

急性缺血性脑卒中脑动脉狭窄的分布及溶栓后早期功能恶化的影响因素

赵 杨, 赵卫丽, 李喜朋

(邢台市人民医院神经内科, 河北省邢台市 054000)

[关键词] 缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 早期功能恶化; 危险因素; 脑动脉狭窄

[摘要] 目的 探讨急性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓后发生早期功能恶化的危险因素及前后循环脑动脉狭窄的分布情况。方法 回顾性纳入 230 例阿替普酶静脉溶栓患者的临床资料, 依据溶栓后是否发生早期功能恶化(溶栓后 24 h 内 NIHSS 评分较基线评分增加 ≥ 4 分或死亡)分为恶化组(END 组)和非恶化组(非 END 组), 采用多因素 Logistic 分析其影响因素, 并探究前后循环梗死的相关责任动脉狭窄的分布情况。结果 多因素分析显示, 年龄、NIHSS 评分、责任大血管中重度狭窄与溶栓后早期功能恶化相关($P < 0.05$)。前循环梗死者, 与非 END 组比较, 早期功能恶化患者颅内动脉狭窄和颅外动脉中重度狭窄率显著增高($P < 0.05$)。后循环梗死者, END 组与非 END 组的脑动脉狭窄分布差异无显著性($P > 0.05$)。结论 年龄、基线 NIHSS 评分、责任大血管中重度狭窄是阿替普酶静脉溶栓后发生早期功能恶化的影响因素。尤其前循环梗死者, 存在颅内或颅外大动脉狭窄的患者更容易发生病情恶化。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The factors associated with early neurological deterioration and the distribution of cerebral artery stenosis in acute ischemic stroke patients with intravenous thrombolysis

ZHAO Yang, ZHAO Weili, LI Xipeng

(Department of Neurology, People's Hospital of Xingtai, Xingtai, Hebei 054000, China)

[KEY WORDS] acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; early neurological deterioration; risk factors; cerebral artery stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the risk factors of early neurological deterioration (END) after intravenous thrombolysis and the distribution of cerebral artery stenosis on anterior-posterior circulation. **Methods** 230 acute ischemic stroke (AIS) patients treated with intravenous alteplase were retrospectively analyzed. The patients were divided into END group and non-END group, which were assessed by National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) with criteria of whether neurological deterioration were ≥ 4 points from baseline or leading to death at 24 hours after therapy. Risk factors of END were analyzed using multivariate Logistic regression model. And the distributions of clinically relevant arteriostenosis were studied on anterior-posterior circulation systems. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that END was associated with age, baseline NIHSS score and moderate-severe stenosis of clinically relevant artery. The incidence of intracranial and extracranial artery stenosis in END group was significantly increased than non-END group on anterior circulation AIS ($P < 0.05$), but no significant distribution difference of cerebral artery stenosis was observed between END group and non-END group on posterior circulation systems AIS. **Conclusions** Age, baseline NIHSS score, moderate-severe stenosis of relevant artery are risk factors of END in AIS patients treated after intravenous thrombolysis with alteplase. Intracranial or extracranial artery stenosis could help to predict END in AIS patients on anterior circulation system.

急性脑梗死患者, 发病 4.5 h 内应用阿替普酶 (alteplase, rt-PA) 静脉溶栓是治疗缺血性卒中的有

[收稿日期] 2017-09-05

[修回日期] 2018-01-11

[作者简介] 赵杨, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事脑血管病研究, E-mail 为 ainuo_8583@163.com。通信作者李喜朋, 硕士研究生, 主任医师, 主要从事脑卒中及癫痫研究。

效方法。有部分患者在静脉溶栓后,发生早期功能恶化(early neurological deterioration, END)。而颅内、外动脉狭窄是缺血性脑卒中的重要病变基础,与脑梗死的发生、病情发展均有密切关系。本研究回顾性分析2014年6月至2017年6月邢台市人民医院神经内科诊治的发病4.5 h内进行阿替普酶静脉溶栓的急性脑梗死患者,分析溶栓后发生早期功能恶化的相关因素,并分别探究前、后循环梗死患者脑血管狭窄的分布情况,以帮助临床工作中更好的选择溶栓患者及判定其预后。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性收集邢台市人民医院2014年6月至2017年6月诊治的发病4.5 h内并接受阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者230例,其中前循环急性脑梗死165例,后循环急性脑梗死65例。所有患者均符合阿替普酶静脉溶栓适应证。

