

急性脑梗死后出血转化的危险因素分析

王俐婷 曹来伟 张兆辉

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死后出血转化的相关危险因素。**方法** 选取 2016 年 12 月 - 2017 年 12 月入住本院的 140 例急性脑梗死患者,其中急性脑梗死后出现出血转化者 70 例,其余为无出血转化者 70 例,分析 2 组患者在入院时首次空腹血糖、总胆固醇、同型半胱氨酸、尿酸水平、高血压病史、糖尿病病史、房颤病史、饮酒史及既往脑卒中病史的差异,先进行单因素分析,对差异有统计学意义的指标进一步行多因素 Logistic 回归分析。**结果** 急性脑梗死后出血转化组患者在入院时首次空腹血糖水平、心房颤动病史、高血压病史的例数均高于非出血转化组($P < 0.05$),而非出血转化组中总胆固醇水平高于出血转化组($P < 0.05$),2 组同型半胱氨酸、尿酸水平、糖尿病病史、饮酒史、既往脑卒中病史无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 急性脑梗死患者入院时空腹血糖水平($> 6.1 \text{ mmol/L}$)、房颤病史、高血压病史是急性脑梗死发生出血转化的独立危险因素,而总胆固醇(TC)是防止出血转化的一个保护因素。

【关键词】 急性脑梗死 出血转化 危险因素 预后

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)04-0404-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.011

The analysis of risk factors for hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction Wang Liting, Cao Laiwei, Zhang Zhaohui. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors for hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction. **Methods** From december 2016 to december 2017, the clinical data of 140 patients with acute cerebral infarction was collected as the research object. They were divided into HT group($n = 70$) and non-HT group($n = 70$) according to whether they had the HT or not. For all of the patients, the first fasting blood glucose, total cholesterol, homocysteine, Uric acid and the history of hypertension, diabetes, atrial fibrillation, and the history of drinking and the stroke were analysed. the univariate analysis was conducted to all, and the multivariate analysis was performed with the statistically significant variables by Cox regression model. **Results** Univariate analysis showed that in the hemorrhagic transformation group, the first fasting blood glucose, the history of atrial fibrillation and hypertension were higher than those in the non-hemorrhagic transformation group($P < 0.05$), while the total cholesterol was lower than that in the non-hemorrhagic transformation group($P < 0.05$). There were no statistical differences in the homocysteine, Uric acid and the history of diabetes, drinking and the stroke between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The first fasting blood glucose, the history of atrial fibrillation and hypertension were the risk factors for hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction, while the total cholesterol was the protective factor to prevent the hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction. Timely intervention of relevant risk factors could help the neurologist to improve the prognosis of patients with acute cerebral infarction.

【Key words】 Acute Cerebral Infarction Hemorrhagic transformation Risk factors The prognosis

急性脑梗死后出血转化是指急性缺血性脑卒中后因毛细血管的血脑屏障作用异常而出现红细胞溢出,是急性缺血性脑卒中后常见的一种并发症,尤其

多见于心源性栓塞所致的急性缺血性脑卒中。传统的观点认为,脑梗死所致的出血转化仅仅是组织坏死后的一种无症状变化,但随着溶栓治疗的出现脑梗死后出血转化已被证实为对缺血性脑卒中患者是一个不良预后的征象。因此,探讨急性脑梗死后出血转化的相关危险因素将有助于更好地预防和治疗

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81671051)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[王俐婷 曹来伟 张兆辉(通信作者)]

