

# 阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死早期神经功能恶化的相关危险因素分析

潘晓帆 秦琳 韩杨 朱晓华 周燕 郭强

**【摘要】 目的** 分析阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死早期神经功能恶化的相关危险因素。**方法** 选择2013年1月-2018年6月本院神经内科收治的发病4.5 h内给予阿替普酶溶栓治疗的急性脑梗死患者114例,根据阿替普酶治疗后是否发生早期神经功能恶化(Early neurologic deterioration, END)分为恶化组(43例)和非恶化组(71例),收集2组临床基线资料,分析阿替普酶溶栓治疗患者发生END的危险因素。**结果** 恶化组饮酒人数、吞咽功能障碍人数、责任大血管闭塞数、心源性脑栓塞数、白细胞计数、TC、LDL-C、脂蛋白(a)、ApoB、肌酐水平等指标均显著高于非恶化组( $P$ 均 $<0.05$ ),而HDL-C水平明显低于非恶化组( $P<0.05$ ),而其它基线资料比较无明显差异( $P$ 均 $>0.05$ ); Logistic回归分析显示脂蛋白(a)、HDL-C水平、责任大血管闭塞、心源性脑栓塞均与患者溶栓后发生END显著相关( $P<0.05$ )。**结论** 脂蛋白(a)及HDL-C水平异常、责任大血管闭塞、心源性脑栓塞等均为溶栓治疗急性脑梗死END的独立危险因素。

**【关键词】** 阿替普酶 溶栓 急性脑梗死 早期神经功能恶化 危险因素

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)02-0140-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.002

**The analysis of the risk factor for early neurologic deterioration in using Alteplase Thrombolysis to treat acute cerebral infarction** Pan Xiaofan, Qin Lin, Han Yang, et al. Department of Neurology, Wuxi Branch of Zhongda Hospital Southeast University, Wuxi 214105

**【Abstract】 Objective** To analyze the risk factor for early neurologic deterioration in using Alteplase thrombolysis to treat acute cerebral infarction. **Methods** 114 patients with acute cerebral infarction were selected, they were treated alteplase thrombolytic therapy within 4.5 h of the onset at the department of neurology in our hospital from January 2013 to June 2018, and they were divided into the deterioration group (43 cases) and the non-deterioration group (71 cases) according to whether Early neurologic deterioration occurred after alteplase treatment. The clinical baseline data of the two groups were collected and compared, and the risk factors of END in patients treated with alteplase thrombolysis were analyzed. **Results** The number of alcohol consumption, swallowing dysfunction, major vessel occlusion, and cardiogenic cerebral embolism, and white blood cell count, TC value, ldl-c value, lipoprotein (a) value, ApoB, creatinine value in the deteriorating group were significantly higher than those in the non-deteriorating group (all  $P<0.05$ ), however HDL-C level was significantly lower than that in the non-deteriorating group ( $P<0.05$ ), and there were no statistically significant differences in other baseline data (all  $P>0.05$ ); Logistic regression analysis showed that lipoprotein (a) level, hdl-c level, responsible large vessel occlusion, and cardiogenic cerebral embolism were all significantly correlated with the END after thrombolysis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Lipoprotein (a) and HDL-C abnormalities, responsible large vessels occlusion, and cardiogenic cerebral embolism were all independent risk factors for END in Acute cerebral infarction after alteplase treatment.

**【Key words】** Alteplase Thrombolysis Acute cerebral infarction Early deterioration of neurological function Risk factors

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81300040)

作者单位:214105 江苏省无锡市东南大学附属中大医院无锡分院神经内科(潘晓帆 秦琳 韩杨 朱晓华 周燕);苏州大学附属第一医院重症医学科(郭强)

随着我国老龄化问题的日益凸显,脑梗死的发病率逐年上升,急性脑梗死预后较差,早期发生急性缺血性脑卒中给予溶栓治疗可有效促使脑血管再通,恢复脑部血液供应<sup>[1-2]</sup>。阿替普酶是较好的溶栓

