

本文引用: 柳文科, 杨霄鹏. 估算的肾小球滤过率、血尿酸和纤维蛋白原与缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的关系及对结局的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 248-254.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-03-0248-07

## 估算的肾小球滤过率、血尿酸和纤维蛋白原与缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的关系及对结局的预测价值

柳文科<sup>1</sup>, 杨霄鹏<sup>2</sup>

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九九〇医院神经内科, 河南省信阳市 464000; 2. 郑州大学第二附属医院神经内科, 河南省郑州市 450000)

[关键词] 缺血性脑卒中; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 静脉溶栓; 脑出血转化; 早期神经功能恶化; 估算的肾小球滤过率; 血尿酸; 纤维蛋白原

[摘要] **目的** 探讨估算的肾小球滤过率(eGFR)、血尿酸(SUA)、纤维蛋白原(FIB)与缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化及临床结局的关系。**方法** 选取 158 例缺血性脑卒中用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓患者,包括无脑出血转化 121 例、脑出血转化 37 例。采用 Logistic 回归方程分析 rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化影响因素;对比不同早期神经功能患者 eGFR、SUA、FIB 水平;评价 eGFR、SUA、FIB 对早期神经功能恶化(END)的预测价值;比较不同 eGFR、SUA、FIB 水平患者的累积生存率。**结果** rt-PA 静脉溶栓 2 h、24 h 后,脑出血转化者 eGFR、SUA、FIB 水平较无脑出血转化者降低( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示,年龄、基线 NIHSS 评分、基线舒张压、大面积脑梗死及溶栓后 2 h 和 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 均为 rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化的影响因素( $P < 0.05$ )。END 患者溶栓后 2 h 和 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 均低于非 END 患者( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,溶栓后 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 联合预测 END 的曲线下面积为 0.809,大于任一单一指标,其灵敏度、特异度分别为 80.95%、74.14%。生存分析结果表明,溶栓后 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 高水平组的累积生存率高于低水平组( $P < 0.05$ )。**结论** eGFR、SUA、FIB 与缺血性脑卒中预后密切相关,监测上述指标有助于脑出血转化诊断及 END 预测。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

### Relationship between estimated glomerular filtration rate, serum uric acid, fibrinogen and cerebral hemorrhage transformation after thrombolysis in ischemic stroke and its predictive value for outcome

LIU Wenke<sup>1</sup>, YANG Xiaopeng<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, No. 990 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army, Xinyang, Henan 464000, China; 2. First Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[KEY WORDS] ischemic stroke; recombinant tissue plasminogen activator; intravenous thrombolysis; cerebral hemorrhage transformation; early neurological deterioration; estimated glomerular filtration rate; serum uric acid; fibrinogen

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum uric acid (SUA), fibrinogen (FIB) and cerebral hemorrhage transformation and clinical outcome after thrombolysis in ischemic stroke. **Methods** 158 patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis were selected, including 121 cases without cerebral hemorrhage transformation and 37 cases with cerebral hemorrhage transformation. Logistic regression equation was used to analyze the influencing factors of cerebral hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA. The levels of eGFR, SUA and FIB were compared in patients with different early neurological function. The predictive values of eGFR, SUA and FIB for early neurological deterioration (END) were evaluated. The cumulative survival rates of patients with different levels of eGFR, SUA

[收稿日期] 2021-04-09

[修回日期] 2021-06-16

[作者简介] 柳文科, 硕士, 副主任医师, 研究方向为脑血管内科临床, E-mail 为 xvqlhy@163.com。

and FIB were compared. **Results** After intravenous thrombolysis with rt-PA for 2 h and 24 h, the levels of eGFR, SUA and FIB in patients with cerebral hemorrhage transformation were lower than those without cerebral hemorrhage transformation ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that age, baseline NIHSS score, baseline diastolic blood pressure, large-area cerebral infarction, levels of eGFR, SUA and FIB at 2 h and 24 h after thrombolysis were the influencing factors of cerebral hemorrhage transformation after rt-PA intravenous thrombolysis ( $P < 0.05$ ). eGFR, SUA and FIB in END patients were lower than those in non-END patients at 2 h and 24 h after thrombolysis ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under curve for the joint predicting END by 24 h eGFR, 24 h SUA and 24 h FIB was 0.809, which was greater than any single index, and its sensitivity and specificity were 80.95% and 74.14% respectively. The results of survival analysis showed that the cumulative survival rate of high-level eGFR, SUA and FIB group was higher than that of low-level group 24 h after thrombolysis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** eGFR, SUA, FIB are closely related to the prognosis of ischemic stroke. Monitoring the above indicators is helpful for the diagnosis of cerebral hemorrhage transformation and END prediction.

