prognosis than paroxysmal atrial fibrillation in acute cerebral infarction [J]. *ISRN Cardiol*, 2012; 650915. DOI: 10.5402/2012/650915.
- [23] 黄银辉, 李明媚, 陈振杰, 等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血性转化危险因素分析 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2013, 39 (10): 581-586. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2013.10.002.
- HUANG Y H, LI M M, CHEN Z J, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke after intraovenous thrombolysis [J]. *Chinese Journal of Nervous And Mental Diseases*, 2013, 39 (10): 581-586. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2013.10.002.
- [24] LIU J, HUANG J, XU H, et al. Nonatrial fibrillation was associated with early neurological improvement after intravenous thrombolysis with rt-PA in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurologist*, 2020, 25 (2): 28-32. DOI: 10.1097/nrl.0000000000000261.
- [25] 杭小芳, 丁立东, 茆华武. 急性缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓治疗后出血性转化的影响因素分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15 (12): 735-736. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200080.
- [26] O' CARROLL C B, AGUILAR M I. Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications [J]. *Neurohospitalist*, 2015, 5 (3): 133-141. DOI: 10.1177/1941874415587680.
- [27] 徐辉, 秦文娟, 熊波良, 等. 微血管密度与基质金属蛋白酶2在鼻咽癌中的表达及其放疗敏感性转移风险的相关性研究 [J]. *癌症进展*, 2017, 15 (11): 1296-1298, 1347. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.11.17.
- XU H, QIN W J, XIONG B L, et al. Expression of microvessel density and matrix metalloproteinase-2 in Naso-pharyngeal carcinoma and its correlation with radiosensitivity and risk of metastasis [J]. *Oncology Progress*, 2017, 15 (11): 1296-1298, 1347. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.11.17.
- [28] 陈颖, 窦智, 许雯蔚, 等. 严重急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后症状性出血转化的危险因素及预后分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19 (9): 914-917. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.005.
- CHEN Y, DOU Z, XU W W, et al. Risk factors for symptomatic hemorrhagic transformation and clinical outcome in severe AIS patients after thrombolytic therapy [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2017, 19 (9): 914-917. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.005.
- [29] 王彬. 溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者发生出血性转化的危险因素探讨 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14 (11): 568-570. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.11.009.
- [30] 王素珍. 不同评分系统对急性脑梗死静脉溶栓后出血转化风险预测差异的比较研究 [J]. *护理实践与研究*, 2018, 15 (15): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2018.15.014.
- WANG S Z. Comparative study on the differences of different scoring systems in risk prediction of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction [J]. *Nursing Practice and Research*, 2018, 15 (15): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2018.15.014.
- [31] XU X, LI C, WAN T, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 101: 155-160. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.01.091.
- [32] 杨涌涛, 金戈, 陈亮, 等. 急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化影响因素的临床研究 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2019, 28 (4): 213-217, 225.
- YANG Y T, JIN G, CHEN L, et al. Analysis of the risk factors of hemorrhage transformation in acute ischemic stroke treated with rt-pa [J]. *Journal of Epileptology and Electroneurophysiology*, 2019, 28 (4): 213-217, 225.
- [33] 许超, 王鹏, 李冬辉, 等. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的临床预后及相关影响因素分析 [J]. *浙江医学*, 2020, 42 (5): 469-472, 476. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.5.2019-1006.
- XU C, WANG P, LI D H, et al. Clinical prognosis and related factors of intravenous thrombolysis treatment in patients with ischemic stroke [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2020, 42 (5): 469-472, 476. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.5.2019-1006.
- [34] 徐七, 陈芳芳, 耿德勤. 急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓治疗预后的影响因素研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2020, 28 (2): 158-162.
- XU Q, CHEN F F, GENG D Q. Study on the influencing factors of prognosis of rt-PA intravenous thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2020, 28 (2): 158-162.

(收稿日期: 2021-01-18; 修回日期: 2021-03-05)

(本文编辑: 谢武英)