

80岁以上急性缺血性脑卒中患者rt-PA静脉溶栓治疗的预后影响因素分析

李鸿飞 徐冬娟 张为强

[摘要] 目的 探讨80岁以上急性缺血性卒中患者受组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓治疗良好结局的相关预测因素。方法 回顾性分析80岁以上急性缺血性卒中患者的临床资料。按90 d临床结局改良Rankin量表评分将患者分为结局良好组和结局不良组,采用单因素和logistic回归分析80岁以上急性缺血性脑卒中患者rt-PA静脉溶栓的预后影响因素。结果 单因素分析显示,结局不良组和结局良好组发病至溶栓时间、基线血糖、基线纤维蛋白原、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)基线评分、24 h NIHSS评分、TOAST分型比较,差异均有统计学意义(t 分别=-2.45、-2.46、-2.87、-3.56、-8.93, $\chi^2=8.80$, P 均 <0.05);多因素logistic回归分析显示,发病至溶栓时间、血糖、基线纤维蛋白原、基线NIHSS评分、24 h NIHSS评分是溶栓预后的影响因素(OR 分别=0.96、0.99、0.74、0.52、10.68, P 均 <0.05)。结论 静脉溶栓治疗的疗效有时间依赖性。基线NIHSS及24 h NIHSS评分、血糖、基线纤维蛋白原可以作为静脉溶栓3个月结局的预测因素。

[关键词] 高龄; 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 组织型纤溶酶原激活物; 预后

Prognostic factors of intravenous rt-PA thrombolytic therapy on 80 and over aged patients with acute ischemic stroke LI Hongfei, XU Dongjuan, ZHANG Weiqiang. Department of Neurology, Dongyang People's Hospital, Dongyang 322100, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the prognostic factors of intravenous rt-PA thrombolytic therapy on 80 and over aged patients with acute ischemic stroke. **Methods** Clinical data of 80 and over aged patients with acute ischemic stroke were analyzed retrospectively. Patients were divided into good-outcome group and bad-outcome group according to the mRS score. Factors influencing prognosis of intravenous rt-PA thrombolytic therapy on 80 and over aged patients with acute ischemic stroke were analyzed by the logistic multivariate analysis and univariate analysis. **Results** Univariate analysis showed that there were significant differences in onset to treatment time, baseline blood glucose, baseline fibrinogen, baseline NIHSS score, 24 hrs NIHSS score, and TOAST classification between the two groups ($t=-2.45, -2.46, -2.87, -3.56, -8.93, \chi^2=8.80, P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that onset to treatment time, glucose, baseline fibrinogen, baseline NIHSS score, and 24 hrs NIHSS score were independent factors of rt-PA thrombolytic therapy ($OR=0.96, 0.99, 0.74, 0.52, 10.68, P<0.05$). **Conclusion** The curative effect of intravenous thrombolysis is depend on the time. Baseline blood glucose, baseline NIHSS score, baseline fibrinogen level and 24 hrs NIHSS score are the independent factors of 3 months outcome of intravenous rt-PA thrombolytic therapy for 80 and over aged patients with acute ischemic stroke.

[Key words] over aged; acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; rt-PA; prognosis