脑卒中为全球第二大死亡原因,仅次于缺血性心脏病<sup>[1]</sup>。对缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)患者进行重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓治疗为当前循证医学证实的安全、有效再通方式<sup>[2-3]</sup>。rt-PA 静脉溶栓治疗虽可显著改善患者临床症状,但患者治疗后脑出血转化发生率达 27.1%~67.8%,若未及时有效评估、治疗可能导致不良神经功能结局<sup>[4-5]</sup>。近年来越来越多研究发现,肾功能不全、凝血因子同 IS 密切相关,而与 IS 预后的关系尚存在很多争议。纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)为常见凝血因子,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血尿酸(serum uric acid, SUA)为常见肾功能指标<sup>[6-8]</sup>。基于此,本研究尝试分析 eGFR、SUA、FIB 与缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓后神经功能的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象及选取标准

选取 2018 年 5 月—2020 年 4 月本院 158 例缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓患者,包括无脑出血转化 121 例、脑出血转化 37 例。(1)纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准<sup>[9]</sup>;所有研究对象于溶栓前进行头部 CT 检查,均排除出血,溶栓后平均(24.00±2.16)h 复查头部 CT,根据头部 CT 检查结果,参照欧洲急性卒中协作研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)相关标准<sup>[10]</sup>,分为以下 3 类:①无脑出血转化:颅内无出血征象;②出血性梗死(hemorrhagic infarct, HI):表现为沿梗死灶分布的点状出血(HI-1),或表现为梗死灶内的片状出血,但无占位效应(HI-2);③脑实质血肿(parenchymal hematomas, PH):表

现为梗死灶内血肿≤30%伴轻度占位效应(PH-1),或表现为梗死灶内血肿>30%伴严重占位效应,或梗死区以外任何出血灶(PH-2);均伴有神经功能缺损,参照美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[11]</sup>评估患者神经功能,该量表包括 11 个条目,分值范围:21~42 分即重度、16~20 分即中重度、5~15 分即中度、2~4 分即轻度、0~1 分即正常或近乎正常;签署溶栓知情同意书;均行 rt-PA 静脉溶栓治疗。(2)排除标准:桥接血管内治疗;存在 rt-PA 静脉溶栓禁忌证;可疑蛛网膜下腔出血;近 3 个月有重大头颅外伤史或卒中史;伴有动静脉畸形、颅内肿瘤、动脉瘤;近 3 个月内行颅内或椎管内手术;伴有活动性内出血;于其他医院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗后转入本院治疗者;CT 提示多脑叶梗死(低密度影>1/3 大脑半球)。

### 1.2 一般资料

收集所有研究对象性别、年龄、基线 NIHSS 评分、发病至溶栓时间、基线收缩压、基线舒张压、血小板计数、吸烟史、饮酒史、大面积脑梗死、合并症等基础资料。

### 1.3 治疗方法

所有研究对象均行 rt-PA 静脉溶栓治疗,治疗剂量控制为 0.9 mg/kg,最大用药剂量控制在 90 mg 以内,首先于 1 min 内给予患者用药剂量的 10%,余下 90%于 60 min 内采用微量泵持续泵入。

### 1.4 样本采集与处理

分别于溶栓治疗前、溶栓后 2 h 和 24 h 3 个时间点,采集患者肘正中静脉血 2 mL,采用低温离心机分离 10 min,设置转速为 2 000 r/min、离心半径为 8 cm,取血清用于 SUA、肌酐(serum creatinine, SCr)检测,取血浆用于 FIB 检测。

### 1.5 实验室指标检测

采用英国 Destiny Max 全自动凝血分析仪测定 FIB,试剂盒购自北京倍肯恒业公司;采用尿酸酶法测定 SUA,试剂盒由中国科学院生物物理研究所中生公司提供;采用碱性苦味酸动力学法检测 SCr,SCr 水平测定选用美国贝克曼 DXC 600 全自动生物化学分析仪及配套试剂盒;参照 2006 年全国 eGFR 协作组制定的改良的简化肾脏病膳食改善(modification of diet in renal disease, MDRD) 方程计算 eGFR,即:  $eGFR = 175 \times SCr^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179}$  (若为男性);  $eGFR = 175 \times SCr^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times 0.79$  (若为女性)。