药物,其对脑梗死患者的治疗效果已得到了临床证实,可显著降低致残率<sup>[3]</sup>。然而仍有部分急性缺血性脑卒中患者服药后在发病数日内特别是 24~72 h 内出现病情加重,发生早期神经功能恶化(Early neurologic deterioration,END),这将会对患者的近期及远期预后产生不良影响<sup>[4]</sup>。国内外关于 END 的发生、严重程度及影响因素等已有报道<sup>[5-6]</sup>,但针对阿替普酶溶栓后 END 的相关研究报道少见。本研究回顾性分析了发病 4.5 h 内的急性缺血性脑卒中患者给予阿替普酶溶栓治疗 END 的危险因素,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月-2018 年 6 月本院神经内科收治的发病 4.5 h 内给予阿替普酶溶栓治疗的急性脑梗死患者作为研究对象,共纳入 114 例,根据阿替普酶治疗后是否出现 END 分为恶化组和非恶化组。其中恶化组 43 例,非恶化组 71 例。纳入标准:(1)符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 的诊断标准<sup>[7]</sup>,并经头颅 MR 确诊;(2)首次发病且发病 4.5 h 内入院接受阿替普酶溶栓治疗;(3)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分≤9 分。排除标准:恶性肿瘤、肾功能不全、血液系统疾病等患者。入院 72 h 内符合下列情况之一判定为 END<sup>[7]</sup>:(1)NIHSS 评分中有关意识项(1a~1c)评分增加超过 1 分;(2)NIHSS 评分中有关肢体运动项(5a~6b)评分增加超过 1 分;(3)NIHSS 评分总分增加超过 4 分;(4)出现新的神经功能缺损。

1.2 溶栓治疗 受试者接受常规吸氧、补液等常规治疗,此后静脉注射阿替普酶(批准文号为 S20110052 和 S20160055,规格为 50 mg/瓶),剂量 0.9 mg•kg<sup>-1</sup>先从静脉注射总剂量的 10%,剩余剂量在随后 60 min 内持续静脉滴注。

1.3 人口学及基线资料采集 记录患者临床病例信息包括性别、年龄、体质指数(Body Mass Index,BMI)、血压、血糖、心率、既往史、实验室项目检查、NIHSS 评分、吸烟、饮酒、CT 早期梗死形象(脑动脉致密征、低密度改变、占位效应)、责任大血管狭窄程度(正常、狭窄、闭塞)、责任大血管分布(颈内动脉、大脑中动脉、基底动脉)及 TOAST 分型(大动脉粥样硬化性脑卒中、心源性脑栓塞、小动脉闭塞性脑卒中、其他原因导致的脑卒中、不明原因导致的脑卒中)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件包;符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,对具有统计学意义的单因素分析指标行多因素 logistic 回归分析,计算 OR 和 95%可信区间。按  $\alpha = 0.05$  的检验水准,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床基线资料的单因素分析比较 恶化组饮酒人数占比、吞咽功能障碍人数占比、责任大血管闭塞占比、心源性脑栓塞占比、白细胞计数、TC、LDL-C、脂蛋白(a)、ApoB、肌酐水平等指标均显著高于非恶化组( $P$  均 $<0.05$ ),而 HDL-C 水平明显低于非恶化组( $P < 0.05$ ),而其它基线资料比较均无明显差异( $P$  均 $>0.05$ )(表 1)。

表 1 2 组基线资料比较

指标	恶化组 ( <i>n</i> = 43)	非恶化组 ( <i>n</i> = 71)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
男[ <i>n</i> (%)]	30(69.8)	50(70.4)	0.005	0.941
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	62.1 ± 8.8	61.4 ± 9.2	0.400	0.690
吸烟[ <i>n</i> (%)]	17(39.5)	17(23.9)	3.110	0.078
饮酒[ <i>n</i> (%)]	18(41.8)	16(37.2)	4.779	0.029
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 3.2	23.6 ± 2.9	0.343	0.732
高血压病[ <i>n</i> (%)]	23(53.49)	36(50.70)	0.083	0.773
糖尿病[ <i>n</i> (%)]	8(18.6)	15(21.2)	0.106	0.745
心肌梗死[ <i>n</i> (%)]	3(7.0)	5(7.0)	0.000	0.989
心房颤颤[ <i>n</i> (%)]	5(11.6)	8(11.3)	0.003	0.953
心功能不全[ <i>n</i> (%)]	2(4.7)	3(4.2)	0.012	0.914
血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)	147 ± 17	149 ± 19	0.566	0.572
血小板计数( $\bar{x} \pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L)	221 ± 61	219 ± 52	0.186	0.853
白细胞计数( $\bar{x} \pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L)	10.6 ± 4.2	8.7 ± 3.8	2.486	0.014
中性粒细胞百分比( $\bar{x} \pm s$ ,%)	0.75 ± 0.12	0.76 ± 0.13	0.410	0.683
INR( $\bar{x} \pm s$ )	1.02 ± 0.07	1.03 ± 0.08	0.677	0.304
TG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.83 ± 1.12	1.66 ± 0.99	0.845	0.400
TC( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	5.08 ± 1.39	4.47 ± 1.11	2.582	0.011
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	3.14 ± 1.24	2.56 ± 0.94	2.825	0.006
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.12 ± 0.31	1.31 ± 0.38	2.767	0.007
脂蛋白(a)( $\bar{x} \pm s$ ,mg/L)	327.4 ± 187.5	159.8 ± 137.2	5.090	0.000
ApoB( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)	1.14 ± 0.37	0.94 ± 0.22	3.624	0.000
ApoA-Ⅰ( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)	1.01 ± 0.14	1.02 ± 0.16	0.267	0.736
肌酐( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	79.8 ± 20.4	71.2 ± 19.3	2.257	0.026
入院时 NIHSS 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	3.8 ± 2.4	3.6 ± 2.8	0.390	0.698
发病到溶栓时间( $\bar{x} \pm s$ ,min)	214.4 ± 35.8	225.4 ± 39.8	1.484	0.141
吞咽功能障碍[ <i>n</i> (%)]	30(69.8)	33(46.5)	5.875	0.015
昏迷[ <i>n</i> (%)]	11(25.6)	17(23.9)	0.039	0.844
责任大血管闭塞[ <i>n</i> (%)]	32(74.2)	34(47.9)	7.733	0.005
TOAST 分型-心源性脑栓塞[ <i>n</i> (%)]	13(30.2)	9(12.7)	5.300	0.021