急性缺血性脑卒中是最常见的卒中类型,是一种严重威胁人类健康,具有较高致残率和死亡率的疾病^[1,2]。目前,临床上治疗急性缺血性脑卒中患者

神经功能缺损症状的主要方法为应用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)进行静脉溶栓^[3]。本次研究回顾性分析80岁以上急性缺血性脑卒中患者接受rt-PA静脉溶栓后的预后影响因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年1月至2014年6月东阳市人民医院所有接受静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者31例,均符合2012年《重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识》^[4]中缺血性脑卒中的标准。入选标准:①年龄在80岁以上;②发病4.5 h以内;③在溶栓治疗前,患者脑功能障碍要持续存在0.5 h以上;④患者美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分不低于4分;⑤患者头颅CT检查结果确定无颅内出血现象。排除:①有严重外伤史、癫痫发作史、心肌梗死史、脑梗死史、颅内出血史或者其他增加出血风险的疾病病史患者;②2周内进行过外科大手术,使用过肝素钠且活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)延长,症状轻微、极短时间内症状得到快速改善患者;③头颅CT检查结果显示患者大脑中动脉支配区三分之一面积出现低密度改变,或者头颅CT检查结果正常但有蛛网膜下腔出血症状;④发病时间不能确定的患者;⑤口服抗凝药治疗且国际标准化比值(international normalized ratio,INR)超过1.5患者;⑥血小板低于 $100 \times 10^9/L$ 患者;⑦收缩压超过185 mmHg,或舒张压超过110 mmHg患者;⑧血糖低于2.7 mmol/L 或超过22.2 mmol/L患者;⑨不同意

参与研究的患者。

1.2 方法 31例急性缺血性脑卒中患者给予rt-PA溶栓治疗,给药剂量为0.9 mg/kg(总量控制在90 mg以下)。首先静脉推注10% rt-pA溶栓药物,1 min内推注完毕,其余剂量60 min内静脉滴注。溶栓过程中以及溶栓结束后24 h内不使用抗凝、抗血小板、降纤和其他溶栓药物。

1.3 观察指标 收集31例发病4.5 h内接受rt-PA静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者的年龄、性别、发病时间、治疗时间、NIHSS评分、卒中分型、生理和生化指标等临床资料。采用改良Rankin量表(modified rankin scale,mRS)评估患者的临床结局。发病90 d后mRS评分为0或1分的患者,定义为临床结局良好;发病90 d后mRS评分 ≥ 2 分的患者,定义为结局不良。症状性颅内出血转化的判断依据:头颅CT或MRI检查结果判断为脑实质血肿,且NIHSS评分增加4分。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0进行统计学分析。连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示并采用 t 检验;分类变量以频数和率表示并采用 χ^2 检验。多因素分析采用logistic回归分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响溶栓预后的单因素分析见表1

表1 31例静脉溶栓的缺血性脑卒中患者的临床结局比较

项目	结局良好(n=12)	结局不良(n=19)	t/χ^2	P
性别(男/女)	6/6	8/11	0.19	>0.05
发病至溶栓的时间/min	157.00 \pm 60.77	202.95 \pm 43.60	-2.45	<0.05
基线收缩压/mmHg	161.08 \pm 14.76	153.63 \pm 22.96	1.00	>0.05
基线舒张压/mmHg	81.25 \pm 13.96	82.47 \pm 13.84	-0.24	>0.05
基线血糖/mmol/L	7.07 \pm 2.93	8.71 \pm 1.91	-2.46	<0.05
基线INR	13.88 \pm 0.63	14.14 \pm 0.76	-0.99	>0.05
基线凝血酶原时间/s	1.08 \pm 0.08	1.09 \pm 0.08	-0.18	>0.05
基线APTT/s	157.59 \pm 41.07	181.32 \pm 52.08	-1.34	>0.05
基线血小板/ $\times 10^9/L$	37.52 \pm 4.13	37.65 \pm 4.75	-0.08	>0.05
TOAST分型/例(%)			8.80	<0.05
大动脉粥样硬化	1(8.33)	5(26.32)		
小血管病	4(33.33)	0		
心源性	4(33.33)	11(57.89)		
其他和原因不明型	3(25.00)	3(15.79)		
高血压史/例(%)	10(83.33)	17(89.47)	0.25	>0.05
糖尿病史/例(%)	1(8.33)	2(10.53)	0.04	>0.05

