急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗出血转化的危险因素分析*

王耀辉[1] 吕喆[1] 金雷雷[2] 张重阳[1]

［摘要］ **目的**：探讨急性脑梗死患者静脉应用重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）静脉溶栓后出血转化（HT）的危险因素。**方法**：回顾性分析 2017-01—2018-12 期间收治的 245 例接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者的临床资料，根据溶栓后是否发生出血转化分为 HT 组与非 HT 组（NHT 组）。收集两组患者一般资料、发病至治疗时间（OTT）、溶栓前美国国立卫生院脑卒中量表（NIHSS）评分、实验室检查指标、影像学特点等资料。应用 Logistic 回归分析溶栓后出血转化的危险因素。**结果**：245 例接受 rt-PA 溶栓的急性脑梗死患者发生 HT 的 38 例，占 15.51%。单因素分析显示，年龄、吸烟史、溶栓前收缩压、溶栓前血糖、糖尿病史、心房颤动史、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、脑白质疏松是急性脑梗死溶栓后 HT 的影响因素（$P<0.05$）；多因素 Logistic 回归分析结果显示，糖尿病（$OR=0.737$，95%CI：0.765～1.048）、溶栓前 NIHSS 评分（$OR=0.590$，95%CI：0.428～0.814）、OTT（$OR=0.351$，95%CI：0.530～1.185）、血尿酸（$OR=0.954$，95%CI：0.928～0.980）、溶栓前收缩压（$OR=0.819$，95%CI：0.737～0.910）、脑白质疏松（$OR=0.459$，95%CI：0.865～0.912）是急性脑梗死溶栓后 HT 的独立危险因素。**结论**：糖尿病、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、溶栓前收缩压、脑白质疏松是急性脑梗死溶栓后 HT 的独立危险因素。因此，临床上针对此类患者进行 rt-PA 静脉溶栓治疗时应谨慎，避免不良事件的发生。

［关键词］ 脑梗死；溶栓治疗；出血转化；危险因素

doi：10.13201/j.issn.1009-5918.2020.05.009

［中图分类号］ R743.3 ［文献标志码］ A

Analysis of risk factors for hemorrhagic transformation by recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute cerebral infarction

WANG Yaohui[1] *LYU Zhe*[1] *JIN Leilei*[2] *ZHANG Chongyang*[1]

([1]Department of Emergency, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, 066000, China; [2]Graduate School of Hebei North University)

Corresponding author: ZHANG Chongyang, E-mail: qhddyyyjzk@163.com

Abstract **Objective**: To investigate the risk factors of hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in patients with acute cerebral infarction. **Method**: The clinical data of 245 patients with acute cerebral infarction who underwent rt-PA intravenous thrombolysis from January 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed, including 38 patients in the HT group and 207 patients in the NHT group. The general data of the two groups, the time from onset to treatment (OTT), the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score before the thrombolysis, laboratory test indicators, imaging characteristics and other data were collected. Logistic regression was used to analyze risk factors for hemorrhagic transformation after thrombolysis. **Result**: Of the 245 patients with acute cerebral infarction who received rt-PA thrombolysis, 38 patients developed HT, accounting for 15.51%. Univariate analysis showed that age, smoking history, systolic blood pressure before thrombolysis, blood glucose before thrombolysis, history of diabetes, history of atrial fibrillation, NIHSS score before thrombolysis, OTT, blood uric acid, and leukoaraiosis were acute cerebral infarction after thrombolysis. Influencing factors ($P<0.05$); multivariate Logistic regression analysis showed that diabetes ($OR=0.737$, 95% CI: 0.765－1.048), pre-thrombotic NIHSS score ($OR=0.590$, 95%CI: 0.428－0.814), OTT ($OR=0.351$, 95%CI: 0.530－1.185), *blood uric acid* (OR=0.954, 95% CI: 0.928－0.980), *systolic blood pressure before thrombolysis* (OR=0.819, 95% CI: 0.737－0.910), *leukoaraiosis* (OR=0.459, 95% CI: 0.865－0.912) *is an independent risk factor for HT after thrombolysis in acute cerebral*

*项目基金：河北省重点研发计划项目（No:172777202）；秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目（No:201805A159）

[1]秦皇岛市第一医院急诊科（河北秦皇岛，066000）

[2]河北北方学院研究生院

通信作者：张重阳，E-mail:qhddyyyjzk@163.com

infarction. **Conclusion**: Diabetes, NIHSS score before thrombolysis, OTT, blood uric acid, systolic blood pressure before thrombolysis, and leukoaraiosis are independent risk factors for HT after thrombolysis in acute cerebral infarction. Therefore, clinical caution should be exercised in the treatment of rt-PA intravenous thrombolysis in such patients to avoid adverse events.