注:责任大血管狭窄程度、TOAST 分型两组的比较,表中仅列举具有统计学差异的比较

2.2 危险因素的多因素 logistic 分析 选择单因素分析有统计学意义的因素(饮酒人数占比、吞咽功能障碍人数占比、责任大血管闭塞占比、心源性脑栓塞占比、白细胞计数、TC、LDL-C、脂蛋白(a)、ApoB、肌酐、HDL-C 水平)作为可能影响阿替普酶溶栓治疗后早期神经功能恶化的危险因素作为自变量,将是否发生 END 作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析显示,脂蛋白(a)水平( $OR = 2.250, 95\%CI = 1.179 \sim 4.004, P = 0.023$ )、HDL-C 水平( $OR = 2.502, 95\%CI = 1.219 \sim 5.133, P = 0.012$ )、责任大血管闭塞( $OR = 13.543, 95\%CI = 1.140 \sim 160.875, P = 0.039$ )、心源性脑栓塞( $OR = 4.424, 95\%CI = 1.398 \sim 14.002, P = 0.011$ )均与患者溶栓后 END 显著相关( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 2 溶栓后早期神经功能恶化危险因素的 logistic 回归分析

危险因素	$\beta$	Wald	OR	95%CI	P
脂蛋白(a)	0.507	0.181	2.250	1.179~4.004	0.023
HDL-C	0.367	6.251	2.502	1.219~5.133	0.012
责任大血管闭塞	1.263	4.259	13.543	1.140~160.875	0.039
心源性脑栓塞	0.588	6.400	4.424	1.398~14.002	0.011

3 讨 论

阿替普酶属组织型纤溶酶原激活剂,可有效保护神经系统,降低神经元的坏死率,还可结合纤维蛋白使纤溶酶原转化为纤溶酶,导致纤溶,起到了溶栓的效果,临床认为症状出现 3~4.5 h 内接受溶栓治疗的效果及安全性均较好<sup>[8]</sup>。目前已有大型多中心双盲随机对照试验支持证实部分患者可推荐使用阿替普酶溶栓治疗<sup>[3]</sup>。不过值得关注的是接受溶栓治疗后仍有部分患者发生 END,使得病情再次加重<sup>[9]</sup>,本研究选取 114 例受试者,其中 43 例出现了 END,占 37.7%,这与文献报道相符。

本试验聚焦于阿替普酶溶栓后发生 END 的临床问题,结果表明过度饮酒、吞咽功能障碍、责任大血管闭塞、心源性脑栓塞、白细胞计数、TC、LDL-C、脂蛋白(a)、ApoB、肌酐、HDL-C 水平等的异常均可能与急性脑梗死患者阿替普酶溶栓后发生 END 有关,通过多因素 Logistic 回归分析进一步研究发现脂蛋白(a)、HDL-C 水平异常、责任大血管闭塞、心源性脑栓塞是急性脑梗死患者阿替普酶溶栓后发生 END 的独立危险因素。

责任大血管闭塞一般认为与颅内大动脉的动脉

粥样硬化有关,阻塞溶栓后血管顺利再通<sup>[10]</sup>。本研究发现责任大血管闭塞使患者发生 END 的风险大大增加,本研究认为可能是动脉阻塞造成患侧脑组织处于低灌注状态,梗死发生后一方面造成缺血半暗带转为不可逆损伤;另一方面使血管远端栓子冲刷功能受损,加重缺血,导致患者病情加重。此外,本研究中恶化组 TOAST 分型中心源性脑栓塞型的发生率为 30.2%明显高于非恶化组的 12.7%,通过多因素 Logistic 回归分析进一步证实心源性脑栓塞是急性脑梗死患者阿替普酶溶栓后发生 END 的独立危险因素,认为心源性脑栓塞容易引发大血管阻塞,从而造成 END 的发生。这就进一步支持了血管病变引起的血流动力学改变与 END 的发生密切相关。