### 1.6 观察指标及分析

(1)rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化及其类型单因素分析;(2)rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化的 Logistic 回归分析;(3)比较不同早期神经功能状态患者 eGFR、SUA、FIB;(4)eGFR、SUA、FIB 与早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END) 的关系,END 定义为 24 h 内 NIHSS 评分较溶栓前增加 4 分及以上,或 7 天内死亡;(5)eGFR、SUA、FIB 对 END 的预测价值;(6)生存分析。

### 1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 19.0 处理数据,计数资料以例数和百分比描述,计量资料采取 Bartlett 方差

齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;相关性分析采用 Pearson 相关系数模型;预测效能分析采用受试者工作特征(ROC) 曲线,获取曲线下面积、可信区间、灵敏度、特异度及截断值,不同预测方案间曲线下面积比较采用 DeLong 检验,联合预测 END 实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率  $\text{logit}(p)$ ,将其作为独立检验变量。均采用双侧检验,  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化及其类型单因素分析

rt-PA 静脉溶栓后无脑出血转化、HI 型、PH 型脑出血转化患者年龄、基线 NIHSS 评分、基线舒张压、大面积脑梗死及溶栓后 2 h 和 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );溶栓后 2 h 和 24 h,脑出血转化者 eGFR、SUA、FIB 水平较无脑出血转化者降低( $P < 0.05$ ;表 1)。

表 1. rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化及其类型单因素分析

Table 1. Single factor analysis of cerebral hemorrhage transformation and its type after intravenous thrombolysis with rt-PA

项目	无脑出血转化( $n=121$ )	脑出血转化( $n=37$ )		$F/\chi^2$ 值	$P$ 值
		HI 型( $n=23$ )	PH 型( $n=14$ )		
性别/[例(%)]					
男	85(70.25)	15(65.22)	10(71.43)	0.255	0.880
女	36(29.75)	8(34.78)	4(28.57)		
年龄/[例(%)]				44.059	<0.001
≤60 岁	102(84.30)	9(39.13)	2(14.29)		
>60 岁	19(15.70)	14(60.87)	12(85.71)		
基线 NIHSS 评分/分	11.67(5,20)	14.87(7,25)	15.83(9,31)	5.305	0.002
发病至溶栓时间/min	240.27(150,380)	243.69(149,388)	246.39(152,394)	0.214	0.872
基线收缩压/mmHg	155.23±25.17	147.85±26.31	162.84±25.14	1.588	0.208
基线舒张压/mmHg	86.63±15.12	94.32±12.78	99.14±14.25	6.369	0.002
血小板计数/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	181.63(112,256)	184.26(109,269)	164.25(110,272)	0.628	0.612
吸烟史/[例(%)]	59(48.76)	12(52.17)	7(50.00)	0.093	0.945
饮酒史/[例(%)]	47(38.84)	7(30.43)	5(35.71)	0.601	0.740
大面积脑梗死/[例(%)]	8(6.61)	7(30.43)	4(28.57)	14.343	0.001
合并症/[例(%)]					
糖尿病	60(49.59)	7(30.43)	5(35.71)	3.459	0.177

续表

项目	无脑出血转化( <i>n</i> =121)	脑出血转化( <i>n</i> =37)		<i>F</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
		HI 型( <i>n</i> =23)	PH 型( <i>n</i> =14)		
高血压	46(38.02)	9(39.13)	7(50.00)	0.756	0.685
高脂血症	27(22.31)	5(21.74)	2(14.29)	0.480	0.787
eGFR/[mL/(min·173 m <sup>2</sup> )]					
溶栓前	131.14±19.12	127.28±13.05	129.52±14.96	0.461	0.631
溶栓后 2 h	127.37±18.41	98.12±10.25	90.47±12.85	51.154	<0.001
溶栓后 24 h	124.84±16.85	80.25±11.37	71.25±14.13	129.415	<0.001
SUA/( $\mu$ mol/L)					
溶栓前	350.52±51.84	347.82±58.41	349.26±52.36	0.027	0.974
溶栓后 2 h	341.29±45.63	330.12±32.15	312.84±35.67	3.078	0.049
溶栓后 24 h	335.64±44.12	308.41±29.17	288.63±31.27	10.981	<0.001
FIB/(g/L)					
溶栓前	2.78±0.45	2.76±0.27	2.75±0.23	0.049	0.952
溶栓后 2 h	2.54±0.41	2.35±0.22	2.04±0.07	12.778	<0.001
溶栓后 24 h	2.32±0.39	2.02±0.29	1.87±0.15	14.448	<0.001