Key words　acute ischemic stroke; thrombolytic therapy; hemorrhagic transformation; risk factor

重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator，rt-PA)静脉溶栓是目前急性脑梗死最有效的治疗方法[1]。出血转化(HT)作为脑梗死的主要并发症，其发生率为 10%～40%[2]，与脑梗死患者的高致残率和高病死率密切相关。既往研究表明，rt-PA 静脉溶栓治疗可增加 HT 的发生率(27.1%～67.8%)，作为脑梗死溶栓后严重的并发症若不及时有效的处置可直接导致患者致残甚至死亡[3]。为此，探索急性脑梗死溶栓后 HT 的危险因素，实现溶栓前个体化治疗、减少出血性转化的发生，为溶栓患者的安全治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2017-01—2018-12 期间秦皇岛市第一医院急诊科收治的给予 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死患者。纳入研究的患者 245 例。根据溶栓后是否发生出血转化分为 HT 组与非 HT 组(NHT 组)。其中，HT 组 38 例，NHT 组 207 例。所有患者依据《中国急性缺血性脑卒中诊断指南 2014》的急性脑梗死 rt-PA 溶栓的诊治标准。本研究经秦皇岛市第一医院伦理委员会论证通过(2017C055)。

1.2　HT 诊断标准

HT 的诊断依据欧洲卒中协作组织(ECASS)制定的标准判断，分为出血性梗死和脑实质血肿[4]。

1.3　研究方法

应用秦皇岛市第一医院急诊溶栓登记表进行登记研究，收集急性脑梗死溶栓患者性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、溶栓前血压(舒张压、收缩压)、溶栓前血糖、既往病史(糖尿病、高血压、心房颤动)、服用阿司匹林史、服用他汀类药物史、NIHSS 评分及发病至治疗时间(OTT)、血尿酸、脑白质疏松等因素。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，计数资料以计数和百分比表示。危险因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　急性脑梗死溶栓后出血转化的单因素分析

登记的 245 例接受 rt-PA 溶栓的急性脑梗死患者发生 HT 的 38 例，占 15.51%。单因素分析显示，年龄、吸烟史、溶栓前收缩压、溶栓前血糖、糖尿病史、心房颤动史、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、脑白质疏松是急性脑梗死溶栓后 HT 的影响因素($P<0.05$)。见表 1。

2.2　多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 HT 作为因变量，单因素分析筛选出的差异有统计学意义的年龄、吸烟史、溶栓前收缩压、溶栓前血糖、糖尿病史、心房颤动史、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、脑白质疏松为自变量进行 Logistic 回归分析，结果显示，糖尿病、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、溶栓前收缩压、脑白质疏松是急性脑梗死溶栓后 HT 的独立危险因素。见表 2。

3　讨论

现有研究表明发病 3～4.5 h 内 rt-PA 溶栓是急性脑梗死目前临床最有效的治疗方法[1]。溶栓后出血转化(HT)是急性脑梗死 rt-PA 溶栓治疗的严重并发症，HT 通常在溶栓后 24 h 内发生，其发生率为 10%～40%，与脑梗死的高致残率及高病死率关系密切[5]。急性脑梗死导致相应梗死部位的毛细血管内皮功能障碍和局部水肿。局部水肿的压迫加重细胞缺血，促使白细胞介导和组织因子释放更多的炎性物质，进一步破坏毛细血管基底膜的完整性，当梗死部位的脑组织缺血再灌注时红细胞溢出，即发生急性脑梗死出血转化[6-7]。欧洲联合急性卒中研究Ⅱ将 HT 分为 4 种亚型[4]：HI Ⅰ型：梗死区单个或多个点状出血；HI Ⅱ型：点状出血融合成中等大小的出血灶，无占位效应；PH Ⅰ型：血肿体积≤30 %梗死区，占位效应轻微；PH Ⅱ型：血肿体积＞30%梗死区，占位效应明显。可见不同程度的 HT，严重影响患者生活质量，导致不良预后，甚至威胁患者生命。因此，了解、积极控制溶栓后出血转化的危险因素，尽早识别高出血风险的患者，对减少 HT 的发生和改善预后具有重要意义。