续表

表1 31例静脉溶栓的缺血性脑卒中患者的临床结局比较

项目	结局良好(n=12)	结局不良(n=19)	t/χ^2	P
房颤史 / 例(%)	4(33.33)	10(52.63)	1.11	>0.05
吸烟史 / 例(%)	0	1(5.26)	0.65	>0.05
既往卒中或短暂性脑缺血史 / 例(%)	1(8.33)	4(21.05)	0.88	>0.05
口服抗血小板药史 / 例(%)	1(8.33)	0	1.64	>0.05
冠心病史 / 例(%)	4(33.33)	10(52.63)	1.11	>0.05
基线纤维蛋白原 /g/L	3.07 ± 0.61	3.92 ± 1.02	-2.87	<0.05
基线NIHSS评分 / 分	9.17 ± 6.21	17.68 ± 6.65	-3.56	<0.05
24 h NIHSS评分 / 分	4.33 ± 2.23	18.16 ± 6.14	-8.93	<0.05

由表1可见,结局不良组和结局良好组发病至溶栓时间、TOAST分型、基线血糖、基线纤维蛋白原、基线NIHSS评分、24 hNIHSS评分比较,差异均有统

计学意义($P<0.05$)。

2.2 影响溶栓预后的多因素logistic回归分析结果见表2

表2 影响溶栓预后的多因素logistic回归分析

变量	b'	Wald χ^2	OR	95%CI	P
发病至溶栓时间	1.05	5.24	0.96	0.97 ~ 1.00	<0.05
基线血糖	1.12	4.39	0.99	1.00 ~ 1.07	<0.05
TOAST分型	-0.82	4.98	1.01	0.81 ~ 1.35	>0.05
基线纤维蛋白原	-0.82	3.79	0.74	0.73 ~ 0.85	<0.05
基线NIHSS评分	0.98	3.87	0.52	0.30 ~ 1.05	<0.05
24 hNIHSS评分	0.96	3.33	10.68	2.46 ~ 40.37	<0.05

由表2可见,发病至溶栓时间、血糖、基线纤维蛋白原、基线NIHSS评分、24 hNIHSS评分是溶栓预后的影响因素(P 均<0.05)。

3 讨论

急性缺血性脑卒中患者梗死核心病灶的损伤是不可逆的,因为其周围存在缺血的半暗带,如果在早期及时进行再灌注,这些缺血的半暗带有很大几率能够转变为新的梗死核心,扩大梗死灶面积。及时挽救缺血的半暗带,尽早消除血栓,使闭塞的血管再通,及时恢复供血是急性期的主要治疗目的。目前,很多国家认可静脉溶栓治疗的安全性以及有效性,患者发病4.5 h内应用rt-PA溶栓治疗被作为I级推荐写入多国指南。但现在多项研究表明,80岁以上高龄患者接受rt-PA溶栓治疗同样安全有效,推翻了高龄是静脉溶栓的禁忌证的说法。Alexandrov等^[5]进行的一项5 817例急性脑梗死患者的研究表明,rt-PA静脉溶栓治疗在年轻患者和老年患者中的获益相同。多项研究表明,80岁以上急性缺血性脑卒中患者进行rt-PA静脉溶栓是有效并且安全的,≥80岁

和<80岁的急性缺血性脑卒中患者在接受rt-PA静脉溶栓后出现严重不良反应(如症状性脑出血)方面没有统计学差异^[6,7]。但是国内外未见对于影响高龄患者静脉溶栓预后影响因素的研究报道。本次研究表明,80岁以上患者接受rt-PA溶栓治疗,其临床获益与80岁以下患者一致,故溶栓可推广到80岁以后,其预后的因素有发病至溶栓时间、血糖、基线纤维蛋白原、基线NIHSS评分,24 hNIHSS评分,这与文献报道80岁以下患者预后因素一致^[8]。

对于接受溶栓治疗的患者,如果急性缺血性脑卒中发生超过4.5 h,患者接受rt-PA静脉溶栓后死亡和脑实质出血的危险性显著上升^[9]。Saver等^[10]回顾了美国卒中项目中58 353例静脉溶栓患者后发现,降低发病至治疗的时间,可显著减少院内病死率、症状性颅内出血发生率,改善出院及回家后的生活自理能力。本次研究单因素分析中显示发病至溶栓时间显示为临床结局的预后因素之一,影响溶栓的结局取决于多种因素,患者发病后快速送到医院,入院后医生快速评估病情并对符合溶栓条件的