## 2.2 rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化的 Logistic 回归分析

以 rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化为因变量(赋值:无脑出血转化=0,脑出血转化=1),将上述有差

异因素纳入 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、基线 NIHSS 评分、基线舒张压、大面积脑梗死及溶栓后 2 h 和 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 均为 rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化影响因素( $P<0.05$ ;表 2)。

表 2. rt-PA 静脉溶栓后脑出血转化的 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of cerebral hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA

因素	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	OR	95% CI	<i>P</i> 值
年龄	1.622	0.354	20.992	5.063	3.147 ~ 8.145	<0.05
基线 NIHSS 评分	1.963	0.325	36.468	7.118	3.941 ~ 12.856	<0.05
基线舒张压	1.695	0.326	27.033	5.447	3.251 ~ 9.125	<0.05
大面积脑梗死	1.949	0.374	27.144	7.018	4.125 ~ 11.941	<0.05
溶栓后 2 h eGFR	-0.721	0.279	6.678	0.486	0.274 ~ 0.863	<0.05
溶栓后 24 h eGFR	-0.621	0.212	8.590	0.537	0.312 ~ 0.925	<0.05
溶栓后 2 h SUA	-0.853	0.291	8.590	0.426	0.258 ~ 0.704	<0.05
溶栓后 24 h SUA	-0.617	0.214	8.324	0.539	0.325 ~ 0.895	<0.05
溶栓后 2 h FIB	-0.779	0.254	9.417	0.459	0.269 ~ 0.782	<0.05
溶栓后 24 h FIB	-0.608	0.212	8.225	0.544	0.315 ~ 0.941	<0.05

注:赋值:年龄:≤60 岁=1,>60 岁=2;大面积脑梗死:无=0,有=1;基线 NIHSS 评分、基线舒张压及溶栓后 2 h、24 h 的 eGFR、SUA、FIB;以平均值为界,≤平均值=1,>平均值=2。

## 2.3 不同早期神经功能患者 eGFR、SUA、FIB 比较

END 患者溶栓后 2 h 和 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 均低于非 END 患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表 3)。

## 2.4 eGFR、SUA、FIB 对 END 的预测价值

绘制溶栓后 2 h 和 24 h 的 eGFR、SUA、FIB 对 END 预测价值的 ROC 曲线,发现溶栓后 24 h 各指

标预测价值更高,故选取溶栓后 24 h 各指标联合预测患者早期神经功能,应用 Logistic 二元回归拟合,构建联合预测 END 的 ROC 曲线。结果显示,联合预测 END 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.809,大于任一单一指标,其灵敏度、特异度分别为 80.95%、74.14%(表 4、图 1)。

表 3. 不同早期神经功能患者 eGFR、SUA、FIB 比较

Table 3. Comparison of eGFR, SUA and FIB in patients with different early neurological function

指标	END(n=42)	非 END(n=116)	t 值	P 值
eGFR/[mL/(min·173 m <sup>2</sup> )]				
溶栓后 2 h	95.12±39.25	128.79±40.25	4.675	<0.001
溶栓后 24 h	74.31±33.29	127.83±55.74	5.849	<0.001
SUA/(μmol/L)				
溶栓后 2 h	314.24±52.87	345.43±60.41	2.960	0.004
溶栓后 24 h	294.31±49.62	339.53±58.41	4.465	<0.001
FIB/(g/L)				
溶栓后 2 h	2.12±0.52	2.60±0.74	3.868	<0.001
溶栓后 24 h	1.89±0.50	2.37±0.69	4.129	<0.001

表 4. eGFR、SUA 和 FIB 对 END 的预测价值

Table 4. Predictive value of eGFR, SUA and FIB for END

项目	AUC	95% CI	截断值	灵敏度/%	特异度/%	Z 值	P 值
eGFR	0.765	0.691 ~ 0.829	≤93.31 mL/(min·173 m <sup>2</sup> )	76.19	71.55	6.854	<0.001
SUA	0.773	0.699 ~ 0.835	≤313.11 μmol/L	69.05	75.86	6.630	<0.001
FIB	0.785	0.713 ~ 0.847	≤2.37 g/L	92.86	57.76	7.879	<0.001
联合预测	0.809	0.739 ~ 0.867		80.95	74.14	8.654	<0.001