本研究单因素分析显示，年龄、吸烟史、溶栓前收缩压、溶栓前血糖、糖尿病史、心房颤动史、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、脑白质疏松是急性

脑梗死溶栓后 HT 的影响因素。多因素 Logistic 回归分析结果显示，糖尿病、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、溶栓前收缩压、脑白质疏松是急性脑梗死溶栓后 HT 的独立危险因素。

表 1 急性脑梗死溶栓后出血转化的单因素分析 例(%)，$\bar{x}\pm s$

项目	HT 组(n=38)	NHT 组(n=207)	χ^2/t	P
男性	23(60.52)	130(62.80)	0.071	0.790
年龄/岁	67.16±9.72	65.12±9.20	42.608	0.000
体质指数	22.71±3.11	21.91±2.19	1.922	0.056
吸烟史%	18(47.36)	49(23.67)	9.074	0.003
饮酒史	17(44.74)	76(36.71)	0.877	0.349
溶栓前血压/mmHg				
收缩压	171.97±15.05	134.82±12.59	16.197	0.000
舒张压	83.21± 6.81	81.75± 3.89	1.856	0.065
溶栓前血糖/(mmol·L^{-1})	9.61± 2.90	7.93± 1.97	4.451	0.000
既往病史				
糖尿病	21(55.26)	53(25.60)	13.397	0.000
高血压	24(63.16)	96(46.38)	2.653	0.103
心房颤动	19(50.00)	46(22.22)	12.710	0.000
服用阿司匹林	11(28.95)	34(16.43)	3.358	0.067
服用他汀类药物	10(26.32)	34(16.43)	2.132	0.144
NIHSS 评分/分	16.18±5.34	9.81±4.62	7.632	0.000
OTT/h	3.47±0.87	2.48±0.91	6.211	0.000
血尿酸/(μmol·L^{-1})	337.51±47.52	280.56±49.51	6.557	0.010
脑白质疏松	15(39.47)	32(15.46)	11.943	0.001

表 2 急性脑梗死溶栓后出血转化的多因素 Logistic 回归分析

回归系数	标准误	Wald	χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
溶栓前血压						
收缩压	0.200	0.054	13.878	0.000	0.819	0.737～0.910
既往病史						
糖尿病	1.318	1.063	1.537	0.015	0.737	0.765～1.048
NIHSS 评分	0.527	0.164	10.380	0.001	0.590	0.428～0.814
OTT	1.384	0.793	3.047	0.035	0.351	0.530～1.185
血尿酸	0.407	0.014	11.312	0.001	0.954	0.928～0.980
脑白质疏松	1.431	0.997	2.059	0.025	0.459	0.865～0.912

研究证实，糖尿病是脑梗死出血转化的高危因素，且高血糖与不良预后有关[8]。本研究结果提示，糖尿病是急性脑梗死溶栓后出血转化的危险因素。分析原因可能与高血糖加重梗死部位脑组织的无氧糖酵解，导致乳酸等有害物质堆积，破坏毛细血管基底膜的完整性及血脑屏障，使梗死部位发生出血转化有关[9]。部分研究显示，高血压是 HT 的危险因素之一。长期慢性高血压容易引起小动脉硬化，细小动脉壁变形和坏死。长期血压控制不佳可以导致管壁硬化、脆弱的血管破裂出血，引发急性脑梗死后出血转化。然而研究发现，脑梗死早期强化降压治疗并不能获得更好的获益[10]。本研究显示，高血压未纳入 Logistic 回归分析中，而溶栓前收缩压被纳入回归方程，表明发病早期收缩压