急性缺血性脑卒中后出血转化,及早干预,进而改善急性脑梗死患者的预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 12 月 - 2017 年 12 月在武汉大学人民医院神经内科住院的急性脑梗死患者 140 例,均符合中华医学会于 2010 年制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的标准^[1],均为发病 72 h 内入院,并经头颅 CT 或 MRI 证实有急性脑梗死病灶。排除标准:合并有蛛网膜下腔出血、脑动脉畸形等其他脑血管病者;有脑梗死临床表现,但无相应影像学征象者;合并有凝血功能障碍或血小板功能障碍等血液疾病者;合并严重的心、肝、肾功能障碍者。根据入院后 72 h 内复查颅脑 CT 或 MRI 影像学检查将所有患者分为出血转化组和非出血转化组,每组各 70 例,收集上述患者的入院时首次空腹血糖、总胆固醇(TC)、同型半胱氨酸、尿酸水平、高血压病病史、糖尿病病史、房颤病史、饮酒史及既往脑卒中病史。其中,出血转化组男 44 例,女 26 例,年龄 39~88 岁,平均年龄(65.4±11.6)岁;非出血转化组男 51 例,女 19 例,年龄 31~85 岁,平均年龄(62.0±11.1)岁。

1.2 观察指标 所有入选患者入院后 72 h 内均复查头颅 CT 或 MRI,观察有无出血转化,检查所有患者入院后首次空腹血糖、总胆固醇(TC)、同型半胱氨酸、血尿酸水平,并仔细询问病史,了解既往高血压病病史、糖尿病病史、房颤病史、饮酒史及既往脑卒中病史,入院当天完善十二导联心电图检查,以排查是否有新发房颤者。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,先进行单因素分析,对差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单因素分析 急性脑梗死后出血转化组在入院时首次空腹血糖水平、心房颤动病史、高血压病史的例数均高于非转化组($P<0.05$),而无出血转化组中总胆固醇(TC)水平、吸烟史的例数高于出血转化组($P<0.05$)(表 1)。

2.2 多因素分析 入院时首次高空腹血糖水平、既往有心房颤动病史及高血压病史是急性脑梗死后出血转化的独立危险因素,而高总胆固醇(TC)是防止

急性脑梗死后出血转化的一个保护因素(表 2)。

表 1 单因素分析

自变量	出血转化组	无出血转化组	t/χ^2	P
性别(男/女,例)	44/26	51/19	1.605	0.205
入院时首次高空腹血糖(例)	44	28	7.320	0.007
高总胆固醇(例)	28	40	4.118	0.042
高同型半胱氨酸(例)	46	37	2.397	0.122
高尿酸(例)	22	24	0.130	0.719
高血压病史(例)	52	39	5.306	0.021
糖尿病病史(例)	22	18	0.560	0.454
心房颤动病史(例)	18	6	7.241	0.007
饮酒史(例)	12	17	1.087	0.297
既往脑卒中病史(例)	22	13	3.086	0.079

表 2 多因素分析

自变量	B	S. E(B)	Wals	df	P	Exp(B)	95%CI
入院时首次空腹血糖水平	1.267	0.407	9.666	1	0.002	3.549	1.597-7.887
总胆固醇水平	-1.123	0.409	7.527	1	0.006	0.325	0.146-0.726
高血压病史	1.263	0.426	8.780	1	0.003	3.535	1.533-8.149
心房颤动病史	-4.356	1.426	9.334	1	0.002	0.013	1.328-11.311

3 讨 论

急性脑梗死后出血转化(HT)是急性脑梗死后常见的一个并发症。有研究统计 HT 的发生率可高达 10%~40%^[2-3]。目前关于急性脑梗死后出血转化机制,普遍认为急性缺血性脑卒中后导致梗死部位相应毛细血管内皮功能障碍及局部水肿压迫,而局部水肿压迫可进一步加重缺血,导致产生更多的有毒炎性物质,这些炎性物质由白细胞介导和组织因子释放,更进一步损害毛细血管基底膜的完整性及血脑屏障,当梗塞血管出现血液再灌注时红细胞溢出,即出现急性脑梗死后出血转化^[4-6]。在欧洲急性卒中协作研究(ECASS)的分类标准中^[7]依据颅脑 CT 平扫,将急性脑梗死后发生的出血转化分为以下几类:①出血性脑梗死(HI)。沿梗死边缘的小点状出血(HI-1 型);梗死区内片状出血,无占位效应(HI-2 型);②脑实质出血(PH)。有血肿形成,占位效应轻,小于梗死面积的 30%(PH-1 型);血肿超过梗死面积的 30%,有明显占位效应以及远离梗死区的出血(PH-2 型)。因此,根据 HT 分型可以看出,从小而无症状的脑组织损害到形成有明显占位效应的脑实质血肿,急性脑梗死后出血转化重者可明显威胁患者的生命,严重影响其生活质量,导致不良预后。本研究旨在探讨急性脑梗死后出血转化