注:空白处表示数据不适用。

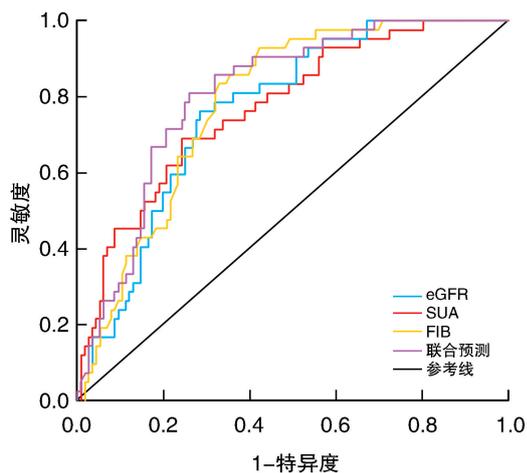


图 1. eGFR、SUA、FIB 预测 END 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of END predicted by eGFR, SUA and FIB

## 2.5 生存分析

溶栓后 90 天内病死 28 例,溶栓后 24 h 各指标根据平均数分组,>平均数为高水平组,≤平均数为低水平组,溶栓后 24 h eGFR、SUA、FIB 高水平组的累积生存率高于低水平组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.384, 18.536, 13.515, P < 0.05$ ;图 2)。

## 3 讨论

据报道,中国平均每年新发生脑卒中患者超过 700 万人,其中 65% 左右为 IS 患者,因其发病率、致残率、死亡率高的特点,已构成中国公共卫生问题<sup>[12-13]</sup>。rt-PA 静脉溶栓治疗可改善患者功能障碍及预后,但也存在一系列并发症,一旦发生可极大增加患者死亡率及伤残率,因此,了解溶栓治疗后脑出血转化的相关危险因素,并利用相关指标预测患者神经功能预后,对指导临床实现个体化治疗、改善患者预后尤为重要。

eGFR 为临床评价肾功能重要指标,IS 患者肾功能不全情况较为常见,国外研究显示,急性脑梗死患者中约 1/3 伴有肾功能不全<sup>[14]</sup>。目前已有研究指出,eGFR 下降不但增加 IS 风险,还可增加出血性脑卒中风险<sup>[15]</sup>。本研究对比有无发生脑出血转化的 IS 患者 eGFR 水平,结果显示,溶栓 2、24 h 脑出血转化者 eGFR 水平降低,究其发生机制,可能为肾功能不全者存在一定程度的血管内皮及血小板功能障碍,血小板与血管壁之间黏附作用减少,加之相关微血管炎症反应,从而加速脑出血转化过程。FIB 为血栓形成期发挥重要作用的凝血因子,