1.2 基线资料收集

收集患者的一般临床资料,主要指标包括性别、年龄、既往史(高血压、糖尿病、心房颤动、脑卒中、吸烟史、饮酒史)、基线NIHSS评分、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体(D-Dimer)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及脑血管评价结果。

1.3 影像学检查

根据患者的头颅MRI或头颅CT的影像学特征结合临床表现,明确此次发病的责任病灶,前循环梗死病灶位于颈内动脉、大脑中动脉或大脑前动脉供血区,后循环梗死病灶位于基底动脉、椎动脉或大脑后动脉供血区。

采用DSA、头颈CTA或头MRA进行脑血管评价,以明确此次梗死的责任大血管的病变部位及程度。颅内动脉包括颈内动脉颅内段C2段以远、椎动脉V4段、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉以及基底动脉;颅外动脉包括颈内动脉C1段、椎动脉V1~V3段。根据脑动脉狭窄程度分为:轻度狭窄<50%;中度狭窄50%~69%;重度狭窄70%~100%。

1.4 疗效判定与分组

采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对所有患者入院时、入院24 h后进行NIHSS评分。判

断溶栓早期症状恶化的标准:静脉溶栓后24 h患者NIHSS评分较入院时增加 ≥ 4 分或者死亡。依据NIHSS评分变化分为早期功能恶化组(END组)与非早期功能恶化组(非END组)。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布用中位数表示,两组间比较采用独立样本 t 检验或非参数检验;计数资料用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素采用二元Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料的单因素分析

END组的年龄、基线NIHSS评分、心房颤动、D-Dimer、HbA1c、责任大血管中重度狭窄均高于非END组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。而两组间高血压、糖尿病、脑卒中病史、吸烟、饮酒、LDLC、FIB、Hcy无统计学差异($P > 0.05$,表1)。

表1. 急性脑梗死患者END组与非END组的基线资料

Table 1. Clinical baseline data of study subjects

危险因素	END组 ($n=52$)	非END组 ($n=178$)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	34(65.4)	123(69.1)	0.257	0.612
年龄(岁)	66.45 $\pm$ 13.12	57.67 $\pm$ 10.86	5.444	0.000
高血压[例(%)]	23(44.2)	63(35.4)	1.343	0.247
糖尿病[例(%)]	14(26.9)	42(23.65)	0.242	0.623
心房颤动[例(%)]	10(19.2)	16(9.0)	4.210	0.040
脑卒中[例(%)]	11(21.1)	23(16.9)	0.508	0.476
吸烟[例(%)]	12(23.1)	42(23.6)	0.006	0.938
饮酒[例(%)]	7(13.5)	37(20.9)	1.434	0.231
NIHSS评分(分)	8(5,11)	5(3,8)	3.275	0.020
LDLC(mmol/L)	2.39 $\pm$ 0.78	2.38 $\pm$ 0.37	0.037	0.971
FIB(mg/dL)	2.53 $\pm$ 0.91	2.35 $\pm$ 0.47	1.430	0.158
D-Dimer(mg/L)	2.64 $\pm$ 4.51	0.94 $\pm$ 1.62	2.68	0.010
HbA1c(%)	6.51 $\pm$ 1.52	6.09 $\pm$ 1.25	2.021	0.044
Hcy(μ mol/L)	15.87 $\pm$ 8.02	16.78 $\pm$ 11.24	-0.540	0.590
责任大动脉中重度狭窄[例(%)]	41(78.8)	101(56.7)	8.324	0.004