变异与溶栓后症状性颅内出血相关[11]，进一步证实溶栓前舒张压增高是 HT 的危险因素[12]。

NIHSS 评分是目前临床应用最广泛的、最具权威的卒中严重程度评估量表，其分数越高，表示患者卒中程度越严重。既往研究表明，溶栓前 NIHSS 评分是溶栓后 HT 的危险因素[13]。本研究结果与上述结果相符。本课题组既往研究证实，缩短急性脑梗死患者溶栓治疗的门-针时间，可提高溶栓治疗的有效率并改善患者预后[14]。随着 OTT 的延长，出血转化发生率显著增加[15]。本研究结果显示，OTT 是溶栓后出血转化的危险因素之一。

另外，部分研究结果显示脑白质疏松是 HE 的危险因素之一。分析认为，脑白质疏松患者颅内小血管发生了不同程度的血管内皮破坏、管壁增厚及血管间隙扩大[16]，脑白质疏松是脑小血管病一个重要的分类，并且脑白质疏松与血脑屏障的破坏的发生发展关系密切，微血管病变越严重，出血倾向就越大。本研究结果显示，脑白质疏松纳入 Logistic 回归分析中，是 HT 的危险因素。研究表明，较高血尿酸水平可降低脑出血转化[17]。分析原因可能为超急性期，线粒体产生的活性氧簇导致神经元死亡，而血管再通产生的自由基瀑布效应则导致再灌注损伤；急性和亚急性期，尿酸能早期阻止过度的活性氧簇释放和黄嘌呤氧化酶系统激活，发挥神经保护作用；尿酸可能在 rt-PA 溶栓的早期血管再通过程中清除过度释放的自由基[18]。

综上，糖尿病、溶栓前 NIHSS 评分、OTT、血尿酸、溶栓前收缩压、脑白质疏松是急性脑梗死溶栓后 HT 的独立危险因素。因此，临床上针对此类患者进行 rt-PA 静脉溶栓治疗时应谨慎，避免不良事件的发生。

因本研究为回顾性病例分析，样本数量相对较少，且病例受混杂因素干扰较多，可能造成可危险或保护因素在统计学上无明显差异。因此，为更好地探讨急性脑梗死溶栓后 HT 的危险因素，应行大样本、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。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志，2018，51(9)：666－682.

[2] Jickling GC，Liu D，Stamova B，et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. J Cereb Blood Flow Metab，2014，34(2)：185－199.

[3] 招远祺，乔利军，蔡业峰，等. 急性缺血性卒中患者静脉溶栓后出血转化危险因素的巢式病例对照研究[J]. 广东医学，2015，36(3)：398－401.

[4] Larrue V，von Kummer R，Müller A，et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator：a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study(ECASS Ⅱ)[J]. Stroke，2001，32(2)：438－441.

[5] Wu L，Shi W，Li X，et al. High expression of the human equilibrative nucleoside transporter 1 gene predicts a good response to decitabine in patients with myelodysplastic syndrome[J]. J Transl Med，2016，14：66.

[6] 孙凡，刘恒，付慧霄，等. 急性脑梗死后出血转化的危险因素[J]. 中国老年学杂志，2019，39(17)：4163－4165.

[7] Jha R，Battey TW，Pham L，et al. Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity correlates with matrix metalloproteinase-9 level and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Stroke，2014，45(4)：1040－1045.

[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，2017，107：78－80.

[9] 谭莉，李鑫，万芳超，等. 急性脑梗死患者桥接治疗出血转化的相关因素[J]. 临床神经病学杂志，2019，32(4)：282－284.

[10] He J，Zhang Y，Xu T，et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke：the CATIS randomized clinical trial[J]. JAMA，2014，311(5)：479－89.

[11] Liu K，Yan S，Zhang S，et al. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis[J]. Transl Stroke Res，2016，7(3)：186－191.

[12] Ding J，Han J，Jing Z，et al. Is it dangerous to treat acute ischemic stroke by thrombolytic therapy in patients with comorbid intracranial aneurysms? [J]. Am J Emerg Med，2016，34(3)：636－642.

[13] 王亚萍，王娟. 不同评估模型对于预测急性脑梗死患者 rt-PA 治疗后出血转化的价值分析[J]. 临床急诊杂志，2018，19(11)：65－69.