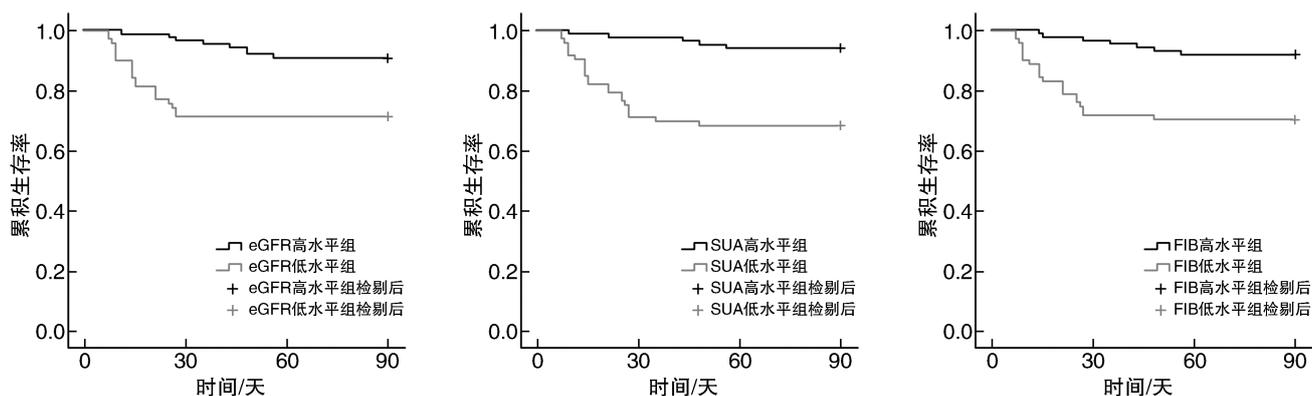


图 2. 生存曲线

Figure 2. Survival curve

能诱导动脉闭塞性疾病发生<sup>[16]</sup>;流行病学调查结果显示,FIB同IS发病密切相关<sup>[17]</sup>。作者推测本研究中溶栓后FIB降低与IS患者脑出血转化发生之间的关系,FIB呈低水平时机体纤溶、凝血机制发生紊乱,其浓度降低不利于血小板聚集及血凝块形成,影响rt-PA静脉溶栓效果,可能导致脑出血转化发生。SUA为人体重要的抗氧化剂,机体抗氧化能力的60%由SUA提供<sup>[18]</sup>。脑出血转化者SUA呈低水平,原因可能为氧自由基在IS患者rt-PA静脉溶栓早期脑出血转化中扮演重要角色,氧自由基升高可损伤内皮细胞、平滑肌细胞及星形胶质细胞,并造成神经血管单元破坏,导致点状出血,而SUA可在早期通过清除氧自由基及相关氧化损伤,进而降低小动脉及毛细血管出血风险,当SUA水平降低时可能增加脑出血转化风险;我们的结果同Shi等<sup>[19]</sup>的研究结果相似。此外,本研究还发现,年龄、基线NIHSS评分、基线舒张压、大面积脑梗死等均为rt-PA静脉溶栓后脑出血转化的影响因素。这可能是因为:(1)高龄患者机体心肺储备差,部分rt-PA静脉溶栓高龄患者因机体内环境紊乱易发生吸入性肺炎、感染等并发症,造成不良临床结局,故rt-PA使用说明建议不超过80岁。(2)NIHSS评分越高代表脑梗死面积越大或梗死部位较为重要,卒中越严重。而IS常常引起大面积脑梗死,因缺血部位周围组织毛细血管严重受压,造成缺血性坏死,水肿消退后,再灌注血流损伤血管及新生侧支循环漏出,故易造成继发出血,促进病情恶化。(3)基线舒张压水平较高,对患者血管破坏性可能更甚于收缩压,血压增高损伤动脉内皮细胞,导致血管通透性增加,进而破坏血脑屏障,造成脑出血转化发生,影响疾病预后。

END为公认的IS的严重并发症,预示患者远期

预后不良。因不同研究中END定义不同,END发生率也不尽相同,作者查阅相关文献发现,rt-PA静脉溶栓患者END发生率占IS的5%~40%<sup>[20-21]</sup>。本研究中END发生率为26.58%(42/158),同相关文献报道的发生率基本相符。END与rt-PA静脉溶栓患者不良预后密切相关,寻找有效生物标志物早期预测END发生为预防脑血管恶性事件发生的关键,本研究创新性探究eGFR、SUA、FIB对END的预测价值,结果显示,发生END者溶栓后2、24h上述指标均呈低水平。eGFR水平对IS患者静脉溶栓后早期神经功能的影响机制尚不十分清楚,有研究<sup>[22]</sup>认为,eGFR水平降低,可造成内源性一氧化氮合酶抑制剂上调或L-精氨酸代谢紊乱,致使内皮细胞受损。对于脑组织而言,内皮细胞功能障碍可造成血-脑脊液屏障破坏及脑微循环障碍,导致神经功能受损,诱发END发生。国外已有动物实验提示<sup>[23]</sup>,对大脑中动脉闭塞大鼠模型早期注射外源性尿酸可减轻脑损伤程度,佐证了SUA具有神经保护作用。作者认为在IS早期大脑高耗氧致使机体易遭受氧化应激性损伤,该情形下,黄嘌呤氧化酶激活可增加SUA水平以清除自由基,减轻氧化应激性损伤,改善神经功能,避免END发生。FIB参与END机制尚未完全明确,可能是FIB在IS超早期凝血、止血过程中,通过缩短血液凝固时间,促使血小板聚集性增强,进而引发凝血级联反应,加重脑缺血病情严重程度,最终导致END发生。由此推测,eGFR、SUA、FIB可能在END发生、发展中发挥重要作用。进一步绘制ROC曲线可知,上述3项指标联合预测END发生的灵敏度为80.95%、特异度为74.14%;提示上述各指标联合检测可帮助临床医师识别END高危个体,指导临床早期诊治。