2.2 多因素 Logistic 回归分析

选取单因素分析中两组间 $P < 0.2$ 的基线变量进行Logistic回归分析,结果显示年龄、基线NIHSS评分、责任大血管中重度狭窄与溶栓后早期功能恶

化显著相关($P<0.05$,表 2)。

表 2. 多因素 Logistic 回归分析溶栓后早期功能恶化的相关因素

Table 2. Related factors of END after intravenous thrombolysis

变量	B	Wald	OR(95%CI)	P
年龄	-0.085	19.227	0.919(0.885~0.954)	0.000
NIHSS 评分	-0.104	5.677	0.901(0.827~0.982)	0.017
心房颤动	-1.012	3.777	0.364(0.131~1.009)	0.052
D-Dimer	-0.113	1.899	0.893(0.761~1.049)	0.168
HbA1c	-0.195	2.254	0.823(0.638~1.061)	0.133
责任大血管中重度狭窄	-1.976	17.916	0.139(0.056~0.346)	0.000

2.3 前后循环 END 组与非 END 组脑动脉狭窄分布比较

前循环脑梗死者中,早期功能恶化合并的血管狭窄以颅内血管为主(颅内 57.9%、颅外 18.4%),且与非 END 组比较,END 组颅内动脉($\chi^2=4.081$, $P=0.043$)、颅外动脉($\chi^2=4.291$, $P=0.038$)狭窄率显著增高($P<0.05$,表 3)。后循环脑梗死患者中,颅内动脉($\chi^2=2.220$, $P=0.136$)或颅外动脉($\chi^2=3.132$, $P=0.077$)狭窄率在 END 组与非 END 组间差异无显著性($P>0.05$,表 4)。

表 3. 前循环脑梗死患者 END 组与非 END 组脑动脉狭窄分布比较[例(%)]

Table 3. Distribution of cerebral artery stenosis between END group and non-END group on anterior circulation (cases(%))

分 组	n	颅内动脉	颅外动脉
END 组	38	22(57.9) ^a	7(18.4) ^a
非 END 组	127	50(39.4)	9(7.1)

a 为 $P<0.05$,与非 END 组比较。

表 4. 后循环脑梗死患者 END 组与非 END 组脑动脉狭窄分布比较[例(%)]

Table 4. Distribution of cerebral artery stenosis between END group and non-END group on posterior circulation (cases(%))

分 组	n	颅内动脉	颅外动脉
END 组	14	4(28.6)	8(57.1)
非 END 组	51	26(51.0)	16(31.4)

3 讨 论

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)

患者,发病 4.5 h 内阿替普酶静脉溶栓是目前世界公认的有效治疗措施^[1],已在临床工作中广泛开展。但仍有相当一部分患者并未能从中获益,并发生早期功能恶化,病情加重。对于早期功能恶化尚缺乏统一,目前大部分研究采用的早期功能恶化标准为:使用静脉溶栓后 24 h 内 NIHSS 评分较入院时增加 ≥ 4 分或死亡^[2]。本研究中,230 例阿替普酶静脉溶栓的患者,52 例发生早期功能恶化,发生率为 22.6%。

高龄为 AIS 患者溶栓后发生早期功能恶化的危险因素之一。END 组的平均年龄为 66.45 岁,而非 END 组为 57.67 岁。高龄患者身体素质差,其他内科疾病合并症多,血管调节能力差,且容易发生出血转化,故发生脑卒中后往往预后差。有研究认为年龄增大后,溶栓效果会降低,并发症风险增加^[3],故阿替普酶较少使用于高龄患者。但目前有研究表明,大于 80 岁的脑卒中患者静脉溶栓仍可获益^[4],Reuter 等^[5]研究将溶栓获益的高龄患者的年龄扩展到 89 岁。