脂蛋白(a)是一种富含胆固醇的特殊大分子脂蛋白,肝脏是其主要的合成场所,一项基于 5 029 个缺血性脑卒中事件的 Meta 分析证实脂蛋白(a)有促进动脉粥样硬化和血栓形成的作用。血清脂蛋白(a)的正常参考值为 10~300 mg/L<sup>[11-12]</sup>。本研究发现,恶化组血清脂蛋白(a)平均水平为  $(327.4 \pm 187.5)$  mg/L 明显高于对照组的  $(159.8 \pm 137.2)$  mg/L,且通过 logistics 回归分析证实众多脂蛋白种类中脂蛋白(a)是急性脑梗死患者阿替普酶溶栓后发生 END 的独立危险因素。华键等<sup>[13]</sup>研究也证实脂蛋白(a)水平异常与 END 的发生关系密切。此外,本实验结果显示 HDL-C 水平异常亦可增加患者阿替普酶溶栓后发生 END 的风险。Ahn 等<sup>[14]</sup> 2016 年的一项跟踪调查发现 HDL-C 水平与防止颅内动脉粥样硬化性狭窄加重独立相关,认为 HDL-C 水平增高可防止狭窄加重。因此,在急性缺血性脑卒中患者中检测 HDL-C 及脂蛋白(a)有利于预测 END 发生。

Siegler 等<sup>[6]</sup>研究显示基线 NIHSS 评分、年龄等与急性脑梗死患者发生 END 关系密切,不过本研究并未发现上述因素存在显著性差异。此外,较多的文献指出脑梗死复发本身就是发生 END 的相关危险因素<sup>[15-16]</sup>,考虑到这个因素本试验在选择受试者时均选择首次发病且发病 4.5 h 内入院接受阿替普酶溶栓治疗。不过这就使得未能与复发性脑梗死患者做对照,这有待后续研究完善。

总之,尽快完善引发 END 相关危险因素的检查对急性缺血性脑卒中患者采取静脉溶栓治疗是非常有必要的,可指导患者选择安全有效的治疗方法,提高治疗效果。

## 参 考 文 献

- [1] 王黎明,张雪玲,林晓光,等.踝肱指数与急性缺血性卒中患者早期神经功能恶化的相关性[J].国际脑血管病杂志,2015(3):176-179.
- [2] 沈东超,王子璇,肖伏龙,等.急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明(第四部分)?美国心脏协会/美国卒中协会致医疗卫生专业人员的声明[J].中国卒中杂志,2016,11(5):404-407.
- [3] 孟佳雪,贺帅,谢惠芳,等.阿替普酶治疗急性脑梗死患者的出血不良反应影响因素分析[J].中国临床药理学杂志,2018,34(14):1595-1597.
- [4] 钟义良,张融融,黄思源,等.急性脑梗死患者血清陷窝蛋白 1 水平与早期神经功能恶化的关系[J].上海交通大学学报:医学版,2017,37(12):1678-1681.
- [5] 黄松.阿替普酶联合丁苯酞对脑梗死的疗效和炎性因子的影响[J].基因组学与应用生物学,2017,36(1):18-22.
- [6] Siegler J E,Boehme A K,Kumar A D,et al. Identification of modifiable and nonmodifiable risk factors for neurologic deterioration after acute ischemic stroke[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases,2013,22(7):E207-E213.
- [7] 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.
- [8] 李安民,陈合成,关文标,等.阿替普酶溶栓治疗对老年急性脑梗死患者神经功能、颅内血流动力学及生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(19):4786-4788.
- [9] 王洪敏.老年急性脑梗死患者神经功能恶化危险因素分析[J].中国老年学杂志,2012,32(3):470-473.
- [10] 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.
- [11] 朱烨,吴雅利,李宝香,等.丁苯酞联合阿替普酶对急性脑梗死患者神经功能、认知功能和 Hcy 等血清学指标的影响[J].中国药房,2018,29(8):1095-1098.
- [12] 王黎明,张雪玲,林晓光,等.血清糖化血红蛋白水平与急性脑梗死早期神经功能恶化的相关性分析[J].中国脑血管病杂志,2016,13(7):348-352.
- [13] 华键,周其达.急性脑梗死早期神经功能恶化与高密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白(a)的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(4):405-407.
- [14] Ahn N, Kim K. High-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training[J]. Integr Med Res,2016,5(3):212-215.
- [15] 严洪新,罗建华,余练.急性脑梗死患者行尿激酶静脉溶栓治疗时早期神经功能恶化的危险因素分析[J].血栓与止血学,2018,24(1):17-20.
- [16] 张瑜,程曼,姚源蓉.复发性脑梗死患者发生早期神经功能恶化的相关危险因素分析[J].实用医学杂志,2016,32(7):1037-1040.