综上所述,eGFR、SUA、FIB降低可能增加缺血

性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓后神经功能恶化、脑出血转化及死亡风险。本文围绕缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓后 END 发生机制的探索,揭示了一些评估病情及预后的潜在指标,为指导临床更科学的选择恰当治疗方案提供参考。

#### [参考文献]

- [1] CAMEN S, HAEUSLER K G, SCHNABEL R B. Cardiac imaging after ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(8): 36.
- [2] 董漪,董强. 中国急性缺血性卒中静脉溶栓现状[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(8): 685-688.
- [3] BEATO-COELHO J, VARELA R, ALMENDRA L, et al. Ischemic stroke incidence in patients with microvascular ocular motor palsy versus patients with lacunar ischemic stroke[J]. *Neurologist*, 2019, 24(2): 50-52.
- [4] 李超英,刘福达,温骏,等. 血压波动对 rt-PA 静脉溶栓后出血转化及预后的影响研究[J]. *赣南医学院学报*, 2020, 40(3): 58-60.
- [5] 何子龙,马国重,崔芳. rt-PA 静脉溶栓后颅内出血转化相关机制的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(3): 222-225.
- [6] 李培育,王秀萍. 脑出血患者血清 Hcy、hs-CRP、DD、FIB 变化及临床意义[J]. *医学信息*, 2017, 30(12): 44-45.
- [7] DAHAL K, KUNWAR S, RIJAL J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a Meta-analysis of observational studies[J]. *Chest*, 2016, 149(4): 951-959.
- [8] 张爱玲,许珂,邢海英,等. 心肾功能对急性脑卒中早期神经功能恢复的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(6): 463-471.
- [9] 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.
- [10] NEUBERGER U, MÖHLENBRUCH M A, HERWEH C, et al. Classification of bleeding events: comparison of ECASS III (European cooperative acute stroke study) and the new heidelberg bleeding classification [J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 1983-1985.
- [11] 邱凯,施海彬,祖庆泉,等. 机械取栓治疗院内外急性缺血性脑卒中疗效的倾向性匹配研究[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(4): 360-363.
- [12] 景黎君,杨静尘,杨伟民. 进展性缺血性脑卒中研究现状[J]. *华西医学*, 2020, 35(6): 20-25.
- [13] NATSUAKI M, MORIMOTO T, WATANABE H, et al. Ischemic and bleeding risk after percutaneous coronary intervention in patients with prior ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(22): e013356.
- [14] SNARSKA K, KAPICA-TOPCZEWSKA K, BACHÓRZEWSKA-GAJEWSKA H, et al. Renal function predicts outcomes in patients with ischaemic stroke and haemorrhagic stroke [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(4): 424-433.
- [15] 裴洪菲,佟旭,于萍,等. 估算肾小球滤过率对急性缺血性卒中患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓结局的预测价值[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(4): 268-274.
- [16] 刘梅. 2 型糖尿病合并冠心病患者血浆纤维蛋白原、D 二聚体及脂蛋白 a 水平的临床分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(2): 192-194.
- [17] 史丹丹,汪国爱. 血清 Fib 与 pro-BNP 联合测定在老年高血压脑出血后脑水肿患者神经功能损伤中的预测价值[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(4): 290-292.
- [18] 胡超勇,邹华伟,高鹏芝. 急性心梗后心功能预后与尿酸及肌酸肌酶同工酶水平的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(10): 1415-1418.
- [19] SHI X, YANG J, WANG L, et al. Prospective study of serum uric acid levels and stroke in a Chinese hypertensive cohort[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(6): 527-531.
- [20] 方传勤,何晓璐,戴鸣,等. 脑动脉粥样硬化性狭窄与急性大动脉粥样硬化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*, 2019, 27(1): 6.
- [21] 邓云凌,黎祺,杨春晓. 腔隙性卒中患者的早期神经功能恶化:病理生理学机制和预测因素[J]. *国际脑血管病杂志*, 2018, 26(4): 303-306.
- [22] 张怡,张敏,恽文伟,等. 肾小球滤过率对急性大脑中动脉梗死患者肢体运动功能康复及短期预后的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(11): 1109-1115.
- [23] SONG C, ZHAO X. Uric acid promotes oxidative stress and enhances vascular endothelial cell apoptosis in rats with middle cerebral artery occlusion [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20170939.

(此文编辑 曾学清)