NIHSS 评分是衡量脑卒中严重程度的指标,AIS 患者基线 NIHSS 评分越高,溶栓后早期疗效越差。本研究中,发生早期功能恶化者基线 NIHSS 评分中位数为 8 分,未发生早期功能恶化者 NIHSS 评分中位数为 5 分。Adams 等^[6]研究表明,基线 NIHSS 评分与预后密切相关,溶栓前基线 NIHSS 评分 ≥ 16 分预示较高的死亡率、致残率,而 NIHSS 评分 ≤ 6 分往往提示预后良好。Cooray 等^[7]研究认为,基线 NIHSS 评分 11 分和 12 分可作为血管闭塞和溶栓后功能改变的判定标志,因此,推荐 NIHSS 评分为 9 分和 10 分的患者立即转运至卒中中心,进行多模影像学检查及有效治疗。

脑动脉硬化、狭窄为脑梗死发生发展的重要因素^[8]。本研究中,END 组患者合并责任大血管中重度狭窄发生率为 78.8%,明显高于非 END 组 56.7%,提示合并大血管病变的患者更容易发生病情恶化,可能涉及的机制为:大血管闭塞者血栓体积大,不易溶解,且脑组织受损面积大,同时远端动脉低灌注,侧枝循环代偿不足,加重缺血症状;或静脉溶栓诱导动脉血栓脱落,形成新的栓子,再次引发缺血性脑卒中。

而我们进一步探讨脑动脉中重度狭窄在前、后循环早期功能恶化患者中的分布情况时,发现前循环早期功能恶化患者合并脑动脉狭窄以颅内狭窄为主,这与我国脑动脉硬化的流行病学特点相符

合,我国脑动脉狭窄以颅内血管病变为主^[9]。在前循环 END 组中,合并责任颅内动脉及及颅外动脉中重度狭窄的比例均高于非早期功能恶化者,这提示对于前循环系统梗死,脑动脉狭窄在其病情演变过程中发挥重要作用,合并大血管中重度狭窄者,静脉溶栓后发生早期功能恶化的风险较高,临床需密切观察,尽量采取有效措施防止病情进展。后循环早期功能恶化者,颅内和颅外动脉狭窄分布与非早期功能恶化者无明显差异,分析可能与样本量较小及纳入病例选择相关。后循环梗死例数较前循环少,且后循环大血管闭塞导致的脑梗死病情危重,随着近年血管内介入治疗技术的发展,急诊采取静脉溶栓加动脉取栓桥接治疗或直接采取动脉取栓的治疗方式,因而未能纳入此次研究。

除上述讨论的几个影响因素外,血糖水平、心房颤动、卒中史等均均是临床关注的问题,可能影响溶栓后的疗效,本研究未发现差异有统计学意义。本研究提示:年龄、基线 NIHSS 评分、责任大血管中重度狭窄与阿替普酶溶栓后发生早期功能恶化显著相关,对于合并以上危险因素者,开展溶栓工作时应综合考虑,权衡利弊,密切观察。尤其前循环梗死者,存在颅内或颅外大动脉狭窄者更容易发生病情恶化,尽量采取有效措施防止病情恶化。此项研究虽然未提示后循环早期功能恶化者脑血管狭窄情况较非早期功能恶化者更严重,可能与样本量较小及病例选择有关,需收集更多病例展开进一步研究。

[参考文献]

- [1] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [2] Mori M, Naganuma M, Okada Y, et al. Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement rt-PA Registry[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(2): 140-146.
- [3] Hemmen TM, Rapp KS, Emond JA, et al. Analysis of the national institute of neurological disorders and stroke tissue plasminogen activator studies following European cooperative acute stroke study III patient selection criteria[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010, 19(4): 290-293.
- [4] Mione G, Ducrocq X, Thilly N, et al. Outcome of intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged over 80 years[J]. Geriatr Gerontol Int, 2016, 16(7): 843-849.
- [5] Reuter B, Gumbinger C, Sauer T, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(1): 13-20.
- [6] Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [J]. Neurology, 1999, 53(1): 126-131.
- [7] Cooray C, Fekete K, Mikulik R, et al. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis[J]. Int J Stroke, 2015, 10(6): 822-829.
- [8] Tei H, Uchiyama S, Ohara K, et al. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project [J]. Stroke, 2000, 31(9): 2049-2054.
- [9] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. Stroke, 2014, 45(3): 663-669.

(此文编辑 许雪梅)