患者及时给予溶栓治疗可能会对患者恢复有益。

高血糖与脑卒中极为密切,是脑卒中的危险因素,同时也是溶栓预后的危险因素之一。蔡若蔚等^[11]对162例接受溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者进行研究,多因素分析发现血糖是影响溶栓预后的独立因素。本次研究发现,血糖较高的80岁以上高龄患者接受溶栓治疗后预后较差,这可能是因为高血糖可降低纤维蛋白溶解活性,因此高血糖患者对溶栓的反应性较差,其再灌注风险明显增加。

本次研究表明纤维蛋白原水平也是影响高龄患者溶栓预后的危险因素。纤维蛋白原是人体内Ⅱ类急性时相血浆糖蛋白的一种,在肝脏合成,在凝血酶的作用下,由凝血因子转变为纤维蛋白单体,然后进行相互交联形成纤维蛋白。纤维蛋白原的水平与颅内出血转化密切相关。

基线NIHSS评分是急性脑卒中患者神经功能缺损程度的主要反映参数,评分越高,病情越严重。基线NIHSS评分高的患者临床结局常常较差,这可能是由于患者的梗死体积较大,降低了梗死部位血管侧支代偿能力^[12]。本次研究发现基线NIHSS评分是急性脑卒中患者预后的相关影响因素,与Dharmasaroja等^[13]结果一致。此外,早期对急性脑卒中患者及时进行再灌注,能够避免梗死核心的扩大,有利于改善患者预后。有文献报道,早期获得再灌注能够改善患者的24h的NIHSS评分,改善患者远期预后^[14-17]。

本次研究为单中心、回顾性、开放性研究,样本量较少,可能存在一定的偏倚。其他研究中的一些影响溶栓预后的相关因素,如房颤史、高血压、高血脂等在本次研究中并未得到证实,未来需扩大样本量进一步研究。

参考文献

- Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 345-354.
- Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use [J]. *J Aging Res*, 2011, 2011(2): 108785
- Gubitz G, Sandercock P. Acute ischaemic stroke [J]. *BMJ*, 2000, 320(7236): 692-696.
- 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中

国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(12): 1006-1008.

- Alexandrov A, Bath PW, Bhilmki E, et al. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) [J]. *Stroke*, 2010, 41(12): 2840-2848.
- 徐冬娟, 程赣萍, 戴美芬, 等. 80岁以上急性缺血性脑卒中患者重组人组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的有效性和安全性[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(8): 824-827.
- Berrouschot J, Rother J, Glahn J, et al. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (>or=80 years) stroke patients [J]. *Stroke*, 2005, 36(11): 2421-2425.
- Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of >or=80 versus <80 years of age—a systematic review across cohort studies [J]. *Age Ageing* 2006, 35(6): 572-580.
- Lee KR, Bluhmki E, von Kutzner R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET trials [J]. *Lancet*, 2010, 375(9727): 1695-1703.
- Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke [J]. *JAMA*, 2013, 309(23): 2480-2488.
- 蔡若蔚, 黄银辉, 陈雅芳, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中伴糖尿病患者疗效观察 [J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(10): 1064-1067
- Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The Independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 8): 2231-2238.
- Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Dharmasaroja P. Early outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol India*, 2011, 59(3): 351-354.
- Nam HS, Lee KY, Han SW, et al. Prediction of long-term outcome by percent improvement after the first day of thrombolytic treatment in stroke patients [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 281(1/2): 69-73.
- 刘昕, 高小平, 梁辉, 等. 急性脑梗死溶栓前后血清S100B含量的变化 [J]. *转化医学电子杂志*, 2016, 3(10): 12-16.
- 高彩云, 袁军, 李自如. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗疗效评估方法 [J]. *山东医药*, 2015, 55(47): 97-100.
- 王建伟, 陈红芳. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南新旧版本比较 [J]. *浙江实用医学*, 2012, 17(6): 454-455.

(收稿日期 2016-11-22)

(本文编辑 蔡华波)