的相关危险因素,为临床上及早发现高危风险患者提供科学指导依据,并及时干预治疗,以改善急性脑梗死患者的预后。

单因素分析显示,急性脑梗死后出血转化组在入院时首次空腹血糖水平、心房颤动病史、高血压病史的例数均高于非转化组($P<0.05$),而无出血转化组总胆固醇水平高于出血转化组($P<0.05$)。多因素分析显示入院时首次高空腹血糖水平、既往有心房颤动病史及高血压病史是急性脑梗死后出血转化的危险因素,而高总胆固醇水平是急性脑梗死后出血转化的一个保护因素。

众多研究指出,入院时空腹血糖(>6.1 mmol/L)为急性脑梗死后出血转化的独立危险因素。在一项纳入 70 万急性缺血性脑卒中患者的研究中发现,约有 40% 的患者在入院时血糖升高,且高血糖与不良预后有关^[8]。在 MISHIRO 等的实验研究中发现,慢性高血糖主要通过促使细胞内线粒体凋亡及其形态学改变,进一步导致糖尿病小鼠半胱天冬氨酸酶相关内皮细胞的凋亡,促使出血转化的发生^[9]。目前普遍认为,高血糖会加重梗死部位细胞进行无氧糖酵解,导致乳酸及有害物质堆积,从而进一步破坏了毛细血管基底膜的完整性及血脑屏障,促使梗死部位出现出血转化。在 Courrt 等的一项以大脑中动脉闭塞的急性缺血性脑卒中小鼠模型中也发现,当从静脉给予葡萄糖形成急性高血糖小鼠模型后,其更容易出现血液灌注后出血转化,也证实了高血糖易致梗死后出血转化^[10]。有研究显示,心房颤动是急性脑梗死后出血转化的独立危险因素。本研究结果显示,急性脑梗死后出血转化组中既往有心房颤动病史者为 18 例,而非出血转化组中为 6 例,2 组比较有统计学差异($P<0.05$)。关于其发生机制,目前普遍认为心房颤动可形成心源性脑栓塞,血栓稳定性较差,当栓塞血管后可引起血管壁的缺血缺氧性坏死以及远端血管的血流中断,当溶栓或血管内介入治疗使血液再灌注后即可出现渗血或出血,且血栓破裂后还可再随再灌注血流发生远处移动,进一步导致大面积脑梗死,而大面积脑梗死本身为急性脑梗死后出血转化的独立危险因素之一^[11]。

同样,在此次多因素回归分析中发现,高血压病史也是急性脑梗死后出血转化的一个危险因素。长期慢性高血压容易引起小动脉硬化,官腔内膜增厚狭窄,还可引起细小动脉壁变形和坏死,引起微血管

瘤。当血压波动范围大、控制不佳时可以使管壁硬化、脆弱的血管破裂出血,进而导致急性脑梗死后更易出现出血转化。血压昼夜波动情况可以用血压变异性来反映。血压变异性增大可损害血管内皮细胞功能、激活交感神经及肾素-血管紧张素系统,进而导致脑血管痉挛收缩或灌注不足,在急性脑梗死引起血管缺血缺氧性坏死的基础上变异性增大的血压可以增大对血管壁的切应力,进而增加脑梗死后出血转化的风险^[12]。