[14] 王耀辉，张重阳，孙伟，等. 基于急救医疗服务的院前干预对急性缺血性脑卒中静脉溶栓门-针时间的影响[J]. 中华危重病急救医学，2018，30(7)：667－670.

[15] 蒋海飞，黄进，黄平，等. 急性脑梗死降纤治疗出血性转化的危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志，2016，15(1)：11－14.

血清 Gal-3 水平与脓毒症患者病情危重程度及预后关系的研究

曾永红[1]

［摘要］ **目的**:探究血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)水平与脓毒症患者病情危重程度及预后的关系。**方法**:选择2014-02—2018-12 期间收治的 85 例脓毒症患者和 72 例全身炎症反应综合征非脓毒症患者,分别作为脓毒症组和对照组,采用 ELISA 法检测两组患者血清 Gal-3 水平,分析两组患者血清中 Gal-3 水平。**结果**:脓毒症组患者体温、白细胞计数、APACHEⅡ评分、病死率、血清 CRP 及 Gal-3 水平均显著高于对照组(均 $P<0.05$);脓毒性休克患者体温、白细胞计数、APACHEⅡ评分、病死率及血清 Gal-3 水平均显著高于未休克患者(均 $P<0.05$);死亡脓毒症患者体温、白细胞计数、APACHEⅡ评分、血清 CRP 及 Gal-3 水平均显著高于存活患者(均 $P<0.05$);Gal-3 水平是脓毒症患者病情危急程度及预后的独立风险因素;Gal-3 水平预测脓毒症病情的曲线下面积(AUC)为 0.729,敏感度为 71.80%,特异度为 64.3%,95%CI 为 0.571～0.888;Gal-3 水平预测脓毒症预后情况的 AUC 为 0.692,敏感度为 87.80%,特异度为 50.00%,95%CI 为 0.574～0.810;脓毒症患者血清 Gal-3 水平与 APACHEⅡ评分呈正相关($r=0.726$,$P=0.016$)。**结论**:Gal-3 水平在脓毒症患者中显著升高,对其病情严重程度和预后情况有一定的预测价值。

［关键词］ 血清半乳糖凝集素-3;脓毒症;病情危重程度;预后

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.05.010

［中图分类号］ R737.9 ［文献标志码］ A

Relationship between serum Gal-3 level and disease severity and prognosis in pyemia patients

ZENG Yonghong

(Department of Emergency, the First People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan, 643000, China)

Corresponding author: ZENG Yonghong, E-mail: 13990090050@126.com

Abstract **Objective**: To investigate the relationship between serum galectin-3(Gal-3) level and disease severity, prognosis in pyemia patients. **Method**: Eighty-five pyemia patients and 72 patients with systemic inflammatory response syndrome and non-pyemia admitted from February 2014 and December 2018 were enrolled. The two kinds of patients were divided into pyemia group and control group, respectively. Serum Gal-3 levels in both groups were measured by ELISA method. The Gal-3 levels in serum of the two groups were analyzed. **Result**: Body temperature, white blood cell count, score of acute physiology and chronic health evaluation system Ⅱ (APACHE Ⅱ), mortality, serum CRP and Gal-3 levels in pyemia group were significantly higher than those in control group($P<0.05$). Body temperature, white blood cell count, APACHE Ⅱ score, mortality and serum Gal-3 level in pyemia patients with shock were significantly higher than those without shock($P<0.05$). Body temperature, white blood cell count, APACHE Ⅱ score, serum CRP and Gal-3 levels in dead pyemia patients were significantly higher than those in survival patients($P<0.05$). Gal-3 level was an independent risk factor for severity and prognosis of pyemia patients. The area under the curve(AUC), sensitivity, specificity and 95%CI of Gal-3

[1] 自贡市第一人民医院急诊科(四川自贡,643000)
通信作者:曾永红,E-mail:13990090050@126.com

[16] Rost NS, Cougo P, Lorenzano S, et al. Diffuse microvascular dysfunction and loss of white matter integrity predict poor outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(1): 75－86.

[17] 余小艳,石际俊,姜春黎,等. 血尿酸水平与 rt-PA 静脉溶栓卒中患者预后及脑出血转化的相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(29): 2351－2354.

[18] Llull L, Laredo C, Renú A, et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2015, 46(8): 2162－2167.

(收稿日期:2019-10-14)