本研究发现,高总胆固醇(TC)水平是防止急性脑梗死后出血转化发生的一个保护因素。本研究结果显示,出血转化组有 28 例患者出现高胆固醇水平,而非出血转化组有 40 例患者出现高胆固醇水平,2 组比较有统计学差异($P<0.05$)。在陈明丽的一项纳入 393 例急性缺血性脑卒中患者的研究中同样也支持该结论。其可能机制为高总胆固醇(TC)水平是保持细胞膜及维持细胞完整流动性的决定性因素,其参与细胞膜受体转运和免疫功能的组成。适当的总胆固醇水平对维持小血管壁的完整性具有重要的意义,低水平的总胆固醇可能使血管壁抵抗破坏的能力减弱,从而增加了急性脑梗死后出血转化的风险^[13-15]。目前国内外关于总胆固醇为急性脑梗死后出血转化的一个保护因素鲜有报道,关于其作用机制还需进一步研究探讨。该发现或可为临床医师诊治急性脑梗死后出血转化的患者调整治疗方案,在调脂治疗方面针对有高危出血转化的患者可适当选择以降低甘油三酯为主的贝特类药物。

经单因素分析,本研究发现出血转化组同型半胱氨酸、尿酸水平,既往糖尿病病史、饮酒史及既往卒中病史的例数不高于非出血转化组($P>0.05$),且无统计学差异。但国内外有部分研究报道,糖尿病病史及饮酒史也是脑梗死后出血转化的危险因素^[16]。

因本研究为回顾性病例分析,通过对既往住院病历资料进行收集,样本数量较少,容易造成抽样误差,且病例受混杂因素干扰较多,各因素之间存在相互影响,造成可能的保护或危险因素在统计学上无明显差异。因此,要更好地探讨急性脑梗死后出血转化的相关危险因素,应加大样本量、多中心、随机多盲试验进行验证,为临床医生早期识别高危患者提供科学的依据,进而更有效地改善患者预后,降低病死率、致残率,提高生活质量。

(下转第 418 页)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华医学信息导报, 2010, 25(14): 16-19.
- [2] Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. Neuroepidemiology, 2009, 33(3): 261-265.
- [3] Beslow LA, Smith SE, Vossough A, et al. Hemorrhagic transformation of childhood arterial ischemic stroke[J]. Stroke, 2011, 42(4): 941-946.
- [4] Hamann GF, Okada Y, Del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16(6): 1373-1378.
- [5] Wang X, Lo EH. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia[J]. Mol Neurobiol, 2003, 28(3): 229-244.
- [6] Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, et al. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke[J]. Stroke, 2008, 39(4): 1121-1126.
- [7] Fiorelli M, Bastianello S, Von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort[J]. Stroke, 1999, 30(11): 2280-2284.
- [8] Reshi R, Streib C, Ezzeddine M, et al. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Is it time to re-evaluate our understanding? [J]. Med Hypotheses, 2017, 107(9): 78-80.
- [9] Mishiro K, Imai T, Sugitani S, et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103818.
- [10] Couret D, Bourane S, Catan A, et al. A hemorrhagic transformation model of mechanical stroke therapy with acute hyperglycemia in mice[J]. J Comp Neurol, 2018, 526(6): 1006-1016.
- [11] Kunte H, Busch MA, Trostorf K, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas[J]. Ann Neurol, 2012, 72(5): 799-806.
- [12] 赖江卉. 血压变异性对急性脑卒中患者影响的研究进展[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(29): 4053-4054.
- [13] 陈明丽. 急性缺血性卒中出血转化的相关因素[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [14] Lu A, Clark JF, Broderick JP, et al. Mechanical reperfusion is associated with post-ischemic hemorrhage in rat brain[J]. Exp Neurol, 2009, 216(2): 407-412.
- [15] Fagan SC, Nagaraja TN, Fenstermacher JD, et al. Hemorrhagic transformation is related to the duration of occlusion and treatment with tissue plasminogen activator in a nonembolic stroke model[J]. Neurol Res, 2003, 25(4): 377-382.
- [16] 赖汉林, 黄幼珍. 脑梗死后出血转化的危险因素分析[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(29): 3990-3992.